

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine robuste Syntheseroute von α -Amanitin entwickelt, welche eine konvergente Flüssigphasensynthese beinhaltet und als [5+1+2]-Strategie bezeichnet wurde. Dabei wurde eine Peptidfragment-basierende Strategie entwickelt, beginnend mit der Bildung des Tryptathionin-Kerns. Zudem, wurde eine geradlinige enantioselektive Synthese der nicht-proteinogenen Aminosäure (3*R*,4*R*)-4,5-L-Dihydroxyisoleucin im Multi-Gramm-Maßstab ausgearbeitet. Die Synthese dieser außergewöhnlichen Aminosäure erwies sich als besonders schwer, aufgrund der drei einzuführenden Stereozentren und der starken Tendenz zur Ausbildung eines stabilen Laktons nach Einführung der Diol-Einheit. Außerdem wurde eine kurze monozyklische Amanitin-Fragment-Synthese entwickelt. Anstatt der separaten Synthese des 6-Hydroxytryptophan-Bausteins gefolgt von dessen Einbau in den Monozyklus, wurden beide Synthesen miteinander verbunden, indem die 6-Hydroxytryptophan-Synthese in die Monozyklus-Synthese eingearbeitet wurde. Dies ergab den kürzesten Zugang zu einem monozyklischen Amanitin-Fragment. Die endgültige innerhalb dieser Arbeit ausgearbeitete Synthesestrategie ist die erste vollständige Flüssigphasen-Amanitin-Synthese und ist gut geeignet für die zukünftige Durchführung im größeren Maßstab, sowie der Einbindung von strukturellen Variationen. Nach Entwicklung dieser robusten Synthesestrategie wurde schließlich die Konjugation von Amanitinen in Form von Peptid-Wirkstoff-Konjugaten in einem *Proof of Concept*-Experiment untersucht. Dabei wurde ein Linker-funktionalisiertes Amanitin-Derivat mit fehlender Thioetheroxidation an ein Oktreotid-Derivat und drei Pasireotid-Derivate als Trägerpeptide konjugiert.

Abstract

In this work, a robust total synthesis of α -amanitin involving a convergent approach in solution phase, referred to as [5+1+2]-strategy, was developed. A peptide fragment-based methodology was elaborated, starting with the preformation of the tryptathionine moiety. Moreover, a straightforward and enantioselective synthesis of the non-proteinogenic (3*R*,4*R*)-4,5-*L*-dihydroxyisoleucine amino acid was established on a multi-gram scale. Synthesis of this extraordinary amino acid has proven to be particularly difficult because of the enantioselective introduction of three stereocenters and a strong tendency to form a highly stable lactone after installation of the diol moiety. Additionally, a short monocyclic amanitin pentapeptide fragment synthesis was elaborated. Instead of synthesizing the 6-hydroxytryptophan building block first and then incorporating it into the monocycle, the syntheses were merged by including the 6-hydroxytryptophan synthesis into the synthesis route of the monocyclic fragment. This resulted into the shortest access to a monocyclic amanitin fragment to date. The ultimate synthesis route of amanitins established in this work constitute the first amatoxin syntheses fully performed in solution phase and are well suitable for future scale up as well as structural diversifications.

Finally, with this robust synthetic access in hand, conjugation of amanitins in form of peptide-drug conjugates was investigated in a proof of concept experiment. On this account, a linker-functionalized toxic amanitin derivative lacking oxidation of the sulfide moiety was conjugated to one octreotide derivative and three pasireotide derivatives as peptide carriers.

