

**Synthese und Charakterisierung neuartiger,  
elektronenreicher Furocumarine zur potenziellen  
Anwendung in der PUVA-Therapie**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

**Lena Theresa Leusch**  
aus Düsseldorf

Düsseldorf, März 2026

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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
2. Prof. Dr. Peter Gilch

Tag der mündlichen Prüfung: 3.06.2026

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfsmittel unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ im Zeitraum von Juni 2021 bis Februar 2026 im Arbeitskreis von Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* angefertigt habe. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht und ich habe bisher keinen erfolglosen Promotionsversuch unternommen.

Düsseldorf, den 18.03.2026

---

Lena Theresa Leusch

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder wurden in Form von Postern auf Fachtagungen präsentiert.

## Publikation

L. T. Leusch, T. J. J. Müller, *T-Shaped 8-Aryl(ethynyl)-Substituted Psoralens with Tunable Charge-Transfer Absorption*. *Eur. J. Org. Chem.* **2026**, DOI: 10.1002/ejoc.202501175.

## Posterpräsentationen auf Fachtagungen

Synthesis and photophysical characterisation of novel donor substituted psoralen derivatives, Lena T. Leusch, Nils F. Nowak, Thomas J. J. Müller, *Central European Conference on Photochemistry 2024* in Bad Hofgastein, Österreich.

Synthesis of novel psoralen derivatives through cross-coupling-reactions, Lena T. Leusch, Thomas J. J. Müller, *18<sup>th</sup> Ferrocen Colloquium 2024* in Düsseldorf, Deutschland.

Synthesis and photophysical characterisation of novel donor substituted psoralen derivatives, Lena T. Leusch, Nils F. Nowak, Thomas J. J. Müller, *29<sup>th</sup> PhotoIUPAC Symposium on Photochemistry 2024* in Valencia, Spanien.

## Betreute Facharbeit

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde eine von mir konzipierte Bachelorarbeit von B. Sc. *Nils F. Novak* durchgeführt. Die Betreuung umfasste sowohl die Anleitung bei der Laborarbeit als auch die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse. Ausgewählte Ergebnisse wurden in dieser Arbeit übernommen und sind an den entsprechenden Stellen markiert.

N. F. Novak, Bachelorarbeit, *Synthese von neuartigen 5-Amino-8-hydroxy-psoralenderivaten*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2023**.

Optimierung der Synthese der Verbindung **24b** und Synthese der Verbindungen **24a**, **24b**, **24c**, **24d** und **24f**.

## **Eigenbeteiligung**

Teile der Ergebnisse aus Kapitel 3.4 zu 8-substituierten Psoralenderivaten wurden bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht (L. T. Leusch, T. J. J. Müller, *T-Shaped 8-Aryl(ethynyl)-Substituted Psoralens with Tunable Charge-Transfer Absorption. Eur. J. Org. Chem.* **2026**, DOI: 10.1002/ejoc.202501175). Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* hat das Konzept erstellt und den Inhalt der Veröffentlichung ausgewählt. Die synthetischen, photophysikalischen und quantenchemischen Untersuchungen, sowie die erste Anfertigung des Manuskripts erfolgten durch mich. Die folgenden Schemata, Tabellen und Abbildungen sind inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht und wurden für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und in die deutsche Sprache übersetzt.

**Schemata:** 23, 30, 31, 32

**Abbildungen:** 11, 12, 13,14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 36, 38

**Tabellen:** 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14

## Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* bedanken, der mir seit Beginn meiner Masterarbeit die Möglichkeit gegeben hat, an zwei sehr unterschiedlichen, aber gleichermaßen interessanten und relevanten Themengebieten zu forschen. Dabei ließ er mir stets den notwendigen Freiraum, meine Forschungsarbeit eigenständig durchzuführen, stand jedoch jederzeit als Ansprechpartner bei fachlichen Fragen und Problemen zur Verfügung.

Bei Prof. Dr. *Peter Gilch* bedanke ich mich für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie für das Interesse an meinen präsentierten Ergebnissen im Rahmen von Psoralen-Treffen.

PD Dr. *Klaus Schaper* danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie für die Organisation zahlreicher gemeinschaftlicher Aktivitäten, wie Knödel-Essen und Angrillen.

Mein Dank gilt außerdem Dr. *Stefan Beutner*, der nicht nur zu Beginn meines Masterstudiums ein wichtiger Ansprechpartner war, sondern sich auch mit großem Engagement um die Organisation von Praktika kümmerte.

Zusätzlich bedanke ich mich bei dem technischen Personal des Arbeitskreises. Insbesondere danke ich *Heidi Webers*, die mit ihrer herzlichen Art und der verlässlichen Bereitstellung von Labormaterialien den Laboralltag erheblich erleichtert hat. *Dagmar Riedel* und *Michael Webers* danke ich für die schnelle Instandsetzung von Laborpumpen sowie für ihre Unterstützung bei technischen Problemen. *Dagmar Koschel* danke ich für die Aufnahme der IR-Spektren, *Mohanad Aian* und *Tanja Muth* für die Durchführung zahlreicher NMR-Messungen. Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich Dr. Peter Tommes und Ralf Bürgel, ebenso *Gabriela Zerta* und Dr. *Aleksandra Zivkovic* für die Bestimmung der Elementaranalysen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kooperationspartnerinnen *Michelle Rademacher* und *Theresa Ott* aus dem Institut für Femtosekundenspektroskopie für die erfolgreiche Zusammenarbeit sowie das gegenseitige Interesse, Einblicke in die jeweiligen Themengebiete zu gewinnen.

Ich bedanke mich bei *Leonard Karl* aus dem Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie für die Aufnahme und Auswertung der Kristallstrukturmessungen.

Meinem Bachelorstudenten *Nils Novak* danke ich für sein Engagement und seine Mitarbeit. Auch wenn seine Arbeitsweise mich gelegentlich vor Herausforderungen stellte, war die Zusammenarbeit stets unterhaltsam. Ich freue mich, dass er im Rahmen seiner Masterarbeit erneut in den Arbeitskreis zurückgekehrt ist.

Ein besonderer Dank gilt meinen Laborkollegen Dr. *Kai Ries*, *Sama Sabet* und *Georgios Kampourlidis*. *Kai* erleichterte mit seiner entspannten Art häufig den Laboralltag und die Zusammenarbeit mit *Sama* war stets harmonisch und respektvoll. Obwohl die gemeinsame Zeit mit *Georgios* nur kurz war, freue ich mich, dass er seine Promotion im Labor 33 fortsetzt.

Für die gewissenhafte Durchsicht dieser Arbeit bedanke ich mich bei *Felix Brölsch*, *Tobias Schneider*, *Thomas Merke*, *Larissa Brandner*, *Monika Flörke*, Dr. *Gereon Hendrik Schmitz* und *Michelle Rademacher*.

Von Herzen danke ich allen aktuellen und ehemaligen Doktorand:innen des Arbeitskreises *Müller*. Besonders danken möchte ich *Philippe Mayer*, der mir durch ein Forschungspraktikum den Einstieg in den Arbeitskreis ermöglichte. *Lysander Presser* danke ich für seine geduldigen und kompetenten Antworten auf zahlreiche Fragen zu photophysikalischen und quantenchemischen Themen. Mein weiterer Dank gilt Dr. *Lukas Biesen* und Dr. *Marco Kruppa*, die ich schon während meiner Masterarbeit immer wieder mit jeglichen Fragen nerven konnte und für deren Besuch ich bis nach Schottland gereist bin. Darüber hinaus bedanke ich mich bei *Monika Flörke*, *Alexander Freymann*, *Regina Kohlbecher*, *Thomas Merke*, *Alae-Eddine Moubait* und *Anna-Lena Wyrwich* für die vielen bereicherenden Gespräche und die gemeinsame Zeit auch außerhalb des Unialltags. Dr. *Gereon Hendrik Schmitz* danke ich für seinen wertvollen Rat und seine stets ermutigenden Worte, für die ich immer wieder den langen Weg zum anderen Gang auf mich genommen habe. Ein großer Dank gilt *Sven Daniel* und Dr. *Larissa Hinz*, mit denen ich sowohl persönliche Gespräche als auch lustige Unternehmungen verbinde. Ich danke *Larissa Brandner*, die nicht nur meine liebste Bürositznachbarin war, sondern mich auch in schwierigen Zeiten stets unterstützt hat.

Von Herzen danke ich meinem Freund *Felix Brölsch*, der mich im letzten Jahr meiner Promotion bedingungslos unterstützt und mir stets Rückhalt und Zuversicht gegeben hat.

Abschließend gilt mein größter Dank meinen Eltern *Monika Leusch* und *Thomas Leusch*, die immer an mich geglaubt und mich darin bestärkt haben, Chemie zu studieren und eine Promotion anzuschließen. Ohne ihren Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ebenso danke ich meinen Schwestern *Elisa* und *Marie*, die mir stets zur Seite stehen und auf die ich mich jederzeit verlassen kann. Darüber hinaus danke ich meiner gesamten Familie sowie allen Freund:innen, die mich auf meinem Weg zum Dokortitel begleitet und unterstützt haben.

# Inhalt

1 Zusammenfassung und Abstract .....	1
1.1 Zusammenfassung .....	1
1.2. Abstract .....	5
2 Einleitung und Aufgabenstellung .....	10
2.1 Einleitung .....	10
2.2 Aufgabenstellung .....	12
3 Allgemeiner Teil.....	14
3.1. Literaturübersicht .....	14
3.1.1 Psoralene und Angelicine .....	14
3.1.3 <i>Suzuki</i> -Reaktion .....	18
3.1.4 <i>Sonogashira</i> -Reaktion .....	19
3.2 Methoden.....	21
3.2.1 Grundlagen der Absorptionsspektroskopie .....	21
3.2.2 Grundlagen der Fluoreszenzspektroskopie.....	22
3.2.3 Solvatochromie.....	24
3.3 Eduktsynthesen .....	26
3.3.1 Literaturübersicht der Synthese von Psoralenen .....	26
3.3.2. Synthese des Psoralensystems mit Abgangsgruppe in 8-Position.....	30
3.4 Arbeiten zu 8-substituierten Psoralenderivaten .....	34
3.4.1 Literaturübersicht der 8-substituierten Psoralenderivate .....	34
3.4.2. Synthese der Boronsäureester <b>13h</b> und <b>13i</b> .....	36
3.4.3 Synthese der 8-Arylpsoralene <b>18</b> .....	37
3.4.4. Synthese der 8-Akynylpsoralene <b>21</b> .....	41
3.4.5 Strukturaufklärung .....	43
3.4.6 Photophysikalische Eigenschaften der arylsubstituierten Psoralenderivate <b>18</b> .....	45
3.4.7 Quantenchemische Rechnungen.....	57
3.4.8 Photophysikalische Eigenschaften der alkinylsubstituierten Psoralenderivate <b>21</b> .....	62
3.4.9 Quantenchemische Rechnungen.....	70

3.4.10 Fazit .....	75
3.5 Arbeiten zu 5-Amino-8-hydroxypsoralenen .....	76
3.5.1 Literaturübersicht zu 5- und 8-aminosubstituierten Psoralenderivaten .....	76
3.5.2 Synthese der 5-Amino-8-hydroxypsoralene <b>24</b> .....	78
3.5.3 Strukturaufklärung .....	81
3.5.4 mechanistische Untersuchungen und Einsatz von alternativen Nucleophilen .....	84
3.5.5 Photophysikalische Eigenschaften .....	90
3.5.6 Quantenchemische Rechnungen.....	98
3.5.7 Erste Tests zur Eignung ausgewählter Derivate als PUVA-Reagenzien .....	102
3.5.8 Fazit .....	104
3.6 Arbeiten zu Angelicinen .....	105
3.6.1 Literaturübersicht .....	105
3.6.1.1 Synthese von Angelicinderivaten .....	105
3.6.1.2 Synthese von wasserlöslichen Angelicinderivaten .....	108
3.6.2 Synthese ausgehend von Pimpinellin.....	109
3.6.3 Retrosynthese.....	109
3.6.4 Eduktsynthese .....	110
3.6.5 Synthese des Angelicingerüsts .....	111
3.6.6 Strukturaufklärung.....	112
3.6.7 Synthese der Angelicinmethylammoniumsalze <b>52</b> .....	116
3.6.8 Strukturaufklärung.....	117
3.6.9 Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen <b>50</b> und <b>51</b> .....	119
3.6.10 Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen <b>52</b> .....	121
3.6.11 Quantenchemische Rechnungen.....	123
3.6.12 Cyclovoltammetrie .....	125
3.6.14 Fazit .....	129
3.7 Arbeiten zu 6-Bromangelicinen .....	130
3.7.1 Ein-Topf-Optimierung von 5'-Aryl-6-bromangelicinen <b>53</b> .....	130
3.7.2 Strukturaufklärung .....	135
3.7.3 Photophysikalische Eigenschaften .....	138

3.7.4 Quantenchemische Rechnungen.....	143
3.7.5 Fazit .....	146
4 Ausblick.....	147
5 Experimenteller Teil.....	150
5.1 Angaben zu allgemeinen Arbeitstechniken und Analytik .....	150
5.2. Syntheseroute zum 8-Iodpsoralen ( <b>6</b> ).....	153
5.4. Synthese der Boronsäuren <b>13</b> .....	158
5.4.2. Synthese der Diethanolaminophenylboronsäure .....	159
5.5. Synthese der 8-Arylpsoralenderivate <b>18</b> .....	162
5.5.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 1 (AV 1) – <i>Suzuki</i> -Kupplung .....	162
5.5.2 spektroskopische Daten .....	164
5.6. Synthese der 8-alkinylsubstituierten Psoralenderivate <b>21</b> .....	174
5.6.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 2 (AV 2) – <i>Sonogashira</i> -Kupplung.....	174
5.6.2. spektroskopische Daten .....	176
5.7. Synthese der 5-Amino-8-hydroxypsoralene <b>24</b> .....	182
5.7.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 3 (AV 3) – Aminierung.....	182
5.7.2 Spektroskopische Daten.....	184
5.8. Synthese weiterer Zwischenstufen für mechanistische Studien der 5-Amino-8-hydroxypsoralene <b>24</b> .....	192
5.9. Syntheseroute zum <i>N</i> -Boc-geschützten 6-Bromangelicin <b>50</b> .....	199
5.10. Synthese der <i>N</i> -Boc-geschützten Angelicinderivaten <b>51</b> .....	203
5.10.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 4 (AV 4) – <i>Suzuki</i> -Kupplung .....	203
5.10.2 Spektroskopische Daten.....	204
5.11. Synthese von Angelicin-Ammoniumsalzen .....	206
5.11.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 5 (AV 5).....	206
5.11.2 Spektroskopische Daten.....	207
5.12. Synthese der 6-Bromangelicinderivate <b>53</b> .....	211
5.12.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 6 (AV 6) – <i>Sonogashira</i> -Ringschluss-Reaktion.....	211
5.12.2 Spektroskopische Daten.....	213
6 Molekülverzeichnis .....	219

7. NMR-Spektren.....	225
7 Literaturverzeichnis .....	270

## Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$	Radius der Lösungsmittelkavität
Abs.	Absorption
AIE	aggregationsinduzierte Emission ( <i>aggregation-induced emission</i> )
Äq.	Äquivalent(e)
B3LYP	Becke drei Parameter Hybridfunktional, Korrelationsfunktional von <i>Lee, Yang</i> und <i>Parr</i>
ber.	berechnet
BLEBS	<i>bromine-lithium-exchange-borylation-Suzuki-coupling</i> (eng.)
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
c	Konzentration
°C	Grad Celsius
COSY	homonukleare Korrelationsspektroskopie ( <i>correlation spectroscopy</i> )
Cy	Cyclohexan
dba	Dibenzylidenaceton
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoßionisation ( <i>Electron Impact Ionization</i> )
Em	Emission
ESI	Elektronensprayionisation ( <i>Electron Spray Ionization</i> )
<i>et al.</i>	und andere
EtOAc	Essigsäureethylester
exc	Anregung ( <i>excitation</i> )
FVP	Flash-Vakuum-Pyrolyse

gef.	gefunden
HOMO	höchstbesetztes Molekülorbital ( <i>highest occupied molecular orbital</i> )
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ( <i>high performance liquid chromatography</i> )
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie ( <i>high resolution mass spectroscopy</i> )
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
IR	Infrarotspektroskopie
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
$K_D$	Dissoziationskonstante
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital ( <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> )
M	Molar
m/z	Masse/Ladungsverhältnis
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MOP	Methoxypsoralen
MS	Massenspektroskopie
MW	Mikrowellenreaktion
n.b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie ( <i>nuclear magnetic resonance</i> )
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
PBE1PBE	<i>Perdew-Burke-Ernzerhof</i> Hybridfunktional
PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i> (phosphatgepufferte Salzlösung mit einem pH-Wert von 7.4)

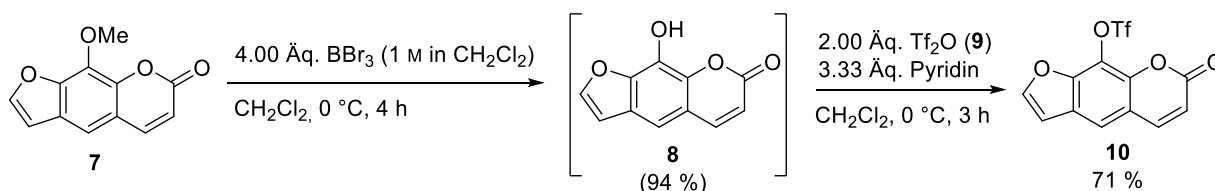
PCM	<i>polarizable continuum model</i>
PET	Photoelektronentransfer
Ph	Phenyl
Pin	Pinakol
$pK_s$	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PMMA	Polymethylmethacrylat
ppm	<i>Parts per million</i>
PUVA	Psoralen + UVA-Licht
R	Rest
$R_f$	Retentionsfaktor
$r^2$	Korrelationskoeffizient
RT	Raumtemperatur (293 K)
Sh	Schulter ( <i>shoulder</i> )
Smp.	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphano-2'6'-dimethoxybiphenyl
TD	zeitabhängig ( <i>time-dependent</i> )
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure ( <i>trifluoroacetic acid</i> )
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
UV	Ultraviolett
Vis	sichtbares Licht ( <i>visible light</i> )
$\delta$	chemische Verschiebung
$\Delta f$	Orientierungspolarisierbarkeit
$\varepsilon$	molarer Extinktionskoeffizient
$\Phi_F$	Fluoreszenzquantenausbeute

$\Phi_R$	Reaktionsquantenausbeute
$\lambda$	Wellenlänge [nm]
$\mu$	Dipolmoment
$\sigma$	Substituentenparameter
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [ $\text{cm}^{-1}$ ]
$\Delta\tilde{\nu}$	Stokes-Verschiebung

# 1 Zusammenfassung und Abstract

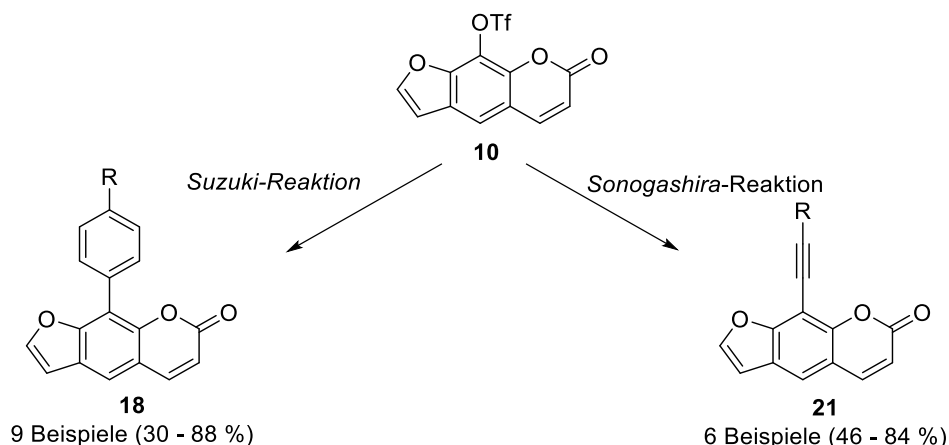
## 1.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfasst die Synthese und Charakterisierung ausgewählter, neuartiger Furocumarine. Hierzu wurden zunächst zwei Syntheserouten zur Darstellung 8-substituierter Psoralenderivate entwickelt. Die erste Route basiert auf einer selektiven Iodierung des Umbelliferons, gefolgt vom stufenweisen Aufbau des Furansystems, wodurch in insgesamt vier Syntheseschritten eine Gesamtausbeute von 12 % erzielt werden konnte. Eine zweite, kürzere Möglichkeit ist die Darstellung des 8-Triflatopsoralens (**10**) ausgehend von 8-Methoxypsoralen durch Demethylierung und anschließender Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**9**). Hierbei wurde eine Gesamtausbeute von 71 % erreicht (Schema 1). Aufgrund der besseren Handhabung und schnelleren Verfügbarkeit wurde diese Synthesestrategie bevorzugt.



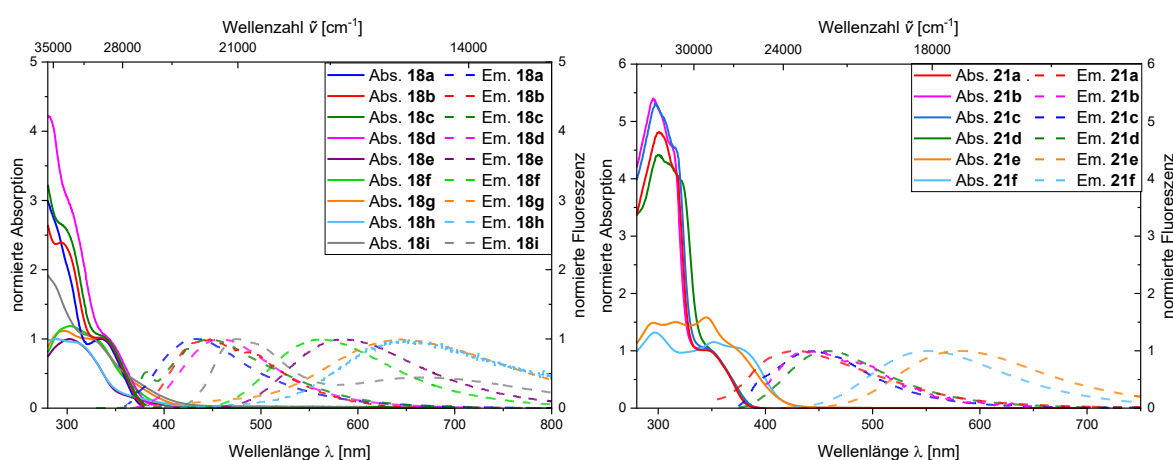
Schema 1: Synthese von 8-Triflatopsoralen (**10**).

8-Triflatopsoralen (**10**) diente als Precursor für nachfolgende *Suzuki*- und *Sonogashira*-Reaktionen, wodurch insgesamt 15 neuartige Psoralenderivate mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten in 8-Position dargestellt werden konnten (Schema 2).



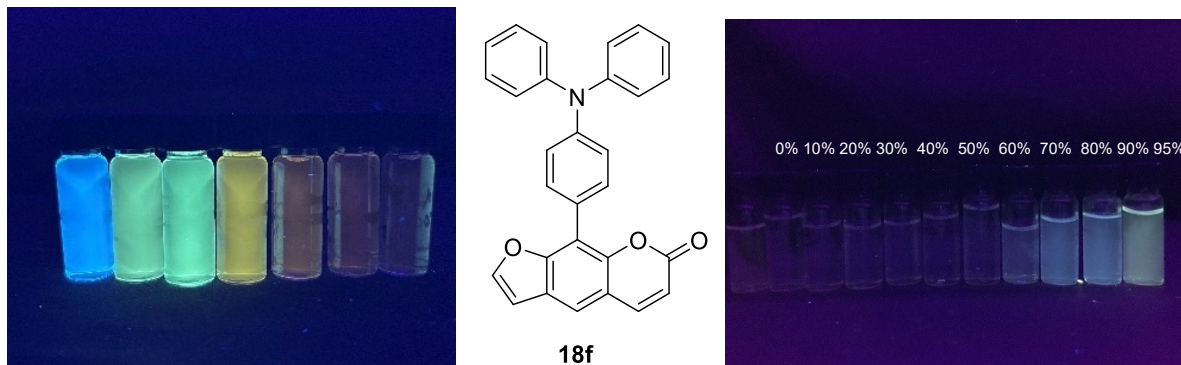
Schema 2: Übersicht der dargestellten 8-substituierten Psoralenderivate.

Die Verbindungsklassen **18** und **21** wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften in Lösung und im Festkörper untersucht, wobei maximale Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  von 0.10 in Lösung und 0.19 im Festkörper bestimmt wurden. Mit zunehmender Donorstärke des Substituenten wurde eine ausgeprägte bathochrome Verschiebung der Absorptions- und Emissionsmaxima beobachtet (Abbildung 1). Die Absorptionsmaxima konnten anschließend erfolgreich mit *Hammett*-Parametern  $\sigma$  korreliert werden. Ausgewählte Beispiele wurden zusätzlich eingebettet in eine PMMA-Matrix auf ihre Emissionseigenschaften untersucht. Hierbei zeigte sich eine hypsochrome Verschiebung der Emissionsmaxima sowie eine erhöhte Quantenausbeute im Vergleich zum Festkörper.



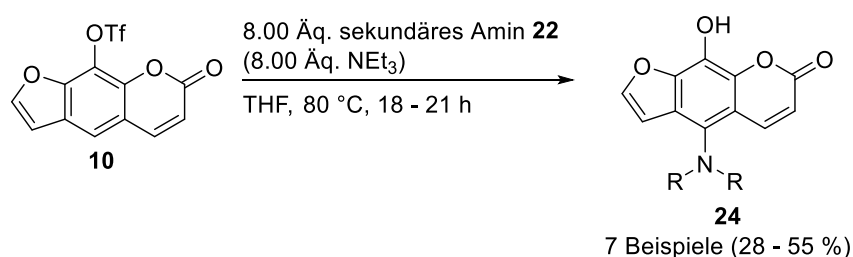
**Abbildung 1:** Normierte Absorptionen (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-5}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-5} - 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc.} = \lambda_{max, abs}$ ) der Verbindungen **18** (links) und **21** (rechts) in  $CH_2Cl_2$  bei  $T = 293$  K.

Für ausgewählte aminosubstituierte Derivate wurde eine ausgeprägte positive Emissionssolvatochromie festgestellt. Mithilfe des *Lippert-Mataga*-Modells konnten große Dipolmomentsänderungen  $\Delta\mu$  zwischen Grund- und angeregtem Zustand von bis zu 19.5 D bestimmt werden. Für das Derivat **18f** wurde zudem eine aggregationsinduzierte Emission beobachtet, welche zur Ausbildung von Aggregaten mit blauem Farbeindruck in Acetonitril/Wasser-Gemischen führt (Abbildung 2). Darüber hinaus wurde für das dimethylaminosubstituierte Derivat **18e** der  $pK_s$ -Wert bestimmt und zusätzlich eine Emissionslöschung durch Protonierung des Stickstoffatoms beobachtet. Quantenchemische Rechnungen stützen den starken *Charge-Transfer*-Charakter der aminosubstituierten Derivate, welcher die ausgeprägte Emissionssolvatochromie erklärt.



**Abbildung 2:** Emissionssolvatochromie (links) und aggregationsinduzierte Emission (rechts) der Verbindung **18f**.

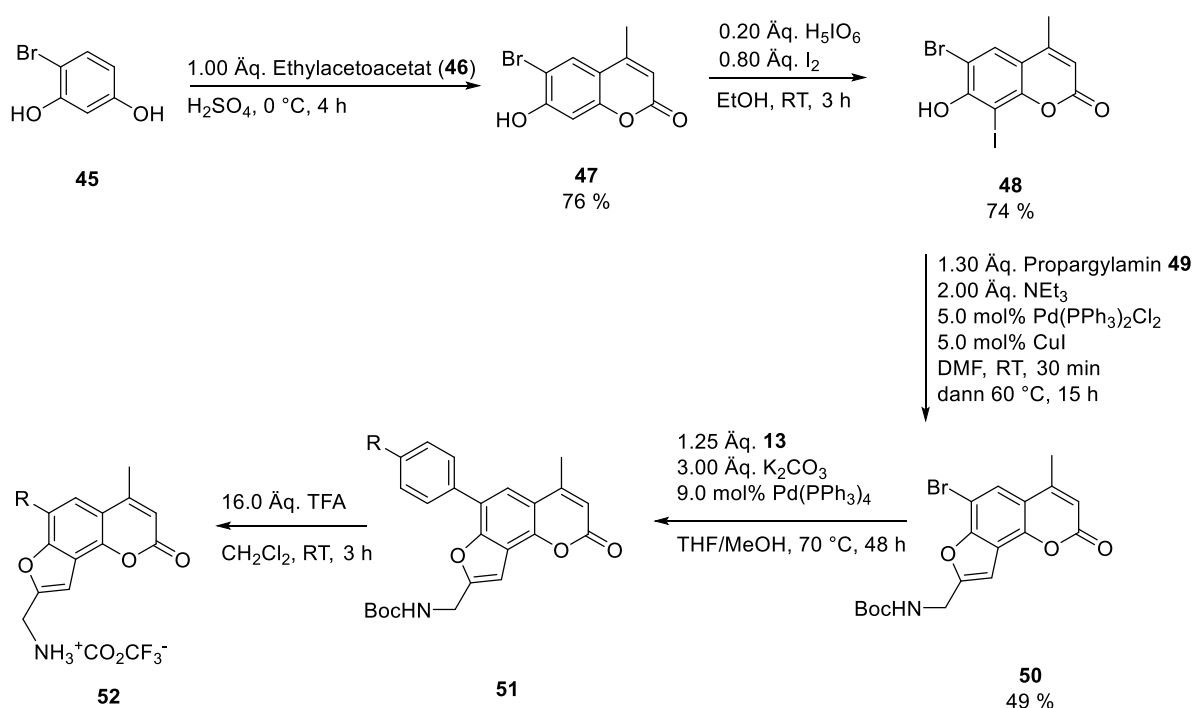
Durch die Umsetzung des 8-Triflatopsoralens mit einem Überschuss an sekundärem Amin konnte die Darstellung von sieben 5-Amino-8-hydroxypsoralenen realisiert werden. Dabei gelang die Einführung linearer und cyclischer Amine in der 5-Position (Schema 3).



**Schema 3:** Synthese von 5-Amino-8-hydroxypsoralenen **24**.

Alle Derivate **24** zeigen in Dichlormethan ein längstwelliges Absorptionsmaximum bei ca. 380 nm sowie Emissionsmaxima im Bereich von ca. 580 nm. Die Quantenausbeuten  $\Phi_F$  in Lösung sind mit maximal 0.02 gering. Im Festkörper können vergleichbare Emissionsmaxima und Quantenausbeuten beobachtet werden. Die morpholinsubstituierte Verbindung **24f** hebt sich durch ein hypsochrom verschobenes Emissionsmaximum sowie eine erhöhte Quantenausbeute  $\Phi_F$  von 0.21 deutlich ab. Für das dimethylaminosubstituierte Derivat **24a** wurde eine positive Solvatochromie festgestellt. Nach dem *Lippert-Mataga*-Modell ergibt sich eine geringere Dipolmomentsänderung  $\Delta\mu$  von 6.6 D. Quantenchemische Rechnungen können für die Zuordnung des längstwelligen Absorptionsmaximums zum HOMO-LUMO-Übergang herangezogen werden und untermauern den mäßigen *Charge-Transfer*-Charakter der Verbindungen. Aufgrund ihrer in den sichtbaren Bereich verschobenen Absorptionsmaxima sowie der angehobenen HOMO-Energien, weist diese Substanzklasse vielversprechende photophysikalische und elektronische Eigenschaften für eine potenzielle Anwendung in der PUVA-Therapie auf. Die fehlende Stabilität in wässrigen Medien stellt jedoch eine Einschränkung für den pharmakologischen Einsatz dar.

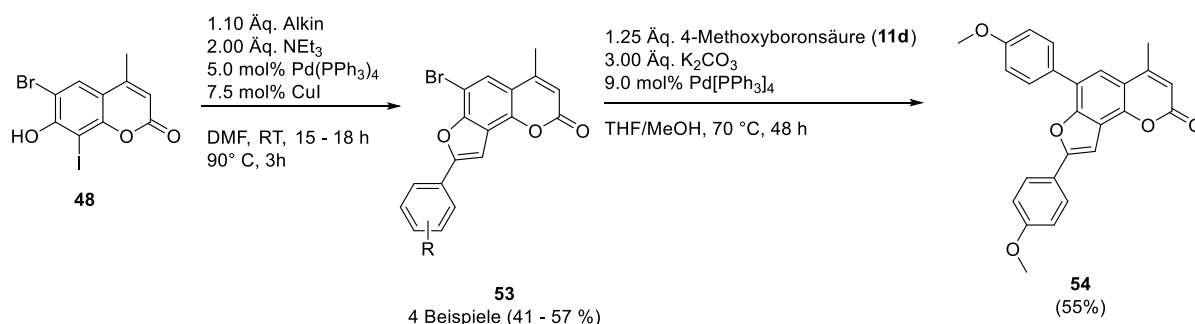
Neben Psoralenderivaten wurden auch gewinkelte Furocumarinanaloga synthetisiert. Die Darstellung von 6-Brom-8-iodumbelliferon (**48**) als Schlüsselzwischenstufe ermöglichte die selektive Funktionalisierung der beiden Halogenpositionen. Über eine selektive *Sonogashira*-Ringschlussreaktion am Iodatom konnte zunächst die Aminogruppe an der Furaneinheit eingeführt werden, während das Bromatom als Kupplungsposition für Donorsubstituenten diente. Hierzu wurde Bromresorcinol (**45**) zunächst selektiv iodiert und mit *N*-Boc-Propargylamin in einer *Sonogashira*-Ringschlussreaktion umgesetzt. Das Intermediat **50** wurde nachfolgend durch *Suzuki*-Kupplung in der 6-Position mit einem Donorsubstituenten derivatisiert. Die anschließende Entschützung mit Trifluoressigsäure ermöglicht die Darstellung der Zielverbindungen **52** als Methylammoniumsalze (Schema 4).



**Schema 4:** Syntheseroute zur Darstellung von Methylammoniumsalzen **52**.

Die beiden Derivate **51** wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Insgesamt konnten drei Angelicinmethylammoniumsalze **52** erfolgreich dargestellt werden, die erwartungsgemäß eine gute Wasserlöslichkeit aufwiesen. Ihre Absorptions- und Emissionseigenschaften wurden in wässriger Lösung untersucht, wobei eine Rotverschiebung des Absorptions- und Emissionsmaximums vom bromsubstituierten Derivat **52a** zum anisylsubstituierten Derivat **52b** beobachtet werden konnte. Die quantenchemischen Berechnungen zeigen, dass ausschließlich das aminosubstituierte Derivat **52c** ein angehobenes HOMO-Energieniveau besitzt, weshalb es vermutlich keinen Photoelektronentransfer mit der Guaninbase eingehen würde.

Nachfolgend sollten ausgehend von der Zwischenstufe **48** 5',6-diarylsubstituierte Angelicine über eine *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion mit anschließender *Suzuki*-Kupplung dargestellt werden. Die *Sonogashira*-Ringschluss Bedingungen wurden erfolgreich optimiert. Auf diesem Weg konnten vier 8-Aryl-6-bromangelicine synthetisiert werden. Durch eine darauffolgende, im Einzelschritt durchgeführte, *Suzuki*-Kupplung gelang die Synthese des 5',6-Dianisylangelicins **54** (Schema 5).

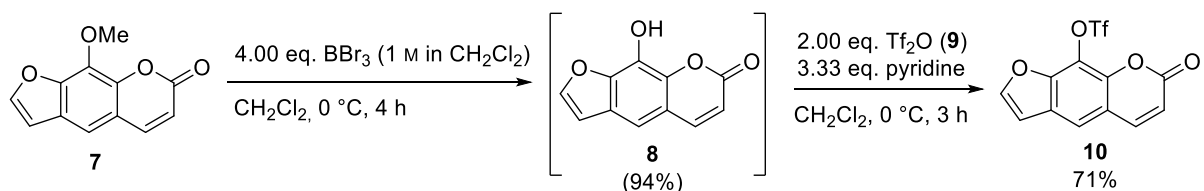


**Schema 5:** Synthese der Derivate **53** nach *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion und **54** nach *Suzuki*-Kupplung.

Die Derivate **53** und **54** wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften in Lösung und im Festkörper untersucht. Analog zu den 8-arylsubstituierten Psoralenderivaten, konnte bei den 5'-arylsubstituierten Angelicinderivaten **53** eine Abhängigkeit des Absorptions- und Emissionsverhaltens mit zunehmender Donorstärke des Substituenten beobachtet werden. Für das dimethylaminosubstituierte Beispiel **53d** konnte eine positive Solvatochromie festgestellt und weiter untersucht werden. Die experimentellen Absorptions- und Emissionswerte konnten durch quantenchemische Rechnungen gestützt werden.

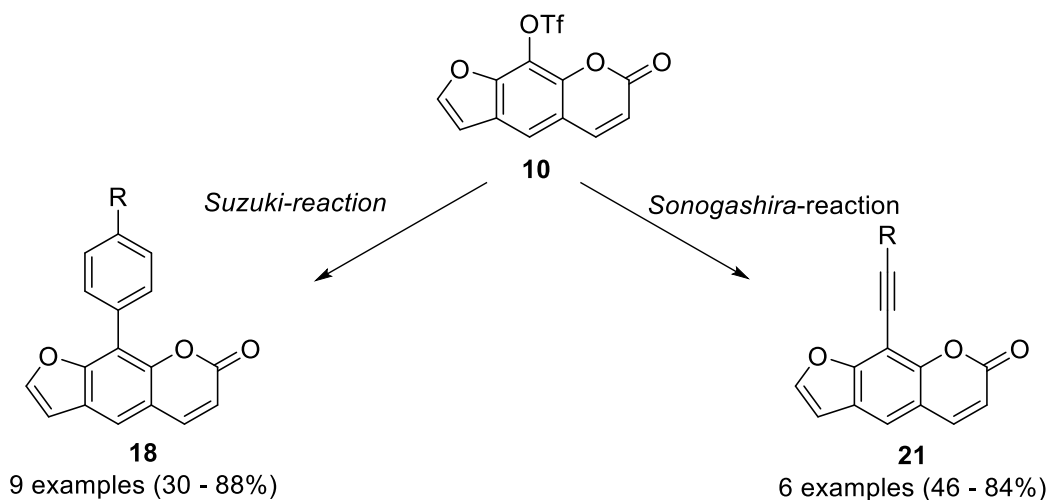
## 1.2. Abstract

This work covers the synthesis and characterization of selected, novel furocoumarins. For this purpose, two synthetic routes for the preparation of 8-substituted psoralen derivatives were initially developed. The first route is based on selective iodination of umbelliferone, followed by stepwise construction of the furan system, resulting in an overall yield of 12% in four synthesis steps. A second, shorter approach involves the preparation of 8-triflatopsoralen (**10**) starting from 8-methoxypsoralen through demethylation and subsequent reaction with trifluoromethanesulfonic anhydride (**9**). A total yield of 71% was achieved by this route (Scheme 1). Due to easier handling and more rapid availability, this synthetic strategy was preferred.



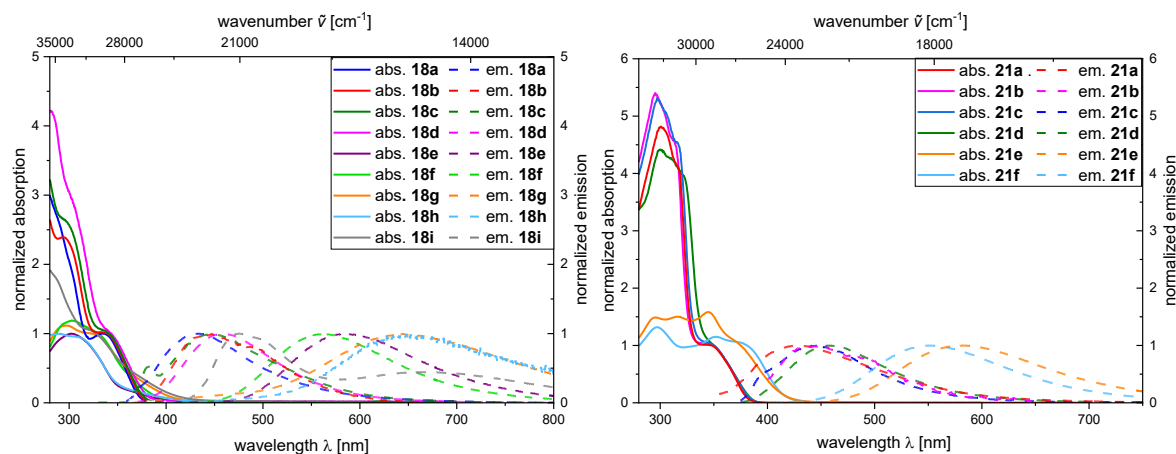
**Scheme 1.** Synthesis of 8-triflatopsoralen (**10**).

The 8-triflatopsoralene (**10**) served as a precursor for subsequent *Suzuki* and *Sonogashira* reactions, enabling the synthesis of a total of 15 novel psoralen derivatives bearing electron-withdrawing and electron-donating substituents at the 8-position. (Scheme 2).



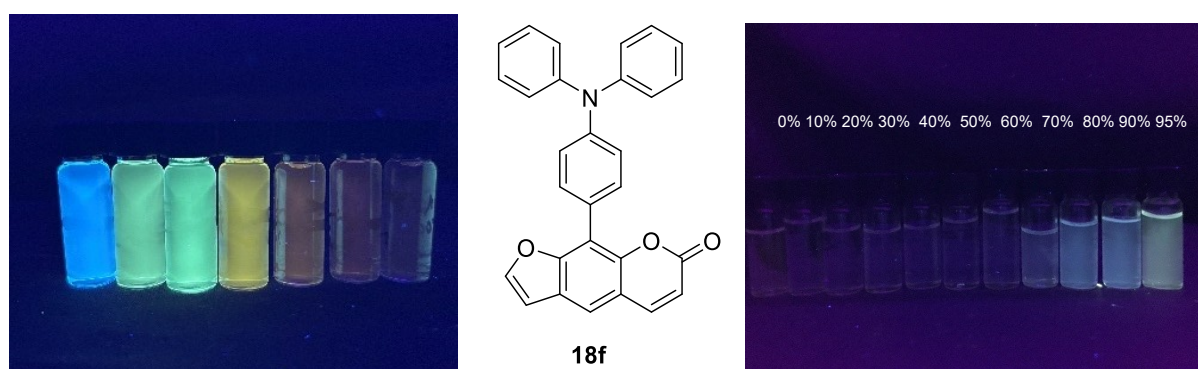
**Scheme 2.** Overview of the 8-substituted psoralen derivatives.

The compound classes **18** and **21** were investigated with respect to their photophysical properties in solution and in the solid state with maximum fluorescence quantum yields  $\Phi_F$  of 0.10 in solution and 0.19 in the solid state. With increasing donor strength of the substituent, a pronounced bathochromic shift of the absorption and emission maxima was observed (Figure 1). The absorption maxima could subsequently be successfully correlated with *Hammett* parameters  $\sigma$ . Selected examples were additionally embedded in a PMMA matrix and investigated for their emission properties. In this context, a hypsochromic shift of the emission maxima as well as an increased quantum yield compared to the solid state was observed.



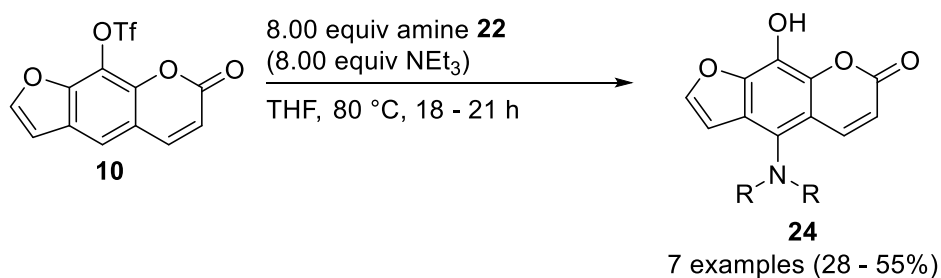
**Figure 1.** Normalized UV/Vis absorption (bold lines,  $c = 10^{-5}$  M) and emission spectra (dashed lines,  $c = 10^{-5} - 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc.} = \lambda_{max, abs}$ ) of compounds **18** (left) and **21** (right) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $T = 293$  K).

For selected amino-substituted derivatives, a pronounced positive emission solvatochromism was observed. Using the *Lippert-Mataga* model, large changes in dipole moment  $\Delta\mu$  between the ground and excited states of up to 19.5 D could be determined. For derivative **18f**, aggregation-induced emission was additionally observed, leading to the formation of aggregates with a blue color impression in acetonitrile/water mixtures (Figure 2). In addition, the  $pK_s$  value was determined for the dimethylamino-substituted derivative **18e**, and additionally, emission quenching by protonation of the nitrogen atom was observed. TD-DFT calculations support the strong charge transfer character of the amino-substituted derivatives, which explains the pronounced emission solvatochromism.



**Figure 2.** Solvatochromism (left) and aggregation-induced emission (right) of compound **18f**.

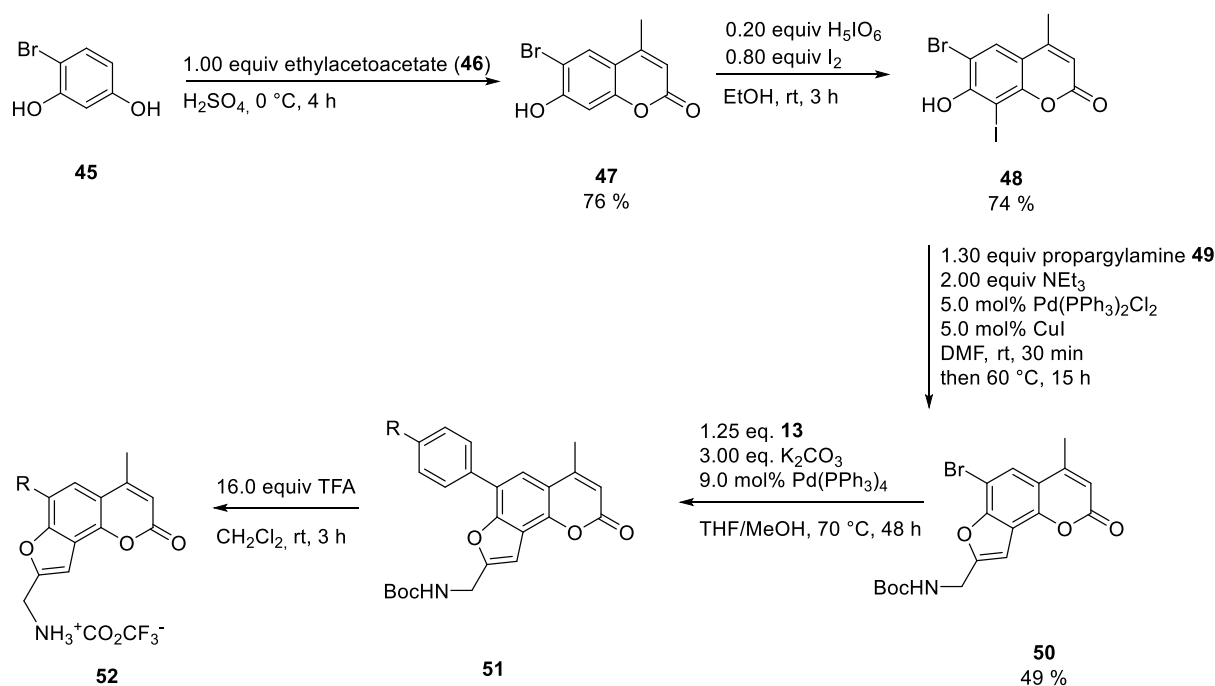
By reacting 8-triflatopsoralen with an excess of secondary amine, the preparation of seven 5-amino-8-hydroxypsoralens could be achieved. In this process, the introduction of linear and cyclic amines in the 5-position was accomplished (Scheme 3).



**Scheme 3.** Synthesis von 5-amino-8-hydroxy-psoralenes **24**.

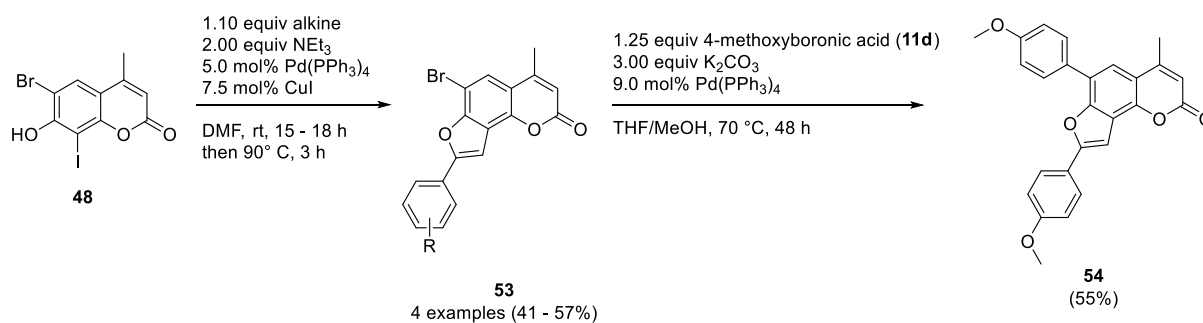
All derivatives **24** exhibit a long-wavelength absorption maximum at 380 nm in dichloromethane and emission maxima in the range of about 580 nm. The fluorescence quantum yields  $\Phi_F$  in solution are low, with a maximum value of 0.02. In the solid state, comparable emission maxima and quantum yields can be observed. The morpholine-substituted compound **24f** stands out clearly due to a hypsochromically shifted emission maximum and an increased quantum yield  $\Phi_F$  of 0.21. Positive solvatochromism was observed for the dimethylamino-substituted derivative **24a**. According to the *Lippert-Mataga* model, a smaller change in dipole moment  $\Delta\mu$  of 6.6 D is obtained. TD-DFT calculations can be used to assign the long-wavelength absorption maximum to the HOMO-LUMO transition and support the moderate charge-transfer character of the compounds. Due to its absorption maxima shifted into the visible region as well as their elevated HOMO energy levels, this class of substances exhibits promising photophysical and electronic properties for potential application in PUVA therapy. However, the lack of stability in aqueous media represents a limitation for pharmacological use.

In addition to psoralen derivatives, angular furocoumarin analogues were also synthesized. The preparation of 6-bromo-8-iodoumbelliferone (**48**) as a key intermediate enabled the selective functionalization of the two halogen positions. By means of a selective *Sonogashira*-ring-closing reaction at the iodine atom, the amino group could initially be introduced at the furan moiety, while the bromine atom served as the coupling site for donor substituents. For this purpose, bromoresorcinol (**45**) was first selectively iodinated and reacted with *N*-Boc-propargylamine in a *Sonogashira* ring-closing reaction. The intermediate **50** was then derivatized by *Suzuki* coupling in the 6-position with a donor substituent. The subsequent deprotection with trifluoroacetic acid enabled the target compounds **52** to be prepared as methylammonium salts (Scheme 4).



**Scheme 4.** Synthetic route for the preparation of methylammonium salts **52**.

Subsequently, based on the intermediate **48** 5',6-diaryl-substituted angelicines were to be prepared via a *Sonogashira* ring-closure reaction followed by *Suzuki* coupling. The *Sonogashira* ring-closure conditions were successfully optimized. Using this approach, four 5'-aryl-6-bromoangelicines were synthesized. By means of a subsequent *Suzuki* coupling carried out in a single step, the synthesis of 5',6-dianisylangelicin **54** was achieved (Scheme 5).



**Scheme 5.** Synthesis of compounds **53** and **54**.

Derivatives **53** and **54** were investigated with respect to their photophysical properties in solution and in the solid state. Analogous to the 8-aryl-substituted psoralen derivatives, a dependence of the absorption and emission behavior on increasing donor strength of the substituent could be observed for the 5'-aryl-substituted angelicin derivatives **53**. For the dimethylamino-substituted example **53d**, positive solvatochromism was observed and further investigated. The experimental absorption and emission values were supported by TD-DFT calculations.

## 2 Einleitung und Aufgabenstellung

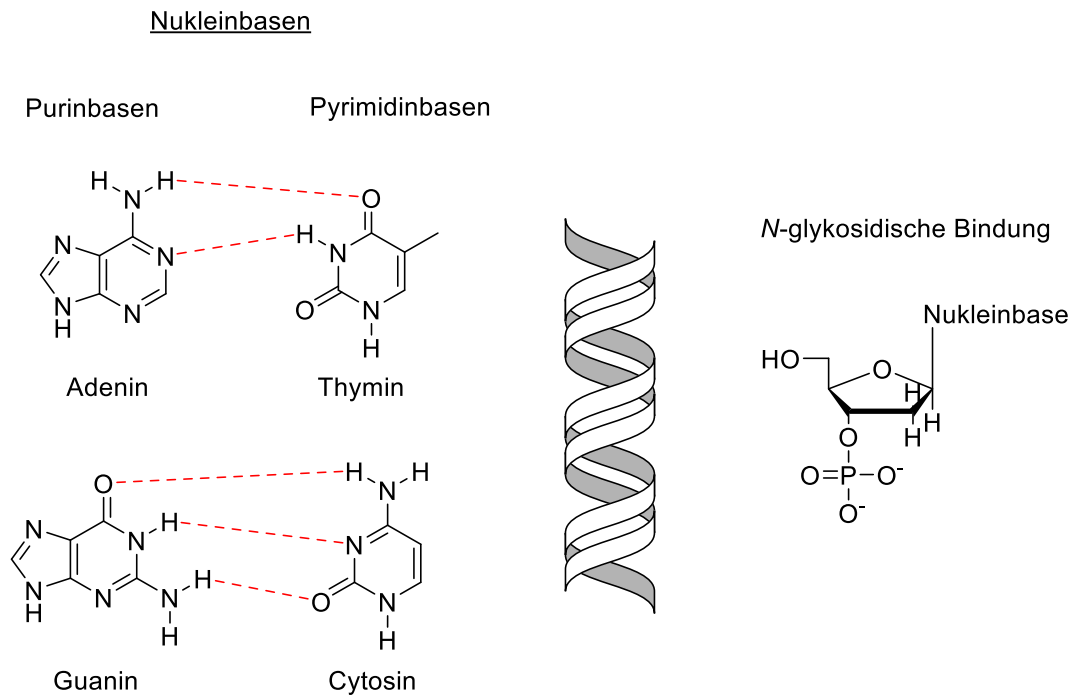
### 2.1 Einleitung

Hauterkrankungen zählen weltweit zu den häufigsten Krankheitsbildern und stellen angesichts des anhaltenden Wachstums der Weltbevölkerung eine zunehmende gesundheitliche Herausforderung dar. Schätzungen zufolge sind im Laufe ihres Lebens 30–70% der Weltbevölkerung mindestens von einer dermatologischen Erkrankung betroffen.<sup>[1]</sup> *Vitiligo* zählt zu der häufigsten Depigmentierungsstörung weltweit.<sup>[2]</sup> Die Erkrankung ist durch scharf begrenzte, weiße Hautflecken gekennzeichnet, die infolge einer autoimmunvermittelten Zerstörung der pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) entstehen.<sup>[3]</sup> Neben *Vitiligo*, zählt auch *Psoriasis vulgaris* (Schuppenflechte) in Deutschland zu den häufigeren Hautkrankheiten mit einer Inzidenz von 2 %.<sup>[2]</sup> Bei *Psoriasis* handelt es sich um eine chronische, immunvermittelte Hauterkrankung, die in verschiedenen klinischen Erscheinungsformen auftritt, darunter die *Plaque Psoriasis*, die durch abgegrenzter rote Hautstellen (Plaques) mit silbrigen Schuppen charakterisiert ist.<sup>[4]</sup>

Die Behandlung von *Vitiligo* lässt sich historisch bis etwa 2000 v. Chr. zurückverfolgen. Im alten Ägypten wurden Extrakte der Pflanze *Ammi majus* L. in Kombination mit Sonnenbestrahlung zur Therapie von Hauterkrankungen eingesetzt, wie Überlieferungen im *Papyrus Ebers* belegen.<sup>[5]</sup> Parallel dazu wurde in der indischen Schrift *Atharva-Veda* die Behandlung von *Vitiligo* mithilfe der Samen der Pflanze *Psoralea corylifolia* in Verbindung mit Sonnenlicht beschrieben.<sup>[6]</sup> Der Wirkstoff dieser Pflanze gab der Substanzklasse der Psoralene ihre Bezeichnung. Die therapeutische Kombination aus photosensibilisierenden Wirkstoffen und elektromagnetischer Strahlung wird seit den 1970er Jahren unter dem Begriff Photochemotherapie zusammengefasst.<sup>[7]</sup> Eine etablierte Form dieser Therapie stellt die PUVA-Therapie dar, bei der Psoralene in Kombination mit UV-A Strahlung zur Behandlung von *Vitiligo*<sup>[8]</sup>, *Psoriasis*<sup>[7]</sup> und T-Zell-Lymphoma<sup>[9]</sup> eingesetzt werden. Die Wirksamkeit der PUVA-Therapie beruht auf der Interaktion von Psoralenen mit der Desoxyribonukleinsäure (DNA) der Hautzellen.

Die menschliche DNA stellt den zentralen Träger genetischer Information dar und ist in Form einer parallel angeordneten doppelhelikalen Struktur organisiert.<sup>[10]</sup> An das Phosphatrückgrat der Polymerhelix sind über *N*-glykosidische Bindungen die vier Nukleinbasen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin gebunden, deren Sequenz die genetische Information eines Organismus bestimmt (Abbildung 3).<sup>[11]</sup> Innerhalb der Doppelhelix sind die Basen durch Wasserstoffbrückenbindungen gepaart und werden durch die nach außen gerichteten Phosphatrückgrate räumlich abgeschirmt, was der DNA einen gewissen Schutz vor chemischen Angriffen verleiht.<sup>[12]</sup> Zusätzlich trägt die hypsochrome Verschiebung der

Absorptionsmaxima der DNA-Basen (260 nm) im Vergleich zu denen der Sonne dazu bei, dass die Wahrscheinlichkeit dauerhafter UV-induzierter Schäden minimiert wird.<sup>[13]</sup>



**Abbildung 3:** Darstellung der vier *Watson-Crick*-Basenpaare (links), eines DNA-Strangs (mitte) und einer *N*-glykosidischen Bindung (rechts).<sup>[14]</sup>

Trotz dieser natürlichen Schutzmechanismen kommt es infolge endogener und exogener Einflüsse zu Veränderungen der DNA. Zu den endogenen Ursachen zählen unter anderem die fehlerhafte Replikation der DNA, während exogenen DNA-Schäden beispielsweise durch Chemikalien und ionisierende Strahlung hervorgerufen werden.<sup>[15]</sup> Werden diese DNA-Schäden nicht rechtzeitig behoben, können aus diesen Mutationen verschiedene Krebserkrankungen resultieren.<sup>[16]</sup> Der menschliche Organismus verfügt über komplexe Reparaturmechanismen, die beschädigte Nukleotide erkennen und durch enzymatische Prozesse ersetzen.<sup>[17]</sup> Sind die Schäden zu umfangreich, wird ein programmierter Zelltod (Apoptose) ausgelöst, um die Ausbreitung genetisch veränderter Zellen zu verhindern.<sup>[18]</sup>

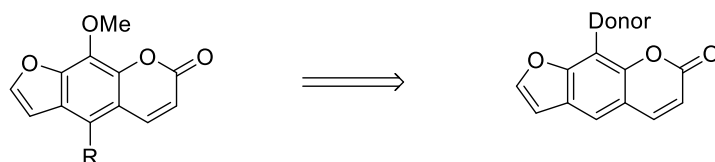
Genau an diesem Punkt setzt die Photochemotherapie an. Psoralene interkalieren zunächst in die DNA-Doppelhelix und gehen nach Bestrahlung mit UV-A-Licht eine photochemische Reaktion mit den Pyrimidinbasen ein.<sup>[19]</sup> Dabei entstehen kovalente DNA-Quervernetzungen, die eine weitere Replikation verhindern und letztendlich zur Apoptose der betroffenen Zellen führen.<sup>[20]</sup> Dieser gezielter Zelltod macht die PUVA-Therapie besonders wirksam bei Erkrankungen, die durch eine unkontrollierte Zellvermehrung von Hautzellen gekennzeichnet sind, zu denen *Psoriasis* oder bestimmte Hautkrebsformen zählen.<sup>[21]</sup>

Neben der gewünschten Photoaddition kann es jedoch auch zu einem reduktiven, photoinduzierten Elektronentransfer zwischen der DNA und dem Psoralenmolekül kommen, der als Konkurrenzreaktion zur Photoaddition auftritt.<sup>[22]</sup> Vor diesem Hintergrund ist die gezielte Herstellung von Psoralenderivaten mit definierten photophysikalischen und elektronischen Eigenschaften von zentraler Bedeutung. Dadurch kann ein effizienterer Einsatz dieser Verbindungen als therapeutischer Wirkstoff gewährleistet werden.

## 2.2 Aufgabenstellung

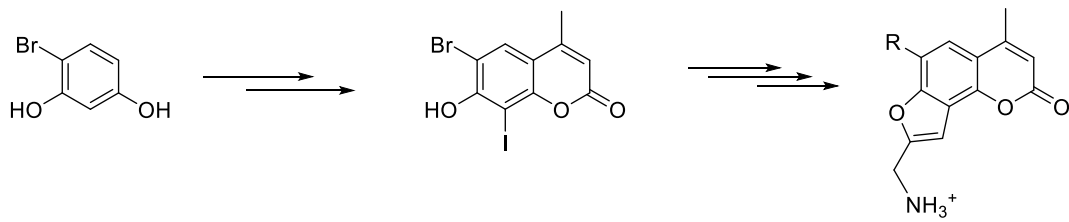
Im Rahmen ihrer Promotion beschäftigte Dr. *Sarah Geenen* sich mit der Synthese von 5-substituierten 8-Methoxypsoralenderivaten. Substituenten in 5-Position führten vermutlich infolge sterischer Hinderung zu einem größeren Abstand zwischen den reaktiven Doppelbindungen des Psoralens und den Thyminbasen der DNA, was eine verminderte Photoreaktivität zur Folge hat.<sup>[23]</sup> Substituenten auf der gegenüberliegenden Seite in 8-Position werden hingegen toleriert, ohne dass es zu Einbußen der Reaktivität kommt.<sup>[24]</sup>

Das Ziel dieser Arbeit war die Einführung von elektronendonierenden Substituenten in der 8-Position, um Psoralenderivate zu erhalten, die sich schwer reduzieren lassen und somit weniger geneigt sind einen Photoelektronentransfer einzugehen. Durch die Einführung von Aminosubstituenten sollte eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums erreicht werden, um eine bessere spektrale Abgrenzung gegenüber dem Absorptionsmaximum der DNA-Basen zu erzielen. Zusätzlich sollte die Einführung von Hydroxy- oder Aminogruppen zu einer verbesserten Wasserlöslichkeit der Psoralene führen, was eine wesentliche Voraussetzung für deren Anwendbarkeit als Therapeutika ist. Die neuartigen Derivate sollten photophysikalisch untersucht und die experimentellen Werte mit theoretischen Rechnungen gestützt werden (Schema 6).



**Schema 6:** 5-substituierte 8-Methoxypsoralene (links) und 8-donorsubstituierte Psoralene (rechts).

Ein zusätzliches Ziel war es, eine Syntheseroute zu etablieren, welche die Herstellung von gewinkelten Analoga der Psoralene (Angelicine) ermöglicht, welche zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit einen ionischen Substituenten tragen. Die Syntheseroute sollte dabei diversitätsorientiert sein und die gezielte Einführung von elektronenschiebenden Substituenten erlauben. Die synthetisierten Angelicine sollten hinsichtlich ihrer photophysikalischen und elektronischen Eigenschaften untersucht werden (Schema 7).



**Schema 7:** Aufbau von Angelicinmethylammoniumsalzen ausgehend von 4-Bromresorcinol.

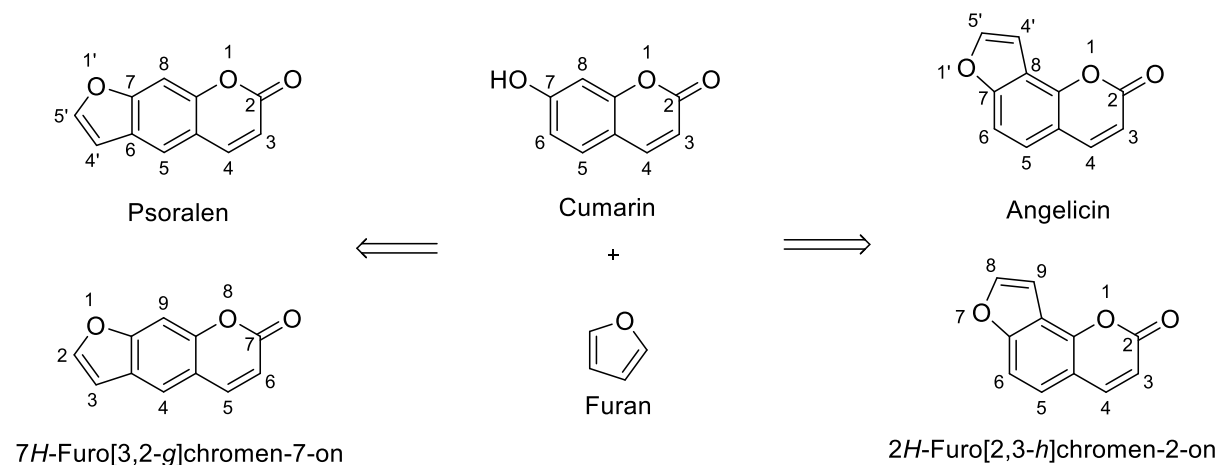
Die wasserlöslichen Verbindungen sollten anschließend in Kooperation mit dem Arbeitskreis *Gilch* hinsichtlich ihrer Interkalationsfähigkeit und Anbindungsart an die DNA untersucht werden.

## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1. Literaturübersicht

#### 3.1.1 Psoralene und Angelicine

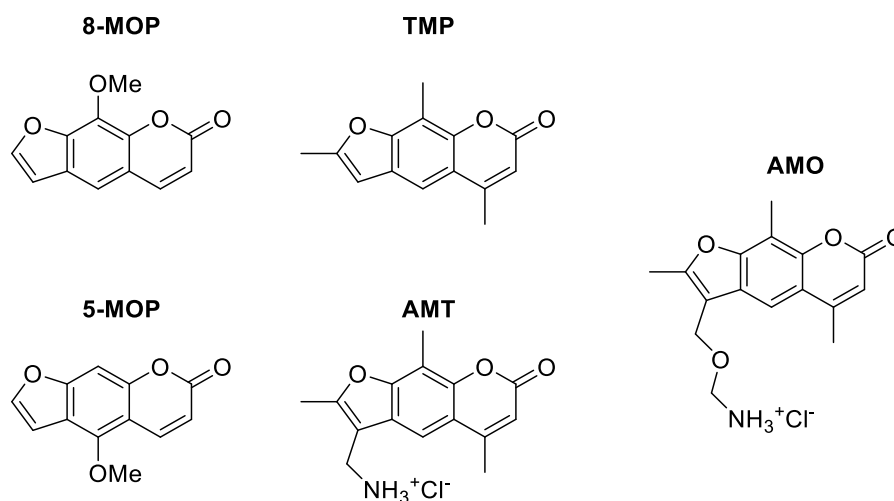
Psoralene und Angelicine gehören zur Substanzklasse der Furocumarine und unterscheiden sich in der Art der Anellierung des Furanrings an das Cumarinsystem. Eine Anellierung an den Positionen 6 und 7 führt zur Ausbildung eines linearen Systems, der Psoralene, während eine Anellierung an den Positionen 7 und 8 zur Bildung gewinkelter Systeme, den Angelicinen, führt. Abhängig davon, ob sich die Nummerierung auf das Psoralen oder auf dessen IUPAC-Bezeichnung *7H-Furo[3,2-g]chromen-7-on* bezieht, ergibt sich eine unterschiedliche Atomnummerierung innerhalb des Moleküls.<sup>[19]</sup> Dies gilt analog auch für das Angelicin (Schema 8).<sup>[25]</sup>



**Schema 8:** Atomnummerierung des Psoralens und Angelicins.

Furocumarine kommen natürlich in Pflanzen der Familien *Leguminosae*, *Umbelliferae* und *Rutaceae* vor.<sup>[26]</sup> Zu den bekannten furocumarinreichen Pflanzen zählen unter anderem Gemüse- und Fruchtarten wie Pastinaken, Sellerie und Feigen.<sup>[27]</sup> Furocumarine werden als natürliches Photoalexin gebildet, als Schutz der Pflanze vor Pilz- und Bakterienbefall sowie Insektenfraß.<sup>[28]</sup> Die entsprechenden Pflanzen enthalten entweder ausschließlich das lineare Psoralen oder lineare und gewinkelte Isomere.<sup>[26a, 29]</sup> Daraus wird geschlossen, dass die gewinkelten Furocumarine evolutionär später entstanden sind.<sup>[30]</sup> Die Existenz gewinkelter Furocumarine stellt einen evolutionären Vorteil dar, da sie gegenüber Insekten wirksam sind, die lineare Furocumarine metabolisieren können.<sup>[31]</sup>

Die in Pflanzen vorkommenden Furocumarine werden bereits seit 2000 v. Chr. in Ägypten und Indien in der traditionellen Medizin zur Behandlung von Hautkrankheiten eingesetzt.<sup>[6]</sup> Obwohl der zugrunde liegende Wirkmechanismus zu diesem Zeitpunkt unbekannt war, wurde unter anderem die Behandlung der Weißfleckenkrankheit (*Vitiligo*) durch orale Einnahme oder Behandlung der Haut in Kombination mit Sonnenlicht beschrieben. Nachdem die chemische Struktur der Psoralene im Jahr 1933 durch *Späth et al.* aufgeklärt worden war,<sup>[32]</sup> berichteten *El Mofly et al.* in den frühen 1940iger Jahren erstmals über eine klinische Behandlung von *Vitiligo* mittels isoliertem 8-Methoxypsoralen in Kombination mit Sonnenbestrahlung.<sup>[8]</sup> Weitere frühe Studien zur Behandlung von *Vitiligo* führten in der Folge zur Entwicklung neuer künstlicher UV-A Lichtquellen sowie zur erfolgreichen Anwendung dieser Therapieform bei Schuppenflechte (*Psoriasis*).<sup>[7]</sup> Die gezielte Kombination photosensibilisierender Wirkstoffe mit UV-A-Bestrahlung zur Behandlung von Krankheiten wurden unter dem Begriff Photochemotherapie zusammengefasst.<sup>[7, 33]</sup> Werden Psoralene als Wirkstoffe eingesetzt, wird von der sogenannten PUVA-Therapie (Psoralen + UV-A Bestrahlung) gesprochen. Neben der Behandlung von Autoimmunkrankheiten der Haut werden Psoralene auch zur Dekontamination von Blut zur Transfusion<sup>[34]</sup> und zur Behandlung der *Graft-versus-Host*-Reaktion<sup>[35]</sup> und kutaner T-Zell-Lymphome<sup>[36]</sup> eingesetzt. Zu den relevanten Psoralenen für diese Anwendungsgebiete zählen neben den Naturstoffen 8-Methoxypsoralen (8-MOP), 5-Methoxypsoralen (5-MOP) und 4,5',8-Trimethylpsoralen (TMP) die synthetisch hergestellten Verbindungen 4'-Aminomethyl-4,5',8-trimethylpsoralen (AMT) und Amotosalen (AMO) (Abbildung 4).<sup>[24]</sup>

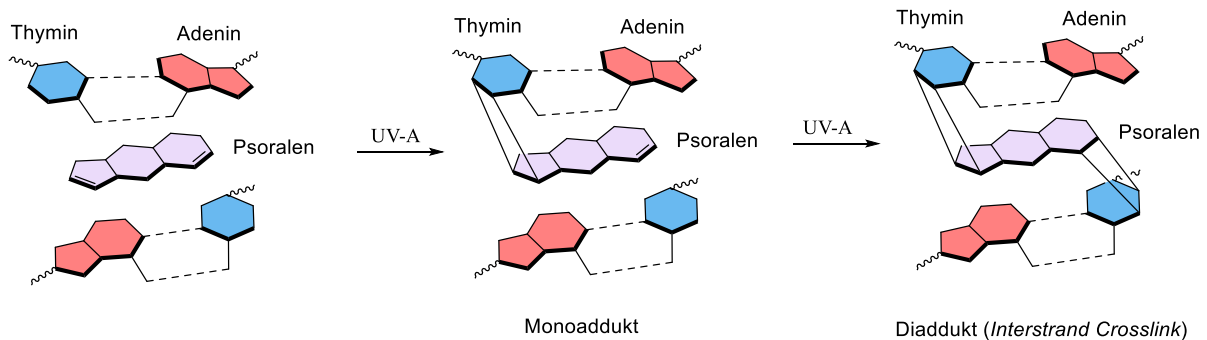


**Abbildung 4:** Strukturen relevanter Psoralene.

Angelicine wurden erstmals durch *Späth et al.* im Jahr 1934 aus der Pflanze *Angelica archangelica* isoliert.<sup>[37]</sup> In den 1950er Jahren rückten Angelicinderivate verstärkt in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Zu diesem Zeitpunkt basierte die Bewertung der photobiologischen Aktivität von Furocumarinen primär auf deren Fähigkeit, eine phototherapeutische Wirkung auf der Haut zu erzielen.<sup>[25]</sup> *Musajo et al.* stellten lediglich eine geringe Photoreaktivität des unsubstituierten Angelicins fest.<sup>[38]</sup> Untersuchungen von 4-Methyl- und 5-Methoxyangelicinen ergaben ähnliche Ergebnisse.<sup>[39]</sup> Parallel dazu berichteten *Pathak et al.* über eine geringe Phototoxizität des 4,5'-dimethylsubstituierten Angelicins.<sup>[40]</sup> Diese Ergebnisse legten nahe, dass Angelicine für die therapeutische Anwendung ungeeignet seien. Dennoch konnte im Jahr 1969 von *Rodighiero et al.* die Photoanbindung an die DNA nachgewiesen werden.<sup>[41]</sup> Aufgrund ihrer gewinkelten Struktur bilden Angelicine nach photoinduzierter Anregung lediglich Monoaddukte mit der DNA. Dies führt zu einer niedrigeren Phototoxizität im Vergleich zu Psoralenen, welche Diaddukte erzeugen.<sup>[42]</sup> Es wird angenommen, dass Angelicine sowohl mit Thymin- als auch mit Cytosinbasen Photoadditionen eingehen können.<sup>[43]</sup> Durch die Einführung von Methylgruppen konnte eine Erhöhung der DNA-Anbindung<sup>[41]</sup>, sowie photosensibilisierender Aktivität<sup>[44]</sup> beobachtet werden, was in einer vielversprechenden Wirksamkeit gegen *Psoriasis* bei dem 4,6,4'-Trimethylangelicin resultierte.<sup>[45]</sup> Obwohl sowohl Psoralene als auch Angelicine phototherapeutische Wirkung auf der Haut erzielen, wurden Psoralenderivate in der Phototherapie bevorzugt eingesetzt, da sie nachweisbar stärkere therapeutische Effekte zeigen.<sup>[27]</sup> Seit kurzem gewinnen Angelicine mehr Aufmerksamkeit als potenzielle Therapeutika, da ihnen unter anderem antikanzerogene und entzündungshemmende Eigenschaften zugeschrieben werden.<sup>[27]</sup>

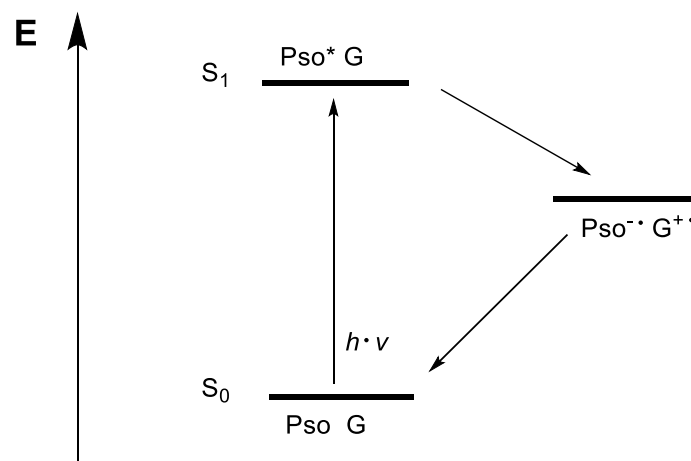
Aufgrund der bevorzugten Anwendung von Psoralenen in der PUVA-Therapie ist der zugrunde liegende Mechanismus weitestgehend aufgeklärt. Nach Erreichen des Zellkerns erfolgt die reversible Interkalation des Psoralens zwischen die Basenpaare der DNA-Doppelhelix. Nach Bestrahlung mit UVA-Licht erfolgt formal eine [2+2] Cycloaddition des Psoralens mit den Pyrimidinbasen. Dabei entstehen zunächst Monoaddukte, indem die Doppelbindung des Furan- oder Pyranonrings des Psoralens kovalente Bindungen mit einer DNA-Base einght. Durch die Absorption eines weiteren Photons kann anschließend eine erneute kovalente Bindung mit der Base des gegenüberliegenden DNA-Strangs ausgebildet werden, was zur Bildung einer DNA-Quervernetzung (*Interstrand Crosslinks*) führt (Abbildung 5).<sup>[19]</sup> Die interkalierten Psoralenmoleküle reagieren dabei bevorzugt mit benachbarten Thyminbasen.<sup>[46]</sup> Nur furanseitige Monoaddukte können in einer weiteren Reaktion Quervernetzungen ausbilden, pyronseitige nicht.<sup>[47]</sup> 8-MOP, TMP, AMT und AMO bilden furanseitige Monoaddukte, wohingegen 5-MOP pyronseitige Addukte formt.<sup>[48]</sup> Die Ausbildung von Mono- und Diaddukten blockiert die Replikation und Transkription der DNA und induziert schließlich die Apoptose der

betroffenen Zellen.<sup>[20]</sup> Neuere Studien zeigen jedoch, dass die Reaktion nicht über eine konzertierte [2+2] Cycloaddition verläuft, sondern innerhalb von Mikrosekunden über einen nicht konzertierten Mechanismus über den lokalen Triplettzustand des Psoralens mit einem Triplett-Biradikal als Intermediat erfolgt. Bei diesem ist das Psoralen über eine kovalente Bindung an das Thymin gebunden.<sup>[49]</sup>



**Abbildung 5:** Mechanistische Darstellung der Photoaddition von Psoralen an die DNA.<sup>[19]</sup>

Im Arbeitskreis von Prof. *Gilch* konnte ein zur Photoaddition konkurrierender Prozess identifiziert werden. Dieser reduktive photoinduzierter Elektronentransfer (PET) läuft innerhalb von Pikosekunden ab.<sup>[22a]</sup> Dabei wird der angeregte Singulettzustand des Psoralenmoleküls durch benachbarte Guanin-Basen als Elektronendonator gelöscht, sodass eine Population der Triplett-Zustände ausbleibt und folglich keine Photoprodukte entstehen. Stattdessen kommt es zur Bildung eines Radikationenpaares, welches nach Ladungsrekombination in den elektronischen Grundzustand zurückkehrt (Abbildung 6).<sup>[22]</sup>

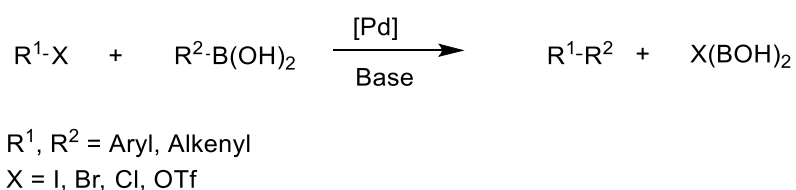


**Abbildung 6:** Schematische Darstellung des photoinduzierten Elektronentransfer (PET) zwischen Guanin und Psoralen.<sup>[22b]</sup>

Der photoinduzierte Elektronentransfer konnte unter anderem für 8-MOP und AMO nachgewiesen werden, welche bereits Anwendung in der PUVA-Therapie finden.<sup>[22, 48b]</sup>

### 3.1.3 Suzuki-Reaktion

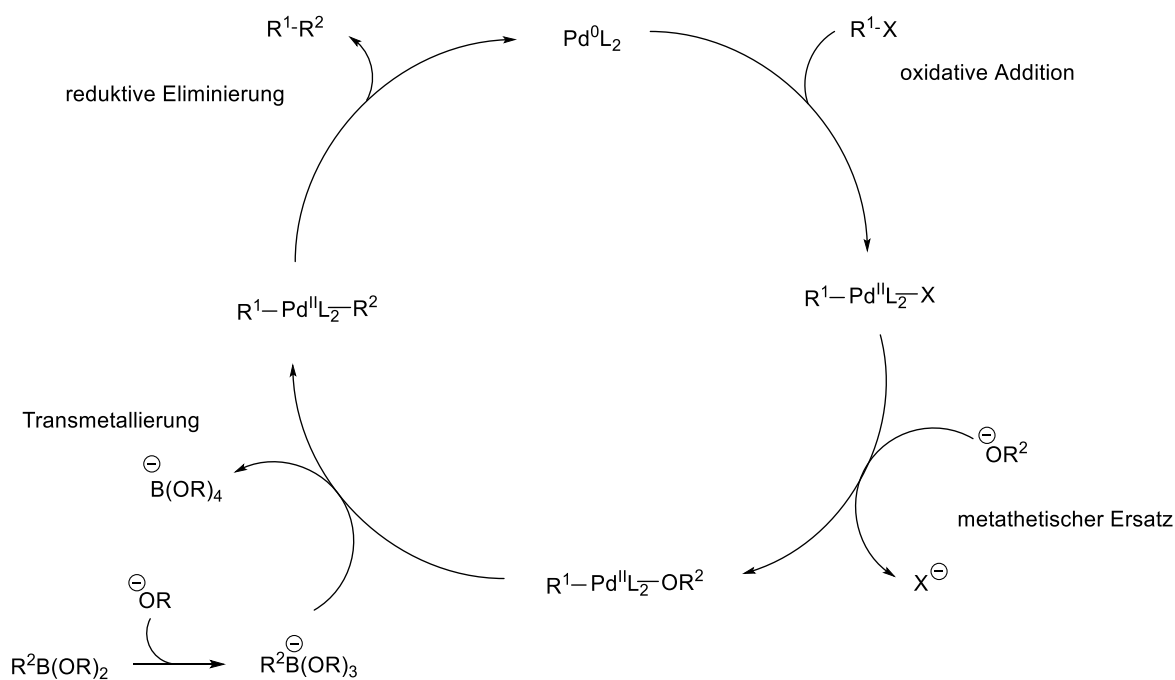
Eine der bekanntesten palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen stellt die *Suzuki-Miyaura*-Reaktion, kurz *Suzuki*-Kupplung dar. Diese im Jahr 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnete Reaktion ermöglicht die C-C-Bindungsknüpfung zur Darstellung neuartiger Chromophore.<sup>[50]</sup> Bei der von *Suzuki* im Jahr 1981 entdeckten Reaktion werden Organoborverbindungen in Anwesenheit einer Base mit organischen (Pseudo-)Halogeniden umgesetzt (Schema 9).<sup>[51]</sup> Neben der Synthese symmetrischer und asymmetrischer Biaryle können auch sp- und sp<sup>3</sup>-hybridisierte Kohlenstoffzentren miteinander verknüpft werden. Die Methode findet sowohl im Labormaßstab als auch in industriellen Prozessen Anwendung, insbesondere bei der Synthese von Pharmazeutika, Herbiziden und Naturstoffen.<sup>[52]</sup>



**Schema 9:** Allgemeine Reaktionsgleichung der *Suzuki*-Kupplung.<sup>[53]</sup>

Gegenüber anderen Kupplungsreaktionen zeichnet sich die *Suzuki*-Kupplung durch milde Reaktionsbedingungen sowie eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen aus. Zudem sind die Reaktanten in der Regel leicht zugänglich und gegenüber Sauerstoff und Wasser stabil. Die hohe Regio- und Stereoselektivität ermöglicht darüber hinaus den Einsatz der Reaktion in Ein-Topf-Synthesen.<sup>[52]</sup>

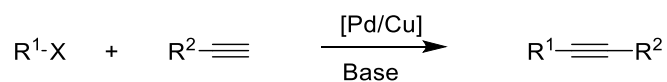
Der Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung verläuft analog zu anderen Kreuzkupplungsreaktionen.<sup>[53]</sup> Im ersten Schritt, der oxidativen Addition, inseriert ein Palladium(0)-Komplex in die Arylhalogenidbindung, wobei sich die Oxidationsstufe des Palladiums auf +II erhöht. Dieser Schritt stellt in den meisten Fällen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar und ist abhängig von der Art des (Pseudo-)halogenid sowie vom Elektronenreichtum der am Palladium koordinierten Liganden. Nach einer *cis-trans*-Isomerisierung wird ein metathetischer Ersatz angenommen, bei dem das Halogenid am Palladiumkomplex durch die Base ersetzt wird, wodurch die Elektrophilie der Palladiumspezies erhöht wird. Zusätzlich wird die Nukleophilie der Borverbindung durch Bildung eines tetrakoordinierten Boronat-Komplexes gesteigert. In der anschließenden Transmetallierung wird der organische Rest der Borverbindung auf das Palladiumzentrum übertragen. Nach einer erneuten *trans-cis*-Isomerisierung, folgt schließlich die reduktive Eliminierung, bei der das gewünschte Kupplungsprodukt gebildet und der Palladiumkatalysator regeneriert wird (Schema 10).



**Schema 10:** Mechanismus der *Suzuki-Kupplung*.<sup>[53]</sup>

### 3.1.4 *Sonogashira*-Reaktion

Im Jahr 1975 wurde die *Sonogashira*-Kupplung entwickelt, welche die C-C-Bindungsknüpfung zwischen terminalen Alkinen und Arylhalogeniden ermöglicht (Schema 11).<sup>[54]</sup> *Sonogashira* etablierte diese Reaktion als eine Weiterentwicklung der *Stephens-Castro*-Reaktion.<sup>[55]</sup> Im selben Jahr wurde die Reaktion auch von *Heck* und *Cassar* als Weiterentwicklung der *Heck*-Kupplung beschrieben.<sup>[56]</sup> Die palladium-kupferkatalysierte Reaktion erlaubt die Synthese einer Vielzahl alkylierter Verbindungen, die unter anderem Anwendungen in Medikamenten und Naturstoffen finden.<sup>[57]</sup> Im Vergleich zur *Suzuki*-Kupplung sind häufig härtere Bedingungen, wie höhere Reaktionstemperaturen erforderlich. Neben Halogeniden können auch Pseudohalogenide wie Triflate eingesetzt werden.<sup>[57]</sup> Für die *Sonogashira*-Kupplung ist der Ausschluss von Sauerstoff essenziell, um die als Nebenreaktion auftretende Homo-Kupplung der Alkine zu vermeiden.<sup>[58]</sup>

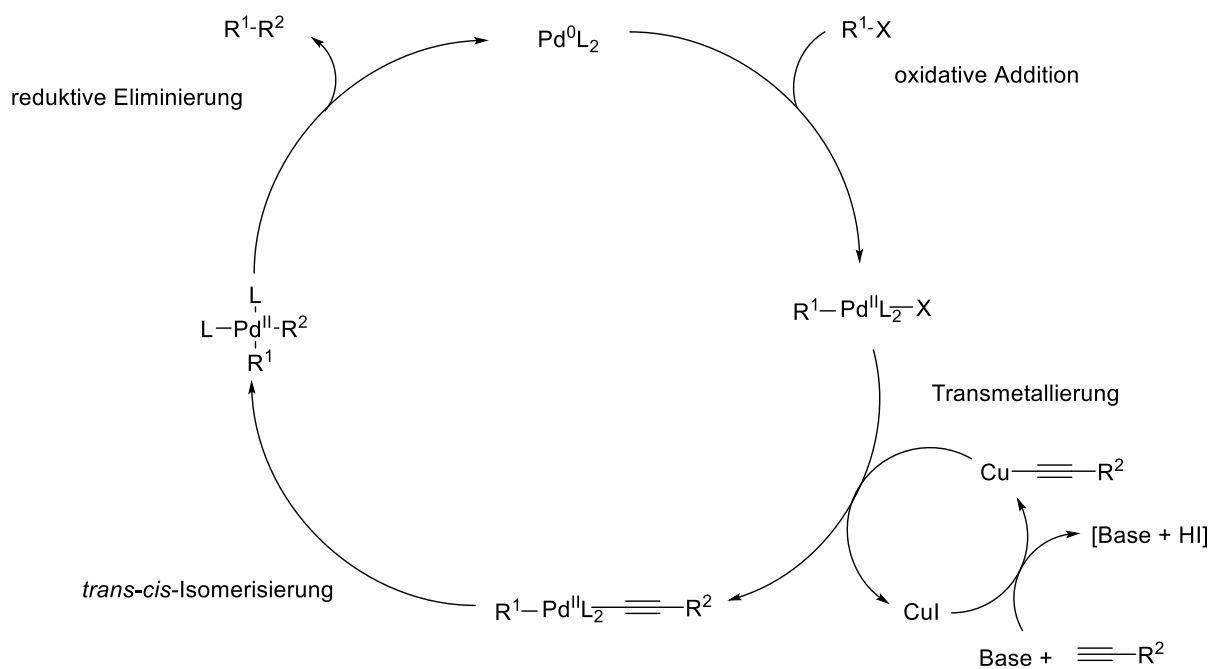


$\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{Hetero-})\text{Aryl, Vinyl, Alkyl}$

$\text{X} = \text{I, Br, Cl, OTf}$

**Schema 11:** Allgemeine Reaktionsgleichung der *Sonogashira*-Reaktion.<sup>[59]</sup>

Mechanistisch wird ein Zusammenspiel zweier Katalysezyklen angenommen.<sup>[59]</sup> Analog zur *Suzuki*-Kupplung beginnt der Katalysecyclus mit der oxidativen Addition des Palladium(0)-Komplexes in die Arylhalogenidbindung. Zur Ermöglichung der nachfolgenden Transmetallierung wird das Alkin durch den Kupferkatalysator aktiviert. In Anwesenheit einer Base kann Kupferiodid mit dem terminalen Alkin unter Bildung eines Kupferacetylids reagieren. Im Verlauf der Transmetallierung wird das Kupferiodid regeneriert und Alkinylrest auf die Palladiumspezies übertragen. Nach einer *trans-cis*-Isomerisierung erfolgt im anschließenden Schritt die reduktive Eliminierung, bei der das gewünschte Kupplungsprodukt gebildet und der Palladiumkatalysator zurückgewonnen wird (Schema 12).



**Schema 12:** Mechanismus der *Sonogashira*-Reaktion.<sup>[59]</sup>

## 3.2 Methoden

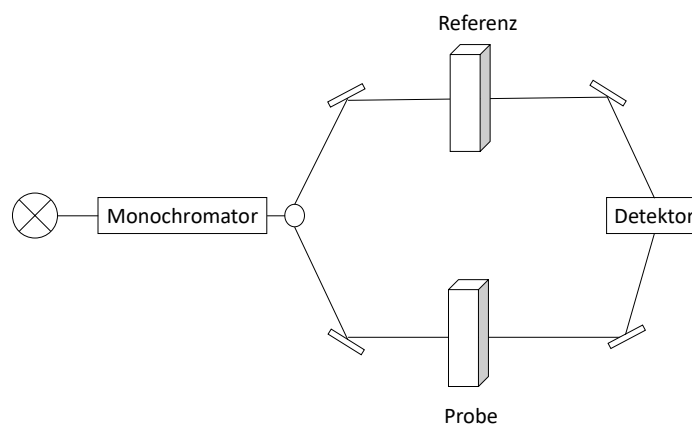
### 3.2.1 Grundlagen der Absorptionsspektroskopie

Durch die Absorption von Photonen können Elektronen aus besetzten in energetisch höher liegende unbesetzte Orbitale übergehen. Um die Resonanzbedingungen zu erfüllen, muss die Energie des eingestrahlten Lichts dabei der Energiedifferenz des elektronischen Übergangs ( $\Delta E$ ) entsprechen (Gleichung 1).<sup>[60]</sup>

$$\Delta E = h \cdot \nu \quad (1)$$

Nach der Molekülorbitaltheorie sind verschiedene Übergänge möglich. Ein Elektron kann aus bindenden  $\sigma$ - und  $\pi$ -Orbitalen oder nichtbindenden  $n$ -Orbitalen in antibindende  $\sigma^*$ - oder  $\pi^*$ -Orbitale übergehen. Zu den möglichen Übergängen zählen  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \pi^*$  und  $\pi \rightarrow \pi^*$ .<sup>[61]</sup> Die Art und Energie der Übergänge sind dabei von der Struktur und Größe des zu untersuchenden Chromophors abhängig.

In der UV/Vis-Spektroskopie wird die Absorption einer Probe durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (220–380 nm) oder sichtbarem Licht (380–800 nm) bestimmt. Für die Messung wird ein Zweistrahl-Spektrometer verwendet. Der UV-Bereich wird mithilfe einer Deuteriumlampe abgedeckt, während für den sichtbaren Bereich eine Wolfram-Halogenlampe verwendet wird. Der Lichtstrahl wird durch einen Monochromator geleitet, der die gewünschte Wellenlänge selektiert und den Strahl in zwei Teilstrahlen aufspaltet. Diese durchlaufen gleichzeitig eine Referenzprobe mit reinem Lösungsmittel sowie eine Messprobe mit dem Chromophor im gleichen Lösungsmittel. Die parallele Erfassung von Probe und Referenz kompensiert Verluste der Strahlungsintensität durch Reflexion und Streuung an der Küvettenwand.<sup>[62]</sup> Die detektierten Signale werden anschließend als wellenlängenabhängiges Absorptionsspektrum erfasst (Abbildung 7).<sup>[61]</sup>



**Abbildung 7:** Schematischer Aufbau eines Zweistrahl-Spektrometers.

Das *Lambert-Beersche* Gesetz beschreibt den linearen Zusammenhang zwischen der Absorption  $A$ , der Konzentration  $c$  der Probe und der Schichtdicke  $d$  der Küvette (Gleichung 2).<sup>[61]</sup>

$$A_{\lambda} = \varepsilon_{\lambda} \cdot c \cdot d \quad (2)$$

Ein linearer Zusammenhang ist jedoch nur für hinreichend verdünnte Lösungen ( $c < 0,01 \text{ M}$ ) gegeben, da Wechselwirkungen zwischen benachbarten Molekülen die Absorptionseigenschaften beeinflussen können.<sup>[62]</sup> Durch die Aufnahme von Absorptionsspektren bei unterschiedlichen Konzentrationen und bekannter Schichtdicke lässt sich aus der Steigung der Geradengleichung der wellenlängenabhängige Absorptionskoeffizient  $\varepsilon_{\lambda}$  bestimmen. Die Größenordnung des Absorptionskoeffizienten kann Aufschluss über die Art des elektronischen Übergangs geben. So liegen die Absorptionskoeffizienten für  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge typischerweise im Bereich von  $10\text{--}100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , während  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge meist deutlich höhere Werte von etwa  $1000\text{--}10000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  aufweisen.<sup>[62]</sup>

### 3.2.2 Grundlagen der Fluoreszenzspektroskopie

Durch Absorption von Licht werden Moleküle üblicherweise in höhere Schwingungsniveaus angeregt. In den meisten Fällen relaxieren die Moleküle innerhalb von Pikosekunden in das niedrigste Schwingungsniveau des ersten angeregten Singulettzustands  $S_1$ . Dieser strahlungslose Prozess wird als innere Umwandlung (*internal conversion*) bezeichnet. Der Übergang aus dem angeregten Singulettzustand ( $S_1$ ) kann über strahlende Prozesse erfolgen, die sich in der Art des angeregten Zustands unterscheiden. Bei der Fluoreszenz erfolgt die Rückkehr in den Grundzustand durch Emission eines Photons aus dem angeregten Singulettzustand. Die Fluoreszenzlebenszeiten liegen im Nanosekundenbereich, sodass die Schwingungsrelaxation abgeschlossen ist, bevor die spontane Emission erfolgt.<sup>[63]</sup> Daraus ergibt sich die *Kasha-Regel*, nach welcher der Übergang meistens aus dem energetisch niedrigsten angeregten Zustand erfolgt.<sup>[64]</sup> Entsprechend ist die Lage des Emissionsmaximums normalerweise unabhängig von der Anregungswellenlänge, wodurch die Fluoreszenz bei längeren Wellenlängen auftritt als die Absorption. Die Differenz aus der Lage des Absorptions- und Emissionsmaximums wird als *Stokes-Verschiebung*  $\Delta\tilde{\nu}$  bezeichnet (Gleichung 3).<sup>[65]</sup>

$$\Delta\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda_{max,abs}} - \frac{1}{\lambda_{max,em}} \quad (3)$$

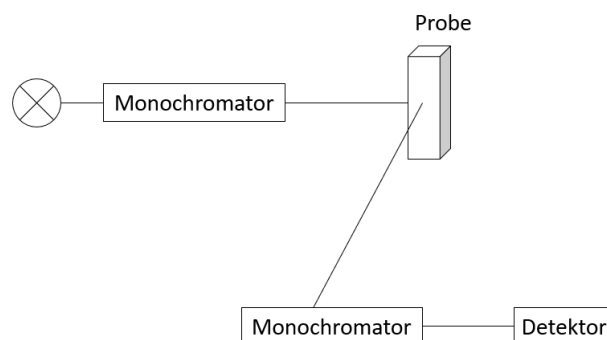
Große *Stokes*-Verschiebungen weisen auf ausgeprägte Unterschiede in der elektronischen Struktur zwischen Grund- und angeregtem Zustand hin, die häufig mit strukturellen Änderungen oder einem *Charge-Transfer* einhergehen. Zusätzlich können Lösungsmittelleffekte, Komplexbildung und Energietransfer die *Stokes*-Verschiebung beeinflussen.<sup>[63]</sup>

Ein weiterer strahlungsloser Übergang ist das *Intersystem Crossing* (ISC), bei dem ein Übergang vom Singulett- in den Triplettzustand erfolgt. Als Phosphoreszenz wird der strahlende, spinverbotene Übergang vom Triplettzustand in den Grundzustand  $S_0$  bezeichnet. Während Fluoreszenzprozesse im Nanosekundenbereich ablaufen, erstreckt sich die Phosphoreszenz über Zeiträume von Millisekunden bis zu Sekunden.<sup>[63]</sup> Da Übergänge vom Triplettzustand zurück in den Grundzustand verboten sind, werden Phosphoreszenzmessungen daher häufig bei tiefen Temperaturen durchgeführt, um konkurrierende nicht-strahlende Prozesse zu unterdrücken.<sup>[60]</sup>

Die Effizienz eines Fluorophores lässt sich durch die Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  beschreiben, die als Verhältnis der emittierten zu den absorbierten Photonen definiert ist (Gleichung 4).<sup>[60]</sup>

$$\Phi_F = \frac{N_{em}}{N_{abs}} \quad (4)$$

In einem Fluoreszenzspektrometer wird üblicherweise eine Xenonlampe verwendet. Das polychromatische Licht wird durch einen Monochromator geleitet, der es in die einzelnen Wellenlängen aufspaltet. Die Strahlung der gewünschten Anregungswellenlänge wird auf die Probe geleitet. Die emittierte Strahlung wird in einem Winkel von  $90^\circ$  zur Anregungsstrahlung detektiert, um Verfälschung durch Streulicht zu minimieren. Anschließend wird die Emission mithilfe eines weiteren Monochromators spektral aufgelöst und vom Detektor erfasst (Abbildung 8). Zur Detektion und Signalverstärkung kommt häufig ein Photomultiplier zum Einsatz.<sup>[66]</sup>

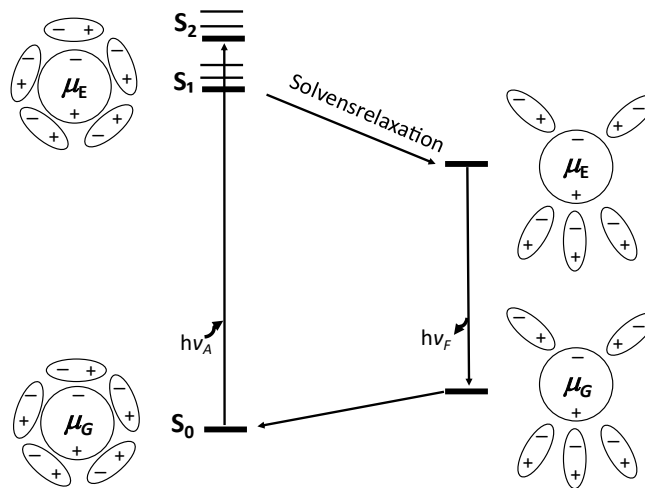


**Abbildung 8:** Schematischer Aufbau eines Fluoreszenzspektrometers.

### 3.2.3 Solvatochromie

Solvatochromie beschreibt die Änderung der Absorptions- oder Emissionseigenschaften von Molekülen infolge unterschiedlicher Wechselwirkungen mit umgebenden Lösungsmittelmolekülen. Bei diesem erstmals von *Arthur Hantzsch* im Jahr 1922 beschriebene Phänomen verändern sich die Lage, Intensität oder Form der Absorptions- und Emissionsbanden eines Chromophors in Abhängigkeit der Polarität des Lösungsmittels.<sup>[67]</sup> Es wird zwischen einer positiven und negativen Solvatochromie unterschieden. Eine negative Solvatochromie bezeichnet die Verschiebung der Banden zu kürzeren Wellenlängen, entsprechend einer hypsochromen (Blau-)Verschiebung mit zunehmender Lösungsmittelpolarität. Eine Verschiebung zu längeren Wellenlängen, also eine bathochrome (Rot-)Verschiebung, wird hingegen als positive Solvatochromie bezeichnet.<sup>[68]</sup>

Dieses Verhalten wirkt sich unmittelbar auf die *Stokes-Verschiebung* eines Fluorophors aus. Bei der Anregung wird der Chromophor aus dem elektronischen Grundzustand  $S_0$  in einen höheren angeregten Zustand übergeführt und relaxiert anschließend durch innere Umwandlung in den niedrigsten vibronischen Zustand des ersten angeregten Singulettzustands  $S_1$ . Der Fluorophor kann im angeregten Zustand ( $\mu_E$ ) ein größeres Dipolmoment als im Grundzustand ( $\mu_G$ ) besitzen. Zur Stabilisierung des angeregten Zustands reorganisieren sich die Lösungsmittelmoleküle, was zu einer Solvensrelaxation und einer energetischen Absenkung des  $S_1$ -Zustands führt (Abbildung 9). Diese Absenkung bewirkt eine bathochrome Verschiebung der Emission und steht somit in direktem Zusammenhang mit der Größe der Dipolmomentsänderung sowie der Polarität des Lösungsmittels. Da die Absorption innerhalb von Femtosekunden erfolgt und damit deutlich schneller abläuft als die strukturelle Reorganisation des Fluorophors oder der Lösungsmittelmoleküle, ist der Einfluss des Lösungsmittels auf das Absorptionsspektrum wesentlich geringer als auf das Emissionsspektrum.<sup>[63]</sup>



**Abbildung 9:** Jablonski-Diagramm für Emissionssolvatochromie im Fall einer bathochromen Verschiebung.

Nach der Methode von *Lippert* und *Mataga* kann die Dipolmomentsänderung von Fluorophoren quantitativ bestimmt werden.<sup>[69]</sup> Hierzu wird zuerst die Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  der verwendeten Lösungsmittel mithilfe folgender Gleichung bestimmt:

$$\Delta f = \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \quad (5)$$

Dabei beschreibt  $\epsilon_r$  die Dielektrizitätskonstante und  $n$  den Brechungsindex des jeweiligen Lösungsmittels. Ergibt die Auftragung der Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  gegen die Stokes-Verschiebung einen linearen Zusammenhang mit hohen Determinierungskoeffizienten, kann die Dipolmomentsänderung anhand der folgenden Gleichung bestimmt werden:

$$\tilde{\nu}_a - \tilde{\nu}_f = \frac{2\Delta f}{4\pi\epsilon_0 h c a^3} (\mu_E - \mu_G)^2 + const. \quad (6)$$

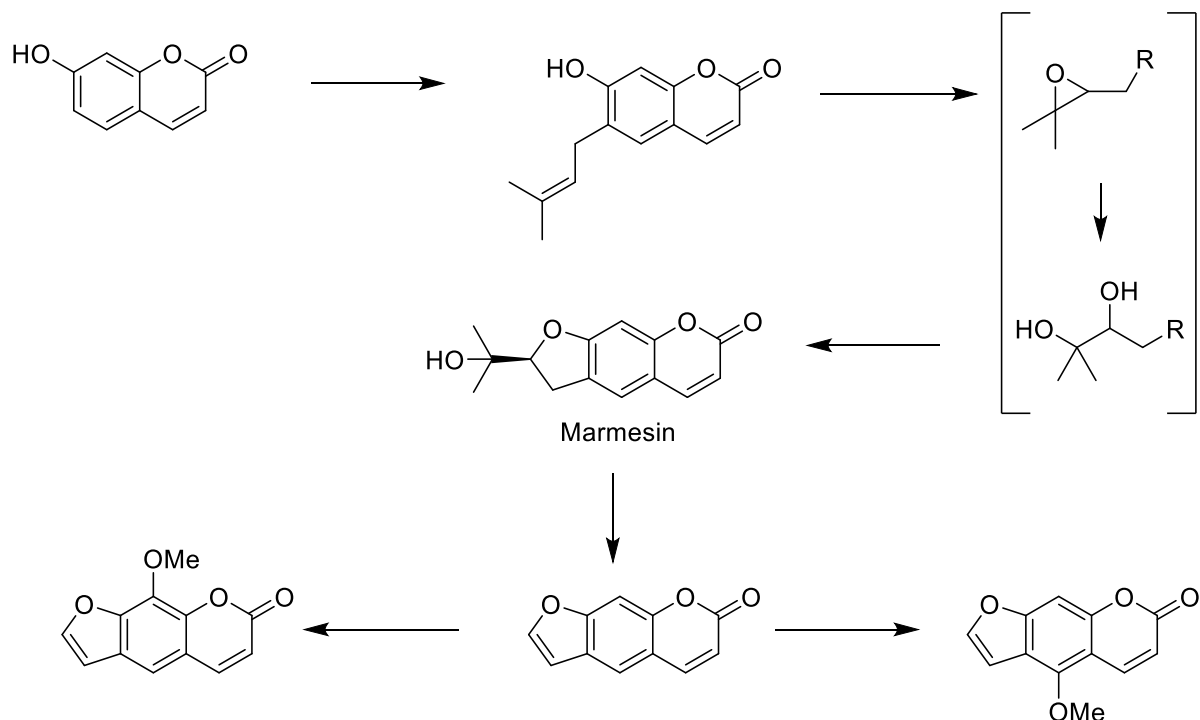
Dabei beschreiben  $\tilde{\nu}_a$  und  $\tilde{\nu}_f$  die Absorptions- und Emissionsmaxima (in  $\text{m}^{-1}$ ),  $\epsilon_0$  definiert die Vakuumpermittivitätskonstante ( $8.8542 \cdot 10^{-12} \text{ As V}^{-1} \text{ m}^{-1}$ ),  $h$  das Plancksche Wirkungsquantum ( $6.2656 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$ ) und  $c$  die Lichtgeschwindigkeit ( $2.9979 \cdot 10^8 \text{ ms}^{-1}$ ). Die Größen  $\mu_E$  und  $\mu_G$  entsprechen den Dipolmomenten im angeregten bzw. im Grundzustand. Der Parameter  $a$  (in  $\text{\AA}$ ) beschreibt den Radius der Lösungsmittelkavität. Dieser kann mithilfe von DFT-Rechnungen im optimierten Grundzustand bestimmt werden.

### 3.3 Eduktsynthesen

#### 3.3.1 Literaturübersicht der Synthese von Psoralenen

Die erste erfolgreiche Synthese des Furocumaringrundkörpers wurde 1934 durch *Späh et al.* beschrieben. Ausgehend von Umbelliferonnatrium und Bromacetal bei hohen Reaktionstemperaturen gelang erstmals die Darstellung des unsubstituierten Angelicins, dessen Struktur durch Vergleich mit dem aus Naturmaterial isolierten Produkt bestätigt wurde.<sup>[70]</sup> Zwei Jahre später berichteten *Späh et al.* über die Synthese des Psoralens ausgehend von 6-Oxycumaran.<sup>[71]</sup>

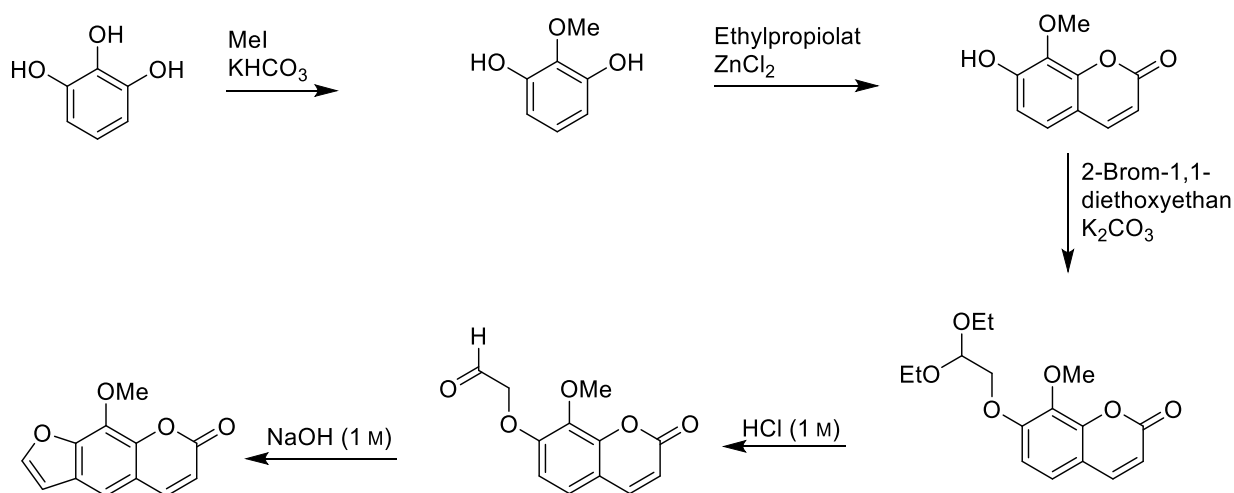
In den 1970er Jahren wurde die Biosynthese des Psoralens unter anderem von Brown<sup>[72]</sup>, Caporale<sup>[73]</sup> und Dall'Acqua<sup>[74]</sup> eingehend untersucht und der zugrunde liegende Mechanismus weitestgehend aufgeklärt. Durch eine Isoprenylierung des Umbelliferons in 6-Position entsteht zunächst ein Epoxid, das anschließend zur entsprechenden Dihydroxyverbindung geöffnet wird. Die nachfolgende Dehydrierung führt zur Bildung von Marmesin, welches zum Psoralen und nachfolgend durch Hydroxylierungs- und Methoxylierungsreaktionen schließlich in die 5- und 8-Methoxypsoralene überführt werden kann (Schema 13).



Schema 13: Biosynthese des Psoralens.<sup>[75]</sup>

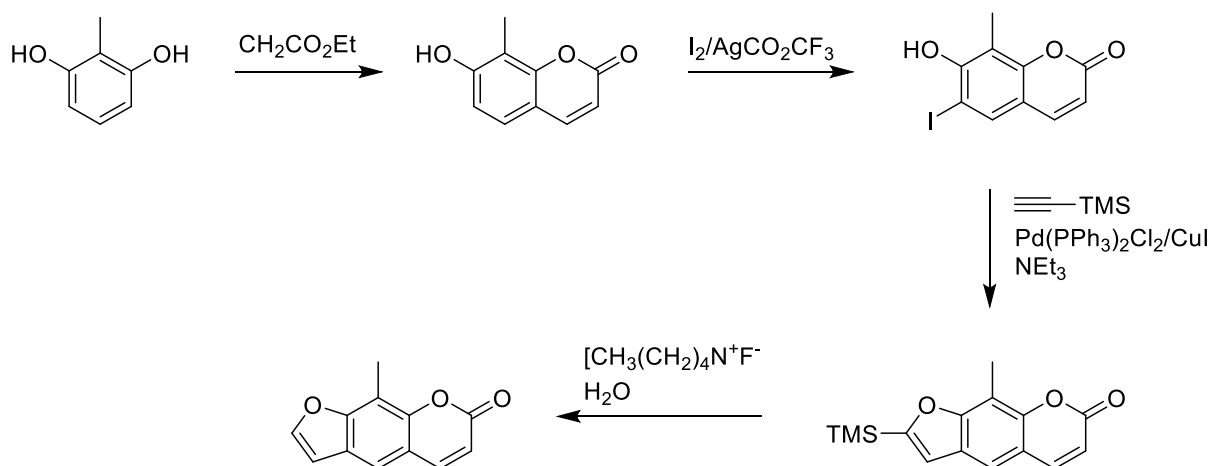
Das Psoralengrundgerüst kann auf unterschiedlichen Wegen aufgebaut werden. Die am weitesten verbreitete Syntheseroute orientiert sich an der natürlichen Biosynthese und basiert auf der Einführung eines Furanrings in ein Cumarinsystem.<sup>[76]</sup> So gelang es *Macleod*, ausgehend von Umbelliferon in einer vierstufigen Reaktionssequenz durch einen finalen basischen Ringschluss Psoralen zu synthetisieren.<sup>[77]</sup>

Für die gezielte Derivatisierung des Psoralens können anstelle von Cumarinvorstufen auch bereits substituierte Resorcinolderivate als Ausgangsverbindungen verwendet werden. *Geenen et al.* etablierten eine Synthesestrategie für 8-Methoxypsoralen ausgehend von Pyrogallol. Über Methylierung, Hydroarylierung und einen abschließenden basischen Ringschluss konnte das 8-Methoxypsoralen in fünf Stufen erfolgreich dargestellt werden (Schema 14).<sup>[78]</sup>



**Schema 14:** Synthese des 8-Methoxypsoralen nach *Geenen et al.*<sup>[78]</sup>

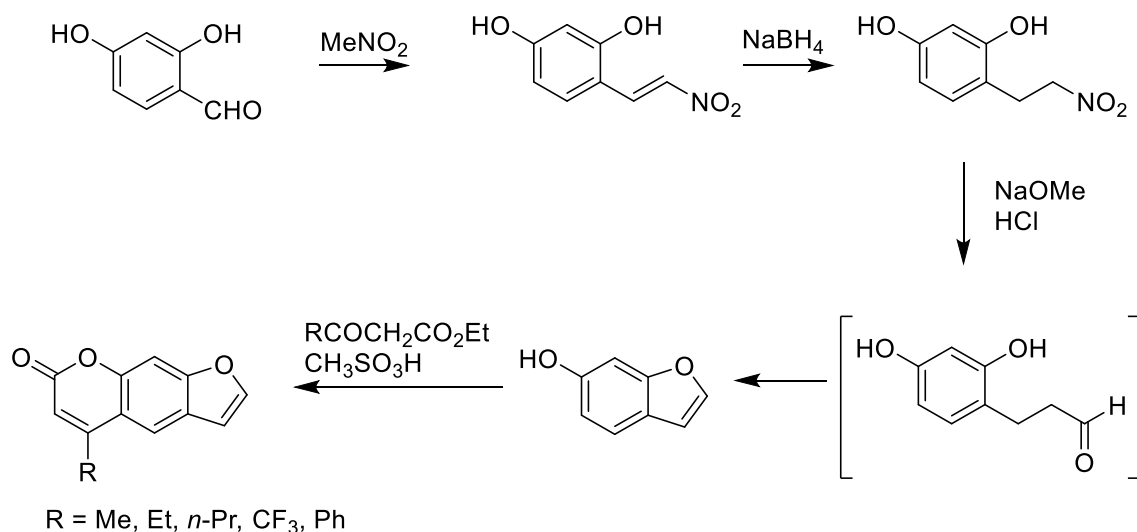
Neben basischem und saurem Ringschluss des entsprechend substituierten Cumarinsystems, besteht auch die Möglichkeit, durch Einführung eines Halogenids am Cumarin eine palladium- und kupferkatalysierte *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion durchzuführen. *Aquila et al.* konnten auf diese Weise in einer vierstufigen Synthese erstmals das 8-Methylpsoralen mit einer Gesamtausbeute von über 50 % darstellen. Ausgehend von einem über die *Pechmann*-Reaktion zugänglichen Umbelliferonderivat erfolgte zunächst die Iodierung, gefolgt von der Umsetzung mit Trimethylsilylacetylen. Nach der Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid wurde das gewünschte 8-Methylpsoralen erhalten. Darüber hinaus gelang der Austausch der TMS-Schutzgruppe gegen Benzaldehyd bzw. Brom, wodurch weitere funktionalisierte Psoralenderivate zugänglich wurden (Schema 15).<sup>[79]</sup>



**Schema 15:** Synthese des 8-Methylpsoralen nach *Aquila*.<sup>[79]</sup>

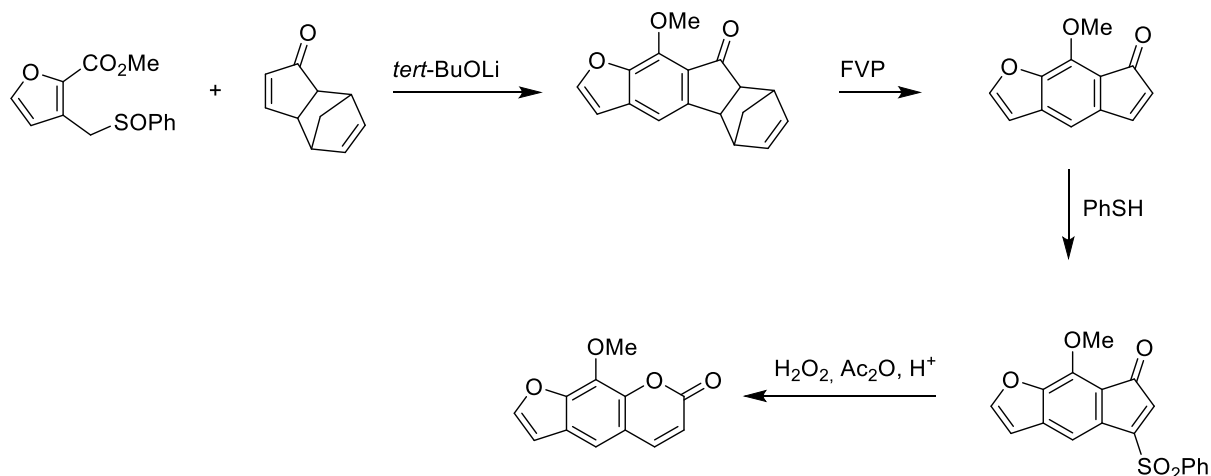
Eine weiterer Ansatz zum Aufbau des Furocumaringrundgerüsts besteht in Syntheserouten, die von Benzofuranen ausgehen. Bereits 1968 beschrieben *Worden et al.* eine Methode, bei der aus  $\beta$ -Resorcylaldehyden zunächst Benzofuran hergestellt und dieses anschließend über eine Kondensationsreaktion in das entsprechende Psoralenderivat überführt wurde.<sup>[80]</sup>

Seitdem wurden zahlreiche Varianten entwickelt, die auf Benzofuranen als Ausgangsverbindungen basieren. Anfang der 2000er Jahre gelang *Zhang et al.* der Aufbau des Benzofuranerüsts ausgehend von 2,4-Dihydroxybenzaldehyd. Durch Umsetzung des Aldehyds in eine Nitroethenylverbindung und anschließende Reduktion der Doppelbindung wurde eine geeignete Vorstufe erhalten, die in einer *Nef*-Reaktion über das Aldehyd als Intermediat in das Benzofuran überführt wurde. In einer anschließenden *Pechmann*-Reaktion konnte der Pyranonring aufgebaut werden, wodurch gleichzeitig die Einführung verschiedener Substituenten möglich war (Schema 16).<sup>[81]</sup>



**Schema 16:** Synthese von Psoralenderivaten nach *Zhang*.<sup>[81]</sup>

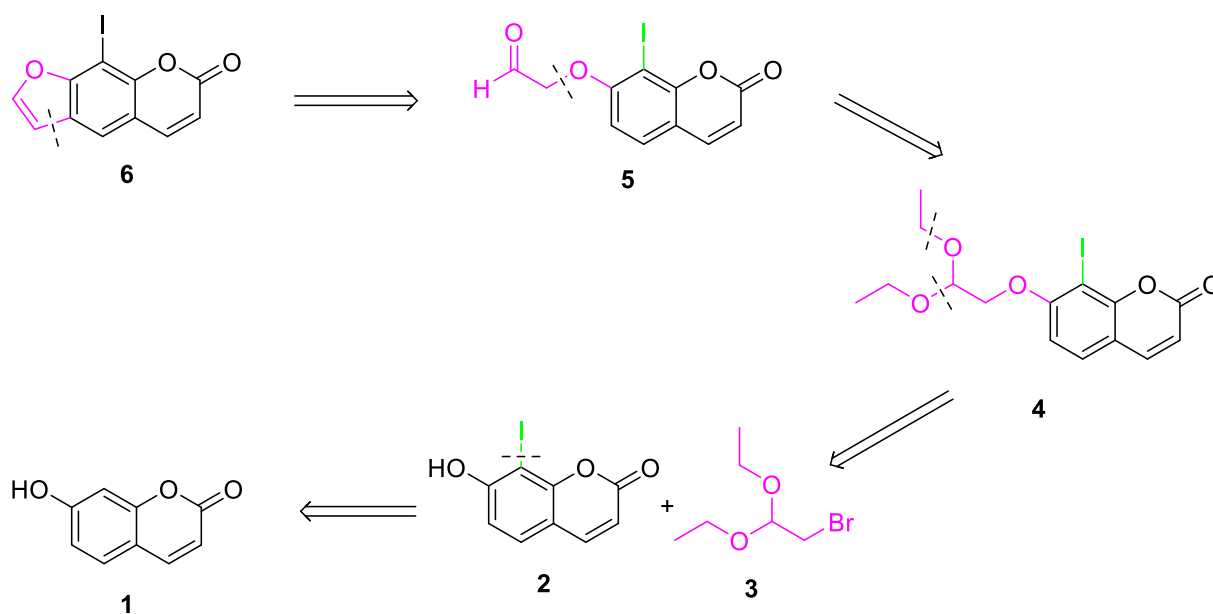
Neben den klassischen Syntheserouten wurden auch unkonventionellere Strategien entwickelt, die beispielsweise eine intramolekulare *Diels-Alder* Reaktion<sup>[82]</sup> oder anionische [4+2] Cycloaddition<sup>[83]</sup> zum Aufbau des Psoralengerüsts beinhalten. Zur Synthese des 8-Methoxypsoralens kann in der ersten Stufe die Cycloaddition genutzt werden, um die Ringsysteme aufzubauen, worauf eine Flash-Vakuum-Pyrolyse (FVP) folgt. Nach der Umsetzung mit Thiophenol erfolgt im letzten Schritt eine *Baeyer-Villiger*-Oxidation, durch welche die gewünschte Zielverbindung erhalten wird (Schema 17).<sup>[84]</sup>



**Schema 17:** Synthese von 8-Methoxypsoralen nach *Murty*.<sup>[84]</sup>

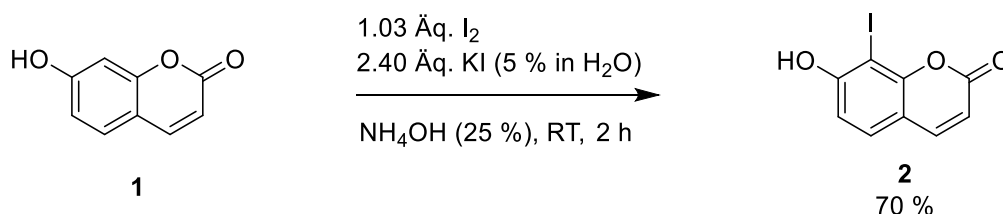
### 3.3.2. Synthese des Psoralensystems mit Abgangsgruppe in 8-Position

Entsprechend der formulierten Zielstellung dieser Arbeit, Psoralenderivate mit Substituenten in 8-Position zu synthetisieren, wurde eine retrosynthetische Analyse ausgehend vom 8-Iodpsoralen (**6**) durchgeführt. Dieses lässt sich durch retrosynthetischen Schnitt auf das Cumarinsystem **5** zurückführen, welches wiederum durch saure Etherspaltung aus Verbindung **4** zugänglich ist. Verbindung **4** kann durch eine *Williamson*-Ethersynthese aus dem iodierten Umbelliferon **2** und dem halogenierten Diether **3** abgeleitet werden. Die Synthesesequenz beginnt mit der selektiven Iodierung des Umbelliferons **1** in der 8-Position (Schema 18).



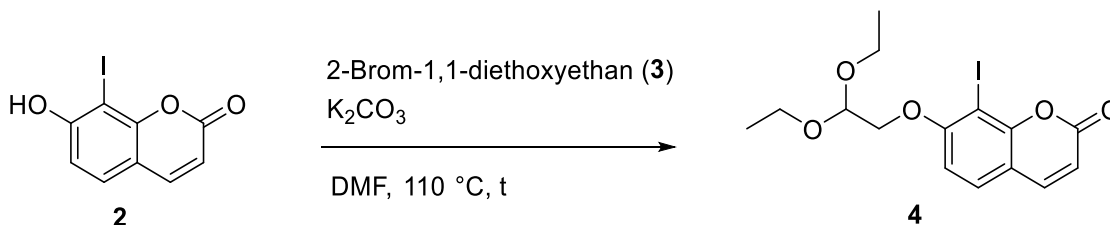
**Schema 18:** Retrosynthetische Analyse des iodierten Psoralengerüsts **6**.

Umbelliferon **1** wurde zunächst als Ausgangsverbindung selektiv in 8-Position iodiert. Hierzu wurde das Edukt in Ammoniaklösung gelöst und anschließend portionsweise eine wässrige Kaliumiodid/Iod-Lösung zugegeben.<sup>[85]</sup> Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur konnte das Produkt **2** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 70 % isoliert werden (Schema 19).



**Schema 19:** Synthese von 8-Iodumbelliferon (**2**).

Nach Erhalt des Intermediats **2**, sollte der Aufbau des Psoralengerüsts über eine *Williamson*-Ethersynthese erfolgen, gefolgt von einer sauren Acetalspaltung und einem basisch induziertem Ringschluss. Hierzu wurde das 8-Iodumbelliferon zunächst mit 2-Brom-1,1-diethoxyethan (**3**) umgesetzt, um das entsprechende Acetal **4** zu erhalten (Schema 20).



**Schema 20:** Optimierung der Synthese von 7-(2,2-Diethoxyethoxy)-8-iod-2*H*-chromen-2-on (**4**).

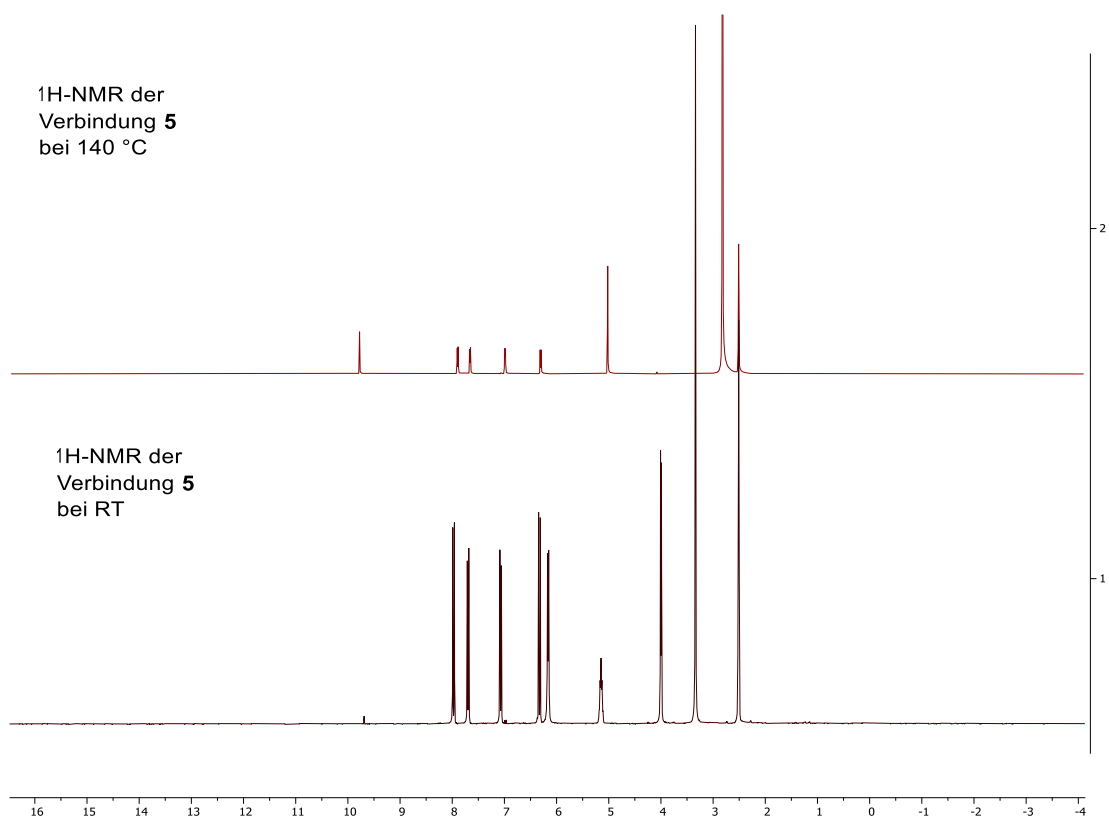
Ausgehend von einer Versuchsvorschrift von *Geenen* wurden 1.25 Äquivalente des Brom-Reagenzes **3**, 1.25 Äquivalente  $K_2CO_3$  als Base sowie DMF als Lösungsmittel eingesetzt.<sup>[78]</sup> Das Produkt **4** konnte mit einer Ausbeute von 47 % isoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Um die Umsetzung des Eduktes **2** zu verbessern, wurde anschließend sowohl die Konzentration als auch die eingesetzten Äquivalente des Brom-Reagenzes **2** und der Base variiert. Eine Erhöhung der Konzentration von 0.2 auf 1.0 M führte zu einer Ausbeuteverringerung auf 12 %, was darauf zurückgeführt werden kann, dass sich das Edukt **1** unter diesen Bedingungen nicht vollständig löste (Tabelle 1, Eintrag 2). Folglich wurde die Konzentration bei 0.2 M belassen und die Menge des Brom-Reagenzes **2** auf 2.0 Äquivalente erhöht, was zu einer Ausbeutesteigerung auf 70 % führte (Tabelle 1, Eintrag 3). Eine zusätzliche Erhöhung der Basenmenge auf 2.0 Äquivalente bewirkte keine weitere Verbesserung der Ausbeute (Tabelle 1, Eintrag 4).

**Tabelle 1:** Optimierung der Synthese von 7-(2,2-Diethoxyethoxy)-8-iod-2*H*-chromen-2-on (**4**).

Eintrag	<b>3</b> [Äq.]	$K_2CO_3$ [Äq.]	DMF [M]	Zeit t [h]	Ausbeute [%]
1	1.25	1.25	0.2	23	47
2	1.25	1.25	1.0	22	12
3	2.00	1.25	0.2	23	70
4	2.00	2.00	0.2	23	63

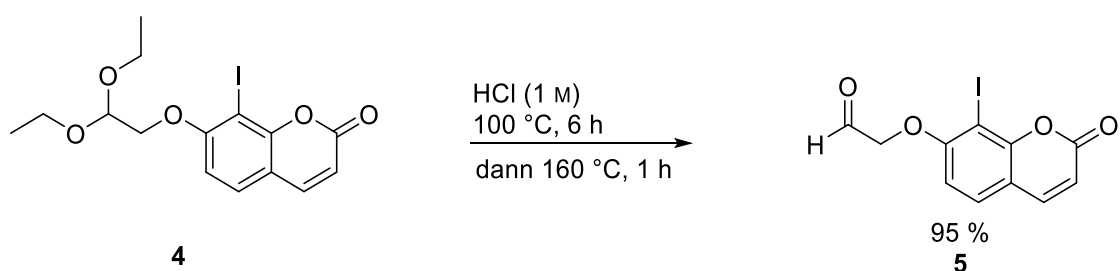
Im nächsten Schritt erfolgte die saure Acetalspaltung durch Umsetzung der Verbindung **4** in refluxierender Salzsäure.<sup>[86]</sup> Nach Filtration des ausfallenden Feststoffs, konnte im  $^1H$ -NMR-Spektrum jedoch nicht das erwartete, tieffeldverschobene Signal des Wasserstoffkerns der Aldehydgruppe beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Bildung von Oligomeren, wie sie auch bei Formaldehyd bekannt ist.<sup>[87]</sup> Eine Temperaturstudie zeigte, dass

sich das Gleichgewicht bei 140 °C vollständig auf die Seite des Aldehyds **5** verschiebt (Abbildung 10).



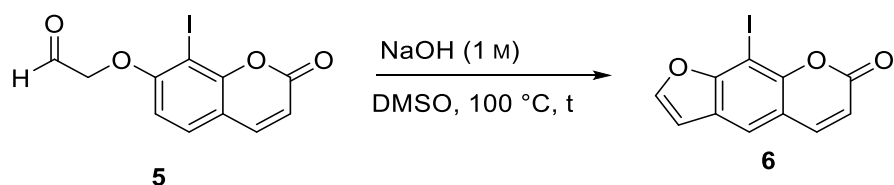
**Abbildung 10:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Oligomers (unten) und des Aldehyds **5** (oben) durch Veränderung des Gleichgewichts bei 140 °C.

Der Aldehyd **5** konnte nun mit einer Ausbeute von 95 % isoliert werden, nachdem der nach der Reaktion abfiltrierte Feststoff erneut bei 160 °C eine Stunde lang erhitzt wurde (Schema 21).



**Schema 21:** Synthese von 2-((8-Iod-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetaldehyd (**5**).

Anschließend sollte der basische Ringschluss durchgeführt werden. Dazu wurde der Aldehyd **4** in DMSO gelöst und in eine auf 100 °C erhitzte 1 M NaOH-Lösung getropft. Das gewünschte Produkt **5** konnte mit einer Ausbeute von 24 % isoliert werden (Schema 22).<sup>[88]</sup>



**Schema 22:** Optimierung des basischen Ringschlusses zu Derivat 8-Iodpsoralen (**6**).

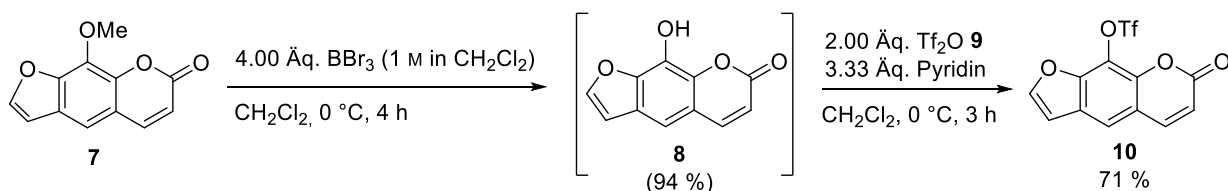
Zur Optimierung der Reaktion wurden sowohl die Zutropfgeschwindigkeit als auch die Reaktionszeiten variiert. Trotz Veränderung der Zutropfzeit zwischen 3 und 16 h sowie einer Verlängerung der Reaktionsdauer auf bis zu 16 h (Eintrag 4) konnte lediglich eine Ausbeute von 25 % des Produktes **6** erzielt werden (Eintrag 2). Dies entspricht einer Gesamtausbeute von 11 % über vier Stufen.

**Tabelle 2:** Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Synthese des 8-Iodpsoralens (**6**).

Eintrag	Zutropfzeit [h]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
1	3	4.0	24
2	6	0.2	25
3	16	0.2	24
4	5	16	18

Mit dem erhaltenen 8-Iodpsoralen **6** stand die gewünschte Ausgangsverbindung für Derivatisierungen in 8-Position zur Verfügung. Jedoch zeigte sich unter *Suzuki*-Bedingungen bei 60 °C eine deutliche Labilität der C-I-Bindung, welche in der Bildung des unsubstituierten Psoralenderivates als ungewünschtes Nebenprodukt resultierte. Darüber hinaus führte ein Upscaling der ersten Reaktionsstufe zu einer erheblichen Abnahme des Umsatzes unter gleichbleibenden Bedingungen, was die Reinigung des Zwischenprodukts **2** deutlich erschwerte und die Gesamtausbeute weiter verringerte.

Aus den zuvor beschriebenen Gründen wurde als Alternative 8-Methoxypsoralen **7** als Ausgangsverbindung gewählt und in einer zweistufigen Reaktion in das entsprechende 8-Triflatopsoralen **10** überführt. Zunächst erfolgte die Demethylierung des 8-Methoxypsoralens mit Bortribromid, wodurch das 8-Hydroxypsoralen **8** erhalten wurde<sup>[89]</sup>. Dieses Intermediat konnte ohne weitere Reinigung direkt mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**9**) umgesetzt werden.<sup>[90]</sup> Das gewünschte 8-Triflatopsoralen **10** wurde mit einer Gesamtausbeute von 71 % isoliert (Schema 23).



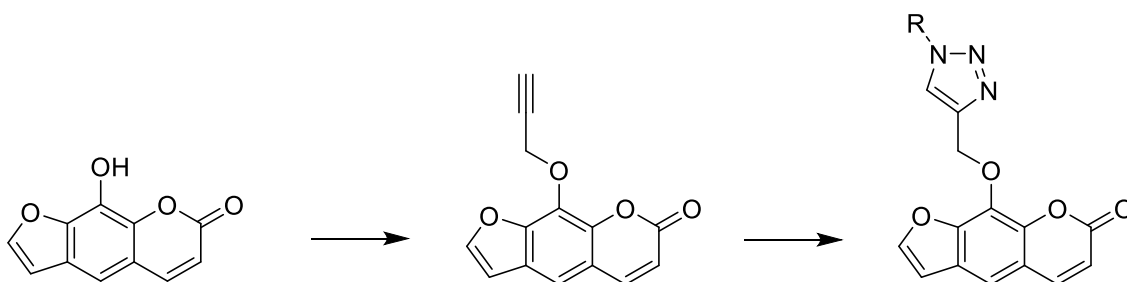
**Schema 23:** Synthese von 8-Triflatopsoralen **10** ausgehend von 8-Methoxypsoralen **7**.

Da sich die zweite Syntheseroute über lediglich zwei Stufen ausgesprochen schnell und im größeren Maßstab zuverlässig durchführen ließ, wurde sie für die Herstellung des Precursors **10** ausgewählt. Auf dieser Grundlage können anschließend verschiedene Substituenten in 8-Position eingeführt werden.

### 3.4 Arbeiten zu 8-substituierten Psoralenderivaten

#### 3.4.1 Literaturübersicht der 8-substituierten Psoralenderivate

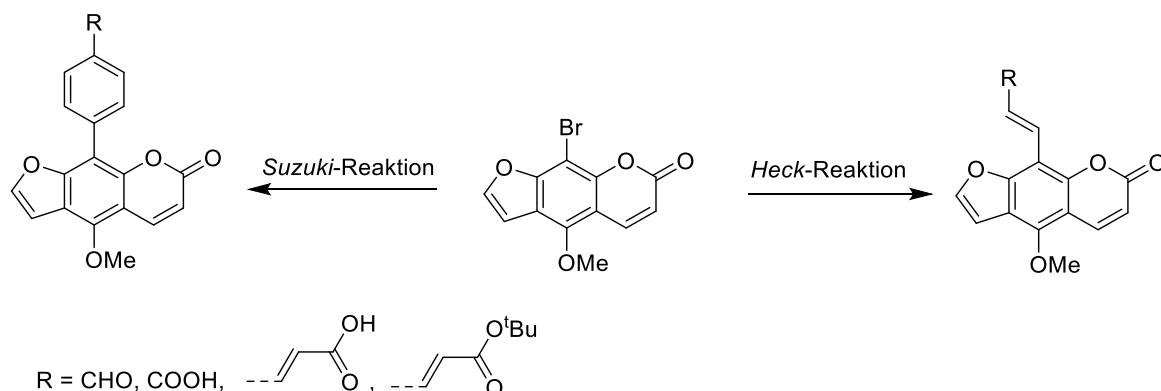
Wie bereits in Kapitel 2 gezeigt, war die Etablierung von Syntheserouten zur Darstellung von 8-Methoxypsoralen, aufgrund dessen Bedeutung in der PUVA-Therapie von großem Interesse. Durch Demethylierung kann das 8-Methoxypsoralen in reaktives 8-Hydroxypsoralen überführt werden, was vielfältige Derivatisierungen ermöglicht. Über nukleophile Substitution lassen sich unterschiedlichste Alkylreste einführen. Neben langkettigen Kohlenwasserstoffsubstituenten ist auch die Einführung von Benzylgruppen beschrieben worden, da deren Derivate auf mögliche antidepressiv wirkende Eigenschaften untersucht wurden.<sup>[91]</sup> Darüber hinaus erlaubt die Einführung einer Propargylgruppe den Aufbau von Triazolen über eine *Click*-Reaktion. Solche Triazolpsoralenderivate wurden hinsichtlich ihrer antikanzerogenen Aktivität charakterisiert, wobei verschiedene Phenyl- und Benzylsubstituenten am Triazolrest zur strukturellen Variation dienen (Schema 24).<sup>[92]</sup>



**Schema 24:** Synthese von Triazolpsoralenen nach Shen.<sup>[92]</sup>

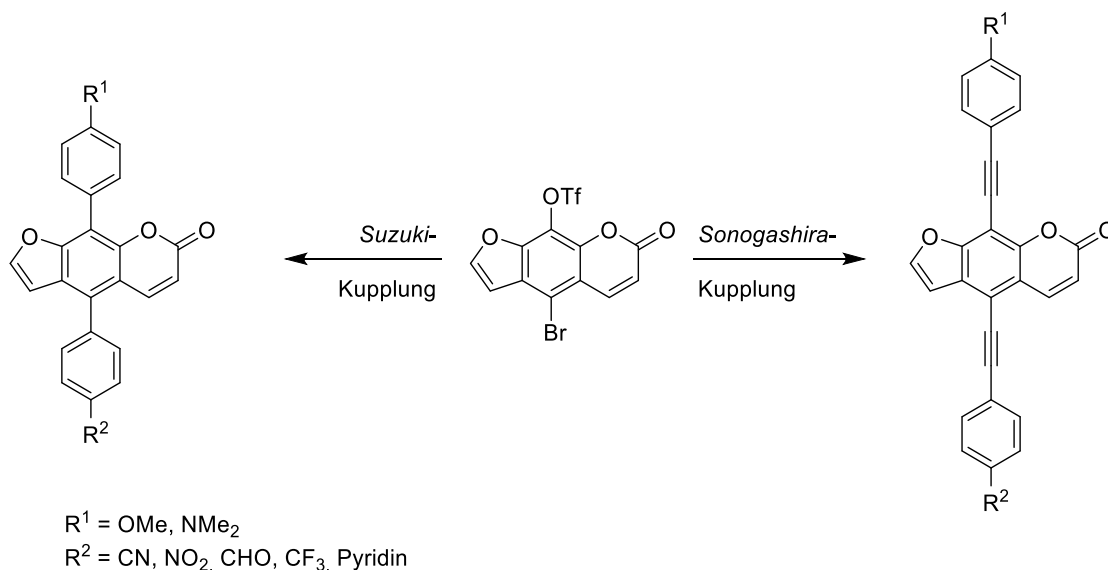
Die Einführung von aromatischen Substituenten in der 8-Position erfolgte erstmals im Jahr 2010. Ein Phenylrest wurde durch *Suzuki*-Kupplung am Cumarinsystem eingebracht, gefolgt von einem Ringschluss zum Psoralen.<sup>[24]</sup> Während die Halogenierung in 8-Position seit mehreren Jahrzehnten bekannt war,<sup>[93]</sup> erfolgte die Anwendung metallkatalysierter Kreuzkupplungsreaktionen am Psoralengerüst erst 2013 durch *Bariamis et al.* Ausgehend von

8-Brom-5-methoxypsoralen konnten mithilfe von *Suzuki*- und *Heck*-Kupplungen Psoralenderivate mit Benzoat- und Acrylatgruppen synthetisiert werden, um deren entzündungshemmenden Eigenschaften zu untersuchen (Schema 25).<sup>[94]</sup>



**Schema 25:** Synthese von 8-substituierten 5-Methoxypsoralenen nach *Bariamis*.<sup>[94]</sup>

Im Jahr 2020 etablierten *Geenen et al.* die Synthese von 5- und 8-substituierten Psoralencruziformen. Durch Demethylierung und anschließende Triflatisierung der Methoxygruppe des 5-Bromo-8-Methoxypsoralens wurde die Verbindung in eine geeignete Vorstufe überführt, um eine selektive Derivatisierung in 5- und 8-Position zu ermöglichen. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden über selektive *Suzuki*- und *Sonogashira*-Kupplungen acht arylierte und neun alkinylierte Derivate mit elektronenschiebenden Substituenten in 8-Position und elektronenziehenden Substituenten in 5-Position im Ein-Topf-Verfahren mit sehr guten Ausbeuten von 31 bis 82 % dargestellt (Schema 26). Neben der Synthese konnten auch die photophysikalischen Eigenschaften untersucht und eine Abhängigkeit der Absorptions- und Emissionseigenschaften vom Substituentenmuster festgestellt werden.<sup>[95]</sup>

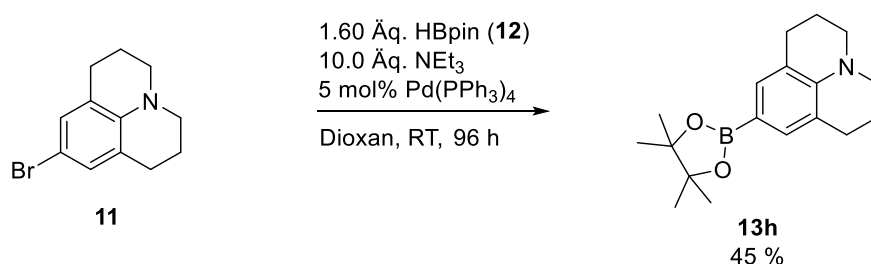


**Schema 26:** Synthese von Donor-Akzeptor-Psoralenen im Ein-Topf-Verfahren.<sup>[95]</sup>

### 3.4.2. Synthese der Boronsäureester 13h und 13i

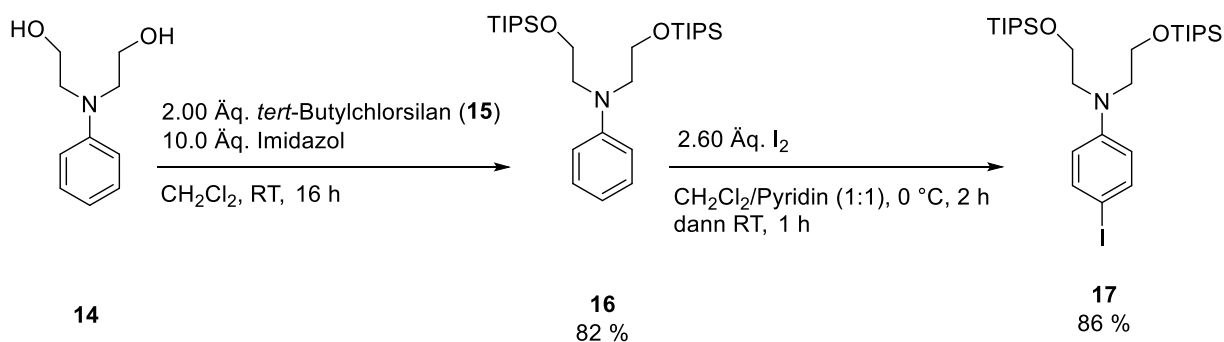
Für die Derivatisierung in 8-Position sollten in *Suzuki*-Kupplungsreaktionen verschiedene Arylboronsäuren bzw. -ester eingesetzt werden. Handelsübliche Arylboronsäuren mit einfachen *para*-Substituenten wie Methoxy oder Dimethylamino standen direkt zur Verfügung. Stärkere elektronendonierende Substituenten wie Julolidin- und Diethanolaminophenylreste mussten zuvor synthetisch in die entsprechenden Boronsäureester überführt werden.

Ausgehend von 9-Bromjulolidin **11** konnte über eine *Masuda*-Borylierung der entsprechende Boronsäureester **13h** mit einer Ausbeute von 45 % synthetisiert werden (Schema 27).<sup>[96]</sup>



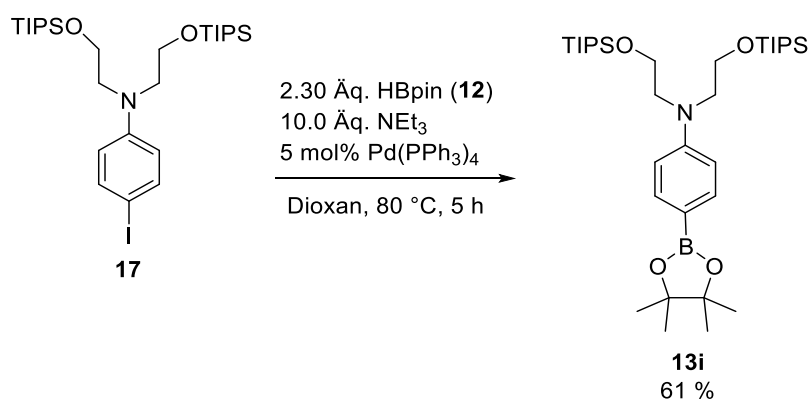
Schema 27: Synthese der Boronsäure **13h**.

Die Einführung einer Boronsäuregruppe in *para*-Position des *N*-Phenyldiethanolamins erforderte die vorherige Schützung der Hydroxygruppen durch TIPS-Gruppen. Die geschützte Verbindung **16** konnte anschließend mit einer Ausbeute von 82 % isoliert werden. Im Anschluss wurde in der *para*-Position Iod eingeführt, wobei das Produkt **17** mit einer Ausbeute von 86 % erhalten wurde (Schema 28).<sup>[97]</sup>



Schema 28: Schützung und Iodierung von *N*-Phenyldiethanolamin **17**.

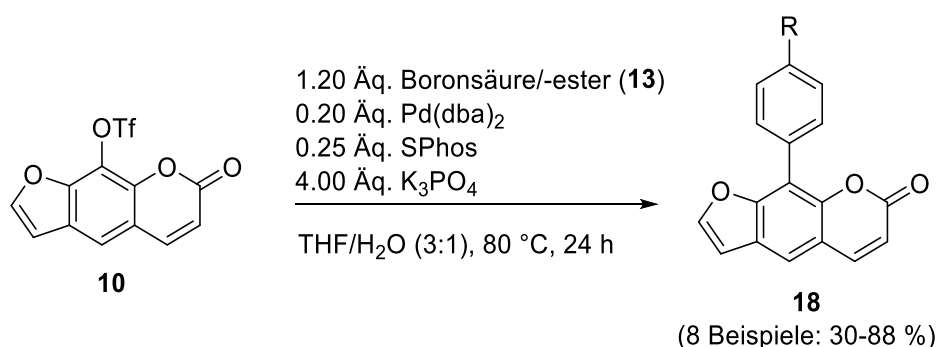
Die iodierter Verbindung **17** wurde ebenfalls in einer *Masuda*-Borylierung in den entsprechenden Boronsäureester übergeführt.<sup>[98]</sup> Der Boronsäureester **13i** konnte mit einer Ausbeute von 61 % isoliert werden (Schema 29).



**Schema 29:** Synthese des Boronsäureesters **13i**.

### 3.4.3 Synthese der 8-Arylpsoralene **18**

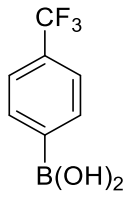
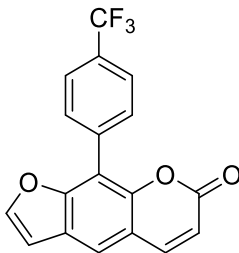
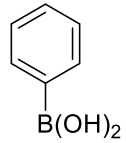
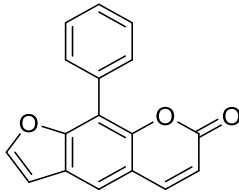
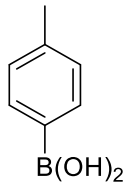
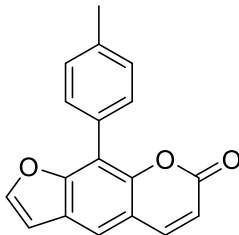
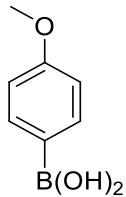
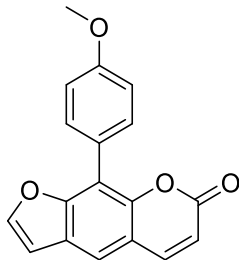
Als Reaktionsbedingungen wurden die von *Geenen* etablierten Bedingungen für *Suzuki*-Kupplungen ausgehend von 5-Brom-8-triflatpsoralenen übernommen. Aufgrund der vergleichsweise hohen Katalysatorbeladung erfolgte zunächst eine Optimierungsstudie. Diese zeigte jedoch, dass eine Verringerung der Katalysator- und Ligandenbeladung zu einem deutlichen Ausbeuteverlust führt. Folglich wurden die ursprünglichen Bedingungen beibehalten. Unter Verwendung von Kaliumphosphat als Base sowie einer Kombination aus Pd(dba)<sub>2</sub> und SPhos als Katalysatorsystem konnte die Triflatfunktion erfolgreich mit verschiedenen Boronsäuren und -estern in der gewünschten Kupplungsreaktion umgesetzt werden (Schema 30).<sup>[95]</sup>



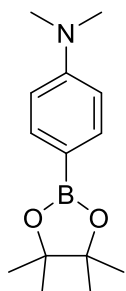
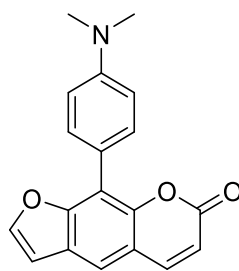
**Schema 30:** *Suzuki*-Kupplung zur Darstellung 8-arylsubstituierter Psoralene **18**.

Es konnten acht Beispiele mit elektronenschiebenden und elektronenziehenden Resten mit sehr guten Ausbeuten zwischen 30 und 88 % dargestellt werden. Dabei wurden neben Dimethylamino- und Diphenylamino-, auch Dianisylamino- und Julolidinsubstituenten als starke Elektronendonoren eingeführt. Bei der Umsetzung des Diethanolaminophenylboronsäureesters **13i** gelang keine Produktisolierung des Derivates **18i**. Die Bildung des Produkts **18i** konnte lediglich über Massenspektroskopie nachgewiesen werden (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Ausbeuten der 8-arylsubstituierten Psoralenderivate **18**.

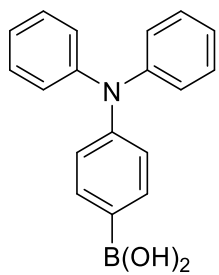
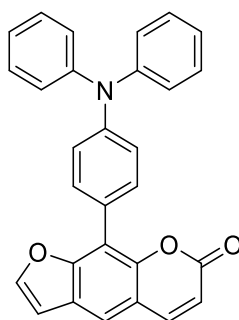
Eintrag	Boronsäure(ester) <b>13</b>	8-substituiertes Psoralen <b>18</b>	Ausbeute [%]
1	 <p><b>13a</b></p>	 <p><b>18a</b></p>	66
2	 <p><b>13b</b></p>	 <p><b>18b</b></p>	80
3	 <p><b>13c</b></p>	 <p><b>18c</b></p>	30
4	 <p><b>13d</b></p>	 <p><b>18d</b></p>	64

5

**13e****18e**

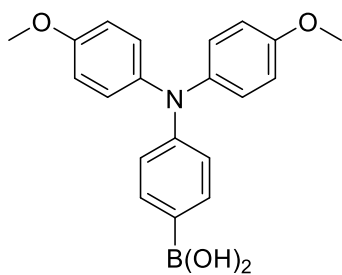
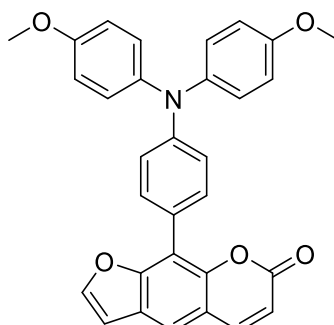
45

6

**13f****18f**

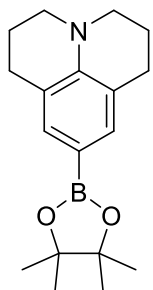
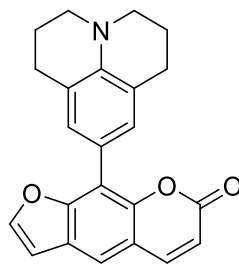
82

7

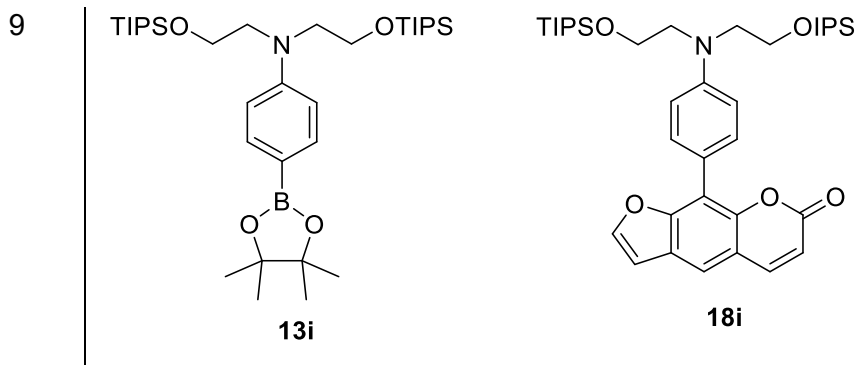
**13g****18g**

88

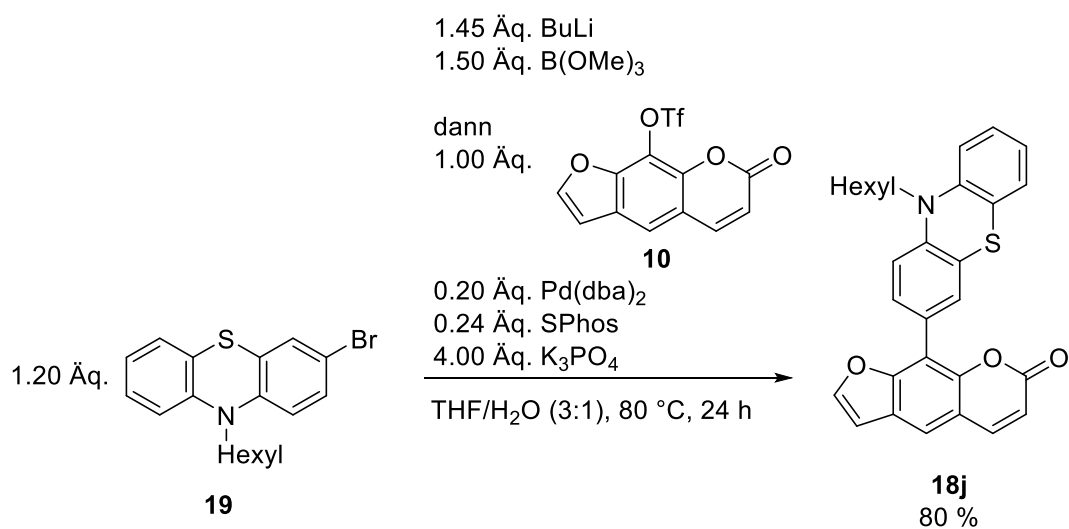
8

**13h****18h**

39



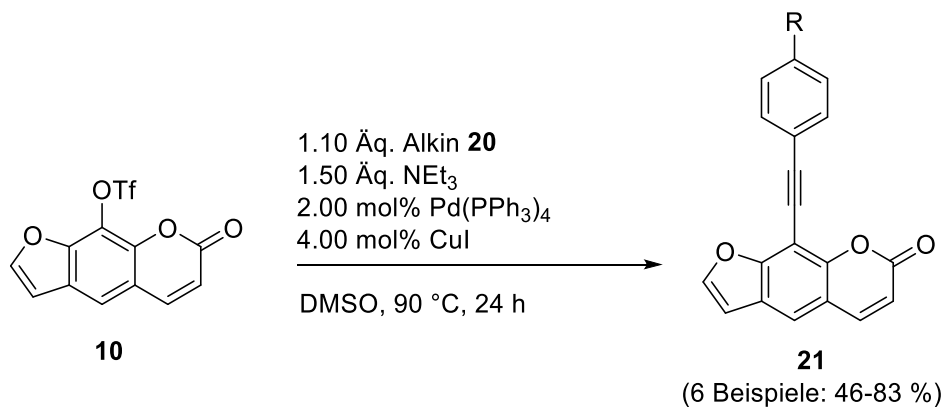
Zusätzlich sollte ein *N*-hexyliertes Phenothiazin als starker Elektronendonator in 8-Position eingeführt werden. Da Phenothiazinboronsäureester nur schwer handhabbar sind, wurde das 3-bromierte Phenothiazinderivat **19** über eine BLEBS-Sequenz (**B**romine-**L**ithium-**E**xchange-**B**orylation-**S**uzuki-coupling) in den entsprechenden Boronsäureester übergeführt. Dabei wird das Bromid zunächst durch Lithium ersetzt und die entstehende lithiierte Spezies anschließend mittels Transmetallierung in das entsprechende Boronat übergeführt.<sup>[99]</sup> Dieser kann anschließend ohne Aufarbeitung im Ein-Topf-Verfahren unter *Suzuki*-Bedingungen mit dem Psoralengerüst verknüpft werden. Die Zielverbindung **18j** wurde auf diesem Weg mit einer sehr guten Ausbeute von 80 % erhalten (Schema 31).



**Schema 31:** BLEBS-Sequenz zur Darstellung von 8-Phenothiazinylpsoralen **18j**.

### 3.4.4. Synthese der 8-Akynylpsoralene **21**

Über eine *Sonogashira*-Kupplung konnten alkynylverbrückte Psoralenderivate synthetisiert werden. Als Reaktionsbedingungen wurden Triethylamin als Base sowie ein Katalysatorsystem aus Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) und Kupfer(I)iodid eingesetzt.<sup>[95]</sup> Auf diese Weise gelang die Darstellung von sechs Derivaten **21** mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten in sehr guten Ausbeuten von 46 bis 83 % (Schema 32).

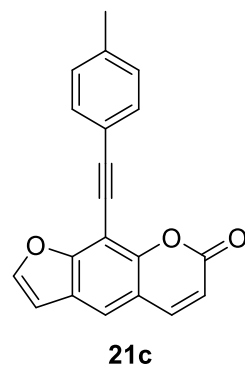
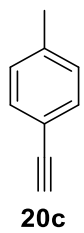


**Schema 32:** *Sonogashira*-Kupplung zur Darstellung 8-alkynylsubstituierter Psoralene **21**.

**Tabelle 4:** Ausbeuten der 8-alkynylsubstituierten Psoralenderivate **21**.

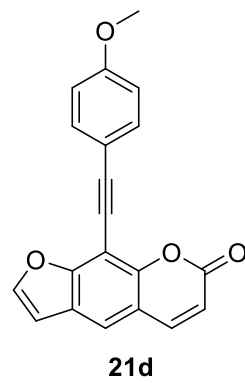
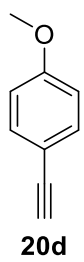
Eintrag	Alkin <b>20</b>	8-substituiertes Psoralen <b>21</b>	Ausbeute [%]
1	 <b>20a</b>	 <b>21a</b>	83
2	 <b>20b</b>	 <b>21b</b>	46

3



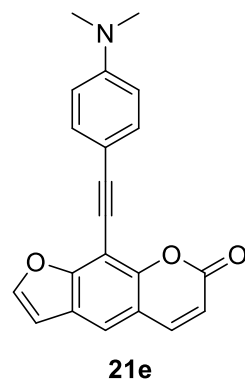
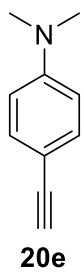
72

4



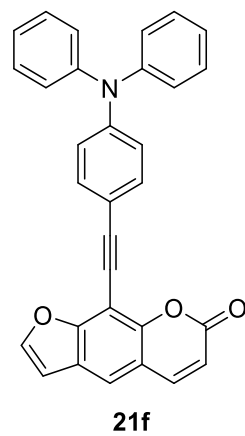
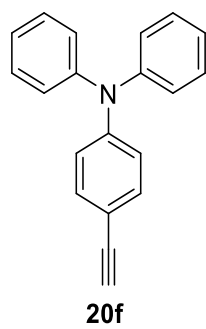
83

5



58

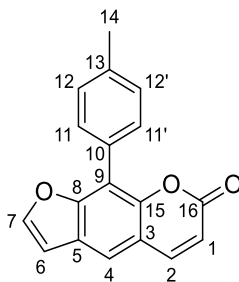
6



60

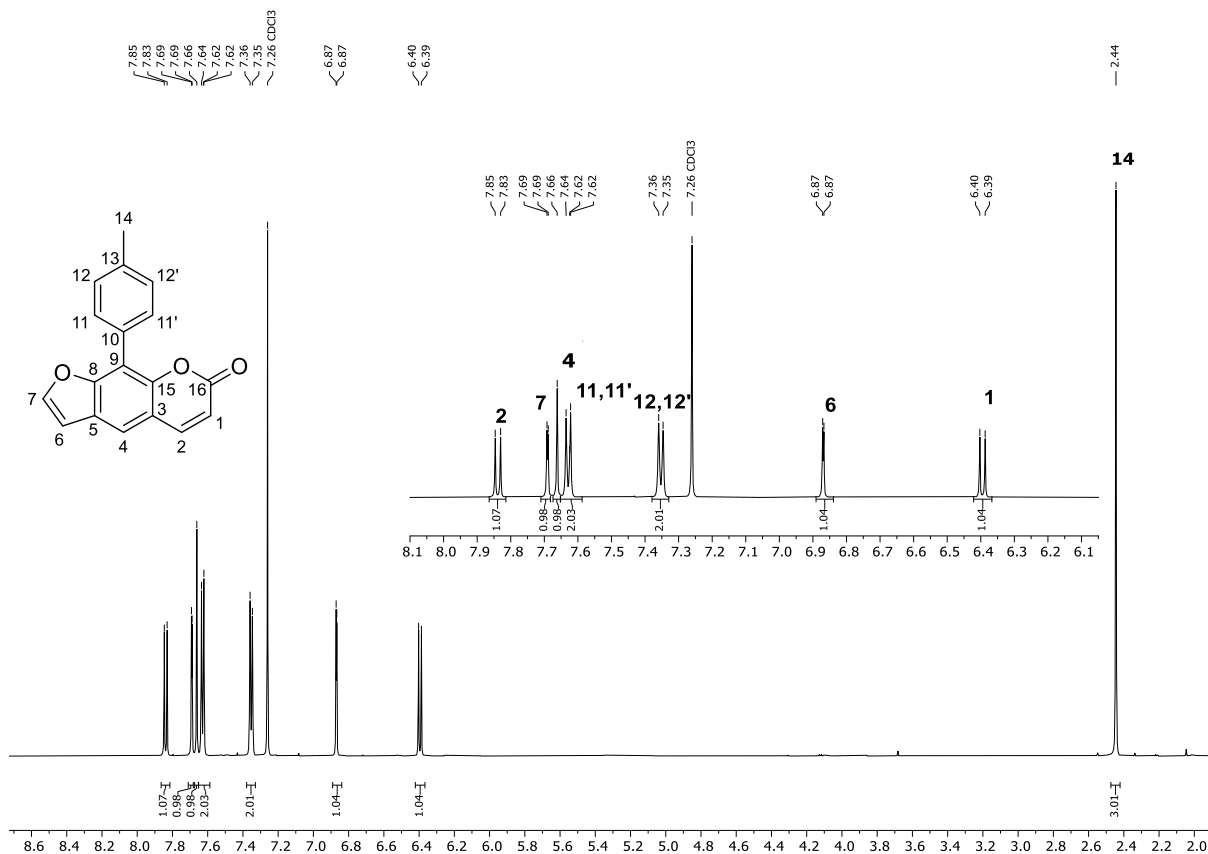
### 3.4.5 Strukturaufklärung

Alle in Kapitel 3.3. synthetisierten 8-substituierten Psoralenderivate wurden mittels  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie sowie Elementaranalysen bzw. hochaufgelöster Massenspektrometrie (HRMS) eindeutig charakterisiert. Stellvertretend für die Verbindungsklasse erfolgt die Strukturaufklärung anhand von Derivat **18c**. Dazu wurden die Signale der NMR-Spektren nach dem Lokantensatz aus Abbildung 11 zugeordnet.



**Abbildung 11:** Lokantensatz der Verbindung **18c**.

Im  $^1\text{H}$ -Spektrum kann das Signal bei  $\delta$  2.44 mit einem Integral von drei den Wasserstoffkernen der Methylgruppe an Position 14 zugeordnet werden. Im aromatischen Bereich resultiert der Wasserstoffkern an Position 4 als einziger Kern in einem Singulett bei  $\delta$  7.66. Die beiden Wasserstoffkerne in Position 1 und 2 führen zu zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante von ca. 9 Hz. Aufgrund der Grenzstruktur des *Michael*-Systems kann der Wasserstoffkern in Position 1 dem Signal bei  $\delta$  6.39 zugeordnet werden, während der Wasserstoffkern in Position 2 weiter tieffeldverschoben bei  $\delta$  7.84 liegt. Die beiden Signale des Furanrings können den beiden Dubletts bei  $\delta$  6.87 und 7.69 zugeordnet werden, welche eine Kopplungskonstante von ca. 2 Hz aufweisen. Das tieffeldverschobene Signal kann dabei dem Wasserstoffkern in Position 7 aufgrund seiner direkten Nachbarschaft zum Sauerstoffkern zugeordnet werden. Die Wasserstoffkerne der Tolylgruppe erzeugen ein Dublett bei  $\delta$  7.35 und ein Multiplett bei  $\delta$  7.60-7.65. Mithilfe des COSY-Spektrums konnten durch die räumliche Nähe zur Methylgruppe die Wasserstoffkerne an Position 12 und 12' dem Dublett und den übrigen Wasserstoffkernen an Position 11 und 11' dem Multiplett zugeordnet werden (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18c** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 293 K).

Die Zuordnung der Signale im <sup>13</sup>C-Spektrum erfolgte mithilfe von DEPT- und HSQC-Spektren. Im aliphatischen Bereich kann das Signal bei  $\delta$  21.5 der Methylgruppe zugeordnet werden. Die verbliebenen Methin-Kohlenstoffkerne konnten mithilfe des HSQC-Spektrums anhand der Kreuzpeaks eindeutig zugewiesen werden. Die Signale bei  $\delta$  129.3 und 130.5 werden durch die Kohlenstoffkerne der Tolygruppe erzeugt. Bei  $\delta$  106.7 und 114.7 liegen die Signale der Kohlenstoffkerne an Position 6 und 1. Es folgt bei  $\delta$  118.7 das Signal des Kohlenstoffkerns 4. Weiter tieffeldverschoben liegen die Kohlenstoffkerne 2 und 7, die den Signalen bei  $\delta$  144.6 und 147.1 zugeordnet werden können. Das quartäre Kohlenstoff bei Position 16 kann aufgrund seiner Nachbarschaft zu zwei Sauerstoffen dem Signal bei  $\delta$  161.0 zugeordnet werden. Aufgrund ihrer Nähe zum Sauerstoff können die beiden quartäre Kohlenstoffe an Position 8 und 15 den Signalen bei  $\delta$  148.5 und 154.5 zugewiesen werden. Die restlichen quartären Kohlenstoffkerne können nicht eindeutig zugeordnet werden (Abbildung 13).

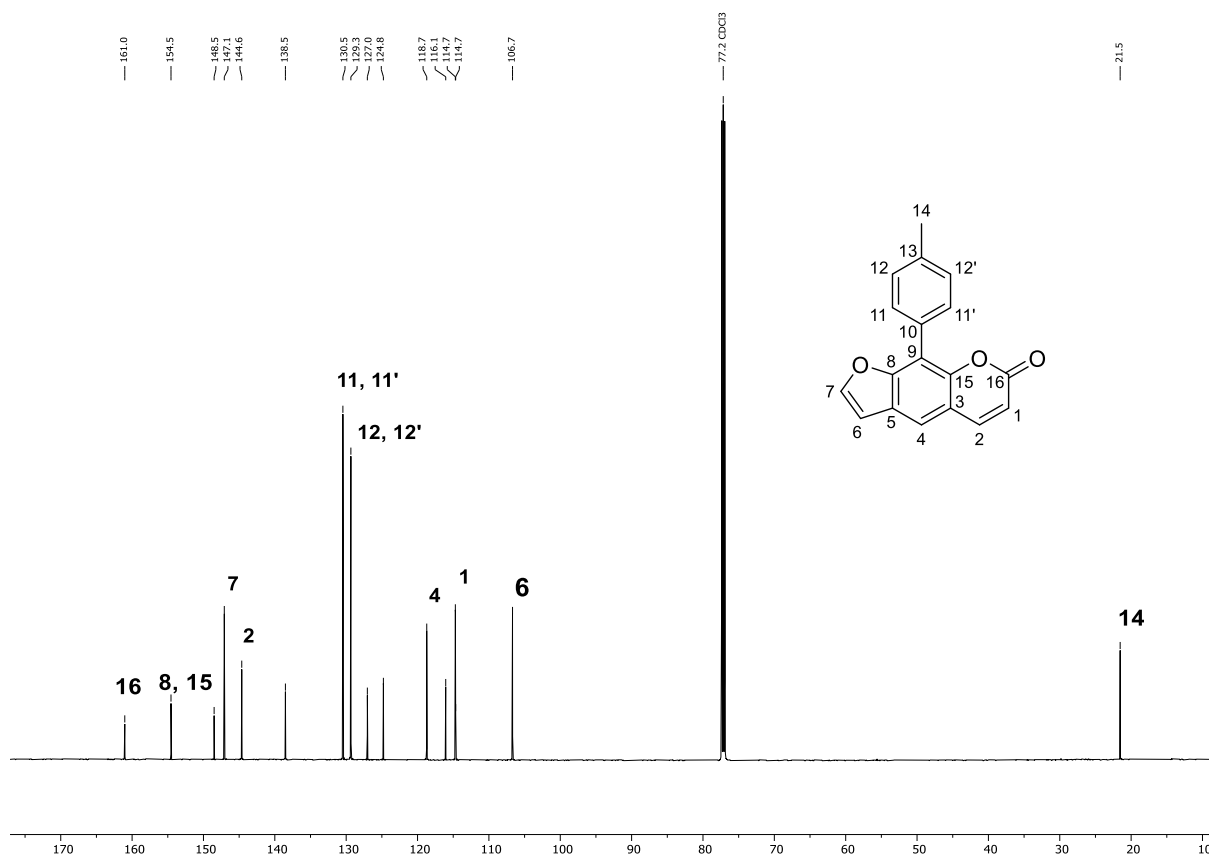


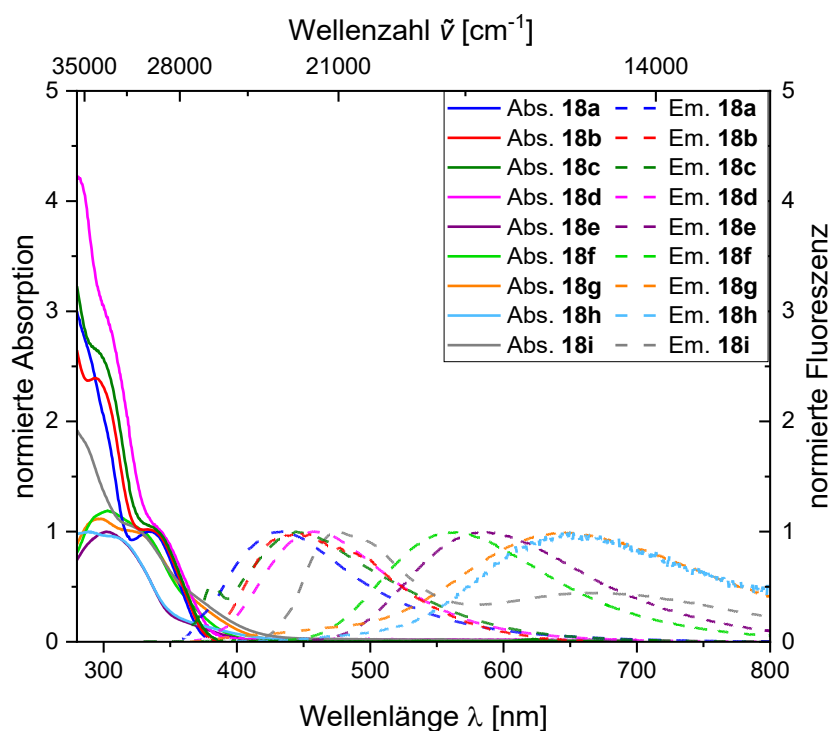
Abbildung 13:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **18c** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz, 293 K).

### 3.4.6 Photophysikalische Eigenschaften der arylsubstituierten Psoralenderivate **18**

#### 3.4.6.1 Absorptions- und Emissionseigenschaften

Alle 8-arylsubstituierten Derivate **18** wurden hinsichtlich ihrer Absorptions- und Emissionseigenschaften sowohl in Lösung als auch im Festkörper untersucht. Die Verbindungen **18** zeigen intensive Absorptionsmaxima zwischen 271 und 303 nm mit molaren Absorptionskoeffizienten im Bereich von 10900 und 34000  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Die langstwelligen Absorptionsbanden treten überwiegend als Schultern im Bereich von 334 bis 375 nm auf und besitzen Absorptionskoeffizienten zwischen 3100 und 12900  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Das trifluormethylsubstituierte Derivat **18a** weist mit 334 nm das am weitesten hypsochrom verschobene Maximum auf. Die phenylsubstituierten Psoralenderivate **18b** und **18c** sowie das anisylsubstituierte Derivat **18d** zeigen eine geringe bathochrome Verschiebung mit Absorptionsmaxima um 340 nm. Die aminosubstituierten Psoralene **18e-h** absorbieren zwischen 298 und 330 nm und zeigen zusätzlich als langstwellige Absorptionsbande eine Schulter im Bereich von 360 bis 375 nm mit Absorptionskoeffizienten von 3100 bis 7000  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  (Abbildung 14). Mit zunehmender Donorstärke des Substituenten wird eine bathochrome Verschiebung des langstwelligen Absorptionsmaximums beobachtet, ein Trend,

der für die Emissionsmaxima deutlich stärker ausgeprägt ist, welche in einem Bereich von 434 bis 646 nm liegen. Die Verschiebung des Emissionsmaximums der Anisylverbindung **18d** zur Dimethylaminophenylverbindung **18e** beträgt  $4700\text{ cm}^{-1}$ . Der Austausch eines Diphenylamino- gegen einen Dianisylamino- rest führt zu einer weiteren Rotverschiebung des Emissionsmaximums um  $2400\text{ cm}^{-1}$ , während die Absorptionsmaxima mit etwa 360 nm nahezu identisch bleiben. Das Phenothiazinderivat **18j** zeigt zwei Emissionsmaxima bei 474 und 659 nm. Die absoluten Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  in Dichlormethan liegen zwischen  $<0.01$  und  $0.07$ , wobei die aminosubstituierten Derivate **18e** und **18f** mit  $0.03$  bzw.  $0.07$  die höchsten Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  aufweisen. Die Stokes-Verschiebungen der aminosubstituierten Psoralenderivate **18e-h** sind vergleichsweise groß und liegen zwischen  $9900$  und  $11900\text{ cm}^{-1}$  (Tabelle 5).



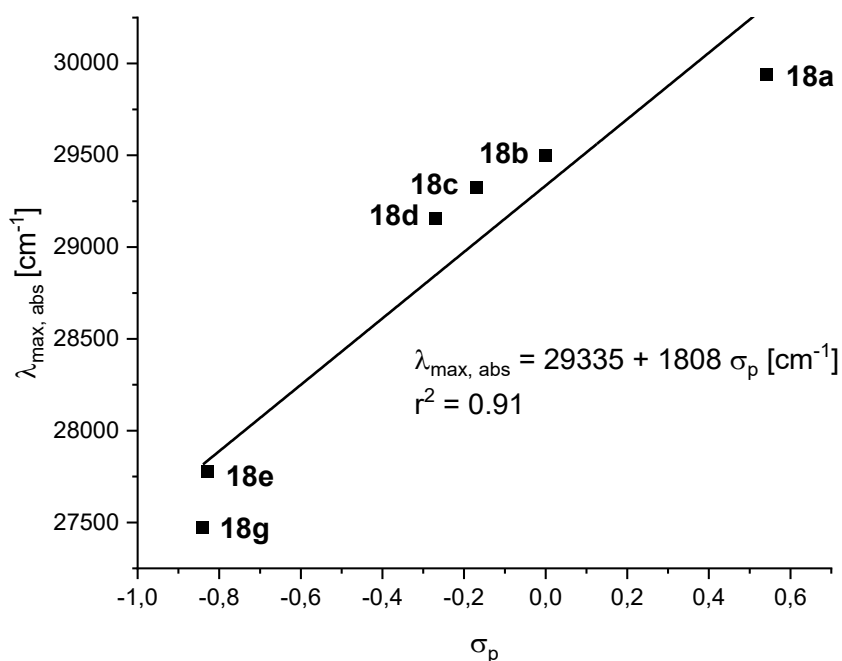
**Abbildung 14:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-5}\text{ M}$ ) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-5}\text{--}10^{-6}\text{ M}$ ,  $\lambda_{\text{exc.}} = \lambda_{\text{max, abs}}$ ) der Verbindungen **18** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $T = 293\text{ K}$ .

**Tabelle 5:** Ausgewählte photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **18** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Verbindung <b>18</b>	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\epsilon$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]
<b>18a</b>	271 (24300) 334 (6900)	433 (<0.01)	6800
<b>18b</b>	294 (17300) 339 (7200sh)	447 (<0.01)	7100
<b>18c</b>	298 (10900) 341 (4300sh)	446 (<0.01)	6900
<b>18d</b>	281 (24000) 343 (5300sh)	458 (<0.01)	7300
<b>18e</b>	302 (19100) 360 (3100sh)	584 (0.03)	10700
<b>18f</b>	303 (34000) 330 (28900sh) 358 (12900sh)	556 (0.07)	9900
<b>18g</b>	298 (29900) 323 (26700sh) 364 (11400sh)	643 (<0.01)	11900
<b>18h</b>	300 (20300) 375 (7000sh)	646 (0.01)	11200
<b>18j</b>	328 (8700) 370 (3500sh)	476, 659 (0.01)	6000

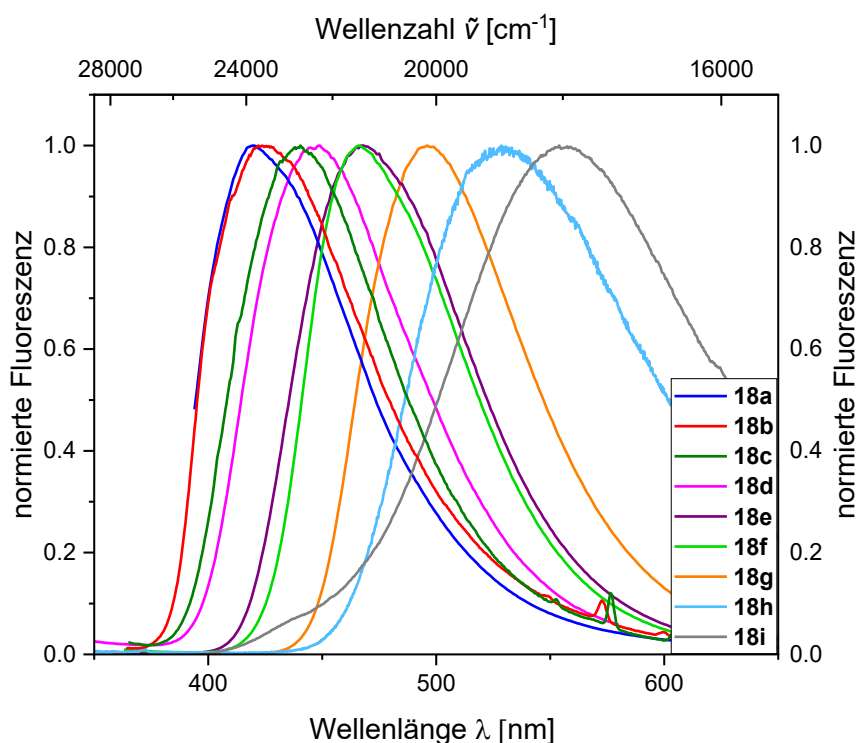
Um die systematische Abhängigkeit der Lage des Absorptionsmaximums vom Substituentenmuster zu untersuchen, wurden die Maxima der Derivate **18a-e** und **18g** gegen den *Hammett*-Parameter  $\sigma_p$  korreliert. Unter Ausschluss des diphenylaminosubstituierten Derivats **18f** ergab sich eine gute lineare Korrelation ( $r^2 = 0.91$ , Abbildung 15). Für den Dianisylaminosubstituenten konnte dabei ein experimentell bestimmter  $\sigma_p$  Wert aus cyclovoltammetrischen Messungen von *Laura Mayer* herangezogen werden.<sup>[100]</sup> Für die julolidin- und phenothiazinsubstituierten Derivate **18h** und **18i** sind keine  $\sigma$ -Parameter in der Literatur bekannt, weshalb die Verbindungen nicht in die Korrelation einbezogen wurden. Ebenso wurde bei der Auftragung gegen die Parameter  $\sigma_{P+}$ ,  $\sigma_{P-}$ ,  $\sigma_R$  und  $\sigma_I$  das anisylsubstituierte Derivat **18g** ausgeschlossen, da keine Werte bekannt sind. Die Auftragung der Derivate **18a-e** gegen den  $\sigma_{P+}$  Parameter ergab ebenfalls eine gute lineare Beziehung

( $r^2 = 0.93$ ) und auch für  $\sigma_R$  konnte eine überzeugende Korrelation erzielt werden ( $r^2 = 0.90$ ). Für  $\sigma_P$  und  $\sigma_I$  ließen sich hingegen keine signifikante Korrelation feststellen. Die starke Übereinstimmung der Absorptionsverschiebung mit  $\sigma_P$  und  $\sigma_R$  Parametern deuten darauf hin, dass die elektronischen Eigenschaften des Gerüsts maßgeblich durch mesomere Effekte der Substituenten beeinflusst wird. Die Lage des Absorptionsmaximums ist von der Donorstärke des Substituenten in *para*-Position abhängig, was aus einer Verringerung der Energiedifferenz zwischen HOMO- und LUMO-Energieniveau resultiert.



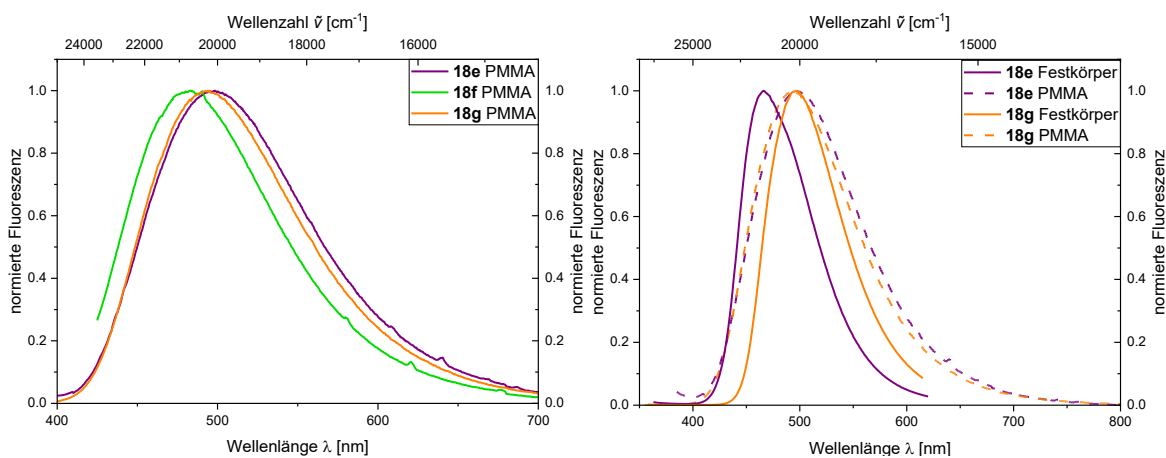
**Abbildung 15:** Hammett-Korrelation der Absorptionsmaxima  $\lambda_{\text{max, abs}} [\text{cm}^{-1}]$  gegen  $\sigma_p$  der Derivate **18a-e** and **18g** (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $T = 293 \text{ K}$ ,  $c(\mathbf{18}) = 10^{-5} \text{ M}$ ).

Die Verbindungen **18** zeigen zudem Lumineszenz im Festkörper. Die Emissionsmaxima liegen im Bereich von 420 bis 554 nm, bei Quantenausbeuten  $\Phi_F$  zwischen 0.01 und 0.19 (Abbildung 16). Hervorzuheben ist das julolidinsubstituierte Derivat **18h**, welches in Dichlormethan lediglich eine Quantenausbeute  $\Phi_F$  von unter 0.01 aufweist, im Festkörper jedoch mit 0.19 die höchste Quantenausbeute der Serie zeigt (Tabelle 6). Im Vergleich zu den Emissionsmaxima in Dichlormethan sind die Emissionsmaxima der Verbindungen **18** im Festkörper hypsochrom verschoben und die Quantenausbeuten höher. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt bei den aminosubstituierten Derivaten **18e-i**.



**Abbildung 16:** Emissionsspektren der Verbindungen **18** im Festkörper bei  $T = 293$  K.

Neben der Emission im Festkörper konnten für die Psoralene **18** auch vereinzelte Beispiele eingebettet in einer PMMA-Matrix (1 Gew.%) untersucht werden. Die Emissionsmaxima der Verbindungen **18e-g** liegen zwischen 469 und 498 nm (Abbildung 17). Für die diphenylaminosubstituierten Psoralenderivate **18f** und **18g** stimmen die Emissionsmaxima im Film weitgehend mit denen im Festkörper überein. Das dimethylaminosubstituierte Derivat **18e** zeigt im Film hingegen ein gegenüber dem Festkörper hypsochrom verschobenes Emissionsmaximum. Insgesamt sind die Quantenausbeuten  $\Phi_F$  im PMMA-Film im Vergleich zum Festkörper leicht erhöht (Tabelle 6).



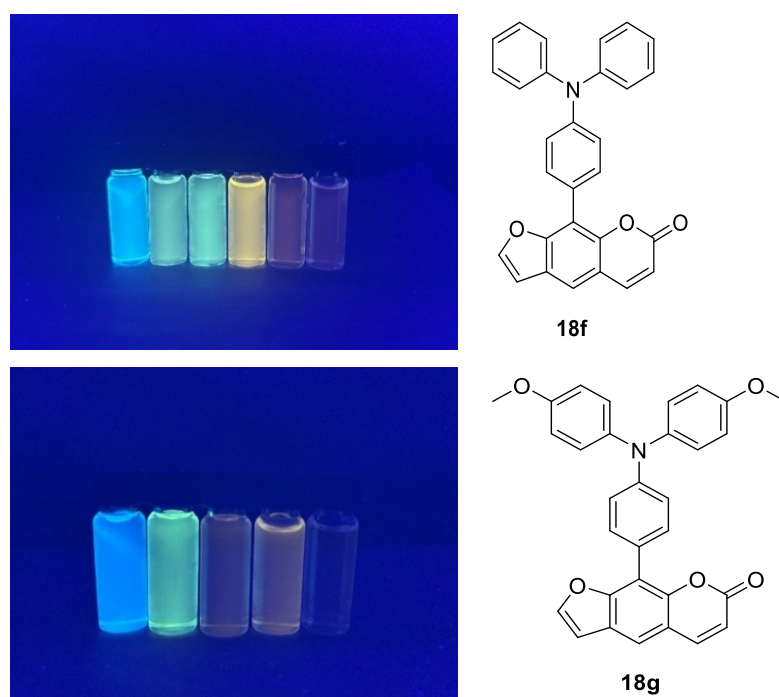
**Abbildung 17:** Emissionsspektren der Verbindungen **18e-g** im PMMA-Film (1 Gew.%, links) und im Vergleich zum Festkörper (rechts) bei  $T = 293$  K.

**Tabelle 6:** Emissionsmaxima und Quantenausbeuten der Verbindungen **18** im Festkörper und in einer PMMA-Matrix.

Verbindung <b>18</b>	Festkörper $\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	PMMA $\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )
<b>18a</b>	420 (0.02)	-
<b>18b</b>	425 (0.02)	-
<b>18c</b>	440 (0.03)	-
<b>18d</b>	449 (0.01)	-
<b>18e</b>	467 (0.10)	498 (0.13)
<b>18f</b>	466 (0.05)	469 (0.07)
<b>18g</b>	496 (0.14)	495 (0.16)
<b>18h</b>	529 (0.19)	-
<b>18j</b>	554 (0.02)	-

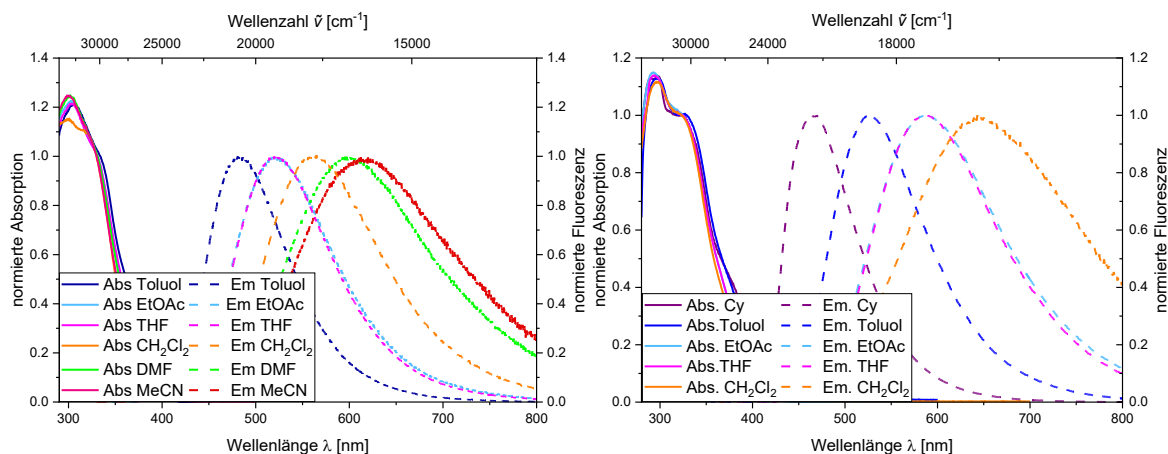
### 3.4.6.2 Solvatochromie

Für die aminosubstituierten Derivate **18f** und **18g** konnte eine ausgeprägte Abhängigkeit der Emissionsmaxima von der Lösungsmittelpolarität festgestellt werden. Beide Verbindungen zeigen mit zunehmender Polarität des Mediums eine deutliche bathochrome Verschiebung ihrer Emissionsmaxima, was augenscheinlich in einer Farbänderung vom blauen in den roten Bereich resultiert (Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Emission der Verbindung **18f** (oben) in Toluol, EtOAc, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF und MeCN und **18g** (unten) in Cy, Toluol, EtOAc, THF und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $\lambda_{\text{exc.}} = 365 \text{ nm}$ )

Mit beiden Substanzen wurden umfassende Solvatochromiestudien durchgeführt. Die Emissionsmaxima der Verbindung **18g** sind bei identischen Bedingungen hypsochrom zu denen der Verbindung **18f** verschoben. Für Verbindung **18g** konnten Messungen lediglich bis Dichlormethan als polarstes Lösungsmittel durchgeführt werden (Abbildung 19). In stärker polaren Lösungsmitteln wurde nahezu keine Emission detektiert, sodass dort kein Emissionsmaximum bestimmt werden konnte.



**Abbildung 19:** Absorptions- (durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien) der Verbindung **18f** (links) und **18g** (rechts) in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität ( $c = 10^{-5} - 10^{-6} \text{ M}$ ,  $T = 293 \text{ K}$ ).

Beide Chromophore zeigen ein Absorptionsmaximum bei etwa 300 nm sowie zwei ausgeprägte Schultern bei ca. 330 und 360 nm. Diese Absorptionsmerkmale bleiben unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel nahezu unverändert, während die Emissionsmaxima eine starke Abhängigkeit von der Lösungsmittelpolarität aufweisen. Für das Derivat **18f** variiert das Emissionsmaximum von 481 nm in Toluol bis 612 nm in Acetonitril. Die bestimmte Quantenausbeute  $\Phi_F$  beträgt 0.12 in Toluol und ist damit leicht erhöht im Vergleich zu einem Wert von 0.07 in Dichlormethan. Die Verbindung **18g** zeigt Emissionsmaxima zwischen 469 nm in Cyclohexan und 643 nm in Dichlormethan. Die Quantenausbeute beträgt in Toluol 0.12 und liegt damit deutlich höher als in Dichlormethan, wo ein Wert von unter 0.01 bestimmt wurde. Für beide Derivate nehmen die *Stokes*-Verschiebungen mit zunehmender Lösungsmittelpolarität zu, was aus der stark bathochromen Verschiebung der Emissionsmaxima bei nahezu gleichbleibenden Absorptionsmaxima resultiert. Die genauen Werte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Absorptions- und Emissionsmaxima der Verbindungen **18f** und **18g** in Abhängigkeit der Lösungsmittelpolarität.

Verbindung <b>18</b>	Lösungsmittel	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>18f</b>	Toluol	306 (40000)	481 (0.12)	6700
		334 (33100sh)		
		364 (16300sh)		
	Ethylacetat	303 (48200)	522	9000
		331 (39400sh)		
		355 (18400sh)		
	THF	303 (32400)	523	8900
		331 (26600sh)		
		357 (13400sh)		
	Dichlormethan	303 (34000)	561 (0.07)	10100
330 (28900sh)				
358 (12900sh)				
DMF	302 (39800)	597	11600	
	331 (31800sh)			
	353 (16700sh)			
Acetonitril	300 (41700)	612	12000	
	331 (33300sh)			
	353 (16200sh)			
<b>18g</b>	Cyclohexan	298 (7800)	469	5700
		325 (6300sh)		
		370 (3400sh)		
	Toluol	299 (19800)	524 (0.12)	7800
		328 (17600)		
		372 (8100sh)		
	Ethylacetat	293 (38000)	588	10100
		325 (33100sh)		
		369 (13500)		
	THF	293 (31300)	589	10300
324 (30100sh)				
366 (18500)				

Dichlormethan	298 (29900)	643 (<0.01)	11900
	323 (26700sh)		
	364 (11400)		

Die beobachtete Emissionssolvatochromie ist eine Konsequenz aus der Dipolmomentsänderung des Fluorophors bei Anregung durch UV-Licht und die damit einhergehende Dipolrelaxation der umgebenden Lösungsmittelmoleküle.<sup>[63]</sup> Mittels *Lippert-Mataga*-Gleichung kann die Änderung des Dipolmoments vom elektronischen Grundzustand zum angeregten Zustand berechnet werden. Dazu wird zunächst die Orientierungspolarisierbarkeit  $\Delta f$  nach folgender Gleichung bestimmt.

$$\Delta f = \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \quad (5)$$

Dabei ist  $\epsilon_r$  die relative Dielektrizitätskonstante und  $n$  der Brechungsindex der jeweiligen Lösungsmittel. Über die *Lippert-Mataga* Gleichung kann nun die Änderung des Dipolmoments vom elektronischen Grundzustand zum angeregten Zustand bestimmt werden.<sup>[69]</sup>

$$\tilde{\nu}_a - \tilde{\nu}_f = \frac{2\Delta f}{4\pi\epsilon_0 h c a^3} (\mu_E - \mu_G)^2 + const. \quad (6)$$

Dabei definieren  $\tilde{\nu}_a$  und  $\tilde{\nu}_f$  die Absorptions- und Emissionsmaxima (in  $\text{m}^{-1}$ ),  $\epsilon_0$  beschreibt die Vakuumpermittivitätskonstante ( $8.8542 \cdot 10^{-12} \text{ As V}^{-1} \text{ m}^{-1}$ ),  $h$  bezeichnet das *Plancksche* Wirkungsquantum ( $6.2656 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$ ) und  $c$  die Lichtgeschwindigkeit ( $2.9979 \cdot 10^8 \text{ ms}^{-1}$ ). Die Variablen  $\mu_E$  und  $\mu_G$  beziehen sich auf die Dipole im angeregten und Grundzustand, während die Variable  $a$  (in  $\text{\AA}$ ) den Radius der Lösungsmittelkavität beschreibt. Die Berechnungen für Derivat **18f** erfolgten mit dem PBE1PBE Funktional<sup>[101]</sup> und dem 6-31G\* Basissatz<sup>[102]</sup>. In der Gasphase konnte so ein *Onsager*-Radius von  $6.03 \text{ \AA}$  bestimmt werden. Dieser wurde für die verschiedenen Lösungsmittel angenähert,<sup>[103]</sup> wodurch sich eine Dipolmomentsänderung  $\Delta\mu$  von  $18.8 \text{ D}$  ( $6.26 \cdot 10^{-29} \text{ Cm}$ ) ergibt. Das Bestimmtheitsmaß bewegt sich bei einem Wert von  $r^2 = 0.90$  (Abbildung 20). Mithilfe der bestimmten Dipolmomentsänderung kann ein Abstand von  $4 \text{ \AA}$  für die Ladungsverschiebung von der Psoraleneinheit zum Amins substituenten abgeschätzt werden.

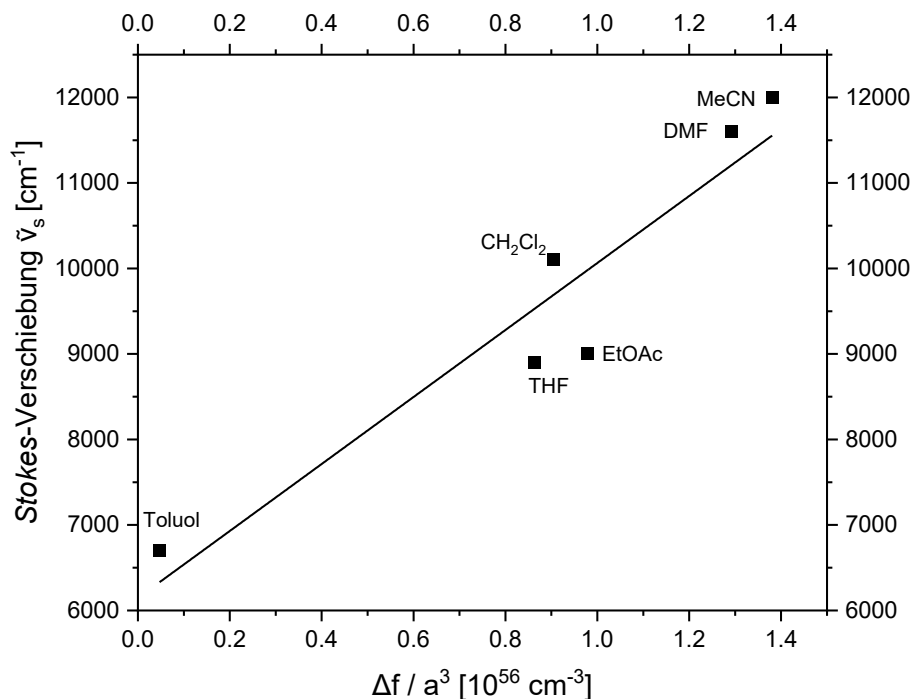


Abbildung 20: Lippert-Mataga-Plot für die Verbindung **18f** ( $r^2 = 0.90$ ).

### 3.4.6.3 Acidochromie

Verbindung **18e** weist eine weitere photophysikalische Eigenschaft auf. Durch Protonierung zeigt sich eine deutliche Änderung des Absorptions- als auch des Emissionsverhaltens. Für die Untersuchung wurde Trifluoressigsäure (TFA) als starke Bronsted-Säure, die in Dichlormethan vollständig dissoziiert vorliegt, eingesetzt. Die Zugabe von Trifluoressigsäure zu Verbindung **18e** führt zu einer Löschung der Emission, die durch anschließende Zugabe von Triethylamin wiederhergestellt werden kann, was die Reversibilität des Prozesses bestätigt (Abbildung 21).

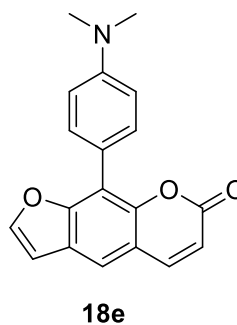
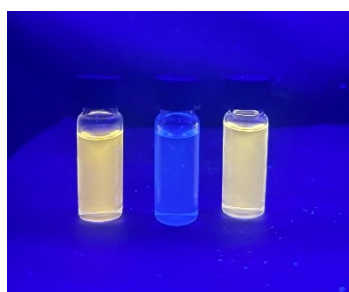
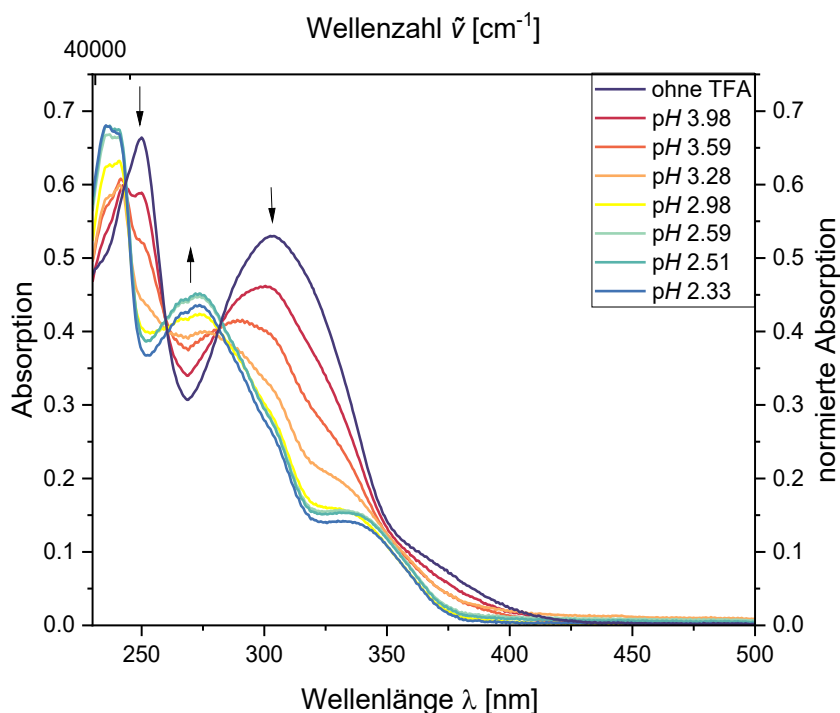


Abbildung 21: Unprotonierte (links), protonierte (mitte) und deprotonierte (rechts) Verbindung **18e** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter UV-Licht ( $\lambda_{\text{exc.}} = 365 \text{ nm}$ ).

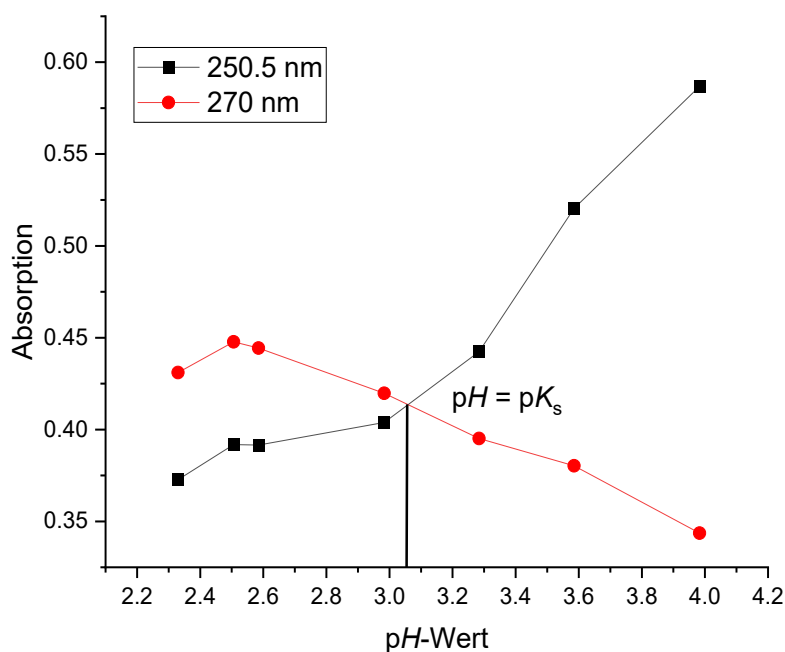
Um den  $pK_s$ -Wert der Verbindung **18e** zu bestimmen, wurde ein Titrationsexperiment durchgeführt. Hierbei wurde die Konzentration des Chromophores konstant gehalten, während der  $pH$ -Wert durch Zugabe von Trifluoressigsäure eingestellt wurde. Im Anschluss wurden Absorptionsspektren bei verschiedenen  $pH$ -Werten aufgenommen (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Absorptionsspektren der Verbindung **18e** bei unterschiedlichen Konzentrationen an Trifluoressigsäure (aufgenommen in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c(\mathbf{18e}) = 2.3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ,  $T = 293 \text{ K}$ ).

Die Zugabe der Trifluoressigsäure führt zu einer Abnahme des Absorptionsmaximums bei 250.5 und 315 nm, während eine Zunahme der Maxima bei 235 und 270 nm beobachtet wird, die der protonierten Spezies an der Dimethylaminogruppe zugeordnet werden kann. Die isosbestischen Punkte indizieren, dass zwischen den beiden Spezies ein assoziatives Gleichgewicht herrscht.

Die Auftragung der protonierungsabhängigen Absorptionen bei 270 für die protonierte Spezies und bei 250.5 für die nicht protonierte Spezies führt zu zwei Titrationskurven mit gemeinsamem Schnittpunkt (Abbildung 23). Da Trifluoressigsäure eine starke Säure ist gilt somit am Halbäquivalenzpunkt:  $pH = pK_s$ .

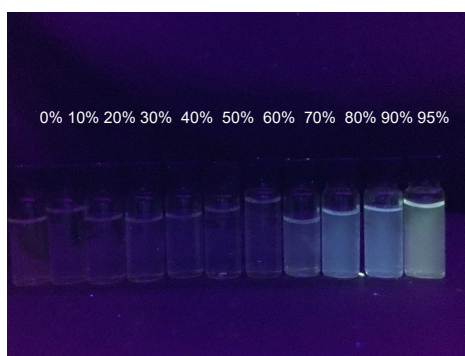


**Abbildung 23:** Bestimmung des  $pK_s$ -Wertes von **18e** durch Auftragung der Absorption bei 250.5 und 270 nm gegen den  $pH$ -Wert.

Mithilfe dieser Methode konnte für die Verbindung **18e** ein  $pK_s$ -Wert von 3.07 bestimmt werden, welcher in guter Übereinstimmung mit dem aus der Literatur bekannten Wert von 2.81 für das 5-dimethylaminophenylsubstituierte 8-Methoxypsoralen steht.<sup>[78]</sup> Eine höhere Genauigkeit bei der Bestimmung des  $pK_s$ -Wertes kann durch die Berechnung des Wendepunkts erreicht werden. Voraussetzung hierfür ist die Betrachtung eines größeren  $pH$ -Bereichs.

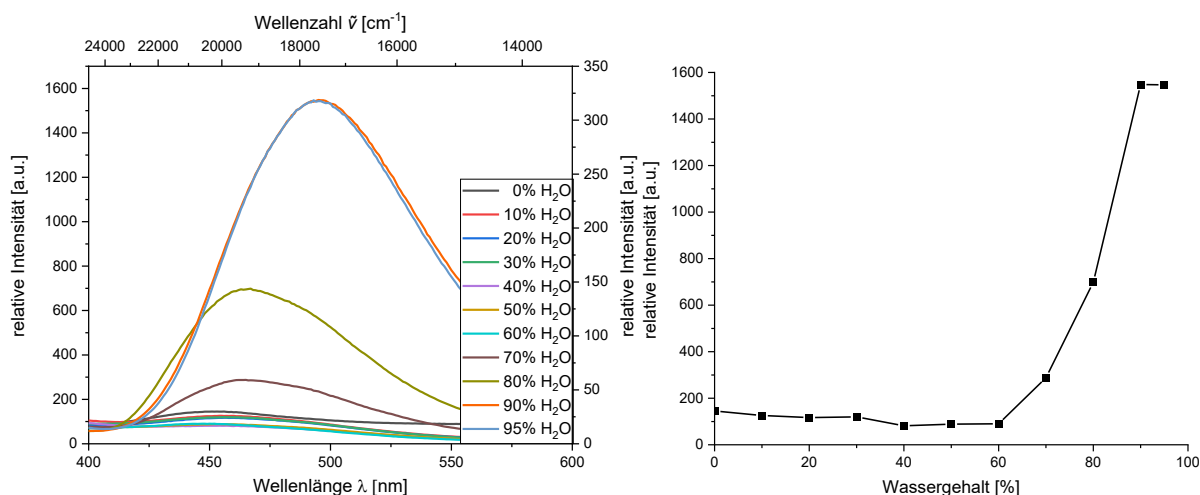
#### 3.4.6.4 Aggregationsinduzierte Emission (AIE)

Die Verbindung **18f** weist im Festkörper eine hohe Quantenausbeute, in Lösung hingegen nur eine geringe Emission auf. Daher wurde untersucht, ob aggregationsinduzierte Emission (AIE) vorliegt.<sup>[104]</sup> Der stärkste Effekt wurde für ein Acetonitril/Wasser-Gemisch beobachtet. In reinem Acetonitril zeigt das Derivat **18f** nahezu keine messbare Fluoreszenz. Durch die schrittweise Zugabe von Wasser bei gleichbleibender Konzentration des Psoralens **18f** konnte jedoch sowohl qualitativ als auch quantitativ eine deutliche Zunahme der Fluoreszenz beobachtet werden (Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Psoralenderivat **18f** in verschiedenen Acetonitril/Wasser-Verhältnissen (von links nach rechts mit steigender Wasserkonzentration in %).

Bis zu einem Wassergehalt von 60 % bleibt die Emissionsintensität nahezu konstant. Mit zunehmendem Wassergehalt steigt die Intensität ab 70 % jedoch deutlich an und erreicht bei 90 % eine Plateauphase. Gleichzeitig wird eine bathochrome Verschiebung des Emissionsmaximums auf 493 nm beobachtet. Insgesamt lässt sich ein Anstieg der Fluoreszenzintensität um den Faktor neun beobachten (Abbildung 25).



**Abbildung 25:** Auftragung der Fluoreszenzintensitäten und Emissionsspektren in verschiedenen MeCN/H<sub>2</sub>O-Gemischen ( $T = 293 \text{ K}$ ,  $c(\mathbf{18f}) = 10^{-5} \text{ M}$ ,  $\lambda_{\text{exc.}} = 300 \text{ nm}$ ).

### 3.4.7 Quantenchemische Rechnungen

Die Ergebnisse der photophysikalischen Untersuchungen wurden durch quantenchemische Rechnungen untermauert. Die Geometrieoptimierung des Grundzustands sowie des ersten angeregten Zustands erfolgten mit Gaussian 16<sup>[105]</sup> unter Verwendung des PBE1PBE-Funktional<sup>[101]</sup> und dem 6-31G\* Basissatz.<sup>[102]</sup> Da alle photophysikalischen Messungen in Dichlormethan aufgenommen wurden, kam für die Rechnungen das Modell des

polarisierbaren Kontinuums (PCM) mit Dichlormethan als Lösungsmittel zum Einsatz.<sup>[106]</sup> Die experimentellen Absorptionsmaxima werden durch die TD-DFT Rechnungen überwiegend sehr gut reproduziert. Die Rechnungen zeigen, dass die längstwelligen Absorptionsbanden den HOMO→LUMO-Übergängen entsprechen. Mit zunehmender Donorstärke der Substituenten nimmt jedoch die Abweichung zwischen berechneten und experimentellen Absorptionsmaxima leicht zu, was auf die zunehmend breiteren Absorptionsbanden zurückgeführt werden kann, die sich experimentell als Schultern zeigen. Das zweite, stärker hypsochrom verschobene Absorptionsmaximum lässt sich für die Derivate **18a-d** den HOMO-1→LUMO-Übergängen zuordnen. Bei den aminosubstituierten Derivaten **18e-g** resultiert dieses Maximum hingegen aus den Übergängen HOMO→LUMO+1 bzw. HOMO→LUMO+2 (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Ausgewählte experimentelle und TD-DFT-berechnete Absorptionsmaxima der Verbindung **18** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PBE1PBE/6-31G\*).

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ( $\epsilon$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	Oszillator stärke	Dominierende Beiträge
<b>18a</b>	334 (6900)	328	0.1124	HOMO → LUMO (95%)
	271 (24300)	287	0.3291	HOMO-1 → LUMO (91%)
<b>18b</b>	339 (7200sh)	330	0.0881	HOMO → LUMO (96%)
	294 (17300)	290	0.3195	HOMO-1 → LUMO (92%)
<b>18c</b>	341 (4300sh)	334	0.0909	HOMO → LUMO (96%)
	298 (10900)	294	0.2928	HOMO-1 → LUMO (91%)
<b>18d</b>	343 (5300sh)	347	0.0876	HOMO → LUMO (95%)
	281 (24000)	302	0.2019	HOMO-1 → LUMO (90%)
		274	0.2524	HOMO → LUMO+1 (81%)
<b>18e</b>	360 (3100sh)	406	0.0888	HOMO → LUMO (99%)
	302 (19100)	317	0.9875	HOMO-1 → LUMO (72%)
		308	0.4761	HOMO → LUMO+1 (76%)
<b>18f</b>	358 (12900sh)	404	0.1274	HOMO → LUMO (98%)
	330 (28900sh)	332	0.4937	HOMO → LUMO+1 (93%)
	303 (34000)	321	0.1442	HOMO-1 → LUMO (92%)
		307	0.0215	HOMO → LUMO+2 (95%)
<b>18g</b>	364 (11400sh)	436	0.1082	HOMO → LUMO (99%)
		344	0.5340	HOMO → LUMO+1 (96%)
	323 (26700sh)	326	0.0365	HOMO → LUMO+2 (95%)
		325	0.1101	HOMO-1 → LUMO (89%)

	298 (29900)	294	0.2527	HOMO → LUMO+4 (96%)
<b>18h</b>	375 (7000sh)	445	0.0805	HOMO → LUMO (99%)
		330	0.2979	HOMO → LUMO+1 (92%)
	300 (20300)	316	0.1961	HOMO-1 → LUMO (89%)
<b>18j</b>	370 (3500sh)	415	0.0979	HOMO → LUMO (98%)
		355	0.1008	HOMO → LUMO+1 (80%)
		328 (8700)	324	0.0758

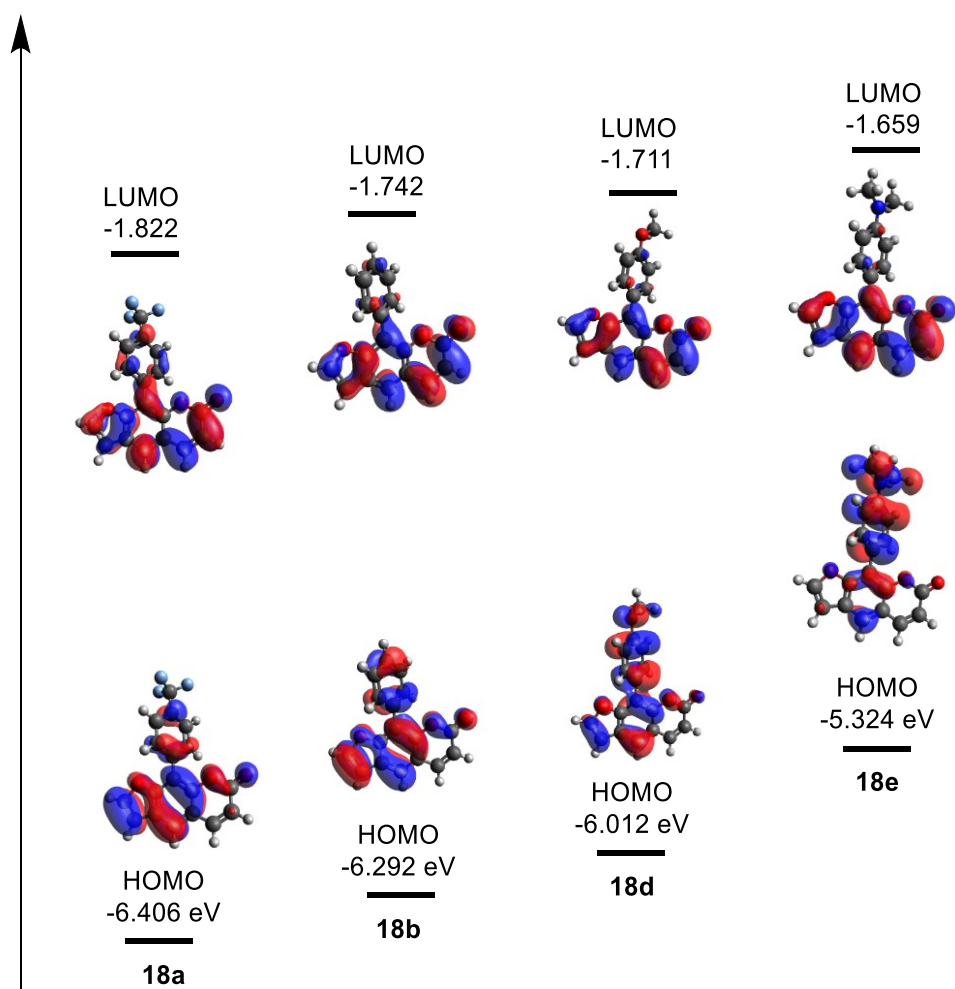
Ebenso konnten auf diese Weise die Emissionsmaxima in Lösung berechnet werden. Die entsprechenden Rechnungen wurden ebenfalls unter Verwendung des PB1PBE-Funktional und des 6-31G\* Basissets durchgeführt. Für die Verbindungen **18a-d** zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und theoretischen Werten. Bei den aminosubstituierten Derivaten **18e-h** sowie bei dem phenothiazinsubstituierten Derivat **18j** erwies sich hingegen der erweiterte 6-311G<sup>[102]</sup> Basissatz als geeigneter, da hier die theoretischen Werte besser mit den gemessenen Emissionsmaxima übereinstimmen. Lediglich für das Phenothiazinderivat **18j** konnte trotz des größeren Basissatzes keine gute Übereinstimmung erzielt werden. Hier könnten alternative Funktionale zu einer besseren Reproduktion der experimentellen Werte beitragen. Insgesamt spiegeln die berechneten Emissionsdaten den experimentell beobachteten Trend der bathochromen Verschiebung mit zunehmendem Elektronenreichtum des Psoralensystems sehr gut wider (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Vergleich der experimentellen und berechneten Werte der Fluoreszenz für die Psoralene **18** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PBE1PBE/6-31G\*).

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	Oszillator- stärke	Dominierende Beiträge
<b>18a</b>	433	416	0.1564	HOMO → LUMO (99%)
<b>18b</b>	447	423	0.1280	HOMO → LUMO (99%)
<b>18c</b>	446	430	0.2188	HOMO → LUMO (99%)
<b>18d</b>	458	452	0.1179	HOMO → LUMO (99%)
<b>18e</b>	584	561 <sup>[a]</sup>	0.0821	HOMO → LUMO (99%)
<b>18f</b>	556	535 <sup>[a]</sup>	0.0973	HOMO → LUMO (99%)
<b>18g</b>	643	609 <sup>[a]</sup>	0.0570	HOMO → LUMO (99%)
<b>18h</b>	646	630 <sup>[a]</sup>	0.0692	HOMO → LUMO (99%)
<b>18j</b>	476, 659	591 <sup>[a]</sup>	0.0655	HOMO → LUMO (99%)

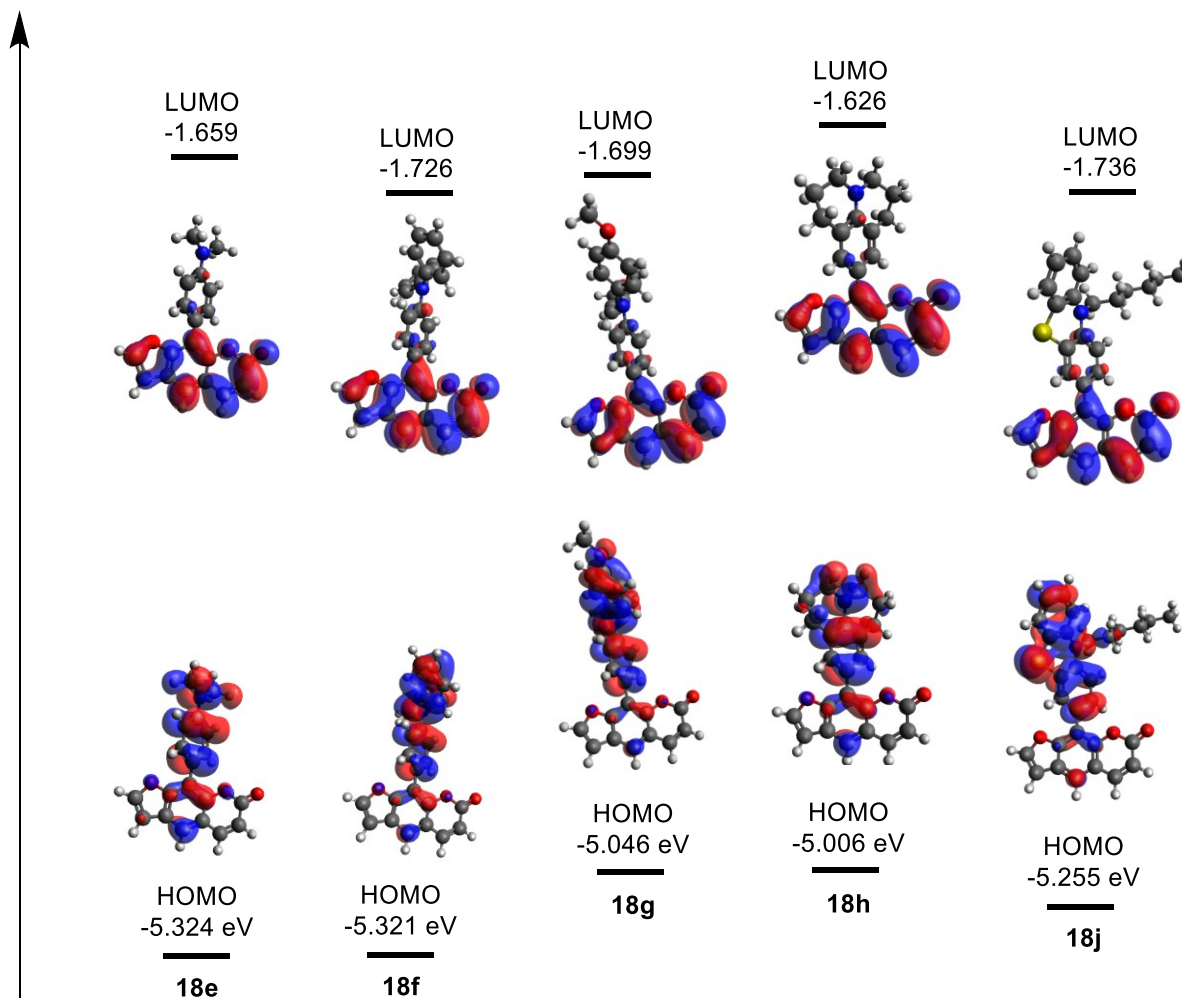
[a] Bestimmt mit PBE1PBE/6-311G.

Werden die Grenz molekülorbitale der Verbindung **18a**, **18b**, **18d** und **18e** miteinander verglichen, so zeigt sich mit zunehmendem Elektronenreichtum des Substituenten am Psoralengerüst eine deutliche Anhebung des höchstbesetzten Molekülorbitals (HOMO) sowie eine leichtere Anhebung des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO). Während die Elektronendichte bei dem elektronenreichen Derivat **18e** nahe vollständig auf dem Aminosubstituenten lokalisiert ist, befindet sie sich bei Verbindung **18a** überwiegend auf dem Benzofuransystem. Im LUMO hingegen liegt die Elektronendichte bei allen untersuchten Derivaten primär auf dem Psoralensystem. Die elektronenreichen Aminosubstituenten verleihen den entsprechenden Derivaten daher einen ausgeprägten *Charge-Transfer*-Charakter, der das starke Solvatochromieverhalten dieser Verbindungen erklären kann. Mit zunehmendem Elektronenreichtum des Substituenten verkleinert sich zudem der energetische Abstand zwischen HOMO und LUMO, was sich experimentell in der bathochromen Verschiebung der Absorptionsbanden der stärker donorsubstituierten Derivate widerspiegelt (Abbildung 26).



**Abbildung 26:** Ausgewählte *Kohn-Sham*-Grenz molekülorbitale der Verbindungen **18** (PBE1PBE/6-31G\*) und PCM mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.

Die elektronenreichen Derivate **18e-h** und **18j** besitzen HOMO-Energieniveaus zwischen -5.324 und -5.006 eV. Dabei weisen die dianisylamino- und julolidinsubstituierten Verbindungen **18g** und **18h** mit -5.0 eV die höchsten HOMO-Energieniveaus auf. Der Chromophor **18g** zeigt zusätzlich die geringste Energielücke innerhalb dieser Reihe (Abbildung 27).



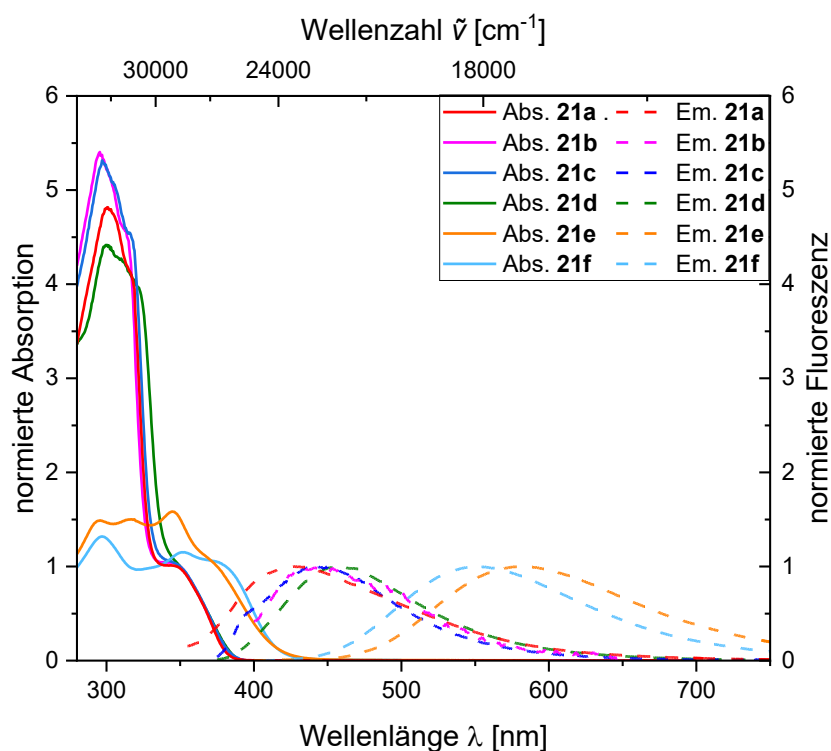
**Abbildung 27:** Ausgewählte *Kohn-Sham*-Grenzmolekülorbitale der Verbindungen **18** (PBE1PBE/6-31G\*) und PCM mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.

Die aminosubstituierten Psoralenderivate zeigen damit vielversprechende Eigenschaften zur Anwendung in der PUVA-Therapie. Die erhöhten HOMO-Energieniveaus suggerieren, dass die Verbindungen schwieriger zu reduzieren sind, wodurch die Photoaddition mit DNA gegenüber dem Photoelektronentransfer begünstigt wird.

### 3.4.8 Photophysikalische Eigenschaften der alkinylsubstituierten Psoralenderivate **21**

#### 3.4.8.1. Absorption und Emission

Die alkinylverknüpften Derivate **21** wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Sowohl in Dichlormethanolösung als auch im Festkörper zeigen alle Verbindungen **21** eine deutliche Emission. In Dichlormethan weisen alle Derivate **21** ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum bei ca. 300 nm mit Absorptionskoeffizienten zwischen 30900 und 60400  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  auf. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen **21a-d** Schultern als längstwellige Absorptionsbande bei 320 und 350 nm mit Absorptionskoeffizienten zwischen 6700 und 11200  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  für die Bande bei 350 nm. Im Gegensatz dazu weisen die aminosubstituierten Derivate **21e** und **21f** Absorptionsmaxima bei 350 nm auf, wobei sich die längstwellige Absorptionsbande jeweils als Schulter bei 370 bzw. 381 nm zeigt und Absorptionskoeffizienten von 22400 bis 27300  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  besitzt. Eine deutlich ausgeprägtere bathochrome Verschiebung zeigt sich bei der Lage der Emissionsmaxima. Die Verbindungen **21a-d** emittieren in einem engen Bereich von 438 bis 463 nm (Abbildung 28). Die aminosubstituierten Verbindungen **21e** und **21f** zeigen hingegen bathochrom verschobene Emissionsmaxima bei 510 bzw. 550 nm mit den höchsten Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  in Lösung, die Werte von bis zu 0.10 erreichen. Die entsprechenden photophysikalischen Daten sind in Tabelle 10 zusammengefasst.



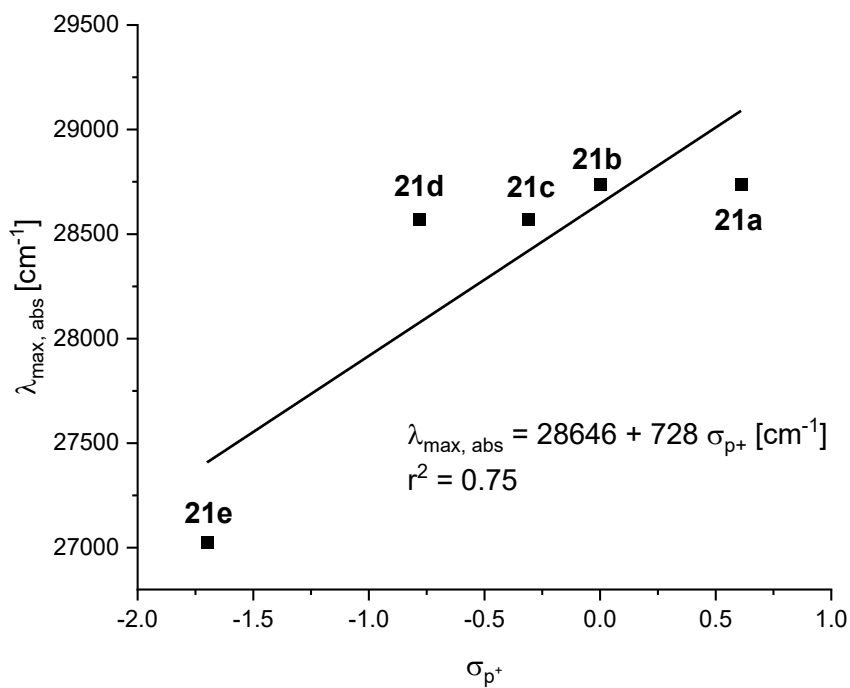
**Abbildung 28:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-5} \text{ M}$ ) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-5} - 10^{-6} \text{ M}$ ,  $\lambda_{\text{exc.}} = \lambda_{\text{max, abs}}$ ) der Verbindungen **21** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $T = 293 \text{ K}$ .

**Tabelle 10:** Ausgewählte photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **21** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Verbindung <b>21</b>	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\varepsilon$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]
<b>21a</b>	300 (39500)	427 (<0.01)	5300
	317 (33500sh)		
	348 (8300sh)		
<b>21b</b>	296 (57500)	448 (<0.01)	6400
	314 (29400sh)		
	348 (6700sh)		
<b>21c</b>	296 (60400)	442 (0.01)	5900
	317 (50400sh)		
	350 (11200sh)		
<b>21d</b>	300 (36000)	457 (0.01)	6700
	322 (32200sh)		
	350 (8200sh)		
<b>21e</b>	296 (30900)	586 (0.03)	10000
	317 (31200)		
	345 (32700)		
	370 (22400sh)		
<b>21f</b>	297 (36200)	551 (0.10)	8100
	352 (31400)		
	381 (27300sh)		

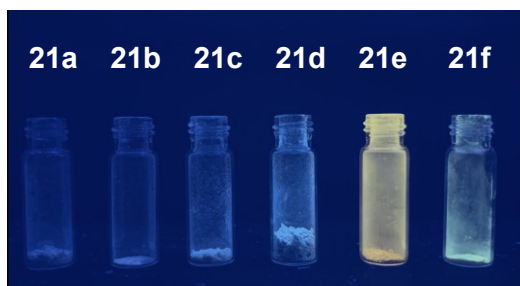
Analog zu Kapitel 3.4.6 wurden die Absorptionsmaxima der Verbindungen **21a-e** mit verschiedenen *Hammett*-Parametern  $\sigma_p$ ,  $\sigma_{p+}$ ,  $\sigma_{p-}$ ,  $\sigma_R$  und  $\sigma_I$  korreliert. Insgesamt fällt die Korrelation deutlich schlechter aus als bei den arylsubstituierten Derivaten, wobei die beste Korrelation mit dem  $\sigma_{p+}$  Parameter erzielt wurde ( $r^2 = 0.75$ , Abbildung 29). Gegen die  $\sigma_{p-}$  und  $\sigma_R$ -Parameter konnten ebenfalls noch moderate lineare Zusammenhänge ermittelt werden ( $r^2 = 0.68$ ) und ( $r^2 = 0.74$ ). Die  $\sigma_{p-}$  und  $\sigma_I$  Parameter zeigen hingegen keinerlei sinnvolle Korrelation. Der Vergleich mit der Korrelation der arylsubstituierten Psoralenderivate **18** ( $r^2 = 0.91$ ) verdeutlicht, dass die Übertragung des elektronischen Substituenteneffekts über eine Dreifachbindung im Vergleich zu einer Doppelbindung weniger effizient ist. Dennoch belegt die lineare *Hammett*-Korrelation, dass eine zunehmende Donorstärke des Substituenten zu einer bathochromen Verschiebung des Absorptionsmaximums der Chromophore **21** führt, was sehr wahrscheinlich auf die verringerte Energielücke der

Grenzmolekülorbitale zurückzuführen ist. Die vergleichsweise gute Korrelation mit dem  $\sigma_{p+}$ -Parameter legt zudem nahe, dass die Substituenten in Konjugation mit dem  $\pi$ -System des Psoralengerüsts in der Lage sind eine positive Ladung zu stabilisieren.



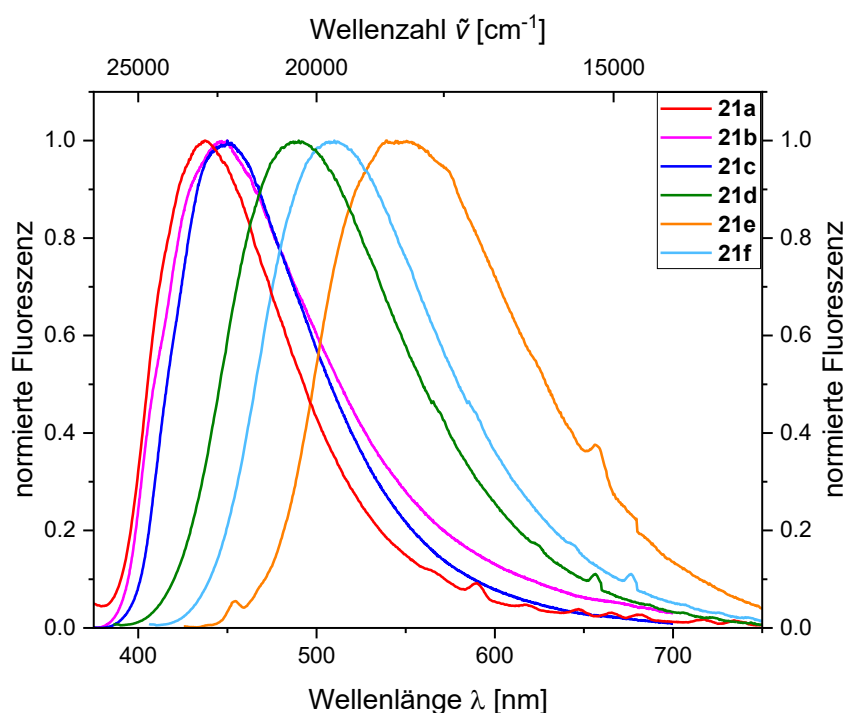
**Abbildung 29:** Hammett-Korrelation der Absorptionsmaxima  $\lambda_{\max, \text{abs}} [\text{cm}^{-1}]$  gegen  $\sigma_{p+}$  der Derivate **21a-e** (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $T = 293 \text{ K}$ ,  $c(\mathbf{21}) = 10^{-5} \text{ M}$ ).

Zusätzlich wurden die photophysikalischen Eigenschaften der Chromophore **21** im Festkörper untersucht. Die Verbindungen **21a-d** fluoreszieren blau unter UV-Licht, während die aminosubstituierten Derivate **21e** und **21f** einen gelb-orangen Farbeindruck erzeugen (Abbildung 30).



**Abbildung 30:** Festkörperemission der Verbindungen **21** unter UV-Licht ( $\lambda_{\text{exc.}} = 365 \text{ nm}$ ).

Die Verbindungen **21a-d** besitzen Emissionsmaxima in einem Bereich von 438 bis 463 nm mit einer höchsten Quantenausbeute von 0.04 für das tolylsubstituierte Derivat **21c**. Die aminosubstituierten Verbindungen **21e** und **21f** emittieren hingegen bei 510 und 550 nm (Abbildung 31). Damit zeigen sich zwei Trends im Vergleich zu den Emissionsmaxima in Lösung. Die Verbindungen **21a-d** emittieren bei ähnlichen Wellenlängen (438-463 nm) mit geringfügig höheren Quantenausbeuten als in Dichlormethanlösungen, während die aminosubstituierten Derivate **21e** und **21f** hypsochrom verschobene Emissionsmaxima bei ähnlichen Quantenausbeuten zeigen. Die höchste Fluoreszenzquantenausbeute besitzt die Verbindung **21f** mit einem Wert von 0.09.



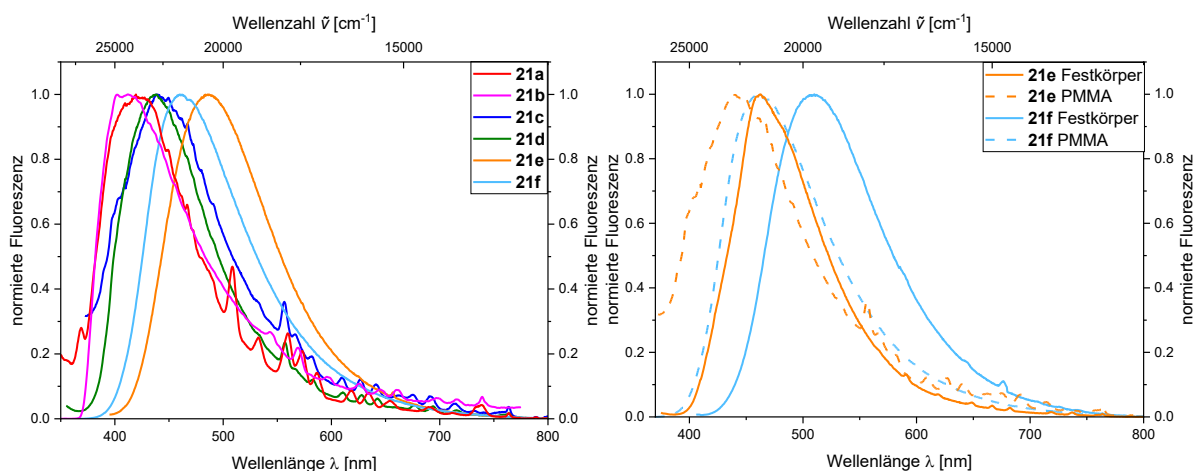
**Abbildung 31:** Emissionsspektren der Verbindungen **21** im Festkörper bei  $T = 293$  K.

Ebenfalls wurden die Verbindungen **21** eingebettet in einer PMMA-Matrix (1 Gew.%) untersucht (Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Festkörperemission der Verbindungen **21** eingebettet in einer PMMA-Matrix (1 Gew.%) unter UV-Licht ( $\lambda_{exc.} = 365$  nm).

Die Emissionsmaxima im PMMA-Film sind für alle Derivate **21** im Vergleich zu den Festkörpermessungen hypsochrom verschoben und liegen im Bereich von 412 bis 481 nm (Abbildung 33). Für die Derivate **21a** bis **21d** beträgt die Quantenausbeute  $\Phi_F$  maximal 0.01 und liegt damit leicht unter dem Wert im Festkörper. Bei den aminosubstituierten Psoralenderivaten **21e** und **21f** ist die Quantenausbeute  $\Phi_F$  im PMMA-Film hingegen deutlich erhöht und erreicht im Fall des dimethylaminosubstituierten Derivat **21f** Werte von bis zu 0.22 (Tabelle 11). Die alkylierten Derivate **21** reagieren damit wesentlich empfindlicher auf die polare Umgebung der PMMA-Matrix als die in Kapitel 3.4.6.1 untersuchten analogen arylierten Psoralenderivate **18**.



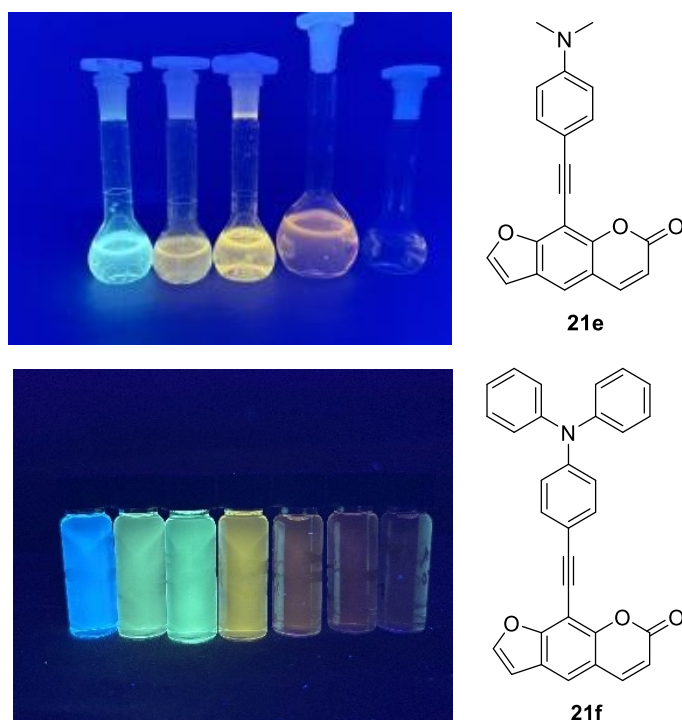
**Abbildung 33:** Emissionsspektren der Verbindungen **21** im PMMA-Film (1 Gew.%, links) und im Vergleich zum Festkörper (rechts) bei  $T = 293$  K.

**Tabelle 11:** Emissionsmaxima und Quantenausbeuten der Verbindungen **21** im Festkörper und in einer PMMA-Matrix.

Verbindung <b>21</b>	Festkörper $\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	PMMA $\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )
<b>21a</b>	438 (<0.01)	420 (<0.01)
<b>21b</b>	449 (0.01)	412 (0.01)
<b>21c</b>	450 (0.04)	437 (<0.01)
<b>21d</b>	463 (0.03)	439 (0.01)
<b>21e</b>	550 (0.05)	487 (0.22)
<b>21f</b>	510 (0.09)	461 (0.15)

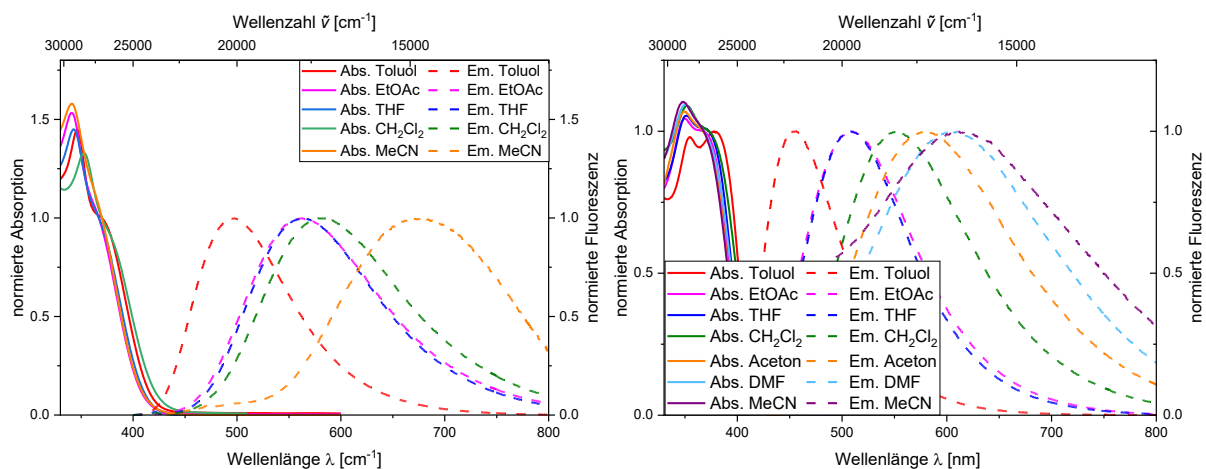
### 3.4.8.2 Solvatochromie

Die Verbindungen **21e** und **21f** zeigen ebenfalls eine augenscheinliche Veränderung der Emissionsmaxima von blau nach rot bei Zunahme der Lösungsmittelpolarität (Abbildung 34).



**Abbildung 34:** Emission der Verbindung **21e** (oben) in Toluol, EtOAc, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN und **21f** (unten) in Toluol, EtOAc, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Aceton, DMF und MeCN ( $\lambda_{exc.} = 365$  nm).

Analog zu den in Kapitel 3.4.6 beschriebenen Chromophoren bleiben die Absorptionsmaxima der Verbindungen **21e** und **21f** in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität nahezu gleich, während sich sowohl die Lage der Emissionsmaxima als auch Quantenausbeuten deutlich in Abhängigkeit von der Polarität des verwendeten Lösungsmittels verändert (Abbildung 35).



**Abbildung 35:** Absorptions- (durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien) der Verbindung **21e** (links) und **21f** (rechts) in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität ( $c = 10^{-5} - 10^{-6}$  M,  $T = 293$  K).

Das Derivat **21e** zeigt eine längstwellige Absorptionsbande als Schulter im Bereich von 370 bis 378 nm mit Absorptionskoeffizienten von bis zu  $35000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  in Tetrahydrofuran. Bei einer Wellenlänge von etwa 340 nm erscheint zudem ein ausgeprägtes Maximum. In Ethylacetat und Acetonitril werden dabei die höchsten Absorptionskoeffizienten mit bis zu  $39600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  beobachtet. Die Verschiebung der Emissionsmaxima zeigen eine ausgeprägte positive Solvatochromie auf. Sie variieren von 495 nm in Toluol bis 679 nm in Acetonitril. Derivat **21f** weist eine längstwellige Absorptionsbande zwischen 373 und 378 nm auf, mit Absorptionskoeffizienten zwischen  $24700$  und  $34500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . In Toluol tritt dieses als ausgeprägtes Maximum auf, während die längstwellige Absorptionsbande in den anderen Lösungsmitteln nur als Schulter erscheint. Ein zweites, intensiveres Maximum liegt bei ca. 350 nm, wobei in Acetonitril der höchste Absorptionskoeffizient von  $42400 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  erreicht wird. Die Emissionsmaxima variieren von 454 nm in Toluol bis 612 nm in Acetonitril. Das Auftreten einzelner breiter Emissionsbanden in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität, bei ähnlicher Bandenform sowie das Fehlen einer dualen Emission deuten auf eine dipolare Relaxation als zugrunde liegenden Mechanismus der Emissionssolvatochromie hin.<sup>[63]</sup> Für Verbindung **21f** wurden zusätzlich die Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  in verschiedenen Lösungsmitteln bestimmt. Hierbei ist ein klarer Trend erkennbar, bei dem die Quantenausbeute mit zunehmender Lösungsmittelpolarität abnimmt. Die höchsten Werte werden in den weniger polaren Lösungsmitteln beobachtet, mit 0.23 in Toluol und 0.30 in Tetrahydrofuran. In Dichlormethan hingegen beträgt die Quantenausbeute  $\Phi_F$  0.10, während im polarsten untersuchten Lösungsmittel in Acetonitril nur noch 0.01 erreicht wird. Der Trend steht im Einklang mit dem *Energy-Gap-Law* (Energielückenregel), bei welcher die Quantenausbeute  $\Phi_F$  mit abnehmender Energielücke sinkt, weil strahlungslose Übergänge zunehmen.<sup>[107]</sup> Die genauen Werte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Absorptions- und Emissionsmaxima der Verbindungen **21e** und **21f** in Abhängigkeit der Lösungsmittelpolarität.

Verbindung <b>21</b>	Lösungsmittel	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
	Toluol	317 (23600) 346 (27700) 378 (17600sh)	495	6300
	Ethylacetat	292 (33300) 312 (34200) 341 (39600) 370 (26600sh)	563	9300

<b>21e</b>	THF	294 (28500) 315 (30200) 375 (35000sh)	561	8800	
	Dichlormethan	296 (30900) 317 (31200) 345 (32700) 370 (22400sh)	586 (0.03)	10000	
	Acetonitril	292 (33300) 312 (34200) 341 (39600) 370 (26600sh)	679	12300	
	Toluol	298 (31300) 355 (26800) 378 (27400)	454 (0.23)	4400	
	Ethylacetat	294 (32600) 349 (30700) 377 (27400sh)	510 (0.25)	6900	
	THF	296 (32400) 352 (29200) 373 (27900sh)	513 (0.30)	7300	
	<b>21f</b>	Dichlormethan	297 (36900) 352 (32200) 381 (27900sh)	551 (0.10)	8100
		Aceton	349 (29000) 375 (25400sh)	580 (0.04)	9400
		DMF	296 (31400) 350 (28600) 376 (24700sh)	606 (<0.01)	10100
		Acetonitril	294 (43300) 348 (42500) 377 (34500sh)	612 (0.01)	10200

Analog zu Kapitel 3.4.6 wurde für das diphenylaminosubstituierte Derivat **21f** die Änderung des Dipolmoments  $\Delta\mu$  mithilfe der *Lippert-Mataga*-Gleichung bestimmt. In der Gasphase konnte ein *Onsager*-Radius von  $6.01 \text{ \AA}$  ermittelt werden, der für die verschiedenen Lösungsmittel angenähert wurde.<sup>[103]</sup> Dabei wurde eine Dipolmomentsänderung  $\Delta\mu$  von 19.5 D ( $6.49 \cdot 10^{-29} \text{ Cm}$ ) bestimmt (Abbildung 36). Dimethylformamid wurde aus der Auswertung ausgeschlossen, wodurch das Bestimmtheitsmaß auf einen guten Wert von  $r^2 = 0.96$  anstieg. Damit zeigt sich eine Erhöhung der Dipolmomentsänderung im Vergleich zur arylierten Verbindung **18f**, für welche ein Wert von 18.8 D bestimmt wurde. Die zunehmende Erweiterung des  $\pi$ -Systems von der arylierten zur alkylierten Struktur führt somit zu einer Zunahme der Dipolmomentsänderung, was auf einen verstärkten Ladungstransfer hinweist.

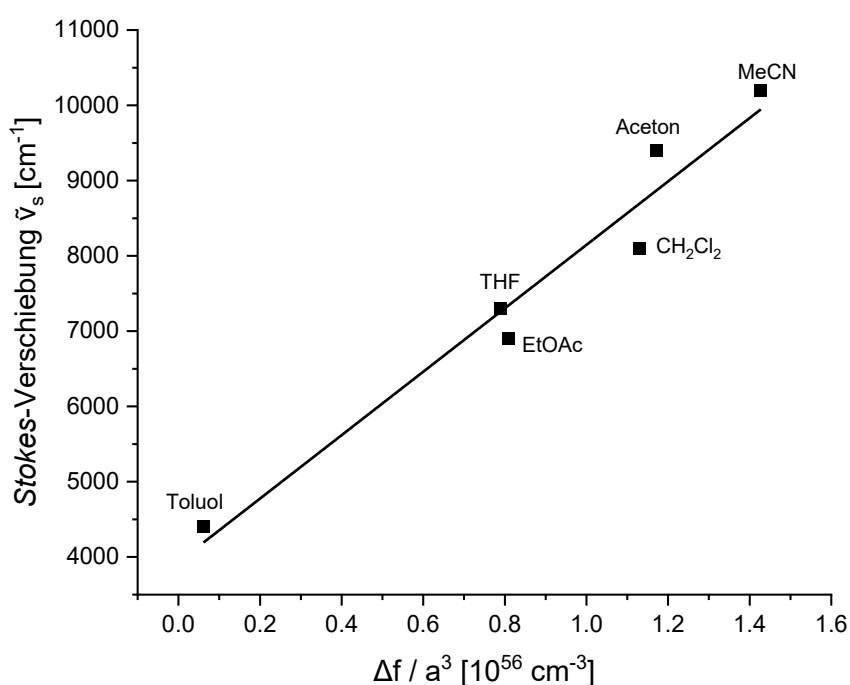


Abbildung 36: *Lippert-Mataga*-Plot für Verbindung **21f** ( $r^2 = 0.96$ ).

### 3.4.9 Quantenchemische Rechnungen

Analog zu den arylierten Psoralenen **18**, sollten auch die photophysikalischen Ergebnisse der Psoralenderivate **21** mithilfe von TD-DFT-Rechnungen unterstützt werden. Die Optimierung des Grundzustands sowie des ersten angeregten Zustands erfolgte ebenfalls mit Gaussian 16<sup>[106]</sup> unter Verwendung des PBE1PBE-Funktional<sup>[101]</sup> und des 6-31G\*-Basissatzes<sup>[102]</sup>. Da alle photophysikalischen Messungen in Dichlormethanlösungen durchgeführt wurden, kam das Modell des polarisierbaren Kontinuums (PCM) mit Dichlormethan als Lösungsmittel zum Einsatz.<sup>[106]</sup> Die Rechnungen zeigen, dass die längstwellige Absorptionsmaxima aller Derivate

**21** den HOMO→LUMO Übergängen zugeordnet werden können. Im Allgemein stimmen die berechneten Werte sehr gut mit den experimentellen Messergebnissen überein. Bei den aminosubstituierten Derivaten **21e** und **21f** fallen die Abweichungen etwas größer aus (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Ausgewählte experimentelle und TD-DFT-berechnete Absorptionsmaxima der Verbindungen **21** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PBE1PBE/6-31G\*).

Verbindung	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\epsilon$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\text{max, ber}}$ [nm]	Oszillatorstärke	Dominierende Beiträge
<b>21a</b>	348 (8300sh)	351	0.4008	HOMO → LUMO (91%)
	317 (33500sh)	313	0.6283	HOMO-1 → LUMO (42%) HOMO → LUMO+1 (44%)
	300 (39500)	299	0.2577	HOMO-1 → LUMO (46%) HOMO → LUMO+1 (48%)
<b>21b</b>	348 (6700sh)	355	0.2955	HOMO → LUMO (93%)
	314 (29400sh)	309	0.5454	HOMO-1 → LUMO (50%)
	296 (57500)			HOMO → LUMO+1 (%)
<b>21c</b>	350 (11200sh)	360	0.3288	HOMO → LUMO (94%)
	317 (50400sh)	312	0.5939	HOMO-1 → LUMO (43%) HOMO → LUMO+1 (47%)
	296 (60400)	300	0.4941	HOMO-1 → LUMO (46%) HOMO → LUMO+1 (47%)
<b>21d</b>	350 (8200sh)	373	0.3391	HOMO → LUMO (95%)
	322 (32200sh)	317	0.6070	HOMO → LUMO+1 (61%)
	300 (36000)	305	0.4813	HOMO-1 → LUMO (59%)
<b>21e</b>	370 (22400sh)	422	0.3470	HOMO → LUMO (98%)
	345 (32700)	345	0.8288	HOMO → LUMO+1 (94%)
	317 (31200)	319	0.1889	HOMO-1 → LUMO (88%)
	296 (30900)	288	0.1902	HOMO-2 → LUMO (85%)
<b>21f</b>	381 (27300sh)	424	0.6146	HOMO → LUMO (96%)
	352 (31400)	362	0.6199	HOMO → LUMO+1 (93%)
		330	0.1589	HOMO-1 → LUMO (84%)
		311	0.0271	HOMO → LUMO+2 (94%)
	297 (36200)	298	0.3701	HOMO-2 → LUMO (56%)

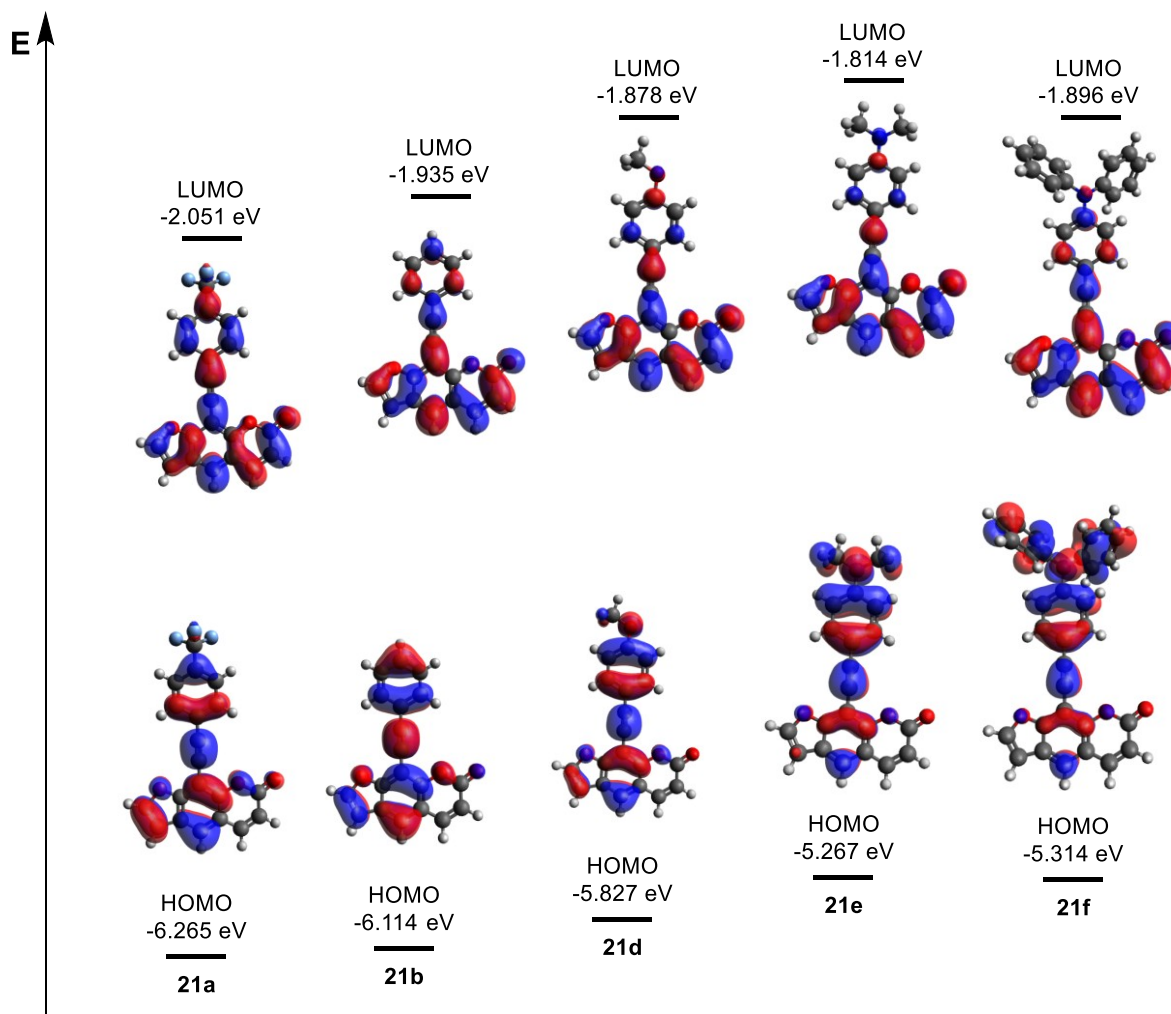
Ebenso konnten die Werte für die Emission in Lösung der Verbindungen **21** mithilfe des 6-31G\* Basissatzes berechnet werden. Die Verbindungen **21a-d** zeigten so eine gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und theoretischen Werten. Bei den aminosubstituierten Derivaten **21e** und **21f** kam der 6-311G<sup>[102]</sup> Basissatz zum Einsatz, da hier die theoretischen Werte besser mit den gemessenen Emissionsmaxima übereinstimmten. Der Trend der bathochromen Verschiebung der Emissionsmaxima mit zunehmendem Elektronenreichtum der Substituenten wird auch durch die theoretischen Rechnungen sehr gut wiedergegeben (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Vergleich der experimentellen und berechneten Werte der Fluoreszenz für die Psoralene **21** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PBE1PBE/6-31G\*).

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	Oszillator- stärke	Dominierende Beiträge
<b>21a</b>	427	429	0.3765	HOMO → LUMO (98%)
<b>21b</b>	448	440	0.2816	HOMO → LUMO (98%)
<b>21c</b>	442	447	0.2989	HOMO → LUMO (98%)
<b>21d</b>	457	466	0.2946	HOMO → LUMO (98%)
<b>21e</b>	586	559 <sup>[a]</sup>	0.1912	HOMO → LUMO (99%)
<b>21f</b>	551	534 <sup>[a]</sup>	0.2761	HOMO → LUMO (98%)

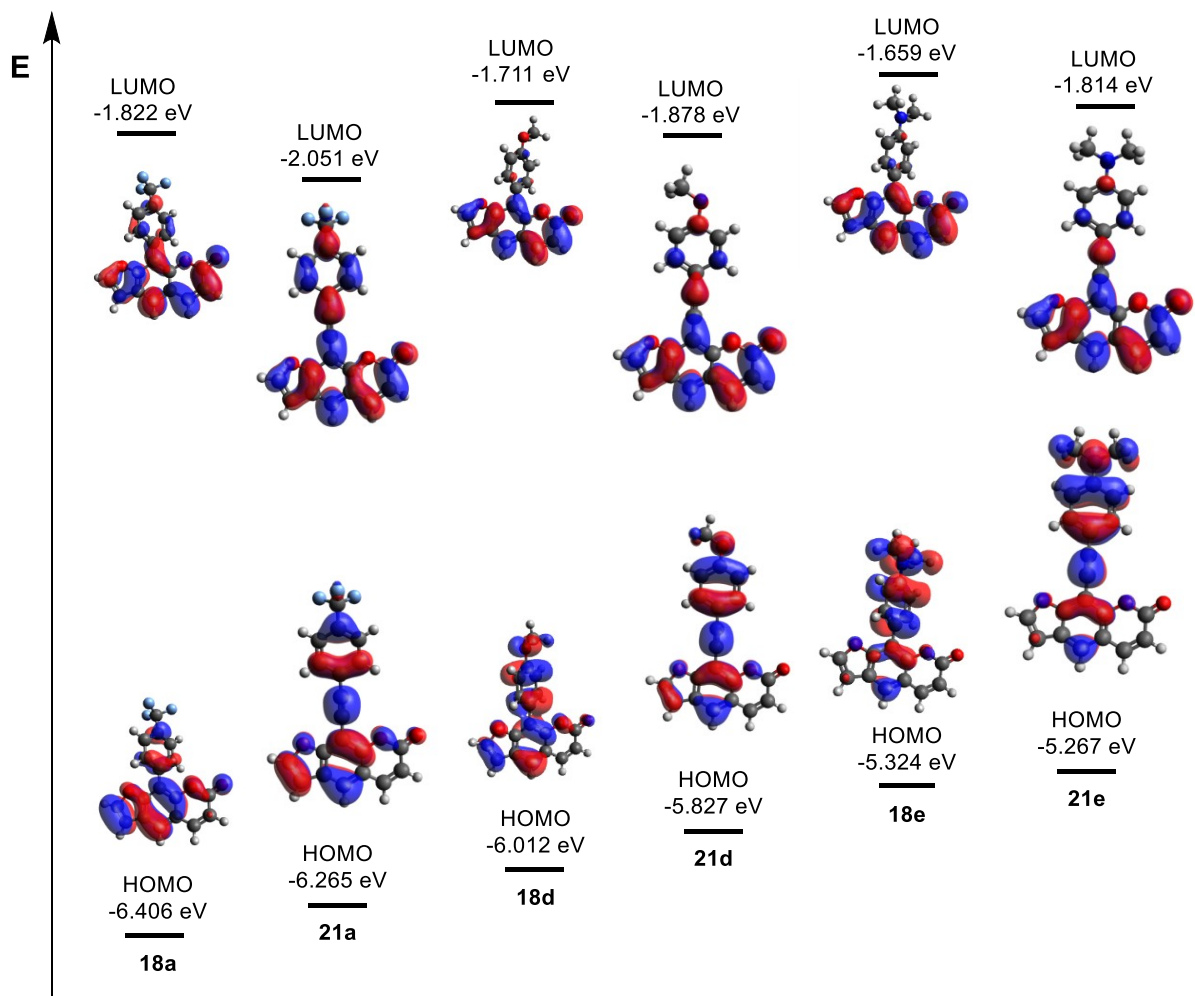
[a] Verwendung von PBE1PBE/6311G zur Bestimmung des Emissionsmaximums.

Analog zu den arylierten Derivaten **18** wurde bei den alkinylierten Derivaten **21** eine Anhebung der HOMO- und LUMO-Energien mit zunehmenden Elektronenreichtum des Substituenten beobachtet. Das dimethylaminosubstituierte Derivat **21e** weist dabei das höchste HOMO-Energielevel bei -5.267 eV auf. Im HOMO der elektronenärmeren Derivate **21a** und **21b** konzentriert sich die Elektronendichte auf die Benzofuraneinheit und den Phenylring des Substituenten, während bei den elektronreicheren Derivaten **21e** und **21f** die Elektronendichte überwiegend auf der Aminogruppe lokalisiert ist. Die Elektronendichte im LUMO ist bei allen Derivaten auf das Psoralengerüst beschränkt.



**Abbildung 37:** Ausgewählte *Kohn-Sham*-Grenzmolekülorbitale der Verbindung **21** (PBE1PBE/6-31G\*) und PCM mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.

Der direkten Vergleich der arylierten und alkylierten Verbindungen **18** und **21** mit identischem Substituentenmuster zeigt, dass die Derivaten **21** eine Anhebung der HOMO-Energien sowie eine Absenkung der LUMO-Energien aufweisen. Die daraus resultierende verkleinerte Energielücke erklärt gegenüber den arylsubstituierten Analoga stärker bathochrom verschobene Absorptionsmaxima der alkylierten Verbindungen **21** (Abbildung 38).



**Abbildung 38:** Ausgewählte *Kohn-Sham*-Grenzmolekülorbitale der Verbindung **18a**, **18d**, **18e**, **21a**, **21d** und **21e** (PBE1PBE/6-31G\*) und PCM mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.

### 3.4.10 Fazit

In dieser Arbeit konnten zwei Syntheserouten entwickelt werden, die zu einem Intermediat mit einem Pseudo(-halogenid) in 8-Position des Psoralens führen. Aufgrund der schnelleren und zuverlässigeren Umsetzung wurde die zweistufige Syntheseroute ausgehend von 8-Methoxypsoralen zur Darstellung von 8-Triflatopsoralen ausgewählt.

Im Anschluss ließen sich über *Suzuki*- und *Sonogashira*-Kupplung neun arylierte und sechs alkylierte Psoralenderivate mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten synthetisieren. Hierbei lag der Fokus auf der Einführung von starken elektronendonierenden Substituenten. Unter anderem konnten die von *Geenen* etablierten Reaktionsbedingungen um eine BLEBS-Sequenz erweitert werden, wodurch erstmals die Kupplung eines Phenothiazins an das Psoralengerüst gelang.

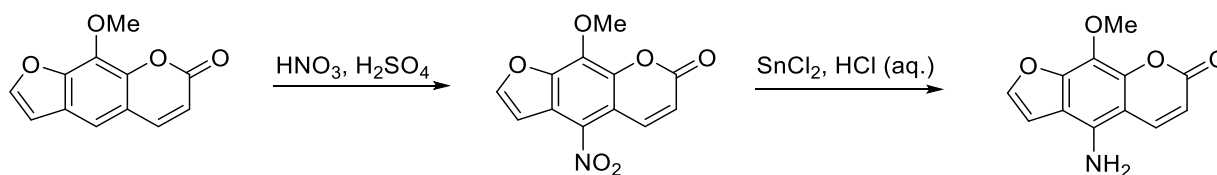
Die neu erhaltenen Psoralenderivate wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften in Lösung, im Festkörper sowie eingebettet in eine PMMA-Matrix untersucht. Sowohl in den Absorptions- als auch in den Emissionsspektren zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Maxima von der Donorstärke des Substituenten, wobei die Absorptionsmaxima erfolgreich mit *Hammett*-Parametern korreliert werden konnten. Darüber hinaus wurde für mehrere aminosubstituierte Psoralenderivate eine positive Solvatochromie beobachtet. Die entsprechenden Dipolmomentsänderungen  $\Delta\mu$  konnten nach *Lippert-Mataga* bestimmt und eine Erhöhung von der arylierten zur alkylierten Verbindung mit identischem Substituentenmuster beobachtet werden. Zusätzlich wurde das dimethylaminosubstituierte Derivat **18e** hinsichtlich seiner Acidochromieeigenschaften untersucht und daraus dessen  $pK_s$ -Wert bestimmt. Abschließend konnten die elektronischen Eigenschaften mittels TD-DTF-Rechnungen detailliert untersucht werden, wobei für die aminosubstituierten Derivate ein signifikanter *Charge-Transfer*-Charakter festgestellt wurde. Die Anhebung der HOMO-Energien dieser Verbindungen spricht dafür, dass sie als potenzielle Kandidaten für die PUVA-Therapie bevorzugt eine Photoaddition mit den DNA-Basen eingehen, während ein photoinduzierter Elektronentransfer ausgehend von Guanin unwahrscheinlicher ist.

### 3.5 Arbeiten zu 5-Amino-8-hydroxypsoralenen

#### 3.5.1 Literaturübersicht zu 5- und 8-aminosubstituierten Psoralenderivaten

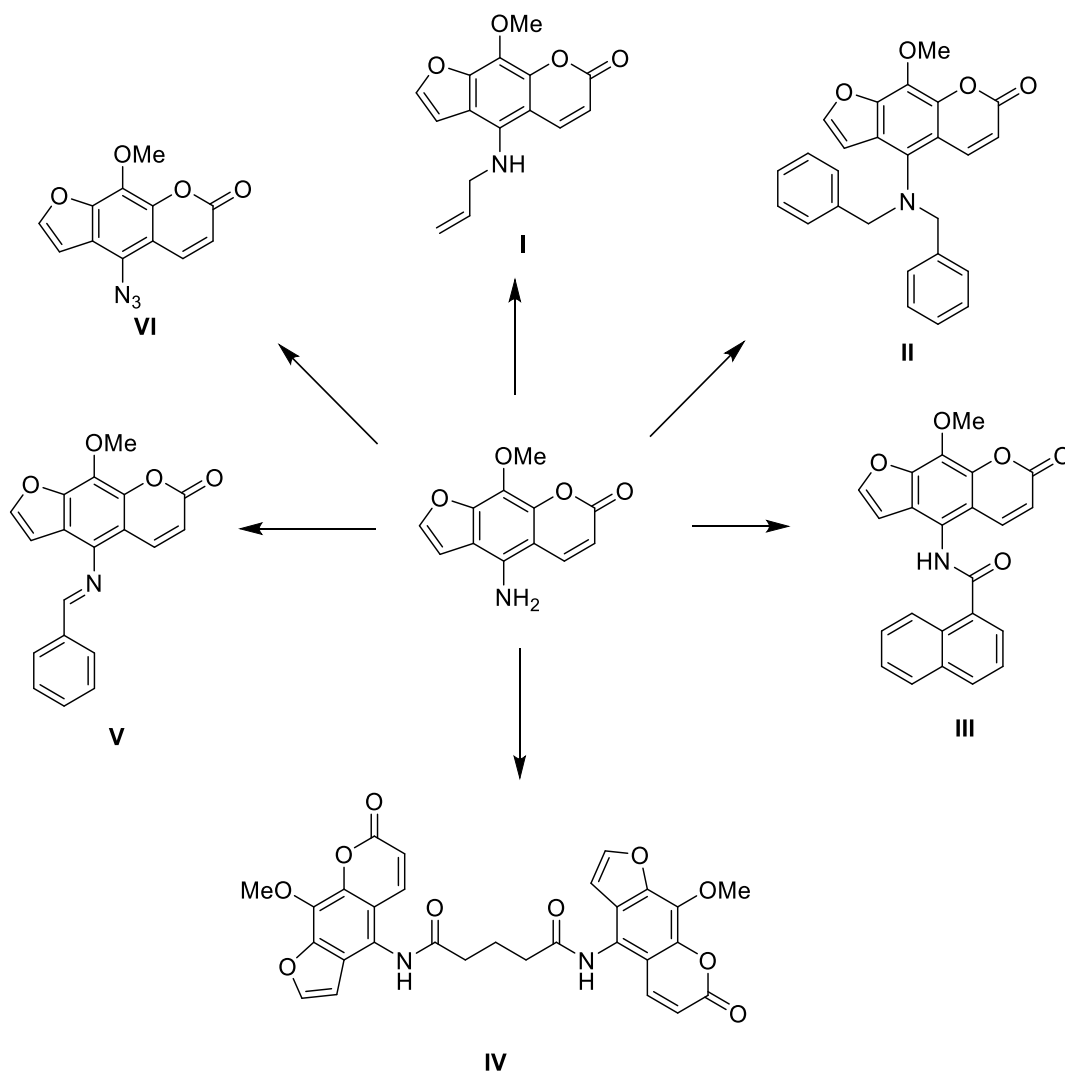
Psoralenderivaten mit Aminosubstituenten in der 8-Position sind bislang gänzlich literaturunbekannt. Lediglich die Einführung einer Nitrogruppe in dieser Position ausgehend von 5-Methoxypsoralen unter Verwendung von Salpetersäure wird in der Literatur beschrieben.<sup>[93a]</sup>

Die Einführung von Aminosubstituenten in 5-Position ist dagegen weitgehend bekannt. Typischerweise werden diese Verbindungen über eine selektive Nitrierung ausgehend von 8-Methoxypsoralenen mit anschließender Reduktion zur Aminoverbindung hergestellt. Bereits 1958 beschrieben *Brokke et al.* die Nitrierung mit Salpetersäure sowie die darauffolgende Reduktion der Nitrogruppe mittels Zinnchlorid in konzentrierter Salzsäure.<sup>[108]</sup> Diese Vorgehensweise hat sich bis heute als Standardmethode etabliert. Die Nitrierung von 8-Methoxypsoralen wird weiterhin meist mit Salpetersäure in Kombination mit Schwefel- oder Essigsäure durchgeführt, gefolgt von einer Reduktion mit Zinnchlorid (Schema 33).<sup>[89, 109]</sup>



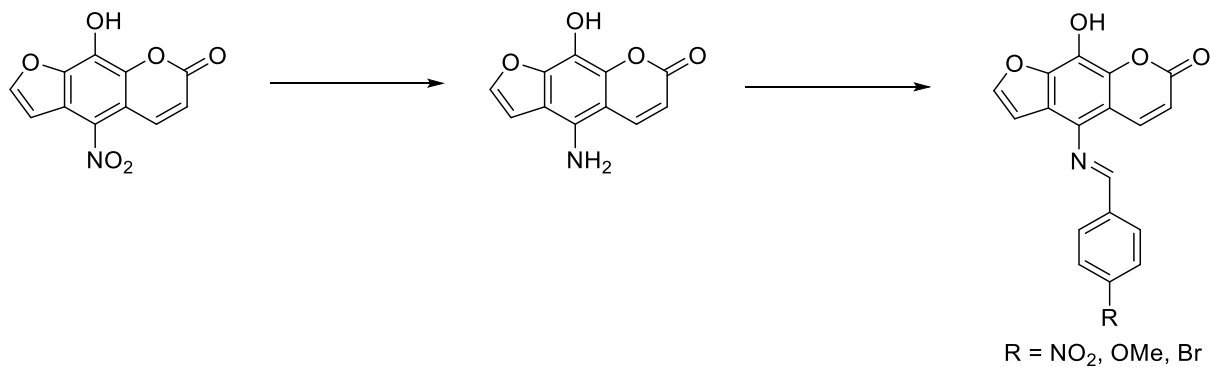
**Schema 33:** Reaktionsschema der Einführung einer Nitrogruppe in 5-Position und Reduktion zum Amin.<sup>[110]</sup>

Dieses Aminintermediat dient in den meisten Fällen als Ausgangsverbindung für eine Vielzahl anschließender Derivatisierungen am Stickstoff (Schema 34). Durch nukleophile Substitution mit Alkylchloriden lassen sich sowohl primäre als auch sekundäre Amine mit unterschiedlichen Alkylketten oder Benzylgruppen darstellen (**I,II**).<sup>[111]</sup> Darüber hinaus können verschiedene Säurechloride zur Synthese der entsprechenden Amide eingesetzt werden. Neben einfachen Acylresten wurden dabei unter anderem auch Adamantyl- und Naphthylgruppen eingeführt (**III**).<sup>[110-111]</sup> Letztere wurden von *Yoo et al.* hinsichtlich ihrer antikanzerogenen Eigenschaften gegenüber Brust- und Prostatakrebs untersucht. Des Weiteren konnten durch Reaktionen zu Bispsoalenen neuartige Strukturen erhalten werden, bei denen zwei Psoraleneinheiten über Bisamidpolyethylenketten miteinander verknüpft sind (**IV**).<sup>[110]</sup> Die Kondensation mit verschiedenen aromatischen Aldehyden, darunter Benzaldehyd und Furfural, ermöglicht zudem die Darstellung entsprechender Imine (**V**).<sup>[112]</sup> Bereits 1995 wurde 5-Aminopsoralen in das entsprechende Azid-Derivat übergeführt, welches sich für weiterführende photochemische Reaktionen eignet (**VI**).<sup>[113]</sup> Neben 8-Methoxyderivaten wurden auch 8-Ethoxypsoralene mit Aminosubstituenten in der 5-Position synthetisiert.<sup>[114]</sup>



**Schema 34:** Übersicht bekannter 5-Amino-8-methoxypsoralene.

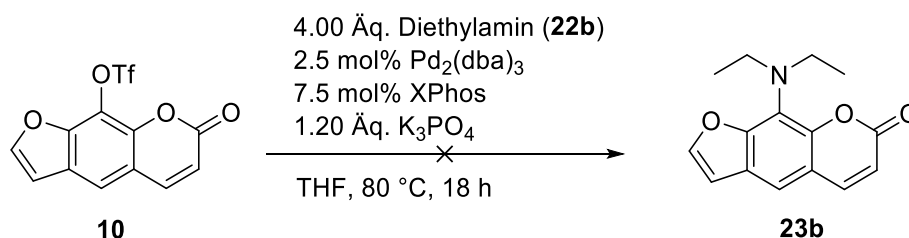
Des Weiteren ist die Synthese von 5-Arylimin-8-hydroxypsoralenen ausgehend von 5-Amino-8-hydroxypsoralenen über Reduktion und Kondensation mit den entsprechenden Aldehyden bekannt (Schema 35).<sup>[115]</sup>



**Schema 35:** Schematische Synthese der 5-Arylimin-8-hydroxypsoralene ausgehend von 8-Hydroxy-5-nitropsoralen.<sup>[115]</sup>

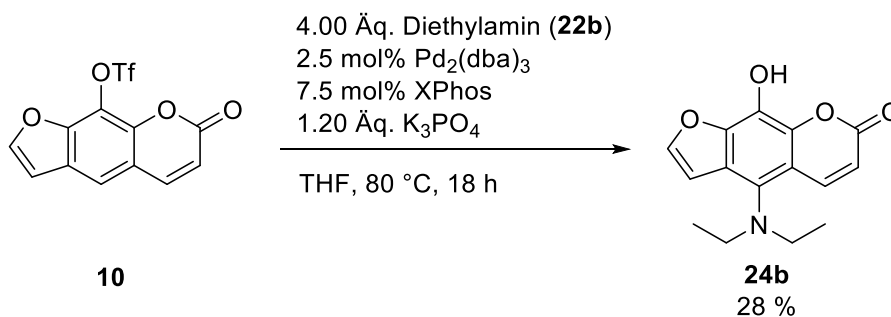
### 3.5.2 Synthese der 5-Amino-8-hydroxypsoralene 24

Zur Darstellung von wasserlöslichen Psoralenderivaten wurde die Einführung von Aminosubstituenten in der 8-Position des Psoralensystems angestrebt. Die direkte Bindung des Amins an das Psoralengerüst bietet den Vorteil, dass ohne zusätzlichen Aryl- oder Alkynylreste zwischen Psoralen und Amin eine verbesserte Löslichkeit in polaren Medien wie Wasser zu erwarten ist. Alkylamine besitzen zudem eine intrinsisch hohe Wasserlöslichkeit und wirken gleichzeitig als starke Elektronendonoren, was eine Anhebung der HOMO-Energien der substituierten Psoralene begünstigt. Im Rahmen der Bachelorarbeit von *Nils Novak* wurde die Synthese von 8-Aminopsoralenderivaten untersucht. Dazu wurden zunächst *Buchwald-Hartwig* Bedingungen speziell für die Triflatgruppe als Abgangsgruppe gewählt.<sup>[116]</sup> Neben Kaliumphosphat als Base wurde als Katalysatorsystem die Kombination aus Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und Xphos verwendet. Hierbei konnte allerdings nicht das erwartete in 8-Position aminosubstituierte Produkt **23b** beobachtet werden (Schema 36).



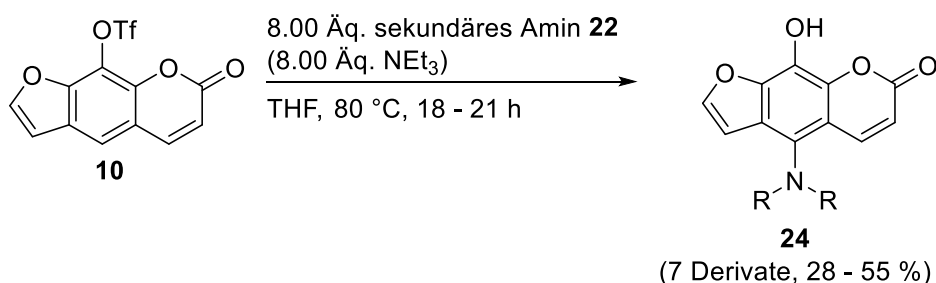
Schema 36: Geplante Synthese der Verbindung **23b**.

Stattdessen konnte mithilfe von NMR-Spektren, Massenspektren, sowie Elementaranalyseergebnissen die Bildung von Verbindung **24b** bestätigt werden (Schema 37).



Schema 37: Isolierung der Verbindung **24b**.

Da die Reaktion nicht wie erwartet über eine *Buchwald-Hartwig*-Reaktion verlief, sondern stattdessen ein Angriff des Amins in der 5-Position erfolgte, wurden zunächst weitere Untersuchungen der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, dass für die Bildung der Verbindung **24** weder ein Katalysator noch eine Base erforderlich ist, sondern lediglich ein Überschuss des jeweiligen Amins. Unter diesen Bedingungen konnten insgesamt sieben Derivate der Verbindungsklasse **24** mit Ausbeuten zwischen 28 und 55 % isoliert werden (Schema 38). Beim Einsatz von Methylamin als Hydrochlorid wurden äquimolare Mengen Triethylamin als Base zugesetzt, um die Nucleophilie des Amins zu erhöhen. Als Reagenzien konnten neben linearen Alkylaminen auch cyclische Amine wie Morpholin **22f** verwendet werden. Der Einsatz von Diisopropylamin **22h** führte zu keiner Produktbildung von **24h**, was vermutlich auf eine sterische Hinderung zurückzuführen ist.

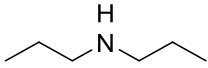
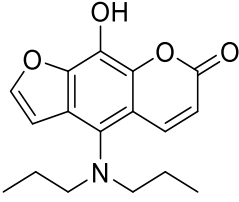
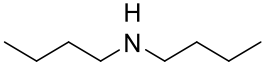
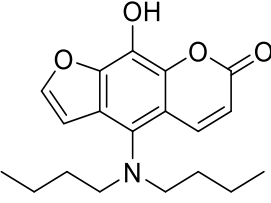
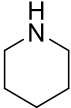
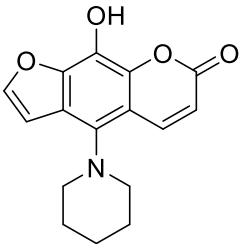
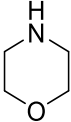
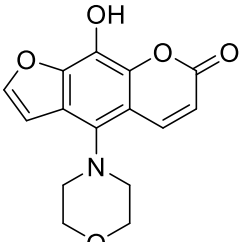
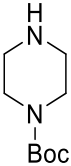
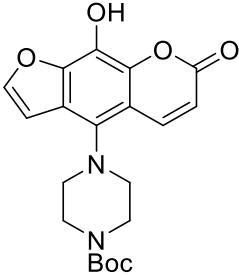


**Schema 38:** Synthese von 5-Amino-8-hydroxyderivaten **24**.

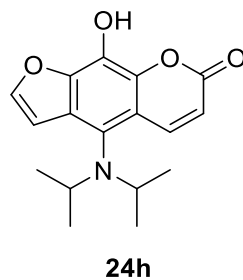
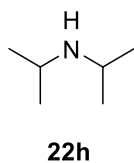
Die eingesetzten Amine **22** und erhaltenen Produkte **24**, sowie deren Ausbeuten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 15:** Ausbeuten der 5-Amino-8-hydroxy-psoralenderivate **24**.

Eintrag	Sekundäres Amin <b>22</b>	5-Amino-8-hydroxy-psoralen <b>24</b>	Ausbeute [%]
1	<p style="text-align: center;"><b>22a</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>24a</b></p>	28
2	<p style="text-align: center;"><b>22b</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>24b</b></p>	48

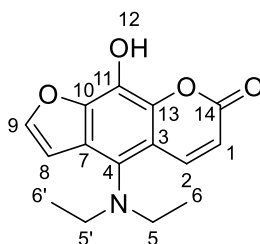
3	 <b>22c</b>	 <b>24c</b>	29
4	 <b>22d</b>	 <b>24d</b>	38
5	 <b>22e</b>	 <b>24e</b>	43
6	 <b>22f</b>	 <b>24f</b>	50
7	 <b>22g</b>	 <b>24g</b>	55

8



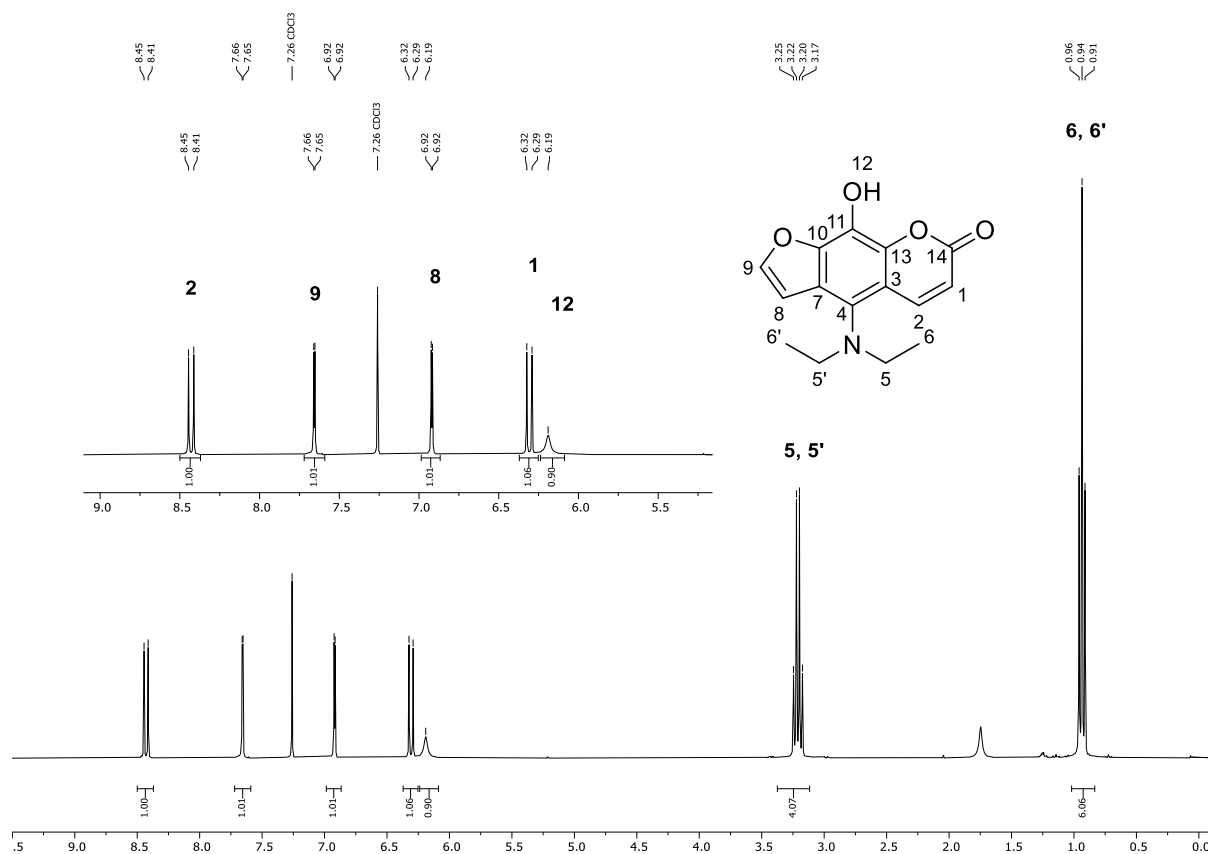
### 3.5.3 Strukturaufklärung

Die Strukturen der Psoralenderivate **24** wurden mittels  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, sowie durch Elementaranalysen oder hochaufgelöste Massen eindeutig charakterisiert. Stellvertretend für die Verbindungsklasse erfolgt die Strukturaufklärung anhand von Derivat **24b**. Dazu wurden die Signale der NMR-Spektren nach dem Lokantensatz aus Abbildung **39** zugeordnet.



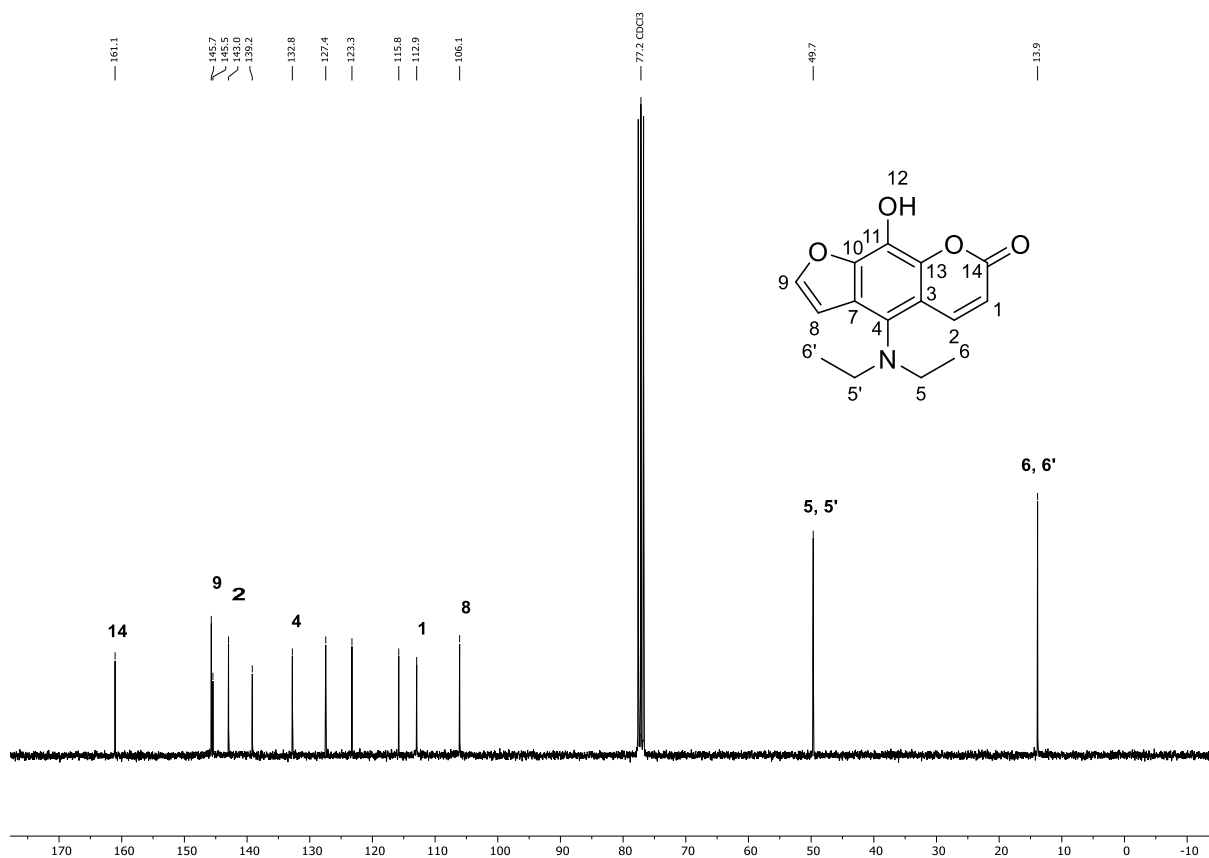
**Abbildung 39:** Lokantensatz der Verbindung **24b**.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf. Im aliphatischen Bereich sind die Signale der Ethylgruppe bei  $\delta$  0.94 und  $\delta$  3.21 zu finden. Ersteres kann durch die Multiplizität eines Quartetts der Methylgruppe an Position 6/6' zugeordnet werden. Die  $\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 5/5' spaltete zu einem Triplet und ist aufgrund der direkten Nachbarschaft zum Stickstoffatom weiter tieffeldverschoben. Bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  6.31 und  $\delta$  8.43 liegen die Signale der Wasserstoffkerne 1 und 2 des *Michael*-Systems, welche jeweils eine Kopplungskonstante von 9.1 Hz zueinander aufweisen. Die Wasserstoffkerne des Furanrings können den beiden Dubletts bei  $\delta$  6.92 und 7.66 zugeordnet werden, wobei der Wasserstoffkern in Position 9 aufgrund seiner Nähe zum Sauerstoff tieffeldverschoben ist. Das breite Singulett bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  6.19 kann dem Wasserstoffkern 12 der Hydroxygruppe zugeordnet werden (Abbildung 40). Im NOESY-Spektrum kann zusätzlich die räumliche Nähe zwischen den Wasserstoffkernen der Ethylgruppe in Position 5/5' und den Wasserstoffkernen des Psoralens in Position 2 und 8 beobachtet werden. Dies bestätigt die Lage der Dimethylaminogruppe in 5-Position des Psoralensystems.



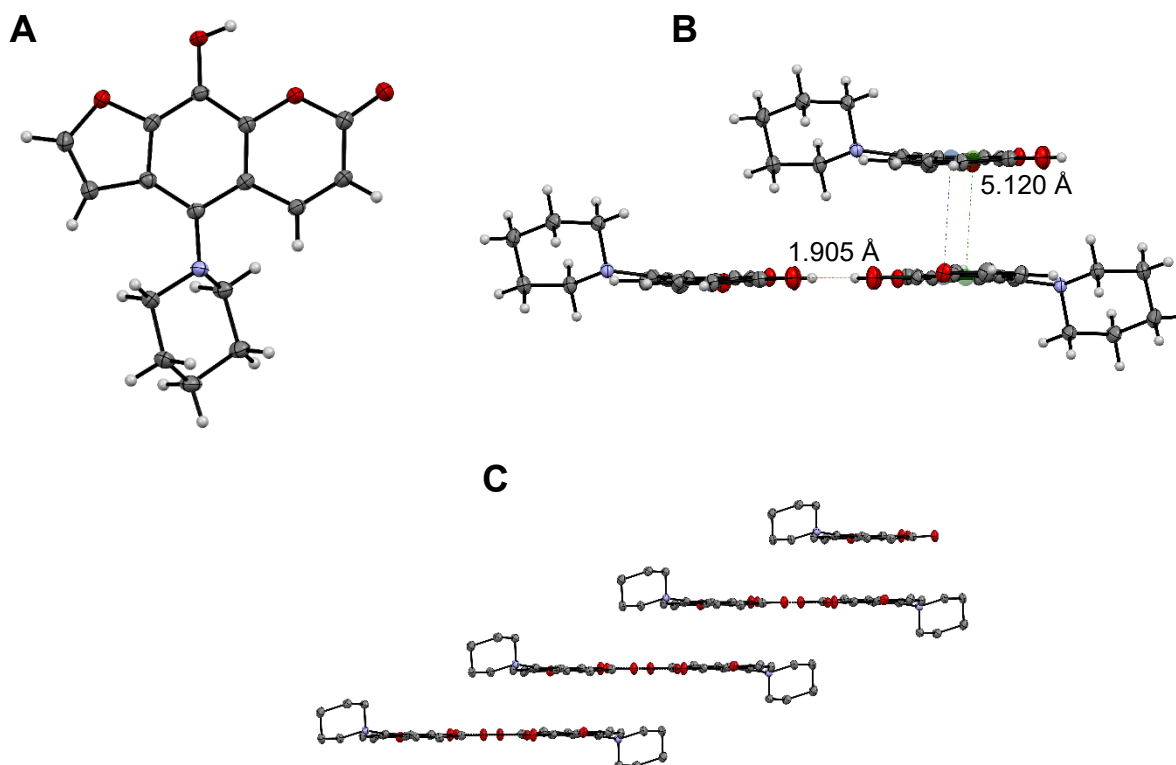
**Abbildung 40:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **24b** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 293 K).

Das <sup>13</sup>C-Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf. Die Zuordnung erfolgte mittels eines DEPT-Spektrums sowie 2D-Spektren. Im aliphatischen Bereich kann das Signal bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  13.9 und 49.7 der Methylgruppe an Position 6/6' und der CH<sub>2</sub>-Gruppe an Position 5/5' zugeordnet werden. Mithilfe des HSQC-Spektrums können die Methin-Kohlenstoffkerne zugewiesen werden. Die Signale bei  $\delta$  112.9 und  $\delta$  142.9 werden durch die Kohlenstoffkerne an den Position 1 und 2 erzeugt. Die Kohlenstoffkerne des Furanrings an den Positionen 8 und 9 können den Signalen bei  $\delta$  106.1 und 145.7 zugeordnet werden. Der quartäre Kohlenstoffkern an Position 14 kann aufgrund seiner Nähe zu zwei Sauerstoffatomen dem Signal bei  $\delta$  161.1 zugewiesen werden. Mithilfe des HMBC-Spektrums kann der quartäre Kohlenstoffkern an Position 4 aufgrund seiner Nähe zu dem Wasserstoffkern der Diethylaminogruppe dem Signal bei  $\delta$  132.8 zugeordnet werden. Die übrigen quartären Kohlenstoffkerne können nicht eindeutig zugewiesen werden (Abbildung 41).



**Abbildung 41:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **24b** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 293 K).

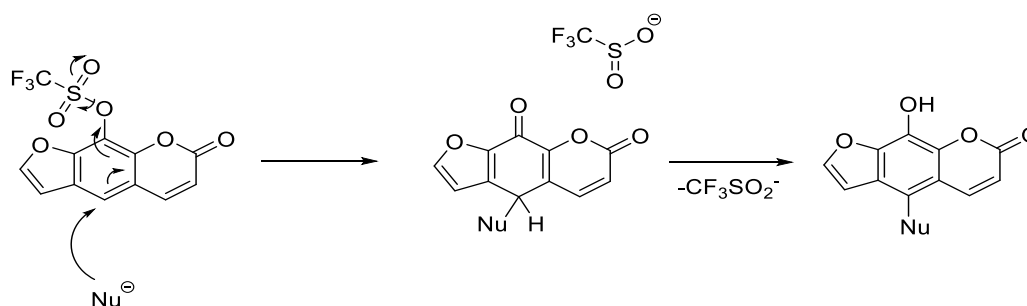
Zur Bestätigung der allgemeinen Struktur der Verbindungsklasse **24** wurde für Verbindung **24e** eine Kristallstrukturanalyse von *Leonard Karl* aus dem Arbeitskreis von Prof. *Christian Ganter* durchgeführt. Die gelbe Substanz kristallisiert in der triklinen Raumgruppe *P1*. Zwischen der Hydroxygruppe und dem Carbonylsauerstoff zweier benachbarter Moleküle bilden sich intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen aus. Der Abstand zwischen dem Sauerstoff- und dem Wasserstoffatom beträgt dabei jeweils 1.905 Å. In Kombination mit der  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwischen den Chromenfragmenten resultiert im Festkörper eine treppenartige Anordnung der Moleküle. Der horizontale Abstand zwischen den einzelnen Molekülen beträgt 5.120 Å, wobei der Abstand anhand zweier Ebenen bestimmt wurde, die jeweils durch die Psoralengrundkörper definiert sind (Abbildung 42).



**Abbildung 42:** A) Röntgenkristallstruktur der Verbindung **24e**; B) Ausschnitt aus der Kristallpackung und Darstellung der Abstände; C) Ausschnitt aus der Kristallpackung zur Darstellung der treppenartigen Anordnung.

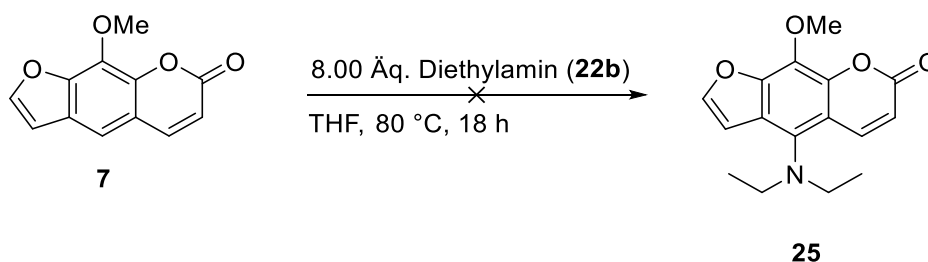
### 3.5.4 mechanistische Untersuchungen und Einsatz von alternativen Nucleophilen

Eine mögliche mechanistische Aufklärung kann analog zu *Vicarious* nucleophiler Substitution erfolgen.<sup>[117]</sup> Dabei greift das Amin als Nucleophil in *para*-Position zur Triflatgruppe des 8-Triflatopsoralens (**10**) an, wodurch das Trifluormethansulfinat-Anion abgespalten wird. Die anschließende Rearomatisierung führt zur Bildung des beobachteten Produkts **24** (Schema 39).



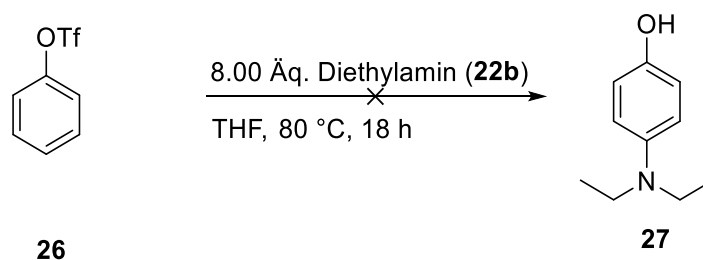
**Schema 39:** Mögliche mechanistische Aufklärung zur Bildung der Verbindung **24** ausgehend von 8-Triflatopsoralen (**10**).

Die Reaktion wurde zudem mit 8-Methoxypsoralen (**7**) als Edukt durchgeführt, um den vorgeschlagenen Mechanismus zu überprüfen (Schema 40). Es konnte keine Umsetzung beobachtet werden, was die zentrale Rolle der Triflatgruppe für den Mechanismus bestätigt.



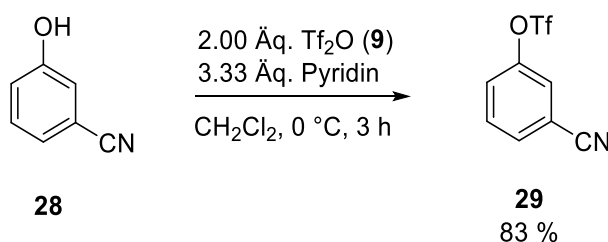
**Schema 40:** Umsetzung von 8-Methoxypsoralen (**7**) mit Diethylamin (**22b**).

Um zu untersuchen, ob die Reaktion auch auf einfachere Systeme übertragbar ist, wurde Phenyltriflat (**26**) als Edukt eingesetzt. Es konnte jedoch keine Bildung des Produkts **27** beobachtet werden (Schema 41). Dies unterstreicht die Bedeutung des *Michael*-Systems des Psoralenkörpers für den nukleophilen Angriff des Amins.



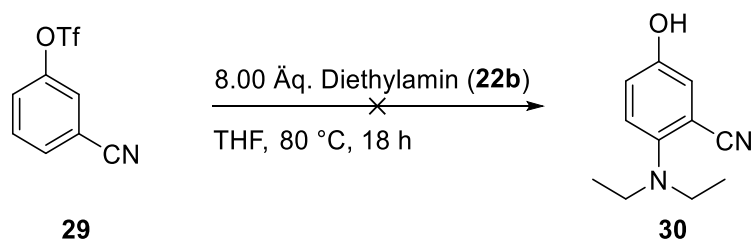
**Schema 41:** Umsetzung des Phenyltriflats **26** mit Diethylamin (**22b**).

Nachfolgend sollte ermittelt werden, ob die Einführung eines Elektronenakzeptors in *meta*-Position die Aminierung ermöglicht. Hierzu wurde ausgehend vom 4-Cyanophenol (**28**) das entsprechende Triflat **29** mit einer Ausbeute von 83 % synthetisiert (Schema 42).



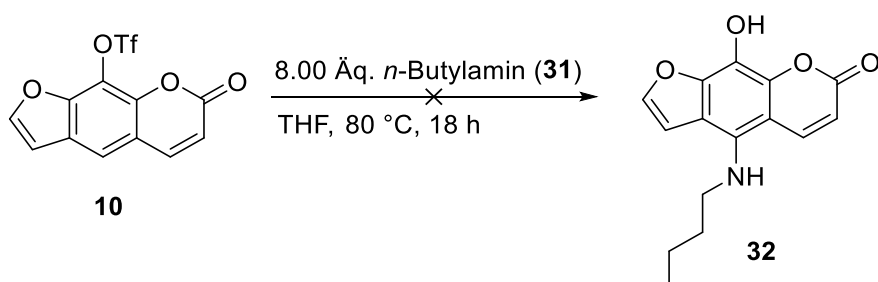
**Schema 42:** Synthese des 4-Cyanophenyltriflats **28**.

Anschließend wurde Verbindung **29** ebenfalls als Edukt für die Aminierung verwendet. Es konnte jedoch auch in diesem Fall keine C-N-Bindungsknüpfung beobachtet werden (Schema 43).



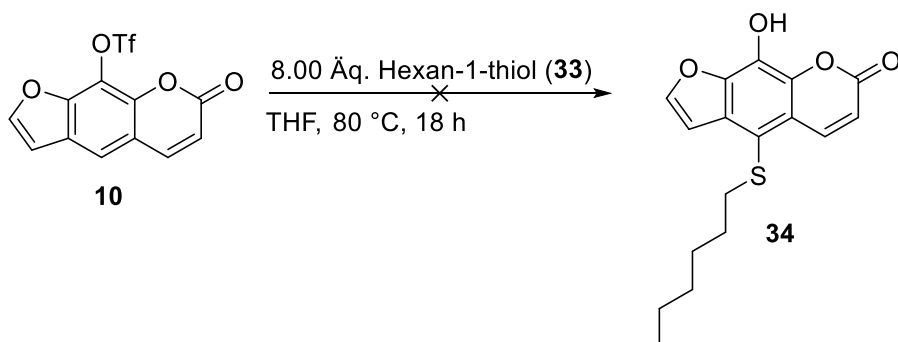
**Schema 43:** Versuch der Umsetzung von Verbindung **29** mit Diethylamin.

Neben der Variation der Edukte sollte auch das Spektrum möglicher Reagenzien erweitert werden. Bisher konnten lediglich sekundäre Amine erfolgreich als Nucleophile eingesetzt werden. Daher wurde die Reaktion mit *n*-Butylamin (**31**) als primärer Aminquelle durchgeführt. Es konnte jedoch keine Bildung des Derivats **32** beobachtet werden (Schema 44). Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der *Mayrschen* Nucleophilie-Skala.<sup>[118]</sup> Ein Vergleich primärer und sekundärer Amine mit identischem Substituentenmuster zeigt, dass sekundäre Amine höhere Nucleophilitätsparameter aufweisen und folglich die stärkeren Nucleophile sind.



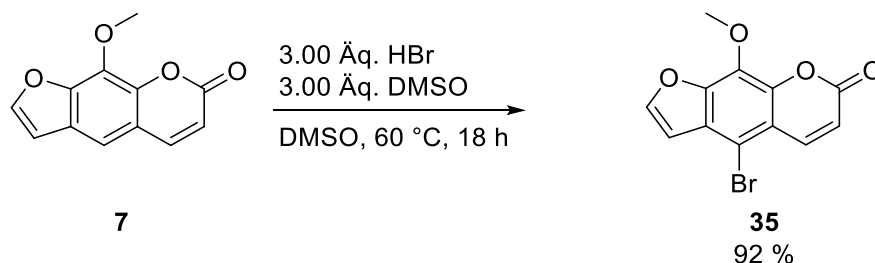
**Schema 44:** Versuch der Umsetzung des 8-Triflatpsoralens (**10**) mit einem primären Amin **31**.

Neben dem Einsatz von *N*-Nucleophilen sollten auch Thiole als potenzielle Nucleophile geprüft werden. Bei der Verwendung von Hexan-1-thiol (**33**) konnte jedoch ebenfalls keine Bildung des Produkts **34** beobachtet werden (Schema 45).



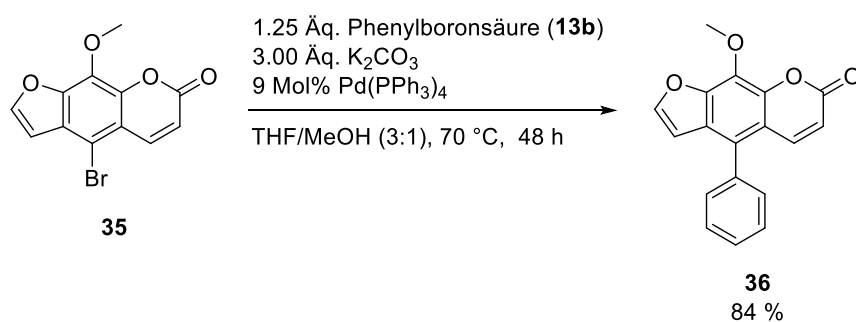
**Schema 45:** Versuch der Umsetzung des 8-Triflatpsoralens (**10**) mit einem Thiol **34**.

Nachfolgend sollte getestet werden, ob eine Blockierung der 5-Position die erfolgreiche Einführung der Aminogruppe in der 8-Position ermöglicht. Nach *Geenen et al.* wurde hierzu ausgehend von 8-Methoxypsoralen (**7**) das 5-Brom-8-methoxypsoralen **35** mit einer Ausbeute von 92 % synthetisiert (Schema 46).<sup>[78]</sup>



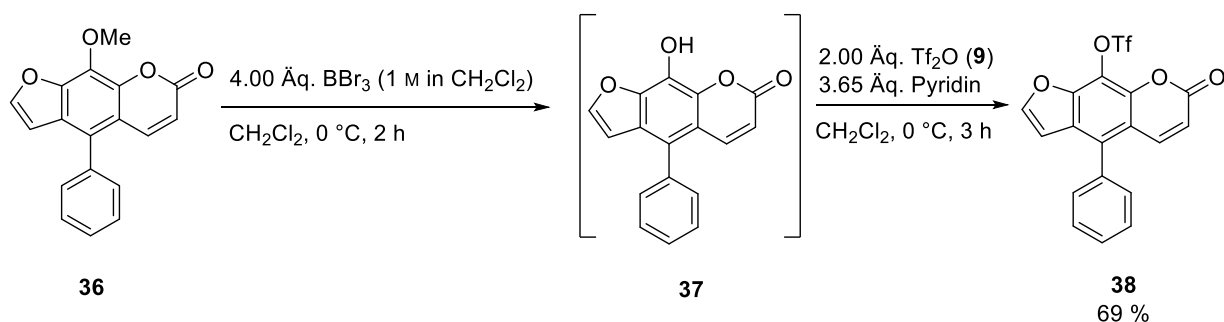
**Schema 46:** Synthese von 5-Brom-8-Methoxypsoralen **35**.

In einer *Suzuki*-Kupplung konnte das Brom durch eine Phenylgruppe ersetzt und das gewünschte Produkt **36** mit einer Ausbeute von 84 % isoliert werden (Schema 47).<sup>[78]</sup>



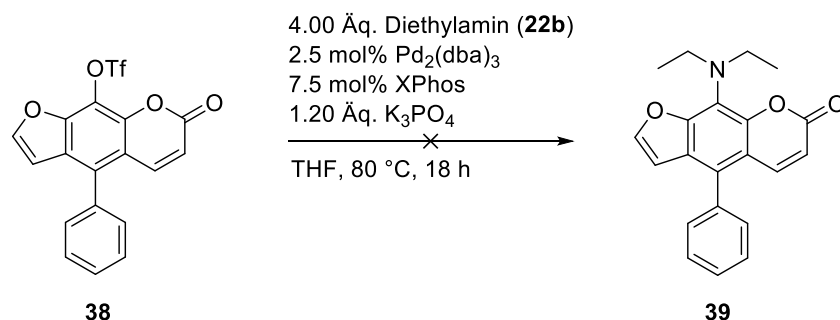
**Schema 47:** Synthese von 5-Phenyl-8-methoxypsoralen (**36**).

Durch Demethylierung<sup>[89]</sup> und Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**9**)<sup>[90]</sup> konnte die gewünschte Triflat **38** mit einer Ausbeute von 69 % isoliert werden (Schema 48).



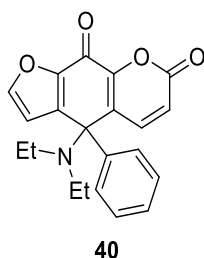
**Schema 48:** Synthese des 5-Phenyl-8-triflatopsoralens (**38**).

Die Verbindung **38** wurde unter den ursprünglich verwendeten *Buchwald-Hartwig* Bedingungen als Edukt eingesetzt.<sup>[116]</sup> Auch hier konnte keine Bildung des erwarteten Produktes **39** beobachtet werden (Schema 49).



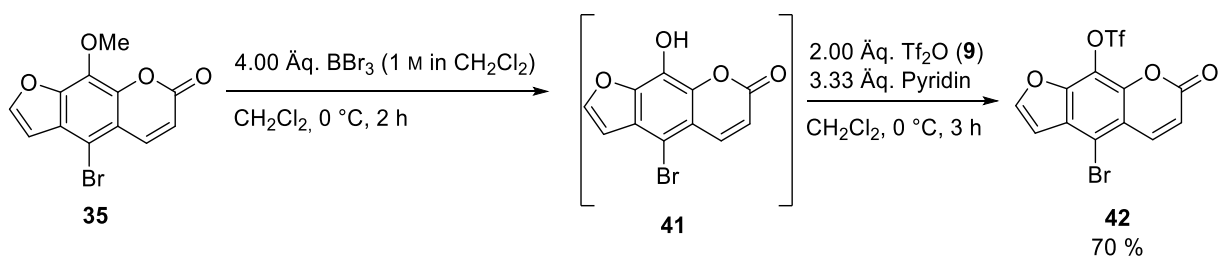
**Schema 49:** Versuch der Synthese des 8-Diethylamino-5-phenylpsoralens (**39**).

Stattdessen konnte mittels Massenspektrometrie die Bildung einer Zwischenstufe **40** nachgewiesen werden, welche ebenfalls die mechanistische Vermutung stützt (Abbildung 43). Verläuft die Reaktion nach dem postuliertem Mechanismus, ist nach dem nukleophilen Angriff des Diethylamins (**22b**) an 5-Position des Psoralens keine Rearomatisierung mehr möglich, weshalb die Reaktion auf der Stufe des Ketons abbricht.



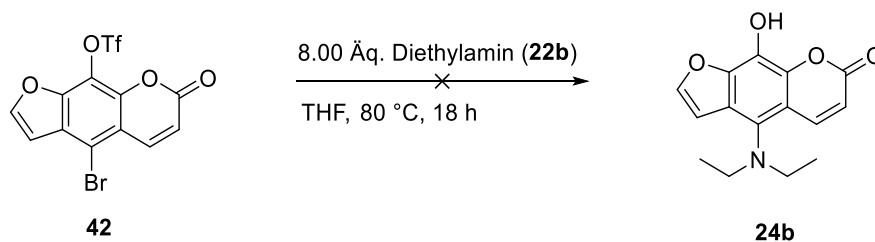
**Abbildung 43:** potenzielle Zwischenstufe **40**.

Nachfolgend sollte getestet werden, was passiert, wenn 5-Brom-8-triflatopsoralen **42** als Edukt der Aminierungsreaktion eingesetzt wird. Ausgehend von 5-Brom-8-Methoxypsoralen (**35**) kann 5-Brom-8-triflatopsoralen **42** mit einer Gesamtausbeute von 70 % synthetisiert werden (Schema 50).<sup>[89-90]</sup>



**Schema 50:** Synthese des 5-Brom-8-triflatopsoralens **42**.

Dieses wurde als Edukt getestet und mit einem Überschuss an Diethylamin (**22b**) umgesetzt. Es konnte jedoch weder dünnschichtchromatographisch, noch massenspektroskopisch eine Umsetzung zur aminierten Verbindung **24b** beobachtet werden (Schema 51).



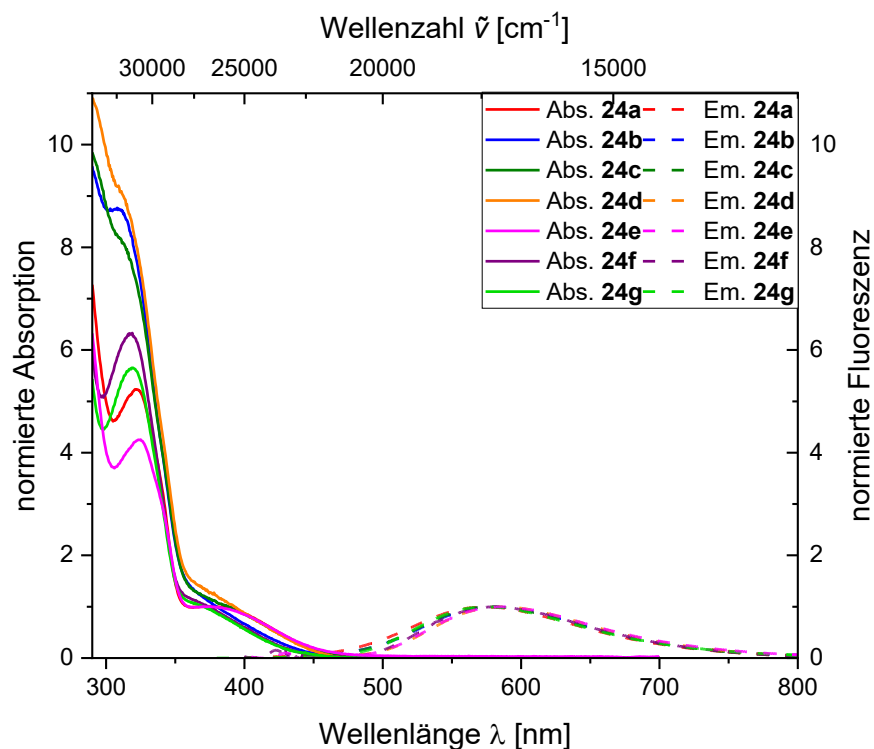
**Schema 51:** Umsetzung der Verbindung **42** mit Diethylamin (**22b**).

Die durchgeführten Versuche unterstreichen sowohl die Bedeutung des *Michael*-Systems als auch der Triflatgruppe für den erfolgreichen nukleophilen Angriff. Der postulierte Mechanismus wird durch die experimentellen Ergebnisse gestützt. Der Einsatz primärer Amine und Thiole als alternative Nucleophile konnte nicht realisiert werden.

### 3.5.5 Photophysikalische Eigenschaften

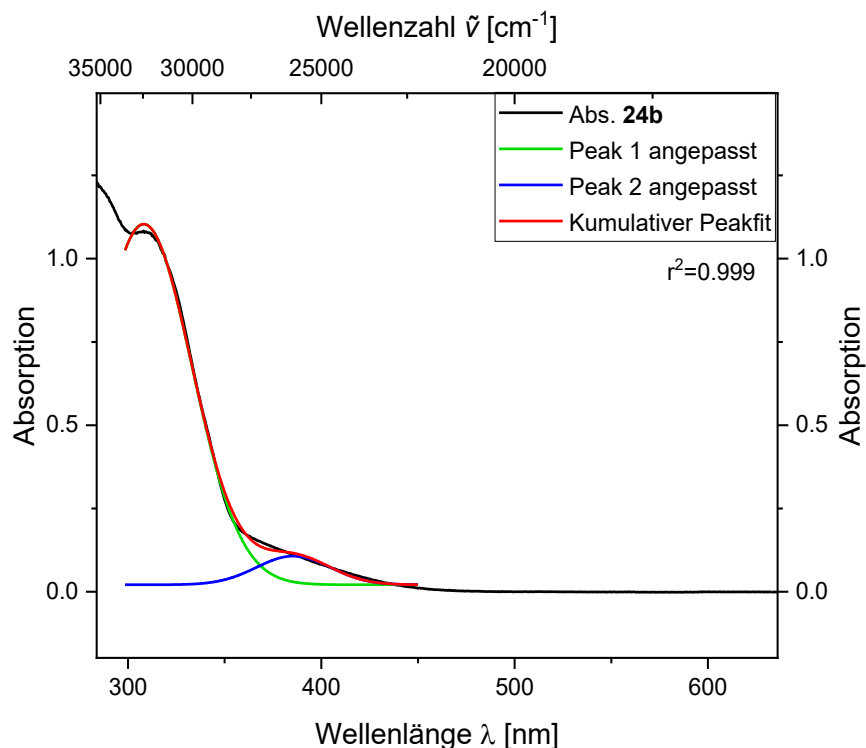
#### 3.5.5.1 Absorption und Emission in Lösung

Alle synthetisierten 5-Amino-8-hydroxyypsoralenderivate **24** konnten auf ihre photophysikalischen Eigenschaften in Lösung und im Festkörper untersucht werden. In Dichlormethan als Lösungsmittel weisen alle Verbindungen **24** ähnliche Absorptions- und Fluoreszenzeigenschaften auf (Abbildung 44). Bei etwa 320 nm besitzen alle Derivate **24** ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum mit molaren Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$  zwischen 7300 und 16300  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Des Weiteren zeigt sich für alle Derivate **24** eine Schulter bei ca. 380 nm als längstwellige Absorptionsbande. Die Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$  liegen hier bei Werten von 1100 bis 3700  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Alle Verbindungen **24** fluoreszieren gelblich in Lösung bei einem Emissionsmaximum zwischen 576 und 587 nm. Die Stokes-Verschiebungen liegen in einem Bereich von 8100 bis 9700  $\text{cm}^{-1}$ . Das dimethylaminosubstituierte Derivat **24a** zeigt dabei mit 0.02 die höchste Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$ , während sie bei allen anderen Derivaten **24** bei einem Wert von unter 0.01 liegt.



**Abbildung 44:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-5}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc} = 380$  nm) der Verbindungen **24** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $T = 293$  K.

Als längstwellige Absorptionsbande weisen alle Derivate **24** eine Schulter zwischen 380 und 400 nm auf. Zur Bestimmung der genauen Lage der überlappenden Banden wurde eine mathematische Dekonvolution der Absorptionsspektren für alle Verbindungen **24** durchgeführt. Hierzu wurden beide geschätzten Maxima ausgewählt, welche daraufhin als Gauß-Kurven gefittet wurden. Auf deren Basis wurde ein kumulativer Peakfit erstellt, der für alle Verbindungen eine gute Übereinstimmung mit den gemessenen Absorptionsspektren aufweist. Am Beispiel der Verbindung **24b** zeigt sich, dass die Lage der Schulter einer Bande bei 386 nm entspricht. Der kumulative Peakfit weist eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Absorptionsspektrum von Derivat **24b** auf, mit einem  $r^2 = 0.999$  (Abbildung 45).



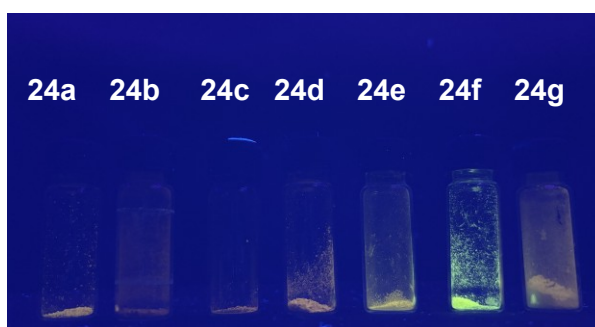
**Abbildung 45:** Mathematische Dekonvolution des Absorptionsspektrums der Verbindung **24b**.

Die Ergebnisse der photophysikalischen Messungen und der Dekonvolution der Absorptionsspektren zur Bestimmung des längstwelligen Absorptionsmaximums sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 16:** Ausgewählte photophysikalische Eigenschaften der Verbindung **24** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

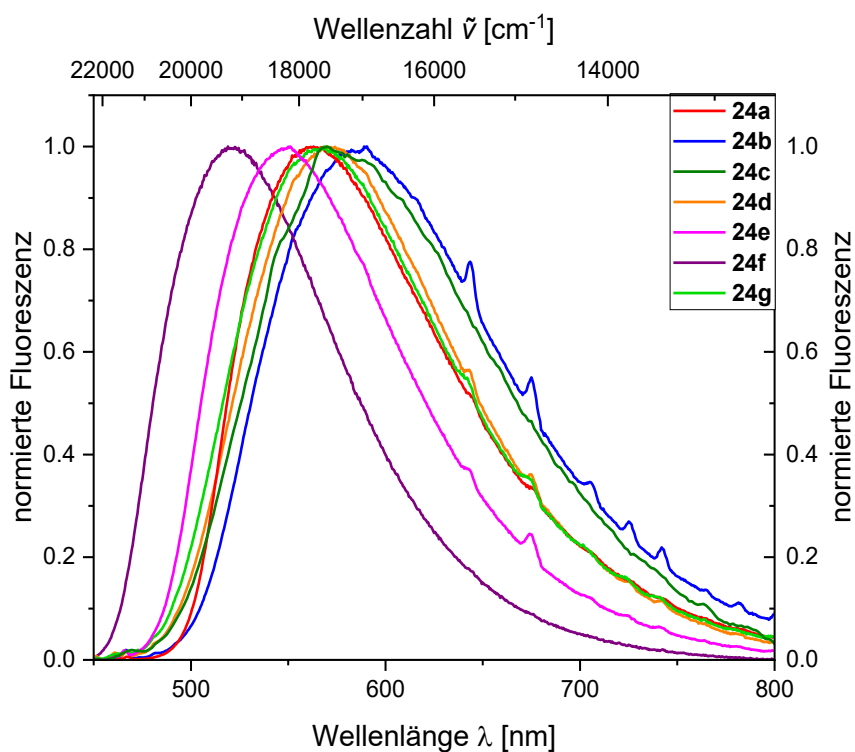
Verbindung <b>24</b>	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\varepsilon$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes-Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]
<b>24a</b>	322 (11600) 392 (2400sh)	576 (0.02)	8100
<b>24b</b>	312 (12100) 386 (1400sh)	580 (<0.01)	8900
<b>24c</b>	320 (11600) 388 (1600sh)	577 (<0.01)	8400
<b>24d</b>	320 (9500) 385 (1200sh)	587 (<0.01)	8400
<b>24e</b>	324 (16300) 392 (3700sh)	587 (<0.01)	9700
<b>24f</b>	319 (10500) 383 (1500sh)	581 (<0.01)	9500
<b>24g</b>	319 (7300) 382 (1100sh)	578 (<0.01)	9400

Die Aminohydroxypsoralene **24** fluoreszieren im Festkörper orange, nur der morpholinsubstituierte Chromophor **24f** zeigt einen gelben Farbeindruck (Abbildung 46).



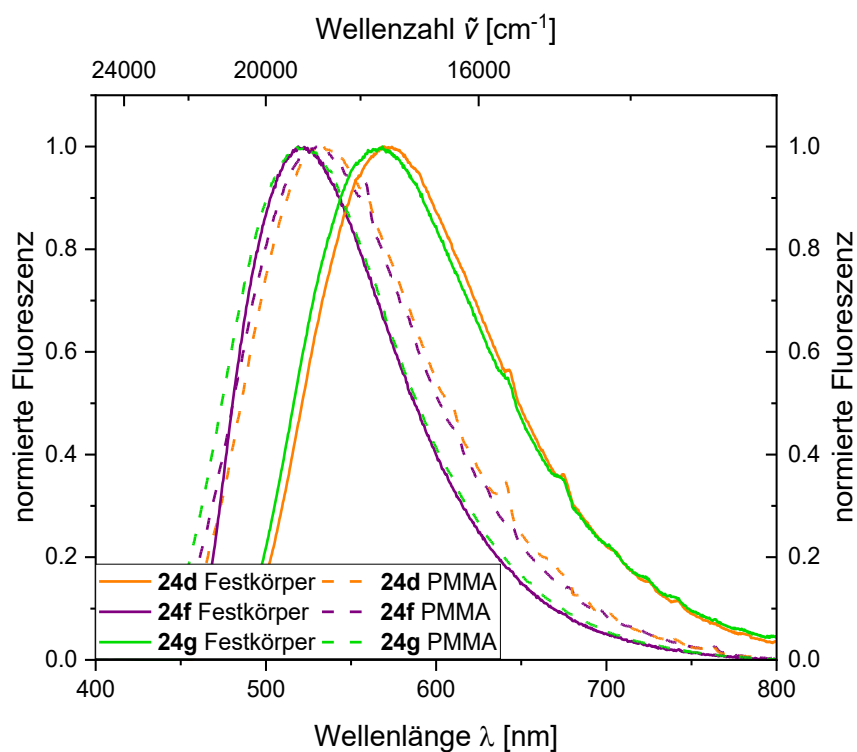
**Abbildung 46:** Festkörperemission der Verbindungen **24** unter UV-Licht ( $\lambda_{\text{exc.}} = 365$  nm).

Die Emissionsmaxima variieren zwischen 519 und 589 nm und weisen damit eine größere Varianz auf als in Dichlormethan. Die zusätzlichen Peaks der Verbindung **24b** lassen sich auf instrumentelle Artefakte zurückführen (Abbildung 47). Das Derivat **24f** sticht mit einer Quantenausbeute  $\Phi_F$  von 0.21 hervor und zeigt zudem das am stärksten hypsochrom verschobene Emissionsmaximum bei 519 nm. Die Quantenausbeuten  $\Phi_F$  der übrigen Derivate **24** sind mit maximal 0.04 deutlich geringer (Tabelle 17).



**Abbildung 47:** Emissionsspektren der Verbindungen **24** im Festkörper bei  $T = 293$  K.

Die Verbindungen **24d**, **24f** und **24g** wurden zusätzlich in einer PMMA-Matrix (1 Gew.%) untersucht. Die Emissionsmaxima liegen zwischen 523 und 535 nm bei Quantenausbeuten  $\Phi_F$  von 0.03 oder 0.04. Weder bei den Emissionsmaxima noch bei den Quantenausbeuten  $\Phi_F$  lässt sich ein klarer Trend im Vergleich zur Emission im Festkörper feststellen (Abbildung 48). Für Derivat **24f** ist das Emissionsmaximum im PMMA-Film leicht bathochrom verschoben, während die Quantenausbeute  $\Phi_F$  mit 0.04 deutlich geringer ist als im Festkörper (0.21, Abbildung 48). Für die Derivate **24d** und **24g** sind die Emissionsmaxima im Film hypsochrom verschoben und die Quantenausbeuten bleiben nahezu unverändert (Tabelle 17).



**Abbildung 48:** Emissionsspektren der Verbindungen **24d**, **24f** und **24g** im PMMA-Film und im Vergleich zum Festkörper bei  $T = 293$  K.

**Tabelle 17:** Emissionsmaxima und Quantenausbeuten der Verbindungen **24** im Festkörper und in einer PMMA-Matrix.

Psoralen <b>24</b>	Festkörper $\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	PMMA $\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )
<b>24a</b>	563 (0.03)	-
<b>24b</b>	589 (0.02)	-
<b>24c</b>	588 (<0.01)	-
<b>24d</b>	570 (0.04)	534 (0.04)
<b>24e</b>	551 (<0.01)	-
<b>24f</b>	519 (0.21)	535 (0.04)
<b>24g</b>	569 (0.02)	523 (0.03)

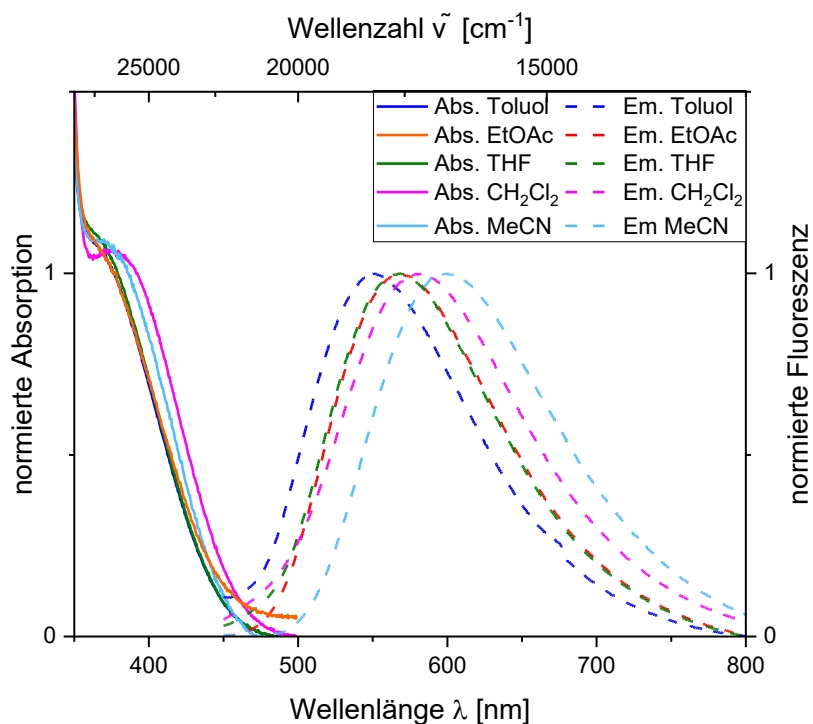
### 3.5.5.2 Solvatochromie

Da Verbindung **24a** unter allen Derivaten **24** die stärkste Emission in Dichlormethan aufweist, wurde auch das Emissionsverhalten in anderen Lösungsmitteln mit unterschiedlichen Polaritäten untersucht. Dabei zeigt sich eine deutliche Farbveränderung von grün in Toluol zu orange in Acetonitril (Abbildung 49).



**Abbildung 49:** Emission der Verbindung **24a** in Toluol, EtOAc, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und MeCN ( $\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$ ).

Das längstwellige Absorptionsbande variiert zwischen 382 und 392 nm mit Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$  von 1700 bis 2900  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Die Bestimmung der längstwelligsten Absorptionsmaxima erfolgte erneut über mathematische Dekonvolution der Absorptionsspektren. Die Emissionsmaxima reichen von 551 nm in Toluol bis 600 nm in Acetonitril (Abbildung 50). Die Stokes-Verschiebungen liegen zwischen 8000 und 9200  $\text{cm}^{-1}$  (Tabelle 18).



**Abbildung 50:** Absorptions- (durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien) der Verbindung **24a** in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität ( $c = 10^{-5} - 10^{-6} \text{ M}$ ,  $T = 293 \text{ K}$ ).

**Tabelle 18:** Absorptions- und Emissionsmaxima der Verbindung **24a** in Abhängigkeit der Lösungsmittelpolarität.

Lösungsmittel	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
Toluol	319 (10000) 382 (2300sh)	551	8000
Ethylacetat	318 (16800) 383 (2900sh)	569	8540
Tetrahydrofuran	318 (12400) 384 (1900sh)	569	8470
Dichlormethan	322 (11600) 392 (2400sh)	575 (0.02)	8100
Acetonitril	320 (9000) 386 (1700sh)	600	9200

Auch hier wurde die Solvatochromie nach dem *Lippert-Mataga*-Modell untersucht. Unter Verwendung des B3LYP-Funktional<sup>[119]</sup> und des 6-31G\*-Basissatzes<sup>[102]</sup> konnte in der Gasphase ein *Onsager*-Radius von 4.68 Å bestimmt werden.<sup>[103]</sup> Dieser Wert wurde für die verschiedenen Lösungsmittel angenähert und es konnte eine Dipolmomentsänderung  $\Delta\mu$  von 6.6 D ( $2.21 \cdot 10^{-29}$  Cm) ermittelt werden. Durch den Ausschluss von Dichlormethan als Lösungsmittel konnte die Korrelation verbessert werden, sodass ein gutes Bestimmtheitsmaß ( $r^2 = 0.91$ ) erreicht wurde. Zuvor lag dieser Wert bei  $r^2 = 0.57$ . Für Tetrahydrofuran und Ethylacetat wurden die genaueren Zahlenwerte der *Stokes*-Verschiebungen herangezogen, um die Datenpunkte getrennt voneinander auftragen zu können (Abbildung 51). Verglichen mit den diphenylaminosubstituierten arylierten und alkinylierten Derivaten **18f** (18.8 D) und **21f** (20.5 D) ist die Dipolmomentsänderung deutlich kleiner, was sich in der geringeren Verschiebung der Emissionsmaxima der Verbindung **24a** widerspiegelt. Die Ausdehnung des konjugierten Systems vom Chromophor **24a** mit direkt gebundenem Aminrest hin zu den arylierten und alkinylierten Derivaten **18f** und **21f** führt demnach zu einer Erhöhung der Dipolmomentsänderung, was aus der stärkeren Ladungstrennung im angeregten Zustand resultiert.

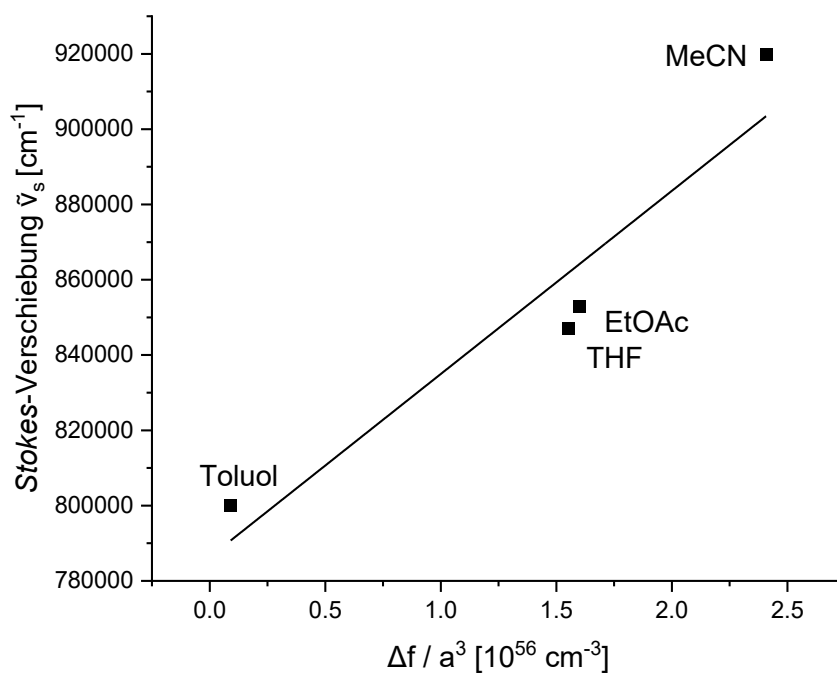


Abbildung 51: Lippert-Mataga-Plot für die Verbindung **24a** ( $r^2 = 0.91$ ).

### 3.5.5.3 Acidochromie

Auch von Verbindung **24b** konnte analog zur im Kapitel 3.4.6 dargestellten Methode der  $pK_s$ -Wert bestimmt werden. Bei der Zugabe von Trifluoressigsäure verschwindet augenscheinlich die gelbe Farbe der Lösung. Der Prozess ist reversibel, kann also durch die Zugabe von Triethylamin wieder umgekehrt werden (Abbildung 52).

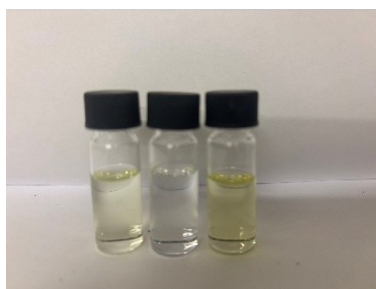
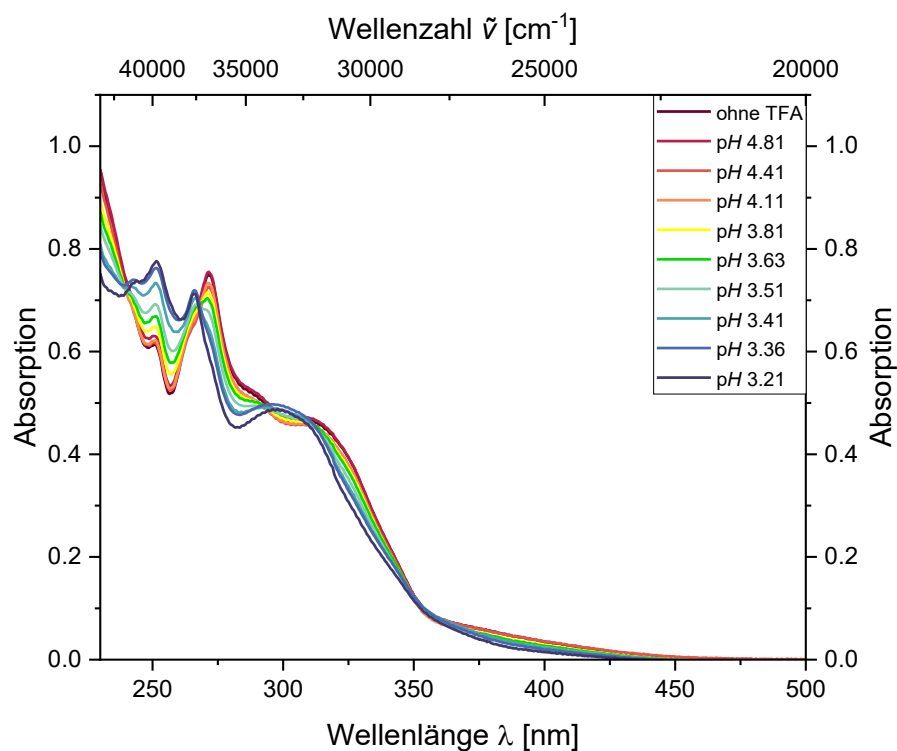


Abbildung 52: Unprotonierte (links), protonierte (mitte) und deprotonierte (rechts) Verbindung **24b** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Tageslicht.

Durch sukzessive Zugabe an Säure verringert sich die Absorption der Maxima bei 271.5 und bei 323 nm während zwei neue, hypsochrom verschobene Maxima bei 257 und bei 302 nm entstehen, die der protonierten Spezies **24b+H<sup>+</sup>** zugeordnet werden können (Abbildung 53). Die isosbestischen Punkte deuten auf ein assoziatives Gleichgewicht zwischen der nicht protonierten und der protonierten Spezies ohne Zwischenstufe hin.



**Abbildung 53:** Absorptionsspektren der Verbindung **24b** bei unterschiedlichen Konzentrationen an Trifluoressigsäure (aufgenommen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $c(\mathbf{24b}) = 4.7 \cdot 10^{-5}$  M,  $T = 293$  K).

Durch die Auftragung der Absorptionen für die unprotonierte und protonierte Spezies **24b+H<sup>+</sup>** gegen den pH-Wert lassen sich analog zu Kapitel 3.4.6 zwei Titrationskurven mit einem gemeinsamen Schnittpunkt bestimmen. Da Trifluoressigsäure eine starke Säure ist, entspricht dieser Schnittpunkt dem Halbäquivalenzpunkt, an dem  $pH = pK_s$  gilt. Für das Derivat **24b** konnte ein  $pK_s$ -Wert von 3.41 in Dichlormethan bestimmt werden.

### 3.5.6 Quantenchemische Rechnungen

Die Ergebnisse der photophysikalischen Messungen wurden zusätzlich mit TD-DFT-Rechnungen unterstützt. Zuerst erfolgte eine Geometrieoptimierung des Grundzustands und des ersten angeregten Zustands mit Gaussian 16<sup>[105]</sup> unter Verwendung des B3LYP-Funktional<sup>[119]</sup> und des 6-31G\*-Basissatzes<sup>[102]</sup>. Da alle photophysikalischen Messungen in Dichlormethanolösungen durchgeführt wurden, kam das Modell des polarisierbaren

Kontinuums (PCM) mit Dichlormethan als Lösungsmittel zum Einsatz.<sup>[106]</sup> Die Rechnungen zeigen, dass die längstwelligen Absorptionsbanden aller Derivate **24** dem HOMO → LUMO Übergang zugeordnet werden können, während das ausgeprägtere Maximum bei 320 nm dem HOMO-1 → LUMO Übergang entspricht. Das hypsochrome Maximum bei 320 nm kann durch die Rechnungen sehr genau wiedergegeben werden. Die bathochrome Absorptionsbande, die sich bei allen Verbindungen als breite Schultern zeigen, weist vereinzelt größere Abweichungen auf, beispielsweise bei den Derivaten **24c** und **24d**. Dennoch zeigen die theoretisch berechneten Werte eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten (Tabelle 19).

**Tabelle 19:** Ausgewählte experimentelle Absorptionsbanden und TD-DFT berechnete Absorptionsmaxima der Verbindung **24** in Dichlormethan (B3LYP/6-31G\*).

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	Oszillatorstärke	Dominierende Beiträge
<b>24a</b>	392 (2400sh)	403	0.0651	HOMO → LUMO (98%)
	322 (11600)	318	0.1060	HOMO-1 → LUMO (79%)
<b>24b</b>	386 (1400sh)	413	0.0692	HOMO → LUMO (98%)
	312 (12100)	321	0.0766	HOMO-1 → LUMO (77%)
<b>24c</b>	388 (1600sh)	430	0.0939	HOMO → LUMO (98%)
	320 (11600)	319	0.0860	HOMO-1 → LUMO (62%)
<b>24d</b>	385 (1200sh)	431	0.0962	HOMO → LUMO (98%)
	320 (9500)	319	0.0859	HOMO-1 → LUMO (61%)
<b>24e</b>	392 (3700sh)	405	0.0759	HOMO → LUMO (98%)
	324 (16300)	319	0.0993	HOMO-1 → LUMO (78%)
<b>24f</b>	383 (1500sh)	352	0.0382	HOMO → LUMO (98%)
	319 (10500)	299	0.2913	HOMO-2 → LUMO (88%)
<b>24g</b>	382 (1100sh)	352	0.0428	HOMO → LUMO (97%)
	319 (7300)	299	0.2983	HOMO-2 → LUMO (88%)

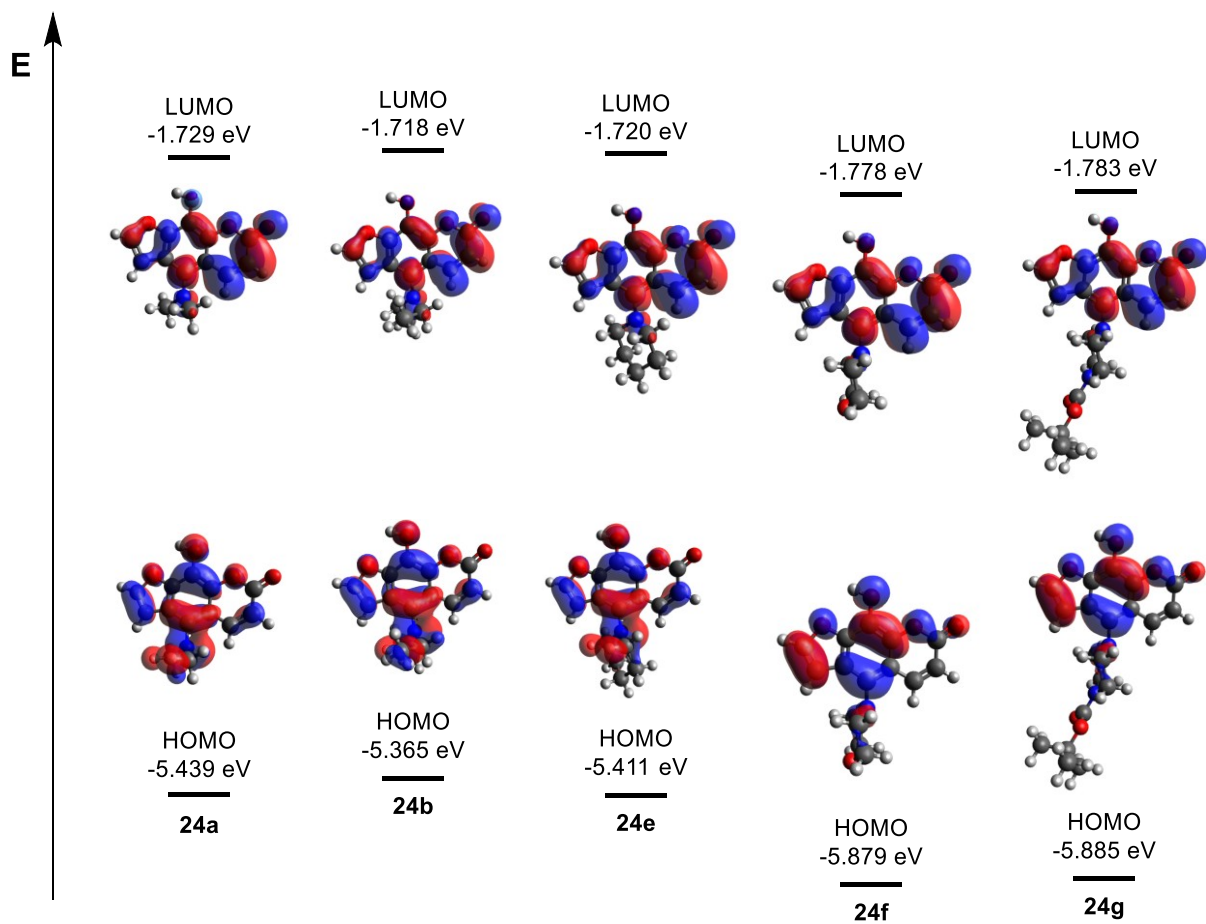
Unter Anwendung des B3LYP-Funktional und des 6-31G\*-Basissatzes lassen sich auch die Emissionen in Dichlormethan als Lösungsmittel berechnen. Alle Derivate **24** zeigen ein sehr ähnliches Emissionsmaximum bei 580 nm. Dieser Trend wird durch die theoretischen Werte adäquat abgebildet, während die Abweichungen zu den experimentellen Werten vernachlässigbar sind (Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Vergleich der experimentellen und berechneten Werte für die Fluoreszenz der Psoralene **24** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (B3LYP/6-31G\*).

Verbindung	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm]	$\lambda_{\text{max, ber}}$ [nm]	Oszillator- stärke	Dominierende Beiträge
<b>24a</b>	576	582	0.0641	HOMO → LUMO (99%)
<b>24b</b>	580	584	0.0614	HOMO → LUMO (99%)
<b>24c</b>	577	586	0.0703	HOMO → LUMO (99%)
<b>24d</b>	587	586	0.0718	HOMO → LUMO (99%)
<b>24e</b>	587	578	0.0726	HOMO → LUMO (99%)
<b>24f</b>	581	575	0.0696	HOMO → LUMO (99%)
<b>24g</b>	578	573	0.0737	HOMO → LUMO (99%)

Bei den Derivaten **24a-d** ist die Elektronendichte des HOMOs auf dem Aminosubstituenten und dem Benzofuranring lokalisiert, während die Elektronendichte im LUMO auf dem Psoralengerüst liegt. Somit weisen die Derivate einen *Charge-Transfer*-Charakter auf, der die beobachtete Emissionssolvatochromie der Verbindung **24a** erklärt. Mit zunehmender Länge der Alkylkette von Methyl (**24a**) bis Butyl (**24d**) lässt sich eine zunehmende Anhebung des HOMOs beobachten, was im höchsten HOMO des Dibutylderivates mit einer Energie von -5.143 eV resultiert. Die Verbindungen **24f** und **24g**, die mit den cyclischen Systemen Morpholin (**22f**) und Piperazin (**22g**) substituiert sind, zeigen eine geringere Elektronendichte auf dem Aminosubstituenten im HOMO, sowie herabgesetzte HOMO-Energien (Abbildung 54).

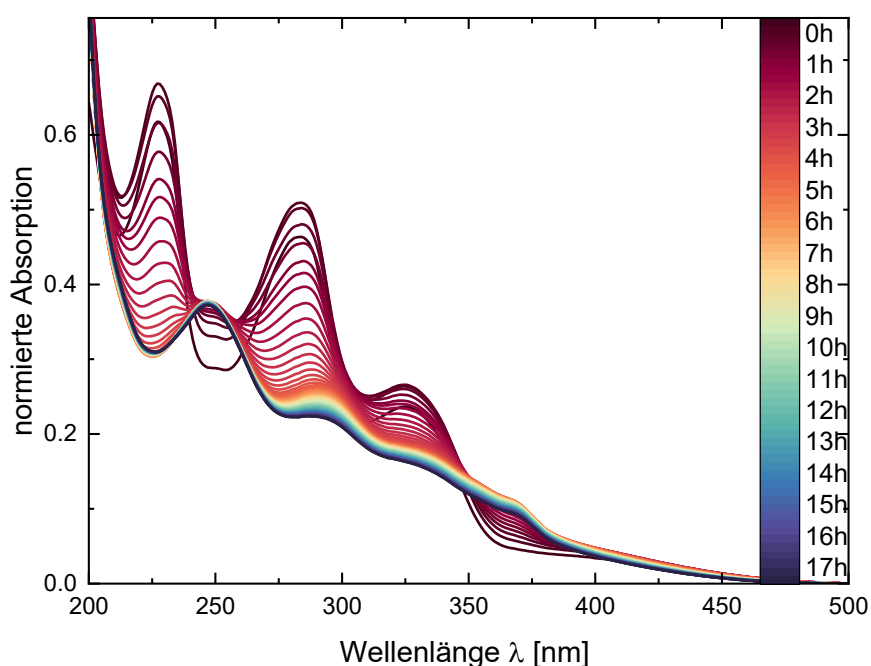
Die starke Lokalisierung der Elektronendichte auf der Furan- und Pyranoneinheit im LUMO begünstigt die Photoaddition an die DNA. Zudem deuten die erhöhten HOMO-Energieniveaus darauf hin, dass die Photoaddition gegenüber dem Photoelektronentransfer bevorzugt abläuft. Damit besitzen die Verbindungen **24a-d** wesentliche Charakteristika für eine potenzielle Anwendung in der PUVA-Therapie.



**Abbildung 54:** Ausgewählte *Kohn-Sham*-Grenzmolekülorbitale der Verbindungen **24** (B3LYP/6-31G\*) und PCM mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.

### 3.5.7 Erste Tests zur Eignung ausgewählter Derivate als PUVA-Reagenzien

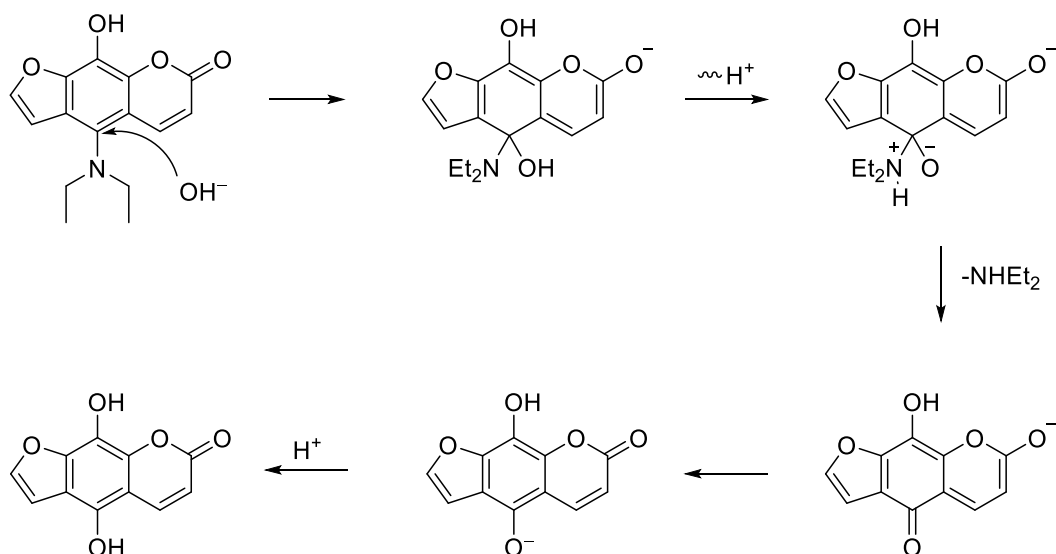
Die Derivate **24a**, **24b** und **24f** wurde durch *Anna Theresa Ott* und ihrer Bachelorandin *Celina Eisfeld* des Arbeitskreises von Prof. *Gilch* untersucht. Durch wiederholte Aufzeichnung von Absorptionsspektren innerhalb eines Zeitraums von 17 h konnte festgestellt werden, dass das diethylaminosubstituierte Derivat **24b** weder stabil in Wasser, noch in einer PBS-Puffer-Lösung ist, da sich das Absorptionsspektrum bereits innerhalb von zwei Stunden deutlich verändert (Abbildung 55). Die beiden untersuchten Derivate **24a** und **24f** zeigten ebenfalls ähnliche Verläufe der Absorptionsspektren. Weitere Ergebnisse zur Löslichkeit und Interkalation der Verbindung **24b** wurden in wässrigen Medien durchgeführt und zeigten zusätzlich untypisches Verhalten für Psoralene, weshalb diese Daten hier nicht aufgeführt und diskutiert werden.  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen implizieren, dass die Verbindungsklasse **24** in DMSO/Wasser-Gemischen stabil ist, weshalb zukünftige Messungen darin durchgeführt werden könnten.



**Abbildung 55:** Zeitabhängige Absorptionsspektren der Verbindung **24b** (aufgenommen in PBS-Puffer,  $\text{pH} = 7.4$ ,  $c(\mathbf{24b}) = 10^{-5} \text{ M}$ ,  $T = 293 \text{ K}$ ).

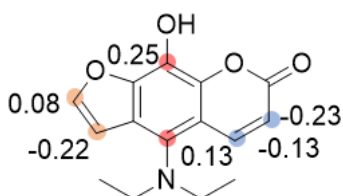
Ein möglicher, plausibler Mechanismus verläuft über den nukleophilen Angriff der Hydroxidionen am Kohlenstoffatom in Position 4 des Psoralengerüsts. Nach Umlagerung des Protons der Hydroxygruppe kann das Amin abgespalten werden, es kommt zur Rearomatisierung und zuletzt wird das Dihydroxypsoralen gebildet (Schema 52). Dessen Bildung kann jedoch die starke Veränderung des Absorptionsspektrums nicht erklären.

Zusätzlich konnten aufgrund der geringen Löslichkeit der Verbindung **24b** in wässrigen Medien keine Zersetzungsprodukte analytisch nachgewiesen werden.



**Schema 52:** Mechanistischer Vorschlag für die Zersetzung der Verbindung **24b** in wässrigen Pufferlösungen.

Zur Bestimmung der Elektronendichteverteilung im Molekül wurde im Rahmen der quantenchemischen Rechnungen eine *Mulliken*-Populationsanalyse durchgeführt. Die *Mulliken*-Ladungen beschreiben dabei die Elektronenverteilung innerhalb eines Moleküls auf die einzelnen Atome.<sup>[120]</sup> Positive *Mulliken*-Ladungen weisen auf elektronenarme Zentren hin, während negative Werte eine erhöhte Elektronendichte anzeigen. Die Ergebnisse der Berechnungen für die Verbindung **24b** stehen im Einklang mit dem angenommenen nukleophilen Angriff (Schema 52). Für die Positionen 5 und 8 des Psoralengerüsts konnten mit Werten von 0.25 und 0.13 die elektronenärmsten Kohlenstoffatome identifiziert werden, sodass an diesen Positionen ein nukleophiler Angriff am wahrscheinlichsten ist. Die übrigen Positionen des Psoralens weisen hingegen eine höhere Elektronendichte auf (Abbildung 56).



**Abbildung 56:** Illustration der *Mulliken*-Ladungen für Verbindung **24b** (B3LYP/6-31G\*) und PCM mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.

### 3.5.8 Fazit

Ausgehend von 8-Triflatopsoralen (**10**) konnten sieben 5-Amino-8-Hydroxypsoralenderivate **24** durch Umsetzung mit sekundären, linearen und cyclischen Aminen in Ausbeuten von 28 bis 55 % isoliert werden. Im Gegensatz zu der etablierten 5-Aminierung von Psoralenen über entsprechende Nitroverbindungen erlaubt 8-Triflatopsoralen (**10**) als Edukt die direkte Einführung sekundärer Amine. Die Struktur dieser Verbindungsklasse **24** wurde durch spektroskopische Messungen sowie durch eine Kristallstrukturanalyse eindeutig bestätigt. Anstelle der ursprünglich erwarteten *Buchwald-Hartwig*-Aminierung konnte eine nukleophile Substitutionsreaktion nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus postuliert werden. Experimentelle Untersuchungen stützen diesen Mechanismus und unterstreichen die zentrale Bedeutung sowohl des *Michael*-Systems als auch der Triflatgruppe. Darüber hinaus konnten weitere Reagenzien wie primäre Amine und Thiole getestet, jedoch nicht erfolgreich zur Reaktion gebracht werden.

Die 5-Amino-8-hydroxypsoralene **24** wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften in Lösung und im Festkörper untersucht. In Dichlormethan weisen alle Derivate **24** ein längstwelliges Absorptionsmaximum um 380 nm auf, dessen genaue Lage mittels mathematischer Dekonvolution bestimmt werden konnte. Zudem fluoreszieren alle Verbindungen **24** gelblich in Lösung mit einem Emissionsmaximum bei ca. 580 nm. Das Derivat **24f** zeichnet sich durch eine besonders starke Emission im Festkörper aus ( $\Phi_F$  von 0.21) und zeigt gleichzeitig das am stärksten hypsochrom verschobene Emissionsmaximum. Für das dimethylaminosubstituierte Derivat **24a** konnte darüber hinaus eine positive Solvatochromie beobachtet und die zugehörige Dipolmomentsänderung mithilfe des *Lippert-Mataga*-Modells bestimmt werden. Beispielhaft wurde für die Verbindung **24b** ein  $pK_s$ -Wert von 3.41 durch eine quantitative Untersuchung der acidochromen Eigenschaften ermittelt. Anhand von TD-DFT-Rechnungen wurden die elektronischen Eigenschaften der Verbindungsklasse **24** analysiert und die Lage der HOMO-Energien bestimmt.

Die erhöhte Lage der HOMO-Energien der Derivate **24a-e** legt nahe, dass sie im Kontext der PUVA-Therapie bevorzugt photochemisch über Cycloadditionen mit DNA-Basen reagieren, wohingegen ein photoinduzierter Elektronentransfer ausgehend von Guanin weniger begünstigt ist. Die fehlende Stabilität in wässrigen Medien erschwert jedoch eine potenzielle medizinische Anwendung.

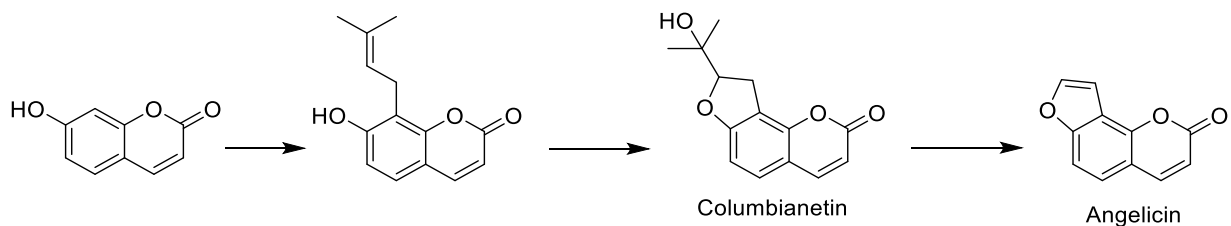
## 3.6 Arbeiten zu Angelicinen

### 3.6.1 Literaturübersicht

#### 3.6.1.1 Synthese von Angelicinderivaten

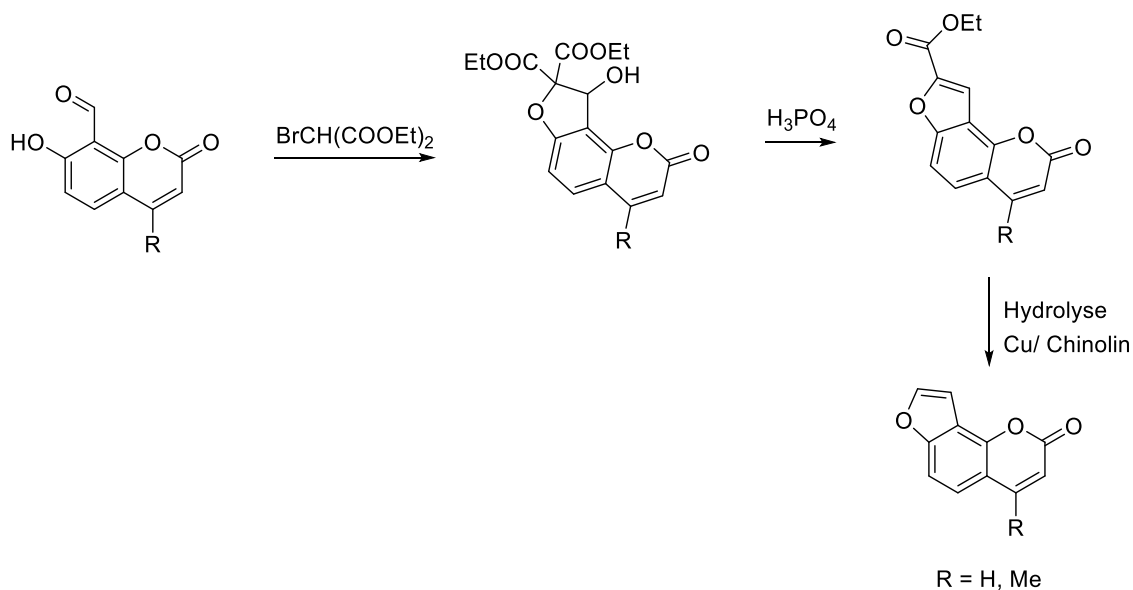
Unsubstituiertes Angelicin wurde erstmals im Jahr 1934 von *Späh et al.* aus der Pflanze *Angelica archangelica* extrahiert. Im selben Jahr gelang *Späh et al.* auch die erste Synthese des unsubstituierten Angelicins durch Umsetzung des Natriumsalzes des Umbelliferons mit dem Diethylacetal des Bromacetaldehyds bei hohen Reaktionstemperaturen.<sup>[70]</sup>

Analog zu Psoralenen verläuft die Biosynthese der Angelicine ausgehend von Umbelliferon, welches durch Isoprenylierung in 8-Position und anschließende Cyclisierung in das entsprechende Columbianetin überführt wird.<sup>[121]</sup> Abhängig von der Position der Isoprenylierung entscheidet sich, ob lineare oder gewinkelte Furocumarine gebildet werden.<sup>[122]</sup> Im letzten Schritt wird die Umwandlung zum gewinkelten Furocumarin von Angelicin-Synthase katalysiert (Schema 53).<sup>[123]</sup>



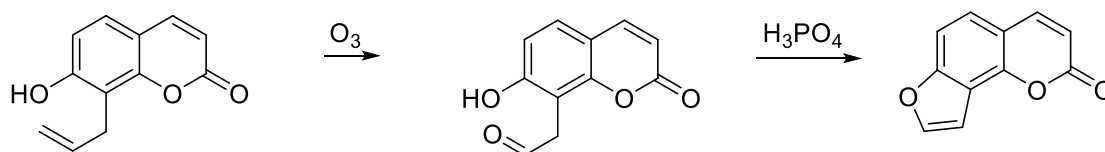
**Schema 53:** Schematische Darstellung der Biosynthese von Angelicin.<sup>[27]</sup>

Im Jahr 1962 gelangen *Kawase et al.* die Synthese des Angelicins durch Umsetzung von 7-Formylumbelliferon mit Ethylbrommalonat, um zunächst Dihydroangelicin als Zwischenverbindung zu erhalten. Diese Verbindung wurde durch Umsetzung mit Phosphorsäure in das entsprechende Carboxyethylangelicin überführt. Eine nachfolgende Hydrolyse und Decarboxylierung unter Verwendung von Kupfer in Chinolin führte zur Bildung von Angelicin bzw. Methylangelicin (Schema 54).<sup>[124]</sup>



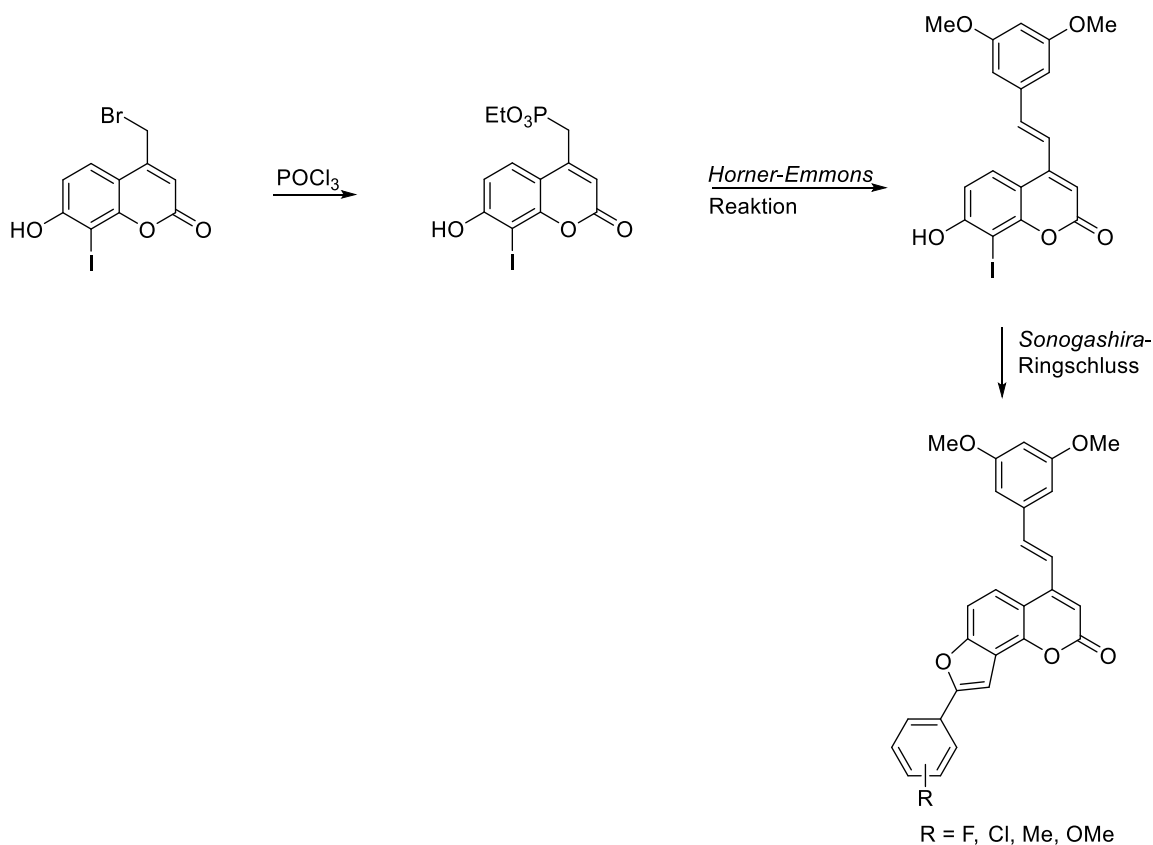
**Schema 54:** Synthese von Angelicin und 4-Methylangelicin nach Kawase.<sup>[124]</sup>

Darüber hinaus ist ein Syntheseweg bekannt, der von 8-Allyl-7-hydroxyumbelliferon als Startmaterial ausgeht. Dieses wird mittels Ozonolyse in den entsprechenden Aldehyd überführt und nachfolgend unter sauren Bedingungen cyclisiert, wodurch das Angelicinsystem aufgebaut werden kann (Schema 55).<sup>[125]</sup>



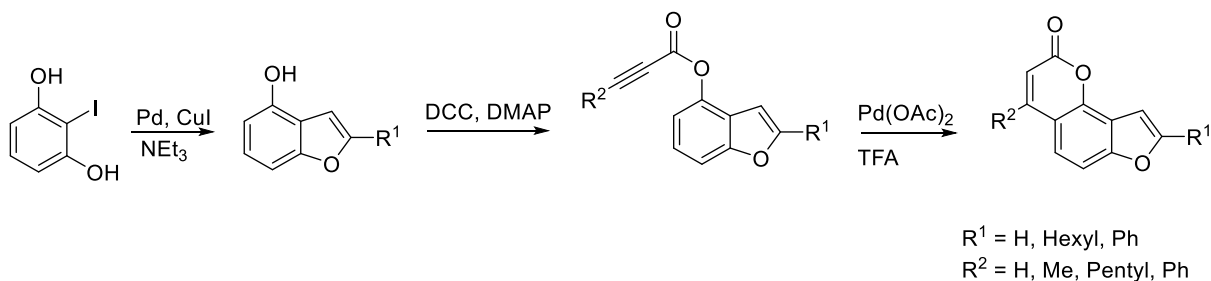
**Schema 55:** Synthese von Angelicin durch Ozonolyse und sauren Ringschluss.<sup>[125]</sup>

Anfang der 2000er Jahre verlagerte sich der Fokus zunehmend auf diversitätsorientierte Syntheserouten. In diesem Zusammenhang fand die *Sonogashira*-Ringschlussreaktion Anwendung, die eine gezielte Einführung modifizierter Alkyl- und Arylgruppen ermöglicht. Im Anschluss an eine *Horner-Emmons*-Reaktion zur Einführung des Stilbens konnten auf diesem Weg von *Agbo et al.* im Jahr 2020 sieben arylsubstituierte Angelicinderivate mit Halogen-, Methyl- und Methoxysubstituenten am Arylrest dargestellt werden (Schema 56).<sup>[126]</sup>



**Schema 56:** Synthese von Angelicin-Stilbenderivaten nach Agbo.<sup>[126]</sup>

Analog zur Darstellung von Psoralenderivaten kann auch die Synthese von Angelicinderivaten ausgehend von Benzofuranen erfolgen. *Kitamura et al.* etablierten im Jahr 2012 einen Synthesansatz, bei dem im ersten Schritt substituierte Benzofurane über eine *Sonogashira*-Ringschlussreaktion aufgebaut wurden. Durch nachfolgende Veresterung und palladiumkatalysierte Hydroarylierung konnten Angelicinderivate erhalten werden, die sowohl in 4- als auch in 8-Position mit Alkyl- und Arylsubstituenten funktionalisiert sind (Schema 57).<sup>[127]</sup>

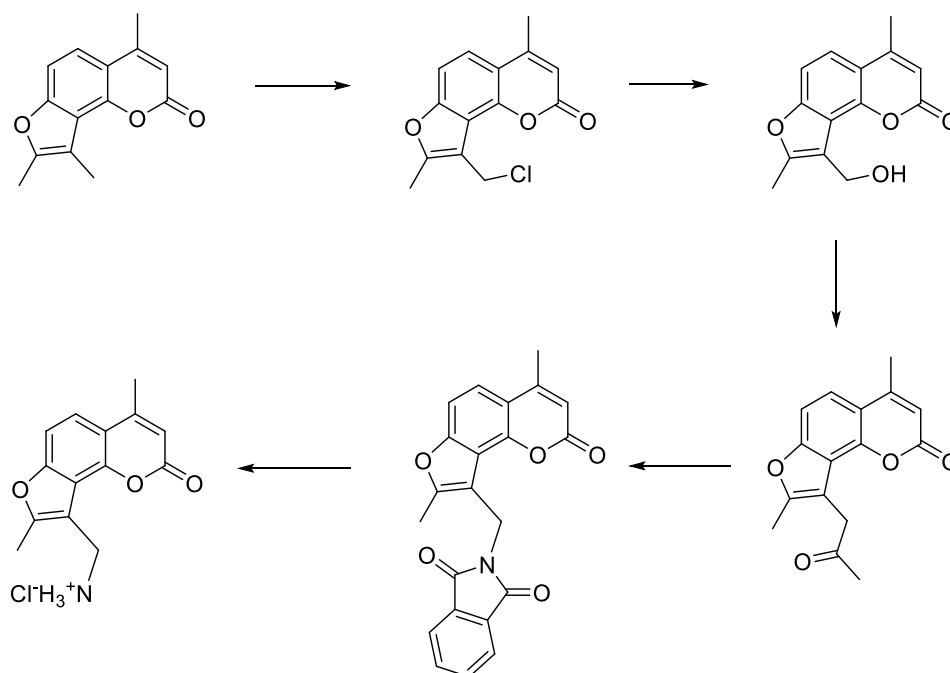


**Schema 57:** Synthese von 4,8-substituierten Angelicinderivaten.<sup>[127]</sup>

Neuere Syntheserouten etablieren unter anderem Ringschluss-Metathese-Reaktionen unter Verwendung des *Grubbs* Katalysators zum Aufbau des anellierten Furanrings.<sup>[128]</sup>

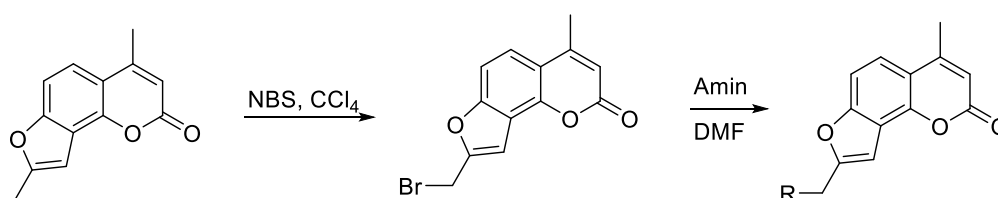
### 3.6.1.2 Synthese von wasserlöslichen Angelicinderivaten

Bereits im Jahr 1982 wurde in einem Patent von *Baccichetti et al.* die Synthese von 4,5'-Dimethyl-4'-aminomethylangelicin-Hydrochlorid ausgehend von 4'-Methylangelicin beschrieben. Dabei wurde zunächst die Methylgruppe chloriert, das Chlor anschließend durch eine Hydroxygruppe substituiert und die Verbindung über zwei Stufen in das entsprechende Phthalimid überführt. Dieses wurde mit Hydrazinhydrat in das entsprechende Ammoniumhydrochlorid überführt, welches als geladene Spezies eine gute Wasserlöslichkeit aufwies (Schema 58).<sup>[129]</sup>



**Schema 58:** Schematische Synthese von 4,5'-Dimethyl-4'-aminomethylangelicin Hydrochlorid.<sup>[129]</sup>

Zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit wurden neben der Einführung von Ammoniumsalzen, auch verschiedene Aminomethylangelicine synthetisiert, um sie auf ihre mögliche photochemotherapeutische Aktivität zu untersuchen. Die Einführung der Aminogruppe erfolgte durch Bromierung der Methylgruppe mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und anschließend durch Umsetzung mit dem jeweiligen sekundären Amin (Schema 59).<sup>[130]</sup>

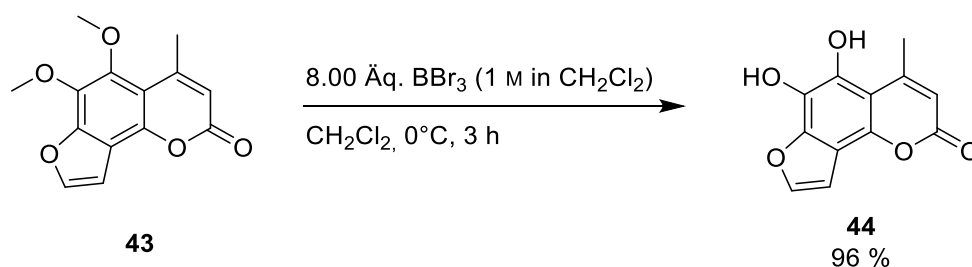


R = Piperidin, Morpholin, *N,N*-Diethylamin, *N,N*-Diethanolamin, *N*-Methylpiperazin

**Schema 59:** Synthese von Aminomethylangelicinen.<sup>[130]</sup>

### 3.6.2 Synthese ausgehend von Pimpinellin

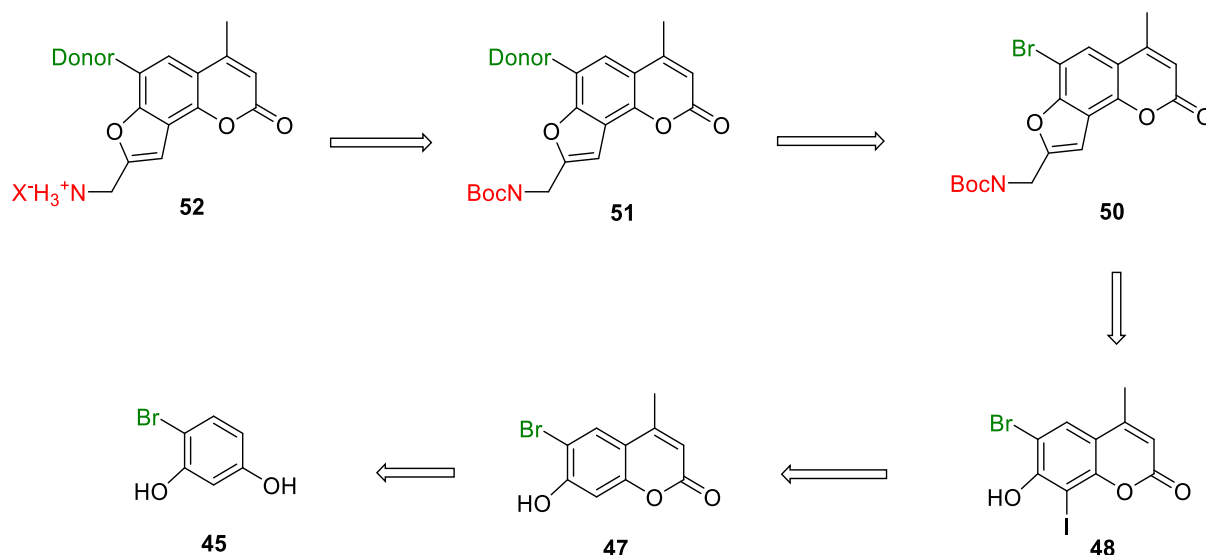
Untersuchungen von *Michelle Rademacher* aus dem Arbeitskreis von Prof. *Gilch* von kommerziell erhältlichen Angelicinen, darunter auch Pimpinellin (**43**), zeigten, dass sich die fehlende Löslichkeit dieser Derivate in wässrigen Medien als problematisch erwies. Zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit wurden beide Methoxygruppen analog zur Demethylierung von 8-Methoxypsoralen mit Bortribromid in Dichlormethan in Hydroxygruppen übergeführt.<sup>[89]</sup> Das Produkt **44** konnte mit einer Ausbeute von 96 % isoliert werden (Schema 60).



Schema 60: Synthese von Verbindung **44**.

### 3.6.3 Retrosynthese

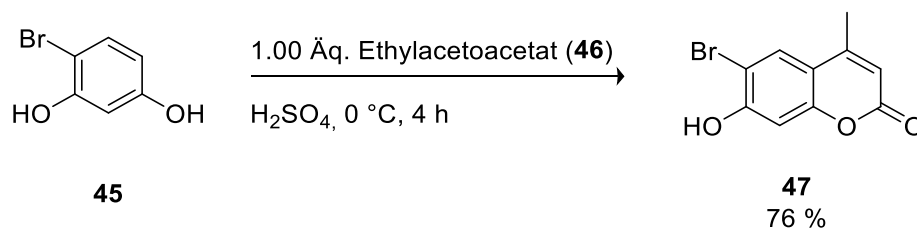
Ziel dieser Arbeit war die Synthese von Angelicinderivaten, die einerseits mit elektronendonierenden Substituenten versehen sind, um die HOMO-Energie anzuheben und andererseits eine wasserlösliche Funktionalität tragen, die nicht in Konjugation mit dem aromatischen System des Psoralens steht. Der Grund hierfür liegt darin, dass bei bereits untersuchten Systemen von *Geenen et al.*, in denen die positive Ladung über den gesamten aromatischen Bereich delocalisiert ist, ein intramolekularer photoinduzierter Elektronentransfer postuliert wird.<sup>[23a]</sup> Dabei fungiert der angeregte Psoralenteil als Elektronendonator und der Pyridiniumteil als Akzeptor. Positiv geladene Gruppen am Furocumarin sind besonders geeignet, da sie aufgrund Coulombscher Wechselwirkungen von den negativ geladenen Phosphatresten der DNA angezogen werden und somit die Interkalation des Angelicins in die DNA begünstigen.<sup>[24]</sup> Aus retrosynthetischer Perspektive soll zunächst ausgehend von 4-Bromresorcinol (**45**) das bromierte Umbelliferon **47** synthetisiert werden, welches anschließend in der 8-Position iodiert wird. Eine *Sonogashira*-Ringschlussreaktion mit Boc-geschütztem Propargylamin ermöglicht den Aufbau des Angelicingrundkörpers **50**. Das verbleibende Bromatom kann in weiteren Kreuzkupplungsreaktionen durch Donorsubstituenten ersetzt werden. Abschließend kann die Boc-Schutzgruppe säurekatalytisch gespalten werden, wodurch die Ammoniumsalze **52** erhalten werden (Schema 61). Für diese Verbindungsklasse wird eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit erwartet.



**Schema 61:** Retrosynthetische Analyse des Ammoniumsalzes **52**.

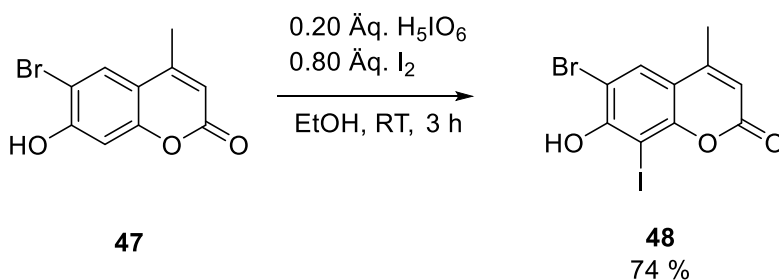
### 3.6.4 Eduktsynthese

Zur Synthese der Startmaterialien wurde ausgehend von 4-Bromresorcinol (**45**) ein säurekatalysierter Ringschluss mit Ethylacetoacetat (**46**) durchgeführt.<sup>[131]</sup> Das Produkt **47** konnte mit einer Ausbeute von 76 % isoliert werden (Schema 62).



**Schema 62:** Synthese des bromierten Umbelliferons **47**.

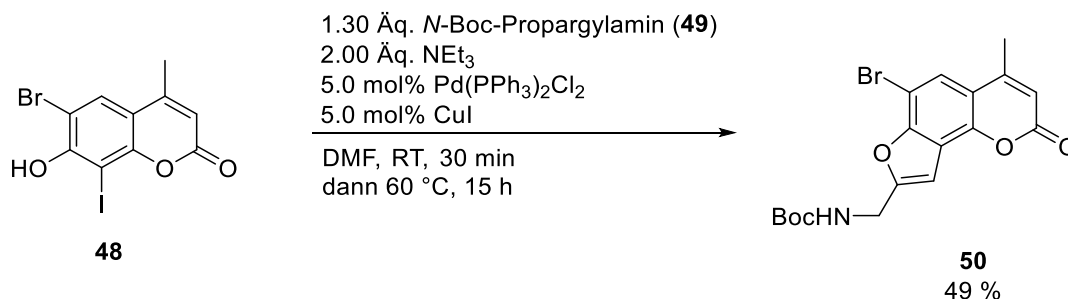
Nachfolgend wurden verschiedene Iodierungsmethoden getestet. Durch die Verwendung von Orthoperiodsäure konnte das gewünschte Produkt **48** mit einer Ausbeute von 74 % dargestellt werden (Schema 63).<sup>[132]</sup> Bei Ansätzen im größeren Maßstab konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 40 % isoliert werden.



**Schema 63:** Synthese von Verbindung **48**.

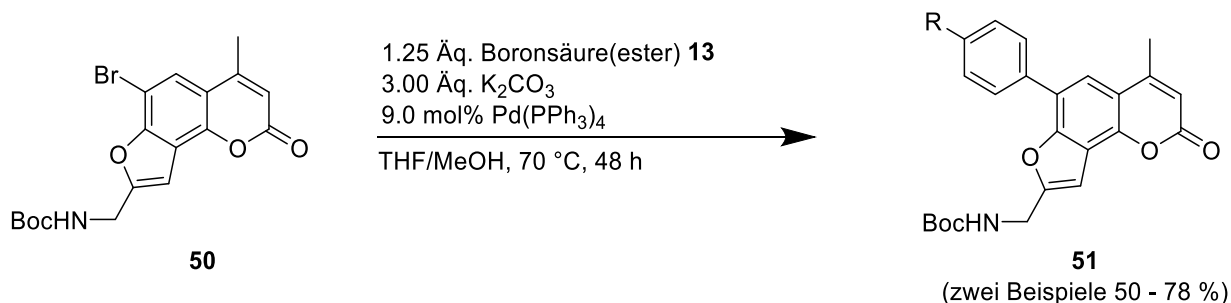
### 3.6.5 Synthese des Angelicingerüsts

Im letzten Schritt sollte eine *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion erfolgen. Dazu wurde *N*-Boc-Propargylamin (**49**) als Alkin eingesetzt.<sup>[133]</sup> Das gewünschte Produkt **50** konnte mit einer Ausbeute von 49 % isoliert werden (Schema 64).



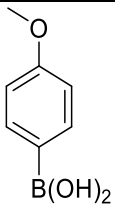
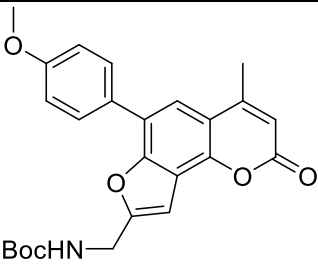
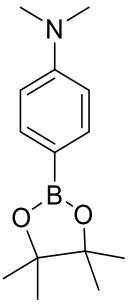
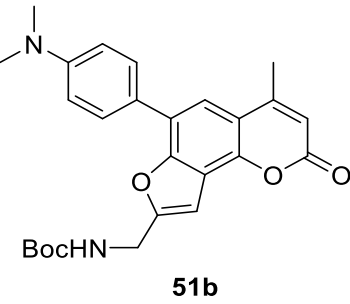
**Schema 64:** Synthese von Verbindung **50**.

Durch Anwendung einer *Suzuki*-Kupplung am Brom sollte das Angelicingerüst durch elektronendonierende Substituenten funktionalisiert werden. Hierzu wurden die von *Geenen* etablierten Reaktionsbedingungen für die *Suzuki*-Kupplung bromierter Psoralene verwendet, um das Angelicingerüst in der 6-Position durch Anisyl- und Dimethylaminophenylgruppen zu erweitern.<sup>[78]</sup> Die beiden Zielverbindungen **51** konnten in guten Ausbeuten von 50 und 78 % isoliert werden (Schema 65).<sup>[78]</sup>



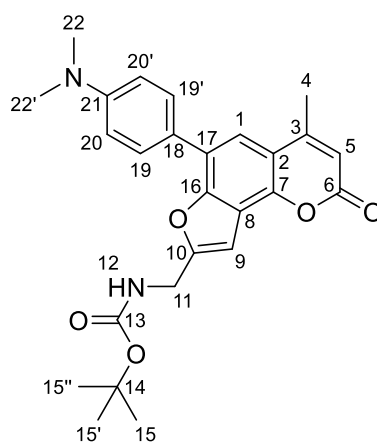
**Schema 65:** Synthese der Verbindungen **51**.

**Tabelle 21:** Ausbeuten der Boc-geschützten Angelicine **51**.

Eintrag	Boronsäure <b>13</b>	Angelicin <b>51</b>	Ausbeute [%]
1	 <p><b>13d</b></p>	 <p><b>51a</b></p>	50
2	 <p><b>13e</b></p>	 <p><b>51b</b></p>	78

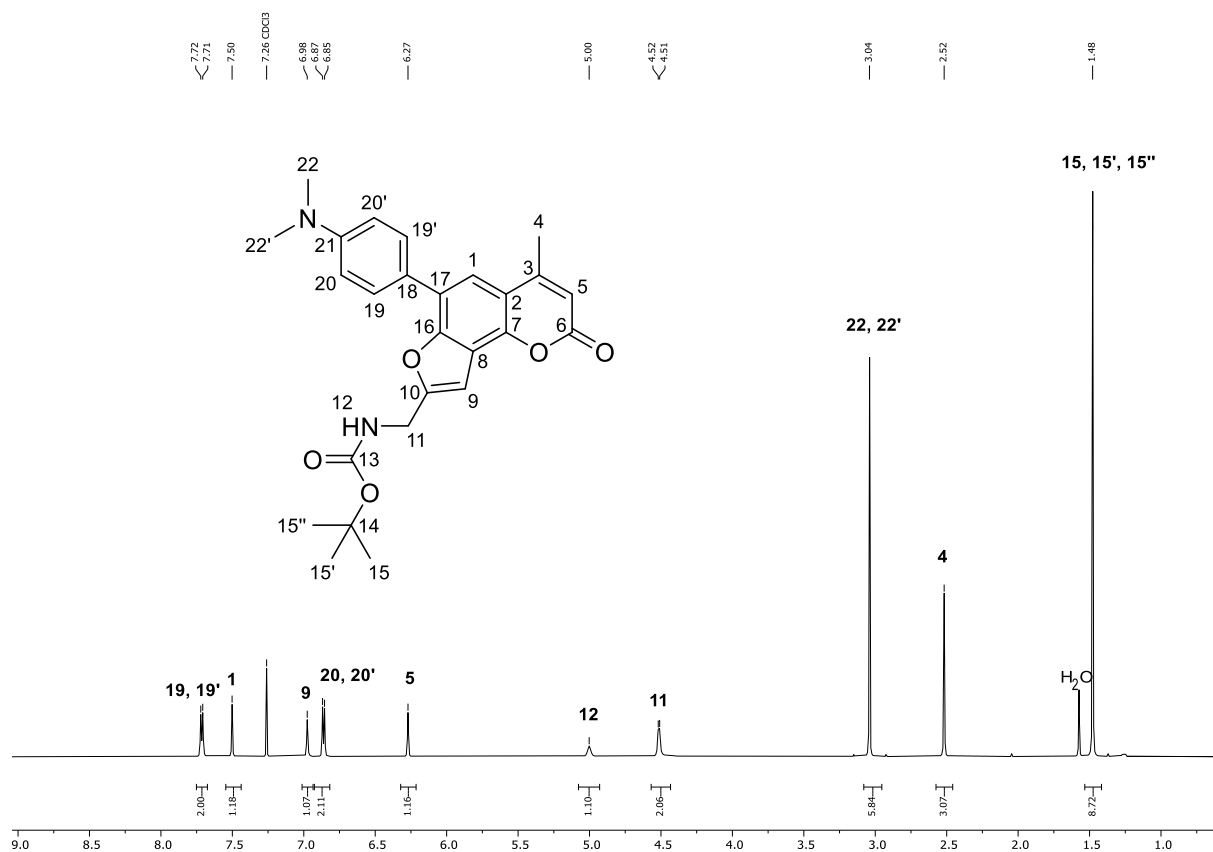
### 3.6.6 Strukturaufklärung

Die Angelicinderivate **50** und **51** wurden vollständig mittels  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, Massenspektrometrie, sowie durch Elementaranalysen oder hochaufgelöste Massen charakterisiert. Stellvertretend für die Verbindungsklasse erfolgt die Strukturaufklärung anhand von Derivat **51b**. Dazu wurden die Signale der NMR-Spektren nach dem Lokantensatz aus Abbildung 57 zugeordnet.



**Abbildung 57:** Lokantensatz der Verbindung **51b**.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurden im aliphatischen Bereich vier Signale gefunden, welche den Wasserstoffkernen der Methylgruppen und der  $\text{CH}_2$ -Gruppe zugeordnet werden können. Mit einer Intensität von neun kann das Singulett bei  $\delta$  1.48 den Kernen der drei chemisch äquivalenten Methylgruppen der Boc-Gruppe zugeordnet werden. Bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  2.53 liegt ein Singulett mit einer Intensität von drei und kann den Kernen der Methylgruppe an Position 4 zugeordnet werden. Das Singulett bei  $\delta$  3.04 mit einer Intensität von sechs kann den beiden Kernen der Methylgruppen am Amin in Position 22/22' zugeordnet werden, welche aufgrund der direkten Nachbarschaft zum Stickstoffatom auch tieffeldverschoben sind. Bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  4.52 lässt sich das Dublett mit einer Intensität von zwei den Wasserstoffkernen der  $\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 11 zuordnen. Mithilfe des COSY-Spektrums konnte zudem die Kopplung dieses Singuletts mit dem Signal bei  $\delta$  5.00 beobachtet werden, weshalb dieses dem Wasserstoffkern der Aminogruppe der Position 12 mit einer Multiplizität eines breiten Singuletts zugeordnet werden kann. Die aromatischen Wasserstoffkerne konnten ebenfalls mithilfe des COSY-Spektrums zugeordnet werden. Das Singulett bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  6.27 kann dem Wasserstoffkern in Position 5 zugeordnet werden, da im 2D-Spektrum eine Kopplung mit der Methylgruppe in Position 4 beobachtet werden kann. Die beiden Singuletts in Position 1 und 9 können den Signalen bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  7.51 und  $\delta$  6.98 zugeordnet werden. Letzteres aufgrund seiner Kopplung zu den beiden Wasserstoffkernen in Position 11 im 2D-Spektrum. Die aromatischen Wasserstoffkerne in den Position 19/19' und 20/20' bilden jeweils ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 8.8 Hz. Das weiter hochfeldverschobene Signal bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  6.86 kann aufgrund des mesomeren Effektes des Aminosubstituenten den Wasserstoffkernen in Positionen 20/20' zugeordnet werden. Zusätzlich zeigt es eine Kopplung mit den Methylwasserstoffkernen des Aminosubstituenten. Das tieffeldverschobene Signal bei  $\delta$  7.72 kann den Wasserstoffkernen in Position 19/19' zugeordnet werden (Abbildung 58).



**Abbildung 58:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **51b** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz, 293 K).

Die Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -Spektrums erfolgte mithilfe von DEPT-, HSQC- und HMBC-Spektren. Die Kohlenstoffkerne der Methylgruppe in Position 4 konnte dem Signal bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  19.6 zugeordnet werden. Die Kerne der beiden Methylgruppen an Position 15 und 22 erscheinen bei  $\delta$  28.5 und  $\delta$  40.6. Mithilfe des DEPT-Spektrums wurde das Signal bei  $\delta$  38.4 der  $\text{CH}_2$ -Gruppe an Position 11 zugeordnet. Anhand der im HMBC-Spektrum beobachteten Kreuzpeaks konnten die Methinkohlenstoffkerne eindeutig identifiziert werden. Das Signal bei  $\delta$  101.2 ist dem Kohlenstoffkern in Position 9 zuzuordnen, während die Methinkohlenstoffkerne an den Positionen 5 und 1 bei  $\delta$  113.1 und  $\delta$  118.2 detektiert werden. Die Methinkohlenstoffkerne des dimethylaminosubstituierten Phenylrings zeigen intensive Signale bei  $\delta$  112.6 und  $\delta$  129.4. Dabei kann der Kohlenstoffkern in Position 19 aufgrund des mesomeren Effektes der Dimethylaminogruppe dem hochfeldverschobenen Signal zugeordnet werden. Mithilfe des HMBC-Spektrums konnten auch ausgewählte quartäre Kohlenstoffkerne identifiziert werden. Aufgrund der Kopplung zum Wasserstoffkern in Position 5 sowie der Nähe zum Sauerstoffatom wurde das Signal bei  $\delta$  161.2 dem Kohlenstoffkern in Position 6 zugeordnet. Der Kohlenstoffkern in Position 3 konnte aufgrund seiner Kopplung mit der Methylgruppe in Position 4 dem Signal bei  $\delta$  153.8

zugewiesen werden. Die Signale bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  80.3 und  $\delta$  155.7 lassen sich aufgrund ihrer räumlichen Nähe zur *tert*-Butylgruppe den Kohlenstoffkernen in den Positionen 14 und 13 zuordnen. Das tieffeldverschobene Signal kann dabei dem Carbonylkohlenstoff in Position 13 zugeordnet werden. Das Signal bei  $\delta$  156.4 wurde aufgrund der Kopplung zu den Wasserstoffkernen in den Positionen 9 und 11 dem Kohlenstoffkern in Position 10 zugeordnet. Der Kohlenstoffkern in Position 21 kann aufgrund seiner Kopplung zur Dimethylaminogruppe dem Signal bei  $\delta$  150.5 zugewiesen werden. Die verbleibenden quartären Kohlenstoffkerne konnten nicht eindeutig zugeordnet werden (Abbildung 59).

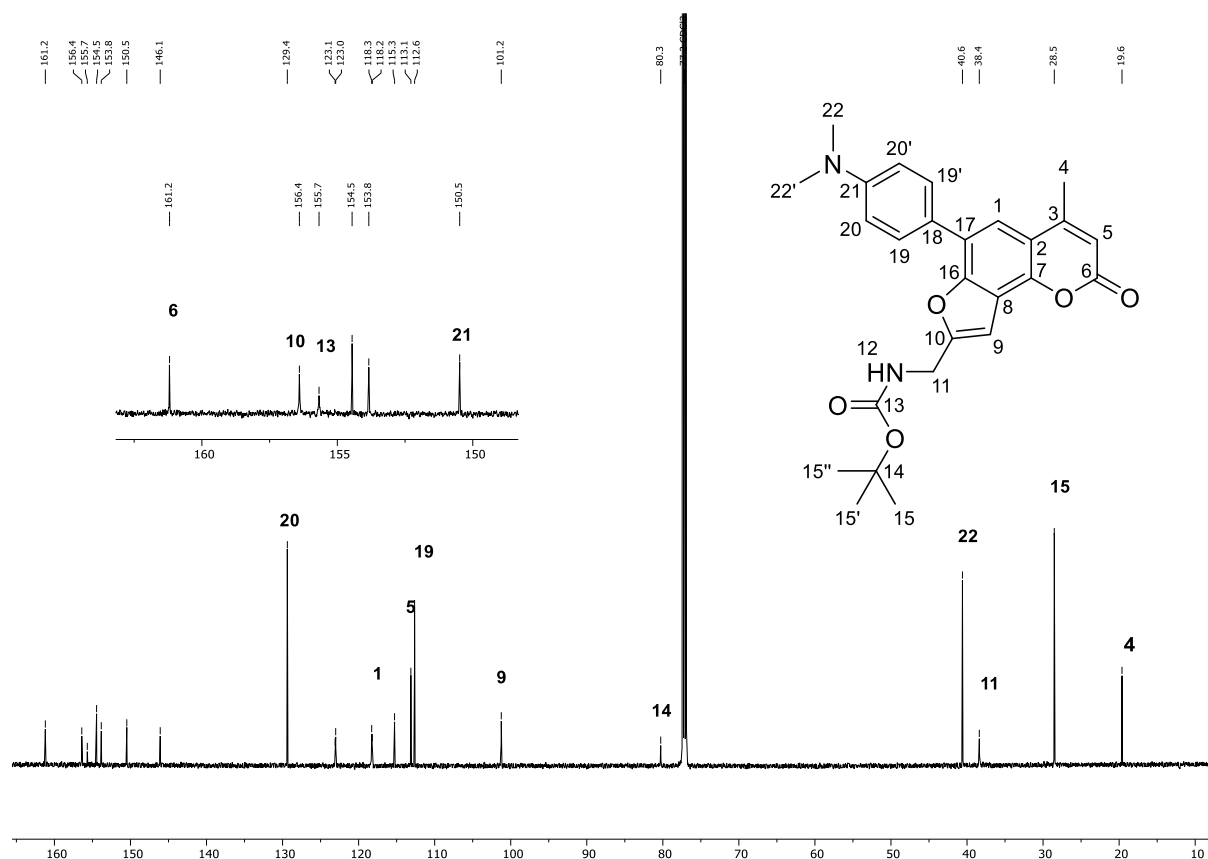
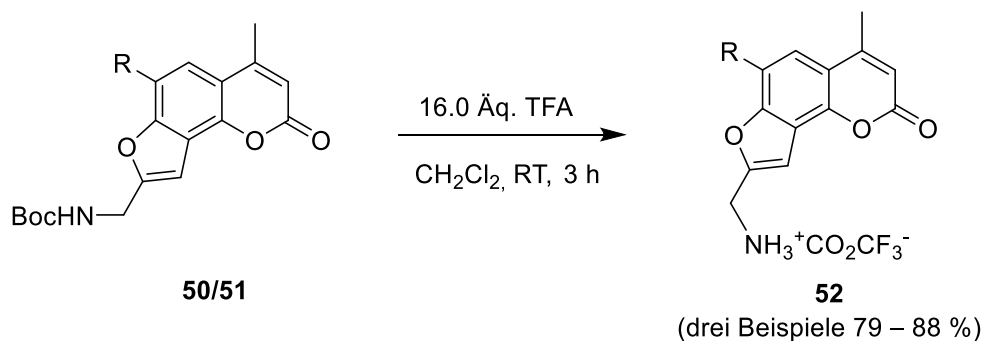


Abbildung 59:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **51b** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz, 293 K).

### 3.6.7 Synthese der Angelicinmethyllumoniumsalze 52

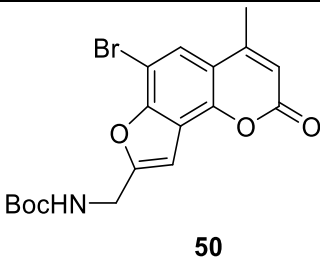
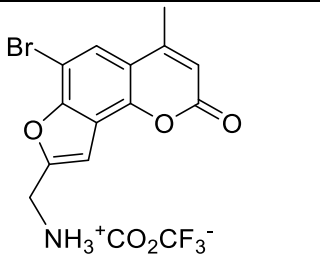
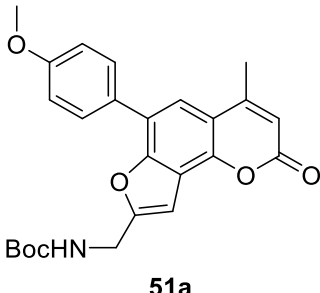
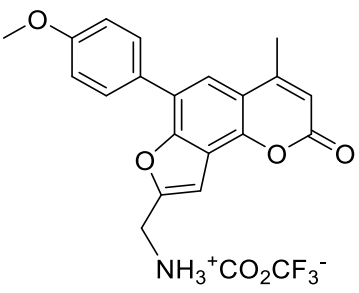
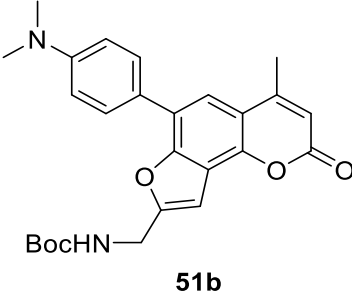
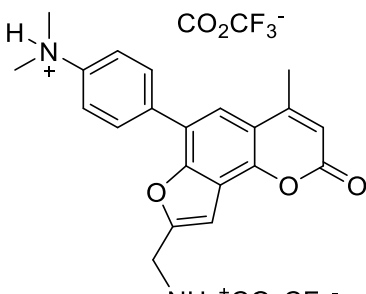
Um wasserlösliche Derivate zu erhalten, wurde die Boc-Schutzgruppe der Verbindungen **50** bzw. **51** mit Trifluoressigsäure säurekatalytisch gespalten und die entsprechenden Methyllumoniumtriflatsalze **52** konnten in Ausbeuten von 77 bis 88 % erhalten werden (Schema 66).<sup>[134]</sup>



**Schema 66:** Säurekatalytische Entschützung der Boc-Gruppe.

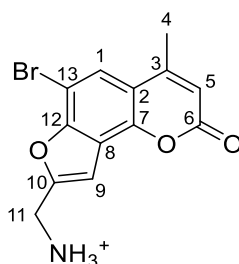
Mithilfe analytischer Methoden wie Massenspektroskopie und Elementaranalyse konnte für Verbindung **52c** eine zweifache Protonierung nachgewiesen werden (Tabelle 22). Um die  $pK_s$ -Werte der beiden Aminogruppen abzuschätzen, wurden Literaturwerte herangezogen. Ethylamin besitzt einen  $pK_s$ -Wert von 10.79,<sup>[135]</sup> während Dimethylanilin einen  $pK_s$ -Wert von 5.15<sup>[136]</sup> aufweist. Massenspektroskopische Untersuchungen zeigten, dass Verbindung **52c** in wässriger Lösung lediglich einfach protoniert vorliegt, was im Einklang mit den genannten  $pK_s$ -Werten steht. Untersuchungen zu Wechselwirkungen der Derivate **52** mit der DNA werden in PBS-Puffern mit einem  $pH$ -Wert von 7.4 vermessen. Dies deutet darauf hin, dass die Dimethylaminogruppe unter diesen Bedingungen deprotoniert vorliegt und somit ihre Eigenschaften als starker Donorsubstituent beibehält. Da die photophysikalischen Untersuchungen in wässrigem Medium durchgeführt wurden, erfolgten auch die theoretischen Rechnungen in Wasser unter Annahme des einfach protonierten Derivats.

**Tabelle 22:** Ausbeuten der Methylammoniumsalze **52**.

Eintrag	<i>N</i> -Boc-Angelicin	Methylammoniumsalz <b>52</b>	Ausbeute [%]
1	 <p><b>50</b></p>	 <p><b>52a</b></p>	79
2	 <p><b>51a</b></p>	 <p><b>52b</b></p>	82
3	 <p><b>51b</b></p>	 <p><b>52c</b></p>	88

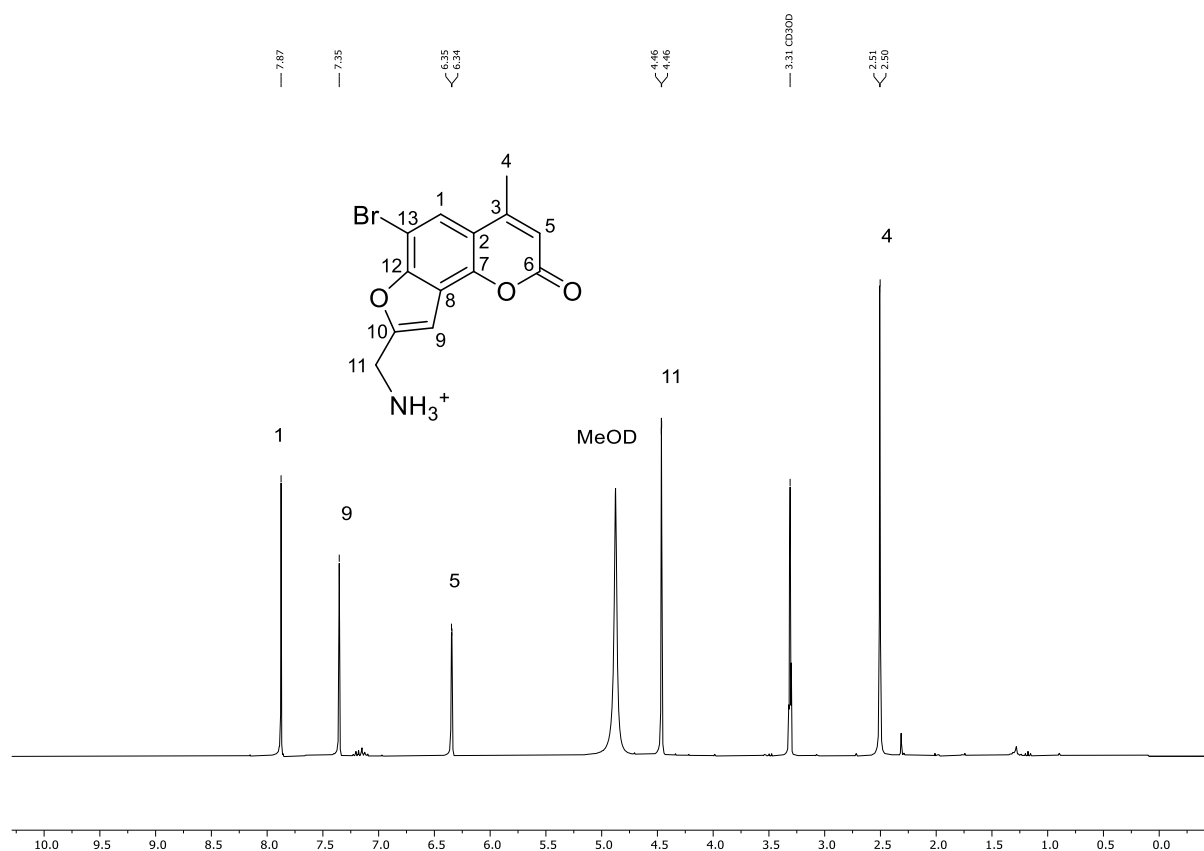
### 3.6.8 Strukturaufklärung

Verbindung **52a** wurde mithilfe von NMR-Spektroskopie, sowie Massenspektroskopie und Elementaranalyse vollständig charakterisiert. Stellvertretend für die Verbindungsklasse erfolgt die Strukturaufklärung anhand von Derivat **52a**. Der Lokantensatz der Verbindung **52a** ist in Abbildung 60 dargestellt.



**Abbildung 60:** Lokantensatz der Verbindung **52a**.

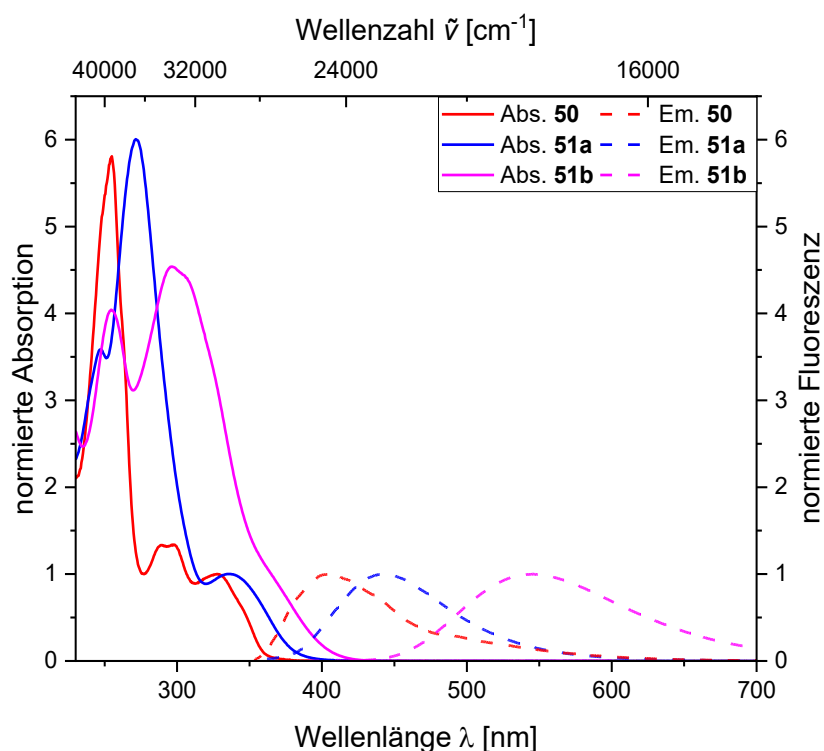
Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lässt sich das Dublett bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  2.50 den Wasserstoffkernen der Methylgruppe in Position 4 zuordnen. Es koppelt mit einer Kopplungskonstante von 1.3 Hz mit dem Wasserstoffkern in Position 5, welches bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  6.34 zu einem Dublett aufspaltet. Die Wasserstoffkerne der  $\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 11 führen zur Ausbildung eines Dubletts bei  $\delta$  4.46. Der Wasserstoffkern in Position 1 des Angelicinringes kann dem Signal bei  $\delta$  7.87 zugeordnet werden. Das weiter hochfeldverschobene Singulett bei  $\delta$  7.35 kann dem Wasserstoffkern am Furanring in Position 9 zugeordnet werden (Abbildung 61). Die Wasserstoffkerne der Ammoniumgruppe konnten nicht im Spektrum beobachtet werden. Dies kann mit dem schnellen Protonenaustausch mit MeOD als protischem Lösemittel erklärt werden.



**Abbildung 61:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 52a (MeOD, 300 MHz, 293 K).

### 3.6.9 Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **50** und **51**

Die Angelicinderivate **50**, **51a** und **51b** wurden zusätzlich hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften in Lösung untersucht. Dazu wurden Absorptions- und Emissionsspektren in Dichlormethan aufgenommen. Die längstwellige Absorptionsbande zeigt eine ausgeprägte bathochrome Verschiebung von 328 nm für das bromierte Derivat **50** bis hin zu 365 nm für das dimethylaminosubstituierte Derivate **51b**. Die Absorptionskoeffizienten variieren im Bereich von 7400 bis 8600  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Zusätzlich zeigen alle drei Verbindungen ein ausgeprägtes hypsochrom verschobenes Absorptionsmaximum im Bereich von 273 bis 296 nm mit Absorptionskoeffizienten von 11700 bis 43600  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Die Emission in Dichlormethan folgt einem vergleichbaren Trend. Bromiertes Angelicin **50** zeigt ein Emissionsmaximum bei 404 nm, während die arylierten Angelicine **51a** und **51b** Emissionsmaxima bei 444 und 546 nm aufweisen (Abbildung 62). Für beide Derivate **51** konnte eine Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  von 0.04 bestimmt werden. Die Stokes-Verschiebungen nehmen mit steigender Donorstärke des Substituenten zu und variieren zwischen 5700 und 9100  $\text{cm}^{-1}$  (Tabelle 23).

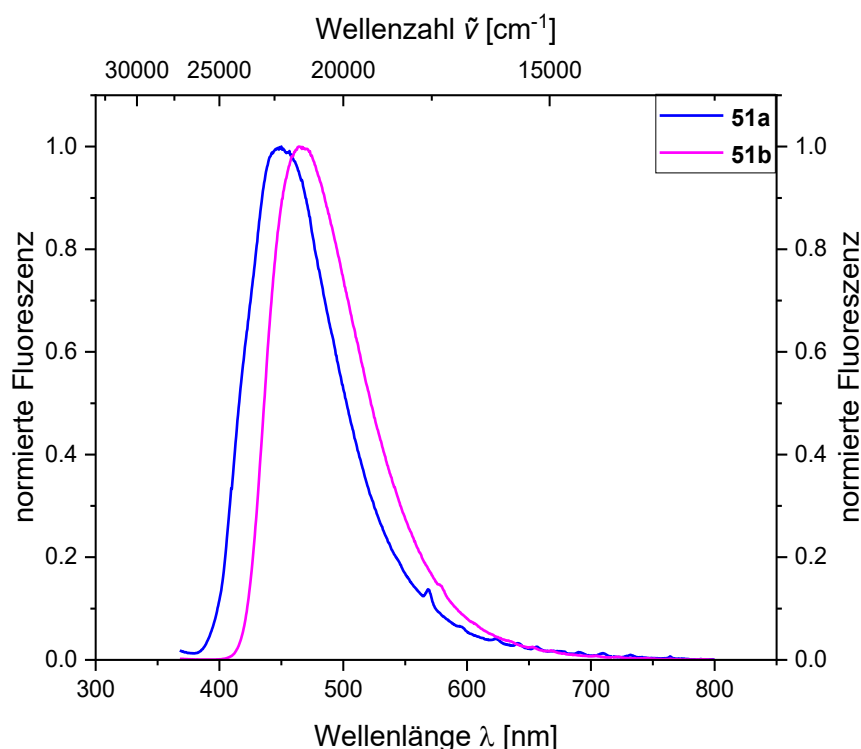


**Abbildung 62:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-5}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-5} - 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc.} = \lambda_{max, abs}$ ) der Verbindungen **50** und **51** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $T = 293$  K.

**Tabelle 23:** Ausgewählte photophysikalische Eigenschaften der Verbindung **50** und **51** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Angelicin	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\epsilon$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ])	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]
<b>50</b>	296 (11700), 328 (8600)	404 (n.b.)	5700
<b>51b</b>	248 (26400) 273 (43600) 337 (7400sh)	444 (0.04)	7200
<b>51c</b>	255 (31100) 296 (33300) 365 (7700sh)	546 (0.04)	9100

Darüber hinaus zeigen die Derivate **51** auch im Festkörper Lumineszenz. Dabei liegen die Emissionsmaxima bei 450 nm für Derivat **51a** und 464 nm für Derivat **51b** (Abbildung 63). Die Fluoreszenzquantenausbeute des dimethylaminosubstituierten Derivates **51b** ist mit 0.09 deutlich höher als für das Derivat **51a**, das eine Quantenausbeute von unter 0.01 aufweist. Die Lage des Emissionsmaximums von Derivat **51a** im Festkörper liegt im gleichen Wellenlängenbereich wie in Lösung, während die Quantenausbeute von 0.04 auf 0.01 abnimmt. Für Derivat **51b** ist das Emissionsmaximum im Festkörper hingegen deutlich hypsochrom verschoben, wobei die Quantenausbeute mit 0.09 höher ist als in Lösung (0.04) (Tabelle 24).



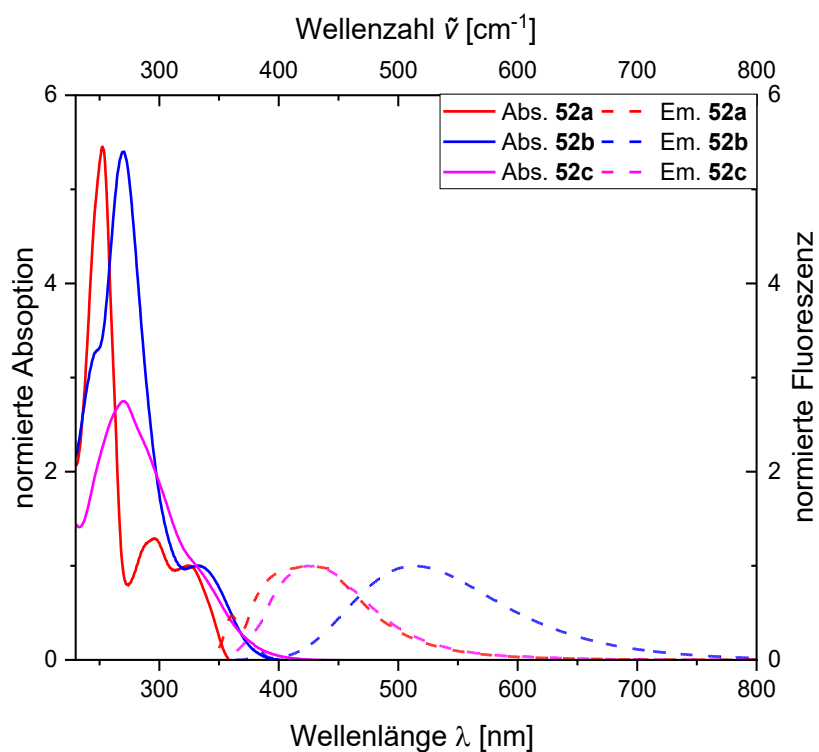
**Abbildung 63:** Emissionsspektren der Verbindungen **51** im Festkörper bei  $T = 293$  K.

**Tabelle 24:** Emissionsmaxima und Quantenausbeuten der Verbindungen **51** im Festkörper.

Angelicin	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )
<b>51a</b>	450 (<0.01)
<b>51b</b>	464 (0.09)

### 3.6.10 Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **52**

Die Methylammoniumsalze **52** wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften in wässriger Lösung untersucht. Alle drei Derivate **52** zeigen ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum zwischen 253 und 271 nm mit Absorptionskoeffizienten zwischen 25500 und  $47100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Darüber hinaus besitzen die Derivate eine längstwellige Absorptionsbande im Bereich von 325 bis 333 nm mit Absorptionskoeffizienten zwischen 6600 und  $10500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Vom bromierten Derivat **52a** zum anisylsubstituierten Derivat **52b** ist eine leichte bathochrome Verschiebung der Absorptionsbanden zu beobachten, die in den Emissionsspektren deutlich stärker ausgeprägt ist und mit einer Verschiebung des Emissionsmaximums von 426 auf 513 nm einhergeht (Abbildung 64). Das aminosubstituierte Derivat **52c** zeigt entgegen der Erwartung der Vorstufen **51** eine ähnliche Absorption und Emission zum bromierten Derivat **52a**. Die Stokes-Verschiebungen  $\Delta\tilde{\nu}$  der untersuchten Ammoniumsalze liegen im Bereich von 6600 bis  $10500 \text{ cm}^{-1}$  (Tabelle 25).



**Abbildung 64:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-5}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-5} - 10^{-6}$  M,  $\lambda_{exc.} = \lambda_{max, abs}$ ) der Verbindungen **52** in H<sub>2</sub>O bei  $T = 293$  K.

**Tabelle 25:** Ausgewählte photophysikalische Eigenschaften der Verbindung **52** in H<sub>2</sub>O.

Angelicin	$\lambda_{max, abs}$ [nm] ( $\epsilon$ [ $M^{-1}cm^{-1}$ ])	$\lambda_{max, em}$ [nm]	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $cm^{-1}$ ]
<b>52a</b>	253 (34700) 296 (8800) 325 (6500sh)	426	7300
<b>52b</b>	271 (25500) 333 (4600sh)	513	10500
<b>52c</b>	270 (47100) 331 (16900sh)	423	6600

### 3.6.11 Quantenchemische Rechnungen

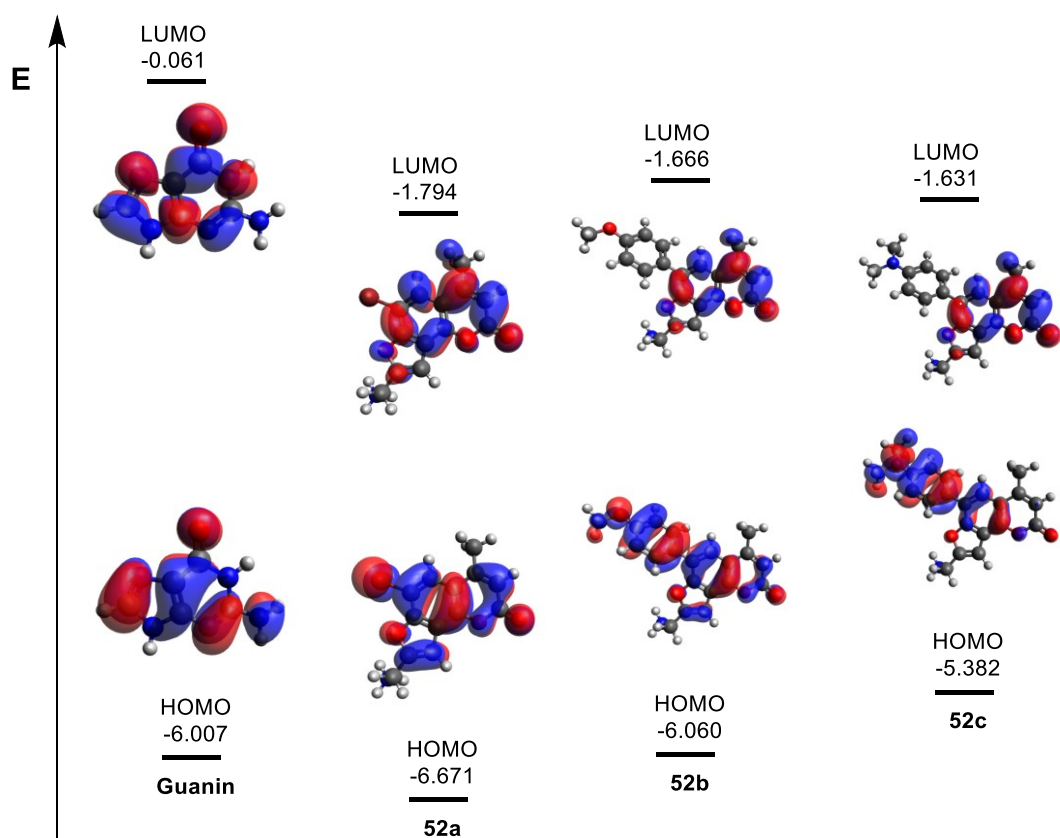
Die experimentell bestimmten photophysikalischen Eigenschaften wurden mithilfe von DFT-Rechnungen unterstützt. Unter Verwendung des PBE1PBE-Funktional<sup>[101]</sup> und des 6-31G\* Basissatzes<sup>[102]</sup> mit Gaussian 16 erfolgte die Optimierung des Grundzustands. Da sämtliche photophysikalischen Messungen in wässriger Lösung durchgeführt wurden, kam das Modell des polarisierbaren Kontinuums (PCM) mit Wasser als Lösungsmittel zum Einsatz.<sup>[106]</sup> Die längstwelligsten Absorptionsbanden der Verbindungen **52** können den HOMO → LUMO Übergängen zugeordnet werden. Für die Derivate **52a** und **52b** zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen den experimentell ermittelten und den theoretisch berechneten längstwelligsten Absorptionsmaxima. Für das dimethylaminosubstituierte Derivat **52c** ist die Abweichung hingegen größer (Tabelle 26). Dies könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass Wasser als Lösungsmittel intermolekulare Wechselwirkungen ausbildet, welche die photophysikalischen Eigenschaften beeinflussen und in den Rechnungen nicht berücksichtigt werden.

**Tabelle 26:** Ausgewählte experimentelle und TD-DFT berechnete Absorptionsbanden der Verbindungen **52** in H<sub>2</sub>O (PBE1PBE/6-31G\*).

Angelicin	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	Oszillatorstärke	Dominierende Beiträge
<b>52a</b>	325 (6500)	304	0.1645	HOMO → LUMO (90%)
	296 (8800)	274	0.0169	HOMO → LUMO+1 (55%)
	253 (43700)	256	0.2939	HOMO-1 → LUMO (56%)
		243	0.6503	HOMO-1 → LUMO+1 (82%)
<b>52b</b>	333 (4600sh)	335	0.1507	HOMO → LUMO (95%)
		299	0.2562	HOMO → LUMO+1 (95%)
	271 (25500)	272	0.1852	HOMO-2 → LUMO (71%)
<b>52c</b>	331 (16900sh)	391	0.0866	HOMO → LUMO (98%)
		345	0.3450	HOMO → LUMO+1 (99%)
	270 (47100)	290	0.0693	HOMO-1 → LUMO (83%)
		278	0.3968	HOMO → LUMO+2 (58%)
		276	0.3253	HOMO → LUMO+3 (53%)

Zur Beurteilung, ob die Verbindungen **52** einen photoinduzierten Elektronentransfer (PET) mit Guanin eingehen können, wurden die höchsten besetzten Molekülorbitale (HOMO) sowohl der Derivate als auch des Guanins bestimmt. Unter Verwendung von Gaussian 16, des PBE1PBE-Funktional<sup>[101]</sup> und dem 6-31G\* Basissatzes<sup>[102]</sup> konnte für Guanin in Wasser eine HOMO-Energie von -6.007 eV bestimmt werden. Das bromierte Derivat **52a** besitzt ein deutlich

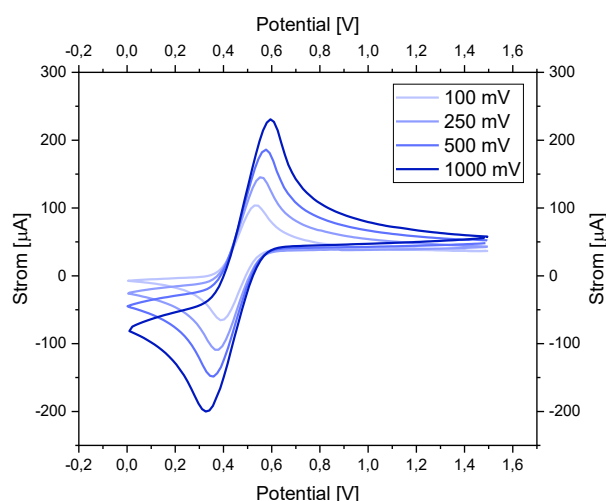
niedrigeres HOMO-Energieniveau (-6.671 eV), was einen möglichen PET sehr wahrscheinlich macht. Das Derivat **52b** weist ein leicht niedrigeres HOMO-Energieniveau von -6.060 eV auf, sodass überprüft werden müsste, ob ein PET stattfinden kann. Im Gegensatz dazu, zeigt das dimethylaminosubstituierte Derivat **52c** ein deutlich angehobenes HOMO von -5.382, wodurch die Photoaddition im Vergleich zum konkurrierenden PET deutlich wahrscheinlicher ist (Abbildung 65). Unter Verwendung von *Kohn-Sham*-Grenzmolekülorbitalen konnte festgestellt werden, dass die Elektronendichte der beiden Derivate **52a** und **52b** im HOMO sowohl auf dem Substituenten in Position 6 als auch der Pyranoneinheit lokalisiert ist, während die Elektronendichte bei Derivat **52c** hingegen bevorzugt auf dem Dimethylaminosubstituenten liegt. Die Elektronendichte im LUMO ist für alle Derivate bevorzugt auf den Furan- und Pyranondoppelbindungen lokalisiert, was eine gute Voraussetzung für die Photoaddition an DNA darstellt. Bei der bromierten Verbindung **52a** zeigt sich im LUMO zudem eine erhöhte Koeffizientendichte am bromsubstituierten Kohlenstoffatom. Folglich ist eine erhöhte Spin-Bahn-Kopplung möglich und begünstigt somit *Intersystem Crossing* (ISC) in den Triplettzustand. Da neuere Studien zeigen, dass die Photoaddition von Psoralenen über den lokalen Triplettzustand verläuft, sind die Population des Triplets sowie hohe Triplettquantenausbeuten vielversprechende Eigenschaften für eine erhöhte Photoreaktivität.<sup>[48a]</sup>



**Abbildung 65:** Ausgewählte *Kohn-Sham*-Grenzmolekülorbitale von Guanin und der Verbindungen **52** (PBE1PBE/6-31G\*) und PCM mit Wasser als Lösungsmittel.

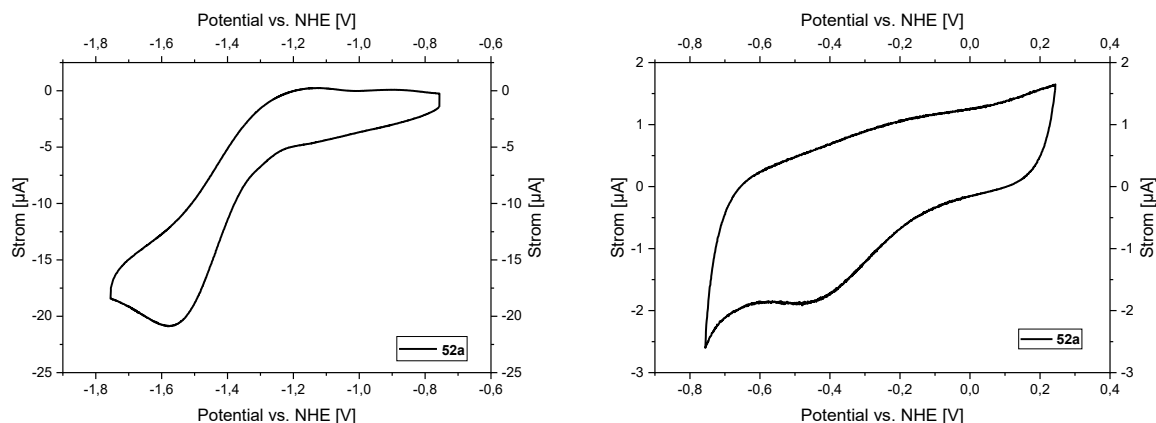
### 3.6.12 Cyclovoltammetrie

Neben quantenchemischen Rechnungen wurden elektrochemische Untersuchungen per Cyclovoltammetrie durchgeführt, um die elektronischen Eigenschaften der Angelicinderivate **52** näher zu charakterisieren. Zur Klassifizierung, ob die Angelicine **52** einen photoinduzierten Elektronentransfer mit Guanin eingehen, wurden deren Reduktionspotentiale bestimmt. Hierzu wurden Cyclovoltammogramme bei einer Vorschubsgeschwindigkeit von  $100 \text{ mVs}^{-1}$  aufgenommen und gegen den Standard Ferrocen ( $E_{1/2}^0 = 461 \text{ mV}$ ) referenziert. Im Anschluss wurden die Potentiale unter Berücksichtigung des Ag/AgCl-Potentials auf die Standardwasserstoffelektrode (NHE,  $+205 \text{ mV}^{[137]}$ ) umgerechnet. Diese Referenzierung wurde zur Vergleichbarkeit der Peakpotentiale mit 8-Methoxypsoralen ( $E^0 = 1.55 \text{ V}^{[138]}$ ) durchgeführt, für welches mittels zeitaufgelöster Spektroskopie ein photoindizierter Elektronentransfer nachgewiesen werden konnte.<sup>[22b]</sup> Die gemessenen Cyclovoltammogramme der Verbindungen **52** deutet auf einen irreversiblen Prozess hin, weshalb lediglich die kathodischen Peakpotentiale bestimmt werden konnten und das Halbwertspotential für Ferrocen ( $E_{1/2}^0 = 461 \text{ mV}$ ) in einer separaten Messung experimentell ermittelt wurde (Abbildung 66).



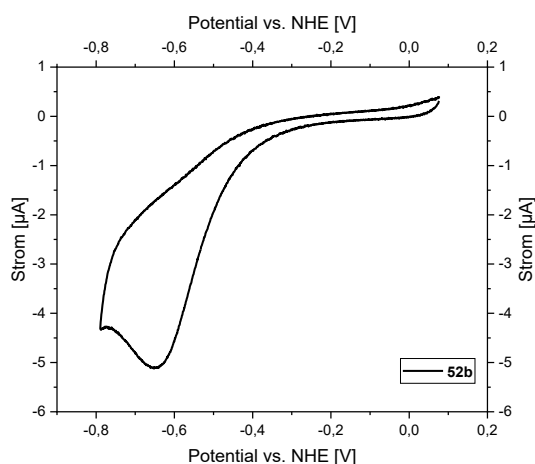
**Abbildung 66:** Cyclovoltammogramm von Ferrocen bei unterschiedlichen Vorschubsgeschwindigkeiten  $v$  (gemessen in MeCN,  $T = 273 \text{ K}$ ,  $0.1 \text{ M}$  Elektrolyt  $[n\text{-Bu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$ , Graphit-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz ( $3 \text{ M}$ )- und Pt-Gegenelektrode).

Das bromierte Angelicin **52a** zeigt zwei kathodische Peakpotentiale bei  $-1.6$  und  $-0.5 \text{ V}$ , welche sich untypisch im Vergleich zum Psoralen verhalten (Abbildung 67). Das Peakpotential bei  $-1.6 \text{ V}$  liegt in einem ähnlichen Bereich wie das untersuchte Peakpotential von 8-Methoxypsoralen ( $1.55 \text{ V}$ ). Das zweite Signal ist deutlich zu positiven Potentialen verschoben, weshalb angenommen werden kann, dass das Derivat **52a** einen PET mit der Guanin-Base eingehen könnte.



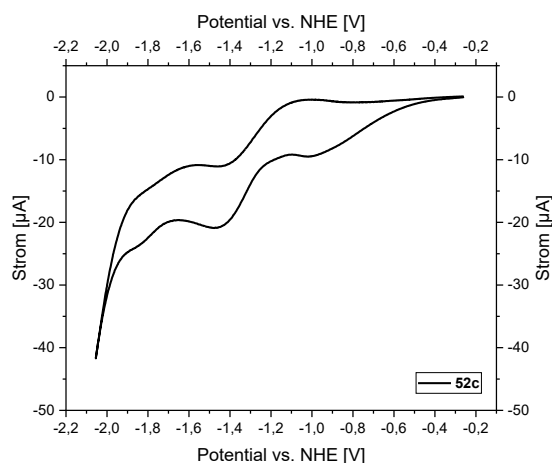
**Abbildung 67:** Cyclovoltammogramme des Angelicins **52a** in verschiedenen Potentialbereichen (gemessen in MeCN,  $T = 273$  K, 0.1 M Elektrolyt [*n*-Bu<sub>4</sub>N][PF<sub>6</sub>],  $\nu = 100$  mV/s, Graphit-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz (3 M)- und Pt-Gegenelektrode, referenziert gegen die Standardwasserstoffelektrode).

Das anisylsubstituierte Derivat **52b** weist lediglich ein irreversibles Reduktionspotential bei -0.6 V auf (Abbildung 68). Damit ist die Verbindung leichter zu reduzieren als 8-Methoxypsoralen, was nahelegt, dass ein photoinduzierter Elektronentransfer mit der Guaninbase als Nebenreaktion auftreten kann.



**Abbildung 68:** Cyclovoltammogramm des Angelicins **52c** (gemessen in MeCN,  $T = 273$  K, 0.1 M Elektrolyt [*n*-Bu<sub>4</sub>N][PF<sub>6</sub>],  $\nu = 100$  mV/s, Graphit-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz (3 M)- und Pt-Gegenelektrode, referenziert gegen die Standardwasserstoffelektrode).

Für die Verbindung **52c** wurden zwei kathodische Peakpotentiale bei -1.5 und -1.0 V bestimmt (Abbildung 69). Da die elektrochemischen Messungen in Acetonitril als aprotisches Lösungsmittel durchgeführt wurden und die Verbindung als Salz vorliegt, ist davon auszugehen, dass beide Aminogruppen überwiegend protoniert vorliegen. In ionischen Zustand weist die Dimethylaminogruppe keinen elektronendonierenden Effekt auf, was die Linksverschiebung der Reduktionspotentiale im Vergleich zum bromierten Derivat **52a** erklären würde. Aussagen zum elektronischen Verhalten der Verbindung **52c** im wässrigen Medium sind auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.



**Abbildung 69:** Cyclovoltammogramme des Angelicins **52c** (gemessen in MeCN,  $T = 273\text{ K}$ ,  $0.1\text{ M}$  Elektrolyt [ $n\text{-Bu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$ ,  $\nu = 100\text{ mV/s}$ , Graphit-Arbeits-, Ag/AgCl-Referenz ( $3\text{ M}$ )- und Pt-Gegenelektrode, referenziert gegen die Standardwasserstoffelektrode).

Insgesamt weisen die Angelicinsalze **52** Reduktionspotentiale im Bereich von  $-1.6$  bis  $-1.5\text{ V}$  und  $-0.5$  bis  $-1.0\text{ V}$  auf und liegen damit in einem vergleichbaren beziehungsweise zu positiveren Werten verschobenen Potentialbereich im Vergleich zu 8-Methoxypsoralen. Folglich wären die Verbindungen **52** leichter zu reduzieren als 8-Methoxypsoralen, für welches bereits ein PET nachgewiesen werden konnte.<sup>[22b]</sup> Die experimentellen Ergebnisse deuten daher darauf hin, dass die Derivate **52a-c** einen PET-Prozess mit Guanin als mögliche Nebenreaktion eingehen können. Für das dimethylaminosubstituierte Derivat **52c** kann aufgrund der Messbedingungen in Acetonitril als aprotischem Lösungsmittel keine eindeutige Aussage getroffen werden.

### 3.6.13 Erste Tests zur Eignung von Verbindung 52a als PUVA-Reagenz

Erste Untersuchungen zur Interkalationsfähigkeit und Anbindung an die DNA des bromierten Angelicins **52a** erfolgten mittels stationärer und zeitaufgelöster Spektroskopie durch *Michelle Rademacher* des Arbeitskreises von Prof. *Gilch*. Die Interkalationsfähigkeit einer Verbindung kann mithilfe von  $K_D$ -Werten quantifiziert werden und wird durch Gleichung 7 beschrieben.<sup>[139]</sup> Dabei stehen im Zähler die Konzentration an nicht-interkaliertem Angelicin ( $c_{\text{ANG, frei}}$ ) und freien DNA-Basenpaaren ( $c_{\text{DNA, frei}}$ ), während im Nenner die Konzentration an interkaliertem Angelicin ( $c_{\text{ANG, int}}$ ) steht (Gleichung 7). Kleinere  $K_D$ -Werte bedeuten eine höhere Konzentration des Interkalats und damit eine bessere Interkalationsfähigkeit des Angelicins.

$$K_D = \frac{c_{\text{ANG, frei}} \cdot c_{\text{DNA, frei}}}{c_{\text{ANG, int}}} \quad (7)$$

Verbindung **52a** erweist sich als guter Interkalator bezüglich der (GC)- und (AT)-DNA-Sequenz. Die Interkalation in die (AT)-DNA ist präferiert, was anhand des  $K_D$ -Wertes in einer Größenordnung von  $10^{-5}$  belegt werden kann, während die Interkalation in die (GC)-DNA bei einem  $K_D$ -Wert in einer Größenordnung von  $10^{-4}$  liegt. Die Ergebnisse decken sich mit denen des Amotosalens. Das lineare Psoralen trägt ebenfalls einen Ammoniumrest und weist ebenso wie Verbindung **52a** eine Präferenz für die (AT)-DNA mit einem  $K_D$ -Wert in einer Größenordnung von  $10^{-5}$  auf.<sup>[48b]</sup> Im Vergleich dazu wurde für unsubstituiertes Angelicin für beide DNA-Sequenzen  $K_D$ -Werte in einer Größenordnung von  $10^{-3}$  bestimmt. Die Ergebnisse unterstützen die Bedeutung einer positiven Ladung am Furocumarinsystem für die verbesserte Interkalationsfähigkeit in die DNA.<sup>[24]</sup>

Die Reaktionsquantenausbeute  $\phi_R$  der Photoaddition mit (AT)-DNA beträgt für das bromierte Angelicin **52a** 0.06, während sie für die (GC)-DNA bei einem Wert von deutlich unter 0.01 liegt. Damit zeigt die Verbindung **52a** eine deutlich bessere Effizienz als das unsubstituierte Angelicin mit einer Quantenausbeute von 0.03 mit (AT)-DNA. Zudem ist die Verbindung photostabil und zeigt nur eine geringe intrinsische Photoreaktivität (0.01 %), was sich als Vorteil im Vergleich zum unsubstituierten Angelicin erweist, welches eine recht hohe intrinsische Photoreaktivität (0.3 %) aufweist.

Absorptionsspektren des bromierten Angelicins **52a** in Anwesenheit von (AT)-DNA legen nahe, dass die Photoaddition des Angelicins an die DNA über die pyronseitige Doppelbindung erfolgt. Dies ist daran erkennbar, dass pyronseitige Monoaddukte kein Licht im UVA-Bereich absorbieren, wodurch es zu einer stetigen Abnahme der Absorption in diesem Bereich kommt.<sup>[140]</sup> Zusätzlich können IR-Messungen die Hypothese zu der Charakteristik des Photoprodukts mit (AT)-DNA stützen. Es handelt sich hierbei jedoch um vorläufige Ergebnisse. Die nicht identifizierte Photoreaktivität von Verbindung **52a** in Gegenwart von (GC)-DNA wird weiter untersucht und mittels zeitaufgelöster Spektroskopie Signaturen eines möglichen photoinduzierten Elektrontransfers (PET) geprüft.

### 3.6.14 Fazit

Im Zuge dieser Arbeit konnte eine vier- bzw. fünfstufige Syntheseroute zur Darstellung von Methylammoniumangelicinen **52** etabliert werden. Hierbei dient das 6-Brom-8-iodumbelliferon (**48**) als reaktive Zwischenstufe, um über eine *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion den Angelicingrundkörper mithilfe eines Boc-geschützten Methylamins einzuführen. Das Bromatom kann durch den Einsatz in Kreuzkupplungsreaktionen vielfältig substituiert werden und durch geeignete Substituenten können elektronenreiche Systeme aufgebaut werden. Zuletzt können durch die saure Spaltung der Boc-Schutzgruppe Methylammoniumsalze **52** isoliert werden, welche aufgrund ihrer positiven Ladung eine gute Wasserlöslichkeit aufweisen.

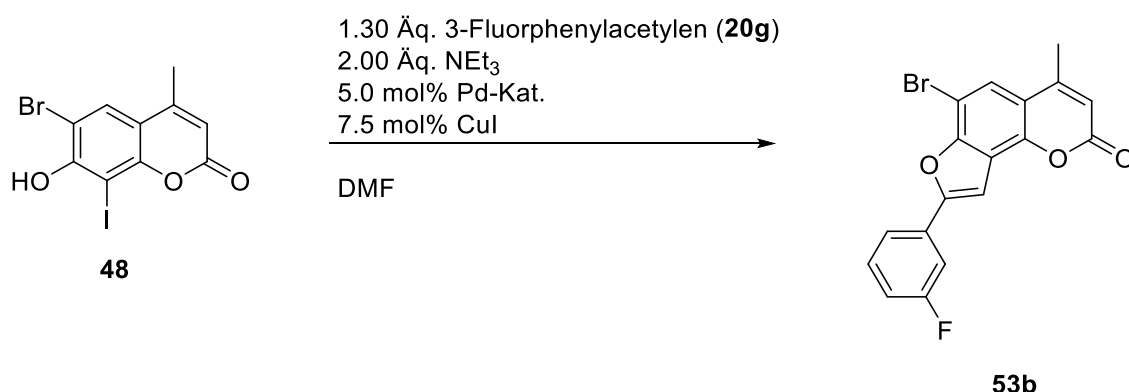
Die Angelicinderivate **52** wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen und elektronischen Eigenschaften untersucht. Der Austausch des Bromatoms durch eine Anisylgruppe führte erwartungsgemäß zu einer bathochromen Verschiebung der Absorptions- und Emissionsmaxima. Sowohl die quantenchemischen Rechnungen als auch die cyclovoltammographischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Derivate **52a** und **52b** prinzipiell einen photoinduzierten Elektronentransfer mit der Guaninbase eingehen könnten. Quantenchemische Berechnungen für das dimethylaminosubstituierte Derivat **52c** legen nahe, dass kein photoinduzierter Elektronentransfer ablaufen würde, wenn die Dimethylaminogruppe deprotoniert vorliegt.

Mittels zeitaufgelöster und stationärer Spektroskopie konnte für das bromierte Angelicinderivat **52a** eine gute Interkalationsfähigkeit in beide DNA-Sequenzen mit einer Präferenz für die (AT)-DNA nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden anhand von absorptions- und IR-spektroskopischen Untersuchungen Charakteristika einer pyronseitigen Photoanbindung identifiziert. Weitere Untersuchungen zu einem möglichen photoinduzierten Elektronentransfer stehen noch aus.

## 3.7 Arbeiten zu 6-Bromangelicinen

### 3.7.1 Ein-Topf-Optimierung von 5'-Aryl-6-bromangelicinen 53

Im vorherigen Kapitel wurde 6-Brom-8-iodumbelliferon (**48**) als reaktive Zwischenstufe dargestellt. Die beiden Halogenatome mit unterschiedlicher Reaktivität in Kreuzkupplungsreaktionen erlauben die selektive Einführung verschiedener Substituenten. Dazu wurde zunächst eine Optimierungsstudie der *Sonogashira*-Ringschlussreaktion am Beispiel von Verbindung **53b** durchgeführt, um die Einführung des ersten Substituenten in der 5'-Position zu untersuchen (Schema 67). Der Reaktionsumsatz wurde mithilfe der Aufnahme von  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren bestimmt.



Schema 67: Optimierung der *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion.

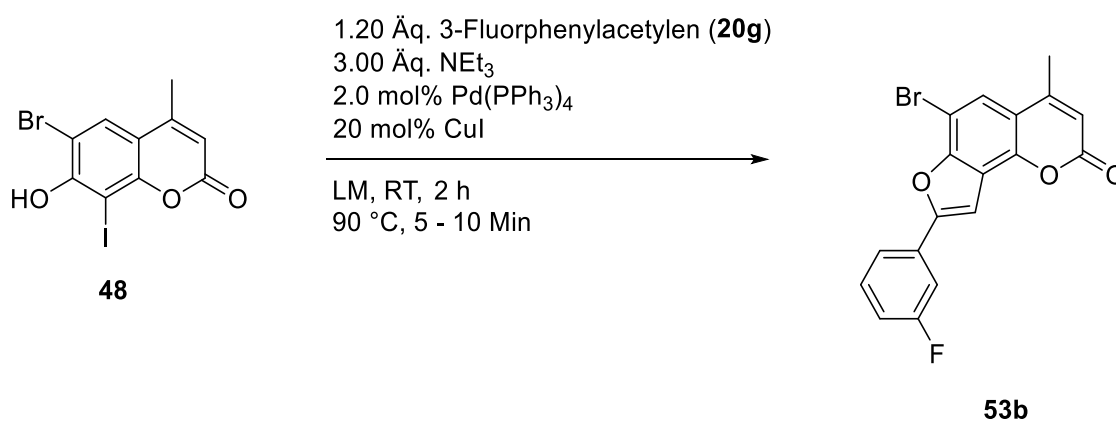
Als Ausgangsbedingungen wurde  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  als Katalysator gewählt und der Reaktionsansatz 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt, damit die Alkinylierung ablaufen kann. Nachfolgend wurde 15 h lang bei einer erhöhten Reaktionstemperatur von  $60\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, um die Ringschlussreaktion durchzuführen.<sup>[133]</sup> Unter diesen Bedingungen konnte lediglich eine  $^{19}\text{F}$ -Ausbeute der Verbindung **53b** von 25 % erzielt werden (Tabelle 27, Eintrag 1). Daraufhin wurden die Reaktionszeiten und Reaktionstemperaturen angepasst und Bedingungen angewendet, welche von *Lessing* aus dem Arbeitskreis Müller für *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktionen von Azaindolen etabliert wurden.<sup>[141]</sup> Die Reaktionszeit für die *Sonogashira*-Reaktion wurde auf 2 h erhöht, um einen verbesserten Umsatz der *Sonogashira*-Reaktion zu ermöglichen, danach wurde die Reaktionstemperatur auf  $90\text{ }^\circ\text{C}$  erhöht. Die  $^{19}\text{F}$ -Ausbeute konnte dadurch auf 65 % gesteigert werden (Tabelle 27, Eintrag 2). Das Zielprodukt **53b** konnte mit einer Ausbeute von 52 % nach Säulenchromatographie isoliert werden. Der Wechsel zu  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  unter gleichen Bedingungen führte zu einer geringeren  $^{19}\text{F}$ -Ausbeute von 52 % (Tabelle 27, Eintrag 3).

**Tabelle 27:** Optimierungsparameter der *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion

Eintrag	Katalysator	Zeit t	Temperatur	<sup>19</sup> F-Ausbeute [%]
1	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30 min 15 h	RT 60 °C	25
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2 h 20 min	RT 90 °C	65*
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2 h 20 min	RT 90 °C	52

\*50 % isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie

Im nächsten Schritt wurden auch die übrigen Reaktionsbedingungen an die von *Lessing* angepasst, weshalb 3 Äquivalente Triethylamin und 20 mol% CuI eingesetzt wurden (Schema 68).

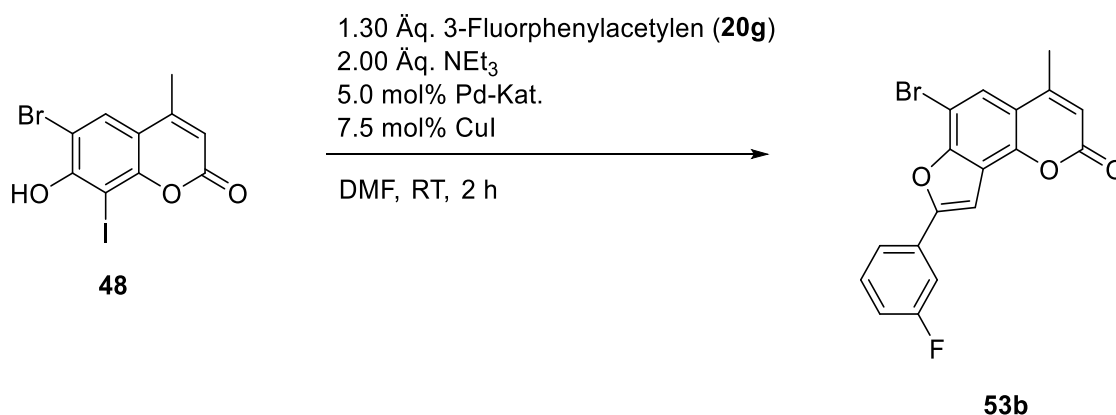
**Schema 68:** Optimierung der *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion durch Variation des Lösungsmittels.

Unter Verwendung von 1,4-Dioxan als Lösungsmittel konnte allerdings nur eine <sup>19</sup>F-Ausbeute von 32 % erzielt werden (Tabelle 28, Eintrag 1). Der Wechsel des Lösungsmittels von 1,4-Dioxan zu DMF führte zu einer Ausbeutesteigerung auf 58 % (Tabelle 28, Eintrag 2). In THF erwies sich das Reaktionsgemisch als unlöslich, sodass keine Umsetzung zu Produkt **53b** beobachtet werden konnte (Tabelle 28, Eintrag 3).

**Tabelle 28:** Optimierung der *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion durch Variation des Lösungsmittels.

Eintrag	Lösungsmittel	<sup>19</sup> F- Ausbeute [%]
1	1,4-Dioxan	32
2	DMF	58
3	THF	-

Nachfolgend wurde eine Temperaturstudie durchgeführt, um die Ringschluss-Reaktion zu optimieren. Dazu wurde die Reaktionslösung zunächst 2 h bei Raumtemperatur rühren gelassen und im Anschluss die Reaktionstemperatur für die Ringschluss-Reaktion optimiert (Schema 69).



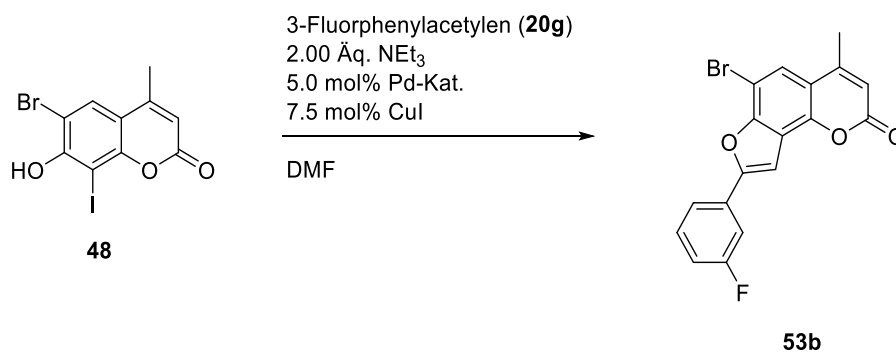
**Schema 69:** Optimierung der Ringschluss-Reaktion durch Variation der Temperatur.

Dabei zeigte sich, dass bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C nach 3 h Reaktionszeit lediglich 46 % des Produktes **53b** gebildet wurden (Tabelle 29, Eintrag 1). Auch bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C erfolgt die Bildung des Produktes nach 3 h lediglich mit einer Ausbeute von 45 % (Tabelle 29, Eintrag 2). Hingegen konnte bei einer Reaktionstemperatur von 90 °C eine <sup>19</sup>F- Ausbeute von 66 % bestimmt werden (Tabelle 29, Eintrag 3).

**Tabelle 29:** Optimierung der Ringschluss-Reaktion durch Variation der Temperatur.

Eintrag	Zeit t	Temperatur	<sup>19</sup> F- Ausbeute [%]
1	15 min	50 °C	-
	1 h		23 %
	3 h		46 %
2	15 min	70 °C	32 %
	1h		36 %
	3h		45 %
3	15 min	90 °C	46 %
	1h		53 %
	3h		66 %

Nachfolgend wurden die Äquivalente an Alkin **20g** auf 1.10 Äq verringert, um die Kupplung des Alkins am Brom zu reduzieren. Ein zusätzlicher Testansatz, bei dem die Reaktion unter den zuvor optimierten Bedingungen bei Raumtemperatur 21 h lang durchgeführt wurde, deutete darauf hin, dass die Cyclisierung bereits bei Raumtemperatur abläuft (Tabelle 30, Eintrag 1). Folglich wurde die Reaktion zunächst über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen und im Anschluss bei 90 °C (Tabelle 30, Eintrag 2).



**Schema 70:** Optimierung der *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion durch Variation der Temperatur.

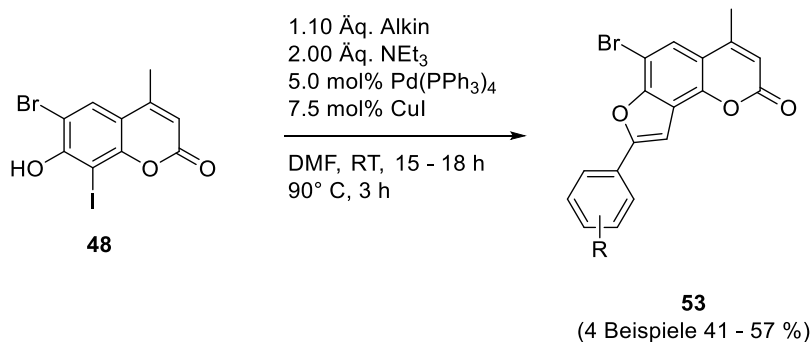
Nach einer Reaktionszeit von 21 h konnte eine <sup>19</sup>F- Ausbeute der Verbindung **53b** von 55 % bestimmt werden (Tabelle 30, Eintrag 1). Nach 16 h wurde eine <sup>19</sup>F-Ausbeute von 35 – 55 % für das Zielprodukt **53b** ermittelt. Wurde die Reaktionslösung im Anschluss noch 3 h bei 90 °C weitergerührt konnte eine <sup>19</sup>F-Ausbeute von 68 % bestimmt werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit um weitere 3 h führte hingegen zu einer leichten Abnahme der Ausbeute auf 54 % (Tabelle 30, Eintrag 2). Dies könnte an der Bildung von Nebenprodukten durch eine zusätzliche *Sonogashira*-Reaktion am Brom liegen.

**Tabelle 30:** Optimierung der *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion durch Variation der Temperatur.

Eintrag	Alkin <b>20g</b> [Äq]	Zeit t	Temperatur T	<sup>19</sup> F- Ausbeute [%]
1	1.30	21 h	RT	55
2	1.10	16 h	RT	35 – 55 <sup>[a]</sup>
		3 h	90 °C	68
		6 h		54

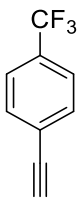
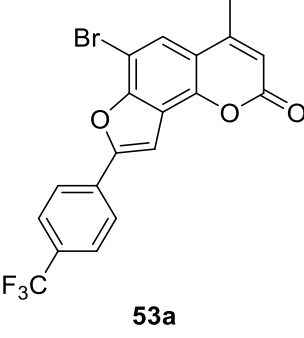
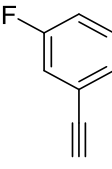
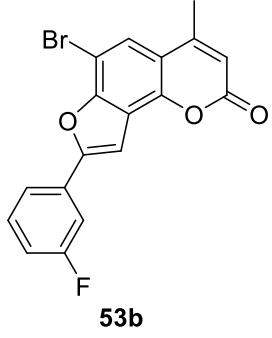
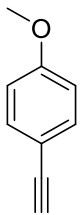
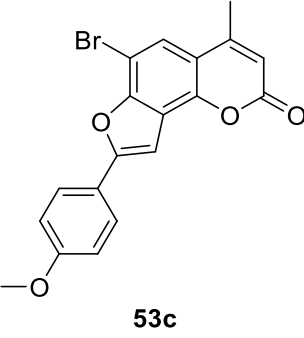
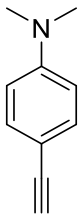
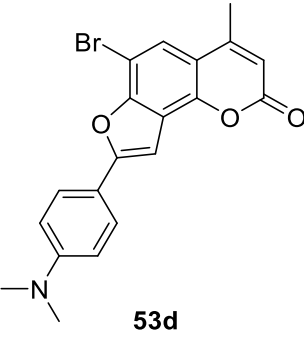
[a] drei Ansätze unter gleichen Bedingungen

Unter Verwendung der optimierten Bedingungen der *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion ist es gelungen vier Derivate der 5'-Aryl-6-bromangelicine **53** mit Ausbeuten zwischen 41 und 57 % zu synthetisieren. Es konnten elektronenziehende und elektronenschiebende Substituenten eingeführt werden (Schema 71).

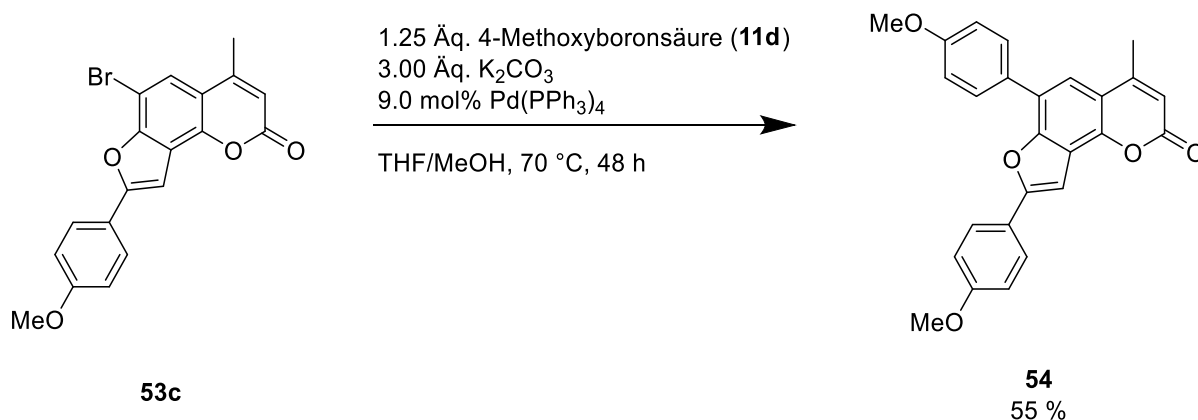


**Schema 71:** Synthese der Angelicinderivate **53**.

**Tabelle 31:** Ausbeuten der bromierten Angelicine **53**.

Eintrag	Alkin <b>20</b>	Angelicin <b>53</b>	Ausbeute [%]
1	 <p><b>20a</b></p>	 <p><b>53a</b></p>	43
2	 <p><b>20g</b></p>	 <p><b>53b</b></p>	43
3	 <p><b>20d</b></p>	 <p><b>53c</b></p>	57
4	 <p><b>20e</b></p>	 <p><b>53d</b></p>	41

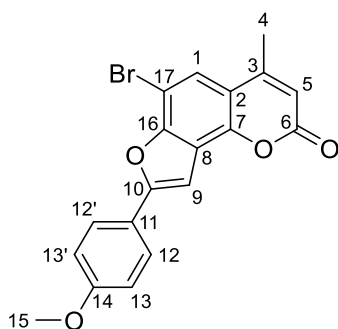
Ausgehend von dem isolierten anisylsubstituierten Derivat **53c** wurde nachfolgend eine *Suzuki*-Kupplung durchgeführt und das 5',6-dianisylsubstituierte Angelicin **54** mit einer Ausbeute von 55 % isoliert (Schema 72).



**Schema 72:** Synthese des Derivats **54** über eine *Suzuki*-Kupplung.

### 3.7.2 Strukturaufklärung

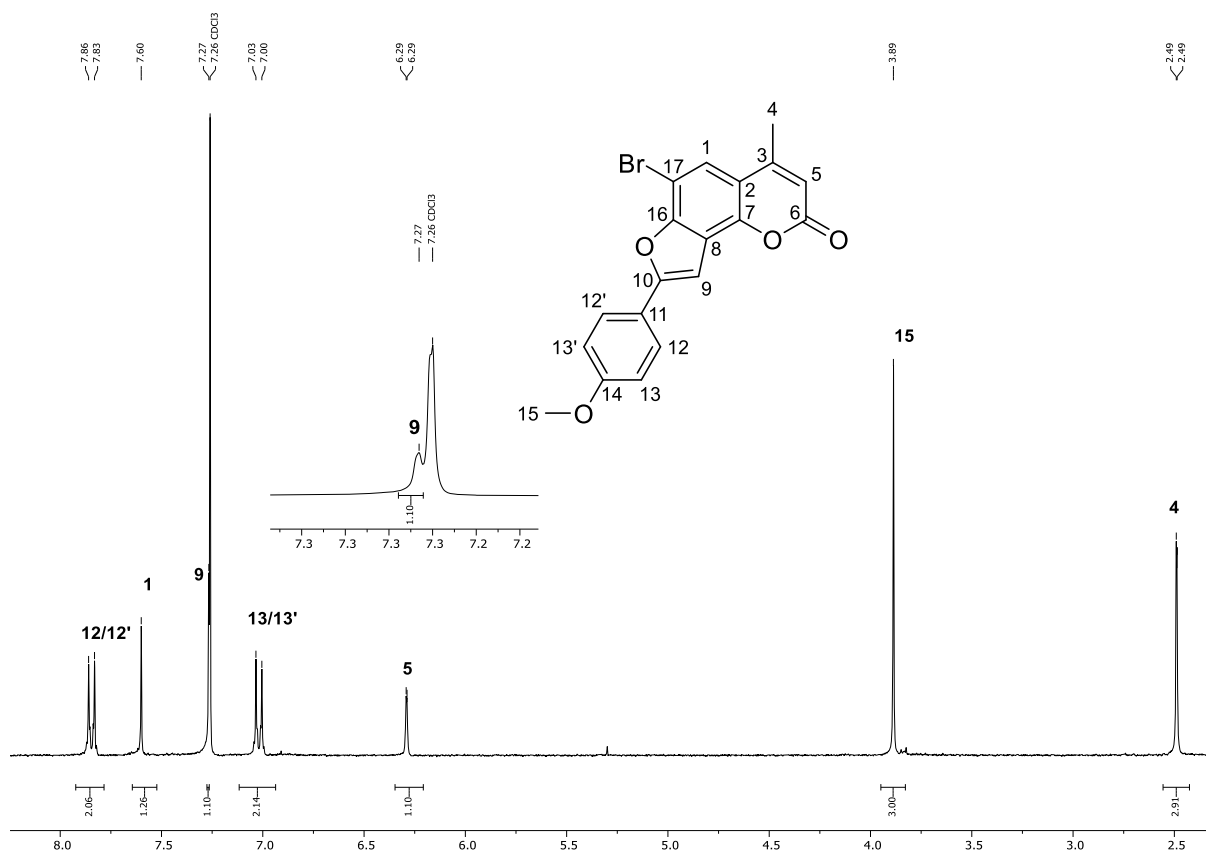
Die Strukturen der Angelicine **53** und **54** wurden mittels  $^1H$ -,  $^{13}C$ -NMR-Spektren, Massenspektrometrie, sowie durch Elementaranalysen oder hochaufgelösten Massen eindeutig charakterisiert. Stellvertretend für die Verbindungsklasse erfolgt die Strukturaufklärung anhand von Derivat **53c**. Dazu wurden die Signale der NMR-Spektren nach dem Lokantensatz aus Abbildung 70 zugeordnet.



**Abbildung 70:** Lokantensatz von Verbindung **53c**.

Das  $^1H$ -NMR-Spektrum weist die erwartete Anzahl an Signalen auf. Im aliphatischen Bereich kann das Dublett bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  2.49 den Wasserstoffkernen der Methylgruppe in Position 4 zugeordnet werden. Das weiter tieffeldverschobene Signal bei  $\delta$  3.89 ist aufgrund der Nähe zum Sauerstoffatom den Wasserstoffkernen der Methoxygruppe in der Position 15 zuzuordnen. Erwartungsgemäß handelt es sich hierbei um ein Singulett. Die aromatischen Wasserstoffkerne des Angelicinrings konnten mithilfe der 2D-NMR-Spektren eindeutig zugeordnet werden. Im COSY-Spektrum zeigt das hochfeldverschobene Signal bei

$\delta$ 6.29 eine Kopplung mit den Kernen der Methylgruppe in Position 4 und kann daher dem Wasserstoffkern in Position 5 zugewiesen werden. Aufgrund der räumlichen Nähe zur Methylgruppe in Position 4 lässt sich der Wasserstoffkern in der Position 1 anhand eines NOESY-Kreuzpeaks dem Singulett bei  $\delta$ 7.60 zuordnen. Zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante von 8.8 Hz können den aromatischen Wasserstoffkernen des Anisolings zugewiesen werden. Das weiter hochfeldverschobene Signal bei  $\delta$ 7.02 kann den Kernen in Position 13/13' zugeordnet werden. Dies kann sowohl durch den mesomeren Effekt der Methoxygruppe als auch durch die im NOESY-Spektrum beobachtete räumliche Nähe zur Methoxygruppe gestützt werden. Das tieffeldverschobene Signal bei  $\delta$ 7.85 entspricht daher den Wasserstoffkernen in Position 12/12'. Das verbleibende Singulett bei  $\delta$ 7.27 kann aufgrund seiner räumlichen Nähe zu den Wasserstoffkernen des Anisolings in Position 12/12' dem Kern in Position 9 zugeordnet werden (Abbildung 71).



**Abbildung 71:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **53c** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 293 K).

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheint im aliphatischen Bereich das Signal des Kohlenstoffkerns der Methylgruppe in Position 4 bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  19.5, während weiter tieffeldverschoben das Signal des Kohlenstoffkerns der Methoxygruppe bei  $\delta$  55.6 liegt. Mithilfe der DEPT- und HSQC-Spektren konnten die Methin-Kohlenstoffkerne eindeutig identifiziert werden. Die Kohlenstoffkerne des Angelicingerüsts in den Positionen 1, 5 und 9 können den Signalen bei  $\delta$  121.9, 113.7 und 97.7 zugeordnet werden. Die sekundären Kohlenstoffkerne der Anisolgruppe in den Positionen 12/12' und 13/13' zeigen intensive Signale bei  $\delta$  127.0 und 114.6. Vereinzelte quartäre Kohlenstoffkerne konnten anhand von HMBC-Korrelationen zugeordnet werden. Der Kohlenstoffkern in Position 3 kann dem Signal bei  $\delta$  152.8 zugewiesen werden, da Kopplungen zu den Wasserstoffkernen in Position 1 und 4 beobachtet wurden. Bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta$  158.1 liegt der Kohlenstoffkern in Position 10. Hier konnte die Kopplung zu dem Wasserstoffkern in Position 5 und den Kernen des Anisolrings als Kreuzpeak im HMBC-Spektrum beobachtet werden. Die beiden tieffeldverschobenen Signale bei  $\delta$  160.5 und 160.9 können aufgrund ihrer Nähe zum Sauerstoff den Kohlenstoffkernen in Position 6 und 15 zugeordnet werden (Abbildung 72). Die verbleibenden quartären Kohlenstoffkerne konnten nicht eindeutig zugewiesen werden.

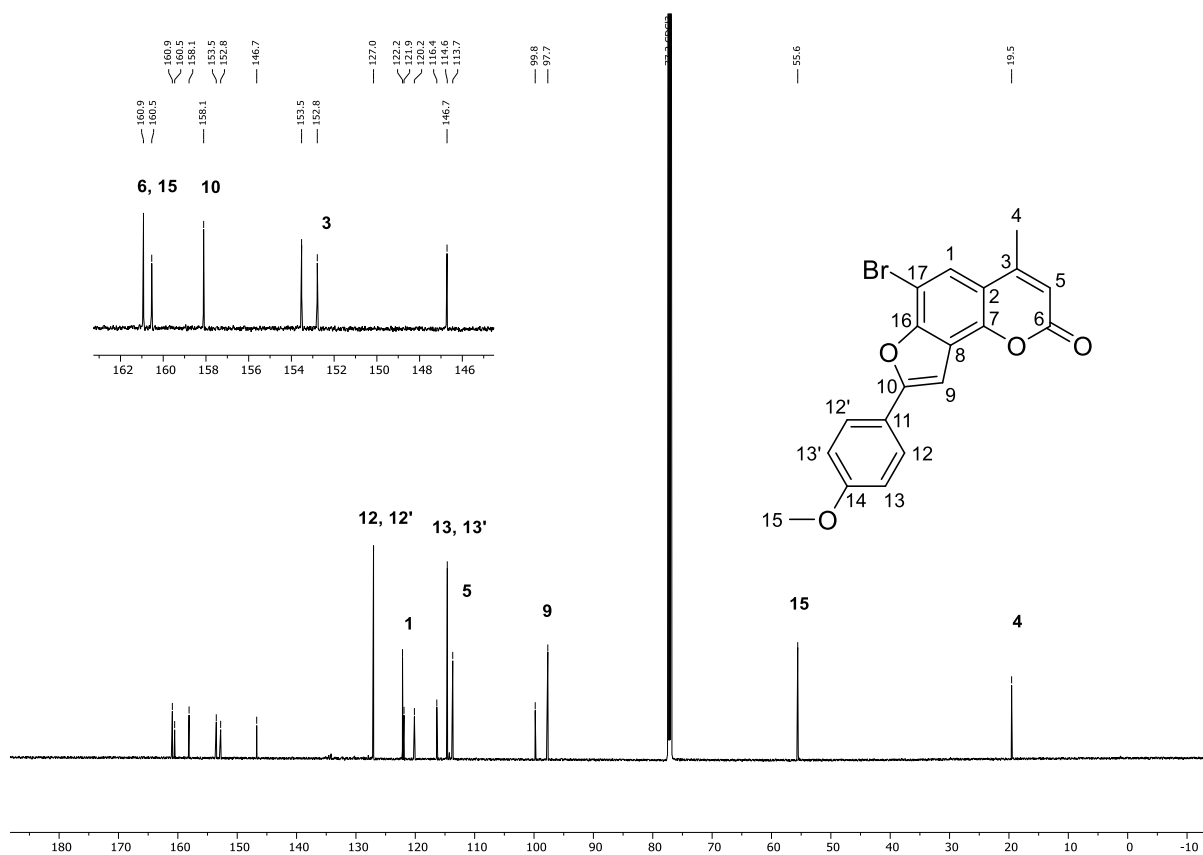
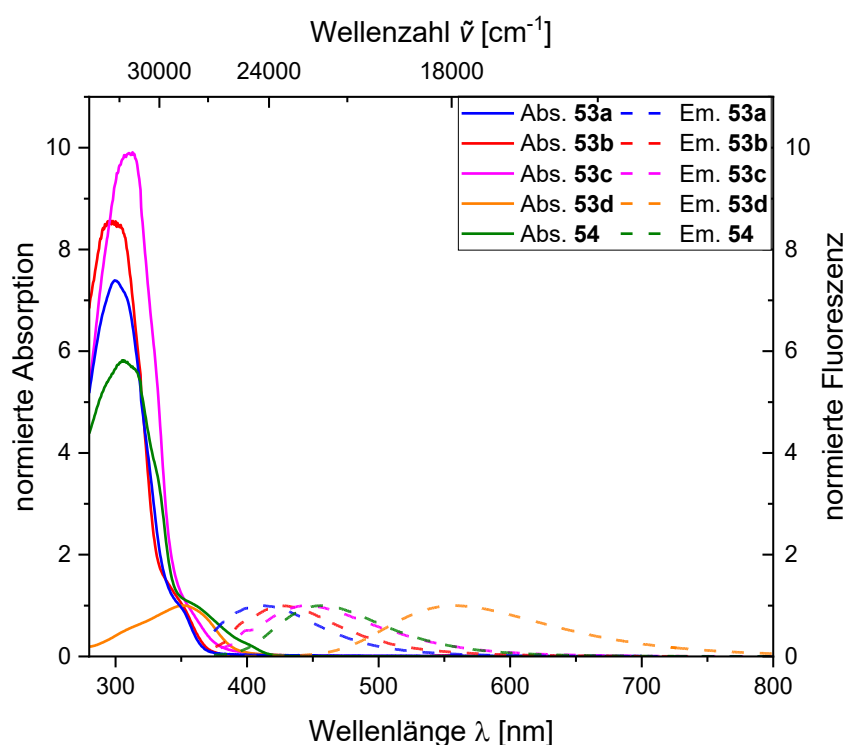


Abbildung 72:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **53c** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz, 293 K).

### 3.7.3 Photophysikalische Eigenschaften

#### 3.7.3.1 Absorption und Emission

Alle Verbindungen **53** und **54** lumineszieren in Lösung und im Festkörper. Entsprechend wurden die photophysikalischen Eigenschaften der Substanzen mittels Absorptions- und Fluoreszenzspektroskopie untersucht. Mit Ausnahme des Derivats **53d** weisen alle Verbindungen sehr ähnliche Absorptionseigenschaften auf (Abbildung 73). In einem Wellenlängenbereich zwischen 300 und 311 nm zeigen diese Derivate ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum mit Absorptionskoeffizienten im Bereich von 36000 bis 54500  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  (Tabelle 32). Die längstwellige Absorptionsbande tritt als Schulter zwischen 349 und 361 nm auf und besitzt Absorptionskoeffizienten von 4100 bis 8500  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Im Gegensatz dazu weist das Derivat **53d** nur ein längstwelliges Absorptionsmaximum bei 352 nm mit einem großen Absorptionskoeffizienten von 47900  $\text{cm}^{-1}$  auf. Die Emission der Derivate **53** in Dichlormethan ist augenscheinlich sehr schwach ausgeprägt, sodass ausschließlich das Derivat **53d** quantitativ untersucht und eine Fluoreszenzquantenausbeute  $\Phi_F$  von 0.01 bestimmt wurde. Mit zunehmender Donorstärke des Substituenten ist eine bathochrome Verschiebung der Emissionsmaxima zu beobachten. Diese reichen von 411 nm für das trifluormethylsubstituierte Derivat **53a** bis hin zu 557 nm für das dimethylaminosubstituierte Derivat **53d**.



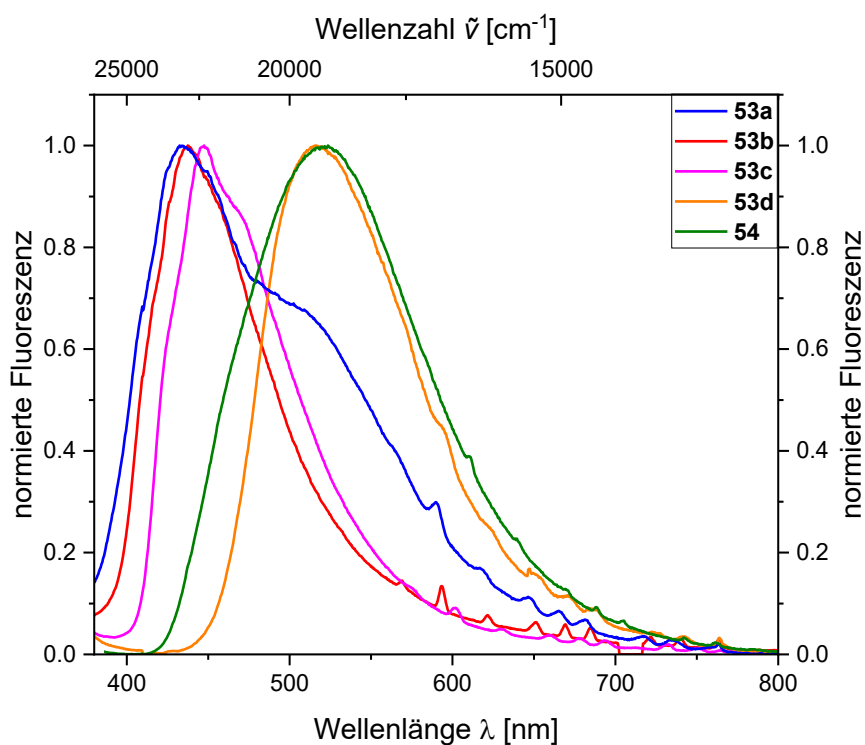
**Abbildung 73:** Normierte Absorptions- (durchgezogene Linien,  $c = 10^{-5}$  M) und Emissionsspektren (gestrichelte Linien,  $c = 10^{-6}$  M,  $\lambda_{\text{exc.}} = \lambda_{\text{max, abs}}$ ) der Verbindungen **53** und **54** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $T = 293$  K.

Wird die Verbindung **53c** mit **54** verglichen, welche eine zusätzliche Anisylgruppe trägt, kann ein ähnliches Absorptions- und Emissionsverhalten beobachtet werden. Die längstwellige Absorptionsbande für Verbindung **54** liegt bei 361 nm und ist damit im Vergleich zu Verbindung **53c** (355 nm) leicht bathochrom verschoben. Der zugehörige Absorptionskoeffizient ist mit  $8500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  fast doppelt so hoch wie der von Verbindung **53c**. Auch bei der Lage des Emissionsmaximums ist nur eine leichte bathochrome Verschiebung des Derivates **54** (457 nm) gegenüber der Verbindung **53c** (446 nm) zu beobachten. Ausgewählte Absorptions- und Emissionsdaten sind in der untenstehenden Tabelle 32 zusammengefasst.

**Tabelle 32:** Ausgewählte photophysikalische Eigenschaften der Verbindung **53** und **54** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

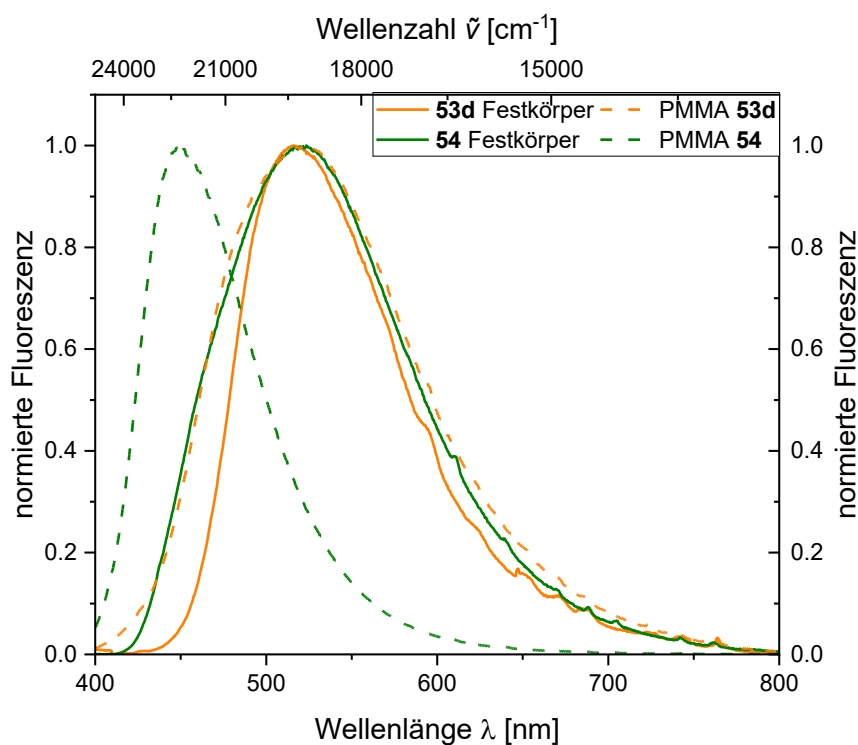
Angelicin	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\varepsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
<b>53a</b>	300 (36000) 349 (4100sh)	411 (n.b.)	4300
<b>53b</b>	296 (54500) 351 (6400sh)	421 (n.b.)	4700
<b>53c</b>	311 (42000) 355 (4300sh)	446 (n.b.)	5700
<b>53d</b>	256 (17800) 352 (47900)	557 (0.01)	10500
<b>54</b>	305 (50600) 361 (8500sh)	457 (0.07)	5800

Die Derivate **53** und **54** zeigen zusätzlich im Festkörper Lumineszenz mit Emissionsmaxima im Bereich von 433 bis 524 nm (Abbildung 74). Die Emissionsmaxima der Derivate **53a-c** liegen in einem Bereich von 433 bis 448 nm und fluoreszieren unter der UV-Lampe blau, während die Emissionsmaxima der Derivate **53d** und **54** bei 516 und 524 nm liegen. Damit zeigen sie unter Bestrahlung mit UV-Licht eine gelbe Emissionsfarbe. Die Fluoreszenzquantenausbeuten  $\Phi_F$  der Derivate **53** im Festkörper sind gering und erreichen maximal einen Wert von 0.01. Verbindung **54** weist mit einer Quantenausbeute von 0.05 einen höheren Wert auf (Tabelle 33).



**Abbildung 74:** Emissionsspektren der Verbindungen **53** und **54** im Festkörper bei  $T = 293$  K.

Zusätzlich wurde die Fluoreszenzeigenschaften der Derivate **53d** und **54** in PMMA-Filmen untersucht (Abbildung 75). Das Derivat **53d** besitzt eingebettet in eine PMMA-Matrix ein Emissionsmaximum von 524 nm und eine Quantenausbeute von 0.02 (Tabelle 33). Die Lage der Emissionsmaxima im Festkörper (516 nm) und im Film (524 nm) liegen in einem ähnlichen Bereich, der Einfluss der polaren Umgebung ist folglich gering. Das Emissionsmaximum von Verbindung **54** eingebettet in einer PMMA-Matrix ist hingegen deutlich hypsochrom verschoben und liegt bei 449 nm im Vergleich zum Festkörper (524 nm). Die Quantenausbeute  $\Phi_F$  im PMMA-Film steigt auf 0.09 im Vergleich zum Festkörper (0.05).



**Abbildung 75:** Emissionsspektren der Verbindungen **53d** und **54** im PMMA-Film (1 Gew.%) und im Festkörper bei  $T = 293$  K.

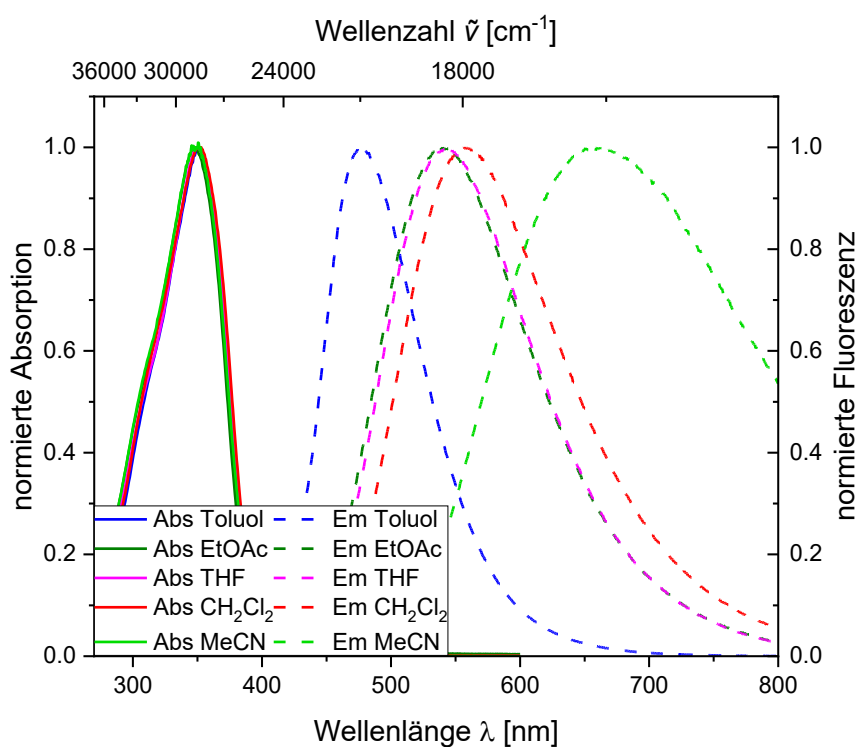
Die photophysikalischen Daten zur Emission im Festkörper und im PMMA-Film sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 33:** Emissionsmaxima und Quantenausbeuten der Verbindungen **53** und **54** im Festkörper und in einer PMMA-Matrix.

Angelicin	Festkörper	PMMA
	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )
<b>53a</b>	433 (<0.01)	-
<b>53b</b>	438 (<0.01)	-
<b>53c</b>	448 (0.01)	-
<b>53d</b>	516 (<0.01)	524 (0.02)
<b>54</b>	524 (0.05)	449 (0.09)

### 3.7.3.2 Solvatochromie

Für das aminosubstituierte Derivat **53d** konnte eine starke Abhängigkeit des Emissionsmaximums von der Lösungsmittelpolarität beobachtet werden. Die Absorptions- und Emissionseigenschaften der Verbindung **53d** wurden in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität untersucht. Das längstwellige Absorptionsmaximum liegt in einem Bereich von 348 bis 352 nm und weist damit keine nennenswerte Abhängigkeit vom Lösungsmittel auf (Abbildung 76). Die Absorptionskoeffizienten variieren zwischen 45400 und 61700 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>. Die Lage des Emissionsmaximums verschiebt sich hingegen stark abhängig von der Lösungsmittelpolarität in einem Bereich von 477 nm in Toluol bis 645 nm in Acetonitril. Dies deutet darauf hin, dass ein angeregter Zustand mit *Charge-Transfer*-Charakter beteiligt ist, da dieser im polaren Medium besser stabilisiert und daher abgesenkt wird. Die *Stokes*-Verschiebungen nehmen mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels zu und liegen zwischen 7500 und 13100 cm<sup>-1</sup> (Tabelle 34).



**Abbildung 76:** Absorptions- (durchgezogene Linien) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) der Verbindung **53d** in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität ( $c = 10^{-5} - 10^{-6}$  M,  $T = 293$  K).

Die genauen Werte der Absorptions- und Emissionsmaxima sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 34:** Absorptions- und Emissionsmaxima der Verbindung **53d** in Abhängigkeit der Lösungsmittelpolarität.

Lösungsmittel	$\lambda_{\text{max, abs}}$ [nm] ( $\varepsilon$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda_{\text{max, em}}$ [nm] ( $\Phi_F$ )	Stokes- Verschiebung $\Delta\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]
Toluol	351 (53600)	477	7500
Ethylacetat	348 (45400)	541	10300
Tetrahydrofuran	350 (45700)	543	10200
Dichlormethan	352 (47900)	557 (0.01)	10500
Acetonitril	349 (61700)	645	13100

### 3.7.4 Quantenchemische Rechnungen

Die experimentellen Ergebnisse sollten nachfolgend mit quantenchemischen Rechnungen verglichen werden. Die Optimierung des Grundzustands und des ersten angeregten Zustands erfolgte auch hier mit Gaussian 16<sup>[105]</sup> unter Verwendung des PBE1PBE-Funktional<sup>[101]</sup> und des 6-31G\* Basissatzes<sup>[102]</sup>. Da alle photophysikalischen Messungen in Dichlormethan aufgenommen wurden, kam für die Rechnungen das Modell des polarisierbaren Kontinuums (PCM) mit Dichlormethan als Lösungsmittel zum Einsatz.<sup>[106]</sup> Die Rechnungen zeigen, dass die längstwellige Absorptionsbande aller Derivate **53** und **54** den jeweiligen HOMO  $\rightarrow$  LUMO Übergängen zugeordnet werden können. Das hypsochrom verschobene Absorptionsmaximum bei ca. 300 nm kann für die Verbindungen **53a-c** dem HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1 Übergang zugeordnet werden. Für die elektronenreicheren Derivate **53d** und **54** setzten sich die zusätzlichen Absorptionsbanden aus verschiedenen Übergängen zusammen. Insgesamt besteht eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den berechneten und experimentellen Werten. Lediglich für das aminosubstituierte Derivat **53d** ist eine etwas größere Abweichung zwischen dem berechneten und experimentellen längstwelligen Absorptionsmaximum zu beobachten. (Tabelle 35).

**Tabelle 35:** Ausgewählte experimentelle und TD-DFT berechnete Absorptionsbanden der Verbindungen **53** und **54** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (PBE1PBE/6-31G\*).

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	Oszillatorstärke	Dominierende Beiträge
<b>53a</b>	349 (4100sh)	325	0.3200	HOMO → LUMO (65%)
	300 (36000)	307	0.6046	HOMO → LUMO (33%) HOMO → LUMO+1 (58%)
<b>53b</b>	351 (6400sh)	326	0.1939	HOMO → LUMO (88%)
	296 (54500)	301	0.6994	HOMO → LUMO+1 (85%)
<b>53c</b>	355 (4300sh)	347	0.1150	HOMO → LUMO (95%)
	311 (42000)	312	1.0597	HOMO → LUMO+1 (96%)
<b>53d</b>	352 (47900)	393	0.0851	HOMO → LUMO (98%)
		346	1.2234	HOMO → LUMO+1 (99%)
	256 (17800)	302	0.2743	HOMO-1 → LUMO (91%)
		256	0.2074	HOMO-2 → LUMO (36%) HOMO-1 → LUMO+1 (22%)
<b>54</b>	361 (8500sh)	352	0.0899	HOMO → LUMO (94%)
		319	0.3132	HOMO-1 → LUMO (57%)
	305 (50600)	311	0.9149	HOMO-1 → LUMO (39%) HOMO → LUMO+1 (57%)
		302	0.2764	HOMO-1 → LUMO+1 (90%)

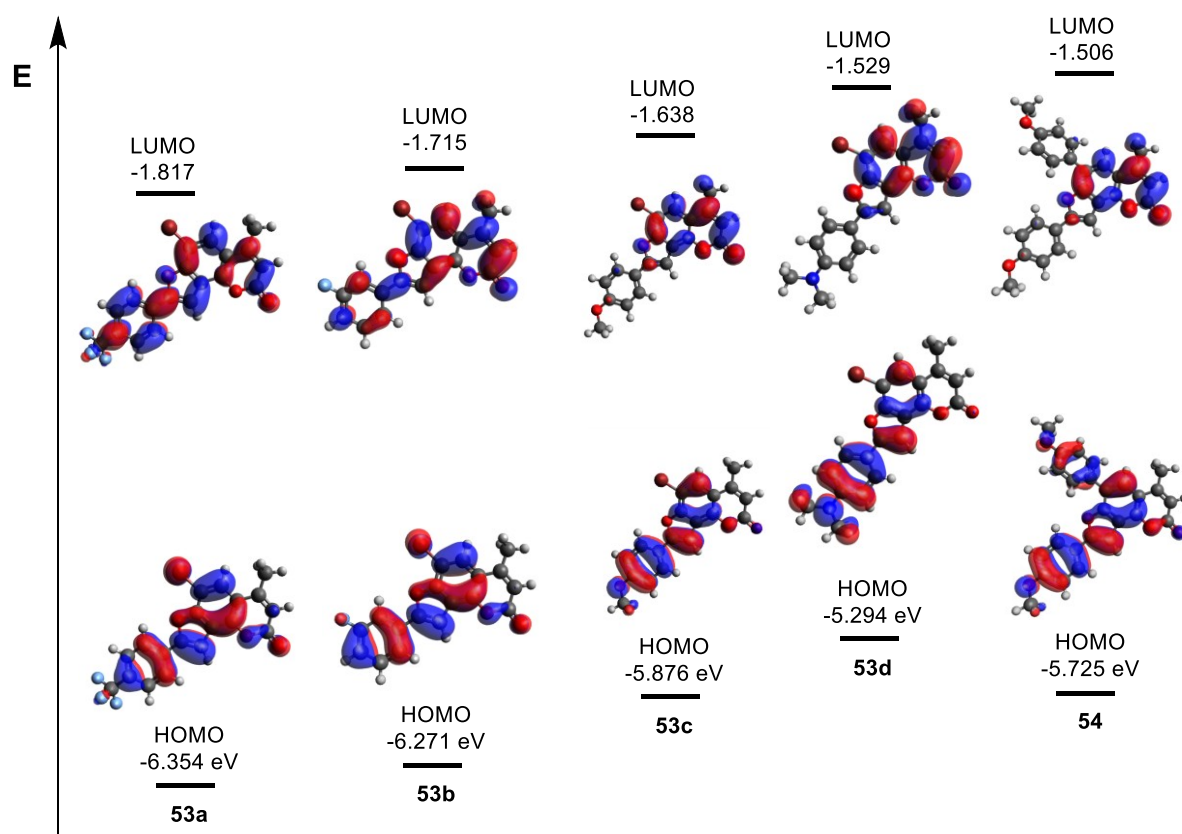
Analog konnte die Emission in Dichlormethan für die Verbindungen **53a-c** und **54** mithilfe des PBE1PBE-Funktional und des 6-31G\* Basissatzes bestimmt werden. Die theoretischen Werte weisen eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Werten auf. Für das aminosubstituierte Derivat **53d** wurde hingegen der 6-311G-Basissatz verwendet, da dieser eine besseren Annäherung an den experimentell ermittelten Emissionswert liefert (Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Vergleich der experimentellen und berechneten (PB1PBE/6-31G\*) Werte der Fluoreszenz in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> für die Derivate **53** und **54**.

Verbindung	$\lambda_{\max, \text{em}}$ [nm]	$\lambda_{\max, \text{ber}}$ [nm]	Oszillatorstärke	Dominierende Beiträge
<b>53a</b>	411	399	0.3637	HOMO → LUMO (98%)
<b>53b</b>	421	405	0.2575	HOMO → LUMO (98%)
<b>53c</b>	446	436	0.1477	HOMO → LUMO (98%)
<b>53d</b>	557	516 <sup>[a]</sup>	0.0754	HOMO → LUMO (99%)
<b>54</b>	457	444	0.1411	HOMO → LUMO (98%)

[a] Verwendung von PBE1PBE/6-311G.

Bei den Derivaten **53** und **54** ist die Elektronendichte überwiegend auf der Benzofuraneinheit des Angelicins sowie auf dem aromatischen Substituenten in 5'-Position lokalisiert. Dies wurde anhand der *Kohn-Sham*-Grenzmolekülorbitale bestimmt. Deutliche Unterschiede zeigen sich in der Elektronendichteverteilung des LUMOs. Für die Derivate **53a** und **53b** ist die Elektronendichte im LUMO auf dem gesamten Molekül delokalisiert. Bei den Derivaten **53c**, **53d** und **54**, welche stärker donierende Substituenten tragen, ist sie überwiegend auf dem Umbelliferonsystem lokalisiert. Dies deutet auf einen ausgeprägten *Charge-Transfer*-Charakter dieser Verbindungen hin. Die HOMO-Energieniveaus steigen erwartungsgemäß mit zunehmender Donorstärke des Substituenten an. Auch Derivat **54**, welches im Vergleich zu Derivat **53c** eine zweite Anisylgruppe trägt, zeigt eine leichte Anhebung der HOMO-Energie (Abbildung 77).



**Abbildung 77:** Ausgewählte *Kohn-Sham*-Grenzmolekülorbitale der Verbindung **53** und **54** (PBE1PBE /6-31G\*) und PCM mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.

### 3.7.5 Fazit

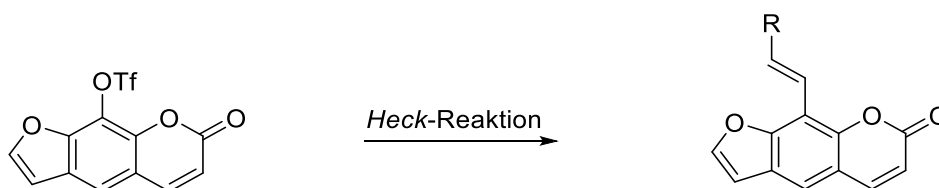
Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten mittels einer *Sonogashira*-Ringschluss-Reaktion erfolgreich vier 5'-Aryl-6-bromsubstituierte Derivate **53** synthetisiert werden. Im Anschluss konnte im Einzelschritt ein 5',6-dianisylsubstituiertes Derivat **54** hergestellt werden.

Die neu synthetisierten Verbindungen **53** und **54** wurden hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften in Lösung und im Festkörper untersucht. Analog zu den 8-substituierten Psoralenderivaten konnte auch für die 5'-arylsubstituierten Angelicine **53** in Lösung eine bathochrome Verschiebung des Emissionsmaximums mit zunehmender Donorstärke des Substituenten beobachtet werden. Zusätzlich wurden die Emissionseigenschaften im Festkörper und eingebettet in eine PMMA-Matrix untersucht.

Mit Ausnahme von Verbindung **54** weisen alle Derivate **53** im Festkörper eine geringe Emission mit Quantenausbeuten von 0.01 oder darunter auf. Verbindung **54** hebt sich hiervon mit einer leicht erhöhten Quantenausbeute von 0.05 ab. In der PMMA-Matrix ließ sich für die Derivate **53d** und **54** kein eindeutiger Trend hinsichtlich der Lage der Emissionsmaxima feststellen. Lediglich die Erhöhung der Quantenausbeute im PMMA-Film im Vergleich zum Festkörper konnte beobachtet werden. Darüber hinaus wurde für das aminosubstituierte Derivat **53d** eine ausgeprägte positive Emissionsolvatochromie festgestellt und detailliert untersucht. Die experimentellen Werte sind im Einklang mit den quantenchemischen Rechnungen.

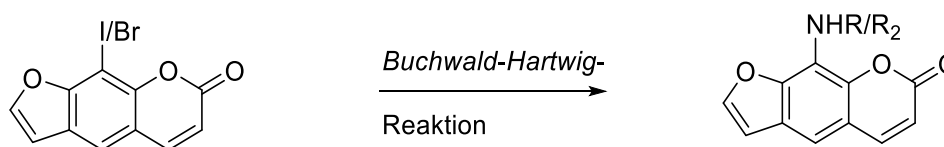
## 4 Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit war es möglich ausgehend von 8-Triflatopsoralen als Edukt Psoralenderivate herzustellen, die in der 8-Position über *Suzuki*- und *Sonogashira*-Kupplung mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten funktionalisiert wurden. Durch Untersuchung ihrer Absorptions- und Emissionseigenschaften konnten Struktur-Eigenschaftsbeziehungen systematisch aufgeklärt und diese durch quantenchemische Rechnungen erklärt werden. *Geenen* konnte in ihrer Arbeit eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima von 5-Aryl- zu 5-Arylvinylsubstituierten 8-Methoxypsoralenen beobachten.<sup>[78]</sup> Allerdings zeigten vereinzelte vinylverbrückte Psoralenderivate auch eine starke thermische Instabilität.<sup>[142]</sup> Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der Fokus auf aryl- und alkynylverbrückte Psoralenderivate gelegt. Dennoch könnte die Synthese von 8-Arylvinylpsoralenen über eine *Heck*-Kupplung und die photophysikalische Untersuchung dieser neuen Verbindungsklasse zur Identifizierung weiterer interessanter Eigenschaften führen (Schema 73).



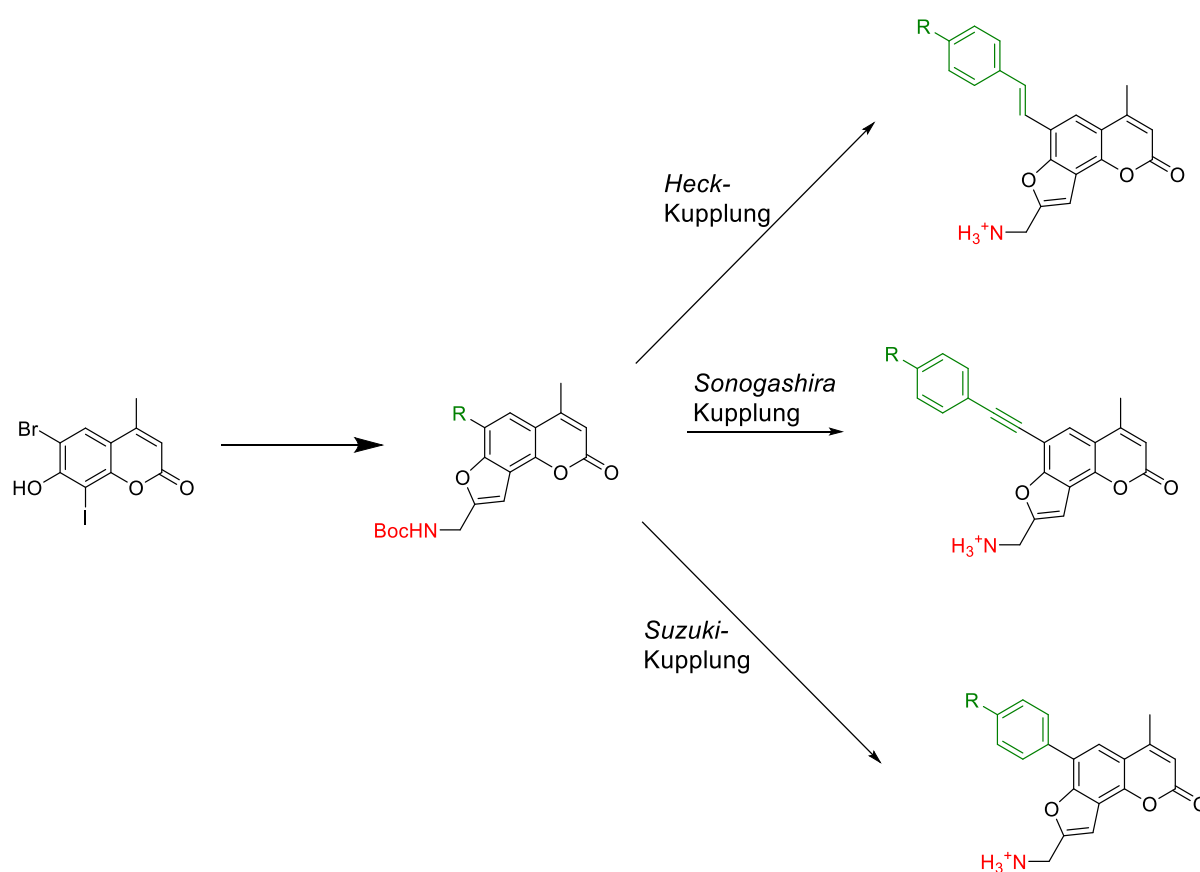
**Schema 73:** Synthese von 8-Arylvinylpsoralenen ausgehend von 8-Triflatopsoralen.

In dieser Arbeit konnten 5-Amino-8-hydroxypsoralene durch Umsetzung von 8-Triflatopsoralen mit sekundären aliphatischen Aminen dargestellt werden und hinsichtlich ihrer photophysikalischen Eigenschaften untersucht werden. Die Einführung von Aminosubstituenten in der 8-Position war unter den gewählten Bedingungen nicht möglich. Ausgehend von 8-Brom- oder 8-Iodpsoralen könnte hingegen eine Aminierung in dieser Position, möglicherweise auch mit aromatischen Aminen realisierbar sein (Schema 74).



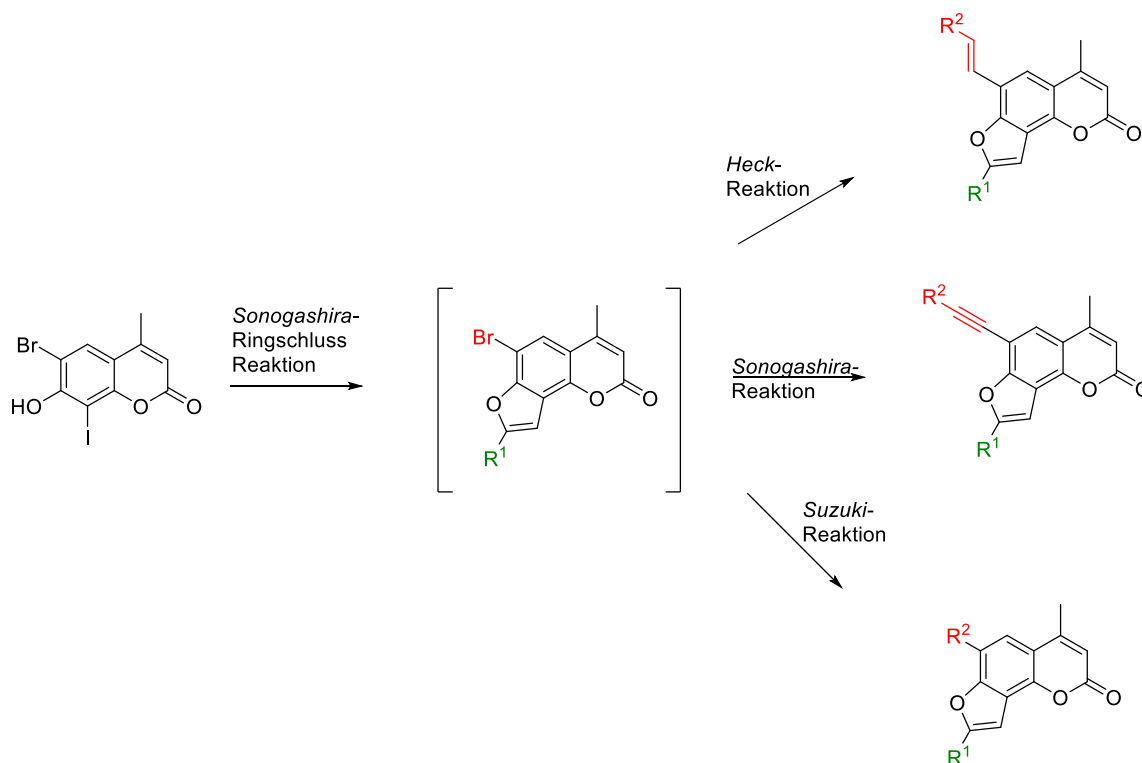
**Schema 74:** Synthese von 8-Aminopsoralenen ausgehend von 8-Brom- bzw. 8-Iodpsoralen.

Darüber hinaus konnte ausgehend von 4-Bromresorcinol eine fünfstufige Syntheseroute etabliert werden, die den Aufbau von 6-Arylangelicine mit einer Methylammoniumgruppe in 5'-Position erlauben. Die Substanzbibliothek könnte durch Einführung von Arylalkinyl- und Arylvinylsubstituenten über *Sonogashira*- und *Heck*-Reaktionen erweitert werden. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Ausdehnung des  $\pi$ -Systems bei gleichbleibender Substitution der 8-substituierten Psoralene eine Erhöhung der HOMO-Energien zur Folge hat. Sollten zukünftige Studien zu Angelicinen ergeben, dass diese ebenfalls einen Photoelektronentransfer mit Guanin als Elektronendonator eingehen, erscheinen Angelicinderivate mit angehobenen HOMO-Energien als interessante Kandidaten. Zusätzlich könnten die Verbindungen durch basische Aufarbeitung neutralisiert und durch Austausch des Gegenions variiert werden (Schema 75).



**Schema 75:** Synthese von 5'-substituierten Methylammoniumangelicinen.

Das 6-Brom-8-iodumbeliferon könnte durch weitere Optimierung im Ein-Topf-Verfahren oder auch im Einzelschritt als Intermediat für die Darstellung von weiteren 5',6-diarylsubstituierten Angelicinen genutzt werden. Nach Aufbau des Angelicingrundgerüsts könnte über *Suzuki*-, *Sonogashira*- oder *Heck*-Kupplung unsymmetrische Systeme in Position 5' und 6 des Angelicins aufgebaut und dessen Struktur-Eigenschafts-Beziehungen genauer untersucht werden (Schema 76).



**Schema 76:** Synthese von 5', 6-substituierten Angelicin-Derivaten zur Untersuchung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Angaben zu allgemeinen Arbeitstechniken und Analytik

Falls nicht anders angegeben, wurden sämtliche Reaktionen in ausgeheizten *Schlenk*-Rohren unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Technische Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung mittels Rotationsverdampfers destilliert. Trockene Lösungsmittel (Dichlormethan, THF und 1,4-Dioxan) wurden der Lösungsmittelrocknungsanlage *MB-SPS 800* der Firma *M. Braun* entnommen. Temperaturen von 0 °C konnten mithilfe von Eis/Wasserbädern eingestellt werden, für -78 °C kamen Aceton-Trockeneis-Bäder zum Einsatz. Kommerziell erhältliche Chemikalien, die nicht selbst hergestellt wurden, stammen von den Firmen *abcr GmbH*, *Acros Organics*, *Sigma Aldrich*, *Carl Roth GmbH & Co. KG*, *Deutero GmbH*, *Merck*, *TCI* und *VWR GmbH* und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Für die Reinigung der Rohprodukte mittels Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 M (Korngröße 0.04 – 0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* unter Verwendung der Flash-Technik bei einem Druck von ca. 2 bar verwendet. Das Rohprodukt wurde zuvor an Celite® 545 der Firma *Carl Roth GmbH & Co. KG* adsorbiert. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie auf DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60, UV<sub>254</sub>) der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* kontrolliert. Die Auswertung erfolgte unter UV-Bestrahlung ( $\lambda = 254$  nm) oder nach Anfärben mit Kaliumpermanganat-Lösung. Als Laufmittel wurden destillierte Lösungsmittel wie Ethylacetat, Dichlormethan und *n*-Hexan in den angegebenen Verhältnissen verwendet.

Zur Charakterisierung der Verbindungen wurden <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-NMR, DEPT-135 und <sup>19</sup>F-NMR-Spektren auf den Geräten *Bruker Avance III-300*, *Bruker Avance III-600* sowie *Bruker NEO evo-600* bei 298 K aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten Aceton-d<sub>6</sub>, Chloroform-d, D<sub>2</sub>O, DMSO-d<sub>6</sub> und Methanol-d<sub>4</sub>. Die chemischen Verschiebungen wurden gegen das Signal des deuterierten Lösungsmittels referenziert (Aceton-d<sub>6</sub>:  $\delta_{\text{H}}$  2.05,  $\delta_{\text{C}}$  29.8, 206.26; CDCl<sub>3</sub>:  $\delta_{\text{H}}$  7.26,  $\delta_{\text{C}}$  77.2; D<sub>2</sub>O:  $\delta_{\text{H}}$  4.79; DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta_{\text{H}}$  2.50,  $\delta_{\text{C}}$  39.5, MeOD:  $\delta_{\text{H}}$  3.31,  $\delta_{\text{C}}$  49.0). Die Signalmultiplizitäten wurde wie folgt abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), p (Pentett), dd (Dublett eines Dubletts), dddd (Dublett von Dublett von Dublett von Dublett), dt (Dublett von Triplet) und m (Multiplet). Die Zuordnung der quartären Kohlenstoffkerne (C<sub>quart</sub>), Methin- (CH), Methylen- (CH<sub>2</sub>) und Methylgruppen (CH<sub>3</sub>) im <sup>13</sup>C-NMR erfolgte anhand von 135-DEPT-Spektren.

Massenspektren wurden im CeMSA@HHU (Center for Molecular and Structural Analytics an der Heinrich-Heine-Universität) auf einem Triple-Quadrupol-Massenspektrometer *MAT TSQ 7000* der Firma *Finnigan MAT* sowie einem *UHR-QTOF maXis 4G* der Firma *Bruker Daltonics* aufgenommen. Die IR-Spektren wurden mit einem *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* unter Verwendung der ATR-Technik gemessen. Die Bewertung der IR-Absorptionsbanden erfolgte als stark (s), mittel (m) und schwach (w).

Die Elementaranalysen wurden mit einem *MICRO CUBE* bzw. einem *Series II Analyser 2400* der Firma *PerkinElmer* am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie durchgeführt. Schmelzpunkte wurden auf dem Gerät *Melting Point B-540* der Firma *Büchi* bestimmt.

Photophysikalische Untersuchungen erfolgten an dem Gerät *Lamda 19* der Firma *PerkinElmer* zur Aufnahme von UV/VIS-Spektren. Zur Bestimmung der molaren Absorptionskoeffizienten wurden Absorptionsmessungen bei fünf verschiedenen Konzentrationen durchgeführt. Die Aufnahme der Emissionsspektren erfolgte auf dem *F7000* Fluoreszenzspektrometer der Firma *Hitachi* oder auf dem *FS5* Spektrometer der Firma *Edinburgh Instruments*. Die Bestimmung der Quantenausbeuten erfolgten absolut mittels einer Ulbricht-Kugel auf dem *FS5* Spektrometer. Die PMMA-Filme wurden durch Lösen einer Mischung aus Polymethylmethacrylat (20 mg) und einem Gewichtsprozent der jeweiligen Verbindung in Dichlormethan hergestellt. Die Lösung wurde auf einen Kunststoffdeckel gegossen und über Nacht getrocknet. Alle Messungen erfolgten in Anwesenheit von Sauerstoff.

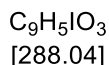
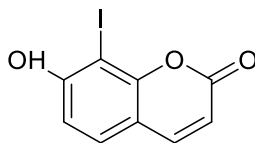
Die Aufnahme der Cyclovoltammogramme erfolgte in einer Zelle (3 mL) mit einer Dreielektrodenanordnung. Es wurden eine Graphit-Arbeits Elektrode, eine Ag/AgCl-Referenzelektrode (3 M) und eine Platinegenelektrode verwendet. Als Elektrolyt diente eine 0.1 M Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat-Lösung in trockenem Acetonitril. Zur Aufnahme wurde der Potentiostat 263A und die Software *VersaStudio* der Firma *E&G Princeton Applied Research* verwendet. Die Cyclovoltammogramme wurden bei einer Vorschubgeschwindigkeit von 100 mV/s aufgenommen. Als interner Standard kam Ferrocen ( $E_{1/2}^0 = 461$  mV) zum Einsatz. Das Potential von Ferrocen wurde in einer separaten Messreihe bei verschiedenen Vorschubgeschwindigkeiten (0.1 - 1.0 Vs<sup>-1</sup>) experimentell bestimmt. Die Potentiale der Proben wurden auf die Wasserstoffelektrode (SHE) umgerechnet, (+ 205 mV vs SHE) um eine Vergleichbarkeit mit literaturbekannten Daten zu gewährleisten.

Die Aufnahme der Kristallstruktur der Verbindung **20e** erfolgte durch *Leonard Karl* im Arbeitskreis von Prof. Dr. *Christian Ganter* an der Heinrich-Heine-Universität.

Quantenchemische Rechnungen erfolgten auf dem HPC-Cluster *Hilbert* des Zentrums für Informations- und Medientechnologie (ZIM) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Verwendung des Softwarepakets Gaussian 16.<sup>[105]</sup>

## 5.2. Syntheseroute zum 8-Iodpsoralen (6)

### 5.2.1. 7-Hydroxy-8-iod-2*H*-chromen-2-on (2)<sup>[85, 143]</sup>



In einem 100 mL Rundkolben wurden 487 mg (3.00 mmol, 1.00 Äq.) Umbelliferon (**1**) in 10 mL einer 25 %igen Ammoniaklösung gelöst. In einem 100 mL Erlenmyerkolben wurde 784 mg Iod (3.09 mmol, 1.03 Äq.) in 10 mL einer 5 %igen KI-Lösung gelöst und diese über eine halbe Stunde zur Reaktionslösung zugegeben. Die Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 2 h lang und wurde im Anschluss mit 2.5 M Schwefelsäure angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, in Methanol gelöst und an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) wurde das Produkt **2** als beiger Feststoff mit einer Ausbeute von 70 % (608 mg, 2.11 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.30.

**Smp.:** 227 (Lit.: 228-232 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD):** δ 4.61 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, MeOD):** δ 74.2 (C<sub>quart.</sub>), 112.9 (CH), 113.8 (CH), 130.5 (CH), 145.9 (CH), 156.8 (C<sub>quart.</sub>), 162.9 (C<sub>quart.</sub>), 163.1 (C<sub>quart.</sub>)\*.

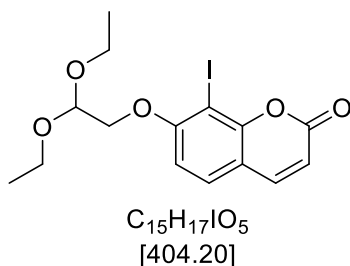
**MS (ESI, m/z (%)):** 289 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3327 (w), 3269 (w), 3246 (w), 3211 (w), 3038 (w), 1701 (m), 1697 (m), 1599 (m), 1535 (m), 1497 (m), 1422 (w), 1404 (s), 1393 (m), 1362 (w), 1306 (m), 1263 (w), 1252 (w), 1233 (s), 1219 (m), 1167 (m), 1140 (s), 1103 (m), 1088 (w), 1028 (m), 968 (w), 928 (m), 837 (s), 804 (w), 791 (m), 756 (w), 714 (w), 648 (s), 631 (s).

**EA ber. für C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>IO<sub>3</sub> [288.0]:** C 37.53, H 1.75; **gef.:** C 37.48, H 1.81.

\* analog zur Literaturstelle konnte einer der quartären Kohlenstoffkerne nicht im <sup>13</sup>C-Spektrum beobachtet werden.

### 5.2.2. 7-(2,2-Diethoxyethoxy)-8-iod-2H-chromen-2-on (4)



In einem sekurierten 25 mL *Schlenk*-Rohr wurden 144 mg (0.500 mmol, 1.00 Äq.) 7-Hydroxy-8-iod-2H-chromen-2-on (**2**) und 86 mg (0.623 mmol, 1.25 Äq.) Kaliumcarbonat vorgelegt. Anschließend wurden 2.5 mL DMF und 0.15 mL (1.00 mmol, 2.00 Äq.) 2-Brom-1,1-diethoxyethan (**3**) zugegeben und die Reaktionslösung wurde bei 110 °C 23 h lang gerührt. Es wurde Ethylacetat (20 mL) zugegeben und die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung (5 mL) und destilliertem Wasser (5 mL) gewaschen. Im Anschluss wurden die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) wurden 70 % (141 mg, 0.349 mmol) des Produktes **4** als farbloser Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.38.

**Smp.:** 148 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 3.27–3.80 (m, 4H), 4.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, 1H).

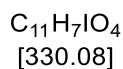
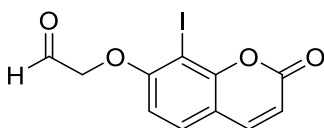
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 15.5 (CH<sub>3</sub>), 64.0 (CH<sub>2</sub>), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 76.6 (C<sub>quart.</sub>), 100.7 (CH), 108.7 (CH), 114.0 (C<sub>quart.</sub>), 114.2 (CH), 129.1 (CH), 143.2 (CH), 155.2 (C<sub>quart.</sub>), 160.6 (C<sub>quart.</sub>), 160.9 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (ESI, m/z (%)):** (405 [M+H]<sup>+</sup>, 60), 289.

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3069 (w), 2976 (w), 2884 (w), 1742 (m), 1724 (m), 1593 (m), 1570 (w), 1537 (m), 1483 (m), 1447 (w), 1408 (m), 1373 (m), 1352 (w), 1290 (m), 1265 (w), 1236 (m), 1169 (w), 1146 (m), 1132 (m), 1115 (m), 1086 (s), 1059 (m), 1045 (m), 986 (w), 943 (m), 922 (m), 887 (w), 841 (m), 824 (m), 804 (w), 787 (m), 756 (m), 727 (m), 613 (w).

**EA ber. für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>5</sub> [404.2]:** C 44.57, H 4.24; **gef.:** C 44.64, H 4.29.

### 5.2.3. 2-((8-Iod-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetaldehyd (5)



In einem 100 mL *Schlenk*-Rohr wurden 4.04 g (10.0 mmol, 1.00 Äq.) 7-(2,2-Diethoxyethoxy)-8-iod-2H-chromen-2-on (4) in 63 mL HCl (1 M) suspendiert und die Reaktionslösung wurde bei 100 °C 4 h lang gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wurde der ausgefallene Feststoff über einen Büchnertrichter abfiltriert und mit kaltem destilliertem Wasser gewaschen. Der isolierte Feststoff wurde anschließend eine Stunde lang bei 160 °C erhitzt. Es wurden 95 % (3.14 g, 9.51 mmol) des Produktes 5 als beiger Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat/n-Hexan 3:1):** 0.21.

**Smp.:** 181 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H).

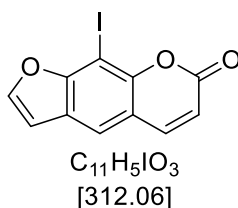
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 73.8 (CH<sub>2</sub>), 76.3 (C<sub>quart.</sub>), 109.3 (CH), 113.4 (CH), 113.9 (C<sub>quart.</sub>), 129.6 (CH), 144.2 (CH), 154.4 (C<sub>quart.</sub>), 159.9 (C<sub>quart.</sub>), 160.0 (C<sub>quart.</sub>), 197.7 (CH).

**MS (EI, m/z (%)):** 331, (13), 330 ([M]<sup>+</sup>, 100), 302 (17), 301 (20), 288 (34), 260 (10), 259 (14), 243 (20), 215 (27), 203 (47), 175 (32), 174 (80), 147 (12), 146 (53), 145 (11), 132 (23), 104 (11).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3073 (w), 2990 (w), 2959 (w), 2922 (w), 2893 (w), 2864 (w), 1717 (m), 1688 (m), 1597 (m), 1537 (m), 1481 (m), 1468 (w), 1402 (m), 1385 (m), 1288 (m), 1256 (w), 1238 (m), 1204 (w), 1144 (m), 1103 (m), 1084 (s), 1057 (m), 989 (w), 920 (m), 910 (m), 833 (s), 812 (m), 789 (m), 756 (m), 727 (m), 700 (w), 633 (m).

**EA ber. für C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>IO<sub>4</sub> [330.1]:** C 40.03, H 2.14; **gef.:** C 40.14, H 2.23.

#### 5.2.4. 9-Iod-7*H*-furo[3,2-*g*]chromen-7-on (**6**)



165 mg (0.500 mmol, 1.00 Äq.) 2-((8-Iod-2-oxo-2*H*-chromen-7-yl)oxy)acetaldehyd (**5**) wurden in 1.0 mL DMSO gelöst und mithilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von 6 h in eine 100 °C heiße NaOH-Lösung (1 M, 10 mL) getropft. Nach Abkühlung der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurden 0.5 mL konzentrierte Salzsäure zugegeben und anschließend Ethylacetat (25 mL). Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 25 mL), die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und an Celite® adsorbiert. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit dem Eluenten 2:1 *n*-Hexan/Ethylacetat und das Produkt **6** wurde als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 25 % (40 mg, 0.128 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.53.

**Smp.:** 222 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.39 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).

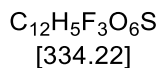
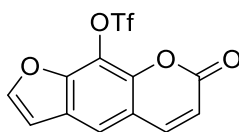
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 66.1 (C<sub>quart.</sub>), 107.6 (CH), 115.3 (CH), 116.3 (C<sub>quart.</sub>), 120.2 (CH), 124.2 (C<sub>quart.</sub>), 144.0 (CH), 147.1 (CH), 151.8 (C<sub>quart.</sub>), 157.8 (C<sub>quart.</sub>), 160.5 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 313 (12), 312 ([M]<sup>+</sup>, 100), 284 ([C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>IO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 59), 157 (31), 129 (58), 127 (17), 101 (18), 75 (20), 74 (17), 51 (11), 50 (10).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3148 (w), 3125 (w), 3090 (w), 2158 (w), 2031 (w), 1965 (w), 1873 (w), 1767 (w), 1717 (s), 1699 (m), 1682 (m), 1642 (w), 1614 (m), 1557 (m), 1541 (m), 1516 (w), 1456 (m), 1420 (m), 1410 (m), 1395 (m), 1362 (w), 1302 (m), 1287 (m), 1258 (w), 1233 (w), 1207 (w), 1175 (m), 1132 (s), 1111 (m), 1088 (m), 1016 (m), 986 (w), 970 (m), 907 (w), 887 (m), 851 (m), 827 (s), 795 (w), 781 (m), 770 (m), 750 (s), 739 (s), 721 (m), 687 (w), 660 (w), 613 (m).

**EA ber. für C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>IO<sub>3</sub> [312.1]:** C 42.34, H 1.62; **gef.:** C 42.52, H 1.81.

### 5.3. 7-Oxo-7H-furo[3,2-g]chromen-9-yl-trifluormethanesulfonat (10)



In einem 100 mL Rundkolben wurden 1.17 g (5.40 mmol, 1.00 Äq.) 8-Methoxypsoralen (**7**) in 19.0 mL Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt. 21.6 mL (21.6 mmol, 4.00 Äq.) Bortribromid (1 M in Dichlormethan) wurden zugegeben und die Reaktionslösung wurde bei 0 °C 4 h lang gerührt. Der Reaktionslösung wurde Eiswasser (20 mL) zugegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und über Nacht unter Vakuum getrocknet. 1.03 g (5.11 mmol, 1.00 Äq.) des Zwischenproduktes **8** wurden in 23 mL Dichlormethan gelöst und erneut auf 0 °C abgekühlt. 1.48 mL (18.1 mmol, 3.60 Äq.) Pyridin und 1.73 mL (10.2 mmol, 2.00 Äq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**9**) wurden zugegeben und die Reaktionslösung wurde bei 0 °C 3 h lang gerührt. Die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von Eiswasser (20 mL) beendet und mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1.5) wurde das Produkt **10** als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 71 % (1.29 g, 3.86 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.48.

**Smp.:** 157 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.45 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 – 7.82 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 107.2 (CH), 115.9 (CH), 116.6 (C<sub>quart.</sub>), 118.8 (q, *J*<sub>CF</sub> = 321.0 Hz, C<sub>quart.</sub>), 19.4 (CH), 121.4 (C<sub>quart.</sub>), 126.4 (C<sub>quart.</sub>), 143.4 (CH), 144.0 (C<sub>quart.</sub>), 147.8 (C<sub>quart.</sub>), 148.2 (CH), 158.4 (C<sub>quart.</sub>).

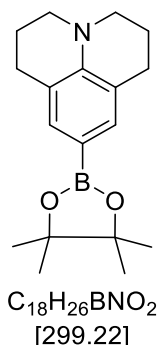
**MS (ESI, m/z (%)):** 376 (32), 352 (11), 335 ([M+H]<sup>+</sup>, 47), 202 ([C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 1748 (m), 1709 (w), 1641 (w), 1618 (w), 1585 (m), 1549 (w), 1433 (m), 1404 (m), 1323 (m), 1292 (w), 1209 (s), 1128 (m), 1113 (m), 1090 (w), 1055 (m), 1016 (m), 980 (m), 889 (w), 878 (m), 843 (w), 800 (m), 754 (s), 743 (m), 725 (w), 679 (w), 652 (w), 606 (m).

**EA ber. für C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [334.2]:** C 43.12, H 1.51, S 9.59; **gef.:** C 43.39, H 1.61, S 9.66.

#### 5.4. Synthese der Boronsäuren 13

##### 9-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,5,6,7-hexahydropyrido[3,2,1-*ij*]quinolin (13h)<sup>[96]</sup>



In einem 25mL sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 252 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 9-Bromjulolidin (**11**) in 5.0 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Es wurden 58 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0), 1.39 mL (10.0 mmol, 10.0 Äq.) Triethylamin und 0.23 mL (1.60 mmol, 1.60 Äq.) Pinakolboran zugegeben und die Reaktionslösung 30 Minuten lang mit Stickstoff entgast. Die Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 96 h lang. Es wurde Dichlormethan (10 mL) zugegeben und die organische Phase mit ges. Natriumsulfit-Lösung (3 x 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 mL), die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan) wurde das Produkt **13h** als gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 45 % (134 mg, 0.448 mmol) erhalten.

$R_f$  ( $CH_2Cl_2$ ): 0.90.

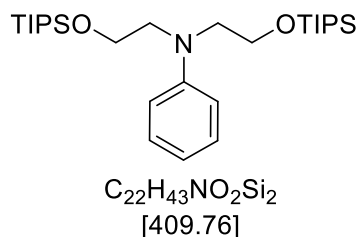
$^1H$ -NMR (300 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (s, 12H), 1.84 – 1.99 (m, 4H), 2.68 (t,  $J = 6.4$  Hz, 4H), 3.13 – 3.23 (m, 4H), 7.08 (t,  $J = 0.9$  Hz, 2H).

$^{13}C$ -NMR (75 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  22.7 ( $CH_2$ ), 25.2 ( $CH_3$ ), 28.3 ( $CH_2$ ), 50.5 ( $CH_2$ ), 83.5 ( $C_{quart.}$ ), 120.7 ( $C_{quart.}$ ), 134.6 (CH), 146.1 ( $C_{quart.}$ ).

MS (ESI,  $m/z$  (%)): 301 (20), 300 ( $[M+H]^+$ , 95), 299 ( $[M]^+$ , 22), 273 (17), 272 (100), 271 (22), 190 (11).

## 5.4.2. Synthese der Diethanolaminophenylboronsäure

### *N,N*-Bis(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)anilin (**16**)



In einem 100 mL Rundkolben wurden 1.81 g (10.0 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Phenyldiethanolamin (**15**) in 10 mL Dichlormethan gelöst. Der Lösung wurden 1.36 g (20.0 mmol, 2.00 Äq.) Imidazol und 3.02 g (20.0 mmol, 2.00 Äq.) Di-*tert*-Butylchlorsilan zugegeben und das Reaktionsgemisch rührte bei Raumtemperatur 16 h lang. Anschließend wurde destilliertes Wasser (15 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Rohprodukt an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) gereinigt. Das Produkt **16** wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 82 % (3.34 g, 8.15 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:10): 0.41.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.04 (s, 12H), 0.89 (s, 18H), 3.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 6.56 – 6.76 (m, 3H), 7.09 – 7.22 (m, 2 H).

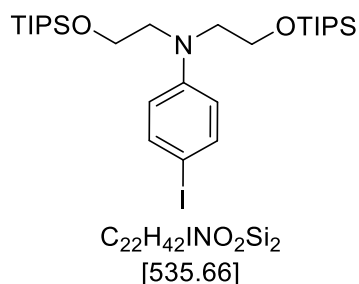
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -5.2 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C<sub>quart</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 111.6 (CH), 115.8 (CH), 129.4 (CH), 148.0 (C<sub>quart</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 409 ([M]<sup>+</sup>, 6), 265 ([C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NOSi]<sup>+</sup>, 19), 264 ([C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NOSi]<sup>+</sup>, 100), 73 (18).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3096 (w), 3063 (w), 3026 (w), 2953 (m), 2928 (m), 2884 (m), 2857 (m), 2737 (w), 1599 (m), 1574 (w), 1504 (m), 1464 (m), 1443 (w), 1387 (w), 1360 (m), 1344 (w), 1321 (w), 1279 (w), 1252 (m), 1225 (w), 1192 (w), 1098 (s), 1038 (w), 1005 (w), 937 (w), 924 (w), 899 (w), 833 (s), 810 (m), 745 (s), 691 (m), 664 (w).

**EA ber. für C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [409.8]:** C 64.49, H 10.58, N 3.42; **gef.:** C: 64.27, H: 10.35, N: 3.53.

### ***N,N*-Bis(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-4-iodanilin (**17**)**



In einem 100 mL Rundkolben wurde 2.10 g (5.13 mmol, 1.00 Äq.) *N,N*-Bis(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)anilin (**16**) in 32 mL 1,4-Dioxan vorgelegt. Der Lösung wurden 32 mL Pyridin zugegeben und die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 3.39 g (13.3 mmol, 2.60 Äq.) Iod wurde die Lösung erst bei 0 °C für 2 h und anschließend bei Raumtemperatur eine weitere Stunde gerührt. Danach wurde ges. Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben bis sich die braune Reaktionslösung entfärbte und die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Rohprodukt an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) gereinigt. Das Produkt **14** wurde mit einer Ausbeute von 86 % (2.36 g, 4.40 mmol) als farbloser Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:10): 0.41.

**Smp.:** 50 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.02 (s, 12 H), 0.88 (s, 18 H), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 4 H), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 4 H), 6.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H).

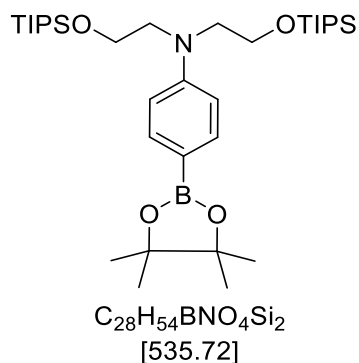
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -6.2 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C<sub>quart.</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 76.3 (C<sub>quart.</sub>), 114.1 (CH), 137.8 (CH), 147.7 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 535 ([M]<sup>+</sup>, 12), 391 (16), 390 (90), 265 ([C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NOSi]<sup>+</sup>, 20), 264 ([C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NOSi]<sup>+</sup>, 100), 159 (11), 147 (16), 132 (14).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 2953 (m), 2928 (m), 2884 (w), 2857 (m), 1597 (m), 1504 (s), 1464 (w), 1387 (w), 1360 (m), 1281 (w), 1252 (m), 1227 (w), 1192 (w), 1099 (s), 1005 (w), 953 (w), 924 (w), 835 (s), 812 (w), 775 (s), 745 (m), 692 (w).

**EA ber. für C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>INO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [535.7]:** C 49.33, H 7.90, N 2.61; **gef.:** C 49.51, H 8.04, N 2.59.

***N,N*-Bis(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (**13i**)**



214 mg (0.400 mmol, 1.00 Äq.) *N,N*-Bis(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-4-iodanilin (**14**) wurden in einem sekurierten 25 mL *Schlenk*-Rohr in 2.0 mL 1,4-Dioxan vorgelegt. Es wurden 23 mg (0.020 mmol, 5.0 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) zugegeben und die Reaktionslösung 10 Minuten mit Stickstoff entgast. Anschließend wurden 0.56 mL (4.00 mmol, 10.0 Äq.) Triethylamin und 0.13 mL (0.920 mmol, 2.30 Äq.) Pinakolboran zugegeben. Das Reaktionsgemisch rührte bei 80 °C 7 h lang. Zum Abbruch der Reaktion wurde destilliertes Wasser (20 mL) zugeben und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) wurde das Produkt **13i** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 61 % (130 mg, 0.243 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:15):** 0.38.

**Smp.:** 79 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.03 (s, 12H), 0.88 (s, 18H), 1.32 (s, 12H), 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 3.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ -5.2 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C<sub>quart.</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 53.5 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 83.3 (C<sub>quart.</sub>), 110.7 (CH), 136.5 (CH), 150.2 (C<sub>quart.</sub>).\*

**MS (ESI, *m/z* (%)):** 537 (36), 536 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 535 (21).

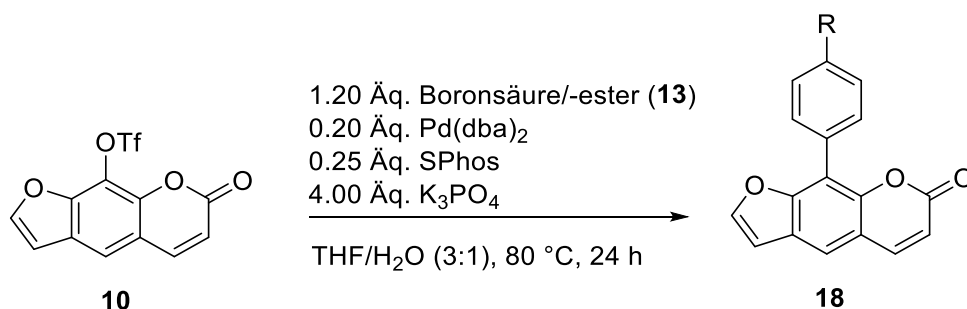
**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 2953 (w), 2928 (w), 2884 (w), 2857 (w), 1599 (m), 1504 (m), 1462 (m), 1443 (w), 1387 (w), 1360 (m), 1321 (w), 1252 (m), 1225 (w), 1192 (w), 1098 (s), 1038 (m), 1005 (m), 935 (w), 926 (w), 899 (w), 833 (s), 810 (m), 773 (s), 745 (s), 691 (m), 664 (m).

**HR-MS: ESI (*m/z*) ber. für [C<sub>28</sub>H<sub>54</sub>BNO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>:** 536.3763; **gef.:** 536.3744 (100%).

\*ein quartäres Kohlenstoff konnte im <sup>13</sup>C-Spektrum nicht beobachtet werden

## 5.5. Synthese der 8-Arylpsoralenderivate **18**

### 5.5.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 1 (AV 1) – Suzuki-Kupplung



8-Triflatopsoralen (**10**) (1.00 Äq.) wurde in einem sekurierten 25 mL *Schlenk*-Rohr in trockenem THF vorgelegt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde die Boronsäure **13** (1.20 Äq.), Kaliumphosphat (3.00 Äq.), Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) (20 mol%), Sphos (25 mol%) und destilliertes Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min mit Stickstoff gespült und rührte bei 80 °C 24 h lang. Nach dem Abkühlen wurde destilliertes Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat) gereinigt.

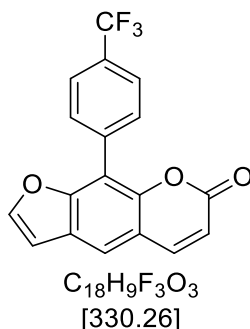
**Tabelle 37:** Experimentelle Details zur Synthese von 8-substituierten Psoralen **18**.

Eintrag	<b>10</b> [mg] (mmol)	Boronsäure (-ester) <b>13</b> [mg] (mmol)	Pd(dba) <sub>2</sub> /Sphos [mg] (µmol)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mg] (mmol)	THF/H <sub>2</sub> O [mL]	Produkt <b>18</b> [mg] (mmol)
1	134 (0.400)	<b>13a</b> , 91 (0.480)	46 (80) 41 (100)	340 (1.60)	2.0/0.65	<b>18a</b> , 87 (0.263) 66%
2	134 (0.400)	<b>13b</b> , 59 (0.480)	46 (80) 41 (100)	340 (1.60)	2.0/0.65	<b>18b</b> , 84 (0.320) 80%
3	269 (0.800)	<b>13c</b> , 130 (1.20)	92 (160)/ 82 (200)	680 (3.20)	4.0/1.33	<b>18c</b> , 66 (0.239) 30%
4	134 (0.400)	<b>13d</b> , 73 (0.480)	46 (80)/ 41 (100)	340 (1.60)	2.0/0.65	<b>18d</b> , 75 (0.257) 64%
5	269	<b>13e</b> , 237	92 (160)/	680	4.0/1.33	<b>18e</b> , 113

	(0.800)	(0.960)	82 (200)	(3.20)		(0.370)
						46%
6	269	<b>13f</b> , 277	92 (160)/	680	4.0/1.33	<b>18f</b> , 281
	(0.800)	(0.960)	82 (200)	(3.20)		(0.654)
						82%
7	200	<b>13g</b> , 251	69 (120)/	510	3.0/1.0	<b>18g</b> , 258
	(0.600)	(0.720)	57 (140)	(2.40)		(0.527)
						88%
8	334	<b>13h</b> , 358	115 (200)/	849	5.0/1.6	<b>18h</b> , 138
	(1.00)	(1.20)	99 (240)	(4.00)		(0.386)
						39%

## 5.5.2 spektroskopische Daten

### 9-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (18a)



Die Synthese erfolgte analog zu **AV1**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1) wurde das Produkt **18a** mit einer Ausbeute von 66 % (87 mg, 0.263 mmol) als farbloser Feststoff isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1.5): 0.44.

**Smp.:** 229 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.94 (m, 3H).

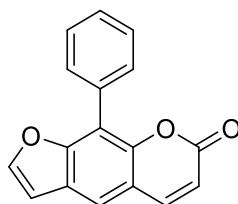
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 106.9 (CH), 113.0 (C<sub>quat.</sub>), 114.9 (CH), 116.1 (C<sub>quat.</sub>), 119.9 (CH), 125.0 (C<sub>quat.</sub>), 125.5 (q, *J*<sub>CF</sub> = 3.9 Hz, C<sub>quat.</sub>), 128.2 (q, *J*<sub>CF</sub> = 319.5 Hz, C<sub>quat.</sub>), 130.7 (C<sub>quat.</sub>), 131.1 (CH), 144.5 (CH), 147.3 (CH), 148.5 (C<sub>quat.</sub>), 154.2 (C<sub>quat.</sub>), 160.6 (C<sub>quat.</sub>).

**MS (EI, *m/z* (%)):** 331 (31), 330 ([M]<sup>+</sup>, 100), 303 (23), 302 (91), 273 (14), 225 (14), 205 (34), 196 (11), 177 (16), 176 (55), 175 (17), 155 (12), 151 (20), 150 (10), 127 (17), 88 (24), 87 (14), 75 (16), 74 (10), 69 ([CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 23), 63 (10), 51 (13).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3129 (w), 3069 (w), 2922 (w), 2843 (w), 1717 (s), 1699 (m), 1667 (w), 1611 (m), 1591 (m), 1408 (m), 1393 (m), 1327 (s), 1290 (m), 1269 (m), 1223 (w), 1153 (m), 1113 (s), 1086 (m), 1069 (m), 1020 (m), 986 (m), 957 (w), 945 (w), 918 (m), 891 (m), 849 (s), 820 (m), 802 (w), 758 (s), 725 (m), 681 (m), 623 (m).

**EA ber. für C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [330.3]:** C 65.46, H 2.75; **gef.:** C 65.23, H 2.83.

### 9-Phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (18b)<sup>[24]</sup>



C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>  
[262.26]

Die Synthese erfolgte analog zu **AV1**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1) wurde das Produkt **18b** mit einer Ausbeute von 80 % (84 mg, 0.320 mmol) als farbloser Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.67.

**Smp.:** 199 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.41 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.49 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.79 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

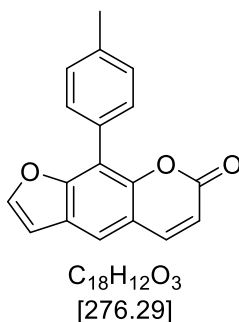
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 106.7 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (CH<sub>2</sub>), 114.8 (C<sub>quart.</sub>), 116.1 (C<sub>quart.</sub>), 119.0 (CH<sub>2</sub>), 124.8 (C<sub>quart.</sub>), 128.6 (CH<sub>2</sub>), 128.6 (CH<sub>2</sub>), 130.1 (C<sub>quart.</sub>), 130.6 (CH<sub>2</sub>), 144.6 (CH<sub>2</sub>), 147.1 (CH<sub>2</sub>), 148.5 (C<sub>quart.</sub>), 154.5 (C<sub>quart.</sub>), 161.0 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 263 (20), 262 ([M]<sup>+</sup>, 100), 235 (12), 234 (66), 205 (18), 178 (14), 177 (13), 176 (26), 152 (10), 151 (11), 88 (17), 76 (24), 75 (12), 63 (11).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3977 (w), 3418 (w), 3144 (w), 3113 (w), 3100 (w), 3063 (w), 3042 (w), 1964 (w), 1711 (s), 1680 (m), 1645 (w), 1626 (m), 1605 (m), 1589 (m), 1527 (w), 1503 (w), 1450 (w), 1420 (w), 1391 (m), 1362 (m), 1335 (m), 1292 (m), 1271 (w), 1223 (w), 1188 (w), 1157 (s), 1130 (s), 1113 (s), 1082 (m), 1030 (m), 988 (m), 916 (m), 870 (s), 856 (m), 824 (m), 810 (m), 781 (w), 754 (s), 725 (m), 694 (s), 664 (m), 617 (m).

**EA ber. für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [262.3]:** C 77.86, H 3.84; **gef.:** C 77.95, 3.69.

### 9-(*p*-Tolyl)-7*H*-furo[3,2-*g*]chromen-7-on (**18c**)



Die Synthese erfolgte analog zu **AV1**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) wurde das Produkt **18c** mit einer Ausbeute von 30 % (66 mg, 0.239 mmol) als farbloser Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.68.

**Smp.:** 196 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.44 (s, 3H), 6.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.65 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

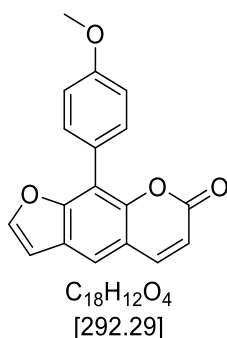
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 21.5 (CH<sub>3</sub>), 106.7 (CH), 114.7 (CH), 114.7 (C<sub>quart.</sub>), 116.1 (C<sub>quart.</sub>), 118.7 (CH), 124.8 (C<sub>quart.</sub>), 127.0 (C<sub>quart.</sub>), 129.3 (CH), 130.5 (CH), 138.5 (C<sub>quart.</sub>), 144.6 (CH), 147.1 (CH), 148.5 (C<sub>quart.</sub>), 154.5 (C<sub>quart.</sub>), 161.0 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, *m/z* (%)):** 277 (21), 276 ([M]<sup>+</sup>, 100), 248 (44), 247 (14), 219 (10), 205 (11), 191 (15), 190 (12), 189 (25), 176 (15), 165 (11).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3977 (w), 3418 (w), 3144 (w), 3113 (w), 3100 (w), 3063 (w), 3042 (w), 1964 (w), 1711 (s), 1680 (m), 1645 (w), 1626 (m), 1605 (m), 1589 (m), 1527 (w), 1503 (w), 1450 (w), 1420 (w), 1391 (m), 1362 (m), 1335 (m), 1292 (m), 1271 (w), 1223 (w), 1188 (w), 1157 (s), 1130 (s), 1113 (s), 1082 (m), 1030 (m), 988 (m), 916 (m), 870 (s), 856 (m), 824 (m), 810 (m), 781 (w), 754 (s), 725 (m), 694 (s), 664 (m), 617 (m).

**EA ber. für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> [276.3]:** C 78.25, H 4.38; **gef.:** C 77.98, H 4.35.

### 9-(4-Methoxyphenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (18d)



Die Synthese erfolgte analog zu **AV1**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1) wurde das Produkt **18d** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 64 % (75 mg, 0.257 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1.5): 0.40.

**Smp.:** 198 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.89 (s, 3H), 6.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.66 – 7.74 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

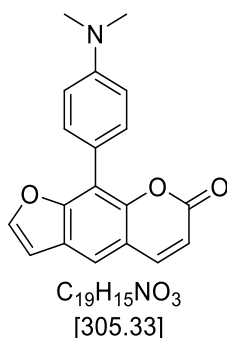
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 55.5 (CH<sub>3</sub>), 106.7 (CH), 114.1 (CH), 114.3 (C<sub>quart.</sub>), 114.6 (CH), 116.1 (C<sub>quart.</sub>), 118.5 (CH), 122.2 (C<sub>quart.</sub>), 124.8 (C<sub>quart.</sub>), 131.9 (CH), 144.7 (CH), 147.0 (CH), 148.4 (C<sub>quart.</sub>), 154.5 (C<sub>quart.</sub>), 159.8 (C<sub>quart.</sub>), 161.0 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 293 (18), 292 ([M]<sup>+</sup>, 100), 277 ([C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 24), 249 (18), 221 (32), 165 (16), 149 (12).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3121 (w), 3067 (w), 3019 (w), 2978 (w), 2837 (w), 1713 (s), 1699 (m), 1614 (m), 1589 (m), 1547 (m), 1516 (s), 1504 (m), 1464 (m), 1433 (m), 1404 (m), 1391 (m), 1362 (w), 1339 (m), 1290 (m), 1252 (s), 1225 (m), 1182 (m), 1161 (m), 1119 (s), 1109 (m), 1084 (m), 1022 (s), 988 (m), 870 (m), 818 (s), 799 (m), 783 (m), 758 (s), 748 (m).

**EA ber. für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> [292.3]:** C 73.97, H 4.14; **gef.:** C 73.89, H 4.22.

### 9-(4-(Dimethylamino)phenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (18e)



Die Synthese erfolgte analog zu **AV1**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1) wurde das Produkt **18e** als leicht gelblicher Feststoff mit einer Ausbeute von 46 % (113 mg, 0.370 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat /*n*-Hexan 1:1): 0.71.

**Smp.:** 212 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 3.04 (s, 6H), 6.38 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.75 – 6.96 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.63 – 7.74 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H).

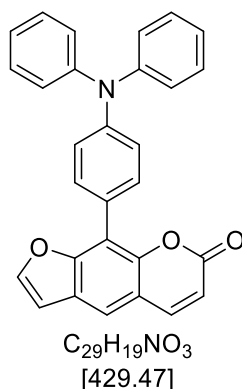
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 40.5 (CH<sub>3</sub>), 106.6 (CH), 112.3 (CH), 114.5 (CH), 115.0 (C<sub>quart.</sub>), 116.1 (C<sub>quart.</sub>), 117.4 (C<sub>quart.</sub>), 117.7 (CH), 124.7 (C<sub>quart.</sub>), 131.4 (CH), 144.8 (CH), 146.9 (CH), 148.4 (C<sub>quart.</sub>), 150.5 (C<sub>quart.</sub>), 154.5 (C<sub>quart.</sub>), 161.2 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 306 (18), 305 ([M]<sup>+</sup>, 100), 304 (68), 138 (25).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3408 (w), 3142 (w), 3121 (w), 2986 (w), 2965 (w), 2887 (w), 2847 (w), 2795 (w), 1705 (s), 1609 (m), 1589 (m), 1524 (m), 1506 (w), 1472 (w), 1433 (w), 1418 (w), 1395 (m), 1335 (m), 1290 (m), 1269 (w), 1206 (m), 1153 (m), 1126 (s), 1111 (m), 1084 (w), 1061 (w), 1024 (m), 986 (m), 945 (w), 918 (w), 889 (m), 858 (w), 820 (m), 804 (m), 781 (w), 756 (s), 746 (m), 718 (w), 699 (w).

**EA ber. für C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [305.3]:** C 74.74, H 4.95, N 4.59; **gef.:** C 74.60, H 5.02, N 4.42.

### 9-(4-(Diphenylamino)phenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (18f)



Die Synthese erfolgte analog zu **AV1**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1) wurde das Produkt **18f** als brauner Feststoff mit einer Ausbeute von 82 % (281 mg, 0.654 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.50.

**Smp.:** 252 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 6.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.99 – 7.27 (m, 9H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 4H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

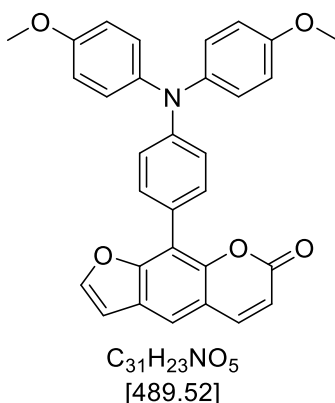
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 106.9 (CH), 112.8 (C<sub>quart.</sub>), 114.0 (CH), 115.9 (C<sub>quart.</sub>), 119.5 (CH), 121.8 (CH), 123.3 (C<sub>quart.</sub>), 123.6 (CH), 124.4 (C<sub>quart.</sub>), 124.6 (CH), 129.7 (CH), 131.5 (CH), 145.5 (CH), 146.9 (C<sub>quart.</sub>), 147.3 (C<sub>quart.</sub>), 147.8 (C<sub>quart.</sub>), 148.0 (CH), 153.5 (C<sub>quart.</sub>), 160.1 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, *m/z* (%)):** 431 (30), 430 ([M]<sup>+</sup>, 100), 429 (36), 215 (20), 187 (20), 176 (11), 167 (14), 77 (28).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3138 (w), 3107 (w), 3061 (w), 3042 (w), 1717 (s), 1699 (m), 1682 (w), 1609 (w), 1585 (m), 1545 (w), 1512 (m), 1487 (m), 1456 (w), 1425 (m), 1412 (m), 1396 (m), 1325 (m), 1300 (m), 1285 (m), 1263 (w), 1225 (w), 1196 (w), 1155 (m), 1138 (m), 1121 (m), 1092 (w), 1028 (m), 989 (m), 955 (w), 941 (w), 920 (w), 901 (w), 878 (w), 870 (w), 816 (m), 756 (s), 746 (m), 719 (m), 702 (s), 667 (w), 640 (w), 615 (w).

**EA ber. für C<sub>29</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [429.5]:** C 81.10, H 4.46, N 3.26; **gef.:** C 80.95, H 4.42, N 3.18.

## 9-(4-(Bis(4-methoxyphenyl)amino)phenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (18g)



Die Synthese erfolgte analog zu **AV1**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1) wurde das Produkt **18g** als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 88 % (258 mg, 0.527 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.45.

**Smp.:** 250 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 3.76 (s, 6H), 6.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.78 – 6.91 (m, 2H), 6.91 – 7.08 (m, 4H), 7.08 – 7.30 (m, 5H), 7.38 – 7.72 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

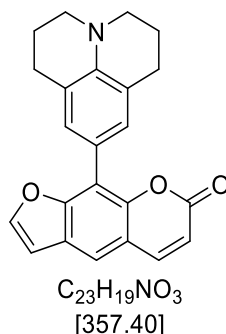
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 55.59 (CH<sub>3</sub>), 55.62 (CH<sub>3</sub>), 106.7 (CH), 114.5 (CH), 114.6 (C<sub>quart.</sub>), 114.9 (CH), 116.1 (C<sub>quart.</sub>), 118.1 (CH), 119.2 (CH), 121.0 (C<sub>quart.</sub>), 124.8 (C<sub>quart.</sub>), 127.3 (CH), 131.2 (CH), 140.6 (CH), 144.8 (CH), 146.9 (CH), 148.4 (C<sub>quart.</sub>), 148.9 (C<sub>quart.</sub>), 154.5 (C<sub>quart.</sub>), 156.3 (C<sub>quart.</sub>), 161.1 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (ESI, *m/z* (%)):** 491 (25), 490 ([M]<sup>+</sup>, 72), 474 ([C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 100), 459 (11), 427 ([C<sub>29</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 12), 383 ([C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 17), 382 ([C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 15).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3134 (w), 3109 (w), 1724 (s), 1699 (w), 1663 (w), 1607 (m), 1587 (m), 1566 (w), 1543 (w), 1504 (s), 1456 (w), 1439 (w), 1321 (w), 1300 (w), 1287 (m), 1263 (w), 1238 (m), 1221 (w), 1192 (m), 1157 (m), 1136 (m), 986 (m), 947 (w), 835 (s), 819 (m), 783 (w), 762 (m), 746 (w), 723 (m), 689 (w).

**EA ber. für C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> [489.5]:** C 76.06, H 4.74, N 2.86; **gef.:** C 75.90, H 4.66, N 2.82.

**9-(2,3,6,7-Tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinolin-9-yl)-7*H*-furo[3,2-*g*]chromen-7-on  
(18h)**



Die Synthese erfolgte analog zu **AV1**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1) wurde das Produkt als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 39 % (138 mg, 0.386 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.45.

**Smp.:** 219 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.02 (p, *J* = 6.3 Hz, 4 H), 2.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 3.07 – 3.32 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

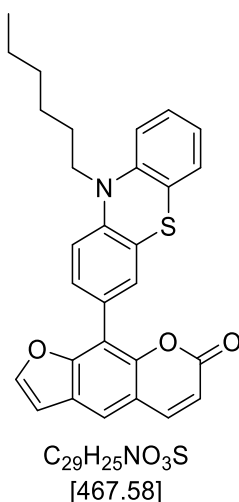
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 22.1 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 106.6 (CH), 114.5 (CH), 115.4 (C<sub>quart.</sub>), 116.1 (CH), 116.2 (C<sub>quart.</sub>), 117.4 (C<sub>quart.</sub>), 121.2 (C<sub>quart.</sub>), 124.6 (C<sub>quart.</sub>), 129.1 (CH), 143.3 (C<sub>quart.</sub>), 144.7 (CH), 146.8 (CH), 148.4 (C<sub>quart.</sub>), 154.7 (C<sub>quart.</sub>), 161.3 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 358 (20), 357 ([M]<sup>+</sup>, 100), 356 (49), 328 (19), 164 (10).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3136 (w), 3109 (w), 3059 (w), 2941 (w), 2918 (w), 2886 (w), 2841 (w), 2814 (w), 2789 (w), 1705 (s), 1663 (w), 1638 (w), 1609 (m), 1585 (m), 1541 (m), 1497 (m), 1462 (m), 1416 (w), 1402 (w), 1391 (m), 1354 (w), 1342 (m), 1304 (m), 1273 (m), 1240 (w), 1202 (m), 1175 (m), 1153 (m), 1128 (s), 1115 (m), 1084 (m), 1069 (w), 1049 (w), 1022 (m), 984 (m), 970 (w), 918 (w), 889 (m), 874 (m), 822 (s), 791 (m), 770 (m), 748 (m), 731 (m), 625 (m).

**EA ber. für C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [357.4]:** C 77.29, H 5.36, N 3.92; **gef.:** C 77.07, H 5.25, N 3.70.

### 9-(10-Hexyl-10H-phenothiazin-3-yl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (**18i**)



In einem sekurierten 25 mL *Schlenk*-Rohr wurden 174 mg (0.480 mmol, 1.20 Äq.) 3-Brom-10-hexyl-10H-phenothiazin (**19**) mit einer Glaspipette vorgelegt. Es wurden 2 mL THF zugegeben, die Pipette damit durchgespült und die Lösung anschließend auf -78 °C heruntergekühlt. Nach der Zugabe von 0.360 mL BuLi (1.60 M, 1.44 Äq.) rührte die Reaktionslösung 15 Min lang bei -78 °C. Nach Zugabe von 0.067 mL (0.600 mmol, 1.51 Äq.) Trimethylborat wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Daraufhin wurden 0.65 mL destilliertes Wasser, 134 mg (0.400 mmol, 1.00 Äq.) 8-Triflatopsoralen **10**, 340 mg (1.60 mmol, 4.00 Äq.) Kaliumphosphat, 46 mg (0.080 mmol, 20 mol%) Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) und 41 mg (0.100 mmol, 25 mol%) SPhos hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 Min lang mit Stickstoff gespült und bei 80 °C 24 h lang gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde destilliertes Wasser (10 mL) hinzugegeben und das Rohprodukt mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1) wurde das Produkt **18i** mit einer Ausbeute von 80 % (149 mg, 0.319 mmol) als orangener Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1):** 0.72.

**Smp.:** 153 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):** δ 0.39 – 1.02 (m, 3H), 1.22 – 1.43 (m, 4H), 1.47 – 1.62 (m, 3H), 1.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 – 7.12 (m, 2H), 7.16 – 7.30 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.89 – 8.02 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):** δ 14.3 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 107.7 (CH), 113.7 (C<sub>quart.</sub>), 115.1 (CH), 116.2 (CH), 116.7 (CH), 117.0 (C<sub>quart.</sub>), 120.2

(CH), 123.5 (CH), 125.0 (C<sub>quart.</sub>), 125.1 (C<sub>quart.</sub>), 125.3 (C<sub>quart.</sub>), 125.6 (C<sub>quart.</sub>), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 129.9 (CH), 130.8 (CH), 145.7 (CH), 145.9 (C<sub>quart.</sub>), 146.3 (C<sub>quart.</sub>), 148.3 (CH), 149.3 (C<sub>quart.</sub>), 154.9 (C<sub>quart.</sub>), 160.6 (C<sub>quart.</sub>).

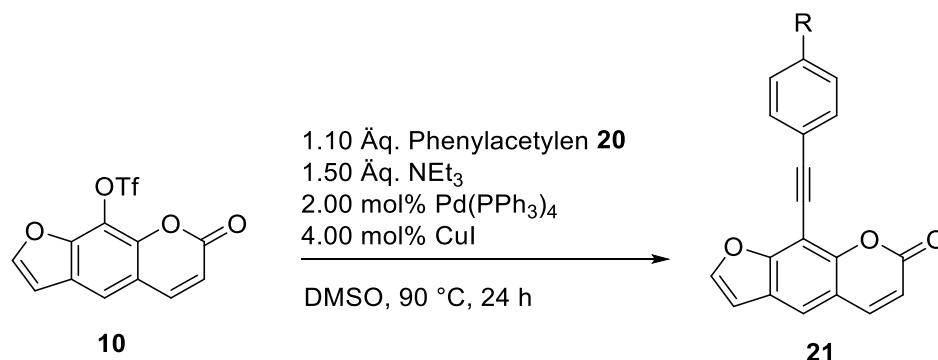
**MS (EI, m/z (%)):** 469 (11), 468 (36), 467 ([M]<sup>+</sup>, 96), 433 (10), 397 (13), 396 ([C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>, 44), 384 (11), 383 (33), 382 ([C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>, 100), 364 (20), 354 (13).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 2951 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1715 (s), 1607 (w), 1589 (m), 1576 (m), 1460 (m), 1433 (w), 1387 (w), 1337 (m), 1290 (w), 1267 (w), 1250 (m), 1225 (w), 1155 (m), 1128 (s), 1115 (m), 1084 (w), 1026 (m), 988 (m), 885 (m), 833 (w), 818 (m), 762 (m), 745 (s), 725 (m).

**EA ber. für C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S [467.6]:** C 74.49, H 5.39, N 3.00, S 6.86; **gef.:** C 74,44, H 5.49, N 2.76, S 6.81.

## 5.6. Synthese der 8-alkinylsubstituierten Psoralenderivate **21**

### 5.6.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 2 (AV 2) – *Sonogashira*-Kupplung



8-Triflatopsoralen (**10**) (1.00 Äq.) wurde in einem 25 mL *Schlenk*-Rohr unter Stickstoffatmosphäre in DMSO gelöst. Anschließend wurde das Alkin **20** (1.10 Äq.), Triethylamin (1.50 Äq.), Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (2 mol%) und Kupferiodid (4 mol%) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min lang mit Stickstoff gespült und rührte bei 90 °C 24 h lang. Nach dem Abkühlen wurde destilliertes Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Rohprodukt an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt.

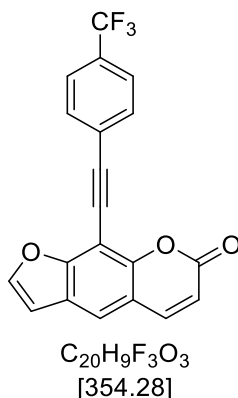
**Tabelle 38:** Experimentelle Details zur Synthese von Verbindungen **21**.

Eintrag	Psoralen <b>10</b> [mg] ([mmol])	Alkin <b>20</b> [mg/ml] (mmol)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [mg] (μmol)	CuI [mg] (μmol)	NEt <sub>3</sub> [mL] (mmol)	DMSO [mL]	Produkt <b>21</b> [mg] (mmol)
1	334 (1.00)	<b>20a</b> , 0.18 (1.10)	23 (20)	7.6 (40)	0.21 (1.51)	4.5	<b>21a</b> , 294 (0.830) 83 %
2	167 (0.500)	<b>20b</b> , 56 (0.550)	12 (10)	3.8 (20)	0.10 (0.72)	2.2	<b>21b</b> , 66 (0.231) 46 %
3	334 (1.00)	<b>20c</b> , 128 (1.10)	23 (20)	7.6 (40)	0.21 (1.51)	4.5	<b>21c</b> , 216 (0.720) 72 %
4	334	<b>20d</b> , 145	23	7.6	0.21	4.5	<b>21d</b> , 264

	(1.00)	(1.10)	(20)	(40)	(1.51)		(0.835)
							84 %
5	167	<b>20e, 80</b>	12	3.8	0.10	2.2	<b>21e, 95</b>
	(0.500)	(0.550)	(10)	(20)	(0.72)		(0.288)
							58 %
6	334	<b>20f, 296</b>	23	7.6	0.21	4.5	<b>21f, 270</b>
	(1.00)	(1.10)	(20)	(40)	(1.51)		(0.595)
							60 %

## 5.6.2. spektroskopische Daten

### 9-((4-(Trifluormethyl)phenyl)ethinyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (21a)



Die Synthese erfolgte analog zu **AV2**. Das Produkt **21a** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1.5) als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 83 % (294 mg, 0.830 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.62.

**Smp.:** 180 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.71 (m, 3H), 7.75 – 7.89 (m, 4H).

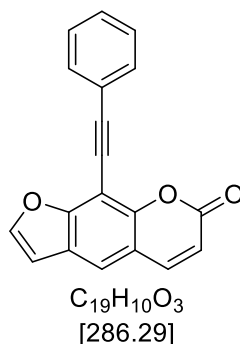
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 80.1 (C<sub>quart.</sub>), 97.0 (C<sub>quart.</sub>), 98.7 (C<sub>quart.</sub>), 107.0 (CH), 115.3 (CH), 115.7 (C<sub>quart.</sub>), 120.4 (CH), 124.0 (q, *J*<sub>CF</sub> = 272.2, C<sub>quart.</sub>), 124.5 (C<sub>quart.</sub>), 125.4 (q, *J*<sub>CF</sub> = 3.6 Hz, CH), 130.7 (q, *J*<sub>CF</sub> = 32.7 Hz, C<sub>quart.</sub>), 132.4 (C<sub>quart.</sub>), 144.0 (CH), 147.4 (CH), 152.3 (C<sub>quart.</sub>), 156.5 (C<sub>quart.</sub>), 160.3 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 355 (26), 354 ([M]<sup>+</sup>, 100), 335 ([M-F]<sup>+</sup>, 7), 327 (17), 326 (74), 269 (13), 200 (16).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3422 (w), 3292 (w), 3167 (w), 3121 (w), 3076 (w), 1713 (s), 1605 (m), 1589 (m), 1539 (w), 1514 (w), 1425 (w), 1402 (m), 1342 (m), 1321 (s), 1294 (m), 1277 (w), 1238 (w), 1171 (m), 1125 (s), 1105 (s), 1067 (s), 1020 (m), 115 (m), 982 (m), 959 (m), 903 (m), 876 (m), 839 (s), 822 (m), 793 (w), 779 (m), 748 (m), 719 (m), 694 (w), 669 (w), 642 (m), 625 (w).

**EA ber. für C<sub>20</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [354.3]:** C 77.86, H 3.84; **gef.:** C 77.95, 3.69.

### 9-(Phenylethynyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (21b)



Die Synthese erfolgt nach **AV2**. Das Produkt **21b** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:3 → 1:2) als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 46 % (66 mg, 0.231 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.50.

**Smp.:** 190 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 6.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.50 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.65 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.88 (m, 2H).

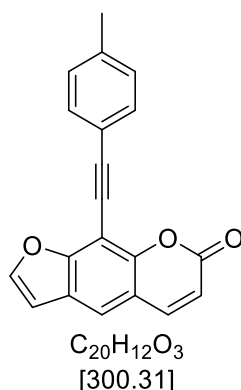
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 77.6 (C<sub>quart.</sub>), 97.7 (C<sub>quart.</sub>), 100.4 (C<sub>quart.</sub>), 106.9 (CH), 115.1 (CH), 115.7 (C<sub>quart.</sub>), 119.7 (CH), 122.7 (C<sub>quart.</sub>), 124.4 (C<sub>quart.</sub>), 128.5 (CH), 129.1 (CH), 132.1 (CH), 144.0 (CH), 147.2 (CH), 152.1 (C<sub>quart.</sub>), 156.4 (C<sub>quart.</sub>), 160.5 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 287 (23), 286 ([M]<sup>+</sup>, 100), 258 (41), 201 (11), 200 (19), 101 ([C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>], 13), 85 (14).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3574 (w), 3524 (w), 3480 (w), 3426 (w), 3325 (w), 3169 (w), 3142 (w), 3117 (w), 3061 (w), 2739 (w), 2710 (w), 2664 (w), 2606 (w), 2587 (w), 2506 (w), 1728 (s), 1713 (s), 1620 (m), 1601 (m), 1584 (m), 1558 (w), 1541 (w), 1516 (w), 1491 (m), 1441 (w), 1427 (w), 1418 (w), 1398 (m), 1362 (w), 1339 (m), 1292 (m), 1277 (m), 1242 (w), 1208 (w), 1177 (m), 1140 (s), 1119 (m), 1092 (m), 1070 (w), 1038 (w), 1026 (m), 999 (w), 984 (m), 930 (w), 912 (w), 887 (m), 874 (m), 862 (m), 826 (m), 814 (w), 752 (s), 745 (m), 725 (m), 689 (m), 665 (w), 635 (m), 602 (w).

**EA ber. für C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [286.3]:** C 79.58, H 3.56; **gef.:** C 79.71, H 3.52.

**9-(*p*-Tolylethynyl)-7*H*-furo[3,2-*g*]chromen-7-on (21c)**



Die Synthese erfolgt nach **AV2**. Das Produkt **21c** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:3 → 1:2) als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 72 % (216 mg, 0.720 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1):** 0.53.

**Smp.:** 171 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.40 (s, 3H), 6.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.23 (m, 2H), 7.52 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.72 – 7.88, (m, 2H).

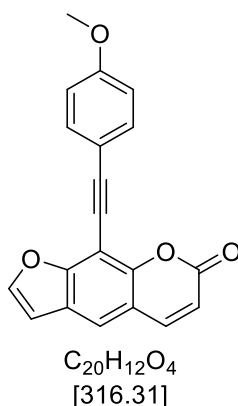
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 21.7 (CH<sub>3</sub>), 77.0 (C<sub>quart.</sub>), 97.9 (C<sub>quart.</sub>), 100.7 (C<sub>quart.</sub>), 106.9 (CH), 115.0 (CH), 115.6 (C<sub>quart.</sub>), 119.5 (CH), 119.7 (C<sub>quart.</sub>), 124.3 (C<sub>quart.</sub>), 129.2 (CH), 132.0 (CH), 139.3 (C<sub>quart.</sub>), 144.1 (CH), 147.2 (CH), 152.0 (C<sub>quart.</sub>), 156.3 (C<sub>quart.</sub>), 160.5 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, *m/z* (%)):** 301 (23), 300 ([M]<sup>+</sup>, 100), 272 (26), 271 (11), 215 (11), 213 (11),

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3148 (w), 3125 (w), 2970 (w), 2922 (w), 2911 (w), 2901 (w), 2886 (w), 2872 (w), 1713 (s), 1699 (m), 1661 (w), 1605 (w), 1585 (m), 1558 (w), 1537 (m), 1510 (m), 1423 (m), 1396 (s), 1373 (w), 1339 (m), 1292 (m), 1275 (m), 1242 (w), 1234 (w), 1173 (m), 1132 (s), 1117 (m), 1086 (m), 1057 (m), 1038 (m), 1022 (m), 982 (m), 970 (m), 949 (w), 887 (m), 870 (m), 841 (w), 816 (s), 779 (m), 760 (s), 746 (m), 727 (m), 708 (w), 691 (w), 627 (m).

**EA ber. für C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> [300.3]:** C 79.99, H 4.03; **gef.:** C 79.69, H 3.97.

### 9-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (21d)



Die Synthese erfolgt nach **AV2**. Das Produkt **21d** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2 → 1:1) als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 84 % (264 mg, 0.835 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.53.

**Smp.:** 168 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 3.84 (s, 3H), 6.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.98 (m, 2H), 7.60 – 7.68 (m, 3H), 7.69 – 7.83 (m, 2H).

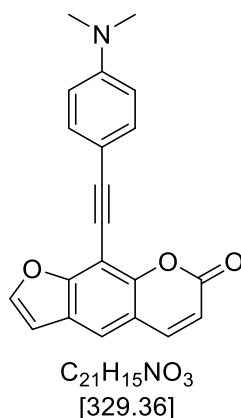
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 55.5 (CH<sub>3</sub>), 76.4 (C<sub>quart.</sub>), 98.1 (C<sub>quart.</sub>), 100.7 (C<sub>quart.</sub>), 106.9 (CH), 114.1 (CH), 114.8 (CH), 115.0 (C<sub>quart.</sub>), 115.7 (C<sub>quart.</sub>), 119.3 (CH), 124.4 (C<sub>quart.</sub>), 133.7 (CH), 144.1 (CH), 147.2 (CH), 151.9 (C<sub>quart.</sub>), 156.3 (C<sub>quart.</sub>), 160.3 (C<sub>quart.</sub>), 160.6 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 317 (24), 316 ([M]<sup>+</sup>, 100), 301 ([C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 35), 273 (21), 245 (13), 189 (16), 188 (11), 187 (13), 123 (11), 111 (11), 101 (26), 100 (12), 99 (22), 97 (12), 95 (16), 94 (15), 87 (13), 85 (20).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3186 (w), 3142 (w), 3117 (w), 3061 (w), 3042 (w), 2972 (w), 2934 (w), 2913 (w), 2841 (w), 2812 (w), 2710 (w), 2540 (w), 1886 (w), 1726 (s), 1608 (m), 1587 (m), 1572 (w), 1510 (m), 1464 (w), 1441 (w), 1427 (w), 1400 (m), 1344 (w), 1294 (m), 1277 (w), 1252 (m), 1213 (w), 1167 (m), 1134 (s), 1121 (m), 1103 (m), 1090 (w), 1038 (w), 1016 (m), 984 (m), 953 (w), 878 (m), 818 (s), 754 (s), 716 (m), 696 (w), 627 (m).

**EA ber. für C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> [316.3]:** C 75.94, H 3.82; **gef.:** C 75.68, H 3.78.

**9-((4-(Dimethylamino)phenyl)ethynyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (21e)**



Die Synthese erfolgt nach **AV2**. Das Produkt **21e** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2 → 1:1) als brauner Feststoff mit einer Ausbeute von 58 % (95 mg, 0.288 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.51.

**Smp.:** 261 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.02 (s, 6H), 6.41 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 7.70 – 8.17 (m, 2H).

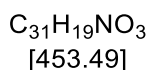
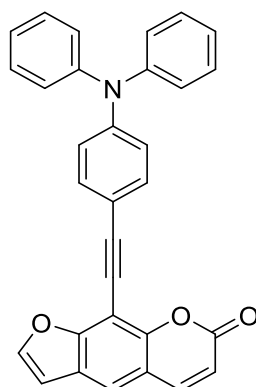
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 40.3 (CH<sub>3</sub>), 75.7 (C<sub>quart.</sub>), 98.8 (C<sub>quart.</sub>), 102.4 (C<sub>quart.</sub>), 106.9 (CH<sub>2</sub>), 109.4 (C<sub>quart.</sub>), 111.8 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH<sub>2</sub>), 115.7 (C<sub>quart.</sub>), 118.7 (CH<sub>2</sub>), 124.3 (C<sub>quart.</sub>), 133.4 (CH<sub>2</sub>), 144.2 (CH<sub>2</sub>), 147.1 (CH<sub>2</sub>), 150.7 (C<sub>quart.</sub>), 151.7 (C<sub>quart.</sub>), 156.3 (C<sub>quart.</sub>), 160.8 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 330 (28), 329 ([M]<sup>+</sup>, 100), 328 (34).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3435 (w), 3142 (w), 3121 (w), 3094 (w), 3055 (w), 2970 (w), 2901 (w), 2868 (w), 2818 (w), 2737 (w), 2704 (w), 2588 (w), 1724 (s), 1605 (s), 1586 (m), 1522 (m), 1483 (w), 1441 (m), 1423 (m), 1397 (m), 1369 (m), 1341 (m), 1292 (w), 1277 (w), 1234 (w), 1192 (m), 1173 (m), 1132 (s), 1117 (m), 1086 (m), 1069 (m), 1040 (m), 1020 (m), 1003 (w), 982 (m), 974 (m), 945 (m), 937 (w), 891 (m), 876 (m), 822 (s), 810 (s), 781 (m), 762 (s), 745 (m), 727 (m), 716 (w), 698 (w), 665 (w), 642 (w), 621 (m), 610 (w).

**EA ber. für C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [329.4]:** C 76.58, H 4.59 4.62, N 4.25; **gef.:** C 76.46, H 4.62, N 4.21.

**9-((4-(Diphenylamino)phenyl)ethynyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (21f)**



Die Synthese erfolgt nach **AV2**. Das Produkt **21f** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:3 → 1:1) als brauner Feststoff mit einer Ausbeute von 60 % (270 mg, 0.595 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.31.

**Smp.:** 232 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.95 – 7.20 (m, 8H), 7.27 – 7.33 (m, 4H), 7.45 – 7.57 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.73 – 7.96 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 76.8 (C<sub>quart.</sub>), 98.1 (C<sub>quart.</sub>), 100.9 (C<sub>quart.</sub>), 106.8 (CH), 115.0 (CH), 115.2 (C<sub>quart.</sub>), 115.6 (C<sub>quart.</sub>), 119.1 (CH), 122.0 (CH), 123.7 (CH), 124.2 (C<sub>quart.</sub>), 125.2 (CH), 129.4 (CH), 133.0 (CH), 144.0 (CH), 147.1 (CH), 148.5 (C<sub>quart.</sub>), 151.8 (C<sub>quart.</sub>), 156.2 (C<sub>quart.</sub>), 160.4 (C<sub>quart.</sub>).

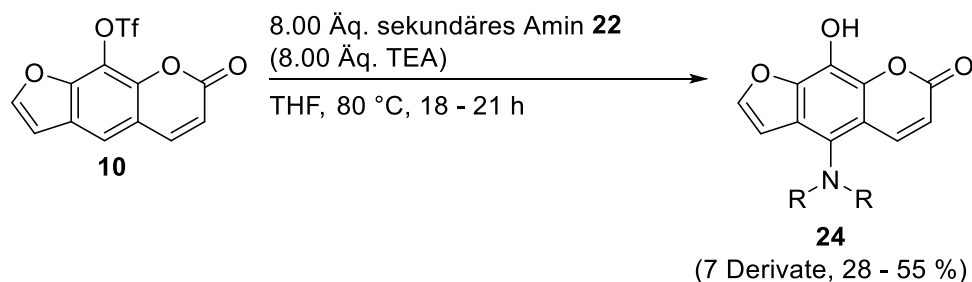
**MS (EI, m/z (%)):** 453 ([M]<sup>+</sup>, 100).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3142 (w), 3109 (w), 3080 (w), 3059 (w), 3034 (w), 3024 (w), 2957 (w), 2922 (w), 2895 (w), 2853 (w), 1724 (m), 1717 (m), 1686 (w), 1622 (w), 1585 (m), 1558 (w), 1539 (w), 1504 (m), 1485 (s), 1462 (w), 1450 (w), 1422 (w), 1396 (m), 1329 (m), 1319 (m), 1275 (s), 1242 (w), 1211 (w), 1171 (m), 1136 (s), 1117 (m), 1109 (w), 1088 (w), 1072 (w), 1042 (w), 1024 (m), 1011 (w), 999 (w), 984 (m), 918 (w), 901 (w), 889 (m), 878 (m), 837 (m), 820 (m), 748 (s), 725 (m), 696 (s), 667 (w), 633 (w), 615 (m).

**HR-MS: ESI (m/z) ber. für [C<sub>31</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>:** 454.1443; **gef.:** 454.1420 (100%).

## 5.7. Synthese der 5-Amino-8-hydroxypsoralene **24**

### 5.7.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 3 (AV 3) – Aminierung



8-Triflatopsoralen (**10**) (1.00 \u00c4q.) wurde in einem sekurierten 25 mL *Schlenk*-Rohr vorgelegt und trockenes THF hinzugegeben. Daraufhin wurde das sekund\u00e4ren Amin **22** (8.00 \u00c4q.) hinzugegeben, 5 min mit Stickstoff gesp\u00fclt und die Reaktionsl\u00f6sung wurde 18 bis 21 h lang bei 80 °C ger\u00fchrt. Die Reaktionsl\u00f6sung wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das L\u00f6sungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde an Celite® adsorbiert und s\u00e4ulenchromatographisch gereinigt.

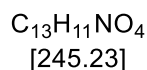
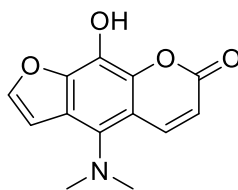
**Tabelle 39:** Experimentelle Details zur Synthese von 5-Amino-8-hydroxypsoralenen **24**.

Eintrag	Psoralen <b>10</b> [mg] (mmol)	Sekund\u00e4res Amin <b>22</b> (mmol)	THF [mL]	Psoralen <b>24</b> [mg] (mmol)
1	334 (1.00)	<b>22a</b> , 652 mg (8.00)	3.0	<b>24a</b> , 68 (0.277) 28 %
2	167 (0.500)	<b>22b</b> , 0.42 mL (4.00)	1.5	<b>24b</b> , 65 (0.238) 48 %
3	334 (1.00)	<b>22c</b> , 1.09 mL (8.00)	3.0	<b>24c</b> , 88 (0.292) 29 %
4	334 (1.00)	<b>22d</b> , 1.35 mL (8.00)	3.0	<b>24d</b> , 126 (0.383)

5	334 (1.00)	<b>22e</b> , 0.79 mL (8.00)	3.0	38 % <b>24e</b> , 122 (0.428)
6	334 (1.00)	<b>22f</b> , 0.69 mL (8.00)	3.0	43 % <b>24f</b> , 144 (0.501)
7	334 (1.00)	<b>22g</b> , 1.49 g (8.00 mmol)	3.0	50 % <b>24g</b> , 212 (0.549) 55 %

## 5.7.2 Spektroskopische Daten

### 4-(Dimethylamino)-9-hydroxy-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (24a)



In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 652 mg (8.00 mmol, 8.00 Äq.) Dimethylhydrochlorid (**22a**) vorgelegt, in THF gelöst (3 mL) und 5 min lang mit Stickstoff gespült. Nach der Zugabe von 1.11 mL (8.00 mmol, 8.00 Äq.) Triethylamin rührte die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 30 min lang. Daraufhin wurden 334 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Triflatopsoralen **10** hinzugegeben, die Lösung erneut 5 min mit Stickstoff gespült und bei 80 °C 18 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit destilliertem Wasser (10 mL) versetzt und mehrmals mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:4) gereinigt. Das Produkt **24a** wurde als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 28 % (68 mg, 0.277 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.57.

**Smp.:** 214 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.97 (s, 6H), 5.86 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

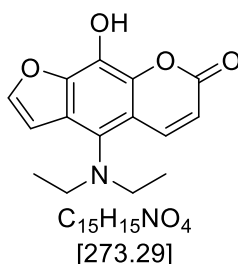
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 45.8 (CH<sub>3</sub>), 106.2 (CH), 112.2 (CH), 112.5 (C<sub>quart.</sub>), 121.1 (C<sub>quart.</sub>), 126.9 (C<sub>quart.</sub>), 136.3 (C<sub>quart.</sub>), 139.6 (C<sub>quart.</sub>), 142.6 (CH), 145.5 (C<sub>quart.</sub>), 145.9 (CH), 160.9 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 245 ([M]<sup>+</sup>, 100), 230 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 78), 216 ([C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 17), 202 ([C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 39), 174 (25), 146 (16), 118 (20).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3319 (w), 3231 (w), 3198 (w), 3061 (w), 2845 (w), 2803 (w), 1705 (m), 1686 (w), 1636 (w), 1589 (m), 1543 (w), 1489 (w), 1470 (w), 1449 (w), 1429 (w), 1395 (w), 1383 (w), 1362 (w), 1323 (w), 1269 (w), 1206 (w), 1190 (w), 1157 (m), 1146 (w), 1123 (m), 1088 (w), 1043 (s), 1016 (w), 1003 (w), 989 (m), 889 (w), 853 (w), 843 (w), 802 (w), 754 (s), 727 (w), 681 (w), 625 (w), 605 (w).

**EA ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> [245.2]:** C 63.67, H 4.52, N 5.71; **gef.:** C 63.68, H 4.76, N 5.62.

#### 4-(Diethylamino)-9-hydroxy-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (24b)



Die Reaktion erfolgt nach **AV3**. Die Reaktionszeit betrug 18 h. Das Produkt **24b** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:3) als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 48 % (65 mg, 0.238 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.70.

**Smp.:** 157 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 3.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 6.19 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

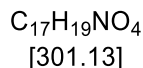
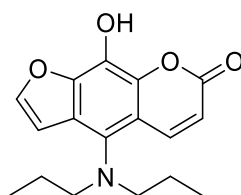
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 13.9 (CH<sub>3</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 106.1 (CH), 113.0 (CH), 115.8 (C<sub>quart.</sub>), 123.3 (C<sub>quart.</sub>), 127.3 (C<sub>quart.</sub>), 132.9 (C<sub>quart.</sub>), 139.1 (C<sub>quart.</sub>), 142.9 (CH), 145.3 (C<sub>quart.</sub>), 145.8 (CH), 160.9 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 273 ([M]<sup>+</sup>, 67), 259 (14), 258 ([C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 244 ([C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 22), 230 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 22), 216 ([C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 36), 202 (12), 201 (10), 188 (12)

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3319 (w), 3250 (w), 2967 (w), 2924 (w), 2849 (w), 1724 (s), 1589 (m), 1481 (w), 1462 (w), 1429 (w), 1391 (w), 1375 (w), 1337 (w), 1314 (w), 1258 (w), 1213 (w), 1188 (w), 1150 (s), 1126 (m), 1113 (m), 1080 (w), 1043 (m), 993 (m), 853 (m), 797 (w), 752 (m), 729 (w), 691 (w), 660 (w), 619 (m).

**EA ber. für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> [273.3]:** C 65.92, H 5.53, N 5.13; **gef.:** C 65.68, H 5.60, N 5.34.

#### 4-(Dipropylamino)-9-hydroxy-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (24c)



Die Reaktion erfolgt nach **AV3**. Die Reaktionszeit betrug 21 h. Das Produkt **24c** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:5 → 1:3) als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 29 % (88 mg, 0.292 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.75.

**Smp.:** 147 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.21 – 1.51 (m, 4H), 3.00 – 3.18 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H).

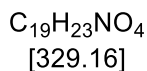
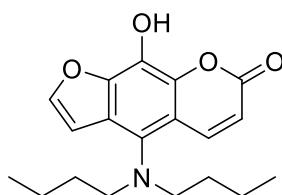
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 11.8 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 57.9 (CH<sub>2</sub>), 106.2 (CH), 113.0 (CH), 115.0 (C<sub>quart.</sub>), 123.2 (C<sub>quart.</sub>), 127.1 (C<sub>quart.</sub>), 134.1 (C<sub>quart.</sub>), 139.1 (C<sub>quart.</sub>), 142.7 (CH), 145.3 (C<sub>quart.</sub>), 145.7 (CH), 160.7 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 301 ([M]<sup>+</sup>, 32), 273 ([C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 18), 272 ([C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 230 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 35).

**HR-MS: ESI (m/z) ber.** für [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 302.1387; **gef.:** 302.1390 (100%).

**IR ν [cm<sup>-1</sup>]:** 3331 (w), 3215 (w), 3084 (w), 2957 (w), 2932 (w), 2872 (w), 2835 (w), 2779 (w), 1717 (s), 1639 (w), 1587 (m), 1477 (m), 1458 (w), 1429 (w), 1393 (w), 1379 (w), 1344 (w), 1319 (w), 1298 (w), 1261 (w), 1206 (w), 1186 (w), 1150 (s), 1121 (m), 1080 (w), 1061 (w), 1043 (s), 1024 (w), 993 (m), 935 (w), 910 (w), 883 (w), 858 (m), 851 (m), 804 (w), 793 (w), 754 (m), 731 (w), 700 (w), 664 (w), 619 (m).

#### 4-(Dibutylamino)-9-hydroxy-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (24d)



Die Reaktion erfolgt nach **AV3**. Die Reaktionszeit betrug 20 h. Das Produkt **24d** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:5 → 1:3) als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 38 % (126 mg, 0.383 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.81.

**Smp.:** 183 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.28 (dddd, *J* = 16.0, 11.4, 7.8, 5.8 Hz, 8H), 3.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.23 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

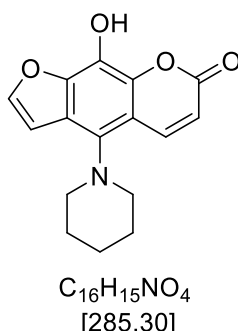
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 106.2 (CH), 113.0 (CH), 115.1 (C<sub>quart.</sub>), 123.2 (C<sub>quart.</sub>), 127.1 (C<sub>quart.</sub>), 134.1 (C<sub>quart.</sub>), 139.1 (C<sub>quart.</sub>), 142.7 (CH), 145.3 (C<sub>quart.</sub>), 145.7 (CH), 160.8 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 329 ([M]<sup>+</sup>, 31), 287 ([C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 244 ([C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 59), 230 ([C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 28).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3314 (w), 2951 (w), 2928 (w), 2859 (w), 2835 (w), 1717 (s), 1587 (m), 1479 (w), 1427 (w), 1393 (w), 1368 (w), 1341 (w), 1260 (w), 1204 (w), 1152 (m), 1138 (m), 1121 (m), 1088 (w), 1078 (w), 1051 (m), 1038 (w), 1026 (w), 993 (w), 935 (w), 858 (s), 750 (w), 733 (w).

**EA ber. für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> [329.2]:** C 69.28, H 7.04, N 4.25; **gef.:** C 69.30, H 6.96, N 4.25.

### 9-Hydroxy-4-(piperidin-1-yl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (24e)



Die Reaktion erfolgt nach **AV3**. Die Reaktionszeit betrug 18 h. Das Produkt **24e** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2) als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 43 % (122 mg, 0.428 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.71.

**Smp.:** 213 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.14 – 2.09 (m, 6H), 3.15 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 6.30 (dd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H).\*

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 24.5 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 54.9 (CH<sub>2</sub>), 106.6 (CH), 112.0 (C<sub>quart.</sub>), 112.6 (CH), 121.1 (C<sub>quart.</sub>), 126.3 (C<sub>quart.</sub>), 136.4 (C<sub>quart.</sub>), 139.5 (C<sub>quart.</sub>), 142.5 (CH), 145.4 (CH), 145.5 (C<sub>quart.</sub>), 160.7 (C<sub>quart.</sub>).

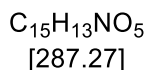
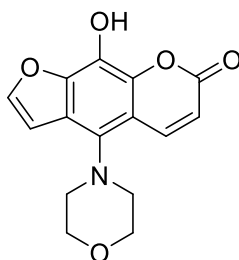
**MS (EI, m/z (%)):** 286 (19), 285 ([M]<sup>+</sup>, 100), 284 (31), 256 (22), 217 (13), 216 ([C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 20), 201 ([C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 14), 85 (19), 84 ([C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N]<sup>+</sup>, 41), 83 (13), 82 (11), 57 (17), 56 (25), 55 (27), 54 (11).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3316 (m), 3188 (w), 3171 (w), 3142 (w), 3080 (w), 2913 (m), 2851 (m), 2808 (m), 1715 (s), 1638 (w), 1591 (s), 1541 (m), 1514 (w), 1462 (s), 1435 (m), 1362 (m), 1350 (m), 1317 (m), 1288 (m), 1256 (m), 1223 (m), 1200 (m), 1175 (m), 1152 (s), 1134 (s), 1111 (m), 1084 (m), 1051 (m), 1030 (m), 991 (s), 964 (m), 947 (m), 916 (m), 885 (m), 876 (m), 853 (m), 839 (s), 824 (m), 816 (m), 795 (m), 775 (w), 746 (s), 723 (m), 681 (m), 633 (m), 617 (m).

**EA ber. für C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> [285.10]:** C 67.36, H 5.30, N 4.91; **gef.:** C 67.11, H 5.26, N 4.78.

\*das Signal für die Hydroxygruppe konnte im <sup>1</sup>H-Spektrum nicht beobachtet werden.

### 9-Hydroxy-4-morpholino-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (24f)



Die Reaktion erfolgt nach **AV3**. Die Reaktionszeit betrug 20 h. Das Produkt **24f** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2) als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 50 % (144 mg, 0.501 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.42.

**Smp.:** 271 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 2.96 – 3.21 (m, 4H), 3.77 – 3.84 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H).\*

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 52.8 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 106.3 (CH), 112.3 (CH), 112.9 (C<sub>quart.</sub>), 120.4 (C<sub>quart.</sub>), 127.5 (C<sub>quart.</sub>), 133.2 (C<sub>quart.</sub>), 140.0 (CH), 141.9 (C<sub>quart.</sub>), 146.4 (CH), 160.1 (C<sub>quart.</sub>).

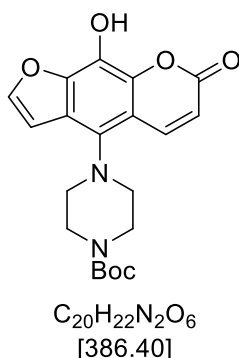
**MS (EI, *m/z* (%)):** 288 (15), 287 ([M]<sup>+</sup>, 100), 229 ([C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 46), 199 (26), 202 ([C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 20), 201 ([C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 26), 145 (20).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3161 (w), 3140 (w), 3069 (w), 2963 (w), 2839 (w), 1717 (m), 1697 (w), 1672 (w), 1638 (w), 1593 (w), 1474 (w), 1433 (w), 1371 (w), 1360 (w), 1319 (w), 1261 (m), 1194 (w), 1165 (w), 1138 (m), 1105 (m), 1080 (w), 1065 (m), 1038 (m), 1026 (w), 997 (w), 988 (w), 924 (w), 876 (w), 853 (w), 835 (s), 785 (w), 745 (m), 719 (m), 683 (w), 664 (w), 648 (w), 621 (m).

**EA ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> [287.3]:** C 62.72, H 4.56, N 4.88; **gef.:** C 62.56, H 4.71, N 4.80.

\*das Signal für die Hydroxygruppe konnte im <sup>1</sup>H-Spektrum nicht beobachtet werden. Ein quartärer Kohlenstoffkern wird im <sup>13</sup>C-Spektrum von anderen Signalen überlagert.

**tert-Butyl-4-(8-hydroxy-7-oxo-7H-furo[3,2-g]chromen-4-yl)piperazine-1-carboxylat (24g)**



Die Reaktion erfolgt nach **AV3**. Die Reaktionszeit betrug 19 h. Das Produkt **24g** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) und Umkristallisation in Ethanol als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 55 % (212 mg, 0.549 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.80.

**Smp.:** 249 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):** δ 1.48 (s, 9H), 2.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 4H), 3.16 – 3.35 (m, 4H), 6.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 28.6 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (CH<sub>2</sub>), 106.0 (CH), 112.6 (C<sub>quart.</sub>), 113.4 (CH), 121.6 (C<sub>quart.</sub>), 127.3 (C<sub>quart.</sub>), 134.1 (C<sub>quart.</sub>), 139.3 (C<sub>quart.</sub>), 141.8 (CH), 145.4 (C<sub>quart.</sub>), 146.0 (CH), 155.0 (C<sub>quart.</sub>), 160.4 (C<sub>quart.</sub>), 160.4 (C<sub>quart.</sub>).

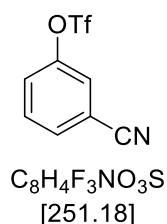
**MS (EI, m/z (%)):** 386 ([M]<sup>+</sup>, 36), 331 (15), 330 ([C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 78), 313 (12), 286 ([C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 50), 217 ([C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 13), 216 ([C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 20), 201 ([C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 14), 85 (19), 84 ([C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 41), 83 (13), 82 (11), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 17), 56 (25), 55 (27), 54 (11).

**IR ν [cm<sup>-1</sup>]:** 3246 (w), 3138 (w), 3111 (w), 3057 (w), 2978 (w), 2930 (w), 2901 (w), 2868 (w), 1690 (s), 1603 (m), 1481 (m), 1460 (m), 1443 (w), 1375 (s), 1364 (s), 1327 (w), 1304 (m), 1283 (m), 1244 (s), 1206 (m), 1169 (m), 1146 (s), 1113 (s), 1088 (w), 1063 (m), 1043 (m), 999 (s), 972 (w), 947 (w), 932 (w), 858 (m), 826 (m), 800 (w), 783 (m), 762 (m), 725 (w), 681 (m), 654 (w), 623 (m).

**EA ber. für C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [386.4]:** C 67.36, H 5.30, N 4.91; **gef.:** C 67.11, H 5.26, N 4.78.

## 5.8. Synthese weiterer Zwischenstufen für mechanistische Studien der 5-Amino-8-hydroxypsoralene 24

### 3-Cyanophenyltrifluormethansulfonat (**29**)<sup>[144]</sup>



1.19 g (10.0 mmol, 1.00 Äq.) 3-Cyanophenol (**28**) wurden in 48 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 2.94 mL (36.5 mmol, 3.65 Äq.) Pyridin und 3.36 mL (20.0 mmol, 2.00 Äq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurden zugegeben und die Reaktionslösung rührte bei 0 °C 3 h lang. Die Reaktion wurde dann Zugabe von Eiswasser (30 mL) beendet und mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) wurde das Produkt **29** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 83 % (2.08 g, 8.27 mmol) erhalten.

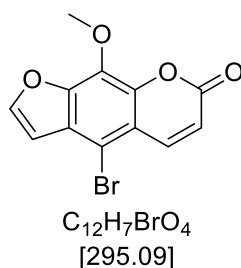
**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.29.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 7.50 – 7.67 (m, 3H), 7.72 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 114.8 (C<sub>quart.</sub>), 116.8 (C<sub>quart.</sub>), 118.8 (q, *J* = 320.8 Hz, C<sub>quart.</sub>), 125.2 (CH), 126.3 (CH), 131.6 (CH), 132.3 (CH), 149.4 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (ESI, *m/z* (%)):** 251 ([M]<sup>+</sup>, 86), 187 (52), 159 (25), 121 (19), 118 ([C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NO]<sup>+</sup>, 17), 102 (13), 69 ([CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100), 64 (20), 63 (24).

#### 4-Brom-9-methoxy-7*H*-furo[3,2-*g*]chromen-7-on (35)<sup>[78]</sup>



In einem 100 mL *Schlenk*-Rohr wurden 1.95 g (9.00 mmol, 1.00 Äq.) 8-Methoxypsoralen (7) vorgelegt und 1.92 mL (27.0 mmol, 3.00 Äq.) DMSO und 36.0 mL Ethylacetat wurden zugegeben. Es wurden 1.92 mL (27.0 mmol, 3.00 Äq.) 48 %ige HBr-Lösung langsam zugetropft und die Reaktionslösung rührte bei 60 °C 16 h lang. Die Reaktionslösung wurde in einem Eis/Wasser-Bad auf 0 °C gekühlt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Das Produkt **35** wurde als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 92 % (2.44 g, 8.28 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.84.

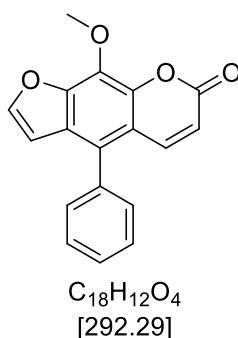
**Smp.:** 186 °C (Lit.: 183 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.29 (s, 3H), 6.45 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 61.5 (CH<sub>3</sub>), 105.6 (C<sub>quart.</sub>), 107.5 (CH), 115.7 (C<sub>quart.</sub>), 115.9 (CH), 128.0 (C<sub>quart.</sub>), 132.5 (C<sub>quart.</sub>), 142.7 (CH), 143.7 (C<sub>quart.</sub>), 146.6 (C<sub>quart.</sub>), 147.0 (CH), 159.8 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 296 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 98), 294 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 100), 281 ([C<sub>11</sub>H<sub>4</sub><sup>81</sup>BrO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 25), 279 ([C<sub>11</sub>H<sub>4</sub><sup>79</sup>BrO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 26), 253 (35), 251 ([C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 35), 215 (47), 143 (15), 116 (20), 87 (26).

### 9-Methoxy-4-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (36)<sup>[145]</sup>



In einem sekurierten 25 mL *Schlenk*-Rohr wurden 1.94 g (6.57 mmol, 1.00 Äq.) 5-Brom-8-methoxypsoralen (**35**) in 40.0 mL trockenem THF gelöst. Anschließend wurden 1.00 g (8.22 mmol, 1.25 Äq.) Phenylboronsäure (**13b**), 684 mg (0.592 mmol, 9.0 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0), 2.73 g (19.8 mmol, 3.00 Äq.) Kaliumcarbonat und 13.0 mL Methanol zugegeben und die Reaktionslösung wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch rührte bei 70 °C 48 h lang. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde destilliertes Wasser (10 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) wurde das Produkt **36** als brauner Feststoff mit einer Ausbeute von 84 % (1.62 g, 5.54 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2): 0.41.

**Smp.:** 160 °C (Zersetzung).

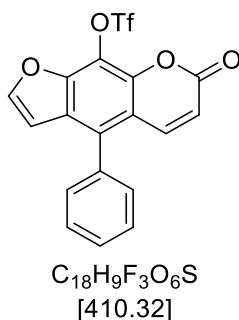
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.32 (s, 3H), 6.29 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.44 (m, 2H), 7.45 – 7.57 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 61.6 (CH<sub>3</sub>), 106.7 (CH), 114.4 (CH), 126.0 (C<sub>quart.</sub>), 127.0 (C<sub>quart.</sub>), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 130.5 (CH), 132.2 (C<sub>quart.</sub>), 135.6 (C<sub>quart.</sub>), 142.7 (CH), 143.8 (C<sub>quart.</sub>), 146.7 (CH), 147.2 (C<sub>quart.</sub>), 160.5 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 293 (21), 292 ([M]<sup>+</sup>, 100), 277 (26), 276 (16), 249 (28), 221 (20), 165 (17).

\* analog zur Literaturstelle konnte einer der quartären Kohlenstoffkerne nicht im <sup>13</sup>C-Spektrum beobachtet werden.

#### 4.2.6. 7-Oxo-4-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-9-yl-trifluormethanesulfonat (**38**)



In einem 100 mL Rundkolben wurde 1.56 g (5.35 mmol, 1.00 Äq.) 8-Methoxy-5-phenylpsoralen (**38**) vorgelegt und in 19 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und 21.4 mL (21.4 mmol, 4.00 Äq.) Bortribromid-Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung rührte bei 0 °C 4 h lang und wurde im Anschluss auf Eiswasser gegeben. Der ausgefallene Feststoff **37** wurde abfiltriert und über Nacht im Vakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff (1.35 g, 4.85 mmol, 91 %) wurde in 23 mL Dichlormethan gelöst, es wurden 1.58 mL (19.5 mmol, 3.65 Äq.) Pyridin und 1.80 mL (10.7 mmol, 2.00 Äq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**9**) zugegeben und die Reaktionslösung rührte 4 h lang bei 0 °C. Nach Zugabe von Eiswasser wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) wurde das Produkt **38** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 69 % (1.51 g, 3.69 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.48.

**Smp.:** 157 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.44 (m, 2H), 7.49 – 7.62 (m, 3H), 7.73 – 7.82 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 107.1 (CH), 114.4 (C<sub>quart.</sub>), 115.2 (CH), 118.8 (q, *J*<sub>CF</sub> = 321.1, C<sub>quart.</sub>), 120.5 (C<sub>quart.</sub>), 126.3 (C<sub>quart.</sub>), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 130.1 (CH), 133.6 (C<sub>quart.</sub>), 134.4 (C<sub>quart.</sub>), 142.0 (CH), 144.5 (C<sub>quart.</sub>), 147.0 (C<sub>quart.</sub>), 148.0 (CH), 158.3 (C<sub>quart.</sub>).

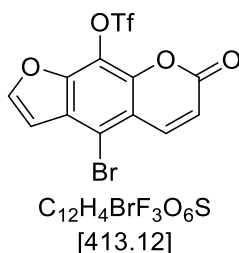
**MS (EI, m/z (%)):** 411 (20), 410 ([M]<sup>+</sup>, 74), 278 (47), 277 ([C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 249 (20), 221 (20), 165 (23).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3150 (w), 3134 (w), 3073 (w), 3059 (w), 3036 (w), 2924 (w), 2727 (w), 1736 (m), 1694 (w), 1626 (m), 1587 (m), 1543 (w), 1470 (m), 1422 (m), 1410 (m), 1385 (m), 1356 (w), 1315 (m), 1271 (w), 1236 (s), 1213 (s), 1171 (m), 1146 (s), 1125 (s), 1098 (w), 1059 (s), 1022

(m), 991 (m), 916 (w), 903 (m), 883 (m), 842 (m), 808 (s), 752 (s), 727 (m), 698 (s), 675 (m), 644 (m), 625 (m), 604 (s).

**EA ber. für  $C_{18}H_9F_3O_6S$  [410.3]:** C 52.69, H 2.21, S 7.81; **gef.:** C 52.55, H 2.50, S 7.98.

#### 4-Brom-7-oxo-7H-furo[3,2-g]chromen-9-yl-trifluormethansulfonat (**42**)<sup>[95]</sup>



In einem 100 mL Rundkolben wurde 1.47 g (5.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Brom-8-methoxypsoralen (**35**) in 18 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 20.0 mL (20.0 mmol, 4.00 Äq.) Bortribromid (1 M in Dichlormethan) wurden zugegeben und die Reaktionslösung rührte bei 0 °C 4 h lang. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eiswasser (20 mL) abgebrochen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und über Nacht im Vakuum getrocknet. 1.39 g (5.00 mmol, 1.00 Äq.) des Zwischenproduktes **41** wurden in 22 mL Dichlormethan gelöst und erneut auf 0 °C abgekühlt. 1.45 mL (18.0 mmol, 3.60 Äq.) Pyridin und 1.70 mL (10.0 mmol, 2.00 Äq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**9**) wurden zugegeben und die Reaktionslösung rührte bei 0 °C 3 h lang. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von Eiswasser (20 mL) beendet und mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) wurde das Produkt **42** als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 70 % (1.45 g, 3.51 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.82.

**Smp.:** 139 °C (Lit.: 135°C).

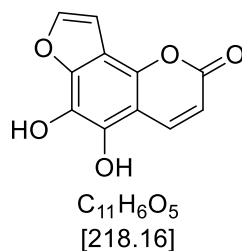
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 108.1 (CH), 113.5 (C<sub>quart.</sub>), 116.1 (C<sub>quart.</sub>), 116.8 (CH), 120.8 (C<sub>quart.</sub>), 128.4 (C<sub>quart.</sub>), 142.0 (CH), 144.6 (C<sub>quart.</sub>), 146.7 (C<sub>quart.</sub>), 148.4 (CH), 157.7 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 414 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 45), 412 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 45), 281 (87), 279 (100),.

\* der quartäre Kohlenstoffkern der Triflatgruppe konnte nicht im <sup>13</sup>C-Spektrum beobachtet werden.

### 5,6-Dihydroxy-2*H*-furo[2,3-*h*]chromen-2-on (**44**)



In einem 10-mL Schlenkrohr wurden unter Eisbadkühlung 49 mg (0.200 mmol, 1.00 Äq.) Pimpinellin (**43**) in 0.70 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Dazu wurden 1.60 mL (1.60 mmol, 8.00 Äq.) Bortribromidlösung (1 M in Dichlormethan) zugegeben und die Reaktionslösung rührte bei 0 °C 3 h lang. Unter Eisbadkühlung wurde Methanol zugegeben und das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **44** wurde mit einer Ausbeute von 97 % (42 mg, 0.193 mmol) als grünlicher Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 5:1): 0.56.

**Smp.:** 252 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):** δ 6.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):** δ 104.7 (CH), 106.8 (C<sub>quart.</sub>), 110.6 (C<sub>quart.</sub>), 113.3 (CH), 127.2 (C<sub>quart.</sub>), 140.2 (C<sub>quart.</sub>), 140.7 (CH), 142.4 (C<sub>quart.</sub>), 145.9 (CH), 148.6 (C<sub>quart.</sub>), 160.8 (C<sub>quart.</sub>).

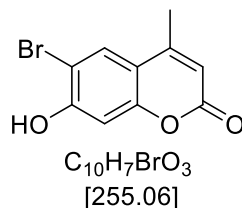
**MS (EI, *m/z* (%)):** 219 (11), 218 ([M]<sup>+</sup>, 100), 190 ([C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 24), 162 (41), 161 (12), 134 (44), 106 (14), 105 (13), 95 (12).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3408 (w), 3171 (w), 3148 (w), 3065 (w), 3024 (w), 2930 (w), 2918 (w), 2722 (w), 1682 (m), 1632 (m), 1618 (m), 1578 (m), 1541 (m), 1477 (m), 1412 (m), 1400 (m), 1369 (m), 1346 (w), 1300 (m), 1257 (m), 1213 (w), 1165 (m), 1136 (m), 1115 (s), 1094 (m), 1034 (m), 1011 (s), 995 (m), 949 (w), 885 (m), 843 (w), 824 (s), 775 (m), 748 (s), 719 (m), 673 (w), 658 (s), 644 (m).

**EA ber. für C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [218.2]:** C: 60.56, H: 2.77; **gef.:** C: 60.40, H 2.81.

## 5.9. Syntheseroute zum *N*-Boc-geschützten 6-Bromangelicin 50

### 5.9.1. 6-Brom-7-hydroxy-4-methyl-2*H*-chromen-2-on (47)<sup>[131]</sup>



In einem 100 mL Rundkolben wurden 2.84 g (15.0 mmol, 1.00 Äq.) 4-Bromresorcinol (**45**) vorgelegt. Nach der Zugabe von 1.91 mL (15.2 mmol, 1.01 Äq.) Ethylacetoacetat (**46**) wurden unter Eisbadkühlung 10.5 mL (0.19 mol, 12.5 Äq.) konz. Schwefelsäure zugetropft. Die Reaktion rührte bei Raumtemperatur 2 h lang. Danach wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser geschüttet, der Feststoff abgesaugt und mit destilliertem Wasser nachgewaschen. Nach Trocknung am Hochvakuum wurde das Produkt **47** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 76 % (2.92 g, 11.4 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.41.

**Smp.:** 270 °C (273 °C).

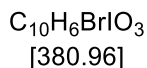
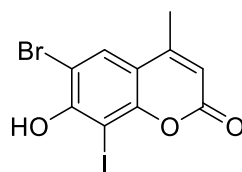
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>):** δ 2.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 6.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).\*

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 18.2 (CH<sub>3</sub>), 103.1 (CH), 106.1 (C<sub>quart.</sub>), 111.3 (CH), 113.6 (C<sub>quart.</sub>), 129.2 (CH), 153.0 (C<sub>quart.</sub>), 153.7 (C<sub>quart.</sub>), 157.3 (C<sub>quart.</sub>), 160.1 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, *m/z* (%)):** 257 (11), 256 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 84), 255 (13), 254 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 85), 229 (10), 228 (93), 227 (60), 226 (100), 225 (53), 147 (19), 119 (18), 118 (14), 91 (19), 90 (18), 89 (22), 77 (10), 75 (11), 74 (16), 69 (14), 65 (19), 63 (25), 62 (19) 53 (14), 51 (22), 50 (18).

\*das Signal für die Hydroxygruppe konnte im <sup>1</sup>H-Spektrum nicht beobachtet werden.

## 6-Brom-7-hydroxy-8-iod-4-methyl-2H-chromen-2-on (48)



In einem 250 mL Rundkolben wurden 255 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 6-Brom-4-methylumbelliferon (**47**) in 1.00 mL Ethanol vorgelegt. Es wurden 203 mg (0.80 mmol, 0.80 Äq.) Iod und 46 mg (0.20 mmol, 0.20 Äq) Periodsäure zugegeben. Die Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 3 h lang. Nach Zugabe von gesättigter Ascorbinsäure wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und in Aceton umkristallisiert. Das Produkt **48** wurde mit einer Ausbeute von 74 % (282 mg, 0.740 mmol) als farbloser Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.25.

**Smp.:** 233 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):** δ 2.49 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 6.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H).\*

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 18.1 (CH<sub>3</sub>), 78.3 (C<sub>quart.</sub>), 105.9 (C<sub>quart.</sub>), 112.1 (CH), 114.6 (C<sub>quart.</sub>), 128.8 (CH), 152.7 (C<sub>quart.</sub>), 153.3 (C<sub>quart.</sub>), 156.6 (C<sub>quart.</sub>), 159.6 (C<sub>quart.</sub>).

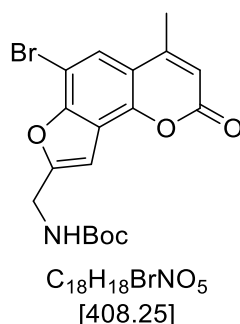
**MS (ESI, m/z (%)):** 400 (42), 398 (42), 383 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 100), 381 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 98), 282 (22), 263 (35).

**IR ν [cm<sup>-1</sup>]:** 3917 (w), 3867 (w), 3674 (w), 3667 (w), 3181 (w), 3121 (w), 3103 (w), 3069 (w), 2988 (m), 2972 (m), 2901 (m), 2679 (w), 2633 (w), 2623 (w), 2533 (w), 1825 (w), 1726 (w), 1688 (s), 1634 (w), 1609 (w), 1584 (m), 1558 (w), 1526 (m), 1472 (m), 1443 (w), 1404 (m), 1381 (m), 1310 (m), 1287 (m), 1248 (m), 1227 (m), 1163 (m), 1080 (s), 1055 (s), 1009 (m), 908 (m), 870 (m), 849 (m), 814 (m), 770 (w), 741 (m), 698 (m), 640 (m), 613 (w).

**EA ber. für C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrIO<sub>3</sub> [381.0]:** C 31.53 , H 1.59; **gef.:** C 31.26 , H 1.65.

\*das Signal für die Hydroxygruppe konnte im <sup>1</sup>H-Spektrum nicht beobachtet werden.

**Tert-butyl-((6-brom-4-methyl-2-oxo-2H-furo[2,3-h]chromen-8-yl)methyl)carbamat (50)**



In einem sekurierten 10 mL *Schlenk*-Rohr wurde 190 mg (0.500 mmol, 1.00 Äq.) 6-Brom-8-iod-4-methyl-umbelliferon (**48**), 18 mg (0.025 mmol, 5.0 mol%) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid und 5.0 mg (0.025 mmol, 5.0 mol%) Kupferiodid in 1.90 mL DMF vorgelegt. Es wurden 101 mg (0.650 mmol, 1.30 Äq.) *N*-Boc-Propargylamin (**49**) und 0.14 mL (1.00 mmol, 2.00 Äq.) Triethylamin zugegeben und die Reaktionslösung fünf Minuten lang mit Stickstoff gespült. Die Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 30 Minuten lang und danach bei 60 °C 15 h lang. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde destilliertes Wasser (10 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) wurde das Produkt **50** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 49 % (100 mg, 0.245 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1):** 0.52.

**Smp.:** 189 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.48 (s, 9H), 2.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 4.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 6.10 – 6.37 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.5 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 80.5 (C<sub>quart.</sub>), 99.8 (C<sub>quart.</sub>), 102.0 (CH), 113.8 (CH), 116.3 (C<sub>quart.</sub>), 118.9 (C<sub>quart.</sub>), 122.7 (CH), 146.8 (C<sub>quart.</sub>), 152.7 (C<sub>quart.</sub>), 153.8 (C<sub>quart.</sub>), 155.6 (C<sub>quart.</sub>), 157.5 (C<sub>quart.</sub>), 160.3 (C<sub>quart.</sub>).

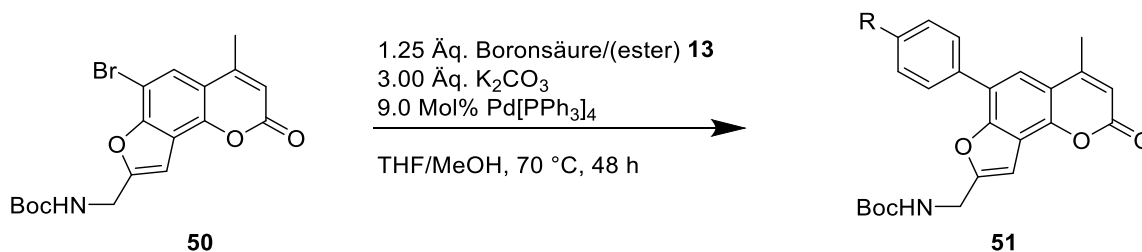
**MS (EI, m/z (%)):** 409 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 3), 353 ([C<sub>14</sub>H<sub>9</sub><sup>81</sup>BrO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 99), 351 ([C<sub>14</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 100), 336 ([C<sub>14</sub>H<sub>9</sub><sup>81</sup>BrO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 12), 334 ([C<sub>14</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 12), 308 (14), 306 (15), 293 (16), 292 (40), 291 (16), 290 (33), 262 (30), 250 (11), 248 (11), 183 (17), 59 (11).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3431 (w), 2980 (w), 1732 (m), 1709 (s), 1686 (m), 1612 (w), 1599 (s), 1568 (w), 1491 (m), 1379 (m), 1366 (m), 1335 (w), 1279 (w), 1244 (m), 1209 (w), 1159 (s), 1130 (m), 1076 (m), 1047 (w), 1026 (w), 914 (w), 897 (m), 860 (m), 827 (m), 785 (m), 760 (m), 752 (m), 725 (w).

**EA ber. für  $C_{18}H_{18}BrNO_5$  [408.2]:** C 52.96, H 4.44 , N 3.43; **gef.:** C 53.19, H 4.37 , N 3.34.

## 5.10. Synthese der *N*-Boc-geschützten Angelicinderivaten 51

### 5.10.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 4 (AV 4) – Suzuki-Kupplung



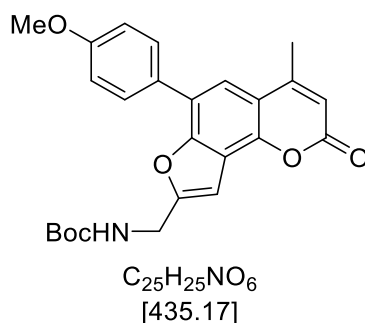
*Tert*-butyl-((6-brom-4-methyl-2-oxo-2*H*-furo[2,3-*h*]chromen-8-yl)methyl)carbamat (**50**) (1.00 Äq.) wurde in trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre in ein *Schlenk*-Rohr gegeben. Die Boronsäure **13** (1.25 Äq.), Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (9.0 mol%), Kaliumcarbonat (3.00 Äq.) und Methanol wurden hinzugefügt und die Lösung 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch rührte bei 70 °C 48 h lang. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde destilliertes Wasser hinzugefügt (10 mL) und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 30 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Gemisch wurde an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 1.5:1 +1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt.

**Tabelle 40:** Experimentelle Details zur Synthese der Angelicine **51**.

Eintrag	Edukt <b>50</b> [mg] (mmol)	Boronsäure/ester <b>13</b> [mg] (mmol)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [mg] (mmol)	Pd[PPh <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> [mg] (μmol)	THF/MeOH [mL]	Angelicin <b>51</b> [mg] (mmol)
1	510 (1.25)	386 (1.56)	518 (3.75)	130 (112)	8.0/4.0	<b>51a</b> , 276 (0.634) 51 %
2	306 (0.750)	232 (0.940)	311 (2.25)	78 mg (67)	6.0/2.0	<b>51b</b> , 265 (0.591) 79 %

### 5.10.2 Spektroskopische Daten

#### **Tert-butyl ((6-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-2H-furo[2,3-h]chromen-8-yl)methyl)carbamate (51a)**



Die Reaktion erfolgte nach **AV4**. Das Produkt **51a** wurde als bräunlicher Feststoff mit einer Ausbeute von 51 % (276 mg, 0.634 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1):** 0.63.

**Smp.:** 173 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.48 (s, 9H), 2.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.52 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

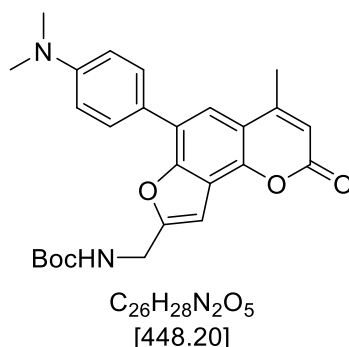
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.5 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 80.2 (C<sub>quart.</sub>), 101.1 (CH), 113.1 (CH), 114.4 (CH), 115.1 (C<sub>quart.</sub>), 118.2 (C<sub>quart.</sub>), 118.7 (CH), 122.3 (C<sub>quart.</sub>), 127.6 (C<sub>quart.</sub>), 129.7 (CH), 146.3 (C<sub>quart.</sub>), 153.7 (C<sub>quart.</sub>), 154.2 (C<sub>quart.</sub>), 155.7 (C<sub>quart.</sub>), 156.6 (C<sub>quart.</sub>), 159.7 (C<sub>quart.</sub>), 161.0 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 436 (20), 435 ([M]<sup>+</sup>, 32), 380 (38), 379 ([C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 100), 378 (20), 362 ([C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 11), 335 (23), 334 ([C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 59), 319 ([C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 32), 318 (45), 291 (15), 290 (24), 276 (27), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 53).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3011 (w), 2978 (w), 2967 (w), 2934 (w), 2918 (w), 1724 (s), 1715 (m), 1694 (s), 1605 (m), 1587 (w), 1526 (m), 1516 (m), 1485 (m), 1456 (m), 1439 (m), 1408 (m), 1379 (m), 1366 (m), 1283 (m), 1246 (s), 1223 (m), 1206 (m), 1186 (m), 1163 (s), 1136 (m), 1121 (m), 1074 (m), 1038 (m), 957 (m), 928 (m), 899 (m), 872 (m), 826 (s), 814 (m), 779 (m), 758 (m), 739 (m), 721 (w), 654 (m), 637 (m), 623 (m).

**EA ber. für C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> [435.2]:** C 68.95, H 5.79, N 3.22; **gef.:** C 68.74, H 5.789, N 3.37.

**Tert-butyl ((6-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-methyl-2-oxo-2H-furo[2,3-*h*]chromen-8-yl)methyl)carbamate (51b)**



Die Reaktion erfolgte nach **AV4**. Das Produkt **51b** wurde als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 79 % (265 mg, 0.591 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.75.

**Smp.:** 181 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.48 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 4.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.6 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>3</sub>), 80.3 (C<sub>quart.</sub>), 101.2 (CH), 112.6 (CH), 113.1 (CH), 115.3 (C<sub>quart.</sub>), 118.2 (CH), 118.3 (C<sub>quart.</sub>), 123.0 (C<sub>quart.</sub>), 123.1 (C<sub>quart.</sub>), 129.4 (CH), 146.1 (C<sub>quart.</sub>), 150.5 (C<sub>quart.</sub>), 153.8 (C<sub>quart.</sub>), 154.5 (C<sub>quart.</sub>), 155.7 (C<sub>quart.</sub>), 156.4 (C<sub>quart.</sub>), 161.2 (C<sub>quart.</sub>).

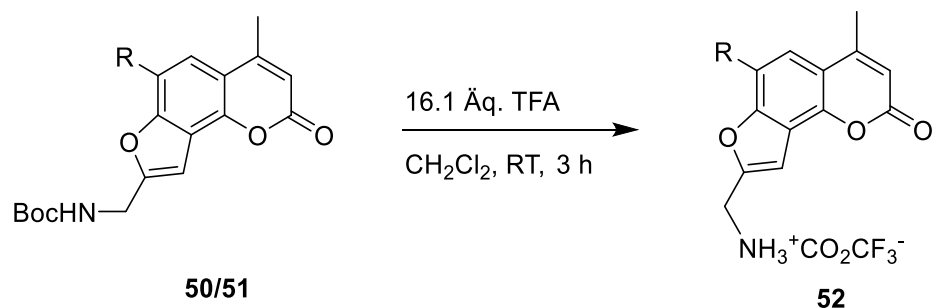
**MS (EI, m/z (%)):** 449 (37), 448 ([M]<sup>+</sup>, 100), 393 (25), 392 ([C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 91), 375 ([C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 15), 349 (18), 348 ([C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 66), 347 (30), 332 ([C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 31), 331 (22), 303 (12), 262 (34), 183 (24), 152 (17), 108 (10), 57 ([C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 32).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3347 (m), 2980 (m), 2961 (m), 2901 (m), 2797 (w), 1724 (s), 1697 (s), 1612 (m), 1585 (w), 1526 (s), 1485 (w), 1439 (m), 1404 (m), 1362 (m), 1327 (w), 1275 (m), 1244 (m), 1207 (m), 1163 (s), 1132 (m), 1119 (m), 1074 (s), 1043 (m), 1031 (w), 972 (w), 957 (m), 926 (m), 899 (m), 872 (m), 835 (w), 814 (s), 789 (m), 758 (m), 739 (w), 719 (w), 681 (w), 646 (m), 637 (m).

**EA ber. für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [448.2]:** C 69.63, H 6.29, N 6.26, **gef.:** C 69.36, H 6.01, N 6.04.

## 5.11. Synthese von Angelicin-Ammoniumsalzen

### 5.11.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 5 (AV 5)



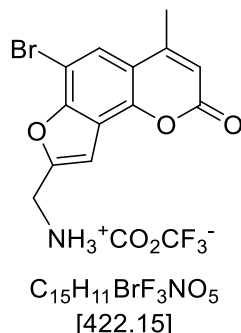
In einem 25 mL Rundkolben wurde das Boc-geschützte Angelicin **50/51** (0.300 mmol, 1.00 Äq.) in 1.5 mL Dichlormethan gelöst. Unter Eisbadkühlung wurden 0.37 mL (4.83 mmol, 16.1 Äq.) Trifluoressigsäure zugetropft und danach die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Tabelle 41:** Experimentelle Details zur Synthese der Angelicine **52**.

Eintrag	Angelicin <b>50/51</b> [mg] (mmol)	TFA [mL] (mmol)	Produkt <b>52</b> [mg] (mmol)
1	122 (0.300)	0.37 (4.83)	<b>52a</b> , 100 (0.237) 79 %
2	131 (0.300)	0.37 (4.83)	<b>52b</b> , 111 (0.246) 82 %
3	134 (0.300)	0.57 (7.44)	<b>52c</b> , 152 (0.264 m) 88 %

## 5.11.2 Spektroskopische Daten

### 6-Brom-4-methyl-2-oxo-2H-furo[2,3-h]chromen-8-yl)methanaminiumtriflat (52a)



Die Reaktion erfolgte nach **AV5**. Durch die Zugabe von Toluol fiel Feststoff aus, das überstehende Lösungsmittel wurde abdekantiert und der Feststoff unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt **52a** konnte als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 79 % (100 mg, 0.237 mmol) isoliert werden.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat):** 0.11.

**Smp.:** 207 °C (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD):**  $\delta$  2.50 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 4.46 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 6.34 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).\*

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, MeOD):**  $\delta$  19.4 (CH<sub>3</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 100.8 (C<sub>quart.</sub>), 106.5 (CH), 114.4 (CH), 117.9 (C<sub>quart.</sub>), 118.2 (q,  $J_{CF} = 293$  Hz, C<sub>quart.</sub>), 119.3 (C<sub>quart.</sub>), 125.6 (CH), 148.1 (C<sub>quart.</sub>), 153.2 (C<sub>quart.</sub>), 155.4 (C<sub>quart.</sub>), 161.8 (C<sub>quart.</sub>), 163.1 (q,  $J_{CF} = 34.4$  Hz, C<sub>quart.</sub>).

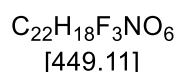
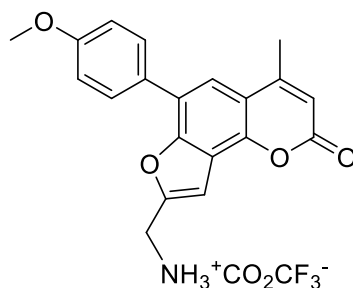
**MS (EI, m/z (%)):** 309 ([C<sub>13</sub>H<sub>10</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 46), 308 (24), 307 ([C<sub>13</sub>H<sub>10</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 47), 306 (17), 293 (28), 292 ([C<sub>13</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>BrO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 99), 291 (29), 290 ([C<sub>13</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100), 265 (11), 262 (40), 263 (11), 262 (31), 250 (38), 248 (36), 184 (12), 128 (13), 127 (11), 115 (21), 114 (15), 86 (11), 77 (13), 72 (11), 69 (33), 63 (12), 51 (29), 50 (14), 45 (37).

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3123 (w), 3082 (w), 3067 (w), 3019 (w), 2980 (w), 2953 (w), 1736 (m), 1717 (m), 1676 (s), 1607 (m), 1572 (m), 1522 (m), 1477 (w), 1435 (m), 1406 (w), 1383 (m), 1364 (m), 1248 (w), 1202 (m), 1184 (s), 1167 (m), 1136 (s), 1078 (m), 1032 (w), 991 (w), 932 (w), 889 (m), 866 (m), 839 (m), 800 (m), 760 (m), 723 (s), 673 (w).

**EA ber. für C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> [422.2]:** C 42.68, H 2.63, N 3.32; **gef.:** C 42.89, H 2.94, N 3.32.

\*die Wasserstoffkerne am Amin können nicht im <sup>1</sup>H-Spektrum beobachtet werden.

**(6-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-2H-furo[2,3-h]chromen-8-yl)methanaminiumtriflat  
(52b)**



Die Reaktion erfolgte nach **AV5**. Durch die Zugabe von Diethylether fiel Feststoff aus, das überstehende Lösungsmittel wurde abdekantiert und der Feststoff unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt **52b** konnte als brauner Feststoff mit einer Ausbeute von 82 % (111 mg, 0.246 mmol) isoliert werden.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat):** 0.08.

**Smp.:** 242 °C (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, MeOD):**  $\delta$  2.58 (s, 3H), 3.88 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.36 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, MeOD):**  $\delta$  19.4 (CH<sub>3</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 105.8 (CH), 113.8 (CH), 115.3 (CH), 116.8 (C<sub>quart.</sub>), 118.8 (C<sub>quart.</sub>), 121.5 (CH), 124.3 (C<sub>quart.</sub>), 128.4 (C<sub>quart.</sub>), 131.0 (CH), 147.5 (C<sub>quart.</sub>), 152.3 (C<sub>quart.</sub>), 155.9 (C<sub>quart.</sub>), 156.5 (C<sub>quart.</sub>), 161.4 (C<sub>quart.</sub>), 162.5 (C<sub>quart.</sub>).

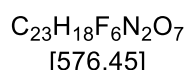
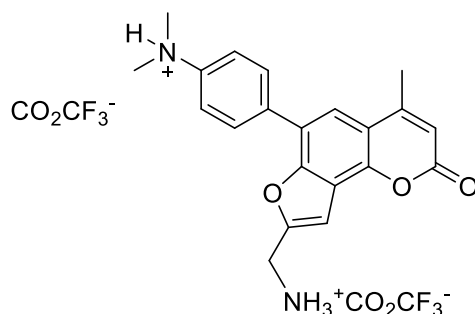
**MS (EI, m/z (%)):** 336 (25), 335 ([C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 99), 334 (21), 319 ([C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 36), 318 (100), 291 (11), 290 ([C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 26), 277 (12), 276 (44), 51 (19).

**HR-MS (ESI):** ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> m/z: 336.1230; gef.: 336.1223; ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> m/z: 319.0965; gef.: 319.0960.

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3113 (w), 3067 (w), 3046 (w), 3024 (w), 2938 (w), 2907 (w), 2841 (w), 2810 (w), 2768 (w), 2577 (w), 2502 (w), 1680 (s), 1641 (m), 1609 (m), 1578 (m), 1516 (m), 1485 (m), 1458 (m), 1427 (m), 1408 (m), 1373 (m), 1296 (w), 1281 (m), 1254 (m), 1120 (m), 1173 (s), 1117 (s), 1074 (m), 1032 (m), 1013 (m), 984 (m), 972 (w), 945 (m), 907 (m), 862 (m), 829 (s), 795 (m), 781 (w), 764 (m), 739 (m), 721 (m), 638 (w).

\* die Wasserstoffkerne am Amin können nicht im <sup>1</sup>H-Spektrum und die Kohlenstoffkerne der Trifluoracetatgruppe nicht im <sup>13</sup>C-Spektrum beobachtet werden.

**4-(8-(Ammoniomethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-furo[2,3-*h*]chromen-6-yl)-*N,N*-dimethylbenzenaminiumdinitrat (52c)**



Die Reaktion erfolgte nach **AV5**. Nach zwei Stunden wurden zusätzlich 0.2 mL TFA zugegen und die Reaktion rührte eine weitere Stunde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Durch die Zugabe von Diethylether fiel Feststoff aus, das überstehende Lösungsmittel wurde abdekantiert und der Feststoff unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt **52c** wurde als beiger Feststoff mit einer Ausbeute von 88 % (152 mg, 0.264 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat):** 0.05.

**Smp.:** 122 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  2.61 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 3.05 (s, 6H), 5.41 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 6.31 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).\*

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, MeOD):**  $\delta$  19.4 (CH<sub>3</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>3</sub>), 105.8 (CH), 113.9 (CH), 116.2 (CH), 116.9 (C<sub>quart.</sub>), 118.9 (C<sub>quart.</sub>), 121.2 (CH), 124.1 (C<sub>quart.</sub>), 130.8 (CH), 147.5 (C<sub>quart.</sub>), 149.8 (C<sub>quart.</sub>), 152.3 (C<sub>quart.</sub>), 155.9 (C<sub>quart.</sub>), 156.4 (C<sub>quart.</sub>), 161.7 (q,  $J = 36.8$ , C<sub>quart.</sub>), 162.5 (C<sub>quart.</sub>).\*

**MS (ESI):** ber. für (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>  $m/z = 349.15$ ; gef.: 349.15.

**IR  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>]:** 3080 (w), 2986 (w), 2967 (w), 2914 (w), 2901 (w), 2887 (w), 2868 (w), 2664 (w), 2615 (w), 2587 (w), 1668 (s), 1614 (m), 1568 (m), 1557 (m), 1520 (m), 1485 (w), 1456 (w), 1404 (m), 1371 (m), 1321 (w), 1196 (s), 1173 (s), 1125 (s), 1074 (m), 1018 (m), 995 (m), 978 (m), 941 (w), 905 (m), 883 (w), 831 (m), 799 (m), 766 (m), 745 (w), 721 (s), 706 (m), 669 (w), 637 (m), 608 (m).

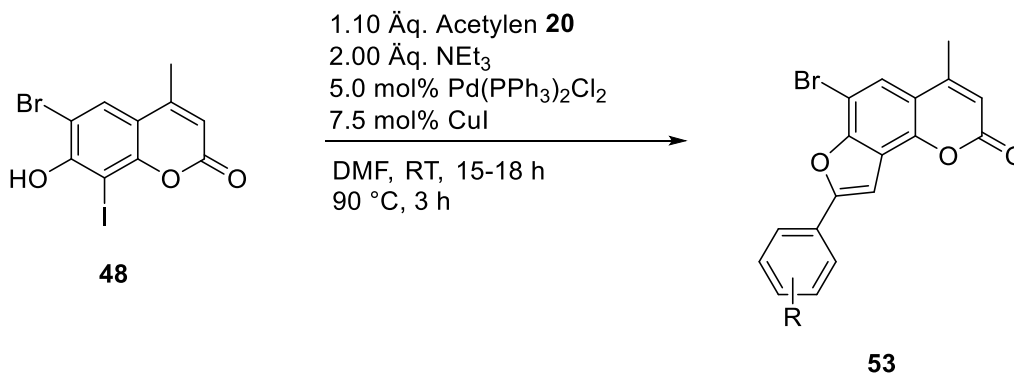
**HR-MS (ESI):** ber. für (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sup>+</sup>  $m/z = 349.1547$ ; gef.: 349.1537; ber. für (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>)  $m/z = 332.1281$ ; gef.: 332.1273.

**EA ber. für  $C_{21}H_{20}N_2O_3$  x 2.36 Äq.  $C_2HF_3O_2$  [617.9]:** C 50.35, H 3.68, N 4.59; gef. C 50.17, H 3.74, N 4.39.

\*die Wasserstoffkerne am Amin können nicht im  $^1H$ -Spektrum und eines der Kohlenstoffkerne der Trifluoracetatgruppe nicht im  $^{13}C$ -Spektrum beobachtet werden.

## 5.12. Synthese der 6-Bromangelicinderivate **53**

### 5.12.1. Allgemeine Versuchsvorschrift 6 (AV 6) – Sonogashira-Ringschluss-Reaktion



In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurden 6-Brom-8-iod-4-methyl-2*H*-umbelliferon (**48**) (1.00 Äq.), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (5.0 mol%) und Kupferiodid (7.5 mol%) in trockenem DMF vorgelegt. Nach der Zugabe von Triethylamin (2.00 Äq.) und Alkin **20** (1.10 Äq.) wurde die Reaktionslösung 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch rührte bei Raumtemperatur 15 bis 18 h lang und anschließend bei 90 °C 3 h lang. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Anschluss mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (Ethylacetat/*n*-Hexan) gereinigt.

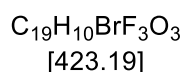
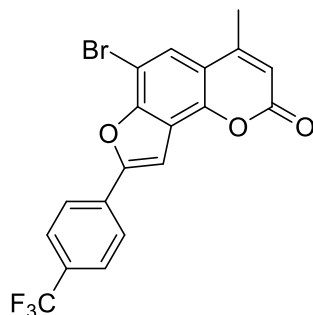
**Tabelle 42:** Experimentelle Details zur Synthese der Angelicine **53**.

Eintrag	<b>48</b> [mg] ([mmol])	Acetylen <b>20</b> [mL/mg] (mmol)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [mg] (µmol)	CuI [mg] (µmol)	NEt <sub>3</sub> [mL] (mmol)	DMF [mL]	Produkt <b>53</b> [mg] (mmol)
1	381 (1.00)	0.16 µL (1.10)	35 (50)	14 (75)	0.28 (2.00)	3.75	<b>53a</b> , 184 (0.435) 44 %
2	153 (0.400)	51 µL (0.440)	13 (20)	5.7 (30)	0.11 (0.800)	1.50	<b>53b</b> , 64 (0.171) 43 %
3	381 (1.00)	146 mg (1.10)	35 (50)	14 (75)	0.28 (2.00)	3.75	<b>53c</b> , 221 (0.574)

4	381 (1.00)	160 mg (1.10)	35 (50)	14 (75)	0.28 (2.00)	3.75	57 % <b>53d</b> , 164 (0.412) 41 %
---	---------------	------------------	------------	------------	----------------	------	---

## 5.12.2 Spektroskopische Daten

### 6-Brom-4-methyl-8-(4-(trifluormethyl)phenyl)-2H-furo[2,3-*h*]chromen-2-on (53a)



Die Reaktion erfolgt nach **AV6**. Die Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 15 h lang. Das Produkt **53a** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 44 % (184 mg, 0.435 mmol) isoliert.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1):** 0.63.

**Smp.:** 198 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.51 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 6.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

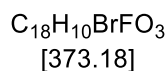
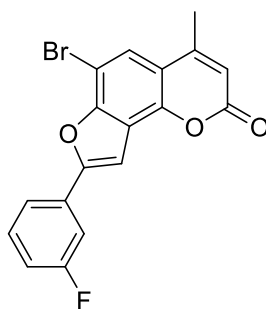
**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.5 (CH<sub>3</sub>), 100.0 (C<sub>quart.</sub>), 101.2 (CH), 114.0 (CH), 116.5 (C<sub>quart.</sub>), 119.5 (C<sub>quart.</sub>), 123.6 (CH), 124.0 (q, *J*<sub>CF</sub> = 272 Hz, C<sub>quart.</sub>), 125.5 (CH), 126.2 (q, *J*<sub>CF</sub> = 3.8 Hz, CH), 131.3 (q, *J*<sub>CF</sub> = 32.7 Hz, C<sub>quart.</sub>), 132.3 (C<sub>quart.</sub>), 147.0 (C<sub>quart.</sub>), 152.6 (C<sub>quart.</sub>), 153.8 (C<sub>quart.</sub>), 156.0 (C<sub>quart.</sub>), 160.1 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 512 (12), 425 (21), 424 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 99), 423 (23), 422 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 100), 397 (12), 396 (64), 395 (39), 394 (66), 393 (28), 315 (22), 189 (27), 173 (16), 157 (11), 145 (24).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 3196 (w), 3109 (w), 3094 (w), 1736 (m), 1701 (m), 1616 (m), 1570 (m), 1508 (w), 1474 (w), 1439 (w), 1408 (w), 1373 (m), 1362 (m), 1323 (s), 1283 (m), 1261 (w), 1240 (m), 1215 (w), 1196 (m), 1163 (m), 1111 (s), 1090 (m), 1069 (s), 1032 (w), 1015 (m), 974 (m), 935 (w), 912 (w), 889 (m), 845 (m), 835 (m), 810 (m), 793 (m), 775 (w), 758 (m), 741 (m), 719 (w), 706 (m), 687 (w), 669 (m), 654 (m), 627 (w).

**EA ber. für C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [423.2]:** C 53.93, H 2.38; **gef.:** C 54.32, H 2.59.

## 6-Brom-8-(3-fluorphenyl)-4-methyl-2H-furo[2,3-h]chromen-2-on (53b)



Die Reaktion erfolgt nach **AV6**. Die Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 18 h lang. Das Produkt **53b** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 43 % (64 mg, 0.171 mmol) isoliert.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.77.

**Smp.:** 221 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.50 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 6.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.08 – 7.17 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.44 – 7.51 (m, 1H), 7.61 (dt, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.72 (m, 2H).

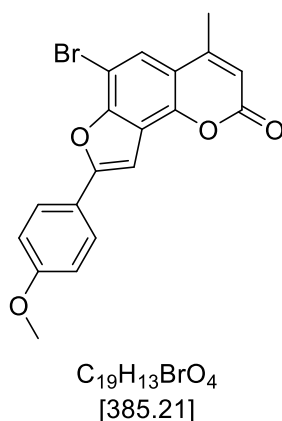
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.5 (CH<sub>3</sub>), 100.0 (C<sub>quart.</sub>), 100.4 (CH), 112.4 (d, *J* = 24.0 Hz, CH), 113.9 (CH), 116.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 12.1 Hz, CH), 116.7 (C<sub>quart.</sub>), 119.6 (C<sub>quart.</sub>), 121.1 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.9 Hz, CH), 123.2 (CH), 130.9 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.3 Hz, CH), 131.1 (d, *J* = 8.4 Hz, C<sub>quart.</sub>), 147.0 (C<sub>quart.</sub>), 152.7 (C<sub>quart.</sub>), 153.7 (C<sub>quart.</sub>), 156.5 (d, *J* = 3.1 Hz, C<sub>quart.</sub>), 160.2 (C<sub>quart.</sub>), 163.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 247 Hz, C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 413 (18), 375 (44), 374 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 63), 373 (47), 372 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 56), 347 (19), 346 (58), 345 (40), 344 (57), 343 (22), 265 (24) 237 (10), 209 (20), 208 (25), 207 (67), 194 (19), 189 (22), 187 (13), 183 (39), 181 (20), 173 (27), 172 (26), 170 (15), 169 (13), 168 (19), 157 (29), 144 (13), 133 (79), 132 (35), 131 (17), 123 (74), 120 (12), 118 (23), 114 (17), 113 (16), 106 (10), 105 (18), 104 (35), 103 (19), 99 (13), 98 (17), 96 (10), 95 (100), 94 (31), 93 (13), 91 (20), 88 (16), 87 (24), 86 (20), 81 /17), 77 (20), 76 (11), 75 (48), 74 (30), 63 (22), 62 (15), 51 (17), 50 (10).

**IR ν̄ [cm<sup>-1</sup>]:** 1713 (s), 1686 (m), 1609 (m), 1595 (m), 1570 (m), 1487 (m), 1447 (w), 1431 (w), 1406 (1383 (m), 1368 (m), 1317 (w), 1283 (m), 1267 (m), 1246 (m), 1215 (m), 1190 (m), 1159 (m), 1090 (m), 1076 (m), 1040 (m), 1001 (w), 945 (m), 893 (m), 874 (m), 851 (s), 808 (m), 779 (s), 758 (s), 719 (w), 706 (w), 687 (m), 679 (m), 665 (m), 635 (w).

**EA ber. für C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>BrFO<sub>3</sub> [373.2]:** C 57.93, H 2.70; **gef.:** C 58.40, H 2.84.

### 6-Brom-8-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2H-furo[2,3-*h*]chromen-2-on (53c)



Die Reaktion erfolgt nach **AV6**. Die Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 15 h lang. Das Produkt **53c** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 57 % (221 mg, 0.574 mmol) isoliert.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:2): 0.44.

**Smp.:** 205 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

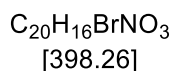
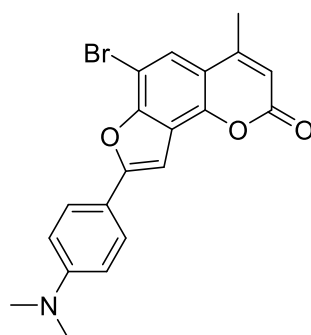
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.5 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 97.6 (CH), 99.8 (C<sub>quart.</sub>), 113.6 (CH), 114.6 (CH), 116.3 (C<sub>quart.</sub>), 120.1 (C<sub>quart.</sub>), 121.8 (CH), 122.1 (C<sub>quart.</sub>), 127.0 (CH), 146.6 (C<sub>quart.</sub>), 152.7 (C<sub>quart.</sub>), 153.4 (C<sub>quart.</sub>), 158.0 (C<sub>quart.</sub>), 160.5 (C<sub>quart.</sub>), 160.9 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 387 (22), 386 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 99), 385 (23), 384 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 100), 371 ([C<sub>18</sub>H<sub>10</sub><sup>81</sup>BrO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 14), 369 ([C<sub>18</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>BrO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 15), 343 (14), 341 (14), 306 (24), 178 (10).

**IR ν [cm<sup>-1</sup>]:** 3140 (w), 3059 (w), 3040 (w), 3003 (w), 2986 (w), 2945 (w), 2897 (w), 2837 (w), 1724 (s), 1612 (m), 1591 (w), 1568 (w), 1504 (s), 1456 (w), 1437 (w), 1406 (w), 1364 (m), 1308 (w), 1285 (m), 1275 (m), 1256 (s), 1211 (w), 1169 (m), 1150 (m), 1113 (m), 1086 (s), 1022 (m), 1007 (w), 976 (w), 912 (w), 887 (m), 862 (m), 853 (m), 824 (s), 785 (m), 754 (s), 687 (m), 673 (w).

**EA ber. für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>4</sub> [385.2]:** C 59.24, H 3.40; **gef.:** C 59.23, H 3.67.

**6-Brom-8-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-methyl-2H-furo[2,3-*h*]chromen-2-on (53d)**



Die Reaktion erfolgt nach **AV6**. Die Reaktionslösung rührte bei Raumtemperatur 15 h lang. Das Produkt **53d** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) als brauner Feststoff mit einer Ausbeute von 41 % (164 mg, 0.412 mmol) erhalten.

**R<sub>f</sub>** (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1): 0.77.

**Smp.:** 222 (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.05 (s, 6H), 6.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

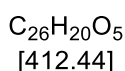
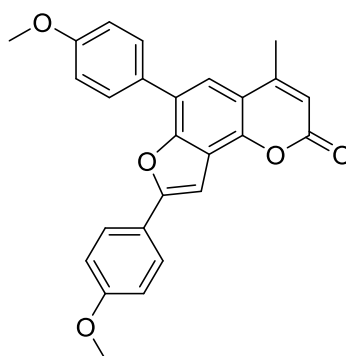
**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.5 (CH<sub>3</sub>), 40.3 (CH<sub>3</sub>), 95.8 (CH), 99.6 (C<sub>quart.</sub>), 112.1 (CH), 113.5 (CH), 116.2 (C<sub>quart.</sub>), 116.9 (C<sub>quart.</sub>), 120.5 (C<sub>quart.</sub>), 121.3 (CH), 126.7 (CH), 146.4 (C<sub>quart.</sub>), 151.2 (C<sub>quart.</sub>), 152.8 (C<sub>quart.</sub>), 153.3 (C<sub>quart.</sub>), 159.2 (C<sub>quart.</sub>), 160.6 (C<sub>quart.</sub>).

**MS (EI, m/z (%)):** 400 (22), 399 ([<sup>81</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 99), 398 (41), 397 ([<sup>79</sup>Br-M]<sup>+</sup>, 100), 396 (21), 184 (12).

**IR ν [cm<sup>-1</sup>]:** 3063 (w), 2986 (w), 2972 (w), 2899 (w), 2889 (w), 2810 (w), 2646 (w), 1714 (s), 1614 (m), 1585 (m), 1568 (m), 1516 (s), 1474 (w), 1443 (m), 1433 (m), 1412 (m), 1385 (m), 1362 (s), 1331 (m), 1277 (m), 1261 (m), 1234 (m), 1196 (m), 1173 (m), 1152 (m), 1136 (m), 1088 (s), 1065 (m), 1038 (m), 997 (w), 974 (m), 947 (m), 910 (m), 891 (m), 854 (m), 806 (m), 793 (m), 779 (m), 752 (s), 718 (w), 687 (w), 671 (m), 625 (w).

**EA ber. für C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub> [398.3]:** C 60.32, H 4.05, N 3.52; **gef.:** C 60.16, H 4.11, N 3.50.

### 6,8-Bis(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2H-furo[2,3-*h*]chromen-2-one (54)



In einem sekurierten Schlenk-Rohr wurden 385 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 6-Brom-8-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2H-furo[2,3-*h*]chromen-2-on (**53c**) in 6.00 mL trockenem THF vorgelegt. Es wurden 190 mg (1.25 mmol, 1.25 Äq.) 4-Methoxyboronsäure **13d**, 104 mg (0.090 mmol, 9.0 mol%) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0), 415 mg (3.00 mmol, 3.00 Äq.) Kaliumcarbonat und 2.0 mL Methanol zugegeben und die Reaktionslösung wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Das Reaktionsgemisch rührte bei 70 °C 44 h lang. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde destilliertes Wasser (10 mL) hinzugeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, der Rückstand an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Das Produkt **54** konnte mit einer Ausbeute von 55 % (228 mg, 0.553 mmol) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

**R<sub>f</sub> (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1):** 0.71.

**Smp.:** 199 (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.53 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.6 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 97.2 (CH), 113.2 (CH), 114.5 (CH), 114.5 (CH), 115.4 (C<sub>quart.</sub>), 118.4 (CH), 119.5 (C<sub>quart.</sub>), 122.3 (C<sub>quart.</sub>), 122.5 (C<sub>quart.</sub>), 126.8 (CH), 128.0 (C<sub>quart.</sub>), 129.8 (CH), 146.4 (C<sub>quart.</sub>), 153.8 (C<sub>quart.</sub>), 153.9 (C<sub>quart.</sub>), 157.3 (C<sub>quart.</sub>), 159.7 (C<sub>quart.</sub>), 160.6 (C<sub>quart.</sub>), 161.1 (C<sub>quart.</sub>).

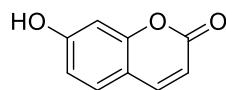
**MS (EI, m/z (%)):** 413 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 412 ([M]<sup>+</sup>, 18), 398 ([C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 11).

**IR ν [cm<sup>-1</sup>]:** 3090 (w), 2955 (w), 2932 (w), 2835 (w), 1740 (m), 1724 (m), 1611 (m), 1572 (w), 1504 (s), 1481 (w), 1458 (m), 1439 (m), 1406 (m), 1377 (m), 1371 (m), 1333 (w), 1304 (m),

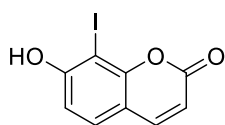
1288 (m), 1252 (s), 1206 (m), 1173 (s), 1140 (w), 1109 (m), 1078 (m), 1022 (m), 976 (w), 897 (m), 862 (m), 824 (s), 816 (m), 789 (m), 781 (m), 756 (m), 733 (w), 702 (w), 638 (m), 602 (w).

**EA ber. für C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> [412.4]:** C 75.72, H 4.89; **gef.:** C 75.90, 5.14.

## 6 Molekülverzeichnis

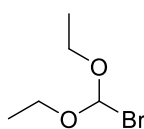


1

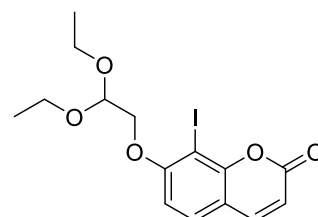


2

LEL-160, 171

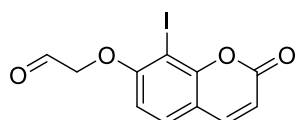


3



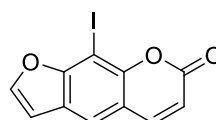
4

LEL-162, 179



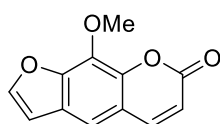
5

LEL-169, 230

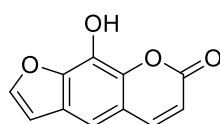


6

LEL-210

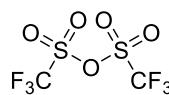


7

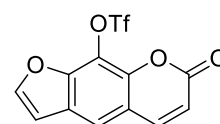


8

LEL-265-1

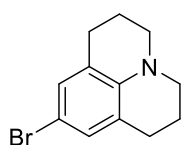


9

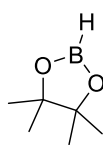


10

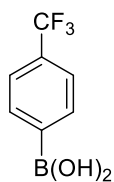
LEL-265-2,273



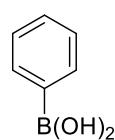
11



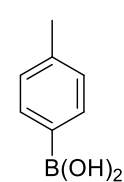
12



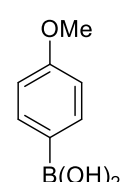
13a



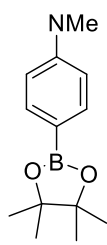
13b



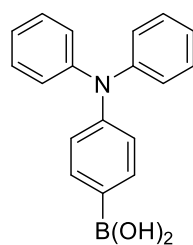
13c



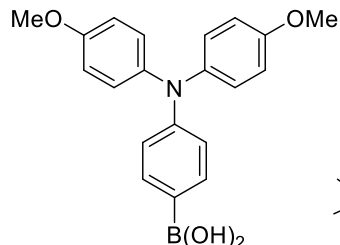
13d



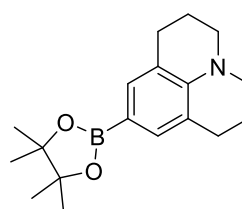
13e



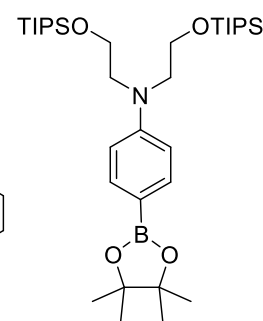
13f



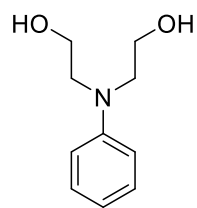
13g



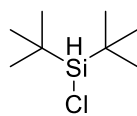
13h  
LEL-300



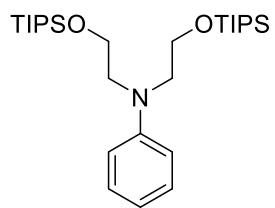
13i  
LEL-298,302



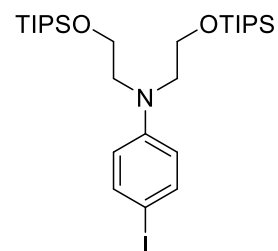
**14**



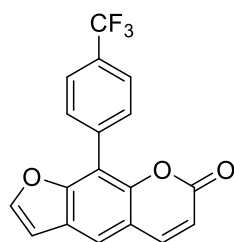
**15**



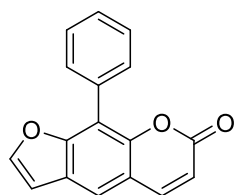
**16**  
LEL-292, 296



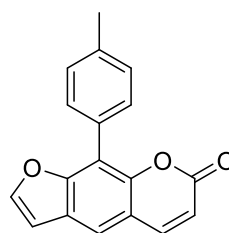
**17**  
LEL-297, 299



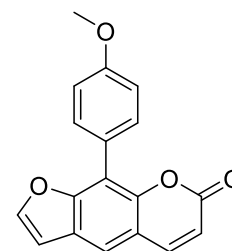
**18a**  
LEL-276



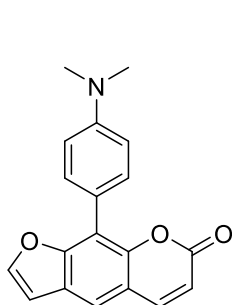
**18b**  
LEL-418



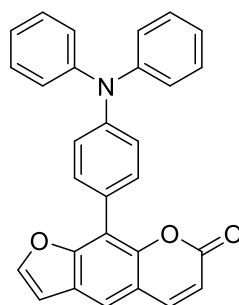
**18c**  
LEL-480



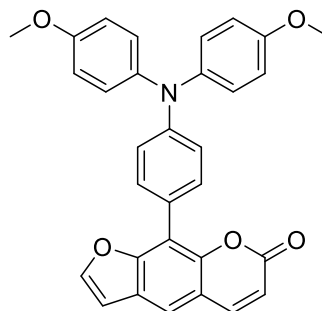
**18d**  
LEL-274



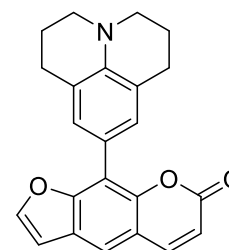
**18e**  
LEL-275, 289



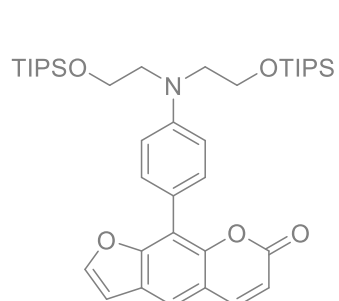
**18f**  
LEL-290



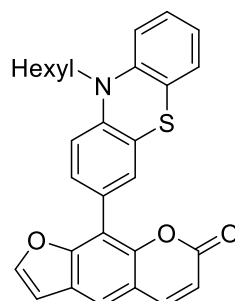
**18g**  
LEL-291



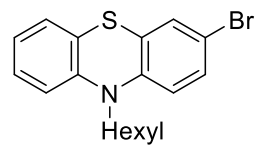
**18h**  
LEL-305



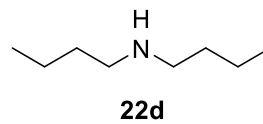
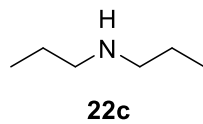
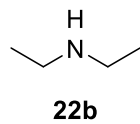
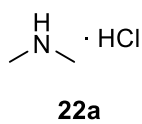
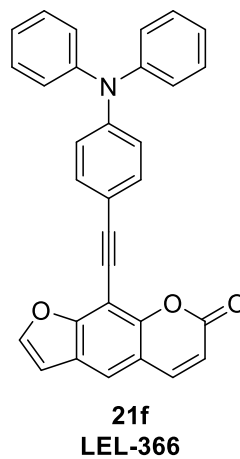
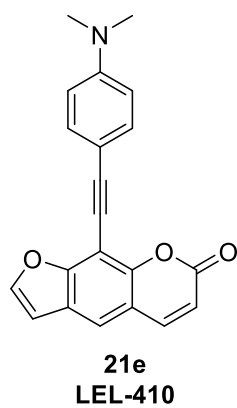
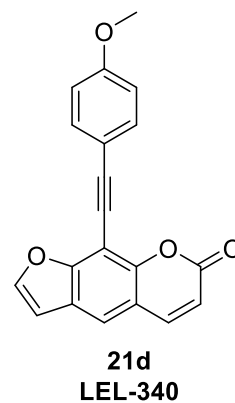
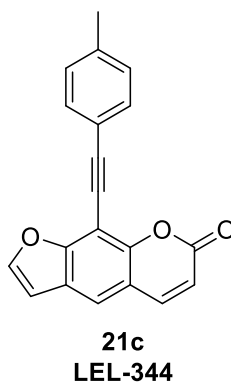
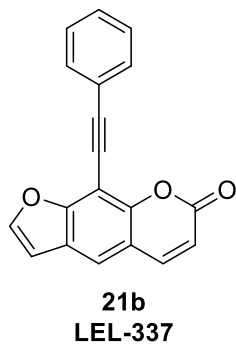
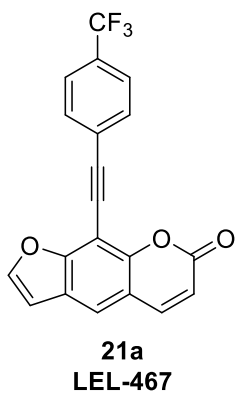
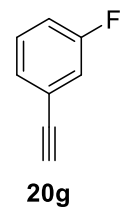
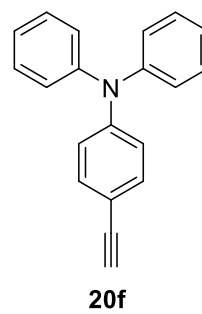
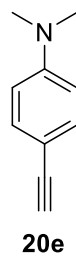
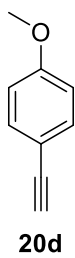
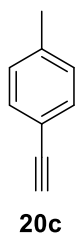
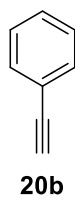
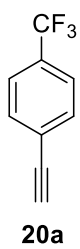
**18i**

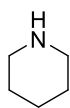


**18j**  
LEL-383

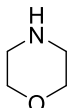


**19**

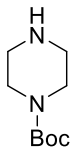




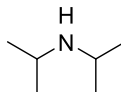
22e



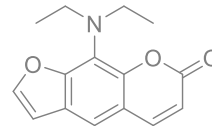
22f



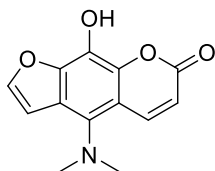
22g



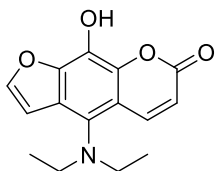
22h



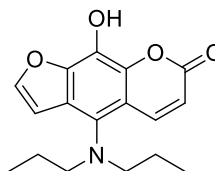
23b



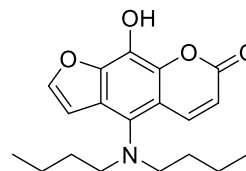
24a  
NN-26



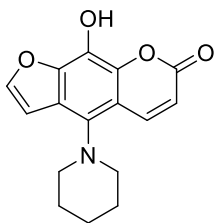
24b  
NN-07



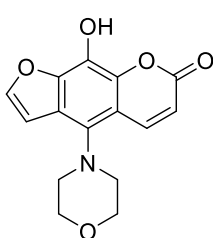
24c  
NN-25



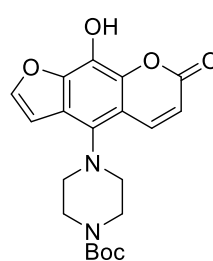
24d  
NN-24



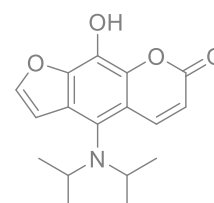
24e  
LEL-471, 476



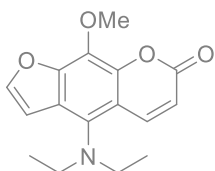
24f  
NN-08



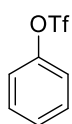
24g  
LEL-474



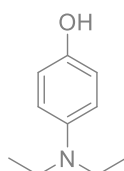
24h



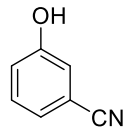
25



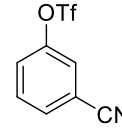
26



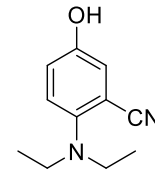
27



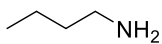
28



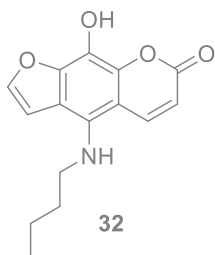
29  
LEL-365



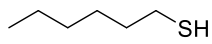
30



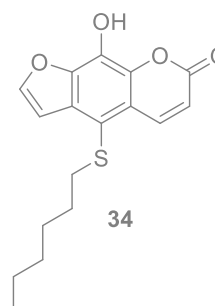
31



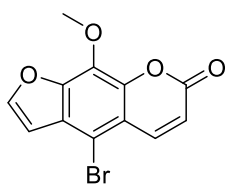
32



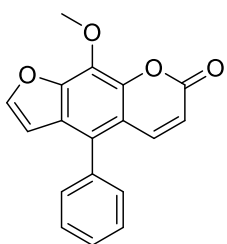
33



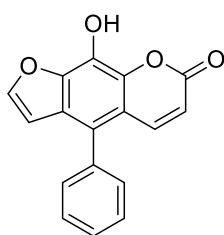
34



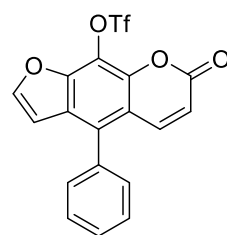
**35**  
LEL-326



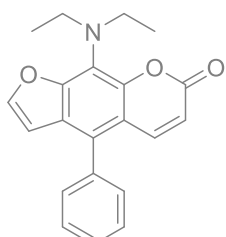
**36**  
LEL-353, 358



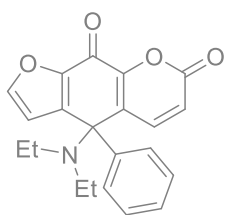
**37**  
LEL-361-1



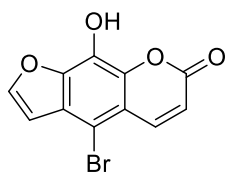
**38**  
LEL-361-2



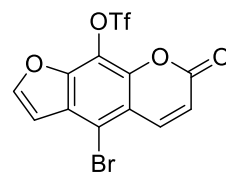
**39**



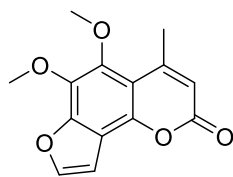
**40**



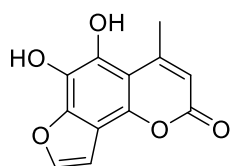
**41**  
LEL-331-1



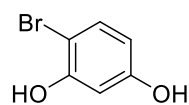
**42**  
LEL-331-2



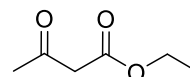
**43**



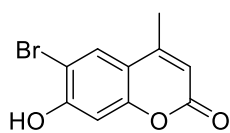
**44**  
LEL-320



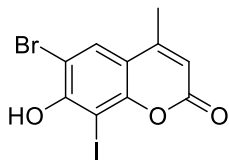
**45**



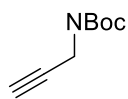
**46**



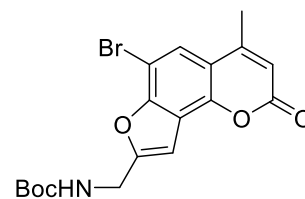
**47**  
LEL-371, 379, 389



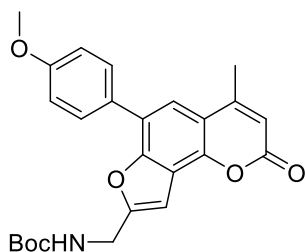
**48**  
LEL-380



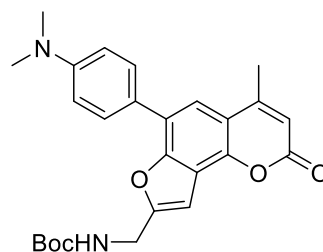
**49**



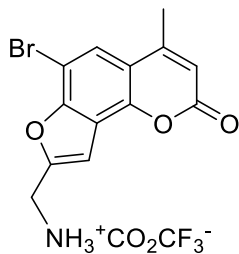
**50**  
LEL-384, 386



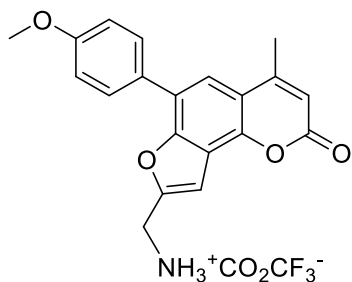
**51a**  
LEL-435



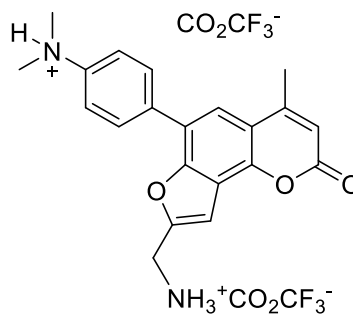
**51b**  
LEL-409, 417



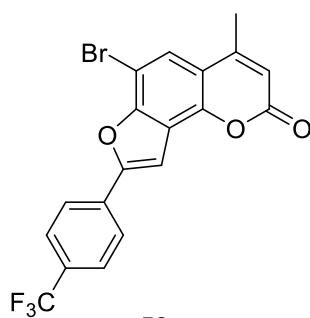
**52a**  
**LEL-404**



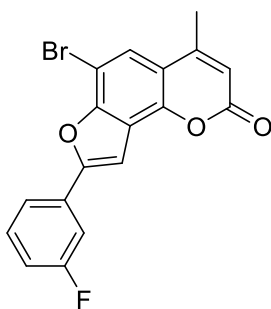
**52b**  
**LEL-439**



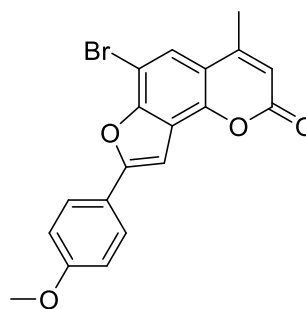
**52c**  
**LEL-420**



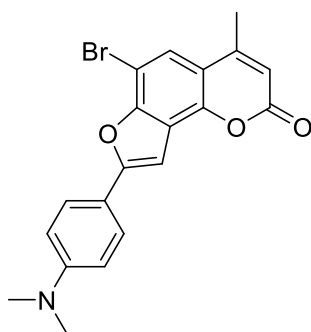
**53a**  
**LEL-468**



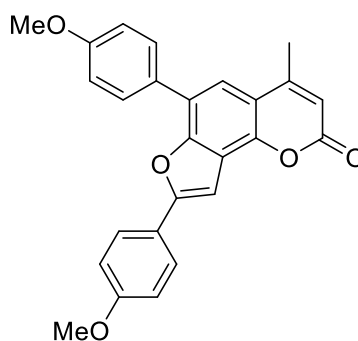
**53b**  
**LEL-454**



**53c**  
**LEL-458**



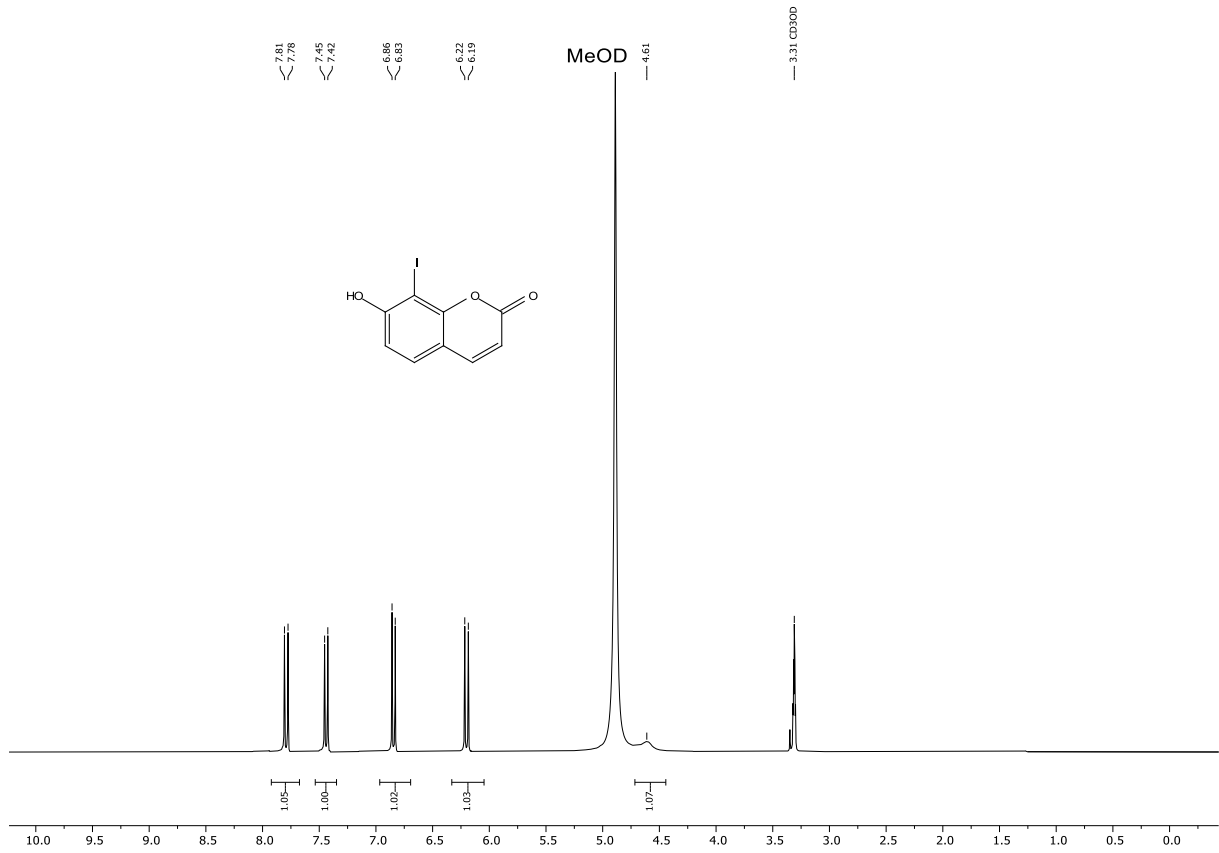
**53d**  
**LEL-464**



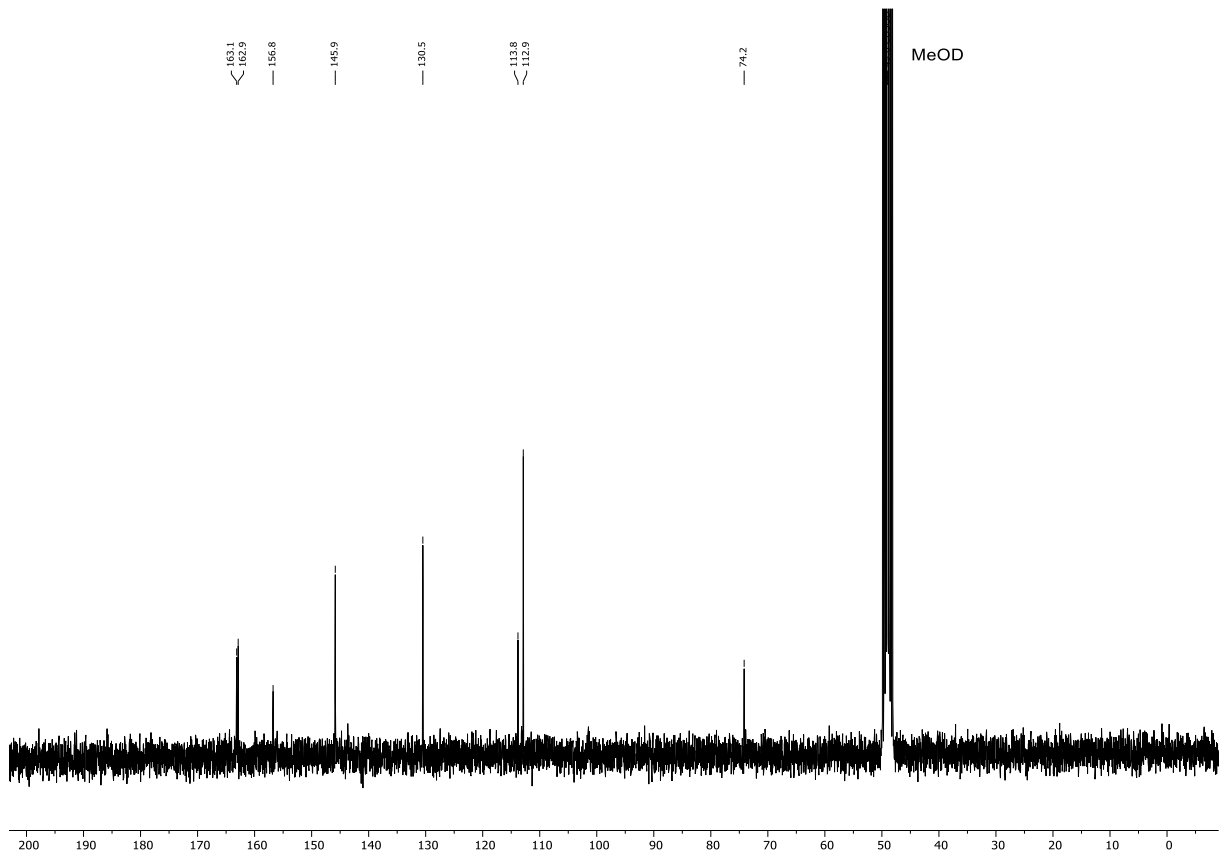
**54**  
**LEL-461**

## 7. NMR-Spektren

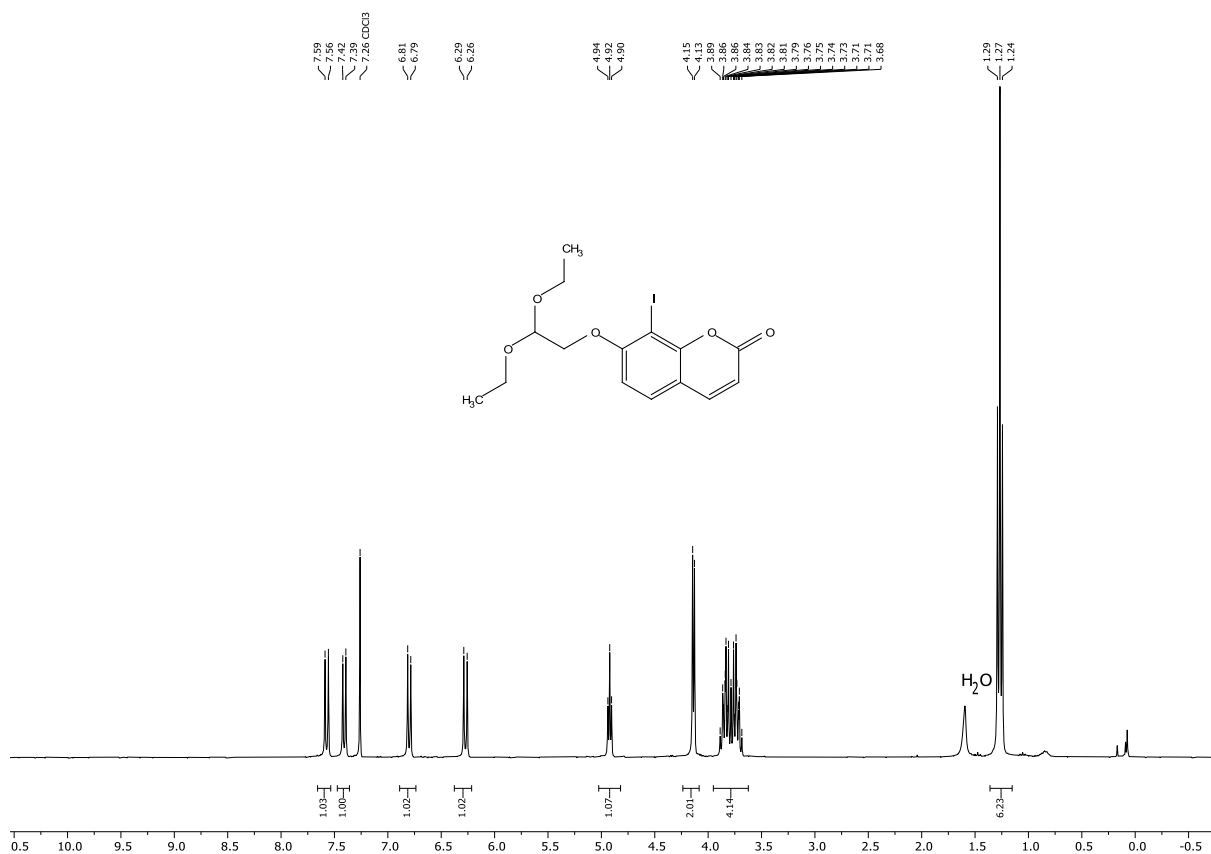
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **2** (MeOD, 300 MHz, 298 K).



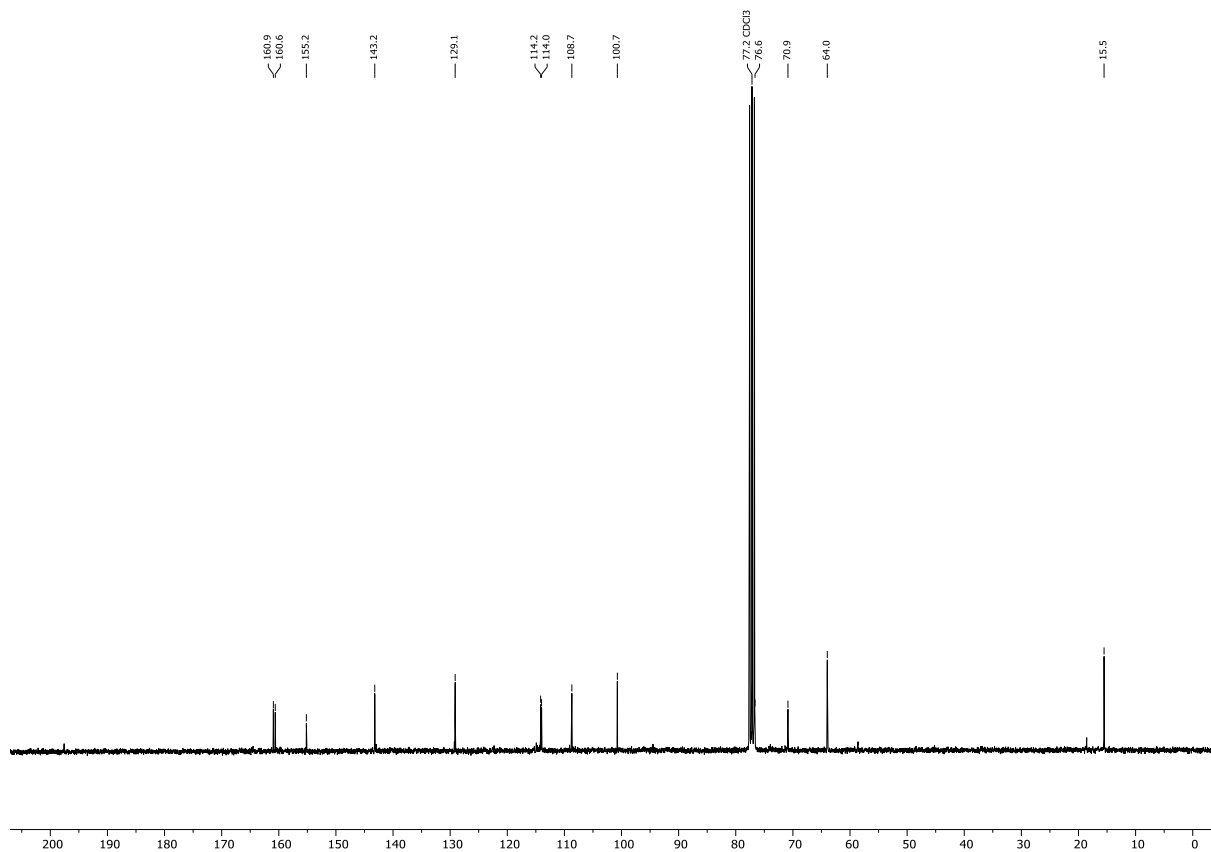
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **2** (MeOD, 75 MHz, 298 K).



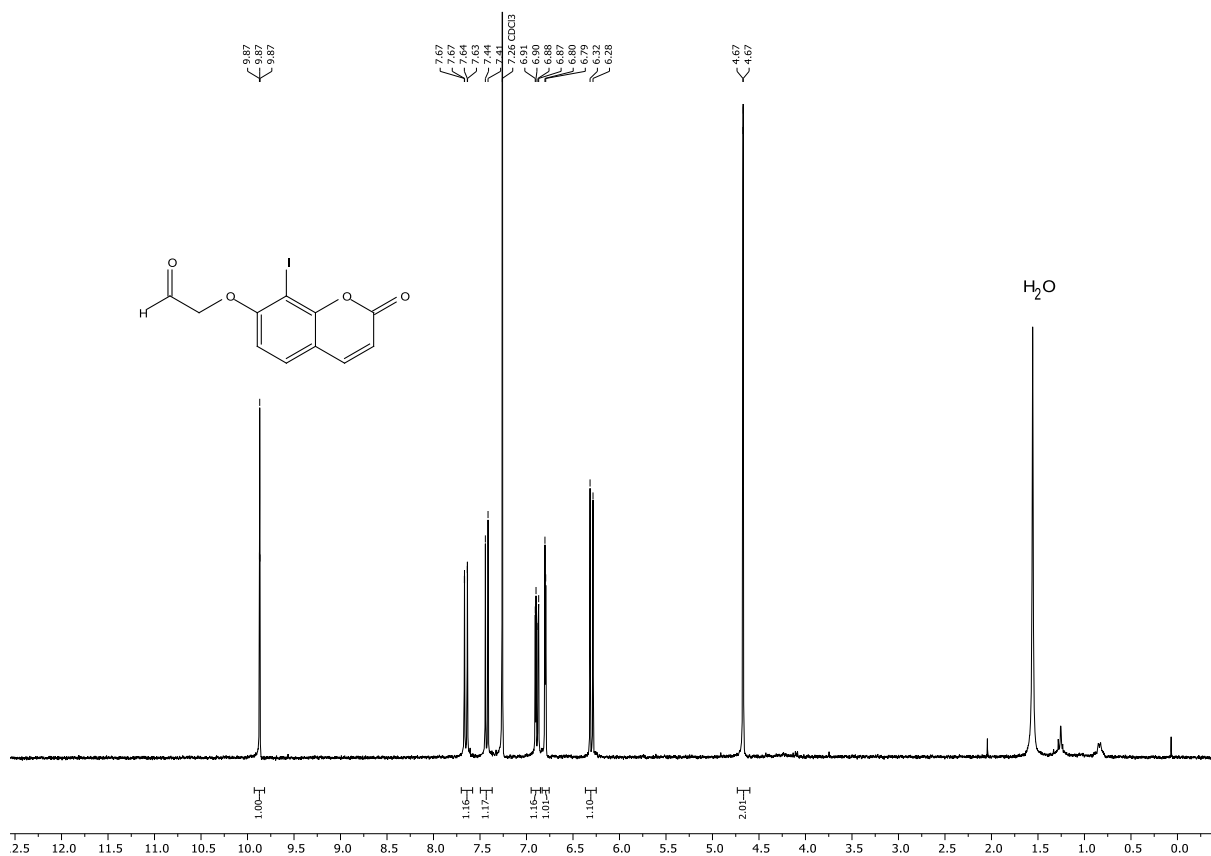
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **4** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



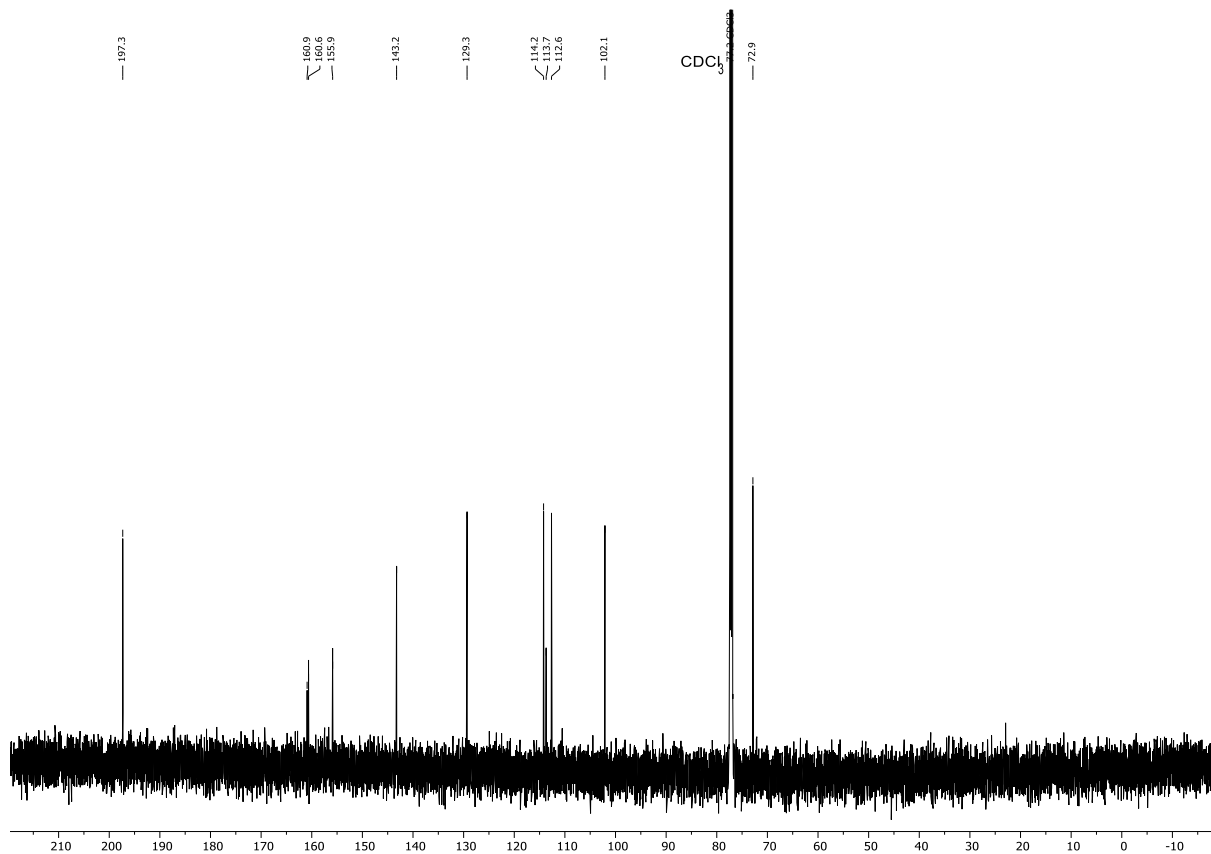
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **4** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



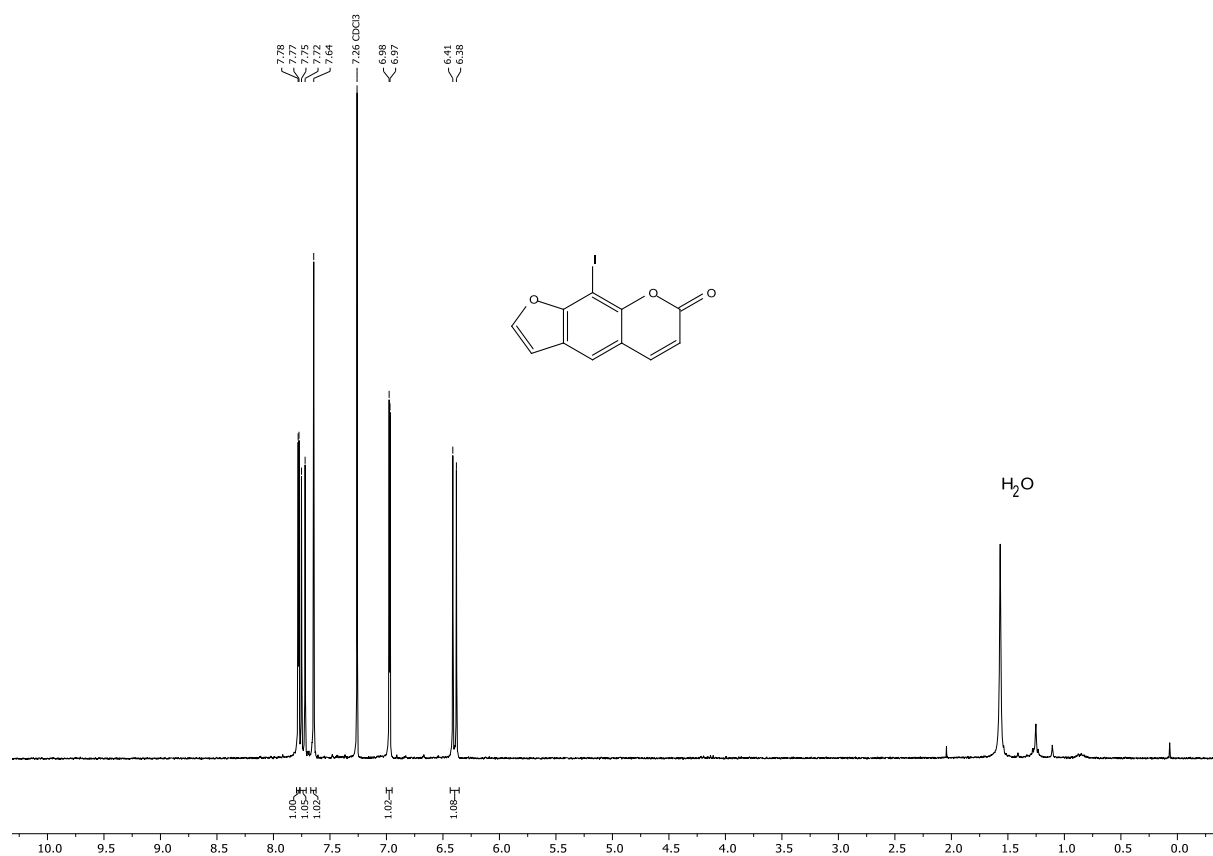
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **5** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



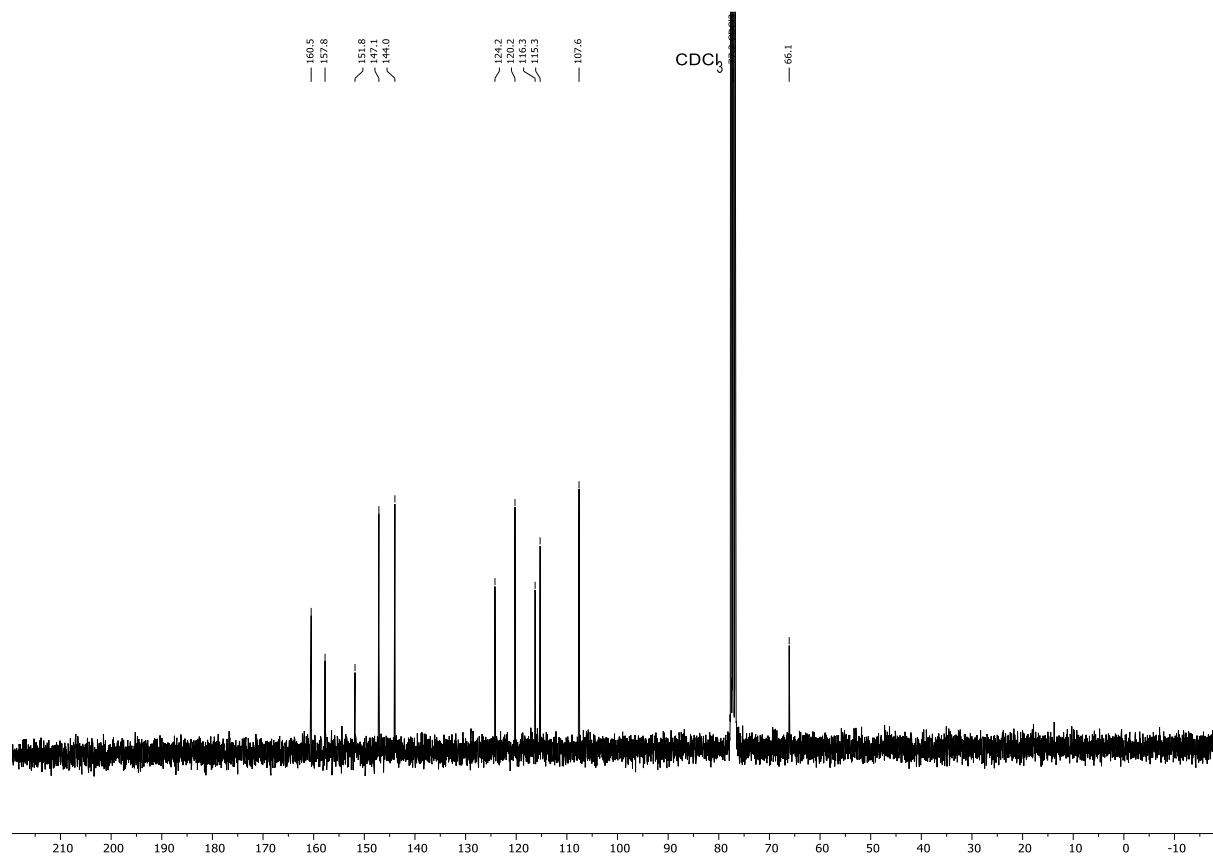
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **5** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



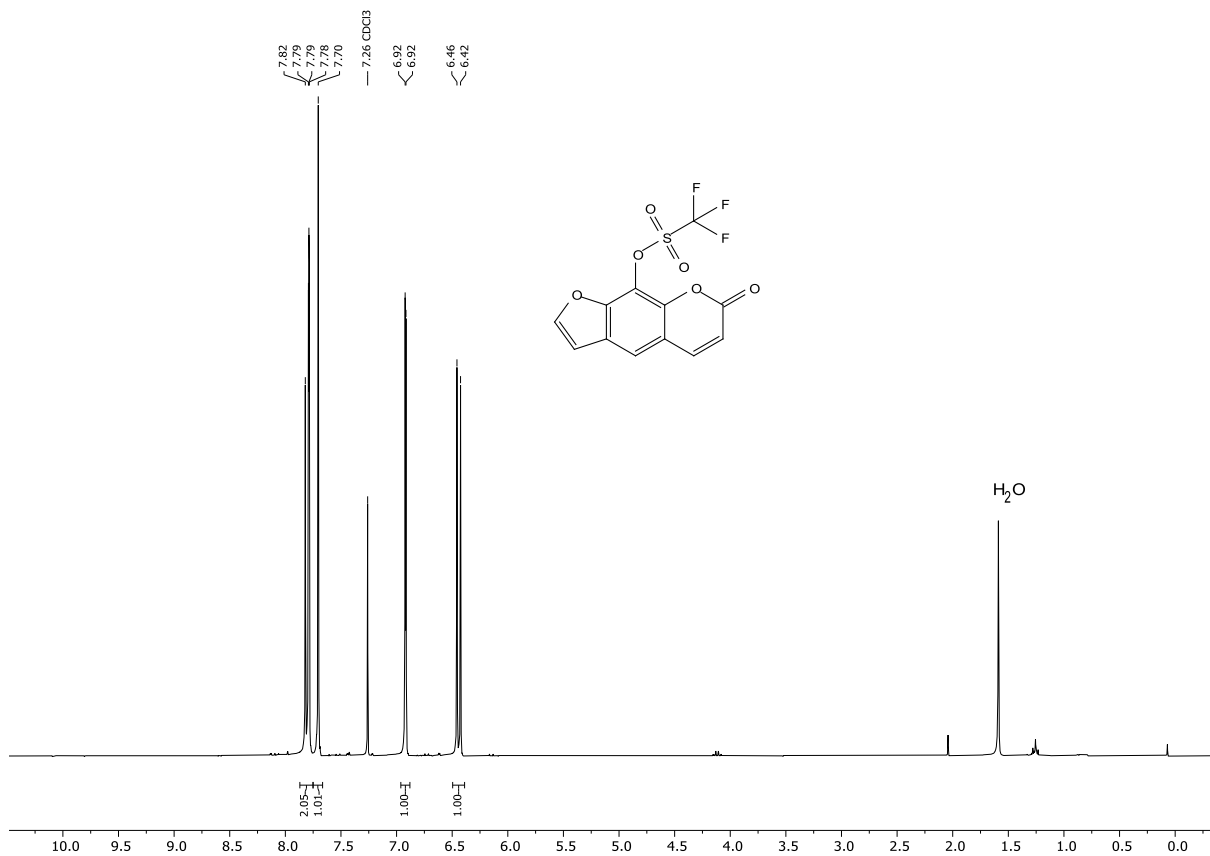
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).



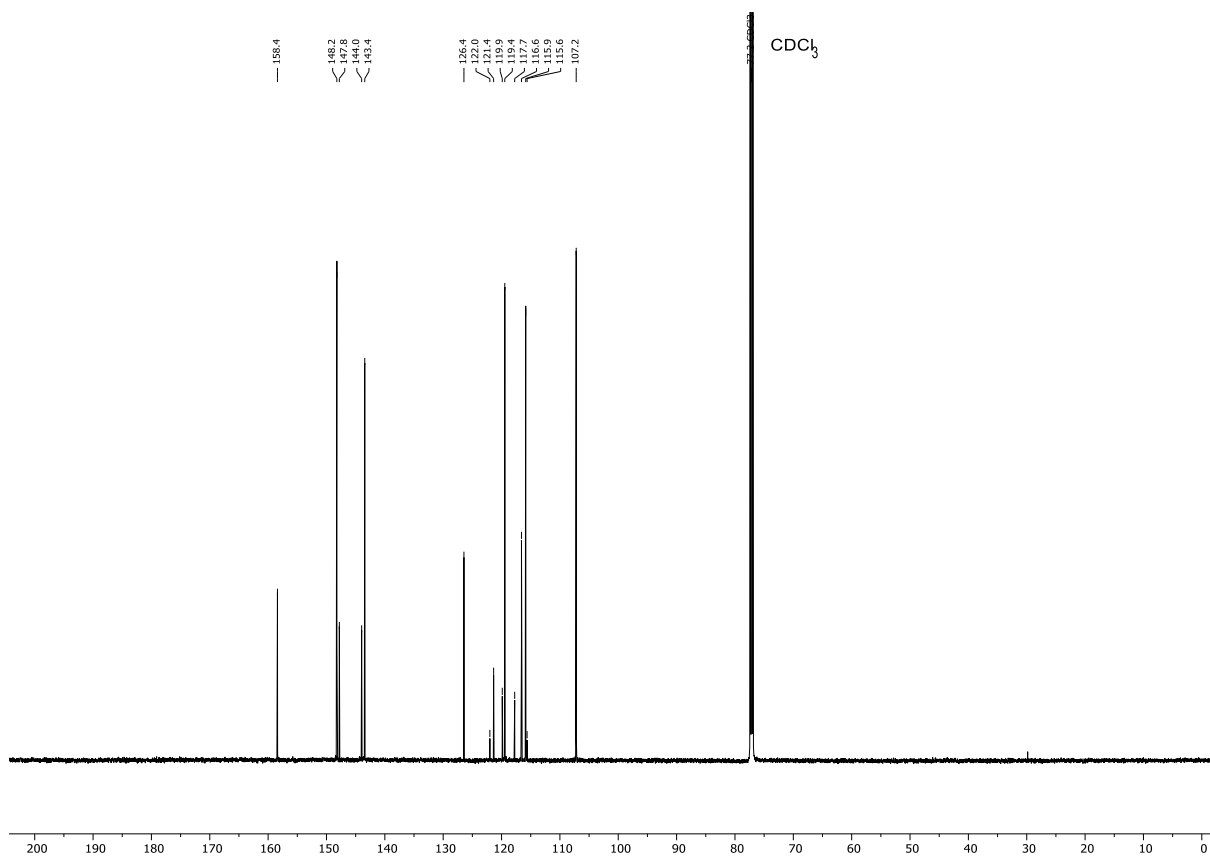
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 298 K).



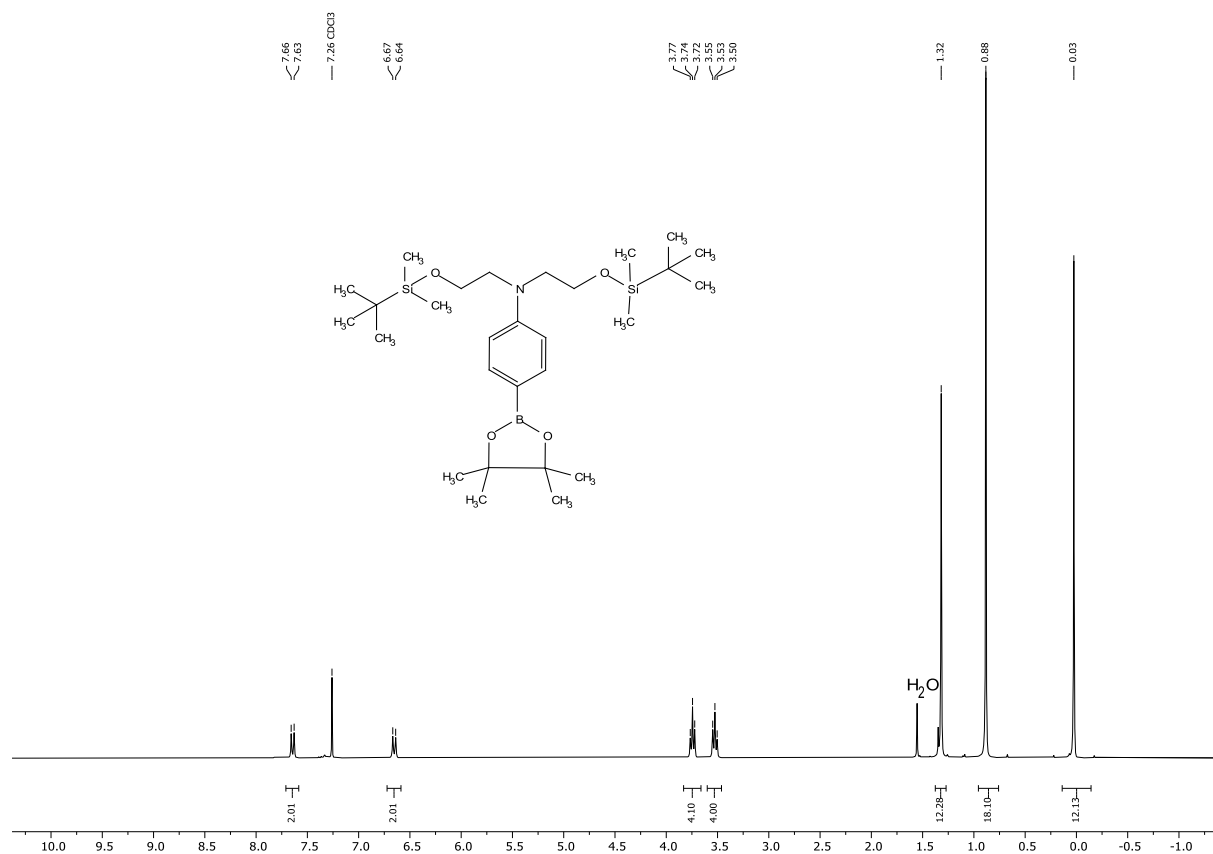
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).



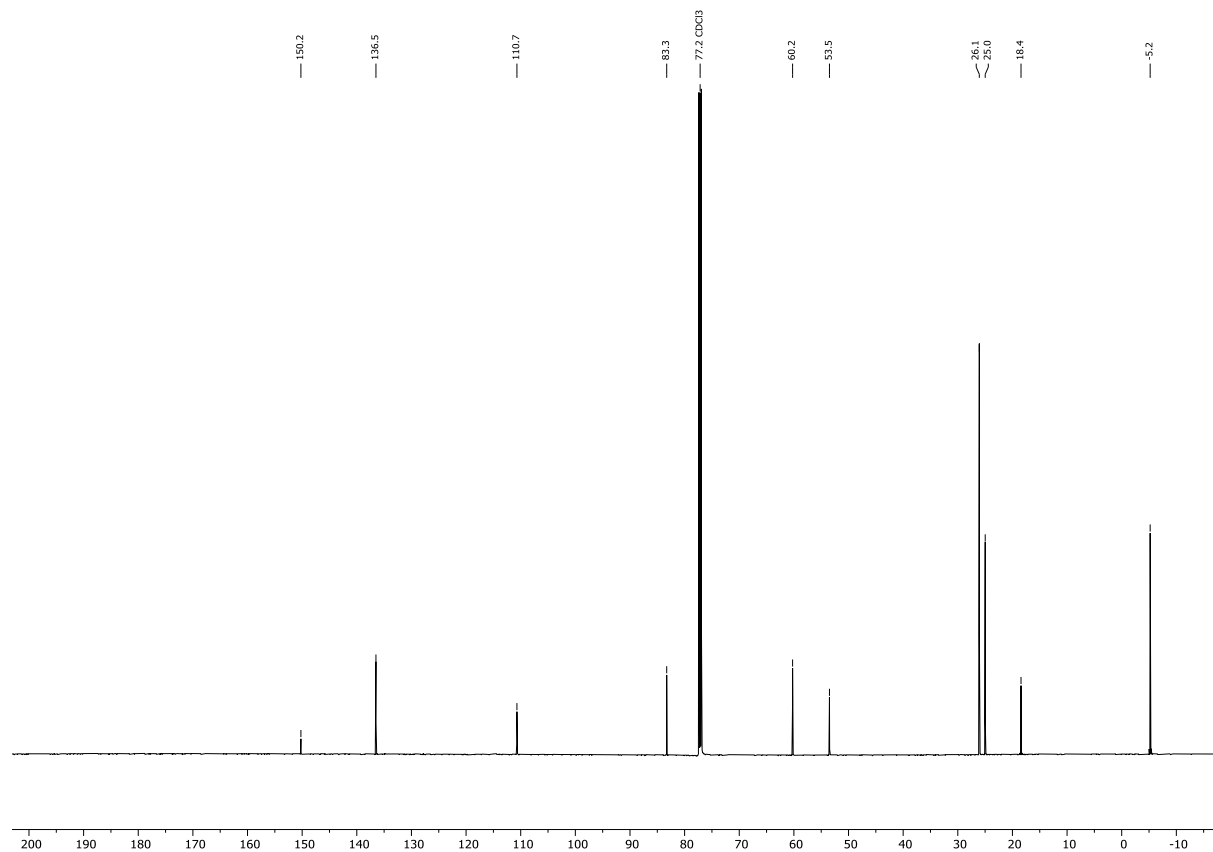
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **10** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



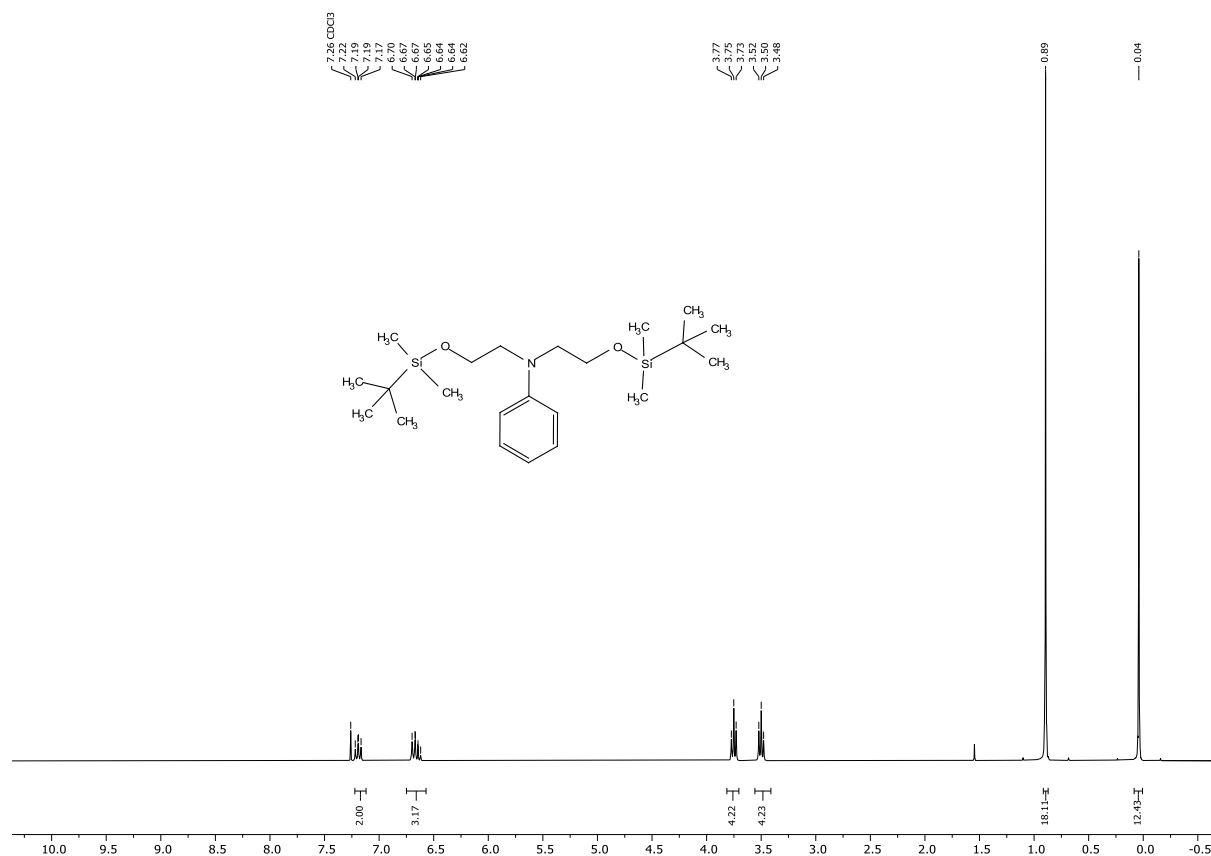
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **13i** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).



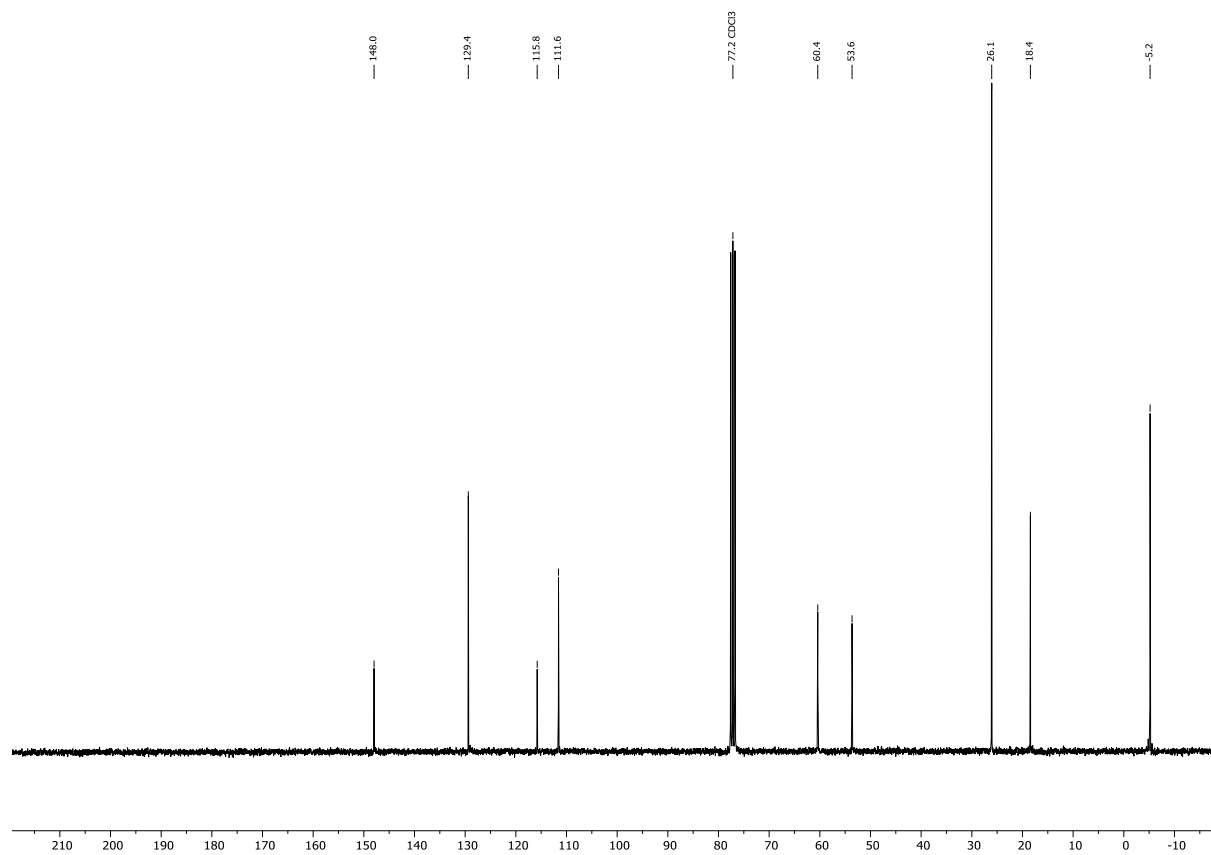
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **13i** ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz, 298 K).



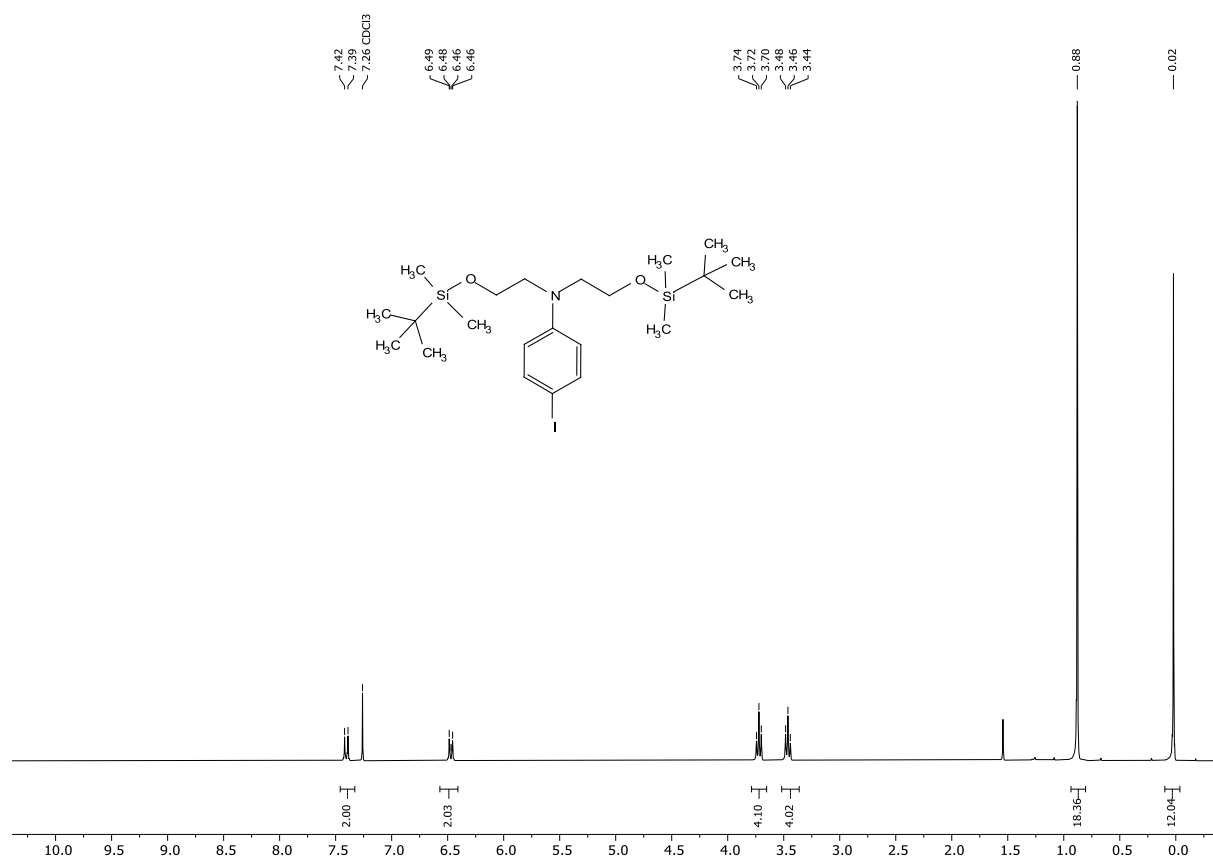
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **16** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



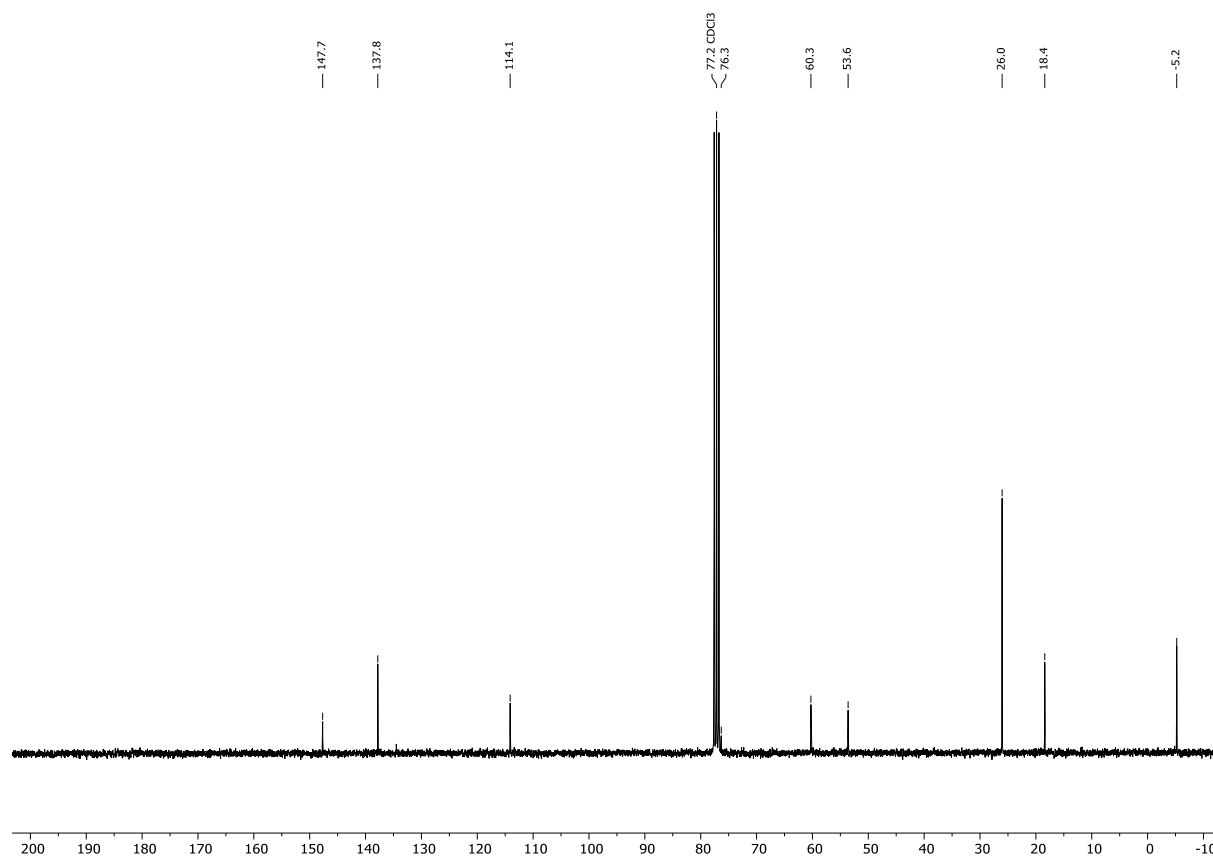
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **16** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



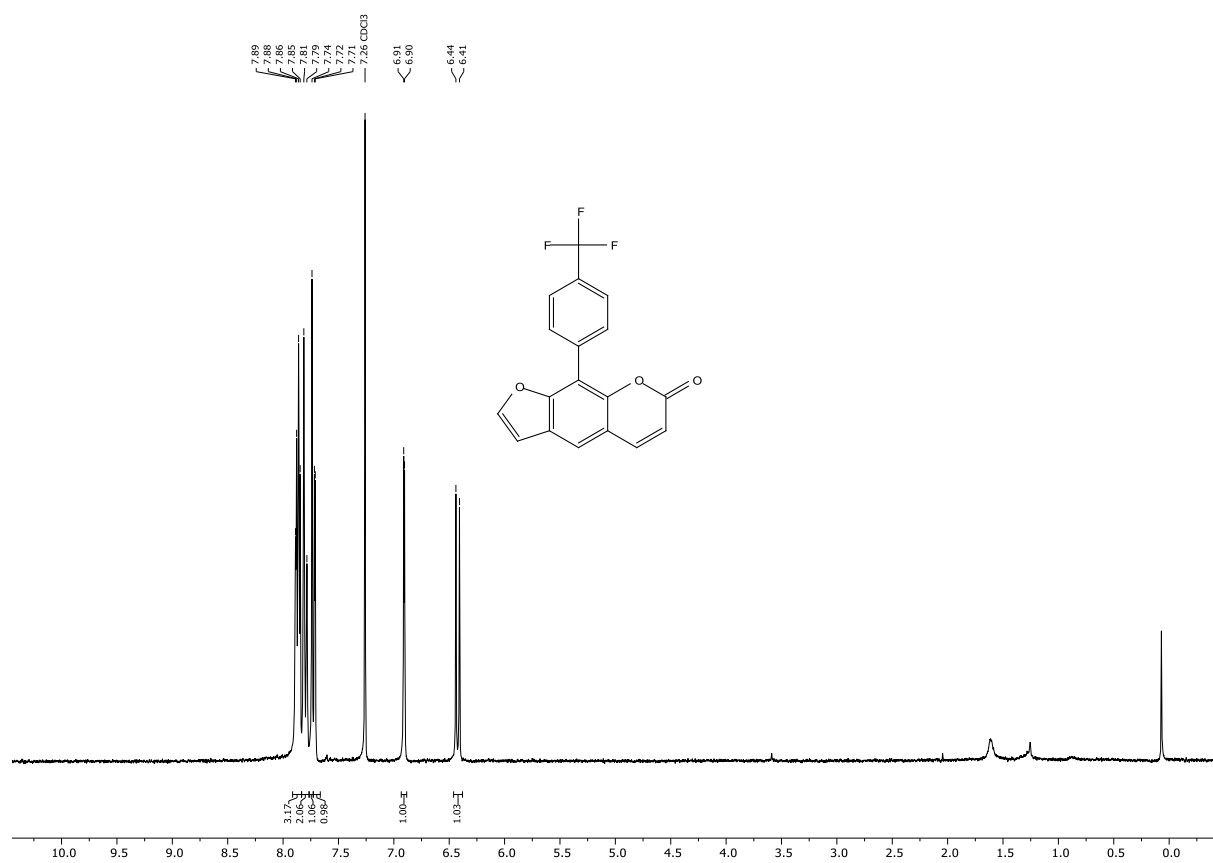
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **17** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



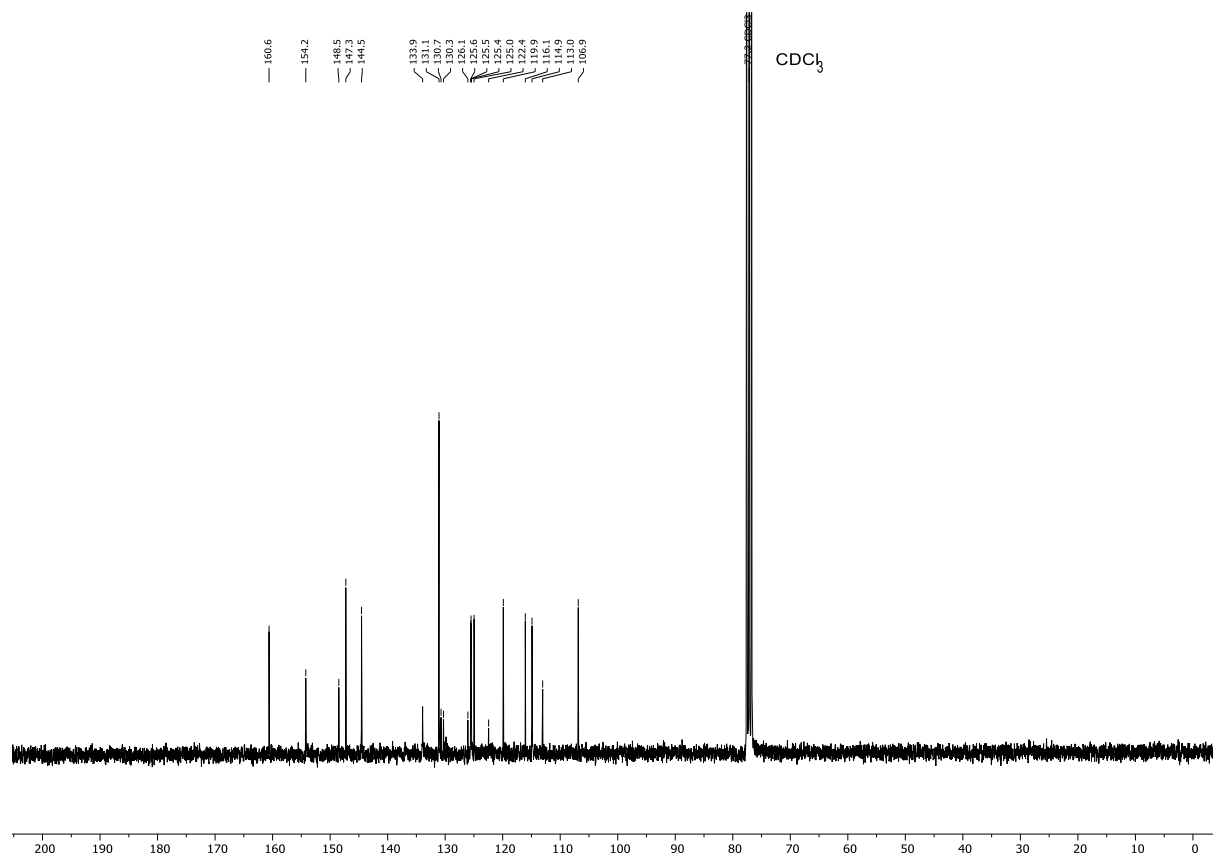
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **17** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



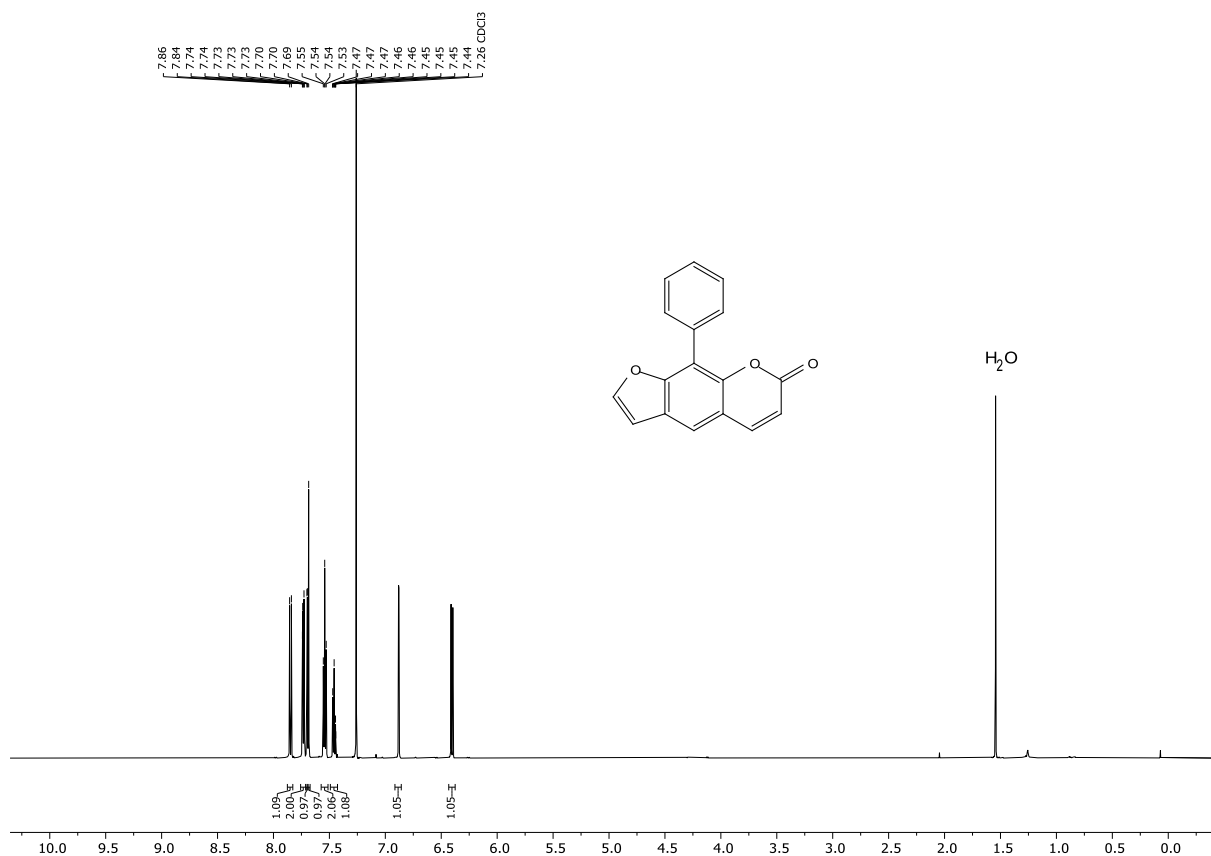
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18a** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



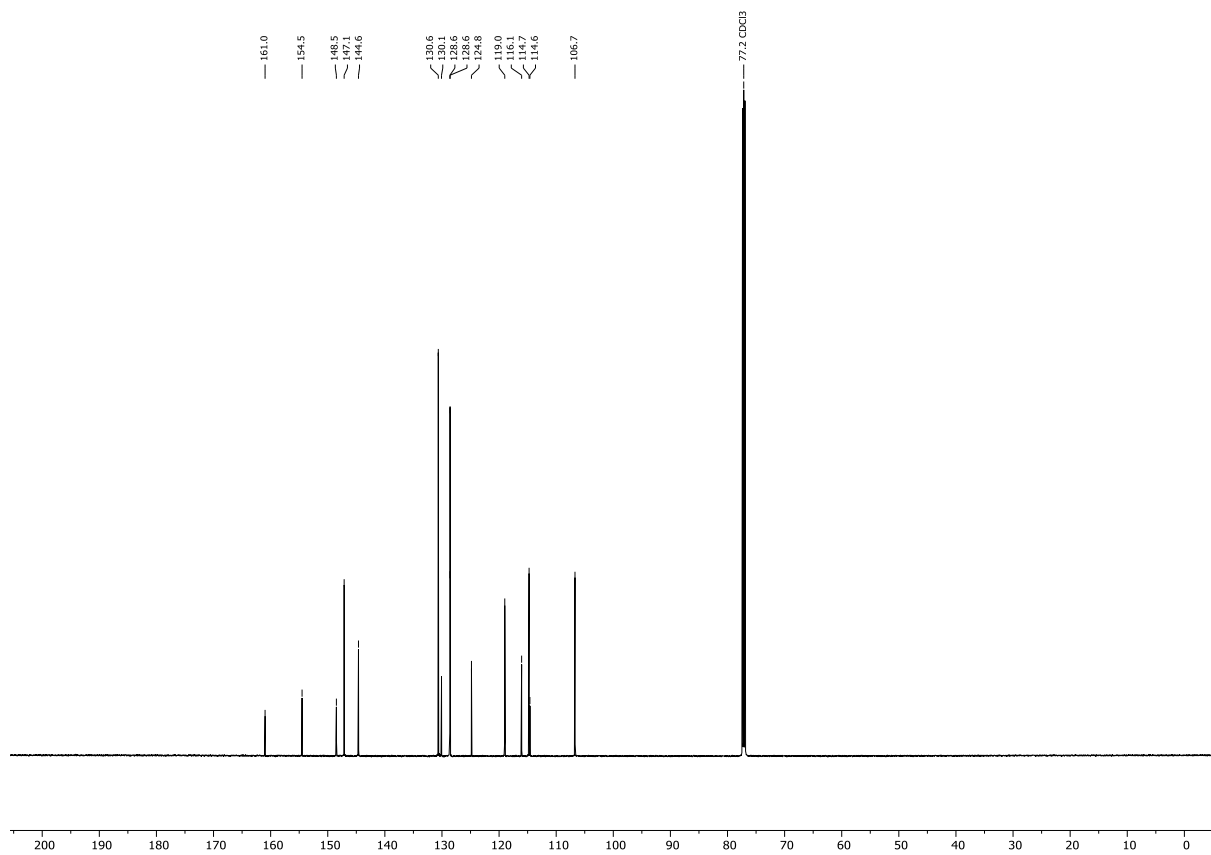
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **18a** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K).



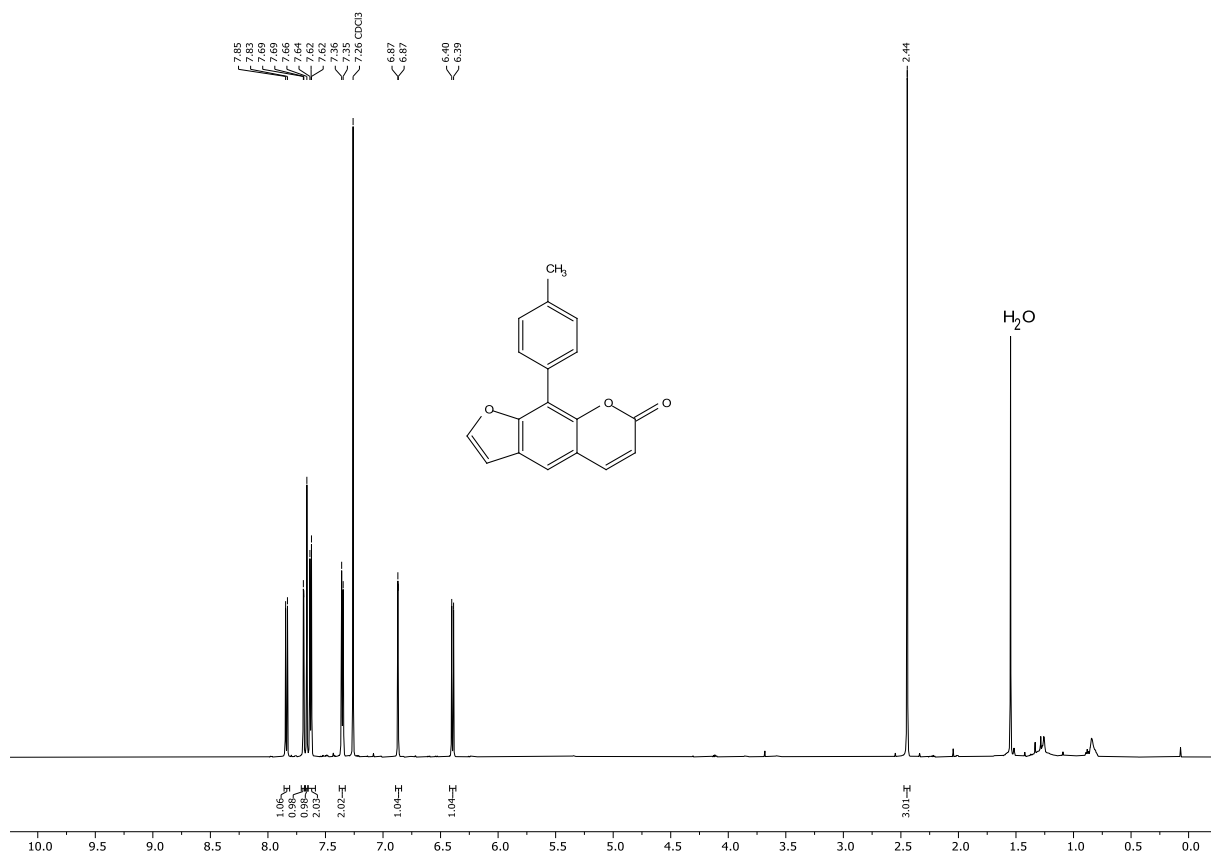
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18b** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 298 K).



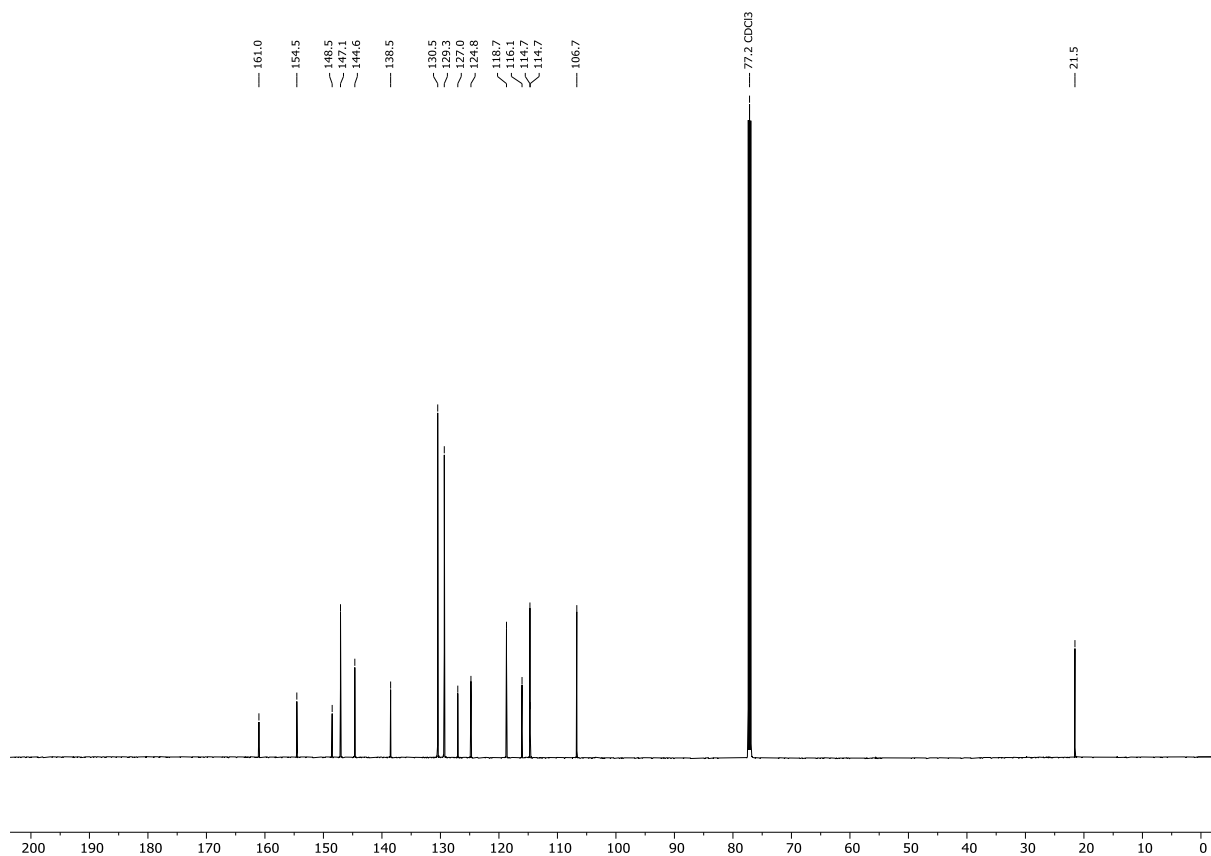
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **18b** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



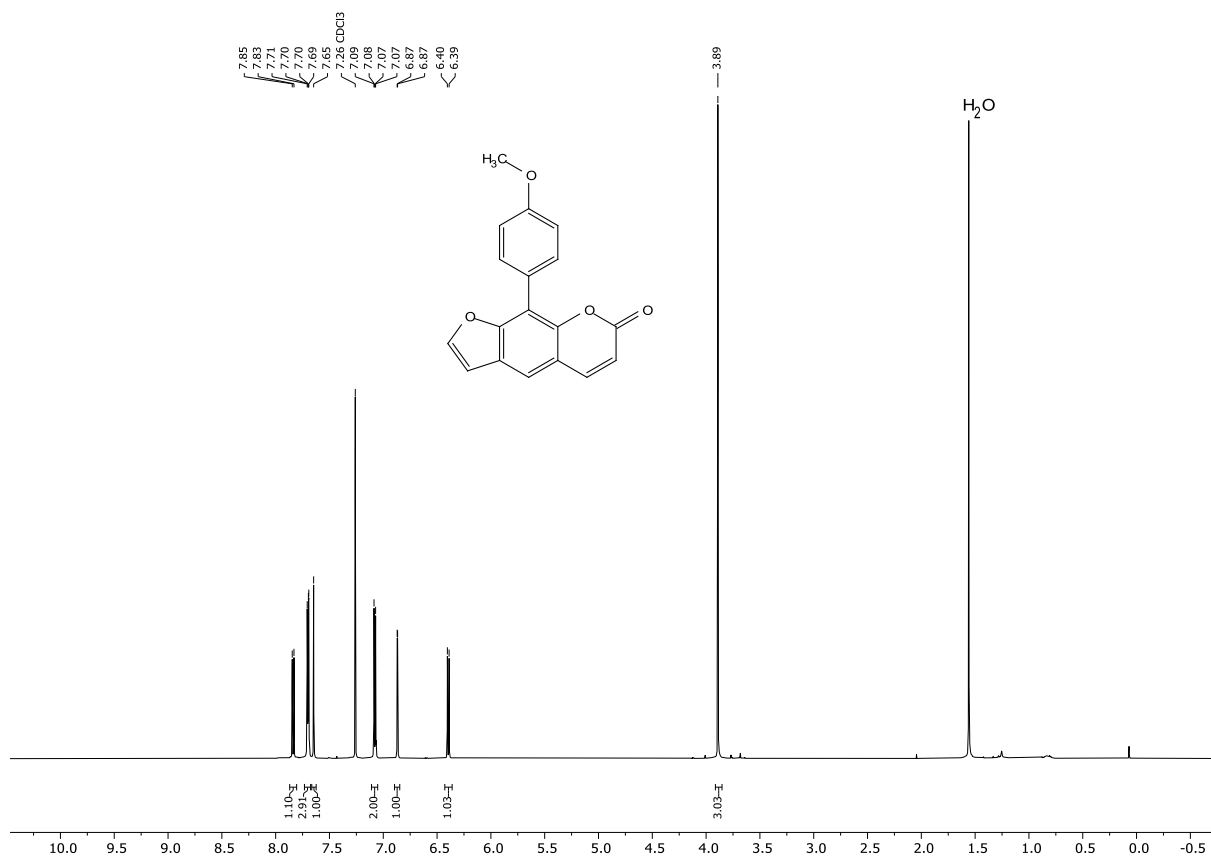
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18c** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 298 K).



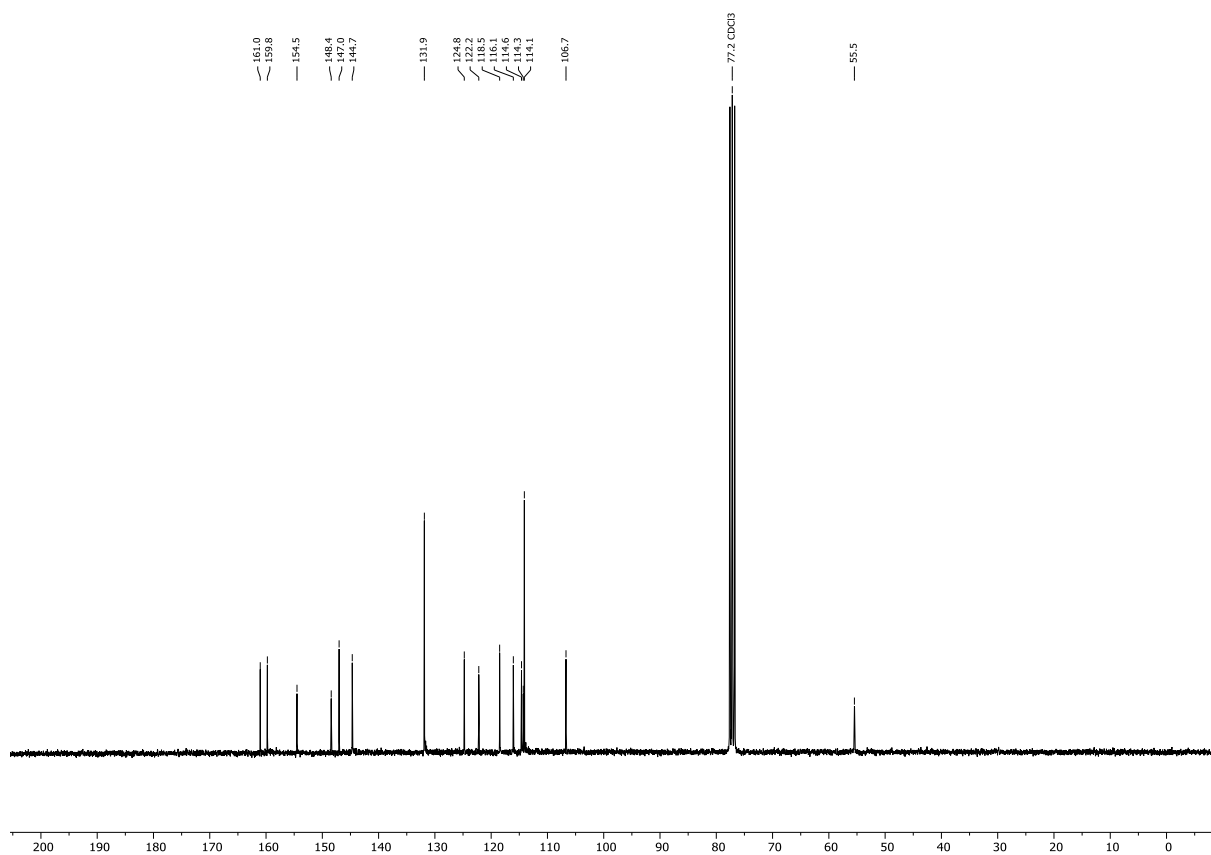
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **18c** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K)



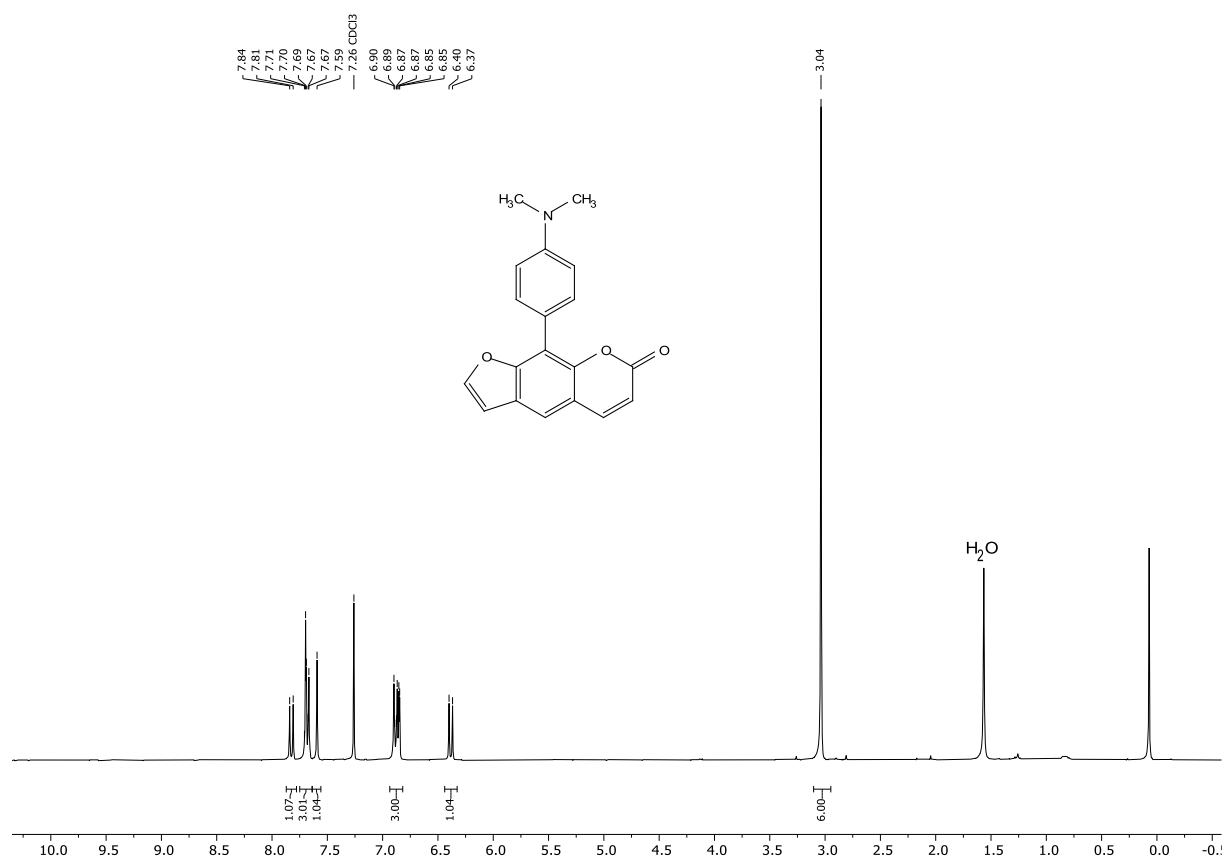
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18d** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 298 K).



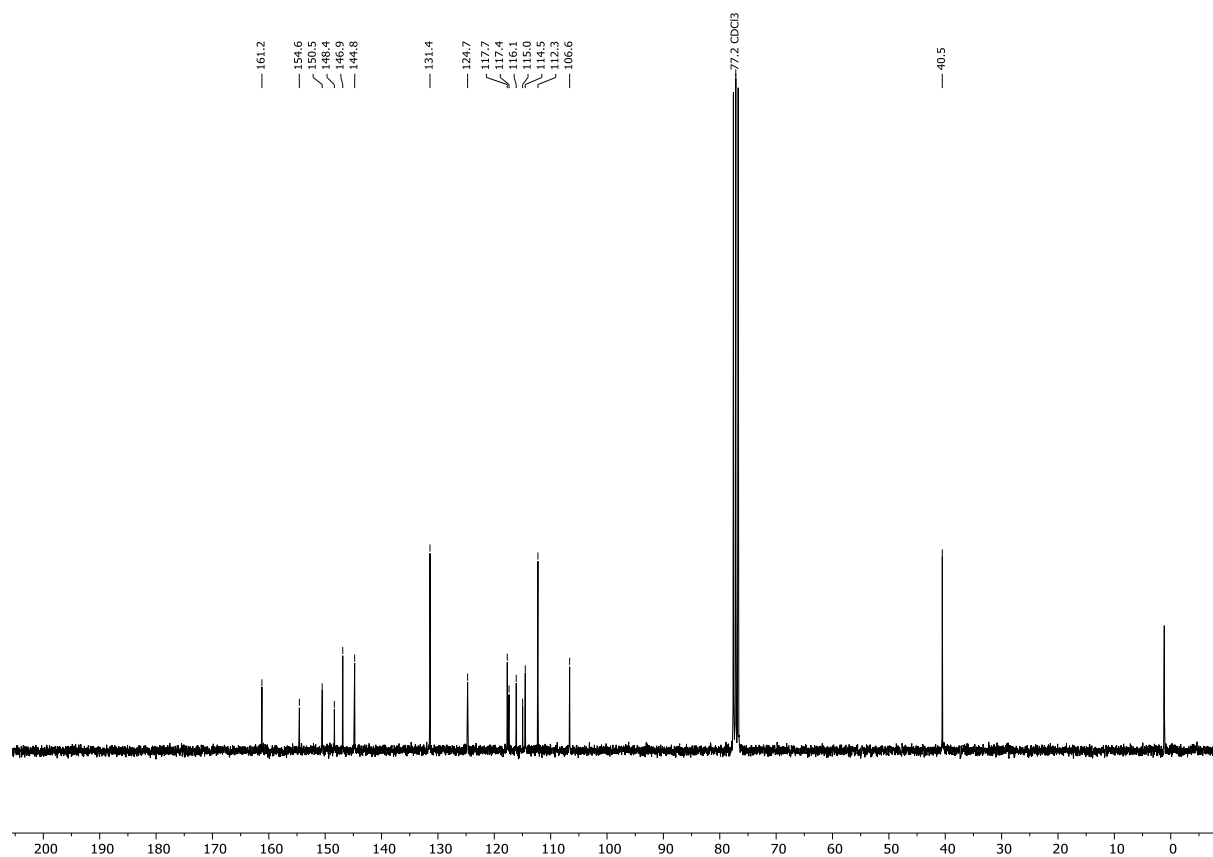
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **18d** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



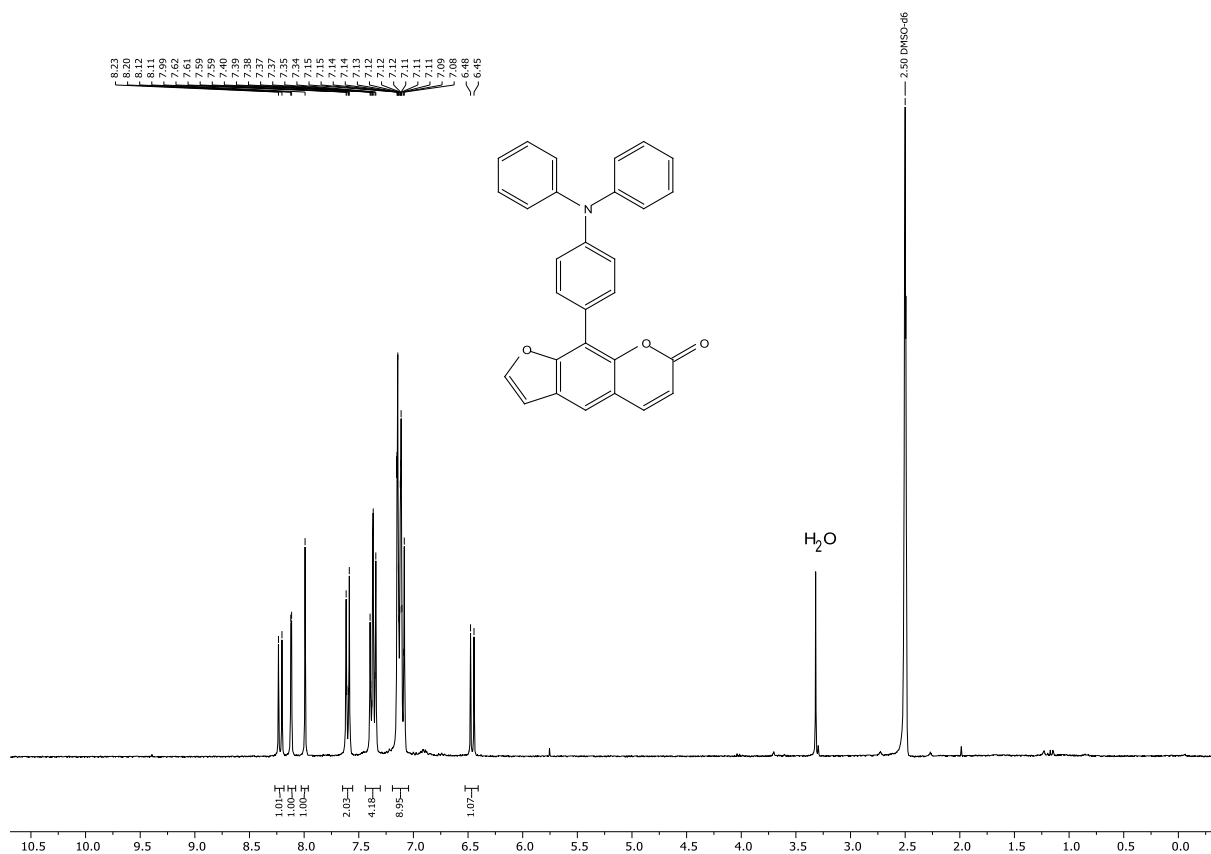
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18e** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



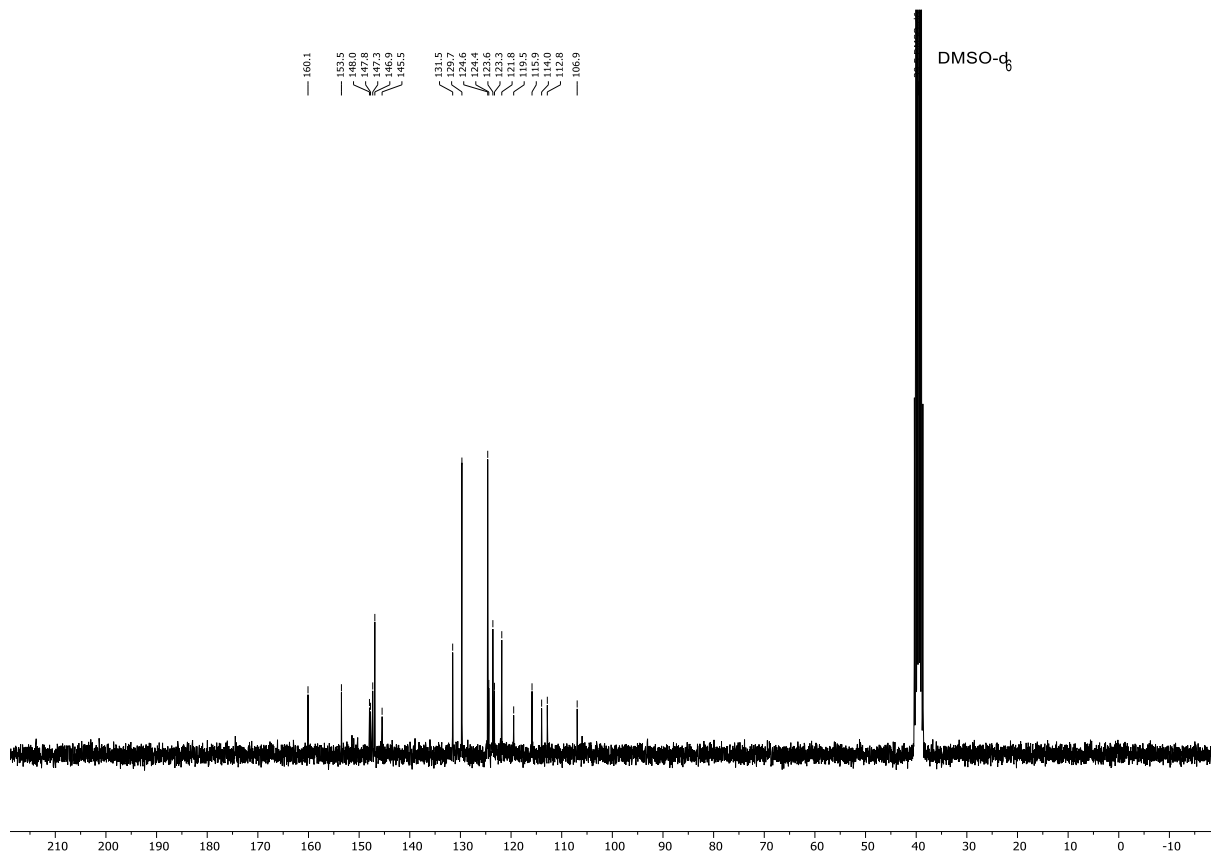
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **18e** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



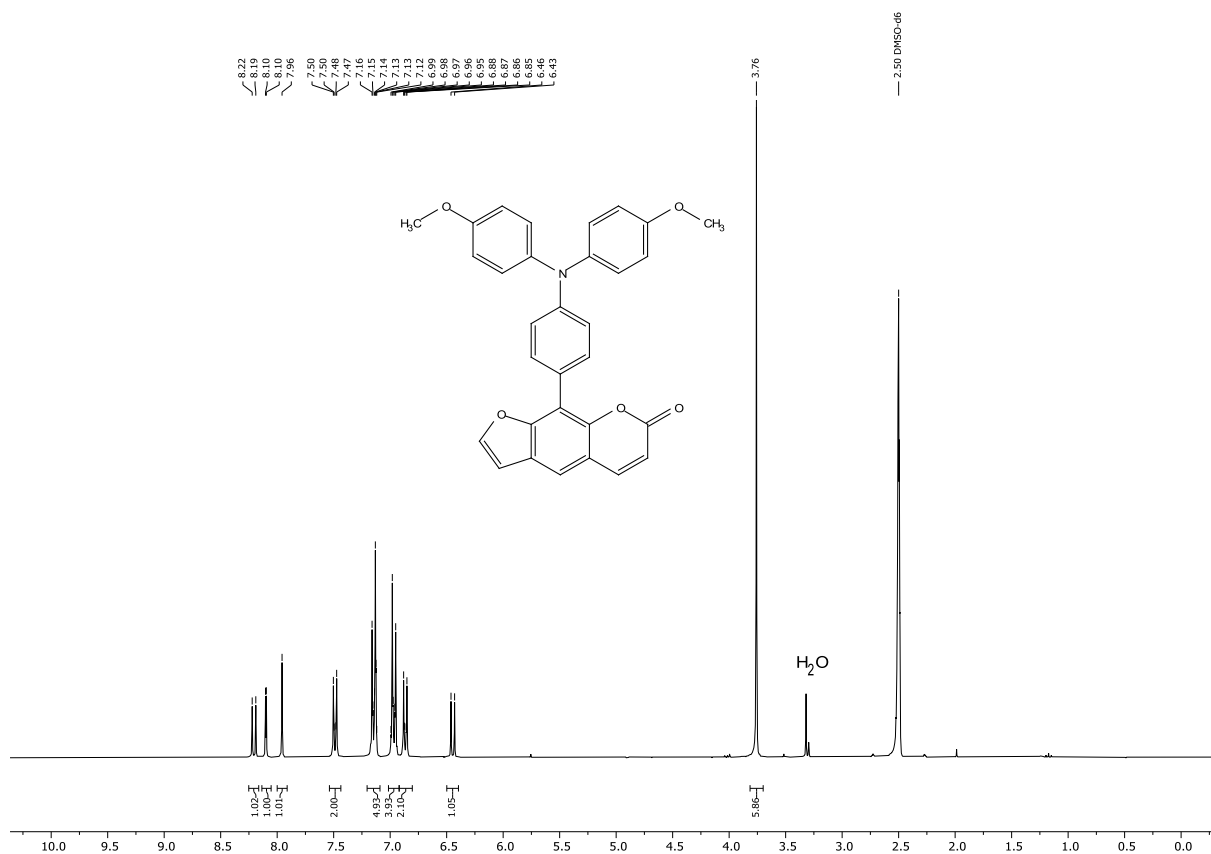
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18f** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K)



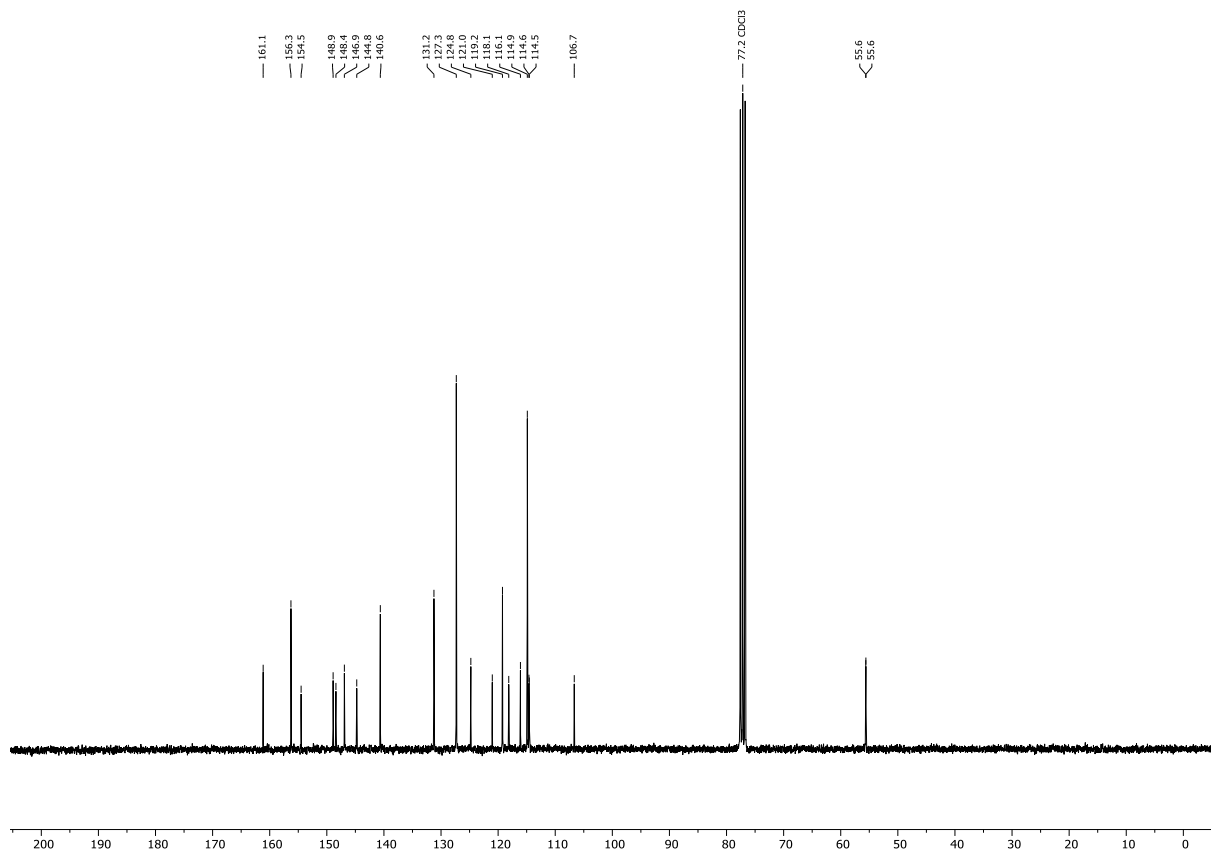
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **18f** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, 298 K).



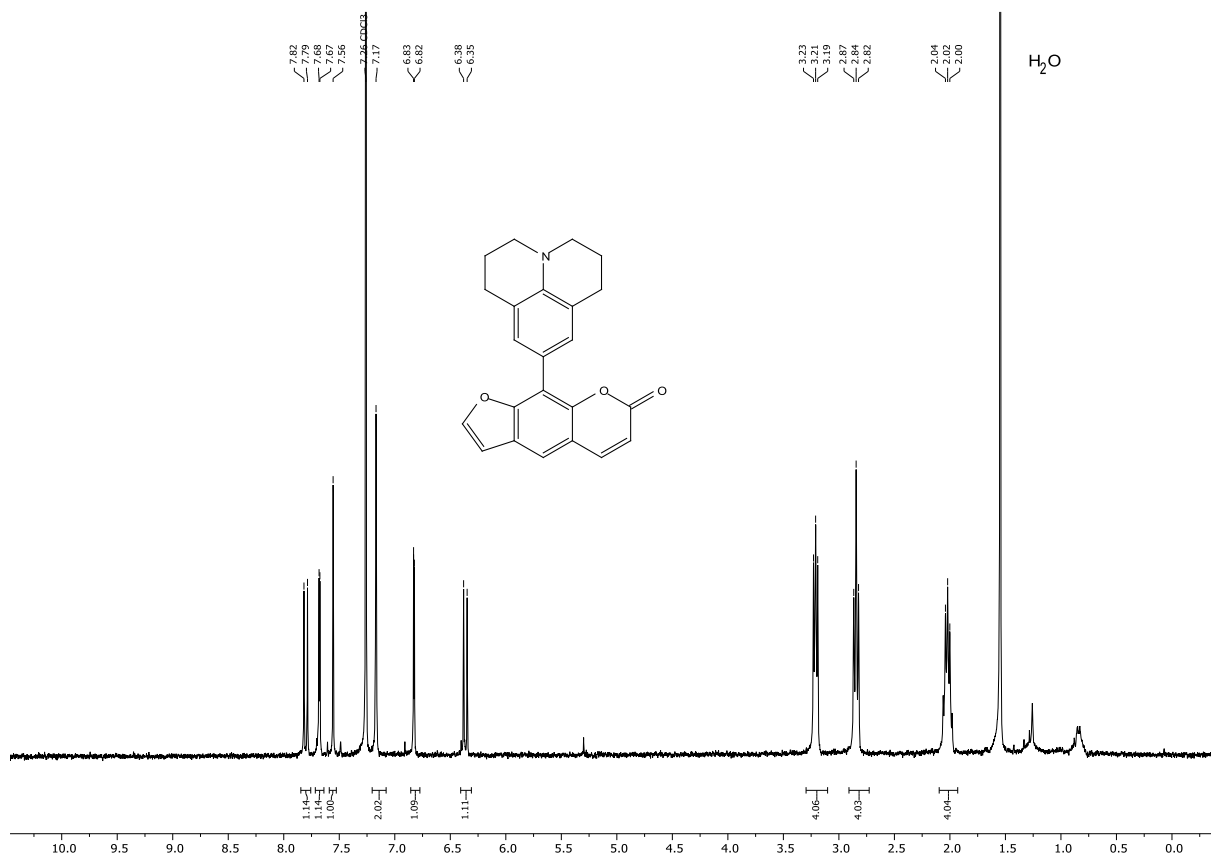
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18g** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).



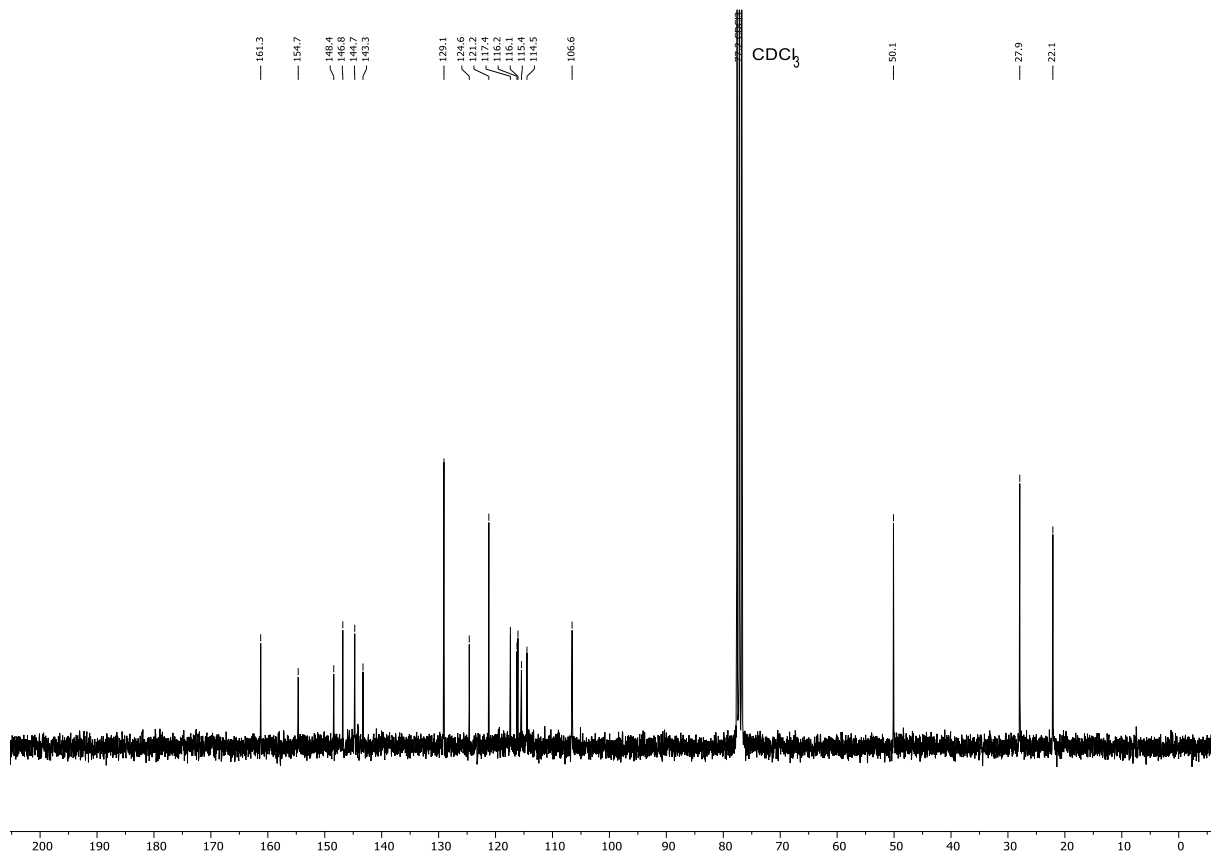
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **18g** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



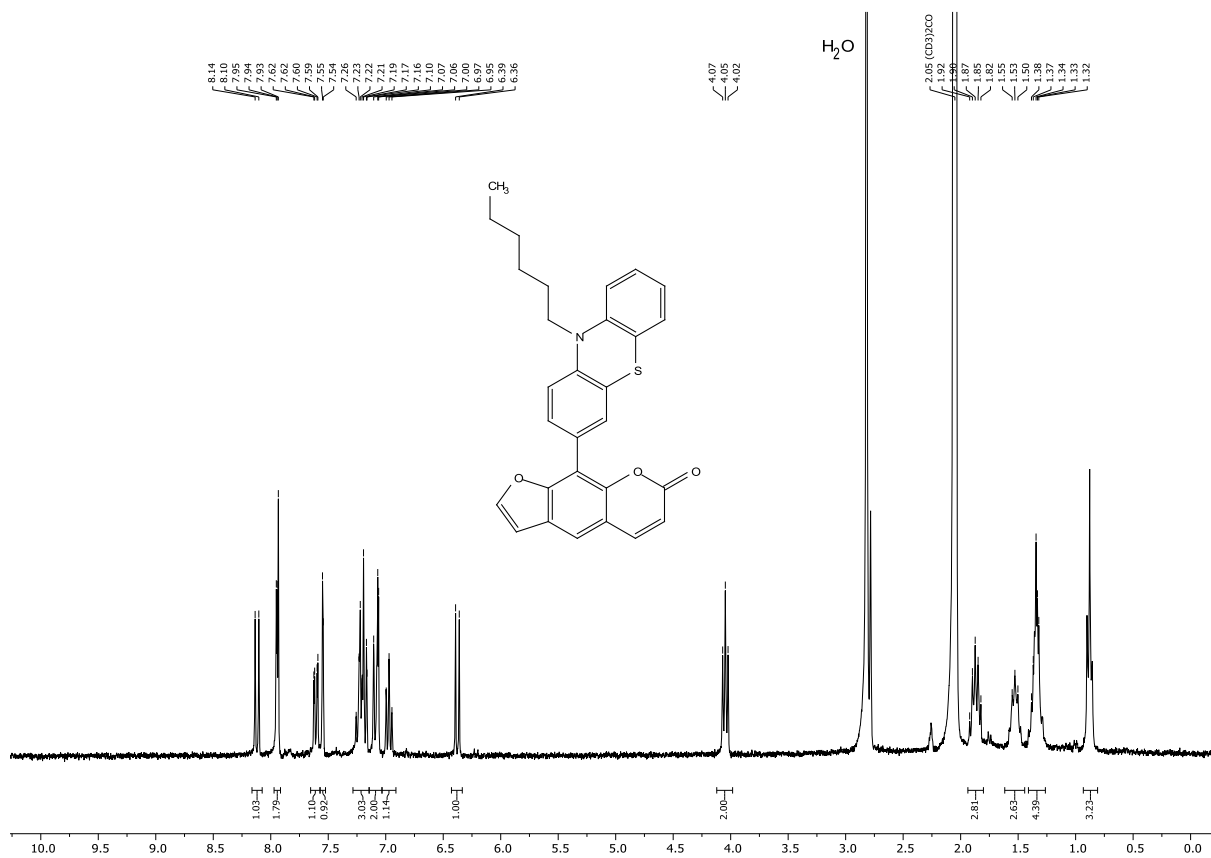
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **18h** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).



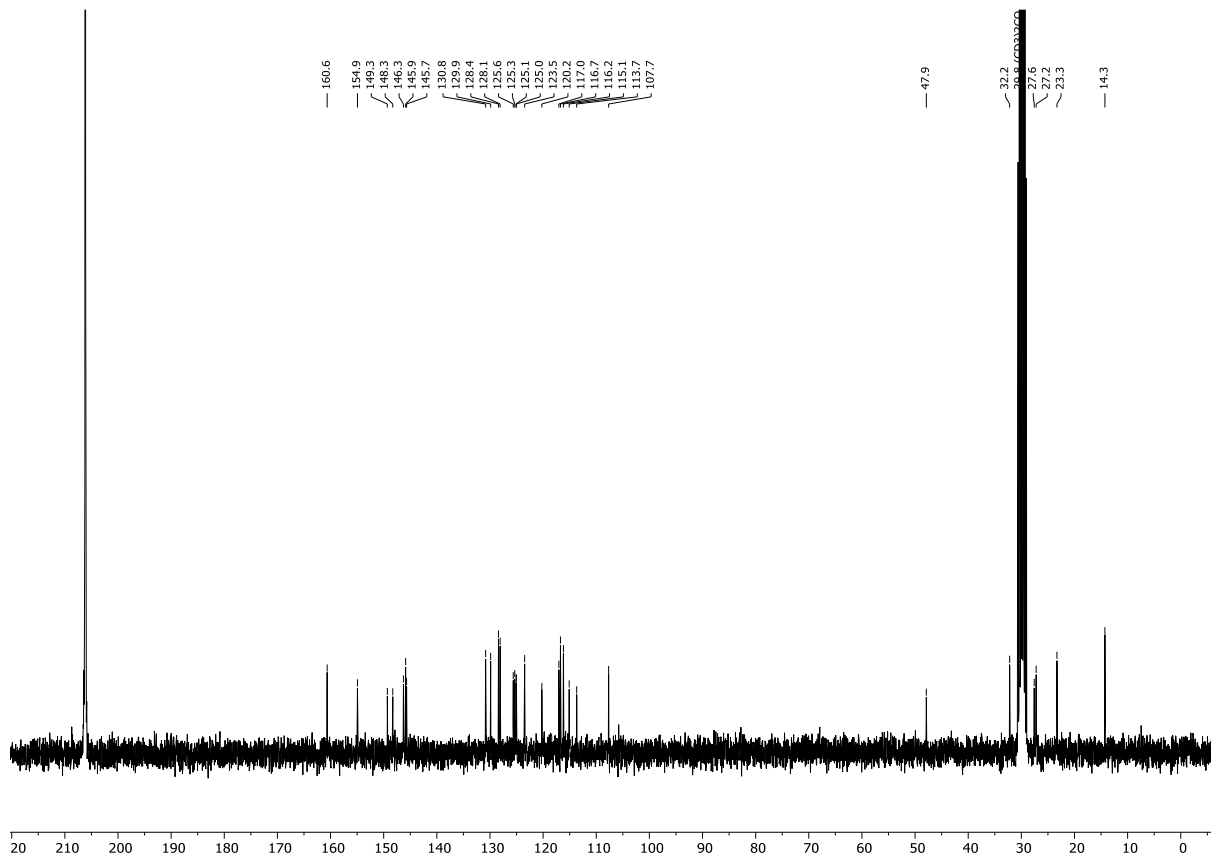
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **18h** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 298 K).



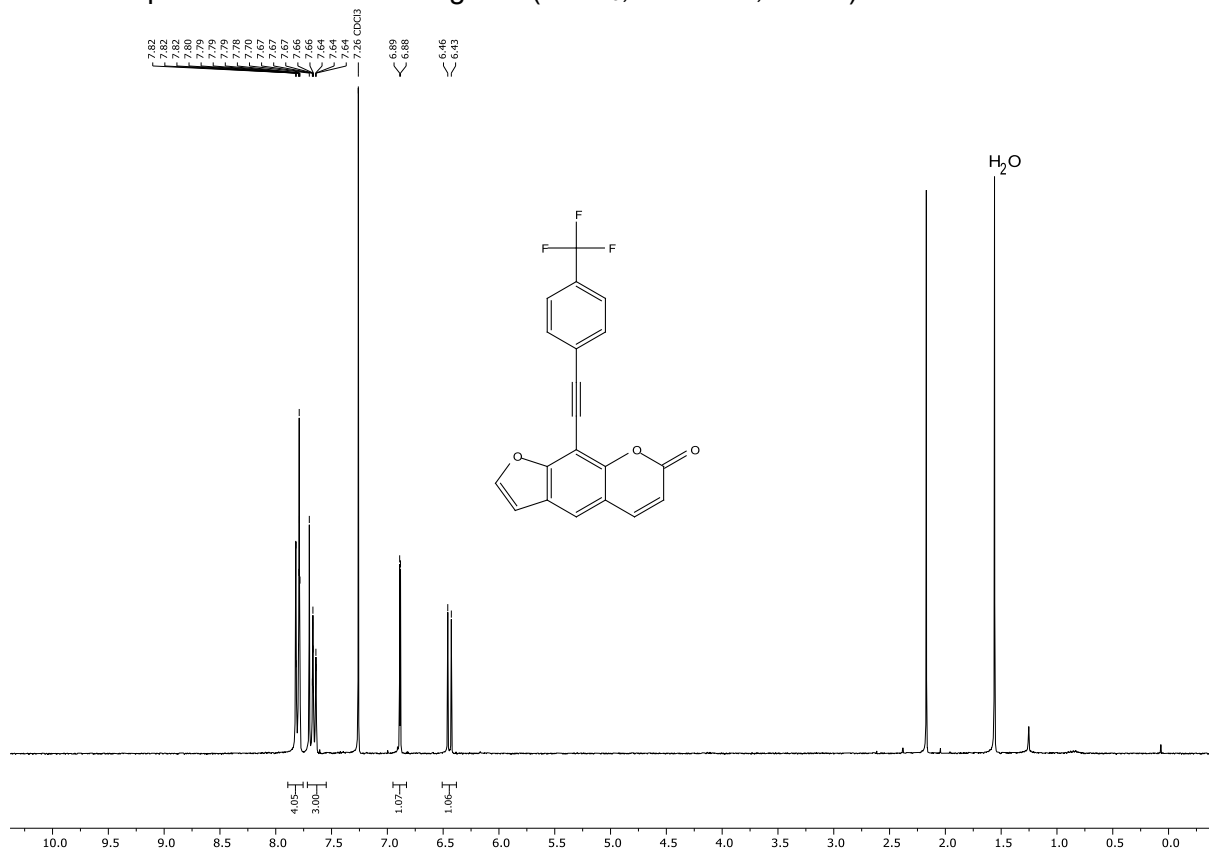
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **18i** (Aceton-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).



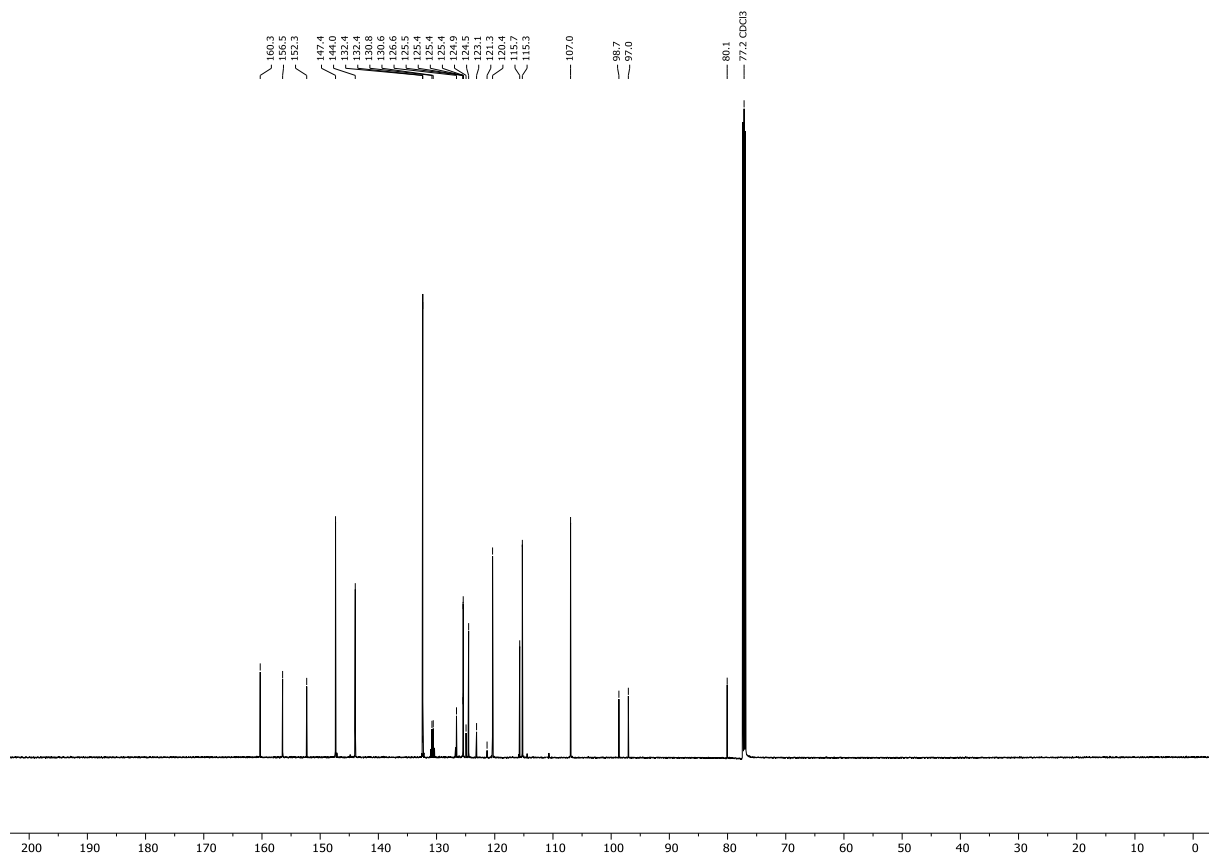
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **18i** (Aceton-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **21a** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



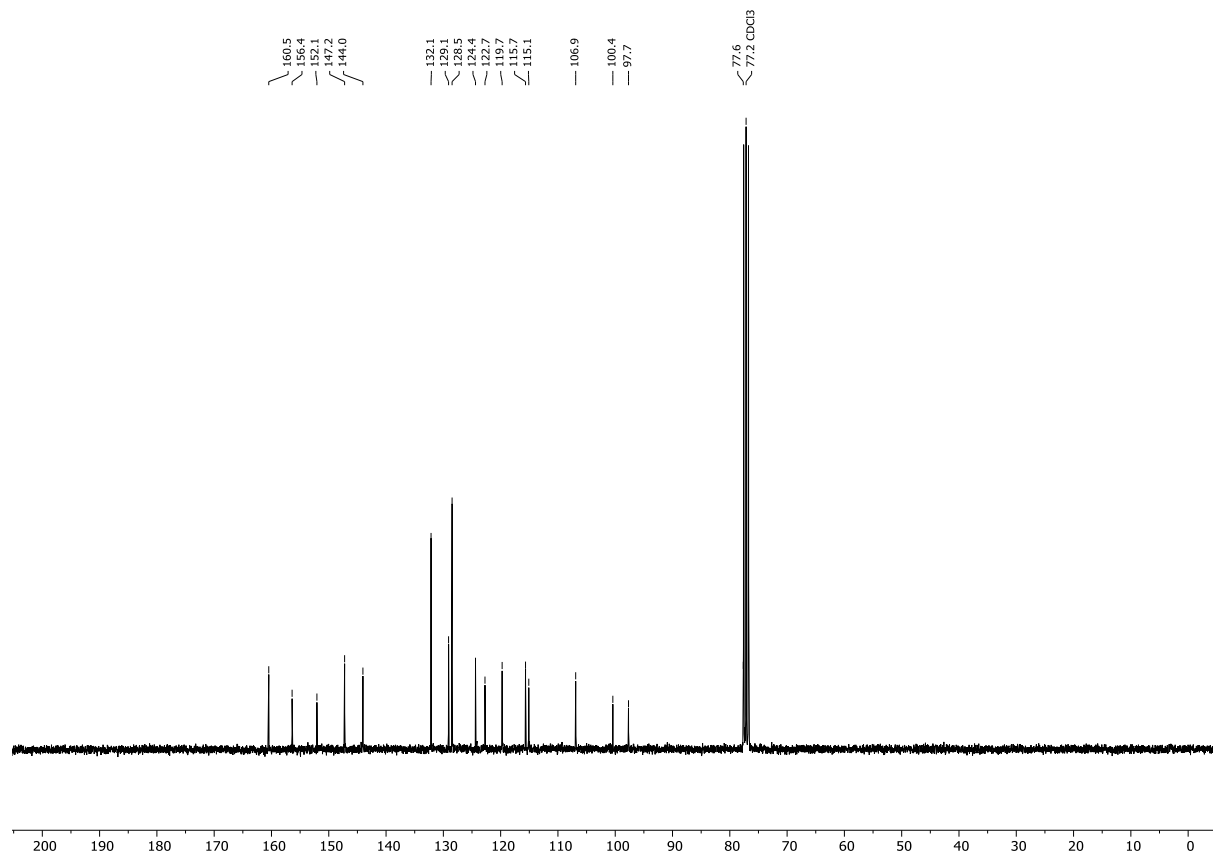
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **21a** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



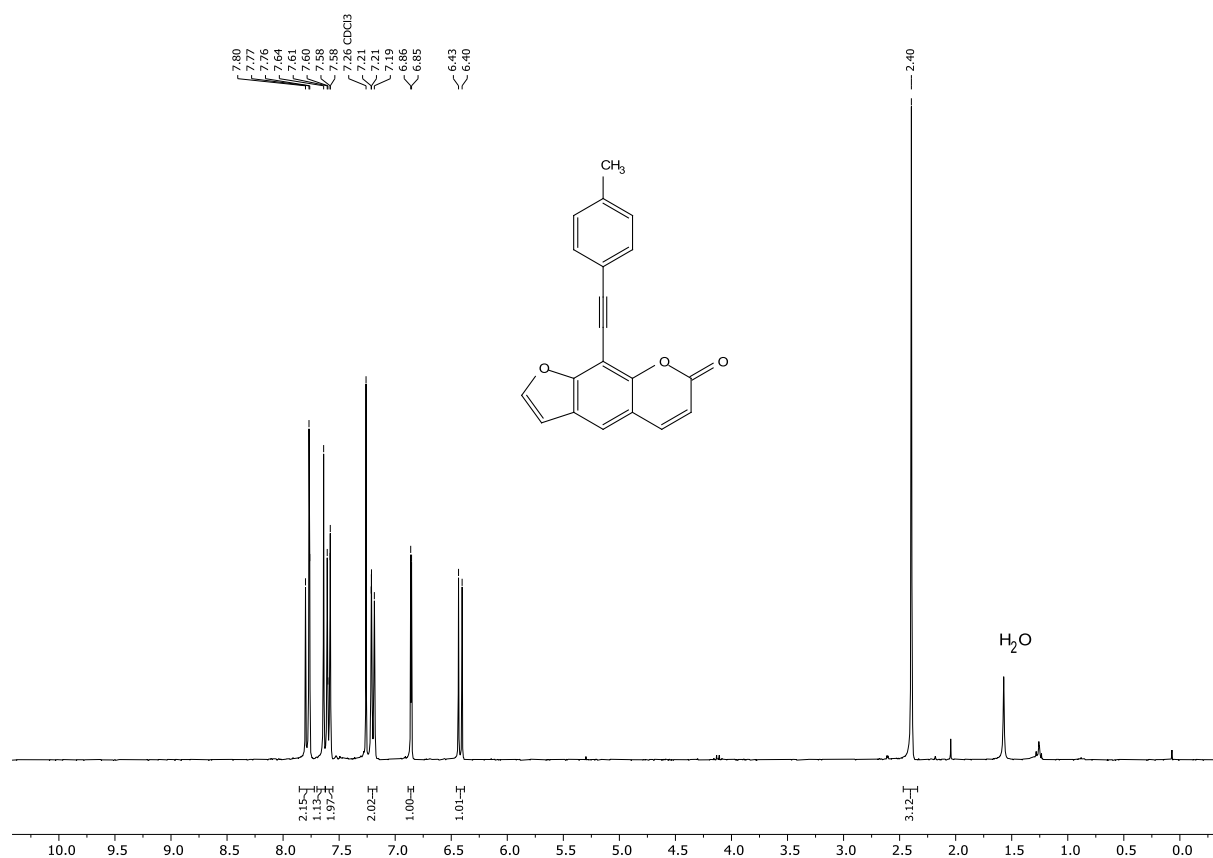
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **21b** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



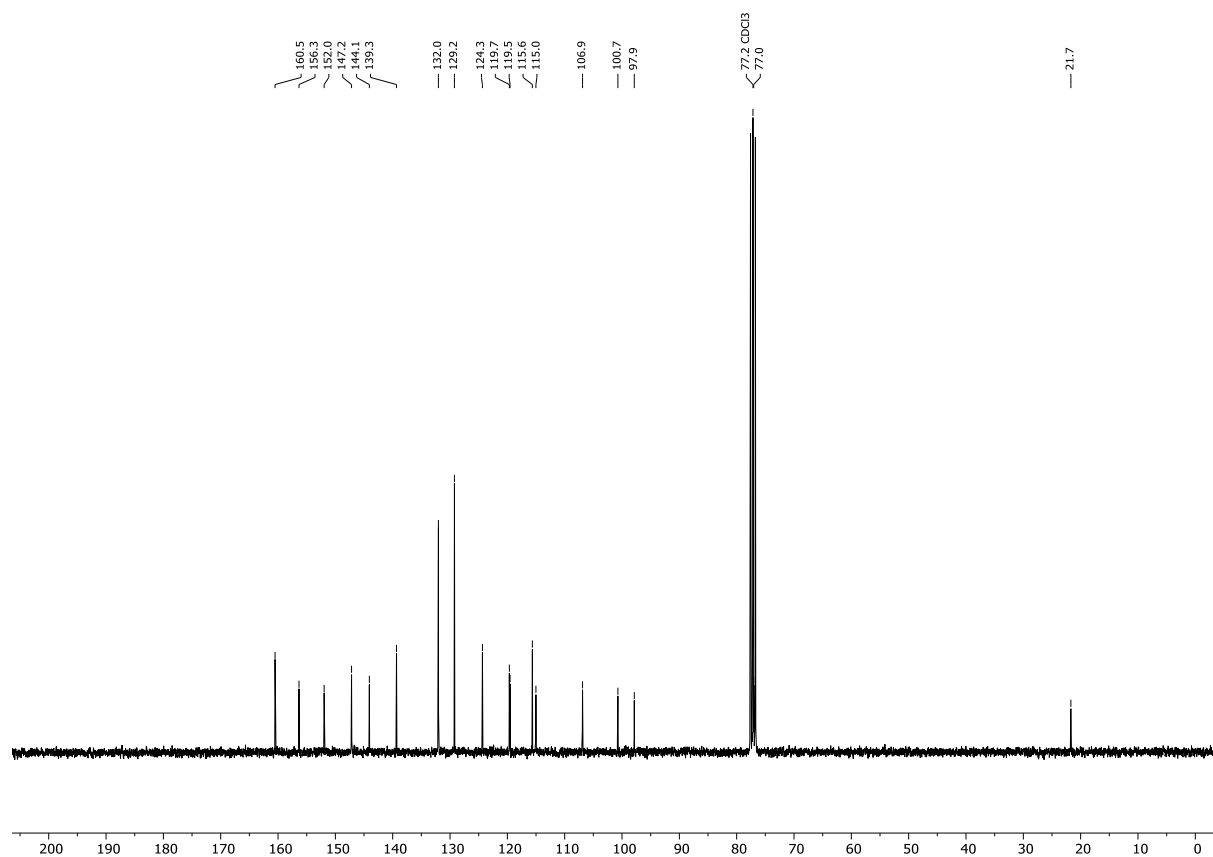
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **21b** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



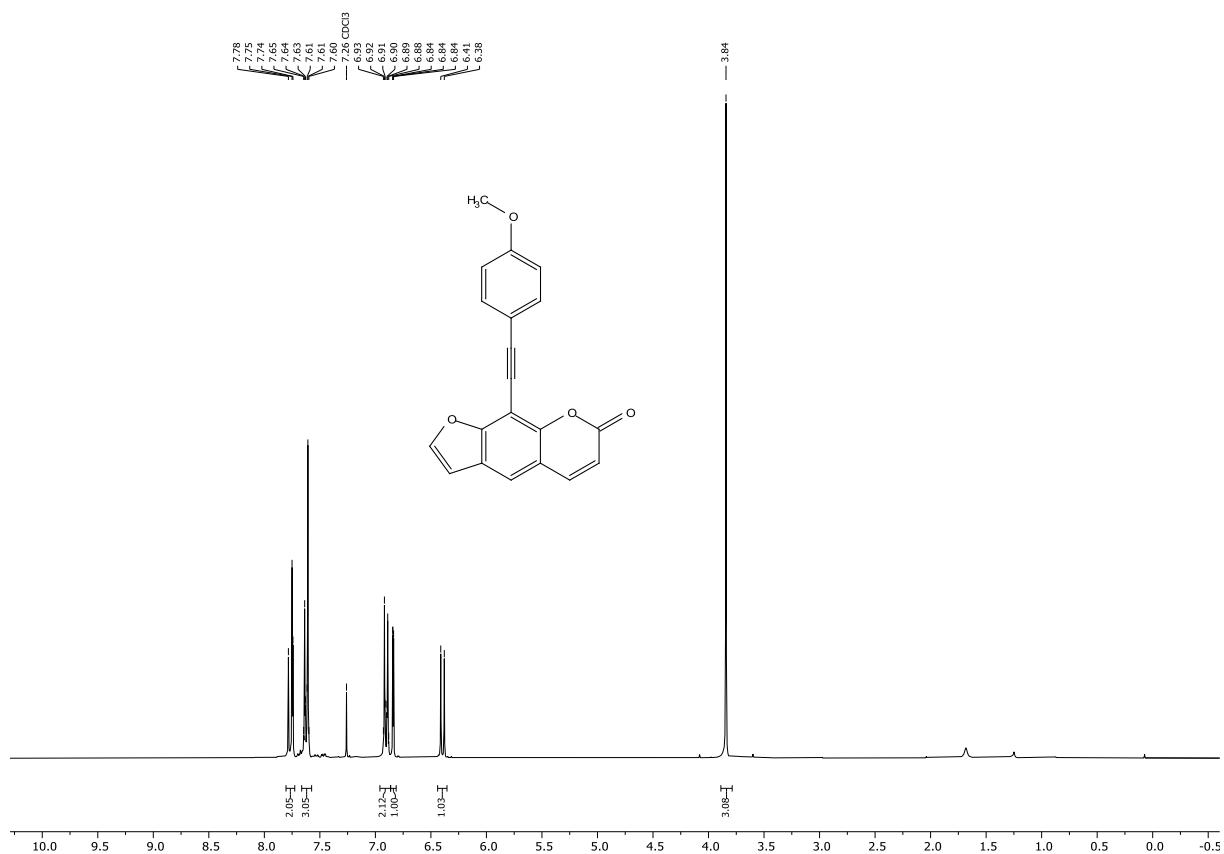
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **21c** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



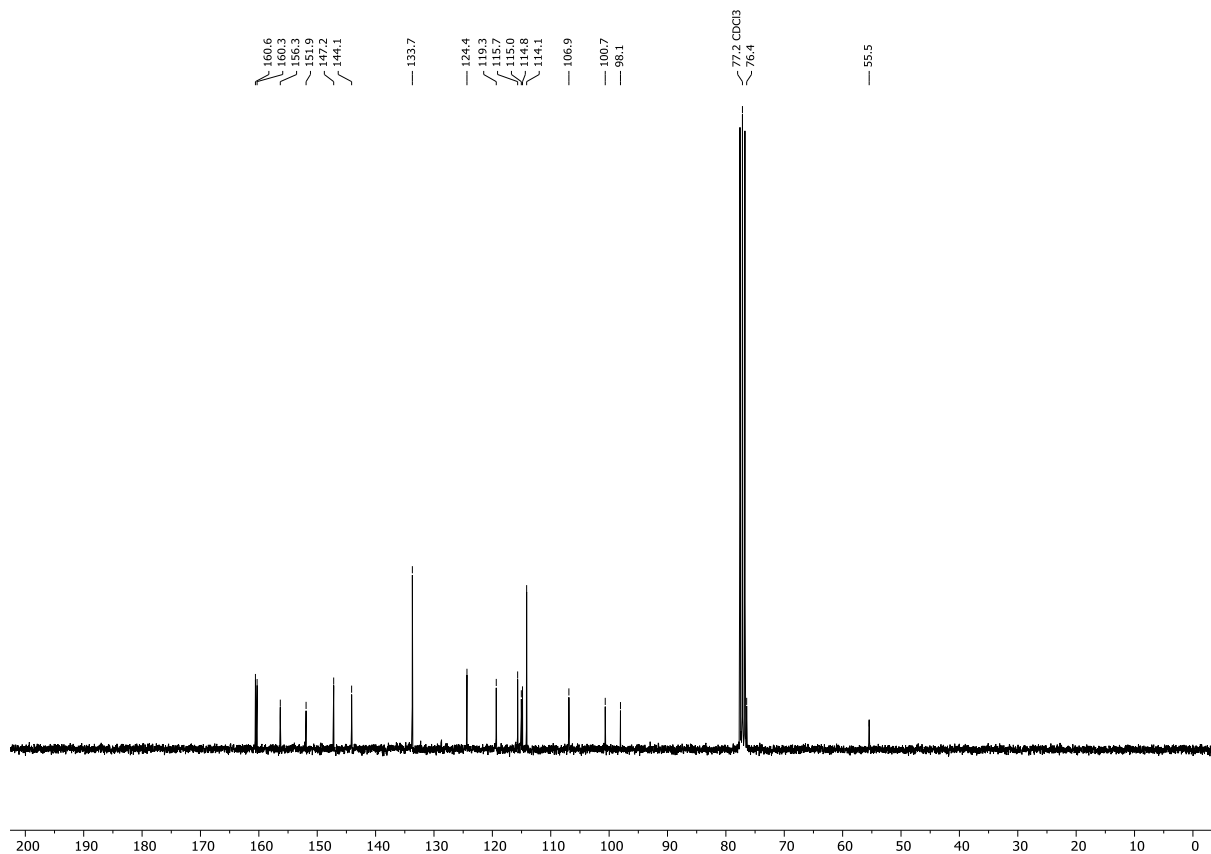
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **21c** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



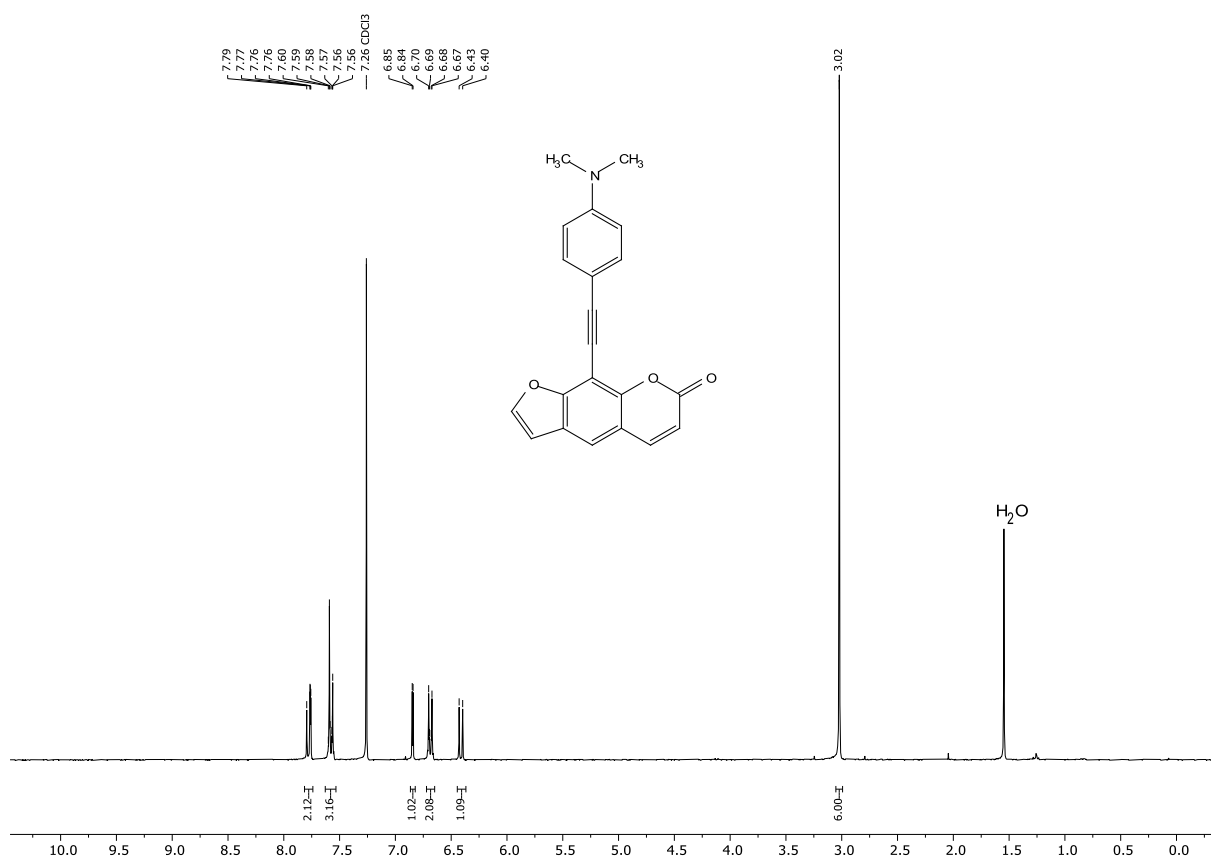
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **21d** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



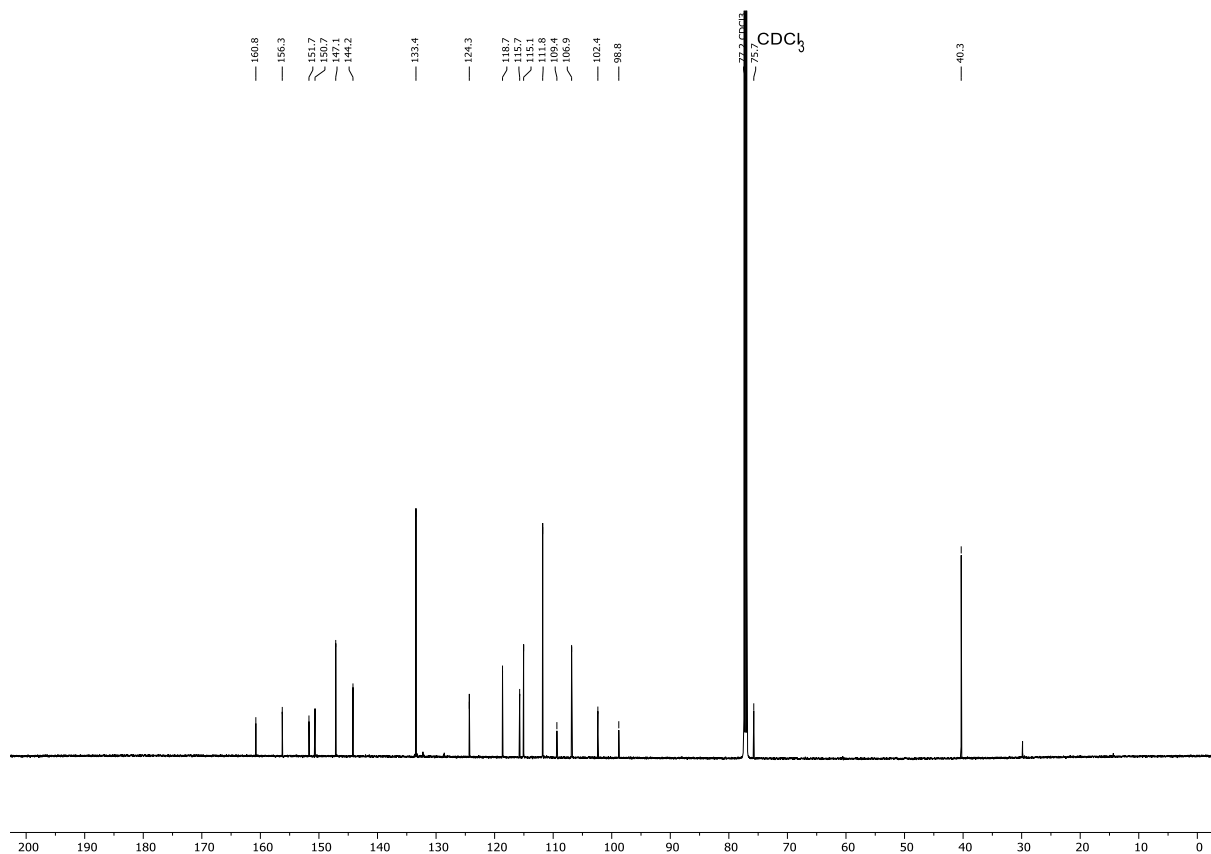
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **21d** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



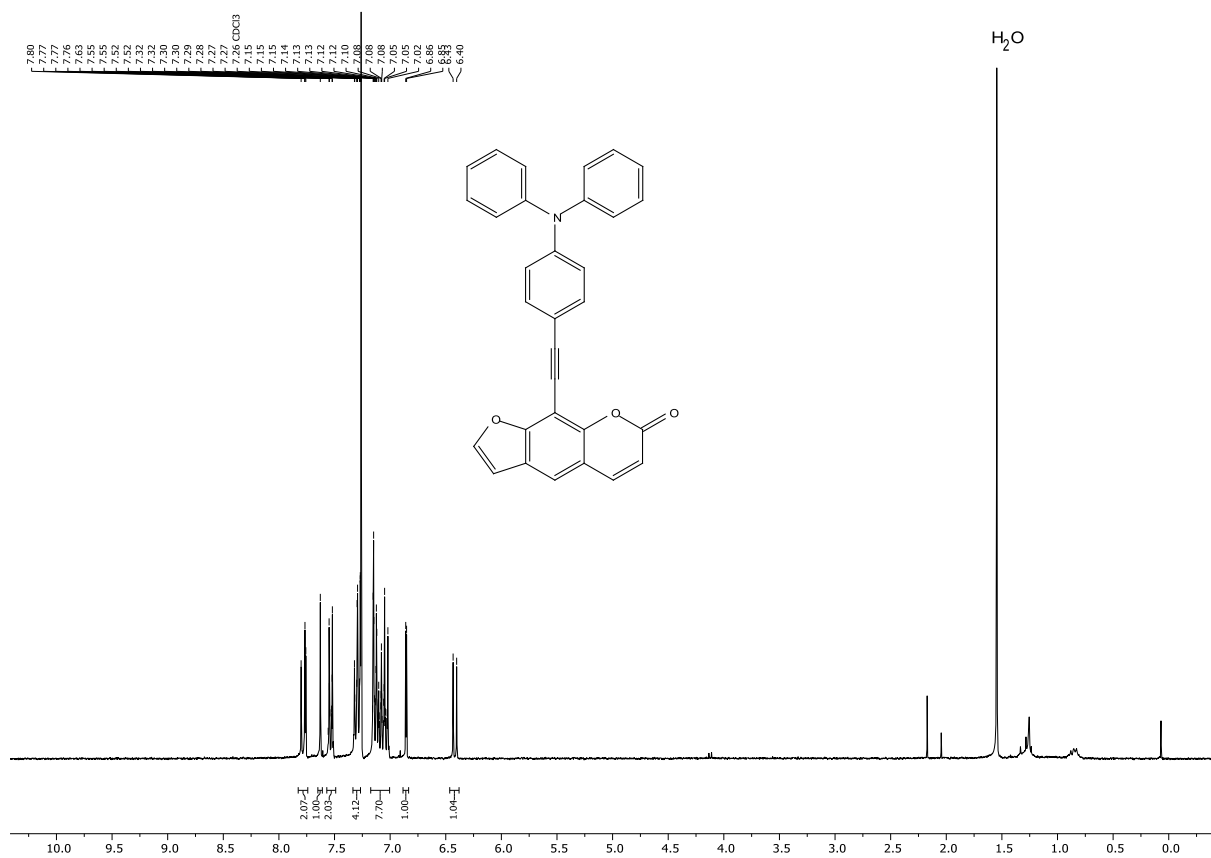
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **21e** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).



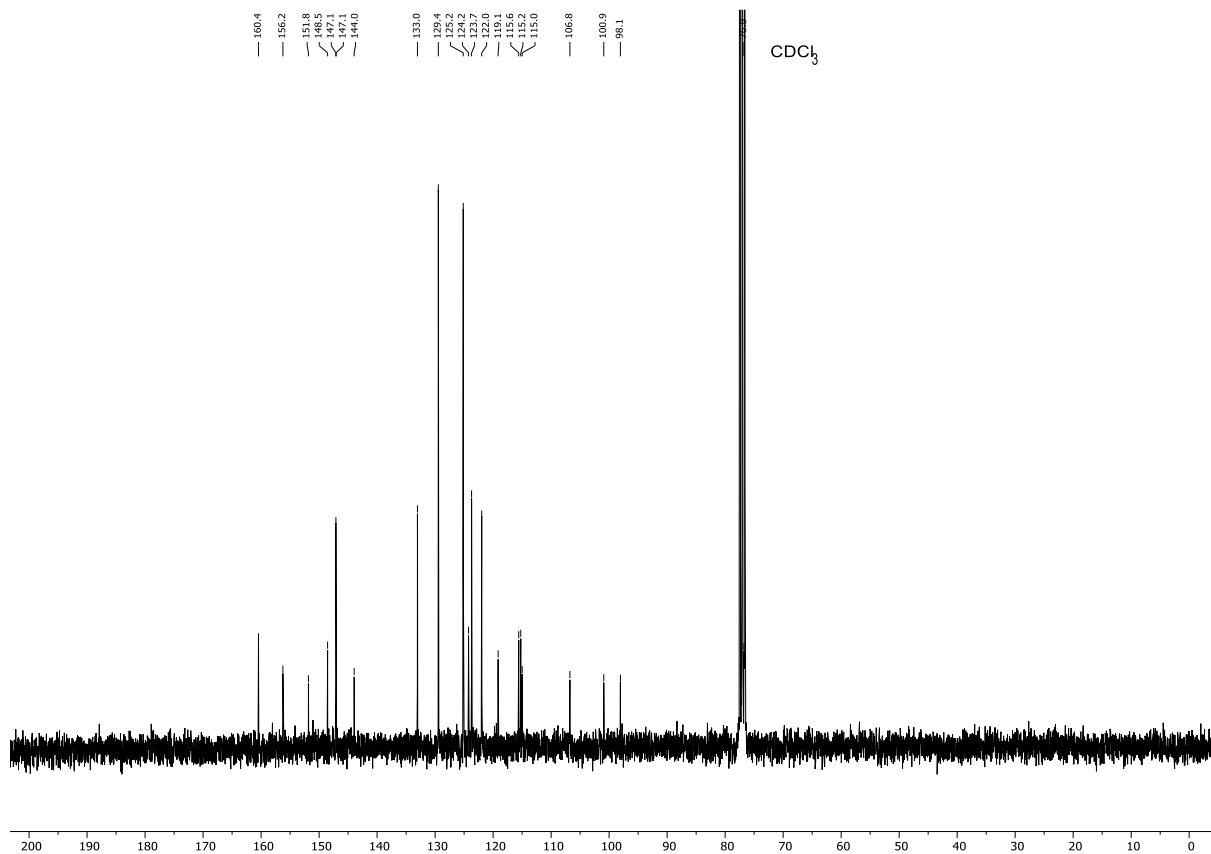
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **21e** ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz, 298 K).



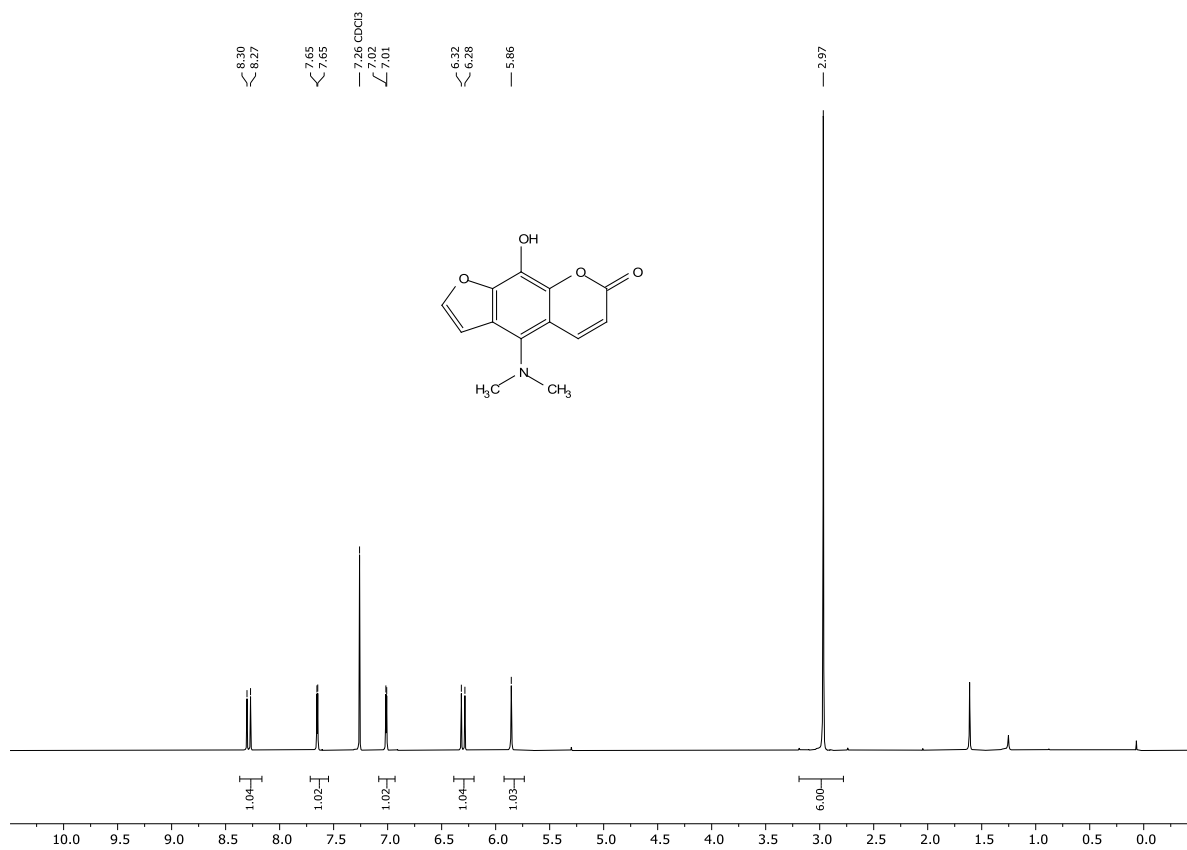
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **21f** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



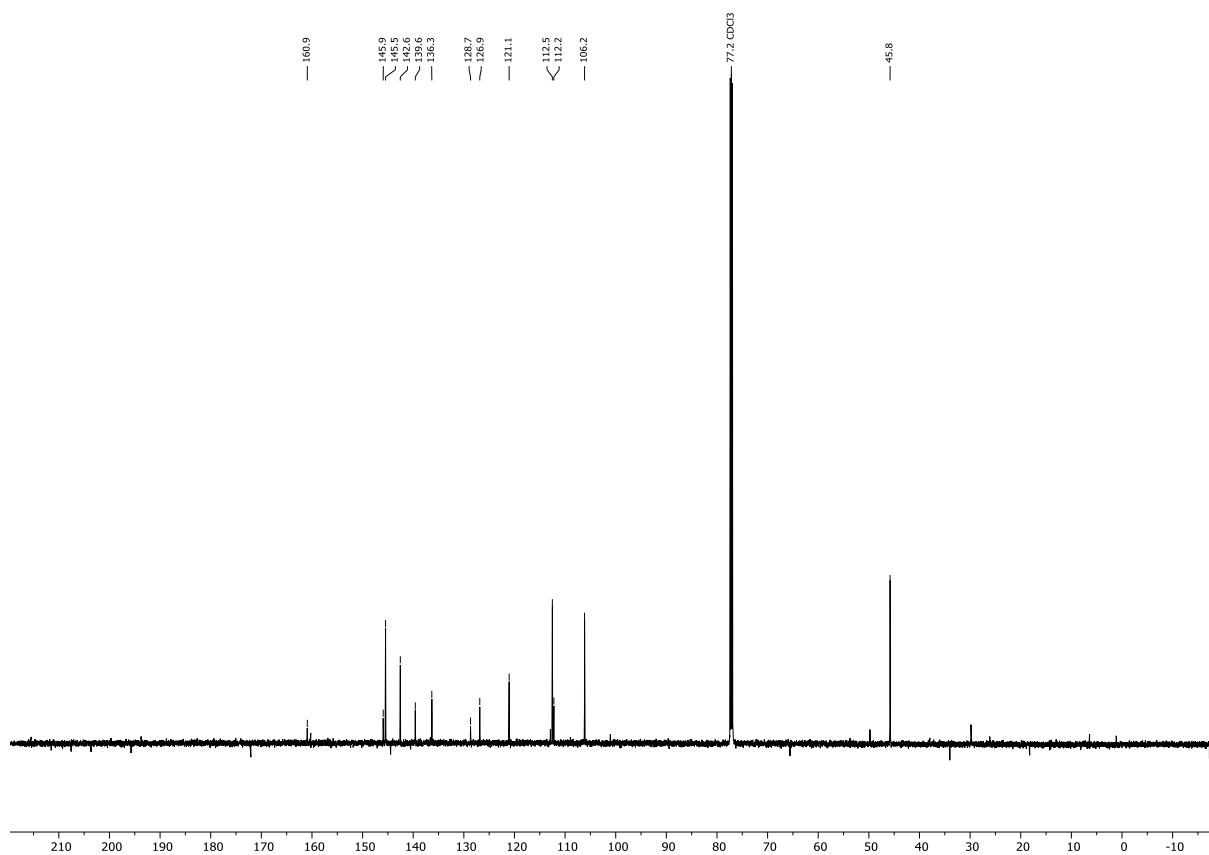
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **21f** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



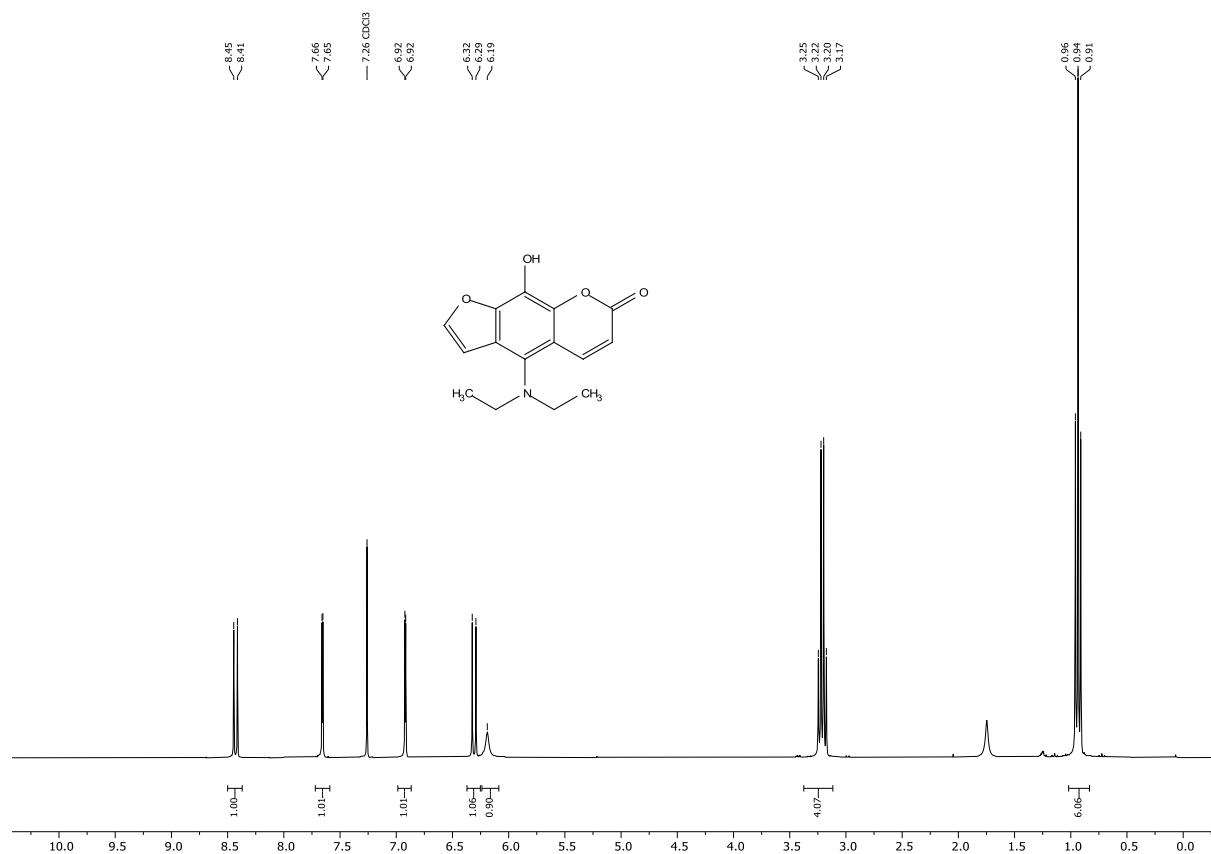
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **24a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K).



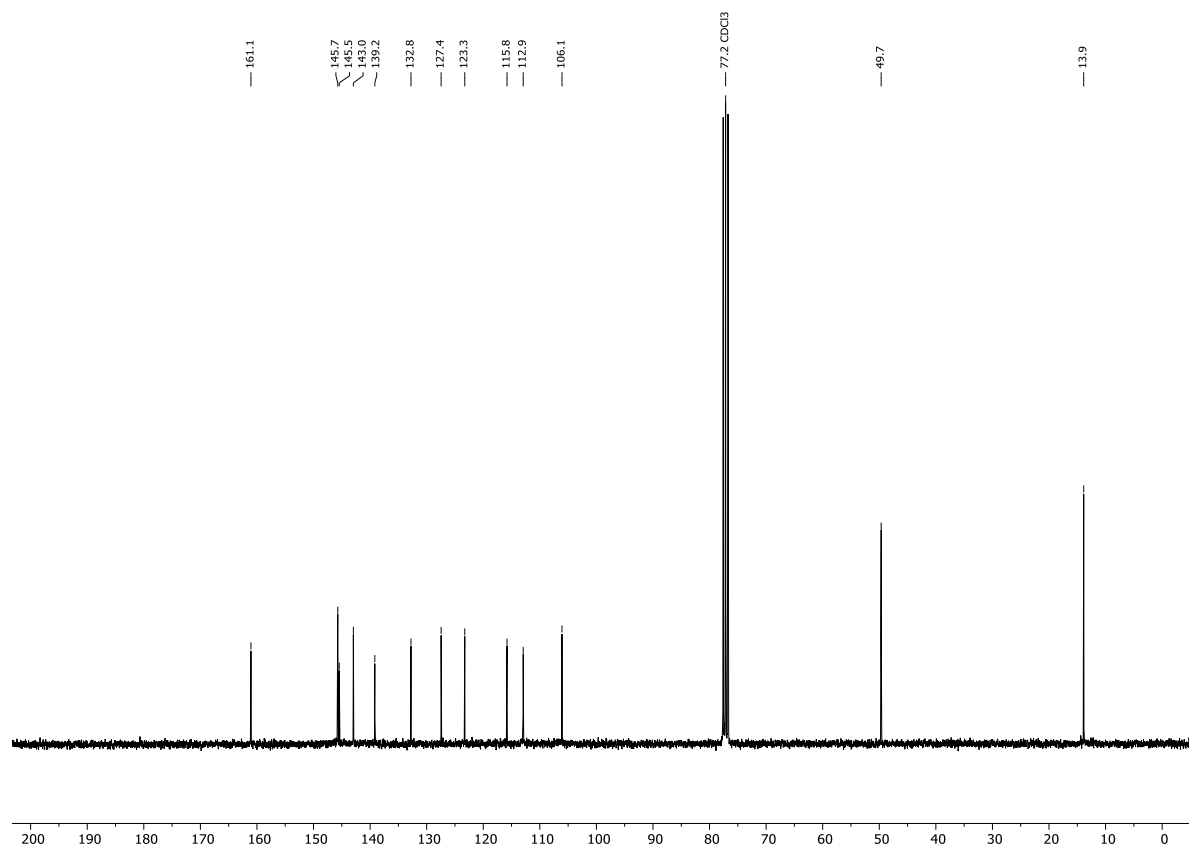
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **24a** ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz, 298 K).



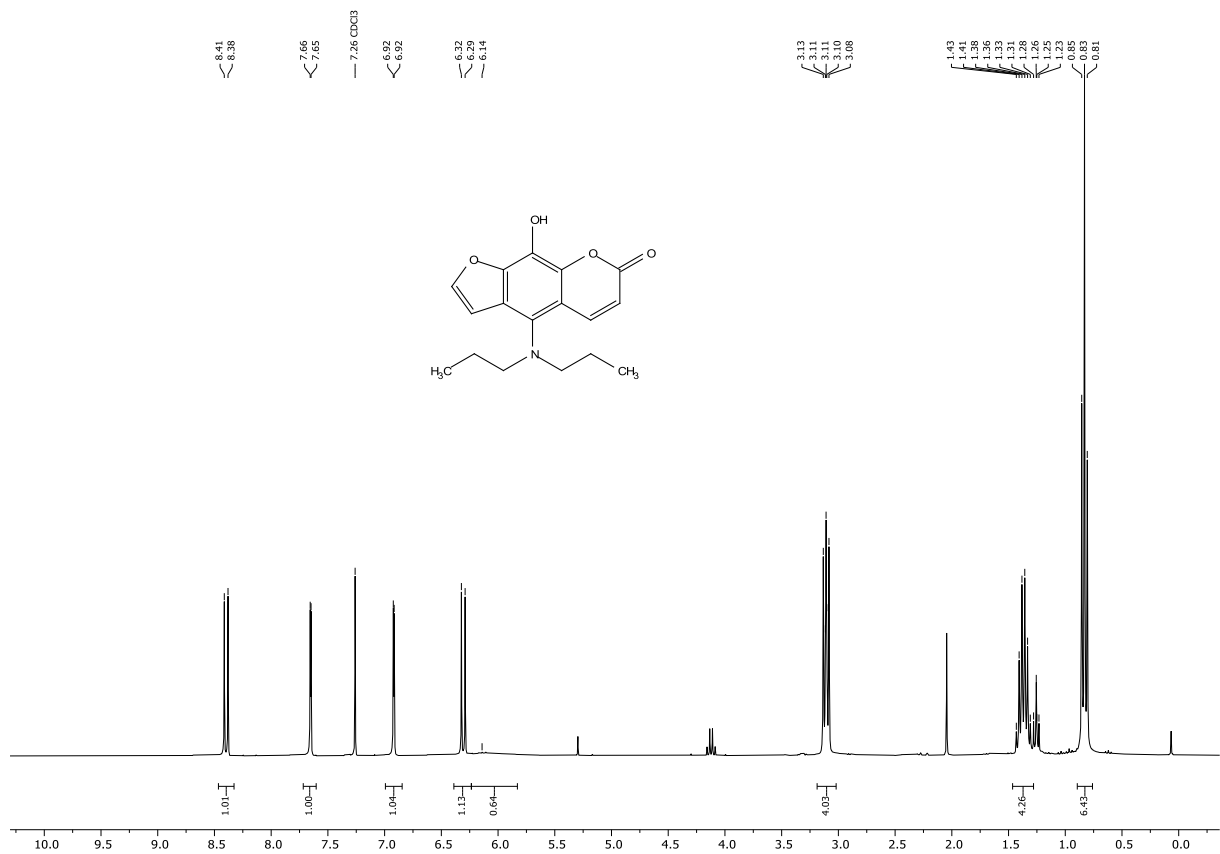
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **24b** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



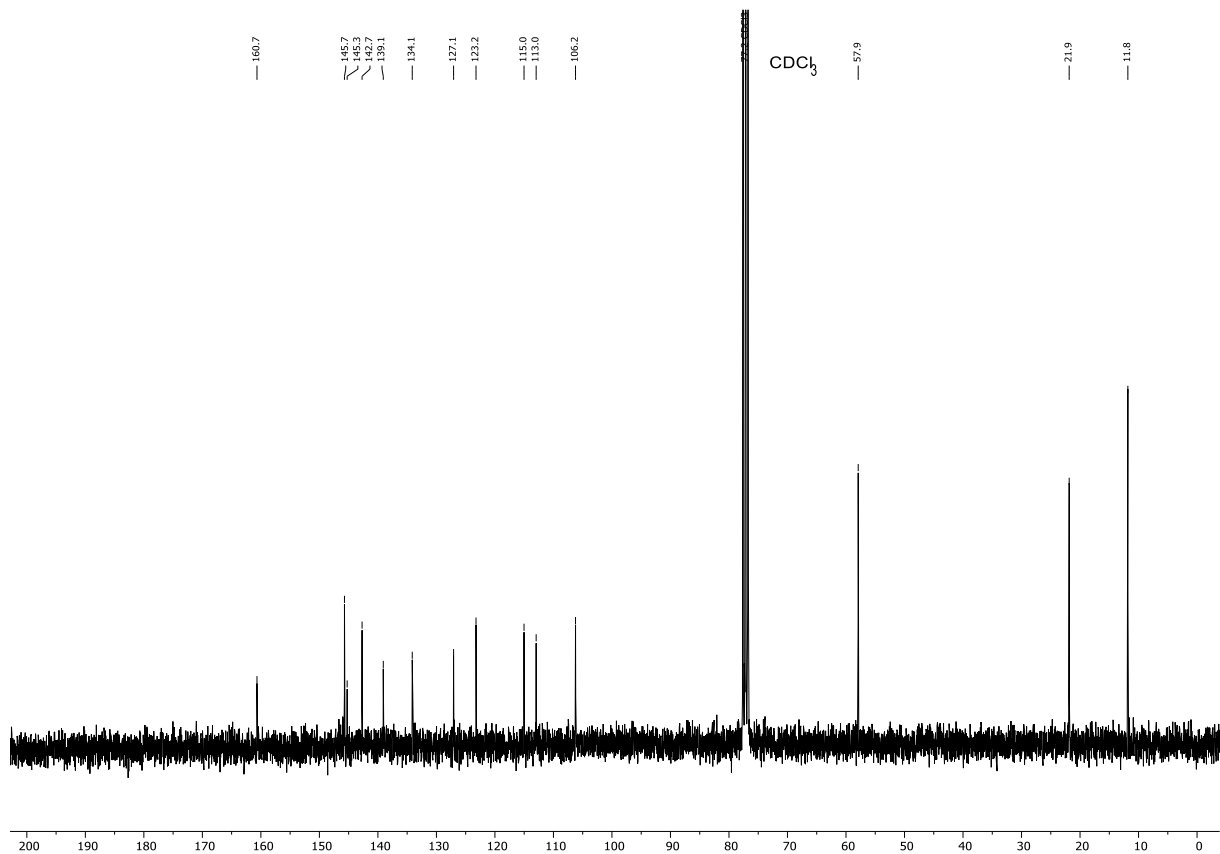
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **24b** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **24c** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).

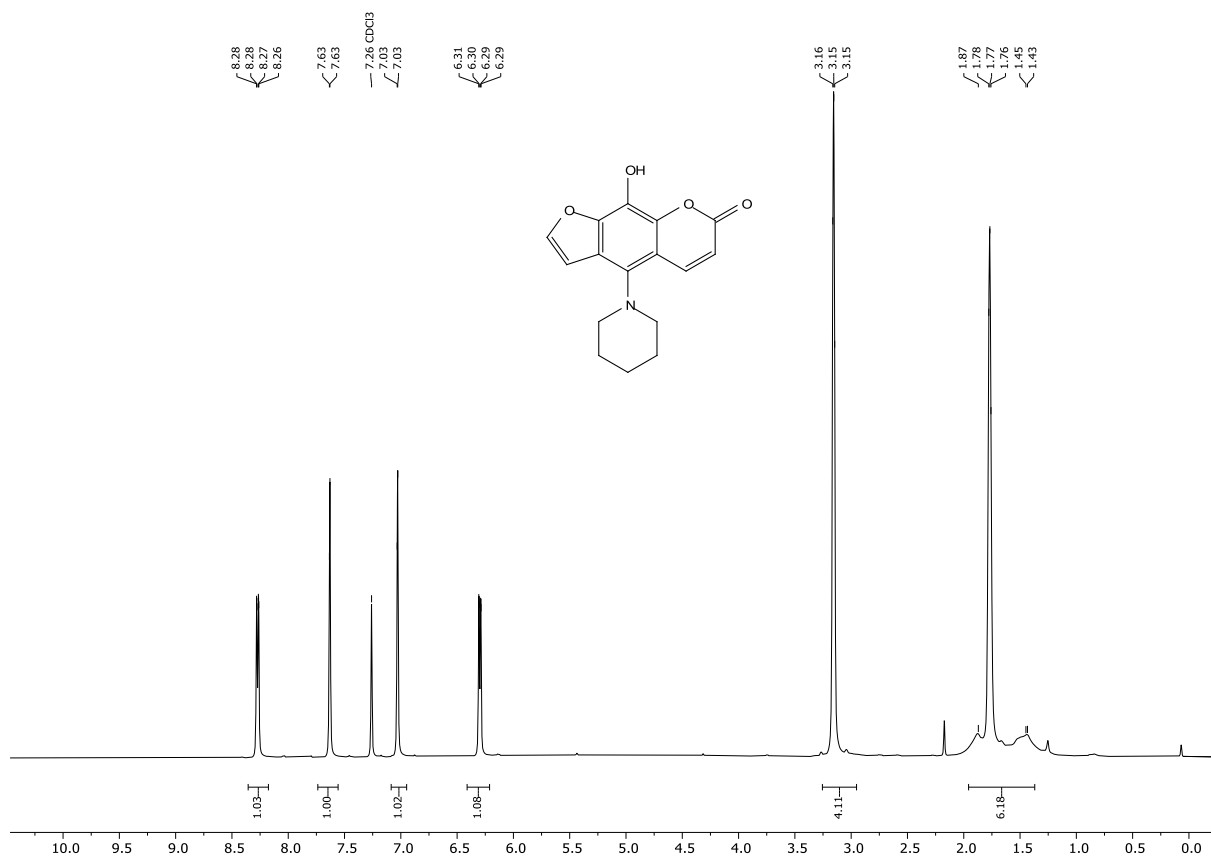


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **24c** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).

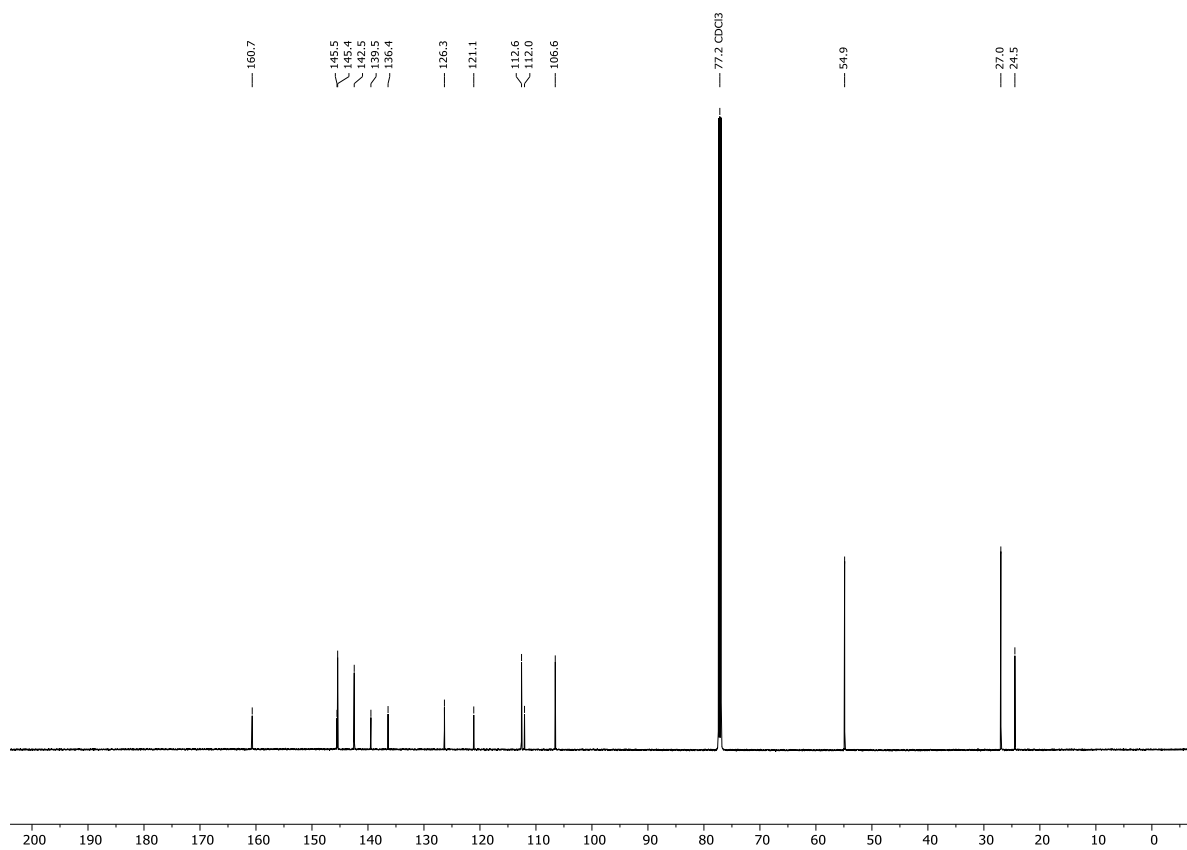




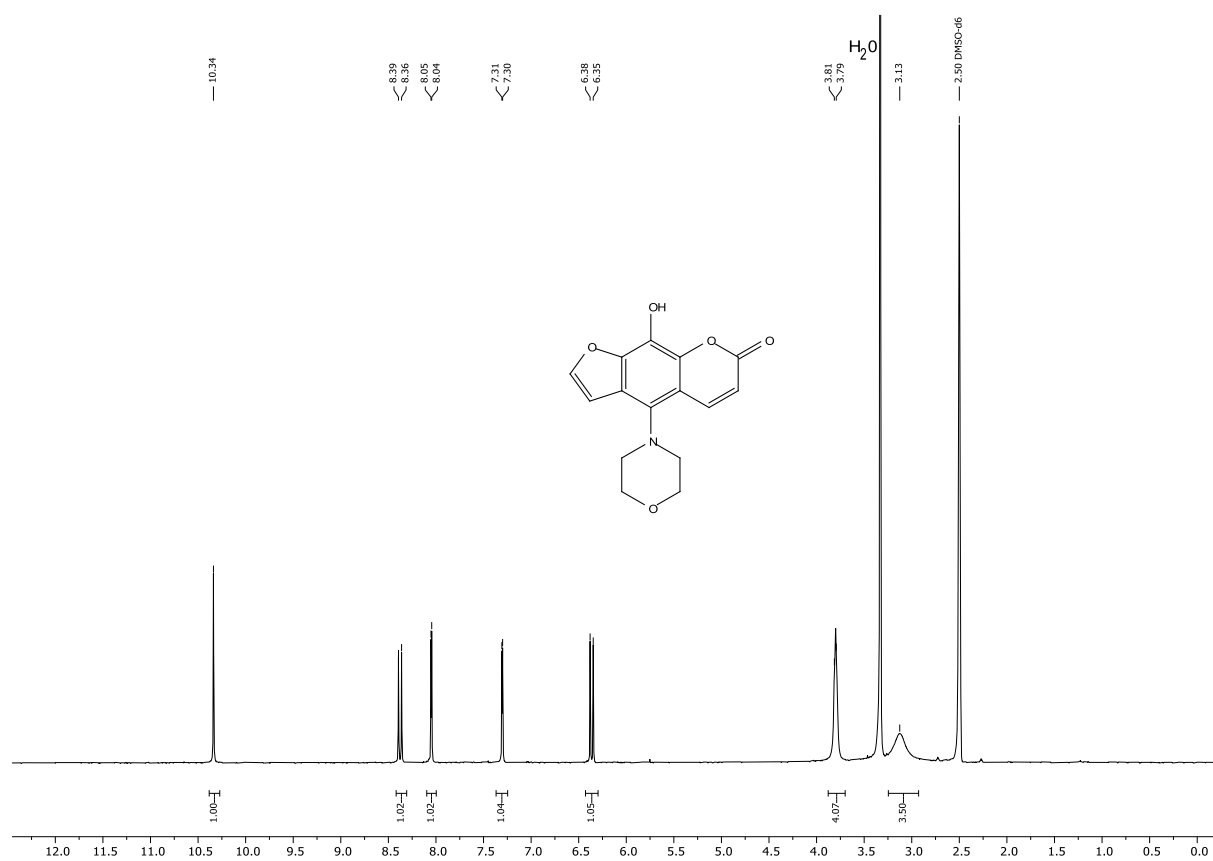
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **24e** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



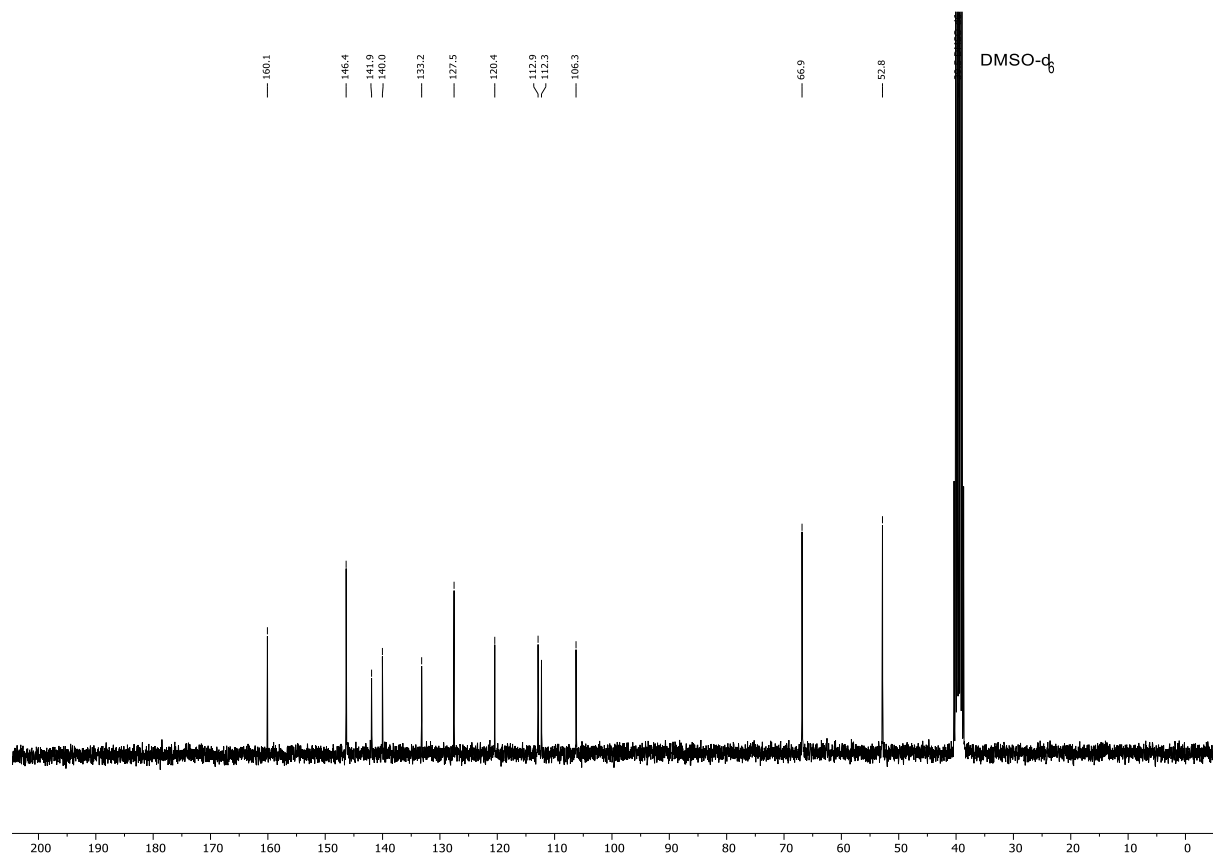
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **24e** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



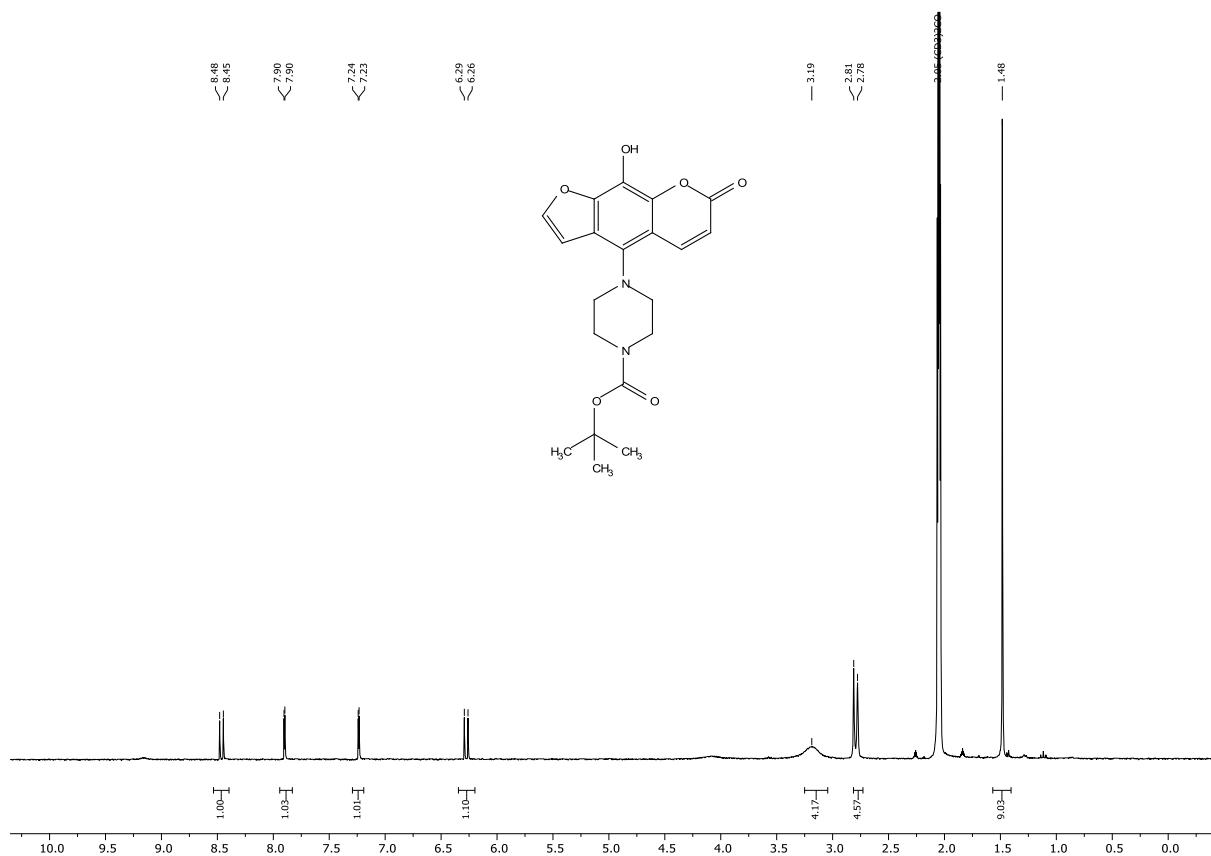
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **24f** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).



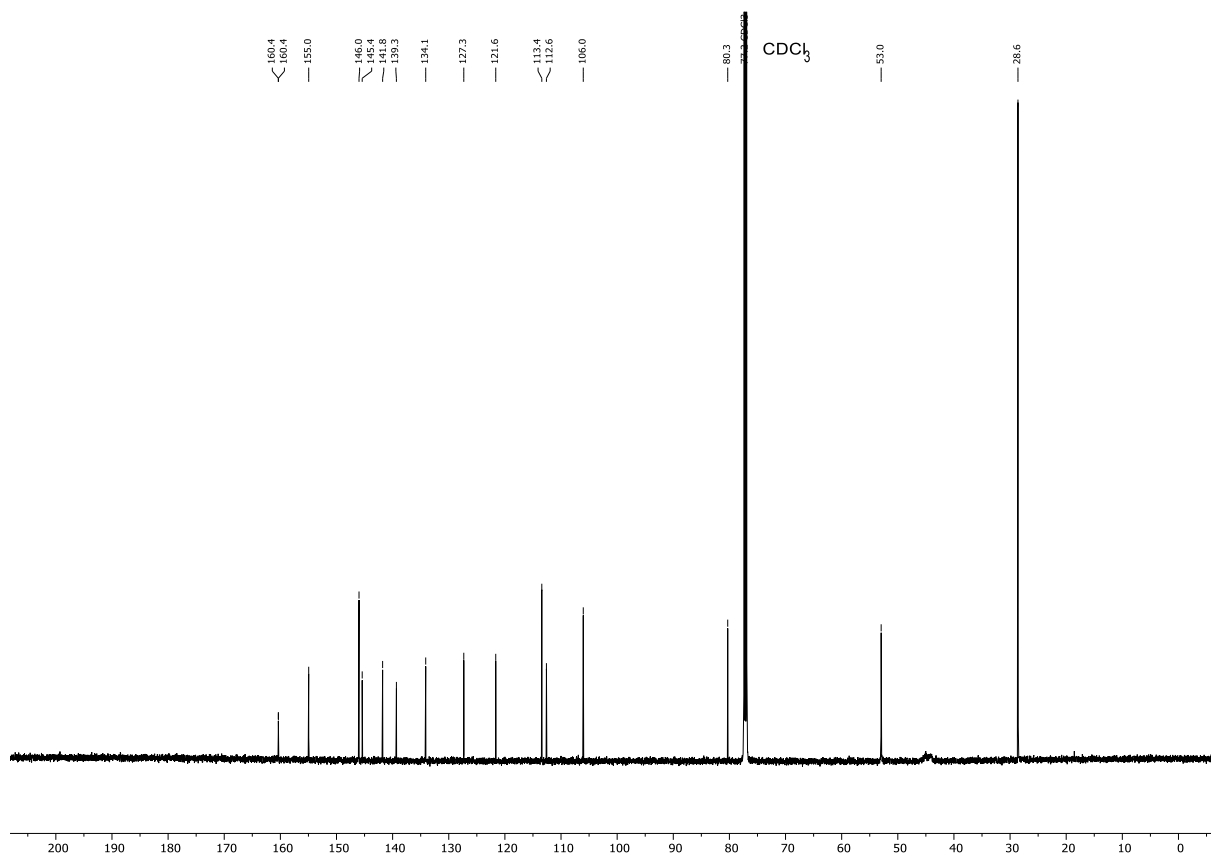
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **24f** (DMSO-d<sub>6</sub>, 151 MHz, 298 K).



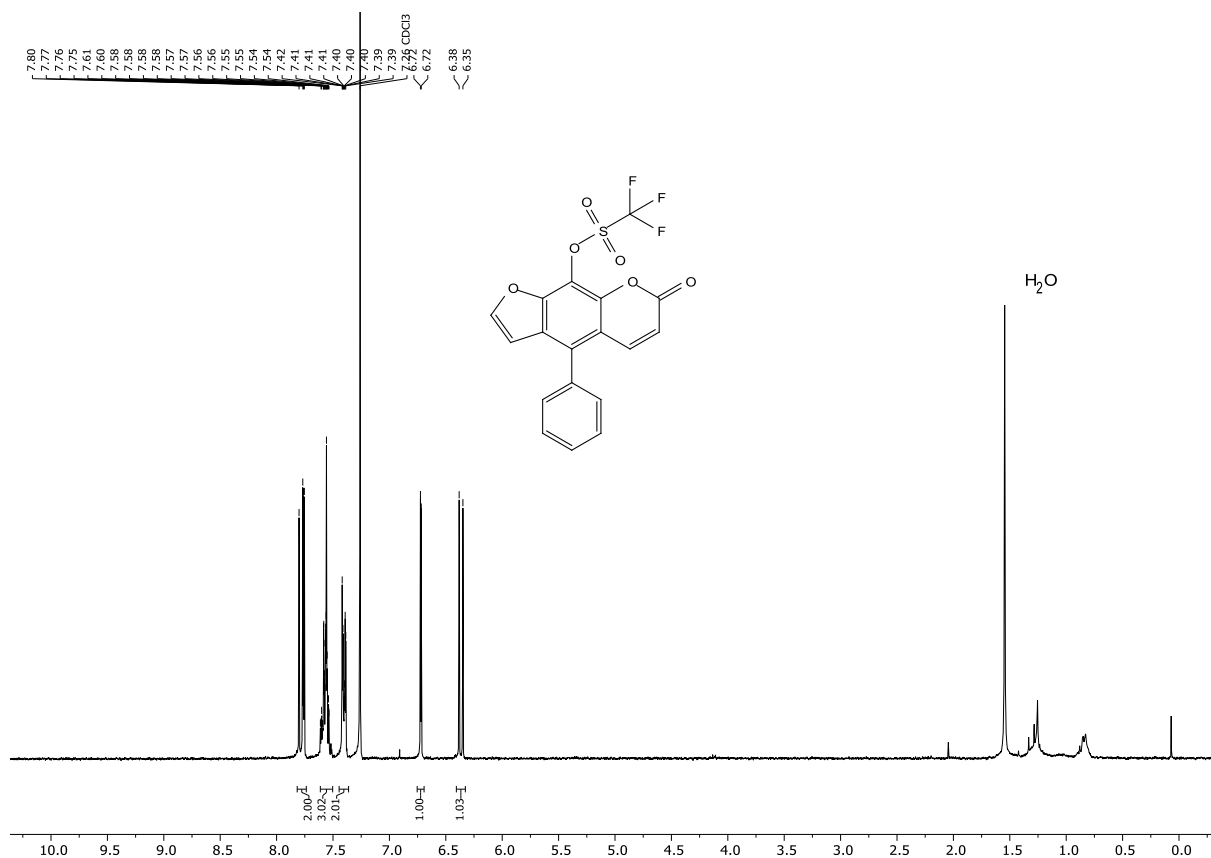
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **24g** (Aceton-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).



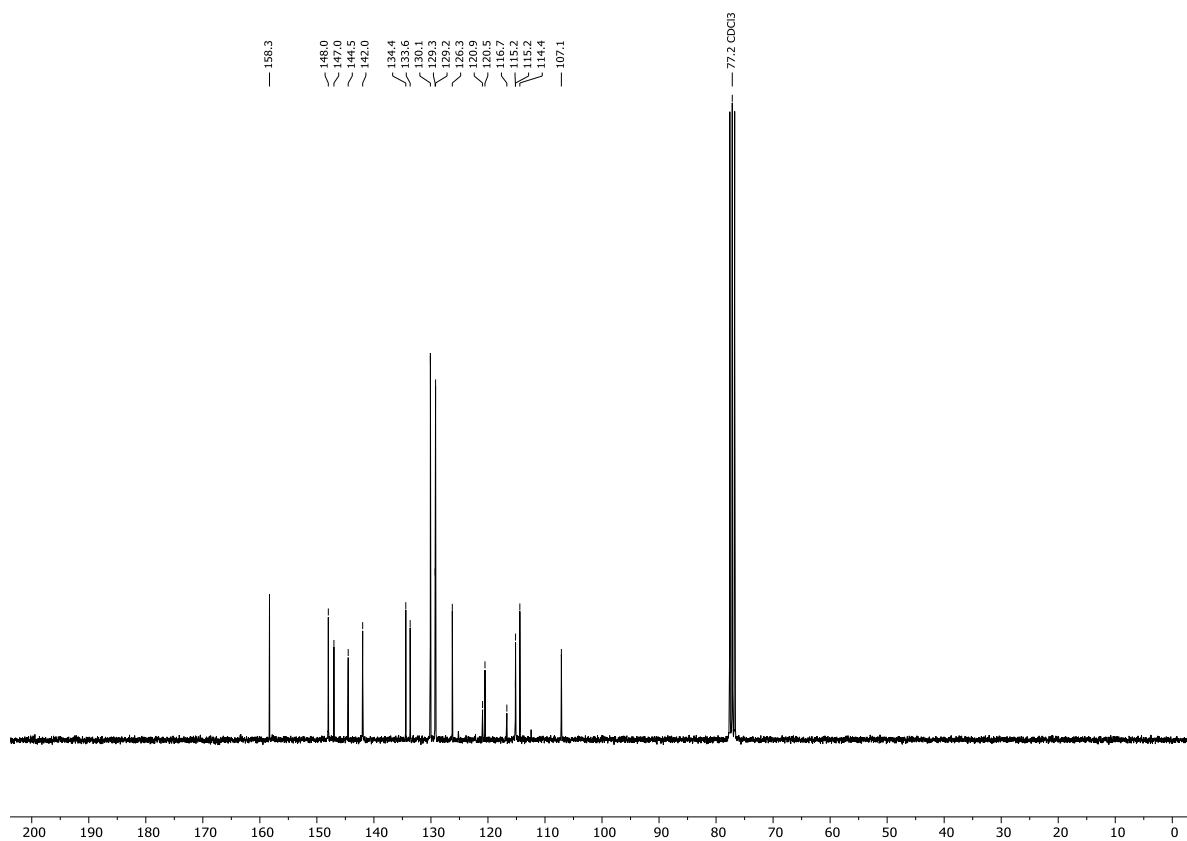
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **24g** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



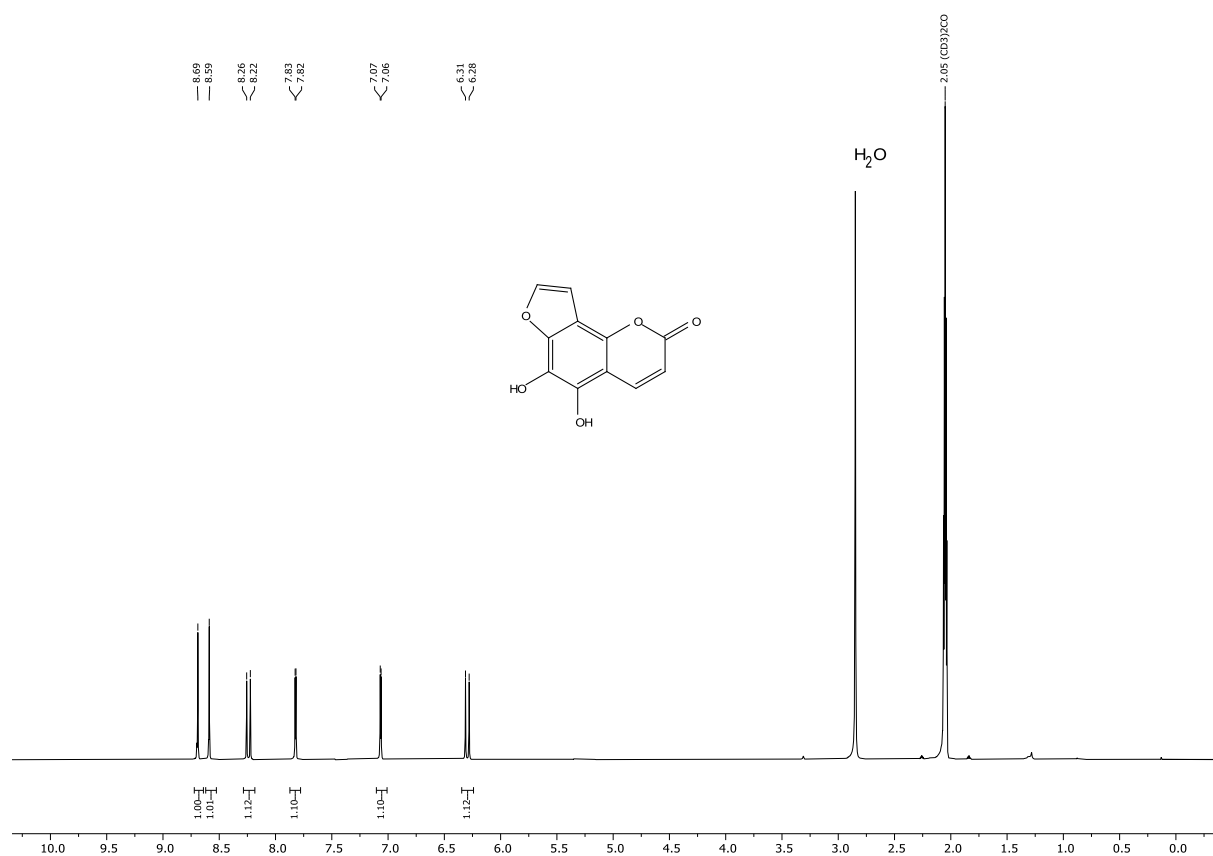
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **40** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



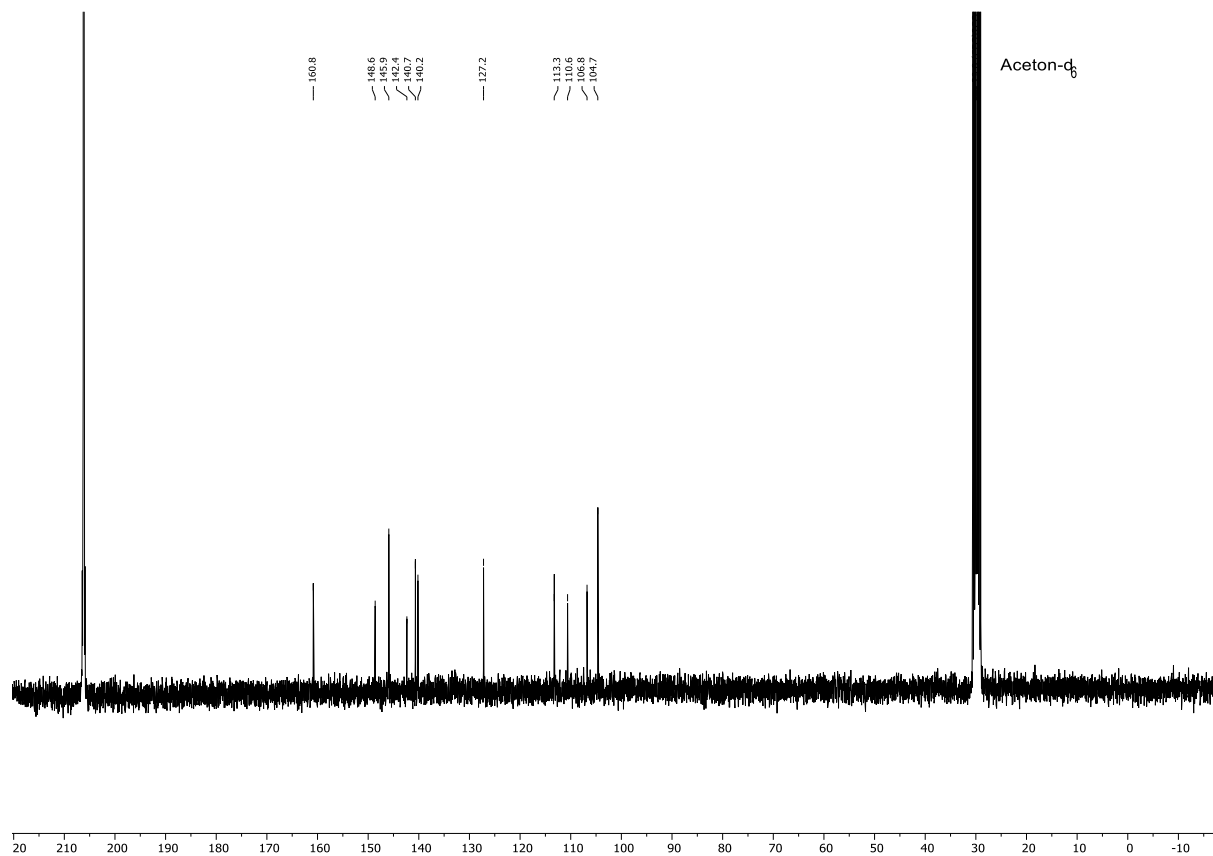
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **40** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



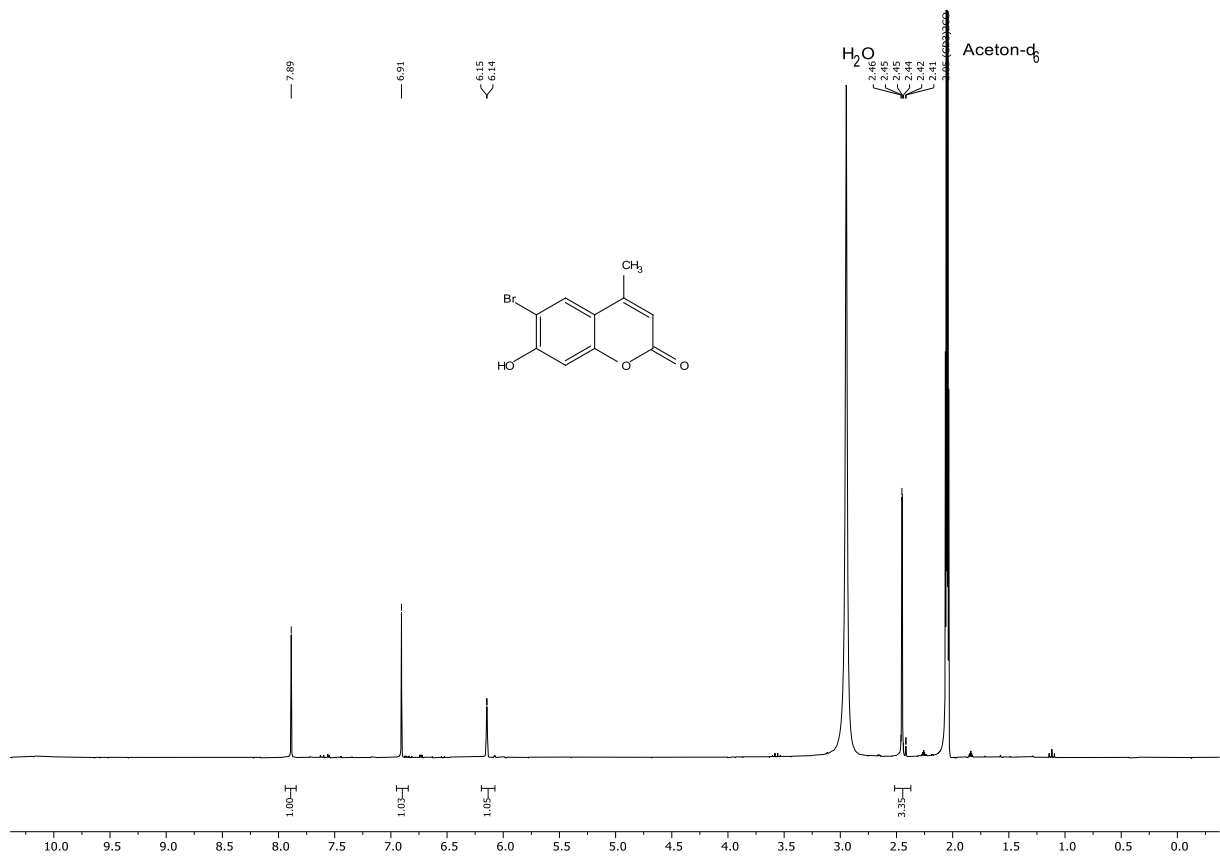
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **44** (Aceton-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).



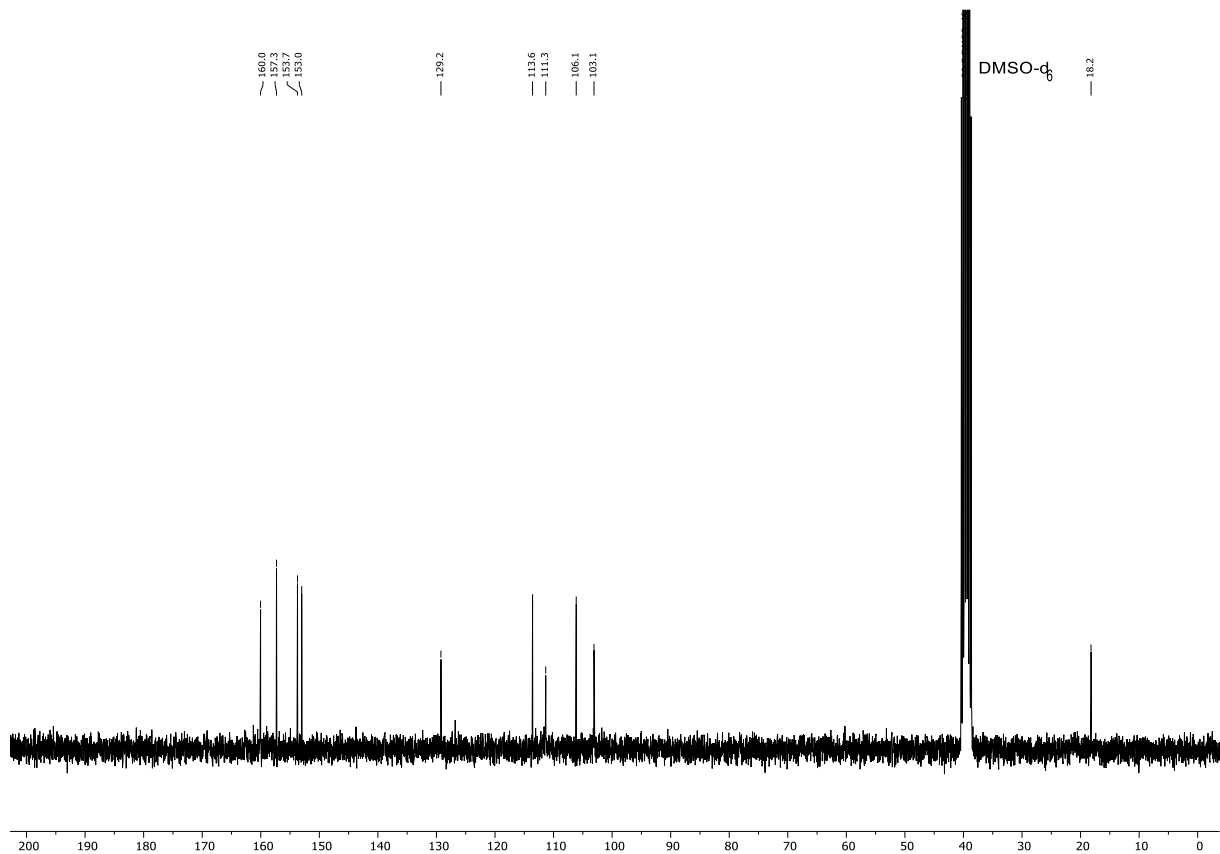
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **44** (Aceton-d<sub>6</sub>, 75 MHz, 298 K).



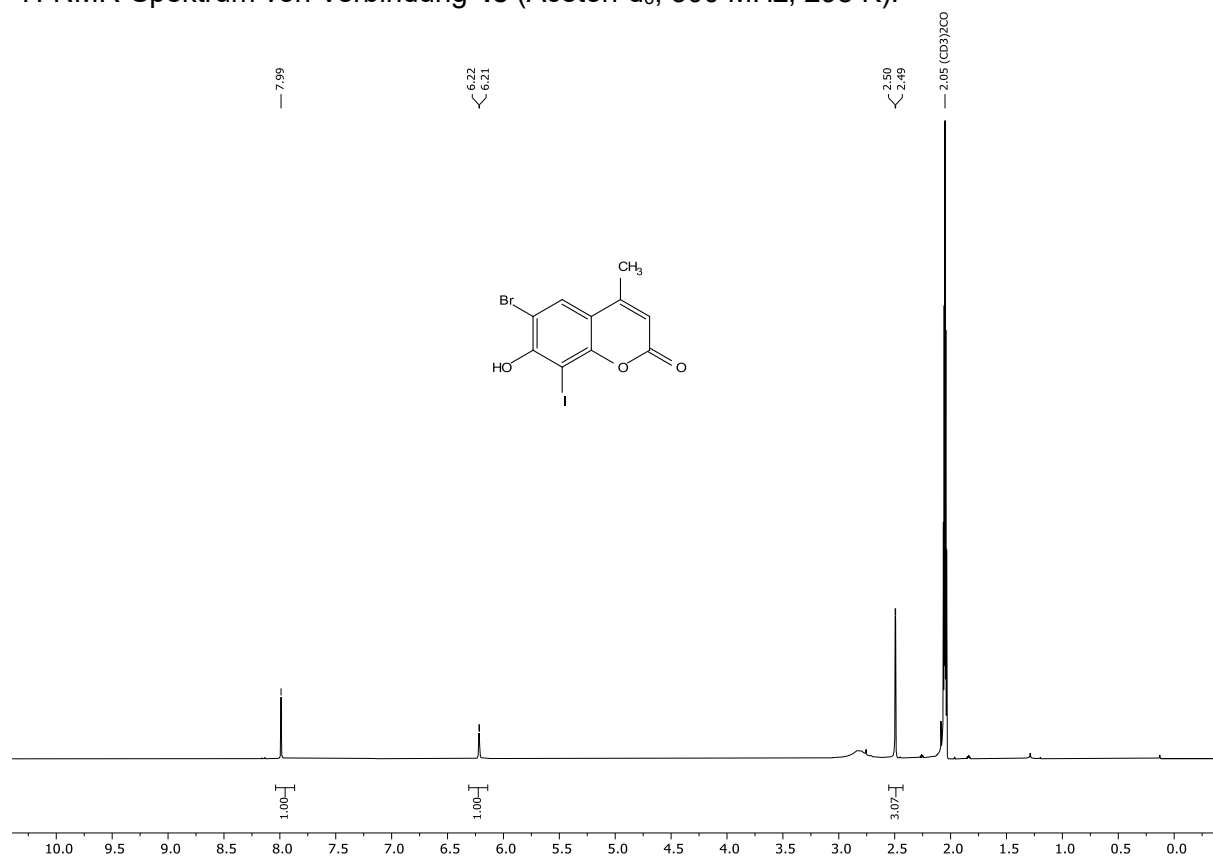
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **47** (Aceton- $\text{d}_6$ , 300 MHz, 298 K).



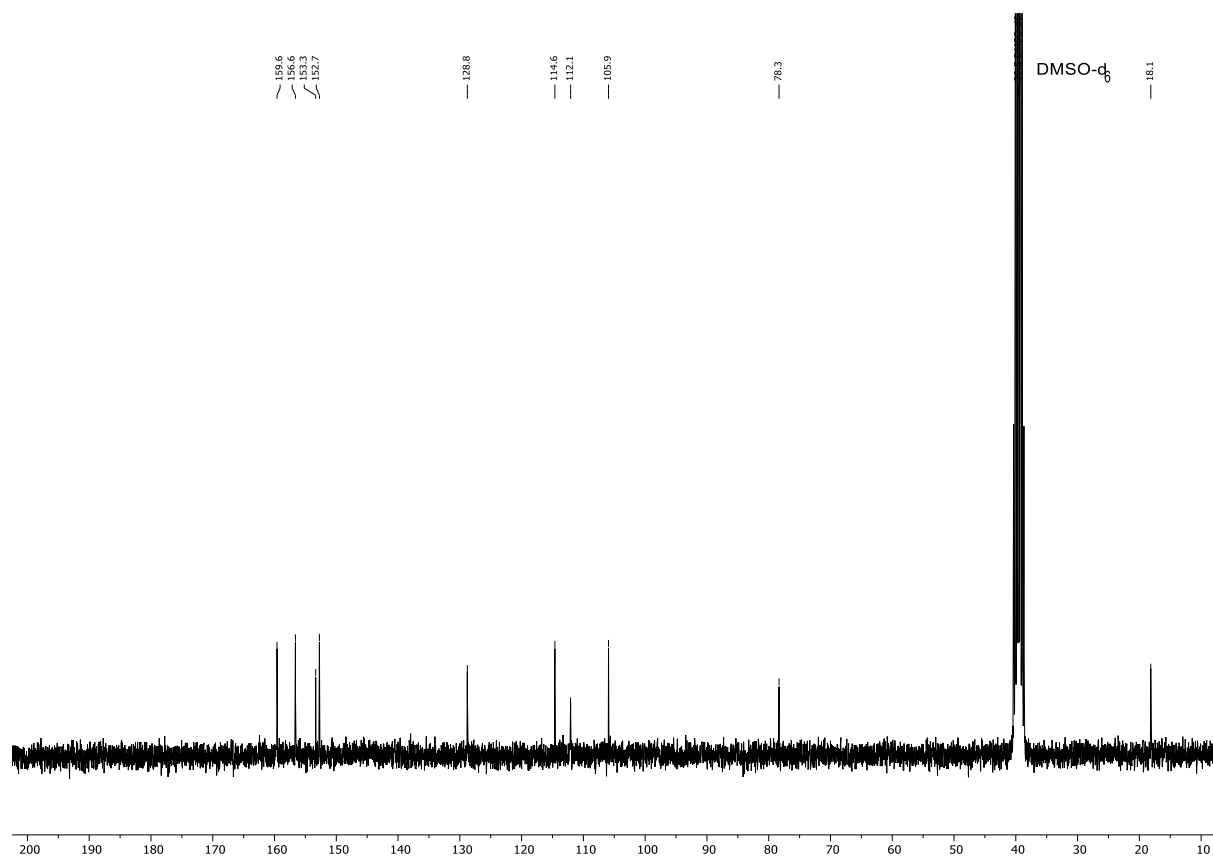
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **47** (DMSO- $\text{d}_6$ , 75 MHz, 298 K).



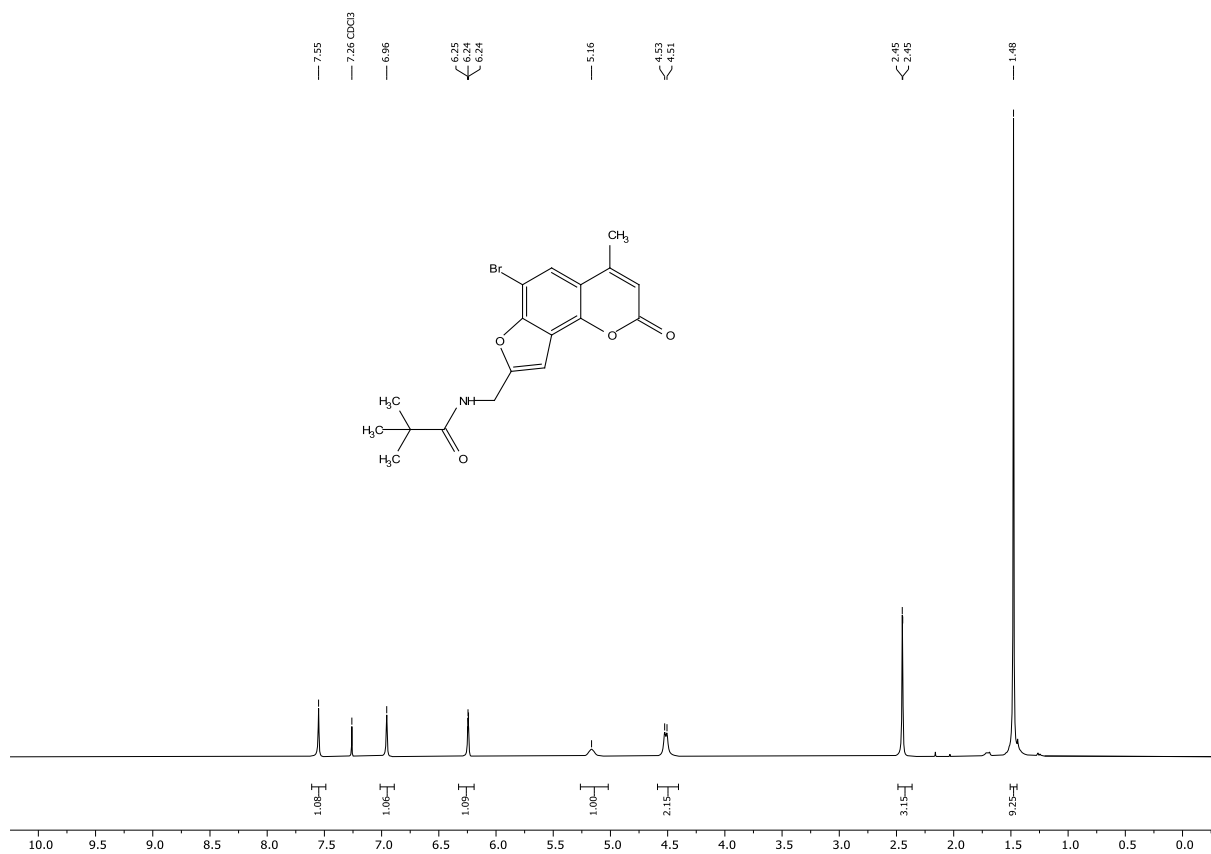
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **48** (Aceton-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 298 K).



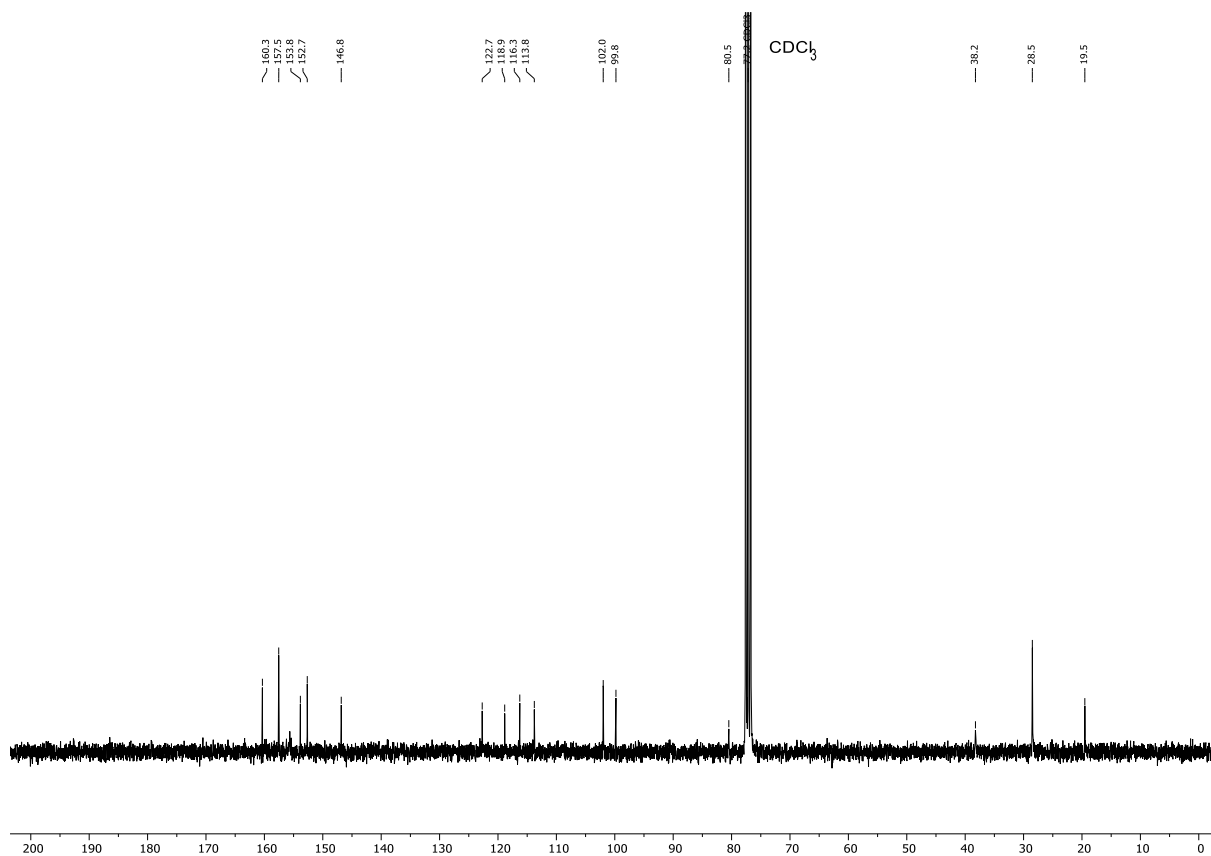
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **48** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, 298 K).



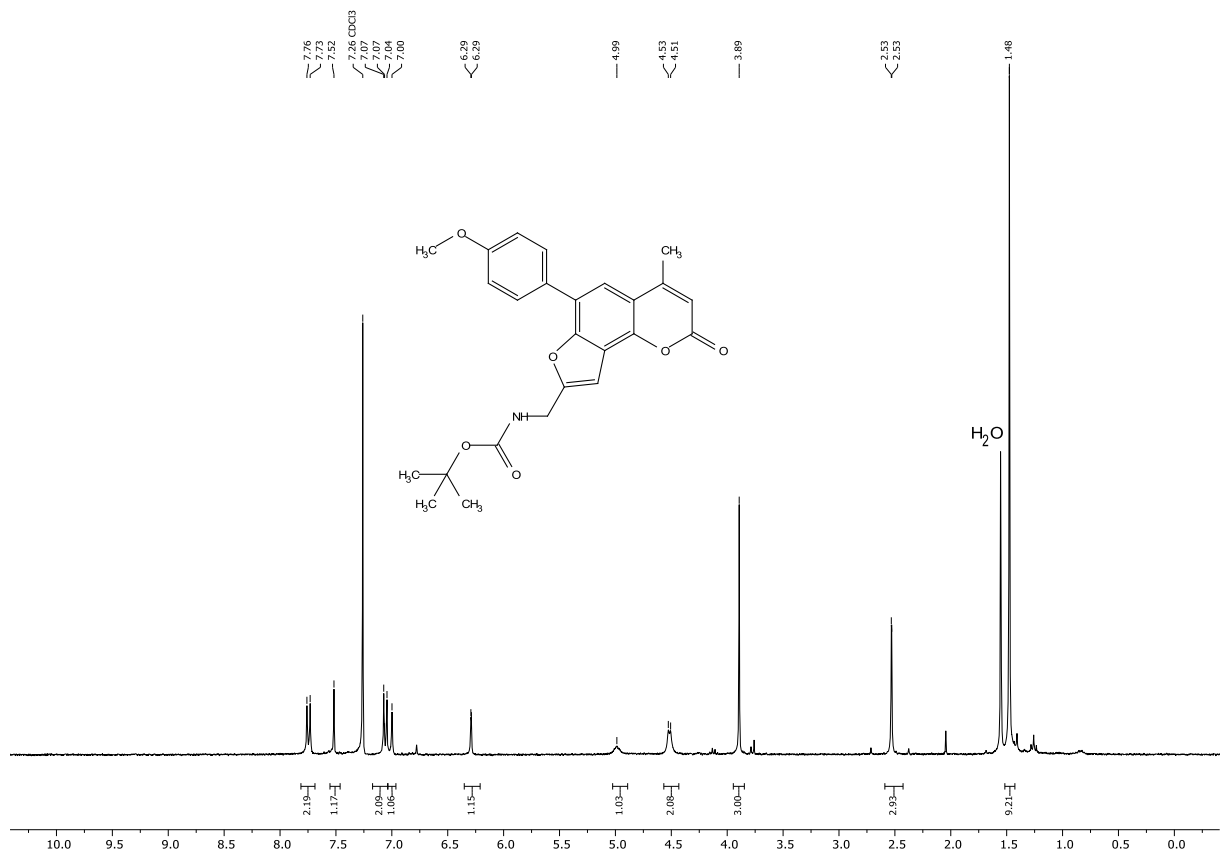
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **50** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



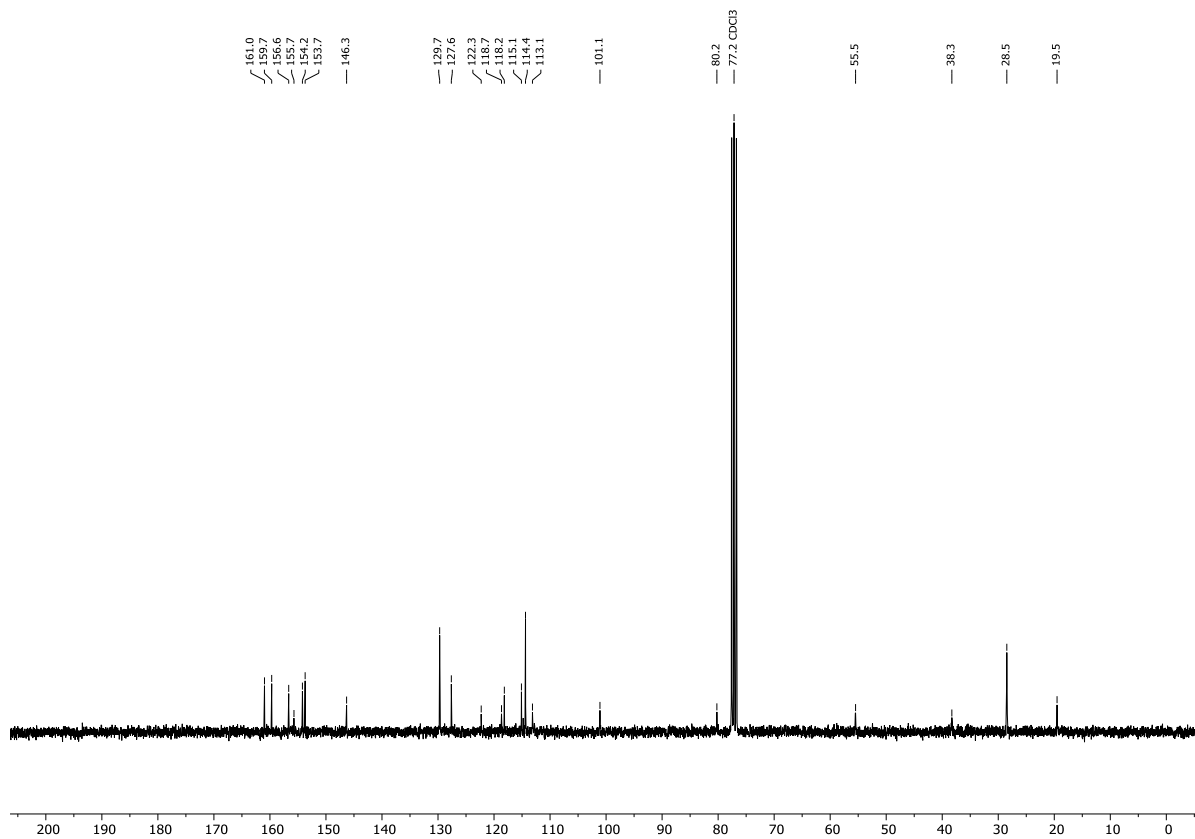
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **50** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



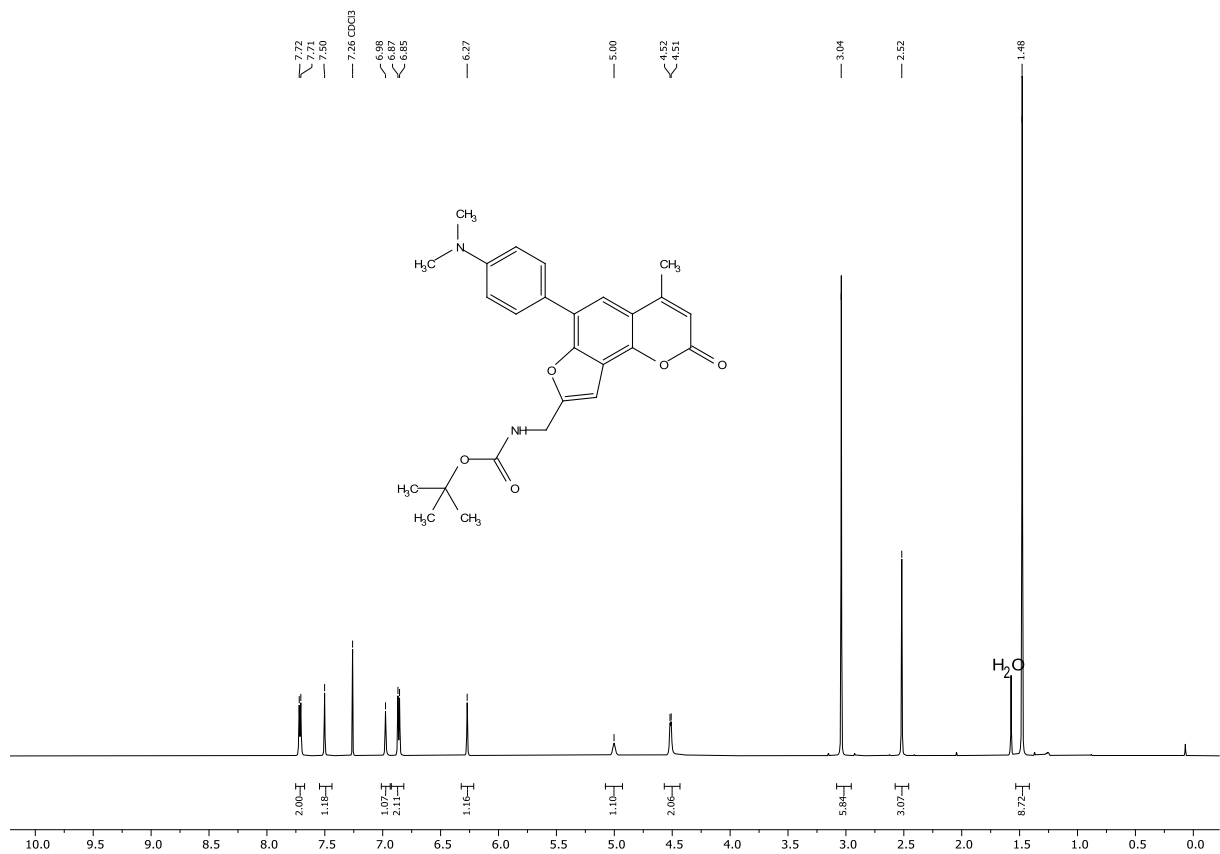
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **51a** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



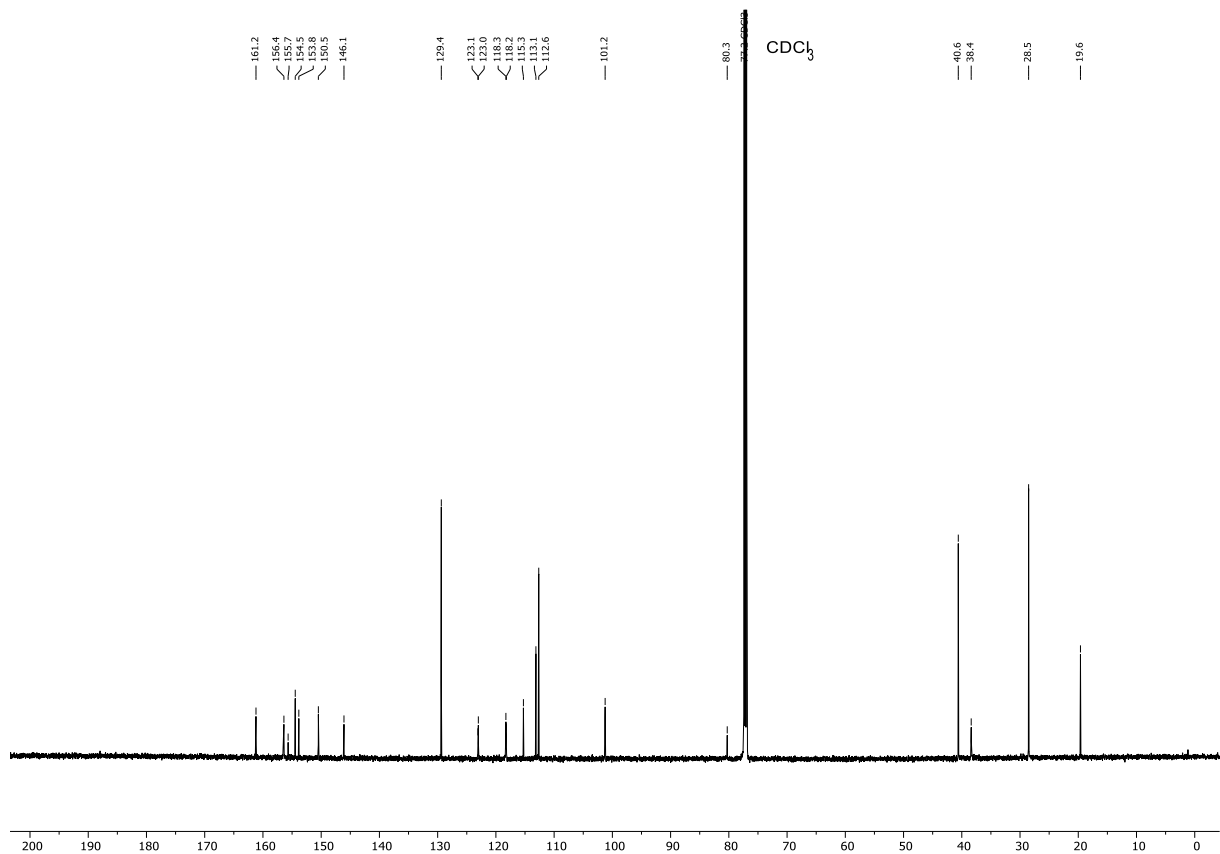
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **51a** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 298 K).



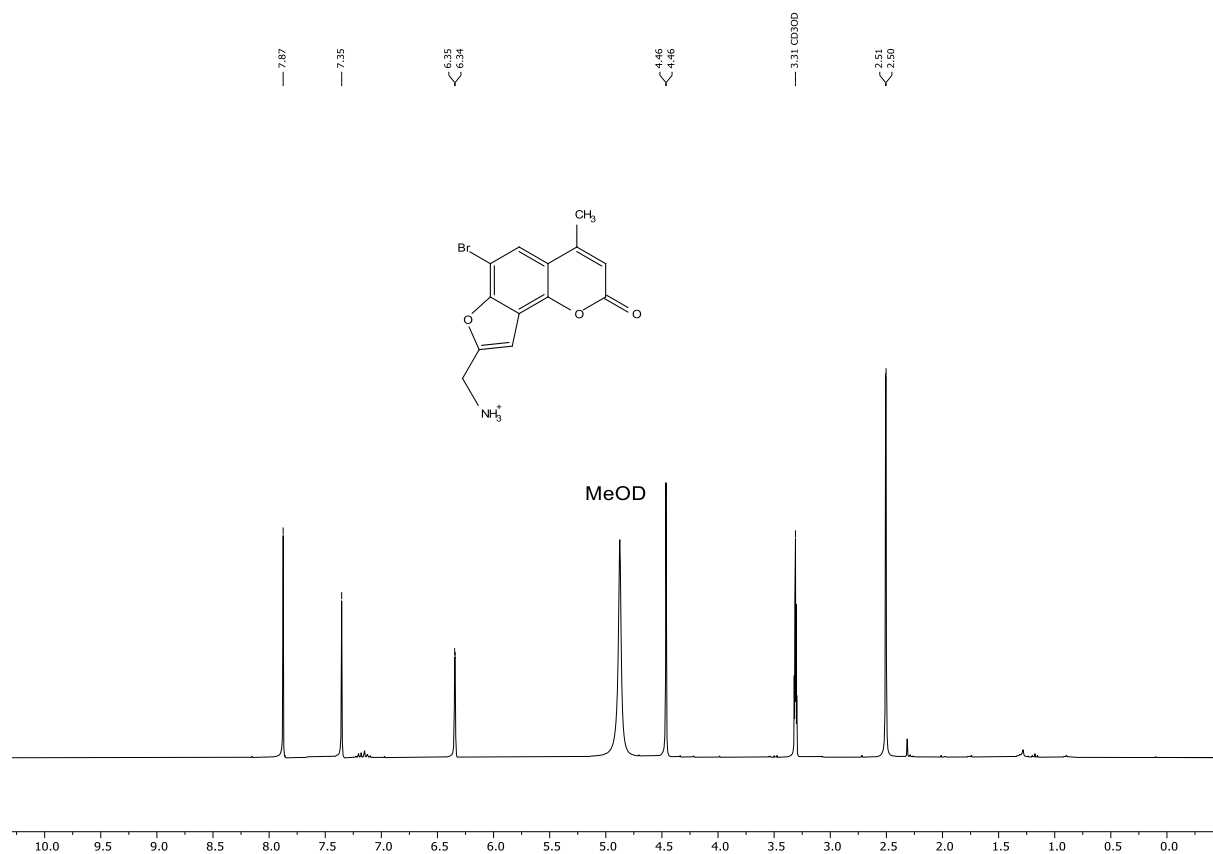
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **51b** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 298 K).



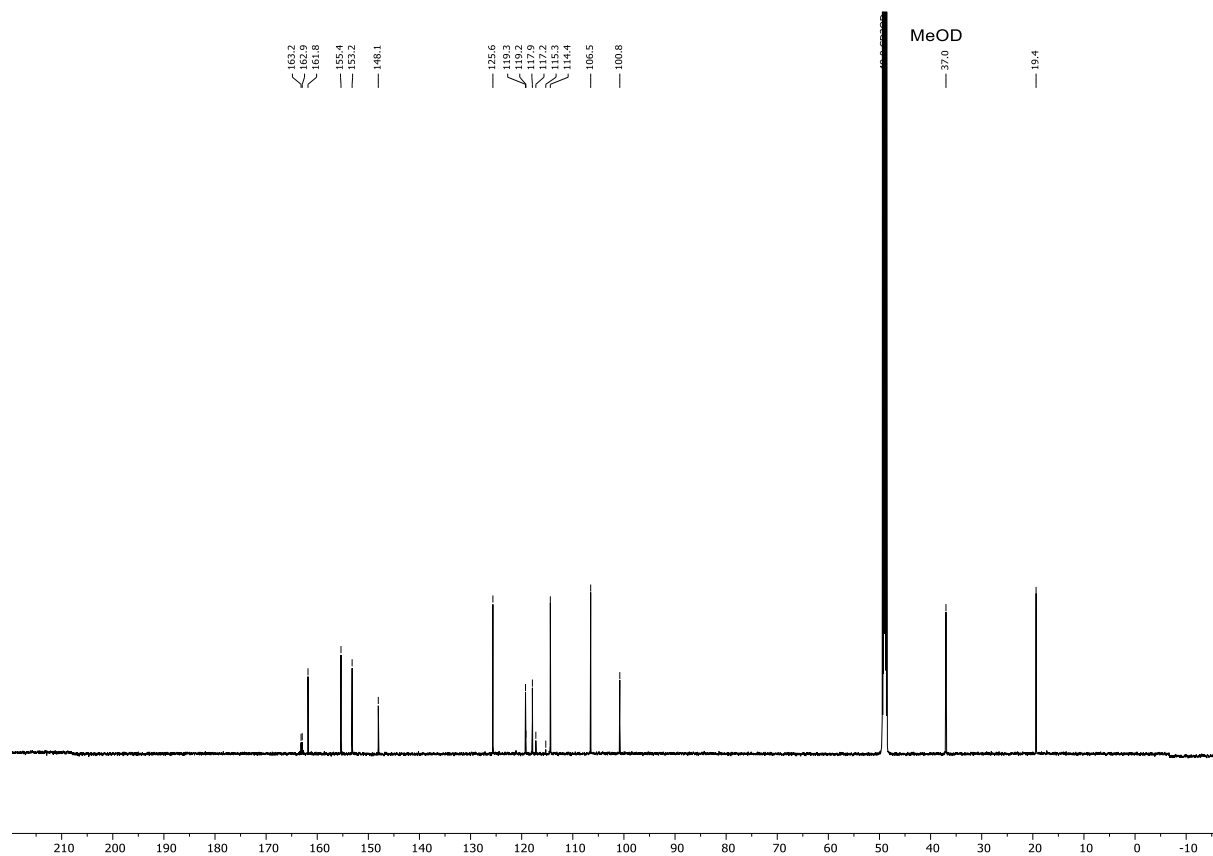
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **51b** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



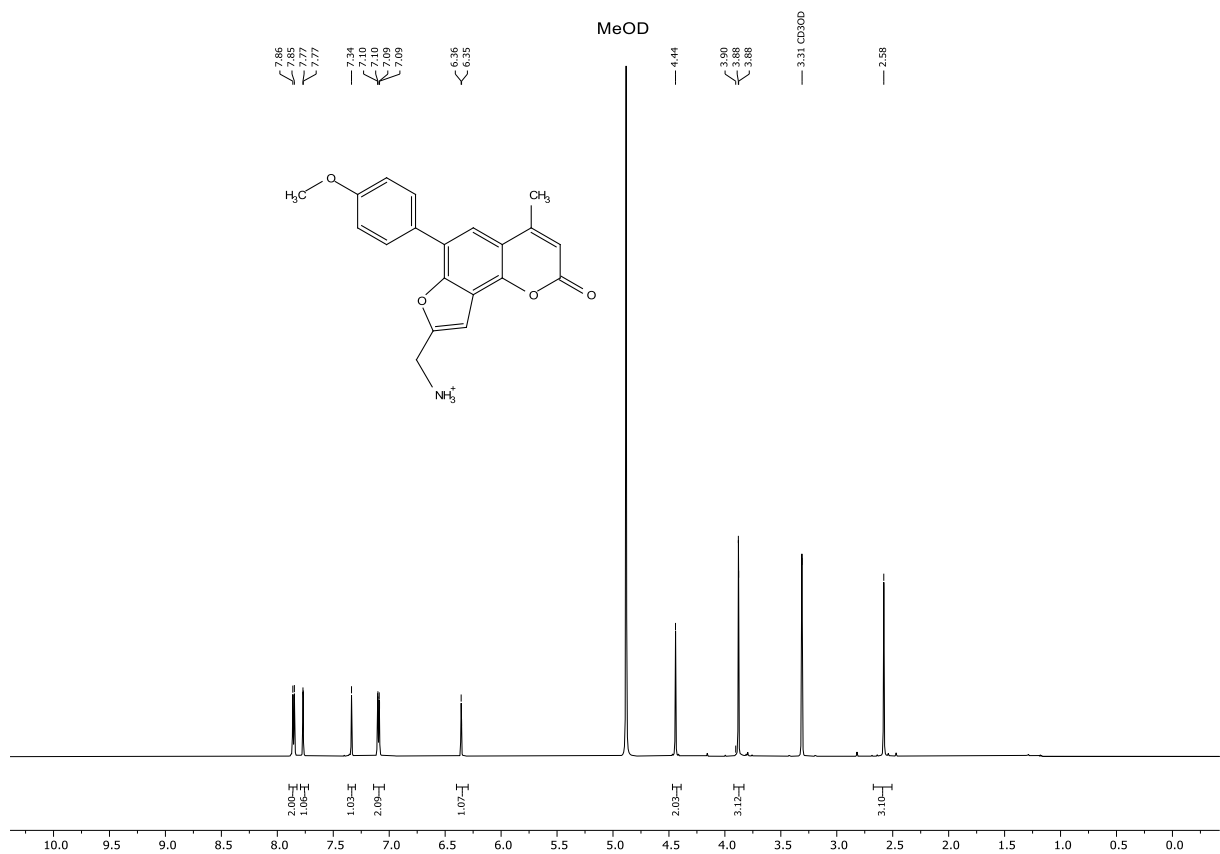
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **52a** (MeOD, 300 MHz, 298 K).



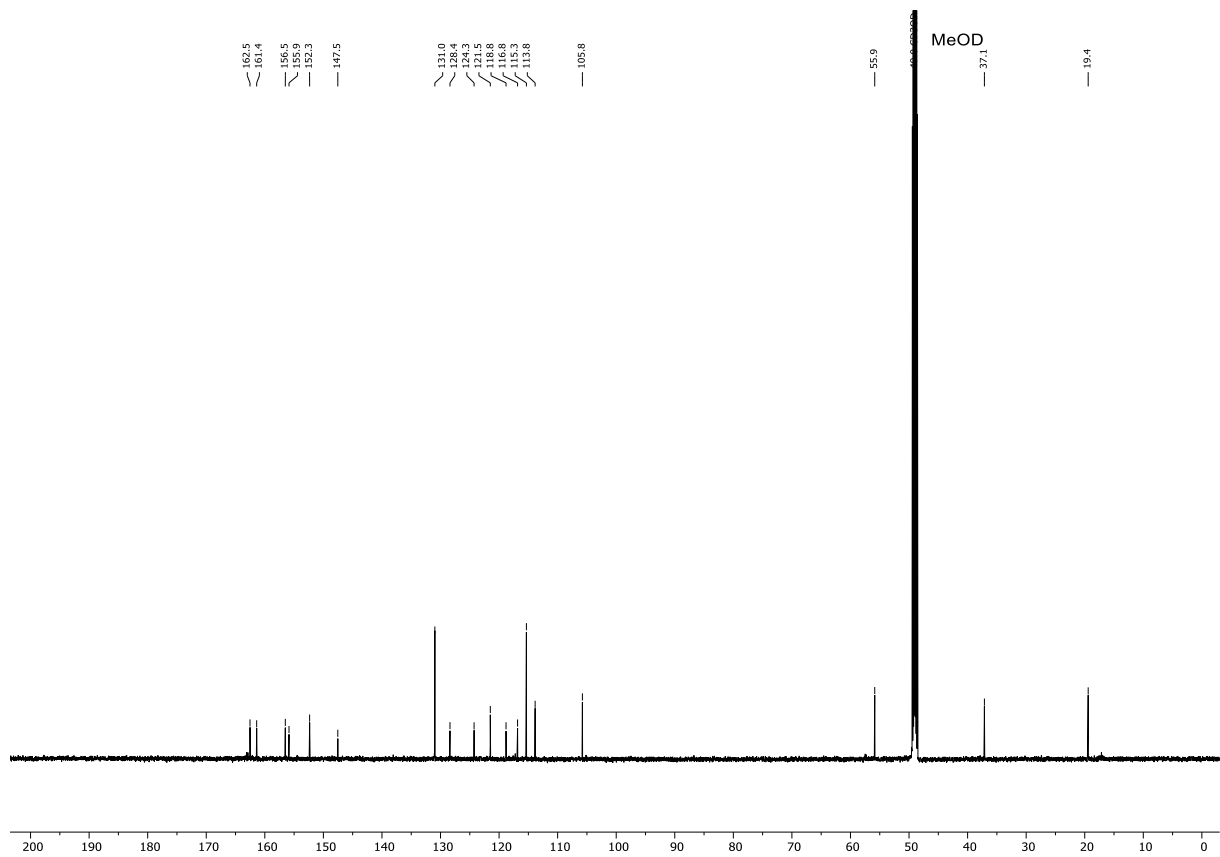
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **52a** (MeOD, 151 MHz, 298 K).



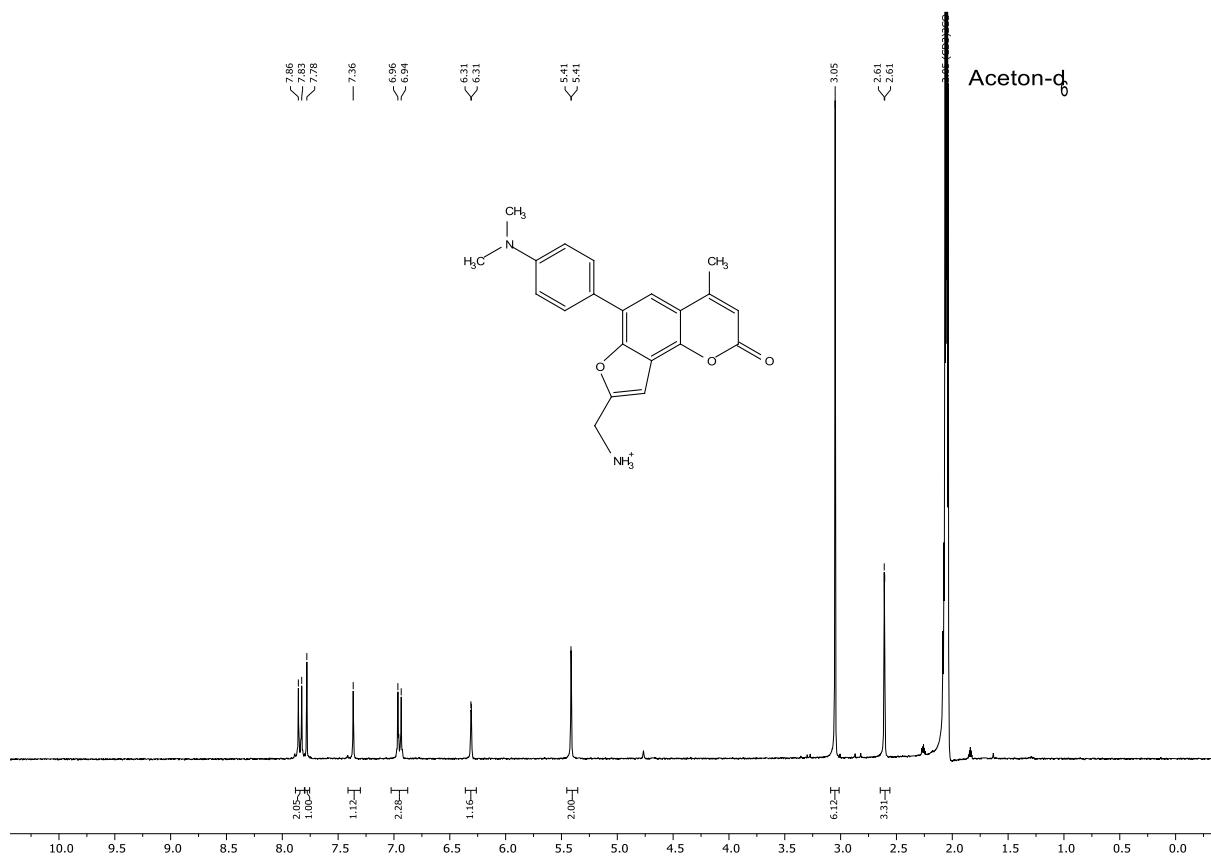
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **52b** (MeOD, 600 MHz, 298 K).



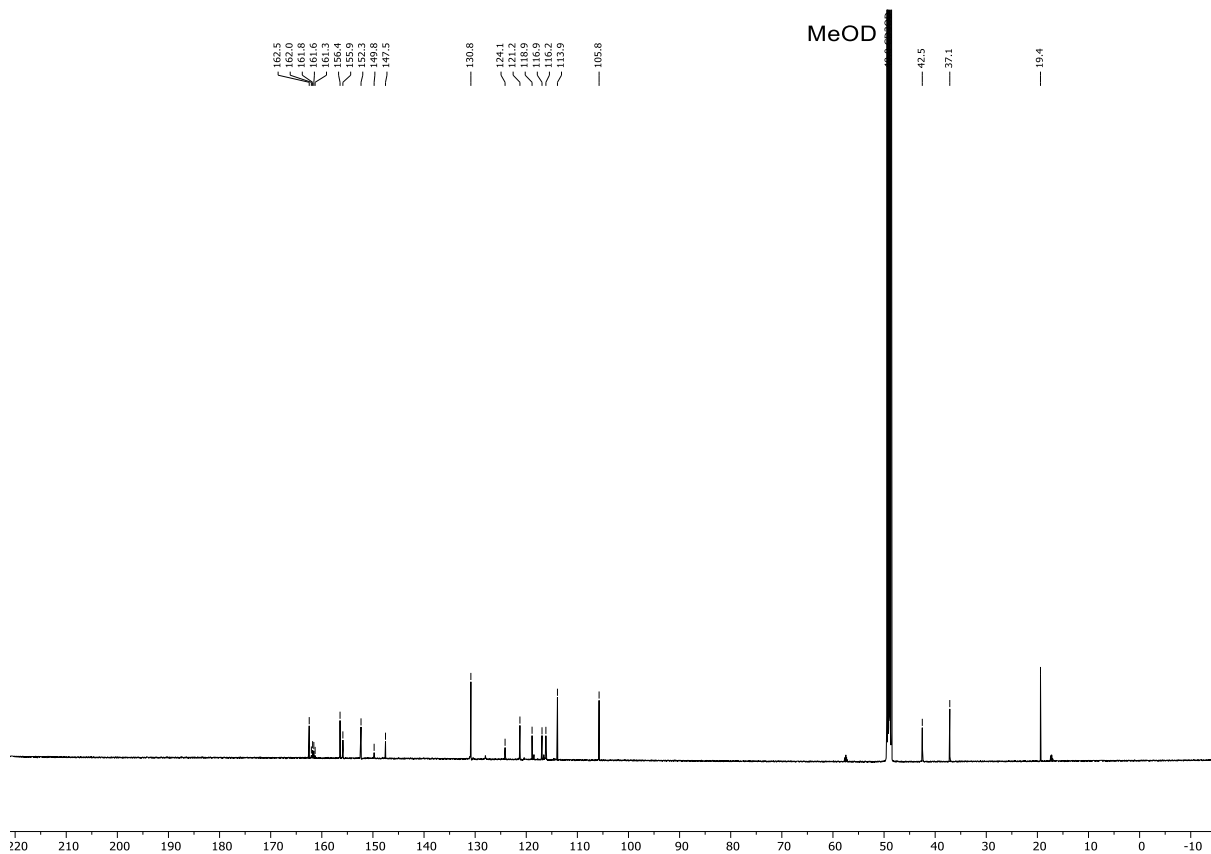
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **52b** (MeOD, 151 MHz, 298 K).



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **52c** (Aceton-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 298 K).

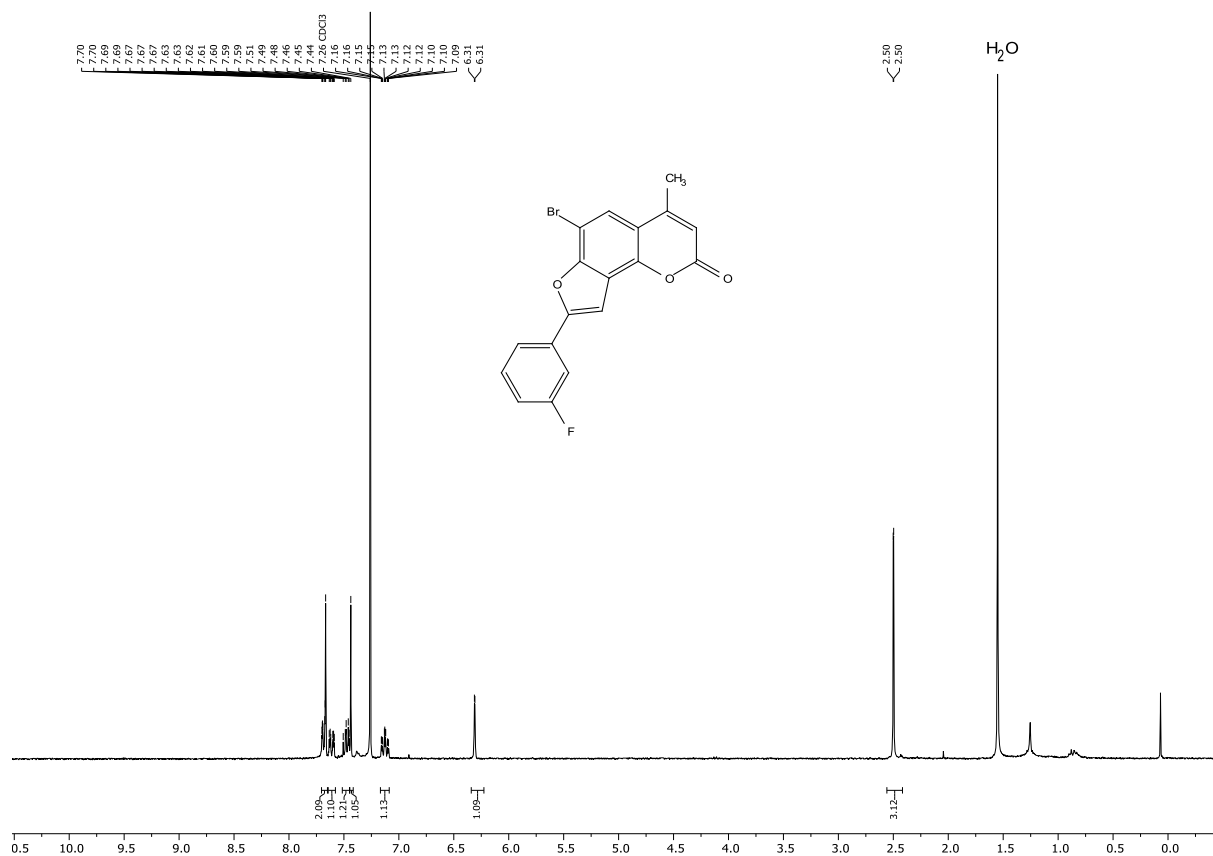


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **52c** (MeOD, 151 MHz, 298 K).

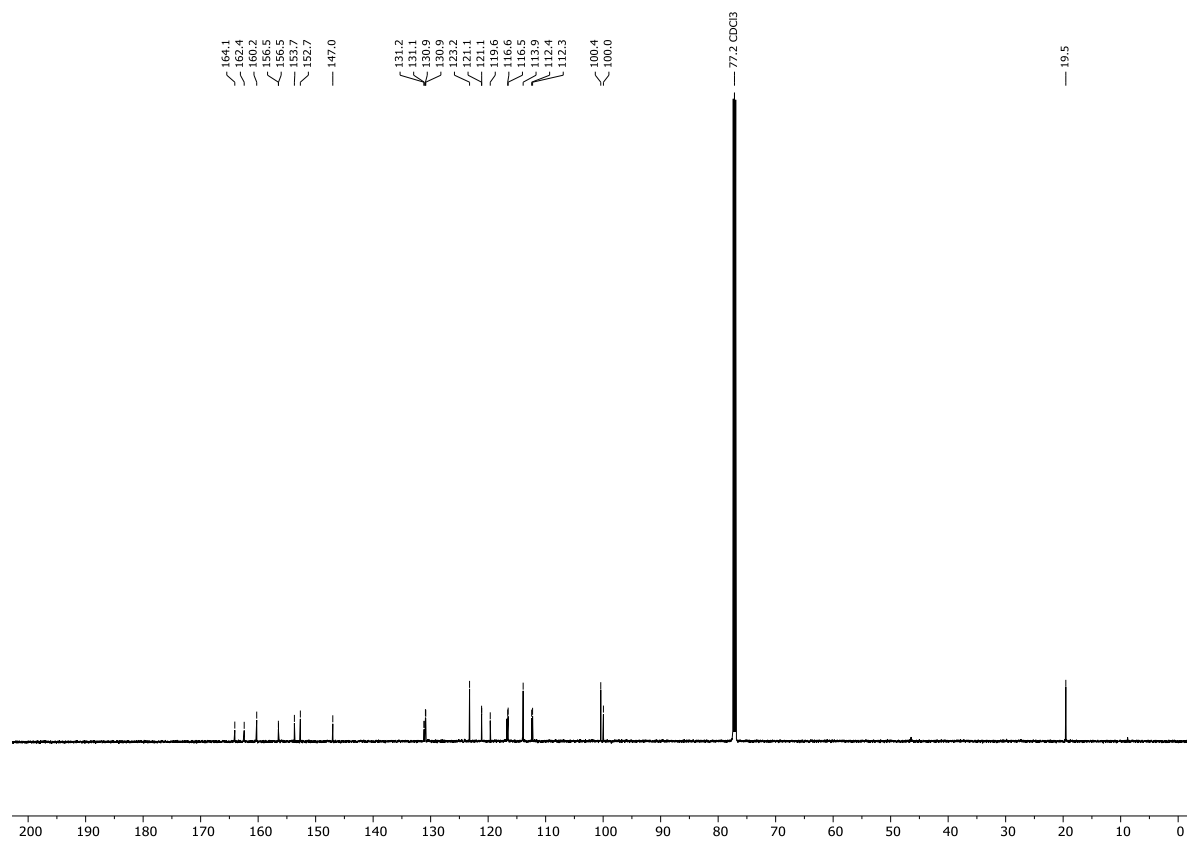




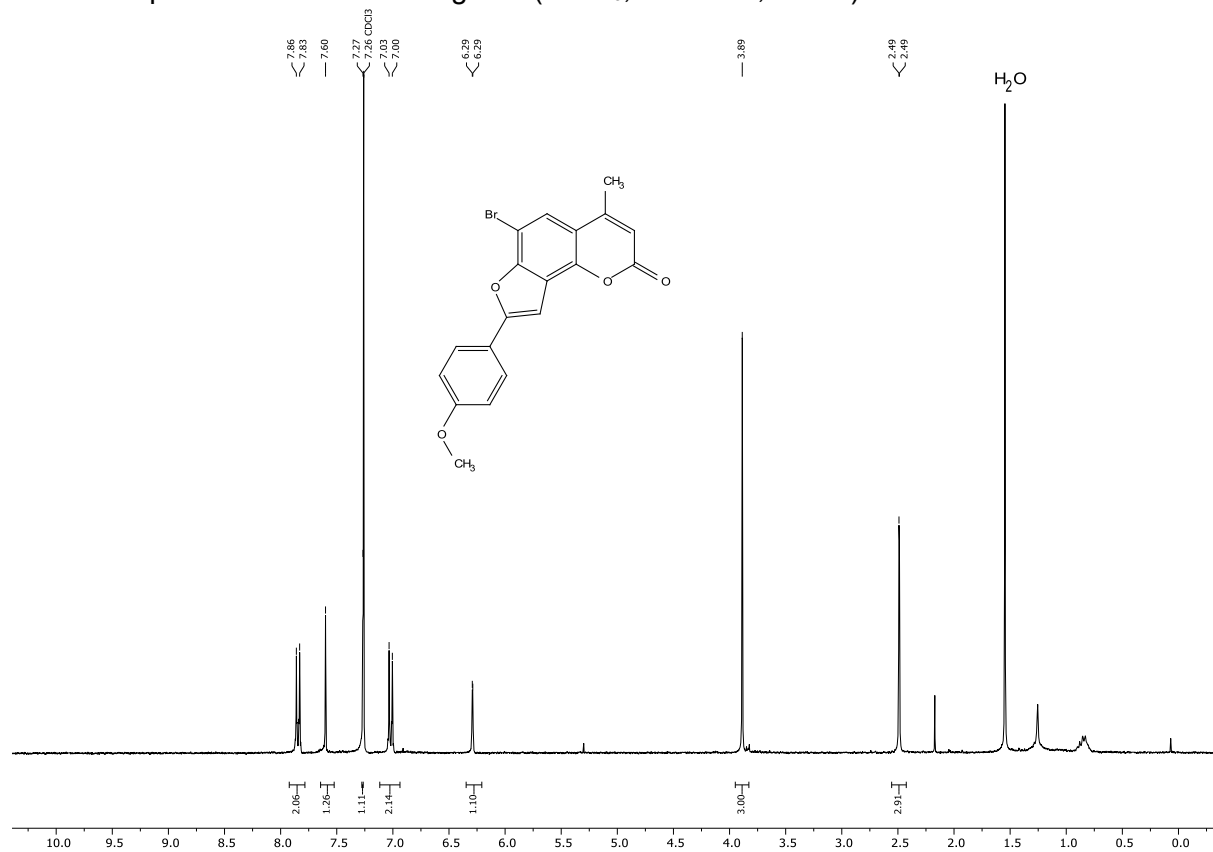
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **53b** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



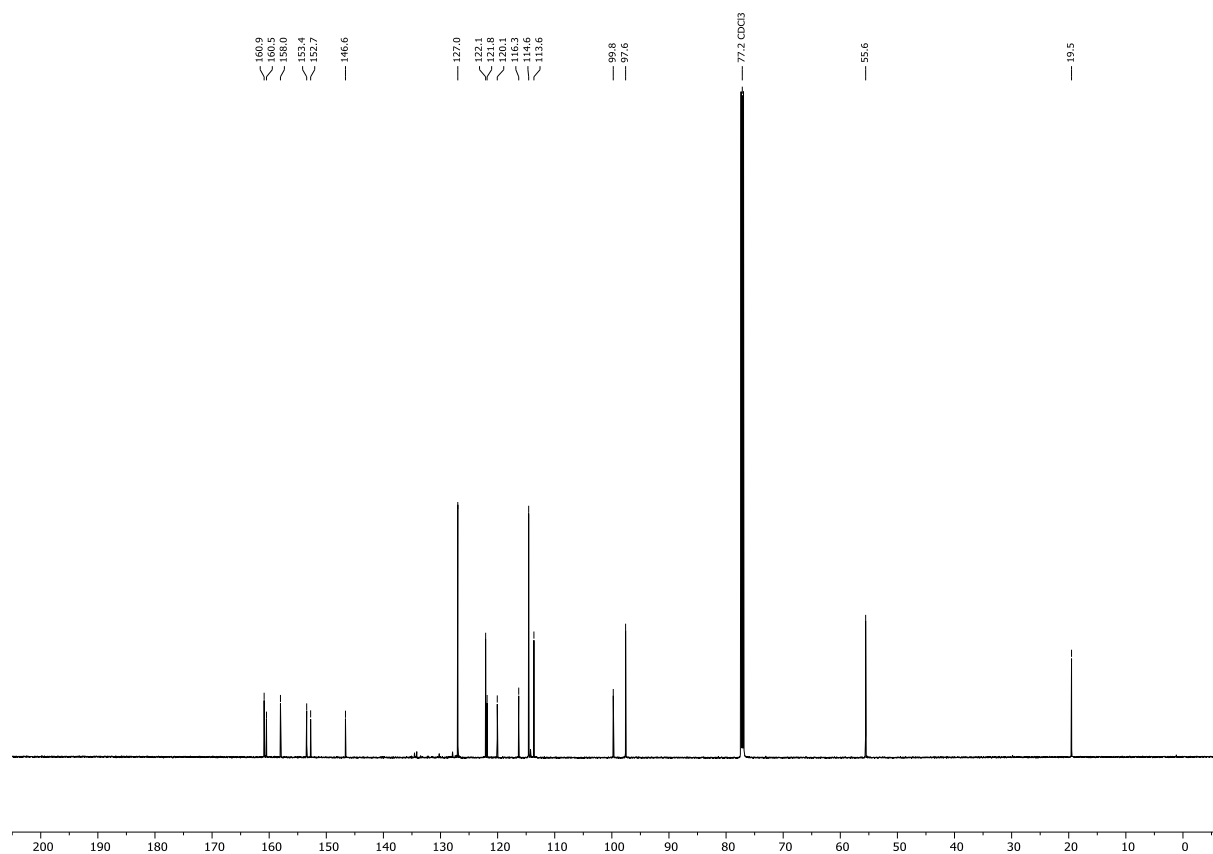
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **53b** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



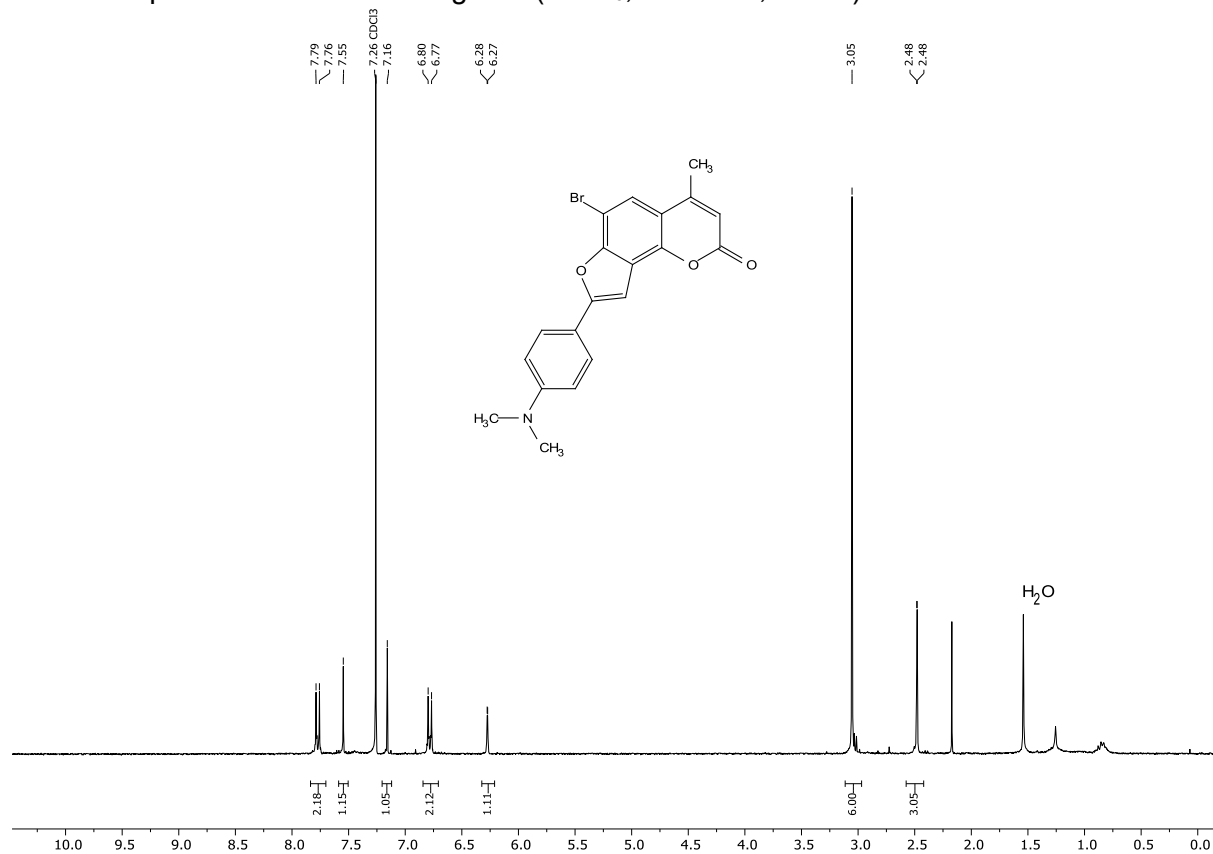
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **53c** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



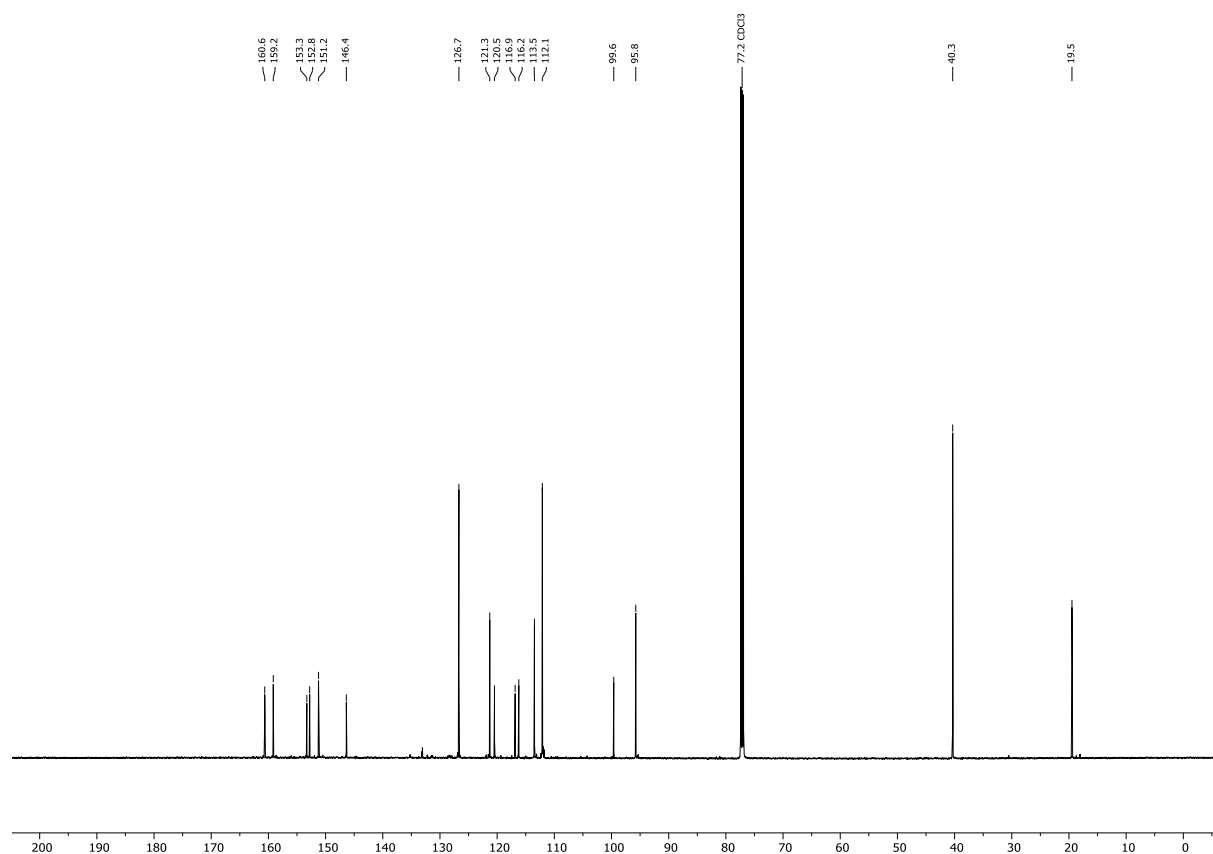
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **53c** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



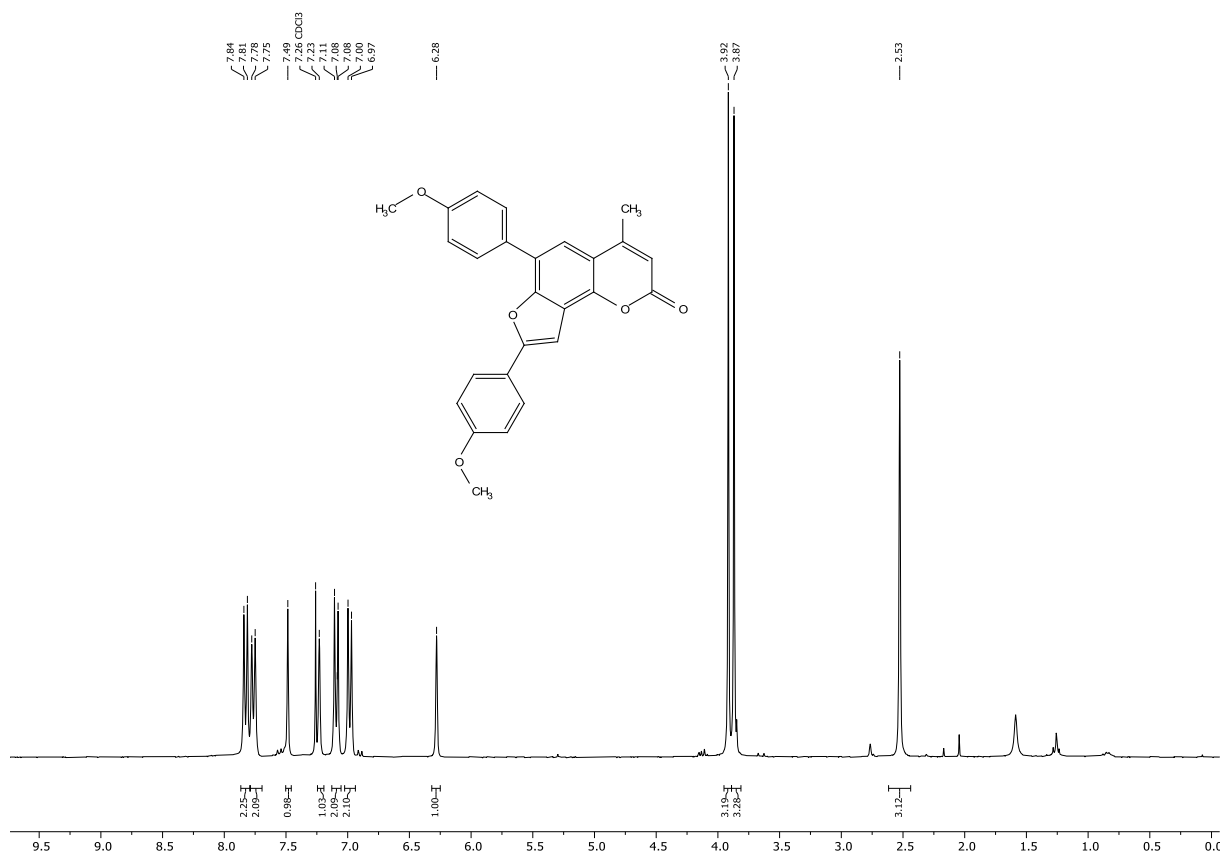
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **53d** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



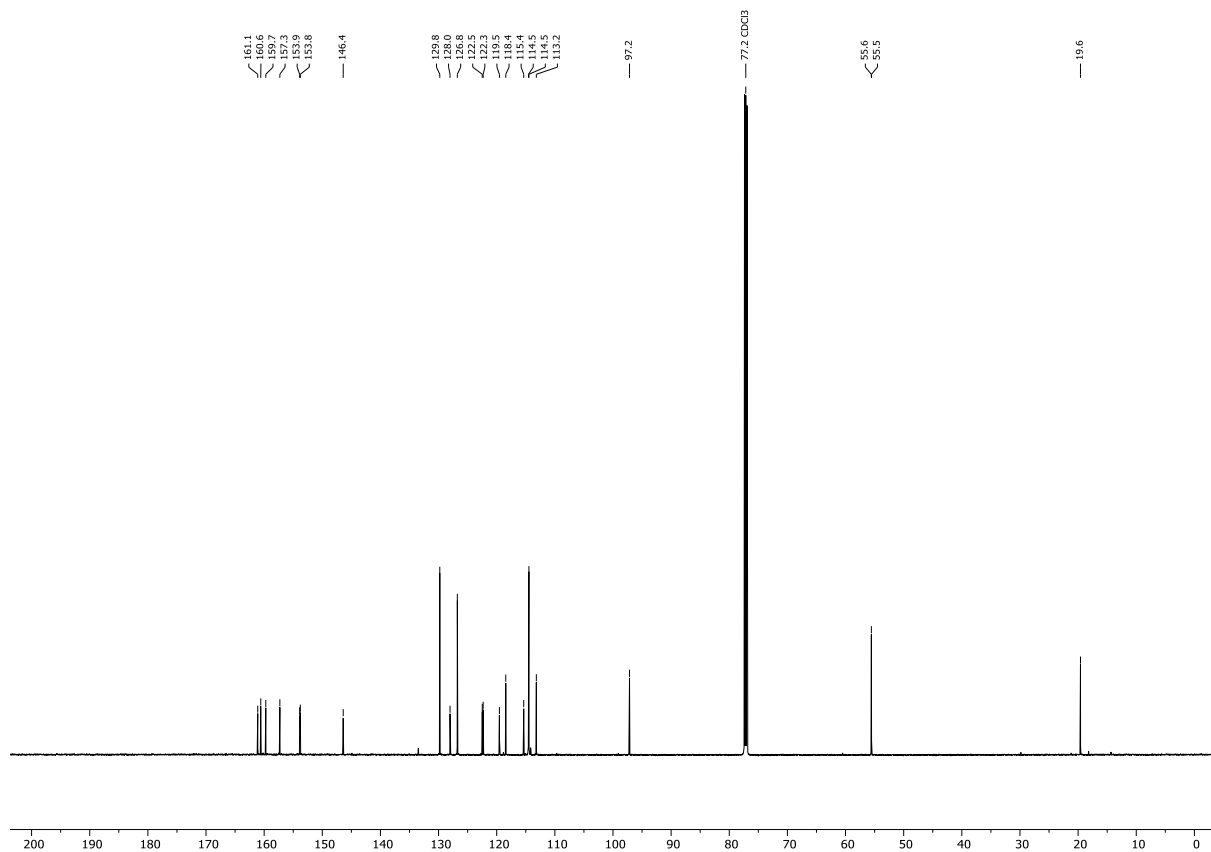
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **53d** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **54** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K).



<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **54** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz, 298 K).



## 7 Literaturverzeichnis

- [1] R. J. Hay, N. E. Johns, H. C. Williams, I. W. Bolliger, R. P. Dellavalle, D. J. Margolis, R. Marks, L. Naldi, M. A. Weinstock, S. K. Wulf, C. Michaud, J. L. M. C, M. Naghavi, *The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J. Invest. Dermatol.* **2014**, *134*, 1527-1534, DOI: 10.1038/jid.2013.446.
- [2] D. Abeck, *Häufige Hautkrankheiten in der Allgemeinmedizin. Vol. 3*, Springer, Deutschland, **2020**, DOI: 10.1007/978-3-662-57447-8\_36.
- [3] V. Delmas, L. Larue, *Molecular and cellular basis of depigmentation in vitiligo patients. Exp. Dermatol.* **2019**, *28*, 662-666, DOI: 10.1111/exd.13858.
- [4] A. Raharja, S. K. Mahil, J. N. Barker, *Psoriasis: a brief overview. Clin. Med.* **2021**, *21*, 170-173, DOI: 10.7861/clinmed.2021-0257.
- [5] H. Hönigsmann, *History of phototherapy in dermatology. Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, *12*, 16-21, DOI: 10.1039/c2pp25120e.
- [6] M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick, *The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD. J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1992**, *14*, 3-22, DOI: 10.1016/1011-1344(92)85080-e.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] E. A. Olsen, E. Hodak, T. Anderson, J. B. Carter, M. Henderson, K. Cooper, H. W. Lim, *Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. J. Am. Acad. Dermatol.* **2016**, *74*, 27-58, DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.033.
- [10] J. D. Watson, F. H. Crick, *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature* **1953**, *171*, 737-738, DOI: 10.1038/171737a0.
- [11] J. D. Watson, F. H. Crick, *Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature* **1953**, *171*, 964-967, DOI: 10.1038/171964b0.
- [12] a) M. Bansal, *DNA structure: revisiting the Watson-Crick double helix. Curr. Sci.* **2003**, *85 (11)*, 1156-1563; b) T. Lindahl, *Instability and decay of the primary structure of DNA. Nature* **1993**, *362*, 709-715, DOI: 10.1038/362709a0.
- [13] 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.
- [14] A. Travers, G. Muskhelishvili, *DNA structure and function. FEBS J.* **2015**, *282*, 2279-2295, DOI: 10.1111/febs.13307.

- [15] H. P. Rihs, F. Hoffmeyer, T. Bruning, *DNA repair: from the mechanisms to the impact on occupational research. Pneumologie* **2009**, 63, 319-324, DOI: 10.1055/s-0029-1214671.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] S. Grimm, *Die Apoptose: Programmierter Zelltod. Chem. unserer Zeit* **2003**, 37, 172-178, DOI: 10.1002/ciuz.200300260.
- [19] N. Kitamura, S. Kohtani, R. Nakagaki, *Molecular aspects of furocoumarin reactions: Photophysics, photochemistry, photobiology, and structural analysis. J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2005**, 6, 168-185, DOI: 10.1016/j.jphotochemrev.2005.08.002.
- [20] R. Johnson, L. Staiano-Coico, L. Austin, I. Cardinale, R. Nabeya-Tsukifuji, J. G. Krueger, *PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. Photochem. Photobiol.* **1996**, 63, 566-571, DOI: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb05657.x.
- [21] a) 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; b) R. Wetzker, *Induzierte Apoptose als Therapiekonzept in der Onkologie. Onkologie* **2000**, 6, 438-442, DOI: 10.1007/s007610070105.
- [22] a) S. Fröbel, A. Reiffers, C. Torres Ziegenbein, P. Gilch, *DNA Intercalated Psoralen Undergoes Efficient Photoinduced Electron Transfer. J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, 6, 1260-1264, DOI: 10.1021/acs.jpcllett.5b00307; b) 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.
- [23] a) J. Bertling, K. A. Thom, S. Geenen, H. Jeuken, L. Presser, T. J. J. Müller, P. Gilch, *Synthesis and Photophysics of Water-Soluble Psoralens with Red-Shifted Absorption. Photochem. Photobiol.* **2021**, 97, 1534-1547, DOI: 10.1111/php.13480; b) J. P. Demaret, S. Brunie, J. P. Ballini, P. Vigny, *Geometry of intercalation of psoralens in DNA approached by molecular mechanics. Photochem. Photobiol.* **1989**, 50, 7-21, DOI: 10.1111/j.1751-1097.1989.tb04124.x.
- [24] A. D. Buhimschi, D. M. Gooden, H. Jing, D. R. Fels, K. S. Hansen, W. F. Beyer, Jr., M. W. Dewhirst, H. Walder, F. P. Gasparro, *Psoralen Derivatives with Enhanced Potency. Photochem. Photobiol.* **2020**, 96, 1014-1031, DOI: 10.1111/php.13263.

- [25] F. Bordin, F. Dall'Acqua, A. Guiotto, *Angelicins, angular analogs of psoralens: chemistry, photochemical, photobiological and phototherapeutic properties*. *Pharmac. Ther.* **1991**, 52, 331-363, DOI: 10.1016/0163-7258(91)90031-g.
- [26] a) 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, 10.1139/b91-065; b) 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.
- [27] C. K. Mahendra, L. T. H. Tan, W. L. Lee, W. H. Yap, P. Pusparajah, L. E. Low, S. Y. Tang, K. G. Chan, L. H. Lee, B. H. Goh, *Angelicin-A Furocoumarin Compound With Vast Biological Potential*. *Front. Pharmacol.* **2020**, 11, 366, DOI: 10.3389/fphar.2020.00366.
- [28] P. Galiatsatos, D. D. Maydan, E. Macalpine, B. Schlepner, A. H. Aitchison, A. D. Lerner, B. Levy, A. Halthore, W. Eward, *Psoralen: a narrative review of current and future therapeutic uses*. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2024**, 150, 130, DOI: 10.1007/s00432-024-05648-y.
- [29] M. A. Pathak, F. Daniels, Jr., T. B. Fitzpatrick, *The presently known distribution of furocoumarins (psoralens) in plants*. *J. Invest. Dermatol.* **1962**, 39, 225-239, DOI: 10.1038/jid.1962.106.
- [30] B. Dueholm, C. Krieger, D. Drew, A. Olry, T. Kamo, O. Taboureau, C. Weitzel, F. Bourgaud, A. Hehn, H. T. Simonsen, *Evolution of substrate recognition sites (SRSs) in cytochromes P450 from Apiaceae exemplified by the CYP71AJ subfamily*. *BMC Evol. Biol.* **2015**, 15, 122, DOI: 10.1186/s12862-015-0396-z.
- [31] a) R. Ma, M. B. Cohen, M. R. Berenbaum, M. A. Schuler, *Black swallowtail (Papilio polyxenes) alleles encode cytochrome P450s that selectively metabolize linear furanocoumarins*. *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 310, 332-340, DOI: 10.1006/abbi.1994.1175; b) Z. Wen, M. R. Berenbaum, M. A. Schuler, *Inhibition of CYP6B1-mediated detoxification of xanthotoxin by plant allelochemicals in the black swallowtail (Papilio polyxenes)*. *J. Chem. Ecol.* **2006**, 32, 507-522, DOI: 10.1007/s10886-005-9014-7.
- [32] E. Späth, H. Holzen, *Über pflanzliche Fischgifte. V. Mitteil: Die Konstitution des Imperatorins (aus Impertoria Ostruthium)*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A/B)* **1933**, 66, 1137-1145, DOI: 10.1002/cber.19330660823.
- [33] J. A. Parrish, R. S. Stern, M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick, *Photochemotherapy of Skin Diseases* Springer, Boston, **1982**, DOI: 10.1007/978-1-4684-8312-3\_22.
- [34] R. Y. Dodd, G. Moroff, S. Wagner, M. H. Dabay, E. Dorfman, V. George, A. Ribeiro, J. Shumaker, L. E. Benade, *Inactivation of viruses in platelet suspensions that retain their*

- in vitro* characteristics: comparison of psoralen-ultraviolet A and merocyanine 540-visible light methods. *Transfusion* **1991**, 31, 483-490, DOI: 10.1046/j.1537-2995.1991.31691306242.x.
- [35] B. Volc-Platzer, H. Honigsmann, W. Hinterberger, K. Wolff, *Photochemotherapy improves chronic cutaneous graft-versus-host disease. J. Am. Acad. Dermatol.* **1990**, 23, 220-228, DOI: 10.1016/0190-9622(90)70202-s.
- [36] R. Edelson, C. Berger, F. Gasparro, B. Jegasothy, P. Heald, B. Wintroub, E. Vonderheid, R. Knobler, K. Wolff, G. Plewig, et al., *Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. N. Engl. J. Med.* **1987**, 316, 297-303, DOI: 10.1056/NEJM198702053160603.
- [37] S. L. El-Ansary, D. E. Abdel Rahman, N. M. A. Eldydamony, *Coumarins: Biological Activity and SAR Studies. Der Pharma Chem.* **2016**, 8 61-74.
- [38] L. Musajo, *Interessanti proprietà delle furocumarine naturali. Farmaco Sci.* **1955**, 10, 539-558.
- [39] L. Musajo, G. Rodighiero, *The skin-photo-sensitizing furocoumarins. Experientia* **1962**, 18, 153-161, DOI: 10.1007/BF02151700.
- [40] a) M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick, *Relationship of molecular configuration to the activity of furocoumarins which increase the cutaneous responses following long wave ultraviolet radiation. J. Invest. Dermatol.* **1959**, 32, 255-262, DOI: 10.1038/jid.1959.43; b) M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick, *Bioassay of natural and synthetic furocoumarins (psoralens). J. Invest. Dermatol.* **1959**, 32, 509-518, DOI: 10.1038/jid.1959.85.
- [41] G. Rodighiero, L. Musajo, F. Dall'Acqua, S. Marciani, G. Caporale, M. L. Ciavatta, *A comparison between the photoreactivity of some furocoumarins with native DNA and their skin-photosensitizing activity. Experientia* **1969**, 25, 479-481, DOI: 10.1007/BF01900766.
- [42] a) F. Dall'Acqua, S. Marciani, D. Vedaldi, G. Rodighiero, *Skin-photosensitization and cross-linkings formation in native DNA by furocoumarins. Z. Naturforsch.* **1974**, 29c, 635-636, DOI: 10.1515/znc-1974-9-1031; b) E. L. Grant, R. C. von Borstel, M. J. Ashwood-Smith, *Mutagenicity of cross-links and monoadducts of furocoumarins (psoralen and angelicin) induced by 360-nm radiation in excision-repair-defective and radiation-insensitive strains of Saccharomyces cerevisiae. Environ. Mutagen.* **1979**, 1, 55-63, DOI: 10.1002/em.2860010112.
- [43] O. Gia, A. Anselmo, M. T. Conconi, C. Antonello, E. Uriarte, S. Caffieri, *4'-Methyl derivatives of 5-MOP and 5-MOA: synthesis, photoreactivity, and photobiological activity. J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4489-4496, DOI: 10.1021/jm960117r.
- [44] G. Caporale, L. Musajo, G. Rodighiero, F. Baccichetti, *Skin-photosensitizing activity of some methylpsoralens. Experientia* **1967**, 23, 985-986, DOI: 10.1007/BF02136396.

- [45] A. Guiotto, P. Rodighiero, P. Manzini, G. Pastorini, F. Bordin, F. Baccichetti, F. Carlassare, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua, M. Tamaro, G. Recchia, M. Cristofolini, *6-Methylangelicins: A new series of potential photochemotherapeutic agents for the treatment of psoriasis*, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 959-967, DOI: 10.1021/jm00374a005.
- [46] 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(dA-dT) and calf thymus DNA*. *Photochem. Photobiol.* **1994**, *60*, 567-573, DOI: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05149.x.
- [47] D. Bethea, B. Fullmer, S. Syed, G. Seltzer, J. Tiano, C. Rischko, L. Gillespie, D. Brown, F. P. Gasparro, *Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine*. *J. Dermatol. Sci.* **1999**, *19*, 78-88, DOI: 10.1016/s0923-1811(98)00064-4.
- [48] a) J. Diekmann, I. Theves, K. A. Thom, P. Gilch, *Tracing the Photoaddition of Pharmaceutical Psoralens to DNA*. *Molecules* **2020**, *25*, DOI: 10.3390/molecules25225242; b) M. P. Rademacher, T. Rohn, W. Haselbach, A. T. Ott, P. W. Bringmann, P. Gilch, *Spectroscopic view on the interaction between the psoralen derivative amotosalen and DNA*. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2024**, *23*, 693-709, DOI: 10.1007/s43630-024-00545-2.
- [49] 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.
- [50] a) C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen: eine historische Perspektive im Kontext der Nobel-Preise 2010*. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150-5174, DOI: 10.1002/ange.2011070; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085, DOI: 10.1002/anie.201107017; b) 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.20110137.
- [51] 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.
- [52] A. Suzuki, *Organoborane coupling reactions (Suzuki coupling)*. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2004**, *80*, 359-371, DOI: 10.2183/pjab.80.359.
- [53] N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483, DOI: 10.1021/cr00039a007.

- [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] R. D. Stephens, C. E. Castro, *The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics*<sup>1</sup>. *J. Org. Chem.* **2002**, 28, 3313-3315, DOI: 10.1021/jo01047a008.
- [56] a) 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; b) 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] 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.20100126.
- [58] C. Glaser, *Beiträge zur Kenntniss des Acetynylbenzols*. *Chem. Ber.* **1869**, 2, 422-424, DOI: 10.1002/cber.186900201183.
- [59] R. Chinchilla, C. Najera, *The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry*. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922, DOI: 10.1021/cr050992x.
- [60] F. Hinderer, *UV/Vis-Absorptions- und Fluoreszenz-Spektroskopie*, Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, **2020**.
- [61] S. Bienz, L. Bigler, T. Fox, H. Meier, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 9. Auflage Aufl.*, Thieme, Stuttgart, **2016**.
- [62] D. A. Skoog, J. J. Leary, *Instrumentelle Analytik Grundlagen - Geräte - Anwendungen*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, **1996**.
- [63] J. R. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy, 3rd Aufl.*, Springer, New York, **2006**, DOI: 10.1007/978-0-387-46312-4.
- [64] M. Kasha, *Characterization of electronic transitions in complex molecules*. *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 9, DOI: 10.1039/df9500900014.
- [65] G. G. Stokes, XXX. *On the change of refrangibility of light*. *Phil. Trans. R. Soc.* **1852**, 142, 463-562, DOI: 10.1098/rstl.1852.0022.
- [66] C. A. Parker, W. T. Rees, *Fluorescence spectrometry. A review*. *Analyst* **1962**, 87, DOI: 10.1039/an9628700083.
- [67] 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.

- [68] C. Reichardt, *Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators*. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358, DOI: 10.1021/cr00032a005.
- [69] a) E. Lippert, *Spektroskopische Bestimmung des Dipolmomentes aromatischer Verbindungen im ersten angeregten Singulettzustand*. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **2010**, *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.
- [70] E. Späth, M. Pailer, *Ober natürliche Cumarine, XIII. Mitteil. : Synthese des Angelicins (aus Angelica Archangelica)*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A/B)* **1934**, *67*, 1212-1213, DOI: 10.1002/cber.1934067071.
- [71] 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.
- [72] S. A. Brown, M. el-Dakhakhny, W. Steck, *Biosynthesis of linear furanocoumarins*. *Can. J. Biochem.* **1970**, *48*, 863-871, DOI: 10.1139/o70-136.
- [73] 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.
- [74] F. Dall'Acqua, A. Capozzi, S. Marciani, G. Caporale, *Biosynthesis of furocoumarins: further studies on Ruta graveolens*. *Z. Naturforsch.* **1972**, *27*, 813-817, DOI: 10.1515/znb-1972-0717.
- [75] E. Bisagni, *Synthesis of psoralens and analogues*. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1992**, *14*, 23-46, DOI: 10.1016/1011-1344(92)85081-5.
- [76] J. Jamalis, F. S. M. Yusof, S. Chander, R. A. Wahab, P. B. D, M. Sankaranarayanan, F. Almalki, T. B. Hadda, *Psoralen Derivatives: Recent Advances of Synthetic Strategy and Pharmacological Properties*. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.* **2020**, *19*, 222-239, DOI: 10.2174/1871523018666190625170802.
- [77] 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.
- [78] S. R. Geenen, L. Presser, T. Hölzel, C. Ganter, T. J. J. Müller, *Electronic Finetuning of 8-Methoxy Psoralens by Palladium-Catalyzed Coupling: Acidochromicity and Solvatochromicity*. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8064-8075, DOI: 10.1002/chem.201905676.
- [79] 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.
- [80] L. R. Worden, K. D. Kaufmann, J. A. Weis, t. K. Schaaf, *Synthetic furocoumarins. IX. New synthetic route to psoralen. J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 8, 2311-2313, DOI: 10.1021/jo01260a015
- [81] J.-M. Yue, B.-L. Zhang, F.-D. Wang, *A New Efficient Method for the Total Synthesis of Linear Furocoumarins. Synlett* **2006**, *4*, 0567-0570, DOI: 10.1055/s-2006-926250.
- [82] G. Krishna, F. I. Zubkov, D. G. Grudin, E. V. Nikitina, *IntraMolecular Diels–Alder Reactions of Vinylarenes and Alkynyl Arenes (the IMDAV Reaction). Synthesis* **2022**, *54*, 797-863, DOI: 10.1055/s-0040-1706140.
- [83] D. Mal, M. Bandhyopadhyay, K. Datta, K. V. S. N. Murty, *Anionic [4+2] cycloaddition strategy to linear furocoumarins: Synthesis of 8-methoxy-psoralen and its isoster. Tetrahedron* **1998**, *54*, 7525-7538, DOI: 10.1016/s0040-4020(98)00387-1.
- [84] 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.
- [85] G. M. Massanet, E. Pando, F. Rodriguezluis, J. Salva, *Synthesis of 3-(1',1'-Dimethylallyl)Coumarins - Graveliferone, Chalepin and Rutamarin. Heterocycles* **1987**, *26*, 1541-1548, DOI: 10.3987/R-1987-06-1541.
- [86] M. G. Kallitsakis, M. Yañez, E. Soriano, J. Marco-Contelles, D. J. Hadjipavlou-Litina, K. E. Litinas, *Purine homo-nucleoside plus coumarin hybrids as pleiotropic agents for the potential treatment of Alzheimer's disease. Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 103-110, DOI: 10.4155/Fmc.14.158.
- [87] N. Brown, *Polymerization of Formaldehyde. J. Macromol. Sci. A* **1967**, *1*, 209-230, DOI: 10.1080/10601326708053967.
- [88] C. Niu, G. X. Pang, G. Li, J. Dou, L. F. Nie, H. Himitt, M. Kabas, H. A. Aisa, *Synthesis and biological evaluation of furocoumarin derivatives on melanin synthesis in murine B16 cells for the treatment of vitiligo. Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5960-5968, DOI: 10.1016/j.bmc.2016.09.056.
- [89] 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.
- [90] 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(9*b*H)-ones as 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 330-335, DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.10.091.
- [91] X. Q. Deng, C. X. Wei, M. X. Song, Z. S. Quan, *Synthesis and antidepressant-like action of 9-alkoxy-7H-furo[3,2-*g*]chromen-7-ones in mice*. *Arzneimittelforsch.* **2010**, *60*, 587-592, DOI: 10.1055/s-0031-1296330.
- [92] Q. K. Shen, C. F. Liu, H. J. Zhang, Y. S. Tian, Z. S. Quan, *Design and synthesis of new triazoles linked to xanthotoxin for potent and highly selective anti-gastric cancer agents*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4871-4875, DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.09.040.
- [93] a) H. Kadry, A. N. Osman, M. Al-Azizi, M. S. Ashour, *Synthesis of furo[3,2-*g*]coumarin derivatives likely to possess antimicrobial activity*, *Rev. Roum. Chim.* **1992**, *37*, 915-920; b) K. Oda, N. Nishizono, Y. Tamai, Y. Yamaguchi, T. Yoshimura, K. Wada, M. Machida, *An Efficient Synthesis of Bergapten*. *Heterocycles* **2005**, *65*, DOI: 10.3987/com-05-10451.
- [94] 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.
- [95] S. R. Geenen, T. Schumann, T. J. J. Müller, *Fluorescent Donor-Acceptor Psoralen Cruciforms by Consecutive Suzuki-Suzuki and Sonogashira-Sonogashira One-Pot Syntheses*. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9737-9750, DOI: 10.1021/acs.joc.0c01059.
- [96] M. Stephan, B. Stute, E. Lieres, T. J. J. Müller, *Consecutive Three-Component Synthesis of Phenothiazine-Based Merocyanines - Bayesian Optimization, Electronic properties, and DSSC Characteristics*. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, DOI: 10.1002/ejoc.202200163.
- [97] K. M. Schelkle, T. Griesbaum, D. Ollech, S. Becht, T. Buckup, M. Hamburger, R. Wombacher, *Lichtinduzierte Proteindimerisierung in lebenden Zellen durch Ein- und Zweiphotonenaktivierung von Gibberellinsäurederivaten*. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2867-2871, DOI: 10.1002/ange.201409196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2825-2829. DOI: 10.1002/anie.201409196.
- [98] B. O. A. Tasch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *One-Pot Synthesis of Diazine-Bridged Bisindoles and Concise Synthesis of the Marine Alkaloid Hyrtinadine A*. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4532-4535, DOI: 10.1002/ejoc.201100680.
- [99] a) A. Franz, T. Müller, *Facile Synthesis of Functionalized Oligophenothiazines via One-Pot Bromine-Lithium Exchange-Borylation-Suzuki Coupling (BLEBS)*. *Synthesis* **2008**, *7*, 1121-1125, DOI: 10.1055/s-2008-1032118; b) F. K. Merkt, F. Mazzone, S. S. Sazzadeh, L. Bonda, L. K. E. Hinz, I. Gruber, K. Buchholz, C. Janiak, K. Pfeffer, T. J. J.

- Müller, *Fluorescent Indolo[3,2-a]phenazines against Toxoplasma gondii: Concise Synthesis by Gold-Catalyzed Cycloisomerization with 1,2-Silyl Migration and ipso-Iodination Suzuki Sequence*. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 9774-9781, DOI: 10.1002/chem.202101391.
- [100] L. Mayer, L. May, T. J. J. Müller, *The interplay of conformations and electronic properties in N-aryl phenothiazines*. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1206-1217, DOI: 10.1039/d0qo00182a.
- [101] a) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Generalized Gradient Approximation Made Simple*. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-3868, 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 ERRgamma and ERRbeta*. *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. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158-6170, DOI: 10.1063/1.478522.
- [102] a) 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; b) 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.
- [103] L. Onsager, *Electric Moments of Molecules in Liquids*. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486-1493, DOI: 10.1021/ja01299a050.
- [104] a) Y. Hong, J. W. Lam, B. Z. Tang, *Aggregation-induced emission: phenomenon, mechanism and applications*. *Chem. Commun.* **2009**, 4332-4353, DOI: 10.1039/b904665h; b) Y. Hong, J. W. Lam, B. Z. Tang, *Aggregation-induced emission*. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361-5388, DOI: 10.1039/c1cs15113d; c) R. Hu, N. L. Leung, B. Z. Tang, *AIE macromolecules: syntheses, structures and functionalities*. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4494-4562, DOI: 10.1039/c4cs00044g; d) J. Mei, N. L. Leung, R. T. Kwok, J. W. Lam, B. Z. Tang, *Aggregation-Induced Emission: Together We Shine, United We Soar!* *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11718-11940, DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00263.
- [105] G. W. T. M. J. Frisch, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery

- Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, J. C. B. A. P. Rendell, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Wallingford, CT, **2016**.
- [106] G. Scalmani, M. J. Frisch, *Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110, DOI: 10.1063/1.3359469.
- [107] R. Englman, J. Jortner, *The energy gap law for radiationless transitions in large molecules. Mol. Phys.* **1970**, *18*, 145-164, DOI: 10.1080/00268977000100171.
- [108] M. E. Brokke, B. E. Christensen, *Psoralene I: Certain Reactions of Xanthotoxin. J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 589-596, DOI: 10.1021/jo01098a023.
- [109] H. Wulff, H. Rauer, T. Düring, C. Hanselmann, K. Ruff, A. Wrisch, S. Grissmer, W. Hansel, *Alkoxy-psoralens, novel nonpeptide blockers of Shaker-type K<sup>+</sup> channels: synthesis and photoreactivity. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4542-4549, DOI: 10.1021/jm981032o.
- [110] D. J. Yoo, *Synthesis and photophysical properties of bispsoralen derivatives linked by a bisamide-polymethylene chain. Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 1715-1719, DOI: 10.5012/bkcs.2007.28.10.1715.
- [111] a) 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.* **2014**, *24*, 2476-2484, DOI: 10.1007/s00044-014-1312-6; b) E. A. Abu-Mustafa, F. K. A. El-Bay, E. A. M. El-Khrisy, M. B. E. Fayez, *Natural coumarins. Part XIV. synthesis of some isoprenyl ethers of psoralene hydroquinone and related products. J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *10*, 443-446, DOI: 10.1002/jhet.5570100403.
- [112] O. M. Abdel Hafez, K. M. Amin, N. A. Abdel-Latif, T. K. Mohamed, E. Y. Ahmed, T. Maher, *Synthesis and antitumor activity of some new xanthotoxin derivatives. Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2967-2974, DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.01.006.
- [113] a) T. Chen, J. Michalak, M. S. Platz, *Exploratory photochemistry of 5-azido-8-alkoxy-substituted psoralens free and bound to DNA. Photochem. Photobiol.* **1995**, *61*, 600-606, DOI: 10.1111/j.1751-1097.1995.tb09875.x; b) K. Feng, Y. Li, *Photochemical Reactions of 5-Azido-8-methoxypsoralen. J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 398-400, DOI: 10.1021/jo951022k.
- [114] Z. M. Nofal, A. H. Mandour, T. Kubacy, S. M. Meshaal, *Synthesis of some 9-ethoxypsoralene derivatives of potential biological activity. Pak. J. Sci. In. Res.* **1990**, *33* 148-150.

- [115] F. K. El-Beih, B. A. H. El-Tawil, A. A. Khalaf, *Synthesis of some new 5-arylimine and 5-pyridimine-8-hydroxy and -8-methoxypsoralenes*. *Pol. J. Chem.* **1985**, *59*, 1247-1250.
- [116] T. Taeufer, J. Pospesch, *Palladium-Catalyzed Synthesis of N,N-Dimethylanilines via Buchwald-Hartwig Amination of (Hetero)aryl Triflates*. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7097-7111, DOI: 10.1021/acs.joc.0c00491.
- [117] a) M. Makosza, J. Winiarski, *Vicarious Nucleophilic-Substitution of Hydrogen*. *Accounts Chem. Res.* **1987**, *20*, 282-289, DOI: 10.1021/ar00140a003; b) M. Makosza, J. Golinski, J. Baran, *Reactions of organic anions. Part 109. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes with carbanions of .alpha.-haloalkyl phenyl sulfones*. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1488-1494, DOI: 10.1021/jo00183a003.
- [118] H. Mayr, M. Patz, *Nucleophilie- und Elektrophilieskalen als Ordnungsprinzipien polarer organischer und metallorganischer Reaktionen*. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 990-1010, DOI: 10.1002/ange.19941060905; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 938-957, DOI: 10.1002/anie.199409381.
- [119] a) A. D. Becke, *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652, DOI: 10.1063/1.464913; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789, DOI: 10.1103/physrevb.37.785.
- [120] R. S. Mulliken, *Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I*. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833-1840, DOI: 10.1063/1.1740588.
- [121] S. Roselli, A. Olry, S. Vautrin, O. Coriton, D. Ritchie, G. Galati, N. Navrot, C. Krieger, G. Vialart, H. Berges, F. Bourgaud, A. Hehn, *A bacterial artificial chromosome (BAC) genomic approach reveals partial clustering of the furanocoumarin pathway genes in *parsnip**. *Plant J.* **2017**, *89*, 1119-1132, DOI: 10.1111/tpj.13450.
- [122] F. Karamat, A. Olry, R. Munakata, T. Koeduka, A. Sugiyama, C. Paris, A. Hehn, F. Bourgaud, K. Yazaki, *A coumarin-specific prenyltransferase catalyzes the crucial biosynthetic reaction for furanocoumarin formation in *parsley**. *Plant J.* **2014**, *77*, 627-638, DOI: 10.1111/tpj.12409.
- [123] R. Larbat, A. Hehn, J. Hans, S. Schneider, H. Jugde, B. Schneider, U. Matern, F. Bourgaud, *Isolation and functional characterization of CYP71AJ4 encoding for the first P450 monooxygenase of angular furanocoumarin biosynthesis*. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 4776-4785, DOI: 10.1074/jbc.M807351200.
- [124] Y. Kawase, H. Nakayama, H. Tamatsukuri, *Synthetic studies on the Benzofuran Derivatives. VII. A New synthesis of Angelicin and 4-Methylangelicin*. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 149-151, DOI: 10.1246/bcsj.35.149.

- [125] R. Anfja, S. K. Mukerjee, T. R. Seshadri, *Origin and modification of the C6 unit in plant products. New synthesis of angelicin and psoralen. Tetrahedron* **1958**, *4*, 256-270, DOI: 10.1016/0040-4020(58)80047-2.
- [126] E. N. Agbo, S. Gildenhuis, Y. S. Choong, M. J. Mphahlele, G. K. More, *Synthesis of furocoumarin-stilbene hybrids as potential multifunctional drugs against multiple biochemical targets associated with Alzheimer's disease. Bioorg. Chem.* **2020**, *101*, 103997, DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103997.
- [127] T. Kitamura, K. Otsubo, *Palladium-catalyzed intramolecular hydroarylation of 4-benzofuranyl alkynoates. Approach to angelicin derivatives. J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2978-2982, DOI: 10.1021/jo300021a.
- [128] C. Schultze, B. Schmidt, *Ring-closing-metathesis-based synthesis of annellated coumarins from 8-allylcoumarins. Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2991-2998, DOI: 10.3762/bjoc.14.278.
- [129] F. Baccichetti, F. Bordin, F. Carlassare, F. Dall'Acqua, A. Guiotto, G. Pastorini, G. Rodighiero, P. Rodighiero, D. Vedaldi *Furocoumarin for the photochemotherapy of psoriasis and related skin diseases. US Patent US4 312 883A, 1982.*
- [130] S. Mistry, S. Desai, S. S. M. Rao, A. Shah, *Synthesis of Aminomethyl Angelicins and Psoralens as Potential Chemotherapeutic Agents. Heterocycl. Commun.* **2004**, *10*, 145-150, DOI: 10.1515/hc.2004.10.2-3.145.
- [131] C. Vaccarin, D. Gabbia, E. Franceschinis, S. De Martin, M. Roverso, S. Bogialli, G. Sacchetti, C. Tupini, I. Lampronti, R. Gambari, G. Cabrini, M. C. Dehecchi, A. Tamanini, G. Marzaro, A. Chilini, *Improved Trimethylangelicin Analogs for Cystic Fibrosis: Design, Synthesis and Preliminary Screening. Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, DOI: 10.3390/ijms231911528.
- [132] J. Y. Yeh, M. S. Coumar, J. T. Horng, H. Y. Shiao, F. M. Kuo, H. L. Lee, I. C. Chen, C. W. Chang, W. F. Tang, S. N. Tseng, C. J. Chen, S. R. Shih, J. T. Hsu, C. C. Liao, Y. S. Chao, H. P. Hsieh, *Anti-influenza drug discovery: structure-activity relationship and mechanistic insight into novel angelicin derivatives. J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1519-1533, DOI: 10.1021/jm901570x.
- [133] F. G. Simeon, W. J. Culligan, S. Lu, V. W. Pike, *(11)C-Labeling of Aryl Ketones as Candidate Histamine Subtype-3 Receptor PET Radioligands through Pd(0)-Mediated (11)C-Carbonylative Coupling. Molecules* **2017**, *22*, DOI: 10.3390/molecules22050792.
- [134] E. C. Cherney, L. Zhang, J. Lo, T. Huynh, D. Wei, V. Ahuja, C. Quesnelle, G. L. Schieven, A. Futran, G. A. Locke, Z. Lin, L. Monereau, C. Chaudhry, J. Blum, S. Li, M. Fereshteh, B. Li-Wang, S. Gangwar, C. Pan, C. Chong, X. Zhu, S. L. Posy, J. S. Sack, P. Zhang, M. Ruzanov, M. Harner, F. Akhtar, G. M. Schroeder, G. Vite, B. Fink, *Discovery of Non-Nucleotide Small-Molecule STING Agonists via Chemotype*

- Hybridization. J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 3518-3538, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01986.
- [135] A. Hartwig, M. Commission, M. Arand, *Ethylamin [MAK Value Documentation in German language]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety* **2019**, 162–169, DOI: 10.1002/3527600418.mb7504d0066.
- [136] A. Gomez, J. Mullens, P. Huyskens, *Specific interactions of anilines with water. J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 4011-4014, DOI: 10.1021/j100670a022.
- [137] J. L. Roberts, D. T. Sawyer, A. Sobkowiak, *Electrochemistry for Chemists. Vol. 2*, John Wiley & Sons, New York, USA, **1995**.
- [138] T. Chen, M. S. Platz, M. Robert, J.-M. Savéant, A. Marcinek, J. Rogowski, J. Gebicki, Z. Zhu, T. Bally, *Electron Transfer Chemistry of Psoralen and Coumarin Derivatives by Means of Radiolytic and Electrochemical Experiments. J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 2124-2130, DOI: 10.1021/jp963097d.
- [139] S. T. Isaacs, C. K. 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.
- [140] G. D. Cimino, H. B. Gamper, S. T. Isaacs, J. E. Hearst, *Psoralens as photoactive probes of nucleic acid structure and function: organic chemistry, photochemistry, and biochemistry. Annu. Rev. Biochem.* **1985**, *54*, 1151-1193, DOI: 10.1146/annurev.bi.54.070185.005443.
- [141] T. Lessing, *Neuartige Multikomponentenreaktionen zur Darstellung von substituierten (Aza)indolen auf Basis der Sonogashira-Kupplung*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2016**,
- [142] S. Geenen, *Synthese und Eigenschaften neuartiger Donor-Akzeptor-Psoralen-Chromophore*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2020**,
- [143] T. Devji, C. Reddy, C. Woo, S. Awale, S. Kadota, D. Carrico-Moniz, *Pancreatic anticancer activity of a novel geranylgeranylated coumarin derivative. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5770-5773, DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.08.005.
- [144] D. Y. Lee, J. F. Hartwig, *Zinc trimethylsilylamide as a mild ammonia equivalent and base for the amination of aryl halides and triflates. Org. Lett.* **2005**, *7*, 1169-1172, DOI: 10.1021/ol050141b.
- [145] P. L. Tian, R. B. Tong, *In-water oxidative Suzuki coupling of arenes and arylboronic acids using H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as a terminal oxidant. Green Chem.* **2023**, *25*, 1345-1350, DOI: 10.1039/d2gc04428e.