

KURZZUSAMMENFASSUNG

In dieser Dissertation werden die Synthese von biologisch hochwirksamen, B-Ring modifizierten Colchicinoiden und die Entdeckung von neuartigen und chemisch überraschenden Transformationen beschrieben. Durch diversitätsorientierte Derivatisierung von Colchicin mittels Mikrowellen-vermittelter, Cu(I)-katalysierter 1,3-dipolarer Cycloaddition (*Click-Chemie*) wurde eine Substanzbibliothek von 27 Triazol-Derivaten hergestellt. Anhand der biologischen Ergebnisse konnten neue und wichtige Erkenntnisse über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) erlangt werden, die gezielte strukturelle Optimierungen von besonders wirksamen Vertretern ($IC_{50} < 10$ nM) erlaubten. Mit der semisynthetischen Bereitstellung einer Reihe von B-nor-Colchicinoiden konnte erstmalig das biologische Wirkprofil dieser jungen Substanzklasse erforscht werden. Hierbei wurde ein Derivat mit herausragenden pharmakologischen Eigenschaften identifiziert, welches insbesondere für die selektive Apoptose-Induktion von multiresistenten Tumorzelllinien geeignet ist. In diesem Zusammenhang scheint die *Michael*-Akzeptor-Fähigkeit wichtiges Strukturmotiv zu sein und erste Studien legen eine kovalente Fixierung am Wirkort nahe. Im Rahmen der Derivatisierungen wurden zudem ungewöhnliche chemische Transformationen an Colchicinoiden entdeckt, welche neben 6π -Elektrocyclisierungen auch eine pericyclische Oxa-hexatrienyl-cyclopropan-artige Umlagerung umfassen.

ABSTRACT

In this work the synthesis of biologically highly active B-ring modified colchicinoids and the discovery of novel and chemically surprising transformations are described. By means of diversity-oriented derivatization of colchicine through a Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition (*click-chemistry*) a compound library of 27 triazole analogues was synthesized. Based on the biological results new structure-activity-relationships (SAR) were established which enabled selective structure optimizations of particularly active substances ($IC_{50} < 10$ nM). The semisynthetic preparation of a series of B-nor-colchicinoids allowed for an investigation of their biological profile for the first time. Thereby, a derivative with outstanding pharmacological properties was identified particularly suitable for a selective induction of apoptosis in multiresistant tumor cell lines. In this context, the *Michael*-acceptor capability seems to be an important structural feature and first studies suggest a covalent fixation at the site of action. Eventually, unusual chemical transformations on colchicinoids were discovered which comprise 6π -electrocyclizations as well as a pericyclic oxa-hexatrienyl-cyclopropane-type rearrangement.