

INHALTSVERZEICHNIS

1	KURZZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	2
2.1	Die Wirkstoffentwicklung	2
2.2	Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren	3
2.2.1	Aufbau und Wirkungsweise der GPCRs	4
2.2.2	Homologie-Modellierung von GPCRs in der Wirkstoffentwicklung	6
2.2.3	Klassifizierung der GPCRs	7
2.3	Das endogene Cannabinoid-System	7
2.3.1	Die Cannabinoid-Rezeptoren	7
2.3.2	Die Endocannabinoide	8
2.3.3	Wirkungsweise des Endogenen Cannabinoidsystems	9
2.3.4	Anwendung von Cannabinoiden in der Medizin	11
2.3.5	SAR-Studien an den Cannabinoid-Rezeptoren	11
2.3.6	Coumarin-Synthese nach Bräse <i>et al.</i>	14
3	AUFGABENSTELLUNG	16
4	HAUPTTEIL	17
4.1	Die Domino-Oxa-Michael-Aldol-Reaktion zum Aufbau von THC-Vorläufern	18
4.1.1	Darstellung eines Brom-substituierten Salicylaldehyds	20
4.2	Die organokatalytische Diels-Alder-Reaktion	25
4.2.1	Katalyse <i>via</i> Wasserstoff-Brückenbindung	25
4.2.1.1	Darstellung der Thioharnstoff-Katalysatoren	26
4.2.1.2	Thioharnstoff-Katalysatoren in der Diels-Alder-Reaktion	27
4.2.2	Katalyse <i>via</i> Iminium-Ionen	31
4.2.2.1	Darstellung der Imidazolidinon-Katalysatoren	31
4.2.2.2	Imidazolidinon-Katalysatoren in der Diels-Alder-Reaktion	35
4.3	Die Decarboxylierung von Formylchromenen	40
4.4	Die formale Totalsynthese von 4-Dehydroxydiversonol	45
4.5	Neue Cannabinoid-Liganden auf Basis von Coumarinen	47
4.5.1	Synthese der Cannabinoid-Liganden	48
4.5.1.1	Synthese der Zimtaldehyde	48

4.5.1.2	Synthese der Salicylaldehyde und anschließende Coumarin-Bildung	50
4.5.2	Biologische Evaluierung der Coumarine	65
4.5.2.1	Kompetitive Radioligand-Rezeptor-Bindungsstudien	65
4.5.2.2	Diskussion der Ergebnisse der Radioligand-Rezeptor-Bindungsstudien	73
4.5.3	Kristallstrukturen der Coumarine	76
4.5.4	Modellierung des CB ₁ - und CB ₂ -Rezeptors	78
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	83
5.1	Die Domino-Oxa-Michael-Aldol-Reaktion zum Aufbau von THC-Vorläufern	84
5.2	Die Organokatalytische Diels-Alder-Reaktion	84
5.3	Die Decarbonylierung von Formylchromenen	86
5.4	Die formale Totalsynthese von 4-Dehydroxydiversonol	86
5.5	Neue Cannabinoid-Liganden auf Basis von Coumarinen	87
5.6	Ausblick	88
6	EXPERIMENTELLER TEIL	91
6.1	Allgemeines	91
6.1.1	Präparatives Arbeiten	91
6.1.2	Lösungsmittel und Chemikalien	91
6.1.3	Waagen	92
6.1.4	Chromatographie	92
6.1.5	Analytik	93
6.2	Synthesevorschriften und analytische Daten	96
6.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	96
6.2.2	Synthese und Charakterisierung der Verbindungen	98
7	KRISTALLOGRAPHISCHER ANHANG	230
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	245
9	LITERATURVERZEICHNIS	249
10	ANHANG	268
10.1	Publikationsliste	268
10.2	Konferenzbeiträge	269
10.3	Lebenslauf	270
10.4	Danksagung	271