

Inhaltsverzeichnis

1.	Vorbemerkungen und Abkürzungen	13
2.	Kurzzusammenfassung	17
3.	Einleitung	19
4.	Aufgabenstellung	23
5.	Kenntnisstand	25
5.1	Lipoxine	25
5.1.1	Lipoxine – Biosynthese	25
5.1.2	Lipoxine – antiinflammatorische Mediatoren	29
5.1.3	Metabolismus von Lipoxinen	30
5.1.4	Lipoxin Analoga – Design und Synthese	32
5.2	Chirale α -Hydroxyketone	46
5.2.1	Anwendung der chiralen α -Hydroxyketone	46
5.2.2	Chemische Synthesen von chiralen α -Hydroxyketonen	47
5.2.2.1	Benzoin-Kondensation	48
5.2.3	Chemische Synthesen ungesättigter Hydroxyketone	51
5.2.4	Biokatalytische Synthesen von Hydroxyketonen	53
5.3	Thiamindiphosphat (ThDP)-abhängige Enzyme	54
5.4	Benzaldehydlyase (BAL)	56
6.	Eigene Ergebnisse	61
6.1	Synthese der Zimtaldehyd-Derivate	61
6.2	Chemische Synthese von α -Hydroxyketonen	64
6.2.1	Synthese der Referenzverbindungen mittels <i>Wittig</i> -Reaktion	64
6.2.2	Synthese der Referenzsubstanzen mittels <i>Homer-Wadsworth-Emmons</i> -Reaktion	70
6.3	Synthese von α -Hydroxyketonen mit wt-BALHis	86
6.3.1	Molekulares Docking von Zimtaldehyd-Derivaten und BAL	86
6.3.2	Reinigung der wt-BALHis mittels IMAC	93
6.3.3	1,2-Addition mit α,β -ungesättigten Aldehyden als Donoren	95
6.3.4	Racemisierungsversuche BAL-katalysierter Umsetzungen	98
6.3.5	Lösungsmittel-Screening	100
6.3.6	Vom analytischen zum präparativen Maßstab	103
6.3.7	Langkettige Aldehyde als Akzeptoren	106
6.3.8	3-Phenylpropanal (255) als Donoraldehyd	110
6.4	Synthese von α -Hydroxyketonen mit wt-BALHis-Rohextrakt	111
6.4.1	Vom analytischen zum präparativen Maßstab	114
6.5	Anwendung von α -Hydroxyketonen in der Synthese	117
6.5.1	<i>Negishi</i> -Kupplung	117
6.5.2	<i>Stille</i> -Kupplung	119
6.5.3	<i>Heck</i> -Kupplung	119
6.5.4	<i>Suzuki</i> -Kupplung	120

6.6	Ein neuer Zugang zur Synthese von Lipoxin-Analoga	123
7.	Ausblick	133
7.1	Synthese verschiedener LX-Analoga.....	133
7.2	Optimierung der Reaktionsbedingungen.....	137
8.	Zusammenfassung	139
8.1	Synthese der Substrate für die C-C-Verknüpfungsreaktion	140
8.2	Synthese der Referenzverbindungen.....	141
8.3	Enzymatische Synthese von α -Hydroxyketonen.....	145
8.4	Optimierung der BAL-Katalyse und präparative Synthesen.....	146
8.5	Anwendung der enantiomerenreinen α -Hydroxyketone.....	148
8.6	Ein neuer Zugang zur Synthese von Lipoxin-Analoga	148
9.	Abstract.....	151
9.1	Synthesis of substrates for the C-C-bond forming reaction.....	152
9.2	Synthesis of the reference compounds.....	153
9.3	Enzymatic synthesis of α -hydroxy ketones	156
9.4	Optimization of the BAL-catalysis and syntheses in preparative scale	158
9.5	Application of enantiopure α -hydroxyketones in cross coupling reactions ..	159
9.6	A new approach to the synthesis of lipoxin-analogues	160
10.	Experimenteller Teil	163
10.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	169
10.2	Proteinchemische Methoden	173
10.2.1	Zellaufschluss mittels Ultraschall	173
10.2.2	Zellaufschluss mittels French-Press®	173
10.2.3	Proteinreinigung	174
10.2.3.1	Immobilisierte Metallionen-Affinitätschromatographie	174
10.2.3.2	Gelpermeationschromatographie	175
10.2.4	Lagerung von wt-BALHis	175
10.2.5	Quantitative Proteinbestimmung nach <i>Bradford</i>	176
10.2.6	Denaturierende SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese	177
10.2.7	Färbung von SDS-Gelen	178
10.2.7.1	Färben von SDS-Gelen mittels Coomassie	178
10.3	Bestimmung der Enzymaktivität.....	178
10.3.1	Gekoppelter photometrischer Test zur Bestimmung der Lyaseaktivität	178
10.3.2	Enzymaktivität und Proteingehalt unterschiedlicher BAL-Chargen	180
10.4	Synthese der Zimtaldehyd-Derivate.....	182
10.5	Synthese der Referenzsubstanzen - Syntheseweg A	197
10.5.1	Schutzgruppeneinführung	197
10.5.2	Verseifung der Methylester	199
10.5.3	Darstellung der Thioester	201
10.5.4	Darstellung von Phosphoranen	203
10.5.5	Umsetzung von α -Keto-Yliden mit Aldehyden	206
10.5.6	Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe	230
10.6	Synthese der Referenzsubstanzen - Syntheseweg B	257

10.6.1	Schutzgruppeneinführung	257
10.6.2	Synthese der Phosphonate	264
10.6.3	<i>Horner-Wadsworth-Emmons</i> Reaktionen	272
10.6.4	Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe	282
10.7	Synthese von α -substituiertem Alkansäureester	292
10.8	Einführung einer α -Hydroxygruppe an das Hexanoyl-Substrat	294
10.9	<i>Evans</i> asymmetrische Alkylierungen	298
10.10	Alkylierungsreaktionen von Butan-2,3-Diacetal	302
10.11	Benzaldehydlyase katalysierte Reaktionen	310
10.11.1	Reaktionen im analytischen Maßstab mit aufgereinigter wt-BALHis	310
10.11.2	Reaktionen im analytischen Maßstab mit Rohextrakt der wt-BALHis	314
10.11.3	Lösungsmittel-Screening	318
10.11.4	Racemisierungstest ausgewählter BAL-Reaktionen	319
10.11.5	Reaktionen im präparativen Maßstab mit aufgereinigter wt-BALHis	320
10.11.6	Reaktionen im präparativen Maßstab mit Rohextrakt	330
10.12	ADH-Screening	332
10.13	Palladium-katalysierte Reaktionen	337
10.13.1	<i>Stille</i> -Kupplung	337
10.13.2	<i>Heck</i> -Kupplung	339
10.13.3	<i>Suzuki</i> -Kupplungen	340
10.13.3.1	Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe	344
10.14	Ein neuer Zugang zur Synthese von Lipoxin-Analoga	347
11.	Literaturverzeichnis	363
12.	Danksagung	379
13.	Formelregister	381
14.	Anhang	389