

## Table of content

<b>List of abbreviations</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<b>Table of Figures</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<b>List of Tables</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<b>List of Schemes</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<b>1 Introduction</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<b>2 Theoretical background</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
2.1 Cyclic peptide toxins produced by poisonous mushrooms.	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.1.1 Mode of action of amatoxins .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.1.2 Structure activity relationship analysis of amatoxins	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.1.3 Biosynthetic pathway .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.2 Chemical syntheses of bicyclic mushroom toxins....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.2.1 Synthesis of amatoxins .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.2.2 Synthesis of phallotoxins.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.3 Receptor targeting drug conjugates in cancer therapy	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.3.1 Antibody-drug conjugates .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.3.2 Peptide-drug conjugates .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.3.3 Linker technology .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.3.4 Conjugation technology in peptide-drug conjugates	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2.4 The peptide hormone somatostatin and somatostatin analogs	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

- 3 Aim of this work** .....Fehler! Textmarke nicht definiert.
- 4 Results and Discussion** .....Fehler! Textmarke nicht definiert.
- 4.1 Synthesis of (3*R*,4*R*)-L-4,5-dihydroxyisoleucine ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.1.1 Synthesis of Tfa-protected (3*S*)-L-4,5-didehydroisoleucine derivatives ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.1.2 Synthesis of C- and N-terminally protected didehydroisoleucine derivatives..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.1.3 Synthesis of C- and N-terminally protected dihydroxyisoleucine derivatives ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.1.4 Synthesis of final Fmoc-protected dihydroxyisoleucine building block **131**..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.2 [2+3+3]-Synthesis of (*S*)-deoxy-amaninamide (**165**) **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.2.1 Synthesis of the peptide fragments **167**, **169** and **170****Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.2.2 Assembly of peptide fragments towards (*S*)-deoxy-amaninamide (**165**). ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.3 [5+1+2]-Synthesis of (*S*)-deoxy-amaninamide (**165**) **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.3.1 Synthesis of the dipeptide peptide fragment **193** ... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.3.2 Assembly of the peptide fragments towards (*S*)-deoxy-amaninamide (**165**). ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.4 Total synthesis of  $\alpha$ -amanitin ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.4.1 Synthesis of monocyclic building block **190**. ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.4.2 [5+1+2]-assembly towards bicyclic  $\alpha$ -amanitin precursor **197****Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.4.3 Sulfide oxidation yielding  $\alpha$ -amanitin ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.5 Alternative synthesis of a monocyclic amanitin pentapeptide fragment ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- 4.5.1 Synthesis of borylated tryptathionine **209** ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

4.6 Synthesis of somatostatin analog-amatoxin conjugates **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

4.6.1 Synthesis of an octreotide derivative containing an unprotected thiol ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

4.6.2 Design of pasireotide derivatives containing an unprotected thiol **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

4.6.3 Synthesis of pasireotide derivatives **230–233**..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

4.6.4 Synthesis of amino acid building blocks involved in the pasireotide derivative synthesis **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

4.6.5 Synthesis of a linker-functionalized amatoxin derivative **223** **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

4.6.6 Conjugation between the somatostatin and amatoxin analogs **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

**5 Summary and Outlook**.....**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

**6 Experimental Part**.....**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1 General information..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1.1 Equipment and software..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1.2 Reagents and solvents..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1.3 Chromatography ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1.4 NMR spectroscopy ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1.5 Mass-spectrometry ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1.6 CD spectroscopy..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1.7 Nomenclature..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.1.8 Solid phase peptide synthesis (SPPS) ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.2 SPPS methods..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.2.1 Manual SPPS..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

6.2.2	Automated SPPS.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
6.3	Synthetic protocols.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
7	<b>References</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8	<b>Appendix</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.