

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	7
2.1	Ansätze für neue Antibiotika.....	7
2.1.1	Verbesserung bestehender Antibiotika	8
2.1.2	Entdeckung neuer <i>Targets</i> für Antibiotika.....	22
2.1.3	Quellen für neue antibakterielle Wirkstoffe	27
2.1.4	Herstellung neuer Antibiotika	33
2.2	Das neuartige Antibiotikum Albicidin	36
2.2.1	Entdeckung von Albicidin	36
2.2.2	Aufklärung der Struktur und der Biosynthese von Albicidin.....	39
2.2.3	Topoisomerase - Das molekulare <i>Target</i> von Albicidin	42
2.2.4	Bekannte Resistenzmechanismen des Albicidins.....	47
3	Zielsetzung	53
4	Ergebnisse und Diskussion	55
4.1	Planung der Synthese von Albicidin	55
4.1.1	Nomenklatur	55
4.1.2	Retrosynthetische Überlegungen und Schutzgruppenstrategie.....	56
4.2	Totalsynthese von Albicidin	59
4.2.1	Die Synthese der Fragmente von Albicidin	59
4.2.2	Totalsynthese von Albicidin durch [4+2]-Fragmentkupplung.....	70
4.2.3	Totalsynthese von Albicidin durch [5+1]-Fragmentkupplung.....	71

4.2.4	Zusammenfassung der Totalsynthese von Albicidin	73
4.2.5	Physikochemische Eigenschaften und antibakterielle Aktivität von Albicidin	76
4.3	Bestimmung der Stereochemie von Albicidin	79
4.4	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Albicidin	82
4.4.1	Synthese von Albicidinderivaten und Untersuchung ihrer antibakteriellen Aktivität.	84
4.4.1.1	Modifikationen des A-Bausteins	84
4.4.1.2	Modifikationen des C-Bausteins	94
4.4.1.3	Modifikationen der Bausteine E und F	98
4.4.1.4	C- und N-terminale Einkürzungen des Albicidins.....	105
4.5	Untersuchungen der Protease AlbD mit synthetischen Albicidinderivaten	112
5	Zusammenfassung und Ausblick	119
6	Experimenteller Teil.....	127
6.1	Allgemeine Informationen	127
6.1.1	Arbeitstechniken	127
6.1.2	Chemikalien	127
6.1.3	Chromatographie	128
6.1.4	Analysemethoden	128
6.1.5	Nomenklatur	132
6.2	Allgemeine Synthesevorschriften	132
6.2.1	Peptidkupplung (Methode 1.1).....	132
6.2.2	Peptidkupplung (Methode 1.2).....	133
6.2.3	Zinnchloridreduktion (Methode 2.1)	133
6.2.4	Abschließende Schutzgruppenabspaltung (Methode 3.1)	134
6.3	Totalsynthese von Albicidin nach der [5+1]-Fragmentkupplung.....	134

6.4	Totalsynthese von Albicidin nach der [4+2]-Fragmentkupplung.....	154
6.5	Synthese von Derivaten des Bausteins A	160
6.6	Synthese von Derivaten des Bausteins C	211
6.7	Synthese von Derivaten des Bausteins E und F	217
6.8	C- und N-terminale Einkürzungen der Albicidin-Grundstruktur	253
6.9	Biologische Testierungen	289
6.9.1	Mikrodilutionsmethode	289
6.9.2	Proteaseassay.....	290
6.9.3	Gyraseassay.....	290
7	Anhang.....	291
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	291
7.2	Literaturverzeichnis.....	297