

# 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 $\alpha$ -Hydroxyketone .....	46
5.2.1	Anwendung der chiralen $\alpha$ -Hydroxyketone .....	46
5.2.2	Chemische Synthesen von chiralen $\alpha$ -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 $\alpha$ -Hydroxyketonen .....	64
6.2.1	Synthese der Referenzverbindungen mittels <i>Wittig</i> -Reaktion .....	64
6.2.2	Synthese der Referenzsubstanzen mittels <i>Horner-Wadsworth-Emmons</i> -Reaktion .....	70
6.3	Synthese von $\alpha$ -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 $\alpha,\beta$ -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	Langketige Aldehyde als Akzeptoren .....	106
6.3.8	3-Phenylpropanal ( <b>255</b> ) als Donoraldehyd .....	110
6.4	Synthese von $\alpha$ -Hydroxyketonen mit wt-BALHis-Rohextrakt .....	111
6.4.1	Vom analytischen zum präparativen Maßstab .....	114
6.5	Anwendung von $\alpha$ -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 $\alpha$ -Hydroxyketonen.....	145
8.4	Optimierung der BAL-Katalyse und präparative Synthesen.....	146
8.5	Anwendung der enantiomerenreinen $\alpha$ -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 $\alpha$ -hydroxy ketones .....	156
9.4	Optimization of the BAL-catalysis and syntheses in preparative scale .....	158
9.5	Application of enantiopure $\alpha$ -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 Bradford	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 Phosphorananen	203
10.5.5	Umsetzung von $\alpha$ -Keto-Yilden 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 $\alpha$ -substituiertem Alkansäureester.....	292
10.8	Einführung einer $\alpha$ -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