

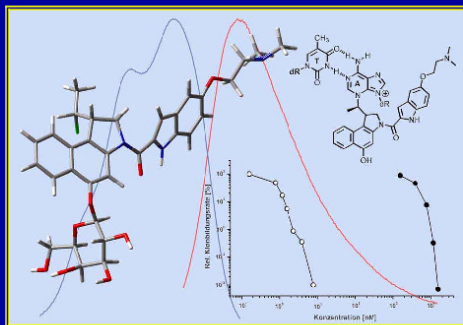


Felix Major (Autor)

# Synthese, biologische Untersuchung und Fluoreszenzmarkierung neuartiger Analoga des Antibiotikums (+)-CC-1065 und der Duocarmycine für eine selektive Krebstherapie

Felix Major

Synthese, biologische Untersuchung und Fluoreszenzmarkierung neuartiger Analoga des Antibiotikums (+)-CC-1065 und der Duocarmycine für eine selektive Krebstherapie



 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1982>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>ALLGEMEINER TEIL .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Medizinische Grundlagen der Krebserkrankung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Konzepte der Tumortherapie.....</b>	<b>5</b>
3.1 Chemotherapie .....	6
3.2 Angiogenese-Inhibitoren für die Antitumor-Therapie .....	10
3.3 Immuntherapie .....	13
3.4 Selektive Krebstherapie mittels reversibel detoxifizierter Prodrugs.....	15
<b>4 CC-1065, Duocarmycine und Yatakemycin .....</b>	<b>19</b>
4.1 Analoga von CC-1065 und Struktur-Wirkungsbeziehungen .....	21
4.2 <i>seco</i> -Verbindungen und Prodrugs von CC-1065-Analoga .....	24
<b>5 Optical Imaging von fluoreszenzmarkierten Verbindungen und Anti-         körper-Enzym-Konjugaten .....</b>	<b>26</b>
<b>AUFGABENSTELLUNG .....</b>	<b>29</b>
<b>1 Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit.....</b>	<b>29</b>
<b>2 Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>30</b>
<b>3 Planung der Arbeit.....</b>	<b>31</b>
3.1 Neue <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit wasserlöslichen DNA- bindenden Seitenketten .....	31
3.2 Retrosynthetische Analyse fluoreszenzmarkierter glykosidischer Prodrugs.....	33

---

<b>DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE.....</b>	<b>35</b>
<b>1 Synthese des <i>seco</i>-CBI-Grundgerüsts .....</b>	<b>35</b>
<b>2 Synthese des <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Grundgerüsts.....</b>	<b>37</b>
2.1 Mechanismus der radikalischen Cyclisierung .....	38
2.2 Nomenklatur der Cyclisierungsprodukte.....	39
2.3 Trennung der Enantiomere von <i>rac</i> - <b>34</b> und Bestimmung der absoluten Konfiguration.....	39
2.4 Synthese des phenolischen <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Systems .....	41
<b>3 Synthese des 5-[2-(<i>N,N</i>-Dimethylamino)-ethoxy]-1<i>H</i>-indol-2-carbonsäurehydrochlorids (30a).....</b>	<b>43</b>
<b>4 Synthese neuartiger Duocarmycin-Analoga mit DMAI-Seitenkette .....</b>	<b>45</b>
4.1 Synthese der <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit DMAI-Seitenkette....	45
4.2 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen der <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit DMAI-Seitenkette .....	54
4.3 Synthese der <i>seco</i> -CBI-Derivate mit DMAI-Seitenkette .....	59
4.4 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen der <i>seco</i> -CBI-Derivate mit DMAI-Seitenkette.....	62
4.5 Untersuchungen zur Synthese von <i>seco</i> -CBI-Q-Derivaten mit DMAI-Seitenkette.....	64
<b>5 Synthese der (+)-(1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit DMMI-Seitenkette .....</b>	<b>68</b>
5.1 Synthese des 5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-6-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurehydrochlorids ( <b>30b</b> ) .....	68
5.2 Synthese der (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit DMMI-Seitenkette.....	70
5.3 <i>In vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen der (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit DMMI-Seitenkette .....	71

---

<b>6</b>	<b>Synthese der (+)-(1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit DAI-Seitenkette .....</b>	<b>73</b>
6.1	Synthese des 5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-acetylamino]-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-hydrochlorids ( <b>30c</b> ).....	73
6.2	Synthese der (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit DAI-Seitenkette .....	74
6.3	<i>In vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen der (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit DAI-Seitenkette .....	75
<b>7</b>	<b>Synthese der (+)-(1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit MEI-Seitenkette .....</b>	<b>77</b>
7.1	Synthese des 5-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-hydrochlorids ( <b>30d</b> ).....	77
7.2	Synthese der (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit MEI-Seitenkette .....	78
7.3	<i>In vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen der (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit MEI-Seitenkette .....	83
<b>8</b>	<b>Synthese der (+)-(1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit MPI-Seitenkette .....</b>	<b>85</b>
8.1	Synthese des 5-(1-Methylpiperidin-4-yl-methoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-hydrochlorids ( <b>30e</b> ).....	85
8.2	Synthese der (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit MPI-Seitenkette .....	87
8.3	<i>In vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen der (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CBI-Derivate mit MPI-Seitenkette .....	92
<b>9</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse aus den Untersuchungen zur <i>in vitro</i>-Zytotoxizität der <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate .....</b>	<b>94</b>
9.1	Vergleich des glykosidischen Prodrugs (+)- <b>33a</b> mit anderen Antitumor-Wirkstoffen.....	97
<b>10</b>	<b>Synthese des fluoreszenzmarkierten Prodrugs (1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<b>131</b> .....</b>	<b>99</b>
10.1	Synthese des <i>seco</i> -CCBI-Grundgerüsts.....	99

10.2	Synthese des <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CCBI-Grundgerüsts.....	101
10.3	Trennung der Enantiomere von <i>rac</i> - <b>120</b> .....	105
10.4	Synthese des phenolischen <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CCBI-Systems .....	106
10.5	Synthese der (1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <i>anti</i> -Methyl- <i>seco</i> -CCBI-Derivate mit DMAI- Seitenkette.....	106
10.6	Synthese des Galactosids (1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>129</b> mit primärer Aminofunktion .	112
10.7	Synthese des fluoreszenzmarkierten Prodrugs (1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>131</b> .....	117
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>		<b>122</b>
<b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>		<b>139</b>
<b>1</b>	<b>Allgemeine Methoden .....</b>	<b>139</b>
1.1	Verwendete Geräte .....	139
1.2	Chromatographische Methoden.....	140
1.3	Materialien für die <i>in vitro</i> -Zytotoxizitätsassays.....	141
<b>2</b>	<b>Synthese des <i>seco</i>-CBI-Grundgerüsts .....</b>	<b>143</b>
2.1	Bromessigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>43</b> ) .....	143
2.2	<i>tert</i> -Butyl-3-carboxyethyl-3-(diethylphosphono)-propionat ( <b>45</b> ).....	144
2.3	<i>tert</i> -Butyl-( <i>E</i> )-3-(ethoxycarbonyl)-4-phenyl-3-butenolat ( <b>47</b> ) .....	145
2.4	( <i>E</i> )-3-Ethoxycarbonyl-4-phenyl-3-butencarbonsäure ( <b>48</b> ).....	146
2.5	Ethyl-1-acetoxy-3-naphthalincarboxylat ( <b>49</b> ) .....	147
2.6	Ethyl-1-hydroxy-3-naphthalincarboxylat ( <b>50</b> ) .....	148
2.7	Ethyl-1-benzyloxy-3-naphthalincarboxylat ( <b>51</b> ) .....	149
2.8	1-Benzyloxy-3-naphthalincarbonsäure ( <b>52</b> ) .....	150
2.9	3-Amino-1-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-naphthalin ( <b>53</b> ) .....	151
2.10	2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-iod-naphthalin ( <b>54</b> ).....	152

<b>3</b>	<b>Synthese des <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Grundgerüsts .....</b>	<b>153</b>
3.1	( <i>E/Z</i> )-2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -(3-chlor-2-butenyl)-1-iod-naphthalin ( <b>56</b> ).....	153
3.2	<i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyloxy-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>34</b> ) und <i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-5-Benzyloxy-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>57</b> ) .....	154
3.3	Trennung der Enantiomere von <i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyloxy-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>34</b> ).....	156
3.4	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(3,5-dibrom-phenyl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (+)- <b>63</b> .....	157
3.5	<i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>35</b> ) .....	158
3.6	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (+)- <b>35</b> .....	159
3.7	(-)-{(1 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )-3-( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (-)- <b>35</b> .....	160
<b>4</b>	<b>Synthese des 5-[2-(<i>N,N</i>-Dimethylamino)-ethoxy]-1<i>H</i>-indol-2-carbonsäurehydrochlorids (<b>30a</b>) .....</b>	<b>162</b>
4.1	<i>N,N</i> -Dimethyl-2-(4-nitrophenoxy)-ethylamin ( <b>66</b> ).....	162
4.2	4-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-anilin ( <b>67</b> ).....	163
4.3	5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-ethylester ( <b>70</b> ).....	164
4.4	5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurehydrochlorid ( <b>30a</b> ) .....	165
<b>5</b>	<b>Synthese der <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit DMAI-Seitenkette.....</b>	<b>167</b>
5.1	<i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>31a</b> ) .....	167

- 5.2 (+)-{(1*S*,10*R*)-5-Benzyl-oxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethyl-amino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol} (+)-**31a** ..... 168
- 5.3 (-)-{(1*R*,10*S*)-5-Benzyl-oxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethyl-amino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol} (-)-**31a** ..... 169
- 5.4 *rac*-{(1*S*,10*R*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-hydrochlorid} (*rac*-**32a**) ..... 171
- 5.5 (+)-{(1*S*,10*R*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-hydrochlorid} (+)-**32a** ..... 172
- 5.6 (-)-{(1*R*,10*S*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-hydrochlorid} (-)-**32a** ..... 173
- 5.7 (+)-{[(1*S*,10*R*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)-**36a** und  
(-)-{[(1*R*,10*S*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (-)-**36a** ..... 175
- 5.8 (+)-{[(1*S*,10*R*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)-**36a** ..... 176
- 5.9 (-)-{[(1*R*,10*S*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (-)-**36a** ..... 177
- 5.10 (+)-{[(1*S*,10*R*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-5-yl]- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)-**33a** und  
(-)-{[(1*R*,10*S*)-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-(*N,N*-dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3*H*-benz[*e*]indol-5-yl]- $\beta$ -D-galactopyranosid} (-)-**33a** ..... 178

5.11	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-β-D-galactopyranosid} (+)- <b>33a</b> .....	180
5.12	(-)-{[(1 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-β-D-galactopyranosid} (-)- <b>33a</b> .....	181
<b>6</b>	<b>Synthese der <i>seco</i>-CBI-Derivate mit DMAI-Seitenkette .....</b>	<b>183</b>
6.1	( <i>E/Z</i> )-2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -(3-chlor-prop-2-enyl)-1-iod-naphthalin ( <b>73</b> ).....	183
6.2	<i>rac</i> -{5-Benzyloxy-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-chlormethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>74</b> ) .....	184
6.3	<i>rac</i> -{3-( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-chlormethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>77</b> ) .....	185
6.4	<i>rac</i> -{5-Benzyloxy-1-chlormethyl-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>75</b> )	186
6.5	<i>rac</i> -{1-Chlormethyl-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-hydrochlorid} ( <i>rac</i> - <b>76</b> ).....	187
6.6	[(1 <i>S</i> )-1-Chlormethyl-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-galactopyranosid (1 <i>S</i> )- <b>79</b> und [(1 <i>R</i> )-1-Chlormethyl-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-galactopyranosid} (1 <i>R</i> )- <b>79</b> .....	188
6.7	[(1 <i>S</i> )-1-Chlormethyl-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-β-D-galactopyranosid (1 <i>S</i> )- <b>80</b> und [(1 <i>R</i> )-1-Chlormethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-β-D-galactopyranosid (1 <i>R</i> )- <b>80</b> .....	190



<b>7</b>	<b>Untersuchungen zur Synthese von <i>seco</i>-CBI-Q-Derivaten mit DMAI-Seitenkette .....</b>	<b>191</b>
7.1	2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-naphthalin ( <b>81</b> ).....	191
7.2	( <i>Z</i> )-2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-(3-hydroxy-propenyl)-naphthalin ( <b>82</b> ).....	193
7.3	6-Benzyloxy-4-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-3 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]chinolin ( <b>83</b> ) .....	194
7.4	<i>rac</i> -{6-Benzyloxy-4-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>f</i> ]chinolin} ( <b>87</b> ).....	195
<b>8</b>	<b>Synthese des 5-[2-(<i>N,N</i>-Dimethylamino)-ethoxy]-6-methoxy-1<i>H</i>-indol-2-carbonsäure-hydrochlorids (<b>30b</b>).....</b>	<b>197</b>
8.1	3-(2-Chlorethoxy)-4-methoxy-benzaldehyd ( <b>89</b> ) .....	197
8.2	2-Azido-3-[3-(2-chlorethoxy)-4-methoxyphenyl]-acrylsäuremethylester ( <b>91</b> ) .....	198
8.3	5-(2-Chlorethoxy)-6-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäuremethylester ( <b>92</b> ).....	199
8.4	5-(2-Chlorethoxy)-6-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure ( <b>93</b> ).....	200
8.5	5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-ethoxy]-6-methoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-hydrochlorid ( <b>30b</b> ) .....	201
<b>9</b>	<b>Synthese der (+)-(1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit DMMI-Seitenkette .....</b>	<b>202</b>
9.1	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyloxy-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-6-methoxy-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (+)- <b>31b</b> .....	202
9.2	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-6-methoxy-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-hydrochlorid} (+)- <b>32b</b> .....	203
9.3	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-6-methoxy-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>36b</b> .....	204

9.4	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-6-methoxy-indol-2-yl)-carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>33b</b> .....	206
<b>10</b>	<b>Synthese des 5-[2-(<i>N,N</i>-Dimethylamino)-acetylamino]-1<i>H</i>-indol-2-carbonsäurehydrochlorids (30c)</b> .....	<b>208</b>
10.1	5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-acetylamino]-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester ( <b>97</b> ).....	208
10.2	5-[2-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-acetylamino]-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäurehydrochlorid ( <b>30c</b> ).....	209
<b>11</b>	<b>Synthese der (+)-(1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit DAI-Seitenkette</b> .....	<b>211</b>
11.1	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyl-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-acetylamino)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (+)- <b>31c</b> .....	211
11.2	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-acetylamino)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indolhydrochlorid} (+)- <b>32c</b> .....	212
11.3	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-acetylamino)-indol-2-yl)-carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>36c</b> .....	214
11.4	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-acetylamino)-indol-2-yl)-carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>33c</b> .....	215
<b>12</b>	<b>Synthese des 5-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-1<i>H</i>-indol-2-carbonsäurehydrochlorids (30d)</b> .....	<b>217</b>
12.1	4-[2-(4-Nitrophenoxy)-ethyl]-morpholin ( <b>99</b> ) .....	217
12.2	4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamin ( <b>100</b> ) .....	218
12.3	5-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethylester ( <b>101</b> ) .....	219

12.4	5-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-hydrochlorid ( <b>30d</b> ).....	220
<b>13</b>	<b>Synthese der (+)-(1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit MEI-Seitenkette .....</b>	<b>222</b>
13.1	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyl-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-indol-2-yl)-carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (+)- <b>31d</b> .....	222
13.2	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-5-hydroxy-3-[(5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-indol-2-yl)-carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-hydrochlorid} (+)- <b>32d</b> .....	223
13.3	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-indol-2-yl)-carbonyl]1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>36d</b> .....	224
13.4	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-indol-2-yl)-carbonyl]1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>33d</b> .....	226
<b>14</b>	<b>Synthese des 5-(1-Methylpiperidin-4-yl-methoxy)-1<i>H</i>-indol-2-carbonsäure-hydrochlorids (<b>30e</b>) .....</b>	<b>228</b>
14.1	1-Methylpiperidin-4-carbonsäureethylester ( <b>103</b> ).....	228
14.2	(1-Methylpiperidin-4-yl)-methanol ( <b>104</b> ).....	229
14.3	1-Methyl-4-(4-nitrophenoxy-methyl)-piperidin ( <b>106</b> ).....	230
14.4	4-(1-Methylpiperidin-4-yl-methoxy)-phenylamin ( <b>107</b> ).....	231
14.5	5-(1-Methylpiperidin-4-yl-methoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäureethyl-ester ( <b>108</b> ) .....	232
14.6	5-(1-Methylpiperidin-4-yl-methoxy)-1 <i>H</i> -indol-2-carbonsäure-hydrochlorid ( <b>30e</b> ).....	233
<b>15</b>	<b>Synthese der (+)-(1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CBI-Derivate mit MPI-Seitenkette .....</b>	<b>235</b>

15.1	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyl-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(1-methylpiperidin-4-yl-methoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} (+)- <b>31e</b> .....	235
15.2	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-5-hydroxy-3-[(5-(1-methylpiperidin-4-yl-methoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-hydrochlorid} (+)- <b>32e</b> .....	236
15.3	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(1-methylpiperidin-4-yl-methoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>36e</b> .....	238
15.4	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-3-[(5-(1-methylpiperidin-4-yl-methoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>33e</b> .....	240
<b>16</b>	<b>Synthese des <i>seco</i>-CCBI-Grundgerüstes.....</b>	<b>242</b>
16.1	4-Iod-benzaldehyd ( <b>111</b> ) .....	242
16.2	<i>tert</i> -Butyl-( <i>E</i> )-3-(ethoxycarbonyl)-4-(4-iodphenyl)-3-butenat ( <b>112</b> ) .	243
16.3	( <i>E</i> )-3-Ethoxycarbonyl-4-(4-iodphenyl)-3-butencarbonsäure ( <b>113</b> ) .....	244
16.4	Ethyl-1-acetoxy-7-iod-3-naphthalincarboxylat ( <b>114</b> ) .....	245
16.5	Ethyl-1-hydroxy-7-iod-3-naphthalincarboxylat ( <b>115</b> ) .....	246
16.6	Ethyl-1-benzyl-7-iod-3-naphthalincarboxylat ( <b>40</b> ).....	247
16.7	Ethyl-1-benzyl-7-cyano-3-naphthalincarboxylat ( <b>116</b> ) .....	248
16.8	1-Benzyl-7-cyano-3-naphthalincarbonsäure ( <b>117</b> ) .....	249
16.9	3-Amino-1-benzyl- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-7-cyano-naphthalin ( <b>118</b> ) .....	250
16.10	2-Amino-4-benzyl-1-brom- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-6-cyano-naphthalin ( <b>39</b> ) .....	251
<b>17</b>	<b>Synthese des <i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CCBI-Grundgerüstes .....</b>	<b>253</b>
17.1	( <i>E/Z</i> )-2-Amino-4-benzyl-1-brom- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -(3-chlor-2-butenyl)-6-cyano-naphthalin ( <b>119</b> ).....	253
17.2	<i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyl-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-7-cyano-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol} ( <i>rac</i> - <b>120</b> ) und	

	<i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-5-Benzyl-oxo-3-( <i>tert</i> -butyl-oxo-carbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-7-cyano-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol}	<i>rac</i> - <b>121</b> .....	254	
17.3	Trennung der Enantiomere von <i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyl-oxo-3-( <i>tert</i> -butyl-oxo-carbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-7-cyano-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol}	<i>rac</i> - <b>120</b> .....	257	
17.4	<i>rac</i> -{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -Butyl-oxo-carbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-7-cyano-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol}	<i>rac</i> - <b>38</b> .....	258	
17.5	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-3-( <i>tert</i> -Butyl-oxo-carbonyl)-1-(10-chlor-ethyl)-7-cyano-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol}	(+)- <b>38</b> .....	259	
<b>18</b>	<b>Synthese der (1<i>S</i>,10<i>R</i>)-<i>anti</i>-Methyl-<i>seco</i>-CCBI-Derivate mit DMAI-Seitenkette .....</b>	<b>260</b>		
18.1	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-5-Benzyl-oxo-1-(10-chlor-ethyl)-7-cyano-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethyl-amino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol}	(+)- <b>122</b> .....	260	
18.2	(+)-{(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-7-cyano-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethyl-amino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5-hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-hydrochlorid}	(+)- <b>123</b> .....	261	
18.3	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-7-cyano-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethyl-amino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid}	(+)- <b>124</b> und (-)-{[(1 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-7-cyano-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethyl-amino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid}	(-)- <b>124</b> .....	263
18.4	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-7-cyano-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethyl-amino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid}	(+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>124</b> ....	264	
18.5	(-)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-Chlor-ethyl)-7-cyano-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethyl-amino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]- $\beta$ -D-galactopyranosid}	(-)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>125</b> .....	266	

<b>19</b>	<b>Synthese des fluoreszenzmarkierten Prodrugs (1<i>S</i>,10<i>R</i>)-131 .....</b>	<b>268</b>
19.1	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-7-Aminomethyl-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)- <b>126</b> und (-)-{[(1 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )-7-Aminomethyl-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (-)- <b>126</b> .....	268
19.2	(+)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-7-Aminomethyl-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosid} (+)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>126</b> .....	269
19.3	(-)-{[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-7-Aminomethyl-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-5-yl]- $\beta$ -D-galactopyranosid-ditri-fluoracetat} (-)-(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>129</b> ..	271
19.4	6-(Fluorescein-5-carboxamido)-hexansäure-[(1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )-1-(10-chlor-ethyl)-3-[(5-(2-( <i>N,N</i> -dimethylamino)-ethoxy)-indol-2-yl)carbonyl]-5- <i>O</i> - $\beta$ -D-galactopyranosyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[ <i>e</i> ]indol-7-ylmethyl)-amid-trifluoracetat (1 <i>S</i> ,10 <i>R</i> )- <b>131</b> .....	273
<b>ANHANG.....</b>		<b>275</b>
<b>1</b>	<b><i>In vitro</i> Zytotoxizitätsassays .....</b>	<b>275</b>
<b>2</b>	<b>Daten aus der Röntgenstrukturanalyse .....</b>	<b>289</b>
<b>3</b>	<b>Abkürzungen und Akronyme .....</b>	<b>295</b>
<b>4</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>298</b>
<b>5</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>306</b>
<b>6</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>309</b>