

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ix
Kurzfassung	xi
Abstract.....	xii
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xvi
Schemaverzeichnis.....	xvii
Abkürzungsverzeichnis.....	xx
1 Einleitung.....	1
2 Theoretischer Hintergrund.....	5
2.1 Ribosomal synthetisierte und posttranslational modifizierte Peptide.....	5
2.2 Die Pilzgattung <i>Amanita</i>	9
2.3 Die toxischen bicyclischen Peptide der Gattung <i>Amanita</i>	13
2.3.1 Amatoxine und ihr bekanntester Vertreter, das α -Amanitin	13
2.3.2 Die Biosynthese von α -Amanitin.....	17
2.3.3 Die biologische Aktivität von α -Amanitin	21
2.3.3.1 Die Aufnahme von α -Amanitin in Hepatocyten.....	21
2.3.3.2 Interaktion von α -Amanitin mit seinem molekularen <i>Target</i> , der RNA Polymerase II.....	24
2.3.4 Phallotoxine	28
2.3.5 Aktin – Das molekulare <i>Target</i> der Phallotoxine	29
2.3.6 Virotoxine.....	32
2.4 Relevante Aspekte zu Amatoxin- und Phallotoxin-Synthesen.....	34
2.4.1 Literaturbekannte Thioether-Synthesemethoden.....	35
2.4.2 Atropisomerie	37
2.4.3 Literaturbekannte Phallotoxin-Synthesen	39
2.4.4 Literaturbekannte Amatoxin-Synthesen.....	45
2.5 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in der Krebstherapie	49
3 Zielsetzung	57
4 Ergebnisse und Diskussion	59
4.1 Synthesen zur Darstellung von L-6-Hydroxytryptophan	60
4.1.1 Synthese zur Darstellung von L-6-Hydroxytryptophan-Derivaten durch eine Alkylierung von 6-Benzoyindol mit anschließender kinetischer Racematspaltung..	61
4.1.1.1 Synthesen zur Darstellung von <i>rac-N</i> -Ac-6-Benzoytryptophan (<i>rac-112</i>) durch Alkylierung von 6-Benzoyindol (116)	61

4.1.1.2	Synthesen zu Darstellung von L-6-Hydroxytryptophan-Derivaten durch eine enzymatisch kinetische Racematspaltung	63
4.1.1.3	Synthesen von L-6-Hydroxytryptophan-Derivaten durch eine dynamisch kinetische Racematspaltung unter Verwendung eines Ni(II)-komplexierten chiralen Liganden	64
4.2	Synthese zur Darstellung eines bicyclischen α -Amanitin-Derivats.....	67
4.2.1	Lineare Synthesestrategie zur Darstellung eines bicyclischen α -Amanitin-Derivats..	67
4.2.2	Konvergente Synthesestrategie zur Darstellung bicyclischer α -Amanitin-Derivate ..	72
4.2.2.1	Synthesen zur Darstellung des Tryptathionins	73
4.2.2.2	Synthesen zur Darstellung bicyclischer α -Amanitin-Derivate	79
4.3	Synthetische Überlegungen zur α -Amanitin-Totalsynthese.....	90
4.4	Totalsynthese von α -Amanitin	93
5	Zusammenfassung und Ausblick	109
6	Experimenteller Teil	117
6.1	Allgemeine Informationen	117
6.1.1	Reaktionen	117
6.2	Chromatographie	117
6.3	Spektroskopie und Analytik	118
6.3.1	^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren	118
6.3.2	Massenspektrometrie	119
6.3.3	Chirale HPLC-Experimente	119
6.3.4	Röntgenstruktur-Experimente	119
6.3.5	CD-Spektroskopie.....	120
6.3.6	Nomenklatur	120
6.4	Synthetische Methoden.....	120
6.4.1	Festphasenpeptidsynthese	120
6.5	Synthesevorschriften und spektroskopische Daten	122
7	Literatur	161
8	Anhang.....	169
8.1	NMR-Spektren und Daten ausgewählter Moleküle.....	169
8.2	Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums von α -Amanitin (2)	198