

Totalsynthese des Antibiotikums Albicidin und Synthese von Derivaten zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Dipl. Chem. Julian Kretz

Abstract

Xanthomonas albilineans ist ein gramnegatives, aerobes Bakterium, welches das Antibiotikum Albicidin produziert. Dieser Naturstoff wurde 1985 zum ersten Mal beschrieben und in den folgenden Jahren eingehender untersucht. Die Struktur konnte erst nahezu 30 Jahre später aufgeklärt werden. Bemerkenswert ist der polyaromatische Charakter des Peptids, das sich aus nicht-proteinogenen Aminosäuren zusammensetzt. Albicidin enthält eine ungewöhnliche Zimtsäure, welche in 3-Position des Michaelsystems eine Methylgruppe trägt und in *para*-Position des aromatischen Rings hydroxyliert ist. Neben *para*-Aminobenzoesäure kommen außerdem strukturell verwandte Aminosäuren vor, die am aromatischen Ring zusätzlich substituiert sind. Die einzige α -Aminosäure ist ebenfalls nicht proteinogen. Es handelt sich um β -Cyanoalanin. Diese außerordentliche Struktur kombiniert mit dem antibakteriellen Wirkungsspektrum machen Albicidin zu einer potentiellen Leitstruktur für eine neue Klasse von Gyraseinhibitoren.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die erste Totalsynthese von Albicidin. Neben der Ausarbeitung einer Schutzgruppenstrategie wurde die Synthese von strukturell ungewöhnlichen Bausteinen als auch die Bedingungen zur Peptidkupplung optimiert, um eine konvergente Syntheseroute zu etablieren. Durch die Synthese wurden erstmals hinreichende Mengen von Albicidin zur Verfügung gestellt, um ein antibakterielles Profil zu erstellen und die physikochemischen Eigenschaften zu untersuchen. Durch die Synthese des Enantiomers von Albicidin konnte die Stereochemie des Naturstoffs eindeutig bestimmt werden. Ferner wurde die Syntheseroute angewendet, um Derivate von Albicidin herzustellen. Durch anschließende Untersuchung der antibakteriellen Aktivität dieser Derivate konnten erstmals Zusammenhänge zwischen der chemischen Struktur und der biologischen Aktivität hergestellt werden. Die sogenannten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ebnen den Weg, diese potentielle Leitstruktur weiter zu untersuchen. Anschließend wurde der Resistenzmechanismus der Protease AlbD aus *Pantoea dispersa* untersucht, die Albicidin hydrolysiert und so inaktiviert. Dieser Resistenzmechanismus wurde mit der Bestimmung des Minimalmotivs von AlbD untersucht und das Enzym dadurch tiefergehend charakterisiert. Mit diesen Erkenntnissen können in Zukunft Derivate von Albicidin hergestellt werden, die diesen Resistenzmechanismus womöglich überwinden.