

Zusammenfassung

Synthese von Albicidin-Analoga zur Überwindung des Resistenzfaktors AlbD und zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Der peptidische Naturstoff Albicidin wurde Anfang der 1980er Jahre aus dem Bakterienstamm *Xanthomonas albilineans* isoliert und charakterisiert. Er zeigt starke antibakterielle Aktivität gegen G⁺ und G⁻ Bakterien in nanomolaren Konzentrationen und inhibiert die bakterielle DNA-Gyrase. Im Jahr 2015 wurde die Struktur mithilfe von NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Strukturelle Analogien zu anderen Naturstoffen, die kurze Zeit später entdeckten Cystobactamide und Coralmycine ausgenommen, gibt es bisher nicht oder nur im weitesten Sinne. Diese Einzigartigkeit verleiht Albicidin ein großes Potential als antibakteriellen Wirkstoff mit einer überschaubaren Anzahl natürlich beobachteter Resistenzen breite und langjährige Anwendung zu finden.

In dieser Arbeit werden die Synthesen und Bioaktivitätsuntersuchungen von insgesamt 23 neuen Albicidin-Derivaten beschrieben. In der ersten Studie wird die D-E-Amidbindung des Albicidins gegen unterschiedliche funktionelle Gruppe ausgetauscht, wobei die Bedeutung der sterischen, als auch der elektronischen Einflüsse der Amidbindungsisostere in Hinblick auf die antibakterielle Aktivität und auf die Stabilität in Gegenwart der Serin-Endopeptidase (AlbD) im Mittelpunkt stehen.

In der zweiten Studie werden systematisch die CH-Gruppen der Phenylringe des Albicidins gegen N-Atome substituiert. Diese N-haltigen Albicidin-Derivate werden im Hinblick auf eine gesteigerte Wasserlöslichkeit untersucht, um die Formulierungs- und Anwendungsmöglichkeiten zu verbreitern. Die Ergebnisse zeigen, dass der Einbau von N-Atomen seitens der antibakteriellen Aktivität grundlegend toleriert wird. Gleichzeitig steigt die Polarität der Derivate im Allgemeinen an, obwohl sie zwischen den einzelnen N-haltigen Albicidin-Derivaten stark variiert. Tendenziell sinkt jedoch die antibakterielle Aktivität mit einer zunehmenden Polarität der N-haltigen Albicidin-Variationen ab. Zur gleichzeitigen Optimierung der Aktivität und der Wasserlöslichkeit, sowie verbesserten pharmakologischen Eigenschaften werden noch andere Albicidin-Analoga untersucht.

Abstract

The peptide natural product albicidin was isolated and characterized from the bacterial strain *Xanthomonas albilineans* in the early 1980s. It exhibits potent antibacterial activity against G+ and G- bacteria at nanomolar concentrations and inhibits bacterial DNA gyrase. In 2015, the structure was elucidated using NMR spectroscopy. Structural analogies to other natural products, excluding the cystobactamides and coralmycins discovered shortly thereafter, do not yet exist or exist only in the broadest sense. This uniqueness gives albicidin great potential to find wide and long-standing application as an antibacterial agent with a manageable number of naturally observed resistances.

In this work, the syntheses and bioactivity studies of a total of 23 new albicidin derivatives are described. In the first study, the D-E amide bond of albicidin is exchanged for different functional groups, focusing on the importance of steric, as well as electronic, influences of the amide bond isosters in terms of antibacterial activity and stability in the presence of serine endopeptidase (AlbD).

In the second study, the CH groups of the phenyl rings of albicidin are systematically substituted for N atoms. These N-containing albicidin derivatives are investigated for increased water solubility to broaden the formulation and application possibilities. The results show that the incorporation of N atoms is fundamentally tolerated on the part of the antibacterial activity. At the same time, the polarity of the derivatives generally increases, although it varies greatly among the individual N-containing albicidin derivatives. However, antibacterial activity tends to decrease with increasing polarity of the N-containing albicidin variations. Other albicidin analogs are investigated for simultaneous optimization of activity and water solubility, as well as improved pharmacological properties.