

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	35
2	Theoretischer Hintergrund.....	39
2.1	Die bakteriellen Infektionen - Entstehung, Therapie und Resistenz.....	39
2.1.1	Bakterielle Hautinfektionen.....	41
2.1.2	Bakterielle Lebensmittelinfektionen.....	45
2.1.3	Bakterielle Atemwegsinfektionen.....	46
2.1.4	Gängige Antibiotika zur Therapie von bakteriellen Infektionen.....	48
2.1.5	Aktuelle Entwicklungen, nosokomiale bakterielle Infektionen und Resistenzbildung.....	52
2.1.6	Alternativen zur Prävention und Therapie von bakteriellen Infektionen.....	56
2.2	Neue Inhibitoren der bakteriellen DNA Gyrase.....	59
2.2.1	Die Entdeckung von Albicidin.....	59
2.2.2	Totalsynthesen von Albicidinen und Cystobactamiden.....	62
2.2.3	Membrantransport von Albicidin.....	71
2.2.4	Wirkungsweise von Albicidin als potenzielles Antibiotikum.....	72
2.3	Gegen Albicidin gerichtete Resistenzfaktoren.....	74
2.3.1	Bindeproteine AlbA und AlbB.....	74
2.3.2	Das Enzym AlbD.....	76
2.3.3	Weitere Resistenzfaktoren.....	78
2.4	Mechanistische Details wichtiger chemischer Schlüsselreaktionen.....	80
2.4.1	Methoden zur Darstellung von Carbonsäurechloriden.....	80
2.4.2	Mechanismus der Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC).....	81
2.4.3	Die Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) Reaktion zum Aufbau von C=C-Doppelbindungen.....	82
2.4.4	Mechanismus der Pinner-Reaktion zur Umwandlung von Nitrilen zu Estern.....	83
2.4.5	Die regioselektive Steuerung der Nitrierung von Arylen durch induktive (+/- I) und mesomere (+/- M) Effekte.....	84
2.4.6	Die Heck-Reaktion zum Aufbau isomerenreiner <i>trans</i> -Alkene und die Sonogashira-Reaktion zum Aufbau von Diphenylalkinen.....	88
2.5	Struktur-Aktivität-Beziehungen (SAR) von Albicidin und Cystobactamid.....	93
3	Aufgabenstellung.....	99
4	Ergebnisse und Diskussion.....	101
4.1	Synthesestudien zum Aufbau von Albicidin Amidbindungsisosteren.....	101
4.1.1	Synthesestudien zum Aufbau von D-E Amidbindungsisosteren 176-181.....	101

4.1.2	Stabilitätsuntersuchung von Albicidins C–D-Amidbindung und Synthese des C–D-Amidbindungsisoster 238	113
4.1.3	Synthesestudien zum Aufbau von <i>trans</i> -Alken-AB-Variationen 240 und 241	120
4.2	Synthesestudien zum Aufbau von N-haltigen-Aryl Albicidin Analoga 251, 252, 254, 255, 285	124
4.3	Synthese von weiteren Albicidin-Derivaten 290, 307-309, 311-313, 349 und 353	135
4.3.1	Synthesestudie zum Aufbau der Histidin-C-Variation 290.....	135
4.3.2	Synthesestudie zum Aufbau von D-Variationen von Albicidin mit Verbindungen 307-309 und 311-313.....	141
4.3.3	Synthesestudien zum Aufbau von E/F-Methoxy-Variationen 349 und 353	144
4.4	Charakterisierung der synthetisierten Derivate hinsichtlich Bioaktivität, Wasserlöslichkeit und Überwindung des Resistenzfaktors AlbD	152
4.4.1	Evaluation und Interpretation der Bioaktivität von den Albicidin-Amidbindungsisosteren	152
4.4.2	Evaluation und Interpretation der Bioaktivität von N-haltigen-Aryl Analoga	157
4.4.3	Interpretation und Evaluation der Bioaktivität von weiteren Albicidin-Derivaten.....	163
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	170
6	Experimenteller Teil.....	175
6.1	Allgemeine Informationen.....	175
6.2	Nummerierungsverzeichnis für chemische Verbindungen	180
6.3	Referenzstrukturen des Albicidins mit Bedeutung für diese Arbeit.....	184
6.4	Synthesevorschriften und analytische Daten der einzelnen Verbindungen	185
6.4.1	Allgemeine Synthesevorschriften	186
6.4.2	Vorschriften der letzten zwei Schritte zum Erhalt der Albicidin-Derivate (176-180, 217, 238, 240, 241, 251, 252, 254, 255, 290, 307-309, 311-313, 349, 353, 356).....	188
6.4.3	Zwischenstufen zur Synthese der Albicidin-Amidbindungsisostere (176-180).....	211
6.4.4	Zwischenstufen zur Synthese von Albicidin-A-B-Variationen (240, 241)	280
6.4.5	Zwischenstufen zur Synthese von N-haltigen Albicidin-Variationen (251, 252, 255, 285).....	288
6.4.6	Zwischenstufen zur Synthese von der Albicidin 3-Fluorbenzoesäure F-Variation (217).....	329
6.4.7	Zwischenstufen zur Synthese von Albicidin-C-Variationen (238, 290).....	338
6.4.8	Zwischenstufen zur Synthese von Albicidin-D-Variationen (307-309, 311-313)	356

6.4.9	Zwischenstufen zur Synthese von Albicidin-E-F-Methoxy-Variationen (349, 353).....	404
6.4.10	Zwischenstufen zur Synthese von der Albicidin-A-Variation (2-(4-Hydroxyphenoxy)essigsäure) (356)	431
6.5	Chirale HPLC-Chromatogramme von Albicidin-Derivaten (238 und 254)	439
6.5.1	C-D-Ether-Isoster 238	439
6.5.2	Picolinsäure-D-Variation 254	440
6.6	Experimentelle Details zur Durchführung von Wasserlöslichkeitsbestimmungen	441
6.6.1	Experimentelle Details zur Bestimmung der logD-Werte	441
6.6.2	LogD-Werte der Derivate: 144, 169, 172, 217, 251-255	441
6.7	Experimentelle Details zur Durchführung antibakterieller Testierungen.....	442
6.7.1	Protokoll zur Bestimmung der MIC Werte	442
6.7.2	Protokoll zur Bestimmung der Gyrase-Inhibition	443
6.7.3	MIC-Werte von Albicidin-Derivaten	444
6.7.4	Protokoll zur Bestimmung der Aktivität in Gegenwart von AlbD	446
7	Anhang.....	447
7.1	NMR Spektren	448
7.1.1	Von veröffentlichten Albicidin-Derivaten (176-180, 240, 241, 251, 252, 254, 255) ^[86, 229, 253]	448
7.1.2	Von unveröffentlichten Albicidin-Derivaten (217, 238, 290, 307-309, 311-313, 349, 353, 356)	454
7.1.3	Weitere ausgewählte NMR-Spektren	462
8	Literaturverzeichnis.....	466
