



Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie

Synthese und Eigenschaften neuartiger Donor- Akzeptor-Psoralen-Chromophore

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Sarah R. Geenen M.Sc.

aus Viersen

Düsseldorf, Mai 2020

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
Korreferent: Prof. Dr. Peter Gilch

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Juli 2020

Die hier vorgelegte Arbeit habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 20. Mai 2020

(Sarah R. Geenen)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2016 bis Mai 2020 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Leitung von Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* angefertigt.

Stillstand ist nutzlos. Es gibt eines oder das andere, entweder Fortschritt oder Nachlassen.
Wählen wir den Fortschritt – und mit einem Lächeln im Gesicht.

Lord Robert Baden-Powell
Gründer der Weltpfadfinderbewegung

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert beziehungsweise zur Publikation vorbereitet oder durch Poster bei wissenschaftlichen Tagungen präsentiert:

Publikationen:

- [2] 'Fluorescent Donor-Acceptor-Psoralen Cruciforms by Consecutive Suzuki-Suzuki and Sonogashira-Sonogashira One-pot Syntheses' S. R. Geenen, T. Schumann, T. J. J. Müller, Manuskript eingereicht.
- [1] 'Electronic Finetuning of 8-Methoxy Psoralens by Palladium-Catalyzed Coupling – Acidochromicity and Solvatochromicity' S. R. Geenen, L. Presser, T. Hölzel, C. Ganter, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, DOI: 10.1002/chem.201905676.

Posterpräsentationen auf Fachtagungen:

- [5] 'Diversity-oriented Pd-Catalyzed Synthesis of Donor-Acceptor-Substituted Psoralens with Photosensitizing Properties for DNA-Intercalation', S. R. Geenen, T. J. J. Müller, *5th International Fall School on Organic Electronics 2019*, Moskau (**Preis für das beste Poster**).
- [4] 'Mono- and Disubstituted Psoralens for intercalation and photoaddition into DNA' S. R. Geenen, T. J. J. Müller, *21st European Symposium on Organic Chemistry 2019*, Wien.
- [3] 'Sequentially Palladium-Catalyzed Synthesis and Photophysical Properties of 5,8-Disubstituted Psoralenes' S. R. Geenen, T. J. J. Müller, *7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry 2018*, Düsseldorf.
- [2] 'One-Pot Synthesis and Photophysical Properties of 5,8-Disubstituted Psoralens' S. R. Geenen, T. J. J. Müller, *21st ORCHEM 2018*, Berlin.
- [1] 'Synthesis and Photophysical Properties of substituted Psoralens', S. R. Geenen, T. J. J. Müller, *Wissenschaftsforum Chemie 2017*, Berlin.

EIGENBETEILIGUNG

Die Kapitel **3.2 Synthese von 5-Brom-8-methoxypsoralen** sowie **3.3 Kreuzkupplungsreaktionen zur Darstellung 5-substituierter 8-Methoxypsoralene** wurden zum größten Teil bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht (*Electronic Finetuning of 8-Methoxy Psoralens by Palladium-Catalyzed Coupling – Acidochromicity and Solvatochromicity* S. R. Geenen, L. Presser, T. Hölzel, C. Ganter, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, DOI: 10.1002/chem.201905676).

Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* hat den thematischen Inhalt der Veröffentlichung festgelegt und das Konzept erstellt. Die Ausarbeitung der synthetischen, photophysikalischen und quantenchemischen Untersuchungen sowie die erste Anfertigung des Manuskriptes erfolgten durch mich. *Lysander Presser* hat während seiner Bachelorarbeit die Synthese der Verbindungen **13e** und **35** unter meiner Anleitung übernommen. *Torsten Hölzel* hat die kristallographischen Daten erarbeitet (Vermessung und Auswertung der Daten). Folgende Schemata, Abbildungen und Tabellen sind inhaltlich bereits in englischer Sprache in der Veröffentlichung dargestellt:

Schemata:

Schema 3.23: *Suzuki*-Kupplung zur Darstellung 5-(hetero)arylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **13**.

Schema 3.24: *Sonogashira*-Kupplung zur Darstellung 5-(hetero)arylalkinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **15**.

Schema 3.25: *Heck*-Kupplung zur Darstellung 5-(hetero)arylvinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **17**.

Schema 3.26: *Beller*-Cyanierung an Psoralen **8a**.

Schema 3.28: Nitrierung von 8-Methoxypsoralen (**7a**).

Abbildungen:

Abbildung 3.7: Kristallstruktur (links), Ausschnitt aus der Kristallpackung (mittig) und Feststofffluoreszenz in kristalliner Form (rechts) der Verbindung **13a**.

Abbildung 3.8: Kristallstruktur (links), Ausschnitt aus der Kristallpackung (mittig) und Feststofffluoreszenz in kristalliner Form (rechts) der Verbindung **15e**.

Abbildung 3.9: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH₂Cl₂, *T* = 293 K, *c* = 10⁻⁵ M, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH₂Cl₂, *T* = 293 K, *c* = 10⁻⁷ M, gestrichelte Linien) der 5-(hetero)arylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **13** sowie der cyanierten und nitrierten Psoralenderivate **18** und **19**.

Abbildung 3.10: Fluoreszenz der Psoralenderivate **13**, **18** und **19** im Festkörper (obere Reihe) und in Dichlormethan (untere Reihe *c* = 10⁻⁷ M, λ_{exc} = 365 nm).

Abbildung 3.11: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH₂Cl₂, *T* = 293 K, *c* = 10⁻⁵ M, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH₂Cl₂, *T* = 293 K, *c* = 10⁻⁷ M, gestrichelte Linien) der 5-(hetero)arylalkinylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **15**.

Abbildung 3.12: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH₂Cl₂, *T* = 293 K, *c* = 10⁻⁵ M, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH₂Cl₂, *T* = 293 K, *c* = 10⁻⁷ M, gestrichelte Linien) der 5-(hetero)arylvinylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **17**.

Abbildung 3.13: Fluoreszenz der Psoralenderivate **15** und **17** im Festkörper (obere Reihe) und in Dichlormethan (untere Reihe, $c = 10^{-7}$ M) bei $\lambda_{exc} = 365$ nm.

Abbildung 3.14: Vergleich der Emissionsspektren im Feststoff und in PMMA-Filmen bei $\lambda_{exc} = 413$ nm der aminsustituierten Psoralene **13e**, **15e** und **17e**.

Abbildung 3.16: Absorptions- (fettgedruckte Linien, $c = 10^{-5}$ M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien, $c = 10^{-7}$ M) der Verbindung **17e**, gemessen in acht Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (aufgenommen bei $T = 293$ K).

Abbildung 3.18: Psoralenderivate **13e**, **15e** and **17e** in Dichlormethan (links) und mit Dichlormethan und Trifluoressigsäure (rechts) bei Tageslicht (obere Reihe, $c = 10^{-5}$ M) und unter UV-Licht (unten, $c = 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc} = 365$ nm).

Abbildung 3.19: Absorptions- und Emissionsspektren von Verbindung **15e** in Gegenwart steigender Mengen an Trifluoressigsäure [aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c(\mathbf{15e}) = 2.78 \cdot 10^{-4}$ M (Absorption), $c(\mathbf{15e}) = 1.11 \cdot 10^{-4}$ M (Emission; $\lambda_{exc} = 403$ nm) $T = 293$ K].

Abbildung 3.20: Differenzspektren von Verbindung **15e** bei verschiedenen pH -Werten.

Abbildung 3.21: Absorptionsintensitäten der nicht-protonierten Verbindung **15e** bei 413 nm und des protonierten Psoralens **15e+H⁺** bei 331 nm gegen den pH -Wert.

Abbildung 3.22: Auftragung von Verbindung **15e**.

Abbildung 3.23: Ausgewählte *Kohn-Sham*-FMOs der Psoralen-Chromophore **13a**, **13e**, **15a**, **15e**, **17a** und **17e** (mit PBE1PBE/6-311G(d,p) und PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel).

Tabellen:

Tabelle 3.4: Synthese 5-(hetero)arylsustituierter 8-Methoxy-psoralene **13**.

Tabelle 3.5: Synthese 5-(hetero)arylalkinylsustituierter 8-Methoxy-psoralene **15**.

Tabelle 3.6: Synthese 5-(hetero)arylvinylsustituierter 8-Methoxy-psoralene **17**.

Tabelle 3.7: Zusammenfassung der photophysikalischen Eigenschaften der 5-(hetero)arylsustituierten 8-Methoxy-psoralene **13** sowie der Verbindungen **18** und **19**.

Tabelle 3.8: Photophysikalische Eigenschaften 5-(hetero)arylalkinylsustituierter 8-Methoxy-psoralene **15**.

Tabelle 3.9: Photophysikalische Eigenschaften 5-(hetero)arylvinylsustituierter 8-Methoxy-psoralene **17**.

Tabelle 3.10: Absorptions- und Emissionsmaxima in Lösung, in PMMA-Filmen und im Feststoff der Verbindungen **13e**, **15e** und **17e**.

Tabelle 3.12: TD-DFT-Berechnungen (PBE1PBE/6-21G) der UV/Vis-Absorptionsmaxima von **13a**, **13e**, **15a**, **15e**, **17a** und **17e** unter Verwendung von PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel.

Das Kapitel **3.4 Selektive Kreuzkupplungsreaktionen zur Darstellung Donor-Akzeptor-Psoraleen-Cruziforme** wurde zum größten Teil bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift eingereicht (*Fluorescent Donor-Acceptor-Psoraleen Cruciforms by Consecutive Suzuki-Suzuki and Sonogashira-Sonogashira One-pot Syntheses*, S. R. Geenen, T. Schumann, T. J. J. Müller, Manuskript eingereicht).

Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* hat den thematischen Inhalt der Veröffentlichung festgelegt und das Konzept erstellt. Die Ausarbeitung der synthetischen, photophysikalischen und quantenchemischen Untersuchungen sowie die erste Anfertigung des Manuskriptes erfolgten durch mich. *Torben Schumann* hat während seiner Bachelorarbeit die Synthese der Verbindung **23g** unter meiner Anleitung übernommen und die analytischen Daten dazu erarbeitet.

Schemata:

Schema 3.32: Triflatisierung des 5-Brom-8-methoxypsoralens (**8a**).

Schema 3.33: Selektive *Suzuki*-Kupplung von Verbindung **21**.

Schema 3.35: Selektive konsekutive *Suzuki-Suzuki*-Ein-Topf-Reaktion der Verbindung **21**.

Schema 3.39: Selektive konsekutive *Sonogashira-Sonogashira*-Ein-Topf-Reaktion der Verbindung **21**.

Abbildungen:

Abbildung 3.28: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH₂Cl₂, $T = 293\text{ K}$, $c(\mathbf{23}) = 10^{-5}\text{ M}$, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH₂Cl₂, $T = 293\text{ K}$, $c(\mathbf{23}) = 10^{-7}\text{ M}$, gestrichelte Linien) der arylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **23**.

Abbildung 3.29: Psoralenderivate **23** im Festkörper bei Tageslicht (obere Reihe) und bei UV-Licht (mittlere Reihe, $\lambda_{exc} = 365\text{ nm}$) und in Dichlormethan (untere Reihe $c = 10^{-7}\text{ M}$, $\lambda_{exc} = 365\text{ nm}$).

Abbildung 3.31: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH₂Cl₂, $T = 293\text{ K}$, $c(\mathbf{25}) = 10^{-5}\text{ M}$, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH₂Cl₂, $T = 293\text{ K}$, $c(\mathbf{25}) = 10^{-7}\text{ M}$, gestrichelte Linien) der (hetero)arylalkinylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **25**.

Abbildung 3.32: Psoralenderivate **25** im Festkörper bei Tageslicht (obere Reihe) und bei UV-Licht (mittlere Reihe, $\lambda_{exc} = 365\text{ nm}$) und in Dichlormethan (untere Reihe $c = 10^{-7}\text{ M}$, $\lambda_{exc} = 365\text{ nm}$).

Abbildung 3.33: Fluoreszenz der Verbindung **23h** in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (von links nach rechts: Cyclohexan, Toluol, Chloroform, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Dichlormethan; $\lambda_{exc} = 365\text{ nm}$).

Abbildung 3.34: Absorptions- (durchgezogene Linien, $c(\mathbf{23h}) = 10^{-5}\text{ M}$) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien, $c(\mathbf{23h}) = 10^{-7}\text{ M}$) der Verbindung **23h**, gemessen in sechs Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität ($T = 293\text{ K}$).

Abbildung 3.35: Absorptions- (durchgezogene Linien, $c(\mathbf{25}) = 10^{-5}\text{ M}$) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien, $c(\mathbf{25}) = 10^{-7}\text{ M}$) der Verbindungen **25a** (links) und **25b** (rechts), gemessen in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität, aufgenommen bei $T = 293\text{ K}$.

Abbildung 3.36: Psoralenderivate **23b** (oben) und **25b** (unten) in Dichlormethan und durch Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA) sowie durch nachträgliche Zugabe von Triethylamin unter UV-Licht ($c = 10^{-5}\text{ M}$, $\lambda_{exc} = 365\text{ nm}$).

Abbildung 3.37: Absorptions- und Emissionsspektren von **25b** in Gegenwart steigender Mengen an Trifluoressigsäure (aufgenommen in CH₂Cl₂, $c(\mathbf{25b}) = 9.56 \cdot 10^{-5}$ M (Absorption), $c(\mathbf{25b}) = 4.45 \cdot 10^{-6}$ M (Emission; Abnahme des Fluoreszenzsignals bei 618 nm ($\lambda_{exc} = 413$ nm) wurde verfolgt; $T = 293$ K).

Abbildung 3.38: Psoralenderivat **23a** in verschiedenen Acetonitril/Wasser-Verhältnissen (von links nach rechts mit steigender Wasserkonzentration).

Abbildung 3.39: Auftragung der Fluoreszenzintensitäten und Emissionsspektren in verschiedenen MeCN/H₂O-Gemischen ($T = 293$ K, $c(\mathbf{23a}) = 2.41 \cdot 10^{-4}$ M, $\lambda_{exc} = 359$ nm).

Abbildung 3.40: Ausgewählte *Kohn-Sham*-FMOs der Psoralen-Chromophore **23a-b** und **25a-b** (mit PBE1PBE/6-311G(d,p) und PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel).

Tabellen:

Tabelle 3.21: Zusammenfassung der photophysikalischen Eigenschaften der arylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **23**.

Tabelle 3.22: Zusammenfassung der photophysikalischen Eigenschaften der (hetero)aryl-alkinylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **25**.

Tabelle 3.25: TD-DFT-Berechnungen (PBE1PBE/6-311G(d,p)) der UV/Vis-Absorptionsmaxima von **23a-b** und **25a-b** unter Verwendung von PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel.

Danksagung

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller*. Durch die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Ermöglichung der Promotion in einem sehr interessanten Fachgebiet gab er mir die Möglichkeit mich persönlich sowie fachlich weiterzubilden. Vielen Dank für diese Chance!

Bei Prof. Dr. *Peter Gilch* möchte ich mich für die interessanten und nützlichen Resonanzen während meiner Promotion sowie der Bereitschaft mein Zweitgutachter zu sein bedanken.

Meine Forschungsjahre am Lehrstuhl waren geprägt von vielen großartigen Kollegen und Kolleginnen. Danke für die konstruktiven Diskussionen und fachlichen Hilfestellungen, sei es bei wissenschaftlichen Problemstellungen oder trivialen Alltagsbelangen. Darüber hinaus bedanke ich mich insbesondere bei *Laura Mayer, Dr. Jennifer Nau, Jonas Niedballa, Philippe Mayer, Henning Berens, Tobias Wilcke, Marvin Stephan* und *Dr. Patrik Niesobski*. Ihr habt mir durch eure Gesellschaft nach langen erfolglosen Labortagen zu neuer Motivation verholfen. Nicht zu vergessen sind auch die zahlreichen (teils legendären) Erlebnisse auf sämtlichen Fachtagungen sowie bei privaten Unternehmungen. Danke für alles - ich werde diese Zeit niemals vergessen!

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner ehemaligen Laborkollegin *Dr. Franziska Merkt* für die gute Aufnahme und die vielen Ratschlägen bedanken. *Julia Wiefermann* danke ich außerdem für die harmonische und unkomplizierte Zusammenarbeit im Labor.

Nicht zu vergessen auch das technische Personal sowie alle Personen, ohne die eine Promotion nicht möglich gewesen wäre. Ich danke besonders *Heidi Webers*. Seien wir ehrlich, ohne sie würde die Laborarbeit nicht funktionieren. Außerdem danke ich *Maria Beuer* und *Mohanad Aian* für die Aufnahme meiner zahlreichen NMR-Spektren. *Ralf Bürgel* und *Dr. Peter Tommes* danke ich für die Anfertigung der Massenspektren. Des Weiteren danke ich auch *Dagmar Riedl* für die Reparatur meines mutwillig zerstörten Rotationsverdampfers. *Dr. Bernhard Mayer* und PD Dr. *Klaus Schaper* verdanke ich außerdem viele hilfreiche Ideen zu allen möglichen Belangen - sei es quantenchemisch, labortechnisch oder bürokratisch.

Außerdem mögliche ich *Dr. Torsten Hölzel* für die schnelle und unkomplizierte Anfertigung der Kristallstrukturanalysen sowie *Tobias Wilcke* für die großartigen Fotografien bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei *Laura Mayer* und *Henning Berens*. Tausend Dank für die Durchsicht und Korrektur meiner Dissertation sowie den guten Ratschlägen und Hilfestellungen bei meinen zahlreichen Nachfragen.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und Freunde. Besonders danke ich meiner Mutter *Erika*. Ohne diese mutige und starke Frau und ihrer stetigen Unterstützung in jeder denkbaren Lebenssituation wäre vieles niemals möglich gewesen. Ein weiterer besonderer Dank gilt meinem Freund *Florian*. Seine Geduld und Unterstützung sind manchmal nicht zu übertreffen. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1 ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT	1
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.2 Abstract.....	7
2 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	12
2.1 Einleitung	12
2.2 Zielsetzung.....	15
3 ALLGEMEINER TEIL.....	16
3.1 Literaturübersicht	16
3.1.1 Psoralene – Vorkommen und Anwendungsgebiete	16
3.1.2 Palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen.....	19
3.1.2.1 <i>Suzuki</i> -Kupplung	19
3.1.2.2 <i>Heck</i> -Kupplung	20
3.1.2.3 <i>Sonogashira</i> -Kupplung	21
3.1.3 Solvatochromie	23
3.2 Synthese von 5-Brom-8-methoxypsoralen.....	25
3.2.1 Literatur und Kenntnisstand verschiedener Syntheserouten des Psoralens.....	25
3.2.2 Synthesestrategie	28
3.2.3 Syntheseroute des bromierten 8-Methoxypsoralens.....	29
3.2.4 Fazit	35
3.3 Kupplungsreaktionen zur Darstellung 5-substituierter 8-Methoxypsoralene.....	36
3.3.1 Literatur und Kenntnisstand der substituierten Psoralene.....	36
3.3.2 Synthese arylsubstituierter 8-Methoxypsoralene	38
3.3.3 Synthese alkynylverbrückter 8-Methoxypsoralene	41
3.3.4 Synthese vinylverbrückter 8-Methoxypsoralene.....	43
3.3.5 Weitere Kupplungsreaktionen am 8-Methoxypsoralen.....	45
3.3.6 Strukturaufklärung	47
3.3.7 Photophysikalische Eigenschaften	51
3.3.7.1 Absorptions- und Emissionseigenschaften	51
3.3.7.2 Solvatochromiestudien dimethylaminosubstituierter 8-Methoxypsoralene	58
3.3.7.3 Acidochromiestudien dimethylaminosubstituierter 8-Methoxypsoralene	62
3.3.8 Quantenchemische Betrachtungen	66
3.3.9 Fazit	68
3.4 Selektive Kupplungsreaktionen zur Darstellung von Donor-Akzeptor-Psoralen- Cruziforme	69
3.4.1 Literatur und Kenntnisstand zur selektiven Synthese difunktionalisierter Verbindungen..	69

3.4.2	Synthese des difunktionalisierten Psoralens	72
3.4.3	Selektive <i>Suzuki-Suzuki</i> -Ein-Topf-Reaktion	73
3.4.3.1	Strukturaufklärung	79
3.4.4	Selektive <i>Sonogashira-Sonogashira</i> -Ein-Topf-Reaktion	81
3.4.4.1	Strukturaufklärung	90
3.4.5	Selektive <i>Heck-Heck</i> -Ein-Topf-Reaktion	92
3.4.6	Photophysikalische Eigenschaften der Donor-Akzeptor-Cruziforme	97
3.4.6.1	Absorptions- und Emissionseigenschaften	97
3.4.6.2	Solvatochromiestudien	102
3.4.6.3	Acidochromiestudien	106
3.4.6.4	Aggregationsinduzierte Emission von Verbindung 23a	108
3.4.7	Quantenchemische Betrachtungen	109
3.4.8	Fazit	111
3.5	Wasserlösliche Psoralenderivate.....	112
3.5.1	Literatur und Kenntnisstand zu wasserlöslichen Psoralenen	112
3.5.2	Synthese wasserlöslicher Psoralenderivate	115
3.5.3	Strukturaufklärung	120
3.5.4	Photophysikalische Eigenschaften	121
3.5.5	Cyclovoltammetrische Untersuchungen	124
3.5.6	Quantenchemische Betrachtungen	130
3.5.7	Fazit	133
4	AUSBLICK	134
5	EXPERIMENTELLER TEIL	136
5.1	Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen.....	136
5.2	Syntheseroute zum 5-Brom-8-methoxypsoralen	139
5.2.1	2-Methoxyresorcinol ^[81a] (2).....	139
5.2.2	7-Hydroxy-8-methoxycumarin (4a).....	140
5.2.3	2-((8-Methoxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-7-yl)oxy)acetylchlorid (6a)	141
5.2.4	8-Methoxy-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2 <i>H</i> -chromen-2-on (10).....	142
5.2.5	5'-Methyl-8-methoxypsoralen (11a).....	143
5.2.6	7-(2,2-Diethoxyethoxy)-8-methoxy-2 <i>H</i> -chromen-2-on (6c)	144
5.2.7	2-((8-Methoxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-7-yl)oxy)acetaldehyd (6ca).....	145
5.2.8	8-Methoxypsoralen ^[94] (7a).....	146
5.2.9	5-Brom-8-methoxypsoralen (8a)	147
5.3	Synthese 5-(hetero)arylsubstituierter 8-Methoxypsoralene 13	148
5.3.1	Allgemeine Synthesevorschrift (AS I) – <i>Suzuki</i> -Kupplung	148
5.3.2	Spektroskopische Daten.....	151
5.4	Synthese 5-(hetero)arylalkinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene 15	159
5.4.1	Allgemeine Synthesevorschrift (AS II) – <i>Sonogashira</i> -Kupplung	159

5.4.2	Spektroskopische Daten.....	161
5.5	Synthese 5-(hetero)arylvinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene 17	167
5.5.1	Allgemeine Synthesevorschrift (AS III) – <i>Heck</i> -Kupplung	167
5.5.2	Spektroskopische Daten.....	169
5.6	Cyanierung und Nitrierung von 8-Methoxypsoralen.....	174
5.6.1	5-Cyano-8-methoxypsoralen (18).....	174
5.6.2	5-Nitro-8-methoxypsoralen ^[106] (19)	175
5.7	Synthese von 5-Brom-8-triflatopsoralen (21).....	176
5.8	Synthese von Donor-Akzeptor-Psoralenen	177
5.8.1	Allgemeine Synthesevorschrift (AS IV) – selektive konsekutive <i>Suzuki-Suzuki</i> - Ein-Topf-Reaktion zur Darstellung der Cruziforme 23	177
5.8.2	Spektroskopische Daten der Cruziforme 23	179
5.8.3	Allgemeine Synthesevorschrift (AS V) – selektive konsekutive <i>Sonogashira</i> - <i>Sonogashira</i> -Ein-Topf-Reaktion zur Darstellung der Cruziforme 25	187
5.8.4	Spektroskopische Daten der Cruziforme 25	189
5.9	Synthese wasserlöslicher Psoralene.....	198
5.9.1	5-(4-Cyanophenyl)8-hydroxypsoralen (28a).....	198
5.9.2	5-(4-Nitrophenyl)8-hydroxypsoralen (28b)	199
5.6.3	Quaternisierung von Psoralenderivaten (33-36)	200
5.6.3.1	Allgemeine Synthesevorschrift (AS VI)	200
5.6.3.2	Spektroskopische Daten.....	202
5.6.4	5-(1-(2,4-Dinitrophenyl)pyridinium-4-yl)8-methoxypsoralenchlorid (37).....	206
5.6.5	5-(1-(<i>tert</i> -Butyl)pyridinium-4-yl)8-methoxypsoralenchlorid (38).....	207
6	ANHANG	208
7	MOLEKÜLVERZEICHNIS	219
9	LITERATURVERZEICHNIS	228

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Å	Ångström (Einheit, 1 Å = 1·10 ⁻¹⁰ m)
a.u.	beliebige Einheit (<i>arbitrary unit</i>)
<i>a</i>	Radius der Lösungsmittelkavität
abs.	Absorption
Akz	Akzeptor
AIE	<i>aggregation-induced emission</i> (aggregationsinduzierte Emission)
AMT	4'-Aminomethyl-4,5',8-trimethylpsoralen
Äq.	Äquivalente
BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphano)-1,1'-binaphthyl
<i>c</i>	Konzentration
calc.	berechnet (<i>calculated</i>)
cataCXium® PtB	2-(Di- <i>tert</i> -butyl-phosphano)-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrrol
cataCXium® ABn	Di(1-adamantyl)benzylphosphan
C _{quart}	quartärer Kohlenstoffkern
d	Tag (<i>day</i>)
<i>D</i>	Debye
dba	Dibenzylidenaceton
DEPT	NMR-Experiment (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>)
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
Do	Donor
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphano)butan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphano)propan
(<i>E</i>)	entgegen (Vinylkonfiguration)
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
em.	Emission
ESI	Elektrosprayionisation

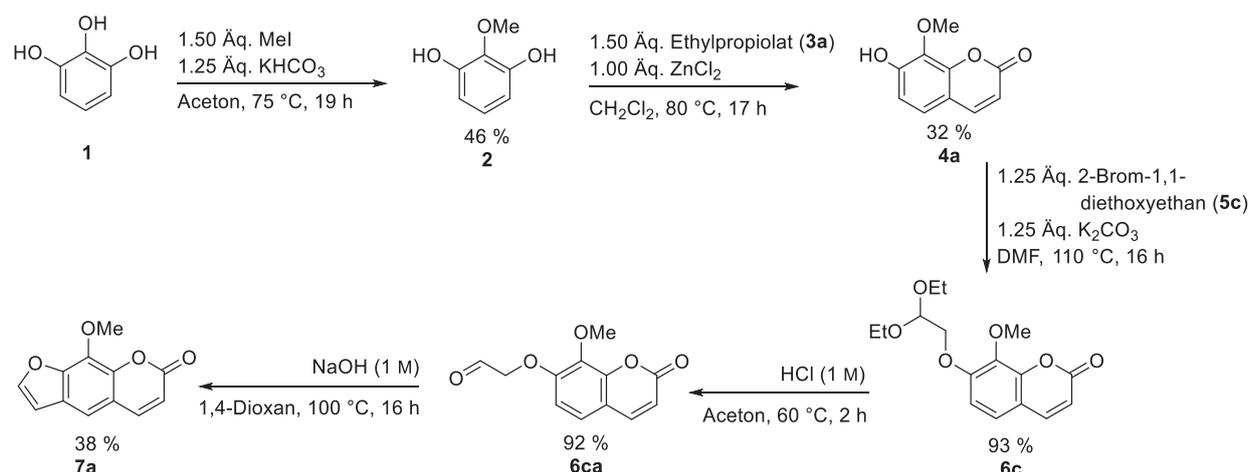
Et	Ethyl
exc	Anregung (<i>excitation</i>)
exp	experimentell
<i>f</i>	Oszillatorstärke
FMO	Grenz-Molekülorbital (<i>frontier molecular orbital</i>)
FVP	Flash-Vakuum-Pyrolyse
gef.	gefunden
h	Stunde (<i>hour</i>)
<i>h</i>	Planck'sches Wirkungsquantum
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HR	hochaufgelöst (<i>high resolution</i>)
HR-MS	hochauflösende Massenspektrometrie (<i>high resolution mass spectrometry</i>)
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
K	Kelvin
Kat.	Katalysator
<i>K_{SV}</i>	Stern-Volmer-Konstante
L	Liter, Ligand
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
M	molar
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
MMA	Methacrylsäure (<i>methacrylic acid</i>)
max	Maximum
Me	Methyl
min	Minute
mol%	Molprozent
MOP	Methoxypsoralen
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowellenreaktion
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>)
PBE1PBE	Perdew-Burke-Ernzerhof-Hyde Hybridfunktional

PCM	<i>polarizable continuum model</i>
PE	Petrolether
PEG	Polyethylenglykol
PET	Photoelektronentransfer
<i>pH</i>	<i>pH</i> -Wert
pK_s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PMMA	Polymethylmethacrylat
ppm	<i>parts per million</i>
PUVA	Psoralen + UVA-Licht
quart	quartär
R	Rest
R_f	Retentionsfaktor
r^2	Bestimmtheitsmaß
RT	Raumtemperatur
S_0	Grundzustand
S_1	erster angeregter Zustand
sh	Schulter (<i>shoulder</i>)
Smp.	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphano-2',6'-dimethoxybiphenyl
T	Temperatur
t	Zeit (<i>time</i>)
TD	<i>time-dependent</i>
Tf	Trifluormethansulfonyl, Triflat
TFA	<i>trifluoroacetic acid</i>
THF	Tetrahydrofuran
UV	ultraviolett
Vis	<i>visible</i>
Φ_f	Fluoreszenzquantenausbeute
δ	chemische Verschiebung
ε	Extinktionskoeffizient
ε_r	relative Permittivität
λ	Wellenlänge [nm]
μ	Dipolmoment
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [cm^{-1}]
$\Delta\tilde{\nu}$	<i>Stokes</i> -Verschiebung [cm^{-1}]
Δf	Orientierungspolarisierbarkeit

1 Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung

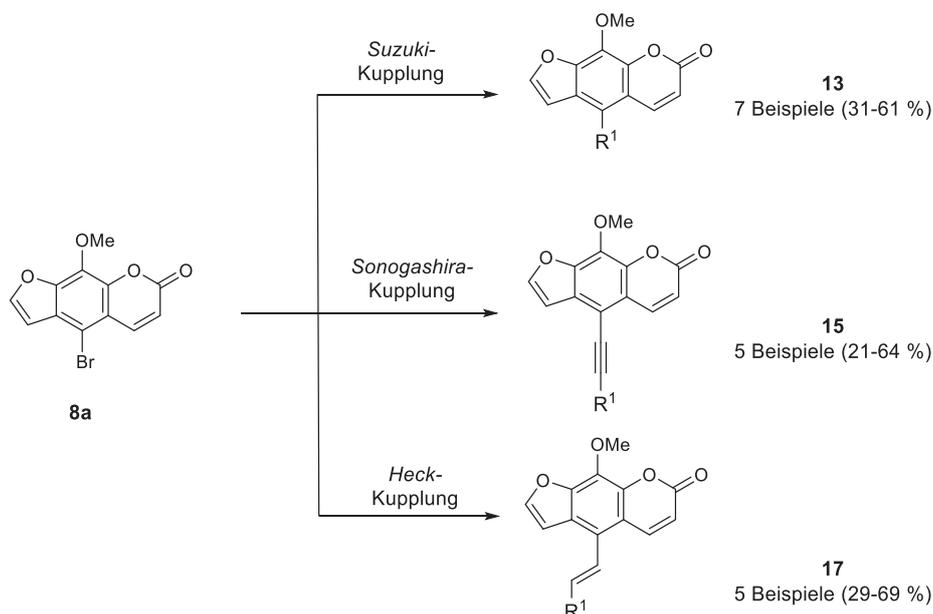
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese neuartiger substituierter Psoralen-Chromophore sowie der Erschließung ihrer photophysikalischen und elektrochemischen Eigenschaften und der Interpretation anhand quantenchemischer Berechnungen. Ausgangspunkt stellt die Etablierung einer effizienten und praktikablen Route zum Aufbau des 8-Methoxypsoralens (**7a**) ausgehend von Pyrogallol (**1**) dar. Dabei konnten zwei Synthesewege mit unterschiedlichen Cyclisierungsmethoden ausgehend vom Umbelliferonderivat **4a** entwickelt werden. Schließlich wurde der Aufbau der Benzofuraneinheit im Psoralen über eine *Williamson*-Ethersynthese mit anschließender säurekatalysierter Acetalspaltung und basenkatalysiertem Ringschluss aufgrund der höheren Ausbeuten bevorzugt (Schema 1.1).



Schema 1.1: Syntheseroute zum 8-Methoxypsoralen (**7a**) ausgehend von Pyrogallol (**1**).

Durch eine nachträgliche selektive Bromierung des 8-Methoxypsoralens (**7a**) konnte ein geeignetes Startmaterial für verschiedene Kreuzkupplungsreaktionen in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden, wodurch die Implementierung vielfältiger Substituenten möglich war. Unter Verwendung optimierter *Suzuki*-, *Sonogashira*- sowie *Heck*-Bedingungen konnten 17 neuartige Psoralen-Chromophore hergestellt werden (Schema 1.2). Dabei konnten sowohl elektronenziehende als auch elektronenschiebende Substituenten sowie Heteroaromaten an der 5-Position des Psoralens eingeführt werden. Die neuen Substanzklassen wiesen durch die erstmals auftretende, teilweise starke Fluoreszenz von Psoralenderivaten interessante photophysikalische Eigenschaften auf, die durch DFT-Rechnungen untermauert werden konnten. Dabei wurde ein ausgeprägter und substituentenabhängiger Charge-Transfer-Charakter nachgewiesen. Durch verschiedene

Kristallstrukturanalysen konnten außerdem die Wechselwirkungen der Moleküle im Feststoff bestimmt und ein mögliches π -Stacking identifiziert werden.



Schema 1.2: Vielfältige Kreuzkupplungsreaktionen am bromierten 8-Methoxypsoralen **8a** im Hinblick auf drei neue Substanzklassen.

Des Weiteren konnten bei der Untersuchung unterschiedlich verbrückter dimethylaminosubstituierter 8-Methoxypsoralene ausgeprägte Emissionssolvatochromien beobachtet werden (Abbildung 1.1, links). Durch die quantitative Betrachtung dieser Eigenschaft gelang es die Dipolmomentsänderung vom Grundzustand in den angeregten Zustand der verschiedenen 5-substituierten 8-Methoxypsoralene in Abhängigkeit der Verbrückung zu berechnen und somit einen Aufschluss über die Ladungstrennung bei Anregung zu erhalten. Die Ergebnisse der Untersuchungen der Lösungsmittelsensitivität durch Anwendung des *Lippert-Mataga*-Modells und des *Onsager*-Radius wiesen starke Dipolmomentsänderungen $\Delta\mu$ von bis zu 19 D auf. Dies deutete abermals auf einen ausgeprägten Charge-Transfer des HOMO-LUMO-Übergangs der substituierten Verbindungen hin, welcher bei besserer Konjugation sowie Erweiterung des π -Systems der Psoralene zuzunehmen schien. Darüber hinaus zeigten die untersuchten dimethylaminosubstituierten Verbindungen ein acidochromes Verhalten, weshalb mit Hilfe von unterschiedlichen Titrationsexperimenten mit Trifluoressigsäure die pK_s -Werte der jeweils protonierten Spezies ermittelt werden konnten (Abbildung 1.1, rechts). Die für Amine typischen pK_s -Werte sowie NMR-Untersuchungen wiesen auf eine Protonierung an der Stickstoffposition des Substituenten hin.

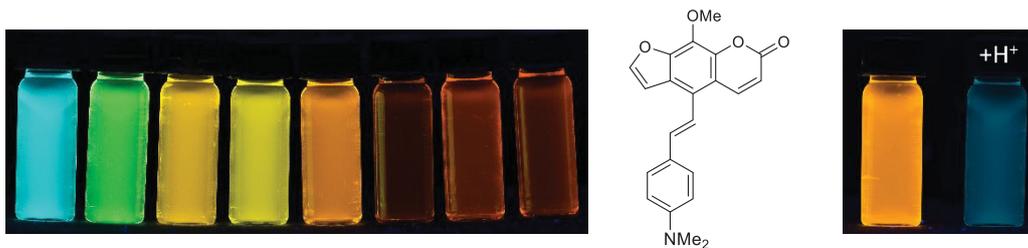
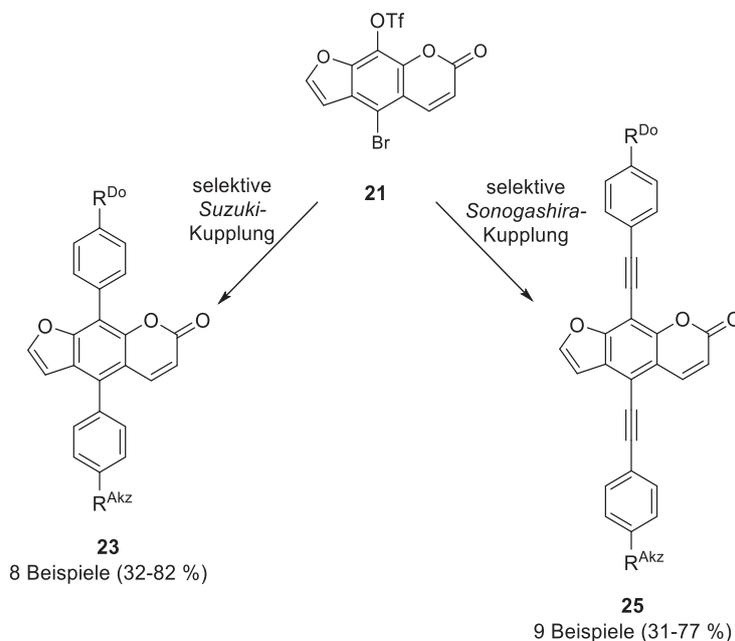


Abbildung 1.1: Solvatochromie (links) und Halochromie (rechts) des aminsubstituierten 8-Methoxypsoralens **17e**.

Aufgrund der transversalen Donor- (Furaneinheit) und Akzeptoreigenschaften (Pyroneinheit) und dem damit verbundenen bipolaren Charakter des Psoralens ist eine zielorientierte Synthese zu X-förmigen Donor-Akzeptor-Verbindungen erstrebenswert. Zu diesem Zweck wurde im 5-Brom-8-methoxypsoralen **8a** die Methoxyfunktionalität zu einer Triflatgruppe umgewandelt, um eine doppelte Funktionalisierbarkeit zu gewährleisten. Mit der so entstandenen Ausgangsverbindung **21** wurden diverse Studien zur Entwicklung von selektiven Kreuzkupplungsreaktionen erhoben. Schließlich konnten nach einer Vielzahl von Optimierungen zwei selektive Ein-Topf-Synthesen zur Darstellung von Donor-Akzeptor-Cruziformen durch konsequente Multikomponentenreaktionen etabliert werden (Schema 1.3). Dabei gelang es den elektronenziehenden Rest gezielt an der 5-Position einzuführen, bevor durch Erhöhung der Temperatur (und Wechsel des Katalysatorsystems im Fall der *Sonogashira*-Reaktion) der nachträglich zugegebene Donorsubstituent an der 8-Position des Psoralens gekuppelt werden konnte.



Schema 1.3: Selektive Ein-Topf-Reaktionen zur Darstellung Donor-Akzeptor-Psoralene-Cruziforme.

Die durch diversitätsorientierte Ein-Topf-Synthesen dargestellten Cruziforme wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften intensiv untersucht. Dabei konnten erstmals Psoralene synthetisiert werden, die stark im Bereich des sichtbaren Lichts absorbieren (Abbildung 1.2). Darüber hinaus zeigten die X-förmigen Psoralene hohe Fluoreszenzquantenausbeuten von bis zu 38 %. Alle fluoreszierenden Verbindungen zeigten des Weiteren eine Emissionssolvatochromie. Im Falle der mit Dimethylaminophenyl in 8-Position substituierten Psoralene war diese außerordentlich stark ausgeprägt. Die daraus resultierenden Dipolmomentsänderungen deuteten im Vergleich zu den substituierten 8-Methoxypsoralenen **13**, **15** und **17** einen noch signifikanteren Ladungstransfer-Charakter auf, der durch DFT-Rechnungen bestärkt werden konnte.

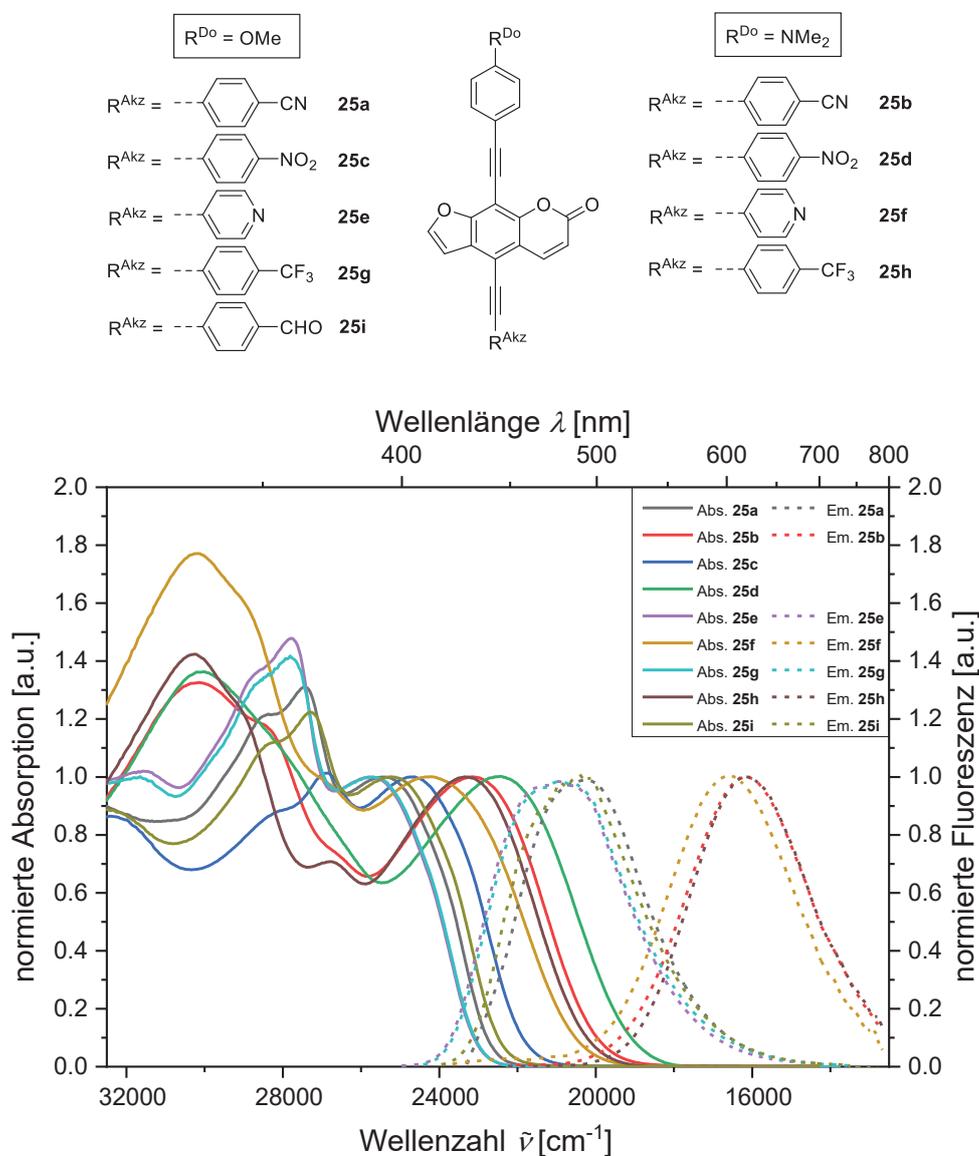


Abbildung 1.2: Vergleich der Absorptions- und Emissionsspektren der alkyneverbrückten Donor-Akzeptor-Psoralene **25**.

Zusätzlich konnte eine reversible Acidochromie der dimethylaminofunktionalisierten Cruziforme beobachtet und pK_s -Werte der untersuchten protonierten Verbindungen erhalten werden. Außerordentlich war die Eigenschaft der arylsubstituierten Cruziforme **23**, deren Fluoreszenz durch Protonierung vollständig gelöscht wurde. Darüber hinaus konnte bei der Untersuchung der Emissionseigenschaften des 8-anisyl-5-cyanophenylsubstituierten Psoralens **23a** aggregationsinduzierte Emission detektiert werden (Abbildung 1.3).



Abbildung 1.3: Aggregationsinduzierte Emission von Verbindung **23a**.

Alle Psoralene wiesen eine mäßige bis gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf, besaßen jedoch ein schlechtes Lösungsverhalten in wässrigen Medien. Diese essentielle Eigenschaft müssen Psoralene aufweisen, um für den Einsatz in der PUVA-Therapie in Betracht gezogen zu werden. Somit wurden insgesamt fünf verschiedene 8-Methoxypsoralene modifiziert, sodass alle quartäre Stickstoffverbindungen eine außerordentlich gute Wasserlöslichkeit zeigten (Abbildung 1.4).

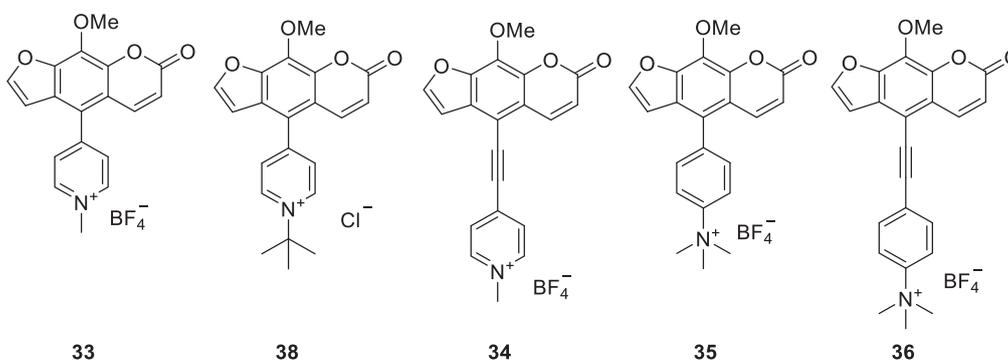


Abbildung 1.4: Fünf dargestellte wasserlösliche Psoralenderivate.

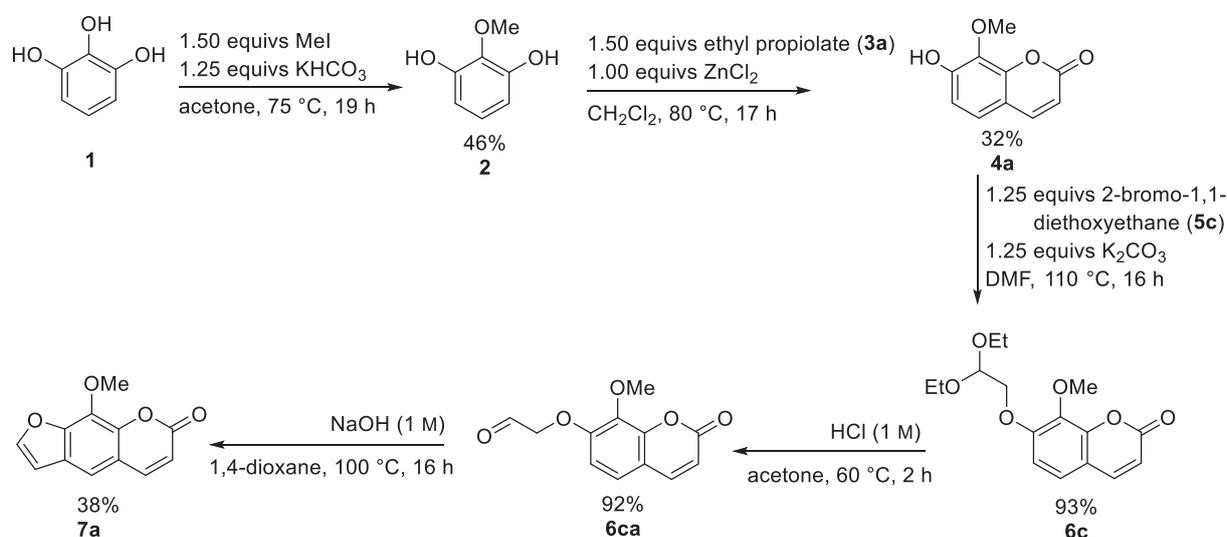
Alle wasserlöslichen Psoralene wurden ebenfalls im Hinblick auf ihre photophysikalischen sowie quantenchemischen Eigenschaften untersucht. Die alkynylsubstituierte Verbindung **34** zeigte dabei die am stärksten bathochrom verschobene Absorption, die dem maßgeblichen HOMO-LUMO-Übergang zugeordnet werden kann. Somit stellt diese Substanz eine potentiell vielversprechende Verbindung zum Einsatz von Psoralenen als Therapeutika durch Bestrahlung mit Tageslicht dar. Durch eingehende cyclovoltammetrische Untersuchungen aller Derivate konnte festgestellt werden, dass innerhalb eines Redoxcyclus viele individuelle

reversible sowie irreversible Reduktions- und Oxidationsprozesse stattfanden. Dies impliziert das mögliche Vorhandensein von intramolekularen Photoelektronentransferreaktionen.

Zusammenfassend konnten durch die Etablierung einer effizienten Syntheseroute sowie verschiedene targetorientierte, teils selektive Kreuzkupplungsreaktionen der Zugang zu neuartigen und multifunktionellen Donor-Akzeptor-Psoralenen geschaffen werden. Alle dargestellten Verbindungen wurden vollständig photophysikalisch sowie quantenchemisch analysiert. Schließlich wurden neuartige wasserlösliche Psoralenderivate für einen potentiellen Einsatz als Therapeutika entwickelt und untersucht.

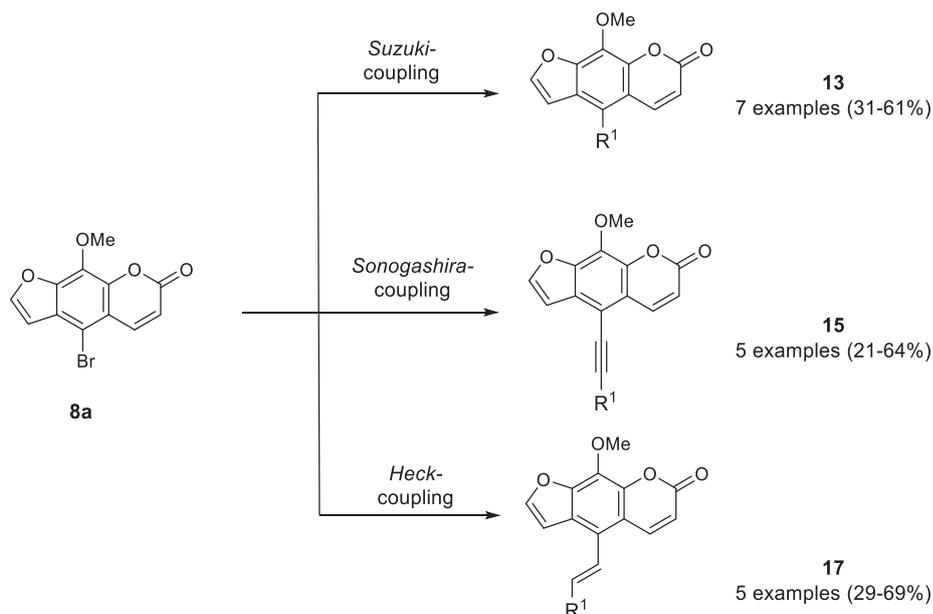
1.2 Abstract

The present thesis deals with the synthesis of novel substituted psoralen chromophores and the exploration of their photophysical and electrochemical properties as well as the interpretation of these by quantum chemical approximations. The starting point was the establishment of an efficient and practical route towards the psoralen framework starting from commercially readily available pyrogallol (**1**). Two synthesis routes with different cyclization methods based on the umbelliferon derivate **4a** were made accessible. Finally, the build-up of the benzofuran unit by *Williamson* ether synthesis followed by acid- and base-catalyzed acetal cleavage and ring closure was preferred due to higher yields (Scheme 1.1).



Scheme 1.1: Synthesis route to 8-methoxypsoralen (**7a**) starting from pyrogallol (**1**).

Subsequent selective bromination of the 8-methoxypsoralen (**7a**) provided a suitable starting material for various cross-coupling reactions, allowing the implementation of a wide range of substituents. Using optimized *Suzuki*, *Sonogashira* and *Heck* reactions, 17 novel psoralen chromophores could be synthesized (Scheme 1.2). Both electron withdrawing and electron donating groups as well as heteroaromatics could be introduced at the 5-position of the psoralen. As first examples of - partially strongly - fluorescing psoralen derivatives, the new substance classes showed interesting properties that could even be interpreted via DFT calculations. Depending on the electronic nature of the introduced substituent, a distinct charge-transfer character was detected. By means of various crystal structure analyses the interactions of the molecules in solid state have been determined and a possible π -stacking could be identified.



Scheme 1.2: The variety of cross-coupling reactions conducted on brominated 8-methoxypsoralen **8a** leading to three new substance classes.

Furthermore, the investigations of differently bridged amine-substituted 8-methoxypsoralens revealed pronounced solvatochromic behavior in emission (Figure 1.1, left). This property allowed a calculation of the change of transition dipole moment of the respective psoralen in dependence to the bridging fragment and thus to obtain information on the charge separation upon excitation. The results of the solvent sensitivity investigations by applying the *Lippert-Mataga* model and the *Onsager* radius showed strong changes in dipole moments of up to 19 D. Furthermore, this indicated a pronounced charge transfer of the HOMO-LUMO transition of the substituted compounds, which seemed to increase with better conjugation and expansion of the π -system of the psoralen. In addition, the examined amino-substituted compounds exhibited acidochromic behavior, from which the pK_a values of the protonated substances could be determined by means of different titration experiments using trifluoroacetic acid (Figure 1.1, right). The amine-typical pK_a values as well as NMR investigations suggested protonation at the nitrogen position of the substituent.

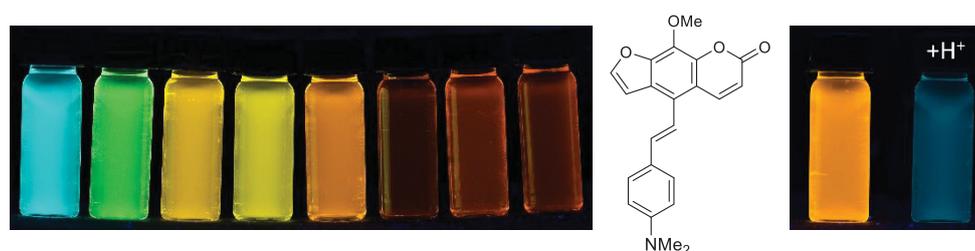
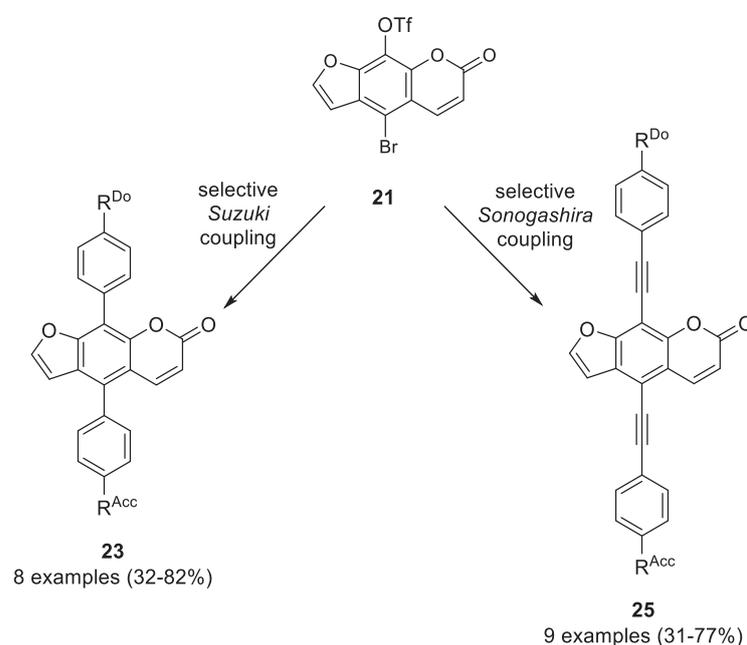


Figure 1.1: Solvatochromism (left) and halochromism (right) of the amine-substituted 8-methoxypsoralen **17e**.

Due to the dipolar character of psoralen, based on transversal donor (furan unit) and acceptor properties (pyrone unit), a target-oriented synthesis to X-shaped donor-acceptor compounds is preferable. For this purpose, compound **21** was chosen as pivotal starting material and could be synthesized through conversion of the methoxy unit into a triflate group. Subsequently, various studies on selective cross-coupling methodologies were tested. Finally, after extensive optimization studies, two selective one-pot syntheses for the preparation of donor-acceptor cruciforms by consecutive multicomponent reactions were established (Scheme 1.3). The electron-withdrawing moiety was introduced targeted at the 5-position before the subsequently added donor substituent could be coupled at the 8-position of the psoralen by increasing the temperature (and changing the catalyst system in case of the *Sonogashira* reaction).



Scheme 1.3: Selective one-pot reactions to donor-acceptor psoralen cruciforms.

The cruciforms obtained by diversity-oriented one-pot syntheses were intensively investigated with respect to their photophysical properties. For the first time, the project of obtaining psoralens that absorb strongly in the range of visible light was achieved (Figure 1.2). Furthermore, the X-shaped psoralens exhibited high relative fluorescence quantum yields of up to 38%. All fluorescent compounds also showed emission solvatochromism. In the case of dimethylaminophenyl-substituted psoralens in 8-position this effect was highly pronounced. The resulting changes of transition dipole moments of compounds **23** and **25** compared with the substituted 8-methoxypsoralens **13**, **15** and **17** exhibited an even more significant charge transfer character, which was confirmed by DFT calculations.

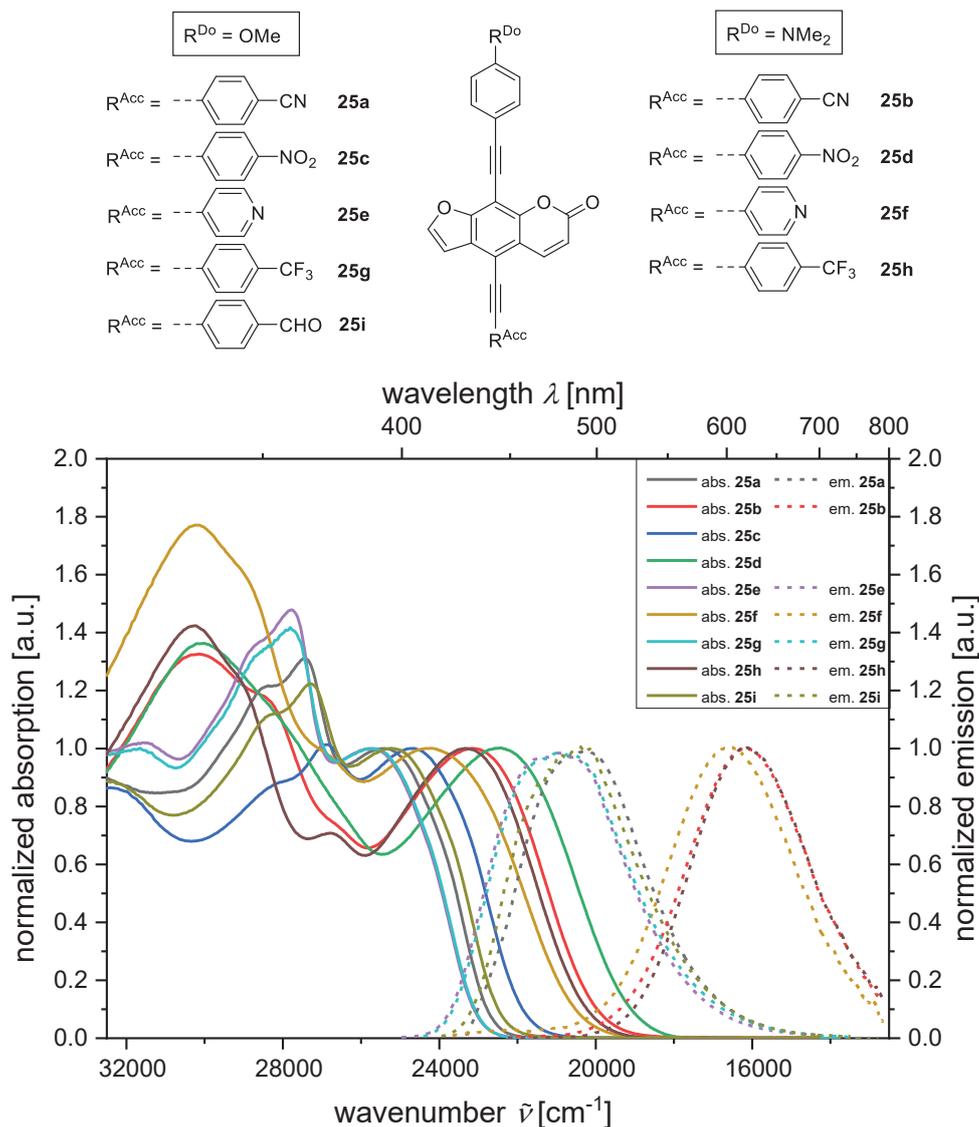


Figure 1.2: Comparison of the absorption and emission spectra of the alkylnyl-bridged Donor-Acceptor-Psoraleins **25**.

In addition, a reversible acidochromicity of the amine-functionalized psoralens was found and pK_a values of the investigated compounds were obtained. The property of the aryl-substituted cruciform **23** to fully quench the fluorescence by protonation was extraordinary. Moreover, aggregation-induced emission was discovered by studying the emission properties of 8-anisyl-5-cyanophenyl-substituted psoralen **23a** (Figure 1.3).



Figure 1.3: Aggregation-induced emission of compound **23a**.

All of these compounds possessed a moderate to good solubility in organic solvents but were poorly soluble in aqueous media. This compelling property is a prerequisite for psoralens to be considered for use in PUVA therapy. Thus, five different 8-methoxypsoralens were modified, with the result that all of them show an extraordinarily good water solubility due to a quaternary nitrogen salt (Figure 1.4).

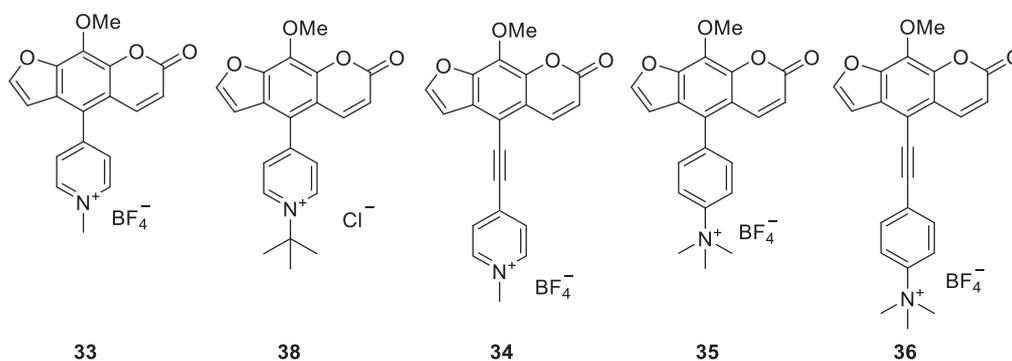


Figure 1.4: Five Synthesized water-soluble psoralen derivatives.

All water-soluble psoralens were investigated with respect to their photophysical and quantum chemical properties. The alkynyl-substituted compound **34** absorbed most bathochromically shifted, which can be assigned to the relevant HOMO-LUMO transition. Thus, this substance represents a potentially promising compound for the use of psoralens as therapeutics by irradiation with daylight. Extensive cyclovoltammetric investigations of all derivatives have shown that many individual reversible and irreversible reductions and oxidations processes occurred within a redox cycle. This indicates the existence of possible intramolecular photoelectron transfer reactions.

In summary, an efficient synthetic route as well as various target-oriented, partially selective, cross-coupling reactions provided new access to multifunctional donor-acceptor psoralens. All presented versatile compounds were fully analyzed photophysically and quantum chemically. Finally, novel water-soluble psoralen derivatives were generated and investigated for a potential use as therapeutics.

2 Einleitung und Zielsetzung

2.1 Einleitung

Die Menschheit entwickelt seit jeher Strategien und Prozesse den natürlichen Alterungsprozess zu verlangsamen. Durch die industrielle Entwicklung und dem damit einhergehenden steigenden Wohlstand und Fortschritt sowie den besseren hygienischen und medizinischen Bedingungen steigt die Lebenserwartung kontinuierlich. Seit 1950 ist diese um 20 Jahre von 69 auf 89 Jahre für Frauen bzw. von 65 auf 85 Jahre für Männer gestiegen.^[1] Dieses höhere Lebensalter geht jedoch nicht zwangsläufig mit einer Steigerung der gesunden Lebensjahre einher, da Prognosen zufolge die Anzahl von Zivilisationskrankheiten in den nächsten Jahrzehnten um ein Vielfaches zunehmen wird.^[2] Aus diesem Grund sieht sich die wissenschaftliche Forschung in der Pflicht das Erbgut der Menschen, welches sich in der DNA widerspiegelt, durch neue Wirkstoffe und Therapien zu schützen sowie im Krankheitsfall bestmöglich zu reparieren.

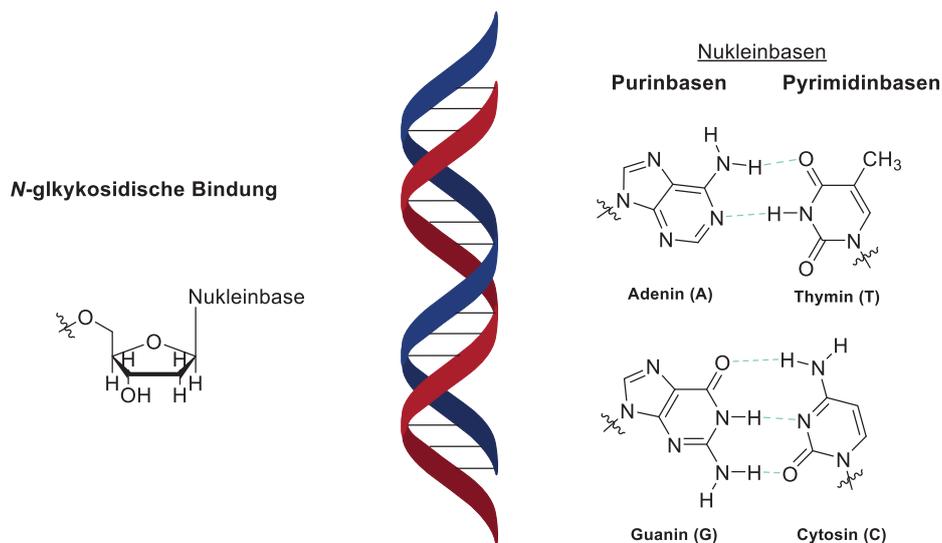


Abbildung 2.1: N-glykosidische Bindung (links), Strukturausschnitt einer DNA-Doppelhelix (mittig) und die vier Watson-Crick-Basenpaare (rechts).

Die menschliche DNA als essentieller Träger genetischer Informationen und somit elementarer Bestandteil des Lebens besteht aus einer parallel ausgerichteten doppelhelikalen Grundstruktur.^[3] Die an dieser Polymerhelix befindlichen Phosphatgruppen tragen durch N-glykosidische Bindungen die vier Nucleobasen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin (Abbildung 2.1).^[4] Ihre Reihenfolge innerhalb der DNA-Helix bestimmt, welche Erbinformationen ein Lebewesen in sich trägt und durch Fortpflanzung an spätere Generationen weitergeben kann. Aufgrund des hydrophilen Charakters der zwei Purin- und Pyrimidinbasen bilden sie innerhalb der Doppelhelix Wasserstoffbrückenbindungen aus,

wodurch diese mittels der Phosphatrückgrate nach außen hin abgeschirmt werden.^[5] Dies gibt der DNA einen gewissen räumlichen Schutz vor chemischen Angriffen.^[6] Ein weiterer Schutzmechanismus geht mit den, im Vergleich zum Absorptionsbereich der Sonne, hypsochrom verschobenen Absorptionsspektren der Nukleinbasen sowie deren schnellen Desaktivierung einher. Dadurch führt nur ein kleiner Bruchteil der Photonen zu einer dauerhaften Schädigung des Erbgutträgers.^[7]

Trotz dieser ausgeklügelten Schutzstrategien der Natur kommt es dennoch zu Schädigungen und Erbgutsveränderungen durch verschiedene Umwelteinflüsse und Mutagene.^[8] Diese Defekte führen zu einer Veränderung der genetischen Informationen, wodurch Krankheiten und Mutationen, zu denen auch diverse Krebsarten zählen, folgen können.^[9] Doch dies meistert der menschliche Körper und stellt verschiedene Mechanismen zur Identifikation und Reparatur solcher Schäden bereit. Mit unterschiedlichen Exzisionen können einzelne, als fehlerhaft erkannte, Nukleotide aus dem DNA-Strang herausgeschnitten und durch die DNA-Polymerase und -Ligase korrekt in die reparierte DNA eingefügt werden.^[10]

Sind zu viele Defekte vorhanden oder reichen die DNA-eigenen Reparaturmechanismen nicht aus um die Schädigungen zu beheben, so führt die Zelle ein genetisches Programm durch, welches zum kontrollierten Zelltod führt.^[11] Bei Krebs- und Autoimmunerkrankungen, wie der Psoriasis (Schuppenflechte), die das Merkmal der unkontrollierten Proliferation von Zellen besitzen, kann diese gezielte Apoptose einen Therapiebestandteil darstellen.^[12] Wirkstoffe in der Krebstherapie, die sich eben diesem Prozess bedienen, nennt man Zytotoxine, während es sich bei Zytostatika nur um Medikamente handelt, bei denen das übermäßige Wachstum der Zellen unterbunden wird.^[13]

Viele Naturstoffe gehören ebenso diesem Wirkungsspektrum an, weshalb sich deren Anwendung schon lange Zeit zur Bekämpfung von Erkrankungen etabliert hat.^[14] Auch in der Krebstherapie finden viele Wirkstoffe ihren Einsatz, die ihren Ursprung in der Natur haben.^[15] Beispielsweise ist Topotecan ein Chemotherapeutikum zur Bekämpfung von Ovarial- sowie Bronchialkarzinomen, welches ein Derivat des pflanzlichen Alkaloids Camptothecin darstellt (Abbildung 2.2). Seine zytostatischen Eigenschaften wirken als Topoisomerase-I-Hemmer, wodurch die DNA-Replikation gestört wird.^[16]

Der aus Pilzen isolierte Naturstoff Mitomycin C wird auch als „Tumor-Antibiotikum“ bezeichnet.^[17] Dieser bewirkt die enzymatische Hemmung der DNA-Synthese durch Interkalation in die Doppelstranghelix und anschließender Aktivierung kovalenter Bindungen innerhalb der DNA.^[18] Dieser Prozess führt zur Beeinträchtigung der Dissoziation, der die Replikation vorantreibt, wodurch eine Apoptose ausgelöst wird.

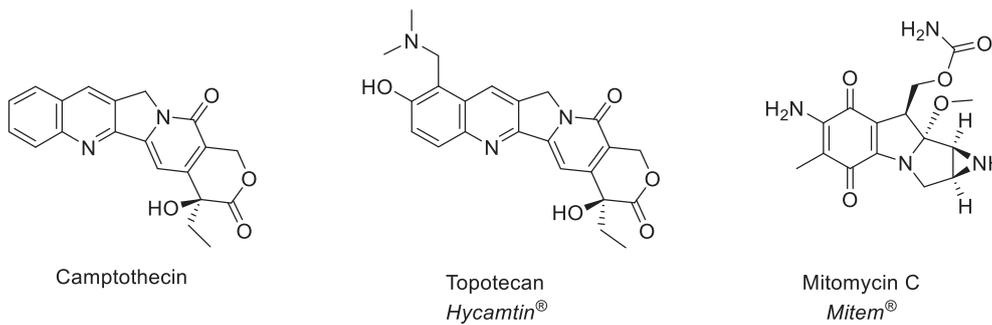


Abbildung 2.2: Naturstoffe und Zytostatika zur Behandlung von Karzinomen.

Eine weitere Behandlung, bei der Einfluss auf die menschliche DNA genommen wird, ist die Photochemotherapie. Der beliebteste Vertreter zur Anwendung dieser Therapieform ist der im Riesenbärenklau natürlich vorkommende Wirkstoff Psoralen.^[19] Die Photochemotherapie wurde schon, ohne ihre genaue Wirkungsweise zu kennen, seit Jahrhunderten zur Heilung verschiedener Hautkrankheiten verwendet.^[20] Seine photosensibilisierenden Eigenschaften führen zu einer Überwindung der Differenz zwischen dem Absorptionsmaximum der DNA bei 260 nm und dem der Sonne, deren spektraler Absorptionsbereich erst bei ca. 300 nm beginnt.^[7, 21] Die sogenannte PUVA-Therapie macht sich diese Empfindsamkeit der Haut zur Nutze, indem das Psoralen nach einer Interkalation in die DNA-Helix bei Bestrahlung durch UV-A-Licht eine photoinduzierte Reaktion mit den Pyrimidinbasen eingeht.^[22] Die resultierenden DNA-Quervernetzungen (*interstrand crosslinks*) führen zur unausweichlichen Apoptose der behandelten Areale. Heutzutage wird die PUVA-Therapie vor allem zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Vitiligo oder Psoriasis verwendet.^[23] Die Photochemotherapie besitzt immer größere Bedeutung in der medizinischen sowie physikalischen Forschung und Entwicklung, da heutzutage durch den Einsatz von präzisen Gerätschaften die Einstellung der Wellenlängen um ein Vielfaches gezielter erfolgen kann.^[24]

Das Erforschen von Wirkstoffen aus der Natur sollte in Zeiten, in denen immer mehr rein synthetische Substanzen in Forschungseinrichtungen hergestellt werden können, nicht außer Acht gelassen werden. Die Natur weist das Potential auf Lösungen auf Problemstellungen zu geben, die von Wissenschaftlern womöglich noch nicht entwickelt wurden. Neue effiziente Synthesewege, außerhalb möglicher Biosynthesen, sollen so den Zugang zu wichtigen Naturstoffen gewährleisten. Darüber hinaus stellt die Derivatisierung bereits isolierter Substanzen ein wichtiger Aspekt zur Optimierung von natürlichen Prozessen und Wirkungsweisen dar.^[25] Ausgehend von bereits etablierten Wirkstoffen könnte eine weitere Derivatisierung des Psoralens zu einem effizienteren und aufgeklärteren Einsatz in der Krebstherapie und bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen führen.

2.2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit lag in der sukzessiven Erweiterung des Psoralen-Chromophors durch diversitätsorientierte und modulare Strategien. Ausgehend von Pyrogallol sollte im ersten Schritt eine effiziente und vollständige Syntheseroute hin zum bromierten 8-Methoxypsoralen entwickelt werden.

Anknüpfend an das halogenierte Intermediat sollten verschiedene Kreuzkupplungsreaktionen erfolgen, wodurch verschiedene elektronenziehende sowie elektronenschiebende Substituenten in das Psoralengrundgerüst eingeführt werden können. Die so generierten neuartigen T-förmigen Psoralene sollten mittels Absorptions- und Emissionsspektroskopie auf ihre photophysikalischen Eigenschaften hin untersucht und die Ergebnisse durch quantenchemische Berechnungen untermauert werden. Die gezielte Modifikation durch verschiedenartige Verbrückungen der Substituenten sollte eine bathochrome Verschiebung der Absorption zur Folge haben. Die erzielten Ergebnisse und Eigenschaften sollten im Anschluss in Abhängigkeit der verschiedenen Strukturmuster interpretiert werden.

Im Anschluss sollte das T-förmige Psoralen durch Erweiterung des Systems mit weiteren Kupplungsreaktionen zu X-förmigen Cruziformen ausgedehnt werden. Das dafür modifizierte Startmaterial sollte demnach zwei verschiedene (Pseudo)halogene aufweisen, um im Anschluss verschiedene selektive Reaktionen, bevorzugt im Ein-Topf-Verfahren, durchzuführen. Die so erhaltenen neuartigen X-förmigen Psoralene sollen ebenfalls auf ihre photophysikalischen Eigenschaften hin untersucht werden. Darüber hinaus sollten die experimentell erhaltenen Daten durch theoretische Berechnungen erklärt werden.

Anschließend könnten ausgewählte Vertreter durch Funktionalisierung und Einbringung hydrophiler Gruppen zu einer verbesserten Löslichkeit in wässrigen Medien verholfen werden. Die so dargestellten modifizierten neuartigen Chromophore können hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit der DNA untersucht werden und stellen neue potentielle PUVA-Therapeutika dar. Die wasserlöslichen Psoralene sollten photophysikalisch sowie quantenchemisch untersucht werden. Darüber hinaus sollten cyclovoltammetrische Untersuchungen Aufschluss über ihr Redoxverhalten geben.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Literaturübersicht

3.1.1 Psoralene – Vorkommen und Anwendungsgebiete

Bis ins späte Mittelalter, als der medizinische Fortschritt noch nicht ausgeprägt war, wurden eine Vielzahl von Krankheiten nur durch traditionelles Wissen der Pflanzenkunde bekämpft. Diese Überlieferungen wurden durch medizinische Niederschriften, wie dem *Papyrus Ebers*^[26] im alten Ägypten oder dem *Atharvaveda*,^[27] der heiligen Schrift im Hinduismus, weitergereicht. In beiden Schriften wurde erstmals die Pflanze *Psoralea corylifolia* zur Behandlung von Vitiligo, der Weißfleckenkrankheit, erwähnt.^[28] Der Wirkstoff dieser Heilpflanze gibt der Substanzklasse ihren Namen: Psoralene.

Psoralene stellen eine lineare Anellierung einer Furan- und einer Cumarineinheit dar, aus dessen Folge sie auch lineare Furocumarine genannt werden. Erfolgt die Anellierung an Position 7 und 8 des Cumarins, so entsteht das Angelicin. Zwei weitere wichtige natürlich vorkommende Vertreter dieser Verbindungsklasse sind das Xanthotoxin und Bergapten. Dabei ist eine Methoxyfunktionalität im linearen Psoralengerüst integriert, weshalb sie den Namen 8-Methoxypsoralen bzw. 5-Methoxypsoralen tragen (Abbildung 3.1).

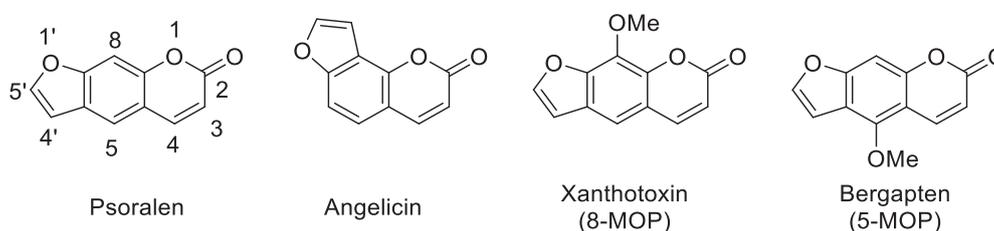


Abbildung 3.1: Struktur verschiedener Furocumarine.

Botanische Studien zeigen, dass die oben dargestellten Psoralenderivate in verschiedenen Doldenblütlern zu finden sind.^[29] So können sie aus den Blättern, Früchten und Samen der *Umbelliferae*, *Rutaceae* sowie *Leguminosae* extrahiert werden.^[30] Die Substanzklasse der Psoralene dient dabei dem Bioorganismus als Phytoalexin und schützt somit die Pflanze durch ihre antimikrobiellen Eigenschaften vor Pilz- oder Parasitenbefall.^[31]

Wie dem Bioorganismus der Pflanze, so hilft sie auch dem des Menschen. Obwohl die Wirkungsweise des Psoralens zu Beginn der ersten Aufzeichnungen nicht bekannt war, so war der Zusammenhang zwischen einer Photoexposition und der Substanz unverkennbar.^[32] Mitte des 20. Jahrhunderts lag der Fokus der Forschung auf dem Zusammenhang zwischen Psoralenen und verschiedenen Hautkrankheiten. Infolgedessen konnte eine Behandlung von

Vitiligo durch eine orale Einnahme von 8-Methoxypsoralen in Kombination mit einer Bestrahlung durch Sonnen- oder UV-Licht bestätigt werden.^[33] Wenige Jahre später konnte *Parrish* eine erfolgreiche Therapie bei Psoriasis mit demselben Wirkstoff sowie Konzept erreichen.^[34] Dies führte zur Etablierung des Begriffs der „Photochemotherapie“. Diese implizierte, dass nur eine wechselseitige Einflussnahme einer photosensibilisierenden Substanz mit Licht einer bestimmten Wellenlänge zum gewünschten Therapieerfolg führt.^[28a] Die resultierende PUVA-Therapie (Psoralene + UV-A-Bestrahlung) wurde somit zu einem wichtigen Ansatz im Kampf gegen verschiedene Hautkrankheiten. Zu diesen zählt beispielsweise auch die bösartige Hautkrebsform *Mycosis fungoides*, ein T-Zell-Lymphom, gegen welches seit Anfang des neuen Jahrtausends mittels der PUVA-Therapie geforscht wird.^[35]

Um das Potential der PUVA-Therapie erkennen und nutzen zu können, ist es essentiell die Funktions- und Wirkungsweise der Psoralene im menschlichen Körper zu verstehen. Die Aufklärung des PUVA-Mechanismus ist somit ein elementarer Bestandteil dessen und konnte bis heute zum größten Teil aufgeklärt werden.^[36] So beginnt der Mechanismus mit einer Interkalation des Psoralens in die DNA-Helix (Abbildung 3.2, 1), angetrieben durch die π - π -Wechselwirkungen der vorhandenen Basenpaare mit dem Psoralen. Folgt nun eine Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, findet eine Reaktion zwischen dem Furan- und der Pyroneinheit des Psoralens mit den Nukleotiden der DNA statt (Abbildung 3.2, 2). Neueste Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Reaktion nicht wie vermutet über eine [2+2]-Cycloaddition verläuft. Stattdessen findet eine nicht konzertierte Reaktion mit einem Radikalpaar als Intermediat statt.^[36c, 37] Studien zeigen des Weiteren, dass Psoralene bevorzugt mit Thyminbasen die hier dargestellte Reaktion eingehen.^[38] Folglich entsteht eine DNA-Quervernetzung zwischen dem Psoralen und den Thyminbasen (Abbildung 3.2, 3). Die Addition der Furanhälfte des Psoralens sowie die sogenannten *interstrand crosslinks* verhindern eine weitere Replikation und Transkription der DNA, die wesentliche Prozesse zur Vervielfältigung des Erbinformationsträgers darstellen.^[39] Die induzierte Apoptose durch die PUVA-Therapie bekämpft somit die von mutierten Zellen betroffenen Hautareale.^[40]

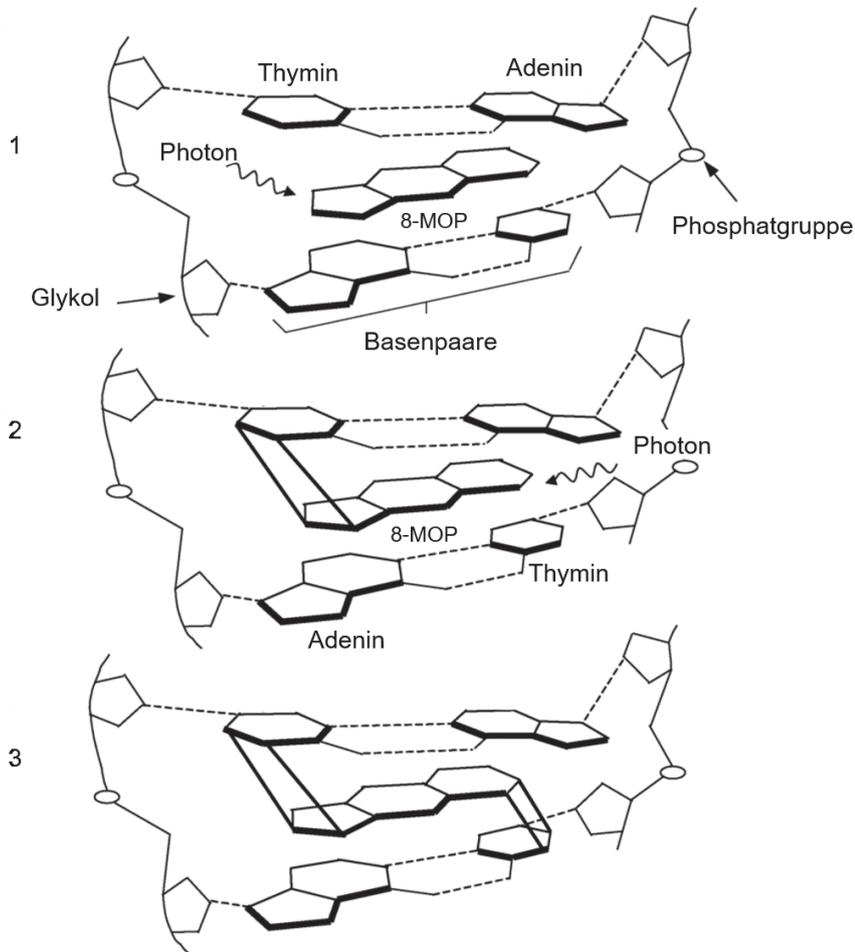


Abbildung 3.2: Photocycloaddition von 8-Methoxypsoralen mit der DNA.^[36c]

Der oben dargestellte Mechanismus konnte durch die präferierte Vernetzung des Psoralens an die Pyrimidinbasen der DNA,^[39] besonders durch den Einsatz überproportional vorkommender Adenin-Thymin-Sequenzen, aufgeklärt werden.^[41] Untersuchte man jedoch die Bindung verschiedener Psoralenderivate in Gegenwart von Purinbasen, so beobachtete man keine zu erwartende [2+2]-Cycloaddition. Stattdessen wurde als Konkurrenzreaktion ein reversibler photoinduzierter Elektronentransfer (PET) zwischen den Psoralenen und dem Guanin nachgewiesen, der innerhalb weniger Picosekunden ablief (Abbildung 3.3).^[42]

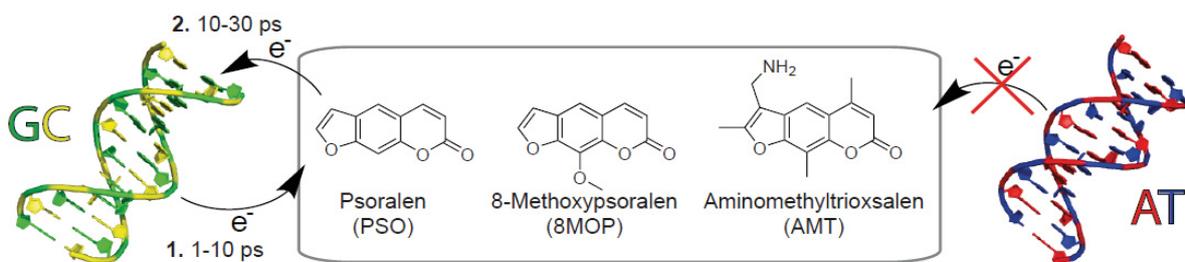


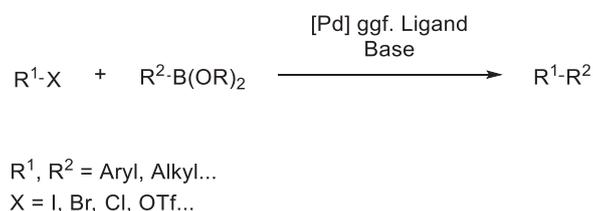
Abbildung 3.3: Photoinduzierter Elektronentransfer (PET) zwischen verschiedenen Psoralenderivaten und den Purinbasen der DNA.^[43]

Die Tatsache der erstmals beobachteten Konkurrenzreaktion zur Cycloaddition sowie der Abhängigkeit der Nukleotide zeigt, dass noch nicht der vollständige Zusammenhang zwischen Psoralenen und der DNA erforscht wurde. Um nicht nur eine unterschiedliche Wechselwirkung mit verschiedenen DNA-Sequenzen, sondern auch eine Interdependenz dieser mit anderen Psoralenderivaten zu untersuchen, ist es notwendig die photophysikalischen sowie -chemischen Prozesse mit unterschiedlichen Psoralenen zu entschlüsseln. Dabei sollten vorrangig Psoralene synthetisiert werden, mit denen die Wahrscheinlichkeit eines Photoelektronentransfers reduziert werden kann. Dementsprechend ist es unabdingbar neuartige Synthesewege zu schaffen, um verschiedene neuartige Psoralen-Chromophore zu generieren.

3.1.2 Palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen

3.1.2.1 Suzuki-Kupplung

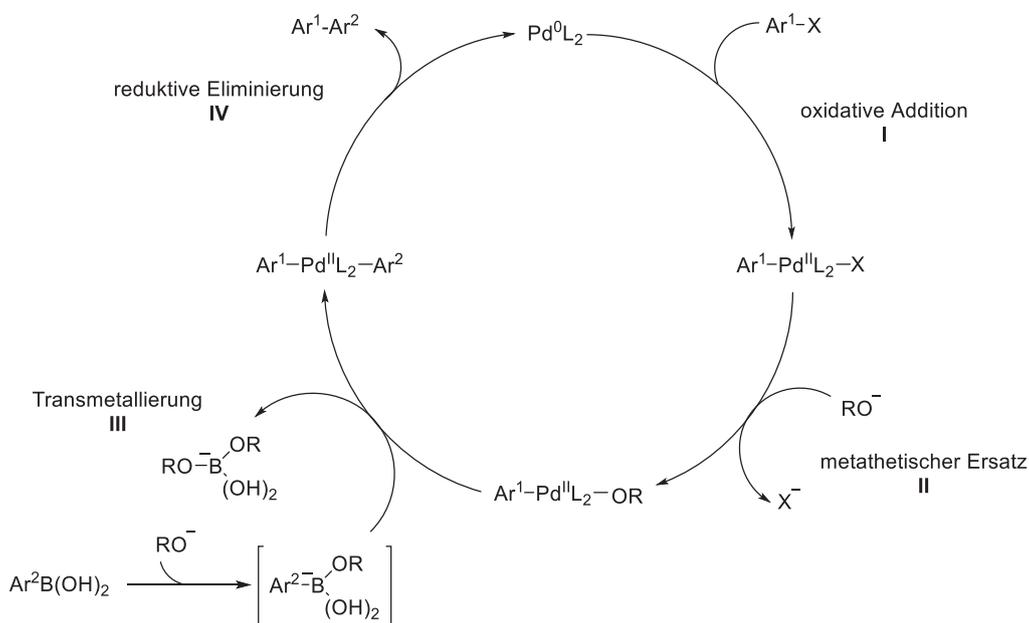
Palladiumkatalysierte Kupplungen sind wichtige Synthesewerkzeuge zur Entwicklung neuartiger Chromophore. Durch die 1979 erstmals beschriebene *Suzuki*-Kupplung gelang es einen effizienten Weg zur Verknüpfung zweier Arylverbindungen zu schaffen (Schema 3.1).^[44] Die im Jahr 2010 mit einem Nobelpreis ausgezeichnete Kreuzkupplungsreaktion bedient sich dabei eines Palladiumkatalysators, welcher mit Hilfe einer Base ein Bororganyl mit einem Arylhalogenid verknüpft.^[45] Die Unentbehrlichkeit der *Suzuki*-Kupplung in der Organischen Synthese zeigt sich im Wesentlichen durch die Vielfältigkeit der Reaktanden sowie milden Reaktionsbedingungen. Darunter zählt der Einsatz von Pseudohalogeniden wie beispielsweise Triflate sowie verschiedenster arylischen und alkylischen Reaktanden.^[46] Die große Toleranz gegenüber Wasser und vielen funktionellen Gruppen sowie die starke Regio- und Stereoselektivität der Reaktion zählt ebenso zu den Vorteilen dieser Kreuzkupplung.^[47]



Schema 3.1: Allgemeines Schema der *Suzuki*-Kupplung.

Der Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung lässt sich anhand eines für Kreuzkupplungen typischen Katalysezyclus beschreiben (Schema 3.2).^[48] Begonnen wird mit der oxidativen Addition (I), bei der sich der Palladium-Ligand-Komplex in die Bindung des Arylhalogenids einbettet und somit formal oxidiert wird. Im nächsten Schritt, dem metathetischen Ersatz (II), substituiert die eingesetzte Base das Halogenid. Die Arylboronsäure wird schließlich durch die

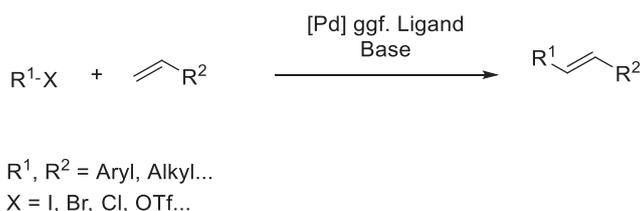
Base zum Boronat-Komplex umgewandelt, welcher in der Transmetallierung (III) zu einer Übertragung des Arylrests des Komplexes auf das Palladiumzentrum führt. Eine anschließende reduktive Eliminierung (IV) führt zur Bildung des gewünschten Biaryls, während der Katalysator regeneriert wird.



Schema 3.2: Schematische Darstellung des Mechanismus der *Suzuki-Kupplung*.

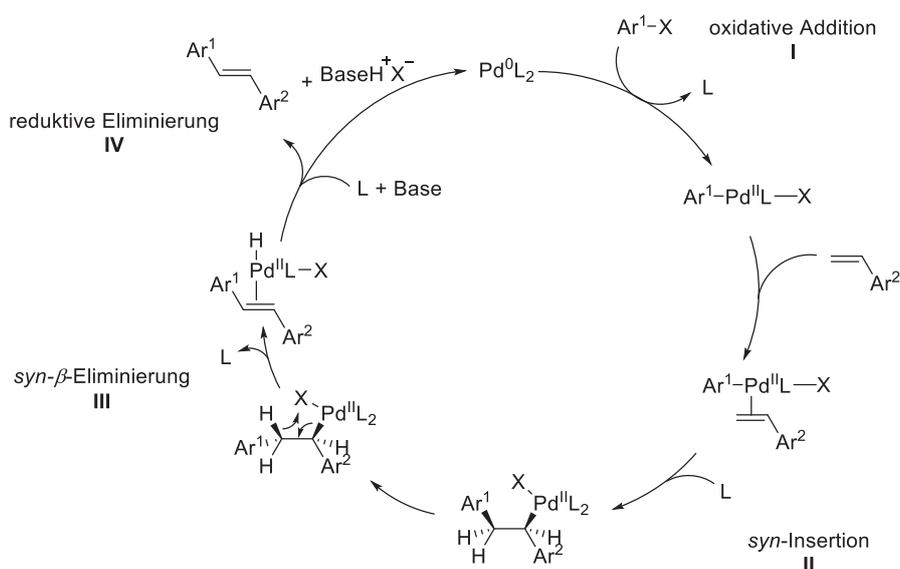
3.1.2.2 Heck-Kupplung

Die ebenfalls mit einem Nobelpreis ausgezeichnete *Heck-Kupplung* ist ein Vorreiter der palladiumkatalysierten Kupplung vinylständiger Reaktanden mit (Hetero)aryl- oder (Hetero)alkylhalogeniden (Schema 3.3).^[49] Die 1972 beschriebene Reaktion wird fälschlicherweise oft den Kreuzkupplungen zugeordnet. Im Katalysezyklus ist jedoch kein Metallorganyl vorhanden, weshalb keine für Kreuzkupplungen charakteristische Transmetallierung stattfindet (Schema 3.4).^[50] Die *Heck-Kupplung* ist seit ihrer ersten Veröffentlichung rasant optimiert und weiterentwickelt worden.^[51] Damit ist sie zu einer der bedeutsamsten Kupplungsreaktionen für die Synthese von pharmazeutischen und biologischen Wirkstoffen herangewachsen.^[52]



Schema 3.3: Allgemeines Schema der *Heck-Kupplung*.

Der von *Heck* postulierte Reaktionsmechanismus besagt, dass nach der oxidativen Addition (I) des Arylhalogenids eine Koordination des Vinyls an den Palladiumkomplex erfolgt (Schema 3.4).^[50, 53] Die anschließende *syn*-Insertion (II) durch einen weiteren Liganden führt zur Übertragung des vorher am Palladium gebundenen Aryls auf den vinylichen Reaktionspartner. Durch eine anschließende Rotation ist eine sterische *syn*- β -Eliminierung (III) möglich, bei der das vinyliche Kupplungsprodukt am Palladium komplexiert bleibt. Nach einer reduktiven Eliminierung (IV) durch eine Base wird der Katalysator freigesetzt und der Palladium-Ligand-Komplex steht einem neuen Katalysezyklus zur Verfügung.

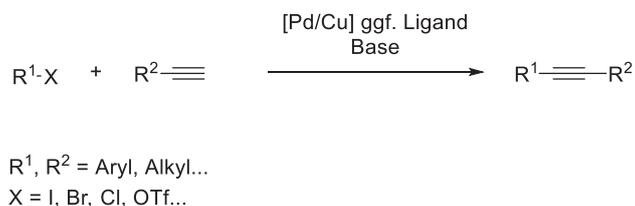


Schema 3.4: Katalysezyklus der *Heck*-Kupplung.

3.1.2.3 *Sonogashira*-Kupplung

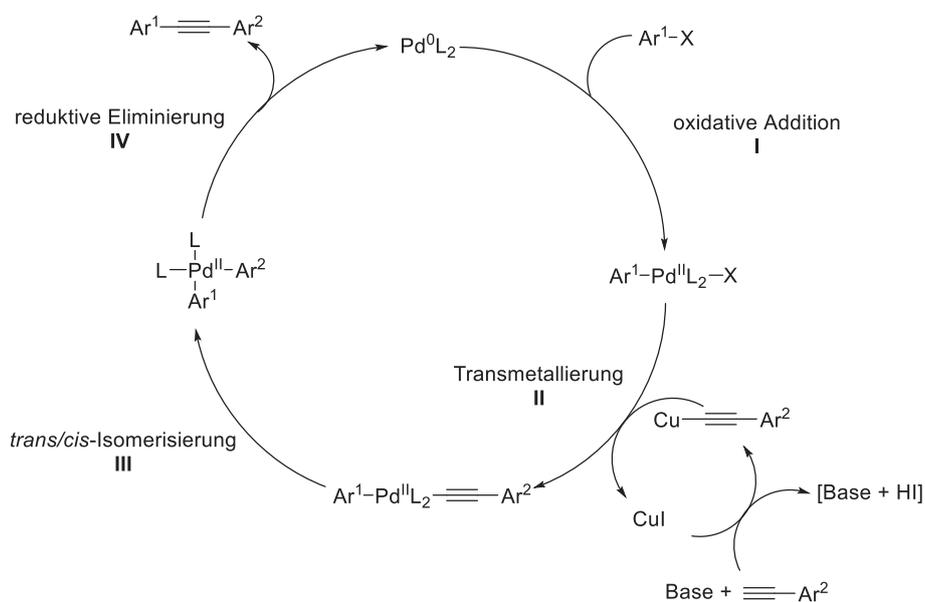
Die *Sonogashira*-Kupplung hat als palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion terminaler Alkine mit Arylhalogeniden eine herausragende Bedeutung in der Synthese organischer Moleküle. Die Reaktion zwischen sp^2 -hybridisierten halogenierten Aromaten und endständigen sp -hybridisierten Kupplungsreaktanden wurde unabhängig voneinander von *Sonogashira*^[54], *Heck*^[55] und *Cassar*^[56] beschrieben (Schema 3.5). Letztere entwickelten diese ausgehend der zuvor postulierten *Heck*-Kupplung, während *Sonogashira* eine Weiterentwicklung der *Stephens-Castro*-Reaktion^[57] anstrebte. So nutze *Sonogashira* ein Zusammenspiel der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung von Arylhalogeniden und terminaler Alkine mit der kupferkatalysierten Alkynierung des Palladiumkomplexes.^[58] Ihre immer stetig wachsende Bedeutung und Weiterentwicklung verdankt die *Sonogashira*-Kupplung der Möglichkeit variabler Reaktionsbedingungen. So können neben Halogeniden

auch Pseudohalogenide^[59] und anstelle von Palladiumkatalysatoren auch Nickelkatalysatoren^[60] eingesetzt werden.



Schema 3.5: Allgemeines Schema der *Sonogashira*-Kupplung.

Der allgemein vermutete Reaktionsmechanismus besteht aus zwei kombinierten Katalysezyklen (Schema 3.6). Der erste palladiumkatalysierte Zyklus beginnt mit der oxidativen Addition (I) des Palladium-Ligand-Komplexes in die Arylhalogenid-Bindung. Im nächsten Schritt, der Transmetallierung (II), wird das Halogen durch ein terminales Alkin ersetzt, welches zuvor durch den kupferkatalysierten Zyklus aktiviert wurde. Diese Aktivierung beginnt durch eine Reaktion des Kupferiodids mit dem Alkin, welche durch die Base zu einem Kupferacetylid reagieren. Mit diesem kann nun die Transmetallierung erfolgen, wobei regeneriertes Kupferiodid entsteht. Schließlich wird durch eine *trans/cis*-Isomerisierung (III) im Palladium-Ligand-Alkin-Komplex die reduktive Eliminierung (IV) eingeleitet, wodurch das gewünschte Kupplungsprodukt entsteht und der Palladium-Ligand-Komplex zurückgewonnen wird.



Schema 3.6: Schematische Darstellung der Katalysezyklen der *Sonogashira*-Kupplung.

3.1.3 Solvatochromie

Betrachtet man die Absorption und die Fluoreszenz einer Substanz in verschiedenen Lösungsmitteln, so kann es sein, dass diese sich proportional zur Lösungsmittelpolarität ändern. Dieses Phänomen nennt man Solvatochromie und wurde erstmals von *Hantzsch* beschrieben.^[61] Tendiert das Emissionsverhalten mit steigender Polarität zu höheren Energien und ist somit eine hypsochrome Verschiebung der Fluoreszenz zu beobachten, so spricht man von einer negativen Solvatochromie. Eine positive Solvatochromie beschreibt dementsprechend das gegenteilige Verhalten, bei der eine bathochrome Verschiebung des Emissionsverhaltens mit steigender Lösungsmittelpolarität detektiert werden kann.

Dieser Effekt, der gleichzeitig einen Einfluss auf die *Stokes*-Verschiebung aufweist, wird durch die Änderung des Dipolmomentes bei Anregung eines Fluorophors durch Photonen induziert (Abbildung 3.4). Bei der Solvatochromie wird der Fluorophor vom S_0 -Zustand in einen höher angeregten Zustand versetzt. Befindet sich dieser oberhalb des S_1 -Zustandes so bewirkt die innere Konversion (*internal conversion*, IC) einen Energieverlust, wodurch schließlich der S_1 -Zustand angestrebt wird. In den meisten Fällen ist das Dipolmoment im angeregten Zustand (μ_E) größer als im S_0 -Zustand (μ_G). Um weiterhin eine gute Stabilisierung durch die Lösungsmittelmoleküle zu gewährleisten, kommt es zu einer Solvensrelaxation, bei der sich diese neu arrangieren, wobei der S_1 -Zustand energetisch abgesenkt wird. Die nun einhergehende Abnahme der Emissionsenergie ($h\nu_E$) hängt mit der Größe der Dipolmomentsänderung während der Anregung sowie mit der Polarität der Lösungsmittelmoleküle zusammen.^[62]

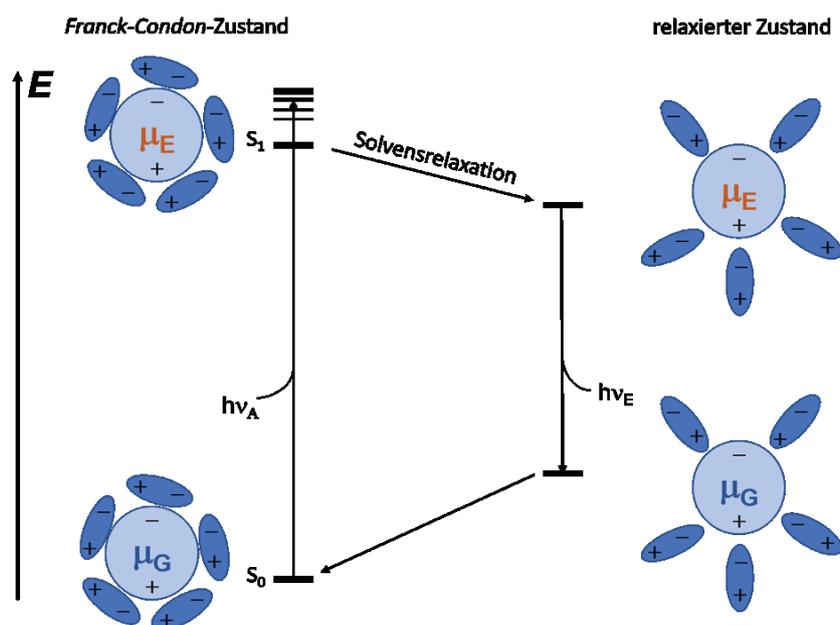


Abbildung 3.4: *Jablonski*-Diagramm im Fall einer bathochrom verschobenen Emissionssolvatochromie.

Eine quantitative Berechnung der oben beschriebenen Differenz der Dipolmomente gibt Aufschlüsse über die Solvatochromie von Fluorophoren und kann mit Hilfe des *Lippert-Mataga*-Modells durchgeführt werden.^[63] Zunächst wird die Orientierungspolarisierbarkeit Δf verschiedener Lösungsmittel nach der folgenden Gleichung bestimmt:

$$\Delta f = \frac{\varepsilon_r - 1}{2\varepsilon_r + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \quad (1)$$

ε_r beschreibt die relative Dielektrizitätskonstante und n den Brechungsindex des jeweiligen Lösungsmittels. Anschließend kann die Orientierungspolarisierbarkeit Δf gegen die *Stokes*-Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ aufgetragen werden. Ist hierbei ein proportionaler Zusammenhang mit einem guten Determinationskoeffizienten erkennbar, so kann das *Lippert-Mataga*-Modell zur Berechnung der Übergangsdipolmomentsänderung herangezogen werden.

Die *Stokes*-Verschiebung lässt sich mit der *Lippert-Mataga*-Gleichung [Gl. (2)] durch die Änderung des Dipolmomentes vom Grundzustand in den angeregten Zustand beschreiben.

$$\tilde{\nu}_a - \tilde{\nu}_f = \frac{2\Delta f}{4\pi\varepsilon_0 h c a^3} (\mu_E - \mu_G)^2 + const \quad (2)$$

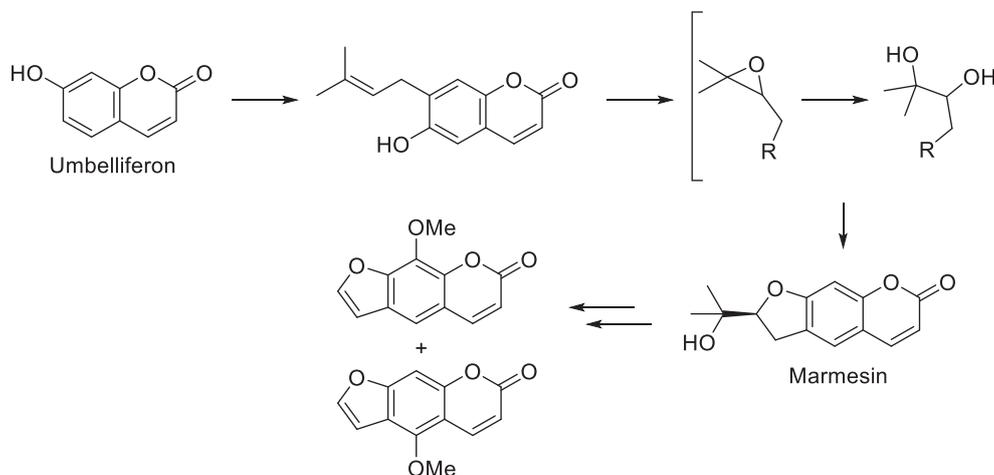
Die Parameter $\tilde{\nu}_a$ und $\tilde{\nu}_f$ definieren die Absorptions- und Emissionsmaxima (in cm^{-1}). ε_0 ist die Permittivitätskonstante im Vakuum ($8.8542 \cdot 10^{-12} \text{ AsV}^{-1}\text{m}^{-1}$) und h das *Planck*'sche Wirkungsquantum ($6.6256 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$). Außerdem beschreibt c die Lichtgeschwindigkeit ($2.9979 \cdot 10^{10} \text{ cms}^{-1}$) und a den Radius des Lösungsmittelhohlraums, der das untersuchte Molekül besetzt. Schließlich beziehen sich μ_E und μ_G auf die Dipolmomente im Grund- und angeregten Zustand. Der Radius a wird oft durch die Annahme eines sphärischen Dipols des untersuchten Moleküls, oftmals mittels DFT-Berechnungen im optimierten Grundzustand, bestimmt. Mit Zuhilfenahme aller Parameter kann nun die Änderung des Dipolmomentes vom Grundzustand in den angeregten Zustand näherungsweise bestimmt werden. Es ist jedoch wichtig zu verstehen, dass es sich hierbei um eine Approximation bezüglich der Lösungsmittelsensitivität des Systems handelt und etwaige Konkurrenzeffekte, wie Charge-Transfer-Zustände, starke Wasserstoffbrückenbindungen oder nicht sphärische Dipole außen vor gelassen werden.^[64]

3.2 Synthese von 5-Brom-8-methoxypsoralen

3.2.1 Literatur und Kenntnisstand verschiedener Syntheserouten des Psoralens

Seitdem der Zusammenhang zwischen Psoralenen und der Behandlung verschiedener Hautkrankheiten in Kombination mit ultraviolettem Licht aufgezeigt wurde, stieg die Anzahl der Forschungsarbeiten in diesem Gebiet rasch an.^[65] Im Jahr 1834 wurde 5-Methoxypsoralen, als erstes lineares Furocumarin, aus der Bergamotte extrahiert ohne die Eigenschaften dieses zu untersuchen.^[66] Erst über hundert Jahre später wurde Biologen und Biochemikern bewusst, welche bedeutsame Rolle Psoralenderivate verknüpft mit Lichtbestrahlung bei Pflanzen und später auch beim Menschen spielen würden.^[67]

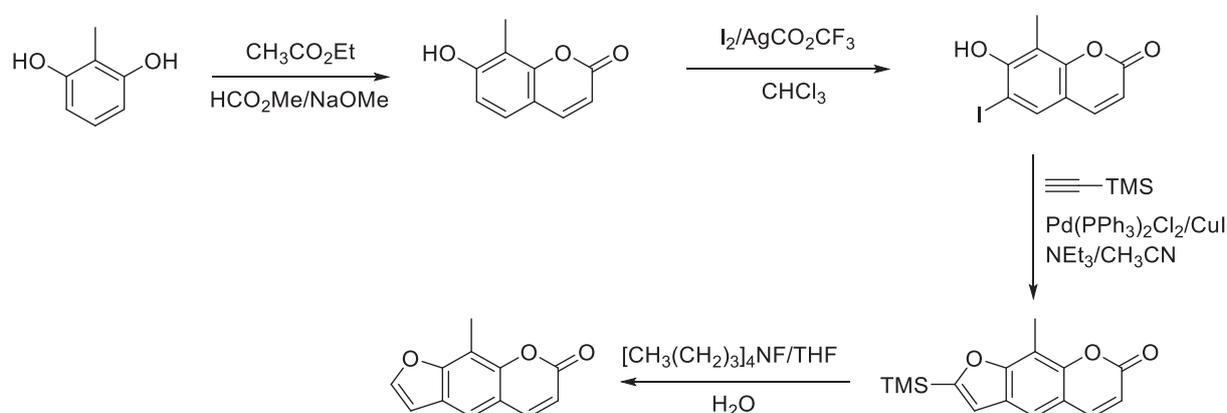
Durch Untersuchungen von *Caporale*,^[68] *Dall'Aqua*^[69] und *Brown*^[70] konnte die Biosynthese des Psoralens weitgehendst aufgeklärt werden (Schema 3.7). Dabei beginnt diese mit einer Isoprenylierung von Umbelliferon, welches im Folgenden über ein Epoxid in ein Dihydroxyderivat transformiert wird. Eine Dehydrierung führt nun zum Schlüsselintermediat, dem Marmesin,^[71] aus welchem bei anschließender Hydroxylierung und Methoxylierung die Furocumarine 5- und 8-Methoxypsoralen gewonnen werden.^[72]



Schema 3.7: Biosynthese von linearen Furocumarinen.

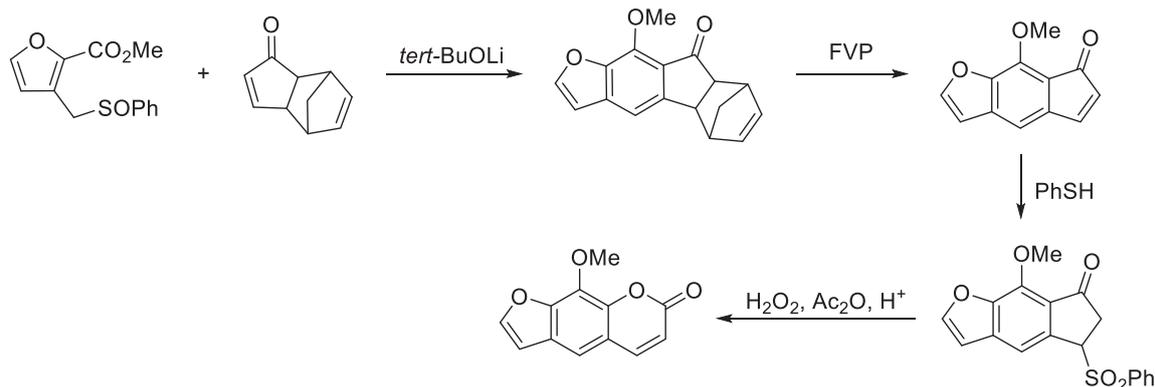
Um die Forschung an linearen Furocumarinen voranzutreiben, war es essentiell, dass diese auch synthetisch hergestellt werden konnten. Vorreiter in diesem Gebiet waren *Späth* und *Pailer*. Nachdem sie 1934 erstmals das gewinkelte Furocumarin, Angelicin, ausgehend von Umbelliferon-Natrium synthetisierten, gelang es ihnen zwei Jahre später das gewünschte lineare Psoralen zu erhalten.^[73] Mit einer Gesamtausbeute von unter einem Prozent standen jedoch noch weitere Untersuchungen aus, um eine möglichst effiziente Syntheseroute zu gewährleisten.

Viele der daran anschließenden Syntheseansätze begannen, gleichermaßen wie die Biosynthese, mit Umbelliferon als Ausgangssubstanz. So erhielt *Macleod* durch eine vierstufige basenkatalysierte Synthese das gewünschte Psoralen mit insgesamt 30 % Gesamtausbeute.^[74] Durch eine Iodierung und anschließender Umsetzung mit Allylbromid sowie einer kupferkatalysierten Umsetzung des Umbelliferons konnten weitere Syntheserouten zum linearen Furocumarin etabliert werden.^[75] *Aquila* erzielte eine mittels *Sonogashira*-Kupplung katalysierte Cyclisierung des Furanrings mit erstmaligen Gesamtausbeuten von über 50 % (Schema 3.8).^[76] Dabei diente 2-Methylresorcinol als Ausgangssubstanz, welche im ersten Schritt zu einem Umbelliferonderivat umgesetzt und anschließend iodiert wurde. Der darauffolgende palladium- und kupferkatalysierte Ringschluss ergab das Psoralengrundgerüst, welches durch Spaltung der Trimethylsilylgruppe das 8-Methylpsoralen ergab.



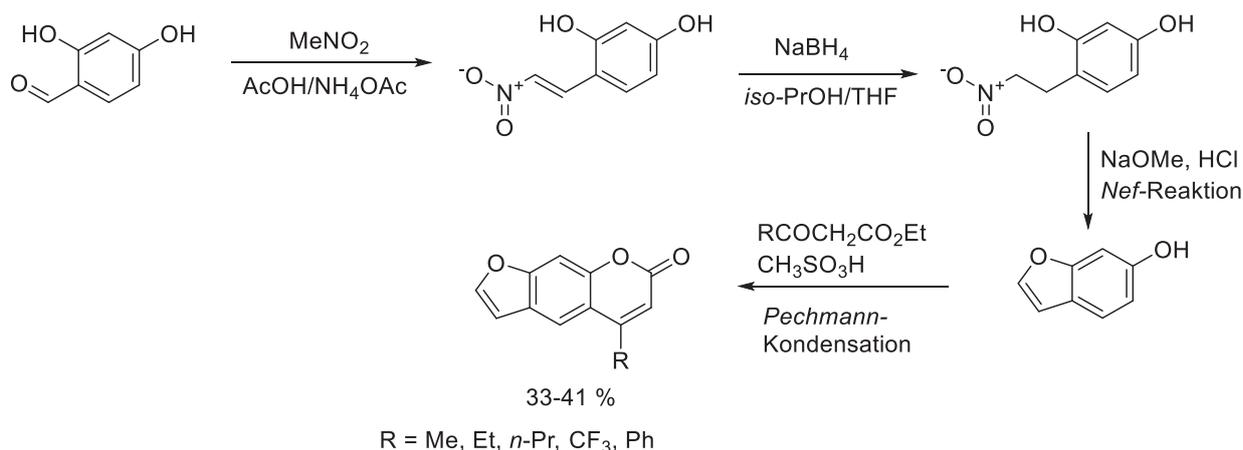
Schema 3.8: Synthese von 8-Methylpsoralen nach *Aquila*.^[76]

Die Wahl der Ausgangssubstanz begrenzte jedoch die Möglichkeit substituierte Psoralene zu erhalten, was für die zukünftige PUVA-Forschung von entscheidender Bedeutung war. Vielzahlige Darstellungsmöglichkeiten substituerter Furocumarine folgten, wobei auch außergewöhnliche Synthesevorschläge, wie eine anionische [4+2]-Cycloaddition, vorgeschlagen wurden (Schema 3.9).^[77] Durch eine anschließende Flash-Vakuum-Pyrolyse (FVP) und Umsetzung mit Thiophenol konnte nach einer *Baeyer-Villiger*-Oxidation das gewünschte 8-Methoxypsoralen erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug jedoch nur ca. 30 %.



Schema 3.9: Synthese von 8-Methoxypsoralen nach *Murty*.^[78]

Im neuen Jahrtausend wurden innovative Synthesewege vorangetrieben, bei der auch die Diversität der entstandenen Produkte in den Vordergrund gerückt wurde. So postulierte *Yue* eine Darstellungsweise, bei der als Ausgangssubstanz 4-Formylresorcinol diente.^[79] Mit der insgesamt vierstufigen Synthese konnten fünf verschiedene substituierte Psoralene mit einer Gesamtausbeute von 33 bis 41 % erzielt werden (Schema 3.10).

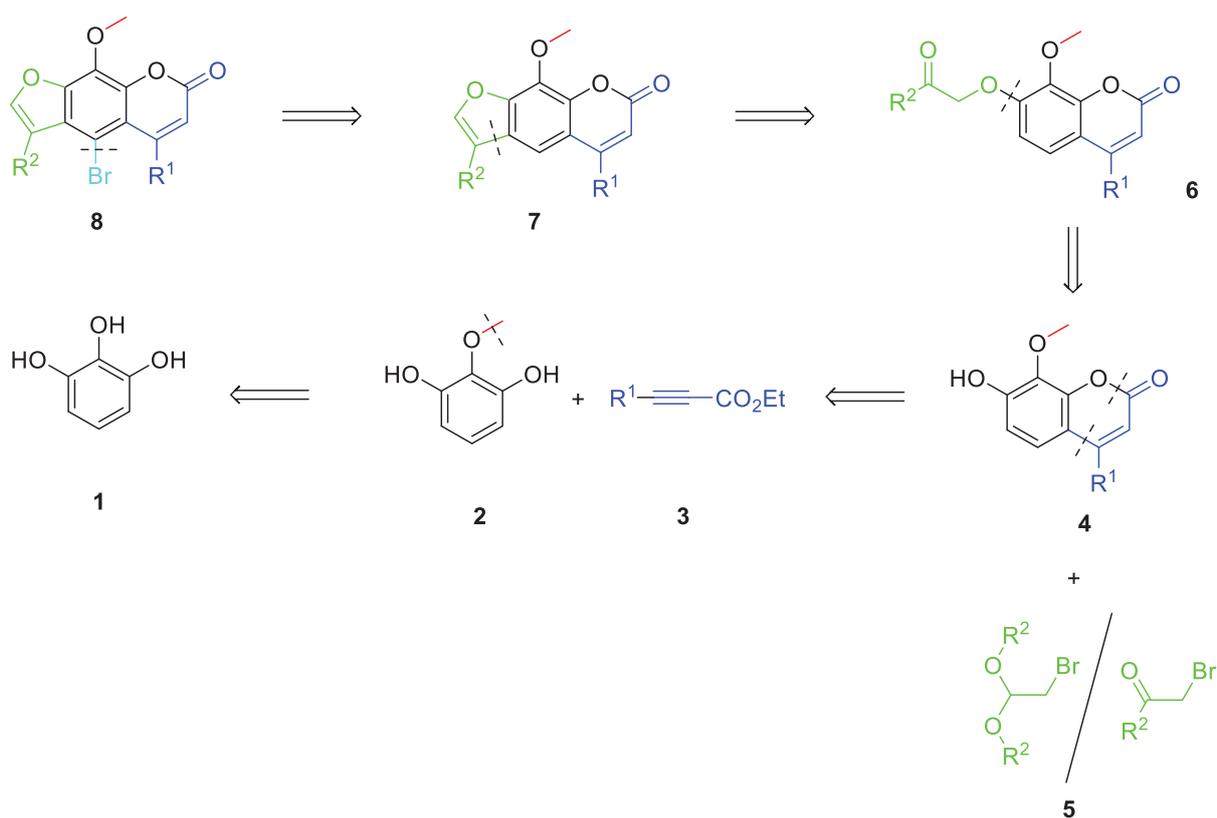


Schema 3.10: Synthese verschiedener linearer Psoralene nach *Yue*.^[79]

Die hier gezeigten Beispiele zur Darstellung verschiedener Furocumarine verdeutlichen wie komplex und herausfordernd die Syntheseroute zum Psoralen erscheint. Vielen Ansätzen mangelt es an Diversitätsmöglichkeiten oder scheinen durch ihre Ausgangsmaterialien und vielzähligen Synthesestufen limitierend. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen im Hinblick auf alternative Synthesewege sowie Optimierungen bereits etablierter Synthesestrategien wichtig, um eine effiziente und diversitätsorientierte Syntheseroute zu substituierten Psoralenen zu erhalten.

3.2.2 Synthesestrategie

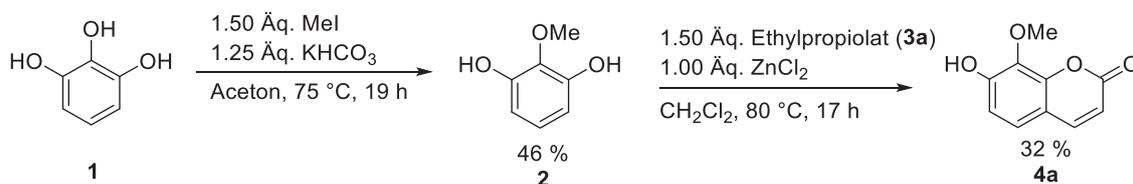
Um eine möglichst vollständige und effiziente Syntheseroute hin zum Psoralen zu gewährleisten, wurde eine retrosynthetische Analyse ausgehend vom Zielmolekül **8** vorgenommen (Schema 3.11). Als erster Schnitt wird die Bindung zwischen dem Psoralengrundgerüst und dem Brom gebrochen. Das daraus resultierende Synthons **7** kann durch einen weiteren retrosynthetischen Schnitt innerhalb der Furaneinheit zum Cumarinderivat **6** übersetzt werden. Durch einen Bindungsbruch (*discon*) der Etherbindung im Target **6** ergeben sich zwei neue Synthons **4** und **5**. Dabei stellt **5** ein halogeniertes Acetal- oder Aldehydderivat dar, während das Zielmolekül **4** eine Umbelliferonverbindung zeigt. Ein diagonaler Schnitt zweier Bindungen im Pyronring des Umbelliferons spaltet das Derivat in zwei neue Reagenzien, das 2-Methoxyresorcinol (**2**) und das Propiolat **3**. Eine anschließende Umwandlung der Methoxyfunktionalisierung (*functional group interconversion, fgi*) hin zur Hydroxygruppe führt zum Zielmolekül Pyrogallol (**1**).



Schema 3.11: Retrosynthetische Analyse des bromierten Psoralengerüsts **8**.

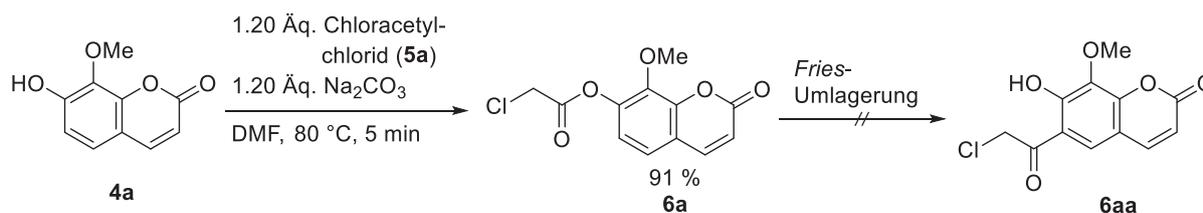
3.2.3 Syntheseroute des bromierten 8-Methoxypsoralens

Als Startmaterial wurde Pyrogallol (**1**) gewählt, da es im Vergleich zu 2-Methoxyresorcinol (**2**) um ein Vielfaches kostengünstiger ist. Ausgehend von Verbindung **1** wurde in einer zweistufigen Synthese das 7-Hydroxy-8-methoxycumarin (**4a**), welches für den Aufbau des Psoralengerüsts benötigt wird, hergestellt. Dazu wurde im ersten Schritt mittels Methyljodid methyliert und eine Hydroarylierung mit Ethylpropiolat (**3a**) angeschlossen (Schema 3.12).^[80] Alternative Synthesen von Verbindung **4a** ausgehend von 2-Methoxyresorcinol (**2**) mit Palladiumdiacetat bzw. -ditriflat und Trifluoressigsäure führten zu keinen oder nur geringeren Ausbeuten.^[81]



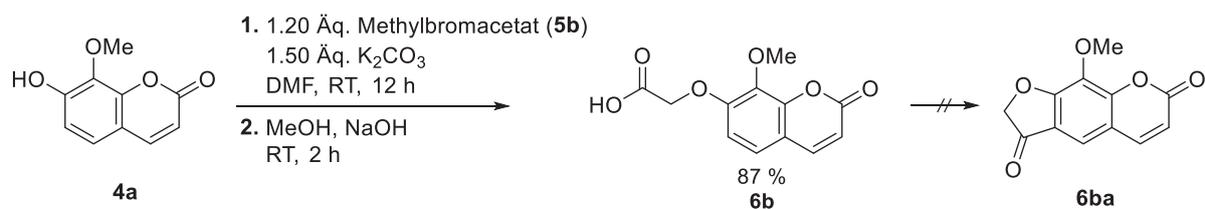
Schema 3.12: Synthese des Cumarinderivates **4a**.

Um das gewünschte Zielmolekül weiter aufzubauen, wurden verschiedene Routen hin zum Psoralen untersucht. In einem ersten Syntheseansatz konnte eine *Williamson*-Ethersynthese an Verbindung **4a** mit einer sehr guten Ausbeute von 91 % durchgeführt werden.^[82] Die anschließende *Fries*-Umlagerung gestaltete sich jedoch als problematisch, da sie weder mit Aluminiumchlorid, noch mit anderen Lewis-Säuren und Reagenzien wie Titanchlorid,^[83] Zink,^[84] Methansulfonsäure^[85] oder Phosphorpentoxid^[86] zu einem Umsatz führte (Schema 3.13).



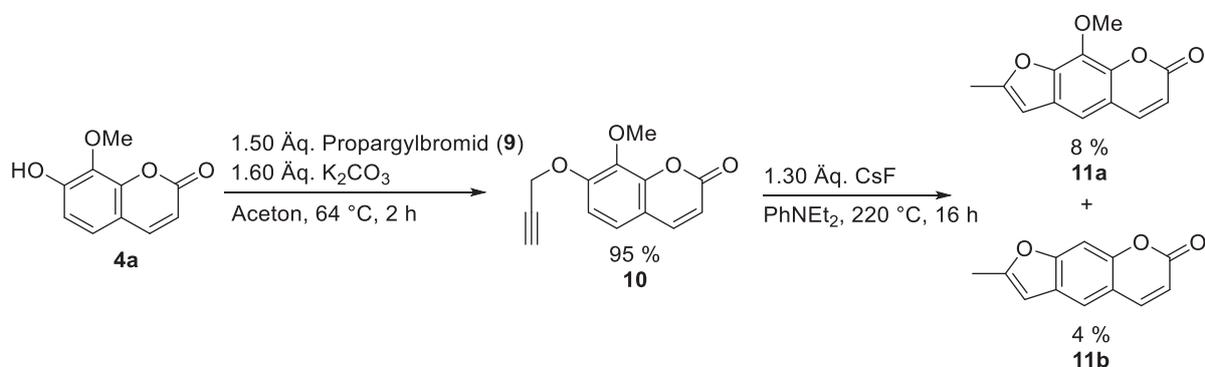
Schema 3.13: *Williamson*-Ethersynthese und anschließende *Fries*-Umlagerung des Umbelliferonderivates.

Da die gewählte Syntheseroute nicht zum gewünschten Produkt führte, wurde ausgehend vom 7-Hydroxy-8-methoxycumarin (**4a**) eine alternative Synthesestrategie angestrebt. Hierbei wurde ebenfalls eine *Williamson*-Ethersynthese mit Methylbromacetat (**5b**) an Verbindung **4a** durchgeführt.^[87] Die anschließende Cyclisierung mit Thionylchlorid konnte wiederum nicht erzielt werden (Schema 3.14). Weitere Ansätze den Ringschluss mittels Oxalylchlorid sowie Aluminiumchlorid hervorzurufen blieben ebenso erfolglos.^[88]



Schema 3.14: *Williamson*-Ethersynthese mit Methylbromacetat (**5b**) und nachfolgende Cyclisierung von Verbindung **6b**.

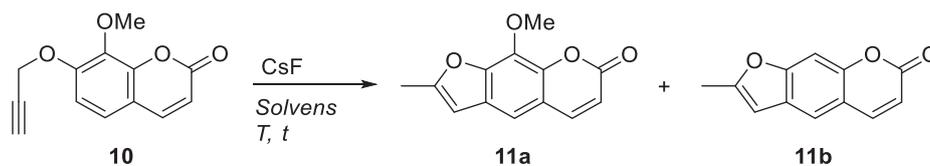
Eine weitere Synthesestrategie ausgehend von Verbindung **4a** konnte ebenfalls durch eine erfolgreiche *Williamson*-Ethersynthese angestoßen werden. Dabei wurde Propargylbromid (**9**) als Halogenid eingesetzt. Die anschließende Cyclisierung durch Caesiumfluorid in *N,N*-Diethylanilin ergab nun erstmals das gewünschte Psoralengerüst **11a** (Schema 3.15).^[89]



Schema 3.15: Darstellung des Psoralengerüsts **11a** mithilfe von Propargylbromid (**9**).

Die geringe Ausbeute von nur 8 % und die erfolgte Demethoxylierung durch die hohen Temperaturen veranlassten verschiedene Optimierungsstudien (Tabelle 3.1).

Anfangs wurde die Temperatur von 220 °C schrittweise auf bis zu 190 °C reduziert, um die Abspaltung der Methoxygruppe und somit der Entstehung des Nebenproduktes **11b** zu vermeiden. Darüber hinaus schien sich das Psoralen bei Temperaturen um die 200 °C in *N,N*-Diethylanilin zu zersetzen. Senkte man die Reaktionstemperatur herab, so konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden, da nach 32 h noch Startmaterial reisoliert werden konnte. Somit wurden durch eine Herabsetzung der Temperatur und einer Erhöhung der Reaktionszeit keine signifikanten Ausbeutesteigerungen erzielt (Tabelle 3.1, Eintrag 1-5). Durch eine Erhöhung der Äquivalente des Caesiumfluorids stieg die Ausbeute auf 18 % (Tabelle 3.1, Eintrag 6). Ein Wechsel der Wärmequelle vom konventionellen Ölbad zur Mikrowellenbestrahlung konnte bei gleichzeitiger Absenkung der Reaktionstemperatur auf 170 °C sowie einer Reaktionsdauer von nur drei Stunden ebenfalls eine Ausbeutesteigerung auf 25 % erzielen (Tabelle 3.1, Eintrag 9).

Tabelle 3.1: Optimierungsstudie der Cyclisierung von Verbindung **10**.

Cyclisierung							
Eintrag	CsF	Solvens	t [h]	T [°C]	Ausbeute 11a ^[a]	Ausbeute 11b ^[a]	Edukt 10 ^[a]
1	1.30 Äq.	PhNEt ₂	16	220	8 %	4 %	-
2	1.30 Äq.	PhNEt ₂	16	210	13 %	3 %	-
3	1.30 Äq.	PhNEt ₂	16	200	13 %	13 %	13 %
4	1.30 Äq.	PhNEt ₂	32	200	14 %	18 %	5 %
5	1.30 Äq.	PhNEt ₂	32	190	12 %	2 %	27 %
6	1.70 Äq.	PhNEt ₂	48	190	18 %	Spuren	26 %
7	1.70 Äq.	PhNEt ₂	0.5, MW	190	2 %	4 %	-
8	1.70 Äq.	PhNEt ₂	1.5, MW	170	14 %	-	18 %
9	1.70 Äq.	PhNEt ₂	3, MW	170	25 %	25 %	-

^[a] Isolierte Ausbeute durch Säulenchromatographie.

Die Reaktion in reinem Polyethylenglykol 400 ohne Verwendung einer Base führte ebenfalls zu einer Cyclisierung des Systems.^[90] Jedoch konnten keine Ausbeutesteigerungen erzielt werden. Weder längere Reaktionszeiten noch niedrigere Temperaturen brachten eine Effizienzsteigerung mit sich (Tabelle 3.2). Da sich Polyethylenglykol durch eine Mikrowellenbestrahlung zersetzen würde, konnte kein Wechsel der Wärmequelle vorgenommen werden.

Tabelle 3.2: Optimierungsstudie der Cyclisierung von Verbindung **10**.

Cyclisierung						
Eintrag	Solvens	t [h]	T [°C]	Ausbeute 11a ^[a]	Ausbeute 11b ^[a]	Edukt 10 ^[a]
1	PEG 400	16	200	7 %	21 %	-
2	PEG 400	32	170	17 %	5 %	38 %
3	PEG 400	48	160	11 %	-	58 %

^[a] Isolierte Ausbeute durch Säulenchromatographie.

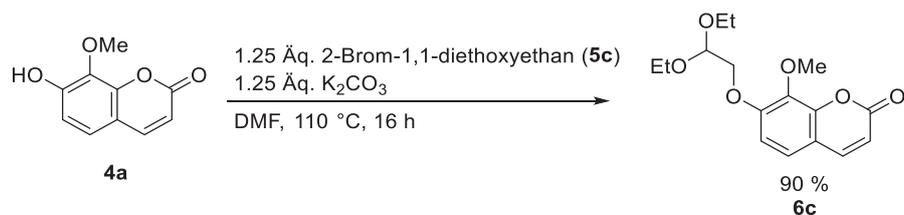
Ein Wechsel von Polyethylenglykol 400 zu *N*-Methyl-2-pyrrolidon^[91] führte schlussendlich zu einer Ausbeutesteigerung auf 27 % bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C und einer Reaktionszeit von einer Stunde in der Mikrowelle. Vorteilhaft hierbei war, dass kein demethoxyliertes Nebenprodukt **11b** entstand und die Reinigung somit einfacher durchführbar war (Tabelle 3.3, Eintrag 3).

Tabelle 3.3: Optimierungsstudie der Cyclisierung von Verbindung **10**.

Cyclisierung						
Eintrag	Solvens	t [h]	T [°C]	Ausbeute 11a ^[a]	Ausbeute 11b ^[a]	Edukt 10 ^[a]
1	NMP	16	180	18 %	8 %	57 %
2	NMP	0.5, MW	170	15 %	-	22 %
3	NMP	1, MW	170	27 %	-	8 %
4	NMP	1.5, MW	170	12 %	-	-

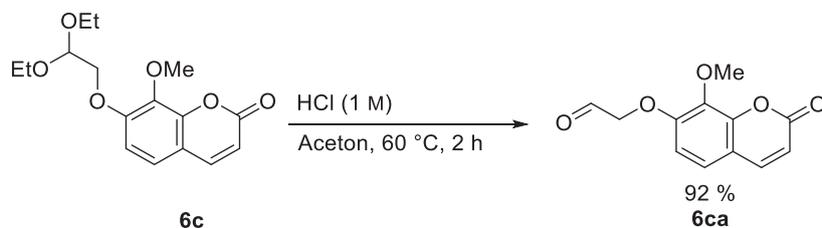
^[a] Isolierte Ausbeute durch Säulenchromatographie.

Da eine Ausbeute von 27 % für eine mehrstufige Syntheseroute keine gute Effizienz aufzeigt, wurde eine weitere Synthesestrategie ausgeführt. Dabei wurde wiederum eine *Williamson*-Ethersynthese ausgehend von Verbindung **4a** und 2-Brom-1,1-diethoxyethan (**5c**) voran gestellt (Schema 3.16).^[92] Das beabsichtigte Zwischenprodukt **6c** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 90 % isoliert werden.



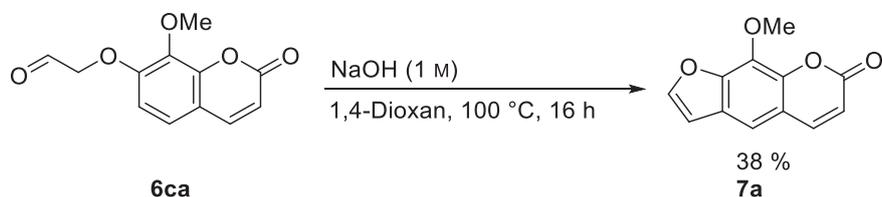
Schema 3.16: Williamson-Ethersynthese von Verbindung **4a** mit 2-Brom-1,1-diethoxyethan (**5c**).

Die anschließende Acetalspaltung konnte unter Verwendung von 1 M Salzsäure mit einer guten Ausbeute von 92 % durchgeführt werden (Schema 3.17). Die Umwandlung des Acetals mit Schwefelsäure zum Aldehyd^[93] ergab nur eine moderate Ausbeute von 55 %. Eine basische Acetalspaltung mit Natriumhydroxid führte nur zu schlechten Ausbeuten von 11 %. Auch ein Wechsel des Lösungsmittels von Aceton zu Dichlormethan bzw. Acetonitril brachten nur moderate Ausbeuten von 58 bzw. 44 % mit sich.



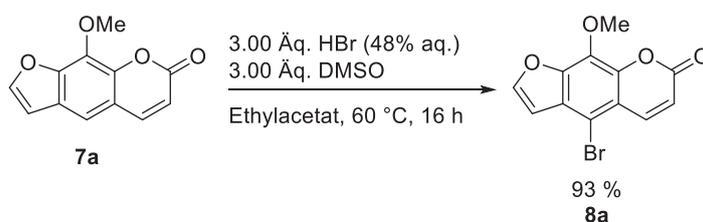
Schema 3.17: Acetalspaltung von Verbindung **6c**.

Um nun durch einen Ringschluss das 8-MOP-Grundgerüst zu erhalten, wurde das Aldehydderivat **6ca** mit Hilfe von 1 M Natronlauge cyclisiert (Schema 3.18).^[93] Um die Ausbeute der Cyclisierung zu steigern, wurden weitere Ringschlussreaktionen ausgehend von Verbindung **6ca** untersucht. Jedoch konnte weder mit dem Ionenaustauscher Amberlyst-15^[93] noch mit Polyphosphorsäure^[94] ein Umsatz zum gewünschten Produkt **7a** realisiert werden.



Schema 3.18: Cyclisierung zum 8-Methoxypsoralen (**7a**).

Um im späteren Verlauf das synthetisierte Psoralen mit funktionalisierten Heteroaromaten in verschiedenen Kupplungsreaktionen umzusetzen, wurden verschiedene Möglichkeiten zur Bromierung des 8-Methoxypsoralens (**7a**) untersucht. Da ein Umsatz mit NBS lediglich zu einer Ausbeute von 33 % führte, wurde eine alternative Bromierungsreaktion mit Bromwasserstoffsäure und DMSO gewählt.^[95] Dabei konnten sehr gute Ausbeuten des selektiv bromierten Produkts **8a** von 93 % generiert werden (Schema 3.19).



Schema 3.19: Bromierung des 8-Methoxypsoralens (**7a**).

3.2.4 Fazit

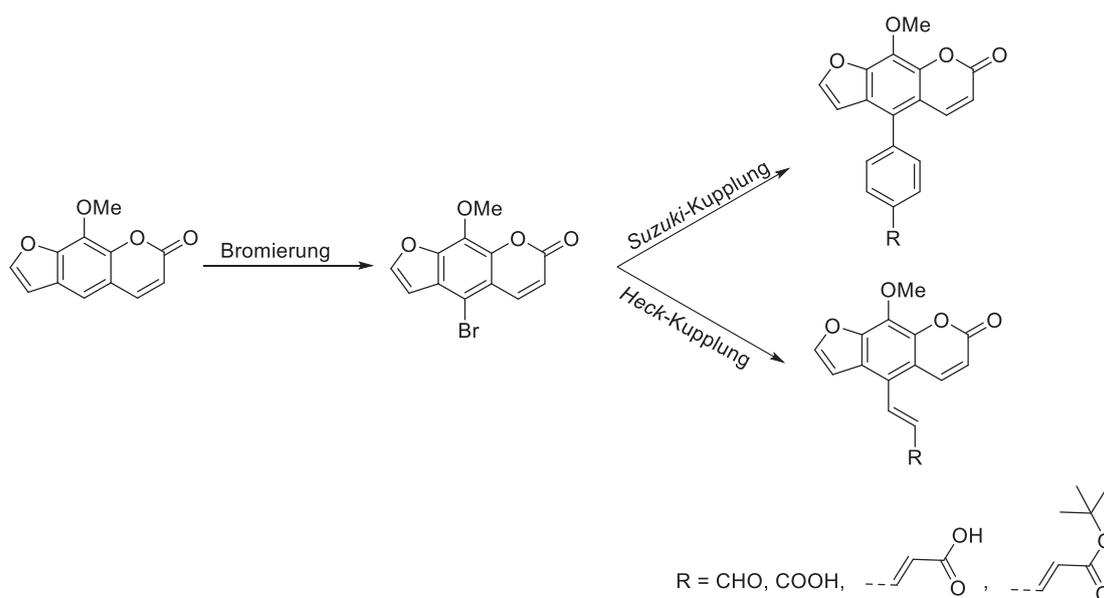
Es konnten zwei alternative Syntheserouten hin zum 8-Methoxypsoralengrundgerüst basierend auf dem kostengünstig erwerbbaaren Startmaterial Pyrogallol (**1**) realisiert werden. Dabei wurden jeweils unterschiedliche substituierte Umbelliferonderivate durch Methylierung, Hydroarylierung und verschiedenen *Williamson*-Ethersynthesen als Zwischenprodukte dargestellt. Durch Cyclisierungen eines Propargyl- oder Aldehydsubstituenten wurde ein Ringschluss der Benzofuraneinheit erzielt. Der durch eine Alkincyclisierung vorgeschlagene Syntheseweg stellt einen vollständig neuen und mit nur vier Syntheseschritten sehr schnellen Zugang zum methylierten 8-Methoxypsoralen **11a** dar.

Nichtsdestotrotz wurden in der folgenden Arbeit alle Kupplungsprodukte ausgehend vom unsubstituierten 8-Methoxypsoralen (**7a**) gewonnen. Dieses konnte durch die abweichende Syntheseroute mittels acetal- sowie aldehydfunktionalisiertem Umbelliferonderivat dargestellt werden. Diese Wahl beruhte insbesondere auf der besseren Ausbeute im Cyclisierungsschritt und der komfortableren Aufarbeitung der Gesamtroute, die ebenfalls als neuartig und effizient angesehen werden kann.

3.3 Kupplungsreaktionen zur Darstellung 5-substituierter 8-Methoxypsoralene

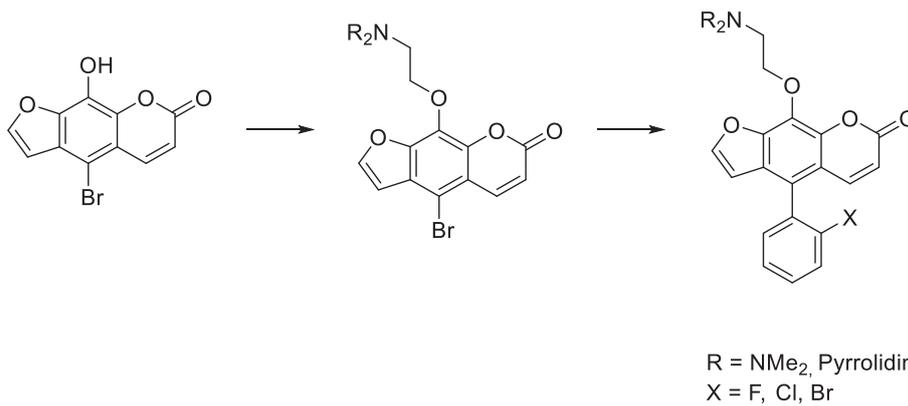
3.3.1 Literatur und Kenntnisstand der substituierten Psoralene

Der Fokus auf dem Gebiet der Psoralensynthesen beschränkte sich bis vor wenigen Jahren ausschließlich auf die Weiterentwicklung und Optimierung der Totalsynthese hin zum Psoralengrundgerüst. Erweiterte Psoralen-Chromophore durch Substitution funktioneller Gruppen rückten erst Anfang des letzten Jahrzehnts in den Vordergrund. So begannen im Jahr 2013 Forschungen zur Synthese neuartiger 5- bzw. 8-Methoxypsoralenderivate mit dem Ziel antioxidative und antiinflammatorische Aktivitätsbeziehungen zu untersuchen.^[96] Dabei wurde 8-Methoxypsoralen nach einer Monobromierung mit NBS einer *Suzuki*- oder *Heck*-Kupplung unterzogen (Schema 3.20). Um die Inhibitoreigenschaften zu gewährleisten, wurden nur Derivate mit Acrylat- oder Benzoatseitenketten dargestellt.



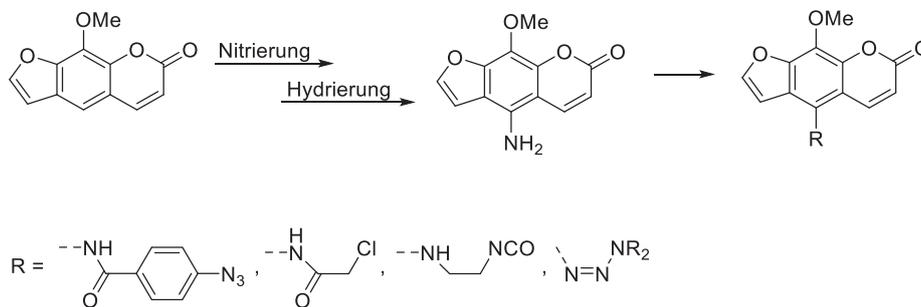
Schema 3.20: Synthese 5-substituierter 8-Methoxypsoralene im Jahr 2013.

In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Psoralenderivate dargestellt. So synthetisierte *Singh* lineare Furocumarinderivate, indem die Methoxygruppe des Methoxypsoralens durch Prenylierung durch ein Terpenrest substituiert wurde.^[97] Diese Zielmoleküle sollten im Hinblick auf potentielle Wirkstoffe gegen Brust- und Prostatakrebs untersucht werden. Um die gefäßerweiternde Aktivität von Psoralenderivaten zu ermitteln, entwickelte *He* verschiedene 5-Phenyl-Furocumarine.^[98] Dafür wurde 5-Brom-8-hydroxypsoralen mit verschiedenen organischen Aminsalzen umgesetzt und durch eine anschließende *Suzuki*-Kupplung mit *o*-halogenierte Phenylboronsäuren gekuppelt (Schema 3.21).^[99]



Schema 3.21: Synthese von 5-Phenyl-Furocoumarinen nach *He*.

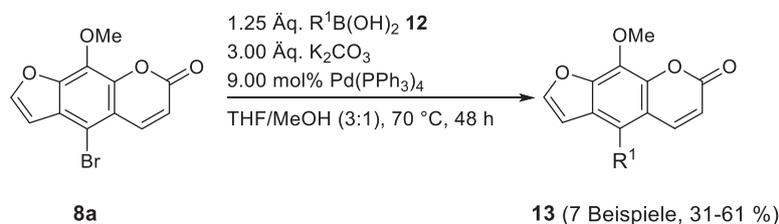
Neueste Studien befassten sich mit synthetisch modifiziertem Methoxsalen, um eine effizientere Zytotoxizität bei Licht- und Dunkelreaktionen zu erreichen.^[100] Dabei konzentrierten sich die Untersuchungen auf die Funktionalisierung des Psoralens mit zytotoxischen Gruppen wie Triazen-, α -Halogenacetamid-, β -Chlorethylamino- und Aryl-Azid-Gruppen (Schema 3.22). Als Intermediat für die Aminierungen diente 5-Amino-8-methoxypsoralen, welches durch eine Nitrierung und anschließender Hydrierung von Methoxsalen synthetisiert wurde.^[101]



Schema 3.22: Darstellung verschiedener Methoxsalenderivate.

3.3.2 Synthese arylsubstituierter 8-Methoxypsoralene

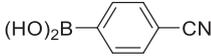
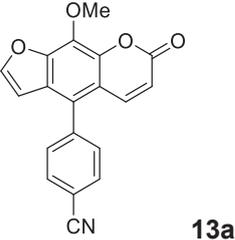
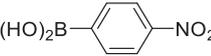
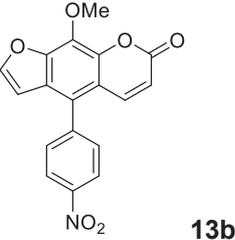
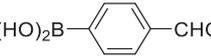
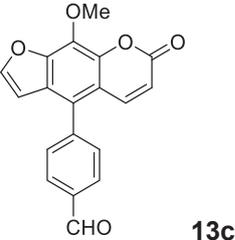
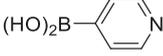
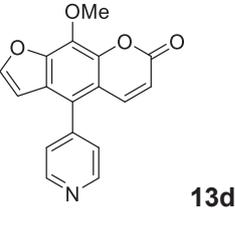
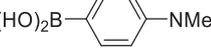
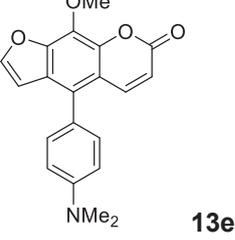
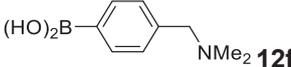
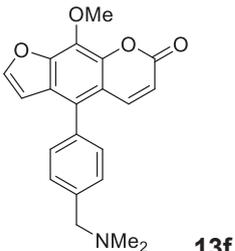
Die Darstellung verschiedener 5-substituierter 8-Methoxypsoralene konnte durch verschiedene Kupplungsreaktionen ermöglicht werden. Dazu wurde zunächst eine *Suzuki*-Kupplung des 5-Brom-8-methoxypsoralens (**8a**) mit verschiedenen akzeptor- und donorsubstituierten Arylboronsäuren **12** durchgeführt (Schema 2.23).



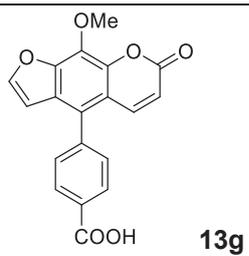
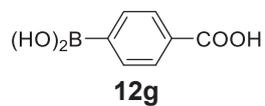
Schema 3.23: *Suzuki*-Kupplung zur Darstellung 5-(hetero)arylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **13**.

Somit konnten sieben neuartige 5-(hetero)arylsubstituierte 8-Methoxypsoralene synthetisiert werden. Eine Vielzahl an Boronsäuren konnten mit den obenstehenden Bedingungen gekuppelt werden. Für die Darstellung des Pyridinderivates musste die Synthesesequenz modifiziert werden (Tabelle 3.4, Eintrag 4). 4-Pyridinboronsäure (**12d**) besitzt Ligandeneigenschaften, die die reduktive Eliminierung im letzten Schritt des Katalysezyklus hemmt und die Menge des aktiven Katalysators in der *Suzuki*-Kupplung reduzieren kann. Diese Annahme wurde durch die Tatsache bekräftigt, dass eine Erhöhung der Katalysatorbeladung zu höheren Ausbeuten führte. Darüber hinaus konnte bei der Kupplung der 4-Nitrophenylboronsäure (**12b**) höhere Ausbeuten unter Verwendung von Tri-*tert*-butylphosphoniumtetrafluoroborat als Ligand und $Pd(dba)_2$ als Katalysator mit Kaliumfluorid als Base erzielt werden (Tabelle 3.4, Eintrag 2). Die Verwendung dieser Bedingungen bei anderen Boronsäuren führte jedoch nicht zu höheren Ausbeuten. Darüber hinaus war es bei der Verwendung von 4-Carboxyphenylboronsäure (**12g**) notwendig, auf völlig andere Bedingungen ($Pd_2(dba)_3$, SPhos und KF) auszuweichen, um einen Umsatz anzustreben (Tabelle 3.4, Eintrag 7). Insgesamt konnten so unterschiedliche Substituenten mit elektronenziehenden sowie elektronenschiebenden Charakter an das Psoralengerüst aryliert werden.

Tabelle 3.4: Synthese 5-(hetero)arylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **13**.

Eintrag	Boronsäure R ¹ B(OH) ₂ 12	5-substituiertes 8-Methoxypsoralen 13	Ausbeute ^[a]
1	 12a	 13a	59 %
2	 12b	 13b	61 % 99 % ^[b]
3	 12c	 13c	43 %
4 ^[c]	 12d	 13d	50 %
5	 12e	 13e	59 %
6	 12f	 13f	31 %

7^[d]

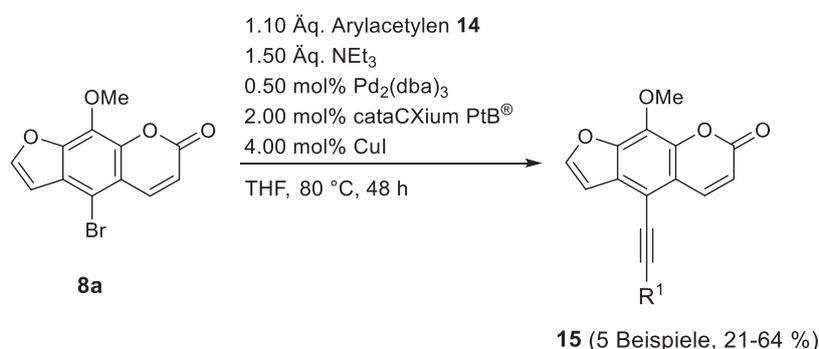


59 %

^[a] Isolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie. ^[b] 1.50 mol% Pd(dba)₂, 3.00 Äq. KF, 3.00 mol% [(*t*-Bu)₃PH]BF₄. ^[c] 18.0 mol% Pd(PPh₃)₄. ^[d] 1.10 Äq. **12g**, 20.0 mol% Pd₂(dba)₃, 3.00 Äq. KF, 26.0 mol% SPhos.

3.3.3 Synthese alkinylverbrückter 8-Methoxypsoralene

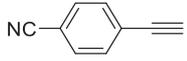
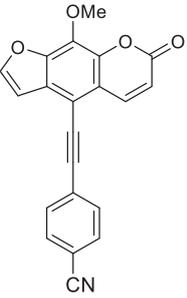
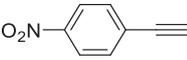
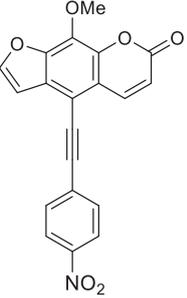
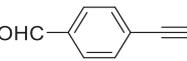
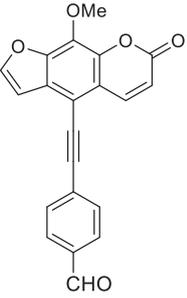
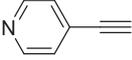
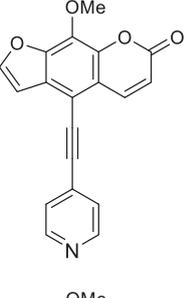
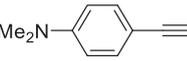
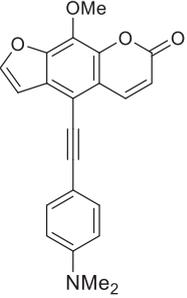
Um Struktur-Eigenschafts-Beziehungen der dargestellten 5-substituierten Psoralene zu untersuchen, wurden ebenfalls (Hetero)arylacetylene **14** in einer *Sonogashira*-Kupplung eingesetzt. Die zu Beginn verwendeten Reaktionsbedingungen aus $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI und Triethylamin in THF führten nach 48 h bei 80 °C nur zu einem sehr geringen Umsatz und Ausbeuten von unter 11 % wurden isoliert. Weder eine Erhöhung der Reaktionszeit noch ein Wechsel des Lösungsmittels oder der Wärmequelle erhöhten die Umsätze. Durch eine Variation des Katalysator/Ligandensystems zu $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und *cataCXium PtB*[®] konnte im Anschluss ein vollständiger Umsatz durch Dünnschichtchromatographie detektiert werden (Schema 3.24).



Schema 3.24: *Sonogashira*-Kupplung zur Darstellung 5-(hetero)arylalkynylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **15**.

Dabei konnten fünf neuartige 5-(hetero)arylalkynylsubstituierte 8-Methoxypsoralene **15** dargestellt werden (Tabelle 3.5). Für diese Substanzklasse wurden vier Beispiele mit elektronenziehenden (**15a-d**) sowie ein Beispiel mit einem stark elektronenschiebenden Charakter (**15e**) synthetisiert. Wie zuvor für die *Suzuki*-Kupplung gezeigt, wurden doppelte Mengen an Katalysator und Ligand zur erfolgreichen Darstellung des Pyridinderivates verwendet (Tabelle 3.5, Einträge 4). Die vergleichsweise niedrigen Ausbeuten der Verbindungen **15a** und **15b** sind auf die sehr schlechte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und damit schwierige Aufarbeitung zurückzuführen.

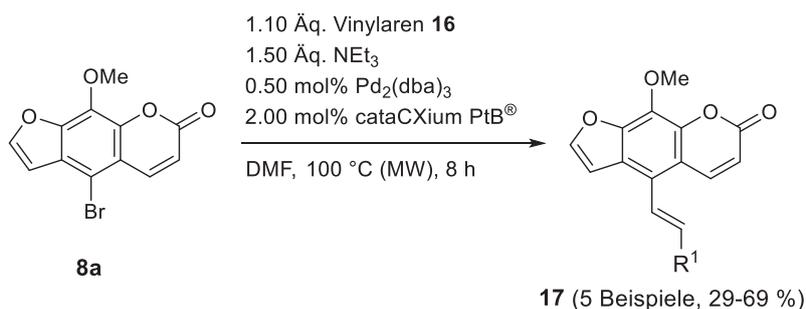
Tabelle 3.5: Synthese 5-(hetero)arylalkinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **15**.

Eintrag	Arylacetylen 14	5-substituiertes 8-Methoxypsoralen 15	Ausbeute ^[a]
1	 14a	 15a	21 %
2	 14b	 15b	25 %
3	 14c	 15c	45 %
4 ^[b]	 14d	 15d	64 %
5	 14e	 15e	63 %

^[a] Isolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie. ^[b] 1.00 mol% Pd₂(dba)₃, 4.00 mol% cataCXium PtB[®].

3.3.4 Synthese vinylverbrückter 8-Methoxypsoralene

Eine weitere durchgeführte Kupplungsreaktion konnte mittels der *Heck*-Kupplung mit Vinyl(hetero)aromaten realisiert werden. Erste Versuchsdurchführungen mit Palladiumacetat und Triphenylphosphan als Katalysator/Ligandensystem mit Triethylamin in DMF konnten keine oder nur sehr niedrige Ausbeuten generieren. Kongruent zur *Sonogashira*-Kupplung führte auch in dieser Reaktion ein Wechsel des Katalysators und des Liganden zu einer Erhöhung der Ausbeute (Schema 3.25).

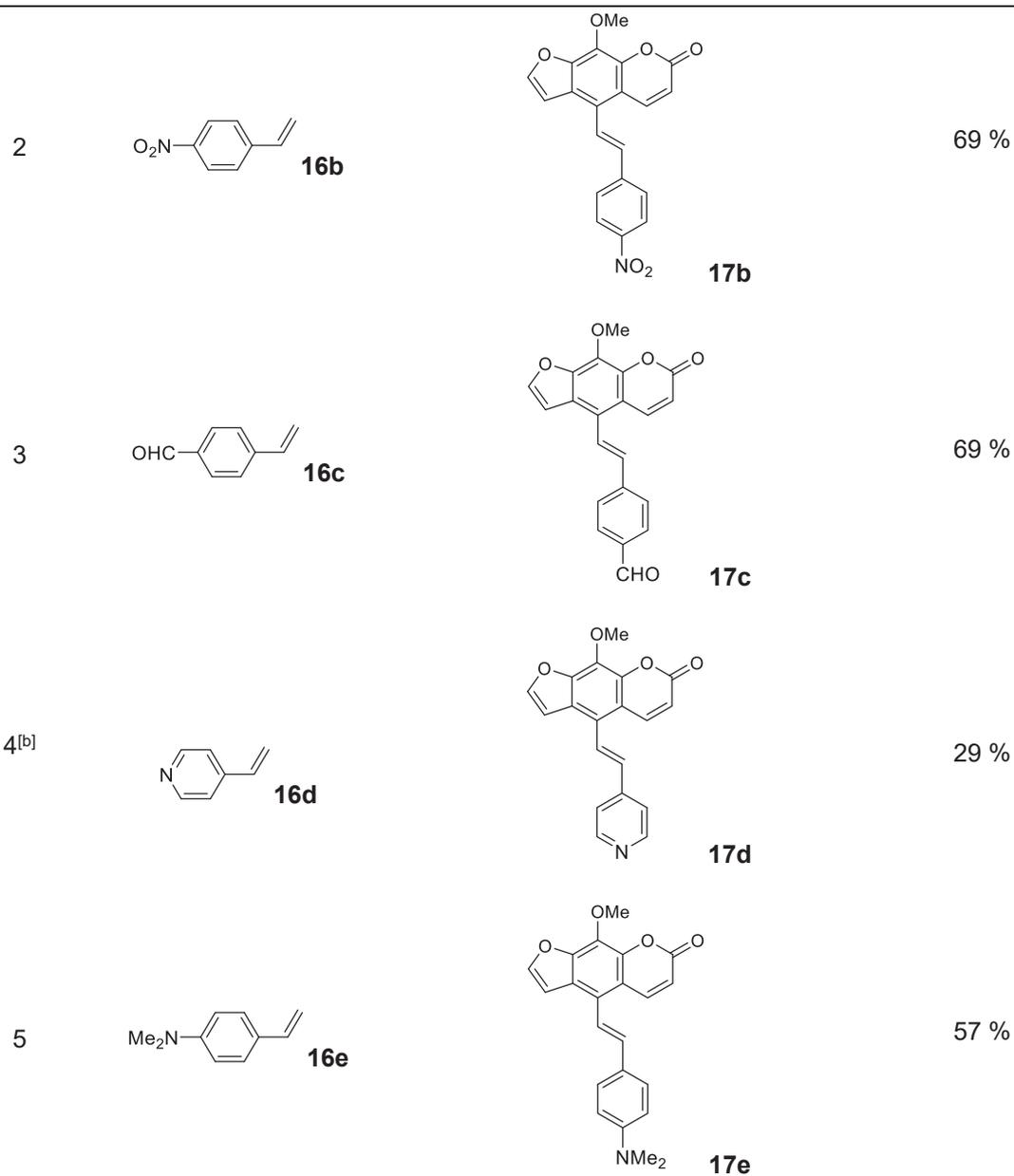


Schema 3.25: Heck-Kupplung zur Darstellung 5-(hetero)arylvinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **17**.

Durch die Kupplung von Vinylarenen mit Hilfe der oben dargestellten Reaktionsbedingungen konnten fünf neuartige styrylsubstituierte 8-Methoxypsoralene dargestellt werden. Diese Verbindungen wiesen, wie die alkinylverbrückten 8-Methoxypsoralene **15**, dieselben schlechten Lösungseigenschaften auf, wodurch die Aufarbeitung und Isolierung zu hohen Ausbeuteverlusten führten. Nichtsdestotrotz konnten moderate Ausbeuten von bis zu 69 % erzielt werden (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Synthese 5-(hetero)arylvinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **17**.

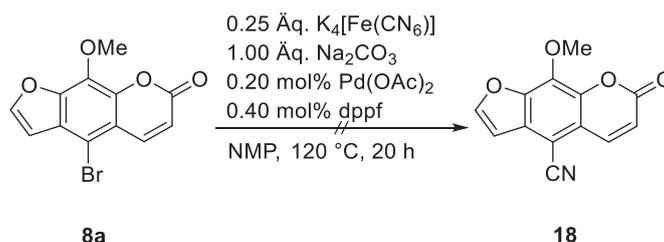
Eintrag	Vinylaren 16	5-substituiertes 8-Methoxypsoralen 17	Ausbeute ^[a]
1	 16a	 17a	39 %



^[a] Isolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie. ^[b] 1.00 mol% Pd₂(dba)₃, 4.00 mol% cataCXium PtB[®].

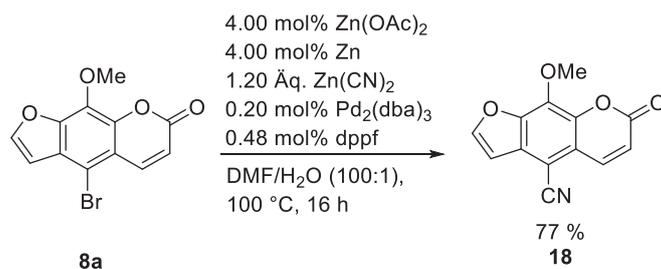
3.3.5 Weitere Kupplungsreaktionen am 8-Methoxypsoralen

Um eine möglichst umfassende Untersuchung der Struktur-Eigenschafts-Beziehungen der cyano- und nitrosubstituierten Psoralene zu gewährleisten, wurden zusätzlich Cyanierungs- sowie Nitrierungsexperimente am Psoralen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde das bromierte Psoralen **8a** nach den Bedingungen von *Franz* in einer *Beller*-Cyanierung umgesetzt.^[102] Es konnte jedoch kein Produkt isoliert werden, da nach 20 h eine Vielzahl von Nebenreaktionen detektiert wurden (Schema 3.26).



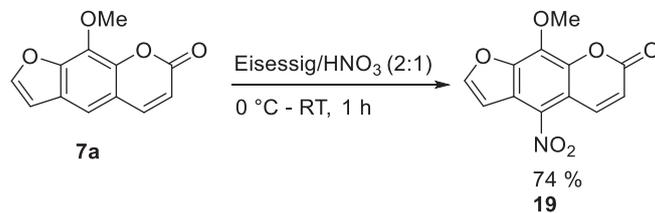
Schema 3.26: *Beller*-Cyanierung an Psoralen **8a**.

Mit der daraufhin durchgeführten Cyanierung mittels Zinkcyanid konnte das gewünschte Produkt erzielt werden (Schema 3.27).^[103] Dabei konnte 5-Cyano-8-methoxypsoralen (**18**) in einer Ausbeute von 77 % erhalten werden. Diese Zielverbindung wurde bisher nur mittels umständlicher Methoden synthetisiert. Dabei wurde 5-Formyl-8-MOP zu 5-Carbaldehydoxim-8-MOP umgesetzt und anschließend nach einer Weiterbehandlung mit Essigsäureanhydrid einer Art *Wohl*-Abbau unterzogen.^[104]



Schema 3.27: Cyanierung von 5-Brom-8-methoxypsoralen mittels Zinkcyanid (**8a**).

Des Weiteren wurde eine Nitrierung des 8-Methoxypsoralens (**7a**) vorgenommen, um ebenso die Struktur-Eigenschafts-Beziehungen der nitrosubstituierten Psoralene zu untersuchen (Schema 3.28). Dabei wurde das unsubstituierte 8-Methoxypsoralen (**7a**) mit Eisessig und Ammoniak versetzt.^[105] Die Ausbeute dieser Reaktion betrug 74 %.



Schema 3.28: Nitrierung von 8-Methoxypsoralen (**7a**).

3.3.6 Strukturaufklärung

Alle in Kapitel 3.3 dargestellten substituierten 8-Methoxypsoralene wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie sowie durch Elementaranalysen und hochaufgelöste Massenspektren eindeutig charakterisiert. Von den Verbindungen **13a** und **15e** konnten außerdem Kristallstrukturanalysen angefertigt werden.

Die Strukturaufklärung der 5-substituierten 8-Methoxypsoralene wird beispielhaft anhand des Derivates **13a** diskutiert (Abbildung 3.5). Im Tieffeldbereich des ^1H -NMR-Spektrums sind die aromatischen Signale der Benzonitrilgruppe sowie des Psoralengerüsts zu erkennen. Dabei kann das Multiplett bei δ 7.88–7.81 auf Grund der direkten Nachbarschaft zur Nitrilgruppe und der damit einhergehenden Tieffeldverschiebung den Protonen 4 und 4' zugeordnet werden. Das weitere Multiplett mit einem Integral von zwei bei δ 7.57–7.49 kann somit den weiteren Protonen der Benzonitrilgruppe zugewiesen werden. Das *Michael*-System in Position 7 und 8 verursacht zwei Dubletts mit Kopplungskonstanten von $^3J = 9.9$ Hz und ruft die Signale bei δ 7.66 und 6.35 hervor. Letzteres kann aufgrund der möglichen Grenzstrukturen des Systems dem Proton an Position 8 zugeordnet werden. Zuletzt können noch die beiden aromatischen Signale bei δ 7.71 und 6.60 den Protonen an den Positionen 1 und 2 zugewiesen werden. Dabei ruft das Proton an Position 1 das stärker tieffeldverschobene Signal durch die direkte Nachbarschaft zum Sauerstoffatom hervor. Im aliphatischen Bereich ist ein Singulett bei δ 4.35 zu erkennen, welches durch die Methoxygruppe hervorgerufen wird.

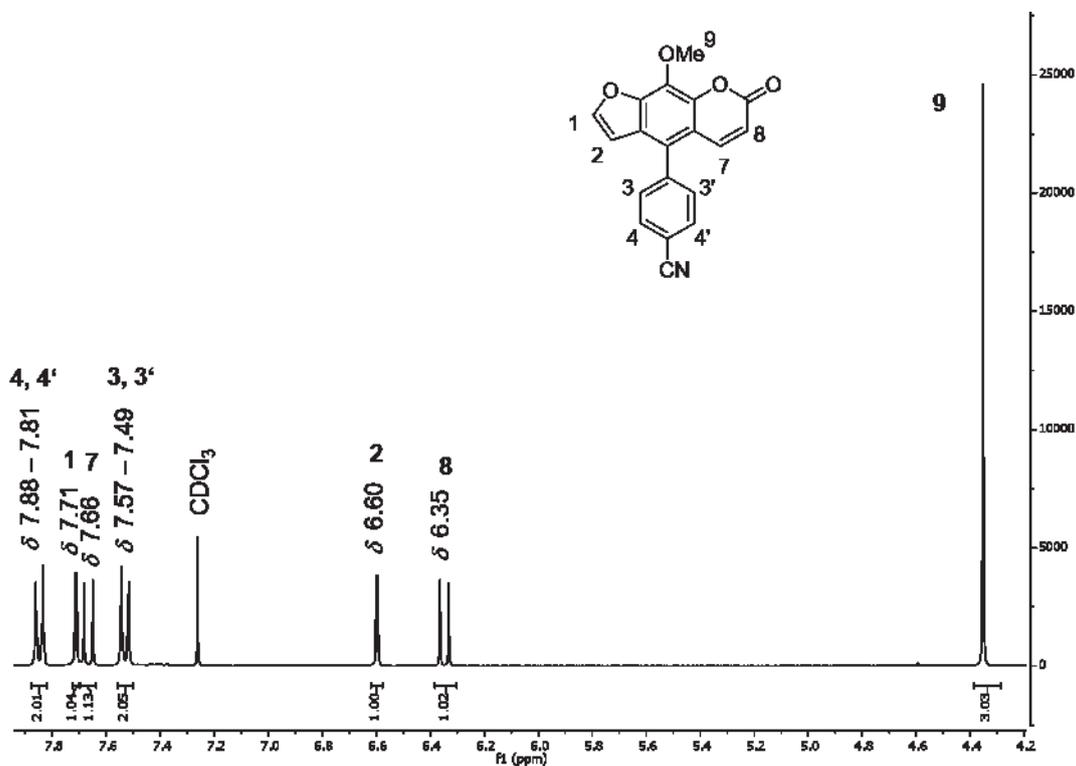


Abbildung 3.5: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **13a** (CDCl_3 , 600 MHz, 293 K).

Nachfolgend wird ebenfalls am Beispiel der cyanophenylsubstituierten Verbindung **13a** das ^{13}C -NMR-Spektrum dieser Substanzklasse diskutiert. In Abbildung 3.6 sind zu diesem Zweck die überlagerten Spektren des ^{13}C - sowie des DEPT-135-NMR-Spektrums dargestellt. Der quartäre Kohlenstoffkern an Position 13 ruft, durch die unmittelbare Nachbarschaft zu zwei Sauerstoffatomen, das stark tieffeldverschobene Signal bei δ 159.8 hervor. Das Signal bei δ 147.2 kann durch das DEPT-135-Spektrum als tertiärer Kohlenstoffkern identifiziert werden. Durch die induzierte Tieffeldverschiebung seitens des benachbarten Sauerstoffatoms kann dieses Signal dem Kern an Position 1 des Furanrings zugeordnet werden. Die Signale bei δ 146.8 und 143.6 können ebenfalls durch diesen Effekt begründet den quartären Kohlenstoffkernen an Position 14 und 17 zugewiesen werden. Die tertiären Kohlenstoffkerne an Position 11 und 12 sind Teil eines *Michael*-Systems. Aufgrund der mesomeren Grenzstrukturen dieser α - β -ungesättigten Carbonylgruppe ist das Signal des Kerns an Position 11 bei δ 141.4, im Vergleich zum Signal des Kerns an Position 12 bei δ 115.3, tieffeldverschoben. Zweifelsfrei können auch die Signale der tertiären Kohlenstoffkerne der Benzonitrilgruppe an Position 6/6' und 7/7' bestimmt werden. Durch Überlagerung zeigen diese ausgeprägte Signale mit doppelter Intensität bei δ 132.6 und 131.2 auf. Des Weiteren kann der aromatische Kohlenstoffkern an Position 2 dem Signal bei δ 105.9 zugewiesen werden. Zuletzt ist im aliphatischen Bereich das Signal der Methoxygruppe bei δ 61.4 zu erkennen. Die restlichen quartären Kohlenstoffkerne können nicht eindeutig zugeordnet werden.

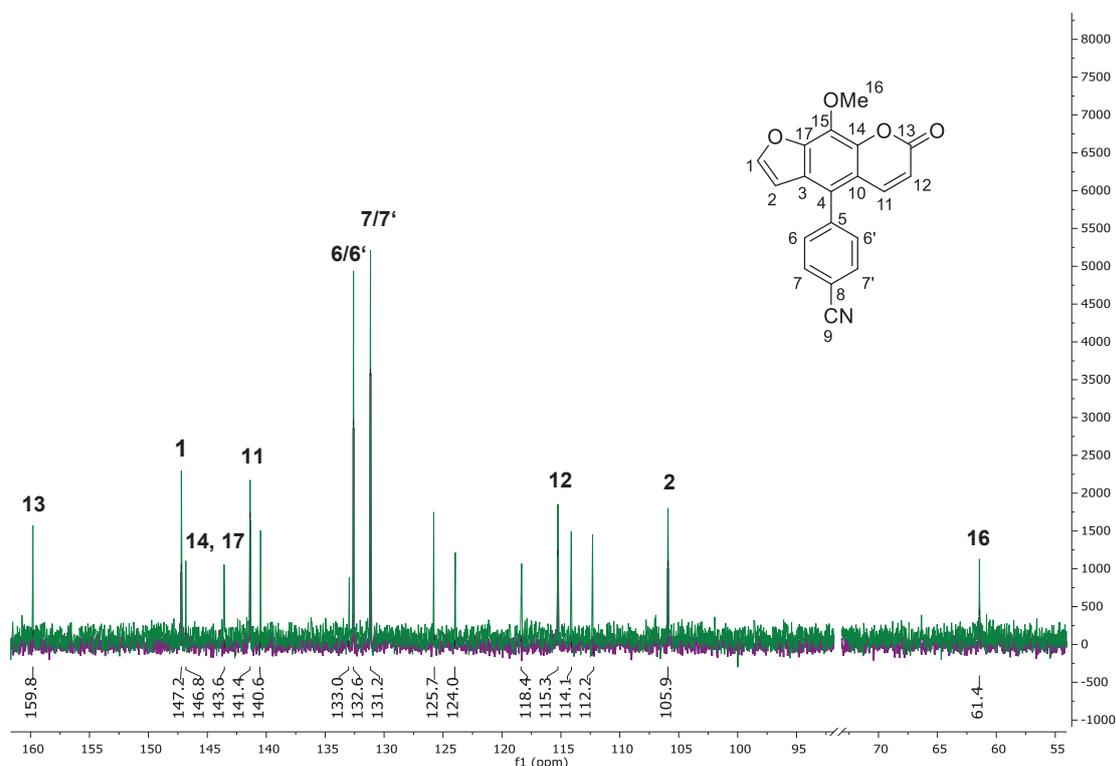


Abbildung 3.6: ^{13}C -NMR-Spektrum (grün) und DEPT-135-Spektrum (violett) der Verbindung **13a** (CDCl_3 , 151 MHz, 298 K).

Die Struktur des 5-arylsubstituierten 8-Methoxypsoralens **13a** konnte zusätzlich durch eine Kristallstrukturanalyse in Kooperation mit Dr. *Torsten Hölzel* aus dem Arbeitskreis von Prof. *Christian Ganter* bestätigt werden (Abbildung 3.7). Die beige blockförmige Substanz kristallisiert mit einer zentrosymmetrischen Anordnung in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$. Die direkte Knüpfung des Arylsubstituenten führt zu einer Verdrillung mit einem Winkel von 51.01° . Dies führt zur Annahme, dass die Orbitale des Systems durch eine Verdrillung an ihrer Überlappung behindert werden könnten. Darüber hinaus zeigt die Betrachtung der Kristallpackung, dass das Psoralengerüst coplanar zu sich selbst angeordnet ist. Der Abstand zwischen zwei Furaneinheiten beträgt 3.424 \AA , während der zwischen einer Pyron- und einer Furaneinheit mit 3.208 \AA noch kürzer ist. Dieser Umstand, kombiniert mit der Coplanarität des Systems verursacht ein mögliches π -Stacking. Diese Wechselwirkungen der einzelnen Moleküle im Festkörper untermauern die starken Fluoreszenzeigenschaften der Verbindungen im Festkörper (siehe Kapitel 3.3.7.1).

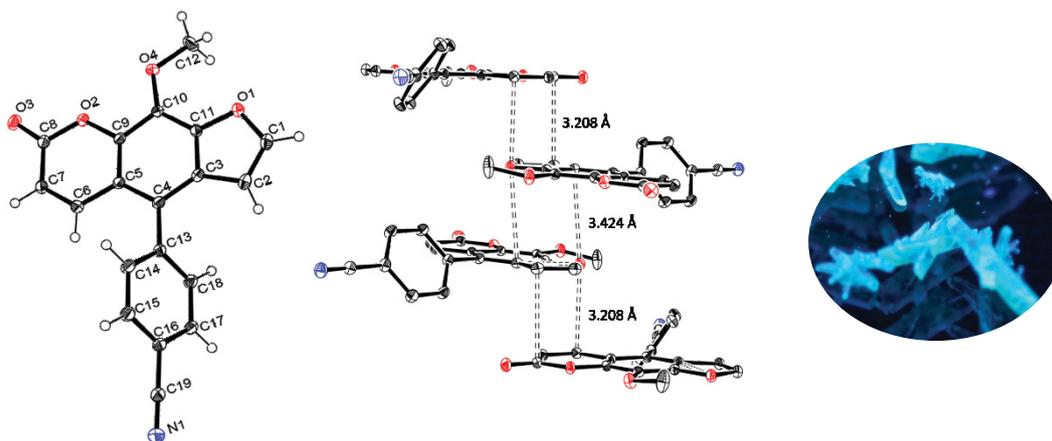


Abbildung 3.7: Kristallstruktur (links), Ausschnitt aus der Kristallpackung (mittig) und Feststofffluoreszenz in kristalliner Form (rechts; $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$) der Verbindung **13a**.

Darüber hinaus konnte ebenso eine Kristallstrukturanalyse der alkin gebundenen Verbindung **15e** erhalten werden (Abbildung 3.8). Da die aminfunktionalisierten Psoralene besondere Eigenschaften, wie beispielsweise eine starke Fluoreszenz in Lösung und Feststoff aufweisen, ist die Analyse ihrer Struktur von besonderem Interesse. Die gelben nadelförmigen Kristalle mit der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ kristallisieren aufgrund des rigiden Charakters der Ethinylbrücke vollständig planar aus. Die zentrosymmetrische Anordnung sowie die kurzen Abstände zwischen den planarisierten Molekülen ($< 3.4 \text{ \AA}$) erlauben es den jeweiligen Systemen miteinander zu interagieren. Diese Wechselwirkungen finden sich wiederholt in der Kristallstruktur wieder und führen zu einem ausgeprägten π -Stacking, wodurch eine erhebliche qualitative Festkörperfluoreszenz entsteht (siehe Kapitel 3.3.7.1).

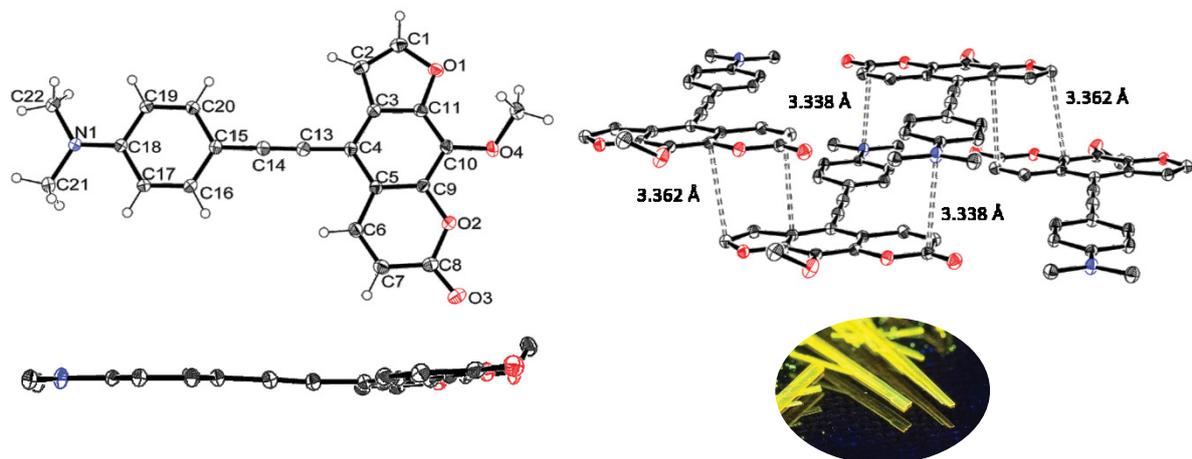


Abbildung 3.8: Kristallstruktur (links), Ausschnitt aus der Kristallpackung (mittig) und Feststofffluoreszenz in kristalliner Form (rechts; $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$) der Verbindung **15e**.

3.3.7 Photophysikalische Eigenschaften

3.3.7.1 Absorptions- und Emissionseigenschaften

Die Mehrzahl der synthetisierten Psoralenderivate sind neuartige Chromophore und wurden bisher noch nicht photophysikalisch untersucht, weshalb von allen Verbindungen Absorptions- sowie Emissionsspektren aufgenommen wurden. Ziel ist ein ganzheitlicher Vergleich der verschiedenen Verbrückungen des Arylsubstituenten im System sowie der verschiedenen elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Gruppen. Die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_F der 5-substituierten 8-Methoxypsoralene wurde mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril mit Hilfe der Relativmethode bestimmt.^[106]

Zunächst wurden die Absorptions- und Emissionseigenschaften der durch eine *Suzuki*-Kupplung dargestellten 5-(hetero)arylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **13** sowie des cyanierten und nitrierten 8-Methoxypsoralens **18** und **19** charakterisiert (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Zusammenfassung der photophysikalischen Eigenschaften der 5-(hetero)arylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **13** sowie der Verbindungen **18** und **19**.

Verbindung	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] ^[a] (ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹])	$\lambda_{\max,em}$ [nm] ^[b] (Φ_F)	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]
13a	310 (16400), 359 (3600sh)	-	-
13b	309 (16100), 371 (6700sh)	-	-
13c	313 (18300), 365 (3900sh)	-	-
13d	307 (15200), 355 (3100sh)	-	-
13e	327 (8000sh), 380 (5100)	557 (0.27)	8400
13f	310 (5600), 360 (1000sh)	-	-
13g	311 (15600), 359 (2700sh)	-	-
18	355 (6700), 380 (3300sh)	-	-
19	394 (7400), 412 (5200sh)	-	-

^[a] Aufgenommen in CH₂Cl₂, $c(\mathbf{13})$, $c(\mathbf{18})$, $c(\mathbf{19}) = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K. ^[b] Aufgenommen in CH₂Cl₂, $c(\mathbf{13}) = 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K, absolute Quantenausbeuten wurden mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril über die Relativmethode bestimmt ($\Phi_F = 0.67$)^[106]. ^[c] $\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{\max,em}}$.

Betrachtet man die Absorptions- und Emissionsspektren aller Verbindungen mit Ausnahme von **13e**, wird ersichtlich, dass diese eine Schulter als längstwelligste Absorptionsbande zwischen 355 und 412 nm mit molaren Absorptionskoeffizienten zwischen 2700 und 6700 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ aufweisen (Tabelle 3.7, Abbildung 3.9). Darüber hinaus sind die energieärmsten Absorptionsbanden bei den 5-Cyano- und 5-Nitro-8-methoxy-psoralenen **18** und **19** bathochrom zu den arylsubstituierten Psoralenen **13** verschoben (Tabelle 3.7, Eintrag 8 und 9). Diese Beobachtung kann durch die nachgewiesene Verdrillung zwischen den Arylsubstituenten und dem Psoralengerüst erklärt werden, da dies zu einer schwächeren Überlappung der Orbitale führt. Das dimethylaminosubstituierte Psoralen **13e** sticht durch seine bemerkenswerten Eigenschaften hervor. Es besitzt ein definiertes Absorptionsmaximum bei 380 nm und weist als einzige, hier untersuchte Verbindung eine starke Fluoreszenz mit einer Fluoreszenzquantenausbeute von 27 % auf (Tabelle 3.7, Eintrag 5).

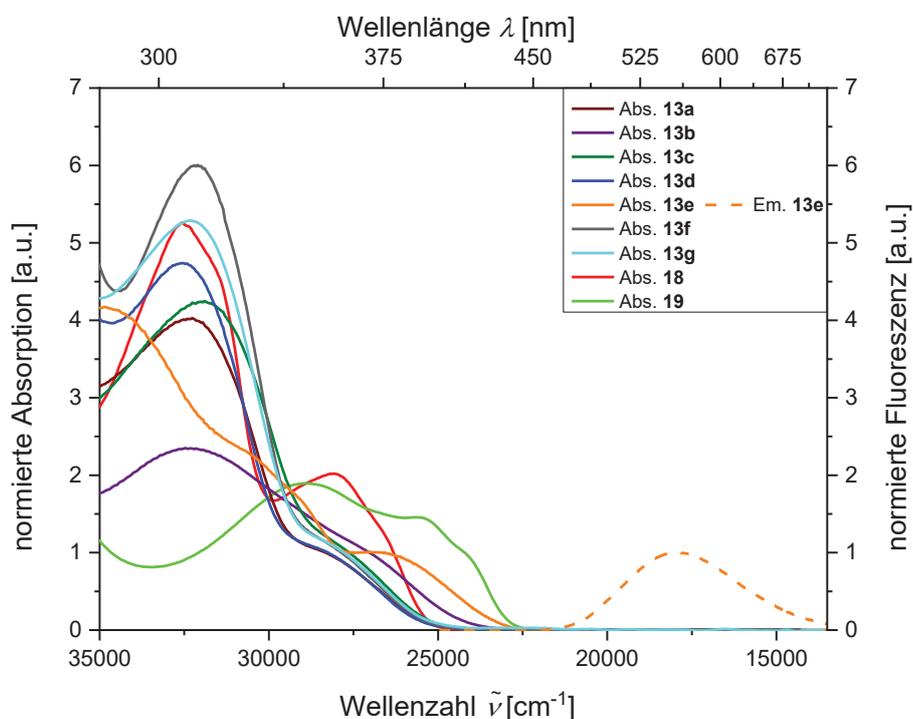


Abbildung 3.9: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH_2Cl_2 , $T = 293 \text{ K}$, $c = 10^{-5} \text{ M}$, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH_2Cl_2 , $T = 293 \text{ K}$, $c = 10^{-7} \text{ M}$, gestrichelte Linien) der 5-(hetero)arylsubstituierten 8-Methoxy-psoralene **13** sowie der cyanierten und nitrierten Psoralenderivate **18** und **19**.

Wie in Abbildung 3.10 zu erkennen ist, fluoreszieren alle untersuchten Substanzen bläulich bis gelb im Festkörper. Besonders die Verbindung **13e** weist eine starke ausgeprägte Feststofffluoreszenz im Vergleich zu den anderweitig substituierten Psoralenen auf.

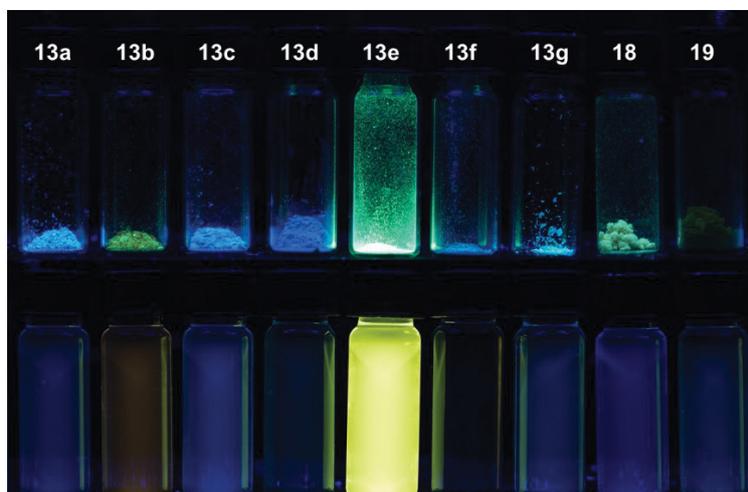


Abbildung 3.10: Fluoreszenz der Psoralenderivate **13**, **18** und **19** im Festkörper (obere Reihe) und in Dichlormethan (untere Reihe $c = 10^{-7}$ M, $\lambda_{exc} = 365$ nm).

Des Weiteren wurden die photophysikalischen Eigenschaften der 5-(hetero)arylalkinyl-substituierten 8-Methoxypsoralene **15** untersucht (Tabelle 3.8). Diese zeigen eine deutliche Variabilität im Vergleich zu den 5-(hetero)arylsubstituierten 8-Methoxypsoralenen **13**.

Tabelle 3.8: Photophysikalische Eigenschaften 5-(hetero)arylalkinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **15**.

Verbindung	$\lambda_{max,abs}$ [nm] ^[a] (ϵ [$M^{-1}cm^{-1}$])	$\lambda_{max,em}$ [nm] ^[b] (Φ_F)	Stokes-Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] ^[c]
15a	346 (24800), 374 (13100)	474 (0.07)	5600
15b	358 (19200), 388 (18400)	565 (0.03)	8100
15c	350 (29700), 377 (19300)	464 (0.09)	5000
15d	341 (20000), 368 (8800)	465 (0.09)	5900
15e	359 (22100), 403 (20000)	553 (0.28)	6700

^[a] Aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c(\mathbf{15}) = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K. ^[b] Aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c(\mathbf{15}) = 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K, absolute Quantenausbeuten wurden mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril über die Relativmethode bestimmt ($\Phi_F = 0.67$)^[106]. ^[c] $\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{max,em}}$.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich insofern von den zuvor untersuchten Absorptions- und Emissionseigenschaften, als dass alle Verbindungen ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum im Bereich der längstwelligsten Absorptionsbande besitzen (Abbildung 3.11). Aus diesem Grund

sind ihre Absorptionskoeffizienten um ein Vielfaches höher (zwischen 8800 und 20000 $\text{m}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Des Weiteren wird eine signifikante Rotverschiebung im Vergleich zu den arylsubstituierten Psoralenen **13** beobachtet. Dabei zeigen die nitrosubstituierte Verbindung **15b** mit der höchsten Akzeptorstärke und die dimethylaminosubstituierte Verbindung **15e** mit der höchsten Donorstärke die am stärksten ausgeprägten bathochromen Verschiebungen auf. Dies könnte ein Indiz für einen starken Ladungstransfer im HOMO-LUMO-Übergang sein. Darüber hinaus absorbiert das Psoralenderivat **15e** erstmalig bei Wellenlängen über 400 nm und somit im Bereich des sichtbaren Lichts.

Im Vergleich zu den zuvor untersuchten Verbindungen zeigen alle 5-(hetero)arylalkinylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **15** eine Fluoreszenz in Lösung. Die Fluoreszenzquantenausbeute der Verbindung **15e** ist mit 28 % am ausgeprägtesten (Tabelle 3.8).

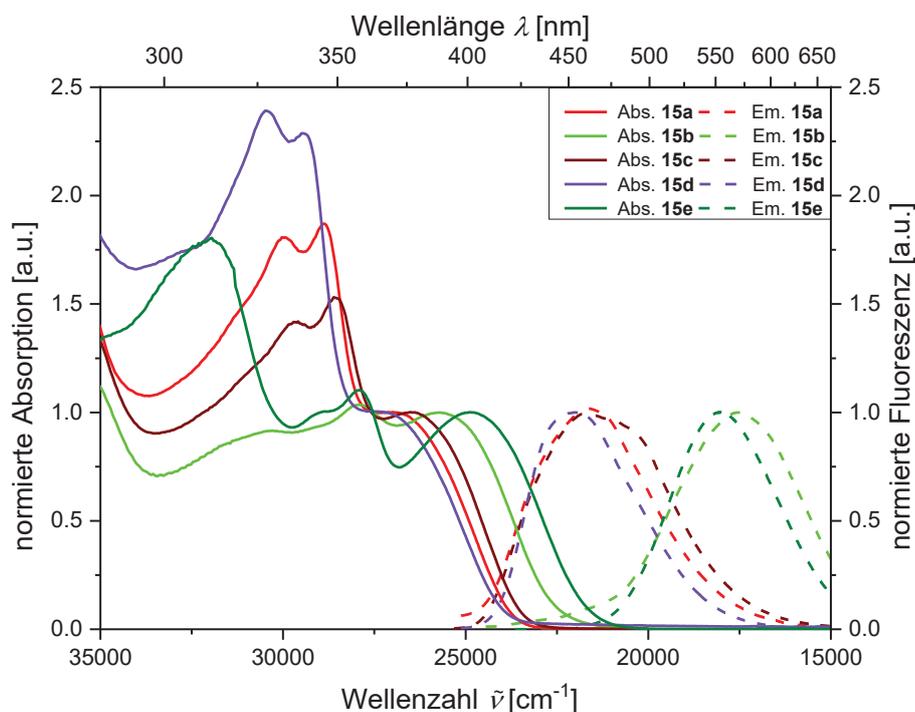


Abbildung 3.11: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH_2Cl_2 , $T = 293 \text{ K}$, $c = 10^{-5} \text{ M}$, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH_2Cl_2 , $T = 293 \text{ K}$, $c = 10^{-7} \text{ M}$, gestrichelte Linien) der 5-(hetero)arylalkinylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **15**.

Zuletzt wurden die Absorptions- und Emissionseigenschaften der vinylverknüpften Psoralenderivate **17** untersucht. Diese besitzen die am stärksten rotverschobenen längstwelligen Absorptionsbanden aller dargestellten 5-substituierten Psoralene (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: Photophysikalische Eigenschaften 5-(hetero)arylvinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene **17**.

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ^[a] (ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹])	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ^[b] (Φ_F)	Stokes-Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]
17a	329 (13400), 385 (9300sh)	477 (0.09)	5000
17b	362 (21200), 396 (20600sh)	583 (0.13)	8100
17c	342 (24400), 386 (14700sh)	498 (0.04)	5800
17d	327 (21700), 378 (7200sh)	497 (0.05)	6300
17e	358 (18100), 403 (16300)	609 (0.13)	6700

^[a] Aufgenommen in CH₂Cl₂, $c(\mathbf{17}) = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K. ^[b] Aufgenommen in CH₂Cl₂, $c(\mathbf{17}) = 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K, absolute Quantenausbeuten wurden mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril über die Relativmethode bestimmt ($\Phi_F = 0.67$)^[106]. ^[c] $\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max, \text{abs}}} - \frac{1}{\lambda_{\max, \text{em}}}$.

Im Vergleich mit den alkinylverknüpften Derivaten **15** kann die längstwelligste Absorptionsbande mit Ausnahme von Verbindung **17e** nur als sehr schwache Schulter detektiert werden (Abbildung 3.12). Darüber hinaus fluoresziert Verbindung **17b** trotz der meist dissoziativen Natur der Nitrogruppe mit einer überraschend moderaten Fluoreszenzquantenausbeute von 13 %.

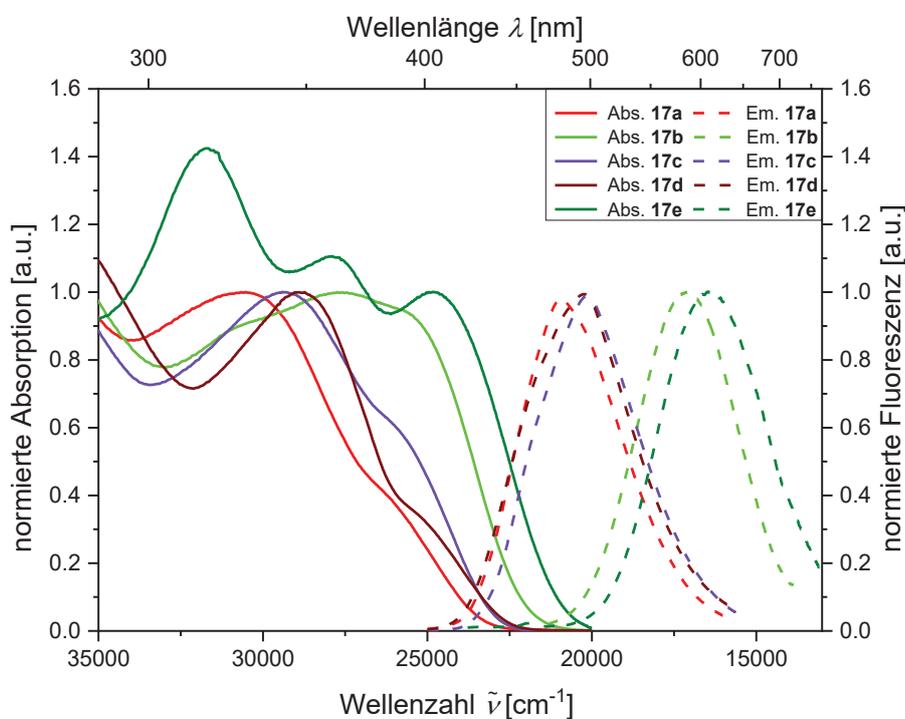


Abbildung 3.12: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH₂Cl₂, $T = 293$ K, $c = 10^{-5}$ M, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH₂Cl₂, $T = 293$ K, $c = 10^{-7}$ M, gestrichelte Linien) der 5-(hetero)arylvinylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **17**.

In Abbildung 3.13 ist das Fluoreszenzverhalten im Feststoff, wie in Lösung, der zehn alkinyl- bzw. vinylverknüpften Psoralene **15** und **17** abgebildet.

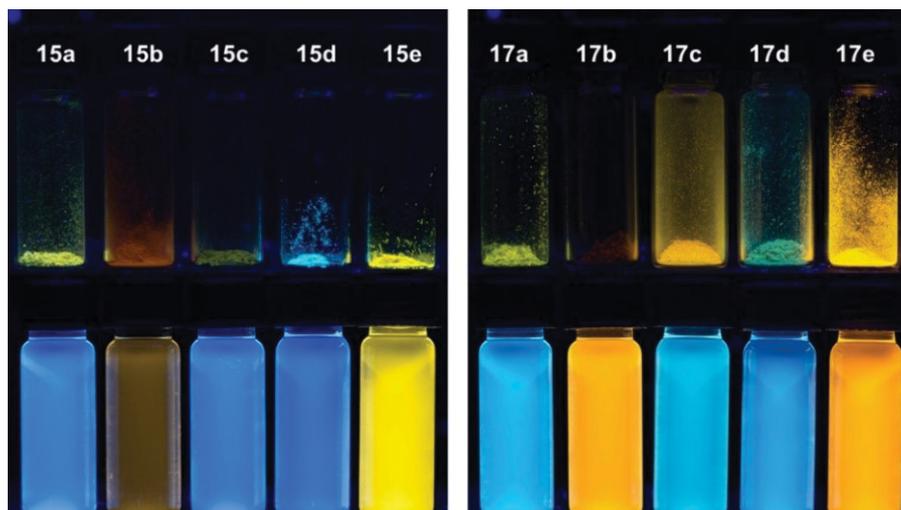


Abbildung 3.13: Fluoreszenz der Psoralenderivate **15** und **17** im Festkörper (obere Reihe) und in Dichlormethan (untere Reihe, $c = 10^{-7}$ M) bei $\lambda_{exc} = 365$ nm.

Die drei unterschiedlich verbrückten aminsUBstituierten Psoralene **13e**, **15e** und **17e** weisen aufgrund ihres Fluoreszenzverhaltens die bisher interessantesten photophysikalischen Eigenschaften der 5-substituierten 8-Methoxypsoralene auf. Aus diesem Grund wurden von allen drei Verbindungen PMMA-Filme (Polymethylmethacrylat) mit 1 % wt. des Chromophors hergestellt. Darüber hinaus war es möglich die reine Feststofffluoreszenz des alkinylverbrückten Derivates **15e** auszuwerten (Abbildung 3.14). Dabei konnte ein Emissionsmaximum bei 557 nm detektiert werden, welches sich gut mit der in Dichlormethan gemessenen Fluoreszenz deckt (Tabelle 3.10). Vergleicht man nun die Emission im PMMA-Film derselben Verbindung, so erscheint eine hypsochrome Verschiebung der Fluoreszenz, die sich ebenso im Emissionsverhalten in Ethylacetat widerspiegelt. Diese Blauverschiebung im PMMA-Film ist noch deutlicher beim arylsubstituierten Psoralen **13e** und dem vinylverbrückten Derivat **17e** zu erkennen (Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: Absorptions- und Emissionsmaxima in Lösung, in PMMA-Filmen und im Feststoff der Verbindungen **13e**, **15e** und **17e**.

Verbindung	$\lambda_{max,abs}$ [nm] ^[a] (ϵ [$M^{-1}cm^{-1}$])	$\lambda_{max,em}$ [nm] ^[b]	Stokes-Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] ^[c]	PMMA-Film $\lambda_{max,em}$ [nm]	Festkörperfluoreszenz $\lambda_{max,em}$ [nm] ^[d]
13e	327 (8000sh), 380 (5100)	557 (530 ^[e])	8400	500	-
15e	359 (22100), 403 (20000)	553 (530 ^[e])	6700	522	557
17e	358 (18100), 403 (16300)	609 (572 ^[e])	6700	546	-

^[a] Aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c(\mathbf{13e})$, $c(\mathbf{15e})$, $c(\mathbf{17e}) = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K. ^[b] Aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c(\mathbf{13e})$, $c(\mathbf{15e})$, $c(\mathbf{17e}) = 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K ^[c] $\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{max,em}}$. ^[d] Aufgenommen bei $\lambda_{exc} = 413$ nm bei $T = 293$ K. ^[e] Aufgenommen in EtOAc.

Die Untersuchungen der Fluoreszenz in unterschiedlichen Medien zeigen auf, dass die Psoralene vielfältig auf ihre Umgebung reagieren. Die arylsubstituierte Verbindung **13e** offenbart hierbei die anfälligste Sensibilität durch die Einbringung auf PMMA-Filmen. Der alkinylverknüpfte Chromophor **15e** weist die geringste Empfindlichkeit auf, während das Emissionsverhalten des vinylischen Psoralens **17e** im Vergleich zur Emission in Ethylacetat nur geringfügig vom PMMA-Film beeinflusst wird.

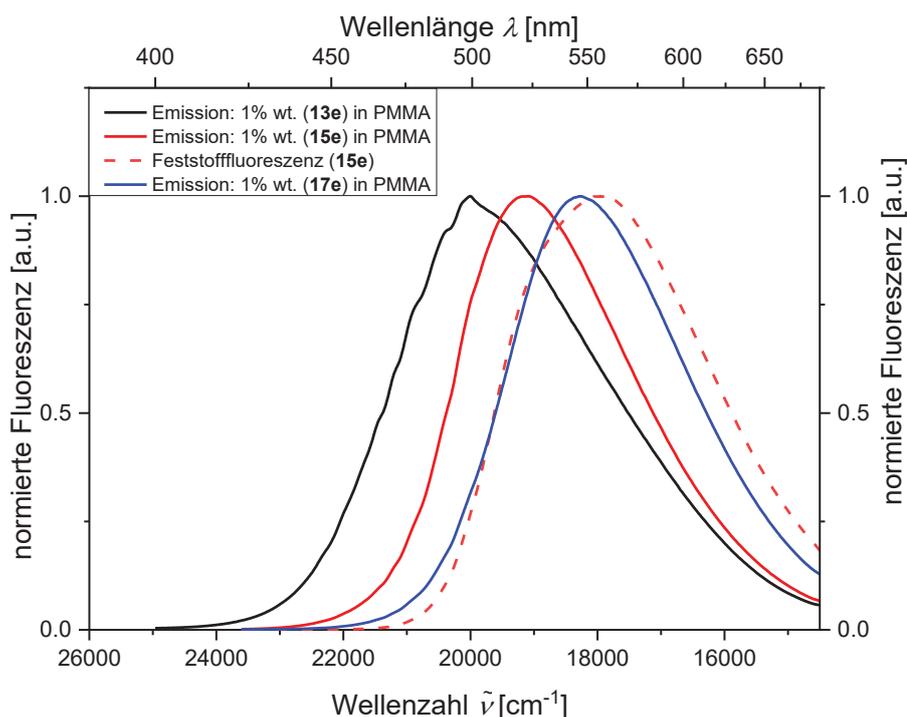


Abbildung 3.14: Vergleich der Emissionsspektren im Feststoff und in PMMA-Filmen bei $\lambda_{\text{exc}} = 413 \text{ nm}$ der aminsubstituierten Psoralene **13e**, **15e** und **17e**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vinylverbrückte Verbindungen zwar eine bessere Konjugation im System aufweisen. In diesem Fall hat jedoch die Sterik und nicht die Überlappung der Orbitale einen höheren Einfluss auf die photophysikalischen Eigenschaften. Dieser Umstand wird durch die höheren Fluoreszenzquantenausbeuten und Extinktionskoeffizienten der 5-(hetero)arylalkinylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **15** unterstützt. Darüber hinaus kann durch die komplette Planarität des Systems, welche durch Kristallstrukturanalysen bestätigt wurde, ein möglicherweise stattfindender Charge-Transfer-Übergang erleichtert werden. Aus diesem Grund wird in Kapitel 3.3.8 genauer auf die quantenchemischen Betrachtungen dieser 8-Methoxypsoralenderivate eingegangen.

3.3.7.2 Solvatochromiestudien dimethylaminosubstituierter 8-Methoxy-psoralene

Alle dimethylaminosubstituierten 8-Methoxy-psoralene zeigten bei der Untersuchung ihrer photophysikalischen Eigenschaften eine starke Lösungsmittelsensitivität. Diese Eigenschaft wurde erstmalig bei Psoralenderivaten beobachtet und untersucht. Dabei konnte bei allen drei Verbindungen eine starke positive Emissions-solvatochromie festgestellt werden. In Abbildung 3.15 sind die ausgeprägten Rotverschiebungen der drei Psoralenverbindungen zu erkennen.

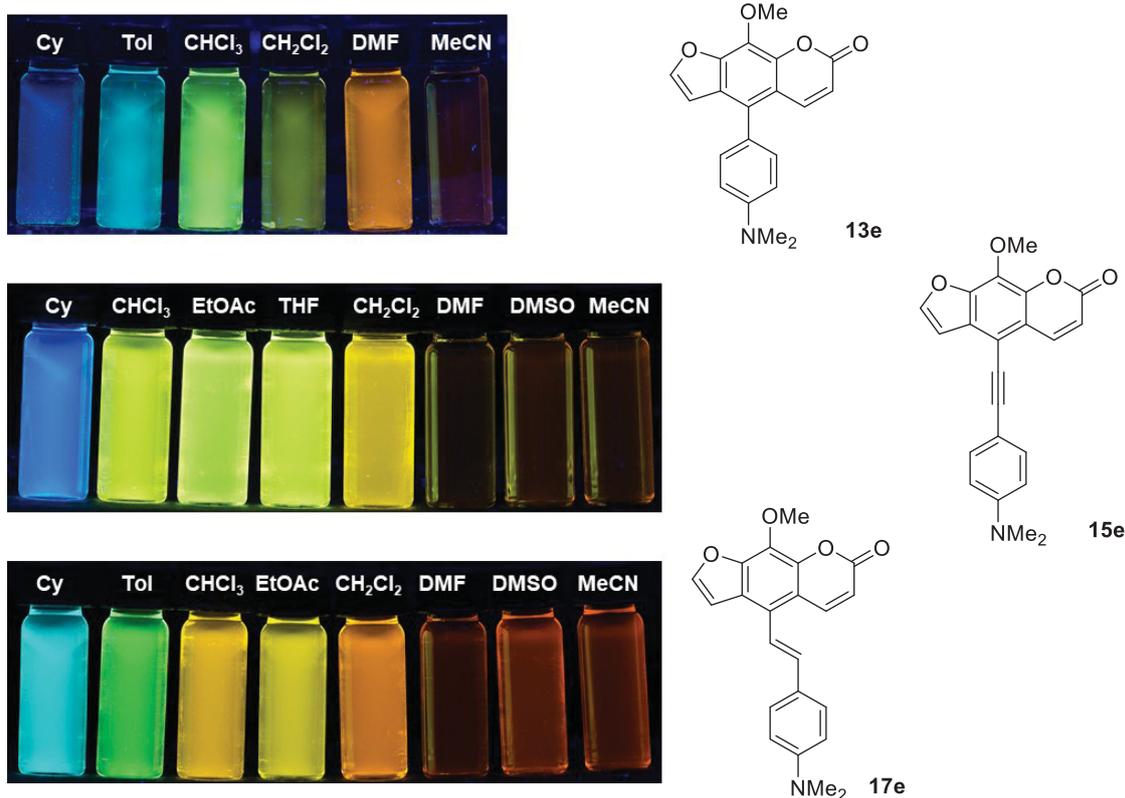


Abbildung 3.15: Fluoreszenz der Verbindungen **13e** (oben), **15e** (mittig) und **17e** (unten) in verschiedenen Lösungsmitteln bei $\lambda_{exc} = 365$ nm.

Es wurden mit allen drei Substanzen umfassende Solvatochromiestudien durchgeführt, um ein tieferes Verständnis des angeregten Zustandes zu erhalten. Darüber hinaus sollten die Erkenntnisse der drei verschiedenverbrückten Psoralene miteinander verglichen werden, um weitere Schlüsse über die Struktur-Eigenschafts-Beziehungen der Chromophore zu ziehen. Dazu wurden die Verbindungen auf ihre Absorptions- und Emissionsverhalten in verschiedenen Lösungsmitteln hin untersucht (Tabelle 3.11, Abbildung 3.16).

Tabelle 3.11: Absorptions- und Emissionsmaxima sowie Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$ der Verbindungen **13e**, **15e** und **17e** in Abhängigkeit der Lösungsmittelpolarität.

Lösungs- mittel	13e			15e			17e		
	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] ^[a]	$\lambda_{\max,em}$ [nm] ^[b]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] ^[a]	$\lambda_{\max,em}$ [nm] ^[b]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] ^[a]	$\lambda_{\max,em}$ [nm] ^[b]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]
Cyclohexan	362	471	6400	390	442	3000	392	499	5500
Toluol	367	498	7200	-	-	-	396	525	6200
Chloroform	370	536	8400	402	533	6100	402	577	7500
Ethylacetat	-	-	-	394	530	6500	393	572	8000
Tetra- hydrofuran	-	-	-	397	550	7000	-	-	-
Dichlor- methan	380	557	8400	403	553	6700	403	609	8400
DMF	375	626	10700	403	616	8600	407	662	9500
DMSO	-	-	-	408	633	8700	413	684	9600
Acetonitril	370	630	11200	398	620	9000	400	673	10100

^[a] $c(\mathbf{13e})$, $c(\mathbf{15e})$, $c(\mathbf{17e}) = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K. ^[b] $c(\mathbf{13e})$, $c(\mathbf{15e})$, $c(\mathbf{17e}) = 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K

$$^{[c]} \Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{\max,em}}$$

Die Absorptionssolvatochromien aller Verbindungen fielen dabei, wie nach *Lippert-Mataga* erwartet, im Vergleich zu den Emissionssolvatochromien relativ schwach aus. Die Absorptionsmaxima verschoben sich in Lösungsmitteln mit verschiedener Polarität um bis zu 1300 cm⁻¹. Im Vergleich dazu zeigten die Fluoreszenzeigenschaften eine äußerst ausgeprägte Solvatochromie und damit bathochrome Verschiebungen von bis zu 6500 cm⁻¹ auf (Abbildung 3.16).

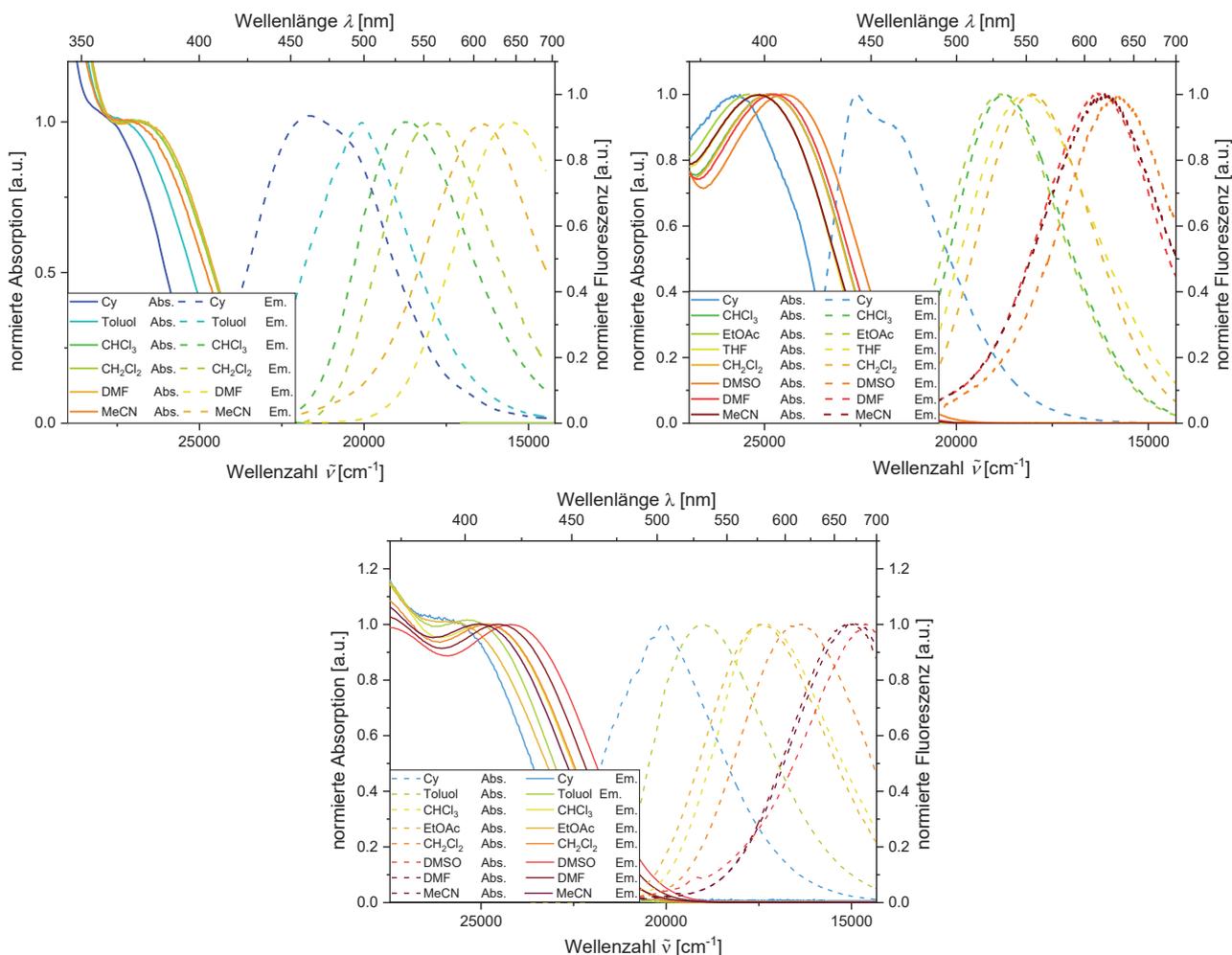


Abbildung 3.16: Absorptions- (fettgedruckte Linien, $c = 10^{-5}$ M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien, $c = 10^{-7}$ M) der Verbindungen: **13e** (links oben), gemessen in sechs Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität; **15e** (rechts oben), gemessen in acht Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität; **17e** (unten), gemessen in acht Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (aufgenommen bei $T = 293$ K).

Verantwortlich für dieses Verhalten ist die Änderung der Dipolmomente der Moleküle bei Anregung durch UV-Licht und die damit einhergehende Relaxation der umgebenden Lösungsmittelmoleküle.^[107] Die quantitative Berechnung dieser Dipolmomentsänderung kann mit dem *Lippert-Mataga*-Modell durchgeführt werden (siehe Kapitel 3.1.3). Mit der Orientierungspolarisierbarkeit Δf in verschiedenen Lösungsmitteln und der *Stokes*-Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ konnten individuelle *Lippert-Mataga*-Auftragungen angefertigt werden (Abbildung 3.17).

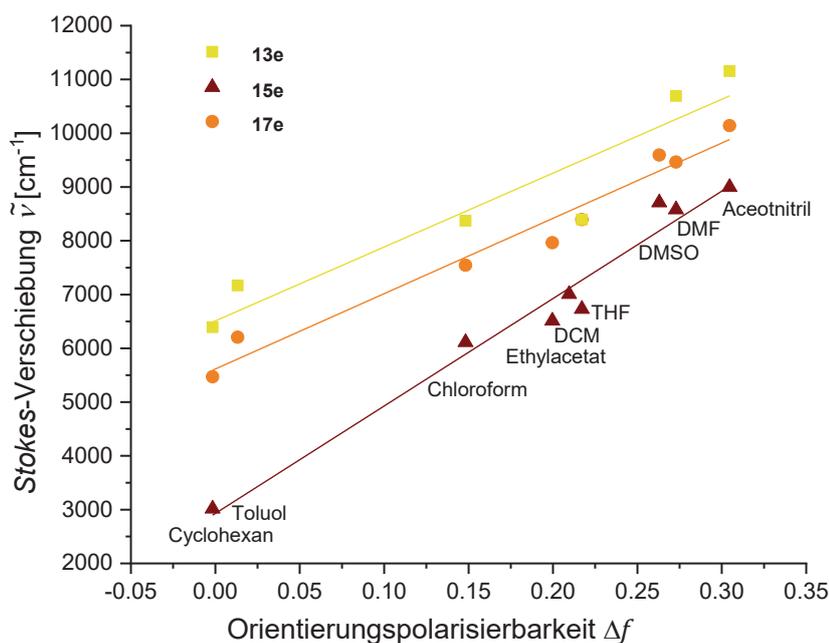


Abbildung 3.17: Lippert-Mataga-Auftragungen der Verbindungen **13e** ($n = 6$, $r^2 = 0.95$), **15e** ($n = 8$, $r^2 = 0.98$) und **17e** ($n = 8$, $r^2 = 0.97$).

Die Stokes-Verschiebungen lassen sich mit der Lippert-Mataga-Gleichung [Gl. (2)] durch die Änderung der Dipolmomente vom Grundzustand in den ersten angeregten Zustand beschreiben. Der dazu benötigte Radius des Lösungsmittelhohlraums a , der das untersuchte Molekül besetzt, konnte durch die Annahme eines sphärischen Dipols mittels DFT-Berechnungen im optimierten Grundzustand bestimmt werden. Dieser Onsager-Radius a betrug 5.83 Å ($5.83 \cdot 10^{-10}$ m) für Verbindung **13e**. Durch Einsetzen der ermittelten Parameter und Konstanten in die Gleichung ergibt sich eine Änderung des Übergangsdipolmomentes für Verbindung **13e** von 12 D ($3.88 \cdot 10^{-29}$ Cm). Durch analoges Vorgehen konnten diese Werte ebenfalls für die zwei weiteren solvatochromen Psoralene ermittelt werden. Dabei betrug die Änderung des Dipolmomentes für Verbindung **15e** 13 D ($4.28 \cdot 10^{-29}$ Cm) und für **17e** 19 D ($6.43 \cdot 10^{-29}$ Cm). Die unterschiedlichen Beträge der Dipolmomentsänderung weisen auf den Umstand hin, dass ein ausgedehnteres Molekül zu einer stärkeren Ladungstrennung bei Anregung führt. Dies impliziert, dass stärker expandierte Psoralen-Chromophore einen höheren Ladungstransfer-Charakter besitzen.

3.3.7.3 Acidochromiestudien dimethylaminosubstituierter 8-Methoxypsoralene

Durch Zugabe von Säure zu den in Dichlormethan gelösten Substanzen **13e**, **15e** und **17e** wurde ein weiterer photophysikalischer Effekt sichtbar. Durch Protonierung der Verbindungen veränderte sich das Absorptions- und Emissionsverhalten deutlich. Dieser Effekt wird Acidochromie genannt und wurde für alle drei Verbindungen photophysikalisch untersucht.^[108] Die Zugabe definierter Mengen Trifluoressigsäure zu den in Dichlormethan gelösten Substanzen führten zu einem Verlust ihrer gelblichen Absorption (Abbildung 3.18). Zusätzlich folgte eine Löschung der Emission. Die Zugabe von Triethylamin kehrte den Prozess um und die gelbe Lumineszenz kehrte zurück, womit eine Reversibilität der Acidochromie gegeben war.

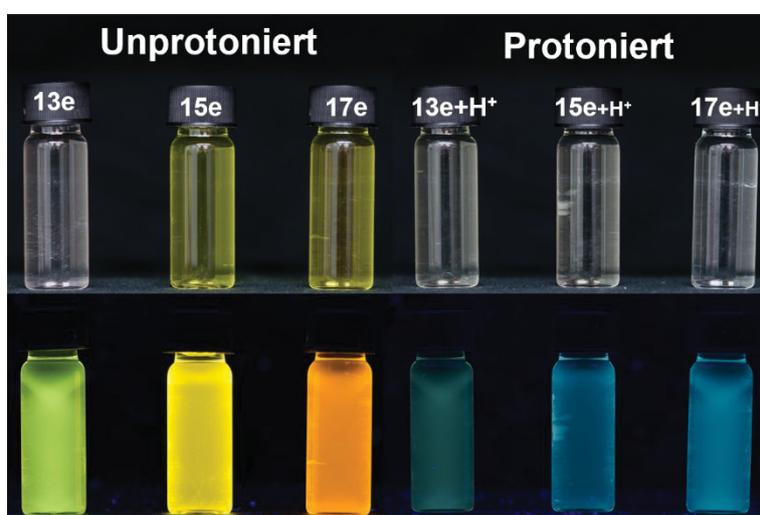


Abbildung 3.18: Psoralenderivate **13e**, **15e** und **17e** in Dichlormethan (links) und mit Dichlormethan und Trifluoressigsäure (rechts) bei Tageslicht (obere Reihe, $c = 10^{-5}$ M) und unter UV-Licht (unten, $c = 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc} = 365$ nm).

Durch diesen Effekt war es möglich, den pK_s -Wert der drei Verbindungen zu bestimmen. Exemplarisch wird hier nur die Protonierungsstudie der Verbindung **15e** erläutert. Als Protonierungsreagenz wurde Trifluoressigsäure gewählt, da sie die Eigenschaft besitzt in Dichlormethan vollständig zu dissoziieren. Um den pK_s -Wert durch Absorptionsmessungen zu bestimmen, wurden verschiedene Spektren bei unterschiedlichen pH -Werten aufgenommen. Mit zunehmendem Säuregehalt der Lösung trat bei allen drei Verbindungen eine hypsochrome Verschiebung der Absorptionsbande auf, wobei das eigentliche Absorptionsmaximum zu einer Absorptionsschulter bei kleineren Wellenlängen führte (Abbildung 3.19).

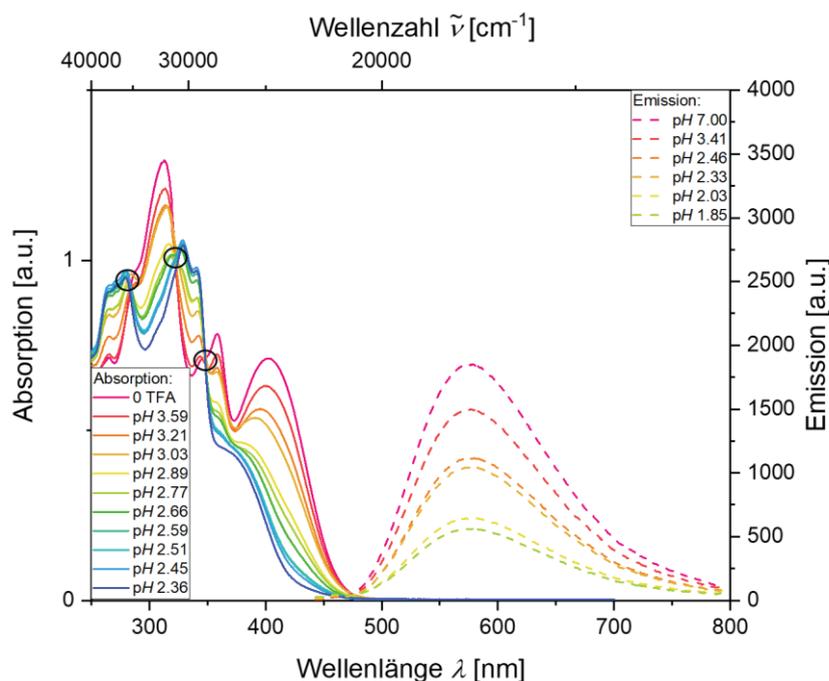


Abbildung 3.19: Absorptions- und Emissionsspektren von Verbindung **15e** in Gegenwart steigender Mengen an Trifluoressigsäure [aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c(\mathbf{15e}) = 1.78 \cdot 10^{-4}$ M (Absorption), $c(\mathbf{15e}) = 1.11 \cdot 10^{-4}$ M (Emission; $\lambda_{\text{exc}} = 403$ nm), $T = 293$ K].

Bei der Änderung des Absorptionsverhaltens sind drei isosbestische Punkte bei 345, 323 und 282 nm zu erkennen. Dies deutet auf ein assoziatives Gleichgewicht zwischen der unprotonierten Spezies **15e** und der protonierten Spezies **15e+H⁺** hin. Zur Bestimmung des pK_s -Werts mit Hilfe der Absorptionsmessungen wurden im Anschluss Differenzspektren berechnet (Abbildung 3.20). Durch diese gelang es eindeutig zu verifizieren, welche Maxima im Laufe der Protonierungsstudie entstanden und abnahmen.

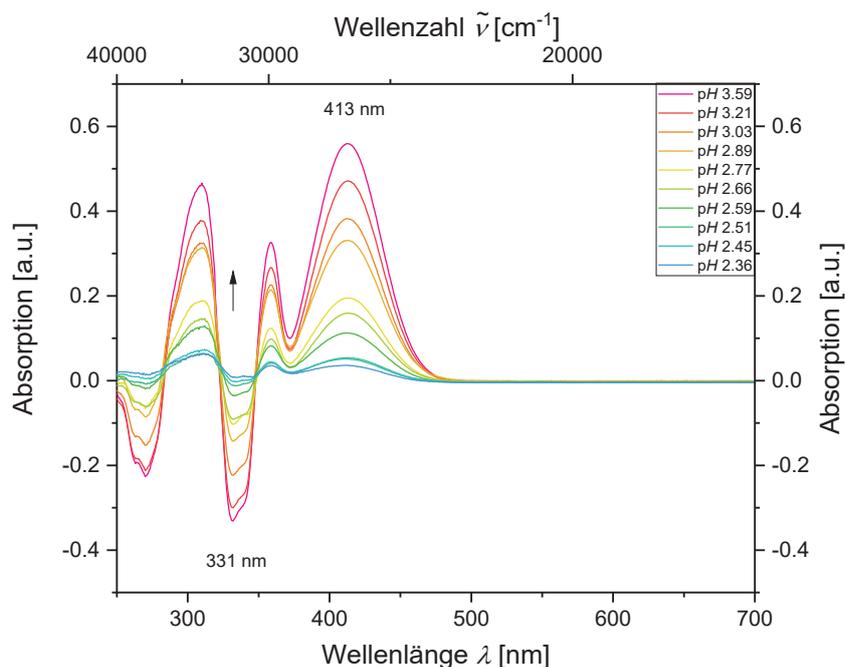


Abbildung 3.20: Differenzspektren von Verbindung **15e** bei verschiedenen pH -Werten.

Die Auftragung der protonierungsabhängigen Absorptionsintensitäten bei 413 nm für die nicht-protonierte Form **15e** und bei 331 nm für die protonierte Form **15e+H⁺** führte zu zwei Titrationskurven mit einem gemeinsamen Schnittpunkt. Dieser entspricht dem Halbäquivalenzpunkt (Abbildung 3.21). Da bei diesem Experiment eine starke Säure vorliegt, gleicht der *pH*-Wert dem *pK_s*-Wert. Somit konnte mit dieser Methode ein *pK_s*-Wert für **15e+H⁺** von 2.81 ermittelt werden. Ein identisches Vorgehen für die weiteren zwei acidochromen Verbindungen führte zu berechneten *pK_s*-Werten von 3.05 für die protonierte Verbindung **13e+H⁺** und 3.28 für die Verbindung **17e+H⁺**.

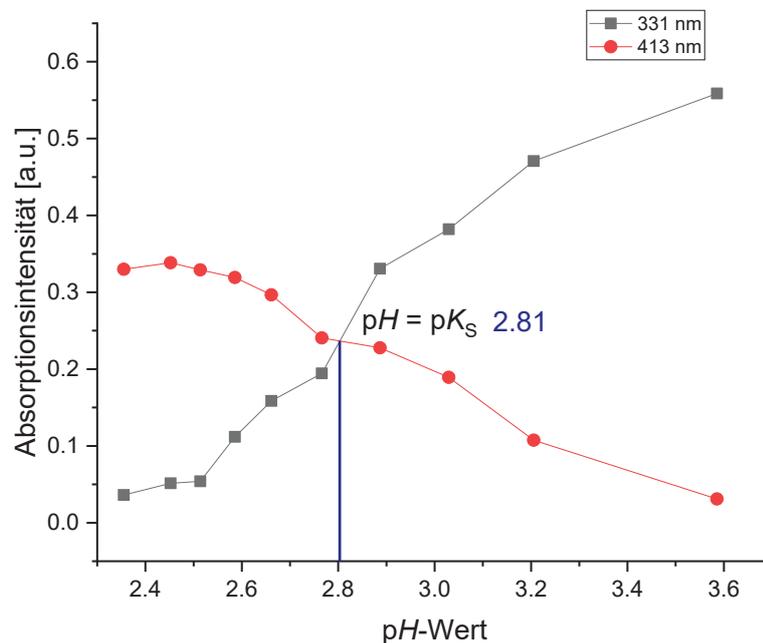


Abbildung 3.21: Absorptionsintensitäten der nicht-protonierten Verbindung **15e** bei 413 nm und des protonierten Psoralens **15e+H⁺** bei 331 nm gegen den *pH*-Wert.

Darüber hinaus ist in Abbildung 3.19 eine Titrierung der Fluoreszenz durch sukzessive Zugabe von Trifluoressigsäure erkennbar, mit der ebenso die *pK_s*-Werte der drei Verbindungen abgeschätzt werden konnten. Die Auftragung der relativen Fluoreszenzintensitäten F_0/F gegen die Konzentration der Trifluoressigsäure $c(\text{TFA})$ resultierte in einer Gerade mit negativer Steigung.^[62] Diese wird in Abbildung 3.22 ebenso am Beispiel von Verbindung **15e** erläutert.

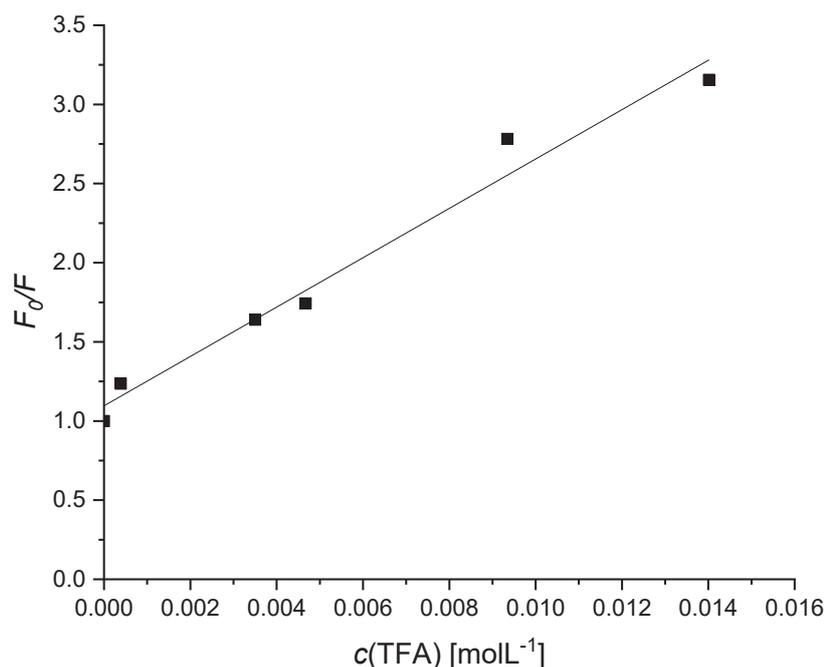


Abbildung 3.22: Auftragung von Verbindung **15e** ($c = 1.11 \cdot 10^{-4}$ M;
 $F_0/F = 155.93[H^+] + 1.0959$ ($r^2 = 0.976$)).

$$\frac{F_0}{F} = 0$$

$$[H]^+ = \frac{1.0959}{155.93} = 0.00702815$$

$$pH = -\log[H]^+$$

$$= 2.15 = pK_s$$

Die ermittelte Steigung der erhaltenen Auftragung der Verbindung **15e+H⁺** belief sich auf 155.93 Lmol⁻¹, was einem pK_s-Wert von 2.15 entsprach. Dies stellt eine gute Übereinstimmung mit dem durch Absorptionsspektroskopie berechneten pK_s-Wert von 2.81 dar. Die konform untersuchten pK_s-Werte der Verbindungen **13e+H⁺** und **17e+H⁺** beliefen sich 3.31 bzw. 3.45, die somit sehr gut mit den zuvor durch Absorptionsspektroskopie ermittelten Werten übereinstimmten. Die erhaltenen Werte sind außerdem typisch für *p*-substituierte Amine,^[109] daher konnte davon ausgegangen werden, dass die Protonierung am Stickstoffatom erfolgte. Mittels ¹H-NMR-Studien konnte diese Vermutung untermauert werden.

3.3.8 Quantenchemische Betrachtungen

Um einen Einblick in die elektronische Struktur der T-förmigen substituierten 8-Methoxy-psoralene zu erhalten, wurden TD-DFT-Berechnungen für die Chromophore **13a**, **13e**, **15a**, **15e**, **17a** und **17e** durchgeführt. Die Geometrie der elektronischen Grundzustandsstrukturen wurde unter Verwendung von Gaussian 09^[110] mit dem PBE1PBE-Funktional^[111] und dem Pople 6-311G(d,p)-Basissatz^[112] optimiert. Da alle photophysikalischen Messungen in Dichlormethanlösungen durchgeführt wurden, wurde das Modell des polarisierbaren Kontinuums (PCM) mit Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet.^[113] Die Geometrieoptimierungen zeigten, dass der Torsionswinkel zwischen den Arylsubstituenten und dem Psoralengerüst für alle 5-arylsubstituierten Verbindungen zwischen 55 und 57° liegt. Diese Werte korrespondierten gut mit den aus Kristallstrukturanalysen extrahierten Werten. Die durch eine *Sonogashira*-Kupplung synthetisierten Moleküle sind aufgrund der Ethinylbrücke im Wesentlichen planar. Die *Heck*-Derivate besitzen Torsionswinkel der Styrylsubstituenten zwischen 33 und 34°.

Tabelle 3.12: TD-DFT-Berechnungen (PBE1PBE/6-21G) der UV/Vis-Absorptionsmaxima von **13a**, **13e**, **15a**, **15e**, **17a** und **17e** unter Verwendung von PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel.

	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ^[a] (ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹])	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	dominierende Beiträge	Oszillatorstärke f
13a	359 (3600sh)	355	HOMO→LUMO (96 %)	0.2066
	310 (16400)	313	HOMO→LUMO+1 (93 %)	0.1376
13e	380 (5100)	400	HOMO→LUMO (99 %)	0.2105
	327 (8000sh)	319	HOMO-1→LUMO (91 %)	0.0147
15a	374 (13100sh)	397	HOMO→LUMO (97 %)	0.8154
	346 (24800)	329	HOMO→LUMO+1 (74 %)	0.3676
15e	403 (20000)	442	HOMO→LUMO (98 %)	0.6549
	359 (22100)	337	HOMO-1→LUMO (66 %)	0.1754
17a	385 (9300sh)	403	HOMO→LUMO (98 %)	0.7491
	329 (13400)	337	HOMO→LUMO+1 (87 %)	0.2324
17e	403 (16300)	445	HOMO→LUMO (99 %)	0.6721
	358 (18100)	337	HOMO→LUMO+1 (50 %)	0.2719

^[a] Aufgenommen in CH₂Cl₂. $c(\mathbf{13})$, $c(\mathbf{15})$, $c(\mathbf{17}) = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K.

Ausgehend von den geometrisch optimierten Strukturen wurden die energieärmsten elektronischen Übergänge der Chromophore **13a**, **13e**, **15a**, **15e**, **17a** und **17e** auf der TD-DFT-Theorieebene mit dem Pople 6-21G-Basissatz^[114] berechnet (Tabelle 3.12). Der Vergleich berücksichtigt in jeder Serie die cyanosubstituierten (Akzeptor) und die dimethylaminosubstituierten (Donor) Derivate. Die Berechnungen belegten, dass die experimentell ermittelten längstwelligen Absorptionsbanden (Maxima und Schultern) eindeutig den HOMO-LUMO-Übergängen zugeordnet werden können. Die Prävalenz der HOMO-LUMO-Übergänge erklärt den Ladungstransfer-Charakter innerhalb der dominanten Absorptionsbanden niedriger Energie sowie die ausgeprägten Emissionssolvatochromien.

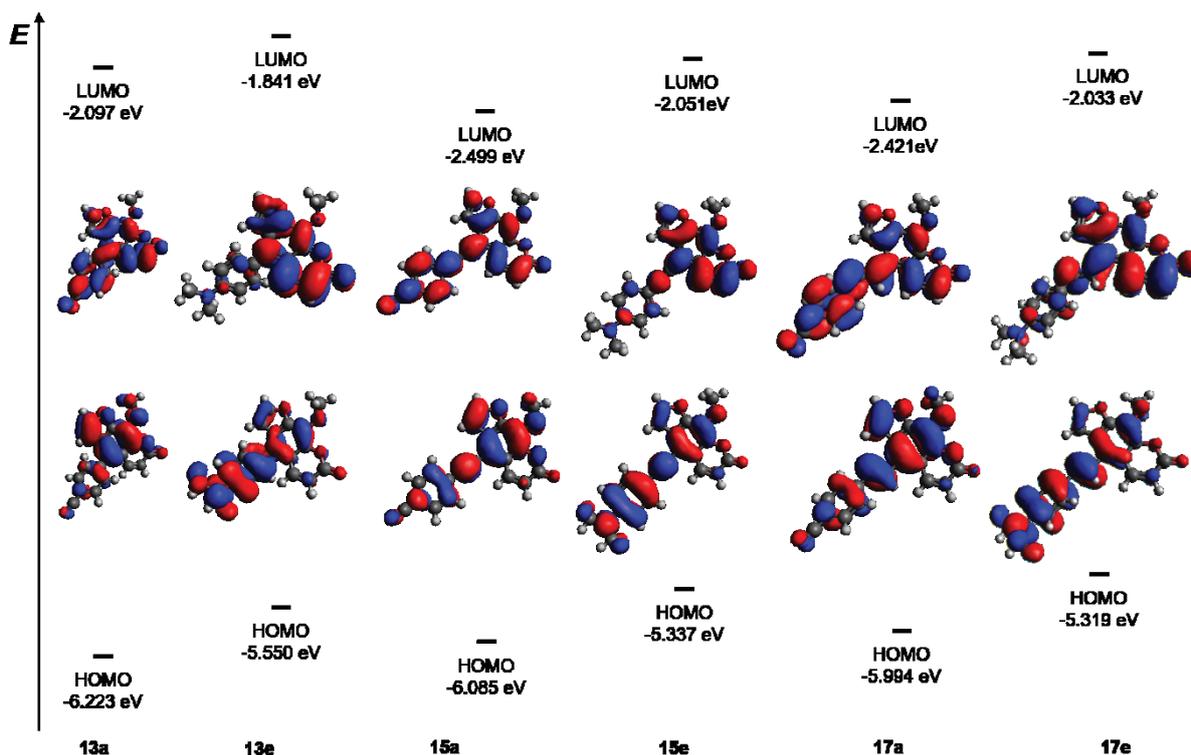


Abbildung 3.23: Ausgewählte *Kohn-Sham*-FMOs der Psoralen-Chromophore **13a**, **13e**, **15a**, **15e**, **17a** und **17e** (mit PBE1PBE/6-311G(d,p) und PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel).

Die berechneten Grenzmolekülorbitale (*frontier molecular orbitals*, FMOs) zeigten im Falle von akzeptorsubstituierten und donorsubstituierten Psoralenen einen unterschiedlichen Effekt. Dieser ist darauf zurückzuführen, dass das Psoralen selbst einen Donor- und Akzeptorcharakter aufweist. In Abbildung 3.23 ist beispielsweise zu erkennen, dass der Chromophor **13a** seine Koeffizientendichte im HOMO-Energieniveau auf der Furanhälfte (der Donoreinheit im Psoralen) lokalisiert. Bei Verbindung **13e** konzentriert sich jedoch die Koeffizientendichte im HOMO-Energieniveau auf der Dimethylaminogruppe, die einen stärkeren Donor als die Furaneinheit selbst darstellt. Somit konnte veranschaulicht werden, dass die Koeffizientendichte im HOMO-Energieniveau an der Stelle fokussiert ist, an der sich der höhere Donorcharakter befindet. Des Weiteren ist ein Trend der Energielücken ersichtlich. Während die arylsubstituierten Verbindungen **13a** und **13e** eine HOMO-LUMO-Lücke von 4.126 bzw. 3.709 eV aufweisen, besitzen die alkinylverbrückten Verbindungen **15a** und **15e** Energielücken von 3.586 und 3.286 eV. Die arylvinylsubstituierten Psoralene **17a** und **17e** zeigen dagegen die niedrigsten Energielücken von 3.573 und 3.106 eV. Zusammenfassend heißt das, desto besser konjugiert das System, desto weniger Energie wird benötigt um den ersten angeregten Zustand zu erreichen.

3.3.9 Fazit

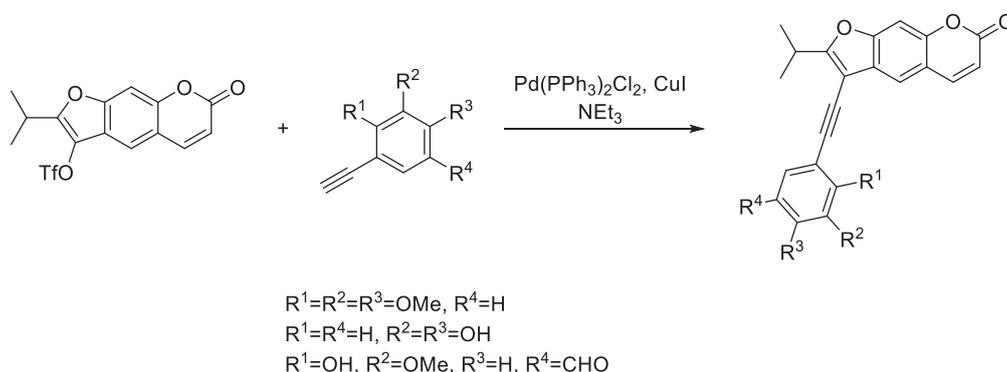
Mehrere unbekannte Psoralen-Chromophore mit funktionellen Donor- und Akzeptorgruppen wurden durch verschiedene (Kreuz-)kupplungsmethoden, wie *Suzuki*-, *Sonogashira*- oder *Heck*-Reaktionen, synthetisiert. Die somit dargestellten Verbindungen absorbieren bei ca. 400 nm und besitzen hochinteressante Emissionseigenschaften mit Fluoreszenzquantenausbeuten von bis zu 28 %. Neben einer ausgeprägten positiven Emissionssolvatochromie konnte zudem eine reversible Fluoreszenzlöschung durch Acidochromie festgestellt werden. Experimentell wurde die polare Natur des angeregten Zustandes durch die Bestimmung der Dipolmomentsänderungen nach dem *Lippert-Mataga*-Modell unterstützt. Die Acidochromie und damit einhergehende Emissionslöschung wurden quantitativ untersucht, indem die pK_s -Werte der jeweiligen Chromophore durch Absorptionsphotometrie und durch Fluoreszenztitrationen bestimmt wurden. TD-DFT-Berechnungen mit PBE1PBE-Funktionalen konnten erfolgreich angewendet werden, um die Bedeutung der längstwelligsten Absorptionsbanden zu erklären. Schließlich konnten durch diese Nachforschungen der Charge-Transfer-Charakter dieser Substanzklasse nachgewiesen werden.

Mit den einhergehenden Multifunktionalitäten sind diese neuartigen Psoralenderivate vielversprechende Kandidaten für die PUVA-Therapie bei niedrigeren Energien. Ihre bathochrome Absorption im Vergleich zu bisher etablierten Psoralentherapeutika würde keine Verwendung von hochenergiereichen ultraviolettem Licht erfordern. Darüber hinaus regt die Sensibilität gegenüber polaren und protischen Umgebungen dazu an nach Anwendungen in der biophysikalischen Analytik sowie in der Theranostik^[115] zu suchen.

3.4 Selektive Kupplungsreaktionen zur Darstellung von Donor-Akzeptor-Psoralen-Cruziforme

3.4.1 Literatur und Kenntnisstand zur selektiven Synthese difunktionalisierter Verbindungen

Kreuzkupplungen sind wichtige Werkzeuge, um C-C-Bindungen aufzubauen und (Hetero)aromaten miteinander zu verbinden. Die Voraussetzung, um solche Reaktionen durchführen zu können, ist das Vorhandensein von (Pseudo)Halogenen in dem zu erweiternden System. Klassische Funktionalitäten sind Iodide und Bromide, jedoch finden Triflatgruppen immer öfter Anwendung in palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen. Diese sind in erster Linie durch ihre einfache Verfügbarkeit aus cyclischen Ketonen und Phenolderivaten hervorzuheben.^[116] Das einzig bisher bekannte Psoralen mit einer Triflatfunktionalität wurde 2014 von *Pokrovsky* synthetisiert. Dabei konzentrierte sich seine Arbeit auf die Darstellung von Furocumarin-Analoga von Combretastinen, um ihre zytotoxische Aktivität zu studieren. Dabei nutze er die *Sonogashira*-Reaktion, um verschiedene Phenylderivate an den Furanring des Psoralens zu kuppeln (Schema 3.29).^[117]

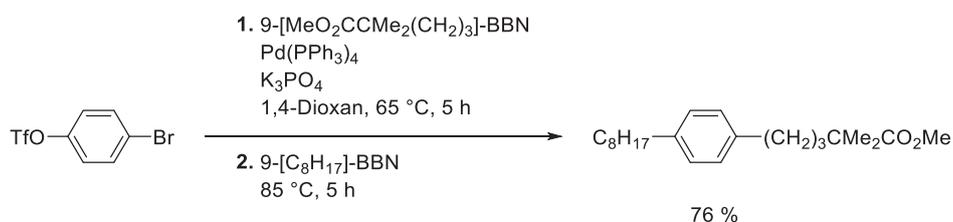


Schema 3.29: *Sonogashira*-Reaktion eines triflatsubstituierten Psoralens.

Ein besonderes Interesse liegt jedoch in palladiumkatalysierten *Suzuki*-Kupplungen von Triflaten, da diese als synthetische Intermediate eine große Bandbreite besitzen.^[118] Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass im Fall von palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen die Reaktivität von Halogeniden innerhalb der Hauptgruppe im Periodensystem zunimmt, sodass $I > Br \gg Cl$ gilt.^[119] Um die Triflatgruppe in diese Vergleichsreihe einordnen zu können, müssen verschiedene Parameter, wie die elektronischen und sterischen Effekte des Substrates, der Katalysator sowie Ligand, die Lösungsmittelpolarität und ggf. zusätzliche Additive berücksichtigt werden.^[120]

Erste Untersuchungen brachten hervor, dass die Reaktivität der Triflatfunktionalität im Vergleich zu der von Bromhalogeniden geringer ausfällt. Dafür studierte *Suzuki* die selektive

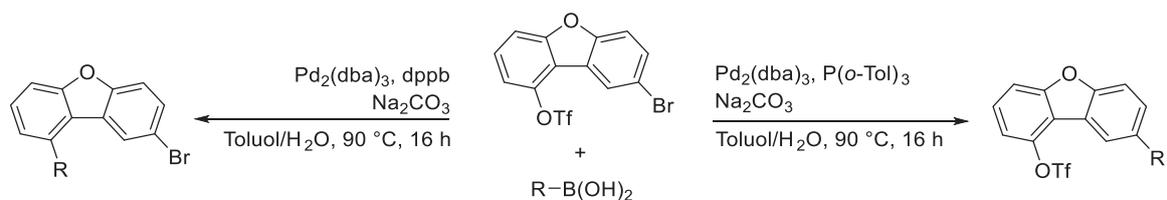
Kupplung von *p*-Bromphenyltriflat mit einem Organoboran mit dem Ergebnis, dass fast ausschließlich die Bromfunktionalität substituiert wurde.^[121] Darauf aufbauend wurde die bisher einzige selektive *Suzuki*-Ein-Topf-Synthese von Bromaryltriflaten entwickelt (Schema 3.30). Als Anzeichen für die Selektivität der oxidativen Addition gilt der stark elektronenziehende Effekt der Triflatgruppe, welcher die C-Br-Bindung im ersten Schritt des Katalysezyklus aktiviert.^[121]



Schema 3.30: Selektive *Suzuki*-Kupplung an *p*-Bromphenyltriflat.^[121]

Fu postulierte in anschließenden Studien, dass der größere sterische Anspruch der Triflatfunktionalität im Vergleich zu dem des Halogenids dazu führt, dass kleinere elektronenreiche Liganden diese Position während der oxidativen Addition bevorzugen. Diese These wurde durch Experimente gestützt, bei denen durch Verwendung von P(*t*-Bu)₃ bei einer *Suzuki*-Kreuzkupplung von *p*-Bromphenyltriflat ausschließlich die Bromfunktionalität angegriffen wurde, während durch Gebrauch von PCy₃ nur eine Triflatsubstitution stattfand.^[122] Im Jahr 2017 wurden umfangreiche quantenchemische Untersuchungen der verschiedenen Reaktivitäten zwischen der C-O-Bindung der Triflatgruppe und der C-Br-Bindung der Bromfunktionalität von *p*-Bromphenyltriflat durchgeführt.^[120] Dabei ergaben die Berechnungen der Bindungsenergien, dass bei polaren Lösungsmitteln, wie DMSO, die Bindungsenergie der C-O-Bindung geringer ausfällt als die der C-Br-Bindung. Bei unpolaren Lösungsmitteln, wie Toluol, kehrte sich dieser Zusammenhang um. Die lösungsmittelabhängigen Reaktivitäten werden unter anderem damit erklärt, dass die C-O-Bindung im Vergleich zur C-Br-Bindung aufgrund der verschiedenen Elektronegativitäten stärker polarisiert ist, wodurch diese effektiver in einem polaren Lösungsmittel aktiviert werden kann. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass, unabhängig vom Lösungsmittel, monodentate Liganden, wie BuPAd₂, die Bromfunktionalität präferieren. Der Einsatz von dppf gewährleistete jedoch nur in polaren Lösungsmitteln eine effektive Selektivität der Triflatsubstitution.^[120]

Neueste Studien zur selektiven *Suzuki*-Reaktion befassen sich mit der Kreuzkupplung von difunktionalisierten Dibenzofuranen.^[123] Dabei konnte eine selektive Bromsubstitution durch P(*o*-tol)₃ sowie eine selektive Triflatkupplung durch Verwendung des dppb-Liganden bewirkt werden (Schema 3.31).



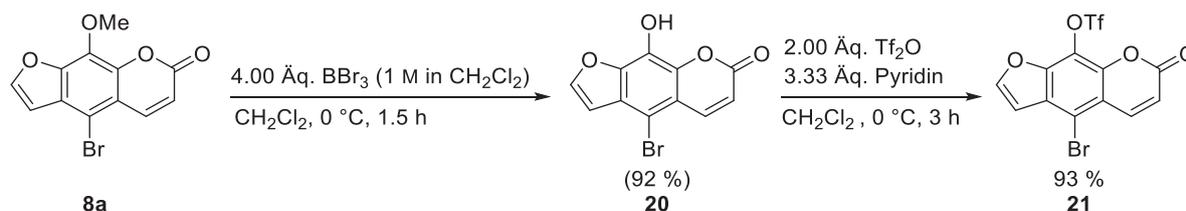
Schema 3.31: Selektive *Suzuki*-Kupplung von Dibenzofuranen.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass im Falle der *Kumada*-, *Negishi*- und *Stille*-Kupplung sterisch anspruchsvolle Monophosphan-Liganden die Tendenz aufweisen die C-Br-Bindung zu aktivieren, während chelatisierende Arylphosphane, wie dppb, eine Aktivierung der C-O-Bindung hervorrufen.^[124] Einzelne Umsetzungen von *p*-Bromphenyltriflat mit Alkinen unter klassischen *Sonogashira*-Bedingungen deuteten ebenfalls darauf hin, dass eine Favorisierung der oxidativen Addition an der Bromfunktionalität stattfindet.^[125]

Zusammenfassend spiegeln die oben genannten Ansätze nur eine generelle Tendenz der Selektivitäten wider, die jedoch bei jeder neuen Verbindung bzw. bei verschiedenen Reaktionsbedingungen neu geprüft werden müssen. Des Weiteren scheint nur die selektive *Suzuki*-Kupplung gut erforscht, wobei nur ein in der Literatur postuliertes Beispiel mit einem Bromaryltriflat als Ein-Topf-Verfahren bekannt ist.

3.4.2 Synthese des difunktionalisierten Psoralens

Um im weiteren Verlauf dieser Arbeit selektive Kupplungsreaktionen durchführen zu können, ist ein difunktionalisiertes Psoralen als Ausgangssubstanz notwendig. Daher wurde das einfachfunktionalisierte 5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) mit Bortribromid^[105] umgesetzt und anschließend eine Triflatfunktionalität^[126] mittels Trifluormethansulfonsäureanhydrid eingeführt (Schema 3.32). Die Rohausbeute des 5-Brom-8-hydroxypsoralens (**20**) betrug dabei 92 %, die bei weiterer Umsetzung zu 93 % des triflatfunktionalisierten Brompsoralens **21** führte.



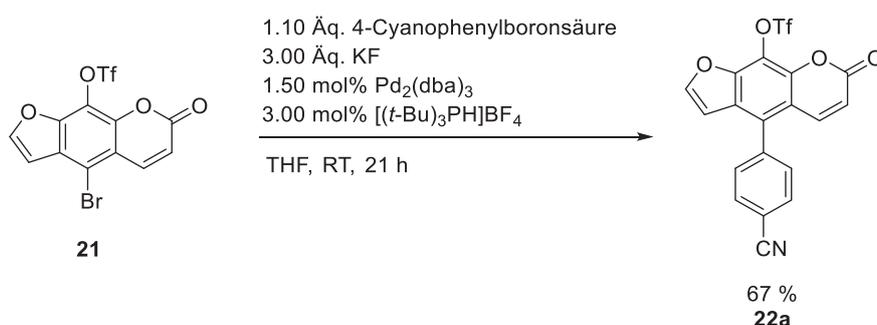
Schema 3.32: Triflatisierung des 5-Brom-8-methoxypsoralens (**8a**).

Anschließend sollte die Verbindung **21** durch selektive Kupplungsreaktionen umgesetzt werden. Vorab musste ermittelt werden, welche Funktionalisierung (Brom oder Triflat) bei der oxidativen Addition reaktiver wirkt. Verschiedenen Studien zufolge ist der eingesetzte Katalysator in einer *Suzuki*-Kupplung entscheidend bei der Frage der Reaktivität. Verwendet man beispielsweise $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ bei *p*-Bromphenyltriflat, so bleibt die Triflatgruppe bestehen. Wird jedoch Palladiumdiacetat mit Triphenylarsan oder *dppp* als Ligand verwendet so bleibt das Bromatom unangetastet.^[127] Des Weiteren gibt es Untersuchungen, die besagen, dass die oxidative Addition an dem Kohlenstoffatom von statten gehen wird, an dem ein Proton im ^1H -NMR-Spektrum die höhere Tieffeldverschiebung besäße.^[128] Mit Hilfe von ^1H -NMR-Spektren sowie Inkrementrechnungen konnte geschätzt werden, dass die Bromfunktionalität in Verbindung **21** reaktiver sein müsste als die der Triflatgruppe.

3.4.3 Selektive *Suzuki-Suzuki*-Ein-Topf-Reaktion

Infolge selektiver *Suzuki*-Kupplungen sollen verschiedene zweifach arylsubstituierte Akzeptor-Donor-Psoralen-Cruziforme dargestellt werden. Cruziforme besitzen Grenzorbitale, die auf orthogonal ausgerichteten Molekülzweigen lokalisiert sind und ermöglichen das Design funktioneller Chromophore mit interessanten Eigenschaften, die sich aus der signifikanten Änderung der Orientierung des Übergangsdipolmomentvektors ergeben.^[129] Aufgrund der intrinsischen Donor-Akzeptor-Chromophorstruktur des Psoralens sollte die Anordnung der Donor- und Akzeptor-Komponenten in den Positionen 5 und 8 zu orthogonalen Bis(Donor-Akzeptor)-Cruziformen führen. Diese Substanzen sollten bestenfalls durch ein Ein-Topf-Verfahren realisiert werden, um so Ressourcen und Zeit zu schonen. Aus diesem Grund musste gewährleistet werden, dass die erste Kupplung ausschließlich an einer (Pseudo)halogenfunktionalität stattfindet.

In ersten Versuchsansätzen der *Suzuki*-Kupplung entsprechend den Bedingungen von *Littke* und *Fu* wurde der Katalysator $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und die Base Kaliumfluorid in THF bei Raumtemperatur verwendet.^[122] Anders als in der Literatur wurde jedoch Tri-*tert*-butylphosphoniumtetrafluoroborat aufgrund der einfacheren Handhabbarkeit anstelle des Tri-*tert*-butylphosphans verwendet (Schema 3.33). Die Ausbeute von 67 % war dabei eine gute Voraussetzung für eine weitere selektive Kupplungsreaktion der Triflatgruppe. Mit Hilfe von ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren sowie Massenspektrometrie konnte eine Kupplung an der Bromposition von Verbindung **21** verifiziert werden.

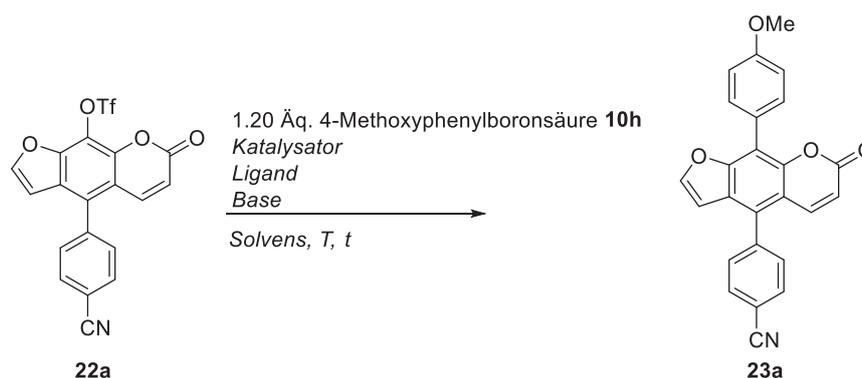


Schema 3.33: Selektive *Suzuki*-Kupplung von Verbindung **21**.

Um nachträglich die Triflatgruppe durch einen elektronenschiebenden Aromaten zu substituieren, wurden verschiedene Ansätze untersucht (Tabelle 3.13). Die Bedingungen aus Schema 3.33 erzielten keinen Umsatz der Triflatgruppe. Damit war eine Ein-Topf-Synthese mit diesen Bedingungen nicht möglich (Tabelle 3.13, Eintrag 1). Die *Suzuki*-Kupplung mit 4-Methoxyboronsäure mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Caesiumcarbonat als Base in DMF führte ebenso nicht zum gewünschtem Produkt, sondern zu einer alleinigen Abspaltung der Triflatgruppe

(Tabelle 3. 13, Eintrag 2). Durch einen Wechsel zu Pd(dppf)Cl₂ und trockenem Caesiumacetat in Tetrahydrofuran gelangte ebenfalls nicht die Umsetzung der Triflatverbindung **22a** (Tabelle 3.13, Eintrag 3). Ein weiterer Syntheseversuch bei dem Pd(dba)₂ und SPhos als Katalysator/Ligandensystem und Kaliumphosphat als Base in Tetrahydrofuran und Wasser verwendet wurde, führte schließlich zu einer erfolgreichen *Suzuki*-Kupplung der Triflatfunktionalität (Tabelle 3.13, Eintrag 4). Dabei konnte eine gute Ausbeute des Cruziforms von 77 % erzielt werden.

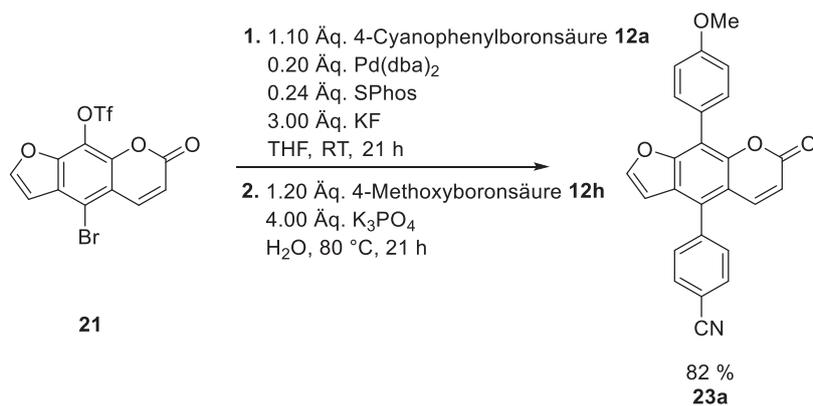
Tabelle 3.13: Optimierungsstudie der *Suzuki*-Kupplung von Verbindung **22a**.



Suzuki-Kupplung							
Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Solvens	T [°C]	t [h]	Produkt 23a ^[a]
1	1.50 mol% Pd ₂ (dba) ₃	3.00 mol% [(<i>t</i> -Bu) ₃ PH]BF ₄	3.00 Äq. KF	THF	80	18	-
2	8.00 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	3.00 Äq. Cs ₂ CO ₃	DMF	110	24	-
3	4.00 mol% Pd(dppf)Cl ₂	-	2.00 Äq. CsOAc	THF	60	24	-
4	0.20 Äq. Pd(dba) ₂	0.24 Äq. SPhos	4.00 Äq. K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O (4:1)	80	18	77 %

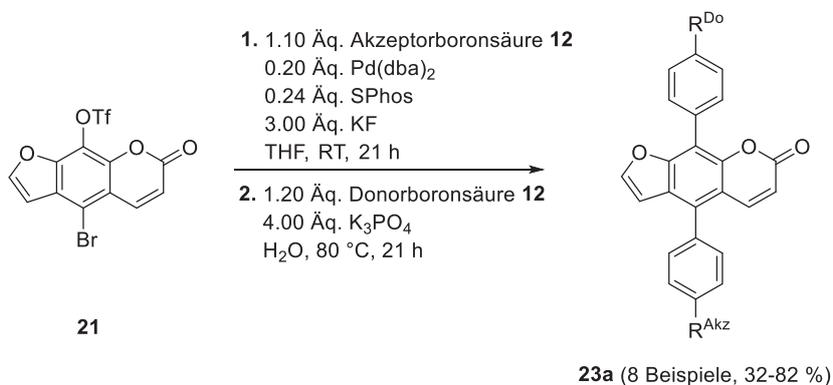
^[a] Ausbeuten nach Säulenchromatographie.

Zur Etablierung einer selektiven Ein-Topf-Synthese wurden die Bedingungen aus Tabelle 3.13, Eintrag 4, zur Darstellung des 5-substituierten Psoralentriflats **22a** übernommen. Dabei konnte eine moderate Ausbeute der Verbindung **23a** von 59 % erzielt werden. Infolgedessen ist die erste sowie die zweite selektive *Suzuki*-Kupplung mit diesen Reaktionsbedingungen möglich. Die Synthese des ersten Psoralen-Cruziforms durch eine selektive *Suzuki*-Ein-Topf-Reaktion mittels SPhos und Pd(dba)₂ erzielten eine gute Ausbeute von 82 % (Schema 3.34).



Schema 3.34: Selektive konsekutive *Suzuki-Suzuki*-Ein-Topf-Reaktion zur Darstellung von Verbindung **23a**.

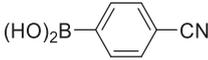
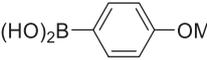
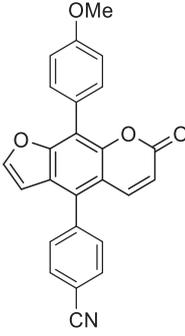
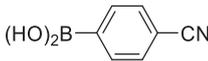
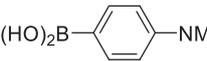
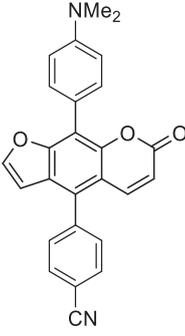
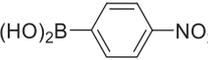
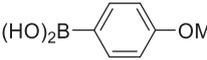
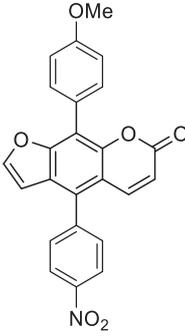
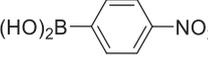
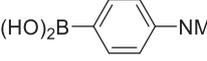
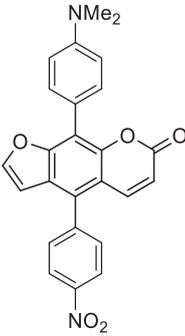
Die Darstellung verschieden substituierter Psoralen-Chromophore war demnach durch die Etablierung eines neuen selektiven Ein-Topf-Verfahrens möglich. Die Selektivität konnte durch die Kontrolle der Reaktionstemperatur sowie der Base gewährleistet werden. Die Kupplung an der C-Br-Bindung der Verbindung **21** fand bei Raumtemperatur mit Hilfe von Kaliumfluorid statt während die nachfolgende Reaktion der C-O-Bindung der Triflatgruppe durch Zugabe von Kaliumphosphat bei 80 °C initiiert wurde.

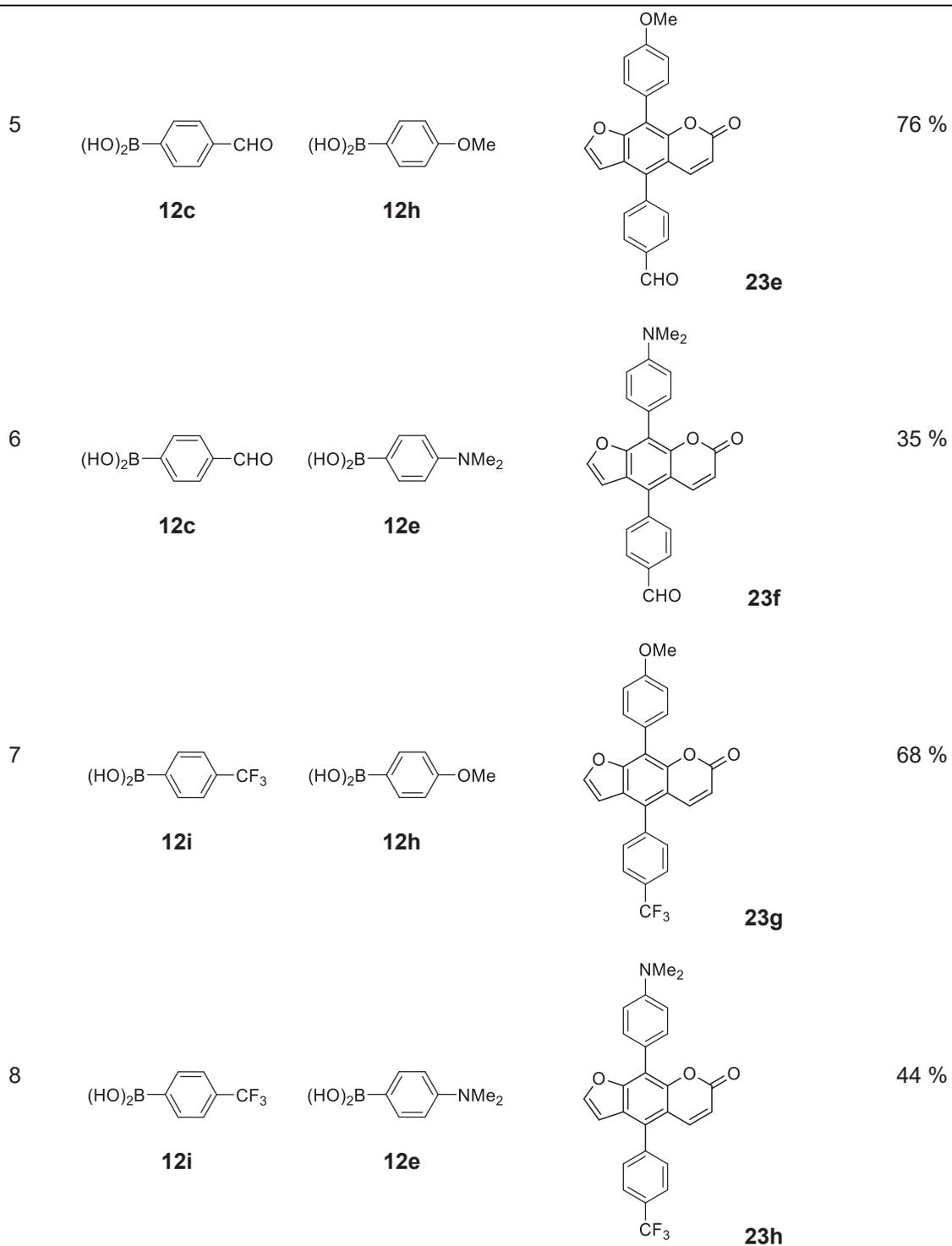


Schema 3.35: Selektive konsekutive *Suzuki-Suzuki*-Ein-Topf-Reaktion der Verbindung **21**.

Somit konnten mit dieser Methode acht neuartige Akzeptor-Donor-Psoralene in moderaten bis guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 3.35, Tabelle 3.14). Es war jedoch nicht möglich als Akzeptorkomponente einen Pyridinrest einzuführen, da in diesem Fall die erste selektive Kupplungsreaktion trotz längerer Laufzeit, höherer Temperaturen oder Katalysator- und Ligandenbeladung zu keinem Umsatz des Startmaterials **21** führte.

Tabelle 3.14: Synthetisierte Donor-Akzeptor-Psoralene **23** durch eine selektive konsekutive *Suzuki-Suzuki*-Ein-Topf-Reaktion.

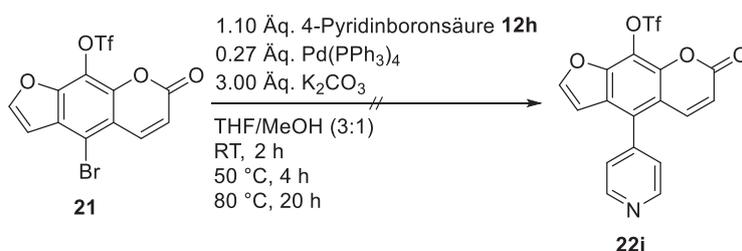
Eintrag	Akzeptor-boronsäure 12	Donor-boronsäure 12	5-Akzeptor-8-Donor-Psoralene 23	Ausbeute ^[a]
1	 <p>12a</p>	 <p>12h</p>	 <p>23a</p>	82 %
2	 <p>12a</p>	 <p>12e</p>	 <p>23b</p>	40 %
3	 <p>12b</p>	 <p>12h</p>	 <p>23c</p>	80 %
4	 <p>12b</p>	 <p>12e</p>	 <p>23d</p>	32 %



^[a] Ausbeuten nach Säulenchromatographie.

Psoralene mit einem Pyridinrest als Akzeptorsubstituent konnten trotz variierender Bedingungen nicht dargestellt werden. Als problematischer Schritt stellte sich die erste *Suzuki*-Kupplung heraus, da 4-Pyridinboronsäure **12d** keine Reaktion mit dem Startmaterial **21** einging. Der Einsatz von Pyridin als Akzeptor bietet die Möglichkeit einer anschließenden Quaternisierung des Stickstoffatoms, womit eine Wasserlöslichkeit der Psoralene generiert werden kann. Daher sollten weitere Optimierungen unternommen werden.

Eine erste Optimierungsreaktion war der Wechsel der Bedingungen von Pd(dba)₂, SPhos und Kaliumfluorid zu Pd(PPh₃)₄ und Kaliumcarbonat. Mit dieser Kombination war es zuvor gelungen, 5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) mit einer Pyridinboronsäure zu koppeln (siehe Kapitel 3.3.2.1). Jedoch konnte weder bei Raumtemperatur noch bei 80 °C ein Umsatz der beiden Startmaterialien anhand von Dünnschichtchromatographien festgestellt werden (Schema 3.36). Andere Syntheseveruche mit Tri-*tert*-butylphosphoniumtetrafluoroborat als Ligand oder Pd(PPh₃)₂Cl₂ erwiesen sich ebenso als vergeblich.



Schema 3.36: Versuch einer selektiven *Suzuki*-Kupplung mit 4-Pyridinboronsäure **12h**.

Nachdem die unmittelbare Kupplung der Pyridinboronsäure **12h** an das zweifach funktionalisierte Psoralen **21** ergebnislos blieb, wurde ein anderer Syntheseweg untersucht. Dabei sollte das zuvor synthetisierte 5-(4-Pyridinyl)-8-methoxypsoralen (**13d**) durch eine Umsetzung mit Bortribromid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid zum Produkt **22i** umgesetzt werden. Jedoch erwies sich hier vor allem die Aufarbeitung des Zwischenprodukts als äußerst schwierig, sodass dieser Syntheseansatz nicht weiterverfolgt wurde.

3.4.3.1 Strukturaufklärung

Alle dargestellten arylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **23** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie sowie durch Elementaranalysen und hochaufgelöste Massenspektren eindeutig charakterisiert. Um zu verifizieren, dass die erste selektive Kupplungsreaktion eindeutig an der Bromfunktionalität der Verbindung **21** stattfand, werden im Folgenden die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des isolierten Intermediats **22a** erörtert.

Bei der Betrachtung des ^1H -NMR-Spektrums von Verbindung **22a** ist das typische Signalmuster eines Psoralengerüsts zu erkennen. Dabei können die Protonen der Furaneinheit an den Positionen 1 und 2 eindeutig den Dubletts bei δ 7.81 und 6.67 mit einer jeweiligen Kopplungskonstante von $^3J = 2.3$ Hz zugeordnet werden. Die Protonen des *Michael*-Systems an den Positionen 5 und 6 erzeugen zwei weitere Dubletts bei δ 7.66 und 6.40 mit den Kopplungskonstanten $^3J = 10.0$ Hz. Schließlich können die beiden Multipletts bei δ 7.91–7.86 und 7.59–7.54 mit den Integralen zwei den Protonen der Benzonitrilgruppe an Position 3/3' und 4/4' zugewiesen werden. Durch das Fehlen weiterer Signale nach der ersten selektiven Reaktion konnte gezeigt werden, dass keine weitere zweite Kreuzkupplung stattgefunden hat.

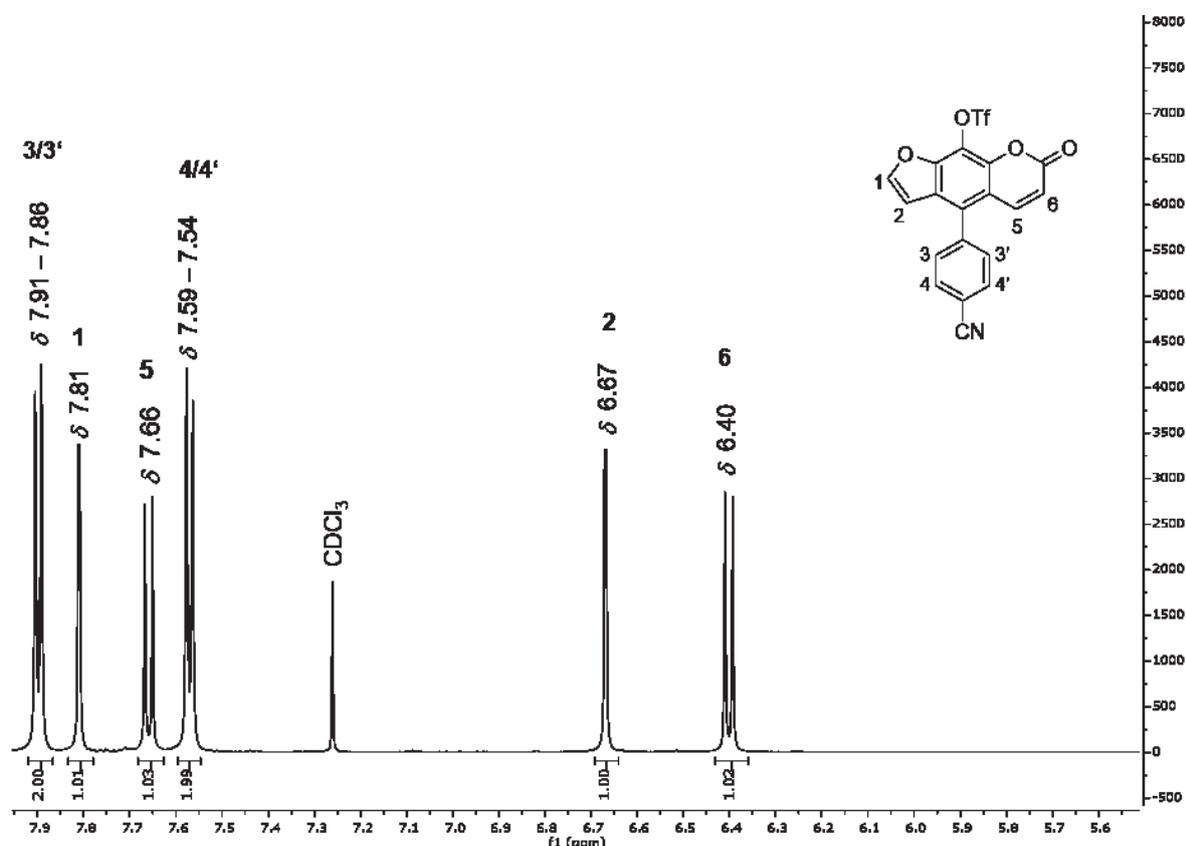


Abbildung 3.24: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **22a** (CDCl_3 , 600 MHz, 293 K).

In Abbildung 3.25 sind die überlagerten ^{13}C - sowie DEPT-135-NMR-Spektren der Verbindung **22a** abgebildet. Es sind 16 aromatische Signale erkennbar, von denen nur zehn eindeutig zugeordnet werden können. Die tertiären Kohlenstoffkerne des Psoralengerüsts können auch hier ihrem charakteristischen Signalsatz zugewiesen werden (Protonen an Positionen 1, 2, 11 und 12). Ebenso finden sich die Signale bei δ 131.1 und 133.1 der tertiären Kohlenstoffkerne der Benzonitrilgruppe an Position 6/6' und 7/7'. Des Weiteren konnten der quartäre Kohlenstoffkern an Position 13 dem Signal bei δ 157.8 sowie die zwei quartären Kohlenstoffkerne an den Positionen 14 und 16 den Signalen bei δ 147.1 und 144.7 zugeordnet werden. Diese Zuordnung erfolgte aufgrund der direkten Nachbarschaft dieser Kohlenstoffkerne zu Sauerstoffatomen. Zuletzt wurde das vierfach aufgespaltene Signal bei δ 119.0 mit einer Kopplungskonstante von $^1J = 325$ Hz eindeutig dem quartären Kohlenstoffkern der Triflatgruppe an Position 17 zugewiesen. Diese Aufspaltung ist typisch für fluorierte Kohlenstoffkerne.^[108a]

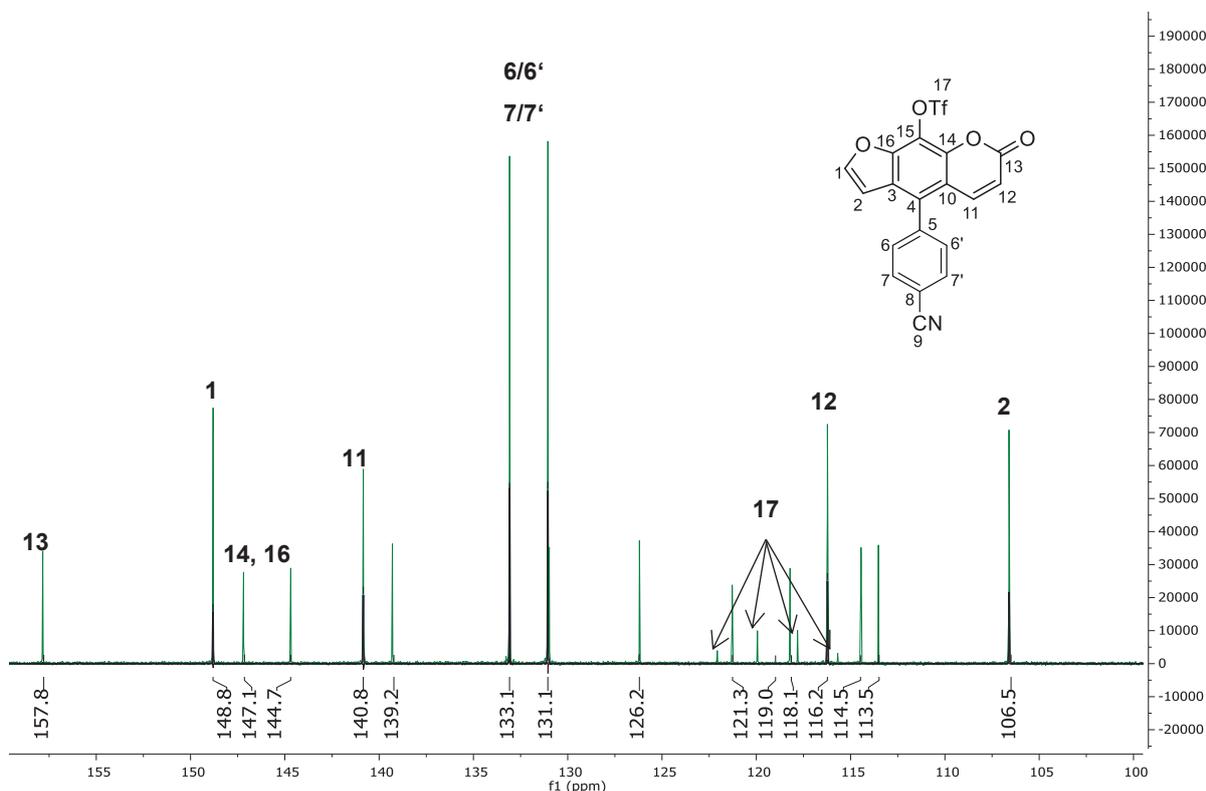
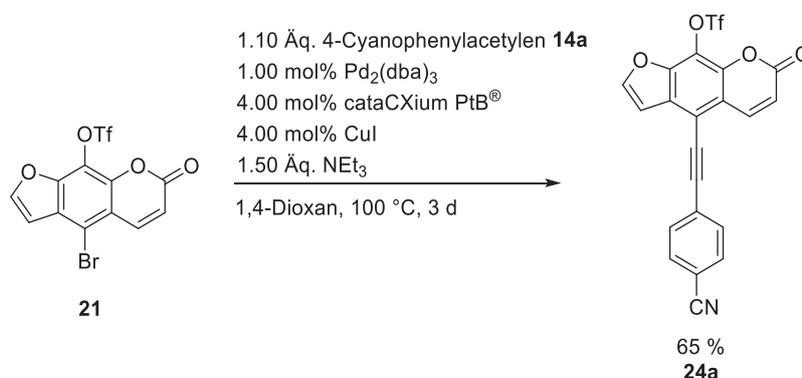


Abbildung 3.25: ^{13}C -NMR-Spektrum (grün) und DEPT-135-Spektrum (violett) der Verbindung **22a** (CDCl_3 , 151 MHz, 298 K).

Somit konnte eindeutig mit Hilfe des ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrums aufgeklärt werden, dass die erste selektive *Suzuki*-Kupplung eine Bromsubstitution der Verbindung **21** darstellt und die Triflatfunktionalität bestehen bleibt. Die Selektivität der Produktbildung konnte zusätzlich durch ein ^{19}F -NMR-Spektrum sowie massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

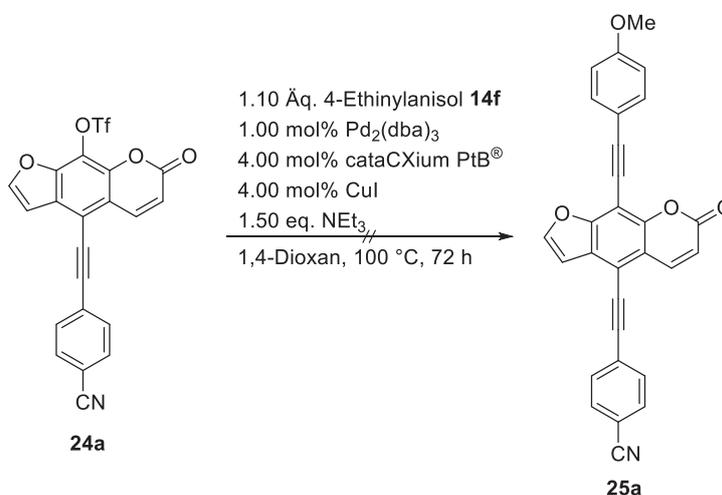
3.4.4 Selektive *Sonogashira*-*Sonogashira*-Ein-Topf-Reaktion

In Kapitel 3.3 konnte veranschaulicht werden, dass alkinylverbrückte Psoralene einen starken Charge-Transfer-Charakter durch ihre rigide Struktur sowie infolgedessen interessante photophysikalische Eigenschaften aufweisen. Daher sollte im Folgenden, analog zur selektiven *Suzuki*-Ein-Topf-Synthese, eine selektive *Sonogashira*-Kupplung untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden zunächst die Bedingungen verwendet, mit denen zuvor eine erfolgreiche *Sonogashira*-Kupplung ausgehend vom 5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) realisiert werden konnte (Schema 3.37). Dabei konnte zwar eine Ausbeute von 65 % erzielt werden, jedoch betrug die Reaktionsdauer drei Tage, was zu einer schlechten Zeiteffizienz führte. Mittels ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren sowie Massenspektrometrie konnte bestätigt werden, dass die Kupplung von Verbindung **21** an der 5-Position stattfand.



Schema 3.37: Selektive *Sonogashira*-Kupplung an der 5-Position von Verbindung **21**.

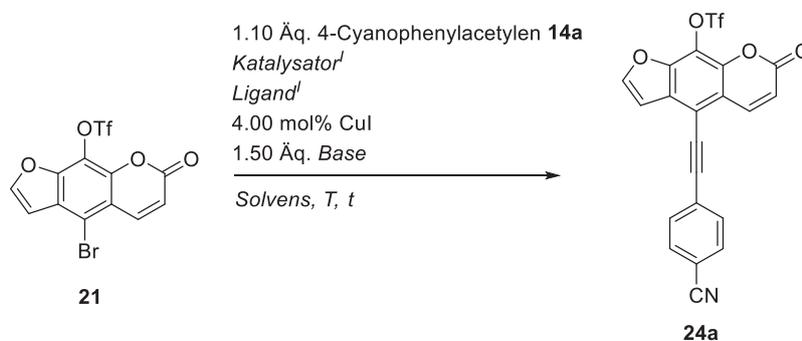
Da eine selektive Ein-Topf-Synthese erzielt werden sollte, wurden die in Schema 3.37 gezeigten Reaktionsbedingungen getestet, um die Triflatfunktionalität durch ein Donoracylacetylen zu substituieren (Schema 3.38). Dabei konnte allerdings nach 72 h bei 100 °C kein Umsatz des Startmaterials mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet werden.



Schema 3.38: Verfehlte Synthese zur Darstellung von Verbindung **25a**.

Infolgedessen wurden verschiedene Optimierungsstudien durchgeführt. In einer ersten Untersuchung sollte die Bromsubstitution der selektiven *Sonogashira*-Kupplung ausgehend von Verbindung **21** optimiert werden (Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15: Optimierungsstudie der selektiven *Sonogashira*-Kupplung von Verbindung **21**.



Eintrag	Katalysator ^I	Ligand ^I	Base ^I	Solvens ^I	T (t) ^I	Ausbeute ^[a] 24a
1	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium PtB [®]	NEt ₃	1,4-Dioxan	100 °C (3d)	65 %
2	2.00 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	NEt ₃	DMSO	90 °C (24 h)	Produkt- mischung
3	2.00 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	Cs ₂ CO ₃	DMSO	90 °C (24 h)	-
4	2.00 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	NEt ₃	DMSO	50 °C (24 h)	Produkt- mischung
5	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium PtB [®]	NEt ₃	DMSO	100 °C (3 d)	Produkt- mischung
6	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium PtB [®]	NEt ₃	DMSO	50 °C (3 d)	Produkt- mischung
7	2.00 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	NEt ₃	1,4-Dioxan	40 °C (3 d)	Produkt- mischung
8	2.00 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	NEt ₃	1,4-Dioxan	100 °C (3 d)	Produkt- mischung
9	4.00 mol% Pd(dppf) ₂ Cl ₂	-	NEt ₃	1,4-Dioxan	75 °C (3 d)	Produkt- mischung
10	4.00 mol% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	NEt ₃	1,4-Dioxan	75 °C (3 d)	Produkt- mischung

11	2.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	10.0 mol % [(<i>t</i> -Bu) ₃ PH]BF ₄	NEt ₃	1,4-Dioxan	90 °C (3 d)	44 %
12	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium ABn [®] · HBr	NEt ₃	1,4-Dioxan	75 °C (24 h)	68 %

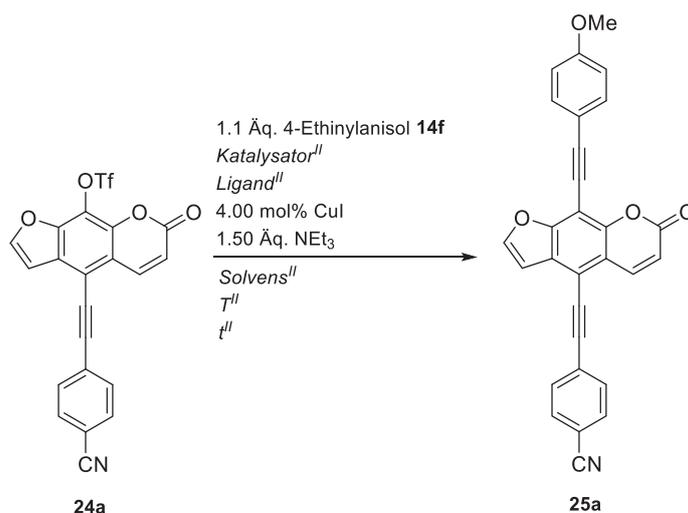
^[a] Ausbeuten nach Säulenchromatographie.

Die selektive Steuerung dieser Reaktion erwies sich als anspruchsvoller als die zuvor untersuchte *Suzuki*-Kupplung. Zahlreiche Katalysatoren und Liganden mit verschiedenen Lösungsmitteln und Reaktionsbedingungen führten zu Produktmischungen, bei denen die 5- und 8-Position der Verbindung **21** mit dem 4-Cyanophenylacetylen (**14a**) reagierten.

So führten Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂ und Pd(dppf)₂Cl₂ sowie Reaktionen in DMSO unweigerlich zu einer unspezifischen Kupplung des Alkins (Tabelle 3.15, Einträge 2-10). Lediglich cataCXium[®]-Liganden und [(*t*-Bu)₃PH]BF₄ führten zu einer selektiven Reaktion, wobei sich die in Tabelle 3.15, Eintrag 12, gezeigten Bedingungen als am effizientesten erwiesen. Das Zwischenprodukt **24a**, welches durch verschiedene NMR- und massenspektrometrische Analysen eindeutig identifiziert werden konnte, wurde mit einer guten Ausbeute von 68 % isoliert. Für eine erfolgreiche selektive Ein-Topf-Synthese wurde die Einführung des Donorsubstituenten durch eine nachfolgende *Sonogashira*-Reaktion untersucht (Tabelle 3.16).

Diese Optimierungsstudien ergaben, dass lediglich Pd(PPh₃)₄ im Gegensatz zu verschiedenen cataCXium[®]-Liganden zu einer Umsetzung zum gewünschten Zielmolekül **25a** führte. Darüber hinaus stellte sich heraus, dass die Reaktion durch DMSO als Lösungsmittel um ein Vielfaches schneller verlief und dementsprechend zu höheren Ausbeuten führte (Tabelle 3.16, Eintrag 3). Dies deckt sich mit der zuvor in der Literatur gestellten These, dass stark polare Lösungsmittel die Bindungsenergie der C-O-Bindung der Triflatgruppe herabsenken, während durch unpolare Lösungsmitteln die oxidative Addition der C-Br-Bindung bevorzugt wird.^[120]

Tabelle 3.16: Optimierungsstudie der selektiven *Sonogashira*-Kupplung an der 8-Position der Verbindung **24a**.

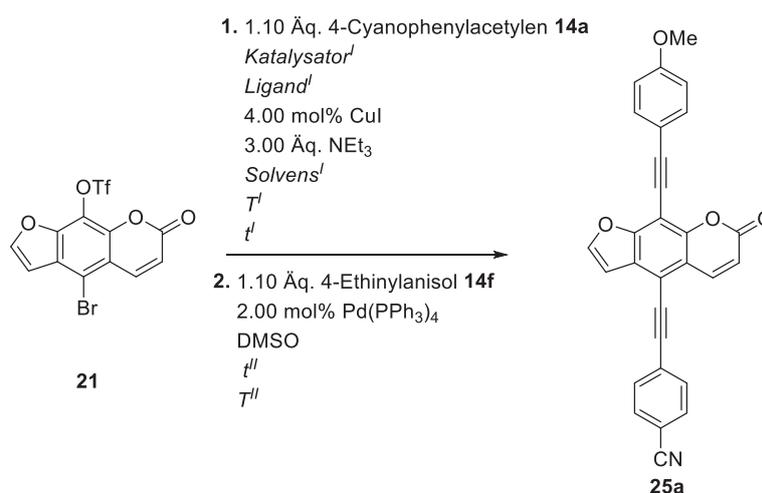


Eintrag	Katalysator ^{II}	Ligand ^{II}	Solvens ^{II}	T (t) ^I	Ausbeute ^[a] 25a
1	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium PtB [®]	1,4-Dioxan	100 °C (3 d)	-
2	2.00 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	DMSO	90 °C (20 h)	77 %
3	2.00 mol% Pd(PPh ₃) ₄	-	1,4-Dioxan	110 °C (20 h)	35 %
4	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium ABn [®] · HBr	1,4-Dioxan	100 °C (24 h)	-
5	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium ABn [®] · HBr	DMSO	90 °C (24 h)	-

^[a] Ausbeuten nach Säulenchromatographie.

In einer abschließenden Optimierungsstudie wurden drei verschiedene Ansätze der selektiven *Sonogashira*-Ein-Topf-Synthese untersucht (Tabelle 3.17). Die Verwendung des geeigneten cataCXium[®]-Liganden führte zu einer Zeitersparnis von zwei Tagen mit höheren Ausbeuten (Tabelle 3.17, Einträge 1 und 2). Aufgrund der unvollständigen Umsetzung der ersten Kreuzkupplungsreaktion führten Pd₂(dba)₃ und [(*t*-Bu)₃PH]BF₄ zu einer unzureichenden Ausbeute von nur 20 % (Tabelle 3.17, Eintrag 3).

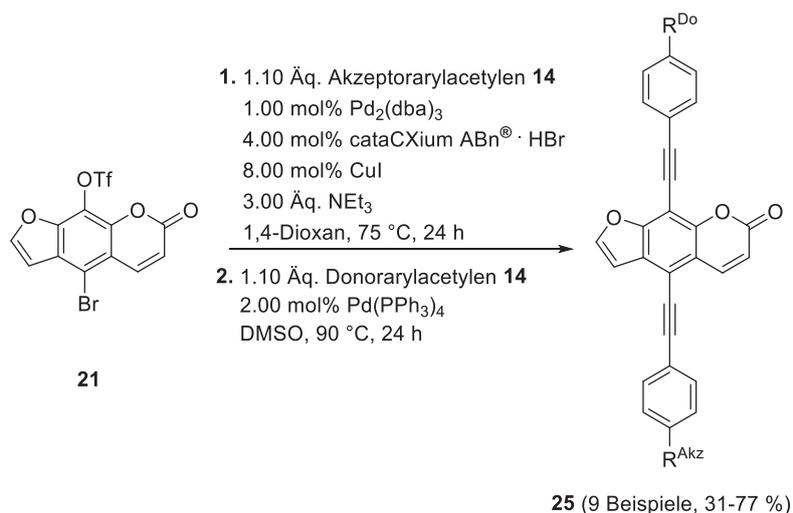
Tabelle 3.17: Optimierungsstudie der selektiven *Sonogashira*-Ein-Topf-Synthese der Verbindung **21**.



Eintrag	Katalysator ^l	Ligand ^l	Solvens ^l	T (t) ^l	T (t) ^{ll}	Ausbeute ^[a] 25a
1	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium PtB [®]	1,4-Dioxan	100 °C (3d)	90 °C (23 h)	60 %
2	1.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	4.00 mol% cataCXium ABn [®] · HBr	1,4-Dioxan	75 °C (24 h)	90 °C (18 h)	70 %
3	2.00 mol% Pd ₂ (dba) ₃	10.0 mol % [(<i>t</i> -Bu) ₃ PH]BF ₄	1,4-Dioxan	50 °C (3 d)	90 °C (18 h)	20 %

^[a] Ausbeuten nach Säulenchromatographie.

Die optimalen Bedingungen zur selektiven *Sonogashira*-Kupplung unter Vermeidung eines Zwischenaufarbeitungsschritts, moderaten Ausbeuten sowie eines effizienteren Zeitverhältnisses sind in Schema 3.39 dargestellt. Es erwies sich als notwendig Pd₂(dba)₃ und cataCXium ABn[®] · HBr in 1,4-Dioxan zu verwenden, um die Kupplung selektiv an der 5-Position zu gewährleisten. Durch eine Zugabe von Pd(PPh₃)₄ und DMSO nach der primären *Sonogashira*-Kupplung wurde nachfolgend die Kupplung der Triflatfunktionalität angestoßen.

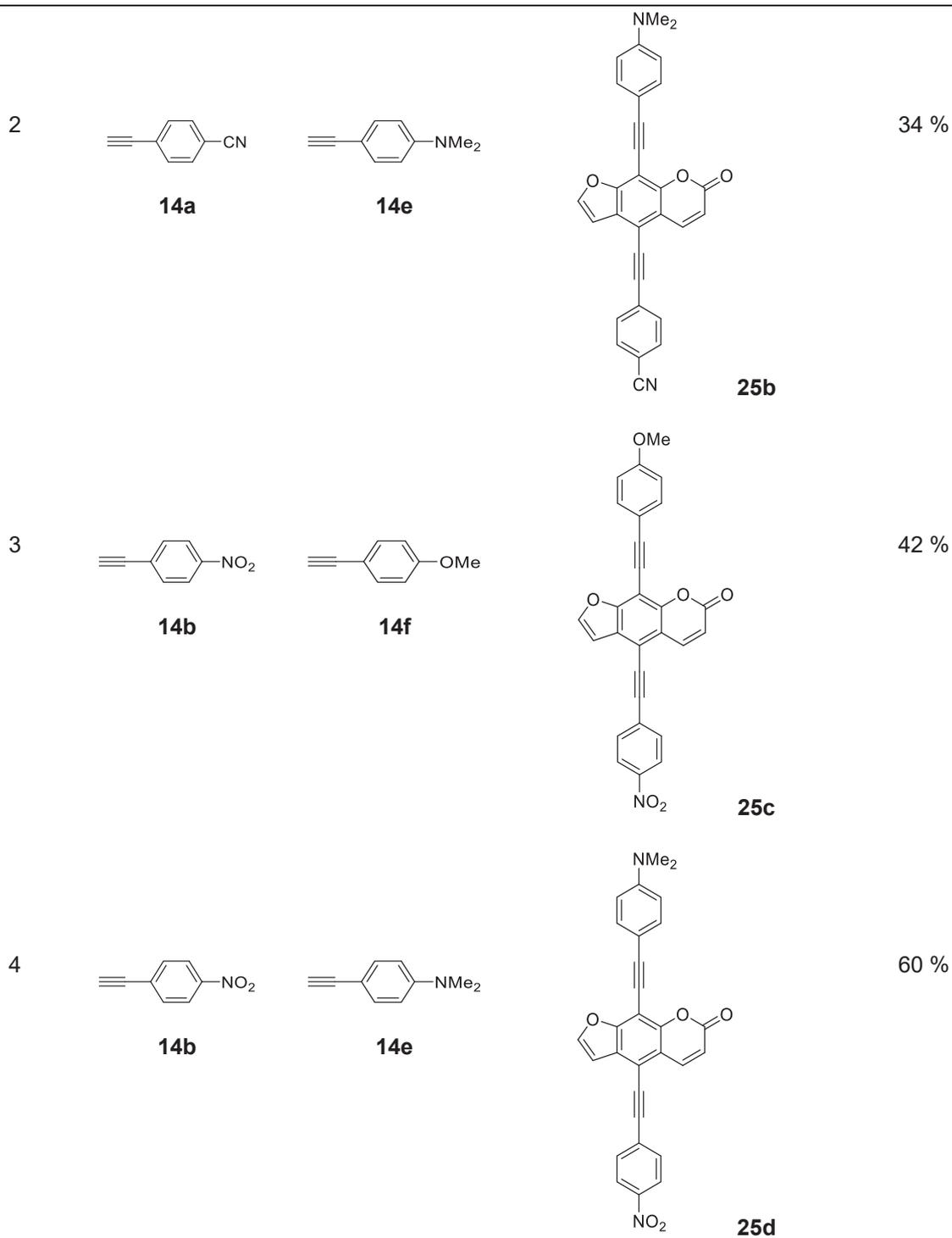


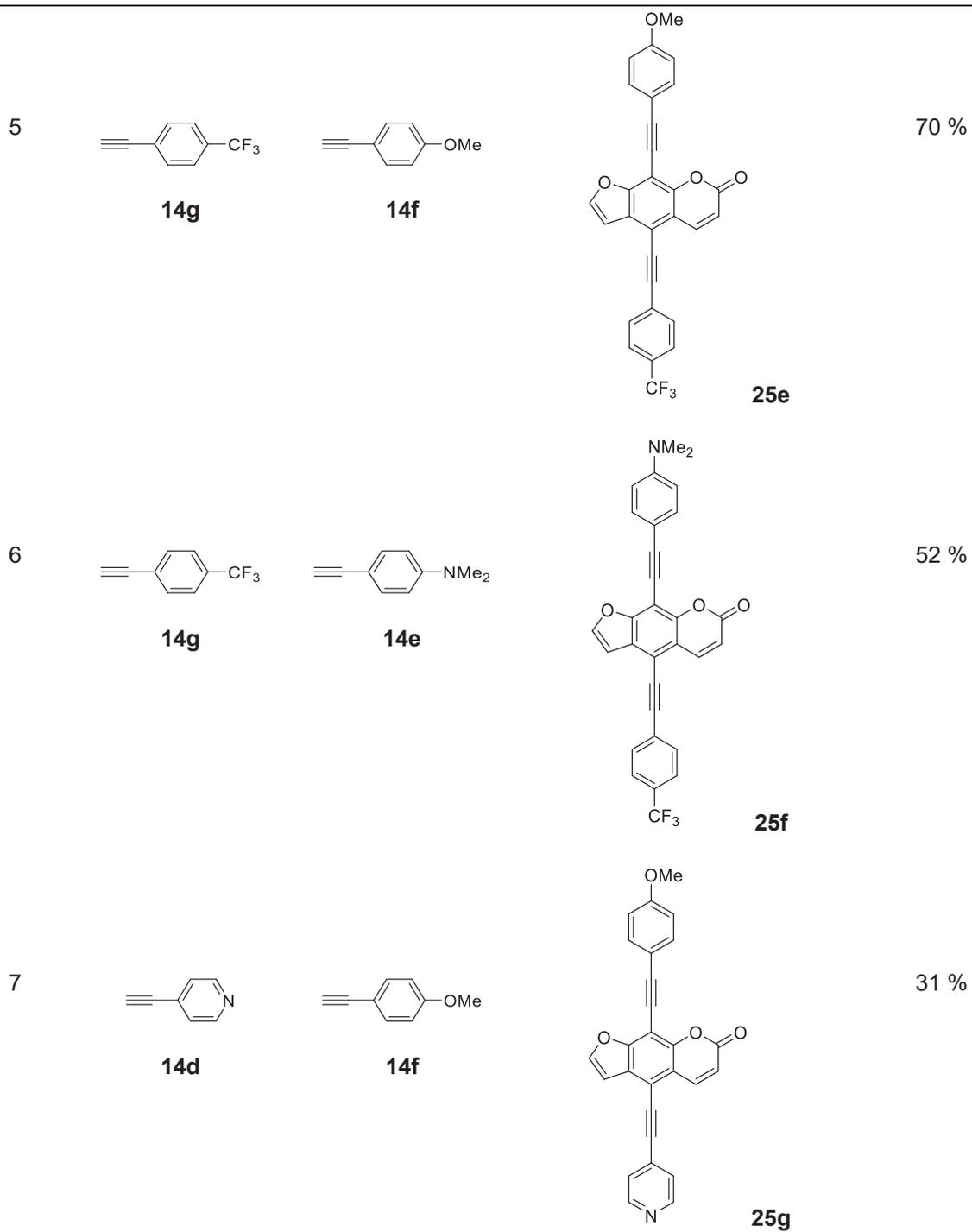
Schema 3.39: Selektive konsekutive *Sonogashira-Sonogashira*-Ein-Topf-Reaktion der Verbindung **21**.

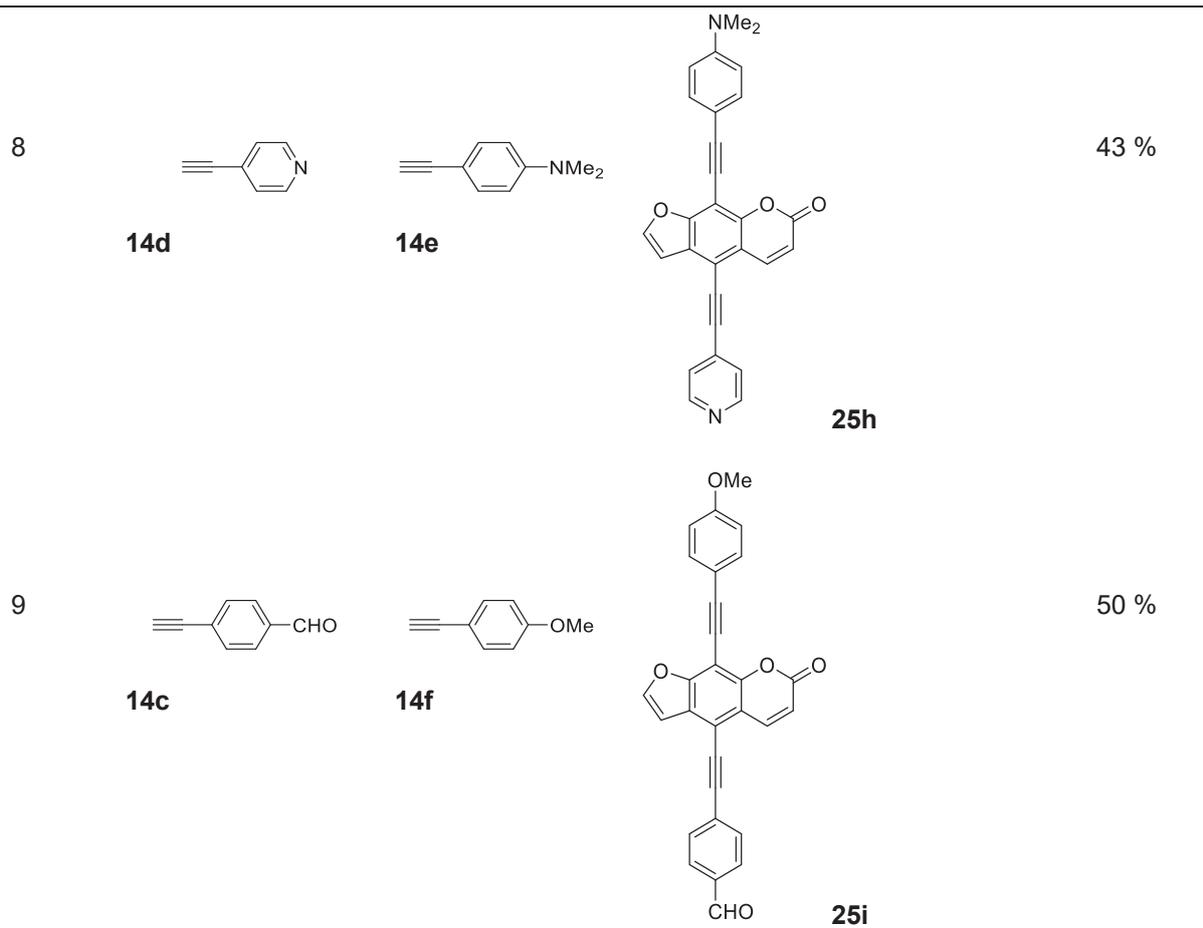
Durch diese Ergebnisse konnten neun neuartige ethinylexpandierte 5-Akzeptor-8-Donor-Psoralene **25** erhalten werden. Im Vergleich zur selektiven *Suzuki*-Ein-Topf-Synthese war es möglich, das Psoralengerüst durch Pyridinsubstituenten als Akzeptoren zu expandieren (Tabelle 3.18, Einträge 7 und 8). Es war jedoch nicht realisierbar eine Dimethylaminophenylgruppe in 8-Position und eine Formylphenylgruppe in 5-Position zu kuppeln, da im zweiten selektiven Kupplungsschritt eine Zersetzung des Produktes durch Dünnschichtchromatographien beobachtet werden konnte.

Tabelle 3.18: Synthetisierte Akzeptor-Donor-Psoralene **25** durch eine selektive konsekutive *Sonogashira-Sonogashira*-Ein-Topf-Reaktion.

Eintrag	Akzeptoraryl-acetylen 14	Donoraryl-acetylen 14	Akzeptor-Donor-Psoralen 25	Ausbeute ^[a]
1				77 %







^[a] Ausbeuten nach Säulenchromatographie.

3.4.4.1 Strukturaufklärung

Alle synthetisierten ethinylverbrückten Psoralen-Cruziforme **25** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, Massenspektrometrie, IR-Spektroskopien sowie durch Elementaranalysen und hochaufgelöste Massenspektren eindeutig charakterisiert. Zur Bestätigung der Selektivität der Bromsubstitution wurden, analog zu Kapitel 3.4.3.1, ^1H - und ^{13}C - sowie ^{19}F -NMR-Spektren und massenspektrometrische Analysen vorgenommen. So konnte zweifelsfrei die selektive Reaktion bestätigt werden.

Im Folgenden ist das ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **25a** abgebildet (Abbildung 3.26). Die charakteristischen Dubletts der Psoralene bei δ 8.20 und 6.41 rahmen den aromatischen Bereich des Spektrums ein und sind den Protonen des *Michael*-Systems an den Positionen 5 und 6 zuzuordnen. Zwei weitere Dubletts bei δ 7.78 und 7.01 mit den Kopplungskonstanten $^3J = 2.2$ Hz sind ebenso dem Psoralengerüst an den Positionen 1 und 2 zuzuweisen. Durch die Nähe zur Methoxygruppe weisen die aromatischen Protonen an den Positionen 8/8' eine Hochfeldverschiebung auf, weshalb sie dem Multipllett bei δ 6.91–6.85 zugeordnet werden können. Die dadurch stärker abgeschirmten Protonen an den Positionen 7/7' rufen demnach das Multipllett bei δ 7.58–7.51 hervor. Die vier Protonen des Benzonitrilsubstituenten verursachen ein Multipllett mit einem Integral von vier, welches im Bereich von δ 7.70–7.63 liegt. Zuletzt ist im aliphatischen Bereich das typische Singulett einer Methoxygruppe bei δ 3.78 erkennbar.

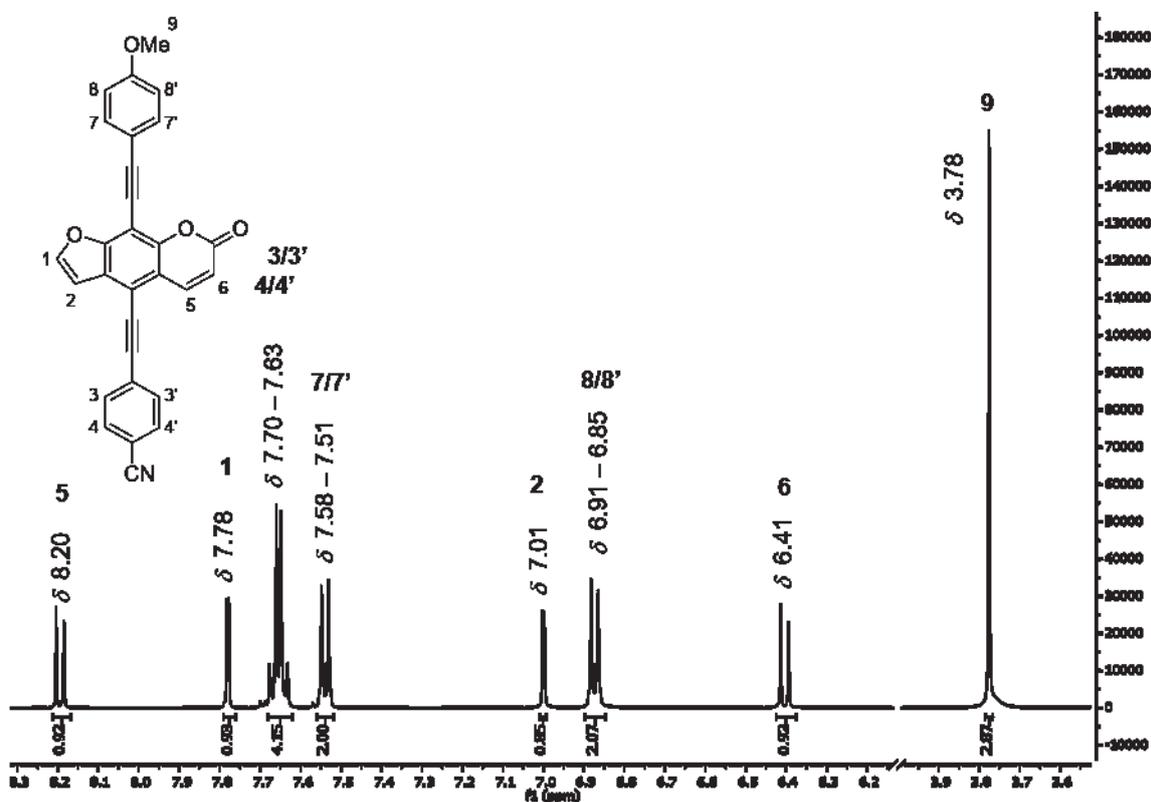


Abbildung 3.26: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **25a** (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 293 K).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Cruziforms **25a** können die Kohlenstoffkerne nur teilweise eindeutig zugeordnet werden (Abbildung 3.27). Die intensivsten Signale rufen die Methinkerne der Arylsubstituenten hervor, wobei die Signale der Kerne an den Positionen 23/23' aufgrund der unmittelbaren Methoxygruppe hochfeldverschoben sind und ein Signal bei δ 115.0 aufweisen, während die Signale der restlichen Kohlenstoffkerne an den Positionen 8/8', 9/9' und 22/22' bei δ 134.3, 133.1 und 133.0 zu finden sind. Die weiteren Signale, die durch das überlagerte DEPT-135-Spektrum wie folgt als Signale von tertiären Kohlenstoffkernen identifiziert wurden, können dem Psoralengerüst an den Positionen 1, 2, 13 und 14 zugeordnet werden. Hier findet sich das typische Signalmuster aufgrund des *Michael*-Systems und der benachbarten Sauerstoffatome wieder. Das am stärksten tieffeldverschobene Signal δ 161.5 kann dem quartären Kohlenstoffkern an Position 15 auf Grund seiner direkten Beteiligung an der Carboxylfunktionalität zugeordnet werden. Schließlich können die Signale der quartären Kohlenstoffkerne durch ihre unmittelbare Nähe an einem Sauerstoffatom an den Positionen 16, 18 und 24 bei δ 160.3, 156.1 und 152.8 identifiziert werden. Zuletzt ist noch das Signal bei δ 56.2 zu erwähnen, welches von dem primären Kohlenstoffkern der Methoxygruppe an Position 25 erzeugt wird.

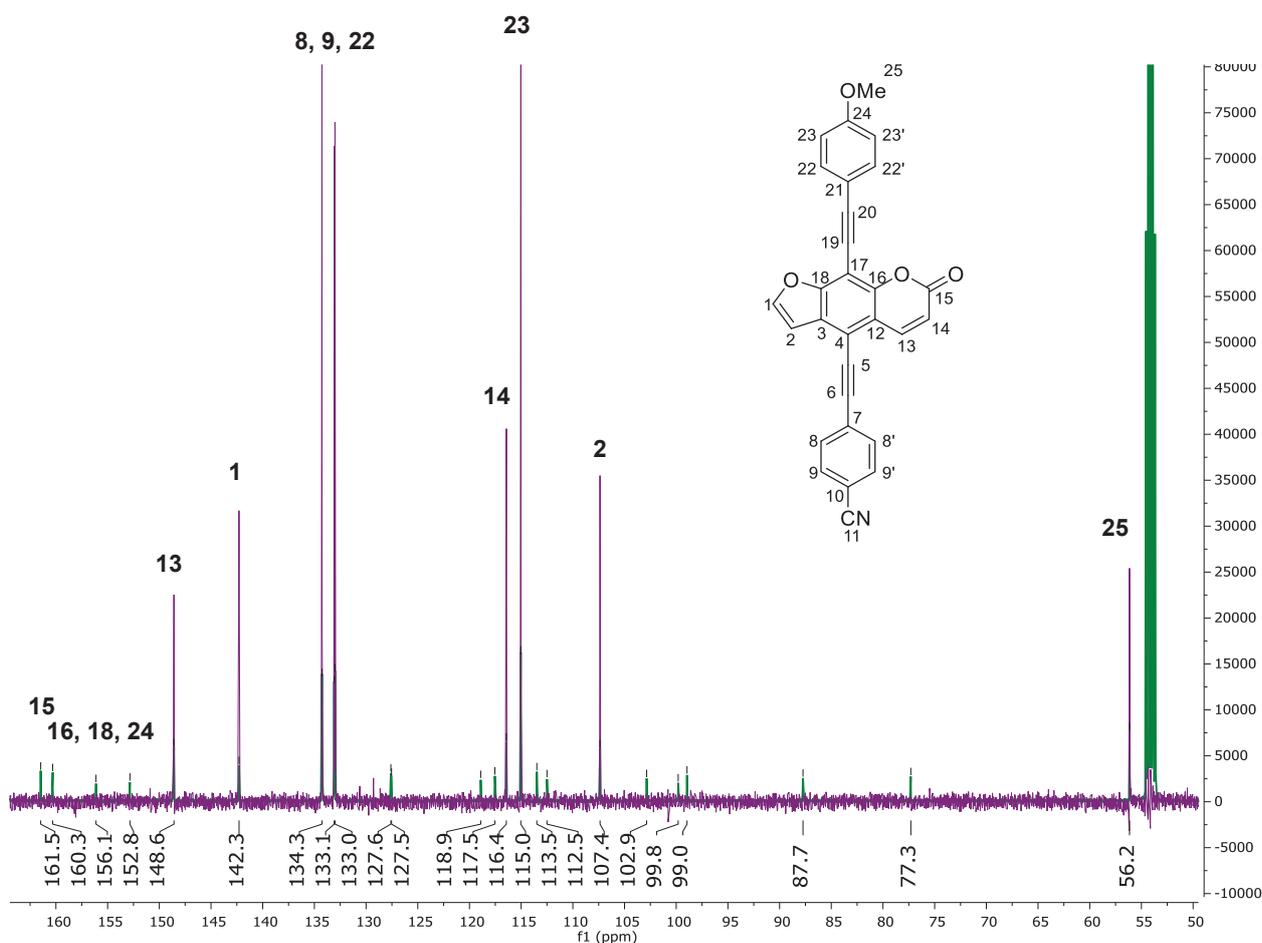
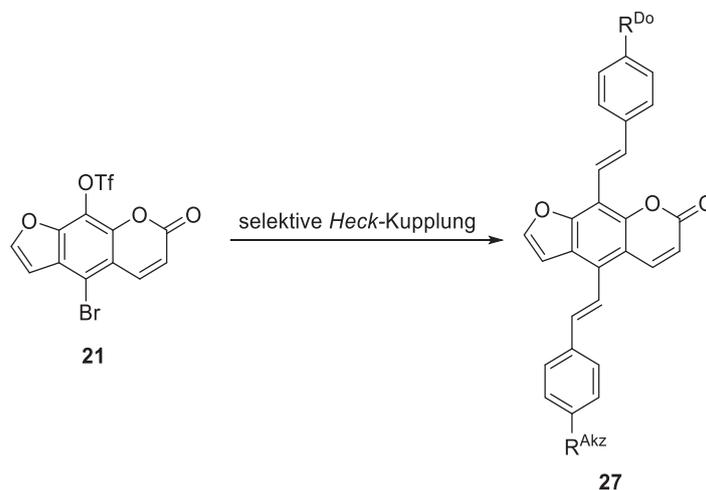


Abbildung 3.27: ^{13}C -NMR-Spektrum (grün) und DEPT-135-Spektrum (violett) von Verbindung **25a** (CD_2Cl_2 , 125 MHz, 293 K).

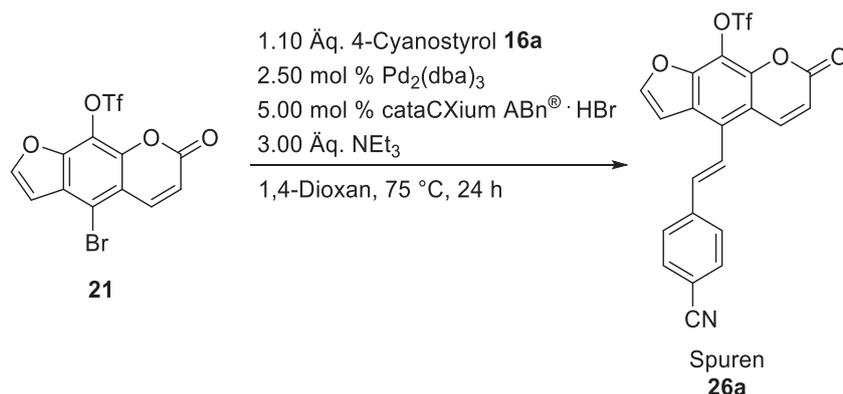
3.4.5 Selektive Heck-Heck-Ein-Topf-Reaktion

Nachdem eine selektive *Suzuki*- sowie *Sonogashira*-Kupplung ausgehend vom difunktionalisiertem Psoralen **21** etabliert und somit 17 neuartige Akzeptor-Donor-Psoralene synthetisiert werden konnten, sollte ebenso eine selektive *Heck*-Kupplung entwickelt werden (Schema 3.40).



Schema 3.40: Selektive *Heck*-Reaktion von Verbindung **21**.

Bei einem ersten Versuchsansatz, mit denen in Schema 3.41 verwendeten Bedingungen, wurde durch eine dünnschichtchromatographische Kontrolle ein stark blau fluoreszierendes Intermediat detektiert. Ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigte die zu erwartende Triflatverbindung **26a**, von der jedoch nur Spuren isoliert werden konnten.

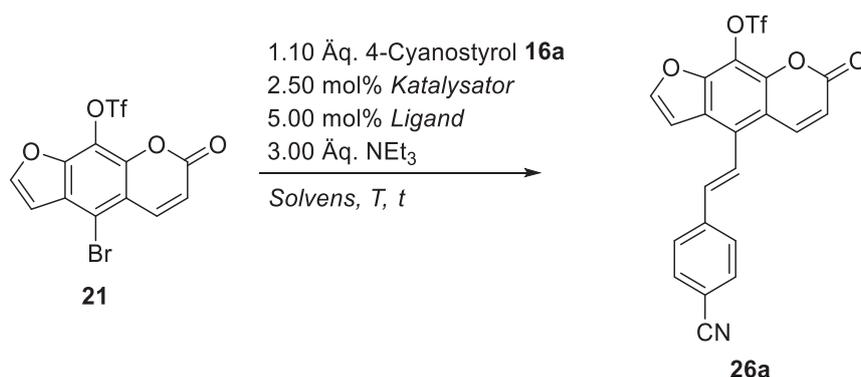


Schema 3.41: Erster Versuchsansatz der selektiven *Heck*-Kupplung.

Es mussten einige Hürden hinsichtlich der selektiven *Heck*-Kupplung überwunden werden. Zum einen war der Umsatz nicht vollständig, zum anderen war das Produkt **26a** sehr schwer isolierbar. Bei einer längeren Reaktionsdauer als 48 h zerfiel das gewünschte Zielmolekül **26a** restlos. Da das Startmaterial nicht vollständig umgesetzt wurde, war eine

säulenchromatographische Reinigung notwendig. In Eluentengemischen mit Aceton, Ethylacetat oder Methanol zerfiel jedoch das Produkt. Lediglich eine säulenchromatographische Aufarbeitung mit reinem Dichlormethan führte zu einer Isolierung der Verbindung **26a**. Es folgten mehrere Optimierungsstudien mit dem Ergebnis, dass ein Wechsel der Base zu NHCO_3 oder K_2CO_3 sowie ein Wechsel des Lösungsmittels zu DMF dazu führte, dass kein Produkt detektiert werden konnte. Gleichfalls führten höhere Temperaturen mit denen in Schema 3.41 verwendeten Bedingungen zu keinen Ausbeutesteigerungen. Augenscheinlich hat die Wahl des Lösungsmittels und der Base Einfluss auf die Stabilität des Reaktionsproduktes, weshalb demzufolge weitere Lösungsmittel variiert wurden. Ergänzend wurde als Base ausschließlich Triethylamin verwendet, da Carbonate das Produkt ebenfalls zerfallen ließen. In Tabelle 3.19 ist erkennbar, dass sich die Ausbeuten durch Toluol als Lösungsmittel steigern ließen. Ebenso führte ein Wechsel des Katalysators von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ zu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zu höheren Ausbeuten.

Tabelle 3.19: Optimierungsstudie der selektiven *Heck*-Kupplung an der Bromfunktionalität.



Eintrag	Katalysator	Ligand	Solven s	T [°C]	t [h]	Ausbeute 26a [%] ^[a]
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	cataCXium ABn [®] · HBr	Toluol	85	48	2
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	dppf	Toluol	85	48	-
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	dppf	Toluol	85	48	7
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	dppf	Toluol	75	48	13
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	dppf	Toluol	65	48	3
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	dppf	MeCN	90	24	<1
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	dppf	MeCN	80	48	<1
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	dppf	MeCN	75	48	5
9	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	dppf	MeCN	60	48	<1

^[a] Ausbeuten nach Säulenchromatographie.

In einer weiteren Optimierungsstudie wurde der Einfluss eines weiteren Liganden bei verschiedenen Temperaturen sowie der Einfluss eines Phasentransferkatalysators untersucht (Tabelle 3.20). Mit einem Wechsel zu *rac*-BINAP als Ligand sowie der Einsatz von Tetrabutylammoniumchlorid konnte die Ausbeute auf 17 bzw. 21 % gesteigert werden (Tabelle 3.20, Eintrag 9 und 10). Des Weiteren ist hier ein vollständiger Umsatz erkennbar, da das Startmaterial dünnenschichtchromatographisch nicht mehr detektiert werden konnte. Die dennoch niedrige Ausbeute deutete wiederholt auf die Instabilität des Reaktionsproduktes hin.

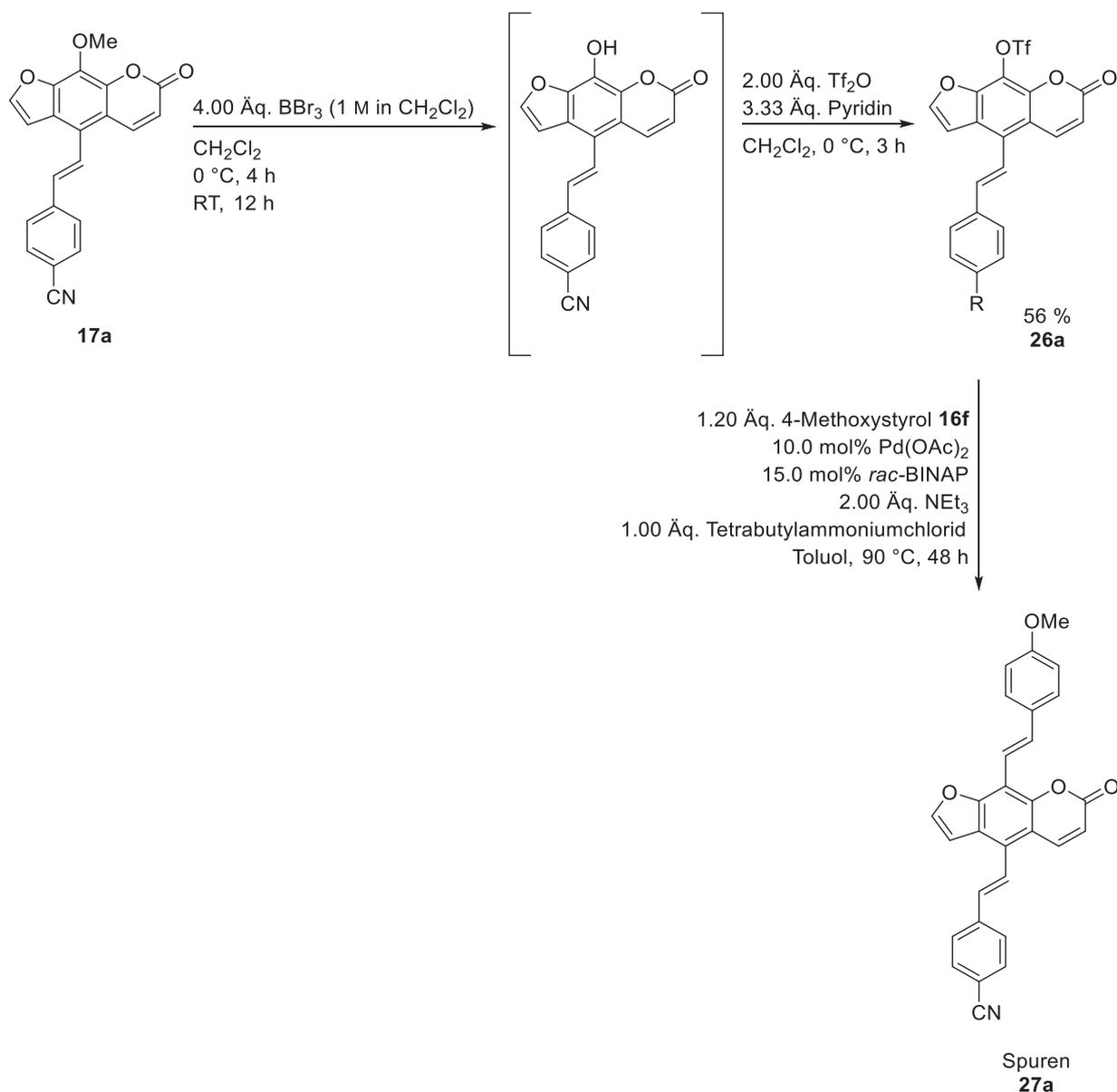
Tabelle 3.20: Optimierungsstudie der selektiven *Heck*-Kupplung an der Bromfunktionalität in Toluol.

Eintrag	Katalysator ^[a]	Ligand ^[b]	Phasentransferkat. ^[c]	T [°C]	t [h]	Ausbeute 26a [%] ^[d]
1	Pd(OAc) ₂	dppf	-	75	48	13
2	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	-	85	48	7
3	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	-	75	48	10
4	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	-	65	48	1
5	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	-	60	48	4
6	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	-	55	24	5
7	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	-	50	48	1
8	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	1.00 Äq.	85	24	8
9	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	1.00 Äq.	75	24	17
10	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	1.00 Äq.	70	96	21
11	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	1.00 Äq.	65	120	16
12	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	1.00 Äq.	60	120	10
13	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	1.00 Äq.	55	120	-
14	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	1.00 Äq.	45	120	-
15	Pd(OAc) ₂	<i>rac</i> -BINAP	1.00 Äq.	40	120	-

^[a] 2.50 mol%. ^[b] 5.00 mol%. ^[c] Tetrabutylammoniumchlorid. ^[d] Ausbeuten nach Säulenchromatographie.

Ein weiteres Screening, bei denen die Liganden $P(o\text{-tol})_3$ und PPh_3 sowie das Katalysatorsystem $Pd(PPh_3)Cl_2$ verwendet wurden, brachte keine Steigerung der Ausbeute mit sich. Zusammenfassend konnte verzeichnet werden, dass die besten Bedingungen zu einer maximalen Ausbeute von 21 % führten (Tabelle 3.20, Eintrag 9 und 10). Dabei ist die Instabilität des Produktes in Wärme und in verschiedenen Lösungsmitteln problematisch.

Bedingt durch den schnellen thermischen Zerfall des Zwischenproduktes konnte keine zweite selektive *Heck*-Kupplung durchgeführt werden. Ein alternativer Syntheseweg sollte zu den gewünschten neuartigen Akzeptor-Donor-substituierten Psoralenen **27** führen. Dabei sollte ausgehend von den bereits dargestellten 5-arylvinylsubstituierten 8-Methoxypsoralenen **17** die Methoxygruppe zur Triflatfunktionalität umgesetzt und anschließend das Donorvinylaren eingebracht werden (Schema 3.42).



Schema 3.42: Alternativer Syntheseweg zur Substanzklasse **27**.

Ein Vorteil des alternativen Synthesekonzepts war die Umsetzung der ersten beiden Reaktionsschritte unter Eiskühlung, wodurch die bisher höchste Ausbeute von 56 % der Verbindung **26a** erzielt werden konnte. Die anschließende *Heck*-Kupplung an der Triflatfunktionalität führte jedoch wieder zum vollständigen Zerfall, da weder das Startmaterial noch das Produkt isoliert werden konnten. Stattdessen konnten nur Spuren durch eine massenspektrometrische Analyse detektiert werden. Dies untermauert die Annahme, dass die vinylverbrückten Psoralene eine starke thermische Instabilität aufweisen, wodurch das Projekt der selektiven *Heck*-Kupplung an Verbindung **21** als wenig vielversprechend beendet wurde.

3.4.6 Photophysikalische Eigenschaften der Donor-Akzeptor-Cruziforme

3.4.6.1 Absorptions- und Emissionseigenschaften

Alle durch selektive Kreuzkupplungsreaktionen dargestellten Akzeptor-Donor-Psoralene sind neuartige Chromophore, weshalb eine umfassende quantitative photophysikalische Charakterisierung erfolgte, um einen detaillierten Einblick in die Eigenschaften dieser Substanzklasse zu erhalten. Die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_F der Psoralen-Cruziforme wurden mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril mit Hilfe der Relativmethode bestimmt.^[106] In Abbildung 3.28 sind die Absorptions- sowie Emissionsspektren der arylsubstituierten Akzeptor-Donorsysteme **23** dargestellt.

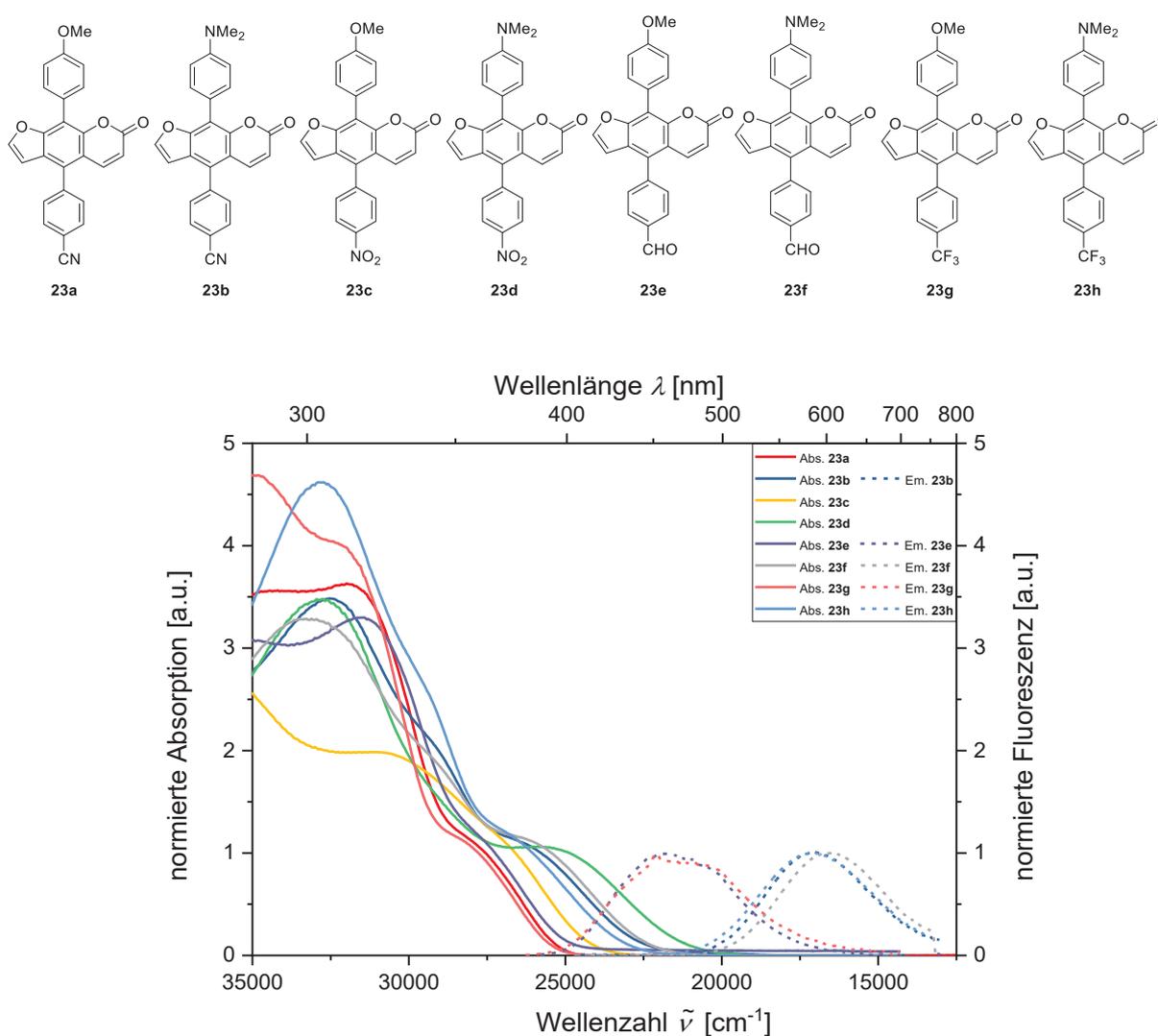


Abbildung 3.28: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH₂Cl₂, $T = 293$ K, $c(\mathbf{23}) = 10^{-5}$ M, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH₂Cl₂, $T = 293$ K, $c(\mathbf{23}) = 10^{-7}$ M, gestrichelte Linien) der arylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **23**.

Das Verhalten der Absorptionsbanden in längstwelligeren Bereichen verhielt sich analog zu dem der 5-(hetero)arylsubstituierten 8-Methoxypsoralene **13** (Kapitel 3.3.7), da auch in diesem Fall ausschließlich eine Schulter und kein ausgeprägtes Maximum zu erkennen war. Die Psoralenderivate **23** weisen daher in Bezug auf den energieärmsten Übergang nur molare Extinktionskoeffizienten zwischen 5600 und 8800 M⁻¹cm⁻¹ auf (Tabelle 3.21). Durch einen Wechsel der Anisolgruppe zu einem Dimethylaminophenylsubstituenten konnte eine signifikante bathochrome Verschiebung von bis zu 2100 cm⁻¹ verzeichnet werden. Ebenso vergrößerten sich die Stokes-Verschiebungen durch den stärkeren Donorsubstituenten um ca. 3700 cm⁻¹. Die Fluoreszenzquantenausbeuten Φ_F der X-förmigen Chromophore **23** liegen zwischen 1 und 17 %, wobei einige Derivate keine nachweisbare Fluoreszenz aufwiesen. In diesen Fällen ist das Fehlen der Fluoreszenz der Nitroderivate **23c-d** wiederum auf die kompetitive Deaktivierung des elektronischen Übergangs durch Prädissociation zurückzuführen.^[130] Die cyanosubstituierte Verbindung **23a** zeigte gleichermaßen keine nachweisbare Fluoreszenz, dagegen konnte hier eine aggregationsinduzierte Emission (AIE) hervorgerufen werden, welche in Kapitel 3.4.6.4 detailliert erörtert wird. Die längstwellige Absorptionsbande dieser Substanzklasse kann durch TD-DFT-Berechnungen dem HOMO-LUMO-Übergang zugeordnet werden (siehe Kapitel 3.4.7).

Tabelle 3.21: Zusammenfassung der photophysikalischen Eigenschaften der arylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **23**.

Verbindung	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] ^[a] (ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹])	$\lambda_{\max,em}$ [nm] ^[b] (Φ_F)	Stokes-Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]
23a	313 (21000), 359 (6300sh)	-	-
23b	308 (25300), 345 (14300sh), 388 (7300sh)	586 (0.10)	8700
23c	325 (16000), 376 (8100sh)	-	-
23d	305 (24900), 402 (7200sh)	-	-
23e	317 (17900), 367 (5400sh)	455 (0.05)	5300
23f	302 (29000), 343 (16700sh), 393 (8800sh)	600 (0.17)	8900
23g	287 (27700), 314 (23200sh), 360 (6100sh)	452 (0.01)	5600
23h	304 (25800), 340 (14400sh), 377 (5600sh)	583 (0.07)	9400

^[a] Aufgenommen in CH₂Cl₂, c(**23**) = 10⁻⁵ M bei T = 293 K. ^[b] Aufgenommen in CH₂Cl₂, c(**23**) = 10⁻⁷ M bei T = 293 K, absolute Quantenausbeuten wurden mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril über die Relativmethode bestimmt ($\Phi_F = 0.67$)^[106]. ^[c] $\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{\max,em}}$.

Alle Aryl-Psoralen-Cruziforme, die im Tageslicht farblos bis orange erscheinen, fluoreszieren mit Ausnahme der Verbindung **23d** im festen Zustand bläulich bis orange (Abbildung 3.29).



Abbildung 3.29: Psoralenderivate **23** im Festkörper bei Tageslicht (obere Reihe) und bei UV-Licht (mittlere Reihe, $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$) und in Dichlormethan (untere Reihe $c = 10^{-7} \text{ M}$, $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$).

Im Vergleich zu den zuvor untersuchten arylsubstituierten Psoralenen **23** weisen die ethinylverknüpften Cruziforme **25** anstatt einer Schulter ein ausgeprägtes Maximum im Bereich der längstwelligen Absorption auf (Abbildung 3.31).

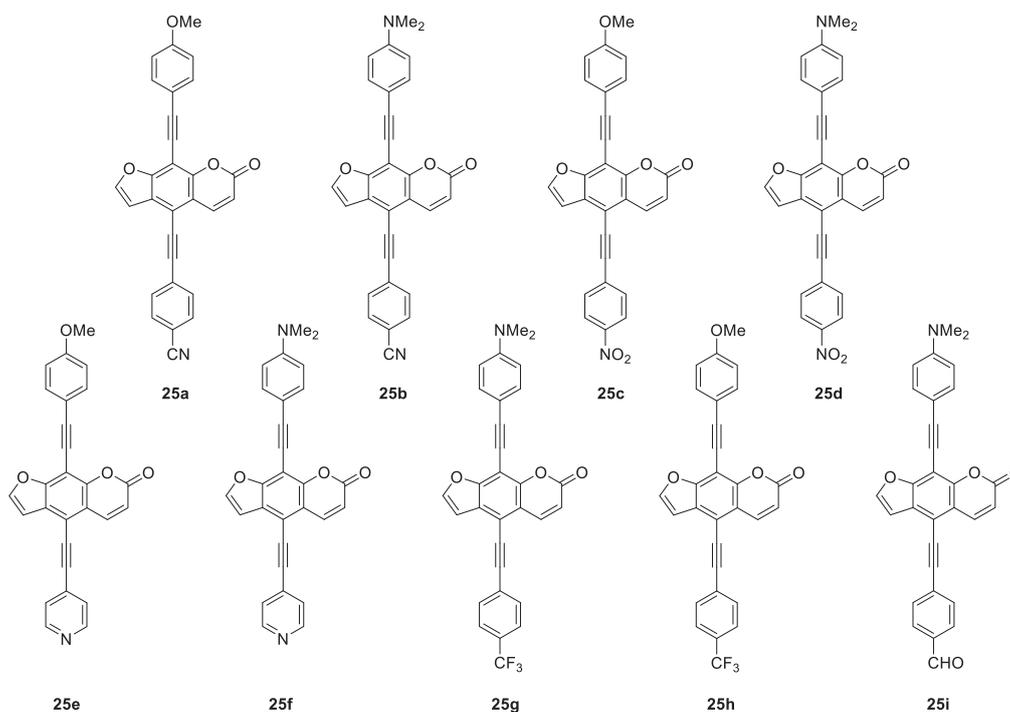


Abbildung 3.30: Ethinylverbrückte Donor-Akzeptor-Psoralen-Cruziforme **25**.

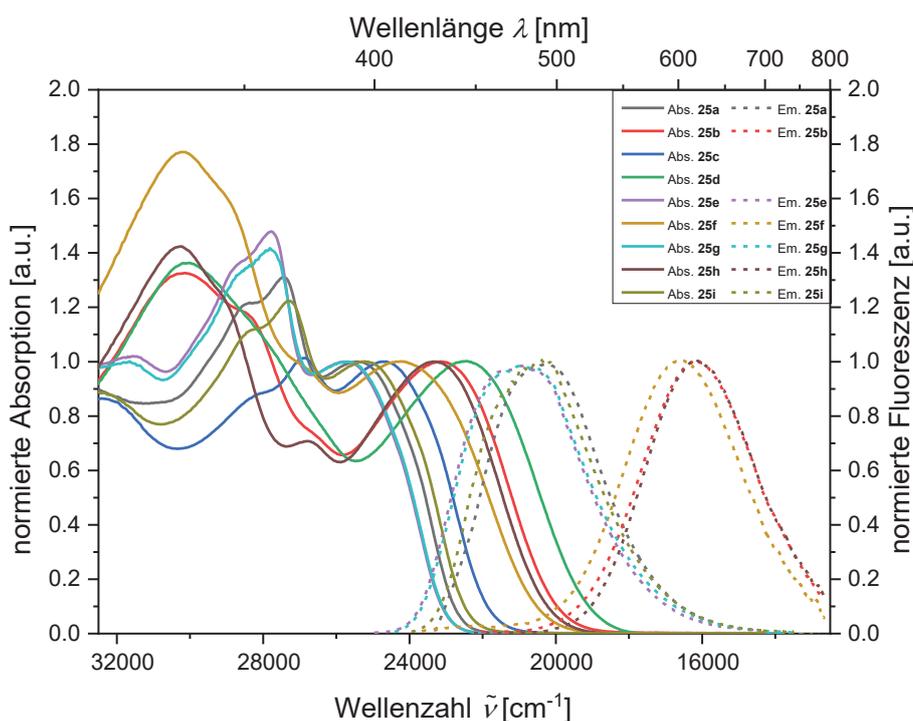


Abbildung 3.31: Normierte Absorptions- (aufgenommen in CH_2Cl_2 , $T = 293 \text{ K}$, $c(\mathbf{25}) = 10^{-5} \text{ M}$, durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (aufgenommen in CH_2Cl_2 , $T = 293 \text{ K}$, $c(\mathbf{25}) = 10^{-7} \text{ M}$, gestrichelte Linien) der (hetero)arylalkinylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **25**.

Darüber hinaus liegen die molaren Extinktionskoeffizienten der längstwelligen Absorptionsbande zwischen 22300 und $34700 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ und ihre Fluoreszenzquantenausbeuten zwischen 5 und 38% , womit die Werte dieser Eigenschaften im Vergleich zu den arylsubstituierten Donor-Akzeptor-Psoralenen **23** signifikant höher erscheinen (Tabelle 3.22). Ausgenommen sind die Verbindungen **25c-d**, die aufgrund der Nitrogruppe in Lösung nicht fluoreszieren. Verglichen mit den Verbindungen **23** sind gleichermaßen große bathochrome Verschiebungen und breitere Stokes-Verschiebungen durch den Wechsel des Donorsubstituenten zur Dimethylaminogruppe zu verzeichnen.

Tabelle 3.22: Zusammenfassung der photophysikalischen Eigenschaften der (hetero)arylalkinylsubstituierten Psoralen-Cruziforme **25**.

Verbindung	$\lambda_{\text{max,abs}} [\text{nm}]^{\text{[a]}}$ ($\epsilon [\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}]$)	$\lambda_{\text{max,em}} [\text{nm}]^{\text{[b]}}$ (Φ_{F})	Stokes-Verschiebung $\Delta\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}]^{\text{[c]}}$
25a	304 (20300), 365 (29200), 393 (22300)	492 (0.38)	5100
25b	273 (26200), 331 (36000), 428 (27200)	621 (0.32)	7300
25c	308 (30000), 372 (35300), 404 (34700)	-	-
25d	280 (29800), 332 (42200), 443 (31200)	-	-
25e	318 (28100), 360 (40700), 388 (27400)	480 (0.08)	4900

25f	275 (21100), 331 (35000), 412 (19900)	602 (0.06)	7700
25g	315 (28500), 360 (40800), 389 (29600)	478 (0.08)	4800
25h	275 (24600), 331 (39000), 429 (27500)	618 (0.05)	7100
25i	310 (24400), 367 (33300), 397 (27221)	487 (0.08)	4700

^[a] Aufgenommen in CH₂Cl₂, c(**25**) = 10⁻⁵ M bei T = 293 K. ^[b] Aufgenommen in CH₂Cl₂, c(**25**) = 10⁻⁷ M bei T = 293 K, absolute Quantenausbeuten wurden mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril über die Relativmethode bestimmt ($\Phi_F = 0.67$)^[106]. ^[c] $\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{max,em}}$.

In Abbildung 3.32 sind die dargestellten Verbindungen **25a-i** im Feststoff sowie in Lösung erkennbar. Alle alkinylverbrückten Cruziforme besitzen einen gelben bis tiefroten Farbeindruck. Ausgenommen von den nitrosubstituierten Psoralenen weisen alle eine intensive Feststofffluoreszenz auf, die im Falle der Ethinylanisolfuorophoren bathochrom zur Fluoreszenz in Dichlormethan verschoben ist.

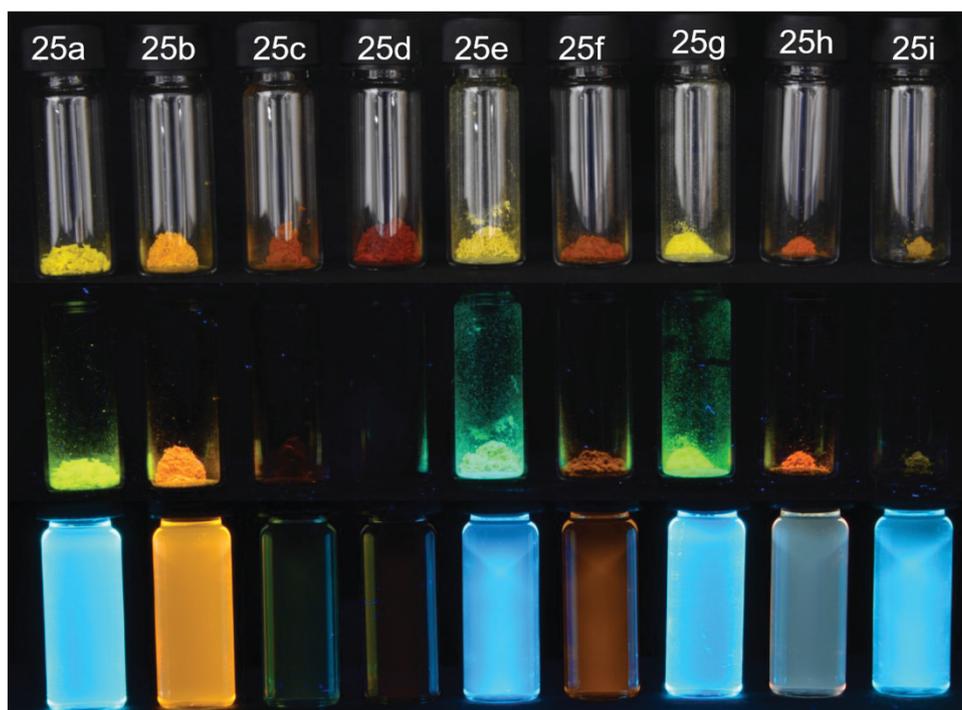


Abbildung 3.32: Psoralenderivate **25** im Festkörper bei Tageslicht (obere Reihe) und bei UV-Licht (mittlere Reihe, $\lambda_{exc} = 365$ nm) und in Dichlormethan (untere Reihe c = 10⁻⁷ M, $\lambda_{exc} = 365$ nm).

3.4.6.2 Solvatochromiestudien

Die in Kapitel 3.4 dargestellten Donor-Akzeptor-Cruziforme zeigen, wie vorab bei den 5-substituierten 8-Methoxypsoralenen beschrieben, ebenfalls solvatochromes Verhalten. Zunächst wurde die arylsubstituierte Verbindung **23h** mit einem Trifluormethylphenylsubstituenten und einer Dimethylaminogruppe in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität photophysikalisch untersucht. Dabei zeigte sich eine ausgeprägte positive Emissionssolvatochromie. Es wurde eine Verschiebung der Fluoreszenz von blau in Cyclohexan nach orange in Dichlormethan beobachtet (Abbildung 3.33). Die Fluoreszenz wurde in Lösungsmitteln mit hohem polaren Charakter weitestgehend gelöscht. Um die Dipolmomentsänderung beim Übergang vom Grundzustand in den angeregten Zustand zu berechnen, wurden analog zu Kapitel 3.3.7.2 quantitative Untersuchungen mit dem *Lippert-Mataga*-Modell durchgeführt.



Abbildung 3.33: Fluoreszenz der Verbindung **23h** in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (von links nach rechts: Cyclohexan, Toluol, Chloroform, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Dichlormethan; $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$).

Es wurden Absorptions- und Emissionsspektren der Verbindung in verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommen (Abbildung 3.34).

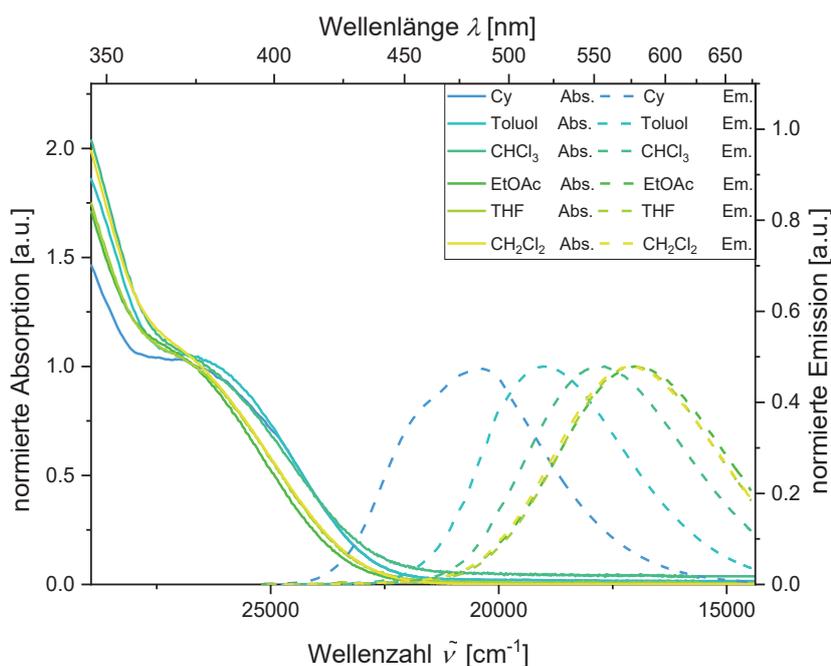


Abbildung 3.34: Absorptions- (durchgezogene Linien, $c(\mathbf{23h}) = 10^{-5} \text{ M}$) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien, $c(\mathbf{23h}) = 10^{-7} \text{ M}$) der Verbindung **23h**, gemessen in sechs Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität ($T = 293 \text{ K}$).

Tabelle 3.23: Absorptions- und Emissionsmaxima sowie *Stokes*-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$ der Verbindung **23h** in Abhängigkeit der Lösungsmittelpolarität.

Lösungsmittel	23h		
	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] ^[a]	$\lambda_{\max,em}$ [nm] ^[b]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]
Cyclohexan	378	489	6000
Toluol	382	525	7100
Chloroform	379	563	8600
Ethylacetat	375	587	9600
Tetrahydrofuran	375	588	9700
Dichlormethan	377	583	9400

^[a] $c(\mathbf{23h}) = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K. ^[b] $c(\mathbf{23h}) = 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K.

$$^{[c]} \Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{\max,em}}$$

Während das Absorptionsverhalten nahezu unverändert blieb, zeigte die Emission eine Rotverschiebung von 489 nm in Cyclohexan zu 583 nm in Dichlormethan (Tabelle 3.23). Zur Berechnung der Dipolmomentsänderung bei Bestrahlung des Moleküls wurde die Orientierungspolarisierbarkeit in verschiedenen Lösungsmitteln berechnet. Durch Auftragung dieser individuellen Werte gegen die jeweilige *Stokes*-Verschiebung wurde ein sehr guter Regressionswert von $r^2 = 0.95$ erhalten. Mit Hilfe der *Lippert-Mataga*-Gleichung und DFT-Berechnung des *Onsager*-Radius konnte schließlich die Änderung des Übergangsdipolmoments berechnet werden. Diese betrug für die Verbindung **23h** 13 D ($4.20 \cdot 10^{-29}$ Cm), was auf einen signifikanten Ladungstransfer-Charakter hinweist.

Darüber hinaus wurden Solvatochromiestudien der zwei alkinylverbrückten Psoralene **25a-b** durchgeführt. Dabei handelte es sich um das methoxy- und das dimethylaminofunktionalisierte cyanosubstituierte Psoralen. Im Zuge dessen zeigte erstmals ein Psoralen mit einer Methoxyfunktionalität an Position 5 solvatochrome Eigenschaften. Die Untersuchungen verdeutlichten, dass die Rotverschiebung dieses Cruziforms **25a** im Vergleich zum dimethylaminosubstituierten Psoralen **25b** deutlich geringer ausfiel (Abbildung 3.35).

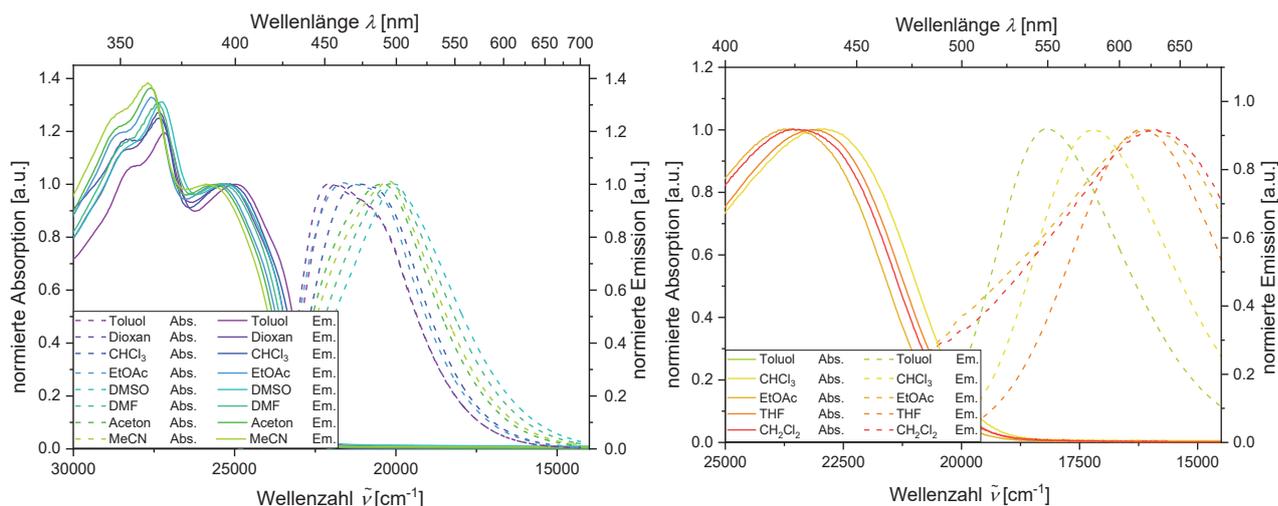


Abbildung 3.35: Absorptions- (durchgezogene Linien, $c(\mathbf{25}) = 10^{-5}$ M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien, $c(\mathbf{25}) = 10^{-7}$ M) der Verbindungen **25a** (links) und **25b** (rechts), gemessen in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität, aufgenommen bei $T = 293$ K.

Tabelle 3.24: Absorptions- und Emissionsmaxima sowie Stokes-Verschiebungen $\Delta\tilde{\nu}$ der Verbindungen **25a** und **25b** in Abhängigkeit der Lösungsmittelpolarität.

Lösungsmittel	25a			25b		
	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ^[a]	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ^[b]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ^[a]	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ^[b]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[c]
Toluol	400	470	3700	441	547	4400
1,4-Dioxan	395	471	4100	-	-	-
Chloroform	397	477	4200	433	581	5900
Ethylacetat	392	472	4300	428	620	7200
Tetrahydrofuran	-	-	-	430	627	7300
Dichlormethan	-	-	-	428	621	7300
DMSO	396	500	5300	-	-	-
DMF	395	497	5200	-	-	-
Aceton	391	489	5100	-	-	-
Acetonitril	384	489	5800	-	-	-

^[a] $c(\mathbf{25a}), c(\mathbf{25b}) = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K. ^[b] $c(\mathbf{25a}), c(\mathbf{25b}) = 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K. ^[c] $\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max, \text{abs}}} - \frac{1}{\lambda_{\max, \text{em}}}$.

Im Gegensatz zu der Fluoreszenz der Verbindung **25a** wurde die Fluoreszenz des aminosubstituierten Derivates **25b** in Lösungsmitteln mit höheren

Orientierungspolarisierbarkeiten als Dichlormethan nahezu vollständig gelöscht, sodass keine weitere quantitative Bestimmung möglich war.

Die berechneten Werte für die Änderung der Dipolmomente bei Anregung ergaben 11 D ($3.57 \cdot 10^{-29}$ Cm) für die ethinylanisylsubstituierte Verbindung **25a** und 17 D ($5.50 \cdot 10^{-29}$ Cm) für das dimethylaminophenylsubstituierte Psoralen **25b**. Somit ergibt sich für den stärkeren Donorsubstituenten tendenziell einen höheren zu erwartenden Ladungstransfer-Charakter. Die ausgewertete Dipolmomentsänderung für Verbindung **23h** von 13 D zeigt außerdem, dass ebenso bei nicht ethinylgebundenen und damit verdrillten Verbindungen ein erheblicher Charge-Transfer-Übergang möglich ist.

3.4.6.3 Acidochromiestudien

Durch Protonierung der dimethylaminosubstituierten Psoralen-Cruziforme konnte abermals ein reversibler halochromer Effekt beobachtet werden. Durch Zugabe von Trifluoressigsäure zu den in Dichlormethan gelösten Substanzen **23b** und **25b** veränderte sich das sichtbare Emissionsverhalten. Im Falle des arylsubstituierten Donor-Akzeptor-Psoralens **23b** wurde die Fluoreszenz vollständig gelöscht (Abbildung 3.36). Das Absorptionsverhalten veränderte sich in beiden Fällen ebenfalls, indem die gelben Dichlormethanolösungen nach Protonierung farblos erschienen.

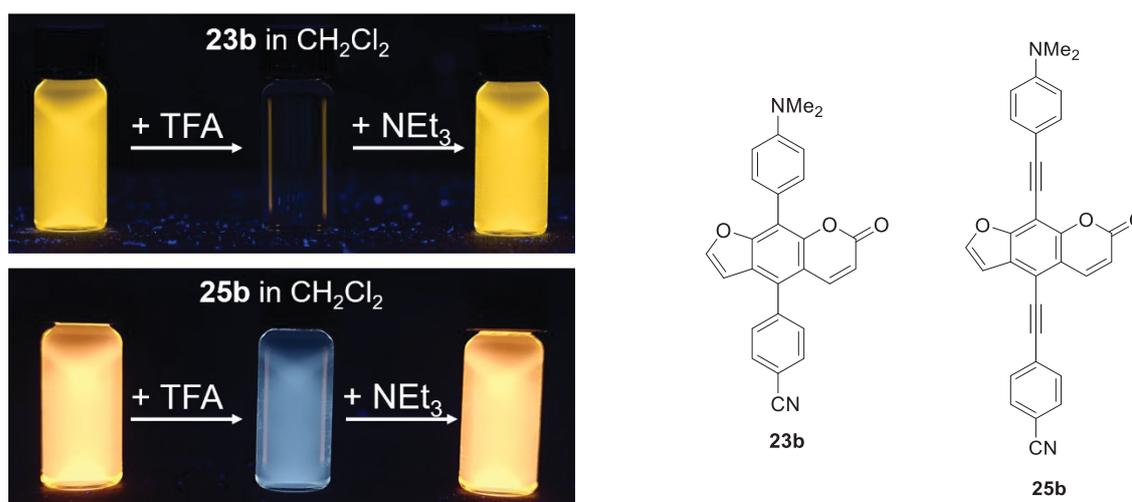


Abbildung 3.36: Psoralenderivate **23b** (oben) und **25b** (unten) in Dichlormethan und durch Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA) sowie durch nachträgliche Zugabe von Triethylamin unter UV-Licht ($c = 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc} = 365$ nm).

Auf Grundlage dieses photophysikalischen Phänomens konnte, analog zu Kapitel 3.3.7.3, der pK_S -Wert der protonierten Verbindungen durch Absorptions- sowie Fluoreszenzspektroskopie bestimmt werden. Dies wird im Folgenden für die Verbindung **25b** zusammenfassend veranschaulicht. Um den pK_S -Wert durch Absorptionsmessungen zu bestimmen, wurden verschiedene Absorptionsspektren bei unterschiedlichen pH -Konzentrationen aufgenommen (Abbildung 3.37). Das Absorptionsmaximum bei 432 nm verschwand durch Protonierung und eine Schulter bei ähnlichen Wellenlängen entstand. Außerdem verschob sich die Absorptionsbande bei 331 nm bathochrom zu 363 nm. Durch Auftragung der Absorptionsintensitäten gegen die verschiedenen pH -Werte konnte ein pK_S -Wert von 2.78 für die Verbindung **25b+H⁺** bestimmt werden. Darüber hinaus wurde der pK_S -Wert durch Emissionsmessungen mit einer Fluoreszenztitration abgeschätzt. In diesem Fall wurde nur die Abnahme der Emission bei 618 nm in Abhängigkeit der Trifluoressigsäurekonzentration beobachtet. Der resultierende pK_S -Wert durch diese Methode betrug 2.62, was eine gute Übereinstimmung mit dem durch Absorptionsmessungen berechneten Wert darstellt.

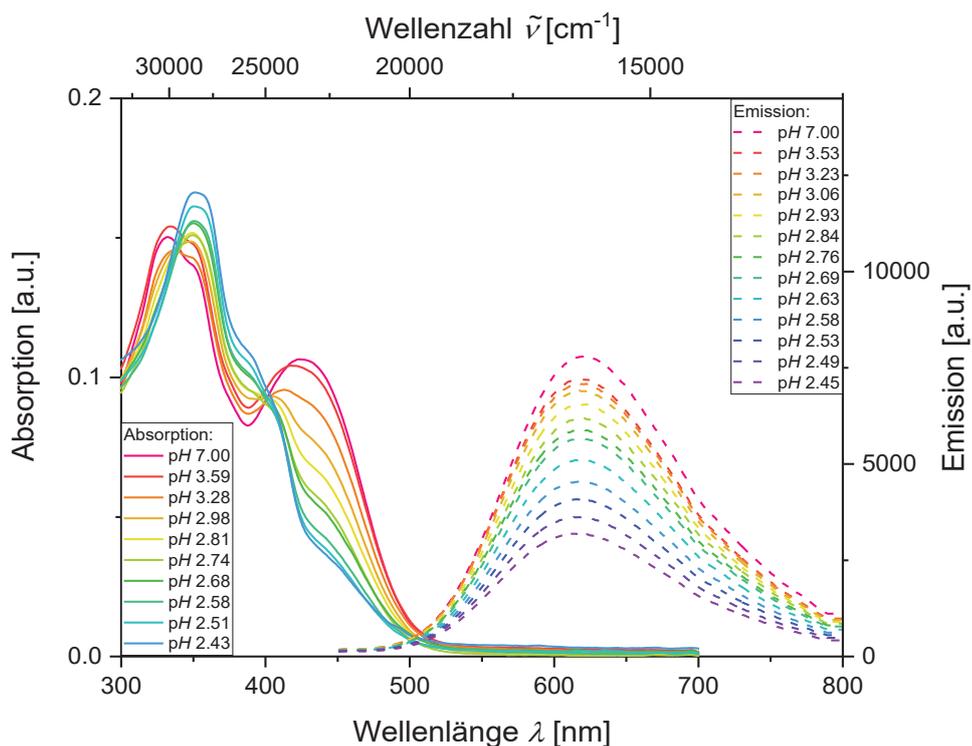


Abbildung 3.37: Absorptions- und Emissionsspektren von **25b** in Gegenwart steigender Mengen an Trifluoressigsäure (aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c(\mathbf{25b}) = 9.56 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ (Absorption), $c(\mathbf{25b}) = 9.24 \cdot 10^{-9} \text{ M}$ (Emission; Abnahme des Fluoreszenzsignals bei 618 nm ($\lambda_{exc} = 413 \text{ nm}$) wurde verfolgt); $T = 293 \text{ K}$).

Analog dazu konnte für **23b+H⁺** ein pK_S -Wert von 3.65 durch Absorptionsspektroskopie sowie von 3.90 durch Beobachtung der Änderung des Emissionsverhaltens bestimmt werden. Die ermittelten Werte der Cruziforme unterscheiden sich kaum von denen für verschiedene substituierte 8-Methoxypsoralene beschriebenen Größen (Kapitel 3.3.7.3). Daher kann auch in diesem Fall angenommen werden, dass die Protonierung am Stickstoffatom der Donorgruppe stattfindet.

3.4.6.4 Aggregationsinduzierte Emission von Verbindung 23a

Die Tatsache, dass Verbindung **23a** eine ausgeprägte Feststofffluoreszenz zeigte, in Lösung jedoch keine nachweisbare Emission aufwies, begründete die weiterführenden photophysikalischen Studien, in denen ein aggregationsinduziertes Emissionsverhalten (AIE) untersucht wurde.^[131] In einer qualitativen Studie wurde dieses Verhalten in verschiedenen Lösungsmittelgemischen (Dichlormethan/Cyclohexan, THF/Wasser, Acetonitril/Wasser) nachgewiesen. In Letzterem war dieser Effekt am deutlichsten nachzuweisen, weshalb die Studie in diesem Gemisch vorgenommen wurde. Die Substanz wurde zunächst in reinem Acetonitril gelöst, wobei quantitativ eine kaum messbare Fluoreszenz beobachtet werden konnte. Schließlich wurden aus der Stammlösung verschiedene Acetonitril/Wasser-Gemische hergestellt, wobei die Konzentration des Psoralenderivates konstant blieb. Abbildung 3.38 zeigt deutlich, dass die Fluoreszenz mit der Wasserkonzentration zunimmt.

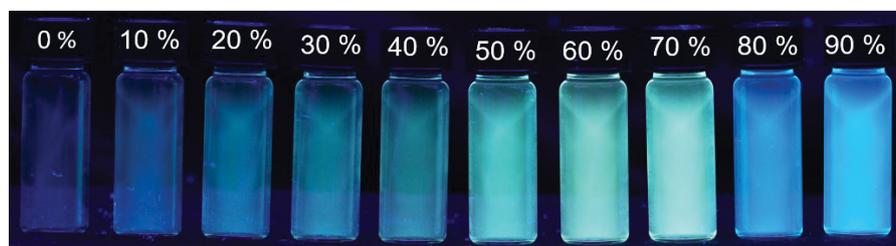


Abbildung 3.38: Psoralenderivat **23a** in verschiedenen Acetonitril/Wasser-Verhältnissen (von links nach rechts mit steigender Wasserkonzentration).

Es ist ein großer quantitativer Sprung bei einem Verhältnis ab 40 % Wasser in Acetonitril erkennbar (Abbildung 3.39). Des Weiteren ist ein leichter solvatochromer Effekt zwischen 70 und 80 % nachweisbar. Dieses Verhalten lässt sich durch die zuvor untersuchten solvatochromen Eigenschaften der Cruziforme sowie ihrem starken Ladungstransfer-Charakter erklären. Insgesamt nimmt die Emissionsstärke um ein Zehnfaches zu.

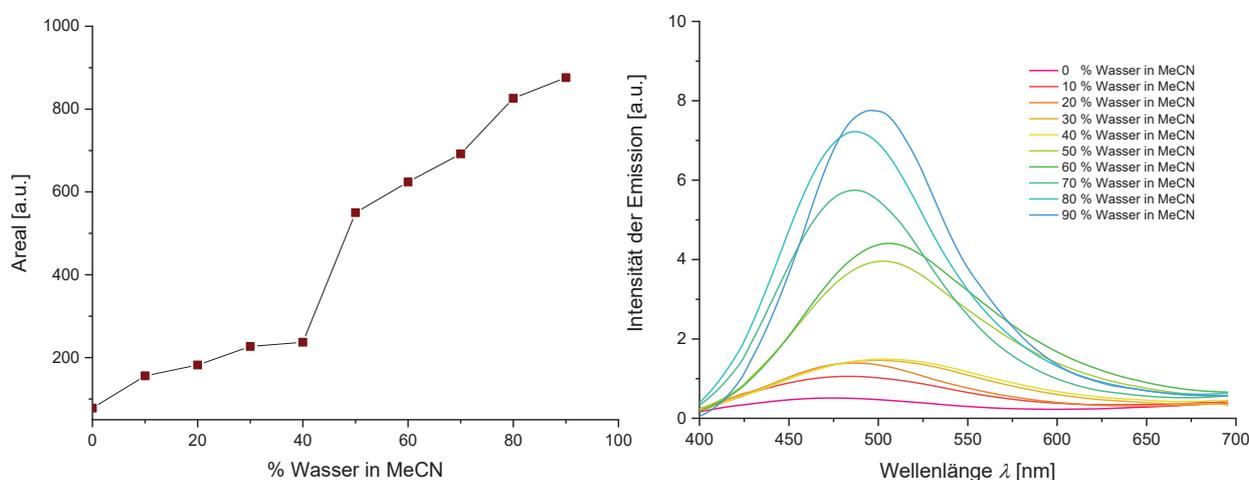


Abbildung 3.39: Auftragung der Fluoreszenzintensitäten und Emissionsspektren in verschiedenen MeCN/H₂O-Gemischen ($T = 293 \text{ K}$, $c(\mathbf{23a}) = 2.41 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $\lambda_{exc} = 359 \text{ nm}$).

3.4.7 Quantenchemische Betrachtungen

Zum besseren Verständnis der elektronischen Eigenschaften dieser neuartigen X-förmigen Chromophore wurden TD-DFT-Berechnungen durchgeführt. Im Folgenden wurden die Psoralene mit einem Cyanosubstituenten (Akzeptor) und einem Anisyl- oder Dimethylaminophenylsubstituenten (Donor) verglichen. Die Geometrie der elektronischen Grundzustandsstrukturen wurde durch Gaussian 09^[110] mit dem PBE1PBE-Funktional^[111] und dem Pople 6-311G(d,p)-Basissatz^[112] optimiert. Das Modell des polarisierbaren Kontinuums (PCM) mit Dichlormethan als Lösungsmittel wurde gewählt, da alle photophysikalischen Messungen in Dichlormethanolösungen durchgeführt wurden.^[113] Die niedrigsten energetischen elektronischen Übergänge der Chromophore **23a-b** und **25a-b** wurden auf der Ebene der TD-DFT-Theorie unter Verwendung des Pople 6-311G(d,p)-Basissatzes^[112] auf der Grundlage der geometrieoptimierten Strukturen berechnet (Tabelle 3.25). Da die experimentell ermittelten Spektren breite Schultern (Verbindungen **23**) und breite Maxima (Verbindungen **25**) für die längswelligsten Absorptionsmaxima aufweisen, finden sich oft Abweichungen von den berechneten Maxima der Franck-Condon-Konfigurationen mit der niedrigsten Energie zu längeren Wellenlängen. Dennoch deuten die signifikanten Oszillationsstärken darauf hin, dass sie dominante, erlaubte Übergänge darstellen.

Tabelle 3.25: TD-DFT-Berechnungen (PBE1PBE/6-311G(g,p)) der UV/Vis-Absorptionsmaxima von **23a-b** und **25a-b** unter Verwendung von PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel.

	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ^[a] (ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹])	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	dominierende Beiträge	Oszillatorstärke f
23a	359 (6300sh)	371	HOMO→LUMO (96 %)	0.3226
	313 (21000)	322	HOMO-1→LUMO (44 %)	0.2018
		314	HOMO→LUMO+1 (45 %)	0.1254
23b	388 (7300sh)	444	HOMO→LUMO (97 %)	0.2613
	345 (14300sh)	368	HOMO→LUMO+1 (94 %)	0.1252
		334	HOMO-1→LUMO (93 %)	0.1029
		312	HOMO→LUMO+2 (83 %)	0.3384
25a	393 (22300)	460	HOMO→LUMO (98 %)	1.4820
	365 (29200)	361	HOMO-1→LUMO (58 %)	0.1704
		347	HOMO-2→LUMO (41 %)	0.4030
25b	432 (27200)	530	HOMO→LUMO (99 %)	1.2437
		380	HOMO-1→LUMO (48 %)	0.7760
		347	HOMO-2→LUMO (76 %)	0.3515
		335	HOMO→LUMO+2 (79 %)	0.2726

^[a] Aufgenommen in CH₂Cl₂, c(**23**), c(**25**) = 10⁻⁵ M bei T = 293 K.

Die Ergebnisse zeigen, dass der HOMO-LUMO-Übergang eindeutig der längstwelligen Absorptionsbande zugeordnet werden kann. Darüber hinaus kann der starke Ladungstransfer-Charakter der Cruziforme anhand der Grenz molekülorbitale (FMOs) bestätigt werden. Es ist offensichtlich, dass sich die Koeffizientendichten der methoxyfunktionalisierten Cruziforme **23a** und **25a** im HOMO-Energieniveau auf der *p*-Methoxy-*p*-Cyano-Achse sowie der Benzofuraneinheit des Psoralens konzentrieren (Abbildung 3.40). Im Gegensatz dazu lokalisieren sich die Koeffizientendichten der dimethylaminofunktionalisierten Cruziforme **23b** und **25b** im HOMO-Energieniveau ausschließlich auf der *p*-Dimethylamino-*p*-Cyano-Achse ohne jeglichen Beitrag der Benzofuraneinheit. Des Weiteren finden sich im LUMO-Energieniveau die Koeffizientendichten vorwiegend auf der *p*-Cyanophenyl(ethinyl)-Komponente sowie vollständig im Psoralen verteilt, unabhängig vom jeweiligen Donorsubstituenten. Die ausgeprägte Affinität für einen Ladungstransfer ist für die photophysikalischen Eigenschaften der neuartigen Psoralen-Chromophore verantwortlich.

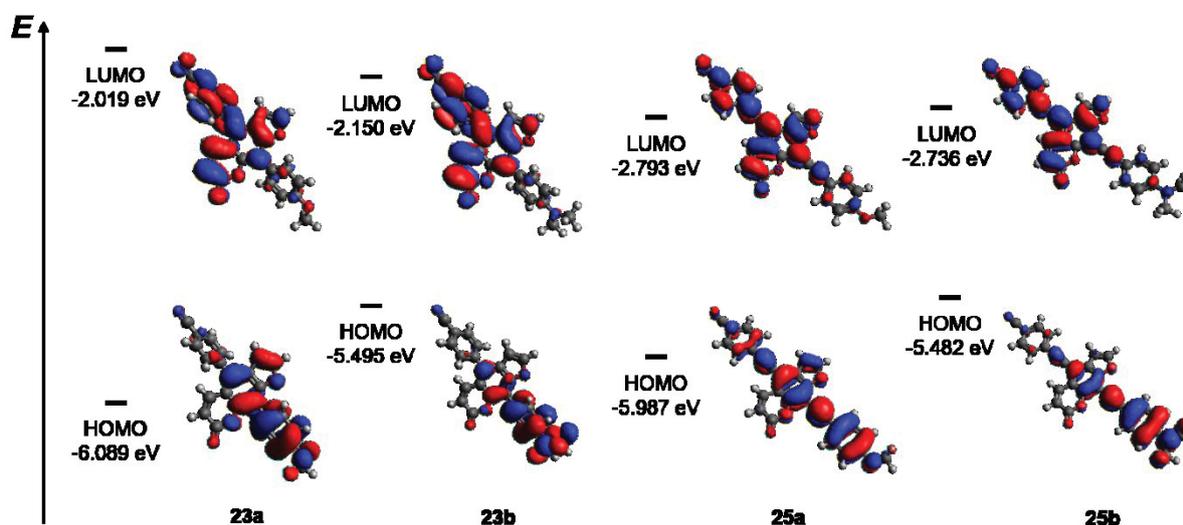


Abbildung 3.40: Ausgewählte *Kohn-Sham*-FMOs der Psoralen-Chromophore **23a-b** und **25a-b** (mit PBE1PBE/6-311G(d,p) und PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel).

Darüber hinaus zeigen die alkinylsubstituierten Donor-Akzeptor-Psoralene **25a** und **25b** mit 3.194 und 2.746 eV deutlich kleinere HOMO-LUMO-Abstände als die arylsubstituierten Derivate. Die Energielücken der Verbindungen **23a** und **23b** betragen 4.070 und 3.346 eV. Daraus kann geschlossen werden, dass die rigide Ethinylbrücke und die damit bessere Überlappung der Orbitale dazu führt, dass weniger Energie benötigt wird, um den ersten angeregten Zustand zu erreichen.

Verglichen mit den 5-substituierten 8-Methoxypsoralenen findet im Falle der Cruziforme ein ausgeprägterer sowie konstanter Ladungstransfer statt, unabhängig der verschiedenen Akzeptor- oder Donorstärken der Substituenten. Darüber hinaus sind die Energielücken der X-förmigen Psoralene tendenziell geringer, was diese Eigenschaft untermauert.

3.4.8 Fazit

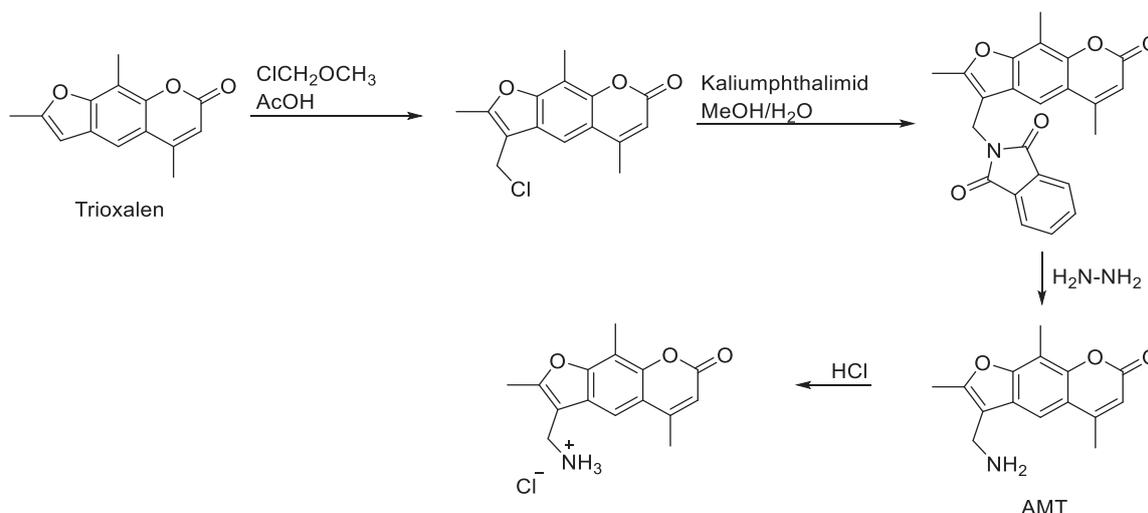
Insgesamt wurden zwei selektive und effiziente Ein-Topf-Synthesen etabliert, die gezielte *Suzuki-Suzuki*- und *Sonogashira-Sonogashira*-Kreuzkupplungsreaktionen durch palladiumkatalysierte Reaktionen an einem brom- und triflatsubstituierten Psoralen ermöglichen. Durch die Implementierung von donor- und akzeptorsubstituierten Kupplungspartnern konnten neuartige X-förmige Psoralen-Chromophore synthetisiert werden, die als transversale Donor-Akzeptor-Systeme mit interessanten justierbaren photophysikalischen Eigenschaften dienen. Sie zeigten kräftige Emissionsfarben im Bereich von himmelblau bis orangerot, große *Stokes*-Verschiebungen und teilweise hohe Fluoreszenzquantenausbeuten von bis zu 38 %. Außerdem zeigen sie vielversprechende photophysikalische Eigenschaften wie Solvatochromie und Acidochromie. Aufgrund dieser Untersuchungen konnten für diese Substanzklassen verschiedene Eigenschaften wie die Änderung der Übergangsdipolmomente und pK_s -Werte bestimmt werden. Diese Ergebnisse wurden durch TD-DFT-Berechnungen unterstützt. Darüber hinaus war es für eine arylsubstituierte Verbindung möglich, eine aggregationsinduzierte Emission durch das binäre Lösungsmittelsystem Acetonitril/Wasser hervorzurufen. Dieses Phänomen kann dadurch erklärt werden, dass die Arylsubstituenten in Lösung frei rotierbar sind, während im Feststoff oder in Aggregation eine Einschränkung dieser Rotation entsteht. Die durch diese Rotation bedingten strahlungslosen Prozesse verschwinden zu Gunsten einer Emission.^[132]

Prinzipiell könnten diese selektiven Ein-Topf-Reaktionen sowie ihre vielzähligen Zielmoleküle eine Bereicherung für einige potentielle Anwendungen darstellen. Die resultierenden Psoralenderivate könnten für die PUVA-Therapie in Betracht gezogen werden, da sie noch stärker im Bereich des sichtbaren Lichts absorbieren als die zuvor synthetisierten substituierten 8-Methoxypsoralene (Kapitel 3.3). Darüber hinaus sind ihre photophysikalischen Eigenschaften, wie die vollständige Löschung der Fluoreszenz durch Protonierung, auch für den Einsatz in sensorischen Anwendungen und reaktiven Materialien interessant.^[129a]

3.5 Wasserlösliche Psoralenderivate

3.5.1 Literatur und Kenntnisstand zu wasserlöslichen Psoralenen

Die derzeit in der Photochemotherapie verwendeten Furocumarine, wie beispielweise 8-MOP und Trioxalen, werden im Allgemeinen oral verabreicht.^[133] Durch ihre mäßige Wasserlöslichkeit führen sie zu einer Verzögerung der Medikamentenabsorption und -ausscheidung.^[134] Da das Medikament aus diesem Grund länger im Gewebe verbleibt, können außerdem Nebenwirkungen wie Erytheme und Katarakte häufiger auftreten.^[135] Aus diesem Grund sollte ein besonderes Augenmerk auf die Erhöhung der Wasserlöslichkeit genommen werden. Erste Ansätze hierzu wurden 1977 durch die Synthese von 4'-Aminomethyl-4,5',8-trimethylpsoralen (AMT) entwickelt.^[136] Als Ausgangssubstanz diente dabei Trioxalen, welches durch eine Chlormethylierung und anschließender Umsetzung mit Kaliumphthalimid und Hydrazinolyse, zum gewünschten AMT umgesetzt werden konnte. Durch Hydrochlorierung mit Salzsäure erfuhr die Substanz eine sehr gute Wasserlöslichkeit (Schema 3.43). Anschließende Studien zeigten, dass AMT in die DNA-Helix interkaliert und sich mit dieser vernetzt, weshalb es potentiell für die Photochemotherapie geeignet ist.^[38]



Schema 3.43: Synthese von 4'-Aminomethyl-4,5',8-trimethylpsoralen-Hydrochlorid.

Mit einem verwandten Syntheseweg, jedoch ausgehend von Methoxsalen, stellten *Hansen* und *Buchardt* einige Jahre später das 5-Aminomethyl-8-methoxypsoralen dar.^[137] Es stellte sich jedoch heraus, dass dieses nicht mit der DNA wechselwirkte.^[138] Anschließend synthetisierten sie drei verschiedene Derivate mit quaternären Aminoalkylsubstituenten in 5- oder 8-Position (Abbildung 3.41). Anschließende Studien brachten hervor, dass lediglich das in 8-Position alkylierte Psoralenderivat eine Bindung mit der DNA einging.^[139]

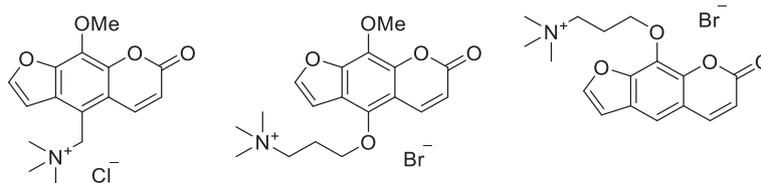
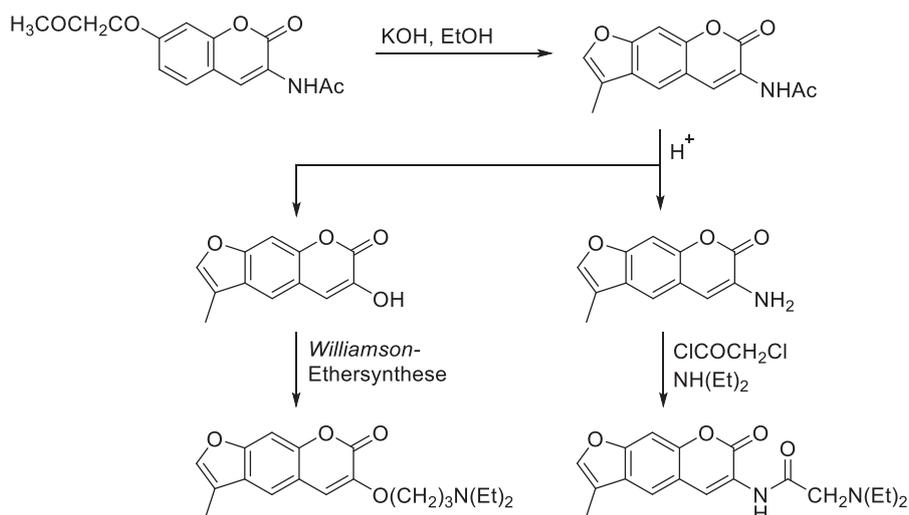


Abbildung 3.41: Wasserlösliche Psoralenderivate.

Andere wasserlösliche photosensibilisierende Substanzen mit nachgewiesener therapeutischer Wirkung stellen die 3-hydroxy- und 3-aminosubstituierten 4'-Methylpsoralene dar.^[140] Dabei konnte ausgehend von einem Cumarinderivat der Ringschluss zum Psoralen vollzogen werden, von dem anschließend säurekatalysiert die Synthese der angestrebten Intermediate folgten. Durch eine nachfolgende *Williamson*-Ethersynthese mit Bromalkylen oder einer Reaktion mit Carbonsäurechloriden zum Amidderivat konnten mäßig wasserlösliche Psoralene dargestellt werden (Schema 3.44).^[141]



Schema 3.44: 3-Dialkylaminoalkoxy- und 3-Dialkylaminoacetamino-4'-methylpsoralenderivate.^[72]

Um nicht nur die Wasserlöslichkeit, sondern auch die DNA-Interkalation und -Bindungsfähigkeit zu erhöhen, wurden Pyridopsoralene mit fusioniertem Pyridinring an der Pyroneinheit dargestellt (Abbildung 3.42).^[142] Dabei wurde die *Pechmann*-Reaktion genutzt um Benzofuran- und Piperidinderivate mit einer anschließenden Dehydrogenierung zu verbinden.

Neueste Forschungsprojekte bedienen sich eines Zuckers zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit.^[143] Ein in 5-Position azidfunktionalisiertes Psoralen wurde mit einem alkinfunktionalisiertem Zuckerderivat mit Hilfe der Kupfer(I)-katalysierten-Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) zu einem glykolkonjugierten Psoralenderivat umgesetzt (Abbildung 3.42). Durch die vielen Hydroxygruppen des Zuckers zeigte das gewünschte Zielmolekül eine gute Wasserlöslichkeit. Jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die DNA-Helix nur einen begrenzten Hohlraum aufweist, sodass neuartige Psoralenderivate eine gewisse Größe nicht überschreiten sollten.

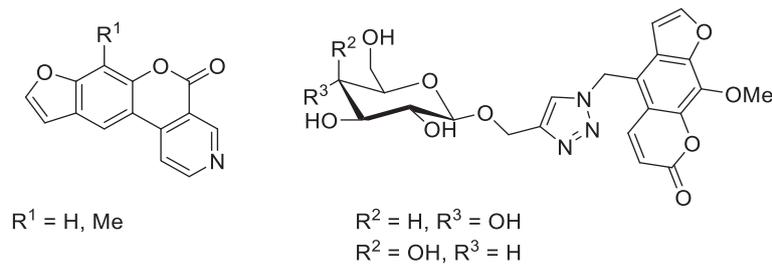


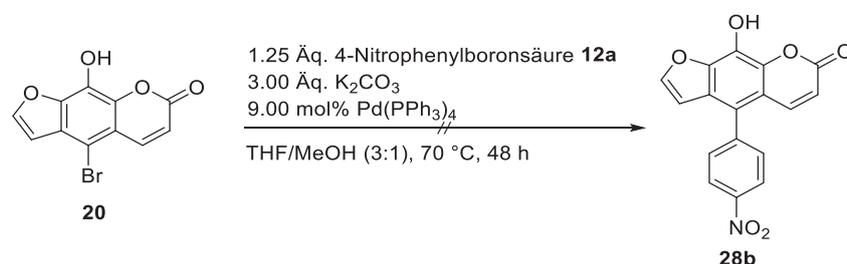
Abbildung 3.42: Verschieden substituierte Psoralenderivate.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es eine große Diskrepanz zwischen den bisher synthetisierten Psoralenen und den spezifisch wasserlöslichen Derivaten gibt. Daher sollten weiterhin neuartige Verbindungen mit einer guten Wasserlöslichkeit dargestellt werden, um weitere Fortschritte in der PUVA-Forschung zu gewährleisten.

3.5.2 Synthese wasserlöslicher Psoralenderivate

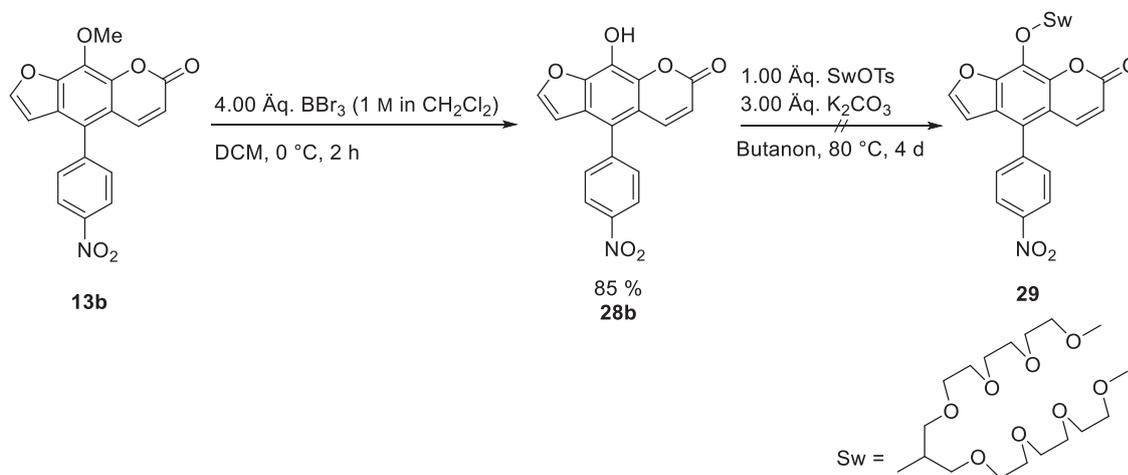
Die bisher in dieser Arbeit vorgestellten substituierten Psoralenderivate zeigen eine mäßige bis gute Löslichkeit in organischen und eine schlechte Löslichkeit in wässrigen Medien auf. Da die Wasserlöslichkeit eine unmittelbare Bedingung zum Einsatz potentieller Verbindungen in der PUVA-Therapie ist, soll diese durch hydrophile Gruppen hervorgerufen werden.

Ein erster Ansatz um wasserlösliche Eigenschaften zu generieren, stellte die Einführung eines „Swallowtail“-Substituenten^[144] mit Oligoethylenglykol-Seitenketten dar. Die dafür notwendige Hydroxyfunktionalität wurde bereits durch die Synthese der Verbindung **20** erzeugt. Die Kupplung von Arylsubstituenten durch eine *Suzuki*-Reaktion schien jedoch durch den Wechsel der Methoxy- zur Hydroxygruppe nicht mehr möglich (Schema 3.45).



Schema 3.45: *Suzuki*-Kupplung der Verbindung **20**.

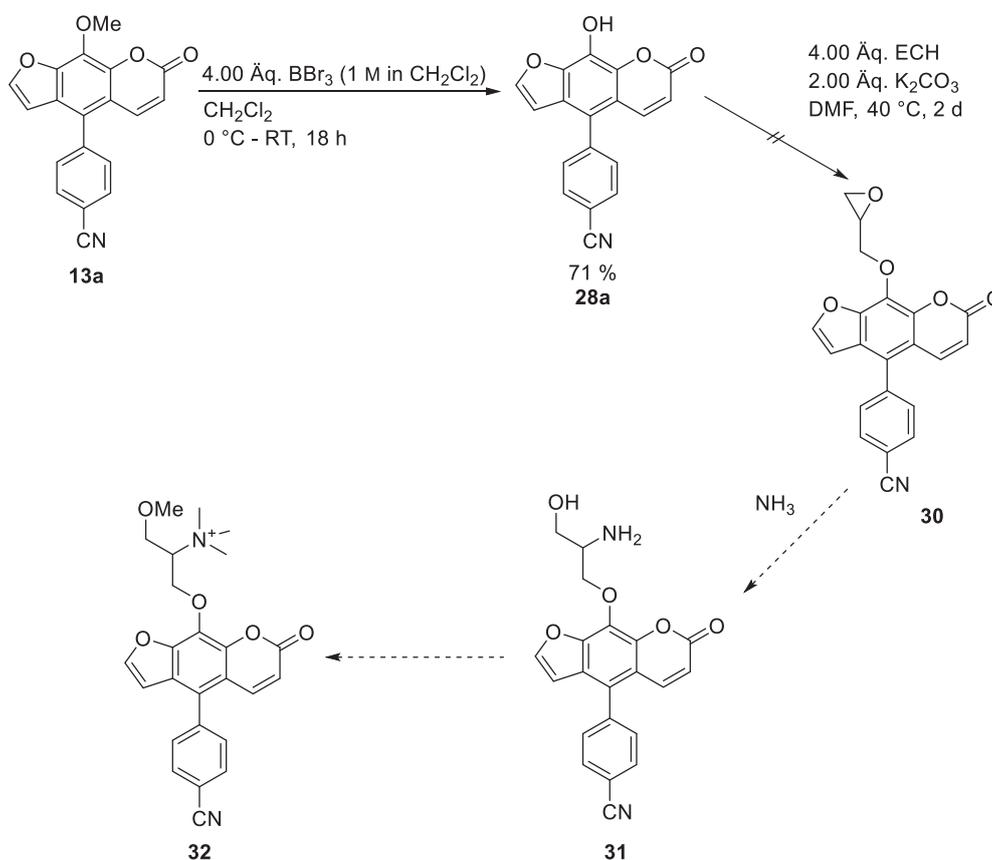
In Anbetracht dieser Ergebnisse wurde die Methoxyfunktionalität erst nach der Einführung eines Arylsubstituenten durch Bortribromid in eine Hydroxyfunktionalität umgewandelt (Schema 3.46). In einer anschließenden Umsetzung sollte die „Swallowtail“-Gruppe durch eine Etherbildung eingeführt werden. Es stellte sich jedoch heraus, dass Verbindung **28b** unter diesen Reaktionsbedingungen zerfiel und nur das „Swallowtail“-Reagenz reisoliert werden konnte.^[144]



Schema 3.46: Einführung einer hydrophilen Gruppe an das Psoralengerüst **13b**.

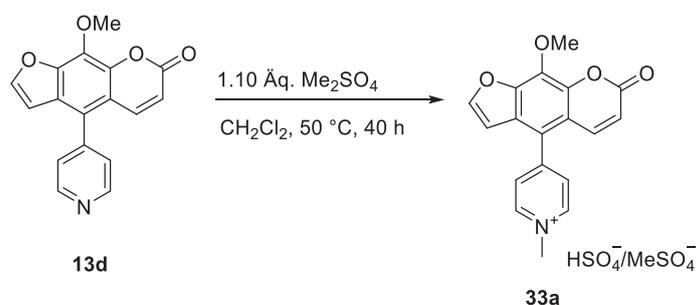
Da die „Swallowtail“-Funktionalität sterisch sehr anspruchsvoll ist und gegebenenfalls die Interkalation in die DNA in späteren Studien erschweren könnte, wurden alternative Synthesewege erforscht, um die Wasserlöslichkeit der dargestellten Psoralene zu erhöhen. In einer weiteren Synthese wurde erprobt, ob eine *tert*-Butylgruppe in 8-Position des Psoralens **28b** addiert werden kann. Durch die sterisch anspruchsvolle Gruppe könnten die einzelnen Moleküle an ihrer Aggregation gehindert werden, wodurch eine bessere Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln möglich wäre. Der Versuch eine Sulfitgruppe durch Propan-1,3-sulton an der 8-Position zu erzeugen wurde erprobt. Damit würde das Psoralen als Anion vorliegen, was zu einer verbesserten Löslichkeit in wässrigen Medien führt. Beide Ansätze erwiesen sich jedoch als unwirksam, da jeweils nur das Startmaterial reisoliert wurde.

In einem weiteren Ansatz sollte eine hydrophile Gruppe an die demethoxylierte 8-Position des Psoralens **28a** angebracht werden. Dabei sollte diese Verbindung mit Epichlorhydrin (ECH) versetzt werden, um anschließend das Epoxid mittels Ammoniak zu öffnen und durch mehrfache Methylierung ein kationisches Psoralenderivat zu erhalten (Schema 3.47). Jedoch war auch dieser Syntheseversuch erfolglos, da abermals die Ethersynthese im zweiten Schritt der Syntheseroute nicht realisiert werden konnte.



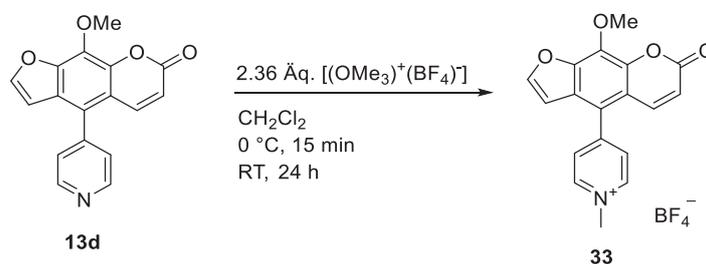
Schema 3.47: Theoretischer Syntheseweg eines neuartigen wasserlöslichen Psoralenderivates.

Eine andere Möglichkeit das Psoralengerüst hydrophiler zu gestalten wäre, bei Azinen oder sekundären Aminen, eine Quaternisierung zu erzeugen. Um diesen Effekt zu untersuchen wurde mittels Methylierung das 5-(4-Pyridinyl)-8-methoxypsoralen (**13d**) quaternisiert. Erste Syntheseansätze mit Dimethylsulfat ergaben zwar die gewünschte quartäre Pyridylverbindung **33a**, jedoch wurde als Anion eine Mischung aus Methylsulfat und Hydrogensulfat detektiert (Schema 3.48).



Schema 3.48: Methylierung von Verbindung **13d** mittels Dimethylsulfat.

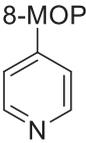
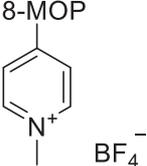
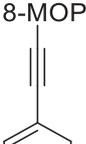
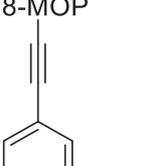
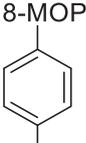
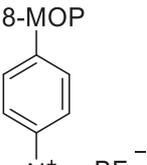
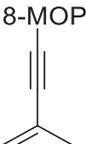
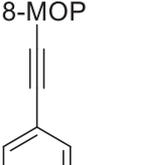
Eine anschließende Reaktion mit *Meerwein*-Salz als alternatives Methylierungsreagenz wurde daraufhin durchgeführt (Schema 3.49). Dabei konnte das gewünschte Produkt nach Filtration und Umkristallisation in Wasser mit 64 % Ausbeute isoliert werden.



Schema 3.49: Methylierung von Psoralen **13d** durch das *Meerwein*-Reagenz.

Diese Verbindung erwies sich außerdem als gut löslich in Wasser und Acetonitril sowie mäßig löslich in Dichlormethan und Ethylacetat. Mit analogen Bedingungen war es im Anschluss möglich fünf quartäre pyridinyl- sowie ammoniumfunktionalisierte wasserlösliche 8-Methoxypsoralene **33-36** zu erhalten (Tabelle 3.26).

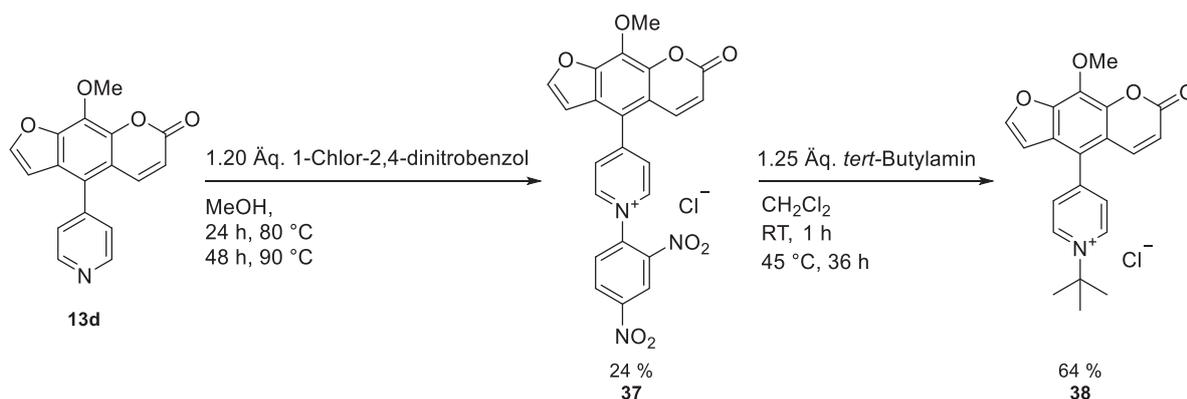
Tabelle 3.26: Synthese wasserlöslicher Psoralenderivate **33-36** in Dichlormethan.

Eintrag	8-MOP-Derivat 13 oder 15	$[(\text{OMe}_3)^+(\text{BF}_4)^-]$	t (T)	Produkt 33-36	Ausbeute ^[a]
1	 13d	2.36 Äq.	15 min (0 °C) 24 h (RT)	 33	64 %
2	 15d	2.50 Äq.	15 min (0 °C) 24 h (RT)	 34	67 %
3	 13e	3.50 Äq.	15 min (0 °C) 48 h (RT)	 35	64 %
4	 15e	3.00 Äq.	15 min (0 °C) 24 h (RT)	 36	62 %

^[a] Isolierte Ausbeuten.

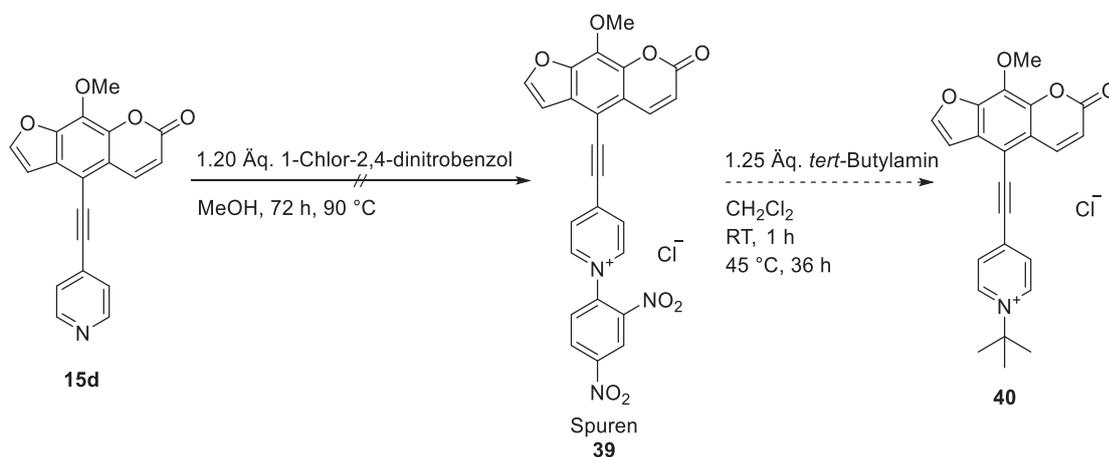
Um die Interkalation und Reaktionsquantenausbeute mit der DNA besser zu vergleichen, sollte ein sterisch anspruchsvollerer Substituent als quaternierender Rest verwendet werden. Aus diesem Grund sollte die Methylgruppe der pyridylfunktionalisierten Psoralene durch eine *tert*-Butylgruppe ersetzt werden. Um diesen Substituent einzuführen ist jedoch eine zweistufige Synthese erforderlich.^[145] Im ersten Schritt wurde Verbindung **13d** mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol in Methanol umgesetzt (Schema 3.50). Trotz einer Reaktionszeit von drei Tagen konnte nur ein Bruchteil des Startmaterials umgesetzt werden, sodass nur 24 % des

Zwischenprodukts **37** isoliert werden konnten. Ausgehend von diesem Intermediat konnte schließlich der gewünschte Substituent eingeführt werden. Dafür wurde Verbindung **37** mit *tert*-Butylamin in Dichlormethan suspendiert und eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelrote Reaktionsmischung wurde anschließend weitere 36 h lang bei 45 °C umgesetzt, um eine Ausbeute von 64 % zu erhalten (Schema 3.50). Die Verbindung **38** wies ebenso wie die methylierten Verbindungen **33-36** eine sehr gute Löslichkeit in wässrigen Systemen auf.



Schema 3.50: Quaternisierung des Psoralens **13d** mittels einer *tert*-Butylgruppe.

Eine analoge Versuchsdurchführung mit 5-((4-Pyridinyl)ethinyl)-8-methoxypsoralen (**15d**) konnte nicht reproduziert werden (Schema 3.51). Der Umsatz des Zwischenprodukts **39** erwies sich als so gering, dass eine Isolierung ausgeschlossen war.



Schema 3.51: Quaternisierung des Psoralens **15d** mittels einer *tert*-Butylgruppe.

Da der niedrige Umsatz anscheinend durch die sehr schlechte Löslichkeit des Startmaterials **15d** in Methanol bedingt war, wurden verschiedene Lösungsmittel als Alternative untersucht. Aceton, Acetonitril und Dichlormethan brachten jedoch nur eine marginale Besserung der Ausbeute. Aus diesem Grund wurde dieser Syntheseansatz nicht weiter verfolgt.

3.5.3 Strukturaufklärung

Alle dargestellten wasserlöslichen 8-Methoxypsoralene wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, Massenspektrometrie, IR-Spektroskopien sowie durch hochaufgelöste Massenspektren eindeutig charakterisiert.

In Abbildung 3.43 ist das ^1H -NMR-Spektrum des wasserlöslichen Psoralens **36** abgebildet. Zusätzlich zu denen für Psoralene charakteristischen Signale bei δ 8.44, 8.28, 7.36 und 6.57 für die Protonen an den Positionen 1, 2, 6 und 7 ist im aromatischen Bereich ein weiteres Multiplett zu erkennen. Dieses kann den Protonen des Ammoniumsubstituenten an den Positionen 3/3' und 4/4' zugeordnet werden. Die Quaternisierung der Aminofunktionalität führte zu einer Überlappung der Signale der Protonen zu einem gemeinsamen Multiplett mit einem Integral von vier. Im aliphatischen Bereich liegt das charakteristische Singulett der Methoxygruppe bei δ 4.28 sowie ein Singulett bei δ 3.64 mit einem Integral von neun, welches den drei Methylgruppen am Stickstoff zugewiesen werden kann.

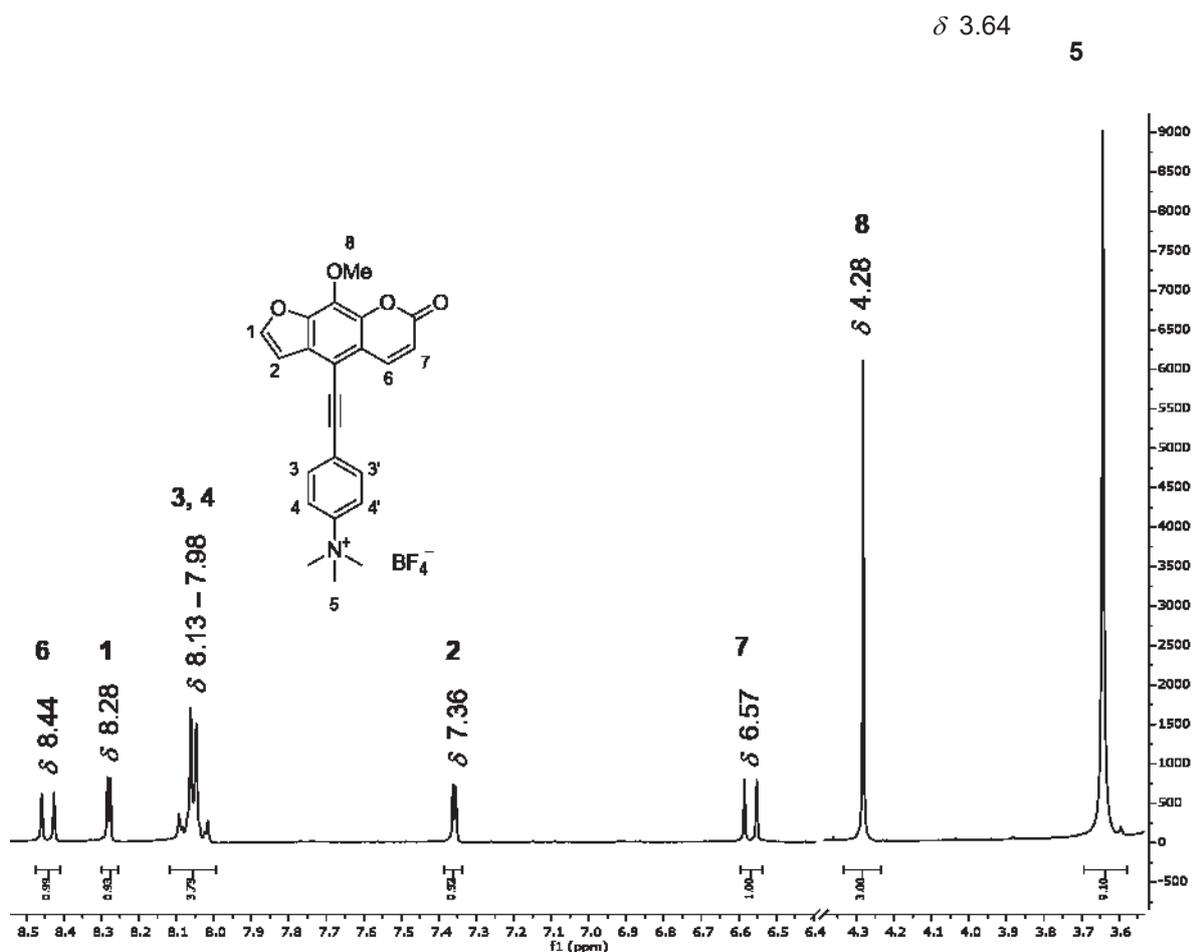


Abbildung 3.43: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **36** ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, 293 K).

3.5.4 Photophysikalische Eigenschaften

Für alle synthetisierten wasserlöslichen Psoralenderivate wurden zur Charakterisierung der Absorptions- und Emissionseigenschaften UV/Vis-Spektren aufgenommen. Die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_F dieser Verbindungen wurden mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril mit Hilfe der Relativmethode bestimmt.^[106]

In Abbildung 3.44 sind die Absorptions- sowie Emissionsspektren der Verbindungen **33-36** und **38** dargestellt.

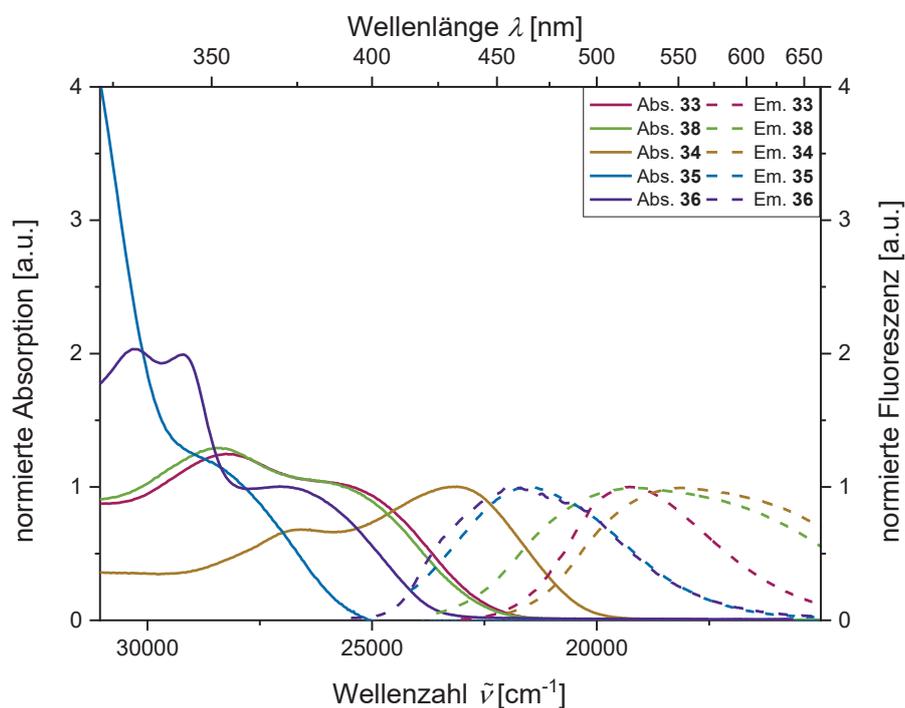
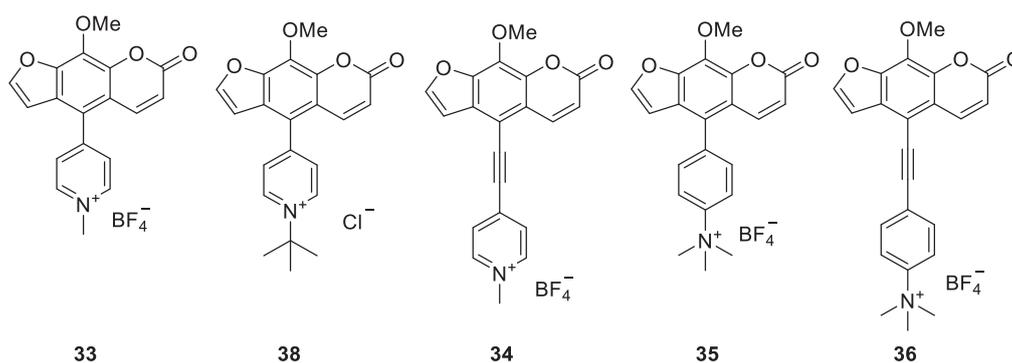


Abbildung 3.44: Wasserlösliche Psoralene und deren Absorptions- und Emissionsspektren in Dichlormethan, $T = 293$ K.

Die Verbindungen **33** und **38** besitzen ein sehr ähnliches Absorptionsverhalten. Die Fluoreszenz der Verbindung **38** zeigt jedoch einen leichten bathochromen Shift. Des Weiteren fluoreszieren beide Verbindungen mit der höchsten Fluoreszenzquantenausbeute der wasserlöslichen Psoralene von 5 %. Die alkinylverbrückte Verbindung **34** absorbiert durch das ausgedehnte π -System bei bathochromeren Wellenlängen und besitzt ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum bei 434 nm. Verbindung **34** fluoresziert mit nur sehr geringen Fluoreszenzquantenausbeuten kleiner 1 %. Verbindung **35** besitzt die am meisten hypsochrom verschobene Absorptionsbande mit einer längstwelligen Absorptionsschulter bei ca. 359 nm. Die Emissionseigenschaften decken sich weitestgehend mit denen der Verbindung **36**. Ihre Emissionsmaxima liegen dabei bei 465 und 455 nm und ihre Fluoreszenzquantenausbeuten betragen beide kleiner 1 %. Das längstwellige Absorptionsmaximum der Verbindung **36** liegt ebenfalls in Relation zu den ersten drei Verbindungen im hypsochromen Bereich. Diese Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, dass durch die Methylierung des sehr starken Donors Dimethylanilin ein stärkerer Akzeptor im Vergleich zum Methylpyridinyl entsteht. Dies führt zur einer relativen Blauverschiebung der Absorptions- und Emissionseigenschaften. In Tabelle 3.27 sind die Ergebnisse nochmals zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3.27: Absorptions- und Emissionsmaxima und Fluoreszenzquantenausbeuten der Verbindungen **33-36** und **38** in Dichlormethan, $T = 293$ K.

Verbindung	$\lambda_{\max,abs}$ [nm] ^[a] (ϵ [$M^{-1}cm^{-1}$])	$\lambda_{\max,em}$ [nm] ^[b] (Φ_F)	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] ^[c]
33	355 (6000), 393 (5900sh)	517 (0.05)	6100
38	352 (11600), 390 (9000sh)	529 (0.05)	6700
34	375 (3700), 434 (5500)	551 (<0.01)	4900
35	307 (13400), 359 (6000sh)	465 (<0.01)	6300
36	342 (19900), 372 (10000)	455 (<0.01)	4900

^[a] Aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c = 10^{-5}$ M bei $T = 293$ K. ^[b] Aufgenommen in CH_2Cl_2 , $c = 10^{-7}$ M bei $T = 293$ K, absolute Quantenausbeuten wurden mit Cumarin 30 als Standard in Acetonitril über die Relativmethode bestimmt ($\Phi_F = 0.67$)^[106]. ^[c] $\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{\max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{\max,em}}$.

In der nachfolgenden Abbildung 3.45 sind die Verbindungen **33-36** und **38** im Feststoff und in Lösung abgebildet. Die im Tageslicht farblosen bis orangen Feststoffe besitzen, so wie die übrigen Psoralene, eine ausgeprägte Feststofffluoreszenz. Dagegen ist ihre schwache Fluoreszenz in Lösung gegenübergestellt.

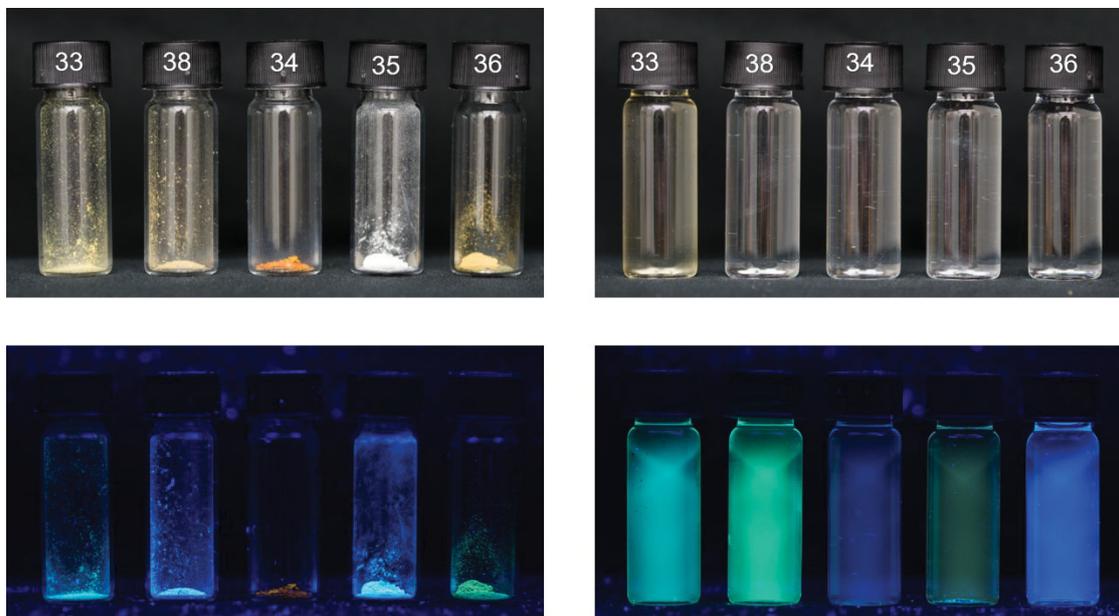


Abbildung 3.45: Verbindungen **33-36** und **38** als Feststoffe (links) und in Dichlormethan ($c(\mathbf{33-36}), c(\mathbf{38}) = 10^{-5} \text{ M}$) unter Tageslicht (oben) und unter UV-Bestrahlung (unten, $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$).

3.5.5 Cyclovoltammetrische Untersuchungen

Neben der [2+2]-Cycloaddition können Psoralene auch weitere Reaktionen mit der DNA eingehen. Neueste Untersuchungen zeigen, dass 8-Methoxypsoralen, insbesondere mit Guaninbasen, einen konkurrierenden Photoelektronentransfer eingehen kann.^[42, 146] Um diese Konkurrenzreaktion zu eliminieren bzw. zu minimieren ist es daher von besonderem Interesse Psoralene darzustellen, die sich schwer reduzieren lassen. Zu diesem Zweck wurden ausgewählte Methoxsalene cyclovoltammetrisch untersucht, um deren Reduktionspotentiale zu charakterisieren. Die Messungen wurden mit 0.2 mM Lösungen der jeweiligen, zu vermessenen, Substanz durchgeführt sowie Decamethylferrocen als interner Standard ($E_0^{0/+1} = -95$ mV) verwendet. Dabei zeigte sich, dass 8-Methoxypsoralen (**7a**) ein irreversibles Reduktionspotential bei -1800 mV besitzt. Darüber hinaus weist es zusätzlich drei irreversible Oxidationen bei 1500, 1700 sowie 2100 mV auf (Abbildung 3.46). Diese Ergebnisse decken sich gut mit den bisher untersuchten cyclovoltammetrischen Eigenschaften von 8-Methoxypsoralen.^[42]

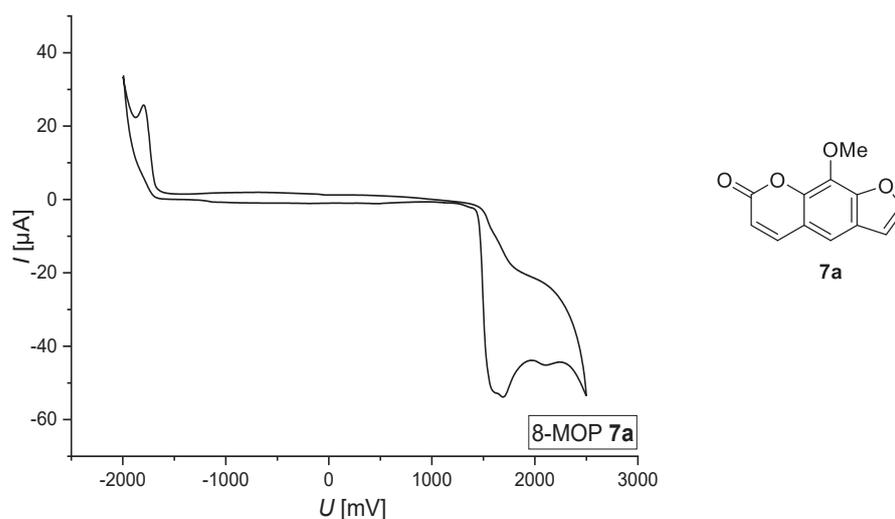


Abbildung 3.46: Cyclovoltammogramm des 8-Methoxypsoralens **7a** (MeCN, RT, 0.1 M Elektrolyt [*n*-Bu₄N][PF₆], $v = 100$ mV/s, Pt-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz- und Pt-Gegenelektrode).

Anschließend wurden alle bisher synthetisierten wasserlöslichen Psoralenderivate cyclovoltammetrisch untersucht. In Abbildung 3.47 ist zunächst das Cyclovoltammogramm von 5-(1-Methylpyridinium-4-yl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat (**33**), kurz MPM, dargestellt. Aufgrund der Komplexität des Cyclovoltammogramms wurden verschiedene Bereiche separat betrachtet. Bei der Untersuchung des Reduktionsbereiches konnte ein irreversibles Reduktionspotential bei ca. -1700 mV sowie zwei reversible Reduktionspotentiale bei -1300

und -1000 mV beobachtet werden. Des Weiteren weist das Cyclovoltammogramm zwei irreversible Oxidationsprozesse bei 500 und 1800 mV auf.

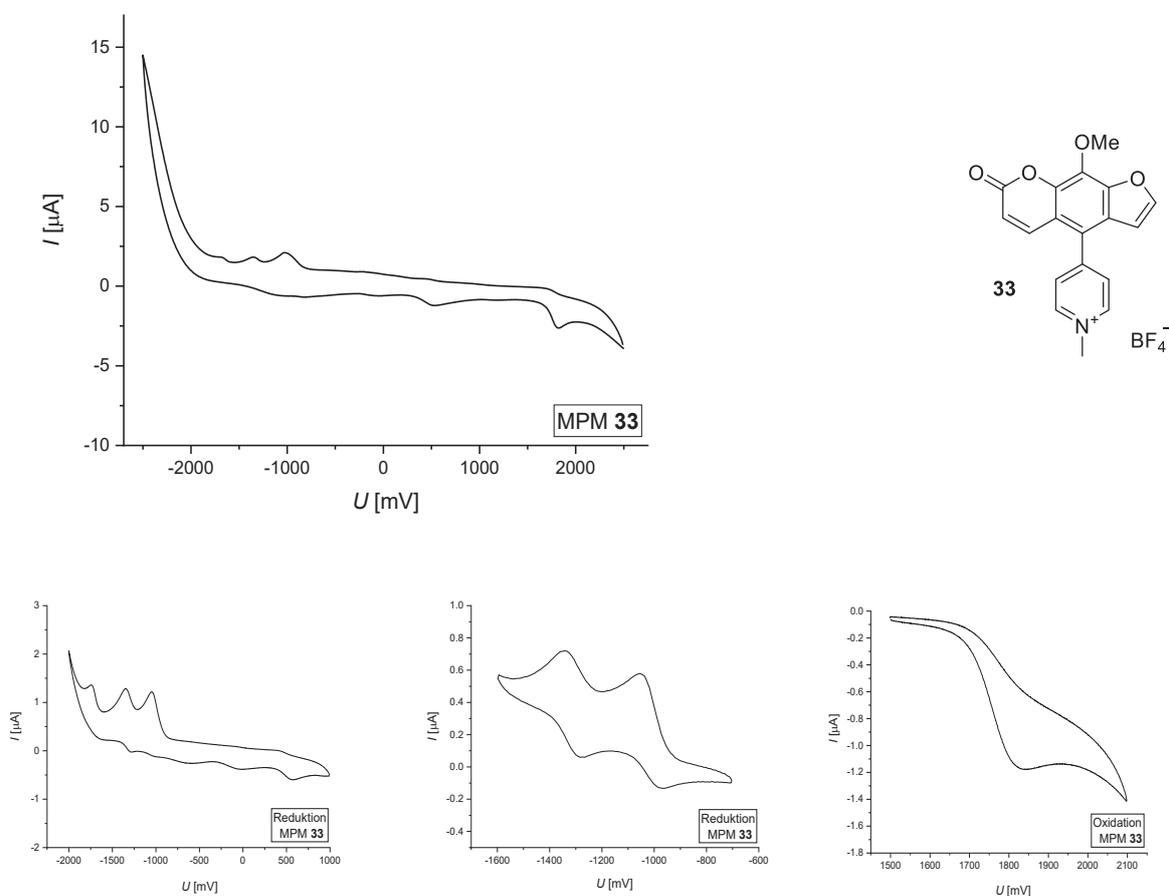


Abbildung 3.47: Cyclovoltammogramme des Psoralens **33** bei verschiedenen Potentialbereichen (MeCN, RT, 0.1 M Elektrolyt $[n\text{-Bu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$, $\nu = 100 \text{ mV/s}$, Pt-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz- und Pt-Gegenelektrode).

Das Redoxverhalten von 5-(1-(*tert*-Butyl)pyridinium-4-yl)-8-methoxypsoralenchlorid (**38**), kurz *tert*-Butyl-PM, zeigte ein ähnliches Verhalten (Abbildung 3.48). Nach eingehender Betrachtung verschiedener Reduktions- und Oxidationsbereichen, konnten ebenso zwei reversible Reduktionspotentiale bei -1300 und -1000 mV detektiert werden. Im Unterschied zu MPM besitzt *tert*-Butyl-PM (**38**) jedoch drei reversible Oxidationsprozesse bei 0, 500 und 1000 mV. Des Weiteren ist das, für 8-MOP-Gerüste charakteristische, irreversible Oxidationspotential bei 1800 mV im Cyclovoltammogramm klar sichtbar.

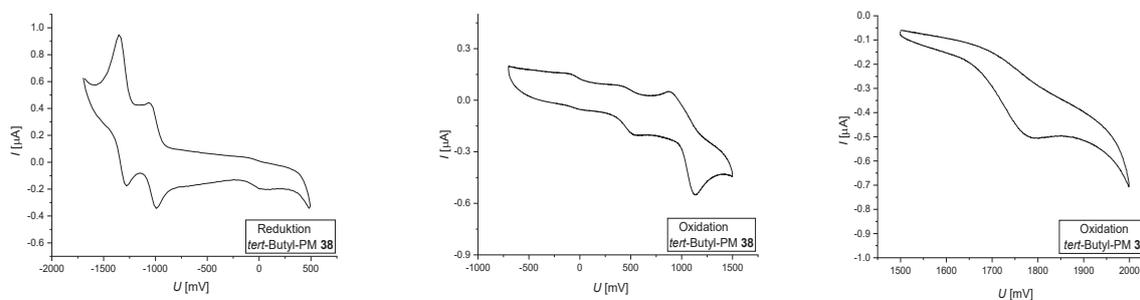
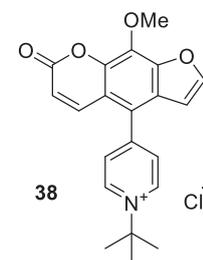
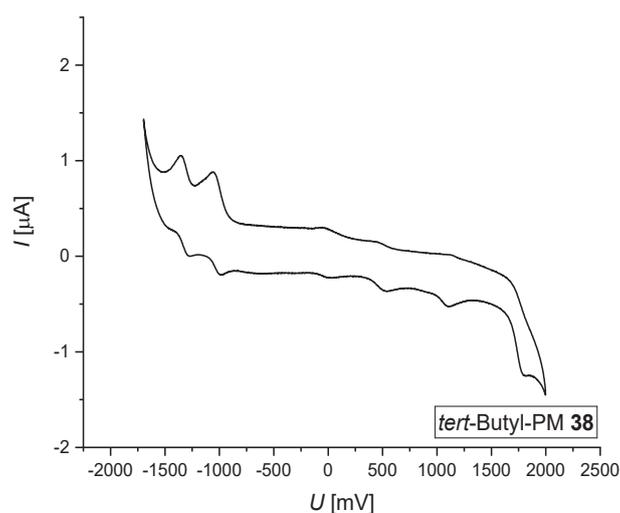


Abbildung 3.48: Cyclovoltammogramme des Psoralens **38** bei verschiedenen Potentialbereichen (MeCN, RT, 0.1 M Elektrolyt [*n*-Bu₄N][PF₆], $\nu = 100$ mV/s, Pt-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz- und Pt-Gegenelektrode).

Des Weiteren wurde das alkinylverbrückte Psoralen **34**, hier MPEM genannt (5-((1-Methylpyridinium-4-yl)ethynyl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat), cyclovoltammetrisch untersucht. Dabei zeigte sich, dass keine reversiblen Reduktionen mehr beobachtet werden konnten. Stattdessen traten mehrere irreversible Reduktionsprozesse bei -1700, -1400, -1100 sowie -750 mV auf (Abbildung 3.49). Die Verbindung **34** besitzt außerdem ein reversibles Oxidationspotential bei 500 mV sowie ein irreversibles Oxidationspotential bei 1700 mV.

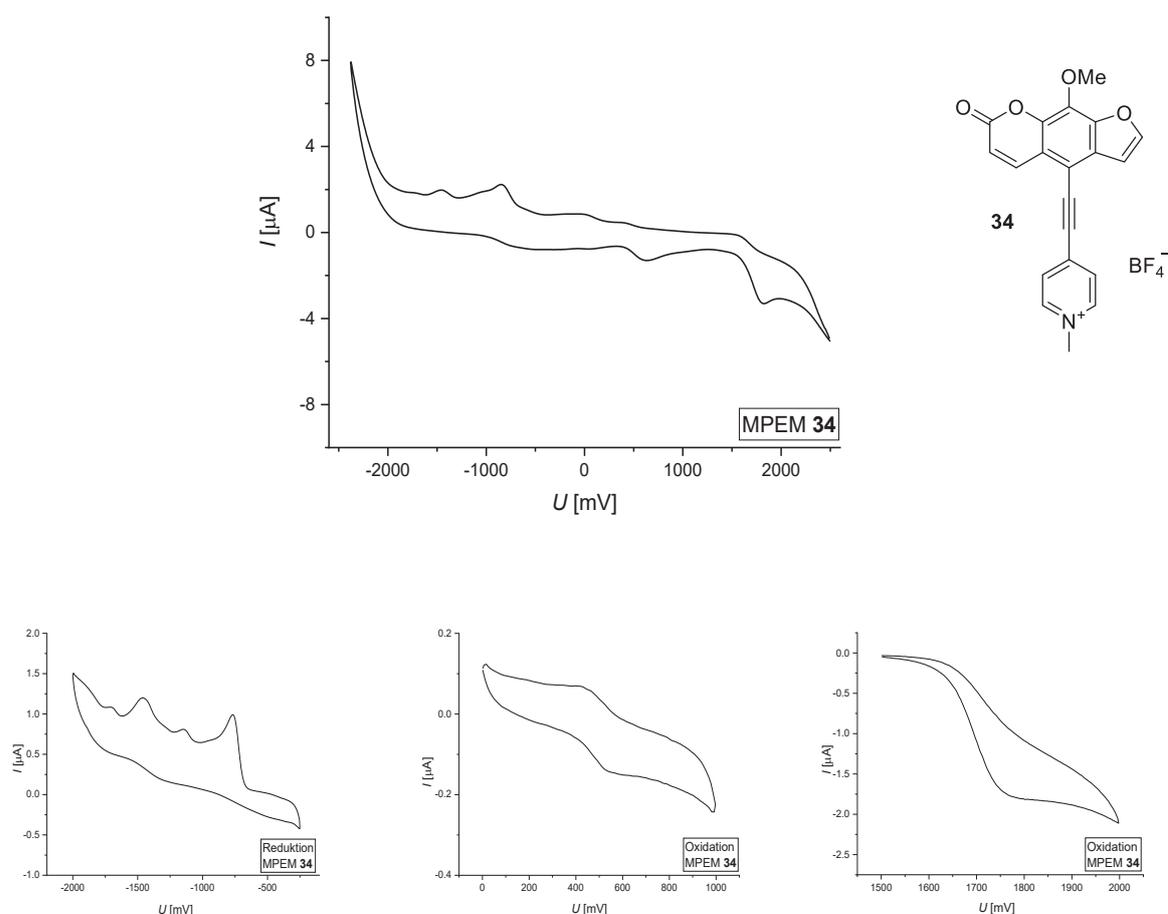


Abbildung 3.49: Cyclovoltammogramme des Psoralens **34** bei verschiedenen Potentialbereichen (MeCN, RT, 0.1 M Elektrolyt [*n*-Bu₄N][PF₆], $\nu = 100$ mV/s, Pt-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz- und Pt-Gegenelektrode).

Als nächstes wurde das elektrochemische Verhalten des trimethylierten aminosubstituierten Psoralens **35** (TMAPM, 5-(4-*N,N,N*-Trimethylaminophenyl)8-methoxypsoralen-tetrafluoroborat) untersucht (Abbildung 3.50). Eine genauere Betrachtung des Reduktionsbereiches deutete auf drei reversible Redoxprozesse bei -500, 0 sowie 500 mV hin. Darüber hinaus befindet sich im Oxidationsbereich die für Methoxsalenderivate charakteristische Oxidation bei 1700 mV.

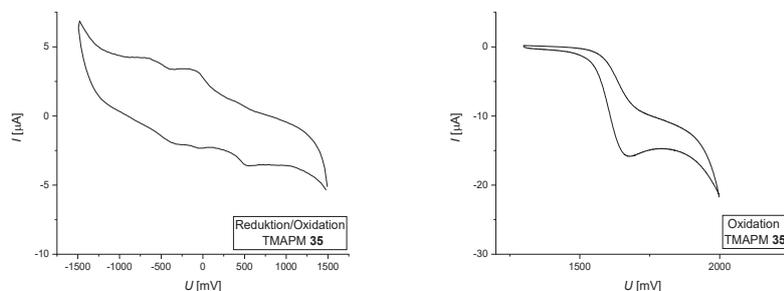
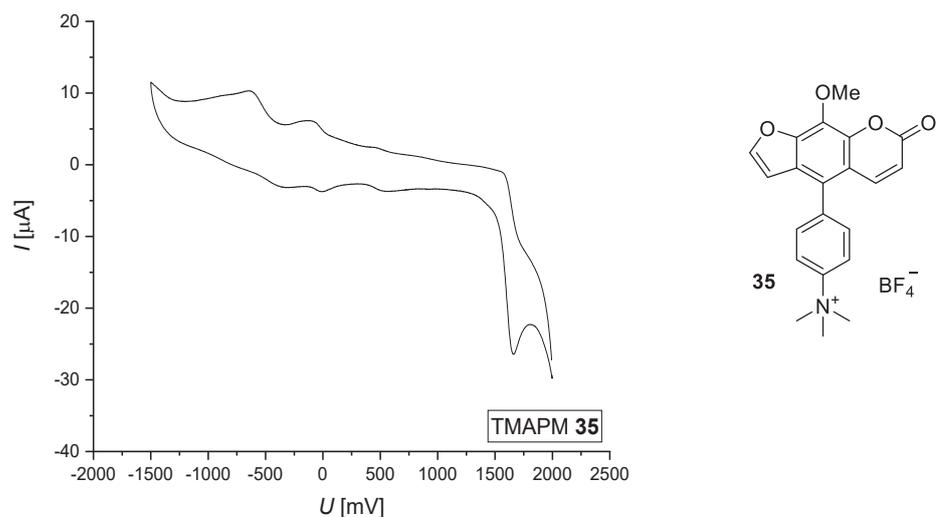


Abbildung 3.50: Cyclovoltammogramme des Psoralens **35** bei verschiedenen Potentialbereichen (MeCN, RT, 0.1 M Elektrolyt [$n\text{-Bu}_4\text{N}$][PF_6], $v = 100$ mV/s, Pt-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz- und Pt-Gegenelektrode).

Zuletzt wurden verschiedene Cyclovoltammogramme des alkinylverbrückten trimethylammoniumsubstituierten Psoralens **36** (TMAPEM, 5-((4-*N,N,N*-Trimethylamino-phenyl)ethinyl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat) aufgenommen (Abbildung 3.51). Betrachtet man die abgebildeten Stromstärken, so ist ein stark ausgeprägtes irreversibles Reduktionspotential bei -1700 mV zu sehen. Im Oxidationsbereich sind neben der für Methoxysalene prägnanten irreversiblen Oxidation bei 1600 mV weitere irreversible Oxidationsprozesse bei 1800 und 2000 mV zu erkennen.

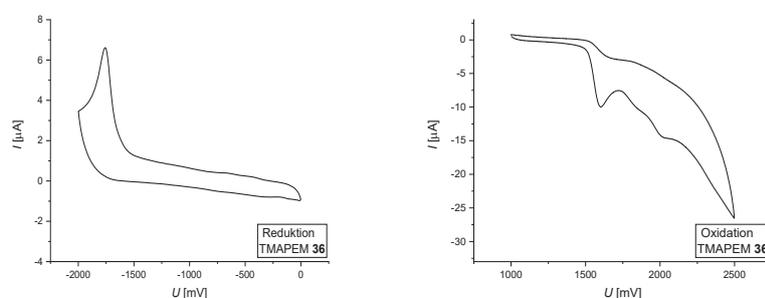
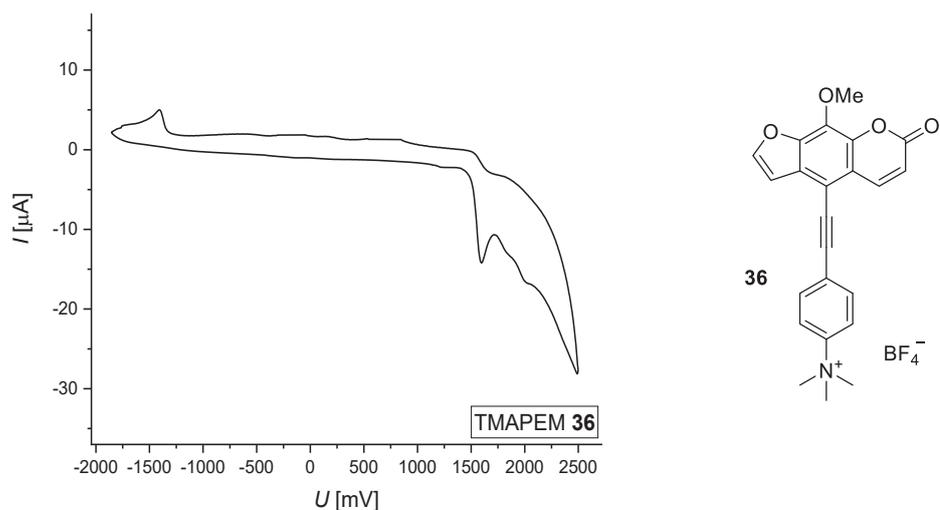


Abbildung 3.51: Cyclovoltammogramme des Psoralens **36** bei verschiedenen Potentialbereichen (MeCN, RT, 0.1 M Elektrolyt [*n*-Bu₄N][PF₆], $\nu = 100$ mV/s, Pt-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz- und Pt-Gegenelektrode).

Zusammenfassend lässt sich aus den elektrochemischen Untersuchungen ableiten, dass die untersuchten wasserlöslichen Psoralenverbindungen **33-36** und **38** viele verschiedene Oxidations- sowie Reduktionsprozesse aufweisen. So besitzen alle untersuchten Psoralene ähnliche Oxidationsprozesse in dem Potentialbereich von 1500–2100 mV. Darüber hinaus sind in den Cyclovoltammogrammen eine Reihe von weiteren Redoxprozessen sichtbar, die sich je nach untersuchtem Psoralen stark voneinander unterscheiden. Während die Verbindungen **33**, **34** und **36** das charakteristische irreversible Reduktionpotential bei -1700 mV zeigen, fehlt dieses Charakteristikum bei den Chromophoren **38** und **35**. Zudem besitzen die untersuchten wasserlöslichen Psoralene mehrere Reduktionsprozesse im Potentialbereich von -500 bis -1700 mV. Somit sind diese Verbindungen laut der elektrochemischen Untersuchung leichter zu reduzieren als das 8-Methoxypsoralen **7a**. Dadurch besteht weiterhin die Möglichkeit, dass die untersuchten Psoralene als Nebenreaktion einen Photoelektronentransfer mit den Guaninbasen der DNA eingehen können.

3.5.6 Quantenchemische Betrachtungen

Um zu verstehen, wie sich die verschiedenen Psoralenderivate innerhalb der DNA verhalten und ob eine [2+2]-Cycloaddition oder ein Photoelektronentransfer bevorzugt stattfinden würde, müssen die Grenzorbitale der beteiligten Strukturen verglichen werden. Die Geometrien der elektronischen Grundzustandsstrukturen der wasserlöslichen Psoralenderivate wurden durch Gaussian 09^[110] mit dem PBE1PBE-Funktional^[111] und dem Pople 6-311G(d,p)-Basissatz^[112] optimiert. Das Modell des polarisierbaren Kontinuums (PCM) mit Dichlormethan als Lösungsmittel wurde gewählt, da alle photophysikalischen Messungen in Dichlormethanolösungen durchgeführt wurden.^[113] Die niedrigsten energetischen elektronischen Übergänge der Chromophore wurden auf der Ebene der TD-DFT-Theorie unter Verwendung des Pople 6-311G(d,p)-Basissatzes^[112] auf der Grundlage der geometrieoptimierten Strukturen berechnet (Tabelle 3.28).

Tabelle 3.28: TD-DFT-Berechnungen (PBE1PBE/6-311G(d,p)) der UV/Vis-Eigenschaften aller wasserlöslichen Psoralene unter Verwendung von PCM mit Dichlormethan als Lösungsmittel.

	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ^[a] (ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹])	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	dominierende Beiträge	Oszillatorstärke f
33	393 (5900sh),	415	HOMO→LUMO (99 %)	0.3069
	355 (6000)	350	HOMO-1→LUMO(75 %)	0.1390
38	390 (9000sh),	410	HOMO→LUMO (99 %)	0.3389
	352 (11600)	346	HOMO-1→LUMO (64 %)	0.1419
34	434 (5500),	459	HOMO→LUMO (99 %)	0.8536
	375 (3700)	376	HOMO-1→LUMO (96 %)	0.2632
35	359 (6000sh),	367	HOMO→LUMO (97 %)	0.1346
	307 (13400)	305	HOMO-1→LUMO (52 %)	0.3150
36			HOMO→LUMO+1 (44 %)	
	372 (10000),	433	HOMO→LUMO (97 %)	0.7855
	342 (19900)	349	HOMO→LUMO+1 (83 %)	0.4320

^[a] Aufgenommen in CH₂Cl₂, c(**33-36**), c(**38**) = 10⁻⁵ M bei T = 293 K.

Die quantenchemischen Berechnungen bestätigen die Dominanz des HOMO-LUMO-Transfers im Bereich der längstwelligen Absorptionsbanden und somit die Relevanz dieses Übergangs hinsichtlich der Wechselwirkungen zwischen Psoralen und DNA. Vergleicht man nun die Grenzorbitale aller dargestellten wasserlöslichen Psoralenverbindungen, so ist ersichtlich, dass der zuvor beobachtete Charge-Transfer-Charakter der substituierten Psoralene in diesem Fall nicht mehr gegeben ist (Abbildung 3.52).

Beim Photoelektronentransfer, den *Fröbel* bei seinen Untersuchungen beobachtet hat, fungiert das Psoralen als Elektronenakzeptor. Der Elektronentransfer vom Guanin zum Psoralen geschieht mit einer Pikosekunde um das Zehnfache schneller als umgekehrt.^[42] Um einen PET zu gewährleisten, muss somit das HOMO-Energieniveau des Donors (Guanin) oberhalb dem des Akzeptors (Psoralen) liegen.^[147] Besitzen die Psoralene ein möglichst niedriges HOMO-Energieniveau, so ist ein Elektronentransfer ausgehend von der DNA wahrscheinlicher. Ist dieses jedoch stark angehoben, so wird theoretisch die Cycloaddition bevorzugt. Die quantenchemisch berechneten Grenzorbitalenergien (PBE1PBE/6-311G(d,p)) zeigen, dass das HOMO- und LUMO-Energieniveau von Guanin bei -6.079 und -0.180 eV liegen. Somit weisen alle synthetisierten Psoralene mit Ausnahme von Verbindung **36** (TMAPEM) ein niedrigeres HOMO-Energieniveau als Guanin auf, weshalb ein Elektronentransfer ausgehend von der Nukleinbase möglich wäre. Ein Elektronentransfer vom LUMO-Energieniveau des Psoralens zum LUMO-Energieniveau des Guanins ist theoretisch bei keinem dargestellten 8-Methoxypsoralenderivat wahrscheinlich, da das jeweilige LUMO-Energieniveau der Psoralene unterhalb dem des Guanins liegt.

In Anbetracht eines möglichen intramolekularen PET ist die Größe der HOMO-LUMO-Lücke entscheidend. Desto kleiner diese ist, desto leichter würde eine solche Reaktion vonstatten gehen. Die mit 3.195 eV kleinste Lücke besitzt die alkynylverbrückte Pyridinylverbindung **34** (MPEM), weshalb hier ein denkbarer intramolekularer PET am Wahrscheinlichsten wäre. Die Vielzahl an Prozessen während der cyclovoltammetrischen Betrachtung der Reduktion unterstützt diese These. Die größte HOMO-LUMO-Lücke mit 4.171 eV besitzt die Trimethylammoniumverbindung **35** (TMAPM), somit wäre in diesem Fall ein intramolekularer PET weniger wahrscheinlich. Stattdessen könnte die [2+2]-Cycloaddition wahrscheinlicher sein, da das HOMO-Energieniveau im Vergleich zu dem der Pyridinylverbindungen leicht angehoben ist.

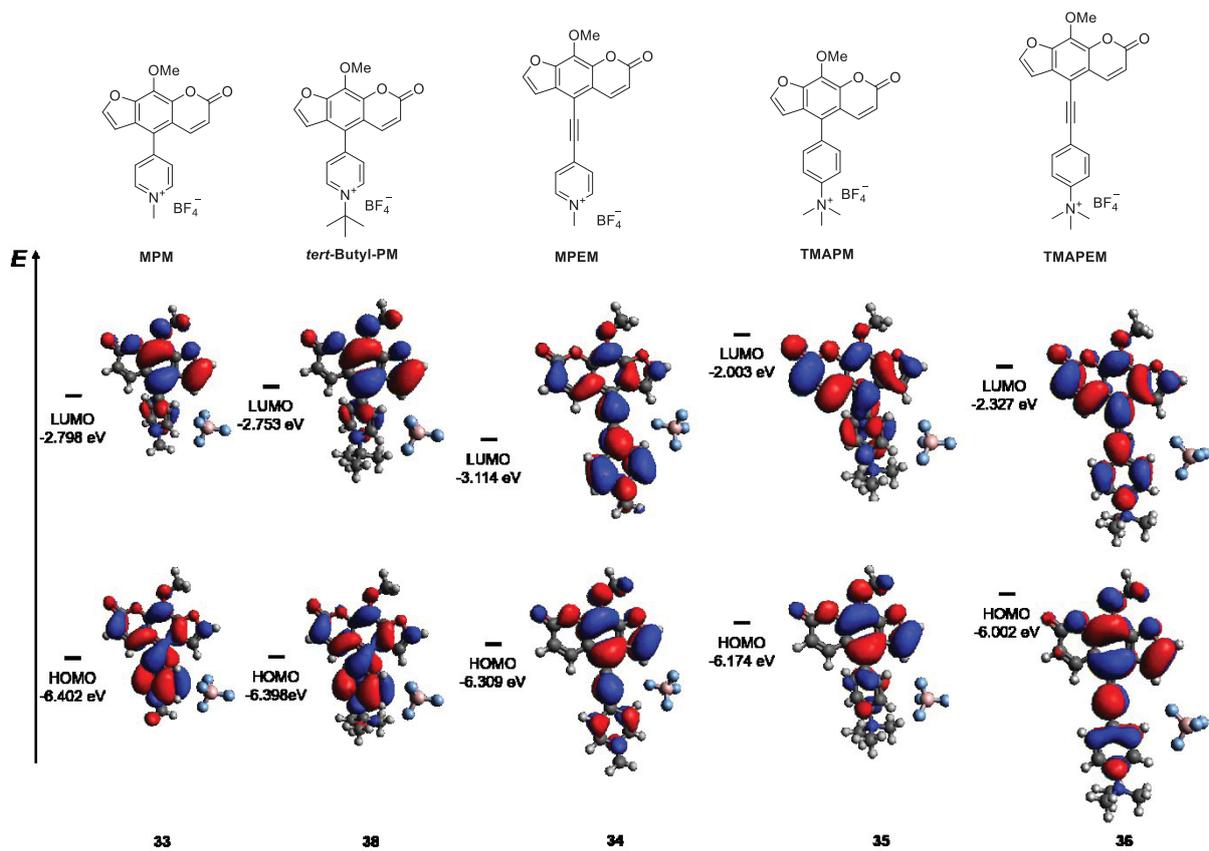


Abbildung 3.52: Ausgewählte *Kohn-Sham*-FMOs der wasserlöslichen Psoralene (mit PBE1PBE/6-311G(d,p) und unter Verwendung von PCM mit Wasser als Lösungsmittel).

3.5.7 Fazit

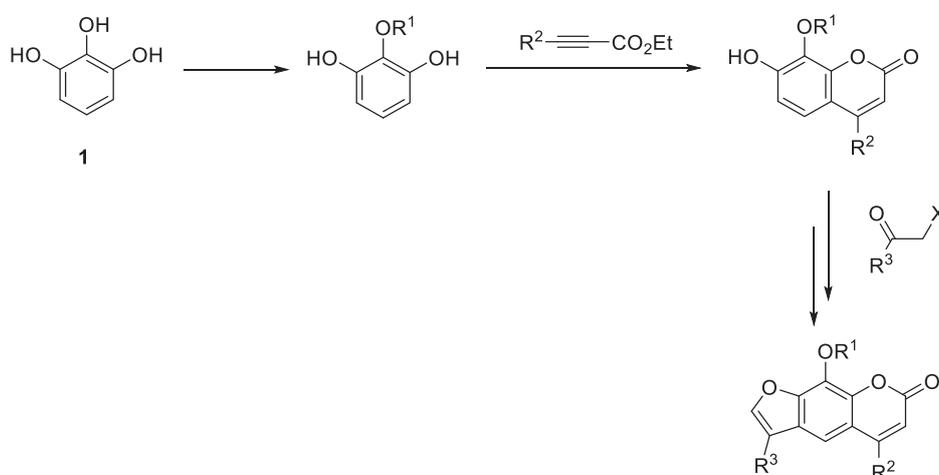
Basierend auf den zuvor dargestellten substituierten 8-Methoxypsoralenen konnten fünf neuartige wasserlösliche Psoralenderivate synthetisch dargestellt werden. Die sehr gute Löslichkeit in wässrigen Medien konnte durch eine Methylierung und daraus folgender Quaternisierung verschiedener Stickstofffunktionalitäten gewährleistet werden.

Besonderes Augenmerk wurde auf die photophysikalischen sowie elektrochemischen Eigenschaften gelegt, die mit Hilfe verschiedener Methoden charakterisiert werden konnten. Dabei konnte insbesondere das Psoralen **34** identifiziert werden, welches ein Absorptionsmaximum bei 434 nm besitzt und somit Energien im Bereich des sichtbaren Lichts absorbiert. Dies wäre ein großer Vorteil im Einsatz in der PUVA-Therapie, da somit keine Bestrahlung mit energiereichem UV-Licht nötig wäre.

Die cyclovoltammetrischen Betrachtungen der wasserlöslichen Psoralene zeigen eine Vielzahl von unterschiedlichen Oxidations- sowie Reduktionsprozessen. Daher sollten die hier dargestellten Psoralene zeitnah auf ihre Interkalation sowie Wechselwirkung mit verschiedenen guanin- sowie thyminkonzentrierten DNA-Helices hin untersucht werden. So können die in dieser Arbeit gefundenen elektrochemischen und quantenchemischen Eigenschaften mit neuen experimentell nachvollziehbaren Prozessen verglichen werden. Die ermittelten quantenchemischen Berechnungen sowie elektrochemischen Eigenschaften weisen je nach Psoralenverbindung auf verschieden präferierte Wechselwirkungen mit der DNA hin.

4 Ausblick

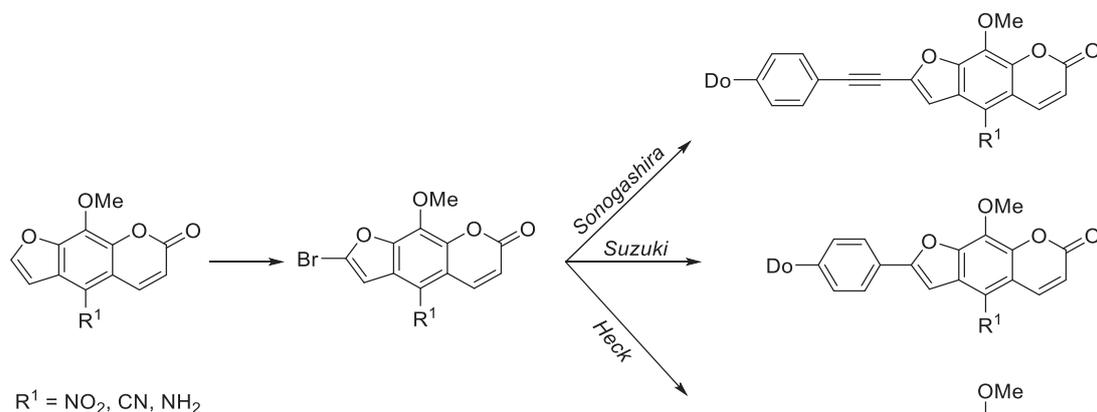
Im Rahmen dieser Arbeit gelang es ausgehend von Pyrogallol in einer effizienten und vergleichbar schnellen Syntheseroute, der für verschiedene Hautkrankheiten stark erforschte und angewendete Wirkstoff, 8-Methoxypsoralen (**7a**) darzustellen. Durch eine anschließende Bromierung konnte eine Ausgangssubstanz für nachfolgende Kupplungsreaktionen gewährleistet werden. Um zusätzlich zu einer Derivatisierung in 5- oder 8-Position auch einen Einfluss von Substituenten an der Pyron- oder Furaneinheit innerhalb des Psoralensystems zu untersuchen, könnten während des Synthesewegs verschiedene Variationen vorgenommen werden (Schema 4.1). So könnte die Methylgruppe an der Hydroxyfunktionalität im ersten Schritt der Syntheseroute durch andere aliphatische Reste (R^1) ersetzt werden. Anschließend könnten verschiedene Propiolatderivate (R^2) zur Diversifizierung der Pyroneinheit mit Hilfe der Hydroarylierung verwendet werden. Der Einsatz von Akzeptoren würde den psoraleneigenen elektronenziehenden Charakter auf Seite des Pyrons verstärken. Durch den Einsatz von Halogenacetaten mit elektronenschiebenden Gruppen (R^3) könnte durch eine anschließende Cyclisierung der Donorcharakter der Furaneinheit hervorgehoben werden.



Schema 4.1: Modifikation des Psoralens.

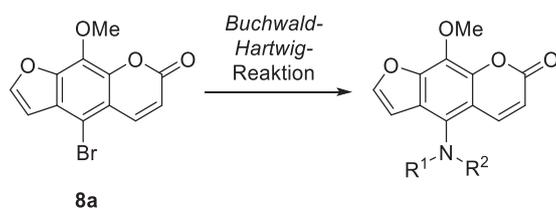
Des Weiteren wurden verschiedene Substituenten durch optimierte *Suzuki*-, *Sonogashira*- sowie *Heck*-Kupplungen an das 5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) eingeführt. Diese Reaktionen könnten dazu verwendet werden, um das Psoralengerüst horizontal zu erweitern. In dieser Arbeit wurden diese Kupplungsmethoden ausschließlich zur vertikalen Ausdehnung der Chromophore verwendet. Durch eine Bromierung der Furaneinheit, nach einer Schützung der 5-Position (R^1), könnten diese Reaktionen zu einem (planaren) linearen Donor-Akzeptorsystem führen (Schema 4.2). Die Schützung kann durch eine vorangegangene Nitrierung, Cyanierung oder Aminierung durchgeführt werden. Darüber hinaus wäre es ebenso

denkbar, zwei Kreuzkupplungsreaktionen an der 5- sowie an der neuen bromierten Position 5' zu realisieren.



Schema 4.2: Verschiedene Kupplungsreaktionen am Furanring des Psoralens.

Ein weiterer zukunftsorientierter Ansatz wäre die Variierung der Kupplungsreaktion. So könnten weitere Synthesen zur Knüpfung verschiedener Substituentenmuster durch eine *Buchwald-Hartwig*-Aminierung vorgenommen werden. Hier könnte der Einfluss untersucht werden, der ein unmittelbar verknüpftes substituiertes Amin am Psoralen mit sich bringt (Schema 4.3). Da diese Reaktion eine hohe Variationsbreite der Aminkomponente bietet, können auch hier verschiedene Struktur-Eigenschafts-Beziehungen erörtert werden.



Schema 4.3: *Buchwald-Hartwig*-Reaktion an 8-Methoxypsoralen (**8a**).

Schließlich könnten diese neuartigen Substanzklassen durch Einbringung wasserlöslicher Gruppen sowie Quaternisierung von Aminen in ihren Löslichkeitseigenschaften optimiert werden, um so einen Einsatz in der PUVA-Therapie zu erforschen. Bei Verwendung der *Buchwald-Hartwig*-Aminierung (Schema 4.3) wäre das dafür benötigte sekundäre oder tertiäre Amin schon vorhanden. Bei Einbringung verschiedener Substituenten in der 5'-Position (Schema 4.2) könnte eine vorherige Aminierung in 8-Position eine Hydrochlorierung ermöglichen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen

Sämtliche Reaktionen wurden mittels *Schlenk*-, Septum- und Kanülentechnik unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Sofern nicht anders angegeben, wurde konventionell mittels Silikonölbädern geheizt. Für Reaktionen unterhalb der Raumtemperatur wurden Eis/Wasserbäder verwendet. Technische Lösungsmittel wurden vor Gebrauch an einem Rotationsverdampfer destilliert. Sämtliche trockene Lösungsmittel wie 1,4-Dioxan, THF und CH_2Cl_2 wurden der Trocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma *M. Braun* entnommen. Toluol wurde vorschriftsmäßig mittels Natrium und Benzophenon getrocknet^[148] und unter Stickstoffschutzgas und einem Molekularsieb 4 Å aufbewahrt. Alle weiteren Chemikalien, die nicht selbst hergestellt wurden, wurden von den Firmen *Merck KGaA*, *Carl Roth GmbH & Co. KG*, *Sigma Aldrich*, *Acros Organics* und *Deutero GmbH* erworben und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte mittels Säulenchromatographie. Dabei wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.04-0.063 mm) der Firma *Macherey* und *Nagel* und die Flash-Technik bei einem Überdruck von 1.5 bar oder der Chromatographieautomat SP1 der Firma *Biotage* verwendet. Hierfür wurden die Rohprodukte auf Celite® 545 der Firma *Carl Roth GmbH* adsorbiert. Als Laufmittel wurden Mischungen aus Petrolether 40-60 °C/Ethylacetat, Petrolether 40-60 °C/Aceton und Dichlormethan/Methanol verwendet.

Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen wurden mit kieselgelbeschichteten Aluminiumfertigfolien der Firma *Macherey* und *Nagel* (60 UV₂₅₄) durchgeführt. Als Laufmittel dienten Eluentengemische aus Petrolether 40-60 °C/Ethylacetat, Petrolether 40-60 °C/Aceton und Dichlormethan/Methanol. Die Detektion erfolgte unter Verwendung von UV-Licht der Wellenlängen 254 und 365 nm.

Zur Charakterisierung wurden ¹H-, ¹³C- und 135-DEPT-NMR-Spektren auf den Geräten Avance III 300, Avance III – 600 sowie Avance DRX – 500 des Herstellers *Bruker BioSpin* aufgenommen. Bei den verwendeten Lösungsmitteln handelte es sich um deuteriertes Chloroform, Dichlormethan, DMSO, Methanol und DMF. Als interner Standard wurde das Signal des deuterierten Lösungsmittels verwendet (CDCl_3 : δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.0; CD_2Cl_2 : δ_{H} 5.32, δ_{C} 54.0; $\text{DMSO}-d_6$: δ_{H} 2.50, δ_{C} 39.5; MeOD: δ_{H} 4.87, δ_{C} 49.0; $\text{DMF}-d_7$: δ_{H} 8.03, δ_{C} 29.8). Die Spinmultiplizitäten der NMR-Spektren wurden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplett) und m (Multipllett) abgekürzt. Die Zuordnung der quartären, tertiären, sekundären und primären Kohlenstoffkerne erfolgte mit

Hilfe der 135-DEPT-Spektren. Dabei wurden die quartären Kohlenstoffkerne C_{quart} , die tertiären CH, die sekundären CH_2 und die primären CH_3 bezeichnet.

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte in der massenspektrometrischen Abteilung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. EI-Massenspektren wurden mit dem Gerät MAT 8200 oder TSQ 7000 der Firma *Finnigan*, ESI-Spektren mit einem Ion-Trap-API-Massenspektrometer der Firma *Finnigan*, ESI-HR-Massenspektren sowie HPLC-Chromatogramme auf dem Gerät UHR-QTOF maXis 4G der Firma *Bruker Daltonics* und Maldimassenspektren auf dem Gerät Ultraflex MS der Firma *Bruker Daltonics* aufgenommen.

IR-Spektren wurden an einem IRAffinity-1 mit ATR-Technik (abgeschwächte Totalreflexion) der Firma *Shimadzu* aufgenommen. Die Intensitäten der IR-Absorptionsbanden wurden mit vs (sehr stark), s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

Die Elementaranalysen wurden am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mittels dem Elementar vario MICRO CUBE der Firma *PerkinElmer* durchgeführt.

Die absorptionsspektroskopischen Untersuchungen wurden an dem Gerät Lambda 19 der Firma *PerkinElmer* aufgenommen. Emissionsspektren sowie Fluoreszenzquantenausbeuten wurden mit Hilfe des Geräts F7000 der Firma *Hitachi* untersucht. Als Lösungsmittel diente Dichlormethan Chromasolv[®].

Die cyclovoltammetrischen Messungen wurden mittels einer Dreielektrodenanordnung in einer kleinvolumigen Zelle (3 mL) mit trockenem Acetonitril und Argonschutzgas durchgeführt. Als Arbeitselektrode wurde ein Platindraht ($A = 0.031416 \text{ cm}^2$), als Referenzelektrode eine Ag/AgCl-Elektrode (3.0 M) und als Gegenelektrode eine Platindrahtspirale verwendet. Als Elektrolyt diente eine 0.1 M Tetra-*n*-butylammoniumhexafluorophosphat-Lösung in trockenem Acetonitril. Zur Aufnahme wurden die Potentiostaten Model 263A (Software: PowerSuite Revision 2.12.1.) oder VersaSTAT 3, Model-200 (Software: VersaStudio 2.60.6) der Firma *E&G Princeton Applied Research* verwendet. Es wurden Vorschubgeschwindigkeiten von 100, 250, 500 und 1000 mV/s gewählt. Die Messungen wurden mit 0.2 mM Lösungen der jeweiligen, zu vermessenen, Substanzen sowie Decamethylferrocen als interner Standard ($E_0^{0/+1} = -95 \text{ mV}$) verwendet.

Die Röntgenstrukturanalysen der Kristalle **13a** und **15e** wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. *Christian Ganter* von Dr. *Torsten Hölzel* an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die PMMA-Filme der Verbindungen **13e**, **15e** und **17e** wurden hergestellt, indem 100 mg PMMA in 2.0 mL Dichlormethan (HPLC) gelöst und 1 wt % des jeweiligen Chromophors

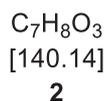
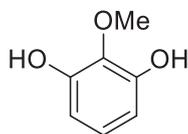
zugegeben wurde. Die homogenen Lösungen wurden auf saubere Kunststoffunterlagen gegossen und bei 80 °C über Nacht im Trockenschrank getrocknet. Der PMMA-Film wurde daraufhin vom Plastikdeckel gelöst und unmittelbar am Fluoreszenzgerät LS55 der Firma *PerkinElmer* vermessen.

Die Schmelzpunkte der Produkte wurden mit Hilfe des Geräts Melting Point B-540 der Firma *Büchi* bestimmt.

Quantenchemische Berechnungen wurden auf dem HPC-Cluster *Hilbert* des Zentrums für Informations- und Medientechnologie (ZIM) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Dabei fand das Programm Gaussian 09^[110] unter der Dichte-Funktional-Theorie Verwendung mit zu Hilfenahme des PCM-Modells^[113] in Dichlormethan oder Wasser. Die Geometrieoptimierung fand mit dem PBE1PBE-Funktional^[111] und dem Basissatz 6-311G(d,p)^[112] statt. Für die Berechnung der theoretischen Absorptionen wurde der Basissatz 6-21G^[114] und 6-311G(d,p)^[112] verwendet.

5.2 Syntheseroute zum 5-Brom-8-methoxypsoralen

5.2.1 2-Methoxyresorcinol^[80a] (2)



Pyrogallol (**1**, 2.52 g, 20.0 mmol) und KHCO₃ (2.50 g, 25.0 mmol) wurden in einem *Schlenk*-Rohr vorgelegt und in Aceton (60 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde 10 min lang bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde Methyljodid (1.87 mL, 30.0 mmol) langsam zugetropft und weitere 19 h lang bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der dunkelbraune Rückstand wurde in Diethylether gelöst und erneut abfiltriert. Das Filtrat wurde auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat, 9:1) gereinigt. Anschließend wurde das ölige Produkt bei 80 °C im Vakuum sublimiert.

Ausbeute: 1.29 g (9.21 mmol, 46 %) farblose Kristalle.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.87 (t, *J* = 8.5, 7.9 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 149.1 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 125.0 (CH), 108.4 (CH), 61.3 (CH₃).

MS (EI) (m/z (%)): 140 ([C₇H₈O₃]⁺, 100), 125 ([C₆H₅O₃]⁺, 92), 97 ([C₅H₅O₂]⁺, 46), 51 ([C₄H₄]⁺, 15).

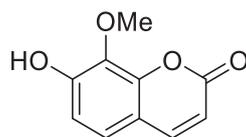
EA für C₇H₈O₃ [140.1]: ber.: C 59.99, H 5.75; gef.: C 59.98, H 6.04.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3325 (m), 3001 (w), 2943 (w), 2835 (w), 1589 (w), 1574 (w), 1493 (s), 1467 (w), 1360 (m), 1260 (w), 1167 (s), 1153 (s), 1059 (m), 1018 (m), 988 (s), 947 (w), 845 (w), 812 (w), 766 (m), 731 (vs), 708 (m), 689 (m).

Smp.: 85 °C.

R_f(*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1): 0.65.

5.2.2 7-Hydroxy-8-methoxycumarin (4a)



C₁₀H₈O₄

[192.17]

4a

2-Methoxyresorcinol (**2**, 2.80 g, 20.0 mmol) wurde in Dichlormethan (20 mL) gelöst. Anschließend wurde Zinkchlorid (2.72 g, 20.0 mmol) zugegeben und auf 80 °C erhitzt. Über einen Zeitraum von 12 h wurde Ethylpropiolat (**3a**, 3.05 mL, 30.0 mmol) mittels einer Spritzenpumpe zugetropft und weitere 12 h lang gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde eine 5%ige HCl-Lösung (25 mL) langsam zugetropft. Die Lösung wurde mehrfach mit Ethylacetat (5 x 20 mL) extrahiert. Die Ethylacetat-Phasen wurden vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Daraufhin wurde das Produkt auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat, 2:1) gereinigt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.22 g (6.35 mmol, 32 %) gelber Feststoff.

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 6.24 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H).

¹³C-NMR: (151 MHz, CDCl₃) δ = 160.3 (C_{quart}), 152.0 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 144.2 (CH), 133.6 (C_{quart}), 123.2 (CH), 113.1 (C_{quart}), 112.5 (CH), 112.1 (CH), 61.7 (CH₃).

MS (EI) (m/z (%)): 192 ([C₁₀H₈O₄]⁺, 100), 177 ([C₉H₅O₄]⁺, 23), 164 ([C₉H₈O₃]⁺, 23), 149 ([C₉H₉O₂]⁺, 27).

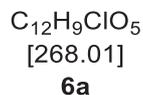
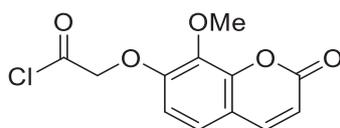
EA für C₁₀H₈O₄ [192.2]: ber.: C 62.50, H 4.20; gef.: C 62.50, H 4.50.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3321 (m), 3080 (w), 2941 (w), 1692 (s), 1602 (s), 1558 (m), 1504 (m), 1456 (m), 1433 (s), 1412 (w), 1342 (m), 1128 (w), 1244 (m), 1206 (m), 1190 (m), 1165 (s), 1148 (s), 1124 (s), 1067 (s), 1034 (s), 1005 (w), 966 (s), 841 (s), 827 (m), 775 (m), 718 (m), 623 (s), 664 (m), 631 (m).

Smp.: 157 °C.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1): 0.6.

5.2.3 2-((8-Methoxy-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetylchlorid (**6a**)



7-Hydroxy-8-methoxycumarin (**4a**, 100 mg, 0.520 mmol) und Natriumcarbonat (65.7 mg, 0.620 mol) wurden in einem sekurierten *Schlenk*-Rohr vorgelegt. Anschließend wurde DMF (2 mL) und Chloracetylchlorid (**5a**, 50.0 μ L, 0.620 mmol) mittels einer Spritze zugegeben und 5 min lang bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum abfiltriert und das Filtrat mit Ethylacetat (100 mL) versetzt und mit deionisiertem Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 127 mg (0.473 mmol, 91 %) gelber Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H).

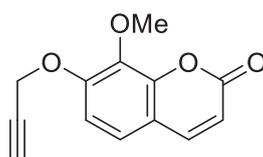
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.3 (C_{quart}), 159.4 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}), 145.3 (C_{quart}), 143.3 (CH), 139.4 (C_{quart}), 122.2 (CH), 118.6 (C_{quart}), 118.4 (CH), 116.3 (CH), 61.8 (CH₂), 40.4 (CH₃).

MS (EI) (m/z (%)): 192 ([C₁₀H₈O₄]⁺, 100), 268 ([C₁₂H₉ClO₅]⁺, 11).

Smp.: 150 °C.

R_f(*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1 + 1 % NEt₃): 0.68.

5.2.4 8-Methoxy-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2H-chromen-2-on (10)



$C_{13}H_{10}O_4$

[230.06]

10

7-Hydroxy-8-methoxycoumarin (**4a**, 473 mg, 2.46 mmol) und Kaliumcarbonat (543 mg, 3.94 mmol) wurden in einem sekurierten *Schlenk*-Rohr vorgelegt und in Aceton (4 mL) gelöst. Anschließend wurde Propargylbromid (**9**, 280 μ L, 3.69 mmol) zugegeben und 2 h lang bei 64 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde Ethylacetat (100 mL) zugefügt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 30 mL) und deionisiertem Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 536 mg (2.33 mmol, 95 %) gelblicher Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.67 – 7.60 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.55 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (151 MHz, CDCl_3) δ = 160.3 (C_{quart}), 153.4 (C_{quart}), 148.2 (C_{quart}), 143.5 (CH), 137.1 (C_{quart}), 122.5 (CH), 114.6 (C_{quart}), 114.1 (CH), 110.9 (CH), 77.7 (C_{quart}), 76.5 (C_{quart}), 61.7 (C_{quart}), 57.1 (CH_2).

ESI-MS: ber. für $(\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4+\text{H})^+$ m/z = 231.1 (100 %); gef.: 231.2 (100 %).

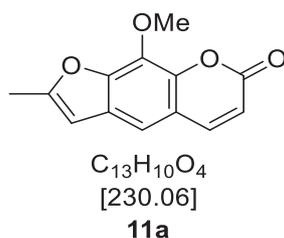
EA für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$ [230.1]: ber.: C 67.82, H 4.38; gef.: C 67.54, H 4.34.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3204 (w), 2940 (w), 2108 (w), 1701 (s), 1607 (s), 1501 (w), 1431 (m), 1375 (w), 1283 (m), 1211 (w), 1170 (w), 1134 (m), 1090 (m), 1059 (s), 984 (w), 962 (m), 918 (w), 880 (w), 824 (s), 767 (m), 775 (m), 733 (w), 689 (m), 642 (w), 623 (m).

Smp.: 143 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol, 20:1): 0.75.

5.2.5 5'-Methyl-8-methoxypsoralen (11a)



In einem sekurierten Mikrowellengefäß wurde 8-Methoxy-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2*H*-chromen-2-on (**10**, 115 mg, 0.500 mmol) vorgelegt und in NMP (1 mL) gelöst. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 5 min lang mit Stickstoff entgast und 1 h lang bei 170 °C in der Mikrowelle gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen auf Eis gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 30 mL). Die organischen Phasen wurden vereint, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und auf Celite® adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat, 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 31.1 mg (0.135 mmol, 27 %) beiger Farbstoff.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.39 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 6.33 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 4.26 (s, 3 H), 2.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.7 (C_{quart}), 157.7 (C_{quart}), 147.6 (C_{quart}), 144.5 (CH), 142.6 (C_{quart}), 132.2 (C_{quart}), 127.9 (C_{quart}), 116.1 (C_{quart}), 114.3 (CH), 111.8 (CH), 102.6 (CH), 61.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).

ESI-MS: ber. für (C₁₃H₁₀O₄+H)⁺ *m/z* = 231.1 (100 %); gef.: 231.3 (100 %).

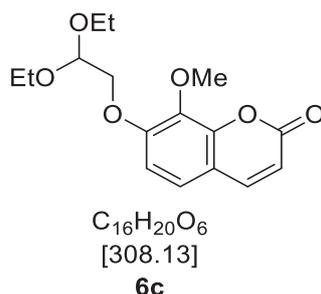
EA für C₁₃H₁₀O₄ [230.1]: ber.: C 67.82, H 4.38; gef.: C 67.56, H 4.17.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2987 (w), 1698 (vs), 1624 (w), 1582 (s), 1455 (m), 1435 (m), 1404 (m), 1377 (w), 1319 (m), 1279 (w), 1258 (w), 1211 (w), 1179 (w), 1152 (m), 1103 (s), 1094 (s), 1016 (s), 997 (m), 957 (m), 928 (m), 858 (s), 827 (w), 787 (s), 754 (s), 683 (m), 633 (w).

Smp.: 150 °C.

R_f(Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.45.

5.2.6 7-(2,2-Diethoxyethoxy)-8-methoxy-2H-chromen-2-on (6c)



In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 7-Hydroxy-8-methoxycumarin (**4a**, 192 mg, 1.00 mmol) und Kaliumcarbonat (172 mg, 1.25 mmol) vorgelegt. Anschließend wurde DMF (1 mL) und 2-Brom-1,1-diethoxyethan (**5c**, 0.191 mL, 1.25 mmol) zugeben und 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h lang bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion wurde der Reaktionsansatz mit Ethylacetat versetzt und mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 10 mL) und deionisiertem Wasser (1 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 276 mg (0.896 mmol, 90 %) beiger Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.87 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.96 (d, J = 0.5 Hz, 3 H), 3.77 (m, 2 H), 3.64 (m, 2 H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 6 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.5 (C_{quart}), 154.7 (C_{quart}), 148.1 (C_{quart}), 143.6 (CH), 136.6 (C_{quart}), 122.7 (CH), 114.0 (C_{quart}), 113.7 (CH), 110.2 (CH), 100.5 (CH), 69.9 (CH₂), 63.2 (CH₂), 61.3 (CH₃), 15.3 (CH₃).

ESI-MS: ber. für (C₁₆H₂₀O₆+H)⁺ m/z = 309.1 (100 %); gef.: 309.4 (100 %).

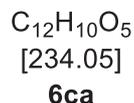
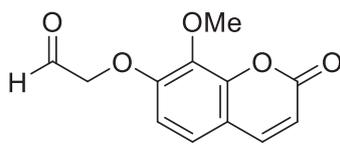
EA für C₁₆H₂₀O₆ [308.1]: ber.: C 62.33, H 6.54; gef.: C 62.08, H 6.84.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2934 (w), 1709 (vs), 1605 (s), 1562 (w), 1501 (m), 1452 (m), 1404 (w), 1375 (w), 1350 (w), 1298 (s), 1263 (m), 1238 (w), 1209 (m), 1171 (m), 1134 (s), 1101 (s), 1063 (vs), 997 (w), 962 (m), 941 (w), 895 (w), 839 (s), 777 (m), 729 (m), 696 (m), 631 (w), 619 (m).

Smp.: 92 °C.

R_f(Petrolether/Ethylacetat, 1:1): 0.67.

5.2.7 2-((8-Methoxy-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetaldehyd (6ca)



7-(2,2-Diethoxyethoxy)-8-methoxy-2H-chromen-2-on (**6c**, 308 mg, 1.00 mmol) wurde in einem *Schlenk*-Rohr in Aceton (0.75 mL) gelöst und mit HCl (1 M, 1.50 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei 60 °C erhitzt und anschließend über Nacht bei -8 °C abgekühlt. Der farblose ausgefallene Feststoff wurde im Vakuum filtriert und 8 h am Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 215 mg (0.919 mmol, 92 %) farbloser Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.84 (d, J = 0.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 9.6, 0.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 9.5, 0.3 Hz, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 198.2 (CH), 160.4 (C_{quart}), 154.9 (C_{quart}), 149.2 (C_{quart}), 144.7 (CH), 137.2 (C_{quart}), 123.9 (CH), 115.3 (C_{quart}), 114.4 (CH), 111.2 (CH), 74.5 (CH₂), 61.4 (CH₃).

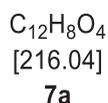
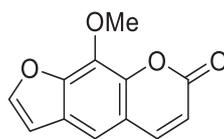
MS (EI) (m/z (%)): 234 ([C₁₂H₁₀O₅]⁺, 100), 206 ([C₁₁H₉O₄]⁺, 58), 190 ([C₁₀H₇O₄]⁺, 56).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3347 (m), 1701 (s), 1603 (s), 1558 (m), 1508 (m), 1452 (w), 1427 (w), 1404 (w), 1300 (s), 1263 (s), 1213 (w), 1178 (m), 1138 (s), 1088 (s), 1045 (s), 970 (m), 908 (m), 849 (s), 775 (w), 694 (s).

Smp.: 89 °C.

R_f(Petrolether/Ethylacetat, 1:1): 0.16.

5.2.8 8-Methoxypsoralen^[93] (7a)



2-((8-Methoxy-2-oxo-2*H*-chromen-7-yl)oxy)acetaldehyd (**6ca**, 608 mg, 2.60 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 12 h mittels einer Spritzenpumpe in eine 100 °C heiße NaOH-Lösung (1 M, 50 mL) zugetropft. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde Phosphorsäure (85%ig, 3.50 mL) langsam zugetropft. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 100 mL) gewaschen und die organischen Phasen vereint und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Gemisch auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat, 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 212 mg (0.981 mmol, 38 %).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 4.28 (s, 3 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.4 (C_{quart}), 146.6 (C_{quart}), 145.6 (CH), 143.3 (CH), 141.9 (C_{quart}), 131.8 (C_{quart}), 125.1 (C_{quart}), 115.5 (C_{quart}), 113.7 (CH), 111.9 (CH), 105.7 (CH), 60.3 (CH₃).

MS (EI) (m/z (%)): 216 ([C₁₂H₈O₄]⁺, 100), 201 ([C₁₁H₅O₄]⁺, 28).

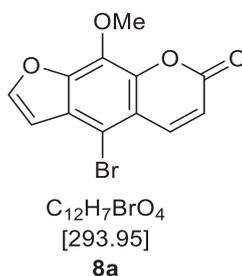
EA für C₁₂H₈O₄ [216.0]: ber.: C 66.67, H 3.73; gef.: C 66.65, H 3.71.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3109 (w), 2953 (w), 1699 (s), 1620 (w), 1582 (s), 1504 (w), 1456 (m), 1431 (m), 1398 (s), 1335 (m), 1296 (m), 1267 (w), 1219 (m), 1175 (w), 1146 (m), 1130 (m), 1098 (s), 1086 (s), 1059 (w), 1026 (m), 997 (m), 949 (s), 895 (w), 872 (s), 856 (s), 837 (m), 812 (s), 789 (m), 746 (s), 725 (w), 704 (w), 671 (m).

Smp.: 145 °C.

R_f(Petrolether/Ethylacetat, 1:1): 0.57.

5.2.9 5-Brom-8-methoxypsoralen (8a)



8-Methoxypsoralen (**7a**, 973 mg, 4.50 mmol) wurde in DMSO (959 μ L, 13.5 mmol) und Ethylacetat (18 mL) gelöst und auf 60 °C erhitzt. Daraufhin wurde HBr (48%ig, 2.28 g, 13.5 mmol) mittels einer Spritze zugegeben und weitere 16 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung bei -8 °C wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Ethanol und Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 1.23 g (4.17 mmol, 93 %) farblose Kristalle.

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.12 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.28 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.7 (C_{quart}), 146.9 (CH), 146.7 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}), 142.6 (CH), 132.4 (C_{quart}), 127.9 (C_{quart}), 115.9 (CH), 115.7 (C_{quart}), 107.5 (CH), 105.6 (C_{quart}), 61.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 294 ($[C_{12}H_7^{79}BrO_4]^+$, 100), 296 ($[C_{12}H_7^{81}BrO_4]^+$, 90), 215 ($[C_{12}H_7O_4]^+$, 61).

EA für $C_{12}H_7BrO_4$ [294.0]: ber.: C 48.84, H 2.39; gef.: C 48.77, H 2.22.

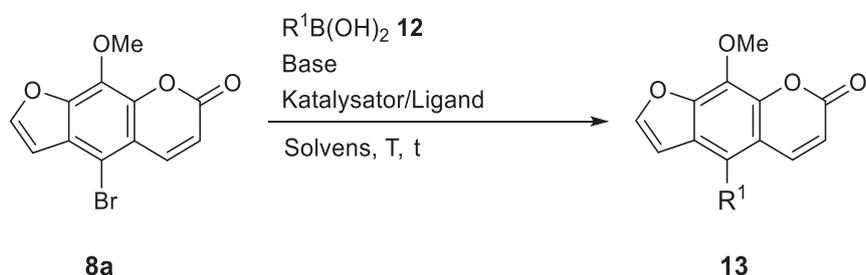
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3134 (w), 2947 (w), 2843 (w), 1721 (s), 1626 (w), 1589 (s), 1456 (m), 1415 (m), 1375 (m), 1329 (m), 1294 (w), 1261 (w), 1206 (w), 1148 (s), 1124 (w), 1105 (m), 1024 (m), 995 (m), 959 (m), 887 (m), 826 (m), 785 (w), 773 (w), 750 (s), 725 (w), 683 (w), 652 (w).

Smp.: 183 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.55.

5.3 Synthese 5-(hetero)arylsubstituierter 8-Methoxypsoralene 13

5.3.1 Allgemeine Synthesevorschrift (AS I) – Suzuki-Kupplung



Methode A:

5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) wurde in trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre in ein *Schlenk*-Rohr gegeben. Die Boronsäure, Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0), Kaliumcarbonat und Methanol wurden hinzugefügt und die Lösung wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h lang bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde deionisiertes Wasser hinzugefügt (10 mL) und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 30 mL). Die organischen Phasen wurden vereint und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat) gereinigt.

Tabelle 5.1: Experimentelle Details zur Synthese von 5-substituierten 8-Methoxypsoralenen **13**.

Eintrag	5-Br-8-MOP (8a)	Boronsäure 12	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	THF/MeOH	Produkt 13
1	222 mg (0.752 mmol)	12a , 138 mg (0.939 mmol)	78.1 mg (67.7 μmol)	311 mg (2.25 mmol)	6 mL/2 mL	13a , 140 mg (0.441 mmol) 59 %
2	194 mg (0.660 mmol)	12b , 136 mg (0.815 mmol)	69.0 mg (59.7 μmol)	273 mg (1.98 mmol)	6 mL/2 mL	13b , 136 mg (0.403 mmol) 61 %
3	295 mg (1.00 mmol)	12c , 187 mg (1.25 mmol)	104 mg (90.0 μmol)	415 mg (3.00 mmol)	6 mL/2 mL	13c , 138 mg (0.430 mmol) 43 %
4	193 mg (0.654 mmol)	12d , 112 mg (0.818 mmol)	205 mg (177 μmol)	271 mg (1.96 mmol)	6 mL/2 mL	13d , 96.1 mg (0.328 mmol) 50 %

5	295 mg (1.00 mmol)	12e , 190 mg (1.25 mmol)	104 mg (90.0 µmol)	414 mg (3.00 mmol)	8 mL/2 mL	13e , 199 mg (0.593 mmol) 59 %
6	590 mg (2.00 mmol)	12f , 447 mg (2.45 mmol)	208 mg (0.180 mmol)	828 mg (6.05 mmol)	8 mL/4 mL	13f , 218 mg (0.624 mmol) 31 %

Methode B:

5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) wurde in trockenem THF (3 mL) unter Stickstoffatmosphäre in einem *Schlenk*-Rohr vorgelegt. Die Boronsäure, Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0), Tri-*tert*-butylphosphoniumtetrafluoroborat und Kaliumfluorid wurden zugegeben und die Lösung wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch wurde 21 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde deionisiertes Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde auf Celite® adsorbiert und durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat) gereinigt.

Tabelle 5.2: Experimentelle Details zur alternativen Synthese vom 5-substituierten 8-Methoxypsoralen **13b**.

Eintrag	5-Br-8-MOP (8a)	Boronsäure 12	Pd(dba) ₂	KF	[(<i>t</i> -Bu) ₃ PH]BF ₄	Produkt 13
1	235 mg, (796 µmol)	12b , 145 mg, (876 µmol)	10.9 mg, (11.9 µmol)	138 mg, (2.39 mmol)	6.92 mg, (23.9 µmol)	13b , 268 mg, (79.5 µmol) 99 %

Methode C:

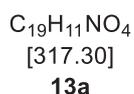
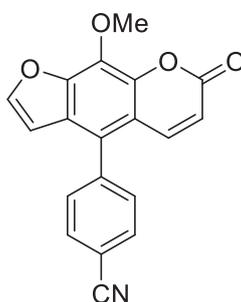
5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) wurde in trockenem THF (6 mL) unter Stickstoffatmosphäre in einem *Schlenk*-Rohr vorgelegt. Die Boronsäure, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, SPhos und Kaliumfluorid wurden hinzugefügt und die Lösung wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wurde deionisiertes Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 x 30 mL). Die organischen Phasen wurden vereint und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde auf Celite® adsorbiert und durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat) gereinigt.

Tabelle 5.3: Experimentelle Details zur Synthese vom 5-substituierten 8-Methoxypsoralen **13g**.

Eintrag	5-Br-8-MOP (8a)	Boronsäure 12	Pd ₂ dba ₃	KF	SPhos	Produkt 13
1	443 mg (1.50 mmol)	12g , 274 mg (1.65 mol)	173 mg (0.301 mmol)	260 mg (4.49 mmol)	164 mg (40.0 µmol)	13g , 272 mg (0.810 mmol) 54 %

5.3.2 Spektroskopische Daten

5.3.2.1 5-(4-Cyanophenyl)8-methoxypsoralen (13a)



Methode A:

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (4:1) durchgeführt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 140 mg (0.441 mmol, 59 %) gelbliche Kristalle.

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.88 – 7.81 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.57 – 7.49 (m, 1 H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.35 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.8 (C_{quart}), 147.2 (CH), 146.8 (C_{quart}), 143.6 (C_{quart}), 141.4 (CH), 140.5 (C_{quart}), 133.0 (C_{quart}), 132.6 (CH), 131.2 (CH), 125.8 (C_{quart}), 124.0 (C_{quart}), 118.3 (C_{quart}), 115.3 (CH), 114.1 (C_{quart}), 112.3 (C_{quart}), 105.9 (CH), 61.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 317 ($[C_{19}H_{11}NO_4]^+$, 100), 302 ($[C_{18}H_8NO_4]^+$, 33).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{19}H_{11}NO_4+H)^+$ m/z = 318.0761; gef.: 318.0764.

EA für $C_{19}H_{11}NO_4$ [317.3]: ber.: C 71.92, H 3.49, N 4.41; gef.: C 71.67, H 3.31, N 4.36.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3148 (w), 2230 (m), 1713 (vs), 1472 (m), 1422 (m), 1368 (m), 1315 (m), 1273 (w), 1207 (m), 1175 (w), 1157 (s), 1140 (m), 1096 (s), 1088 (s), 1040 (s), 1013 (s), 955 (w), 901 (w), 883 (m), 873 (m), 835 (s), 822 (s), 754 (s), 723 (w), 684 (w), 646 (w), 629 (s), 621 (w).

Zersetzungstemperatur: 250 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.44.

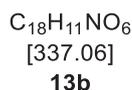
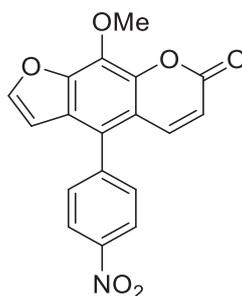
Röntgenkristallstrukturanalyse:

Summenformel	C ₁₉ H ₁₁ NO ₄	
Molekulargewicht [g/mol]	317.29	
Kristallform, -farbe	Block, braun	
Kristalldimension [mm]	0.7x0.5x0.3	
Temperatur [K]	140	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Gitterparameter	a = 10.2786(5) Å	
	b = 11.3089(6) Å	β = 105.193(2) °
	c = 13.0480(7) Å	
Volumen der Elementarzelle [Å ³]	1463.68(13)	
Z	4	
Berechnete Dichte [g/ml]	1.440	
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	0.102	
F (000)	656	
Messbereich Θ [°]	2.4205 – 36.9275	
Indexgrenzen	-14 ≤ h ≤ 14	
	-15 ≤ k ≤ 15	
	-18 ≤ l ≤ 18	
Gemessene Reflexe	33692	
Unabhängige Reflexe	4272	
Beobachtete Reflexe (I > 2σ(I))	3887	
Endgültiger R-Wert (I > 2σ(I)) ^[a]	R ₁ = 0.0405	
	wR ₂ = 0.1137	
R-Wert (sämtliche Daten) ^[a]	R ₁ = 0.0436	
	wR ₂ = 0.1172	
Vollständigkeit	99.9%	
Unabh. Refl/Einschränk./Parameter	4272/0/218	
Goodness-of-fit-on F ² ^[b]	1.040	

^[a] $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$; $wR_2 = [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [(wF_o^2)^2]]^{1/2}$; $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$ mit $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

^[b] $GooF = S = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (m - n)]^{1/2}$, m = Zahl der Reflexe, n = Zahl der Parameter

5.3.2.2 5-(4-Nitrophenyl)8-methoxypsoralen (13b)



Methode A:

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (4:1 bis 1:9) durchgeführt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 136 mg (0.403 mmol, 61 %) gelblicher Feststoff.

Methode B:

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1 bis 1:9) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 268 mg (0.795 mmol, 99 %) gelblicher Feststoff.

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.47 – 8.36 (m, 2 H), 7.79 – 7.52 (m, 4 H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.36 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.8 (C_{quart}), 147.7 (C_{quart}), 147.3 (CH), 146.8 (C_{quart}), 143.6 (C_{quart}), 142.4 (C_{quart}), 141.3 (CH), 133.1 (C_{quart}), 131.4 (CH), 125.9 (C_{quart}), 124.1 (CH), 123.5 (C_{quart}), 115.4 (CH), 114.1 (C_{quart}), 105.9 (CH), 61.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 337 ($[C_{18}H_{11}NO_6]^+$, 100), 322 ($[C_{18}H_{11}NO_5]^+$, 16).

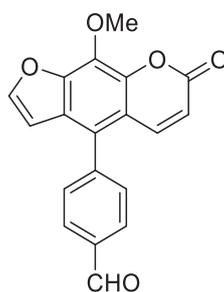
EA für $C_{18}H_{11}NO_6$ [337.1]: ber.: C 64.10, H 3.29, N 4.15; gef.: C 63.92, H 3.16, N 4.14.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3115 (w), 2360 (w), 1732 (vs), 1582 (s), 1543 (w), 1510 (s), 1450 (w), 1421 (s), 1344 (m), 1310 (m), 1273 (w), 1209 (s), 1186 (w), 1153 (s), 1093 (m), 1043 (m), 1026 (m), 1011 (m), 989 (w), 955 (w), 905 (w), 870 (m), 827 (s), 810 (m), 797 (m), 781 (w), 750 (s), 721 (w), 700 (m), 650 (w), 604 (m).

Smp.: 219 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.24.

5.3.2.3 5-(4-Formylphenyl)8-methoxypsoralen (13c)



C₁₉H₁₂O₅
[320.30]
13c

Methode A:

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 138 mg (0.430 mmol, 43 %) gelblicher Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.14 (s, 1 H), 8.10 – 8.02 (m, 2 H), 7.77 – 7.67 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.35 (s, 3 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 191.5 (CH), 159.9 (C_{quart}), 147.0 (CH), 146.9 (C_{quart}), 143.6 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}), 141.8 (CH), 136.0 (C_{quart}), 132.8 (C_{quart}), 131.1 (CH), 130.1 (CH), 125.8 (C_{quart}), 124.8 (C_{quart}), 115.0 (CH), 114.2 (C_{quart}), 106.1 (CH), 61.4 (CH₃).

MS (EI) (m/z (%)): 320 ([C₁₉H₁₂O₅]⁺, 100), 305 ([C₁₈H₉O₅]⁺, 26), 277 ([C₁₈H₁₃O₃]⁺, 17).

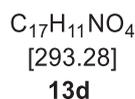
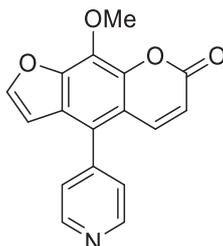
EA für C₁₉H₁₂O₅ [320.3]: ber.: C 71.25, H 3.78; gef.: C 70.95, H 3.75.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2359 (w), 1730 (m), 1697 (m), 1587 (m), 1468 (w), 1423 (w), 1362 (w), 1302 (w), 1207 (m), 1148 (s), 1088 (m), 1034 (m), 997 (w), 959 (w), 833 (m), 797 (w), 764 (s), 729 (w), 691 (w).

Smp.: 219 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 1:5): 0.80.

5.3.2.4 5-(4-Pyridinyl)8-methoxypsoralen (13d)



Methode A:

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1 bis 0:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 96.1 mg (0.328 mmol, 50 %) gelblicher Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.83 – 8.76 (m, 2 H), 7.77 – 7.68 (m, 2 H), 7.38 – 7.30 (m, 2 H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.35 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.8 (C_{quart}), 150.4 (CH), 147.2 (CH), 146.9 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}), 143.6 (C_{quart}), 141.4 (CH), 133.0 (C_{quart}), 125.7 (C_{quart}), 125.2 (CH), 123.1 (C_{quart}), 115.3 (CH), 114.0 (C_{quart}), 106.0 (CH), 61.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 293 ($[C_{17}H_{11}NO_4]^+$, 100), 278 ($[C_{16}H_8NO_4]^+$, 28), 250 ($[C_{16}H_{12}NO_2]^+$, 25).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{17}H_{11}NO_4+H)^+$ m/z = 294.0761; gef.: 294.0761.

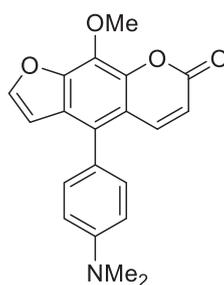
EA für $C_{17}H_{11}NO_4$ [293.3]: ber.: C 69.62, H 3.78, N 4.78; gef.: C 69.68, H 3.95, N 4.49.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3138 (w), 3065 (w), 1717 (vs), 1585 (s), 1468 (w), 1422 (m), 1373 (m), 1329 (w), 1310 (m), 1275 (w), 1205 (w), 1153 (s), 1092 (s), 1034 (m), 1009 (m), 993 (w), 957 (w), 883 (w), 868 (w), 835 (s), 824 (w), 762 (s), 685 (s), 646 (w), 608 (m).

Zersetzungstemperatur: 254 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 1:5): 0.33.

5.3.2.5 5-(4-*N,N*-Dimethylaminophenyl)8-methoxypsoralen (13e)



$C_{20}H_{17}NO_4$
[335.36]
13e

Methode A:

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 199 mg (0.593 mmol, 59 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (600 MHz, Aceton- d_6) δ = 7.97 – 7.90 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 3.05 (s, 6 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, Aceton- d_6) δ = 160.5 (C_{quart}), 151.5 (C_{quart}), 148.4 (C_{quart}), 148.0 (CH), 145.2 (C_{quart}), 143.9 (CH), 132.4 (C_{quart}), 132.1 (CH), 129.2 (C_{quart}), 126.6 (C_{quart}), 123.7 (C_{quart}), 115.2 (C_{quart}), 114.6 (CH), 113.3 (CH), 107.7 (CH), 61.8 (CH_3), 40.6 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{20}H_{17}NO_4+H)^+$ m/z = 336.4 (100 %); gef.: 336.3 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{20}H_{17}NO_4+H)^+$ m/z = 336.1230; gef.: 336.1234.

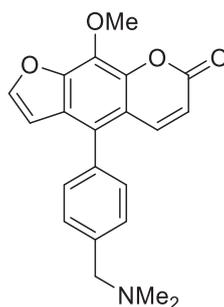
HPLC (Acetonitril): 99 % (6.9 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1724 (s), 1607 (m), 1585 (s), 1526 (m), 1468 (m), 1449 (m), 1414 (m), 1362 (s), 1310 (m), 1234 (w), 1196 (m), 1142 (s), 1086 (s), 1024 (m), 999 (m), 939 (m), 901 (w), 878 (w), 858 (m), 824 (s), 799 (w), 754 (s), 725 (m).

Smp.: 217 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.5.

5.3.2.6 5-(4-((*N,N*-Dimethylamino)methyl)phenyl)8-methoxypsoralen (13f)



$C_{21}H_{19}NO_4$
[349.39]
13f

Methode A:

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1 bis 0:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 218 mg (0.624 mmol, 31 %) gelbliche Kristalle.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.79 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.34 – 7.30 (m, 2 H), 6.65 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.27 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.30 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 2.31 (s, 6 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.3 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 146.5 (CH), 143.7 (C_{quart}), 142.7 (CH), 139.2 (C_{quart}), 134.2 (C_{quart}), 132.0 (C_{quart}), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 126.8 (C_{quart}), 125.9 (C_{quart}), 114.3 (C_{quart}), 114.2 (CH), 106.6 (CH), 64.0 (CH_2), 61.4 (CH_3), 45.5 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{21}H_{19}NO_4+H)^+$ m/z = 350.4 (100 %); gef.: 350.2 (100 %).

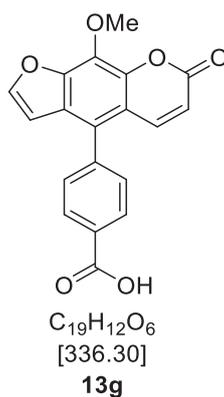
EA für $C_{21}H_{19}NO_4$ [349.4]: C 72.19, H 5.48, N 4.01. gef.: C 71.97, H 5.51, N 3.90.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2939 (w), 2765 (w), 1728 (s), 1589 (w), 1468 (m), 1412 (w), 1362 (m), 1308 (m), 1204 (w), 1175 (w), 1152 (s), 1090 (s), 1026 (m), 1003 (w), 961 (w), 901 (w), 870 (w), 837 (m), 802 (w), 758 (s), 727 (w), 673 (m).

Smp.: 111 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): 0.1.

5.3.2.7 5-(4-Carboxyphenyl)8-methoxypsoralen (13g)



Methode C:

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1 bis 0:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 272 mg (0.810 mmol, 54 %).

1H -NMR: (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.16 (s, 1 H), 8.19 – 8.08 (m, 3 H), 7.80 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.23 (s, 3H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, DMSO- d_6) δ = 167.5 (C_{quart}), 159.8 (C_{quart}), 148.9 (CH), 146.7 (C_{quart}), 143.6 (C_{quart}), 142.9 (CH), 139.7 (C_{quart}), 132.2 (C_{quart}), 131.1 (C_{quart}), 131.1 (CH), 130.2 (CH), 125.9 (C_{quart}), 125.8 (C_{quart}), 115.1 (CH), 114.3 (C_{quart}), 106.7 (CH), 61.6 (CH_3).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{19}H_{12}O_6+H)^+$ m/z = 337.0707; gef.: 337.0709.

HPLC (Acetonitril): 99 % (6.0 min).

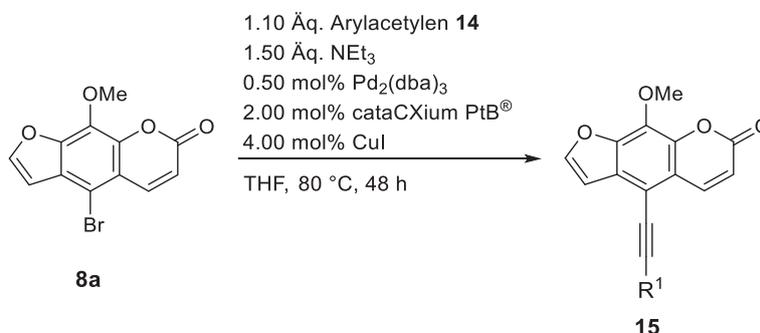
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960 (w), 1712 (s), 1585 (s), 1470 (w), 1422 (w), 1306 (w), 1246 (w), 1211 (w), 1119 (w), 1101 (m), 1086 (s), 1034 (w), 1009 (m), 988 (m), 903 (w), 883 (w), 872 (w), 843 (m), 783 (m), 754 (s), 710 (m), 683 (w).

Zersetzungstemperatur: 252 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.28.

5.4 Synthese 5-(hetero)arylalkinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene 15

5.4.1 Allgemeine Synthesevorschrift (AS II) – Sonogashira-Kupplung



Methode A:

5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) wurde in trockenem THF (3 mL) unter Stickstoffatmosphäre in einem *Schlenk*-Rohr vorgelegt. Das Arylacetylen, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, cataCXium PtB[®], Triethylamin und Kupferiodid wurden zugegeben und die Lösung 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h lang bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde deionisiertes Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (Petrolether/Aceton) gereinigt.

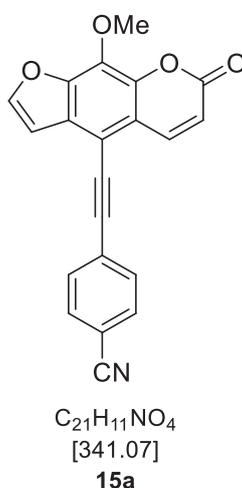
Tabelle 5.4: Experimentelle Details zur Synthese von 5-substituierten 8-Methoxypsoralenen **15**.

Eintrag	5-Br-8-MOP (8a)	Alkin 14	Pd ₂ (dba) ₃	cataCXium PtB [®]	CuI	NEt ₃	Produkt 15
1	246 mg (0.839 mmol)	14a , 116 mg (0.913 mmol)	3.74 mg (4.20 μmol)	4.98 mg (17.3 μmol)	6.32 mg (33.2 μmol)	173 μL (1.25 mmol)	15a , 61.0 mg (179 μmol) 21 %
2	139 mg (0.471 mmol)	14b , 76.5 mg (0.520 mmol)	2.16 mg (2.36 μmol)	2.71 mg (9.46 μmol)	3.59 mg (18.9 μmol)	98 μL (0.707 mmol)	15b , 43.0 mg (119 μmol) 25 %

3	295 mg (1.00 mmol)	14c , 143 mg (1.10 mmol)	4.58 mg (5.00 μ mol)	5.75 mg (20.0 μ mol)	7.62 mg (40.0 μ mol)	208 μ L (1.50 mmol)	15c , 156 mg (453 μ mol) 45 %
4	155 mg (0.529 mmol)	14d , 91.0 mg (0.583 mmol)	4.85 mg (5.30 μ mol)	6.06 mg (21.2 μ mol)	4.04 mg (21.2 μ mol)	110 μ L (0.794 mmol)	15d , 107 mg (337 μ mol) 64 %
5	528 mg (1.79 mmol)	14e , 286 mg (1.97 mmol)	8.19 mg (8.95 μ mol)	10.3 mg (35.8 mmol)	13.6 mg (71.6 mmol)	372 μ L (2.69 mmol)	15e , 400 mg (1.13 mmol) 63 %

5.4.2 Spektroskopische Daten

5.4.2.1 5-((4-Cyanophenyl)ethinyl)8-methoxypsoralen (15a)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (3:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 61.0 mg (0.179 mmol, 21 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.24 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.70 (s, 4 H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.38 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.9 (C_{quart}), 147.3 (CH), 146.2 (C_{quart}), 143.0 (C_{quart}), 142.0 (CH), 134.1 (C_{quart}), 132.3 (CH), 132.1 (CH), 129.1 (C_{quart}), 127.3 (C_{quart}), 118.3 (C_{quart}), 117.8 (C_{quart}), 115.8 (CH), 112.2 (C_{quart}), 106.7 (CH), 104.8 (C_{quart}), 95.7 (C_{quart}), 87.4 (C_{quart}), 61.4 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{21}H_{11}NO_4+H)^+$ m/z = 342.1 (100 %); gef.: 342.5 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{21}H_{11}NO_4+H)^+$ m/z = 342.0761; gef.: 342.0764.

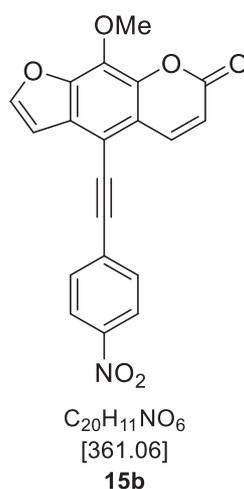
HPLC (Acetonitril): 99 % (6.3 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3145 (w), 2954 (w), 2359 (w), 2226 (w), 1728 (vs), 1716 (s), 1582 (vs), 1504 (m), 1472 (m), 1423 (m), 1406 (w), 1377 (m), 1315 (m), 1273 (w), 1238 (w), 1207 (m), 1153 (s), 1119 (s), 1088 (w), 1036 (m), 1020 (s), 949 (w), 880 (w), 827 (s), 750 (s), 718 (m), 704 (m), 652 (w).

Zersetzungstemperatur: 251 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.4.

5.4.2.2 5-((4-Nitrophenyl)ethynyl)8-methoxypsoralen (15b)



Eine säulenchromatographische Reinigung war nicht erforderlich. Der beim Abkühlen ausgefallene Feststoff wurde in heißem Aceton gewaschen und der Feststoff wurde abfiltriert.

Ausbeute: 43.0 mg (0.119 mmol, 25 %) oranger Feststoff.

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.33 – 8.22 (m, 3 H), 7.81 – 7.70 (m, 3 H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.39 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.8 (C_{quart}), 147.4 (CH), 146.2 (C_{quart}), 143.0 (C_{quart}), 141.9 (CH), 134.3 (C_{quart}), 132.3 (CH), 129.3 (C_{quart}), 123.9 (CH), 117.9 (C_{quart}), 115.9 (CH), 106.7 (CH), 104.7 (C_{quart}), 95.5 (C_{quart}), 88.3 (C_{quart}), 61.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 361 ($[C_{20}H_{11}NO_6]^+$, 100), 345 ($[C_{20}H_{11}NO_5]^+$, 21), 300 ($[C_{19}H_9O_4]^+$, 25).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{20}H_{11}NO_6+H)^+$ m/z = 362.0659; gef.: 362.0657.

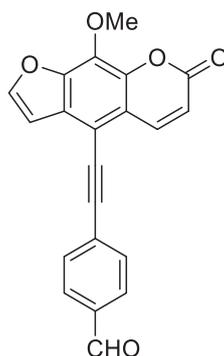
HPLC (Acetonitril): 99 % (6.0 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3107 (w), 2955 (w), 2206 (m), 1724 (vs), 1578 (vs), 1512 (m), 1470 (m), 1449 (w), 1423 (m), 1379 (w), 1341 (s), 1319 (m), 1277 (m), 1209 (m), 1155 (m), 1124 (s), 1105 (m), 1088 (w), 1038 (m), 1026 (m), 880 (w), 854 (s), 831 (m), 818 (w), 748 (s), 687 (m).

Zersetzungstemperatur: 251 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.3.

5.4.2.3 5-((4-Formylphenyl)ethynyl)8-methoxypsoralen (15c)



$C_{21}H_{12}NO_5$
[344.32]
15c

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (2:1 bis 0:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 156 mg (0.453 mmol, 45 %) beiger Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.06 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 8.01 – 7.84 (m, 2 H), 7.81 – 7.70 (m, 3 H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.38 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 191.2 (CH), 159.9 (C_{quart}), 147.3 (CH), 146.3 (C_{quart}), 143.0 (C_{quart}), 142.1 (CH), 135.9 (C_{quart}), 134.0 (C_{quart}), 132.1 (CH), 129.7 (CH), 129.1 (C_{quart}), 128.6 (C_{quart}), 117.7 (C_{quart}), 115.7 (CH), 106.7 (CH), 105.3 (C_{quart}), 96.6 (C_{quart}), 87.0 (C_{quart}), 61.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 344 ($[C_{21}H_{12}NO_5]^+$, 100), 344 ($[C_{20}H_9O_5]^+$, 34), 301 ($[C_{19}H_9O_4]^+$, 34).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{21}H_{12}NO_5+H)^+$ m/z = 345.0757; gef.: 345.0756.

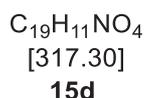
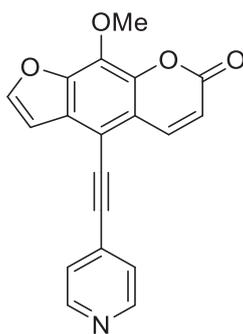
HPLC (Acetonitril): 99 % (5.9min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2972 (w), 2901 (w), 2197 (w), 1732 (vs), 1669 (s), 1582 (s), 1558 (m), 1472 (m), 1423 (m), 1380 (m), 1308 (m), 1275 (w), 1207 (m), 1157 (s), 1128 (vs), 1090 (w), 1040 (s), 1024 (m), 947 (w), 843 (m), 824 (s), 752 (s), 667 (w), 606 (w).

Zersetzungstemperatur: 224 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 1:5): 0.8.

5.4.2.4 5-((4-Pyridinyl)ethynyl)8-methoxypsoralen (15d)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (3:1 bis 1:9) durchgeführt.

Ausbeute: 107 mg (0.337 mmol, 64 %) beiger Feststoff.

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.68 (m, 3 H), 8.24 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.52 – 7.42 (m, 2 H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.38 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.9 (C_{quart}), 150.0 (CH), 147.4 (CH), 146.2 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 141.9 (CH), 134.2 (C_{quart}), 130.6 (C_{quart}), 129.3 (C_{quart}), 125.4 (CH), 117.9 (C_{quart}), 115.8 (CH), 106.7 (CH), 104.7 (C_{quart}), 94.7 (C_{quart}), 87.6 (C_{quart}), 61.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 317 ($[C_{19}H_{11}NO_4]^+$, 100), 302 ($[C_{18}H_8NO_4]^+$, 40), 274 ($[C_{17}H_8NO]^3+$, 37), 246 ($[C_{16}H_{18}NO_2]^+$, 17).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{19}H_{11}NO_4+H)^+$ m/z = 318.0761; gef.: 318.0765.

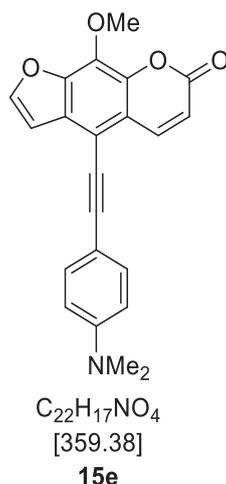
EA für $C_{19}H_{11}NO_4$ [317.3]: ber.: C 71.92, H 3.49, N 4.41; gef.: C 71.98, H 3.64, N 4.30.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3132 (w), 3053 (w), 2949 (w), 2205 (w), 1713 (vs), 1582 (vs), 1495 (m), 1470 (m), 1423 (m), 1377 (m), 1314 (m), 1277 (m), 1206 (w), 1155 (s), 1125 (s), 1093 (m), 1018 (s), 989 (m), 947 (m), 899 (w), 878 (w), 858 (w), 826 (s), 791 (m), 762 (s), 637 (m), 617 (w).

Zersetzungstemperatur: 207 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 1:5): 0.3.

5.4.2.5 5-((4-*N,N*-Dimethylaminophenyl)ethynyl)8-methoxypsoralen (15e)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (3:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde in Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 400 mg (1.13 mmol, 63 %) gelbe nadelförmige Kristalle.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.31 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.42 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.32 (s, 3 H), 3.03 (s, 7 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.2 (C_{quart}), 150.5 (C_{quart}), 150.3 (C_{quart}), 146.9 (C_{quart}), 146.5 (CH), 143.4 (C_{quart}), 142.7 (C_{quart}), 132.8 (CH), 132.8 (C_{quart}), 128.1 (C_{quart}), 117.1 (C_{quart}), 114.6 (CH), 112.2 (C_{quart}), 112.0 (CH), 107.0 (CH), 77.2 (C_{quart}), 61.3 (CH_3), 40.3 (CH_3), 40.2 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 359 ($[C_{22}H_{17}NO_4]^+$, 100), 344 ($[C_{20}H_9O_5]^+$, 51), 316 ($[C_{20}H_{12}O_4]^+$, 33).

EA für $C_{22}H_{17}NO_4$ [359.4]: C 73.53, H 4.77, N 3.90. gef.: C 73.49, H 4.79, N 3.85.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2900 (w), 2358 (w), 2195 (w), 1719 (s), 1601 (m), 1585 (s), 1518 (s), 1449 (w), 1368 (s), 1317 (w), 1271 (w), 1233 (w), 1200 (m), 1152 (s), 1119 (s), 1071 (w), 1032 (s), 1015 (m), 1003 (m), 945 (w), 880 (w), 810 (s), 779 (w), 754 (s), 721 (w), 704 (w), 654 (w).

Zersetzungstemperatur: 200 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.61.

Röntgenkristallstrukturanalyse:

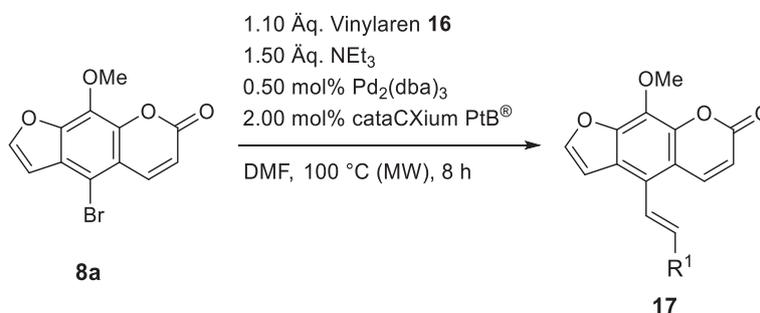
Summenformel	C ₂₂ H ₁₇ NO ₄	
Molekulargewicht [g/mol]	359.39	
Kristallform, -farbe	Block, gelb	
Kristalldimension [mm]	0.8x0.5x0.3	
Temperatur [K]	140	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Gitterparameter	a = 14.6860(6) Å	
	b = 6.0575(3) Å	β = 95.485(2) °
	c = 19.9785(8) Å	
Volumen der Elementarzelle [Å ³]	1769.16(13)	
Z	4	
Berechnete Dichte [g/ml]	1.349	
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]	0.093	
F (000)	752	
Messbereich Θ [°]	2.3645 – 32.742	
Indexgrenzen	-20 ≤ h ≤ 20	
	-8 ≤ k ≤ 8	
	-28 ≤ l ≤ 26	
Gemessene Reflexe	33218	
Unabhängige Reflexe	5165	
Beobachtete Reflexe (I > 2σ(I))	4393	
Endgültiger R-Wert (I > 2σ(I)) ^[a]	R ₁ = 0.0438	
	wR ₂ = 0.1202	
R-Wert (sämtliche Daten) ^[a]	R ₁ = 0.0513	
	wR ₂ = 0.1272	
Vollständigkeit	99.9%	
Unabh. Refl/Einschränk./Parameter	5165/0/247	
Goodness-of-fit-on F ² ^[b]	1.049	

^[a] $R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$; $wR_2 = \frac{[\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [(wF_o^2)^2]]^{1/2}}$; $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$ mit $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

^[b] $\text{GooF} = S = \frac{[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2]^{1/2}}{(m-n)}$, m = Zahl der Reflexe, n = Zahl der Parameter

5.5 Synthese 5-(hetero)arylvinylsubstituierter 8-Methoxypsoralene 17

5.5.1 Allgemeine Synthesevorschrift (AS III) – Heck-Kupplung



Methode A:

5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**) wurde in trockenem DMF unter Stickstoffatmosphäre in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. Das Vinylaren, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, cataCXium PtB[®] und Triethylamin wurden hinzugefügt und die Lösung wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Die Reaktionsmischung wurde bei 100 °C 8 h lang in der Mikrowelle gerührt. Nach dem Abkühlen wurde deionisiertes Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (Petrolether/Aceton) gereinigt.

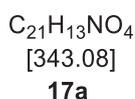
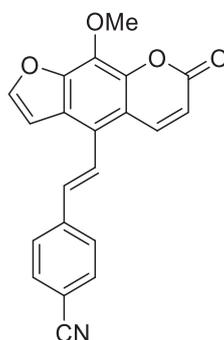
Tabelle 5.5: Experimentelle Details zur Synthese von 5-substituierten 8-Methoxypsoralenen **17**.

Eintrag	5-Br-8-MOP (8a)	Vinylaren 16	Pd ₂ (dba) ₃	cataCXium PtB [®]	NEt ₃	DMF	Produkt 17
1	295 mg (1.00 mmol)	16a , 160 mg (1.20 mmol)	4.58 mg (5.00 µmol)	5.75 mg (20.0 µmol)	208 µL (1.50 mmol)	3 mL	17a , 135 mg (393 µmol) 39 %
2	115 mg (0.390 mmol)	16b , 70 mg (0.468 mmol)	1.75 mg (1.95 µmol)	4.14 mg (7.80 µmol)	81.1 µL (0.585 mmol)	1.5 mL	17b , 98.0 mg (270 µmol) 69 %

3	295 mg (1.00 mmol)	16c , 150 mg (1.20 mmol)	4.58 mg (5.00 μ mol)	5.75 mg (20.0 μ mol)	208 μ L (1.50 mmol)	6 mL	17c , 239 mg (690 μ mol) 69 %
4	295 mg (1.00 mmol)	16d , 128 μ L (1.20 mmol)	9.16 mg (10.0 μ mol)	11.5 mg (40.0 μ mol)	208 μ L (1.50 mmol)	6 mL	17d , 91.7 mg (287 μ mol) 29 %
5	520 mg (1.76 mmol)	16e , 311 mg (2.11 mmol)	8.05 mg (8.80 μ mol)	10.1 mg (35.2 mmol)	365 μ L (2.64 mmol)	5 mL	17e , 369 mg (1.02 mmol) 57 %

5.5.2 Spektroskopische Daten

5.5.2.1 (E)-5-(4-Cyanostyryl)8-methoxypsoralen (17a)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (2:1 bis 0:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 135 mg (0.393 mmol, 39 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2 /TFA) δ = 8.51 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 8.35 – 8.30 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.82 – 7.72 (m, 3 H), 7.23 – 7.15 (m, 2 H), 6.67 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.37 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2 /TFA) δ = 148.3 (C_{quart}), 148.0 (C_{quart}), 144.8 (CH), 143.2 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 135.2 (CH), 133.4 (CH), 132.8 (C_{quart}), 127.7 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 122.7 (C_{quart}), 118.2 (C_{quart}), 114.9 (C_{quart}), 113.2 (CH), 110.3 (C_{quart}), 106.8 (CH), 62.1 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 343 ($[C_{21}H_{13}NO_4]^+$, 100), 300 ($[C_{19}H_{10}O_4]^+$, 48).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{21}H_{13}NO_4+H)^+$ m/z = 344.0917; gef.: 344.0919.

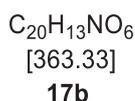
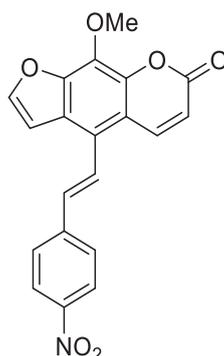
HPLC (Acetonitril): 99 % (3.7 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3122 (w), 2947 (m), 2222 (m), 1717 (vs), 1585 (s), 1506 (m), 1472 (m), 1418 (m), 1373 (m), 1327 (w), 1303 (m), 1206 (m), 1124 (vs), 1096 (w), 1036 (s), 1013 (w), 993 (w), 953 (m), 868 (m), 829 (m), 812 (s), 772 (m), 745 (s), 725 (m), 679 (w), 652 (w), 637 (m), 609 (m).

Zersetzungstemperatur: 255 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.36.

5.5.2.2 (E)-5-(4-Nitrostyryl)8-methoxypsoralen (17b)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Dichlormethan durchgeführt. Der rote Feststoff wurde mit Aceton und Ethanol gewaschen.

Ausbeute: 98.0 mg (0.270 mmol, 69 %) roter Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2 /TFA) δ = 8.50 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 8.35 – 8.26 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.83 – 7.69 (m, 3 H), 7.23 – 7.10 (m, 2 H), 6.67 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.37 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2 /TFA) δ = 148.4 (CH), 148.0 (C_{quart}), 147.5 (C_{quart}), 145.1 (CH), 143.7 (C_{quart}), 143.1 (C_{quart}), 134.9 (CH), 132.8 (C_{quart}), 127.8 (CH), 126.8 (C_{quart}), 126.4 (CH), 125.2 (CH), 124.8 (C_{quart}), 122.8 (C_{quart}), 114.9 (C_{quart}), 113.0 (C_{quart}), 106.8 (CH), 62.1 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 363 ($[C_{20}H_{13}NO_6]^+$, 100), 320 ($[C_{19}H_{14}NO_4]^+$, 32).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{20}H_{13}NO_6+H)^+$ m/z = 364.0816; gef.: 364.0818.

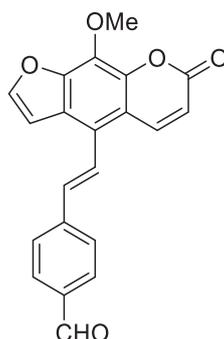
HPLC (Acetonitril): 99 % (3.7 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3116 (w), 2953 (w), 2426 (w), 1717 (vs), 1574 (vs), 1504 (s), 1468 (m), 1423 (m), 1373 (w), 1337 (s), 1325 (s), 1298 (m), 1273 (w), 1209 (m), 1167 (m), 1140 (s), 1107 (m), 1094 (m), 1043 (s), 970 (m), 876 (m), 858 (w), 837 (w), 820 (s), 777 (w), 758 (s), 745 (m), 687 (m), 644 (w).

Zersetzungstemperatur: 309 °C.

R_f (Petrolether /Ethylacetat, 1:5): 0.83.

5.5.2.3 (E)-5-(4-Formylstyryl)8-methoxypsoralen (17c)



$C_{21}H_{14}O_6$
[346.34]
17c

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (2:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 239 mg (0.690 mmol, 69 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$ /TFA) δ = 9.96 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.80 – 7.69 (m, 3 H), 7.16 – 7.10 (m, 2 H), 6.63 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.36 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$ /TFA) δ = 195.8 (CH), 164.7 (C_{quart}), 148.2 (C_{quart}), 147.8 (CH), 147.5 (C_{quart}), 144.0 (CH), 142.7 (C_{quart}), 135.2 (CH), 134.6 (C_{quart}), 132.7 (C_{quart}), 131.7 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (C_{quart}), 126.1 (C_{quart}), 125.7 (CH), 122.0 (C_{quart}), 114.5 (C_{quart}), 113.1 (CH), 106.5 (CH), 61.6 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{21}H_{14}O_6+H)^+$ m/z = 347.4 (100 %); gef.: 347.3 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{21}H_{14}O_6+H)^+$ m/z = 347.0914; gef.: 347.0916.

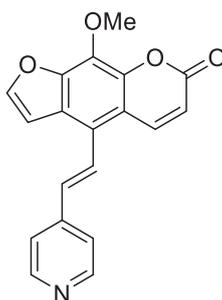
HPLC (Acetonitril): 99 % (6.9 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3165 (vw), 2795 (vw), 1732 (vs), 1692 (s), 1601 (m), 1574 (vs), 1466 (m), 1422 (m), 1377 (m), 1329 (m), 1302 (s), 1275 (w), 1258 (w), 1217 (m), 1206 (m), 1167 (s), 1146 (vs), 1134 (s), 1091 (m), 1053 (s), 1040 (s), 995 (w), 964 (m), 947 (m), 897 (w), 876 (w), 864 (w), 849 (m), 808 (s), 797 (s), 779 (m), 758 (s), 729 (w), 718 (m), 660 (w), 629 (w).

Zersetzungstemperatur: 237 °C.

R_f (Petrolether /Ethylacetat, 2:1): 0.45.

5.5.2.4 (E)-5-(2-(4-Pyridinyl)vinyl)-8-methoxypsoralen (17d)



C₁₉H₁₃NO₄
[319.32]
17d

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (2:1 bis 0:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 91.7 mg (0.287 mmol, 29 %) gelber Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, DMF-*d*₇) δ = 8.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 8.67 – 8.62 (m, 2 H), 8.29 – 8.21 (m, 2 H), 7.86 – 7.82 (m, 2 H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.31 (s, 3 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMF-*d*₇) δ = 159.5 (C_{quart}), 150.3 (CH), 148.3 (CH), 147.5 (C_{quart}), 144.4 (C_{quart}), 143.8 (C_{quart}), 142.1 (CH), 133.1 (CH), 132.5 (C_{quart}), 126.9 (CH), 124.6 (C_{quart}), 121.9 (CH), 121.4 (C_{quart}), 114.9 (C_{quart}), 114.3 (CH), 107.1 (CH), 61.1 (CH₃).

MS (EI) (m/z (%)): 319 ([C₁₉H₁₃NO₄]⁺, 100), 276 ([C₁₈H₁₄NO₂]⁺, 45).

HR-MS (ESI): ber. für (C₁₉H₁₃NO₄+H)⁺ m/z = 320.0917; gef.: 320.0917.

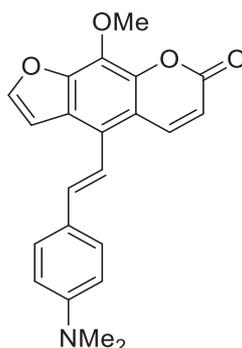
HPLC (Acetonitril): 99 % (5.7 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3051 (w), 2398 (w), 1719 (vs), 1578 (vs), 1497 (w), 1468 (m), 1415 (m), 1375 (m), 1338 (m), 1313 (m), 1278 (w), 1220 (w), 1169 (m), 1144 (vs), 1090 (w), 1045 (s), 1028 (m), 989 (m), 970 (m), 947 (s), 899 (m), 874 (m), 824 (s), 793 (s), 766 (s), 644 (w), 621 (m).

Zersetzungstemperatur: 243 °C.

R_f (Petrolether /Ethylacetat, 1:5): 0.3.

5.5.2.5 (E)-5-(4-N,N-Dimethylaminostyryl)-8-methoxypsoralen (17e)



C₂₂H₁₉NO₄
[361.40]
17e

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (3:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 369 mg (1.02 mmol, 57 %) gelber Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.12 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.42 – 7.31 (m, 2 H), 7.20 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.22 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 2.92 (s, 6 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CD₂Cl₂) δ = 160.5 (C_{quart}), 151.1 (C_{quart}), 148.2 (C_{quart}), 146.7 (CH), 144.3 (C_{quart}), 142.0 (CH), 136.9 (CH), 131.8 (C_{quart}), 128.2 (CH), 125.2 (C_{quart}), 124.5 (C_{quart}), 117.2 (CH), 114.2 (C_{quart}), 113.9 (CH), 112.6 (CH), 107.1 (CH), 61.7 (CH₃), 40.5 (CH₃).

ESI-MS: ber. für (C₂₂H₁₉NO₄+H)⁺ m/z = 362.4 (100 %); gef.: 362.1 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für (C₂₂H₁₉NO₄+H)⁺ m/z = 362.1387; gef.: 362.1385.

HPLC (Acetonitril): 99 % (7.9 min).

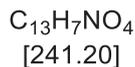
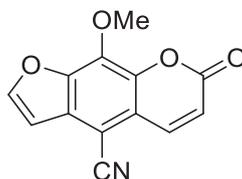
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2891 (w), 1730 (s), 1601 (m), 1521 (s), 1468 (m), 1445 (m), 1425 (m), 1364 (m), 1303 (m), 1273 (w), 1186 (m), 1165 (m), 1144 (s), 1093 (w), 1049 (s), 1026 (m), 995 (m), 966 (m), 947 (m), 893 (w), 835 (m), 808 (s), 777 (w), 750 (s), 725 (m), 681 (w), 654 (w).

Smp.: 183 °C.

R_f (Petrolether /Ethylacetat, 3:1): 0.55.

5.6 Cyanierung und Nitrierung von 8-Methoxypsoralen

5.6.1 5-Cyano-8-methoxypsoralen (18)



18

5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**, 147 mg, 0.500 mmol), $Zn(OAc)_2$ (3.61 mg, 19.7 μ mol), Zinkpulver (1.32 mg, 20.2 μ mol), $Zn(CN)_2$ (70.5 mg, 0.600 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (90.0 μ g, 1.00 μ mol), 1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen (1.40 mg, 2.40 μ mol) wurden in einem sekurierten *Schlenk*-Rohr vorgelegt und in DMF (0.5 mL) und H_2O (5 μ L) gelöst. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch 5 min lang mit Stickstoff entgast und 20 h lang bei 100 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde daraufhin in eine $NH_4Cl/NH_3/H_2O$ -Lösung (4:1:5, 50 mL) gegeben und der ausgefallene beige Niederschlag abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 93.2 mg (0.386 mmol, 77 %) beiger Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.08 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.46 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 158.8 (C_{quart}), 148.9 (CH), 145.2 (C_{quart}), 142.3 (C_{quart}), 140.3 (CH), 137.0 (C_{quart}), 130.4 (C_{quart}), 118.8 (C_{quart}), 118.0 (CH), 115.0 (C_{quart}), 106.0 (CH), 92.6 (C_{quart}), 61.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 241 ($[C_{13}H_7NO_4]^+$, 100), 198 ($[C_{12}H_6O_3]^{2+}$, 35).

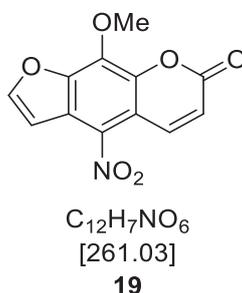
EA für $C_{13}H_7NO_4$ [241.2]: ber.: C 64.54, H 2.95, N 5.60; gef.: C 64.74, H 2.93, N 5.81.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3115 (w), 2222 (m), 1724 (vs), 1626 (w), 1580 (vs), 1539 (w), 1473 (m), 1427 (s), 1383 (s), 1348 (m), 1305 (s), 1309 (s), 1217 (s), 1202 (m), 1169 (s), 1132 (vs), 1095 (s), 1047 (s), 1024 (s), 945 (w), 889 (w), 881 (w), 860 (m), 837 (s), 810 (m), 795 (s), 761 (s), 725 (w), 673 (m).

Smp.: 248 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.43.

5.6.2 5-Nitro-8-methoxypsoralen^[105] (19)



8-Methoxypsoralen (**7a**, 135 mg, 0.625 mmol) wurde bei Raumtemperatur in Eisessig (1.35 mL) suspendiert und HNO_3 (65%ig, 1.08 mL) wurde hinzugegeben. Die gelbe Lösung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend abfiltriert. Der gelbe Rückstand wurde mit deionisiertem Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 136 mg (0.521 mmol, 84 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.79 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.50 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 158.2 (C_{quart}), 149.5 (CH), 144.9 (C_{quart}), 142.1 (C_{quart}), 139.2 (CH), 137.6 (C_{quart}), 129.7 (C_{quart}), 124.6 (C_{quart}), 118.6 (CH), 112.3 (C_{quart}), 107.4 (CH), 61.5 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 261 ($[C_{12}H_7NO_6]^+$, 100), 215 ($[C_{12}H_7O_4]^+$, 36).

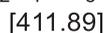
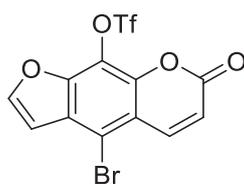
EA für $C_{12}H_7NO_6$ [261.0]: ber.: C 55.18, H 2.70, N 5.36; gef.: C 55.10, H 2.47, N 5.19.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3667 (w), 3132 (w), 2968 (m), 1736 (vs), 1618 (w), 1570 (s), 1539 (w), 1497 (s), 1445 (w), 1409 (w), 1348 (w), 1315 (s), 1282 (s), 1217 (w), 1188 (w), 1161 (s), 1138 (s), 1121 (s), 1096 (m), 1051 (m), 1043 (m), 1020 (s), 935 (m), 889 (w), 874 (m), 822 (w), 787 (s), 764 (m), 740 (w), 671 (w), 656 (w), 627 (m).

Smp.: 233 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 1:1): 0.81.

5.7 Synthese von 5-Brom-8-triflatopsoralen (21)



21

5-Brom-8-methoxypsoralen (**8a**, 1.59 g, 5.39 mmol) wurde in Dichlormethan (19 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bortribromid (1 M in Dichlormethan, 21.6 mL, 21.6 mmol) wurde der Reaktionslösung zugegeben und 3 h lang bei 0 °C gerührt. Es wurde Eiswasser zugegeben und das abfiltrierte ausgefallene Zwischenprodukt im Vakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff (**20**, 1.51 g, 5.37 mmol) wurde in Dichlormethan (25 mL) und Pyridin (1.56 mL, 19.2 mmol) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.79 mL, 10.6 mmol) wurde die Lösung 2 h lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von Eiswasser (20 mL) beendet und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und auf Celite® absorbiert, bevor sie durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) gereinigt wurden.

Ausbeute: 1.91 g (4.62 mmol, 86 %) farblose Kristalle.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.13 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 10.0 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.6 (C_{quart}), 148.3 (CH), 146.5 (C_{quart}), 144.4 (C_{quart}), 141.9 (CH), 128.3 (C_{quart}), 120.6 (C_{quart}), 118.8 (q, $^1J_{CF}$ = 322.5 Hz, C_{quart}), 116.6 (CH), 115.9 (C_{quart}), 113.4 (C_{quart}), 107.9 (CH).

MS (EI) (m/z (%)): 412 ([C₁₂H₄Br⁷⁹F₃O₆S]⁺, 20), 279 ([C₁₁H₄Br⁷⁹O₄]⁺, 100).

EA für C₁₂H₄BrF₃O₆S [411.9]: ber.: C 34.89, H 0.98, S 7.76; gef.: C 34.87, H 0.81, S 7.77.

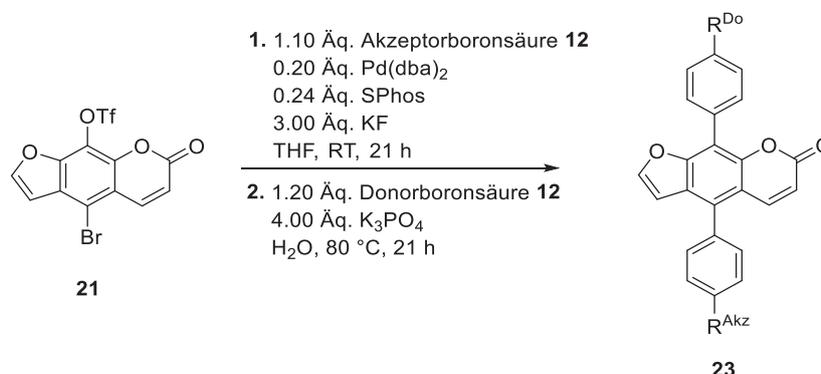
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3170 (w), 3115 (w), 1734 (vs), 1636 (w), 1581 (m), 1460 (m), 1422 (s), 1391 (m), 1263 (w), 1321 (m), 1298 (m), 1238 (m), 1209 (vs), 1186 (m), 1132 (s), 1067 (s), 1026 (m), 989 (m), 887 (s), 797 (vs), 756 (s), 727 (w), 689 (w), 652 (w), 631 (m).

Smp.: 135 °C.

R_f(Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.47.

5.8 Synthese von Donor-Akzeptor-Psoralenen

5.8.1 Allgemeine Synthesevorschrift (AS IV) – selektive konsekutive *Suzuki-Suzuki*-Ein-Topf-Reaktion zur Darstellung der Cruziforme **23**



5-Brom-8-triflatopsoralen (**21**) wurde in trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre in ein *Schlenk*-Rohr gegeben. Die Akzeptorboronsäure, Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0), SPhos und Kaliumfluorid wurden zugegeben und die Lösung wurde anschließend 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Donorboronsäure, Kaliumphosphat und Wasser (1 mL) zugegeben und weitere 24 h lang bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde deionisiertes Wasser zugegeben (10 mL) und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat oder Petrolether/Aceton) gereinigt.

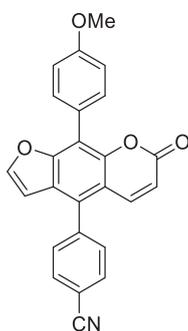
Tabelle 5.6: Experimentelle Details der selektiven *Suzuki*-Ein-Topf-Reaktion zur Darstellung 5-Akzeptor-8-Donor-Psoralene **23**.

Psoralen 21	Akzeptor- boronsäure 12	Pd(dba) ₂ / SPhos	KF	THF	Donor- boronsäure 12	K ₃ PO ₄	Produkt 23
[mg] ([mmol])	[mg] ([mmol])	[mg] ([mmol])	[mg] ([mmol])	[mL]	[mg] ([mmol])	[mg] ([mmol])	[mg] ([mmol])
510 (1.23)	12a , 198 (1.35)	142 (0.247)/ 121 (0.295)	214 (3.69)	5.00	12h , 205 (1.35)	1040 (4.92)	23a , 386 (0.984) 80 %
250 (0.605)	12a , 103 (0.700)	69.6 (0.121)/ 67.1 (0.163)	106 (1.82)	2.50	12e , 116 (0.700)	513 (2.42)	23b , 98.4 (0.242) 40 %

150 (0.363)	12b , 66.7 (0.400)	41.7 (0.0726)/ 40.2 (0.0980)	63.2 (1.09)	1.75	12h , 62.0 (0.408)	308 (1.45)	23c , 120 (0.290) 80 %
250 (0.605)	12b , 111 (0.666)	69.6 (0.121)/ 67.1 (0.163)	106 (1.82)	2.50	12e , 116 (0.700)	513 (2.42)	23d , 82.1 (0.194) 32 %
150 (0.363)	12c , 61.2 (0.408)	41.7 0.0726)/ 40.2 (0.0980)	63.2 (1.09)	1.75	12h , 62.0 (0.408)	308 (1.45)	23e , 137 (0.346) 76 %
250 (0.605)	12c , 100 (0.666)	69.6 (0.121)/ 67.1 (0.163)	106 (1.82)	2.50	12e , 110 (0.666)	513 (2.42)	23f , 86.7 (0.212) 32 %
200 (0.484)	12i , 106 (0.558)	55.7 (0.0968)/ 47.7 (0.116)	84.4 (1.45)	2.00	12h , 80.9 (0.532)	411 (1.94)	23g , 143 (0.329) 68 %
250 (0.605)	12i , 133 (0.668)	69.6 (0.121) / 67.1 (0.163)	106 (1.82)	2.50	12e , 110 (0.666)	513 (2.42)	23h , 130 (0.289) 44 %

5.8.2 Spektroskopische Daten der Cruziforme 23

5.8.2.1 5-(4-Cyanophenyl)-8-(4-methoxyphenyl)psoralen (23a)



$C_{25}H_{15}NO_4$
[393.40]
23a

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (3:1) durchgeführt. Der gelbliche Feststoff wurde aus Ethanol/Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 395 mg (1.00 mmol, 82 %) gelblicher Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.91 – 7.86 (m, 2 H), 7.77 – 7.69 (m, 4 H), 7.62 – 7.57 (m, 2 H), 7.14 – 7.07 (m, 2 H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.4 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}), 153.8 (C_{quart}), 149.1 (C_{quart}), 147.6 (CH), 141.6 (CH), 140.8 (C_{quart}), 132.8 (CH), 132.0 (CH), 131.2 (CH), 129.5 (C_{quart}), 124.5 (C_{quart}), 121.9 (C_{quart}), 118.5 (C_{quart}), 115.1 (CH), 114.8 (C_{quart}), 114.2 (CH), 113.7 (C_{quart}), 112.7 (C_{quart}), 105.9 (CH), 55.5 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{25}H_{15}NO_4+H)^+$ m/z = 394.4 (100 %); gef.: 394.5 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{25}H_{15}NO_4+H)^+$ m/z = 394.1074; gef.: 394.1073.

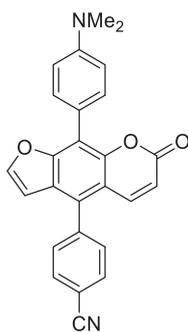
HPLC (Acetonitril/Aceton): 99 % (4.7 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2901 (w), 2228 (w), 1724 (s), 1605 (w), 1582 (m), 1516 (m), 1458 (w), 1429 (w), 1408 (w), 1356 (w), 1290 (m), 1254 (s), 1179 (m), 1136 (s), 1109 (m), 1028 (s), 926 (w), 901 (w), 868 (m), 826 (s), 802 (m), 754 (m), 719 (w).

Smp.: 289 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.25.

5.8.2.2 5-(4-Cyanophenyl)-8-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)psoralen (23b)



$C_{26}H_{18}N_2O_3$
[406.44]
23b

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) durchgeführt. Der orange Feststoff wurde aus Ethanol/Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 98.4 mg (0.242 mmol, 40 %) oranger Feststoff.

1H -NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.93 – 7.82 (m, 2 H), 7.78 – 7.68 (m, 4 H), 7.62 – 7.55 (m, 2 H), 7.03 (s, 2 H), 6.61 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.08 (s, 6 H).

^{13}C -NMR: (125 MHz $CDCl_3$) δ = 160.6 (C_{quart}), 154.1 (C_{quart}), 149.4 (C_{quart}), 147.8 (CH), 141.8 (CH), 141.2 (C_{quart}), 133.0 (CH), 132.0 (CH), 132.0 (CH), 131.5 (CH), 129.2 (C_{quart}), 124.7 (C_{quart}), 118.6 (C_{quart}), 115.3 (CH), 114.0 (C_{quart}), 112.9 (C_{quart}), 112.9 (C_{quart}), 106.1 (CH), 44.0 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{26}H_{18}N_2O_3+H)^+$ m/z = 407.5 (100 %); gef.: 407.5 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{26}H_{18}N_2O_3+H)^+$ m/z = 407.1390; gef.: 407.1384.

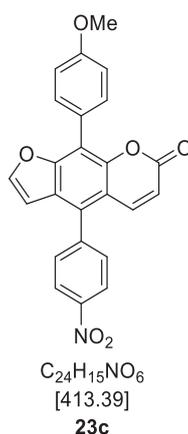
HPLC (Acetonitril): 98 % (6.9 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2226 (w), 1720 (vs), 1603 (m), 1578 (m), 1526 (m), 1449 (w), 1410 (m), 1360 (m), 1302 (m), 1229 (w), 1202 (w), 1144 (vs), 1111 (m), 1092 (w), 1065 (w), 1040 (s), 1020 (w), 991 (m), 949 (w), 924 (w), 903 (w), 868 (m), 833 (m), 820 (s), 793 (m), 770 (m), 750 (w), 725 (s).

Zersetzungstemperatur: 295 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.25.

5.8.2.3 5-(4-Nitrophenyl)-8-(4-methoxyphenyl)psoralen (23c)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) durchgeführt. Der gelbe Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 120 mg (0.290 mmol, 80 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.52 – 8.36 (m, 2 H), 7.77 – 7.72 (m, 4 H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.13 – 7.08 (m, 2 H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.2 (C_{quart}), 159.9 (C_{quart}), 153.7 (C_{quart}), 149.0 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}), 147.6 (CH), 142.6 (C_{quart}), 141.4 (CH), 131.8 (CH), 131.3 (CH), 128.9 (C_{quart}), 124.4 (C_{quart}), 124.1 (CH), 121.7 (C_{quart}), 115.1 (CH), 114.8 (C_{quart}), 114.1 (CH), 113.7 (C_{quart}), 105.7 (CH), 55.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 413 ($[C_{24}H_{15}NO_6]^+$, 100), 396 ($[C_{22}H_{15}O]^+$, 15).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{24}H_{15}NO_6+H)^+$ m/z = 414.0972; gef.: 414.0976.

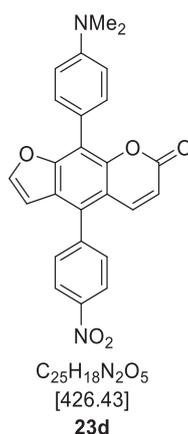
HPLC (Acetonitril): 99 % (7.3 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1724 (s), 1581 (m), 1541 (w), 1510 (vs), 1456 (w), 1410 (w), 1342 (s), 1305 (w), 1251 (m), 1219 (w), 1184 (m), 1146 (s), 1130 (s), 1028 (s), 1011 (w), 924 (w), 903 (w), 870 (w), 852 (m), 831 (vs), 785 (m), 760 (s), 750 (s), 721 (m), 700 (m).

Zersetzungstemperatur: 304 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.25.

5.8.2.4 5-(4-Nitrophenyl)-8-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)psoralen (23d)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) durchgeführt. Der orange Feststoff wurde aus Ethanol/Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 98.4 mg (0.242 mmol, 40 %) oranger Feststoff.

¹H-NMR: (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.48 – 8.37 (m, 2 H), 7.80 – 7.72 (m, 2 H), 7.73 – 7.63 (m, 4 H), 7.01 (s, 2 H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.32 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.08 (s, 6 H).

¹³C-NMR: (125 MHz, CD₂Cl₂) δ = 160.7 (C_{quart}), 154.5 (C_{quart}), 149.8 (C_{quart}), 148.6 (C_{quart}), 148.1 (CH), 143.4 (C_{quart}), 142.1 (CH), 132.1 (CH), 132.1 (CH), 129.3 (C_{quart}), 125.0 (C_{quart}), 124.6 (CH), 117.8 (C_{quart}), 113.4 (C_{quart}), 115.4 (CH), 115.7 (C_{quart}), 113.4 (C_{quart}), 106.4 (CH), 41.3 (CH₃).

MS (EI) (m/z (%)): 426 ([C₂₅H₁₈N₂O₅]⁺, 100), 380 ([C₂₅H₁₈NO₃]⁺, 27).

HR-MS (ESI): ber. für (C₂₅H₁₈N₂O₅+H)⁺ m/z = 427.1288; gef.: 427.1289 (100 %).

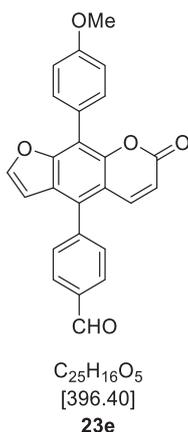
HPLC (Acetonitril): 98 % (7.4 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1719 (s), 1609 (m), 1570 (m), 1508 (s), 1449 (w), 1408 (w), 1368 (w), 1340 (m), 1300 (m), 1233 (w), 1200 (m), 1144 (s), 1107 (m), 1067 (w), 1040 (s), 1015 (w), 989 (m), 951 (w), 923 (w), 851 (w), 829 (m), 818 (s), 791 (w), 768 (s), 748 (w), 700 (w), 615 (w).

Zersetzungstemperatur: 225 °C.

R_f(Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.25.

5.8.2.5 5-(4-Formylphenyl)-8-(4-methoxyphenyl)psoralen (23e)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Aceton (3:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 137 mg (0.346 mmol, 76 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.16 (s, 1 H), 8.15 – 8.02 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.75 – 7.72 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.67 – 7.63 (m, 2 H), 7.15 – 7.05 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 191.6 (CH), 160.4 (C_{quart}), 159.8 (C_{quart}), 153.7 (C_{quart}), 149.0 (C_{quart}), 147.3 (CH), 142.0 (C_{quart}), 141.9 (CH), 136.1 (C_{quart}), 131.8 (CH), 131.0 (CH), 130.2 (C_{quart}), 130.1 (CH), 124.4 (C_{quart}), 121.9 (C_{quart}), 114.7 (CH), 114.4 (C_{quart}), 114.1 (CH), 113.7 (C_{quart}), 106.0 (CH), 55.4 (CH_3).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{25}H_{16}O_5+H)^+$ m/z = 397.1071; gef.: 397.1069.

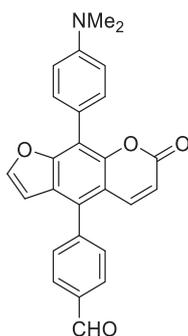
HPLC (Acetonitril): 98 % (7.0 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1719 (vs), 1692 (vs), 1603 (m), 1582 (s), 1541 (w), 1514 (m), 1460 (w), 1410 (w), 1358 (w), 1304 (m), 1250 (m), 1204 (w), 1173 (m), 1144 (vs), 1113 (s), 1096 (w), 1031 (s), 993 (m), 925 (w), 903 (m), 867 (m), 825 (s), 794 (m), 763 (s), 731 (w), 675 (w), 615 (m).

Zersetzungstemperatur: 257 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.38.

5.8.2.6 5-(4-Formylphenyl)-8-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)psoralen (23f)



$C_{26}H_{19}NO_4$
[409.44]
23f

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 86.7 mg (0.212 mmol, 32 %) oranger Feststoff.

1H -NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.44 (s, 1 H), 8.39 – 8.35 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 8.04 – 8.00 (m, 2 H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.95 – 7.92 (m, 2 H), 7.25 (s, 2 H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.35 (s, 6 H).

^{13}C -NMR: (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 191.8 (CH), 160.8 (C_{quart}), 154.2 (C_{quart}), 149.4 (C_{quart}), 147.5 (CH), 142.6 (C_{quart}), 142.2 (CH), 136.5 (C_{quart}), 131.9 (CH), 131.4 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (C_{quart}), 130.4 (C_{quart}), 124.7 (C_{quart}), 124.7 (C_{quart}), 115.1 (CH), 114.1 (C_{quart}), 106.3 (CH), 77.57 (C_{quart}), 53.7 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 409 ($[C_{26}H_{19}NO_4]^+$, 100).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{26}H_{19}NO_4+H)^+$ m/z = 410.1387; gef.: 410.1386.

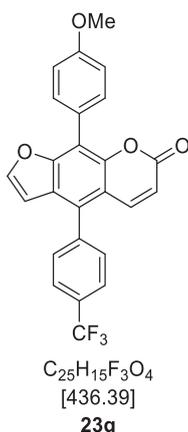
HPLC (Acetonitril): 97 % (7.0 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1717 (m), 1690 (m), 1601 (m), 1577 (m), 1558 (s), 1526 (w), 1452 (w), 1410 (w), 1368 (w), 1304 (w), 1202 (w), 1179 (w), 1038 (m), 991 (m), 951 (w), 924 (w), 903 (w), 868 (w), 839 (m), 820 (s), 795 (w), 767 (m), 675 (w).

Smp.: 269 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.38.

5.8.2.7 5-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-8-(4-methoxyphenyl)psoralen (23g)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Ethanol/Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 143 mg (0.329 mmol, 68 %) farbloser Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.87 – 7.68 (m, 6 H), 7.62 – 7.56 (m, 2 H), 7.14 – 7.07 (m, 2 H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.5 (C_{quart}), 159.8 (C_{quart}), 153.7 (C_{quart}), 148.9 (C_{quart}), 147.3 (CH), 141.8 (CH), 139.5 (C_{quart}), 131.8 (CH), 130.7 (CH), 130.0 (C_{quart}), 125.9 (q, $^3J_{CF}$ = 3.95 Hz, CH), 124.5 (C_{quart}), 121.9 (C_{quart}), 114.7 (CH), 114.3 (C_{quart}), 114.1 (CH), 113.8 (C_{quart}), 106.0 (CH), 77.21 (C_{quart}), 55.4 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 437 ($[C_{25}H_{15}F_3O_4]^+$, 100).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{25}H_{15}F_3O_4+H)^+$ m/z = 437.0995; gef.: 437.0995.

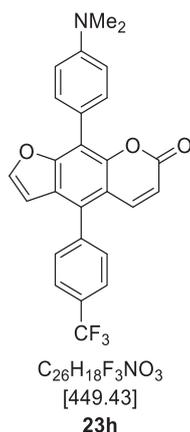
HPLC (Acetonitril): 98 % (7.8 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1740 (s), 1724 (s), 1589 (m), 1545 (w), 1512 (m), 1460 (w), 1431 (w), 1406 (w), 1323 (s), 1287 (w), 1250 (m), 1167 (m), 1144 (m), 1109 (s), 1065 (s), 1018 (s), 993 (m), 926 (w), 903(w), 870 (m), 833 (s), 810 (w), 768 (m), 754 (m).

Zersetzungstemperatur: 280 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.68.

5.8.2.8 5-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-8-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)psoralen (23h)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Ethanol/Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 130 mg (0.289 mmol, 44 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.88 – 7.66 (m, 6 H), 7.59 (m, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 3.07 (s, 6 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.6 (C_{quart}), 158.8 (C_{quart}), 153.7 (C_{quart}), 153.3 (C_{quart}), 148.9 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}), 147.1 (CH), 141.9 (CH), 139.7 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 131.5 (CH), 130.7 (CH), 125.8 ($^3J_{CF}$ = 3.90 Hz CH), 124.4 (C_{quart}), 114.6 (CH), 113.8 (C_{quart}), 105.9 (CH), 77.2 (C_{quart}), 40.8 (CH_3).

MS (EI) (m/z (%)): 450 ($[C_{26}H_{18}F_3NO_3]^+$, 100).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{26}H_{18}F_3NO_3+H)^+$ m/z = 450.1312; gef.: 450.1305.

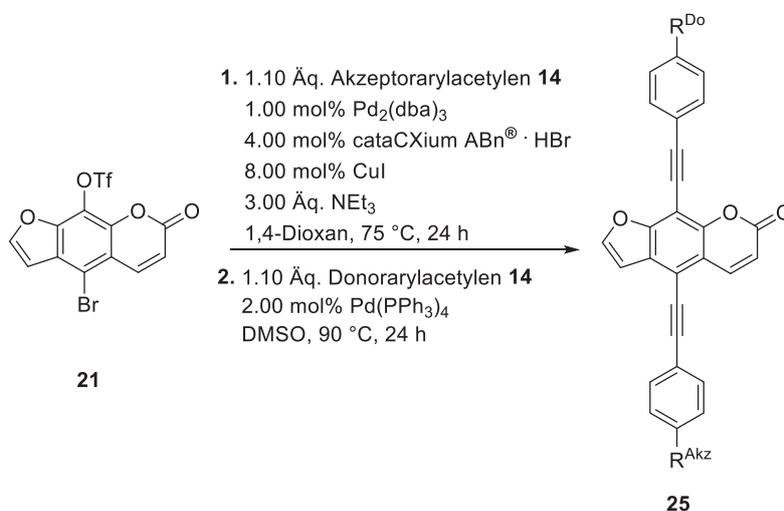
HPLC (Acetonitril): 98 % (8.0 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1735 (s), 1608 (m), 1585 (m), 1525 (m), 1449 (s), 1408 (m), 1357 (m), 1321 (s), 1227 (w), 1194 (w), 1163 (s), 1142 (s), 1123 (s), 1109 (s), 1065 (s), 1036 (m), 1016 (s), 993 (m), 949 (w), 924 (w), 903 (w), 867 (w), 837 (m), 822 (s), 795 (w), 756 (s), 721 (w), 619 (m).

Zersetzungstemperatur: 296 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.38.

5.8.3 Allgemeine Synthesevorschrift (AS V) – selektive konsekutive Sonogashira-Sonogashira-Ein-Topf-Reaktion zur Darstellung der Cruziforme 25



5-Brom-8-triflatopsoralen (**21**) wurde in trockenem 1,4-Dioxan unter Stickstoffatmosphäre in einem *Schlenk*-Rohr vorgelegt. Das Akzeptorarylacetylen, Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0), cataCXium ABn[®] · HBr, Kupferiodid und Triethylamin wurden hinzugefügt und die Lösung wurde anschließend 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h lang bei 75 °C gerührt. Anschließend wurden das Donorarylacetylen, Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) und Dimethylsulfoxid zugegeben und weitere 24 h lang bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat) gereinigt.

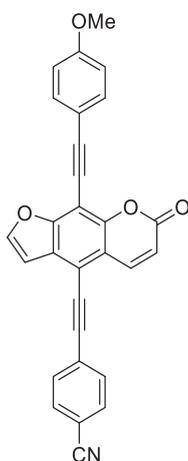
Tabelle 5.7: Experimentelle Details der selektiven *Sonogashira*-Ein-Topf-Reaktion zur Darstellung 5-Akzeptor-8-Donor-Psoralene **25**.

Verb. 21	Akzeptor-aryl-acetylen 14	Pd ₂ (dba) ₃ /cataCXium ABn [®] · HBr	NEt ₃ / CuI	1,4-Dioxan	Donor-aryl-acetylen 14	Pd(PPh ₃) ₄ / DMSO	Produkt 25
[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mL]	[mg]	([μmol])/[mL]	[mg]
([mmol])	([mmol])	([μmol])	([mmol])		([mmol])		([mmol])
274	14a , 93.1	6.08 (6.65)/	202 (2.00)/	3.00	14f ,	14.4 (12.5)/	25a , 196
(0.664)	(0.732)	11.4 (24.1)	10.1		96.6	3.00	(0.455)
			(0.0531)		(0.732)		77 %

100	4a , 33.8	2.21 (2.42)/	73.5	1.50	14e ,	5.60 (4.84)/	25b , 40.1
(0.242)	(0.266)	4.58 (9.68)	(0.726)/		38.1	1.50	(0.0830)
			3.69		(0.266)		34 %
			(0.0194)				
85.9	14b , 33.7	1.90 (2.08)/	63.1	1.00	14f ,	4.80 (4.16)/	25c , 40.0
(0.208)	(0.229)	3.55 (7.51)	(0.624)/		30.3	1.00	(0.0867)
			3.16		(0.229)		42 %
			(0.0166)				
85.9	14b , 33.7	1.90 (2.08)/	63.1	1.00	14e ,	4.80 (4.16)/	25d , 59.2
(0.208)	(0.229)	3.55 (7.51)	(0.624)/		33.2	1.00	(0.125)
			3.16		(0.229)		60 %
			(0.0166)				
103	14g , 46.8	2.29 (2.50)/	75.9 (0.75)/	1.00	14f ,	5.78 (5.00)/	25e , 84.1
(0.250)	(0.275)	4.73 (10.0)	3.80 (2.00)		36.3	1.00	(0.173)
					(0.275)		70 %
103	14g , 46.8	2.29 (2.50)/	75.9 (0.75)/	1.00	14e ,	5.78 (5.00)/	25f , 64.0
(0.250)	(0.275)	4.73 (10.0)	3.80 (2.00)		40.0	1.00	(0.129)
					(0.275)		52 %
103	14d , 38.4	2.29 (2.50)/	75.9 (0.75)/	1.00	14f ,	5.78 (5.00)/	25g , 45.0
(0.250)	(0.275)	4.73 (10.0)	3.80 (2.00)		36.3	1.00	(0.108)
					(0.275)		43 %
103	14d , 38.4	2.29 (2.50)/	75.9 (0.75)/	1.00	14e ,	5.78 (5.00)/	25h , 53.8
(0.250)	(0.275)	4.73 (10.0)	3.80		40.0	1.00	(0.125)
			(0.0200)		(0.275)		50 %
103	14c , 35.7	2.29 (2.50)/	75.9 (0.75)/	1.00	14f ,	5.78 (5.00)/	25i , 34.0
(0.250)	(0.275)	4.73 (10.0)	3.80 (2.00)		36.3	1.00	(0.0775)
					(0.275)		31 %

5.8.4 Spektroskopische Daten der Cruziforme 25

5.8.4.1 5-((4-Cyanophenyl)ethynyl)8-((4-methoxyphenyl)ethynyl)psoralen (25a)



$C_{29}H_{15}NO_4$
[441.44]
25a

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 196 mg (0.455 mmol, 77 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.20 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.70 – 7.63 (m, 4 H), 7.58 – 7.51 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.91 – 6.85 (m, 2 H), 6.41 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CD_2Cl_2) δ = 161.5 (C_{quart}), 160.3 (C_{quart}), 156.1 (C_{quart}), 152.8 (C_{quart}), 148.6 (CH), 142.3 (CH), 134.3 (CH), 133.1 (CH), 133.0 (CH), 127.6 (C_{quart}), 127.5 (C_{quart}), 118.9 (C_{quart}), 117.5 (C_{quart}), 116.4 (CH), 115.0 (CH), 113.5 (C_{quart}), 112.5 (C_{quart}), 107.4 (CH), 102.9 (C_{quart}), 99.8 (C_{quart}), 99.0 (C_{quart}), 87.8 (C_{quart}), 77.3 (C_{quart}), 56.6 (CH_3).

MALDI: ber. für $(C_{29}H_{15}NO_4+H)^+$ m/z = 441.44; gef.: 441.03.

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{29}H_{15}NO_4+H)^+$ m/z = 442.1074; gef.: 442.1067.

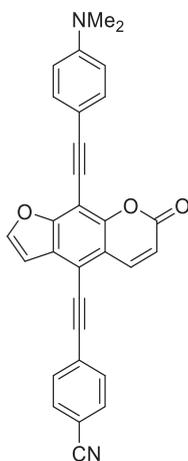
HPLC (Aceton): 98 % (6.0 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2961 (w), 2226 (w), 1747 (s), 1728 (s), 1601 (m), 1581 (m), 1508 (s), 1464 (m), 1375 (m), 1294 (m), 1250 (s), 1169 (m), 1140 (m), 1123 (m), 1090 (m), 1022 (s), 980 (m), 793 (s), 756 (m), 691 (w), 615 (w).

Zersetzungstemperatur: 254 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.31.

5.8.4.2 5-((4-Cyanophenyl)ethynyl)8-((4-*N,N*-dimethylaminophenyl)ethynyl)psoralen (25b)



$C_{30}H_{18}N_2O_3$
[454.49]
25b

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 40.1 mg (83.0 μ mol, 34 %) oranger Feststoff.

1H -NMR: (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.48 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.04 – 7.94 (m, 4 H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.80 – 6.74 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 3.00 (s, 6 H).

^{13}C -NMR: (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 159.6 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}), 151.5 (C_{quart}), 151.2 (C_{quart}), 149.5 (CH), 146.9 (C_{quart}), 142.5 (CH), 133.1 (CH), 133.0 (CH), 132.9 (CH), 126.9 (C_{quart}), 126.7 (C_{quart}), 118.7 (C_{quart}), 117.0 (C_{quart}), 116.1 (CH), 112.3 (CH), 112.1 (C_{quart}), 111.0 (C_{quart}), 107.7 (C_{quart}), 107.2 (CH), 103.9 (C_{quart}), 99.9 (C_{quart}), 98.9 (C_{quart}), 98.7 (C_{quart}), 87.3 (C_{quart}), 76.7 (C_{quart}), 40.6 (CH₃).

ESI-MS: ber. für $(C_{30}H_{18}N_2O_3+H)^+$ m/z = 455.5 (100 %); gef.: 440.3 (55 %), 455.2 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{30}H_{18}N_2O_3+H)^+$ m/z = 455.1390; gef.: 455.1383.

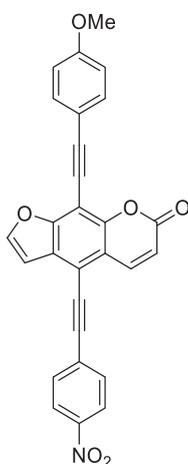
HPLC (Acetonitril): 99 % (8.3 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2195 (w), 1719 (s), 1599 (m), 1578 (s), 1522 (s), 1445 (w), 1364 (m), 1254 (w), 1225 (w), 1140 (s), 1078 (w), 1030 (m), 989 (w), 941 (w), 835 (s), 816 (s), 787 (w), 762 (m).

Zersetzungstemperatur: 246 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.27.

5.8.4.3 5-((4-Nitrophenyl)ethynyl)8-((4-methoxyphenyl)ethynyl)psoralen (25c)



$C_{28}H_{15}NO_6$
[461.43]
25c

Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Aceton/Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 40.0 mg (86.7 μ mol, 42 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.37 – 8.22 (m, 3 H), 7.87 – 7.73 (m, 3 H), 7.70 – 7.59 (m, 2 H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.96 – 6.88 (m, 2 H), 6.54 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 192.1 (C_{quart}), 167.9 (C_{quart}), 165.1 (C_{quart}), 163.8 (C_{quart}), 160.5 (C_{quart}), 159.9 (C_{quart}), 147.8 (CH), 147.7 (C_{quart}), 133.8 (CH), 132.5 (CH), 132.0 (C_{quart}), 128.8 (C_{quart}), 126.9 (C_{quart}), 123.9 (CH), 116.7 (C_{quart}), 115.9 (CH), 114.1 (CH), 111.1 (C_{quart}), 107.8 (C_{quart}), 106.7 (CH), 88.1 (C_{quart}), 77.4 (CH), 37.7 (CH_3).

MALDI: ber. für $(C_{28}H_{15}NO_6+H)^+$ m/z = 461.3(100 %); gef.: 461.3 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{28}H_{15}NO_6+H)^+$ m/z = 462.0972; gef.: 462.0973.

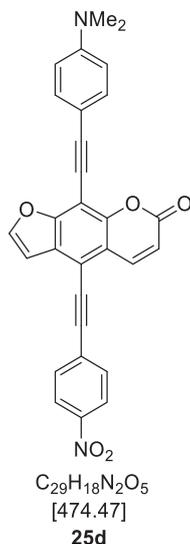
HPLC (Acetonitril): 98 % (8.5 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1728 (s), 1593 (w), 1578 (m), 1509 (s), 1441 (w), 1377 (w), 1341 (s), 1310 (w), 1292 (m), 1248 (s), 1175 (m), 1143 (s), 1130 (s), 1105 (s), 1022 (m), 986 (m), 885 (w), 854 (s), 835 (s), 812 (w), 756 (s), 746 (s), 723 (w), 687 (m), 662 (m).

Zersetzungstemperatur: 281 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.63.

5.8.4.4 5-((4-Nitrophenyl)ethynyl)8-((4-*N,N*-dimethylaminophenyl)ethynyl)psoralen (25d)



Eine säulenchromatographische Reinigung war nicht erforderlich. Der beim Abkühlen ausgefallene Feststoff wurde in heißem Dichlormethan gewaschen und abfiltriert.

Ausbeute: 59.2 mg (0.125 mmol, 60 %) roter Feststoff.

¹H-NMR: (600 MHz, DMF-*d*₇) δ = 8.61 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 8.41 – 8.37 (m, 2 H), 8.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.18 – 8.13 (m, 2 H), 7.57 – 7.52 (m, 2 H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.89 – 6.82 (m, 2 H), 6.64 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 3.07 (s, 6 H).

¹³C-NMR: (151 MHz, DMF-*d*₇) δ = 159.3 (C_{quart}), 155.0 (C_{quart}), 151.9 (C_{quart}), 151.5 (C_{quart}), 149.1 (CH), 148.1 (C_{quart}), 142.1 (CH), 133.2 (CH), 133.0 (CH), 128.9 (C_{quart}), 127.0 (C_{quart}), 123.9 (CH), 117.2 (C_{quart}), 115.9 (CH), 112.2 (CH), 111.0 (C_{quart}), 108.4 (C_{quart}), 106.9 (CH), 104.1 (C_{quart}), 98.3 (C_{quart}), 87.9 (C_{quart}), 76.3 (C_{quart}), 39.4 (CH₃).

ESI-MS: ber. für (C₂₉H₁₈N₂O₅+H)⁺ *m/z* = 475.5 (100 %); gef.: 475.4 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für (C₂₉H₁₈N₂O₅+H)⁺ *m/z* = 475.1288; gef.: 475.1287.

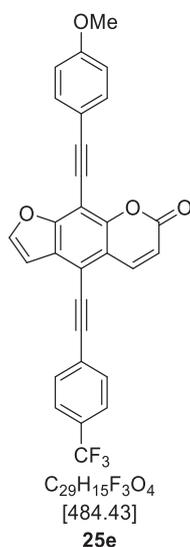
HPLC (Acetonitril/DMF): 98 % (7.8 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1717 (s), 1605 (m), 1578 (s), 1512 (s), 1443 (w), 1364 (s), 1339 (s), 1310 (w), 1287 (w), 1253 (w), 1224 (w), 1180 (w), 1138 (s), 1076 (w), 1028 (s), 984 (m), 941 (w), 853 (s), 831 (s), 814 (s), 758 (s), 750 (s), 725 (w), 687 (w).

Zersetzungstemperatur: 301 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.5.

5.8.4.5 5-((4-(Trifluormethyl)phenyl)ethynyl)8-((4-methoxyphenyl)ethynyl)psoralen (25e)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (5:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 84.1 mg (0.173 mmol, 70 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.28 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.79 – 7.51 (m, 7 H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.4 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}), 155.3 (C_{quart}), 152.0 (C_{quart}), 147.5 (CH), 141.7 (CH), 133.7 (CH), 132.0 (CH), 126.7 (C_{quart}), 125.6 (C_{quart}), 125.6 (q, $^3J_{CF}$ = 3.91 Hz, CH), 116.1 (C_{quart}), 115.6 (CH), 114.5 (C_{quart}), 114.1 (CH), 111.8 (C_{quart}), 106.7 (CH), 102.4 (C_{quart}), 99.2 (C_{quart}), 98.4 (C_{quart}), 85.4 (C_{quart}), 55.4 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(2 \cdot C_{29}H_{15}F_3O_4 + H_2O)^+$ m/z = 986.2 (100 %); gef.: 986.1 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{29}H_{15}F_3O_4 + H)^+$ m/z = 485.0995; gef.: 485.0996.

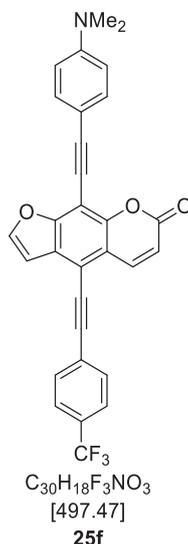
HPLC (Acetonitril): 99 % (8.7 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1724 (s), 1604 (w), 1582 (m), 1510 (m), 1406 (w), 1375 (w), 1321 (s), 1295 (m), 1250 (m), 1190 (m), 1144 (s), 1123 (s), 1105 (s), 1080 (w), 1063 (s), 1030 (s), 986 (m), 883 (w), 856 (s), 787 (w), 756 (s), 745 (m), 721 (w), 640 (w).

Zersetzungstemperatur: 213 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 5:1): 0.25.

5.8.4.6 5-((4-(Trifluormethyl)phenyl)ethynyl)8-((4-*N,N*-dimethylaminophenyl)ethynyl)psoralen (25f)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (5:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Dichlormethan/Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 64.0 mg, (0.129 mmol, 52 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.29 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.79 – 7.56 (m, 6 H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.52 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 3.05 (s, 6 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.2 (C_{quart}), 155.1 (C_{quart}), 151.7 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}), 147.4 (CH), 146.3 (C_{quart}), 141.8 (CH), 133.4 (CH), 132.0 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (C_{quart}), 126.7 (C_{quart}), 125.6 (q, $^3J_{CF}$ = 3.85 Hz, CH), 116.6 (C_{quart}), 115.6 (CH), 111.6 (CH), 111.0 (C_{quart}), 108.9 (C_{quart}), 106.7 (CH), 104.4 (C_{quart}), 100.0 (C_{quart}), 98.1 (C_{quart}), 85.6 (C_{quart}), 77.2 (C_{quart}), 40.2 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{30}H_{18}F_3NO_3+H)^+$ m/z = 497.5 (100 %); gef.: 498.5 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{30}H_{18}F_3NO_3+H)^+$ m/z = 498.1312; gef.: 498.1313.

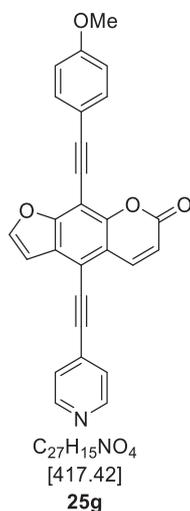
HPLC (Acetonitril): 99 % (8.7 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1728 (s), 1607 (s), 1582 (m), 1526 (s), 1447 (w), 1361 (s), 1319 (s), 1227 (w), 1180 (w), 1163 (m), 1140 (s), 1124 (s), 1105 (m), 1020 (m), 1063 (m), 1030 (m), 989 (w), 943 (w), 883 (w), 841 (m), 916 (s), 760 (m), 743 (w), 723 (w).

Zersetzungstemperatur: 202 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 5:1): 0.33.

5.8.4.7 5-((4-Pyridinyl)ethinyl)8-((4-methoxyphenyl)ethinyl)psoralen (25g)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (1:2) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 45.0 mg (0.108 mmol, 43 %) gelblicher Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.68 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 8.30 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.66 – 7.60 (m, 2 H), 7.57 – 7.48 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.98 – 6.94 (m, 2 H), 6.51 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ = 161.0 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}), 155.7 (C_{quart}), 152.4 (C_{quart}), 150.3 (CH), 148.3 (CH), 142.0 (CH), 134.0 (CH), 130.6 (C_{quart}), 127.1 (C_{quart}), 125.8 (CH), 117.2 (C_{quart}), 116.1 (CH), 114.6 (CH), 114.5 (C_{quart}), 111.9 (C_{quart}), 107.0 (CH), 102.5 (C_{quart}), 99.5 (C_{quart}), 97.4 (C_{quart}), 87.6 (C_{quart}), 76.9 (C_{quart}), 55.9 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{27}H_{15}NO_4+H)^+$ m/z = 418.5 (100 %); gef.: 418.4 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{27}H_{15}NO_4+H)^+$ m/z = 418.1074; gef.: 418.1080.

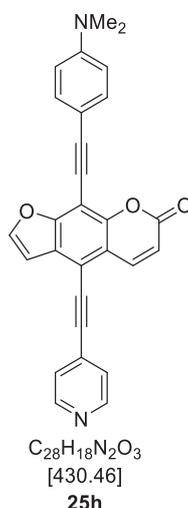
HPLC (Acetonitril): 99 % (7.4 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1728 (s), 1595 (m), 1582 (m), 1558 (w), 1508 (m), 1441 (w), 1373 (w), 1292 (w), 1256 (s), 1225 (w), 1167 (m), 1130 (s), 1105 (w), 1026 (m), 988 (m), 881 (w), 822 (s), 791 (w), 750 (w), 637 (m).

Zersetzungstemperatur: 202 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 1:2): 0.63.

5.8.4.8 5-((4-Pyridinyl)ethynyl)8-((4-*N,N*-dimethylaminophenyl)ethynyl)psoralen (25h)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (1:2) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 53.8 mg (0.125 mmol, 50 %) roter Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.72 (s, 2 H), 8.25 (dd, J = 9.7, 1.0 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.61 – 7.53 (m, 2 H), 7.49 (s, 2 H), 7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.52 (dd, J = 9.7, 1.0 Hz, 1 H), 3.03 (d, J = 1.1 Hz, 6 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.1 (C_{quart}), 155.1 (C_{quart}), 151.6 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}), 150.0 (CH), 147.6 (CH), 141.6 (CH), 136.0 (C_{quart}), 133.5 (CH), 126.8 (C_{quart}), 116.8 (C_{quart}), 115.8 (CH), 111.6 (CH), 110.3 (C_{quart}), 108.8 (C_{quart}), 106.6 (CH), 104.7 (C_{quart}), 100.4 (C_{quart}), 96.6 (C_{quart}), 87.6 (C_{quart}), 76.1 (C_{quart}), 40.2 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{28}H_{18}N_2O_3+H)^+$ m/z = 431.5 (100 %); gef.: 431.4 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{28}H_{18}N_2O_3+H)^+$ m/z = 431.1390; gef.: 431.1399.

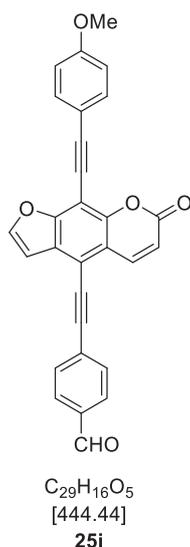
HPLC (Acetonitril): 98 % (8.0 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1720 (s), 1605 (m), 1522 (m), 1489 (w), 1445 (w), 1404 (m), 1364 (m), 1327 (w), 1256 (w), 1182 (w), 1138 (s), 1080 (w), 1028 (m), 988 (m), 939 (w), 881 (w), 858 (w), 837 (m), 816 (s), 787 (w), 760 (s), 727 (w), 698 (w), 635 (m).

Zersetzungstemperatur: 221 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 1:2): 0.45.

5.8.4.9 5-((4-Formylphenyl)ethynyl)8-((4-methoxyphenyl)ethynyl)psoralen (25i)



Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit Petrolether/Ethylacetat (3:1) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Aceton/Dichlormethan/Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 34.0 mg (77.5 μ mol, 31 %) gelber Feststoff.

1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.07 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 8.00 – 7.91 (m, 2 H), 7.86 – 7.74 (m, 3 H), 7.72 – 7.58 (m, 2 H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.98 – 6.87 (m, 2 H), 6.53 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 191.2 (CH), 160.4 (C_{quart}), 160.0 (C_{quart}), 155.3 (C_{quart}), 152.0 (C_{quart}), 147.6 (CH), 141.7 (CH), 136.2 (C_{quart}), 133.7 (CH), 132.3 (CH), 129.8 (CH), 128.1 (C_{quart}), 126.8 (C_{quart}), 116.7 (C_{quart}), 115.7 (CH), 114.5 (C_{quart}), 114.1 (CH), 111.7 (C_{quart}), 106.7 (CH), 102.6 (C_{quart}), 99.4 (C_{quart}), 98.9 (C_{quart}), 86.9 (C_{quart}), 77.2 (C_{quart}), 55.4 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(C_{29}H_{16}O_5+H)^+$ m/z = 445.5 (100 %), $(2 \cdot C_{29}H_{16}O_5+H)^+$ m/z = 889.9 (100 %); gef.: 445.3 (15 %), 889.6 ($2 \cdot C_{29}H_{16}O_5+H^+$, 100 %).

HR-MS (ESI): ber. für $(C_{29}H_{16}O_5+H)^+$ m/z = 445.1071; gef.: 445.1074.

HPLC (Acetonitril): 99 % (4.7 min).

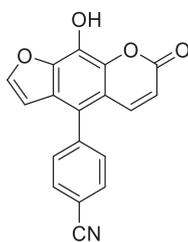
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2922 (m), 1719 (s), 1597 (m), 1578 (m), 1503 (s), 1375 (w), 1292 (m), 1247 (m), 1207 (m), 1169 (m), 1144 (s), 1126 (m), 1101 (w), 1070 (w), 1022 (m), 984 (w), 883 (w), 820 (s), 795 (m), 752 (m), 752 (w), 621 (m).

Zersetzungstemperatur: 225 °C.

R_f (Petrolether/Ethylacetat, 3:1): 0.31.

5.9 Synthese wasserlöslicher Psoralene

5.9.1 5-(4-Cyanophenyl)8-hydroxypsoralen (28a)



$C_{18}H_9NO_4$
[303.27]
28b

5-(4-Cyanophenyl)-8-methoxypsoralen (**13a**, 50.0 mg, 0.158 mmol) wurde in einem *Schlenk*-Kolben in Dichlormethan (5.0 mL) gelöst und mittels eines Eisbades auf 0 °C gekühlt. Dann wurde eine Bortribromid-Lösung (1 M in Dichlormethan, 0.473 mL, 0.473 mmol) zugetropft und 2 h lang bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der gelbliche Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 41.0 mg (0.135 mmol, 86 %) beiger Feststoff.

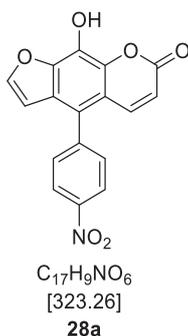
¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 9.71 (s, 1 H), 8.06 – 7.93 (m, 3 H), 7.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 7.81 – 7.61 (m, 2 H), 6.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 159.9 (C_{quart}), 148.6 (CH), 145.5 (C_{quart}), 142.8 (CH), 141.6 (C_{quart}), 141.4 (C_{quart}), 133.4 (CH), 132.4 (CH), 131.4 (C_{quart}), 126.2 (C_{quart}), 122.5 (C_{quart}), 119.1 (C_{quart}), 115.5 (CH), 114.7 (C_{quart}), 112.6 (C_{quart}), 106.8 (CH).

ESI-MS: ber. für (C₁₈H₉NO₄+H⁺) *m/z* = 304.3 (100 %); gef.: 304.3 (100 %).

R_f(Petrolether/Ethylacetat, 2:1): 0.5.

5.9.2 5-(4-Nitrophenyl)8-hydroxypsoralen (28b)



5-(4-Nitrophenyl)-8-methoxypsoralen (**13b**, 268 mg, 0.795 mmol) wurde in einem *Schlenk*-Kolben in Dichlormethan (3.0 mL) gelöst und mittels eines Eisbades auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Bortribromid-Lösung (1 M in Dichlormethan, 3.18 mL, 3.18 mmol) zugetropft und 2 h lang bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 243 mg (0.755 mmol, 95 %) gelber Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.46 – 8.37 (m, 2 H), 7.77 – 7.71 (m, 2 H), 7.63 – 7.56 (m, 2 H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 9.9 Hz, 1 H).

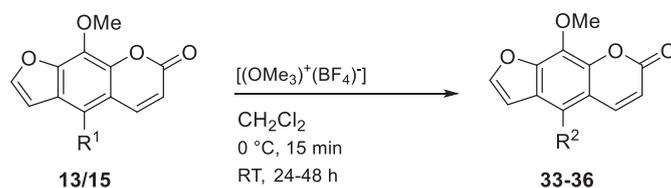
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 164.8 (C_{quart}), 148.5 (CH), 147.5 (C_{quart}), 145.4 (CH), 144.3 (C_{quart}), 142.1 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 131.5 (CH), 130.1 (C_{quart}), 127.1 (C_{quart}), 124.3 (CH), 122.1 (C_{quart}), 113.6 (C_{quart}), 112.9 (CH), 105.9 (CH).

MS (EI) (m/z (%)): 216 ([C₁₆H₈O⁴⁺]⁺, 60), 188 ([C₁₄H₁₂]⁺, 60).

R_f(Petrolether/Ethylacetat, 1:1): 0.63.

5.6.3 Quaternisierung von Psoralenderivaten (33-36)

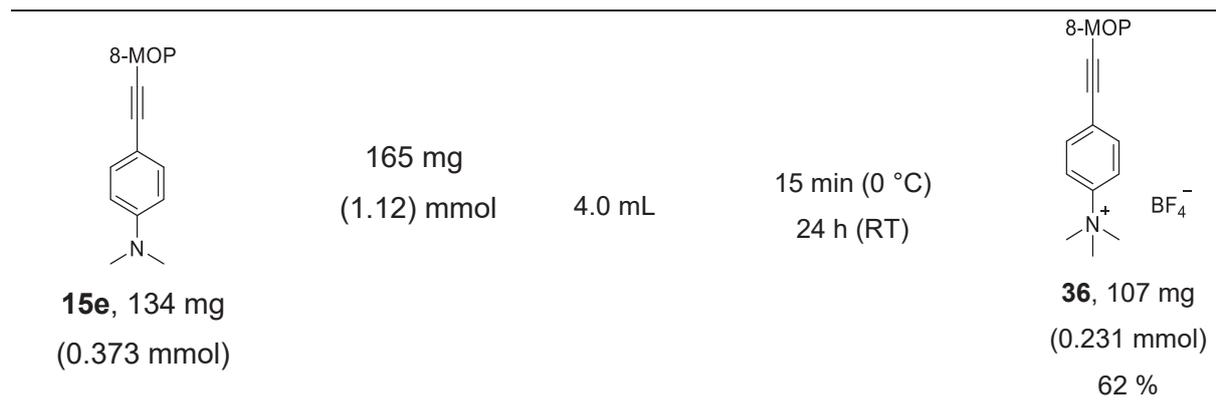
5.6.3.1 Allgemeine Synthesevorschrift (AS VI)



Das substituierte 8-Methoxypsoralen (**13** oder **15**) wurde in Dichlormethan in einem *Schlenk*-Rohr gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Trimethyloxoniumtetrafluoroborat zugegeben und unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wurde der Ansatz aufgearbeitet.

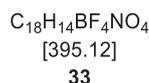
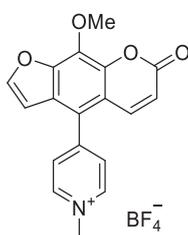
Tabelle 5.8: Experimentelle Details der Synthese der Psoralenderivate **33-36**.

R ¹ -8-MOP-Derivat 13 oder 15	$[(\text{OMe}_3)^+(\text{BF}_4)^-]$	DCM	t (T)	Produkt 33-36
 13d , 154 mg (0.560 mmol)	196 mg (1.32 mmol)	5.0 mL	15 min (0 °C) 24 h (RT)	 33 , 142 mg (0.358 mmol) 64 %
 15d , 107 mg (0.338 mmol)	125 mg (0.844 mmol)	10.0 mL	15 min (0 °C) 24 h (RT)	 34 , 108 mg (0.260 mmol) 67 %
 13e , 96.0 mg (0.287 mmol)	103 mg (0.716 mmol) Nach 24 h: 42.5 mg (0.287 mmol)	3.0 mL	15 min (0 °C) 48 h (RT)	 35 , 80.0 mg (0.184 mmol) 64 %



5.6.3.2 Spektroskopische Daten

5.6.3.2.1 5-(1-Methylpyridinium-4-yl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat (33)



Nach vollständigem Umsatz wurde der Ansatz mit Diethylether versetzt und abfiltriert. Der Niederschlag wurde mehrmals mit Diethylether und Dichlormethan gewaschen und anschließend getrocknet.

Ausbeute: 142 mg (0.358 mmol, 64 %) gelbgrünliger Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.16 – 9.08 (m, 2 H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.27 – 8.22 (m, 2 H), 7.86 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.43 (s, 3 H), 4.30 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 159.2 (C_{quart}), 151.5 (C_{quart}), 149.9 (CH), 146.2 (C_{quart}), 146.1 (CH), 143.3 (C_{quart}), 141.7 (CH), 133.8 (C_{quart}), 129.5 (CH), 126.0 (C_{quart}), 120.0 (C_{quart}), 116.1 (CH), 114.5 (C_{quart}), 106.0 (CH), 61.6 (CH_3), 47.9 (CH_3).

ESI-MS: ber. für $(\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_4)^+$ m/z = 308.3 (100 %); gef.: 308.3 (100 %).

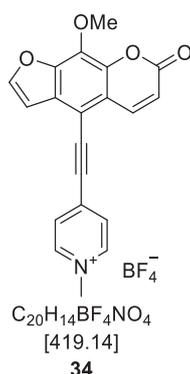
HR-MS (ESI): ber. für $(\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_4)^+$ m/z = 308.0917; gef.: 308.0921.

HPLC (Aceton): 98 % (1.7 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1728 (s), 1643 (w), 1582 (s), 1526 (w), 1472 (w), 1423 (m), 1375 (w), 1314 (m), 1217 (w), 1192 (w), 1178 (m), 1153 (m), 1065 (s), 1047 (s), 1024 (s), 1011 (s), 984 (m), 968 (m), 951 (w), 885 (w), 839 (s), 791 (m), 760 (s), 652 (m).

Zersetzungstemperatur: 277 °C.

5.6.3.2.2 5-((1-Methylpyridinium-4-yl)ethynyl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat (34)



Nach vollständigem Umsatz wurde der Ansatz mit Diethylether versetzt und abfiltriert. Der Niederschlag wurde mehrmals mit Diethylether und Dichlormethan gewaschen und anschließend getrocknet.

Ausbeute: 108 mg (0.260 mmol, 67 %) oranger Feststoff.

1H -NMR: (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.06 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 8.61 – 8.53 (m, 1 H), 8.49 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 8.39 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.52 (dt, J = 3.4, 1.8 Hz, 1 H), 6.67 – 6.58 (m, 1 H), 4.36 (s, 3 H), 4.33 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: (151 MHz, DMSO- d_6) δ = 159.5 (C_{quart}), 150.3 (CH), 145.9 (CH), 145.5 (C_{quart}), 142.7 (C_{quart}), 142.6 (CH), 138.3 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 130.8 (C_{quart}), 129.3 (CH), 119.0 (C_{quart}), 117.0 (CH), 107.2 (CH), 102.2 (C_{quart}), 96.4 (C_{quart}), 93.7 (C_{quart}), 61.6 (CH₃), 48.2 (CH₃).

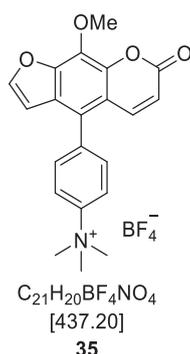
HR-MS (ESI): ber. für $(C_{20}H_{14}NO_4)^+$ m/z = 332.0917; gef.: 332.0918.

HPLC (Aceton): 99 % (2.6 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2195 (m), 1713 (s), 1636 (w), 1618 (w), 1578 (s), 1522 (m), 1452 (w), 1423 (w), 1383 (m), 1323 (m), 1277 (w), 1184 (w), 1157 (m), 1123 (m), 1022 (s), 943 (w), 880 (w), 839 (m), 826 (m), 732 (w), 760 (m), 735 (w), 627 (w).

Zersetzungstemperatur: 185 °C.

5.6.3.2.3 5-(4-*N,N,N*-Trimethylaminophenyl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat (35)



Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in deionisiertem Wasser (100 mL) und Ethylacetat (100 mL) gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Ethylacetat gewaschen (10 x 30 mL). Die wässrige Phase wurde eingengt, mit Dichlormethan unterschichtet und für 5 min ins Ultraschallbad gegeben. Der Niederschlag wurde gesammelt und getrocknet.

Ausbeute: 80 mg (0.184 mmol, 64 %) farbloser Feststoff.

¹H-NMR: (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.24 – 8.11 (m, 3 H), 7.79 – 7.67 (m, 3 H), 6.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 3.69 (s, 9 H).

¹³C-NMR: (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 159.3 (C_{quart}), 148.7 (C_{quart}), 146.9 (C_{quart}), 146.2 (C_{quart}), 143.1 (C_{quart}), 142.0 (CH), 136.7 (CH), 131.8 (CH), 125.5 (C_{quart}), 124.2 (C_{quart}), 121.1 (CH), 114.8 (CH), 114.0 (C_{quart}), 106.0 (CH), 99.5 (C_{quart}), 61.2 (CH₃), 56.5 (CH₃).

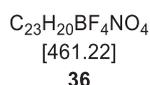
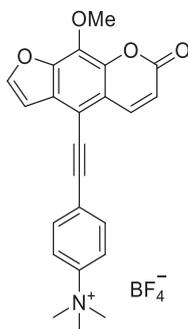
HR-MS (ESI): ber. für (C₂₁H₂₀NO₄)⁺ *m/z* = 350.1387; gef.: 350.1391.

HPLC (Acetonitril): 99 % (3.1 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1736 (m), 1736 (m), 1591 (m), 1474 (w), 1420 (w), 1373 (w), 1314 (w), 1153 (m), 1090 (s), 1028 (s), 961 (w), 941 (w), 905 (w), 885 (w), 866 (w), 847 (w), 826 (m), 760 (m), 723 (w), 631 (w).

Zersetzungstemperatur: 327 °C.

5.6.3.2.4 5-((4-*N,N,N*-Trimethylaminophenyl)ethynyl)8-methoxypsoralen tetrafluoroborat (36)



Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in deionisiertem Wasser (100 mL) und Ethylacetat (100 mL) gelöst. Die organische Phase wurde mit deionisiertem Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Ethylacetat gewaschen (10 x 30 mL). Die wässrige Phase wurde eingengt, mit Dichlormethan unterschichtet und für 5 min ins Ultraschallbad gegeben. Der Niederschlag wurde gesammelt und getrocknet.

Ausbeute: 107 mg (0.231 mmol, 62 %) beiger Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.44 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.13 – 7.98 (m, 4 H), 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 4.28 (s, 3 H), 3.64 (s, 9 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 159.3 (C_{quart}), 149.1 (CH), 147.2 (C_{quart}), 145.6 (C_{quart}), 142.5 (CH), 133.3 (C_{quart}), 133.1 (CH), 128.9 (C_{quart}), 123.8 (C_{quart}), 121.2 (CH), 117.5 (C_{quart}), 115.8 (CH), 106.7 (CH), 104.5 (C_{quart}), 95.6 (C_{quart}), 85.2 (C_{quart}), 61.2 (CH₃), 56.5 (CH₃).

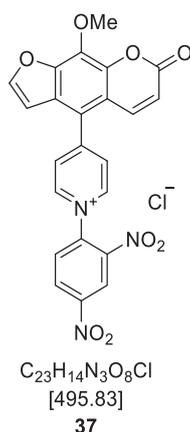
HR-MS (ESI): ber. für (C₂₃H₂₀NO₄)⁺ *m/z* = 374.1387; gef.: 374.1386.

HPLC (Acetonitril): 99 % (4.3 min).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1709 (s), 1585 (m), 1514 (w), 1491 (w), 1474 (w), 1425 (w), 1379 (w), 1317 (m), 1207 (w), 1159 (w), 1126 (m), 1031 (s), 959 (w), 937 (w), 880 (w), 829 (m), 746 (m), 716 (w), 689 (w).

Zersetzungstemperatur: 259 °C.

5.6.4 5-(1-(2,4-Dinitrophenyl)pyridinium-4-yl)8-methoxypsoralenchlorid (37)



5-(4-Pyridinyl)8-methoxypsoralen (**13d**, 325 mg, 1.10 mmol) wurde in Methanol (4.0 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (267 mg, 1.32 mmol) versetzt. Anschließend wurde 24 h lang bei 80 °C gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch weitere 48 h lang bei 90 °C gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in deionisiertem Wasser gelöst und mit Dichlormethan extrahiert (6 x 10 mL). Die organischen Phasen wurden verworfen und die wässrige Phase eingengt. Anschließend wurde zu der eingengten Phase Dichlormethan zugegeben (50 mL) und bei 50 °C gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und am Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 130 mg (0.262 mmol, 24 %) gelber Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.44 – 10.29 (m, 2 H), 9.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 9.87 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1 H), 9.48 – 9.33 (m, 2 H), 9.38 – 9.24 (m, 1 H), 9.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 5.17 (s, 3H).

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 158.9 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}), 150.0 (CH), 149.1 (C_{quart}), 146.1 (CH), 145.6 (C_{quart}), 143.1 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 141.2 (CH), 138.6 (C_{quart}), 133.9 (C_{quart}), 132.0 (CH), 130.3 (CH), 129.2 (CH), 126.0 (C_{quart}), 121.5 (CH), 118.9 (C_{quart}), 116.2 (CH), 114.3 (C_{quart}), 105.7 (CH), 61.2 (CH₃).

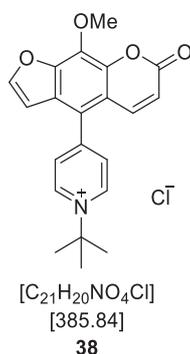
ESI-MS: ber. für (C₂₃H₁₄N₃O₈)⁺ *m/z* = 460.4 (100 %); gef.: 460.3 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für (C₂₃H₁₄N₃O₈)⁺ *m/z* = 460.0775; gef.: 460.0785.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2357 (w), 1718 (s), 1636 (w), 1609 (w), 1582 (s), 1508 (w), 1458 (s), 1420 (m), 1375 (w), 1348 (s), 1315 (s), 1281 (w), 1248 (w), 1215 (m), 1159 (s), 1101 (s), 1092 (m), 1042 (m), 1013 (m), 955 (w), 912 (w), 891 (w), 835 (s), 783 (w), 756 (m), 741 (m), 719 (w), 692 (m), 619 (m).

Zersetzungstemperatur: 185 °C.

5.6.5 5-(1-(*tert*-Butyl)pyridinium-4-yl)8-methoxypsoralenchlorid (**38**)



5-(1-(2,4-Dinitrophenyl)pyridinium-4-yl)8-methoxypsoralenchlorid (**37**, 100 mg, 0.202 mmol) wurde in Dichlormethan (3.00 mL) suspendiert. Dann wurde *tert*-Butylamin (26.0 µL, 0.252 mmol) zugegeben und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch weitere 36 h lang bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Gemisch mit Ethylacetat überschichtet und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und am Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 50.2 mg (0.130 mmol, 64 %) gelber Feststoff.

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD) δ = 9.37 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.38 (s, 3 H), 1.95 (s, 9 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, MeOD) δ = 159.0 (C_{quart}), 150.9 (C_{quart}), 149.5 (CH), 145.7 (C_{quart}), 142.8 (C_{quart}), 142.4 (CH), 141.6 (CH), 133.3 (C_{quart}), 129.0 (CH), 125.7 (C_{quart}), 119.6 (C_{quart}), 115.6 (CH), 114.2 (C_{quart}), 105.7 (CH), 69.3 (C_{quart}), 61.2 (CH₃), 29.1 (CH₃).

ESI-MS: ber. für (C₂₁H₂₀NO₄)⁺ m/z = 350.4 (100 %); gef.: 350.3 (100 %).

HR-MS (ESI): ber. für (C₂₁H₂₀NO₄)⁺ m/z = 350.1387; gef.: 350.1389.

HPLC (Acetonitril): 99 % (2.7 min).

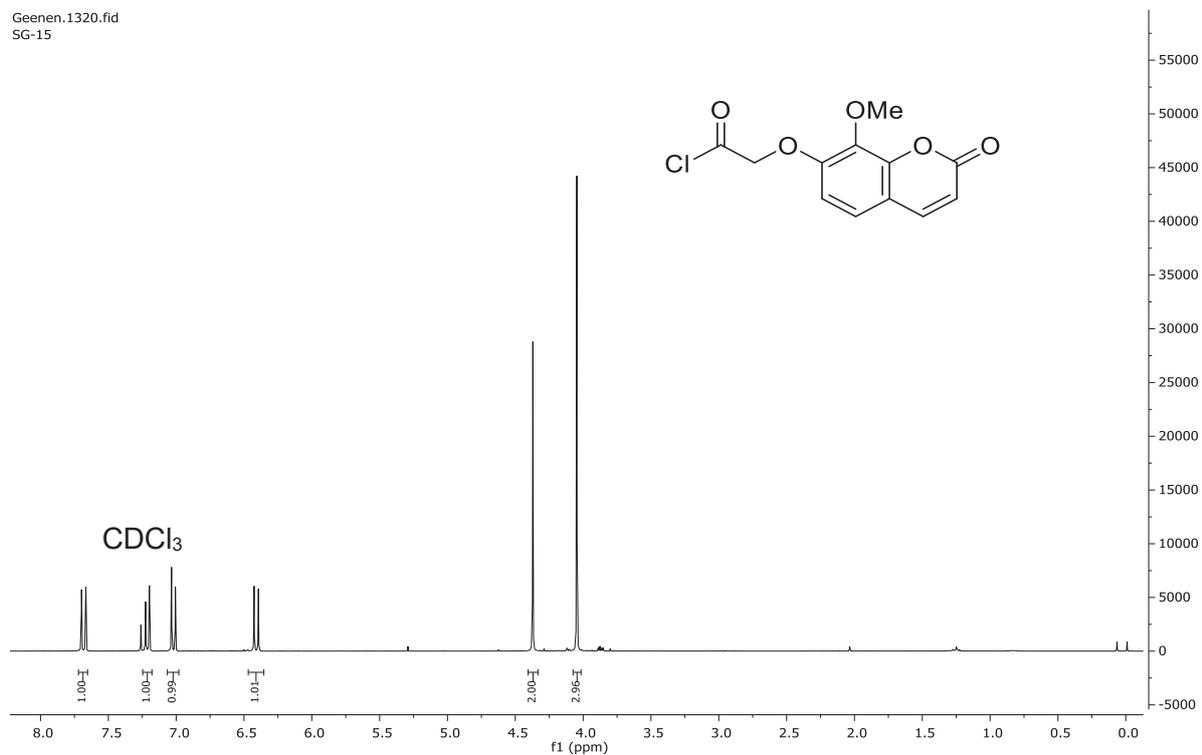
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3418 (w), 2363 (w), 1744 (s), 1717 (m), 1636 (m), 1605 (m), 1585 (w), 1474 (m), 1420 (w), 1398 (w), 1371 (m), 1315 (m), 1200 (s), 1177 (m), 1136 (s), 1107 (s), 1030 (m), 1003 (m), 961 (w), 881 (w), 849 (w), 764 (m), 741 (m), 648 (w).

Zersetzungstemperatur: 210 °C.

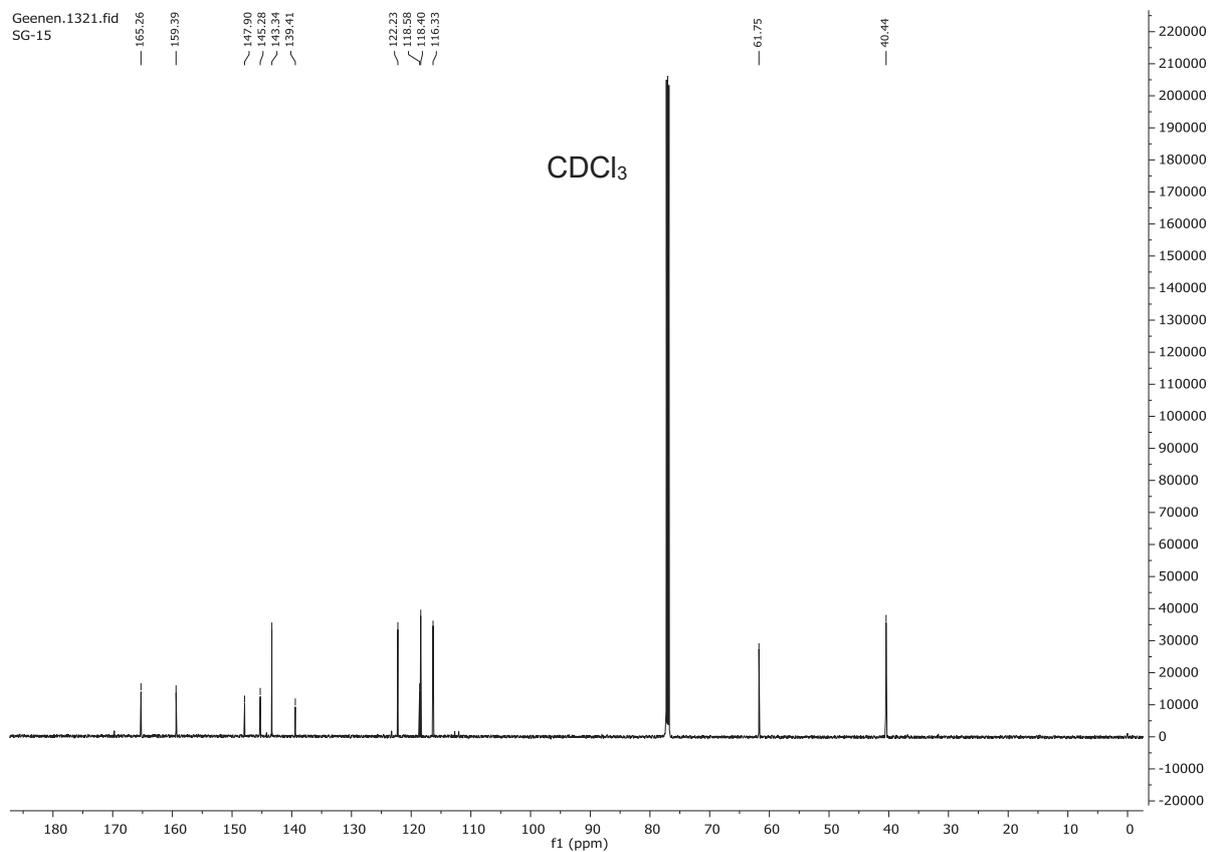
6 Anhang

2-((8-Methoxy-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetylchlorid (6a)

Geenen.1320.fid
SG-15



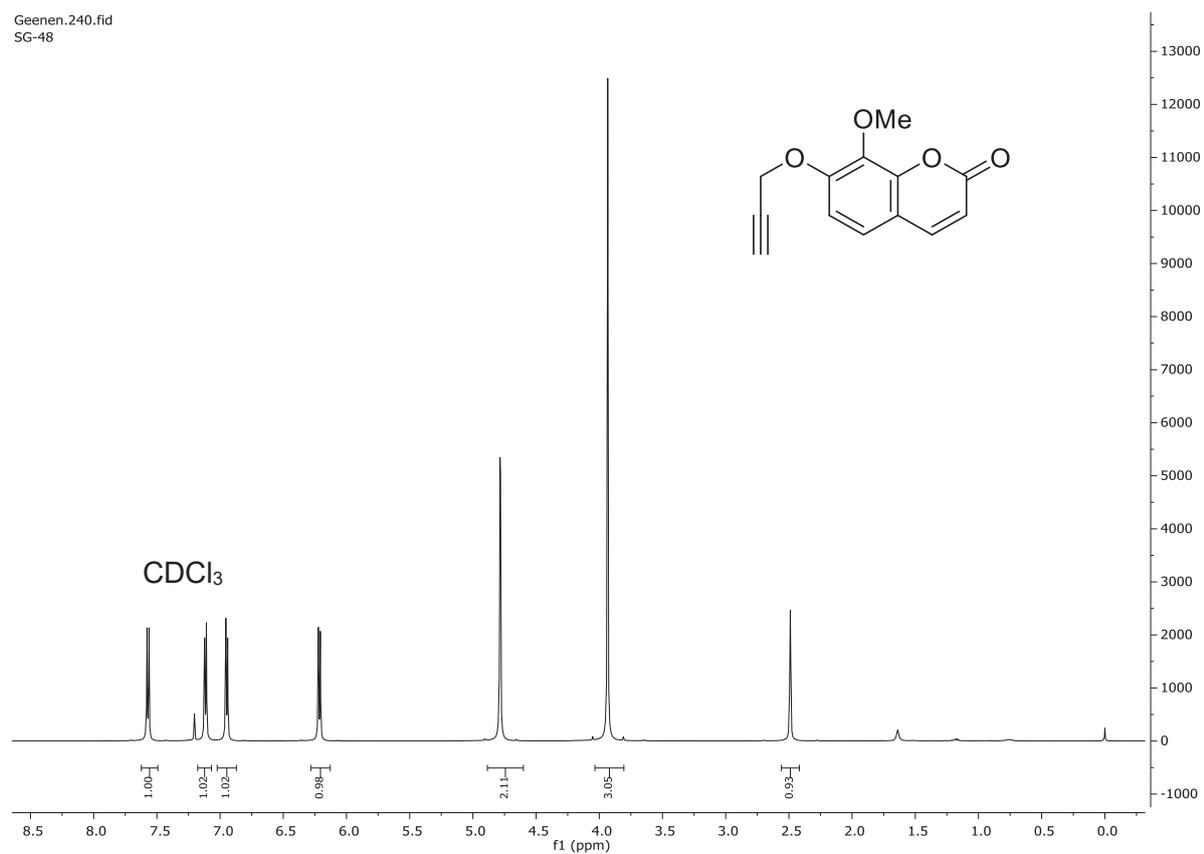
¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **6a** (300 MHz, CDCl₃, 293 K).



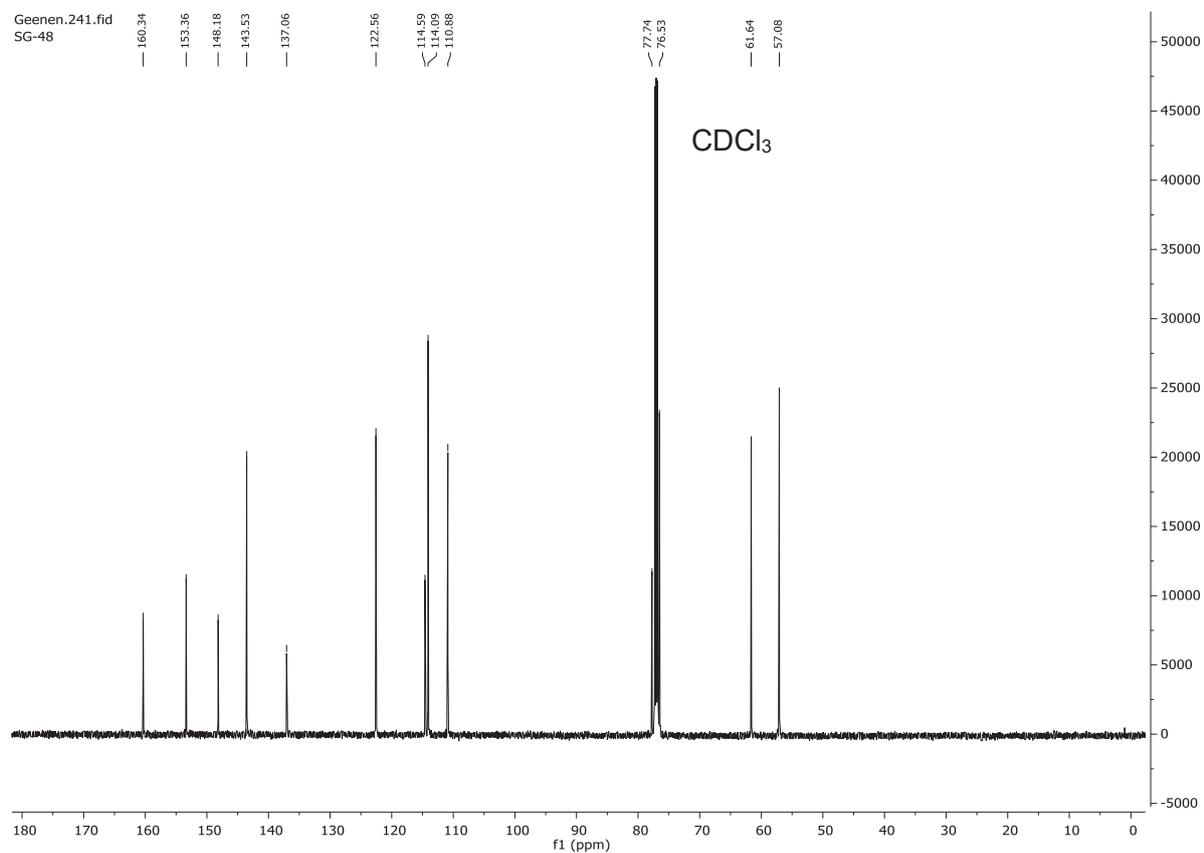
¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **6a** (75 MHz, CDCl₃, 293 K).

8-Methoxy-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2H-chromen-2-on (10)

Geenen.240.fid
SG-48



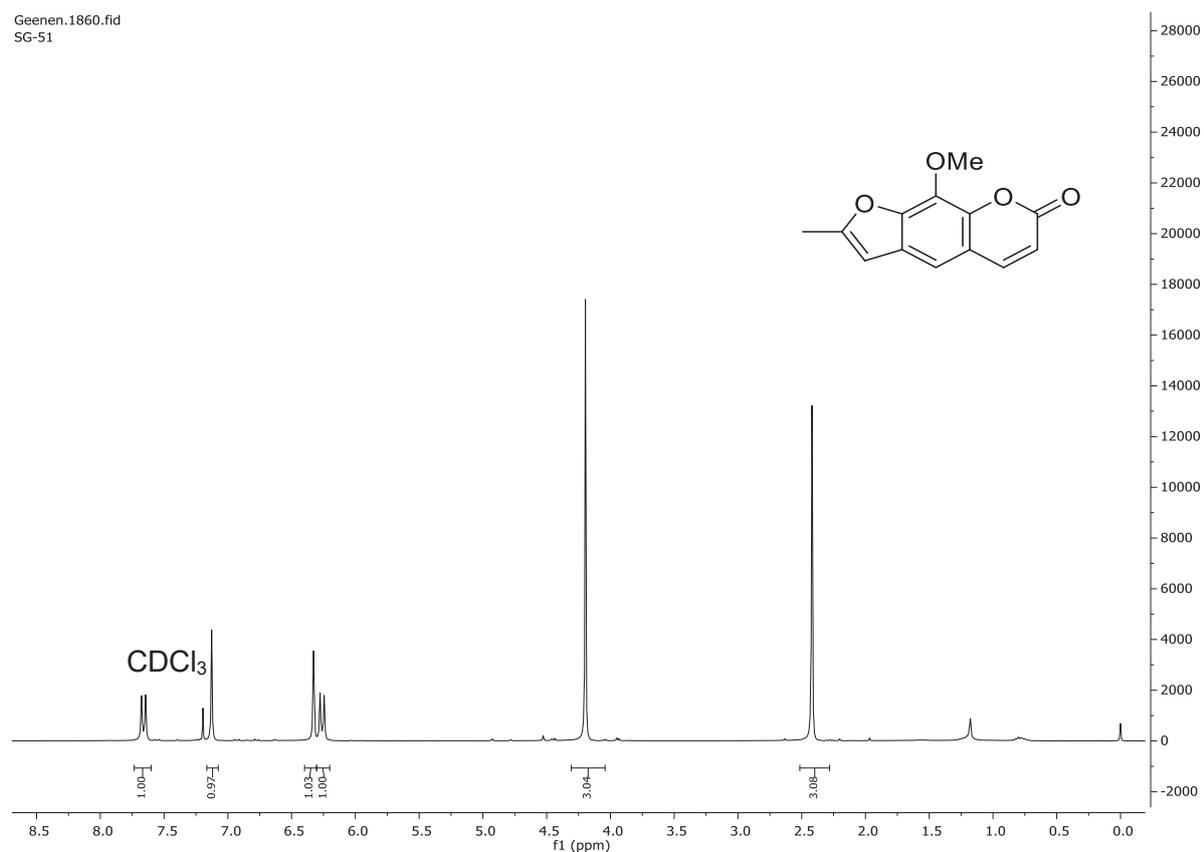
¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **10** (600 MHz, CDCl₃, 293 K).



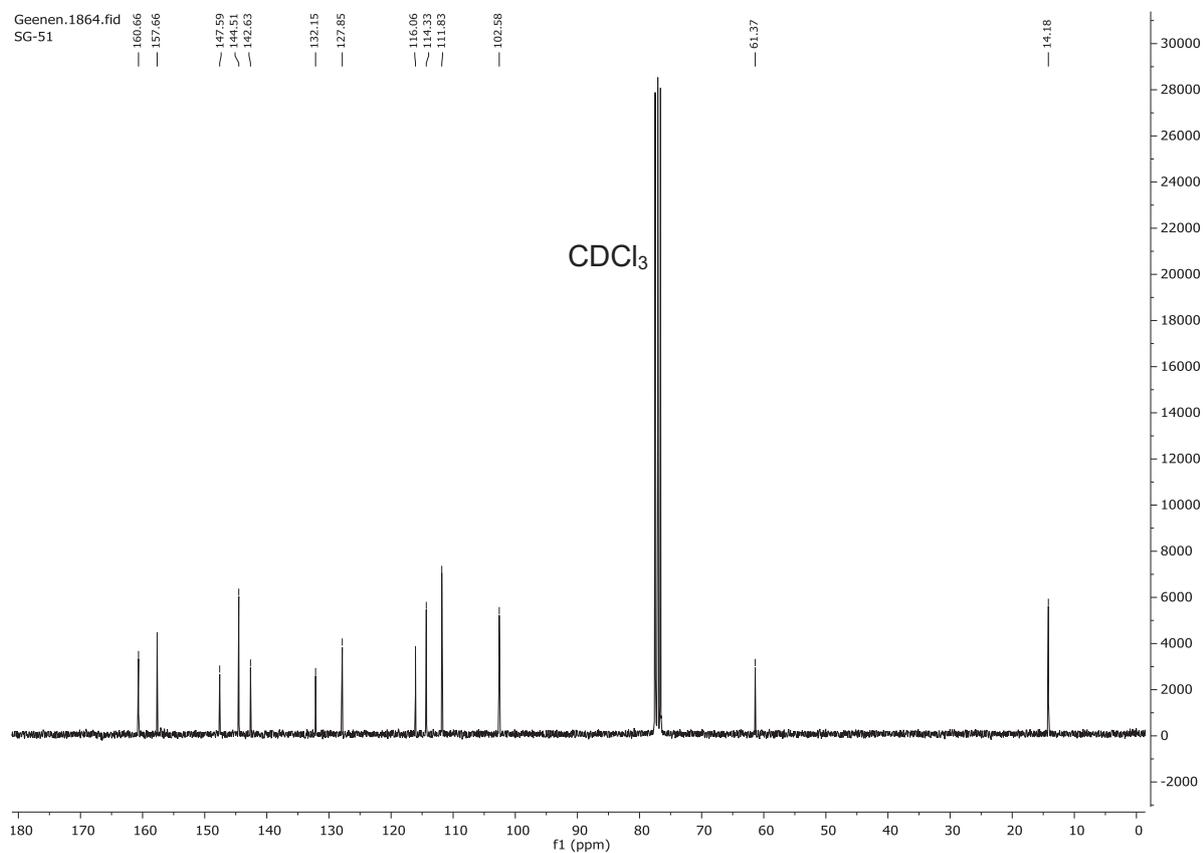
¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **10** (151 MHz, CDCl₃, 293 K).

5'-Methyl-8-methoxypsoralen (11a)

Geenen.1860.fid
SG-51



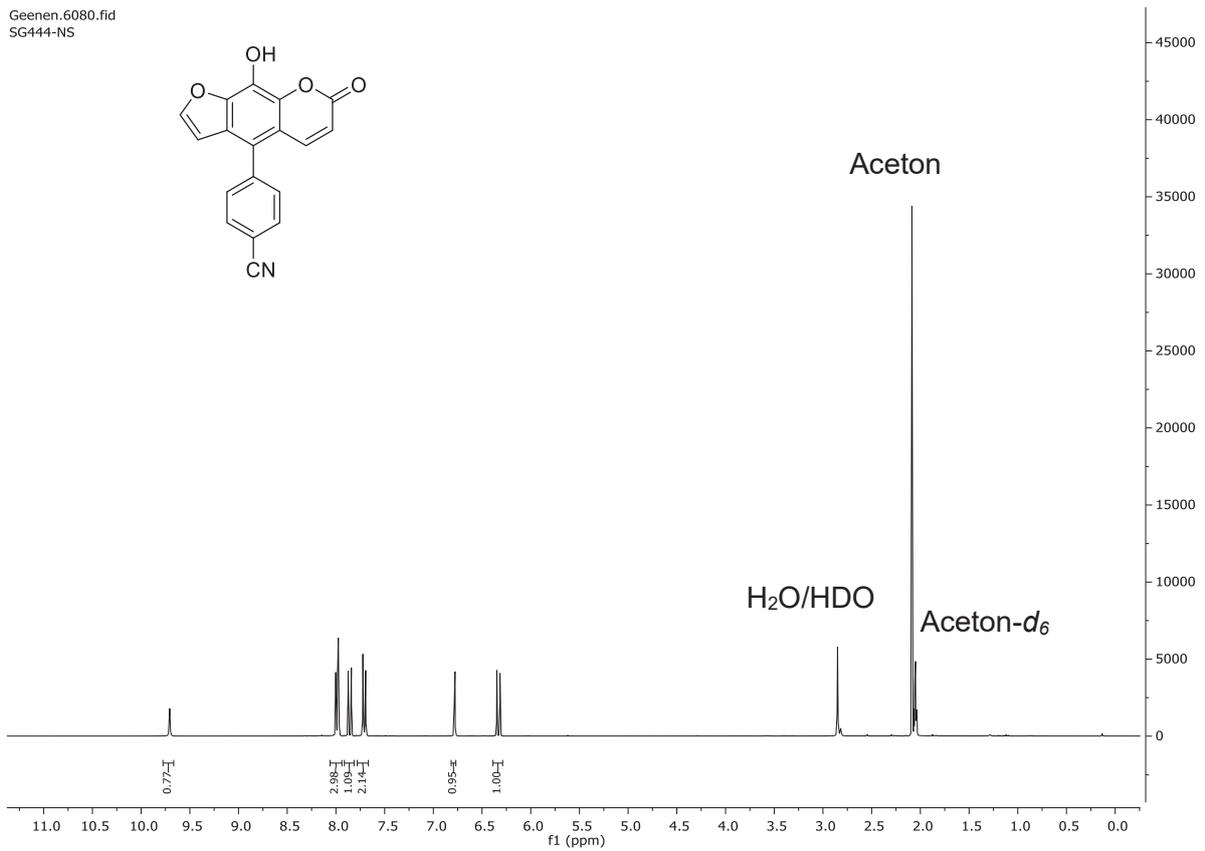
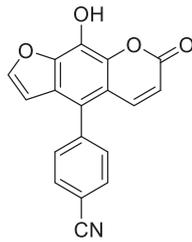
¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **11a** (300 MHz, CDCl₃, 293 K).



¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **11a** (75 MHz, CDCl₃, 293 K).

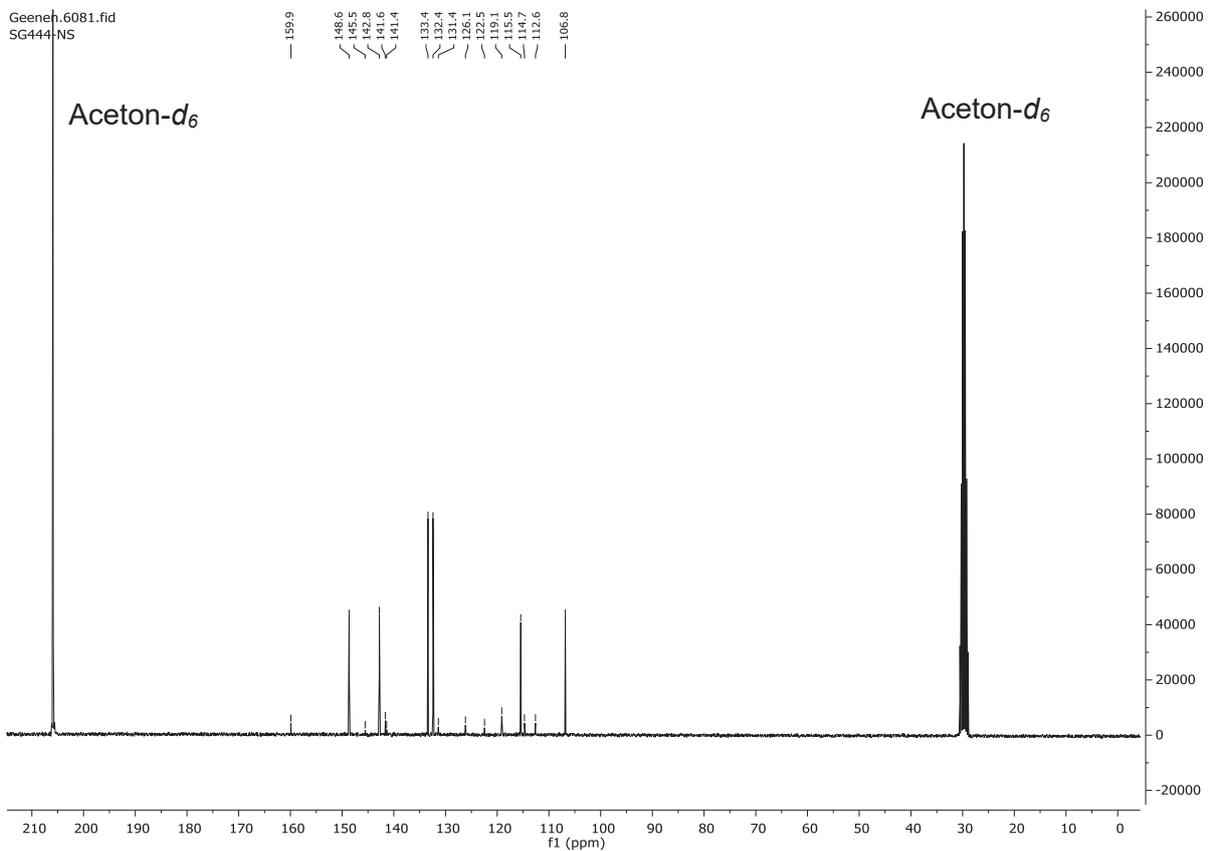
5-(4-Cyanophenyl)8-hydroxypsoralen (28a)

Geenen_6080.fid
SG444-NS



¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 28a (75 MHz, Aceton-d₆, 293 K).

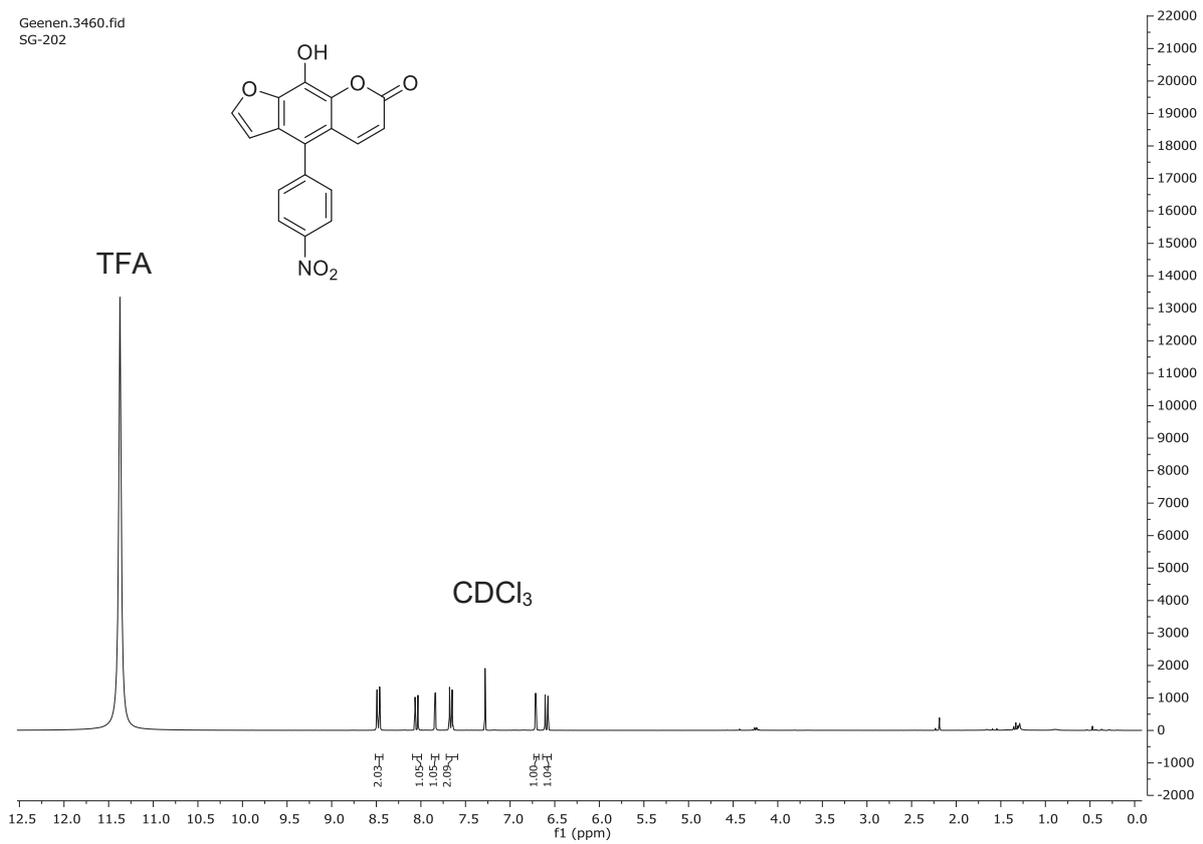
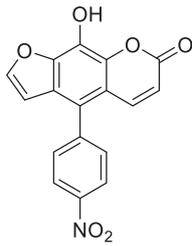
Geenen_6081.fid
SG444-NS



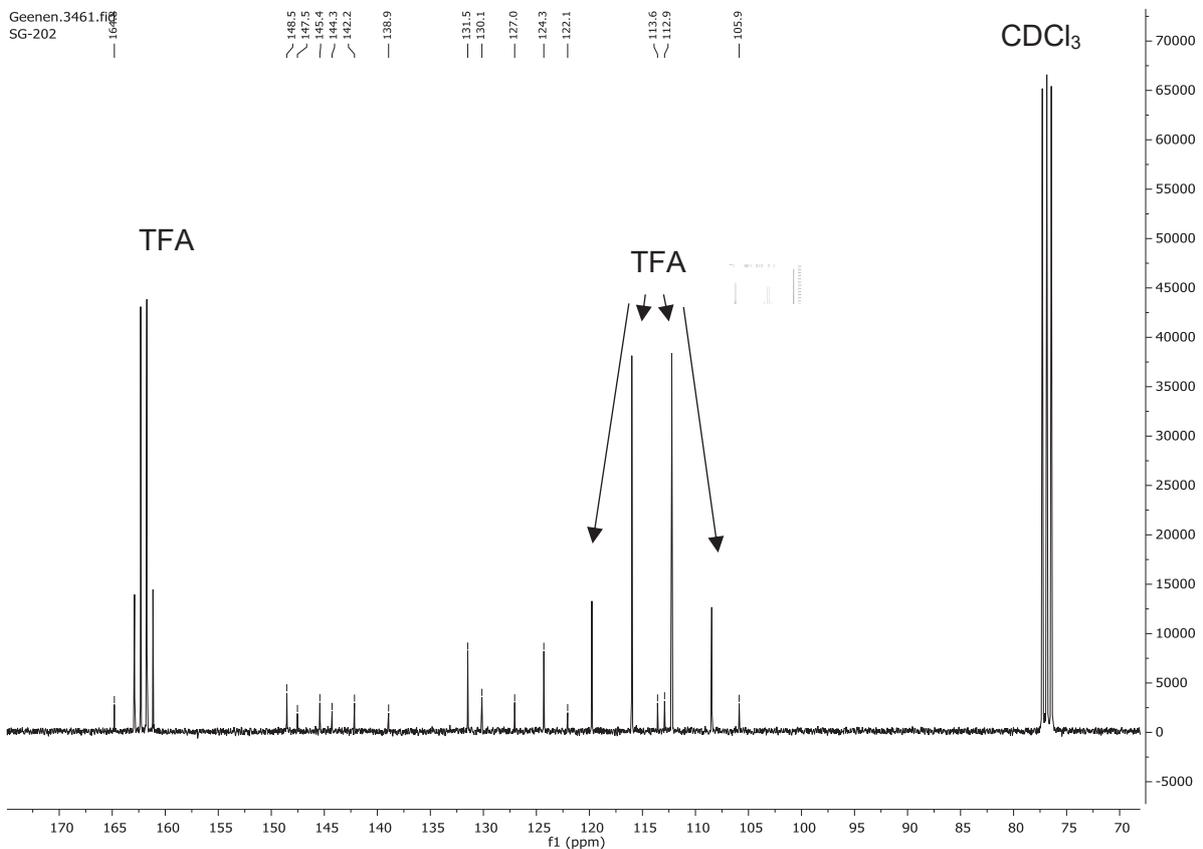
¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 28a (75 MHz, Aceton-d₆, 293 K).

5-(4-Nitrophenyl)8-hydroxypsoralen (28b)

Geenen.3460.fid
SG-202



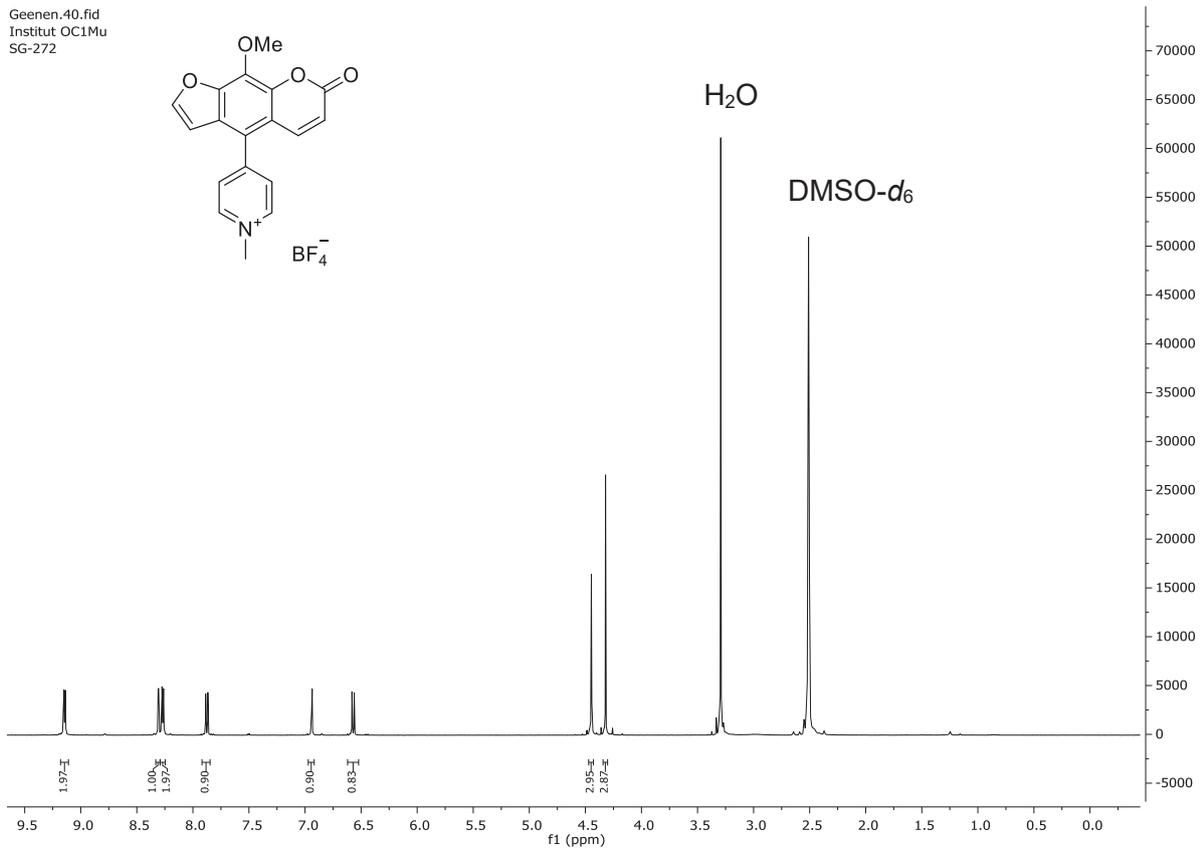
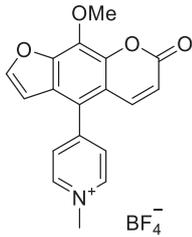
¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **28b** (300 MHz, CDCl₃, 293 K).



¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **28b** (75 MHz, CDCl₃, 293 K).

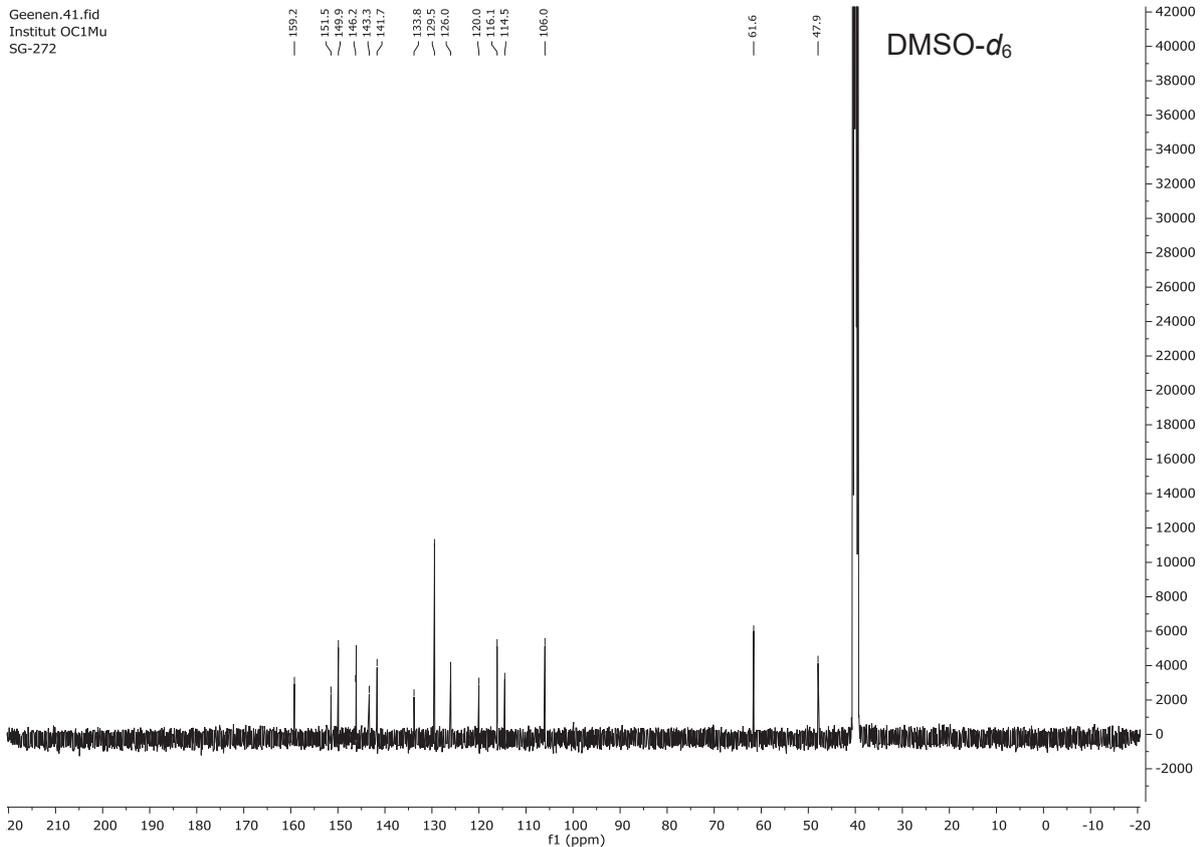
5-(1-Methylpyridinium-4-yl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat (33)

Geenen.40.fid
 Institut OC1Mu
 SG-272



¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **33** (500 MHz, DMSO-*d*₆, 293 K).

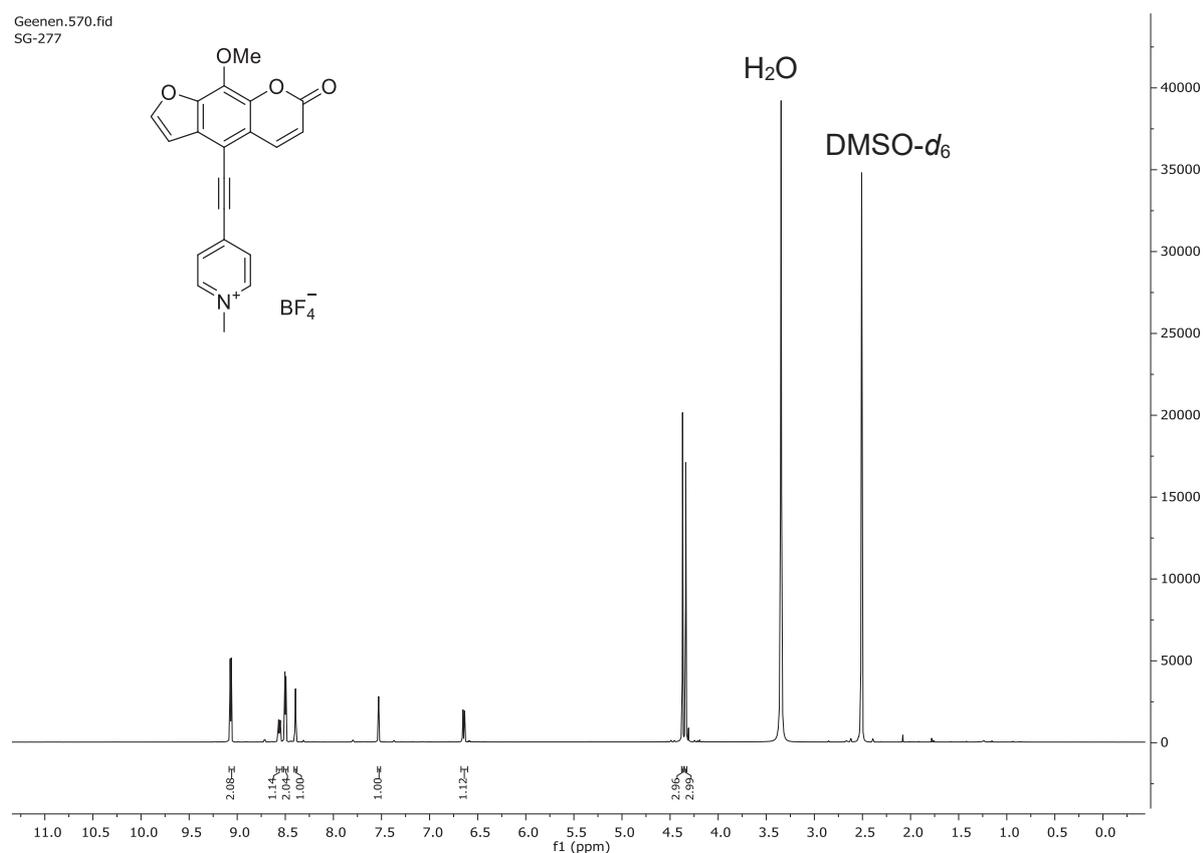
Geenen.41.fid
 Institut OC1Mu
 SG-272



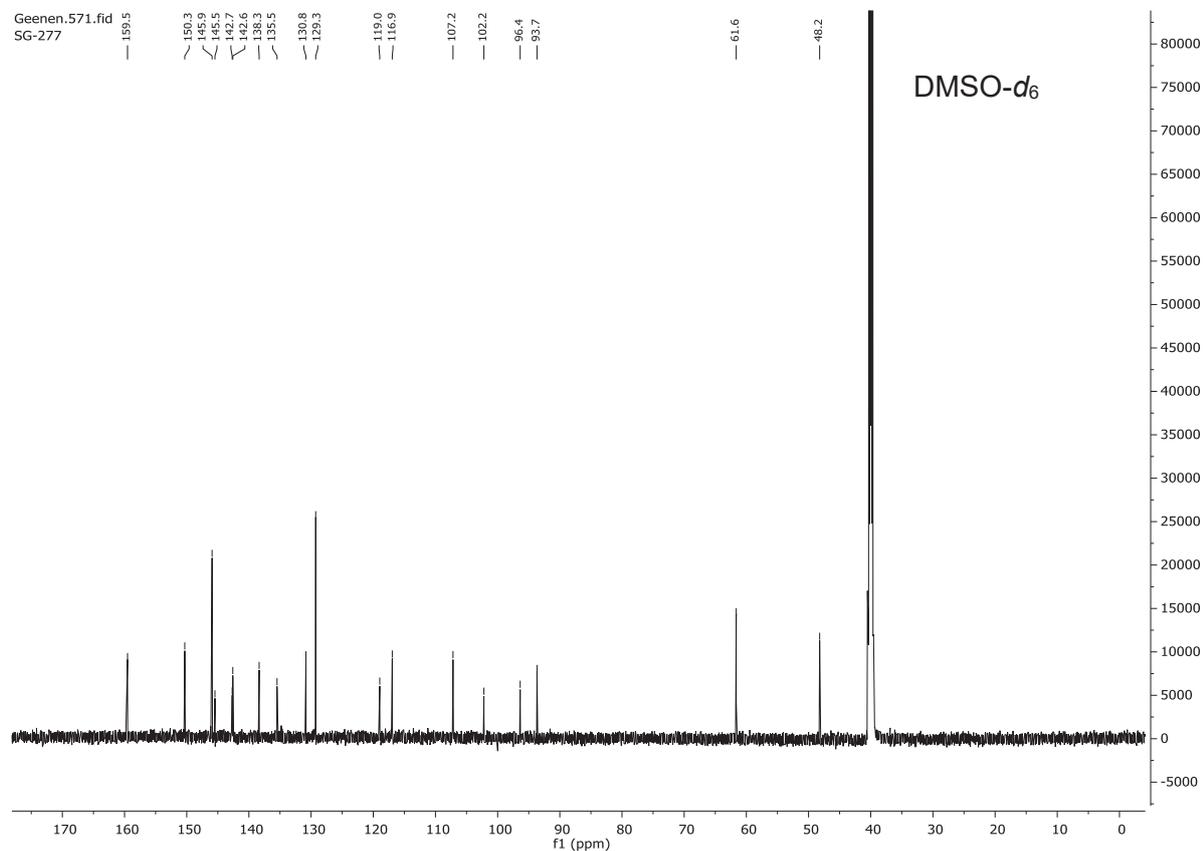
¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **33** (125 MHz, DMSO-*d*₆, 293 K).

5-(4-*N,N,N*-Trimethylaminophenyl)8-methoxyypsoralentetrafluoroborat (34)

Geenen.570.fid
SG-277



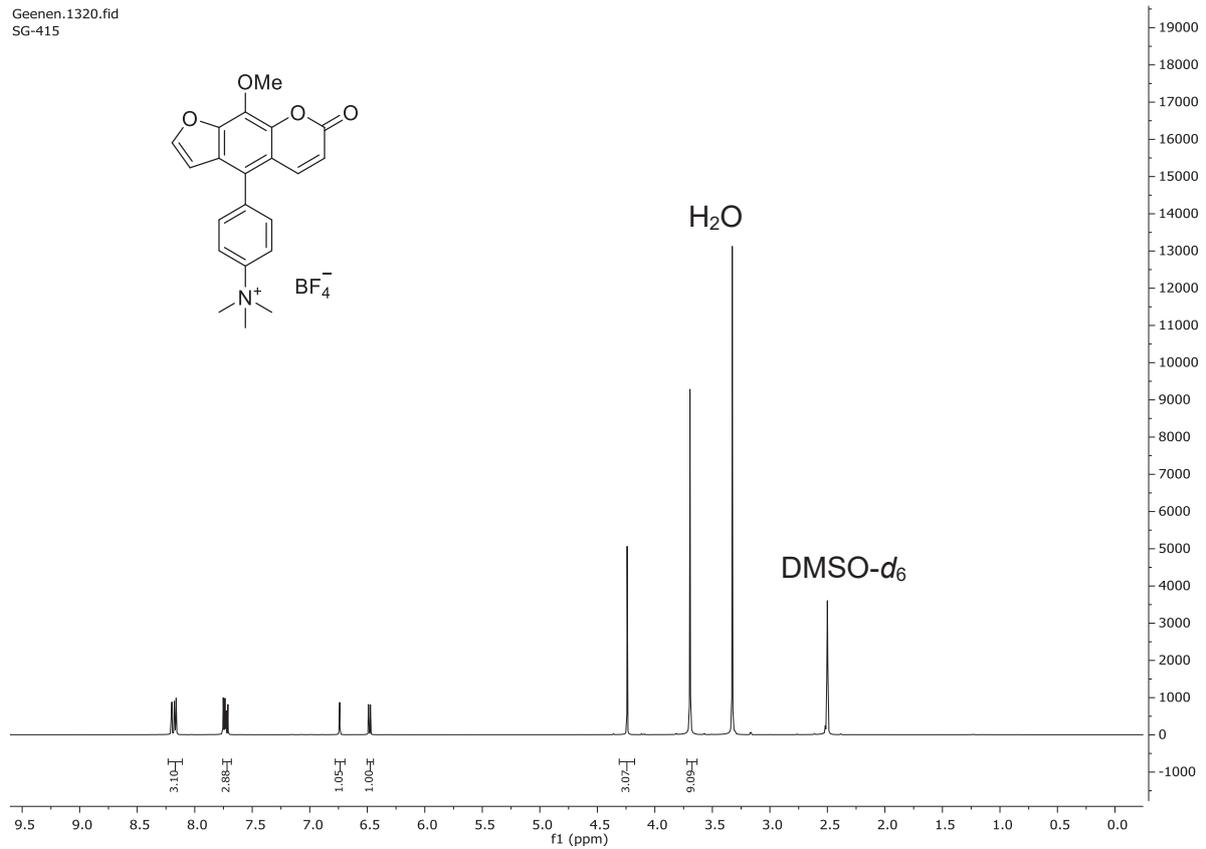
¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **34** (600 MHz, DMSO-*d*₆, 293 K).



¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **34** (151 MHz, DMSO-*d*₆, 293 K).

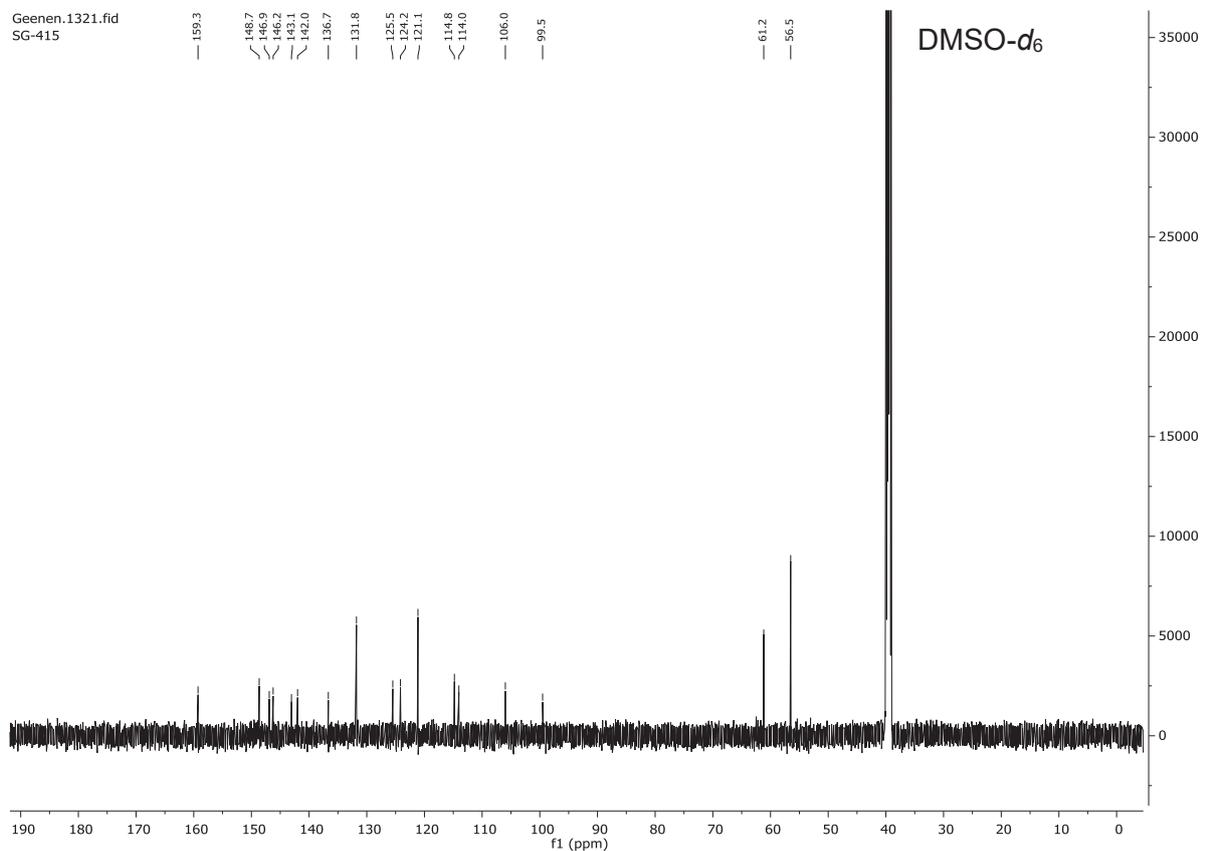
5-(4-*N,N,N*-Trimethylaminophenyl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat (**35**)

Geenen.1320.fid
SG-415



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **35** (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 293 K).

Geenen.1321.fid
SG-415

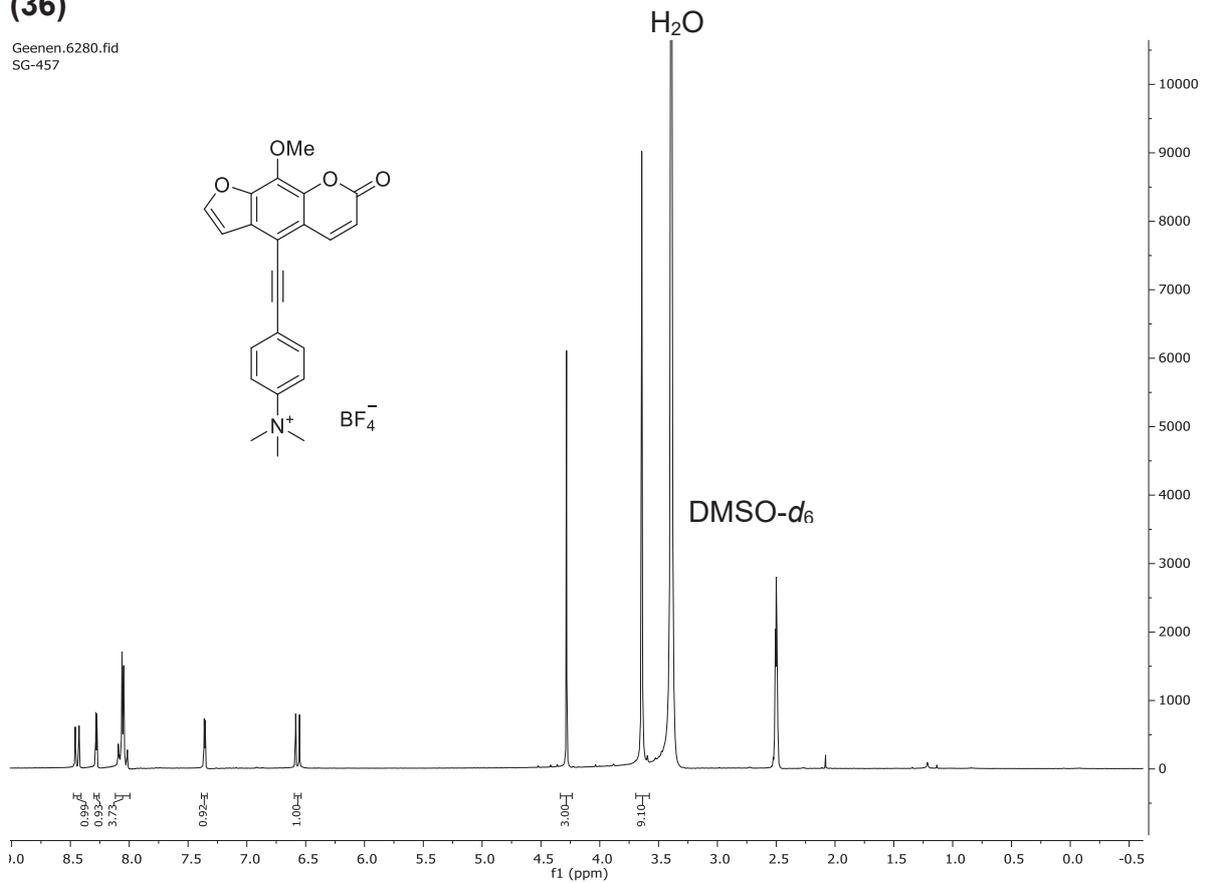


$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **35** (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 293 K).

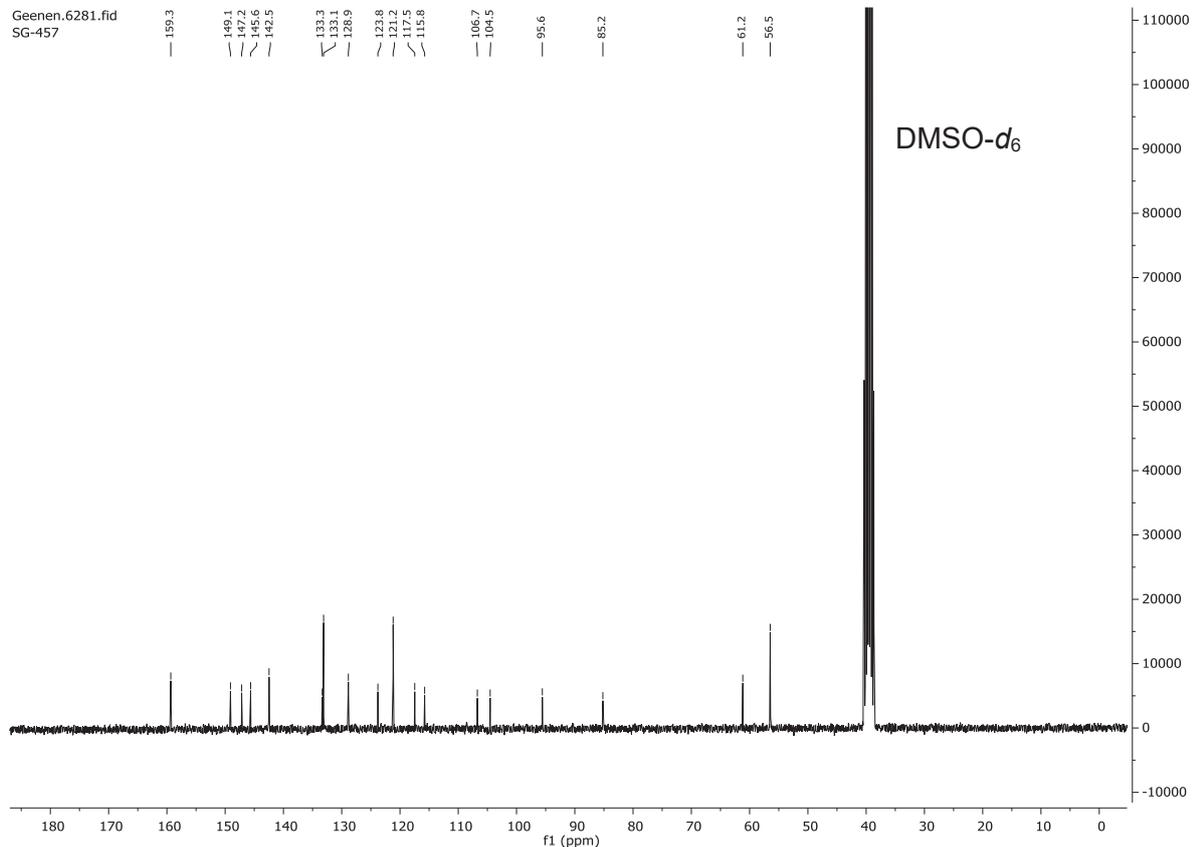
5-((4-*N,N,N*-Trimethylaminophenyl)ethynyl)8-methoxypsoralentetrafluoroborat

(36)

Geenen.6280.fid
SG-457



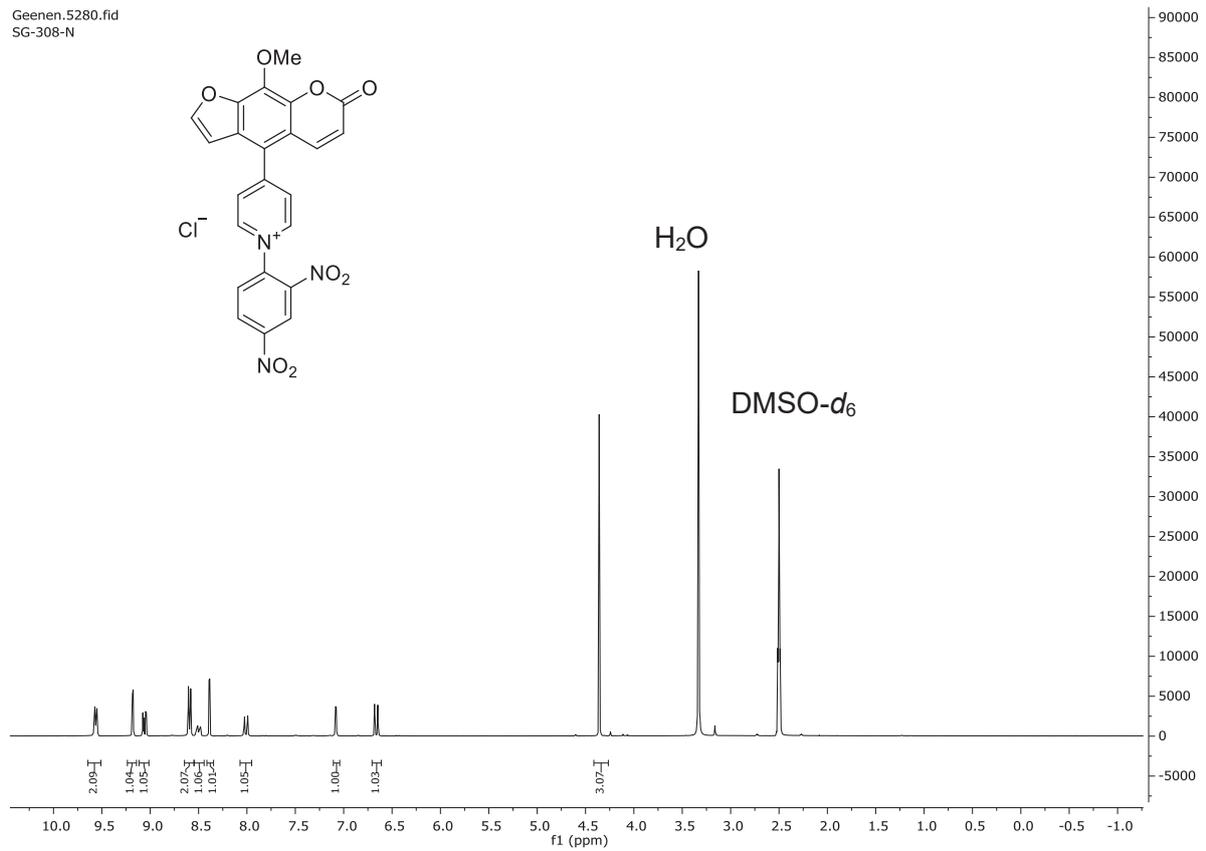
¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 36 (300 MHz, DMSO-*d*₆, 293 K).



¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 36 (75 MHz, DMSO-*d*₆, 293 K).

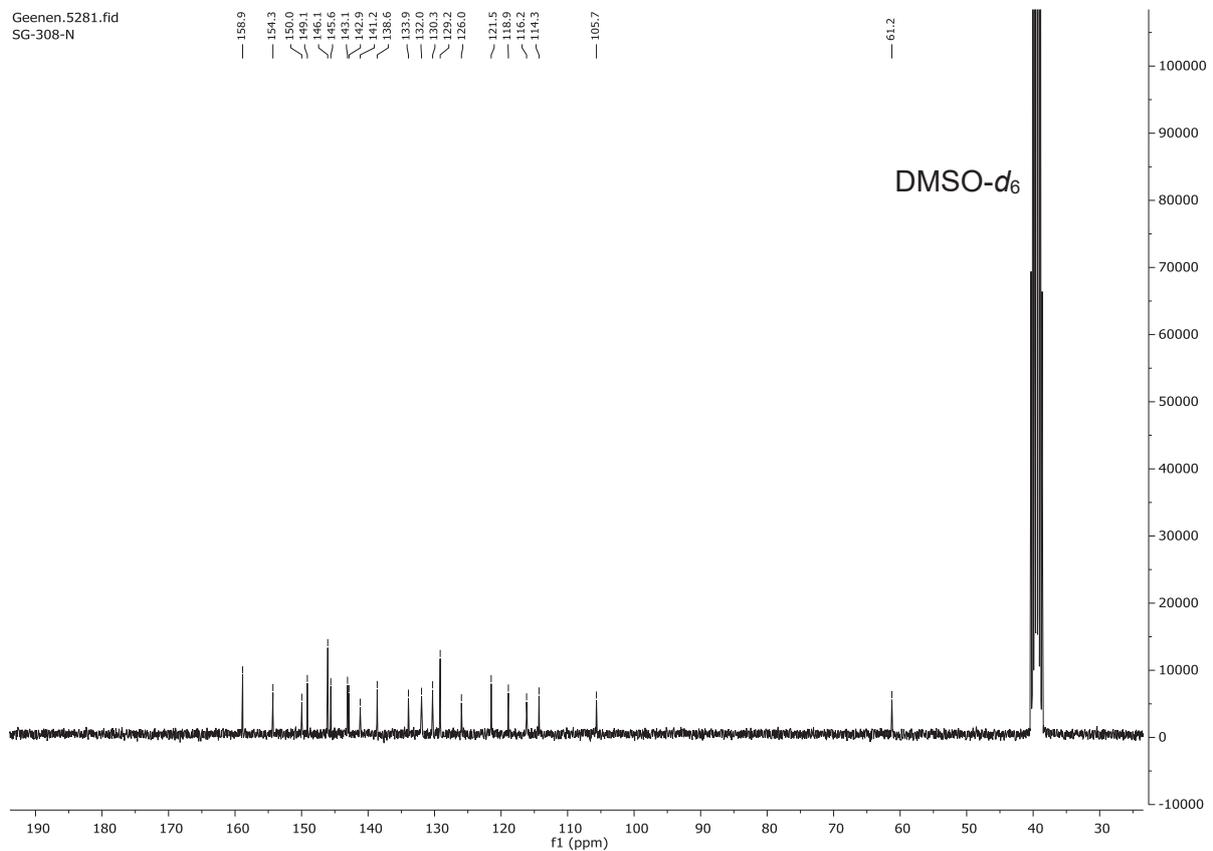
5-(1-(2,4-Dinitrophenyl)pyridinium-4-yl)8-methoxypsoralenchlorid (37)

Geenen.5280.fid
SG-308-N



¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 37 (300 MHz, DMSO-d₆, 293 K).

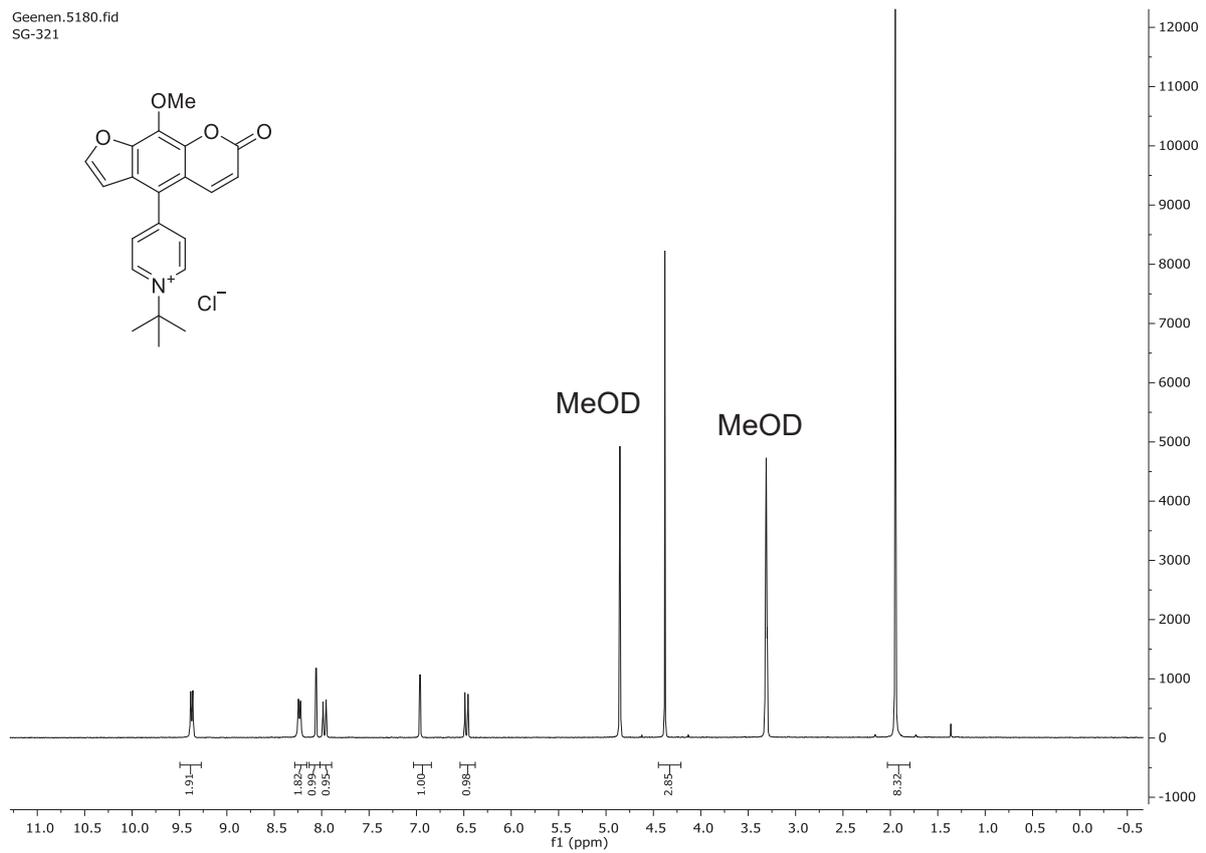
Geenen.5281.fid
SG-308-N



¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 37 (75 MHz, DMSO-d₆, 293 K).

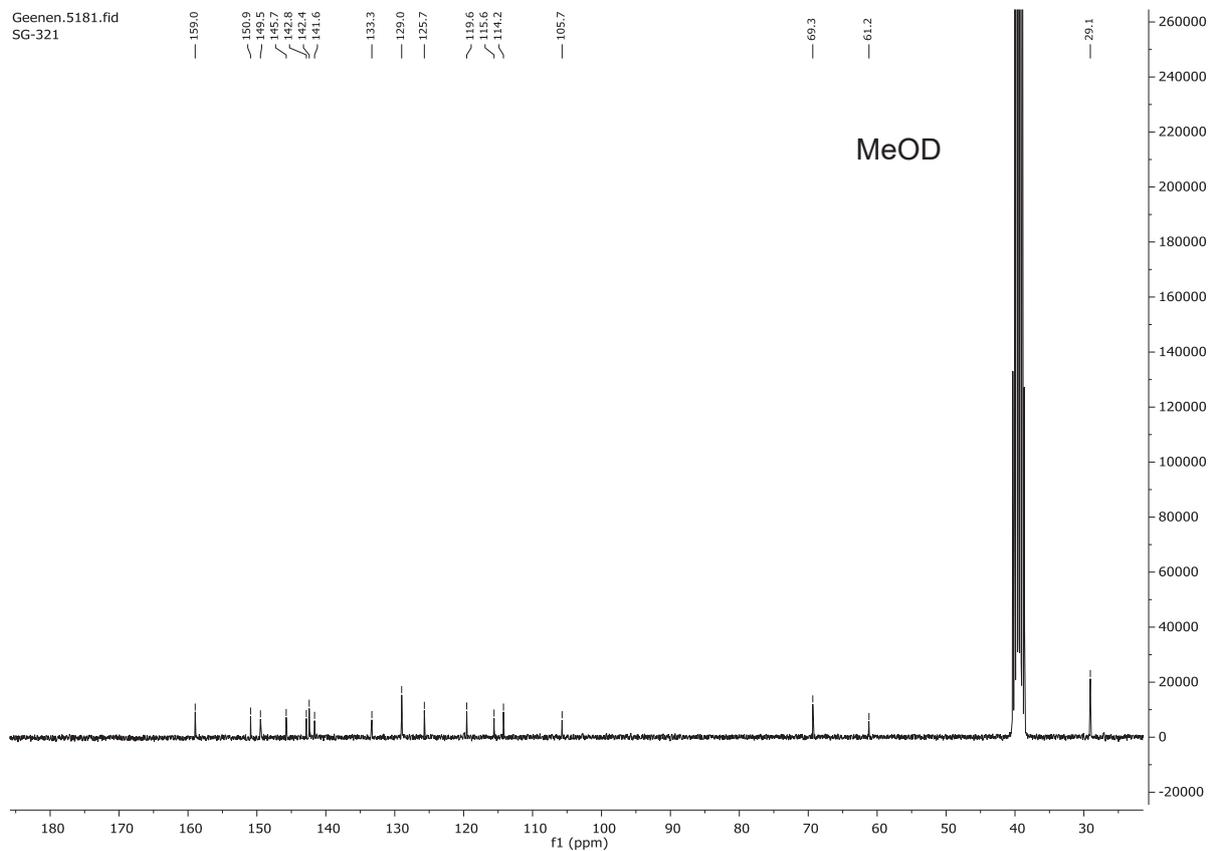
5-(1-(*tert*-Butyl)pyridinium-4-yl)8-methoxypsoralenchlorid (**38**)

Geenen.5180.fid
SG-321



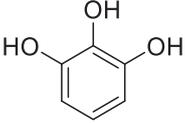
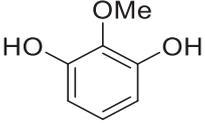
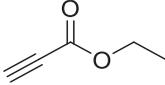
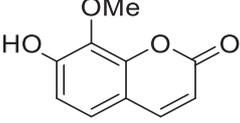
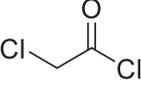
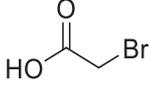
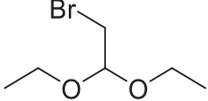
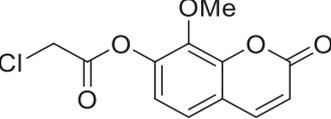
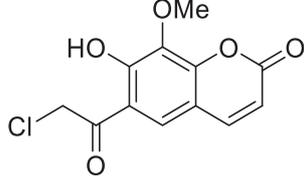
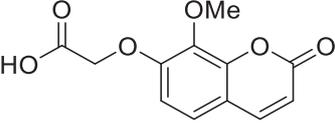
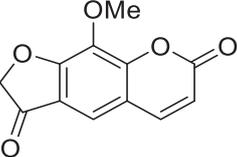
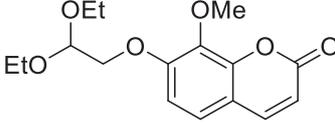
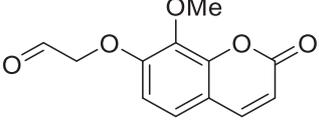
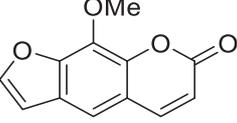
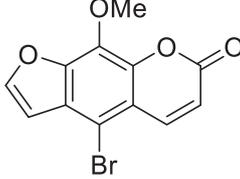
¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **38** (300 MHz, MeOD, 293 K).

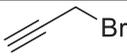
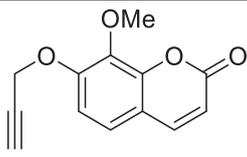
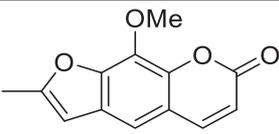
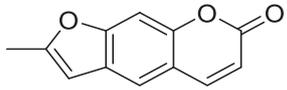
Geenen.5181.fid
SG-321

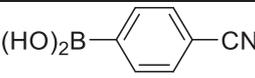
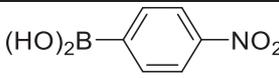
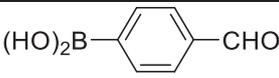
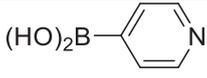
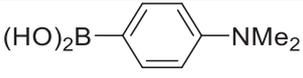
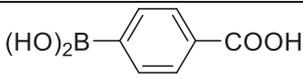
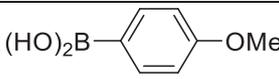
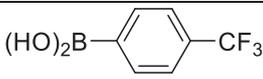


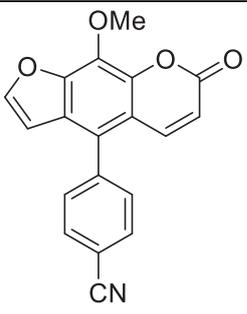
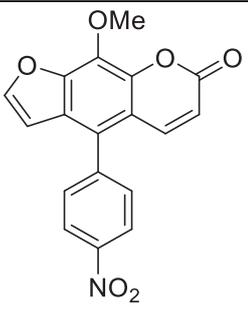
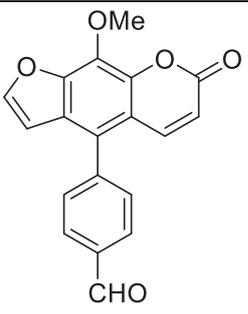
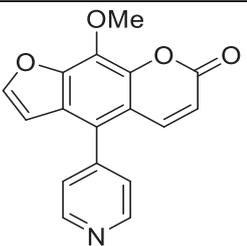
¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **38** (75 MHz, MeOD, 293 K).

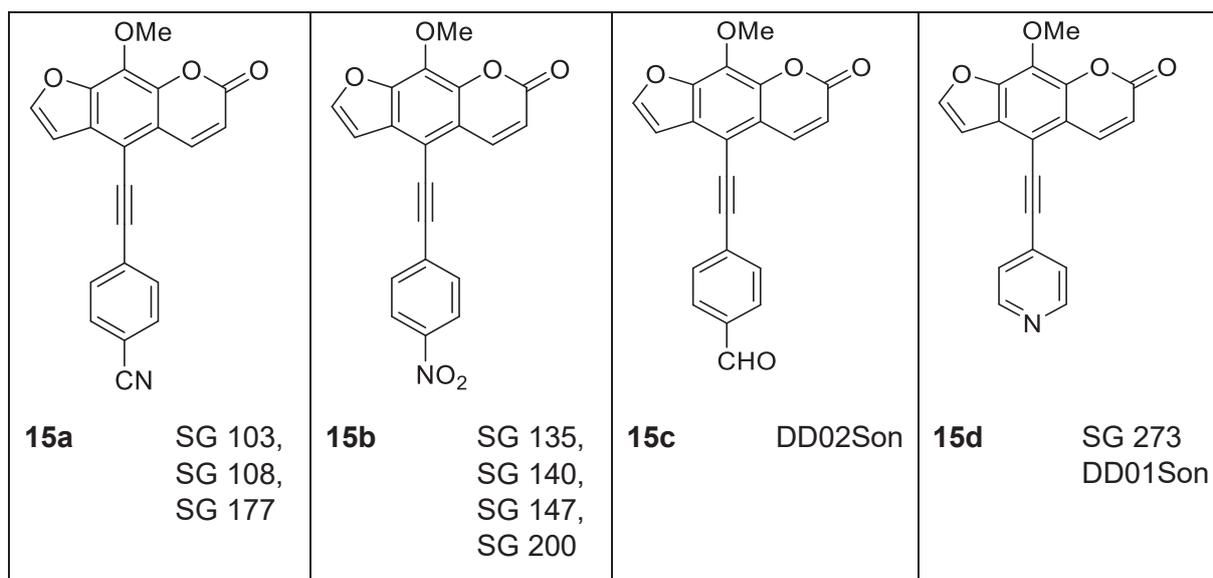
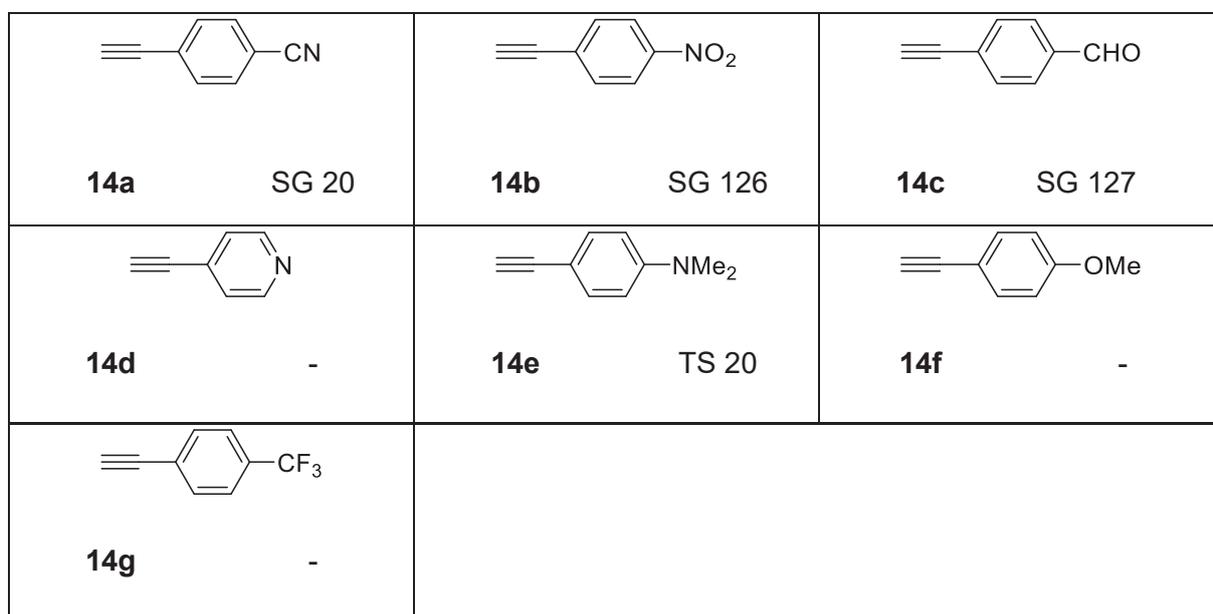
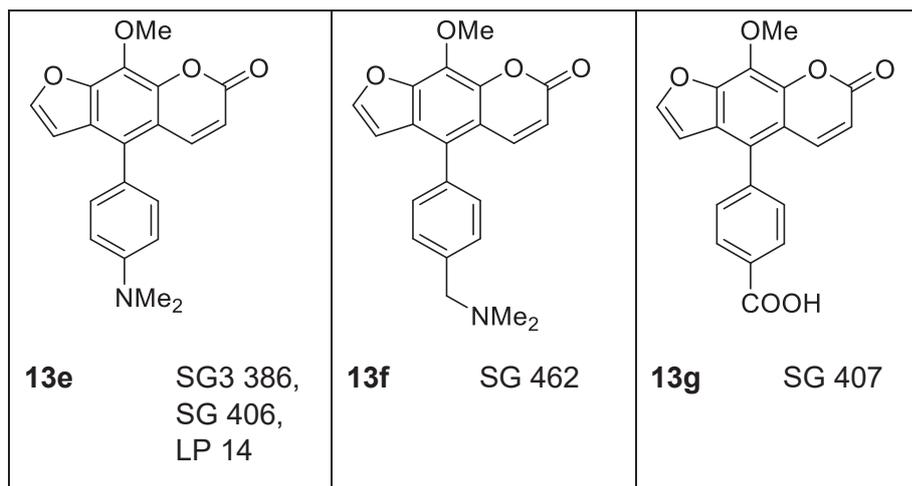
7 Molekülverzeichnis

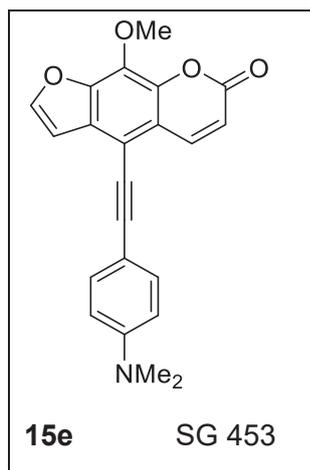
 <p>1 -</p>	 <p>2 SG 01, SG 001-26</p>	 <p>3a -</p>
 <p>4a SG 02, SG 47</p>	 <p>5a -</p>	 <p>5b -</p>
 <p>5c -</p>	 <p>6a SG 15</p>	 <p>6aa SG 23-28</p>
 <p>6b SG 34</p>	 <p>6ba SG 35</p>	 <p>6c SG 70, SG 89</p>
 <p>6ca SG 69, SG 73</p>	 <p>7a SG 71, SG 72, SG 74, SG 136</p>	 <p>8a SG 98</p>

 <p>9 -</p>	 <p>10 SG 48</p>	 <p>11a SG 51</p>
 <p>11b SG 51</p>		

 <p>12a -</p>	 <p>12b -</p>	 <p>12c -</p>
 <p>12d -</p>	 <p>12e -</p>	 <p>12f -</p>
 <p>12g -</p>	 <p>12h -</p>	 <p>12i -</p>

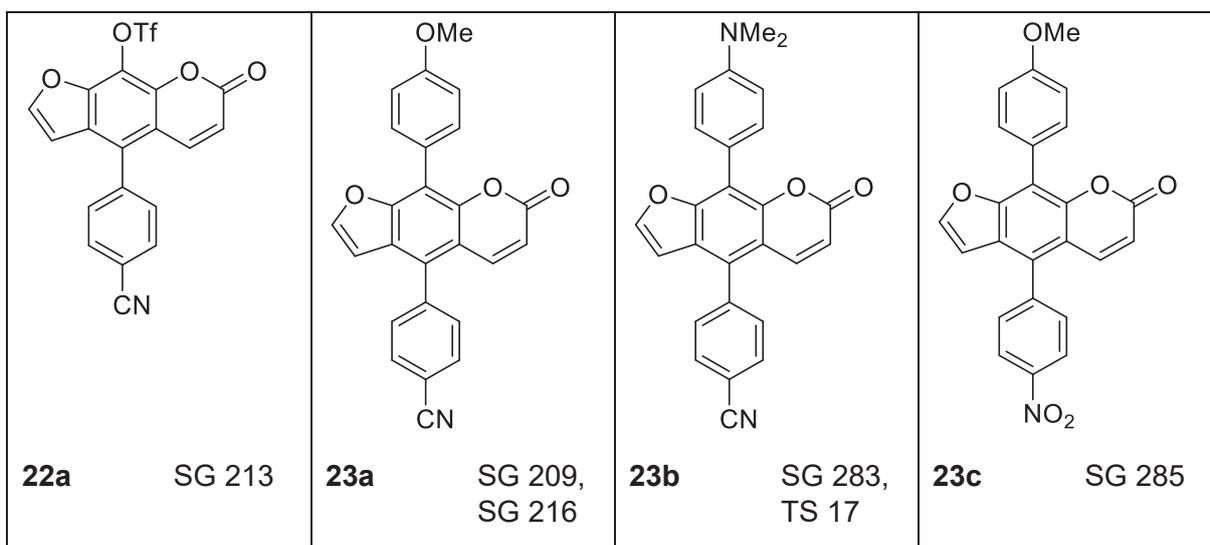
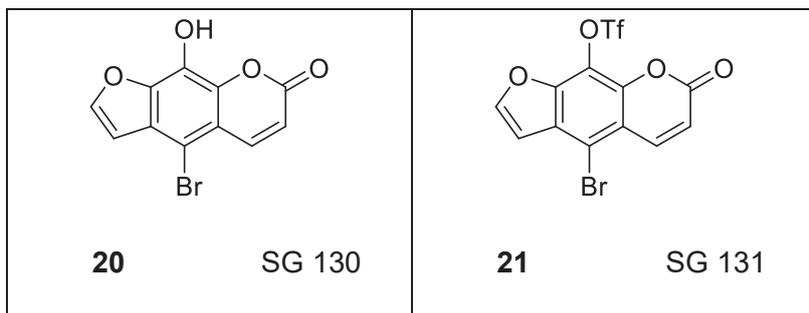
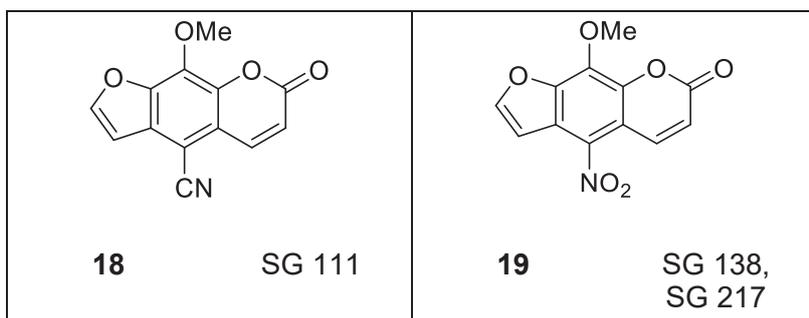
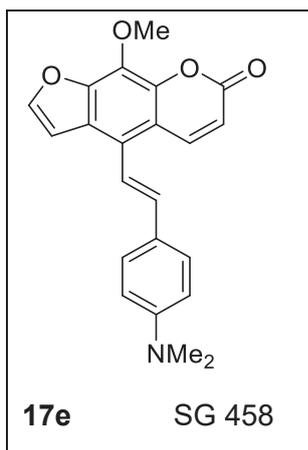
 <p>13a SG 101, SG 412</p>	 <p>13b SG 133</p>	 <p>13c DD 02Suz</p>	 <p>13d SG 233, SG 265, SG 270, DD 01Suz</p>
--	--	---	--

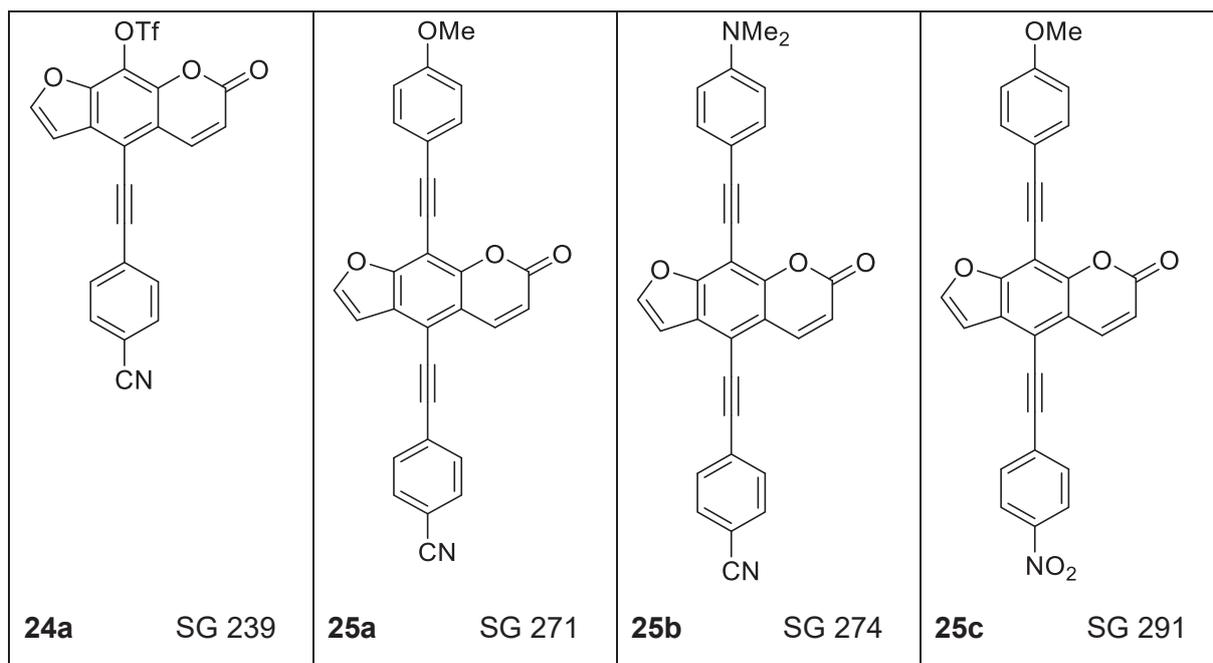
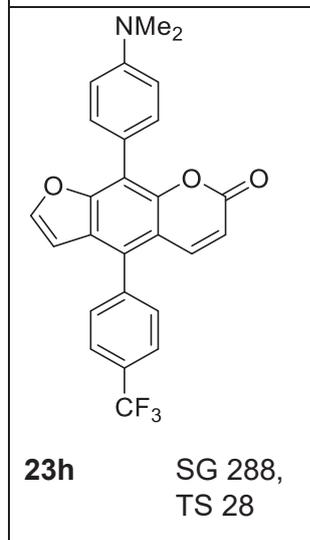
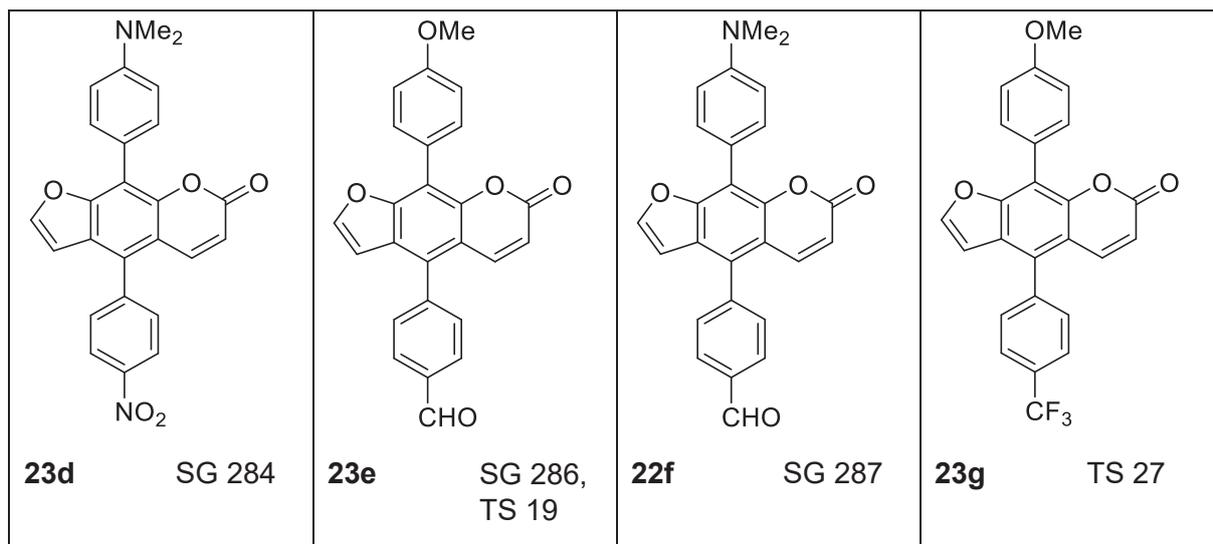


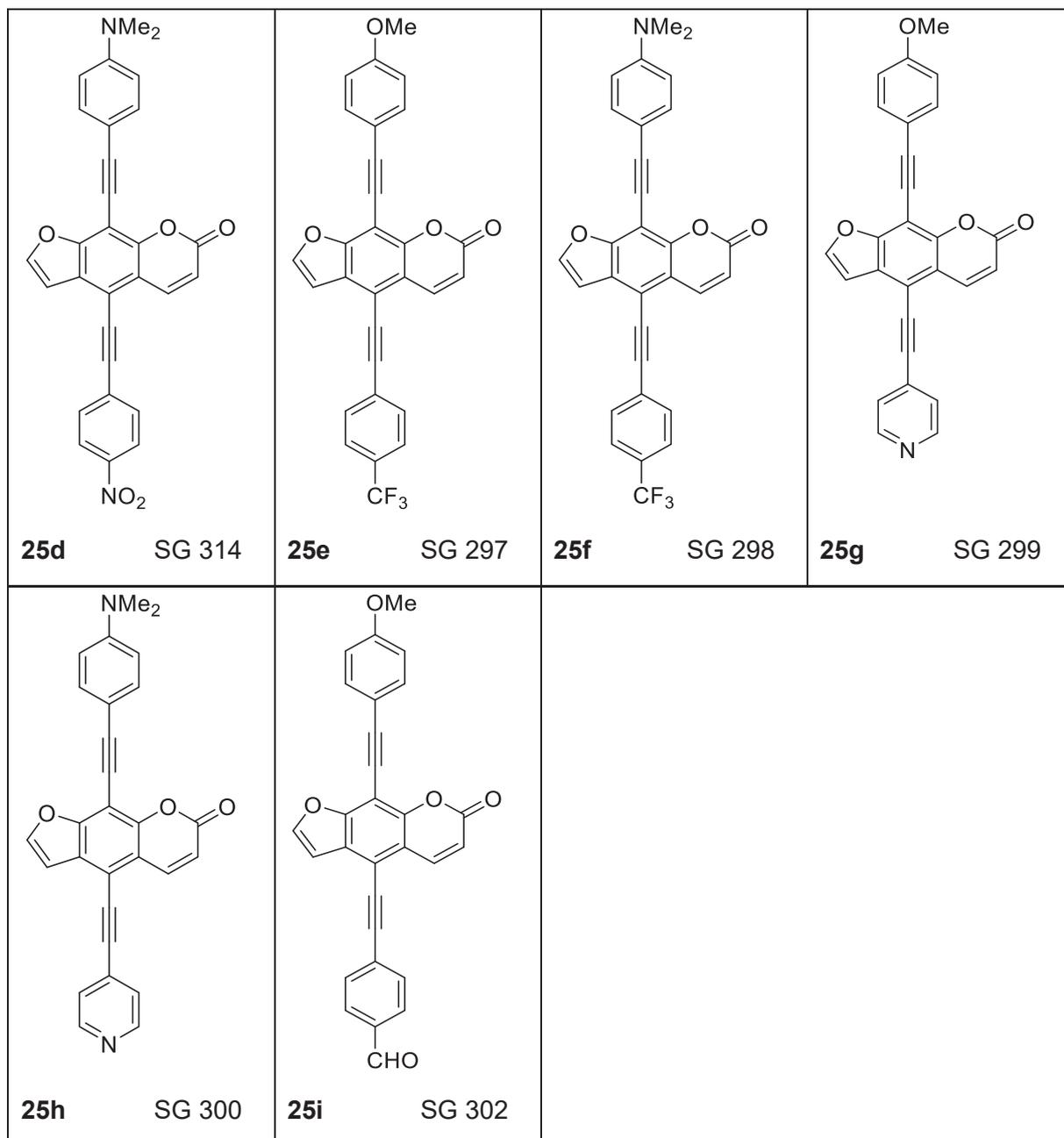


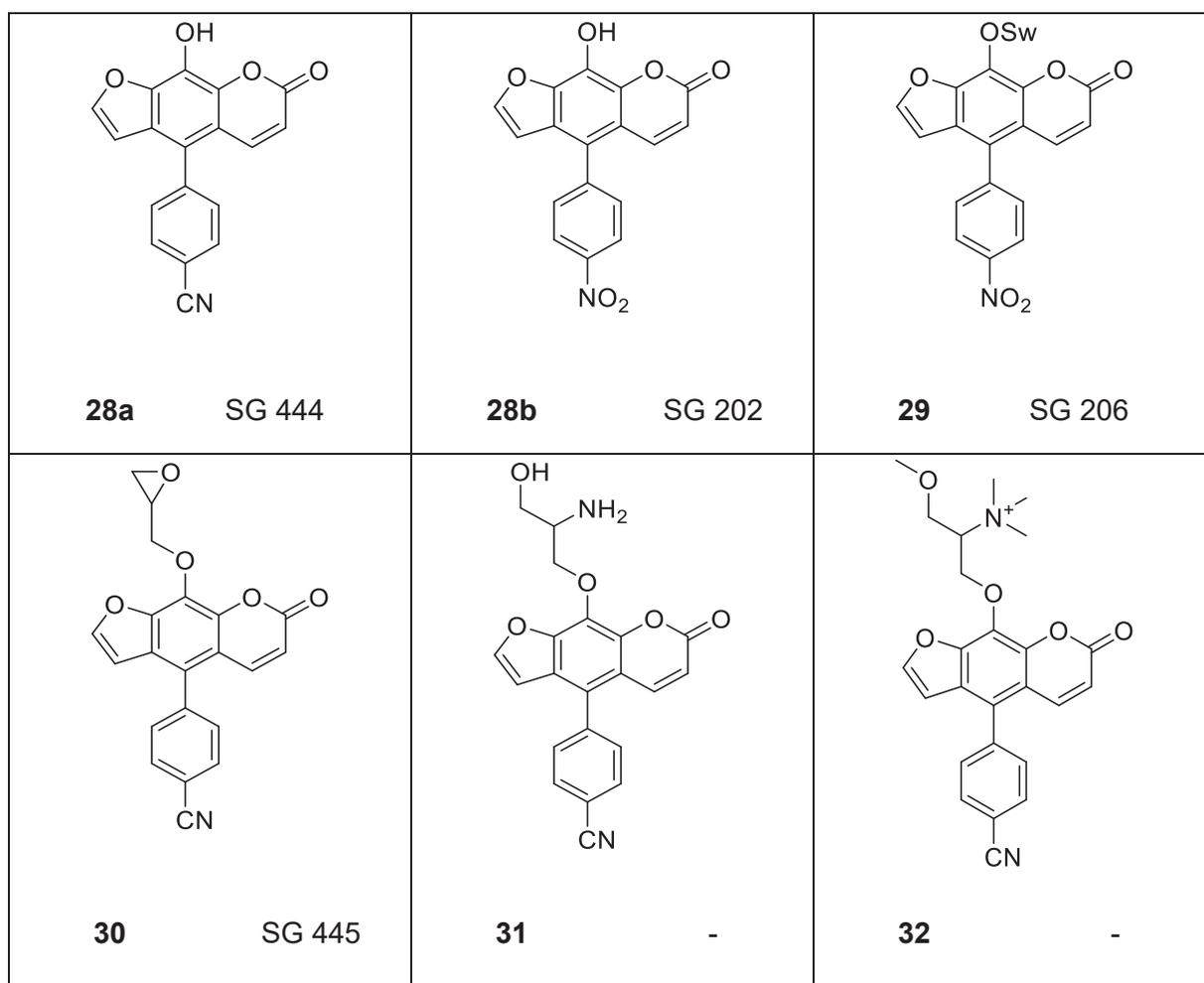
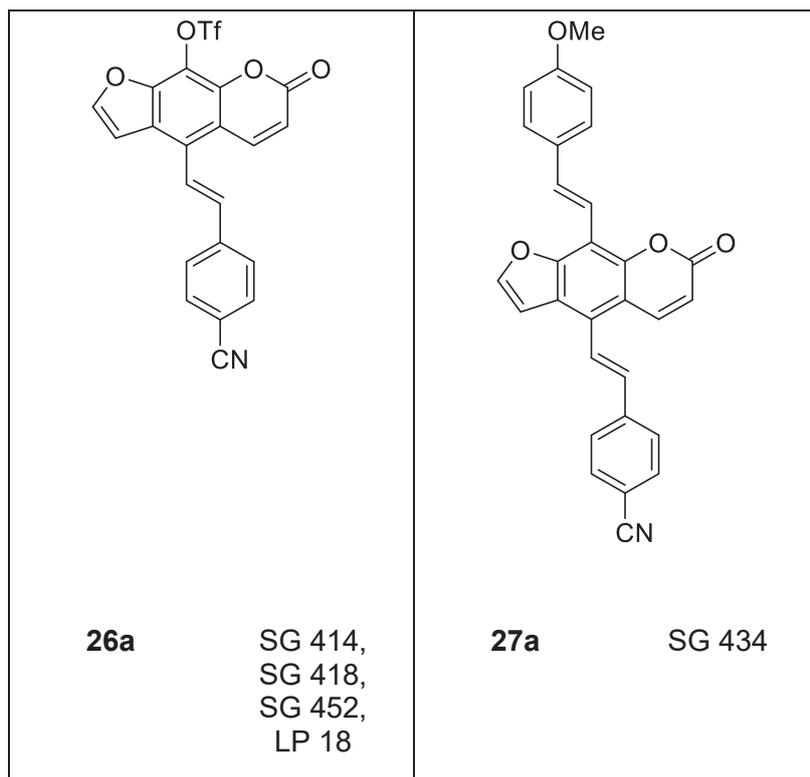
<p>16a -</p>	<p>16b -</p>	<p>16c DD VB</p>
<p>16d -</p>	<p>16e -</p>	

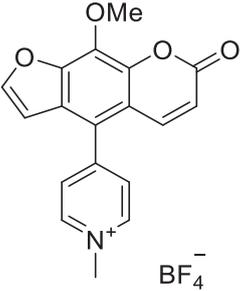
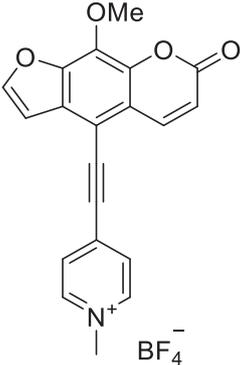
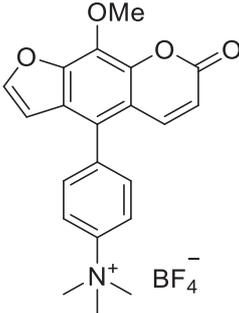
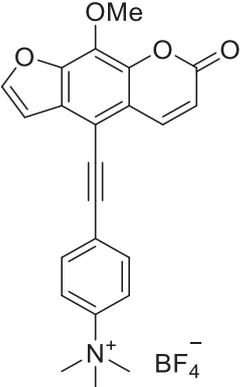
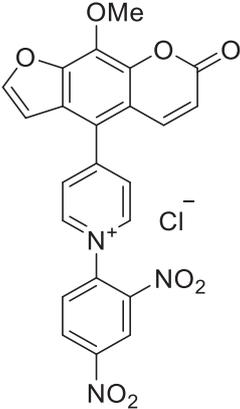
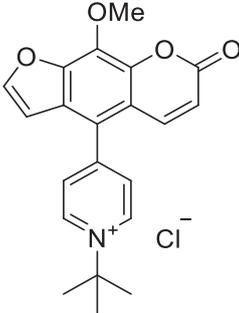
<p>17a SG 105, SG 176, SG 447</p>	<p>17b SG 132, SG 148, SG 448, DD02H</p>	<p>17c DD03H</p>	<p>15d SG 317, DD01H</p>
---	--	------------------------------	--









 <p>33 SG 237, SG 272, SG 276</p>	 <p>34 SG 277</p>	 <p>35 SG 415, LP 19</p>
 <p>36 SG 457</p>	 <p>37 SG 308</p>	 <p>38 SG 321</p>

9 Literaturverzeichnis

- [1] <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/273406/umfrage/entwicklung-der-lebenserwartung-bei-geburt--in-deutschland-nach-geschlecht/> (21.02.2020,13:01).
- [2] <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/153966/umfrage/prognose-zum-anstieg-von-zivilisationskrankheiten-bis-2050/> (21.02.2020, 13:09).
- [3] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature* **1953**, 171, 737-738. DOI: 10.1038/171737a0
- [4] J. D. Watson, F. H. Crick, *Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature* **1953**, 171, 964-967. DOI: 10.1001/jama.1993.03500150079031
- [5] M. Bansal, *DNA structure: Revisiting the Watson–Crick. Curr. Sci.* **2003**, 85, 557.
- [6] a) A. Hüttermann, *Die Wasserstoffbrückenbindung: Eine Bindung fürs Leben*, Oldenbourg Wissenschaftsverlag, München, **2011**, S. 53-55; b) T. Lindahl, *Instability and decay of the primary structure of DNA. Nature* **1993**, 362, 709-715. DOI: 10.1038/362709a0
- [7] W. J. Schreier, P. Gilch, W. Zinth, *Early events of DNA photodamage. Annu. Rev. Phys. Chem.* **2015**, 66, 497-519. DOI: 10.1146/annurev-physchem-040214-121821
- [8] E. C. Friedberg, G. C. Walker, W. Siede, R. D. Wood, *DNA repair and mutagenesis*, American Society for Microbiology Press, Washington, D. C., **2005**.
- [9] a) O. D. Schärer, *Chemie und Biologie der DNA-Reparatur. Angew. Chem.* **2003**, 115, 3052-3082. DOI: 10.1002/ange.200200523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2946-2974. DOI: 10.1002/anie.200200523; b) E. C. Friedberg, L. D. McDaniel, R. A. Schultz, *The role of endogenous and exogenous DNA damage and mutagenesis. Curr. Opin. Genet. Dev.* **2004**, 14, 5-10. DOI: 10.1016/j.gde.2003.11.001
- [10] T. Lindahl, P. Karran, R. D. Wood, *DNA excision repair pathways. Curr. Opin. Genet. Dev.* **1997**, 7, 158-169. DOI: 10.1016/S0959-437X(97)80124-4
- [11] S. Grimm, *Die Apoptose: Programmierter Zelltod. Chem. unserer Zeit* **2003**, 37, 172-178. DOI: 10.1002/ciuz.200300260
- [12] a) R. Wetzker, *Induzierte Apoptose als Therapiekonzept in der Onkologie. Der Onkologe* **2000**, 6, 438-442. DOI: 10.1007/s007610070105; b) M. Laporte, P. Galand, D. Fokan, C. De Graef, M. Heenen, *Apoptosis in established and healing psoriasis. Dermatology* **2000**, 200, 314-316. DOI: 10.1159/000018394
- [13] a) R. K. Gibb, D. D. Taylor, T. Wan, D. M. O'Connor, D. L. Doering, Ç. Gerçel-Taylor, *Apoptosis as a Measure of Chemosensitivity to Cisplatin and Taxol Therapy in Ovarian Cancer Cell Lines. Gynecol. Oncol.* **1997**, 65, 13-22. DOI: 10.1006/gyno.1997.4637; b) J. A. Houghton, P. J. Houghton, *Cellular responses to antimetabolite anticancer agents: cytostasis versus cytotoxicity. Prog. Cell Cycle Res.* **1996**, 2, 175-185. DOI: 10.1007/978-1-4615-5873-6_17

- [14] a) J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier?* *Science* **2009**, 325, 161-165. DOI: 10.1126/science.1168243 ; b) T. A. M. Gulder, B. S. Moore, *Salinosporamid-Naturstoffe: potente Inhibitoren des 20S-Proteasoms als vielversprechende Krebs-Chemotherapeutika.* *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9534-9556. 10.1002/ange.201000728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9346-9367. DOI: 10.1002/anie.201000728
- [15] a) G. M. Cragg, D. J. Newman, *Nature: a vital source of leads for anticancer drug development.* *Phytochem. Rev.* **2009**, 8, 313-331. DOI: 10.1007/s11101-009-9123-y; b) G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents.* *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012-3043. DOI: 10.1021/cr900019j; c) C. Bailly, *Ready for a comeback of natural products in oncology.* *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 77, 1447-1457. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.12.013
- [16] G. J. Creemers, B. Lund, J. Verweij, *Topoisomerase I inhibitors: topotecan and irinotecan.* *Cancer Treat. Rev.* **1994**, 20, 73-96. DOI: 10.1016/0305-7372(94)90011-6
- [17] E. Aulbert, W. Nehls, *Palliative internistisch-onkologische Tumorthherapie*, Schattauer, Stuttgart, **1997**, S. 633-663.
- [18] J. Verweij, H. M. Pinedo, *Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations.* *Anti-Cancer Drugs* **1990**, 1, 5-13.
- [19] B. Ljunggren, *Psoralen photoallergy caused by plant contact.* *Contact Dermatitis* **1977**, 3, 85-90. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1977.tb03604.x
- [20] J. E. Hearst, *Photochemistry of the psoralens.* *Chem. Res. Toxicol.* **1989**, 2, 69-75. DOI: 10.1021/tx00008a001
- [21] a) F. Casetti, R. Huber, C. M. Schempp, *Unverträglichkeitsreaktionen der Haut auf Pflanzen.* *Schweiz. Z. Ganzheitsmed.* **2011**, 23, 144-146. DOI: 10.1159/000328436; b) A. V. Tataurov, Y. You, R. Owczarzy, *Predicting ultraviolet spectrum of single stranded and double stranded deoxyribonucleic acids.* *Biophys. Chem.* **2008**, 133, 66-70. DOI: 10.1016/j.bpc.2007.12.004
- [22] J. W. Tessman, S. T. Isaacs, J. E. Hearst, *Photochemistry of the furan-side 8-methoxypsoralen-thymidine monoadduct inside the DNA helix. Conversion to diadduct and to pyrone-side monoadduct.* *Biochemistry* **1985**, 24, 1669-1676. DOI: 10.1021/bi00328a015
- [23] F. Dall'Acqua, M. Terbojevich, S. Marciani, D. Vedaldi, M. Recher, *Investigation on the dark interaction between furocoumarins and DNA.* *Chem. Biol. Interact.* **1978**, 21, 103-115. DOI: 10.1016/0009-2797(78)90071-6
- [24] J. Moan, V. Iani, L. Ma, *Choice of the proper wavelength for photochemotherapy BiOS Europe '95*, **1996**. DOI: 10.1117/12.230948

- [25] I. Paterson, E. A. Anderson, *The Renaissance of Natural Products as Drug Candidates. Science* **2005**, *310*, 451-453. DOI: 10.1126/science.1116364
- [26] C. P. Bryan, G. E. Smith, *Ancient Egyptian medicine: the papyrus ebers*, Ares Publishers Inc., Chicago, **1974**.
- [27] P. V. Prasad, *Atharvaveda and its materia medica. Bull. Indian Inst. Hist. Med. Hyderabad* **2000**, *30*, 83-92.
- [28] a) T. F. Anderson, J. J. Voorhees, *Psoralen photochemotherapy of cutaneous disorders. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1980**, *20*, 235-257. DOI: 10.1146/annurev.pa.20.040180.001315; b) T. B. Fitzpatrick, M. Pathak, *Part IV: Basic Considerations of the Psoralens: Historical Aspects of Methoxsalen and Other Furocoumarins. J. Invest. Dermatol.* **1959**, *32*, 229-231. DOI: 10.1007/BF00993733
- [29] C. Schempp, in *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2006*, Springer Verlag, Heidelberg **2007**, S. 270-273.
- [30] a) A. M. Zobel, J. Wang, R. E. March, S. A. Brown, *Identification of eight coumarins occurring with psoralen, xanthotoxin, and bergapten on leaf surfaces. J. Chem. Ecol.* **1991**, *17*, 1859-1870. DOI: 10.1007/BF00993733; b) A. M. Zobel, S. A. Brown, *Psoralens on the surface of seeds of Rutaceae and fruits of Umbelliferae and Leguminosae. Can. J. Bot.* **1991**, *69*, 485-488. DOI: 10.1139/b91-065
- [31] a) H. Grisebach, J. Ebel, *Phytoalexine, chemische Abwehrstoffe höherer Pflanzen? Angew. Chem.* **1978**, *90*, 668-681. DOI: 10.1002/ange.19780900906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 635-647. DOI: 10.1002/anie.197806351; b) J. B. Harborne, *The natural Coumarins: occurrence, chemistry and biochemistry. Plant Cell Environ.* **1982**, *5*, 435-436. DOI: 10.1111/1365-3040.ep11611630
- [32] A. K. Gupta, T. F. Anderson, *Psoralen photochemotherapy. J. Am. Acad. Dermatol.* **1987**, *17*, 703-734. DOI: 10.1016/S0190-9622(87)70255-2
- [33] A. M. El-Mofty, M. M. Nada, *Vitiligo and Its Treatment. Australas. J. Dermatol.* **1974**, *15*, 15-22. DOI: 10.1111/j.1440-0960.1974.tb00521.x
- [34] J. A. Parrish, T. B. Fitzpatrick, L. Tanenbaum, M. A. Pathak, *Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. N. Engl. J. Med.* **1974**, *291*, 1207-1211. DOI: 10.1056/NEJM197412052912301
- [35] a) F. J. Child, T. J. Mitchell, S. J. Whittaker, J. J. Scarisbrick, P. T. Seed, R. Russell-Jones, *A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. Clin. Exp. Dermatol.* **2004**, *29*, 231-236. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01525.x; b) D. Humme, A. Nast, R. Erdmann, S. Vandersee, M. Beyer, *Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. Cancer Treat. Rev.* **2014**, *40*, 927-933. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.06.005

- [36] a) J. Cadet, C. Anselmino, T. Douki, L. Voituriez, *New trends in photobiology: Photochemistry of nucleic acids in cells. J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1992**, *15*, 277-298. DOI: 10.1016/1011-1344(92)85135-H; b) M. Sasaki, F. Meguro, E. Kumazawa, H. Fujita, H. Kakishima, T. Sakata, *Evidence for uptake of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen by cellular nuclei. Mutat. Res./Fund. Mol. M.* **1988**, *197*, 51-58. DOI: 10.1016/0027-5107(88)90139-X; c) N. Kitamura, S. Kohtani, R. Nakagaki, *Molecular aspects of furocoumarin reactions: Photophysics, photochemistry, photobiology, and structural analysis. J. Photochem. Photobiol. C* **2005**, *6*, 168-185. DOI: 10.1016/j.jphotochemrev.2005.08.002
- [37] J. Diekmann, J. Gontcharov, S. Fröbel, C. Torres Ziegenbein, W. Zinth, P. Gilch, *The Photoaddition of a Psoralen to DNA Proceeds via the Triplet State. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13643-13653. DOI: 10.1021/jacs.9b06521
- [38] A. Oroskar, G. Olack, M. J. Peak, F. P. Gasparro, *4'-Aminomethyl-4,5',8-Trimethylpsoralen Photochemistry - the effect of concentration and UVA fluence on photoadduct formation in poly(dAdT) and calf thymus DNA Photochem. Photobiol.* **1994**, *60*, 567-573. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05149.x
- [39] S. I. Smith, J. S. Brodbelt, *Rapid characterization of cross-links, mono-adducts, and non-covalent binding of psoralens to deoxyoligonucleotides by LC-UV/ESI-MS and IRMPD mass spectrometry. Analyst* **2010**, *135*, 943-952. DOI: 10.1039/B924023C
- [40] A. Heng, B. Sauvezie, L. Genestier, F. Demeocq, A. Dosgilbert, P. Deteix, *PUVA apoptotic response in activated and resting human lymphocytes. Transfus. Apher. Sci.* **2003**, *28*, 43-50. DOI: 10.1016/S1473-0502(02)00099-X
- [41] E. Sage, E. Moustacchi, *Sequence context effects on 8-methoxypsoralen photobinding to defined DNA fragments. Biochemistry* **1987**, *26*, 3307-3314. DOI: 10.1021/bi00386a010
- [42] S. Fröbel, L. Levi, S. M. Ulamec, P. Gilch, *Photoinduced electron transfer between psoralens and DNA: Influence of DNA sequence and substitution. Chemphyschem* **2016**, *17*, 1377-1386. DOI: 10.1002/cphc.201500889
- [43] S. Fröbel, Inaugural-Dissertation, *Ultraschnelle Prozesse bei der therapeutisch genutzten Photochemie von Psoralenen in DNA*, April **2016**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [44] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519. DOI: 10.1080/00397918108063618
- [45] a) A. Suzuki, *Kreuzkupplungen von Organoboranen: ein einfacher Weg zum Aufbau von C-C-Bindungen (Nobel-Aufsatz). Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854-6869. DOI: 10.1002/ange.201101379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737. DOI:

- 10.1002/anie.201101379; b) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Vom Edelmetall zum Nobelpreis: Palladiumkatalysierte Kupplungen als Schlüssel­methode in der organischen Synthese*. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9231-9234. DOI: 10.1002/ange.201006374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050. DOI: 10.1002/anie.201006374
- [46] K. Ritter, *Synthetic Transformations of Vinyl and Aryl Triflates*. *Synthesis* **1993**, 735-762. DOI: 10.1055/s-1993-25931
- [47] A. Suzuki, *Organoborane coupling reactions (Suzuki coupling)*. *P. Jpn. Acad. B* **2004**, *80*, 359-371. DOI: 10.2183/pjab.80.359
- [48] N. Miyaura, A. d. Meijere, F. Diederich, *Metal-catalyzed Crosscoupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 53.
- [49] D. Astruc, *The 2010 Chemistry Nobel Prize to R.F. Heck, E. Negishi, and A. Suzuki for palladium-catalyzed cross-coupling reactions*. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *399*, 1811-1814. DOI: 10.1007/s00216-010-4555-1
- [50] R. F. Heck, J. P. Nolley, *Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides*. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322. DOI: 10.1021/jo00979a024
- [51] a) T. Yao, T. Liu, C. Zhang, *Palladium-catalyzed domino Heck/intermolecular cross-coupling: efficient synthesis of 4-alkylated isoquinoline derivatives*. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2386-2389. DOI: 10.1039/C6CC10075A; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *Heck Reactions in the Presence of P(t-Bu)₃: Expanded Scope and Milder Reaction Conditions for the Coupling of Aryl Chlorides*. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11. DOI: 10.1021/jo9820059
- [52] D. Schils, F. Stappers, G. Solberghe, R. van Heck, M. Coppens, D. Van den Heuvel, P. Van der Donck, T. Callewaert, F. Meeussen, E. D. Bie, K. Eersels, E. Schouteden, *Ligandless Heck Coupling between a Halogenated Aniline and Acrylonitrile Catalyzed by Pd/C: Development and Optimization of an Industrial-Scale Heck Process for the Production of a Pharmaceutical Intermediate*. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 530-536. DOI: 10.1021/op8000383
- [53] R. F. Heck, *Mechanism of arylation and carbomethoxylation of olefins with organopalladium compounds*. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707-6714. DOI: 10.1021/ja01052a029
- [54] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines*. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)91094-3

- [55] H. A. Dieck, F. R. Heck, *Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives*. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259-263. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)94049-X
- [56] L. Cassar, *Synthesis of aryl-and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes*. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253-257. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)94048-8
- [57] R. D. Stephens, C. E. Castro, *The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics*. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313-3315. DOI: 10.1021/jo01047a008
- [58] K. Sonogashira, *Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides*. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49. DOI: 10.1016/S0022-328X(02)01158-0
- [59] P. Y. Choy, W. K. Chow, C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Palladium-Catalyzed Sonogashira Coupling of Aryl Mesylates and Tosylates*. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9982-9985. DOI: 10.1002/chem.201001269
- [60] O. Vechorkin, D. Barmaz, V. Proust, X. Hu, *Ni-Catalyzed Sonogashira Coupling of Nonactivated Alkyl Halides: Orthogonal Functionalization of Alkyl Iodides, Bromides, and Chlorides*. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12078-12079. DOI: 10.1021/ja906040t
- [61] A. Hantzsch, *Über die Halochromie und »Solvatochromie« des Dibenzal-acetons und einfacherer Ketone, sowie ihrer Ketochloride*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A/B)* **1922**, 55, 953-979. DOI: 10.1002/cber.19220550420
- [62] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, **2006**.
- [63] a) Z. E. Lippert, *Spektroskopische Bestimmung des Dipolmomentes aromatischer Verbindungen im ersten angeregten Singulettzustand*. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1957**, 61, 962–975. DOI: 10.1002/bbpc.19570610819; b) N. Mataga, Y. Kaifu, M. Koizumi, *Solvent Effects upon Fluorescence Spectra and the Dipolemoments of Excited Molecules* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1956**, 29, 465-470. DOI: 10.1246/bcsj.29.465
- [64] W. Rettig, *Ladungstrennung in angeregten Zuständen entkoppelter Systeme – TICT-Verbindungen und Implikationen für die Entwicklung neuer Laserfarbstoffe sowie für den Primärprozeß von Sehvorgang und Photosynthese*. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 969-986. DOI: 10.1002/ange.19860981104; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 971-988. DOI: 10.1002/anie.198609711
- [65] a) R. C. Esse, B. E. Christensen, *Psoralenes. III. Cyclization Studies of Certain Substituted Coumarins and Coumarans*. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1565-1569. DOI: 10.1021/jo01079a024; b) J. N. Rây, S. S. Silooja, V. R. Vaid, *184. Experiments on the synthesis of bergapten and its derivatives. Part I. Furocoumarins*. *J. Chem. Soc.* **1935**,

- 813-816. DOI: 10.1039/JR9350000813; c) K. Hayakawa, M. Yodo, S. Ohsuki, K. Kanematsu, *Novel bicycloannulation via tandem vinylation and intramolecular Diels-Alder reaction of five-membered heterocycles: a new approach to construction of psoralen and azapsoralen*. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6735-6740. DOI: 10.1021/ja00334a044
- [66] a) D. Roux, S. Makki, F. Bévalot, P. Humbert, *Efficient Total Synthesis of 5-Methoxypsoralen*. *Synlett* **2007**, 129-130. DOI: 10.1055/s-2006-958420; b) W. Fowlks, *The chemistry of the psoralens*. *J. Invest. Dermatol.* **1959**, *32*, 249-254.
- [67] a) R. Ackroyd, C. Kelty, N. Brown, M. Reed, *The History of Photodetection and Photodynamic Therapy*. *Photochem. Photobiol.* **2001**, *74*, 656-669. DOI: 10.1562/0031-8655(2001)0740656thopap2.0.Co2; b) E. L. Bennett, J. Bonner, *Isolation of Plant Growth Inhibitors from *Thamnosma montana**. *Am. J. Bot.* **1953**, *40*, 29-33. DOI: 10.2307/2438489; c) D. P. Chakraborty, S. Roy, A. K. Chakraborty, *Vitiligo, Psoralen, and Melanogenesis: Some Observations and Understanding*. *Pigment Cell Res.* **1996**, *9*, 107-116. DOI: 10.1111/j.1600-0749.1996.tb00098.x
- [68] G. Caporale, F. Dall'Acqua, S. Marciani, A. Capozzi, *Studies on the Biosynthesis of Psoralen and Bergapten in the Leaves of *Ficus carica**. *Z. Naturforsch. B* **1970**, *25*, 700-703. DOI: 10.1515/znb-1970-0709
- [69] F. Dall'Acqua, A. Capozzi, S. Marciani, G. Caporale, *Biosynthesis of Furocoumarins: Further Studies on *Ruta graveolens**. *Z. Naturforsch. B* **1972**, *27*, 813-817. DOI: 10.1515/znb-1972-0717
- [70] S. A. Brown, M. El-Dakhkhny, W. Steck, *Biosynthesis of linear furanocoumarins*. *Can. J. Biochem.* **1970**, *48*, 863-871. DOI: 10.1139/o70-136
- [71] W. Steck, M. El-Dakhkhny, S. A. Brown, *The role of marmesin and columbianetin in the biosyntheses of furanocoumarins*. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4805-4808. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)88815-8
- [72] E. Bisagni, *Synthesis of psoralens and analogues*. *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, *14*, 23-46. DOI: 10.1016/1011-1344(92)85081-5
- [73] a) E. Späth, M. Pailer, *The natural cumarine, XIII. Announcement. Synthesis of angelicin (from *Angelica archangelica*)*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 1212-1213. DOI: 10.1002/cber.19340670717; b) E. Späth, B. L. Manjunath, M. Pailer, H. S. Jois, *Synthese und Konstitution des Psoralens*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A/B)* **1936**, *69*, 1087-1090. DOI: 10.1002/cber.19360690533
- [74] J. K. MacLeod, B. R. Worth, *Synthesis of benzofuranoid systems. I. Furocoumarins, benzofurans and dibenzofurans*. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 237-240. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)84289-1

- [75] a) V. Ahluwalin, C. Prakash, S. Bala, *A convenient synthesis of psoralen derivatives: Psoralen, 4-methyl-psoralen and 4-phenyl-psoralen. Monatsh. Chem./Chem. Mon.* **1980**, *111*, 877-882. DOI: 10.1007/BF00899252; b) E. Zubía, F. R. Luis, G. M. Massanet, I. G. Collado, *An efficient synthesis of furanocoumarins. Tetrahedron* **1992**, *48*, 4239-4246. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)92200-8
- [76] B. M. Aquila, *A new synthesis of 8-methylpsoralen utilizing a palladium-copper catalyzed reaction to generate the furan ring and thus allowing for the generation of novel analogs in the 5'-position. Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2795-2798. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)00509-1
- [77] D. Mal, M. Bandhyopadhyay, K. Datta, K. V. S. N. Murty, *Anionic [4+2] cycloaddition strategy to linear furocoumarins: Synthesis of 8-methoxypsoralen and its isoster. Tetrahedron* **1998**, *54*, 7525-7538. DOI: 10.1016/S0040-4020(98)00387-1
- [78] D. Mal, K. V. S. N. Murty, K. Datta, *A sequential anionic [4+2] cycloaddition and thermal [4+2] cycloreversion strategy to furocoumarins : A concise synthesis of methoxsalen. Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9617-9618. DOI: 10.1016/0040-4039(94)88526-5
- [79] B.-L. Zhang, F.-D. Wang, J.-M. Yue, *A new efficient method for the total synthesis of linear furocoumarins. Synlett* **2006**, 567-570. DOI: 10.1055/s-2006-926250
- [80] a) V. S. Raju, G. V. Subbaraju, M. S. Manhas, Z. Kaluza, A. K. Bose, *Synthesis of kukulkanins A and B-methoxy chalcones from Mimosa tenuifolia L. Tetrahedron* **1992**, *48*, 8347-8352. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)86583-2; b) R. A. Leao, P. d. F. de Moraes, M. C. Pedro, P. R. Costa, *Synthesis of coumarins and neoflavones through zinc chloride catalyzed hydroarylation of acetylenic esters with phenols. Synthesis* **2011**, 3692-3696. DOI: 10.1055/s-0031-1289576
- [81] T. Kitamura, K. Yamamoto, M. Kotani, J. Oyamada, C. Jia, Y. Fujiwara, *Pd^{II}-Catalyzed Reaction of Phenols with Propiolic Esters. A Single-Step Synthesis of Coumarins. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1889-1895. DOI: 10.1246/bcsj.76.1889
- [82] B. Refouvelet, United States Patent US9440940B2, **2016**.
- [83] G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz, *Atropo-Enantioselective Total Synthesis of Knipholone and Related Antiplasmodial Phenylanthraquinones. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595-5610. DOI: 10.1021/jo20189s
- [84] S. Paul, M. Gupta, *Selective Fries Rearrangement Catalyzed by Zinc Powder. Synthesis* **2004**, 1789-1792. DOI: 10.1055/s-2004-829152
- [85] S. K. Chauthe, S. B. Bharate, G. Periyasamy, A. Khanna, K. K. Bhutani, P. D. Mishra, I. P. Singh, *One pot synthesis and anticancer activity of dimeric phloroglucinols. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2251-2256. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.089

- [86] B. Kaboudin, Y. Abedi, *Fries Rearrangement of Anilides in the Presence of Phosphorus Pentoxide in Methanesulfonic Acid. Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 229-236. DOI: 10.1080/00304940902956093
- [87] D. Wu, H. Mei, P. Tan, W. Lu, J. Zhu, W. Wang, J. Huang, J. Li, *Total synthesis of the 2-arylbenzo[b]furan-containing natural products from Artocarpus. Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4383-4387. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.05.093
- [88] a) S. Ohkawa, M. Miyamoto, M. Okura, T. Tsukamoto, United States Patent US20030481367, **2007**; b) J. Wang, J. Liu, H. Lan, W. Chu, Z. Sun, *Selective Friedel–Crafts Acylation Reactions of 2-Arylphenoxyacetic Acids: A Simple and Efficient Methodology to Synthesize Dibenzoxepine and Arylcoumaranone Derivatives. Synthesis* **2015**, *47*, 3049-3060. DOI: 10.1055/s-0034-1380211
- [89] H. Kotsuki, T. Araki, A. Miyazaki, M. Iwasaki, P. K. Datta, *A New Enantioselective Total Synthesis of AI-77-B. Org. Lett.* **1999**, *1*, 499-502. DOI: 10.1021/ol990102y
- [90] U. Roa, K. K. Balasubramanian, *Claisen rearrangement of aryl propargyl ethers in poly(ethylene glycol)- a remarkable substituent and solvent effect. Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5023-5024. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)99839-9
- [91] T. Kakigami, T. Usui, K. Tsukamoto, T. Kataoka, *Synthesis and structure-activity relationship of 3-substituted benzamide, benzo[b]furan-7-carboxamide, 2, 3-dihydrobenzo[b]furan-7-carboxamide, and indole-5-carboxamide derivatives as selective serotonin 5-HT₄ receptor agonists. Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 42-52. DOI: 10.1248/cpb.46.42
- [92] S. Venkatraman, F. Velazquez, S. Gavalas, W. Wu, K. X. Chen, A. G. Nair, F. Bennett, Y. Huang, P. Pinto, Y. Jiang, *Discovery of novel tricyclic indole derived inhibitors of HCV NS5B RNA dependent RNA polymerase. Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2007-2017. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.01.024
- [93] J. I. T. Maki, P. J. Malkonen, H. E. Nupponen, United States Patent US4169840 A, **1979**.
- [94] H. Fang, L. Guo, Y. Zhang, W. Yao, Z. Huang, *A Pincer Ruthenium Complex for Regioselective C–H Silylation of Heteroarenes. Org. Lett.* **2016**, *18*, 5624-5627. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02857
- [95] S. Song, X. Sun, X. Li, Y. Yuan, N. Jiao, *Efficient and practical oxidative bromination and iodination of arenes and heteroarenes with DMSO and hydrogen halide: a mild protocol for late-stage functionalization. Org. Lett.* **2015**, *17*, 2886-2889. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00932
- [96] S. E. Bariamis, M. Marin, C. M. Athanassopoulos, C. Kontogiorgis, Z. Tsimali, D. Papaioannou, G. Sindona, G. Romeo, K. Avgoustakis, D. Hadjipavlou-Litina, *Syntheses and evaluation of the antioxidant activity of novel methoxypsoralen*

- derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 155-169. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.11.043
- [97] S. K. Chauthe, S. Mahajan, M. Rachamalla, K. Tikoo, I. P. Singh, *Synthesis and evaluation of linear furanocoumarins as potential anti-breast and anti-prostate cancer agents. Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 2476-2484. DOI: 10.1007/s00044-014-1312-6
- [98] C. Wang, T. Wang, L. Huang, W. Lu, J. Zhang, H. He, *Synthesis and fluorescent study of 5-phenyl furocoumarin derivatives as vasodilatory agents. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 640-644. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.11.056
- [99] T. Wang, C. Wang, N. Zhou, X. Pan, H. He, *Synthesis and vasorelaxation evaluation of novel biphenyl-furocoumarin derivatives. Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 2417-2431. DOI: 10.1007/s00044-014-1303-7
- [100] C. D. Guillon, Y.-H. Jan, N. Foster, J. Ressler, D. E. Heck, J. D. Laskin, N. D. Heindel, *Synthetically modified methoxsalen for enhanced cytotoxicity in light and dark reactions. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 619-622. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.12.048
- [101] N. D. Heindel, N. Foster, T. Varkey, *Nitrations of 4',5'-dihydropsoresalens: A route to radiopharmaceutical precursors. J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1579-1582. DOI: 10.1002/jhet.5570230564
- [102] A. W. Franz, L. N. Popa, T. J. J. Müller, *First synthesis and electronic properties of cyano(oligo)phenothiazines. Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3300-3303. DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.03.071
- [103] Ł. J. Weseliński, R. Luebke, M. Eddaoudi, *A Convenient Preparation of 9H-Carbazole-3,6-dicarbonitrile and 9H-Carbazole-3,6-dicarboxylic Acid. Synthesis* **2014**, *46*, 596-599. DOI: 10.1055/s-0033-1340557
- [104] a) W. S. El-Hamouly, A. F. Aboulezz, *Synthesis of New 4-Substituted Xanthotoxins. Indian J. Chem. B* **1986**, *25*, 373-376. ; b) H. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2009**, S. 3056-3059.
- [105] B.-L. Zhang, C.-Q. Fan, L. Dong, F.-D. Wang, J.-M. Yue, *Structural modification of a specific antimicrobial lead against Helicobacter pylori discovered from traditional Chinese medicine and a structure-activity relationship study. Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5258-5264. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.045
- [106] G. Jones, W. R. Jackson, C. Y. Choi, W. R. Bergmark, *Solvent effects on emission yield and lifetime for coumarin laser dyes. Requirements for a rotatory decay mechanism. J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 294-300. DOI: 10.1021/j100248a024
- [107] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd Ed.; Springer Verlag : Berlin/Heidelberg, **2006**, S. 213-216.

- [108] a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**; b) L. V. Salgado, C. Vargas-Hernández, *Spectrophotometric determination of the pKa, isosbestic point and equation of absorbance vs. pH for a universal pH indicator*. *Am. J. Analyt. Chem.* **2014**, *5*, 1290. DOI: 10.4236/ajac.2014.517135
- [109] P. H. Grantham, E. K. Weisburger, J. H. Weisburger, *Ionization Constants of Derivatives of Fluorene and Other Polycyclic Compounds*. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1008-1017. DOI: 10.1021/jo01063a006
- [110] M. J. Frisch, G. W. Trucks, G. E. S. H. B. Schlegel, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [111] a) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Generalized gradient approximation made simple*. *Phys. Rev. Lett* **1996**, *77*, 3865. DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865; b) D. D. Yu, J. M. Huss, H. Li, B. M. Forman, *Identification of novel inverse agonists of estrogen-related receptors ERR γ and ERR β* . *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1585-1599. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.01.019; c) C. Adamo, V. Barone, *Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model*. *J. Phys. Chem.* **1999**, *110*, 6158-6170. DOI: 10.1063/1.478522
- [112] a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms, Z=11-18*. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639-5648. DOI: 10.1063/1.438980 ; b) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 20. Basis set for correlated wave-functions*. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654. DOI: 10.1063/1.438955
- [113] G. Scalmani, M. J. Frisch, *Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism*. *J. Phys. Chem.* **2010**, *132*, 114110. DOI: 10.1063/1.3359469
- [114] a) J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Hehre, *Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for first-row elements*. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*,

- 939-947. DOI: 10.1021/ja00523a008; b) M. S. Gordon, J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Pietro, W. J. Hehre, *Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second-row elements. J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2797-2803. DOI: 10.1021/ja00374a017
- [115] a) S. S. Kelkar, T. M. Reineke, *Theranostics: Combining Imaging and Therapy. Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 1879-1903. DOI: 10.1021/bc200151q; b) S. Frangos, J. R. Buscombe, *Why should we be concerned about a “g”?* *Eur. J. Nucl. Med. Mol.* **2019**, *46*, 519-519. DOI: 10.1007/s00259-018-4204-z
- [116] P. J. Stang, M. Hanack, L. Subramanian, *Perfluoroalkanesulfonic esters: methods of preparation and applications in organic chemistry. Synthesis* **1982**, 85-126. DOI: 10.1055/s-1982-29711
- [117] A. V. Lipeeva, E. E. Shults, M. M. Shakirov, M. A. Pokrovsky, A. G. Pokrovsky, *Synthesis and cytotoxic activity of a new group of heterocyclic analogues of the combretastatins. Molecules* **2014**, *19*, 7881-7900. DOI: 10.3390/molecules19067881
- [118] a) S. P. Stanforth, *Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis. Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303. DOI: 10.1016/S0040-4020(97)10233-2; b) J. m. Fu, V. Snieckus, *Connections to the died ortho metalation strategy. Pd(0)-catalyzed cross coupling of aryl boronic acids with aryl triflates. Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1665-1668. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88848-6
- [119] A. M. Echavarren, J. K. Stille, *Palladium-catalyzed coupling of aryl triflates with organostannanes. J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486. DOI: 10.1021/ja00252a029
- [120] C. Shen, Z. Wei, H. Jiao, X.-F. Wu, *Ligand- and Solvent-Tuned Chemoselective Carbonylation of Bromoaryl Triflates. Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13369-13378. DOI: 10.1002/chem.201702015
- [121] T. Ohe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of organoboron compounds with organic triflates. J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201-2208. DOI: 10.1021/jo00060a041
- [122] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028. DOI: 10.1021/ja0002058
- [123] C. Wern, C. Ehrenreich, D. Joosten, T. v. Stein, H. Buchholz, B. König, *Rapid Access to Bi- and Tri-Functionalized Dibenzofurans and their Application in Selective Suzuki–Miyaura Cross Coupling Reactions. Chem. Eur. J.* **2018**, *2018*, 5644-5656. DOI: 10.1002/ejoc.201801286

- [124] G. Espino, A. Kurbangalieva, J. M. Brown, *Aryl bromide/triflate selectivities reveal mechanistic divergence in palladium-catalysed couplings; the Suzuki–Miyaura anomaly*. *Chem. Commun.* **2007**, 1742-1744. DOI: 10.1039/B701517H
- [125] T. Kamikawa, T. Hayashi, *Dichloro[(2-dimethylamino)propyldiphenylphosphine]-palladium(II) (PdCl₂(alaphos))*: An Efficient Catalyst for Cross-Coupling of Aryl Triflates with Alkynyl Grignard Reagents. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8922-8925. DOI: 10.1021/jo981191f
- [126] J. M. Fevig, J. Feng, K. A. Rossi, K. J. Miller, G. Wu, C.-P. Hung, T. Ung, S. E. Malmstrom, G. Zhang, W. J. Keim, M. J. Cullen, K. W. Rohrbach, Q. Qu, J. Gan, M. A. Pelley, J. A. Robl, *Synthesis and SAR of 2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]isoquinolin-5(9bH)-ones as 5-HT_{2C} receptor agonists*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 330-335. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.10.091
- [127] J. M. Herbert, A. D. Kohler, F. Le Strat, D. Whitehead, *Aryl fluoroalkanesulfonate chemistry. A new approach to labelled arene elaboration*. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, 50, 440-441. DOI: 10.1002/jlcr.1181
- [128] I. J. Fairlamb, *Regioselective (site-selective) functionalisation of unsaturated halogenated nitrogen, oxygen and sulfur heterocycles by Pd-catalysed cross-couplings and direct arylation processes*. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1036-1045. DOI: 10.1039/B611177G
- [129] a) A. J. Zuccherro, P. L. McGrier, U. H. F. Bunz, *Cross-Conjugated Cruciform Fluorophores*. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 397-408. DOI: 10.1021/ar900218d; b) H. T. M. Le, N. S. El-Hamdi, O. Š. Miljanić, *Benzobisimidazole Cruciform Fluorophores*. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5210-5217. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00616; c) D. Xu, J. Hao, H. Gao, Y. Wang, Y. Wang, X. Liu, A. Han, C. Zhang, *Twisted donor–acceptor cruciform fluorophores exhibiting strong solid emission, efficient aggregation-induced emission and high contrast mechanofluorochromism*. *Dyes Pigm.* **2018**, 150, 293-300. DOI: 10.1016/j.dyepig.2017.12.031
- [130] C. Kosmidis, K. W. D. Ledingham, A. Clark, A. Marshall, R. Jennings, J. Sander, R. P. Singhal, *On the dissociation pathways of nitrobenzene*. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1994**, 135, 229-242. DOI: 10.1016/0168-1176(94)04008-7
- [131] a) Y. Hong, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Aggregation-induced emission*. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5361-5388. DOI: 10.1039/C1CS15113D; b) Y. Hong, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Aggregation-induced emission: phenomenon, mechanism and applications*. *Chem. Commun.* **2009**, 4332-4353. DOI: 10.1039/B904665H
- [132] J. Mei, Y. Hong, J. W. Lam, A. Qin, Y. Tang, B. Z. Tang, *Aggregation-induced emission: the whole is more brilliant than the parts*. *Adv. Mater.* **2014**, 26, 5429-5479. DOI: 10.1002/adma.201401356

- [133] K. D. Kaufman, *Synthetic Furocoumarins. I. A new synthesis of methyl-substituted psoralenes and isopsoralenes*. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 117-121. DOI: 10.1021/jo01060a028
- [134] M. Tamaro, S. Gastaldi, F. Carlassare, N. Babudri, B. Pani, *Genotoxic activity of some water-soluble derivatives of 5-methoxypsoralen and 8-methoxypsoralen*. *Carcinogenesis* **1986**, *7*, 605-609. DOI: 10.1093/carcin/7.4.605
- [135] S. Lerman, *Potential ocular complications of psoralen-UV-A therapy*. *Derm. Beruf. Umwelt.* **1980**, *28*, 5-7.
- [136] S. T. Isaacs, C.-K. J. Shen, J. E. Hearst, H. Rapoport, *Synthesis and characterization of new psoralen derivatives with superior photoreactivity with DNA and RNA*. *Biochemistry* **1977**, *16*, 1058-1064. DOI: 10.1021/bi00625a005
- [137] J. B. Hansen, O. Buchardt, *5-Aminomethyl-8-methoxypsoralen*. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1847-1848. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)90458-7
- [138] C. Helene, *Trends in photobiology*, Springer Science & Business Media, Berlin/Heidelberg, **2012**.
- [139] J. B. Hansen, P. Bjerring, O. Buchardt, P. Ebbesen, A. Kanstrup, G. Karup, P. H. Knudsen, P. E. Nielsen, B. Norden, B. Ygge, *Psoralenamides. 3. Synthesis, pharmacological behavior, and DNA binding of 5-(aminomethyl)-8-methoxy-, 5-[[3-aminopropyl]oxy]methyl]- and 8-[[3-aminopropyl]oxy]psoralen derivatives*. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1001-1010. DOI: 10.1021/jm00146a006
- [140] C. Antonello, S. Marciani Magno, O. Gia, F. Carlassare, F. Baccichetti, F. Bordin, *Diethylaminoalkyloxycoumarin and -furocoumarin derivatives*. *Farmaco Sci.* **1979**, *34*, 139-155. DOI: 10.1002/chin.197924229
- [141] C. Antonello, S. Marciani Magno, O. Gia, O. Baessato, M. Palumbo, *3-Amino- and 3-oxy-derivatives of psoralen: preparation and interactions with DNA*. *Farmaco Sci.* **1981**, *36*, 565-584. DOI: 10.1002/chin.198144193
- [142] J. Moron, C. H. Nguyen, E. Bisagni, *Synthesis of 5 H-furo[3',2':6,7][1]benzopyrano[3,4-c]pyridin-5-ones and 8H-pyrano[3',2':5,6]benzofuro[3,2-c]pyridin-8-ones (pyridopsoralens)*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 225-229. DOI: 10.1039/P19830000225
- [143] Y. Uruma, T. Nonomura, P. Y. M. Yen, M. Edatani, R. Yamamoto, K. Onuma, F. Okada, *Design, synthesis, and biological evaluation of a highly water-soluble psoralen-based photosensitizer*. *Biorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 2372-2377. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.02.050
- [144] J. Freudenberg, J. Kumpf, V. Schäfer, E. Sauter, S. J. Wörner, K. Brödner, A. Dreuw, U. H. F. Bunz, *Water-Soluble Cruciforms and Distyrylbenzenes: Synthesis,*

- Characterization, and pH-Dependent Amine-Sensing Properties. J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4949-4959. DOI: 10.1021/jo400576y
- [145] J. Levillain, D. Paquer, A. Sene, M. Vazeux, *Carbon-Sulfur and Carbon-Selenium Double Bond Formation Through Thiolytic and Selenolytic of 4-Methylsulfanyl-Substituted Pyridinium and Quinolinium Halides. Synthesis* **1998**, 99-104. DOI: 10.1055/s-1998-2002
- [146] S. Fröbel, A. Reiffers, C. Torres Ziegenbein, P. Gilch, *DNA Intercalated Psoralen Undergoes Efficient Photoinduced Electron Transfer. The Journal of Physical Chemistry Letters* **2015**, *6*, 1260-1264. 10.1021/acs.jpcllett.5b00307
- [147] G. J. Kavarnos, *Fundamental concepts of photoinduced electron transfer*, Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, **1990**.
- [148] D. B. G. Williams, M. Lawton, *Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354. DOI: 10.1021/jo101589h