

Synthese und Evaluierung neuartiger Triterpenderivate

Dissertation

zur Erlangen des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der



Naturwissenschaftlichen Fakultät II Chemie, Physik und Mathematik
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ronny Sczepek

geb. am 23.02.1982 in Halle/Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. René Csuk
2. Prof. Dr. Oliver Werz

Halle/Saale, 03.07.2013

-Per aspera ad astra-

Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. René Csuk für die interessante und herausfordernde Thematik, für die stetige Motivation, die fortlaufende wissenschaftliche Unterstützung und für die Möglichkeit der freien Entfaltung bei der Auseinandersetzung mit dem Thema.

Auch der gesamten Arbeitsgruppe gebührt mein Dank, vor allem für das angenehme Arbeitsklima. Besonders bedanken möchte ich mich dabei bei Dr. Stefan Schwarz und Bianka Siewert für die Anfertigung der biologischen Assays und in diesem Zusammenhang auch bei Prof. Dr. Paschke und seiner Arbeitsgruppe für die angenehme Kooperation. Weiterer Dank gilt Martin Sahn, Wilma Reiman und Franziska Flemming für die Unterstützung im Labor sowie Christoph Nitsche für die motivierenden wissenschaftlichen Gespräche bei der Etablierung von Synthesemethoden. Bei Dr. Renate Schäfer, Dr. Klaus Peters und Liane Schmidt möchte ich mich herzlich für ihre stetige Hilfsbereitschaft bedanken.

Für die Aufnahme zahlreicher ESI-Massenspektren sowie für die stetige Diskussionsbereitschaft bedanke ich mich bei Dr. Ralph Kluge. Bei der NMR-Abteilung unter der Leitung von Dr. Dieter Ströhl bedanke ich mich für die Anfertigung unzähliger NMR-Spektren.

Frau Ute Lammel gilt mein Dank für die Anfertigung ungezählter UV-, IR- und Drehwertmessungen.

Außerdem danke ich dem Land Sachsen-Anhalt und der Graduiertenförderungskommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Gewährung eines Graduiertenstipendiums.

Meiner Familie, meinen Freunden und meiner Freundin Cordula danke ich für die stetige Unterstützung in allen Bereichen des Lebens, für Zuspruch, Motivation, aber auch für die manchmal notwendige Ablenkung.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Krebs – die Geißel der Menschheit.....	1
1.2 Krebstherapie.....	5
1.3 Terpene.....	7
1.4 Triterpene	9
1.4.1 Betulinsäure und Betulin.....	10
1.4.2 Glycyrrhetinsäure.....	12
1.5 Zielstellung.....	13
2. Allgemeiner Teil.....	15
2.1 Alkinderivate der Betulinsäure und des Betulin.....	15
2.1.1 Essigsäureester des Betulins.....	15
2.1.2 Oxidationen des Betulins am C-3 und C-28.....	16
2.1.3 Synthese von Alkinderivaten des Betulins	19
2.1.3.1 Betulinsäurepropinylester.....	27
2.1.4 Methylpropiolat- und Phenylacetylenederivate des Betulins.....	
Phenylacetylene.....	28
2.2 Alkinderivate der Glycyrrhetinsäure.....	34
2.3 Synthese von fluorierten Triterpenderivate.....	37
2.3.1 Synthese von fluorierten Estern des Betulins und der Betulinsäure.....	37
2.3.2 Synthese von Aminosäurederivaten des Betulins	
Aminosäurederivaten	40
2.4 [1+3] Dipolare Zykoaddition an Betulinderivaten.....	42
2.5 Aminomethylierung von Alkinderivaten der Betulinsäure und des Betulins.....	50
2.5.1 Derivatisierung von Propargylaminen.....	57
2.6 Aminomethylierung von Derivaten der Glycyrrhetinsäure.....	59
3. Biologische Evaluierung.....	61
3.1 Sulforhodamin B Assay.....	61
3.1.1 Diskussion der SRB-Assays.....	67
3.2 AO/PI- und AO/EB-Assays.....	73
3.3 Trypan blue Test.....	75
3.4 DNA-Laddering.....	76
3.5 Zellzyklusanalyse.....	77
3.6 Annexin V-Assay.....	78
3.7 Klick-Assay.....	79
3.8 Zusammenfassung der biologischen Daten.....	81

Inhaltsverzeichnis

4. Experimenteller Teil	82
4.1 Allgemeine Angaben	82
4.2 Synthesevorschriften.....	83
5. Zusammenfassung.....	214
6. Literaturverzeichnis.....	218
Anhang	

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
A ³	Alkin,-Aldehyd, Amin-Kupplung
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
anal.	analytisch
AO	Acridin Orange
Apaf-1	apoptotic activated factor 1 (Apoptotischer Aktivierungsfaktor 1)
ATP	Adenosintriphosphat
äq.	äquimolar
BA	Betulinsäure
Bcl2	C-Cell Lymphoma 2
Bn	Benzyl
BOC	tert-Butyloxycarbonyl
bp	Basenpaare
BuLi	Buthyllithium
bzw.	beispielsweise
c	Konzentration
ca.	zirka
CDCl ₃	deutertes Chloroform
CDI	Carbonyldiimidazol
CD ₃ OD	deutertem Methanol
CoA	Coenzym A
COX-2	Zyklooxygenase 2
CuAAC	Kupferkatalysierte Alkin-Azid-Zykloaddition
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
DC	Düschichtchromatographie
DFF	DNA fragmentation factor (DNA Fragmentierungsfaktor)
disc	death inducing signal complex (todesinduzierender Signalkomplex)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	4-NN-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure

Abkürzungsverzeichnis

EB	Ethidiumbromid
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERK	extracelluläre signal-regulating kinase (extrazelluläre signalregulierende Kinase)
Et	Ethyl
GA	Glycyrrhetinsäure
GHZ	Glycyrrhizin
IPP	Isopentylpyrophosphat
h	Stunde
HIV	human immunodeficiency-virus (Human Immundefizienz Virus)
HOPP	Pyrophosphat
Hz	Hertz
Kap.	Kapitel
KOH	Kaliumhydroxid
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
MAPK	mitogen activated protein kinase (über Mitogen aktivierte Proteinkinasen)
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MMP-9	matrix metalprotease 9
mp	Schmelzpunkt
NADPH	Nikotinamidadenindinukeltidphosphat
n.d.	nicht detektierbar
PBS	phosphat-gepufferte Salzlösung
PI	Propidiumiodid
PDC	Pyridiniumdichromat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
ROS	reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies)
sek.	sekundär
SRB	Sulforhodamid B
ppm	parts per million
RT	Raumtemperatur
RTk	Reverse Transkriptase
S _N 2	bimolekulare Substitution
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Abkürzungsverzeichnis

TLS	tube-like structure (röhrenartige Strukturen)
UV	Ultraviolett
VEGF	vascular endothelial growth factor (Wachstumsfaktor der endothelialen Gefäße)
WHO	World Health Organisation (Welt Gesundheits Organisation)
z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Apoptoseinitiierung durch den extrinsischen Weg	3
Abbildung 2	vereinfachte schematische Darstellung des intrinsischen Weges	4
Abbildung 3	Isopren	7
Abbildung 4	Terpensynthese über den Mevalonat-Weg	7
Abbildung 5	Struktur von 10-Desacetylbaccatin, Paclitaxel, Docetaxel	8
Abbildung 6	Biosynthese von tetrazyklischen und pentazyklischen Triterpenen aus Squalen	9
Abbildung 7	Strukturen von Betulinsäure (BA) und Betulin	10
Abbildung 8	Strukturen von Glycyrrhetinsäure und Glycyrrhizin	13
Abbildung 9	Strukturen von alkinischen zytotoxischen Verbindungen	14
Abbildung 10	Synthese der Acetylerster 2 und 3	15
Abbildung 11	Synthese von 28-Acetyl-betulin 4	16
Abbildung 12	Reaktionsmechanismus der SWERN-Oxidation	17
Abbildung 13	Synthese Verbindung 5, 6 und 7 mittels SWERN-Oxidation	17
Abbildung 14	Allgemeiner Reaktionsmechanismus der JONES-Oxidation	18
Abbildung 15	Mögliche Nebenreaktionen der JONES-Oxidation	18
Abbildung 16	Syntheschema Betulonsäure 9 und Betulonsäuremethylester 10	19
Abbildung 17	Synthese der Alkinole 11 und 12	20
Abbildung 18	Synthese des Alkindiols 12 mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex	20
Abbildung 19	Synthese des Trifluoressigester 14	21
Abbildung 20	Angriffsoptionen des Nukleophils	22
Abbildung 21	Jones-Oxidation zum Letoalkin 16; nukleophile Addition mit Natriummethanolat	22
Abbildung 22	Reaktion des Ketoalkins 15 mit Ethynylmagnesiumbromid	23
Abbildung 23	Swern-Oxidation des Alkindiols 12	23
Abbildung 24	Synthese der Alkinderivate 20-23	24
Abbildung 25	Hyndrierung mit Lindlarkatalysator; bindungslose Fernkopplung der möglichen Diastereomere	25
Abbildung 26	Ausschnitt aus dem NOESY-NMR-Spektrum der Verbindung 23	26
Abbildung 27	Reaktion von Ethynylmagnesiumbromid mit Betulonaldehyd 7	27
Abbildung 28	Synthese von Betulonsäureprop-2-in-1-ylester 28	28
Abbildung 29	Synthese von Verbindung 29 und 30	28
Abbildung 30	erwartete Fernkopplungen des Protons am C-28-Kohlenstoff	29
Abbildung 31	Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum der Verbindung 29	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 32	Oxidation der Verbindung 29 und 30	30
Abbildung 33	Reaktion von Betulonaldehyd 7 mit Propiolsäuremethylester und Phenylacetylen	31
Abbildung 34	nukleophile Addition an den α,β -ungesättigten- γ -Ketoester 32	32
Abbildung 35	Fernkopplungen der Protonen am C-33 und C-36	32
Abbildung 36	Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum der Verbindung 37	33
Abbildung 37	Veresterung der Glycyrrhetinsäure GA	34
Abbildung 38	Oxidation der Glycyrrhetinsäureester	34
Abbildung 39	Alkinolsynthese mit Ethynylmagnesiumbromid; Hydrierung zum Alkenol	35
Abbildung 40	Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum der Verbindung 47	36
Abbildung 41	Synthese der fluorierten Carbonsäureestern 48-56	37
Abbildung 42	Synthese der Glycyrrhetinsäureestern 57 und 58	38
Abbildung 43	Veresterung zu den Verbindungen 59 und 60	38
Abbildung 44	Synthese von Betulinsäure und anschließende Veresterung	39
Abbildung 45	Veresterung mit N-BOC-Alanin und N-BOC-Phenylalanin	40
Abbildung 46	Abspaltung der BOC-Schutzgruppe	41
Abbildung 47	Reaktion von Betulin und N-BOC-Pentafluorphenylalanin	41
Abbildung 48	Abspaltung der BOC-Schutzgruppe	41
Abbildung 49	Zykloaddition nach Huisgen und nach Meldal-Fokin	43
Abbildung 50	vorgeschlagener Katalysezyklus für die CuAAC nach Meldal-Fokin	43
Abbildung 51	Acetylierung von D-Glucose	44
Abbildung 52	β -Glucoseaziddarstellung unter Nachbarschaftsgruppenbeteiligung	45
Abbildung 53	Azidsynthese über S_N2 -Reaktion	45
Abbildung 54	CuAAC mit dem Alkinol 7 und dem Diketon 19	46
Abbildung 55	Deacetylierung der Triazole 73 und 74	47
Abbildung 56	CuAAC-Reaktion von Alkinolen mit Ethinylsubstituenten an C-3	48
Abbildung 57	CuAAC-Reaktion mit Alkinester 28	48
Abbildung 58	Fernkopplung der möglichen Additionsprodukte	49
Abbildung 59	CuAAC-Reaktion mit Azid 72	50
Abbildung 60	Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum vom Triazol 80	50
Abbildung 61	Gleichgewicht der Kondensation von Amin und Formaldehyd zu, Iminiumion	51
Abbildung 62	möglicher Katalysezyklus der Aminomethylierung mit Cu(I)-Salzen als Katalysatoren	51
Abbildung 63	A^3 -Kupplung der Alkinole 11, 12 und 26 zu den Propargylaminen 83-95	52
Abbildung 64	A^3 -Kupplung mit dem Betulinsäurederivat 20	54
Abbildung 65	A^3 -Kupplung mit dem Betulinsäurederivat 21	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 66	A ³ -Kupplung mit Akinester 28	56
Abbildung 67	Ausschnitt aus dem NMR-Spektren von Verbindung 115 mit CDCl ₃ und CD ₃ OD; ESI-Massenspektrum von Verbindung 115	56
Abbildung 68	A ³ -Kupplung mit Alkinolen 22 und 27	57
Abbildung 69	Synthese von N-Methylpropargylammoniumiodiden	58
Abbildung 70	Hydrierung des Propargylamins 95	59
Abbildung 71	A ³ -Kupplung der Glycyrrhetinsäurederivaten 44 und 46	60
Abbildung 72	Sulforhodamid B	61
Abbildung 73	Zytotoxische Eigenschaften der Alkinderivate im Vergleich zu Betulin und Betulinsäure	68
Abbildung 74	Vergleich der zytotoxischen Eigenschaften der Glycyrrhetinsäurederivate 44, 45 und 46	69
Abbildung 75	Vergleich der IC ₅₀ -Werte der Fluorester 54 und 55 mit dem Ausgangsstoff 20 und der Referenzverbindung BA	69
Abbildung 76	potentiell aktive Propargylamin im Vergleich mit BA	71
Abbildung 77	AO/PI-Assay bzw. AO/EB-Assay von Betulin 61, Verbindung 11 und Verbindung 16	73
Abbildung 78	AO/IP- bzw. AO/EB-Assay von Verbindung 84, Verbindung 94, Verbindung 95, Verbindung 97 und Verbindung 109	74
Abbildung 79	AO/IP-Assays von Verbindung 122 und Verbindung 123	75
Abbildung 80	DNA-Laddering	76
Abbildung 81	Zellzyklusmessung	77
Abbildung 82	Ergebnisse des Annexin-V-Assays der Verbindungen 83, 120 und 123	79
Abbildung 83	Fluoreszenzmikroskopische Ausnahme nach Behandlung mit dem Klick-it Kit und den Substanzen 11 und 16	80
Abbildung 84	Vergleich der Aktivität mit BA	81
Abbildung 85	aktivste Alkinderivate des Betulins	214
Abbildung 86	zytotoxische Aktivität der Glycyrrhetinsäurederivate 44-46 im Vergleich zur Referenz GA	215
Abbildung 87	synthetisierte Aminosäurederivate 65 und 66	215
Abbildung 88	Verbindung 73	215
Abbildung 89	aktive Propargylaminhydrochloride	216
Abbildung 90	Aktivitätserhöhung durch Methylierung der Propargylamine	217

1. Einleitung

1.1 Krebs – die Geißel der Menschheit

Die meist gefürchtete Krankheit Krebs^[1] löst im Großteil der Bevölkerung einen panischen Schrecken aus, der nicht ausschließlich auf das unausweichlich langsame Sterben zurückzuführen ist, mit dem Krebs in Verbindung gebracht wird. Vielmehr ist Krebs eine alles umfassende Krankheit, die den Menschen nicht nur körperlich, sondern auch seelisch, sozial und emotional völlig vereinnahmt. Nicht ohne Grund gilt Krebs als „die größte Geißel, die jemals über die menschliche Rasse gekommen ist“^[2]. Gestärkt wird die Angst vor dem Krebs durch Mortalitätsstatistiken, nach denen Krebs in einigen Ländern, wie z.B. China^[3], bereits die Spitze der häufigsten Todesursachen eingenommen hat. In Deutschland und den meisten anderen Industrienationen erliegen die meisten Patienten an den Folgen von Herz-Kreislaufkrankungen; Krebs gilt als zweithäufigste Todesursache^[4]. Die Statistik weist für Deutschland 210390 Krebstote für das Jahr 2006^[5] und 218889 verstorbene Patienten für das Jahr 2010^[6] auf. In den Jahren 2006 und 2009 wurden zudem 471000^[5] bzw. 480000 Neuerkrankungen registriert^[7]. Die Tendenz ist somit, trotz intensiver Forschung nach neuen Therapien und präventiven Maßnahmen, steigend. Weltweit, so schätzt die WHO, tötet Krebs jährlich 7.6 Millionen Menschen^[8].

Was aber verbirgt sich hinter dem Begriff Krebs, dem Hippokrates bereits 400 v. Chr. seinen Namen (*karkinos*) gab^{[9][10]}? In einem gesunden Organismus ordnet sich jede einzelne Zelle dem sozialen Verbund von unterschiedlichen Zelltypen unter. Durch ein ausgefeiltes Signalsystem wird reguliert, ob sich eine Zelle teilt, wächst oder zum Wohle der Zellgemeinschaft stirbt^[11]. Krebszellen sind mutierte Zellen, die sich von diesem Kontrollsystem gelöst haben und damit auf Kosten ihrer Nachbarn gedeihen^[12]. Ihr unkontrolliertes Wachstum bringt den Organismus letztlich zum Erliegen. Um das komplette Kontroll- und Signalsystem der Zellgemeinschaft außer Kraft zu setzen, reicht eine zufällige Mutation, also eine Veränderung der ursprünglichen DNA, nicht aus^[13]. Eine Reihe von Genen muss nach und nach gezielt verändert werden, damit sich die Krebszelle vom Kontrollapparat lösen kann^[14]. Dieser geradezu evolutionäre^[15] Prozess läuft sehr langsam ab, weshalb Krebs als schleichende Krankheit beschrieben wird. Von der ersten Mutation bis zur klinischen Detektion können bis zu 20 Jahre vergehen^[16]. Hervorgerufen werden die Veränderung der DNA durch kanzerogene Substanzen^{[17][18]}, durch UV- oder radioaktive Strahlung^[19], durch virale Erkrankungen^[20], aber auch zufällig, beispielsweise durch fehlerhaftes Übertragen der DNA bei der Zellteilung. 20000 solcher DNA verändernden Prozesse muss eine einzige Zelle am Tag bewältigen^[21]. Allerdings hilft der Überwachungsapparat der Zelle Fehler zu erkennen, zu reparieren oder den Zelltod einzuleiten, sollte eine Reparatur nicht gelingen. Der Suizid einer Zelle

Einleitung

ist demnach Teil des Kontrollsystems, mit der Aufgabe anomale, deplatzierte, nicht funktionsfähige, alternde oder gar gefährliche Zellen zu eliminieren^{[22][23]}. Dabei kann der programmierte Zelltod vielfältig sein: mitotische Katastrophe, Autophagie, Seneszenz, meist jedoch Apoptose^{[24][22]}. Welcher Zelltod eintritt ist abhängig vom Zelltyp und vom auslösenden Ereignis^[24]. Die Apoptose soll als wichtigster Vertreter im Folgenden mechanistisch erläutert werden.

Charakteristisch für den apoptotischen Zelltod ist das Schrumpfen und Verdichten der Zelle^{[22][23]}, gleichzeitig kondensiert das Chromatin, zerfällt im Zellkern in kleine Stücke und anschließend löst sich die Kernhülle auf^{[25][26][27]}. Als weiteres Merkmal bleibt die Zellmembran intakt, sie weist lediglich an einigen Stellen kleine Bläschen auf^[27]. Veränderungen an der Zelloberfläche übermitteln den Nachbarzellen den Zelltod^[28], so dass die abgestorbene Zelle letztlich von ihren Nachbarzellen oder Makrophagen, den Fresszellen des Immunsystems, einverleibt wird^[29]. Die zerlegten Bestandteile der suizidalen Zelle dienen somit der Zellgemeinschaft als Nahrung.

Die Apoptose ist ein proteingesteuerter Prozess und kann sowohl von außen (extrinsisch) als auch vom Zellinneren (intrinsisch) initiiert werden^[15]. Die Initiatorproteine werden Caspasen genannt, da sie im aktiven Zentrum Cystein eingebaut haben und damit an **Asparaginsäure** binden können^[30]. Der extrinsische Weg (Abb.1) verläuft über transmembrale Proteine der Zelloberfläche (Todesrezeptoren wie z.B. CD95 oder TRAIL), die über eine extrazelluläre und eine intrazelluläre Domäne verfügen^[31]. Signalproteine bewirken durch Bindung an die extrazelluläre Domäne die Entstehung eines intrazellulären Proteinkomplexes, der todesinduzierender Signalkomplex (DISC, *death inducing signal complex*) genannt wird^[32]. Der Signalkomplex spaltet die Procaspasen -8 oder -10 ab, welche anschließend die Effektorcaspasen -3, -6 oder -7 aktivieren und somit die Apoptose einleiten^[33].

Der intrinsische Weg wird durch zelleigene Proteine ausgelöst, wobei im Zentrum der Aktivitäten die Mitochondrien und ein dort eingelagertes Protein, Cytochrom c, stehen^[34]. Gelangt dieses Protein ins Zytosol bindet es umgehend an Apaf-1 (*apoptotic activated factor 1*)^{[35][36]} und komplexiert die inaktive Initiatorcaspase-9 sowie dATP^[37]. Die vier Komponenten des Komplexes bewirken eine Aktivierung der Caspase-9, die nun in der Lage ist, die Effektorcaspase-3 zu aktivieren. Die Mobilisierung der Caspasen läuft dabei auch umgekehrt ab, so dass die Caspasen -3, -6 und -7 auf die Initiatorcaspasen wirken^[31]. Der Prozess der gegenseitigen Aktivierung katalysiert die Apoptose und wird Caspasen-Kaskade genannt^[25]. Die Effektorcaspasen sind dabei die Zugpferde dieser Enzymfamilie^[31]. Sie leiten das Apoptosesignal irreversibel an verschiedene zytosolische Proteine weiter, die mit dem Zellabbau beginnen^[37]. So wird beispielsweise das Protein DFF (*DNA fragmentation factor*) aktiviert, das im Zellkern für den Abbau der DNA verantwortlich ist^[38].

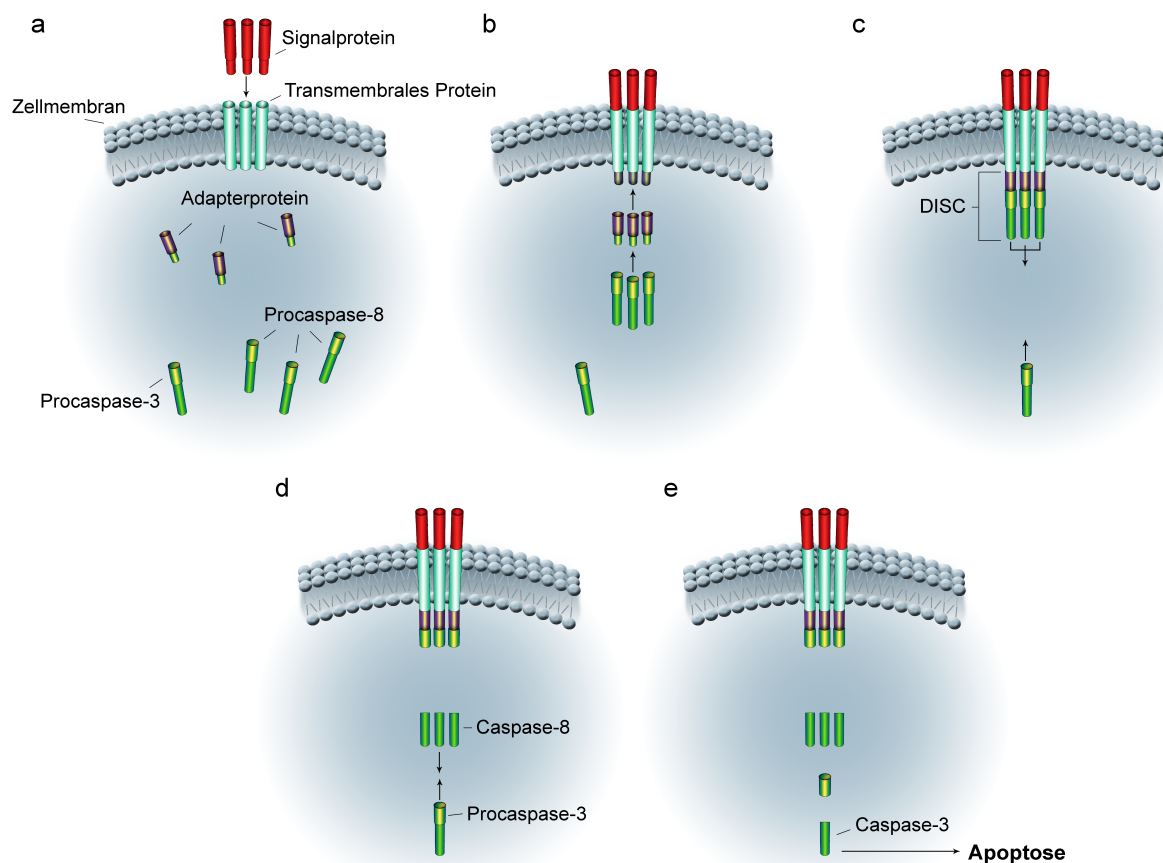


Abb. 1 Apoptoseinitiation durch den extrinsischen Weg: a) Zelle im Normalzustand, b) Signalproteine binden an extrazelluläre Domäne, c) Bildung des DISC-Komplexes, d) Abspaltung der Caspase-8 aus dem DISC-Komplex, e) Aktivierung der Caspase-3 durch die Caspase-8

Die Ausschüttung von Cytochrom c aus den Mitochondrien wird beim intrinsischen Weg durch eine Vielzahl von zytosolischen Proteinen geregelt^[39]. Die Proteine der Bcl2-Familie spielen bei dieser Regulierung eine besondere Rolle. Als erster Vertreter dieser Familie wurde zunächst das antiapoptotisch wirkende Protein Bcl2 entdeckt, welches seitdem der Klasse seinen Namen gab. Zu den Unterklassen der Proteinfamilie gehören die proapoptotischen BH123-Proteine^[40] sowie die BH3-only-Proteine^[41] und die antiapoptotische Klasse der Bcl2. Die wichtigsten BH123-Proteine sind Bak^[42] und Bax^[43], von denen mindestens eins benötigt wird, um Cytochrom c in das Zytosol freizusetzen^[44]. BH3-only-Proteine hingegen wirken proapoptotisch, indem sie Proteine der antiapoptotischen Bcl2-Familie hemmen^{[44][31]}. Diese wiederum wirken ihrerseits als Inhibitoren von Bax und Bak^[45], wodurch die Freisetzung von Cytochrom c verhindert wird^[36] und letztlich das Überleben der Zellen sichergestellt werden kann^[44]. Dieses komplexe Zusammenspiel zeigt, wie ausgeprägt das Kontrollsystem der Zelle in Bezug auf die Apoptose ist. Überleben und Tod der Zelle hängt nicht nur von einem beeinflussbaren Faktor ab. Dieser Mechanismus ist in Krebszellen

Einleitung

gestört, wenn beispielsweise Bcl2 überexprimiert wird^[40] oder das Tumorsupressorprotein p53 verändert ist^[46]. Somit kann eine Ausschüttung von Cytochrom c verhindert werden. p53, ein multifunktionales Protein^[24], das in 50 % aller menschlichen Tumore verändert ist^{[19][47]}, kann als ein „Masterregulator“ der Zelle verstanden werden^[15]. Es ist an der Regulierung von Apoptose, Zellwachstum^[48] und -teilung^[49] beteiligt, indem es Proliferationssignale hemmt^[50] oder bei DNA-Schäden die Expression bestimmter proapoptotischer BH3-only-Proteine steigert^[50].

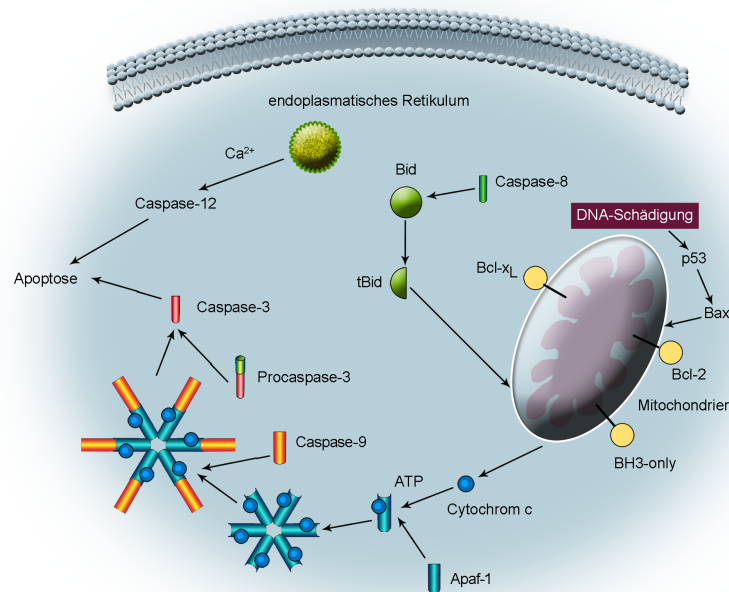


Abb. 2 vereinfachte schematische Darstellung des intrinsischen Weges

Ein alternativer intrinsischer Weg (Typ III) verläuft über das endoplasmatische Retikulum (ER)^[51]. Durch zellulären Stress werden Ca²⁺-Ionen aus dem ER ausgeschüttet, die die Aktivierung der Caspase-12 und damit die Apoptose vermitteln^{[52][53]}.

In einigen Zelltypen sind die drei Apoptose vermittelnden Wege auch miteinander verbunden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass einige Vertreter der Bcl2-Proteine an der Ausschüttung der Ca²⁺-Ionen^[20] aus dem ER beteiligt sind bzw. die beim extrinsischen Weg aktivierte Caspase-8 das BH3-only-Protein Bid aktiviert^[44], welches wiederum bei Überexpression Cytochrom c freisetzt.

Die Apoptose wird in mutierten Zellen ausgeschaltet, um das Überleben der sich unsozial verhaltenden Krebszellen im Organismus sicherzustellen. Dies ist eine der ersten und wahrscheinlich auch wichtigsten Veränderungen, die eine mutierte Zelle auf dem Weg zu einer Krebszelle durchlaufen muss^[41]. Neben der Apoptose werden auch andere wichtige Funktionen der

normalen Zelle ausgeschaltet oder verändert. Krebszellen weisen zudem genetische und epigenetische Mutationen auf, die die komplexen und vielfältigen Signalübertragungswege der Zelle verändern. Krebszellen empfangen permanent Proliferationssignale, die unablässig Zellwachstum, DNA-Replikation und Zellteilung auslösen^{[50][46][54]}. Die Regulatoren für Teilungs- und Wachstumsinhibitoren werden weitestgehend gehemmt^{[50][55][56]}. Darüber hinaus werden in Tumorzellen vermehrt Proteine exprimiert, die eine Angiogenese, die Bildung neuer Blutgefäße, anregen^{[41][57][58]}. Das stetige Wachstum und die permanente Zellteilung verbraucht viele Nährstoffe und Sauerstoff, so dass eine eigene Blutversorgung notwendig ist. Eine zellinterne Beschränkung veranlasst Normalzellen sich nach einer bestimmten Anzahl von Zellteilungen nicht weiter zu vermehren. Dieser Prozess der Zellalterung ist in Krebszellen ebenfalls inaktiviert^[59].

Das Kontrollsystem, das Zellteilung und Zelltod überwacht, wird nach und nach mit dem Ziel ausgeschaltet, sich ungehemmt vermehren zu können. Die Umgehung des Kontrollsystems kann dabei auf unterschiedlichen Wegen erfolgen, so dass eine einzige funktionelle Störung nicht als Krebs-charakteristisch gilt^{[13][19]}. Selbst ein auf ein Organ oder Gewebe reduzierter Krebs kann sich in der Art der Mutation deutlich unterscheiden. Mit anderen Worten, Krebs ein und derselben Gattung kann von Mensch zu Mensch verschieden sein^[60].

Auf welchen Wegen Krebszellen die Kontrollmechanismen von Zelltod und Zellteilung umgehen, ist weitestgehend bekannt. Unbekannt ist hingegen, welche Mutationen nötig sind, um dem Krebs seine Bösartigkeit zu verleihen^[61]. Das Heimtückische dieser Krankheit ist die Fähigkeit der Krebszelle sich aus einem Entstehungsgewebe zu lösen, in Blut- und Lymphgefäße einzudringen und an anderen Stellen des Körpers wieder aus diesen auszutreten^[50]. Dieser invasive Vorgang kann als komplex, langwierig und ineffizient^[62] beschrieben werden, denn die Zellen müssen spezielle Fähigkeiten erlangen. Sie müssen die Verankerungen zu den Nachbarzellen lösen^[63], in Lymph- und Blutgefäßen überleben^[64] und sich vor allem auf die veränderte Signalübertragung im Fremdgewebe einstellen^[62]. Die Bösartigkeit ist also letztlich nur ein weiterer Schritt des evolutionären Prozesses der Krebsentwicklung.

1.2 Krebstherapie

Die Krebszellen haben einige Fähigkeiten erworben, die sie gegenüber den Normalzellen bevorteilen. Das Abschalten des Kontrollapparates birgt aber auch Risiken, die in der Krebstherapie ausgenutzt werden. Beispielsweise wird der Teilungsprozess bei erneuter DNA-Schädigung nicht mehr angehalten, wodurch Überlebensfunktionen der Zelle ungewollt deaktiviert werden, was letztlich zum Absterben der Zelle führt. Dieses Phänomen wird genetische

Einleitung

Instabilität^[65] genannt und findet in einigen Bereichen der Krebstherapie Anwendung^[66]. So führen Strahlentherapien^{[65][67]}, aber auch viele chemotherapeutische Medikamente (z.B. cis-Platin) zu einer irreversiblen Schädigung der Krebs-DNA^{[49][67][68]}, die den programmierten Zelltod aber nicht zwingend den apoptotischen Zelltod^{[69][70]} einleitet. Die meisten wirkungsvollen Chemotherapeutika sind somit selbst kanzerogen. Die hervorgerufenen Beschädigungen führen zu erheblichen Nebenwirkungen wie Haarverlust, Übelkeit, Erbrechen und Knochenmarksschädigung^[71].

Andere chemotherapeutische Mittel zielen indirekt auf eine DNA-Schädigung ab. Etoposid und Camptothecin hemmen beispielsweise die Aktivität der Topoisomerase, wodurch DNA-Strangbrüche entstehen^[72]. Wiederum andere Standardchemotherapeutika stoppen das Tumorstadium, indem sie Proteine hemmen, die an der Proliferation beteiligt sind oder auf Mikrotubuli wirken (z.B. Taxol) und so die Mitose hemmen^[41].

Welcher Zelltod im Einzelfall dabei eintritt, ist noch nicht ganz aufgeklärt. Verschiedene Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Art des eintretenden Zelltodes abhängig ist von der Gewebeart^[24], vom Medikament sowie von dessen Dosierung^[69]. Neben der Apoptose tritt hier vor allem der nekrotische Zelltod ein, der sich durch ein Anschwellen^{[23][50][73]} und einen explosionsartigen Zerfall der Zelle auszeichnet^{[23][50][73]}. Die Nekrose übernimmt wahrscheinlich das Zelltodprogramm, wenn der apoptotische Weg, z.B. durch Caspaseninhibierung, blockiert ist^[70]. Im Gegensatz zur Apoptose können die Zellbestandteile beim nekrotischen Zelltod nicht umgehend von den Nachbarzellen wiederverwertet werden. Zusätzlich führt der explosionsartige Zerfall zu Entzündungen^[74] und damit zu weiteren Gewebeschädigungen. Entzündungen stehen außerdem im Verdacht krebserregend zu sein^[75]. Zudem senden nekrotische Zellen proliferierende Signale an Nachbarzellen^[76], was der Krebstherapie entgegen wirkt.

Unabhängig vom Ziel der Medikamente stellen Resistenzen ein großes Problem in der Krebstherapie dar^{[41][50]}. Aufgrund der genetischen Instabilität ist die Krebszelle befähigt, sich auf Medikamentenziele einzustellen^[65]. Die Schwachstellen werden erkannt, ausgeschaltet und somit ist das molekulare Ziel auch für andere Medikamente nicht mehr erreichbar. Für die medizinische und pharmazeutische Forschung ergibt sich daher die Aufgabe, nicht nur nach neuen effizienten Medikamenten, sondern auch nach neuen Angriffszielen zu suchen, um den Krebs effektiver bekämpfen zu können.

Ein hoffnungsvoller Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf sekundären Naturstoffen, wie den Triterpenen, deren krebspräventiven aber auch chemotherapeutischen Wirkungen, wie im Folgendem erörtert, derzeit wissenschaftlich untersucht werden.

1.3 Terpene

Als Terpene bezeichnet man Naturstoffe die durchweg aus Isopren-
 untereinheiten bestehen und überwiegend in Pflanzen, aber auch in
 Tieren zu finden sind^[77]. Mit 25000 bekannten Verbindungen stellen
 diese Substanzen die größte Klasse natürlicher Produkte dar^[78]. Sie
 werden über die Anzahl ihrer Isopreneinheiten oder über die Anzahl der

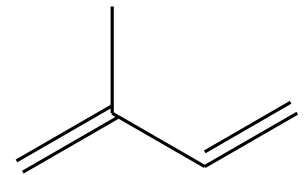


Abb.3 Isopren

Kohlenstoffatome klassifiziert. Demnach unterscheidet man *Hemi-* (C_5), *Mono-* (C_{10}), *Sesqui-* (C_{15}), *Di-* (C_{20}), *Sester-* (C_{25}), *Tri-* (C_{30}), *Tetra-* (C_{40}) und *Polyterpene* (C_5)_n ($n > 8$)^[77]. Verbindungen, die sich von Terpengrundgerüsten durch Substitution oder Heteroatome ableiten, werden Terpenoide genannt.

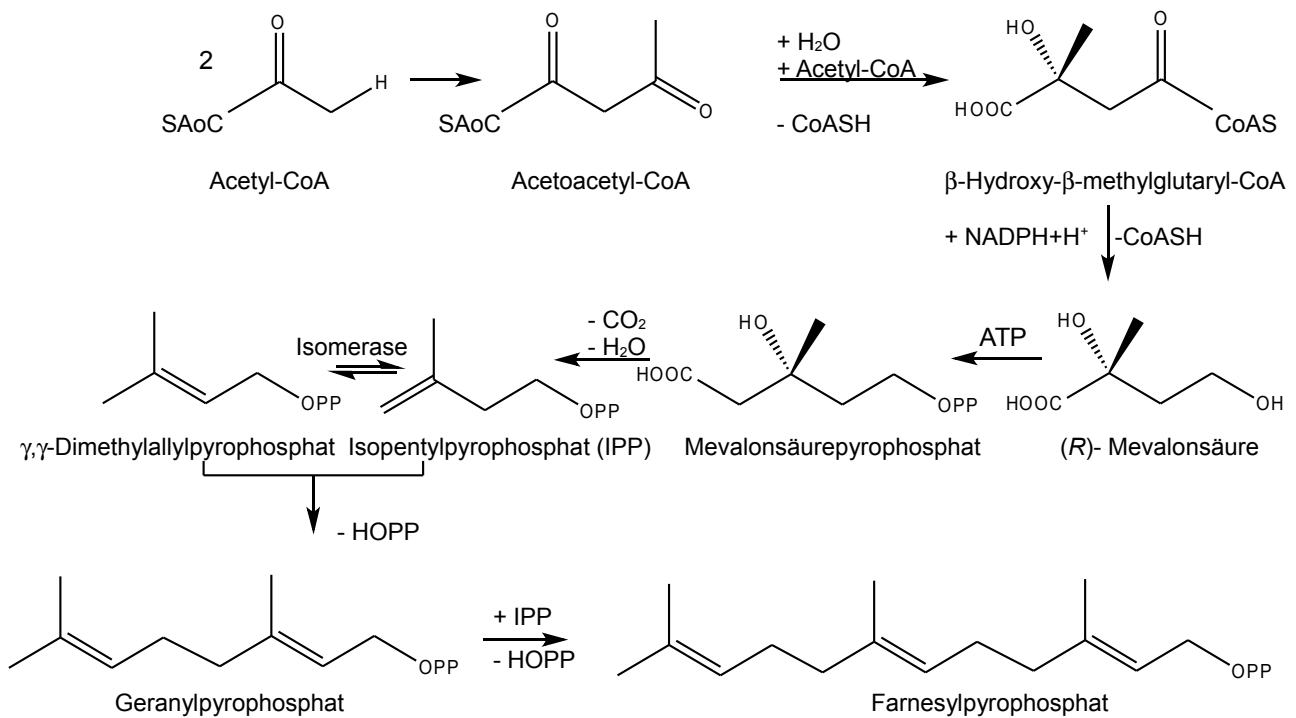


Abb.4 Terpensynthese über den Mevalonat-Weg

Die enzymatische Biosynthese der Terpene kann über zwei verschiedene Synthesewege erfolgen. Der Mevalonat-Weg verläuft im Zytoplasma über die Zwischenstufe der Mevalonsäure, die aus drei Molekülen Acetyl-CoA gebildet wird^[79]. Die alternative Synthese findet, ausgehend von Pyruvat, in den Plastiden statt^[80]. In beiden Fällen führt der Syntheseweg zur Bildung von 3,3-Dimethylallylpyrophosphat, welches enzymatisch in das „aktive Isopren“ (Isopentenylpyrophosphat) überführt werden kann. Durch eine Dimerisierung kann anschließend Geranylpyrophosphat erhalten werden, welches Ausgangsprodukt für alle Monoterpene ist. Die Substitution eines

Einleitung

weiteren Isopentylpyrophosphatmoleküls ergibt Farnesylpyrophosphat, der Vorläufer der Sesquiterpene. Nach diesem Muster oder durch Dimerisierung von Farnesylpyrophosphaten entstehen Terpene mit höheren Isopreneinheiten.

Die biologischen Funktionen der Terpenoide sind ebenso mannigfaltig wie ihr Vorkommen. Sie dienen Insekten und Pflanzen als Abwehr- oder Lockstoffe (Pheromone), als Membranbestandteile (Cholesterol) in Zellen, als Pigmente (Carotinoide) oder fungieren als Regulatoren oder Initiatoren bei Zellwachstum und Zellteilung (Sterole)^{[77][80][81]}. Darüber hinaus sind viele flüchtige Monoterpene Bestandteile von ätherischen Ölen (Menthol, Limonen) und zählen damit zu den Duft- und Aromastoffen.

Von besonderer Bedeutung sind zudem Terpenoide, die als Bestandteile von seit Jahrhunderten bekannten Heil- und Arzneipflanzen pharmazeutische Anwendung finden. In diesem Zusammenhang ist das Diterpenoid Paclitaxel hervorzuheben. Dieses stach bei einem ab 1960 eingeleiteten Screening des National Cancer Institute, bei dem 650 Pflanzenproben auf ihre zytotoxikologischen Eigenschaften getestet wurden^[82], als aktive Komponente eines Extraktes aus der Rinde der pazifischen Eibe (*taxus brevifolia*) heraus. Anschließend erfolgte die Isolierung und 1971 auch die strukturelle Aufklärung^[82]. Für die kommerzielle Nutzung ist der Gehalt von Paclitaxel (Taxol®) in der Eibenrinde mit 0.01 % allerdings zu niedrig. Eine Totalsynthese ist ebenfalls unökonomisch^[83].

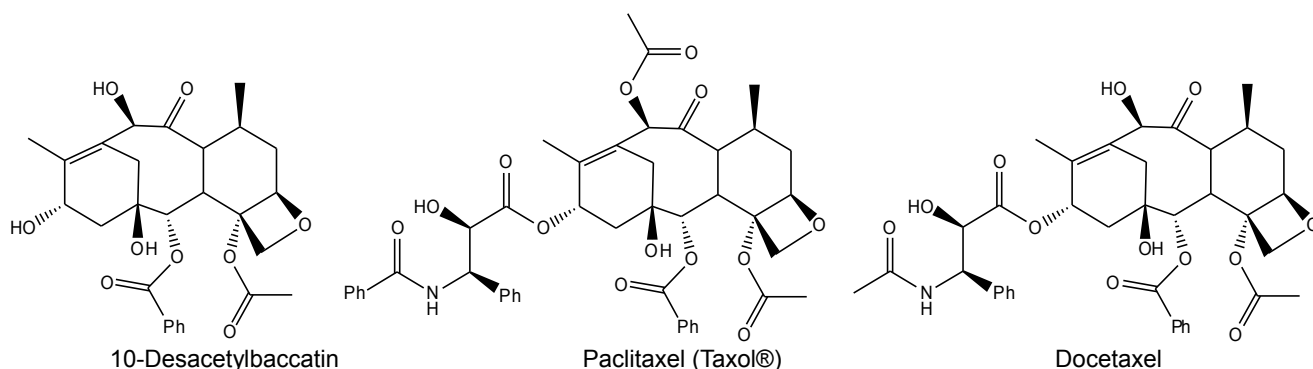


Abb. 5 Strukturen von 10-Desacetylbaccatin III, Paclitaxel, Docetaxel

Die pharmakologischen Eigenschaften des Taxols konnten erst mit der Partialsynthese aus 10-Desacetylbaccatin III, das aus den nachwachsenden Eibennadeln gewonnen wird, nutzbar gemacht werden^{[82][83]}. Darüber hinaus finden Taxolderivate, wie Docetaxel, in der therapeutischen Krebsmedizin Anwendung. Die Wirkung basiert dabei auf der Stabilisierung der Mikrotubuli, wodurch die Mitose der Krebszellen effektiv gehemmt werden kann^[84]. Die ungezügelte Proliferation kann somit gestoppt werden. Das Beispiel Taxol zeigt welchen Stellenwert sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe in der Medizin einnehmen können.

1.4 Triterpene

Triterpene werden durch Dimerisierung von zwei Farnesylpyrophosphatmolekülen aufgebaut. Dabei erfolgt die Verknüpfung zwischen den Molekülen von Schwanz zu Schwanz, wobei Squalen erhalten wird^[85]. Anschließende Oxidation und Zyklisierung führen zu tetrazyklischen (z.B. Baccharan) oder pentazyklischen Grundstrukturen (z.B. Lupan-, Oleantyp), von denen sich die 4000 bekannten Triterpenoide ableiten^[86].

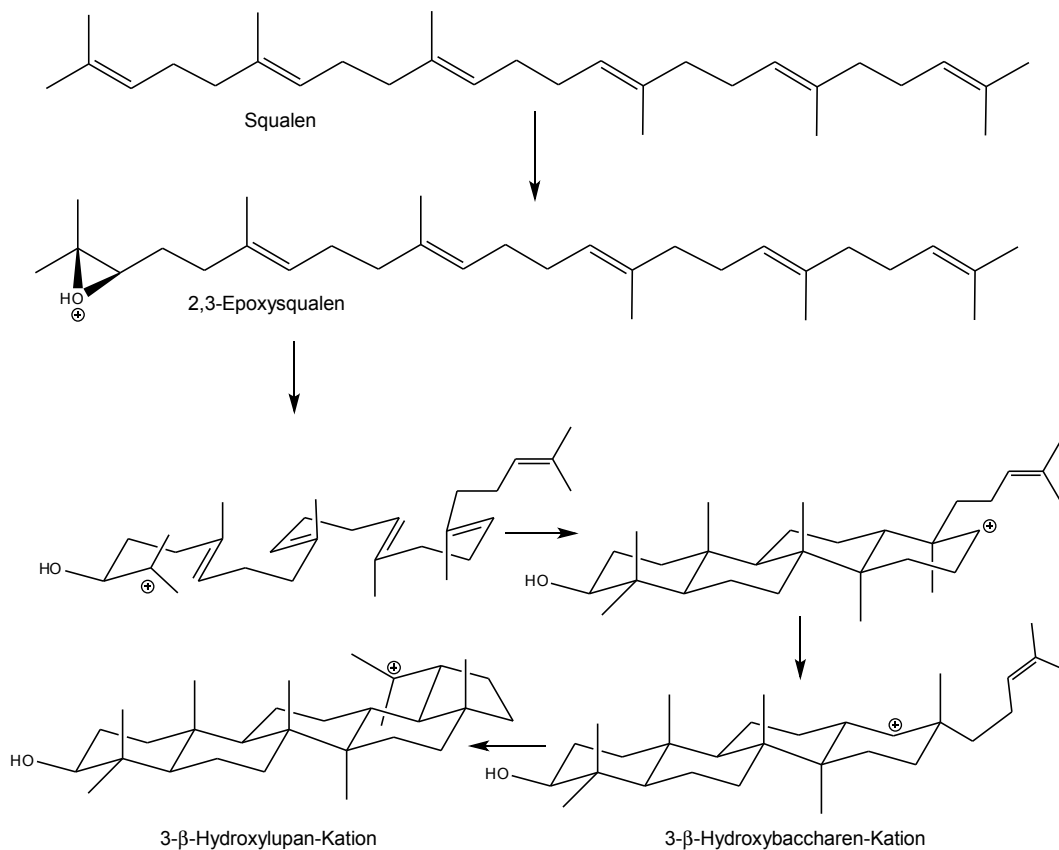


Abb. 6 Biosynthese von tetrazyklischen und pentazyklischen Triterpenen aus Squalen

Viele Terpenoide oder ihre Saponine (mit Kohlenhydraten substituierte Verbindungen) sind Bestandteile von natürlichen Heil- und Arzneipflanzen, so dass Triterpenoide als eine Klasse von Verbindungen mit pharmazeutischen Eigenschaften vor allem im Bereich der Krebsprävention und Krebsheilung^[85], als Entzündungshemmer^[87] oder als potentielle Medikamente bei Diabetes^[88] und Herz-Kreislaufkrankungen^[87] gelten. Ein wichtiger Bestandteil dieser Klasse sind die Triterpenoide mit weniger als 30 Kohlenstoffatomen. Sie werden durch oxidative Methylabspaltung gewonnen und als Sterole bezeichnet.

1.4.1 Betulinsäure und Betulin

Die pentazyklischen Triterpene (Lupan-Typ) Betulin und Betulinsäure (BA) stehen seit ca. 20 Jahren, aufgrund ihrer zytotoxischen Eigenschaften, im Fokus der wissenschaftlichen und pharmazeutischen Forschung. Bei einem wiederum durch das National Cancer Institute initiierten Screening über 2500 Pflanzenextrakte stach BA als effektiv Apoptose-auslösend gegen menschliche Melanomzellen hervor^[89]. In weiteren Studien konnte diese Aktivität auch bei anderen Krebszelllinien, wie Kopf- und Nackenkrebs^{[90][91]}, Neuroblastomen^{[92][93]}, Leukämie^[94], Lungen-^[95], Darm-^[96], Prostata-^[97] und Brustkrebs^[98], nachgewiesen werden. Teilweise wurde eine bessere Aktivität festgestellt als bei gängigen Standardchemotherapeutika^[99].

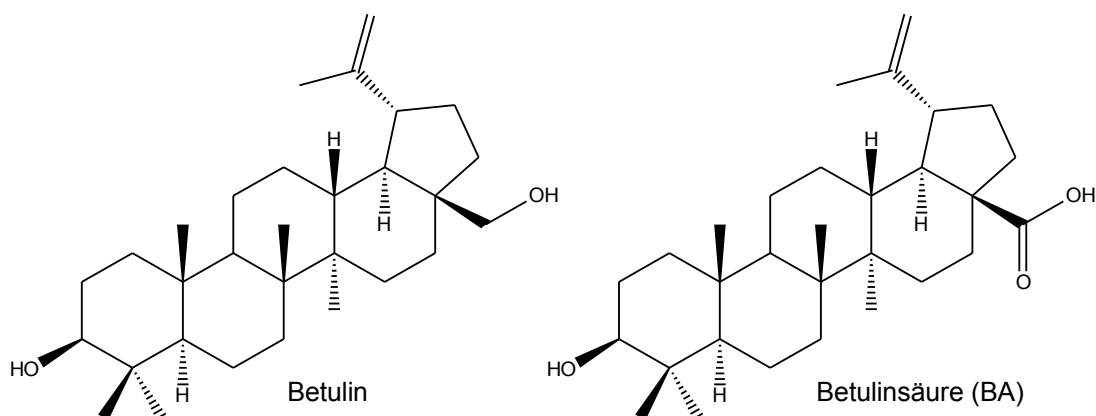


Abb. 7 Strukturen von Betulinsäure (BA) und Betulin

Bemerkenswert ist dabei die selektive Wirkung, da BA bei Normalzellen auch bei höheren Dosen nicht toxisch wirkt^[89]. Chronische oder akute Nebenwirkungen könnten mit BA eventuell vermieden werden, weshalb die Betulinsäure derzeit in klinischen Studien getestet wird^{[99][100][101]}.

Auf zellulärer Ebene wirkt BA unter anderem reduzierend auf das Membranpotential der Mitochondrien, woraus eine Permeabilität der äußeren Mitochondrienmembran resultiert. So kann Cytochrom c freigesetzt und der intrinsische Weg der Apoptose eingeleitet werden^[102]. Zusätzlich zur Mitochondrienpermeabilität bewirkt die Triterpensäure zelltypunabhängig eine Hochregulierung von Bax bei gleichzeitiger Verminderung von Bcl2^{[103][104]}. Die proapoptotischen Signale werden gesteigert, während die antiapoptotischen Signale reduziert werden. Die Apoptoseauslösung kann aber auch unabhängig von Bak und Bax^[105] sowie unabhängig von p53 und von Todesrezeptoren (CD95)^{[106][72]} erfolgen. Eine veränderte Bak/Bax- oder p53-Expression oder eine Todesrezeptorblockade sollte daher keine BA-Resistenzen bewirken.

Einleitung

Des Weiteren steht BA im Zusammenhang mit der Produktion von ROS (reactive oxygen species). ROS bewirken eine Hochregulierung von Proteinkinasen (p38 und SAP/JNK), die an der Auslösung der Apoptose involviert sind^[107]. BA bewirkt also indirekt die Expression proapoptotischer MAPKs (*mitogen activated protein kinase*), während die Überlebenskinasen (ERK, *extracellulare signal-regulated kinase*) der gleichen Proteinfamilie unverändert bleiben^[107]. Durch die MAPK-Aktivierung leitet die BA den Zelltod womöglich über einen caspasenunabhängigen Apoptoseweg ein.

Ein weiteres potentiell Ziel der BA sind NF-κB und durch NF-κB-regulierte Proteine. So bewirkt BA in einigen Zelllinien eine durch NF-κB-Hemmung hervorgerufene verminderte Aktivität von Wachstumsfaktoren, wie COX-2 (*cyclooxygenase-2*) und MMP-9 (*matrix metalloprotease-9*)^{[108][104]}. Das multifunktionale Protein NF-κB vermittelt aber auch gewebeabhängig die Apoptose, indem es regulierend auf proapoptotische Proteine wirkt. So führt BA in einigen Zelllinien zur Aktivierung von NF-κB und vermittelt so möglicherweise caspasenunabhängig die Apoptose^[109]. Zudem zeigen einige Studien, dass durch BA die Topoisomerase I inhibiert wird^{[105][110]}.

Neben der Vermittlung von proapoptotischen Signalen reduziert die BA auch die Proliferation der Krebszelle durch Herunterregulierung von *Cyclin D1*^{[98][103]}. Außerdem unterbindet die BA die Angiogenese^{[99][105]}, indem die Aktivität der Aminopeptidase N gehemmt^[111], TLS (*tube-like structure*) Formation verhindert^[112] und proangiogenetische Proteine, wie VEGF (*vascular endothelial growth factor*), herab reguliert werden^[97].

Der Einfluss auf die Angiogenesefaktoren, auf NF-κB sowie die Hemmung von Topoisomerasen und Proliferation ist zwar vom Zelltypus abhängig, dennoch wird dadurch die vielfältige und kombinatorische Wirkung von BA aufgezeigt.

Im Laufe der letzten Jahre konnte die Betulinsäure zudem mit weiteren pharmakologischen Eigenschaften in Verbindung gebracht werden. BA wirkt anti-inflammatorisch^{[113][114]}, anti-viral^[115], anti-oxidativ^[113], fungizid^{[116][117]}, anti-mikrobiell^[116], gegen Leishmaniose^[118] und gegen Diabetes^[88]. Hervorzuheben ist dabei die Wirkung von Betulinsäure und ihrer Derivate gegen das *human-immunodeficiency-virus 1* (HIV-1). Anders als herkömmliche HIV-Medikamente inhibieren BA-Derivate nicht die Reverse Transkriptase (RTk) oder Protease^[119], sondern verhindern die Virus-Zellmembran-Fusion über gp120/gp41^[120] oder die Virusreplikation über die CA-p2-Schnittstelle des Gag-Polyproteins^{[121][122]}. Bevirimat, ein an C-3 substituiertes Betulinsäurederivat, wird aufgrund seiner vielversprechenden anti-HIV-1 Aktivitäten bereits in klinischen Studien untersucht^{[100][123]}.

Die vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften haben auch zu einer intensiven Untersuchung bezüglich der natürlichen Verfügbarkeit von Betulinsäure geführt. Dabei konnte die Triterpensäure in vielen verschiedenen Pflanzengattungen, beispielsweise in den Blättern der Bärentraube (*Arctostaphylos uva-ursi*, > 1 %) und des Eukalyptusbaums (*Eucalyptus*, > 1 %), in Lavendel-

blättern und -blüten (*Lavandula angustifolia*, > 1 %), in Oleanderblättern (*Nerium oleander*, > 1 %), in Platanenrinden (*Platanus acerifolia*, 2.4 %) und in Rosmarin (*Rosmarinus officinalis*, 1.5 %)^[124] gefunden werden. Eine weitere bedeutende Quelle ist das Schwestermolekül Betulin, das in der Außenrinde vieler verschiedener Birkengewächse mit einem Gehalt von bis zu 35 % isoliert werden kann^[125]. Ähnlich wie bei Taxol kann aus Betulin in einer ein- (Tempo-Oxidation^[126]) oder zweistufigen Synthese (JONES-Oxidation, anschließende Reduktion mit NaBH₄^[127]) die Betulinsäure erhalten werden. Betulin ist allerdings nicht nur ein Rohstoff zur BA-Synthese, es verfügt auch über einige bemerkenswerte pharmazeutische Eigenschaften. Betulin und seine Derivate sind anti-inflammatorisch^[128], anti-bakteriell^[100], anti-oxidativ^[129], anti-viral^[130] und wirken gegen Leishmaniose^[118] und Diabetes^[88]. Auch die zytotoxischen Eigenschaften sind bemerkenswert. Betulin übersteigt die zytotoxische Wirkung von BA bei einigen Krebszelllinien der Lunge^[131], der Brust^[132], des Gebärmutterhalses^[132] und des Darms^[100] sowie bei Leukämie. Allerdings ist diese Aktivität sehr gewebeabhängig. Betulin löst dabei wie die BA den intrinsischen Apoptoseweg, durch Freisetzung von Cytochrom c aus^[132]. Womöglich verläuft dies nicht, wie bei der BA, über das Membranpotential der Mitochondrien, sondern über Hochregulierung von Bax/Bak^[132].

1.4.2 Glycyrrhetinsäure

Ein weiteres interessantes pentazyklisches Triterpen (β -Amyrin-Typ) findet man in der Pflanzenfamilie der Süßhölzer (*Glycyrrhiza*). Der bekannteste Vertreter dieser Familie ist die Lakritze (*Glycyrrhiza glabra*), aus deren Wurzeln die gleichnamige Süßigkeit erhalten wird. Den Süßhölzern wird eine heilende Wirkung nachgesagt, die auf das Glycyrrhizin (GHZ) zurückgeführt wird. Dieses Saponin ist mit einem Gehalt von 1 bis 24 % der Hauptbestandteil der Süßhölzer^{[133][134][135]} und besteht aus dem Aglykon Glycyrrhetinsäure (GA) und zwei Molekülen Glucuronsäure. Sowohl im menschlichen als auch im tierischen Organismus wird GHZ durch Hydrolyse in GA und Glucuronsäure zerlegt, weshalb das Aglykon GA als medizinisch relevant gilt^[136]. Zu den nachgewiesenen pharmakologischen Eigenschaften dieser Triterpensäure zählen anti-inflammatorische^[137], anti-oxidative^[138] und anti-hepatotoxische^[134] Aktivitäten. Das medizinische Potential gegen verschiedene Viruserkrankungen (Herpes, HIV-1, Influenza, Hepatitis) ist ebenfalls vielversprechend. Auch wird die GA seit mehr als 20 Jahren als Medikament gegen chronische Hepatitis genutzt^{[135][137][139][140][141]}.

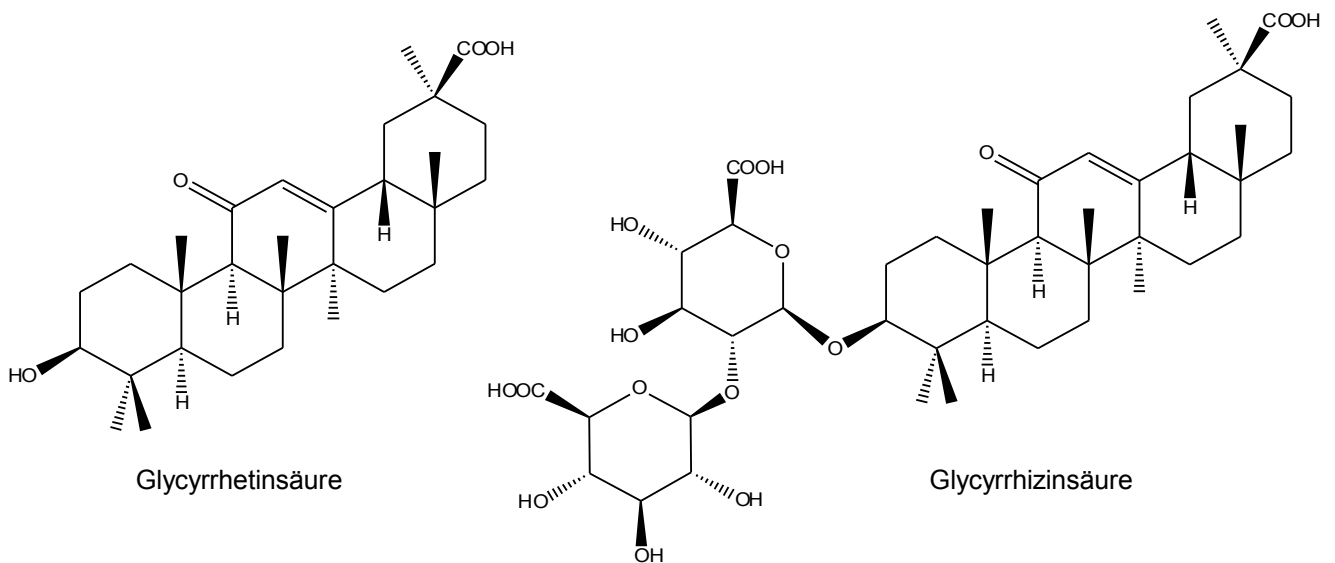


Abb. 8 Strukturen von Glycyrrhetinsäure und Glycyrrhizinsäure

Ebenso erfolgversprechend ist das Antitumor-Potential der GA, das bereits 1960 an Leukämiezellen nachgewiesen wurde^[142]. Seither konnte dieses Potential auf weitere Krebsarten, wie Prostata-, Darm-, und Hautkrebs übertragen werden^{[143][144]}. Ähnlich wie bei der BA, verursacht die Glycyrrhetinsäure eine Permeabilität der Mitochondrienmembran und damit die Freisetzung von Cytochrom c^{[145][146]}. Gleichzeitig wirkt die GA regulierend auf die antiapoptotischen Bcl2 und Bcl-X_L und aktiviert die Caspase-8 und -9^[147]. Somit löst die GA ebenfalls die Apoptose in Krebszelllinien aus und steht darüber hinaus ebenso wie die Betulinsäure im Zusammenhang mit der Produktion von ROS^[146]. Zusätzlich verhindert die Glycyrrhetinsäure den Übergang von der G₁- zur S-Phase im Zellzyklus und stoppt somit die Proliferation^[147].

1.5 Zielstellung

Die in der Natur durchaus weit verbreitete funktionelle Gruppe der Kohlenstoff-Kohlenstoff Dreifachbindung findet man häufig in zytotoxischen, natürlichen und synthetischen Verbindungen. Als Beispiele dienen die Klasse der Eneidine, die durch DNA-Doppelstrangbrüche die Apoptose auslösen^[148]. Tazaroten, ein alkinisches Retinoid, wird ebenso als vielversprechendes Krebsmedikament gehandelt^[149]. Zu den weiteren potentiellen Kandidaten zählen Icotinib^{[150][151]}, acetylenische Carbamate^[152] und Polyacetylene^[153].

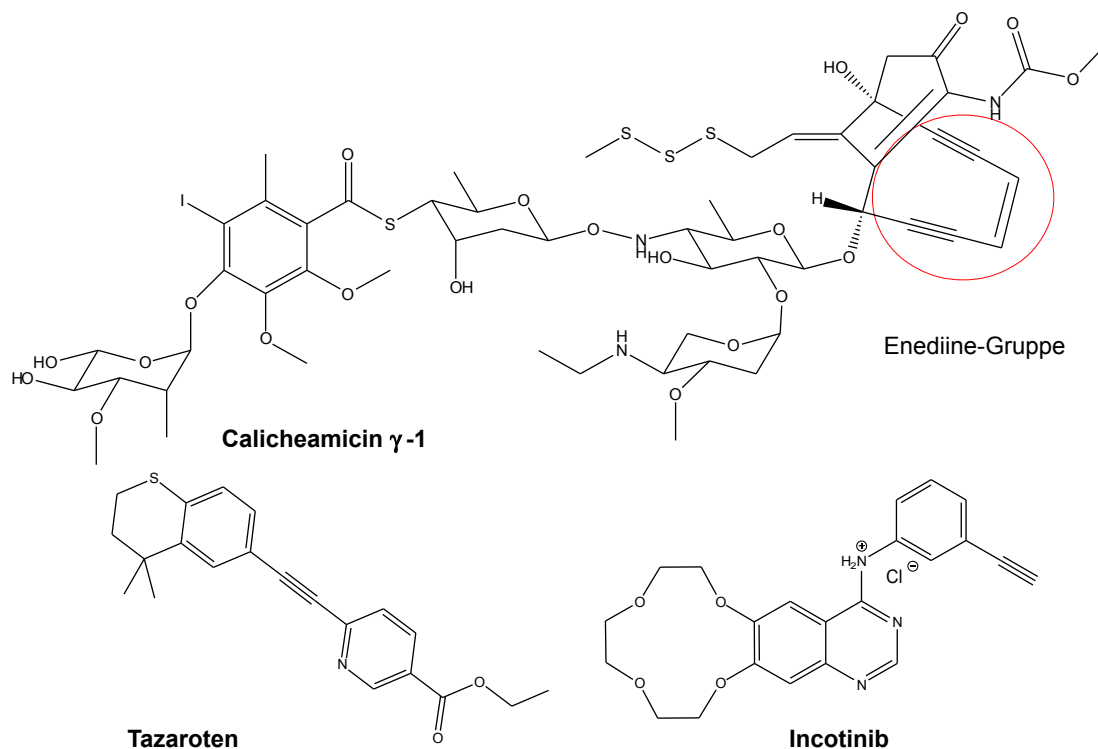


Abb. 9 Strukturen von alkinischen zytotoxischen Verbindungen

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt daher auf der Synthese neuartiger alkinischer Triterpene. Dabei sollen vor allem Derivate von Betulin, Betulinsäure und Glycyrrhetinsäure synthetisiert und auf ihre zytotoxische Wirkung getestet werden. Die Wasserlöslichkeit der Terpenoide ist für hochdosierte medizinische Lösungen oft nur unzureichend^{[113][154]}. Daher ist eine weitere Aufgabe dieser Arbeit die synthetische Einführung von polaren funktionellen Gruppen, um so die Wasserlöslichkeit zu erhöhen.

Verschiedene Saponine der Betulinsäure und des Betulins zeigten jedoch, dass sich die zytotoxische Aktivität durch polare Kohlenhydrate eher verschlechtert^[155]. Im Gegensatz dazu erhöhen einige Triazollderivate des Betulins die Aktivität^[156]. Daher soll in dieser Arbeit zudem untersucht werden, ob sich die zytotoxischen Eigenschaften durch 1,2,3-Triazolkohlenhydrate verbessern lassen.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Alkinderivate der Betulinsäure und des Betulin

Die funktionellen Gruppen an C-3, C-28 und C-20 der Betulinsäure bzw. des Betulins eignen sich ausgezeichnet, um verschiedenste Derivate zu synthetisieren. Dabei können Alkinderivate durch Oxidation der OH-Gruppe am C-3 bzw. bei Betulin zusätzlich am C-28 und anschließender Addition von polarisierten Alkinen (z.B. GRIGNARD-Verbindungen) oder durch Acetylide erhalten werden^[157]. Dieser Strategie folgend, sollten zunächst ausgehend vom Betulin eine der beiden Hydroxylgruppen durch Veresterung geschützt werden, um anschließend die freie Hydroxylgruppe zu oxidieren.

2.1.1 Essigsäureester des Betulins

Die Darstellung des Diacetoxybetulin **2** ist literaturbekannt und verläuft nahezu quantitativ (Ausbeute: 98 %)^{[158][159]}. Mit einem Überschuss an Acetanhydrid und in Gegenwart einer Base (Pyridin oder Triethylamin) wird in wenigen Stunden in der Siedehitze oder in einigen Tagen bei Raumtemperatur (RT) ein vollständiger Umsatz erreicht.

Zur anschließenden selektiven Abspaltung der Acetylgruppe am C-28 wird dem Diester **2** in THF und bei 0 °C eine mit KOH gesättigte methanolische Lösung zugegeben. Die niedrigen Temperaturen und die höhere Reaktivität der Acetylgruppe am C-28 bewirken die selektive Deacetylierung^[160], so dass 3-Acetoxybetulin **3** in 54 % Ausbeute erhalten wird. Als Nebenprodukte treten hierbei vor allem nicht umgesetztes Ausgangsprodukt **2** (25 %) und Betulin **1** (16 %) auf.

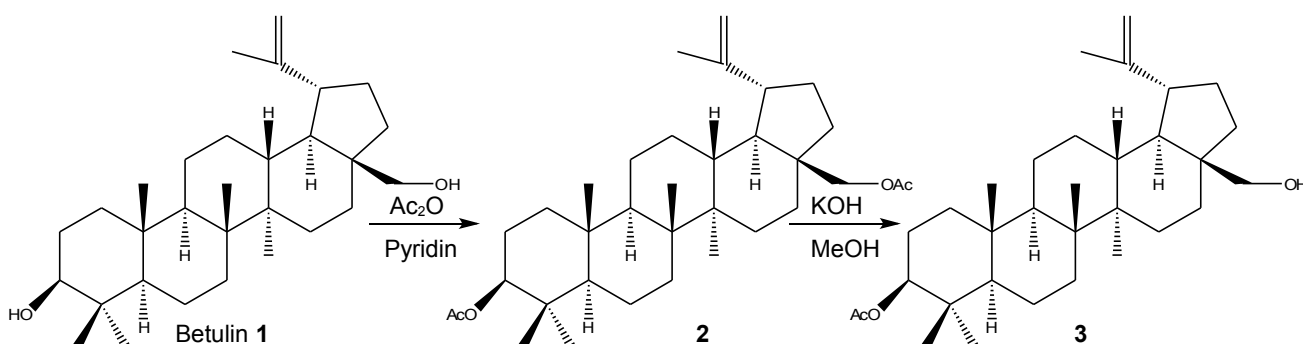


Abb. 10 Synthese der Essigsäureester **2** und **3**

In der Literatur werden auch andere Methoden der Deacetylierung vorgestellt, die sich durch verschiedene Basen unterscheiden^{[156][161][159]}. Keine dieser Varianten hebt sich in den Ausbeuten von den anderen in mehr als 4 % ab, da die Base im Reaktionsmedium Methanol zunächst das Solvens deprotoniert. Somit ist allen Varianten das Methanolat-Anion als reaktives Reagenz gemein.

Primäre Hydroxylgruppen sind bezüglich der Veresterung zum Essigsäureester reaktiver. So wird Betulin bei 0 °C und in Gegenwart von Acetanhydrid (äq.) und Pyridin an der Position C-28 in Ausbeuten von 58 % verestert.

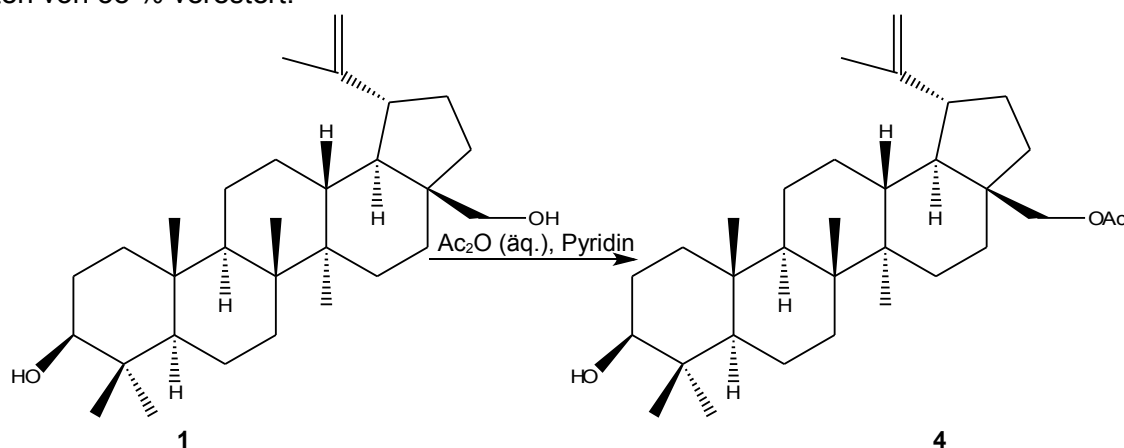


Abb.11 Synthese von 28-Acetylbetulin **4**

Charakteristisch für die synthetisierten Essigsäureester sind in den IR-Spektren die C=O Schwingungen im Bereich von $\nu = 1721\text{-}1731\text{ cm}^{-1}$ sowie in $^1\text{H-NMR}$ -Spektren die Verschiebung der Protonen am C-3 bzw. C-28, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

	δ CH (3) in ppm	δ CH ₂ (28) in ppm	δ CH ₃ (Ac) in ppm
2	4.44 (dd, CH (3))	4.22 (d, CH _a (28)), 3.83 (d, CH _b (28))	2.04 (s, CH ₃ (32)), 2.01 (s, CH ₃ (34))
3	4.46 (dd, CH (3))	3.79 (d, CH _a (28)), 3.33 (d, CH _b (28))	2.03 (s, CH ₃ (32))
4	3.16 (dd, CH (3))	4.22 (d, CH _a (28)), 3.84 (d, CH _b (28))	2.05 (s, CH ₃ (32))

Tab. 1 $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen am CH (3) und CH₂ (28)

2.1.2 Oxidationen des Betulins am C-3 und C-28

Oxalylchlorid reagiert im unpolarem Medium mit DMSO unter CO- und CO₂-Abspaltung zum elektrophilen Dimethylchlorsulfoniumion **II**. Dieses wiederum greift Alkohole an, so dass Alkoxy-sulfoniumionen **III** erhalten werden. Anschließend erfolgt durch Zugabe von Triethylamin eine Deprotonierung, deren Folge die zur Bildung einer Carbonylgruppe und Dimethylsulfid ist^{[162][163]}.

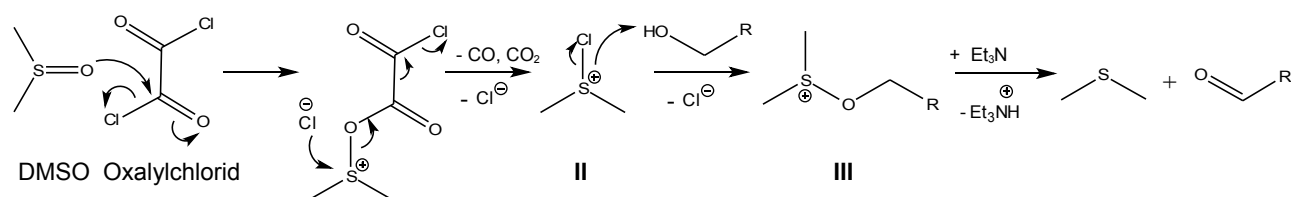


Abb. 12 Reaktionsmechanismus der SWERN-Oxidation

Gegenüber anderen Oxidationsmethoden, wie PDC- oder PCC-Oxidation, verzichtet diese als SWERN-Reaktion bekannte Oxidation auf kanzerogene Reagenzien. Aus den Estern **3** und **4** sowie aus Betulin konnten mittels SWERN-Oxidation der Aldehyd **5**, das Keton **6** sowie der Ketoaldehyd **7** in guten Ausbeuten (69-96 %) erhalten werden.

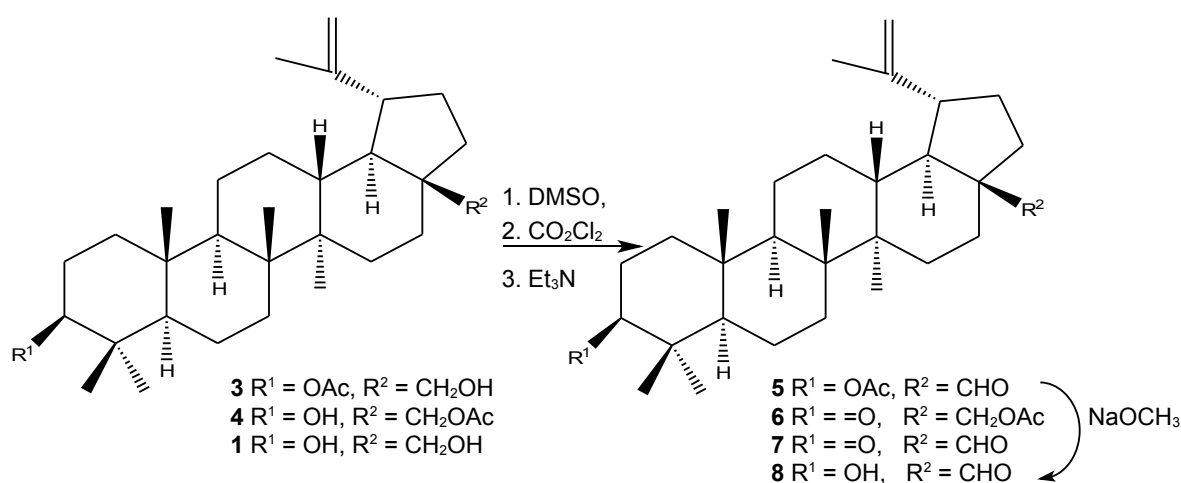


Abb.13 Synthese von Verbindung **5**, **6** und **7** mittels SWERN-Oxidation

Für die Darstellung der Verbindung **7** wird eine leicht abgewandelte Synthesevorschrift verwendet. Die Reaktionstemperatur wird nach Zugabe des Alkohols auf - 30 °C erwärmt, da andernfalls die Reaktionsgeschwindigkeit zu langsam ist. Höhere Temperaturen sind aufgrund der Instabilität des Alkoxysulfoniumions nicht möglich. Verbindung **8** wird aus dem Aldehyd **5** durch Deacetylierung mit Natriummethanolat erhalten.

Die aldehydischen Protonen der Verbindungen **5** und **7** weisen eine charakteristische Tieffeldverschiebung im ¹H-NMR-Spektrum von δ = 9.65 ppm (**5**) bzw. δ = 9.64 ppm (**7**) ppm auf. Typische Verschiebung sind für die Carbonylkohlenstoffe in den ¹³C-NMR-Spektren zu finden und in Tabelle 2 zusammengefasst.

	δ C-3 in ppm	δ C-28 in ppm
5	80.9	206.6
6	218.1	62.7
7	218.3	206.0
8	78.9	206.7

Tab. 2 ¹³C-NMR-Daten der Verbindung **5-8**

Eine alternative Synthese des Betulonaldehyds **7** bietet die JONES-Oxidation^[164]. Hierbei wird als Oxidationsreagenz eine Lösung aus Chrom-(VI)-oxid und wässrige Schwefelsäure (35 %) verwendet^[165]. Dabei bildet sich zwischen CrO₃ und Chromsäure ein Gleichgewicht aus (Abb. 14).

Allgemeiner Teil

In Gegenwart von primären und sekundären Alkoholen bildet Chromsäure entsprechende Chromsäureester **I**, die anschließend durch Protonenabspaltung die Carbonylverbindung **II** und Chrom-(IV)-säure **III** bilden^[166].

Aus sekundären Alkoholen werden Ketone gebildet, während primäre Alkohole in die entsprechenden Aldehyde überführt werden. Letztere stehen dabei mit ihren entsprechenden Hydraten **IV** im Gleichgewicht, die anschließend erneut mit Chromsäure zu den korrespondierenden Carbonsäuren weiter reagieren können. Das Gleichgewicht zwischen Aldehyd und Aldehyd-Hydrat kann dabei durch das Lösungsmittel zu Gunsten des Aldehydes verschoben werden. In Dioxan wird daher aus Betulin in guten Ausbeuten (75 %) der Betulonaldehyd **7** erhalten^[164].

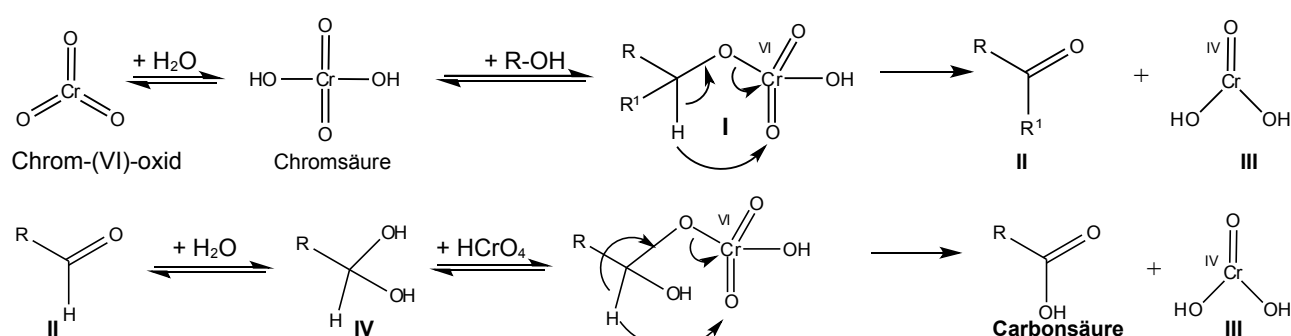


Abb. 14 Allgemeiner Reaktionsmechanismus der JONES-Oxidation

In Aceton bleibt die Reaktion nicht auf der Stufe des Aldehydes stehen, so dass aus Betulin Betulonsäure **9** in moderater Ausbeute (53 %) erhalten wird. Die vergleichsweise niedrige Ausbeute begründet sich im langsamen Gleichgewicht zwischen Aldehyd und Hydrat, so dass die Oxidation zur Carbonsäure ebenfalls langsam abläuft. Dadurch fallen mögliche Nebenreaktionen vor allem Ringöffnungsreaktionen, die in Abb. 15 dargestellt sind, stärker ins Gewicht^[167].

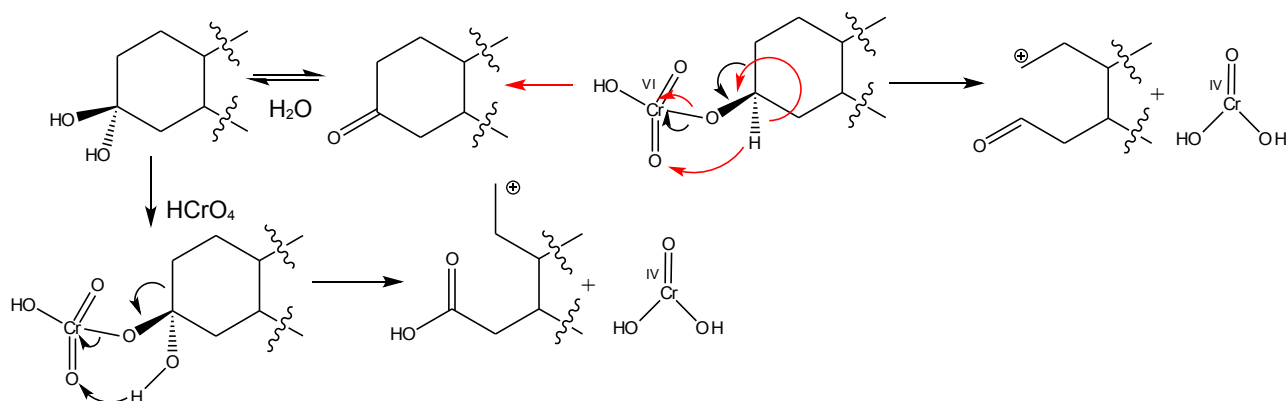


Abb. 15 Mögliche Nebenreaktionen der JONES-Oxidation

Die aus Betulin erhaltene Betulonsäure **9** reagiert mit Kaliumcarbonat und Methyljodid unter Bildung des Betulonsäuremethylesters **10**. Als Solvens für die Veresterung zu Verbindung **10** empfehlen sich polare aprotische Lösungsmittel, da diese die bimolekulare nukleophile Substitution begünstigen. Aceton ist als niedrig siedendes Lösungsmittel gegenüber DMF bevorzugt, da es in der Aufarbeitung leichter entfernt werden kann. Die Synthese verläuft in Aceton mit sehr guter Ausbeute (89 %). Der erhaltene Methylester **10** ist in unpolaren organischen Lösungsmitteln besser löslich als die Betulonsäure **9** und soll daher bei Synthesen im unpolaren Medium als Modellsubstanz für Verbindungen mit Carbonsäurefunktion verwendet werden.

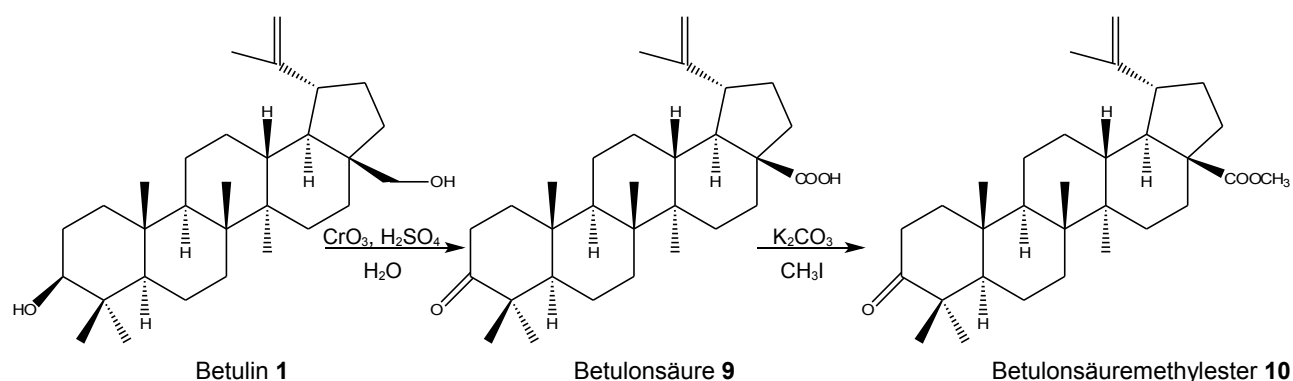


Abb. 16 Syntheschema Betulonsäure **9** und Betulonsäuremethylester **10**

Sowohl die Ketosäure **9** also auch der Ester **10** zeigen die charakteristischen chemischen Verschiebungen für Ketone im ^{13}C -NMR-Spektrum. So weisen die Spektren für das C-3-Kohlenstoffatom einen Wert von $\delta = 218.1$ ppm für die Säure **9** bzw. von $\delta = 218.2$ ppm für den Methylesters **10** auf. Zusätzlich dazu zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **10** ein tieffeldverschobenes Singulet-Signal bei $\delta = 3.65$ ppm bzw. im ^{13}C -NMR einem Peak bei $\delta = 51.3$ ppm. Diese Signale sind der Methylgruppe des Methylesters zugewiesen.

2.1.3 Synthese von Alkinderivaten des Betulins

Der Aldehyd **5** wird von Ethynylmagnesiumbromid in absoluten THF nukleophil am Carbonylkohlenstoff C-28 angegriffen. Der Angriff des partiell negativ geladenen Kohlenstoff der GRIGNARD-Verbindung am partiell positiv geladenen Carbonylkohlenstoff führt zu einer C-C-Bindungsknüpfung, wobei die Bildung des Alkinols **11** die Folge ist. Die Reaktion verläuft nicht stereoselektiv, so dass ein Diastereomergemisch erhalten wird. Dieses kann trotz verschiedener Eluentengemische unter Standardbedingungen (Kieselgel 60) nicht säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. Auf eine Trennung mit chiraler stationärer Phase wurde aus ökonomischen Gründen verzichtet.

Allgemeiner Teil

GRIGNARD-Reagenzien sind nukleophil genug, um auch Carbonsäureester anzugreifen. Bei längeren Reaktionszeiten (3-7 Tage) und Überschuss an Ethynylmagnesiumbromid (5 äq.) wird daher die Acetylgruppe am C-3 angegriffen. Als Produkt wird das Alkindiol **12** erhalten. Bei Reaktionszeiten von 4-8 h wird lediglich Verbindung **11** erhalten.

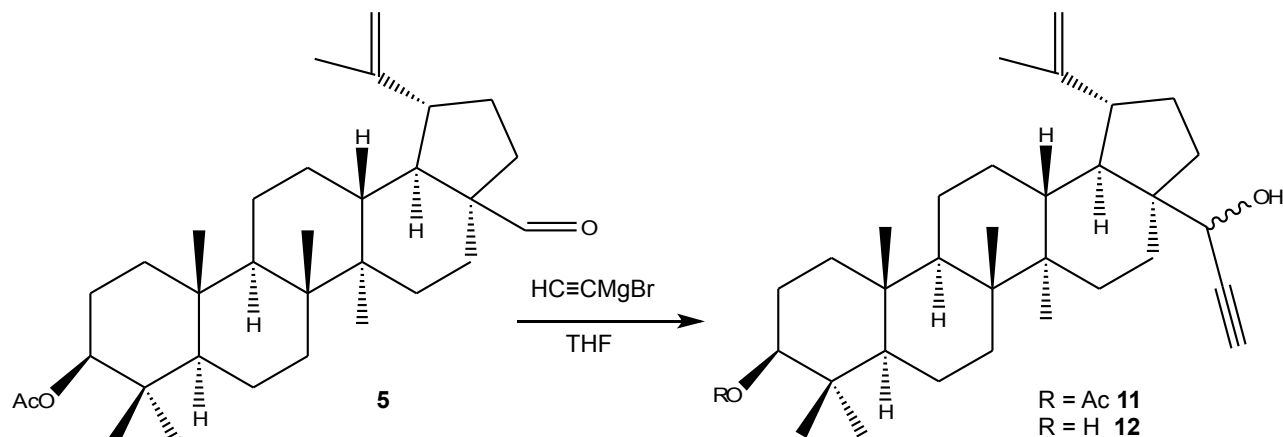


Abb.17 Synthese der Alkinole **11** und **12**

Ebenso wie GRIGNARD-Verbindungen greifen auch Acetylide das Carbonylkohlenstoffatom nukleophil an. Als Reagenz wird dabei auf Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex zurückgegriffen. Ethylendiamin wird dabei als Stabilisator verwendet, da Lithiumacetylid lediglich bei Temperaturen um $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für einige Stunden stabil ist^[168] und bei höheren Temperaturen in Dilithiumacetylid und Acetylen disproportioniert^[169].

Der Komplex reagiert mit dem Aldehyd **5** unter Bildung des Alkindiols **12**. Die Reaktion führt auch bei vergleichsweise kurzen Reaktionszeiten zur Abspaltung der Acetylgruppe. Mit Acetanhydrid reagiert das Alkindiol **12** zum diacetylierten Alkindiol **13**.

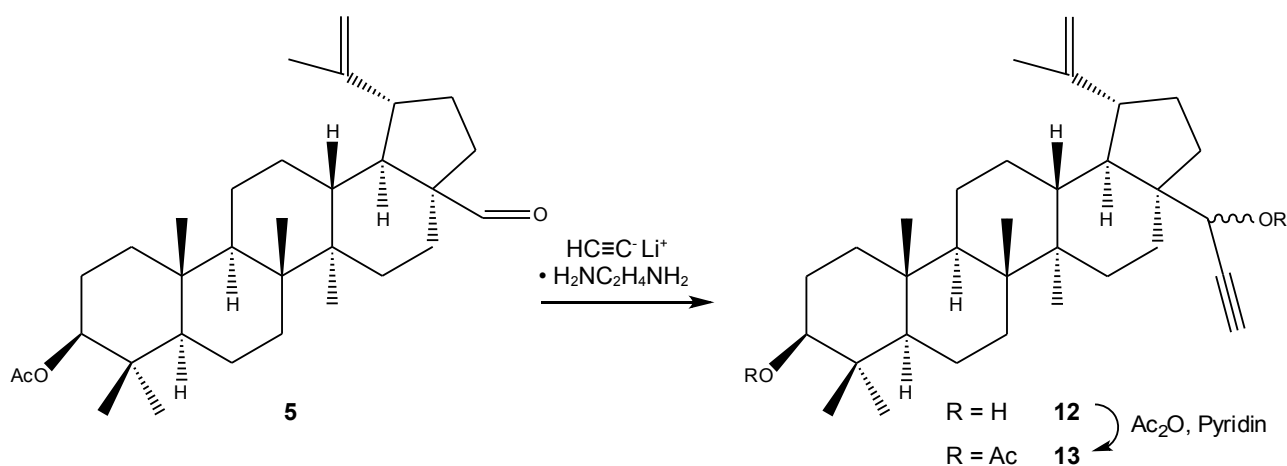


Abb.18 Synthese des Alkindiols **12** mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex

Die drei synthetisierten Verbindungen **11**, **12** und **13** mit jeweils freien und/oder veresterten Hydroxylgruppen sollen bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften untersucht werden um den

Einfluss der Essigester auf die zytotoxische Aktivität der Alkinole zu erforschen.

In diesem Zusammenhang soll auch geklärt werden, welchen Einfluss Ester mit elektronegativen Substituenten wie Chlor und Fluor auf die zytotoxische Aktivität nehmen. Dafür werden aus triterpenoiden Alkinolen und Anhydriden der Trifluoressig- bzw. Pentafluorpropionsäure die korrespondierenden fluorierten Ester synthetisiert (Kap. 2.3.1 S. 37). Beispielhaft dafür ist die Reaktion des Diastereomerengemisches **11** mit Trifluoressigsäureanhydrid in absoluten Methylenchlorid und Pyridin (Abb. 19). Das erhaltene Gemisch der diastereomeren Trifluoressigsäureestern **14** unterscheidet sich von den nicht fluorierten Essigsäureestern in seiner Reaktivität. Die Fluorsubstituenten führen Elektronendichte vom Carbonylkohlenstoff ab, so dass die C-O-Doppelbindung stärker polarisiert ist. Daher wird diese Bindung schneller von Nucleophilen am partiell polarisierten Kohlenstoff angegriffen. Die Veresterung des Diastereomerengemisches **11** läuft mit Trifluoressigsäureanhydrid innerhalb von Minuten vollständig ab, allerdings führt die höhere Reaktivität auch zur leichteren Abspaltung. So können perfluorierte Ester während der säulenchromatographischen Reinigung auch ohne basische oder saure Eluenten abgespalten werden^{[170][171]}. Auch der vorliegende Trifluoressigester **14** zerfällt beim Reinigen über Kieselgel langsam in das Ausgangsprodukt **11**. Dennoch kann das Produkt in

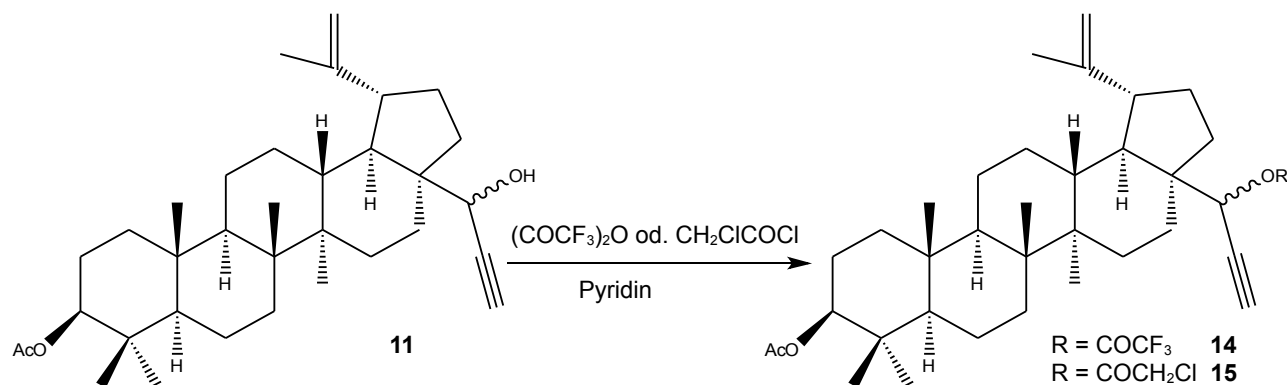


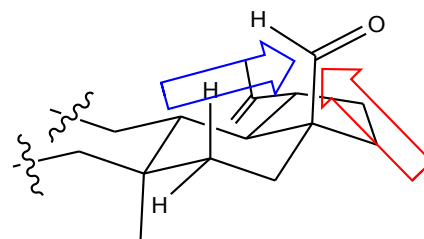
Abb. 19 Synthese des Trifluoressigsäureester **14**

mäßigen Ausbeuten (26 %) isoliert und spektroskopisch analysiert werden. Dabei zeigt das ^{19}F -NMR-Spektrum zwei Multiplett-Signale bei $\delta = -74.89\text{-}74.91$ ppm bzw. $\delta = -75.50\text{-}75.61$ ppm mit unterschiedlichen Intensitäten. Jedes dieser Signale repräsentiert dabei ein Diastereomer, so dass über die Signalintegrale ein Diastereomerenverhältnis von 1/10 bestimmt werden konnte.

Die Gesetzmäßigkeiten, die den Angriffswinkel des Nucleophils nach Bürgi und Dunitz bestimmen, helfen hierbei zu klären, welches Diastereomer dabei bevorzugt gebildet wird^[172]. Da der Angriffswinkel $105^\circ \pm 5^\circ$ betragen muss, ergeben sich zwei Möglichkeiten, wie sich das Nucleophil dem Carbonylkohlenstoff nähern kann. Wie in Abb. 20 zu sehen ist, führt eine Angriffsroute (blau) teilweise über den Triterpenkörper und ist damit sterisch gehinderter.

Das so gebildete Diastereomer mit *R*-Konfiguration am C-28-Kohlenstoff entsteht daher in

geringerem Maße im Vergleich zum Diastereomer mit S-Konfiguration. Diese Vermutung wird durch Reaktionen von Verbindung **5** mit Acetylen des Propiolsäuremethyl-esters und Phenylacetylen, bei der nur das an C-28 S-konfigurierte Diastereomer erhalten wird (Kapitel 2.1.4), gestärkt.



Mit Chloressigsäurechlorid wird in guten Ausbeuten (80 %) aus dem Alkinol **11** der Chloressigsäureester **15** erhalten. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Chloressigsäureester der Betulinsäure die Zytotoxizität im Vergleich zur Referenzsubstanz Betulinsäure erhöhen^[173], während die korrelierenden Ester des Betulins eine geringere Aktivität aufweisen^[174]. Welchen Einfluss der Chlorsubstituent auf Aktivität der Alkinole nimmt, soll mit Verbindung **15** geklärt werden. Weitere fluorierte Ester von Alkinderivaten, von Betulin und Betulinsäure sowie von Glycyrrhetinsäure werden im Kapitel 2.3.1 vorgestellt.

Abb. 20 Angriffsoptionen des Nucleophils

Die Oxidation des Alkinols **11** unter JONES-Bedingungen führt zum Ketoalkin **16**. Von dieser α,β -ungesättigten Carbonylverbindung kann eine vielversprechende zytotoxische Wirkung erwartet werden, da MICHAEL-Akzeptoren mit zellulären Thiolen (z.B. Cystein) reagieren können und somit zelluläre Proteine (z.B. DNA-Polymerase) inaktivieren^{[175][176]}. Ein weiterer MICHAEL-Akzeptor wird bei der Abspaltung der Acetylgruppe der Verbindung **16** erhalten. Die Reaktion mit Natriummethanolat in THF/Methanol führt dabei nicht zum gewünschten Produkt, da das Methanolat als Nucleophil am β -Kohlenstoffatom angreift. Das Zwischenprodukt reagiert mit einem

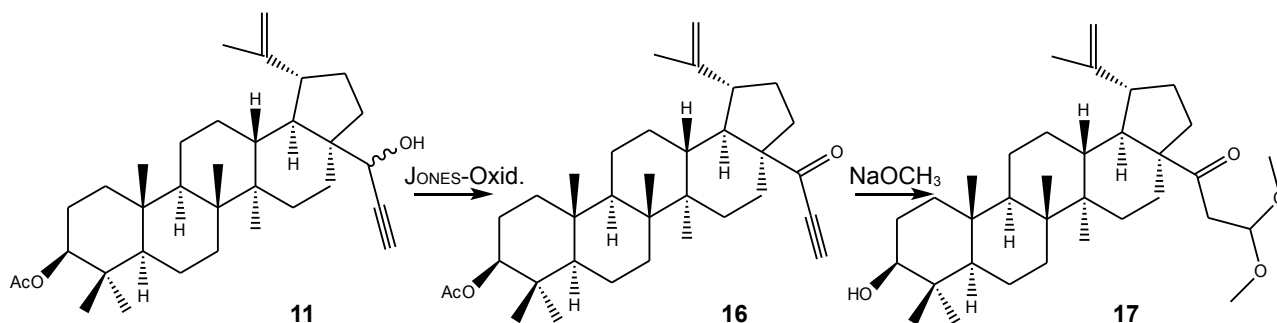


Abb. 21 Jones-Oxidation zum Ketoalkin **16**; nucleophile Addition mit Natriummethanolat

weiteren Methanolation zur Verbindung **17**. Die Deacetylierung gelingt in THF mit Ethynylmagnesiumbromid. Dabei wird auch mit zehnfachem Überschuss an Ethynylmagnesiumbromid und sieben Tagen Reaktionszeit kein 1,4-Additionprodukt (**17a**) und somit keine Addition an das α,β -ungesättigte Keton erhalten. Ursächlich dafür ist die sterische Hinderung, die der große Triterpenkörper bedingt. Wie bereits erörtert beträgt der Angriffswinkel, den das Nucleophil einnehmen muss, $105^\circ \pm 5^\circ$. Der Ethinylsubstituent drückt die Carbonylgruppe allerdings in eine Position, in der der Angriffswinkel wahrscheinlich nicht eingehalten werden kann.

Stattdessen ist die Deprotonierung des terminalen Wasserstoffes der Alkinfunktion denkbar.

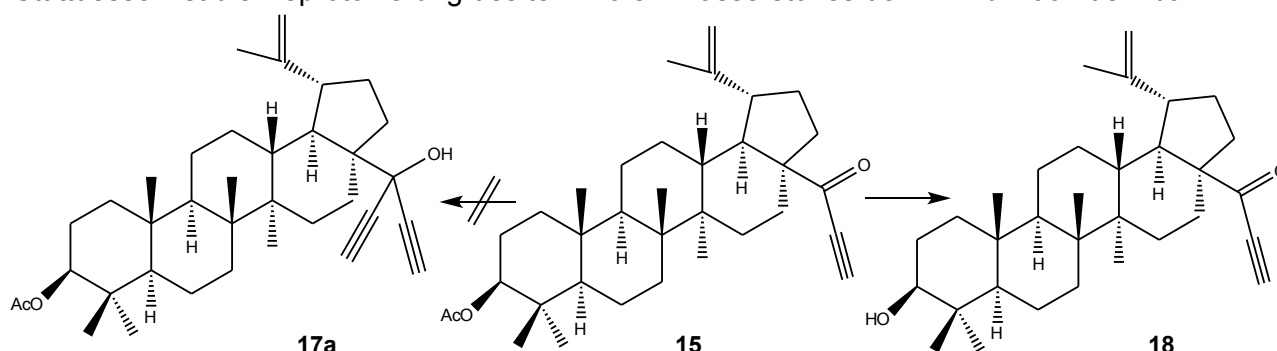


Abb. 22 Reaktion des Ketoalkins **15** mit Ethynylmagnesiumbromid

Gegenüber vergleichbaren Verbindungen wie Alkanen und Alkenen weisen Alkine einen niedrigeren pK_s -Wert auf. Folglich können alkinische Protonen mit geeigneten Basen, wie Alkylolithium- oder GRIGNARD-Verbindungen abgespalten werden. Das so entstandene Carbanion schiebt Elektronendichte in Richtung der Carbonylgruppe, wodurch die Polarität dieser Funktion abgeschwächt wird. In Folge dessen ist der Angriff des Ethynylmagnesiumbromides auf die Carbonylfunktion weiter erschwert. Als einziges Produkt wird daher Verbindung **18** in mäßigen Ausbeuten (33 %) isoliert.

Das Alkindiol **12** wird unter SWERN-Bedingungen in das Alkindiketon **19** in guten Ausbeuten (83 %) überführt.

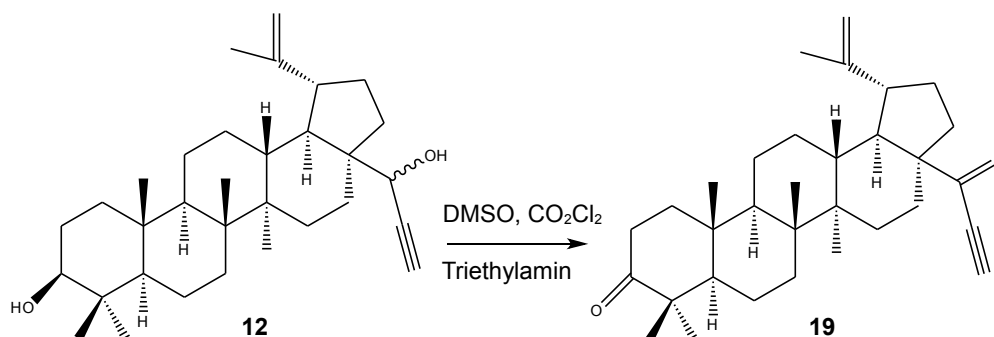


Abb. 23 SWERN-Oxidation des Alkindiols **12**

Alle synthetisierten Verbindungen mit terminaler Alkinfunktion weisen im IR-Spektrum die für diese Verbindungsklasse typischen Valenzschwingungen mit Wellenzahlen von $\nu = 3312\text{-}3282\text{ cm}^{-1}$ auf. Die Ketoalkine **16**, **18** und **19** zeigen zusätzlich starke Banden bei $\nu = 1670\text{-}1676\text{ cm}^{-1}$, die α,β -ungesättigte Ketone kennzeichnen.

Die terminalen Alkinfunktionen werden auch in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der jeweiligen Verbindungen dokumentiert. So werden in den Spektren der Alkinole **11-15** Dublett-Signale im Bereich von $\delta = 2.43\text{-}2.52\text{ ppm}$ gefunden. Die Fernkopplung mit dem am C-28 befindlichen Proton verläuft dabei über vier Bindungen und weist eine für die Fernkopplung über Dreifachbindungen typische

Kopplungskonstante von $J = 1.8-2.1$ Hz auf. Die terminalen Alkinprotonen der α,β -ungesättigten Ketone **16**, **18** und **19** werden durch Singulett-Signale bei $\delta = 3.00-3.02$ ppm repräsentiert. Weitere charakteristische Signale der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren aller Alkine sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

	^1H -NMR			^{13}C -NMR	
	δ CH (3) in ppm	δ CH ₂ (28) in ppm	δ CH ₃ (Ac) in ppm	δ C-3 in ppm	δ C-28 in ppm
11	4.40 (<i>dd</i>)	4.82 (<i>d</i>)	2.02 (<i>s</i>)	80.9	66.0
12	3.17 (<i>dd</i>)	4.88 (<i>s, br</i>)	-	78.9	66.0
13	4.40 (<i>dd</i>)	5.88 (<i>s, br</i>)	2.05 (<i>s</i>), 1.97 (<i>s</i>)	76.7	66.7
14	4.40 (<i>dd</i>)	5.91 (<i>s, br</i>)	1.97 (<i>s</i>)	80.9	71.4
15	4.40 (<i>dd</i>)	4.88 (<i>s, br</i>)	1.97 (<i>s</i>)	80.8	68.9
16	4.41 (<i>dd</i>)	-	1.96 (<i>s</i>)	80.9	191.6
17	3.17 (<i>dd</i>)	-	-	79.0	210.9
18	3.11 (<i>dd</i>)	-	-	79.0	191.6
19	-	-	-	218.0	191.6

Tab.3 Charakteristische NMR-Signale der Alkine 11-19

Verbindung **17** wird ebenfalls durch ein typisches Kopplungsmuster charakterisiert, das die Dimethoxyethangruppe beschreibt^[177]. Diesem Kopplungsmuster unterliegen die *dd*-Signale bei $\delta = 4.84$ (CH (C32)), 2.84 (CH_a (C31)) und 2.63 (CH_b (C31)) ppm sowie die Singulett-Signale bei $\delta = 2.38$ und 2.37 (CH₃ (C33)) ppm.

Die nukleophile Addition von Ethynylmagnesiumbromid an Verbindungen, die eine Carbonylfunktion am C-3-Kohlenstoffatom tragen (z.B. Verbindung **6**, **9**, **10**), unterscheidet sich nicht mechanistisch von der Reaktion am C-28, wohl aber in der Stereochemie. Aufgrund der sterischen Abschirmung durch die am Ring A befindlichen Methylgruppen (C-23, C-24, C-25) ist der Angriff des Nucleophils

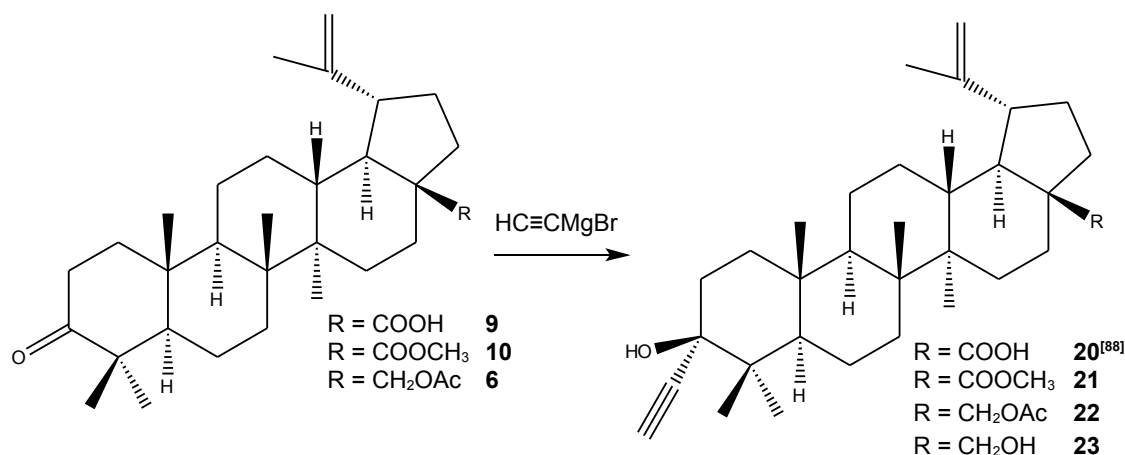


Abb. 24 Synthese der Alkinderivate 20-23

nur von einer Seite möglich, wodurch nur ein Diastereomer erhalten wird (Abb. 25). Welche Konfiguration am C-3-Kohlenstoffatom vorliegt, konnte nicht mit NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden, da die lineare Struktur des Ethinylsubstituenten das terminale Wasserstoffatom von den übrigen Wasserstoffatomen des Moleküls auf Abstand hält. Daher können auch mit NOESY-Experimenten keine Erkenntnisse über die Konfiguration erhalten werden. Eine Möglichkeit die Konfiguration zu klären, ist die Röntgenstrukturanalyse, die aufgrund von fehlenden Kapazitäten nicht angefertigt werden konnte. Eine andere Möglichkeit ist die chemische Modifikation, beispielsweise durch Hydrierung der Dreifachbindung zum Alken. Dazu werden die Verbindungen **21** und **23** unter Lindlar-Bedingungen (Palladium auf Bariumsulfat, Chinolin) einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Chinolin wirkt dabei als Katalysatorgift und verhindert eine weitere Hydrierung zu den entsprechenden Alkanen.

Bei der Wasserstoffaddition an die Dreifachbindung bleibt die Konfiguration am C-3-Kohlenstoffatom unberührt. Das so eingefügte Proton an C-32 (Verbindung **24**) bzw. C-31 (Verbindung **25**) kann durch den Raum mit den in Nachbarschaft befindlichen Protonen koppeln. Wie Abbildung 25 zeigt, ergeben sich für das Diastereomer mit *R*-Konfiguration am C-3 aus den berechneten Atomabständen (ArgusLab 4.0.1, Tab. 4) NOE's zu Protonen an C-1, C-5 und C-24. Für das *S*-konfigurierte Diastereomer können aufgrund der berechneten Abstände NOE's zu den Protonen an C-23 und zu beiden Protonen am C-2 erwartet werden. Die NOESY-Spektren beider

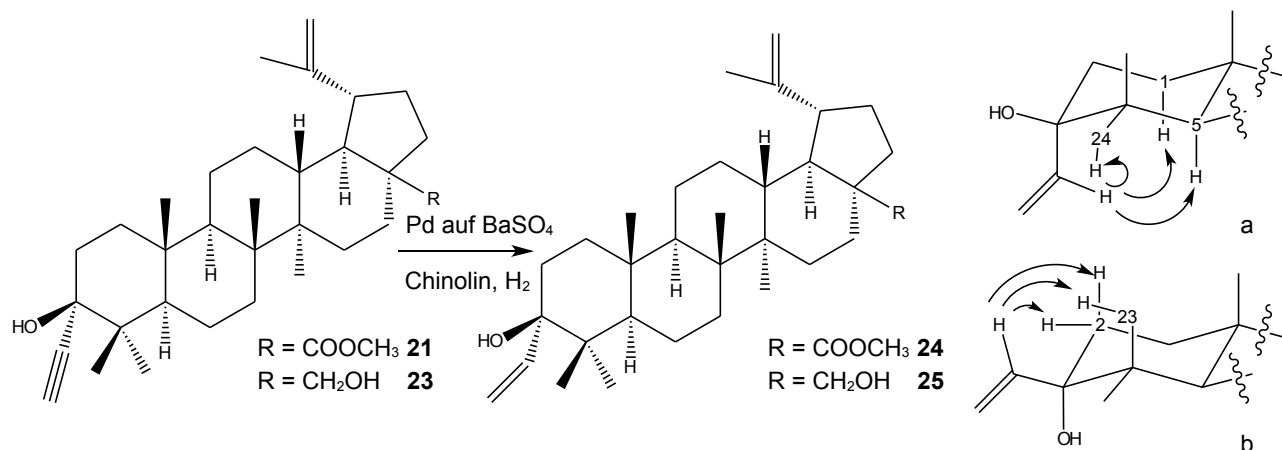


Abb. 25 links: Hydrierung mit Lindlar-Katalysator, rechts: bindungslose Fernkopplungen der möglichen Diastereomere mit a) *R*-Konfiguration b) *S*-Konfiguration

Verbindungen weisen für das Vinyl-Proton ($\delta = 6.35-6.36$ ppm, *dd*) drei Crosspeaks im Bereich von 1.10-0.60 ppm auf und können damit den Protonen am C-1, C-5 und C-24 zugeordnet werden (Abb. 26). Somit ergibt sich für die Alkenole **24** und **25** am C-3-Kohlenstoffatom eine *R*-Konfiguration. Für die entsprechenden Alkinole **21** und **23** ergibt sich am C-3 ebenfalls eine *R*-Konfiguration, da sich die Prioritäten durch die Hydrierung nicht verändern. Die Konfiguration der Beispiolverbindungen wurde aufgrund der gleichen strukturellen Voraussetzungen auch auf die

Alkinole **20** und **22** übertragen.

	<i>R</i> -Diastereomer 24		<i>S</i> -Diastereomer 24		<i>R</i> -Diastereomer 25		<i>S</i> -Diastereomer 25	
	Abstand	NOE	Abstand	NOE	Abstand	NOE	Abstand	NOE
H _{axial} C-1	2.61 Å	ja	4.82 Å	nein	2.47 Å	ja	4.64 Å	nein
H C-5	1.85 Å	ja	5.01 Å	nein	1.78 Å	ja	4.82 Å	nein
H C-24	2.04 Å	ja	3.52 Å	nein	2.31 Å	ja	3.41 Å	nein
H _{axial} C-2	4.08 Å	nein	2.37 Å	ja	4.03 Å	nein	2.38 Å	ja
H _{äqua} C-2	3.62 Å	nein	2.75 Å	schwach	3.59 Å	nein	2.80 Å	schwach
H C-23	4.53 Å	nein	2.54 Å	ja	4.52 Å	nein	2.52 Å	ja

Tab.4 berechnete Protonenabstände und erwartete NOE's

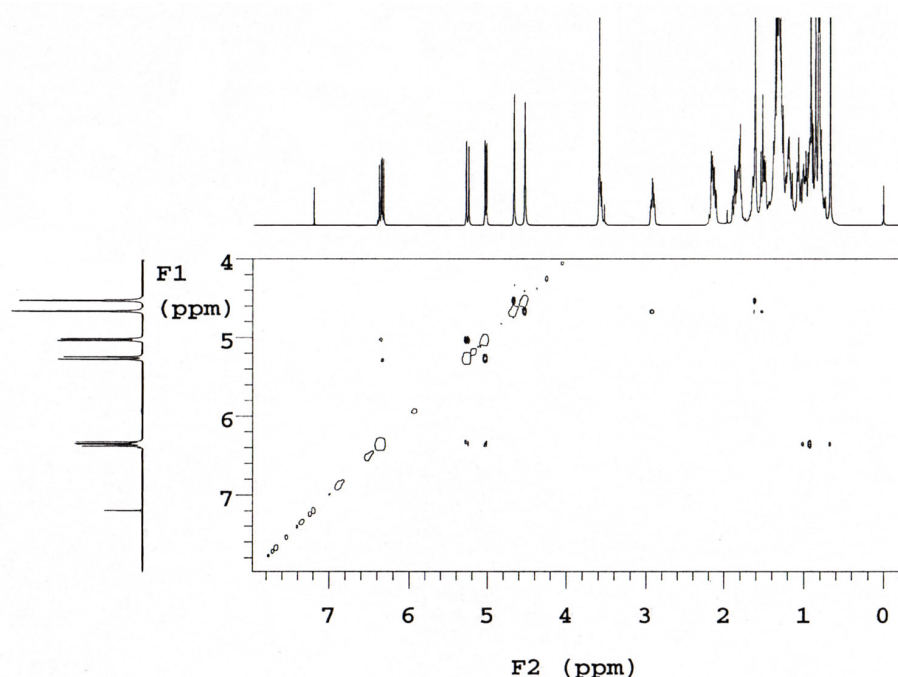


Abb. 26 Ausschnitt aus dem NOESY-NMR-Spektrum der Verbindung **23**. Zu sehen ist das *dd*-Signal bei $\delta = 6.35$ ppm, das dem Proton am C-32 zugeordnet wurde sowie die Crosspeaks zu den Protonen C-1_{axial}, C-5 und C-24 (bei $\delta = 1.2-0.60$ ppm).

Neben dem bereits beschriebenen *dd*-Signal bei $\delta = 6.35-6.36$ ppm zeigen beide Alkenole **24** und **25** zwei weitere *dd*-Signal bei $\delta = 5.26$ und 5.03 ppm (**24**) bzw. $\delta = 5.26$ und 5.04 ppm (**25**), die die vinylic Protonen am C-33 (**24**) bzw. C-32 (**25**) repräsentieren. Die dazugehörigen Kohlenstoffatome weisen im ¹³C-NMR eine für olefinische Kohlenstoffe typische Verschiebung von $\delta = 142.0$ (C-32) und 112.3 (C-33) ppm auf, wie die gHSQC-Spektren dokumentieren.

Mit Betunaldehyd **7** führt die Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid zu den Alkinolen **26** und **27**. Dabei wird das Dialkindiol **27** in mäßigen Ausbeuten (33 %) und nur bei langer Reaktionszeit und

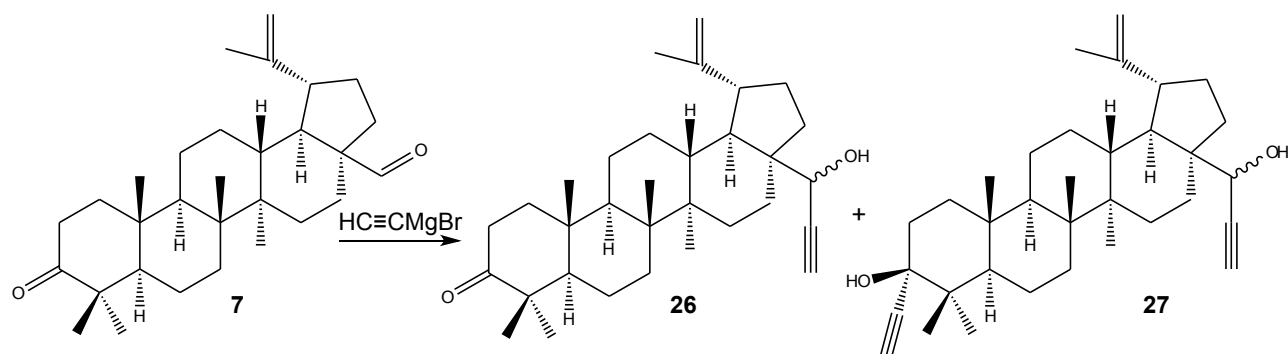


Abb. 27 Reaktion von Ethynylmagnesiumbromid mit Betulonaldehyd 7

großem Überschuss an GRIGNARD-Reagenz erhalten werden. Ursächlich dafür könnten ungewollte Nebenreaktionen sein, die der Acidität der alkinischen Wasserstoffs geschuldet sind (Kap.2.1.3, S.23). Die aus der Deprotonierung resultierenden Carbanionen können wiederum mit anwesenden Carbonylgruppen reagieren und zwei Triterpenmoleküle miteinander verbinden. Dabei sind vielfältige Produktgemische zwischen C-3/C-3, C-3/C-28 und C-28/C-28 denkbar. Allerdings kann keines dieser möglichen Nebenprodukte nachgewiesen werden.

Beide synthetisierten Verbindungen werden IR-spektroskopisch, wiederum durch starke Banden bei $\nu = 3306$ bzw. 3282 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung der Alkinfunktion) sowie durch $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten (Tab. 5) charakterisiert.

	$^1\text{H-NMR}$ -Daten in ppm		$^{13}\text{C-NMR}$ -Daten in ppm	
	CH (28)	CH (32) / CH (34)	C-3	C-28
26	4.88 (m, br)	2.44 (d)	218.0	65.9
27	4.88 (m, br)	2.47 (s) / 2.50 (d)	75.7	65.9

Tab.5 Charakteristische NMR-Daten der Verbindungen 26 und 27

2.1.3.1 Betolensäurepropinylester

Zur Veresterung mit Prop-2-in-1-ol wird Betulonsäure **9** mit Oxalylchlorid *in situ* in das entsprechende Säurechlorid **9a** überführt. Säurechloride haben gegenüber den Carbonsäuren ein reaktiveres Carbonylkohlenstoffatom und eignen sich daher bestens zu Veresterungen. Dabei ist das Säurechlorid **9a** stabil genug um nach Evers *et al.*^[178] isoliert werden zu können. Da der Propinylester **28** im Mittelpunkt des chemischen und biologischen Interesses steht, wurde allerdings auf eine Isolierung der Zwischenverbindung verzichtet. Stattdessen wird das Säure-

chlorid **9a** mit Prop-2-in-1-ol in abs. THF umgesetzt, so dass in guten Ausbeuten (70 %) der Betulonsäureprop-2-in-1-ylester **28** erhalten werden.

Charakterisiert wird dieser Ester im IR-Spektrum durch typische Wellenzahlen für die terminale Alkinfunktion ($\nu = 3281 \text{ cm}^{-1}$) sowie durch eindeutig zugeordnete $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Propinylgruppe (2.46 (t, CH (33), 4.74 (dd, CH_a (31), 4.66 (dd, CH_b (31) ppm). Ebenfalls charakteristisch für diese Funktion sind die Peaks im $^{13}\text{C-NMR}$ bei $\delta = 51.3 \text{ ppm}$ (Methylengruppe C-31) sowie die chemischen Verschiebungen für die Dreifachbindung bei $\delta = 78.1$ bzw. 74.3 ppm.

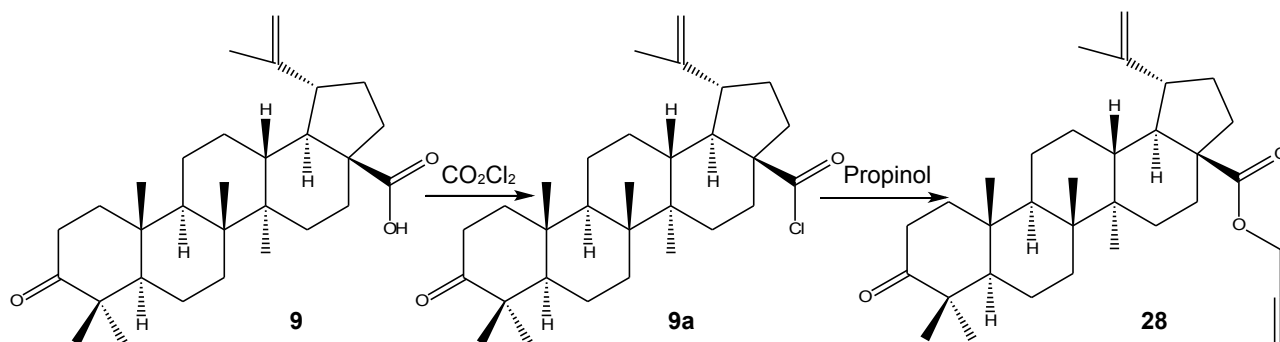


Abb. 28 Synthese von Betulonsäureprop-2-in-1-ylester **28**

2.1.4 Methylpropiolat- und Phenylacetylenederivate des Betulins

Terminale Alkinverbindungen wie Propiolsäuremethylester oder Phenylacetylen reagieren mit Basen unter Deprotonierung des alkinischen Wasserstoffes. Während das Phenylacetylen dabei direkt mit Butyllithium umgesetzt wird, findet beim Propiolsäureester als Base Lithiumdiisopropylamid Verwendung. Die Stickstoffbase soll dabei eine mögliche Reaktion mit der Carbonylgruppe des Propiolates verhindern, die mit metallorganischen Verbindungen erwartet werden kann.

Die durch Deprotonierung gebildeten Acetylide reagieren nach dem nukleophilen Additions-

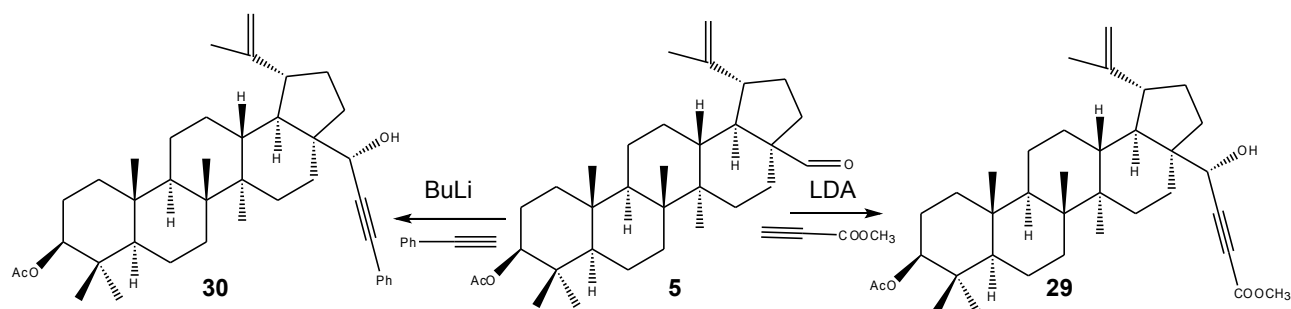


Abb. 29 Synthese von Verbindung **29** und **30**

mechanismus mit Carbonylverbindungen, wie z.B. der Aldehyd **5**. Allerdings verläuft die Reaktion am C-28-Kohlenstoff, im Gegensatz zur Reaktion mit Lithiumacetylid (Kap. 2.1.3), stereoselektiv. Zur Klärung der Konfiguration wird wiederum die NOESY-NMR-Spektroskopie herangezogen. Dabei decken sich die für das Proton am C-28 erhaltenen Crosspeaks, mit den für das S-konfigurierte Diastereomer berechneten Atomabständen (ArgusLab 4.0.1). Die jeweiligen NOE's repräsentieren dabei die Fernkopplungen durch den Raum zu den Protonen am C-15, C-13 und C-26. Für das Diastereomer mit R-Konfiguration werden hingegen NOE's zu den Protonen am C-18, C-21 und C-22 erwartet (Tab.6). Die Ergebnisse des NOESY-Experimentes decken sich mit den Vermutungen zur nukleophilen Addition mit Lithiumacetylid. Wie in Kapitel 2.1.3 erörtert, erlaubt der Angriffswinkel des Nuklephils einen bevorzugten Angriff von der freien Seite der Carbonylgruppe. Die Angriffsroute bei der sich das Nukleophil über den Triterpenkörper an die Carbonylgruppe annähert, ist aus sterischer Sicht gehindert. Dieser Effekt kommt bei den größeren Acetyliden des Propiolsäuremethylesters bzw. des Phenylacetylens stärker zum Tragen, so dass einzig das S-konfigurierte Diastereomer erhalten wird.

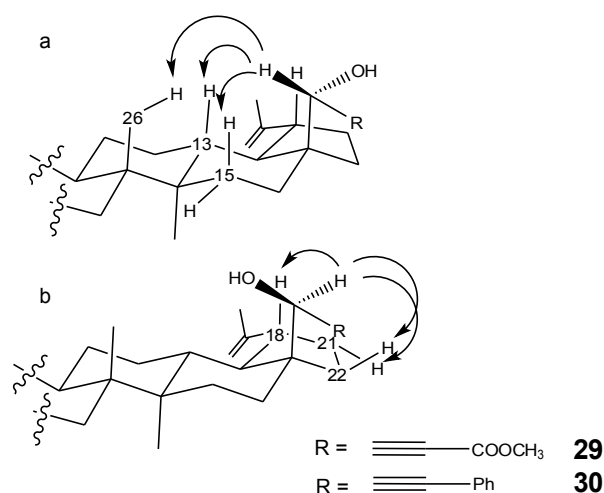


Abb. 30 erwartete Fernkopplung des Protons am C-28-Kohlenstoff; a) S-Konfiguration b) R-Konfiguration

	S-Diastereomer 29		R-Diastereomer 29		S-Diastereomer 30		R-Diastereomer 30	
	Abstand	NOE	Abstand	NOE	Abstand	NOE	Abstand	NOE
H an C-13	1.75 Å	ja	3.37 Å	nein	1.77 Å	ja	3.53 Å	nein
H _{axial} an C-15	2.29 Å	ja	3.95 Å	nein	2.26 Å	ja	4.16 Å	nein
H an C-26	2.53 Å	ja	4.82 Å	nein	2.50 Å	ja	4.92 Å	nein
H an C-18	3.33 Å	nein	2.63 Å	ja	3.38 Å	nein	2.64 Å	ja
H an C-21	4.38 Å	nein	2.33 Å	ja	4.38 Å	nein	2.23 Å	ja
H an C-22	3.74 Å	nein	2.41 Å	ja	3.71 Å	nein	2.43 Å	ja

Tab. 6 berechnete Protonenabstände des Protons an C-28 und daraus resultierende NOE's

Eine Besonderheit zeigt das Kopplungsmuster des Protons am C-28 im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **29**. Dieses Proton wird bei vergleichbaren Alkinolen (Verbindung **12**, **26** oder **30**) durch ein breites Singulett-Signal repräsentiert. Lediglich in Verbindung **11** kann ein Dublett-Signal mit einer vergleichsweise kleinen Kopplung von $J = 1.9$ Hz, die der Fernkopplung zum alkinischen Proton (CH (34)) geschuldet ist, gefunden werden. Das Spektrum des Methylpropiolates **29** weist

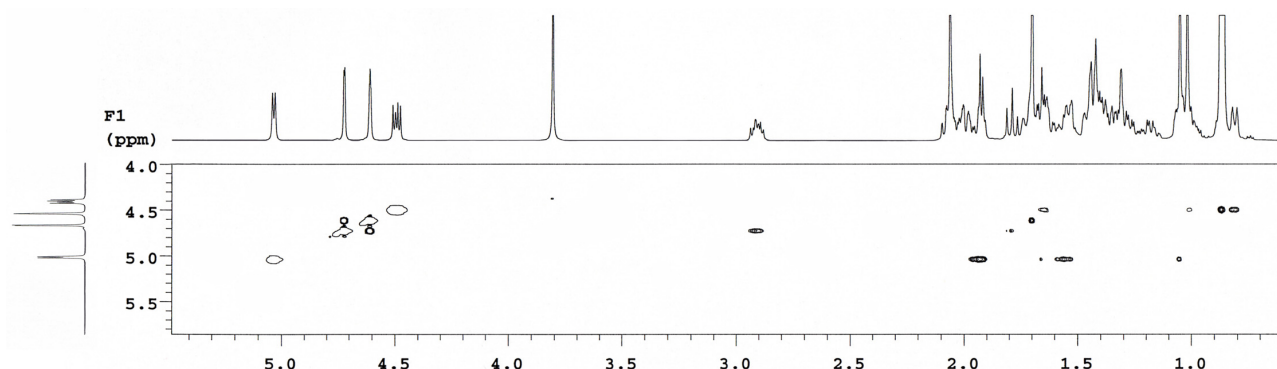


Abb. 31 Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum der Verbindung **29**; Crosspeaks des Dublett-Signales bei $\delta = 5.0$ ppm (CH (C28)) zu Signalen bei $\delta = 1.90$ (CH (C13)), 1.59 (CH_a (C15)), 1.02 (CH₃ (C26)) ppm

ein Dublett-Signal mit einer Kopplung von $J = 6.1$ Hz auf. Durch ein COSY-Experiment kann die Kopplung dem Proton am C-18 zugeordnet werden, was einer Fernkopplung über 4 Bindungen entspricht. Derartige Fernkopplungen sind bei zyklischen Systemen durchaus bekannt^[179]. Die Voraussetzung ist mit einer Zick-Zack-Anordnung der vier Bindungen gegeben^[180].

Zur eindeutigen spektroskopischen Identifizierung der Substanzen wurden vor allem im ¹H-NMR-Spektrum das Singulett-Signal bei $\delta = 3.78$ ppm der Methylgruppe des Propiolsäureesters (**29**) bzw. die Multipllett-Signale im Bereich von $\delta = 7.43$ - 7.26 ppm der aromatischen Protonen des Phenylacetyls (Verbindung **30**) herangezogen. Die Dreifachbindungen können im ¹³C-NMR bei $\delta = 88.2$ und 77.8 ppm (**29**) bzw. $\delta = 91.2$ und 85.6 ppm (**30**) charakterisiert werden. Ebenfalls als typisch zu bezeichnen sind die Peaks im ¹³C-NMR der Verbindung **29** bei $\delta = 52.8$ sowie 153.8 ppm, die das Methyl- (C-36) bzw. das Carbonylkohlenstoffatom (C-35) des Propiolatrestes repräsentieren. Verbindung **30** weist im ¹³C-NMR-Spektrum typische Signale für die aromatischen Kohlenstoffe bei $\delta = 131.3$ - 128.3 ppm auf.

Die Oxidation beider Verbindungen erfolgen nach bereits beschriebenen Methoden von JONES bzw.

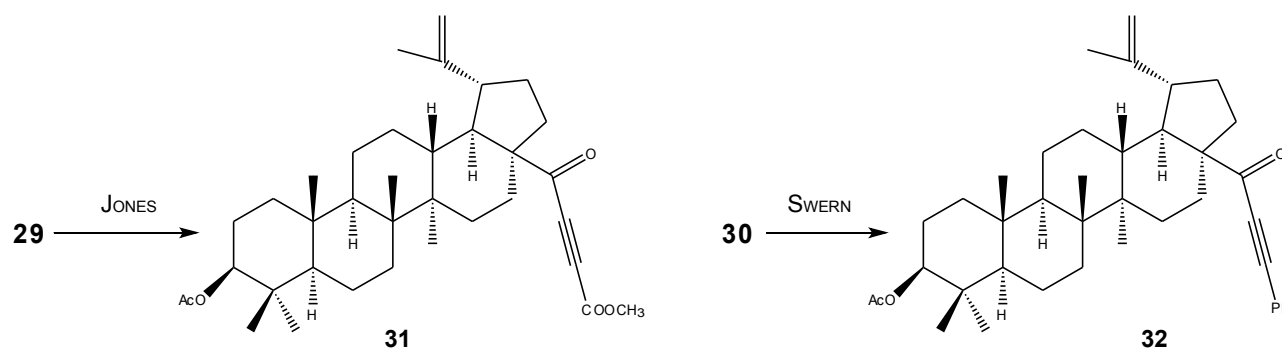


Abb. 32 Oxidationen der Verbindungen **29** und **30**

Allgemeiner Teil

SWERN (Kap. 2.1.2, S.16). Dabei werden die Verbindungen **31** und **32** in guten Ausbeuten (62-64 %) erhalten. Im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangsstoffen **29** und **30** fehlten den Ketoalkinen **31** und **32** erwartungsgemäß das Signal für das C-28-Proton im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Im Gegenzug sind die Signale für das C-28-Kohlenstoff im $^{13}\text{C-NMR}$ typischerweise mit $\delta = 190.3$ ppm (**31**) bzw. $\delta = 192.2$ ppm (**32**) stark Tieffeld verschoben.

Ebenso wie der Aldehyd **5** reagiert auch Betulonaldehyd **7** mit Acetyliden des Propiolsäuremethylesters bzw. des Phenylacetylen. Dabei wird aus der Reaktion mit dem Propiolat als einziges Produkt das disubstituierte Diol **33** (82 %) erhalten, während die Reaktion mit Phenylacetylen in

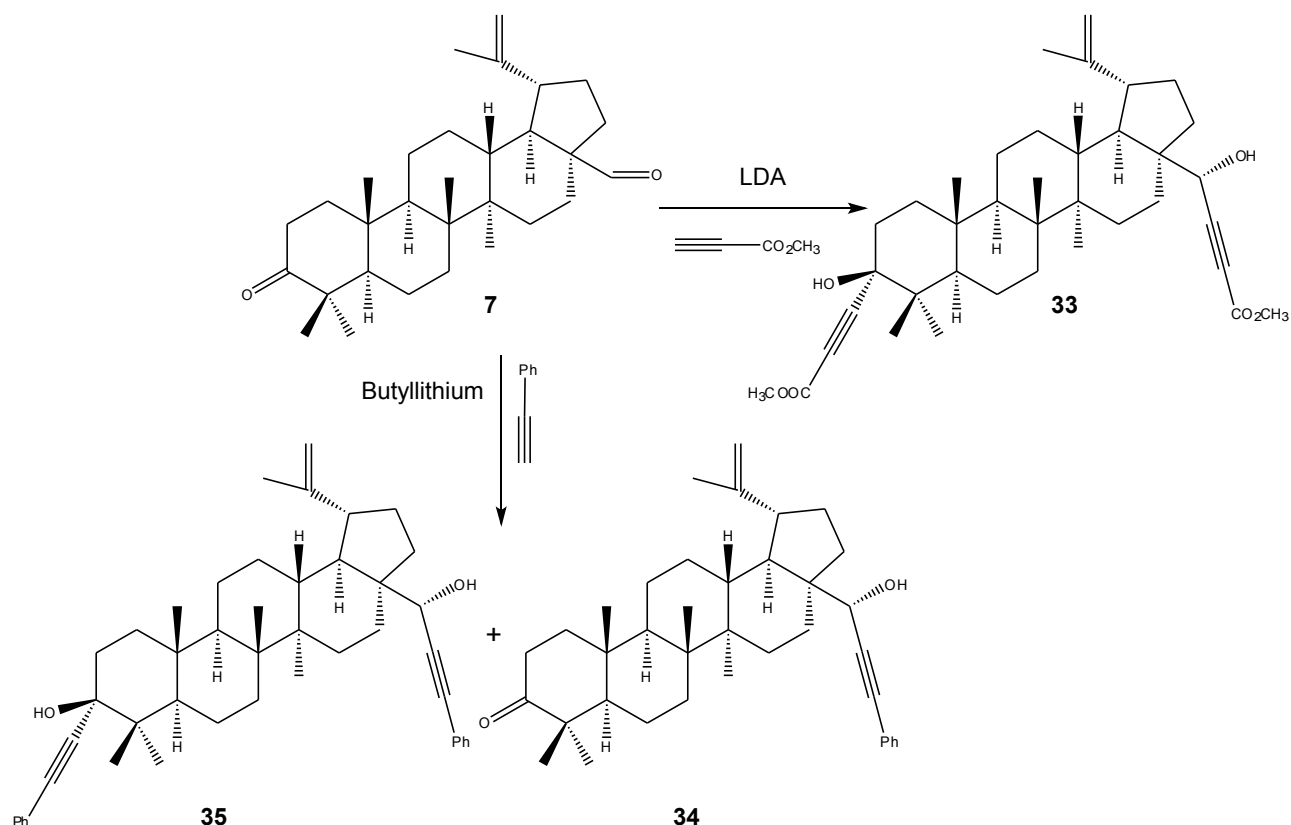


Abb. 33 Reaktion von Betulonaldehyd **7** mit Propiolsäuremethylester und Phenylacetylen

guter Ausbeute das monosubstituierte Produkt **34** (51 %) und nur in mäßiger Ausbeute (23 %) das disubstituierte Produkt **35** liefert. Der Grund für die mäßigen Ausbeuten, die bei der nukleophilen Addition am C-3-Kohlenstoff mit dem Phenylacetylen erhalten werden, dürfte die anspruchsvollere sterische Umgebung im Vergleich zur Position C-28 sein. In dieser Umgebung bleibt dem Phenylacetylen trotz des planaren strukturellen Charakters weniger Platz im Vergleich zum Propiolester.

Aus stereochemischer Sicht bleiben die für die Verbindung **29** und **30** untersuchten Verhältnisse bestehen. Daher ergibt sich auch für die Verbindungen **33**, **34** und **35** am C-28 eine S-Konfiguration. Auch für den Angriff an Position C-3 kann von einem stereochemisch

bevorzugtem Diastereomer, wie beim Angriff des Ethynylmagnesiumbromides (Kapitel 2.1.3), ausgegangen werden. Dieser Sachverhalt konnte unabhängig von dieser Arbeit an vergleichbaren Verbindungen im eigenen Arbeitskreis nachgewiesen werden^[181]. Das aus der Synthese resultierende Diastereomer, mit dem Propiolsäuremethylrestsubstituenten in axialer Position am C-3 Kohlenstoff, erhält als absolute Konfiguration eine *S*-Konfiguration.

Der α,β -ungesättigte- γ -Ketoester **32** reagiert mit sekundären Aminen als Nukleophile unter Additionsreaktion. Der Einfluss der Ketogruppe führt dabei zur Addition in α -Position zum Estercarbonylkohlenstoffatom^{[182][183]}.

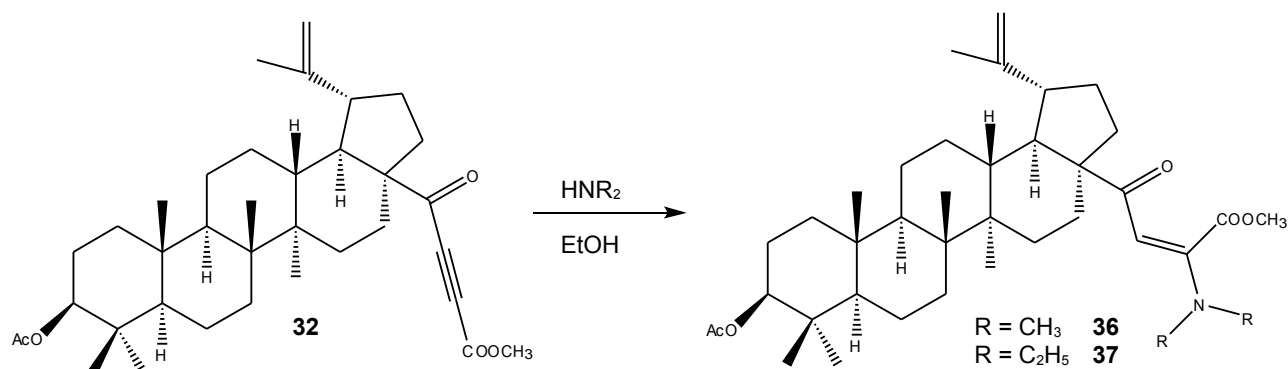


Abb. 34 nukleophile Addition am α,β -ungesättigten- γ -Ketoester **32**

Auch bei dieser Addition können zwei Diastereomere entstehen, je nach dem von welcher Seite das Nukleophil angreift. Bei den dabei entstehenden α,β -Vinyl- γ -ketoestern **36** und **37** können die eingeführten Amine dem Triterpenkörper gegenüberstehen (*E*-Isomer) oder auf der selben Seite (*Z*-Isomer) liegen. Zur Klärung der Konfiguration können wiederum die NOESY-Spektren herangezogen werden. Durch diese NMR-Experimente können Fernkopplungen des C-28-Proton zu den Wasserstoffen an C-16, C-22 sowie zu den Alkylwasserstoffen des Aminosubstituenten festgestellt werden. Diese Fernkopplungen allein lassen noch keinen eindeutigen Schluss auf die Konfiguration zu. Allerdings zeigt auch die Methylgruppe der Esterfunktion an C-36 einen NOE zu den Protonen der C-26-Methylgruppe. Zusammengenommen lassen sich diese NOE's nur mit dem *E*-Isomer der Verbindungen vereinbaren (Abbildung 35). Die berechneten Atomabstände der α,β -Vinyl- γ -ketoester **36** und **37** sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Ein Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum der Verbindung **37** ist in Abbildung 36 dargestellt.

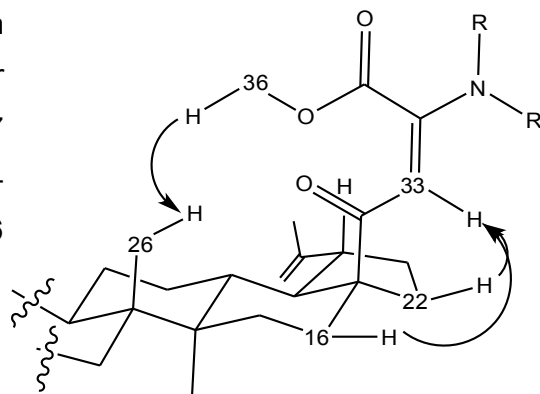


Abb.35 Fernkopplungen der Protonen am C-33 und C-36

	<i>E</i> -Isomer Verbindung 36		<i>E</i> -Isomer Verbindung 37		<i>Z</i> -Isomer Verbindung 36		<i>Z</i> -Isomer Verbindung 37	
	Abstand	NOE	Abstand	NOE	Abstand	NOE	Abstand	NOE
H _{aqua.} (C-16) zu H (C-28)	2.37 Å	ja	2.44 Å	ja	2.46 Å	ja	2.31 Å	ja
H _{aqua.} (C-22) zu H (C-28)	2.29 Å	ja	2.20 Å	ja	2.29 Å	ja	2.45 Å	ja
H (C-37) zu H (C-28)	2.75 Å	ja	2.89 Å	ja	4.17 Å	nein	4.47 Å	nein
H (C-38) zu H (C-28) (nur bei 37)	-	-	2.38 Å	ja	-	-	3.85 Å	nein
H (C-26) zu H-(C-36)	2.90 Å	ja	2.85 Å	ja	< 5 Å	nein	< 5 Å	nein

Tab. 7 Berechnete Atomabstände und zu erwartende NOE's der Verbindungen **36** und **37**

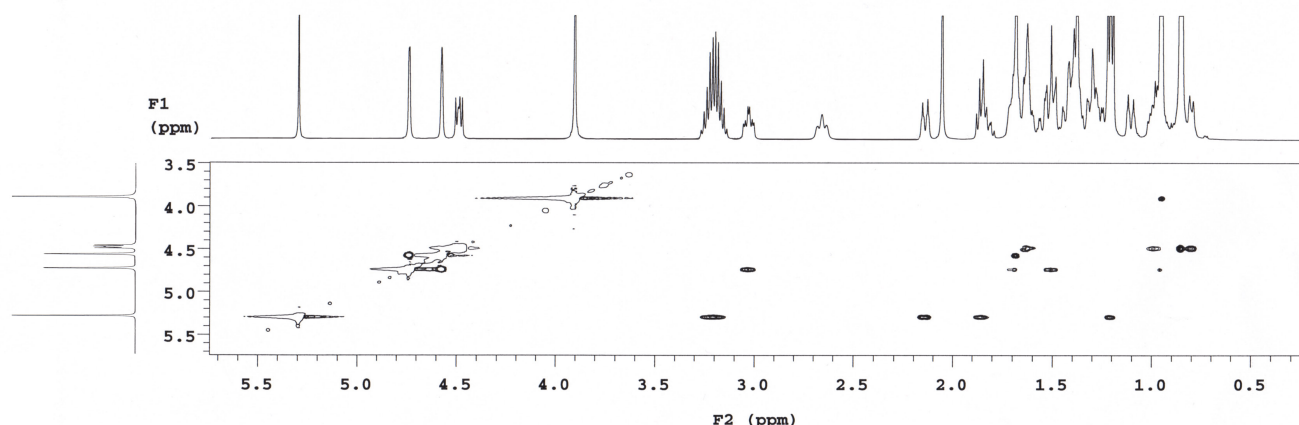


Abb. 36 Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum der Verbindung **37**; Deutlich zusehen sind Crosspeaks zwischen dem Signal bei $\delta = 5.29$ (C=CH (C33)) ppm und den Signalen bei $\delta = 3.28-3.12$ ($2 \times \text{CH}_2$ (C37)) ppm, $2.18-2.11$ (CH_a (C-16)) ppm, $1.90-1.78$ (CH_a (C-22)) ppm, 1.21 ($2 \times \text{CH}_3$ (C-38)) ppm sowie ein Crosspeak zwischen dem der Methylgruppe an C-36 zugeordnetem Signal bei $\delta = 3.90$ ppm und dem Singulett-Signal bei $\delta = 0.95$ (CH_3 (C-26)) ppm.

Charakteristisch sind, neben den schon erörterten Daten aus dem NOESY-Spektrum, die Signale im ^1H -NMR bzw. ^{13}C -NMR-Spektrum die den Alkylresten der eingeführten Amine zugeordnet sind. Die Methylgruppen werden bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 2.91$ ppm (**36**) als Singulett- bzw. bei $\delta = 1.21$ ppm als Triplett-Signal (**37**) dargestellt. Die Methylenprotonen des Alkylrestes der Verbindung **37** sind dem Multiplett-Peak bei $\delta = 3.28-3.12$ ppm ($2 \times \text{CH}_2$ (C36)) zugeordnet. Typische Verschiebungen weisen auch die olefinischen Protonen am Kohlenstoffatom C-33 auf. Diese liegen tieffeldverschoben im Bereich von $\delta = 5.28$ (**36**) bzw. 5.29 ppm (**37**). Die

dazugehörigen Signale des ^{13}C -Spektrums sind bei Verbindung **36** im Bereich von $\delta = 153.9$ (C-34) sowie 93.9 (C-33) ppm und bei Verbindung **37** bei $\delta = 152.4$ (C-34) sowie 92.5 (C-33) ppm zu finden. Zudem ist beiden Verbindungen eine charakteristische Bande bei einer Wellenzahl von $\nu = 1740\text{ cm}^{-1}$ (**36**) bzw. $\nu = 1735\text{ cm}^{-1}$ (**37**) im IR-Spektrum gemein, die die Valenzschwingung von α,β -ungesättigten Estern repräsentiert.

2.2 Alkinderivate der Glycyrrhetinsäure

Alkinderivate der Glycyrrhetinsäure werden analog zu den Betulinderivaten über eine nukleophile Addition synthetisiert. Dafür wird die Carbonsäurefunktion der **GA** zunächst mit Kaliumcarbonat und den entsprechenden Alkylhalogeniden in die, im organischen Medium besser löslichen Carbonsäureester **38-40** überführt. Anschließend erfolgt die Oxidation nach den Methoden von JONES und SWERN zu den Ketonen **41-43**.

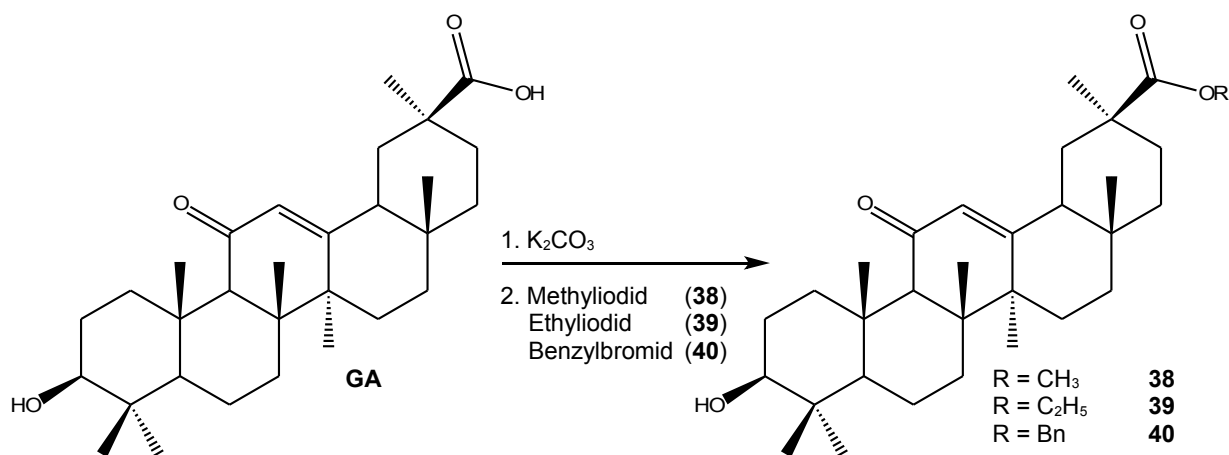


Abb. 37 Veresterung der Glycyrrhetinsäure GA

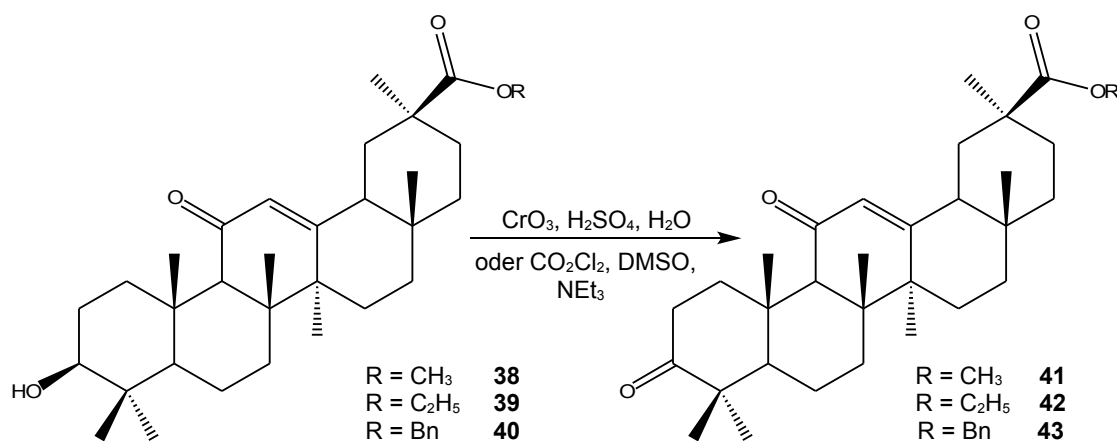


Abb.38 Oxidation der Glycyrrhetinsäureester

Allgemeiner Teil

Die nukleophile Addition an die Carbonylfunktion am C-3 der Verbindungen **41-43** verläuft mechanistisch analog den Betulinderivaten. Mit Ethynylmagnesiumbromid wird bevorzugt das an C-3 *R*-konfigurierte Diastereomer der Glycyrrhetinsäureester gebildet. Dies konnte mittels NOESY-Experiment gezeigt werden. Dafür wurde Verbindung **45** mit Palladium auf Bariumsulfat und in Gegenwart von Chinolin für 2 Stunden einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Das so erhaltene Alkenol **47** weist die gleichen NOE's wie die entsprechenden Betulinderivate auf. Die Crosspeaks des olefinischen Protons am C-33 ($\delta = 6.68$ ppm) mit den Protonen am C-24 ($\delta = 1.02$ ppm), am C-5 ($\delta = 1.23-1.21$ ppm) sowie dem axial stehenden Proton am C-1 ($\delta = 1.44-1.41$ ppm) sind in Abbildung 40 zu erkennen. Die berechneten Atomabstände (ArgusLab 4.0.1) sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

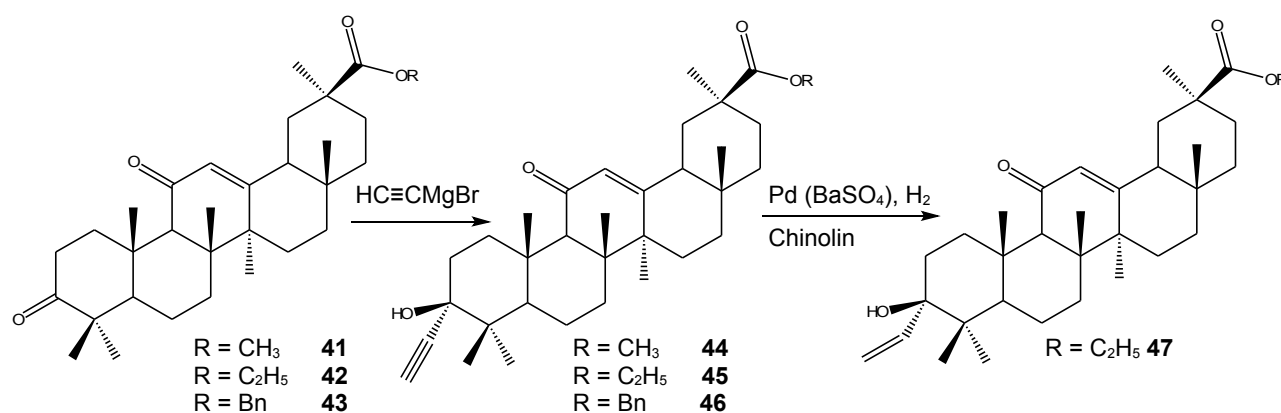


Abb. 39 Alkynolsynthese mit Ethynylmagnesiumbromid; Hydrierung zum Alkenol **47**

Eine mögliche Reaktion des Nucleophils mit der α,β -ungesättigten Carbonylfunktion am C-11 kann nicht beobachtet werden. Eine 1,4-Addition ist ohnehin nicht denkbar, da dafür C-C-Bindungen gebrochen werden müssten. Die 1,2-Addition ist wahrscheinlich wegen der sterischen Abschirmung durch das Triterpengerüstes nicht möglich. So wird auch mit anderen Nucleophilen kein Additionsprodukt erhalten^{[184][185][186]}.

	S-Diastereomer		R-Diastereomer	
	Abstand	NOE	Abstand	NOE
H am C-5	2.22 Å	ja	4.83 Å	nein
H _{axial} am C-1	2.82 Å	ja	4.63 Å	nein
H am C-24	2.30 Å	ja	3.54 Å	nein
H _{axial} am C-2	4.21 Å	nein	2.38 Å	ja
H _{äqua} am C-2	3.50 Å	nein	2.73 Å	ja
H- am C-23	4.70 Å	nein	2.57 Å	ja

Tab. 8 berechnete Atomabstände und erwartete NOE's der Verbindung **47**

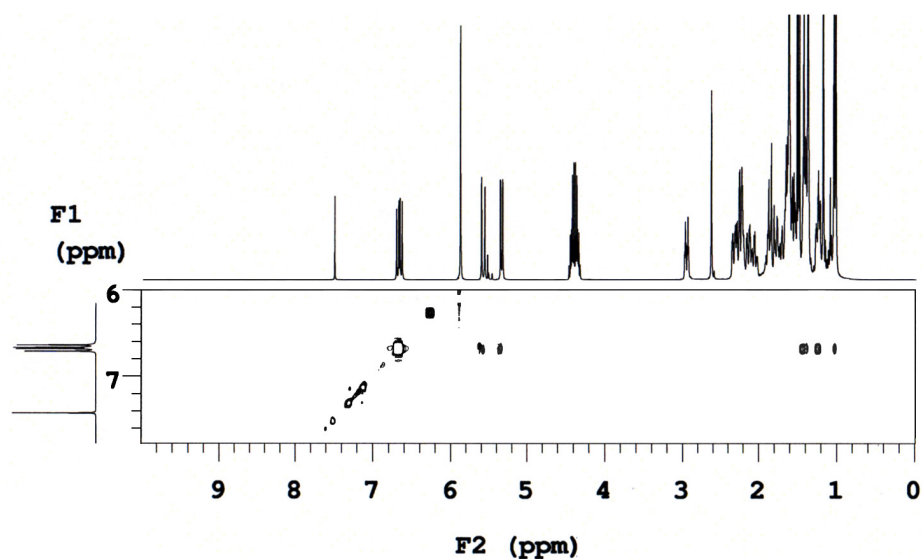


Abb. 40 Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum der Verbindung **47**; zu sehen sind die drei Crosspeaks des olefinischen Protons am C-33 ($\delta = 6.68$ ppm) mit den Signalen bei $\delta = 1.44\text{-}1.41$ ppm (CH_2 (C1)), $\delta = 1.23\text{-}1.21$ ppm (CH (C5)) ppm und $\delta = 1.02$ ppm (CH_3 (C24)).

Im Vergleich mit den Ausgangsverbindungen wurden die Ester **38**, **39** und **40** anhand der typischen Kopplungsmuster im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bzw. den dazugehörigen $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten charakterisiert. So zeigt der Methylester **38** im $^1\text{H-NMR}$ ein Singulett-Peak bei $\delta = 3.69$ ppm, dem die Methylgruppe zugeordnet werden kann. Der dazugehörige Peak im $^{13}\text{C-NMR}$ bei $\delta = 51.9$ ppm weist ebenfalls eine für Methylester typische Verschiebung auf.

Der Ethylsubstituent der Verbindungen **39**, **42**, **45** und **47** weist ebenfalls typische Kopplungsmuster für die Methylenprotonen im Bereich von $\delta = 4.40\text{-}4.11$ ppm sowie für die Protonen der Methylgruppe bei $\delta = 1.51\text{-}1.28$ ppm auf. Im $^{13}\text{C-NMR}$ können die dazugehörigen Kohlenstoffe im Bereich von $\delta = 60.3$ ppm (C-31) bzw. $14.4\text{-}14.3$ ppm (C-32) nachgewiesen werden.

Die Signale der aromatischen Protonen ($\delta = 7.34\text{-}7.23$ ppm) sowie die methylenischen Protonen am C-31 ($\delta = 5.13\text{-}5.14$ ppm bzw. 5.02 ppm) helfen die Benzylester **40**, **43**, **46** zu charakterisieren. Die Carbonylkohlenstoffe der Ketone **41**, **42** und **43** zeigen die erwarteten Tieffeldverschiebungen bei $\delta = 217.1$ ppm.

Die synthetischen Veränderungen können auch in den IR-Spektren dokumentiert werden. Alle 3-Hydroxester (**38**, **39** und **40**) rufen intensive Banden bei Wellenzahlen von $\nu = 1720\text{-}1726$ cm^{-1} bzw. $\nu = 1659\text{-}1643$ cm^{-1} hervor, die auf die C=O-Absorptionen der Esterfunktion bzw. der α,β -ungesättigten Ketofunktion zurückzuführen sind. Eine weitere intensive breite Bande

repräsentiert die OH-Valenzschwingungen bei $\nu = 3614\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$. Letztere Bande ist nach der Oxidation zu den Ketonen **41**, **42** und **43** nicht mehr zu finden, dafür aber eine weitere intensive Bande bei Wellenzahlen um $\nu = 1706\text{-}1703\text{ cm}^{-1}$, die für eine weitere C=O-Absorption sprechen. Nach der Alkylierung weisen die Spektren erneut eine breite Bande mit hoher Intensität bei Wellenzahlen um $\nu = 3474\text{-}3543\text{ cm}^{-1}$ auf (O-H-Valenzschwingung). Eine zusätzliche intensive Bande ist bei $\nu = 3269\text{-}3305\text{ cm}^{-1}$ zu finden. Diese ist der C-H-Valenzschwingung der Alkine zugeordnet und verdeutlicht die Einführung des Ethinylsubstituenten.

Die alkinischen Protonen der Alkinole **44**, **45** und **46** rufen Singulett-Signale bei $\delta = 2.45\text{-}2.38\text{ ppm}$ der jeweiligen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren hervor.

2.3 Synthese von fluorierten Triterpenderivate

2.3.1 Synthese von fluorierten Estern des Betulins und der Betulinsäure

Um den Einfluss von fluorierten Estern auf die Antitumoraktivität genauer untersuchen zu können, sind neben dem bereits vorgestellten 3-Acetoxy-28-ethinyl-3-trifluoressigsäurebetulin **14** (Kapitel 2.3.1) weitere fluorierte Betulinester hergestellt wurden. Als Ausgangsprodukte wird dabei auf Betulin sowie auf Alkininderivate des Betulins und der Betulinsäure zurückgegriffen. Zur Veresterung

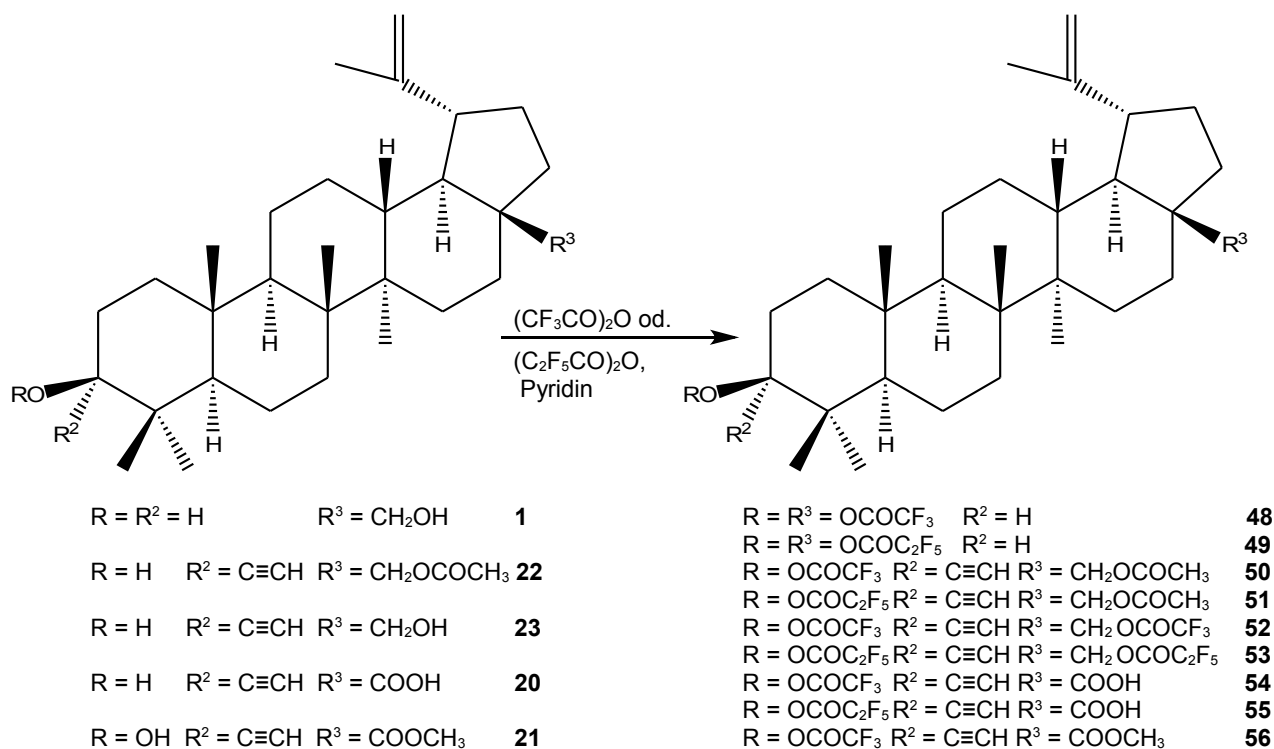


Abb. 41 Synthese der fluorierten Carbonsäureestern **48-56**

werden die Anhydride der entsprechenden perfluorierten Carbonsäuren verwendet^[187]. Trotz der in Kapitel 2.1.3 angesprochenen Problematik bezüglich der Instabilität der erhaltenen Ester bei der säulenchromatographischen Reinigung werden die Verbindungen in moderaten bis guten Ausbeuten (48-85 %) dargestellt. Lediglich bei der Reaktion von Betulin mit Pentafluorpropionsäureanhydrid wird Verbindung **49** in mäßiger Ausbeute (29 %) isoliert.

Nach der gleichen Synthesemethode werden auch fluoriierte Derivate der Glycyrrhetinsäure hergestellt werden. Auffällig bei der Synthese der Verbindungen **57** und **58** ist allerdings die höhere Tendenz zur Abspaltung der fluoriierten Carbonsäureester. Bei beiden Verbindungen werden Ausbeuten unter 22 % erreicht, so dass eine alternative Reinigungsmethode zu diskutieren ist. Eine Möglichkeit die Ausbeute zu erhöhen, wäre beispielsweise eine chromatographische Trennung mit neutralem Kieselgel. Womöglich lassen sich die Ester auch durch Umkristallisation säubern.

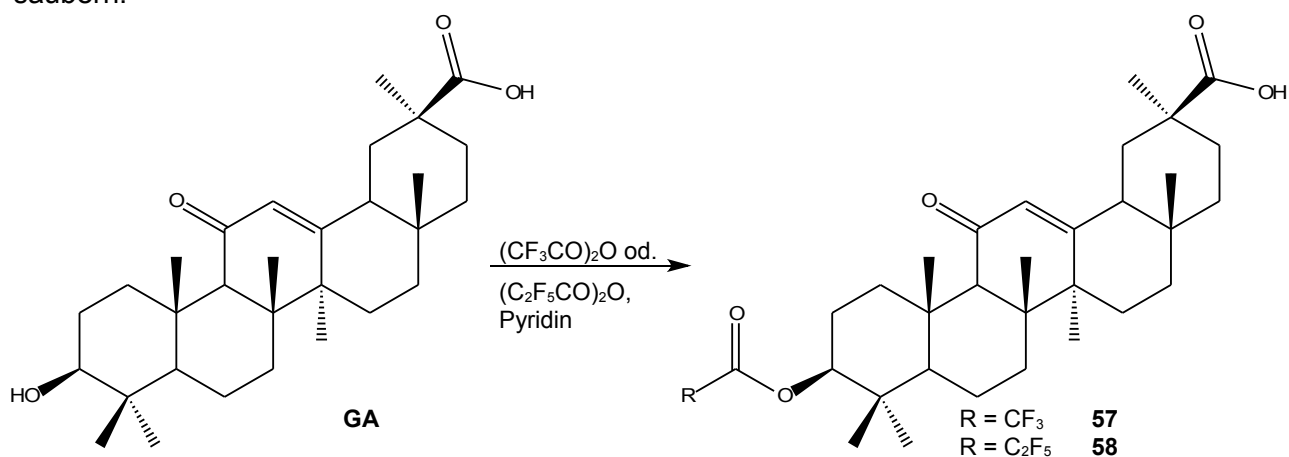


Abb. 42 Synthese der Glycyrrhetinsäureester **57** und **58**

Mit Betulonsäure **9** reagieren Fluoralkylidide in Gegenwart von Kaliumcarbonat unter bimolekularer Substitution. Bei der Reaktion mit 1,1,1-Trifluorethan-2-iodid bzw. Perfluorpropan-iodid werden die Ester **59** und **60** (14-16 %) isoliert.

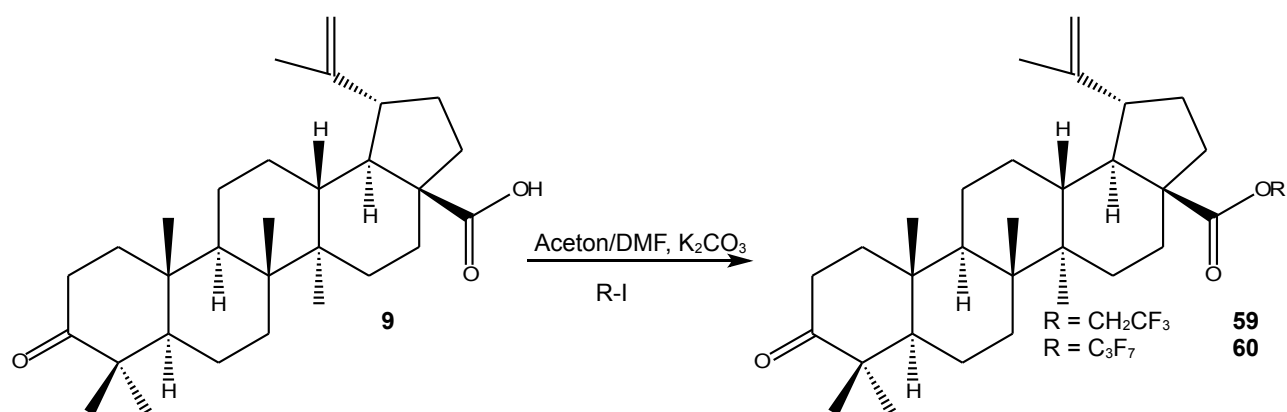


Abb. 43 Veresterung zu den Verbindungen **59** und **60**

In ähnlicher Weise reagiert auch Betulinsäure in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit 1,1,1-Trifluor-ethan-2-iodid. Für diese Reaktion wird zunächst Betulonsäure **9** mit NaBH_4 in Isopropanol umgesetzt. Diese Reduktion der Ketocarbonsäure zur entsprechenden Hydroxycarbonsäure läuft stereochemisch mit einer Bevorzugung für das an C-3 S-konfigurierte Produkt (Diastereomerenverhältnis 95/5) ab^[188]. Zur Isolierung der 3 β -Betulinsäure muss das Gemisch lediglich aus Methanol umkristallisiert werden (Ausbeute 81 %). Die so erhaltene Betulinsäure **61** wird sowohl als Ausgangsprodukt für die Veresterung mit dem Alkyliodid als auch als Referenzsubstanz für die biologische Evaluierung verwendet.

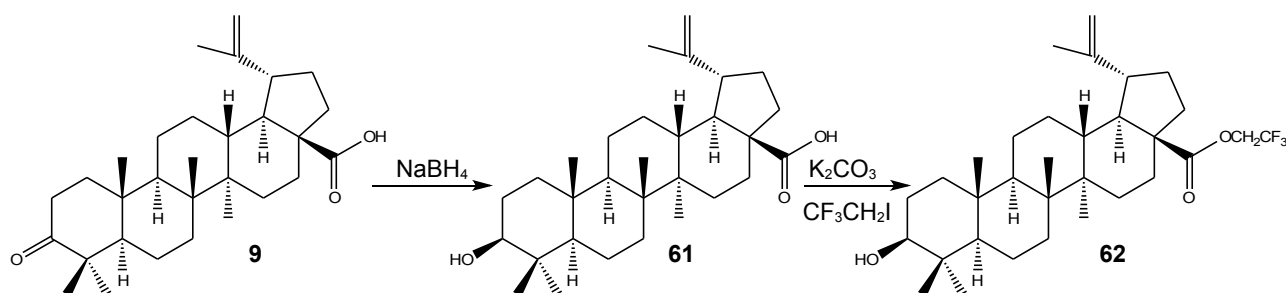


Abb. 44 Synthese der Betulinsäure und anschließende Veresterung

Spektroskopisch unterscheiden sich die synthetisierten Fluorderivate nur wenig von den entsprechenden Ausgangsverbindungen. Lediglich die Signale im $^1\text{H-NMR}$ der Verbindungen **48** bis **53**, die den Protonen am C-3 bzw. am C-28 zugeordnet werden, weisen eine markante Tieffeldverschiebung auf. Für freie Hydroxylgruppen werden Verschiebungen um $\delta = 3.11\text{-}3.17$ ppm (CH-3) bzw. $3.70\text{-}3.80$ ppm (CH_a C-28) und $3.30\text{-}3.35$ ppm (CH_b C-28) gefunden. Durch Essigsäureester werden die Signale bereits in den Tieffeldbereich verschoben. Für die Protonen am C-3 ist das Signal im Bereich von $\delta = 4.40$ ppm, für die Protonen am C-28 bei $\delta = 4.24$ ppm bzw. 3.83 ppm zu finden. Die fluorierten Essigsäureester weisen Signale in den Bereichen $\delta = 4.66\text{-}4.60$ ppm (C-3) bzw. $\delta = 4.50\text{-}4.55$ ppm (CH_a C-28) und $\delta = 4.06\text{-}4.11$ ppm (CH_b C-28) auf.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ werden die Signale für die Fluor-tragenden Kohlenstoffatome aufgrund der Kopplung zu den Fluoratomen aufgespalten. Die Kopplungskonstanten betragen dabei typischerweise $J = 260\text{-}290$ Hz. Mittels $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektroskopie können auch die Fluorsubstituenten nachgewiesen werden. Dabei zeigen die Spektren charakteristische Verschiebungen im Bereich von $\delta = -73.6\text{-}83.0$ ppm für die terminalen CF_3 -Gruppen und $\delta = -121.5\text{-}122.0$ ppm für die fluorierten Methylengruppen. Die C-F-Valenzschwingungen rufen in den IR-Spektren der Verbindungen **48-60** und **62** intensive Banden bei Wellenzahlen von $\nu = 1286\text{-}1220$ cm^{-1} hervor.

2.3.2 Synthese von Aminosäurederivaten des Betulins

Proteinogene Aminosäuren sind ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Körpers mit vielfältigen Funktionen. Von einer Verknüpfung von Aminosäuren mit dem Betulin-Grundgerüst kann eine bessere Löslichkeit erwartet und damit auch eine höhere zytotoxische Aktivität angenommen werden. Diese Vermutung konnte im eigenen Arbeitskreis bereits an Aminosäurederivaten der Glycyrrhetinsäure bestätigt werden^[189].

Zur Verknüpfung eignet sich die Carboxylgruppe der Aminosäure, die mit Hydroxyfunktionen des Betulins oder seinen Derivaten entsprechende Aminosäureester bilden kann. Dabei muss die Aminofunktion zunächst geschützt werden. Als Schutzgruppe empfiehlt sich die bei Aminen häufig eingesetzte *tert*-Butoxy-carbonylschutzgruppe (BOC-Schutzgruppe).

Zur Veresterung hat sich bei den Glycyrrhetinderivaten die Methode nach STEGLICH mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) bewährt^[190].

Mit Betulin und N-BOC-Alanin führt diese Reaktion zum erwarteten Diester **63**. Die Ausbeute beträgt 30 %, was vor allem auf die langsamen Reaktion des Betulins mit den aktivierten Aminosäureestern zurückzuführen ist. So kommen Nebenreaktionen der Steglich-Reaktion, wie beispielsweise die Umlagerung zum N-Acylharstoffen, stärker zum Tragen.

Um die Nebenreaktion womöglich zu unterdrücken kann auf Carbonyldiimidazol (CDI) an Stelle von DCC zurückgegriffen werden^[191]. Mit CDI wird aus N-BOC-Alanin und Betulin ebenfalls der Diester **63** hergestellt. Da bei der Reaktion mit CDI die Ausbeute mit 45 % höher ausfällt als bei der Veresterung mit DCC, wird bei den weiteren Reaktionen ausschließlich mit CDI verestert.

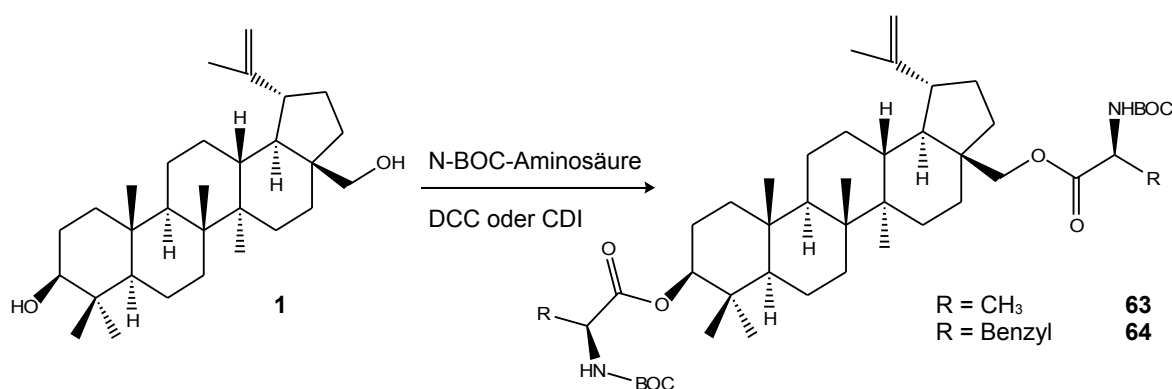


Abb. 45 Veresterung mit N-BOC-Alanin und N-BOC-Phenylalanin

Zur Abspaltung der BOC-Schutzgruppe wird Trifluoressigsäure in Methylenchlorid verwendet. Als Produkte werden die Aminoester **65** und **66** mit freien Aminofunktionen in guten Ausbeuten (80-91 %) erhalten.

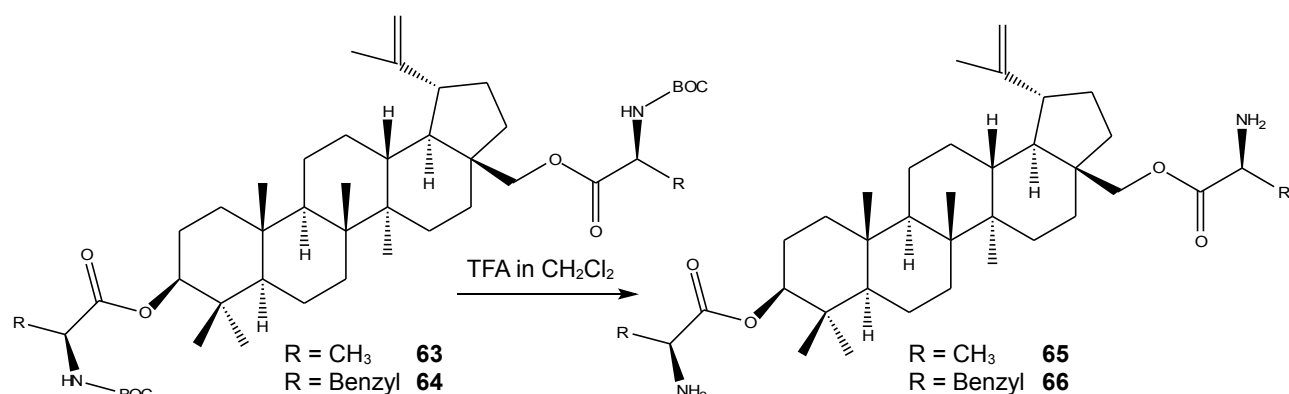


Abb. 46 Abspaltung der BOC-Schutzgruppe

Der Phenylalaninester **66** soll als Vergleichssubstanz dienen, um dokumentieren zu können, wie Fluorsubstituenten am Aminosäurerest die zytotoxische Aktivität beeinflussen. Dafür wird N-BOC-Pentafluorphenylalanin mit Betulin in Gegenwart von CDI umgesetzt. Das Produkt **67** wird in guten Ausbeuten (65 %) isoliert.

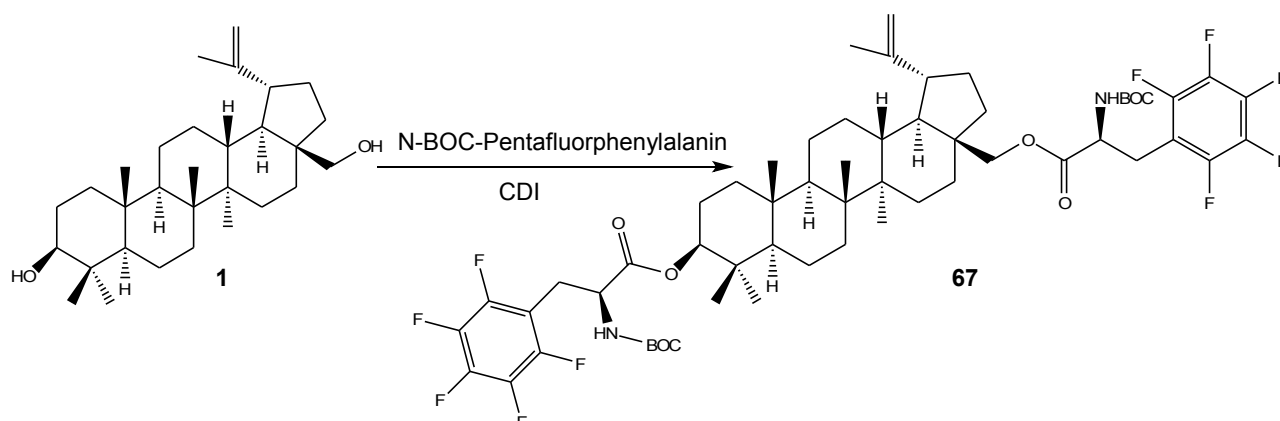


Abb. 47 Reaktion von Betulin und N-BOC-Pentafluorphenylalanin

Die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe erfolgt ebenfalls mit Trifluoressigsäure und liefert in guten Ausbeuten (67 %) Verbindung **68**.

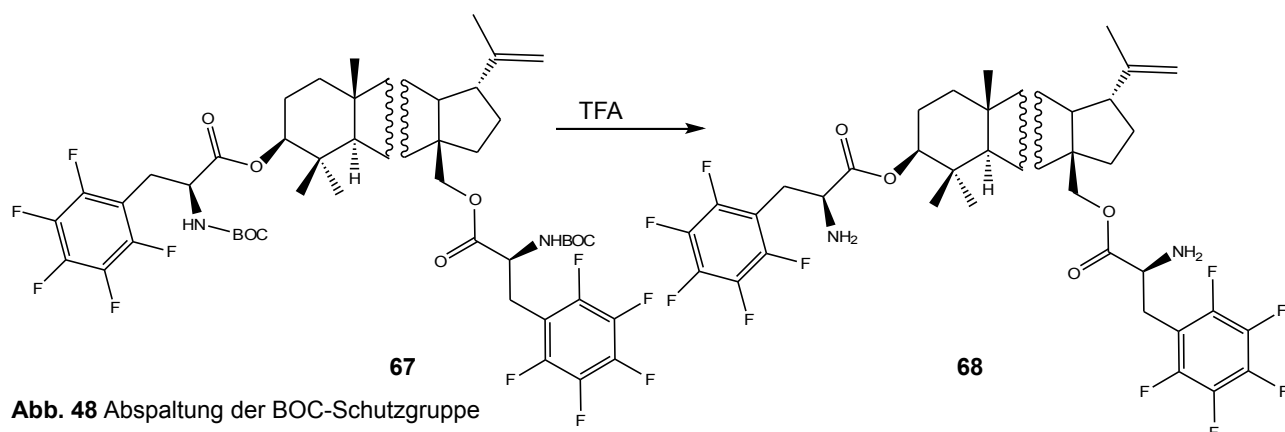


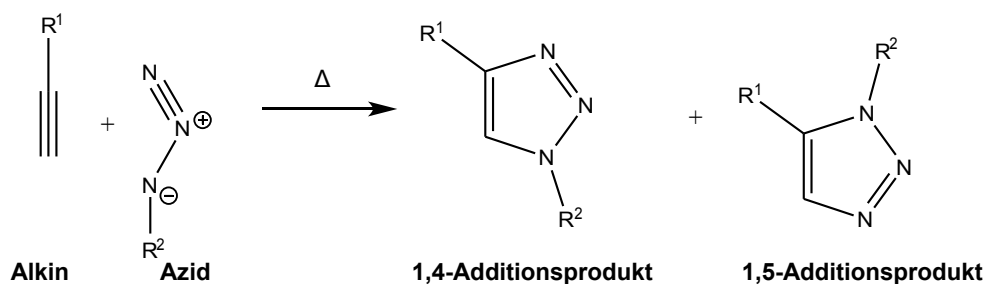
Abb. 48 Abspaltung der BOC-Schutzgruppe

Zur spektroskopischen Charakterisierung der Aminosäureester können sowohl die IR- als auch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren herangezogen werden. So zeigen die BOC-geschützten Aminosäureester **63**, **64** und **67** intensive Singulett-Signale im $^1\text{H-NMR}$ bei $\delta = 1.40\text{-}1.35$ ppm ($6 \times \text{CH}_3$ der BOC-Schutzgruppe) sowie ein Multiplett-Signal bei $\delta = 4.60\text{-}4.25$ ppm. Letzteres wird dem Proton am α -Kohlenstoffatom der Aminosäure zugeordnet und findet sich leicht hochfeldverschoben ($\delta = 4.30\text{-}3.54$ ppm) auch in den Spektren der freien Aminosäuren **65**, **66** und **68** wieder. Im IR-Spektrum wird die erfolgreiche Abspaltung der BOC-Schutzgruppe durch intensive Banden bei Wellenzahlen um $\nu = 3440\text{-}3394$ cm^{-1} dokumentiert. Die mit Fluor substituierten Phenylalaninreste der Verbindung **67** und **68** werden einerseits durch intensive Banden bei $\nu = 1249$ bzw. 1195 cm^{-1} (C-F-Valenzschwingung), andererseits durch die Verschiebungen der $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektren bei $\delta = -141.5\text{-}162.9$ ppm (**67**) bzw. $-142.6\text{-}163.2$ ppm (**68**) nachgewiesen.

2.4 [1+3] Dipolare Zykoaddition an Betulinderivaten

Die Reaktion von Alkinen mit Aziden, trägt den Beinamen K_{LICK}-Reaktion. Dabei bezeichnet die K_{LICK}-Chemie nach Sharpless nicht eine bestimmte Reaktion, sondern reaktive Bedingungen, die auch auf weitere Synthesen übertragen werden können^[192]. Die Kriterien für K_{LICK}-Reaktionen nach Sharpless sind: hohe Ausbeuten, breite Anwendbarkeit, keine störenden Nebenprodukte, stereospezifische Reaktion, einfache Bedingungen, keine Wasser- und Luftempfindlichkeit, bequeme und unbedenkliche Lösungsmittel (nach Sharpless ist Wasser am besten geeignet), leichte und einfache Produktisolierung ohne Chromatographie. Reaktionen, die diese Kriterien erfüllen, sind beispielsweise oxidative Funktionalisierung von Olefinen, die nukleophile Ringöffnung von Epoxiden und Aziridinen, Aminomethylierungen sowie Zykoadditionen wie Hetero-Diels-Alder oder 1,3-Dipolare Addition^[192]. Letztere wurde von Huisgen 1963 als Reaktion zwischen einem 1,3-Dipol, zu denen beispielsweise Azide, Diazoalkane, Ozon und Nitrilimine zu zählen sind, und einem Dipolarophil vorgestellt^[193]. Die Reaktion von Alkin und Azid erlangte besonderes Interesse, da diese nach Sharpless die Klick-Bedingungen von allen Reaktionen am besten erfüllt^[194]. Erst recht als Meldal et al.^[195] und Fokin et al.^[196] unabhängig voneinander eine Cu(I)-katalysierte Variante dieser Reaktion publiziert. Durch die Zugabe von Cu(I)-Salzen läuft die Reaktion bei Raumtemperatur innerhalb von Minuten ab und ist zudem noch regioselektiv. Nach Huisgen wird die Reaktion thermisch initiiert und führt zu Produktgemischen aus 1,4- und 1,5-Zykoadditionsprodukten, während nach der kupferkatalysierten Methode lediglich 1,4-Additionsprodukte erhalten werden.

1,3-Dipolare Zykoaddition nach Huisgen:



1,3-Dipolare Zykoaddition nach Meldal-Fokin:

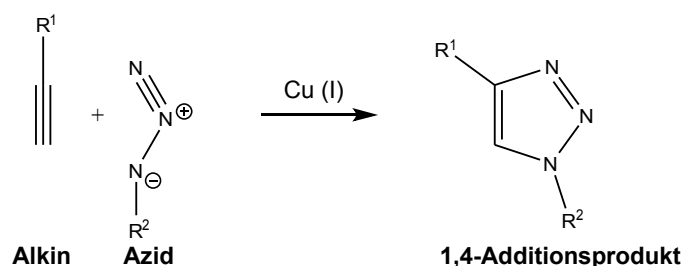


Abb. 49 Zykoaddition nach Huisgen und nach Meldal-Fokin

Die kupferkatalysierte Variante (CuAAC, *Cu-catalyzed alkyne-azide-cycloaddition*) konnte in vielen verschiedenen Bereichen, wie z.B. in den Polymer- und Materialwissenschaften oder der Peptidchemie, etabliert werden. Darüber hinaus weisen einige 1,2,3-Triazole biologische Aktivitäten auf und befinden sich derzeit in klinischen Studien^[197].

Ein möglicher Katalysezyklus ist in Abbildung 53 dargestellt, aus dem sich direkt eine notwendige Bedingung für die Reaktion ableiten lässt: Nur terminale Dreifachbindungen lassen sich

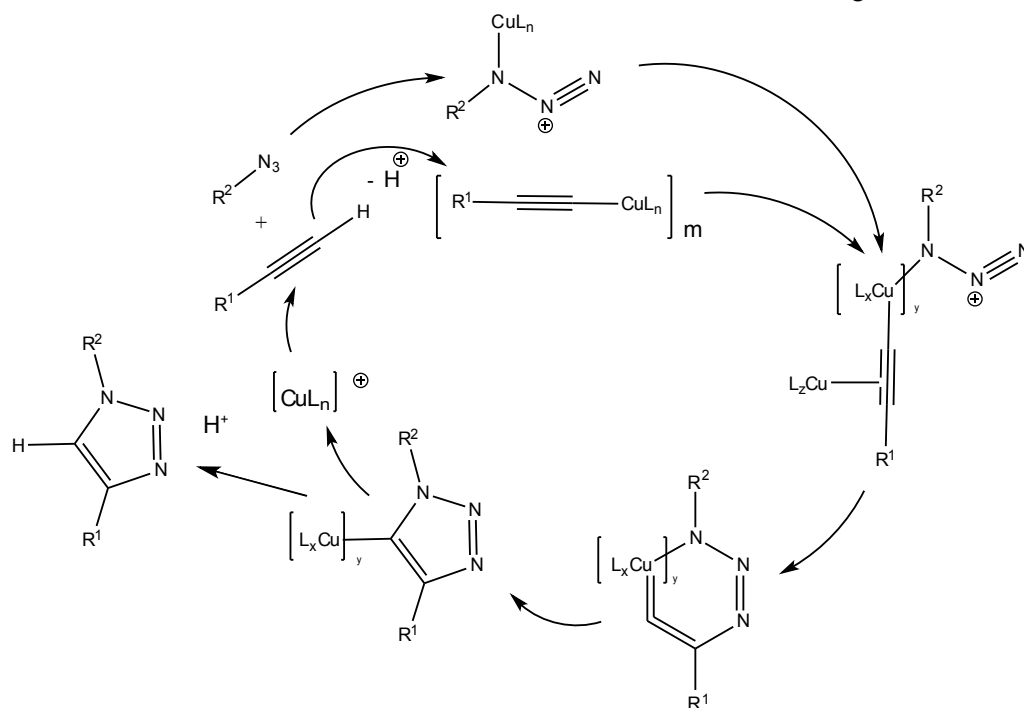


Abb. 50 vorgeschlagener Katalysezyklus für die CuAAC nach Meldal-Fokin^{[198][199]}

verwenden. An diesen kann das Cu(I)-Ion koordinieren und so eine Erniedrigung des pKs-Wertes bewirken. Als direkte Folge wird das terminale Protonen abgespalten und somit Kupferacetylid gebildet. Die Struktur des Kupferacetylidkomplexes ist dabei abhängig von der Konzentration des Katalysators und des Alkins, vom Lösungsmittel, von der Struktur des Alkins sowie von der Anwesenheit weiterer funktioneller Gruppen, die dem Kupfer-Ion als Liganden dienen können^{[198][199]}. Die Komplexbildung bewirkt eine Aktivierung der Dreifachbindung. Anschließend führt die Koordinierung des Azides zur Bildung einer zyklischen Zwischenverbindung. Durch die Bindungsknüpfung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff wird das 1,2,3-Triazol geformt, welches anschließend protoniert wird.

Für diese Arbeit werden als Alkine einige der im Kapitel 2.1.3 vorgestellten Verbindungen verwendet. Als Azidkomponente wird das acetylgeschützte β -Glucoseazid **70** eingesetzt, welches in einer zwei-stufigen Synthese aus D-Glucose erhalten wird. Dafür werden die fünf Hydroxylgruppen des Kohlenhydrates zunächst mit Acetanhydrid verestert.

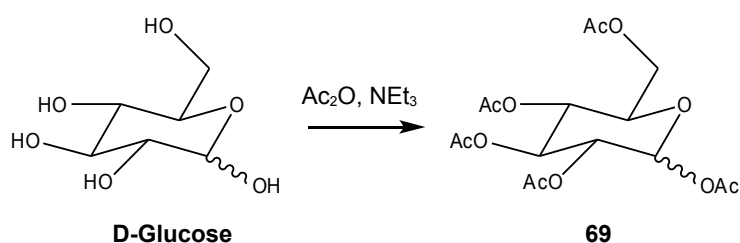


Abb. 51 Acetylierung von D-Glucose

Das Produkt wird mit 93 % Ausbeute als Anomerengemisch erhalten. Dieses reagiert mit Lewis-Säuren, wie z.B. Zinntetrachlorid, unter Abspaltung von Acetat am Anomerenzentrum. Das entstandene Oxocarbeniumion lagert anschließend in das mesomeriestabilisierte Acetoxoniumion um. Der Angriff von Nucleophilen erfolgt anschließend nur von einer Seite erfolgen, so dass ausschließlich β -Produkte erhalten werden.

Weist die Pentaacetylglucose **69** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch zwei Dublett-Signale für die Protonen am C-1 auf, die dem α -Anomer ($\delta = 6.30$ ppm, $J_{1,2} = 3.6$ Hz) und dem β -Anomer ($\delta = 5.69$ ppm, $J_{1,2} = 7.8$ Hz) zugeordnet sind, kann im Spektrum des Azides **70** nur ein Dublett bei $\delta = 4.62$ ppm mit einer Kopplung von $J = 8.8$ Hz gefunden werden. Eine intensive Bande im IR-Spektrum bei $\nu = 2119$ cm^{-1} zeugt von der Anwesenheit der Azidfunktion.

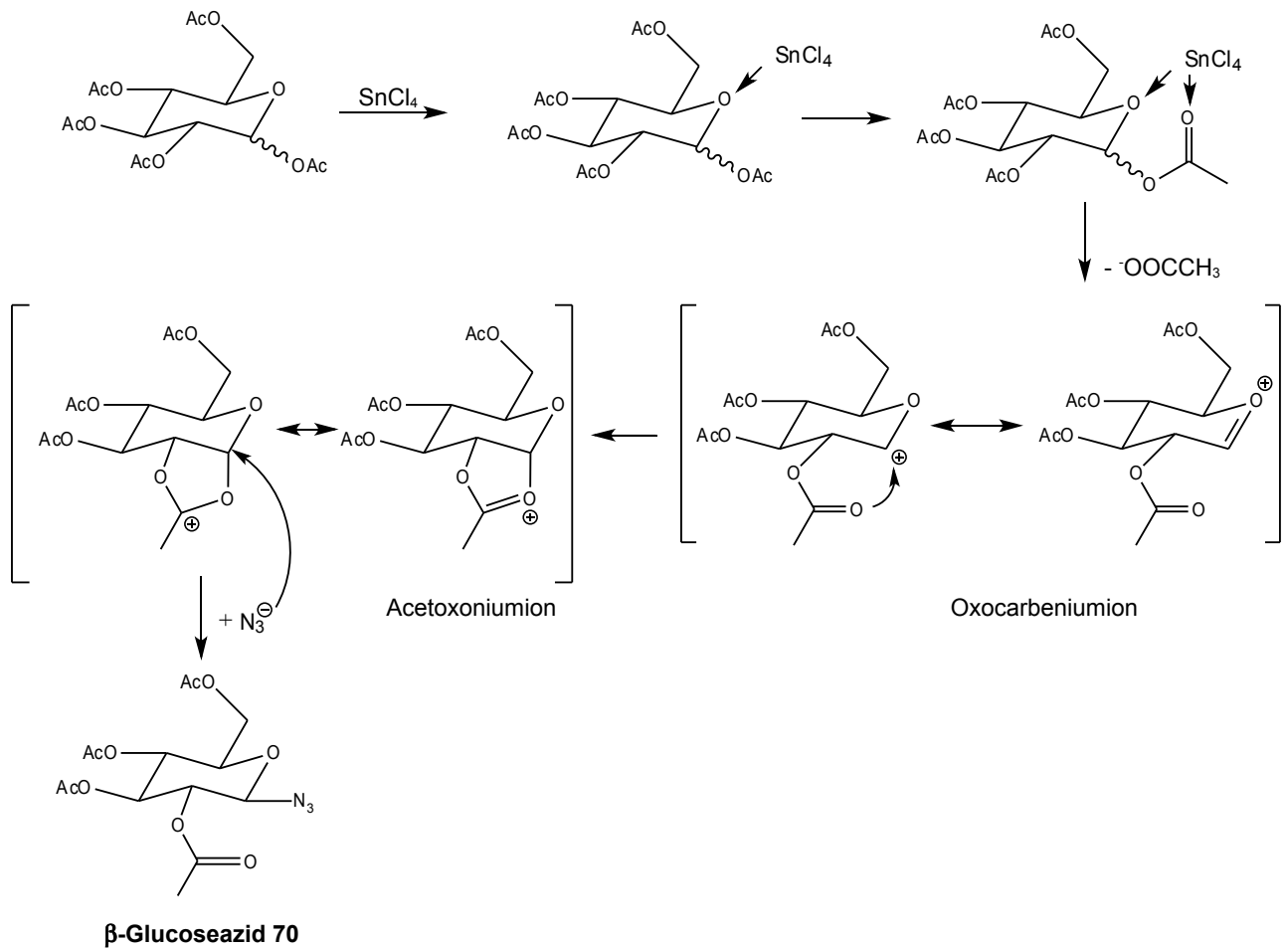


Abb.52 β -Glucoseazid darstellung unter Nachbarschaftsgruppenbeteiligung

Eine weitere Azidkomponente wird aus D-Pantolacton in einer zweistufigen Synthese erhalten.

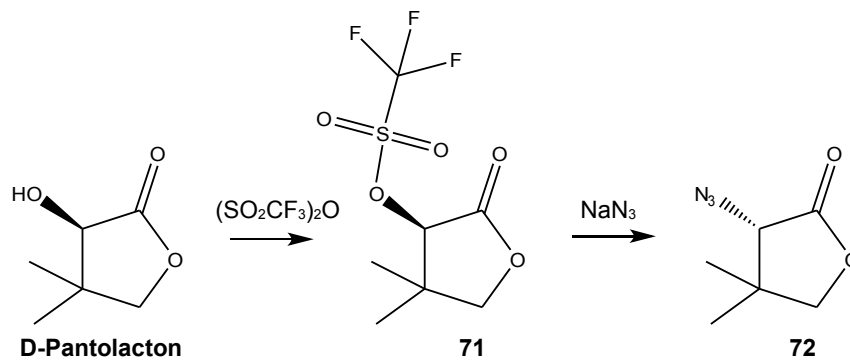


Abb.53 Azidsynthese über S_N2 -Reaktion

Dafür wird die Hydroxylgruppe des D-Pantolactons mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in eine gute Abgangsgruppe überführt. In der darauf folgenden bimolekularen Substitution mit Natriumazid wird in moderater Ausbeute (61 %) das (3S)-Azid des Pantolactons (Verbindung **72**) erhalten werden. Dabei verhindern die beiden Methylgruppen am C-3 eine Eliminierung als mögliche

Nebenreaktion. Die Reaktionsfolge kann im $^1\text{H-NMR}$ durch die Verschiebung des Singulett-Signals, das dem Proton am C-2 zugeordnet ist, beobachtet werden. So findet sich dieses Signal beim Trifluormethansulfonat **71** tieffeldverschoben bei $\delta = 5.27$ ppm und beim Azid **72** bei $\delta = 3.94$ ppm wieder. Als weiteres Indiz für die erfolgreiche Azidsynthese ist die intensive Bande im IR-Spektrum bei $\nu = 2121\text{ cm}^{-1}$ zu werten.

Das Alkinol **7** ergibt mit dem acetyl-geschützten β -Glucoseazid **70** in THF mit katalytischen Mengen an Kupfer(I)-iodid das 1,2,3-Triazol **73** in guten Ausbeuten (85 %). Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird der eingesetzte Katalysator durch Filtration abgetrennt. Die anschließende chromatographische Reinigung des Filtrates ist nötig, um Spuren von Kupfer abtrennen zu können, da das Schwermetall die biologischen Tests verfälschen kann.

Eine bemerkenswerte Eigenschaft der Triazole ist ihre chemische Stabilität gegenüber Oxidation, Reduktion und Hydrolyse. Daher wird die Verbindung **73** durch Oxidation in das entsprechende Triazol **74** überführt. Als Oxidationsmethode dient dabei die JONES-Oxidation. Mit der SWERN-Oxidation steigert sich die Ausbeute (73 %) allerdings um drei Prozentpunkte. Verbindung **74** wird aber auch direkt aus dem Diketoalkin **19** über die CuAAC-Reaktion hergestellt werden (Ausbeute: 72 %).

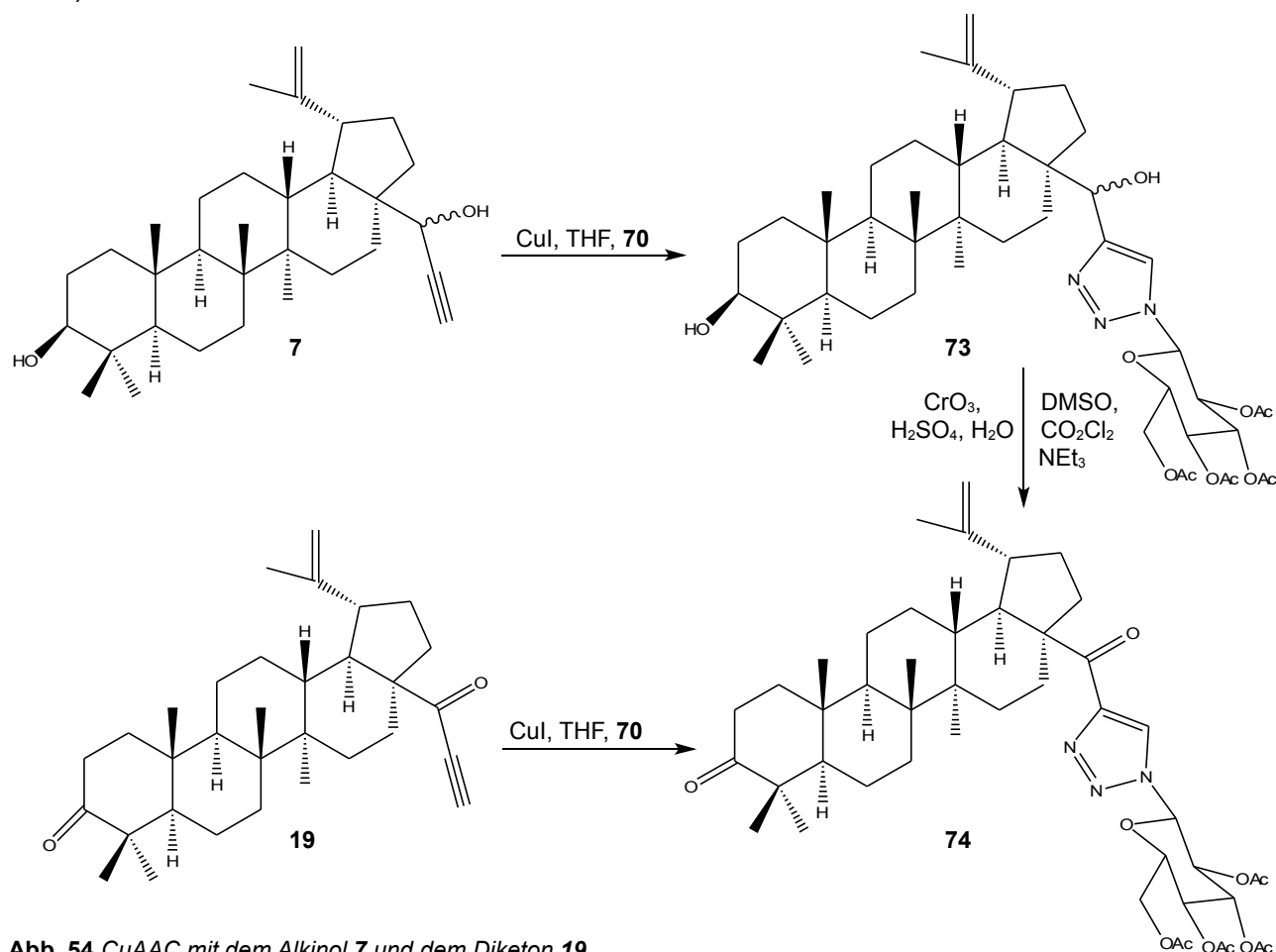


Abb. 54 CuAAC mit dem Alkinol **7** und dem Diketon **19**

Spektroskopisch zeichnen sich die Triazole **73** und **74** durch die Singulett-Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 7.76$ ppm (**73**) bzw. bei $\delta = 8.25$ ppm (**74**), die dem triazolischen Proton am C-32 zugeordnet sind, sowie die dazugehörigen Peaks im $^{13}\text{C-NMR}$ bei $\delta = 119.7$ ppm (**73**) bzw. bei $\delta = 126.2$ ppm (**74**) aus. Ebenfalls im $^{13}\text{C-NMR}$ lässt sich in beiden Spektren ein weiteres aromatisches Kohlenstoffatom bei $\delta = 151.3$ ppm (**73**) bzw. 147.8 ppm (**74**) nachweisen. Diese C-Atome tragen kein Proton und repräsentieren damit das quartäre Kohlenstoffatom C-31. Des Weiteren findet man in den NMR-Spektren repräsentative Signale für das eingeführte Kohlenhydrat. Hervorzuheben ist dabei das Dublett-Signal bei $\delta = 5.85$ ppm (**73**) mit einer Kopplung von $J_{1,2} = 9.0$ Hz bzw. bei $\delta = 5.86$ ppm mit einer Kopplung von $J_{1,2} = 9.1$ Hz (**74**). Diese Signale repräsentieren das Proton am Anomerenzentrum des Glucoserestes. Die Größe der Kopplungskonstante lässt auf eine β -Stellung des triazolischen Stickstoffes am C-1 der Glucose schließen.

Die Reaktion der Triazole **73** und **74** in Methanol/THF mit katalytischen Mengen an Natriummethanolat liefert in guten Ausbeuten (76-85 %) die deacetylierten Triazole **75** und **76**.

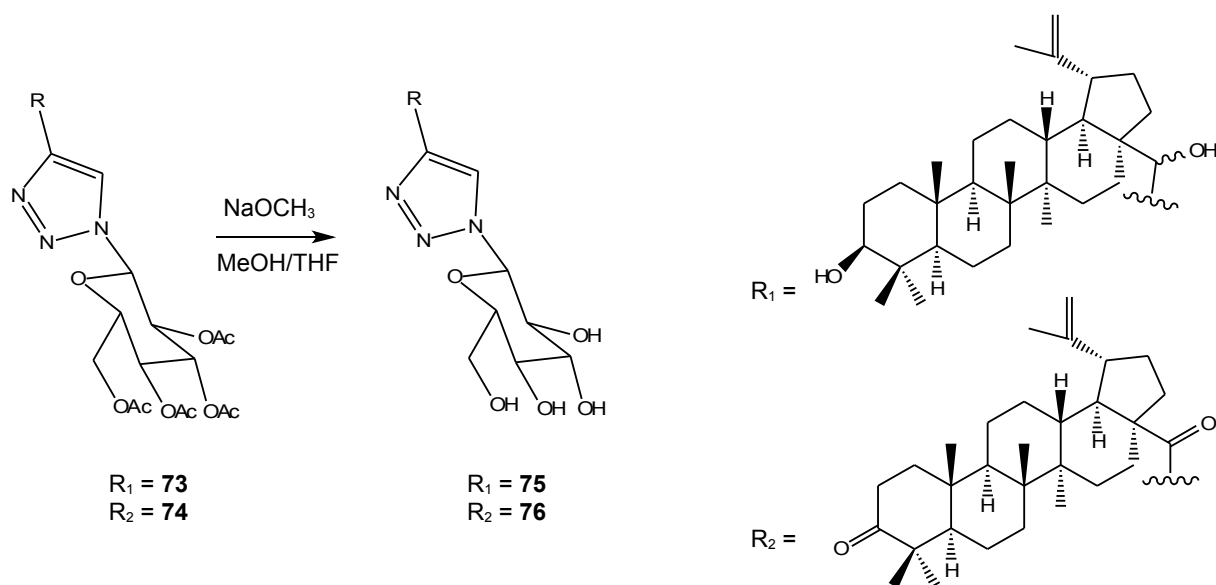


Abb. 55 Deacetylierung der Triazole **73** und **74**

Die Alkinole **22** und **23** dienen als Modellsubstanzen für an Position C-3 substituierte Verbindungen. Mit Tetraacetylglucosazid **70** ergibt die CuAAC-Reaktion die Triazole **77** und **78**. Durch vollständige Deacetylierung mit Natriummethanolat wird das Triazol **79** gebildet.

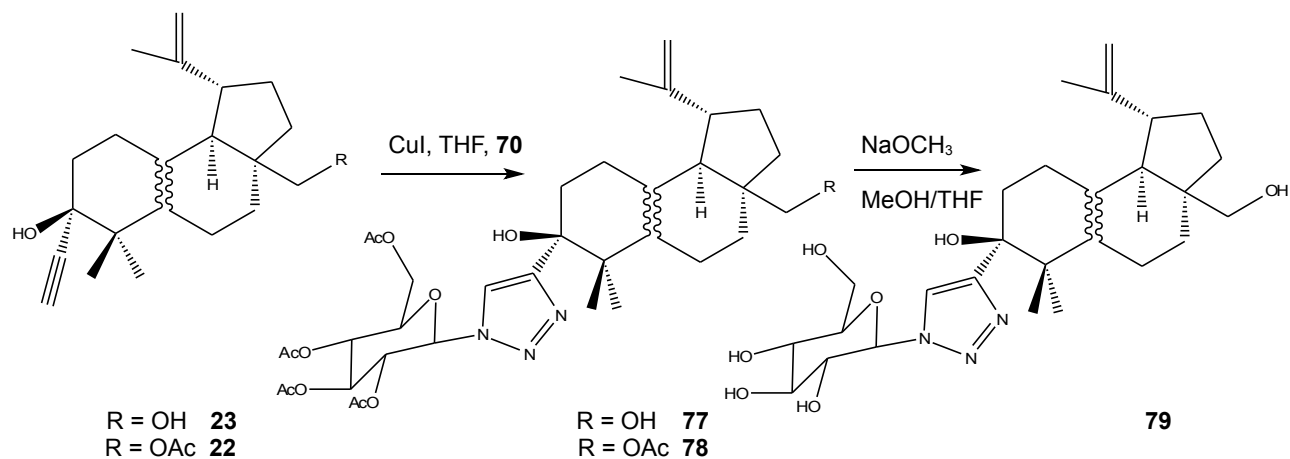


Abb. 56 CuAAC-Reaktion von Alkinolen mit Ethinylsubstituent an C-3

Der Propinylester **28** kann ebenfalls mit Kupferiodid und dem Azid **70** zum Triazol **80** umgesetzt werden. Die anschließende Deacetylierung liefert das Triazol **81** mit ungeschützten Hydroxylgruppen (86 %).

Allen synthetisierten Triazolen gemein sind ein aromatisches Singulett-Signal im $^1\text{H-NMR}$, die dazugehörigen Peaks im $^{13}\text{C-NMR}$ für die aromatischen Kohlenstoffe des Triazolringes sowie die charakteristischen Kopplungsmuster, die den Kohlenhydratkörper repräsentieren. Das Dublett-Signal, welches das Proton am Anomerenzentrum des Glucoserestes beschreibt, ist dabei hervorzuheben. Diese typischen Signale der Triazole **75-81** sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die deacetylierten Triazole zeichnen sich vor allem durch das Fehlen der typischen Signale der Esterfunktionen sowohl im $^1\text{H-NMR}$ als auch im $^{13}\text{C-NMR}$ aus sowie durch charakteristische, breite, intensive Banden im IR-Spektrum bei $\nu \approx 3400 \text{ cm}^{-1}$, die der OH-Valenzschwingung geschuldet sind.

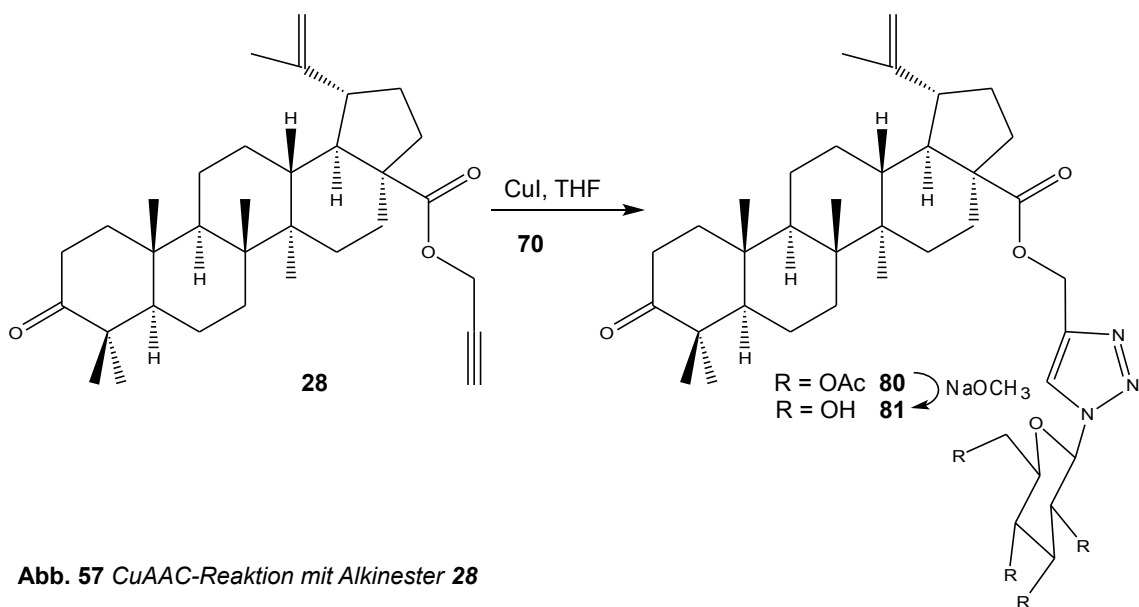


Abb. 57 CuAAC-Reaktion mit Alkinester **28**

	¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
	δ (Triazolyl) in ppm	δ (Glc (1)) in ppm	C (Triazolyl) in ppm	C _{quart.} (Triazolyl) in ppm
75	8.09	5.47 (9.3 Hz)	122.3	151.3
76	8.87	5.55 (9.2 Hz)	126.5	146.0
77	7.72	5.82 (9.0 Hz)	120.1	155.2
78	7.74	5.83 (9.1 Hz)	120.1	155.1
79	8.36-8.27	5.46 (9.2 Hz)	122.4	155.1
80	7.78	5.80 (8.9 Hz)	112.3	150.3
81	8.35	5.65 (9.2 Hz)	125.3	144.1

Tab. 9 charakteristische NMR-Daten der Triazole 75-81

Anhand des Triazol **80** kann die Regioselektivität der CuAAC-Reaktion bestätigt werden. Über ein NOESY-Experiment können die erhaltenen experimentellen Daten mit den aus der molekularen Struktur berechneten Daten (ArgusLab 4.0.1) abgeglichen werden. Das NOESY-Spektrum zeigt für das triazolische Proton zwei Crosspeaks bei $\delta = 5.37$ - 5.32 ppm bzw. $\delta = 5.24$ - 5.08 ppm. Der erste Crosspeak beschreibt dabei die Fernkopplung zwischen dem triazolischen Proton und dem Wasserstoff am C-2 des Kohlenhydratrestes. Dies korreliert mit dem berechneten Protonenabstand von 2.65 Å (Abb. 61). Der Crosspeak zum zweiten Multipllett entspricht einer Fernkopplung des triazolischen Protons zu den Methylenprotonen am C-31, deren berechneter Protonenabstand bei 2.87 Å liegt. Das vorliegende Produkt entspricht demnach einem 1,4-Zykloadditionsprodukt. Für ein 1,5-Additionsprodukt ist eine Molekülstruktur berechnet, nach der das triazolische Proton keine Fernkopplungen aufweisen. Dafür sind die Protonenabstände des Methylenprotons am C-31 zum Proton am C-1 des Kohlenhydratrestes ($\delta = 5.80$ ppm, berechneter Abstand = 2.15 Å) bzw. zum Essigsäureester am C-2 (berechneter Protonenabstand = 2.26 Å) klein genug um NOE-Signale ergeben zu können. Beide Crosspeaks werden im NOESY-Spektrums des Triazols **80** nicht nachgewiesen.

Das Azid **72** wird mit Verbindung **16** über die CuAAC-Reaktion in guten Ausbeuten das Triazol **82** (73 %) überführt. Das triazolische Proton dieser Verbindung findet sich im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 8.23$ ppm. Die

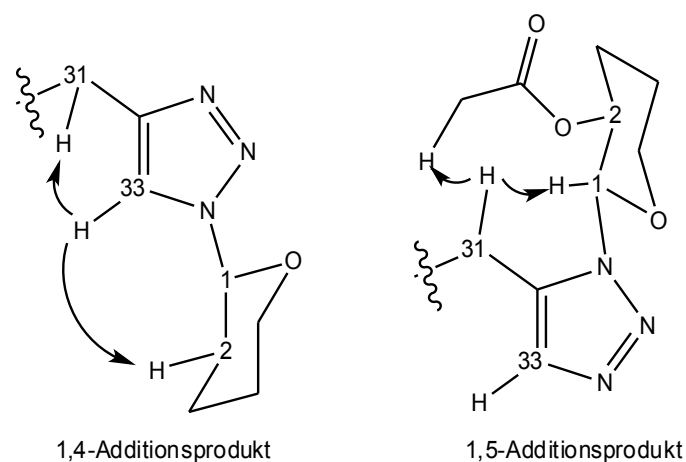


Abb. 58 Fernkopplung der möglichen Additionsprodukte

dazugehörigen aromatischen Kohlenstoffe liegen im ^{13}C -NMR bei $\delta = 147.3$ ppm bzw. 128.0 ppm.

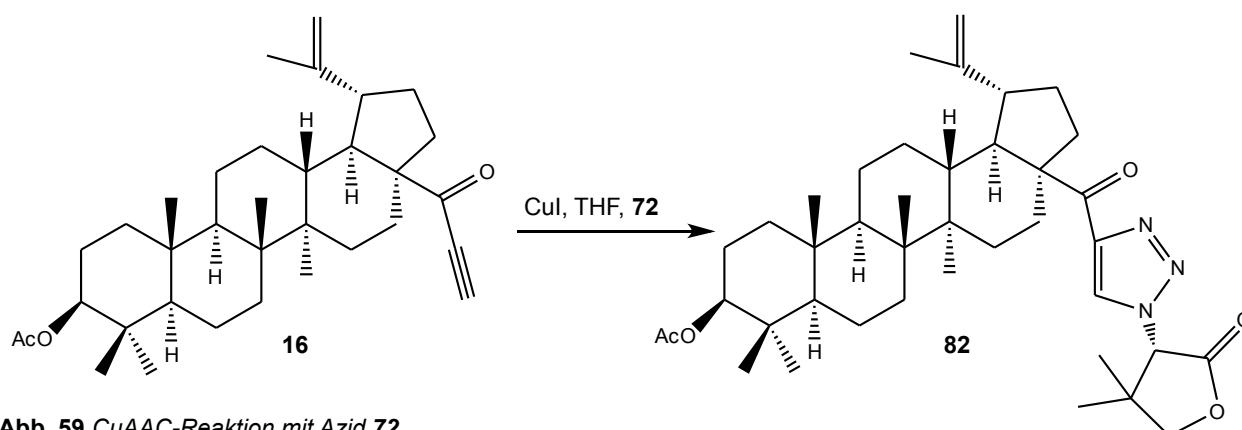


Abb. 59 CuAAC-Reaktion mit Azid **72**

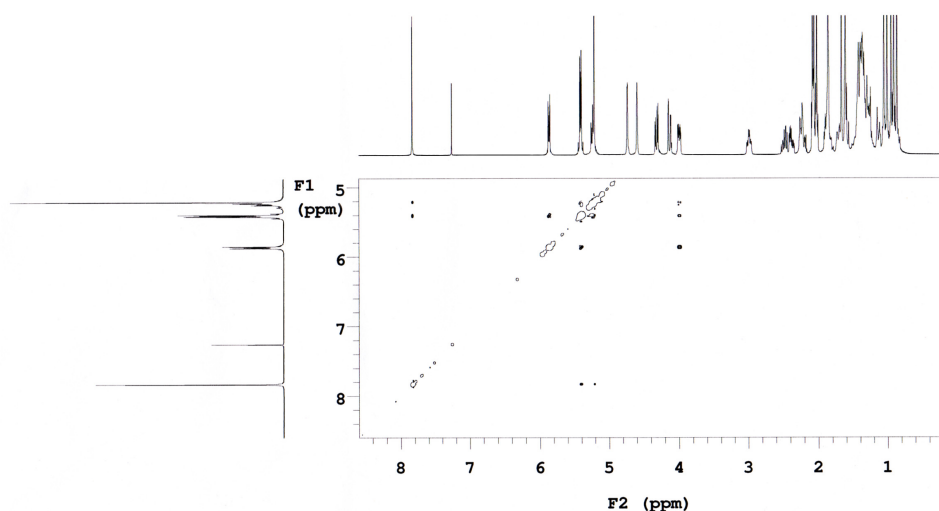


Abb. 60 Ausschnitt des NOESY-Spektrum vom Triazol **80**; Crosspeaks des triazolischen Protons ($\delta = 7.78$ ppm) zu den Protonen am C-2 des Kohlenhydratrestes ($\delta = 5.37$ - 5.32 ppm) und C-31 ($\delta = 5.24$ - 5.08 ppm) können nachgewiesen werden.

2.5 Aminomethylierung von Alkinderivaten der Betulinsäure und des Betulins

Alkine können mit sekundären Aminen und Formaldehyd in einer Eintopfsynthese zu Propargylaminen reagieren. Diese Dreikomponentenkupplung verläuft in hochsiedenden Lösungsmitteln, wie z.B. Dioxan bei ca. 100 °C, wie Carl Mannich bereits 1933 dokumentierte^[200]. Die auch als A³-Kupplung (Alkin-, Aldehyd-, Amin-Kupplung) bekannte Reaktion kann metallkatalysiert auch unter milderer Bedingungen durchgeführt werden. Als Metalle eignen sich neben Gold-, Silber-, Nickel-, Zink-, Iridium- und Palladiumverbindungen auch Kupfersalze^{[201][202]}. Die Metallkatalysatoren beschleunigen die Kupplung zwischen Alkin und Iminiumion, das zuvor als Kondensationsprodukt aus Amin und Aldehyd entsteht.

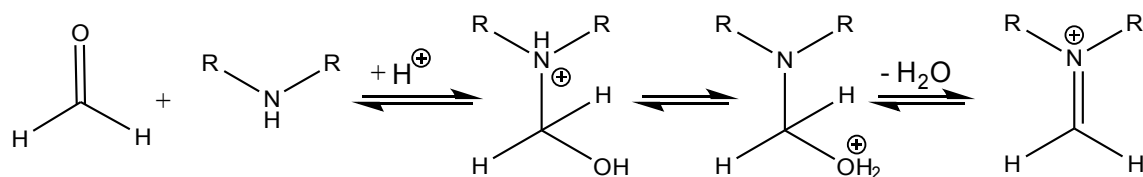


Abb. 61 Gleichgewicht der Kondensation von Amin und Formaldehyd zum Iminiumion

Dieses säurekatalysierte Kondensationsgleichgewicht wird als Teil des möglichen Katalysezyklus gesehen, der in Abbildung 65 dargestellt ist.

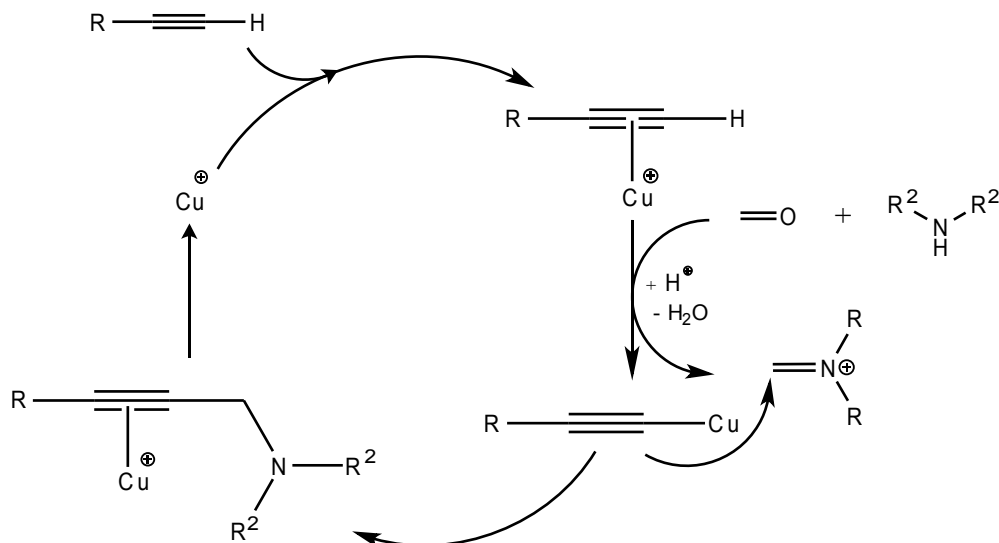


Abb. 62 möglicher Katalysezyklus der Aminomethylierung mit Cu(I)-Salzen als Katalysatoren^{[202][203]}

Die treibende Kraft der Katalyse ist demnach, ähnlich wie bei der 1,2,3-Triazolsynthese nach Meldal und Fokin, die Aktivierung der Dreifachbindung. Die Bildung des Kupferacetylides wird hier allerdings durch das Kondensationsgleichgewicht zwischen Amin und Formaldehyd begünstigt.

Neben der Iminhydrolyse, die bei höheren Temperaturen stärker ausgeprägt ist, sind als Nebenreaktion die Glaserkupplung und die Retro-Mannich-Reaktion denkbar.

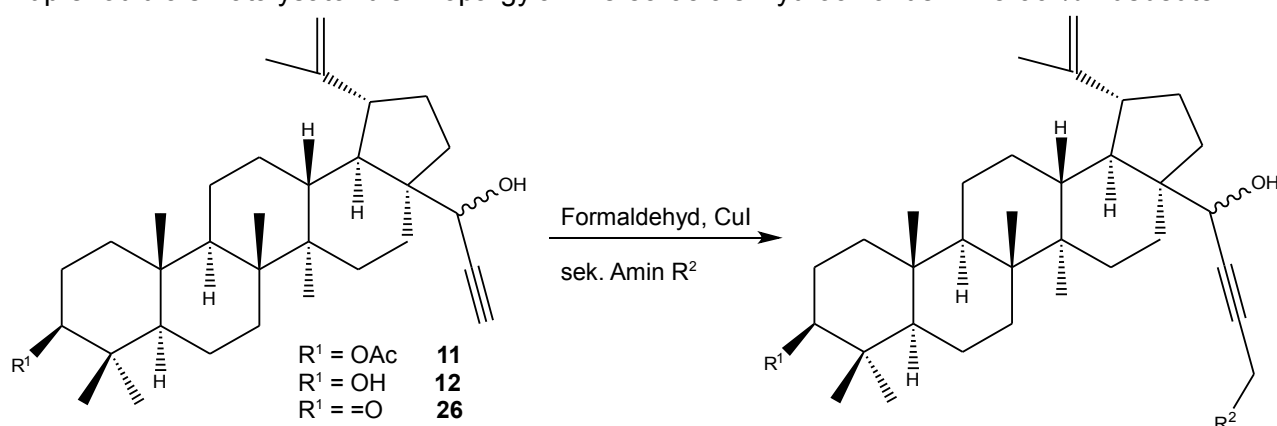
Als Amine lassen sich sowohl sekundäre als auch primäre Amine sowie Ammoniak einsetzen. Allerdings treten bei primären Aminen und bei Ammoniak ungewünschte Mehrfachaminomethylierungen auf.

Neben dem Katalysator können auch das Lösungsmittel, Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Konzentration vom Katalysator und Alkin variiert werden. Zudem besteht die Möglichkeit, durch Zugabe von starken Basen die Reaktion zu beeinflussen. Aus der Fülle an Synthesevorschriften, die in der Literatur beschrieben sind, wird in dieser Arbeit eine Kupferiodid-katalysierte Variante in DMSO bzw. THF verwendet, die in Bieber et al. vorgestellt wurde^[204]. Die niedrigen Temperaturen von 40-50 °C sollen dabei unerwünschte Nebenreaktionen unterbinden. Auf eine Optimierung der Synthesevorschrift für die jeweiligen Propargylamine wurde verzichtet.

Allgemeiner Teil

Als Alkinkomponenten lassen sich terminale Alkine und Alkinole verwenden. Alkinketone können mit Kupferalkylen unter 1,4-Addition an die α,β -ungesättigte Carbonylfunktion reagieren^[205]. Diese ungewünschte Nebenreaktion scheint bevorzugt, da die Aminomethylierung mit den Alkinketone **16** sowie **18** nicht zu den erwarteten Produkten führte.

Die Alkinole **11**, **12** und **26** ergeben mit verschiedenen sekundären Aminen in DMSO oder THF und Kupferiodid als Katalysator die Propargylamine **83-95** als Hydrochloride in 28-90 % Ausbeute.



	R ¹	R ²	Ausbeute		R ¹	R ²	Ausbeute		R ¹	R ²	Ausbeute
83	OAc		53 %	88	OAc		38 %	92	OAc		43 %
84	OAc		53 %	89	OAc		67 %	93	OAc		28 %
85^a	OAc		52 %	90	OAc		67 %	94	OH		90 %
86^a	OAc		79 %	91	OAc		37 %	95	=O		37 %
87	OAc		53 %								

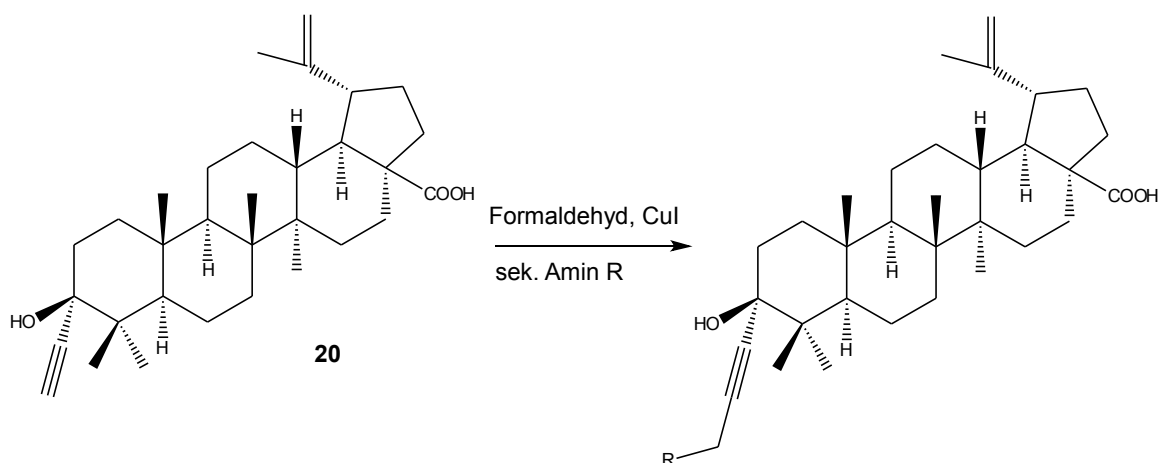
Abb. 63 A³-Kupplung der Alkinole **11,12** und **26** zu den Propargylaminen **83-95**; a: das Propargyldiallylamin wurde sowohl als Hydrochlorid (**85**) als auch als freies Amin (**86**) dargestellt.

Bei 40 °C beträgt die Reaktionszeit ein bis fünf Tage. Neben Produktausbeuten von bis zu 90 %, die durchaus das Potential dieser Reaktion aufzeigen, sind mäßige Ausbeuten von Aminen mit großen Alkylresten, wie z.B. Azepan und Dibenzylamin, sowie die mäßige Ausbeute des 3-Ketoalkins **26** auffallend. Letzteres kann auf eine ungewünschte Nebenreaktion zurückzuführen sein. So ist eine Aminomethylierung am C-2-Kohlenstoffatom ebenfalls denkbar, da Ketone mit α -aciden Protonen ebenfalls mit dem Iminiumion reagieren können.

Interessant sind auch die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der sich nur durch den Aminoalkylrest unterscheidenden Propargylamine. Beispielhaft ist dafür die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Einige wenige Propargylaminhydrochloride (**87** und **88**) sind in Chloroform löslich, die meisten lassen sich in polar, protischen Lösungsmitteln wie z.B. Methanol in Lösung bringen. Die Hydrochloride **91** und **92** lassen sich nur in DMSO ausreichend gut lösen. In Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften muss die Aufreinigung vor allem im chromatographischen Bereich angepasst werden. So wird das Propargyldiallylamin **85** mit einem Eluentengemisch von *n*-Hexan/Essigester (8/2) säulenchromatographisch gereinigt, während das Amin **89** nur mit Methanol chromatographiert werden kann.

Spektroskopisch werden alle synthetisierten Propargylamine im $^1\text{H-NMR}$ über die Verschiebung der Methylenprotonen bei $\delta = 4.20\text{-}3.35$ ppm sowie über die Kopplungsmuster der Alkylreste des jeweiligen Aminosubstituenten charakterisiert. Des Weiteren lassen sich alle Propargylaminhydrochloride im ESI-Massenspektrum eindeutig identifizieren.

Das Betulinsäurederivat **20** ergibt mit Formaldehyd, sekundären Aminen und Kupferiodid als Katalysator ebenfalls entsprechende Propargylamine. Die Produkte werden in mäßigen Ausbeuten von 14-62 % erhalten. Die Tendenz aus der ersten Versuchsreihe, dass bei Verwendung von sterisch anspruchsvolleren Aminen, wie z.B. Azepan, die korrespondierenden Produkte nur in schlechterer Ausbeute dargestellt werden, bestätigt sich auch bei der Propargylaminsynthese mit Alkinol **20**.



Allgemeiner Teil

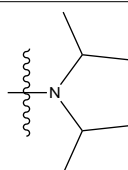
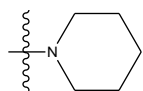
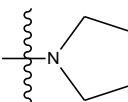
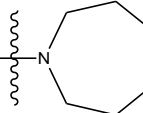
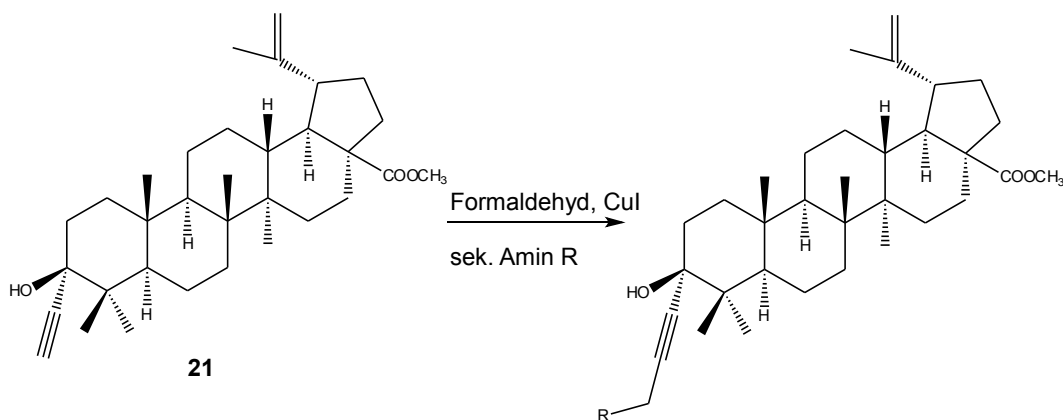
	R	Ausbeute		R	Ausbeute
96		62 %	98		30 %
97		44 %	99		14 %

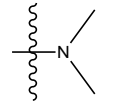
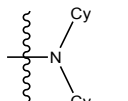
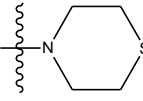
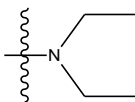
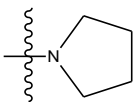
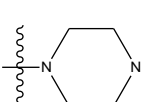
Abb. 64 A³-Kupplung mit dem Betulinsäurederivat **20**

Das acide Proton der Carboxylgruppe kann ein Grund für die mäßigen Produktausbeuten sein. Die Deprotonierung der Carbonsäurefunktion kann in direkter Konkurrenz zur Deprotonierung der Alkinfunktion stehen. Ein nicht deprotonierte Dreifachbindung verhindert in der Folge die Kupferacetylidbildung und damit die Aminomethylierung.

Die Propargylamine **96-99** werden spektroskopisch im jeweiligen ¹H-NMR-Spektrum durch das Singulett-Signal im Bereich von $\delta = 4.13-4.23$ ppm, das den Methylenprotonen am C-33 zugeordnet ist, nachgewiesen. Die dazugehörigen Peaks in den ¹³C-NMR-Spektren liegen im Bereich von $\delta = 35.7-46.8$ ppm.

Der Methylester **21** geht ebenfalls mit sekundären Aminen A³-Kupplungen ein. Die Tendenz, dass



	R	Ausbeute		R	Ausbeute		R	Ausbeute
100		34 %	104		42 %	108		50 %
101		13 %	105		38 %	109		64 %

Allgemeiner Teil

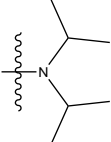
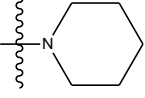
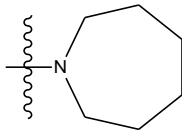
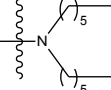
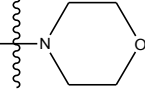
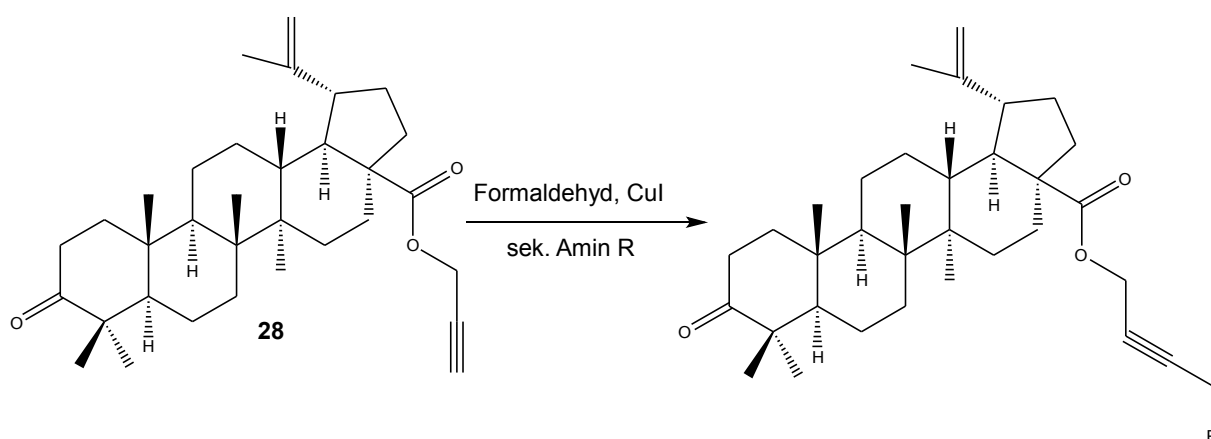
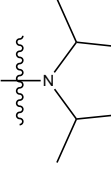
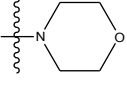
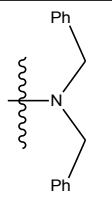
	R	Ausbeute		R	Ausbeute		R	Ausbeute
102		48 %	106		18 %	110		64 %
103		15 %	107		59 %			

Abb. 65 A³-Kupplung mit dem Betulinsäurederivat **21**

sterisch anspruchvollere Amine zu schlechteren Ausbeute der korrespondierenden Produkte führen, kann in dieser Versuchsreihe nicht bestätigt werden. Die Methylenprotonen am C-34 werden durch Singulett-Signale im ¹H-NMR im Bereich von $\delta = 4.13-4.29$ ppm repräsentiert. Der dazugehörige Peak im ¹³C-NMR wird im Bereich von $\delta = 37.1-48.0$ ppm gemessen. Zusätzlich werden den Propargylaminhydrochloriden **100-110** die charakteristischen Kopplungsmuster der Aminoalkylreste zugeordnet. Die eindeutige Charakterisierung der Substanzen wird zusätzlich durch ESI-Massenspektroskopie unterstützt.

Bei der Dreikomponentenkupplung des Alkinesters **28** mit Formaldehyd, Kupferiodid und sekundären Aminen steht, wie beim 3-Ketoalkin **26**, die Reaktion zwischen Enol und Iminiumion in Konkurrenz zur A³-Kupplung. Verdeutlicht wird dies bei der spektroskopischen Untersuchung der Propargylaminhydrochloride **111-115**.



	R	Ausbeute		R	Ausbeute		R	Ausbeute
111		45 %	113		71 %	115		81 %

Allgemeiner Teil

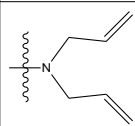
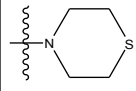
	R	Ausbeute		R	Ausbeute		R	Ausbeute
112		54 %	114		61 %			

Abb. 66 A³-Kupplung mit Alkinester **28**

Zur Aufnahme der NMR-Spektren müssen die Hydrochloride **112**, **113** und **114** in deuteriertem Methanol gelöst werden. Durch die Keto-Enol-Tautomerie werden die Protonen am C-2-Kohlenstoffatom mit Deuterium ausgetauscht. Dies führt zu einem Zusammenfall der Kopplungsmuster für diese zwei Protonen. Mit dem Propargylamin **115** kann dieser Effekt verdeutlicht werden. Dieses ist sowohl in deuteriertem Chloroform als auch in CD₃OD löslich. Wie in Abbildung 70 gezeigt, weist das in CDCl₃ aufgenommenen ¹H-NMR zwei für die Protonen am C-2 charakteristische *ddd*-Signale bei $\delta = 2.50$ ppm ($J = 7.2, 12.4, 17.3$ Hz) und $\delta = 2.40$ ppm ($J = 4.3, 7.5, 15.6$ Hz) auf. Beide Kopplungsmuster sind im CD₃OD-Spektrum nicht nachweisbar.

Mittels ESI-Experiment kann der H-D-Austausch massenspektroskopisch verfolgt werden. So zeigt das Propargylamin **115** im ESI-Spektrum in deuteriertem Methanol (Abbildung 67) drei Molpeaks, die sich den korrespondierenden Verbindungen mit ein bis drei Deuteriumatomen zuordnen lassen. Neben den Protonen am C-2-Kohlenstoffatom kann zusätzlich das Proton des Ammoniumions ausgetauscht werden.

Die Propargylamine **111-115** werden im ¹H-NMR durch die Signale der Methylenprotonen bei $\delta = 4.16-3.25$ ppm und durch ESI-Massenspektroskopie nachgewiesen.

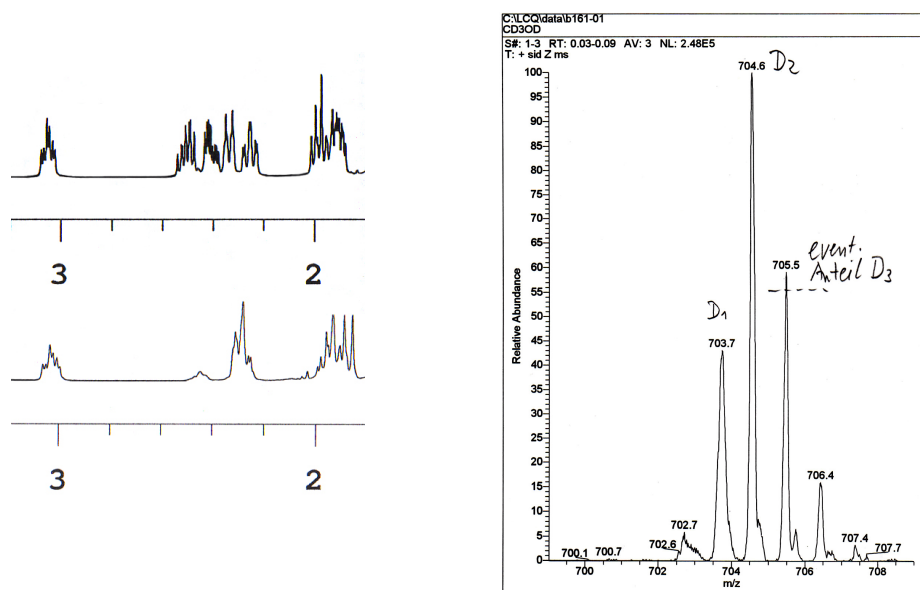


Abb. 67 links: Ausschnitt aus den NMR-Spektren von Verbindung **115** mit CDCl₃ (oben) und CD₃OD (unten); rechts: ESI-Massenspektrum von Verbindung **115**

Weitere Propargylamine konnten ausgehend von den Alkinolen **22** und **27** dargestellt werden.

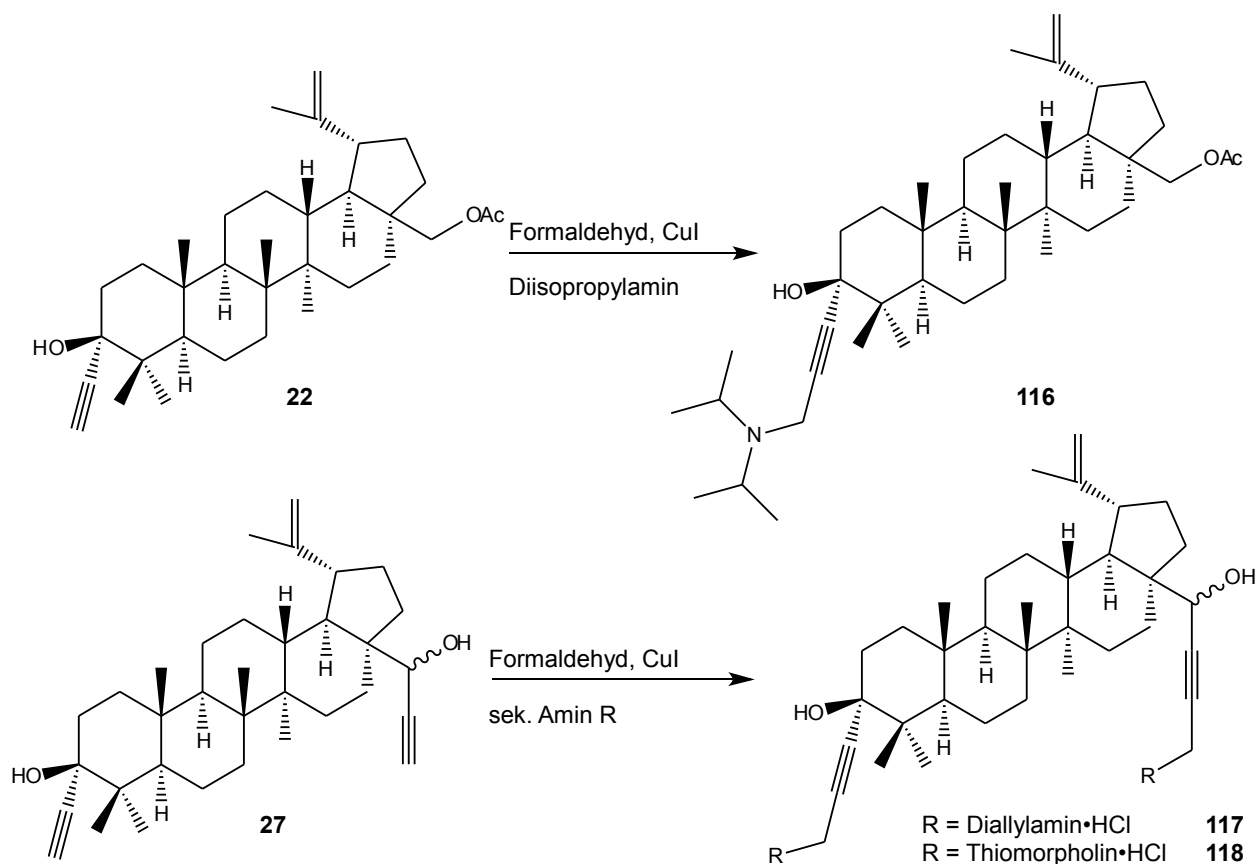


Abb. 68 A³-Kupplung mit Alkinol **22** und **27**

Die Propargylamine **116-118** sind über die Protonensignale der Methylengruppe im ¹H-NMR-Spektren bei $\delta = 3.91\text{-}3.85$ ppm (**116**) bzw. für die Dipropargylamine bei $\delta = 3.92$ ppm (**117**) und 4.17 ppm (**118**) charakterisiert.

2.5.1 Derivatisierung von Propargylaminen

Mit Alkylidiodiden reagieren Amine unter bimolekularer Substitution. Mit Propargylaminen können auf diese Weise N-Dialkyl-N-Methyl-propargylammoniumiodide dargestellt werden. Dafür werden die Propargylaminhydrochloride **84**, **100** und **107** zunächst deprotoniert und die freien Stickstoffbasen anschließend in Diethylether mit Methyljodid umgesetzt. Das Propargylamin **86** wird in analoger Weise mit Methyljodid zur Reaktion gebracht. Die Produkte **119-122** fallen als Feststoffe aus und werden mit Ausbeuten von 81-89 % isoliert.

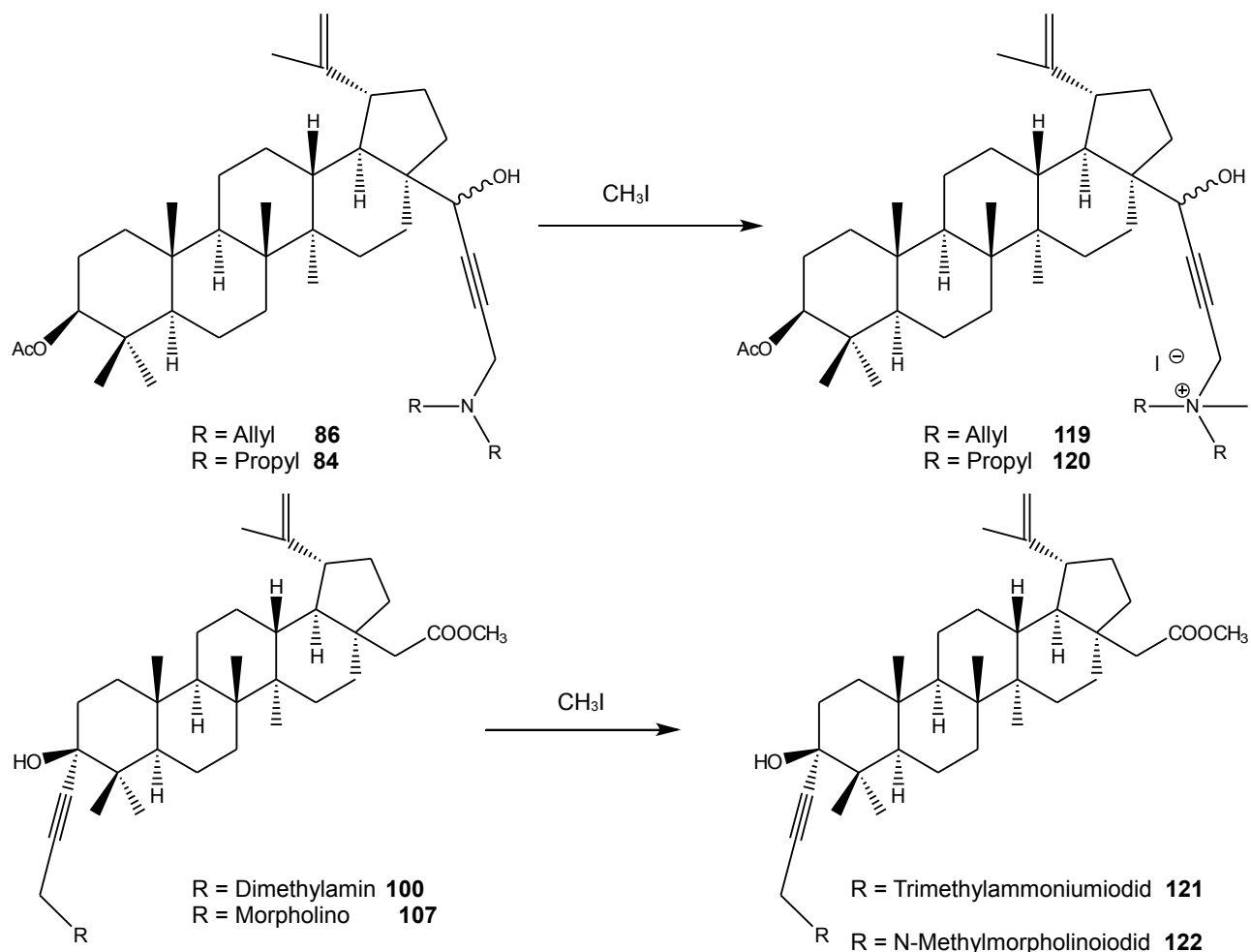


Abb. 69 Synthese von N-Methylpropargylammoniumiodiden

Spektroskopisch lassen sich alle vier N-Methylamine **119-122** anhand des deutlichen Singulett-Signals bei $\delta = 3.00-3.35$ ppm nachweisen, das der eingeführten Methylgruppe zuzuordnen ist. Zusätzlich lassen sich die Methiodide anhand ihrer Molekulargewichte im ESI-Spektrum charakterisieren.

Die partielle Hydrierungen des N-Diisopropylpropargylamins **94** mit Palladium auf Calciumcarbonat ergibt nicht das vinyliche Produkt **123a**. Bei dieser Reaktion wird im Gegensatz zu der in Kapitel 2.1.3 bzw. Kapitel 2.2 vorgestellten Variante auf Chinolin als Katalysatorgift verzichtet, da bei der Aufarbeitung das hydrierte Produkt durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt werden soll. Als Katalysatorgift wird stattdessen Blei verwendet. Allerdings wird als Produkt bei dieser Reaktion ausschließlich Verbindung **123** in 45 % Ausbeute isoliert. Blei ist als Katalysatorgift also nicht in der Lage, die Absorption des Alkens **123a** ans Palladium und damit die Hydrierung zum entsprechenden Alkan zu verhindern. Bemerkenswert ist dabei, dass die Doppelbindung an Position C-20 erhalten bleibt.

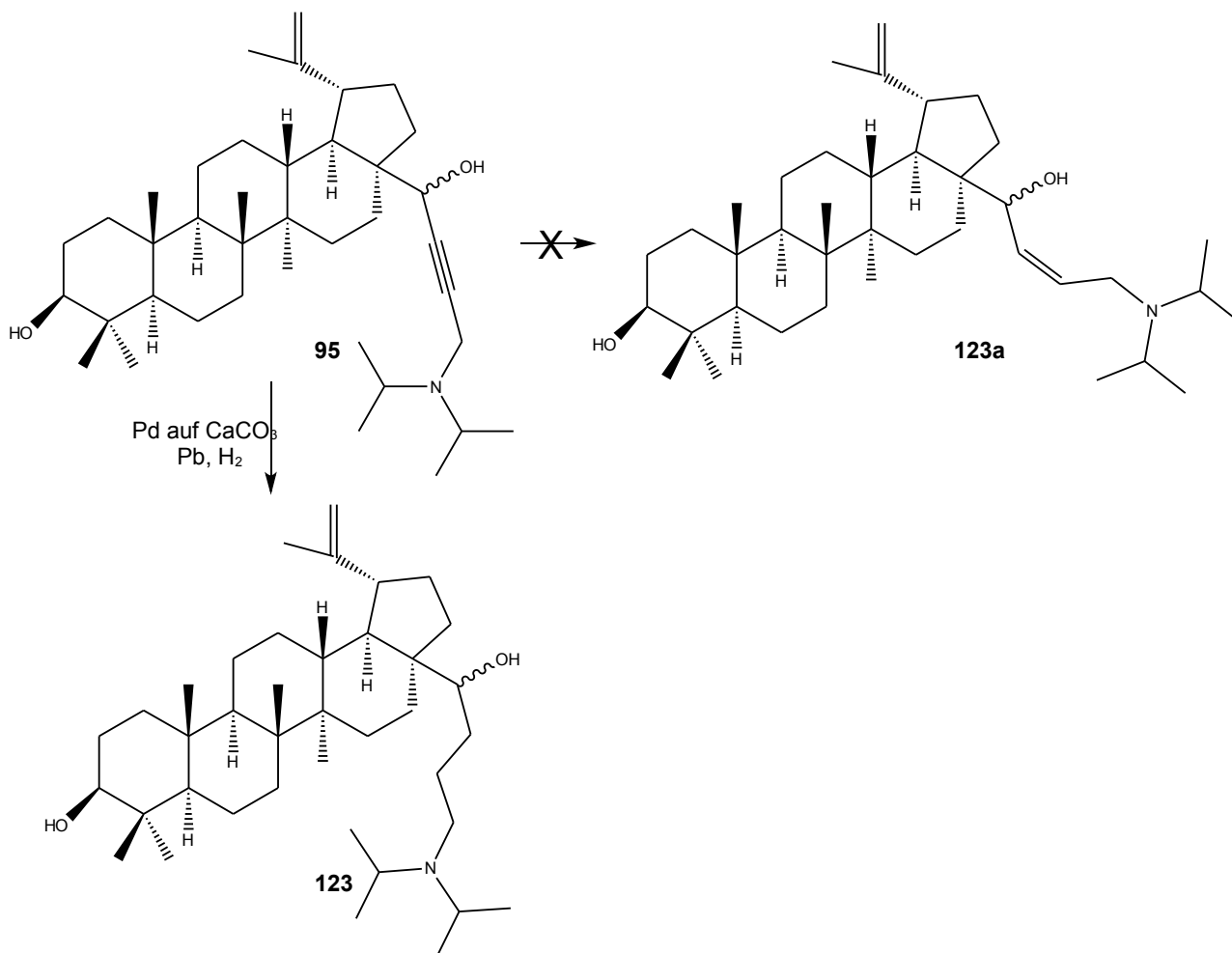


Abb. 70 Hydrierung des Propargylamins **95**

Zur Charakterisierung wird im ¹H-NMR-Spektrum das veränderte Signal für das Proton am C-28 herangezogen werden. In der Ausgangsverbindung **94** tritt ein breites Singulett bei $\delta = 4.97$ ppm auf, während das Dublett-Signal des Produktes bei $\delta = 4.05$ ppm mit einer Kopplung von $J = 10$ Hz zu finden ist. Darüber hinaus können die alkyischen Kohlenstoffe C-31 und C-32 im ¹³C-NMR bei $\delta = 32.2$ ppm bzw. 24.9 ppm nachgewiesen werden.

2.6 Aminomethylierung von Derivaten der Glycyrrhetinsäure

Die folgenden Propargylaminderivate der Glycyrrhetinsäure sollen den Eindruck von der biologischen Aktivität der triterpenoiden Propargylamine vervollständigen. Die Umsetzung der Alkinole **44** und **46** erfolgt nach der bereits beschriebenen Methode. Bei Verwendung von

Allgemeiner Teil

Diisopropylamin und Diallylamin als aminische Komponente, werden die korrespondierenden Propargylamine **124**, **125** und **126** in Ausbeuten zwischen 23 % und 41 % erhalten.

Der spektroskopische Nachweis der Verbindung erfolgt über die Singulett-Signale der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bei $\delta = 3.93\text{-}4.25$ ppm, die den entsprechenden Methylenprotonen am C-34 zugeordnet sind. Zusätzlich werden die Strukturen im ESI-Massenspektren nachgewiesen.

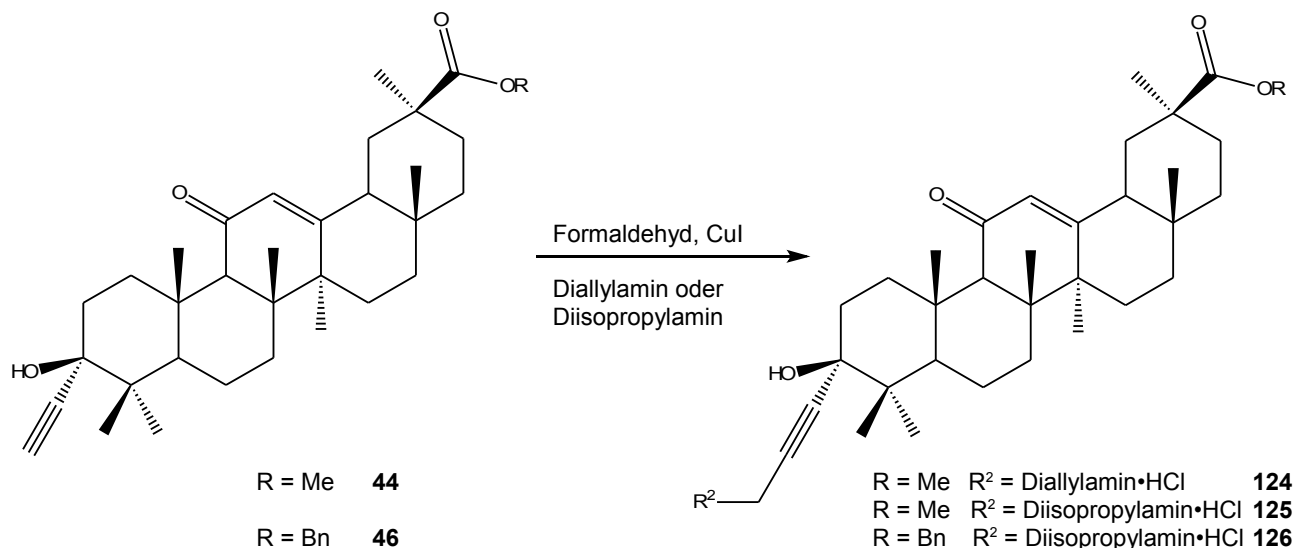


Abb. 71 A³-Kupplung der Glycyrrhetinsäurederivate **44** und **46**

3. Biologische Evaluierung

3.1 Sulforhodamin B Assay

Die wachstumsinhibitorische Wirkung der synthetisierten Verbindungen auf humane Krebszellen wurde mittels einem von Skehan et al.^[206] entwickelten Zytotoxizitäts-Assays untersucht. Dafür wurden die zu testenden Verbindungen als Lösungen mit Konzentrationen zwischen 1-30 μM verwendet. Nach einer Anwuchsphase von 24 Stunden wurden verschiedene Krebszelllinien den Substanzlösungen für 96 Stunden ausgesetzt. Anschließend erfolgte eine Fixierung mit zehnpromzentiger Trifluoressigsäure und die Anfärbung mit Sulforhodamin B (SRB). Der Farbstoff bindet dabei an überlebende Krebszellen, die dadurch photometrisch erfasst werden können. Mit Hilfe der zwei parametrischen Hills-Slope-Gleichung können aus einer nicht-linearen Regression der relativen Wachstumsraten die IC_{50} -Werte der Verbindungen bestimmt werden.

Zur Verfügung standen dabei neun menschliche Krebszelllinien aus unterschiedlichem Gewebe:

Melanom (518A2), Schilddrüse (8505C, SW1736), Kopf und Nacken (A253), Eierstock (A2780), Lunge (A549), Dickdarm (DLD-1), Fettzelle (LIPO) und Brust (MCF-7).

Zusätzlich wurde eine Zelllinie von Maus-Fibroblasten (NiH3T3) verwendet, die zwar permanentes Wachstum zeigt, ansonsten aber keine weiteren Eigenschaften einer Krebszelle aufweist^[207]. Diese fibroblastische Zelllinie kann näherungsweise als Normalzelle betrachtet werden.

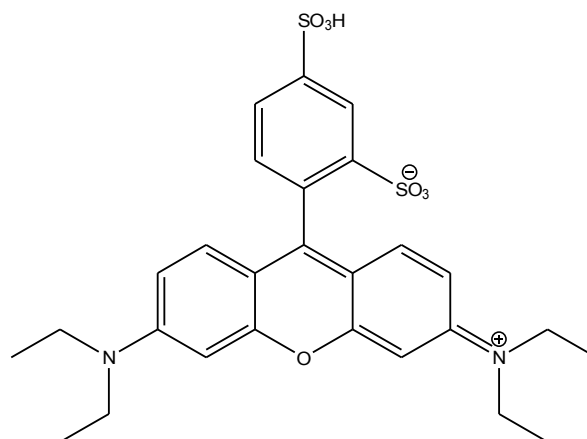


Abb.72 Sulforhodamin B

Die literaturbekannten Verbindungen **1-10** sowie **38-43** wurden aus ökonomischen Gründen nicht den Aktivitätstests unterzogen.

Die angegebenen IC_{50} -Werte in μM entsprechen dem Mittelwert aus drei unabhängigen Messungen. Mit aufgeführt sind die jeweiligen Standardabweichungen. Substanzen deren Aktivität außerhalb des aufgestellten Konzentrationsbereiches von 30 μM liegen, werden als inaktiv bezeichnet. Konnten keine Messergebnisse erzielt werden, so ist dies in der Tabelle als nicht detektierbar (n.d.) gekennzeichnet.

Biologische Evaluierung

	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	26	27	28	29 ^a	29 ^b	30	31	32	33	1	BS
SW1736	23.0 ± 7.8	13.0 ± 3.0	17.1 ± 2.8	8.21 ± 1.0	5.7 ± 0.3	0.37 ± 0.8	>30	0.14 ± 0.1	0.44 ± 0.5	12.2 ± 0.6	20.8 ± 2.1	27.6 ± 0.5	11.4 ± 0.8	18.4 ± 0.7	15.7 ± 0.5	>30	2.3 ± 1.1	4.4 ± 2.1	>30	>30	>30	19.5 ± 1.6	n.d.	23.1 ± 2.2
MCF-7	20.5 ± 10.2	11.9 ± 2.4	>30	27.8 ± 4.5	7.4 ± 2.1	4.1 ± 0.8	>30	>30	4.18 ± 0.6	10.5 ± 0.4	27.8 ± 2.8	19.5 ± 1.6	15.7 ± 2.2	17.1 ± 1.1	16.6 ± 0.8	25.1 ± 5.0	6.0 ± 1.6	3.4 ± 2.6	>30	>30	>30	>30	8.4 ± 1.0	10.2 ± 0.5
LIPO	28.9 ± 0.8	12.9 ± 0.2	>30	18.9 ± 3.2	n.d.	8.6 ± 0.1	>30	n.d.	n.d.	16.8 ± 0.5	22.8 ± 2.3	>30	0.99 ± 2.5	21.7 ± 1.3	n.d.	n.d.	4.2 ± 1.2	4.2 ± 4.0	>30	>30	>30	>30	n.d.	n.d.
DLD-1	>30	21.9 ± 2.2	>30	>30	22.4 ± 4.7	9.6 ± 2.1	>30	1.87 ± 0.2	3.28 ± 0.1	10.5 ± 1.0	16.1 ± 2.5	21.3 ± 0.5	15.0 ± 1.7	19.0 ± 1.3	17.1 ± 1.0	22.2 ± 0.5	3.6 ± 2.1	3.3 ± 3.1	>30	>30	>30	>30	n.d.	10.8 ± 2.3
A549	42.2 ± 5.0	24.0 ± 1.8	>30	>30	19.8 ± 0.3	3.0 ± 0.5	>30	0.43 ± 0.1	0.77 ± 0.1	13.8 ± 1.6	21.8 ± 0.9	>30	15.4 ± 0.9	21.2 ± 0.8	n.d.	28.1 ± 1.7	3.1 ± 2.2	4.2 ± 1.1	>30	>30	>30	>30	13.6 ± 2.8	17.1 ± 2.1
A2780	9.3 ± 1.3	9.7 ± 1.2	16.2 ± 6.1	13.4 ± 1.6	4.9 ± 0.5	0.55 ± 1.0	>30	0.19 ± 0.1	0.16 ± 0.1	9.8 ± 1.0	26.8 ± 1.4	16.7 ± 0.7	11.8 ± 1.1	9.8 ± 1.9	13.1 ± 0.7	10.2 ± 0.5	3.0 ± 3.2	2.0 ± 1.5	>30	>30	>30	10.6 ± 1.9	9.8 ± 2.0	8.8 ± 2.0
A253	16.5 ± 2.5	14.1 ± 3.6	>30	15.2 ± 0.87	3.7 ± 0.3	0.30 ± 0.1	>30	0.13 ± 0.1	>30	11.7 ± 1.9	13.0 ± 0.2	19.1 ± 0.9	19.1 ± 0.1	13.4 ± 1.3	13.0 ± 1.3	22.3 ± 1.5	2.7 ± 1.1	3.6 ± 1.2	>30	>30	>30	18.4 ± 2.0	n.d.	11.1 ± 2.0
8505C	22.9 ± 2.3	16.1 ± 1.1	>30	>30	7.1 ± 1.0	2.4 ± 1.1	>30	0.20 ± 0.1	0.74 ± 0.1	15.5 ± 0.5	21.9 ± 2.3	21.0 ± 2.3	22.1 ± 0.9	16.7 ± 1.5	14.6 ± 1.3	20.0 ± 3.6	3.6 ± 2.1	4.4 ± 2.1	>30	>30	>30	>30	21.0 ± 1.8	13.8 ± 1.5
518A2	32.5 ± 4.6	15.1 ± 0.9	>30	>30	10.5 ± 1.6	6.9 ± 0.1	>30	0.20 ± 0.1	0.68 ± 0.1	17.1 ± 0.3	20.0 ± 1.8	20.9 ± 2.2	19.1 ± 1.9	22.4 ± 1.5	18.1 ± 0.8	19.3 ± 2.2	5.9 ± 2.5	3.7 ± 2.2	>30	>30	>30	>30	12.5 ± 1.4	9.4 ± 1.0
NiH3T3	32.3 ± 3.2	10.5 ± 1.5	>30	>30	7.3 ± 2.2	5.0 ± 0.4	>30	0.47 ± 0.1	0.45 ± 0.7	13.5 ± 0.8	n.d.	23.9 ± 2.2	19.6 ± 2.2	>35	n.d.	24.8 ± 6.0	n.d.	n.d.	>30	>30	>30	>30	n.d.	16.1 ± 1.9
∅	21.7	15.4	16.6	16.7	9.8	4.5		0.45	1.34	13.1	21.2	20.9	15.3	17.7	15.5	21.0	3.82	3.69						10.4

a) Lösung in DMSO; b) wässrige liposomale Lösung^[208]; n.d.) nicht detektierbar

Biologische Evaluierung

	34	35	36	37	44	45	46	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	62	1	BA	GA ^c	
SW1736	>30	>30	n.d.	>30	>30	>30	22.7 ± 6.0	>30	>30	>30	28.9 ± 5.0	>30	>30	18.8 ± 2.8	7.5 ± 1.3	>30	28.7 ± 1.8	n.d.	>30	n.d.	22.5 ± 2.0	n.d.	23.1 ± 2.2	76.9 ± 4.3	
MCF-7	>30	>30	n.d.	>30	29.2 ± 1.4	22.3 ± 0.7	13.3 ± 2.5	>30	>30	>30	>30	29.4 ± 6.0	>30	6.8 ± 2.7	4.2 ± 0.4	>30	>30	n.d.	>30	n.d.	21.0 ± 1.7	8.4 ± 1.0	10.2 ± 0.5	84.7 ± 4.2	
LIPO	>30	>30	n.d.	>30	n.d.	n.d.	n.d.	>30	>30	>30	19.8 ± 1.5	n.g.	n.d.	n.d.	n.d.	>30	>30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	81.4 ± 4.1
DLD-1	>30	>30	7.3 ± 0.6	>30	>30	>30	19.0 ± 1.7	>30	>30	>30	>30	22.3 ± 0.5	>30	7.3 ± 1.3	7.8 ± 0.8	>30	>30	n.d.	>30	24.0 ± 2.4	24.2 ± 3.2	n.d.	10.8 ± 2.3	81.2 ± 4.1	
A549	>30	>30	9.9 ± 0.5	>30	n.d.	n.d.	n.d.	>30	>30	>30	>30	>30	>30	13.7 ± 5.1	8.1 ± 1.2	>30	>30	n.d.	>30	22.8 ± 1.7	16.0 ± 2.5	13.6 ± 2.8	17.1 ± 2.1	82.7 ± 4.1	
A2780	>30	>30	5.1 ± 0.6	3.1 ± 1.8	24.6 ± 4.0	15.3 ± 0.9	13.0 ± 1.7	>30	>30	>30	>30	27.8 ± 5.0	>30	5.9 ± 2.0	4.1 ± 1.2	>30	>30	n.d.	9.1 ± 2.3	6.4 ± 3.3	16.6 ± 2.7	9.8 ± 2.0	8.8 ± 2.0	74.6 ± 3.7	
A253	>30	>30	6.5 ± 1.4	7.5 ± 4.0	28.0 ± 1.7	22.2 ± 0.4	13.9 ± 2.2	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	n.d.	>30	>30	n.d.	0.16 ± 2.9	11.5 ± 2.4	9.1 ± 1.7	n.d.	11.1 ± 2.0	80.8 ± 4.0	
8505C	>30	>30	10.8 ± 0.6	>30	27.5 ± 1.0	25.3 ± 0.6	14.3 ± 2.4	>30	>30	>30	>30	>30	>30	11.6 ± 5.0	5.0 ± 1.7	>30	>30	n.d.	>30	>30	23.4 ± 1.3	21.0 ± 1.8	13.8 ± 1.5	86.5 ± 4.3	
518A2	>30	>30	9.8 ± 0.4	>30	29.7 ± 0.3	23.2 ± 0.5	17.2 ± 1.5	>30	>30	>30	>30	>30	>30	10.8 ± 3.5	8.5 ± 1.0	>30	>30	n.d.	>30	20.5 ± 1.9	23.0 ± 1.1	12.5 ± 1.4	9.4 ± 1.0	83.9 ± 4.2	
NiH3T3	>30	>30	n.d.	>30	29.8 ± 3.0	>30	19.1 ± 6.0	>30	>30	>30	>30	>30	>30	10.1 ± 2.7	5.7 ± 1.2	>30	>30	n.d.	27.8 ± 5.0	>30	16.8 ± 1.2	n.d.	16.1 ± 1.9	18.5 ± 0.9	
∅					28.1	21.7	16.6							10.7	6.5						19.5		10.4		

c)^[209]; n.d.) nicht detektierbar

Biologische Evaluierung

	63	65	66	68	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	1	BA
SW1736	>30	2.4 ± 1.0	n.d.	>30	11.8 ± 3.7	>30	>30	>30	9.0 ± 1.3	9.1 ± 1.4	>30	>30	>30	>30	6.5 ± 2.6	7.5 ± 1.1	30.2 ± 2.2	>30	>30	>30	20.0 ± 4.5	7.7 ± 0.8	n.d.	23.1 ± 2.2
MCF-7	>30	2.4 ± 0.2	5.7 ± 0.6	>30	18.5 ± 5.2	>30	>30	>30	18.9 ± 4.0	16.8 ± 4.8	>30	8.9 ± 4.2	>30	>30	3.7 ± 0.3	16.5 ± 1.3	15.7 ± 1.5	>30	>30	27.2 ± 1.1	7.7 ± 0.8	2.5 ± 0.8	8.4 ± 1.0	10.2 ± 0.5
LIPO	>30	2.0 ± 0.9	>30	>30	n.d.	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	8.6 ± 0.2	24.2 ± 2.6	21.8 ± 0.8	17.0 ± 2.0	>30	>30	11.6 ± 0.7	2.7 ± 0.7	n.d.	n.d.
DLD-1	>30	1.7 ± 1.3	6.0 ± 1.5	>30	18.5 ± 5.2	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	12.9 ± 0.9	20.7 ± 1.5	>30	>30	>30	>30	18.8 ± 3.1	5.2 ± 0.2	n.d.	10.8 ± 2.3
A549	>30	2.0 ± 0.7	8.2 ± 0.6	>30	n.d.	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	11.1 ± 1.2	25.9 ± 0.4	>30	>30	>30	>30	12.0 ± 1.9	6.5 ± 1.1	13.6 ± 2.8	17.1 ± 2.1
A2780	>30	1.6 ± 0.2	n.d.	>30	7.4 ± 1.7	>30	>30	>30	18.0 ± 3.2	9.8 ± 0.6	>30	3.5 ± 1.9	>30	>30	4.9 ± 0.5	12.0 ± 1.3	12.4 ± 2.6	18.2 ± 1.8	>30	>30	8.3 ± 0.9	2.7 ± 0.2	9.8 ± 2.0	8.8 ± 2.0
A253	>30	2.2 ± 1.0	3.7 ± 0.3	>30	7.5 ± 3.5	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	6.4 ± 0.9	15.2 ± 1.0	>30	>30	>30	>30	10.4 ± 0.8	4.6 ± 1.0	n.d.	11.1 ± 2.0
8505C	>30	1.8 ± 0.9	6.4 ± 1.3	>30	8.5 ± 1.8	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	6.7 ± 0.6	28.0 ± 3.1	>30	>30	>30	>30	11.1 ± 0.8	6.9 ± 1.5	21.0 ± 1.8	13.8 ± 1.5
518A2	>30	1.7 ± 0.9	4.8 ± 1.5	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	7.2 ± 1.5	21.0 ± 2.0	>30	>30	>30	>30	12.1 ± 0.4	5.0 ± 1.1	12.5 ± 1.4	9.4 ± 1.0
NiH3T3	>30	2.7 ± 0.3	12.7 ± 0.2	>30	3.5 ± 0.4	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	5.8 ± 0.2	>30	>30	>30	>30	>30	14.5 ± 1.9	4.0 ± 0.2	n.d.	16.1 ± 1.9
∅		2.0	5.8		14.4										7.6	19.0	21.5	17.6			12.4	4.7		10.4

n.d.) nicht detektierbar

Biologische Evaluierung

	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	1	BA
SW1736	8.9 ± 1.1	3.7 ± 1.2	32.3 ± 1.8	4.0 ± 1.0	6.0 ± 0.4	7.6 ± 0.6	5.7 ± 2.8	7.4 ± 0.3	18.0 ± 0.7	6.8 ± 0.6	8.5 ± 1.0	10.6 ± 2.2	>30	5.0 ± 1.2	4.8 ± 1.2	7.2 ± 0.7	5.8 ± 1.0	11.1 ± 1.7	4.4 ± 0.5	7.3 ± 1.0	28.1 ± 1.8	>30	n.d.	23.1 ± 2.2
MCF-7	7.7 ± 1.0	3.8 ± 0.1	13.5 ± 4.7	8.2 ± 1.1	3.1 ± 0.3	7.3 ± 0.8	5.5 ± 1.0	7.7 ± 2.5	21.4 ± 2.4	5.8 ± 2.1	7.9 ± 2.9	7.7 ± 1.9	>30	14.5 ± 1.0	4.6 ± 1.1	7.4 ± 0.7	5.1 ± 0.1	12.1 ± 1.5	3.4 ± 0.3	5.1 ± 0.1	23.3 ± 0.9	>30	8.4 ± 1.0	10.2 ± 0.5
LIPO	2.4 ± 0.9	3.5 ± 0.8	>30	10.3 ± 0.1	5.6 ± 1.5	8.0 ± 1.0	9.0 ± 0.4	14.4 ± 3.3	>30	8.9 ± 0.6	10.1 ± 0.4	8.8 ± 1.0	>30	14.8 ± 1.5	6.3 ± 0.5	8.7 ± 0.9	5.6 ± 0.1	14.9 ± 2.0	2.5 ± 0.3	5.6 ± 0.1	n.d.	>30	n.d.	n.d.
DLD-1	5.0 ± 0.7	19.0 ± 1.5	>30	9.1 ± 0.2	2.6 ± 0.5	7.8 ± 0.8	12.1 ± 2.4	11.9 ± 0.3	28.9 ± 4.0	7.7 ± 0.6	15.4 ± 1.5	11.4 ± 0.8	>30	11.3 ± 1.0	5.1 ± 1.7	9.6 ± 1.0	7.1 ± 0.5	10.1 ± 0.7	5.4 ± 0.5	7.1 ± 0.5	28.0 ± 2.2	>30	n.d.	10.8 ± 2.3
A549	7.6 ± 0.5	16.3 ± 1.6	>30	8.3 ± 2.0	3.5 ± 1.4	6.1 ± 1.8	7.4 ± 0.2	9.6 ± 0.1	28.7 ± 0.8	7.0 ± 0.6	14.3 ± 1.4	9.8 ± 2.0	>30	19.2 ± 0.2	4.5 ± 1.3	5.8 ± 0.6	7.4 ± 1.2	14.4 ± 0.2	5.8 ± 0.6	7.4 ± 1.2	n.d.	>30	13.6 ± 2.8	17.1 ± 2.1
A2780	4.1 ± 1.5	4.3 ± 1.8	14.4 ± 0.6	5.4 ± 0.9	n.d.	7.4 ± 0.4	n.d.	7.3 ± 2.8	26.4 ± 2.0	7.6 ± 1.5	8.5 ± 3.5	8.6 ± 1.0	>30	6.9 ± 3.0	5.0 ± 1.0	6.1 ± 0.6	6.2 ± 1.0	11.4 ± 2.3	4.3 ± 0.4	6.2 ± 1.0	13.1 ± 0.7	>30	9.8 ± 2.0	8.8 ± 2.0
A253	5.2 ± 0.2	7.5 ± 1.5	20.1 ± 3.0	8.2 ± 1.1	3.4 ± 0.4	5.3 ± 0.6	6.5 ± 0.3	13.4 ± 8.0	>30	5.6 ± 2.2	7.3 ± 1.4	5.6 ± 1.6	>30	10.0 ± 1.0	5.1 ± 2.6	7.7 ± 0.8	4.0 ± 1.3	8.7 ± 3.9	2.6 ± 0.2	4.0 ± 1.3	14.7 ± 1.4	>30	n.d.	11.1 ± 2.0
8505C	7.2 ± 1.1	2.0 ± 0.1	32.3 ± 2.9	5.8 ± 0.1	3.4 ± 0.2	6.3 ± 0.8	8.0 ± 0.7	13.3 ± 3.0	26.3 ± 0.5	5.7 ± 3.2	10.1 ± 0.2	9.8 ± 0.6	>30	21.8 ± 2.0	4.6 ± 2.5	8.8 ± 0.9	4.7 ± 0.6	13.4 ± 1.3	3.1 ± 0.5	4.7 ± 0.6	15.9 ± 0.4	>30	21.0 ± 1.8	13.8 ± 1.5
518A2	7.0 ± 0.5	9.3 ± 1.1	22.4 ± 3.0	6.4 ± 0.8	5.6 ± 1.3	8.1 ± 0.2	5.9 ± 0.5	12.9 ± 2.0	>30	5.8 ± 3.2	9.5 ± 1.3	8.6 ± 1.1	>30	13.1 ± 1.3	5.2 ± 1.3	9.0 ± 1.0	6.7 ± 1.9	13.1 ± 1.1	2.5 ± 0.3	6.7 ± 1.9	22.1 ± 6.2	>30	12.5 ± 1.4	9.4 ± 1.0
NiH3T3	7.2 ± 0.8	8.8 ± 1.5	17.0 ± 0.1	6.2 ± 2.5	6.4 ± 2.5	8.3 ± 0.1	6.4 ± 0.1	16.5 ± 7.5	>30	3.3 ± 1.0	8.5 ± 0.7	5.4 ± 0.5	>30	21.8 ± 1.9	2.6 ± 1.5	n.g.	3.0 ± 1.1	12.8 ± 1.3	4.1 ± 0.5	3.0 ± 1.1	22.2 ± 4.5	>30	n.d.	16.1 ± 1.9
∅	6.1	7.7	22.5	7.3	4.1	7.1	7.5	10.9	25.0	6.8	10.2	9.0		13.0	5.0	7.8	5.8	12.1	3.8	6.0	20.5			10.4

n.d.) nicht detektierbar

Biologische Evaluierung

	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	1	BA	GA ^c
SW1736	20.9 ± 1.9	22.1 ± 5.5	>30	9.9 ± 0.4	>30	n.d.	3.5 ± 0.5	3.2 ± 0.2	9.8 ± 3.0	9.7 ± 0.8	1.7 ± 0.8	21.8 ± 0.2	7.0 ± 5.1	8.2 ± 4.8	n.d.	23.1 ± 2.2	76.9 ± 4.3
MCF-7	12.4 ± 3.8	21.6 ± 0.5	>30	9.5 ± 0.4	>30	4.7 ± 0.1	4.5 ± 1.5	3.2 ± 0.9	10.0 ± 1.5	13.2 ± 1.3	0.7 ± 0.1	14.9 ± 0.4	3.5 ± 1.5	5.9 ± 1.3	8.4 ± 1.0	10.2 ± 0.5	84.7 ± 4.2
LIPO	n.d.	n.d.	>30	n.g.	>30	n.d.	5.3 ± 1.3	4.3 ± 1.4	14.6 ± 0.7	11.4 ± 1.0	2.3 ± 0.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	81.4 ± 4.1
DLD-1	16.3 ± 2.5	18.0 ± 2.6	>30	11.9 ± 1.1	>30	n.d.	15.6 ± 0.2	n.d.	>30	>30	2.3 ± 0.7	12.8 ± 1.6	7.1 ± 0.8	7.5 ± 1.3	n.d.	10.8 ± 2.3	81.2 ± 4.1
A549	n.d.	21.1 ± 1.8	>30	13.1 ± 0.9	>30	11.1 ± 2.5	5.3 ± 1.1	4.5 ± 0.01	16.6 ± 0.6	23.9 ± 2.4	2.2 ± 0.1	14.6 ± 0.4	6.1 ± 0.2	8.4 ± 0.3	13.6 ± 2.8	17.1 ± 2.1	82.7 ± 4.1
A2780	6.1 ± 2.3	6.1 ± 1.6	>30	8.2 ± 1.0	>30	5.1 ± 0.2	2.5 ± 0.8	2.3 ± 0.6	9.4 ± 1.0	6.7 ± 1.4	1.6 ± 0.7	5.1 ± 2.3	4.5 ± 0.7	8.6 ± 0.4	9.8 ± 2.0	8.8 ± 2.0	74.6 ± 3.7
A253	13.3 ± 2.7	18.3 ± 3.5	>30	8.8 ± 0.3	>30	n.d.	4.2 ± 0.1	3.5 ± 1.2	12.7 ± 1.2	13.3 ± 1.3	1.8 ± 0.05	1.5 ± 1.0	2.7 ± 0.6	4.0 ± 1.1	n.d.	11.1 ± 2.0	80.8 ± 4.0
8505C	12.7 ± 4.3	19.7 ± 2.2	>30	5.2 ± 1.3	>30	>30	3.2 ± 0.7	4.1 ± 1.9	13.9 ± 1.4	9.8 ± 0.2	2.3 ± 0.5	17.9 ± 1.3	3.4 ± 0.5	4.2 ± 2.0	21.0 ± 1.8	13.8 ± 1.5	86.5 ± 4.3
518A2	22.0 ± 1.5	19.7 ± 2.2	>30	5.2 ± 1.3	>30	5.8 ± 0.6	4.5 ± 0.4	4.6 ± 1.7	12.3 ± 1.1	7.5 ± 3.0	2.1 ± 0.5	20.4 ± 2.0	5.5 ± 0.5	6.6 ± 0.1	12.5 ± 1.4	9.4 ± 1.0	83.9 ± 4.2
NiH3T3	17.3 ± 2.7	15.1 ± 4.1	>30	7.4 ± 0.1	>30	n.d.	5.8 ± 1.2	6.8 ± 0.8	13.1 ± 0.5	15.9 ± 0.3	1.7 ± 0.2	8.1 ± 4.0	4.8 ± 1.3	6.8 ± 1.5	n.d.	16.1 ± 1.9	18.5 ± 0.9
∅	14.8	18.3		9.0			5.4	3.7	12.4	11.9	1.9	13.6	5.0	6.8		10.4	

c)^[209]; n.d.) nicht detektierbar

3.1.1 Diskussion der SRB-Assays

Wie die Übersichtstabelle zeigt, weisen die synthetisierten Verbindungen unterschiedliches Potential bezüglich der zytotoxischen Aktivität auf. Die Alkinole **11**, **12** und **13** zeigen tendenziell keine Verbesserung im Vergleich zu den Referenzwerten von Betulin und Betulinsäure. Allerdings kann hier schon eine Struktur-Aktivitätsbeziehung festgestellt werden. So bewirkt eine Veresterung der Hydroxylgruppe mit Essigsäure eine Verringerung der Aktivität. Werden durch die Veresterung elektronegative Substituenten eingeführt, kann das die inhibitorische Wirkung steigern. So zeigt Verbindung **14** tendenziell eine geringere Aktivität als Betulin und Betulinsäure, allerdings kann bei der Zelllinie SW1736 ein IC_{50} unter 10 μ M erreicht werden (Referenzverbindung >20 μ M). Eine Veresterung mit chlorierten Carbonsäuren kann zu einer gewebeabhängigen Verbesserung führen, wie Verbindung **15** beweist. So sind die IC_{50} -Werte bei fünf Zelllinien im Vergleich zu Betulin und BA teilweise um 75 % erniedrigt, das zytotoxische Potential also signifikant gesteigert.

Erwartungsgemäß zeigen die Ketoalkine **16**, **18** und **19** hohe zytotoxische Aktivität. Dabei bestätigt sich auch in dieser Reihe, dass eine Veresterung der Hydroxylgruppe zu einer Aktivitätsverschlechterung führt. Dementsprechend kann bei Verbindung **18** mit freier Hydroxylgruppe am C-3 ein Aktivitätsbereich unter 1 μ M dokumentiert werden. Allerdings liegt auch der IC_{50} der näherungsweise als normal bezeichneten NiT3H3-Zellen in diesem Aktivitätsbereich, was auf eine allgemeine Toxizität der Verbindungen hinweist. Um die dokumentierten Eigenschaften der Ketoalkine einordnen zu können, sollte das Verhalten der Substanzen auf humane Zellkulturen untersucht werden.

Verbindung **17** liegt nicht im gewählten Aktivitätsbereich von 30 μ M.

Die IC_{50} -Werte der Betulinsäurederivate **20** und **21** sind mit den Werten für BA vergleichbar, wobei der Methylester **21** in der Aktivität ein wenig abfällt. Durch Ethinylsubstituenten kann hier die Aktivität nicht gesteigert werden.

Die Tendenz, dass freie Hydroxylgruppen die Aktivität erhöhen zeigt sich auch beim Vergleich der IC_{50} -Werte für die Betulinderivate **22** und **23**. Letzteres weist dabei eine mit Betulin vergleichbare Zytotoxizität auf, während Verbindung **22** im Bereich von durchschnittlich 20 μ M liegt.

Der Vergleich von Verbindung **26** und **27** zeigt, dass mehr als ein Ethinylsubstituent keinen Einfluss auf die zytotoxische Aktivität hat. Beide Verbindungen weisen vergleichbare IC_{50} -Werte wie Betulin und Betulinsäure auf.

Die Carbonsäureveresterung der Betulonsäure mit Prop-2-in-1-ol (Verbindung **28**) führt zu durchschnittlichen IC_{50} -Werten über 20 μ M. Allerdings kann bei der Zelllinie A2780 ein IC_{50} im Bereich von 10 μ M ermittelt werden, was womöglich auf eine Gewebeabhängigkeit hindeutet.

Die Zytotoxizität der Alkinole und Alkinone sind am Beispiel der Zelllinie 8505C und im Vergleich zu

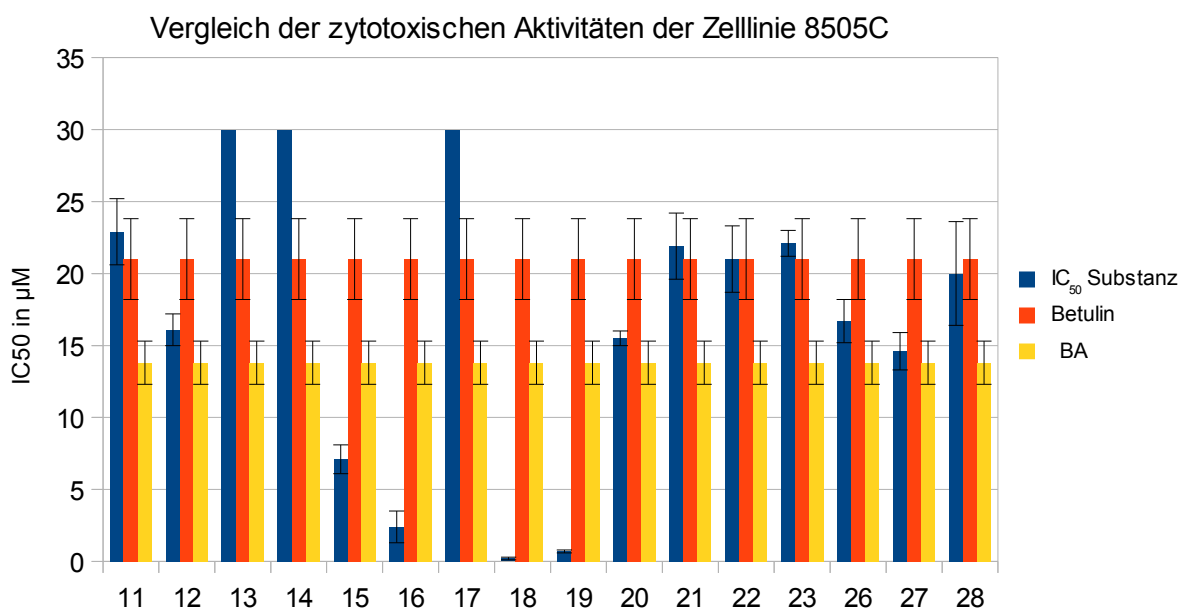


Abb. 73 Zytotoxische Eigenschaften der Alkinderivate im Vergleich zu Betulin und Betulinsäure

den Referenzsubstanzen in Abbildung 76 dargestellt.

Hohe Aktivitäten weist Verbindung **29** mit IC₅₀-Werten unter vier µM (Durchschnitt) auf. Bemerkenswerterweise ließ sich die Aktivität durch Einbinden in Liposomen (Lipoid S75) nicht erhöhen^[208]. Ein weiterer Propiolsäuremethylestersubstituent führt zu einer erheblichen Verschlechterung der Aktivität. So weist Verbindung **33** lediglich für die Zelllinie A2780 akzeptable Werte um 10 µM auf. Erwähnenswert ist in diesem Fall der Aktivitätsunterschied zwischen der Zelllinie A2780 und den in der Näherung als Normalzelle betrachteten Zellen der NiT3H3-Linie. Die Oxidation von Verbindung **29** führt ebenso zum Aktivitätsverlust wie die Einführung von Phenylacetylen.

Unterschiedliches Verhalten weisen beide Vinylamine **36** und **37** auf. Das Methylaminderivat **36** zeigt dabei antineoplastische Wirkung unter 10 µM während das Diethylaminderivat lediglich bei den Zelllinien A2780 und A253 detektierbare zytotoxische Eigenschaften aufweist.

Im Gegensatz zu den Betulin- und Betulinsäurederivaten, zeigen die Ethinyl-substituierten Derivate der Glycyrrhetinsäure **44-46** signifikante Verbesserung der Aktivitäten wie Abbildung 77 zeigt. Dabei ist der Benzylester **46** mit durchschnittlichem IC₅₀ von 16.6 µM das aktivste Derivat im Vergleich mit der Referenzsubstanz Glycyrrhetinsäure^[209].

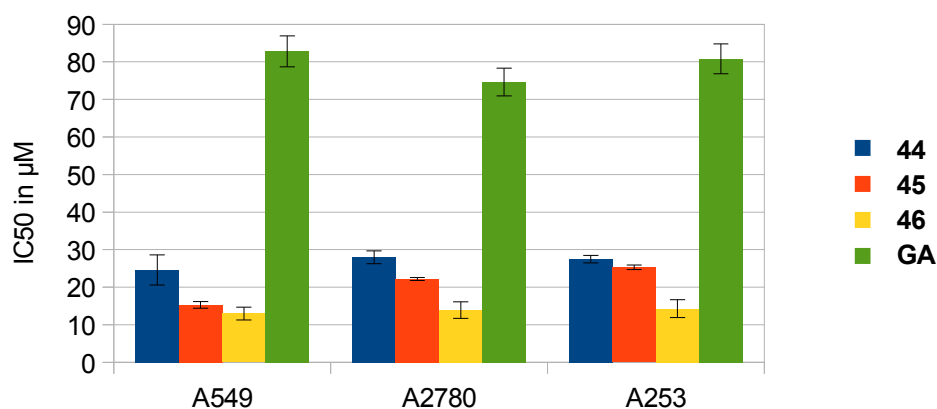


Abb. 74 Vergleich der zytotoxischen Eigenschaften der Glycyrrhetinsäurederivate **44**, **45** und **46**

Eine Veresterung der freien Hydroxylgruppen mit Trifluoressigsäure oder Pentafluorpropionsäure führt allgemein zu geringeren zytotoxischen Aktivitäten über 30 µM. Eine bemerkenswerte Ausnahme stellen die Betulinsäurederivate **54** und **55** dar, die signifikant bessere Aktivitäten zeigen als ihre Ausgangsverbindung **20** bzw. die Referenzverbindungen. Dabei erweist sich das Pentafluorpropionsäurederivat **55** mit IC₅₀-Werten unter 10 µM als aktiver als das Trifluoressigsäurederivat **54**.

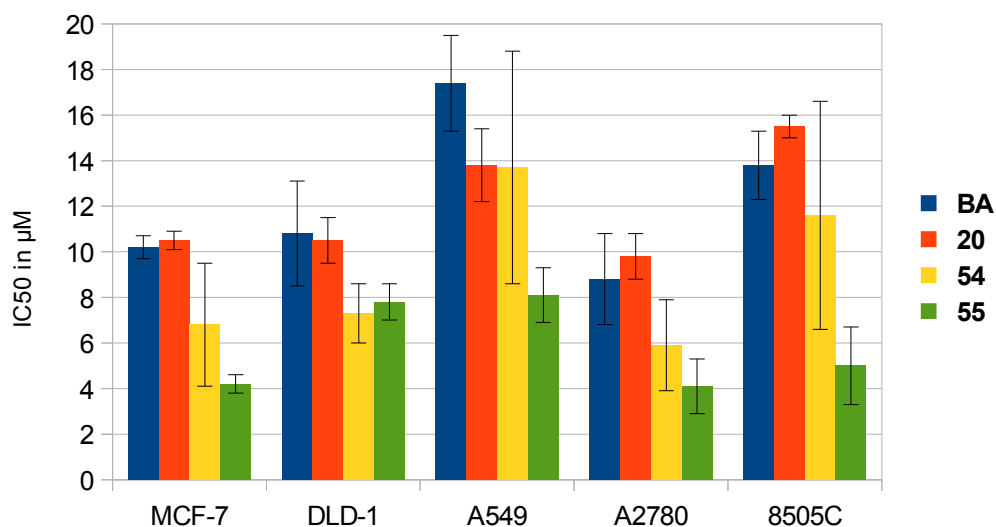


Abb.75 Vergleich der IC₅₀-Werte der Fluorester **54** und **55** mit dem Ausgangsstoff **20** und der Referenzverbindung **BA**

Verbindung **59** zeigt eine auffällige gewebeabhängige Aktivität bei den Zelllinien A2780 (>10 µM) und A253 (>1 µM), während bei den Maus-Fibroblasten ein IC₅₀-Wert über 30 µM dokumentiert wird. Diese Auffälligkeit findet sich auch bei Verbindung **60** wieder, deren höchste Aktivität wiederum bei den Zelllinien A2780 (6.4 ± 3.3 µM) und A253 (11.5 ± 2.4 µM) zu finden ist.

Gleichzeitig wird bei der Zelllinie NiT3H3 eine Inaktivität festgestellt, was ein Hinweis auf eine selektive Toxizität ist.

Triterpene, die mit BOC-geschützten Aminosäuren konjugiert sind, zeigen im Allgemeinen keine Aktivitäten^[189]. Dies wurde durch das SRB-Assay von Verbindung **63** nachgewiesen. Wird die BOC-Schutzgruppe abgespalten, kann eine bessere Aktivität erwartet werden^[209]. Verbindung **65** und **66** zeigen dies eindrucksvoll. Dabei weist der Alaninester **65** eine bessere Aktivität mit IC₅₀-Werten unter 2 µM auf. Allerdings überzeugt der Phenylalaninester **66** im Bezug auf die Zelllinie NiH3T3 mit einer höheren Selektivität. So hemmt Verbindung **66** das Wachstum der Krebszelllinien DLD-1, MCF-7, 8505C und 518A2 doppelt so stark, das der Zelllinien A253 sogar dreimal so stark im Vergleich zu den Maus-Fibroblasten. Der Austausch von Protonen durch Fluor am Benzolring führt zu einer Inaktivierung (Verbindung **68**).

Von den synthetisierten Triazolen zeigt einzig die acetylierte Verbindung **73** durchgängige IC₅₀-Werte im interessanten Konzentrationsbereich. Die ebenfalls acetylierten Triazole **77** und **78** zeigen gewebeabhängig auch teils sehr gute Aktivitäten (> 10 µM), gleichzeitig kann keine Wachstumshemmung auf die Normalzellen festgestellt werden. Bemerkenswerterweise kann bei den Triazolen ein gegensätzliches Aktivitätsverhalten bei Acetylierung festgestellt werden als bei den Alkinolen. So zeigt auch das acetylierte Triazol **80** bei den Zelllinien MCF-7 und A2780 IC₅₀-Werte unter 10 µM. Bei allen Triazolen mit freien Hydroxylgruppen kann keine Wachstumshemmung unter 30 µM nachgewiesen werden.

Die synthetisierten Propargylamine zeigen bis auf wenige Ausnahmen, dass die Einführung von aminischen Funktionen das antineoplastische Potential erhöhen. Dieser Erhöhung sind durch sterisch anspruchsvolle Alkylreste Grenzen gesetzt. Propargylamine mit azyklischen Alkylketten zeigen eine klare Tendenz: kleine Alkylketten weisen signifikant höhere Aktivitäten auf als sterisch anspruchsvolle bzw. langkettige Reste. Das größte Potential besitzen demnach die Dimethylaminoderivate während das Dihexylaminoderivat keine Aktivität unter 30 µM aufweist. Eine Ausnahme stellt in diesem Zusammenhang das Dicyclohexylpropargylamin **104** dar. Diese bemerkenswerte Ausnahme weist zusätzlich eine interessante Selektivität auf, wie der Vergleich zwischen der Zelllinie SW1736 (5.0 ± 1.2 µM) und den Maus-Fibroblasten (21.8 ± 1.9 µM) zeigt.

Die zyklischen Propargylamine zeigen ein ähnliches Verhalten bezüglich der Alkylkettenlänge. In der Regel sind die Pyrrolidinderivate am aktivsten, große Ringe, wie z.B. Azepan, weisen dagegen schlechtere Aktivitäten auf. Eine Ausnahme findet sich bei den am C-28 substituierten Propargylaminen. Bei diesen ist das Piperidinderivat **90** aktiver als das vergleichbare Pyrrolidinderivat **89**. Die Einführung von weiteren Heteroatomen in das Ringsystem des Aminoalkylrestes führt zu unterschiedlichen Ergebnissen. Morpholinderivate weisen vergleichbare Werte im Bezug auf Piperidinderivate aus, Thiomorpholine fallen hingegen in ihrer Aktivität ab.

Vielversprechend sind die antineoplastischen Aktivitäten vom Methylpiperazinderivat **109** (durchschnittlich $> 4 \mu\text{M}$).

Ein Vergleich mit den Ausgangsverbindungen sowie mit den Referenzverbindungen Betulin und Betulinsäure dokumentiert das Potential der Aminomethylierung. Dimethylaminoderivate und zyklische Aminoverbindungen mit Fünf- oder Sechsring zeigen hohe zytotoxische Aktivitäten, die die Referenzwerte überbieten. So haben vierzehn der synthetisierten Propargylamine ein höheres zytotoxisches Potential als die Referenzverbindungen.

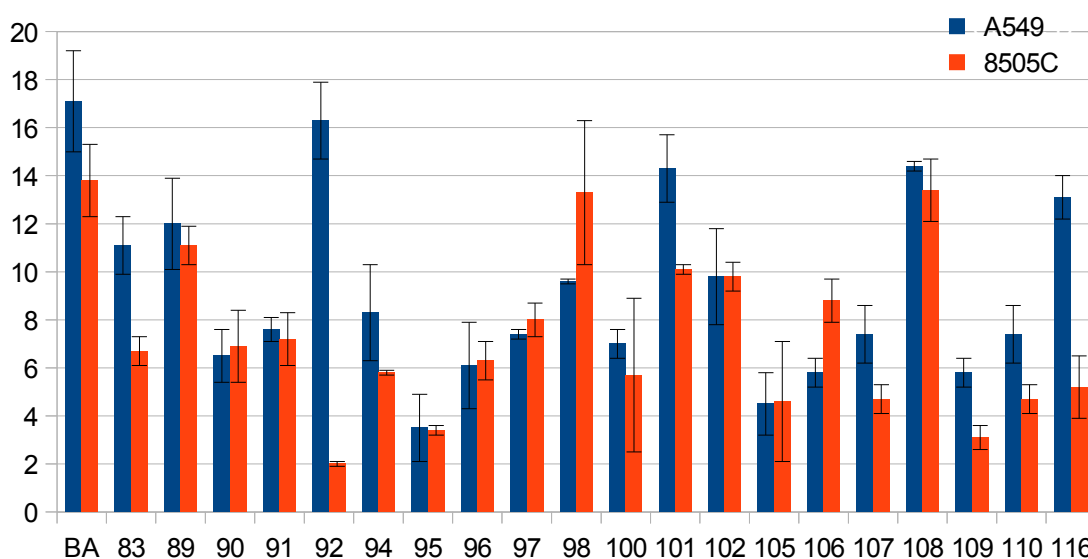


Abb.76 potentiell aktive Propargylamine im Vergleich mit BA; verglichen werden die IC_{50} -Werte der Zelllinien A549 und 8505C.

Lediglich die Propargyllderivate **111-115** weisen keine deutlichen Verbesserungen der Aktivitäten auf. Interessant an dieser Verbindungsreihe sind allerdings die überdurchschnittlich guten Aktivitäten für die Zelllinie A2780, deren Wachstum durch die zu testenden Substanzen teilweise dreimal so gut inhibiert wird als die Maus-Fibroblasten. Dieses Phänomen ließ sich schon bei der Ausgangsverbindung **28** dokumentieren und weist womöglich auf eine für diesen Strukturtyp charakteristische Eigenschaft hin.

Abgerundet wird das Bild der Propargylamine durch die Substanzen **116-118**, die ebenfalls Aktivitäten aufzeigen. Erwähnenswert bei Verbindung **118** ist, dass durch die Einführung einer zweiten Propargylfunktion keine signifikante Erhöhung der Aktivität festgestellt werden kann.

Eine Methylierung der Propargylamine kann die antineoplastischen Eigenschaften fördern. Die Methylammoniumiodide **119** und **120** zeigen teils deutliche Verbesserungen gegenüber den Ausgangsverbindungen. Eine gegenläufige Beziehung kann bei den Propargylaminderivaten, die

am C-3-Kohlenstoff substituiert sind (**121** und **122**), festgestellt werden. Beide synthetisierten Substanzen zeigen nach der Methylierung geringere Aktivitäten als die Ausgangsverbindungen. Weitere Untersuchungen sind aufgrund der durchaus vorhandenen Potentialsteigerung von Verbindung **119** und **120** nötig, um das Verhalten der Methylammoniumiodide beurteilen zu können.

Welchen Einfluss Aminogruppen auf die Aktivität von Triterpenen haben können, zeigt Verbindung **123** eindrucksvoll. Mit durchschnittlichen IC_{50} -Werten unter 2 μ M zählt es zu den aktivsten Verbindungen dieser Arbeit und veranschaulicht, dass im Bereich der Synthese von triterpenoiden Aminen auch ohne zusätzliche funktionelle Gruppen wie Dreifachbindungen akzeptable zytotoxische Eigenschaften erzielt werden können.

Der abschließende Blick auf andere triterpenoide Strukturen legt das Potential der Aminomethylierung von Alkinen nahe. So zeigen die Glycyrrhetinsäurederivate **124-126** alle signifikante Verbesserungen der Aktivität bezüglich der Referenzsubstanz Glycyrrhetinsäure und den Ausgangsprodukten **44** und **46**. Erstaunlich ist dabei, dass auch das Diallylaminoderivat **124** eine gewebeabhängige Aktivität aufweist. Die entsprechenden Betulinderivate zeigten keine Wachstumshemmung. Möglicherweise ist dies ein Indiz für eine gegenläufige Beziehung von sekundären Aminen und Triterpenen, die es in weiteren Studien zu untersuchen gilt.

Zusammengefasst kann durch die Einführung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen die antineoplastische Aktivität von Triterpenen gesteigert werden, wie durch die Verbindungen **16**, **18**, **19** und **29** bzw. die Glycyrrhetinsäurederivate **44-46** gezeigt wurde. Im Allgemeinen erhält man mit alkinischen Triterpenen mit Betulin- und Betulinsäure vergleichbare Aktivitäten, die Einführung von Phenylacetylen bewirkt dagegen eine Inaktivierung.

Fluorierte Ester der Betulinsäure zeigen ebenfalls ein vielversprechendes zytotoxisches Potential, während triterpenoide Fluorester ohne Carbonsäurefunktion im Allgemeinen keine Aktivitäten unter 30 μ M aufweisen.

Triazolische Betulinderivate zeigen nur vereinzelt vergleichbar gute Aktivitäten. Beeindruckend ist dagegen das Potential, dass sich durch Amine erzielen lässt. So zeigen sowohl Aminosäurekonjugate als auch Propargylamine teils IC_{50} -Werte unter 2 μ M und zählen damit zu den vielversprechenden Verbindungen dieser Arbeit. Im Folgenden sollen daher einige Propargylamine, das Aminosäurederivat **65** sowie, repräsentativ für die Alkine, die Verbindungen **11** und **16** in weiteren Assays im Hinblick auf ihre apoptotische Wirkung untersucht werden.

3.2 AO/PI- und AO/EB-Assays

Bei diesem Fluoreszenz-Assay wird auf die Farbstoffe Acridin Orange (AO) und Propidiumiodid (PI) bzw. Ethidiumbromid (EB) zurückgegriffen. Letztere gelten als impermeable Farbstoffe, die nicht in der Lage sind, ins Zytosol zu gelangen, so lange die Zellmembran noch intakt ist^[210]. Allerdings können PI und EB bei nekrotisch abgestorbenen Zellen mit Nukleinsäuren interkalieren, wodurch die Zellen intensiv rot gefärbt werden^[210]. Im Gegensatz dazu entsteht bei der Bindung des permeablen AOs durch die Nukleinsäureninterkalation eine grüne Fluoreszenz. Über diese Farbeffekte kann somit näherungsweise eine Aussage über den Zelltod getroffen werden. Eine grüne Fluoreszenz wird dabei dem apoptotischen Zelltod zugeschrieben, während intensive rote Färbung für den nekrotischen Zelltod sprechen.

Für die Durchführung des Assays wurde die Zelllinie A459 nach einer 24 stündigen Anwuchsphase für 48 Stunden den Substanzen ausgesetzt und anschließend die toten Zellen durch Zentrifugation abgetrennt. In einer phosphat-gepufferten Salzlösung (PBS) wurden die abgestorbenen Zellen mit den Farbstoffen versetzt und fluoreszenzmikroskopisch die Färbung dokumentiert.

Verbindung **11** und als Vergleich die Betulinsäure **BA** zeigen mit dem AO/EB-Assay einzig grüne Fluoreszenz. Auch Zellen der Zelllinie MCF-7 zeigen nach dem Einwirken von Verbindung **11** dieses für Apoptose typisches Fluoreszenzbild. Ein gegenteiliges Bild wird beim Assay von Verbindung **16** erhalten. Dieses zeigt neben grüner auch rote Fluoreszenz, was darauf hindeutet, dass Nekrose und Apoptose hier nebeneinander vorliegen.

Die Propargylamine **94**, **95**, **97**, **107** und **109** sowie das N-Methylpropargylamin **122** wurden mittels AO/PI-Assay untersucht und zeigen ebenfalls durchgängig grüne Fluoreszenz. Auffällig ist dabei, dass einige Zellkompartimente schwach orange fluoreszieren. Dafür ursächlich kann die Ausbildung von Dimeren sein, die das AO mit einzelsträngigen Nukleinsäure bilden kann und was als spät apoptotisches Merkmal gilt^{[211][212]}.

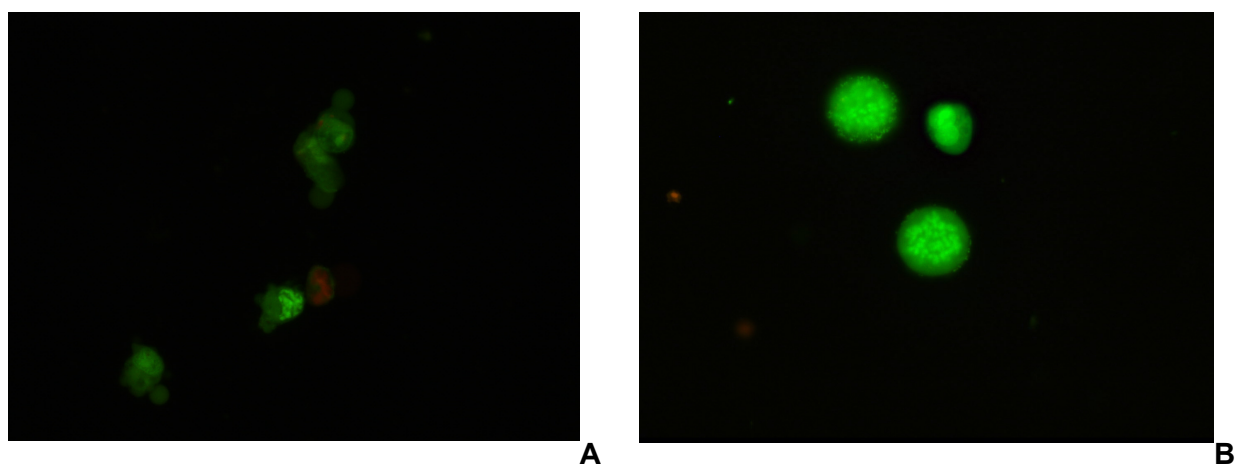


Abb. 77 AO/PI-Assay bzw. AO/EB-Assay von Betulinsäure **BA** (A) und Verbindung **11** (B)

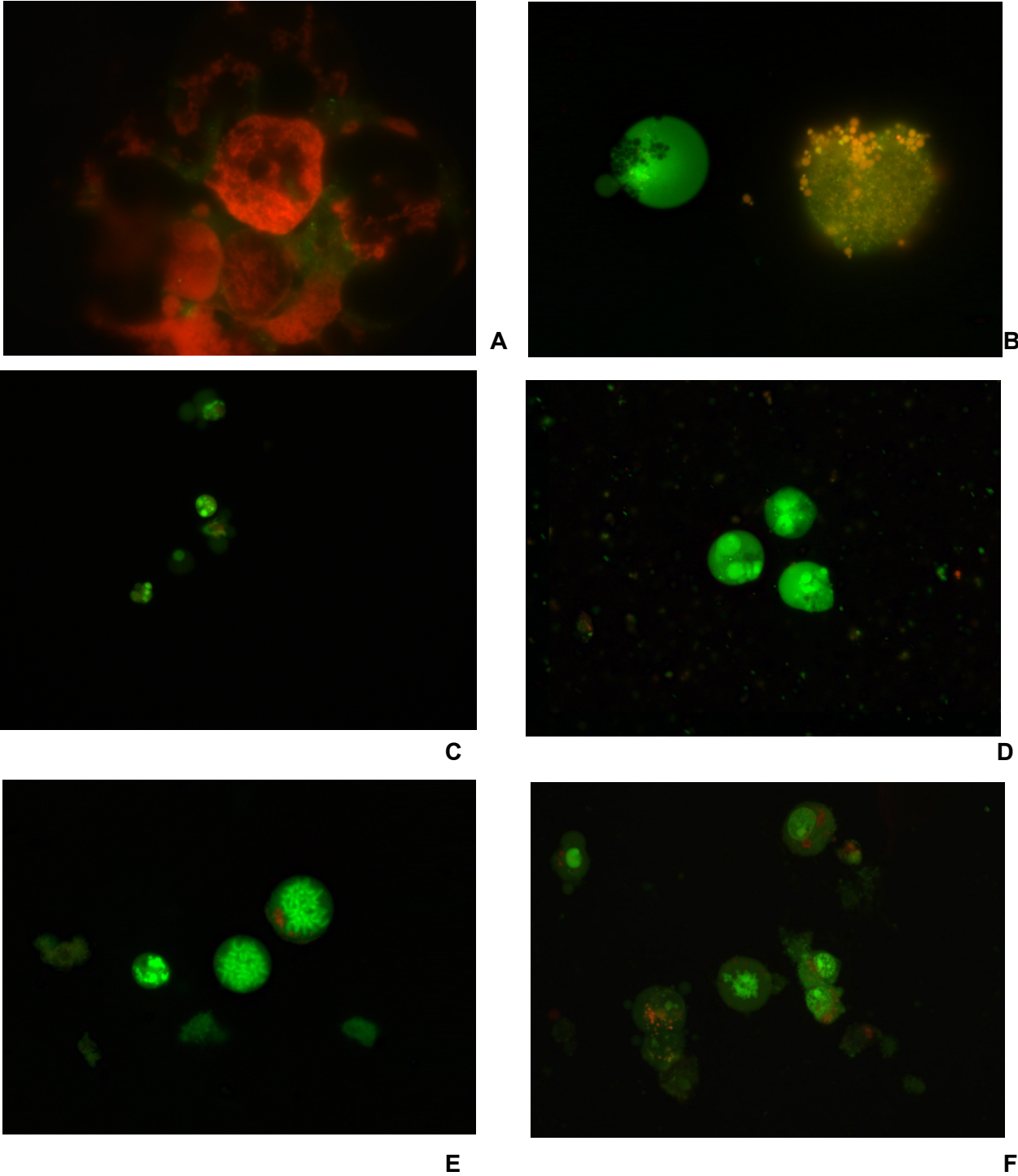


Abb. 78 AO/PI- bzw. AO/EB-Assay von Verbindung 16 (A und B), Verbindung 84 (C), Verbindung 94 (D), Verbindung 95 (E) und Verbindung 97 (F)

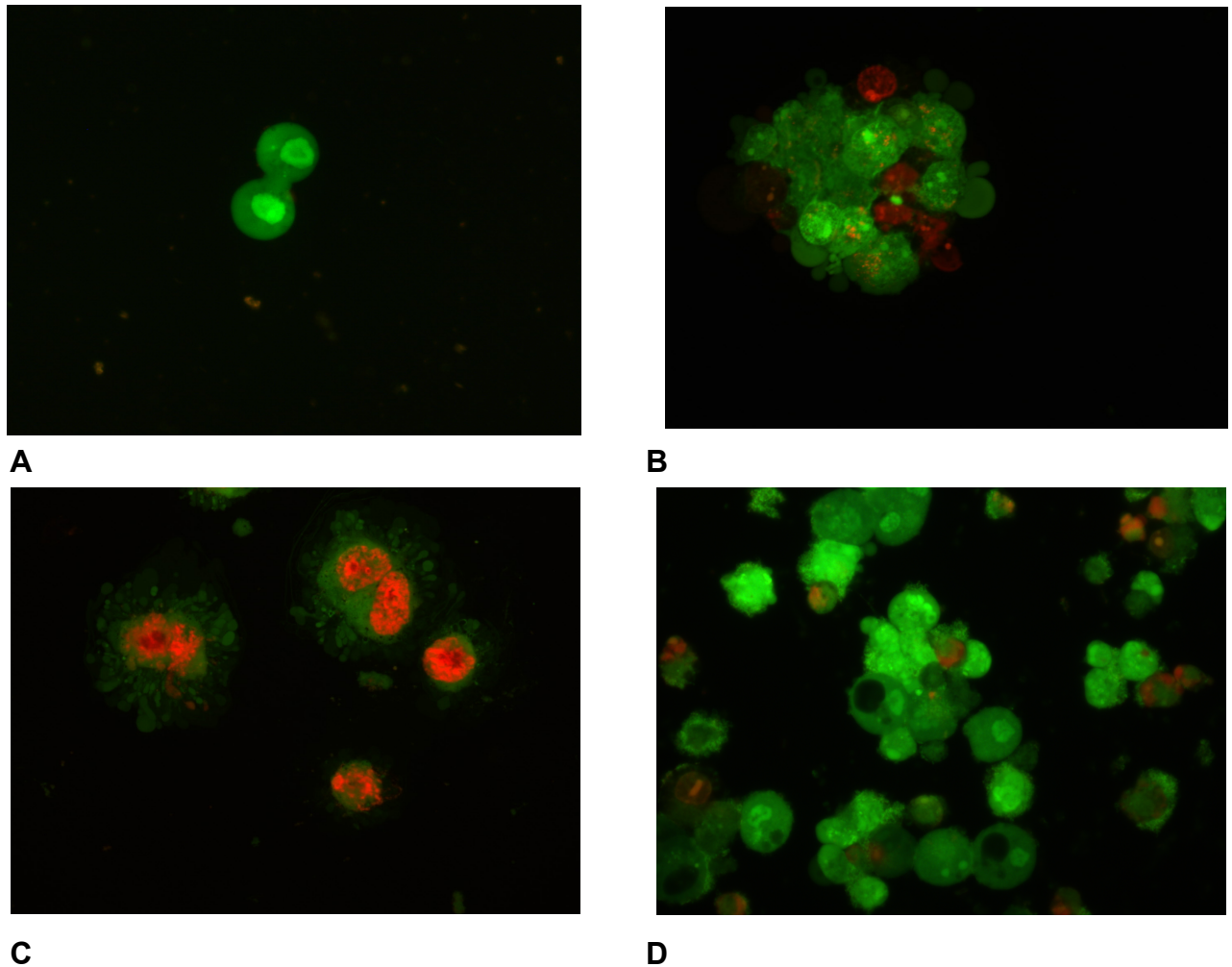


Abb. 79 AO/IP-Assays von Verbindung **107** (A), Verbindung **109** (B), Verbindung **122** (C) und Verbindung **123** (D)

3.3 Trypan blue Test

Mit dem Farbstoff Trypan blue können tote Zellen mit permeabler Zellmembran markiert und photometrisch bestimmt werden^[210]. Dadurch kann eine Unterscheidung zwischen nekrotischen Zellen (permeable Zellwand) und apoptotischen Zellen (impermeable Zellwand, keine Farbstoff) unterschieden sowie eine Quantifizierung vorgenommen werden.

Für den Test werden die Zellen nach 24-48 stündiger Behandlung mit den jeweiligen Substanzen gesammelt, gewaschen, in PBS resuspendiert und mit Trypan blue angefärbt. Mit dem Zellzähler Countess (Invitrogen) wurden die gefärbten Zellen gezählt. Die Ergebnisse für die Verbindungen **11**, **65**, **94**, **95**, **97**, **107**, **122** sind in Tabelle 9 dargestellt.

Verbindung	Anteil apoptotischer Zelltod	Vertrauensintervall
11	52.6 %	11.6 %
65	70.7 %	8.3 %
94	73.0 %	12.6 %
95	70.6 %	8.3 %
97	63.2 %	4.1 %
107	72.4 %	9.7 %
122	48.3 %	14.3 %

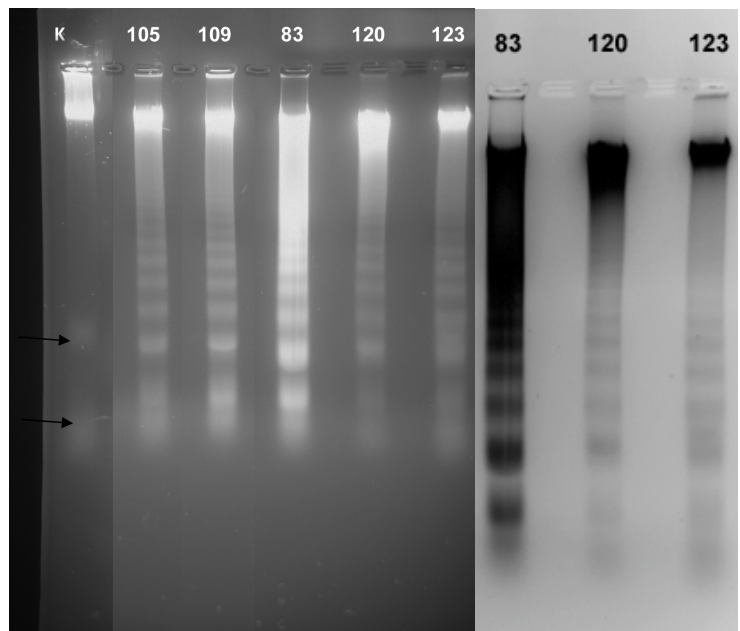
Tab. 9 Ergebnisse des Trypan blue Tests

Wie die Ergebnisse zeigen, kann bei den vermessenen Verbindungen näherungsweise vom apoptotischen Zellsterben ausgegangen werden. Lediglich die Daten der Verbindungen **11** und **122** legen nahe, dass neben der Apoptose auch Nekrose vorliegt.

3.4 DNA-Laddering

Ein Merkmal der Apoptose ist die Caspasen-induzierte Zerlegung der DNA. Dabei werden spezifische DNA-Fragmente mit Basen-größen von ca. 180 bp gebildet, die über ein DNA-Laddering nachgewiesen werden können. Die Ergebnisse von ausgewählten Substanzen sind in Abbildung 83 dargestellt und sind als ein weiteres Indiz für den apoptotischen Zelltod zu deuten.

Die Zellen der Lungenzelllinie A549 wurden dafür mit dem doppelten IC_{50} behandelt und nach 24-48 Stunden die gestorbenen Zellen gesammelt. Nach dem Aufschließen der Zellmembran



wurde das DNA-Extrakt auf einem Agarose-

Abb. 80 DNA-Laddering; Die Pfeile zeigen die für Apoptose charakteristischen Nukleobasenfragmente

3.5 Zellzyklusanalyse

Der Zellteilungsprozess kann mit einem geeigneten Farbstoff stöchiometrisch untersucht werden. Dafür wird die DNA mit einem interkalierenden Fluoreszenzfarbstoff (PI) gefärbt und anschließend über eine zytometrische Durchflussmessung die Verteilung der Zellen im Zellzyklus ermittelt. Exemplarisch für die Propargylamine sind die Verbindung **97**, **105**, **107**, **109** und **122** vermessen und nach den Methoden von Kallioniemi^[213] bzw. Dean und Jett^[214] für die Zelllinie A549 ausgewertet worden.

Ein DNA-Abbau wird bei diesem Assay festgestellt, was als weiteres Indiz für das apoptotische Sterben angesehen werden kann. Abgespaltene DNA-Fragmente werden während der Aufarbeitung aus dem Zellinneren extrahiert, wodurch die PI-Färbung nur eine schwache Fluoreszenz ausbildet. Dieses charakteristische Merkmal für apoptotische Zellen wird nach Darzynkiewicz et al. SubG1-Zone genannt^[215].

Weiterhin ist aus den Assays eine Verringerung von Zellen ersichtlich, die sich in der G2/M-Phase befinden. Ein derartiger S-Phasenarrest kann näherungsweise gleich gesetzt werden mit einer inhibitorischen Wirkung auf die Teilung der Zellen.

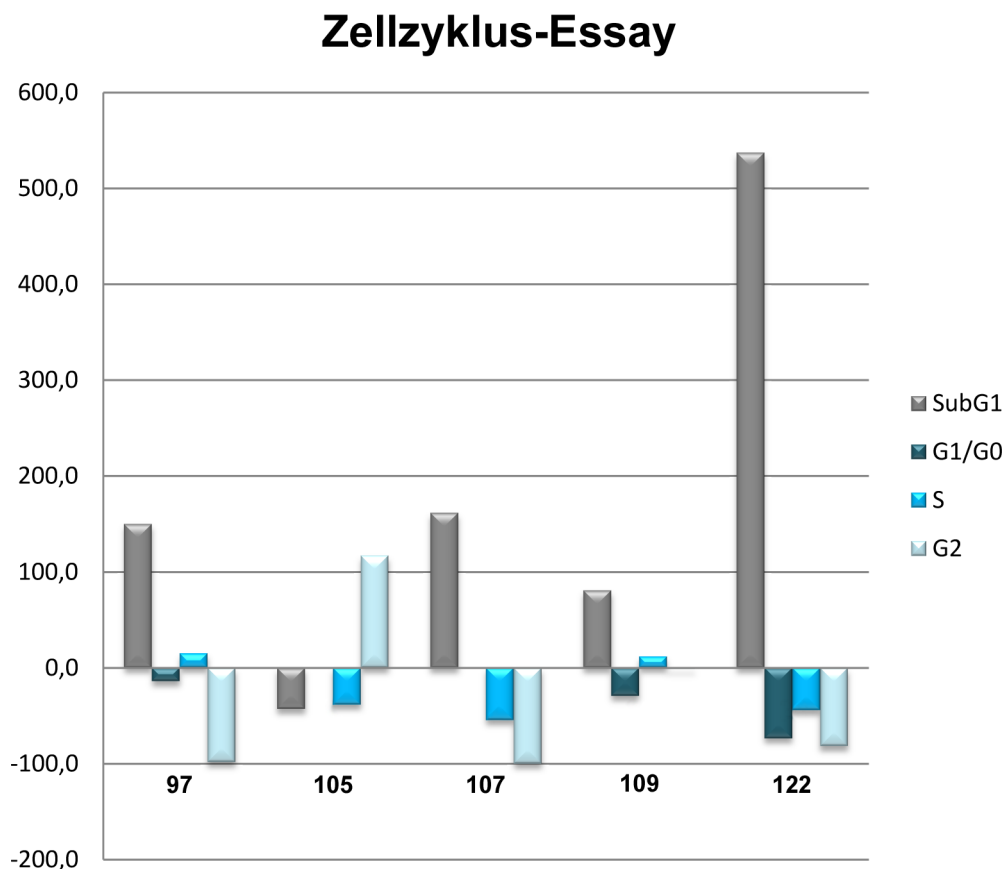


Abb. 81 Zellzyklusmessung; Das Diagramm zeigt die Messung der Zellphasen im relativen Vergleich zur Kontrolle

3.6 Annexin V-Assay

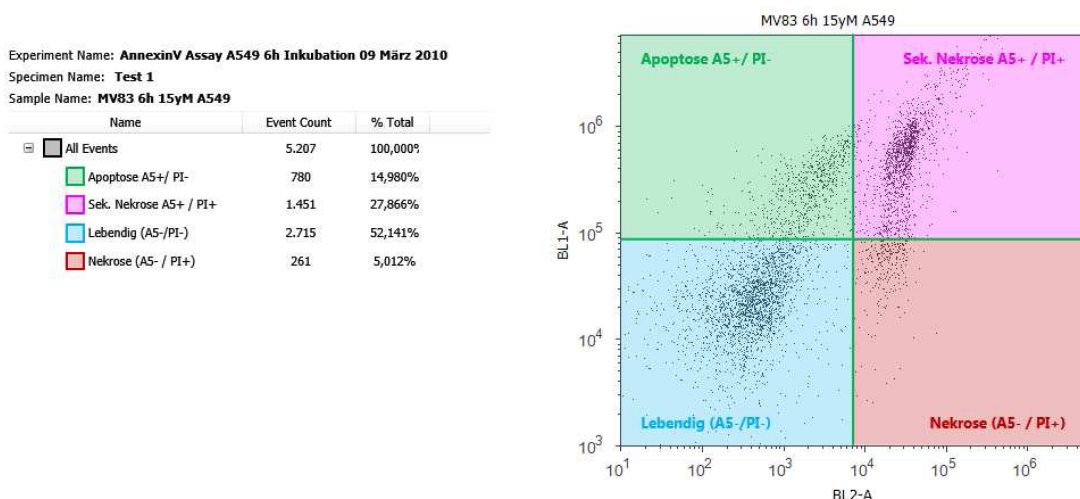
Mit dem fluoreszierenden Farbstoff Annexin V kann in Verbindung mit PI in einem weiteren Assay näherungsweise eine Zelltodverteilung ermittelt werden. Dafür werden Zellen der Lungenzelllinie A549 nach 24-stündiger Wachstumsphase für 24 Stunden den zu vermessenden Substanzen mit doppeltem IC₅₀ ausgesetzt. Nach dem Waschen und Suspendieren in PBS werden die Zellen aufgeteilt. Die Kontrollprobe wird gesondert behandelt, die zu messenden Zellen werden mit Annexin V und PI angefärbt und am Attune vermessen.

Dabei kann unterschiedliche Fluoreszenz wahrgenommen werden. Zellen, bei denen nur der Annexinfarbstoff fluoresziert, gelten dabei als apoptotisch abgestorben. Zellen, die eine rote Fluoreszenz des PI-Farbstoffes zeigen, wird ein nekrotischer Zelltod zugeordnet. Werden beide Farbstoffe gemessen, so spricht dies für eine sekundäre Nekrose. Diese Zellen unterliegen zwar der Apoptose, sind aber nicht durch Makrophagen oder andere Zellen aufgenommen wurden, so dass sich nach und nach die Zellmembran auflöst. Als direkte Folge kann PI mit den verbliebenen DNA-Fragmenten interkalieren.

Die Ergebnisse für die Verbindungen **83**, **120** und **123** zeigen, ebenso wie die Referenzen Betulinsäure und Maslinsäure, vorwiegend Apoptose und sekundäre Nekrose. Bemerkenswert ist dabei, dass nicht mehr als 10 % der abgestorbenen Zellen Eigenschaften des nekrotischen Zelltodes aufweisen.

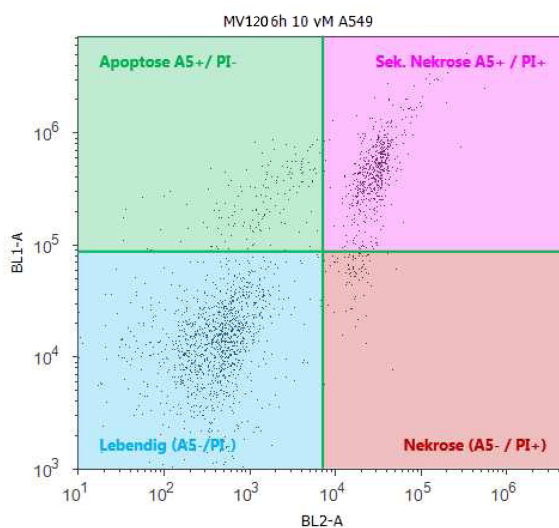
	Apoptose	Sekundäre Nekrose	Lebend	Nekrose
BA	12.9	23.3	61.8	2.0
83	15.0	27.9	52.1	5
120	8.6	24.6	64.5	3.4
123	14.6	21.5	62.7	1.2

Tab. 10 Annexin V-Assay; tabellarische Übersicht zum Zelltod; Angaben in Prozent



Experiment Name: **AnnexinV Assay A549 6h Inkubation 09 März 2010**
 Specimen Name: **Test 1**
 Sample Name: **MV120 6h 10 yM A549**

Name	Event Count	% Total
<input checked="" type="checkbox"/> All Events	2.355	100,000%
<input checked="" type="checkbox"/> Apoptose A5+ / PI-	203	8,620%
<input checked="" type="checkbox"/> Sek. Nekrose A5+ / PI+	555	23,567%
<input checked="" type="checkbox"/> Lebendig (A5-/PI-)	1.518	64,459%
<input checked="" type="checkbox"/> Nekrose (A5- / PI+)	79	3,355%



Experiment Name: **AnnexinV Assay A549 6h Inkubation 09 März 2010**
 Specimen Name: **Test 1**
 Sample Name: **MV123 6h 5 yM A549**

Name	Event Count	% Total
<input checked="" type="checkbox"/> All Events	3.230	100,000%
<input checked="" type="checkbox"/> Apoptose A5+ / PI-	471	14,582%
<input checked="" type="checkbox"/> Sek. Nekrose A5+ / PI+	694	21,486%
<input checked="" type="checkbox"/> Lebendig (A5-/PI-)	2.026	62,724%
<input checked="" type="checkbox"/> Nekrose (A5- / PI+)	39	1,207%

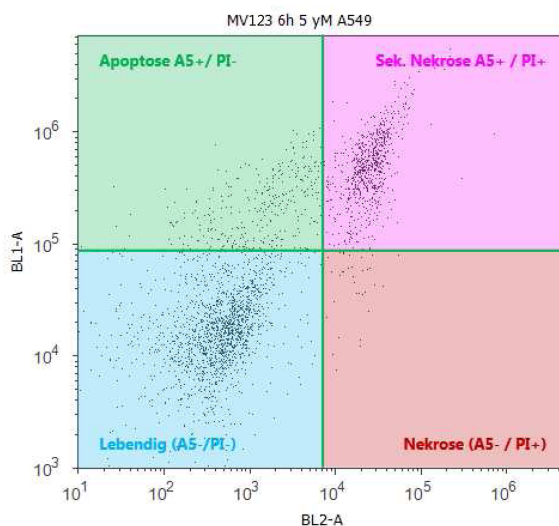


Abb. 82 Ergebnisse des Annexin-V-Assays der Verbindungen 83, 120 und 123

3.7 Klick-Assay

Alkine reagieren im Zellinneren mit chromophoren Aziden in kupferhaltiger Lösung. Der mechanistische Hintergrund dieser Klick-Reaktion ist in Kapitel 2.4 erläutert. Die Reaktion kann genutzt werden, um Alkine in der Zelle zu detektieren, da die entstandenen Triazole fluoreszieren. Als Zelllinie eignen sich besonders nicht-maligne Ptk2 potorooc Rattenzellen. Diese wurden mit Verbindung 11 bzw. 16 und dem Click-it® Cell Reaction Buffer Kit von Invitrogen behandelt. Die Ergebnisse der Fluoreszenzmikroskopie sind in Abbildung 86 dargestellt und suggerieren eine

Biologische Evaluierung

Aufnahme des fluoreszierenden Triazols in den Zellkern. Dieser Widerspruch zur vermutlichen Wirkungsweise der Betulinsäurederivate über die Mitochondrien kann durch das Assay-Protokoll teilweise entkräftet werden. Das Ergebnis kann ein Folge der Permeabilisierung sein, die nötig ist, um alle Komponenten ins Zellinnere zu transportieren. Dadurch kann die Zellkernmembran für die Komponenten ebenfalls durchlässig gemacht werden. Da sich die Fluoreszenz bei beiden Verbindungen auf den Zellkern beschränkt, ist eine Wirkung der Alkine **11** und **16** und möglicherweise weiterer Betulinderivate auf den Zellkern nicht ausgeschlossen. In diesem Zusammenhang sind weitere Untersuchungen (z.B. Messung des Mitochondrienmembranpotentials, Bak-Bcl2-Expriemierung) nötig, um die erhaltenen Ergebnisse einordnen zu können.

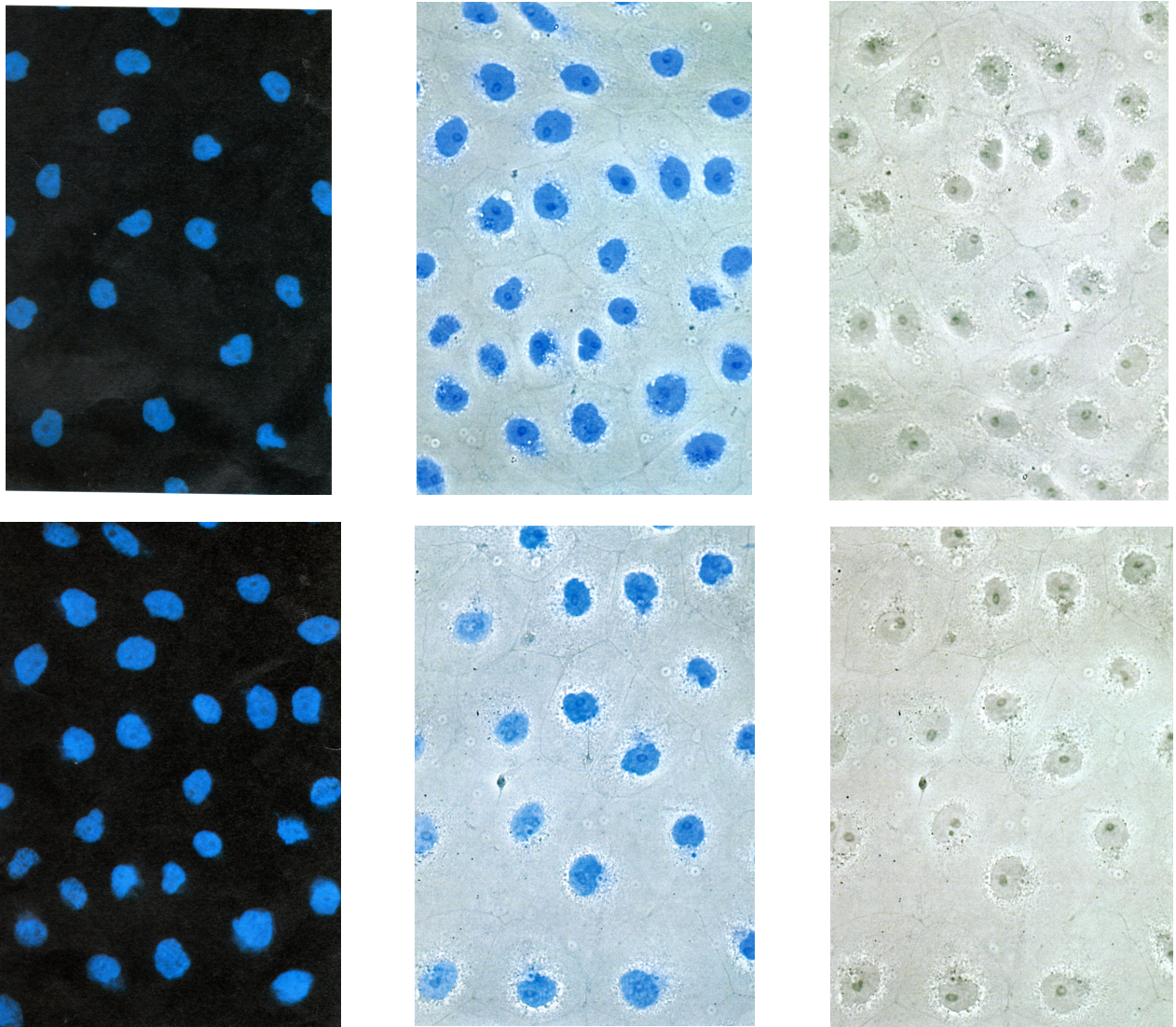


Abb. 83 Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen nach Behandlung mit dem Click-it® Kit und den Substanzen **11** und **16**

3.8 Zusammenfassung der biologischen Daten

Die Ergebnisse der biologischen Messungen bestätigen die grundsätzliche zytotoxische Aktivität von Betulin- und Betulinsäurederivaten. Lediglich 28 der synthetisierten und biologisch untersuchten Substanzen zeigten keine antineoplastische Wirkung im gewählten Konzentrationsbereich von 30 μM auf eine der Zelllinien. Dabei handelt es sich vor allem um BOC-geschützte Amine, fluorierte Ester und Verbindungen, die mit langen Alkylketten substituiert sind.

Alkinderivaten lassen sich auf biologischer Ebene mit den Referenzen vergleichen. Alkinole sind hinsichtlich der apoptotischen Wirkung ebenfalls mit Betulinsäure vergleichbar. Bei den hoch aktiven Alkinketonen liegt möglicherweise neben der Apoptose auch das nekrotische Zellsterben vor. Unter Umständen wirken Alkinketone vor allem am oder im Zellkern, wie die Ergebnisse des Klick-Assays suggerieren. Weitere Untersuchungen sind erforderlich um diese Ergebnisse besser einschätzen zu können.

Großes Potential hinsichtlich der zytotoxischen Aktivität ist bei den triterpenoiden Aminoderivaten zu finden. So zeigen sowohl die Aminosäurederivate als auch die Propargylamine teils sehr gute Aktivitäten. Bei 23 Aminoderivaten konnten durchschnittliche IC_{50} -Werte unter 10 μM dokumentiert werden. Darüber hinaus indizieren die biologischen Daten eine apoptotische Wirkung dieser Substanzklasse und stellen damit das antikanzerogene Potential heraus.

Die elf aktivsten Substanzen dieser Arbeit sind in Abbildung 87 im Vergleich mit Betulinsäure zusammengefasst.

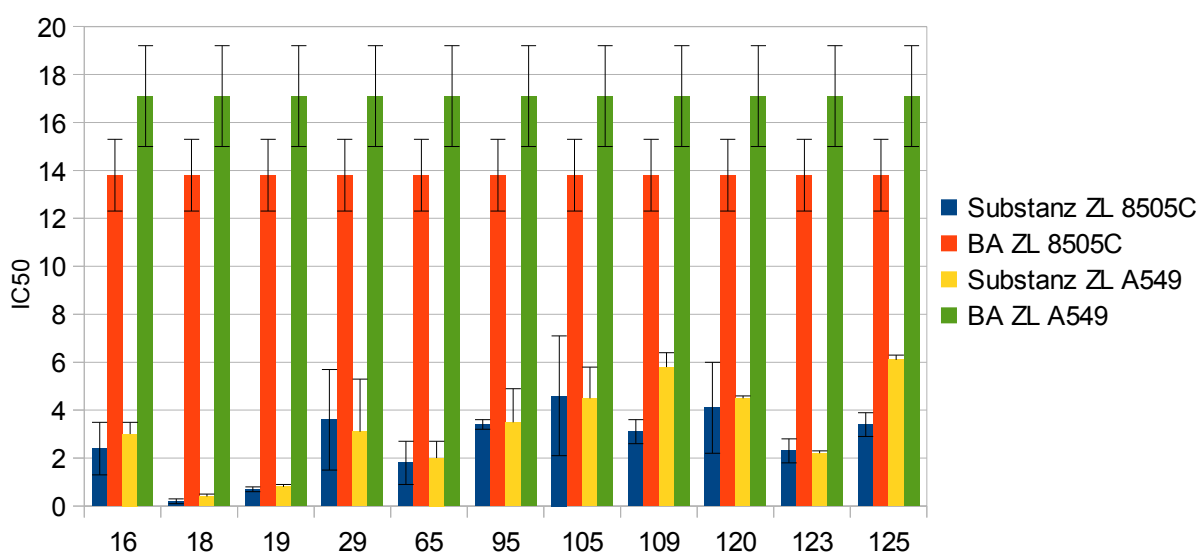


Abb. 84 Vergleich der Aktivität mit BA

4. Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Angaben

Die für die Synthese benötigten Lösungsmittel wurden ohne Aufreinigung verwendet. Absolute Lösungsmittel wurden nach bekannten Standardverfahren getrocknet. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Korngröße 0.04 – 0.063 nm verwendet.

Alle Schmelzpunkte wurden mit den Heitztischmikroskopen Gallen III der Firma Leica bzw. mit dem Model 9100 der Firma Electrotherm vermessen.

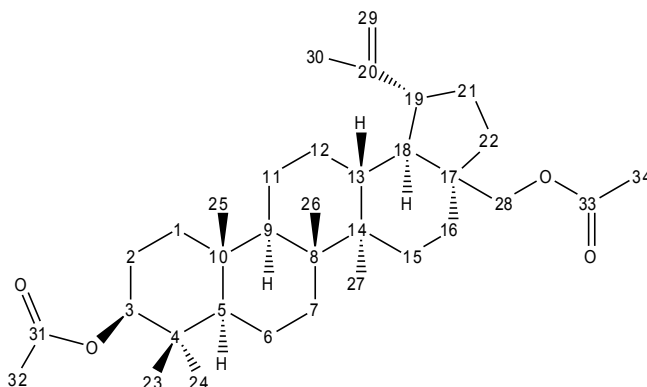
Zur Drehwertbestimmung wurde das Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer verwendet. Ebenfalls von der Firma Perkin-Elmer ist das Gerät Lambda 14, das zur Bestimmung der UV-Vis-Spektren genutzt wurde. Hierfür sind die Wellenlängen der Absorptionsmaxima in nm und die zugehörigen logarithmierten Absorptionskoeffizienten angegeben. Für die Dünnschichtchromatogramme fanden mit Kieselgel 60 beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck mit Fluoreszenz-Indikator F₂₅₄ Anwendung. Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption (Lampe) oder durch Anfärben mit Molybdän-Blau (Cer-Molybdän-Sprühreagenz). Alle IR-Spektren wurden mit dem FT-IR-Spektrometer Spectrum 1000 der Firma Perkin-Elmer vermessen. Die Bandenintensitäten sind mit den Bezeichnungen *s* (stark), *m* (mittel), *w* (schwach) und *br* (breit) charakterisiert. Die Messung der NMR-Spektren wurde an drei Geräten der Firma Varian (Gemini 200, Gemini 2000 und Unity 500) und bei einer Temperatur von 27 °C durchgeführt. Als interner Standard wurde Trimethylsilan bzw. für die ¹⁹F-NMR-Spektren Trichlorfluormethan verwendet. Die Multiplizitäten der Signale sind wie folgt angegeben: *s* (Singulett), *d* (Dublett), *t* (Triblett), *q* (Quartett), *dd* (Dublett von Dubletts), *ddd* (Dublett von Dubletts von Dubletts), *dt* (Dublett von Tribletts), *ddq* (Dublett von Dubletts von Quartetts), *dt* (Dublett von Tribletts von Tribletts), *m* (Multipllett). Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von 2D-NMR-Spektroskopie wie H,H-COSY, gHSQC-Experimenten, NOESY- sowie gHMBC-Spektren.

Die ESI-MS-Spektren wurde mit Hilfe der Geräte MAT SSQ 710C der Firma Finnigan und AMD 402 der Firma Intecra GmbH aufgenommen. Für die EI-Spektren (70 eV) stand das Gerät AMD 402 der Firma Intecra GmbH zur Verfügung.

4.2 Synthesevorschriften

(3S)-3,28-Diacetyllup-20(29)-en-(3,28)-diol (2)

Betulin (10 g, 22 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (200 ml) und Triethylamin (25 ml) gelöst, mit DMAP (50.0 mg, 0.4 mmol) versetzt und anschließend Acetanhydrid (16.6 ml, 88.0 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Tage bei RT gerührt und anschließend mit HCl-Lösung (300 ml,



1 N) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Methylenchlorid (200 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen. Anschließend wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 11.4 g (98 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

CAS: 1721-69-3

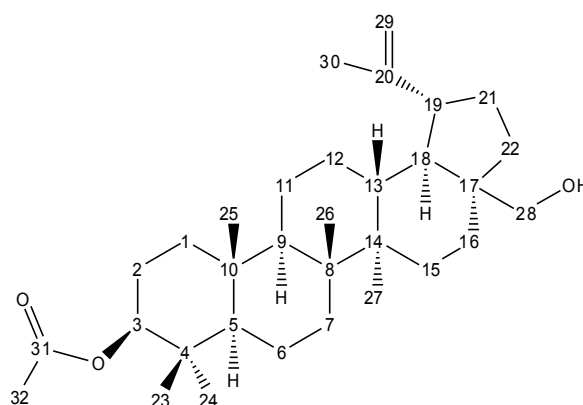
mp 208-213 °C (Lit.: 216-218 °C)^{[159][216]}; $[\alpha]_D^{20} = 19.5^\circ$ (c 7.3, CHCl₃) [Lit.: 19.7° (c 1.67, CHCl₃)^[155]^[216]]; R_F = 4.3 (*n*-Hexan/Essigester, 10/1); IR (KBr): $\nu = 2949s, 2871s, 2360w, 1738s, 1640m, 1456s, 1389s, 1366s, 1245s, 1149m, 1106m, 1030s, 980m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.66 (d, 1H, J = 1.8 \text{ Hz}, CH_a (29)), 4.56 (m, 1H, CH_b (29)), 4.44 (dd, 1H, J = 5.8, 10.3 \text{ Hz}, CH (3)), 4.22 (d, 1H, J = 11.1 \text{ Hz}, CH_a (28)), 3.83 (d, 1H, J = 11.1 \text{ Hz}, CH_b (28)), 2.42 (ddd, 1H, J = 5.8, 11.0, 11.0 \text{ Hz}, CH (19)), 2.04 (s, 3H, CH_3 (32)), 2.01 (s, 3H, CH_3 (34)), 1.97-1.90 (m, 1H, CH_a (21)), 1.82 (ddd, 1H, J = 2.3, 4.0, 13.1 \text{ Hz}, CH_a (16)), 1.74 (dd, 1H, J = 8.2, 12.2 \text{ Hz}, CH_a (22)), 1.66 (s, H, CH_3 (30)), 1.65-1.51 (m, 7H, CH (18) + CH_2 (2) + CH (13) + CH_a (1) + CH_a (12) + CH_a (15)), 1.50-1.46 (m, 1H, CH_a (6)), 1.43-1.31 (m, 6H, CH_b (21) + CH_b (6) + CH_2 (11) + CH_2 (7)), 1.29-1.15 (m, 2H, CH (9) + CH_b (16)), 1.10-1.02 (m, 3H, CH_b (22) + CH_b (15) + CH_b (12)), 1.01 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.99-0.96 (m, 1H, CH_b (1)), 0.95 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.84-0.79 (m, 9H, CH_3 (23) + CH_3 (24) + CH_3 (26)), 0.76 (d, 1H, J = 9.0 \text{ Hz}, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.6 (C_{31}, C=O), 171.0 (C_{33}, C=O), 150.1 (C_{20}, C=CH_2), 109.8 (C_{29}, CH_2=C), 80.9 (C_3, CH), 62.8 (C_{28}, CH_2), 55.3 (C_5, CH), 50.3 (C_9, CH), 48.7 (C_{18}, CH), 47.7 (C_{19}, CH), 46.3 (C_{17}, C_{quart.}), 42.7$$

Experimenteller Teil

(C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.4 (C1, CH₂), 37.8 (C4, C_{quart.}), 37.5 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C7, CH₂), 34.1 (C22, CH₂), 29.7 (C21, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 27.0 (C15, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 21.2 (C32, CH₃), 21.0 (C34, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.1 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 549.6 (85 %, [M+Na]⁺), 581.0 (100 %, [M+Na+MeOH]⁺), 1075.2 (62 %, [2M+Na]⁺).

(3S)-3-Acetylup-20(29)-en-3,28-diol (3)

Verbindung **2** (4.2 g, 8.0 mmol) wird in THF gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird KOH (466 mg, 26 mmol) in Methanol gelöst bei 0 °C zugegeben. Nach 5 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben, der ausfallende Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 2.08 g (54 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



CAS: 27570-20-3

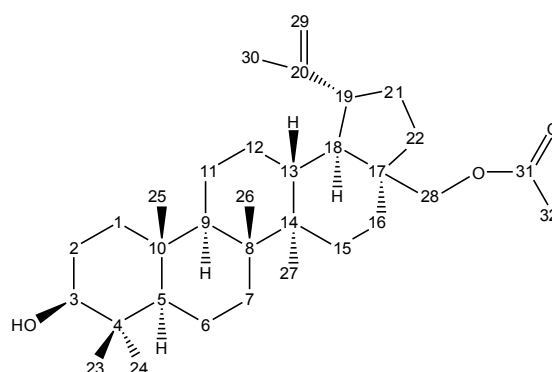
mp 248-253 °C (Lit.: 256-258 °C^{[160][159][216]}, 259-261 °C^[161]); $[\alpha]_D^{20}$ = 30.8° (c 5.8, CHCl₃)[Lit.: 25.7° (c 0.92, CHCl₃)^{[159][216]}]; R_F = 0.48 (CHCl₃/Et₂O, 95/5); IR (KBr): ν = 3396s, 3074m, 2943s, 2871s, 1731s, 1643m, 1453s, 1390s, 1373s, 1347m, 1318m, 1246s, 1146m, 1130w, 1105m, 1026s cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.68 (d, 1H, J = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.58 (dd, 1H, J = 1.3, 2.0 Hz, CH_b (29)), 4.46 (dd, 1H, J = 5.4, 10.9 Hz, CH (3)), 3.79 (dd, 1H, J = 1.2, 10.8 Hz, CH_a (28)), 3.33 (d, 1H, J = 10.8 Hz, CH_b (28)), 2.38 (ddd, 1H, J = 5.8, 10.9, 10.9 Hz, CH (19)), 2.03 (s, 3H, CH₃ (32)), 2.00-1.90 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (16)), 1.88-1.82 (m, 1H, CH_a (22)), 1.73-1.69 (m, 1H, CH_a (15)), 1.68 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.67-1.56 (m, 6H, CH (18) + CH_a (2) + CH (13) + CH_a (1) + CH₂ (12)), 1.52-1.48 (m, 1H, CH_a (6)), 1.46-1.35 (m, 5H, CH_b (21) + CH_b (6) + CH_a (11) + CH₂ (7)), 1.32-1.27 (m, 1H, CH (9)), 1.25-1.17 (m, 2H, CH_b (16) + CH_b (11)), 1.09-0.98 (m, 3H, CH_b (2) + CH_b (22) + CH_b (15)), 1.02 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.01-0.98 (m, 1H, CH_b (1)), 0.97 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.84 (s, 6H, CH₃ (24) + CH₃ (26)), 0.83 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.79 (d, 1H, J = 9.6 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.0 (C31, C=O), 150.4 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, CH₂=C), 80.9 (C3, CH),

Experimenteller Teil

60.5 (C28, CH₂), 55.4 (C5, CH), 50.3 (C9, CH), 48.7 (C18, CH), 47.8 (C19, CH), 47.8 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.4 (C1, CH₂), 37.8 (C4, C_{quart.}), 37.3 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C7, CH₂), 34.0 (C22, CH₂), 29.7 (C21, CH₂), 29.2 (C16, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 27.0 (C15, CH₂), 25.2 (C2, CH₂), 23.7 (C12, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.2 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 485.2 (2 %, [M+H]⁺), 507.5 (8 %, [M+Na]⁺), 539.2 (100 %, [M+Na+MeOH]⁺), 991.2 (85 %, [2M+Na]⁺).

(3S)-28-O-Acetylup-20(29)-en-(3,28)-diol (4)

Betulin **1** (10.0 g, 22.0 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (200 ml) und Pyridin (15 ml) gelöst, mit DMAP (50.0 mg, 0.4 mmol) versetzt und bei 0 °C wird Acetanhydrid (2.1 ml, 2.2 mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit HCl-Lösung (1 N, 300 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige



Phase mit Methylenchlorid (3 x 70 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen. Anschließend wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 6.2 g (58 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

CAS: 27686-35-7

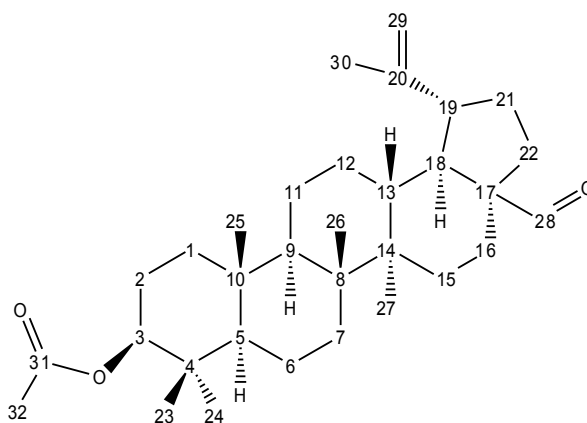
mp 203-210 °C (210-212 °C^{[159][216]}, 198-200 °C^[217]); $[\alpha]_D^{20} = 7.4^\circ$ (c 5.7, CHCl₃)[Lit.: 8.5° (c 1.58, CHCl₃^{[159][216]})]; R_F = 0.49 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3561m, 2941m, 1721s, 1452w, 1388w, 1260m, 1044w, 983w$ cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.67$ (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, CH_a (29)), 4.57-4.55 (m, 1H, CH_b (29)), 4.22 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, CH_a (28)), 3.84 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH_b (28)), 3.16 (dd, 1H, $J = 4.9, 11.4$ Hz, CH (3)), 2.42 (ddd, 1H, $J = 5.7, 11.1, 11.1$ Hz, CH (19)), 2.05 (s, 3H, CH₃ (32)), 1.94 (ddd, 1H, $J = 10.3, 13.9, 19.3$ Hz, CH_a (21)), 1.82 (ddd, 1H, $J = 2.7, 4.2, 13.4$ Hz, CH_a (16)), 1.74 (dd, 1H, $J = 7.9, 12.3$ Hz, CH_a (22)), 1.66 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.64-1.46 (m, 7H, CH (18) + CH₂ (2) + CH (13) + CH_a (1) + CH_a (12) + CH_a (15)), 1.42-1.12 (m, 9H, CH₂ (6) + CH_b (21) + CH₂ (7) + CH_a (11) + CH_b (12) + CH (9) + CH_b (16)), 1.10-1.02 (m, 3H, CH_b (22) + CH_b (15) + CH_b (11)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.94 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.88 (ddd,

Experimenteller Teil

^1H , $J = 4.2, 13.1, 13.1$ Hz, CH_b (1)), 0.80 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.74 (s, 3H, CH_3 (23)), 0.66 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.6$ (C31, C=O), 150.1 (C20, C=CH₂), 109.8 (C29, CH₂=C), 79.0 (C3, CH), 62.8 (C28, CH₂), 55.3 (C5, CH), 50.4 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.8 (C1, CH₂), 38.7 (C4, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C7, CH₂), 34.2 (C22, CH₂), 29.8 (C21, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 27.4 (C12, CH₂), 27.0 (C15, CH₂), 25.2 (C2, CH₂), 21.0 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.1 (C24, CH₃), 16.0 (C26, CH₃), 15.3 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ES): m/z (%) = 484 (33), 466 (28), 424 (18), 411 (26), 344 (8), 276 (14), 216 (32), 207 (61), 189 (100), 175 (29), 161 (27).

(3S)-3-O-Acetyl-3-hydroxy-lup(20)29-en-28-al (5)

In abs. Methylenchlorid (15 ml) wird DMSO (1 ml, 14 mmol) vorgelegt und unter Argon auf -78 °C abgekühlt. Es wird Oxalylchlorid (1.2 ml, 14.0 mmol) zugegeben und eine halbe Stunde nachgerührt. Anschließend wird der Diester **3** (4.5 g, 9.3 mmol), gelöst in abs. Methylenchlorid (20 ml), zugegeben, 2 h bei -78 °C gerührt und anschließend auf -40 °C erwärmt. Dann wird Triethylamin (5 ml, 36 mmol) zugegeben und über



Nacht gerührt. Es wird mit HCl-Lösung (1 N, 5 ml) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 4.3 g (96 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

CAS: 27570-21-4

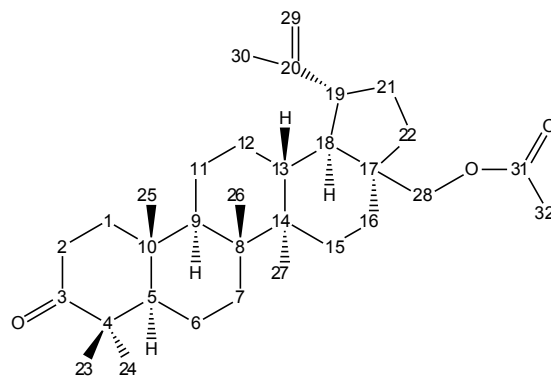
mp $218-222$ °C (Lit.: $173-175$ °C^[218], $226-228$ °C^[219]); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 29.7^\circ$ (c 7.9, CHCl_3) [Lit.: 31.7° (c 0.71, CHCl_3)^[216]]; $R_{\text{F}} = 0.86$ ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$, 95/5); IR (KBr): $\nu = 3438w, 3069w, 2941s, 2864s, 2714m, 2361w, 1727s, 1640m, 1448m, 1390m, 1375s, 1317m, 1244s, 1147w, 1106w, 1028s$ cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.65$ (s, 1H, CHO (28)), 5.10 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, CH_a (29)), $4.98-4.97$ (m, 1H, CH_b (29)), 4.81 (dd, 1H, $J = 5.7, 10.7$ Hz, CH (3)), 3.20 (ddd, 1H, $J = 5.9, 11.1, 11.1$ Hz, CH (19)), $2.44-2.40$ (m, 1H, CH_a (16)), 2.38 (s, 3H, CH_3 (32)), 2.36 (dd, 1H, $J = 3.5, 12.2$ Hz, CH (13)),

Experimenteller Teil

2.22 (*ddd*, 1H, $J = 2.5, 6.9, 10.6$ Hz, CH_a (21)), 2.13-2.06 (*m*, 3H, CH_a (22) + CH_2 (12)), 2.04 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 2.02-1.90 (*m*, 4H, CH (18) + CH_2 (2) + CH_a (1)), 1.85-1.50 (*m*, 12H, CH (9) + CH_2 (6) + CH_2 (7) + CH_2 (15) + CH_2 (11) + CH_b (21) + CH_b (22) + CH_b (16)), 1.45-1.37 (*m*, 1H, CH_b (1)), 1.31 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.26 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 1.20-1.15 (*m*, 9H, 3 x CH_3 (26) + (24) + (23)), 1.14-1.10 (*m*, 1H, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 206.6$ (C28, C=O), 170.9 (C31, C=O), 149.7 (C20, C=CH₂), 110.1 (C29, CH₂=C), 80.9 (C3, CH), 59.3 (C17, C_{quart.}), 55.4 (C5, CH), 50.4 (C9, CH), 48.0 (C18, CH), 47.5 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 40.8 (C8, C_{quart.}), 38.7 (C13, CH), 38.4 (C1, CH₂), 37.8 (C4, C_{quart.}), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C7, CH₂), 33.2 (C22, CH₂), 29.8 (C21, CH₂), 29.2 (C16, CH₂), 28.8 (C15, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 25.5 (C2, CH₂), 23.7 (C12, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.7 (C11 CH₂), 18.9 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.4 (C24, CH₃), 16.2 (C25, CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 14.2 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 505.3$ (10 %, $[M+Na]^+$), 537.0 (100 %, $[M+Na+MeOH]^+$), 987.2 (66 %, $[2M+Na]^+$).

28-O-Acetyl-3-oxo-lup-20(29)-en-(28)-ol (6)

In abs. Methylchlorid (200 ml) wird DMSO (1.8 ml, 25.6 mmol) vorgelegt und bei -78 °C und unter Argon Oxalylchlorid (2.2 ml, 25.6 mmol) langsam zugegeben. Nach 0.5 h bei -78 °C wird Verbindung **4** (6.2 g, 12.8 mmol), gelöst in abs. Methylchlorid (50 ml), zugegeben und 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird auf -40 °C erwärmt und Triethylamin (27.0 ml, 0.2 mol) zugegeben und das



Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Nach Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 50 ml) wird die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylchlorid (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 4.24 g (69 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

CAS: 136580-07-1

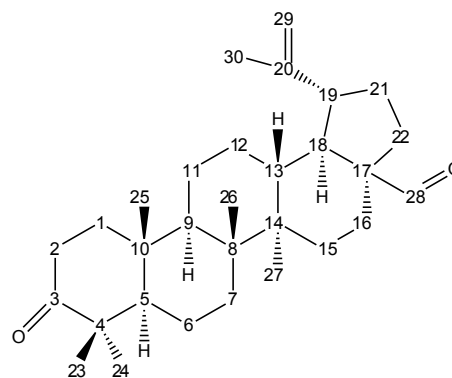
mp 84-89 °C (Lit.: 77-79 °C)^[217]; $[\alpha]_D^{20} = 36.1^\circ$ (c 5.1, $CHCl_3$); $R_F = 0.66$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3448w, 2946s, 2869s, 1739s, 1706s, 1641w, 1458m, 1385m, 1234s, 1136w, 1112w, 1032m$ cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.62$ (*d*, 1H, $J = 1.8$ Hz, CH_a (29)), 4.52 (*m*, 1H, CH_b

Experimenteller Teil

(29)), 4.19 (*dd*, 1H, $J = 1.5, 11.1$ Hz, CH_a (28)), 3.79 (*d*, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH_b (28)), 2.47-2.26 (*m*, 3H, CH (19) + CH_2 (2)), 2.00 (*s*, 3H, CH_3 (32)), 1.95-1.62 (*m*, 5H, CH_a (21) + CH_a (16) + CH_a (22) + CH_a (1) + CH (13)), 1.62 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.60-1.49 (*m*, 3H, CH (18) + CH_a (12) + CH_a (15)), 1.43-1.11 (*m*, 11H, CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_2 (7) + CH_2 (11) + CH (9) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH (5)), 1.07-1.01 (*m*, 2H, CH_b (15) + CH_b (12)), 1.00 (*s*, 6H, 2 x CH_3 (27) + (25)), 0.99 (*m*, 1H, CH_b (22)), 0.94 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.92 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.86 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 218.1$ (C3, C=O), 171.6 (C31, C=O), 150.0 (C20, C=CH₂), 109.9 (C29, CH₂=C), 62.7 (C28, CH₂), 54.9 (C5, CH), 49.7 (C9, CH), 48.7 (C18, CH), 47.6 (C19, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.8 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 37.6 (C13, CH), 36.9 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C22, CH₂), 34.1 (C2, CH₂), 33.5 (C7, CH₂), 29.7 (C21, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 27.0 (C12, CH₂), 26.5 (C23, CH₃), 25.2 (C15, CH₂), 21.3 (C11, CH₂), 21.0 (C32, CH₃), 21.0 (C30, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 15.9 (C24 + C26, 2 x CH₃), 15.8 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 483.3$ (32 %, $[M+Na]^+$), 537.1 (49 %, $[M+Na+MeOH]^+$), 746.5 (100 %, $[3M+2Na]^{2+}$), 987.3 (67 %, $[2M+Na]^+$).

3-Oxo-lup-(20)29-en-28-al (Betulonaldehyd) (7)

In abs. Methylenchlorid (300 ml) wird DMSO (6.50 ml, 0.09 mol) vorgelegt und unter Argon auf -78 °C abgekühlt. Es wird Oxalylchlorid (7.70 ml, 0.09 mol) zugegeben und 0.5 h nachgerührt. Anschließend wird Betulin **1** (10.0 g, 22.0 mmol) zugegeben und 3 h bei -30 °C gerührt. Dann wird Triethylamin (60 ml, 0.4 mol) zugegeben und über Nacht gerührt. Es wird mit HCl-Lösung (1N, 50 ml) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit



Methylenchlorid (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 8.3 g (86 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

CAS: 4439-98-9

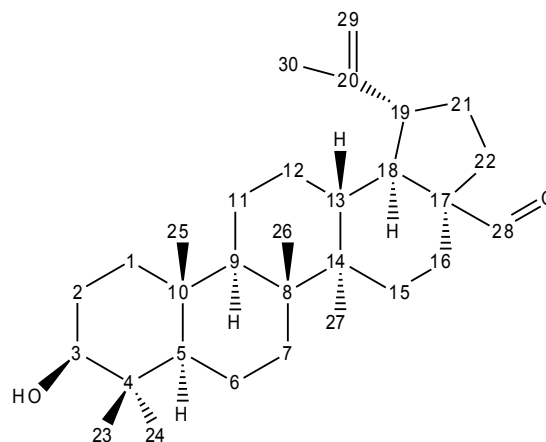
mp 138-139 °C (Lit.: 163-166 °C^[164], 126-130 °C^[220]); $[\alpha]_D^{20} = 45.8^\circ$ (c 4.85, $CHCl_3$) [Lit.: 47.7° (c 4.1, $CHCl_3$)^[164], 35.2° (c 0.3, $CHCl_3$)^[220]]; $R_f = 0.86$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3448m$, 2948s, 2868m, 1707s, 1641w, 1453m, 1377m, 1137w, 986w, 881w cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz,

Experimenteller Teil

CDCl₃: δ = 9.64 (s, 1H, CH (28)), 4.74 (m, 1H, CH_a (29)), 4.62 (m, 1H, CH_b (29)), 2.84 (ddd, 1H, J = 5.8, 11.2, 11.2 Hz, CH (19)), 2.44 (m, 1H, CH_a (2)), 2.38 (m, 1H, CH_b (2)), 2.09-2.01 (m, 2H, CH_a (21) + CH (13)), 1.92-1.81 (m, 2H, CH_a (1) + CH_a (15)), 1.79-1.71 (m, 3H, CH_a (12) + CH_a (16) + CH (18)), 1.68 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.50-1.15 (m, 14H, CH (9) + CH₂ (22) + CH₂ (7) + CH_b (21) + CH_b (15) + CH_b (16) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH_b (1) + CH (5)), 1.10-1.01 (m, 1H, CH_b (12)), 1.05 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.97 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.91 (s, 3H, CH₃ (25)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 218.3 (C3, C=O), 206.0 (C28, CHO), 149.7 (C20, C=CH₂), 110.1 (C29, C=CH₂), 59.4 (C17, C_{quart.}), 54.8 (C5, CH), 49.8 (C9, CH), 47.8 (C18, CH), 47.5 (C19, CH), 47.2 (C4, C_{quart.}), 42.6 (C14, C_{quart.}), 40.8 (C8, C_{quart.}), 39.5 (C1, CH₂), 38.6 (C13, CH), 36.8 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 33.1 (C16, CH₂), 29.8 (C15, CH₂), 29.1 (C21, CH₂), 28.7 (C22, CH₂), 26.5 (C23, CH₃), 25.4 (C12, CH₂), 21.3 (C11, CH₂), 21.0 (C24, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.0 (C30, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 15.7 (C26, CH₃), 14.2 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 493.3 (100 %, [M+Na+MeOH]⁺), 439.5 (82 % [M+H]⁺).

28-Oxo-lup-20(29)-en-3-ol (8)

Verbindung **5** (200.0 mg, 0.4 mmol) wird in THF/Methanol (1/1, 10 ml) gelöst und katalytische Mengen Natriummethanolat zugegeben. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 120 mg (66 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



CAS: 13159-28-9

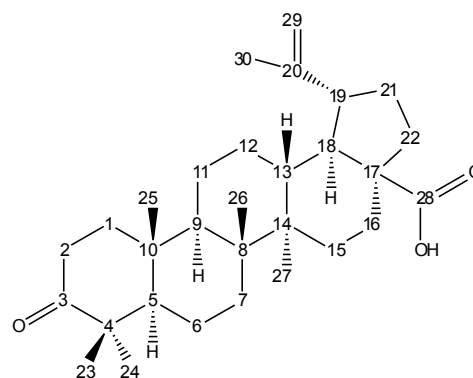
mp = 190-196 °C (Lit.: 193 °C^[164]); $[\alpha]_D^{20}$ = 17.6° (c 5.5, CHCl₃)[Lit.: 17.3° (c 4.4, CHCl₃)^[164]]; R_F = 0.44 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3408br, 2942s, 2868m, 1727m, 1643w, 1453m, 1385m, 1043w cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.61 (d, 1H, J = 1.2 Hz, CHO (28)), 4.70-4.67 (m, 1H, CH_a (29)), 4.57-4.55 (m, 1H, CH_b (29)), 3.11 (dd, 1H, J = 5.0, 11.2 Hz, CH (3)), 2.79 (ddd, 1H, J = 5.9, 11.1, 11.1 Hz, CH (19)), 2.05-1.90 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (13)), 1.85-1.65 (m, 5H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a (12) + CH_a (1) + CH (18)), 1.63 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.60-0.92 (m, 15H, CH₂ (15) + CH₂ (6) + CH_b (21) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH (9) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH₂ (2) + CH_b (22)), 0.91-0.88 (s, 6H, 2 x CH₃ (27) + (25)), 0.88-0.86 (m, 2H, CH_b (15) + CH_b (12)), 0.85 (s,

Experimenteller Teil

3H, CH_3 (24)), 0.83-0.79 (*m*, 1H, CH_b (1)), 0.75 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.68 (*s*, 3H, CH_3 (23)), 0.61 (*dd*, 1H, $J = 9.1$ Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 206.7$ (C28, C=O), 149.7 (C20, C=CH₂), 110.1 (C29, CH₂=C), 78.9 (C3, CH), 59.3 (C17, C_{quart.}), 55.3 (C5, CH), 50.5 (C9, CH), 48.1 (C18, CH), 47.5 (C19, CH), 42.6 (C14, C_{quart.}), 40.8 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C1, CH₂), 38.7 (C4, C_{quart.}), 38.7 (C13, CH), 37.2 (C10, C_{quart.}), 34.3 (C22, CH₂), 33.2 (C7, CH₂), 29.9 (C21, CH₂), 29.2 (C16, CH₂), 28.9 (C12, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.3 (C2, CH₂), 25.5 (C15, CH₂), 20.7 (C11, CH₂), 19.0 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.1 (C24, CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 15.3 (C25, CH₃), 14.3 (C27, CH₃) ppm; MS (EI): m/z (%) = 440 (28), 428 (13), 412 (31), 397 (10), 232 (18), 220 (29), 207 (85), 189 (100), 175 (47), 161 (36), 147 (40), 135 (79).

Betulonsäure (9)

Betulin **1** (18 g, 40 mmol) wird bei 0 °C unter Rühren in Aceton (500 ml) suspendiert und anschließend langsam eine Lösung aus Chrom-(VI)-oxid (19.7 g, 0.2 mol), konz. Schwefelsäure (14.0 ml, 0.26 mol) und Wasser (60 ml) zugegeben. Nach 1 h der vollständigen Zugabe wird das Reaktionsgemisch bei RT nochmals mit Chrom-(VI)-oxid (10.0 g, 10.0 mmol), konz. Schwefelsäure (7 ml, 130 mmol) und Wasser (30 ml) versetzt. Nach 2 h wird die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von Methanol (40 ml) abgebrochen und das Lösungsmittelgemisch abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser (100 ml) versetzt und anschließend mit Essigester (5 x 300 ml) extrahiert. Anschließend werden die organischen Extrakte vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 9.7 g (53 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



CAS: 4481-62-3

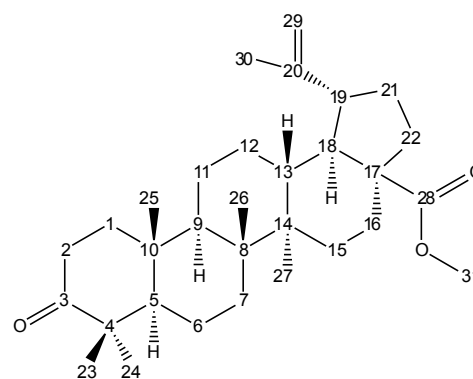
mp 243-246 °C (Lit.: 246-248 °C^[221], 245-247 °C^[164], 247-249 °C^[127]); $[\alpha]_D^{20} = 36.7^\circ$ (c 6.20, $CHCl_3$) [Lit.: 43° (c 4.05)^[221], 45° (c 0.51, $CHCl_3$)^[164]]; $R_F = 0.51$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3432m, 2948s, 2870m, 1687m, 1640m, 1458m, 1376m, 1319w, 1239w, 1194w$ cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.77$ (*d*, 1H, CH_a (29)), 4.64 (*d*, 1H, CH_b (29)), 3.04 (*ddd*, 1H, $J = 4.9, 10.9, 10.9$

Experimenteller Teil

Hz, CH (19)), 2.46 (*ddd*, 1H, $J = 7.6, 9.7, 15.9$, Hz, CH_a (2)), 2.43 (*ddd*, 1H, $J = 4.4, 7.6, 15.6$ Hz, CH_b (2)), 2.32 (*ddd*, 1H, $J = 3.2, 3.2, 12.8$ Hz, CH_a (16)), 2.25 (*ddd*, 1H, $J = 3.7, 11.7, 12.7$ Hz, CH (13)), 2.07-1.98 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.92 (*m*, 1H, CH_a (1)), 1.78-1.74 (*m*, 1H, CH_a (12)), 1.71 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.69-1.63 (*m*, 1H, CH (18)), 1.61-1.22 (*m*, 14H, CH (9) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH_b (1) + CH (5)), 1.15-1.11 (*m*, 1H, CH_b (12)), 1.10 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 1.04 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 1.02 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 1.00 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.95 (*s*, 3H, CH₃ (25)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 218.1$ (C3, C=O), 182.0 (C28, C=O), 150.3 (C20, C=CH₂), 109.8 (C29, C=CH₂), 56.4 (C17, C_{quart.}), 55.0 (C5, CH), 49.9 (C9, CH), 49.2 (C18, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 45.9 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 38.5 (C13, CH), 37.0 (C22, CH₂), 36.9 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 32.1 (C16, CH₂), 30.6 (C21, CH₂), 29.7 (C15, CH₂), 26.7 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 21.4 (C11, CH₂), 21.0 (C24, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 15.8 (C26, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 907.2$ (100 %, [2M-H]⁻), 499.1 (40 %, [M+HCO₂]⁻), 453.6 (77 %, [M-H]⁻).

Methylbetulonat (10)

Eine Lösung von **9** (0.83 g, 1.83 mmol) in Aceton (25 ml) wird mit Kaliumcarbonat (0.63 g, 4.56 mmol) suspendiert und langsam Methyljodid (0.25 ml, 4.0 mmol) zugetropft. Nach einem Tag wird nochmals Methyljodid (0.2 ml, 3.2 mmol) zugegeben und noch einen weiteren Tag bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Essigester (25 ml) aufgenommen und mit Wasser (30 ml) gewaschen. Die wässrige



Phase wird mit Essigester (3 x 15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei **10** (760 mg, 89 %) als weißer Feststoff erhalten wird.

CAS: 4356-31-4

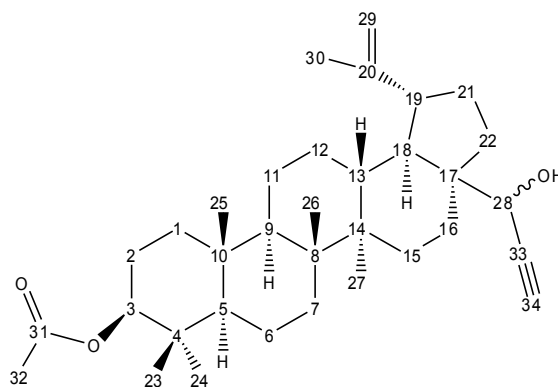
mp 163-165 °C (Lit.: 161-165 °C^[222]); $[\alpha]_D^{20} = 30.4^\circ$ (c 5.40, CHCl₃)[Lit.: 28° (c 0.41)^[222]]; R_F = 0.74 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3443m, 3073m, 2953s, 2865s, 1722s, 1704s, 1645m,$

Experimenteller Teil

1455s, 1368s, 1309m, 1182s, 1155s, 1080m cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (m, 1H, CH_a (29)), 4.59-4.56 (m, 1H, CH_b (29)), 3.65 (s, 3H, CH₃ (31)), 2.99 (ddd, 1H, J = 5.2, 10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 2.49-2.46 (m, 1H, CH_a (2)), 2.40-2.36 (m, 1H, CH_b (2)), 2.28-2.20 (m, 2H, CH_a (16) + CH (13)), 1.95-1.83 (m, 3H, CH_a (21) + CH_a (22) + CH_a (1)), 1.76-1.69 (m, 1H, CH_a (12)), 1.68 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.60 (dd, 1H, J = 11.4, 11.4 Hz, CH (18)), 1.56-1.32 (m, 12H, CH (9) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH_b (1)), 1.30-1.09 (m, 2H, CH_b (15) + CH (5)), 1.07-1.03 (m, 1H, CH_b (12)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.96 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.91 (s, 3H, CH₃ (25)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 218.2 (C3, C=O), 177.6 (C28, C=O), 150. (C20, C=CH₂), 109.9 (C29, C=CH₂), 56.9 (C17, C_{quart.}), 55.2 (C5, CH), 51.3 (C31, CH₃), 49.8 (C9, CH), 49.4 (C18, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 46.9 (C19, CH), 42.4 (C14, C_{quart.}), 40.5 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 38.3 (C13, CH), 36.9 (C10, C_{quart.}), 36.9 (C22, CH₂), 34.1 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 32.6 (C16, CH₂), 30.8 (C21, CH₂), 29.6 (C15, CH₂), 26.8 (C23, CH₃), 25.6 (C12, CH₂), 21.2 (C11, CH₂), 21.0 (C24, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.2 (C30, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 15.7 (C26, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 469.4 (18 % [M+H]⁺), 523.1 (77 %, [M+Na+ MeOH]⁺), 959.2 (100 %, [2M+Na]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-ethynyllup-20(29)-en-3,28-diol (11)

Verbindung **5** (1.22 g, 2.53 mmol) wird in abs. THF (20 ml) gelöst und unter Argon und bei RT Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 12.0 ml, 7.2 mmol) zugegeben. Nach 10 h wird die Reaktion durch Zugaben von HCl-Lösung (1 N, 20 ml) und Diethylether (20 ml) abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 0.91 g (75 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 0.91 g (75 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

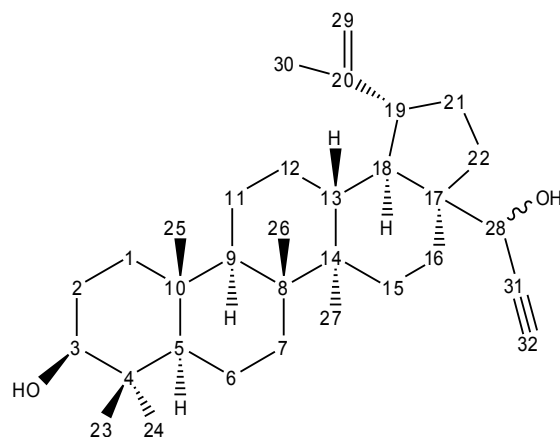
mp 207-211 °C; [α]_D²⁰ = 15.6° (c 3.80, CHCl₃); R_F = 0.63 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3440s, 3298m, 3260s, 3073m, 2939s, 2867s, 2529m, 1708s, 1639m, 1452s, 1377s, 1315m, 1269s, 1194m, 1131w, 1108m, 1035s cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.82 (d, 1H, J = 1.9 Hz, CH (28)), 4.64 (d, 1H, J = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.53-4.50 (m, 1H, CH_b (29)), 4.40 (dd, 1H, J = 9.9, 6.3

Experimenteller Teil

Hz, CH (3)), 2.90-2.75 (*m*, 1H, CH (19)), 2.43 (*d*, 1H, $J = 2.1$ Hz, CH (34)), 2.15-1.99 (*m*, 2H, CH_a (22) + CH_a (16)), 2.02 (*s*, 3H, CH₃ (32)), 1.95-1.85 (*m*, 2H, CH (13) + CH_a (21)), 1.75-1.64 (*m*, 2H, CH (18) + CH_a (15)), 1.62 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.60-1.05 (*m*, 17H, CH₂ (2) + CH₂ (1) + CH₂ (12) + CH (9) + CH₂ (6) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (11) + CH_b (15)), 1.02 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 0.98 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.80-0.75 (*m*, 9H, CH₃ (24) + CH₃ (25) + CH₃ (26)), 0.72 (*d*, 1H, $J = 9.3$ Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0$ (C31, C=O), 150.9 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, C=CH₂), 84.7 (C33, C \equiv CH), 80.9 (C3, CH), 74.2 (C34, C \equiv CH), 66.0 (C28, CHOH), 55.4 (C5, CH), 50.6 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 48.9 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.4 (C1, CH₂), 37.8 (C4, C_{quart.}), 37.3 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.3 (C7, CH₂), 34.1 (C22, CH₂), 33.9 (C21, CH₂), 32.4 (C16, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 27.8 (C15, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 17.5 (C24, CH₃), 16.5 (C25, CH₃), 16.1 (C26, CH₃), 15.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 1039.3$ (100 % [2M+Na]⁺), 563.2 (25 %, [M+Na+MeOH]⁺), 531.5 (6 % [M+Na]⁺), 509.3 (2 % [M+H]⁺); Anal. Berechnung für C₃₄H₅₂O₃: C 80.26; H, 10.30; gefunden: C 80.04, H 10.56.

(3S)-28-Ethynylpup-20(29)-en-3,28-diol (12)

Verbindung **5** (2.0 g, 4.1 mmol) wird in abs. THF (12 ml) gelöst und unter Argon und bei RT Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 40 ml, 20 mmol) zugegeben. Nach sieben Tagen wird die Reaktion durch Zugaben von HCl-Lösung (1 N, 20 ml) und Diethylether (20 ml) abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 1.52 g (80 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



Alternativ kann Verbindung **5** (2.0 g, 4.1 mmol), gelöst in abs. Methylenchlorid (25 ml), zu einer Suspension aus abs. Methylenchlorid (50 ml) und Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex (1.5 g, 16.4 mmol) zugegeben und bei 0 °C 4 h gerührt werden. Anschließend wird mit Natriumchlorid-Lösung (25 ml) abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromato-

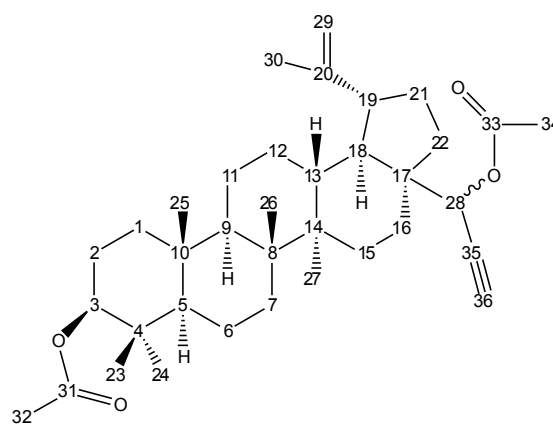
Experimenteller Teil

graphisch gereinigt (Kieslegel, CHCl₃/Et₂O, 95/5). Es werden 1.52 g (80 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 173-178 °C; $[\alpha]_D^{20} = 14.6^\circ$ (c 5.9, CHCl₃); R_F = 0.32 (CHCl₃/Et₂O, 95:5); IR (KBr): $\nu = 3589m, 3404s, 3296m, 2950s, 1647w, 1454m, 1390m, 1374m, 1183w, 1139w, 1032m, 982m$ cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.88$ (s br, 1H, CH (28)), 4.70 (m, 1H, CH_a (29)), 4.55 (m, 1H, CH_b (29)), 3.17 (dd, 1H, J = 5.0, 11.1 Hz, CH (3)), 2.87 (ddd, 1H, J = 6.2, 11.0, 11.0 Hz, CH (19)), 2.47 (d, 1H, J = 2.0 Hz, CH (32)), 2.12-1.96 (m, 3H, CH_a (16) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.94 (ddd, 1H, J = 3.9, 12.0, 12.0 Hz, CH (13)), 1.74 (dd, 1H, J = 12.0, 12.0 Hz, CH (18)), 1.71-1.55 (m, 5H, CH₂ (2) + CH_a (15) + CH_a (1) + CH_a (12)), 1.66 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.54-1.49 (m, 1H, CH_a (6)), 1.46-1.10 (m, 10H, CH (9) + CH_b (12) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (11) + CH_b (6)), 1.03-0.84 (m, 2H, CH_b (15) + CH_b (1)), 1.02 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.99 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.81 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.74 (s, 3H, CH₃ (26)) 0.67 (d, 1H, J = 9.2 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 151.0$ (C20, C=CH₂), 109.6 (C29, C=CH₂), 84.7 (C32, C≡CH), 78.9 (C3, CHOH), 74.2 (C31, C≡CH), 66.0 (C28, CHOH), 55.3 (C5, CH), 50.6 (C17, C_{quart.}), 50.3 (C9, CH), 49.0 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C4, C_{quart.}), 38.7 (C1, CH₂), 37.3 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.3 (C7, CH₂), 34.2 (C22, CH₂), 33.9 (C21, CH₂), 32.4 (C16, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.9 (C15, CH₂), 27.4 (C2, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 16.1 (C24, CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 15.3 (C26, CH₃), 15.1 (C27, CH₃) ppm; MS (EI): m/z (%) = 466 (11), 433 (6), 411 (100), 393 (43), 203 (63), 189 (47); Anal. Berechnung für C₃₂H₅₀O₂: C 82.35; H, 10.80; gefunden: C 82.11, H 10.95.

(3S)-3,28-O-Diacetyl-28-ethinyl-29-en-3,28-diol (13)

Verbindung **12** (0.12 g, 0.25 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (7 ml) und Triethylamin (0.1 ml, 0.25 mmol) gelöst und mit Acetanhydrid (0.068 ml, 0.720 mmol) versetzt. Nach 72 h bei RT wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das



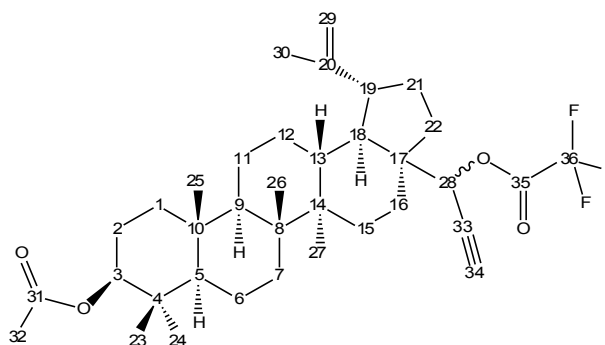
Experimenteller Teil

Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/Et₂O, 95/5). Es werden 112 mg (81 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

mp 108-113 °C; $[\alpha]_D^{20} = 1.9^\circ$ (c 5.4, CHCl₃); $R_F = 0.93$ (CHCl₃/Et₂O, 95/5); IR (KBr): $\nu = 3448m, 3309m, 2962s, 1734s, 1640m, 1456w, 1375m, 1261s, 1106m, 1021m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.88$ (s br, 1H, CH (28)), 4.61 (d, 1H, $J = 2.02$ Hz, CH_a (29)), 4.56 (dd, 1H, $J = 2.0, 1.4$ Hz, CH_b (29)), 4.40 (dd, 1H, $J = 5.0, 11.1$ Hz, CH (3)), 2.87 (ddd, 1H, $J = 6.2, 11.0, 11.0$ Hz, CH (19)), 2.47 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, CH (36)), 2.01 (m, 1H, CH_a (21)), 2.08 (ddd, 1H, $J = 1.2, 9.1, 11.1$ Hz, CH_a (16)), 2.05 (s, 3H, CH₃ (32)), 1.97 (s, 3H, CH₃ (34)), 1.97-0.95 (m, 1H, CH_a (22)), 1.94 (dd, 1H, $J = 3.9, 8.2$ Hz, CH (13)), 1.74 (m, 1H, CH_a (12)), 1.66 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.64-1.49 (m, 7H, CH_a (6) + CH_a (11) + CH_b (12) + CH₂ (2) + CH_a (1)), 1.45-1.30 (m, 6H, CH_b (6) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH (18) + CH (9)), 1.29-1.10 (m, 5H, CH_b (11) + CH_b (16) + CH₂ (15) + CH_b (21)), 1.02 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.99 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.89 (ddd, 1H, $J = 4.5, 12.6, 12.6$ Hz, CH_b (1)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.81 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.74 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.67 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.9$ (C31, C=O), 169.6 (C33, C=O), 150.4 (C20, C=CH₂), 109.8 (C29, CH₂=C), 81.0 (C35, C≡CH) 76.7 (C3, CH), 74.2 (C36, C≡CH), 66.7 (C28, CH), 55.5 (C5, CH), 50.3 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 49.2 (C18, CH), 48.8 (C19, CH), 43.1 (C14, C_{quart.}), 41.0 (C8, C_{quart.}), 38.5 (C4, C_{quart.}), 37.9 (C1, CH₂), 37.5 (C13, CH), 37.2 (C10, C_{quart.}), 34.7 (C7, CH₂), 34.3 (C21, CH₂), 34.1 (C16, CH₂), 32.4 (C22, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.8 (C15, CH₂), 25.2 (C12, CH₂), 23.8 (C2, CH₂), 21.6 (C32, CH₃), 21.5 (C34, CH₃), 20.9 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.2 (C26 + C25, 2 x CH₃), 15.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 551.2$ (10 %, [M+H]⁺), 573.3 (30 %, [M+Na]⁺), 1123.2 (100 %, [2M+Na]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-O-trifluoroacetyl-28-ethynyllup-20(29)-en-3,28-diol (14)

Verbindung **11** (0.1 g, 0.7 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und Trifluoressigsäureanhydrid (0.1 ml, 1.4 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch



und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch

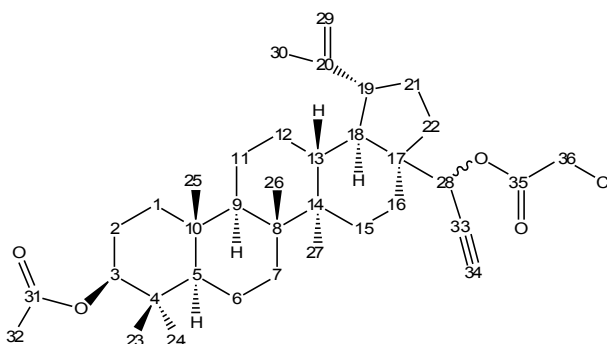
Experimenteller Teil

gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 100 mg (26 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

mp 107-109 °C; $[\alpha]_D^{20} = -8.6^\circ$ (c 2.9, CHCl₃); $R_F = 0.42$ (*n*-Hexan/Essigester, 10/1); IR (KBr): $\nu = 2949s, 1789s, 1734s, 1643m, 1456m, 1378m, 1247s, 1224s, 1170s, 1143s, 1029w$ cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.91$ (*s br*, 1H, CH (28)), 4.58-4.55 (*m*, 1H, CH_a (29)), 4.54-4.51 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.40 (*dd*, 1H, $J = 6.0, 10.0$ Hz, CH (3)), 2.52 (*d*, 1H, $J = 1.8$ Hz, CH (34)), 2.40-2.30 (*m*, 1H, CH (19)), 2.19-1.98 (*m*, 1H, CH_a (21) + CH_a (22) + CH_a (16)), 1.97 (*s*, 3H, CH₃ (32)), 1.75 (*t*, 1H, CH (18)), 1.66-1.61 (*m*, 1H, CH (13)), 1.60 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.53-1.02 (*m*, 17H, CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH₂ (12) + CH₂ (2) + CH_a (1)), 0.99 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.90-0.81 (*m*, 1H, CH_b (1)), 0.80-0.75 (*m*, 9H, 3 x CH₃ (23) + (26) + (24)), 0.72 (*d*, 1H, $J = 8.8$ Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0$ (C31, C=O), 156.3 (C35, *t*, $J = 42.9$ Hz, C=O), 149.8 (C20, C=CH₂), 114.4 (C36, *dd*, $J = 286.4, 572$ Hz, CF₃), 110.0 (C29, C=CH₂), 82.9 (C33, C≡CH), 80.9 (C3, CH), 78.0 (C34, C≡CH), 71.4 (C28, CH), 55.4 (C5, CH), 50.5 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 48.6 (C18, CH), 48.5 (C19, CH), 43.1 (C14, C_{quart.}), 40.8 (C8, C_{quart.}), 38.4 (C1, CH₂), 37.8 (C4, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C21, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 33.9 (C22, CH₂), 31.4 (C16, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 27.7 (C15, CH₂), 25.0 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.2 (C25, CH₃), 16.0 (C26, CH₃), 15.0 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (89 MHz, CDCl₃): $\delta = -75.5$ -75.8 (*m*, 3F, CF₃) ppm; MS (EI): m/z (%) = 604 (10), 544 (8), 529 (13), 189 (100), 175 (23), 135 (41).

(3S)-3-O-Acetyl-28-O-chloroacetyl-28-ethynyllup-20(29)-en-3,28-diol (15)

Verbindung **11** (0.3 g, 0.6 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (10 ml) gelöst und mit DCC (0.12 g, 0.62 mmol), DMAP (20.0 mg, 0.16 mmol) und Chloressigsäurechlorid (40.0 μ l, 0.5 mmol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von Methanol (2 ml) wird anschließend



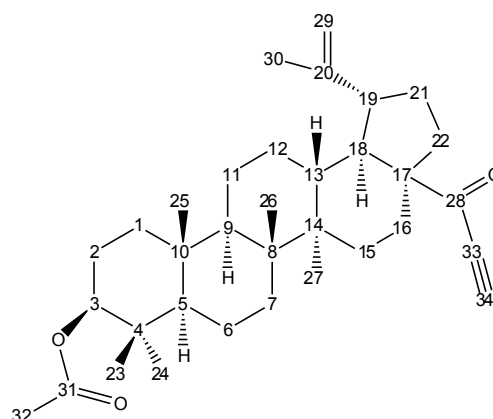
der Niederschlag abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittel wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 281 mg (80 %) als weißer Feststoff erhalten.

Experimenteller Teil

mp 149-153°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.3^{\circ}$ (c 1.8, CHCl₃); R_F = 0.74 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3312m, 2944s, 2874m, 1730s, 1639w, 1452m, 1374m, 1249s, 1131w, 1000w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.88$ (s, 1H, CH (28)), 4.59 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, CH_a (29)), 4.52 (dd, 1H, *J* = 1.4, 2.1 Hz, CH_b (29)), 4.40 (dd, 1H, *J* = 5.7, 10.7 Hz, CH (3)), 4.03 (q, 2H, *J* = 14.7 Hz, CH₂Cl (36)), 2.46-2.39 (m, 2H, CH (19) + CH (34)), 2.14-2.02 (m, 3H, CH_a (21) + CH_a (16) + CH_a (22)), 1.97 (s, 3H, CH₃ (32)), 1.75-1.69 (m, 1H, CH (13) + CH_a(1)), 1.68 (dd, 1H, *J* = 11.9, 11.9 Hz, CH (18)), 1.60 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.59-1.01 (m, 16H, CH₂ (6) + CH₂ (11) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH (9) + CH_b (16) + CH₂ (15) + CH_b (21) + CH₂ (12)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.93 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.92-0.86 (m, 1H, CH_b (1)), 0.78-0.76 (m, 9H, 3 x CH₃ (24) + (26) + (23)), 0.71 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.9$ (C31, C=O), 166.2 (C35, C=O), 150.2 (C20, C=CH₂), 109.9 (C29, CH₂=C), 80.8 (C3, CH), 79.2 (C33, C≡CH), 75.1 (C32, C≡CH), 68.9 (C28, CH), 55.3 (C5, CH), 50.2 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart.}), 41.0 (C36, CH₂Cl), 40.8 (C8, C_{quart.}), 38.3 (C4, C_{quart.}), 37.7 (C1, CH₂), 37.3 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.4 (C7, CH₂), 34.1 (C22, CH₂), 33.9 (C16, CH₂), 31.7 (C21, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 27.7 (C15, CH₂), 25.0 (C12, CH₂), 23.6 (C2, CH₂), 21.2 (C32 + C30, 2 x CH₃), 20.7 (C11, CH₂), 18.1 (C6, CH₂), 16.4 (C24, CH₃), 16.0 (C26 + C25, 2 x CH₃), 15.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 607.3 (100 %, [M+Na]⁺), 1193 (76 %, [2M+Na]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-ethinyl-28-oxolup-20(29)-en-3-ol (16)

Verbindung **11** (1.14 g, 2.24 mmol) wird in Aceton (25 ml) gelöst und bei 0 °C eine Lösung aus Chrom(VI)-oxid (0.75 g, 7.5 mmol), konz. Schwefelsäure (0.5 ml, 9.4 mmol) und Wasser (2 ml) zugegeben. Nach einer Stunde wird auf RT erwärmt und 0.5 h nachgerührt. Anschließend lässt man unter Kühlung Methanol (15 ml) zu tropfen. Das Lösungsmittelgemisch wird unter verminderten Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Essigester (20 ml) und Wasser versetzt. Die



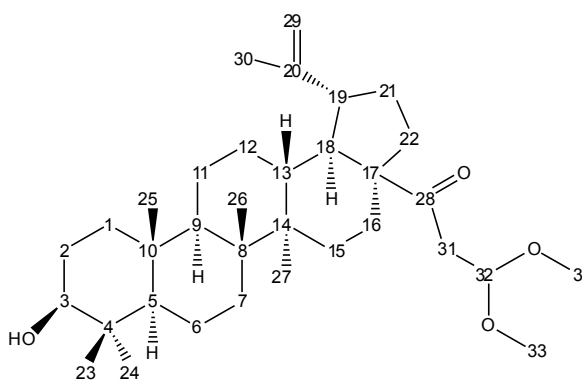
organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 930 mg (82 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

Experimenteller Teil

mp 128-129 °C; $[\alpha]_D^{20} = 28.3^\circ$ (c 3.65, CHCl₃); $R_F = 0.71$ (*n*-Hexan/ Essigester, 8:2); IR (KBr): $\nu = 3301m, 2947s, 2870s, 2089s, 1736s, 1676s, 1643m, 1454s, 1392s, 1376s, 1317m, 1247s, 1135m, 1107m, 1028s \text{ cm}^{-1}$; UV-Vis (MeOH): λ_{max} (nm) (log ϵ) = 240 (0.50), 233 (0.79), 218 (1.33); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.64$ (*m*, 1H, CH_a (29)), 4.51 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.41 (*dd*, 1H, $J = 10.1, 6.3$ Hz, CH (3)), 3.00 (*s*, 1H, CH (34)), 2.85 (*ddd*, 1H, $J = 4.6, 11.0, 11.0$ Hz, CH (19)), 2.41 (*ddd*, 1H, $J = 3.3, 3.3, 13.6$ Hz, CH_a (16)), 2.17 (*ddd*, 1H, $J = 3.3, 12.3, 12.3$ Hz, CH (13)), 2.00-1.94 (*m*, 1H, CH_a (22)), 1.96 (*s*, 3H, CH₃ (32)), 1.75-1.66 (*m*, 1H, CH_a (21)), 1.65-1.25 (*m*, 17H, CH_b (21) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_a (1) + CH_a (12) + CH (18) + CH_b (16) + CH₂ (6) + CH_a (11) + CH_a (15) + CH₂ (7) + CH₃ (30)), 1.24-1.13 (*m*, 3H, CH (9) + CH_b (15) + CH_b (11)), 0.96-0.84 (*m*, 2H, CH_b (1) + CH_b (12)), 0.89 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.84 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 0.78-0.76 (*m*, 9H, CH₃ (24) + CH₃ (25) + CH₃ (26)), 0.71 (*d*, 1H, $J = 8.9$ Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 191.6$ (C28, C=O), 170.9 (C31, C=O), 150.2 (C20, C=CH₂), 109.8 (C29, C=CH₂), 80.9 (C3, CH), 80.5 (C33, C≡CH), 77.0 (C34, C≡CH), 61.8 (C17, C_{quart.}), 55.4 (C5, CH), 50.5 (C9, CH), 48.5 (C18, CH), 46.3 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.4 (C1, CH₂), 37.8 (C4, CH₂), 37.2 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 35.5 (C22, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 31.6 (C16, CH₂), 30.0 (C21, CH₂), 29.5 (C15, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.2 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.4 (C24, CH₃), 16.2 (C25, CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 14.3 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 529.6$ (10 %, [M+Na]⁺), 561.1 (22 %, [M+Na+ MeOH]⁺), 1035.3 (100 %, [2M+Na]⁺).

(3S)-3-Hydroxy-28-oxo-28-(1,1-dimethoxyeth-3-yl)lup-20(29)-en (17)

Verbindung **16** (0.50 g, 0.98 mmol) wird in THF/ Methanol (1/1, 15 ml) gelöst, Natriummethanolat (110 mg, 2 mmol) zugegeben und für 24 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 6/4). Es werden 302 mg (57 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



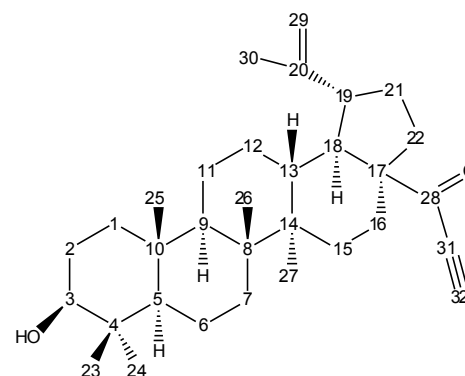
mp 141-145 °C; $[\alpha]_D^{20} = -19.3^\circ$ (c 6.0, CHCl₃); $R_F = 0.43$ (*n*-Hexan/Essigester, 8:2); IR (KBr): $\nu = 3484br, 2943s, 2869s, 1703s, 1642w, 1451m, 1377m, 1321w, 1298w, 1242w, 1193w, 1124w,$

Experimenteller Teil

1047s cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.84 (*dd*, 1H, *J* = 5.1, 5.9 Hz, CH (32)), 4.71 (*d*, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.59-4.56 (*m*, 1H, CH_b (29)), 3.38 (*s*, 3H, CH₃ (33)), 3.37 (*s*, 3H, CH₃ (33)), 3.17 (*dd*, 1H, *J* = 4.9, 11.4 Hz, CH (3)), 2.94 (*ddd*, 1H, *J* = 4.0, 11.0, 11.1 Hz, CH (19)), 2.84 (*dd*, 1H, *J* = 6.1, 16.1 Hz, CH_a (31)), 2.63 (*dd*, 1H, *J* = 5.0, 16.1 Hz, CH_b (31)), 2.39-2.32 (*m*, 1H, CH (13)), 2.16 (*ddd*, 1H, *J* = 3.2, 3.2, 13.7 Hz, CH_a (21)), 1.87 (*dd*, 1H, *J* = 7.9, 11.8 Hz, CH_a (22)), 1.73-1.67 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH_a (12)), 1.66 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.65-1.11 (*m*, 16H, CH_b (21) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_a (1) + CH (18) + CH_b (16) + CH₂ (6) + CH₂ (11) + CH₂ (15) + CH (9) + CH₂ (7)), 0.95 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 0.93-0.90 (*m*, 2H, CH_b (1) + CH_b (12)), 0.89 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.81 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.75 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.66 (*d*, 1H, *J* = 8.2 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 210.9 (C28, C=O), 150.8 (C20, C=CH₂), 109.4 (C29, C=CH₂), 103.0 (C32, CH), 79.0 (C3, CH), 61.7 (C17, C_{quart.}), 55.7 (C5, CH), 55.0 (C33, CH₃), 54.5 (C34, CH₃), 50.7 (C9, CH), 49.3 (C18, CH), 46.1 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 41.7 (C31, CH₂), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.8 (C1, CH₂), 38.7 (C4, C_{quart.}), 37.2 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.9 (C7, CH₂), 34.3 (C22, CH₂), 31.3 (C21, CH₂), 30.3 (C16, CH₂), 29.5 (C2, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 27.4 (C15, CH₂), 25.6 (C12, CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 19.3 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 16.1 (C24, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 15.3 (C26, CH₃), 14.5 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 551.6 (100 %, [M+Na]⁺), 1079.3 (62 %, [2M+Na]⁺).

(3S)-28-Ethynyl-3-hydroxylup-20(29)-en-28-on (18)

Zu einer Lösung aus **16** (0.33 g, 0.65 mmol) in THF (10 ml) wird Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 14.0 ml, 8.4 mmol) zugegeben und sieben Tage bei RT gerührt. Anschließend wird mit HCl-Lösung (1 N, 15 ml) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die



vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 100 mg (33 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

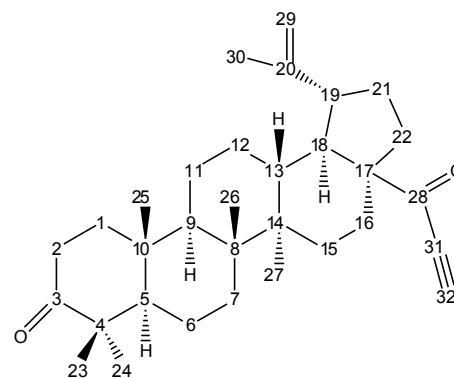
mp 238 °C; [α]_D²⁰ = 15.0° (c 4.6, CHCl₃); R_F = 0.41 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3570s, 3282s, 3070m, 2943s, 2864s, 2093m, 1713m, 1670s, 1643m, 1451m, 1405m, 1390m, 1374m, 1358m, 1322m, 1306m, 1259m, 1247m, 1224m, 1187m, 1130m, 1106m, 1090m, 1066m, 1306m,

Experimenteller Teil

1047s, 1005m, 973m cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.66 (m, 1H, CH_a (29)), 4.53 (m, 1H, CH_b (29)), 3.11 (dd, 1H, J = 3.3, 11.0 Hz, CH (3)), 3.01 (s, 1H, CH (32)), 2.86 (ddd, 1H, J = 4.2, 11.6, 11.6 Hz, CH (19)), 2.41 (m, 1H, CH_a (16)), 2.19 (m, 1H, CH (13)), 1.98 (m, 1H, CH_a (22)), 1.81-1.67 (m, 1H, CH_a (21)), 1.65-1.25 (m, 14H, CH_b (21) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_a (1) + CH_a (12) + CH (18) + CH_b (16) + CH₂ (6) + CH_a (11) + CH_a (15) + CH₂ (7)), 1.60 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.22-1.12 (m, 3H, CH (9) + CH_b (15) + CH_b (11)), 0.96-0.84 (m, 2H, CH_b (1) + CH_b (12)), 0.89 (s, 6H, CH₃ (23) + CH₃ (24)), 0.84 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.75 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.68 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.60 (d, 1H, J = 9.0 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 191.6 (C28, C=O), 150.2 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, C=CH₂), 80.5 (C31, C≡CH), 79.0 (C3, CH), 77.0 (C32, C≡CH), 61.8 (C17, C_{quart.}), 55.4 (C5, CH), 50.5 (C9, CH), 48.5 (C18, CH), 46.3 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.8 (C1, CH₂), 38.7 (C4, C_{quart.}), 37.2 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 35.5 (C22, CH₂), 34.3 (C7, CH₂), 31.6 (C16, CH₂), 30.1 (C21, CH₂), 29.5 (C15, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.4 (C2, CH₂), 25.6 (C12, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.2 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 16.1 (C24, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 15.3 (C26, CH₃), 14.4 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 951.7 (100 %, [2M+Na]⁺), 519.3 (83 %, [M+Na+MeOH]⁺), 463.4 (100 %, [M-H]⁻); Anal. Berechnung für C₃₂H₄₈O₂: C, 82.70; H, 10.41; gefunden: C, 82.53; H, 10.55.

28-Ethinyllup-(20)29-en-3,28-dion (19)

DMSO (0.6 ml, 8.4 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (25 ml) vorgelegt und bei -79 °C unter Argon Oxalylchlorid (0.7 ml, 8.1 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird **12** (1.0 g, 2.1 mmol) gelöst in abs. Methylenchlorid (10 ml) langsam zugegeben. Nach 2 h bei -78 °C wird Triethylamin (3 ml, 21 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach der Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 15 ml) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit



Methylenchlorid (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, n-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 806 mg (83 %) als weißen Feststoff erhalten werden.

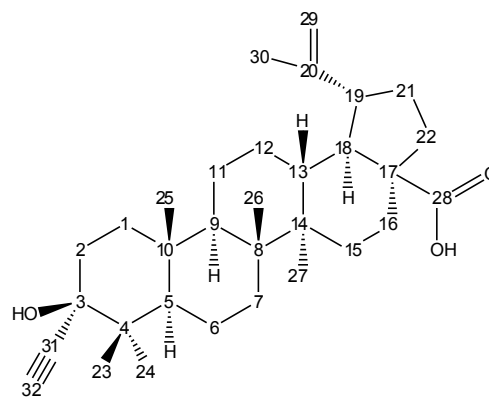
mp 205-208 °C; [α]_D²⁰ = 45.8° (c 5.1, CHCl₃); R_F = 0.43 (n-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν =

Experimenteller Teil

3216m, 3072w, 2955s, 2869m, 2083m, 1705s, 1673s, 1638m, 1453m, 1382m, 1375m, 1336w, 1128w, 1105w, 1080w, 1063m, 1025m, 1004w cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.68-4.64 (m, 1H, CH_a (29)), 4.55-4.51 (m, 1H, CH_b (29)), 3.02 (s, 1H, CH (32)), 2.86 (ddd, 1H, J = 4.3, 10.9, 11.0 Hz, CH (19)), 2.48-2.36 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (2)), 3.23 (ddd, 1H, J = 4.3, 7.5, 15.7 Hz, CH_b (2)), 2.23 (ddd, 1H, J = 3.5, 12.6, 12.6 Hz, CH_a (16)), 1.99 (dd, 1H, J = 8.0, 12.3 Hz, CH_a (22)), 1.83 (ddd, 1H, J = 3.8, 7.6, 10.8 Hz, CH_a (1)), 1.76-1.62 (m, 2H, CH_a (12) + CH (13)), 1.60 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.48-1.14 (m, 16H, CH₂ (6) + CH₂ (11) + CH_b (12) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH (18) + CH (9) + CH_b (16) + CH₂ (15) + CH_b (21) + CH (5) + CH_b (1)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.90 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 218.0 (C3, C=O), 191.6 (C28, C=O), 150.2 (C20, C=CH₂), 109.8 (C29, CH₂=C), 80.8 (C31, C≡CH), 77.1 (C32, C≡CH), 61.7 (C17, C_{quart.}), 55.0 (C5, CH), 50.0 (C9, CH), 48.4 (C18, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 46.2 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 37.2 (C13, CH), 36.9 (C10, C_{quart.}), 35.5 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 33.6 (C2, CH₂), 31.6 (C21, CH₂), 30.4 (C16, CH₂), 29.5 (C15, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 21.3 (C11, CH₂), 21.0 (C24, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.2 (C30, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 15.8 (C26, CH₃), 14.3 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 463.3 (100 %, [M+H]⁺); Anal. Berechnung für C₃₂H₄₆O₂: C, 83.06; H, 10.02; gefunden: C, 83.24; H, 10.06.

(3R)-3-Ethynyl-3-hydroxylup-20(29)-en-28-säure (20)

Verbindung **9** (4.0 g, 8.8 mmol) wird in abs. THF (20 ml) gelöst und unter Argon bei RT Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 40 ml, 20 mmol) zugegeben. Nach 4 h wird die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 20 ml) und Diethylether (20 ml) abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/ Essigester, 8/2), wobei 3.5 g (77 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/ Essigester, 8/2), wobei 3.5 g (77 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

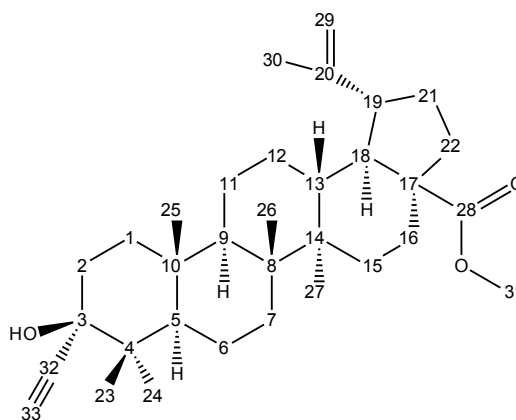
mp 255 °C; [α]_D²⁰ = 12.5° (c 5.00, MeOH); R_F = 0.42 (*n*-Hexan/ Essigester, 8:2); IR (KBr): ν = 3538s, 3074m, 3004s, 2943s, 2869s, 2844s, 1708s, 1644m, 1450s, 1434m, 1392m, 1373m,

Experimenteller Teil

1350m, 1332m, 1285m, 1274m, 1238m, 1223m, 1199s, 1167s, 1138m, 1104m, 1082m, 1047s, 1008m cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 4.67 (m, 1H, CH_a (29)), 4.54 (m, 1H, CH_b (29)), 2.93 (ddd, 1H, J = 4.9, 10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 2.40 (s, 1H, CH (32)), 2.25-2.16 (m, 1H, CH_a (16)), 2.12 (ddd, 1H, J = 3.4, 12.6, 12.6 Hz, CH (13)), 1.98-1.82 (m, 4H, CH₂ (2) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.76-1.21 (m, 16H, CH (18) + CH₂ (1) + CH_a (12) + CH (9) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_b (22) + CH_a (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH (5)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.20-1.14 (m, 1H, CH_b (15)), 1.11-1.02 (m, 1H, CH_b (12)), 1.04 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.96 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.86 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.83 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 181.3 (C28, C=O), 150.4 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, C=CH₂), 87.2 (C31, C≡CH), 75.7 (C32, C≡CH), 73.5 (C3, C_{quart.}), 56.4 (C17, C_{quart.}), 53.1 (C5, CH), 50.6 (C18, CH), 49.3 (C9, CH), 46.9 (C19, CH), 42.4 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C4, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.4 (C13, CH), 37.9 (C1, CH₂), 37.2 (C10, C_{quart.}), 37.0 (C22, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 32.6 (C2, CH₂), 32.2 (C16, CH₂), 30.6 (C21, CH₂), 29.8 (C15, CH₂), 25.7 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 18.5 (C6, CH₂), 17.5 (C24, CH₃), 16.5 (C25, CH₃), 16.0 (C26, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 959.1 (97 % [2M-H]⁻), 525.1 (52 % [M+HCO₂]⁻), 479.6 (68 % [M-H]⁻).

(3R)-3-Ethynyl-3-hydroxylup-20(29)-en-28-säuremethylester (21)

Verbindung **10** (4.7 g, 10.0 mmol) wird in abs. THF (20 ml) gelöst und unter Argon bei RT Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 50 ml, 25 mmol) zugegeben. Nach 4 h wird die Reaktion durch Zugaben von HCl-Lösung (1 N, 20 ml) und Diethylether (20 ml) abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 3.38 g, (68 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



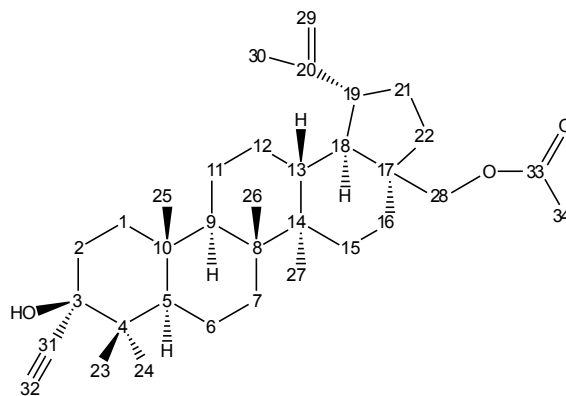
mp 210-215 °C; [α]_D²⁰ = 1.7° (c 4.20, CHCl₃); UV-Vis (MeOH): λ_{max} (nm) (log ε) = 260 (0.08), 220 (0.94); R_F = 0.63 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3550s, 3476s, 3307m, 3264s, 3072m, 2950s, 2870s, 2107w, 1716s, 1641m, 1461m, 1377s, 1351m, 1317m, 1266m, 1226m, 1190s,

Experimenteller Teil

1156s, 1135s, 1108m, 1067m, 1030m, 1008m, 984m, 949m, 914w cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.71 (s, 1H, CH_a (29)), 4.57 (s, 1H, CH_b (29)), 3.64 (s, 3H, CH_3 (31)), 3.00-2.90 (m, 1H, CH (19)), 2.45 (s, 1H, CH (33)), 2.23-2.13 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.95-1.80 (m, 3H, CH_a (2) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.66 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.64-1.53 (m, 4H, CH (18) + CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.44-1.14 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH_2 (11) + CH_2 (6)), 1.10-1.05 (m, 3H, CH (5) + CH_b (15) + CH_b (12)), 1.02 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.96 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.89 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.84-0.79 (s, 6H, CH_3 (23) + CH_3 (26)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 176.7 (C28, C=O), 150.5 (C20, C=CH₂), 109.5 (C29, C=CH₂), 87.1 (C32, C≡CH), 75.7 (C33, C≡CH), 73.5 (C3, C_{quart.}), 56.5 (C17, C_{quart.}), 53.1 (C5, CH), 51.2 (C31, CH₃), 50.6 (C18, CH), 49.5 (C9, CH), 46.9 (C19, CH), 42.3 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C4, C_{quart.}), 40.6 (C8, C_{quart.}), 38.3 (C13, CH), 37.9 (C1, CH₂), 37.2 (C10, C_{quart.}), 36.9 (C22, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 32.6 (C2, CH₂), 32.2 (C16, CH₂), 30.6 (C21, CH₂), 29.7 (C15, CH₂), 25.7 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 18.5 (C6, CH₂), 17.4 (C24, CH₃), 16.4 (C25, CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 1011.1 (27 % $[\text{2M}+\text{Na}]^+$), 549.3 (18 % $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$).

(3R)-28-Acetyl-3-ethynylup-20(29)-en-(3,28)-diol (22)

Verbindung **6** (4.2 g, 8.7 mmol) wird in abs. THF (15 ml) gelöst, unter Argon bei RT mit Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 52 ml, 26 mmol) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Zum Abbruch wird HCl-Lösung (1 N, 50 ml) und Diethylether (100 ml) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen



über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/ Essigester, 8/2). Es werden 1.9 g (43 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

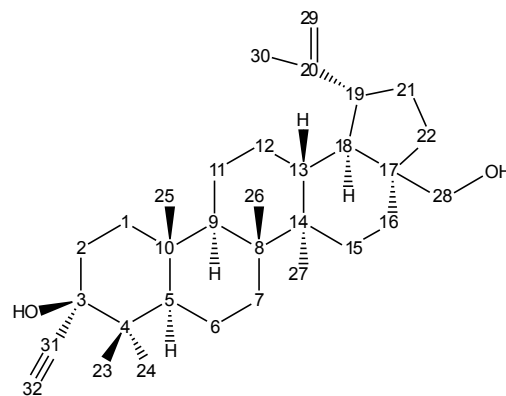
mp 109-110 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 14.3° (c 3.8, CHCl_3); R_F = 0.55 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3484w, 3306w, 2947s, 2870m, 1740s, 1641w, 1459w, 1388m, 1236m, 1066w, 1033m cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.66 (d, 1H, J = 1.6 Hz, CH_a (29)), 4.56 (d, 1H, J = 1.2 Hz, CH_b (29)), 4.23 (d, 1H, J = 10.9 Hz, CH_a (28)), 3.84 (d, 1H, J = 11.0 Hz, CH_b (28)), 2.47-2.36 (m, 2H, CH (19))

Experimenteller Teil

+ CH (34)), 2.04 (s, 3H, CH₃ (32)), 2.00-1.85 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (2)), 1.85-1.79 (m, 1H, CH_a (16)), 1.74 (dd, 1H, *J* = 8.4, 12.4 Hz, CH_a (22)), 1.71-1.67 (m, 1H, CH_a (1)), 1.65 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.64-1.52 (m, 5H, CH (18) + CH_b (2) + CH (13) + CH_a (12) + CH_a (15)), 1.51-1.20 (m, 10H, CH₂ (6) + CH_b (21) + CH_b (1) + CH₂ (7) + CH_a (11) + CH_b (12) + CH (9) + CH_b (16)), 1.19-1.04 (m, 4H, CH_b (22) + CH_b (15) + CH_b (11) + CH (5)), 1.03 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.97 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.84 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.81 (m, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (C33, C=O), 150.1 (C20, C=CH₂), 109.8 (C29, CH₂=C), 87.2 (C31, C≡CH), 75.7 (C3, C_{quart.}), 73.5 (C32, C≡CH), 62.8 (C28, CH₂), 53.1 (C5, CH), 50.4 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C1, CH₂), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C4, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C7, CH₂), 34.2 (C22, CH₂), 29.8 (C21, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 27.2 (C12, CH₂), 25.6 (C23, CH₃), 25.6 (C15, CH₂), 25.2 (C2, CH₂), 21.0 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.5 (C6, CH₂), 17.4 (C24, CH₃), 16.4 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 531.5 (22 %, [M+Na]⁺), 563.1 (34 %, [M+MeOH]⁺), 1039.3 (100 %, [2M+H]⁺).

(3R)-3-Ethinyllup-20(29)-en-(3,28)-diol (23)

Verbindung **6** (0.5 g, 1.1 mmol) wird in THF/Methanol (1/1, 10 ml) gelöst und katalytische Mengen Natrium-methanolat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h unter Rückfluss gerührt und anschließend durch Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 5 ml) abgebrochen. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Es werden 320 mg (65 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



Alternativ fällt das Diol **23** bei der Synthese von Verbindung **22** als Nebenprodukt als weißer Feststoff (1.7 g, 41 %) an.

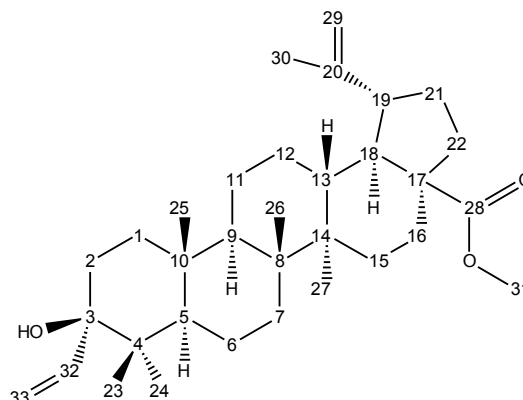
mp 104-105 °C; [α]_D²⁰ = 245° (c 0.16, CHCl₃); R_F = 0.3 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3425_{br}, 2995_s, 1638_w, 1455_w, 1375_w, 1031_w cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.67-4.64 (m, 1H, CH_a (29)), 4.57-4.54 (m, 1H, CH_b (29)), 3.77 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CH_a (28)), 3.31 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CH_b (28)), 2.45 (s, 1H, CH (32)), 2.36 (ddd, 1H, *J* = 5.9, 10.7, 10.7 Hz, CH (19)), 1.98-1.80 (m, 4H, CH_a (21) + CH_a (2) + CH_a (16) + CH_a (22)), 1.72-1.67 (m, 1H, CH_a (12)), 1.66 (s, 3H,

Experimenteller Teil

CH_3 (30)), 1.64-1.53 (*m*, 5H, CH_a (1) + CH (18) + CH_b (2) + CH (13) + CH_a (15)), 1.51-1.04 (*m*, 12H, CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_b (1) + CH_2 (7) + CH_2 (11) + CH_b (12) + CH (5) + CH (9) + CH_b (16)), 1.03 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.00 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.98 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.97-0.85 (*m*, 2H, CH_b (22) + CH_b (15)), 0.83 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.81 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 150.4 (C20, $\text{C}=\text{CH}_2$), 109.7 (C29, $\text{CH}_2=\text{C}$), 87.2 (C31, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.7 (C3, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 73.5 (C32, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 60.6 (C28, CH_2), 53.0 (C5, CH), 50.4 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.8 (C19, CH), 47.8 (C17, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 42.7 (C14, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 41.3 (C1, CH_2), 40.9 (C8, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 37.9 (C4, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 37.3 (C13, CH), 37.1 (C10, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 34.2 (C7, CH_2), 34.0 (C22, CH_2), 29.8 (C21, CH_2), 29.2 (C16, CH_2), 27.1 (C12, CH_2), 25.7 (C23, CH_3), 25.6 (C15, CH_2), 25.2 (C2, CH_2), 20.8 (C11, CH_2), 19.1 (C30, CH_3), 18.6 (C6, CH_2), 17.5 (C24, CH_3), 16.4 (C26, CH_3), 15.9 (C25, CH_3), 14.9 (C27, CH_3) ppm; MS (EI): m/z (%) = 466 (63), 435 (80), 385 (84), 367 (11), 245 (18), 231 (58), 215 (41), 203 (100), 189 (72), 177 (49), 161 (33), 147 (46), 135 (42).

(3R)-3-Hydroxy-3-vinylcup-20(29)-en-28-säuremethylester (24)

Verbindung **21** (0.25 g, 0.51 mmol) und Chinolin (1.0 ml, 8.4 mmol) werden in Essigester (25 ml) gelöst und mit Pd (10 % Pd auf BaSO_4 , 0.1 g, 0.1 mmol) versetzt. Anschließend wird 2 h Wasserstoff eingeleitet. Nach vollständigem Umsatz wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 235 mg (92 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



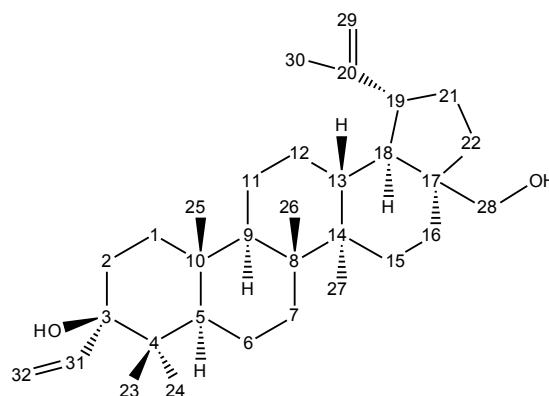
mp 199-207 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 2.0^\circ$ (c 1.95, CHCl_3); $R_{\text{F}} = 0.66$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3455_{\text{br}}, 2947_{\text{s}}, 2867_{\text{s}}, 1728_{\text{s}}, 1642_{\text{w}}, 1456_{\text{m}}, 1376_{\text{w}}, 1318_{\text{w}}, 1189_{\text{m}}, 1135_{\text{m}} \text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.35 (*dd*, 1H, $J = 11.0, 17.1$ Hz, CH (32)), 5.26 (*dd*, 1H, $J = 1.7, 17.1$ Hz, CH_a (33)), 5.03 (*dd*, 1H, $J = 1.7, 10.9$ Hz, CH_b (33)), 4.67 (*d*, 1H, CH_a (29)), 4.55-4.52 (*m*, 1H, CH_b (29)), 3.60 (*s*, 3H, CH_3 (31)), 2.93 (*ddd*, 1H, $J = 4.4, 10.8, 10.8$ Hz, CH (19)), 2.21-2.10 (*m*, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.92-1.78 (*m*, 3H, CH_a (2) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.68-1.63 (*m*, 1H, CH_a (12)), 1.61 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.57-1.47 (*m*, 2H, CH (18) + CH_a (1)), 1.41-1.12 (*m*, 12H, CH (9) + CH_a (15) + CH_b (2) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_b (22) + CH_2 (6) + CH_2 (7) + CH_2 (11)), 1.11-0.88 (*m*, 7H, CH

Experimenteller Teil

(5) + CH_b (1) + CH_b (12) + CH_3 (27) + CH_b (15)), 0.86 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.82 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.81 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.67 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.7 (C28, C=O), 150.5 (C20, C=CH₂), 142.0 (C32, CH), 112.3 (C33, CH₂), 109.6 (C29, C=CH₂), 76.9 (C3, C_{quart.}), 56.8 (C17, C_{quart.}), 53.3 (C5, CH), 51.3 (C31, CH₃), 51.0 (C18, CH), 49.5 (C9, CH), 46.9 (C19, CH), 42.4 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C4, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.3 (C13, CH), 37.5 (C1, CH₂), 37.4 (C22, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C7, CH₂), 33.3 (C2, CH₂), 32.2 (C16, CH₂), 30.7 (C21, CH₂), 29.7 (C15, CH₂), 25.5 (C12, CH₂), 25.1 (C23, CH₃), 20.9 (C11, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 19.1 (C24, CH₃), 18.7 (C6, CH₂), 16.4 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.8 (C27, CH₃) ppm; MS (EI): m/z (%) = 496 (5), 413 (100), 353 (44), 275 (48), 275 (51), 262 (93), 189 (100), 175 (64), 119 (82), 105 (80).

(3R)-3-Vinylflup-20(29)-en-3,28-diol (25)

Verbindung **23** (0.2 g, 0.4 mmol) und Chinolin (1.0 ml, 8.4 mmol) werden in Essigester (25 ml) gelöst und mit Palladium (10 % Pd auf Ba₂SO₄, 0.1 g, 0.1 mmol,) versetzt. Anschließend wird 2 h Wasserstoff eingeleitet. Nach vollständigem Umsatz wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 187 mg (94 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



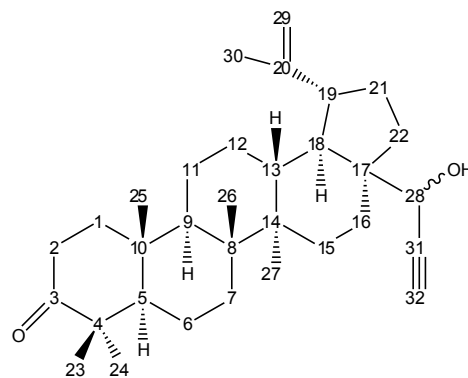
mp 190-193 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 14.7° (c 2.85, $CHCl_3$); R_F = 0.28 (*n*-Hexan/Essigester, 8:2); IR (KBr): ν = 3441 br , 2944 s , 2867 m , 1725 w , 1703 w , 1656 w , 1456 m , 1388 w , 1324 w , 1218 w , 1153 w , 1031 m cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.36 (dd , 1H, J = 11.0, 17.1 Hz, CH (31)), 5.26 (dd , 1H, J = 1.7, 17.1 Hz, CH_a (32)), 5.04 (dd , 1H, J = 1.7, 10.9 Hz, CH_b (32)), 4.62 (d , 1H, J = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.52 (d , 1H, J = 1.3 Hz, CH_b (29)), 3.73 (d , 1H, J = 10.8 Hz, CH_a (28)), 3.27 (d , 1H, J = 10.8 Hz, CH_b (28)), 2.32 (ddd , 1H, J = 5.9, 10.8, 10.9 Hz, CH (19)), 1.94-1.74 (m , 4H, CH_a (2) + CH_a (21) + CH_a (22) + CH_a (16)), 1.66 (dd , 1H, J = 4.1, 13.8 Hz, CH_a (12)), 1.61 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.60-1.08 (m , 14H, CH (13) + CH (18) + CH (9) + CH_a (15) + CH_b (22) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (6) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH_a (1)), 1.08-0.86 (m , 11H, CH_3 (25) + CH (5) + CH_b (2) + CH_b (1) + CH_b (12) + CH_3 (27) + CH_b (15)), 0.83 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.82 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.68 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.4 (C20, C=CH₂), 142.0 (C31, CH), 112.3 (C32, CH₂), 109.7

Experimenteller Teil

(C29, C=CH₂), 76.9 (C3, C_{quart.}), 60.4 (C28, C=O), 53.2 (C5, CH), 50.9 (C18, CH), 48.8 (C9, CH), 47.8 (C19, CH), 47.8 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 41.0 (C4, C_{quart.}), 40.6 (C8, C_{quart.}), 37.4 (C1, CH₂), 37.3 (C10, C_{quart.}), 37.3 (C13, CH), 34.4 (C7, CH₂), 34.0 (C2, CH₂), 33.2 (C22, CH₂), 29.7 (C21, CH₂), 29.2 (C16, CH₂), 27.1 (C15, CH₂), 25.2 (C12, CH₂), 25.1 (C23, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30 + C24, 2 x CH₃), 18.7 (C6, CH₂), 16.5 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; MS (EI): *m/z* (%) = 468 (2), 437 (5), 411 (16), 385 (100), 367 (14), 247 (19), 219 (48), 201 (32), 189 (47), 177 (30).

28-Ethynyl-3-oxo-lup-20(29)-en-28-ol (26)

Verbindung **7** (3.0 g, 6.5 mmol) wird in abs. THF (80 ml) gelöst und unter Argon bei RT mit Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 20 ml, 10 mmol) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Zum Abbruch wird HCl-Lösung (1 N, 20 ml) und Diethylether (20 ml) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 1.9 g (63 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



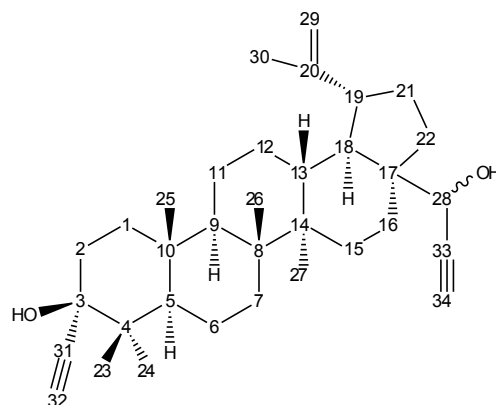
mp = 238 °C; $[\alpha]_D^{20} = 15.0^\circ$ (c 4.64, CHCl₃); R_F = 0.41 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3570s, 3282s, 3070m, 2943s, 2864s, 2093m, 1713m, 1670s, 1643m, 1451m, 1405m, 1390m, 1374m, 1358m, 1322m, 1306m, 1259m, 1247m, 1224m, 1187m, 1130m, 1106m, 1090m, 1066m, 1306m, 1047s, 1005m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.88$ (s br, 1H, CH (28)), 4.64 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, CH_a (29)), 4.53-4.50 (m, 1H, CH_b (29)), 2.90-2.79 (m, 1H, CH (19)), 2.44 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, CH (32)), 2.42-2.28 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (16)), 2.01-1.80 (m, 5H, CH₂ (2) + CH_a (22) + CH (13) + CH_a (1)), 1.76-1.64 (m, 2H, CH (18) + CH_a (12)), 1.61 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.60-1.04 (m, 14H, CH_a (15) + CH₂ (6) + CH_b (21) + CH_b (1) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH_b (12) + CH (9) + CH_b (16) + CH_b (22) + CH (5)), 1.02 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.99-0.97 (m, 1H, CH_b (15)), 0.96 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.87 (m, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 218.0$ (C3, C=O), 151.0 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, CH₂=C), 84.6 (C31, C≡CH), 74.3 (C32, C≡CH), 65.9 (C28, CH), 55.0 (C5, CH), 50.6 (C17, C_{quart.}), 49.6 (C9, CH), 48.8 (C18, CH),

Experimenteller Teil

48.6 (C19, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 43.1 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 37.6 (C13, CH), 36.9 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C7, CH₂), 34.1 (C22, CH₂), 34.0 (C21, CH₂), 33.5 (C16, CH₂), 32.6 (C2, CH₂), 27.8 (C12, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.1 (C15, CH₂), 21.3 (C11, CH₂), 21.1 (C30, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 18.9 (C24, CH₃), 16.0 (C26, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 15.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 951.7 (100 %, [2M+Na]⁺), 519.3 (83 %, [M+Na+MeOH]⁺); m/z = 463.4 (100 %, [M-H]⁻).

(3R)-3,28-Diethynylup-20(29)-en-(3,28)-diol (27)

Verbindung **7** (2.0 g, 4.5 mmol) wird in abs. THF (30 ml) gelöst und unter Argon bei RT mit Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 36 ml, 18 mmol) versetzt und 72 h bei RT gerührt. Zum Abbruch wird HCl-Lösung (1 N, 10 ml) und Diethylether (15 ml) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend werden die Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 729 mg (33 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



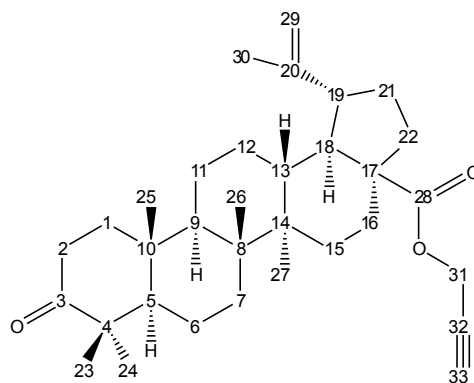
mp 135-140 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 80.6° (c 5.8, CHCl₃); R_F = 0.49 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3442 br , 3306 m , 2944 s , 2870 m , 1718 w , 1639 w , 1452 m , 1385 m , 1093 m cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.88 (*s br*, 1H, CH (28)), 4.70 (*d*, 1H, J = 1.5 Hz, CH_a (29)), 4.58 (*br*, 1H, CH_b (29)), 2.95-2.84 (*m*, 1H, CH (19)), 2.50 (*d*, 1H, J = 2.0 Hz, CH (32)), 2.47 (*s*, 1H, CH (34)), 2.15-2.06 (*m*, 1H, CH_a (22)), 2.05-1.82 (*m*, 4H, CH_a (2) + CH_a (16) + CH_a (21) + CH (13)), 1.82-1.74 (*m*, 2H, CH_a (1) + CH (18)), 1.68 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.66-1.44 (*m*, 7H, CH_b (2) + CH_a (12) + CH_b (1) + CH_b (21) + CH_b (22) + CH_b (16) + CH_a (15)), 1.41-1.10 (*m*, 9H, CH₂ (6) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH (9) + CH_b (15) + CH (5)), 1.07-1.01 (*m*, 9H, 3 x CH₃ (27) + (25) + (24)), 1.01-0.95 (*m*, 1H, CH_b (12)), 0.87-0.81 (*m*, 6H, 2 x CH₃ (26) + (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 150.1 (C20, C=CH₂), 109.6 (C29, CH₂=C), 87.1 (C31, C≡CH), 84.6 (C33, C≡CH), 75.7 (C3, C_{quart.}), 74.2 (C34, C≡CH), 73.5 (C32, C≡CH), 65.9 (C28, CH), 53.0 (C5, CH), 50.6 (C17, C_{quart.}), 50.4 (C9, CH), 48.9 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C1, CH₂), 40.9 (C8, C_{quart.}), 37.8 (C4, C_{quart.}), 37.3 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.3 (C7, CH₂), 34.1 (C22, CH₂), 32.6 (C21, CH₂), 32.4 (C16, CH₂), 27.9 (C12, CH₂), 26.9 (C2, CH₂), 25.6 (C23, CH₃), 25.1 (C15, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 18.9 (C30, CH₃),

Experimenteller Teil

18.5 (C6, CH₂), 17.4 (C24, CH₃), 16.4 (C26, CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 15.2 (C27, CH₃) ppm; MS (EI): *m/z* (%) = 490 (5), 469 (6), 435 (100), 417 (38), 271 (8), 231 (31), 213 (30), 203 (94), 189 (52).

Betulonsäureprop-2-in-1-ylester (28)

Verbindung **9** (3.7 g, 8.1 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (50 ml) gelöst, mit Oxalylchlorid (1.4 ml, 16.3 mmol) versetzt und 5 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in abs. Methylenchlorid (10 ml) aufgenommen und das Lösungsmittel erneut abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird in abs. THF aufgenommen und langsam Prop-2-in-1-ol (1 ml, 18 mmol) zugegeben. Nach 3 h bei RT wird das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 2.8 g (70 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

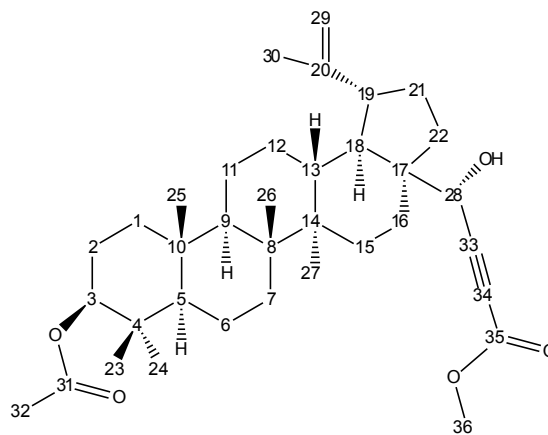


mp 162-165 °C; $[\alpha]_D^{20} = 29.5^\circ$ (c 5.3, CHCl₃); $R_F = 0.64$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3281m, 2947s, 2869m, 1721s, 1709s, 1649w, 1461w, 1385w, 1224w, 1153m, 1137m$ cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.77$ (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, CH_a (29)), 4.74 (dd, 1H, $J = 2.4, 15.5$ Hz, CH_a (31)), 4.66 (dd, 1H, $J = 2.5, 15.5$ Hz, CH_b (31)), 4.64 (dd, 1H, $J = 1.4, 2.1$ Hz, CH_b (29)), 3.05 (ddd, 1H, $J = 4.8, 10.9, 10.9$ Hz, CH (19)), 2.51 (ddd, 1H, $J = 7.6, 9.8, 15.7$ Hz CH_a (2)), 2.46 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH (33)), 2.42 (ddd, 1H, $J = 4.4, 7.6, 15.6$ Hz, CH_b (2)), 2.33-2.29 (m, 1H, CH_a (16)), 2.28-2.24 (m, 1H, CH (13)), 1.99-1.89 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.78-1.72 (m, 1H, CH_a (12)), 1.71 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.65 (t, 1H, $J = 11.4$ Hz, CH (18)), 1.52-1.26 (m, 13H, CH (9) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (5) + CH_b (22) + CH_a (15) + CH₂ (11)), 1.24-1.20 (m, 1H, CH_b (15)), 1.09 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.08-1.05 (m, 1H, CH_b (12)), 1.04 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.99 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 218.0$ (C3, C=O), 175.1 (C28, C=O), 150.3 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, CH₂=C), 78.1 (C32, C≡CH), 74.3 (C33, C≡CH), 56.5 (C17, C_{quart.}), 55.0 (C5, CH), 51.3 (C31, CH₂), 49.9 (C18, CH), 49.4 (C9, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 46.8 (C19, CH), 42.5 (C8, C_{quart.}), 40.7 (C14, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 38.3 (C13, CH), 36.9 (C2, CH₂), 36.7 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C22, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 31.8 (C16, CH₂), 30.5 (C21, CH₂), 29.6 (C15, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 21.4 (C11, CH₂), 21.0 (C24, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 15.8 (C25, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 493.3 (53 %, [M+H]⁺), 547.0 (100 %, [M+Na+MeOH]⁺), 1007.2 (66 %, [M+2Na+2MeOH]⁺).

[2M+Na]⁺).

(3S)(28S)-3-[3-Acetoxy-28-hydroxylup-20(29)-en-28-yl]-propionsäuremethylester (29)

Diisopropylamin (2.3 ml, 16.6 mmol) wird in abs. THF (15 ml) bei – 78 °C mit *n*-Butyllithium (1.6 M, 10.3 ml, 16.6 mmol) versetzt und 1 h bei – 78 °C gerührt. Anschließend wird Propionsäuremethylester (0.6 ml, 6.8 mmol) zugegeben und 1 h bei – 78 °C gerührt. Verbindung **5** (2.0 g, 4.1 mmol), gelöst in abs. THF (10 ml), wird zur Reaktionsmischung gegeben, 2 h gerührt und mit Natriumchloridlösung abgebrochen.



Nach Zugabe von Diethylether (10 ml) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 1.71 g (75 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

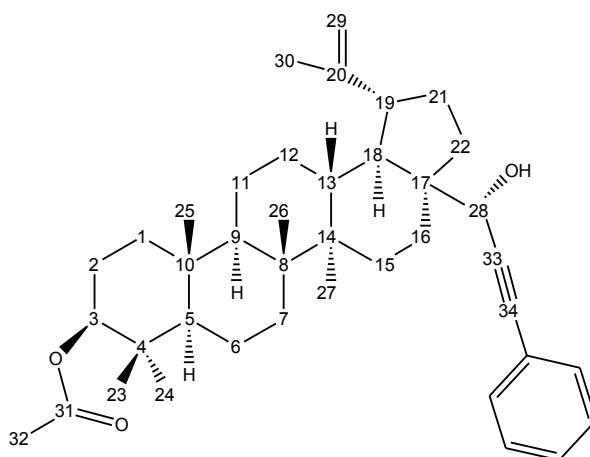
mp 222-228 °C; $[\alpha]_D^{20} = 18.0^\circ$ (c 5.6, CHCl₃); R_F = 0.53 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3474br, 2954m, 2870w, 2361w, 2228w, 1713s, 1638w, 1455w, 1431w, 1379w, 1270s, 1250s, 1065w, 1031w, 979w\text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.01$ (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, CH (28)), 4.69 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.59-4.57 (m, 1H, CH_b (29)), 4.47 (dd, 1H, *J* = 5.7, 10.5 Hz, CH (3)), 3.78 (s, 3H, COOCH₃ (36)), 2.88 (ddd, 1H, *J* = 6.2, 10.6, 11.5 Hz, CH (19)), 2.08-2.05 (m, 1H, CH_a (21)), 2.04 (s, 3H, CH₃ (32)), 2.00-1.97 (m, 1H, CH_a (16)), 1.97-1.94 (m, 1H, CH_a (22)), 1.90 (ddd, 1H, *J* = 3.6, 12.0, 12.1 Hz, CH (13)), 1.80 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, CH (18)), 1.77-1.70 (m, 2H, CH₂ (2)), 1.67 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.66-1.59 (m, 4H, CH_a (1) + CH_a (15) + CH_a (12) + CH_a (6)), 1.46-1.10 (m, 9H, CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (22) + CH_b (6) + CH₂ (11) + CH (9) + CH₂ (7)), 1.05-1.03 (m, 2H, CH_b (15) + CH_b (12)), 1.02 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.99 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.98-0.96 (m, 1H, CH_b (1)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.84 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.83 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.79 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0$ (C31, C=O), 153.8 (C35, C=O), 150.6 (C20, C=CH₂), 109.8 (C29, CH₂=C), 88.2 (C33, C≡C), 80.9 (C3, CH), 77.8 (C34, C≡C), 66.1 (C28, CHOH), 55.3 (C5, CH), 52.8 (C36, CH₃), 50.9 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 49.0 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.3 (C1, CH₂), 37.8 (C4, C_{quart.}), 37.4 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C7, CH₂), 34.1 (C22, CH₂), 34.0 (C21, CH₂), 32.3 (C16, CH₂), 27.9 (C23,

Experimenteller Teil

CH₃), 27.8 (C15, CH₂), 25.0 (C2, CH₂), 23.7 (C12, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.1 (C26, CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 15.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 589.5 (100 %, [M+Na]⁺), 1155.0 (31 %, [2M+Na]⁺); Anal für C₃₆H₅₄O₅: C, 76.28; H, 9.60; gefunden: C, 76.23; H, 9.49.

(3S)(28S)-3-Acetoxy-28-ethynylphenyllupen-20(29)-3,28-diol (30)

Phenylacetylen (0.26 g, 2.5 mmol) wird in abs. THF (15 ml) vorgelegt und bei -78 °C mit *n*-Butyllithium (1.6 M, 1.6 ml, 2.5 mmol) versetzt und 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Verbindung **5** (0.61 g, 1.26 mmol), gelöst in abs. THF (5 ml), zur Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 h wird die Reaktion mit Natriumchloridlösung abgebrochen. Nach Zugabe von Diethylether (10 ml) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige



Phase mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 466 mg (63 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

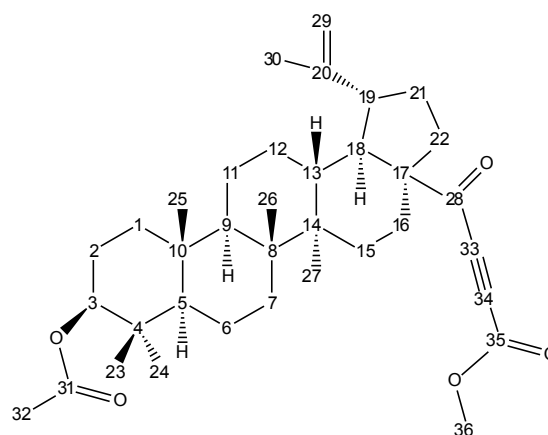
mp 144-146 °C; [α]_D²⁰ = 17.0° (c 3.0, CHCl₃); R_F = 0.68 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3468*br*, 2940*s*, 2870*m*, 2124*w*, 1743*s*, 1633*w*, 1494*m*, 1458*m*, 1376*m*, 1243*m*, 1068*w*, 1027*m* cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.39 (*m*, 2H, 2 x CH (Ph)), 7.31-7.26 (*m*, 3H, 3 x CH (Ph)), 5.11-5.04 (*m*, 1H, CH (28)), 4.71 (*d*, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.59-4.56 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.46 (*dd*, 1H, *J* = 5.7, 10.4 Hz, CH (3)), 2.94 (*ddd*, 1H, *J* = 6.2, 10.9, 10.9 Hz, CH (19)), 2.20-2.00 (*m*, 4H, CH_a (16) + CH_a (22) + CH_a (21) + CH (13)), 2.03 (*s*, 3H, CH₃ (32)), 1.81-1.58 (*m*, 6H, CH (18) + CH_a (12) + CH_a (1) + CH_a (15) + CH₂ (2)), 1.70 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.52-1.13 (*m*, 11H, CH₂ (6) + CH₂ (11) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH₂ (7) + CH_b (22) + CH (9) + CH_b (12)), 1.06-0.95 (*m*, 2H, CH_b (15) + CH_b (1)), 1.06 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 1.01 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.86 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.84 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 0.83 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.78 (*d*, 1H, *J* = 9.6 Hz, CH (5)); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.9 (C31, C=O), 151.5 (C20, C=CH₂), 131.3 (Ph, C_{quart.}), 128.4 (Ph, 2 x CH), 128.3 (Ph, 2 x CH), 128.3 (Ph, CH), 110.0 (C29, C=CH₂), 91.2 (C33, C≡C), 85.6 (C34, C≡C), 81.0 (C3, CH), 62.7 (C28, CH), 55.5 (C5, CH), 52.4 (C17, C_{quart.}), 50.4 (C9, CH), 49.6 (C18, CH), 48.0 (C19, CH), 42.9

Experimenteller Teil

(C14, C_{quart.}), 41.1 (C8, C_{quart.}), 38.5 (C1, CH₂), 37.8 (C4, C_{quart.}), 37.4 (C13, CH), 37.2 (C10, C_{quart.}), 34.3 (C16, CH₂), 33.8 (C7, CH₂), 32.5 (C22, CH₂), 31.7 (C21, CH₂), 28.0 (C15, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 25.3 (C12, CH₂), 23.8 (C2, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 21.0 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.2 (C25, CH₃), 16.1 (C26, CH₃), 15.2 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 1191.1 (100 %, [2M+Na]⁺); Anal. Berechnung für C₄₀H₅₆O₃: C, 82.14; H, 9.65; gefunden: C, 82.00; H, 9.85.

(3S)-3-[3-Acetoxy-28-oxolup-20(29)-en-28-yl]-propionsäuremethylester (31)

Verbindung **29** (325.0 mg, 0.57 mmol) wird in Aceton gelöst und bei 0 °C langsam eine Lösung aus Chrom(VI)-oxid (0.93 g, 0.93 mmol) und Schwefelsäure (35 %, 380 µl) zugegeben. Anschließend wird 2 h bei 0 °C gerührt, Methanol (10 ml) zugegeben, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Essigester aufgenommen. Es wird mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und



der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/Et₂O, 95/5). Es werden 200 mg (62 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

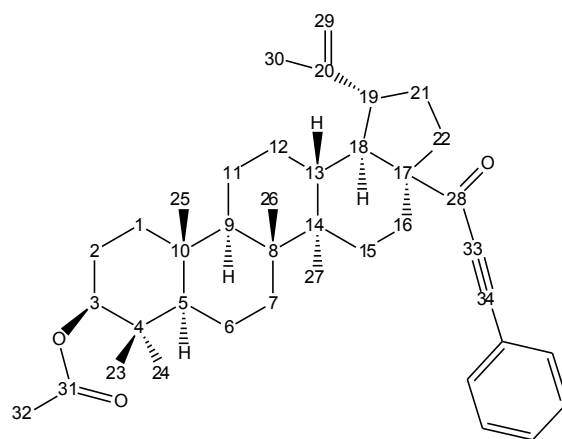
mp 119-125 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 204.8° (c 0.55, CHCl₃); R_F = 0.55 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 2948 m , 1727 s , 1681 w , 1435 w , 1375 w , 1246 s , 1028 w cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.75-4.71 (m , 1H, CH_a (29)), 4.62-4.59 (m , 1H, CH_b (29)), 4.46 (dd , 1H, J = 5.9, 10.4 Hz, CH (3)), 3.83 (s , 3H, CH₃ (36)), 2.89 (ddd , 1H, J = 4.6, 11.0, 11.2 Hz, CH (19)), 2.41 (ddd , 1H, J = 3.2, 3.2, 13.7 Hz, CH_a (21)), 2.22 (ddd , 1H, J = 3.5, 12.6, 12.6 Hz, CH (13)), 2.08-2.00 (m , 4H, CH₃ (32) + CH_a (22)), 1.80-1.68 (m , 2H, CH_a (16) + CH_a (12))), 1.66 (s , 3H, CH₃ (30)), 1.65-1.18 (m , 16H, CH₂ (6) + CH₂ (11) + CH₂ (2) + CH_a (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH (18) + CH (9) + CH_b (16) + CH₂ (15) + CH_b (21)), 1.03-0.95 (m , 2H, CH_b (1) + CH_b (12)), 0.95 (s , 3H, CH₃ (27)), 0.90 (s , 3H, CH₃ (25)), 0.84 (s , 3H, CH₃ (24)), 0.83 (s , 3H, CH₃ (26)), 0.82 (s , 3H, CH₃ (23)), 0.77 (d , 1H, J = 9.1 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 190.3 (C28, C=O), 171.0 (C31, C=O), 152.8 (C20, C=CH₂), 149.9 (C35, C=O), 110.0 (C29, CH₂=C), 80.9 (C3, CH), 80.4 (C33, C≡C), 76.9 (C34, C≡C), 62.1 (C17, C_{quart.}), 55.4 (C5, CH), 53.2 (C36, CH₃), 50.5 (C9, CH), 48.5 (C18, CH), 46.3 (C19, CH), 42.4 (C14,

Experimenteller Teil

$C_{\text{quart.}}$), 40.8 (C8, $C_{\text{quart.}}$), 38.4 (C4, $C_{\text{quart.}}$), 37.8 (C1, CH₂), 37.2 (C13, CH), 37.1 (C10, $C_{\text{quart.}}$), 35.3 (C22, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 31.3 (C21, CH₂), 30.0 (C16, CH₂), 29.6 (C15, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 25.4 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.4 (C24, CH₃), 16.2 (C26, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 14.3 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 565.3 (10 %, [M+H]⁺), 587.5 (42 %, [M+Na]⁺), 619.5 (100 %, [M+Na+ MeOH]⁺), 1151.1 (33 %, [2M+Na]⁺).

(3S)-3-Acetoxy-28-ethynylphenyl-28-oxolup-20(29)-en (32)

In abs. Methylenchlorid (20 ml) wird DMSO (85.0 μ l, 1.2 mmol) vorgelegt und bei -78 °C unter Argon Oxalylchlorid (0.1 ml, 1.2 mmol) langsam zugegeben. Nach 0.5 h bei -78 °C wird Verbindung **30** (0.35 g, 0.6 mmol), gelöst in abs. Methylenchlorid (5 ml), zugegeben und 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird auf -30 °C erwärmt, Triethylamin (1.7 ml, 12 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Nach



Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 10 ml) wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 222 mg (64 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

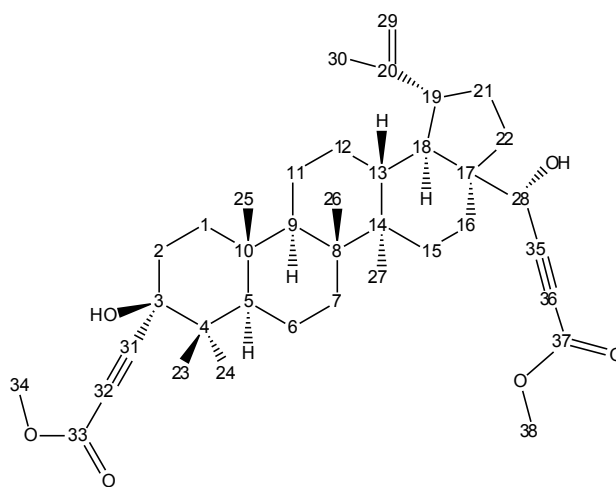
mp 105-109 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 17.4^\circ$ (c 5.8, CHCl₃); $R_{\text{F}} = 0.69$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3447w, 2947s, 2869m, 2196m, 1734s, 1663m, 1452w, 1375w, 1245m, 1028m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.58\text{-}7.56$ (m, 2H, 2 x CH (Ph)), 7.46-7.41 (m, 1H, CH (Ph)), 7.39-7.35 (m, 2H, 2 x CH (Ph)), 4.75 (d, 1H, $J = 1.7 \text{ Hz}$, CH_a (29)), 4.71 (m, 1H, CH_b (29)), 4.47 (dd, 1H, $J = 6.4, 10.0 \text{ Hz}$, CH (3)), 3.01 (ddd, 1H, $J = 4.6, 11.1, 11.1 \text{ Hz}$, CH (19)), 2.55 (ddd, 1H, $J = 3.2, 13.2, 13.2 \text{ Hz}$, CH_a (16)), 2.35 (ddd, 1H, $J = 3.5, 12.7, 12.7 \text{ Hz}$, CH (13)), 2.12 (dd, 1H, $J = 7.9, 12.4 \text{ Hz}$, CH_a (21)), 2.03 (s, 3H, CH₃ (32)), 1.86 (ddd, 1H, $J = 6.0, 12.2, 21.4 \text{ Hz}$, CH_a (22)), 1.76-1.70 (m, 1H, CH_a (12)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.67-1.54 (m, 5H, CH (18) + CH_a (1) + CH_b (16) + CH₂ (2)), 1.52-1.32 (m, 9H, CH₂ (6) + CH_b (21) + CH_a (11) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_a (15)), 1.32-1.20 (m, 3H, CH_b (11) + CH (9) + CH_b (12)), 1.05-1.00 (m, 1H, CH_b (15)), 0.97 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.96-0.94 (m,

Experimenteller Teil

^1H , CH_b (1)), 0.93 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.85 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.82 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.81 (s, 3H, CH_3 (23)), 0.78 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.2$ (C28, $\text{C}=\text{O}$), 170.7 (C31, $\text{C}=\text{O}$), 150.3 (C20, $\text{C}=\text{CH}_2$), 132.9 (Ph, 2 x CH), 130.3 (Ph, CH), 128.5 (Ph, 2 x CH), 120.3 (Ph, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 109.6 (C29, $\text{CH}_2=\text{C}$), 89.0 (C33, $\text{C}\equiv\text{C}$), 87.0 (C34, $\text{C}\equiv\text{C}$), 80.9 (C3, CH), 55.5 (C5, CH), 48.8 (C9, CH), 46.5 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 50.6 (C17, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 42.6 (C14, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 40.9 (C8, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 38.5 (C1, CH_2), 37.9 (C4, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 37.3 (C13, CH), 37.2 (C10, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 36.1 (C21, CH_2), 34.4 (C7, CH_2), 32.2 (C16, CH_2), 30.3 (C22, CH_2), 28.0 (C23, CH_3), 27.0 (C15, CH_2), 25.7 (C12, CH_2), 23.8 (C2, CH_2), 21.3 (C32, CH_3), 21.0 (C11, CH_2), 19.4 (C30, CH_3), 18.3 (C6, CH_2), 16.5 (C24, CH_3), 16.3 (C26, CH_3), 16.2 (C25, CH_3), 14.5 (C27, CH_3) ppm; MS (ESI/ MeOH): $m/z = 583.4$ (52 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 1165.9 (18 %, $[\text{2M}+\text{H}]^+$), 1182.1 (27 %, $[\text{2M}+\text{NH}_4]^+$), 1187.2 (100 %, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$).

Dimethyl-3,3-[(3S)(28S)-3,28-dihydroxylup-20(29)-en-3,28-diyl]-bispropiolat (33)

Diisopropylamin (0.96 ml, 6.84 mmol) wird in abs. THF (15 ml) bei -78 °C mit *n*-Butyllithium (1.6 M, 4.32 ml, 6.9 mmol) versetzt und 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Propiolsäuremethylester (0.6 ml, 6.8 mmol) zugegeben und 1 h bei -78 °C gerührt. Verbindung **7** (1.65 g, 3.76 mmol), gelöst in abs. THF (5 ml), wird zur Reaktionsmischung gegeben. Nach 2 h wird die Reaktion mit Natriumchloridlösung (10 ml) abgebrochen. Nach Zugabe von Diethylether (10 ml)



wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 1.87 g (82 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

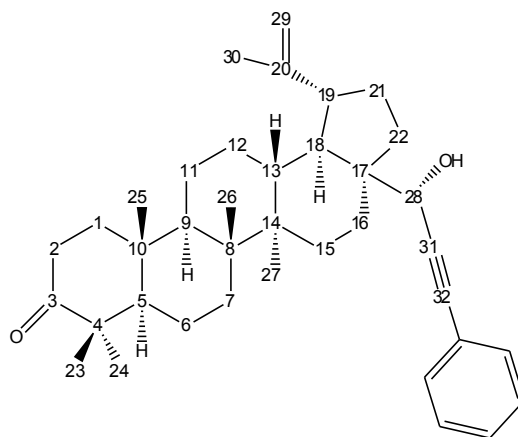
mp $168\text{--}176$ °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.7^\circ$ (c 5.5, CHCl_3); $R_{\text{F}} = 0.49$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3491_{\text{br}}, 2951_{\text{s}}, 2872_{\text{m}}, 2230_{\text{m}}, 1717_{\text{s}}, 1639_{\text{w}}, 1435_{\text{s}}, 1384_{\text{s}}, 1255_{\text{s}}, 1108_{\text{w}}, 1070_{\text{w}}, 1021_{\text{m}} \text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.03$ (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, CH (28)), 4.73 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, CH_a (29)), 4.63–4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 3.82 (s, 6H, 2 x CH_3 (34) + (38)), 2.95–2.87 (m, 1H, CH (19)),

Experimenteller Teil

2.12-2.04 (*m*, 4H, CH_a (21) + CH_a (16) + CH_a (22) + CH_a (2)), 1.88 (*dd*, 1H, $J = 7.6, 5.7$ Hz, CH (13)), 1.89-1.71 (*m*, 4H, CH (18) + CH_a (12) + CH_2 (7)), 1.70 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.67-1.15 (*m*, 13H, CH_2 (1) + CH_a (15) + CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (22) + CH_2 (11) + CH_b (12) + CH (9) + CH_b (2)), 1.14-1.11 (*m*, 1H, CH (5)), 1.10 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.09-1.65 (*m*, 1H, CH_b (15)), 1.05 (*s*, 6H, 2 x CH_3 (25) + (23)), 0.90 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.87 (*s*, 3H, CH_3 (26)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 154.0$ (C33, C=O), 153.8 (C37, C=O), 150.7 (C20, C=CH₂), 109.8 (C29, CH₂=C), 90.9 (C31, C \equiv C), 88.3 (C35, C \equiv C), 77.8 (C32, C \equiv C), 77.7 (C36, C \equiv C), 75.9 (C3, CH), 66.1 (C28, CH), 53.3 (C5, CH), 52.8 (C34, CH₃), 52.8 (C38, CH₃), 51.0 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 49.0 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart.}), 41.8 (C4, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 37.7 (C1, CH₂), 37.4 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C7, CH₂), 34.1 (C22, CH₂), 34.0 (C2, CH₂), 32.3 (C21, CH₂), 32.2 (C16, CH₂), 27.9 (C15, CH₂), 25.7 (C23, CH₃), 25.0 (C12, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.0 (C30, CH₃), 18.5 (C6, CH₂), 17.4 (C24, CH₃), 16.3 (C26, CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 15.2 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 624.4$ (100 %, $[M+NH_4]^+$), 629.3 (28 %, $[M+Na]^+$), 1235.1 (31 %, $[2M+Na]^+$).

(28S)-3-Oxo-28-phenylethynylup-20(29)-en-28-ol (34) und (3S)(28S)-Di-(phenylethynyl)up-20(29)-en-3,28-diol (35)

In abs. Methylenchlorid (25 ml) wird Phenylacetylen (1.9 ml, 17.6 mmol) vorgelegt und unter Argon auf -78 °C abgekühlt. *n*-Butyllithium (1.6 M, 11.0 ml, 17.6 mmol) wird bei -78 °C langsam zugegeben. Anschließend wird 1 h bei -78 °C gerührt und Verbindung **7** (1.0 g, 2.2 mmol), gelöst in abs. Methylenchlorid (10 ml), langsam zugegeben. Nach 3 h wird die Reaktion mit Natriumchloridlösung (10 ml) abgebrochen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid (3 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 612 mg (51 %) **34** und 322 mg (23 %) **35** als weiße Feststoffe erhalten werden.



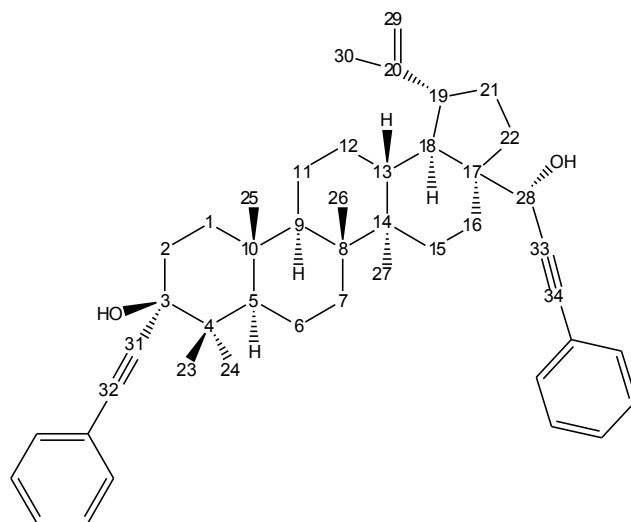
34: mp 133-144 °C; $[\alpha]_D^{20} = 40.5^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$); $R_F = 0.59$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr):

Experimenteller Teil

$\nu = 3448br, 3066w, 2942s, 2868s, 1704s, 1639w, 1489m, 1457m, 1377m, 1108w, 1070w, 1020m \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45\text{-}7.40$ (*m*, 2H, 2 x *CH* (Ph)), $7.33\text{-}7.26$ (*m*, 3H, 3 x *CH* (Ph)), 5.08 (*d*, 1H, $J = 5.5$ Hz, *CH* (28)), 4.71 (*d*, 1H, $J = 2.3$ Hz, CH_a (29)), 4.58 (*dd*, 1H, $J = 1.4, 2.4$ Hz, CH_b (29)), $3.00\text{-}2.90$ (*m*, 1H, *CH* (19)), 2.48 (*ddd*, 1H, $J = 7.5, 9.9, 15.7$ Hz, CH_a (2)), 2.38 (*ddd*, 1H, $J = 4.3, 7.5, 15.6$ Hz, CH_b (2)), 2.17 (*ddd*, 1H, $J = 1.7, 9.2, 12.8$ Hz, CH_a (22)), 2.09 (*ddd*, 1H, $J = 2.7, 4.3, 14.0$ Hz, CH_a (16)), $2.06\text{-}1.97$ (*m*, 2H, CH_a (21) + *CH* (13)), 1.89 (*ddd*, 1H, $J = 4.4, 7.5, 12.9$ Hz, CH_a (1)), $1.83\text{-}1.70$ (*m*, 2H, *CH* (18) + CH_a (12)), 1.68 (*s*, 3H, CH_3 (30)), $1.67\text{-}1.57$ (*m*, 1H, CH_a (15)), $1.53\text{-}1.11$ (*m*, 13H, CH_2 (6) + CH_2 (11) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_2 (7) + CH_b (22) + *CH* (9) + CH_b (12) + *CH* (5) + CH_b (1)), 1.09 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 1.06 (*s*, 3H, CH_3 (27)), $1.05\text{-}1.02$ (*m*, 1H, CH_b (15)), 1.02 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 1.01 (*s*, 3H, CH_3 (23)), 0.93 (*s*, 3H, CH_3 (24)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 218.1$ (C3, C=O), 151.1 (C20, C=CH₂), 131.7 (Ph, 2 x CH), 128.4 (Ph, CH), 128.3 (Ph, 2 x CH), 122.8 (Ph, C_{quart.}), 109.7 (C29, C=CH₂), 89.9 (C31, C≡C), 86.2 (C32, C≡C), 66.6 (C28, CH), 55.0 (C5, CH), 51.1 (C17, C_{quart.}), 49.7 (C9, CH), 49.0 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 47.4 (C4, C_{quart.}), 43.2 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 37.4 (C13, CH), 36.7 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C22, CH₂), 34.2 (C16, CH₂), 34.2 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 32.5 (C21, CH₂), 28.0 (C15, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.2 (C12, CH₂), 21.4 (C11, CH₂), 21.1 (C30, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 16.0 (C24 + C25, 2 x CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 15.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 541.3$ (73 %, [M+H]⁺), 594.9 (100 %, [M+Na+MeOH]⁺), 1103.3 (70 %, [2M+Na]⁺).

35:

mp $144\text{-}148$ °C; $[\alpha]_D^{20} = -26.3^\circ$ (c 3.25, CHCl_3); $R_F = 0.48$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3442br, 2944s, 1638w, 1489w, 1452w, 1385m, 1067w \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50\text{-}7.45$ (*m*, 4H, 4 x *CH* (Ph)), $7.38\text{-}7.31$ (*m*, 6H, 6 x *CH* (Ph)), 5.13 (*d*, 1H, $J = 4.3$ Hz, *CH* (28)), 4.76 (*d*, 1H, $J = 2.2$ Hz, CH_a (29)), 4.62 (*dd*, 1H, $J = 1.3, 2.3$ Hz, CH_b (29)), $3.03\text{-}2.95$ (*m*, 1H, *CH* (19)), 2.21 (*ddd*, 1H, $J = 1.6, 9.2, 11.3$ Hz, CH_a (22)), 2.13 (*ddd*, 1H, $J = 1.7, 3.6, 6.5$ Hz, CH_a (16)), 2.10-



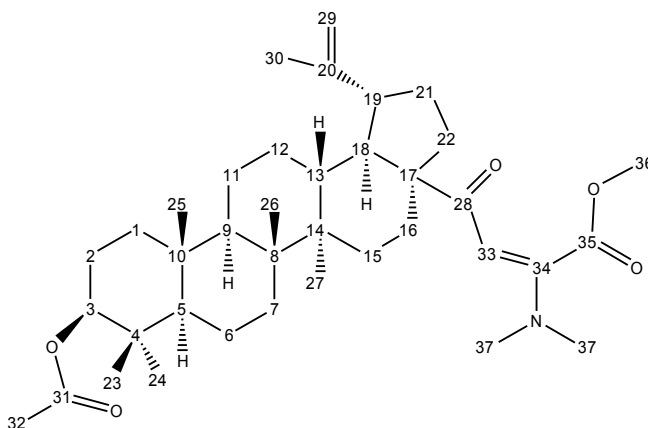
1.94 (*m*, 3H, CH_a (21) + CH_a (2) + *CH* (13)), $1.86\text{-}1.73$ (*m*, 3H, CH_b (2) + *CH* (18) + CH_a (12)), 1.72 (*s*, 3H, CH_3 (30)), $1.71\text{-}1.63$ (*m*, 1H, CH_a (1) + CH_a (15)), $1.61\text{-}1.17$ (*m*, 13H, CH_2 (6) + CH_2 (11) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_2 (7) + CH_b (22) + *CH* (9) + CH_b (12) + *CH* (5) + CH_b (1)), 1.15 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 1.12 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.06 (*s*, 3H, CH_3 (26)), $1.04\text{-}0.96$ (*m*, 1H, CH_b (15)), 0.95 (*s*, 3H,

Experimenteller Teil

CH_3 (23)), 0.91 (s, 3H, CH_3 (24)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 151.1 (C20, $C=CH_2$), 131.7 (Ph, 2 x CH), 131.6 (Ph, 2 x CH), 128.3 (Ph, 4 x CH), 128.1 (Ph, 2 x CH), 123.3 (Ph, $C_{quart.}$), 122.9 (C33, $C_{quart.}$), 109.7 (C29, $C=CH_2$), 92.7 (C31, $C\equiv C$), 90.0 (C33, $C\equiv C$), 86.2 (C32, $C\equiv C$), 85.7 (C34, $C\equiv C$), 76.2 (C3, $C_{quart.}$), 66.6 (C28, CH), 53.4 (C5, CH), 51.2 (C17, $C_{quart.}$), 50.5 (C9, CH), 49.1 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 43.1 (C14, $C_{quart.}$), 42.0 (C4, $C_{quart.}$), 40.9 (C8, $C_{quart.}$), 39.2 (C1, CH_2), 37.3 (C13, CH), 37.2 (C10, $C_{quart.}$), 34.6 (C22, CH_2), 34.3 (C16, CH_2), 34.2 (C7, CH_2), 32.7 (C2, CH_2), 32.5 (C21, CH_2), 28.0 (C15, CH_2), 26.9 (C23, CH_3), 25.2 (C12, CH_2), 20.9 (C11, CH_2), 18.9 (C30, CH_3), 18.6 (C6, CH_2), 17.7 (C24, CH_3), 16.5 (C25, CH_3), 16.2 (C26, CH_3), 15.2 (C27, CH_3) ppm; MS (EI): m/z (%) = 642 (7), 540 (5), 511 (58), 409 (42), 203 (95), 189 (100), 177 (30), 121 (37), 109 (42), 102 (52).

***E*-(3*S*)-3-*O*-Acetyl-28-(1-*N*-Dimethylamino-1-methylcarboxyvin-2-yl)-28-oxolup-20(29)-en-3-ol (36)**

Verbindung **32** (0.2 g, 0.35 mmol) wird in Ethanol (10 ml) gelöst und mit *N,N*-Dimethylmethamindimethylcarbammat (Dimcarb, 0.13 g, 1.0 mmol) versetzt und 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 140 mg (63 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



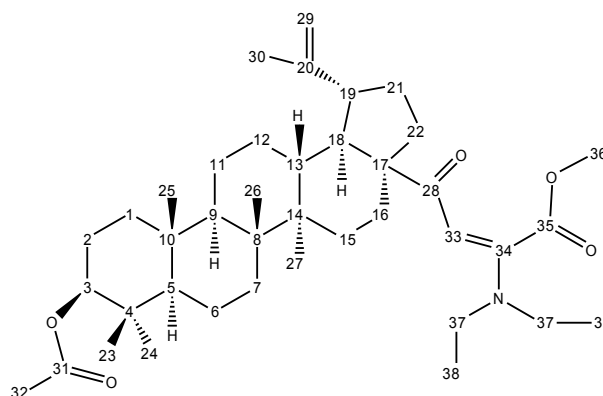
mp 133-140 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -55.9° (c 3.45, $CHCl_3$); R_F = 0.24 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 2947s, 2869m, 1740s, 1643m, 1549s, 1432m, 1405m, 1371w, 1247s, 1135w, 1113w, 1064m, 1029m cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.28 (s, 1H, CH (33)), 4.74 (d, 1H, J = 2.4 Hz, CH_a (29)), 4.58 (dd, 1H, J = 1.4, 2.4 Hz, CH_b (29)), 4.49 (dd, 1H, J = 6.8, 9.6 Hz, CH (3)), 3.92 (s, 3H, CH_3 (36)), 3.03 (ddd, 1H, J = 4.4, 11.0, 11.1 Hz, CH (19)), 2.91 (s, 6H, 2 x CH_3 (37)), 2.69-2.59 (m, 1H, CH (13)), 2.17 (ddd, 1H, J = 3.2, 3.2, 12.8 Hz, CH_a (16)), 2.06 (s, 3H, CH_3 (32)), 1.90-1.76 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.73-1.70 (m, 1H, CH_a (12)), 1.69 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.68-1.20 (m, 15H, CH_a (1) + CH_2 (6) + CH_2 (11) + CH_2 (2) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH (18) + CH (9) + CH_b (16) + CH_a (15) + CH_b (21)), 1.11 (ddd, 1H, J = 2.8, 2.8, 6.1 Hz, CH_b (15)), 1.04-0.97 (m, 1H, CH_b (1)), 0.96 (s,

Experimenteller Teil

3H, CH_3 (27)), 0.95 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.94-0.88 (m, 1H, CH_b (12)), 0.86 (s, 6H, CH_3 (24) + CH_3 (25)), 0.84 (s, 3H, CH_3 (23)), 0.80 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 200.9$ (C28, C=O), 171.0 (C31, C=O), 167.2 (C35, C=O), 153.9 (C34, $C_{quart.}$), 151.6 (C20, C= CH_2), 109.0 (C29, $CH_2=C$), 93.9 (C33, C=CH), 81.0 (C3, CH), 59.1 (C17, $C_{quart.}$), 55.5 (C5, CH), 53.0 (C36, CH_3), 50.6 (C9, CH), 49.6 (C18, CH), 45.9 (C19, CH), 42.5 (C14, $C_{quart.}$), 40.8 (C8, $C_{quart.}$), 39.8 (C37, 2 x CH_3), 38.4 (C4, $C_{quart.}$), 37.8 (C1, CH_2), 37.2 (C10, $C_{quart.}$), 37.2 (C22, CH_2), 36.6 (C13, CH), 34.3 (C7, CH_2), 33.7 (C21, CH_2), 30.7 (C16, CH_2), 29.6 (C15, CH_2), 27.9 (C23, CH_3), 25.7 (C12, CH_2), 23.7 (C2, CH_2), 21.3 (C32, CH_3), 21.0 (C11, CH_2), 19.5 (C30, CH_3), 18.2 (C6, CH_2), 16.5 (C24, CH_3), 16.2 (C26, CH_3), 15.9 (C25, CH_3), 14.5 (C27, CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 610.6$ (100 %, $[M+H]^+$), 632.5 (62 %, $[M+Na]^+$), 1241.3 (44 %, $[2M+Na]^+$).

***E*-(3*S*)-3-*O*-Acetyl-28-(1-*N*-Diethylamino-1-methylcarboxyvin-2-yl)-28-oxolup-20(29)-en-3-ol (37)**

Verbindung **32** (0.2 g, 0.35 mmol) wird in Ethanol (10 ml) gelöst, mit Diethylamin (73.0 μ l, 0.7 mmol) versetzt und 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 140 mg (63 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



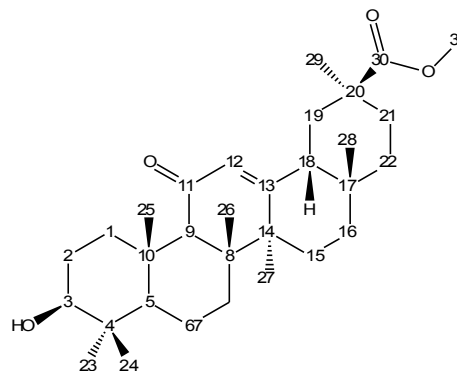
mp 215-216 °C; $[\alpha]_D^{20} = -60.8^\circ$ (c 2.0, $CHCl_3$); $R_F = 0.37$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 2947s, 1734s, 1638w, 1531s, 1468w, 1375w, 1245s, 1216m, 1147w, 1070w, 1014w$ cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.29$ (s, 1H CH (33)), 4.73 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, CH_a (29)), 4.59-4.56 (m, 1H, CH_b (29)), 4.49 (dd, 1H, $J = 6.8, 9.6$ Hz, CH (3)), 3.90 (s, 3H, CH_3 (36)), 3.28-3.12 (m, 4H, 2 x CH_2 (37)), 3.03 (ddd, 1H, $J = 4.3, 10.7, 10.8$ Hz, CH (19)), 2.70-2.61 (m, 1H, CH (13)), 2.18-2.11 (m, 1H, CH_a (16)), 2.06 (s, 3H, CH_3 (32)), 1.90-1.78 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.74-1.70 (m, 1H, CH_a (12)), 1.68 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.67-1.24 (m, 16H, CH_a (1) + CH_2 (6) + CH_2 (11) + CH_a (2) + CH (13) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH (18) + CH (9) + CH_b (16) + CH_2 (15) + CH_b (21)), 1.21 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, 2 x CH_3 (38)), 1.14-1.07 (m, 1H, CH_b (2)), 1.03-0.97 (m, 1H, CH_b (1)), 0.96 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.95 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.94-0.87 (m, 1H, CH_b (12)), 0.86 (s, 6H, CH_3 (24) + CH_3 (25)), 0.83

Experimenteller Teil

(s, 3H, CH_3 (23)), 0.80 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 200.8$ (C28, C=O), 171.0 (C31, C=O), 167.2 (C35, C=O), 152.5 (C34, $C_{quart.}$), 151.6 (C20, C=CH₂), 108.9 (C29, CH₂=C), 92.5 (C33, C=CH), 81.0 (C3, CH), 59.0 (C17, $C_{quart.}$), 55.5 (C5, CH), 52.9 (C36, CH₃), 50.6 (C9, CH), 49.6 (C18, CH), 45.9 (C19, CH), 44.7 (C37, 2 x CH₂), 42.5 (C14, $C_{quart.}$), 40.8 (C8, $C_{quart.}$), 38.4 (C4, $C_{quart.}$), 37.8 (C1, CH₂), 3.3 (C13, CH), 37.2 (C10, $C_{quart.}$), 36.6 (C22, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 33.9 (C21, CH₂), 30.7 (C16, CH₂), 29.6 (C2, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 26.9 (C15, CH₂), 25.7 (C12, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 21.0 (C11, CH₂), 19.5 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.2 (C26, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 14.4 (C27, CH₃), 12.7 (C38, 2 x CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 638.7$ (100 %, $[M+H]^+$), 660.5 (42 %, $[M+Na]^+$), 1297.3 (44 %, $[2M+Na]^+$).

(3S)-3-Hydroxy-11-oxoolean-12-en-30-säuremethylester (38)

Glycyrrhetinsäure **GA** (5.0 g, 10.6 mmol) wird in DMF (50 ml) gelöst, Kaliumcarbonat (2.5 g, 18.0 mmol) zugegeben und 0.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird Methyljodid (0.8 ml, 12.9 mmol) langsam zugegeben und für 6 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Methylenchlorid (25 ml) und mit HCl-Lösung (1 N, 10 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid



(3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol werden 4.98 g (97 %) als weißer Feststoff erhalten.

CAS: 5092-01-3

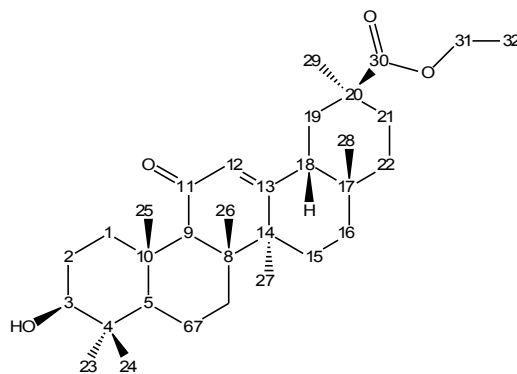
mp 254 °C (254-258 °C^{[223][209]}, 255-258 °C^[186]); $[\alpha]_D^{20} = 141.4^\circ$ (c 0.32, $CHCl_3$)[141.8° (c 0.48, $CHCl_3$)^{[223][209]}]; $R_F = 0.27$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3614br, 2970s, 2955s, 2875m, 1726s, 1659s, 1466m, 1450m, 1364w, 1216m, 1189m, 1136w, 1085w, 1040w$ cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.66$ (s, 1H, CH (12)), 3.69 (s, 3H, CH_3 (31)), 3.23 (dd, 1H, $J = 5.5, 10.8$ Hz, CH (3)), 2.80 (ddd, 1H, $J = 3.6, 3.6, 13.4$ Hz, CH_a (1)), 2.34 (s, 1H, CH (9)), 2.04 (dd, 1H, $J = 5.5, 14.7$ Hz, CH (18)), 2.01-1.94 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (15)), 1.91 (ddd, 1H, $J = 3.2, 5.9, 11.9$ Hz, CH_a (19)), 1.83 (ddd, 1H, $J = 4.3, 4.3, 13.4$ Hz, CH_a (16)), 1.66-1.57 (m, 3H, CH_a (7) + CH_a (2) + CH_a (6)), 1.60 (dd, 1H, $J = 4.7, 11.7$ Hz, CH_b (19)), 1.39-1.28 (m, 7H, CH_2 (22) + CH_b (7) + CH_b (21) +

Experimenteller Teil

CH_3 (27)), 1.18-1.08 (*m*, 2H, CH_b (16) + CH_b (2)), 1.14 (*s*, 3H, CH_3 (28)), 1.14 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 1.12 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 1.02-0.93 (*m*, 5H, CH_b (15) + CH_3 (23) + CH_b (1)), 0.83-0.80 (*m*, 7H, CH_b (6) + CH_3 (24) + CH_3 (29)), 0.71 (*m*, 1H, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.4 (C11, C=O), 177.0 (C30, C=O), 169.4 (C13, C=CH), 128.7 (C12, CH=C), 78.9 (C3, CH), 62.0 (C9, CH), 55.2 (C5, CH), 51.9 (C31, CH_3), 48.6 (C18, CH), 45.6 (C14, $C_{quart.}$), 44.3 (C20, $C_{quart.}$), 43.4 (C8, $C_{quart.}$), 41.3 (C19, CH_2), 39.4 (C1, CH_2), 39.3 (C4, $C_{quart.}$), 37.9 (C22, CH_2), 37.3 (C10, $C_{quart.}$), 33.0 (C7, CH_2), 32.0 (C17, $C_{quart.}$), 31.4 (C21, CH_2), 28.7 (C29, CH_3), 28.5 (C23, CH_3), 28.3 (C28, CH_3), 27.5 (C2, CH_2), 26.7 (C16, CH_2), 26.6 (C15, CH_2), 23.6 (C27, CH_3), 18.9 (C26, CH_3), 17.7 (C6, CH_2), 16.6 (C25, CH_3), 15.8 (C24, CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 485.6 (100 %, $[M+H]^+$), 539.1 (84 %, $[M+Na+MeOH]^+$), 969.2 (52 %, $[2M+H]^+$), 991.3 (58 %, $[2M+Na]^+$).

(3S)-3-Hydroxy-11-oxoolean-12-en-30-säureethylester (39)

Glycyrrhetinsäure **GA** (5.0 g, 10.6 mmol) wird in DMF (75 ml) gelöst, Kaliumcarbonat (2.5 g, 18.0 mmol) zugegeben und 0.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird Ethyliodid (1.0 ml, 12.9 mmol) langsam zugegeben und für 6 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Methylchlorid (25 ml) und mit HCl-Lösung (1 N, 10 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylchlorid (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol werden 4.49 g (85 %) als weißer Feststoff erhalten.



CAS: 20476-15-7

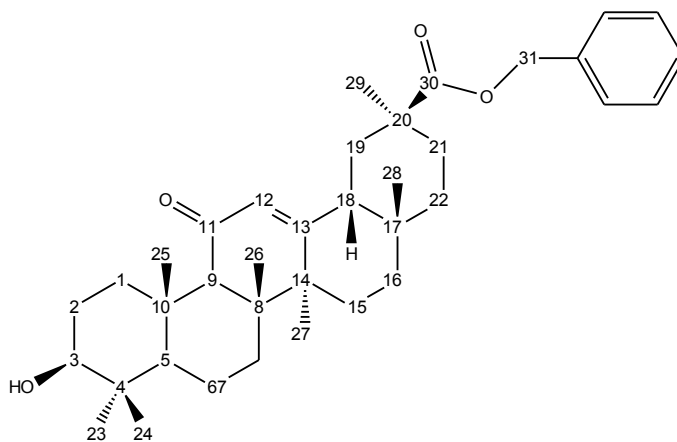
mp 220-224 °C (Lit.: 220-224 °C^[223]); $[\alpha]_D^{20} = 143.4^\circ$ (c 0.33, $CHCl_3$) [Lit.: 144.3 (c 0.48, $CHCl_3$)^[223]]; $R_F = 0.14$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3543br, 2939s, 2875m, 1726s, 1653s, 1616m, 1456m, 1389m, 1364w, 1313m, 1276m, 1257m, 1210m, 1189m, 1136w, 1085m, 1040m$ cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.67$ (*s*, 1H, CH (12)), 4.18 (*ddq*, 2H, $J = 7.1, 7.1, 7.1, 10.8, 32.0$ Hz, CH_2 (31)), 3.25 (*d*, 1H, $J = 9.1$ Hz, CH (3)), 2.82 (*ddd*, 1H, $J = 3.4, 3.4, 13.4$ Hz, CH_a (1)), 2.37 (*s*, 1H, CH (9)), 2.13 (*dd*, 1H, $J = 3.1, 13.2$ Hz, CH (18)), 2.10-2.00 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (15)), 1.94

Experimenteller Teil

(*ddd*, 1H, $J = 2.8, 4.0, 13.7$ Hz, CH_a (19)), 1.86 (*ddd*, 1H, $J = 4.5, 13.7, 13.7$ Hz, CH_a (16)), 1.74-1.60 (*m*, 5H, CH_a (22) + CH_2 (2) + CH_b (19) + CH_a (6)), 1.52-1.32 (*m*, 8H, CH_3 (27) + CH_2 (7) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (6)), 1.29 (*t*, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 (32)), 1.21 (*ddd*, 1H, $J = 2.3, 3.8, 13.9$ Hz, CH_b (16)), 1.17 (*s*, 6H, CH_3 (25) + CH_3 (28)), 1.14 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 1.07-0.96 (*m*, 5H, CH_b (15) + CH_3 (23) + CH_b (1)), 0.83 (*s*, 6H, CH_3 (24) + CH_3 (29)), 0.73 (*d*, 1H, $J = 11.4$ Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 200.2$ (C11, C=O), 176.4 (C30, C=O), 169.3 (C13, C=CH), 128.5 (C12, CH=C), 78.8 (C3, CH), 61.8 (C9, CH), 60.3 (C31, CH_2), 55.0 (C5, CH), 48.4 (C18, CH), 45.4 (C14, $C_{quart.}$), 43.9 (C20, $C_{quart.}$), 43.2 (C8, $C_{quart.}$), 41.1 (C19, CH_2), 39.1 (C1 + C4, CH_2 + $C_{quart.}$), 37.7 (C22, CH_2), 37.1 (C10, $C_{quart.}$), 32.8 (C7, CH_2), 31.8 (C17, $C_{quart.}$), 31.1 (C21, CH_2), 28.6 (C29, CH_3), 28.3 (C23, CH_3), 28.1 (C28, CH_3), 27.3 (C2, CH_2), 26.5 (C16, CH_2), 26.5 (C15, CH_2), 23.4 (C27, CH_3), 18.7 (C26, CH_3), 17.5 (C6, CH_2), 16.4 (C25, CH_3), 15.6 (C24, CH_3), 14.4 (C32, CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 499.5$ (90 %, $[M+H]^+$), 521.4 (13 %, $[M+Na]^+$), 552.9 (100 %, $[M+Na+MeOH]^+$).

(3S)-3-Hydroxy-11-oxoolean-12-en-30-säurebenzylester (40)

Glycyrrhetinsäure **GA** (5.0 g, 10.6 mmol) wird in DMF (75 ml) gelöst, Kaliumcarbonat (2.5 g, 18.0 mmol) zugegeben und 0.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird Benzylbromid (1.5 ml, 12.9 mmol) langsam zugegeben und für 6 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Methylenchlorid (25 ml) und mit HCl-Lösung (1 N, 10 ml)



versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 4.46 g (75 %) als weißen Feststoff.

CAS: 51984-75-9

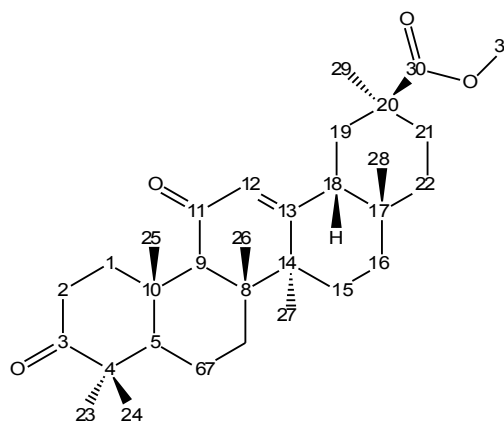
mp 135-139 °C (Lit.: 134-137 °C^[223], 131-133 °C^[224]); $[\alpha]_D^{20} = 137.4^\circ$ (c 0.20, $CHCl_3$) [Lit.: 136.41° (c 0.25, $CHCl_3$)^[223], 141.5° (c 0.018, $CHCl_3$)^[224]]; $R_F = 0.45$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu =$

Experimenteller Teil

3440br, 2930s, 2870s, 1720s, 1645s, 1618s, 1461m, 1456m, 1377m, 1351m, 1317w, 1280w, 1226m, 1190m, 1156s, 1067m, 1030m cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.23 (m, 5H, CH (Ph)), 5.48 (s, 1H, CH (12)), 5.13 (d, 1H, J = 12.2 Hz, CH_a (31)), 5.02 (d, 1H, J = 12.2 Hz, CH_b (31)), 3.15 (dd, 1H, J = 5.5, 10.8 Hz, CH (3)), 2.72 (ddd, 1H, J = 3.5, 3.5, 13.4 Hz, CH_a (1)), 2.25 (s, 1H, CH (9)), 2.00-1.89 (m, 3H, CH (18) + CH_a (21) + CH_a (16)), 1.86 (ddd, 1H, J = 2.7, 4.1, 13.6 Hz, CH_a (19)), 1.78-1.69 (m, 1H, CH_a (15)), 1.65-1.48 (m, 5H, CH₂ (2) + CH_a (22) + CH_b (19) + CH_a (6)), 1.47-1.17 (m, 8H, CH₂ (7) + CH_b (21) + CH_b (22) + CH_b (6) + CH₃ (27)), 1.13-1.08 (m, 4H, CH₃ (28) + CH_b (16)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (26)), 1.04 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.96-0.85 (m, 5H, CH_b (1) + CH₃ (23) + CH_b (15)), 0.73 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.66 (s, 3H, CH₃ (29)), 0.62 (d, 1H, J = 10.1 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.1 (C11, C=O), 176.2 (C30, C=O), 168.9 (C13, C=CH), 136.1 (Ph, C_{quart.}), 128.6 (C12, C=CH), 128.6 (Ph, CH), 128.5 (Ph, CH), 128.3 (Ph, CH), 128.2 (Ph, CH), 128.2 (Ph, CH), 78.7 (C3, CH), 66.2 (C31, CH₂), 61.8 (C9, CH), 54.9 (C5, CH), 48.2 (C18, CH), 45.3 (C14, C_{quart.}), 43.9 (C20, C_{quart.}), 43.1 (C8, C_{quart.}), 41.1 (C19, CH₂), 39.1 (C1, CH₂), 39.1 (C4, C_{quart.}), 37.6 (C22, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 32.7 (C7, CH₂), 31.7 (C17, C_{quart.}), 31.1 (C21, CH₂), 28.4 (C29, CH₃), 27.3 (C28, CH₃), 28.1 (C23, CH₃), 27.3 (C2, CH₂), 26.4 (C15 + C16, 2 x CH₂), 23.6 (C27, CH₃), 18.6 (C26, CH₃), 17.5 (C6, CH₂), 16.3 (C25, CH₃), 15.5 (C24, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 561.5 (56 %, [M+H]⁺), 583.4 (26 %, [M+Na]⁺), 863.9 (10 %, [3M+2Na]²⁺), 1121.2 (54 %, [2M+H]⁺), 1143.3 (100 %, [2M+Na]⁺).

3,11-Dioxolean-12-en-30-säuremethylester (41)

In abs. Methylenchlorid (100 ml) wird DMSO (10.1 ml, 0.14 mol) vorgelegt, auf - 60 °C abgekühlt und Oxalylchlorid (6 ml, 69 mmol) zugegeben wird. Anschließend wird der Ester **38** (4.98 g, 10.1 mmol), gelöst in abs. Methylenchlorid (15 ml), zugegeben. Nach 2 h wird Triethylamin (42.0 ml, 0.3 mol) zu getropft und die Lösung über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 25 ml) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, n-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 3.95 g (87 %) als weißer Feststoff erhalten.



Alternativ wird Verbindung **38** (2.8 g, 6.2 mmol) in Aceton (140 ml) suspendiert und bei 0 °C

Experimenteller Teil

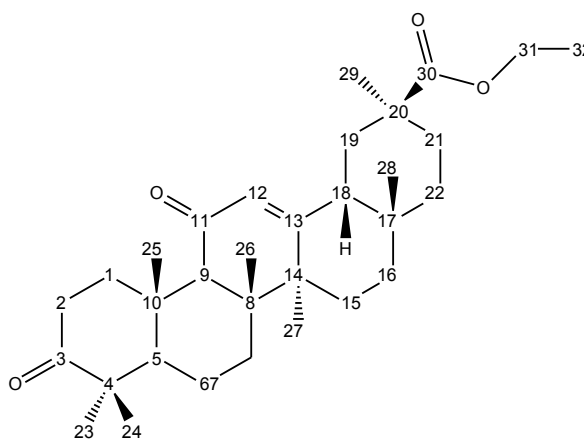
tropfenweise eine Lösung aus Chrom(IV)-oxid (1.5 g, 15 mmol), konz. Schwefelsäure (98 %, 1.4 ml) und Wasser (10 ml) zugegeben. Die Lösung wird 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend wird Methanol (40 ml) zugetropft. Die Lösungsmittel werden abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Essigester versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 25 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen. Anschließend wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 1.60 g (54 %) als weißer Feststoff erhalten.

CAS: 5195-71-1

mp 242 °C (Lit.: 242-243 °C^[224], 248-250 °C^[184]); $[\alpha]_D^{20} = 187.7^\circ$ (c 0.61, CHCl₃) [Lit.: 182.1° (c 0.2, CHCl₃)^[224]]; R_F = 0.50 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3427w, 2962s, 2856m, 1724s, 1706s, 1655s, 1616w, 1456m, 1427w, 1386w, 1366m, 1318m, 1280w, 1245s, 1219m, 1181m, 1153w, 1110m, 1087w, 1029w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.70$ (s, 1H, CH (12)), 3.69 (s, 3H, CH₃ (31)), 2.96 (ddd, 1H, *J* = 4.0, 7.1, 13.6 Hz, CH_a (1)), 2.63 (ddd, 1H, *J* = 7.1, 11.2, 15.9 Hz, CH_a (2)), 2.44 (s, 1H, CH (9)), 2.36 (ddd, 1H, *J* = 4.0, 6.5, 15.8 Hz, CH_b (2)), 2.08 (dd, 1H, *J* = 3.6, 10.5 Hz, CH (18)), 2.04-2.01 (m, 1H, CH_a (15)), 2.00-1.95 (m, 1H, CH_a (21)), 1.91 (ddd, 1H, *J* = 2.9, 2.9, 10.7 Hz, CH_a (19)), 1.85 (ddd, 1H, *J* = 4.0, 4.0, 13.4 Hz, CH_a (16)), 1.72-1.65 (m, 2H, CH_a (7) + CH_b (19)), 1.59-1.49 (m, 1H, CH_a (6)), 1.48-1.44 (m, 2H, CH_b (7) + CH (5)), 1.41-1.33 (m, 2H, CH_b (1) + CH_a (22)), 1.37 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.33-1.28 (m, 2H, CH_b (22) + CH_b (21)), 1.27 (s, 3H, CH₃ (25)), 1.23-1.18 (m, 1H, CH_b (16)), 1.17 (s, 3H, CH₃ (23)), 1.15 (s, 3H, CH₃ (28)), 1.13 (m, 1H, CH_b (6)), 1.10 (s, 3H, CH₃ (26)), 1.07 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.04-1.00 (m, 1H, CH_b (15)), 0.82 (s, 3H, CH₃ (29)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 217.1$ (C3, C=O), 199.4 (C11, C=O), 176.9 (C30, C=O), 169.7 (C13, C=CH), 128.4 (C12, CH=C), 61.9 (C9, CH), 55.4 (C5, CH), 51.8 (C31, CH₃), 48.4 (C18, CH), 47.8 (C4, C_{quart.}), 45.2 (C14, C_{quart.}), 44.0 (C20, C_{quart.}), 43.3 (C8, C_{quart.}), 41.2 (C19, CH₂), 39.7 (C1, CH₂), 37.7 (C22, CH₂), 36.7 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C2, CH₂), 32.1 (C7, CH₂), 31.8 (C17, C_{quart.}), 31.1 (C21, CH₂), 28.5 (C29, CH₃), 28.3 (C28, CH₃), 26.5 (C16, CH₂), 26.4 (C15, CH₂), 24.6 (C23, CH₃), 23.3 (C27, CH₃), 21.4 (C24, CH₃), 18.8 (C6, CH₂), 18.5 (C26, CH₃), 15.6 (C25, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH) *m/z* = 438.6 (100 %, [M+H]⁺), 537.1 (69 %, [M+Na+MeOH]⁺), 746.9 (17 %, [3M+2Na]⁺), 965.3 (59 %, [2M+H]⁺), 987.4 (55 %, [2M+Na]⁺).

3,11-Dioxoolean-12-en-30-säureethylester (42)

Verbindung **39** (2.0 g, 4.0 mmol) wird bei 0 °C unter Rühren in Aceton (50 ml) suspendiert und anschließend langsam mit einer Lösung aus Chrom-(VI)-oxid (0.95 g, 9.5 mol), konz. Schwefelsäure (0.7 ml, 0.13 mmol) und Wasser (3 ml) versetzt. Nach 2 h wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Methanol (4 ml) abge-



brochen und das Lösungsmittelgemisch abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird mit Wasser (10 ml) versetzt und mit Essigester (5 x 10 ml) extrahiert. Anschließend werden die organischen Extrakte vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2). Es werden 1.2 g (60 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

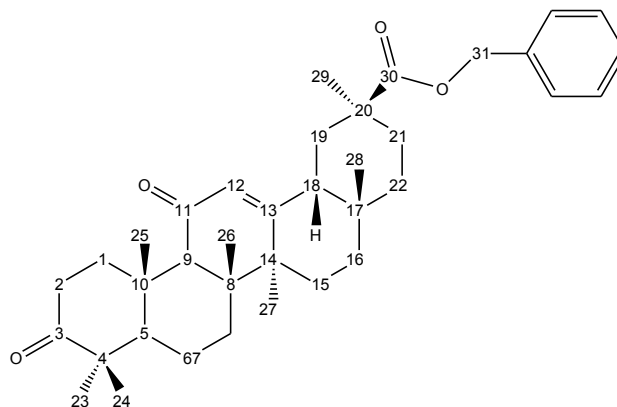
CAS: 1047622-27-4

mp 164-167 °C (Lit.: 138-142 °C^[185]); $[\alpha]_D^{20} = 174.2^\circ$ (c 0.7, CHCl₃) [Lit.: 166.0° (c 0.52, CHCl₃)^[185]]; $R_f = 0.38$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 2973s, 2866s, 1725s, 1703s, 1654s, 1616m, 1466m, 1387s, 1364m, 1324m, 1280m, 1258w, 1219m, 1174s, 1155s, 1109w, 1087m, 1029w$ cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.71$ (s, 1H, CH (12)), 4.18 (ddq, 1H, $J = 7.1, 7.1, 7.1, 10.8, 30.5$ Hz, CH₂ (31)), 2.99 (ddd, 1H, $J = 4.0, 7.1, 13.5$ Hz, CH_a (1)), 2.66 (ddd, 1H, $J = 7.1, 11.2, 15.8$ Hz, CH_a (2)), 2.46 (s, 1H, CH (9)), 2.39 (ddd, 1H, $J = 4.0, 6.5, 15.8$ Hz, CH_b (2)), 2.16 (dd, 1H, $J = 3.1, 13.4$ Hz, CH (18)), 2.11-1.98 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (16)), 1.95 (ddd, 1H, $J = 2.9, 4.0, 13.6$ Hz, CH_a (19)), 1.87 (ddd, 1H, $J = 4.4, 13.6, 13.6$ Hz, CH_a (15)), 1.77-1.68 (m, 1H, CH_a (22)), 1.51-1.46 (m, 3H, CH_b (19) + CH₂ (6)), 1.41-1.16 (m, 15H, CH (5) + CH_b (1) + CH₂ (7) + CH_b (21) + CH₃ (28) + CH_b (22) + CH₃ (32) + CH₃ (27)), 1.26-1.21 (m, 1H, CH_b (16)), 1.19 (s, 3H, CH₃ (26)), 1.17 (s, 3H, CH₃ (25)), 1.13 (s, 3H, CH₃ (23)), 1.09 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.08-1.03 (m, 1H, CH_b (15)), 0.84 (s, 3H, CH₃ (29)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 217.1$ (C3, C=O), 199.4 (C11, C=O), 176.3 (C30, C=O), 169.8 (C13, C=CH), 128.4 (C12, C=CH), 61.1 (C9, CH), 60.3 (C31, CH₃), 55.5 (C5, CH), 48.4 (C18, CH), 47.8 (C4, C_{quart.}), 45.2 (C14, C_{quart.}), 43.9 (C20, C_{quart.}), 43.4 (C8, C_{quart.}), 41.2 (C19, CH₂), 39.8 (C1, CH₂), 37.7 (C22, CH₂), 36.7 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C2, CH₂), 32.1 (C7, CH₂), 31.8 (C17, C_{quart.}), 31.1 (C21, CH₂), 28.6 (C29, CH₃), 28.3 (C28, CH₃), 26.4 (C15 + C16, 2 x CH₂), 26.4 (C23, CH₃), 23.3 (C27, CH₃), 21.4 (C24, CH₃), 18.8 (C6, CH₂), 18.5 (C26, CH₃), 15.6 (C25, CH₃), 14.3 (C32, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 497.5$ (44 %, [M+H]⁺), 551.0 (31 %, [M+Na+MeOH]

⁺), 767.9 (46 %, [3M+2Na]²⁺), 993.3 (52 %, [2M+H]⁺), 1015.3 (100 %, [2M+Na]⁺).

3,11-Dioxolean-12-en-30-säurebenzylester (43)

Verbindung **40** (2.0 g, 3.5 mmol) wird bei 0 °C unter Rühren in Aceton (50 ml) suspendiert und anschließend langsam mit einer Lösung aus Chrom-(VI)-oxid (0.95 g, 9.5 mol), konz. Schwefelsäure (0.7 ml, 0.13 mmol) und Wasser (3 ml) versetzt. Nach 2 h wird die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von Methanol (4 ml) abgebrochen und das Lösungsmittelgemisch



abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser (10 ml) versetzt und mit Essigester (5 x 10 ml) extrahiert. Anschließend werden die organischen Extrakte vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/ Essigester, 8/2). Es werden 1.1 g (54 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

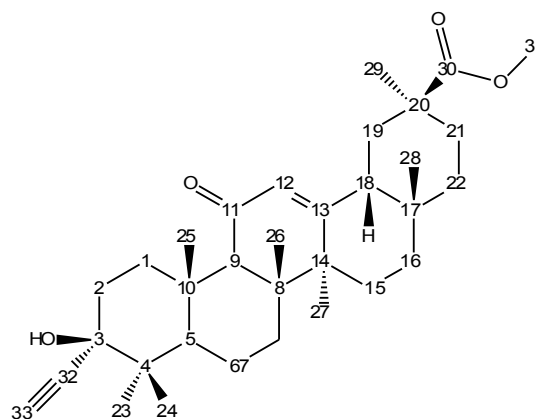
mp 136-138 °C; [α]_D²⁰ = 155.5° (c 4.45, CHCl₃); R_F = 0.25 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 2956s, 1731s, 1706s, 1651s, 1455m, 1387m, 1363m, 1312w, 1280w, 1258m, 1148s, 1110m, 1086m, 1028m cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.23 (*m*, 5H, 5 x CH (Ph)), 5.51 (*s*, 1H, CH (12)), 5.14 (*d*, 1H, *J* = 12.2 Hz, CH_a (31)), 5.02 (*d*, 1H, *J* = 12.2 Hz, CH_b (31)), 2.89 (*ddd*, 1H, *J* = 4.1, 7.1, 13.6 Hz, CH_a (1)), 2.56 (*ddd*, 1H, *J* = 7.1, 11.2, 15.8 Hz, CH_a (2)), 2.35 (*s*, 1H, CH (9)), 2.29 (*ddd*, 1H, *J* = 4.0, 6.5, 15.8 Hz, CH_b (2)), 2.00 (*dd*, 1H, *J* = 3.9, 9.0 Hz, CH (18)), 1.97-1.90 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (16)), 1.87 (*ddd*, 1H, *J* = 2.8, 4.1, 13.6 Hz, CH_a (19)), 1.81-1.71 (*m*, 1H, CH_a (15)), 1.65-1.43 (*m*, 4H, CH_a (22) + CH_b (19) + CH₂ (6)), 1.41-1.16 (*m*, 12H, CH (5) + CH_b (1) + CH₂ (7) + CH_b (21) + CH₃ (28) + CH_b (22) + CH₃ (27)), 1.12-1.06 (*m*, 7H, CH₃ (26) + CH₃ (25) + CH_b (16)), 1.03 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 1.00 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.97-0.90 (*m*, 1H, CH_b (15)), 0.68 (*s*, 3H, CH₃ (29)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 217.1 (C3, C=O), 199.3 (C11, C=O), 176.1 (C30, C=O), 169.4 (C13, C=CH), 136.1 (Ph, C_{quart.}), 128.6 (C12, C=CH), 128.4 (Ph, CH), 128.3 (Ph, CH), 128.3 (Ph, CH), 128.2 (Ph, CH), 128.2 (Ph, CH), 66.2 (C31, CH₂), 61.0 (C9, CH), 55.4 (C5, CH), 48.2 (C18, CH), 47.8 (C4, C_{quart.}), 45.2 (C14, C_{quart.}), 43.9 (C20, C_{quart.}), 43.3 (C8, C_{quart.}), 41.1 (C19, CH₂), 39.8 (C1, CH₂), 37.6 (C22, CH₂), 36.7 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C2, CH₂), 32.1 (C7, CH₂), 31.8 (C17, C_{quart.}), 31.1 (C21, CH₂), 28.4 (C29, CH₃), 28.3 (C28, CH₃), 26.4 (C15 + C16, 2 x CH₂), 26.4

Experimenteller Teil

(C23, CH₃), 23.3 (C27, CH₃), 21.4 (C24, CH₃), 18.8 (C6, CH₂), 18.5 (C26, CH₃), 15.6 (C25, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 559.6 (76 %, [M+H]⁺), 581.5 (20 %, [M+Na]⁺), 866.9 (50 %, [3M+2Na]²⁺), 1117.3 (72 %, [2M+H]⁺), 1139.2 (100 %, [2M+Na]⁺).

(3R)-3-Ethynyl-3-hydroxy-11-oxoolean-12-en-30-säuremethylester (44)

Verbindung **41** (0.5 g, 1.0 mmol) wird in abs. THF (7 ml) unter Argon bei RT gelöst und Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 4 ml, 2 mmol) zugegeben. Nach 4 h wird die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 5 ml) und Diethylether (10 ml) abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 356 mg (68 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



CAS: 16719-06-5

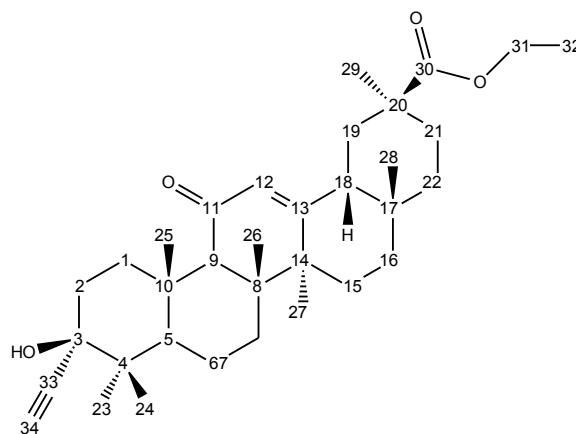
mp 231-235 °C (Lit.: 253-253.5 °C^[225]); $[\alpha]_D^{20} = 112.6^\circ$ (c 3.1, CHCl₃); *R_F* = 0.27 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3532s, 3305m, 3288m, 2978s, 2871s, 2104w, 1725s, 1662s, 1622m, 1539w, 1462s, 1387s, 1357m, 1325s, 1281m, 1265m, 1219s, 1168s, 1138m, 1079m, 1039s, 1015m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.66$ (s, 1H, CH (12)), 3.68 (s, 3H, CH₃ (31)), 3.00-2.78 (ddd, 1H, *J* = 3.4, 3.4, 13.8 Hz, CH_a (1)), 2.45 (s, 1H, CH (33)), 2.42 (s, 1H, CH (9)), 2.08 (dd, 1H, *J* = 3.8, 14.1 Hz, CH (18)), 2.05-1.97 (m, 3H, CH_a (21) + CH_a (2) + CH_a (16)), 1.90 (ddd, 1H, *J* = 2.8, 4.1, 13.6 Hz, CH_a (19)), 1.83 (m, 1H, CH_a (15)), 1.73-1.53 (m, 4H, CH_a (7) + CH_b (2) + CH_b (19) + CH_a (6)), 1.47-1.28 (m, 9H, CH₃ (27) + CH_b (6) + CH_b (7) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH₂ (22)), 1.22-1.15 (m, 2H, CH_b (21) + CH (5)), 1.14 (s, 6H, CH₃ (28) + CH₃ (25)), 1.12 (s, 3H, CH₃ (26)), 1.08 (s, 3H, CH₃ (23)), 1.04-0.98 (m, 1H, CH_b (15)), 0.90 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.80 (s, 3H, CH₃ (29)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.1$ (C11, C=O), 176.9 (C30, C=O), 169.1 (C13, C=CH), 128.4 (C12, C=CH), 87.0 (C32, C≡CH), 75.4 (C33, C≡CH), 73.5 (C3, C_{quart.}), 61.9 (C9, CH), 52.5 (C5, CH), 51.7 (C31, CH₃), 48.3 (C18, CH), 45.3 (C14, C_{quart.}), 44.0 (C20, C_{quart.}), 43.1 (C8, C_{quart.}), 41.3 (C19, CH₂), 41.1 (C4, C_{quart.}), 38.1 (C1, CH₂), 37.7 (C22, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 32.6 (C7, CH₂), 32.4 (C2, CH₂), 31.8 (C21, CH₂), 31.1 (C17, C_{quart.}), 28.5 (C29, CH₃), 28.2 (C28, CH₃), 26.4

Experimenteller Teil

(C15 + C16, 2 x CH₂), 25.7 (C23, CH₃), 23.4 (C27, CH₃), 18.6 (C26, CH₃), 17.6 (C6, CH₂), 17.6 (C25, CH₃), 16.7 (C24, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 509.6 (100 %, [M+H]⁺), 1017.3 (94 %, [2M+H]⁺), 1039.3 (51 %, [2M+Na]⁺).

(3R)-3-Ethynyl-3-hydroxy-11-oxoolean-12-en-30-säureethylester (45)

Verbindung **42** (2 g, 4 mmol) wird in abs. THF (15 ml) gelöst und unter Argon wird Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 20 ml, 10 mmol) bei RT zugegeben. Nach 4 h wird die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 5 ml) und Diethylether (10 ml) abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 1.2 g (57 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



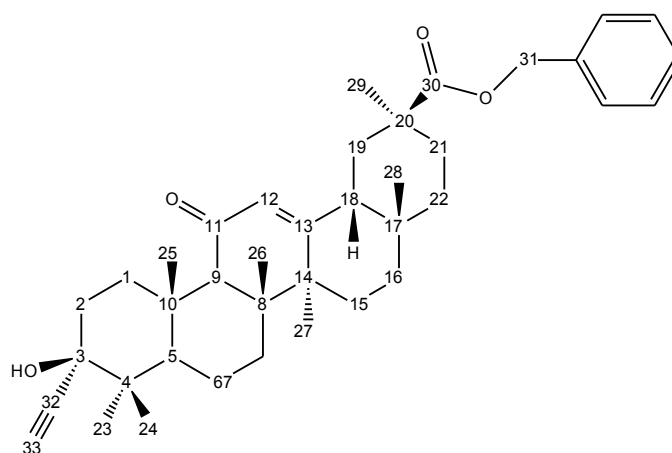
mp 244-248 °C; $[\alpha]_D^{20} = 110.1^\circ$ (c 5.4, CHCl₃); *R_F* = 0.19 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3508br, 3269s, 2980s, 2953s, 2874s, 1718s, 1649s, 1615m, 1458s, 1387s, 1363m, 1328m, 1313m, 1280m, 1268m, 1215s, 1190s, 1177s, 1156s, 1138m, 1080m, 1042m, 1030m$ cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.67$ (s, 1H, CH (12)), 4.25-4.11 (m, 2H, CH₂ (31)), 2.80 (ddd, 1H, *J* = 3.4, 3.4, 13.8 Hz, CH_a (1)), 2.48 (s, 1H, CH (9)), 2.44 (s, 1H, CH (34)), 2.13 (dd, 1H, *J* = 3.5, 13.3 Hz, CH (18)), 2.09-1.96 (m, 3H, CH_a (21) + CH_a (2) + CH_a (16)), 1.93 (ddd, 1H, *J* = 2.8, 4.0, 13.6 Hz, CH_a (19)), 1.85 (m, 1H, *J* = 4.6, 13.5, 13.6 Hz, CH_a (15)), 1.75-1.55 (m, 4H, CH_a (7) + CH_b (2) + CH_b (19) + CH_a (6)), 1.49-1.42 (m, 2H, CH_b (6) + CH_b (1)), 1.41-1.30 (m, 7H, CH₃ (27) + CH_b (21) + CH_b (7) + CH₂ (22)), 1.28 (t, 3H, CH₃ (32)), 1.23-1.17 (m, 2H, CH_b (16) + CH (5)), 1.17-1.15 (m, 6H, CH₃ (28) + CH₃ (25)), 1.14 (s, 3H, CH₃ (26)), 1.10 (s, 3H, CH₃ (23)), 1.06-1.01 (m, 1H, CH_b (15)), 0.92 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.82 (s, 3H, CH₃ (29)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.1$ (C11, C=O), 176.4 (C30, C=O), 169.3 (C13, C=CH), 128.5 (C12, C=CH), 87.1 (C33, C≡CH), 75.4 (C34, C≡CH), 73.5 (C3, C_{quart.}), 61.9 (C9, CH), 60.3 (C31, CH₂), 52.6 (C5, CH), 48.4 (C18, CH), 45.4 (C14, C_{quart.}), 43.8 (C20, C_{quart.}), 43.2 (C8, C_{quart.}), 41.4 (C19, CH₂), 41.2 (C4, C_{quart.}), 38.1 (C1,

Experimenteller Teil

CH₂), 37.8 (C₂₂, CH₂), 37.1 (C₁₀, C_{quart.}), 32.7 (C₇, CH₂), 32.5 (C₂, CH₂), 31.8 (C₂₁, CH₂), 31.2 (C₁₇, C_{quart.}), 28.6 (C₂₉, CH₃), 28.3 (C₂₈, CH₃), 26.5 (C₁₅ + C₁₆, 2 x CH₂), 25.8 (C₂₃, CH₃), 23.4 (C₂₇, CH₃), 18.7 (C₂₆, CH₃), 17.7 (C₆, CH₂), 17.7 (C₂₅, CH₃), 16.8 (C₂₄, CH₃), 14.3 (C₃₂, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 523.5 (100 %, [M+H]⁺), 577.1 (78 %, [M+Na+ MeOH]⁺), 1045.3 (80 %, [2M+H]⁺), 1067.3 (51 %, [2M+Na]⁺).

(3R)-3-Ethynyl-3-hydroxy-11-oxoolean-12-en-30-säurebenzylester (46)

Verbindung **43** (2 g, 4 mmol) wird in abs. THF (15 ml) unter Argon bei RT gelöst und Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5 M, 20 ml, 10 mmol) wird zugegeben. Nach 4 h wird die Reaktion durch Zugaben von HCl-Lösung (1 N, 5 ml) und Diethylether (10 ml) abgebrochen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), wobei 1.2 g (57 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



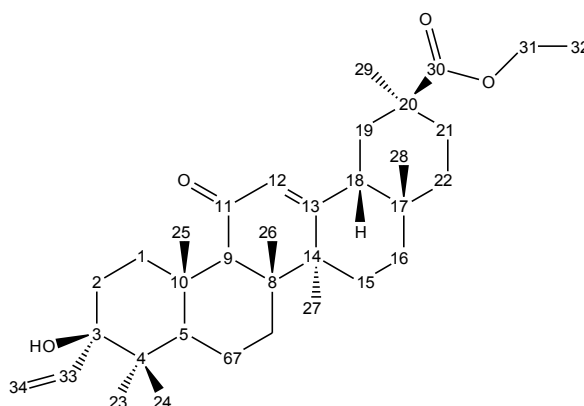
mp 165-174 °C; $[\alpha]_D^{20} = 119.2^\circ$ (c 0.56, CHCl₃); R_F = 0.33 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3474m, 3300m, 2953s, 1727m, 1698s, 1662s, 1619m, 1454m, 1386m, 1323m, 1282m, 1254m, 1216m, 1190m, 1137m, 1108m, 1072m, 1042m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34\text{-}7.23$ (m, 5H, 5 x CH (Ph)), 5.49 (s, 1H, CH (12)), 5.13 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, CH_a (31)), 5.02 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, CH_b (31)), 2.71 (ddd, 1H, *J* = 3.5, 3.5, 13.8 Hz, CH_a (1)), 2.38 (s, 1H, CH (33)), 2.33 (s, 1H, CH (9)), 2.08-1.90 (m, 4H, CH (18) + CH_a (21) + CH_a (2) + CH_a (15)), 1.86 (ddd, 1H, *J* = 2.8, 4.3, 13.7 Hz, CH_a (19)), 1.79-1.69 (m, 1H, CH_a (16)), 1.66-1.43 (m, 4H, CH_a (7) + CH_b (2) + CH_b (19) + CH_a (6)), 1.41-1.32 (m, 2H, CH_b (6) + CH_b (1)), 1.31 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.30-1.16 (m, 4H, CH_b (21) + CH_b (7) + CH₂ (22)), 1.13-1.05 (m, 8H, CH₃ (28) + CH₃ (25) + CH_b (16) + CH (5)), 1.04 (s, 3H, CH₃ (26)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.96-0.89 (m, 1H, CH_b (15)), 0.81 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.67 (s, 3H, CH₃ (29)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.1$ (C₁₁, C=O), 176.2 (C₃₀, C=O), 169.0 (C₁₃, C=CH), 136.1 (Ph, C_{quart.}), 128.6 (Ph, 2 x CH), 128.5 (C₁₂, C=CH), 128.3 (Ph, 2 x CH), 128.2 (Ph, CH), 87.1 (C₃₂, C≡CH), 75.4 (C₃₃, C≡CH), 73.5 (C₃, C_{quart.}), 66.2 (C₃₁, CH₂), 61.9 (C₉, CH), 52.6

Experimenteller Teil

(C5, CH), 48.2 (C18, CH), 45.3 (C14, C_{quart.}), 44.0 (C20, C_{quart.}), 43.1 (C8, C_{quart.}), 41.4 (C19, CH₂), 41.1 (C4, C_{quart.}), 38.1 (C1, CH₂), 37.7 (C22, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 32.7 (C7, CH₂), 32.5 (C2, CH₂), 31.8 (C21, CH₂), 31.2 (C17, C_{quart.}), 28.4 (C29, CH₃), 28.3 (C28, CH₃), 26.5 (C15, CH₂), 26.4 (C16, CH₂), 25.8 (C23, CH₃), 23.4 (C27, CH₃), 18.7 (C26, CH₃), 17.7 (C6, CH₂), 17.6 (C25, CH₃), 16.8 (C24, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 585.5 (38 %, [M+H]⁺), 607.4 (8 %, [M+Na]⁺), 1169.4 (94 %, [2M+H]⁺), 1191.1 (100 %, [2M+Na]⁺).

(3R)-3-Hydroxy-3-vinyl-11-oxoolean-12-en-30-säureethylester (47)

Verbindung **45** (0.2 g, 0.4 mmol) und Chinolin (1.0 ml, 8.4 mmol) werden in Essigester (25 ml) gelöst und mit Palladium (10 % Pd auf BaSO₄, 0.1 g, 0.1 mmol,) versetzt. Anschließend wird 2 h Wasserstoff eingeleitet. Nach vollständigem Umsatz wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/ Essigester, 8/2). Es werden 190 mg (95 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



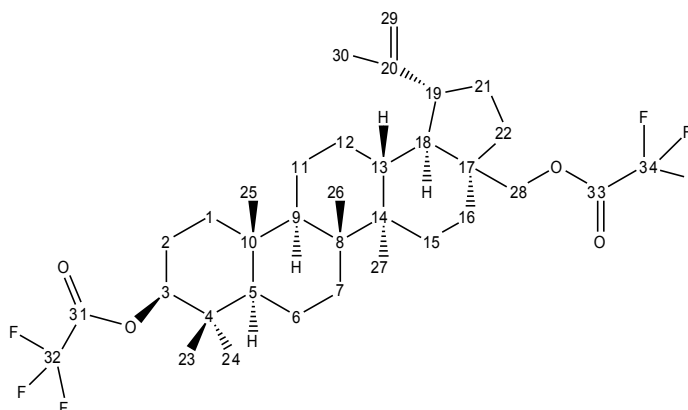
mp 171 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 120.1° (c 4.0, CHCl₃); R_F = 0.32 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3517 br , 2981 s , 1725 s , 1651 s , 1613 m , 1458 m , 1391 m , 1350 w , 1328 w , 1264 w , 1216 w , 1170 m , 1146 m , 1096 w , 1084 w cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.68 (*dd*, 1H, J = 11.0, 17.1 Hz, CH (33)), 5.89 (*s*, 1H, CH (12)), 5.60 (*dd*, 1H, J = 1.7, 17.1 Hz, CH_a (34)), 5.36 (*dd*, 1H, J = 1.7, 10.9 Hz, CH_b (34)), 4.40 (*dt*, 2H, J = 7.1, 7.1, 10.8, 10.8, 17.9 Hz, CH₂ (31)), 2.97 (*ddd*, 1H, J = 3.6, 3.6, 13.7 Hz, CH_a (1)), 2.65 (*s*, 1H, CH (9)), 2.35 (*dd*, 1H, J = 3.1, 13.5 Hz, CH (18)), 2.32-2.20 (*m*, 3H, CH_a (21) + CH_a (2) + CH_a (16)), 2.16 (*ddd*, 1H, J = 2.8, 4.1, 13.8 Hz, CH_a (19)), 2.08 (*ddd*, 1H, J = 4.4, 13.6, 13.7 Hz, CH_a (15)), 1.95-1.64 (*m*, 5H, CH_a (7) + CH_b (2) + CH_b (19) + CH₂ (6)), 1.63 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 1.62-1.48 (*m*, 5H, CH_b (1) + CH_b (21) + CH_b (7) + CH₂ (22)), 1.51 (*t*, 3H, CH₃ (32)), 1.44 (*s*, 3H, CH₃ (28)), 1.43-1.40 (*m*, 1H, CH_b (16)), 1.39 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 1.38 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 1.29-1.21 (*m*, 2H, CH (5) + CH_b (15)), 1.19 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 1.05 (*s*, 3H, CH₃ (29)), 1.02 (*s*, 3H, CH₃ (24)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 200.1 (C11, C=O), 176.4 (C30, C=O), 169.3 (C13, C=CH), 141.7 (C33, CH), 128.5 (C12, C=CH), 112.6 (C34, CH₂), 76.5 (C3, C_{quart.}), 62.4 (C9, CH), 60.3 (C31, CH₂), 52.8 (C5, CH), 48.4 (C18, CH), 45.4 (C14, C_{quart.}), 43.8 (C20, C_{quart.}), 43.2 (C8,

Experimenteller Teil

$C_{\text{quart.}}$), 41.1 (C19, CH₂), 40.8 (C4, $C_{\text{quart.}}$), 37.7 (C1, CH₂), 37.6 (C22, CH₂), 37.4 (C10, $C_{\text{quart.}}$), 33.1 (C7, CH₂), 32.9 (C2, CH₂), 31.8 (C21, CH₂), 31.1 (C17, $C_{\text{quart.}}$), 28.6 (C29, CH₃), 28.3 (C28, CH₃), 26.5 (C15, CH₂), 26.4 (C16, CH₂), 25.2 (C23, CH₃), 23.4 (C27, CH₃), 19.3 (C26, CH₃), 18.7 (C25, CH₃), 17.8 (C6, CH₂), 16.7 (C24, CH₃), 14.3 (C32, CH₃) ppm; MS (EI): m/z (%) = 524 (15), 481 (8), 442 (100), 427 (46), 368 (11), 331 (17), 231 (32), 135 (44).

(3S)-Bis-3,28-O-trifluoracetylup-20(29)-en-3,28-diol (48)

Betulin **1** (0.54 mg, 1.21 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (2 ml) gelöst und Trifluoressigsäureanhydrid (0.6 ml, 4.3 mmol) langsam zugegeben. Nach 19 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die



vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 523 mg (68 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

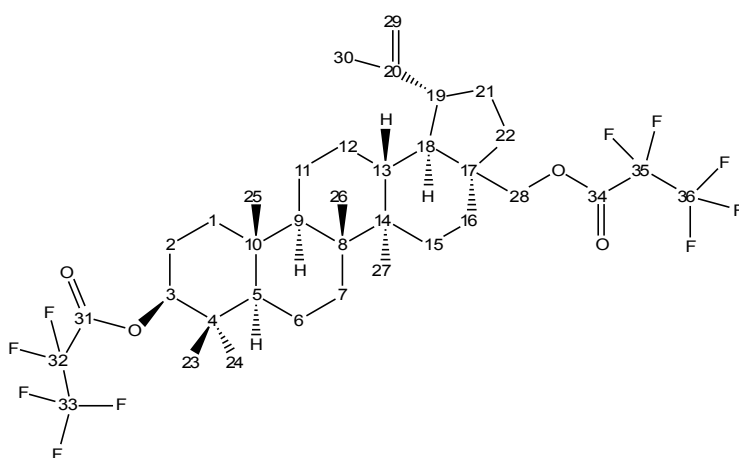
mp 179 °C (Lit.: 183-185 °C^[187], 172-175 °C^[187], 210-212 °C^[226]); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 215^{\circ}$ (c 0.53, CHCl₃) [Lit.: 4.3° (c 0.015, CHCl₃)^[227]]; $R_{\text{F}} = 0.71$ (*n*-Hexan/Essigester, 20:1); IR (KBr): $\nu = 3441\text{w}, 2954\text{s}, 2876\text{s}, 1783\text{s}, 1641\text{m}, 1455\text{m}, 1393\text{m}, 1359\text{m}, 1221\text{s}, 1162\text{s}, 1002\text{w cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.69$ (*d*, 1H, $J = 1.9$ Hz, CH_a (29)), 4.65 (*dd*, 1H, $J = 5.1, 11.0$ Hz, CH (3)), 4.60 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.55 (*dd*, 1H, $J = 1.7, 10.9$ Hz, CH_a (28)), 4.11 (*d*, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH_b (28)), 2.41 (*ddd*, 1H, $J = 5.9, 10.9, 10.9$ Hz, CH (19)), 2.03-1.90 (*m*, 1H, CH_a (21)), 1.84-1.69 (*m*, 4H, CH (13) + CH_a (22) + CH_a (12) + CH_a (16)), 1.67 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.66-1.04 (*m*, 17H, CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (12) + CH (18) + CH₂ (2) + CH_a (1)), 1.03 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 1.02-0.98 (*m*, 1H, CH_b (1)), 0.97 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.89-0.87 (*m*, 6H, 2 x CH₃ (23) + (26)), 0.85 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.79 (*d*, 1H, $J = 8.9$ Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 157.9$ (C31, *q*, $J = 42.0$ Hz, C=O), 157.4 (C33, *q*, $J = 41.6$ Hz, C=O), 149.5 (C20, C=CH₂), 114.7 (C32, *q*, $J = 286.3$ Hz, CF₃), 114.6 (C34, *q*, $J = 285.9$ Hz, CF₃), 110.3 (C29, C=CH₂), 86.2 (C3, CH), 66.7 (C28, CH₂), 55.3 (C5, CH), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH),

Experimenteller Teil

46.6 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C1, CH₂), 38.0 (C4, C_{quart.}), 37.8 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.2 (C21, CH₂), 34.0 (C7, CH₂), 29.3 (C16 + C22, 2 x CH₂), 27.8 (C23, CH₃), 26.9 (C15, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.3 (C2, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.7 (C30, CH₃), 18.7 (C6, CH₂), 16.3 (C24, CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 16.0 (C26, CH₃), 14.8 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (88 MHz, CDCl₃): δ = -75.30-75.36 (*m*, 3F, CF₃), -75.73-75.78 (*m*, 3F, CF₃) ppm; MS (EI): *m/z* = 634 (74), 619 (15), 521 (11), 507 (13), 384 (14), 330 (85), 303 (57), 203 (43), 189 (100), 135 (65).

(3S)-Bis-3,28-O-pentafluorpropionyllup-20(29)-en-3,28-diol (49)

Betulin **1** (0.3 g, 0.7 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (2 ml) gelöst und Pentafluorpropionsäureanhydrid (400 µl, 2 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7ml) extrahiert. Die vereinigten



organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 140 mg (29 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

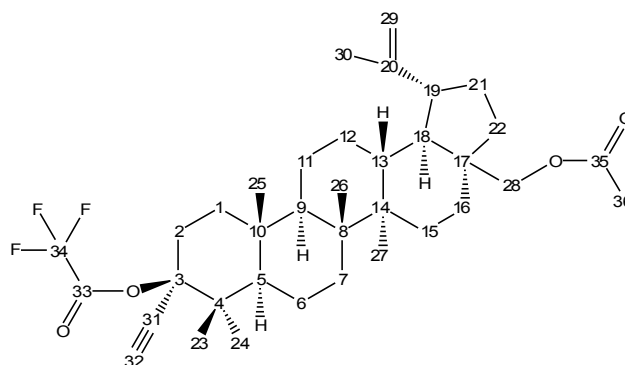
mp 61-65 °C (Lit.: 54-57 °C^[187]); [α]_D²⁰ = 16.3° (c 4.15, CHCl₃); R_F = 0.71 (*n*-Hexan/Essigester, 10/1); IR (KBr): ν = 2955s, 1780s, 1645m, 1469m, 1302s, 1223s, 1154s, 1031s cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.66-4.60 (*m*, 2H, CH_a (29) + CH (3)), 4.56-4.50 (*m*, 2H, CH_a (28) + CH_b (29)), 4.07 (*d*, 1H, *J* = 10.8 Hz, CH_b (28)), 2.35 (*ddd*, 1H, *J* = 5.8, 10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 1.98-1.85 (*m*, 1H, CH_a (21)), 1.76-1.63 (*m*, 4H, CH (13) + CH_a (22) + CH_a (12) + CH_a (16)), 1.62 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.61-0.99 (*m*, 17H, CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (12) + CH (18) + CH₂ (2) + CH_a (1)), 0.98 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.97-0.93 (*m*, 1H, CH_b (1)), 0.97 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.83-0.79 (*m*, 9H, 3 x CH₃ (23) + (26) + (24)), 0.74 (*d*, 1H, *J* = 8.9 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.7 (C31, *t*, *J* = 29.2 Hz, C=O), 158.1 (C34, *t*, *J* = 29.2 Hz, C=O), 149.4 (C20, C=CH₂), 122.0-113.9 (C33 + C36, *qdt*, *J* = 7.2, 34.1, 286.4 Hz, 2 x CF₂), 110.2 (C29, C=CH₂), 105.9 (C32 + C35, *tq*, *J* = 264.2, 39.8 Hz, 2 x CF₃), 86.6 (C3, CH), 67.2

Experimenteller Teil

(C28, CH₂), 55.3 (C5, CH), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.6 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C1, CH₂), 38.0 (C4, C_{quart.}), 37.8 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C21, CH₂), 34.0 (C7, CH₂), 29.3 (C16 + C22, 2 x CH₂), 27.8 (C23, CH₃), 26.9 (C15, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.2 (C2, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.1 (C24, CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 16.0 (C26, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (88 MHz, CDCl₃): δ = -83.13-83.17 (*m*, 3F, CF₃), -83.22-83.18 (*m*, 3F, CF₃), -121.69-121.73 (*m*, 2F, CF₂), -121.99-121.95 (*m*, 2F, CF₂) ppm; MS (EI): *m/z* (%) = 734 (100), 719 (26), 691 (13), 557 (15), 434 (16), 380 (74), 353 (43), 203 (20), 189 (28).

(3R)-28-Acetyl-3-ethynyl-3-O-trifluoroacetyl-lup-20(29)-en-3,28-diol (50)

Verbindung **22** (0.15 g, 0.29 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und Trifluoressigsäureanhydrid (0.07 ml, 0.5 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert.



Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 112 mg (62 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

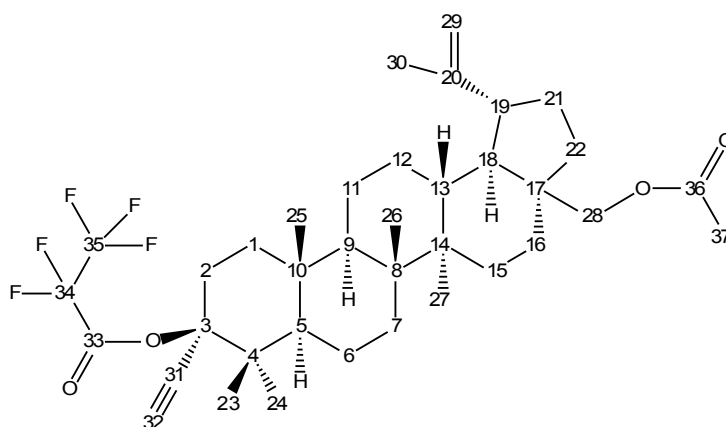
mp 104-105 °C; [α]_D²⁰ = 50.3° (c 0.36, CHCl₃); R_F = 0.52 (*n*-Hexan/Essigester, 10:1); IR (KBr): ν = 3442*br w*, 2930*m*, 1788*s*, 1740*m*, 1641*w*, 1456*w*, 1364*w*, 1223*m*, 1137*m*, 1033*w* cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (*d*, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.61-4.51 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.24 (*d*, 1H, *J* = 11.1 Hz, CH_a (28)), 3.83 (*d*, 1H, *J* = 11.0 Hz, CH_b (28)), 2.72 (*s*, 1H, CH (32)), 2.57 (*ddd*, 1H, *J* = 3.5, 3.5, 13.0 Hz, CH_a (2)), 2.43 (*ddd*, 1H, *J* = 5.7, 10.5, 10.5 Hz, CH (19)), 2.05 (*s*, 3H, CH₃ (36)), 2.03-1.68 (*m*, 4H, CH_a (21) + CH_a (16) + CH_a (22) + CH_b (2)), 1.65 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.64-1.10 (*m*, 19H, CH (18) + CH₂ (1) + CH (13) + CH₂ (12) + CH₂ (15) + CH₂ (6) + CH_b (21) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH (9) + CH_b (16) + CH_b (22) + CH (5)), 1.08 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 1.02 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.98 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.95 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.85 (*s*, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ = 171.6 (C35, C=O), 155.2 (C33, *q*, *J*_{C,F} = 41.8 Hz, C=O), 150.0 (C20, C=CH₂), 114.3 (C34, *q*, *J*_{C,F} = 287.2 Hz, CF₃), 109.9 (C29, CH₂=C), 88.6 (C31, C≡CH), 79.7 (C3, C_{quart.}), 78.4

Experimenteller Teil

(C32, C≡CH), 62.8 (C28, CH₂), 52.6 (C5, CH), 50.3 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 42.0 (C1, CH₂), 40.9 (C8, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.5 (C4, C_{quart.}), 36.8 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C7, CH₂), 34.0 (C22, CH₂), 29.7 (C21, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 27.3 (C12, CH₂), 27.1 (C2, CH₂), 25.6 (C23, CH₃), 25.1 (C15, CH₂), 21.0 (C36, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 18.1 (C24, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = -75.82-75.75 (*m*, 3F, CF₃) ppm; MS (EI): *m/z* (%) = 604 (62), 544 (91), 53 (78), 490 (84), 475 (21), 417 (22), 327 (23), 276 (25), 227 (32), 213 (63), 203 (100), 189 (92).

(3R)-28-Acetyl-3-ethynyl-3-O-pentafluorpropionoyllup-20(29)-en-3,28-diol (51)

Verbindung **22** (0.1 mg, 0.21 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und Pentafluorpropionsäureanhydrid (60.0 μl, 0.3 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die



vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 72 mg (53 %) erhalten werden.

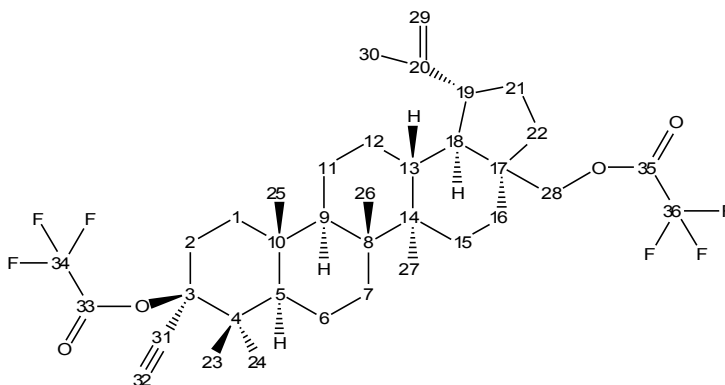
mp 96-97 °C; [α]_D²⁰ = 41.0° (c 0.35, CHCl₃); R_F = 0.52 (*n*-Hexan/Essigester, 10:1); IR (KBr): ν = 3445*w*, 2951*w*, 1786*s*, 1740*w*, 1456*w*, 1392*w*, 1300*w*, 1223*m*, 1153*m*, 1028*m* cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.69 (*d*, 1H, *J* = 1.6 Hz, CH_a (29)), 4.59 (*s br*, 1H, CH_b (29)), 4.25 (*d*, 1H, *J* = 11.0 Hz, CH_a (28)), 3.85 (*d*, 1H, *J* = 11.0 Hz, CH_b (28)), 2.75 (*s*, 1H, CH (32)), 2.63-2.53 (*m*, 1H, CH_a (2)), 2.44 (*ddd*, 1H, *J* = 5.8, 11.1, 11.1 Hz, CH (19)), 2.07 (*s*, 3H, CH₃ (37)), 2.00-1.91 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH_b (2)), 1.88-1.82 (*m*, 1H, CH_a (21)), 1.77 (*dd*, 1H, CH_a (22)), 1.73-1.69 (*m*, 1H, CH_a (1)), 1.68 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.66-1.56 (*m*, 4H, CH (13) + CH_a (12) + CH₂ (15)), 1.52-1.09 (*m*, 13H, CH (18) + CH₂ (6) + CH_b (21) + CH_b (1) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH (9) + CH_b (16) + CH_b (22) + CH (5)), 1.08 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 1.07-1.04 (*m*, 1H, CH_b (12)), 1.03 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 1.00 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.95 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.85 (*s*, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (C36,

Experimenteller Teil

C=O), 156.1 (C33, *t*, $J_{C,F} = 29.6$ Hz, C=O), 150.0 (C20, C=CH₂), 127.2 (C35, *dd*, $J_{C,F} = 80$, 295 Hz, CF₂), 109.9 (C29, C=CH₂), 105.5 (C34, *tq*, $J_{C,F} = 39.8$, 264.8, 304.6 Hz, CF₃), 89.3 (C31, C≡CH), 79.6 (C32, C≡CH), 78.5 (C3, C_{quart.}), 62.8 (C28, CH₂), 52.6 (C5, CH), 50.3 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 41.9 (C4, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.5 (C1, CH₂), 36.8 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C22, CH₂), 34.0 (C7, CH₂), 29.7 (C16, CH₂), 29.6 (C21, CH₂), 27.4 (C2, CH₂), 27.1 (C12, CH₂), 25.5 (C23, CH₃), 25.1 (C15, CH₂), 21.0 (C37, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 18.0 (C24, CH₃), 16.4 (C25, CH₃), 16.0 (C26, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = - 82.95-83.02 (*m*, 3F, CF₃), - 121.78-121.82 (*m*, 2F, CF₂) ppm; MS (EI): *m/z* (%) = 654 (59), 594 (86), 581 (68), 490 (88), 276 (28), 215 (53), 203 (100), 189 (74).

(3*R*)-3-Ethynyl-3,28-O-bis(trifluoracetyl)-lup-20(29)-en-3,28-diol (52)

Verbindung **23** (0.16 g, 0.34 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und Trifluoressigsäureanhydrid (0.12 ml, 0.8 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid



(3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 10/1), so dass 190 mg (85 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

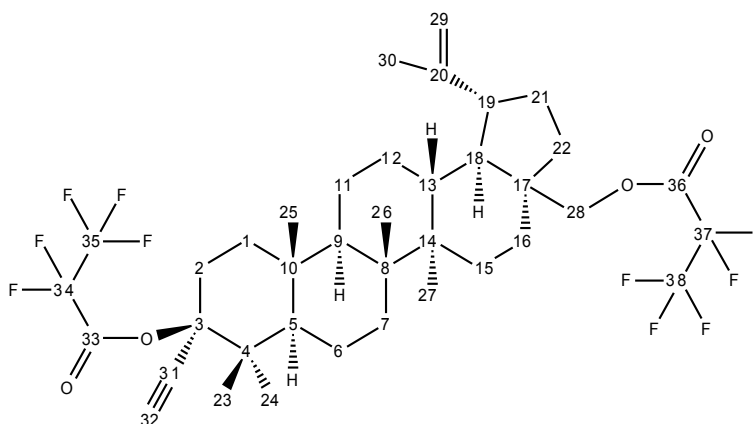
mp 82-90 °C; $[\alpha]_D^{20} = -120.5^\circ$ (c 3.0, CHCl₃); $R_F = 0.82$ (*n*-Hexan/Essigester, 10/1); IR (KBr): $\nu = 3422br, 2955m, 1787s, 1642w, 1456w, 1384m, 1222s, 1168s$ cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.64 (*d*, 1H, $J = 1.4$ Hz, CH_a (29)), 4.57-4.53 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.50 (*d*, 1H, $J = 11.0$ Hz, CH_a (28)), 4.06 (*d*, 1H, $J = 11.2$ Hz, CH_b (28)), 2.68 (*s*, 1H, CH (34)), 2.52 (*ddd*, 1H, $J = 3.5, 12.9, 12.9$ Hz, CH_a (2)), 2.36 (*ddd*, 1H, $J = 5.8, 10.7, 10.7$ Hz, CH (19)), 1.98-1.85 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH_b (2)), 1.79-1.64 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.62 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.60-1.51 (*m*, 5H, CH_a (1) + CH (18) + CH_a (12) + CH (13) + CH_a (15)), 1.47-1.04 (*m*, 12H, CH₂ (6) + CH_b (21) + CH_b (1) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH (5) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (16)), 1.03 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 1.02-0.99 (*m*, 2H, CH_b (12) +

Experimenteller Teil

CH_b (15)), 0.98 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.94 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.91 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.80 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 157.9 (C33, *dd*, $J_{C,F}$ = 83.9, 41.9 Hz, C=O), 155.2 (C35, *q*, $J_{C,F}$ = 41.7 Hz, C=O), 149.4 (C20, C=CH₂), 114.5 (C34 + C36, *dd*, $J_{C,F}$ = 286.5, 30.3 Hz, 2 x CF_3), 110.2 (C29, CH₂=C), 88.5 (C31, C \equiv CH), 79.7 (C3, $C_{quart.}$), 78.3 (C32, C \equiv CH), 66.9 (C28, CH₂), 52.5 (C5, CH), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.6 (C19, CH), 46.6 (C17, $C_{quart.}$), 42.7 (C14, $C_{quart.}$), 42.0 (C1, CH₂), 40.9 (C8, $C_{quart.}$), 37.8 (C13, CH), 37.5 (C4, $C_{quart.}$), 36.8 (C10, $C_{quart.}$), 34.1 (C7, CH₂), 34.0 (C22, CH₂), 29.3 (C21, CH₂), 27.3 (C16, CH₂), 27.0 (C12, CH₂), 26.9 (C2, CH₂), 25.6 (C23, CH₃), 25.0 (C15, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 18.1 (C24, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; ^{19}F -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = -74.91-74.89 (*m*, 3F, CF_3), -74.60-74.58 (*m*, 3F, CF_3) ppm; MS (EI): *m/z* (%) = 658 (88), 643 (11), 544 (14), 529 (15), 384 (25), 330 (100), 315 (35), 262 (34), 213 (61).

(3R)-3,28-O-Bis(pentafluoropropionyl)-3-ethynylup-20(29)-en-3,28-diol (53)

Verbindung **23** (0.15 g, 0.32 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und Pentafluorpropionsäureanhydrid (0.1 ml, 0.5 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird Wasser (5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml)



extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 190 mg (78 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

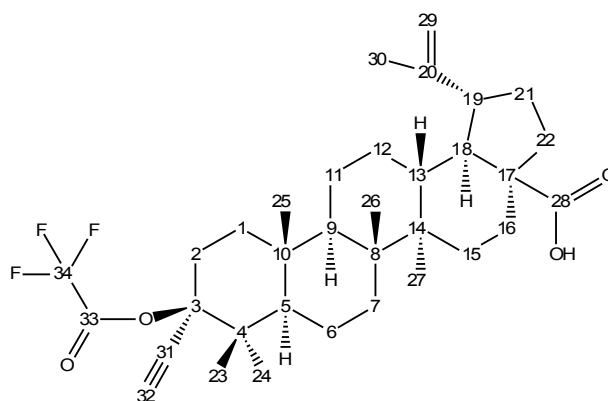
mp 85-90 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 51.7° (c 6.2, $CHCl_3$); R_F = 0.33 (*n*-Hexan/Essigester, 10/1); IR (KBr): ν = 3312*m*, 2955*s*, 2877*m*, 1781*s*, 1644*w*, 1466*m*, 1394*m*, 1377*m*, 1355*m*, 1302*s*, 1222*s*, 1191*s*, 1152*s*, 1031*s* cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.63 (*d*, 1H, J = 1.5 Hz, CH_a (29)), 4.57-4.50 (*m*, 2H, CH_b (29) + CH_a (28)), 4.07 (*d*, 1H, J = 10.8 Hz, CH_b (28)), 2.68 (*s*, 1H, CH (32)), 2.61 (*ddd*, 1H, J = 3.5, 3.5, 12.9 CH_a (2)), 2.35 (*ddd*, 1H, J = 5.8, 10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 2.02-1.82 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH_b (2)), 1.76-1.64 (*m*, 2H, CH_a (22) + CH_a (21)), 1.62 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.62-1.03 (*m*,

Experimenteller Teil

17H, CH₂ (1) + CH_a (12) + CH (13) + CH (18) + CH_a (15) + CH₂ (6) + CH_b (21) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH (5) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (16)), 1.02 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.00-0.98 (m, 1H, CH_b (12) + CH_b (15)), 0.98 (s, 3H, CH₃ (25)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.89 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.7 (C33, t, J_{C,F} = 29.4 Hz, C=O), 156.1 (C36, t, J_{C,F} = 29.3 Hz, C=O), 149.4 (C20, C=CH₂), 119.0-115.5 (C34 + C37, m, J_{C,F} = 286.5, 34.2 Hz, 2 x CF₂), 110.3 (C29, CH₂=C), 108.7-103.1 (C35 + C38, m, 2 x CF₃), 89.2 (C31, C≡CH), 79.5 (C3, C_{quart.}), 78.5 (C32, C≡CH), 67.2 (C28, CH₂), 52.6 (C5, CH), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.6 (C19, CH), 46.6 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 42.0 (C1, CH₂), 40.9 (C8, C_{quart.}), 37.8 (C13, CH), 37.5 (C4, C_{quart.}), 36.8 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C7, CH₂), 33.9 (C22, CH₂), 29.3 (C21, CH₂), 29.3 (C16, CH₂), 27.4 (C12, CH₂), 26.9 (C2, CH₂), 25.5 (C23, CH₃), 25.0 (C15, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 18.0 (C24, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = - 82.97-83.03 (m, 3F, CF₃), - 83.17-83.22 (m, 3F, CF₃), - 121.69-121.73 (m, 2F, CF₂), - 121.81-121.85 (m, 2F, CF₂) ppm; MS (EI): m/z (%) = 758 (100), 579 (12), 434 (18), 404 (14), 380 (82), 365 (24), 213 (50), 203 (49), 189 (47).

(3R)-3-Ethynyl-3-trifluoracetylup-20(29)-en-28-säure (54)

Verbindung **20** (0.14 g, 0.29 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und Trifluoressigsäureanhydrid (84.0 µl, 0.6 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 80 mg (48 %) erhalten werden.



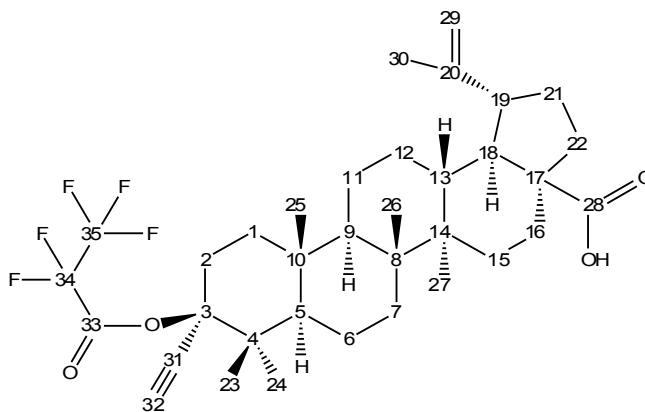
mp 184 °C; [α]_D²⁰ = 4.75° (c 0.56, CHCl₃); R_F = 0.61 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3431_{br}, 3309_m, 2953_s, 2879_s, 1791_s, 1685_s, 1643_m, 1451_m, 1391_m, 1362_s, 1329_m, 1220_s, 1166_s, 1015_w cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.56-4.53 (m, 1H, CH_b (29)), 2.94 (ddd, 1H, J = 4.8, 10.8, 10.9 Hz, CH (19)), 2.68 (s, 1H, CH (32)), 2.52 (ddd, 1H, J = 3.4, 3.4, 12.8 Hz, CH_a (2)), 2.21 (ddd, 1H, J = 3.2, 3.2, 12.8 Hz, CH_a (16)), 2.12 (ddd, 1H, J

Experimenteller Teil

= 3.6, 12.6, 12.6 Hz, CH_b (2)), 1.98-1.85 (*m*, 2H, CH_a (22) + CH_a (21)), 1.62 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.61-1.15 (*m*, 19H, CH_2 (1) + CH_2 (12) + CH (13) + CH (18) + CH_a (15) + CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_2 (7) + CH_2 (11) + CH (5) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (16)), 1.02 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.00-0.95 (*m*, 1H, CH_b (15)), 0.93 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.89 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.86 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.79 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 182.5 (C28, C=O), 155.3 (C33, *q*, $J_{C,F}$ = 41.8 Hz, C=O), 150.3 (C20, C=CH₂), 114.3 (C34, *q*, $J_{C,F}$ = 287.4 Hz, CF₃), 109.8 (C29, CH₂=C), 88.6 (C31, C \equiv CH), 79.4 (C3, C_{quart.}), 78.4 (C32, C \equiv CH), 56.4 (C17, C_{quart.}), 52.6 (C5, CH), 50.4 (C9, CH), 49.3 (C18, CH), 46.9 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 42.0 (C1, CH₂), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.5 (C13, CH), 37.5 (C4, C_{quart.}), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C7, CH₂), 32.2 (C22, CH₂), 30.6 (C2, CH₂), 29.8 (C21, CH₂), 27.4 (C16, CH₂), 26.9 (C12, CH₂), 25.6 (C23, CH₃), 25.4 (C15, CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 18.4 (C6, CH₂), 18.1 (C24, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; ^{19}F -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = - 75.92-75.97 (*m*, 3F, CF₃); MS (EI): *m/z* (%) = 476 (52), 462 (17), 340 (25), 248 (100), 234 (31), 213 (42), 203 (47), 189 (53).

(3R)-3-Ethynyl-3-hydroxy-3-trifluoroacetylup-20(29)-en-28-säure (55)

Verbindung **20** (0.11 g, 0.23 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und Pentafluorpropionsäureanhydrid (0.1 ml, 0.5 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt



das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 75 mg (52 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

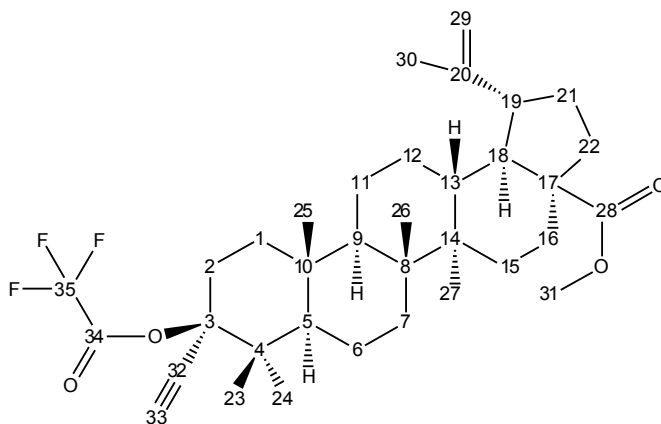
mp 177-179 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 28.9° (c 0.51, $CHCl_3$); R_F = 0.93 (*n*-Hexan/Essigester, 10/1); IR (KBr): ν = 3431*br*, 3309*w*, 2950*s*, 1785*s*, 1688*m*, 1642*w*, 1452*w*, 1392*w*, 1377*w*, 1302*m*, 1220*s*, 1155*s*, 1028*m* cm⁻¹; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.67 (*dd*, 1H, J = 1.8 Hz, CH_a (29)), 4.56-4.53 (*m*, 1H, CH_b (29)), 2.93 (*ddd*, 1H, J = 4.8, 10.7, 10.7 Hz, CH (19)) 2.68 (*s*, 1H, CH (31)), 2.53 (*ddd*, 1H, J = 3.4, 3.4, 12.8 Hz, CH_a (2)), 2.21 (*ddd*, 1H, J = 3.4, 3.4, 13.2 Hz, CH_a (16)), 2.12 (*ddd*, 1H, J = 3.6,

Experimenteller Teil

12.6, 12.6 Hz, CH_b (2)), 1.98-1.85 (*m*, 2H, CH_a (22) + CH_a (21)), 1.62 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.61-1.10 (*m*, 19H, CH_2 (1) + CH_2 (12) + CH (13) + CH (18) + CH_a (15) + CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_2 (7) + CH_2 (11) + CH (5) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (16)), 1.01 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.00-0.94 (*m*, 1H, CH_b (15)), 0.93 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.88 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.87 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.79 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 181.9 (C28, C=O), 156.1 (C33, *t*, $J_{C,F}$ = 29.3 Hz, C=O), 150.3 (C20, C=CH₂), 117.3 (C34, *m*, $J_{C,F}$ = 253, 218, 34.5 Hz, CF₂), 109.8 (C29, CH₂=C), 105.7 (C35, *m*, $J_{C,F}$ = 185.3, 40.3, 39.4 Hz, CF₃), 89.3 (C31, C≡CH), 79.6 (C3, C_{quart.}), 78.5 (C32, C≡CH), 56.4 (C17, C_{quart.}), 52.6 (C5, CH), 50.4 (C9, CH), 49.3 (C18, CH), 46.9 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 42.0 (C1, CH₂), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.4 (C13, CH), 37.6 (C4, C_{quart.}), 37.0 (C10, C_{quart.}), 36.9 (C2, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 32.1 (C22, CH₂), 30.5 (C21, CH₂), 29.7 (C16, CH₂), 27.4 (C12, CH₂), 25.5 (C23, CH₃), 25.4 (C15, CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 19.3 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 18.0 (C24, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; ^{19}F -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = - 83.01-82.95 (*m*, 3F, CF₃), - 121.86-121.82 (*m*, 2F, CF₂); MS (EI): *m/z* (%) = 626 (42), 611 (5), 581 (4), 462 (12), 390 (21), 377 (14), 327 (9), 259 (11), 248 (100), 234 (28), 213 (40), 203 (38), 189 (52).

(3*R*)-3-Ethynyl-3-hydroxy-3-trifluoracetylup-20(29)-en-28-säuremethylester (56)

Verbindung **21** (0.15 g, 0.32 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und Pentafluorpropionsäureanhydrid (0.1 ml, 0.5 mmol) langsam zugegeben. Nach 1 h wird Wasser (5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und



das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/ Essigester, 8/2), so dass 190 mg (78 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

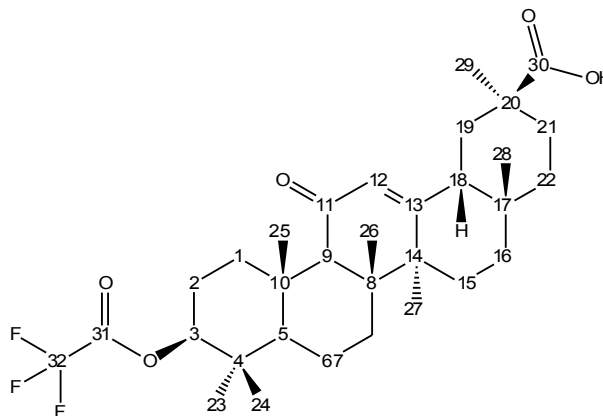
mp 193-196 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = - 6.5° (c 6.2, $CHCl_3$); R_f = 0.55 (*n*-Hexan/Essigester, 10/1); IR (KBr): ν = 3290*m*, 2953*s*, 2120*m*, 1787*s*, 1721*s*, 1644*w*, 1457*m*, 1363*m*, 1317*m*, 1225*s*, 1156*s* cm⁻¹; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.67 (*d*, 1H, J = 1.5 Hz, CH_a (29)), 4.53 (*d*, 1H, J = 0.8 Hz, CH_b (29)), 3.60 (*s*, 3H, CH_3 (31)), 2.92 (*ddd*, 1H, J = 4.0, 10.6, 10.6 Hz, CH (19)), 2.67 (*d*, 1H, J = 0.7 Hz, CH (33)), 2.52 (*ddd*, 1H, J = 3.3, 3.3, 12.9 Hz, CH_a (2)), 2.20-2.09 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH (13)), 1.95-1.76 (*m*,

Experimenteller Teil

3H, CH_a (22) + CH_b (2) + CH_a (21)), 1.70-1.63 (*m*, 1H, CH_a (12)), 1.61 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.60-1.04 (*m*, 16H, CH_2 (1) + CH (18) + CH_2 (15) + CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_2 (7) + CH_2 (11) + CH (5) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (16)), 1.02 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.00-0.93 (*m*, 1H, CH_b (12)), 0.92 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.89 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.85 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.79 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.6 (C28, C=O), 155.2 (C34, *q*, $J_{C,F}$ = 41.7 Hz, C=O), 150.5 (C20, C=CH₂), 114.3 (C35, *q*, $J_{C,F}$ = 287.2 Hz, CF₃), 109.6 (C29, CH₂=C), 88.6 (C32, C \equiv CH), 79.8 (C3, C_{quart.}), 78.4 (C33, C \equiv CH), 56.5 (C17, C_{quart.}), 52.6 (C5, CH), 51.3 (C31, CH₃), 50.5 (C9, CH), 49.5 (C18, CH), 47.0 (C19, CH), 42.4 (C14, C_{quart.}), 42.0 (C4, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C13, CH), 37.5 (C1, CH₂), 36.9 (C10, C_{quart.}), 36.9 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 32.2 (C21, CH₂), 30.6 (C16, CH₂), 29.7 (C15, CH₂), 27.4 (C2, CH₂), 25.6 (C23, CH₃), 25.4 (C12, CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 18.4 (C6, CH₂), 18.1 (C24, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; ^{19}F -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = - 74.54-74.56 (*m*, 3F, CF₃); MS (EI): *m/z* (%) = 604 (14), 529 (10), 453 (8), 408 (10), 249 (12), 203 (20), 189 (100), 135 (40).

(3S)-3-Hydroxy-3-trifluoracetyl-11-oxo-olean-12-en-30-säure (57)

Glycyrrhetinsäure **GA** (0.5 g, 1.0 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (2 ml) gelöst und Trifluoressigsäureanhydrid (0.3 ml, 2.1 mmol) langsam zugegeben. Nach 20 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 130 mg (22 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 130 mg (22 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

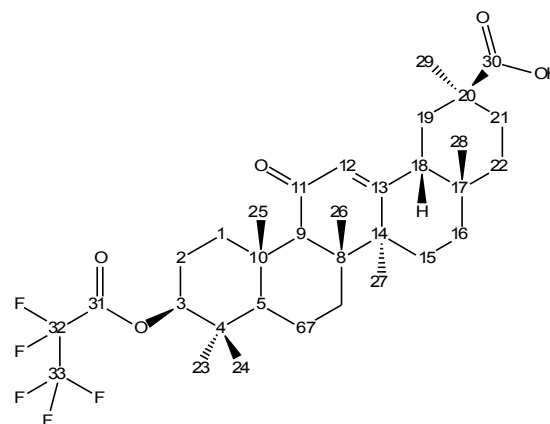
mp > 290 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 106.9° (c 5.3, $CHCl_3$); *R_F* = 0.54 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 2951*s*, 2879*m*, 1794*s*, 1776*s*, 1741*m*, 1652*s*, 1616*w*, 1464*m*, 1391*m*, 1306*m*, 1226*s*, 1188*s*, 1155*s*, 1096*w*, 1031*s*, 1004*s*, 946*m* cm⁻¹; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.55 (*s*, 1H, CH (12)), 4.62 (*dd*, 1H, J = 4.6, 12.0 Hz, CH (3)), 2.83 (*ddd*, 1H, J = 3.2, 3.2, 13.4 Hz, CH_a (1)), 2.27 (*s*, 1H, CH (9)), 2.15-2.09 (*m*, 1H, CH (18)), 2.01-1.89 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (16)), 1.85-1.86 (*m*, 3H,

Experimenteller Teil

CH_a (2) + CH_a (15) + CH_a (19)), 1.70-1.33 (*m*, 9H, CH_2 (7) + CH_b (21) + CH_2 (22) + CH_b (2) + CH_b (19) + CH_2 (6)), 1.31 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.20 (*s*, 3H, CH_3 (28)), 1.17-1.11 (*m*, 1H, CH_b (16)), 1.10 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 1.07 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 1.03-0.95 (*m*, 2H, CH_b (1) + CH_b (15)), 0.87 (*s*, 3H, CH_3 (23)), 0.85 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.79 (*s*, 3H, CH_3 (29)) 0.75 (*d*, 1H, J = 11.2 Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.5 (C11, C=O), 172.1 (C30, C=O), 168.8 (C13, C=CH), 157.3 (C31, *q*, J = 40.8, 82.5 Hz, C=O), 128.6 (C12, C=CH), 115.8 (C32, *t*, J = 286 Hz, CF_3), 85.8 (C3, CH), 61.6 (C9, CH), 54.9 (C5, CH), 48.2 (C18, CH), 45.5 (C14, $C_{quart.}$), 45.3 (C20, $C_{quart.}$), 43.2 (C8, $C_{quart.}$), 41.1 (C19, CH_2), 38.7 (C1, CH_2), 38.3 (C4, $C_{quart.}$), 37.3 (C22, CH_2), 37.0 (C10, $C_{quart.}$), 32.5 (C7, CH_2), 31.9 (C17, $C_{quart.}$), 30.8 (C21, CH_2), 28.4 (C29, CH_3), 27.8 (C28, CH_3), 27.4 (C23, CH_3), 26.4 (C15 + C16, 2 x CH_2), 23.6 (C27, CH_3), 23.1 (C2, CH_2), 18.7 (C26, CH_3), 17.3 (C6, CH_2), 16.4 (C25, CH_3), 16.4 (C24, CH_3) ppm; ^{19}F -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ = - 75.82-75.84 (*m*, 3F, CF_3) ppm; MS (EI): m/z (%) = 566 (5), 500 (20), 270 (8), 197 (8), 153 (26), 111 (43), 85 70).

(3S)-3-Pentafluorpropionoyl-3-hydroxy-11-oxoolean-12-en-30-säure (58)

Glycyrrhetinsäure **GA** (0.5 g, 1.1 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (2 ml) gelöst und Pentafluorpropansäureanhydrid (0.35 ml, 1.8 mmol) langsam zugegeben. Nach 19 h wird HCl-Lösung (1 N, 5 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt



und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 92 mg (15 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

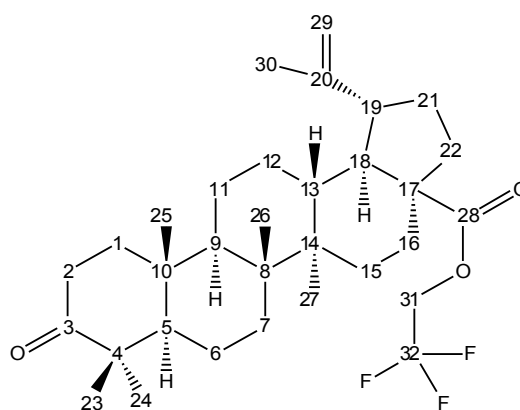
mp 282-287 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 128.6° (c 3.7, $CHCl_3$); R_F = 0.56 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3441*br*, 2951*m*, 1775*m*, 1740*w*, 1653*m*, 1460*w*, 1389*w*, 1323*m*, 1302*m*, 1225*s*, 1189*m*, 1157*m*, 1097*w*, 1031*m*, 1004*m* cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.56 (*s*, 1H, CH (12)), 4.67 (*dd*, 1H, J = 4.6, 11.9 Hz, CH (3)), 2.87-2.66 (*m*, 1H, CH_a (1)), 2.28 (*s*, 1H, CH (9)), 2.14 (*dd*, 1H, J = 3.4, 13.3 Hz, CH (18)), 2.02-1.88 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (16)), 1.87-1.72 (*m*, 3H, CH_a (2) + CH_a (15) + CH_a (19)), 1.70-1.33 (*m*, 9H, CH_2 (7) + CH_b (21) + CH_2 (22) + CH_b (2) + CH_b (19) + CH_2 (6)), 1.31 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.19 (*s*, 3H, CH_3 (28)), 1.18-1.11 (*m*, 1H, CH_b (16)), 1.10 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 1.07 (*s*,

Experimenteller Teil

3H, CH_3 (25)), 1.04-0.94 (*m*, 2H, CH_b (1) + CH_b (15)), 0.86 (*s*, 3H, CH_3 (23)), 0.84 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.79 (*s*, 3H, CH_3 (29)) 0.75 (*d*, 1H, J = 10.3 Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.5 (C11, C=O), 172.2 (C30, C=O), 168.8 (C13, C=CH), 158.7 (C31, *t*, J = 29.3 Hz, C=O), 128.6 (C12, C=CH), 117.8 (C32, *dt*, J = 34.5, 286.4 Hz, CF_2), 106.2 (C33, *dt*, J = 132.1, 264.3 Hz, CF_3), 86.3 (C3, CH), 61.6 (C9, CH), 54.9 (C5, CH), 48.1 (C18, CH), 45.4 (C14, $C_{quart.}$), 45.4 (C20, $C_{quart.}$), 43.2 (C8, $C_{quart.}$), 41.0 (C19, CH_2), 38.6 (C1, CH_2), 38.3 (C4, $C_{quart.}$), 37.4 (C22, CH_2), 36.9 (C10, $C_{quart.}$), 32.6 (C7, CH_2), 31.9 (C17, $C_{quart.}$), 30.9 (C21, CH_2), 28.4 (C29, CH_3), 27.8 (C28, CH_3), 27.5 (C23, CH_3), 26.4 (C15, CH_2), 26.3 (C16, CH_2), 23.5 (C27, CH_3), 23.1 (C2, CH_2), 18.7 (C26, CH_3), 17.3 (C6, CH_2), 16.4 (C25, CH_3), 16.3 (C24, CH_3) ppm; ^{19}F -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ = - 82.7 (CF_3 (33)), - 121.6 (CF_2 (32)) ppm; MS (EI): m/z (%) = 616 (8), 570 (11), 501 (10), 363 (14), 335 (16), 303 (17), 149 (26), 90 (53), 80 (100).

Betulonsäure-1,1,1-trifluorethylester (59)

Verbindung **9** (0.5 g, 1.1 mmol) wird in abs. Aceton (10 ml) und DMF (10 ml) gelöst und unter Rühren mit fein gemörserstem Kaliumcarbonat (0.3 g, 2.2 mmol) und 1,1,1-Trifluoethaniodid (0.2 ml, 2.2 mmol) versetzt. Nach einer Woche Reaktionszeit wird erneut Kaliumcarbonat (0.10 g, 0.73 mmol) zugesetzt und nach 24 h die Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene



Rückstand wird mit Essigester (15 ml) aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Lithiumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 80 mg (14 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

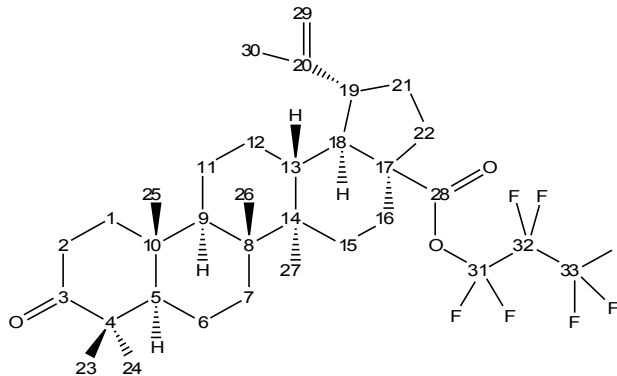
mp 61-68 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 288.4° (c 5.05, $CHCl_3$); R_F = 0.74 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 2950s, 2871s, 1747s, 1706s, 1643w, 1458w, 1384w, 1281s, 1168s, 1120s cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.74-4.70 (*m*, 1H, CH_a (29)), 4.61- 4.58 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.53 (*ddd*, 1H, J = 8.5, 12.7, 17.0 Hz, CH_a (31)), 4.41 (*dq*, 1H, J = 8.5, 12.7 Hz, CH_b (31)), 2.95 (*ddd*, 1H, J = 4.8, 11.0, 11.0 Hz, CH (19)), 2.47 (*ddd*, 1H, J = 7.6, 9.8, 15.9 Hz, CH_a (2)), 2.37 (*ddd*, 1H, J = 4.4, 7.5, 15.7 Hz, CH_b (2)), 2.27 (*ddd*, 1H, J = 2.8, 2.8, 12.0 Hz, CH_a (16)), 2.19 (*ddd*, 1H, J = 3.6, 12.7, 12.7 Hz,

Experimenteller Teil

CH (13)), 1.94-1.82 (*m*, 3H, CH_a (22) + CH_a (21) + CH_a (1)), 1.70 (*ddd*, 1H, *J* = 2.6, 6.3, 13.0 Hz, CH_a (12)), 1.67 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.62 (*t*, 1H, *J* = 11.4 Hz, CH (18)), 1.57-1.16 (*m*, 15H, CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (9) + CH (5) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (12) + CH_b (1)), 1.05 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 1.00 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.96 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.92 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.90 (*s*, 3H, CH₃ (26)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 218.0 (C3, C=O), 174.3 (C28, C=O), 150.0 (C20, C=CH₂), 124.1 (C32, *q*, *J* = 277.6 Hz, CF₃), 109.9 (C29, C=CH₂), 59.6 (C31, *q*, *J* = 36.3 Hz, CH₂), 56.8 (C17, C_{quart.}), 55.0 (C5, CH), 49.9 (C9, CH), 49.3 (C18, CH), 47.1 (C4, C_{quart.}), 46.8 (C19, CH), 42.4 (C14, C_{quart.}), 40.6 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 38.4 (C13, CH), 36.9 (C22, CH₂), 36.8 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 31.8 (C16, CH₂), 30.4 (C21, CH₂), 29.7 (C15, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 21.4 (C11, CH₂), 21.01 (C24, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.3 (C30, CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 15.6 (C25, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = -73.61-73.65 (*s*, 3F, CF₃) ppm; MS (EI): *m/z* (%) = 536 (83), 521 (24), 409 (27), 330 (96), 316 (42), 301 (38), 205 (72), 189 (100).

Betulonsäureperfluorpropylester (60)

Verbindung **9** (0.5 g, 1.1 mmol) wird in abs. Aceton (10 ml) und DMF (10 ml) gelöst und unter Rühren mit fein gemörsertem Kaliumcarbonat (0.3 g, 2.2 mmol) und Perfluorpropyljodid (0.3 ml, 2.2 mmol) versetzt. Nach 48 h Reaktionszeit werden die Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird mit Essigester (15 ml) aufgenommen und mit



Wasser und gesättigter Lithiumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 110 mg (16 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

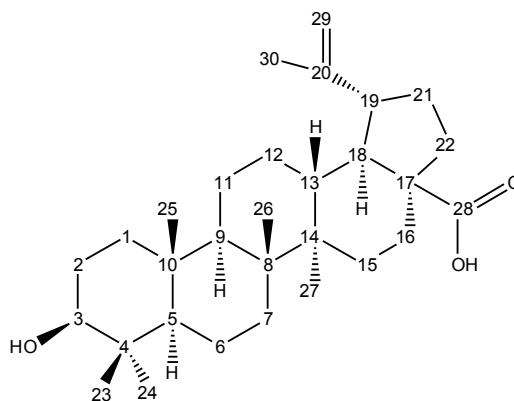
mp 93-94 °C; [α]_D²⁰ = 295.9° (0.45 c, CHCl₃); R_F = 0.74 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): = 3444*br*, 2947*s*, 2869*w*, 1730*s*, 1705*s*, 1641*m*, 1457*m*, 1375*m*, 1127*s* cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.66 (*d*, 1H, *J* = 2.2 Hz, CH_a (29)), 4.53 (*dd*, 1H, *J* = 1.4, 2.2 Hz, CH_b (29)), 2.91 (*ddd*, 1H, *J* = 4.7, 11.0, 11.0 Hz, CH (19)), 2.42 (*ddd*, 1H, *J* = 7.5, 9.8, 15.7 Hz, CH_a (2)), 2.32 (*ddd*, 1H,

Experimenteller Teil

4.5, 7.6, 15.7 Hz, CH_b (2)), 2.27 (*ddd*, 1H, $J = 2.8, 2.8, 12.0$ Hz CH_a (16)), 2.19 (*ddd*, 1H, $J = 3.6, 12.7, 12.7$ Hz, CH (13)), 1.95-1.81 (*m*, 3H, CH_a (22) + CH_a (1) + CH_a (21)), 1.74-1.68 (*m*, 1H, CH_a (12)), 1.67 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.63 (*t*, 1H, $J = 11.4$ Hz, CH (18)), 1.58-1.15 (*m*, 14H, CH_2 (15) + CH_2 (11) + CH_2 (7) + CH_2 (6) + CH (9) + CH (5) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (1)), 1.10-1.05 (*m*, 1H, CH_b (12)), 1.04 (*s*, 3H, CH_3 (23)), 0.99 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.96 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 0.92 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.90 (*s*, 3H, CH_3 (26)) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 218.1$ (C3, C=O), 175.3 (C28, C=O), 150.4 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, C=CH₂), 56.5 (C17, C_{quart.}), 55.0 (C5, CH), 49.9 (C9, CH), 49.4 (C18, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 46.8 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 39.7 (C1, CH₂), 38.2 (C13, CH), 37.0 (C22, CH₂), 36.9 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 32.0 (C16, CH₂), 30.5 (C21, CH₂), 29.6 (C15, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₃), 21.4 (C11, CH₂), 21.0 (C24, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 15.8 (C25, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; ^{19}F -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -80.38$ -80.34 (*m*, 3F, CF_3), -80.46-80.41 (*m*, 2F, CF_2), -121.86-121.83 (*m*, 2F, CF_2) ppm; MS (EI): m/z (%) = 510 (24), 453 (21), 408 (52), 304 (42), 203 (40), 189 (100).

Betulinsäure (61)

Verbindung **9** (2.7 g, 5.9 mmol) wird in Isopropanol (50 ml) gelöst und unter Rühren bei RT mit Natriumborhydrid (0.37 g, 9.82 mmol) versetzt. Nach 72 h wird das Gemisch auf Eiswasser gegeben, mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und anschließend mit THF/Diethylether (1:1) extrahiert. Es wird mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend die Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulen-chromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol werden 2.2 g (81 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



CAS: 472-15-1

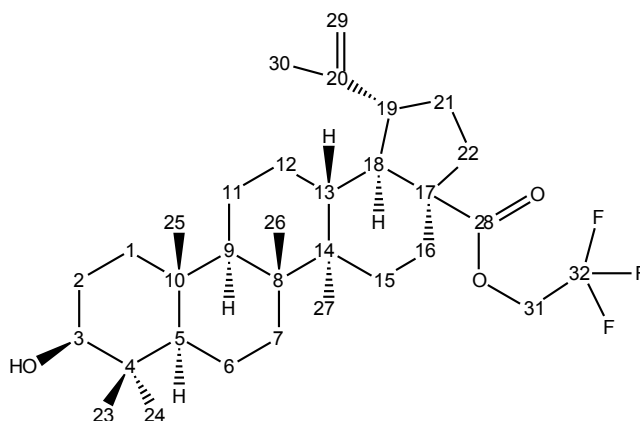
mp 266-278 °C (Lit.: 264 °C^[228], 276-278 °C^[229], 290-291 °C^[230], 229-230 °C^[231]); $[\alpha]_D^{20} = -25.1^\circ$ (c 5.4, MeOH) [Lit.: -8.5° (c 1.0, MeOH)^[228], 11.5° (c 0.22, MeOH)^[231]]; $R_F = 0.27$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3446_{br}, 2944_s, 1640_s, 1384_s, 1045_m, cm^{-1}$; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 12.05$ (*br*, 1H, COOH (28)), 4.70 (*d*, 1H, $J = 2.2$ Hz, CH_a (29)), 4.57 (*dd*, 1H, $J = 1.4, 2.2$ Hz, CH_b (29)), 3.00-2.92 (*m*, 2H, CH (3) + CH (19)), 2.23 (*ddd*, 1H, $J = 3.5, 12.6, 12.7$

Experimenteller Teil

Hz, CH (13)), 2.15-2.10 (*m*, 1H, CH_a (16)), 1.87-1.77 (*m*, 2H, CH_a (22) + CH_a (21)), 1.66 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.65-1.23 (*m*, 16H, CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH_a (2) + CH (18) + CH (9) + CH₂ (15) + CH_a (12) + CH_a (1) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16)), 1.20-1.05 (*m*, 2H, CH_b (12) + CH_b (2)), 0.94 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.88 (*s*, 6H, 2 x CH₃ (25) + (23)), 0.87-0.81 (*m*, 1H, CH_b (1)), 0.77 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.66 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.66-0.62 (*m*, 1H, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d⁶): δ = 177.2 (C28, COOH), 151.0 (C20, C=CH₂), 109.9 (C29, C=CH₂), 77.3 (C3, CH), 55.9 (C17, C_{quart.}), 55.3 (C5, CH), 50.4 (C9, CH), 49.1 (C18, CH), 47.1 (C19, CH), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C1, CH₂), 38.7 (C4, C_{quart.}), 38.0 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 37.0 (C22 + C7, 2 x CH₂), 34.4 (C16, CH₂), 32.4 (C21, CH₂), 30.6 (C2, CH₂), 28.5 (C23, CH₃), 27.6 (C15, CH₂), 25.6 (C12, CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 18.4 (C6, CH₂), 16.4 (C26, CH₃), 16.3 (C25, CH₃), 16.2 (C24, CH₃) 14.8 (C27, CH₃) ppm.

Betulinsäure-1,1,1,-trifluoethylester (62)

Verbindung **61** (0.85 g, 1.87 mmol) wird in abs. Aceton (10 ml) und DMF (10 ml) gelöst und unter Rühren mit fein gemörsertem Kaliumcarbonat (0.51 g, 3.74 mmol) und 1,1,1-Trifluoethan-2-iodid (0.54 ml, 3.74 mmol) versetzt. Nach 48 h werden die



Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird mit Essigester (15 ml) aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Lithiumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 110 mg (16 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

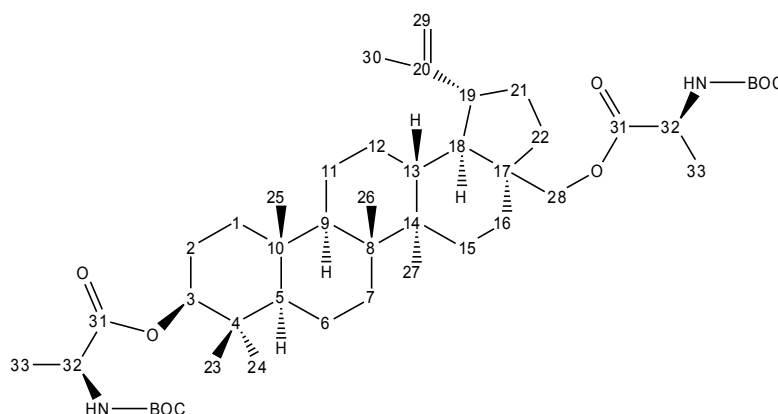
mp 178 °C; [α]_D²⁰ = 47.7° (0.35 c, CHCl₃); R_F = 0.52 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): = 3559*m*, 3426*br*, 2945*s*, 1722*s*, 1644*w*, 1452*w*, 1377*w*, 1286*s*, 1175*s*, 1046*w* cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (*d*, 1H, *J* = 1.1 Hz, CH_a (29)), 4.53-4.53 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.46 (*ddd*, 1H, *J* = 8.5, 12.6, 17.0 Hz, CH_a (31)), 4.37 (*ddd*, 1H, *J* = 8.5, 12.6, 17.0 Hz, CH_b (31)), 3.11 (*dd*, 1H, *J* = 4.8, 11.4 Hz, CH (3)), 2.89 (*ddd*, 1H, *J* = 4.9, 11.0, 11.0 Hz, CH (19)), 2.24-2.18 (*m*, 1H, CH_a (16)), 2.10 (*ddd*, 1H, 3.6, 12.5, 12.6 Hz, CH (13)), 1.89-1.75 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.66-1.63 (*m*, 2H, CH₂ (12)), 1.62 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.60-1.26 (*m*, 12H, CH_a (1) + CH (18) + CH_a (15) + CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16)), 1.25-1.05 (*m*, 3H, CH (9) + CH₂ (2)), 0.90 (*s*,

Experimenteller Teil

3H, CH₃ (23)), 0.98 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.83 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.82-0.76 (m, 2H, CH_b (1) + CH_b (15)), 0.75 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.68 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.61 (dd, 1H, *J* = 9.1 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.3 (C28, C=O), 150.1 (C20, C=CH₂), 123.2 (C32, *q*, *J* = 277.6 Hz, CF₃), 109.9 (C29, C=CH₂), 79.0 (C3, CH), 59.6 (C31, *q*, *J* = 36.2 Hz, CH₂), 56.8 (C17, C_{quart.}), 55.4 (C5, CH), 50.6 (C9, CH), 49.4 (C18, CH), 46.8 (C19, CH), 42.4 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C1, CH₂), 38.8 (C4, C_{quart.}), 38.4 (C13, CH), 37.2 (C10, C_{quart.}), 36.8 (C22, CH₂), 33.3 (C7, CH₂), 31.8 (C16, CH₂), 30.4 (C21, CH₂), 29.5 (C15, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.4 (C2, CH₂), 25.5 (C12, CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 16.2 (C24, CH₃), 15.8 (C26, CH₃), 15.4 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = - 75.12-75.10 (m, 3F, CF₃) ppm; MS (EI): *m/z* (%) = 538 (100), 520 (15), 505 (12), 411 (13), 398 (13), 384 (14), 330 (58), 316 (21), 301 (16), 220 (24), 207 (62), 189 (74).

(3S)-3,28-Bis(N-BOC-L-alanin)-lup-20(29)-en-3,28-diol (63)

Verbindung **1** (0.5 g, 1.1 mmol) wird in abs. THF (15 ml) gelöst und mit N-BOC-Alanin (0.6 g, 3.4 mmol) und DCC (0.7 g, 3.4 mmol) versetzt und 72 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Methanol (2 ml) wird anschließend der Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rück-



stand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/Et₂O, 95/5), so dass 280 mg (32%) als weißer Feststoff erhalten werden.

Betulin **1** (0.5 g, 1.1 mmol) wird in abs. THF (15 ml) gelöst und mit N-BOC-Alanin (0.86 g, 4.55 mmol) und CDI (0.73 g, 4.55 mmol) versetzt und 12 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und anschließend der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 425 mg (45 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

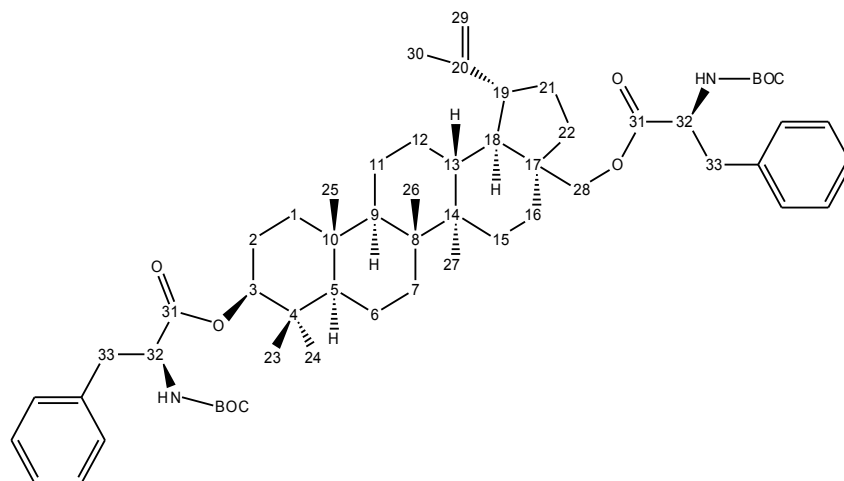
mp 118-120 °C; [α]_D²⁰ = - 80.3° (c 0.3, CHCl₃); R_F = 0.45 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): ν = 3440_{br}, 2945_s, 1719_s, 1642_w, 1500_m, 1455_m, 1391_m, 1367_s, 1250_m, 1167_s, 1067_m, 1025_w cm⁻¹;

Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.05 (*m*, 2H, 2 x NH), 4.62 (*d*, 1H, J = 1.2 Hz, CH_a (29)), 4.60- 4.59 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.54-4.49 (*m*, 1H, CH (3)), 4.42 (*d*, 1H, J = 10.5 Hz, CH_a (28)), 4.35-4.25 (*m*, 2H, 2 x CH (32)), 3.84 (*d*, 1H, J = 10.5 Hz, CH_b (28)), 2.46-2.39 (*m*, 1H, CH (19)), 2.00-1.93 (*m*, 1H, CH_a (21)), 1.82-1.75 (*m*, 2H, CH_a (22) + CH_a (16)), 1.69 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.68-1.46 (*m*, 6H, CH_a (12) + CH_2 (2) + CH_a (1) + CH (13) + CH (18)), 1.46-1.41 (*m*, 1H, CH_a (6)), 1.37 (*s*, 18H, 6 x CH_3 (BOC)), 1.36-1.33 (*m*, 6H, CH_b (6) + CH_b (21) + CH_2 (11) + CH_2 (7)), 1.32 (*s*, 3H, CH_3 (33)), 1.30 (*s*, 3H, CH_3 (33)), 1.26-1.12 (*m*, 2H, CH (9) + CH_b (16)), 1.06-0.88 (*m*, 11H, CH_b (1) + CH_b (12) + CH_2 (15) + CH_b (22) + CH_3 (27) + CH_3 (25)), 0.80-0.74 (*m*, 9H, 3 x CH_3 (24) + (26) + (23)), 0.72 (*d*, 1H, J = 8.8 Hz, CH (5)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.7 (C31, C=O), 173.0 (C31, C=O), 155.0 (BOC, 2 x C=O), 150.0 (C20, C=CH₂), 109.9 (C29, CH₂=C), 82.0 (C3, CH), 79.6 (BOC, 2 x C_{quart.}), 63.6 (C28, CH₂), 55.3 (C5, CH), 50.2 (C9, CH), 49.5 (C32, CH), 49.3 (C32, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.5 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.3 (C1, CH₂), 38.0 (C4, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C7, CH₂), 34.0 (C22, CH₂), 29.7 (C16, CH₂), 29.5 (C21, CH₂), 28.3 (BOC, 6 x CH₃), 27.9 (C23, CH₃), 27.0 (C15, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 19.0 (C33, CH₃), 18.8 (C33, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.1 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 807.5 (100 %, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 1592.3 (34 %, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$).

(3S)-3,28-Bis(N-BOC-Phenylalanin)-lup-20(29)-en-3,28-diol (64)

Verbindung **1** (442 mg, 1 mmol) wird in abs. THF (15 ml) gelöst und mit N-BOC-Phenylalanin (53 mg, 2 mmol) und CDI (324 mg, 2 mmol) versetzt und 12 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromato-



graphisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 411 mg (44 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

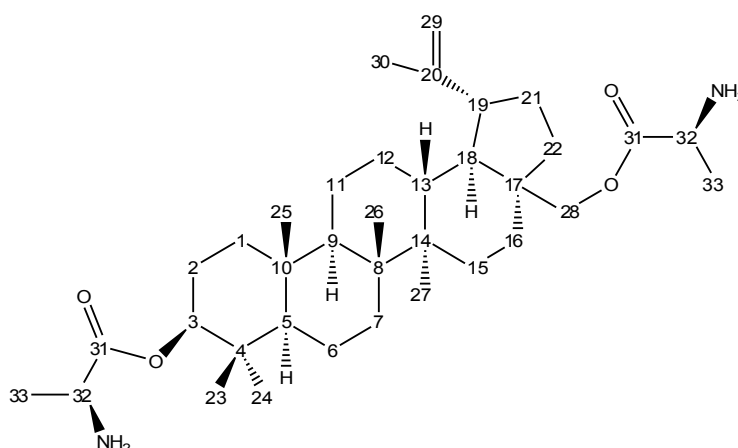
mp 105-115 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 41.6° (c 5.4, CHCl_3); IR (KBr): ν = 3441 br , 2948 s , 1719 s , 1497 m , 1456 m , 1391 m , 1366 s , 1250 m , 1168 s , 1056 w , 1010 w cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.24-7.04 (*m*,

Experimenteller Teil

10H, CH (Ph)), 4.61 (*d*, 1H, $J = 1.8$ Hz, CH_a (29)), 4.56- 4.35 (*m*, 4H, CH (3) + 2 x CH (32) + CH_b (29)), 4.27-4.11 (*d*, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH_a (28)), 3.80 (*d*, 1H, $J = 11.0$ Hz, CH_b (28)), 3.12-2.90 (*m*, 4H, 2 x CH_2 (33)), 2.33 (*ddd*, 1H, $J = 5.9, 10.7, 10.7$ Hz, CH (19)), 1.91-1.75 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH_a (21)), 1.70-1.61 (*m*, 2H, CH_a (22) + CH_a (12)), 1.60 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.59-0.96 (*m*, 34H, CH_a (1) + CH_2 (2) + CH (13) + CH (18) + CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_2 (11) + CH_2 (7) + CH (9) + CH_b (16) + CH_b (12) + CH_a (15) + 6 x CH_3 (BOC)), 0.95 (*s*, 1H, CH_3 (27)), 0.88 (*s*, 1H, CH_3 (25)), 0.87-0.78 (*m*, 3H, CH_b (15) + CH_b (22) + CH_b (1)), 0.77 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.74-0.71 (*m*, 7H, CH_3 (26) + CH_3 (23) + CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.3$ (C31, 2 x C=O), 155.0 (BOC, 2 x C=O), 150.0 (C20, C=CH₂), 136.2 (Ph, 2 x C_{quart.}), 129.5 (Ph, CH), 129.4 (Ph, CH), 129.2 (Ph, 2 x CH), 128.5 (Ph, 2 x CH), 128.5 (Ph, CH), 128.4 (Ph, CH), 126.0 (Ph, CH), 126.8 (Ph, CH), 110.0 (C29, CH₂=C), 82.5 (C3, CH), 79.6 (BOC, 2 x C_{quart.}), 63.9 (C28, CH₂), 55.4 (C5, CH), 54.6 (C32, 2 x CH), 50.3 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.2 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.8 (C8, C_{quart.}), 38.6 (C33, 2 x CH₂), 38.3 (C4, C_{quart.}), 37.8 (C1, CH₂), 37.6 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.4 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 29.5 (C21, CH₂), 28.3 (BOC, 6 x CH₃), 27.8 (C23, CH₃), 27.0 (C15, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.5 (C2, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.0 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.4 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 959.5$ (98 %, $[M+Na]^+$), 1874.1 (48 %, $[2M+H]^+$), 1896.4 (6 %, $[2M+Na]^+$).

(3S)-3,28-Bis(L-alanin)-lup-20(29)-en-3,28-diol (65)

Verbindung **63** (0.42 g, 0.54 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (4 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0.54 μ l, 0.7 mmol) versetzt. Nach 2 h wird Natriumcarbonatlösung (10 ml) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2, Methanol), so dass 287 mg (91 %) eines weißen Feststoffes erhalten werden.

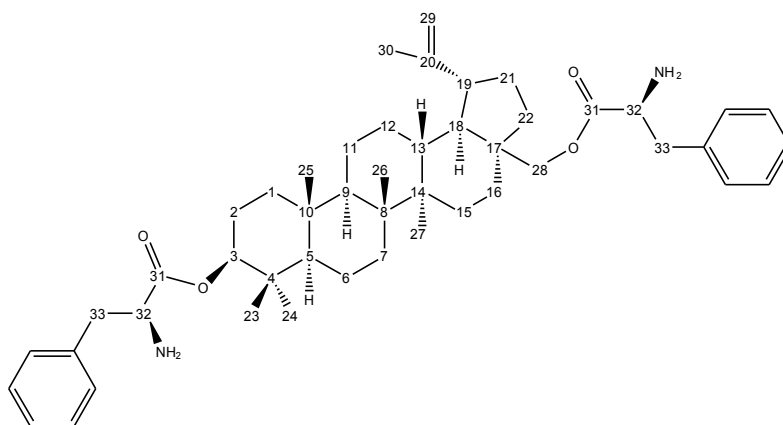


Experimenteller Teil

mp 125-129 °C; $[\alpha]_D^{20} = 41.3^\circ$ (c 0.22, CHCl_3); IR (KBr): $\nu = 3432br, 2945s, 1733s, 1640m, 1456m, 1390m, 1191m, 1063w \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.74\text{-}4.69$ (*m*, 1H, CH_a (29)), 4.64-4.60 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.54 (*dd*, 1H, $J = 7.4, 9.0 \text{ Hz}$, CH (3)), 4.41 (*d*, 1H, $J = 10.9 \text{ Hz}$, CH_a (28)), 3.85 (*d*, 1H, $J = 11.0 \text{ Hz}$, CH_b (28)), 3.64-3.53 (*m*, 2H, 2 x CH (32)), 2.46 (*ddd*, 1H, $J = 5.8, 11.0, 11.0 \text{ Hz}$, CH (19)), 2.06-1.92 (*m*, 1H, CH_a (21)), 1.86-1.74 (*m*, 4H, CH_a (22) + CH_a (1) + CH_a (12) + CH_a (16)), 1.71 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.68-1.54 (*m*, 6H, CH (13) + CH (18) + CH_2 (2) + CH_2 (11) + CH_2 (15)), 1.57-1.50 (*m*, 1H, CH_a (6)), 1.48-1.40 (*m*, 4H, CH_2 (7) + CH_b (6) + CH_b (21)), 1.38 (*s*, 3H, CH_3 (33)), 1.37 (*s*, 3H, CH_3 (33)), 1.36-1.19 (*m*, 4H, CH (9) + CH_b (16) + CH_b (22)), 1.14-1.08 (*m*, 2H, CH_b (1) + CH_b (12)), 1.05 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.00 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.89-0.86 (*m*, 9H, 3 x CH_3 (24) + (26) + (23)), 0.82 (*d*, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$, CH (5)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.9$ (C31, C=O), 176.3 (C31, C=O), 150.0 (C20, C=CH₂), 110.0 (C29, CH₂=C), 81.4 (C3, CH), 63.2 (C28, CH₂), 55.4 (C5, CH), 50.4 (C32, CH), 50.3 (C32, CH), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.5 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.3 (C1, CH₂), 38.0 (C4, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.1 (C10, C_{quart.}), 34.4 (C7, CH₂), 34.1 (C21, CH₂), 29.8 (C16, CH₂), 29.6 (C22, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.0 (C15, CH₂), 25.2 (C12, CH₂), 23.8 (C2, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 20.1 (C33, 2 x CH₃), 19.1 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.1 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 293.5$ (100 %, $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$), 585.3 (12 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

(3S)-3,28-Bis(-L-Phenylalanin)-lup-20(29)-en-3,28-diol (66)

Verbindung **64** (0.3 g, 0.3 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (2 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0.4 ml, 5.2 mmol) versetzt. Nach 12 h bei RT wird Wasser (5 ml) zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x



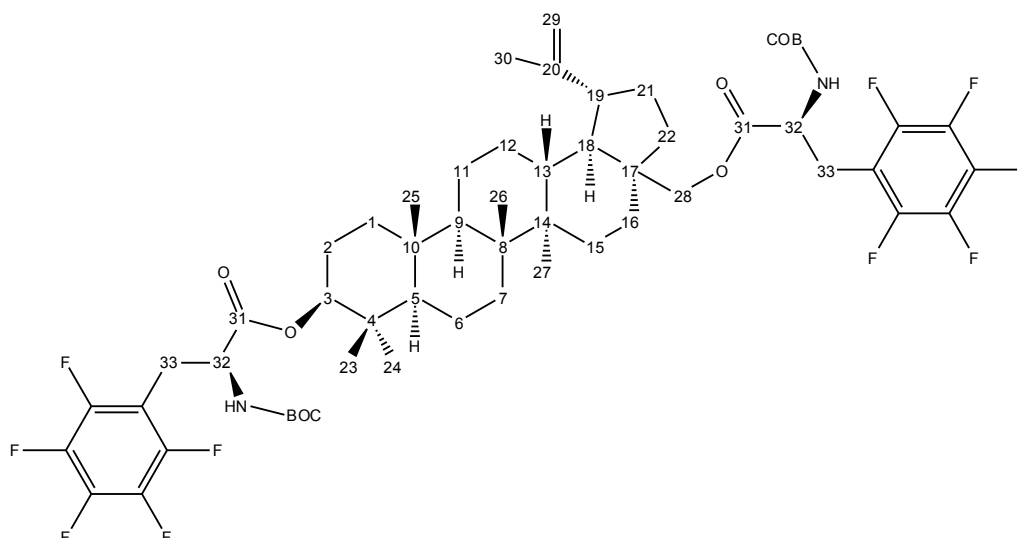
5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2; Methanol), so dass 170 mg (80 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

Experimenteller Teil

mp 174-178 °C; $[\alpha]_D^{20} = 81.5^\circ$ (c 5.05, CHCl_3); IR (KBr): $\nu = 3440br, 2945s, 2361w, 1740s, 1606m, 1526m, 1497m, 1384s, 1235s, 1079m, 1040m \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.40\text{-}7.21$ (m, 10H, CH (Ph)), 4.72-4.67 (m, 1H, CH_a (29)), 4.61-4.42 (m, 2H, CH (3) + CH_b (29)), 4.27-4.19 (m, 3H, 2 x CH (32) + CH_a (28)), 3.96 (d, 1H, $J = 11.0 \text{ Hz}$, CH_b (28)), 3.28-3.05 (m, 4H, 2 x CH_2 (33)), 2.48-2.36 (m, 1H, CH (19)), 2.01-1.87 (m, 2H, CH_a (16) + CH_a (21)), 1.75-1.68 (m, 2H, CH_a (22) + CH_a (12)), 1.67 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.65-1.04 (m, 16H, CH_2 (2) + CH (13) + CH (18) + CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_2 (11) + CH_2 (7) + CH (9) + CH_a (1) + CH_b (16) + CH_b (12) + CH_a (15)), 1.05 (s, 1H, CH_3 (27)), 0.99 (s, 1H, CH_3 (25)), 0.96-0.84 (m, 3H, CH_b (15) + CH_b (22) + CH_b (1)), 0.85 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.80-0.70 (m, 7H, CH_3 (26) + CH_3 (23) + CH (5)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 171.9$ (C31, C=O), 171.1 (C31, C=O), 151.2 (C20, C=CH₂), 136.0 (Ph, C_{quart.}), 135.9 (Ph, C_{quart.}), 130.5 (Ph, CH), 130.4 (Ph, CH), 130.3 (Ph, CH), 130.3 (Ph, CH), 130.1 (Ph, CH), 130.0 (Ph, CH), 130.0 (Ph, CH), 128.8 (Ph, CH), 128.7 (Ph, CH), 128.7 (Ph, CH), 110.6 (C29, CH₂=C), 85.1 (C3, CH), 65.5 (C28, CH₂), 55.2 (C5, CH), 54.2 (C32, 2 x CH), 53.8 (C9, CH), 50.1 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 45.0 (C17, C_{quart.}), 42.4 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.0 (C1, CH₂), 37.6 (C13, CH), 37.5 (C33, 2 x CH₂), 37.4 (C4, C_{quart.}), 37.3 (C10, C_{quart.}), 33.9 (C7, CH₂), 33.8 (C22, CH₂), 29.1 (C16, CH₂), 29.0 (C21, CH₂), 27.0 (C15, CH₂), 26.9 (C23, CH₃), 25.0 (C12, CH₂), 23.1 (C2, CH₂), 20.5 (C11, CH₂), 17.9 (C30, CH₃), 17.8 (C6, CH₂), 15.5 (C24, CH₃), 15.4 (C26, CH₃), 15.2 (C25, CH₃), 15.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 369.5$ (100 %, $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$), 737.3 (44 %, $[\text{2M}+2\text{H}]^{2+}$), 1474.3 (6 %, $[\text{2M}+\text{H}]^+$).

(3S)-3,28-Bis(-N-BOC-L-Pentafluorphenylalanin)-lup-20(29)-en-3,28-diol (67)

Verbindung **1** (0.3 g, 0.7 mmol) wird in abs. THF (4 ml) gelöst und mit N-BOC-Pentafluor-



Experimenteller Teil

L-phenylalanin (1 g, 2.8 mmol) und mit CDI (0.45 mg, 2.8 mmol) versetzt und 12 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2), so dass 511 mg (65 %) als weißer Feststoff erhalten werden.

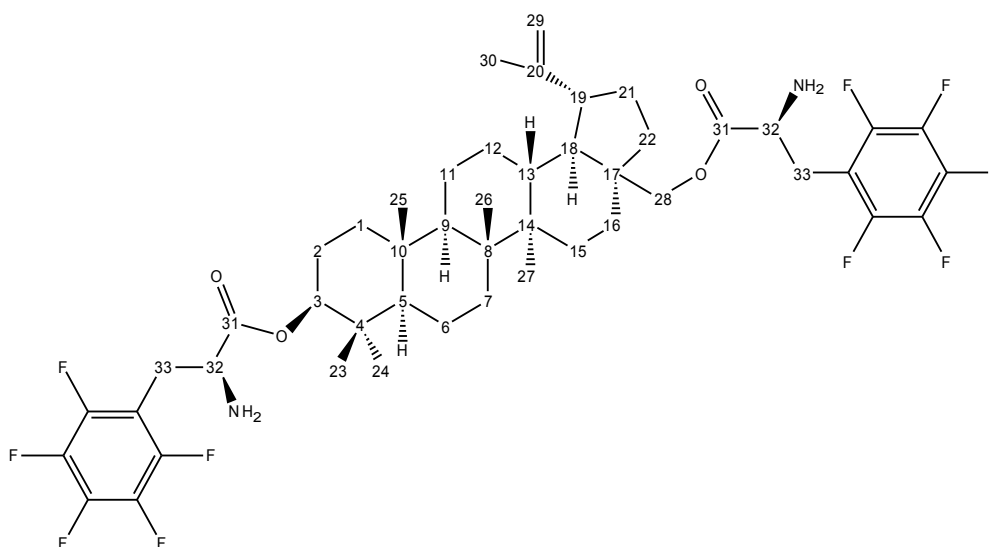
mp 112-114 °C; $[\alpha]_D^{20} = 15.5^\circ$ (c 6.1, CHCl₃); $R_F = 0.7$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3445w, 2950m, 1720s, 1657w, 1522s, 1506s, 1456m, 1368m, 1249m, 1163m, 1125m, 1064m, 1043w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.66\text{-}4.60$ (*m*, 1H, CH_a (29)), 4.57-4.41 (*m*, 1H, CH_b (29) + CH (3) + 2 x CH (32)), 4.36 (*d*, 1H, *J* = 10.9 Hz, CH_a (28)), 3.79 (*d*, 1H, *J* = 10.9 Hz, CH_b (28)), 3.36-2.80 (*m*, 4H, 2 x CH₂ (33)), 2.38 (*ddd*, 1H, *J* = 5.4, 10.4, 10.4 Hz, CH (19)), 1.98-1.80 (*m*, 1H, CH_a (21)), 1.77-1.50 (*m*, 12H, CH_a (16) + CH_a (1) + CH₃ (30) + CH_a (22) + CH₂ (2) + CH₂ (12) + CH (13) + CH (18)), 1.48-1.42 (*m*, 1H, CH_a (6)), 1.42-1.11 (*m*, 27H, 6 x CH₃ (BOC) + CH_b (21) + CH₂ (11) + CH_a (15) + CH₂ (7) + CH (9) + CH_b (6) + CH_b (16)), 1.10-0.99 (*m*, 1H, CH_b (22)), 0.99-0.67 (*m*, 18H, CH_b (15) + CH₃ (27) + CH₃ (25) + CH_b (1) + CH₃ (24) + CH₃ (26) + CH₃ (23) + CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.2$ (C31, C=O), 170.5 (C31, C=O), 154.9 (BOC, C=O), 154.8 (BOC, C=O), 149.8 (C20, C=CH₂), 147.0-146.5 (Ph, *m*, 2 x C_{quart.}), 144.5-144.1 (Ph, *m*, 2 x CF), 141.8-141.3 (Ph, *m*, 2 x CF), 139.3-138.3 (Ph, *m*, 2 x CF), 136.4-135.8 (Ph, *m*, 2 x CF), 110.7-109.8 (Ph, *m*, 2 x CF), 110.0 (C29, CH₂=C), 83.2 (C3, CH), 80.3 (BOC, 2 x C_{quart.}), 64.7 (C28, CH₂), 55.3 (C5, CH), 52.7 (C32, 2 x CH), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.3 (C1, CH₂), 37.9 (C4, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C22, CH₂), 34.0 (C7, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 29.4 (C21, CH₂), 28.1 (C23, CH₃), 28.0 (BOC, 6 x CH₃), 26.9 (C15, CH₂), 26.2 (C33, 2 x CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.2 (C2, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.7 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.3 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -141.5\text{-}142.8$ (*m*, 4F, 4 x CF), $-154.8\text{-}156.4$ (*m*, 2F, 2 x CF), $-162.3\text{-}162.9$ (*m*, 4F, 4 x CF); MS (ESI, MeOH): *m/z* = 1139.3 (100 %, [M+Na]⁺), 1697.5 (8 %, [3M+2Na]⁺).

(3S)-3,28-Bis(-L-Pentafluorphenylalanin)-lup-20(29)-en-3,28-diol (68)

Verbindung **67** (0.33 mg, 0.30 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (2 ml) gelöst und Trifluoressigsäure (0.6 ml, 4.0 mmol) versetzt und nach 12 h bei RT Natriumcarbonatlösung (5 ml) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das

Experimenteller Teil

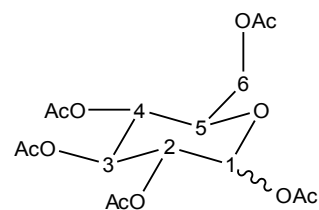
Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 6/4), so dass 183 mg (67 %) als weißer Feststoff erhalten werden.



mp 68-73 °C; $[\alpha]_D^{20} = 9.55^\circ$ (4.5 c, CHCl_3); $R_F = 0.3$ (*n*-Hexan/Essigester, 6/4); IR (KBr): $\nu = 3394w$, 2950s, 1737s, 1657m, 1522s, 1505s, 1456m, 1375m, 1195m, 1124s, 1009m cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.67$ -4.61 (*m*, 1H, CH_a (29)), 4.57- 4.52 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.42 (*dd*, 1H, $J = 4.5$, 11.6 Hz, CH (3)), 4.29 (*d*, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH_a (28)), 3.81 (*d*, 1H, $J = 11.0$ Hz, CH_b (28)), 3.70-3.54 (*m*, 2H, 2 x CH (32)), 3.16-2.99 (*m*, 1H, 2 x CH_a (33)), 2.93-2.76 (*m*, 1H, 2 x CH_b (33)), 2.38 (*ddd*, 1H, $J = 6.5$, 10.8, 10.9 Hz, CH (19)), 1.94-1.80 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH_a (21)), 1.75-1.68 (*m*, 1H, CH_a (1)), 1.62 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.61-1.09 (*m*, 17H, CH_2 (22) + CH_a (12) + CH_2 (2) + CH (13) + CH (18) + CH_2 (6) + CH_b (21) + CH_2 (11) + CH_2 (7) + CH (9) + CH_b (16) + CH_a (15)), 1.08-0.99 (*m*, 2H, CH_b (15) + CH_b (12)), 0.97 (*s*, 1H, CH_3 (27)), 0.95-0.86 (*m*, 4H, CH_3 (25) + CH_b (1)), 0.84-0.67 (*m*, 10H, CH_3 (24) + CH_3 (26) + CH_3 (23) + CH (5)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.7$ (C31, C=O), 174.1 (C31, C=O), 149.8 (C20, C=CH₂), 147.0-146.3 (Ph, *m*, 2 x C_{quart.}), 144.9-143.5 (Ph, *m*, 2 x CF), 141.9-140.9 (Ph, *m*, 2 x CF), 139.4-138.2 (Ph, *m*, 2 x CF), 136.7-135.5 (Ph, *m*, 2 x CF), 113.4-110.4 (Ph, *m*, 2 x CF), 110.0 (C29, CH₂=C), 82.4 (C3, CH), 64.0 (C28, CH₂), 55.3 (C5, CH), 54.0 (C32, 2 x CH), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.3 (C33, 2 x CH₂), 38.3 (C4, C_{quart.}), 37.9 (C1, CH₂), 37.6 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.4 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 29.7 (C16, CH₂), 29.4 (C21, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.0 (C15, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.4 (C2, CH₂), 20.8 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.3 (C26, CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -142.6$ -143.3 (*m*, 4F, 4 x CF), - 156.6-157.1 (*m*, 2F, 2 x CF), - 162.4-163.2 (*m*, 4F, 4 x CF); MS (ESI, MeOH): $m/z = 459.3$ (100 %, $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$), 916.9 (85 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-glucopyranose (69)

In abs. Methylenchlorid (300 ml) wird Glucose (20 g, 0.11 mol) gelöst und mit Triethylamin (80 ml) und Essigsäureanhydrid (60 ml, 0.63 mol) versetzt. Nach 8 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand auf Eis gegeben. Der ausfallende Feststoff wird filtriert und mit Wasser neutral gewaschen, so dass 39.8 g (93 %) erhalten werden. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung zur weiteren Synthese verwendet.

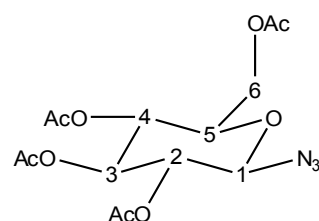


CAS: 139973-25-4

mp 112-114 °C; $[\alpha]_D^{20} = 12.3^\circ$ (c 4.55, CHCl₃); IR (KBr): $\nu = 2951m, 1746s, 1382s, 1222s, 1156w, 1081s, 1043s$ cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.30$ (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, CH_α (1)), 5.69 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH_β (1)), 5.31-5.01 (m, 3H, CH (3) + CH (4) + CH (2)), 4.27 (dd, 1H, $J = 4.5, 12.5$ Hz, CH_a (6)), 4.08 (dd, 1H, $J = 2.3, 12.4$ Hz, CH_b (6)), 3.81 (ddd, 1H, $J = 2.0, 4.2, 9.7$ Hz, CH (5)), 2.09 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.06 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.01 (s, 6H, 2 x CH₃ (Ac)), 1.99 (s, 3H, CH₃ (Ac)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 170.5$ (Ac, C=O), 170.2 (Ac, C=O), 169.6 (Ac, C=O), 169.3 (Ac, C=O), 168.9 (Ac, C=O), 91.7 (C1, CH), 72.8 (C5, CH), 72.7 (C3, CH), 70.2 (C2, CH), 67.7 (C4, CH), 61.4 (C6, CH₂), 20.7 (Ac, 2 x CH₃), 20.6 (Ac, 3 x CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 408.1$ (22 %, [M+NH₄]⁺), 413.1 (100 %, [M+Na]⁺), 802.5 (8 %, [2M+Na]⁺).

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose-1-azid (70)

In abs. Methylenchlorid (10 ml) wird Verbindung **69** (2.21 g, 5.67 mmol) vorgelegt und unter Argon Trimethylsilylazid (0.8 ml, 6.0 mmol) und Zinn(IV)-chlorid (66 µl, 0.6 mmol) zugegeben. Nach 12 h wird das Reaktionsgemisch mit Na₂CO₃-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 6/4), so dass 1.26 g (59 %) eines weißen Feststoffes erhalten werden.



CAS: 13992-25-1

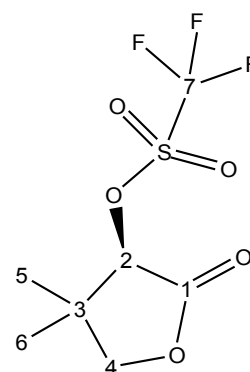
mp 126-130 °C (Lit.: 128.5 °C^[232]); $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (c 3.1, CHCl₃) [Lit.: -30° (c 0.5, CHCl₃)^[232]];

Experimenteller Teil

UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (nm) ($\log \epsilon$) = 224 (0.65), 277 (0.24); R_F = 0.46 (*n*-Hexan/Essigester, 2/1); IR (KBr): ν = 2969*m*, 2908*m*, 2119*s*, 1756*s*, 1734*s*, 1435*m*, 1374*s*, 1310*m*, 1242*s*, 1213*s*, 1170*w*, 1120*w*, 1059*s*, 1039*s* cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.19 (*t*, 1H, J = 9.5 Hz, CH (3)), 5.07 (*t*, 1H, J = 9.7 Hz, CH (4)), 4.96-4.90 (*m*, 1H, CH (2)), 4.62 (*d*, 1H, J = 8.8 Hz, CH (1)), 4.25 (*dd*, 1H, J = 4.8, 12.5 Hz, CH_a (6)), 4.14 (*dd*, 1H, J = 2.3, 12.5 Hz, CH_b (6)), 3.77 (*ddd*, 1H, J = 2.3, 4.8, 10.0 Hz, CH (5)), 2.07 (*s*, 3H, CH_3 (Ac)), 2.06 (*s*, 3H, CH_3 (Ac)), 2.00 (*s*, 3H, CH_3 (Ac)), 1.98 (*s*, 3H, CH_3 (Ac)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.3 (Ac, C=O), 169.8 (Ac, C=O), 169.1 (Ac, C=O), 168.9 (Ac, C=O), 87.9 (C1, CH), 74.1 (C5, CH), 72.7 (C3, CH), 70.8 (C2, CH), 68.1 (C4, CH), 61.8 (C6, CH_2), 20.7 (Ac, CH_3), 20.6 (Ac, 3 x CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 391.4 (14 %, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 396.2 (100 %, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 768.5 (10 %, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$).

D-Pantolacton-3-O-trifluorsulfonat (71)

D-Pantolacton (5 g, 38 mmol) wird in abs. Methylenchlorid (15 ml) gelöst und bei -30°C Triethylamin (5 ml) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (10 ml, 47 mmol) zugegeben. Nach 2 h wird mit HCl-Lösung (1 N, 10 ml) abgebrochen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es werden 9.4 g (94 %) als weißer Feststoff erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung zur weiteren Synthese verwendet.

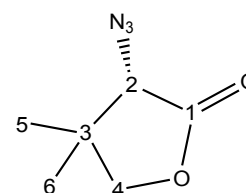


CAS: 157717-57-2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.27 (*s*, 1H, CH (2)), 4.11 (*d*, 1H, J = 9.1 Hz, CH_a (4)), 4.04 (*d*, 1H, J = 9.3 Hz, CH_b (4)), 1.29 (*s*, 3H, CH_3 (5)), 1.20 (*s*, 3H, CH_3 (6)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.4 (C1, C=O), 118.5 (C7, *q*, J = 319.3 Hz, CF_3), 85.7 (C2, CH), 75.8 (C4, CH_2), 40.6 (C3, C_{quart}), 22.2 (C5, CH_3), 19.6 (C6, CH_3) ppm.

(3S)-3-Azido-4,4-dimethyldihydrofuran-2(3H)-on (72)

Verbindung **52** (0.5 g, 2.2 mmol) wird in DMF (5 ml) gelöst und portionweise Natriumazid (0.4 g, 6.2 mmol) zugegeben. Nach 12 h wird das Reaktions-



Experimenteller Teil

gemischt auf Eis gegeben, der ausfallende Feststoff abfiltriert und anschließend wird mit Wasser gewaschen. Es werden 208 mg (61 %) erhalten.

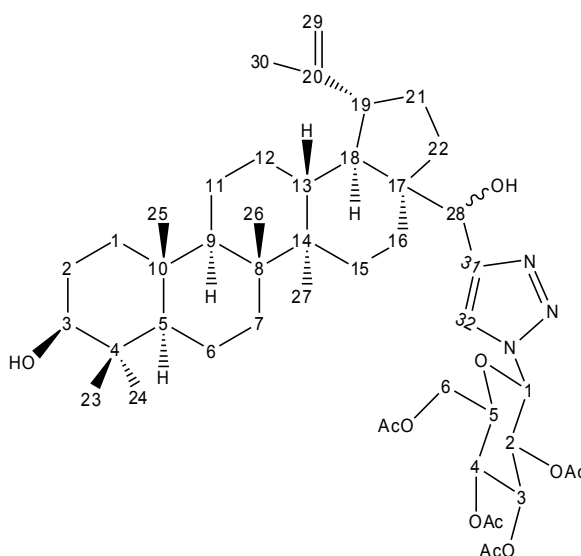
CAS: 157717-58-3

IR (KBr): $\nu = 2969m, 2890w, 2282w, 2121s, 1778s, 1480m, 1202w, 1165s, 1031w, 1012m \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.00$ (*d*, 1H, $J = 9.1 \text{ Hz}$, CH_a (1)), 3.94 (*s*, 1H, CH (3)), 3.91 (*d*, 1H, $J = 5.2 \text{ Hz}$, CH_b (1)), 1.21 (*s*, 3H, CH_3 (5)), 1.08 (*s*, 3H, CH_3 (6)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.7$ (C4, C=O), 76.8 (C3, CH), 66.6 (C1, CH_2), 41.0 (C2, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 23.6 (C5, CH_3), 20.4 (C6, CH_3) ppm.

(3S)-28-[1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-lup-20(29)-en-3,28-diol (73)

Verbindung **7** (1.0 g, 2.1 mmol) wird in THF (25 ml) gelöst, β -2,3,4,6-O-Tetraacetyl-D-glucopyranosylazid **47** (1.5 g, 4.0 mmol) und Kupferiodid (0.05 g, 0.26 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 48 h unter Rückfluss gerührt, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$, 95/5). Es werden 1.53 g (85 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



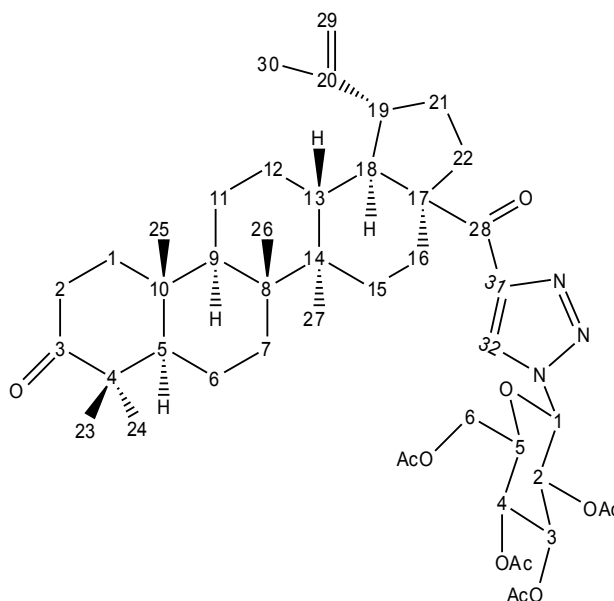
mp 222-226 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 4^\circ$ (c 5.4, CHCl_3); $R_{\text{F}} = 0.16$ ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$, 95/5); IR (KBr): $\nu = 3589m, 3403s, 3295s, 2950s, 1454m, 1390m, 1374m, 1256w, 1183w, 1139w, 1032m \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (*s*, 1H, CH (32)), 5.85 (*d*, 1H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, CH (Glc (1))), 5.50-5.35 (*m*, 3H, CH (Glc (2)) + CH (Glc (3)) + CH (28)), 5.25-5.19 (*m*, 1H, CH (Glc (4))), 4.54 (*d*, 1H, $J = 1.3 \text{ Hz}$, CH_a (29)), 4.48-4.50 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.29 (*dd*, 1H, $J = 5.2, 12.5 \text{ Hz}$, CH_a (Glc (6))), 4.18-4.14 (*m*, 1H, CH_b (Glc (6))), 3.98 (*ddd*, 1H, $J = 1.9, 4.7, 10.0 \text{ Hz}$, CH (Glc (5))), 3.19 (*dd*, 1H, $J = 4.9, 11.3 \text{ Hz}$, CH (3)), 3.00 (*ddd*, 1H, $J = 5.8, 11.0, 11.0 \text{ Hz}$, CH (19)), 2.20-2.07 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH (13)), 2.06 (*s*, 3H, CH_3 (Ac)), 2.04 (*s*, 3H, CH_3 (Ac)), 1.99 (*s*, 3H, CH_3 (Ac)), 1.95-1.83 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH_b (21)), 1.81 (*s*, 3H, CH_3 (Ac)), 1.79-1.70 (*m*, 2H, CH_2 (12)), 1.68 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.67-1.29

Experimenteller Teil

(*m*, 14H, CH_b (16) + CH_a (1) + CH_2 (2) + CH_2 (11) + CH_2 (22) + CH_2 (7) + CH_2 (6) + CH (18) + CH (9)), 1.18-1.14 (*m*, 1H, CH_a (15)), 1.12 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.09-1.01 (*m*, 1H, CH_b (15)), 0.99 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.95 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.91-0.85 (*m*, 1H, CH_b (1)), 0.82 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.74 (*s*, 3H, CH_3 (23)), 0.67 (*d*, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.0$ (Ac, C=O), 170.4 (Ac, C=O), 169.8 (Ac, C=O), 168.7 (Ac, C=O), 151.4 (C20, C=CH₂), 151.3 (C31, C_{quart.}), 119.7 (C32, CH), 109.5 (C29, CH₂=C), 85.8 (Glc (1), CH), 79.0 (C3, CH), 75.2 (Glc (5), CH), 72.7 (Glc (3), CH), 70.4 (Glc (2), CH), 69.1 (C28, CH), 67.9 (Glc (4), CH), 61.6 (Glc (6), CH₂), 55.4 (C5, CH), 50.4 (C9, CH), 50.3 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C18, CH), 48.8 (C19, CH), 43.2 (C14, C_{quart.}), 41.1 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C4, C_{quart.}), 38.8 (C1, CH₂), 37.3 (C13, CH), 37.2 (C10, C_{quart.}), 34.3 (C7, CH₂), 33.9 (C21, CH₂), 33.2 (C16, CH₂), 32.8 (C22, CH₂), 28.1 (C23, CH₃), 27.9 (C15, CH₂), 27.5 (C2, CH₂), 25.3 (C12, CH₂), 21.0 (C11, CH₂), 20.7 (Ac, CH₃), 20.6 (Ac, CH₃), 20.5 (Ac, CH₃), 20.1 (Ac, CH₃), 19.1 (C6, CH₂), 18.4 (C30, CH₃), 16.3 (C24, CH₃), 16.1 (C26, CH₃), 15.4 (C25, CH₃), 15.4 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 840.4$ (20 %, $[M+H]^+$), 826.5 (100 %, $[M+Na]^+$), 1702.3 (30 %, $[2M+Na]^+$).

28-[1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]lup-20(29)-en-3,28-dion (74)

Verbindung **73** (0.10 mg, 0.12 mmol) wird in Aceton (5 ml) gelöst und bei 0 °C eine Lösung aus Chrom-(VI)-oxid (47.6 mg, 0.5 mmol), konz. Schwefelsäure (0.09 ml, 0.47 mmol) und Wasser (20 μ l) langsam zugetropft. Nach 1 h wird unter Kühlung Methanol (5 ml) zugegeben, die Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit Essigester aufgenommen. Anschließend wird mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $CHCl_3/Et_2O$, 95/5). Es werden 70 mg (70 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



Verbindung **74** konnte ebenfalls mittels SWERN-Oxidation erhalten werden, wobei DMSO (165 μ l, 2 mmol), Oxalylchlorid (172 μ l, 2 mmol) und Verbindung **73** (0.4 g, 0.5 mmol) in abs. Methylenchlorid (10 ml) bei -78 °C 2 h gerührt und mit Triethylamin (700 μ l, 5 mmol) versetzt

Experimenteller Teil

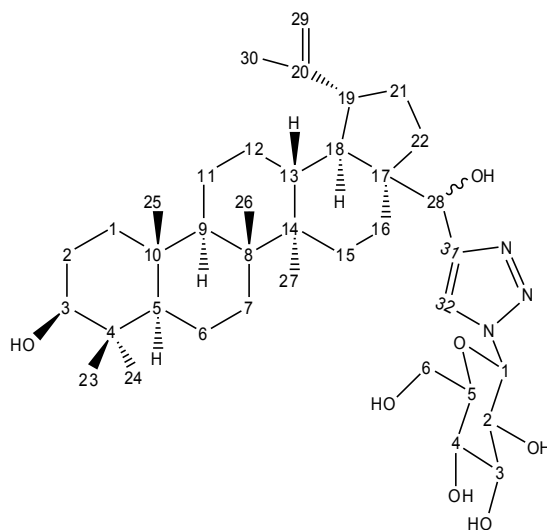
werden. Nach Zugabe von HCl-Lösung (1 N, 10 ml) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/Et₂O, 95/5). Es werden 290 mg (73 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

Alternativ kann Verbindung **19** (0.20 g, 0.43 mmol) in THF (15 ml) gelöst, β -2,3,4,6-O-Tetraacetyl-D-glucopyranosylazid **70** (0.16 g, 0.43 mmol) und Kupferiodid (0.05 g, 0.26 mmol) zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird für 48 h unter Rückfluss gerührt, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/Et₂O, 95/5). Es werden 260 mg (72 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

mp 174-178 °C; $[\alpha]_D^{20} = -15.1^\circ$ (c 4.6, CHCl₃); R_F = 0.22 (CHCl₃/Et₂O, 95/5); IR (KBr): $\nu = 2948m, 2873w, 1760s, 1708w, 1676m, 1521w, 1456m, 1378m, 1222s, 1116m, 1069m, 1038m$ cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.25$ (s, 1H, CH (32)), 5.86 (d, 1H, J = 9.1 Hz, CH (Glc (1))), 5.43-5.34 (m, 2H, CH (Glc (3)) + CH (Glc (2))), 5.25-5.20 (m, 1H, CH (Glc (4))), 4.72 (d, 1H, J = 1.5 Hz, CH_a (29)), 4.58-4.56 (m, 1H, CH_b (29)), 4.30 (dd, 1H, J = 4.7, 12.6 Hz, CH_a (Glc (6))), 4.16 (dd, 1H, J = 2.0, 12.6 Hz, CH_b (Glc (6))), 4.00 (ddd, 1H, J = 2.0, 4.6, 10.1, CH (Glc (5))), 3.06 (ddd, 1H, J = 3.0, 3.0, 13.9 Hz, CH_a (16)), 2.92 (ddd, 1H, J = 4.5, 10.8, 11.1 Hz, CH (19)), 2.64 (ddd, 1H, J = 3.3, 12.8, 12.9 Hz, CH (13)), 2.50-2.41 (m, 2H, CH₂ (2)), 2.36 (ddd, 1H, J = 4.4, 7.5, 15.7 Hz, CH_a (22)), 2.08 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.04 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 2.00 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 1.92-1.87 (m, 1H, CH_a (1)), 1.86 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 1.82-1.69 (m, 2H, CH_a (12) + CH_b (16)), 1.67 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.66-1.54 (m, 3H, CH_a (21) + CH (18) + CH_b (22)), 1.48-1.28 (m, 10H, CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (7) + CH (5) + CH (9) + CH_b (1) + CH_b (21)), 1.56-1.11 (m, 3H, CH₂ (15) + CH_b (12)), 1.02 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.96 (s, 6H, 2 x CH₃ (24) + (27)), 0.90 (s, 6H, 2 x CH₃ (25) + (26)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 217.8$ (C3, C=O), 197.9 (C28, C=O), 170.3 (Ac, C=O), 169.7 (Ac, C=O), 167.1 (Ac, C=O), 168.6 (Ac, C=O), 150.7 (C20, C=CH₂), 147.8 (C31, C_{quart.}), 126.2 (C32, CH), 109.5 (C29, CH₂=C), 85.9 (Glc (1), CH), 75.5 (Glc (5), CH), 72.6 (Glc (3), CH), 70.6 (Glc (2), CH), 67.7 (Glc (4), CH), 61.5 (Glc (6), CH), 60.8 (C17, C_{quart.}), 55.1 (C5, CH), 50.3 (C18, CH), 50.2 (C9, CH), 47.4 (C4, C_{quart.}), 45.9 (C19, CH), 42.6 (C14, C_{quart.}), 40.8 (C8, C_{quart.}), 39.8 (C1, C_{quart.}), 37.1 (C10, C_{quart.}), 37.0 (C13, CH), 36.3 (C22, CH₂), 34.3 (C2, CH₂), 33.8 (C7, CH₂), 31.7 (C16, CH₂), 30.8 (C21, CH₂), 29.8 (C15, CH₂), 26.8 (C23, CH₃), 25.9 (C12, CH₂), 21.7 (C11, CH₂), 21.1 (C24, CH₃), 20.8 (Ac, CH₃), 20.6 (Ac, 2 x CH₃), 20.2 (Ac, CH₃), 19.8 (C6, CH₂), 19.5 (C30, CH₃), 16.1 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 836.3$ (8 %, [M+H]⁺), 858.4 (100 %, [M+Na]⁺), 1276.1 (10 %, [3M+2Na]²⁺), 1694.0 (38 %, [2M+Na]⁺); Anal. Berechnung für C₄₆H₆₅N₃O₁₁: C, 66.09; H, 7.84; N, 5.03; gefunden: C, 65.74; H, 7.73; N, 4.83.

28-(1- β -D-Glucopyranosyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-lup-20(29)-en-3,28-diol (75)

Verbindung **73** (0.20 g, 0.24 mmol) wird in THF/Methanol (1/1, 7 ml) gelöst, mit katalytischen Mengen Natriummethanolat versetzt und 4 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2, Methanol). Es werden 123 mg (76 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

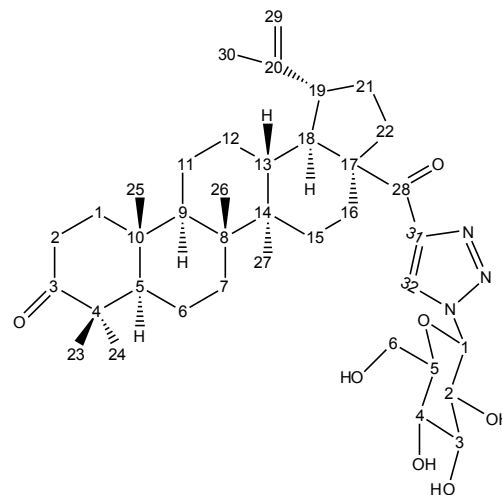


mp 206-209 °C; $[\alpha]_D^{20} = -3.21^\circ$ (c 5.7, MeOH); $R_F = 0.32$ (CHCl₃/Et₂O, 95/5); IR (KBr): $\nu = 3417br, 2941s, 2870s, 1725w, 2639m, 1455s, 1376m, 1251m, 1042s$ cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.09$ (s, 1H, CH (32)), 5.47 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, CH (Glc (1))), 5.30-5.25 (m, 2H, CHOH (Glc (2)) + CH (28)), 5.19 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, CHOH (Glc (3))), 5.09 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, CHOH (Glc (4))), 5.03 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, CHOH (28)), 4.60 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, CH_a (29)), 4.59 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz, CHOH (Glc (6))), 4.54-4.51 (m, 1H, CH_b (29)), 4.24 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, CHOH (3)), 3.79 (ddd, 1H, $J = 6.2, 9.1, 9.1$ Hz, CH (Glc (2))), 3.69 (dd, 1H, $J = 5.4, 10.0$ Hz, CH_a (Glc (6))), 3.48-3.32 (m, 3H, CH_b (Glc (6)) + CH (Glc (5)) + CH (Glc (3))), 3.26-3.19 (m, 1H, CH (Glc (4))), 3.07 (ddd, 1H, $J = 6.2, 11.0, 11.0$ Hz, CH (19)), 2.97 (ddd, 1H, $J = 5.6, 5.6, 9.9$ Hz, CH (3)), 2.20-2.05 (m, 2H, CH (13) + CH_a (21)), 1.99-1.90 (m, 1H, CH_a (22)), 1.77-1.66 (m, 2H, CH (18) + CH_a (2)), 1.65 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.60-1.54 (m, 1H, CH_a (1)), 1.50-1.14 (m, 14H, CH (9) + CH₂ (6) + CH_b (21) + CH₂ (7) + CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH_a (16) + CH_b (2) + CH₂ (12)), 1.11 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.09-1.00 (m, 1H, CH_b (16)), 0.97 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.95-0.89 (m, 1H, CH_b (22)), 0.87 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.85-0.83 (m, 1H, CH_b (1)), 0.80 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.66 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.65-0.60 (m, 1H, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 151.8$ (C20, C=CH₂), 151.3 (C31, C_{quart}), 122.3 (C32, CH), 109.7 (C29, CH₂=C), 87.8 (Glc (1), CH), 80.3 (Glc (5), CH), 77.6 (Glc (3), CH), 77.3 (C3, CH), 72.4 (Glc (2), CH), 70.0 (Glc (4), CH), 67.6 (C28, CH), 61.2 (Glc (6), CH₂), 55.4 (C5, CH), 50.3 (C9, CH), 50.1 (C18, CH), 50.0 (C17, C_{quart}), 48.6 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart}), 41.0 (C8, C_{quart}), 39.5 (C4, C_{quart}), 38.7 (C1, CH₂), 37.2 (C10, C_{quart}), 36.7 (C13, CH), 34.3 (C7, CH₂), 34.0 (C16, CH₂), 33.6 (C22, CH₂), 32.8 (C21, CH₂), 28.6 (C23, CH₃), 27.9 (C15, CH₂), 27.6 (C2, CH₂), 25.4 (C12, CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 19.1 (C30, CH₃), 18.4 (C6, CH₂), 16.4 (C24, CH₃), 16.3 (C26, CH₃), 16.2 (C25, CH₃), 15.5 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 672.5$ (17 %, [M+H]⁺), 694.5 (40 %, [M+Na]⁺), 1365.5 (100 %, [2M+Na]⁺); Anal. Berechnung für C₃₈H₅₉N₃O₇: C, 68.13; H, 8.88; N, 6.27; gefunden:

C, 67.86; H, 9.05; N, 6.05.

28-[1- β -D-glucopyranosyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-lup-20(29)-en-3,28-dion (76)

Verbindung **74** (0.15 g, 0.18 mmol) wird in THF/Methanol (1/1, 10 ml) gelöst und katalytische Mengen Natrium-methanolat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h unter Rückfluss gerührt, die Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 7/3). Es werden 110 mg (85 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



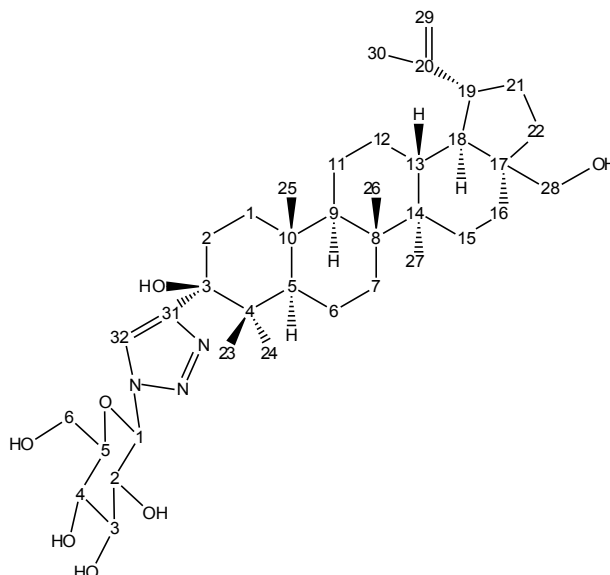
mp 228-230 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 2.48^{\circ}$ (c 4.2, MeOH); $R_{\text{F}} = 0.55$

(CH₂Cl₂/MeOH, 9:1); IR (KBr): $\nu = 2941\text{s}, 2868\text{m}, 1697\text{m}, 1674\text{m}, 1596\text{m}, 1517\text{w}, 1460\text{m}, 1375\text{m}, 1098\text{m}, 1024\text{m} \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶): $\delta = 8.87$ (s, 1H, CH (32)), 5.55 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, CH (Glc (1))), 4.67 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, CH_a (29)), 4.53 (dd, 1H, $J = 1.5, 2.1$ Hz, CH_b (29)), 3.80 (dd, 1H, $J = 9.2, 9.1$ Hz, CH (Glc (2))), 3.65 (dd, 1H, $J = 10.2, 4.6$ Hz, CH_a (Glc (6))), 3.40-3.31 (m, 3H, CH_b (Glc (6)) + CH (Glc (5)) + CH (Glc (3))), 3.23 (dd, 1H, $J = 8.9, 8.9$ Hz, CH (Glc (4))), 2.93 (ddd, 1H, $J = 3.2, 3.2, 13.8$ Hz, CH_a (16)), 2.85 (ddd, 1H, $J = 4.6, 11.0, 11.0$ Hz, CH (19)), 2.58 (ddd, 1H, $J = 5.0, 12.7, 12.7$ Hz, CH (13)), 2.44-2.25 (m, 3H, CH_a (22) + CH₂ (2)), 1.77 (ddd, 1H, $J = 4.5, 7.6, 12.2$ Hz, CH_a (1)), 1.63-1.47 (m, 5H, CH_a (12) + CH_b (16) + CH (18) + CH_b (22) + CH_a (21)), 1.64 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.38-1.14 (m, 10H, CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH (9) + CH_b (1) + CH_b (21) + CH₂ (7) + CH (5)), 1.10-0.98 (m, 2H, CH₂ (15)), 0.94-0.82 (m, 1H, CH_b (12)), 0.94 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.93 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.82 (s, 6H, 2 x CH₃ (25) + (26)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*⁶): $\delta = 216.6$ (C3, C=O), 197.9 (C28, C=O), 150.5 (C20, C=CH₂), 146.0 (C31, C_{quart.}), 126.5 (C32, CH), 109.7 (C29, CH₂=C), 87.8 (Glc (1), CH), 80.2 (Glc (5), CH), 76.8 (Glc (3), CH), 71.9 (Glc (2), CH), 69.4 (Glc (4), CH), 60.7 (Glc (6), CH₂), 60.0 (C17, C_{quart.}), 53.9 (C5, CH), 49.6 (C18, CH), 49.2 (C9, CH), 46.5 (C4, C_{quart.}), 45.6 (C19, CH), 42.1 (C14, C_{quart.}), 40.2 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C1, CH₂), 36.4 (C13, CH), 36.4 (C10, C_{quart.}), 35.6 (C22, CH₂), 33.6 (C2, CH₂), 33.0 (C7, CH₂), 31.3 (C16, CH₂), 30.1 (C21, CH₂), 29.2 (C15, CH₂), 26.4 (C23, CH₃), 25.3 (C12, CH₂), 21.2 (C11, CH₂), 20.7 (C24, CH₃), 19.2 (C6, CH₂), 18.9 (C30, CH₃), 15.7 (C26, CH₃), 15.5 (C25, CH₃), 14.2 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 668.2$ (10 %, [M+H]⁺), 690.4 (100 %, [M+Na]⁺); Anal. Berechnung für C₃₈H₅₇N₃O₇: C, 68.34; H, 8.60; N, 6.29; gefunden: C, 67.99; H,

8.33; N, 5.83.

3-[1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-lup-20(29)-en-3,28-diol (77)

Verbindung **23** (0.40 g, 0.86 mmol) wird in THF (25 ml) gelöst und Verbindung **70** (0.5 g, 1.3 mmol) und Kupferiodid (50 mg, 0.26 mmol) zugegeben und für 48 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 280 mg (39 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



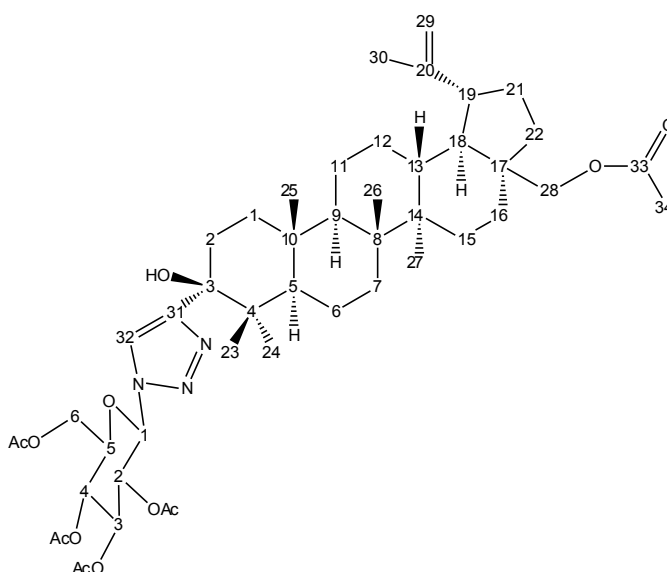
mp 143-148 °C; $[\alpha]_D^{20} = -2.75^\circ$ (c 3.5, CHCl_3); $R_F = 0.36$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3526_{br}, 2945_s, 1762_s, 1642_m, 1455_s, 1375_s, 1232_s, 1036_s \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72$ (s, 1H, CH (32)), 5.82 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH (Glc (1))), 5.47-5.35 (m, 2H, CH (Glc (2)) + CH (Glc (3))), 5.26-5.18 (m, 1H, CH (Glc (4))), 4.66 (dd, 1H, $J = 1.9$ Hz, CH_a (29)), 4.58-4.53 (m, 1H, CH_b (29)), 4.29 (dd, 1H, $J = 4.9, 12.6$ Hz, CH_a (Glc (6))), 4.13 (dd, 1H, $J = 2.1, 12.5$ Hz, CH_b (Glc (6))), 3.99 (ddd, 1H, $J = 2.1, 4.9, 10.1$ Hz, CH (Glc (5))), 3.79 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, CH_a (28)), 3.32 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, CH_b (28)), 2.37 (ddd, 1H, $J = 5.9, 10.7, 10.7$ Hz, CH (19)), 2.08-1.99 (m, 9H, 3 x CH_3 (Ac)), 1.99-1.81 (m, 5H, CH_a (21) + CH_a (2) + CH_a (22) + CH_a (1) + CH_a (16)), 1.80 (s, 3H, CH_3 (Ac)), 1.79-1.67 (m, 2H, CH (18) + CH_a (15)), 1.66 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.65-1.05 (m, 14H, CH (5) + CH (13) + CH_b (2) + CH_2 (11) + CH_2 (7) + CH_2 (6) + CH (9) + CH_b (1) + CH_b (16) + CH_a (12) + CH_b (21)), 1.03 (s, 6H, 2 x CH_3 (25) + (24)), 1.02 (m, 3H, CH_b (12) + CH_b (15) + CH_b (22)), 0.96 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.90 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.51 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.6$ (Ac, C=O), 170.5 (Ac, C=O), 169.9 (Ac, C=O), 169.3 (Ac, C=O), 155.2 (C31, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 150.5 (C20, C=CH₂), 120.1 (C32, CH), 109.7 (C29, CH₂=C), 85.7 (Glc (1), CH), 76.1 (C3, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 75.1 (Glc (5), CH), 72.7 (Glc (3), CH), 70.2 (Glc (2), CH), 67.8 (Glc (4), CH), 61.6 (Glc (6), CH₂), 60.6 (C28, CH₂), 50.7 (C5, CH), 50.0 (C9, CH), 48.8 (C19, CH), 47.8 (C18, CH), 47.7 (C17, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 42.7 (C14, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 41.3 (C4, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 40.9 (C8, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 37.4 (C13, CH), 37.0 (C10, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 35.9 (C1, CH₂),

Experimenteller Teil

34.2 (C22, CH₂), 34.0 (C7, CH₂), 33.9 (C21, CH₂), 29.7 (C2, CH₂), 29.2 (C16, CH₂), 27.2 (C15, CH₂), 25.2 (C12, CH₂), 25.0 (C23, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 20.7 (Ac, CH₃), 20.5 (Ac, 2 x CH₃), 20.0 (Ac, CH₃), 19.2 (C30, CH₃), 18.6 (C6, CH₂), 16.5 (C24 + C26, 2 x CH₃), 15.9 (C25, CH₃), 15.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 840.5 (56 %, [M+H]⁺), 862.5 (100%, [M+Na]⁺), 1701.2 (82 %, [2M+Na]⁺).

28-O-Acetyl-3-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-lup-20(29)-en-3,28-diol (78)

Verbindung **22** (0.3 g, 0.7 mmol) wird in THF (25 ml) gelöst und β-2,3,4,6-O-Tetraacetyl-D-glucopyranosylazid **70** (0.5 g, 1.3 mmol) und CuI (50 mg, 0.26 mmol) zugegeben und für 48 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 242 mg (42 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



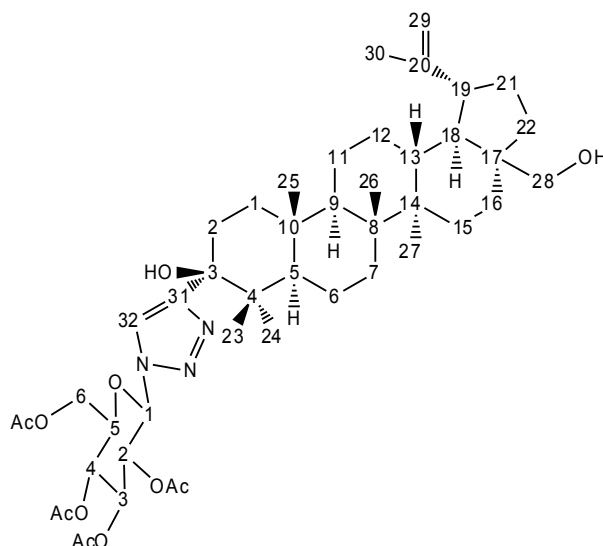
mp 135-137 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -91.6^\circ$ (c 6.3, CHCl₃); *R_F* = 0.47 (*n*-Hexan/Essigester, 6/4); IR (KBr): $\nu = 3502br, 2948s, 2871s, 2119m, 1759s, 1641m, 1455s, 1368s, 1230s, 1036s \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.74$ (s, 1H, CH (32)), 5.83 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, CH (Glc (1))), 5.49-5.37 (m, 2H, CH (Glc (2)) + CH (Glc (3))), 5.17 (dd, 1H, *J* = 5.6, 14.8 Hz, CH (Glc (4))), 4.69 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, CH_a (29)), 4.61-4.57 (m, 1H, CH_b (29)), 4.31 (dd, 1H, *J* = 4.9, 12.6 Hz, CH_a (Glc (6))), 4.26 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, CH_a (28)), 4.16 (dd, 1H, *J* = 2.0, 12.7 Hz, CH_b (Glc (6))), 4.01 (ddd, 1H, *J* = 2.1, 4.8, 10.2 Hz, CH (Glc (5))), 3.87 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, CH_b (28)), 2.51-2.40 (m, 1H, CH (19)), 2.13-2.00 (m, 14H, CH_a (21) + CH_a (2) + CH₃ (34) + CH₃ (Ac) + CH₃ (Ac) + CH₃ (Ac)), 1.99-1.83 (m, 2H, CH_a (1) + CH_a (16)), 1.82 (s, 3H, CH₃ (Ac)), 1.81-1.70 (m, 4H, CH_a (22) + CH (5) + CH (13) + CH_a (12)), 1.68 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.67-1.32 (m, 14H, CH_b (2) + CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (18) + CH (9) + CH₂ (15) + CH_b (1) + CH_b (21) + CH_b (12)), 1.14-1.06 (m, 2H, CH_b (22) + CH_b (16)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (25)), 1.04 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.98 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.92 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.53 (s, 3H, CH₃ (27)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.6$ (Ac, C=O), 170.5 (Ac, C=O), 169.9 (C33,

Experimenteller Teil

C=O), 169.3 (Ac, C=O), 168.6 (Ac, C=O), 155.1 (C31, C_{quart.}), 150.2 (C20, C=CH₂), 120.1 (C32, CH), 109.8 (C29, CH₂=C), 85.7 (Glc (1), CH), 76.1 (C3, C_{quart.}), 75.1 (Glc (5), CH), 72.7 (Glc (3), CH), 70.1 (Glc (2), CH), 67.8 (Glc (4), CH), 62.8 (Glc (6), CH₂), 61.6 (C28, CH₂), 50.7 (C5, CH), 50.0 (C9, CH), 48.8 (C19, CH), 47.7 (C18, CH), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C4, C_{quart.}), 40.8 (C8, C_{quart.}), 37.6 (C13, CH), 37.0 (10, C_{quart.}), 35.9 (C1, CH₂), 34.5 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 33.0 (C2, CH₂), 29.8 (C21, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 27.1 (C15, CH₂), 25.2 (C23, CH₃), 25.0 (C12, CH₂), 21.0 (C11, CH₂), 21.0 (Ac, CH₃), 20.6 (Ac, CH₃), 20.5 (C34, CH₃), 20.5 (Ac, CH₃), 20.0 (Ac, CH₃), 19.1 (C30, CH₃), 18.5 (C6, CH₂), 16.4 (C24 + C26, 2 x CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 15.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 882.4 (66 %, [M+H]⁺), 904.5 (100 %, [M+Na]⁺), 1768.3 (82 %, [2M+Na]⁺).

3-[1-(β-D-glucopyranosyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-lup20(29)-en-3,28-diol (79)

Verbindung **78** (0.3 g, 0.3 mmol) wird in THF/MeOH (1:1, 15 ml) gelöst katalytische Mengen Natriummethanolat zugegeben und für 24 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/ Essigester, 2/8). Es werden 187 mg (82 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



mp 178-183 °C; $[\alpha]_D^{20} = 63.9^\circ$ (c 5.3, MeOH); $R_F =$

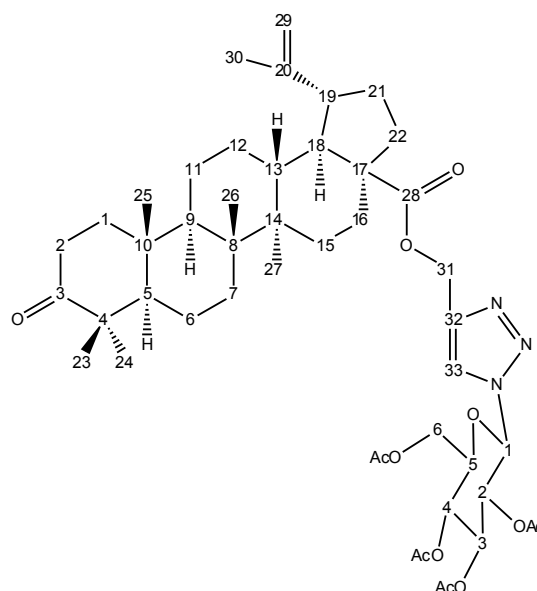
0.04 (*n*-Hexan/Essigester, 2/8); IR (KBr): $\nu = 3406br, 3403s, 2943s, 2870s, 2118m, 1651m, 1384s, 1032s \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.36-8.27$ (*br*, 1H, CH (32)), 5.46 (*d*, 1H, *J* = 9.2 Hz, CH (Glc (1))), 4.59 (*dd*, 1H, *J* = 2.2 Hz, CH_a (29)), 4.47 (*dd*, 1H, *J* = 1.4, 2.3 Hz, CH_b (29)), 3.85-3.77 (*m*, 2H, CH (Glc (2)) + CH_a (Glc (6))), 3.66 (*d*, 1H, *J* = 10.9 Hz, CH_a (28)), 3.61 (*dd*, 1H, *J* = 5.5, 12.2 Hz, CH_b (Glc (6))), 3.50-3.36 (*m*, 3H, CH (Glc (5)) + CH (Glc (4)) + CH (Glc (3))), 3.23-3.18 (*m*, 1H, CH_b (28)), 2.33 (*ddd*, 1H, *J* = 5.8, 10.7, 10.8, CH (19)), 2.03 (*ddd*, 1H, *J* = 4.6, 4.6, 15.3 Hz, CH_a (2)), 1.89-1.61 (*m*, 6H, CH (13) + CH_a (1) + CH_a (21) + CH_a (22) + CH (5) + CH_a (16)), 1.60 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.59-1.02 (*m*, 16H, CH₂(11) + CH₂(7) + CH₂(6) + CH (18) + CH_b(2) + CH (9) + CH₂(15) + CH_b(1) + CH_a(12) + CH_b(22) + CH_b(16) + CH_b(21)), 1.01 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.97 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.96-0.90 (*m*, 1H, CH_b (12)), 0.89 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.87 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 0.55 (*s*, 3H, CH₃ (27)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 155.1$ (C31, C_{quart.}), 150.5 (C20,

Experimenteller Teil

C=CH₂), 122.4 (C32, CH), 108.8 (C29, CH₂=C), 87.8 (Glc (1), CH) 79.7 (Glc (5), CH), 77.3 (Glc (4), CH), 75.7 (C3, C_{quart.}), 72.6 (Glc (2), CH), 69.5 (Glc (3), CH), 61.0 (Glc (6), CH₂), 59.0 (C28, CH₂), 50.4 (C5, CH), 49.9 (C9, CH), 48.6 (C18, CH), 48.2 (C17, C_{quart.}), 47.9 (C19, CH), 42.5 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C4, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 37.4 (C13, CH), 36.9 (C10, C_{quart.}), 35.7 (C1, CH₂), 34.0 (C22, CH₂), 33.7 (C7, CH₂), 32.5 (C2, CH₂), 29.6 (C21, CH₂), 29.0 (C16, CH₂), 26.9 (C15, CH₂), 25.2 (C12, CH₂), 24.5 (C23, CH₃), 20.6 (C11, CH₂), 18.7 (C30, CH₃), 18.3 (C6, CH₂), 18.0 (C24, CH₃), 15.7 (C26, CH₃), 15.1 (C25, CH₃), 13.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 882.4 (66 %, [M+H]⁺), 904.5 (100 %, [M+Na]⁺), 1768.3 (82 %, [2M+Na]⁺).

3-Oxolup-20(29)-en-28-säure-[1-(2,3,4,6-O-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)]-methylester (80)

Verbindung **28** (0.6 g, 1.2 mmol) wird in THF (25 ml) gelöst und β-2,3,4,6-O-Tetraacetyl-D-glucopyranosyl-azid **70** (0.56 g, 1.5 mmol) und CuI (50 mg, 0.26 mmol) zugegeben und für 48 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 498 mg (47 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



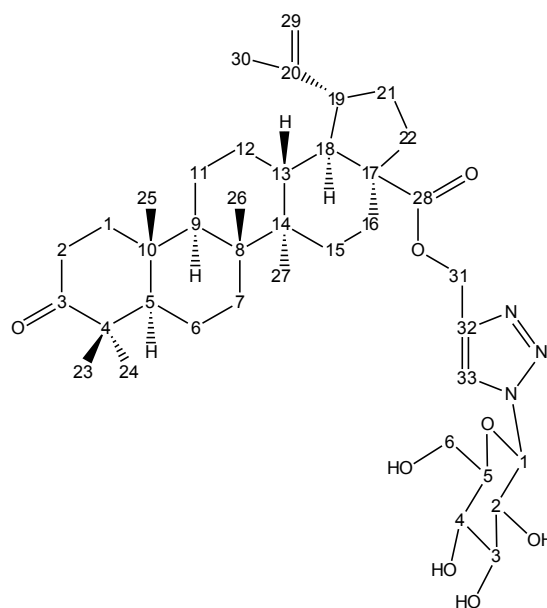
mp 122-124 °C; $[\alpha]_D^{20} = -71.5^\circ$ (c 5.8, CHCl₃); R_F = 0.04 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 2950s, 2870m, 1759s, 1642w, 1476m, 1226s, 1125m, 1064m, 1040s, \text{cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.78$ (s, 1H, CH (33)), 5.80 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, CH (Glc (1))), 5.37-5.32 (*m*, 2H, CH (Glc (2)) + CH (Glc (3))), 5.24-5.08 (*m*, 3H, CH (Glc (4)) + CH₂ (31)), 4.67 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, CH_a (29)), 4.56-4.51 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.25 (*dd*, 1H, *J* = 4.9, 12.7 Hz, CH_a (Glc (6))), 4.07 (*dd*, 1H, *J* = 1.9, 12.6 Hz, CH_b (Glc (6))), 3.91 (*ddd*, 1H, *J* = 2.1, 4.7, 10.1 Hz, CH (Glc (5))), 2.93 (*ddd*, 1H, *J* = 4.3, 10.4, 10.6 Hz, CH (19)), 2.48-2.37 (*m*, 1H, CH_a (2)), 2.32 (*ddd*, 1H, *J* = 4.3, 7.4, 15.6 Hz, CH_b (2)), 2.23-2.09 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH (13)), 2.05-1.94 (*m*, 12H, 4 x CH₃ (Ac) + (Ac) + (Ac) + (Ac)), 1.86-1.62 (*m*, 4H, CH_a (22) + CH_a (1) + CH_a (16) + CH_a (12)), 1.61 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.58-1.02 (*m*, 15H, CH (5) + CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (18) + CH_b (21) + CH (9) + CH₂ (15) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_b (16)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.94-0.90 (*m*, 1H, CH_b (12)), 0.89 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.80 (s, 3H, CH₃ (27)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

Experimenteller Teil

δ = 218.0 (C3, C=O), 175.8 (C28, C=O), 170.4 (Ac, C=O), 169.9 (Ac, C=O), 169.3 (Ac, C=O), 168.7 (Ac, C=O), 150.3 (C32, C_{quart.}), 150.2 (C20, C=CH₂), 112.3 (C33, CH), 109.8 (C29, CH₂=C), 87.7 (Glc (1), CH), 75.3 (Glc (5), CH), 72.6 (Glc (2), CH), 70.3 (Glc (3), CH), 67.7 (Glc (4), CH), 61.5 (Glc (6), CH₂), 56.9 (C31, CH₂), 56.5 (C17, C_{quart.}), 55.0 (C5, CH), 49.9 (C9, CH), 49.4 (C18, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 46.9 (C19, CH), 42.4 (C14, C_{quart.}), 40.6 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 38.3 (C13, CH), 36.9 (C22, CH₂), 36.9 (C2, CH₂), 36.8 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C7, CH₂), 31.9 (C21, CH₂), 30.5 (C16, CH₂), 29.6 (C15, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 21.4 (C11, CH₂), 21.0 (Ac, CH₃), 20.7 (Ac, CH₃), 20.5 (Ac, CH₃), 20.1 (Ac, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.3 (C30, CH₃), 15.9 (C24, CH₃), 15.6 (C26, CH₃), 14.6 (C25, CH₃), 12.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 866.4 (28 %, [M+H]⁺), 888.5 (100 %, [M+Na]⁺), 1754.1 (42 %, [2M+Na]⁺).

3-Oxolup-20(29)-en-28-säure-[1(β -D-glucopyranosyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)]-methylester (81)

Verbindung **80** (0.41 g, 0.47 mmol) wird in THF/MeOH (1:1, 15 ml) gelöst, katalytische Mengen Natrium-methanolat zugegeben und für 24 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 6/4). Es werden 286 mg (86 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



mp 110-116 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 71.0° (c 5.2, MeOH); R_F = 0.25

(*n*-Hexan/Essigester, 2/8); IR (KBr): ν = 3425_{br}, 2948_s,

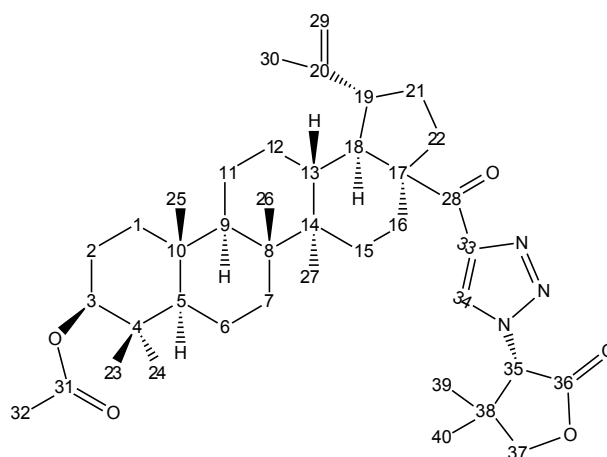
2524_m, 2081_m, 1643_m, 1359_s, 1046_m cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.35 (s, 1H, CH (33)), 5.65 (d, 1H, J = 9.2 Hz, CH (Glc (1))), 5.28 (d, 1H, J = 12.8 Hz, CH_a (31)), 5.21 (d, 1H, J = 12.7 Hz, CH_b (31)), 4.73 (d, 1H, J = 1.4 Hz, CH_a (29)), 4.63-4.60 (m, 1H, CH_b (29)), 5.37-5.32 (m, 2H, CH (Glc (2)) + CH (Glc (4))), 3.75 (dd, 1H, J = 5.3, 12.2 Hz, CH_a (Glc (6))), 3.66-3.51 (m, 3H, CH_b (Glc (6)) + CH (Glc (3)) + CH (Glc (5))), 3.07-2.99 (m, 1H, CH (19)), 2.56-2.42 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (2)), 2.32-2.22 (m, 2H, CH_b (2) + CH (13)), 1.96-1.82 (m, 3H, CH_a (22) + CH_a (1) + CH_a (16)), 1.77-1.72 (m, 1H, CH_a (12)), 1.71 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.70-1.66 (m, 1H, CH (18)), 1.58-1.22 (m, 12H, CH (5) + CH₂ (11) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (9) + CH_a (15) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16)), 1.20-1.09 (m, 2H, CH_b (12) + CH_b (15)), 1.07 (s, 3H, CH₃ (25)), 1.04 (s, 3H, CH₃

Experimenteller Teil

(24)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.96 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (27)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 218.2 (C3, C=O), 177.1 (C28, C=O), 151.7 (C20, C=CH₂), 144.1 (C32, C_{quart.}), 125.3 (C33, CH), 110.3 (C29, CH₂=C), 89.6 (Glc (1), CH), 81.1 (Glc (5), CH), 78.5 (Glc (2), CH), 73.9 (Glc (3), CH), 70.9 (Glc (4), CH), 62.4 (Glc (6), CH₂), 57.8 (C31, CH₂), 57.6 (C17, C_{quart.}), 56.0 (C5, CH), 50.6 (C9, CH), 49.4 (C18, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 48.4 (C19, CH), 43.6 (C14, C_{quart.}), 41.8 (C8, C_{quart.}), 40.7 (C1, CH₂), 39.7 (C13, CH), 38.0 (C10, C_{quart.}), 37.7 (C22, CH₂), 35.0 (C2, CH₂), 34.7 (C7, CH₂), 32.9 (C21, CH₂), 31.5 (C16, CH₂), 30.7 (C15, CH₂), 27.2 (C23, CH₃), 26.8 (C12, CH₂), 22.6 (C11, CH₂), 21.4 (C30, CH₃), 20.7 (C6, CH₂), 16.6 (C24, CH₃), 16.3 (C26 + C25, 2 x CH₃), 15.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 698.5 (51 %, [M+H]⁺), 720.6 (96 %, [M+Na]⁺), 1417.3 (100 %, [2M+Na]⁺).

(3S)(35S)-3-Acetyl-28-[1-(4,4-Dimethyldihydrofuran2-(3H)-on-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-28-oxolup-20(29)-en-3-ol (82)

Verbindung **9** (0.156 g, 0.310 mol) wird in THF (10 ml) gelöst und mit Verbindung **72** (0.06 g, 0.4 mmol) und katalytischen Mengen CuI bei 70 °C über 72 h gerührt. Das CuI wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/Et₂O, 95/5). Es werden 151 mg (73 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



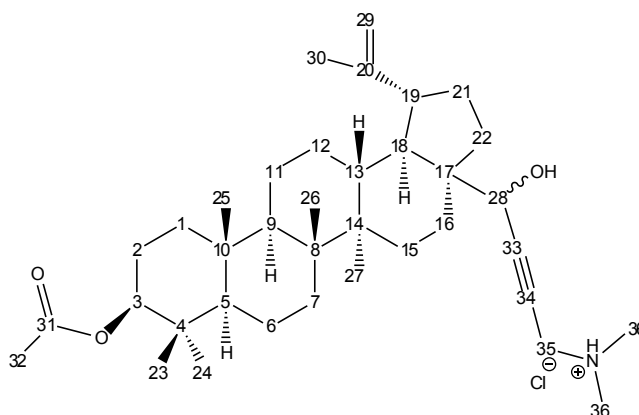
mp 166-167 °C; [α]_D²⁰ = 9.78° (c 7.5, CHCl₃); R_F = 0.56 (CHCl₃/Et₂O, 95/5); IR (KBr): ν = 2946s, 2873s, 2114s, 1790s, 1732s, 1674s, 1642s, 1514s, 1466s, 1375s, 1318m, 1248s, 1198s, 1147s, 1031s cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (s, 1H, CH (34)), 5.32 (s, 1H, CH (35)), 4.73 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.47-4.42 (m, 1H, CH (3)), 4.22 (dd, 2H, *J* = 5.8, 9.2 Hz, CH₂ (37)), 3.04 (ddd, 1H, *J* = 3.0, 3.0, 13.6 Hz, CH_a (22)), 2.95 (ddd, 1H, *J* = 4.5, 10.7, 11.0, CH (19)), 2.63 (m, 2H, CH (13) + CH_a (21)), 2.01 (s, 3H, CH₃ (32)), 1.78-1.72 (m, 2H, CH_b (22) + CH_a (16)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.67-1.63 (m, 3H, CH_a (1) + CH (18) + CH_b (21)), 1.62-1.58 (m, 2H, CH₂ (2)), 1.57-1.55 (m, 1H, CH_a (6)), 1.42 (s, 6H, 2 x CH₃ (39) + (40)), 1.39-1.22 (m, 7H,

Experimenteller Teil

CH_b (16) + CH_2 (7) + CH_b (6) + CH (9) + CH_2 (11)), 1.20-1.00 (*m*, 4H, CH_2 (15) + CH_2 (12)), 0.97 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 0.96-0.90 (*m*, 1H, CH_b (1)), 0.88 (*s*, 6H, 2 x CH_3 (25) + (24)), 0.84 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.80 (*s*, 3H, CH_3 (23)), 0.76 (*d*, 1H, J = 6.3 Hz, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.4 (C28, C=O), 171.0 (C36, C=O), 170.0 (C31, C=O), 150.9 (C20, C=CH₂), 147.3 (C33, C=CH), 128.0 (C34, CH=C), 109.5 (C29, CH₂=C), 81.0 (C3, CH), 76.8 (C37, CH₂), 67.5 (C35, CH), 60.7 (C17, C_{quart.}), 55.5 (C5, CH), 50.6 (C9, CH), 50.3 (C18, CH), 46.0 (C19, CH), 42.4 (C14, C_{quart.}), 42.2 (C8, C_{quart.}), 40.7 (C4, C_{quart.}), 38.4 (C1, CH₂), 37.8 (C38, C_{quart.}), 37.2 (C10, C_{quart.}), 36.8 (C13, CH), 36.0 (C21, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 31.9 (C22, CH₂), 30.7 (C16, CH₂), 29.7 (C15, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 25.7 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 23.5 (C39 + C40, 2 x CH₃), 21.3 (C32, CH₃), 21.1 (C11, CH₂), 19.3 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.3 (C26, CH₃), 16.2 (C25, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 662.4 (25 %, $[M+H]^+$), 684.4 (100 %, $[M+Na]^+$), 1345.1 (42 %, $[2M+Na]^+$).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(dimethylamin-1-yl)prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (83)

Verbindung **11** (500 mg, 1 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Dimethylamin-Lösung (40 %, 0.25 ml, 0.2 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5 mmol) und Kupferiodid (2 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 24 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (5 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 318 mg (53 %) als weißer Feststoff erhalten.



Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 318 mg (53 %) als weißer Feststoff erhalten.

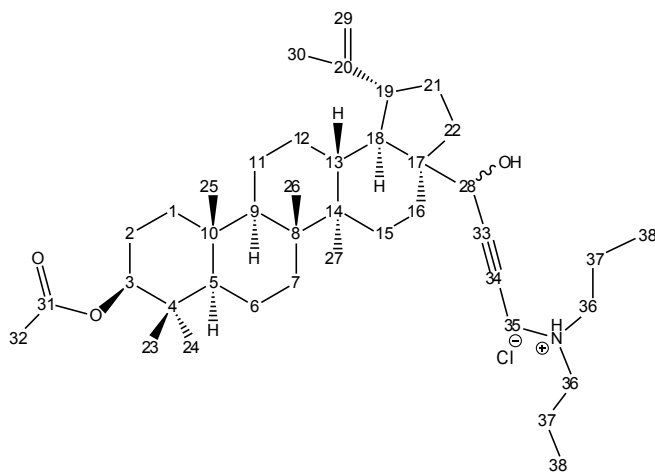
mp 189 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 11.3° (c 4.9, MeOH); IR (KBr): ν = 3374s, 2944s, 2873s, 2604s, 2462s, 1734s, 1640m, 1456s, 1375s, 1317m, 1248s, 1132m, 1108m, 1024s, 979s cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz,

Experimenteller Teil

DMSO-d⁶): δ = 10.9 (*br*, 1H, NH), 4.78 (*s*, 1H, CH (28)), 4.61 (*d*, 1H, J = 2.1 Hz, CH_a (29)), 4.51 (*s*, 1H, CH_b (29)), 4.35 (*dd*, 1H, J = 4.6, 11.5 Hz, CH (3)), 4.07 (*s*, 2H, CH₂ (35)), 2.94-2.86 (*m*, 1H, CH (19)), 2.72 (*s*, 3H, CH₃ (36)), 2.51 (*s*, 3H, CH₃ (36)), 2.38-2.33 (*m*, 1H, CH_a (22)), 2.10-2.01 (*m*, 1H, CH_a (21)), 1.97 (*s*, 3H, CH₃ (32)), 1.95-1.85 (*m*, 2H, CH_a (16) + CH (13)), 1.70-1.63 (*m*, 1H, CH (18)), 1.61 (*s*, 1H, CH₃ (30)), 1.60-1.04 (*m*, 16H, CH₂ (12) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (15) + CH₂ (7) + CH_a (1) + CH (9) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_b (21)), 0.99 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.96 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.93-0.84 (*m*, 2H, CH_b (1) + CH_b (16)), 0.80 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.77 (*m*, 6H, 2 x CH₃ (24) + (23)), 0.65 (*d*, 1H, J = 5.8 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d⁶): δ = 170.1 (C31, C=O), 150.8 (C20, C=CH₂), 109.4 (C29, C=CH₂), 91.6 (C33, C≡C), 79.8 (C3, CH), 73.7 (C34, C≡C), 63.8 (C28, CH), 54.5 (C5, CH), 50.1 (C17, C_{quart.}), 49.4 (C9, CH), 48.4 (C18, CH), 48.1 (C19, CH), 45.8 (C14, C_{quart.}), 42.5 (C8, C_{quart.}), 41.7 (C36, CH₃), 40.4 (C36, CH₃), 38.9 (C13, CH), 37.7 (C1, CH₂), 37.4 (C4, C_{quart.}), 36.5 (C10, C_{quart.}), 36.5 (C35, CH₂), 34.0 (C7, CH₂), 33.8 (C22, CH₂), 31.7 (C21, CH₂), 29.1 (C16, CH₂), 27.7 (C15, CH₂), 27.0 (C23, CH₃), 24.7 (C12, CH₂), 23.3 (C2, CH₂), 20.9 (C32, CH₃), 20.4 (C11, CH₂), 18.6 (C30, CH₃), 17.7 (C6, CH₂), 16.4 (C25 + C24, 2 x CH₃), 15.8 (C26, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 566 (100 %, [M-Cl]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(Dipropylamin-1-yl)prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (84)

Verbindung **11** (0.43 g, 0.85 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Dipropylamin (0.14 ml, 1.02 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.35 ml, 4.3 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben und für 5 Tage bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion

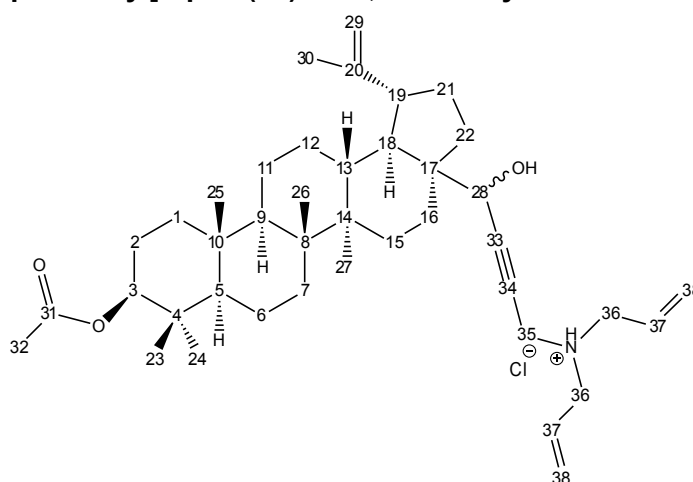


wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (5 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 297 mg (53 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 205 °C; $[\alpha]_D^{20} = 3.9^\circ$ (c 4.70, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3319s, 2942s, 2876s, 2636s, 2515s, 1734s, 1639m, 1542m, 1457s, 1376s, 1248s, 1196m, 1108m, 1073m, 1048s, 979s \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.97 (m, 1\text{H}, \text{CH} (28)), 4.67 (m, 1\text{H}, \text{CH}_a (29)), 4.57 (m, 1\text{H}, \text{CH}_b (29)), 4.44 (dd, 1\text{H}, J = 5.2, 11.3 \text{ Hz } \text{CH} (3)), 4.18 (d, 2\text{H}, J = 1.7 \text{ Hz}, \text{CH}_2 (35)), 3.20 (m, 4\text{H}, 2 \times \text{CH}_2 (36)), 2.95 (m, 1\text{H}, \text{CH} (19)), 2.09-1.94 (m, 4\text{H}, \text{CH}_a (22) + \text{CH}_a (21) + \text{CH}_a (16) + \text{CH} (13)), 2.01 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (32)), 1.83-1.52 (m, 10\text{H}, \text{CH} (18) + \text{CH}_2 (2) + \text{CH}_a (15) + \text{CH}_a (1) + \text{CH}_a (12) + 2 \times \text{CH}_2 (37)), 1.68 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (30)), 1.50-1.12 (m, 10\text{H}, \text{CH} (9) + \text{CH}_b (22) + \text{CH}_2 (7) + \text{CH}_b (16) + \text{CH}_b (21) + \text{CH}_2 (11) + \text{CH}_2 (6)), 1.09 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (25)), 1.06-0.99 (m, 12\text{H}, \text{CH}_b (15) + \text{CH}_b (12) + \text{CH}_b (1) + \text{CH}_3 (27) + 2 \times \text{CH}_3 (38)), 0.95 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (24)), 0.87 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (23)), 0.75 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (26)), 0.72 (d, 1\text{H}, J = 10.1 \text{ Hz}, \text{CH} (5)) \text{ ppm}$; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.4 (\text{C}31, \text{C}=\text{O}), 150.9 (\text{C}20, \text{C}=\text{CH}_2), 108.8 (\text{C}29, \text{C}=\text{CH}_2), 92.0 (\text{C}33, \text{C}\equiv\text{C}), 81.0 (\text{C}3, \text{CH}), 72.6 (\text{C}34, \text{C}\equiv\text{C}), 64.6 (\text{C}28, \text{CH}), 55.3 (\text{C}5, \text{CH}), 54.8 (\text{C}36, 2 \times \text{CH}_2), 50.6 (\text{C}17, \text{C}_{\text{quart.}}), 50.3 (\text{C}9, \text{CH}), 48.8 (\text{C}18, \text{CH}), 48.7 (\text{C}19, \text{CH}), 42.7 (\text{C}14, \text{C}_{\text{quart.}}), 42.0 (\text{C}35, \text{CH}_2), 40.7 (\text{C}8, \text{C}_{\text{quart.}}), 38.5 (\text{C}1, \text{CH}_2), 37.4 (\text{C}4, \text{C}_{\text{quart.}}), 37.2 (\text{C}13, \text{CH}), 36.8 (\text{C}10, \text{C}_{\text{quart.}}), 34.2 (\text{C}7, \text{CH}_2), 34.1 (\text{C}22, \text{CH}_2), 34.0 (\text{C}21, \text{CH}_2), 31.9 (\text{C}16, \text{CH}_2), 27.6 (\text{C}15, \text{CH}_2), 27.2 (\text{C}23, \text{CH}_3), 26.6 (\text{C}12, \text{CH}_2), 25.0 (\text{C}2, \text{CH}_2), 20.6 (\text{C}11, \text{CH}_2), 19.7 (\text{C}32, \text{CH}_3), 18.0 (\text{C}6, \text{CH}_2), 17.8 (\text{C}30, \text{CH}_3), 17.3 (\text{C}37, 2 \times \text{CH}_2), 15.3 (\text{C}24, \text{CH}_3), 15.2 (\text{C}25, \text{CH}_3), 14.7 (\text{C}26, \text{CH}_3), 14.1 (\text{C}27, \text{CH}_3), 9.8 (\text{C}38, 2 \times \text{CH}_3) \text{ ppm}$; MS (ESI, MeOH): $m/z = 622.6$ (100 %, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{41}\text{H}_{68}\text{ClNO}_3$: C, 74.79; H, 10.41; N, 2.13; gefunden: C 74.49, H 10.67, N 2.00.

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(diallylamin-1-yl)-prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (85)

Verbindung **11** (500 mg, 1 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Diallylamin (0.14 ml, 1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (2.0 mg, 0.01 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen.



Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand

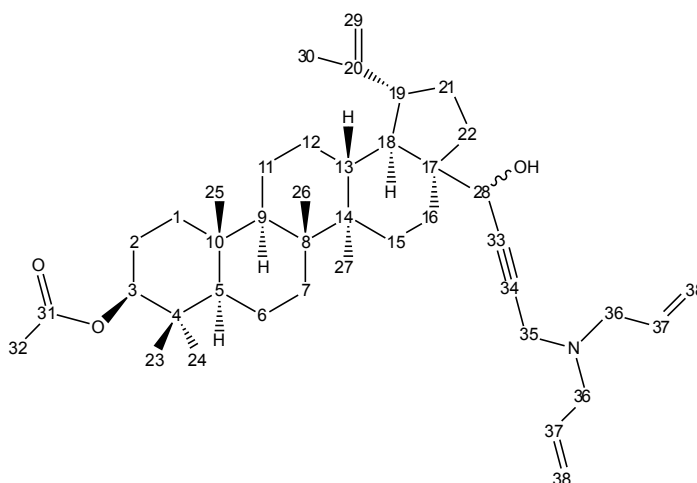
Experimenteller Teil

säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Es werden 321 mg (52 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 226-228 °C; $[\alpha]_D^{20} = 16.6^\circ$ (c 4.05, CHCl₃); IR (KBr): $\nu = 3301m, 2944s, 2477m, 1732s, 1643w, 1455m, 1370m, 1247s, 1132w, 1027m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.70$ (br, 1H, NH), 6.05-5.95 (m, 2H, 2 x CH (37)), 5.60-5.48 (m, 4H, 2 x CH₂ (38)), 4.80 (s br, 1H, CH (28)), 4.62 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, CH_a (29)), 4.52 (s br, 1H, CH_b (29)), 4.36 (dd, 1H, *J* = 4.6, 11.5 Hz, CH (3)), 3.97 (s br, 2H, CH₂ (35)), 3.80-3.65 (m, 4H, 2 x CH₂ (36)), 2.95-2.85 (m, 1H, CH (19)), 2.05-2.00 (m, 1H, CH_a (22)), 1.98 (s, 3H, CH₃ (32)), 1.93-1.81 (m, 3H, CH_a (21) + CH (13) + CH_a (16)), 1.70-1.65 (m, 1H, CH (18)), 1.63 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.69-1.08 (m, 15H, CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (15) + CH₂ (7) + CH_a (1) + CH (9) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16)), 1.02-0.89 (m, 8H, CH₂ (12) + CH₃ (27) + CH₃ (25)), 0.86-0.83 (m, 1H, CH_b (1)), 0.82-0.75 (m, 9H, CH₃ (26) + CH₃ (24) + CH₃ (23)), 0.65 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 170.0$ (C31, C=O), 150.8 (C20, C=CH₂), 125.0 (C37, 2 x CH₂=CH), 117.0 (C38, 2 x CH=CH₂), 109.4 (C29, CH₂=C), 91.9 (C33, C≡C), 79.8 (C3, CH), 74.3 (C34, C≡C), 66.7 (C28, CH), 55.5 (C5, CH), 50.3 (C17, C_{quart.}), 50.6 (C35, CH₂), 50.2 (C9, CH), 49.2 (C18, CH), 48.8 (C19, CH), 43.1 (C14, C_{quart.}), 41.0 (C8, C_{quart.}), 40.9 (C36, 2 x CH₂), 38.5 (C4, C_{quart.}), 37.9 (C1, CH₂), 37.5 (C13, CH), 37.2 (C10, C_{quart.}), 34.7 (C7, CH₂), 34.3 (C21, CH₂), 34.1 (C16, CH₂), 32.4 (C22, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.8 (C15, CH₂), 25.2 (C12, CH₂), 23.8 (C2, CH₂), 21.6 (C32, CH₃), 20.9 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.2 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.2 (C26 + C25, 2 x CH₃), 15.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 618.8 (100 %, [M-Cl]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(diallylamino-1-yl)-prop-1-en-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol (86)

Verbindung **11** (500 mg, 1 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Diallylamin (0.14 ml, 1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und CuI (20 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Anschließend wird mit Am-



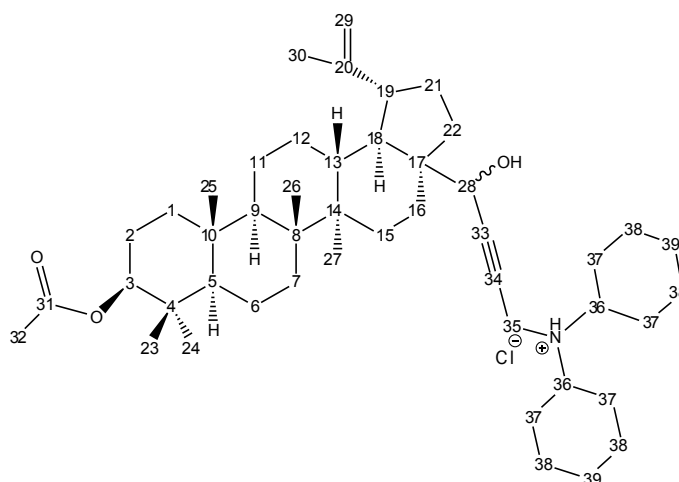
Experimenteller Teil

moniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 487 mg (79 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 75-80 °C; $[\alpha]_D^{20} = 142.9^\circ$ (c 0.6, CHCl₃); $R_F = 0.26$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3457br, 3075m, 2943s, 1735s, 1642s, 1454s, 1376s, 1326s, 1245s, 1028s, 1008s$ cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): $\delta = 5.84-5.70$ (*m*, 2H, 2 x CH (37)), 5.21-5.05 (*m*, 4H, 2 x CH₂ (38)), 4.84 (*s*, 1H, CH (28)), 4.64 (*s*, 1H, CH_a (29)), 4.51 (*s*, 1H, CH_b (29)), 4.40 (*dd*, 1H, *J* = 6.4, 9.7 Hz, CH (3)), 3.35 (*s*, 2H, CH₂ (35)), 3.10-3.00 (*m*, 4H, 2 x CH₂ (36)), 2.91-2.78 (*m*, 1H, CH (19)), 2.21-2.10 (*m*, 2H, CH_a (22) + CH_a (16)), 1.97 (*s*, 3H, CH₃ (32)), 1.96-1.85 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH (13)), 1.74-1.65 (*m*, 3H, CH (18) + CH_a (1) + CH_a (12)), 1.62 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.69-1.08 (*m*, 14H, CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (15) + CH₂ (7) + CH (9) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16)), 0.98 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.93 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.92-0.81 (*m*, 2H, CH_b (12) + CH_b (1)), 0.80-0.75 (*m*, 9H, 3 x CH₃ (26) + (24) + (23)), 0.73 (*d*, 1H, *J* = 10.5 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0$ (C31, C=O), 151.0 (C20, C=CH₂), 135.0 (C38, 2 x CH₂=CH), 118.2 (C37, 2 x CH=CH₂), 109.6 (C29, CH₂=C), 85.9 (C33, C≡C), 80.9 (C3, CH), 80.8 (C34, C≡C), 66.1 (C28, CH), 56.3 (C35, CH₂), 55.4 (C5, CH), 50.8 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 49.0 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart.}), 41.7 (C36, 2 x CH₂), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.4 (C4, C_{quart.}), 37.8 (C1, CH₂), 37.2 (C13, CH), 37.0 (C10, C_{quart.}), 34.7 (C7, CH₂), 34.1 (C21, CH₂), 34.0 (C16, CH₂), 32.4 (C22, CH₂), 28.0 (C23, CH₃), 27.8 (C15, CH₂), 25.1 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.9 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24 + C26, 2 x CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 15.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 618.6 (100 %, [M-Cl]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(dicyclohexylamin-1-yl)prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (87)

Verbindung **11** (0.2 g, 0.4 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Dicyclohexylamin (0.1 ml, 0.6 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.2 ml, 2.5 mmol) und Kupferiodid (2 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 3 Tage bei 40 °C gerührt. Nach



Experimenteller Teil

vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (5 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 157 mg (53 %) als weißer Feststoff erhalten.

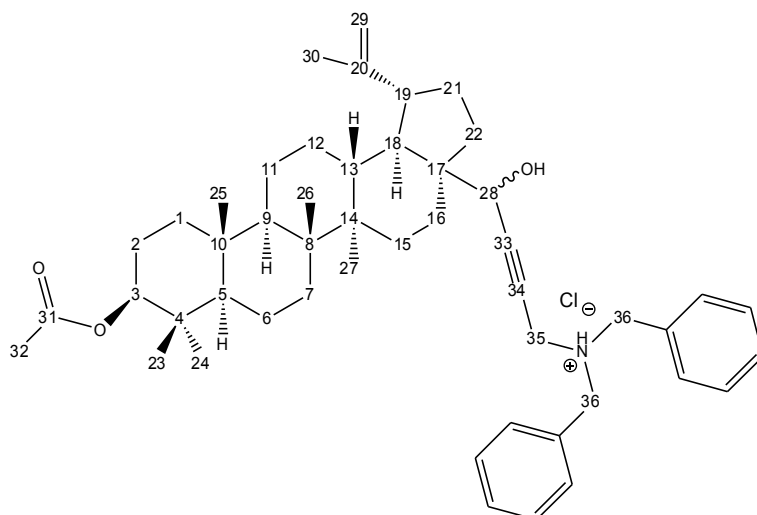
mp 220 °C; $[\alpha]_D^{20} = 11.2^\circ$ (c 2.30, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3265s, 2938s, 2862s, 2427s, 1737s, 1646m, 1456s, 1372s, 1244s, 1132m, 1108m, 977m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.97 (m, 1H, CH (28)), 4.67 (m, 1H, CH_a (29)), 4.56 (m, 1H, CH_b (29)), 4.44 (dd, 1H, J = 5.2, 11.1 \text{ Hz}, CH (3)), 4.20 (m, 2H, CH_2 (35)), 3.56 (m, 2H, 2 \times CH (36)), 2.96 (m, 1H, CH (19)), 2.13-1.90 (m, 4H, CH_a (22) + CH_a (21) + CH_a (16) + CH (13)), 2.02 (s, 3H, CH_3 (32)), 1.80 (dd, 1H, J = 11.8, 11.8 \text{ Hz}, CH (18)), 1.77-1.52 (m, 15H, CH_2 (2) + CH_a (15) + CH_a (1) + CH_a (12) + 4 \times CH_a (37) + 4 \times CH_a (38) + 2 \times CH_a (39)), 1.68 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.51-1.15 (m, 20H, CH (9) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_2 (11) + CH_2 (6) + 4 \times CH_b (37) + 4 \times CH_b (38) + 2 \times CH_b (39)), 1.10 (s 3H, CH_3 (25)), 1.07-0.97 (m, 3H, CH_b (15) + CH_b (12) + CH_b (1)), 1.06 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.91 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.87 (s, 3H, CH_3 (23)), 0.86 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.82 (m, 1H, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.4 (C31, C=O), 150.8 (C20, C=CH_2), 108.8 (C29, C=CH_2), 92.6 (C33, C\equiv C), 81.0 (C3, CH), 73.2 (C34, C\equiv C), 64.6 (C28, CH), 61.8 (C36, 2 \times CH), 55.3 (C5, CH), 50.6 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 48.9 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 42.8 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.1 (C1, CH_2), 37.4 (C4, C_{quart.}), 37.2 (C13, CH), 36.8 (C10, C_{quart.}), 36.5 (C35, CH_2), 34.1 (C7, CH_2), 34.0 (C22, CH_2), 31.9 (C21, CH_2), 29.1 (C16, CH_2), 27.7 (C15, CH_2), 27.0 (C23, CH_3), 25.0 (C12, CH_2), 24.8 (C37, 4 \times CH_2), 24.6 (C38, 4 \times CH_2), 24.0 (C2, CH_2), 23.2 (C39, 2 \times CH_2), 20.6 (C11, CH_2), 19.7 (C32, CH_3), 19.0 (C30, CH_3), 17.8 (C6, CH_2), 15.5 (C24, CH_3), 15.3 (C25, CH_3), 15.2 (C26, CH_3), 14.1 (C27, CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 702.5 (100 \%, [M-Cl]^+)$; Anal. Berechnung für C₄₇H₇₆ClNO₃: C, 76.43; H, 10.37; N, 1.90; gefunden: C 76.19, H 10.57, N 1.65.$$

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(dibenzylamin-1-yl)-prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (88)

Verbindung **11** (500 mg, 1 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Dibenzylamin (0.23 ml,

Experimenteller Teil

1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene



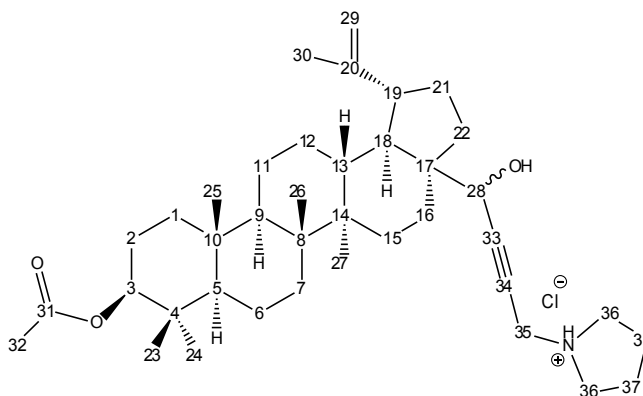
Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 291 mg (38 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 156-163 °C; $[\alpha]_D^{20} = 7.5^\circ$ (c 4.1, CHCl₃); IR (KBr): $\nu = 3287br, 2943s, 2452br, 1736s, 1641w, 1499w, 1457s, 1376m, 1248s, 1132w, 1028m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.80-12.75$ (m, 1H, NH), 7.75-7.60 (m, 4H, 4 x CH (Ph)), 7.40-7.30 (m, 6H, 6 x CH (Ph)), 5.02-4.96 (br, 1H, CH (28)), 4.63 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH_a (29)), 4.54-4.50 (m, 1H, CH_b (29)), 4.40 (dd, 1H, *J* = 5.7, 10.3 Hz, CH (3)), 4.37-4.09 (m, 4H, 2 x CH₂ (36)), 3.65-3.55 (m, 2H, CH₂ (35)), 2.94-2.85 (m, 1H, CH (19)), 2.15-2.00 (m, 2H, CH_a (16) + CH_a (21)), 1.97 (s, 3H, CH₃ (32)), 1.95-1.86 (m, 2H, CH_a (22) + CH (13)), 1.77-1.64 (m, 3H, CH (18) + CH_a (1) + CH_a (12)), 1.63 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.60-1.00 (m, 14H, CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH_a (15) + CH₂ (7) + CH (9) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (12)), 0.98 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.98-0.96 (m, 1H, CH_b (15)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.94-0.93 (m, 1H, CH_b (1)), 0.78 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.77 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.69 (s, 3H, CH₃ (23)), 0.62 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0$ (C31, C=O), 150.7 (C20, C=CH₂), 131.5 (Ph, 4 x CH), 130.1 (Ph, 2 x CH), 129.2 (Ph, 4 x CH), 128.6 (Ph, 2 x C_{quart.}), 109.8 (C29, CH₂=C), 91.8 (C33, C≡C), 80.8 (C3, CH), 73.4 (C34, C≡C), 65.7 (C28, CH), 56.5 (C36, 2 x CH₂), 55.3 (C5, CH), 51.6 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 48.9 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 43.0 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C35, CH₂), 40.8 (C8, C_{quart.}), 38.8 (C4, C_{quart.}), 38.3 (C1, CH₂), 37.7 (C10, C_{quart.}), 37.3 (C13, CH), 34.5 (C16 + C22, 2 x CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 32.3 (C21, CH₂), 27.9 (C23, CH₃), 27.9 (C15, CH₂), 25.0 (C12, CH₂), 23.7 (C2, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 18.8 (C30, CH₃), 18.1 (C6, CH₂), 16.5 (C24, CH₃), 16.3 (C26, CH₃), 16.1 (C25, CH₃), 15.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI,

MeOH): $m/z = 718.6$ (100 %, $[M-Cl]^+$).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(pyrrolidin-1-yl)-prop-1-in-1-yl]-lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (89)

Verbindung **11** (0.20 g, 0.39 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Pyrrolidin (0.09 ml, 1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen.



Es wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 164 mg (67 %) als weißer Feststoff erhalten.

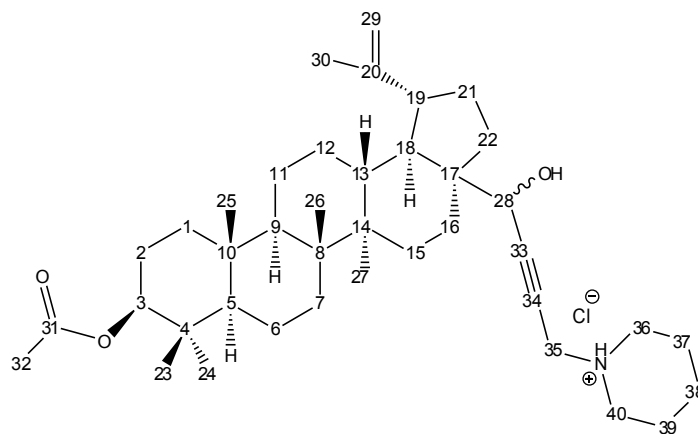
mp 206-207 °C; $[\alpha]_D^{20} = 21.1^\circ$ (c 2.49, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3442br, 2943s, 1705m, 1638s, 1442m, 1384s, 1047w\text{ cm}^{-1}$; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.96\text{-}4.91$ (*m*, 1H, CH (28)), 4.66 (*d*, 1H, $J = 2.2$ Hz, CH_a (29)), 4.55 (*dd*, 1H, $J = 1.3, 2.4$ Hz, CH_b (29)), 4.43 (*dd*, 1H, $J = 5.4, 10.9$ Hz, CH (3)), 4.09-4.02 (*s br*, 2H, CH_2 (35)), 3.35-3.25 (*m*, 4H, 2 x CH_2 (36)), 2.99-2.90 (*m*, 1H, CH (19)), 2.10-1.90 (*m*, 11H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_3 (32)) + CH_a (21) + CH (13) + 2 x CH_2 (37)), 1.82-1.68 (*m*, 3H, CH (18) + CH_a (1) + CH_a (15)), 1.67 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.66-1.13 (*m*, 14H, CH_2 (12) + CH_2 (11) + CH_2 (6) + CH_2 (7) + CH (9) + CH_2 (2) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16)), 1.08 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 1.04 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.02-0.93 (*m*, 2H, CH_b (15) + CH_b (1)), 0.90 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.86 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.85 (*s*, 3H, CH_3 (23)), 0.84-0.77 (*m*, 1H, CH (5)) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 173.2$ (C31, C=O), 152.5 (C20, C=CH₂), 110.3 (C29, CH₂=C), 91.3 (C33, C≡C), 82.7 (C3, CH), 76.6 (C34, C≡C), 66.2 (C28, CH), 56.9 (C5, CH), 54.6 (C36, 2 x CH₂), 52.1 (C17, C_{quart.}), 51.8 (C9, CH), 50.4 (C18, CH), 50.2 (C19, CH), 44.7 (C35, CH₂), 44.3 (C14, C_{quart.}), 42.3 (C8, C_{quart.}), 39.7 (C4, C_{quart.}), 39.0 (C1, CH₂), 38.7 (C13, CH), 38.4 (C10, C_{quart.}), 35.7 (C16, CH₂), 35.5 (C22, CH₂), 35.0 (C7, CH₂), 33.5 (C21, CH₂), 29.2 (C15, CH₂), 28.6 (C23, CH₃), 24.8 (C12, CH₂), 24.7 (C37, 2

Experimenteller Teil

x CH₂), 24.6 (C2, CH₂), 22.2 (C11, CH₂), 21.3 (C32, CH₃), 19.4 (C6, CH₂), 19.3 (C30, CH₃), 17.1 (C24, CH₃), 16.8 (C26, CH₃), 16.7 (C25, CH₃), 15.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 592.6 (100 %, [M-Cl]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(piperidin-1-yl)-prop-1-yn-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (90)

Verbindung **11** (0.30 g, 0.59 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Piperidin (0.11 ml, 1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und



Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2, Methanol). Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 255 mg (67 %) als weißer Feststoff erhalten.

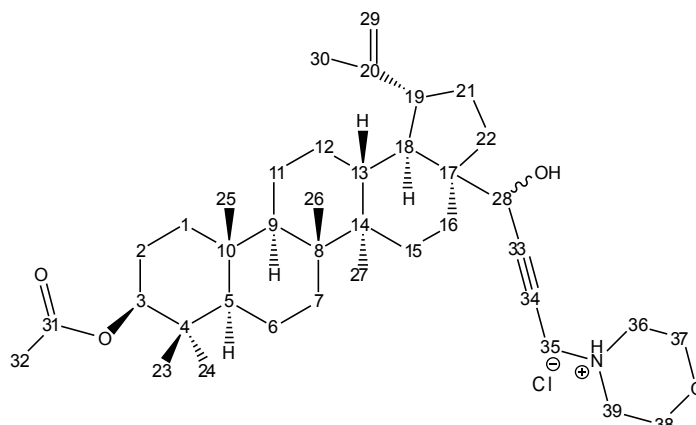
mp 209-215 °C; [α]_D²⁰ = 74.0° (c 0.6, MeOH); IR (KBr): ν = 3405 br , 2943 s , 2870 s , 2641 m , 2534 m , 1733 s , 1638 m , 1456 s , 1384 s , 1247 s , 1197 w , 1133 w , 1107 w , 1031 w cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 4.90-4.85 (*m*, 1H, CH (28)), 4.57 (*d*, 1H, *J* = 1.8 Hz, CH_a (29)), 4.49-4.45 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.34 (*dd*, 1H, *J* = 5.4, 10.8 Hz, CH (3)), 4.00 (*s br*, 2H, CH₂ (35)), 3.62-3.42 (*m*, 2H, CH_a (36) + CH_a (40)), 3.09-2.80 (*m*, 3H, CH (19) + CH_b (36) + CH_b (40)), 2.22-1.84 (*m*, 9H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH₃ (32) + CH_a (21) + CH (13) + CH_a (37) + CH_a (39)), 1.74-1.05 (*m*, 24H, CH_b (37) + CH_b (39) + CH₂ (38) + CH (18) + CH_a (1) + CH₂ (12) + CH₃ (30) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH_a (15) + CH₂ (7) + CH (9) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16)), 1.01 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.96 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.94-0.88 (*m*, 2H, CH_b (15) + CH_b (1)), 0.86 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.81 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.77 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 0.75-0.71 (*m*, 1H, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 171.4 (C31, C=O), 150.9 (C20, C=CH₂), 108.8 (C29, CH₂=C), 92.0 (C33, C≡C), 81.0 (C3, CH), 73.1 (C34,

Experimenteller Teil

C≡C), 64.7 (C28, CH), 55.4 (C5, CH), 52.3 (C36 + C40, 2 x CH₂), 50.5 (C17, C_{quart.}), 50.3 (C9, CH), 48.9 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 45.9 (C35, CH₂), 42.8 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.6 (C4, C_{quart.}), 38.5 (C1, CH₂), 37.4 (C10, C_{quart.}), 37.2 (C13, CH), 36.9 (C16, CH₂), 36.8 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 31.9 (C21, CH₂), 27.6 (C15, CH₂), 27.0 (C23, CH₃), 25.0 (C12, CH₂), 23.3 (C2, CH₂), 22.8 (C37 + C39, 2 x CH₂), 21.1 (C38, CH₂), 20.6 (C11, CH₂), 19.7 (C32, CH₃), 18.0 (C6, CH₂), 17.7 (C30, CH₃), 15.5 (C24, CH₃), 15.3 (C26, CH₃), 15.2 (C25, CH₃), 14.2 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 606.7 (100 %, [M-Cl]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(morpholin-4-yl)-prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (91)

Verbindung **11** (500 mg, 1 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Morpholin (0.1 ml, 1.2 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (2.0 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 24 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das



Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (5 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 238 mg (37 %) als weißer Feststoff erhalten.

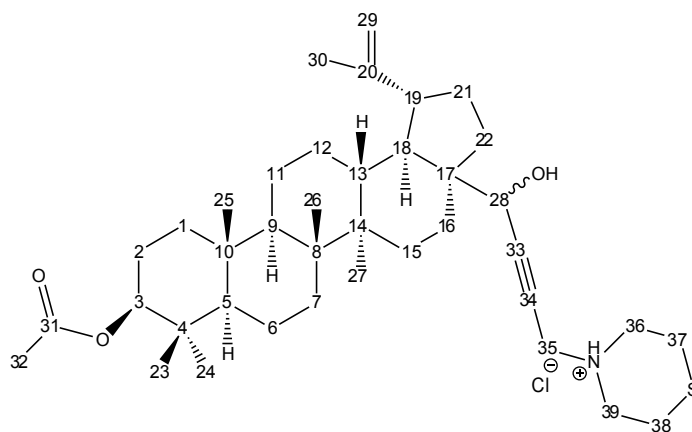
mp 206 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 5.04° (c 6.5, MeOH); IR (KBr): ν = 3346s, 2943s, 2871s, 2450m, 1734s, 1640m, 1455s, 1375s, 1247s, 1196m, 1125s, 1075m, 1028s, 978s cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.80 (s, 1H, NH), 4.76 (s, 1H, CH (28)), 4.59 (d, 1H, J = 2.1 Hz, CH_a (29)), 4.49 (m, 1H, CH_b (29)), 4.33 (dd, 1H, J = 4.8, 11.8 Hz, CH (3)), 4.10 (s, 2H, CH₂ (35)), 4.00-3.70 (m, 6H, CH₂ (36) + CH₂ (39) + CH_a (37) + CH_a (38)), 3.13-2.96 (m, 2H, CH_b (37) + CH_b (38)), 2.93-2.83 (m, 1H + CH (19)), 2.00-1.96 (m, 2H, CH_a (22) + CH_a (21)), 1.95 (s, 3H, CH₃ (32)), 1.93-1.83 (m, 2H, CH_a (16) + CH (13)), 1.68-1.61 (m, 1H, CH (18)), 1.60 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.58-1.08 (m, 16H, CH₂ (12) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (15) + CH₂ (7) + CH_a (1) + CH (9) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_b (21)),

Experimenteller Teil

0.97 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.92-0.85 (m, 2H, CH_b (1)+ CH_b (16)), 0.79 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.76 (m, 7H, 2 x CH₃ (24) + (23)), 0.72-0.70 (m, 1H, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 169.7 (C31, C=O), 150.5 (C20, C=CH₂), 109.1 (C29, C=CH₂), 91.9 (C33, C≡C), 79.7 (C3, CH), 73.1 (C34, C≡C), 64.7 (C36 + C39, 2 x CH₂) 63.7 (C28, CH), 62.9 (C37 + C38, 2 x CH₂), 54.5 (C5, CH), 50.0 (C17, C_{quart.}), 49.3 (C9, CH), 48.4 (C18, CH), 48.0 (C19, CH), 44.9 (C35, CH₂), 44.2 (C14, C_{quart.}), 42.5 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C13, CH), 37.7 (C1, CH₂), 37.3 (C4, C_{quart.}), 36.5 (C10, C_{quart.}) 34.0 (C7, CH₂), 33.7 (C22, CH₂), 33.6 (C16, CH₂), 31.7 (C21, CH₂), 27.6 (C15, CH₂), 27.4 (C23, CH₃), 24.7 (C12, CH₂), 23.3 (C2, CH₂), 20.9 (C32, CH₃), 20.4 (C11, CH₂), 18.5 (C30, CH₃), 17.6 (C6, CH₂), 15.8 (C25 + C24, 2 x CH₃), 15.1 (C26, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 608.5 (100 %, [M-Cl]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(thiomorpholin-4-yl)prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (92)

Verbindung **11** (500 mg, 1 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Thiomorpholin (0.11 ml, 1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (2.0 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 24 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (5 ml)



und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/5 ml, 1 N) werden 284 mg (43 %) als weißer Feststoff erhalten.

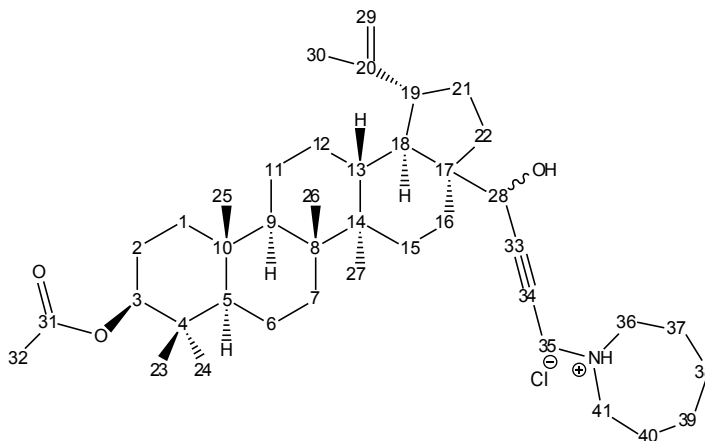
mp 195-211 °C; [α]_D²⁰ = 6.03° (c 5.5, MeOH); IR (KBr): ν = 3385s, 3068m, 2943s, 2873s, 2363m, 1732s, 1639m, 1454s, 1375s, 1318m, 1248s, 1133m, 1108m, 1028s, 980s cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.78 (s, 1H, CH (28)), 4.61 (d, 1H, J = 2.0 Hz, CH_a (29)), 4.51 (m, 1H, CH_b

Experimenteller Teil

(29)), 4.35 (*dd*, 1H, $J = 4.5, 11.5$ Hz, CH (3)), 4.14 (*s*, 2H, CH₂ (35)), 3.75-3.65 (*m*, 2H, CH_a (36) + CH_a (39)), 3.20-3.05 (*m*, 4H, CH_b (36) + CH_b (39) + CH_a (37) + CH_a (38)), 2.95-2.80 (*m*, 3H, CH (19) + CH_b (37) + CH_b (38)), 2.10-2.03 (*m*, 1H, CH_a (22)), 2.00-1.85 (*m*, 5H, CH₃ (32) + CH_a (21) + CH_a (16)), 1.75-1.63 (*m*, 2H, CH (13) + CH (18)), 1.61 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.59-1.01 (*m*, 16H, CH₂ (12) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (15) + CH₂ (7) + CH_a (1) + CH (9) + CH₂ (2) + CH_b (22) + CH_b (21)), 0.99 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.96 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.94-0.89 (*m*, 2H, CH_b (1) + CH_b (16)), 0.81 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.78 (*m*, 6H, 2 x CH₃ (24) + (23)), 0.67-0.64 (*m*, 1H, CH (5)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 170.1$ (C31, C=O), 150.8 (C20, C=CH₂), 109.4 (C29, C=CH₂), 91.7 (C33, C \equiv C), 79.9 (C3, CH), 73.3 (C34, C \equiv C), 63.8 (C28, CH), 54.5 (C5, CH), 52.2 (C36 + C39, 2 x CH₂), 50.1 (C17, C_{quart.}), 49.4 (C9, CH), 48.5 (C18, CH), 48.1 (C19, CH), 45.7 (C14, C_{quart.}), 42.5 (C8, C_{quart.}), 38.9 (C13, CH), 37.7 (C1, CH₂), 37.3 (C4, C_{quart.}), 36.5 (C10, C_{quart.}), 36.4 (C35, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 33.8 (C22, CH₂), 33.6 (C16, CH₂), 31.7 (C21, CH₂), 27.6 (C15, CH₂), 27.4 (C23, CH₃), 24.7 (C12, CH₂), 23.9 (C37 + C38, CH₂), 22.3 (C2, CH₂), 20.9 (C32, CH₃), 20.4 (C11, CH₂), 18.5 (C30, CH₃), 17.7 (C6, CH₂), 16.4 (C25 + C24, 2 x CH₃), 15.8 (C26, CH₃), 14.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 624.6$ (100 %, [M-Cl]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(azepan-1-yl)-prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (93)

Verbindung **11** (500 mg, 1 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Azepan (0.11 ml, 1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (2.0 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 24 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser



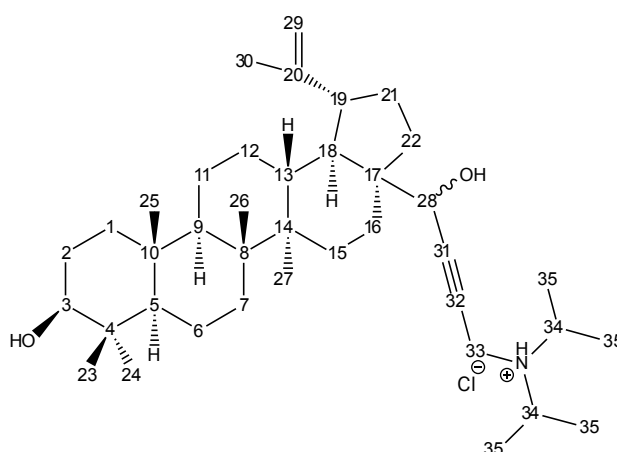
(5 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrierückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 183 mg (28 %) als weißer Feststoff erhalten.

Experimenteller Teil

mp 210 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 21.5^\circ$ (c 6.3, CHCl_3); IR (KBr): $\nu = 3346\text{s}, 2943\text{s}, 2871\text{s}, 2450\text{m}, 1734\text{s}, 1640\text{m}, 1455\text{s}, 1375\text{s}, 1247\text{s}, 1196\text{m}, 1125\text{s}, 1075\text{m}, 1028\text{s}, 978\text{s cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.96$ (s, 1H, CH (28)), 4.67 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, CH_a (29)), 4.56 (m, 1H, CH_b (29)), 4.44 (dd, 1H, $J = 5.1, 11.2$ Hz, CH (3)), 4.15 (s, 2H, CH_2 (35)), 3.62-3.53 (m, 2H, CH_a (36) + CH_a (41)), 3.31-3.29 (m, 2H, CH_b (36) + CH_b (41)), 2.99-2.92 (m, 1H, CH (19)), 2.10-2.03 (m, 3H, CH_a (22) + CH_a (21) + CH_a (16)), 2.01 (s, 3H, CH_3 (32)), 2.00-1.86 (m, 5H, CH_2 (37) + CH_2 (40) + CH_b (22)), 1.84-1.69 (m, 8H, CH_a (1) + CH_2 (38) + CH_2 (39) + CH_2 (12) + CH (13)), 1.68 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.65-1.15 (m, 13H, CH_2 (11) + CH_2 (6) + CH_2 (15) + CH_2 (7) + CH (9) + CH_2 (2) + CH_b (21) + CH (18)), 1.10 (s, 3H, CH_3 (27)), 1.05 (s, 3H, CH_3 (25)), 1.03-0.96 (m, 2H, CH_b (1) + CH_b (16)), 0.91 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.87-0.82 (m, 7H, 2 x CH_3 (24) + (23) + CH (5)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 171.4$ (C31, C=O), 150.8 (C20, C=CH₂), 108.8 (C29, C=CH₂), 91.4 (C33, C≡C), 81.0 (C3, CH), 73.7 (C34, C≡C), 64.6 (C28, CH), 55.3 (C5, CH), 54.4 (C36 + C41, 2 x CH₂), 50.5 (C17, C_{quart.}), 50.2 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 48.1 (C19, CH), 47.8 (C14, C_{quart.}), 46.8 (C35, CH₂), 42.7 (C8, C_{quart.}), 40.7 (C1, CH₂), 38.1 (C10, C_{quart.}), 37.4 (C4, C_{quart.}), 37.2 (C13, CH), 36.8 (C22, CH₂), 34.0 (C7, CH₂), 33.9 (C16, CH₂), 31.9 (C21, CH₂), 27.6 (C15, CH₂), 27.0 (C23, CH₃), 25.6 (C37+ C40, 2 x CH₂), 25.0 (C12, CH₂), 23.7 (C38 + C39, 2 x CH₂), 23.2 (C2, CH₂), 20.6 (C32, CH₃), 19.7 (C11, CH₂), 17.8 (C30, CH₃), 17.7 (C6, CH₂), 15.5 (C25, CH₃), 15.2 (C26 + C24, 2 x CH₃), 14.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 620.7$ (100 %, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$).

(3S)-28-[3-(Diisopropylamin)prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (94)

Verbindung **12** (0.33 g, 0.70 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Diisopropylamin (0.12 ml, 0.85 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.3 ml, 3.7 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben und für 20 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxid-Lösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das



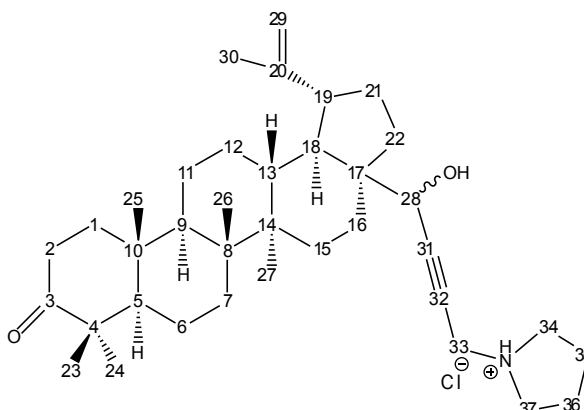
Experimenteller Teil

Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 338 mg (90 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 235 °C; $[\alpha]_D^{20} = 2.6^\circ$ (c 4.30, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3419m, 2943s, 2503m, 1640m, 1467m, 1397m, 1046m, 877m \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.95 (m, 1\text{H}, \text{CH} (28)), 4.66 (m, 1\text{H}, \text{CH}_a (29)), 4.56 (m, 1\text{H}, \text{CH}_b (29)), 4.18 (d, 2\text{H}, J = 1.6 \text{ Hz}, \text{CH}_2 (33)), 3.90 (\text{septd}, 2\text{H}, J = 6.6, 2.6 \text{ Hz}, 2 \times \text{CH} (34)), 3.13 (dd, 1\text{H}, J = 4.9, 11.4 \text{ Hz}, \text{CH} (3)), 2.96 (m, 1\text{H}, \text{CH} (19)), 2.12-1.93 (m, 4\text{H}, \text{CH}_a (22) + \text{CH}_a (21) + \text{CH}_a (16) + \text{CH} (13)), 1.79 (dd, 1\text{H}, J = 11.8, 11.8 \text{ Hz}, \text{CH} (18)), 1.77-1.50 (m, 5\text{H}, \text{CH}_2 (2) + \text{CH}_a (15) + \text{CH}_a (1) + \text{CH}_a (12)), 1.67 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (30)), 1.48-1.14 (m, 11\text{H}, \text{CH}_2 (6) + \text{CH} (9) + \text{CH}_b (12) + \text{CH}_b (22) + \text{CH}_2 (7) + \text{CH}_b (16) + \text{CH}_b (21) + \text{CH}_2 (11)), 1.45 (s, 12\text{H}, 4 \times \text{CH}_3 (35)), 1.07-0.90 (m, 2\text{H}, \text{CH}_b (15) + \text{CH}_b (1)), 1.08 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (23)), 1.04 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (27)), 0.95 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (24)), 0.87 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (26)), 0.75 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (25)), 0.72 (d, 1\text{H}, J = 11.0 \text{ Hz}, \text{CH} (5)) \text{ ppm}$; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 151.9 (\text{C}20, \text{C}=\text{CH}_2), 108.8 (\text{C}29, \text{C}=\text{CH}_2), 91.3 (\text{C}31, \text{C}\equiv\text{C}), 78.2 (\text{C}3, \text{CH}), 74.8 (\text{C}32, \text{C}\equiv\text{C}), 64.7 (\text{C}28, \text{CH}), 55.3 (\text{C}5, \text{CH}), 55.0 (\text{C}34, 2 \times \text{CH}), 50.6 (\text{C}17, \text{C}_{\text{quart.}}), 50.3 (\text{C}9, \text{CH}), 48.9 (\text{C}18, \text{CH}), 48.7 (\text{C}19, \text{CH}), 42.7 (\text{C}14, \text{C}_{\text{quart.}}), 40.7 (\text{C}8, \text{C}_{\text{quart.}}), 38.6 (\text{C}1, \text{CH}_2), 38.6 (\text{C}4, \text{C}_{\text{quart.}}), 37.2 (\text{C}13, \text{CH}), 36.8 (\text{C}10, \text{C}_{\text{quart.}}), 36.0 (\text{C}33, \text{CH}_2), 34.1 (\text{C}7, \text{CH}_2), 34.0 (\text{C}22, \text{CH}_2), 31.9 (\text{C}21, \text{CH}_2), 30.1 (\text{C}16, \text{CH}_2), 27.6 (\text{C}15, \text{CH}_2), 27.2 (\text{C}23, \text{CH}_3), 26.6 (\text{C}2, \text{CH}_2), 25.1 (\text{C}12, \text{CH}_2), 20.6 (\text{C}11, \text{CH}_2), 18.2 (\text{C}30, \text{CH}_3), 18.0 (\text{C}6, \text{CH}_2), 17.7 (\text{C}35, 4 \times \text{CH}_3), 15.3 (\text{C}24, \text{CH}_3), 15.2 (\text{C}25, \text{CH}_3), 14.7 (\text{C}26, \text{CH}_3), 14.1 (\text{C}27, \text{CH}_3); MS (ESI, MeOH): $m/z = 580.5$ (100 %, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{ClNO}_2$: C, 75.99; H, 10.79; N, 2.27; gefunden C 75.88, H 10.96, N 2.15.$

28-Hydroxy-28-(3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-in-1-yl)lup-20(29)-en-3-on Hydrochlorid (95)

Verbindung **26** (466 mg, 1 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Pyrrolidin (0.1 ml, 1.2 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 4.9 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben und für 20 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (5 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt.



Experimenteller Teil

Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 215 mg (37 %) als weißer Feststoff erhalten.

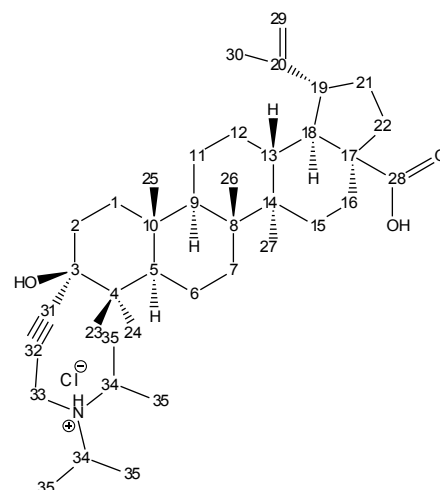
mp $180\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 29.8^\circ$ (c 5.50, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3374\text{s}, 3067\text{s}, 2941\text{s}, 2584\text{s}, 2479\text{s}, 1703\text{s}, 1639\text{s}, 1457\text{s}, 1379\text{s}, 1201\text{m}, 1138\text{s}, 1046\text{s}, 1021\text{s}, 967\text{m}\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.95$ (m, 1H, CH (28)), 4.67 (m, 1H, CH_a (29)), 4.56 (m, 1H, CH_b (29)), 4.19 (m, 2H, CH_2 (33)), 3.65 (m, 2H, CH_a (34) + CH_a (37)), 3.24 (m, 2H, CH_b (34) + CH_b (37)), 2.96 (ddd, 1H, $J = 5.9, 10.9, 10.9$ Hz, CH (19)), 2.18 (m, 2H, CH_a (35) + CH_a (36)), 2.11-1.87 (m, 9H, CH_2 (2) + CH_a (16) + CH_a (21) + CH_a (22) + CH (13) + CH_b (35) + CH_b (36) + CH_a (1)), 1.82 (dd, 1H, $J = 11.9, 11.9$ Hz, CH (18)), 1.78-1.63 (m, 2H, CH_a (15) + CH_a (12)), 1.67 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.63-1.57 (m, 1H, CH_a (6)), 1.55-1.03 (m, 12H, CH (9) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_2 (11) + CH_b (6) + CH_b (1) + CH (5) + CH_b (15)), 1.12 (s, 3H, CH_3 (25)), 1.02-0.93 (m, 1H, CH_b (12)), 1.06 (m, 6H, 2 x CH_3 (24) + (27)), 1.02 (s, 3H, CH_3 (23)), 0.95 (s, 3H, CH_3 (26)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 219.4$ (C3, C=O), 150.9 (C20, C=CH₂), 108.8 (C29, C=CH₂), 90.7 (C31, C≡C), 74.0 (C32, C≡C), 64.6 (C28, CH), 54.6 (C5, CH), 53.2 (C34 + C37, 2 x CH₂), 50.5 (C17, C_{quart.}), 49.5 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 47.0 (C4, C_{quart.}), 43.2 (C14, C_{quart.}), 42.8 (C33, CH₂), 40.6 (C8, C_{quart.}), 39.1 (C1, CH₂), 37.3 (C13, CH), 36.6 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C22, CH₂), 34.0 (C2, CH₂), 34.0 (C7, CH₂), 33.3 (C21, CH₂), 31.9 (C16, CH₂), 27.6 (C15, CH₂), 25.7 (C23, CH₃), 25.1 (C12, CH₂), 23.1 (C35 + C36, 2 x CH₂), 21.1 (C11, CH₂), 21.0 (C24, CH₃), 19.3 (C6, CH₂), 17.8 (C30, CH₃), 15.1 (C25, CH₃), 15.0 (C26, CH₃), 14.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 548.5$ (100 %, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{ClNO}_2$: C, 76.05, H, 10.00; N, 2.40; gefunden: C 75.86, H 10.24, N 2.11.

(3S)-3-[3-(Diisopropylamin)prop-1-in-1-yl]-3-hydroxylup-20(29)-en-28-säure Hydrochlorid (96)

Verbindung **20** (81 mg, 1 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ Diisopropylamin (0.35 ml, 2.5 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.8 ml, 9.9 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben und für 20 Stunden bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester

Experimenteller Teil

(5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 80 mg (25 %) als weißer Feststoff erhalten.



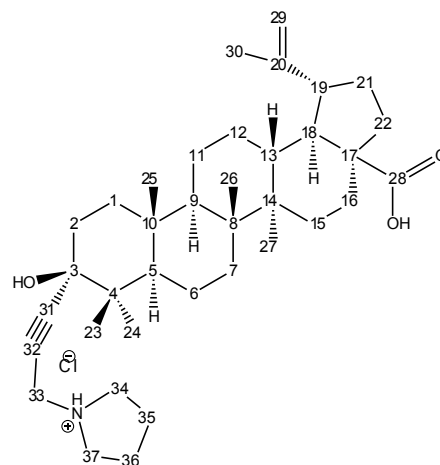
mp 240 °C; $[\alpha]_D^{20} = 1.9^\circ$ (c 4.60, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3172m, 2949s, 2868s, 2539m, 2462m, 1727s, 1644m, 1469m, 1392m, 1376m, 1316m, 1255w, 1167m, 1134s, 1067m, 1037m, 1010m, 982w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.71 (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.23 (s, 2H, CH_2 (33)), 3.91 (sept, 2H, J = 6.6 \text{ Hz}, 2 \times CH (34)), 3.01 (ddd, 1H, J = 10.8, 10.8, 4.6 \text{ Hz}, CH (19)), 2.32 (ddd, 1H, J = 3.2, 11.8, 12.8 \text{ Hz}, CH (13)), 2.24 (ddd, 1H, J = 3.0, 3.2, 12.8 \text{ Hz}, CH_a (16)), 2.01-1.88 (m, 3H, CH_a (2) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.77-1.66 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.62 (dd, 1H, J = 11.4, 11.4 \text{ Hz}, CH (18)), 1.58-1.22 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6)), 1.47 (d, 12H, J = 6.6 \text{ Hz}, 4 \times CH₃ (35)), 1.20-1.01 (m, 3H, CH (5) + CH_b (15) + CH_b (12)), 1.05 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.97 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 178.4 (C28, C=O), 150.5 (C20, C=CH_2), 108.7 (C29, C=CH_2), 93.8 (C31, C\equiv C), 75.2 (C32, C\equiv C), 74.3 (C3, C_{quart.}), 56.0 (C17, C_{quart.}), 54.5 (C34, 2 \times CH), 53.9 (C5, CH), 51.0 (C18, CH), 49.0 (C9, CH), 47.4 (C19, CH), 42.2 (C14, C_{quart.}), 41.4 (C4, C_{quart.}), 40.5 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C13, CH), 37.8 (C1, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 36.7 (C22, CH₂), 35.7 (C33, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 31.9 (C2, CH₂), 31.8 (C16, CH₂), 30.3 (C21, CH₂), 29.4 (C15, CH₂), 25.5 (C12, CH₂), 25.2 (C23, CH₃), 20.7 (C11, CH₂), 18.2 (C6, CH₂), 18.2 (C30, CH₃), 17.6 (C35, 4 \times CH₃), 16.8 (C24, CH₃), 15.6 (C25, CH₃), 15.2 (C26, CH₃), 14.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 594.5 (100 \%, [M+H]^+)$; Anal. Berechnung für C₃₉H₆₄ClNO₃: C, 74.31; H, 10.23; N, 2.22; gefunden: C 74.09, H 10.54, N 2.09.$$

(3S)-3-Hydroxy-3-(3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)lup-20(29)-en-28-säure Hydrochlorid (97)

Verbindung **20** wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Pyrrolidin (0.3 ml, 3.7 mmol), Formalin-

Experimenteller Teil

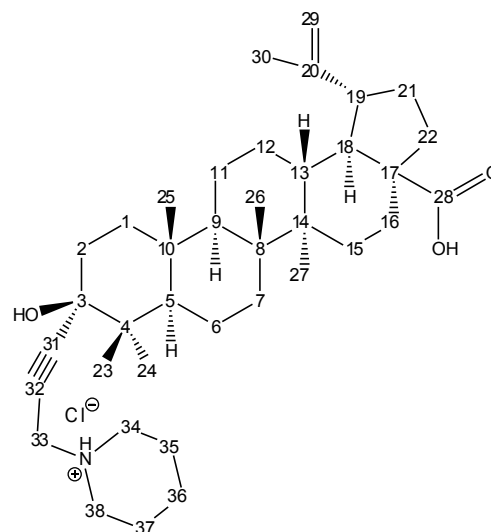
Lösung (37 %, 1.2 ml, 14.8 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mol) zugegeben und für 5 Tage bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 165 mg (28 %) erhalten.



mp 222 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 5.8^\circ$ (c 4.30, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3395\text{s}, 2948\text{s}, 2869\text{s}, 2585\text{s}, 1687\text{s}, 1640\text{s}, 1455\text{s}, 1376\text{s}, 1319\text{m}, 1241\text{s}, 1192\text{s}, 1135\text{s}, 1167\text{m}, 1075\text{m}, 1038\text{s}, 983\text{m}, 948\text{m} \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.22 (s, 2H, CH₂ (33)), 3.66 (m, 2H, CH_a (34) + CH_a (37)), 3.26 (m, 2H, CH_b (34) + CH_b (37)), 3.01 (ddd, 1H, $J = 4.6, 10.6, 10.6$ Hz, CH (19)), 2.32 (m, 1H, CH (13)), 2.26-2.14 (m, 3H, CH_a (16) + CH_a (35) + CH_a (36)), 2.07 (m, 2H, CH_b (35) + CH_b (36)), 2.00-1.87 (m, 3H, CH_a (2) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.76-1.64 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.62 (dd, 1H, $J = 11.4, 11.4$ Hz, CH (18)), 1.58-1.22 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6)), 1.19-1.09 (m, 2H, CH (5) + CH_b (15)), 1.07-1.01 (m, 1H, CH_b (12)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.97 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 178.5$ (C28, C=O), 150.5 (C20, C=CH₂), 108.7 (C29, C=CH₂), 93.2 (C31, C≡C), 75.1 (C32, C≡C), 73.7 (C3, C_{quart.}), 56.0 (C17, C_{quart.}), 53.8 (C5, CH), 53.2 (C34 + C37, 2 x CH₂), 50.9 (C18, CH), 49.0 (C9, CH), 47.0 (C19, CH), 43.1 (C33, CH₂), 42.2 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C4, C_{quart.}), 40.5 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C13, CH), 37.8 (C1, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 36.7 (C22, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 31.9 (C2, CH₂), 31.8 (C16, CH₂), 30.3 (C21, CH₂), 29.4 (C15, CH₂), 25.5 (C12, CH₂), 25.1 (C23, CH₃), 23.1 (C35 + C36, 2 x CH₂), 20.6 (C11, CH₂), 18.2 (C6, CH₂), 18.2 (C30, CH₃), 16.7 (C24, CH₃), 15.6 (C25, CH₃), 15.2 (C26, CH₃), 13.9 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 564.4$ (100 %, [M+H]⁺); Anal. Berechnung für C₃₇H₅₈ClNO₃: C, 74.03; H, 9.74; N, 2.33; gefunden: C, 73.89; H, 9.99; N, 2.23.

(3S)-3-Hydroxy-3-(3-(piperidin-1-yl)-prop-1-in-1-yl)lup-20(29)-en-28-säure Hydrochlorid (98)

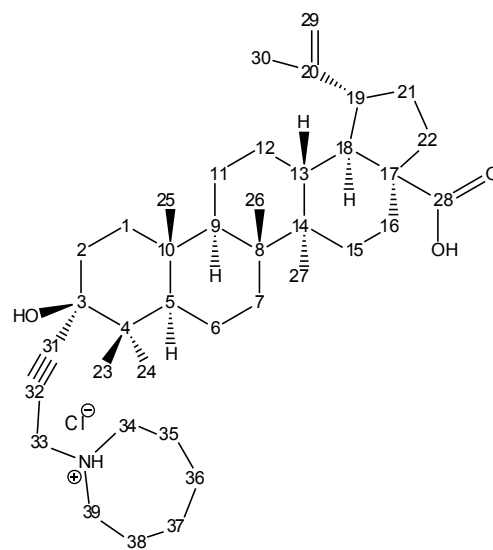
Verbindung **20** wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Piperidin (0.35 ml, 3.5 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 1.2 ml, 14.8 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben und für 5 Tage bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 100 mg (16 %) erhalten.



mp 235 °C; $[\alpha]_D^{20} = 8.4^\circ$ (c 4.45, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3346s, 2948s, 2628s, 2519s, 1688s, 1640s, 1455s, 1376s, 1319m, 1319s, 1241s, 1195s, 1135s, 1078s, 1039s, 984s \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.70$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.13 (s, 2H, CH₂ (33)), 3.62 (m, 2H, CH_a (34) + CH_a (38)), 3.10-2.96 (m, 3H, CH_b (34) + CH_b (38) + CH (19)), 2.31 (ddd 1H, $J = 3.2, 11.5, 12.9$ Hz, CH (13)), 2.23 (ddd, 1H, $J = 2.7, 3.1, 12.9$ Hz, CH_a (16)), 2.03-1.76 (m, 7H, CH₂ (35) + CH₂ (37) + CH_a (2) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.76-1.65 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.67 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.62 (dd 1H, $J = 11.4, 11.4$ Hz, CH (18)), 1.58-1.02 (m, 17H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (36) + CH (5) + CH₂ (15) + CH_b (12)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.97 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.86 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 178.4$ (C28, C=O), 150.5 (C20, C=CH₂), 108.7 (C29, C=CH₂), 94.5 (C31, C≡C), 75.1 (C32, C≡C), 72.8 (C3, C_{quart.}), 56.0 (C17, C_{quart.}), 53.8 (C5, CH), 53.3 (C34 + C38, 2 x CH₂), 51.0 (C18, CH), 49.0 (C9, CH), 47.0 (C19, CH), 45.8 (C33, CH₂), 42.2 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C4, C_{quart.}), 40.5 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C13, CH), 37.8 (C1, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 36.7 (C22, CH₂), 34.2 (C7, CH₂), 31.9 (C2, CH₂), 31.8 (C16, CH₂), 30.3 (C21, CH₂), 29.4 (C15, CH₂), 25.5 (C12, CH₂), 25.1 (C23, CH₃), 22.8 (C35 + C37, 2 x CH₂), 21.2 (C36, CH₂), 20.6 (C11, CH₂), 18.2 (C6, CH₂), 18.2 (C30, CH₃), 16.7 (C24, CH₃), 15.6 (C25, CH₃), 15.2 (C26, CH₃), 14.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 578.4$ (100 %, [M+H]⁺); Anal. Berechnung für C₃₈H₆₀ClNO₃: C, 74.29; H, 9.84; N, 2.28; gefunden: C, 74.02; H, 10.04; N, 2.16.

(3S)-3-(3-Azepan-1-yl-prop-1-in-1-yl)-3-hydroxylup-20(29)-en-28-säure Hydrochlorid (99)

Verbindung **20** (481 mg, 1 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Azepan (0.3 ml, 2.6 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 1.2 ml, 14.8 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben und 5 Tage bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C



HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 85 mg (14 %) als weißer Feststoff erhalten.

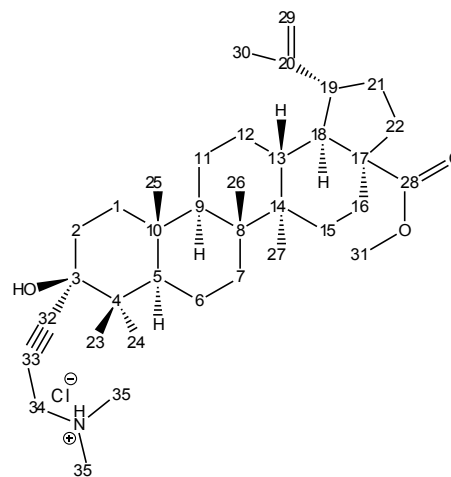
mp 231 °C; $[\alpha]_D^{20} = 1.0^\circ$ (c 5.10, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3385m, 2941s, 2867s, 2602m, 1718m, 1638m, 1464m, 1376m, 1168m, 1133m, 1038m, 1011m, 983m, 947w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.71 (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.19 (s, 2H, CH_2 (33)), 3.59 (m, 2H, CH_a (34) + CH_a (39)), 3.11 (m, 2H, CH_b (34) + CH_b (39)), 3.01 (ddd, 1H, J = 4.8, 10.8, 10.8 \text{ Hz}, CH (19)), 2.32 (ddd, 1H, J = 3.5, 11.8, 12.8 \text{ Hz}, CH (13)), 2.24 (ddd, 1H, J = 3.2, 3.2, 12.8 \text{ Hz}, CH_a (16)), 2.06-1.85 (m, 5H, CH_a (35) + CH_a (38) + CH_a (2) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.81-1.66 (m, 5H, CH_b (35) + CH_b (38) + CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.62 (dd, 1H, J = 11.4, 11.4 \text{ Hz}, CH (18)), 1.57-1.00 (m, 19H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (36) + CH₂ (37) + CH (5) + CH_b (12)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.98 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.86 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 178.4 (C_{28}, C=O), 150.5 (C_{20}, C=CH_2), 108.7 (C_{29}, C=CH_2), 94.0 (C_{31}, C\equiv C), 75.1 (C_{32}, C\equiv C), 73.4 (C_3, C_{quart.}), 56.0 (C_{17}, C_{quart.}), 54.4 (C_{34} + C_{39}, 2 \times CH_2), 53.9 (C_5, CH), 51.0 (C_{18}, CH), 49.0 (C_9, CH), 47.0 (C_{19}, CH), 46.8 (C_{33}, CH_2), 42.2 (C_{14}, C_{quart.}), 41.3 (C_4, C_{quart.}), 40.5 (C_8, C_{quart.}), 38.2 (C_{13}, CH), 37.8 (C_1, CH_2), 37.0 (C_{10}, C_{quart.}), 36.7 (C_{22}, CH_2), 34.2 (C_7, CH_2), 31.9 (C_2, CH_2), 31.8 (C_{16}, CH_2), 30.3 (C_{21}, CH_2), 29.4 (C_{15}, CH_2), 25.6 (C_{35} + C_{38}, 2 \times CH_2), 25.5 (C_{12}, CH_2), 25.1 (C_{23}, CH_3), 23.8 (C_{36} + C_{37}, 2 \times CH_2), 20.6 (C_{11}, CH_2), 18.2 (C_6, CH_2), 18.2 (C_{30}, CH_3), 16.7 (C_{24}, CH_3), 15.6 (C_{25}, CH_3), 15.2 (C_{26}, CH_3), 14.0 (C_{27}, CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 592.5 (100 \% [M+H]^+); m/z = 1181.1 (100 \%$$$

Experimenteller Teil

[2M-H]⁻), 636.1 (95 %, [M+HCO₂]⁻), 590.5 (14 %, [M-H]⁻); Anal. Berechnung für C₃₉H₆₂ClNO₃: C, 74.55; H, 9.95; N, 2.23; gefunden: C, 74.32; H, 10.11; N, 2.03.

(3S)-3-[3-(Dimethylamin-1-yl)prop-1-in-1-yl]-3-Hydroxylup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (100)

Verbindung **21** (0.3 g, 0.6 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Dimethylamin-Lösung (7.9 M in H₂O, 0.15 ml, 1.20 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.25 ml, 3.10 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben und für 20 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt.



Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrierückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 120 mg (34 %) als weißer Feststoff erhalten.

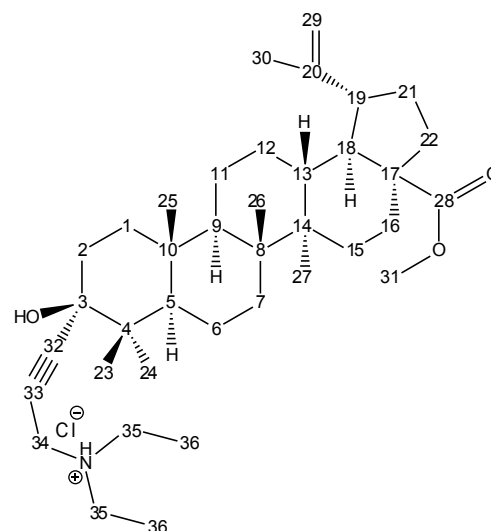
mp 215 °C; $[\alpha]_D^{20} = -4.3^\circ$ (c 5.25, MeOH); UV-vis (MeOH): λ_{\max} (nm) (log ϵ) = 221 (1.44), 218 (1.28), 215 (0.64), 213 (0.22); IR (KBr): $\nu = 3384s, 2947s, 2869s, 2605m, 1726s, 1641m, 1464s, 1376m, 1189m, 1154s, 1135s, 1038m, 1012m, 983m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.16 (s, 2H, CH₂ (34)), 3.65 (s, 3H, CH₃ (31)), 3.02-2.95 (m, 7H, CH (19) + 2 x CH₃ (35)), 2.29-2.21 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.97 (ddd, 1H, J = 3.7, 13.1, 14.3 Hz, CH_a (2)), 1.90-1.82 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.75-1.65 (m, 3H, CH_a (1) + CH_b (2) + CH_a (12)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.63 (dd, 1H, J = 11.3, 11.3 Hz, CH (18)), 1.55-1.25 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6)), 1.17-1.09 (m, 2H, CH (5) + CH_b (15)), 1.09-1.03 (m, 1H, CH_b (12)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.99 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 178.0$ (C28, C=O), 151.8 (C20, C=CH₂), 110.3 (C29, C=CH₂), 95.9 (C32, C≡C), 76.5 (C33, C≡C), 74.4 (C3, C_{quart.}), 57.9 (C17, C_{quart.}), 55.2 (C5, CH), 52.2 (C31,

Experimenteller Teil

CH₃), 51.8 (C18, CH), 50.6 (C9, CH), 48.5 (C19, CH), 48.0 (C34, CH₂), 43.5 (C14, C_{quart.}), 42.8 (C35, 2 x CH₃), 42.7 (C4, C_{quart.}), 41.9 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C13, CH), 39.2 (C1, CH₂), 38.4 (C10, C_{quart.}), 37.8 (C22, CH₂), 35.2 (C7, CH₂), 33.2 (C2, CH₂), 33.1 (C16, CH₂), 31.6 (C21, CH₂), 30.8 (C15, CH₂), 26.8 (C12, CH₂), 26.5 (C23, CH₃), 22.0 (C11, CH₂), 19.6 (C6, CH₂), 19.5 (C30, CH₃), 18.2 (C24, CH₃), 17.0 (C25, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.2 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 552.4 (100 %, [M+H]⁺); Anal. Berechnung für C₃₆H₅₈ClNO₃: C, 73.50; H, 9.94; N, 2.38; gefunden: C, 73.22; H, 10.12; N, 2.23.

(3S)-3-[3-(Diethylamin-1-yl)prop-1-in-1-yl]-3-hydroxylup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (101)

Verbindung **21** (0.25 g, 0.50 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Diethylamin (0.06 ml, 0.60 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.2 ml, 2.5 mmol) und Kupferiodid (2 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 48 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 80 mg (13 %) als weißer Feststoff erhalten.



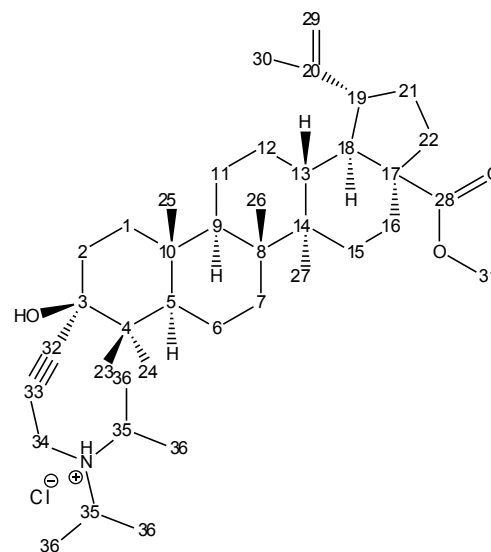
mp 231 °C; $[\alpha]_D^{20} = -5.9^\circ$ (c 4.80, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3384s, 2947s, 2869s, 2602m, 1726s, 1635m, 1464s, 1378m, 1189m, 1164m, 1136m, 1037m, 1039w, 982w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.71 (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.22 (s, 2H, CH_2 (34)), 3.65 (s, 3H, CH_3 (31)), 3.30 (br m, 4H, 2 x CH_2 (35)), 2.99 (m, 1H, CH (19)), 2.29-2.19 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.97 (m, 1H, CH_a (2)), 1.90-1.80 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.75-1.59 (m, 4H, CH_a (1) + CH_b (2) + CH_a (12) + CH (18)), 1.68 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.48-1.01 (m, 21H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH (5) + CH_b (12) + 2 x$

Experimenteller Teil

CH_3 (36)), 1.06 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.99 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.94 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.88 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.86 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): δ = 176.7 (C28, C=O), 150.3 (C20, C=CH₂), 108.8 (C29, C=CH₂), 94.4 (C32, C \equiv C), 75.1 (C33, C \equiv C), 72.2 (C3, C_{quart.}), 56.4 (C17, C_{quart.}), 53.9 (C5, CH), 51.0 (C31, CH₃), 50.4 (C18, CH), 49.2 (C9, CH), 48.1 (C35, 2 x CH₂), 47.0 (C19, CH), 42.1 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C4, C_{quart.}), 40.6 (C34, CH₂), 40.5 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C13, CH), 37.9 (C1, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 36.4 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 31.8 (C2, CH₂), 31.7 (C16, CH₂), 30.2 (C21, CH₂), 29.3 (C15, CH₂), 25.4 (C12, CH₂), 25.1 (C23, CH₃), 20.6 (C11, CH₂), 18.2 (C6, CH₂), 18.1 (C30, CH₃), 16.7 (C24, CH₃), 15.5 (C25, CH₃), 15.1 (C26, CH₃), 14.1 (C27, CH₃), 8.3 (C36, 2 x CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 580.4 (100 %, $[M+H]^+$); Anal. Berechnung für C₃₈H₆₂ClNO₃: C, 74.05; H, 10.14; N, 2.27; gefunden: C, 73.87; H, 10.33; N, 2.11.

(3S)-3-[3-(Diisopropylamino)prop-1-in-1-yl]-3-hydroxylup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (102)

Verbindung **21** (0.3 g, 0.6 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Diisopropylamin (0.09 ml, 0.64 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.25 ml, 2.50 mmol) und Kupferiodid (2 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 20 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 155 mg (48 %) als weißer Feststoff erhalten.



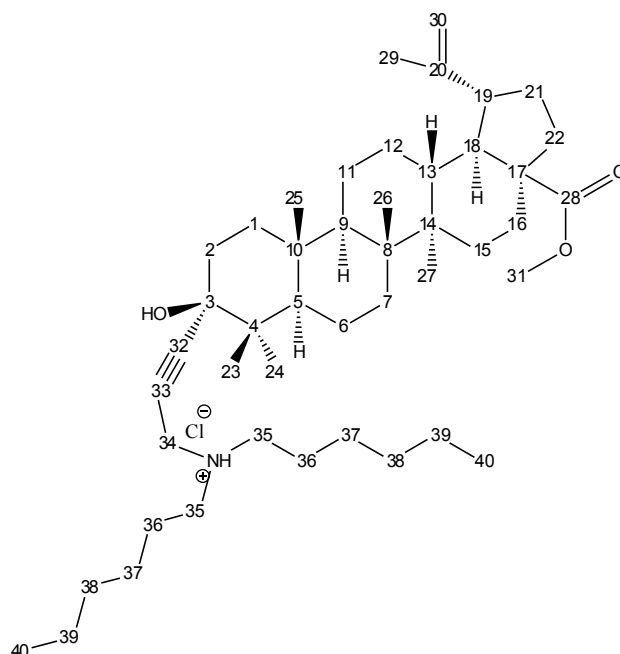
mp 215 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = - 7.7° (c 6.15, MeOH); UV-vis (MeOH): λ_{max} (nm) (log ϵ) = 220 (1.49); IR (KBr): ν = 3252m, 2946s, 2472m, 1724m, 1642w, 1465m, 1389m, 1318w, 1165m, 1136m, 1038m, 1039w, 982w cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): δ = 4.71 (m, 1H, CH_a (29)), 4.60 (m, 1H, CH_b (29)), 4.21

Experimenteller Teil

(s, 2H, CH_2 (34)), 3.90 (sept, 2H, $J = 6.7$ Hz, 2 x CH (35)), 3.65 (s, 3H, CH_3 (31)), 2.99 (ddd, 1H, $J = 5.1, 10.6, 10.6$ Hz, CH (19)), 2.29-2.21 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.96 (m, 1H, CH_a (2)), 1.90-1.82 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.76-1.65 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.64 (dd, 1H, $J = 11.4, 11.4$ Hz, CH (18)), 1.54-1.21 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH_2 (11) + CH_2 (6)), 1.47 (s, 12H, 4 x CH_3 (36)), 1.20-1.14 (m, 2H, CH (5) + CH_b (15)), 1.10-1.01 (m, 1H, CH_b (12)), 1.05 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.99 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.94 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.88 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.85 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.1$ (C28, $C=O$), 151.8 (C20, $C=CH_2$), 110.3 (C29, $C=CH_2$), 94.9 (C32, $C\equiv C$), 76.6 (C33, $C\equiv C$), 74.4 (C3, $C_{quart.}$), 57.9 (C17, $C_{quart.}$), 55.8 (C35, 2 x CH), 55.3 (C5, CH), 52.3 (C31, CH_3), 51.8 (C18, CH), 50.7 (C9, CH), 48.4 (C19, CH), 43.6 (C14, $C_{quart.}$), 42.9 (C4, $C_{quart.}$), 41.9 (C8, $C_{quart.}$), 39.6 (C13, CH), 39.2 (C1, CH_2), 38.4 (C10, $C_{quart.}$), 37.8 (C22, CH_2), 37.1 (C34, CH_2), 35.6 (C7, CH_2), 33.2 (C2, CH_2), 33.1 (C16, CH_2), 31.6 (C21, CH_2), 30.8 (C15, CH_2), 26.9 (C12, CH_2), 26.6 (C23, CH_3), 22.0 (C11, CH_2), 19.6 (C6, CH_2), 19.6 (C30, CH_3), 18.2 (C24, CH_3), 18.2 (C36, 4 x CH_3), 17.0 (C25, CH_3), 16.5 (C26, CH_3), 15.4 (C27, CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 608.5$ (100 %, $[M+H]^+$); Anal. Berechnung für $C_{40}H_{66}ClNO_3$: C, 74.55; H, 10.32; N, 2.17; gefunden: C, 74.36; H, 10.56; N, 2.11.

(3S)-3-[3-(Dihexylamin)prop-1-in-1-yl]-3-hydroxylup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (103)

Verbindung **21** (0.25 g, 0.50 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Dihexylamin (0.14 ml, 0.60 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.2 ml, 2.5 mmol) und Kupferiodid (2 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 20 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxid-lösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert



Experimenteller Teil

das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/ HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 54 mg (15 %) als weißer Feststoff erhalten.

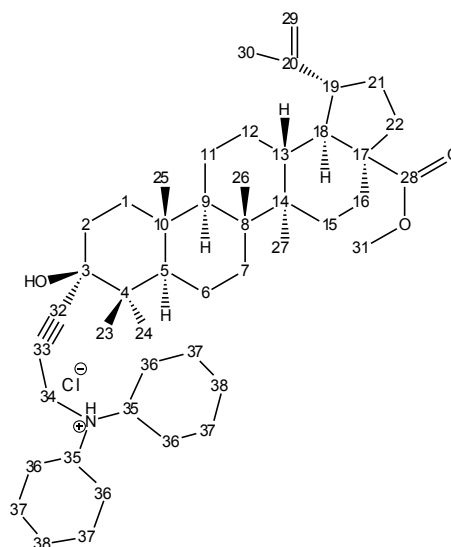
mp 209-211 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.7^{\circ}$ (c 3.60, MeOH); UV-vis (MeOH): λ_{max} (nm) (log ϵ) = 217 (0.56), 212 (0.44); IR (KBr): $\nu = 3313\text{m}, 2937\text{s}, 2869\text{s}, 2528\text{m}, 1725\text{s}, 1640\text{w}, 1456\text{m}, 1377\text{m}, 1317\text{m}, 1189\text{m}, 1155\text{m}, 1134\text{m}, 1039\text{m}, 982\text{w}, 882\text{m cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.21 (s, 2H, CH_2 (34)), 3.65 (s, 3H, CH_3 (31)), 3.23 (m, 4H, 2 x CH_2 (35)), 2.99 (ddd, 1H, $J = 4.7, 10.8, 10.8$ Hz, CH (19)), 2.30-2.21 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.98 (ddd, 1H, $J = 3.9, 13.3, 14.3$ Hz, CH_a (2)), 1.90-1.83 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.80-1.67 (m, 7H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2) + 2 x CH_2 (36)), 1.69 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.63 (dd, 1H, $J = 11.5, 11.5$ Hz, CH (18)), 1.55-1.02 (m, 27H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_2 (15) + CH_2 (11) + CH_2 (6) + 2 x CH_2 (37) + 2 x CH_2 (38) + 2 x CH_2 (39) + CH (5) + CH_b (12)), 1.05 (s, 3H, CH_3 (24)), 1.00 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.95 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.93 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, 2 x CH_3 (40)), 0.89 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.86 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.0$ (C28, C=O), 151.7 (C20, C= CH_2), 110.4 (C29, C= CH_2), 95.9 (C32, C \equiv C), 76.5 (C33, C \equiv C), 73.6 (C3, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 57.9 (C17, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 55.4 (C5, CH), 55.0 (C35, 2 x CH_2), 52.4 (C31, CH_3), 51.8 (C18, CH), 50.7 (C9, CH), 48.5 (C19, CH), 43.6 (C14, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 42.8 (C34, CH_2), 42.8 (C4, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 41.9 (C8, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 39.6 (C13, CH), 39.4 (C1, CH_2), 38.5 (C10, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 37.9 (C22, CH_2), 35.6 (C7, CH_2), 33.3 (C2, CH_2), 33.1 (C16, CH_2), 32.4 (C39, 2 x CH_2), 31.6 (C21, CH_2), 30.8 (C15, CH_2), 27.5 (C36, 2 x CH_2), 26.9 (C12, CH_2), 26.6 (C24, CH_3), 25.3 (C37, 2 x CH_2), 23.5 (C38, 2 x CH_2), 22.0 (C11, CH_2), 19.6 (C6, CH_2), 19.6 (C30, CH_3), 18.1 (C23, CH_3), 17.0 (C25, CH_3), 16.5 (C26, CH_3), 15.6 (C27, CH_3), 14.3 (C40, 2 x CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 692.5$ (100 % $[\text{M}+\text{H}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{46}\text{H}_{78}\text{ClNO}_3$: C, 75.83; H, 10.79; N, 1.92; gefunden: C, 75.67; H, 10.88; N, 1.78.

(3S)-3-[3-(Dicyclohexylamin)prop-1-in-1-yl]-3-hydroxylup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (104)

Verbindung **21** (0.25 g, 0.50 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Dicyclohexylamin (0.13 ml, 0.79 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.2 ml, 2.5 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben und für 72 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester

Experimenteller Teil

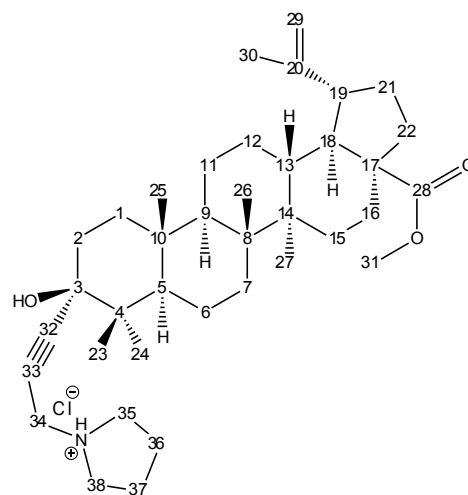
(5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 153 mg (42 %) als weißer Feststoff erhalten.



mp 220 °C; $[\alpha]_D^{20} = 0.8^\circ$ (c 5.10, MeOH); UV-vis (MeOH): λ_{\max} (nm) (log ϵ) = 218 (0.59); IR (KBr): $\nu = 3423m, 2938m, 2862m, 2423m, 1723m, 1639w, 1458m, 1376w, 1136w, 1037w, 1012m, 880w$ cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.60 (m, 1H, CH_b (29)), 4.26 (s, 2H, CH₂ (34)), 3.66 (s, 3H, CH₃ (31)), 3.59 (m, 2H, 2 x CH (35)), 2.99 (ddd, 1H, J = 4.9, 10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 2.29-2.21 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 2.20-2.04 (m, 4H, 4 x CH_a (36)), 2.01-1.93 (m, 5H, 4 x CH_a (37) + CH_a (2)), 1.91-1.83 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.77-1.62 (m, 6H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2) + CH (18) + 2 x CH_a (38)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.55-1.03 (m, 25H, 4 x CH_b (36) + 4 x CH_b (37) + 2 x CH_b (38) + CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH (5) + CH_b (12)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.89 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.86 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 177.8$ (C28, C=O), 151.5 (C20, C=CH₂), 109.9 (C29, C=CH₂), 95.2 (C32, C≡C), 76.5 (C33, C≡C), 75.6 (C3, C_{quart.}), 62.6 (C35, 2 x CH), 57.6 (C17, C_{quart.}), 55.2 (C5, CH), 52.3 (C31, CH₃), 52.0 (C18, CH), 50.5 (C9, CH), 48.2 (C19, CH), 43.4 (C14, C_{quart.}), 42.7 (C4, C_{quart.}), 41.8 (C8, C_{quart.}), 39.5 (C13, CH), 39.2 (C1, CH₂), 38.3 (C34, CH₂), 37.6 (C10, C_{quart.}), 37.6 (C22, CH₂), 35.5 (C7, CH₂), 33.1 (C2, CH₂), 32.9 (C16, CH₂), 31.5 (C21, CH₂), 30.7 (C15, CH₂), 26.8 (C12, CH₂), 26.4 (C23, CH₃), 26.2 (C36, 4 x CH₂), 25.8 (C37, 4 x CH₂), 25.3 (C38, 2 x CH₂), 21.9 (C11, CH₂), 19.5 (C6, CH₂), 19.5 (C30, CH₃), 18.0 (C24, CH₃), 16.8 (C25, CH₃), 16.3 (C26, CH₃), 15.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 688.6$ (100 %, [M+H]⁺); Anal. Berechnung für C₄₆H₇₄ClNO₃: C, 76.25; H, 10.29; N, 1.93; gefunden: C, 76.11; H, 10.45; N, 1.74.

(3S)-3-Hydroxy-3-(3-(pyrrolidin-1-yl)-prop-1-in-1-yl)lup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (105)

Verbindung **21** (0.5 g, 1.0 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Pyrrolidin (0.2 ml, 2.4 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.8 ml, 9.8 mmol) und Kupferiodid (12 mg, 60 µmol) zugegeben und für 4 Tage bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 220 mg (38 %) als weißer Feststoff erhalten.



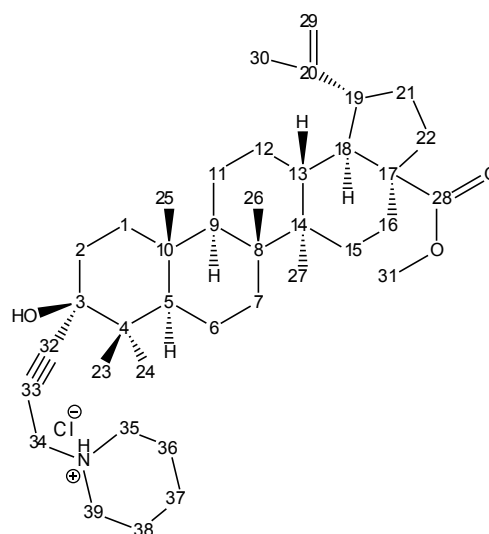
mp 200 °C; $[\alpha]_D^{20} = -2.6^\circ$ (c 5.60, MeOH); UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (nm) (log ϵ) = 219 (0.51); IR (KBr): $\nu = 3424m, 2949s, 2868m, 2608w, 1126m, 1640w, 1458m, 1377m, 1189m, 1154m, 1137m, 1039w, 983w, 880w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.72$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.60 (m, 1H, CH_b (29)), 4.22 (s, 2H, CH₂ (34)), 3.66 (m, 2H, CH_a (35) + CH_a (38)), 3.65 (s, 3H, CH₃ (31)), 3.25 (m, 2H, CH_b (35) + CH_b (38)), 2.99 (ddd, 1H, $J = 5.0, 10.8, 10.8$ Hz, CH (19)), 2.28-2.15 (m, 4H, CH (13) + CH_a (16) + CH_a (36) + CH_a (37)), 2.07 (m, 2H, CH_b (36) + CH_b (37)), 1.97 (ddd, 1H, $J = 3.7, 12.6, 15.0$ Hz, CH_a (2)), 1.90-1.83 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.76-1.65 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.64 (dd, 1H, $J = 11.3, 11.3$ Hz, CH (18)), 1.55-1.25 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6)), 1.19-1.09 (m, 2H, CH (5) + CH_b (15)), 1.08-1.00 (m, 1H, CH_b (12)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 178.1$ (C28, C=O), 151.8 (C20, C=CH₂), 110.3 (C29, C=CH₂), 94.5 (C32, C≡C), 76.4 (C33, C≡C), 75.2 (C3, C_{quart.}), 57.9 (C17, C_{quart.}), 55.1 (C5, CH), 54.5 (C35 + C38, 2 x CH₂), 52.3 (C31, CH₃), 51.8 (C18, CH), 50.2 (C9, CH), 48.5 (C19, CH), 44.5 (C34, CH₂), 43.6 (C14, C_{quart.}), 42.7 (C4, C_{quart.}), 41.9 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C13, CH), 39.2 (C1, CH₂), 38.4 (C10, C_{quart.}), 37.8 (C22, CH₂), 35.6 (C7, CH₂), 33.2 (C2, CH₂), 33.1 (C16, CH₂), 31.6 (C21, CH₂), 30.8 (C15, CH₂), 26.8 (C12, CH₂), 26.5 (C23, CH₃), 24.6 (C36 + C37, 2 x CH₂), 22.0 (C11, CH₂), 19.6 (C6, CH₂),

Experimenteller Teil

19.6 (C30, CH₃), 18.2 (C24, CH₃), 17.0 (C25, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.4 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 578.4 (100 %, [M+H]⁺); Anal. Berechnung für C₃₈H₆₀ClNO₃: C, 74.29; H, 9.84; N, 2.28; gefunden: C, 74.02; H, 9.97; N, 2.12.

(3S)-3-Hydroxy-3-(3-(piperidin-1-yl)-prop-1-in-1-yl)lup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (106)

Verbindung **21** (0.37 g, 0.75 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Piperidin (0.1 ml, 1.0 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.3 ml, 3.7 mmol) und Kupferiodid (3 mg, 16 µmol) zugegeben und für 20 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet.



Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 85 mg (18 %) als weißer Feststoff erhalten.

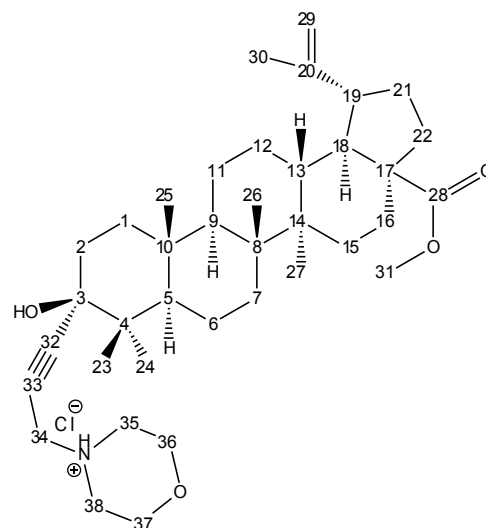
mp 215 °C; $[\alpha]_D^{20} = -5.6^\circ$ (c 4.35, MeOH); UV-Vis (MeOH): λ_{\max} (nm) (log ϵ) = 220 (1.28), 212 (0.37); IR (KBr): $\nu = 3422m, 2947s, 2869m, 2529m, 1727m, 1641w, 1458m, 1376m, 1188m, 1154m, 1136m, 1039m, 883w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.13 (s, 2H, CH₂ (34)), 3.65 (s, 3H, CH₃ (31)), 3.62 (m, 2H, CH_a (35) + CH_a (39)), 3.06 (m, 2H, CH_b (35) + CH_b (39)), 2.99 (ddd, 1H, J = 5.1, 10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 2.29-2.21 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 2.01-1.77 (m, 7H, CH₂ (36) + CH₂ (38) + CH_a (2) + CH_a (21) + CH_a (22)), 1.76-1.66 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.64 (dd, 1H, J = 11.3, 11.3 Hz, CH (18)), 1.58-1.02 (m, 17H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH₂ (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH₂ (37) + CH (5) + CH_b (12)), 1.06 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.99 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.88 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.86 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 178.1$ (C28, C=O), 151.8 (C20, C=CH₂), 110.3 (C29, C=CH₂),

Experimenteller Teil

95.9 (C32, C≡C), 76.6 (C33, C≡C), 74.2 (C3, C_{quart.}), 57.9 (C17, C_{quart.}), 55.2 (C5, CH), 53.7 (C35 + C39, 2 x CH₂), 52.4 (C31, CH₃), 51.8 (C18, CH), 50.7 (C9, CH), 48.4 (C19, CH), 47.2 (C34, CH₂), 43.5 (C14, C_{quart.}), 42.7 (C4, C_{quart.}), 41.9 (C8, C_{quart.}), 39.7 (C13, CH), 39.2 (C1, CH₂), 38.4 (C10, C_{quart.}), 37.8 (C22, CH₂), 35.6 (C7, CH₂), 33.2 (C2, CH₂), 33.1 (C16, CH₂), 31.6 (C21, CH₂), 30.8 (C15, CH₂), 26.8 (C12, CH₂), 26.5 (C23, CH₃), 24.3 (C36 + C38, 2 x CH₂), 22.6 (C37, CH₂), 22.0 (C11, CH₂), 19.7 (C6, CH₂), 19.6 (C30, CH₃), 18.1 (C24, CH₃), 17.0 (C25, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.5 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 592.5 (100 %, [M+H]⁺).

(3S)-3-Hydroxy-3-(3-(morpholine-4-yl)-prop-1-in-1-yl)lup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (107)

Verbindung **21** (0.35 g, 0.70 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Morpholin (0.07 ml, 0.80 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.35 ml, 4.30 mmol) und Kupferiodid (4 mg, 20 μmol) zugegeben und für 48 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 260 mg (59 %) als weißer Feststoff erhalten.



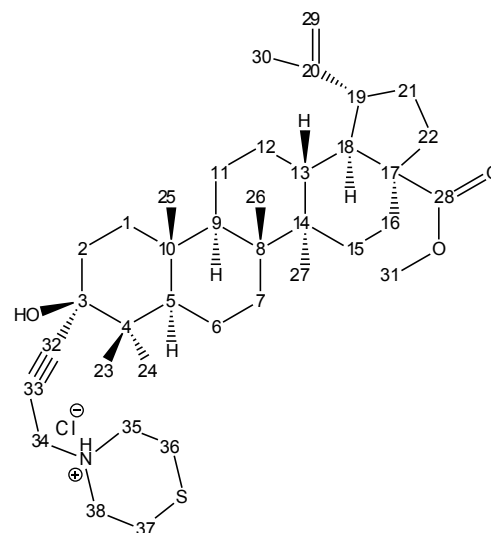
mp 207 °C; $[\alpha]_D^{20} = -4.9^\circ$ (c 5.75, MeOH); UV-Vis (MeOH): λ_{max} (nm) (log ϵ) = 220 (1.39), 217 (1.43), 214 (0.70); IR (KBr): $\nu = 3405s, 2947s, 2869s, 2543m, 2451m, 1727s, 1642m, 1453s, 1390s, 1376s, 1352m, 1318m, 1265m, 1238m, 1189s, 1155s, 1134s, 1073s, 1038s, 1012m, 983m, \text{cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.60 (m, 1H, CH_b (29)), 4.22 (s, 2H, CH₂ (34)), 4.10 (m, 2H, CH_a (36) + CH_a (37)), 3.80 (m, 2H, CH_b (36) + CH_b (37)), 3.65 (s, 3H, CH₃ (31)), 3.56 (m, 2H, CH_a (35) + CH_a (38)), 3.27 (m, 2H, CH_b (35) + CH_b (38)), 2.99 (ddd, 1H, J = 5.0,

Experimenteller Teil

10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 2.29-2.21 (*m*, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.98 (*ddd*, 1H, *J* = 3.8, 13.1, 14.4 Hz, CH_a (2)), 1.90-1.77 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.76-1.66 (*m*, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.64 (*dd*, 1H, *J* = 11.4, 11.4 Hz, CH (18)), 1.55-1.24 (*m*, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH₂ (11) + CH₂ (6)), 1.20-1.08 (*m*, 2H, CH (5) + CH_b (15)), 1.07-1.00 (*m*, 1H, CH_b (12)), 1.06 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.99 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.94 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.88 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.86 (*s*, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 176.7 (C28, C=O), 150.4 (C20, C=CH₂), 108.8 (C29, C=CH₂), 95.1 (C32, C≡C), 75.2 (C33, C≡C), 72.2 (C3, C_{quart.}), 63.6 (C36 + C37, 2 x CH₂), 56.4 (C17, C_{quart.}), 53.8 (C5, CH), 50.9 (C35 + C38, 2 x CH₂), 50.8 (C31, CH₃), 50.4 (C18, CH), 49.2 (C9, CH), 47.0 (C19, CH), 45.9 (C34, CH₂), 42.1 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C4, C_{quart.}), 40.5 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C13, CH), 37.8 (C1, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 36.4 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 31.8 (C2, CH₂), 31.7 (C16, CH₂), 30.2 (C21, CH₂), 29.4 (C15, CH₂), 25.4 (C12, CH₂), 25.1 (C23, CH₃), 20.6 (C11, CH₂), 18.2 (C6, CH₂), 18.1 (C30, CH₃), 17.0 (C24, CH₃), 15.5 (C25, CH₃), 15.1 (C26, CH₃), 14.0 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 594.4 (100 %, [M+H]⁺); Anal. Berechnung für C₃₈H₆₀ClNO₄: C, 72.41; H, 9.59; N, 2.22; gefunden: C, 72.39; H, 9.73; N, 2.07.

(3S)-3-Hydroxy-3-(3-(thiomorpholin-4-yl)-prop-1-in-1-yl)lup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (108)

Verbindung **21** (0.25 g, 0.50 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Thiomorpholin (0.06 ml, 0.60 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.2 ml, 2.5 mmol) und Kupferiodid (2.0 mg, 10 μmol) zugegeben und für 48 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 160 mg (50 %) als weißer Feststoff erhalten.

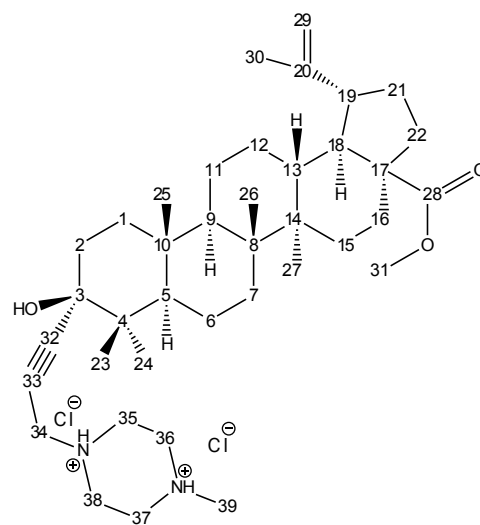


Experimenteller Teil

mp 198 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.3^{\circ}$ (c 3.50, MeOH); UV-Vis (MeOH): λ_{max} (nm) (log ϵ) = 250 (0.15), 208 (1.60); IR (KBr): $\nu = 3355\text{s}, 2946\text{s}, 2868\text{s}, 2724\text{s}, 2656\text{s}, 2457\text{s}, 1723\text{s}, 1641\text{s}, 1591\text{s}, 1455\text{s}, 1390\text{s}, 1376\text{s}, 1317\text{s}, 1266\text{s}, 1188\text{s}, 1154\text{s}, 1135\text{s}, 1039\text{s}, 1003\text{s}, 981\text{s}, 920\text{s cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.21 (s, 2H, CH_2 (34)), 3.95-2.80 (br m, 8H, CH_2 (36) + CH_2 (37) + CH_2 (35) + CH_2 (38)), 3.65 (s, 3H, CH_3 (31)), 2.99 (ddd, 1H, $J = 5.1, 11.0, 11.0$ Hz, CH (19)), 2.29-2.20 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.97 (m, 1H, CH_a (2)), 1.89-1.83 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.75-1.68 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.64 (dd, 1H, $J = 11.4, 11.4$ Hz, CH (18)), 1.55-1.23 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH_2 (11) + CH_2 (6)), 1.18-1.03 (m, 3H, CH (5) + CH_b (15) + CH_b (12)), 1.07 (s, 3H, CH_3 (24)), 1.00 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.94 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.88 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.86 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 176.7$ (C28, C=O), 150.3 (C20, C=CH₂), 108.9 (C29, C=CH₂), 95.2 (C32, C≡C), 75.2 (C33, C≡C), 72.2 (C3, C_{quart.}), 56.4 (C17, C_{quart.}), 53.9 (C5, CH), 53.2 (C35 + C38, 2 x CH₂), 50.9 (C31, CH₃), 50.4 (C18, CH), 49.2 (C9, CH), 47.0 (C19, CH), 46.6 (C34, CH₂), 42.2 (C14, C_{quart.}), 41.3 (C4, C_{quart.}), 40.5 (C8, C_{quart.}), 38.2 (C13, CH), 37.9 (C1, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 36.4 (C22, CH₂), 34.1 (C7, CH₂), 31.8 (C2, CH₂), 31.7 (C16, CH₂), 30.2 (C21, CH₂), 29.4 (C15, CH₂), 25.4 (C12, CH₂), 25.1 (C23, CH₃), 24.6 (C36 + C37, 2 x CH₂), 20.6 (C11, CH₂), 18.2 (C6, CH₂), 18.2 (C30, CH₃), 16.7 (C24, CH₃), 15.6 (C25, CH₃), 15.1 (C26, CH₃), 14.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 610.4$ (100 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{ClNO}_3\text{S}$: C, 70.61; H, 9.36; N, 2.17; gefunden: C, 70.55; H, 9.42; N, 2.07.

(3S)-3-Hydroxy-3-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (109)

Verbindung **21** (0.25 g, 0.50 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C 4-Methylpiperazin (0.09 ml, 0.8 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.3 ml, 3.7 mmol) und Kupferiodid (2.0 mg, 10 μmol) zugegeben und für 48 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der



Experimenteller Teil

erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 218 mg (64 %) als weißer Feststoff erhalten.

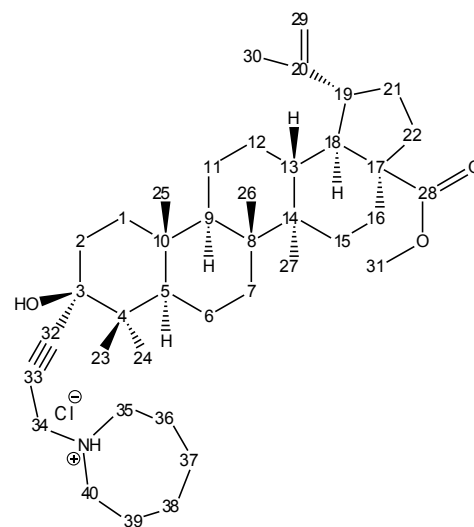
mp 238 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.9^{\circ}$ (c 4.40, MeOH); UV-vis (MeOH): λ_{max} (nm) (log ϵ) = 270 (0.10), 210 (1.50); IR (KBr): $\nu = 3406\text{s}, 2943\text{s}, 2869\text{s}, 2404\text{s}, 1715\text{s}, 1639\text{m}, 1451\text{s}, 1377\text{s}, 1318\text{m}, 1190\text{s cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.29 (s, 2H, CH_2 (34)), 3.91-3.51 (m br, 8H, CH_2 (36) + CH_2 (37) + CH_2 (35) + CH_2 (38)), 3.65 (s, 3H, CH_3 (31)), 3.05-2.93 (m, 4H, CH_3 (39) + CH (19)), 2.29-2.18 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.96 (m, 1H, CH_a (2)), 1.90-1.81 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.78-1.65 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.64 (dd, 1H, $J = 11.3, 11.3$ Hz, CH (18)), 1.54-1.21 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH_2 (11) + CH_2 (6)), 1.20-1.00 (m, 3H, CH (5) + CH_b (15) + CH_b (12)), 1.07 (s, 3H, CH_3 (24)), 1.01 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.93 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.87 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.85 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.2$ (C28, C=O), 151.8 (C20, C=CH₂), 110.3 (C29, C=CH₂), 96.8 (C32, C≡C), 76.7 (C33, C≡C), 73.7 (C3, C_{quart.}), 57.9 (C17, C_{quart.}), 54.9 (C5, CH), 52.0 (C31, CH₃), 51.8 (C18, CH), 51.5 (C36 + C37, 2 x CH₂), 50.6 (C9, CH), 48.9 (C35 + C38, 2 x CH₂), 48.5 (C19, CH), 46.8 (C34, CH₂), 43.6 (C14, C_{quart.}), 43.3 (C39, CH₃), 42.7 (C4, C_{quart.}), 41.9 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C13, CH), 39.1 (C1, CH₂), 38.4 (C10, C_{quart.}), 37.9 (C22, CH₂), 35.4 (C7, CH₂), 33.2 (C2, CH₂), 33.1 (C16, CH₂), 31.6 (C21, CH₂), 30.8 (C15, CH₂), 26.8 (C12, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 22.0 (C11, CH₂), 19.6 (C6, CH₂), 19.6 (C30, CH₃), 18.2 (C24, CH₃), 17.0 (C25, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.5 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 607.4$ (100 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68.80; H, 9.62; N, 4.11; gefunden: C, 68.55; H, 9.83; N, 3.98.

(3S)-3-Hydroxy-3-(3-(azepan-1-yl)-prop-1-in-1-yl)-lup-20(29)-en-28-säuremethylester Hydrochlorid (110)

Verbindung **21** (0.25 g, 0.50 mmol) wird in DMSO (5 ml) gelöst und bei 40 °C Azepan (0.3 ml, 2.6 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 1.0 ml, 12.3 mmol) und Kupferiodid (2.0 mg, 10 μmol) zugegeben und für 48 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (30 ml) und mit Essigester (5 x 10 ml) versetzt und die organischen Phasen abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4

Experimenteller Teil

wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Anschließend kristallisiert das Hydrochlorid über Nacht im Kühlschrank aus, wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/HCl (5 ml/1 N, 5 ml) werden 205 mg (64 %) als weißer Feststoff erhalten.



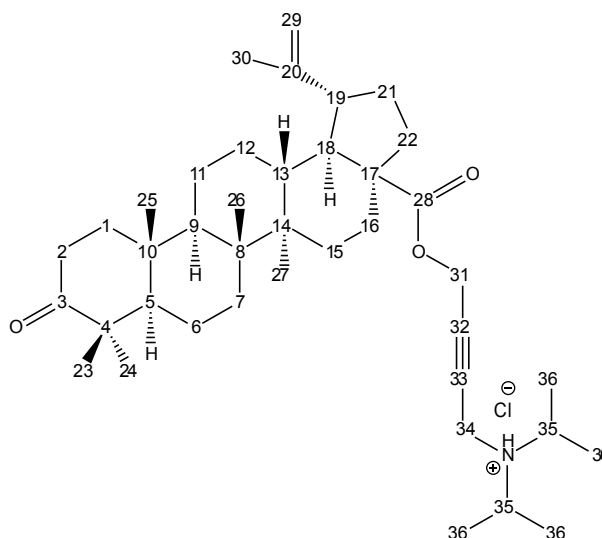
mp 214 °C; $[\alpha]_D^{20} = 1.2^\circ$ (c 5.50, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3406m, 3073w, 1946s, 2868s, 2601m, 1726s, 1641m, 1457s, 1377m, 1352m, 1317m, 1189m, 1154m, 1136s, 1079w, 1038m, 984m \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.71 (m, 1\text{H}, \text{CH}_a (29)), 4.60 (m, 1\text{H}, \text{CH}_b (29)), 4.18 (s, 2\text{H}, \text{CH}_2 (34)), 3.66 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (31)), 3.63\text{-}3.45 (br m, 2\text{H}, \text{CH}_a (35) + \text{CH}_a (40)), 3.44\text{-}3.28 (br m, 2\text{H}, \text{CH}_b (35) + \text{CH}_b (40)), 2.99 (ddd, 1\text{H}, J = 5.1, 10.7, 10.7 \text{ Hz}, \text{CH} (19)), 2.28\text{-}2.28 (m, 2\text{H}, \text{CH} (13) + \text{CH}_a (16)), 2.06\text{-}1.84 (m, 5\text{H}, \text{CH}_a (36) + \text{CH}_a (39) + \text{CH}_a (2) + \text{CH}_a (21) + \text{CH}_a (22)), 1.81\text{-}1.66 (m, 5\text{H}, \text{CH}_b (36) + \text{CH}_b (39) + \text{CH}_a (1) + \text{CH}_a (12) + \text{CH}_b (2)), 1.69 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (30)), 1.64 (dd, 1\text{H}, J = 11.4, 11.4 \text{ Hz}, \text{CH} (18)), 1.55\text{-}1.02 (m, 19\text{H}, \text{CH} (9) + \text{CH}_b (1) + \text{CH}_b (22) + \text{CH}_2 (7) + \text{CH}_b (16) + \text{CH}_b (21) + \text{CH}_2 (15) + \text{CH}_2 (11) + \text{CH}_2 (6) + \text{CH}_2 (37) + \text{CH}_2 (38) + \text{CH} (5) + \text{CH}_b (12)), 1.06 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (24)), 1.00 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (27)), 0.95 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (26)), 0.88 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (25)), 0.86 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3 (23)) \text{ ppm}$; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 176.6 (\text{C}28, \text{C}=\text{O}), 150.3 (\text{C}20, \text{C}=\text{CH}_2), 108.8 (\text{C}29, \text{C}=\text{CH}_2), 94.0 (\text{C}32, \text{C}\equiv\text{C}), 75.1 (\text{C}33, \text{C}\equiv\text{C}), 73.4 (\text{C}3, \text{C}_{\text{quart.}}), 56.4 (\text{C}17, \text{C}_{\text{quart.}}), 54.4 (\text{C}35 + \text{C}40, 2 \times \text{CH}_2), 53.8 (\text{C}5, \text{CH}), 51.0 (\text{C}31, \text{CH}_3), 50.4 (\text{C}18, \text{CH}), 49.2 (\text{C}9, \text{CH}), 47.0 (\text{C}19, \text{CH}), 46.8 (\text{C}34, \text{CH}_2), 42.1 (\text{C}14, \text{C}_{\text{quart.}}), 41.3 (\text{C}4, \text{C}_{\text{quart.}}), 40.5 (\text{C}8, \text{C}_{\text{quart.}}), 38.2 (\text{C}13, \text{CH}), 37.8 (\text{C}1, \text{CH}_2), 37.0 (\text{C}10, \text{C}_{\text{quart.}}), 36.4 (\text{C}22, \text{CH}_2), 34.2 (\text{C}7, \text{CH}_2), 31.8 (\text{C}2, \text{CH}_2), 31.7 (\text{C}16, \text{CH}_2), 30.2 (\text{C}21, \text{CH}_2), 29.4 (\text{C}15, \text{CH}_2), 25.6 (\text{C}36 + \text{C}39, 2 \times \text{CH}_2), 25.5 (\text{C}12, \text{CH}_2), 25.1 (\text{C}23, \text{CH}_3), 23.8 (\text{C}37 + \text{C}38, 2 \times \text{CH}_2), 20.6 (\text{C}11, \text{CH}_2), 18.2 (\text{C}6, \text{CH}_2), 18.2 (\text{C}30, \text{CH}_3), 16.7 (\text{C}24, \text{CH}_3), 15.6 (\text{C}25, \text{CH}_3), 15.1 (\text{C}26, \text{CH}_3), 14.1 (\text{C}27, \text{CH}_3) \text{ ppm}$; MS (ESI, MeOH): $m/z = 606.5 (100 \%, [\text{M}+\text{H}]^+)$; Anal. Berechnung für $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{ClNO}_3$: C, 74.79; H, 10.04; N, 2.18; gefunden: C, 74.59; H, 10.23; N, 2.04.

3-Oxolup-20(29)-en-28-säure-[4-(diisopropylamin-1-yl)but-2-in-1-yl]ester (111)

Verbindung **28** (0.2 g, 0.4 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Diisopropylamin (0.13 ml, 0.9 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 160 μl , 2 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol)

Experimenteller Teil

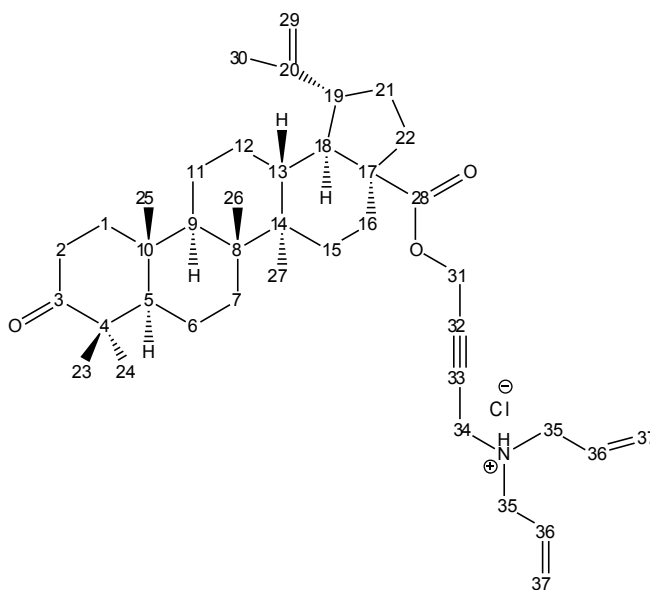
zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen. Es wird mit Ammoniumhydroxid-lösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 119 mg (45 %) als weißer Feststoff erhalten.



mp 171-173 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 46.2^\circ$ (c 5.6, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3426\text{br}, 2948\text{s}, 2868\text{s}, 2322\text{m}, 1724\text{s}, 1706\text{s}, 1644\text{w}, 1452\text{m}, 1378\text{m}, 1319\text{m}, 1157\text{s cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.66$ (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, CH_a (29)), 4.63-4.60 (m, 2H, CH₂ (31)), 4.54 (dd, 1H, *J* = 1.4, 2.2 Hz, CH_b (29)), 3.45-3.40 (m, 2H, CH₂ (34)), 3.16 (ddd, 2H, *J* = 6.5, 6.5, 13.1 Hz, 2 x CH (35)), 2.98-2.88 (m, 1H, CH (19)), 2.42 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 9.8, 15.8 Hz, CH_a (2)), 2.32 (ddd, 1H, *J* = 4.4, 7.5, 15.6 Hz, CH_b (2)), 2.23-2.13 (m, 2H, CH (13) + CH_a (21)), 1.89-1.77 (m, 3H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a (1)), 1.69-1.62 (m, 1H, CH_a (12)), 1.62 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.54 (t, 1H, *J* = 11.4 Hz, CH (18)), 1.44-1.08 (m, 16H, CH (9) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (5) + CH₂ (15) + CH₂ (11)), 1.06 (s, 6H, 2 x CH₃ (36)), 1.04 (s, 6H, 2 x CH₃ (36)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.94-0.93 (m, 1H, CH_a (12)), 0.90 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.89 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 218.0$ (C3, C=O), 175.3 (C28, C=O), 150.4 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, CH₂=C), 85.4 (C32, C≡C), 77.9 (C33, C≡C), 56.6 (C17, C_{quart.}), 55.0 (C5, CH), 52.0 (C31, CH₂), 49.9 (C9, CH), 49.4 (C18, CH), 48.8 (C35, 2 x CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 46.9 (C19, CH), 42.4 (C8, C_{quart.}), 40.6 (C14, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 38.3 (C13, CH), 36.9 (C10, C_{quart.}), 36.8 (C22, CH₂), 34.4 (C34, CH₂), 34.1 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 31.9 (C21, CH₂), 30.5 (C16, CH₂), 29.6 (C15, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 21.4 (C11, CH₂), 20.4 (C36, 4 x CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.3 (C30, CH₃), 15.9 (C24 + C26, 2 x CH₃), 15.7 (C25, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 606.6 (100 %, [M-Cl]⁺).

3-Oxolup-20(29)-en-28-säure-[4-(diallylamin-1-yl)but-2-in-1-yl]ester (112)

Verbindung **28** (0.2 g, 0.4 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Diallylamin (0.1 ml, 0.9 mmol), Formalin-Lösung (160 µl, 2 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert



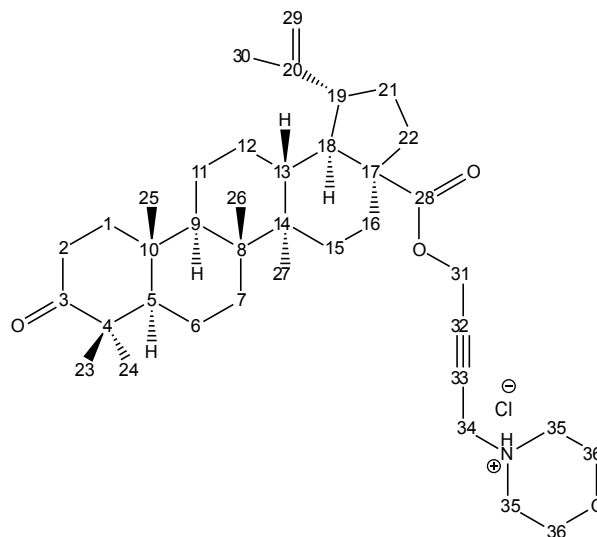
und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2, Methanol). Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 142 mg (54 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 195-198 °C; $[\alpha]_D^{20} = 36.8^\circ$ (c 5.5, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3432br, 2948s, 2870m, 2321m, 1731s, 1705s, 1643w, 1457m, 1372m, 1139m, 1121m \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 6.08\text{-}5.96$ (m, 2H, 2 x CH (36)), 5.75-5.64 (m, 4H, 2 x CH₂ (37)), 4.90-4.87 (m, 2H, CH₂ (31)), 4.74 (d, 1H, J = 1.6 Hz, CH_a (29)), 4.64 (dd, 1H, J = 1.4, 2.2 Hz, CH_b (29)), 4.16-4.14 (m, 2H, CH₂ (34)), 3.96-3.89 (m, 4H, 2 x CH₂ (35)), 3.02 (ddd, 1H, J = 4.9, 10.9, 10.9 Hz, CH (19)), 2.35-2.25 (m, 2H, CH (13) + CH_a (21)), 1.94-1.82 (m, 3H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a (1)), 1.80-1.75 (m, 2H, CH₂ (12)), 1.72 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.59-1.06 (m, 15H, CH (9) + CH (18) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (5) + CH₂ (15) + CH₂ (11)), 1.05 (s, 3H, CH₃ (24)), 1.03 (s, 3H, CH₃ (27)), 1.01 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.98 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.93 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 218.0$ (C3, C=O), 175.2 (C28, C=O), 150.1 (C20, C=CH₂), 126.6 (C37, 2 x CH₂), 125.8 (C36, 2 x CH), 109.1 (C29, CH₂=C), 86.1 (C32, C≡C), 73.9 (C33, C≡C), 56.6 (C17, C_{quart.}), 54.8 (C35, CH₂), 54.6 (C5, CH), 50.9 (C31, CH₂), 49.7 (C18, CH), 49.2 (C9, CH), 47.1 (C19, CH), 46.9 (C4, C_{quart.}), 42.3 (C8, C_{quart.}), 41.0 (C34, CH₂), 40.5 (C14, C_{quart.}), 39.2 (C1, CH₂), 38.4 (C13, CH), 36.7 (C10, C_{quart.}), 36.3 (C22, CH₂), 33.3 (C7, CH₂), 31.4 (C21, CH₂), 30.2 (C16, CH₂), 29.4 (C15, CH₂), 25.8 (C23, CH₃), 25.4 (C12, CH₂), 21.2 (C11, CH₂), 19.8 (C30, CH₃), 19.4 (C6, CH₂), 18.1 (C24, CH₃), 15.2 (C26, CH₃), 15.1 (C25, CH₃), 13.7 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z =$

602.6 (100 %, [M-Cl]⁺).

3-Oxolup-20(29)-en-28-säure-[4-(morpholin-4-yl)but-2-in-1-yl]ester (113)

Verbindung **28** (0.2 g, 0.4 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Morpholin (39.0 µl, 4.5 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 160 µl, 2 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch



gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 183 mg (71 %) als weißer Feststoff erhalten.

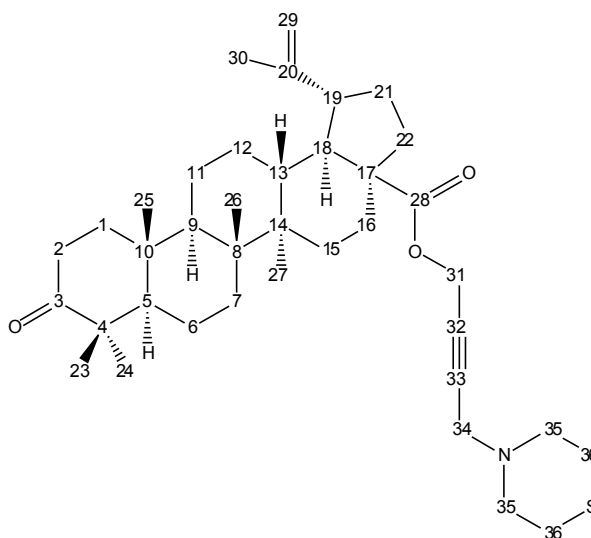
mp 153-155 °C; $[\alpha]_D^{20} = 18.5^\circ$ (c 3.45, MeOH); IR (KBr): $\nu = 2950s, 2868s, 2313m, 1732s, 1708s, 1641w, 1457m, 1383w, 1265w, 1128s, 1083w, 1014w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.75\text{-}4.72$ (*m*, 2H, CH₂ (31)), 4.62 (*d*, 1H, *J* = 1.4 Hz, CH_a (29)), 4.54-4.50 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.13-4.09 (*m*, 2H, CH₂ (34)), 4.06-3.94 (*m*, 2H, 2 x CH_a (36)), 3.75-3.62 (*m*, 2H, 2 x CH_b (36)), 3.53-3.38 (*m*, 2H, 2 x CH_a (35)), 3.31-3.10 (*m*, 2H, 2 x CH_b (35)), 2.89 (*ddd*, 1H, *J* = 4.8, 10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 2.24-2.12 (*m*, 2H, CH (13) + CH_a (21)), 1.85-1.71 (*m*, 3H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a (1)), 1.69-1.57 (*m*, 5H, CH_a (12) + CH₃ (30) + CH (18)), 1.50-0.98 (*m*, 14H, CH (9) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (5) + CH₂ (15) + CH₂ (11)), 0.97 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.96-0.94 (*m*, 1H, CH_b (12)), 0.94 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.92 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.90 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.85 (*s*, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 219.5$ (C3, C=O), 175.2 (C28, C=O), 150.1 (C20, C=CH₂), 109.1 (C29, CH₂=C), 85.9 (C32, C≡C), 73.5 (C33, C≡C), 63.6 (C36, 2 x CH₂), 56.6 (C17, C_{quart.}), 54.6 (C5, CH), 51.1 (C35, 2 x CH₂), 50.8 (C31, CH₂), 49.7 (C9, CH), 49.1 (C18, CH), 47.0 (C19, CH), 45.6 (C4, C_{quart.}), 42.2 (C8, C_{quart.}), 40.5 (C14, C_{quart.}), 40.4 (C34, CH₂), 39.1

Experimenteller Teil

(C1, CH₂), 38.4 (C13, CH), 36.6 (C10, C_{quart.}), 36.2 (C22, CH₂), 33.3 (C7, CH₂), 31.4 (C21, CH₂), 30.1 (C16, CH₂), 29.4 (C15, CH₂), 25.7 (C23, CH₃), 25.4 (C12, CH₂), 21.2 (C11, CH₂), 19.9 (C30, CH₃), 19.3 (C6, CH₂), 18.0 (C24, CH₃), 15.2 (C26, CH₃), 15.0 (C25, CH₃), 13.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 592.6 (100 %, [M-Cl]⁺).

3-Oxolup-20(29)-en-28-säure-[4-(thiomorpholin-4-yl)but-2-in-1-yl]ester (114)

Verbindung **28** (0.2 g, 0.4 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Thiomorpholin (0.11 ml, 1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.2 ml, 2.0 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 6/4). Es werden 147 mg (61 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



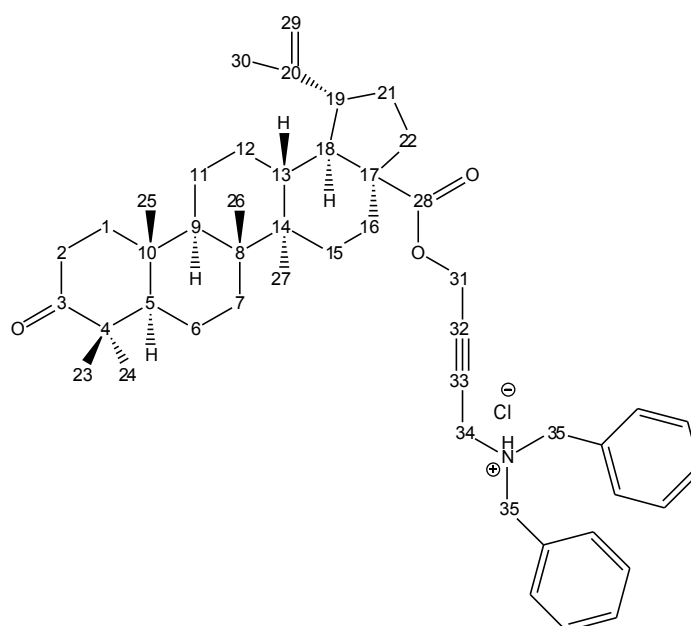
mp 73-78 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 31.2° (c 3.1, CHCl₃); IR (KBr): ν = 2947s, 2869s, 1732s, 1705s, 1642w, 1456m, 1377w, 1317w, 1273w, 1123s, 1004w cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (d, 1H, J = 2.0 Hz, CH_a (29)), 4.64 (dt, 2H, J = 1.9, 9.3 Hz, CH₂ (31)), 4.54 (dd, 1H, J = 1.4, 2.1 Hz, CH_b (29)), 3.25 (t, 2H, J = 1.9 Hz, CH₂ (34)), 2.98-2.90 (m, 1H, CH (19)), 2.76-2.61 (m, 8H, 2 x CH₂ (35) + 2 x CH₂ (36)), 2.42 (ddd, 1H, J = 7.5, 9.8, 15.8 Hz, CH_a (2)), 2.32 (ddd, 1H, J = 4.4, 7.5, 15.7 Hz, CH_b (2)), 2.24-2.14 (m, 2H, CH (13) + CH_a (21)), 1.89-1.76 (m, 3H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a (1)), 1.69-1.63 (m, 1H, CH_a (12)), 1.62 (s, 3H, CH₃ (30)), 1.55 (t, 1H, J = 11.4 Hz, CH (18)), 1.45-1.01 (m, 14H, CH (9) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH₂ (7) + CH₂ (6) + CH (5) + CH₂ (15) + CH₂ (11)), 1.00 (s, 3H, CH₃ (24)), 0.99-0.96 (m, 1H, CH_b (12)), 0.95 (s, 3H, CH₃ (27)), 0.91 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.90 (s, 3H, CH₃ (25)), 0.85 (s, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 218.0 (C3, C=O), 175.2 (C28, C=O), 150.4 (C20, C=CH₂), 109.7 (C29, CH₂=C), 87.1 (C32, C≡C), 79.4 (C33, C≡C), 56.6 (C17, C_{quart.}), 55.0 (C5, CH), 53.8 (C35, 2 x CH₂), 51.7 (C31, CH₂),

Experimenteller Teil

49.9 (C9, CH), 49.4 (C18, CH), 48.4 (C34, CH₂), 47.3 (C4, C_{quart.}), 46.9 (C19, CH), 42.5 (C8, C_{quart.}), 40.7 (C14, C_{quart.}), 39.6 (C1, CH₂), 38.3 (C13, CH), 36.9 (C10, C_{quart.}), 36.8 (C22, CH₂), 34.1 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 31.9 (C21, CH₂), 30.5 (C16, CH₂), 29.6 (C15, CH₂), 28.0 (C36, 2 x CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 21.4 (C11, CH₂), 19.6 (C6, CH₂), 19.3 (C30, CH₃), 15.9 (C24 + C26, 2 x CH₃), 15.8 (C25, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 608.5 (100 %, [M+H]⁺).

3-Oxolup-20(29)-en-28-säure-[4-(dibenzylamin-1-yl)but-2-in-1-yl]ester (115)

Verbindung **28** (0.2 g, 0.4 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Dibenzylamin (20.0 µl, 4.5 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 160 µl, 2 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 245 mg (81 %) als weißer Feststoff erhalten.



Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Der erhaltene Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 245 mg (81 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 187-192 °C; $[\alpha]_D^{20} = 18.6^\circ$ (c 3.6, MeOH); IR (KBr): $\nu = 2945s, 2869m, 2405m, 2335m, 1729s, 1703s, 1638w, 1499w, 1458m, 1376m, 1215w, 1123m, 1083w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.91-7.76$ (m, 4H, 4 x CH (Ph)), 7.51-7.40 (m, 6H, 6 x CH (Ph)), 4.87 (s, 2H, CH₂ (31)), 4.75 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, CH_a (29)), 4.65-4.63 (br s, 1H, CH_b (29)), 4.45-4.33 (m, 2H, 2 x CH_a (35)), 4.22-4.15 (m, 2H, 2 x CH_b (35)), 3.70 (s, 2H, CH₂ (34)), 3.05 (ddd, 1H, $J = 4.7, 11.0, 11.0$ Hz, CH (19)), 2.50 (ddd, 1H, $J = 7.2, 12.4, 17.3$ Hz, CH_a (2)), 2.40 (ddd, 1H, $J = 4.3, 7.5, 15.6$ Hz, CH_b (2)), 2.36-2.31 (m, 1H, CH_a (21)), 2.29-2.22 (m, 1H, CH (13)), 2.02-1.87 (m, 3H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a

Experimenteller Teil

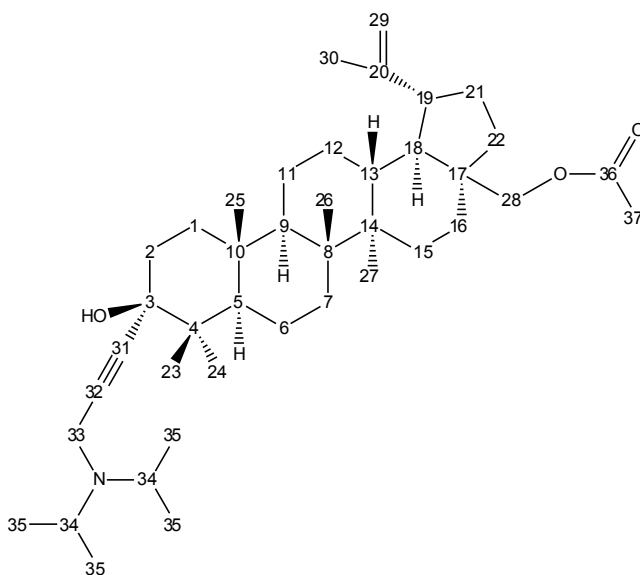
(1)), 1.80-1.65 (*m*, 5H, CH_a (12) + CH_3 (30) + CH (18)), 1.60-1.20 (*m*, 14H, CH (9) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_2 (6) + CH (5) + CH_2 (15) + CH_2 (11)), 1.08 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 1.07-1.04 (*m*, 1H, CH_b (12)), 1.03 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.01 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.90 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.89 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 217.9 (C3, C=O), 175.4 (C28, C=O), 149.9 (C20, C=CH₂), 131.4 (Ph, 4 x CH), 130.1 (Ph, 2 x CH), 129.3 (Ph, 2 x C_{quart.}), 129.3 (Ph, 4 x CH), 110.1 (C29, CH₂=C), 86.6 (C32, C≡C), 74.0 (C33, C≡C), 56.8 (C35, 2 x CH₂), 55.0 (C5, CH), 54.9 (C17, C_{quart.}), 51.4 (C31, CH₂), 49.9 (C9, CH), 49.4 (C18, CH), 47.3 (C4, C_{quart.}), 47.0 (C19, CH), 42.5 (C8, C_{quart.}), 40.7 (C14, C_{quart.}), 40.5 (C34, CH₂), 39.6 (C1, CH₂), 38.4 (C13, CH), 36.9 (C10, C_{quart.}), 36.9 (C22, CH₂), 34.1 (C2, CH₂), 33.6 (C7, CH₂), 31.9 (C21, CH₂), 30.5 (C16, CH₂), 29.7 (C15, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 25.5 (C12, CH₂), 21.4 (C11, CH₂), 21.1 (C30, CH₃), 19.6 (C6, CH₂), 19.3 (C24, CH₃), 15.9 (C26, CH₃), 15.8 (C25, CH₃), 14.6 (C27, CH₃) ppm; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.62-7.47 (*m*, 10H, 10 x CH (Ph)), 4.97 (*d*, 1H, J = 15.9 Hz, CH_a (31)), 4.90 (*d*, 1H, J = 16.0 Hz, CH_b (31)), 4.69 (*d*, 1H, J = 0.9 Hz, CH_a (29)), 4.62-4.58 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.55-4.46 (*m*, 4H, 2 x CH_2 (35)), 3.88-3.84 (*m*, 2H, CH_2 (34)), 3.03 (*ddd*, 1H, J = 4.8, 10.8, 10.8 Hz, CH (19)), 2.34-2.23 (*m*, 2H, CH (13) + CH_a (21)), 1.99-1.89 (*m*, 3H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a (1)), 1.76-1.78 (*m*, 5H, CH_a (12) + CH_3 (30) + CH (18)), 1.60-1.05 (*m*, 14H, CH (9) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_2 (6) + CH (5) + CH_2 (15) + CH_2 (11)), 1.04 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 1.02 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 1.01-0.99 (*m*, 1H, CH_b (12)), 0.99 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.88 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.85 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): δ = 219.5 (C3, C=O), 175.3 (C28, C=O), 150.1 (C20, C=CH₂), 131.0 (Ph, 4 x CH), 130.2 (Ph, 2 x CH), 129.2 (Ph, 4 x CH), 128.8 (Ph, 2 x C_{quart.}), 109.1 (C29, CH₂=C), 87.2 (C32, C≡C), 73.5 (C33, C≡C), 56.9 (C35, 2 x CH₂), 56.6 (C17, C_{quart.}), 54.5 (C5, CH), 51.1 (C31, CH₂), 49.6 (C9, CH), 49.2 (C18, CH), 47.1 (C19, CH), 46.9 (C4, C_{quart.}), 42.3 (C8, C_{quart.}), 40.6 (C14, C_{quart.}), 40.5 (C34, CH₂), 39.1 (C1, CH₂), 38.4 (C13, CH), 36.6 (C10, C_{quart.}), 36.3 (C22, CH₂), 33.3 (C7, CH₂), 31.4 (C21, CH₂), 30.2 (C16, CH₂), 29.4 (C15, CH₂), 25.8 (C23, CH₃), 25.3 (C12, CH₂), 21.2 (C11, CH₂), 19.9 (C30, CH₃), 19.3 (C6, CH₂), 18.1 (C24, CH₃), 15.2 (C26, CH₃), 15.1 (C25, CH₃), 13.6 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): m/z = 702.5 (100 %, [M-Cl]⁺); MS (ESI, CD_3OD): m/z = 703.7 (46 %, [M+D]⁺), 704.6 (100 %, [M-H+2D]⁺), 705.5 (60 %, [M-2H+3D]⁺).

(3S)-28-Acetyl-[3-(diisopropylamin-1-yl)prop-1-in-1-yl]-lup-20(29)-en-(3,28)-diol (116)

Verbindung **22** (0.5 g, 1.0 mmol) wird in DMSO (10 ml) gelöst und bei 40 °C Diisopropylamin (0.16 ml, 1.15 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h bei 40 °C wird Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser

Experimenteller Teil

(5 ml) und Methylenchlorid (10 ml) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 x 5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 232 mg (37 %) als weißer Feststoff erhalten.



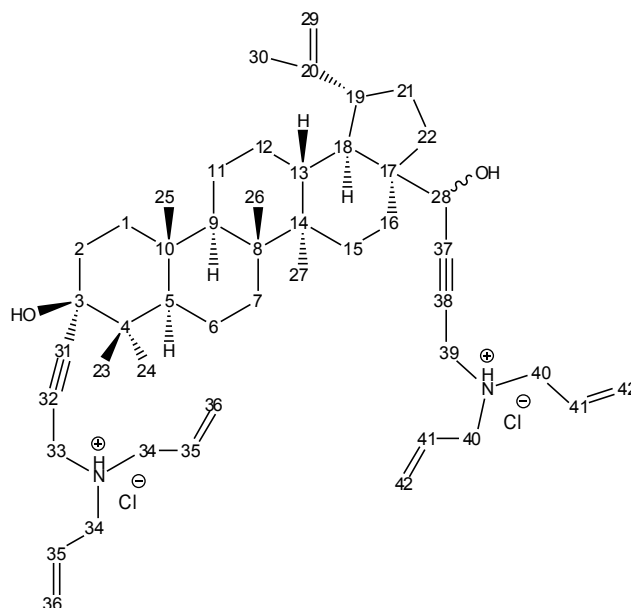
mp 119-130 °C; $[\alpha]_D^{20} = 5.4^\circ$ (c 3.7, CHCl₃); $R_F = 0.04$ (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3431br, 2948s, 1741s, 1642w, 1388m, 1235m, 1133m, 1033m$ cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.63$ (*d*, 1H, $J = 1.7$ Hz, CH_a (29)), 4.55-4.51 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.19 (*d*, 1H, $J = 10.4$ Hz, CH_a (28)), 3.91-3.85 (*s br*, 1H, CH₂ (33)), 3.78 (*d*, 1H, $J = 11.1$ Hz, CH_b (28)), 3.68-3.50 (*m*, 2H, 2 x CH (34)), 2.38 (*ddd*, 1H, $J = 5.9, 11.1, 11.2$ Hz, CH (19)), 2.00 (*s*, 3H, CH₃ (37)), 1.95-1.63 (*m*, 6H, CH_a (21) + CH_a (16) + CH_a (22) + CH_a (15) + CH (13) + CH_a (2)), 1.62 (*s*, 3H, CH₃ (30)), 1.61-1.48 (*m*, 4H, CH_a (1) + CH_b (2) + CH (18) + CH_a (12)), 1.46-0.98 (*m*, 26H, 4 x CH₃ (35) + CH₂ (6) + CH_b (21) + CH_b (1) + CH₂ (7) + CH₂ (11) + CH_b (15) + CH (5) + CH_b (12) + CH_b (22) + CH (9) + CH_b (16)), 0.96 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 0.95 (*s*, 3H, CH₃ (25)), 0.89 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.80 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 0.77 (*s*, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.6$ (C36, C=O), 150.1 (C20, C=CH₂), 109.9 (C29, CH₂=C), 90.4 (C31, C≡C), 76.0 (C3, C_{quart.}), 75.0 (C32, C≡C), 62.7 (C28, CH₂), 53.9 (C5 + C34, 3 x CH), 50.8 (C9, CH), 48.8 (C18, CH), 47.7 (C19, CH), 46.3 (C17, C_{quart.}), 42.7 (C14, C_{quart.}), 41.7 (C4, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.1 (C1, CH₂), 37.6 (C13, CH), 37.2 (C10, C_{quart.}), 34.5 (C22 + C33, 2 x CH₂), 34.3 (C7, CH₂), 32.6 (C2, CH₂), 29.7 (C21, CH₂), 29.6 (C16, CH₂), 27.0 (C15, CH₂), 26.0 (C23, CH₃), 25.2 (C12, CH₂), 21.0 (C37, CH₃), 20.8 (C11, CH₂), 19.2 (C30 + C35, 5 x CH₃), 18.5 (C6, CH₂), 17.5 (C24, CH₃), 16.4 (C26, CH₃), 16.0 (C25, CH₃), 14.9 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 622.6$ (100 %, [M+H]⁺).

(3S)-3,28-Di-[3-(diallylamin)prop-1-in-1-yl]-lup-20(29)-en-3,28-diol (117)

Verbindung **27** (0.2 g, 0.4 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Diallylamin (130 µl, 1 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid

Experimenteller Teil

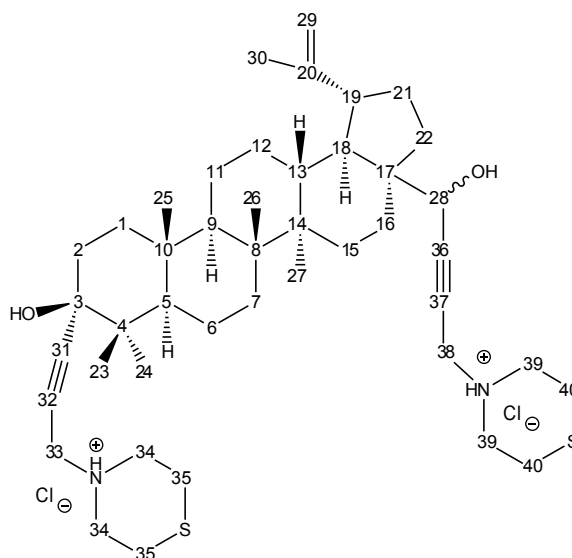
aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Methylenechlorid und Methanol aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 93 mg (29 %) als weißer Feststoff erhalten.



mp 130-136 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.1^\circ$ (c 3.5, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3445_{br}, 1634_{s}, 1354_{s}, 1047_{s}, 821_{s} \text{ cm}^{-1}$;
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 6.00\text{-}5.70$ (*m*, 4H, 4 x CH (35) + (41)), 5.57-5.38 (*m*, 8H, 4 x CH_2 (36) + (42)), 4.88 (*br*, 1H, CH (28)), 4.57 (*d*, 1H, $J = 2.0$ Hz, CH_a (29)), 4.50-4.47 (*m*, 1H, CH_b (29)), 3.92 (*d*, 4H, $J = 7.3$ Hz, 2 x CH_2 (33) + (39)), 3.75-3.63 (*m*, 8H, 4 x CH_2 (34) + (40)), 2.95-2.81 (*m*, 1H, CH (19)), 2.02-1.82 (*m*, 6H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a (21) + CH (13) + CH_2 (2)), 1.73-1.02 (*m*, 20H, CH_3 (30) + CH (18) + CH_2 (1) + CH_2 (12) + CH_2 (11) + CH_2 (6) + CH_a (15) + CH_2 (7) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16) + CH (5)), 1.00 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 0.99 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.97-0.93 (*m*, 1H, CH_b (15)), 0.92 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.80 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.77 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm;
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO): $\delta = 150.9$ (C20, $\text{C}=\text{CH}_2$), 127.9 (C35, 2 x $\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.1 (C41, 2 x $\text{CH}=\text{CH}_2$), 124.9 (C36, 2 x $\text{CH}_2=\text{CH}$), 124.3 (C42, 2 x $\text{CH}_2=\text{CH}$), 108.8 (C29, $\text{CH}_2=\text{C}$), 93.6 (C31, $\text{C}\equiv\text{C}$), 91.6 (C37, $\text{C}\equiv\text{C}$), 75.4 (C3, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 73.7 (C32, $\text{C}\equiv\text{C}$), 73.5 (C38, $\text{C}\equiv\text{C}$), 64.7 (C28, CH), 55.2 (C33, CH_2), 55.0 (C39, CH_2), 53.8 (C5, CH), 50.8 (C9, CH), 50.5 (C17, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 48.9 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 46.4 (C4, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 42.8 (C14, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 41.4 (C34, 2 x CH_2), 41.2 (C40, 2 x CH_2), 40.7 (C8, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 37.9 (C1, CH_2), 37.1 (C13, CH), 37.0 (C10, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 34.2 (C22, CH_2), 34.0 (C7, CH_2), 33.9 (C21, CH_2), 31.9 (C16 + C2, 2 x CH_2), 27.6 (C15, CH_2), 25.2 (C23, CH_3), 25.2 (C12, CH_2), 20.6 (C11, CH_2), 18.2 (C6, CH_2), 17.7 (C30, CH_3), 16.8 (C24, CH_3), 15.6 (C26, CH_3), 15.2 (C25, CH_3), 14.4 (C27, CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 355.6$ (100 %, $[\text{M}-2\text{Cl}]^{2+}$), 709.5 (6 %, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$).

(3S)-3,28-Di-[3-(thiomorpholin-4-yl)-prop-1-in-1-yl]-lup-20(29)-en-3,28-diol (118)

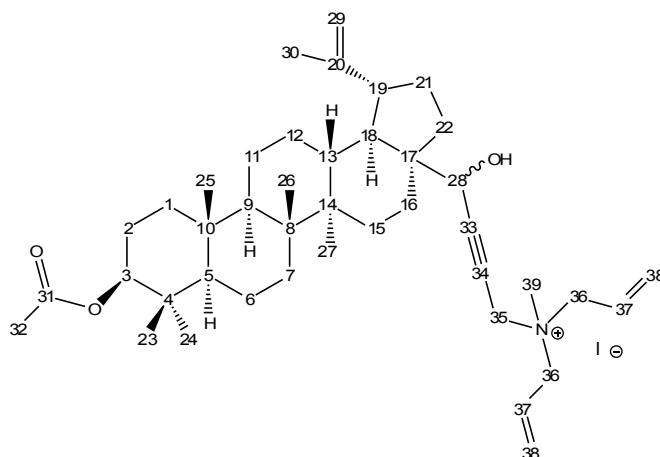
Verbindung **27** (0.2 g, 0.4 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Thiomorpholin (81.0 µl, 0.9 mmol), Formalin (37 %, 0.4 ml, 5.0 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid (5 ml) aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid und Methanol aufgenommen und bei 0 °C wird anschließend HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 48 mg (15 %) als weißer Feststoff erhalten.



mp 219-225 °C; $[\alpha]_D^{20} = 0.6^\circ$ (c 2.95, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3418br, 2938s, 1640w, 1386s, 1149m, 1036m$ cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.88$ (*br*, 1H, CH (28)), 4.61 (*s br*, 1H, CH_a (29)), 4.51 (*s*, 1H, CH_b (29)), 4.17 (*d*, 4H, *J* = 5.0 Hz, 2 x CH₂ (33) + (38)), 3.83-2.74 (*m*, 17H, 2 x CH₂ (34) + 2 x CH₂ (35) + 2 x CH₂ (39) + 2 x CH₂ (40) + CH (19)), 2.09-1.74 (*m*, 6H, CH_a (22) + CH_a (16) + CH_a (21) + CH (13) + CH₂ (2)), 1.73-1.06 (*m*, 19H, CH₃ (30) + CH (18) + CH₂ (1) + CH₂ (12) + CH₂ (11) + CH₂ (6) + CH_a (15) + CH₂ (7) + CH (9) + CH_b (22) + CH_b (21) + CH_b (16)), 1.05-0.85 (*m*, 11H, CH₃ (27) + CH (5) + CH₃ (25) + CH₃ (26) + CH_b (15)), 0.78 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.75 (*s*, 3H, CH₃ (23)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): $\delta = 151.3$ (C20, C=CH₂), 109.9 (C29, CH₂=C), 95.2 (C31, C≡C), 92.7 (C36, C≡C), 74.5 (C3, C_{quart.}), 73.8 (C32, C≡C), 73.0 (C37, C≡C), 64.3 (C28, CH), 53.6 (C5, CH), 52.9 (C34 + C39, 4 x CH₂), 50.5 (C17, C_{quart.}), 50.5 (C9, CH), 48.9 (C18, CH), 48.6 (C19, CH), 46.3 (C33 + C38, 2 x CH₂), 43.0 (C14, C_{quart.}), 41.6 (C4, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 37.9 (C1, CH₂), 37.1 (C10, C_{quart.}), 36.9 (C13, CH), 34.5 (C22, CH₂), 34.3 (C7, CH₂), 34.2 (C21, CH₂), 32.5 (C16, CH₂), 32.2 (C2, CH₂), 27.9 (C15, CH₂), 26.3 (C23, CH₃), 25.2 (C12, CH₂), 24.7 (C35, 2 x CH₂), 24.6 (C40, 2 x CH₂), 20.9 (C11, CH₂), 18.6 (C6, CH₂), 18.1 (C30, CH₃), 16.6 (C24 + C26, 2 x CH₃), 16.3 (C25, CH₃), 15.3 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 361.5 (100 %, [M-2Cl]²⁺), 721.3 (17 %, [M-Cl]⁺).

(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(N-methyldiallylamin-1-yl)-prop-1-in-1-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Iodid(119)

Verbindung **86** (0.2 g, 0.2 mmol) wird in abs. Diethylether (10 ml) gelöst und Methyljodid (19.0 μ l, 0.3 mmol) zugegeben. Nach vier Tagen rühren unter Argon Atmosphäre wird ein gelber Feststoff (141 mg, 81 %) erhalten.



mp 165-173 °C; $[\alpha]_D^{20} = -42.4^\circ$ (c 3.15,

MeOH); IR (KBr): $\nu = 3405_{br}, 2943_s, 1732_m, 1639_w, 1456_m, 1376_s, 1384_s, 1248_s, 1113_w, 1029_m$ cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 6.08\text{-}5.92$ (m, 2H, 2 x CH (37)), 5.74-5.63 (m, 4H, 2 x CH_2 (38)), 4.92 (br, 1H, CH (28)), 4.58 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, CH_a (29)), 4.50-4.45 (m, 1H, CH_b (29)), 4.35 (dd, 1H, $J = 5.4, 10.8$ Hz, CH (3)), 4.20 (s, 2H, CH_2 (35)), 4.00-3.93 (m, 4H, 2 x CH_2 (36)), 3.00 (s, 3H, CH_3 (39)), 2.93-2.88 (m, 1H, CH (19)), 2.05-1.94 (m, 1H, CH_a (22) + CH_a (21)), 1.92 (s, 3H, CH_3 (32)), 1.91-1.82 (m, 2H, CH_a (16) + CH (13)), 1.76-1.61 (m, 3H, CH (18) + CH_a (12) + CH_a (1)), 1.59 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.58-1.08 (m, 14H, CH_2 (11) + CH_2 (6) + CH_a (15) + CH_2 (7) + CH (9) + CH_2 (2) + CH_b (22) + CH_b (12) + CH_b (16) + CH_b (21)), 1.01 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.97 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.95-0.89 (m, 2H, CH_b (1) + CH_b (15)), 0.82 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.79-0.75 (m, 6H, 2 x CH_3 (24) + (23)), 0.74-0.72 (m, 1H, CH (5)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 171.5$ (C31, C=O), 150.8 (C20, C=CH₂), 128.6 (C38, 2 x CH₂=CH), 124.3 (C37, 2 x CH=CH₂), 108.9 (C29, CH₂=C), 94.1 (C33, C \equiv C), 81.0 (C3, CH), 72.4 (C34, C \equiv C), 64.7 (C28, CH), 63.6 (C36, 2 x CH₂), 55.3 (C5, CH), 51.2 (C17, C_{quart.}), 50.5 (C35, CH₂), 50.2 (C9, CH), 48.9 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 46.5 (C39, CH₃), 42.8 (C14, C_{quart.}), 40.7 (C8, C_{quart.}), 38.1 (C4, C_{quart.}), 37.4 (C1, CH₂), 37.2 (C13, CH), 36.8 (C10, C_{quart.}), 34.1 (C7, CH₂), 34.0 (C21, CH₂), 33.9 (C16, CH₂), 31.9 (C22, CH₂), 27.6 (C15, CH₂), 27.0 (C23, CH₃), 25.0 (C12, CH₂), 23.2 (C2, CH₂), 20.6 (C11, CH₂), 19.7 (C32, CH₃), 17.8 (C6, CH₂), 17.6 (C30, CH₃), 15.5 (C24, CH₃), 15.3 (C26, CH₃), 15.2 (C25, CH₃), 14.1 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 632.7$ (100 %, $[\text{M-I}]^+$), 127.1 (100 %, $[\text{I}]^-$).

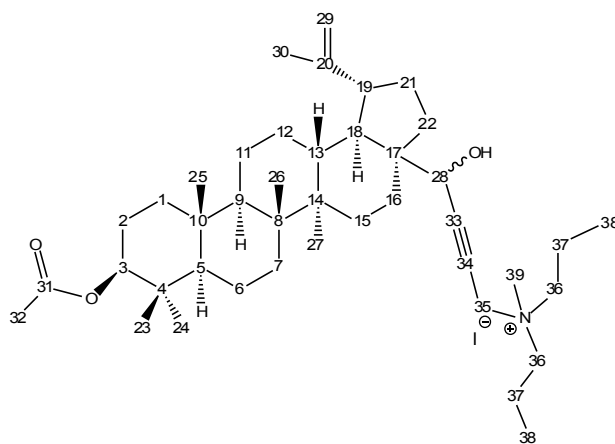
(3S)-3-O-Acetyl-28-[3-(N-methyldipropylamin)-prop-1-in-1-yl]-lup-20(29)-en-3,28-diol Iodid (120)

Verbindung **84** (0.2 g, 0.3 mmol) wird in mit KOH gesättigtem Methanol (5 ml) gelöst und anschließend mit Essigester (3 x 100 ml) extrahiert. Nach dem die organischen Phasen über Na_2SO_4

Experimenteller Teil

getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert wurde, wird in abs. Diethylether gelöst und Methyljodid (2 ml, 32 mmol) zugegeben. Nach vier Tagen rühren unter Argonatmosphäre wird ein gelber Feststoff (202 mg, 87 %) erhalten.

mp 170 °C; $[\alpha]_D^{20} = 9.7^\circ$ (c 4.55, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3275s, 3078m, 2965s, 2877s, 1732s, 1648m, 1534m, 1456s, 1392s, 1371s, 1318m, 1246s, 1155m, 1119s, 1077m, 1024s, 977s \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.00$ (m, 1H, CH (28)), 4.67 (m, 1H, CH_a (29)), 4.57 (m, 1H, CH_b (29)), 4.44 (dd, 1H, $J = 5.2, 11.1 \text{ Hz}$, CH (3)), 4.36 (d, 2H, $J = 1.7 \text{ Hz}$, CH_2 (35)), 3.37 (m, 4H, 2 x CH_2 (36)), 3.13 (s, 3H, CH_3 (39)), 2.96 (m, 1H, CH (19)), 2.10-1.91 (m, 4H, CH_a (22) + CH_a (21) + CH_a (16) + CH (13)), 2.02 (s, 3H, CH_3 (32)), 1.85-1.52 (m, 6H, CH (18) + CH_2 (2) + CH_a (15) + CH_a (1) + CH_a (12)), 1.81 (q, 4H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 x CH_2 (37)), 1.68 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.51-1.14 (m, 10H, CH_2 (6) + CH (9) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_2 (11)), 1.10 (s, 3H, CH_3 (25)), 1.07-1.00 (m, 3H, CH_b (15) + CH_b (12) + CH_b (1)), 1.06 (s, 3H, CH_3 (27)), 1.03 (t, 6H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 x CH_3 (38)), 0.91 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.87 (s, 3H, CH_3 (23)), 0.86 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.83 (d, 1H, $J = 11.6 \text{ Hz}$, CH (5)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.8$ (C31, C=O), 152.2 (C20, C=CH₂), 110.3 (C29, C=CH₂), 94.9 (C33, C≡C), 82.4 (C3, CH), 73.7 (C34, C≡C), 66.1 (C28, CH), 64.6 (C36, 2 x CH₂), 56.7 (C5, CH), 53.3 (C17, C_{quart.}), 52.0 (C35, CH₂), 51.6 (C9, CH), 50.3 (C18, CH), 50.1 (C19, CH), 48.9 (C39, CH₃), 44.2 (C14, C_{quart.}), 42.1 (C8, C_{quart.}), 39.5 (C1, CH₂), 38.8 (C4, C_{quart.}), 38.6 (C13, CH), 38.2 (C10, C_{quart.}), 35.6 (C7, CH₂), 35.4 (C22, CH₂), 35.3 (C21, CH₂), 33.3 (C16, CH₂), 29.0 (C15, CH₂), 28.4 (C23, CH₃), 27.0 (C12, CH₂), 26.4 (C2, CH₂), 22.0 (C11, CH₂), 21.1 (C32, CH₃), 19.2 (C6, CH₂), 19.2 (C30, CH₃), 17.0 (C37, 2 x CH₂), 16.7 (C24, CH₃), 16.6 (C25, CH₃), 15.6 (C26, CH₃), 15.5 (C27, CH₃), 10.9 (C38, 2 x CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 636.5$ (100 %, $[\text{M-I}]^+$); Anal. Berechnung für C₄₂H₇₀INO₃: C, 66.03; H, 9.24; N, 1.83; I, 16.61; gefunden: C 65.86, H 9.43, N 1.72.



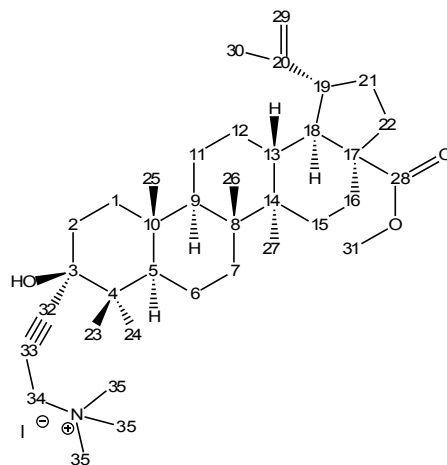
(3S)-3-Hydroxy-3-[3-(trimethylamin-1-yl)-prop-1-en-1-yl]-lup-20(29)-ensäuremethylester iodide (121)

Verbindung **100** (0.17 g, 0.32 mmol) wird in mit KOH gesättigtem Methanol (5 ml) gelöst und anschließend mit Essigester (3 x 100 ml) extrahiert. Nach dem die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert wurde, wird in abs. Diethylether gelöst und

Experimenteller Teil

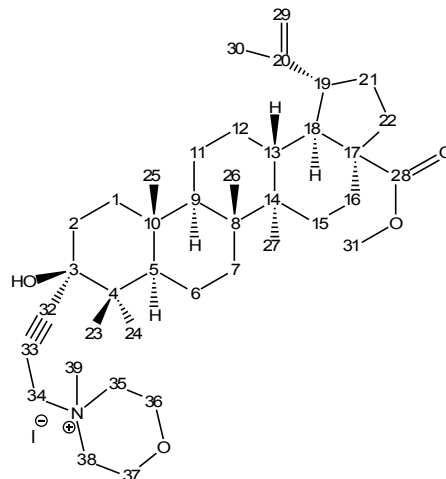
Methyliodid (2 ml, 32 mmol) zugegeben. Nach vier Tagen rühren unter Argon Atmosphäre und bei RT wird ein gelber Feststoff (180 mg, 82 %) erhalten.

mp 216 °C; $[\alpha]_D^{20} = 1.1^\circ$ (c 5.8, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3385m, 2947s, 2869m, 1726s, 1642m, 1458m, 1377m, 1318m, 1189m, 1154m, 1137m, 1075w, 1038m, 1009m, 984m \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.71$ (*m*, 1H, CH_a (29)), 4.59 (*m*, 1H, CH_b (29)), 4.46 (*d*, 2H, $J = 2.3 \text{ Hz}$, CH_2 (34)), 3.66 (*s*, 3H, CH_3 (31)), 3.26 (*s*, 9H, 3 x CH_3 (35)), 2.99 (*ddd*, 1H, $J = 5.0, 10.8, 10.8 \text{ Hz}$, CH (19)), 2.28-2.21 (*m*, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.99 (*ddd*, 1H, $J = 3.8, 13.2, 14.3 \text{ Hz}$, CH_a (2)), 1.90-1.83 (*m*, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.75-1.68 (*m*, 3H, CH_a (1) + CH_b (2) + CH_a (12)), 1.69 (*s*, 3H, CH_3 (30)), 1.63 (*dd*, 1H, $J = 11.4, 11.4 \text{ Hz}$, CH (18)), 1.55-1.23 (*m*, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH_2 (11) + CH_2 (6)), 1.18-1.04 (*m*, 3H, CH (5) + CH_b (15) + CH_b (12)), 1.08 (*s*, 3H, CH_3 (24)), 0.98 (*s*, 3H, CH_3 (27)), 0.94 (*s*, 3H, CH_3 (26)), 0.89 (*s*, 3H, CH_3 (25)), 0.87 (*s*, 3H, CH_3 (23)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.1$ (C28, C=O), 151.7 (C20, C=CH₂), 110.3 (C29, C=CH₂), 97.6 (C32, C≡C), 76.6 (C33, C≡C), 74.0 (C3, C_{quart.}), 57.9 (C17, C_{quart.}), 57.7 (C34, CH₂), 55.4 (C5, CH), 53.4 (C35, 3 x CH₃), 52.4 (C18, CH), 51.8 (C31, CH₃), 50.6 (C9, CH), 48.5 (C19, CH), 43.5 (C14, C_{quart.}), 42.8 (C4, C_{quart.}), 41.9 (C8, C_{quart.}), 39.6 (C13, CH), 39.3 (C1, CH₂), 38.4 (C10, C_{quart.}), 37.8 (C22, CH₂), 35.6 (C7, CH₂), 33.2 (C2, CH₂), 33.1 (C16, CH₂), 31.6 (C21, CH₂), 30.7 (C15, CH₂), 26.8 (C12, CH₂), 26.6 (C23, CH₃), 22.0 (C11 CH₂), 19.6 (C6, CH₂), 19.6 (C30, CH₃), 18.1 (C24, CH₃), 17.0 (C25, CH₃), 16.5 (C26, CH₃), 15.3 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): 566.5 (100 %, $[\text{M-I}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{INO}_3$: C, 64.05; H, 8.72; N, 2.02; gefunden: C 64.00, H 8.89, N 1.85.



(3S)-3-Hydroxy-3-[(3-N-methylmorpholin-4-yl)-prop-1-in-1-yl]-lup-20(29)-en-28-säure-methylester Iodid (122)

Verbindung **107** (0.2 g, 0.3 mmol) wird in mit KOH gesättigtem Methanol (5 ml) gelöst und anschließend mit Essigester (3 x 100 ml) extrahiert. Nach dem die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert wurde, wird in abs. Diethylether gelöst und Methyliodid (2 ml, 32 mmol) zugegeben. Nach



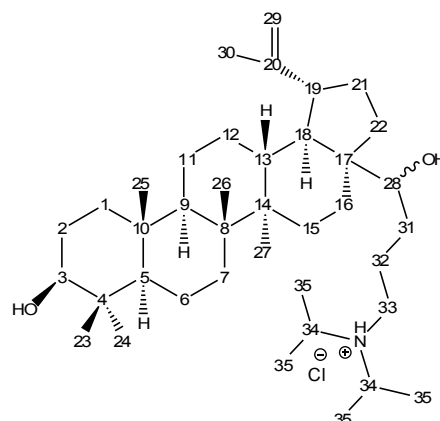
Experimenteller Teil

vier Tagen rühren unter Argon Atmosphäre wird ein gelber Feststoff (210 mg, 89 %) erhalten.

mp 180 °C; $[\alpha]_D^{20} = -2.5^\circ$ (c 5.1, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3385s, 2947s, 2870s, 2361w, 1727s, 1640m, 1450s, 1377s, 1318m, 1189s, 1154s, 1136s, 1066m, 1037s, 983m, 948m, 896m \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.71$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.61 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz, CH_2 (34)), 4.59 (m, 1H, CH_b (29)), 4.09-4.01 (m, 4H, CH_2 (36) + CH_2 (37)), 3.68-3.63 (m, 2H, CH_a (35) + CH_a (38)), 3.65 (s, 3H, CH_3 (31)), 3.58-3.52 (m, 2H, CH_b (35) + CH_b (38)), 3.35 (s, 3H, CH_3 (39)), 2.99 (ddd, 1H, $J = 5.2, 10.8, 10.8$ Hz, CH (19)), 2.29-2.21 (m, 2H, CH (13) + CH_a (16)), 1.98 (ddd, 1H, $J = 3.8, 13.2, 14.3$ Hz, CH_a (2)), 1.90-1.83 (m, 2H, CH_a (21) + CH_a (22)), 1.75-1.67 (m, 3H, CH_a (1) + CH_a (12) + CH_b (2)), 1.69 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.64 (dd, 1H, $J = 11.4, 11.4$ Hz, CH (18)), 1.55-1.22 (m, 12H, CH (9) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_2 (7) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_a (15) + CH_2 (11) + CH_2 (6)), 1.20-1.14 (m, 2H, CH (5) + CH_b (15)), 1.12-1.02 (m, 1H, CH_b (12)), 1.07 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.99 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.94 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.88 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.87 (s, 3H, CH_3 (23)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 177.9$ (C28, C=O), 151.6 (C20, C=CH₂), 110.1 (C29, C=CH₂), 98.2 (C32, C≡C), 76.5 (C33, C≡C), 72.8 (C3, CH), 61.5 (C36 + C37, 2 x CH₂), 60.2 (C35 + C38, 2 x CH₂), 57.7 (C17, C_{quart.}), 56.1 (C34, CH₂), 55.3 (C5, CH), 52.2 (C18, CH), 51.7 (C31, CH₃), 50.5 (C9, CH), 48.8 (C19, CH), 48.3 (C39, CH₃), 43.4 (C14, C_{quart.}), 42.6 (C4, C_{quart.}), 41.7 (C8, C_{quart.}), 39.4 (C13, CH), 39.2 (C1, CH₂), 38.2 (C10, C_{quart.}), 37.7 (C22, CH₂), 35.4 (C7, CH₂), 33.0 (C2, CH₂), 32.9 (C16, CH₂), 31.5 (C21, CH₂), 30.6 (C15, CH₂), 26.6 (C12, CH₂), 26.5 (C23, CH₃), 21.9 (C11, CH₂), 19.5 (C6, CH₂), 19.4 (C30, CH₃), 17.9 (C24, CH₃), 16.8 (C25, CH₃), 16.4 (C26, CH₃), 15.2 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): 608.5 (100 %, $[\text{M-I}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{INO}_4$: C, 63.66, H, 8.49; N, 1.90; I, 17.25; gefunden: C 63.60, H 8.62, N 2.07.

(3S)-28-[1-(Diisopropylamin-1-yl)prop-3-yl]lup-20(29)-en-3,28-diol Hydrochlorid (123)

Verbindung **95** wird in Methanol (15 ml) gelöst und mit Lindlarkatalysator (1.1 g, 0.5 mmol, 5 % Pd auf CaCO_3 , vergiftet mit Blei) versetzt und über 2 Tage einer Wasserstoffatmosphäre (6 bar) ausgesetzt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Reaktionslösung mit Kaliumhydroxidlösung (1 N, 15 ml) versetzt und anschließend mit Essigester (5 x 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestil-



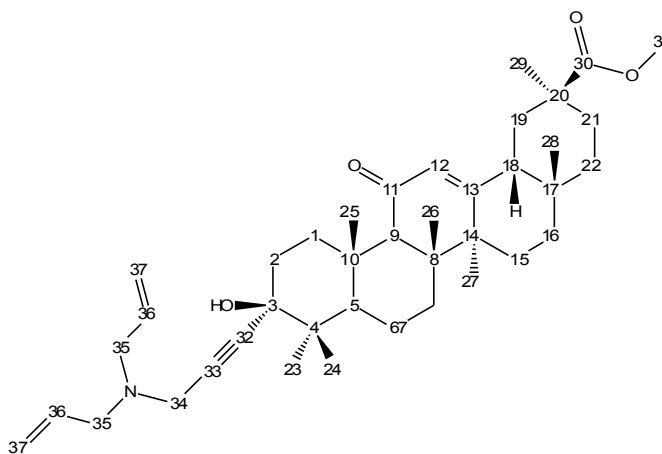
Experimenteller Teil

liert und der erhaltene Rückstand mit Diethylether und HCl versetzt. Es werden 135 mg (45 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

mp 245 °C; $[\alpha]_D^{20} = 6.7^\circ$ (c 4.15, MeOH); IR (KBr): $\nu = 3417s, 2942s, 2870s, 2660m, 1638m, 1465m, 1386m, 1172w, 1134m, 1089m, 1045m, 982m \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 4.68$ (m, 1H, CH_a (29)), 4.56 (m, 1H, CH_b (29)), 4.05 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, CH (28)), 3.74 (sept, 2H, $J = 2.6, 6.5$ Hz, 2 x CH (34)), 3.30 (m, 3H, CH_2 (33) + CH (3)), 2.97 (ddd, 1H, $J = 6.1, 11.1, 11.1$ Hz, CH (19)), 2.16 (ddd, 1H, $J = 3.3, 12.3, 12.3$ Hz, CH (13)), 2.11-1.91 (m, 3H, CH_a (22) + CH_a (21) + CH_a (16)), 1.87-1.51 (m, 10H, CH (18) + CH_2 (2) + CH_a (15) + CH_a (1) + CH_a (12) + CH_2 (7) + CH_2 (32)), 1.68 (s, 3H, CH_3 (30)), 1.49-1.13 (m, 11H, CH (9) + CH_2 (31) + CH_b (12) + CH_b (22) + CH_b (16) + CH_b (21) + CH_2 (11) + CH_2 (6)), 1.40 (dd, 12H, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 4 x CH_3 (35)), 1.11-0.84 (m, 2H, CH_b (15) + CH_b (1)), 1.10 (s, 3H, CH_3 (23)), 1.04 (s, 3H, CH_3 (27)), 0.95 (s, 3H, CH_3 (24)), 0.87 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.75 (s, 3H, CH_3 (25)), 0.71 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, CH (5)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 151.3$ (C20, C=CH₂), 108.5 (C29, C=CH₂), 78.2 (C3, CH), 70.8 (C28, CH), 55.4 (C5, CH), 54.9 (C34, 2 x CH), 50.4 (C9, CH), 50.0 (C17, C_{quart.}), 47.0 (C33, CH₂), 49.9 (C18, CH), 48.7 (C19, CH), 42.6 (C14, C_{quart.}), 40.9 (C8, C_{quart.}), 38.6 (C1, CH₂), 38.6 (C4, C_{quart.}), 36.9 (C10, C_{quart.}), 36.6 (C13, CH), 34.1 (C7, CH₂), 33.0 (C22, CH₂), 32.8 (C21, CH₂), 32.2 (C31 CH₂), 28.7 (C16, CH₂), 27.6 (C15, CH₂), 27.2 (C23, CH₃), 26.6 (C2, CH₂), 25.2 (C12, CH₂), 24.9 (C32 CH₂), 20.7 (C11, CH₂), 19.0 (C30, CH₃), 18.0 (C6, CH₂), 17.5 (C35, 4 x CH₃), 16.0 (C24, CH₃), 15.4 (C25, CH₃), 14.7 (C26, CH₃), 14.3 (C27, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 584.5$ (100 %, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$); Anal. Berechnung für $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{ClNO}_2$: C, 75.50; H, 11.37; N, 2.26; gefunden: C 75.32, H 11.58, N 2.03.

(3S)-3-Hydroxy-[3-(diallylamin-1-yl)prop-1-in-1-yl]-11-oxo-olean-12-en-30-säuremethylester (124)

Verbindung **44** (1 g, 2 mmol) wird in DMSO (7 ml) gelöst und bei 40 °C Diallylamin (0.3 ml, 2.3 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.8 ml, 10.0 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml), Wasser (5 ml) und Methylenchlorid (10 ml) versetzt, die organische Phase



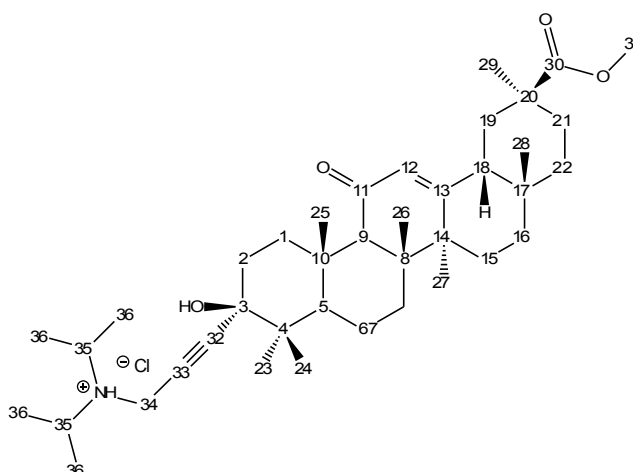
Experimenteller Teil

abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylchlorid (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester, 8/2). Es werden 480 mg (41 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 144-147 °C; $[\alpha]_D^{20} = 742^\circ$ (c 6.0, CHCl₃); R_F = 0.05 (*n*-Hexan/Essigester, 8/2); IR (KBr): $\nu = 3406s, 2950s, 2870s, 2571m, 1730s, 1658s, 1621m, 1386s, 1322s, 1219s, 1154s, 1112s, 1079m, 1041s \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.03\text{-}5.92$ (*m*, 2H, 2 x CH (36)), 5.67 (*s*, 1H, CH (12)), 5.59-5.49 (*m*, 4H, 2 x CH₂ (37)), 3.93 (*s*, 2H, CH₂ (34)), 3.73-3.64 (*m*, 7H, CH₃ (31) + 2 x CH₂ (35)), 2.92-2.84 (*m*, 1H, CH_a (1)), 2.34 (*s*, 1H, CH (9)), 2.12-1.96 (*m*, 4H, CH (18) + CH_a (21) + CH_a (2) + CH_a (16)), 1.93-1.86 (*m*, 1H, CH_a (19)), 1.82 (*ddd*, 1H, *J* = 4.3, 13.6, 13.6 Hz, CH_a (15)), 1.74-1.35 (*m*, 7H, CH₂ (7) + CH_b (2) + CH_b (19) + CH_a (22) + CH₂ (6)), 1.34 (*s*, 3H, CH₃ (27)), 1.33-1.16 (*m*, 4H, CH_b (16) + CH_b (1) + CH_b (21) + CH_b (22)), 1.15 (*s*, 6H, 2 x CH₃ (28) + (25)), 1.12 (*s*, 3H, CH₃ (26)), 1.09 (*s*, 3H, CH₃ (23)), 1.08-0.99 (*m*, 2H, CH (5) + CH_b (15)), 0.92 (*s*, 3H, CH₃ (24)), 0.80 (*s*, 3H, CH₃ (29)) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 199.8$ (C11, C=O), 176.9 (C30, C=O), 169.7 (C13, C=CH), 128.4 (C12, C=CH), 127.0 (C36, CH=CH₂), 124.0 (C37, CH₂=CH), 83.2 (C32, C≡C), 75.8 (C3, C_{quart.}), 74.0 (C33, C≡C), 62.0 (C9, CH), 55.4 (C35, 2 x CH₂), 53.5 (C5, CH), 51.8 (C31, CH₃), 48.4 (C18, CH), 45.3 (C14, C_{quart.}), 44.2 (C20, C_{quart.}), 43.2 (C8, C_{quart.}), 41.6 (C34, CH₂), 41.6 (C4, C_{quart.}), 41.3 (C19, CH₂), 38.5 (C1, CH₂), 37.7 (C22, CH₂), 37.1 (C10, C_{quart.}), 32.7 (C7, CH₂), 32.5 (C2, CH₂), 31.8 (C21, CH₂), 31.0 (C17, C_{quart.}), 28.5 (C29, CH₃), 28.3 (C28, CH₃), 26.4 (C15 + C16, 2 x CH₂), 26.3 (C23, CH₃), 23.4 (C27, CH₃), 18.6 (C26, CH₃), 17.7 (C6, CH₂), 17.7 (C25, CH₃), 16.7 (C24, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 618.5 (100 %, [M+H]⁺).

(3S)-3-Hydroxy-[3-(diisopropamin-1-yl)prop-1-in-1-yl]-11-oxo-olean-12-en-30-säuremethylester (125)

Verbindung **44** (0.5 g, 1.0 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Diisopropylamin (0.5 ml, 3.7 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 1.8 ml, 14.8 mmol) und Kupferiodid (20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen. An-



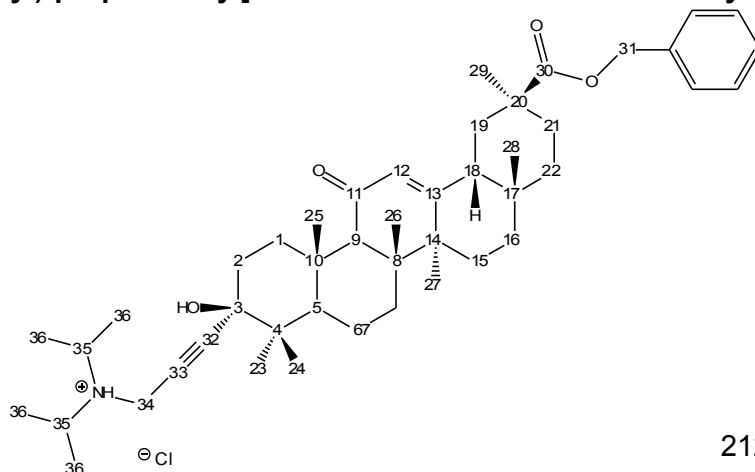
Experimenteller Teil

schließlich wird mit Ammoniumhydroxid-lösung (30 %, 5 ml) und Wasser (3 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 168 mg (27 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 256 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 665^\circ$ (c 0.52, CHCl_3); IR (KBr): $\nu = 3425\text{s}, 2949\text{s}, 2532\text{w}, 1732\text{s}, 1654\text{s}, 1464\text{m}, 1385\text{s}, 1326\text{m}, 1162\text{m}, 1079\text{w}, 1042\text{w} \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 5.62$ (s, 1H, CH (12)), 4.24 (s, 2H, CH_2 (34)), 3.92 (dt, 2H, $J = 6.6, 13.3$ Hz, 2 x CH (35)), 3.73 (s, 3H, CH_3 (31)), 2.79 (ddd, 1H, $J = 3.3, 3.3, 10.7$ Hz, CH_a (1)), 2.48 (s, 1H, CH (9)), 2.21-2.13 (m, 2H, CH (18) + CH_a (2)), 2.06 (ddd, 1H, $J = 3.4, 13.7, 13.7$ Hz, CH_a (15)), 2.03-1.91 (m, 2H, CH_a (16) + CH_a (21)), 1.88 (ddd, 1H, $J = 2.5, 4.1, 13.5$ Hz, CH_a (19)), 1.80-1.62 (m, 4H, CH_b (2) + CH_a (7) + CH_a (6) + CH_b (19)), 1.58-1.50 (m, 2H, CH_b (7) + CH_a (22)), 1.51-1.43 (m, 16H, 4 x CH_3 (36) + CH_3 (27) + CH_b (6)), 1.43-1.25 (m, 4H, CH_b (21) + CH_b (1) + CH_b (22) + CH_b (16)), 1.19-1.04 (m, 14H, CH_3 (25) + CH_3 (23) + CH (5) + CH_3 (24) + CH_3 (28) + CH_b (15)), 0.93 (s, 3H, CH_3 (26)), 0.85 (s, 3H, CH_3 (29)) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.7$ (C11, C=O), 177.1 (C30, C=O), 171.3 (C13, C=CH), 127.6 (C12, CH=C), 93.8 (C32, C≡C), 75.0 (C3, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 74.6 (C33, C≡C), 61.9 (C9, CH), 54.5 (C35, 2 x CH), 53.2 (C5, CH), 51.0 (C31, OCH_3), 48.5 (C18, CH), 45.3 (C14, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 43.9 (C20, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 43.2 (C8, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 41.6 (C4, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 41.0 (C19, CH_2), 38.0 (C1, CH_2), 37.6 (C22, CH_2), 37.0 (C10, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 35.8 (C34, CH_2), 32.4 (C2, CH_2), 31.6 (C7, CH_2), 31.5 (C17, $\text{C}_{\text{quart.}}$), 30.6 (C21, CH_2), 27.7 (C29, CH_3), 27.1 (C28, CH_3), 26.2 (C16, CH_2), 25.9 (C15, CH_2), 25.3 (C24, CH_3), 22.7 (C27, CH_3), 17.8 (C36, 4 x CH_3), 17.4 (C6, CH_2), 17.0 (C26, CH_3), 15.9 (C23, CH_3), 14.1 (C25, CH_3) ppm; MS (ESI, MeOH): $m/z = 622.6$ (100 %, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$).

(3S)-3-Hydroxy-[3-(diisopropylamin-1-yl)-prop-1-in-1-yl]-11-oxo-olean-12-en-30-säurebenzylester (126)

Verbindung **46** (0.25 g, 0.42 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei 40 °C Diisopropylamin (70.3 μl , 0.5 mmol), Formalin-Lösung (37 %, 0.2 ml, 2.5 mmol) und Kupferiodid



Experimenteller Teil

(20.0 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Nach 72 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Anschließend wird mit Ammoniumhydroxidlösung (30 %, 5 ml) und Wasser (3 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigester 8/2, Methanol). Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Diethylether aufgenommen und bei 0 °C HCl eingeleitet. Das Hydrochlorid kristallisiert bei 4 °C über 24 h aus, wird filtriert und mit Wasser (5 ml) und mit Diethylether (2 x 10 ml) gewaschen. Es werden 99 mg (23 %) als weißer Feststoff erhalten.

mp 253 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 671^{\circ}$ (c 0.52, CHCl₃); IR (KBr): $\nu = 3422br, 2946s, 2481w, 1727s, 1655s, 1456m, 1386m, 1326w, 1262w, 1213m, 1148m, 1078w, 1043w \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.34\text{-}7.19$ (m, 5H, CH (Ph)), 5.36 (s, 1H, CH (12)), 5.14 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, CH_a (31)), 5.00 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, CH_b (31)), 4.05 (s br, 2H, CH₂ (34)), 3.80-3.67 (m, 2H, 2 x CH (35)), 2.70-2.60 (m, 1H, CH_a (1)), 2.33 (s, 1H, CH (9)), 2.02 (ddd, 1H, *J* = 4.4, 13.8, 14.0 Hz, CH_a (15)), 1.98-1.47 (m, 9H, CH_a (6) + CH₂ (7) + CH_a (16) + CH (18) + CH_a (2) + CH_a (21) + CH₂ (19)), 1.46-1.34 (m, 3H, CH_b (2) + CH_b (21) + CH_b (6)), 1.33-1.27 (m, 15H, CH₃ (27) + 4 x CH₃ (36)), 1.27-1.09 (m, 4H, CH₂ (22) + CH_b (16) + CH_b (1)), 1.10-0.97 (m, 13H, CH₃ (25) + CH₃ (23) + CH (5) + CH₃ (24) + CH₃ (28)), 0.96-0.88 (m, 1H CH_b (15)), 0.80 (s, 3H, CH₃ (26)), 0.62 (s, 3H, CH₃ (29)); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 200.7$ (C11, C=O), 176.4 (C30, C=O), 171.1 (C13, C=CH), 136.3 (Ph, CH), 128.3 (Ph, 4 x CH), 128.0 (Ph, C_{quart.}), 127.6 (C12, CH=C), 93.8 (C32, C≡C), 74.9 (C3, C_{quart.}), 74.5 (C33, C≡C), 66.0 (C31, CH₂), 61.9 (C9, CH), 53.7 (C35, 2 x CH), 53.1 (C5, CH), 48.3 (C18, CH), 45.2 (C14, C_{quart.}), 43.8 (C20, C_{quart.}), 43.1 (C8, C_{quart.}), 41.5 (C4, C_{quart.}), 41.0 (C19, CH₂), 38.0 (C1, CH₂), 37.4 (C22, CH₂), 37.0 (C10, C_{quart.}), 35.5 (C34, CH₂), 32.4 (C2, CH₂), 31.6 (C7, CH₂), 31.5 (C17, C_{quart.}), 30.6 (C21, CH₂), 27.6 (C29, CH₃), 27.1 (C28, CH₃), 26.2 (C16, CH₂), 25.9 (C15, CH₂), 25.3 (C24, CH₃), 22.7 (C27, CH₃), 17.8 (C36, 4 x CH₃), 17.4 (C6, CH₂), 17.0 (C26, CH₃), 16.5 (C23, CH₃), 15.9 (C25, CH₃) ppm; MS (ESI, MeOH): *m/z* = 698.8 (100 %, [M-Cl]⁺).

5. Zusammenfassung

Triterpene sind durch ihre vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften ins Interesse der chemisch pharmazeutischen Forschung gerückt. Betulin- und Glycyrrhetinsäure sind beispielhafte Naturstoffe mit antiviralen, antiinflammatorischen und antikanzerogenen Potential. Die mögliche apoptotische Wirkungsweise macht sie zu wertvollen Alternativen in der Krebsmedizin, weshalb sie bereits in klinischen Studien untersucht^{[100][123]} bzw. seit mehr als 20 Jahren zur Behandlung von viralen Krankheiten genutzt werden^{[135][137][139]}. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Alkinsubstituenten auf das zytotoxische Verhalten beider Triterpenverbindungen untersucht. Zu diesem Zweck konnten in mehrstufigen Synthesen ausgehend von Betulin und GA 32 Alkinderivate von Betulinsäure und Glycyrrhetinsäure dargestellt und biologisch untersucht werden. Dabei standen neun Krebszelllinien aus unterschiedlichen Geweben zur Verfügung, die mit Hilfe des von Skehan et al.^[206] entwickelten Sulforhodamin-B-Assays hinsichtlich ihrer relativen Wachstumsraten untersucht werden konnten. Die in Abbildung 85 dargestellten Verbindungen **16**, **18**, **19** und **29** sind mit IC₅₀-Werten unter 5 µM die aktivsten Betulinderivate dieser Verbindungsklasse.

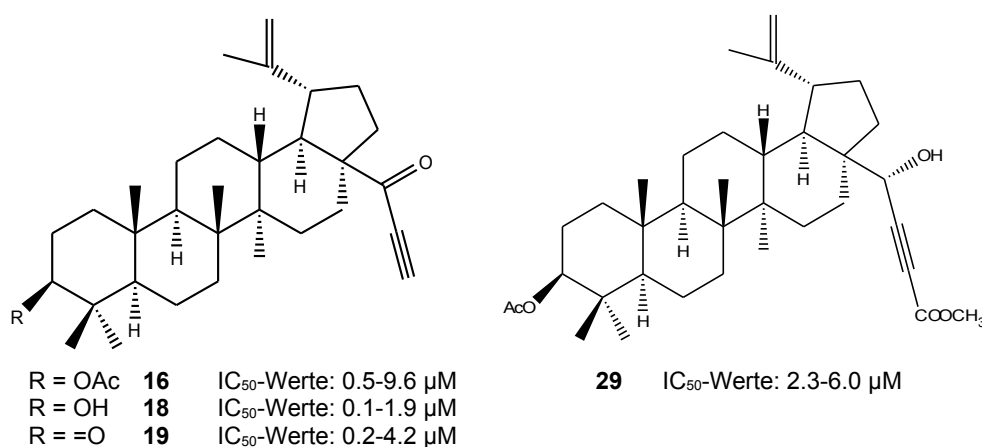


Abb. 85 aktivste Alkinderivate des Betulins; IC₅₀-Werte Referenz (BA): 8.8-23.1 µM

Bei den synthetisierten Alkinderivaten der Glycyrrhetinsäure (**44-46**) kann eine signifikante Verbesserung der zytotoxischen Aktivität festgestellt werden, wie aus Abbildung 86 ersichtlich ist. Phenylacetyls substituenten bewirken eine Inaktivierung im gewählten Konzentrationsbereich von 1-30 µM. Ebenso liegen die IC₅₀-Werte von α,β-Ethynyl-γ-ketoestern sowie von mit Fluor substituierten Estern außerhalb des Konzentrationsbereiches. Eine Ausnahme stellen dabei die Alkinderivate **54** und **55** dar, die am C-3 einen Ethynylsubstituenten und ein Trifluoracetoxy- (**54**) bzw. einen Pentafluorpropionatsubstituenten (**55**) tragen. Letztere Verbindung zeigt ein zytotoxisches Potential von 4.1-8.5 µM, was eine signifikante Aktivitätserhöhung im Vergleich zur Betulinsäure darstellt. Voraussetzung für die Aktivität bei Alkinen mit Fluorsubstituenten scheint die

Zusammenfassung

Carboxylfunktion am C-28 zu sein, da korrespondierende Verbindungen mit Hydroxylgruppen oder Methylesterfunktionen keine Aktivität aufweisen.

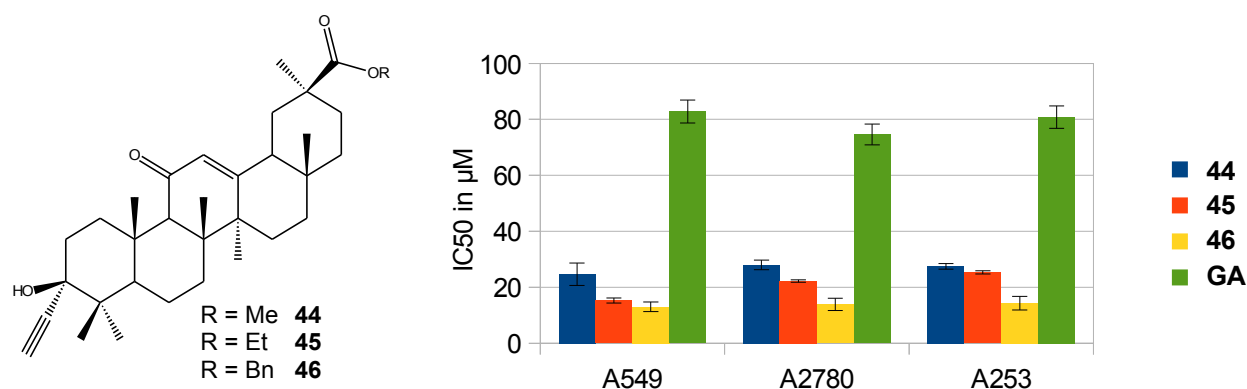


Abb. 86 zytotoxische Aktivität der Glycyrrhetinsäurederivate **44-46** im Vergleich zur Referenz **GA**

Aminosäureester des Betulins sind zytotoxisch aktive Alternativen zu den Referenzsubstanzen Betulin und Betulinsäure. So zählen der Alaninester **65** (IC₅₀: 1.7-2.4 µM) und der Phenylalaninester **66** (IC₅₀: 3.7-8.2 µM) zu den aktivsten Verbindungen dieser Arbeit. Wird der Aminosäurerest mit Fluor substituiert, verlieren die korrelierenden Verbindungen ihre Aktivität. Dafür beispielhaft ist die Aktivität des Pentafluorphenylalaninderivates **68**, die nicht im interessanten Konzentrationsbereich liegt.

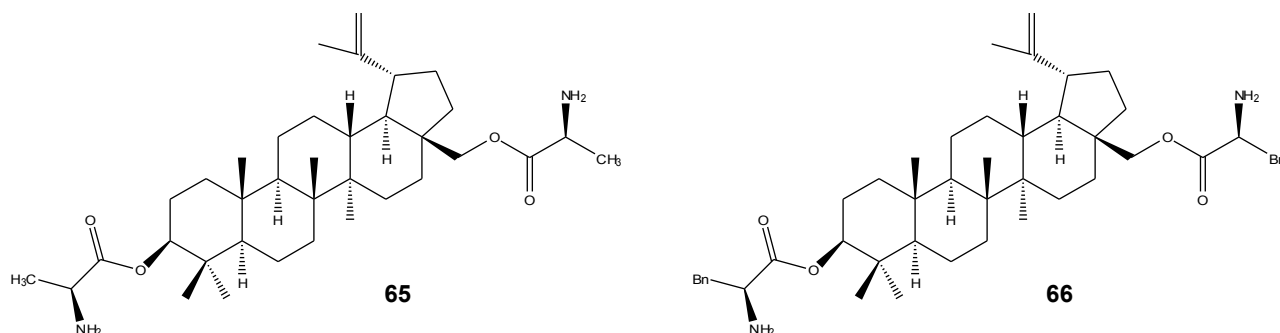


Abb. 87 synthetisierte Aminosäurederivate **65** und **66**

Des Weiteren konnten in dieser Arbeit zehn 1,2,3-Triazole über eine 1,3-Dipolare Zykoaddition nach Meldal^[195] und Fokin^[194] dargestellt und auf ihre antineoplastischen Eigenschaften untersucht werden. Dabei zeigten lediglich Triazole, die einen acetylierten Glucoserest tragen, eine wachstumshemmende Wirkung auf die zur Verfügung stehenden Zelllinien. Als aktivste Substanz dieser Klasse erwies sich Verbindung **73** mit IC₅₀-Werten zwischen 7.4-30 µM.

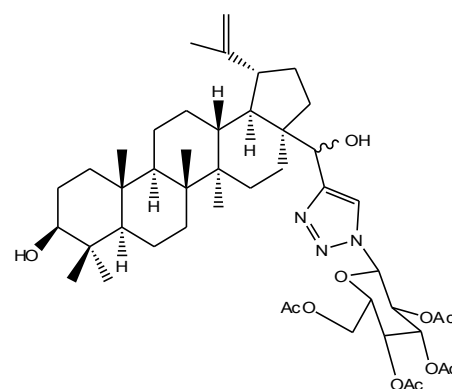


Abb. 88 Verbindung **73**

Zusammenfassung

Eine weitere Funktionalisierung der erhaltenen Alkinderivate gelang mit Hilfe der Amino-methylierung, indem die Alkine mit Formaldehyd, sekundären Aminen und Kupferiodid zur Reaktion gebracht wurden. Die dabei entstehenden 36 Propargylaminhydrochloride zeigten teils sehr gutes zytotoxisches Potential, dem allerdings durch sterisch anspruchsvolle oder langkettige Alkylreste Grenzen gesetzt sind. So zeigten beispielsweise Derivate des Azepans oder des Dihexylamins keine oder vergleichbar geringere Aktivitäten als die Derivate mit kürzeren Alkylketten oder kleineren Ringsystemen.

Vierzehn der synthetisierten Propargylaminhydrochloride wiesen ein höheres zytotoxisches Potential auf als die Referenzverbindung Betulinsäure. Vier der aktivsten Verbindungen und die dazugehörigen IC_{50} -Werte sind in Abbildung 89 dargestellt.

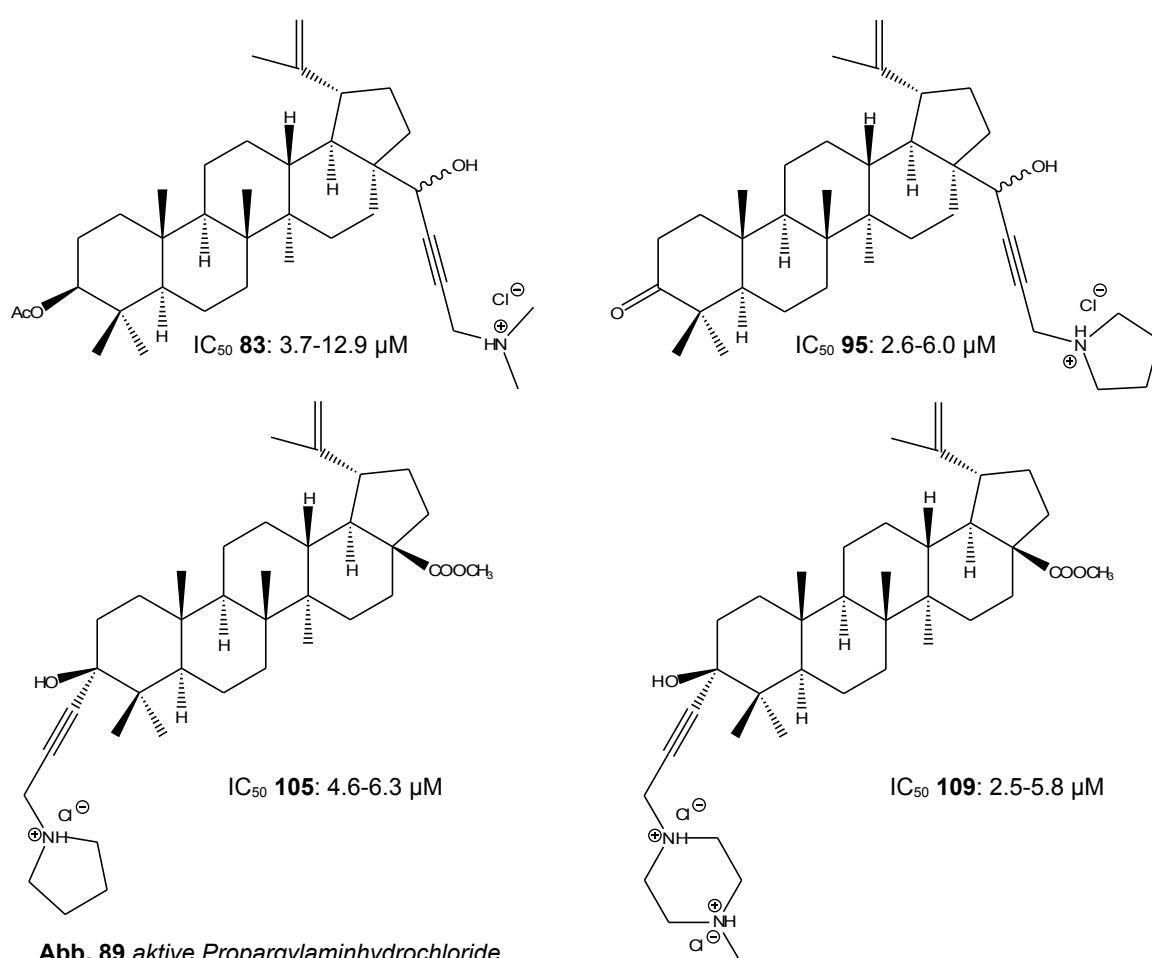


Abb. 89 aktive Propargylaminhydrochloride

Die Propargylaminhydrochloride der Glycyrrhetinsäure wiesen ebenfalls signifikant höhere Aktivitäten auf als die Referenzsubstanz. Beispielhaft dafür ist das Diisopropylaminoderivat **125** mit IC_{50} -Werten zwischen 3.4- 7.1 μ M.

Womöglich lässt sich die Aktivität der Propargylamine noch steigern, indem diese in die entsprechenden N-Dialkyl-N-methylamine überführt werden. Die Methyliodide **119** und **120** sind mit

Zusammenfassung

IC₅₀-Werten zwischen 2.5-15.6 µM (**119**) bzw. 2.3-4.6 µM (**120**) als aktiver einzuschätzen als ihre jeweiligen Hydrochloride, wie Abbildung 90 zeigt.

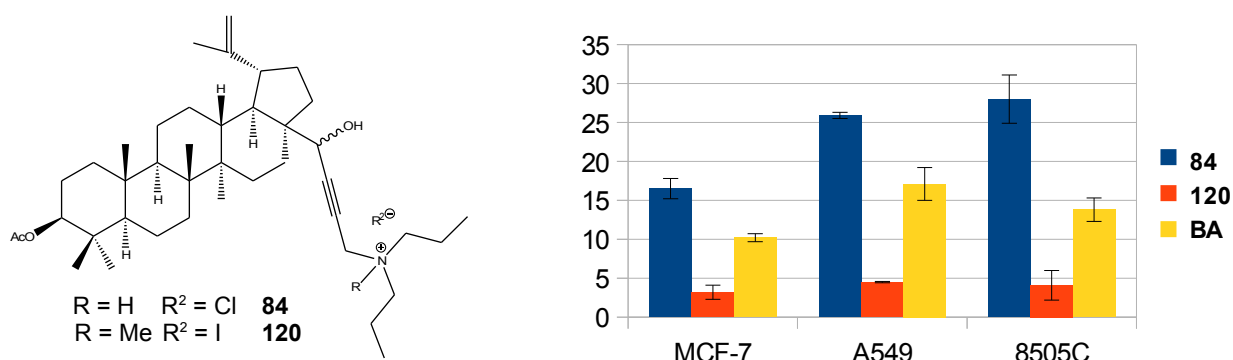


Abb. 90 Aktivitätserhöhung durch Methylierung der Propargylamine

Die biologischen Assays von ausgewählten Substanzen dieser Arbeit bestätigen zudem die apoptotische Wirkungsweise der Triterpene. So lieferten die zur Verfügung stehenden Trypan-blue-, AO/PI- bzw. AO/EB-, Annexin-V-Assays sowie DNA-Laddering und Zellzyklusanalyse deutliche Indizien einer Apoptose auslösenden Wirkung der untersuchten Propargylamine. Auch die Alkine **11** und **16** sowie der Aminosäureester **65** zeigen Merkmale des apoptotischen Zelltodes auf.

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit 97 neuartige Betulin- und Glycyrrhetinsäurederivate in zwei bis sechs stufigen Synthesen dargestellt und auf ihre zytotoxischen Aktivitäten untersucht werden. Dabei wurde gezeigt, dass mit Alkinderivaten von Betulin und Glycyrrhetinsäure im Vergleich mit den Referenzsubstanzen übereinstimmende Wachstumsraten zu erzielen sind. Neun Alkinderivate übertreffen die Aktivitäten der Referenzen mit IC₅₀-Werten teilweise unter 1 µM deutlich. Die Funktionalisierung mit Aminogruppen ist ebenfalls sinnvoll. So können zehn Propargylamine mit den Aktivitäten der Referenzen gleichgestellt werden. Vierundzwanzig weitere Propargylamine und Aminosäurederivate zeigten signifikante Erhöhungen der Aktivität. Durch die nachgewiesene apoptotische Wirkungsweise stellen diese Verbindungen mögliche wertvolle Alternativen im Bereich der zytotoxischen Pharmazeutika dar, die es in weiteren Studien, beispielsweise an humanen Zellkulturen und durch *in vivo*-Tests, zu untersuchen gilt.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Forsa Gesellschaft für Sozialforschung und statistischen Analysen (Hrsg.), *Angst vor Krankheiten*, **2011**
- [2] Fromer; M.J., *Oncology Times*, **2006**, 28 (19), 65-67
- [3] Gu, D.; Kelly, T.N.; Wu, X.; Chen, J.; Samet, J.M.; Huang, J.; Zhu, M.; Chen, J.; Chen, C.S.; Duan, X.; Klag, M.J.; He, J., *N. Engl. J. Med.*, **2009**, 360, 159-159
- [4] Statistisches Bundesamt (Hrsg.), *Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2010*, Wiesbaden, **2011**, S. 1
- [5] Robert Koch-Institut (Hrsg.); epidemiologisches Krebsregister e.V. (Hrsg.), *Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends*, 7 Auflage, Berlin, Lübeck, **2010**, S.1-19
- [6] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., *Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.*, **2012**
- [7] Statistisches Bundesamt (Hrsg.), *Jeder vierte starb 2010 an Krebs*, Wiesbaden, **2012**, S.1
- [8] World Health Organisation (Hrsg.), *The World Health Organization's Fight Against Cancer: Strategies That Prevent, Cure and Care*, Genf, **2007**, S. 3
- [9] Olson, J.S., *Bathsheba's Breast, women, cancer & history*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, **2002**, S. 13
- [10] Mukherjee, S., *Der König aller Krankheiten, Krebs – eine Biografie*, Dumont Buchverlag, Köln, **2012**, S. 78
- [11] Alberts, B.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P., *Molekularbiologie der Zelle*, 5. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2011**, S. 1374
- [12] Thews, G.; Mutschler, E.; Vaupel, P., *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, 5. Auflage, Wiss.-Verl.-Ges., Stuttgart, **1999**, S. 61
- [13] Bielas, J.H.; Loeb, K.R.; Rubin, B.P.; True, L.D.; Loeb, L.A., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2006**, 103 (48), 18238-18242
- [14] Alberts, B.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P., *Molekularbiologie der Zelle*, 5. Auflage, Wiss.-Verl.-Ges., Stuttgart, **1999**, S. 1369
- [15] Lowe, S.W.; Cepero, E.; Evan, G., *Nature*, **2004**, 432, 307-315
- [16] Loeb, L.A.; Loeb, K.R.; Anderson, J.P., *Proc., Natl. Acad. Sci.*, **2003**, 100 (3), 776-781
- [17] Berneblum, I., *Cancer Res.*, **1954**, 14 (7), 471-477
- [18] Ames, B.N.; Durston, W.E.; Yamasaki, E.; Lee, F.D., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1973**, 70 (8), 2281-2285
- [19] Levine, A.J.; Hu, W.; Feng, Z., *Cell Death Differ.*, **2006**, 13, 1027-1036

- [20] Adams, J.M.; Cory, S., *Curr. Opin. Immunol.*, **2007**, 19, 488-496
- [21] Loeb, L.A., *Semin. Cancer Biol.*, **2010**, 20, 279-280
- [22] Nagata, S., *Annu. Rev. Immunol.*, **2005**, 23, 853-875
- [23] Jacobson, M.D.; Weil, M.; Raff, M.C., *Cell*, **1997**, 88, 347-354
- [24] Brown, J.M.; Attardi, L.D., *Nat. Rev. Cancer*, **2005**, 5, 231-237
- [25] Enari, M.; Sakahira, H.; Yokoyama, H.; Okawa, K.; Iwamatsu, A.; Nagata, S., *N. Engl. J. Med.*, **1998**, 391, 43-50
- [26] Kerr, J.F.R.; Wyllie, A.H.; Currie, A.R., *Br. J. Cancer*, **1972**, 26, 239-257
- [27] Ellis, R.E.; Yuan, J.; Horvitz, R.H., *Annu. Rev. Cell Biol.*, **1991**, 7, 663-698
- [28] Fadok, V.A.; Voelker, D.R.; Campell, P.A.; Cohen, J.J.; Bratton, D.L.; Henson, P.M., *J. Immunol.*, **1992**, 148, 2207-2216
- [29] Duvall, E.; Wyllie, A.H.; Morris, R.G., *Immunology*, **1985**, 56, 351-358
- [30] Green, D.R., *Cell*, **2005**, 121, 671-674
- [31] Hengartner, M.O., *Nature*, **2000**, 407, 770-776
- [32] Walczak, H.; Krammer, P.H., *Exp. Cell Res.*, **2000**, 256, 58-66
- [33] Walczak, H.; Bouchon, A.; Stahl, H.; Krammer, P.H., *Cancer Res.*, **2000**, 60, 3051-3057
- [34] Liu, X.; Kim, C.N.; Yang, J.; Jemmerson, R.; Wang, X., *Cell*, **1996**, 86, 147-157
- [35] Soengas, M.S.; Capodiceci, P.; Polsky, D.; Mora, J.; Esteller, M.; Opitz-Araya, X.; McCombie, R.; Herman, J.G.; Gerald, W.L.; Lazebnik, Y.A.; Cordon-Cardo, C.; Lowe, S.W., *Nature*, **2001**, 409, 207-211
- [36] Zou, H.; Henzel, W.J.; Liu, X.; Lutschg, A.; Wang, X., *Cell*, **1997**, 90, 405-413
- [37] Li, P.; Nijhawan, D.; Budihadjo, I.; Srinivasula, S.M.; Ahmad, M.; Alnemri, E.S.; Wang, X., *Cell*, **1997**, 91, 479-489
- [38] Liu, X.; Zou, H.; Slaughter, C.; Wang, X., *Cell*, **1997**, 89, 175-184
- [39] Cheng, E.H.-Y.A.; Wei, M.C.; Weiler, S.; Flavell, R.A.; Mak, T.W.; Lindsten, T.; Korsmeyer, S.J., *Mol. Cell*, **2001**, 8, 705-711
- [40] Cory, S.; Adams, J.M., *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, 2, 647-656
- [41] Evan, G.I.; Vousden, K.H., *Nature*, **2011**, 411, 342-348
- [42] Zong, W.X.; Lindsten, T.; Ross, A.J.; MacGregor, G.R.; Thompson, C.B., *Genes Dev.*, **2001**, 15, 1481-1486
- [43] Wolter, K.G.; Hsu, Y.; Smith, C.L.; Nechushtan, A.; Xi, X.G.; Youle, R.J., *J. Cell Biol.*, **1997**, 139 (5), 1281-1292
- [44] Adams, J.M.; Cory, S., *Oncogene*, **2007**, 26 (9), 1324-1337
- [45] Antonsson, B.; Martinou, J.C., *Exp. Cell Res.*, **2000**, 256, 50-57
- [46] Hanahan, D.; Weinberg, R., *Cell*, **2000**, 100, 57-70

- [47] Laura D. Attardi, *Mutation Research*, **2005**, 569, 145–157
- [48] Solomon, H.; Madar, S.; Rotter, V., *J. Pathol.*, **2001**, 225, 475-478
- [49] Levine, A.J.; Tomasini, R.; McKeon, F.D.; Mak, T.W.; Melino, G., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2011**, 12, 259-265
- [50] Hanahan, D.; Weinberg, R.A., *Cell*, **2011**, 144, 646-674
- [51] Salminen, A.; Kauppinen, A.; Suuronen, T.; Kaarniranta, K.; Ojala, J., *J. Neuroinflammation*, **2009**, 6 (41), 1-13
- [52] Karmakar, S.; Choudhury, S.R.; Banik, N.L.; Ray, S.K., *J. Cancer Ther.*, **2011**, 2 (2), 77-90
- [53] Moserova, I.; Kralova, J., *PLoS One.*, **2012**, 7 (3): e32972,
- [54] Lukashev, M.E.; Werb, Z., *Trends Cell Biol.*, **1998**, 8, 437-441
- [55] Moses, H.L.; Yang, E.Y.; Pietenpol, J.A., *Cell*, **1990**, 63, 245-247
- [56] Weinberg, R.A, *Cell*, **1995**, 81, 323-330
- [57] Hanahan, D.; Folkman, J., *Cell*, **1996**, 86, 353-364
- [58] Folkman, J., *Nat. Biotechnol.*, **1997**, 15, 542-546
- [59] Hayflick, L., *Br. J. Cancer*, **2000**, 83 (7), 841-846
- [60] Nowell, P.C., *Science*, **1976**, 194, 23-28
- [61] Fidler, I.J., *Nat. Res. Cancer*, **2003**, 3 (6), 453-458
- [62] Chambers, A.F.; Naumov, G.N.; Vantighem, S.A.; Tuck, A.B., *Breast Cancer Res.*, **2000**, 2, 400-407
- [63] Liotta, L.A., *Cancer Res.*, **1986**, 46, 1-7
- [64] Nicolson, G.L., *Biochim. Biophys. Acta.*, **1988**, 948, 175-224
- [65] Jackson, S.P.; Bartek, J., *Nature*, **2009**, 461, 1071-1078
- [66] Williams, G.H.; Stoiber, K., *J. Pathol.*, **2012**, 226, 352-364
- [67] Madhusudan, S.; Middleton, M.R., *Cancer Treat. Rev.*, **2005**, 31, 603-617
- [68] Sawyers, C., *Nature*, **2004**, 432, 294-297
- [69] Gonzalez, V.M.; Fuertes, M.A.; Alonso, C.; Perez, J.M., *Mol. Pharmacol.*, **2001**, 59, 657-663
- [70] Galluzzi, L.; Kroemer, G., *Cell*, **2008**, 135, 1161-1163
- [71] Kastan, M.B., *Mol. Cancer Res.*, **2008**, 6, 517-524
- [72] Fulda, S.; Susin, S.A.; Kroemer, G.; Debatin, K.-M., *Cancer Res.*, **1998**, 58, 4453-4460
- [73] Kroemer, G.; Galluzzi, L.; Vandenabeele, P.; Abrams, J.; Alnemri, E.S.; Baehrecke, E.H.; Blagosklonny, M.V.; El-Deiry, W.S.; Golstein, P.; Green, D.R.; Hengartner, M.; Knight, R.A.; Kumar, S.; Lipton, S.A.; Malorni, W.; Nuñez, G.; Peter, M.E.; Tschopp, J.; Yuang, J.; Piacentini, M.; Zhivotovsky, B.; Melino, G., *Cell Death Differ.*, **2009**, 16 (1), 3-11
- [74] Patel, V.A.; Lee, D.J.; Longacre-Antoni, A.; Feng, L.; Lieberthal, W.; Rauch, J.; Ucker, D.S.; Levine, J.S., *Autoimmunity*, **2009**, 42 (4), 317-321

- [75] Cavallo, F.; De Giovanni, C.; Nanni, P.; Forni, G.; Lollini, P.L., *Cancer Immunol Immunother*, **2011**, 60, 319-326
- [76] Grivennikov, S.I.; Greten, F.R.; Karin, M., *Cell*, **2010**, 140 (6), 883-889
- [77] Breitmaier, E., *Terpene, Aromen, Düfte, Pharmaka, Pheromone*, 2. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2005**, S. 2
- [78] Gershenzon, J.; Dudareva, N., *Nat. Chem. Biol.*, **2007**, 7 (3), 408-414
- [79] Nuhn, P.; Wessjohan, L., *Naturstoffchemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **2006**, S.185
- [80] Hänsel, R.; Sticher, O., *Pharmakognosie - Phytopharmazie*, 8. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 812
- [81] Tholl, D.; Lee, S., *Arabidopsis book*, **2011**, 9:e0143. Epub 2011 Apr 6,
- [82] Wall, M.E.; Wani, M.C., *Cancer Res.*, **1995**, 55, 753-760
- [83] Nuhn, P.; Wessjohan, L., *Naturstoffchemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **2006**, S. 208
- [84] Schiff, P.B.; Horwitz, S.B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1980**, 77 (3), 1561-1565
- [85] Saleem, M., *Cancer Lett.*, **2009**, 285 (2), 109-115
- [86] Dzubak, P.; Hajduch, M.; Vydra, D.; Hustova, A.; Kvasnica, M.; Biedermann, D.; Markova, L.; Urban, M.; Sarek, J., *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 394-411
- [87] Siddique, H.R.; Saleem, M., *Life Sci.*, **2001**, 88, 285-293
- [88] Genet, C.; Schmidt, C.; Strehle, A.; Schoonjans, K.; Auwerx, J.; Saladin, R.; Wagner, A., *ChemMedChem*, **2010**, 5, 1983-1988
- [89] Pisha, E.; Chai, H.; Lee, I.-S.; Chagwedera, T.E.; Farnsworth, N.R.; Cordell, G.A.; Beecher, C.W.W.; Fong, H.H.S.; Kinghorn, D.A.; Brown, D.M.; Wani, M.C.; Wall, M.E.; Hieken, T.J.; Das Gupta, T.K.; Pezzuto, J.M., *Nat. Med.*, **1995**, 1 (10), 1046-1051
- [90] Thurnher, D.; Turhani, D.; Pelzmann, M.; Wannemacher, B.; Knerer, B.; Formanek, M.; Wacheck, V.; Selzer, E., *Head Neck.*, **2002**, 25 (9), 732-740
- [91] Fulda, S.; Jeremias, I.; Pietsch, T.; Debatin, K.-M., *Klin. Pädiatr.*, **1999**, 211, 319-322
- [92] Schmidt, M.L.; Kuzmanov, K.L.; Ling-Indeck, L.; Pezzuto, J.M., *Eur. J. Cancer*, **1997**, 33 (12), 2007-2010
- [93] Fulda, S.; Jeremias, I.; Steiner, H.H.; Pietsch, T.; Debatin, K.-M., *Int. J. Cancer*, **1999**, 82, 435-441
- [94] Ehrhardt, H.; Fulda, S.; Führer, M.; Debatin, K.M.; Jeremias, I., *Leukemia*, **2004**, 18, 1406-1412
- [95] Mullauer, F.B.; van Bloois, L.; Daalhuisen, J.B.; Ten Brink, M.S.; Storm, G.; Medema, J.P.; Schiffelers, R.M.; Kessler, J.H., *Anti-Cancer Drugs*, **2011**, 22, 223-233
- [96] Chintharlapalli, S.; Papineni, S.; Lei, P.; Pathi, S.; Safe, S., *BMC Cancer*, **2011**, 11, 371

- [97] Chintharlapalli, S.; Papineni, S.; Ramaiah, S.K.; Safe, S., *Cancer Res.*, **2007**, 67, 2816-2823
- [98] Mertens-Talcott, S.U; Noratto, G.D.; Li, X.; Angel-Morales, G.; Bertoldi, M.C.; Safe, S., *Mol. Carcinog.*, 2012, [Epub ahead of print]
- [99] Fulda, S., *Mol. Nutr. Food Res.*, **2009**, 53, 140-146
- [100] Rzeski, W.; Stepulak, A., Szymanski, M.; Juszcak, M.; Grabarska, A.; Sifringer, M.; Kaczor, J.;Kandefer-Szerszen, M., *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **2009**, 105, 425-432
- [101] Petronelli, A.; Pannitteri, G.; Testa, U., *Anti-Cancer Drugs*, **2009**, 20, 880–892
- [102] Fulda, S.; Debatin, K.-M., *Med. Pediatr. Oncol.*, **2000**, 35, 616-618
- [103] Rzeski, W.; Stepulak, A.; Szymanski, M.; Sifringer, M.; Kaczor, J.; Wejksza, K.; Zdzisinska, B.; Kandefer-Szerszen, M., *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **2006**, 374, 11-20
- [104] Rabi, T.; Shukla, S.; Gupta, S., *Mol. Carcinog.*, **2008**, 47 (12), 964–973
- [105] Mullauer, F.B.; Kessler, J.H.; Medema, J.P., *Anti-Cancer Drugs*, **2010**, 21, 215-227
- [106] Fulda, S.; Friesen, C.; Los, M.; Scaffidi, C.; Mier, W.; Benedict, M.; Nuarez, G.; Krammer, [P.E.; Peter, M.E.; Debatin, K.M., *Cancer Research*, **1997**, 57, 4956-4964
- [107] Tan, Y.M.; Yu, R.; Pezzuto, J.M., *Clin. Cancer Res.*, **2003**, 9, 2866-2875
- [108] Takada, Y.; Aggarwal, B.B., *J. Immunol.*, **2003**, 171, 3278-3286
- [109] Kasperczyk, H.; Ferla-Brühl, K.L.; Westhoff, M.A.; Behrend, L.; Zwacka, R.M.; Debatin, K.-M.; Fulda, S., *Oncogene*, **2005**, 24, 6945–6956
- [110] Syrovets, T.; Büchele, B.; Gedig, E.; Slupsky, J.R.; Simmet, T., *Mol. Pharmacol.*, **2000**, 58, 71-81
- [111] Melzig, M.F.; Bormann, H., *Planta Med.*, **1998**, 64, 655-657
- [112] Mukherjee, R.; Jaggi, M.; Rajendran, P.; Siddiqui, M.J.A.; Srivastava, S.K.; Vardhan, A.; Burman, A.C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 2181-2184
- [113] Laszczyk, M.N., *Planta Med.*, **2009**, 75, 1549-1560
- [114] Gautam, R.; Jachak, S.M., *Med. Res. Rev.*, **2009**, 29 (5), 767-820
- [115] Lee, K.-H., *J. Nat. Prod.*, **2010**, 73, 500-516
- [116] Cichewicz, R.H.; Kouzi, S.A., *Med. Res. Rev.*, **2004**, 24 (1), 90-114
- [117] Sami, A.; Taru, M.; Salme, K.; Jari, Y.-K., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2006**, 29, 1-13
- [118] Alakurtti, S.; Heiska, T.; Kiriazis, A.; Sacerdoti-Sierra, N.; Jaffe, C.L.; Yli-Kauhaluoma, J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 1573-1582
- [119] Mayaux, J.F.; Bousseau, A.; Pauwels, R.; Huet, T.; Henin, Y.; Dereu, N.; Evers, M.; Soler, F.; Poujade, C.; De Clercq, E.; Le Pecq, J.-B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, 3564-3568
- [120] Labrosse, B.; Treboute, C.; Alizon, M., *J. Virol.*, **2000**, 74 (5), 2142-2150

- [121] Zhou, J.; Yuan, X.; Dismuke, D.; Forshey, B.M.; Lundquist, C.; Lee, K.-H.; Aiken, C.; Chen, C.H., *J. Virol.*, **2004**, 78 (2), 922-929
- [122] Li, F.; Goila-Gaur, R.; Kilgore, N.R.; Reddick, M.; Matallana, C.; Castillo, A.; Zoumplis, D., Martin, D.E.; Orenstein, J.M.; Allaway, G.P., Freed, E.O., Wild, C.T., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2003**, 100 (23), 13555-13560
- [123] Dang, Z.; Lai, W.; Qian, K.; Ho, P.; Lee, K.-H.; Cheng, C.H.; Huang, L., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 7887-7891
- [124] Jäger, S.; Trojan, H.; Kopp, T.; Laszczyk, M.N.; Scheffler, A., *Molecules*, **2009**, 14, 2016-2031
- [125] Hayek, E.W.H.; Jordis, U.; Moche, W.; Sauter, F., *Phytochemistry*, **1989**, 28 (9), 2229-2242
- [126] Csuk, R.; Schmuck, K.; Schäfer, R., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8769-8770
- [127] Darrick, K.S.H.L.; Zhidong, C.; Van Tuyen, N.; Pezzuto, J.M.; Qiu, S.; Lu, Z.-Z., *Synth. Commun.*, **1997**, 27 (9), 1607-1612
- [128] Zdzisinska, B.; Rzeski, W.; Paduch, R.; Szuster-Ciesielska, A.; Kaczor, J.; Wejksza, K.; Kandefer-Szerszen, M., *Pol. J. Pathol.*, **2003**, 55, 235-238
- [129] Szuster-Ciesielska, A.; Kandefer-Szerszen, M., *Pharmacol. Rep.*, **2005**, 57, 588-595
- [130] Sun, I.-C.; Shen, J.-K.; Wang, H.-K.; Cosentino, M.L.; Lee, K.-H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1267-1272
- [131] Pyo, J.S.; Roh, S.H.; Kim, D.K.; Lee, J.G.; Lee, Y.Y.; Hong, S.S.; Kwon, S.W.; Park, J.H., *Planta Med.*, **2009**, 75, 127-131
- [132] Li, Y.; He, K.; Huang, Y.; Zheng, D.; Gao, C.; Ciu, L.; Jin, Y.-H., *Mol. Carcinog.*, **2010**, 49, 630-640
- [133] Baltina, L.A., *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 10 (2), 155-171
- [134] Lauren, D.R.; Jensen, D.J.; Douglas, J.A.; Follett, J.M., *Phytochem. Anal.*, **2001**, 12, 332-335
- [135] Fiore, C.; Eisenhut, M.; Krausse, R.; Ragazzi, E.; Pellati, D.; Armanini, D.; Bielenberg, J., *Phytother. Res.*, **2008**, 22, 141-148
- [136] Krähenbühl, S.; Hasler, F.; Krapf, R., *Steroids*, **1994**, 59, 121-126
- [137] Ploeger, B.; Mensinga, T.; Sips, A.; Seinen, W.; Meulenbelt, J.; DeJongh, J., *Drug Metab. Rev.*, **2001**, 33 (2), 125-147
- [138] Nagai, T.; Egashira, T.; Kudo, Y.; Yamanaka, Y.; Shimada, T., *Japan J. Pharmacol.*, **1992**, 58, 209-218
- [139] Curreli, F.; Freidman-Kien, A.E.; Flore, O., *J. Clin. Invest.*, **2005**, 115 (3), 642-652
- [140] Dargan, D.J.; Subak-Sharpe, J.H., *J. gen. Virol.*, **1985**, 66, 1771-1784

- [141] Van Rossum, T.G.J.; Vulto, A.G.; De Man, R.A.; Brouwer, J.T.; Schalm, S.W., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **1998**, 12 (3), 199-205
- [142] Logemann, W.; Lauria, F.; Cudkowicz, G.; Franceschini, J., *Nature*, **1960**, 187, 607-608
- [143] Kelloff, G.J.; Boone, C.W.; Crowell, J.A.; Steele, V.E.; Lubet, R.; Sigman, C.C., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **1994**, 3, 85-98
- [144] Chintharlapalli, S.; Papineni, S.; Jutooru, I.; McAlees, A.; Safe, S., *Mol. Cancer Ther.*, **2007**, 6 (5), 1588-1598
- [145] Salvi, M.; Fiore, C.; Armanini, D.; Toninello, A., *Biochem. Pharmacol.*, **2003**, 66, 2375-2379
- [146] Fiore, C.; Salvi, M.; Palermo, M.; Sinigaglia, G.; Armanini, D.; Toninello, A., *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.*, **2004**, 1658, 195-201
- [147] Satomi, Y.; Nishino, H.; Shibata, S., *Anticancer Res.*, **2005**, 25, 4043-4048
- [148] Breiner, B.; Kaya, K.; Roy, S.; Yang, W.-Y.; Alabugin, I.V., *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, [3974-3987
- [149] Jones, P.A.; Baylin, S.B., *Nat. Rev. Genet.*, **2002**, 3, 415-428
- [150] Guan, Z.; Chen, X.; Wang, Y.; Zhong, D., *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2008**, 22, 2176-2184
- [151] Wang, H.P.; Zhang, L.; Wang, Y.-X.; Tan, F.-L.; Xia, Y.; Ren, G.-J.; Hu, P.; Jiang, J.; Wang, M.-Z.; Xiao, Y., *Chin. Med. J.*, **2011**, 124 (13), 1933-1938
- [152] Bessel, E.M.; Stock, J.A.; Westwood, J.H., *Eur. J. Cancer*, **1970**, 6, 483-488
- [153] Lim, Y.J.; Kim, J.S.; Im, K.S.; Jung, J.H.; Lee, C.-O.; Hiong, J.; Kim, D.-K., *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62 (9), 1215-1217
- [154] Jeong, H.-J.; Chai, H.-B.; Park, S.-Y.; Kim, D.S.H.L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 1201-1204
- [155] Gauthier, C.; Legault, J.; Piochon, M.; Lavoie, S.; Tremblay, S.; Pichette, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 2310-2314
- [156] Santos, R.C.; Salvador, J.A.R.; Marin, S.; Cascante, M.; Moreira, J.M.; Dinis, T.C.P., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 4385-4396
- [157] Coustal, S.; Fagart, J.; Davioud, E.; Marquet, A., *Tetrahedron*, **1995**, 51 (12), 3559-3570
- [158] Hiroya, K.; Takahashi, T.; Miura, N.; Naganuma, A.; Sakamoto, T., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3229-3236
- [159] Gauthier, C.; Legault, J.; Lebrun, M.; Dufour, P.; Pichette, A., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 6713-6725
- [160] Xu, Y.-C.; Bizuneh, A.; Walker, C., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9086-9089
- [161] Li, T.-S.; Wang, J.-X.; Xeng, X.-J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3957-3965
- [162] Mancuso, A.J.; Swern, D., *Synthesis*, **1981**, 165-185

- [163] Tidwell, T.T., *Synthesis*, **1990**, 10, 857-870
- [164] Barthel, A.; Stark, S.; Csuk, R., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9225–9229
- [165] Rocek, J.; Chiu-Sheung, N., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38 (19), 3348-3350
- [166] Tojo, G.; Fernandez, M., *Oxidation of alcohols to aldehyds and ketones*, Springer Science + Business Media Inc., New York, **2006**, S.5
- [167] Tojo, G.; Fernandez, M., *Oxidation of alcohols to aldehyds and ketones*, Springer Science + Business Media Inc., New York, **2006**, S.12
- [168] Midland, M.M., *J. Org. Chem.*, **1975**, 40 (15), 2250-2252
- [169] Beumel, O.F.; Harris, R.F., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28 (10), 2775–2779
- [170] Ou, L.; Hu, Y.; Song, G.; Bai, D., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13999-14004
- [171] Lo, C.H.; Han, H.; D`Souza, L.J.; Sinha, S.C.; Keinan, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1246-1253
- [172] Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Lehn, J.M.; Wipff, G., *Tetrahedron*, **1974**, 30, 1563-1572
- [173] Kommera, H.; Kaluderovic, G.N.; Kalbitz, J.; Paschke, R., *Arch. Pharm. Chem. LifeSci.*, **2010**, 8, 449-457
- [174] Kommera, H.; Kaluderovic, G.N.; Kalbitz, J.; Paschke, R., *Invest New Drugs*, **2011**, 29 (2), 266-272
- [175] Traxler, P.; Trinks, U.; Buchdunger, E.; Mett, H.; Meyer, T.; Müller, M.; Regenass, U.; Rösel, J.; Lydon, N., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2441-2448
- [176] Dimmock, J.R.; Sidhu, K.K.; Chen, M.; Reid, R.S.; Allen, T.M.; Kao, G.Y.; Truitt, G.A., *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, 28, 313-322
- [177] Hodgson, S.T.; Hollinshead, D.M.; Ley, S.V., *Tetrahedron*, **1985**, 41 (24), 5871-5878
- [178] Evers, M.; Poujade, C.; Soler, F.; Ribeill, I.; James, C.; Lelievre, Y.; Gueguen, J.-C.; Reisdorf, D.; Morize, I.; Pauwels, R.; De Clercq, R.; Henin, Y.; Bousseau, A.; Mayaux, J.-F.; Le Pecq, J.-B.; Dereu, N., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1056-1068
- [179] Barfield, M.; Chakrabarti, B., *Chem. Rev.*, **1969**, 69 (6), 757-778
- [180] Platzner, N.; Goasdoue, N.; Davoust, D., *Magn. Reson. Chem.*, **1987**, 25, 311-319
- [181] Kahlert, V., *Synthese antitumor-aktiver Betulinsäurederivate*, Diplomarbeit (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg), **2009**
- [182] Santiago, B.; Dalton, C.R.; Huber, E.W.; Kane, J.M., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4947-4950
- [183] Nikolai, J.; Maas, G., *Synthesis*, **2003**, 17, 2679-2688
- [184] Rao, G.S.R.S.; Kondaiyah, P.; Singh, S.K.; Ramanan, P.; Sporn, M.B., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 11541-11548
- [185] Csuk, R.; Schwarz, S.; Siewert, B.; Kluge, R.; Ströhl, D., *Zeitschrift für Naturforschung, B: Chemical Science*, **2011**, 66 (5), 521-532

- [186] Hu, J.; Zhang, M.; Yu, L.B.; Ju, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 4342-4345
- [187] Khlebnikova, T.S.; Piven, Y.A.; Nikolaevich, V.A.; Baranoskii, A.V.; Lakhvich, F.A.; Van Tuen, N., *Chem. Nat. Compd.*, **2012**, 47 (6), 921-924
- [188] Kim, D.S.H.L.; Pezzuto, J.M.; Pisha, E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1707-1712
- [189] Schwarz, S.; Csuk, R., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 7458-7474
- [190] Neises, B.; Steglich, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17 (7), 522-524
- [191] Drag-Zalesinska, M.; Kulbacka, J.; Saczko, J.; Wysocka, T.; Zabel, M.; Surowiak, P.; Drag, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 4814-4817
- [192] Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004-2021
- [193] Huisgen, R., *Angew. Chem.*, **1963**, 13, 604-637
- [194] Lewis, W.G.; Green, L.G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P.R.; Taylor, P.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B., *Angew. Chem.*, **2002**, 114 (6), 1095-1101
- [195] Tronoe, C.W.; Christensen, C.; Meldal, M., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064
- [196] Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B., *Angew. Chem.*, **2002**, 114 (14), 2708-2711
- [197] Agalave, S.G.; Maujan, S.R.; Pore, V.S., *Chem. Asian J.*, **2011**, 6, 2696-2718
- [198] Aucagne, V.; Berna, J.; Crowley, J.D.; Goldup, S.M.; Hänni, K.D.; Leigh, D.A.; Lusby, P.J.; Ronaldson, V.E.; Slawin, A.M.Z.; Viterisi, A.; Wlaker, D.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11950-11963
- [199] Bock, V.D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51-68
- [200] Mannich, C.; Chang, F.T., *Ber. dt. Chem. Ges.*, **1933**, 66 (B), 418-420
- [201] de Parrodi, C.A.; Walsh, P.J., *Angew. Chem.*, **2009**, 121, 4773-4776
- [202] Peshkov, V.A.; Pereshivko, O.P.; Van der Eycken, E.V., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3790-3807
- [203] Patil, M.K.; Keller, M.; Reddy, B.M.; Pale, P.; Sommer, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 26, 4440-4445
- [204] Bieber, L.W.; da Silva, M.F., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8281-8283
- [205] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2001**, S.239
- [206] Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J.T.; Bokesch, H.; Kennedy, S.; Boyd, M.R., *J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, 82 (13), 1107-1112
- [207] Dingermann, T.; Zündorf, I., *Deutsche Apotheker Zeitschrift*, **2012**, 152 (10), 1208-1216
- [208] Csuk, R.; Barthel, A.; Kluge, R.; Ströhl, D., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 7252-7259
- [209] Csuk, R.; Schwarz, S.; Kluge, R.; Ströhl, D., *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5718-5723

- [210] Darzynkiewicz, Z.; Bruno, S.; Del Bino, G.; Groczyca, W.; hotz, M.A.; Lassota, P.; Traganos, F., *Cytometry*, **1992**, 13, 795-808
- [211] Darzynkiewicz, Z.; Juan, G.; Li, X.; Gorczyca, W.; Murakami, T.; Traganos, F., *Cytometry*, **1997**, 27, 1-20
- [212] Zelenin, A.V.; Stepanova, N.G.; Kiknadze, I.I., *Chromosoma*, **1977**, 64 (4), 327-335
- [213] Kallioniemi, O.-P.; Visakorpi, T.; Holli, K.; Isola, J.J.; Rabinovitch, P.S., *Cytometry*, **1994**, 16, 250-255
- [214] Dean, P.N.; Jett, J.H., *J. Cell Biol.*, **1974**, 60, 523-527
- [215] Darzynkiewicz, Z.; Halicka, H.D.; Zhao, H., *Adv. Exp. Med. Bio.*, **2010**, 676, 137-147
- [216] Thibeault, D.; Gauthier, C.; Legault, J.; Bouchard, J.; Dufour, P.; Pichette, A., *Bioorg. Med. J Chem.*, **2007**, 15, 6144-6157
- [217] Pohjala, L.; Alakurtti, S.; Ahola, T.; Yli-Kauhaluoma, J.; Tammela, P., *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 1917–1926
- [218] Flekhter, O.B.; Ashavina, O.Y.; Boreko, E.I.; Karachurina, L.T.; Pavlova, N.I.; Kabal'nova, N.N.; Savinova, O.V.; Galin, F.Z.; Nikolaeva, S.N.; Zarudii, F.S.; Baltina, L.A.; Tolstikov, G.A., *Pharm. Chem. J.*, **2002**, 36 (6), 21-24
- [219] Kircher, H.W., *Phytochemistry*, **1980**, 19, 2707-2012
- [220] Wei, Y.; Ma, C.-M.; Hattori, M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4112–4120
- [221] Petrenko, N.I.; Elantseva, N.V.; Petukhova, V.Z.; Shakirov, M.M.; Shult'ts, E.E.; Tolstikov, G.A., *Chem. Nat. Compd.*, **2002**, 38 (4), 331-339
- [222] Urban, M.; Sarek, J.; Klinot, J.; Korinkova, G.; Hajduch, M., *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, v 1100-1105
- [223] Csuk, R.; Schwarz, S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 7458-7474
- [224] Beseda, I.; Czollner, L.; Shah, P.S.; Khunt, R.; Gaware, R.; Kosma, P.; Stanetty, C.; Carmen del Ruiz-Ruiz, M.; Amer, H.; Mereiter, K.; Da Cunha, T.; Odermatt, A.; Claßen-Houben, D.; Jordis, U., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 433-454
- [225] Tolstikov, *Doklady Chemistry*, **1967**, 173, 362
- [226] Trishin, Y.G.; Chernyavskii, G.G.; Shafeeva, M.V.; Nelyubina, Y.V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2010**, 46 (10), 1485-1487
- [227] Ashavina, O.Y.; Flekhter, O.B.; Galin, F.Z.; Kabalnova, N.N.; Baltina, L.A.; Tolstikov, G.A., *Chem. Nat. Compd.*, **2003**, 39 (2), 207-211
- [228] Schühly, W.; Heilmann, J.; Calis, I.; Sticher, O., *Planta Med.*, **1999**, 65, 740-743
- [229] Mukherjee, P.K.; Saha, K.; Das, J.; Pal, M.; Saha, B.P., *Planta Med.*, **1997**, 63 (4), 367-369
- [230] The, S.S.; Ee, G.C.L.; Rahmani, M.; Sim, W.C.; Mah, S.H.; Teo, S.H., *Molecules*, **2010**, 15, 6733-6742

- [231] Chen, I.-H.; Du, Y.-C.; Lu, M.-C.; Lin, A.-S.; Hsieh, P.-W.; Wu, C.-C.; Chen, S.-L.; Yen, H.-F.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C., *J. Nat. Prod.*, **2008**, 71 (8), 1352
- [232] Cagnoni, A.J.; Varela, O.; Gouin, S.G.; Kovensky, J.; Uhrig, M.L., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 3064-3077

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Ronny Sczepek
Geburtsdatum: 23.02.1982
Geburtsort: Halle/Saale
Anschrift: Ludwig-Wucherer-Strasse 60, 06108 Halle/Saale
Staatsangehörigkeit: deutsch

Bildungsweg:

Oktober 1988 – Juli 2000 Grundschule Heide Nord (Halle), Elisabeth-Gymnasium (Halle)

Oktober 2001 – September 2005 Studium der Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Abschluss als B.Sc. der Chemie
Note: 2,3

Oktober 2005 – Juli 2007 Vertiefung im Fachbereich organische Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Anfertigung der Masterarbeit zur Erlangung des Abschlusses als M.Sc. der Chemie mit der Note: 1,1; Thema der Masterarbeit: Synthese von 2,5-Diazabicyclo[4.1.0]heptan

September 2007 – heute Promotion im Arbeitskreis Prof.Dr. René Csuk an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Halle/Saale, den 19.12.2012

Publikationsliste

„Synthesis, encapsulation and antitumor activity of new betulin derivatives“; R. Csuk, A. Barthel, R. Sczepek, B. Siewert, S. Schwarz *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2011**, 1, 37-49

„Cytotoxic betulin-derived hydroxypropargylamines trigger apoptosis“; R. Csuk, R. Sczepek, B. Siewert, C. Nitsche *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21 (2), 425-435;

„Synthesis of antitumor active betulinic acid derived hydroxypropargylamines by copper-catalyzed Mannich reactions“; R. Csuk, C. Nitsche; R. Sczepek, S. Schwarz, B. Siewert *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*; *in press*

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle/Saale, den 19.12.2012

Titel der Arbeit:

Synthese und Evaluierung neuartiger Triterpenderivate

Betreuer der Arbeit:

Prof. Dr. René Csuk, Institut für Organische Chemie