

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| 1. Kurzzusammenfassung | 3 |
| 2. Einleitung | 5 |
| 2.1. Cannabinoide, die grüne Medizin | 5 |
| 2.2. Cannabinoid-Rezeptoren | 7 |
| 2.2.1. Der Wirkungsmechanismus von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren | 8 |
| 2.3. THC-Gewinnung – auf der „Pharm“ und im Labor | 10 |
| 2.4. Fluorophore und ihre chemisch-biologische Anwendung | 13 |
| 3. Ziel der Arbeit | 17 |
| 4. Hauptteil | 19 |
| 4.1. 3-Benzylcumarine als Cannabinoid-Liganden | 19 |
| 4.1.2. Synthese von 3-Benzylcumarinen als neue Cannabinoid-Liganden | 21 |
| 4.1.3. Biologische Evaluierung der Cumarine | 29 |
| 4.2. Einsatz von polaritätssensitiven Fluorophoren in der Wirkstoffsynthese | 40 |
| 4.2.1. „Beleuchtung“ biologischer Systeme mit Hilfe von 3-HC | 40 |
| 4.2.2. Markierung von 3-HC-Fluorophoren am Cumarin-Modellsystem | 41 |
| 4.2.3. Modifizierung von 3-HC zum potentiellen Cannabinoid-Liganden | 50 |
| 4.3. Studien zur formalen Totalsynthese von THC | 55 |
| 4.3.1. Retrosynthetische Aspekte zur THC-Synthese | 55 |
| 4.3.2. Synthetische Arbeiten zur formalen Synthese von THC | 58 |
| 4.4. Arbeiten zur Synthese von Blennoliden | 63 |
| 4.4.1. Einführung zur Verbindungsklasse der Blennolide | 63 |
| 4.4.2. Synthesen von strukturell verwandten Naturstoffen | 64 |
| 4.4.3. Fortschritte zur Synthese von Blennoliden am Modellsystem | 66 |
| 5. Zusammenfassung | 71 |
| 5.1. 3-Benzylcumarine als Cannabinoid-Liganden | 71 |
| 5.2. Polaritätssensitive Fluorophore in der Wirkstoffsynthese | 73 |
| 5.3. Arbeiten zur modularen und formalen Totalsynthese von THC | 74 |
| 5.4. Fortgesetzte Synthesen am Blennolid-Modellsystem | 75 |
| 6. Ausblick | 77 |

| | |
|--|------------|
| 7. Experimenteller Teil | 79 |
| 7.1. Präparatives Arbeiten | 79 |
| 7.2. Lösungsmittel und Chemikalien | 79 |
| 7.3. Produktreinigung | 80 |
| 7.4. Analytik | 80 |
| 7.5. Synthese und Analytik der Verbindungen | 82 |
| 7.5.1. Synthese der Cumarine | 82 |
| 7.5.2. Synthese der 3-Hydroxychromone | 122 |
| 7.5.3. Arbeiten zur formalen Synthese von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol | 151 |
| 7.5.4. Arbeiten zur Synthese von Blennoliden | 160 |
| 7.6. Kristallographische Daten | 166 |
| 7.6.1. 8-(<i>tert</i> -Butyl)-3-(2-methoxybenzyl)-5-methyl-2H-chromen-2-on (25r)..... | 166 |
| 7.6.2. 6-Brom-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-on (26a)..... | 168 |
| 7.6.3. 6-Brom-2-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-hydroxy-4H-chromen-4-on (26b)..... | 170 |
| 7.6.4. 6-Brom-2-(4-(diethylamino)phenyl)-3-hydroxy-4H-chromen-4-on (26c)..... | 172 |
| 7.6.5. 2-((5-Methoxy-2,2-dimethyl-4-oxo-7-pentylchroman-3-yl)methyl)-isoindolin-1,3-dion (91)..... | 174 |
| 7.6.6. (3aR,11bR,11cS)-11-Methoxy-6,6-dimethyl-9-pentyl-4,6,11b,11c-tetrahydro-1H-isobenzofuro- [5,4-c]chromen-1,3(3aH)-dion (94) | 176 |
| 7.6.7. (6aS,9R,10R,10aS)-1-Methoxy-6,6-dimethyl-3-pentyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-benzo[c] chromen-9,10-dicarbonsäure (95) | 178 |
| 7.6.8. (2R,4R,6R)-7-Methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H,6H-2,6-methano-benzo[b][1,5]dioxocin-4-ol (117) . | 180 |
| 7.6.9. (3aS,5R,11R,11aR)-6-Methoxy-11-methyl-3,3a,11,11a-tetrahydro-2H,5H-5,11-methan-benzo[b]- furo-[3,2-f][1,5]dioxocin-2-on (122)..... | 182 |
| 7.7. Daten zu Fluoreszenzmessungen | 184 |
| 7.7.1. 2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-6-hexyl-3-hydroxy-4H-chromen-4-on (26B) | 184 |
| 7.7.2. 2-(4-(Diethylamino)phenyl)-6-hexyl-3-hydroxy-4H-chromen-4-on (26C) | 187 |
| 7.7.3. (<i>E</i>)-6-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluor-1-hexen)-4-(methoxyphenyl)-3-hydroxy-4H-chromen-4-on (26E).... | 189 |
| 8. Abkürzungsverzeichnis | 193 |
| 9. Literaturverzeichnis | 199 |
| 10. Anhang | 215 |
| 10.1. Curriculum Vitae | 215 |
| 10.2. Publikationen und Konferenzbeiträge | 217 |
| 10.3. Danksagung | 219 |