

Miniaturisierung von chemischen Synthesen und der Herstellung optoelektronischer Bauelemente mittels Nano3D-Druck

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN

(Dr. rer. nat.)

von der KIT-Fakultät für Chemie und Biowissenschaften

des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

genehmigte

DISSERTATION

von

M.Sc. Jannik Schlindwein

aus Rülzheim

Dekan: Prof. Dr. Martin Bastmeyer

Referent: Prof. Dr. Frank Breitling

Koreferent: Prof. Dr. Stefan Bräse

“If we knew what we were doing it would not be called research, would it?”

- Albert Einstein

Eigenständigkeitserklärung

The present thesis work was carried out from May 15th 2021 through October 30th 2024 at the Institute of Microstructure Technology, Faculty of Chemistry and Biosciences at the Karlsruhe Institute of Technology (KIT) under the supervision of Prof. Dr. FRANK BREITLING.

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom 15. Mai 2021 bis 30. Oktober 2024 am Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT), der Fakultät für Chemie und Biowissenschaften am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) unter der Leitung von Prof. Dr. FRANK BREITLING angefertigt.

Hiermit versichere ich, JANNIK SCHLINDWEIN, die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet, sowie Zitate kenntlich gemacht zu haben. Die Dissertation wurde bisher an keiner anderen Hochschule oder Universität eingereicht.

Hereby I, JANNIK SCHLINDWEIN, declare that I completed the work independently, without any improper help and that all material published by others is cited properly. This thesis has not been submitted to any other university before.

English Title of this Thesis

***Miniaturization of chemical syntheses and
optoelectronic devices through combinatorial
nano3D-printing***

Inhaltsverzeichnis

EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	I
ENGLISH TITLE OF THIS THESIS	III
KURZZUSAMMENFASSUNG	1
ABSTRACT	2
1 EINLEITUNG	3
1.1 NANO3D-LASERSYSTEM	4
1.1.1 BESCHICHTUNGSMETHODEN	6
1.2 OBERFLÄCHENANALYTIK.....	8
1.2.1 FLUORESCENZMIKROSKOPIE	8
1.2.2 ToF-SIMS.....	10
1.2.3 MALDI-MS.....	12
1.2.4 WEIßLICHTINTERFEROMETRIE (VSI)	13
HOCHDURCHSATZ-EXPERIMENTE	14
1.3 OPTOELEKTRONISCHE BAUELEMENTE	16
1.3.1 ORGANISCHE LEUCHTDIODEN.....	16
1.3.2 SOLARZELLE.....	19
2 ZIEL DER ARBEIT	21
3 HAUPTTEIL	23
3.1 VORARBEITEN	23
3.2 MATERIAL- UND REAKTIONSANFORDERUNGEN FÜR DIE LASERINDUZIERTE SYNTHESE.....	26
3.2.1 OPTIMIERUNG DER TRANSFERPARAMETER	27
3.3 REAKTIONSNACHWEIS IM MINIATURISIERTEN FORMAT	29
3.4 MINIATURISIERTE SYNTHESSEN	32
3.4.1 GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-REAKTION:	32
3.4.2 CUMARIN.....	53
3.4.3 FLAVIN	59
3.4.4 ORTHOGONALITÄTSEXPERIMENT.....	62
3.4.5 CLICK-CHEMIE:	64
3.4.6 NUKLEOPHILE AROMATISCHE SUBSTITUTION (S_NAr).....	76
3.4.7 FEHLGESCHLAGENE REAKTIONEN:	77
3.4.8 MINIATURISIERTE REAKTIONEN ZUR CHEMODETEKTION POSTTRANSLATIONAL MODIFIZierter UND NICHT-KANONISCHER AMINOSÄUREN IN PEPTIDARRAYS	83
3.4.9 FAZIT & AUSBLICK	89
3.5 AUFBAU OPTOELEKTRONISCHER BAUELEMENTE MITTELS NANO3D-DRUCKER.....	93

3.5.1	ORGANISCHE LEUCHTDIODEN (OLED):	94
3.5.2	SOLARZELLEN	114
3.5.3	FAZIT/AUSBLICK	117
4	EXPERIMENTAL TEIL.....	119
4.1	ALLGEMEINE VORSCHRIFTEN	119
4.2	NANO3D DRUCKER.....	121
4.3	SYNTHEVORSCHRIFTEN	126
5	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	160
6	LITERATURVERZEICHNIS	164
7	ANHANG.....	170
7.1	PUBLIKATIONSLISTE	170
7.2	DANKSAGUNG	171
8	ANHANG.....	173

Kurzzusammenfassung

Die Entwicklung von Hochdurchsatz-Experimentiermethoden (*high-throughput experimentation*, HTE) hat den Fortschritt in der biochemischen und pharmazeutischen Forschung maßgeblich vorangetrieben. Die parallelisierte Durchführung von Experimenten beschleunigt die Wirkstoffentdeckungsprozesse erheblich. Ein Schlüsselfaktor der HTE ist die Miniaturisierung der experimentellen Aufbauten, die es ermöglicht eine große Anzahl von Experimenten parallel durchzuführen und gleichzeitig den Materialverbrauch deutlich zu reduzieren, was gerade auch im Hinblick auf Nachhaltigkeit und Wirtschaftlichkeit von großem Vorteil ist. Während HTE-Methoden im biochemischen Kontext bereits gut etabliert sind, wurden bisher nur wenige Systeme für die synthetische organische Chemie und Materialwissenschaft entwickelt. In der organischen Chemie wären robuste und umfassende Hochdurchsatz-Synthesewerkzeuge beispielsweise bei der Entdeckung von Synthesewegen und der Reaktionsoptimierung von großem Nutzen. Im materialwissenschaftlichen Kontext könnten Hochdurchsatz-Screening-Methoden den Prozess der Identifizierung und Optimierung neuartiger funktionaler Materialien unterstützen.

Ein innovatives HTE-Konzept, das sich für die organische Chemie eignet, wurde von der Breitling-Gruppe entwickelt. Dabei wird ein Multimaterial-Nano3D-Drucker verwendet, um hochdichte Peptidarrays auf Mikroskop-Objektträgern durch laserinduzierten Materialtransfer zu synthetisieren.^[1] In dieser Dissertation wurde das Nano3D-Druckkonzept für Hochdurchsatz-Experimente in der organischen Synthese und den Materialwissenschaften adaptiert. Um ein auf Nano3D-Druck basierendes Hochdurchsatz-Synthesewerkzeug zu etablieren, wurde eine breite Vielfalt bekannter organischer Reaktionen durchgeführt, darunter klassische Kondensationsreaktionen, komplexe Mehrkomponenten-Transformationen, elektrophile und nukleophile aromatische Substitutionen, thermische Cycloadditionen sowie Click-Reaktionen. Die synthetisierten Kleinmolekülarrays wurden mittels Massenspektrometrie, vertikaler Scaninterferometrie, als auch durch konventionelle Mikroskopie und Fluoreszenzmikroskopie analysiert. Gegensätzlich zur ursprünglichen Peptidarray-Methode finden die Synthesen in dieser Arbeit nicht oberflächengebunden statt.^[2] Stattdessen dient eine Polymerschicht als festes Lösungsmittel. Der Einfluss verschiedener Polymermatrizen auf das Reaktionsergebnis wurde ebenfalls untersucht.

Im Rahmen des EU-Projekts Nanostacks wurde der Nano3D-Drucker außerdem eingesetzt, um miniaturisierte optoelektronische Bauelemente wie organische Leuchtdioden (OLEDs) und Solarzellen herzustellen.^[3] Dafür wurde der Transfer verschiedener Materialien optimiert, um flache und diskrete Schichten zu erhalten. Die Druckergebnisse wurden mittels vertikaler Scaninterferometrie und Time-of-Flight Sekundärionen-Massenspektrometrie (ToF-SIMS-MS) bewertet. Nach sorgfältiger Optimierung wurde eine funktionierende OLED produziert und spektroskopisch charakterisiert. Auf Basis dieser Ergebnisse konnten verschiedene Materialkombinationen parallel untersucht werden. Zukünftig könnte dies zu einer Hochdurchsatz-Screening-Plattform weiterentwickelt werden, um vielversprechende Materialien für OLED- und Solarzellenanwendungen zu identifizieren.

Abstract

The development of high-throughput experimentation methods has tremendously advanced the progress in biochemical and pharmaceutical research. The parallelized execution of experiments greatly accelerates drug discovery processes. A key factor of HTE is the miniaturization of the experimental setups as it is necessary to perform a high number of experiments in parallel, while also significantly reducing the material consumption which is highly advantageous in view of sustainability and economic considerations. While HTE methods are already well-established in a biochemical context, only a few systems have been developed for synthetic organic chemistry and material science. In organic chemistry, robust and broad high throughput synthesis tools with a broad scope would be highly beneficial, for example in synthesis route discovery and optimization. In a material science context, high throughput screening methods could aid the process of the identification and optimization of novel functional materials.

An innovative HTE concept has been developed by the Breitling group. In this, a multimaterial nano3D printer is used to synthesize high-density peptide arrays on microscope glass slides through laser-induced material transfer.^[1] In this dissertation, the nano3D printing concept was adapted for high throughput experimentation in organic synthesis and material science. In order to establish a nano3D printing-based high throughput synthesis tool, a broad variety of well-known organic reactions were performed, including classic condensation reactions, complex multicomponent transformations, electrophilic and nucleophilic aromatic substitutions, as well as thermal cycloadditions, and click reactions. The synthesized small molecule arrays were analyzed using mass spectrometry, vertical scanning interferometry, conventional and fluorescence microscopy. In contrast to the original peptide array method, the syntheses in this work are not surface-tethered.^[2] Instead, a polymer layer serves as a solid solvent. The influence of the polymer matrix on the reaction outcome was assessed as well.

Within the EU-project Nanostacks, the nano3D printer was also used to produce miniature optoelectronic devices like organic light emitting diodes (OLEDs) and solar cells.^[3] Therefore, the transfer of a variety of materials was optimized to obtain flat and discrete layers. The printing results were assessed using vertical scanning interferometry, and ToF-SIMS. After careful optimization, a functioning OLED was produced and spectroscopically characterized. Based on these results, different material combinations could be investigated in a parallelized manner. In the future, this could be further developed into a high throughput screening platform to identify promising materials for OLED and solar cell applications.

1 Einleitung

Die Entwicklung neuer Medikamente ist ein langwieriger Prozess, welcher nach der Identifizierung eines potenziellen Wirkstoffes, einem sogenannten Hit, eine sorgfältige Planung, Durchführung umfangreicher präklinischer und klinischer Studien sowie die Einhaltung strenger regulatorischer Anforderungen erfordert.^[4] Jede dieser Phasen fordert ein hohes Maß an Präzision und Ressourceneffizienz, da eine Vielzahl von bioaktiven Strukturen identifiziert und optimiert werden müssen. Die Verwendung von fortschrittlichen Hochdurchsatz-Screening-Systemen (*high-throughput-screening*, HTS) katalysieren diesen Prozess, indem sie insbesondere die Wirkstoffentdeckung und -optimierung durch die parallelisierte Durchführung der entsprechenden Studien erheblich beschleunigen und durch die Miniaturisierung den Materialverbrauch senken, was zusätzlich zu einer Kostenreduzierung führt.^[5] Durch eine Automatisierung dieser Experimente können so in kürzester Zeit eine Fülle von Daten generiert werden und mit HTS spezifischen Analysetools ausgewertet, Hits identifiziert und anschließend optimiert werden.^[6] Analog zu den bereits etablierten biochemischen und pharmazeutischen Anwendungen wäre die Etablierung von HTS in der organischen Chemie eine revolutionäre Innovation. Die Entwicklung solch eines ökonomisch effizienten Screening-Systems ist sowohl für die akademische Forschung als auch für industrielle Anwendungen von großem Interesse. Konkret könnten sie zur Entdeckung neuer Reaktionen oder der Optimierung bestehender Synthesen, sowie zur Herstellung großer kombinatorischer Substanzbibliotheken genutzt werden. Durch die Implementierung miniaturisierter HTS-Methoden in der organischen Chemie könnten somit Kosten durch Reduzierung des Materialverbrauchs und der Abfallproduktion gespart werden. Der Nano3D-Drucker bietet ein großes Potenzial für die Herstellung solcher hochdichten Molekülarrays (**Abbildung 1**).

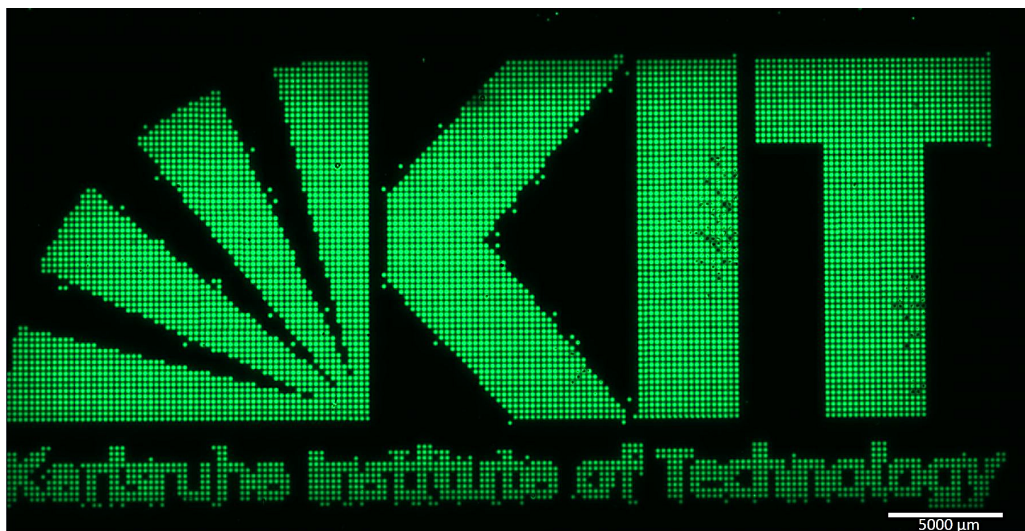


Abbildung 1: Beispiel eines mittels Nano3D-Drucker hergestellten hochdichten Molekülarrays. Anregung: EGFP: 475 nm. Vergrößerung: 10x.

1.1 Nano3D-Lasersystem

Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete Nano3D-Drucker ist eine Weiterentwicklung des im Jahre 2016 von Felix Löffler und Tobias Förtsch als cLift (*combinatorial laser induced forward transfer*) publizierten Lasersystems.^[1] Der gezielte Materialtransfer geringster Mengen erfolgt dabei durch einen Laserimpuls von einem sogenannten Donor auf einen Akzeptor. Als Donoren werden kommerziell erhältliche Glasobjektträger verwendet, die zunächst mit einer selbsthaftenden Polyimid-Folie (braunes oder schwarzes Kapton®) beklebt werden und anschließend mit einem Dünnfilm der zu übertragenden Substanz beschichtet werden (**Abbildung 2**). Handelt es sich beim zu übertragenden Material um Reaktanten für die miniaturisierte chemische Synthese, setzt sich die Beschichtungslösung aus dem entsprechenden Transferbaustein und der verwendeten Transfermatrix, standardmäßig wird SLEC verwendet, (modifiziertes Styrol-co-Acryl-Polymer, S-LEC-P LT 7552, Sekisui) im Verhältnis 1:9 zusammen. Zur Herstellung der optoelektronischen Bauelemente werden die Materialien als Reinsubstanzen verwendet. Die Oberflächen der zu bedruckenden Objektträger, auch Akzeptoren genannt, können ebenfalls in ihrer Zusammensetzung variieren. Zur Herstellung von Peptidarrays werden funktionalisierte Syntheseträger verwendet, deren Oberflächen mit einem NH_2 - β -Ala-PEGMA-co-MMA-Polymerfilm beschichtet wurden.^[1, 7] Für die in dieser Arbeit durchgeführten miniaturisierten Synthesen ohne Oberflächenbindung werden herkömmliche Glasobjektträger aus Kalknatronglas verwendet, die mit einem Dünnfilm der verwendeten Trägermatrix beschichtet sind.^[8] Für die Herstellung optoelektronischer Bauelemente, bei denen eine leitfähige Oberfläche notwendig ist, finden mit Indiumzinnoxid (engl.: indium tin oxide, ITO) beschichtete, mikrostrukturierte Objektträger Verwendung. Es kann ebenfalls, sofern keine funktionalisierte Oberfläche notwendig ist, auch direkt auf die Kalknatronglasoberfläche gedruckt werden.^[9]

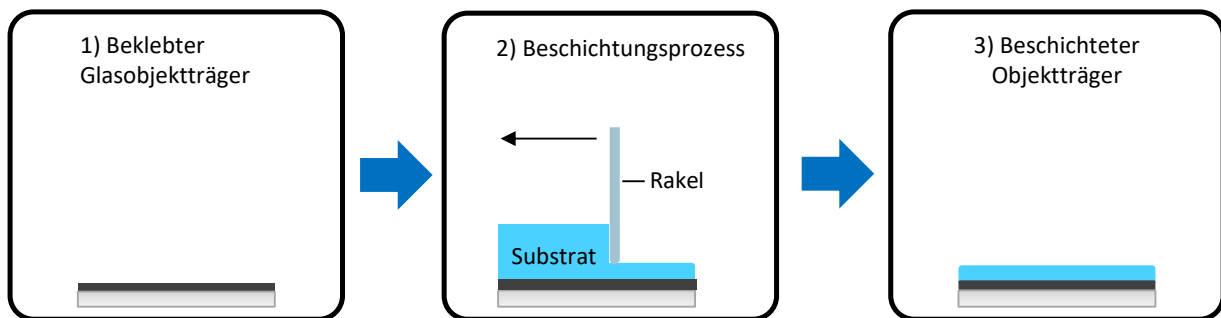


Abbildung 2: Vorgang eines Beschichtungsprozess eines Donor-Objektträgers mittels Rakeltechnik.

Das Funktionsprinzip der miniaturisierten Synthese ist in **Abbildung 3** dargestellt. Im ersten Schritt wird der Materialübertrag durch die Bestrahlung des Donors mit einem Laserimpuls induziert, wobei der Donor mit der beschichteten Seite nach unten auf einem Akzeptor platziert ist. Die Laserenergie wird von der Polyimidfolie absorbiert und in Wärme umgewandelt, wodurch es zu einer blasenförmigen Ausdehnung des Kaptons® kommt. Die Expansion führt zu einem Kontakt des Donors mit dem Akzeptor, wobei nach der Kontraktion ein nanometerhoher Materialspot (5 nm – 120 nm) auf dem Akzeptor zurückbleibt. Die resultierenden Spots weisen dabei einen Durchmesser von weniger als 250 μm auf. Größe und Schichtdicke der gedruckten Materialspots stehen in direktem Zusammenhang mit der absorbierten Laserenergie. Durch gezielte Variation der Transferparameter, wie Pulslänge

und Laserleistung, lässt sich daher präziser Einfluss auf diese Parameter ausüben und es können Spotdichten von 10^4 Spots/cm² auf dem Objektträger erreicht werden.^[1, 7, 9] Zusätzlich resultiert die Minimierung der Spotabstände (engl.: *itches*) im Druck von geschlossene Flächen. Die Verwendung unterschiedlicher Donoren führt zu einer schichtweisen Stapelung verschiedener Materialien, was beispielsweise die miniaturisierte Synthese oder den Aufbau optoelektronischer Bauelemente ermöglicht.^[8] Im Falle der miniaturisierten Synthese wird nach dem Übertrag aller Ausgangsmaterialien der bedruckte Akzeptor im Ofen inkubiert. Liegt die Temperatur oberhalb der Glasübergangstemperatur der verwendeten Trägermatrix, beginnt diese zu schmelzen und ermöglicht die Interdiffusion der transferierten Schichten. Die daraus resultierende Durchmischung führt im Optimalfall zur Konversion zum gewünschten Reaktionsprodukt. Die Polymermatrix fungiert somit als „festes“ Lösungsmittel (*solid-solvent*) und stellt einen Kernaspekt der miniaturisierten Synthese dar.

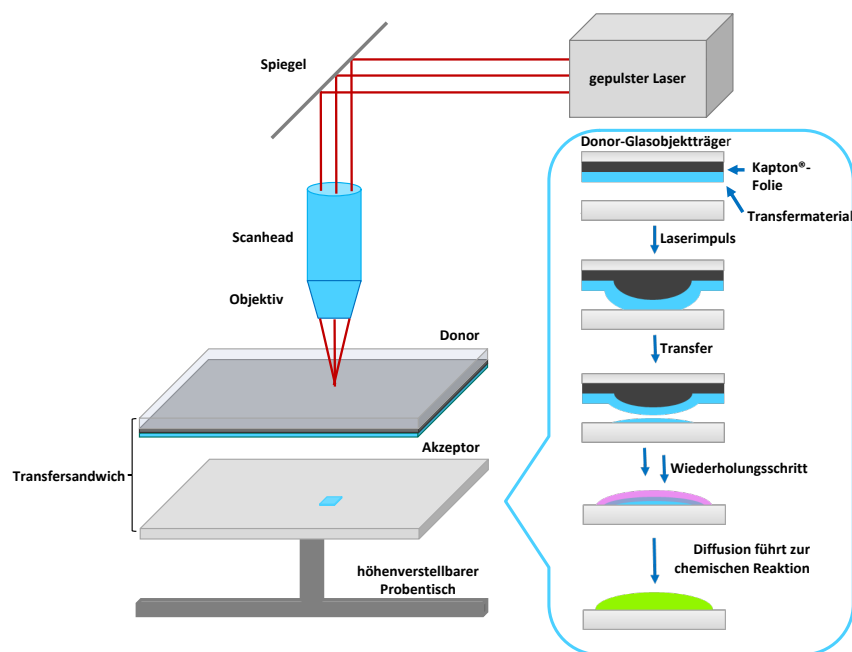


Abbildung 3: Schematischer Aufbau des Nano3D-Druckers mit dem Funktionsprinzip der miniaturisierten Synthese.

Der in dieser Arbeit verwendete Nano3D-Drucker wurde, im Vergleich zu dem von Förtsch und Löffler entwickelten Lasersystem, mit einem Diodenlaser der Wellenlänge 405 nm modifiziert. Diese Neuerung, anstatt des ursprünglich verwendeten Dioden-gepumpten Dauerstrich-Lasers (DPSS-Laser), geht mit einem diskontinuierlichen Laserbetrieb einher, sodass hierbei zur Einstellung der Laserparameter auf einen zwischengeschalteten akusto-optischen Modulator (AOM) verzichtet werden kann.^[1] Der verwendete Laser hat ebenfalls noch den Vorteil, dass die Emissionswellenlänge des Lasers deutlich am Absorptionsmaximums der Kapton®-Folie liegt, was wiederum einen effizienteren Energieübertrag ermöglicht. Der Laserstrahl wird über Spiegel in einen Scanhead geleitet, der durch ein internes Spiegelsystem den Laserstrahl zu den gewünschten X/Y-Positionen auf dem Akzeptor lenkt. Ein höhenverstellbarer Probentisch erlaubt die genaue Einstellung des Transfersandwiches in die Fokusebene des Laserstrahls und damit die Möglichkeit einen maximalen Energieeintrag zu erzielen. Der Probentisch gewährleistet somit eine Steuerung des Energieeintrags des Laserstrahls. Zudem kann durch ein integriertes Heizelement Einfluss

auf die Temperatur des Akzeptors genommen werden (Temperaturbereich 0 °C - 60 °C), was somit den Transfer vieler Materialien weiter optimiert bzw. in manchen Fällen erst ermöglicht. **Abbildung 4** zeigt Fotoaufnahmen des Nano3D-Druckers am Institut für Mikrostrukturtechnologie (IMT).

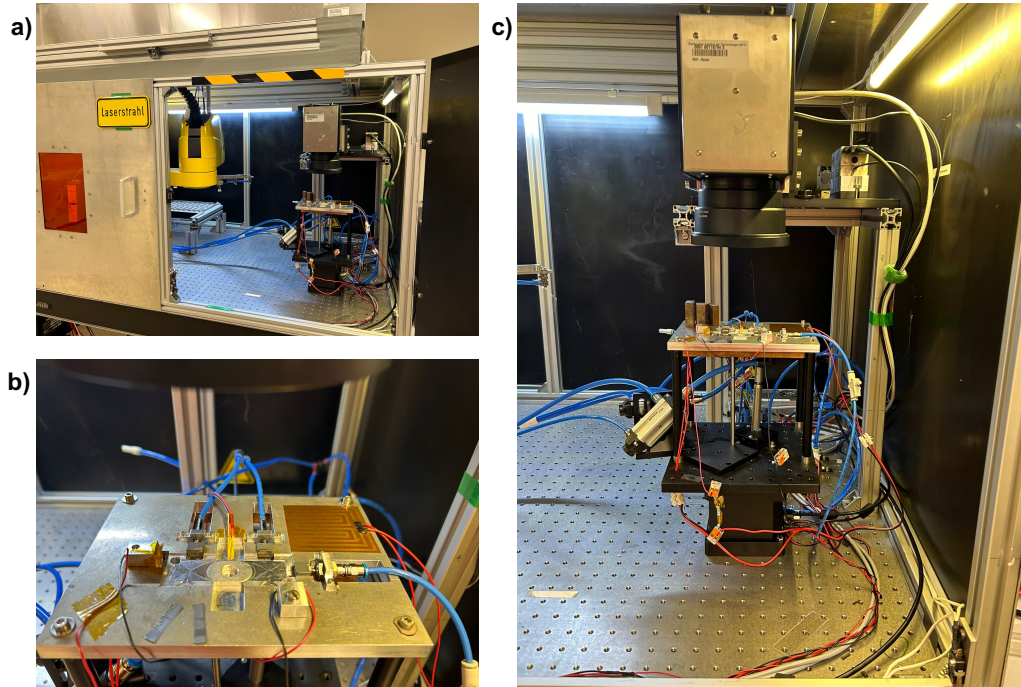


Abbildung 4: Der Nano3D-Drucker am Institut für Mikrostrukturtechnologie (IMT). **a)** Schutzgehäuse mit geöffneter Tür; **b)** Probekhalter; **c)** Nano3D-Drucker innerhalb des Schutzgehäuses.

1.1.1 Beschichtungsmethoden

Zur Herstellung der für den Übertrag notwendigen Donoren wird ein Dünnschicht der zu transferierenden Substanz auf den mit einer Polyimidfolie beklebten Donor aufgebracht. Für die Anwendung in der miniaturisierten Synthese wird zusätzlich zu dem zu übertragenden Material eine Transfermatrix verwendet, wobei diese Komponenten aus einem Lösemittelgemisch (Verhältnis 1:9) aufgebracht werden. Zunächst wird ein Nassfilm auf die Oberfläche aufgetragen, der nach Verdampfen des Lösungsmittels in einem homogenen Dünnschicht resultiert. Für die Beschichtung der Donoren haben sich mehrheitlich zwei Methoden etabliert: ^[10]

Eine gängige Methode hierfür ist die Beschichtung mittels einer Rakel (engl.: *doctor blading*). Dabei wird durch eine konstante Bewegung der Rakel ein Lösungsmittelfilm der Beschichtungslösung über das Substrat gezogen, welches nach Verdampfen des Lösungsmittels eine homogene dünne Schicht des zu beschichtenden Materials hinterlässt. Die Schichtdicke kann durch die Anpassung der Spalthöhe und der Ziehgeschwindigkeit gezielt variiert werden. Zudem hängt die endgültige Schichtdicke stark von der Konzentration und Viskosität der Beschichtungslösung ab, was eine flexible Kontrolle des Beschichtungsprozesses ermöglicht. Vorteile dieser Beschichtungsmethode sind zum einen die geringen Materialmengen, die zur Beschichtung notwendig sind ($\approx 65 \mu\text{L}$ pro Donor) und zum anderen auch die geringe Ausschussquote durch einen verlässlichen Beschichtungsprozess. Die hohe Materialeffizienz dieses Prozesses führt gerade bei teuren Materialien zu einer enormen Kosteneinsparung. Nachteilig bei dieser Methode

ist jedoch, dass man ohne den Einsatz einer zusätzlichen Heizplatte auf leicht flüchtige Lösungsmittel limitiert ist und somit die Verwendung von polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder DMSO nicht oder nur erschwert möglich ist. Zusätzlich müssen hierfür die Oberflächen der Objektträger durch Behandlung mit Sauerstoffplasma erst hydrophilisiert werden, um verstärkte Tröpfchenbildung zu vermeiden und eine homogene Beschichtung zu gewährleisten. Der beschriebene Rakelprozess ist in **Abbildung 5** schematisch dargestellt.

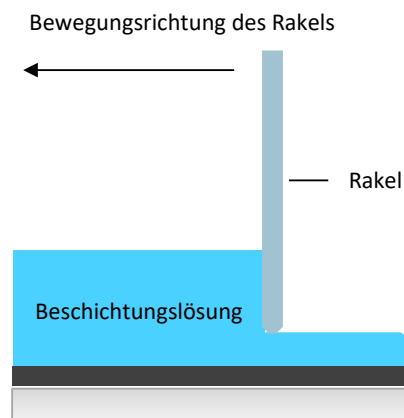


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Rakelprozesses.

Eine alternative Methode zur Herstellung dünner Filme ist die in **Abbildung 6** aufgezeigte Rotationsbeschichtung (engl.: *Spin Coating*). Bei dieser Methode wird die Beschichtungslösung ins Zentrum eines schnell rotierenden Substrates aufgebracht. Aufgrund der durch die Rotation entstehenden Zentrifugalkraft, wird die Beschichtungslösung radial nach außen verteilt. Nach anschließendem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibt eine homogene, dünne Schicht des Beschichtungsmaterials auf der gesamten Oberfläche des Substrates. Die Dicke der resultierenden Schicht ist abhängig von der Rotationsgeschwindigkeit, der Rotationsdauer und von der Konzentration und Viskosität der Beschichtungslösung und kann durch Veränderung dieser Parameter gesteuert werden. Ebenfalls haben äußere Faktoren wie die Umgebungstemperatur und die Luftfeuchtigkeit einen indirekten Einfluss auf die tatsächlichen Schichtdicken. Geringste Veränderungen dieser Parameter können so schon Auswirkungen auf die Endqualität des Dünnsfilms haben. Nachteilig bei dieser Beschichtungsmethode ist, dass im Vergleich zur Rakelbeschichtung viel mehr Material für den Beschichtungsvorgang notwendig ist. Zudem ist die Fehleranfälligkeit höher, was außerdem mit einem zusätzlichen Materialverbrauch einher geht. In Bezug auf die miniaturisierte Synthese ist die *Spin Coating* Methode eine geeignete Alternative für die Beschichtung der Donoren von Materialien, welche in schwer flüchtigen Lösungsmitteln (z.B. Wasser oder DMSO) gelöst werden müssen.

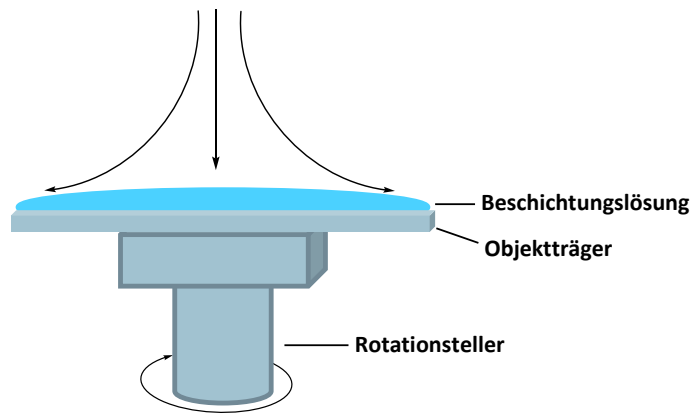


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Spin Coating-Prozesses.

1.2 Oberflächenanalytik

1.2.1 Fluoreszenzmikroskopie

Eine der wichtigsten Analysemethoden zur Visualisierung und Vergrößerung vor allem biologischer Proben ist die Fluoreszenzmikroskopie. Die Bedeutung dieser Technik zeigt sich in der Verleihung des Nobelpreises für Chemie an Eric Betzig, Stefan Hell und William Moerner, die wesentliche Fortschritte in der Entwicklung fluoreszenzmikroskopischer Methoden erzielten.^[10] Der Vorteil der Fluoreszenzmikroskopie besteht im Vergleich zur Hellfeldmikroskopie darin, dass eine deutlich verbesserte Auflösung der betrachteten Strukturen erzielt werden kann, die die klassische Nachweisgrenze unterschreitet.^[11] Grund dafür ist, dass das Bild nicht durch Belichtung der Probe und Aufnahme des reflektierten Lichts entsteht. Stattdessen wird die Probe von Licht der Anregungswellenlänge λ angeregt, wobei spezifische Komponenten der Probe oder zugesetzte Fluoreszenzfarbstoffe angeregt werden. Wenn diese Moleküle wieder in den Grundzustand übergehen, geben sie dabei die Energie in Form von Licht ab. Aufgrund der Stokes-Verschiebung ist dieses Licht mit der Wellenlänge λ bathochrom verschoben, was bedeutet, dass es eine größere Wellenlänge als das anregende Licht hat. Mithilfe optischer Filter wird das Anregungslicht herausgefiltert, sodass zur Bildaufnahme ausschließlich das emittierte Licht genutzt wird.^[12] Die Fluoreszenzmikroskopie ermöglicht nicht nur die Visualisierung von biologischen Proben, sondern auch die Untersuchung von zellulären Prozessen in Echtzeit. Ein weiterer Vorteil dieser Technik ist, dass verschiedene Fluoreszenzfarbstoffe gleichzeitig verwendet werden könnten, was Multiplexing ermöglicht und die Analyse komplexer Proben erleichtert, da unterschiedliche Strukturen getrennt voneinander betrachtet werden können.^[13] Zur Markierung und Visualisierung werden fluoreszierende Farbstoffe, beispielsweise Cyanine oder 4',6-Diamidino-2-s (DAPI) oder Proteine, wie das grün fluoreszierende Protein (GFP), verwendet. **Abbildung 7** zeigt das Funktionsprinzip und den schematischen Aufbau eines Fluoreszenzmikroskops.

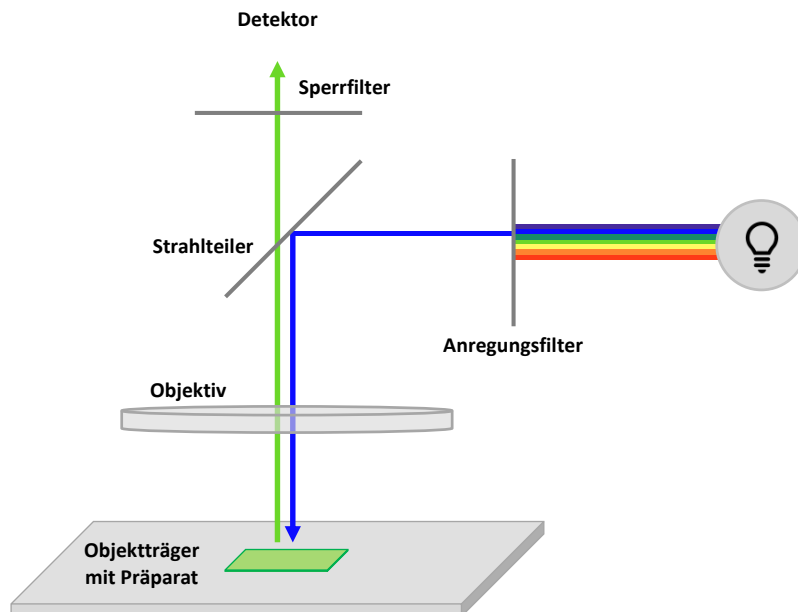


Abbildung 7: Funktionsprinzip eines Fluoreszenzmikroskops.

1.2.1.1 Fluoreszenz

Die spontane Emission von Licht, die typischerweise innerhalb von Nanosekunden nach der Absorption eines Photons durch ein Molekül auftritt, wird als Fluoreszenz bezeichnet. Moleküle, die dieses physikalische Phänomen zeigen, werden als Fluorophore bezeichnet. Der zugrunde liegende Prozess beginnt mit der Absorption von Licht einer bestimmten Wellenlänge, wodurch der Fluorophor aus dem elektronischen Grundzustand (S_0) in einen vibronischen Zustand des angeregten elektronischen Singulettzustand S_1 überführt wird. Anschließend gelangt das Molekül durch rasche strahlungslose Übergänge in den Grundzustand des angeregten Singulettzustands. Von dort wird die Energie spontan in Form von Licht abgegeben und das Molekül kehrt in den ursprünglichen Grundzustand zurück (Kasha-Regel).^[14] Diese Emission ist im Vergleich zur Absorption aufgrund der strahlungslosen Übergänge zu einer längeren Wellenlänge hin verschoben. Dieser Energieunterschied ist charakteristisch für jedes Fluorophor und wird wie zuvor bereits erwähnt, als Stokes-Verschiebung bezeichnet. Ein theoretisches Modell, das diesen Fluoreszenzprozess veranschaulicht, ist das Jablonski-Diagramm (**Abbildung 8**). Es zeigt die verschiedenen elektronischen Zustände eines Moleküls sowie die Übergänge zwischen diesen Zuständen, einschließlich der strahlungslosen Relaxationsprozesse und der strahlenden Fluoreszenz.^[15]

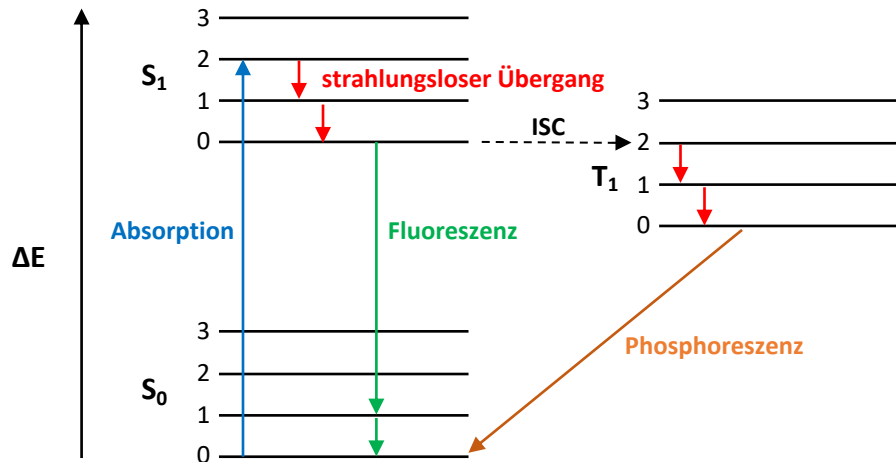


Abbildung 8: Vereinfachtes Jablonski-Diagramm: Darstellung der elektronischen Zustände eines Moleküls und der Übergänge zwischen Grundzustand, angeregtem Singulett- und Triplettzustand. Gezeigt werden sowohl strahlende Übergänge (Fluoreszenz und Phosphoreszenz) als auch strahlungslose Relaxationsprozesse wie Interne Konversion (IK) und Intersystem Crossing (ISC).

1.2.2 ToF-SIMS

Die Flugzeit-Sekundärionen-Massenspektrometrie (engl.: *Time-of-Flight-Secondary Ion Mass Spectroscopy*, ToF-SIMS) ist ein hochwirksames Verfahren zur Analyse der chemischen Zusammensetzung und Struktur von Oberflächen.^[16] Die für diese Analysemethode essenzielle und namensgebende Sekundärionen werden durch den Beschuss der Oberfläche mit einem primären Ionenstrahl, meist Ar^+ oder Bi^+ , aus der Oberfläche herausgelöst.^[17] Trifft dieser energiereiche Ionenstrahl auf die zu untersuchende Oberfläche, wird dabei Energie von den Primärionen auf die Teilchen aus den obersten Schichten des Materials übertragen. Dieser Energieübertrag wird auch als Kollisionskaskade bezeichnet.^[16] Ist die übertragene Energie hoch genug, um kovalente Bindungen an der Oberfläche zu brechen, kommt es zur Emission von Elektronen, neutralen Atomen und Sekundärionen. Das Herauslösen von Teilchen aus der Oberfläche wird auch als Sputtering bezeichnet.^[16] Die entstandenen geladenen Sekundärionen werden anschließend durch ein elektrisches Feld beschleunigt und von einem ToF-Massenspektrometer detektiert und analysiert (**Abbildung 9**). Da die Flugzeit der Ionen neben ihrer Ladung auch von ihrem Gewicht abhängt, können die detektierten Sekundärteilchen massensepariert werden. Die gesputterten neutralen Teilchen können nicht detektiert werden und gehen für analytische Zwecke verloren.^[16-17]

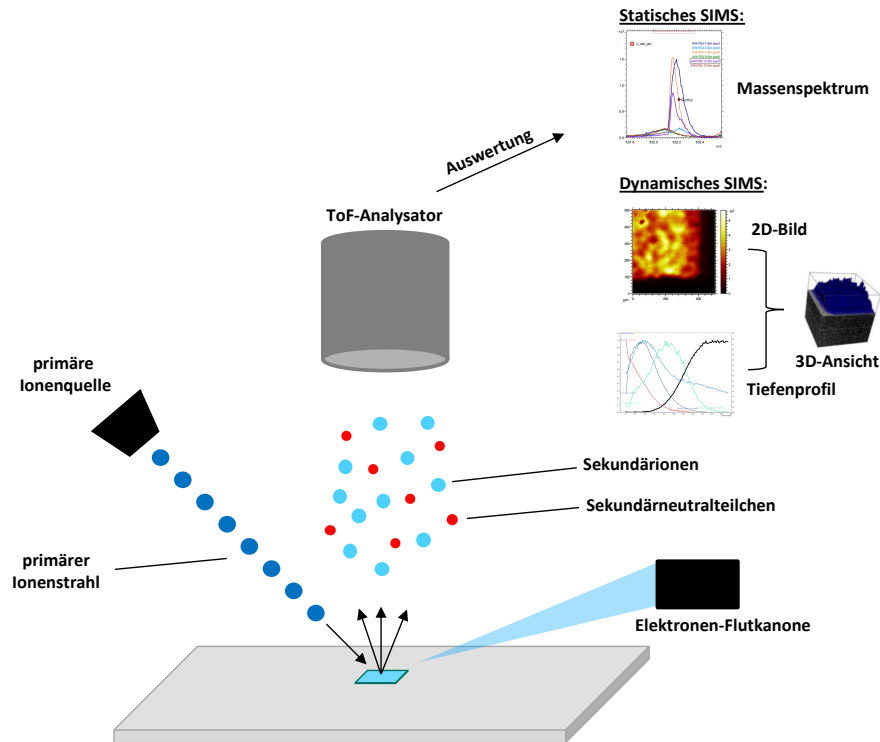


Abbildung 9: Funktionsprinzip eines ToF-SIMS-Gerätes. Zunächst wird die Probe mit einem primären Ionenstrahl beschossen und es kommt zur Ausbildung von Sekundärionen. Diese werden im ToF-Analysator detektiert und ausgewertet.

SIMS kann grundsätzlich in zwei unterschiedlichen Betriebsmodi betrieben werden: dem statischen und dem dynamischen Modus. Im statischen Modus wird die Probe mit einer äußerst geringen Primärionendosis beschossen ($<10^{13}$ Ionen/cm²).^[18] Dieses Verfahren gewährleistet eine nahezu zerstörungsfreie Analyse der Probenoberfläche und liefert detaillierte Informationen über die chemische Zusammensetzung der obersten Schicht, ohne tief in das Material einzudringen.^[17] Zur Untersuchung der Zusammensetzung der Probe in oberflächenfernen Bereiche muss der dynamische Modus herangezogen werden. Hier wird die Probe mit einer viel höheren Dosis von Primärionen ($>10^{17}$ Ionen/cm²) beschossen, was zu einem Materialabtrag führt. Als primäre Ionenquelle werden hier häufig Cluster-Ionenquellen verwendet. Auf diese Weise wird Schicht für Schicht erodiert und durch Analyse der Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Probe ein Tiefenprofil generiert.^[18] Aus den erzeugten Informationen kann ein dreidimensionales Bild der untersuchten Probe erzeugt werden. Aus dem generierten Tiefenprofil lassen sich keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die Schichtdicke ziehen, da die Erosionsrate materialabhängig ist und verschiedene Materialien mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten abgetragen werden. Durch vorhergehende Kalibrierungen mit dem jeweiligen Referenzmaterial oder Simulationen können jedoch Sputterraten bestimmt und Schichtdicken näherungsweise ermittelt werden. Ein weiterer Vorteil der ToF-SIMS-Methode ist ihre hohe Empfindlichkeit, mit Nachweisgrenze im femto- bis attomolaren Bereich.^[16]

Die durch ToF-SIMS erzeugten Daten sind von extremer Komplexität und beinhalten sowohl spektrale als auch räumliche Informationen der analysierten Oberfläche. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Methode enthalten die so gewonnenen Massenspektren häufig Tausende von Peaks, was zu sehr umfangreichen Datensätzen führt. Die Interpretation dieser Datensätze stellt eine erhebliche Herausforderung dar und erfordert umfassende Erfahrung.

Um die Interpretation der Daten zu vereinfachen, kommen häufig multivariate Analysemethoden, wie beispielsweise die Hauptkomponentenanalyse (engl.: *Principal Component Analysis*, PCA), zum Einsatz. Diese Techniken erleichtern die Identifikation von chemischen Mustern und reduzieren die umfangreichen Datenmengen auf relevante Informationen.^[19] ToF-SIMS eignet sich daher hervorragend zur Untersuchung von Materialschichtungen und kann effektiv zur Analyse von aufeinander gedruckten Stapeln herangezogen werden.

1.2.3 MALDI-MS

Die Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) ist eine weiche Ionisierungsmethode für einen sensitiven Massennachweis von großen, nichtflüchtigen und thermisch labilen Molekülen und findet daher Anwendung als Analysemethode in der Chemie und Biochemie.^[20] Die Bezeichnung als weiche Ionisierungsmethode kommt daher, da bei dieser Technik die zu analysierende Moleküle mit minimaler Fragmentierung ionisieren und daher meist als Gesamtmolekül nachgewiesen werden können. Durch die Wechselwirkung des verwendeten Laserstrahls mit einer laserabsorbierenden Matrix, in die das zu analysierende Molekül eingebettet wurde, wird die Energie des Laserstrahls auf den Analyten übertragen. Dadurch erfolgt die Verdampfung des zu untersuchenden Moleküls und seine fragmentfreie Ionisation (**Abbildung 10**).^[20-21] Im Anschluss können die hierbei entstehenden Ionen nach ihrem Masse-zu-Ladungsverhältnis aufgetrennt und detektiert werden.^[22]

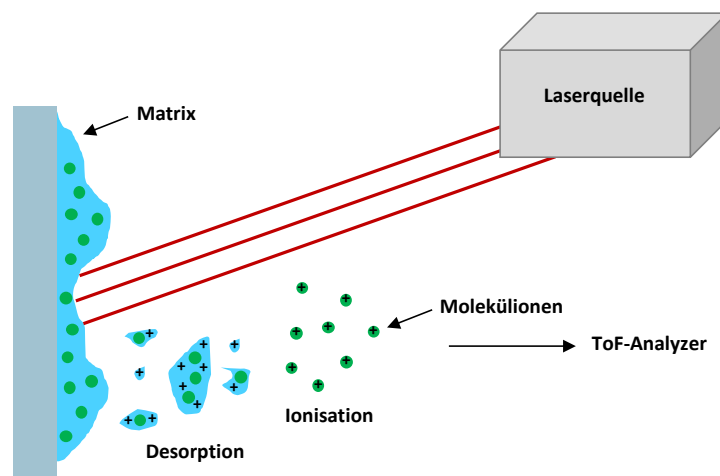


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips eines MALDI-MS-Spektrometers.

MALDI-MS bietet eine Reihe von Vorteilen, die es zu einer bevorzugten Methode in der analytischen Chemie und Biochemie machen. Zu den herausragenden Eigenschaften gehören die einfache Handhabung und die Benutzerfreundlichkeit, die eine schnelle und unkomplizierte Durchführung von Analysen ermöglicht. Diese Technik ist zudem für ihren hohen Durchsatz bekannt, wodurch eine große Anzahl unterschiedlicher Proben effizient verarbeitet werden können. Darüber hinaus zeichnet sich die Methode durch eine hohe Kosteneffizienz aus, da sie

geringste Materialmengen benötigt und schnelle Analysen ermöglicht.^[20] Dank diesen Eigenschaften ist diese Analysetechnik als High-Throughput-Analysetool prädestiniert.^[23]

1.2.4 Weißlichtinterferometrie (VSI)

Die Weißlichtinterferometrie (engl.: *vertical scanning interferometry*, VSI) ist eine hochpräzise optische Messmethode zur kontaktlosen und zerstörungsfreien Analyse von Oberflächenstrukturen im Nanometerbereich. Sie nutzt das Prinzip der Interferenz, wobei kohärentes Weißlicht, welches eine breite Bandbreite an Wellenlängen umfasst, auf eine Probe gestrahlt wird. Dadurch wird die Erstellung von dreidimensionalen Oberflächenprofilen der Proben ermöglicht. Eine Weißlichtquelle erzeugt einen Lichtstrahl, der einen Strahlenteiler trifft und dabei in einen Mess- und einen Referenzstrahl aufgespalten wird. Der Referenzstrahl wird zu einem Spiegel geleitet und reflektiert, während der Messstrahl auf die zu untersuchende Oberfläche trifft und reflektiert wird. Aufgrund des Oberflächenprofils der Probe kommt es zu einem Gangunterschied zwischen Mess- und Referenzstrahl. Die Vereinigung der beiden Strahlen führt zur Ausbildung eines Interferenzmusters (fringes), welches detektiert wird und mithilfe eines Computerprogramms ausgewertet wird. Auf diese Weise kann ein Höhenprofil der untersuchten Fläche generiert werden.^[24] Der schematische Aufbau eines Weißlichtinterferometers ist in **Abbildung 11** dargestellt.

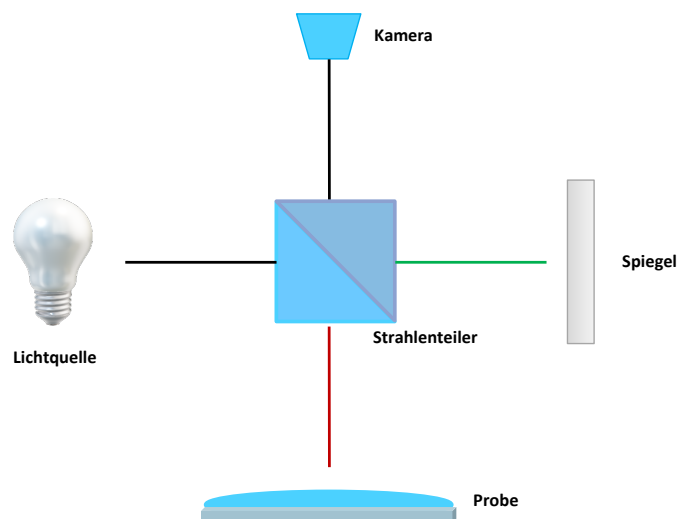


Abbildung 11: Schematische Darstellung eines Weißlichtinterferometers. Das einfallende Weißlicht (schwarz) wird durch einen Strahlenteiler in einen Referenzstrahl (grün) und Messstrahl (rot) unterteilt.

Im Vergleich zur Rasterkraftmikroskopie (AFM) zeichnet sich die Weißlichtinterferometrie durch deutlich höhere Messgeschwindigkeiten aus und ist besonders gut für die Analyse größerer Flächen geeignet, was sie zu einer bevorzugten Methode in der Halbleiterfertigung und Materialwissenschaft macht.^[25] Technische Herausforderungen treten jedoch bei der präzisen Charakterisierung stark reflektierender oder rauer Oberflächen auf, da es in solchen Fällen zu Beeinträchtigungen bei der Interferenzbildung kommen kann, was die Genauigkeit

der Messung reduziert. Die Weißlichtinterferometrie stellt eine ideale Methode zur detaillierten Analyse der Druckqualität im Nano3D-Druck dar. Sie ermöglicht eine präzise Charakterisierung von Oberflächenstrukturen und geometrischen Parametern, wie etwa Schichtdicke und Rauheit, auf Mikro- und Nanometerebene. Somit ist sie ein essenzielles Tool zur Optimierung von Druckparametern.

Hochdurchsatz-Experimente

Hochdurchsatzmethoden erlauben die parallelisierte Durchführung einer Vielzahl an Experimenten (engl.: high-throughput-experimentation, HTE). Sie eignen sich daher bestens für Screeningverfahren (high-throughput-screening, HTS) und finden vornehmlich Anwendung in der medizinischen Analytik und Diagnostik, unter anderem in Form von Lab-on-a-Chip-Systemen.^[26] Außerdem werden HTS-Methoden in der pharmazeutischen Chemie in Form von *in vitro*-Tests zur Identifikation von Wirkstoffkandidaten und Leitstrukturoptimierung verwendet.^[6, 27] Dabei tragen sie zu einer vielfachen Beschleunigung des Entwicklungsprozesses neuer Medikamente bei. Analog dazu bieten HTS- und HTE-Methoden zudem ein großes Potenzial für die Materialwissenschaften, beispielsweise zum Screening von Funktionsmaterialien in optoelektronischen Elementen wie OLEDs oder Solarzellen.

Unerlässlich ist hierbei eine drastische Miniaturisierung des experimentellen Aufbaus, um eine hohe Anzahl an Experimenten auf minimaler Fläche gleichzeitig Fläche durchführen zu können. Eine Reduzierung (Downscaling) des Experimentvolumens bringt einige Vorteile mit sich, insbesondere im Hinblick auf Nachhaltigkeitsaspekte, da sich dadurch das benötigte Probenvolumen und der Bedarf an Reagenzien und Lösungsmitteln verringert. Allerdings gehen mit der Entwicklung neuer HTE-Methoden auch einige Herausforderungen einher. Besonders das Handling kleinster Probenmengen sowie die Nachweisgrenze der verwendeten analytischen Nachweise sind dabei oft problematisch. Quantitative Analysemethoden verfügen bei extremer Miniaturisierung oft über einen so großen systematischen Fehler, sodass häufig lediglich qualitative Aussagen über den Ausgang eines Experiments getroffen werden können.

Während HTE-Methoden im biochemischen Kontext bereits gängige Praxis sind, gibt es in der organischen Synthesechemie bisher nur eine überschaubare Anzahl an Beispielen dafür.^[28] In einem Review von Mahjour *et al.* werden dafür als Gründe unter anderem die Wahl des Reaktionsgefäßes, die verwendeten Lösungsmittel, sowie die Automatisierung genannt.^[29] Während mikrobiologische und biochemische Experimente fast ausschließlich in wässrigen Systemen durchgeführt werden, ist die Vielfalt der in der organischen Synthese verwendeten Reagenzien und Lösungsmitteln erheblich breiter. Somit kann die Kompatibilität der Reaktionsgefäße, die meist aus Kunststoffen bestehen, nicht für jede chemische Reaktion garantiert werden. Zusätzlich muss bei leichten flüchtigen Lösungsmitteln gewährleistet werden, dass diese während des Experimentes nicht vollständig verdampfen oder gar benachbarte Reaktionsräume kontaminieren. Darüber hinaus ist auch der Temperaturbereich bei organischen Synthesen deutlich größer als bei biochemischen Systemen und erstreckt sich von -78 bis 200 °C. Insofern muss bei einer vielseitigen Syntheseplattform die Anwendbarkeit über einen großen Bereich an Bedingungen sichergestellt werden. Eine besondere Herausforderung stellt außerdem das Arbeiten mit wasser- und/oder sauerstoffempfindlichen Stoffen oder die Durchführung von Synthesen mit reaktiven Intermediaten dar. Die Implementierung von Schlenk-Techniken in HTE-Methoden ist nicht immer möglich, was das Arbeiten unter inerten

Bedingungen erschwert. Insofern ist es derzeit notwendig ganze experimentelle HTE-Aufbauten in Glovebox-Setups zu integrieren. Andernfalls bleiben die HTE-Methoden limitiert auf Reaktionen, die unempfindlich gegenüber Wasser und Sauerstoff sind.

In den letzten Jahren wurden einige HTE-Plattformen entwickelt, die im Folgenden kurz vorgestellt werden. Generell können die bestehenden HTE-Synthesemethoden anhand der verwendeten Reaktionsgefäße unterschieden werden. Bei den meisten Methoden werden die einzelnen Reaktionen in individuellen Reaktionsräumen, entweder in Microvials oder in Wellplates (96-, 384, oder 1536-Format), durchgeführt. Die einzelnen Vials oder Wellplates werden dazu meist mithilfe von Pipettierrobotern mit Reagenzien bestückt. In einem alternativen System, das 2019 von der Dömling Gruppe publiziert wurde, werden einzelne Reagenzien auch mittels Acoustic Droplet Ejection (ADE) in die einzelnen Wells transferiert.^[30] Diese Methode wurde bereits zur Untersuchung des Substratspektrums verschiedener Isocyanid-basierter Multikomponentenreaktionen verwendet. Zum anderen haben sich auch Synthesepattformen etabliert, bei denen die einzelnen Reaktionen nicht in abgeschlossenen Kavitäten durchgeführt werden. Hervorzuheben ist hier die Droplet-Array-Technologie der Levkin Gruppe, bei der die Oberfläche eines Glasobjektträgers durch Hydrophobisierung so strukturiert wird, dass Tropfen hydrophiler Lösungsmittel auf dieser immobilisiert werden können. Die einzelnen Tropfen können mit unterschiedlichen Reaktanten gefüllt werden und dienen so als Reaktionskammern.^[31]

Unter den Wellplate-basierten HTE-Methoden ist besonders das System der Gruppe von Tim Cernak hervorzuheben, welches mittlerweile auch HTE-Arrays mit Machine Learning und KI-Tools verbindet. Die erstmals 2015 publizierte HTE-Methode basiert auf einem 1536-Wellplateformat aus Glas, bei dem ein akustisches System den Einsatz volatiler Lösungsmittel erlaubt. Die einzelnen Reaktanten werden mithilfe eines automatisierten Pipettierroboters additiv in die Tipps aufgezogen und in die Wells transferiert. Als Lösungsmittel werden dabei Hochsieder wie DMSO oder N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) verwendet. Zur Durchführung sensitiver Reaktionen kann das System gänzlich in einer Glovebox unter Inertgasatmosphäre betrieben werden. Erprobt wurde die Methode in der Originalpublikation für das Screening übergangsmetallkatalysierter Aminierungsreaktionen, wobei die Quantifizierung mittels standardisierter UHPLC- und MALDI-Analyse erfolgt.^[32] Darüber hinaus wurde das System für die Optimierung von Suzuki- und Hartwig-Buchwald-Reaktionen, anderen C-C- und C-X-Kupplungen, nukleophilen Aromatensubstitutionen (S_NAr), Veresterungen, Amidkupplungen, Alkylierungen nach S_N2 -Mechanismus, sowie Entschützungsreaktionen verwendet.^[33] Die HTE-Methode, die von der Cernak-Gruppe entwickelt wurde, zielt eher auf die Optimierung einer einzelnen chemischen Transformation an, bei der verschiedene Reaktionsbedingungen und -parameter gescreent werden. Bei den meisten Reaktionen handelt es sich um übergangsmetallkatalysierte C-C- oder C-N-Kupplungen, wie z.B. Suzuki- oder Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplungen. Variiert werden hierbei Katalysatoren, Basen, Liganden und Lösungsmittel. Seltener wird das Screening verschiedener Bausteine, die zu unterschiedlichen Produkten führen, angewendet. Dies liegt unter anderem daran, dass eine einfache Ausbeutebestimmung aufgrund der Vielfalt der Produkte nicht mehr möglich ist.

Bisher unerreicht ist eine robuste, vielseitige Synthesepattform, bei der ein breites Spektrum an chemischen Reaktionen durchgeführt werden kann. Großes Potenzial zur Erfüllung dieses Fernziels bietet das von der Breitling Gruppe entwickelte Konzept zur Erzeugung abgeschlossener Reaktionsräume. Dabei werden die einzelnen

Reaktanten für eine chemische Transformation mittels Nano3D Druck auf eine Oberfläche aufgebracht. Das Nano3D-Druck-Verfahren wurde ursprünglich für die oberflächengebundene Synthese von Peptidarrays etabliert.^[1, 7, 34] Einzelne Aminosäurebausteine wurden hierbei nacheinander auf einen PEGMA-NH₂-beschichteten Glasobjektträger aufgebracht und nach einem Merrifield-Protokoll zu Peptiden gekuppelt. So können Peptidarrays mit einer Besetzungsdichte von bis zu über 10.000 Spots erzeugt werden. Mittels Immunodetektion durch Konjugation von Antikörper an bestimmte Aminosäuresequenzen und Anfärben dieser gebundenen markierten Sekundärantikörper werden die synthetisierten Peptide visualisiert und nachgewiesen. Zusätzlich wurde auch gezeigt, dass durch das kovalente Anknüpfen eines Farbstoffs durch chemische Reaktion ein Nachweis erfolgen kann. Besonders geeignet für solche Chemodetektionen sind Kuper-katalysierte-Azid-Alkin-Cycloadditionen, da diese selektiv an bestimmten Aminosäuren durchführbar sind. Dies macht den Nano3D-Drucker interessant für Anwendungen in der medizinischen Analytik und Diagnostik.^[35] Als HTS-Screening Methode erlaubt das System beispielsweise die Auslese des Antikörperprofils von Patientenseren.

Abgesehen von den bisher bekannten Anwendungen des Nano3D-Druckers bietet dieses Verfahren auch das Potenzial, als HTE-Methode in der organischen Synthese eingesetzt zu werden. So können mittels des Nano3D-Druckers chemische Reaktionen parallelisiert in hoher Dichte durchgeführt werden. Durch Ausweitung des bestehenden Systems von milden, robusten Peptidkupplungen und Entschützungen hin zu einem breiten Spektrum organischer Reaktionen, kann eine hochdichte Syntheseplattform zur Durchführung parallelisierter chemischer Reaktionen entwickelt werden.

Darüber hinaus kann der Nano3D-Drucker nicht nur als Syntheseplattform genutzt werden, sondern aufgrund der Möglichkeit zur Generierung hochdichter Arrays an kleinen Molekülen auch als Screening-System. Damit können beispielsweise biologische Aktivitäten kleiner organischer Moleküle durch Kombination mit *in vitro*-Methoden bei Zelltests gescreent oder Funktionsmaterialien im materialwissenschaftlichen Kontext erforscht werden. Besonders bei Multimaterialanwendungen, wie etwa in organischen Leuchtdioden, existiert derzeit kein allgemein anwendbares Screeningsystem, um ein breites Spektrum an Materialien auf ihre Eignung für beispielsweise OLEDs oder auch für Solarzellen zu testen. Ein solches System würde die Suche nach neuen Funktionsmaterialien deutlich beschleunigen.

1.3 Optoelektronische Bauelemente

1.3.1 Organische Leuchtdioden

Organische Leuchtdioden (OLEDs) haben sich in den letzten Jahren als eine der vielversprechendsten Technologien für die Entwicklung hoch energieeffizienter Lichtquellen sowie transparenter und flexibler Displays etabliert. Ihr einzigartiges Potenzial findet daher vor allem in der Beleuchtungsindustrie und bei der Entwicklung moderner Displays für Smartphones und Fernseher Anwendung.^[36] Die erste OLED wurde im Jahre 1987 von C.W. Tang und S. van Slyke entwickelt und war schlicht aufgebaut. Sie bestand im Wesentlichen aus einer zwischen zwei Elektroden eingebetteten Emissionsschicht (*emissive layer*, EML). Zusätzlich wurde eine Lochtransportschicht (*hole transport layer*, HTL) verbaut, welche einen ausgeglichenen Ladungstransport sicherstellte.^[37] Dieser grundlegende Aufbau

legte den Grundstein für die heutige OLED-Technologie, die kontinuierlich weiterentwickelt wurde, um die Leistungsfähigkeit und Anwendungsvielfalt zu erweitern. Moderne OLEDs sind mehrschichtig aufgebaut, da dadurch die Lebensdauer, Helligkeit und Effizienz der Geräte verbessert werden kann, wobei jede Schicht eine definierte Funktion zugeordnet wird und eine gut abgestimmte Energielage der einzelnen Schichten von großer Bedeutung ist.^[38]

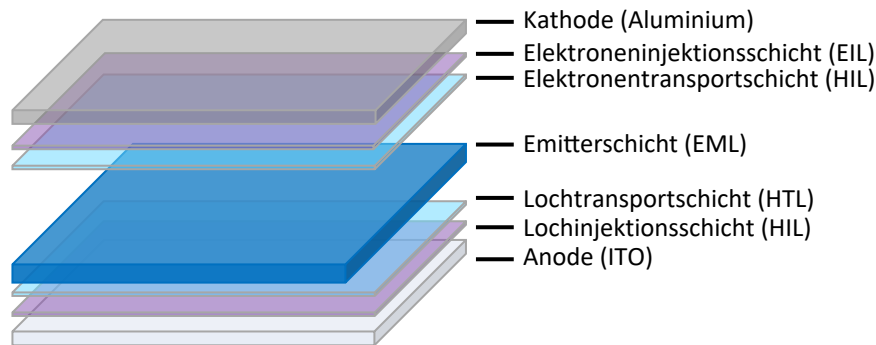


Abbildung 12: Schematischer Aufbau einer OLED.

Abbildung 12 zeigt den vereinfachten Aufbau einer organischen Leuchtdiode. In einem OLED-Gerät ist die lichtemittierende Farbstoffschicht zwischen zwei Elektrodenschichten eingebettet. Diese Elektrodenschichten bestehen typischerweise aus einer transparenten Anode, wie beispielsweise Indiumzinnoxid (*indium tin oxide*, ITO) oder anderen transparenten, elektrisch leitfähigen Oxiden (*transparent conductive oxides*, TCO), und einer reflektierenden Kathode (z.B. Aluminium).^[38-39] Zur besseren Einspeisung der Ladungsträger sind Injektionsschichten (*injection layers*, IL) an die Elektroden verbaut.^[38] Die Lochinjectionsschicht (*hole injection layer*, HTL), die zur Glättung der üblicherweise unebenen Anodenoberfläche dient, erleichtert die Ladungsinjektion durch Ausrichten der Niveaus der höchst besetzten Molekülorbitale (*highest occupied molecular orbital*, HOMO).^[38] Ein hierfür häufig verwendetes Material ist eine Mischung aus Poly-3,4-ethyldioxythiophen und Polystyrolsulfonat (PEDOT:PSS).^[40] Analog dazu wird die Injektion der Elektronen aus der Kathode durch die Elektroneninjectionsschicht (*electron injection layer*, EIL) erleichtert, wobei diese Schicht sich meist aus Alkali- oder Erdalkalifluoriden zusammensetzt.^[41] Die lichtemittierende Schicht (*emission layer*, EML) wird von leitfähigen Schichten, sogenannten Transportschichten, flankiert. Die Transportschichten verbessern den Ladungstransport und die Rekombination der Ladungsträger innerhalb der lichtemittierenden Schicht, wodurch die Lichtemission optimiert wird. In der Lochtransportschicht (*hole transport layer*, HTL) werden elektronenreiche Verbindungen, wie Triarylamine, beispielsweise TAPC oder TPD oder Carbazolderivate, zum Beispiel TCTA, verwendet.^[42] Die Elektronentransportschicht (*electron transport layer*, ETL) setzt sich eher aus elektronenarmen Materialien, wie beispielsweise Borverbindungen oder Bathophenanthrolin (Bphen), zusammen.^[43] Der Kern der OLEDs, die lichtemittierende Schicht, besteht aus einem Farbstoff, welcher zusätzlich von einem Wirtsmaterial (Host-Material) umgeben sein kann.

Durch das Anlegen einer externen Spannungsquelle wird ein elektrischer Fluss zwischen Kathode und Anode induziert. Hierbei werden an der Anode Elektronenlöcher bzw. an der Kathode Elektronen freigesetzt, welche sich aufgrund der anliegenden Potenzialdifferenz gerichtet hin zur entgegengesetzten Elektrode bewegen.^[44] Dieser Ladungstransport wird als Hüpfprozess (*hopping process*) bezeichnet und entspricht einer Kaskade aus Redoxprozessen. Die Elektronen bewegen sich entlang eines Energiegefälles von Molekül zu Molekül, was einem Reduktionsprozess entspricht. Die Elektronenlöcher hingegen wandern über formale Oxidationsprozesse entgegen einer Energiebarriere in Richtung Emissionsschicht. Durch Rekombinationsprozesse der Elektronen und Löcher werden in der Emissionsschicht Exzitonen ausgebildet. Beim Zerfall dieser Exzitonen in den Grundzustand wird Energie freigesetzt, welche im Idealfall in Form von Licht (Elektrolumineszenz) abgegeben wird.^[45]

1.3.1.1 Orthogonale Prozessierung

Heutzutage werden sowohl OLEDs als auch Solarzellen häufig über verschiedene Druckverfahren hergestellt und zählen somit zum Forschungsgebiet der gedruckten Elektronik.^[46] Die Herstellung elektronischer Bauelemente mittels Druckverfahren bietet einige Vorteile im Vergleich zu alternativen Herstellungsmethoden wie der Gasphasenabscheidung oder der Photolithographie, da sie wesentlich einfacher und damit kostengünstiger ist und eine größere Kontrolle und Flexibilität des Layouts erlauben.^[47] Zu den konventionelle Druckverfahren zählen beispielsweise der Tintenstrahl- und der Siebdruck.^[48] In den meisten gängigen Druckverfahren werden die jeweiligen Funktionsmaterialien als Tinten in Form von Lösungen oder Pasten verwendet. Organische Materialien bieten dabei den Vorteil gegenüber anorganischen Stoffen, dass sie in einem breiten Spektrum an Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität verarbeitet werden können und die gewünschte Löslichkeit gegebenenfalls über Modifikationen der Struktur gewährleistet werden kann. Beim Übereinanderdrucken verschiedener Materialien stellt jedoch oft die ähnliche Löslichkeit benachbarter Schichten ein Problem dar. Wenn eine getrocknete Schicht während des Druckprozesses mit der Tinte der nächsten in Kontakt kommt und diese Tinte ein Lösungsmittel enthält, in dem die untere Schicht ebenfalls löslich ist, kann es zu einer unerwünschten Anlösung der unteren Schicht kommen, bevor das Lösungsmittel verdunstet. Das Verdunsten des Lösungsmittels beeinträchtigt die Integrität der unteren Schicht und verschlechtert das Druckergebnis, was sich beim Übereinanderdrucken mehrerer Materialien durch den ganzen Stapel zieht. Dies erfordert bei Multimaterialstapeln eine gewisse Orthogonalität der Löslichkeit der einzelnen Materialien, die übereinandergestapelt werden. Diese Notwendigkeit der orthogonalen Prozessierung schränkt wiederum die Materialauswahl deutlich ein. Gleichzeitig ist es notwendig, eine hinreichend große Auflösung der gedruckten Strukturen bis in Nanometerbereiche zu gewährleisten. Außerdem ist auch auf eine Homogenität des Druckergebnisses zu achten.

1.3.2 Solarzelle

Im Zuge der Zunahme des Interesses an erneuerbaren Energien gewinnen Solarzellen, auch als Photovoltaikzellen bezeichnet, immer mehr an Bedeutung. Solarzellen sind Halbleiterbauelemente, die Sonnenlicht direkt in elektrische Energie umwandeln.^[49] Im Vergleich zu fossilen Brennstoffen stellen Solarzellen eine unerschöpfliche und erneuerbare Energiequelle dar. Die Umwandlung von Sonnenlicht in elektrische Energie basiert auf dem physikalischen Phänomen des photoelektrischen Effekts, bei dem Photonen Elektronen in einem Halbleitermaterial freisetzen, die anschließend zur Erzeugung eines elektrischen Stroms beitragen.

Nach der Entdeckung des photovoltaischen Effekts durch den französischen Physiker Alexandre-Edmond Becquerel im Jahr 1839 dauerte es mehr als ein Jahrhundert, bis 1954 die erste ausreichend effiziente Solarzelle von Bell Labs entwickelt wurde. Diese siliziumbasierte Solarzelle hatte einen Wirkungsgrad von etwa 6% und ebnete den Weg für die kommerzielle Nutzung von Photovoltaikzellen.^[50] Im Laufe der Zeit wurde die Technologie der Solarenergie kontinuierlich weiterentwickelt, sodass sich im Laufe der Zeit eine Vielzahl von unterschiedlichen Solarzellentypen etablierten, die sich in ihrem Aufbau, den verwendeten Materialien sowie ihrer Effizienz und ihrem Anwendungsbereich unterscheiden (**Abbildung 13**).^[51]

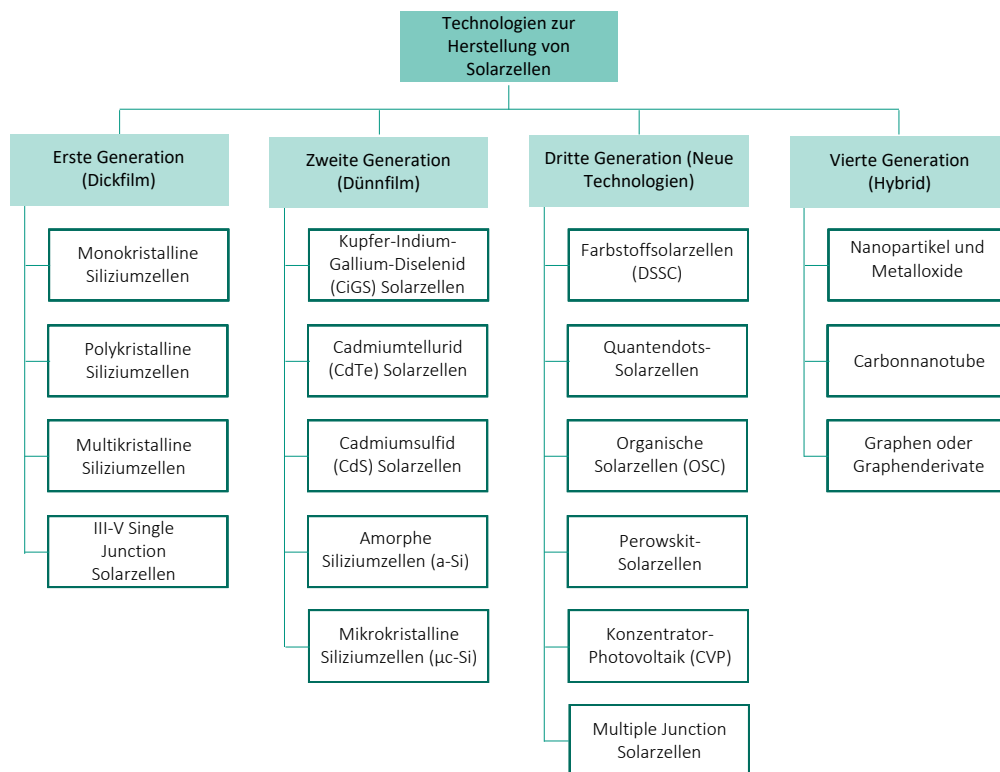


Abbildung 13: Übersicht verschiedener Photovoltaik-Arten nach derzeitigem Entwicklungsstand. Abbildung in Anlehnung an Pastuszak *et al.*^[51]

1.3.2.1 Organische Solarzellen

Solarzellen, die organische Moleküle oder Polymere als aktives Material zur Umwandlung von Licht in elektrische Energie verwenden, werden als organische Solarzellen (*organic solar cell*, OSC) bezeichnet. Verglichen mit anorganischen Solarzellen sind OSCs oft leichter, flexibler und kostengünstiger durch Niedrigtemperaturverfahren herstellbar. Allerdings weisen sie in der Regel eine geringere Effizienz und eine kürzere Lebensdauer auf.^[52] Die hohe Anpassungsfähigkeit der chemischen Struktur der verwendeten organischen Materialien verleiht den OSCs jedoch eine bemerkenswerte Vielseitigkeit, da durch gezielte Modifikationen der Struktur die Eigenschaften der OSCs variiert werden können und somit neue Anwendungsbereiche erschlossen werden können.

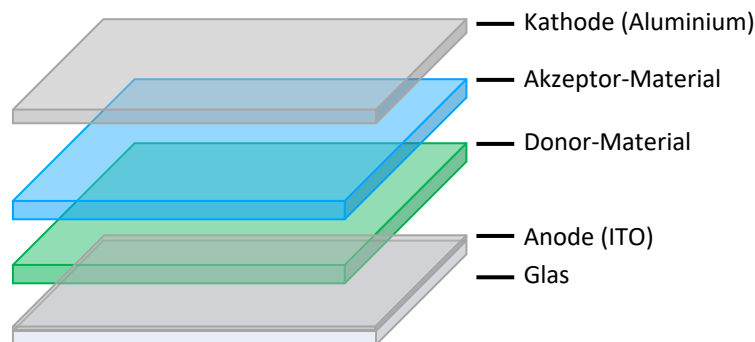


Abbildung 14: Einfachster schematischer Aufbau einer organischen Solarzelle.

Die Kernkomponente einer organischen Solarzelle ist die Photoaktive Schicht (Absorberschicht). Diese besteht aus einem Elektronenakzeptor (beispielsweise fullerenbasierte Verbindungen) und einem Elektronendonormaterial (häufig Thiophen-basierte Polymere), die zwischen zwei Elektroden eingebettet sind (**Abbildung 14**).^[52a, 53] Bei Lichteinstrahlung absorbiert das Donor-Material Photonen und bildet dabei Exzitonen (gebundene Elektron-Loch-Paare). Diese Exzitonen diffundieren durch das Donor-Material zur Grenzfläche zwischen Donor und Akzeptor. An dieser Grenzfläche erfolgt die Ladungstrennung: Ein Elektron wird vom Donor auf den Akzeptor übertragen, während das entstandene Loch im Donor verbleibt. Das Elektron bewegt sich anschließend durch den Akzeptor zur Anode, während das Loch durch den Donor zur Kathode wandert. Die gesammelten Ladungsträger an den Elektroden erzeugen dann einen elektrischen Strom, der genutzt werden kann.^[54] Die Effizienz dieser Energieumwandlung hängt von mehreren Faktoren ab, einschließlich der Materialwahl für Donor und Akzeptor, der Diffusionslänge der Exzitonen sowie der Effektivität der Ladungstrennung und dem Ladungstransport. Um einen effizienten Ladungstransfer zu garantieren, sollte das Akzeptor-Material beispielsweise ein niedriges unbesetztes Molekülorbital-Energieniveau (*lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO) haben, welches unter dem LUMO des Donor-Materials liegt.^[55]

2 Ziel der Arbeit

Aufbauend auf den Vorarbeiten von Andreas Klinkusch wurde im Rahmen dieser Arbeit die Durchführung von miniaturisierten chemischen Synthesen *via* Nano3D-Lasersystems untersucht. So konnte in den Vorarbeiten die Knoevenagel-Kondensation als proof-of-principle etabliert werden und die mögliche Anwendung des Nano3D-Druckers als High-Throughput-Screening Verfahren zur Herstellung von kombinatorischen Arrays aufgezeigt werden.^[8] Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag darauf, das Spektrum an verschiedensten miniaturisierten Reaktionen zu erweitern und aus den daraus resultierenden Ergebnissen ein Verständnis der Reaktionen zu manifestieren, welche Bedingungen sie erfüllen und welche Eigenschaften sie haben müssen, um für die miniaturisierte Synthese zugänglich zu sein. Hierfür wurden unterschiedliche Reaktionstypen auf ihre Umsetzbarkeit *via* laserinduzierten Materialtransfer untersucht. Zusätzlich benötigt es einen erfolgreichen Reaktionsnachweis der durchgeführten Reaktionen, weswegen im Rahmen dieser Arbeit gängige Analysemethoden, wie beispielsweise Massenspektroskopie oder NMR, mit dem Fernziel Kupplungsausbeuten zu bestimmen, etabliert werden sollten. Zuletzt sollten von den eingeführten Reaktionen mittels des Nano3D-Druckers durch Varianz der Edukte Bibliotheken an Reaktionsprodukten aufgebaut werden, um den Anwendungsbereich des Systems als High-Throughput-Screening Verfahren zu demonstrieren. In **Abbildung 15** ist der schematische Aufbau des Nano3D-Druckers für die miniaturisierten Synthese aufgezeigt.

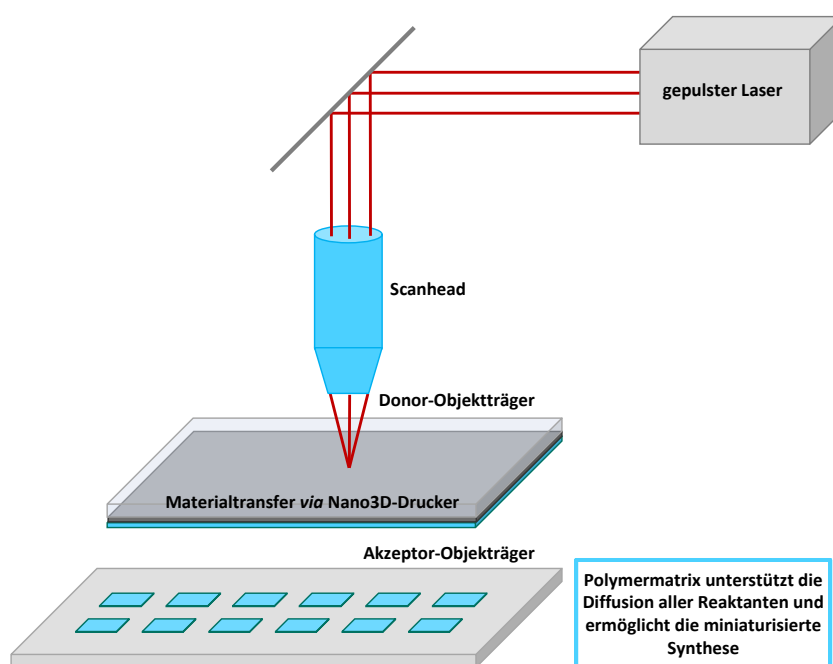


Abbildung 15: Schematischer Aufbau des Nano3D-Druckers für die miniaturisierten Synthese.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es die Eignung des Nano3D-Druckers als High-Throughput-Screening-Plattform für organische Funktionsmaterialien zu testen. Im Rahmen des EU-Projekts Nanostacks sollten dafür optoelektronische Bauelemente wie OLEDs und Solarzellen mittels Nano3D-Druck aufgebaut werden.^[3] Ziel dieses Projektes war es

durch die Kombination dieser Bauelemente zu einem Zwillingstapel ein Evaluationssystem für die Güte von Solarzellen zu entwickeln (**Abbildung 16**). Um die Adaption des Nano3D-Druckers für optoelektronische Bauelemente aufzuzeigen, wurde in der vorliegenden Arbeit der Lasertransfer solcher Materialien untersucht und das Grundprinzip durch den Aufbau eines Referenzsystems aufgezeigt.

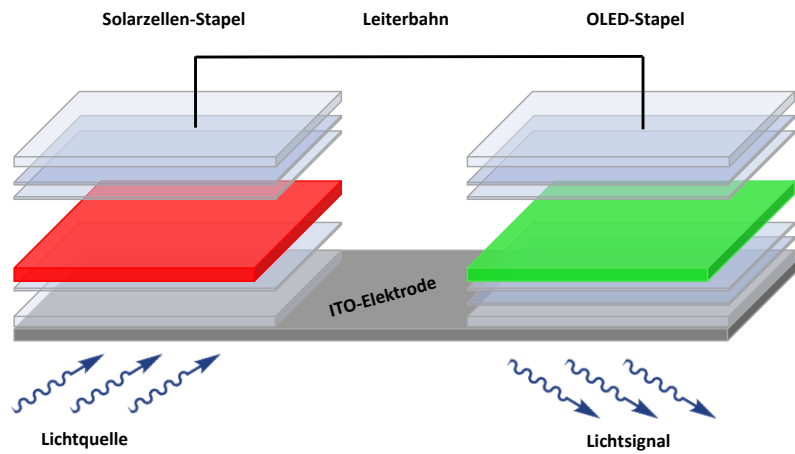
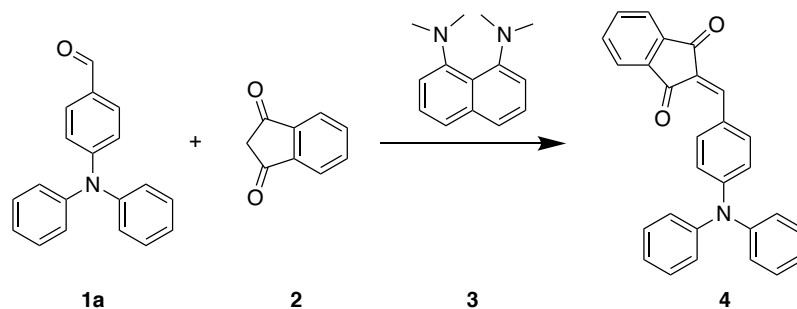


Abbildung 16: Visuelle Darstellung der Kernidee des EU-Projektes Nanostacks.

3 Hauptteil

3.1 Vorarbeiten

In vorherigen Arbeiten konnten am Institut für Mikrostrukturtechnologie (IMT) oberflächengebundene chemische Reaktionen, wie beispielsweise zahlreiche Merrifield-Synthesen, verschiedene ringspannungsgesteuerte Azid-Alkine-Cycloadditionen (SPAAC) oder Thiol/In-Reaktionen mit dem Nano3D-Drucker erfolgreich durchgeführt werden.^[2a] Das in der Doktorarbeit von Andreas Klinkusch etablierte Grundprinzip der Kompatibilität des Lasersystems mit ungebundenen chemischen Synthesen durch die Implementierung einer Knoevenagel-Reaktion dient als Grundlage der vorliegenden Dissertation. Beispielsweise konnte im Rahmen dieser vergangenen Arbeit die laserinduzierte, basenkatalysierte Kondensationsreaktion von 4-(Diphenylamino)benzaldehyd (**1a**) mit 1,3-Indandion (**2**) zum Fluorophor **4** eingeführt werden (**Schema 1**).^[8]



Schema 1: Reaktionsschema der basenkatalysierten Knoevenagel-Kondensation von **1a** und **2** zu **4**.

Die Bildung des Produkts wurde sowohl massenspektrometrisch als auch mittels Fluoreszenzbildgebung nachgewiesen. Zur Demonstration wurde die Synthese im Rahmen dieser Arbeit erneut durchgeführt. Dazu wurden die Edukte nacheinander in Form der Strukturformel des zu erwartenden Produkts auf die Akzeptoroberfläche gedruckt. Das zugrunde liegende Lasermuster wurde mit Hilfe des Programms MatLab erzeugt. Nach abgeschlossenem Übertrag der Edukte wurde die Slide über Nacht bei 100 °C inkubiert und anschließend mit dem AxioScan7 ausgewertet. Das Resultat ist in **Abbildung 17** dargestellt.

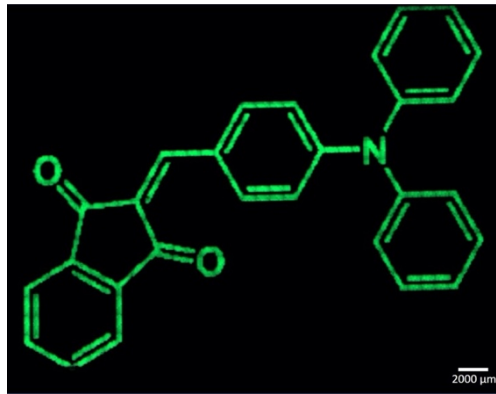


Abbildung 17: Axioscan7 Aufnahme der Nachstellung der laserinduzierten Synthese des Fluorophors **4** nach Klinkusch.^[8] Anregung: EGFP 475 nm. Vergrößerung: 5x. Auflösung: 1.30 μm x 1.30 μm .

Durch die mehrfache Durchführung dieser laserinduzierten Reaktion auf einem Objektträger konnte Klinkusch einen hochdichten Molekülarray bestehend aus 18.720 Spots erzeugen (**Abbildung 18**). Das Molekülarray zeigte eine hohe Reproduzierbarkeit der durchgeführten Reaktionsansätze, da 99% der Spots ein nahezu identisches Aussehen aufwiesen. Lediglich wenige Defektstellen, verursacht durch Staubverunreinigungen, konnten beobachtet werden. Somit konnte mit diesem Experiment die Eignung des Nano3D-Druckers als zuverlässige Syntheseplattform für hochdichte Molekülarrays aufgezeigt werden.^[8]

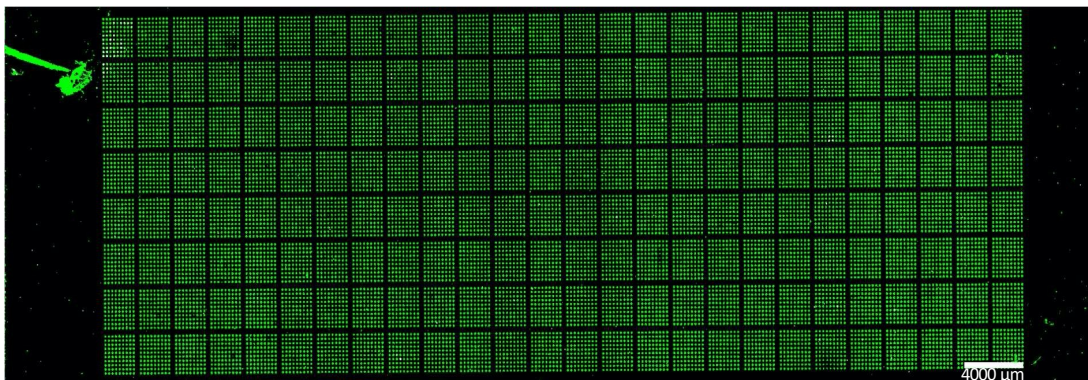


Abbildung 18: Fluoreszenz-Aufnahme einer der laserinduzierten Synthese von **4** mit 18.720 übertragenen Reaktionssspots. Aufnahmeparameter: Anregung: 488 nm. Emissionsfilter: 615 \pm 10 nm.^[8]

In den Vorarbeiten von Barbara Ridder wurden laserinduzierte, oberflächengebundene UGI-Reaktionen erfolgreich mit Hilfe des Nano3D-Druckers durchgeführt. Die UGI-Reaktion, eine Multikomponentenreaktion, zeichnet sich durch ihre hohe Toleranz gegenüber unterschiedlichen Substraten aus und ist daher besonders gut für den Aufbau kombinatorischer Substratbibliotheken geeignet. Multikomponentenreaktionen stellen daher besonders vielversprechende Ansätze dar, um das Potenzial des Nano3D-Druckers für die kombinatorische Synthese zu demonstrieren. In den Vorarbeiten von Barbara Ridder wurden bereits verschiedene Materialkombinationen für die oberflächengebundene UGI-Reaktion erfolgreich getestet (**Abbildung 19**).

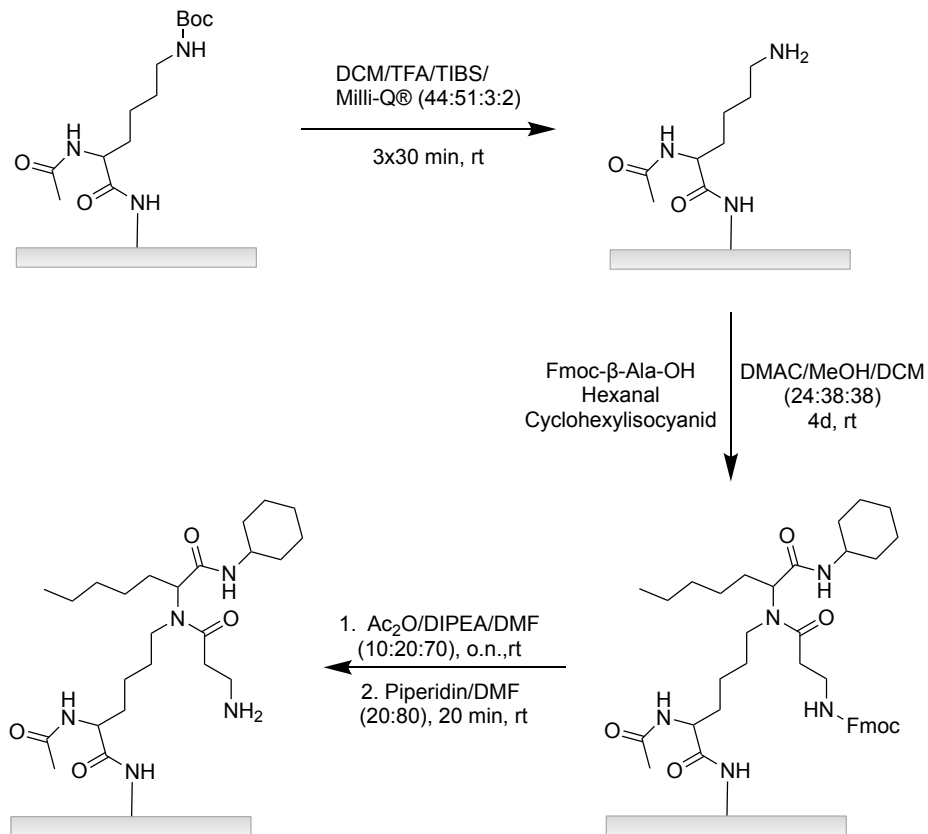


Abbildung 19: Reaktionsschema der oberflächengebundenen UGI-Reaktion.^[2b]

Außerdem konnte gezeigt werden, dass im Anschluss an die Funktionalisierung mittels UGI-Reaktion ein fortwachsendes Peptid aufgebaut werden kann. In diesen Vorarbeiten war es allerdings nicht möglich, eine oberflächenungebundene Funktionalisierung durch den Nano3D-Drucker zu erzielen.^[2b]

3.2 Material- und Reaktionsanforderungen für die laserinduzierte Synthese

Im Vergleich zu herkömmlichen chemischen Synthesen im Laborformat ist die Auswahl an möglichen Reaktionen bzw. Ausgangsmaterialien für die miniaturisierten Synthese mittels Nano3D-Drucker eingeschränkt. Damit eine Adaption einer chemischen Synthese auf das verwendete Lasersystem möglich ist, müssen chemische Reaktion bestimmte Anforderungen erfüllen:

Bei der Auswahl der Reaktion ist es entscheidend, dass die beteiligten Reaktionspartner in flüchtigen Lösungsmitteln wie DCM oder Chloroform löslich sind. Dies ist Voraussetzung für die Herstellung von homogenen Donoroberflächen, da die Stoffe in ausreichender Menge in der Beschichtungslösung gelöst vorliegen müssen. Substanzen, die lediglich in polar protischen Lösungsmitteln löslich sind, sind in Kombination mit der standardmäßig eingesetzten Transfermatrix SLEC nicht geeignet, da die Löslichkeit des Polymers in diesen Lösungsmitteln stark eingeschränkt ist. Alternativ können jedoch andere polymere Transfermatrizen verwendet werden, was jedoch zusätzlichen Optimierungsaufwand erfordert. Die ausgewählten Reaktionspartner sind idealerweise sauerstoff- und feuchtigkeitsstabile Feststoffe, die weder hitzelabil noch zu flüchtig sind. Die Verwendung von Flüssigkeiten birgt das Risiko, dass durch die Wärmeentwicklung während des Transfers das Material vollständig verdampft oder es zu ungewollten Kontaminationen auf dem gesamten Objektträger kommt, was den gezielten Lasertransfer erheblich erschweren oder unmöglich machen kann. Die Transfermatrix hat bis zu einem gewissen Grad eine schützende Funktion, allerdings kann es spätestens während des Transfers durch Verdampfen des Stoffes oder durch den Kontakt mit Sauerstoff oder Feuchtigkeit zu einem Misslingen des Übertrags kommen. Da das Transferverhalten materialabhängig ist, muss es für jede Substanz individuell getestet werden. Zur Optimierung des Transfers werden vor Beginn jeder Synthese die einzelnen Reaktionspartner auf eine unbehandelte Glasoberfläche transferiert. Dies erfolgt in Form einer Spotmatrix, bei der die Laserleistung und Pulsdauer variiert werden. Die Auswertung erfolgt mittels Mikroskopie sowie vertikaler Weißlichtinterferometrie. Die optimalen Laserparameter werden dabei anhand der höchsten und homogensten Spots innerhalb dieser Matrix bestimmt.

Es ist zudem von Vorteil, wenn die Reaktion robust ist, unter milden Bedingungen und mit hohen Ausbeuten durchgeführt werden kann. Eine zentrale Anforderung für die laserinduzierte Synthese besteht darin, dass die Reaktion ohne zusätzliche Aufarbeitung oder Waschschrte abläuft. Sobald die Akzeptoroberfläche mit Lösungsmitteln in Kontakt kommt, werden alle Moleküle an der Oberfläche gelöst und von dem Akzeptor abgewaschen, da diese nicht an die Oberfläche gebunden sind. Zusätzlich wäre durch das Herunterspülen von der Arrayoberfläche der Zeitpunkt der Reaktion ungewiss und nicht mehr unterscheidbar, ob die Reaktion bereits auf der Slide oder erst zum Zeitpunkt des Herunterspüln stattgefunden hat. Daher muss ein orts aufgelöster Nachweis auf der Arrayoberfläche durchgeführt werden.

Für die Analyse der durchgeführten Synthesen stehen nur eine limitierte Auswahl an Methoden zur Verfügung, da konventionelle Verfahren wie die NMR-Spektroskopie aufgrund der geringen Stoffmengen nicht anwendbar sind. Außerdem ist wie bereits erwähnt, eine orts aufgelöste Detektion der Reaktionsprodukte notwendig, d.h. eine Detektion, ohne sie von der Oberfläche zu lösen. In Vorarbeiten wurden sowohl zur Analyse von oberflächengebundenen Peptidarrays als auch von Arrays ungebundener Moleküle Fluoreszenzbildgebungsverfahren genutzt.^[8] Für diese Synthesen war es notwendig, dass das gebildete

Reaktionsprodukt über eine intrinsische Fluoreszenz verfügt, während die Ausgangsstoffe selbst nicht fluoreszent sein durften, um eine eindeutige Unterscheidung zu ermöglichen.^[8] Die Einführung eines massenspektrometrischen Nachweises (MALDI-MS) hebt diese Anforderung an die Synthese auf, da nahezu alle Reaktionen durch den Massennachweis zuverlässig nachgewiesen werden können.

3.2.1 Optimierung der Transferparameter

Aus vorherig durchgeführten Arbeiten im Arbeitskreis lässt sich ableiten, dass es keine allgemein gültige Materialeigenschaft gibt, von welcher der Materialtransfer abhängig ist. In diesen Untersuchungen konnten keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen den Übertragshöhen und einzelnen stoffspezifischen Eigenschaften, wie Polarität, Schmelzpunkt oder Molekulargewicht, gefunden werden. Es besteht zwar ein direkter Zusammenhang zwischen dem Materialtransfer und der Schichtdicke der Donorbeschichtung, welche wiederum von der Konzentration des Transfermaterials in der Beschichtungslösung abhängt, jedoch ist der Transfer stark materialabhängig und variiert von Substanz zu Substanz. Dies wurde beispielsweise anhand deutlich unterschiedlicher Spothöhen für verschiedene Aminosäuren unter identischen Transferbedingungen beobachtet, wie in der Dissertation von Andreas Klinkusch und der Masterarbeit von Clarine Gedigk dargestellt wurde.^[8, 56]

Um bestmögliche Bedingungen für die miniaturisierten Synthese zu schaffen, muss daher jedes Ausgangsmaterial zunächst auf den laserinduzierten Materialtransfer getestet werden und die substanzspezifischen Transferparameter optimiert werden. In den bereits erwähnten Vorarbeiten wurde ein „Transferrahmen“ für den Übertrag eingeführt.^[8] Durch den Austausch des verwendeten Lasers kann nun auch bei noch höheren Parametern Material transferiert werden, ohne dass es zu Verbrennungsprozessen der Kapton®-Folie oder anderweitigen Komplikationen während des Transfers kommt. Aus diesem Grund wurde dieser Rahmen nochmals erweitert und für das Parameterscreening die in **Abbildung 20** aufgezeigten Laserleistungen und Belichtungszeiten zur Optimierung verwendet.

Jeder Parameterkombination wurde zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit in einer 5 x 5 Matrix gedruckt, wobei die Zentren der Spots jeweils einen Abstand von 0.25 mm zueinander aufweisen. Die gewählte Matrixgröße sowie der Abstand der Druckpunkte sind optimal für die Untersuchung der Druckqualität mittels Weißlichtinterferometer, da so jede 5 x 5 Matrix eine perfekte VSI-Aufnahme erzeugt. In der Abbildung sind diese Matrizen stellvertretend durch einzelne Punkte dargestellt. Ein herausforderndes Problem bei der Beurteilung der Druckqualität ist, dass viele der übertragenen Substanzen zur Kristallbildung neigen, was eine quantitative Bestimmung der Übertragsmenge nur erschwert oder gar nicht möglich macht. Daher erfolgt die Abschätzung der optimalen Druckparameter teilweise nur anhand der optischen Auswertung der VSI-Aufnahmen.

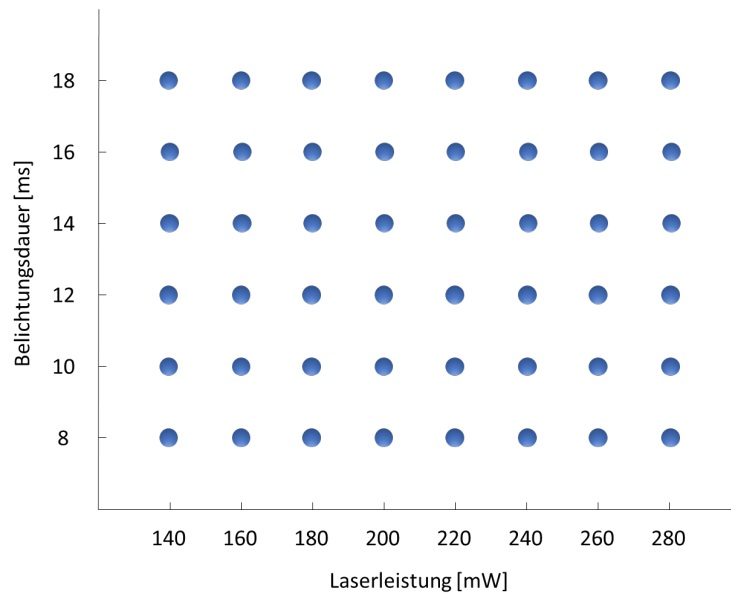


Abbildung 20: Darstellung der Parametermatrix zur Optimierung des Übertrags. Jeder Punkt ist stellvertretend für eine Fläche von 5 x 5 Punkten.

In **Abbildung 21** werden die optimierten Transferparameter zweier Materialien exemplarisch aufgezeigt. Zur Veranschaulichung der stoffspezifischen Materialabhängigkeit, wurden 4-Dimethylaminozimtaldehyd (**a**), **1b**) als Beispiel für ein gut druckbares Material und 2-Aminopyrazin (**b**), **6a**) als schlecht übertragbares Material ausgewählt. Der Zimtaldehyd **1a** zeigt ein sehr homogenes, kreisförmiges Spotmuster, wobei bereits bei niedrigen Parametern Spothöhen von über 100 nm erreicht werden. Durch die Variation der Druckparameter können sowohl die Höhen als auch die Durchmesser der Spots weiter beeinflusst werden. Der Materialübertrag erfolgt hier immer in einem regelmäßiges Spotmuster. Im Gegensatz dazu weist der Übertrag von 2-Aminopyrazin (**6a**) eine wesentlich schlechtere Druckqualität auf. Selbst bei höheren Energien werden lediglich Spots mit einer Höhe von etwa 30 nm erzeugt, die kein gleichmäßiges, zuckerhutförmiges Muster zeigen, sondern eher eine unregelmäßige, gebirgsähnliche Struktur aufweisen. Bei niedrigen Parametern ist der Übertrag kaum nachweisbar und erreicht mit der VSI-Messung nur noch eine Höhe von etwa 10 nm.

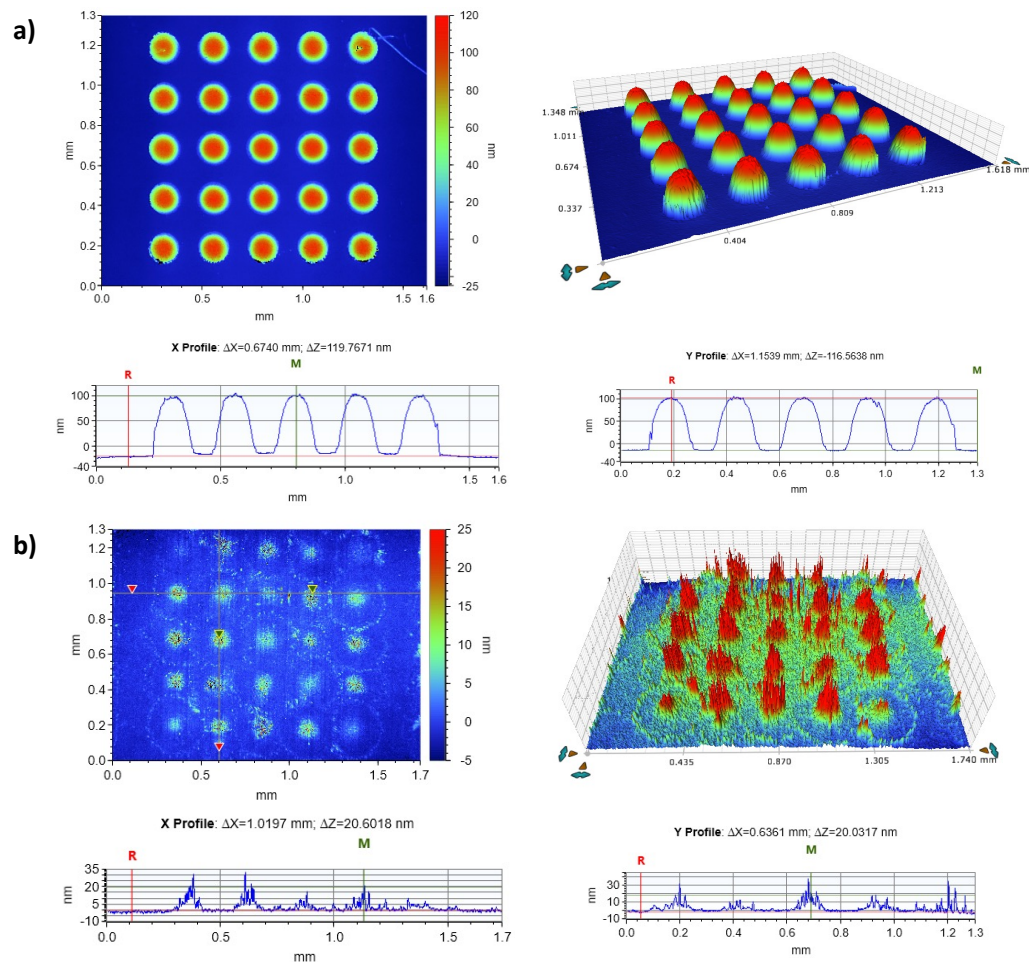


Abbildung 21: Beispielhafte VSI-Aufnahmen der übertragenen Materialien **a)** 4-Dimethylaminozimtaldehyd (**1b**, Laserpower 180 mW, Pulsdauer: 10 ms) und 2-Aminopyrazin **b)** (**6a**, Laserpower: 260 mW, Pulsdauer: 16 ms) zur Darstellung der Materialabhängigkeit des Lasertransfers.

3.3 Reaktionsnachweis im miniaturisierten Format

Einer der Kernaspekte der laserinduzierten Synthesen, sowie der Synthesechemie im Allgemeinen, besteht darin, nach der chemischen Umsetzung der Ausgangsstoffe einen erfolgreichen Reaktionsnachweis des zu erwartenden Produkts zu erbringen. Dieser Nachweis bestätigt den erfolgreichen Ablauf der Reaktion, somit die Bildung des gewünschten Produkts und ist essenziell als wissenschaftlicher Beleg. In vorherigen Arbeiten wurde der Nachweis von unterschiedlichen oberflächengebundenen Reaktionen, sowie der ungebunden laserinduzierten Knoevenagel-Reaktion mittels Fluoreszenz-Scanner eingeführt.^[2a, 8] Hierfür wurde der Scanner InnoScan1100-AL der Firma InnopSys verwendet. Der bis dato verwendete Scanner war auf die Anregungswellenlängen 488 nm, 532 nm und 635 nm beschränkt, was die Auswahl der möglichen Reaktionen auf solche limitiert. So können Fluorophore, welche beispielsweise im UV-Bereich angeregt werden, nicht mit diesem Fluoreszenzmikroskop erfasst werden. Um den Anwendungsbereich der Wellenlängen zu erweitern, wurde in dieser Arbeit die Verwendung des AxioScans7 (Carl Zeiss AG) zur Fluoreszenzanalyse für die miniaturisierte Synthese eingeführt. Dieser Fluoreszenzscanner deckt den gesamten UV-VIS Bereich ab, indem er sieben unterschiedlicher Anregungsquellen verwendet (Anregung: 385 nm – 735 nm) und ist in **Abbildung 22** dargestellt.



Abbildung 22: Der AxioScan7 in seiner Laboreinrichtung am IMT. Das Fluoreszenzmikroskop ermöglicht die automatisierte hochauflösende Analyse von Objektträgern.

Die alleinige Verwendung der Fluoreszenzanalyse stellt keinen ausreichenden und vor allem keinen eindeutigen oder quantitativen fundierten Reaktionsnachweis dar. Zwar kann der Vergleich mit bekannten Referenzwerten der Emission- und Absorption des erwarteten Fluorophors ein Hinweis darauf geben, ob das erwartende Produkt synthetisiert wurde, jedoch können beispielsweise auch Nebenreaktionen oder Interaktionen der Ausgangsmaterialien mit der Matrix ähnliche Signale erzeugen und so zu falsch positiven Ergebnissen führen. Darüber hinaus schränkt die Notwendigkeit der Fluorophorbildung die Auswahl der möglichen Reaktionen bei dieser Analyseverfahren erheblich ein.

In seiner Dissertation konnte Andreas Klinkusch in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Carsten Hopf (UMM Mannheim) das grundlegende Prinzip eines orts aufgelösten Reaktionsnachweises mittels MALDI-MS-Imaging für die laserinduzierte Knoevenagel-Reaktion demonstrieren.^[8] Da MALDI-Imaging eine aufwendige Analyseverfahren darstellt, die nicht routinemäßig zur Analyse einer großen Anzahl von Objektträgern eingesetzt werden kann und vor Ort nicht durchgeführt werden kann, sollte eine weniger aufwendige Analyseverfahren eingeführt werden.^[57] Da der Reaktionsnachweis orts aufgelöst auf dem Objektträger stattfinden muss, sind Analyseverfahren, wie ESI, FAB oder HPLC-MS, welche eine Prozessierung der Probe erfordern, für diese Anwendung nicht geeignet.^[58] Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine schnelle und einfach umsetzbare Nachweismethode etabliert. Durch das Einfräsen passender Vertiefungen für die Reaktionsträger in ein kommerziell erhältliches MALDI-Target der Firma Shimadzu konnte eine aufwendige Probenprozessierung vermieden werden und die Analyse selbst durchgeführt werden. Zur Durchführung des Reaktionsnachweises wird im Anschluss an die miniaturisierte Synthese der Akzeptor gezielt an den gewünschten Reaktionsspot mit einer Maldi-Matrix (z.B. 2,5-Dihydroxybenzoesäure, DHB) bedruckt und anschließend mittels MALDI-TOF analysiert. Ein eingebautes Kamerasystem ermöglicht das gezielte Ansteuern von

Reaktionsbereichen (ca. 1 mm^2) und somit auch die Auswertung von Arrays, da präzise unterschiedliche Reaktionsbereiche voneinander getrennt untersucht werden können. In **Abbildung 23** ist das in dieser Arbeit verwendete MALDI-Target aufgezeigt.

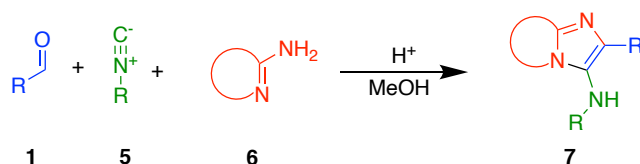


Abbildung 23: Für den Nachweis der miniaturisierten Synthese angepasstes MALDI-Target der Firma Shiamdzu.

3.4 Miniaturisierte Synthesen

3.4.1 Groebke-Blackburn-Bienaymé-Reaktion:

Die Groebke-Blackburn-Bienaymé-Reaktion (GBB-3CR) gehört zur Reaktionsklasse der isocyanidbasierten Multikomponentenreaktionen (IMCRs) und wird zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen, speziell Imidazo[1,2-*a*]heterozyklen, verwendet.^[59] Innerhalb dieser Reaktionsklasse nimmt die GBB-Reaktion eine Sonderrolle ein, da sie, im Gegensatz zu anderen IMCRs (z.B. Ugi oder Passerini), keine linearen Produkte, sondern heterocyclische Gerüststrukturen hervorbringt.^[60] Typischerweise verläuft die GBB-Reaktion unter Katalyse von Lewis-Säuren, wobei ein Aldehyd, ein aromatisches Amidin und ein Isocyanid zu Imidazo[1,2-*a*]heterozyklen reagieren.^[59a] Diese Motive verfügen über eine starke inhärente Fluoreszenz und durch die Variation der Ausgangsstoffe lässt sich auf einfache Weise eine kombinatorische Bibliothek von Fluorophoren mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften herstellen.^[61] Aufgrund dieser Eigenschaften ist die GBB-Reaktion besonders für den Einsatz in miniaturisierten Synthesen zur Erstellung kombinatorischer Arrays geeignet. **Schema 2** zeigt das allgemeine Reaktionsschema einer GBB-3CR.

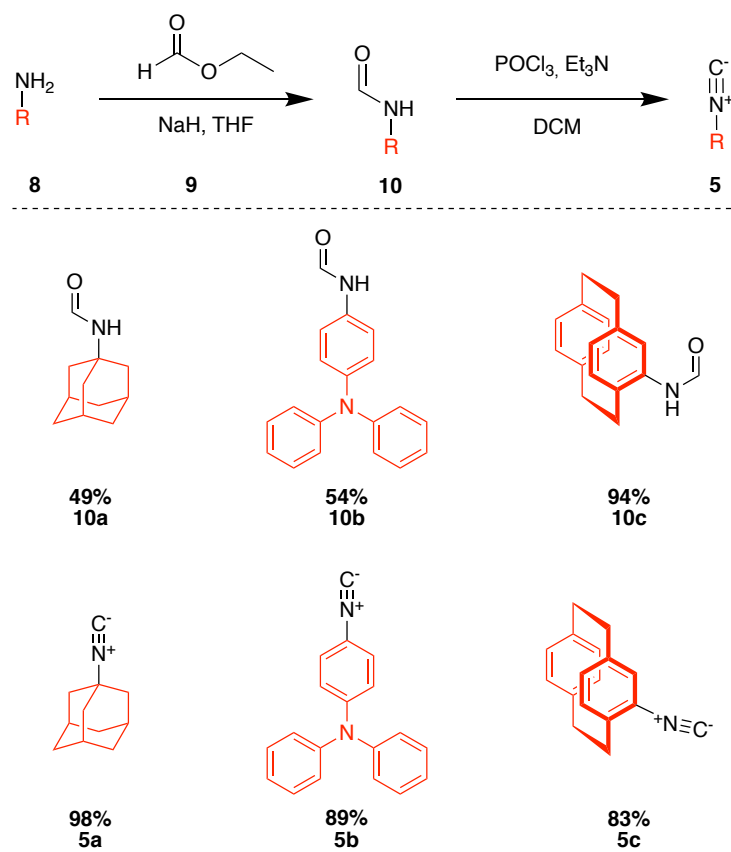


Schema 2: Allgemeines Reaktionsschema einer GBB-3CR. **Blau:** Aldehyd; **Rot:** Amidin; **Grün:** Isocyanid.

Der von Bienaymé et al. beschriebene und allgemein anerkannte Reaktionsmechanismus verläuft über die Bildung eines Iminium-Ions, das durch eine säurekatalysierte Kondensation zwischen dem Aldehyd **1** und der Aminogruppe des Amidins **6** entsteht. Daraufhin erfolgt eine konzertierte [4+1]-Cycloaddition des Isocyanids **5**, die zur Entstehung eines intermediären Imin führt. Im letzten Schritt wird diese Zwischenstufe durch eine 1,3-H-Verschiebung in den finalen Imidazo[1,2-*a*]heterozyklus überführt. Die Reaktion wird typischerweise in polaren, protischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser unter Zugabe katalytischer Mengen einer Säure durchgeführt.^[59a]

3.4.1.1 Synthese der Isocyanide

Kommerziell erhältliche Isocyanide liegen mehrheitlich in flüssiger Form vor. Da jedoch, wie im Kapitel 3.2 beschrieben, für die miniaturisierte Synthese die Verwendung von Feststoffen bevorzugt wird, wurden im Rahmen dieser Arbeit zunächst geeignete Isocyanide ausgehend von den entsprechenden Aminverbindungen synthetisiert (Schema **3**). Im ersten Schritt wurden die ausgewählten Amine mit Ethylformiat (**9**) und Natriumhydrid zum Formamid (**10**) umgesetzt.^[62] Anschließend erfolgt durch eine Dehydrierung mit Phosphoroxchlorid eine Umsetzung zu dem entsprechenden Isocyanid **5a-5c**.^[63] Auf diesem Wege konnte das kristalline aliphatische Isocyanid **5a** sowie die aromatischen Verbindungen **5b** und **5c** in guten Ausbeuten isoliert werden.

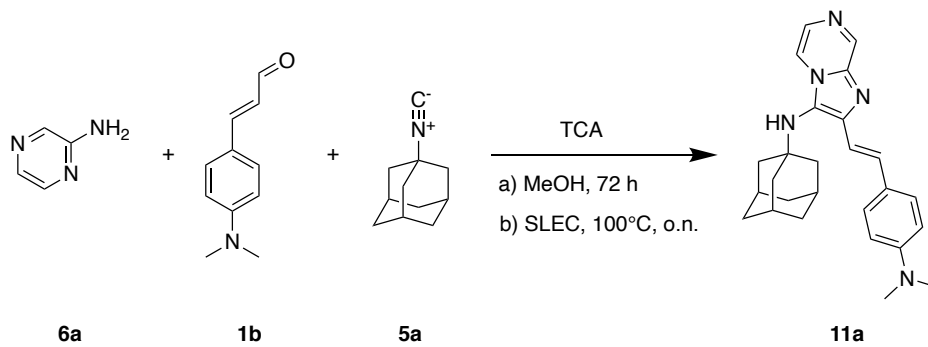


Schema 3: Allgemeines Reaktionsschema der synthetisierten Isocyanide **5a-5c** ausgehend vom entsprechendem Amin.

3.4.1.2 Laserinduzierte Synthese mit festen Komponenten

Die erste untersuchte Reaktion war die in **Schema 4** aufgezeigte Groebke-Blackburn-Bienaymé-Reaktion. In Anlehnung an die Dissertation von Dr. Mareen Stahlberger wurde zunächst die Referenzsynthese im Kolben durchgeführt und das Produkt hinsichtlich auf seiner physikalischen Eigenschaften zu charakterisieren.^[62] Die Auswahl der Ausgangsmaterialien erfolgte auf Basis mehreren Kriterien: Sie erfüllen die Anforderungen für die miniaturisierte Synthese, weisen ein hohes Potenzial zur Bildung von Luminophoren auf und sind kostengünstig verfügbar. Üblicherweise werden bei der GBB-3CR protische Säuren wie Perchlorsäure oder Lewis-Säuren (z.B. Sc(OTf)₃) eingesetzt, deren Verwendung für die miniaturisierte nur erschwert möglich ist. Stattdessen wurde Trichloressigsäure (**12**, TCA) als alternative Säure eingesetzt.

Im Anschluss an die Referenzsynthese wurden, wie im Kapitel 3.2.1 beschrieben, die optimalen Transferparameter der Ausgangsmaterialien ermittelt, die miniaturisierte Synthese mit diesen Parametern durchgeführt und das Produkt sowohl mittels Fluoreszenz-Scanning-Mikroskop als auch massenspektrometrisch analysiert.



Schema 4: Reaktionsschema der GBB-3CR von **11a**. **a)** Reaktionsbedingungen der Kolbensynthese; **b)** Reaktionsbedingungen der miniaturisierten Synthese.

Die Ausgangsmaterialien wurden in unterschiedlichen Kombinationen übereinandergeschichtet, wobei die Druckreihenfolge keinen Einfluss auf den Reaktionsverlauf hatte und alle getesteten Kombinationen zur gewünschten Produktbildung führten. Die in **Abbildung 24** aufgezeigte Druckreihenfolge wurde in nachfolgenden Experimenten als Standardverfahren gewählt. Diese Entscheidung basierte auf einer optischen Beurteilung der erzeugten Spots.

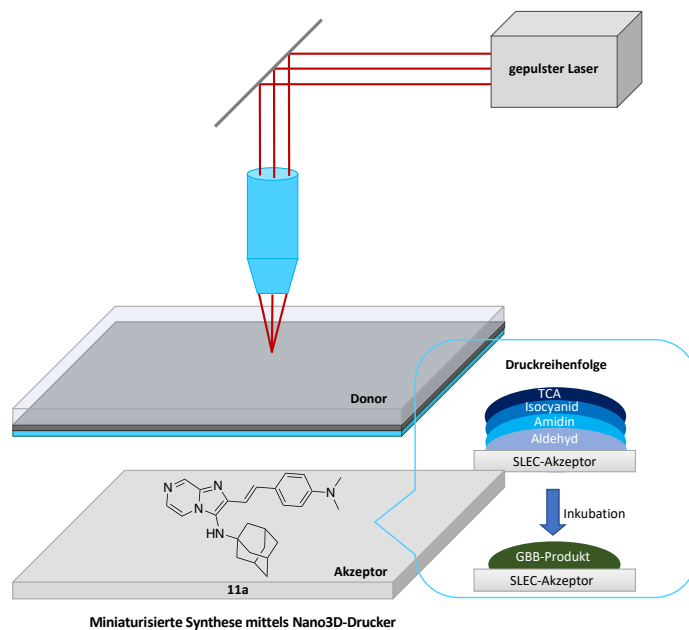


Abbildung 24: Schematischer Aufbau der laserinduzierten Synthese von **11a** inklusive der Druckreihenfolge und dem Funktionsprinzip der miniaturisierten Synthese.

Nach dem laserinduzierten Materialtransfer, welcher im Layout der Summenformel des erwarteten Produkts erfolgte, wurde der Objektträger zur Durchmischung der Ausgangsmaterialien für 24 h bei 100 °C im Ofen inkubiert. Zur Erstellung des Layouts wurde das Programm MatLab verwendet. Die induzierte Durchmischung ermöglicht die chemische Umsetzung der Ausgangsmaterialien zum gewünschten Produkt. Nach Beendigung der Reaktion erfolgte der Reaktionsnachweis zunächst mit Hilfe eines Fluoreszenz-Scanning-Mikroskops (**Abbildung 25**) und anschließend durch Massenspektrometrie.

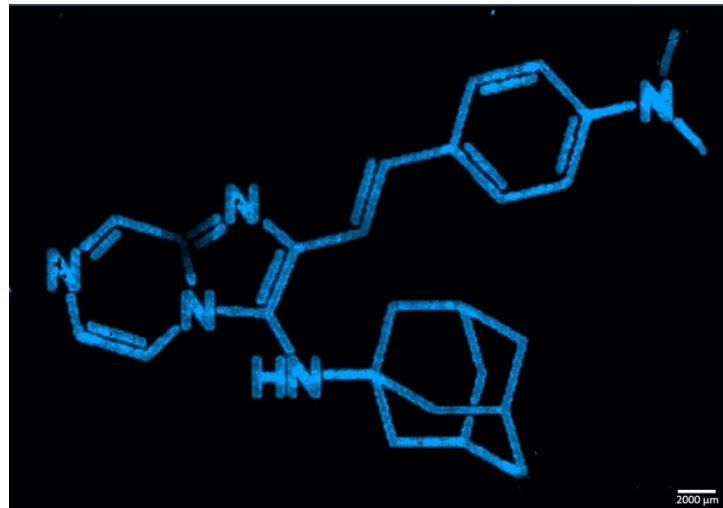
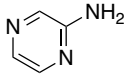
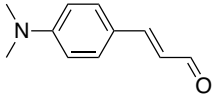
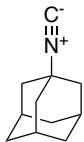
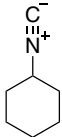
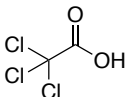


Abbildung 25: Fluoreszenzaufnahme (AxioScan 7, Anregung: DAPI 385 nm) der laserinduzierten GBB-3CR von **11a** nach der Inkubation im Ofen. Vergrößerung: 5x. Auflösung: 1.30 µm x 1.30 µm.

Das Absorptionsmaximum des synthetisierten Produkts liegt bei 395 nm. Die Anregung im Scanning-Mikroskop erfolgte bei 385 nm, was nahe am Absorptionsmaximum von **11a** liegt. Wie erwartet, konnte durch das intensive Fluoreszenzsignal des gebildeten Luminophors die Summenformel des Produkts visualisiert werden, was auf eine erfolgreiche Synthese des GBB-Fluorophors hinweist. Die Fluoreszenzanalyse allein ist jedoch kein ausreichender Reaktionsnachweis für die Bildung des Fluorophors **11a**. Das Fluoreszenzsignal könnte theoretisch auch durch Wechselwirkungen der Edukte mit der SLEC-Matrix oder durch unerwünschte Nebenreaktionen verursacht werden. Daher wurde der Objektträger im Anschluss massenspektrometrisch analysiert. Hierfür wurde zunächst die MALDI-Matrix 2,5-Dihydroxybenzoesäure mittels Nano3D-Drucker auf die bereits gedruckten Spots aufgetragen und der Objektträger im Anschluss *via* MALDI-MS analysiert. Der Vergleich des resultierenden Spektrums mit dem Spektrum der in Lösung synthetisierten Referenz bestätigte eindeutig die Bildung des GBB-Produkts **11a**.

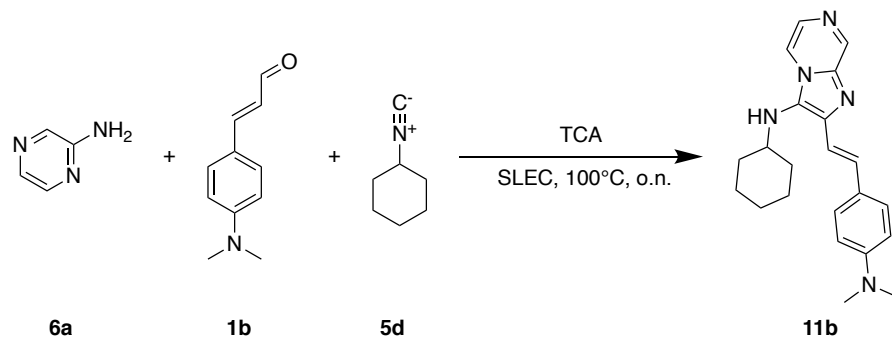
Ebenfalls wurde die laserinduzierte GBB-3CR auch von 4-(Diethylamino)salicylaldehyd (**23a**) als Einzelreaktion durchgeführt. Der Materialtransfer dieser Verbindung wurde im Rahmen der Cumarin-Synthese optimiert (**Kapitel 3.4.2**). Das erwartete Reaktionsprodukt konnte ebenfalls eindeutig massenspektrometrisch nachgewiesen werden, wodurch die allgemeine Anwendbarkeit dieser Reaktion nochmals bestätigt wurde.

Tabelle 1: Übersicht der verwendeten Materialien für die miniaturisierten GBB-3CR von **11a**, einschließlich der optimierten Transferparameter.

Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	 2-Aminopyrazin (6a)	260	16	DCM
2	 4-(Dimethylamino)zimaldehyd (1b)	180	10	DCM
3	 1-Adamantylisocyanid (5a)	240	14	DCM
4	 Cyclohexylisocyanid (5d)	180	12	DCM
5	 Trichloressigsäure (12)	180	10	DCM

3.4.1.3 Laserinduzierte Synthese mit einer flüssigen Komponente

Nachdem die GBB-3CR für ausschließlich feste Komponenten erfolgreich etabliert wurde, wurde die miniaturisierte Synthese unter der Verwendung eines flüssigen Isocyanids durchgeführt. Hierfür wurde die in **Schema 5** aufgezeigte Reaktion von Cyclohexylisocyanid (**5d**), 2-Aminopyrazin (**6a**) und 4-(Dimethylamino)zimaldehyd (**1b**) untersucht. Ein potenzielles Problem bei der Verwendung von flüssigen Materialien besteht darin, dass die zu übertragende Substanz möglicherweise schon vor oder während dem Transfer vollständig verdampfen könnte. Die eingesetzte Transfermatrix SLEC sollte jedoch grundsätzlich als Schutzschicht fungieren und die Flüssigkeit ausreichend lange einbetten, um eine erfolgreiche Durchführung zu ermöglichen. Die potenzielle Verwendung flüssiger Reagenzien würde das Reaktionsspektrum für die miniaturisierte Synthese maßgeblich erweitern.



Schema 5: Reaktionsschema der säurekatalysierte GBB-3CR von Cyclohexylisocyanid (**5d**), 2-Aminopyrazin (**6a**) und 4-(Dimethylamino)zimaldehyd (**1b**) zu **11b**.

Diese Schutzfunktion der Matrix konnte sowohl durch die erfolgreiche Synthese mit einem frisch hergestellten Isocyanid-Donor, als auch durch erfolgreiche Synthesen mit Donoren, die über einen längeren Zeitraum gelagert wurden, bestätigt werden. So konnte das Reaktionsprodukt **11b** auch bei der Verwendung von 1, 3 und 24 Stunden alten Donoren massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Bei der Verwendung eines Donors, welcher sieben Tage gelagert wurde, konnte hingegen kein Reaktionsumsatz mehr nachgewiesen werden. Im Vergleich zu dem generierten Fluoreszenzbild der miniaturisierten Synthese des Fluorophors **11a** (**Abbildung 24**) weist die Fluoreszenzaufnahme des Fluorophores **11b** (**Abbildung 26**) deutliche Verwischungen und Inhomogenitäten im gedruckten Bild auf. Diese Effekte sind auf die Verwendung des flüssigen Isocyanids **5d** zurückzuführen. Eine Verbesserung der Druckqualität könnte durch die Verwendung eines Abstandshalters erzielt werden. Hierfür können an den Rändern des Akzeptor Nanometer dünne Metallfolien aufgelegt werden. Dies führt dazu, dass der Donor nicht direkt auf dem Akzeptor aufliegt.

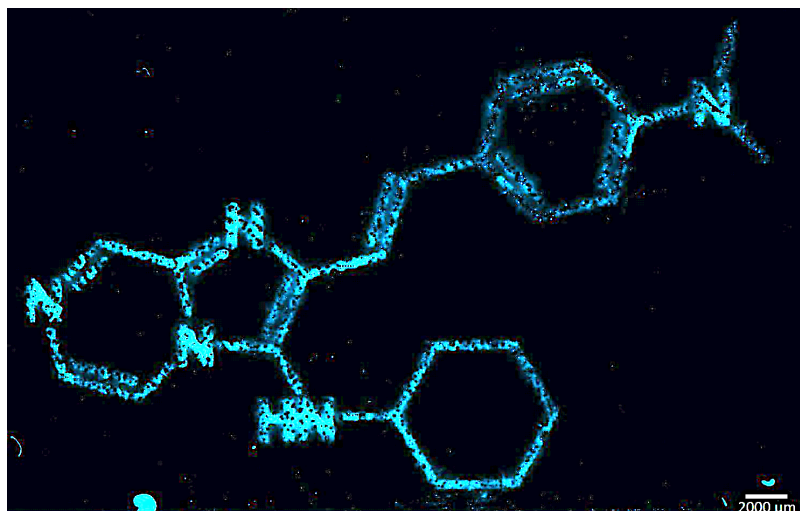


Abbildung 26: Fluoreszenzaufnahme (AxioScan 7, Anregung DAPI 385 nm) der laserinduzierten GBB-3CR von **11b** nach der Inkubation im Ofen. Vergrößerung: 5x. Auflösung: 1.30 μm x 1.30 μm.

3.4.1.4 Kombinatorische Arraysynthese

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand darin, den Anwendungsbereich des Nano3D-Druckers als Hochdurchsatz-Syntheseplattform durch die Herstellung eines kombinatorischen Arrays zu demonstrieren. Die GBB-3CR bietet aufgrund der hohen Varianz der Ausgangsmaterialien großes Potenzial, um solch einen hochdichten Molekülararray aufzubauen. Durch Variation der Edukte kann schnell ein breiter chemischer Raum erschlossen werden.^[61] Um bei dem kombinatorischen Array auch ein ansprechendes und informatives Bild generieren zu können, war es notwendig ein Verständnis des Fluoreszenzverhaltens der resultierenden Verbindungen zu bekommen. So wurden zunächst einige Referenzen in Lösung hergestellt und durch Auswertung der Absorptions- und Emissionswellenlängen der Fluorophore ein besseres Verständnis gewonnen, welche funktionelle Gruppe einen spezifischen Einfluss auf die Fluoreszenz bzw. welches Ausgangsmaterial den größten Einfluss auf die Verschiebung der Fluoreszenz hat.

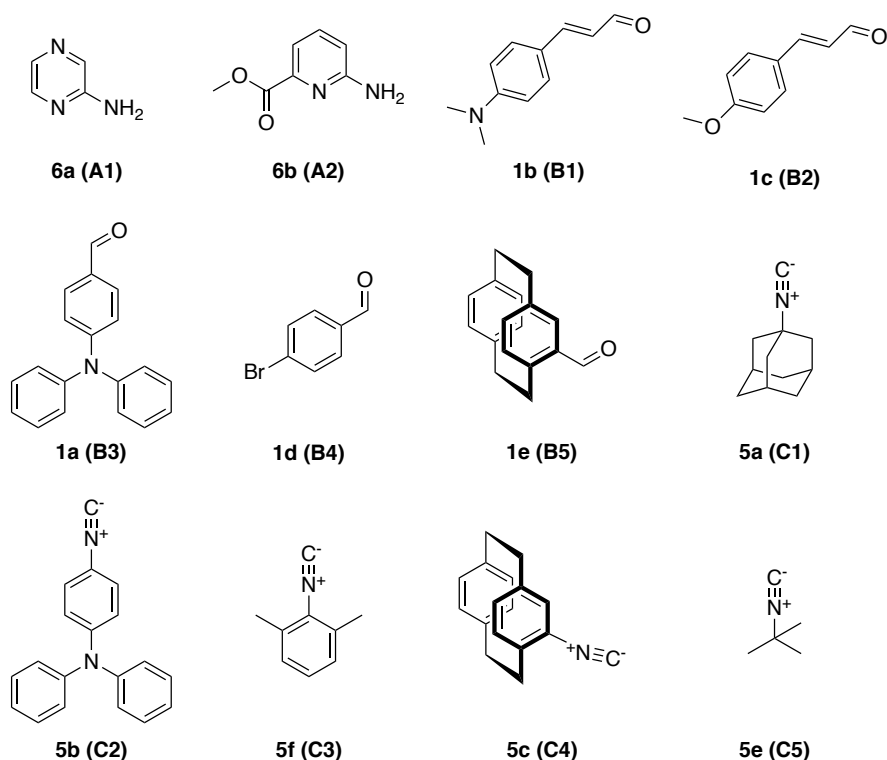


Abbildung 27: Übersicht der verwendeten Substrate zur kombinatorischen Fluorophorsynthese.

In **Abbildung 27** sind die verwendeten Ausgangsmaterialien zur kombinatorischen Fluorophorsynthese dargestellt. Hierbei wurden in Hinblick auf die miniaturisierte Synthese hauptsächlich kristalline Verbindungen verwendet. Lediglich das *tert*-Butylisocyanid (**5e**) stellt eine flüssige Verbindung da. Insgesamt wurden 21 unterschiedliche Fluorophore hergestellt (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Übersichtstabelle der in Referenzlösung synthetisierten GBB-Fluorophore mit maximalen Absorptions- und Emissionswellenlängen.

Eintrag	GBB-Fluorophor	Ausbeute	Absorption [nm]	Emission [nm]
1	A1B1C1	82%	395	566
2	A2B1C5	76%	433	646
3	A2B2C5	74%	419	593
4	A2B3C5	39%	416	601
5	A2B1C1	66%	433	625
6	A2B2C1	78%	420	591
7	A2B3C1	66%	420	610
8	A2B1C3	82%	456	648
9	A2B2C3	87%	448	608
10	A2B3C3	97%	412	596
11	A1B4C1	68%	343	463
12	A2B4C1	82%	405	593
13	A1B4C3	67%	352	460
14	A2B4C3	92%	417	585
15	A2B1C2	76%	403	593
16	A1B1C2	62%	395	554
17	A2B1C4	81%	410	588
18	A1B1C4	93%	399	499
19	A2B2C4	87%	390	580
20	A2B3C4	71%	378	573
21	A2B5C4	95%	368	580

Der Vergleich der photochemischen Eigenschaften der hergestellten GBB-Fluorophore zeigt einen klaren Trend hinsichtlich des Einflusses der Reaktanten auf die Fluoreszenz (**Abbildung 28**). Hierbei war insbesondere festzustellen, dass die Verwendung des Amidin **6b** anstelle von 2-Aminopyrazin (**6a**) zu einer signifikanten bathochromen Verschiebung in den roten Wellenlängenbereich führte. Diese Verschiebung ist auf die elektronische Struktur der beiden Moleküle zurückzuführen. Der Methylester-Substituent und die Aminogruppe des Picolinats **6b** agieren hier im Elektronen-Donor-Akzeptor-Prinzip, was zu einer erhöhten Delokalisierung der π -Elektronen führt und somit in längeren Wellenlängen resultiert.^[64]

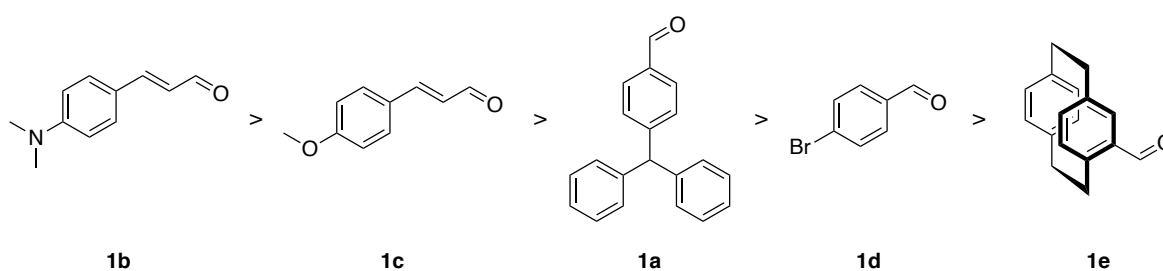


Abbildung 28: Auflistung der verwendeten Aldehyde nach ihrer bathochromen Verschiebung in den durchgeführten GBB-3CR.

Sowohl die Aldehyd- als auch die Isocyanid-Komponente haben verglichen mit dem Amidin einen weniger ausgeprägten Einfluss auf die photochemischen Eigenschaften der synthetisierten Fluorophore. Dennoch lässt sich bei den verwendeten Aldehyden ein leichter Trend erkennen. Die Fluoreszenz der Produkte, die von Aldehyden mit elektronreicheren aromatischen konjugierenden π -System ausgehen, wie beispielsweise die Aldehyde **1b** oder **1c**, zeigt eine Verschiebung der Fluoreszenz in höhere Wellenlängenbereiche. Innerhalb der Isocyanide zeigte das aromatische Isocyanid **5f** den größten Einfluss, allerdings konnte innerhalb dieser Verbindungsklasse kein Trend beobachtet werden. **Abbildung 29** zeigt das Fluoreszenzverhalten der in dieser Arbeit hergestellten Fluorophore unter Anregung mit einer Handlampe.

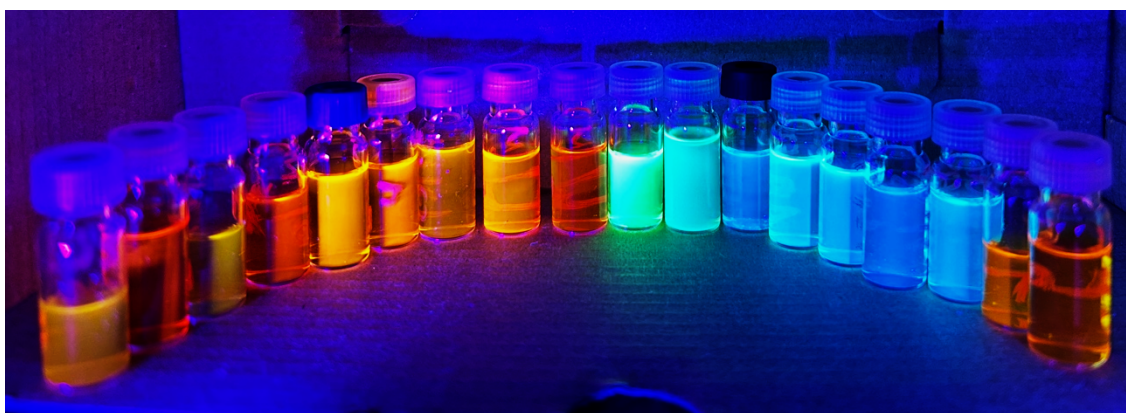


Abbildung 29: Kameraaufnahme des Fluoreszenzverhaltens einiger in dieser Arbeit synthetisierter GBB-Fluorophore. Anregung mit einer Handlampe (365 nm).

Im nächsten Schritt wurde die Verlässlichkeit der miniaturisierten Synthese überprüft, indem die laserinduzierte GBB-Reaktion von insgesamt siebzehn Fluorophoren durchgeführt wurde (**Abbildung 30**). Die miniaturisierten Synthesen ausgehend vom 4-Bromobenzaldehyd (**1d**) führten zu keinem erfolgreichen Nachweis der Reaktionsprodukte **11c** und **11h**. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Experimenten mit halogenierten Benzaldehyden beobachtet. Diese zeigten in den durchgeführten laserinduzierten Synthesen generell keine Reaktivität. Im Gegensatz dazu konnten die entsprechenden Referenzen in Lösung synthetisiert werden. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der Desaktivierung der halogenierten Aldehyde durch den elektronenziehenden Effekt des Halogensubstituenten. Dieser Effekt könnte so stark sein, dass unter den aktuellen Bedingungen keine laserunterstützte Reaktion initiiert werden konnte. Ebenfalls führte die Kombination von [2.2]-Paracyclophanisocyanid (**5c**), 4-Dimethylaminozimtaldehyd (**1b**) und 4-Aminopyrazin (**6a**) nicht zur gewünschten Produktbildung von **11d** (rot markiert). Es war zu erwarten, dass die Reaktion erfolgreich ablaufen würde, da die verwendeten Edukte in anderen Kombinationen eine Reaktivität aufwiesen. Jedoch könnten Fehler während des Druckprozesses oder sterische Hinderungen der Reagenzien zu keinem Reaktionsumsatz geführt haben. Zwölf der Reaktionen konnten hingegen eindeutig massenspektrometrisch nachgewiesen werden (grün markiert). Ebenfalls zeigten die Reaktionsprodukte die erwartete Fluoreszenz und es konnte erfolgreich ein Fluoreszenzbild generiert werden (**Abbildung 30 oben**). In zwei der siebzehn Fällen (blau markiert) war der Reaktionsnachweis nicht eindeutig, da lediglich Spuren des Produkts detektiert wurden. Eine dieser Reaktionen war die bereits etablierte Modellreaktion von **11a**, was daher auf einen möglichen Fehler bei der Versuchsdurchführung hindeutet. Im Rahmen des durchgeführten Experiments konnten somit über 80 % der untersuchten Reaktionen erfolgreich nachgewiesen werden, wodurch das Substratspektrum der miniaturisierten GBB-3CR erweitert wurde. Allerdings wurde auch eine gewisse Fehleranfälligkeit des Nano3D-Druckers illustriert, da beispielsweise die etablierte Reaktion von **11a** einen schlechten Reaktionsumsatz gezeigt hatte.

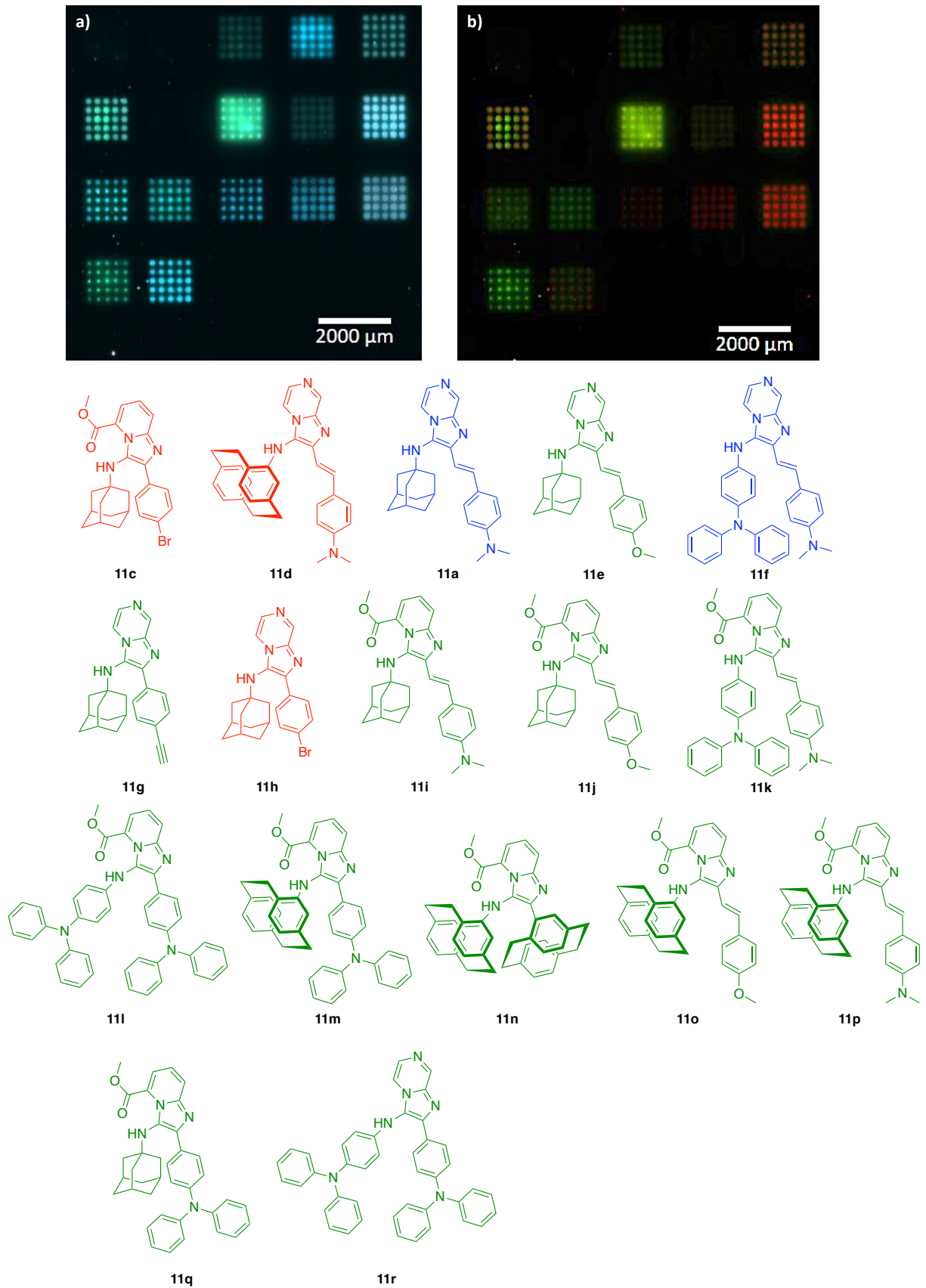


Abbildung 30: AxioScan7-Aufnahme des Arrays der siebzehn durchgeführten Fluorophorsynthesen. Anregungswellenlänge: **a)** DAPI 385 nm; EGFP 475 nm **b)** Cy3 430 nm; EGFP 475 nm und die entsprechenden möglichen Reaktionsprodukte. Vergrößerung: 5x. Auflösung: 1.30 μm x 1.30 μm .

Um das Potenzial des Nano3D-Druckers als Plattform für Hochdurchsatz-Screening weiter zu demonstrieren, wurde abschließend ein kombinatorischer Array von insgesamt 108 Fluorophoren synthetisiert. Die für die Herstellung verwendeten Materialien sind in **Abbildung 31** dargestellt. Die laserinduzierte Synthese aller möglichen Substratkombination erfolgte auf demselben Objektträger. Für die nicht optimierten Aldehyde wurde eine Laserleistung von 200 mW und eine Laserdauer von 12 ms verwendet. Die Aufnahme eines Fluoreszenzbildes war aufgrund von Fokussierungsproblemen nicht möglich.

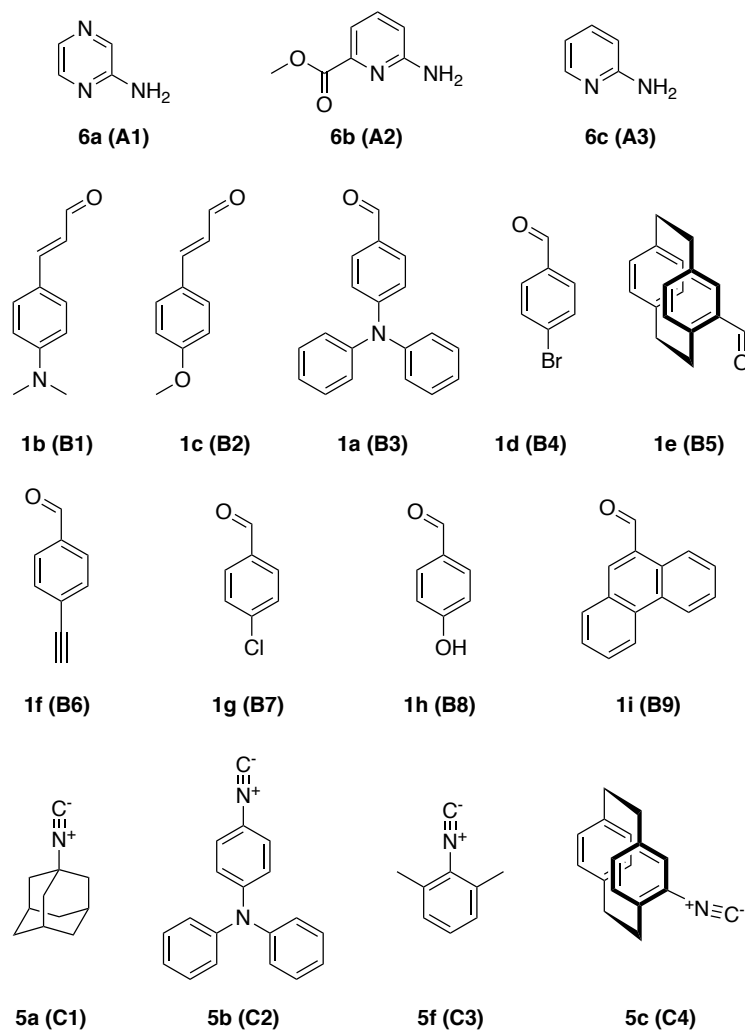


Abbildung 31: Übersicht der verwendeten Ausgangsmaterialien für die kombinatorische Arraysynthese.

Von den insgesamt 108 möglichen Reaktionsprodukten konnten jedoch 52 % der Reaktionsprodukte massenspektrometrisch nachgewiesen werden. (**Tabelle 3**) Davon konnten 40 % der Reaktion eindeutig nachgewiesen werden, die restlichen 12 % zeigten eine schlechtere Reaktionsausbeute oder konnten nur in geringen Mengen detektiert werden (blau). Hierbei ließen sich einige Trends beobachtet. Wie bereits zuvor festgestellt, bestätigte sich hier der Trend, dass die halogenierten Aldehydkomponenten **1d** und **1g** zu keiner Produktbildung führten. Auffällig war auch, dass der verwendete 4-Hydroxybenzaldehyd (**1h**) als einziger Aldehyd in jeder möglichen Materialkombination immer erfolgreich umgesetzt wurde und eine hohe Reaktivität zeigte. Diese Beobachtung sind

mit der Literatur konsistent, denn im Review von Boltjes und Dömling ist bereits beschrieben, dass elektronenziehende Benzaldehyde zu einer Verringerung der Reaktivität geführt haben.^[65] Das verwendete 2-Aminopyridin (**6c**) war im Vergleich zu den anderen zwei Amidinen **6a** und **6b** wesentlich unreaktiver. Hier führten lediglich fünf der 36 möglichen Kombinationen eindeutig zur Bildung des Reaktionsprodukts. Vier der fünf erfolgreichen Synthesen waren hierbei mit dem bereits erwähnten Aldehyd **1h**. Die Amidine **6a** und **6b** zeigten sich im Vergleich auch gegenüber anderen Aldehydkombinationen deutlich reaktiver. Im erwähnten Review wird beschrieben, dass elektronenziehende Substituenten am Amidin die Ausbeute erhöhen. Dies könnte die beobachteten Reaktivitätstrends der verwendeten Amidine **6a-6c** erklären. Das Amidin **6b** ist aufgrund des elektronenziehenden Methylester-Restes begünstigt. Analog dazu führt bei 2-Aminopyrazin (**6a**) der zweite Stickstoff im aromatischen Ring zu einer Erhöhung der Reaktivität. Ebenfalls konnte beobachtet werden, dass das verwendete aromatische 2,6-Dimethylphenylisocyanid (**5f**) weniger reaktiv als die anderen Isocyanide war. In Kombination mit dem 2-Aminopyrazin (**6a**) konnte das Reaktionsprodukt nur in geringen Mengen nicht eindeutig nachgewiesen werden. In Kombination mit dem Picolinat **6b** war auffällig, dass abgesehen vom dem erwarteten Reaktionsprodukt auch das Reaktionsprodukt der benachbarten 1-Adamantylisocyanid-Kombination detektiert wurde und es hier zu einer auffälligen Kreuzkontamination kam. Zwei Reaktionen, die in vorherigen Experimenten etabliert wurden, konnten in diesem Zuge nicht nachgewiesen werden (rot). Dies deutet daraufhin, dass die Herstellung eines kombinatorischen Arrays derzeit noch fehleranfällig ist. Außerdem kommt es teilweise zu Kreuzkontaminationen, was ebenfalls die Qualität des Arrays mindert. Die Verwendung von Abstandshaltern während des Druckvorgangs sowie die Optimierung aller beteiligten Materialien könnten potenzielle Lösungsansätze zur Verbesserung der Zuverlässigkeit bieten.

Tabelle 3: Übersichtstabelle der erfolgreich nachgewiesenen Reaktionen. **Schwarz:** Eindeutiger Massenachweis des Reaktionsprodukts. **Blau:** Nachweis des Reaktionsprodukts erfolgte nur in geringen Mengen. **Rot:** Bereits etablierte Reaktionen, die in diesem Experiment zu keiner Produktbildung führten.

Eintrag	GBB-Fluorophor	Eintrag	GBB-Fluorophor	Eintrag	GBB-Fluorophor
1	A1B1C1	21	A2B2C1	41	A3C2B8
2	A1B1C2	22	A2B2C2	42	A3C3B8
3	A1B1C4	23	A2B2C3	43	A3B8C4
4	A1B2C1	24	A2B3C1	44	A1B1C3
5	A1B2C2	25	A2B3C2	45	A1B3C3
6	A1B2C4	26	A2B3C3	46	A1B6C3
7	A1B3C1	27	A2B5C1	47	A1B9C3
8	A1B3C2	28	A2B5C2	48	A2B9C3
9	A1B3C4	29	A2B5C3	49	A2B1C4
10	A1B5C1	30	A2B6C1	50	A2B5C4
11	A1B5C2	31	A2B6C2	51	A2B6C4
12	A1B5C4	32	A2B8C1	52	A3B2C3
13	A1B6C1	33	A2B8C2	53	A3B3C5
14	A1B8C1	34	A2B8C3	54	A3B5C3
15	A1B8C2	35	A2B8C4	55	A3B55
16	A1B8C3	36	A2B9C1	56	A3B6C3
17	A1B8C4	37	A2B9C2	57	A2B1C1
18	A1B9C1	38	A2B9C4	58	A2B3C4
19	A1B9C2	39	A3C1B8		
20	A1B9C4	40	A3C2B3		

3.4.1.5 Polymertests

Durch die Verwendung von verschiedenen Transfermatrix-Polymeren kann das Spektrum der druckbaren Materialien erweitert und somit die Kompatibilität für eine größere Bandbreite miniaturisierter Reaktionen gesteigert werden. Das Transferpolymer SLEC beschränkt die Auswahl der verwendbaren Substanzen auf solche, die in flüchtigen oder polar aprotischen Lösungsmitteln, wie DCM oder Aceton, löslich sind. Polarere Trägermatrizen könnten demnach den Zugang zu weiteren Materialien ermöglichen. Frühere Arbeiten im Arbeitskreis Breitling haben bereits den Einsatz unterschiedlicher Polymere als Transfermatrix für den Einzeltransfer von Materialien, wie beispielsweise Aminosäuren, untersucht. Anhand der etablierten GBB-Reaktion sollte zunächst das *proof-of-principle* erbracht werden, dass auch grundlegend andere Polymere als Trägermatrix für miniaturisierte Synthesen verwendet werden können. Hierfür wurde die miniaturisierte Synthese von **11a** mit unterschiedlichen Transfermatrizen durchgeführt und massenspektrometrisch analysiert. Auf eine zusätzliche Fluoreszenzanalyse wurde verzichtet. Da zunächst nur das Grundprinzip eingeführt werden sollte, wurden die für SLEC optimierten Transferparameter der Reaktanten beibehalten und nicht für jedes Polymer spezifisch optimiert.

Insgesamt wurden fünf weitere Polymere getestet. Mit den Polymeren Polystyrol, Dianal (Styrol-Acryl-Copolymer) und dem selbst-zerstörenden Polymer (*self-immolative polymer*, SIP) 2-Nitroveratryloxycarbonyl-Poly(ethylglyoxylat) (NVOC-PEtG)^[66] konnte das Reaktionsprodukt erfolgreich nachgewiesen werden, während die Polymere Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Poly(caprolacton)diol (PCL-Diol) nicht zur gewünschten Produktbildung führten. Das Fehlschlagen des Experiments bei den zuletzt genannten Polymeren muss nicht zwangsläufig auf eine Inkompatibilität der Materialien auf die miniaturisierte Synthese zurückzuführen sein. Gegebenenfalls waren diese Polymere einfach ungeeignet für die ausgewählte Reaktion, beziehungsweise für die gewählten Reaktionsbedingungen. Andere Materialkombinationen oder Reaktionstypen könnten jedoch mit diesem Polymer durchführbar sein. Generell benötigt es hier noch weiteren Forschungsbedarf. In Folgeexperimenten ist es wichtig, ein Verständnis der Polymere zu erlangen, wie sich beim Transfer verhalten und für welche Materialklassen sie bestmöglich geeignet sind. So könnte beispielsweise PVP aufgrund seiner chemischen Eigenschaften eher für biochemische Reaktionen geeignet sein, die in polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder DMSO ablaufen.

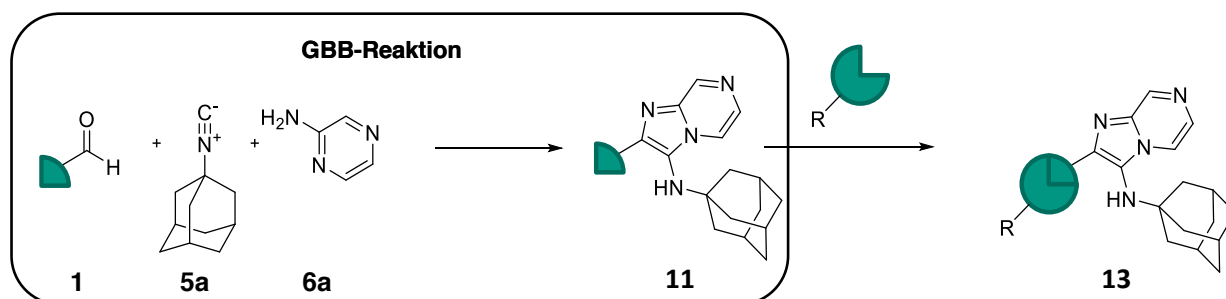
3.4.1.6 Mehrstufenreaktionen:

Der Nano3D-Drucker bietet ein erhebliches Potential für Anwendungen zur Optimierung von Reaktionen und Reaktionsparametern. Insbesondere bei mehrstufigen Reaktionssequenzen potenziert sich die Anzahl chemischer Reaktionen. Somit könnten bedeutungsvolle Screening-Verfahren entwickelt werden, welche beispielsweise die Synthese und Identifikation besonders leuchtstarker Fluorophore, ausgehend von einfachen chemischen Bausteinen, ermöglicht. Daher stellen mehrstufige chemische Synthesen einen geeigneten Anwendungsfall dieser Synthesepattform dar. Um die Anwendbarkeit dieser Methode für mehrstufige Synthesesequenzen zu demonstrieren, wurden einige zweistufige Modellsynthesen durchgeführt.

Als geeignete Modellreaktion für den ersten Schritt solch einer mehrstufigen Synthesesequenz wurde die GBB-3CR ausgewählt, da sie eine hohe Toleranz gegenüber sämtlichen Ausgangsmaterialien aufweist und zuverlässig zur Bildung von Fluorophoren führt. Sie kann daher als eine universell einsetzbare Reaktion betrachtet werden. Im

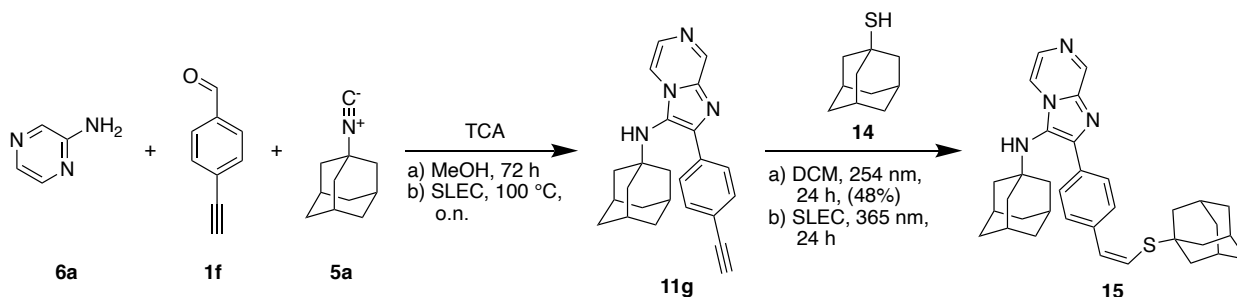
zweiten Schritt sollte eine Folgereaktion an den gebildeten Imidazo[1,2-*a*]heterozyklen stattfinden. Die dazu benötigten funktionellen Gruppen können einfach in die GBB-3CR eingeführt werden, da diese eine hohe funktionelle Gruppentoleranz aufweist. Durch eine geschickte Synthesepaltung können somit gezielt Mehrstufenreaktionen durchgeführt werden.

Im Folgenden wurden wie in **Schema 6** dargestellt zunächst in einer GBB-3CR funktionalisierte Vorläufermoleküle hergestellt. Diese wurden anschließend in einer weiteren Reaktion umgesetzt. Diese Reaktionssequenzen wurden dabei sowohl miniaturisiert mithilfe des Nano3D Druckers als auch konventionell in flüssiger Phase mit Isolation der Zwischenstufe durchgeführt. Die konventionell synthetisierten Substanzen dienten wiederum als Referenz für die Charakterisierung und Identifikation der Produkte der miniaturisierten Synthesen mittels MALDI-MS und Fluoreszenzmikroskopie.



Schema 6: Schematische Darstellung einer Mehrstufenreaktion. Mittels GBB-3CR wird eine reaktive funktionelle Gruppe eingebaut, welche im nächsten Schritt weiter umgesetzt werden kann.

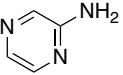
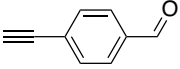
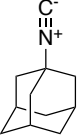
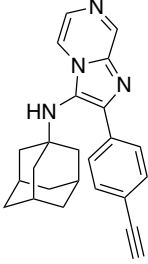
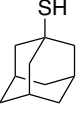
Die erste untersuchte mehrstufige Sequenz, die auch ein vielversprechenderes Potential für die Miniaturisierung aufweist, war eine Sequenz aus GBB-3CR und einer UV-induzierte Thiol-In-Click-Reaktion (**Schema 7**). Zunächst wurde die Referenzreaktion in Lösung durchgeführt. Durch die Verwendung von 4-Ethynylbenzaldehyd (**1f**) in der GBB-Reaktion konnte im ersten Schritt die für die Thiol-In-Reaktion notwendige Alkylgruppe in das Molekül **11g** eingebaut werden, wobei eine Ausbeute von 82% erzielt wurde. Im darauffolgenden Schritt wurde **11g** unter UV-Bestrahlung mit 1-Adamantylthiol (**14**) umgesetzt und das resultierende Click-Produkt **15** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 48% erhalten werden.



Schema 7: Reaktionsschema der zweistufigen Reaktion von **15**.

Nachdem die Referenzsynthese der Thiol-In-Reaktion in Lösung erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde daraufhin die Übertragbarkeit der Reaktion auf das Lasersystem untersucht. Dazu wurden zunächst die Transferparameter aller beteiligten Reaktanten optimiert (**Tabelle 4**). Anschließend wurden beide Einzelreaktion separat voneinander getestet, gefolgt von der Kombination beider Reaktionen in einer Zweistufenreaktion. Für die erste Stufe wurden, wie bei den bisher durchgeführten GBB-Reaktionen, die Ausgangsmaterialien auf den Akzeptor übertragen und der Objektträger bei 100 °C im Ofen über Nacht inkubiert. Das Reaktionsprodukt **11g** der ersten Stufe konnte mittels MALDI-MS eindeutig nachgewiesen werden. Zudem zeigte die gebildete Verbindung die für GBB-Produkte typische Fluoreszenzeigenschaften.

Tabelle 4: Übersicht der verwendeten Materialien und optimierten Transferparameter der Zweistufenreaktion von **15**.

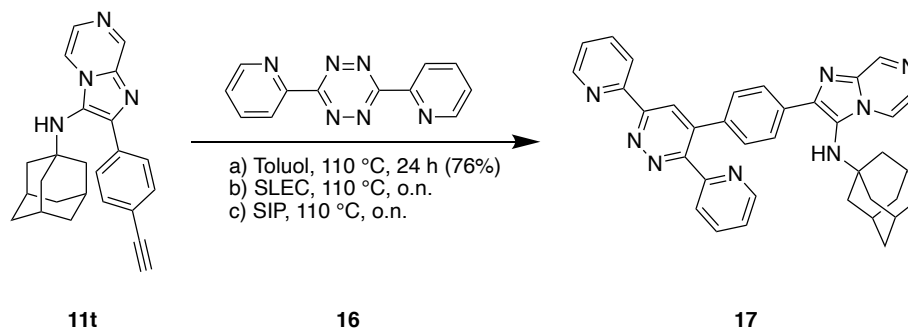
Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	 2-Aminopyrazin (6a)	260	16	DCM
2	 4-Ethynylbenzaldehyde (1f)	220	16	DCM
3	 1-Adamantylisocyanid (5a)	240	14	DCM
4	 11g	180	10	DCM
5	 1-Adamantylthiol (14)	240	16	DCM

Für die zweite Stufe, die Thiol-In Reaktion, wurde zunächst der Fluorophor **11t** und im Anschluss das Thiol **14** transferiert und der Objektträger über Nacht mit Hilfe eines UV-Lichthärtungsgeräts der Firma Nailstar bestrahlt. Das Reaktionsprodukt **15** konnte nur in Spuren nachgewiesen werden. Zuletzt wurden beide Syntheseschritte in Kombination durchgeführt. Dabei folgte zunächst die Durchführung der ersten Stufe nach dem üblichen Protokoll. Nachdem der Objektträger über Nacht im Ofen inkubiert wurde, wurde das Thiol **14** transferiert und der Objektträger über Nacht mit Hilfe des Nailstars bestrahlt. Massenspektrometrische Analysen konnten auch hier mehrheitlich nur das Produkt **11t** der ersten Stufe nachweisen, sodass die hier untersuchte Reaktionssequenz in diesem Fall nicht vollends auf den Nano3D-Drucker übertragbar war. Im Vergleich zum UV-Reaktor weist der Nailstar zwar die optimale Anregungswellenlänge für die Thiol-In-Reaktion auf, jedoch eine wesentlich geringere Leistungsstärke. Möglicherweise ist diese nicht ausreichend, um die Reaktion zu ermöglichen.



Abbildung 32: UV-Härtegerät (Nailstar) zur Bestrahlung des Objektträgers zur Reaktionsführung. Anregung: 365 nm.

Durch die eingebaute Dreifachbindung im Molekül **11g** bieten sich neben der Thiol-In-Reaktion auch Diels-Alder-Cycloadditionen mit inversem Elektronenbedarf an (*inverse electron-demand Diels-Alder reaction*, IEDDA) als mögliche zweite Stufe an. Eine gängige literaturbekannte Reaktion ist die Umsetzung von Alkinen mit einem Tetrazin (Carbonyl-Lindsay-Reaktion).^{[67] [68]} Um diese Reaktionssequenzen zu testen, wurde zunächst Referenzreaktion der IEDDA von **11g** mit 3,6-Di-2-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin (**16**) in Lösung durchgeführt (**Schema 8**). Die Verbindung **17** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer guten Ausbeute von 76% erhalten werden, womit diese Reaktion den Anforderungen der miniaturisierten Synthese entspricht. Folglich wurde im nächsten Schritt die laserinduzierte Synthese getestet. Dabei wurde erneut zunächst die Einzelreaktion getestet. Das verwendete Tetrazin **16** neigt bei höheren Druckparametern zur Freisetzung von Stickstoff und daher wurde zunächst das Alkin **11t** und zuletzt das Tetrazin (160 mW, 8 ms) übertragen, sodass die Zersetzung des Tetrazins bestmöglich vermieden werden konnte. Der Objektträger wurde im Anschluss bei 110 °C über Nacht im Ofen inkubiert. Das Additionsprodukt **17** konnte nur in geringen Mengen nachgewiesen werden, was darauf hindeutet, dass die Reaktion prinzipiell funktioniert, jedoch eine höhere Aktivierungsenergie aufweist als für die laserinduzierte Synthese optimal wäre. Da bereits die Referenzsynthese in Lösung eine Temperatur von 110 °C benötigte, ist anzunehmen, dass die Reaktion unter diesen Bedingungen im miniaturisierten Maßstab ineffizient abläuft. Der Imidazopyridin-Heterozyklus macht das Alkin **11t** grundsätzlich zu einer elektronenreicheren Verbindung, jedoch könnte die Reaktion durch gezielte Substitution des verwendeten GBB-Dienophils weiter elektronisch begünstigt werden. Eine solche Modifikation würde die benötigte Aktivierungsenergie der Reaktion reduzieren und somit die Effizienz der laserinduzierten Synthese erhöhen.



Schema 8: Reaktionsschema der IEDDA Reaktion von **11t** mit **16** zu **17**. **a)** Reaktionsbedingungen der Referenzsynthese; **b)** und **c)** Reaktionsbedingungen der untersuchten miniaturisierten Synthesen.

Im nächsten Schritt wurde die kombinierte Zweistufenreaktion durchgeführt, wobei das Cycloadditionsprodukt **17** ebenfalls nur in geringer Ausbeute massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte (**Abbildung 33a**). Die Substitution von SLEC durch NVOC-PETG als Polymermatrix und Trägermaterial führte zu einem intensiveren Massensignal des Reaktionsprodukts **17** (**Abbildung 33b**). In beiden Fällen wurde jedoch mehrheitlich das Alkin **11t** detektiert. Vor dem Materialtransfer der Reaktanten wurde der beschichtete Akzeptor durch Laserbestrahlung vorbehandelt, um die Zersetzung des Polymers zu initiieren. Bei der Zersetzung des SIPs in seine Monomere wird zusätzlich Ethanol als Nebenprodukt freigesetzt. Dieses fungierte vermutlich als Lösungsmittel und begünstigte die Diffusion der Reaktanten, was somit zu einem besseren Reaktionsumsatz beitrug.^[66]

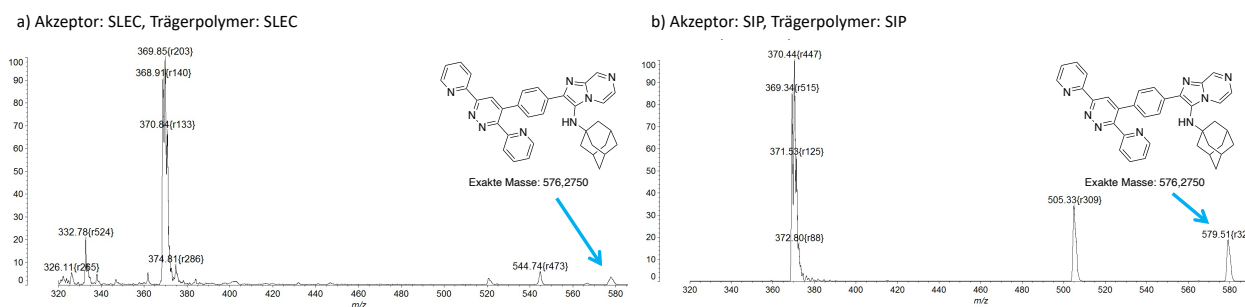
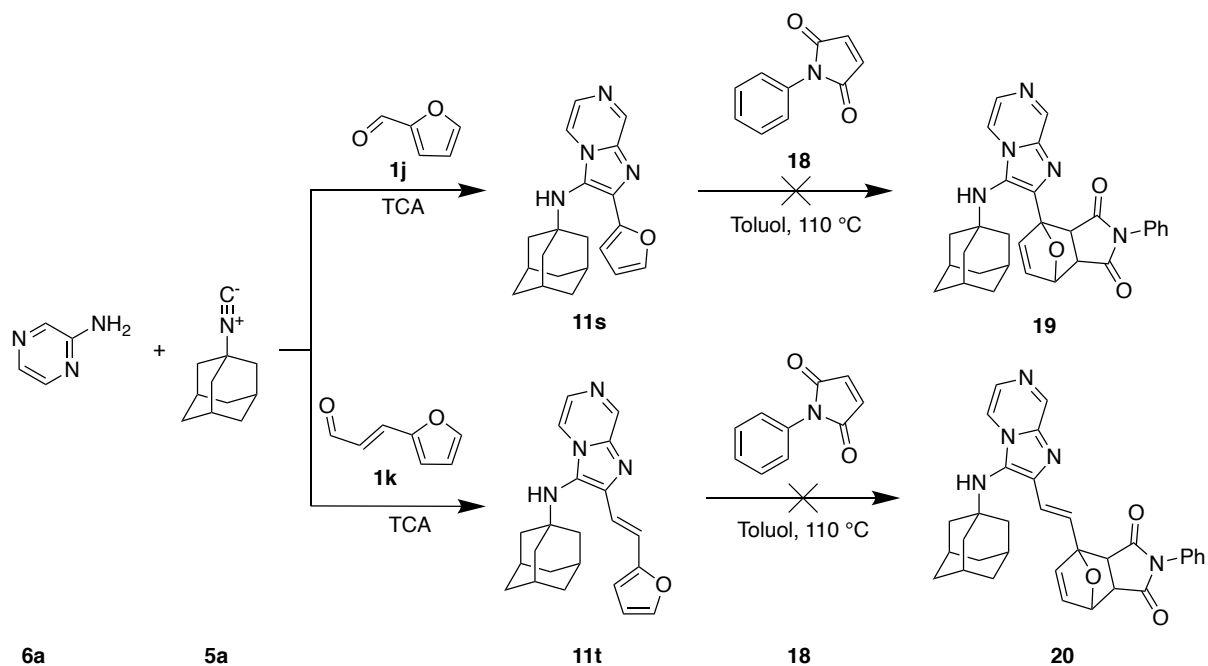


Abbildung 33: MALDI-Massenspektrum der miniaturisierten Zweistufensynthese von **17**. **a)** Verwendung von SLEC als Trägerpolymer **b)** Verwendung von SIP als Trägerpolymer.

Im Rahmen der Mehrstufenreaktion wurde als nächster logischer Reaktionstyp die Diels-Alder-Reaktion untersucht (**Schema 9**). Trotz erfolgreicher Referenzsynthese von imidazoheterozyklische Dienen (**11s-11t**) mittels GBB-3CR zeigten diese jedoch keine Reaktivität in der nachfolgenden Diels-Alder Reaktion mit dem elektronenarmen Dienophilen **18**. Dabei erwies sich die Anbindung der Dien-Einheit an den Imidazoheterozyklus, ob direkt gebunden oder durch einen Spacer räumlich abgetrennt, als irrelevant. In beiden Fällen zeigte das GBB-basierte Dien (**11s-11t**) keine Reaktivität. Eine mögliche Ursache dafür könnte die veränderte Elektronendichte im Furanring sein, da der Imidazoheterozyklus einen leicht elektronenziehenden Effekt auf den Furanring ausübt, was die Reaktivität des Diens herabsetzt. Da auch die räumliche Abtrennung zu keinem Reaktionsumsatz geführt hatte, könnten zusätzlich

auch sterische Hinderungen, insbesondere durch die Adamantyl-Gruppe, verhindern, dass sich die Reaktanten effizient annähern und eine Diels-Alder-Reaktion eingehen. Aufgrund der fehlenden Reaktivität der zweiten Stufe wurde auf die Durchführung der laserinduzierten Synthese verzichtet.

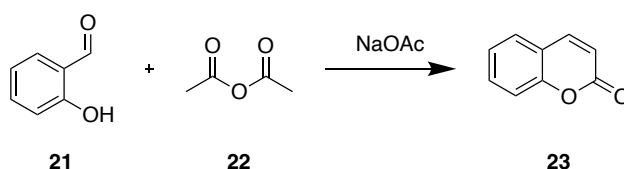


Schema 9: Reaktionsschema der getesteten zweistufigen Reaktionssequenzen von 19 und 20.

Das Grundprinzip der miniaturisierten mehrstufigen Reaktionssequenzen konnte durch die Syntheseroute über eine Carboni-Lindsey-Reaktion mit dem Nano3D-Drucker eingeführt werden. Ebenfalls konnte das Reaktionsprodukt der untersuchten Thiol-In-Reaktion in Spuren nachgewiesen werden. In zukünftigen Arbeiten sollte diese Methode aber noch optimiert werden, um eine robuste Plattform für eine große Bandbreite an mehrstufigen Reaktionen zu bieten.

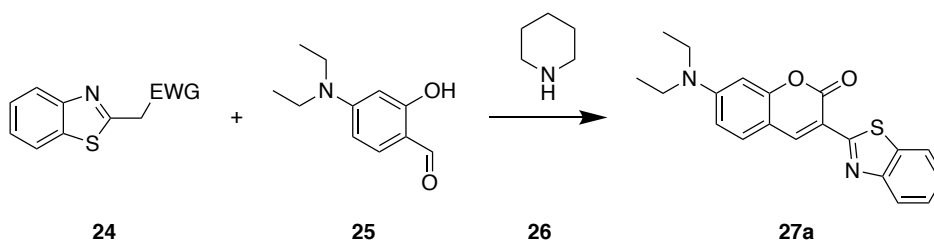
3.4.2 Cumarin

Cumarine sind natürlich vorkommende sekundäre Pflanzenstoffe, die vielfältige biologische Aktivitäten aufweisen und daher in der Medizin, Pharmaindustrie, Parfümerie und Lebensmittelindustrie Anwendung finden.^[69] Der einfachste Vertreter dieser Molekülklasse ist das namensgebende Cumarin (**23**), auch 1,2-Benzopyron genannt und wurde erstmals im Jahr 1820 aus der Tonkabohne isoliert.^[70] In vielen weiteren Pflanzenarten, wie beispielsweise Waldmeister, Datteln, Lavendel, Zimt oder Steinklee treten Cumarin (**23**) und seine Derivate natürlich auf.^[71] Die chemische Grundstruktur der Cumarine besteht aus einem Benzolring, der mit einem Lactonring kondensiert ist. Erstmals wurde die Cumarinsynthese im Jahre 1868 von Perkin beschrieben. Diese basiert auf dem Mechanismus einer Kondensationsreaktion (**Schema 10**).^[72] Hier wird durch Erhitzen von Salicylaldehyd (**21**) mit Essigsäureanhydrid (**22**) in Gegenwart von Natriumacetat das Cumarin (**23**) gebildet.



Schema 10: Cumarinsynthese nach Perkin.^[72]

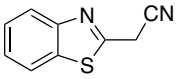
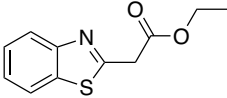
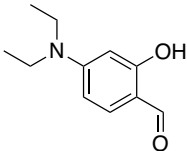

Durch gezieltes Anbringen von verschiedenen Substituenten können vielfältige biologische Aktivitäten und Eigenschaften der Cumarinderivate modifiziert werden. Aufgrund des großen Forschungsinteresses an Cumarin (**23**) und seinen Derivaten haben sich im Laufe der Zeit zahlreiche alternative Synthesemethoden zur klassischen Synthese nach Perkin etabliert.^[73] Ein Beispiel zur Herstellung von Cumarinderivaten ist die Knoevenagel-Kondensation. In dieser Reaktion wird ein Salicylaldehydderivat mit einem aktiven Methylengruppe-haltigen Reagenz unter Piperidinkatalyse umgesetzt. Die Aktivierung einer Methylengruppe kann durch elektronenziehende Substituenten (EWG), wie beispielsweise Nitrile, Nitroverbindungen oder einem Acetessigsäureester-Rest erfolgen. Über diese Syntheseroute kann der Laserfarbstoff Cumarin 6 (**27a**) hergestellt werden, der sich aufgrund seiner fluoreszierenden Eigenschaften ein vielversprechendes Substrat für die miniaturisierte Synthese fluoreszenter Molekülarrays darstellt.^[74] Das allgemeine Reaktionsschema ist im **Schema 11** dargestellt.



Schema 11: Allgemeines Reaktionsschema der Knoevenagel-Kondensation von Cumarin 6 (**27a**).

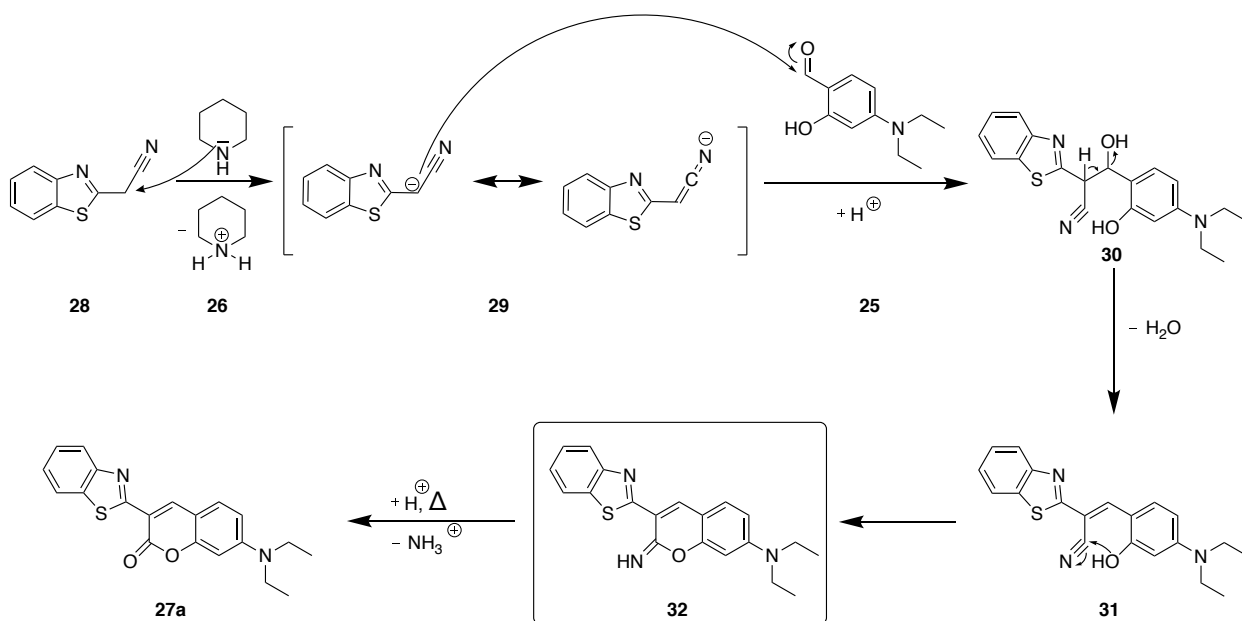
Die miniaturisierte Synthese von Cumarin 6 (**27a**) wurde ausgehend von zwei verschiedenen CH-aziden Verbindungen untersucht. Die optimierten Transferparameter der verwendeten Reagenzien sind in **Tabelle 5** aufgeführt. Im Anschluss an den Transfer der Ausgangsmaterialien wurde der Akzeptor zur Reaktionsführung über Nacht bei 100 °C im Ofen inkubiert.

Tabelle 5: Übersicht der verwendeten Materialien und optimierten Transferparameter für die Knoevenagel-Kondensation von **27a**.

Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	 2-(Benzo[d]thiazol-2-yl)acetonitril (29)	200	12	DCM
2	 Ethyl 2-(benzo[d]thiazol-2-yl)acetat(30)	260	18	DCM
3	 4-(Diethylamino)salicylaldehyd (25)	220	12	DCM
4	 Piperidin (26)	180	12	DCM

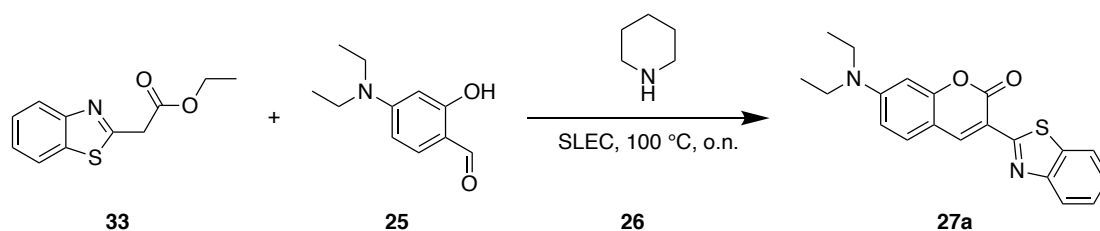
Die laserinduzierte Synthese, ausgehend vom Nitril-Vorläufer **29**, führte nicht zur gewünschten Bildung des Cumarins **27a**. Fluoreszenzaufnahmen mittels Scanningmikroskopie deuteten zwar auf die Entstehung eines Fluorophors hin, jedoch konnte die Bildung von **27a** durch massenspektrometrische Analysen nicht bestätigt werden. Im Massenspektrum der laserinduzierten Synthese wurde eine Masse nachgewiesen, die der erwarteten Masse minus einem Proton entspricht, was darauf hindeutet, dass lediglich die Imin-Zwischenstufe gebildet wurde, während keine vollständige Umsetzung zum gewünschten Cumarin (**27a**) stattgefunden hat. Die Betrachtung des Reaktionsmechanismus unterstützt diese Hypothese (**Schema 12**). Zunächst erfolgt die Deprotonierung der aktivierten Methylengruppe des Benzothiazolacetonitrils (**28**) durch Piperidin (**26**). Das hierbei gebildete Carbanion **29** greift den Carbonylkohlenstoff des Salicylaldehydes **25** nukleophil an. Zeitgleich erfolgt eine Protonierung des Carbonylsauerstoffes. Durch Abspaltung von Wasser und anschließender Cyclisierung entsteht das Imin-Zwischenprodukt **32**, welches auch isoliert werden kann. Unter Wärmezufuhr hydrolysiert das Imin zum Endprodukt

27a. Bei der durchgeführten miniaturisierten Synthese blieb die Reaktion jedoch auf der Stufe der Imin-Zwischenstufe **32** stehen, was massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise ist die Aktivierungsenergie für den letzten Schritt in der laserinduzierten Synthese zu hoch oder das zur Hydrolyse benötigte Wasser verdampft zuvor im Ofen. Alternativ könnte auch die Zugabe einer zusätzlichen Säure notwendig sein, um die benötigte Aktivierungsenergie zu senken und gleichzeitig das verbleibende Piperidin (**26**) zu neutralisieren.



Schema 12: Reaktionsmechanismus der Knoevenagel-Kondensation von **25** und **28** zum Cumarin 6 (**27a**).

Die in **Schema 13** beschriebene zweite getestete Route, ausgehend von Ethyl-2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)acetat, verläuft im Gegensatz zur ersten aufgezeigten Route nicht über die Imin-Zwischenstufen **32**, sondern führt direkt zur Bildung des gewünschten Cumarin 6 (**27a**).^[74a] Die erfolgreiche Bildung des Produkts **27a** konnte massenspektrometrisch bestätigt werden. Zudem wurde ein gleichmäßiges Fluoreszenzbild im erwarteten Wellenlängenbereich generiert, was auf eine zuverlässige Reproduzierbarkeit der Reaktion hinweist. Zur Erzeugung des Fluoreszenzbildes wurde die miniaturisierte Synthese im Layout der Summenformel des Reaktionsprodukts gedruckt und der bedruckte Akzeptor im AxioScan7 bei einer Anregung von 475 nm gescannt (**Abbildung 34**). Nach den Fluoreszenzaufnahmen wurde der Akzeptor mit der Maldi-Matrix DHB bedruckt, um den erforderlichen massenspektrometrischen Reaktionsnachweis durchzuführen.



Schema 13 Knoevenagel-Kondensation von **25** und **33** zum Cumarin 6 (**27a**).

Die laserinduzierte Knoevenagel-Kondensation zur Herstellung von Cumarin 6 (**27a**) konnte erfolgreich implementiert werden. Es zeigte sich jedoch, dass der Erfolg der Synthese abhängig vom verwendeten, aktivierten Methylengruppe-haltigen Ausgangsmaterial ist. Der Syntheseweg über den Nitril-Vorläufer **28** führte lediglich zur Bildung der Imin-Zwischenstufe führte, allerdings handelt es sich hier auch formal um eine Knoevenagel-Reaktion. Durch weitere Modifikationen der Reaktionsbedingungen der miniaturisierten Synthese könnte auch hier Umsatz zum eigentlichen Endprodukt erfolgen. Damit könnte die Reaktion dann als eine erfolgreiche Zweistufenreaktion angesehen werden. Hierfür sind weitere Experimente notwendig, wie beispielsweise ein zusätzliches Ansäuern der bedruckten Fläche, welche den Hydrolyse-Schritt beschleunigen könnte.

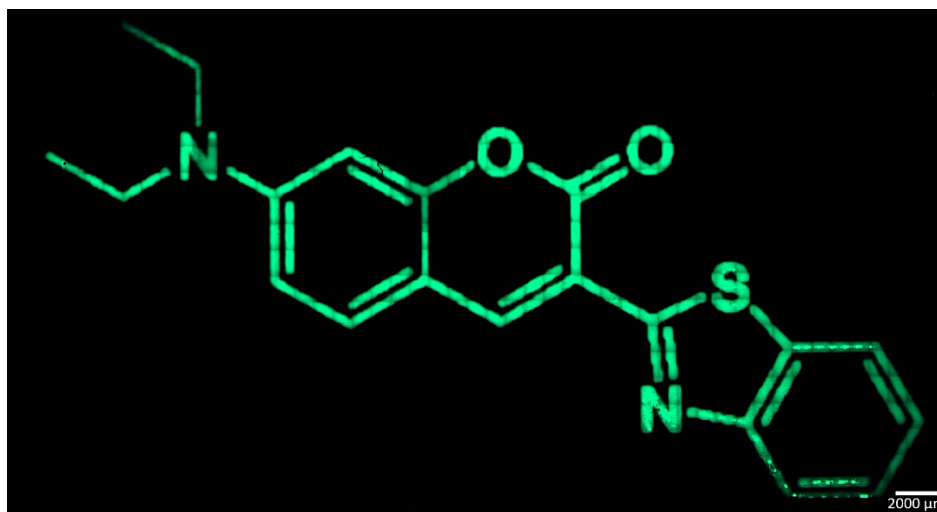


Abbildung 34: Axioscan7 Aufnahme der miniaturisierte Synthese von **27a** ausgehend von Ethyl-2-(benzo[d]thiazol-2-yl)acetat (**30**). Anregung: EGFP 475 nm. Vergrößerung: 5x. Auflösung: 1.30 μm x 1.30 μm.

3.4.2.1 Kombinatorische Arraysynthese

Nach der erfolgreichen Einführung der laserinduzierten Synthese von **27a** sollte im nächsten Schritt das Substratspektrum erweitert und damit die Robustheit der Reaktion in Bezug auf die miniaturisierte Synthese durch Substitution der Aldehyde untersucht werden. Hierfür wurde die laserinduzierte Synthese mit acht weiteren Salicylaldehyden durchgeführt und anschließend massenspektrometrisch analysiert. Der Übertrag der Salicylaldehyde erfolgte gemäß den optimierten Bedingungen des 4-(Diethylamino)salicylaldehydes (**25a**) und wurde nicht explizit für jeden Aldehyd optimiert. Die restlichen Ausgangsmaterialien wurden nach den zuvor beschriebenen Bedingungen (**Tabelle 3**) übertragen.

Ein Reaktionsnachweis aller durchgeführten Reaktionen konnte eindeutig erbracht werden. Auffällig jedoch war, dass eine Kontamination des Objektträgers durch einen oder durch beide Hydroxysalicylaldehyde auftrat, was dazu führte, dass die Masse des entsprechenden Produkts auch in den Massenspektren der anderen gefunden wurde. Durch die Verwendung eines Abstandshalters und zusätzlicher Optimierung der Transferparameter aller Reaktanten könnte dieses Problem in zukünftigen Experimenten vermieden werden. Zusätzlich wurde der bedruckte Objektträger auch mittels Fluoreszenzmikroskopie analysiert (**Abbildung 35, a**). Auf dem aufgenommenen Fluoreszenzbild zeigten lediglich die Cumarinderivate **27a**, **27b**, **27h** ein deutlich erkennbares Fluoreszenzsignal. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zum einen die Fluorophore **27c**, **27d**, **27e**, aufgrund von Halogensubstituenten, eine gequenchte Fluoreszenz aufwiesen. Zum anderen wurde zur besseren Fokussierung ein Referenzrahmen aus **27a** gedruckt, der ein sehr intensives Fluoreszenzsignal erzeugte. Um eine Überbelichtung zu verhindern, wurde die Aufnahme mit einer sehr geringen Intensität der Anregung aufgenommen. Durch Bildbearbeitung wurde dieser Referenzrahmen zur besseren Veranschaulichung entfernt. Im unteren Teil der **Abbildung 35** wurde der Scanner per Handlampe (365 nm) angeregt, wodurch die Fluoreszenz der hergestellten Cumarine **27a-27i** und des Referenzrahmens deutlicher erkennbar ist. In Kombination mit den massenspektrometrischen Analysen konnte dadurch ein eindeutiger Reaktionsnachweis erbracht werden. Somit wurde das Substratspektrum der laserinduzierten Knoevenagel-Kondensation zur Cumarin-Synthese erweitert und die Robustheit der miniaturisierten Synthese gegenüber verschiedenen Aldehyden bestätigt.

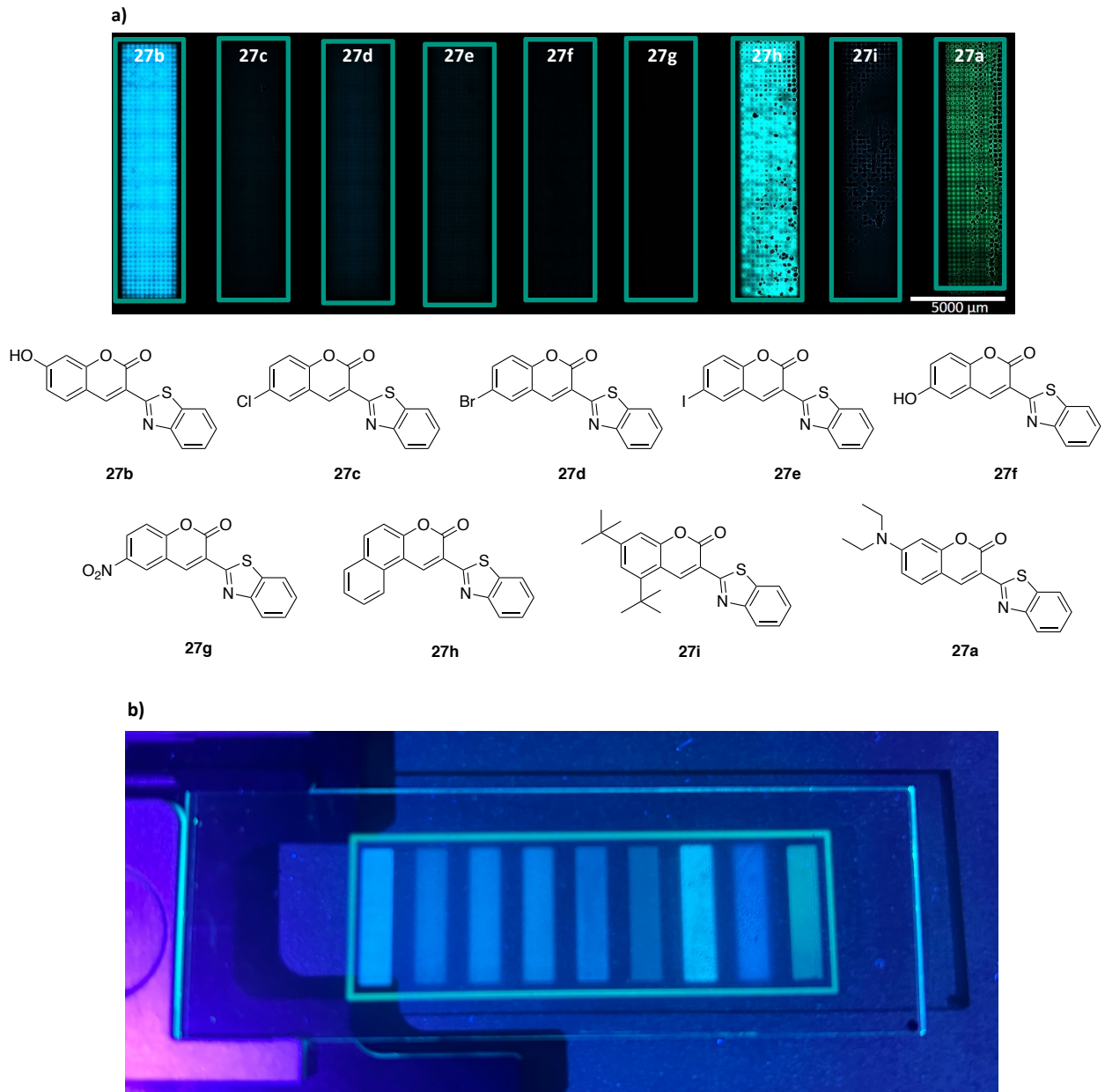


Abbildung 35: a) Fluoreszenzaufnahme des synthetisierten Coumarin-Arrays und die entsprechenden Reaktionsprodukte (27a-27i). Anregung: EGFP 475 nm; CFP 430 nm; DAPI 385 nm. Vergrößerung: 5x. Auflösung: 1.30 μm x 1.30 μm . b) Kameraaufnahme des Objektträgers. Anregung: 365 nm.

3.4.3 Flavin

Flavine leiten sich vom tricyclischen, heterocyclischen Isoalloxazin-Grundgerüst (**34**) ab und bilden eine vielseitige Klasse bioaktiver Moleküle, die unter anderem essenziell für den Energiestoffwechsel sowie für DNA Reparaturvorgänge in lebenden Organismen sind. Die in biologischen Systemen bekanntesten und bedeutendsten Vertreter sind Riboflavin (Vitamin B2, **35**), Flavinmononukleotid (FMN, **36**) und Flavinadenindinukleotid (FAD, **37**). Die für biologische und biochemische Prozesse relevante Aktivität dieser Verbindungen beruhen auf ihre enzymatischen sowie redox-chemischen Eigenschaften. Sie fungieren typischerweise als Pigmente und zeigen oft Fluoreszenz, was sie besonders attraktiv für die Anwendung in der miniaturisierten Synthese mithilfe von Nano-3D-Drucktechnologien macht.^[75]

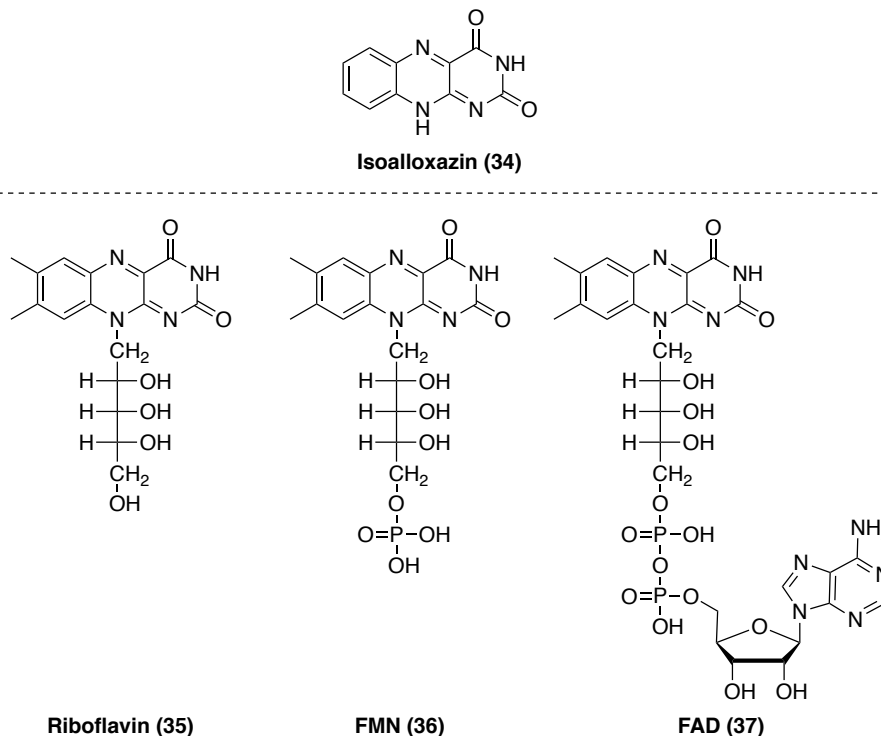
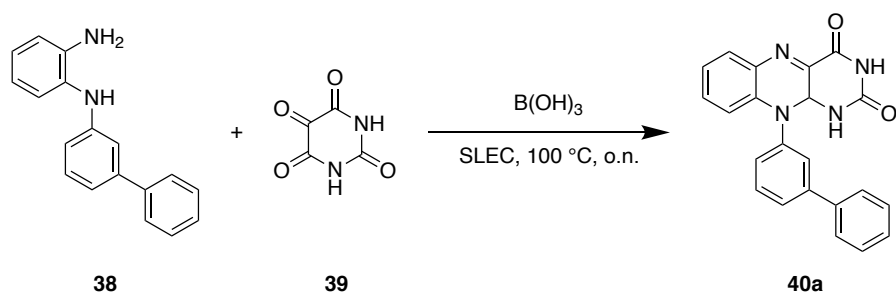


Abbildung 36: Isoalloxazin (**34**) als Grundgerüst für Flavine (oben) und in der Natur vorkommende bedeutende Flavine (unten).

Die ausgewählte Flavinsynthese basiert auf einem Kondensationsmechanismus mit anschließender Cyclisierung. Dabei wird ein Diamin mit Alloxan (**39**) unter Borsäure-Katalyse zum Flavin umgesetzt.^[76] Die Borsäure wirkt hierbei als Lewis-Säure, indem sie an die Carbonylgruppe des Alloxans (**39**) koordiniert und dessen Reaktivität gegenüber nukleophilen Angriffen erhöht. Im nächsten Schritt wird die aktivierte Carbonylgruppe durch das Diamin angegriffen, wobei eine Imin-Zwischenstufe gebildet wird. Durch intramolekulare Cyclisierung und anschließender Kondensation von Wasser entsteht das Flavin.



Schema 14: Reaktionschema der borsäurekatalysierten Kondensationsreaktion von **38** und **39** zum Flavin **40a**.

Die laserinduzierte Synthese, der in **Schema 14** dargestellten Reaktion, wurde mit den optimierten Bedingungen getestet und die Bildung des Reaktionsprodukts **40a** konnte sowohl mittels Fluoreszenzanalyse als auch massenspektrometrisch bestätigt werden. Das erhaltene Fluoreszenzbild ist in **Abbildung 37** gezeigt.

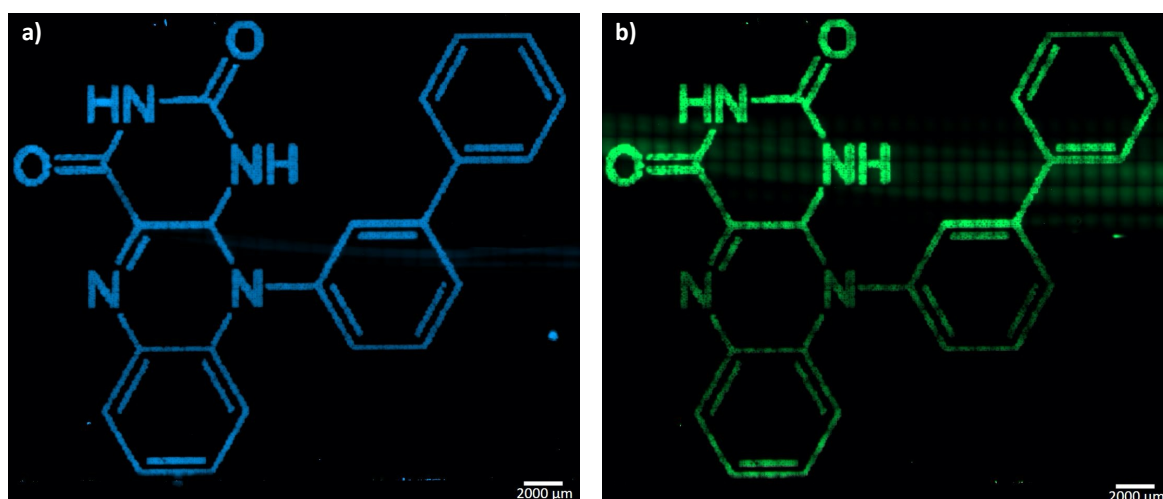


Abbildung 37: Axioscan7 Aufnahme der miniaturisierten. Synthese von **40a**. Anregung: DAPI: 385 nm und EGFP: 475 nm. Vergrößerung: 5x. Auflösung: 1.30 μm x 1.30 μm

Im nächsten Schritt wurde, analog zu den zuvor eingeführten Reaktionen, versucht, das Substratspektrum der Reaktion zu erweitern. Dabei wurde angestrebt, die von Mareen Stahlberger erstellte Flavin-Bibliothek mittels Nano3D-Drucker zu reproduzieren.^[62] Hierzu erfolgten die miniaturisierten Synthesen der in der in **Abbildung 38** dargestellten Flavine **40b-40g** durch Substitution der Aldehyde.

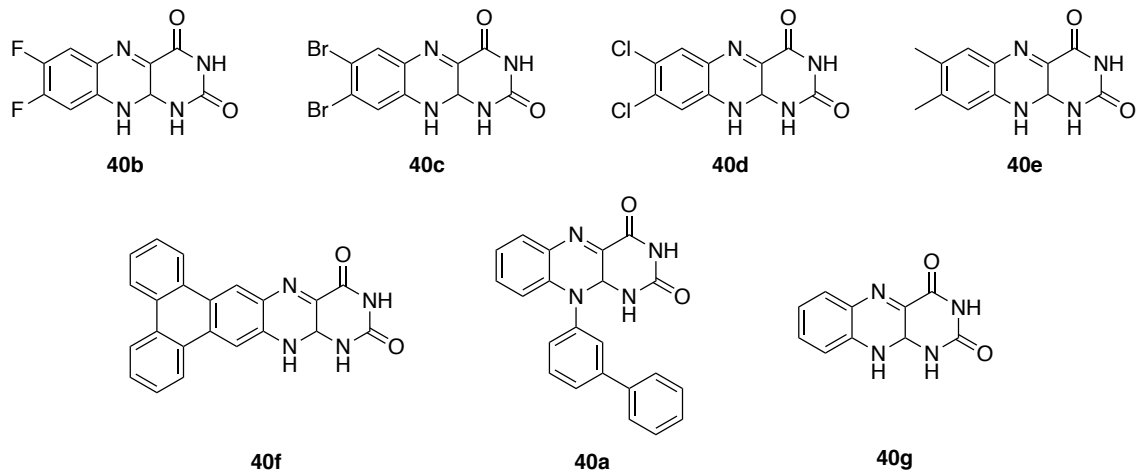


Abbildung 38: Übersicht der untersuchten Flavine.

Das generierte Fluoreszenzbild ist in **Abbildung 39** gezeigt, jedoch stimmen die gemessenen Massen nicht mit den erwarteten Massen der Produkte überein. Lediglich die Masse des bereits etablierten Flavinderivats **40a** wurde nachgewiesen. Daher konnte im Rahmen dieses Experimentes das Substratspektrum der Reaktion nicht erweitert werden. Es bleibt jedoch unklar, ob dies auf einen fehlenden Umsatz zum Reaktionsprodukt zurückzuführen ist oder ob die Produkte möglicherweise mit der verwendeten MALDI-Methode nicht nachgewiesen werden konnten.

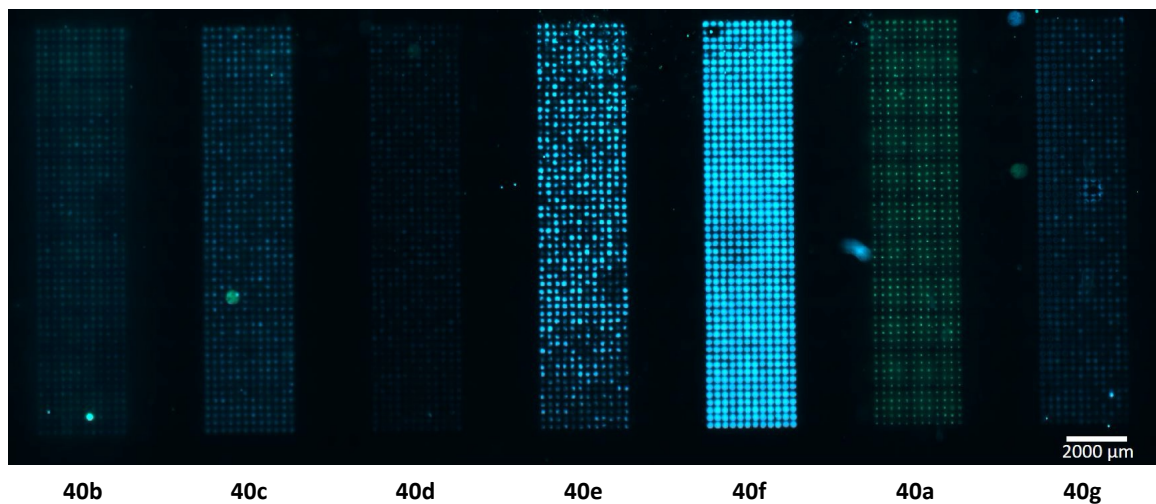
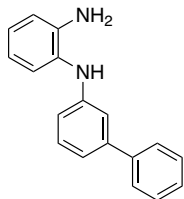
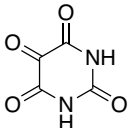


Abbildung 39: Fluoreszenzaufnahme des hergestellten Flavin-Arrays. Anregung: DAPI: 385 nm, CFP: 430 nm, EGFP: 475 nm. Vergrößerung: 5x.

Zudem ist fraglich, ob alle Reaktanten für die miniaturisierte Synthese zur Verfügung standen, da der Materialtransfer aller verwendeten Diamine nicht explizit optimiert wurde. Es erscheint jedoch sehr unwahrscheinlich, dass keines der sechs weiteren Diamine übertragen werden konnte. Die beobachtete Fluoreszenz deutet ebenfalls auf einen erfolgreichen Transfer der Diamine hin, wobei diese auch durch Dimerisierung der

Diamine verursacht, worden sein könnte. Die genaue Ursache der Fluoreszenz muss in nachfolgenden Experimenten geklärt werden. Eine Übersicht der verwendeten Transferparameter ist in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht der verwendeten Materialien mit optimierten Transferparametern für die Flavin-Kondensation. Für das Screening der Diamine wurden die optimierten Parameter von **38** verwendet. *Verwendung von schwarzem Kapton®.

Eintrag	Verbindung	Laserpower [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	 <i>N'</i> -([1,1'-biphenyl]-3-yl)benzen-1,2-diamin (38)	180	10	DCM
2*	 Alloxan (39)	220	10	Aceton
3*	B(OH)₃	220	16	Aceton/MeOH 4:1

3.4.4 Orthogonalitätsexperiment

Ein zentraler zukünftiger Aspekt des Nano3D-Druckers liegt in der parallelisierten Durchführung von verschiedenen chemischen Reaktionen auf einem einzelnen Objektträger. Die gleichzeitige Durchführung mehrerer unterschiedlichen Reaktionen kann durch potenzielle Kontamination zwischen den Reaktionssystemen beeinträchtigt werden, was zu fehlerhaften Ergebnissen oder Nebenreaktionen führen könnte. Um ein effizientes, zeit- und ressourcenschonendes Screeningsystem zu etablieren, ist es daher von wesentlicher Bedeutung, dass die Reaktionen ohne gegenseitige Kontamination ablaufen. Zur Untersuchung der Eignung des Systems in diesem Zusammenhang, wurde die drei bisherigen etablierten Fluorophorsynthesen simultan auf einem Objektträger durchgeführt. Die Reaktionen wurden dafür in einem einander umfassenden rechteckigen Layout in unterschiedlichen Kombinationen gedruckt. Das dazugehörige Fluoreszenzbild ist in **Abbildung 40** dargestellt. Das intensive hellblaue Fluoreszenzsignal ist auf das GBB-Produkt **11a** zurückzuführen, während das grüne Signal von Cumarin 6 (**27a**) und das schwächere blaue Signal vom Flavinderivat **40a** erzeugt wird. Alle Reaktionsprodukte konnten erfolgreich massenspektrometrisch nachgewiesen werden, wobei die Anordnung der Reaktion keine Rolle spielte. Für die Cumarin- und GBB-Synthese wurde das Reaktionsprodukt eindeutig als einziges nachgewiesen. Im Gegensatz dazu wurde bei der Flavinsynthese, verglichen mit der Einzelreaktion, eine zusätzliche, nicht zuordenbare

Masse detektiert, was auf eine mögliche unerwünschte Nebenreaktion hindeutet. Auffällig war zudem, dass der Objektträger stark verwaschen wirkte und das gedruckte Muster der Reaktionsspots nicht mehr klar erkennbar war. Dies ist auf die Verwendung von flüssigem Piperidin (**26**) in der Cumarin-Synthese zurückzuführen. Das Experiment verdeutlichte damit erneut, dass die Verwendung von Flüssigkeiten in der laserinduzierten Synthese weiteren Forschungsbedarf erfordert, da sie derzeit noch zu Kontaminationsproblemen führen kann. Zukünftige Lösungsansätze müssen entweder eine kontaminationsfreie Handhabung von Flüssigkeiten ermöglichen oder auf die Verwendung flüssiger Reagenzien in parallelen Reaktionen verzichten.

Insgesamt konnte dennoch die parallele Durchführung der Fluorophorsynthesen von **11a**, **27a** und **40a** grundlegend erfolgreich umgesetzt werden. Durch gezielte Optimierungen, wie etwa den Einsatz von Abstandshaltern, kann das System weiter verbessert werden und Kontaminationen vermieden werden. Zusätzlich sollte auf flüssige Komponenten verzichtet werden, sofern hier kein geeigneter Lösungsansatz in Zukunft gefunden werden kann.

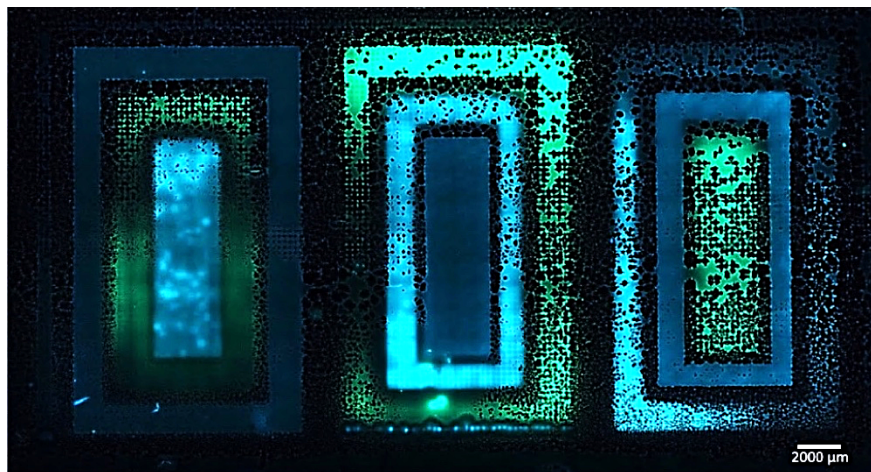


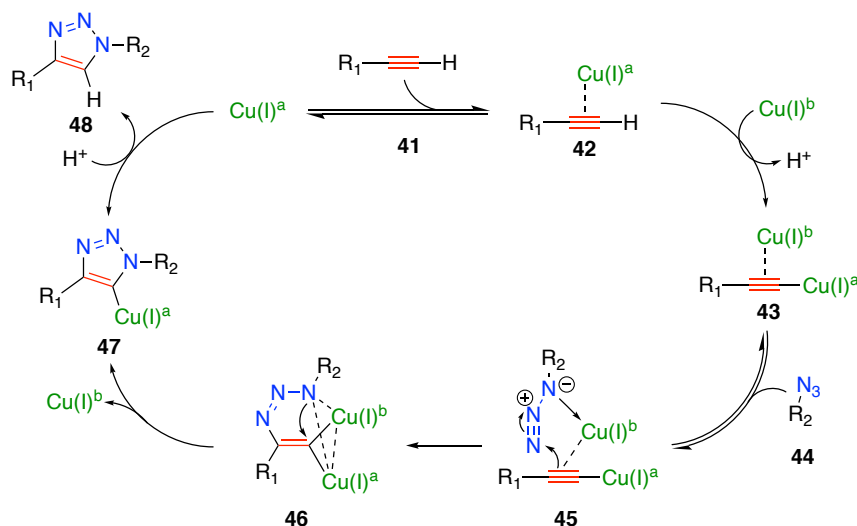
Abbildung 40: Axioscan7 Fluoreszenzaufnahme des Orthogonalitätsarrays. Anregung: DAPI 385 nm, CFP 430 nm, EGFP 475 nm. Vergrößerung: 5x. Auflösung: 1.30 µm x 1.30 µm.

3.4.5 Click-Chemie:

Als Click-Reaktionen werden chemische Reaktionen bezeichnet, die mit einer hohen Effizienz und Spezifität unter milden Reaktionsbedingungen ablaufen. Sie zeichnen sich durch schnelle Reaktionsgeschwindigkeiten und hohe Ausbeuten aus und weisen eine hohe Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen auf. Zudem lassen sie sich in einer Vielzahl von Lösungsmitteln durchführen und zeigen eine Kompatibilität gegenüber Wasser, weshalb sie auch Anwendung in der Biosynthese finden. Da Click-Reaktionen in biologischen Systemen ablaufen können, ohne natürliche biochemische Prozesse zu stören, werden sie daher als bioorthogonale Reaktionen bezeichnet. Diese Eigenschaft macht sie zu einem wertvollen Werkzeug für *in-vitro* und *in-vivo* Biokonjugations- und Labeling-Experimente. Dabei können Proteine, Nucleinsäuren oder andere Biomoleküle gezielt modifiziert werden. Dies macht diese Reaktionsklasse zu einem vielversprechenden Anwärter für die Einführung der laserinduzierten Synthese, sowohl zur Erzeugung von Molekülararrays als auch für die Modifikation von oberflächengebundenen Peptidarrays.^[77]

3.4.5.1 Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)

Einer der bekanntesten Vertreter der Click-Reaktion ist die von M. Meldal *et al.*^[78] und K.B. Sharpless *et al.*^[79] unabhängig voneinander entdeckte Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (engl: *cooper catalyzed azide-alkyne-cycloaddition*, CuAAC). Diese Reaktion zeichnet sich durch den Einsatz von Kupfer als Katalysator aus, was sowohl die Reaktivität als auch der Regioselektivität der Reaktion erheblich steigert. Im Vergleich zur klassischen Huisgen 1,3-dipolaren Cycloaddition verläuft die CuAAC um acht Größenordnungen schneller ab und führt bevorzugt zur Bildung des 1,4-disubstituierten Triazoladdukts.^[80] Die gesteigerte Reaktivität lässt sich durch den in **Schema 15** beschriebenen Reaktionsmechanismus erklären, wobei der Kupferkatalysator hierbei eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung und Orientierung der Reaktionspartner spielt. Im ersten Schritt koordiniert das Kupfer(I)-Ion an das terminale Alkin **41**, wodurch die Reaktivität des Alkins **41** gegenüber dem Azid **44** durch Polarisation der Dreifachbindung erhöht wird. Durch eine zusätzliche Komplexierung eines weiteren Kupfer(I)-Ions an die Dreifachbindung wird das Alkin **41** weiter aktiviert. Das Kupferacetylid **43** koordiniert das Azid **44** und greift dieses anschließend nukleophil an, wobei ein sechsgliedriger metallcyclischer Übergangszustand entsteht. Schließlich kommt es zu Ausbildung des 1,2,3-Triazol-Rings unter Freisetzung der Kupferionen.^[81]



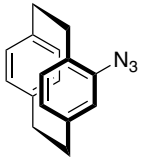
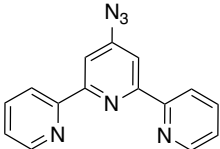
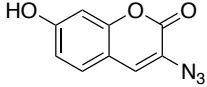
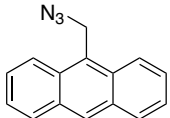
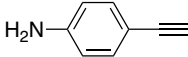
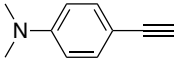

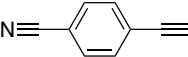
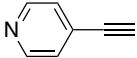
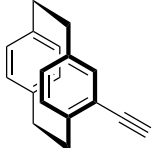
Schema 15: Katalysezyklus der CuAAC nach Worrel et al.. Nachzeichnung des Reaktionsschemas in Anlehnung an die Literatur.^[81]

Zur Kupferkatalyse werden häufig kommerziell erhältliche Kupfer(I)-Ionenquellen wie Kupfer(I)-Salze, darunter Kupferbromid und Kupferchlorid oder Kupfer(II)-Salze, wie Kupfersulfat oder Kupferacetat verwendet. Die Kupfer(II)-Salze werden *in situ* durch Reduktion mit Ascorbinsäure oder Natriumascorbat zu den benötigten Kupfer(I)-Ionen umgesetzt. Die Verwendung von Kupferbromid und Kupferchlorid ist aufgrund ihrer Labilität gegenüber Luftfeuchtigkeit und ihrer schlechten Löslichkeit in unpolaren, leichtflüchtigen Lösungsmitteln für die miniaturisierte Synthese ungeeignet. Ebenso war der Materialtransfer der pseudohalogenen Verbindung Kupfer(I)-cyanid nicht möglich. Aufgrund der Unlöslichkeit von Kupfersulfat in Lösungsmitteln wie DCM, Chloroform oder Aceton konnte auch hier kein effektiver Materialtransfer erfolgen.

Zur Einführung des Grundprinzips der CuAAC wurde der Akzeptor mit einer Kupfersulfat/SLEC Mischung beschichtet. Im Anschluss erfolgte der Materialtransfer der Reaktanten, sowie von Ascorbinsäure, um die benötigten Kupfer(I)-Ionen *in situ* auf der Slide herzustellen. Allerdings konnte keine Produktbildung mittels MALDI-MS nachgewiesen werden, unabhängig von den getesteten Azid/Alkin-Kombinationen. Ebenfalls führte die miniaturisierte Synthese unter Verwendung von Kupferacetat zu keiner gewünschten Produktbildung. Es bleibt unklar, ob das Scheitern der Synthese auf eine unzureichende *in situ* Bildung der Kupfer(I)-Spezies oder auf andere Faktoren zurückzuführen ist. Möglicherweise wird hier eine alternative Trägermatrix als SLEC benötigt, da üblicherweise solche CuAAC-Reaktionen in polaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise Wasser, durchgeführt werden.

Um den zusätzlichen Reduktionsschritt zu vermeiden, wurde Tetrakis(acetonitril)kupfer(I) hexafluorophosphat als alternative Kupfer(I)-Quelle getestet. Obwohl der Materialtransfer dieser Verbindung möglich war, führte keine der getesteten Azid/Alkin-Kombinationen zur gewünschten Bildung des Additionsprodukts.

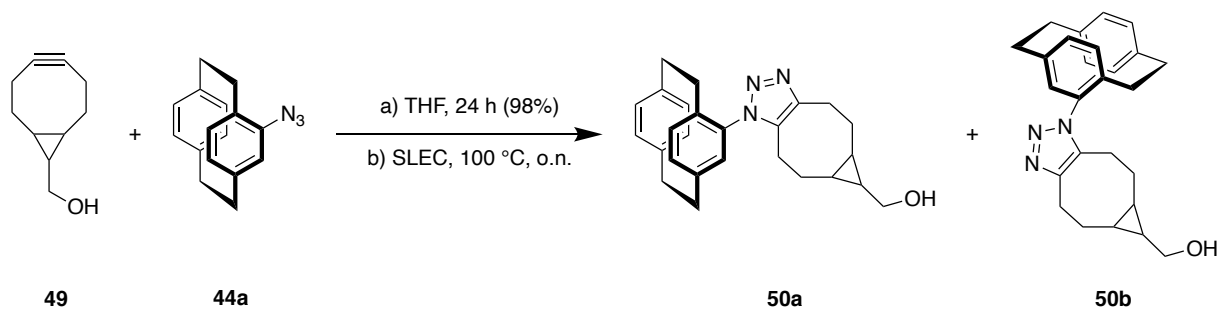
Tabelle 7: Auflistung aller für das Screening verwendeten Reaktanten mit optimierten Transferparametern. a) braunes Kapton®; b) schwarzes Kapton®

Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	<chem>[Cu(CH3CN)4]PF6</chem>	240	18	Aceton
2	 4-Azido[2.2]paracyclophan (44a)	a) 200 b) 200	14 12	DCM
3	 4'-Azido-2,2':6',2''-terpyridine (44b)	a) 240 b) 220	18 12	DCM
4	 3-Azido-7-hydroxycoumarin (44c)	a) 240 b) 220	14 12	Aceton
5	 9-(Azidomethyl)anthracene (44d)	a) 240 b) 200	14 12	Aceton
6	 4-Ethynylanilin (41a)	240	18	Aceton
7	 4-Ethynyl-N,N-dimethylanilin (41b)	240	18	Aceton
8	 1,4-Diethynylbenzol (41c)	260	18	DCM
9	 4-Ethynylbenzonnitril (41d)	260	18	DCM
10	 4-Ethynylpyridin (41e)	240	18	DCM
11	 4-Ethynyl[2.2]paracyclophan (41f)	220	16	DCM

Unter den gewählten Bedingungen konnte keine erfolgreiche CuAAC-Reaktion durchgeführt werden. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass der Nano3D-Drucker bei der Verwendung von Kupferverbindungen an seine technischen Grenzen stößt, was die Auswahl an geeigneten Katalysatoren erheblich einschränkt. Zum anderen erfordert dieser Reaktionstyp möglicherweise spezifische Reaktionsbedingungen, wie etwa polare Trägermatrizen, die in zukünftigen Experimenten weiter untersucht werden müssen.

3.4.5.2 Spannungsgeförderte Azid-Alkin-Cycloaddition (SPAAC)

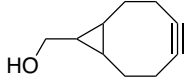
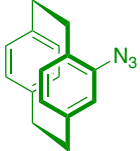
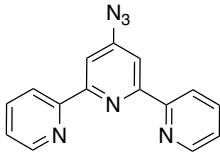
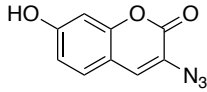
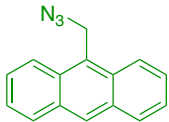
Der Vorteil, der ebenfalls für die moderne Biokonjugation verwendete, spannungsgeförderte Azid-Alkin-Cycloaddition (engl. *strain promoted azide-alkyne-cycloaddition*, SPAAC) gegenüber der CuAAC ist, dass auf den Gebrauch von zytotoxischem Kupfer verzichtet werden kann und die Reaktion auch ohne Katalysator abläuft.^[82] Diese erhöhte Reaktivität ist auf die intrinsische Spannung der verwendeten Alkine zurückzuführen.^[83] Der Verzicht auf einen zusätzlichen Katalysator ist für die Miniaturisierung der Reaktion von Vorteil, da dadurch die Komplexität der Reaktion verringert wird und weniger Komponenten transferiert werden müssen. Im **Scheme 16** ist das Reaktionsschema einer SPAAC an der Beispielsreaktion von (1R,8,S,9s)-Bicyclo[6.1.0]non-4-in-9yl-methanol (BCN-OH, **49**) mit 4-Azido[2.2]paracyclophan (**44a**) aufgezeigt.



Scheme 16: Reaktionsschema der untersuchten SPAAC von **50a** und **50b**.

Der erste Testdurchgang der laserinduzierten Synthese führte zu keiner nachweisbaren Produktbildung. Hierfür wurde stets zuerst BCN-OH (**49**) und anschließend die jeweilige Azid-Komponenten unter Verwendung von brauner Kaptonfolie aufgetragen. Eine anschließende Inkubation der Slide im Ofen bei 100 °C führte nicht zum gewünschten Reaktionsumsatz. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist die Lichtempfindlichkeit der Azide Ursache für das Scheitern der laserinduzierten Reaktion, da im nächsten Testdurchlauf unter der Verwendung von schwarzem Kapton® zwei der vier getesteten Reaktion erfolgreich abliefen. Das schwarze Kapton® absorbiert mehr Laserlicht und ermöglicht dadurch den Transfer unter „milderen“ Bedingungen für die Azide. Außerdem wurde darauf geachtet, dass sowohl bei der Herstellung der Azid-Donoren als auch beim Transfer in vollständiger Dunkelheit gearbeitet wurde, sodass durch diese Maßnahmen die Fehleranfälligkeit durch die Lichtempfindlichkeit minimiert werden konnte. Mit den veränderten Reaktionsbedingungen konnten die Azide **44a** und **44d** erfolgreich mit BCN-OH (**49**) umgesetzt werden und die entsprechenden Reaktionsprodukte massenspektrometrisch eindeutig nachgewiesen werden. Die Cycloadditionsreaktion von BCN-OH (**49**) mit 3-Azido-7-Hydroxycumarin (**44c**) und mit 4'-Azido-2,2':6',4''-terpyridin (**44b**) lief auch unter der Verwendung von schwarzem Kapton® ohne nachweisbaren Umsatz zum Additionsprodukt ab. In der folgenden **Tabelle 8** sind alle zur SPAAC verwendete Reaktanten mit Transferparametern aufgezeigt.

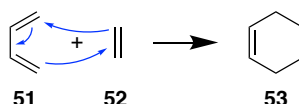
Tabelle 8: Auflistung aller für das Screening verwendeten Reaktanten inklusive der optimierten Transferparameter. Grün: Azide, bei denen eine Umwandlung zum Produkt erfolgte. a) braunes Kapton®; b) schwarzes Kapton®.

Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	 BCN-OH (49)	a) 240 b) 180	18 16	Aceton
2	 4-Azido[2.2]paracyclophan (44a)	a) 200 b) 200	14 12	DCM
3	 4'-Azido-2,2':6',2''-terpyridine (44b)	a) 240 b) 220	18 12	DCM
4	 3-Azido-7-hydroxycumarin (44c)	a) 240 b) 200	14 12	Aceton
5	 9-(Azidomethyl)anthracene (44d)	a) 240 b) 200	14 12	Aceton

Die Übertragbarkeit des Reaktionstyps auf die miniaturisierte Synthese konnte für zwei der vier getesteten laserinduzierten SPAAC-Reaktionen eingeführt werden.

3.4.5.3 Diels-Alder-Reaktion

Die 1950 mit dem Nobelpreis ausgezeichnete und von Otto Diels und Kurt Alder entdeckte Diels-Alder-Reaktion ist eine der bekanntesten und bedeutendsten Namensreaktion in der organischen Chemie.^[84] Bei dieser Reaktion reagiert ein Dien in einer [4+2]-Cycloaddition mit einem Dienophil zu einem sechsgliedrigen Ringsystem. In **Schema 17** ist die Reaktion von 1,3-Butadien (**51**) mit Ethen (**52**) als typisches Beispiel für eine Diels-Alder-Reaktion aufgezeigt.



Schema 17: [4+2]-Cycloaddition von 1,3-Butadien (**51**) mit Ethen (**52**) als klassische Beispielsreaktion für eine Diels-Alder-Reaktion.^[84]

Der Mechanismus kann im Detail unter Einbezug der Molekülorbitaltheorie beschrieben werden (**Abbildung 41**). Entscheidend für die Reaktivität ist hierbei die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils. Je geringer die Energiedifferenz zwischen HOMO und LUMO ist, desto einfacher können die Orbitale miteinander wechselwirken. Durch die Überlappung der Orbitale kommt es zur Ausbildung einer neuen σ -Bindung. Die Reaktionskinetik wird durch die Minimierung der HOMO-LUMO-Lücke begünstigt, da dies zu einer Reduzierung der erforderliche Aktivierungsenergie führt.^[85] Eine gezielte Beeinflussung dieser Energiebarriere lässt sich durch die geeignete Wahl von Substituenten erreichen. Elektronenschiebende Substituenten (*electron donating groups*, EDG) erhöhen das Energieniveau des HOMOs, während elektronenziehende Substituenten (*electron withdrawing groups*, EWG) das Energieniveau des LUMOs senken.

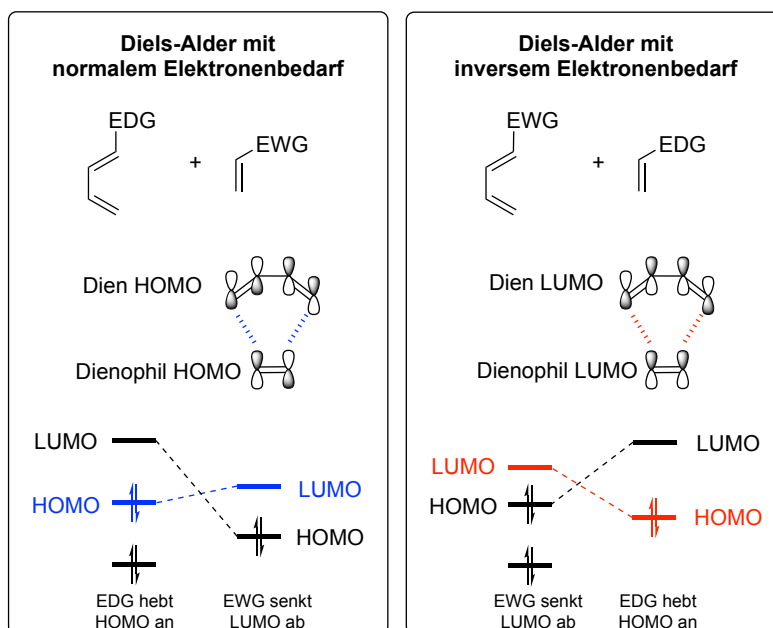
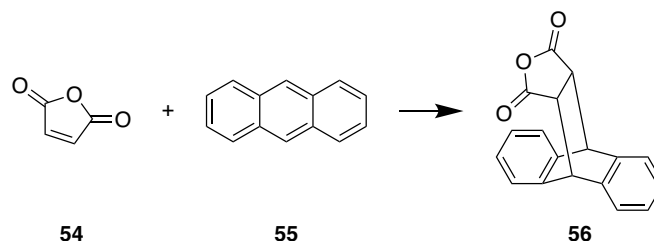


Abbildung 41: Molekülorbitalschema der Grenzorbitale einer Diels-Alder-Reaktion mit normalem und inversem Elektronenbedarf. Farblich markiert sind die für den jeweiligen Reaktionstyp maßgeblichen Wechselwirkungen der Molekülorbitale. EDG = elektronenschiebende Gruppen; EWG = elektronenziehende Gruppen.^[85]

Diels-Alder-Reaktionen zeichnen sich in der Regel durch ihre hohe Effizienz und schnellen Reaktionsgeschwindigkeiten aus, insbesondere wenn die Reaktanten elektronisch optimal aufeinander abgestimmt sind. Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sie sich theoretisch ideal für die laserinduzierten Synthese. Um die Eignung zu überprüfen, wurde die Umsetzung von Maleinsäureanhydrid (**54**) mit Anthracen (**55**) als Modellreaktion ausgewählt, da diese grundsätzlich mit einer Ausbeute von über 90% abläuft (**Schema 18**).^[86]

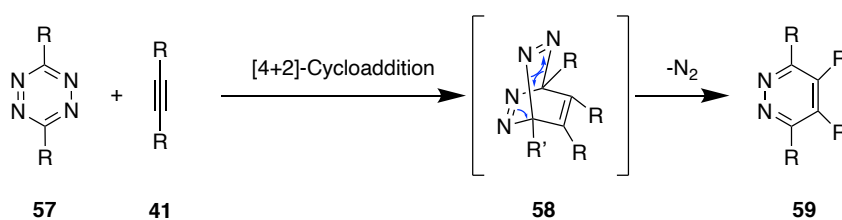


Schema 18: Diels-Alder-Reaktion von Maleinsäureanhydrid (**54**) und Anthracen (**55**).

Zunächst wurden die Ausgangsmaterialien wieder auf den Materialübertrag überprüft und die Transferparameter optimiert. Anschließend wurde die miniaturisierte Synthese mit diesen durchgeführt, wobei kein erfolgreicher Reaktionsnachweis erbracht werden konnte, sodass dieser Reaktionstyp unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht eingeführt werden konnte.

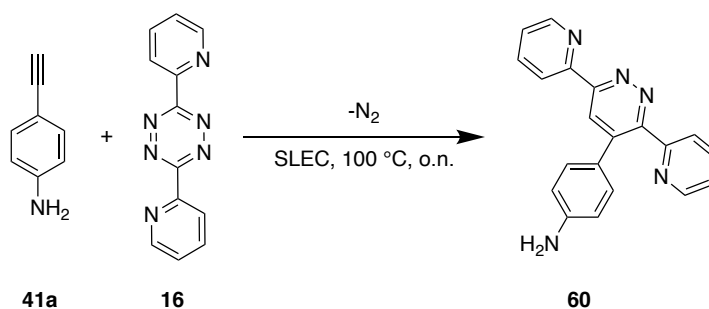
3.4.5.4 Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Im Gegensatz zur klassischen Diels-Alder-Reaktion wird bei der Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (engl. *inverse electron demand diels-alder*, IEDDA) ein elektronenarmes Dien mit einem elektronenreichen Dienophil umgesetzt. Durch den Einbau von Heteroatomen wie Sauerstoff oder Stickstoff können elektronenarmen Diene erzeugt werden, wobei der Effekt mit der Anzahl der Heteroatome im selben π -System verstärkt wird.^[85] Typische elektronenreiche Dienophile besitzen Substituenten, welche einen +I oder +M-Effekt erzeugen. Darüber hinaus zählen auch ringgespannte Alkine, wie z.B. Dibenzocyclooctin (DBCO) oder BCN-OH (**49**) zu den elektronenreichen Dienophilen, da ihre Spannungsenergie und die daraus resultierende veränderte Orbitalüberlappung ihre Reaktivität in solchen Reaktionen bevorzugt.^[80, 87] Ein Spezialfall der IEDDA ist die in dieser Arbeit untersuchte Carboni-Lindsey-Reaktion. Diese verläuft als [4+2]-Cycloaddition, bei der ein 1,2,4,5-Tetrazin **57** mit einem Alken oder Alkin unter Stickstoff-Extrusion zu einem Pyridazin-Heterozyklus **59** umgesetzt wird (**Schema 19**).^[88]



Schema 19: Allgemeines Reaktionsschema einer Carboni-Lindsey-Reaktion.

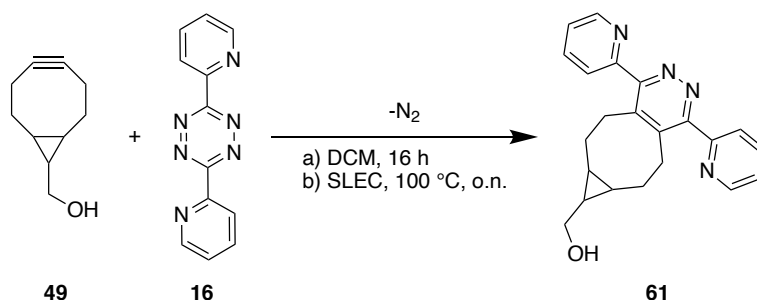
Die erste im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich getestete Carboni-Lindsey-Reaktion war die in **Schema 20** gezeigte Reaktion von 3,6-Di-(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazin (**16**) mit 4-Ethynylanilin (**41a**). Aufgrund des +M-Effekts der Aminogruppe fungiert **41a** als elektronenreiches Dienophil, was die IEDDA-Reaktion elektronisch begünstigt. Massenspektrometrische Untersuchungen mittels MALDI-MS bestätigten die erfolgreiche Bildung des erwarteten Additionsprodukts **60**.



Schema 20: Reaktionsschema der miniaturisierten Carboni-Lindsey-Reaktion von 3,6-Di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazin (**16**) mit 4-Ethynylanilin (**41a**) zu **60**.

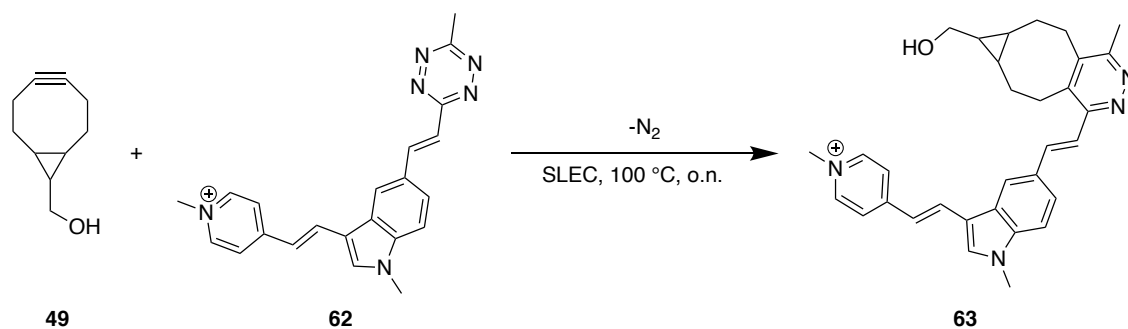
Die miniaturisierte Synthese von 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin (**41b**) mit dem Tetrazin **16** führte hingegen nicht zur gewünschten Produktbildung. Die reduzierte Reaktivität von **41b** ist auf den wesentlich schwächeren +M-Effekt von tertiären Aminogruppen zurückzuführen, der durch die steigende sterische Hinderung im Vergleich zu primären Amin-Substituenten verursacht wird.^[89] Infolgedessen ist die elektronische Begünstigung der Reaktion nicht ausreichend. Die Verwendung von elektronenärmeren Dienophilen, wie beispielsweise **41d**, führte erwartungsgemäß ebenfalls nicht zur Produktbildung.

Abschließend wurde die Carboni-Lindsey-Reaktion mit einem gespannten Alkin untersucht, da, wie bereits erwähnt, solche Substrate aufgrund des Abbaus der Ringspannung als Triebkraft in dieser Reaktion bevorzugt eingesetzt werden.^[80, 87] Um die Übertragbarkeit auf die miniaturisierte Synthese zu überprüfen, wurden hier zwei Modellreaktionen getestet, wobei in beiden Fällen BCN-OH (**49**) als gespanntes Alkin verwendet wurde. Die Reaktion erfolgte zum einen mit dem bereits verwendeten und kommerziell erhältlichen Tetrazin **16** und zum anderen mit einem von Geng et al. publizierten Tetrazin **62**, welches im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Wagenknecht bezogen wurde.^[90] Massenspektrometrische Untersuchungen mittels MALDI-MS bestätigten, dass die Umsetzung von **49** mit **16** zum erwartenden Diels-Alder-Produkt **61** eindeutig erfolgte (**Schema 21**).



Schema 21: Reaktionsschema Carbo-Lindsey-Reaktion von BCN-OH (**49**) und 3,6-Di-2-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin (**16**) zu **61**.

Die Umsetzung von BCN-OH (**49**) mit dem von Geng et al. synthetisierten Tetrazin **62** konnte ebenfalls eindeutig massenspektrometrisch nachgewiesen werden. (**Schema 22**). Es ist jedoch anzumerken, dass kein Vergleichsspektrum einer in Lösung synthetisierten Referenz vorlag. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit des Tetrazins **62** konnte in diesem Fall keine Referenz selbst synthetisiert werden.



Schema 22: Reaktionsschema der miniaturisierten Carbo-Lindsey-Reaktion von BCN-OH (**49**) mit Tetrazin **62** zum Additionsprodukt **63**.

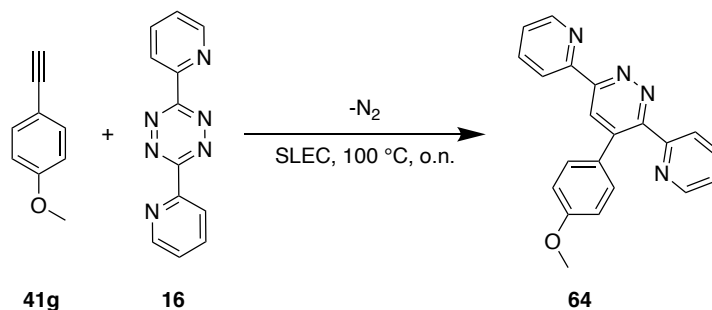
Somit konnte die Carbo-Lindsey-Reaktion erfolgreich für mehrere Derivate im Array-Format miniaturisiert durchgeführt werden. Bei der Durchführung der laserinduzierten Synthese ist jedoch zu beachten, dass die Ausgangsmaterialien elektronisch optimal aufeinander abgestimmt sind. So führte beispielsweise die Verwendung von 4-Ethynyl-*N,N*-dimethylanilin (**41b**) aufgrund des verringerten +M-Effekts nicht zur Bildung des Diels-Alder-Produkts. **Tabelle 9** zeigt eine Übersicht aller getesteten Materialien sowie deren verwendeten Druckparametern. Die Alkine, die in den durchgeführten IEDDA-Reaktionen eine Reaktivität gezeigt haben, sind farblich mit grün markiert.

Tabelle 9: Auflistung aller für das Screening verwendeten Reaktanten inklusive der optimierten Transferparameter. Grün: Alkine bei denen Umwandlung zum Produkt erfolgte. *: Schwarzes Kapton®.

Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	41a	240	18	Aceton
2	41b	240	18	Aceton
3	41c	260	18	DCM
4	41d	260	18	DCM
5	41e	240	18	DCM
6	41f	220	16	DCM
7*	49	140	16	Aceton
8	16	160	8	DCM
9	62	240	16	DCM

Laserinduzierte Synthese mit einer flüssigen Komponente

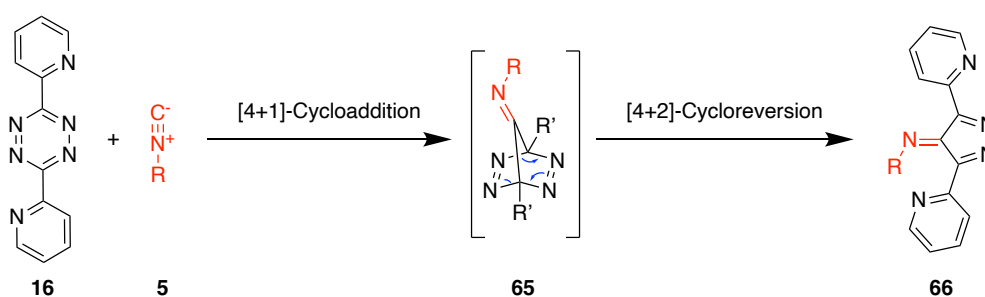
Analog zur GBB-3CR wurde dieser Reaktionstyp auch mit einer flüssigen Komponente, 4-Ethynylanisol (**41g**), untersucht. Aufgrund des Methoxy-Substituenten, der durch einen +M- und +I-Effekt elektronenschiebend wirkt, gehört **41g** zu den elektronenreichen Dienophilen und ist besonders reaktiv in IEDDA-Reaktionen. Der Transfer von **41g** wurde ohne spezifische Optimierung durchgeführt, da eine VSI-Analyse des Materialübertrags bei Flüssigkeiten nicht möglich war. Standardparameter von 200 mW und 12 ms wurden angewandt, während der Transfer von Tetrazin **16** wie beschrieben erfolgte. Das Reaktionsprodukt wurde mittels MALDI-MS nachgewiesen.



Schema 23: Reaktionsschema der miniaturisierten Carboni-Lindsey-Reaktion von **41g** mit Tetrazin **16** zum Additionsprodukt **64**.

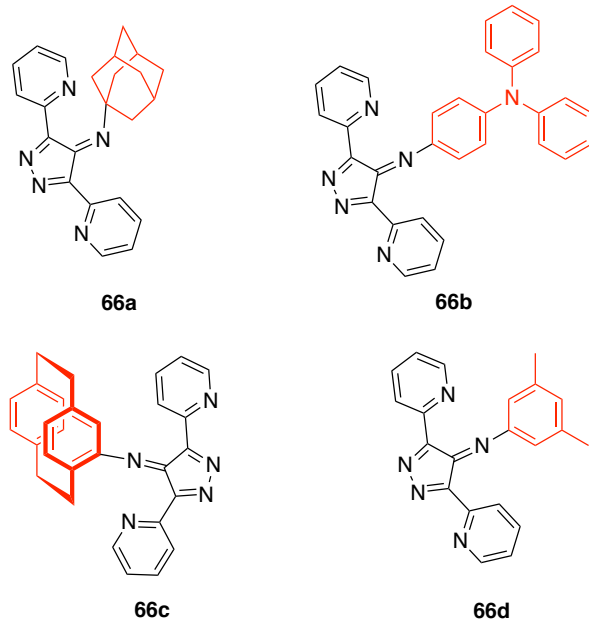
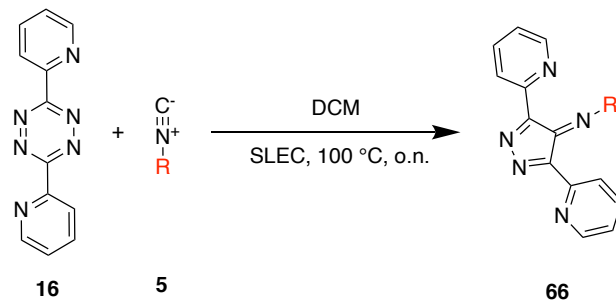
3.4.5.5 4+1 Cycloaddition

Im Vergleich zu den [4+2]-Cycloadditionen ist die [4+1]-Cycloaddition weniger weit verbreitet, bietet jedoch eine effiziente Methode zur Herstellung von fünfgliedrigen Heterocyclen. Beispielsweise können Isocyanide mit geeigneten elektrophilen Dienen zu Furanen, Oxazolen, Pyrrolen, Imidazolen oder Pyrazolen umgesetzt werden.^[91] Stöckmann *et al.* zeigten, dass tertiäre Isocyanide mit 3,6-Di-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin (**16**) in einer [4+1]-Cycloadditions und anschließender [4+2]-Cycloreversion zum entsprechenden Pyrazolimin reagieren. Die instabile Tetraazanorben-Zwischenstufe **65**, die im ersten Schritt der Addition gebildet wird, reagiert durch spontane Freisetzung von N₂ weiter zum Imin. Bei der Verwendung von primären und sekundären Isocyaniden kann das entstehende Pyrazolimin nicht isoliert werden, da es gegenüber Tautomerisation instabil ist (**Schema 24**).^[92]



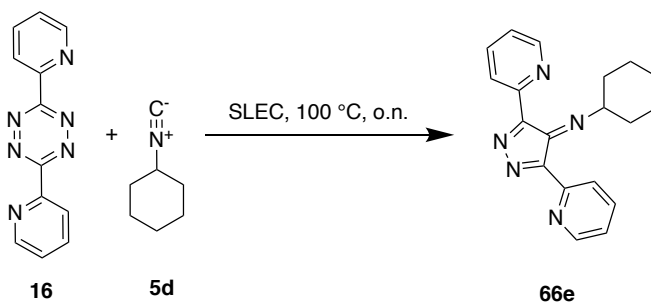
Schema 24: Übersicht des Reaktionsmechanismus der [4+1]-Cycloaddition von 3,6-Di-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin (**16**) mit tertiären Isocyaniden.^[92-93]

Die bei der bereits eingeführten GBB-Reaktion eingesetzten Isocyanide sind tertiäre Verbindungen und eignen sich daher für die Durchführung der [4+1]-Cycloaddition. Insgesamt wurden vier feste Isocyanide mit **16** umgesetzt. Die Isocyanide **5a-5c** und das Isocyanid **5f**. Im **Schema 25** sind die vier getesteten Reaktionen dargestellt. Um den Reaktionsverlauf zu bestätigen, wurde das Additionsprodukt **66d** zusätzlich in Lösung synthetisiert und als Vergleichsspektrum bereitgestellt



Schema 25: Übersicht der durchgeführten miniaturisierten [4+1]-Cycloadditionen.

Analog zur GBB-3CR wurde die miniaturisierte Cycloaddition ebenfalls mit einem flüssigen Isocyanid durchgeführt (**Schema 26**). Hierfür wurde zunächst das Tetrazin (**16**) und anschließend das Cyclohexylisocyanid (**5d**) mittels Nano3D-Drucker übertragen und für 24 h im Ofen inkubiert. Das Produkt **66e** konnte erfolgreich massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

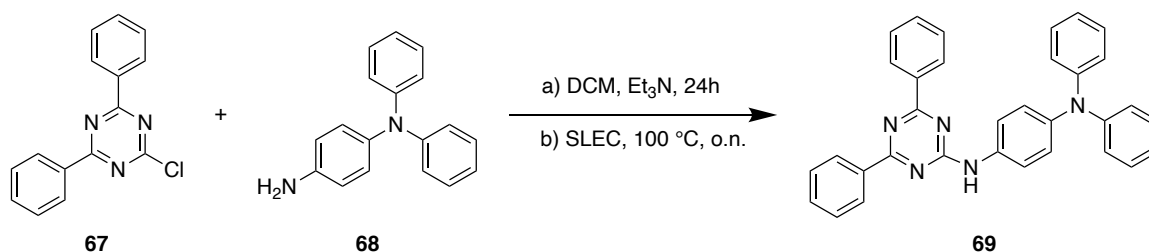


Schema 26: Reaktionsschema der laserinduzierten [4+1]-Cycloaddition von **66e**.

Die laserinduzierte Reaktion von vier festen und einem flüssigen Isocyanid mit **16** konnte erfolgreich mittels MALDI-MS nachgewiesen werden. Somit zeigte die [4+1]-Cycloaddition eine hohe Kompatibilität gegenüber dem Lasersystem. In Folgeexperimenten könnte das Substratspektrum der Reaktion durch die Substitution der Tetrazinkomponente erweitert werden.

3.4.6 Nukleophile aromatische Substitution (S_NAr)

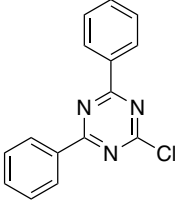
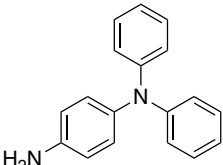
Ein weiterer Reaktionstyp, der ebenfalls in der Biochemie Anwendung findet, ist die nukleophile aromatische Substitution (S_NAr). Die Sanger-Methode zur Peptidsequenzierung, welche 1958 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde, ist hierfür ein bekanntes Beispiel.^[94] Hier wird zur Identifizierung der *N*-terminalen Aminosäure eines Peptids die freie Aminogruppe des Peptids mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol (Sanger-Reagenz) in einer S_NAr -Reaktion umgesetzt. Die dabei entstehende Konjugate werden hydrolysiert und die markierten Bausteine chromatographisch analysiert. Typischerweise finden S_NAr -Reaktionen an sehr elektronenarmen Aromaten statt, die außerdem über eine gute Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogene, verfügen.^[95] Neben Fluorbenzolen stellen auch halogenierte 1,3,5-Triazine geeignete Substrate dar. Die Umsetzung dieser elektronenarmen Heterozyklen mit Nukleophilen, wie Aminen oder Alkoholen, erfolgt bereits unter milden Bedingungen und unter Einsatz einer Basenkatalyse.^[96] Die in **Schema 27** aufgezeigte Reaktion von 2-Chloro-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin (**67**) mit 4-Aminotriphenylamin (**68**) ist ein Beispiel für solch eine S_NAr -Reaktion. Durch die Verwendung von ausschließlich festen Reaktanten eignet sich diese Reaktion als Modellreaktion für die miniaturisierte Synthese.



Schema 27: Reaktionsschema der nukleophilen aromatischen Substitution von **69**. a) Reaktionsbedingungen der Referenzsynthese; b) Reaktionsbedingungen der miniaturisierten Synthese.

Zur Durchführung der miniaturisierten Synthese wurde zunächst das Amin **68** und anschließend das Triazin **67** mittels Nano3D-Drucker übertragen. Die verwendeten Transferparameter sind in **Tabelle 10** zusammengefasst. Zur Reaktionsführung wurde der Akzeptor über Nacht im Ofen bei 100 °C inkubiert. Die Bildung des Reaktionsprodukts **69** konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Anhand dieser Reaktion konnte die laserinduzierte nukleophile aromatische Substitution erfolgreich eingeführt werden. In Folgeexperimenten sollten jedoch weitere Reaktionen dieser Reaktionsklasse untersucht werden, um die Zuverlässigkeit der laserinduzierten S_NAr -Reaktionen umfassend zu evaluieren.

Tabelle 10: Auflistung der verwendeten Ausgangsmaterialien inklusive der optimierten Transferparameter der untersuchten nukleophilen aromatischen Substitution.

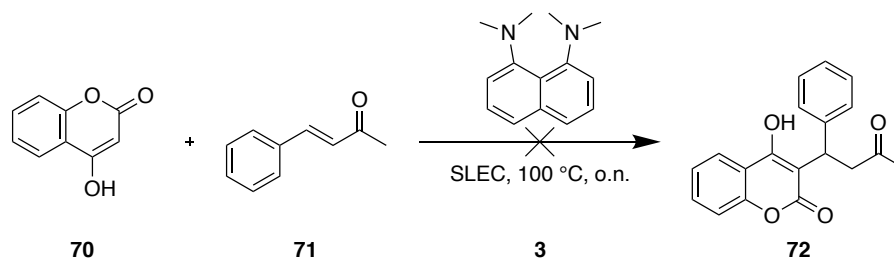
Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	 2-Chloro-4,6-diphenyl-1,3,5-triazine (67)	220	14	DCM
2	 4-Aminotriphenylamin (68)	240	12	DCM

3.4.7 Fehlgeschlagene Reaktionen:

Nicht alle im Rahmen dieser Arbeit getesteten Reaktionstypen erwiesen sich als kompatibel mit dem verwendeten Lasersystem. Einige dieser Reaktionstypen erfordern zusätzlichen Forschungsbedarf, um eine erfolgreiche Miniaturisierung der Synthese einzuführen, während andere Reaktionstypen jedoch die aktuellen technischen Grenzen des Nano3D-Druckers aufzeigten. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass weiterer Entwicklungsbedarf des Systems besteht, um das volle Potenzial des Nano3D-Druckers ausschöpfen zu können. Aus den gescheiterten Experimenten lassen sich wertvolle Kenntnisse ziehen, die zu einem tieferen Verständnis der zugrunde liegenden Prozesse beitragen und die Auswahl zukünftiger Reaktionstypen erleichtern.

3.4.7.1 Michael-Addition:

Die basenkatalysierte Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin (**70**) und Benzylidenaceton (**71**) zu Warfarin (**72**) konnte nicht massenspektrometrisch nachgewiesen werden (**Schema 28**). In der Literatur sind einige Synthesen von **72** bekannt, die unter milden Bedingungen ablaufen.^[97] Außerdem sind ebenfalls durch Protonenschwämme katalysierte Michael-Additionen literaturbekannt. Die Verwendung von **3** als Katalysator wurde bereits für die Knoevenagel-Reaktion etabliert, weswegen die Michael-Addition grundsätzlich hohes Potenzial für eine erfolgreiche Adaption der Reaktion aufweist.^[98]



Schema 28: Reaktionsschema der untersuchten laserinduzierten Michael-Addition von **70** und **71** zum Warfarin (**72**).

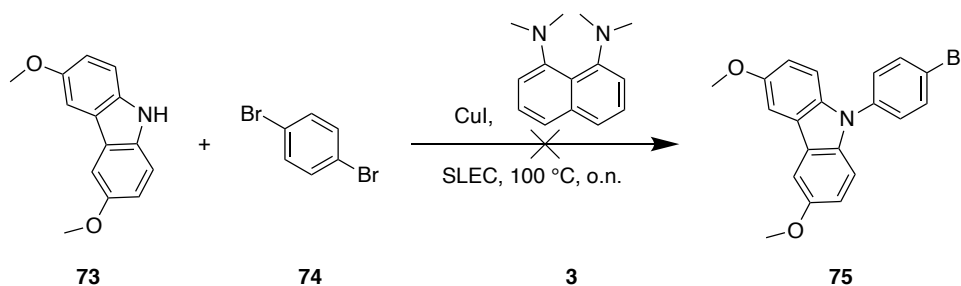
Jedoch zeigte die standardmäßig durchgeführte laserinduzierte Synthese keinen Umsatz zum erwartenden Reaktionsprodukt. Eine mögliche Umsetzung zum gewünschten Produkt könnte durch die Substitution von SLEC mit einem polaren Trägerpolymers erreicht werden. In der Literatur wird diese Reaktion in polaren Lösungsmitteln wie DMSO oder Wasser beschrieben, da diese die Protonierung des gebildeten Michael-Addukts und dessen Weiterreaktion zum gewünschten Produkt ermöglicht.^[99] Unter den bisher gewählten Bedingungen konnte dieser Reaktionsschritt möglicherweise nicht stattfinden. Alternativ wurde hierfür bereits das alternativen Trägerpolymer SIP getestet. Der erwartete „Lösemittel-Effekt“ des während der Zersetzung freigesetzten Ethanols blieb allerdings aus, sodass erneut keine Produktbildung erreicht werden konnte. Weitere Lösungsansätze könnten ein Basenscreening oder die Untersuchung zusätzlicher Michael-Additionen umfassen, um die erfolgreiche Übertragbarkeit dieses Reaktionstyps sicherzustellen. In **Tabelle 11** sind die verwendeten Transferparameter aufgelistet.

Tabelle 11: Auflistung der verwendeten Ausgangsmaterialien inklusive der optimierten Transferparameter der untersuchten Michael-Addition.

Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1	 4-Hydroxycoumarin (70)	260	10	Aceton
2	 Benzylideneacetone (71)	240	16	Aceton
3	 1,8-Bis(N,N-dimethylamino)naphthalin (3)	220	18	DCM

3.4.7.2 Ullmann-Kupplung:

Zur Einführung einer metallkatalysierten Reaktion wurde die in **Schema 29** dargestellte Ullmann-Kupplung untersucht. Wie bereits im Zusammenhang mit der CuAAC (**Kapitel 3.4.5.1**) beschrieben, erweist sich die Verwendung von Cu(I)-Verbindungen in der miniaturisierten Synthese als problematisch, da diese Verbindungen aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit für die Donorherstellung nicht geeignet sind. Das Lasersystem ist auf Materialien limitiert, die idealerweise in leicht flüchtigen Lösungsmitteln löslich sind. Daher wurde der Akzeptor mit Kupfer(I)-iodid mittels eines Rakels beschichtet, während die restlichen Ausgangsstoffe durch das Lasersystem übertragen wurden.



Schema 29: Reaktionsschema der untersuchten laserinduzierten Ullmann-Kupplung von **75**.

Die folgenden massenspektrometrische Analysen konnten jedoch kein Kupplungsprodukt nachweisen. Ob die fehlende Produktbildung auf einen ineffizienten Katalyseschritt oder auf unzureichende Aktivierungsenergie zurückzuführen ist, bleibt unklar. Auch die Wahl der Base könnte den Reaktionsverlauf negativ beeinflusst haben. Der Einsatz von Protonenschwämmen ist in Ullmann-Kupplungen ungewöhnlich und könnte unerwünschte Nebenreaktionen, wie die Bildung eines Kupferkomplexes, begünstigt haben.

Es ist denkbar, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen auch die Referenzsynthese im Kolben nicht oder nur unzureichend abläuft, was überprüft werden sollte. Klassischerweise werden bei Ullmann-Kupplungen anorganische Basen wie Kaliumcarbonat (K_2CO_3), Cäsiumcarbonat (Cs_2CO_3) oder Kaliumphosphat (K_3PO_4) eingesetzt.^[100] Das Verhalten dieser Basen beim Materialtransfer sowie ihre Anwendung in der miniaturisierten Synthese wurden bisher jedoch noch nicht hinreichend untersucht. Die Intensivierung des Forschungsinteresses auf den Materialübertrag solcher anorganischen Basen, wie auch die zusätzliche Verwendung von Cu(I) funktionalisierten Akzeptoren könnte eine Lösung für dieses Problem bieten und eine Adaption dieses Reaktionstyps ermöglichen.

3.4.7.3 Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen:

Die Durchführbarkeit von palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen im Hinblick auf den späteren Anwendungsbereich des Nano3D-Druckers als High-Throughput-Screening-System wäre eine bedeutende Innovation für die organische Chemie. Eine erfolgreiche Implementierung dieser Reaktionen würde vielfältige Synthesewege ermöglichen, da C-C, C-N, C-O oder C-S-Bindungen effizient geknüpft werden könnten, was den Aufbau komplexer organische Moleküle ermöglichen würde.^[101] Darüber hinaus ließe sich dieses Verfahren zur Optimierung von Reaktionsparametern wie Katalysatoren oder Liganden nutzen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher einige palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen untersucht. Da der Nano3D-Drucker bisher im Rahmen der miniaturisierten Synthese fast ausschließlich auf kleine organische Moleküle optimiert wurde, lag der erste Fokus auf der Untersuchung des grundlegenden Materialtransfers von Palladiumkatalysatoren. Bei der Auswahl der Katalysatoren wurde darauf geachtet, dass die Löslichkeit der Verbindungen in DCM, Chloroform oder Aceton gegeben war und dass sie eine gewisse Stabilität gegenüber Sauerstoff, Feuchtigkeit und Hitze zeigen. Die gängigen Katalysatoren PEPPSI und Pd(OAc)₂ erfüllten diese Kriterien. Der Materialtransfer von PEPPSI resultierte in ca. 20 nm große Spots, die eine gut ausgeprägte Zuckerhutstruktur aufwiesen, während das Pd(OAc)₂ größere, kraterartige Spots mit einer Höhe von etwa 10 nm bildete (**Abbildung 42**).

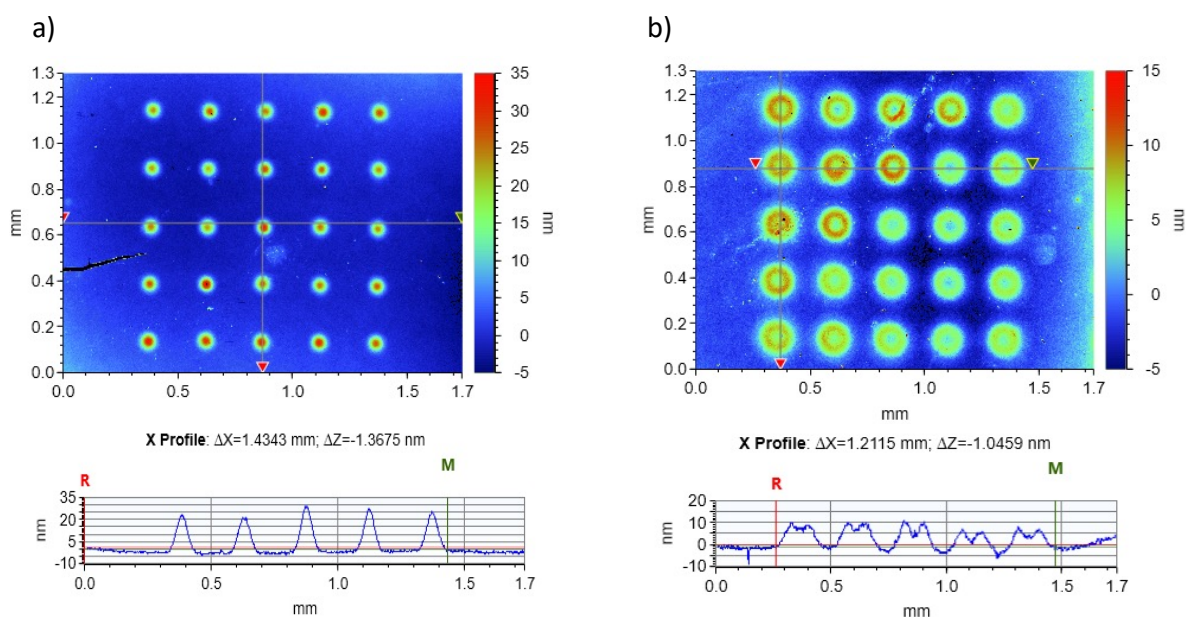
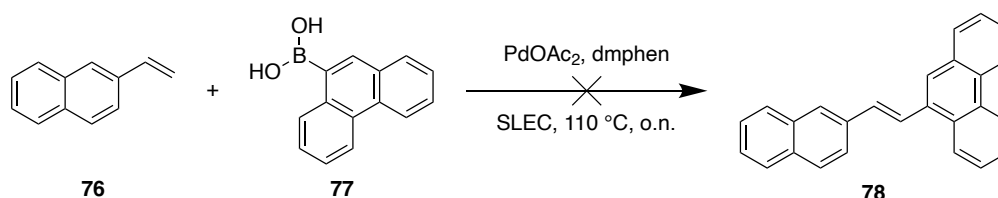


Abbildung 42: VSI-Aufnahmen der Materialtransfer der gedruckten Palladium-Katalysatoren a) PEPPSI und b) Pd(OAc)₂. Laserleistung: 180 mw Pulslänge: 10 ms.

Es wurden Hartwig-Buchwald-Kreuzkupplungen von Arylbromiden mit Phenoxazin, Suzuki-Kreuzkupplungen von Arylbromiden mit Boronsäurederivaten und oxidative Heck-Kreuzkupplungen von Alkenen mit Boronsäurederivaten untersucht. Bei keiner der getesteten Reaktionen konnte jedoch ein erfolgreicher Reaktionsnachweis erbracht werden. Besonders vielversprechend erschien die in **Schema 30** gezeigte oxidative Heck-Kupplung von

2-Vinylnaphthalin (**76**) und Phenanthren-9-yl-borsäure (**77**), da sie im Gegensatz zu den anderen Reaktionen ohne den Einsatz von Basen durchgeführt werden kann und das Lasersystem bei der Verwendung von gängigen anorganischen Basen limitiert ist. Allerdings konnte die erwartete Produktmasse im erhaltenen Spektrum der miniaturisierten Synthese nicht nachgewiesen werden. Stattdessen dominierten Palladiumkomplexe das Spektrum, deren hohe Signalintensität die Detektion anderer Signale überlagerte.

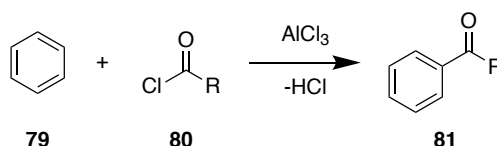


Schema 30: Reaktionsschema der untersuchten laserinduzierten Heck-Kupplung von **78**.

Schlussendlich konnte keine laserinduzierte palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion erfolgreich durchgeführt werden. Dennoch wurde mit der Etablierung des Transfers von Palladiumverbindungen der Grundstein für eine erfolgreiche Adaption gelegt. In Folgeexperimenten muss weiterhin untersucht werden, ob eine Übertragbarkeit dieses Reaktionstyps auf den Nano3D-Drucker tatsächlich möglich ist.

3.4.7.4 Friedel-Crafts-Acylierung:

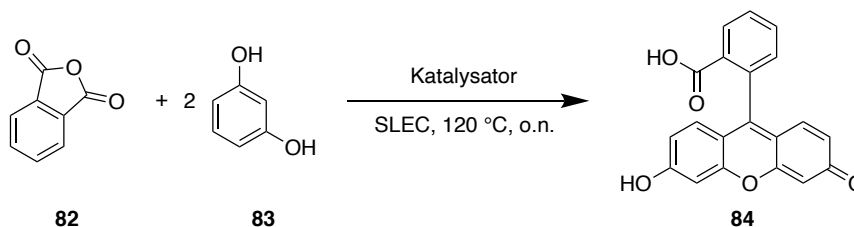
Nachdem die laserinduzierte nukleophile aromatische Substitution eingeführt werden konnte, war die elektrophile aromatische Substitution die nächste naheliegende Reaktion, die getestet werden sollte. Die Friedel-Crafts-Acylierung, welche erstmals 1877 von Charles Friedel und James Mason Craft entdeckt wurde, stellt einen solchen Reaktionstyp dar.^[102] Hier reagiert unter katalytischer Wirkung einer Lewis-Säure eine aromatische Verbindung, wie beispielsweise Benzol (**79**) oder Toluol mit einem Carbonsäurehalogenid **80** oder Carbonsäureanhydrid zu einem Arylketon **81** (**Schema 31**). Üblicherweise wird hier AlCl_3 als Katalysator verwendet.



Schema 31: Reaktionsschema von Benzol (**79**) und einem Carbonsäurehalogenids **80** als typisches Beispiel für eine Friedel-Craft-Acylierung.

Als Modellreaktion zur Einführung der miniaturisierten Synthese wurde die Friedel-Crafts-Acylierung von Fluorescein (**84**) ausgewählt. Diese Reaktion ermöglicht nicht nur den massenspektrometrischen Nachweis des Produkts, sondern auch die Aufnahme eines Fluoreszenzbildes aufgrund der charakteristischen Fluoreszenz von **84**.

Da die Verwendung von AlCl_3 oder anderen Lewis-Säuren für die miniaturisierten Synthese nicht geeignet ist, wurden Zitronensäure als alternativer Katalysator verwendet. Die Synthese unter Verwendung von Zitronensäure konnte zwar massenspektrometrisch in Spuren nachgewiesen werden, jedoch konnte das erwartete Fluoreszenzbild nicht erzeugt werden. Dies lag daran, dass das Endprodukt in seiner protonierten Variante aufgrund der Zitronensäure vorlag, was keine Fluoreszenz zur Folge hatte. Erst nach Herunterwaschen des Produkts mit Ethanol und nach Zugabe von Triethylamin war eine Fluoreszenz erkennbar.

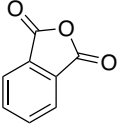
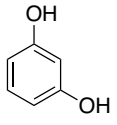


Schema 32: Reaktionsschema der untersuchten laserinduzierten Friedel-Craft-Acylierung von Fluorescein (**84**).

Die Verwendung von Zinkchlorid als Katalysator sollte das Problem der zusätzlichen Protonierung von **84** vermeiden. Allerdings konnte die erwartete Produktbildung mittels MALDI-MS nicht nachgewiesen werden. Statt der erwartenden Masse von 332 g/mol wurde lediglich die Masse 326 g/mol detektiert. Nach Herunterlösen der Reaktionsspots von der Oberfläche mit Ethanol zeigte sich zwar das typische Fluoreszenzverhalten, doch es ist anzunehmen, dass die Reaktion während des Herunterwaschens in Lösung und nicht auf dem Objektträger stattgefunden hat.

Das Grundprinzip der laserinduzierten Friedel-Crafts-Acylierung konnte demonstriert werden, jedoch ließ sich das Reaktionsprodukt nur in sehr geringen Mengen nachweisen. Zudem wurde gezeigt, dass die Verwendung typischer Lewis-Säuren, wie Zinkchlorid, bisher zu keinem Reaktionsumsatz geführt hatten. Daher wird von dieser Seite aus noch weiterer Forschungs- und Optimierungsbedarf festgestellt. Die Durchführung der miniaturisierten Synthese anderer Friedel-Craft-Acylierungen sollten hierfür in Betracht gezogen werden. **Tabelle 12** zeigt die verwendeten Transferparameter.

Tabelle 12: Auflistung der verwendeten Ausgangsmaterialien inklusive der optimierten Transferparameter der untersuchten Friedel-Craft-Reaktion. * Verwendung von schwarzem Kapton®.

Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Lösungsmittel
1*	 Phtalsäureanhydrid (82)	260	16	Aceton
2*	 Resorcin (83)	180	10	Aceton
3	Zinkchlorid	180	10	Aceton
4	Zitronensäure	180	10	Aceton

3.4.8 Miniaturisierte Reaktionen zur Chemodetektion posttranslational modifizierter und nicht-kanonischer Aminosäuren in Peptidarrays

Vorwort:

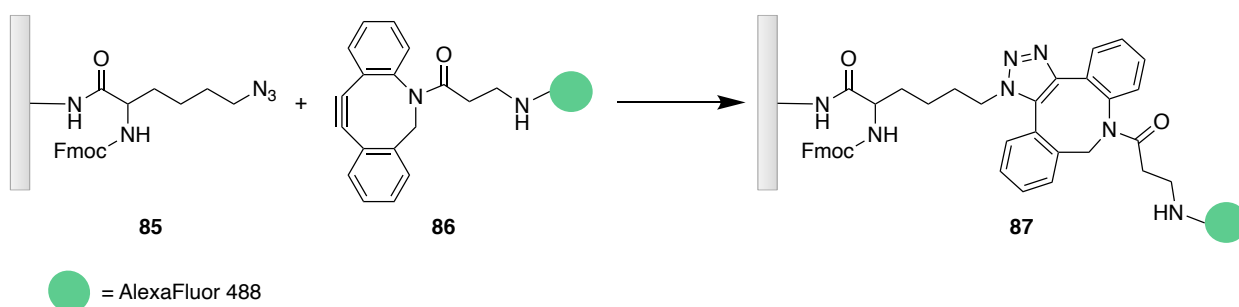
Viele der zuvor beschriebenen Reaktionen finden klassischerweise Anwendung in der Biokonjugation, bei der Biomoleküle selektiv mit anderen funktionellen Bausteinen verknüpft werden. Trägt der konjugierte Baustein dabei einen Farbstoff oder ein anderes Merkmal, das zur Identifikation und Analyse des Konjugats verwendet werden kann, so wird dies auch als Bio-Labeling bezeichnet.

Im Zuge eines Kooperationsprojektes mit Clarine Gedigk wurden einige der in **Kapitel 3.2** etablierten Reaktionen ebenfalls an oberflächenverankerten Peptiden durchgeführt.^[103] Dazu wurde zunächst eine Auswahl nicht-kanonischer Aminosäuren mittels Nano3D-Drucker auf eine PEGMA-NH₂-beschichtete Glasoberfläche transferiert und entweder direkt kovalent an diese gebunden oder in kurze Tetrapeptide eingebaut. Die so entstandenen Peptidarrays wurden anschließend entschützt und dann der Reaktion mit den entsprechenden Bio-Labeling Reagenzien unterworfen. Dabei wurden einerseits ganze Arrays in eine wässrige Lösung der Reaktanten eingetaucht und zur flächigen Modifikation darin inkubiert oder andererseits die individuellen Reagenzien ebenfalls mittels Nano3D-Drucker auf die Oberfläche transferiert und anschließend ohne weitere Zugabe von Lösungsmitteln bei erhöhten Temperaturen im Ofen zur Reaktion gebracht. Zuletzt wurden die modifizierten Arrays mittels Fluoreszenzscanner visualisiert.

3.4.8.1 Spannungsgeförderte Azid-Alkin-Cycloaddition

Zu den populärsten Biokonjugationsmethoden zählt vor allem die 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Aziden und Alkinen, welche zur Bildung von Triazolen führt. Die ursprünglich von Rolf Huisgen entwickelte Reaktion läuft bei erhöhten Temperaturen ab, jedoch mit mäßiger Reaktionsgeschwindigkeit und unter der Bildung von Nebenprodukten.^[104] Durch Zugabe von Cu(I)-Katalysatoren können sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch die Regioselektivität enorm gesteigert werden. Insofern erfüllt die kupferkatalysierte Variante der Azid-Alkin-Cycloaddition die Kriterien für Click-Chemie und wurde von Sharpless und Fokin als Konjugationsmethode etabliert.^[78-79] Zur Biokonjugation an Peptidarrays wurde bislang in Vorarbeiten der Breitling- und der Löffler-Gruppe mehrheitlich die CuAAC verwendet.^[34b, 105] Zur Verwendung in biologischen Systemen ist die CuAAC allerdings aufgrund der Toxizität von Kupfersalzen ungeeignet.

Durch die Verwendung von gespannten cyclischen Alkinen kann auf die Zugabe von Kupfersalzen verzichtet werden.^[82] Diese ringspannungsgesteuerte Variante der Azid-Alkin-Cycloaddition ist somit biokompatibel und wurde vorrangig von Carolyn Bertozzi als Methode zur Biokonjugation *in vivo* etabliert.^[82a] Ebenfalls konnte Dr. Daniela Mattes in ihrer Dissertation das Grundprinzip der SPAAC durch Kupplung von Dibenzocyclooctinamin an eine oberflächengebundene azidfunktionalisierte Aminosäure nachweisen.^[2a] Hierbei wurde die modifizierte Aminosäure nicht mittels Nano3D-Drucker übertragen, sondern die Oberfläche aus Lösung funktionalisiert und im Anschluss mit dem transferierten gespannten Alkin umgesetzt. Der Reaktionsnachweis erfolgte nach Abspaltung von der Oberfläche *via* MALDI-MS. Üblicherweise werden im Arbeitskreis Breitling Peptidarrays durch die Konjugation von Farbstoffen visualisiert. Um das Spektrum an möglichen Biokonjugationsmethoden an Nano3D-gedruckten Peptidarrays zu erweitern, sollte im nächsten Schritt ein lasertransferiertes Fmoc-geschütztes Azidolysin (Fmoc-Lys(N₃)OH) (**85**) auf einer Oberfläche immobilisiert werden. Anschließend wird das immobilisierte Azidolysin zur Visualisierung mit einer Lösung eines Dibenzooctylcyclooctin-funktionalisierten AlexaFluor 488 (DBCO-AF488, **86**) inkubiert (**Schema 34**).



Schema 33: Oberflächengebundene SPAAC von Azidolysin und DBCO-AF488 zum Additionsprodukt **87**.

Der visuelle Nachweis der SPAAC-Reaktion am Azidolysin-Array mit **86** war erfolgreich. Die Intensität der Fluoreszenzsignale ist hoch, was bedeutet, dass sowohl der Transfer als auch die Immobilisierung des Azidolysins ausreichend gut funktioniert haben und die SPAAC-Reaktion mit hinreichendem Umsatz stattgefunden hat. Der Fluoreszenzscan des funktionalisierten Arrays ist in **Abbildung 43** dargestellt.

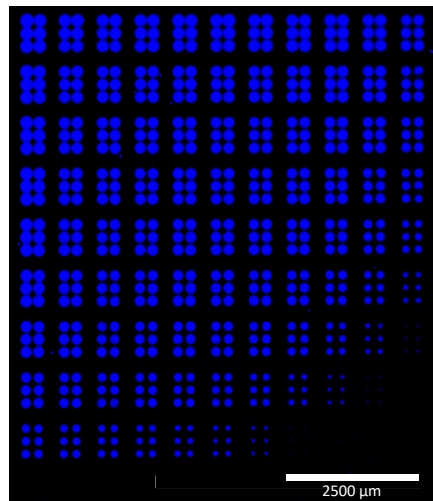


Abbildung 43: Fluoreszenzscan der laserunterstützten SPAAC-Reaktion Azidolysin und DIBENZOCYCLOCTIN. Aufnahmeparameter: Anregung: 488 nm. Emissionsfilter: 520 nm \pm 250 nm. Auflösung: 5.00 μ m. Aufnahme und Bildbearbeitung von Clarine Gedigk.

Die Reaktion wurde anschließend auch an einem längeren, oberflächengebundenen Peptid durchgeführt. Dafür wurde zunächst ein Tetrapeptid bestehend aus G-Lys(N₃)-G-S über ein etabliertes, laserunterstütztes Merrifield-Protokoll synthetisiert. Der resultierende Peptidarray wurde analog zum reinen Azidolysinarray in einer Lösung aus DBCO-AF488 (**86**) inkubiert. Abschließend wurde der Fmoc-geschützte *N*-Terminus des synthetisierten und SPAAC-funktionalisierten Peptids mit einer Lösung aus Piperidin (**26**) in DMF entschützt. Dieser wurde dann mit TAMRA-NHS angefärbt, um die Intaktheit des Tetrapeptids zu überprüfen. Die Visualisierung des mittels SPAAC angebondenen AlexaFluor 488, sowie des *N*-terminalen TAMRA-Fluorophors sind in **Abbildung 44** dargestellt.

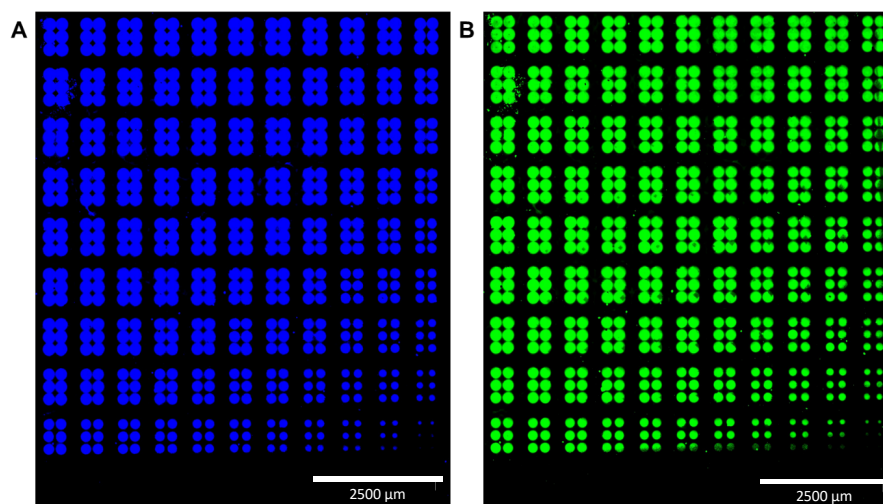


Abbildung 44: Fluoreszenzscan der laserunterstützten Peptidsynthese, sowie SPAAC-Reaktion an Azidolysin. **A)** Visualisierung der SPAAC-Reaktion durch DBCO-AF488 (**86**). **B)** Visualisierung des Peptids durch TAMRA-NHS. Aufnahmeparameter: Anregung: 488 nm (**A**) und 532 nm (**B**). Emissionsfilter: 520 nm \pm 2.50 nm (**A**) und 582 nm \pm 37.5 nm (**B**). Auflösung: 5.00 μ m. Scanning-Mikroskop: InnoScan 1100 AL. Aufnahme und Bildbearbeitung von Clarine Gedigk.

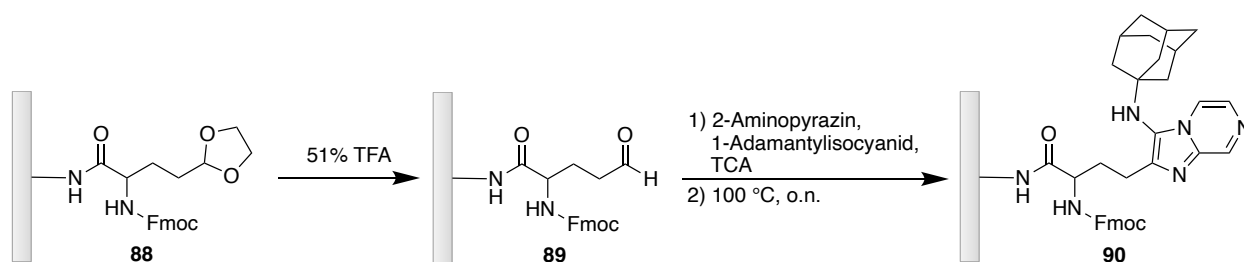
Die Fluoreszenzscans des funktionalisierten Peptidarrays in den entsprechenden Kanälen zeigt, dass die SPAAC-Reaktion erfolgreich an den Azidolysin-Seitenketten stattgefunden hat und das Tetrapeptid intakt geblieben ist. Dies belegt, dass neben der bereits etablierten CuAAC-Reaktion auch die SPAAC-Reaktion für das Labeling von Azid-Seitenketten in Peptidarrays mit Alkin-funktionalisierten Fluoreszenzfarbstoffen geeignet ist. Insofern könnte die SPAAC auch für die Biokonjugation anderer Bausteine an oberflächengebundenen Peptiden verwendet werden. In den bisher durchgeführten SPAAC-Reaktionen zur Biokonjugation wurde jeweils einer der Reaktanten in Lösung hinzugegeben. Im nächsten Schritt sollte überprüft werden, ob die Durchführung auch mit ausschließlich transferierten Materialien möglich ist.

3.4.8.2 GBB-Reaktion

Darüber hinaus sollten weitere Reaktionstypen zum Labeling von Peptidarrays untersucht werden. Basierend auf den positiven Ergebnissen aus **Kapitel 3.4** wurde die GBB-Reaktion dazu herangezogen. Die GBB-3CR wurde bereits vorherigen Arbeiten von Stahlberger *et al.* zum Labeling von Steroiden eingesetzt.^[62] Die Imidazo[1,2-*a*]pyridin-funktionalisierten Steroide konnten auch in HeLa-Zellen visualisiert werden. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Click-Reaktionen bietet das Bio-Labeling mittels der GBB-Reaktion eine Methode, bei der das Fluorophor *de novo* am Analytmolekül synthetisiert wird und nicht ein bestehender Fluorophor an den Analyten gekuppelt wird. Der Vorteil dieser Methode ist, dass Fluorophore mit für Click-Reaktionen erforderlichen Bausteinen wie Aziden oder gespannten Alkinen oft teuer und nur eingeschränkt kommerziell verfügbar sind. Im Gegensatz dazu erfordert das Labeling mittels GBB-3CR lediglich ein Amidin und ein Isocyanid, die zusammen mit einem Analyten mit einer Aldehydgruppe sowie einem Säurekatalysator, wie Trichloressigsäure (**12**), verwendet werden.

Als Analyt wurde die Fmoc-geschützte Aminosäure Allysinethylenacetal (Fmoc-Aea-OH, **88**) verwendet, die mittels Nano3D-Drucker auf eine Glasslide transferiert und immobilisiert wurde. Um ungebundene Aminogruppen auf der

Oberfläche zu blockieren, wurde im nächsten Schritt eine Acetylierung durchgeführt. Nach Acetylierung der Oberfläche wurde anschließend durch Inkubation mit Trifluoressigsäure die Ethylenacetalschutzgruppe entfernt, um die Aldehydfunktion freizulegen. Anschließend wurden ebenfalls mittels Nano3D-Drucker die für die GBB-3CR benötigten Reagenzien 2-Aminopyrazin (**6a**), 1-Adamantylisocyanid (**5a**) und TCA (**12**) auf die Oberfläche transferiert, Die Reaktion erfolgte anschließend für 18 h im Ofen bei 100 °C, wobei die im **Kapitel 3.4.1.2** aufgelisteten Transferparameter verwendet. Um entstandene Rückstände auf der Slide zu entfernen, wurde diese abschließend mit Ammoniak gewaschen und mittels Fluoreszenzscanner untersucht (**Abbildung 45**).



Schema 34: Darstellung der durchgeführten GBB-3CR. Erste Stufe: Seitenkettenentschützung des oberflächengebundenem Allysinethylenacetal (**76**) mit Trifluoressigsäure (TFA). Zweite Stufe: GBB-Reaktion des oberflächengebundenen Allysins (**88**) mit 2-Aminopyrazin (**6a**) und Adamantylisocyanid (**5a**) zu Verbindung **90**.

Der Fluoreszenzscan des funktionalisierten Arrays bestätigt eine erfolgreiche GBB-Reaktion an den Seitenketten des entschützten Allysinethylenacetals unter Bildung eines fluoreszierenden Imidazo[1,2-*a*]pyrazins, dessen Fluoreszenz im grünen Kanal gut detektiert werden konnte. Da die Reaktanten für die Labelingreaktion nicht flächig aus Lösung, sondern gezielt mittels Nano3D-Drucker transferiert werden, wurde die Materialien neben dem klassischen Spotarray auch in Form der Strukturformel des Kupplungsprodukts übertragen. Allerdings zeigt die Visualisierung der Strukturformel ein sehr unscharfes Druckergebnis, was vermutlich auf die Kristallisation von TCA-Salzen auf der Oberfläche, sowie auf die geringen Spotabstände zurückzuführen ist.

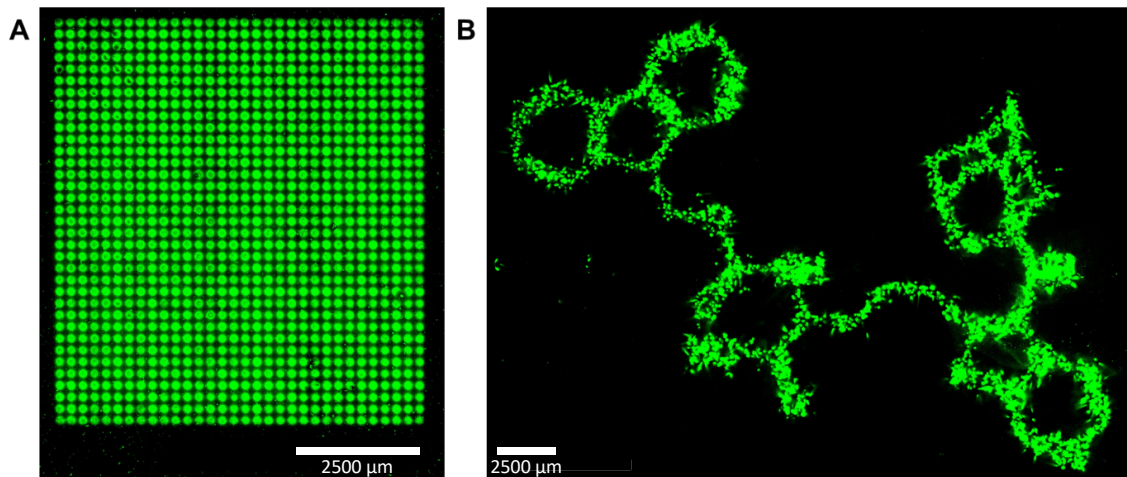


Abbildung 45: Fluoreszenzscan der oberflächengebundenen laserunterstützten GBB-3CR an Allysinethylenacetal. Darstellung als größere Reaktionsfläche (A) und Strukturformel des Produkts (B) Aufnahmeparameter: Anregung: 532 nm. Emissionsfilter: 582 nm \pm 37,5 nm. Auflösung: 5,00 μ m. Scanning-Mikroskop: InnoScan 1100 AL. Aufnahme und Bildbearbeitung von Clarine Gedigk.

Zwei weitere Reaktionstypen konnten erfolgreich zum Bio-Labeling von oberflächengebundenen Aminosäuren und Peptidarrays verwendet werden, namentlich die SPAAC und die GBB-3CR. Sowohl der Transfer als auch die Kupplung der entsprechenden nicht-kanonischen Aminosäuren sowie auch die Reaktion an deren Seitenketten führten zu hinreichend hohen Ausbeuten, um ein gut detektierbares Fluoreszenzsignal zur Visualisierung der funktionalisierten Arrays zu erzielen. Besonders bemerkenswert hierbei ist die erfolgreiche Anwendung der GBB-3CR, welche die zweite Anwendung dieser Reaktion zur Markierung von Biomolekülen mit Aldehydfunktion darstellt. Dies demonstriert die breite Einsetzbarkeit dieser Methode zur Installation eines *de novo* synthetisierten Farbstoffs an einem Analytmolekül, sowie die Detektierbarkeit des Imidazo[1,2-*a*]pyrazinfarbstoffs. Um die Bandbreite für zum Bio-Labeling und zur Biokonjugation an Peptidarrays verwendbaren Reaktionstypen zu erweitern, sollten weitere der in **Kapitel 3.4** untersuchten miniaturisierten Synthesen auch an Peptidarrays durchgeführt werden. Zunächst müsste dafür die Implementierung weiterer nicht-kanonischer Aminosäurebausteine in das etablierte Merrifield-Syntheseprotokoll erfolgen. Ein Hindernis dabei könnte die eingeschränkte kommerzielle Verfügbarkeit der notwendigen Bausteine sowie der komplementären funktionalisierten Farbstoffe sein. Beispielsweise wären für die IEDDA-Reaktion Farbstoffe und Aminosäuren erforderlich, die Tetrazine und gespannte Alkine tragen. Die Synthese solcher Bausteine ist allerdings nicht trivial, sollte aber für zukünftige Studien in Betracht gezogen werden.

3.4.9 Fazit & Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Nano3D-Drucker als innovative Syntheseplattform erforscht. Zur Reaktionsführung wird bei der miniaturisierten Synthese eine Polymermatrix verwendet, die sowohl als Trägermaterial für den laserinduzierten Materialtransfer als auch als festes Lösungsmittel fungiert, wodurch oberflächenungebundene Reaktionen ermöglicht werden. Durch die Etablierung eines einfach durchführbaren Reaktionsnachweises mittels MALDI-MS konnte das Reaktionsspektrum auf nicht-fluoreszierende Reaktionsprodukte erweitert werden. Die laserinduzierte Synthese wurde für eine Vielzahl essenzieller organischer Reaktionstypen, einschließlich klassischer Kondensationsreaktionen, Multikomponentenreaktionen, elektrophiler und nukleophiler aromatischer Substitutionen sowie verschiedener Cycloadditionen, erfolgreich durchgeführt.

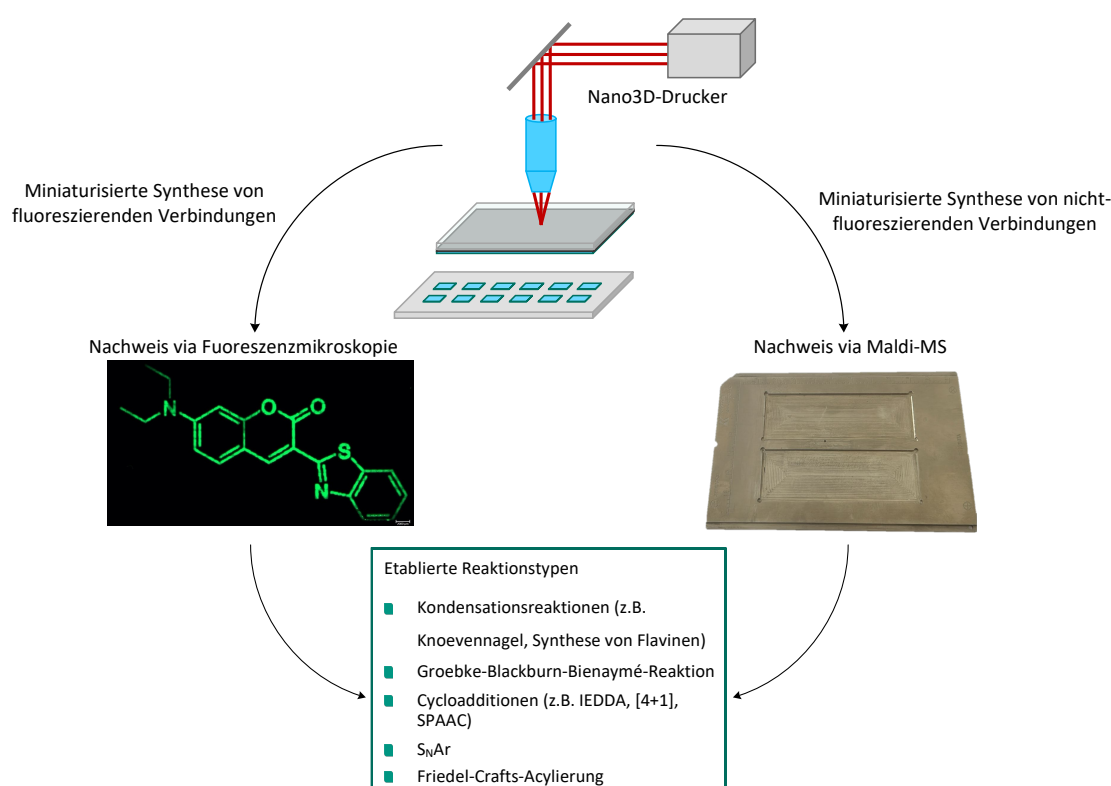


Abbildung 46: Übersicht der Anwendung des Nano3D-Druckers als Syntheseplattform für miniaturisierte organischen Synthesen.

Das Lasersystem stößt jedoch bei der Adaption einiger Reaktionstypen an seine Grenzen. Durch den Einsatz verschiedener Trägermatrizen könnte für jedes Material eine geeignete Matrix eingeführt werden und somit das mögliche Reaktionsspektrum erweitert werden. Derzeit limitiert das Polymer SLEC die Anwendung hauptsächlich auf Lösungsmittel wie DCM oder Chloroform zur Herstellung der Beschichtungslösung für Donoren. Insbesondere die Verwendung von self-immolated-polymers (SIPs) als Trägermatrix wäre hier von besonderem Interesse. Der Zerfall dieser Polymere in seine Monomere kann durch äußere Einflüsse wie UV-Bestrahlung oder Wärme initiiert werden. Die dabei entstehenden flüssige Monomere und das hierbei freigesetzte Ethanol könnten im nächsten Schritt als Lösungsmittel fungieren und die laserinduzierte Synthese unterstützen. Durch zusätzliche

Mikrostrukturierung der verwendeten Akzeptoren könnten Reaktionskammern für die miniaturisierte Synthese gebildet werden. Weiterhin könnte eine modifizierte Kupplungskammer, die die Verwendung von Lösungsmitteldämpfen ermöglicht, die Diffusion der Reaktanten verbessern und dadurch weitere Reaktionstypen zugänglich machen oder gar die laserinduzierte Synthese prinzipiell erleichtern.

Die Einführung von metallkatalysierten Reaktionen, wie beispielsweise palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen, wäre ebenfalls von großem Interesse und würden den Impact des Systems steigern. Zukünftige Untersuchungen sollten daher gezielt auf die Etablierung dieser Reaktionstypen ausgerichtet sein. Palladiumverbindungen wie Palladiumacetat oder PEPSI haben bereits einen erfolgreichen Materialtransfer gezeigt, was darauf hindeutet, dass eine Miniaturisierung dieser Reaktionen umsetzbar sein könnte. Trotz bisheriger Misserfolge könnte durch gezielte Optimierung der Reaktionsbedingungen eine Implementierung solcher Reaktionstypen erreicht werden, wodurch neue und vielfältige Syntheserouten erschlossen würden. Darüber hinaus wäre die Untersuchung von weiteren UV-induzierten Reaktionen denkbar, da diese den spezifischen Anforderungen der laserinduzierten Synthese entsprechen und somit das Reaktionsspektrum des Nano3D-Druckers erweitern könnten.

Im Hinblick auf die zukünftige Anwendung des Nano3D-Druckers als Screening-Tool wurde das Substratspektrum einiger eingeführter Reaktionen erweitert und die Robustheit der Synthesen gegenüber dem Lasersystem untersucht. Dabei wurden kombinatorische Arrays für die Cumarin-Synthese und die GBB-3CR erfolgreich hergestellt. Gerade für die GBB-3CR konnten über 50 Reaktionen erfolgreich durchgeführt werden. Diese Vorgehensweise sollte auch für die weiteren Reaktionstypen ausgeweitet werden. Die Erhöhung der Anzahl unterschiedlicher Reaktionen pro Objektträger ermöglicht die Herstellung hochdichter Molekülarrays. Da der Fokus dieser Arbeit auf die Einführung unterschiedlicher Reaktionstypen lag, wurde bislang die Anzahl der Reaktionen bewusst niedriger gehalten, um den Reaktionsnachweis zu vereinfachen. Dadurch wurde das volle Potenzial des Systems jedoch noch nicht vollständig ausgeschöpft. Zusätzlich konnte ein kombinatorischer Array mit den drei bisher eingeführten Fluorophorsynthesen erstellt werden. Dieses Orthogonalitätsexperiment demonstriert die parallelisierte Durchführung verschiedener Reaktion. Dennoch kommt es derzeit noch zu vereinzelt Kreuzkontaminationen. Für dieses Problem sollte in zukünftigen Untersuchungen ein Lösungsansatz, beispielsweise durch die Verwendung von Abstandshaltern gefunden werden, um die Eignung des Systems als Screening-Tool sicherzustellen.

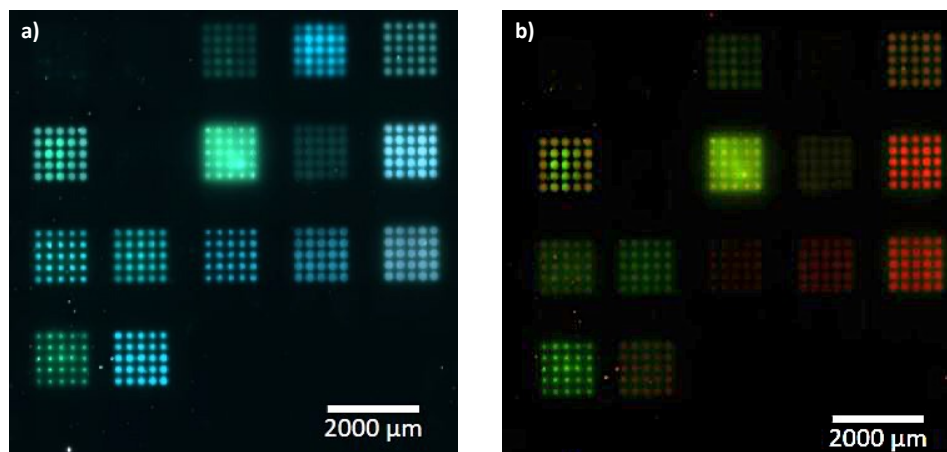


Abbildung 47: Fluoreszenzaufnahme eines durchgeführten GBB-Arrays mit insgesamt 17 möglichen Reaktionsprodukten. Anregungswellenlänge: **a)** DAPI 385 nm; EGFP 475 nm **b)** Cy3 430 nm; EGFP 475 nm.

In dieser Arbeit wurde auch das Grundprinzip der Durchführbarkeit von Mehrstufenreaktionen mithilfe des Nano3D-Druckers erfolgreich demonstriert. Die zuverlässige Umsetzung solcher mehrstufigen Reaktionen würde das Potenzial des Nano3D-Druckers als kostengünstige Hochdurchsatz-Syntheseplattform nochmals erheblich steigern. Durch den Einsatz einiger weniger ausgewählten Ausgangsmaterialien könnte eine Vielzahl an Reaktionen mit minimalen Materialverbrauch durchgeführt werden, was eine bedeutende Innovation in der organischen Synthesechemie darstellen würde. So könnten innerhalb von kurzer Zeit riesige Datensätze an Reaktionen generiert werden und auf Basis dieser Grundlage ein Analysetool für Retro-Synthesen entwickelt werden.

Um den Nano3D-Drucker als kommerziell einsetzbares Screening-System für chemische Reaktionen zu etablieren, ist die Implementierung eines quantitativen Nachweises zur Ausbeutenbestimmung unerlässlich. Die NMR-Spektroskopie ist hierfür nur eingeschränkt geeignet, da die geringen Materialmenge präzise Analysen gar nicht oder nur mit erheblichem Aufwand erlaubt. Aufgrund der schwachen Signale lassen sich keine zuverlässigen Rückschlüsse unter Verwendung eines internen Standards ziehen. Darüber hinaus ist bei der miniaturisierten Synthese eine Aufreinigung der Reaktionsprodukte nicht durchführbar, was zu Signalüberlagerungen führen kann. Die eindeutige Identifikation und Quantifizierung der Reaktionsausbeuten wird dadurch verhindert, da nicht gewährleistet ist, dass in allen Fällen klare Signale zur Quantifizierung der Reaktionsausbeute genutzt werden können. Analog zu den Ansätzen der Gruppe von Tim Cernak könnte ein standardisierter Massennachweis zur Quantifizierung herangezogen werden. Die Quantifizierung der miniaturisierten Synthesen erfolgt dabei über Ultra-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (UHPLC-MS). Zur Kalibrierung werden Lösungen bekannter Konzentrationen als Standard eingesetzt, anhand derer eine Kalibrierkurve erstellt wird. Die in Lösung durchgeführten mikroskaligen Experimente können nach Abschluss der Reaktion mittels UHPLC-MS aufgetrennt und quantifiziert werden.^[33b] Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von Cernak liegt auf der Optimierung der Reaktionsbedingungen einer einzelnen Reaktion. Bei der miniaturisierten Synthese mittels Nano3D-Drucker wird jedoch kein Lösungsmittel verwendet, sodass der Reaktionsnachweis *in situ* auf dem Objektträger erfolgen muss. Außerdem bietet der Nano3D-Drucker das Potenzial viele verschiedene Synthesen parallel in voneinander getrennten Reaktionsräumen durchzuführen, daher ist eine Quantifizierung dieser

Reaktionen nicht über eine kalibrierte UHPLC möglich. Eine alternative Methode zur Quantifizierung könnte der Einsatz eines kalibrierten MALDI-MS-Systems sein. MALDI-MS ermöglicht eine präzise Ansteuerung der einzelnen Reaktionsspots auf dem Objektträger und somit eine parallelisierte Analyse. Aufgrund des variablen Ionisierungsverhalten verschiedener Moleküle ist jedoch ein umfangreicher Datensatz erforderlich. Dieser Datensatz müsste zunächst generiert werden. Eine weitere entscheidende Voraussetzung für die Genauigkeit dieser Methode ist die gleichmäßige Applikation einer konstanten Matrixmenge auf jedem Spot, um vergleichbare Ergebnisse zu gewährleisten.

3.5 Aufbau optoelektronischer Bauelemente mittels Nano3D-Drucker

Nach aktuellem Forschungsstand ist es eine der größten Herausforderungen in den Materialwissenschaften größere Mengen an verschiedenen Materialien effizient auf ihre Eignung als Komponenten für optoelektronische Bauteile zu testen. Nachdem das Nano3D-Druckverfahren für die Synthese organischer Fluorophore etabliert wurde, war es weiterhin das Ziel das Verfahren auch als Screening-Plattform im Kontext organischer Funktionsmaterialien zu nutzen.^[3] Dabei sollen in späteren Anwendungen die hergestellten Chromophore kombinatorisch *in situ* in Stapeln für optoelektronische Einheiten wie Solarzellen und OLEDs eingebaut werden. Durch das Screening verschiedener Materialkombinationen sollen so geeignete Kandidaten für solche Anwendungsfelder identifiziert werden.

In Anlehnung an den Optimierungsprozess in der Medizinalchemie würden HTS-Methoden die Identifikationen neuer Materialien deutlich beschleunigen. Der Lösungsansatz sieht vor, auf einem strukturierten, leitfähigen Glasobjektträger bis Tausende nanoskaliger Zwillingstapel aus OLED- und Solarzelleneinheiten aufzubauen, die mittels Strukturierung der leitfähigen Oberfläche miteinander verbunden werden (**Abbildung 48**). Durch gezielte Bestrahlung der Solarzelleneinheit des Zwillingnanostapels generiert diese eine elektrische Spannung, welche infolgedessen an die OLED angelegt wird. Dadurch beginnt diese, Licht in einer spezifischen Wellenlänge zu emittieren. Die Solarzellenstapel werden dabei aus unterschiedlichen Materialkombinationen oder mit variierenden Schichtparametern gefertigt und mit baugleichen OLEDs verbunden und angeregt. Jede Solarzellenkombination erzeugt ein unterschiedlich starkes bzw. langlebiges Leuchtsignal, das in Intensität und Dauer variiert. Diese Signale können parallelisiert mit einem Fluoreszenzscanner ausgewertet und zur qualitativen Beurteilung der Eignung der Materialien für Solarzellen herangezogen werden. Eine High-Throughput-Evaluierung von bis zu 1.000 Materialien in einem Bruchteil der herkömmlich benötigten Zeit würde somit einen bedeutenden Fortschritt für die Materialwissenschaften darstellen.

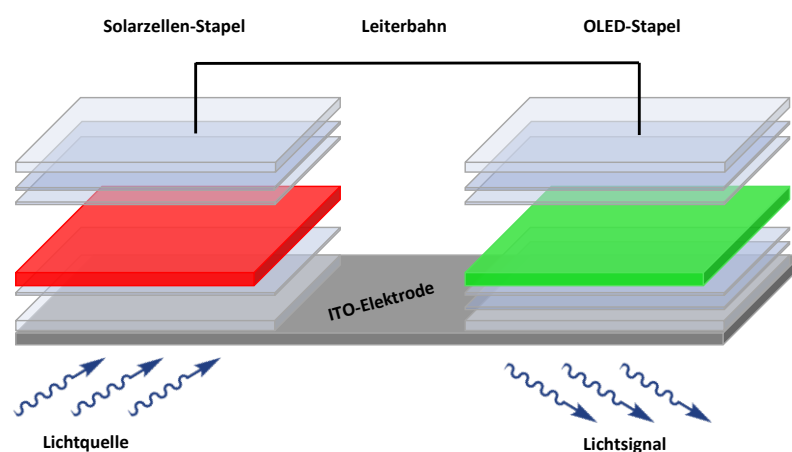


Abbildung 48: Schematischer Aufbau eines Zwillingnanostapels.

Um die Eignung des Nano3D-Druckers für die Herstellung optoelektronischer Bauelemente zu überprüfen, wurde zunächst untersucht, ob das Anwendungsfeld von OLEDs und Solarzellen mit dieser Technologie abgedeckt werden kann. Zu diesem Zweck wurden Referenzsysteme für OLEDs und Solarzellen durch Nano3D-Druck aufgebaut, um die technische Machbarkeit und die Implementierung solcher Bauelemente zu evaluieren.

3.5.1 Organische Leuchtdioden (OLED):

Vorwort

Zur Erfüllung des Fernziels des EU-Projektes Nanostacks sollten zunächst Nano3D-gedruckte organische Leuchtdioden (OLEDs) aufgebaut und charakterisiert werden. Dafür wurde zunächst in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Gengenbach (Institut für Automation und angewandte Informatik, IAI, KIT) ein Messaufbau zur Charakterisierung der hergestellten OLEDs entwickelt. Die Durchführung der Experimente für dieses Kapitel erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Stefan Lux (AK Korvink, Institut für Mikrostrukturtechnologie, KIT) und die Ergebnisse sind sowohl Teil dieser vorliegenden Dissertation als auch der Dissertation von Stefan Lux.^[106] Die Laborarbeiten und die Entwicklung der Auslesemethoden dieses Projektes wurden gemeinsam durchgeführt und erfolgten in ständiger Absprache.

3.5.1.1 Optimierung der Druckparameter

Der erste Schritt bestand in der Entwicklung eines Layouts zur Herstellung leitfähiger, strukturierter ITO-Objektträger für den Aufbau von OLEDs. Durch die sorgfältige Planung des Layouts konnte die Größe der zu druckenden Flächen festgelegt werden (1.2 mm^2) und die spätere Kontaktierung zur Auslese gewährleistet werden. Die OLED-Flächen und die äußeren Kontaktierungsstellen sind über Leiterbahnen miteinander verbunden. Zur Vereinfachung der Ausrichtung des Objektträgers für den Anwender wurde in zwei Ecken Markierungen angebracht. Pro Objektträger können mit dem derzeitigen Layout 20 Stapel realisiert werden. Mittels des Nano3D-Druckers können somit mit diesem Layout theoretisch 20 unterschiedliche Stapel pro Objektträger aufgebaut werden, was eine Varianz der OLEDs ermöglicht (**Abbildung 49**).

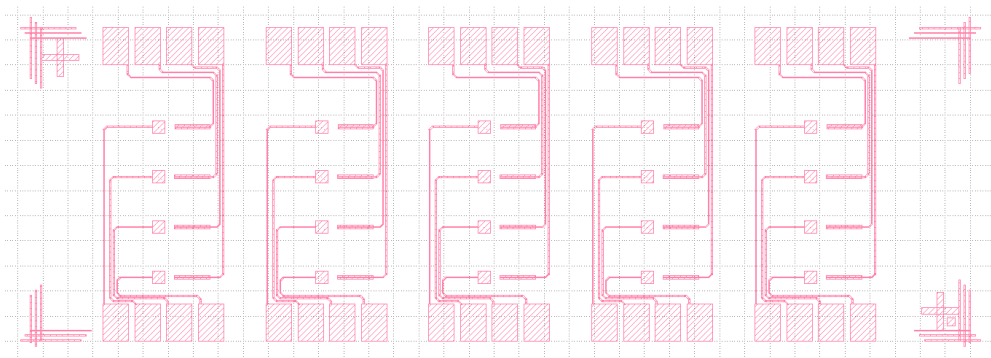
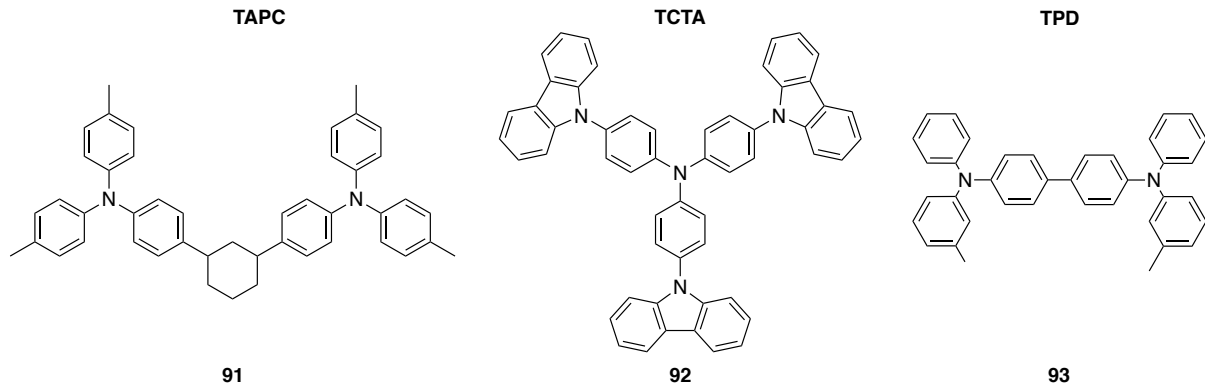


Abbildung 49: Layout zur Herstellung der leitfähigen ITO-strukturierten Objektträger für die Herstellung von Nano3D-gedruckten optoelektronischen Bauelementen. Pro Slide ist der Aufbau von 20 Stapel möglich. Das Layout wurde mithilfe des Programms KLayout erstellt.

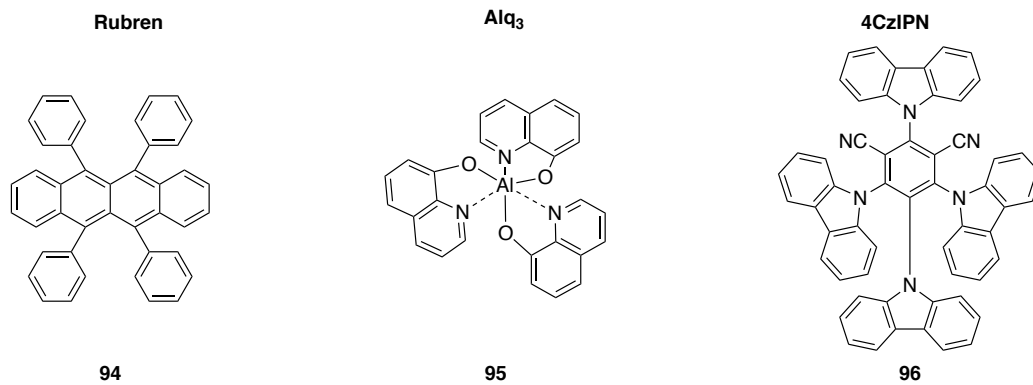
Um die gewünschten Funktionsmaterialien schichtweise zu stapeln, war es zunächst erforderlich, den Materialtransfer für jedes einzelne Funktionsmaterial individuell zu optimieren. Hierfür wurden literaturbekannte und vor allem luft- und feuchtigkeitsstabile Materialien ausgewählt (**Abbildung 50**). Für die Optimierung des Flächendrucks ist ein tiefgehendes Verständnis der resultierenden Schichtdicken von entscheidender Bedeutung. Beim Aufbau der OLEDs mittels Nano3D-Drucker müssen die Schichten in einem kontrollierten Verhältnis aufeinander aufgetragen werden, da die Schichtdicke einen erheblichen Einfluss auf die Performance der OLEDs hat.^[107] Der laserinduzierte Materialtransfer ist abhängig von der Schichtdicke des Donors und somit auch von der Konzentration der Beschichtungslösung sowie der Dauer des Laserimpulses und der Laserleistung. Durch gezielte Variation dieser Parameter lässt sich die Dicke der gedruckten Schicht präzise steuern. Zudem spielt die Wahl der verwendeten Polyimid-Folie eine entscheidende Rolle für das Transferergebnis. Während standardmäßig braunes Kapton® eingesetzt wird, kann auch schwarzes Kapton® verwendet werden, das bei identischen Laserparametern zu einem erhöhten Materialübertrag führt. Dies ist auf eine größere Expansion der während des Druckvorgangs entstehenden Blase zurückzuführen. Dadurch wird der Transfer von Materialien erleichtert, die üblicherweise höhere Laserenergien erfordern und schwer zu übertragen sind.

Für die Erzeugung durchgängiger Flächen mit dem Nano3D-Drucker, welcher ursprünglich für Punkt-für-Punkt-Druck ausgelegt ist, wird der Abstand zwischen einzelnen Laserimpulsen deutlich kleiner als der Durchmesser eines einzelnen Materialübertrag Punkts gewählt. Der Abstand zwischen zwei gedruckten Punkten wird als Pitch bezeichnet. Während des Druckvorgangs kommt es zur Ausbildung einer Blase, die sich aufgrund des geringen Abstands der einzelnen Punkte nicht vollständig zurückbilden kann und das Material ähnlich einem Schneepflug über den Akzeptor schiebt. In den durchgeführten Untersuchungen wurde ein Abstand von 8 µm verwendet. Beim Flächendruck sind die Laserenergien auf einen Bereich zwischen 50-90 mW und Pulslängen von 1-3 ms beschränkt. Unterhalb von 50 mW findet typischerweise kein Übertrag statt, während bei höheren Energien die Ausdehnung der Blase zu stark wird und das Kapton® zusätzlich aufgrund der entstehenden Hitze verbrennt, was zu einer ungleichmäßigen gedruckten Oberflächenstruktur führt. Ähnliche Effekte treten bei längeren Laserzeiten auf. In den folgenden Experimenten wurden daher lediglich Laserenergien von 70-90 mW und Laserzeiten von 2-3 ms getestet.

HTL-Materialien



EML-Materialien



ETL-Material

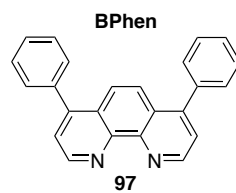


Abbildung 50: Übersicht der für die Optimierung verwendeten OLED-Materialien.

Optimierung Elektronentransportschicht

Das ETL-Material Bathophenanthrolin (BPhen, **97**) zeigt im Allgemeinen eine gute Übertragbarkeit. Mit steigender Laserleistung nimmt die Schichtdicke erwartungsgemäß zu, jedoch erhöht sich dabei auch die Rauigkeit der gedruckten Oberfläche. Dieser Effekt könnte auf Adhäsionsphänomene des Materials während der Rückbildung der Blase zurückzuführen sein, und ähnelt dem Verhalten eines elastischen Materials. Analog zu Kaugummi, das beim Anpressen an eine Tischoberfläche haften bleibt und beim Zurückziehen Dehnungen aufweist, zeigt auch BPhen (**97**) bei höheren Energien stärkere Adhäsion und strukturelle Veränderungen (**Abbildung 51**).

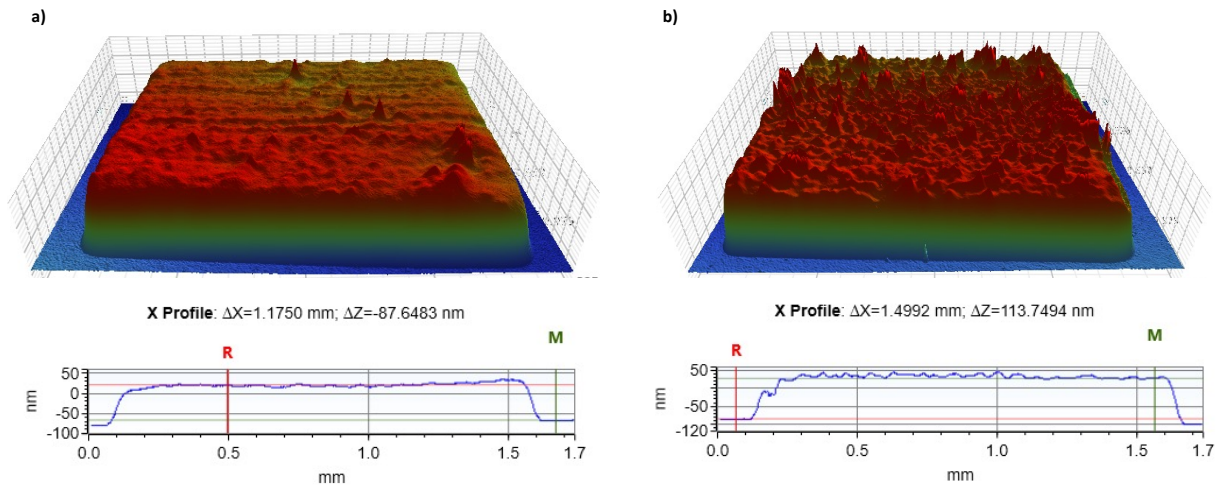


Abbildung 51: VSI-Aufnahmen des Flächendrucks von BPhen (97). **a)** 70 mW, 2 ms, Schichtdicke ca. 90 nm; **b)** 80 mW, 2 ms, Konzentration 12 mg/ml.

Eine Erhöhung der Laserzeit resultiert ebenfalls in leicht dickeren Schichten, wobei dieser Effekt jedoch aufgrund des insgesamt guten Materialübertrags zu vernachlässigen ist. Den stärksten Einfluss auf die resultierende Schichtdicke hat die Konzentration der Beschichtungslösung, die zur Herstellung der Donoren verwendet wird. Bei einer Konzentration von 30 mg/ml werden Schichtdicken von etwa 120 nm erreicht (70 mW, 2 ms). Bei konstanten Parametern, jedoch mit einer verringerten Konzentration von 12 mg/ml, beträgt die Schichtdicke lediglich 90 nm. Eine weitere Verdünnung auf 8 mg/ml resultiert in einer Schichtdicke von etwa 60 nm. Bei der niedrigsten getesteten Konzentration von 4 mg/ml werden Schichtdicken von 25 nm erreicht. Für die ETL-Schicht sind Schichtdicken im Bereich von 30-50 nm erstrebenswert, weshalb eine Konzentration von etwa 5 mg/ml, eine Laserenergie von 70 mW und eine Impulsdauer von 2 ms für den Materialtransfer als ideal erachtet werden.^[108] Der flächenmäßige laserinduzierte Vorwärtstransfer von BPhen (97) führt zu relativ homogenen Flächen und eignet sich somit ideal für den Aufbau von OLEDs mittels Nano3D-Drucker. In **Abbildung 52** sind die zugehörigen VSI-Aufnahmen dargestellt.

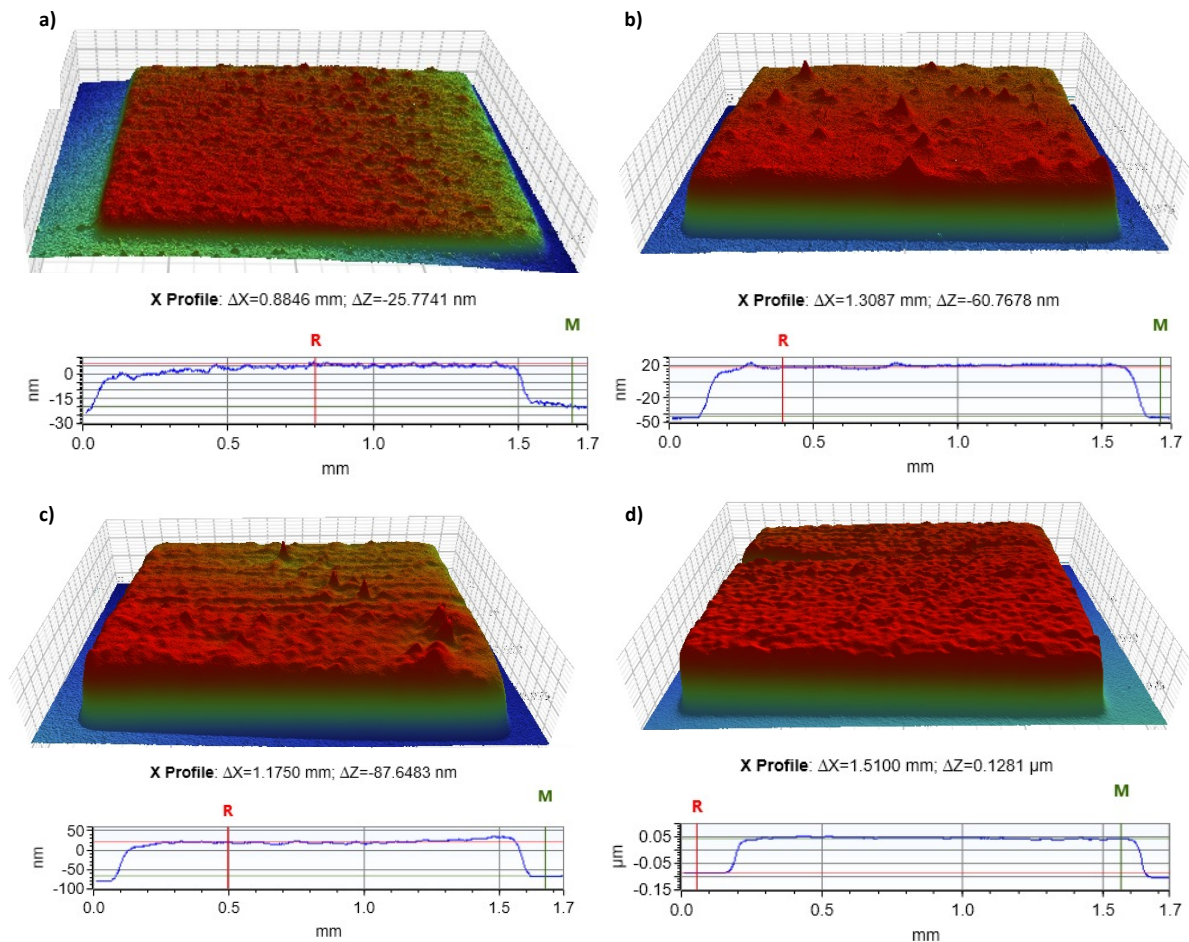


Abbildung 52: VSI 3D-Model und Höhenprofil des Flächendrucks von BPhen (97) unter der Verwendung von unterschiedlichen Konzentrationen **a)** 4 mg/ml, **b)** 8 mg/ml, **c)** 12 mg/ml, **d)** 30 mg/ml und konstanten Druckparametern (70 mW, 2 ms).

Optimierung Emitterschicht

Im Zuge der Optimierung der Emittiermaterialien wurden die Materialien Rubren (94), 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzol (4CzIPN, 96) und Tris-(8-hydroxychinolin)aluminium (Alq_3 , 95) untersucht. Für die Emitterschicht sollen Schichtdicken im Bereich von 30-80 nm erzielt werden.^[107a] Die Komplexverbindung Alq_3 (95) konnte ausschließlich mit schwarzem Kapton® übertragen werden. Der Materialtransfer resultierte in einer rauen Fläche, weshalb auch keine VSI-Auswertung möglich war, da die Oberflächengegebenheiten zu Störungen im Interferenzmuster führten. Aus diesem Grund konnte kein auswertbares Höhenprofil abgebildet werden (**Abbildung 53a**). Zur Analyse der gedruckten Oberfläche wurde daher mit ToF-SIMS eine weitere Methode herangezogen. Wie in der statischen ToF-SIMS-Aufnahme zu sehen ist (**Abbildung 53b**), war es möglich eine geschlossene Fläche zu drucken. Allerdings könnte der raue Druck und die daraus resultierende Inhomogenität zu Problemen in der Funktionstüchtigkeit der gedruckten OLEDs führen. Die Erniedrigung der Konzentration führte zu einem ähnlich rauen Druckergebnis.

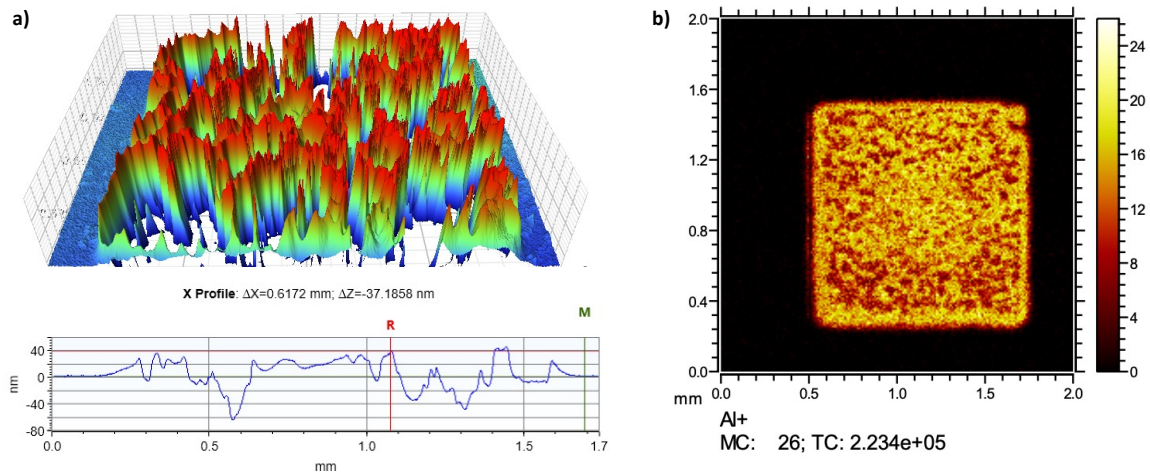


Abbildung 53: a) VSI 3D-Modell und Höhenprofil des Flächendrucks von Alq₃ (95). Aufgrund der erhöhten Rauigkeit der Oberfläche konnte kein zutreffendes Höhenprofil erstellt werden b) Statische ToF-SiMS-Aufnahme der gedruckten Fläche. Konzentration: 30 mg/ml. Druckparameter: 70 mW, 2 ms. Verwendung von schwarzem Kapton®.

Bei der Betrachtung der Flächenhomogenität zeigte Rubren (94) ein besseres Druckverhalten im Vergleich zu Alq₃ (95), jedoch ein etwas schlechteres als BPhen (97). Ähnlich wie beim Materialtransfer von BPhen (97) führte eine Erhöhung der Laserenergie auf 80 mW zu einer erhöhten Rauigkeit, wodurch keine homogene Schicht mehr gedruckt werden konnte. Daher wurden die Parameter auf eine Laserenergie von 70 mW und eine Pulsdauer von 2 ms festgelegt. Konzentrationsänderungen beeinflussten die Schichtdicken bei Rubren (94) weniger stark, ermöglichten jedoch dennoch eine Anpassung der Schichtdicken. Erzielte Schichtdicken lagen zwischen 60 und 100 nm, wobei die dickeren Schichten (Konzentration: 30 mg/ml) zu einer geringeren Oberflächenhomogenität führten. Die zugehörigen VSI-Aufnahmen sind in **Abbildung 54** gezeigt.

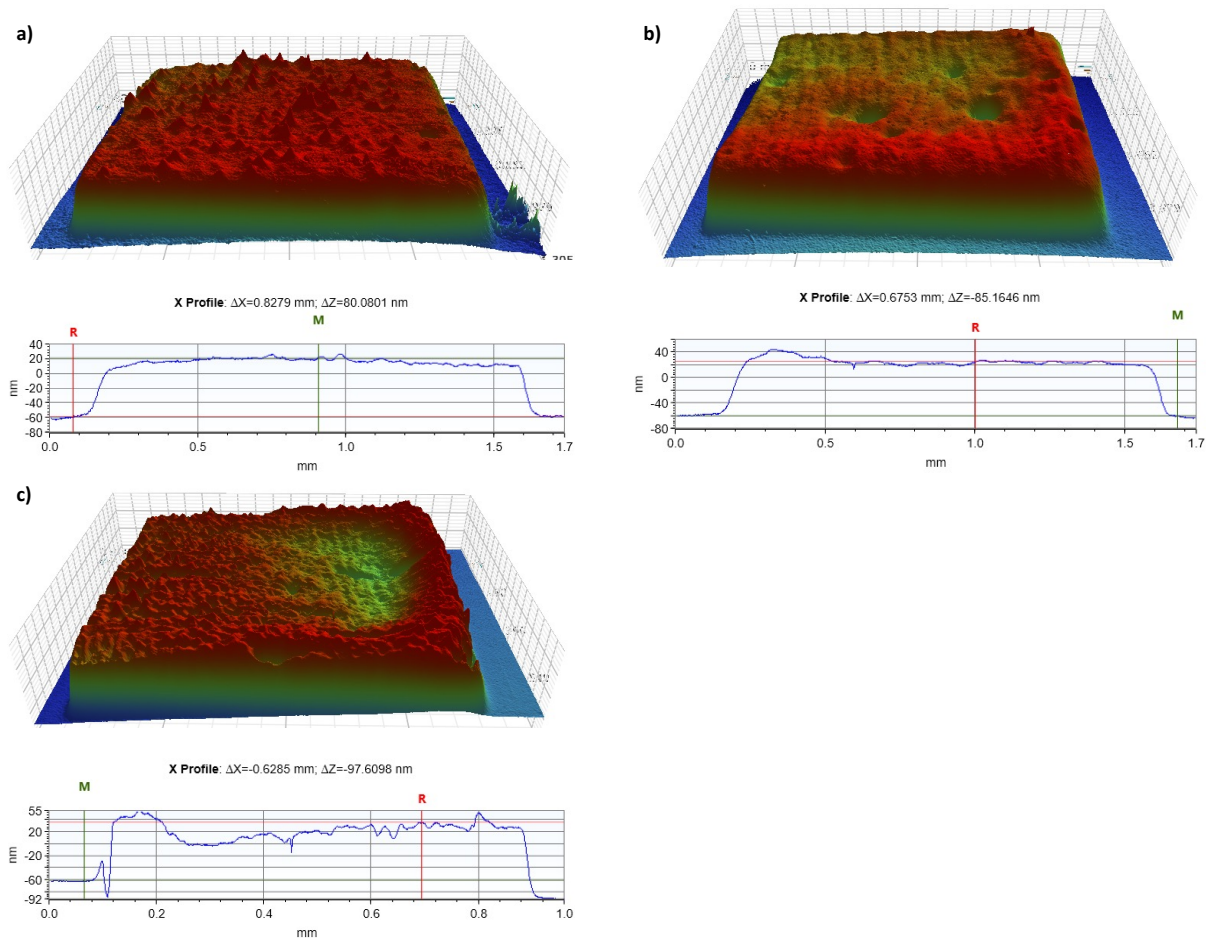


Abbildung 54: VSI 3D-Model und Höhenprofil des Flächendrucks von Rubren (94) unter der Verwendung von unterschiedlichen Konzentrationen a) 8 mg/ml, b) 12 mg/ml, c) 30 mg/ml. Druckparameter: 70 mw, 2 ms.

Der flächenmäßige Druck von 4CzIPN (96) führte zu weitgehend geschlossenen und homogenen Schichten (**Abbildung 55**). Hierfür war jedoch die Verwendung von schwarzen Kapton® sowie eine Laserleistung von mindestens 70 mW und eine Pulsdauer von 3 ms erforderlich. Eine Erhöhung der Transferparameter zeigte dabei keinen signifikanten Einfluss auf die Schichtdicke. Die erreichten Schichtdicken lagen bei beiden getesteten Konzentrationen bei etwa 30-40 nm. Die höhere Konzentration (30 mg/ml) führte im Vergleich zur niedrigeren Konzentration zu einem schlechteren Druckresultat. An den Rändern der gedruckten Flächen kam es vermehrt zu Materialansammlungen, was zu einer unebenen Oberflächenstruktur führte. Dieser Effekt ist bei einer Konzentration von 15 mg/ml nicht beobachtbar.

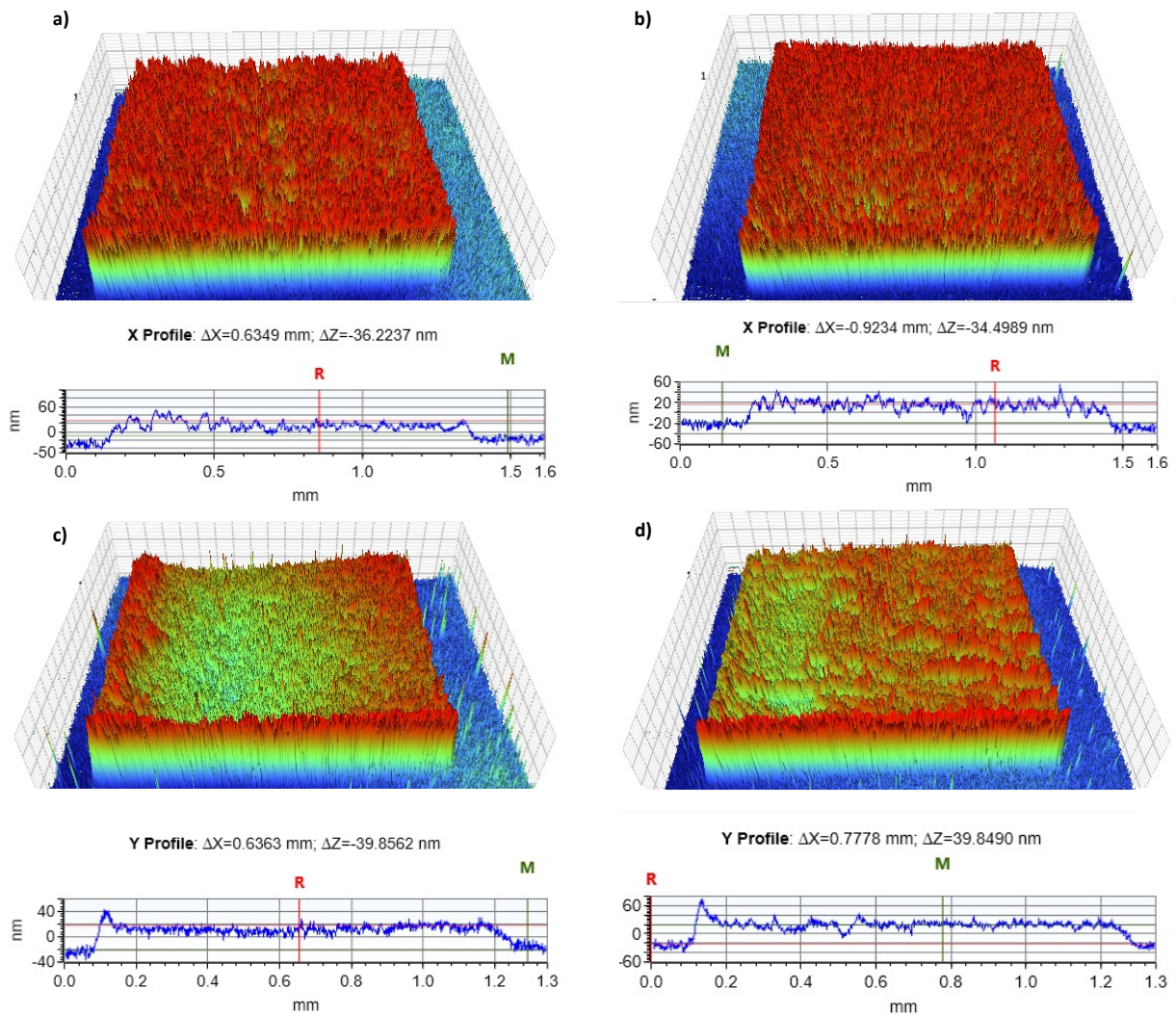


Abbildung 55: VSI 3D-Model und Höhenprofil des Flächendrucks von 4CzIPN (96) unter der Verwendung von unterschiedlichen Bedingungen a) 15 mg/ml, 70 mW, 3 ms b) 15 mg/ml, 80 mW, 2 ms c) 30 mg/ml, 70 mW, 3 ms d) 30 mg/ml, 80 mW, 2 ms.

Optimierung Lochtransportschicht

Die zuletzt untersuchte Materialklasse umfasste die HTL-Materialien, bei denen Schichtdicken von 30-50 nm als optimal für den Aufbau einer funktionstüchtigen OLED gelten.^[109] In parallelen Arbeiten im Arbeitskreis wurde festgestellt, dass das HTL-Material PEDOT:PSS in seiner Reinform nicht übertragbar ist. Generell gestaltet sich der Transfer solcher thiophenbasierter Polymere als schwierig bis nahezu unmöglich, was ihre Eignung für den Einsatz in Nano3D-gedruckten optoelektronischen Bauelementen nach aktuellem Forschungsstand einschränkt. Zwar kann PEDOT:PSS als Paste transferiert werden, jedoch resultiert der Druck mit Pasten in Schichtdicken, die für diese spezifische Anwendung zu hoch sind. Daher wurden alternative HTL-Materialien getestet. Hierfür wurden die organischen Materialien TAPC (91), TCTA (92) und TPD (93) auf ihr Druckverhalten hin untersucht.

Der Materialtransfer von TPD (93) mit braunem Kapton® war unter allen getesteten Bedingungen nicht erfolgreich, sodass auf schwarzes Kapton® zurückgegriffen werden musste. Bei einer Konzentration von 30 mg/ml konnte eine deckende Schicht gedruckt werden, jedoch war die resultierende Oberfläche sehr rau und uneben. Eine

Laserleistung von 70 mW und eine Pulsdauer von 2 ms führte zu etwa 75 nm dicke Schichten. Eine Erhöhung der Laserparameter führte zu noch rauerer Flächen. Bei einer niedrigeren Konzentration von 15 mg/ml wurde eine etwas homogenere Fläche erzielt. Bei denselben Laserparametern (70 mW, 2 ms) war die Schicht jedoch nicht deckend. Für eine vollständige Abdeckung musste die Pulsdauer auf 3 ms erhöht werden, wodurch eine Schichtdicke von etwa 50 nm erzielt wurde (**Abbildung 56**).

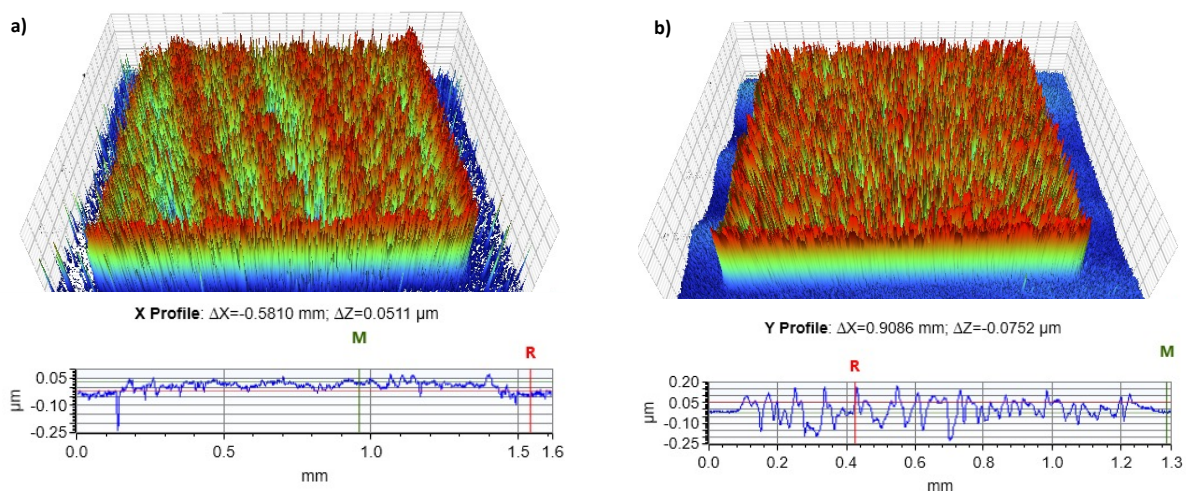


Abbildung 56: VSI 3D-Model und Höhenprofil des Flächendrucks von TPD (93) unter der Verwendung von unterschiedlichen Transferbedingungen a) 15 mg/ml, 70 mW, 3 ms, b) 30 mg/ml, 70 mW, 2 ms.

Das Material TAPC (91) konnte erfolgreich als dünne, weitgehend geschlossene Schicht auf das Substrat übertragen werden (**Abbildung 57**). Die Oberfläche der gedruckten Schicht weist leichte Unregelmäßigkeiten im Nanometerbereich auf, die jedoch weder die Homogenität noch die Deckkraft der Fläche beeinträchtigen. Eine Erhöhung der Druckparameter führte, wie bereits bei den zuvor untersuchten Materialien, zu einer erhöhten Rauigkeit der Oberfläche. Diese Rauigkeit liegt jedoch noch innerhalb der für die angestrebte Anwendung akzeptablen Grenzen.

Da der Materialtransfer bereits eine ausreichend dünne und deckende Schicht erzeugt hatte, wurde auf eine weitere Reduzierung der Konzentration verzichtet. Um jedoch eine größere Schichtdicke zu erreichen, könnte der Einsatz eines Mehrfachdruckverfahrens erforderlich sein.

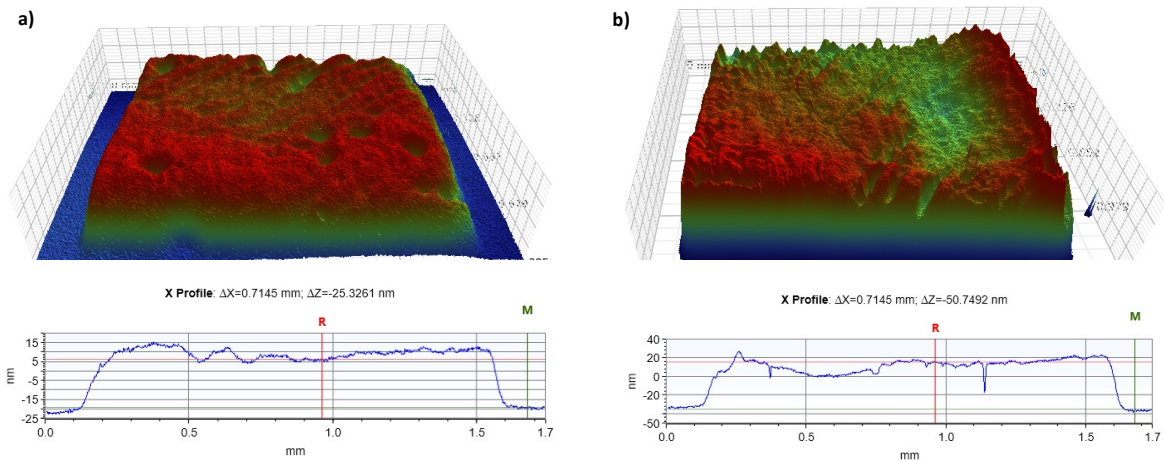


Abbildung 57: VSI 3D-Model und Höhenprofil des Flächendrucks von TAPC (91) unter der Verwendung von unterschiedlichen Transferparametern a) 70 mW, 2 ms, b) 80 mW, 2 ms. Konzentration: 30 mg/ml.

Das zuletzt untersuchte HTL-Material war TCTA (92). Der laserinduzierte Materialtransfer führte hierbei, ähnlich wie bei TAPC (91) zu relativ dünnen Schichten mit Schichtdicken von etwa 25 bis 30 nm. Bei einer Laserleistung von 70 mW und einer Pulsdauer von 2 ms konnte kein Materialübertrag erzielt werden. Um einen effektiven Transfer zu erreichen, mussten die Laserparameter auf mindestens 70 mW bei 3 ms oder alternativ auf 80 mW bei 2 ms erhöht werden (Abbildung 58). Da die resultierenden Schichtdicken bereits sehr dünn waren, wurde auch hier auf weitere Konzentrationsstudien verzichtet. Wie bei anderen dünn-schichtigen Materialien könnte auch hier ein Mehrfachdruck notwendig sein, um eine höhere Schichtdicke zu erzielen und so die Eignung für spezifische optoelektronische Anwendungen sicherzustellen.

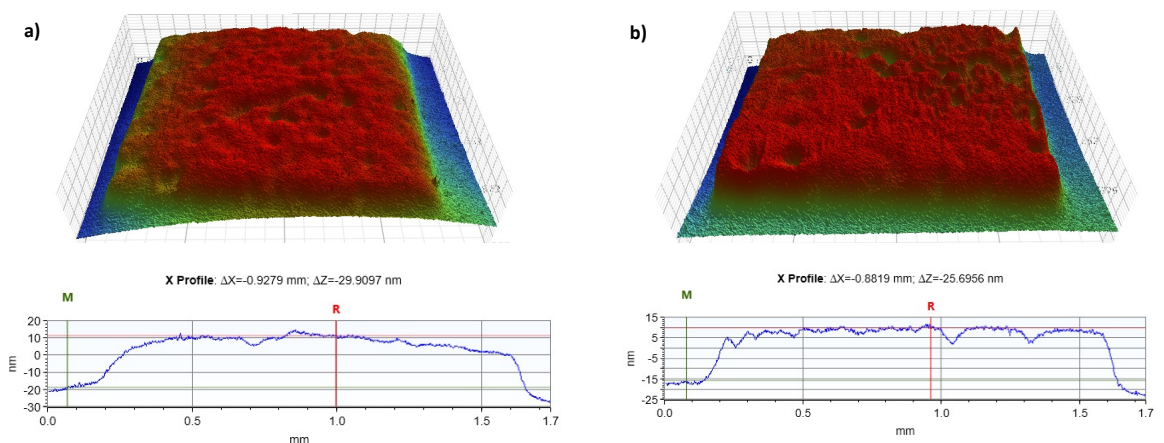


Abbildung 58: VSI 3D-Model und Höhenprofil des Flächendrucks von TCTA (92) unter der Verwendung von unterschiedlichen Transferparametern a) 70 mW, 2 ms, b) 80 mW, 2 ms. Konzentration: 30 mg/ml.

3.5.1.2 Untersuchung der Stapelung mittels ToF-SIMS

Nach der Optimierung der Druckparameter für homogene Einzelflächen war es entscheidend, das Verhalten der gedruckten Schichtstapel umfassend zu untersuchen. Für die Funktionalität einer OLED ist es von zentraler Bedeutung, dass die Materialien ohne Durchmischung aufeinander geschichtet werden. Um eine mögliche Interdiffusion der Schichten infolge des laserinduzierten Transfers auszuschließen, wurden die hergestellten OLED-mittels ToF-SIMS analysiert. ToF-SIMS ist nicht nur eine präzise Methode zur Untersuchung der chemischen Struktur und Zusammensetzung von Oberflächen, sondern kann auch zur Untersuchung von Schichtstrukturen herangezogen werden.

Vor der Analyse der Schichtstapel wurden Referenzmessungen für alle eingesetzten Materialien durchgeführt, um charakteristische Massenfragmente zu identifizieren und die Unterscheidbarkeit der Materialien sicherzustellen. Es stellte sich heraus, dass das häufig verwendete HTL-Material PEDOT:PSS nur bei Ionisierung im negativen Modus ein charakteristisches Signal zeigt, weshalb es für die Untersuchung von Schichtstapeln nicht geeignet ist. Da die anderen Materialien im positiven Modus gemessen werden, ist eine Kombination mit PEDOT:PSS für Stapeluntersuchung nicht geeignet.

In den dynamischen Messungen zeigte das verwendete HTL-Material TCTA (**92**) sehr schwache Molekülsignale, sodass hier keine verwertbaren Rückschlüsse aus den gemessenen Stapel-Spektren geschlossen werden konnten. Für die verbleibenden Materialkombinationen konnten Tiefenprofile erstellt und analysiert werden. **Abbildung 59** zeigt die Materialkombinationen, für die aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden konnten.

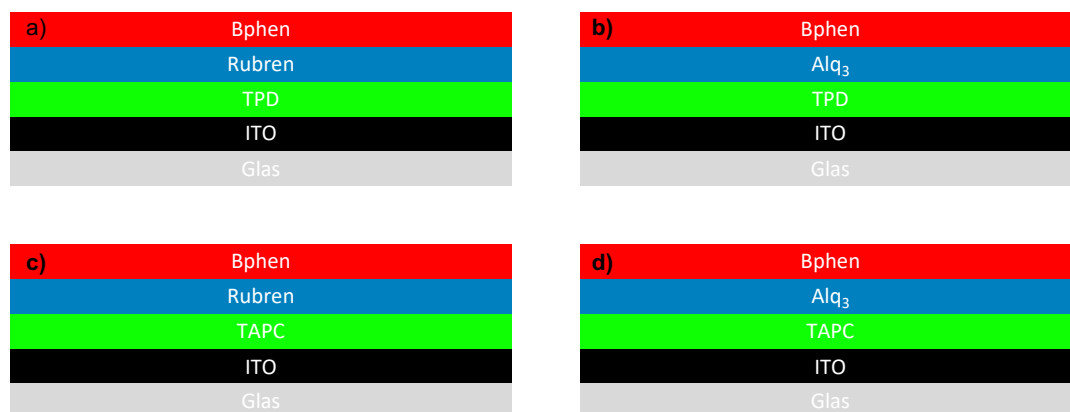


Abbildung 59: Übersicht der mittels ToF-SIMS untersuchten Stapelkombinationen. Die Farbe der Schicht entspricht der Farbe der zugehörigen Kurve in den nachfolgenden Spektren.

In der Untersuchung des Schichtstapels **a)** zeigte sich eine unvollständige, aber schwach erkennbare Schichtabfolge der gedruckten Materialien (**Abbildung 60**). Das Signal des BPhens (**97**, rot) erreicht sein Maximum zu Beginn der Messung und nimmt im Vergleich zu den anderen Signalen am schnellsten ab, was darauf hindeutet, dass **97** die oberste Schicht bildet. Die darunterliegende Rubrenschicht zeigt im Tiefenprofil ihr Maximum erwartungsgemäß bei einer höheren Fluenz, also nach einem längeren Beschuss mit dem Ionenstrahl, und nimmt anschließend rasch ab. Das Signal von TPD (**93**), welches die unterste Schicht darstellt, weist ebenfalls ein Maximum zu Beginn der Messung

auf, bleibt jedoch am längsten nachweisbar. Der Durchschlag dieses Signals bis zur Oberfläche könnte darauf zurückzuführen sein, dass es bisher nicht möglich war, homogene Flächen von **93** zu drucken. Diese erhöhte Rauigkeit beeinflusst vermutlich den Druck der darüber liegenden Materialien und führt zu messbaren Schwankungen. Aus diesem Grund kann kein klar definiertes Tiefenprofil generiert werden, jedoch wurde die erwartete Schichtabfolge zumindest angedeutet.

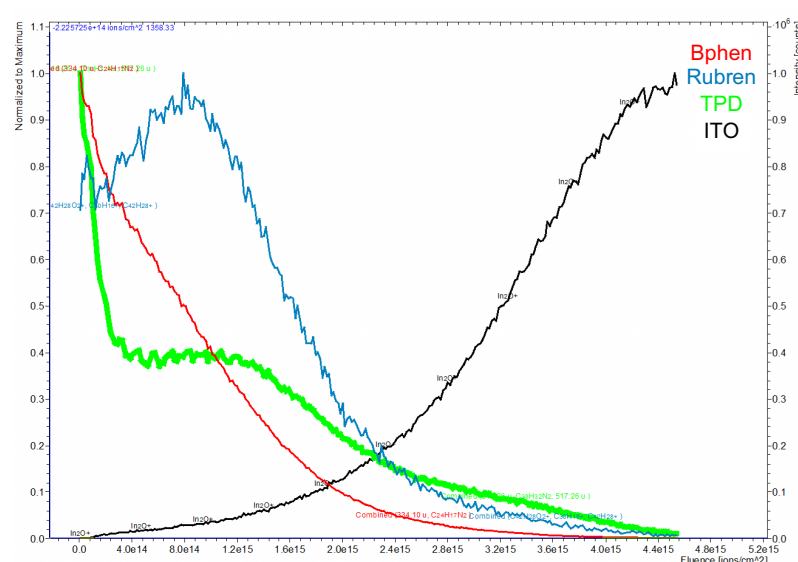


Abbildung 60: Tiefenprofil der dynamischen ToF-SIMS-Messung des Stapels **a)**. Schichtfolge: TPD /Rubren /BPhen. Der Stapel wurde auf einen mit ITO beschichteten Objektträger gedruckt.

Die Substitution von Rubren (**94**) durch Alq₃ (**95**) im Stapel **b)** führt zu einem vergleichbaren Tiefenprofil (**Abbildung 61**). Das rote BPhen-Signal erreicht sein Maximum zu Beginn der Messung und nimmt anschließend rasch ab, gefolgt von dem Alq₃-Signal (blau). Beim Beschuss mit dem Ionenstrahl wird die Aluminiumverbindung zerstört und fragmentiert, wobei zusätzlich Al⁺-Ionen entstehen, die durch den Erosionsvorgang weiter in den Stapel hineingetrieben werden. Dieses Verhalten ist charakteristisch für Aluminiumverbindungen. Auch in diesem Fall zeigt das TPD-Signal einen Durchschlag bis an die Oberfläche, was erneut auf den rauen Druck des HTLs zurückzuführen ist. Zuletzt ist im Tiefenprofil ein zweites Maximum des Signals erkennbar, sodass die erwartete Schichtabfolge zumindest teilweise nachgewiesen werden konnte.

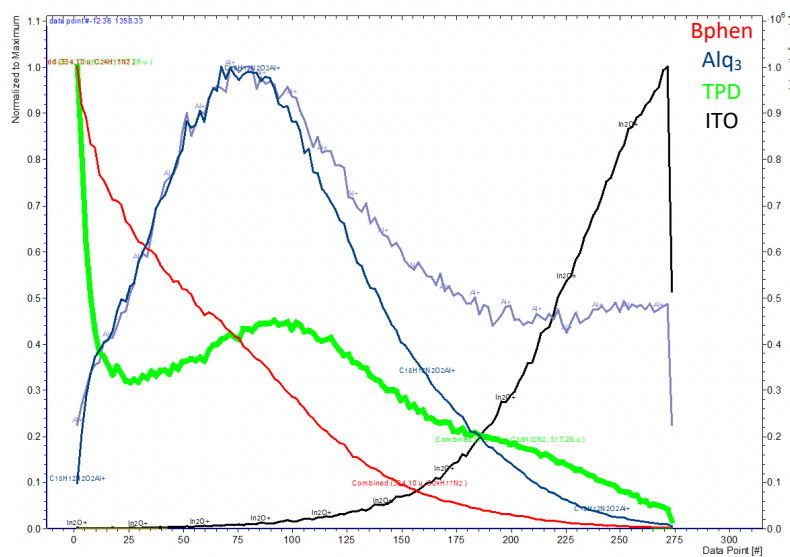


Abbildung 61: Tiefenprofil der dynamischen ToF-SIMS-Messung des Stapels **b)**. Schichtfolge: TPD/Alq₃/BPhen. Der Stapel wurde auf einen mit ITO beschichteten Objektträger gedruckt.

Das Tiefenprofil des Stapel **c)** zeigt im Wesentlichen die erwartete Schichtabfolge, jedoch sind die Schichten offenbar recht dünn aufgetragen. Zunächst erreicht das BPhen-Signal (rot) sein Maximum, gefolgt vom Rubren-Signal (blau) und schließlich dem TAPC-Signal (grün). Jedes Signal fällt nach Erreichen des Maximums schnell ab, was mit einem raschen Anstieg des ITO-Signals an der Glasoberfläche korreliert. Ungewöhnlich ist das Auftreten eines zweiten Maximums im TAPC-Signal unmittelbar am Übergang zur ITO-Schicht. Dies könnte auf Unregelmäßigkeiten im Druckprozess zurückzuführen sein, die zu einer inhomogenen Schichtdicke des TAPC (**91**) führen. Das entsprechende Tiefenprofil ist in **Abbildung 62** gezeigt.

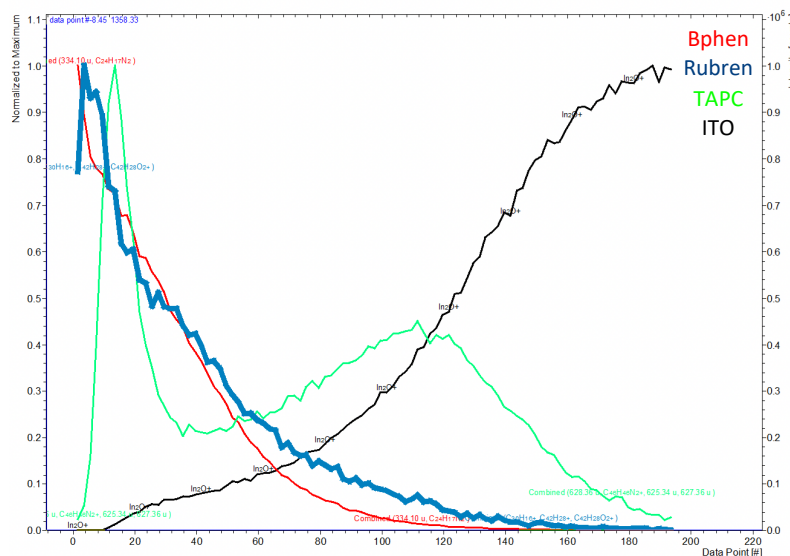


Abbildung 62: Tiefenprofil der dynamischen ToF-SIMS-Messung des Stapels **c)**. Schichtfolge: TAPC/Rubren/BPhen. Der Stapel wurde auf einen mit ITO beschichteten Objektträger gedruckt.

Im Tiefenprofil des Stapels **d)** ist die Schichtung der Materialien von allen untersuchten Proben am deutlichsten erkennbar (**Abbildung 63**). Zu Beginn der Messung ist ausschließlich das rote BPhen-Signal nachweisbar, welches

rasch abnimmt. Diese Abnahme korreliert mit einem Anstieg des molekularen Alq₃-Signals (dunkelblau). Nach Erreichen seines Maximums fällt auch dieses Signal rasch ab, gefolgt von einem Anstieg des grünen TAPC-Signals detektiert, welches die unterste Schicht des gedruckten Stapels darstellt. Nach dem Maximum des TAPC-Signals nimmt auch dieses ebenfalls sehr schnell ab, bis schließlich das ITO des beschichteten Glassubstrats detektiert wird. Lediglich das während des Erosionsvorgangs entstehende Al⁺ Fragment wird zu tief im Profil gemessen. Bei separater Betrachtung der Molekülsignale ist die Stapelung erkennbar und eine Durchmischung auszuschließen.

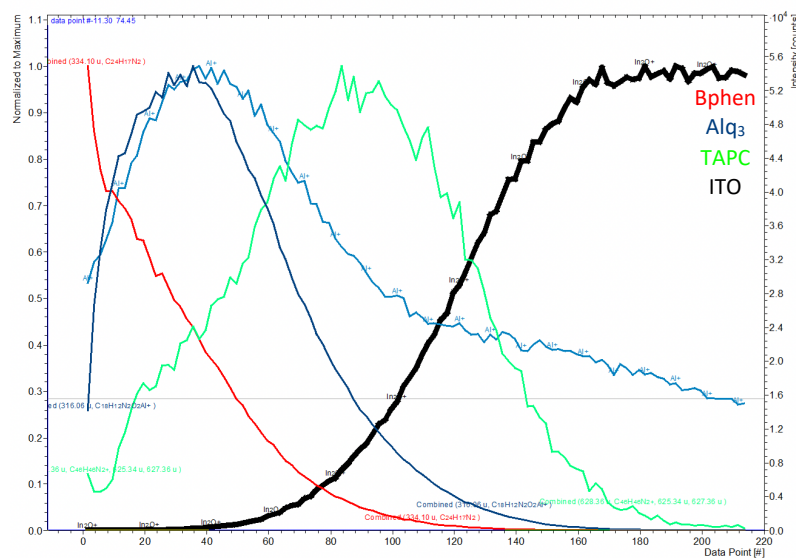


Abbildung 63: Tiefenprofil der dynamischen ToF-SIMS-Messung des Stapels TAPC/Alq₃/BPhen. Der Stapel wurde auf einen mit ITO beschichteten Objektträger gedruckt.

Abschließend konnte das Grundprinzip des Nano3D-Druckers, Schichten ohne Durchmischung aufeinander zu stapeln, erfolgreich demonstriert werden. Insbesondere der gedruckte Stapel aus TAPC (91), Alq₃ (95) und BPhen (97) zeigte ein klar definiertes Tiefenprofil. Die ToF-SIMS-Analysen verdeutlichten jedoch, dass der Druck der Materialien, die keine glatten Flächen erzeugen, weiter optimiert werden müssen. Andernfalls könnte durch die Rauigkeit, die sich in den nachfolgenden Schichten fortsetzt, die Funktionalität der OLED beeinträchtigt werden.

3.5.1.3 Herstellung von Nano3D-gedruckten organischen Leuchtdioden

Für den Aufbau der organischen Leuchtdioden (OLED) wurde ein spezifisches Drucklayout entwickelt, welches in **Abbildung 64** bildlich dargestellt ist. Dieses Layout wurde pyramidenförmig konzipiert, um Überlappungen zu vermeiden, die potenziell Kurzschlüsse verursachen könnten. Jede nachfolgende Schicht wurde um 40 nm nach innen versetzt, um eine präzise Schichtung zu gewährleisten. Zusätzlich wurde jede Schicht an der Seite der Leiterbahn um 40 nm verlängert, um eine Schutzschicht für den Bedampfungsprozess zu schaffen. Diese Schutzschicht verhindert den direkten Kontakt zwischen dem Aluminium und der ITO-Kathode, was ebenfalls zur Vermeidung von Kurzschlüssen beiträgt. Für die Experimente kamen speziell hergestellte, leitfähige ITO-

strukturierte Objektträger zum Einsatz, die durch Ätzverfahren präpariert wurden. Als Kathode wurde Aluminium verwendet, das durch Bedampfung aufgebracht wurde.

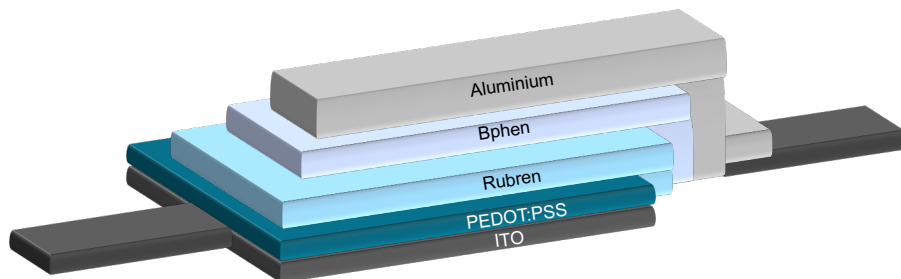


Abbildung 64: Schematische Darstellung des Drucklayouts am Beispiel des hergestellten OLED-Typ-1.

OLED-Typ-1

Um die Eignung des für diese Anwendung angepassten Messaufbaus zur Charakterisierung von OLEDs zu überprüfen, war es entscheidend, zunächst eine einfach konstruierte OLED als Referenzsystem herzustellen (OLED-Typ-1). Diese Referenz-OLED repräsentiert eine zweifach gedruckte OLED, bei der die erste Schicht, die Lochtransportschicht (HTL), noch mittels Spin-Coating aufgebracht wurde. Die nachfolgenden Schichten wurden mit dem Nano3D-Drucker übertragen. Wie im **Kapitel 3.5.1.1** beschrieben, stellt der Druck der HTL-Materialien den fehleranfälligen Schritt, aufgrund des vergleichsweise schlechten Materialtransfers, dar. Durch den Einsatz des Spin-Coating-Verfahrens konnte jedoch eine gleichmäßige und homogene erste Schicht sichergestellt werden, wodurch eine potenzielle Fehlerquelle minimiert wurde. Es ist jedoch anzumerken, dass eine neue Fehlerquelle in diesen Prozess eingeführt wird. Die Beschichtungsdicke variiert radial vom Drehzentrum und verringert sich mit größerem Abstand zum Drehzentrum. Somit können die Stapel aufgrund der unterschiedlichen Schichtdicken nicht miteinander verglichen werden.

Für die HTL-Schicht wurde PEDOT:PSS ausgewählt, ein weit verbreitetes, leistungsfähiges Material, das mit vielen Substraten kompatibel sowie gegenüber luft- und feuchtigkeitsstabil ist.^[107a] Als Beschichtungslösung wurde eine kommerziell erhältliche PEDOT:PSS (**100**) Lösung (1.0-1.5 Gew.-%, FHC Solar, OSSILA) verwendet.

Vor der Beschichtung wurde die Oberfläche der leitfähigen Objektträger im Plasmareiniger hydrophilisiert. Hierbei kam Luftsauerstoffplasma zum Einsatz, das für eine Dauer von 5 Minuten appliziert wurde. Nach dem Spin-Coating-Prozess, der bei einer Drehgeschwindigkeit von 50 rps über 45 Sekunden durchgeführt wurde, folgte ein Trocknungsschritt bei 100 °C für 10 Minuten im Ofen. Dieser Schritt diente dazu, das Lösungsmittel vollständig zu entfernen und das PEDOT:PSS (**100**) zu trocknen. Da das Polymer während des Prozesses flächenmäßig über den Objektträger verteilt wird, musste das überschüssige PEDOT:PSS (**100**) vorsichtig selektiv entfernt werden. Dies wurde durch großflächiges Abwischen des PEDOT:PSS (**100**) mit einem feuchten Wattestäbchen und vorsichtigem Abkratzen um die ITO-Pads herum erreicht. Anschließend erfolgte ein weiterer Trocknungsschritt von 10 min im Ofen bei 100 °C.

Für die nachfolgenden EML und ETL-Schichten wurden die optimierten Materialien Rubren (**94**) und BPhen (**97**) ausgewählt, die mittels Nano3D-Drucker auf das PEDOT:PSS (**100**) aufgebracht wurden. Hierfür wurden die in **Tabelle 13** gezeigten Druckparameter verwendet. Schließlich wurden die fertigen Stapel mit Aluminium bedampft. In **Abbildung 65** ist eine mit 20 OLEDs bedruckter Objektträger vor der Charakterisierung dargestellt.

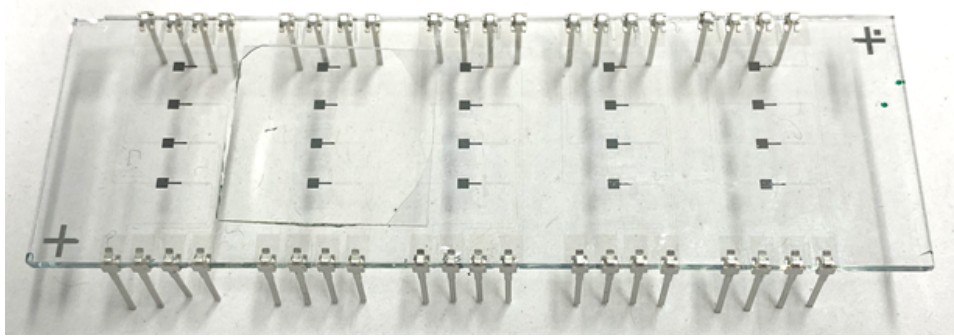


Abbildung 65: Mit TYP-1 OLEDs bedruckter leitfähiger Objektträger. Insgesamt wurden 20 Stapel gedruckt. Zur Kontaktierung wurden an der Seite Pins angebracht.

OLED-Typ-2

Das übergeordnete Ziel des Projekts besteht darin, eine Screening-Plattform für die Herstellung von organischen Solarzellen zu etablieren. Ein essenzieller Schritt dabei ist die Herstellung von vollständigen gedruckten OLEDs. Da der Materialtransfer von PEDOT:PSS (**100**) als Reinmaterial nicht möglich ist, wurden daher zur Erreichung des Zwischenziels durch Substitution von PEDOT:PSS (**100**) mit TPD (**93**) und TCTA (**92**) dreifach gedruckte OLEDs hergestellt (OLED-Typ-2). Der Materialtransfer erfolgte wiederum in Pyramidenform. Insgesamt wurden zwölf Stapel mit der Materialkombination TCTA/Rubren/BPhen und acht Stapel mit der Kombination TPD/Rubren/BPhen gedruckt. Hierbei wurde TCTA (**81**) aufgrund der beim Einfachdruck resultierenden dünnen Schichten doppelt transferiert.

Tabelle 13: Auflistung der Transferbedingungen der verwendeten Materialien. * Verwendung von schwarzem Kapton®. **Verwendung von schwarzem Kapton® und Zweifachdruck des Materials.

Eintrag	Verbindung	Laserleistung [mW]	Pulsdauer [ms]	Konzentration [mg/ml] (Chloroform)
1**	92	70	3	30
2*	93	70	2	30
3	94	70	2	8
4	97	70	2	4

3.5.1.4 Charakterisierung der OLEDs

In Zusammenarbeit mit der Gruppe Gengenbach (IAI, KIT) wurde ein Messaufbau zur Charakterisierung von gedruckten optoelektronischen Bauteile, insbesondere OLEDs, entwickelt.^[110] Dabei wurde die vorhandene Probe-Station an die spezifischen Anforderungen der gedruckten OLED-Strukturen angepasst. Der Objektträger wird im Probehalter der Station ausgerichtet und kann durch ein integriertes Kamerasystem optimal fixiert werden. Zusätzlich können Bildaufnahmen generiert werden, um die Qualität der OLEDs vor und nach der Messung visuell zu beurteilen. Ebenfalls kann mittels der Kamera überprüft werden, ob alle notwendigen Kontaktstellen sichtbar und zugänglich sind. Die Kontaktierung erfolgt mittels an der Seite der Objektträger angebrachten Metallpins.

Die Charakterisierung der Emission erfolgt über die Rückseite der OLEDs durch ein Spektrometer. Die Emission der OLED wird durch den transparenten Objektträger detektiert und wird über eine optische Faser in das Spektrometer geleitet. Aufgrund der spezifischen Bauweise der OLED wird das Bauelement umgedreht, sodass die optische Faser in einem Submillimeter-Abstand möglichst nah über der OLED positioniert werden kann. Da die Emission nahezu ungerichtet erfolgt, ist es wichtig die Faser nah zu positionieren, um die maximale Emissionsintensität zu erlangen. Nach erfolgreicher Kontaktierung der OLED wird eine Spannung mit einer Source Measure Unit (SMU) angelegt, die für die kontrollierten Regelung von Strom und Spannung sorgt. In vorherigen Experimenten wurde bereits festgestellt, dass die gedruckten Stapel erst ab einer Schwellspannung von 4.6 V einen Anstieg des Stroms zeigen und somit diodenähnliche Eigenschaften aufweisen. Daher wurde für die SMU ein Spannungsbereich von 5 bis 20 V festgelegt, während die Stromstärke auf 1 mA begrenzt wurde, um ein Durchbrennen der OLED zu vermeiden. Sobald die OLED nach Anlegen der Spannung zu leuchten beginnt, wird das emittierte Licht über die Glasfaser eingekoppelt und an das Spektrometer weitergeleitet, um das Emissionsspektrum zu erfassen. Die Messung erfolgt in zehn Messzyklen, wobei die Spannung für eine Sekunde angelegt wird. Dieser Vorgang wird zehnmal wiederholt. Diese Vorgehensweise ermöglicht die Untersuchung der Langlebigkeit der OLED. Gleichzeitig wird ein Dunkelspektrum aufgenommen mit dem das Emissionssignal anschließend korrigiert werden kann. Darüber hinaus kann die Messung unter einem Schutzgasstrom aus Argon durchgeführt werden, um den Einfluss von Umgebungsbedingungen zu minimieren.^[110] Alternativ wurde die Einkapselung mit Epoxidharz unter einem Deckglas untersucht, jedoch ist hier eine nachweisliche Verbesserung der Langlebigkeit bisher ausgeblieben.

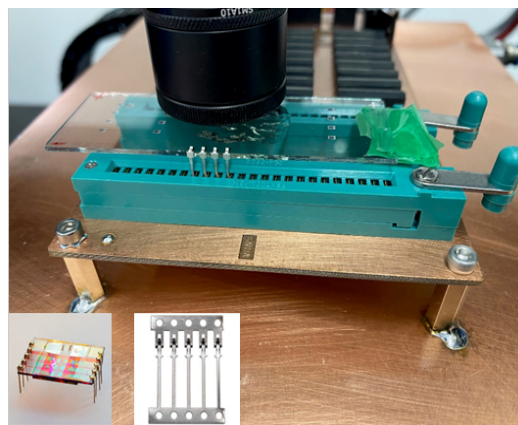


Abbildung 66: Probenfassung der Probestation mit einem Objektträger zur Charakterisierung der gedruckten OLEDs.

Ergebnisse

Typ-1 OLED

Von den 20 untersuchten OLEDs konnten vier Stapel erfolgreich vermessen werden (siehe **Abbildung 67**). Die fehlende Funktionalität einiger OLEDs ist vermutlich auf radiale Schichtdickenunterschiede zurückzuführen, die während des Spin-Coating-Prozesses auftreten. In zahlreichen weiteren Experimenten erwiesen sich die äußersten Stapel grundsätzlich als ungeeignet. Darüber hinaus wurde bei den fehlerhaften Stapeln ein Delaminierungs-Effekt beobachtet, der vermutlich durch die hohe relative Luftfeuchtigkeit im Raum (50%) während der Messung verursacht wurde (**Abbildung 67 b**).^[111]

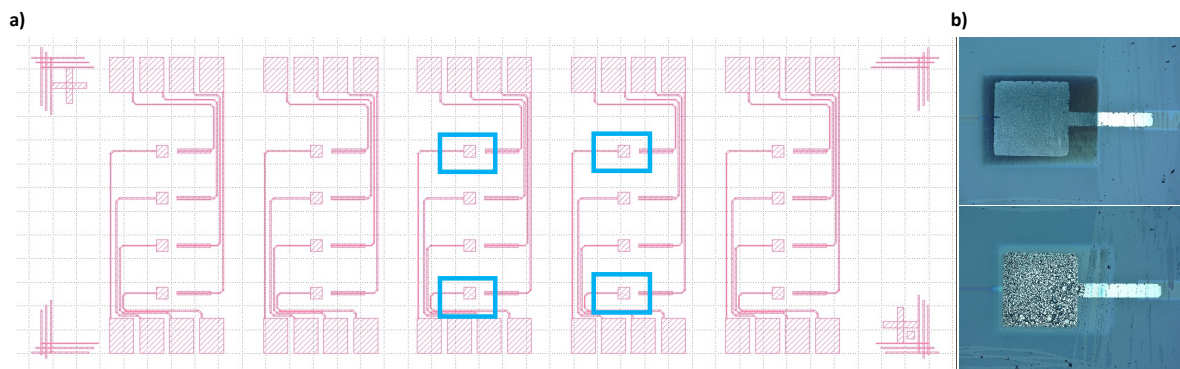


Abbildung 67:a) Layout des verwendeten ITO-Objektträgers. **Blau:** erfolgreich vermessene OLEDs. **b)** Kameraaufnahme nach Anlegung der Spannung. Oben: erfolgreich vermessener Stapel. Unten: sichtbare Delaminierungs-Effekte bei fehlerhaftem Stapel.

Abbildung 68 zeigt die übereinandergelegten Emissionsspektren der vier erfolgreich vermessenen OLED-Stapel. Das Emissionsmaximum liegt bei ca. 560 nm, was dem Emissionsmaximum von Rubren (**94**) entspricht.^[112] Abgesehen von den unterschiedlichen Intensitäten sind die Spektren aller Proben weitgehend identisch. Es ist zu beachten, dass die Messungen ausschließlich dafür dienten, die Lichtemission der OLEDs zu überprüfen. Es wurde daher keine vorherige Kalibrierung durchgeführt, somit sind die erhaltenen Intensitäten als relativ zu betrachten. Dies ermöglicht einen Vergleich der vier OLEDs untereinander, jedoch nicht mit bekannten Literaturwerten.

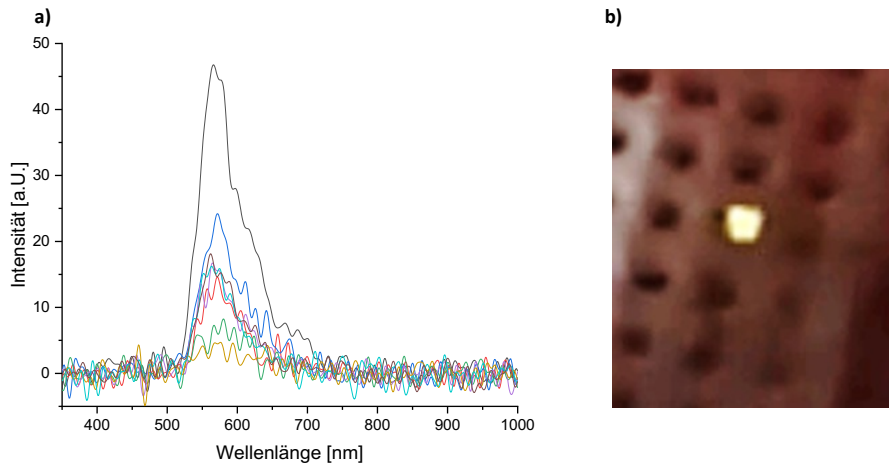


Abbildung 68: a) Überlagerte Emissionsspektren sämtlicher erfolgreich vermessener OLED-Stapel. b) Kameraaufnahme einer lichtemittierenden, Nano3D gedruckten OLED des Typ-1.

Die OLEDs zeigten allerdings nur eine kurze Lebensdauer und zeigten nach zwei Sekunden keine Lichtemission mehr. Die Verwendung von angepassten Schichtdicken und Trocknungsmittel könnten die Qualität der OLEDs verbessern, da gerade die angesprochene Luftfeuchtigkeit ein merkliches Problem war. In Folgeexperimenten soll diese weiter untersucht werden.^[106]

Typ-2 OLED

Nach dem erfolgreich mit dem Referenzstapel die Kompatibilität des Messaufbaus mit den Nano3D-gedruckten OLEDs aufgezeigt wurde, wurden im nächsten Schritt vollständig gedruckte OLED-Stapel mittels der Probe-Station charakterisiert.

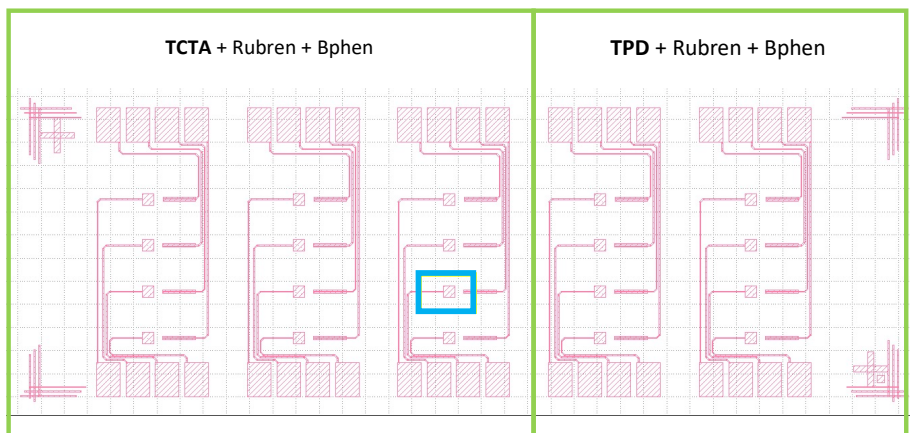


Abbildung 69 Layout des bedruckten ITO-Objekträgers. **Blau:** erfolgreich vermessene OLED.

Die acht hergestellten TPD-Stapel zeigten allesamt keine Funktionalität, sodass keine Spektren aufgenommen werden konnten. Von den zwölf TCTA-basierten OLEDs wies ein Stapel spezifische optoelektronische Eigenschaften auf und emittierte für einen kurzen Moment Licht. Das hierbei erhaltene Spektrum ist in der **Abbildung 70** aufgezeigt. Das Emissionsmaximum ist bei ca. 560 nm, analog zur Typ-1 OLED.

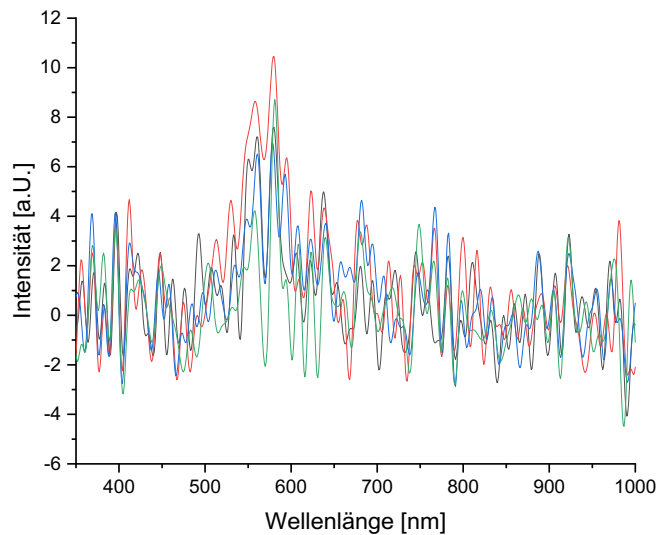


Abbildung 70: Emissionsspektrum der gedruckten Typ-2 OLED. Schichtreihenfolge: TPD/Rubren/Bphen.

Abbildung 71 zeigt, dass die gedruckten OLED-Stapel trotz identischer Druckbedingungen ein variiertes Erscheinungsbild aufweisen. Dieses Phänomen könnte auf eine Abhängigkeit der Druckqualität von der Position der Stapel auf dem Objektträger hinweisen. Solche Inhomogenitäten sind kritisch für die Entwicklung zuverlässiger, vollständig gedruckter OLED-Bauteile und müssen daher in zukünftigen Experimenten eingehender untersucht werden. Ebenso muss der Flächendruck weiter optimiert werden, um homogenere Flächen zu gewährleisten.

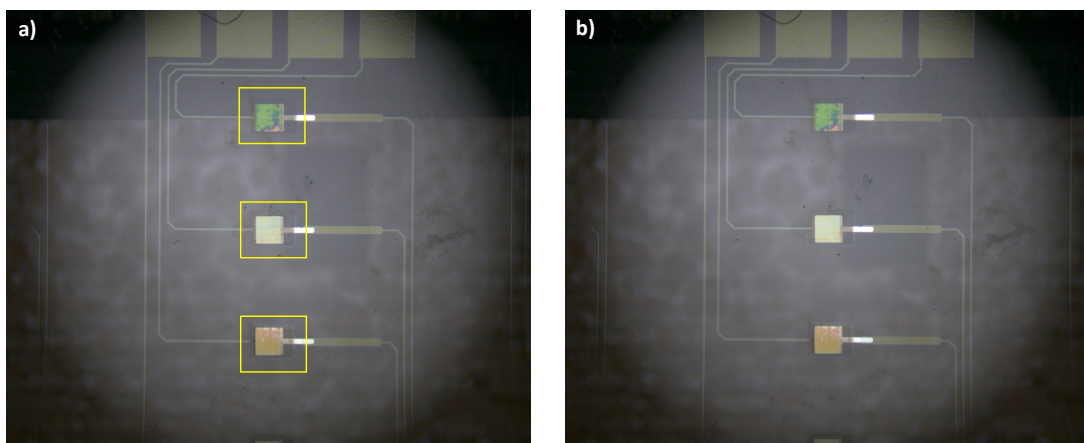


Abbildung 71: Kameraaufnahme der Probe-Station **a)** vor Anlegen der Spannung und **b)** nach Anlegen der Spannung von drei gedruckten Typ-2 OLEDs.

Ein Vergleich der Emissionsintensitäten zeigt, dass die Lichtemission des OLED-Typs-2 deutlich unter derjenigen von Typ-1 liegt. Diese Diskrepanz in der Emissionsleistung legt nahe, dass die Produktionsbedingungen oder Materialeigenschaften von Typ-2-OLEDs optimiert werden müssen, um eine vergleichbare Effizienz wie bei Typ 1 zu erreichen. Die aktuelle Untersuchung basiert jedoch auf einer kleinen Stichprobe für Typ 2, was eine statistisch signifikante Analyse erschwert. Die Analyse einer einzigen funktionierenden OLED ist nicht ausreichend. Eine umfassendere Datenbasis ist daher erforderlich, um die Beobachtungen zu validieren und robuste Aussagen zur Performance der gedruckten OLEDs treffen zu können. Trotz der beschränkten Datenlage konnte zumindest eine funktionierende OLED des Typs 2 hergestellt werden, was das Grundprinzip des Druckverfahrens demonstriert.

Die Experimente verdeutlichen jedoch auch, dass das derzeitige Druckverfahren in Bezug auf Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit noch Einschränkungen aufweist. Um eine konsistente Herstellung optoelektronischer Bauelemente sicherzustellen, sind weitere Optimierungen und vertiefte Forschung notwendig.

3.5.2 Solarzellen

Analog zu den OLED-Materialien ist es zunächst erforderlich, ein grundlegendes Verständnis für den Materialtransfer zu entwickeln und die Transferparameter der jeweiligen Solarzellenmaterialien zu optimieren. Potenzielle Lochtransportmaterialien, wie beispielsweise TAPC (**91**), wurden bereits im vorherigen Kapitel behandelt. Die wichtigste Schicht in einer organischen Solarzelle ist die photoaktive Schicht, die aus einem Donor- und einem Akzeptor-Material besteht. Als Donor-Materialien werden meist konjugierte thiophenbasierte Polymere, wie beispielsweise PEDOT:PSS (**100**) oder P3HT (**101**), verwendet.^[52a] Akzeptor-Materialien lassen sich in zwei Klassen unterteilen. Zum einen finden hier fullerenbasierte Verbindungen (z.B. PCBM, **99**) oder nicht fullerenbasierte Verbindungen (z.B. σ -IDTBR, **98**) Verwendung.^[52a, 113] Um eine funktionsfähige Nano3D-gedruckte organische Solarzelle aufzubauen, ist der erfolgreiche Materialtransfer der Materialien, welche die photoaktive Schicht einer Solarzelle bilden, von entscheidender Bedeutung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher zunächst der Übertrag der entsprechenden Materialien untersucht. Hierfür wurde σ -IDTBR (**98**) als nicht-Fulleren-basiertes Akzeptor-Material und P3HT (**101**) als Donor-Material ausgewählt. Die verwendeten Substanzen wurden von der Arbeitsgruppe Gerardo Hernandez-Sosa (KIT, InnovationLab) bezogen.

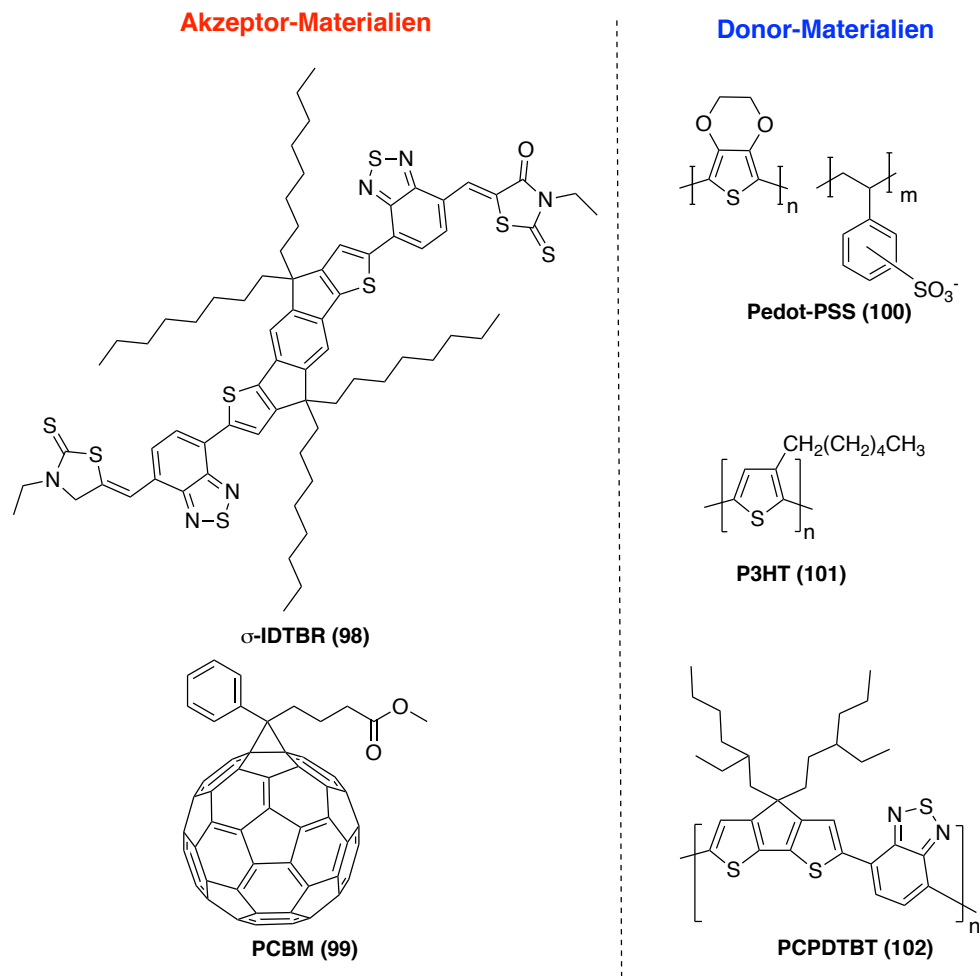


Abbildung 72: Übersicht möglicher Akzeptor- und Donor-Materialien zur Herstellung von organischen Solarzellen.

Der Druck von σ -IDTBR (**98**) war sowohl als Spotdruck und als Flächendruck möglich. Der Spotdruck resultierte in homogenen Zuckerhüten, welche eine Höhe von maximal 6 nm aufwiesen (Laserpower: 140 mW, Laserdauer: 14 ms, schwarzes Kapton®). Der für die spätere Anwendung relevante Flächendruck lieferte eine ca. 15 nm dicke Fläche, welche leichte Inhomogenität aufweist. Da in herkömmlichen hergestellten Solarzellen das Akzeptor- und das Donor-Material häufig als Mischung verwendet wird, könnte in diesem Falle eine vollständig glatte Oberfläche möglicherweise nicht erforderlich sein, sofern die nachfolgenden Materialien homogen drauf gedruckt werden können.

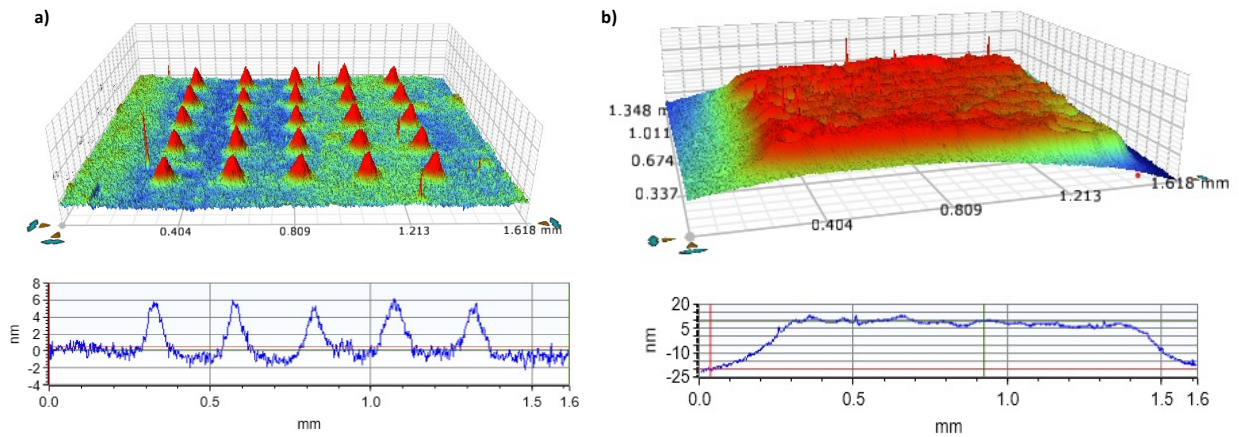


Abbildung 73: a) VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Spotdrucks von σ -IDTBR (98), Laserpower: 140 mw, Laserdauer: 14 ms, schwarzes Kapton®). **Oben:** 3D-Modell der gedruckte 5 x 5-Matrix **unten:** Höhenprofil **b)** VSI-Aufnahme des Flächendrucks (Laserpower: 90 mw, Laserdauer: 3 ms, schwarzes Kapton®).

Der Druck von P3HT (101) war nicht möglich. Selbst bei einer erhöhten Akzeptortemperatur von 50 °C konnte kein Material übertragen werden. Nach aktuellem Forschungsstand stößt der Nano3D-Drucker beim Transfer von thiophenbasierten Polymeren an seine Grenzen. So ist es beispielsweise im Arbeitskreis bisher auch noch nicht möglich gewesen, reines PEDOT:PSS (100) zu übertragen. Hier hat man allerdings Lösungsansätze gefunden und den Transfer durch die Verwendung einer PEDOT:PSS (100) Paste ermöglicht. Daher besteht weiterhin Forschungsbedarf. Es sollten zusätzliche Donor-Materialien untersucht werden, um letztlich die Herstellung einer funktionsfähigen Solarzelle mittels Nano3D-Druckes zu ermöglichen.

3.5.3 Fazit/Ausblick

Im Hinblick auf das übergeordnete Ziel des Nanostacks-Projekts, den Nano3D-Drucker als Hochdurchsatz-Screening-Plattform durch den Aufbau von Zwillingstapeln bestehend aus gedruckten OLEDs und Solarzellen zu etablieren, war es zunächst erforderlich, geeignete Referenzsysteme zu entwickeln. Hierfür wurde zunächst der flächenmäßige Transfer geeigneter Materialien optimiert.

OLED:

Im Anschluss an die Optimierung wurden verschiedene Materialkombinationen geschichtet und die resultierenden OLED-Stapel mittels ToF-SIMS auf ihre einheitliche Schichtung untersucht. Zur Charakterisierung der lasergedruckten optoelektronischen Bauelemente wurde in Kooperation mit Klaus-Martin Reichert (Arbeitsgruppe Prof. Dr. U. Gengenbach, IAI, KIT) ein Messaufbau entwickelt. Eine funktionale Referenz OLED, bestehend aus PEDOT:PSS (**100**), Rubren (**94**) und BPhen (**97**), konnte erfolgreich hergestellt, charakterisiert und reproduziert werden (Typ-1). Hierbei wurden die PEDOT:PSS Schicht (**100**) per Spin-Coating aufgetragen, während die übrigen beiden Schichten mittels Nano3D-Druckverfahren übertragen wurden. Abschließend wurde der fertige Stapel mit Aluminium bedampft und analysiert. Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollte eine vollständig gedruckte OLED produziert werden. Hierfür wurden unterschiedliche Materialkombinationen parallel getestet und es konnte eine funktionstüchtige, vollständig gedruckte OLED, bestehend aus TAPC (**91**), Rubren (**94**) und BPhen (**97**), produziert werden (Typ-2). Aufgrund von Fehleranfälligkeiten während des Materialtransfers ist es jedoch bislang nicht möglich, OLEDs verlässlich zu drucken. Ein potenzieller Lösungsansatz könnte durch weitere Optimierung des Flächendrucks sowie eine präzise Abstimmung der Schichtdicken gefunden werden. Sollte es gelingen, auf diese Weise OLEDs ohne die Notwendigkeit von Reinräumen zuverlässig zu fertigen, wäre dies eine revolutionäre Entwicklung in der OLED-Herstellung. Außerdem könnten noch weitere Materialien getestet und dadurch das Screening-Potenzial des Systems weiter ausgeschöpft werden. Das Screening-Potenzial kann zudem durch die Entwicklung weiterer Layouts für die Herstellung der Akzeptoren erweitert werden. Zurzeit ist es möglich, 20 Stapel auf einem Objektträger aufzubauen. In Zukunft könnte der Durchsatz weiter erhöht werden.

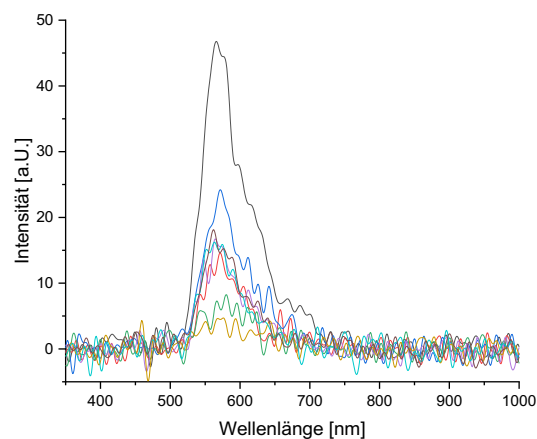


Abbildung 74: Emissionsspektrum der Nano3D-gedruckten Typ-1-OLED.

Solarzelle:

Der Materialtransfer von Donor- und Akzeptor-Materialien für den Aufbau von organischen Solarzellen wurde getestet und optimiert. Die getesteten Donor-Materialien konnten nicht erfolgreich flächenmäßig transferiert werden. Solche Materialien sind meist thiophenbasierte Polymere, welche sich grundsätzlich nicht oder nur schlecht übertragen lassen. Ein Lösungsansatz wäre die Verwendung von nicht-thiophenbasierter Polymeren, was jedoch die Auswahl der möglichen Materialien sehr limitiert. Alternativ müsste durch weitere Anpassung der Druckbedingungen ein Transfer der thiophenbasierten Polymere ermöglicht werden. Sofern die Donor-Materialien übertragbar sind, könnten organische Solarzellen analog zu den OLEDs produziert und im Nachgang auf ihre Funktionalität untersucht werden.

Im Arbeitskreis Breitling am IMT (KIT) hat sich auch die Verwendung von Pasten für den laserinduzierten Transfer etabliert. So kann beispielsweise mittels einer angepassten Paste Titandioxid flächenmäßig aufgebracht werden. Durch die Kombination der Herstellung der optoelektronischen Bauelemente mit der miniaturisierten Synthese könnten beispielsweise Farbstoffe (Cumarine) *in situ* synthetisiert werden und diese für den Aufbau von Grätzel-Zellen verwendet werden. Grundsätzlich könnten auch weitere Materialien *in situ* hergestellt werden, sofern weitere Reaktionstypen bei der miniaturisierten Synthese etabliert werden. Dies würde den möglichen Anwendungsbereich des Nano3D-Druckers maßgeblich erweitern. Durch die Kombination der Nano3D-gedruckten OLED und Solarzellen können dann Zwillingstapel aufgebaut werden, wodurch sehr schnell und effektiv unterschiedliche Kombinationen getestet werden könnten und auf diese Weise eine Hochdurchsatz-Screening-Methode etabliert werden könnte.

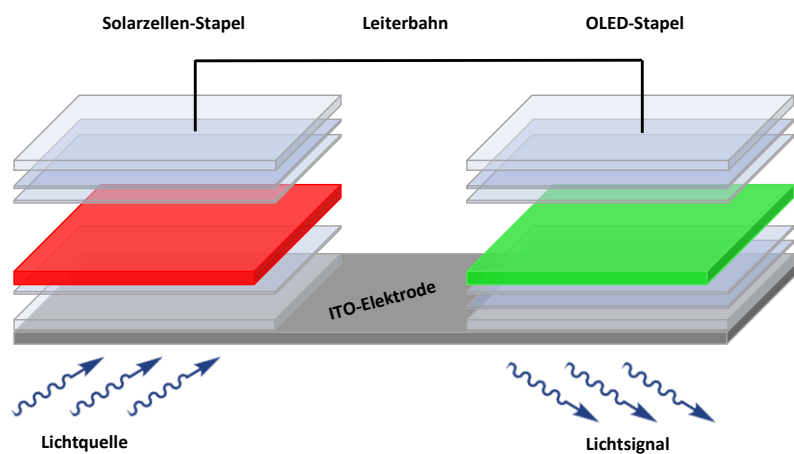


Abbildung 75: Schematischer Aufbau eines Zwillingnanostapels.

4 Experimental Teil

4.1 Allgemeine Vorschriften

Teile der allgemeinen Informationen sind standardisierte Beschreibungen und wurde von früheren Gruppenmitglieder übernommen.

Materialien und Methoden

Alle kommerziell erworbenen Chemikalien (ABC R, BLD, Merck, Sigma-Aldrich, TCI oder Thermo Fisher Scientific) wurden sofern nicht weiter angegeben ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Technische Lösungsmittel wurden vor der Verwendung durch Destillation oder mittels des MBRAUN solvent purification system MB SPS5 (Acetonitril, Dichlormethan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol) aufgereinigt. Lösungsmittel von *p.a.*-Qualität wurden kommerziell von ACROS, FISHER SCIENTIFIC, SIGMA ALDRICH, Roth oder RIEDEL-DE HAËN erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden mittels Schlenk-Technik unter Argonatmosphäre und vorher im Trockenschrank ausgeheizten Glasapparaturen durchgeführt.

Für Reaktionen, die unter hohem Druck durchgeführt wurden, wurde ein BERGHOF BR100 Druckreaktor verwendet.

Gewisse Reaktionen wurden in Crimp Neck Vials von CHROMAGLOBE mit Aluminium-Verschluss durchgeführt.

Flüssigkeiten wurden mittels Spritzen und Kanülen aus rostfreiem Stahl hinzugegeben. Feststoffe wurden als Pulver verwendet.

Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden mithilfe von Dewarn der Firma ISOTHERM (Karlsruhe) mit Wasser/Eis- oder Isopropanol/Trockeneis-Mischungen gekühlt.

Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck bei 45 °C mittels Rotationsverdampfer entfernt.

Zur Herstellung von Lösungsmittelgemischen wurden die einzelnen Lösungsmittel volumetrisch abgemessen.

Für Säulenchromatographien wurden MERCK Silica 60 (0.040 × 0.063 mm, 230–400 mesh ASTM) und Quarzsand (ausgeglüht und mit HCl gereinigt) verwendet

Für Photoreaktionen unter Bestrahlung mit UV-Licht wurde ein RAYONET Reaktor Modell RPR-100 mit w(16) 14 W Glühbirnen (254 nm) verwendet.

Schmelzpunktanalyse

Schmelzpunkte wurden mittels eines OptiMelt MPA100 Gerätes von STANFORD RESEARCH SYSTEM bestimmt.

Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

NMR-Spektren wurden auf einem BRUKER Avance 400 NMR Instrument mit 400 MHz für ¹H NMR, 101 MHz für ¹³C NMR und 376 MHz für ¹⁹F NMR oder einem BRUKER Avance 500 NMR Instrument mit 500 MHz für ¹H NMR, 126 MHz für ¹³C NMR und 470 MHz für ¹⁹F NMR aufgenommen.

Die NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur in deuterierten Lösungsmitteln der Firma EURISOTOP, SIGMA ALDRICH oder DEUTERO aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist in parts per million [ppm] angegeben. Als Referenzsignale wurden die ^1H and ^{13}C Signale der Lösungsmittel selbst verwendet:

d_1 -Chloroform (CDCl_3): 7.26 ppm für ^1H und 77.16 ppm für ^{13}C

d_6 -Dimethylsulfoxid ($\text{DMSO-}d_6$): 2.50 ppm für ^1H und 39.52 ppm für ^{13}C

d_6 -Benzol (C_6D_6): 7.16 ppm für ^1H und 128.06 ppm für ^{13}C

d_8 -Toluol: 2.08 ppm für ^1H und 137.48 ppm für ^{13}C

d_4 -Methanol (CD_3OD): 3.31 ppm für ^1H und 49.00 ppm für ^{13}C

d_8 -Tetrahydrofuran ($\text{THF-}d_8$): 1.73 ppm für ^1H und 67.57 ppm für ^{13}C

d_3 -Acetonitrile (CD_3CN): 1.94 ppm für ^1H und 118.26 ppm für ^{13}C

d_6 -Acetone: 2.05 ppm für ^1H und 206.26 ppm für ^{13}C

Für die Charakterisierung zentrosymmetrischer Signale wurden die Mittelpunkte der Signale verwendet. Für Multipletts wurde der Signalbereich angegeben. Folgende Abkürzungen wurden zur Beschreibung der Signalmuster verwendet: d = Dublett, t = Triplet, m = Multiplett, dd = Dublett von Dublett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplet. Absolute Werte der Kopplungskonstanten " J " sind in Hertz [Hz] in absteigender Reihenfolge angegeben. ^{13}C -Signale wurden mithilfe von DEPT-Spektren (distortionless enhancement by polarization transfer) und phaseneditierten HSQC-Spektren (heteronuclear single quantum coherence) zugeordnet und folgendermaßen beschrieben: + = CH_3 , CH; - = CH_2 ; C_q = quaternäres Kohlenstoffatom (kein Signal).

Ultrapures Wasser (MilliQ-Wasser)

Ultrapures Wasser wurde mit einem Synergy® Water Purification System, ausgestattet mit einem Synergy Pak 2 von Merck (Darmstadt/Deutschland), generiert.

Infrarotspektroskopie (IR)

Infrarotspektren wurden auf einem BRUKER, Alpha P Instrument aufgenommen. Alle Proben wurden mittels ATR-Methode (attenuated total reflection) gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden sind als Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} in einem Bereich von 3600 cm^{-1} bis 500 cm^{-1} angegeben.

Die Charakterisierung der Absorptionsbanden erfolgte nach der Intensität der Absorption. Hierbei wurden folgende Abkürzungen verwendet: **vs** (very strong, 0–9 %), **s** (strong, 10–39 %), **m** (medium, 40–69 %), **w** (weak, 70–89 %), und **vw** (very weak, 90–100 %)

Massenspektrometrie (MS)

Elektronenionisation (EI) und Fast-Atom-Beschuss (FAB) Experimente wurden mit einem FINNIGAN, MAT 90 (70 eV) Instrument durchgeführt, wobei 3-Nitrobenzylalkohol (3-NBA) als Matrix und Referenz für die Hochauflösung verwendet wurde. Zur Interpretation der Spektren wurden molekulare Peaks $[M]^+$, Peaks von protonierten Molekülen $[M+H]^+$ sowie charakteristische Fragmentpeaks mit ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis (m/z) und ihrer Intensität in Prozent relativ zum Basispeak (100%) angegeben. Bei Hochauflösungsmessungen beträgt der maximal tolerierte Fehler ± 5 ppm.

ESI-Experimente wurden auf einem Q-Exactive (Orbitrap) Massenspektrometer (THERMO FISHER SCIENTIFIC, San Jose, CA, USA) aufgezeichnet, das mit einer HESI II-Sonde ausgestattet ist, um hochauflösende Daten zu erfassen. Der tolerierte Fehler beträgt ± 5 ppm der Molekülmasse. Die Spektren wurden anhand molekularer Peaks $[M]^+$, Peaks von protonierten Molekülen $[M+H]^+$ sowie charakteristischer Fragmentpeaks interpretiert und mit ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis (m/z) angegeben.

Analysewaage

Es wurde die Analysewaage AE 240 der Firma Mettler Toledo (Greifensee/Schweiz) verwendet.

Absorptionsspektroskopie

UV/Vis-Spektren wurden entweder mit einem ANALYTIK JENA Specord 50/plus oder einem PERKIN-ELMER Lambda 650 Spektrometer aufgenommen.

Emissionsspektroskopie

Emissionsspektren wurden mit einem HORIBA SCIENTIFIC Fluoromax-4 Spektrofluorometer oder einem AGILENT Cary Eclipse Fluoreszenzspektrometer aufgezeichnet, beide ausgestattet mit einem Monochromator vom CZERNY-TURNER-Typ und einem R928P PMT-Detektor.

Ultraschallbad

Zur Reinigung der Objektträger wurde das Ultraschallbad S15 Elmasonic der Firma Elma Schmidbauer GmbH (Singen/Deutschland) verwendet.

4.2 Nano3D Drucker

Nano3D-Drucker

Der Laseraufbau wurde von Dr. Laura Weber (IMT/Karlsruhe). Er basierten auf einem veränderten Aufbau des von Dr. Tobias Foertsch und Dr. Felix Löffler konstruierten cLift-Systems. Verwendet wurde ein Laser der Wellenlänge 405 nm (300 mW, IBEAM-SMART-405-S-HP, Toptica Photonics), welcher über einen Scanhead (intelliSCAN III 10, Scanlabs) auf die Laserstage lenkt wird. Zur Fokussierung des Laserstrahls wird eine F θ -Linse (S4LFT5110/322, Sill Optics) verwendet.

Laminiergerät

Zum Bekleben der Donor-Oberflächen wurde ein Laminiergerät LM 330 Laminator der Firma Vogt Papiertechnik (Altdorf-Böbingen/Deutschland) verwendet.

Rakel

Der verwendete Filmziehhapplikator ZUA 2000 wurde von der Firma Proceq AG (Schwerzenbach/Schweiz) erworben. Das automatisierte Filmziehgerät AB3655 wurde von der Firma TQCsheen (Hilden/Deutschland) bezogen.

Auslesen der Objektträger mittels Fluoreszenzscanner

Das Auslesen der Objektträger mittels Fluoreszenz wurde zum einem das Fluoreszenzmikroskop InnoScan1100-AL von INNOPSYS (Carbonne/Frankreich) verwendet. Zur Anregung wurden Laser mit den Wellenlängen 488 nm, 532 nm oder 635 nm verwendet. Die Objektträger wurden im simultanen Scanmodus ausgelesen. Die Scanauflösung betrug 5,00 μm . Die Fluoreszenzbilder wurden mit der Software Mapix bearbeitet und analysiert. Die Bilder wurden abschließend in Kontrast und Helligkeit mit dem Programm ImageJ bearbeitet.

Zum anderen wurde die Fluoreszenzscans mit dem Fluoreszenzscanner AxioScan7 der Firma Carl Zeiss AG durchgeführt. Der Anregungsbereich des Scanners liegt im Bereich von 385 nm – 735 nm. Die Fluoreszenzbilder wurden mit der Software ZEN bearbeitet und analysiert. Die Bilder wurden ebenfalls in dieser Software in Kontrast und Helligkeit bearbeitet.

Polymer Matrix

Die Matrix (S-LEC-P LT 7552) wurde von der Firma Sekisui Chemical Co. Ltd. (Osako/Japan) gekauft.

Glasobjektträger

Die Objektträger wurden von der PAUL MARIENFELD GmbH & Co. KG (Lauda-Königshofen/Deutschland) bezogen.

Polyimidfolie

Die braune Kapton® Folie (Polyimid) des Typs 70110 (25.0 μm Trägermaterial; 60.0 μm Gesamtstärke) wurde von der Firma CMC Klebetechnik GmbH (Frankenthal/Deutschland).

Die schwarze Kapton® Folie PI FI 16125 wurde von der Firma Dr. Dietrich Müller GmbH (Ahlhorn/Deutschland) bezogen.

Allgemeines Verfahren für den Nano3D-Druck

Vorbereitung der Donor-Objektträger: Standard-Objektträger aus Glas wurden jeweils 2 Minuten lang in einer Seifenlösung, deionisiertem Wasser, Isopropanol und Aceton im Ultraschallbad gereinigt. Anschließend wurden die Objektträger getrocknet. Die gereinigten Objektträger wurden dann mit einer selbstklebenden Kapton®-Folie laminiert und mit der Beschichtungslösung beschichtet. Die Beschichtung erfolgte in der Regel, wenn nicht zusätzlich angegeben, mit einer Rakel. Hierfür wurden die Objektträger eingespannt, 70 μL der Beschichtungslösung unter die Beschichtungs rakel (Höhe: 1500 μm) pipettiert, und die Oberfläche mit einer Geschwindigkeit von 10 mm/s beschichtet.

Vorbereitung der Beschichtungslösung

Miniaturisierte Synthese

Donoren: 15.0 mg der Transfer-Substanz und 135 mg S-LEC-Polymermatrix wurden in 1 ml des entsprechenden Lösungsmittels gelöst.

Akzeptoren: 135 mg der S-LEC-Polymermatrix wurden in 1 mL DCM gelöst.

Optoelektronische Bauelemente

Die Materialien wurden als Reinsubstanz in den angegebenen Konzentrationen verwendet. Als Lösungsmittel wurde, wenn nicht anders angegeben, Chloroform verwendet. Um die Löslichkeit von Alq₃ zu erhöhen, wurden zwei Tropfen Aceton hinzugefügt.

Vorbereitung der Akzeptoren: Standard-Objektträger aus Glas wurden jeweils 2 Minuten lang in einer Seifenlösung, deionisiertem Wasser, Isopropanol und Aceton im Ultraschallbad gereinigt. Anschließend wurden die Objektträger getrocknet und in einem staubfreien Behälter aufbewahrt. Für die Beschichtung wurden die Objektträger in das Blade-Coating-Gerät eingespannt. 70 µL einer 135 mg/ml Lösung der SLEC-Polymermatrix in Dichlormethan wurden unter die Beschichtungs rakel (Höhe: 1500 µm) pipettiert, und die Oberfläche wurde mit einer Geschwindigkeit von 10 mm/s beschichtet.

Laser Transfer via Nano3D-printing Zunächst wurde der Akzeptor-Objektträger in der Probehalterung des Lasersystems montiert und fixiert. Der Donor-Objektträger wurde mit der beschichteten Seite nach unten auf den Akzeptor-Objektträger gelegt. Das gewünschte Lasermuster wurde mithilfe einer benutzerdefinierten Software (Matlab) in Form einer Excel-Tabelle eingegeben. Nach dem Transfer wurde der verwendete Donor-Objektträger entfernt, und der Vorgang mit verschiedenen Donoren wiederholt, bis alle Materialien in der gewünschten Kombination übertragen waren. Schließlich wurde der Akzeptor-Objektträger entfernt und bis zur weiteren Verarbeitung in einem staubfreien Behälter aufbewahrt.

Reaktionskupplung

a) Hitzeinduzierte Diffusion

Nach dem Übertrag aller Reaktanten wurde der Akzeptor-Objektträger in einer Petrischale über Nacht bei 100 °C – 120 °C in einem Ofen inkubiert.

b) Hitzeinduzierte Diffusion mit Self-Immolated-Polymer (SIP)

Vor dem Übertrag aller Reaktanten wurde der Akzeptor zunächst an der angedachten Reaktionsstelle mit Laserimpulsen beschossen, sodass die langsame Zersetzung des verwendeten Matrix Polymer angeregt wird. Auf diese Weise sollten kleinere „Reaktionskammern“ induziert werden und das beim Zerfall des Polymers entstehende

Ethanol als Lösemittel dienen. Im Anschluss wurden alle Ausgangsmaterialien übertragen und der Akzeptor standardmäßig zur Reaktionsführung in den Ofen gegeben.

Durchführung der MALDI-MS-Analyse

Nach der Inkubation im Ofen wurde die MALDI-Matrix 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) mit demselben Lasermuster transferiert, das zuvor für den Transfer der Reaktanten verwendet wurde. Die Lösung zur Herstellung des Donors wurde gemäß dem Standardprotokoll angesetzt (15 mg DHB und 135 mg SLEC in 1 mL Aceton). Für den Transfer der Matrix wurden folgende Laserparameter eingestellt: Laserleistung von 180 mW und eine Laserdauer von 10 ms.

Zur präzisen Ansteuerung der zu analysierenden Bereiche des Objektträgers wurden die entsprechenden Positionen auf der Rückseite markiert. Der Objektträger wurde anschließend in den Einkerbungen des Targets positioniert und mit einem Gerät der Firma Shimadzu analysiert.

Optimierung der Transferparameter

Spotdruck:

Zur Optimierung der Transferparameter wurde die zu untersuchte Substanz in Form des Screening-Layouts übertragen und anschließend wurde der Transfer mittels VSI analysiert und ausgewertet.

Flächendruck:

Der Pitch wurde auf 8 μm gesetzt. Anschließend wurde eine 1.2 x 1.2 mm große Fläche gedruckt. Für alle getesteten Parameter wurden drei Flächen gedruckt, welche mittels VSI und Lichtmikroskopie analysiert wurden.

Vertical Scanning Interferometrie (VSI):

Zur Bestimmung der transferierten Höhen wurde das Vertical Scanning Interferometer Contour GT-KOX-14-157 von der Firma Bruker (Ettlingen/Deutschland) verwendet. Sofern nicht anders angegeben, erfolgten die Messungen bei 2,5-facher Vergrößerung. Die Auswertungen erfolgten mithilfe des Programms Vision64.

Kapitel Miniaturisierte Reaktionen zur Chemodetektion posttranslational modifizierter und nicht-kanonischer Aminosäuren in Peptidarrays:

Die allgemeinen Arbeitsvorschriften von **Kapitel 3.8.1** wurden gemäß der beschriebenen Arbeitsvorschriften in der Dissertation von Clarine Gedigk durchgeführt.^[103]

Der Transfer für die GBB-3CR notwendigen Reaktanten und die Reaktionsführung wurde gemäß dem Protokoll der miniaturisierten Synthese durchgeführt.

Acetylierung:

Eine R-NH- β -Ala-10:90-PEGMA-co-MMA-Oberfläche wurde 30 min in DCM gequollen und anschließend mit einer Lösung aus 51,0 % Trifluoressigsäure (TFA), 44,5 % DCM, 2,50 % Triisopropylsilan (TIPS) und 2,00 % dest. Wasser (v/v/v/v) 3x30 min geschüttelt. Es wurde 1x5 min mit DCM, 1x5 min mit DMF und 1x30 min mit 5,00 %DIPEA in DMF gewaschen. Anschließend wurde 3x5 min mit DMF, 1x2 min mit MeOH und 1x1 min mit DCM gewaschen. Die Oberfläche wurde mit Argon getrocknet und bei 4 °C unter Argon gelagert.

Seitenkettenentschützung

Eine R-NH- β -Ala-10:90-PEGMA-co-MMA-Oberfläche wurde 30 min in DCM gequollen und anschließend mit einer Lösung aus 51,0 % Trifluoressigsäure (TFA), 44,5 % DCM, 2,50 % Triisopropylsilan (TIPS) und 2,00 % dest. Wasser (v/v/v/v) 3x30 min geschüttelt. Es wurde 1x5 min mit DCM, 1x5 min mit DMF und 1x30 min mit 5,00 %DIPEA in DMF gewaschen. Anschließend wurde 3x5 min mit DMF, 1x2 min mit MeOH und 1x1 min mit DCM gewaschen. Die Oberfläche wurde mit Argon getrocknet und bei 4 °C unter Argon gelagert.

Fluorophor-Inkubation

a) Inkubation mit TAMRA-NHS

Eine R-NH- β -Ala-10:90-PEGMA-co-MMA-Oberfläche wurde für 10 min in PBS-T gequollen. Im Anschluss wurde eine 1:10.000 Lösung aus TAMRA-NHS (1,00 mg/ml; Lösungsmittel: DMF) in PBS-T (0,05 % Tween20) zugegeben und für 2 h unter Lichtausschluss geschüttelt. Anschließend wurde 1x5 min mit dest. Wasser, 1x5 min mit DMF, 2x5 min mit EE, 2 min mit MeOH und 1 min mit DCM gewaschen. Die Oberfläche wurde mit Argon getrocknet und bei 4 °C unter Argon gelagert.

b) Inkubation mit DBCO-AlexaFluor488

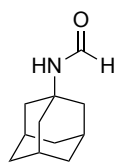
Eine R-NH- β -Ala-10:90-PEGMA-co-MMA-Oberfläche wurde für 10 min in PBS-T gequollen. Im Anschluss wurde eine 1:10.000-Verdünnung aus DBCO-AF488 (1,00 mg/ml in DMF) in PBS-T (0,05 % Tween20) zugegeben und für 2 h unter Lichtausschluss geschüttelt. Anschließend wurde 5 min mit dest. Wasser, 5 min mit DMF, 2x5 min mit Essigsäureethylester (EE), 2 min mit MeOH und 1 min mit DCM gewaschen. Die Oberfläche wurde mit Argon getrocknet und bei 4 °C unter Argon gelagert.

Durchführung der GBB Reaktion

Auf eine R-NH- β -Ala-10:90-PEGMA-co-MMA-Oberfläche die Aminosäure Fmoc-Aea-OH an die Syntheseoberfläche gekuppelt. Anschließend wurden die Seitenkettenschutzgruppen entfernt und der Transfer der GBB Reagenzien durchgeführt. Die Syntheseoberfläche wurde über Nacht bei 100 °C im Ofen inkubiert und anschließend 15 min mit einer 25 %igen Ammoniaklösung gewaschen. Die Oberfläche wurde mit Argon getrocknet und bei 4 °C unter Argon gelagert.

4.3 Synthesevorschriften

N-Adamantan-1-yl-formamid (10a)



Zu einer Lösung aus 1-Adamantylamin (6.00 g, 39.7 mmol/ 1.00 Äq) und Ethylformiat (47.9 ml/ 44.1 g/ 595 mmol/ 15.0 Äq.) in 250 ml wasserfreien THF wurde eine Lösung aus NaH (397 mg/ 9.93 mmol/ 4.00 Äq.) in 200 mL wasserfreien THF tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von 35 ml Wasser gequencht. Die Lösungsmittel wurden unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat/Wasser (500 ml/200 ml) gelöst. Die wässrigen Phasen wurden 3x mit Ethylacetat (150 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EtOAc, 2:1) wurde die Titelverbindung **10a** (3.52 g/ 19.6 mmol/ 49%) als weiß-bräunlicher Feststoff erhalten.

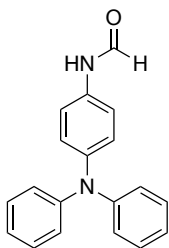
Das Produkt wurde lediglich auf seine Reinheit überprüft und direkt weiter zum Isocyanid umgesetzt. Die folgende Analytik wurde aus der Literatur übernommen.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.20 (d, J = 12.3 Hz, 0.67H, NH), 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 0.33H, NH), 6.25 (s, 0.65H), 5.25 (s, 0.35H), 2.04 (d, J = 18.6 Hz, 3H, CH), 1.96 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH₂), 1.77 (d, J = 2.2 Hz, 4H, CH₂), 1.68 – 1.56 (m, 6H, CH₂).^[114]

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 162.3, 160.3, 52.1, 50.7, 44.1, 41.8, 36.2, 35.9, 29.4, 29.3.^[114]

HRMS (ESI, [M]⁺, C₁₁H₁₇NO) calc.: 179.1305, found: 179.1307.^[115]

4-Formamidotriphenylamin (10b)



Zu einer Lösung aus 4-Aminotriphenylamin (646 mg, 2.48 mmol/ 1.00 Äq) und Ethylformiat (2.99 ml/ 2.76 g/ 32.7 mmol/ 15.0 Äq.) in 50 ml wasserfreien THF wurde eine Lösung aus NaH (397 mg/ 9.93 mmol/ 4.00 Äq.) in 40 mL wasserfreien THF tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von 35 ml Wasser gequencht. Die Lösungsmittel wurden unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat/Wasser (300 ml/100 ml) gelöst. Die wässrigen Phasen wurden 3x mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EtOAc, 3:1) wurde die Titelverbindung **10b** (388 g/ 1.34 mmol/ 54%) als brauner Feststoff erhalten.

R_f = (CH/EtOAc 2:1) = 0.43

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.59 (d, J = 11.4 Hz, 0.47H), 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 0.53H), 8.13 (d, J = 11.1 Hz, 0.53H, NH), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.39 (d, J = 5.5 Hz, 0.47H, NH), 7.24 (dtd, J = 8.7, 7.2, 2.0 Hz, 4.45H), 7.10 – 7.03 (m, 6.55H), 7.00 (ddt, J = 10.9, 6.6, 1.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 162.8 (+, CH, CHO), 159.0 (C_q), 147.8 (2C, C_q), 147.7 (2C, C_q), 145.7 (C_q), 144.8 (C_q), 131.8 (C_q), 131.3 (C_q), 129.5 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 129.4 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 125.3 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 125.0 (+, 2C, CH, C_{Ar}),

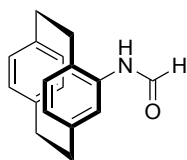
124.2 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 124.1 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 123.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 122.9 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 121.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 120.7 (+, 2C, CH, C_{Ar}).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3288 (w), 3272 (w), 3242 (w), 3044 (w), 3037 (w), 1683 (s), 1659 (vs), 1595 (m), 1585 (s), 1530 (s), 1507 (vs), 1489 (vs), 1448 (m), 1414 (w), 1397 (s), 1334 (w), 1317 (m), 1288 (s), 1271 (vs), 1251 (s), 1188 (w), 1173 (w), 1150 (m), 1112 (w), 1074 (w), 1028 (w), 997 (w), 895 (w), 882 (w), 867 (w), 823 (s), 783 (w), 751 (vs), 717 (m), 694 (vs), 639 (m), 613 (m), 564 (m), 524 (m), 509 (m), 486 (vs), 465 (w), 422 (w), 409 (s), 399 (s), 381 (m) cm⁻¹.

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 289.3 [M + H]⁺ (25), 288 [M]⁺ (100), 259 [M⁺ - CO] (35).

HRMS (FAB, [M]⁺, C₁₉H₁₆O₁N₂) calcd.: 288.1257, found: 288.1258.

4-Formamido[2.2]paracyclophan (10c)



Zu einer Lösung aus 4-Amino[2.2]paracyclophan (1,03 mg, 4.63 mmol/ 1.00 Äq) und Ethylformiat (5.59 ml/ 5.15 g/ 69.5 mmol/ 15.0 Äq.) in 100 ml wasserfreien THF wurde eine Lösung aus NaH (741g/ 18.5 mmol/ 4.00 Äq.) in 80 mL wasserfreien THF tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von

35 ml Wasser gequenchet. Die Lösungsmittel wurden unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat/Wasser (500 ml/150 ml) gelöst. Die wässrigen Phasen wurden 3x mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EtOAc, 4:1) wurde die Titelverbindung **10c** (1.10 g/ 4.38 mmol/ 95%) als brauner Feststoff erhalten.

R_f = (SiO₂, CH/EtOAc 2:1) = 0.25.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ [ppm] = 9.73 (d, J = 10.9 Hz, 0.35H, NH), 9.50 (s, 0.65H, NH), 8.48 (d, J = 10.9 Hz, 0.33H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 0.67H), 6.82 (d, J = 1.7 Hz, 0.70H), 6.73 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 0.70H), 6.69 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 0.30H), 6.55 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 0.30H), 6.51 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 0.72H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 0.28H), 6.47–6.45 (m, 1H), 6.45–6.43 (m, 0.7H), 6.42–6.41 (m, 0.7H), 6.39 (t, J = 2.3 Hz, 0.62H), 6.37 (t, J = 2.3 Hz, 0.60H), 6.21 (d, J = 1.7 Hz, 0.38H), 3.42–3.27 (m, 1H, CH₂), 3.06–2.85 (m, 6H, CH₂), 2.73–2.62 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 159.0 (CHO), 140.2 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 134.9 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 34.7 (CH₂), 34.5 (CH₂), 33.0 (CH₂), 32.6 (CH₂).

Minor Isomer: **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO) δ [ppm] = 164.0 (CHO), 140.9 (C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 135.7 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 34.6 (CH₂), 34.3 (CH₂), 33.3 (CH₂), 32.1 (CH₂).

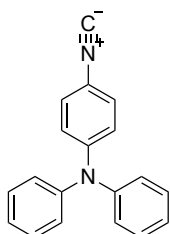
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3153 (w), 3065 (w), 3031 (w), 3006 (w), 2927 (m), 2900 (w), 2853 (w), 1689 (vs), 1649 (m), 1595 (m), 1568 (w), 1497 (w), 1455 (w), 1445 (w), 1422 (w), 1411 (w), 1385 (w), 1309 (s), 1281 (vs), 1241 (m), 1086 (w), 1038 (w), 945 (w), 898 (m), 878 (m), 830 (w), 805 (vs), 783 (m), 721 (s), 696 (w), 671 (s), 646 (m), 591 (s), 520 (m), 500 (m), 482 (vs), 466 (w), 425 (m).

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 252 [M + H]^+$ (27), 251 $[M]^+$.

HRMS (FAB, $[M]^+$, $C_{17}H_{17}NO$) calcd.: 251.1305, found: 251.1306.

Synthese der Isocyanide in Anlehnung an die Literatur.^[63]

4-Isocyano-*N,N*-diphenylanilin (**5b**)



Zu einer Lösung aus 357 mg Triphenylaminoformamid (1.24 mmol/ 1.00 Äq.) in 60 ml DCM wurden 863 μ l Triethylamin (626 mg/ 6.19 mmol/ 5.00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch im Anschluss auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 115 μ l Phosphoroxychlorid (190 mg/ 1.24 mmol/1.00 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 10 min gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und die das Reaktionsgemisch für weitere 20 Minuten unter Rühren stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Diethylther 2:1) wurde die Titelverbindung **5b** (296 mg/ 1.10 mmol/ 89%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) $\delta = 7.33 - 7.27$ (m, 4H, H_{Ar}), 7.22 – 7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14 – 7.07 (m, 6H, H_{Ar}), 7.00 – 6.94 (m, 2H, H_{Ar}).

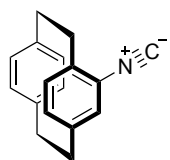
¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) $\delta = 162.8$ (C_q) 148.9 (2C, C_q , C_{Ar}), 146.9 (2C, C_q , C_{Ar}), 129.8 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 127.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 125.5 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 124.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 121.9 (+, 2C, CH, C_{Ar}).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2123 (m), 1584 (s), 1486 (vs), 1468 (m), 1451 (m), 1330 (m), 1317 (m), 1271 (vs), 1197 (m), 1160 (w), 1109 (w), 1074 (w), 1028 (w), 830 (s), 782 (w), 752 (vs), 713 (w), 696 (vs), 645 (w), 615 (m), 554 (vs), 521 (s), 507 (s), 477 (w), 448 (w), 408 (m), 399 (w) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 271 [M + H]^+$ (25), 270 $[M]^+$ (100), 269 $[M^+ - H]$ (42).

HRMS (EI, $[M]^+$, $C_{19}H_{14}N_2$) calcd.: 270.1152, found: 270.1152.

[2.2]Paracyclophanisocyanid (**5c**)^[63]



Zu einer Lösung aus 840 mg [2.2]Paracyclophanformamid (3.34 mmol/ 1.00 Äq.) in 160 ml DCM wurden 2.33 ml Triethylamin (1.69 g/ 16.7 mmol/ 5.00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch im Anschluss auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 312 μ l Phosphoroxychlorid (513 mg/ 3.342 mmol/ 1.00 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 10 min gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für weitere 20 Minuten unter Rühren stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Diethylther 2:1) wurde die Titelverbindung **5c** als weißer Feststoff (644 mg/ 2.76 mmol/ 83%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) $\delta = 6.91$ (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.75 – 6.62 (m, 2H, H_{Ar}), 6.61-6.45 (m, 4H, H_{Ar}), 3.30 – 3.21 (m, 1H, H_{Pc}), 3.13 – 2.99 (m, 6H, H_{Pc}), 2.96 – 2.88 (m, 1H, H_{Pc}).

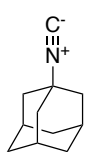
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 141.9 (C_q), 139.3 (C_q), 138.6 (C_q), 136.3 (C_q), 134.8 (+, CH, C_{Ar}), 133.9 (+, CH, C_{Ar}), 133.8 (+, CH, C_{Ar}), 133.1 (+, CH, C_{Ar}), 132.3 (+, CH, C_{Ar}), 131.6 (+, CH, C_{Ar}), 127.9 (+, CH, C_{Ar}), 34.5 (–, CH_2), 34.00 (–, CH_2), 33.0 (–, CH_2), 31.6 (–, CH_2). Nicht sichtbar: C_q (CN).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3046 (w), 2959 (w), 2925 (m), 2893 (w), 2853 (m), 2112 (vs), 1594 (w), 1500 (w), 1489 (w), 1451 (w), 1436 (w), 1408 (w), 1238 (w), 1154 (w), 1086 (w), 943 (m), 901 (s), 867 (s), 832 (w), 807 (m), 795 (m), 717 (vs), 652 (vs), 589 (m), 524 (vs), 477 (s) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 234 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ (18), 233 [M]⁺ (100), 232 269 [$\text{M}^+ - \text{H}$].

HRMS (FAB, [M]⁺, $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_5$) calcd.: 233.1204, found: 579.2628.

1-Adamantylisocyanid (**5a**)^[63, 116]



Zu einer Lösung aus 3.03 g 1-Adamantylformamid (16.9 mmol/ 1.00 Äq.) in 300 ml DCM wurden 11.8 ml Triethylamin (8.55 g/ 84.5 mmol/ 1.00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch im Anschluss auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 1.58 ml Phosphoroxchlorid (2.58 g/ 16.9 mmol/ 1.00 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 10 min gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für weitere 20 Minuten unter Rühren stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Diethylether 2:1) wurde die Titelverbindung (**5a**) (2.67 g/ 16.6 mmol/ 98%) als weißer Feststoff erhalten.

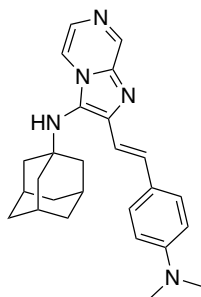
Nach der Herstellung wurde lediglich die Reinheit des Produktes überprüft. Die folgende Analytik stimmte mit der Literatur bekannten Daten überein.^[116]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 2.09 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1.68 ppm (d, $J=14.3$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 151.6 (C_q), 54.2 (C_q), 43.5 (–, 3C, CH_2), 35.5 (–, 3C, CH_2), 28.7 (+, 3C, CH).

MS (EI, 3-NBA, %) m/z = 161 [M]⁺

HRMS (ESI, [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$) calcd.: 184.1102, found: 184.1124.

Groebke-Blackburn-Bienaymé-Reaktion***N*-((3*s*,5*s*,7*s*)-Adamantan-1-yl)-2-((*E*)-4-(dimethylamino)styryl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amin (**11a**)**

In einem verschließbaren Vial wurden 339 mg 1-Adamantylisocyanid (2.10 mmol, 1.00 Äq.), 200 mg 2-Aminopyrazin (2.10 mmol, 1.00 Äq.), 369 mg 4-Ethynylbenzaldehyd (2.10 mmol, 1.00 Äq.) und 17,0 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (105 μ mol, 0.05 Äq.) vorgelegt, in 10 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Pentan/EtOAc/NEt₃ 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11a** (710 mg, 1.72 mmol, 83%) als gelber Feststoff erhalten werden.

R_f = 0.33 (EtOAc).

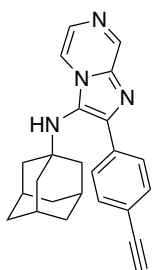
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.09 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 (d, J = 15.9, 1H, CH_{DB}), 7.53 – 7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98 (d, J = 15.9, 1H, CH_{DB}), 6.77 – 6.70 (m, 2H, H_{Ar}), 3.00 (s, 6H, CH_3), 2.09 (d, J = 4.4 Hz, 3H, CH), 1.77 (d, J = 2.9 Hz, 6H, CH_2) 1.69 – 1.54 (m, 6H, CH_2).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 150.6 (C_q), 142.5 (+, CH, C_{Ar}), 141.7 (C_q), 138.0 (C_q), 132.1 (+, CH, C_{Ar}), 128.7 (+, CH), 128.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 125.6 (C_q), 124.5 (C_q), 116.2 (+, CH, C_{Ar}), 113.7 (+, CH), 112.5 1 (+, 2C, CH, C_{Ar}) 56.5 (C_q), 44.2 (–, CH₂), 40.6 (+, CH), 36.3 (–, CH₂), 29.8 (+, CH).

IR (ATR, cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3197 (m), 2901 (s), 2841 (s), 2820 (m), 1599 (vs), 1555 (w), 1524 (vs), 1516 (vs), 1446 (m), 1431 (m), 1417 (m), 1357 (vs), 1344 (vs), 1306 (m), 1282 (vs), 1256 (w), 1224 (s), 1207 (s), 1180 (vs), 1164 (vs), 1147 (vm), 1119 (s), 1089 (s), 1064 (m), 1041 (m), 1017 (m), 990 (m), 970 (vs), 946 (s), 929 (m), 916 (m), 897 (m), 819 (vs), 802 (vs), 773 (s), 747 (m), 730 (m), 705 (s), 694 (s), 650 (w), 633 (m), 616 (s), 601 (s), 578 (m), 561 (m), 524 (s), 511 (s), 486 (m), 465 (m), 458 (w), 441 (m), 422 (w), 399 (m), 390 (m), 380 (w).

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 415 [M + H₂]²⁺ (28), 414 [M + H]⁺ (93), 413 [M]⁺ (100), 412 [M – H]⁻ (25).

HRMS (FAB, [M]⁺, C₂₆H₃₁N₅) calcd.: 413.2574, found: 413.2572.

***N*-((3*s*,5*s*,7*s*)-adamantan-1-yl)-2-(4-ethynylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amin (11g)**

In einem verschließbaren Vial wurden 1-Adamantylisocyanid (300 mg, 1.86 mmol, 1.00 Äq.), 2-Aminopyrazin (175 mg, 1.86 mmol, 1.00 Äq.), 4-Ethynylbenzaldehyd (242 mg, 1.86 mmol, 1.00 equiv.) und Trichloressigsäure (18.2 mg, 112 μmol , 1.00 Äq.) vorgelegt, in 10 mL Methanol gelöst und für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11g** als gelber (562 mg, 154 μmol , 82%) Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

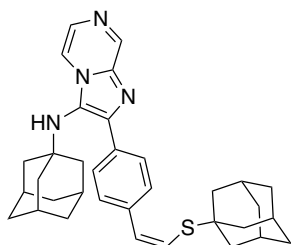
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 8.98$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.01 – 7.95 (m, 2H, H_{Ar}), 7.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62 – 7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 3.16 (s, 1H, CH), 3.06 (s, 1H, NH), 1.96 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H, CH), 1.60 – 1.51 (m, 8H, CH_2), 1.51 – 1.42 (m, 4H, CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 143.7$ (+, CH, C_{Ar}), 141.4 (C_q), 137.6 (C_q), 134.9 (C_q), 132.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 129.1 (+, CH, C_{Ar}), 128.2 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 124.4 (C_q), 121.8 (C_q), 116.5 (+, CH, C_{Ar}), 78.2 (C_q), 57.5 (C_q), 44.1 (–, 3C, CH_2), 36.1 (–, 3C, CH_2), 29.8 (+, 3C, CH). Nicht sichtbar: $\text{CH}_{\text{Dreifachbindung}}$.

IR (ATR, cm^{-1}) $\tilde{\nu} = 3335$ (w), 3170 (s), 2897 (vs), 2846 (vs), 1537 (m), 1492 (s), 1469 (m), 1446 (m), 1409 (w), 1390 (m), 1354 (vs), 1322 (s), 1305 (vs), 1293 (m), 1207 (s), 1184 (m), 1163 (w), 1120 (w), 1094 (m), 1072 (w), 1017 (w), 915 (m), 850 (vs), 813 (w), 785 (vs), 747 (vs), 697 (s), 670 (m), 635 (m), 609 (vs), 592 (m), 585 (s), 541 (vs), 514 (s), 499 (m), 470 (m), 443 (s), 425 (s), 416 (s), 404 (s), 391 (s), 382 (m).

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 371$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^{2+}$ (24), 370 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (76), 369 [M] $^+$ (100), 368 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (15), 367 [$\text{M} - \text{H}_2$] $^{2-}$ (27).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4$) calcd.: 369.2074, found: 369.2075.

***N*-((3*s*,5*s*,7*s*)-adamantan-1-yl)-2-(4-((*Z*)-2-(((3*s*,5*s*,7*s*)-adamantan-1-yl)thio)vinyl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amin (15)**

In einem Quarzglaskolben wurden *N*-((3*s*,5*s*,7*s*)-adamantan-1-yl)-2-(4-ethynylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amin (58.0 mg, 157 μmol , 1.00 equiv.) und 1-Adamantylthiol (31.9 mg, 189 μmol , 1.20 equiv.) in 2 mL DCM gelöst und für 24 h in einem UV-Reaktor umgesetzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **15** als leicht gelber (40.6 mg, 75.6 μmol , 48%) Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

Cis-Trans-Isomerengemisch:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.97 (s, 1H, *H*_{Ar}), 8.16 (dt, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.94 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H, *H*_{Ar}), 7.84 (dd, *J* = 4.7, 2.8 Hz, 3H, *H*_{Ar}), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, *H*_{Ar}), 7.07 – 6.96 (m, 1H, *CH*_{DB}), 6.72 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, *CH*_{DB}), 6.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, *CH*_{DB}), 6.49 (d, *J* = 3.39 11.2 Hz, 1H, *CH*_{DB}), 3.37 – 3.33 (s, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H, *NH*), 2.22 – 1.05 (m, 60H).

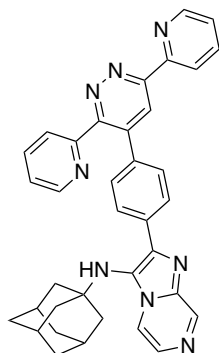
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (+, CH, *C*_{Ar}), 142.0 (*C*_q), 137.0 (*C*_q), 133.0 (*C*_q), 132.2 (*C*_q), 130.8 (*C*_q), 130.7 (+, CH, *C*_{Ar}), 128.9 (+, 2C, CH, *C*_{Ar}), 128.8 (+, CH, *C*_{Ar}), 128.7(+, CH, *C*_{Ar}), 128.4 (+, 2C, CH, *C*_{Ar}), 127.9 (+, 2C, CH, *C*_{Ar}), 125.9 (+, 2C, CH, *C*_{Ar}), 124.6 (+, CH, *C*_{Ar}), 124.1 (*C*_q), 122.0 (+, CH, *C*_{Ar}), 121.0 (+, CH, *C*_{Ar}), 116.5 (+, CH, *C*_{Ar}), 116.4 (+, CH, *C*_{Ar}), 44.0 (–, CH₂), 43.9 (–, 3C, CH₂), 43.7 (–, 3C, CH₂), 43.3 (–, 3C, CH₂), 36.2 (–, 3C, CH₂), 36.0 (–, 3C, CH₂), 29.8 (+, 3C, CH), 29.7 (–, 3C, CH₂), 29.6 (+, 3C, CH).

IR (ATR, cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3029 (w), 3007 (w), 2989 (w), 2951 (w), 2921 (m), 2887 (w), 2850 (w), 1894 (vw), 1679 (vs), 1643 (w), 1589 (w), 1553 (w), 1494 (w), 1483 (w), 1446 (w), 1431 (w), 1409 (w), 1349 (s), 1320 (w), 1296 (w), 1265 (vs), 1241 (m), 1203 (w), 1184 (m), 1176 (m), 1162 (m), 1126 (w), 1092 (w), 1065 (w), 1018 (w), 983 (w), 952 (w), 941 (w), 918 (w), 901 (s), 853 (vs), 805 (w), 793 (s), 730 (s), 710 (m), 686 (w), 647 (s), 615 (vs), 599 (s), 562 (w), 534 (w), 510 (vs), 492 (w), 458 (w), 397 (m), 385 (w).

MS (FAB, 3-NBA, %) *m/z* = 537 (15).

HRMS (FAB, [M]⁺, C₃₄H₄₁N₅³²S₁) calcd.: 537.3064, found: 537.3064.

***N*-((1*s*,3*s*)-adamantan-1-yl)-2-(4-(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amin (17)**



In einem verschließbaren Vial wurden 36.5 mg 3,6-(Dipyridyl)-1,2,4,5-tetrazin (155 μ mol, 1.00 Äq.) und 56,8 mg **11t** (155 μ mol, 1.00 Äq.) in 2 ml Toluol gelöst und für 24 h bei 110 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO₂, EtOAc/MeOH/NEt₃ 1:0:0.01 \rightarrow 1:2:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **17** (66.0 mg, 115 μ mol, 76%) als weißer Feststoff erhalten werden.

*R*_f = 0.71 (EtOAc/MeOH, 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 8.82 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 8.79 – 8.74 (m, 1H, *H*_{Ar}), 8.73 (s, 1H, *H*_{Ar}), 8.43 (dt, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 8.16 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.99 – 7.89 (m, 4H, *H*_{Ar}), 7.85 (d, *J* = 4.6 Hz 1H, *H*_{Ar}), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.43 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.40 – 7.33(m, 2H, *H*_{Ar}), 7.30 – 7.22(m, 1H, *H*_{Ar}), 3.09 (s, 1H, *NH*), 1.99 (s, 3H, *CH*), 1.64 – 1.46 (m, 12H, *CH*₂).

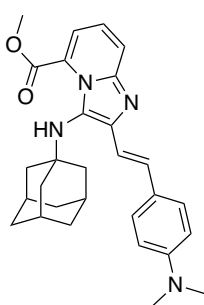
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 158.6 (*C*_q), 157.9 (*C*_q), 156.0 (*C*_q), 153.6 (*C*_q), 149.6 (+, CH, *C*_{Ar}), 149.2 (+, CH, *C*_{Ar}), 143.6 (+, CH, *C*_{Ar}), 141.5 (*C*_q), 140.4 (*C*_q), 137.5 (*C*_q), 137.4 (+, CH, *C*_{Ar}), 136.8 (+, CH, *C*_{Ar}), 134.6 (*C*_q), 129.2 (+, 2C, CH, *C*_{Ar}), 129.1 (+, CH, *C*_{Ar}), 128.3 (+, 2C, CH, *C*_{Ar}), 125.06 (+, CH, *C*_{Ar}), 125.0 (+, 2C, CH, *C*_{Ar}), 124.5 (*C*_q), 123.5 (+, CH, *C*_{Ar}), 122.2 (+, CH, *C*_{Ar}), 116.6 (+, CH, *C*_{Ar}), 57.6 (*C*_q), 44.1 (–, 3C, CH₂), 36.2 (–, 3C, CH₂), 29.8 (–, 3C, CH).

IR (ATR, cm^{-1}) $\tilde{\nu}$ = 3326 (w), 2922 (w), 2902 (s), 2846 (m), 1585 (w), 1574 (w), 1568 (w), 1541 (w), 1499 (w), 1490 (w), 1475 (w), 1451 (w), 1435 (w), 1409 (w), 1391 (s), 1368 (w), 1347 (s), 1317 (w), 1306 (m), 1286 (w), 1252 (w), 1213 (w), 1198 (w), 1186 (w), 1152 (w), 1122 (w), 1094 (w), 1037 (w), 1009 (w), 990 (m), 931 (w), 915 (w), 846 (s), 810 (w), 793 (vs), 779 (s), 754 (m), 745 (s), 730 (m), 710 (w), 683 (w), 656 (w), 616 (m), 611 (m), 584 (s), 535 (w), 511 (w), 493 (w), 455 (w), 436 (w), 401 (m), 382 (w) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) m/z = 578 [M + H₂]²⁺ (38), 577 [M + H]⁺ (100), 537 [M]⁺ (100).

HRMS (ESI⁺, [M + H]⁺, C₃₆H₃₃O₈) calcd.: 577.2828; found: 577.2814.

Methyl 3-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)amino)-2-((E)-4-(dimethylamino)styryl)imidazo[1,2-a]pyridin-5-carboxylat (11i)



In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 1-Adamantylisocyanid (620 μmol , 1.00 Äq.), 94.4 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (620 μmol , 1.00 Äq.), 109 mg 4-(Dimethylamino)zimtaldehyd (620 μmol , 1.00 Äq.) und 7.07 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (43.3 μmol , 0.07 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Pentan/EtOAc/NEt₃ 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11i** als oranger Feststoff (192 mg, 408 μmol , 66%) erhalten werden.

R_f = 0.19 (Pentan/EtOAc 2:1).

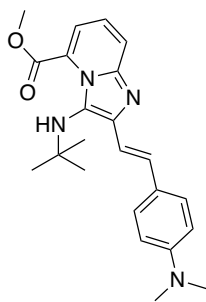
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 7.69 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (d, J = 16.3 Hz, 1H, CH_{DB}), 7.53 – 7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.17 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH_{DB}), 7.11 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.77 – 6.72 (m, 2H, H_{Ar}), 4.04 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 1H, NH), 2.98 (s, 6H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH), 1.58 – 1.43 (m, 12H, CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 163.6 (C_q), 150.2 (C_q), 143.5 (C_q), 142.2 (C_q), 130.0 (+, CH, C_{DB}), 128.0 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.4 (C_q), 126.7 (C_q), 126.5 (C_q), 121.8 (+, CH, C_{Ar}), 121.2 (+, CH, C_{Ar}), 118.6 (+, CH, C_{Ar}), 116.0 (+, CH, C_{DB}), 112.6 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 56.0 (C_q), 53.2 (+, CH₃), 43.9 (–, 3C, CH₂), 40.6 (+, 2C, CH₃), 36.4 (–, 3C, CH₂), 29.9 (+, 3C, CH).

IR (ATR, cm^{-1}) $\tilde{\nu}$ = 2897 (m), 2846 (m), 1711 (w), 1698 (m), 1602 (vs), 1541 (w), 1517 (s), 1489 (w), 1452 (w), 1432 (s), 1354 (s), 1305 (s), 1278 (vs), 1225 (m), 1217 (s), 1187 (vs), 1164 (vs), 1142 (vs), 1122 (vs), 1102 (s), 1085 (s), 1061 (m), 1014 (m), 972 (s), 945 (m), 924 (m), 915 (m), 816 (vs), 799 (s), 793 (s), 781 (m), 762 (s), 749 (vs), 725 (m), 698 (m), 684 (m), 646 (w), 639 (w), 605 (m), 589 (m), 562 (w), 533 (s), 523 (s), 487 (w), 462 (w), 452 (w), 431 (m), 412 (w), 401 (w), 382 (w) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 472 [M + H₂]²⁺ (22), 471 [M + H]⁺ (77), 470 [M]⁺ (100), 469 [M – H][–] (19), 441 [M²⁺ – C₄H₉] (10), 335 [M⁺ – C₄H₉].

HRMS (FAB, [M]⁺, C₂₉H₃₄O₂N₄) calcd.: 470.2676, found: 470.2674.

Methyl (*E*)-3-(*tert*-butylamino)-2-(4-(dimethylamino)styryl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (A2B1C5)

In einem verschließbaren Vial wurden 135 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (884 μmol , 1.00 Äq.), 154 mg 4-(Dimethylamino)zimtaldehyd (884 μmol , 1.00 Äq.) und 10.1 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (61.7 μmol , 0.07 Äq.) vorgelegt und in 10 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 100 μl *tert*-Butylisocyanid (73.5 mg, 884 μmol 1.00 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als roter Feststoff (264 mg, 672 μmol , 76%) erhalten werden.

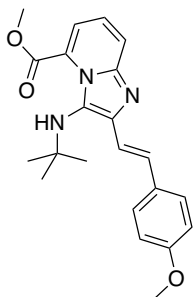
$R_f = 0.14$ (Pentan/EtOac 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 7.70$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_{DB}), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39 (dt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H H_{DB}), 7.13 – 7.06 (m, 1H, H_{Ar}), 6.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.03 (s, 3H, COOCH_3), 3.68 (s, 1H, NH), 2.98 (s, 6H, CH_3), 1.04 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 163.6$ (C_q), 150.2 (C_q), 143.5 (C_q), 142.1 (C_q), 130.2 (+, C), 127.9 (+, 2C), 127.7 (C_q), 127.4 (C_q), 126.4 (C_q), 121.9 (C_q), 121.2 (C_q), 118.7 (C_q), 115.8 (C_q), 112.6 (+, 2C), 55.8 (C_q), 53.2 (+, CH_3), 40.6 (+, 2C, CH_3), 30.3 (+, 3C, CH_3).

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 394$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^{2+}$ (18), 393 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (74), 392 [M] $^+$ (100), 391 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (16), 337 [$\text{M}^{2+} - \text{C}_4\text{H}_9$] (10), 336 [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$] (23), 335 [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$] (65).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_4$) calcd.: 392.2207, found: 392.2207.

Methyl (*E*)-3-(*tert*-butylamino)-2-(4-methoxystyryl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (A2B2C5)

In einem verschließbaren Vial wurden 135 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (884 μmol , 1.00 Äq.), 143 mg 4-(Methoxy)zimtaldehyd (884 μmol , 1.00 Äq.) und 10.1 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (61.7 μmol , 0.07 Äq.) vorgelegt und in 10 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 100 μl *tert*-Butylisocyanid (73.5 mg, 884 μmol 1.00 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als gelber Feststoff (247 mg, 617 μmol , 74%) erhalten werden.

$R_f = 0.74$ (EtOac).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 7.76$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, CH_{DB}), 7.60 – 7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48 – 7.44 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30 (s, 1H, H_{Ar}), 7.18 (ddd, $J = 9.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H, CH_{DB}), 6.98 – 6.93 (m, 2H, H_{Ar}), 4.09 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 3H, NH), 1.09 (s, 9H, CH_3).

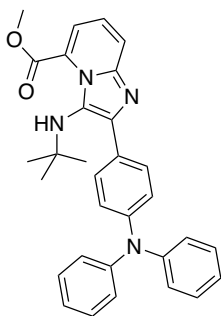
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 163.5 (C_q), 159.3 (C_q), 143.6 (C_q), 141.6 (C_q), 130.8 (C_q), 129.4 (+, CH, CH_{DB}), 182.2 (C_q), 182.0 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.6 (C_q), 122.1 (+, CH, C_{Ar}), 121.5 (+, CH, C_{Ar}), 118.9 (+, CH, C_{Ar}), 118.1 (+, CH, (+, CH, C_{DB}), 114.2 (+, 2C, CH), 55.8 (C_q), 55.5 (+, CH₃), 53.3 (+, CH₃), 30.3 (+, 3C, CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 2975 (w), 2951 (w), 1710 (vs), 1601 (m), 1572 (m), 1541 (w), 1509 (s), 1473 (w), 1462 (m), 1453 (m), 1439 (s), 1422 (m), 1361 (m), 1309 (m), 1290 (w), 1272 (vs), 1242 (vs), 1224 (vs), 1207 (s), 1193 (vs), 1174 (vs), 1137 (vs), 1120 (vs), 1058 (m), 1024 (vs), 976 (vs), 928 (m), 902 (m), 891 (m), 864 (m), 834 (vs), 812 (vs), 796 (vs), 781 (s), 765 (s), 755 (vs), 728 (vs), 700 (s), 671 (vs), 647 (m), 636 (s), 606 (vs), 577 (s), 551 (s), 533 (vs), 511 (vs), 496 (s), 470 (s), 449 (s), 428 (s), 424 (s), 415 (s), 399 (s), 377 (m) cm⁻¹.

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 381 [M + H₂]²⁺ (25), 380 [M + H]⁺ (97), 379 [M]⁺ (100), 324 [M²⁺ - C₄H₉] (19), 323 [M⁺ - C₄H₉] (38), 322 [M - C₄H₉] (61).

HRMS (FAB, [M]⁺, C₂₂H₂₅O₃N₃) calcd.: 379.1890, found: 379.1891.

Methyl 3-(*tert*-butylamino)-2-(4-(diphenylamino)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (A2B3C5)



In einem verschließbaren Vial wurden 135 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (884 μ mol, 1.00 Äq.), 242 mg 4-(Diphenylamino)benzaldehyd (884 μ mol, 1.00 Äq.) und 10.1 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (61.7 μ mol, 0.07 Äq.) vorgelegt und in 10 mL Methanol gelöst. Anschließend wurden 100 μ l *tert*-Butylisocyanid (73.5 mg, 884 μ mol 1.00 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Pentan/EtOAc/NEt₃ 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als gelber Feststoff (170 mg, 347 μ mol, 39%) erhalten werden.

R_f = 0.32 (0.48) (Pentan/EtOAc 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.22 – 8.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.23 (m, 5H), 7.13 (ddd, J = 8.5, 5.9, 1.4 Hz, 6H, H_{Ar}), 7.02 (tt, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.05 (s, 3H, CH₃), 3.51 (s, 1H, NH), 0.90 (s, 9H, CH₃).

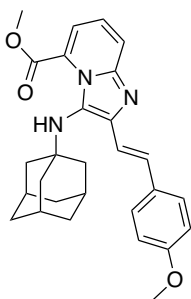
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 163.7 (C_q), 147.9 (2C, C_q), 147.2 (C_q), 142.8 (C_q), 142.0 (C_q), 129.5 (C_q), 129.4 (+, CH, C_{Ar}), 129.3 (+, CH, C_{Ar}), 127.7 (C_q), 126.7 (C_q), 124.5 (+, CH, C_{Ar}), 123.4 (+, CH, C_{Ar}), 122.9 (+, CH, C_{Ar}), 121.8 (+, CH, C_{Ar}), 121.5 (+, CH, C_{Ar}), 119.0 (+, CH, C_{Ar}), 56.4 (C_q), 53.2 (+, CH₃), 30.2 (+, 3C, CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3353 (w), 2955 (w), 2948 (w), 2924 (w), 1711 (s), 1585 (s), 1503 (m), 1483 (vs), 1438 (m), 1417 (w), 1390 (w), 1363 (m), 1327 (w), 1312 (m), 1268 (vs), 1213 (s), 1186 (s), 1174 (s), 1139 (vs), 1109 (s), 1075 (m), 1020 (m), 1000 (w), 982 (w), 969 (w), 952 (w), 935 (w), 924 (w), 919 (w), 892 (w), 871 (w), 843 (m), 826 (w), 796 (m), 772 (w), 749 (vs), 739 (s), 713 (w), 693 (vs), 656 (m), 637 (m), 622 (s), 609 (m), 592 (m), 582 (m), 544 (m), 520 (s), 509 (vs), 465 (m), 443 (m), 409 (s), 395 (w), 375 (m) cm⁻¹.

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 492 [M + H]⁺ (23), 491 [M]⁺ (100), 490 [M - H]⁻ (62), 435 [M⁺ - C₄H₉] (20), 434 [M - C₄H₉] (31), 433 [M⁻ - C₄H₉].

HRMS (FAB, $[M]^+$, $C_{31}H_{31}O_2N_4$) calcd.: 491.2442, found: 491.2443.

Methyl 3-(((3*s*,5*s*,7*s*)-adamantan-1-yl)amino)-2-((*E*)-4-methoxystyryl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (11k**)**



In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 1-Adamantylisocyanid (620 μ mol, 1.00 Äq.), 94.4 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (620 μ mol, 1.00 Äq.), 101 mg 4-(Methoxy)zimtaldehyd (620 μ mol, 1.00 Äq.) und 7.07 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (43.3 μ mol, 0.07 Äq.) vorgelegt, in 7 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11k** als oranger Feststoff (220 mg, 481 μ mol, 78%) erhalten werden.

R_f = 0.17 (Pentan/EtOAc 2:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ = 7.70 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H, CH_{DB}), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 – 7.15 (m, 1H, CH_{DB}), 7.15 – 7.10 (m, 1H, H_{Ar}), 6.94 – 6.89 (m, 2H, H_{Ar}), 4.05 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.68 (s, 1H, NH), 1.65 – 1.43 (m, 12H, CH_2).

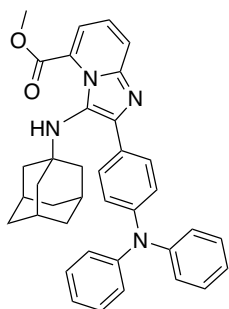
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ = 163.6 (C_q), 159.4 (C_q), 143.6 (C_q), 141.6 (C_q), 130.8 (C_q), 129.2 (+, CH, C_{Ar}), 128.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.6 (C_q), 127.2 (C_q), 122.1 (+, CH, C_{Ar}), 121.4 (+, CH, C_{Ar}), 118.8 (+, CH, C_{Ar}), 118.2 (+, CH, C_{Ar}), 114.3 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 56.0 (C_q), 55.5 (+, CH_3), 53.3 (+, CH_3), 43.9 (–, 3C, CH_2), 36.4 (–, 3C, CH_2), 29.9 (+, 3C, CH).

IR (ATR, cm^{-1}) $\tilde{\nu}$ = 2901 (m), 2842 (w), 1697 (s), 1602 (w), 1507 (m), 1489 (w), 1455 (w), 1432 (m), 1422 (w), 1367 (w), 1356 (w), 1305 (m), 1276 (vs), 1245 (vs), 1204 (m), 1173 (vs), 1143 (vs), 1122 (s), 1105 (s), 1085 (s), 1033 (s), 1018 (m), 975 (s), 942 (w), 924 (m), 915 (w), 894 (w), 861 (w), 822 (s), 795 (s), 772 (m), 752 (vs), 725 (s), 686 (m), 647 (w), 639 (w), 606 (m), 592 (m), 569 (w), 524 (vs), 476 (w), 462 (m), 450 (m), 422 (m), 411 (w), 402 (w), 384 (w) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 459 $[M + H_2]^{2+}$ (29), 458 $[M + H]^+$ (94), 457 $[M]^+$ (100), 456 $[M - H]^-$ (11).

HRMS (FAB, $[M]^+$, $C_{28}H_{31}O_3N_3$) calcd.: 457.2360, found: 457.2362.

Methyl 3-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)amino)-2-(4-(diphenylamino)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-5-carboxylat (11q)



In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 1-Adamantylisocyanid (620 μmol , 1.00 Äq.), 94.4 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (620 μmol , 1.00 Äq.), 170 mg 4-(Diphenylamino)benzaldehyd (620 μmol , 1.00 Äq.) und 7.07 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (43.3 μmol , 0.07 Äq.) vorgelegt, in 7 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11q** als oranger Feststoff (234 mg, 412 μmol , 66%) erhalten werden.

$R_f = 0.32$ (Pentan/EtOAc 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 8.26 - 8.16$ (m, 2H, H_{Ar}), 7.72 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.21 (m, 4H, H_{Ar}), 7.17– 7.09 (m, 7H, H_{Ar}), 7.05 – 6.98 (m, 2H, H_{Ar}), 4.06 (s, 3H, CH_3), 3.45 (s, 1H, NH), 1.96 – 1.80 (m, 3H, CH), 1.54 – 1.42 (m, 12H, CH_2).

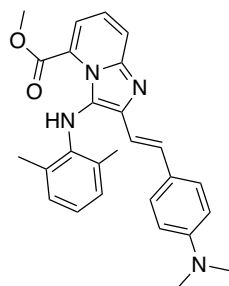
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 163.7$ (C_q), 147.9 (2C, C_q), 147.2 (C_q), 142.8 (C_q), 141.9 (C_q), 129.6 (C_q), 129.5 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 129.3 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 127.7 (C_q), 125.7 (C_q), 124.5 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 123.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 122.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 121.7 (+, CH, C_{Ar}), 121.5 (+, CH, C_{Ar}), 118.9 (+, CH, C_{Ar}), 56.8 (C_q), 53.2 (+, C, CH_3), 43.8 (–, 3C, CH), 36.4 (–, 3C, CH_2), 29.9 (+, 3C, CH).

IR (ATR, cm^{-1}) $\tilde{\nu} = 3350$ (w), 2921 (m), 2901 (m), 2847 (w), 1703 (m), 1589 (m), 1503 (m), 1485 (s), 1463 (m), 1449 (m), 1432 (m), 1415 (w), 1364 (w), 1357 (w), 1333 (w), 1309 (s), 1276 (vs), 1265 (vs), 1234 (m), 1210 (s), 1187 (s), 1179 (s), 1143 (vs), 1115 (s), 1103 (m), 1091 (m), 1071 (m), 1023 (m), 999 (w), 984 (w), 966 (w), 948 (w), 928 (w), 905 (w), 892 (w), 841 (m), 824 (m), 790 (s), 779 (w), 747 (vs), 725 (m), 708 (w), 696 (vs), 666 (m), 633 (w), 622 (m), 609 (m), 601 (m), 582 (m), 569 (m), 533 (s), 524 (s), 509 (vs), 463 (w), 456 (w), 442 (m), 422 (m), 408 (m), 391 (m), 381 (w) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 570$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^{2+}$ (36), 569 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100), 568 [M] $^+$ (97), 433 [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{15}$] (30).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_4$) calcd.: 568.2833, found: 568.2831.

**Methyl-(E)-2-(4-(dimethylamino)styryl)-3-((2,6-dimethylphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine-5-carboxylate
(A2B1C3)**



In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 1-Isocyano-3,5-dimethylbenzene (763 μmol , 1.00 Äq.), 116 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (763 μmol , 1.00 Äq.), 138 mg 4-(Diphenylamino)benzaldehyd (763 μmol , 1.00 Äq.) und 16.4 mg 2,2,2-Trichloroessigsäure (43.3 μmol , 0.07 Äq.) vorgelegt, in 7 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als

dunkelroter (276 mg, 627 μmol , 82%) Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.23$ (Pentan/EtOAc 2:1).

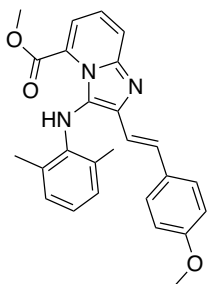
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 7.73$ (dd, $J = 8.9, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_{DB}), 7.14 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.11 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_{DB}), 5.76 (s, 1H, NH), 3.99 (s, 3H, CH_3), 2.94 (s, 6H, CH_3), 2.01 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 164.0$ (C_q), 150.1 (C_q), 142.4 (C_q), 140.6 (C_q), 136.0 (C_q), 130.2 (+, CH, C_{DB}), 129.8 (+, CH, C_{Ar}), 129.2 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.7 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 126.2 (C_q), 125.6 (C_q), 125.6 (C_q), 123.1 (+, CH, C_{Ar}), 121.0 (+, CH, C_{Ar}), 120.8 (+, CH, C_{Ar}), 118.8 (2C, C_q), 113.6 (+, CH, C_{DB}), 112.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 53.3 (+, CH_3), 40.6 (+, 2C, CH_3), 18.3 (+, 2C, CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}) $\tilde{\nu} = 2946$ (w), 2917 (w), 2895 (w), 2851 (w), 1690 (s), 1599 (s), 1557 (w), 1538 (m), 1519 (s), 1473 (vs), 1436 (s), 1358 (s), 1329 (m), 1316 (m), 1276 (vs), 1235 (s), 1186 (vs), 1164 (vs), 1142 (vs), 1094 (s), 1067 (s), 1037 (m), 1023 (m), 1003 (m), 986 (m), 969 (vs), 948 (s), 931 (m), 895 (w), 875 (w), 847 (w), 805 (vs), 776 (vs), 745 (vs), 714 (s), 708 (s), 684 (m), 630 (m), 594 (w), 588 (w), 571 (w), 518 (s), 507 (s), 483 (m), 460 (m), 446 (m), 435 (s), 418 (s), 407 (m), 398 (m), 390 (m), 375 (m) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 442$ [$M + H_2$] $^{2+}$ (14), 441 [$M + H$] $^+$ (61), 440 [M] $^+$ (100), 439 [$M - H$] $^-$ (10).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $C_{27}H_{28}O_2N_4$) calcd.: 440.2207, found: 440.2209.

Methyl (E)-3-((2,6-dimethylphenyl)amino)-2-(4-methoxystyryl)imidazo[1,2-a]pyridin-5-carboxylat (A2B2C3)

In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 1-Isocyano-3,5-dimethylbenzene (766 μmol , 1.00 Äq.), 116 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (765 μmol , 1.00 Äq.), 124 mg 4-(Methoxy)benzaldehyd (765 μmol , 1.00 Äq.) und 12.5 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (43.3 μmol , 0.07 Äq.) vorgelegt, in 7 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als roter Feststoff (283 mg, 662 μmol , 87%) erhalten werden.

$R_f = 0.21$ (Pentan/EtOac 2:1).

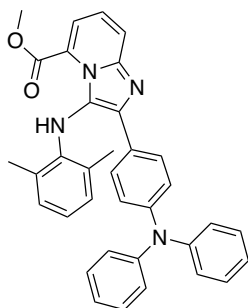
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 7.74$ (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_{DB}), 7.15 (dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.79 – 6.75 (m, 2H, H_{Ar}), 6.15 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_{DB}), 5.83 (s, 1H, NH), 4.00 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 163.9$ (C_q), 159.2 (C_q), 142.4 (C_q), 140.5 (C_q), 135.1 (C_q), 130.5 (C_q), 130.0 (2C, C_q), 129.4 (+, CH, C_{DB}), 129.2 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 126.2 (C_q), 125.8 (C_q), 123.8 (+, CH, C_{Ar}), 121.3 (+, CH, C_{Ar}), 121.1 (+, CH, C_{Ar}), 119.0 (+, CH, C_{Ar}), 115.9 (+, CH, C_{DB}), 114.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 55.4 (+, CH_3), 53.4 (+, CH_3), 18.2 (+, 2C, CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}) $\tilde{\nu} = 2948$ (w), 2934 (w), 2915 (w), 1734 (w), 1701 (w), 1638 (w), 1596 (s), 1574 (m), 1536 (m), 1507 (s), 1473 (s), 1435 (s), 1374 (w), 1323 (m), 1278 (vs), 1244 (vs), 1205 (s), 1190 (s), 1170 (vs), 1139 (vs), 1108 (vs), 1060 (s), 1023 (vs), 962 (s), 931 (m), 854 (m), 820 (s), 789 (s), 765 (vs), 749 (vs), 711 (s), 686 (m), 660 (m), 637 (m), 599 (s), 569 (m), 523 (s), 486 (s), 475 (m), 463 (s), 452 (m), 435 (m), 422 (m), 414 (m), 408 (m), 391 (m), 381 (m) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 429$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^+$ (16), 428 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (65), 427 [M] $^+$ (100), 426 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (7).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3$) calcd.: 427.1890, found: 427.1889.

Methyl 3-((2,6-dimethylphenyl)amino)-2-(4-(diphenylamino)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-5-carboxylat (A2B3C3)

In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 1-Isocyano-3,5-dimethylbenzene (762 μmol , 1.00 Äq.), 116 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (762 μmol , 1.00 Äq.), 208 mg 4-(Diphenylamino)benzaldehyd (762 μmol , 1.00 Äq.) und 12.5 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (76.2 μmol , 0.07 Äq.) vorgelegt, in 7 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als dunkelroter Feststoff (395 mg, 733 μmol , 96%) erhalten werden.

$R_f = 0.34$ (Pentan/EtOac 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 7.81 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 – 7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21 (td, J = 9.0, 7.3 Hz, 5H, H_{Ar}), 7.02 – 6.95 (m, 6H, H_{Ar}), 6.89 – 6.83 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.81 (s, 1H, NH), 3.95 (s, 3H, CH_3), 1.81 (s, 6H, CH_3).

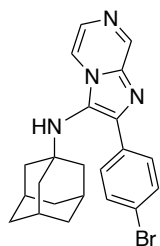
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 163.9 (C_q), 147.8 (2C, C_q), 147.0 (C_q), 142.0 (C_q), 140.0 (C_q), 137.9 (C_q), 129.2 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 129.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 128.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.7 (C_q), 127.1 (2C, C_q), 126.2 (C_q), 124.4 (C_q), 124.2 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 123.6 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 122.7 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 121.6 (+, CH, C_{Ar}), 121.4 (+, CH, C_{Ar}), 121.3 (+, CH, C_{Ar}), 119.0 (+, CH, C_{Ar}), 53.3 (+, CH_3), 18.4 (+, 2C, CH_3).

IR (ATR, cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 2949 (w), 1701 (m), 1588 (s), 1506 (s), 1485 (vs), 1473 (vs), 1448 (m), 1436 (m), 1422 (m), 1392 (w), 1374 (w), 1322 (s), 1273 (vs), 1227 (m), 1191 (vs), 1179 (s), 1157 (vs), 1136 (vs), 1105 (m), 1075 (m), 1024 (m), 996 (w), 962 (w), 922 (w), 888 (w), 839 (m), 789 (w), 749 (vs), 694 (vs), 636 (m), 620 (s), 598 (w), 584 (w), 548 (w), 533 (w), 507 (vs), 483 (m), 462 (m), 456 (m), 441 (m), 431 (w), 422 (w), 408 (m), 381 (m) cm⁻¹.

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 540 [M + H₂]²⁺ (27), 539 [M + H]⁺ (85), 538 [M]⁺ (100).

HRMS (FAB, [M]⁺, C₃₅H₃₀O₂N₄) calcd.: 538.2363, found: 538.2365.

N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-amin (**11h**)



In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 1-Adamantylisocyanid (620 μ mol, 1.00 Äq.), 59.0 mg 2-Aminopyrazin (620 μ mol, 1.00 Äq.), 115 mg 4-Bromobenzaldehyd (620 μ mol, 1.00 Äq.) und 10.1 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (62.0 μ mol, 0.07 Äq.) vorgelegt, in 6 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Pentan/EtOAc/NEt₃ 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11h** als weißer Feststoff (178 mg, 420 μ mol, 68%) erhalten werden.

R_f = 0.41 (EtOac).

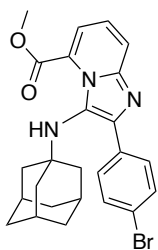
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.13 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.92 – 7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 – 7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 3.03 (s, 1H, NH), 1.99 – 1.92 (m, 3H, CH), 1.63 – 1.41 (m, 12H, CH_2).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 143.6 (+, CH, C_{Ar}), 141.2 (C_q), 137.5 (C_q), 133.4 (C_q), 131.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 129.9 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 129.1 (+, CH, C_{Ar}), 124.1 (C_q), 122.4 (C_q), 116.5 (+, CH, C_{Ar}), 57.5 (C_q), 44.2 (–, 3C, CH_2), 36.1 (–, 3C, CH_2), 29.8 (+, 3C, CH).

IR (ATR, cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3320 (w), 2914 (m), 2888 (s), 2846 (m), 1693 (w), 1536 (w), 1486 (w), 1468 (w), 1445 (w), 1383 (w), 1364 (w), 1353 (vs), 1320 (m), 1303 (s), 1293 (w), 1261 (w), 1205 (m), 1183 (w), 1169 (w), 1162 (w), 1119 (w), 1095 (m), 1072 (m), 1018 (w), 1007 (m), 912 (w), 837 (s), 824 (m), 813 (w), 783 (vs), 751 (w), 741 (s), 714 (m), 696 (w), 652 (w), 642 (w), 635 (w), 608 (s), 589 (s), 510 (vs), 483 (w), 467 (w), 441 (s), 422 (w), 408 (m), 377 (vs) cm⁻¹.

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 426/424 [M + H]⁺ (18/47), 425/423 [M]⁺ (66/96).

HRMS (FAB, [M]⁺, C₂₂H₂₄N₄⁷⁹Br) calcd.: 423.1179, found: 423.1181.

Methyl 3-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)amino)-2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (11c)

In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 1-Adamantylisocyanid (620 μmol , 1.00 Äq.), 94.4 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (620 μmol , 1.00 Äq.), 115 mg 4-Bromobenzaldehyd (620 μmol , 1.00 Äq.) und 10.1 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (62.0 μmol , 0.07 Äq.) vorgelegt, in 6 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11c** als orangefester Feststoff (244 mg, 509 μmol , 82%) erhalten werden.

$R_f = 0.77$ (EtOAc).

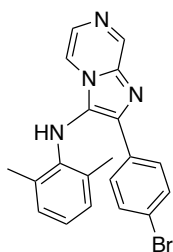
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 8.31 - 8.23$ (m, 2H, H_{Ar}), 7.74 (dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 – 7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.15 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.06 (s, 3H, CH_3), 3.56 (s, 1H, NH), 1.94 – 1.83 (m, 3H, CH), 1.53 – 1.31 (m, 12H, CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 163.5$ (C_q), 142.9 (C_q), 140.8 (C_q), 134.3 (C_q), 131.3 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 130.2 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.9 (C_q), 126.3 (C_q), 122.1 (+ CH, C_{Ar}), 121.9 (+ CH, C_{Ar}), 121.6 (C_q), 119.5 (+, CH, C_{Ar}), 57.0 (C_q), 53.3 (+, CH_3), 43.8 (–, 3C, CH_2), 36.3 (–, 3C, CH_2), 29.8 (+, 3C, CH).

IR (ATR, cm^{-1}) $\tilde{\nu} = 3346$ (w), 2922 (w), 2894 (s), 2843 (m), 1706 (s), 1485 (w), 1468 (w), 1448 (w), 1435 (m), 1401 (w), 1367 (w), 1354 (w), 1305 (m), 1273 (vs), 1230 (m), 1217 (s), 1191 (m), 1183 (m), 1139 (vs), 1118 (s), 1102 (s), 1089 (s), 1074 (s), 1054 (m), 1018 (w), 1009 (s), 987 (w), 955 (w), 943 (w), 925 (m), 892 (w), 846 (vs), 829 (m), 813 (w), 789 (vs), 779 (m), 748 (vs), 727 (s), 717 (s), 704 (w), 679 (w), 662 (w), 643 (m), 626 (w), 609 (m), 598 (m), 582 (m), 569 (m), 548 (m), 528 (w), 520 (m), 504 (s), 459 (w), 449 (w), 439 (w), 422 (w), 402 (m), 380 (m) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 483/481$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (17/79), 482/480 [M] $^+$ (69/85), 479 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (63).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3^{79}\text{Br}$) calcd.: 480.1281, found: 480.1279.

2-(4-bromophenyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amin (A1B4C3)

In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 2,6-Dimethyl-phenylisocyanid (762 μmol , 1.00 Äq.), 72.5 mg 2-Aminopyrazin (762 μmol , 1.00 Äq.), 141 mg 4-Bromobenzaldehyd (762 μmol , 1.00 Äq.) und 12.5 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (76.2 μmol , 0.1 Äq.) vorgelegt, in 7 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als hellgelber Feststoff (202 mg, 513 μmol , 67%) erhalten werden.

$R_f = 0.46$ (EtOAc 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.02 – 7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69 (d, J = 4.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.89 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.45 (s, 1H, NH), 1.99 (s, 6H, CH₃).

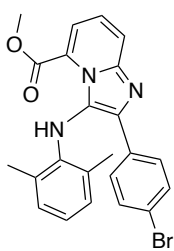
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 143.7 (+, CH, C_{Ar}), 139.0 (2C, C_q), 138.0 (C_q), 136.4 (C_q), 131.9 (C_q), 131.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 130.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 129.7(+, CH, C_{Ar}), 128.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 126.7 (2C, C_q), 122.9 (C_q), 122.7 (+, CH, C_{Ar}), 115.3 (+, CH, C_{Ar}), 18.6 (+, 2C, CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 1541 (m), 1492 (w), 1469 (vs), 1441 (m), 1425 (w), 1402 (m), 1388 (m), 1377 (m), 1347 (s), 1317 (w), 1288 (m), 1262 (w), 1215 (s), 1169 (w), 1098 (w), 1086 (m), 1071 (w), 1020 (m), 1010 (s), 990 (w), 911 (m), 843 (vs), 826 (s), 789 (vs), 759 (vs), 737 (m), 727 (vs), 714 (s), 703 (m), 671 (m), 654 (m), 628 (w), 602 (vs), 584 (s), 551 (w), 531 (w), 516 (m), 504 (s), 466 (w), 453 (w), 443 (w), 429 (w), 409 (vs), 399 (s) cm⁻¹.

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 396/394 (28/65) [M + H]⁺, 395/393 [M]⁺ (56/100), 392 [M – H]⁻ (22).

HRMS (FAB, [M]⁺, C₂₀H₁₈N₄⁷⁹Br) calcd.: 393.0709, found: 393.0707.

Methyl 2-(4-bromophenyl)-3-((2,6-dimethylphenyl)amino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (A2B4C3)



In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg 2,6-Dimethyl-phenylisocanid (762 μ mol, 1.00 Äq.), 116 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (762 μ mol, 1.00 Äq.), 141 mg 4-Bromobenzaldehyd (762 μ mol, 1.00 Äq.) und 12.5 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (76.2 μ mol, 0.1 Äq.) vorgelegt, in 7 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Pentan/EtOAc/NEt₃ 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als roter Feststoff (317 mg, 704 μ mol, 92%) erhalten werden.

R_f = 0.38 (Pentan/EtOac 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 7.81 (dd, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (tt, J = 9.1, 1.9 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.32 – 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.68 – 6.60 (m, 1H, H_{Ar}), 5.84 (s, 1H, NH), 3.92 (s, 3H, CH₃), 1.79 (s, 6H, CH₃).

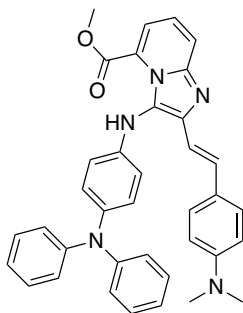
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 163.8 (C_q), 142.0 (C_q), 139.5 (C_q), 136.8 (C_q), 132.0 (C_q), 130.9 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 129.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 129.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 126.6 (C_q), 126.6 (2C, C_q), 124.7 (C_q), 121.9 (+, CH, C_{Ar}), 121.9 (+, CH, C_{Ar}), 121.6 (C_q), 121.6 (+, CH, C_{Ar}), 119.2 (+, CH, C_{Ar}), 53.4 (+, CH₃), 18.4 (+, 2C, CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹) $\tilde{\nu}$ = 3350 (w), 1706 (vs), 1543 (w), 1494 (m), 1475 (s), 1452 (m), 1435 (m), 1320 (m), 1273 (vs), 1255 (m), 1239 (w), 1201 (s), 1190 (s), 1153 (vs), 1136 (vs), 1101 (w), 1072 (w), 1007 (m), 837 (s), 795 (m), 762 (w), 748 (vs), 735 (m), 493 (w) cm⁻¹.

MS (FAB, 3-NBA, %) m/z = 452/450 (68/75) [M + H]⁺, 451/449 (93/100) [M]⁺.

HRMS (FAB, [M]⁺, C₂₃H₂₀O₂N₃⁷⁹Br) calcd.: 449.0733, found: 449.0736.

Methyl (*E*)-2-(4-(dimethylamino)styryl)-3-((4-(diphenylamino)phenyl)amino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-5-carboxylate (11k**)**



In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg 4-Isocyano-N,N-diphenylanilin (185 μmol , 1.00 Äq.), 28.1 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (185 μmol , 1.00 Äq.), 32.4 mg 4-(Dimethylamino)zimtaldehyd (185 μmol , 1.00 Äq.) und 3.02 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (18.5 μmol , 0.1 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11k** als orangegelber Feststoff (81.9 mg, 141 μmol , 76%) erhalten werden.

$R_f = 0.17$ (Pentan/EtOac 2:1).

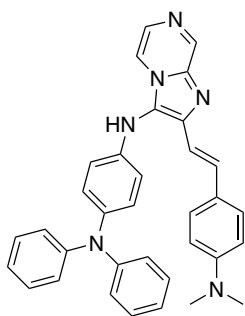
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 7.76$ (dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_{DB}), 7.48 – 7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.18 (dt, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 5H, H_{Ar}), 7.05 – 6.96 (m, 5H, 4 H_{Ar} , 1 H_{DB}), 6.96 – 6.85 (m, 4H, H_{Ar}), 6.74 – 6.64 (m, 2H), 6.48 – 6.39 (m, 2H, H_{Ar}), 5.74 (s, 1H, NH), 3.85 (s, 3H, CH_3), 2.99 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 163.1$ (C_q), 150.5 (C_q), 148.3 (2C, C_q), 144.0 (C_q), 141.9 (C_q), 141.8 (C_q), 140.1 (C_q), 132.1 (+, CH, C_{DB}), 129.1 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 128.2 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.4 (C_q), 125.8 (C_q), 122.8 (+, CH, C_{Ar}), 122.8 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 122.0 (C_q), 121.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 121.1 (+, CH, C_{Ar}), 117.4 (+, CH, C_{Ar}), 115.2 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 113.9 (+, CH, C_{DB}), 112.5 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 53.3 (+, CH_3), 40.6 (+, 2C, CH_3).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3293 (w), 3279 (w), 3269 (w), 3261 (w), 3030 (w), 2999 (w), 2978 (w), 2946 (w), 2915 (w), 2907 (w), 2890 (w), 2883 (w), 2849 (w), 2795 (w), 1717 (m), 1601 (vs), 1585 (s), 1557 (m), 1547 (w), 1506 (vs), 1486 (vs), 1459 (m), 1448 (m), 1429 (s), 1402 (w), 1354 (s), 1312 (s), 1266 (vs), 1244 (vs), 1217 (s), 1186 (vs), 1164 (vs), 1136 (vs), 1120 (vs), 1111 (s), 1103 (s), 1071 (s), 1060 (s), 1028 (m), 1000 (m), 967 (s), 945 (s), 926 (m), 912 (m), 897 (w), 854 (w), 826 (m), 809 (vs), 759 (s), 747 (vs), 724 (s), 691 (vs), 637 (m), 613 (s), 586 (m), 565 (m), 510 (vs), 504 (vs), 487 (s), 465 (s), 448 (s), 431 (s), 424 (s), 409 (s), 404 (s), 382 (s) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 581$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^{2+}$ (24), 580 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (72), 579 [M] $^+$ (100), 578 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (22).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_5$) calcd.: 579.2629, found: 579.2628.

(E)-N1-(2-(4-(dimethylamino)styryl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-N4,N4-diphenylbenzene-1,4-diamin (11f)

In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg 4-Isocyano-N,N-diphenylanilin (185 μmol , 1.00 Äq.), 17.6 mg 2-Aminopyrazin (185 μmol , 1.00 Äq.), 32.4 mg 4-(Dimethylamino)zimtaldehyd (185 μmol , 1.00 Äq.) und 3.02 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (18.5 μmol , 0.1 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11f** als gelber Feststoff (60.0 mg, 115 μmol ,

62%) erhalten werden.

$R_f = 0.36$ (EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 9.01$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.77 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_{DB}), 7.47 – 7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 – 7.17 (m, 4H, H_{Ar}), 7.06 – 6.98 (m, 6H, 5 H_{Ar} , 1 H_{DB}), 6.97 – 6.88 (m, 3H, H_{Ar}), 6.73 – 6.67 (m, 2H, H_{Ar}), 6.54 – 6.47 (m, 2H, H_{Ar}), 5.50 (s, 1H, NH), 2.99 (s, 6H, CH_3).

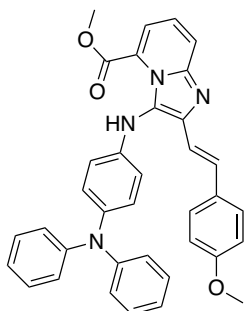
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 150.7$ (C_q), 148.2 (2C, C_q), 142.9 (+, CH, C_{Ar}), 142.0 (C_q), 140.9 (C_q), 140.4 (C_q), 138.3 (C_q), 133.4 (+, CH, C_{Ar}), 129.4 (+, CH, C_{Ar}), 129.2 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 128.3 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 127.5 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 125.1 (C_q), 123.2 (+, 3C, CH, C_{Ar}), 122.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 120.2 (C_q), 115.7 (+, CH, C_{Ar}), 115.0 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 112.6 (+, CH, C_{Ar}), 112.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 40.5 (+, 2C, CH_3).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3288 (w), 3278 (w), 2919 (w), 2912 (w), 2891 (w), 1601 (vs), 1585 (vs), 1557 (m), 1543 (s), 1521 (s), 1506 (vs), 1490 (vs), 1459 (s), 1442 (m), 1432 (s), 1414 (m), 1401 (m), 1363 (s), 1344 (vs), 1324 (vs), 1303 (s), 1292 (vs), 1262 (vs), 1239 (vs), 1231 (vs), 1207 (vs), 1188 (vs), 1167 (vs), 1143 (s), 1108 (m), 1074 (m), 1067 (m), 1020 (m), 966 (vs), 950 (m), 912 (w), 826 (m), 809 (vs), 786 (vs), 756 (s), 745 (vs), 724 (m), 711 (m), 690 (vs), 660 (w), 613 (vs), 599 (s), 586 (m), 523 (vs), 504 (vs), 489 (m), 459 (m), 446 (m), 415 (s), 407 (s), 399 (s), 384 (m), 377 (m) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 524$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^{2+}$ (24), 523 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (72), 522 [M] $^+$ (100), 521 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (22).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6$) calcd.: 522.2526, found: 522.2528.

Methyl(*E*)-3-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphan-12-ylamino)-2-(4-(dimethylamino)styryl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (A2B2C2)



In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg 4-Isocyano-N,N-diphenylanilin (185 μmol , 1.00 Äq.), 28.1 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (185 μmol , 1.00 Äq.), 30.0 mg 4-(Methoxy)zimtaldehyd (185 μmol , 1.00 Äq.) und 3.02 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (18.5 μmol , 0.1 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung als oranger Feststoff (31.0 mg, 54.7 μmol , 30%) erhalten werden.

$R_f = 0.74$ (EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 7.78$ (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, CH_{DB}), 7.51 – 7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 – 7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.19 (ddd, $J = 15.6, 8.7, 7.2$ Hz, 5H, CH_{DB}), 7.07 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.02 – 6.95 (m, 4H, H_{Ar}), 6.96 – 6.84 (m, 6H, H_{Ar}), 6.47 – 6.41 (m, 2H, H_{Ar}), 5.76 (s, 1H, NH), 3.86 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3).

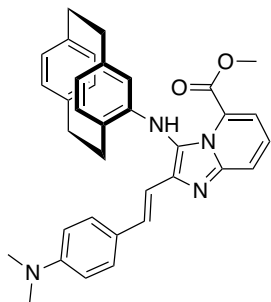
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 163.0$ (C_q), 159.7 (C_q), 148.2 (2C, C_q), 144.0 (C_q), 141.7 (C_q), 141.2 (C_q), 140.2 (C_q), 131.3 (+, CH, C_{DB}), 130.3 (C_q), 129.1 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 128.3 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.5 (C_q), 123.1 (+, CH, C_{Ar}), 122.8 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 122.5 (C_q), 121.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 121.3 (+, CH, C_{Ar}), 117.6 (+, CH, C_{Ar}), 116.2 (+, CH, C_{DB}), 115.2 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 114.2 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 55.5 (+, 2C, CH_3), 53.4 (+, 2C, CH_3).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3349 (w), 3058 (w), 3031 (w), 3003 (w), 2951 (w), 2924 (m), 2853 (w), 1725 (m), 1604 (m), 1585 (s), 1551 (w), 1506 (vs), 1487 (vs), 1436 (m), 1424 (m), 1398 (w), 1364 (w), 1319 (s), 1309 (s), 1273 (vs), 1242 (vs), 1205 (vs), 1171 (vs), 1139 (vs), 1108 (s), 1079 (m), 1028 (vs), 967 (s), 928 (m), 912 (m), 891 (w), 856 (m), 820 (vs), 790 (s), 749 (vs), 731 (s), 693 (vs), 637 (m), 615 (s), 605 (m), 569 (m), 514 (vs), 506 (vs), 466 (s), 458 (s), 446 (s), 424 (s), 411 (s), 397 (s), 377 (s) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 568$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^{2+}$ (24), 567 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (72), 566 [M] $^+$ (100), 565 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (22).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_4$) calcd.: 566.2312, found: 566.2310.

Methyl(*E*)-3-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphan-12-ylamino)-2-(4-(dimethylamino)styryl)-1,8a-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (11q)



In einem verschließbaren Vial wurden 60.0 mg [2.2]Paracyclophanisocyanid (257 μmol , 1.00 Äq.), 39.1 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (257 μmol , 1.00 Äq.), 45.1 mg 4-(Dimethylamino)zimtaldehyd (257 μmol , 1.00 Äq.) und 4.20 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (25.7 μmol , 0.1 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung

11q als oranger Feststoff (113 mg, 208 μmol , 81%) erhalten werden.

$R_f = 0.36$ (EtOAc).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 7.73$ (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.67 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_{DB}), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_{DB}), 7.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.13 (dd, $J = 8.7, 7.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.72 – 6.65 (m, 2H, H_{Ar}), 6.56 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.45 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.30 (dd, $J = 7.9, 3.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.13 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.71 (s, 1H, NH), 4.98 (s, 1H, H_{Ar}), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.30 – 3.09 (m, 3H, H_{Pc}), 2.95 (s, 6H, CH_3), 2.91 – 2.72 (m, 4H, H_{Pc}), 2.58 (ddd, $J = 12.2, 9.5, 4.9$ Hz, 1H, H_{Pc}).

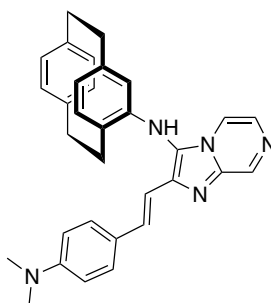
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 162.8$ (C_q), 150.4 (C_q), 143.9 (C_q), 143.6 (C_q), 141.7 (C_q), 139.3 (C_q), 139.1 (2C, C_q), 135.6 (+, CH, C_{Ar}), 133.2 (+, CH, C_{Ar}), 132.9 (+, CH, C_{Ar}), 131.9 (+, CH, C_{DB}), 131.7 (+, CH, C_{Ar}), 128.1 (+, CH, C_{Ar}), 127.7 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.2 (C_q), 125.9 (C_q), 125.6 (C_q), 124.5 (+, CH, C_{Ar}), 123.0 (C_q), 122.7 (+, CH, C_{Ar}), 120.9 (+, CH, C_{Ar}), 120.0 (+, CH, C_{Ar}), 117.5 (+, CH, C_{Ar}), 113.8 (+, CH, C_{DB}), 112.6 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 53.2 (+, CH_3), 40.5 (+, 2C, CH_3), 35.3 (–, CH_2), 35.1 (–, CH_2), 33.8 (–, CH_2), 32.2 (–, CH_2).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3356 (m), 2934 (w), 2924 (w), 2901 (w), 2854 (w), 1721 (s), 1601 (vs), 1555 (m), 1543 (s), 1520 (vs), 1503 (s), 1438 (m), 1414 (m), 1361 (vs), 1317 (s), 1282 (vs), 1248 (w), 1232 (m), 1221 (s), 1186 (vs), 1169 (vs), 1143 (vs), 1128 (s), 1084 (w), 1065 (m), 1030 (w), 972 (vs), 948 (m), 929 (m), 871 (w), 803 (vs), 766 (w), 751 (vs), 737 (m), 717 (s), 662 (s), 628 (w), 564 (m), 535 (m), 514 (s), 479 (s), 460 (w), 436 (s), 421 (w) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 544$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^{2+}$ (24), 543 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (76), 542 [M] $^+$ (100), 541 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (15).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_4$) calcd.: 542.2676, found: 542.2675.

(*E*)-*N*-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12-yl)-2-(4-(dimethylamino)styryl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amin (11d)



In einem verschließbaren Vial wurden 60.0 mg [2.2]Paracyclophanisocyanid (257 μmol , 1.00 Äq.), 24.5 mg 2-Aminopyrazin (257 μmol , 1.00 Äq.), 45.1 mg 4-(Dimethylamino)zimtaldehyd (257 μmol , 1.00 Äq.) und 4.20 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (25.7 μmol , 0.1 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 ,

Pentan/EtOAc/NEt₃ 5:1:0.01 → 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11d** als gelber Feststoff (116 mg, 240 μmol, 93%) erhalten werden.

$R_f = 0.77$ (EtOAc).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) $\delta = 8.97$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_{DB}), 7.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_{DB}), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.61 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.49 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.45 (s, 1H, H_{Ar}), 5.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, NH), 3.27 – 3.17 (m, 2H, H_{Ar}), 3.05 (ddd, $J = 14.2, 8.8, 2.9$ Hz, 2H, H_{PC}), 2.97 (s, 6H, H_{PC}), 2.96 – 2.60 (m, 6H, CH_3).

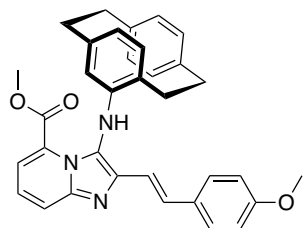
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) $\delta = 150.7$ (C_q), 142.7 (+, CH, C_{Ar}), 142.3 (C_q), 142.1 (C_q), 141.7 (C_q), 139.4 (C_q), 139.0 (C_q), 138.1 (C_q), 136.3 (+, CH, C_{DB}), 133.4 (+, CH, C_{Ar}), 133.2 (+, CH, C_{Ar}), 133.1 (C_q), 131.9 (+, CH, C_{Ar}), 129.0 (+, CH, C_{Ar}), 128.2 (+, CH, 2C, C_{Ar}), 127.6 (+, CH, C_{Ar}), 125.1 (+, CH, C_{Ar}), 125.1 (+, CH, C_{Ar}), 124.9 (+, CH, C_{Ar}), 120.8 (C_q), 120.3 (+, CH, C_{Ar}), 115.9 (+, CH, C_{Ar}), 112.5 (+, CH, C_{DB}), 112.5 (+, CH, C_{Ar}), 40.5 (+, 2C, CH_3), 35.3 (–, CH_2), 35.1 (–, CH_2), 34.0 (–, CH_2), 32.1 (–, CH_2).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3359 (w), 2925 (w), 2891 (w), 2850 (w), 2809 (w), 1601 (vs), 1568 (m), 1555 (m), 1538 (s), 1519 (vs), 1500 (s), 1485 (m), 1459 (w), 1442 (m), 1431 (m), 1412 (s), 1346 (vs), 1326 (m), 1286 (s), 1255 (m), 1228 (s), 1208 (s), 1183 (vs), 1167 (vs), 1123 (m), 1084 (m), 1062 (m), 1018 (w), 1003 (w), 992 (w), 959 (s), 945 (s), 931 (m), 898 (m), 873 (m), 807 (s), 795 (m), 783 (s), 747 (vs), 715 (vs), 681 (m), 656 (s), 596 (s), 585 (s), 560 (m), 521 (s), 511 (vs), 486 (s), 465 (m), 452 (m), 431 (m), 421 (m), 399 (s) cm⁻¹.

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 487$ [M + H₂]²⁺ (29), 486 [M + H]⁺ (87), 485 [M]⁺ (100), 484 [M – H]⁻ (30).

HRMS (FAB, [M]⁺, C₃₂H₃₁N₅) calcd.: 485.2574, found: 485.2576.

(E)-N-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12-yl)-2-(4-methoxystyryl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-amin (**11o**)



In einem verschließbaren Vial wurden 60.0 mg [2.2]Paracyclophanisocyanid (257 μmol, 1.00 Äq.), 39.1 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (257 μmol, 1.00 Äq.), 41.7 mg 4-(Methoxy)zimtaldehyd (257 μmol, 1.00 Äq.) und 4.20 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (25.7 μmol, 0.1 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter

verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Pentan/EtOAc/NEt₃ 5:1:0.01 → 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11o** als orangeroter Feststoff (119 mg, 224 μmol, 87%) erhalten werden.

$R_f = 0.16$ (Pentan/EtOAc 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) $\delta = 7.75$ (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.67 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_{DB}), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.25 – 7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.15 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.92 – 6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 6.56 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.44 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.35 – 6.25 (m, 2H, H_{DB}, H_{Ar}), 6.15 (dd, $J = 7.7,$

1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.72 (s, 1H, NH), 5.00 (s, 1H, H_{Ar}), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.28 – 3.10 (m, 3H, H_{Pc}), 2.97 – 2.70 (m, 4H, H_{Pc}), 2.60 (ddd, $J = 12.0, 9.5, 4.7$ Hz, 1H, H_{Pc}).

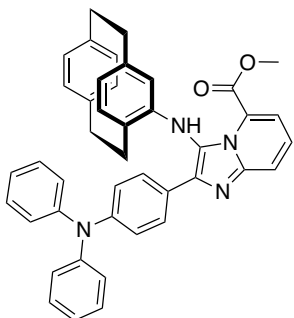
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) $\delta = 171.3$ (C_q), 162.8 (C_q), 159.6 (C_q), 143.9 (C_q), 143.5 (C_q), 141.8 (C_q), 139.3 (C_q), 139.1 (C_q), 135.7 (+, CH, C_{DB}), 133.3 (+, CH, C_{Ar}), 132.9 (+, CH, C_{Ar}), 131.8 (+, CH, C_{Ar}), 131.0 (+, CH, C_{DB}), 130.3 (C_q), 128.1 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 127.6 (+, CH, C_{Ar}), 127.2 (C_q), 125.8 (C_q), 124.7 (+, CH, C_{Ar}), 123.6 (C_q), 122.9 (+, CH, C_{Ar}), 121.1 (+, CH, C_{Ar}), 120.2 (+, CH, C_{Ar}), 117.8 (+, CH, C_{Ar}), 116.2 (+, CH, C_{Ar}), 114.4 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 55.4 (+, CH_3), 53.3 (+, CH_3), 35.3 (–, CH_2), 35.1 (–, CH_2), 33.8 (–, CH_2), 32.2 (–, CH_2).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3371 (w), 2946 (w), 2924 (m), 2851 (w), 2837 (w), 1715 (vs), 1604 (m), 1571 (w), 1548 (m), 1507 (vs), 1456 (w), 1438 (m), 1418 (s), 1364 (w), 1320 (m), 1281 (vs), 1247 (vs), 1207 (vs), 1181 (vs), 1173 (vs), 1140 (vs), 1109 (m), 1084 (m), 1031 (vs), 990 (w), 966 (s), 928 (m), 907 (w), 890 (w), 873 (m), 858 (w), 819 (vs), 795 (vs), 768 (w), 752 (vs), 732 (s), 717 (vs), 656 (s), 637 (m), 606 (w), 599 (w), 586 (w), 568 (s), 518 (s), 487 (s), 462 (m), 443 (m), 416 (m), 399 (m), 384 (m) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 531$ [$M + H_2$] $^{2+}$ (34), 530 [$M + H$] $^+$ (100), 529 [M] $^+$ (97), 528 [$M - H$] $^-$ (14).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $C_{34}H_{31}O_3N_3$) calcd.: 529.2360, found: 529.2359.

Methyl 3-(1,4(1,4)-dibenzencyclohexaphan-12-ylamino)-2-(4-(diphenylamino)phenyl)-1,8a-dihydroimidazo[1,2- α]pyridin-5-carboxylat (11m)



In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg [2.2]Paracyclophanisocyanid (429 μmol , 1.00 Äq.), 65.2 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (429 μmol , 1.00 Äq.), 117 mg 4-(Diphenylamino)benzaldehyd (429 μmol , 1.00 Äq.) und 7.00 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (25.7 μmol , 0.1 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung

11m als inkarnat-hellbrauner Feststoff (71.0 mg, 111 μmol , 26%) erhalten werden.

$R_f = 0.33$ (Pentan/EtOAc 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 8.05 - 7.98$ (m, 2H, H_{Ar}), 7.80 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 - 7.14 (m, 8H, H_{Ar}), 7.11 - 7.06 (m, 4H, H_{Ar}), 6.98 (ddt, $J = 8.6, 7.2, 1.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.69 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.47 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.36 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.06 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.82 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.72 (s, 1H, NH), 4.76 - 4.61 (m, 1H, H_{Ar}), 3.69 (s, 3H, CH_3), 3.13 - 2.97 (m, 3H, H_{Pc}), 2.90 - 2.63 (m, 4H, H_{Pc}), 2.56 - 2.39 (m, 1H, H_{Pc}).

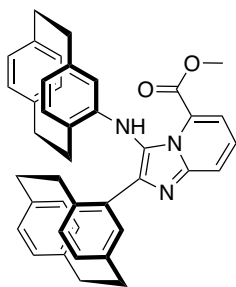
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 162.6$ (C_q), 148.1 (C_q), 147.8 (2C, C_q), 143.2 (C_q), 143.0 (C_q), 141.4 (C_q), 139.0 (C_q), 138.9 (C_q), 135.6 (+, CH, C_{Ar}), 132.9 (+, CH, C_{Ar}), 132.6 (+, CH, C_{Ar}), 131.9 (+, CH, C_{Ar}), 129.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 129.3 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 128.9 (+, CH, C_{Ar}), 127.7 (C_q), 125.5 (C_q), CQ 124.6 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 124.5 (+, CH, C_{Ar}), 123.6 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 123.0 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 122.6 (+, CH, C_{Ar}), 122.2 (C_q), 121.6 (+, CH, C_{Ar}), 117.7 (C_q), 60.5 (C_q), 53.2 (+, CH_3), 35.3 (-, CH_2), 35.1 (-, CH_2), 33.7 (-, CH_2), 32.3 (-, CH_2).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3377 (w), 2948 (w), 2925 (w), 1742 (m), 1711 (s), 1587 (m), 1562 (w), 1493 (vs), 1485 (s), 1459 (w), 1438 (w), 1422 (w), 1411 (w), 1388 (w), 1370 (w), 1357 (w), 1316 (s), 1282 (vs), 1237 (vs), 1215 (vs), 1197 (m), 1162 (s), 1106 (w), 1092 (w), 1077 (w), 1047 (w), 1024 (w), 892 (w), 874 (w), 864 (w), 841 (w), 795 (m), 751 (vs), 730 (w), 720 (m), 694 (vs), 674 (w), 660 (m), 650 (w), 636 (w), 625 (m), 609 (w), 579 (w), 535 (w), 509 (s), 482 (m), 465 (w), 435 (m), 411 (w), 398 (w), 387 (w), 378 (w) cm^{-1} .

MS (FAB, 3-NBA, %) $m/z = 643$ [$\text{M} + \text{H}_2$] $^{2+}$ (10), 642 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (41), 641 [M] $^+$ (100), 640 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (83).

HRMS (FAB, [M] $^+$, $\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_4$) calcd.: 641.2911, found: 641.2910.

Methyl-2-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphan-12-yl)-3-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphan-12-ylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-carboxylat (11n)



In einem verschließbaren Vial wurden 100 mg [2.2]Paracyclophanisocyanid (429 μmol , 1.00 Äq.), 65.2 mg Methyl-6-aminopyridine-2-carboxylat (429 μmol , 1.00 Äq.), 101 mg [2.2]Paracyclophanaldehyd (429 μmol , 1.00 Äq.) und 7.00 mg 2,2,2-Trichloressigsäure (25.7 μmol , 0.1 Äq.) vorgelegt, in 5 mL Methanol gelöst und für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/EtOAc/ NEt_3 5:1:0.01 \rightarrow 0:1:0.01) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **11n** als orange Feststoff (242.0 mg,

400 μmol , 93%) Feststoff erhalten werden.

Isomer 1

$R_f = 0.59$ (Pentan/EtOAc 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 7.95$ (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H H_{Ar}), 7.20 (dd, $J = 8.9, 7.0$ Hz, 1H H_{Ar}), 7.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.65 – 6.57 (m, 3H, H_{Ar}), 6.49 – 6.39 (m, 2H, H_{Ar}), 6.36 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.21 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.94 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.61 (s, 1H, NH), 4.68 (s, 1H, H_{Ar}), 3.76 (s, 3H, CH_3), 3.31 – 2.95 (m, 7H, H_{Pc}), 2.87 – 2.35 (m, 7H, H_{Pc}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = 162.8$ (C_q), 142.7 (C_q), 142.1 (C_q), 140.8 (C_q), 140.3 (C_q), 139.4 (C_q), 139.1 (C_q), 139.1 (C_q), 138.8 (C_q), 138.7 (C_q), 135.4 (+, CH, C_{Ar}), 135.2 (+, CH, C_{Ar}), 134.0 (+, CH, C_{Ar}), 133.5 (+, CH, C_{Ar}), 133.3 (+, CH, C_{Ar}), 132.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 132.6 (C_q), 132.4 (+, CH, C_{Ar}), 132.3 (+, CH, C_{Ar}), 132.2 (+, CH, C_{Ar}), 131.7 (+, CH, C_{Ar}), 128.0 (+, CH, C_{Ar}), 127.1 (C_q), 125.1 (2C, C_q), 123.9 (+, CH, C_{Ar}), 123.2 (C_q), 122.0 (+, CH, C_{Ar}), 121.6 (+, CH, C_{Ar}), 121.3 (+, CH, C_{Ar}), 118.1 (+, CH, C_{Ar}), 53.1 (+, CH_3), 35.7(–, CH_2), 35.6(–, CH_2), 35.4(–, CH_2), 35.2(–, CH_2), 34.9(–, CH_2), 34.6(–, CH_2), 33.4(–, CH_2), 32.3(–, CH_2).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2942 (w), 2922 (m), 2850 (w), 1711 (vs), 1619 (w), 1594 (w), 1567 (w), 1541 (w), 1526 (w), 1499 (m), 1483 (w), 1438 (m), 1422 (w), 1409 (s), 1360 (m), 1322 (s), 1276 (vs), 1245 (m), 1198 (vs), 1143 (vs), 1120 (m), 1088 (m), 1069 (w), 1045 (w), 1030 (w), 993 (w), 963 (w), 939 (w), 928 (w), 898 (m), 875 (w), 839 (m), 813 (w), 795 (vs), 749 (vs), 718 (vs), 696 (m), 683 (w), 659 (m), 636 (s), 618 (m), 586 (w), 578 (w), 537 (w), 513 (vs), 484 (m), 458 (m), 445 (m), 421 (m), 411 (m), 382 (m) cm^{-1} .

MS (ESI^+ , %) $m/z = 604$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (12), 603 [M] $^+$ (44), 602 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ (100).

HRMS (ESI^+ , [M] $^+$, $\text{C}_{41}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$) calcd.: 603.2886; found: 602.2825.

Isomer 2

$R_f = 0.38$ (Pentan/EtOac 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta = \delta$ 8.01 – 7.92 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (s, 1H, H_{Ar}), 7.19 (s, 1H, H_{Ar}), 6.84 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.71 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.67 – 6.59 (m, 3H, H_{Ar}), 6.51 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.30 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.20 (ddd, $J = 8.1, 4.3, 1.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.95 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.55 (s, 1H, NH), 5.18 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.31 (s, 1H, H_{Ar}), 3.63 (s, 3H, CH_3), 3.41 – 3.05 (m, 6H, H_{PC}), 3.04 – 2.89 (m, 4H, H_{PC}), 2.74 – 2.52 (m, 4H, H_{PC}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) $\delta =$ 162.5 (C_q), 144.6 (C_q), 143.8 (C_q), 143.2 (C_q), 141.4 (C_q), 139.7 (C_q), 139.7 (C_q), 139.6 (C_q), 138.8 (C_q), 138.5 (C_q), 138.4 (C_q), 135.3 (+, CH, C_{Ar}), 135.2 (+, CH, C_{Ar}), 134.0 (+, CH, C_{Ar}), 133.9 (+, CH, C_{Ar}), 133.3 (+, CH, C_{Ar}), 133.1 (C_q), 132.8 (+, CH, C_{Ar}), 132.5 (+, CH, C_{Ar}), 132.4 (+, CH, C_{Ar}), 132.2 (+, CH, C_{Ar}), 132.1 (+, CH, C_{Ar}), 131.8 (+, CH, C_{Ar}), 129.1 (+, CH, C_{Ar}), 127.7 (C_q), 125.2 (C_q), 124.0 (+, CH, C_{Ar}), 122.4 (C_q), 122.3 (+, CH, C_{Ar}), 121.8 (+, CH, C_{Ar}), 119.3 (+, CH, C_{Ar}), 117.3 (+, CH, C_{Ar}), 53.1 (+, CH_3), 35.7 (–, CH_2), 35.6 (–, CH_2), 35.5 (–, CH_2), 35.1 (–, CH_2), 35.0 (–, CH_2), 34.7 (–, CH_2), 33.5 (–, CH_2), 32.4 (–, CH_2).

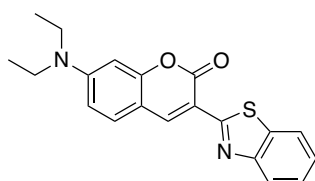
IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3353 (w), 2941 (w), 2921 (m), 2891 (w), 2850 (m), 1700 (s), 1545 (w), 1502 (m), 1435 (m), 1412 (s), 1361 (m), 1312 (m), 1279 (vs), 1255 (m), 1196 (vs), 1143 (vs), 1116 (w), 1094 (w), 1085 (w), 904 (w), 874 (w), 863 (w), 843 (w), 823 (w), 798 (s), 764 (m), 751 (vs), 717 (vs), 700 (w), 687 (w), 659 (s), 633 (w), 615 (w), 605 (w), 578 (w), 560 (w), 513 (s), 489 (s) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) $m/z = 605$ [$\text{M} + \text{H}_2$]²⁺ (37), 604 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ (79), 603 [M]⁺ (47), 602 [$\text{M} - \text{H}$][–] (100).

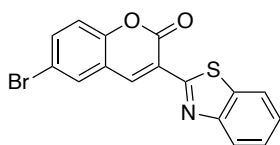
HRMS (ESI⁺, [M]⁺, $\text{C}_{41}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$) calcd.: 603.2886; found: 602.2830.

Cumarine**Allgemeine Reaktionsvorschrift der Cumarin-Farbstoffe**

Angelehnt an die Synthese von Cumarin 6 nach einer Literaturvorschrift wurden die in dieser Arbeit verwendeten Cumarin-Farbstoffe synthetisiert.^[117]

Cumarin 6 (27a)

Dieser Farbstoff wurde kommerziell erhalten und nicht selbst synthetisiert.

3-Benzothiazol-6-bromcumarin (27d)

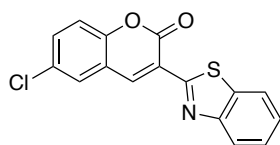
In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg Ethyl-2-(2-benzothiazolyl)acetat (226 μmol , 1.00 Äq.) und 45.4 mg 5-Bromsalicylaldehyd (226 μmol , 1.00 Äq.) in 2 mL Methanol gelöst, mit 10 mol% Piperidin versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 67.8 mg der Titelverbindung **27d** (189 μmol , 84%) als gelber Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , ppm) δ = 9.02 (s, 1H, H_{Ar}), 8.09 (dt, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.02 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 159.7 (C_q), 153.2 (C_q), 153.0 (C_q), 140.4 (+, CH, C_{Ar}), 137.3 (C_q), 136.2 (+, CH, C_{Ar}), 131.9 (+, CH, C_{Ar}), 127.0 (+, CH, C_{Ar}), 126.0 (+, CH, C_{Ar}), 123.5 (+, CH, C_{Ar}), 122.2 (+, CH, C_{Ar}), 121.8 (C_q), 121.0 (C_q), 118.9 (+, CH, C_{Ar}), 118.0 (2C, C_q).

MS (ESI^+ , %) m/z = 360/358 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (44/43).

HRMS (ESI^+ , [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_9^{79}\text{BrNO}_2\text{S}$) calcd.: 357.9537; found: 357.9524.

3-Benzothiazol-6-chlorcumarin (27c)

In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg Ethyl-2-(2-benzothiazolyl)acetat (226 μmol , 1.00 Äq.) und 35.4 mg 5-Chlorsalicylaldehyd (226 μmol , 1.00 Äq.) in 2 mL Methanol gelöst, mit 10 mol% Piperidin versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im

Vakuum getrocknet. Es konnten 59.4 mg der Titelverbindung **27c** (189 μmol , 84%) als gelber Feststoff erhalten werden.

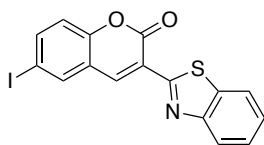
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, ppm) δ = 8.98 (s, 1H, H_{Ar}), 8.10 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO, ppm) δ = 159.4 (C_q), 159.3 (C_q), 152.6 (C_q), 152.3 (C_q), 140.1 (+, CH, C_{Ar}), 137.1 (C_q), 133.2 (+, CH, C_{Ar}), 130.6 (C_q), 128.5 (+, CH, C_{Ar}), 126.7 (+, CH, C_{Ar}), 125.8 (+, CH, C_{Ar}), 123.2 (+, CH, C_{Ar}), 121.9 (+, CH, C_{Ar}), 121.6 (C_q), 120.2 (C_q), 118.4 (+, CH, C_{Ar}).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1725 (vs), 1608 (w), 1555 (m), 1479 (s), 1431 (m), 1412 (m), 1315 (w), 1249 (m), 1237 (m), 1217 (s), 1190 (vs), 1164 (s), 1126 (w), 1086 (m), 1077 (w), 1062 (m), 973 (w), 955 (vs), 924 (w), 854 (w), 819 (m), 810 (s), 764 (vs), 732 (s), 710 (w), 698 (m), 611 (w), 568 (m), 560 (w), 545 (w), 524 (w), 513 (w), 500 (w), 475 (w), 445 (m), 402 (w) cm^{-1} .

MS (ESI^+ , %) m/z = 315 [$\text{M} + \text{H}_2$] 2 (36), 314 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (17), 313 [M] $^+$ (100).

HRMS (ESI^+ , [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClNO}_2\text{S}$) calcd.: 314.0043; found: 314.0034.

3-Benzothiazol-6-iodcumarin (27e)

In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg Ethyl-2-(2-benzothiazolyl)acetat (226 μmol , 1.00 Äq.) und 56.0 mg 5-Iodsalicylaldehyd (226 μmol , 1.00 Äq.) in 2 mL Methanol gelöst, mit 10 mol% Piperidin versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 82.5 mg der Titelverbindung **27e** (204 μmol , 90%) als gelber Feststoff erhalten werden.

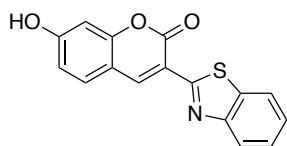
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, ppm) δ = 9.20 (s, 1H, H_{Ar}), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.03 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}).

Die Aufnahme eines $^{13}\text{C-NMR}$ s war aufgrund der schlechten Löslichkeit der Substanz nicht möglich.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO, ppm) δ = 153.0 (C_{q}), 142.0 (+, CH, C_{Ar}), 140.3 (+, CH, C_{Ar}), 138.1 (+, CH, C_{Ar}), 137.3 (C_{q}), 127.0 (+, CH, C_{Ar}), 126.0 (+, CH, C_{Ar}), 123.5 (+, CH, C_{Ar}), 122.2 (+, CH, C_{Ar}), 119.0 (+, CH, C_{Ar}).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3055 (w), 2966 (w), 1724 (vs), 1608 (w), 1595 (w), 1555 (m), 1477 (s), 1456 (w), 1431 (m), 1405 (m), 1332 (w), 1315 (m), 1248 (m), 1237 (m), 1217 (s), 1193 (s), 1183 (vs), 1163 (s), 1157 (s), 1128 (m), 1085 (s), 1067 (m), 1058 (m), 973 (m), 958 (s), 950 (s), 918 (m), 880 (w), 857 (w), 816 (m), 807 (s), 762 (vs), 731 (s), 710 (w), 697 (m), 639 (w), 632 (w), 606 (w), 591 (w), 569 (m), 555 (w), 543 (m), 523 (w), 509 (w), 500 (m), 489 (w), 475 (w), 443 (m), 401 (w) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) m/z = 406 [M + H]⁺ (6).

3-Benzothiazol-7-hydroxycumarin (27b)

In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg Ethyl-2-(2-benzothiazolyl)acetat (226 μmol , 1.00 Äq.) und 31.2 mg 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (226 μmol , 1.00 Äq.) in 2 mL Methanol gelöst, mit 10 mol% Piperidin versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 35.6 mg der Titelverbindung **27b** (121 μmol , 53%) als gelber Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, ppm) δ = 11.06 (s, 1H, OH), 9.14 (s, 1H, H_{Ar}), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 – 7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 7.48 – 7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 6.91 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 163.4 (C_{q}), 160.4 (C_{q}), 159.8 (C_{q}), 155.8 (C_{q}), 152.0 (C_{q}), 142.7 (+, CH, C_{Ar}), 135.6 (C_{q}), 132.0 (+, CH, C_{Ar}), 126.5 (+, CH, C_{Ar}), 125.0 (+, CH, C_{Ar}), 122.2 (+, CH, C_{Ar}), 122.1 (+, CH, C_{Ar}), 114.6 (C_{q}), 114.5 (+, CH, C_{Ar}), 111.5 (C_{q}), 102.0 (+, CH, C_{Ar}).

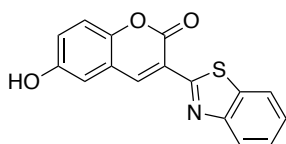
IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2928 (w), 2917 (w), 2874 (w), 2813 (w), 2745 (w), 2724 (w), 2687 (w), 2683 (w), 2669 (w), 2599 (w), 2571 (w), 1718 (vs), 1618 (s), 1598 (vs), 1589 (vs), 1561 (vs), 1517 (w), 1469 (vs), 1449 (vs), 1431 (s), 1385 (m), 1371 (s), 1346 (m), 1319 (m), 1299 (m), 1281 (w), 1258 (vs), 1237 (vs), 1197 (vs), 1169 (vs), 1135 (m), 1120 (vs), 1102 (m),

1067 (w), 1048 (w), 1016 (w), 992 (s), 958 (s), 866 (w), 847 (s), 807 (m), 766 (vs), 761 (vs), 734 (vs), 715 (m), 700 (m), 639 (m), 630 (m), 623 (w), 605 (m), 541 (w), 506 (vs), 462 (m), 443 (s), 398 (w), 381 (m) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) $m/z = 295 [M]^+$ (18), 294 [M – H][–] (100), 289 [M – H₂]^{2–} (26).

HRMS (ESI⁺, [M]⁺, C₁₆H₉NO₃S) calcd.: 295.0303; found: 295.0294.

3-Benzothiazol-6-hydroxycumarin (27f)



In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg Ethyl-2-(2-benzothiazolyl)acetat (226 μmol 1.00 Äq.) und 31.2 mg 2,5-Dihydroxybenzaldehyd (226 μmol , 1.00 Äq.) in 2 mL Methanol gelöst, mit 10 mol% Piperidin versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 48.0 mg der Titelverbindung **27f** (163 μmol , 72%) als gelber Feststoff erhalten werden.

¹H NMR (400 MHz, DMSO, ppm) $\delta = 9.94$ (s, 1H, OH), 9.15 (s, 1H, H_{Ar}), 7.57 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 – 7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H, H_{Ar}).

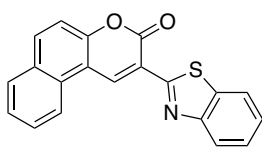
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) $\delta = 159.9$ (C_q), 159.6 (C_q), 154.3 (C_q), 151.9 (C_q), 146.9 (C_q), (+, CH, C_{Ar}), 136.0 (C_q), 126.7 (+, CH, C_{Ar}), 125.4 (+, CH, C_{Ar}), 122.5 (+, CH, C_{Ar}), 122.2(+, CH, C_{Ar}), 122.0 (+, CH, C_{Ar}), 119.4 (C_q), 119.2 (C_q), 117.2 (+, CH, C_{Ar}), 113.8 (+, CH, C_{Ar}).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3319 (m), 1676 (vs), 1560 (vs), 1492 (s), 1482 (s), 1455 (w), 1431 (w), 1373 (m), 1313 (vs), 1282 (s), 1272 (m), 1255 (m), 1234 (s), 1208 (vs), 1174 (m), 1128 (s), 1118 (m), 976 (s), 962 (m), 953 (m), 936 (w), 894 (w), 837 (s), 826 (m), 772 (s), 756 (vs), 725 (vs), 710 (m), 679 (w), 639 (m), 628 (m), 599 (s), 571 (vs), 543 (m), 528 (m), 507 (m), 459 (s), 441 (vs), 404 (s), 382 (s) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) $m/z = 295 [M]^+$ (17), 294 [M – H][–] (100).

HRMS (ESI⁺, [M]⁺, C₁₆H₉NO₃S) calcd.: 295.0303; found: 295.0259.

2-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-3H-benzo[f]chromen-3-on (27h)



In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg Ethyl-2-(2-benzothiazolyl)acetat (226 μmol , 1.00 Äq.) und 38.9 mg 2-Hydroxy-1-Naphthalaldehyd (226 μmol , 1.00 Äq.) in 2 mL Methanol gelöst, mit 10 mol% Piperidin versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es

konnten 20.1 mg der Titelverbindung **27h** (61,0 μmol , 27%) als gelber Feststoff erhalten werden.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) $\delta = 9.89$ (s, 1H, H_{Ar}), 8.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.19 – 8.06 (m, 2H, H_{Ar}), 7.98 (dd, $J = 17.9, 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.80 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (dd, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}).

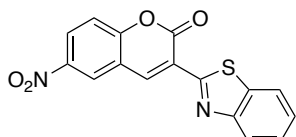
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) $\delta = 160.4$ (C_q), 160.2 (C_q), 154.3 (C_q), 152.7 (C_q), 137.6 (+, CH, C_{Ar}), 136.9 (C_q), 135.1 (+, CH, C_{Ar}), 130.6 (C_q), 129.7 (C_q), 129.3 (+, CH, C_{Ar}), 129.0 (+, CH, C_{Ar}), 126.8 (+, CH, C_{Ar}), 126.7 (+, CH, C_{Ar}), 125.5 (+, CH, C_{Ar}), 123.0 (+, CH, C_{Ar}), 122.4 (+, CH, C_{Ar}), 121.9 (+, CH, C_{Ar}), 119.1(C_q), 116.8 (+, CH, C_{Ar}), 113.8 (C_q).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1707 (vs), 1621 (m), 1555 (vs), 1510 (s), 1485 (m), 1455 (s), 1429 (m), 1392 (m), 1349 (m), 1317 (s), 1204 (vs), 1088 (m), 994 (m), 958 (vs), 938 (s), 868 (m), 823 (vs), 778 (s), 765 (vs), 759 (vs), 749 (vs), 728 (vs), 708 (s), 588 (s), 575 (s), 526 (s), 507 (m), 439 (m), 421 (m), 401 (s), 395 (s) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) m/z = 330 [M + H]⁺ (19).

HRMS (ESI⁺, [M + H]⁺, C₂₀H₁₂NO₂S) calcd.: 330.0589; found: 330.0577.

3-Benzothiazol-6-nitrocumarin (**27g**)



In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg Ethyl-2-(2-benzothiazolyl)acetat (226 μmol , 1.00 Äq.) und 37.8 mg 5-Nitrosalicylaldehyd (226 μmol , 1.00 Äq.) in 2 mL Methanol gelöst, mit 10 mol% Piperidin versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 51.9 mg der Titelverbindung **27g** (160 μmol , 71%) als grüner Feststoff erhalten werden.

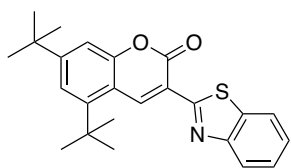
Die Aufnahme eines NMRs war aufgrund der schlechten Löslichkeit der Substanz nicht möglich.

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3055 (w), 1731 (vs), 1611 (s), 1568 (w), 1530 (vs), 1483 (m), 1455 (w), 1432 (w), 1425 (w), 1363 (w), 1343 (vs), 1316 (s), 1292 (w), 1251 (m), 1235 (w), 1227 (w), 1200 (vs), 1162 (w), 1129 (m), 1096 (m), 1091 (m), 1065 (m), 963 (vs), 943 (vs), 918 (w), 898 (w), 885 (m), 849 (m), 832 (m), 771 (vs), 762 (vs), 745 (vs), 732 (m), 721 (s), 711 (w), 698 (m), 646 (w), 618 (m), 571 (m), 554 (w), 544 (w), 537 (m), 511 (w), 459 (w), 445 (w), 407 (w), 397 (w) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) m/z = 325 [M + H]⁺ (39).

HRMS (ESI⁺, [M + H]⁺, C₁₆H₉N₂O₄S) calcd.: 325.0283; found: 359.0276.

3-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-5,7-di-tert-butyl-2H-chromen-2-on (**27i**)



In einem verschließbaren Vial wurden 50.0 mg Ethyl-2-(2-benzothiazolyl)acetat (226 μmol , 1.00 Äq.) und 47.2 mg 3,5-Di-tert-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd (226 μmol , 1.00 Äq.) in 2 mL Methanol gelöst, mit 10 mol% Piperidin versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 30.5 mg der Titelverbindung **27i** (78.1 μmol , 37%) als gelber Feststoff erhalten werden.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H, H_{Ar}), 8.09 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.99 (dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 – 7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 7.46 – 7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 1.57 (s, 9H, CH₃), 1.41 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (C_q), 160.0 (C_q), 152.7 (C_q), 150.9 (C_q), 147.7 (C_q), 143.1 (+, CH, C_{Ar}), 137.6 (C_q), 137.0 (C_q), 129.0 (+, CH, C_{Ar}), 126.5 (+, CH, C_{Ar}), 125.3 (+, CH, C_{Ar}), 124.1 (+, CH, C_{Ar}), 123.0 (+, CH, C_{Ar}), 121.9 (+, CH, C_{Ar}), 119.2 (C_q), 119.1 (C_q), 35.3 (C_q), 34.9 (C_q), 31.5 (+, 3C, CH₃), 30.1 (+, 3C, CH₃).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2952 (m), 2914 (w), 2907 (w), 2867 (w), 1714 (vs), 1613 (w), 1574 (s), 1482 (m), 1463 (m), 1441 (w), 1428 (w), 1394 (w), 1361 (m), 1315 (w), 1247 (w), 1197 (s), 1187 (vs), 1159 (w), 1095 (w), 1065 (w), 1037 (w), 1009

(s), 945 (s), 912 (m), 895 (w), 887 (w), 868 (w), 771 (m), 754 (vs), 725 (vs), 708 (w), 647 (w), 602 (w), 554 (m), 540 (w), 484 (w), 439 (w), 398 (w) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) m/z = 393 [M + H₂]²⁺ (24), 392 [M + H]⁺ (97), 334 [M⁺ - C₄H₉] (13).

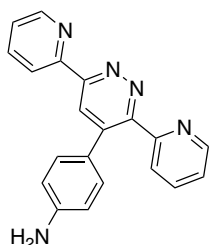
HRMS (ESI⁺, [M + H]⁺, C₂₄H₂₆NO₂S) calcd.: 392.1684; found: 359.1672.

Flavine:

Die in dieser Arbeit verwendeten Flavine wurden als Referenzen direkt von Dr. Mareen Stahlberger bezogen und die laserinduzierte Synthese mit diesen durchgeführt.^[62]

Cycloadditionen

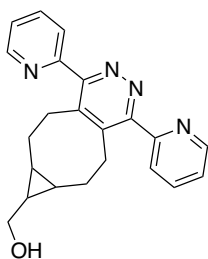
4-(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)anilin (**60**)



Die Verbindung **60** wurde gemäß dem von Constable et al.^[118] beschriebenen Verfahren synthetisiert. Die NMR-Spektren der hergestellten Verbindung stimmten mit der in der Literatur beschriebenen Verschiebungen überein.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.78 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.73 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (dt, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.40 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.63 – 6.55 (m, 2H), 3.80 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 158.5 (C_q), 157.7 (C_q), 156.7 (C_q), 153.8 (C_q), 149.5 (+, CH, C_{Ar}), 149.4 (+, CH, C_{Ar}), 147.1 (C_q), 140.5 (C_q), 137.3 (+, CH, C_{Ar}), 136.6 (+, CH, C_{Ar}), 130.5 (+, CH, C_{Ar}), 126.4 (C_q), 125.1 (+, CH, C_{Ar}), 124.9 (+, CH, C_{Ar}), 124.8 (+, CH, C_{Ar}), 123.3 (+, CH, C_{Ar}), 122.0 (+, CH, C_{Ar}), 115.0 (+, CH, C_{Ar}).

(1,4-di(pyridin-2-yl)-6,6a,7,7a,8,9-hexahydro-5H-cyclopropa[5,6]cycloocta[1,2-d]pyridazin-7-yl)methanol (61)

In einem verschließbaren Vial wurden 65.0 mg BCN-OH (389 μmol , 1.00 Äq.) und 156 mg 3,6-Dipyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrazin (658 μmol , 1.69 Äq.) in 5 ml DCM gelöst und über Nacht gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO₂, EtOAc/MeOH/NEt₃ 1:0:0.01 \rightarrow 1:2:0.01) des Rückstandes konnten 119 mg der Titelverbindung **61** (346 μmol , 89%) als weißer Feststoff erhalten werden.

R_f = 0.55 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

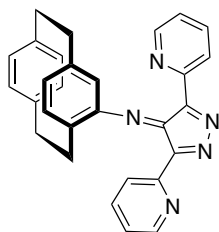
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.73 (ddd, J = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.96 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.88 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.81 – 3.71 (m, 2H, CH_2), 3.10 (d, J = 9.5 Hz, 4H, CH_2), 2.48 – 2.30 (m, 2H, CH), 1.65 (m, 4H, CH_2), 1.13 (s, 2H, CH , OH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 159.1 (2C, C_q), 157.1 (2C, C_q), 148.8 (+, 2C CH , C_{Ar}), 142.4 (2C, C_q), 137.0 (+, 2C CH , C_{Ar}), 125.1 (+, 2C CH , C_{Ar}), 123.4 (+, 2C, CH , C_{Ar}), 59.8 (–, CH_2), 29.9 (+, CH_2), 27.9 (+, CH_2).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3315 (m), 3302 (m), 1587 (s), 1567 (s), 1475 (m), 1385 (vs), 1074 (m), 1033 (vs), 1006 (m), 992 (s), 790 (vs), 742 (vs), 725 (s), 717 (s), 693 (m), 673 (vs), 612 (vs), 537 (m), 501 (m), 402 (vs) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) m/z = 360 [$M + H_2$]² (27), 359 [$M + H$]⁺ (100).

HRMS (ESI⁺, [$M + H$]⁺, C₂₂H₂₃N₄O) calcd.: 359.1872; found: 359.2664

N-(1,4(1,4)-dibenzacenaphthen-12-yl)-3,5-di(pyridin-2-yl)-4H-pyrazol-4-imin (66d)

Zu einer Lösung aus 80.6 mg 3,6-Di-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin (341 μmol / 1.00 Äq.) in 4 ml DCM wurden 79.6 mg [2.2]Paracyclophanisocyanid (341 μmol / 1.00 Äq) hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Reaktionsprodukt in DCM/Et₂O umkristallisiert. Die Titelverbindung **66d** konnte als roter Feststoff erhalten werden (111 mg/ 251 μmol / 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.77 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 – 7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.05 – 6.93 (m, 1H, H_{Ar}), 6.87 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.58 – 6.42 (m, 1H, H_{Ar}), 6.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.85 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.44 (s, 1H, H_{Ar}), 3.62 (td, J = 11.3, 5.1 Hz, 1H, H_{Pc}), 3.48 (t, J = 11.2 Hz, 1H, H_{Pc}), 3.12 (t, J = 11.6 Hz, 1H, H_{Pc}), 3.01 (dt, J = 9.7, 4.6 Hz, 2H, H_{Pc}), 2.73 (ddd, J = 14.9, 9.5, 5.6 Hz, 1H, H_{Pc}), 2.47 (td, J = 11.4, 5.1 Hz, 1H, H_{Pc}), 2.17 (ddd, J = 13.5, 8.8, 4.8 Hz, 1H, H_{Pc}).

Keine vollständige Zuordnung aufgrund von Zersetzung und/oder Diastereomergemisch.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 154.2, 149.5, 148.4, 147.8 (+, CH , C_{Ar}), 144.1 (+, CH , C_{Ar}), 140.4 (+, CH , C_{Ar}), 139.4 (+, CH , C_{Ar}), 138.5 (+, CH , C_{Ar}), 138.0 (+, CH , C_{Ar}), 137.7 (+, CH , C_{Ar}), 136.7 (+, CH , C_{Ar}), 136.0 (+, CH , C_{Ar}), 136.0 (+, CH , C_{Ar}), 133.6 (+, CH , C_{Ar}), 133.4 (+, CH , C_{Ar}), 132.7 (+, CH , C_{Ar}), 132.3 (+, CH , C_{Ar}), 131.7 (+, CH , C_{Ar}), 131.6 (+, CH , C_{Ar}),

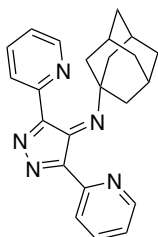
131.4 (+, CH, C_{Ar}), 130.6 (+, CH, C_{Ar}), 129.0, 127.6 (+, CH, C_{Ar}), 126.9 (+, CH, C_{Ar}), 124.3 (+, CH, C_{Ar}), 122.0, 121.6, 121.2, 119.0, 67.5, 35.6, 34.1, 34.00, 33.5, 32.7, 32.2, 31.8.

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 1618 (w), 1582 (m), 1506 (vs), 1469 (w), 1456 (m), 1446 (w), 1432 (s), 1422 (m), 1347 (m), 952 (vs), 875 (w), 793 (m), 766 (s), 748 (s), 737 (m), 713 (s), 686 (vs), 606 (w), 521 (m), 509 (m) cm^{-1} .

MS (ESI⁺, %) m/z = 443 [M + H₂]² (31), 442 [M + H]⁺ (100)

HRMS (ESI⁺, [M + H]⁺, C₂₉H₂₃N₅) calcd.: 442.2032; found: 442.2025.

***N*-(1*s*,3*s*)-adamantan-1-yl)-3,5-di(pyridin-2-yl)-4*H*-pyrazol-4-imin (66a)**



Zu einer Lösung aus 80.6 mg 3,6-Di-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin (341 μmol / 1.00 $\text{\AA}q.$) in 4 ml DCM wurden 55.0 mg 1-Adamantylisocyanid (341 μmol / 1.00 $\text{\AA}q.$) hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EtOAc 3:1 \rightarrow 0:1) des Rückstandes konnte die Titelverbindung **66a** (86.0 mg/ 233 μmol / 68%) als weißer Feststoff erhalten werden.

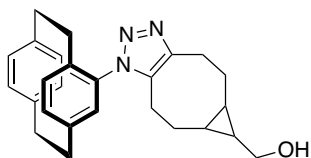
R_f = 0.29 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.77 (s, 2H, H_{Ar}), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 1.96 (q, J = 3.2 Hz, 3H, CH), 1.89 (d, J = 2.9 Hz, 6H, CH₂), 1.58 (m, 3H, CH₂), 1.45 (ddd, J = 15.0, 4.2, 2.3 Hz, 3H, CH₂).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 3051 (w), 2912 (vs), 2847 (s), 1587 (s), 1565 (w), 1548 (w), 1534 (w), 1463 (vs), 1449 (m), 1429 (vs), 1341 (w), 1312 (w), 1302 (w), 1147 (w), 1101 (w), 1086 (w), 989 (s), 805 (m), 781 (vs), 768 (vs), 747 (vs), 677 (w), 654 (vs), 635 (m), 609 (m), 514 (w), 483 (w), 469 (m), 399 (vs) cm^{-1} .

MS (MALDI-MS, DHB, C₂₃H₂₃N₅): 371 [M + H₂]², 370 [M + H]⁺.

(1-(1,4(1,4)-dibenzencyclohexaphan-12-yl)-1,4,5,5a,6,6a,7,8-octahydrocyclopropa[5,6]cycloocta[1,2-d][1,2,3]triazol-6-yl)methanol (50)



Eine Lösung aus 4-Azido[2.2]paracyclophan (60.0 mg/ 241 μmol / 1.00 $\text{\AA}q.$) und BCN-OH (39.8 mg/ 265 μmol / 1.10 $\text{\AA}q.$) in 4 mL THF wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, EtOAc/MeOH 1:0 \rightarrow 1:1) wurde die Titelverbindung (94.0 mg/ 235 μmol / 98%) als weißer Feststoff erhalten. Es wurde ein Gemisch aus den 1,4-disubstituierten **50a** und dem 1,5-disubstituierten **50b** Regioisomeren erhalten.

R_f = 0.7 (EtOAc/MeOH 1:1).

Isomerenmischung aus **50a** und **50b**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 7.00 (ddd, J = 7.5, 5.4, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.84 – 6.52 (m, 6H, H_{Ar}), 3.82 – 3.60 (m, 3H, CH₂), 3.38 – 2.81 (m, 10H, CH₂), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.67 – 2.43 (m, 3H), 2.39 – 2.25 (m, 2H, CH₂), 2.12 – 1.95 (m, 2H, CH₂), 1.77 – 1.46 (m, 6H, CH₂), 1.34 – 1.15 (m, 4H, CH), 1.15 – 0.99 (m, 2H, CH), 0.91 – 0.76 (m, 1H, OH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (C_q), 144.4 (C_q), 141.9 (C_q), 141.9 (C_q), 139.3 (C_q), 139.0 (C_q), 139.0 (C_q), 135.6 (+, CH, C_{Ar}), 135.6 (+, CH, C_{Ar}), 135.5 (C_q), 135.2 (C_q), 135.1 (+, CH, C_{Ar}), 135.1 (+, CH, C_{Ar}), 135.0 (C_q), 135.0 (C_q), 134.8

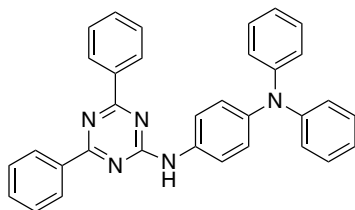
(C_q), 134.1 (+, CH, C_{Ar}), 134.1 (+, CH, C_{Ar}), 132.8 (+, CH, C_{Ar}), 132.8 (+, CH, C_{Ar}), 132.7 (+, CH, C_{Ar}), 132.7 (+, CH, C_{Ar}), 131.8 (+, CH, C_{Ar}), 131.8 (+, CH, C_{Ar}), 130.1 (+, CH, C_{Ar}), 130.0 (+, CH, C_{Ar}), 60.1 (-, CH₂), 60.0 (-, CH₂), 35.5 (-, 2C, CH₂), 35.3 (-, CH₂), 35.2 (-, CH₂), 35.1 (-, 2C, CH₂), 31.6 (-, CH₂), 31.5 (-, CH₂), 26.6 (-, CH₂), 26.0 (-, CH₂), 23.5 (-, CH₂), 23.4 (-, CH₂), 23.3 (-, CH₂), 23.0 (-, CH₂), 22.7 (-, CH₂), 22.3 (-, CH₂), 21.8 (+, CH), 21.4 (+, CH), 20.6 (+, CH), 20.6 (+, CH), 20.1 (+, CH), 19.5 (+, CH).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2922 (vs), 2854 (s), 1496 (w), 1435 (s), 1414 (m), 1244 (m), 1128 (m), 1020 (vs), 898 (m), 849 (s), 798 (m), 722 (vs), 666 (m), 639 (s), 594 (s), 504 (vs) cm⁻¹.

MS (ESI⁺, %) m/z = 401 [M + H₂]² (28), 400 [M + H]⁺ (100).

HRMS (ESI⁺, [M + H]⁺, C₂₉H₂₃N₅) calcd.: 400.2389; found: 400.2380.

N1-(4,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2-yl)-N4,N4-diphenylbenzene-1,4-diamine (69)



Zu einer Lösung aus 2-Chloro-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin (60,0 mg/ 224 μ mol/ 1.00 Äq.) und 4-Aminotriphenylamin (58,4 mg/ 224 μ mol/ 1.00 Äq.) in 3 mL DCM wurden 10 mol% Triethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, EtOAc/CH 1:2) konnte die Titelverbindung **69** (86.3 mg/ 176 μ mol/ 78%) als brauner Feststoff

gewonnen werden.

R_f = 0.33 (Pentan/EtOAc 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.46 (ddt, J = 9.7, 6.8, 1.5 Hz, 7H, H_{Ar}), 7.58 – 7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.52 – 7.45 (m, 3H, H_{Ar}), 7.44 – 7.34 (m, 8H, H_{Ar}), 7.17 – 7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 7.02 (ddd, J = 15.7, 7.6, 1.7 Hz, 3H, H_{Ar}), 6.88 (ddt, J = 8.6, 7.2, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 133.6 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 132.2 (+, CH, C_{Ar}), 129.4 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 129.3 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 128.8 (+, 4C, CH, C_{Ar}), 128.8 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 128.5 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 125.2 (+, CH, C_{Ar}), 123.9 (+, 2C, CH, C_{Ar}), 122.6 (+, CH, C_{Ar}), 121.2 (+, CH, C_{Ar}).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$) = 2917 (w), 2849 (w), 1585 (w), 1533 (vs), 1492 (vs), 1442 (vs), 1426 (m), 1409 (m), 1368 (vs), 1327 (s), 1310 (s), 1275 (s), 1244 (vs), 1177 (m), 1160 (m), 1154 (m), 1135 (w), 1106 (w), 1078 (s), 1071 (m), 1026 (m), 1000 (m), 980 (w), 933 (w), 846 (s), 830 (s), 793 (w), 765 (m), 749 (vs), 721 (w), 684 (vs), 666 (vs), 639 (vs), 612 (m), 601 (m), 548 (w), 523 (m), 516 (m), 501 (m), 459 (m), 426 (w), 409 (w), 384 (w), 375 (w) cm⁻¹.

MS (ESI⁺, %) m/z = 492 [M + H]⁺ (90), 491 [M]⁺ (100).

HRMS (ESI⁺, [M]⁺, C₃₃H₂₅N₅) calcd.: 491.2110; found: 491.2103.

5 Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional	cLift	<i>combinatorial laser-induced forward transfer</i>
3-NBA	3-Nitrobenzyl alcohol	cm ²	Quadratzenimeter
4CzIPN	1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzen	Cy3	Cyanine3
°C	Grad Celcius	C _q	quartärer Kohlenstoff
α-Si	amorphes Silicium	CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
σ-IDTBR	(5Z,5'Z)-5,5'-((7,7'-(4,4,9,9-tetraoctyl-4,9-dihydro-s-indaceno[1,2-b:5,6-b']dithiophene-2,7-diyl)bis(benzo[c][1,2,5]thiadiazole-7,4-diyl))bis(methanylylidene))bis(3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one	CVP	<i>Concentrated photovoltaic</i>
ADE	Acoustic Droplet Ejection	d	Dublett (NMR)
Aea	Allysinethylenacetal	d	day
AF	AlexaFluor	DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
AFM	Rasterkraftmikroskopie	DBCO	Dibenzocyclooctin
AK	Arbeitskreis	DCM	Dichlormethan
Ala	Alanin	<i>de-novo</i>	von neuem
Alq ₃	Aluminium-tris(8-hydroxychinolin	DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
AOM	Akustoptischer Modulator	DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion	DiPhABI	2-(4-(diphenylamino)benzyliden)-1H-indan-1,3(2H)-dion
a.U.	atomare unit	DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
Äq.	Äquivalent	DMAC	N,N-Dimethylacetamid
BCN-OH	(1R,8S,9s)-Bicyclo[6.1.0]non-4-in-9-yl-methanol	DMF	N,N-Dimethylformamid
Bphen	Bathophenanthroline	Dmphen	Neocuproin
Bzw.	beziehungswiese	DMSO	Dimethylsulfoxid
calc.	calculated	DNA	Desoxyribonukleinsäure
C _{Ar}	Kohlenstoff (aromatisch)	dpss	Dioden-gepumpten Dauerstrich-Lasers
CH	Cyclohexan	DSSC	<i>dye-sensitised solar cells</i>
		EDG	<i>electron-donating group</i>
		EI	Elektronenionisation

EIL	<i>emission injection layer</i>	IAI	Institut für Automation und angewandte Technik
EGFP	Enhanced Green Fluorescent Protein		
EL	<i>emission layer</i>	IEDDA	<i>inverse electron-demand-Diels-Alder reaction</i>
Engl.	Englisch	I-Effekt	Induktiver Effekt
ESI	Elektrospray-Ionisation	IK	interne Konversion
Et al.	<i>et alia</i> (und andere)	IL	<i>injection layer</i>
ETL	<i>electron transport layer</i>	IMCR	Isocyanide-basierte Multicomponenten Reaktion
EtOAc	Ethylacetat	IMT	Institut für Mikrotechnologie
EU	Europäische Union	IR	Infrarot
EWG	<i>electron withdrawing group</i>	ISC	<i>intersystem crossing</i>
FAB	<i>fast atom bombardment</i>	ITO	Indiumzinnoxid
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid	J	Joule
FMN	Flavinmononukleotid	KI	künstliche Intelligenz
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl	KIT	Karlsruher Institut für Technologie
G	Gramm	LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
GBB-3CR	Groebke-Blackburn-Bienyamé-Reaktion	Lys	Lysin
Gew-%	Gewichtsprozent	M	Multipllett
GFP	grün fluoreszierendes Peptid	m	medium
h	hours	M ⁺	Molekülpeak
HCl	Salzsäure	MALDI-MS	Matrix unterstützte Laser-Desorption/Ionisation
HIL	<i>hole injection layer</i>		Massenspektrometrie
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>	M-Effekt	Mesomerieeffekt
H _{Pc}	Proton am Paracyclophan	MeOH	Methanol
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy</i>	Mg	Milligram
HTE	<i>High-Throughput experimentation</i>	MHz	Megahertz
HTL	<i>hole transport layer</i>	min	Minute
HTS	<i>High-Throughput-Screening</i>	ml	Milliliter
Hz	Hertz	mm	Millimeter

mmol	Millimol	s	strong (IR)
ms	Millisekunde	s	sekunde
mW	Milliwatt	SIP	self-immolated polymer
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis	SMU	Source Measure unit
nm	Nanometer	S _n Ar	Aromatische nucleophile Substitution
NMR	Kernspinresonanz	SPAAC	Spannungsgesteuerte Alkin-Azid Cycloaddition
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon	t	Triplett
NVOC	Nitroveratryloxycarbonyl	TAMRA-NHS	5-(6)-carboxytetramethylrhodamin <i>N</i> - succinimidyl ester
OLEDs	Organische Leuchtdioden	TAPC	1,1-Bis[(di-4- tolylamino)phenyl]cyclohexane
o.n.	über Nacht	TCA	Trichloressigsäure
OSC	Organische Solarzellen	TCTA	Tris(4-carbazoyl-9-ylphenylamine
p.a	<i>pro analysis</i>	THF	Tetrahydrofuran
P3HT	Poly(3-hexylthiophen-2,5-diyl)	TFA	Trifluoressigsäure
PCA	<i>principal component analysis</i>	TIBS	Triisobuthyl silane
PCBM	[6,6]-Phenyl- C ₆₁ Buttersäuremethylester	ToF-SIMS	<i>Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle	TPD	<i>N,N'</i> -Bis(3-methylphenyl)- <i>N,N'</i> - diphenylbenzidine
PEDOT-PSS	Poly(3,4-ethylendioxythiophen)- poly(styrolsulfonat)	UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography
PEGMA	Poly(ethylenglycol)methacrylate	UMM	Universitätsmedizin Mannheim
PEGMA-co-MMA	Poly(ethylenglycol)methacrylate- co-methyl methacrylat	UV	Ultra-Violett
PEPPSI	(3-Chlorpyridyl)-(1,3- diisopropylimidazol-2-yliden)- palladium(II)-dichlorid	μl	Mikroliter
PMT	Photomultiplier	μm	Mikrometer
ppm	parts per million	V	Volt
PVP	Polyvinylpyrrolidon	VIS	Visible
PCL-Diol	Poly(caprolacton)diol	VSI	vertikale Scanning Interferometrie
rps	revolutions per second	vs	very strong
rt	Raumtemperatur		

vw	very weak
W	weak
z.B.	zum Beispiel

6 Literaturverzeichnis

- [1] F. F. Löffler, T. C. Foertsch, R. Popov, D. S. Mattes, M. Schlageter, M. Sedlmayr, B. Ridder, F.-X. Dang, C. von Bojničić-Kninski, L. K. Weber, *Nat. Commun.* **2016**, 7, 11844.
- [2] a) D. S. Mattes, Karlsruhe Institut für Technologie (KIT) **2018**; b) B. Ridder, Karlsruhe Institut für Technologie (KIT) **2016**.
- [3] a) F. Breitling, *Nanostack printing for material research*, 26.10.24; b) M. Kraft, *Nanostack printing for materials research*, 26.10.2024.
- [4] a) N. A. Tamimi, P. Ellis, *Nephron Clin. Pract.* **2009**, 113, c125; b) J. P. Hughes, S. Rees, S. B. Kalindjian, K. L. Philpott, *Br. J. Pharmacol.* **2011**, 162, 1239.
- [5] a) J. W. Armstrong, *Am. Biotechnol. Lab* **1999**, 17, 26; b) A. Carnero, *Clin. Transl. Oncol.* **2006**, 8, 482.
- [6] E. A. Martis, R. Radhakrishnan, R. R. Badve, *J. Appl. Pharm. Sci.* **2011**, 02.
- [7] D. S. Mattes, B. Streit, D. R. Bhandari, J. Greifenstein, T. C. Foertsch, S. W. Münch, B. Ridder, C. v. Bojničić - Kninski, A. Nesterov - Mueller, B. Spengler, *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, 40, 1800533.
- [8] A. Klinkusch, Karlsruhe Institut für Technologie (KIT) **2021**.
- [9] G. Paris, A. Klinkusch, J. Heidepriem, A. Tsouka, J. Zhang, M. Mende, D. S. Mattes, D. Mager, H. Riegler, S. Eickelmann, F. F. Löffler, *Appl. Surf. Sci.* **2020**, 508, 144973.
- [10] T. A. Klar, S. Jakobs, M. Dyba, A. Egner, S. W. Hell, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, 97, 8206.
- [11] B. Huang, M. Bates, X. Zhuang, *Annu. Rev. Biochem.* **2009**, 78, 993.
- [12] a) W. E. Moerner, L. Kador, *Phys. Rev. Lett.* **1989**, 62, 2535; b) E. Betzig, *Opt. Lett.* **1995**, 20, 237; c) E. Betzig, G. H. Patterson, R. Sougrat, O. W. Lindwasser, S. Olenych, J. S. Bonifacino, M. W. Davidson, J. Lippincott-Schwartz, H. F. Hess, *Science* **2006**, 313, 1642.
- [13] E. Haustein, P. Schwille, *HFSP J.* **2007**, 1, 169.
- [14] F. Hinderer, F. Hinderer, Springer, **2020**, pp. 33.
- [15] J. W. Lichtman, J.-A. Conchello, *Nat. Methods* **2005**, 2, 910.
- [16] D. Breitenstein, B. Hagenhoff, A. Schnieders, in *Surface Analysis and Techniques in Biology*, Springer, **2014**, pp. 37.
- [17] J. C. Vickerman, I. S. Gilmore, *Surface analysis: the principal techniques*, John Wiley & Sons, **2011**.
- [18] D. McPhail, M. Dowsett, J. C. Vickerman, I. S. Gilmore, *Surface Analysis-The Principal Techniques* **2009**, 207.
- [19] a) D. J. Graham, M. S. Wagner, D. G. Castner, *Appl. Surf. Sci.* **2006**, 252, 6860; b) D. J. Graham, D. G. Castner, *Biointerphases* **2012**, 7.
- [20] F. Hillenkamp, T. W. Jaskolla, M. Karas, *MALDI MS. A Practical Guide to Instrumentation, Methods, and Applications, 2nd Ed.* (Ed.: F. Hillenkamp, J. Peter-Katalinic), Wiley Blackwell, Weinheim, Germany **2014**.
- [21] S. Medhe, *Mass. Spectrom. Purif. Tech.* **2018**, 4, 1000126.
- [22] M. Welker, J. Fastner, M. Erhard, H. von Döhren, *Environ. Toxicol.* **2002**, 17, 367.
- [23] M. Z. Israr, D. Bernieh, A. Salzano, S. Cassambai, Y. Yazaki, T. Suzuki, *Clin. Chem. Lab. Med.* **2020**, 58, 883.

- [24] I. Pignatelli, A. Kumar, K. Shah, M. Balonis, M. Bauchy, B. Wu, G. Sant, *Dent. Mater.* **2016**, *32*, e251.
- [25] A. Spencer, I. Dobryden, N. Almqvist, A. Almqvist, R. Larsson, *Tribol. Int.* **2013**, *57*, 242.
- [26] A. del Campo, I. J. Bruce, *Diagnostics and high throughput screening*, CRC Press: Boca Raton, FL, **2005**.
- [27] J. R. Broach, J. Thorner, *Nature* **1996**, *384*, 14.
- [28] a) E. King-Smith, S. Berritt, L. Bernier, X. Hou, J. L. Klug-McLeod, J. Mustakis, N. W. Sach, J. W. Tucker, Q. Yang, R. M. Howard, *Nat. Chem.* **2024**, *16*, 633; b) M. Shevlin, *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 601.
- [29] B. Mahjour, Y. Shen, T. Cernak, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2337.
- [30] K. Gao, S. Shaabani, R. Xu, T. Zarganes-Tzitzikas, L. Gao, M. Ahmadianmoghaddam, M. R. Groves, A. Dömling, *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 809.
- [31] a) M. Benz, M. R. Molla, A. Böser, A. Rosenfeld, P. A. Levkin, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2879; b) M. Benz, A. Asperger, M. Hamester, A. Welle, S. Heissler, P. A. Levkin, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5391; c) W. Lei, A. Deckers, C. Luchena, A. Popova, M. Reischl, N. Jung, S. Bräse, T. Schwartz, I. K. Krimmelbein, L. F. Tietze, *Adv. Biol.* **2022**, *6*, 2200166; d) J. J. Wiedmann, Y. N. Demirdögen, S. Schmidt, M. A. Kuzina, Y. Wu, F. Wang, B. Nestler, C. Hopf, P. A. Levkin, *Small* **2023**, *19*, 2204512; e) A. Rosenfeld, M. Brehm, A. Welle, V. Trouillet, S. Heissler, M. Benz, P. A. Levkin, *Mater. Today Bio* **2019**, *3*, 100022; f) M. Brehm, S. Heissler, S. Afonin, P. A. Levkin, *Small* **2020**, *16*, 1905971; g) W. Feng, E. Ueda, P. A. Levkin, *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1706111; h) M. Seifermann, P. Reiser, P. Friederich, P. A. Levkin, *Small Methods* **2023**, *7*, 2300553.
- [32] A. Buitrago Santanilla, E. L. Regalado, T. Pereira, M. Shevlin, K. Bateman, L.-C. Campeau, J. Schneeweis, S. Berritt, Z.-C. Shi, P. Nantermet, *Science* **2015**, *347*, 49.
- [33] a) S. Lin, S. Dikler, W. D. Blincoe, R. D. Ferguson, R. P. Sheridan, Z. Peng, D. V. Conway, K. Zawatzky, H. Wang, T. Cernak, *Science* **2018**, *361*, eaar6236; b) N. Gesmundo, K. Dykstra, J. L. Douthwaite, Y.-T. Kao, R. Zhao, B. Mahjour, R. Ferguson, S. Dreher, B. Sauvagnat, J. Sauri, *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 1082; c) M. R. Uehling, R. P. King, S. W. Krska, T. Cernak, S. L. Buchwald, *Science* **2019**, *363*, 405; d) H. Wong, T. Cernak, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2018**, *11*, 91; e) Z. Zhang, T. Cernak, *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 27499; f) A. McGrath, R. Zhang, K. Shafiq, T. Cernak, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 1026; g) J. L. Douthwaite, R. Zhao, E. Shim, B. Mahjour, P. M. Zimmerman, T. Cernak, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 10930; h) B. Mahjour, R. Zhang, Y. Shen, A. McGrath, R. Zhao, O. G. Mohamed, Y. Lin, Z. Zhang, J. L. Douthwaite, A. Tripathi, *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 3924; i) Y. Shen, B. Mahjour, T. Cernak, *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 83.
- [34] a) L. K. Weber, A. Isse, S. Rentschler, R. E. Kneusel, A. Palermo, J. Hubbuch, A. Nesterov - Mueller, F. Breitling, F. F. Löffler, *Eng. Life. Sci.* **2017**, *17*, 1078; b) D. S. Mattes, S. Rentschler, T. C. Foertsch, S. W. Münch, F. F. Löffler, A. Nesterov - Mueller, S. Bräse, F. Breitling, *Small Methods* **2018**, *2*, 1700205.
- [35] a) J. B. Legutki, Z.-G. Zhao, M. Greving, N. Woodbury, S. A. Johnston, P. Stafford, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4785; b) F. Breitling, A. Nesterov-Mueller, V. Stadler, T. Felgenhauer, F. R. Bischoff, *Mol. Biosyst.* **2009**, *5*, 224; c) L. C. Szymczak, H.-Y. Kuo, M. Mrksich, *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 266.
- [36] G. Hong, X. Gan, C. Leonhardt, Z. Zhang, J. Seibert, J. M. Busch, S. Bräse, *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2005630.
- [37] C. W. Tang, S. A. VanSlyke, *Appl. Phys. Lett.* **1987**, *51*, 913.
- [38] S. Negi, P. Mittal, B. Kumar, *Microsyst. Technol.* **2018**, *24*, 4981.
- [39] Y. H. Kim, S. Y. Lee, W. Song, M. Meng, Z. H. Lu, W. Y. Kim, *Synth. Met.* **2011**, *161*, 2211.
- [40] M. M. De Kok, M. Buechel, S. I. E. Vulto, P. Van de Weijer, E. A. Meulenkaamp, S. H. P. M. De Winter, A. G. Mank, H. J. M. Vorstenbosch, C. H. L. Weijtens, V. Van Elsbergen, *Phys. Status Solidi A* **2004**, *201*, 1342.
- [41] T. Chiba, Y.-J. Pu, R. Miyazaki, K.-i. Nakayama, H. Sasabe, J. Kido, *Org. Electron.* **2011**, *12*, 710.

- [42] a) J. Meyer, S. Hamwi, T. Bülow, H.-H. Johannes, T. Riedl, W. Kowalsky, *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *91*; b) C. Giebeler, H. Antoniadis, D. D. Bradley, Y. Shirota, *J. Appl. Phys.* **1999**, *85*, 608.
- [43] a) D. Tanaka, T. Takeda, T. Chiba, S. Watanabe, J. Kido, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 262; b) J. G. Jang, H. J. Ji, H. S. Kim, J. C. Jeong, *Curr. Appl. Phys.* **2011**, *11*, S251.
- [44] S. Kappaun, C. Slugovc, E. J. List, *International journal of molecular sciences* **2008**, *9*, 1527.
- [45] a) O. Nuyken, S. Jungermann, V. Wiederhorn, E. Bacher, K. Meerholz, *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* **2006**, *137*, 811; b) D. Hertel, C. D. Müller, K. Meerholz, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 336.
- [46] a) D. Nayak, R. B. Choudhary, *Microelectron. Reliab.* **2023**, *144*, 114959; b) I. Verboven, W. Deferme, *Progr. Mater. Sci.* **2021**, *118*, 100760; c) K.-S. Kwon, M. K. Rahman, T. H. Phung, S. D. Hoath, S. Jeong, J. S. Kim, *Flex. Print. Electron.* **2020**, *5*, 043003.
- [47] a) W. Zhu, Y. Chen, L. Huang, K. Ding, J. Li, B. Wei, *J. Alloys Compd.* **2022**, *900*, 163481; b) A. K. Chauhan, P. Jha, D. K. Aswal, J. V. Yakhmi, *J. Electron. Mater.* **2022**, *51*, 447; c) A. Islam, M. Rabbani, M. H. Bappy, M. A. R. Miah, N. Sakib, in *2013 International Conference on Informatics, Electronics and Vision (ICIEV)*, IEEE, **2013**, pp. 1.
- [48] a) S. Khan, L. Lorenzelli, R. S. Dahiya, *IEEE Sens. J.* **2014**, *15*, 3164; b) X.-Y. Zeng, Y.-Q. Tang, X.-Y. Cai, J.-X. Tang, Y.-Q. Li, *Mater. Chem. Front.* **2023**, *7*, 1166.
- [49] A. M. Bagher, M. M. A. Vahid, M. Mohsen, *Am. J. Opt. Photon.* **2015**, *3*, 94.
- [50] a) M. Becquerel, *C. R. Acad. Sci.* **1839**, *9*, 561; b) D. M. Chapin, C. S. Fuller, G. L. Pearson, *J. Appl. Phys.* **1954**, *25*, 676; c) L. M. Fraas, L. D. Partain, *Solar cells and their applications*, John Wiley & Sons, **2010**.
- [51] J. Pastuszak, P. Węgierek, *Mater.* **2022**, *15*, 5542.
- [52] a) A. M. Bagher, *Sustain. Energy* **2014**, *2*, 85; b) W. Tress, W. Tress, *Organic solar cells*, Springer, **2014**.
- [53] Y. Li, W. Huang, D. Zhao, L. Wang, Z. Jiao, Q. Huang, P. Wang, M. Sun, G. Yuan, *Molecules* **2022**, *27*, 1800.
- [54] P. Würfel, U. Würfel, *Physics of solar cells: from basic principles to advanced concepts*, John Wiley & Sons, **2016**.
- [55] D. Hashemi, X. Ma, R. Ansari, J. Kim, J. Kieffer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 789.
- [56] C. Gedigk, master thesis, Karlsruher Institut für Technologie **2021**.
- [57] P. J. Trim, M. F. Snel, *Methods* **2016**, *104*, 127.
- [58] a) R. D. McDowall, E. Doyle, G. S. Murkitt, V. S. Picot, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1989**, *7*, 1087; b) C. S. Ho, C. W. K. Lam, M. H. M. Chan, R. C. K. Cheung, L. K. Law, L. C. W. Lit, K. F. Ng, M. W. M. Suen, H. L. Tai, *Clin. Biochem. Rev.* **2003**, *24*, 3; c) A. Dell, J. E. Thomas-Oates, in *Analysis of Carbohydrates by GLC and MS*, CRC Press, **2021**, pp. 217.
- [59] a) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2349; b) C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635; c) K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett* **1998**, *1998*, 661.
- [60] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Offermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 472.
- [61] O. N. Burchak, L. Mughlerli, M. Ostuni, J. J. Lacapere, M. Y. Balakirev, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10058.
- [62] M. Stahlberger, Dissertation, Karlsruhe, Karlsruher Institut für Technologie (KIT) **2022**.
- [63] P. Patil, M. Ahmadian-Moghaddam, A. Dömling, *Green Chem.* **2020**, *22*, 6902.

- [64] X. Liu, Z. Xu, J. M. Cole, *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 16584.
- [65] A. Boltjes, A. Dömling, *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019*, 7007.
- [66] a) B. Fan, J. F. Trant, A. D. Wong, E. R. Gillies, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10116; b) R. E. Yardley, A. R. Kenaree, E. R. Gillies, *Macromol.* **2019**, *52*, 6342.
- [67] M. D. Helm, A. Plant, J. P. Harrity, *Synlett* **2007**, *2007*, 2885.
- [68] M. Filali, R. Bruno, G. De Munno, A. Bentama, M. Julve, S.-E. Stiriba, *J. Mol. Strut.* **2020**, *1217*, 128420.
- [69] T. Kubrak, R. Podgórski, M. Stompor, **2017**.
- [70] A. Vogel, *Ann. Phys.* **1820**, *64*, 161.
- [71] a) J. Sharifi-Rad, N. Cruz-Martins, P. López-Jornet, E. P.-F. Lopez, N. Harun, B. Yeskaliyeva, A. Beyatli, O. Sytar, S. Shaheen, F. Sharopov, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2021**, *2021*, 6492346; b) F. Floch, F. Mauger, J.-R. Desmurs, A. Gard, F. Bagneris, B. Carlton, *Perfum. Flavor* **2002**, *27*, 32.
- [72] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53.
- [73] M. Tasior, D. Kim, S. Singha, M. Krzeszewski, K. H. Ahn, D. T. Gryko, *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 1421.
- [74] a) V. Quesneau, B. Roubinet, P.-Y. Renard, A. Romieu, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151279; b) A. A. Bhagwat, N. Sekar, *J. Fluoresc.* **2019**, *29*, 121.
- [75] a) P. Hemmerich, C. Veeger, H. C. S. Wood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 671; b) P. Hemmerich, G. Nagelschneider, C. Veeger, *FEBS Lett.* **1970**, *8*, 69.
- [76] a) H. Bredereck, W. Pfeleiderer, *Chem Ber.* **1954**, *87*, 1119; b) J. Richtar, P. Heinrichova, D. H. Apaydin, V. Schmiedova, C. Yumusak, A. Kovalenko, M. Weiter, N. S. Sariciftci, J. Krajcovic, *Molecules* **2018**, *23*, 2271.
- [77] a) C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280; b) W. Tang, M. L. Becker, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7013; c) C. S. McKay, M. Finn, *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 1075; d) H. C. Kolb, M. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- [78] a) C. W. Tornøe, M. Meldal, in *Peptides: The Wave of the Future: Proceedings of the Second International and the Seventeenth American Peptide Symposium, June 9–14, 2001, San Diego, California, USA*, Springer, **2001**, pp. 263; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- [79] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708.
- [80] K. Lang, J. W. Chin, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4764.
- [81] B. T. Worrell, J. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457.
- [82] a) N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046; b) N. E. Mbua, J. Guo, M. A. Wolfert, R. Steet, G. J. Boons, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1912.
- [83] a) E. G. Chupakhin, M. Y. Krasavin, *Chem. Heterocycl. Compds.* **2018**, *54*, 483; b) V. Terzic, G. Pousse, R. Méallet-Renault, P. Grellier, J. Dubois, *J. Org Chem.* **2019**, *84*, 8542.
- [84] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann.* **1928**, *460*, 98.
- [85] B. L. Oliveira, Z. Guo, G. J. L. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4895.
- [86] a) J. P. Amara, T. M. Swager, *Macromol.* **2004**, *37*, 3068; b) S. Jones, I. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4377.

- [87] X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2253.
- [88] R. A. Carboni, R. V. Lindsey Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4342.
- [89] J. W. Smith, *J. Chem. Soc.* **1961**, 81.
- [90] a) P. Geng, E. List, F. Rönicke, H. A. Wagenknecht, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203156; b) P. Geng, Karlsruher Institut für Technologie (KIT) **2023**.
- [91] T. Kaur, P. Wadhwa, S. Bagchi, A. Sharma, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6958.
- [92] H. Stöckmann, A. A. Neves, S. Stairs, K. M. Brindle, F. J. Leeper, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7303.
- [93] Y. Zhu, J.-Y. Liao, L. Qian, *Front. Chem.* **2021**, *9*, 670751.
- [94] a) F. Sanger, in *Source Book in Chemistry, 1900–1950*, Harvard University Press, **1968**, pp. 357; b) F. Sanger, *Biochem. J.* **1949**, *45*, 563; c) L. T. C. França, E. Carrilho, T. B. L. Kist, *Q. Rev. Biophys.* **2002**, *35*, 169.
- [95] M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, Wiley Online Library, **2007**.
- [96] S. Raepfel, F. Raepfel, J. Suffert, *Synlett* **1998**, *1998*, 794.
- [97] a) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955; b) Y. Tsuchiya, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4851.
- [98] J. Galeta, M. Potáček, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2014**, *395*, 87.
- [99] A. Fedotova, E. Kondrashov, J. Legros, J. Maddaluno, A. Y. Rulev, *C. R. Chim.* **2018**, *21*, 639.
- [100] H. Lin, D. Sun, *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, *45*, 341.
- [101] P. Devendar, R.-Y. Qu, W.-M. Kang, B. He, G.-F. Yang, *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 8914.
- [102] C. Friedel, J. M. Crafts, **1877**.
- [103] C. Gedigk, Karlsruher Institut für Technologie (KIT) **2024**.
- [104] M. Breugst, H. U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12293.
- [105] M. Mende, A. Tsouka, J. Heidepriem, G. Paris, D. S. Mattes, S. Eickelmann, V. Bordoni, R. Wawrzinek, F. F. Fuchsberger, P. H. Seeberger, C. Rademacher, M. Delbianco, A. Mallagaray, F. F. Löffler, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 9954.
- [106] S. Lux, Karlsruher Institut für Technologie **2024**.
- [107] a) M. R. Fadavieslam, *Optik* **2019**, *182*, 452; b) E. W. Forsythe, M. A. Abkowitz, Y. Gao, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 3948.
- [108] G. Liu, Y. Liu, B. Li, X. Zhou, *J. Appl. Phys.* **2015**, *117*.
- [109] H. Ulla, M. R. Kiran, S. N. Ansari, W. A. Mir, W. M. Girma, G. Gedda, *Opt. Mater.* **2024**, *147*, 114602.
- [110] L. Koker, K.-M. Reichert, U. Gengenbach, M. Reischl, M. Ungerer, in *2024 Symposium on Design, Test, Integration and Packaging of MEMS/MOEMS (DTIP)*, IEEE, **2024**, pp. 1.
- [111] M. M. Azrain, G. Omar, M. R. Mansor, S. H. S. M. Fadzullah, L. M. Lim, *Opt. Mater.* **2019**, *91*, 85.
- [112] P. Irkhin, A. Rysanyanskiy, M. Koehler, I. Biaggio, *Phys. Rev. B Condens. Matter* **2012**, *86*, 085143.

- [113] S. F. Hoefler, T. Rath, N. Pastukhova, E. Pavlica, D. Scheunemann, S. Wilken, B. Kunert, R. Resel, M. Hobisch, S. Xiao, *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 9506.
- [114] H. Lv, Q. Xing, C. Yue, Z. Lei, F. Li, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6545.
- [115] W. Li, X. F. Wu, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14943.
- [116] S. Wu, J. Huang, S. Gazzarrini, S. He, L. Chen, J. Li, L. Xing, C. Li, L. Chen, C. G. Neochoritis, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1837.
- [117] S. Lee, K. Sivakumar, W.-S. Shin, F. Xie, Q. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4596.
- [118] E. C. Constable, C. E. Housecroft, M. Neuburger, S. Reymann, S. Schaffner, Wiley Online Library, **2008**.

7 Anhang

7.1 Publikationsliste

[1] Jannik S. Schlindwein, Mareen Stahlberger, Andreas Klinkusch, David Kölsch, Phillipp Geng Hans-Achim Wagenknecht, Stefan Bräse, Frank Breitling*, in preparation.

A nano3D-printing assisted Method for Extremely Miniaturized, Parallelized Chemical Syntheses

[2] Stefan Lux, Jannik S. Schlindwein, Martina Plank, Klaus-Martin Reichert, Liane Koker, Maria B. A. Rosa, Momina Amir, Benjamin Weber, Erich Müller, Alexander Welle et al. (2025)

Overlapping Nanostacks Enable Direct Printing of Freeform Organic LEDs

[3] Clarine Gedigk^[a], Jannik. S. Schlindwein^[a], David. Kölsch, Niklas. Krüger, Stefan. Bräse, Mareen. Stahlberger, Frank. Breitling*, in preparation.

Implementation of Non Canonical Amino Acids into LIFT based Peptide Array Synthesis and Bio-Labeling

^[a] = these authors contributed equally

[4] Stefan Lux, Chaoyu Wu, Christina Salazar, Dr. Julian Crespo, Angelica Perez Manso, Claudio FerNández Acevedo, Dr. Dario Mager, Dr. Mareen Stahlberger, Dr. Daniela Mattes, Dr. Laura Weber, Jannik Schlindwein Clarine Gedigk, Maria B. A. Rosa, Momina Amir, Dr. Nadezda Kuznetsova, Prof. Dr. Michael Kraft, Prof. Dr. Frank Breitling, Prof. Dr. Jan G. Korvink, Nano Select, Wiley, 2024

A portable LIFT printer to enable the fast on site optimization of inks toward special customer needs

7.2 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Breitling meinen aufrichtigen Dank für die Möglichkeit aussprechen, diese Arbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen zu dürfen, sowie für die Bereitstellung dieses spannenden Themas. Seine unermüdlichen Ideen und seine kreative Herangehensweise dienten mir stets als wertvolle Orientierungshilfe und trugen maßgeblich dazu bei, Lösungen für die Herausforderungen meiner Forschungsarbeit zu finden. Besonders hervorheben möchte ich auch seine stets freundliche und verständnisvolle Art. Die Freiheiten, die uns als Doktoranden gewährt wurden, sowie sein Verständnis für jegliche Lebenssituationen, halfen, den Stress der Promotion zu mindern. Lieber Frank, vielen Dank dafür.

Gleichermaßen möchte ich mich beim gesamten Arbeitskreis bedanken. Von Beginn an wurde ich herzlich aufgenommen, und die freundschaftliche Atmosphäre hat die tägliche Arbeit zu einer durchweg positiven Erfahrung gemacht. Die konstruktiven Diskussionen, die Zusammenarbeit bei zahlreichen Projekten und die gegenseitige Unterstützung waren alles andere als selbstverständlich. Ein besonderer Dank gilt hierbei Dr. Mareen Stahlberger, die nicht nur durch ihr umfassendes Fachwissen brillierte, sondern auch in jeder Lebenslage eine verlässliche Stütze war. Ebenso möchte ich Clarine Gedigk meinen Dank aussprechen, die als meine Büropartnerin maßgeblich dazu beigetragen hat, viele Stunden monotoner Arbeit angenehmer zu gestalten. So kam nie Langeweile auf, und die Arbeitsstunden vergingen manchmal wie im Fluge. Danken möchte ich auch Chaoyu Wu, dessen positive Art stets für ein Lächeln sorgte und ein angenehmes Arbeitsklima schuf.

Stefan Lux möchte ich zum einen für die harmonische Zusammenarbeit bei unserem gemeinsamen Projekt danken. Sein fundiertes physikalisches Fachwissen war von großem Wert und hat maßgeblich dazu beigetragen, komplexe Zusammenhänge für mich verständlicher zu machen. Zum anderen danke ich ihm natürlich auch für die zahlreichen gemeinsamen Stunden abseits der Arbeit. Die angenehmen Ablenkungen halfen enorm, eine ausgewogene Work-Life-Balance während der Forschungsarbeit zu finden.

Mein Dank gilt auch Dr. Benjamin Bitterer, der abgesehen von seiner Expertise wie der „Papa“ des Arbeitskreises war und diesen leider zu früh verlassen hat. Besonders in der Anfangsphase meiner Promotion war er ein stets hilfreicher Ansprechpartner und stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Zuletzt möchte ich mich in diesem Zuge bei meinem Masterstudenten David Kölsch bedanken. Mit seiner frischen Denkweise hat er mir enorm geholfen, meine Forschung voranzutreiben, und war mir auch nach Abschluss seiner Masterarbeit als Hiwi eine wertvolle Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. Stefan Bräse für die Kooperation und die Bereitstellung seiner Laborkapazitäten. Seine Unterstützung erleichterte viele Aspekte meiner Forschung, und seine fachliche Expertise in der organischen Chemie war stets eine wertvolle Anlaufstelle für Synthesefragen und jegliche fachspezifischen Anliegen. An dieser Stelle möchte ich mich auch beim gesamten Arbeitskreis Bräse bedanken. Auch hier wurde ich mit offenen Armen aufgenommen und habe mich immer als Teil des Teams gefühlt. Besonders erwähnen möchte ich Patrick Kern und Michael Rotter, die mir jederzeit in allen Belangen eine große Hilfe waren.

Ebenso möchte ich mich bei Richard Thelen bedanken, der mich in die Bedienung der Analysegeräte einwies und mir bei den Messungen stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Vielen Dank für deine kontinuierliche Unterstützung.

Prof. Dr. Achim Wagenknecht und Dr. Phillip Geng danke ich für die Kooperation und die Bereitstellung des Tetrazin-Farbstoffes.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Benjamin Bitterer, Christoph Zippel, Vera Krupinski und Dr. Mareen Stahlberger für das Korrekturlesen meiner Dissertation bedanken.

Abschließend möchte ich meiner Familie meinen herzlichsten Dank für die jahrelange Unterstützung und Motivation aussprechen. Ohne euch wäre all das niemals möglich gewesen. Mein besonderer Dank gilt auch meiner Freundin, die mich mit großer Geduld und Rückhalt begleitet hat. Insbesondere in den herausfordernden Phasen gegen Ende der Promotion war ihre Unterstützung von unschätzbarem Wert.

8 Anhang

VSI-Daten

GBB-Reaktionen

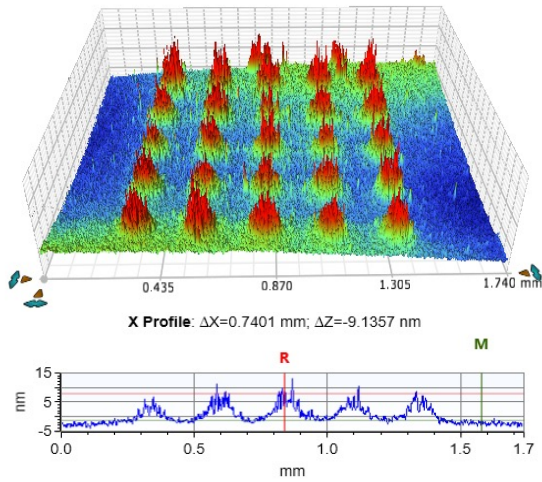


Abbildung 76: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 1-Adamantylisocyanid (**5a**). Parameter: 240 mW, 14 ms.

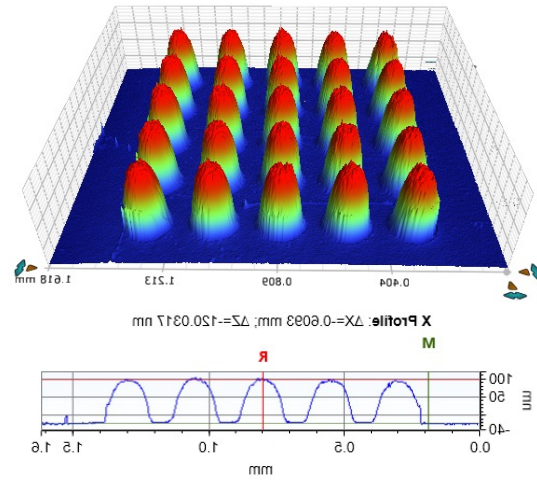


Abbildung 77: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-(Dimethylamino)zimtaldehyd (**1b**). Parameter: 180 mW, 10 ms.

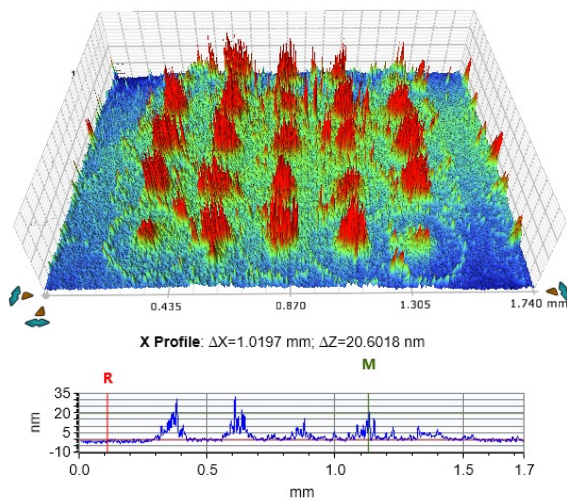


Abbildung 78: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 2-Aminopyrazin (**6a**). Parameter: 260 mW, 16 ms.

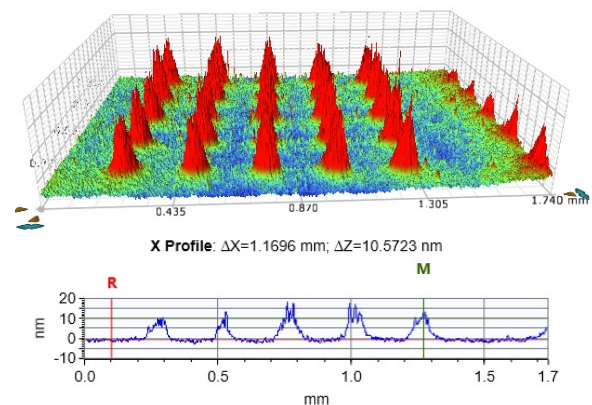


Abbildung 79: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Ethynylbenzaldehyd (**1f**). Parameter: 220 mW, 16 ms.

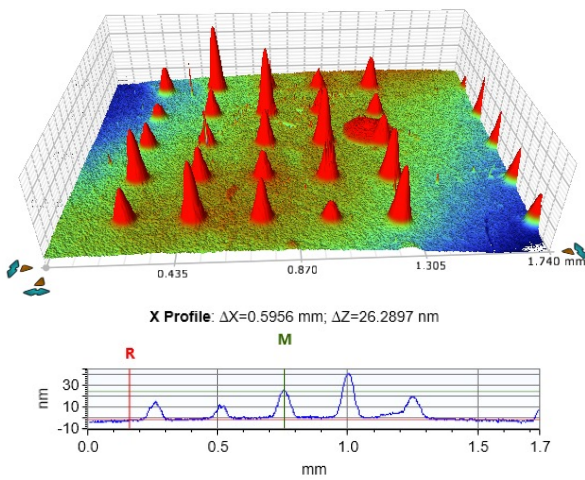


Abbildung 80: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von **11g**. Parameter: 180 mW, 10 ms.

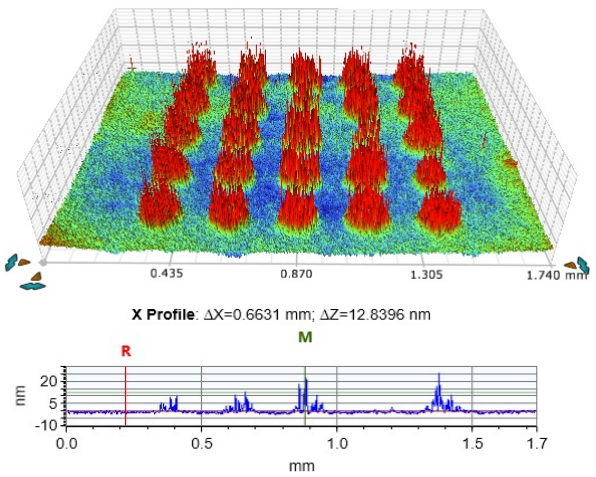


Abbildung 81: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 1-Adamantylthiol (**14**). Parameter: 240 mW, 16 ms.

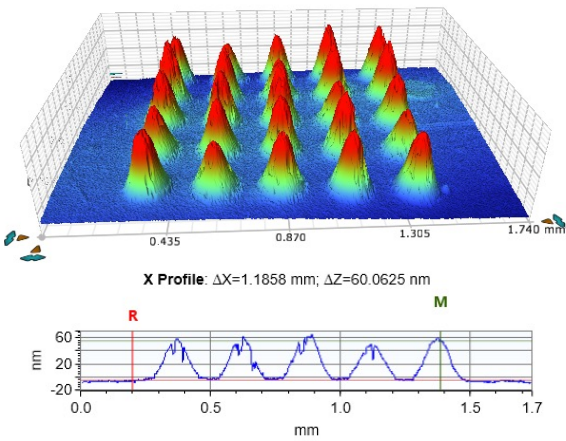


Abbildung 82: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags des Tetrazins (**16**). Parameter: 160 mW, 8 ms.

Knoevenagel-Kondensation (Cumarin)

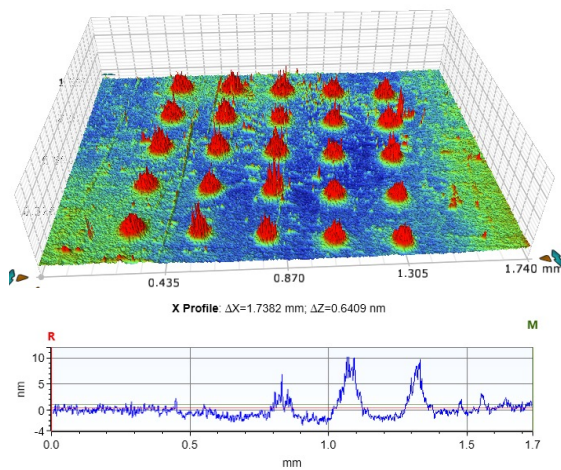


Abbildung 83: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-(Diethylamino)salicylaldehyd (25). Parameter: 220 mW, 12 ms.

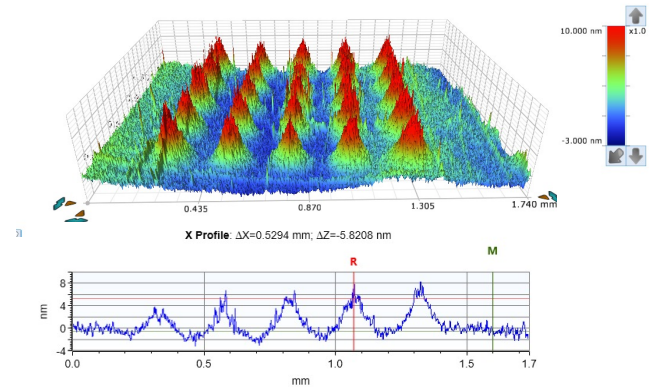


Abbildung 84: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 2-(Benzo[d]thiazol-2-yl)acetonitril (29). Parameter: 200 mW, 12 ms.

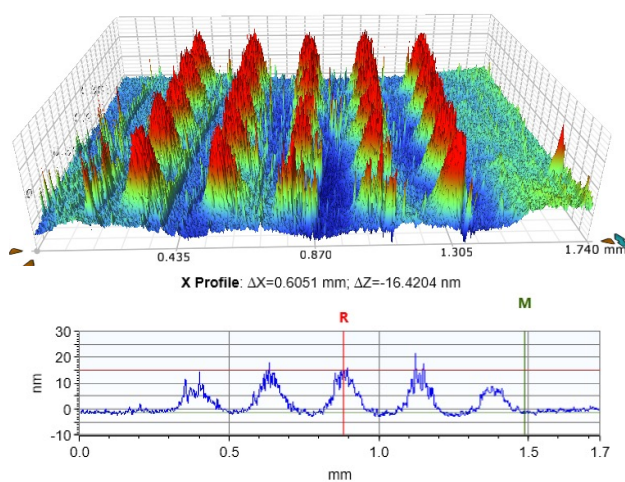


Abbildung 85: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von Ethyl-2-(benzo[d]thiazol-2-yl)acetat (30). Parameter: 260 mW, 18 ms.

Flavin-Kondensation

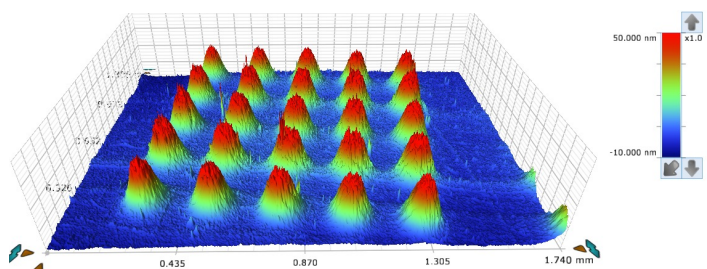


Abbildung 86: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 38. Parameter: 180 mW, 10 ms.

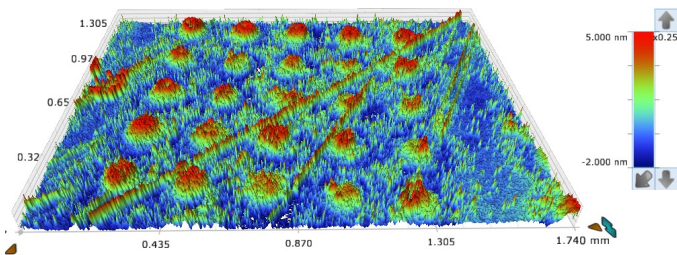


Abbildung 87: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von Borsäure. Parameter: 220 mW, 16 ms. Schwarzes Kapton®.

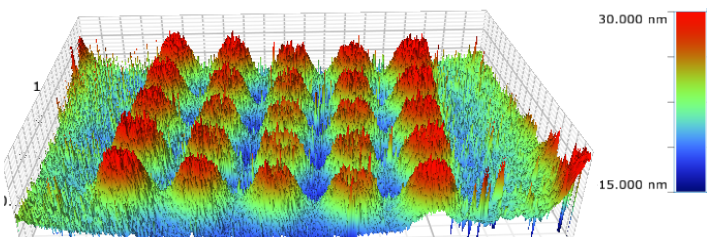


Abbildung 88: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von Alloxan (39). Parameter: 220 mW, 16 ms. Schwarzes Kapton®.

Click-Reaktionen

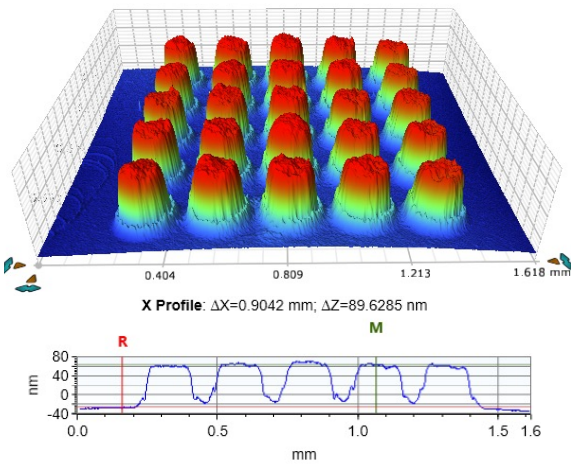


Abbildung 90: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von Anthracen (55). Parameter: 200 mw, 10 ms.

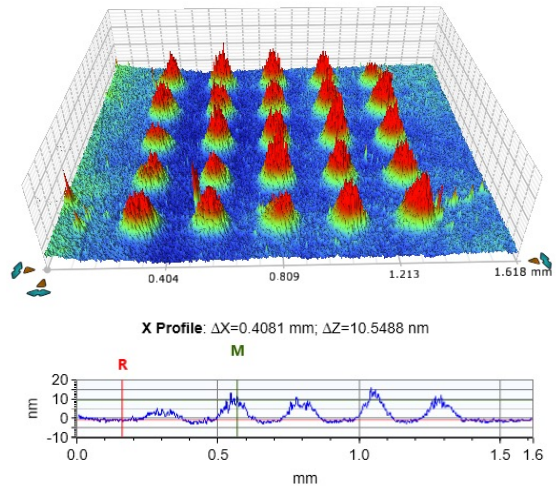


Abbildung 89: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von Maelinsäureanhydrid (54). Parameter: 220 mW, 12 ms.

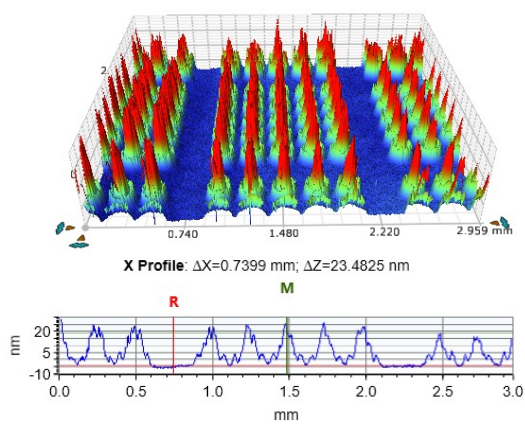


Abbildung 92: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 9-(Azidomethyl)anthracen (**44d**). Parameter: 200 mW, 12 ms. Schwarzes Kapton®.

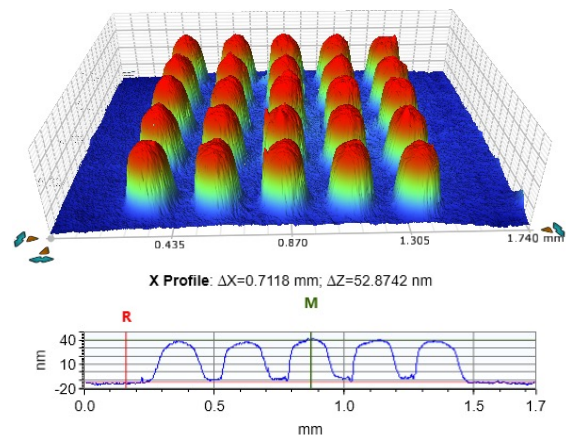


Abbildung 91: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 3-Azido-7-hydroxycumarin (**44c**). Parameter: 240 mW, 14 ms.

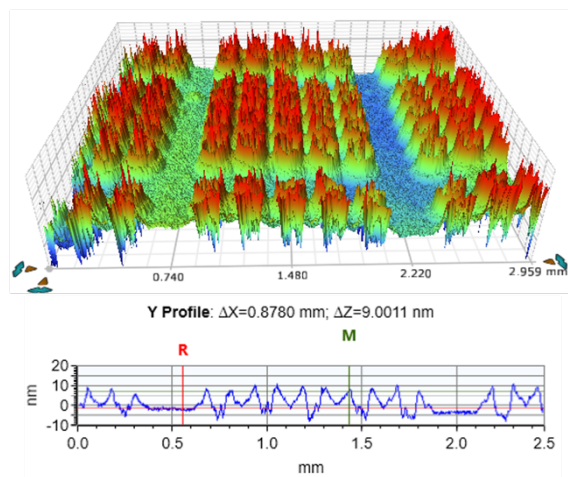


Abbildung 94: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Azido[2.2]paracyclophan (**44a**). Parameter: 200 mW, 12 ms. Schwarzes Kapton®.

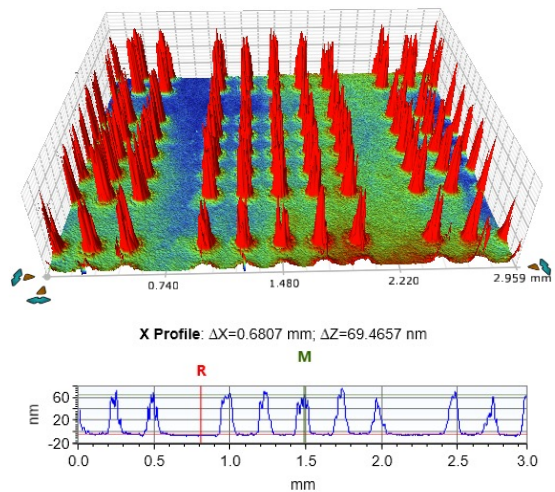


Abbildung 93: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4'-Azido-2,2':6',2''-terpyridin (**44b**). Parameter: 220 mW, 12 ms. Schwarzes Kapton®.

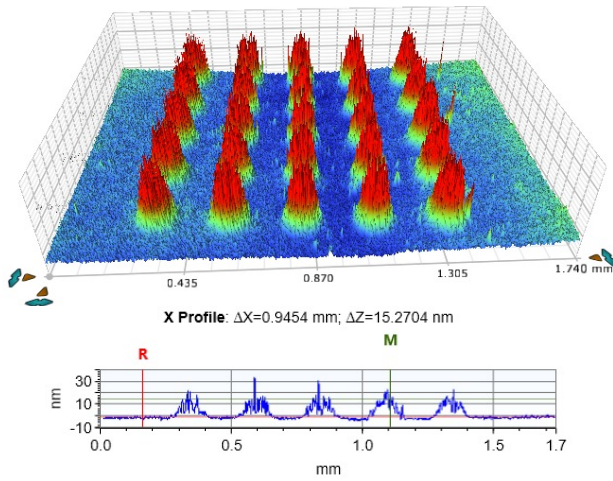


Abbildung 95: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 1,4-Diethynylbenzol (**41c**). Parameter: 260 mW, 18 ms. Braunes Kapton®.

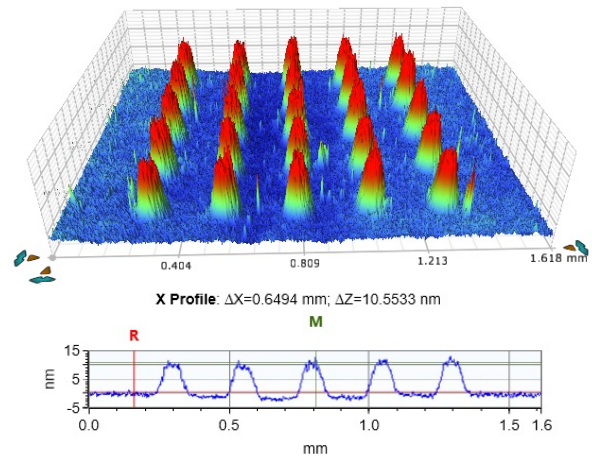


Abbildung 96: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 1,4-Diethynylbenzol (**41c**). Parameter: 260 mW, 18 ms. Schwarzes Kapton®.

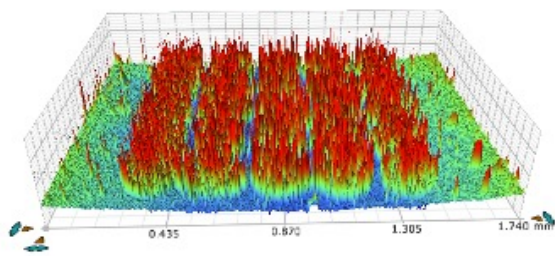


Abbildung 98: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Ethynyl[2.2]paracyclophan (**41f**). Parameter: 220 mW, 16 ms. Braunes Kapton®.

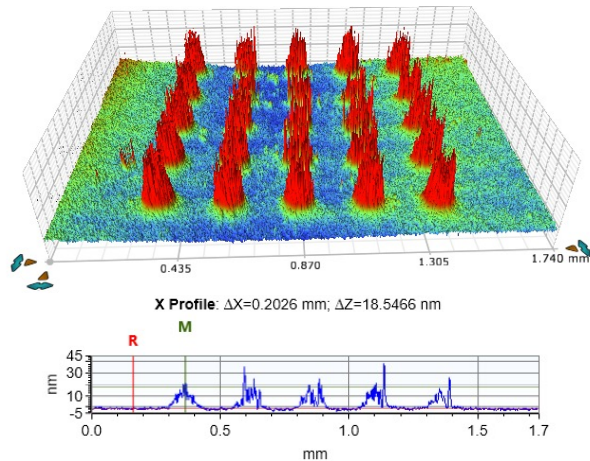


Abbildung 97: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Ethynylanillin (**41a**). Parameter: 240 mW, 18 ms. Braunes Kapton®.

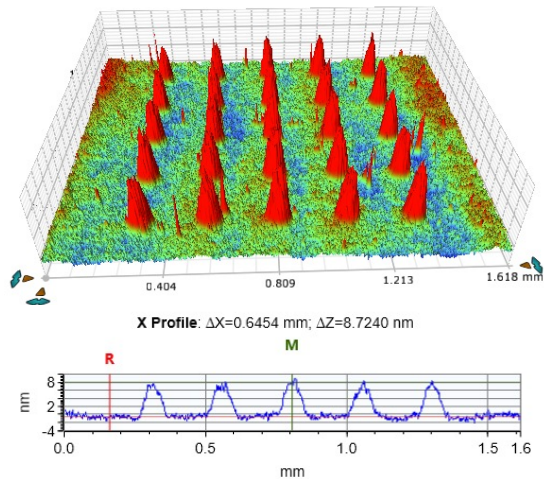


Abbildung 100: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Ethynyl-N,N-dimethylanilin (**41b**). Parameter: 240 mW, 18 ms. Schwarzes Kapton®.

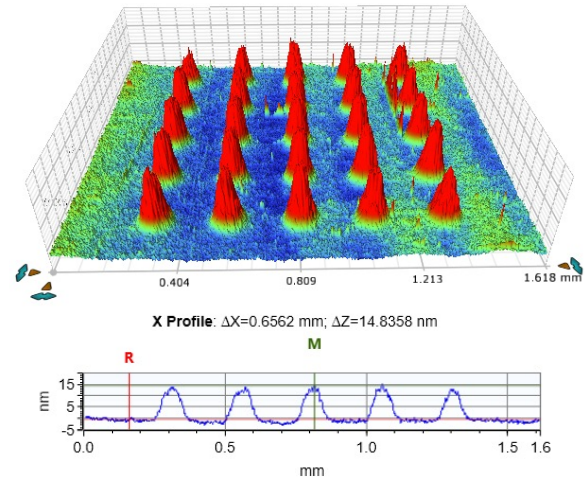


Abbildung 99: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Ethynyl-N,N-dimethylanilin (**41b**). Parameter: 240 mW, 18 ms. Braunes Kapton®.

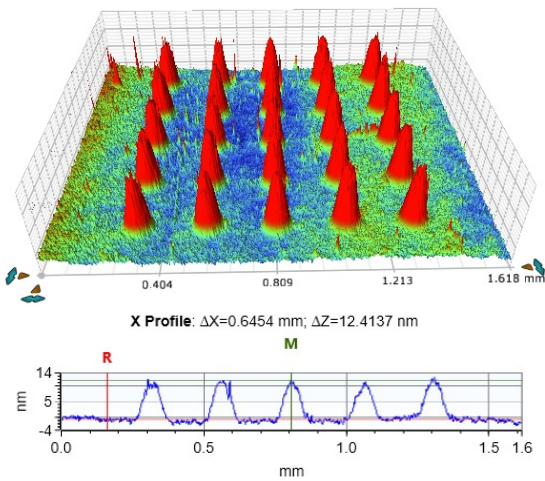


Abbildung 102: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Ethynylpyridin (**41e**). Parameter: 240 mW, 18 ms.

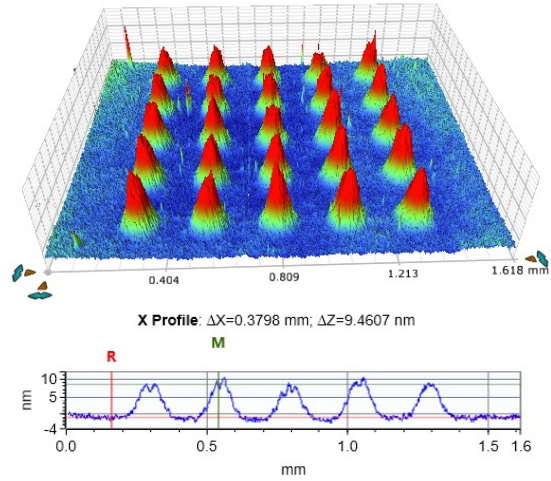


Abbildung 101: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Ethynylbenzotrinitril (**41d**). Parameter: 260 mW, 18 ms.

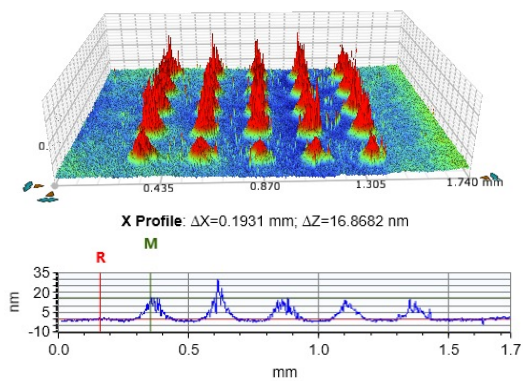


Abbildung 104: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags des Tetrazins **62**. Parameter: 240 mW, 16 ms.

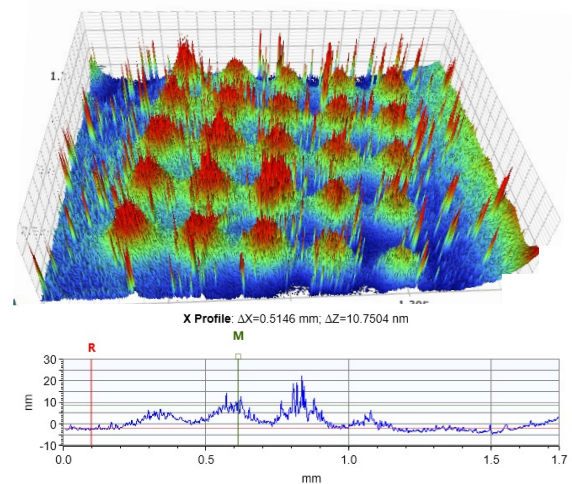


Abbildung 103: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von BCN-OH (**49**). Parameter: 180 mW, 16 ms. Schwarzes Kapton®

Nukleophile aromatische Substitution

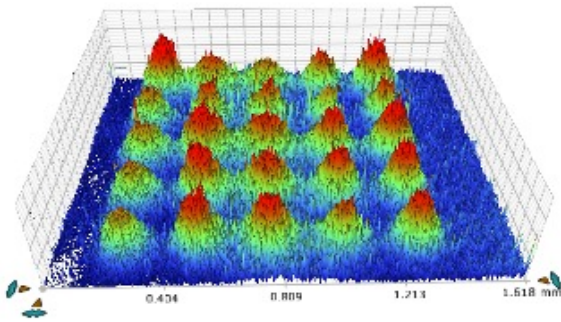


Abbildung 106: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 4-Aminotriphenylamin (**68**). Parameter: 240 mW, 12 ms.

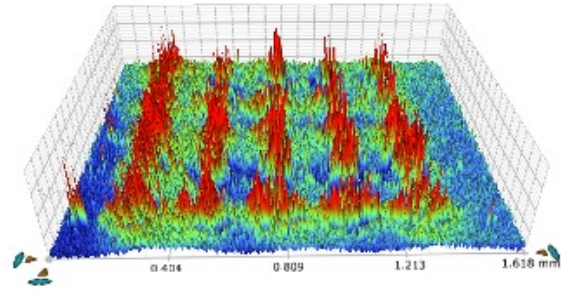


Abbildung 105: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von 2-Chloro-4,6-diphenyl-1,3,5-triazine (**67**). Parameter: 240 mW, 12 ms.

Friedel-Craft-Acylierung

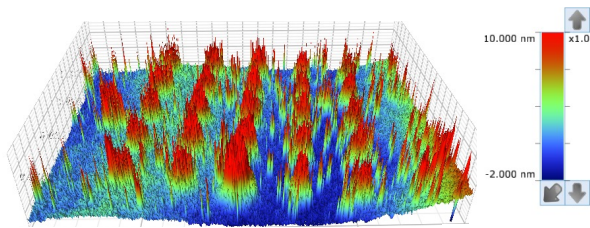


Abbildung 107: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von Resorcin (**82**). Parameter: 180 mW, 10 ms. Schwarzes Kapton®

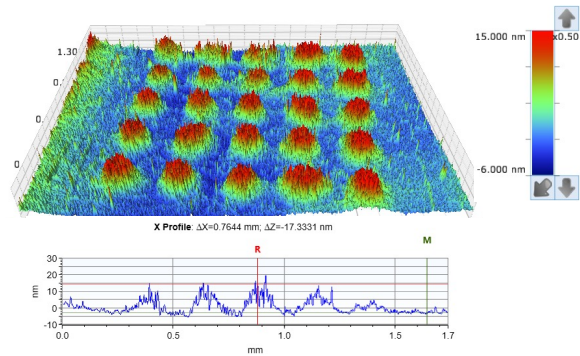
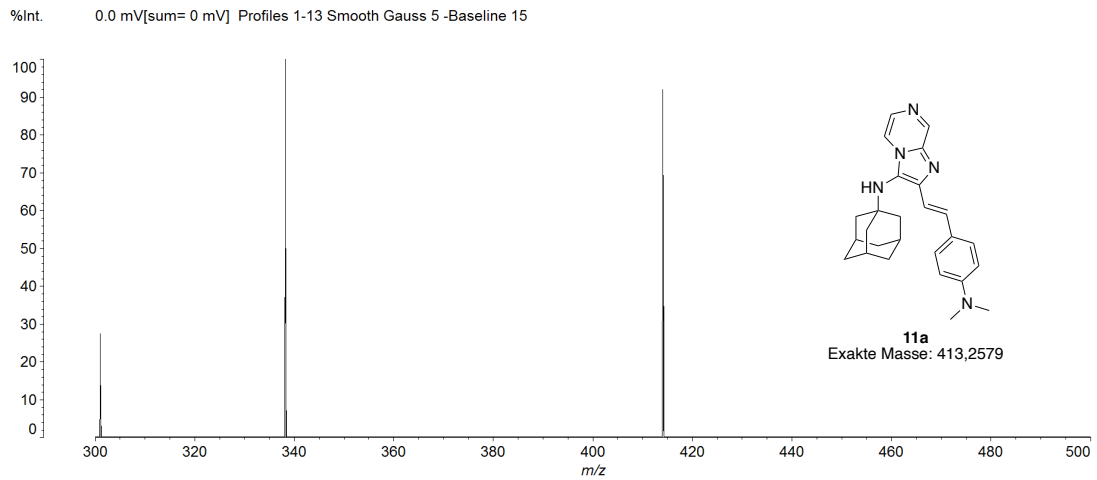
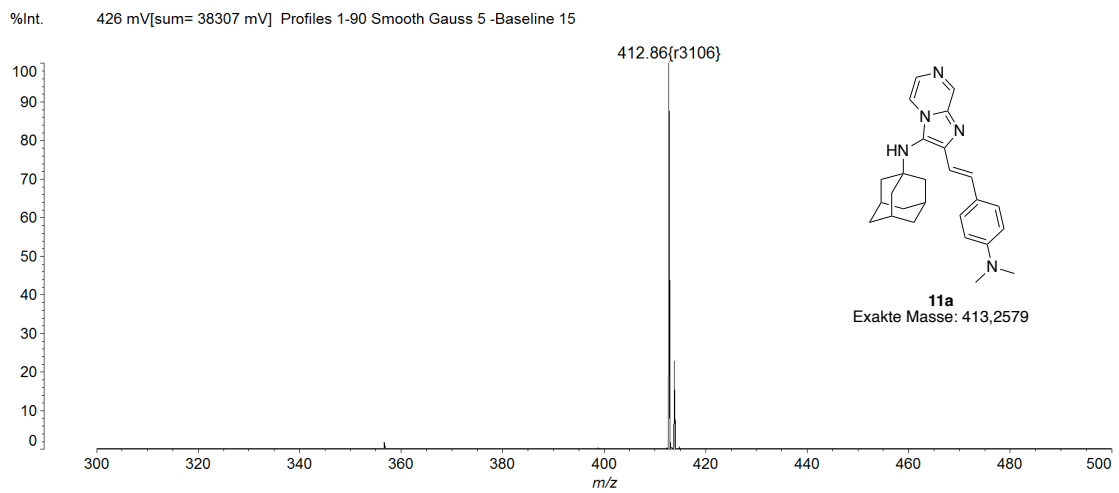
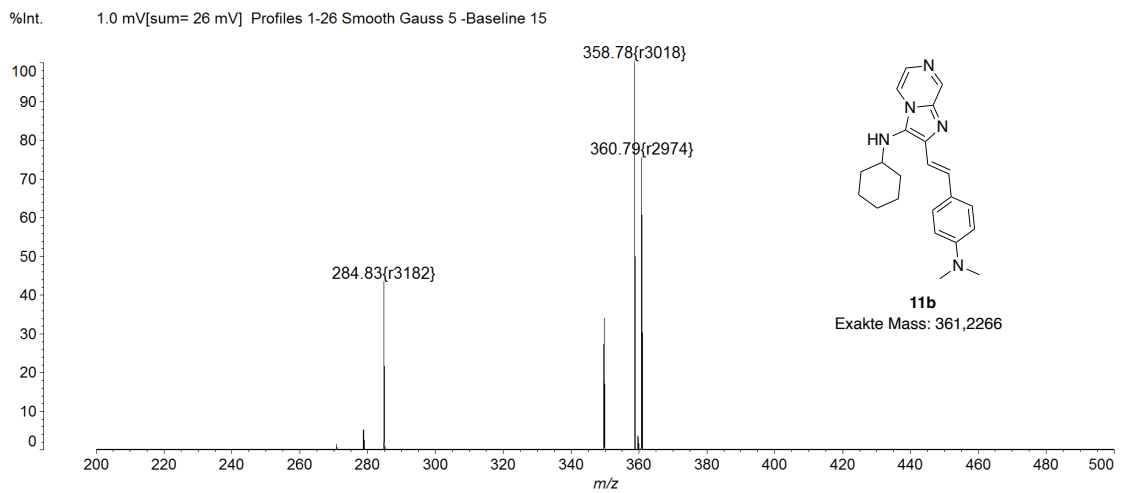


Abbildung 108: VSI 3D-Aufnahme und Höhenprofil des Materialübertrags von Phtalsäure (**83**). Parameter: 260 mW, 16 ms. Schwarzes Kapton®

Massenspektren

GBB-Reaktionen:

Abbildung 109: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **11a**.Abbildung 110: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **11a**.Abbildung 111: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **11b**.

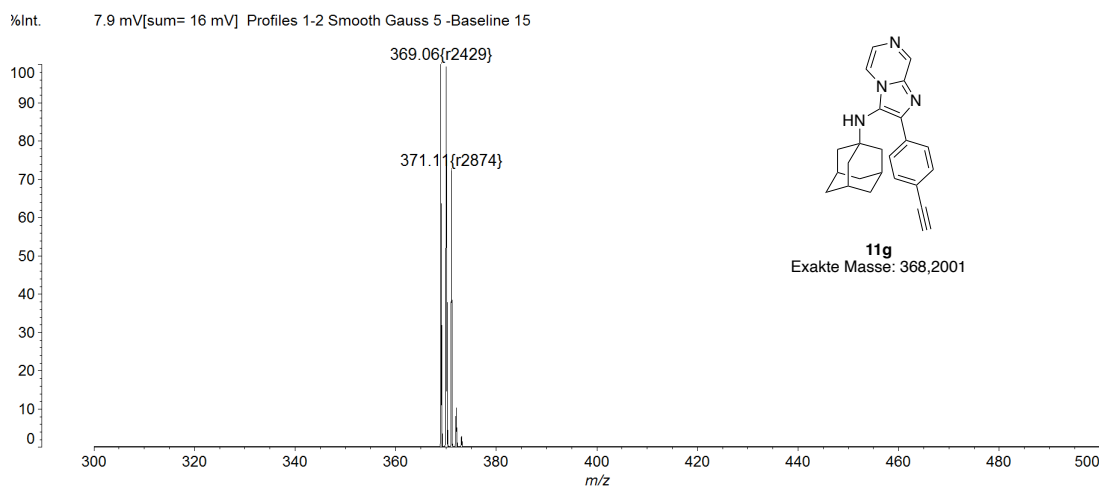


Abbildung 112: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **11g**.

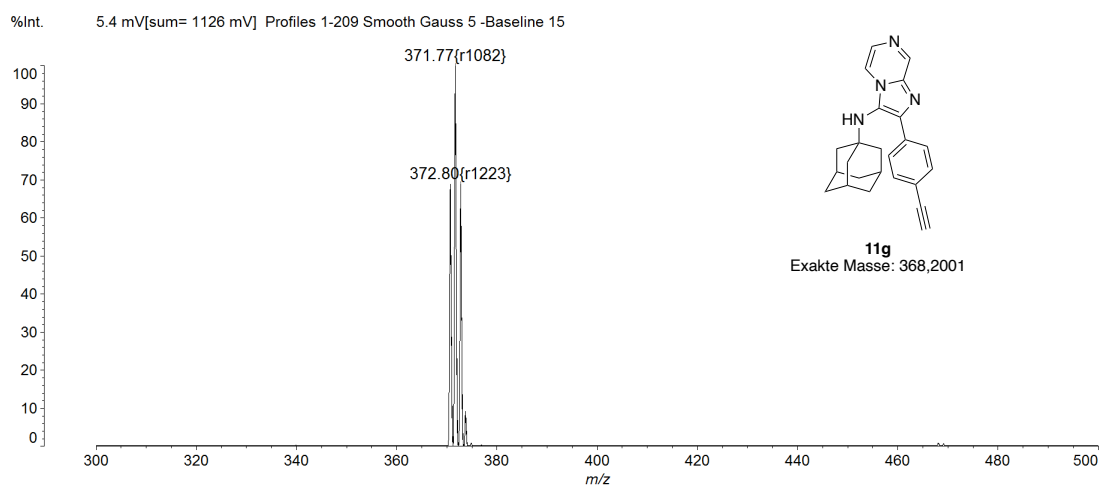


Abbildung 113: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **11g**.

Min Synthese IEDDA

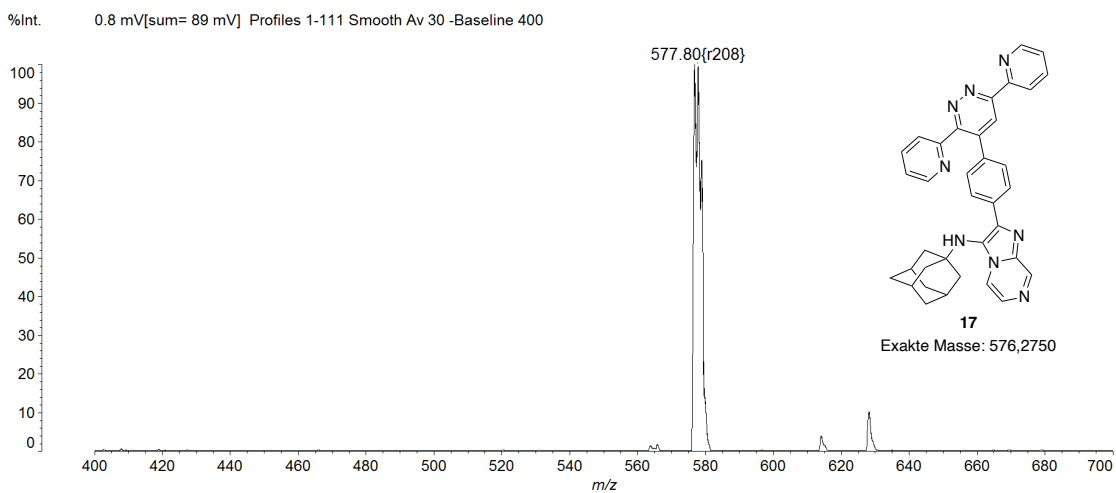


Abbildung 114: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **17**.

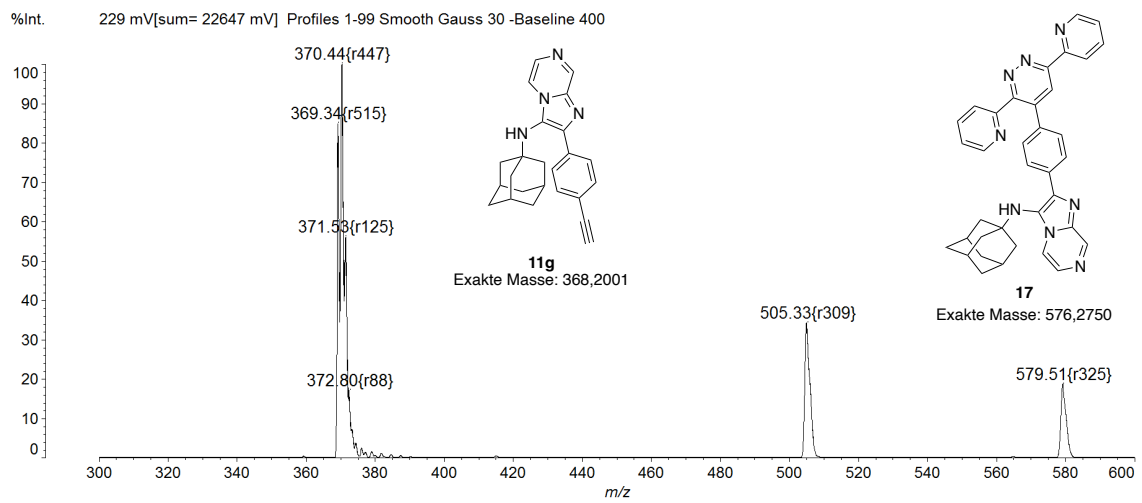


Abbildung 115: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Zweistufensynthese von **17**. Stufe 1: GBB-Reaktion von **11g**. Schritt 2: IEDDA-Reaktion von **17**.

Confidence
Data: GBB_Salicylaldehyd_wenigerEnergie0001.L8[c] 9 Jul 2024 13:07 Cal: 25 Jan 2017 16:18
Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.3.20110624: Mode 2019_Reflectron_HiRes_new, Power: 97, Blanked, P.Ext. @ 403 (bin 59)

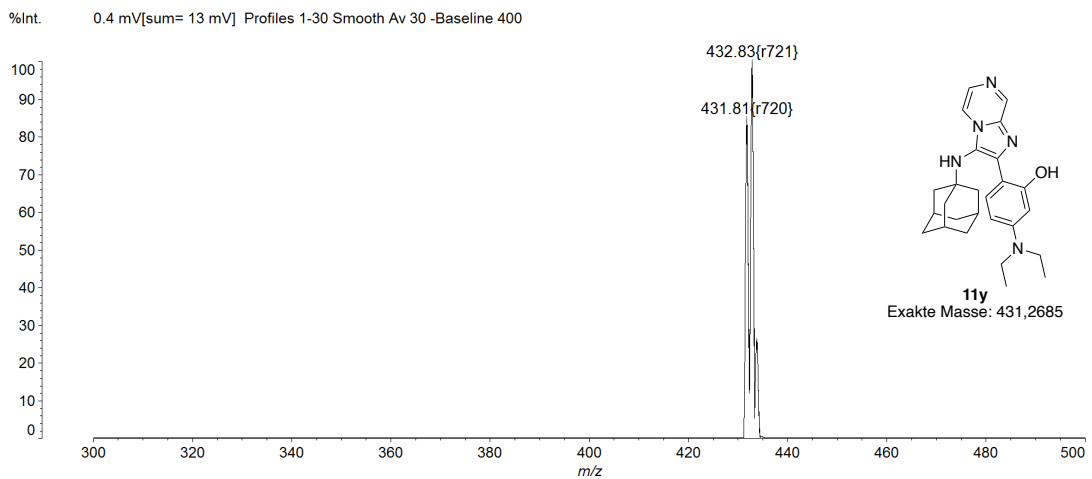


Abbildung 116: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **11y**.

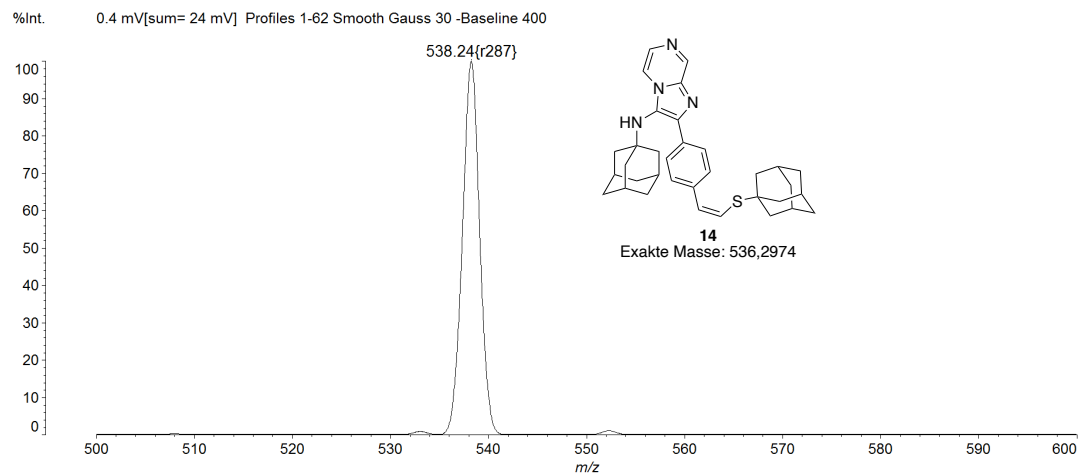


Abbildung 117: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **14**.

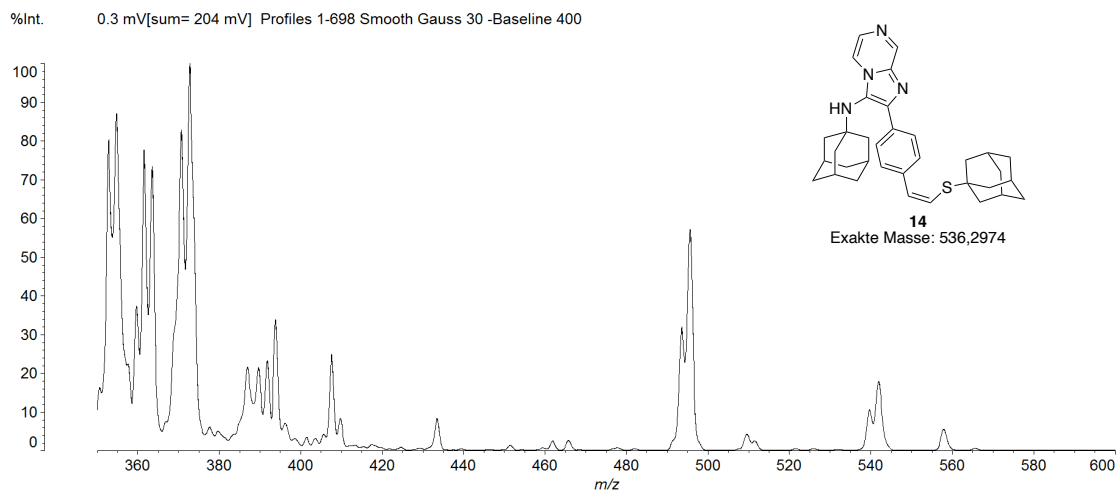


Abbildung 118: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **14** (vollständiges Spektrum).

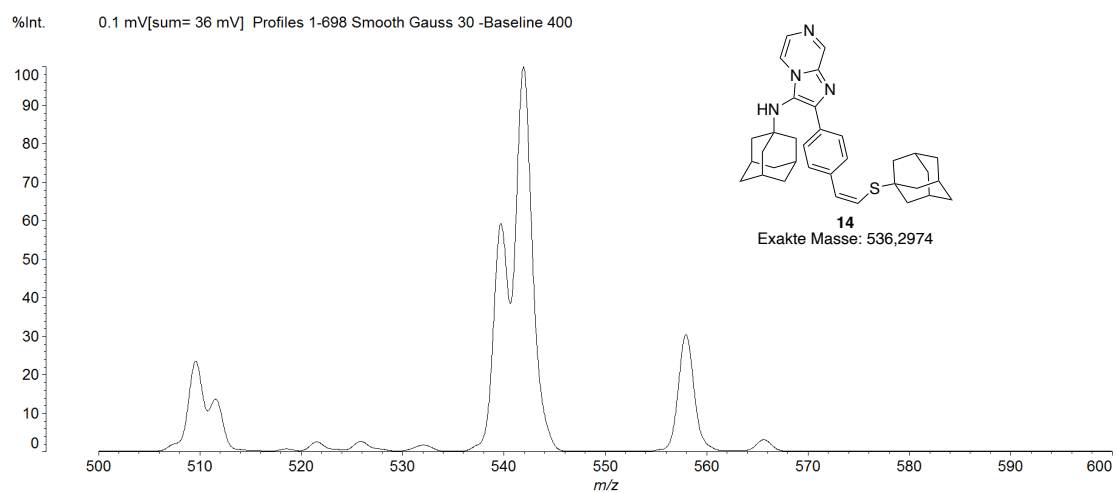
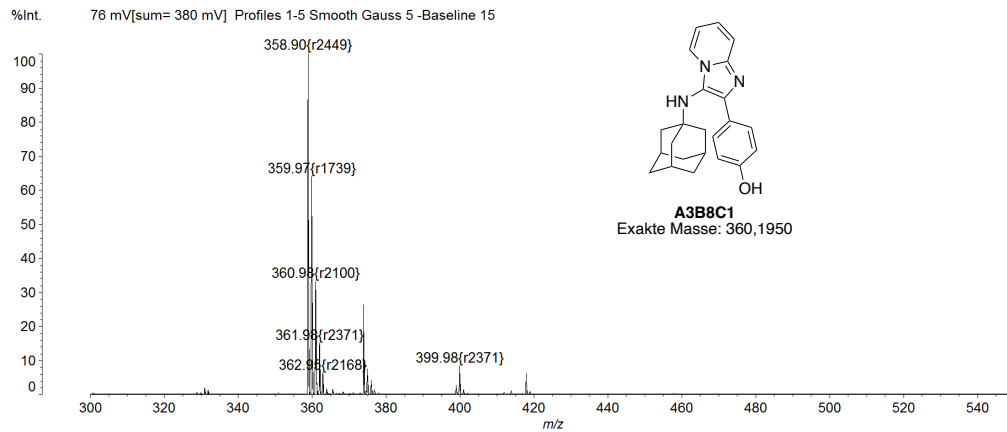
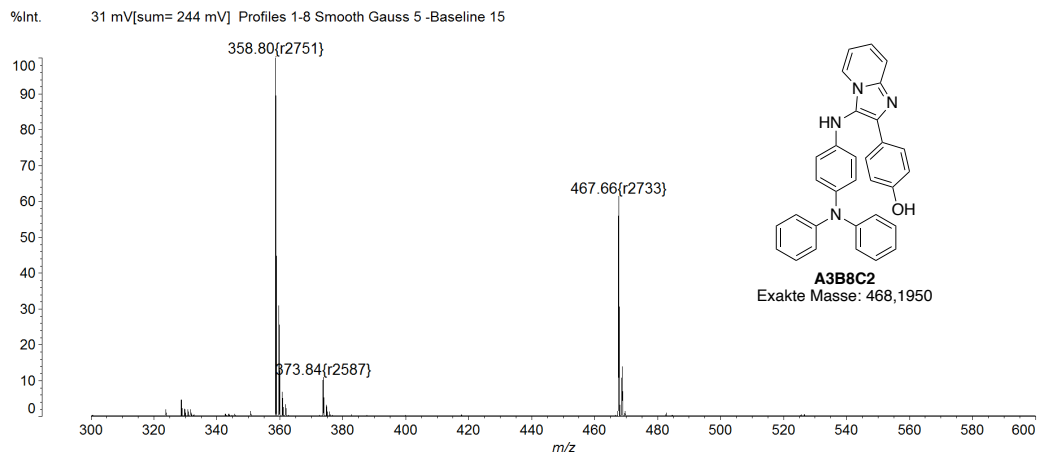
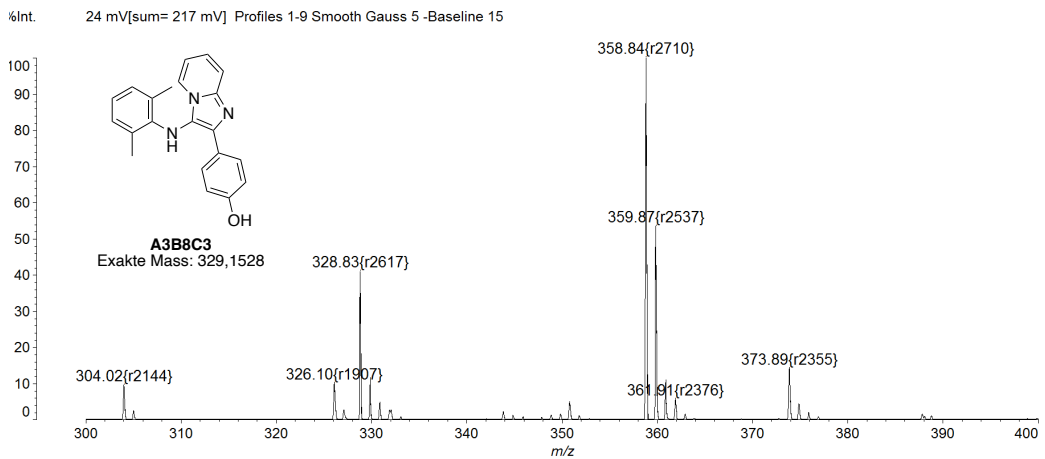
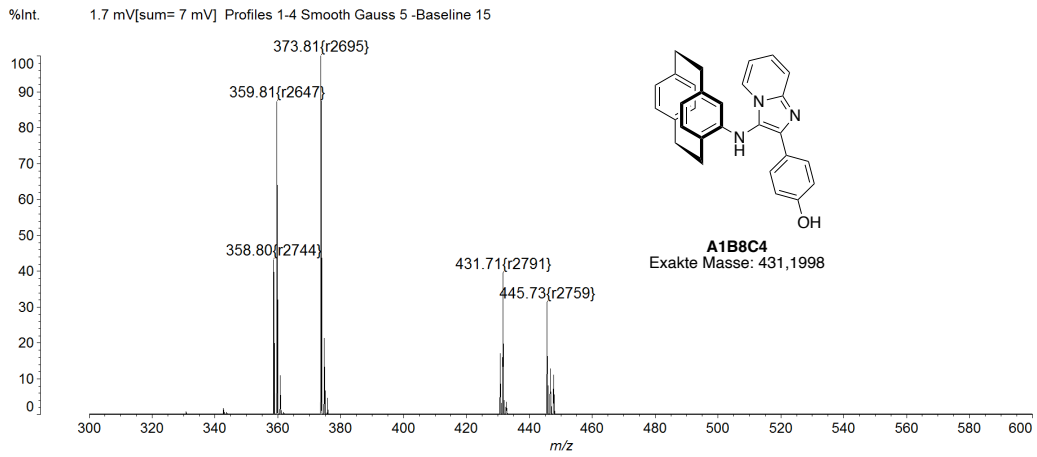
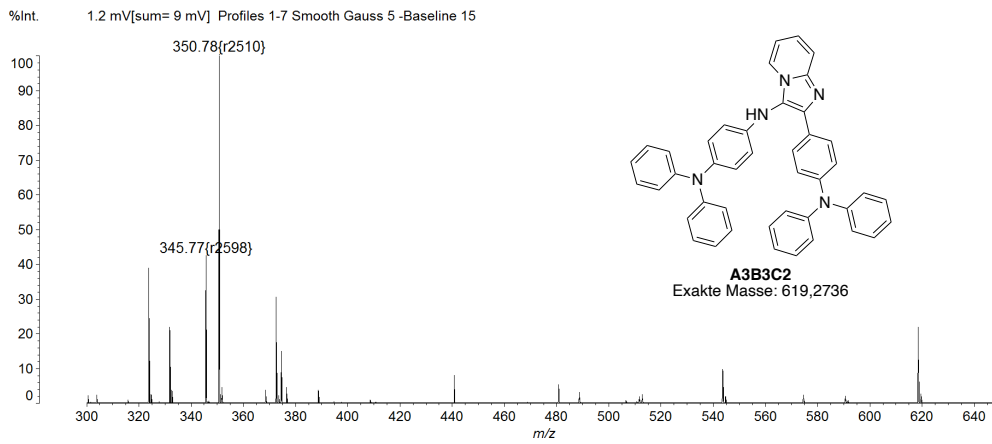
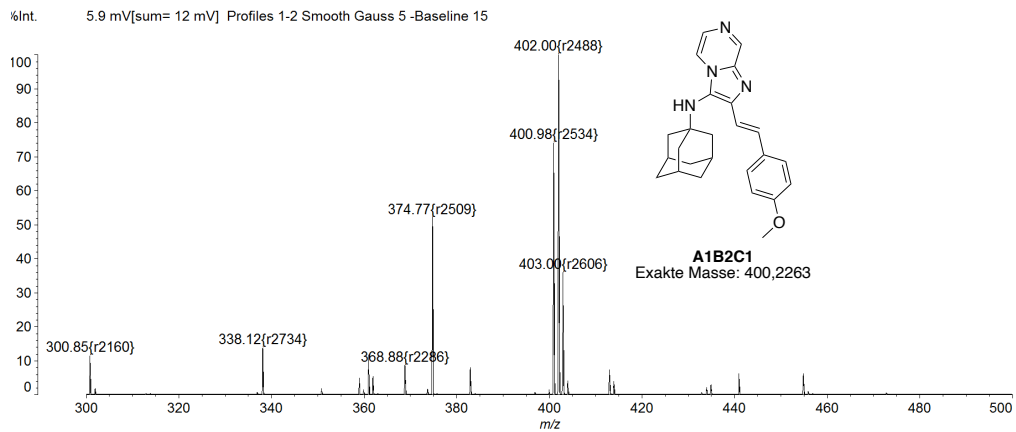
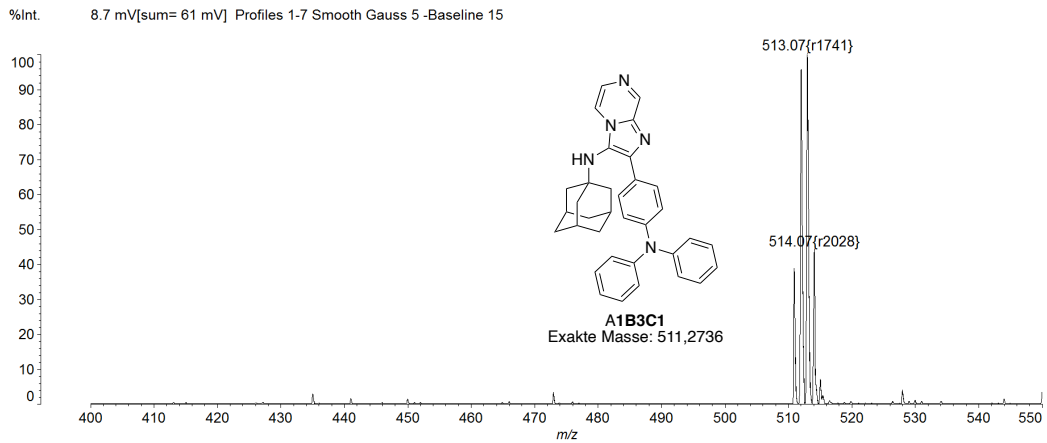
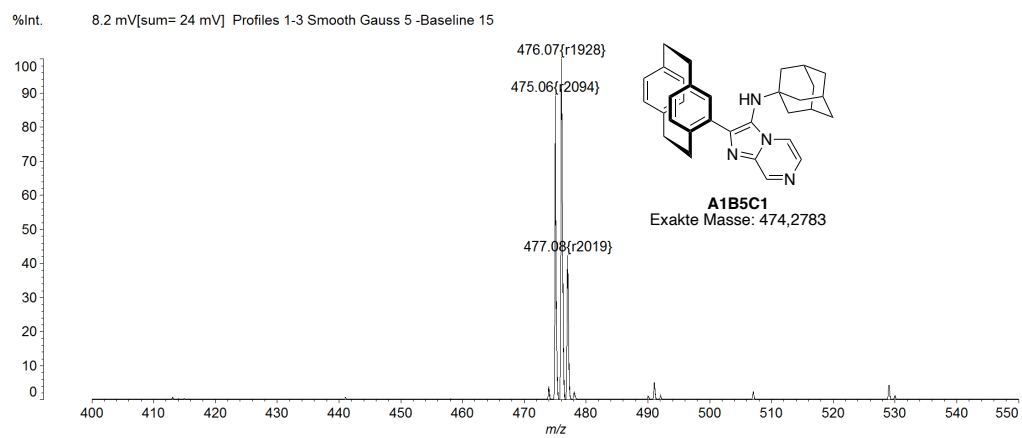
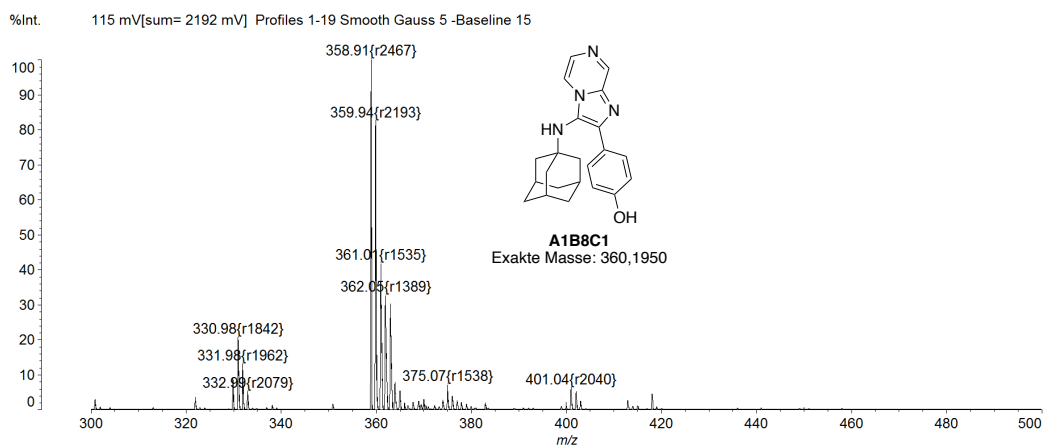
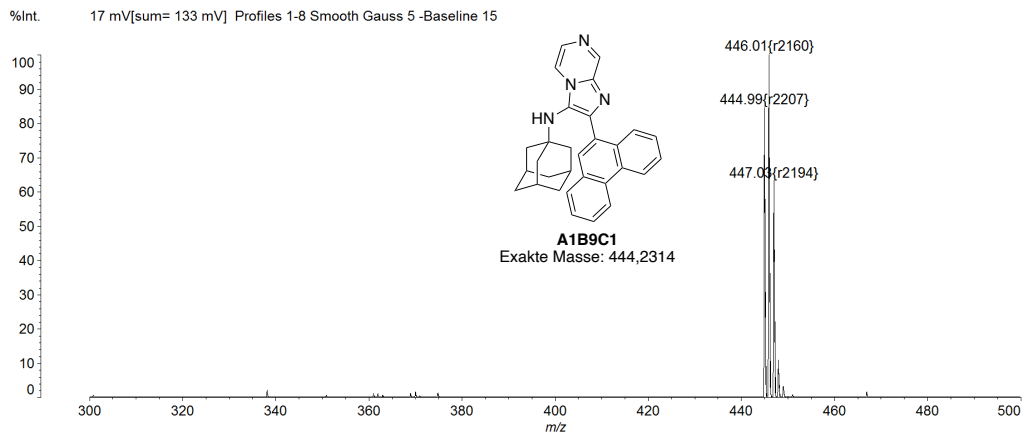
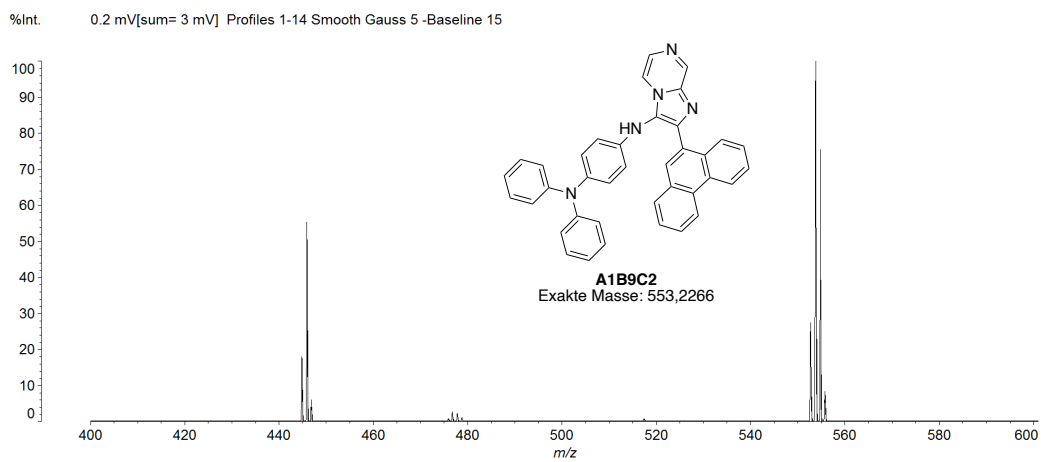
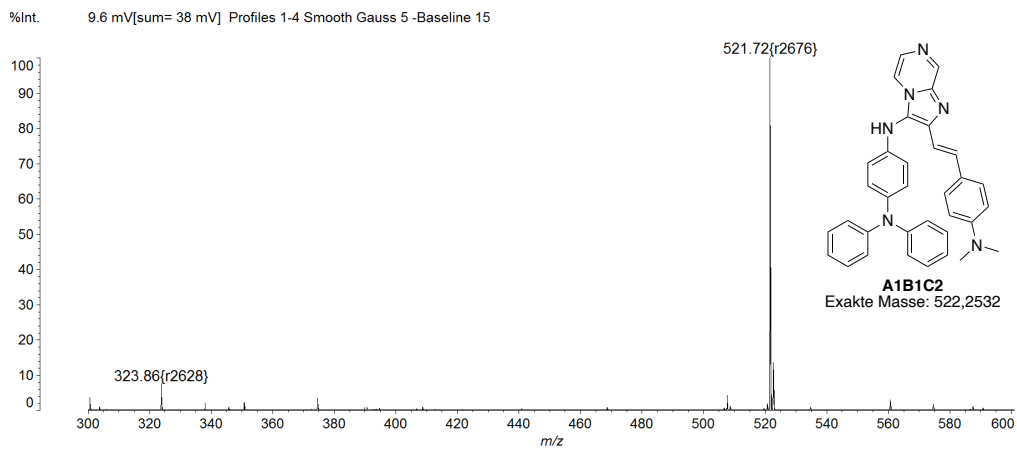


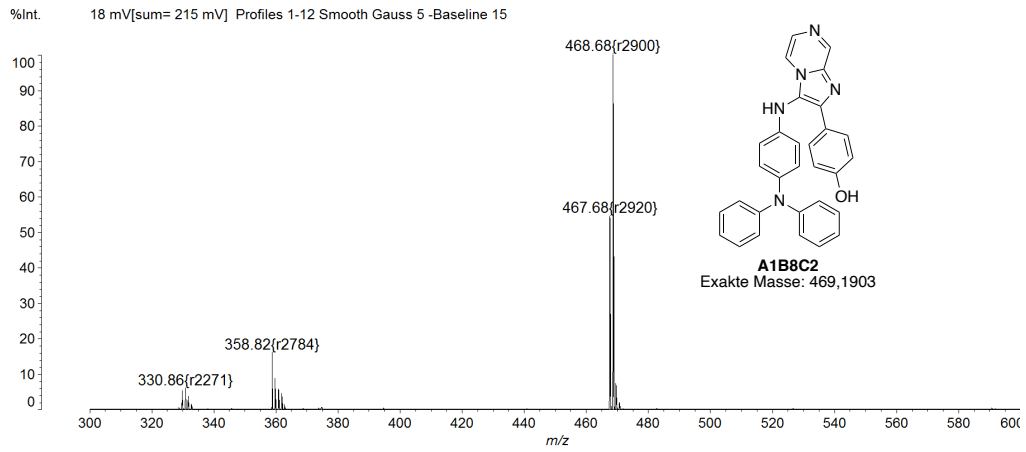
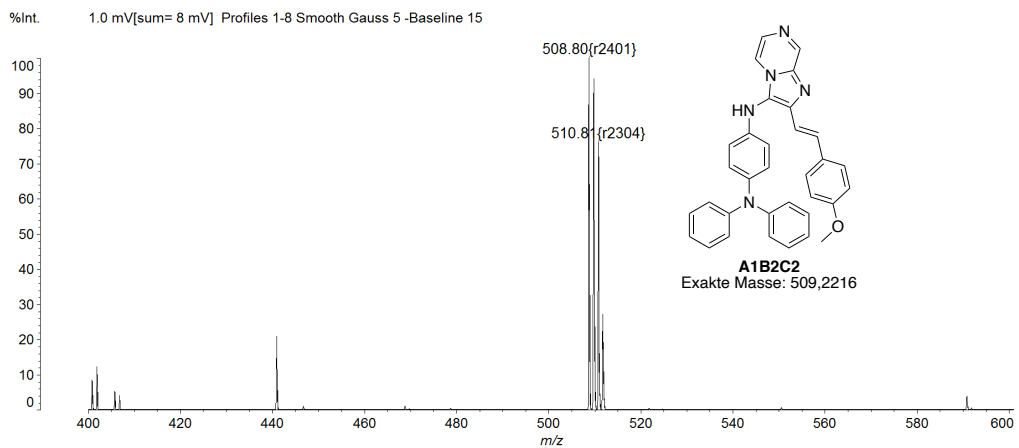
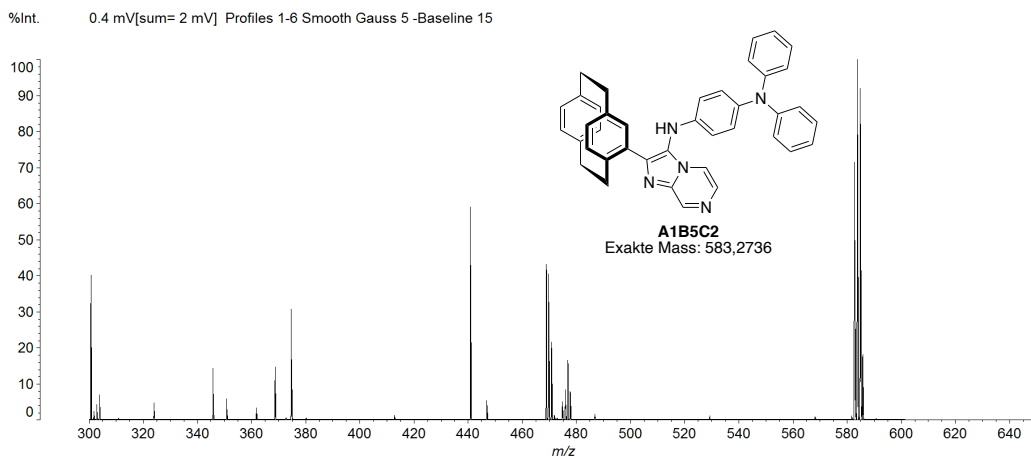
Abbildung 119: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **14** (Zoom in relevanten Bereich des Spektrums).

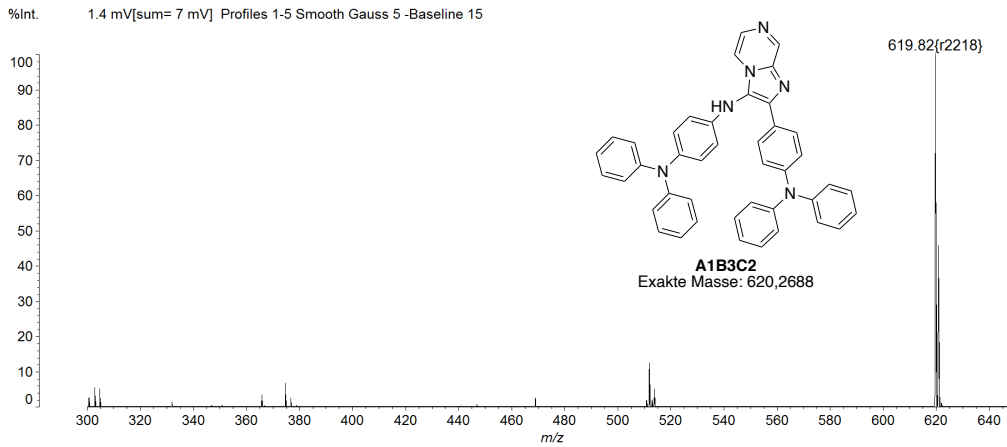
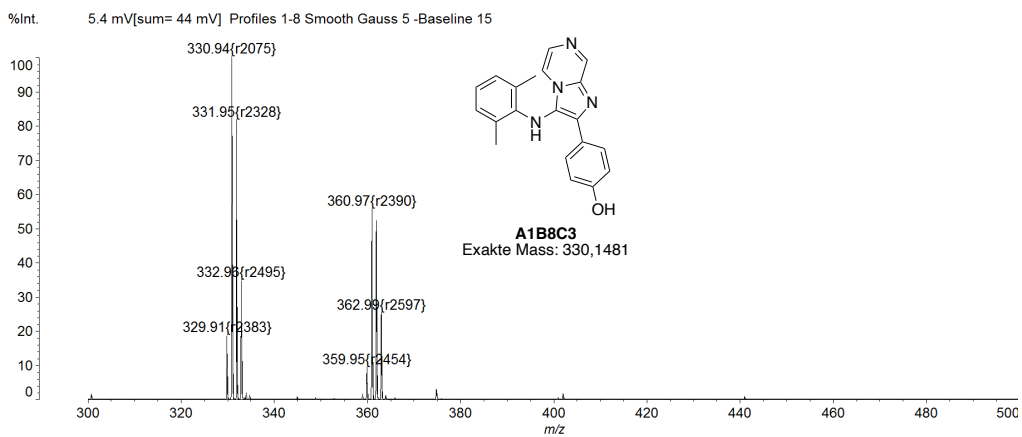
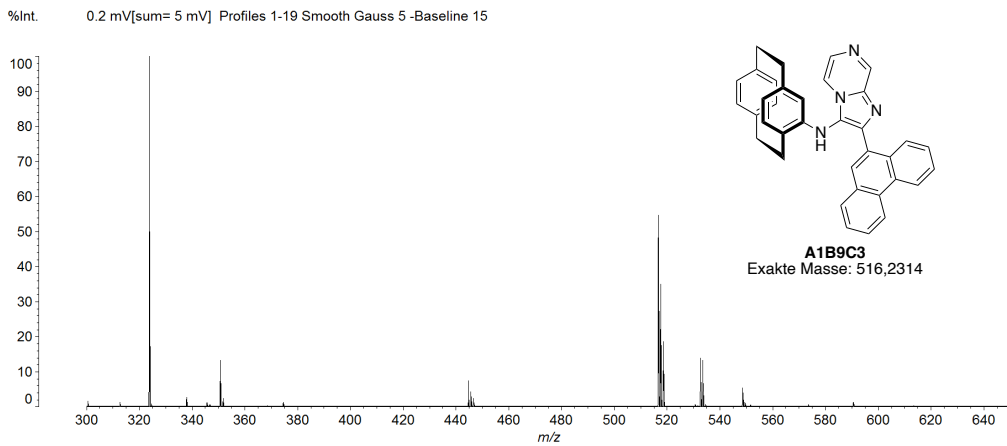
Abbildung 120: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A3B8C1**.Abbildung 121: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A3B8C2**.Abbildung 122: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A3B8C3**.

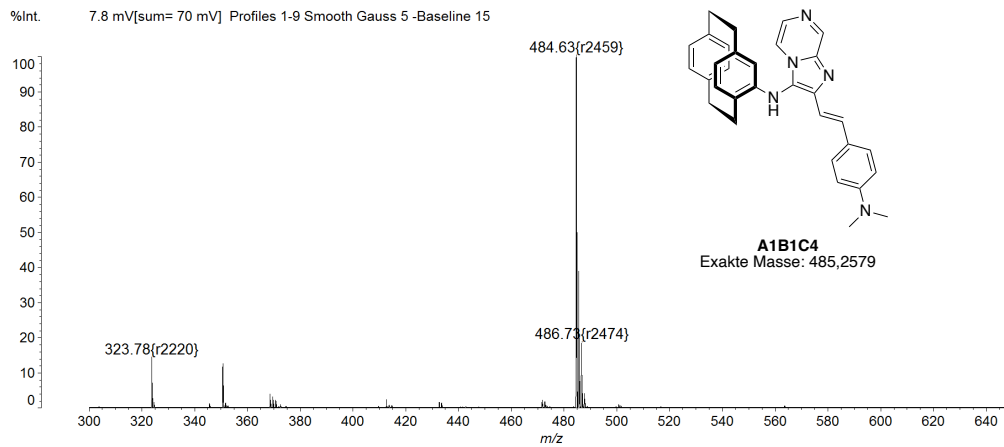
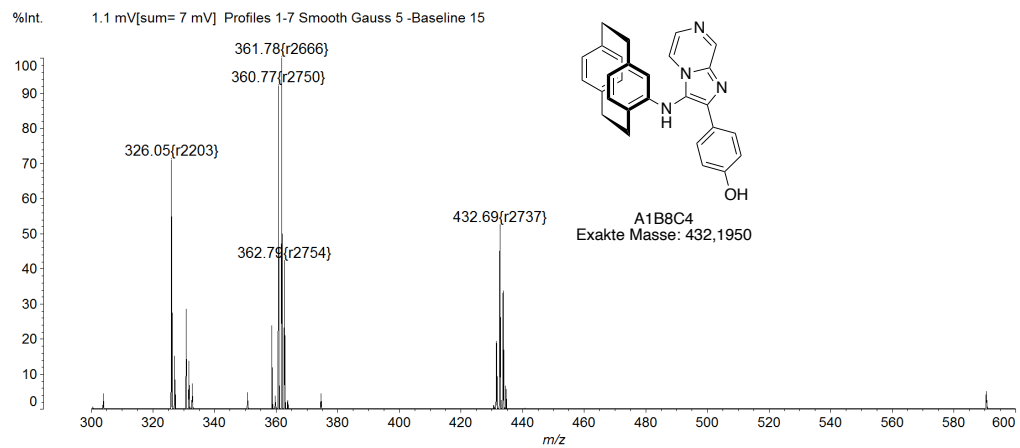
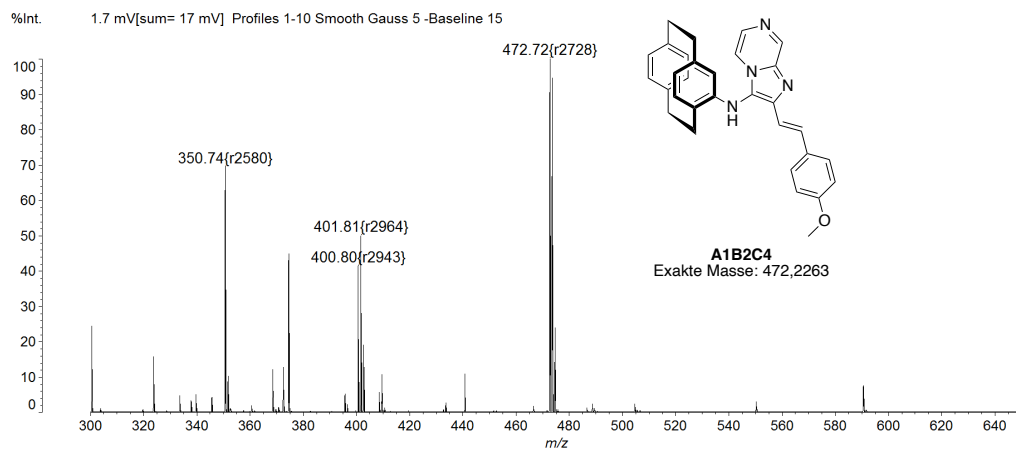
Abbildung 123: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A3B8C4**.Abbildung 124: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A3B8C2**.Abbildung 125: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B2C1**.

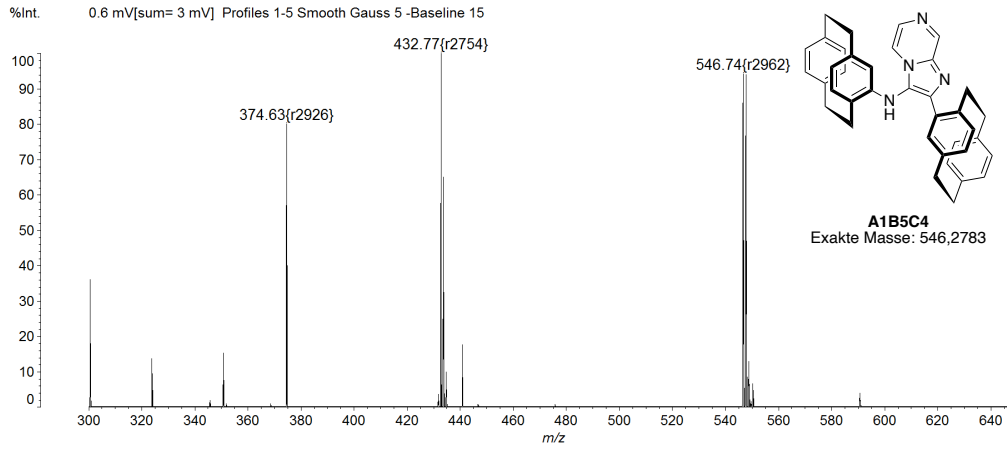
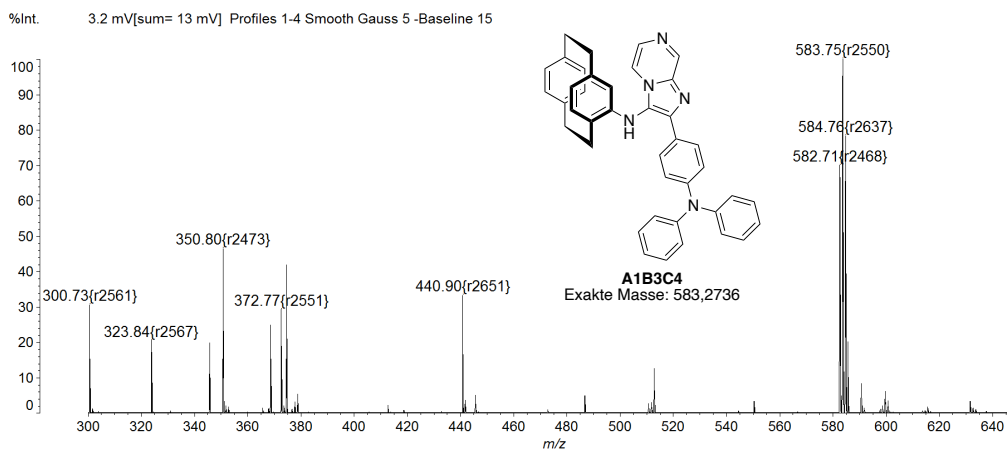
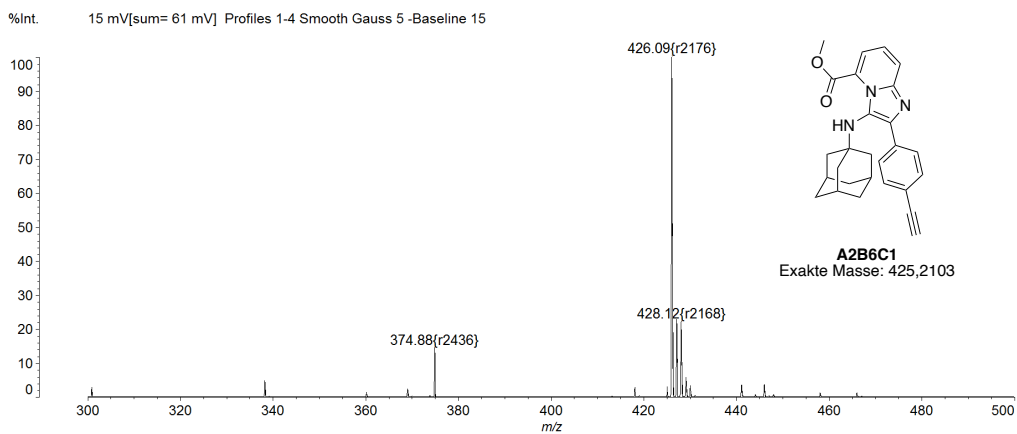
Abbildung 126: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B3C1**.Abbildung 127: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B5C1**.Abbildung 128: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B8C1**.

Abbildung 129: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B9C1**.Abbildung 130: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1C2B9**.Abbildung 131: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B1C2**.

Abbildung 132: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B8C2**.Abbildung 133: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B2C2**.Abbildung 134: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B5C2**.

Abbildung 135: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B3C2**.Abbildung 136: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B8C3**.Abbildung 137: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B9C3**.

Abbildung 138: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B1C4**.Abbildung 139: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B8C4**.Abbildung 140: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B2C4**.

Abbildung 141: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B5C4**.Abbildung 142: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B3C4**.Abbildung 143: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B6C1**.

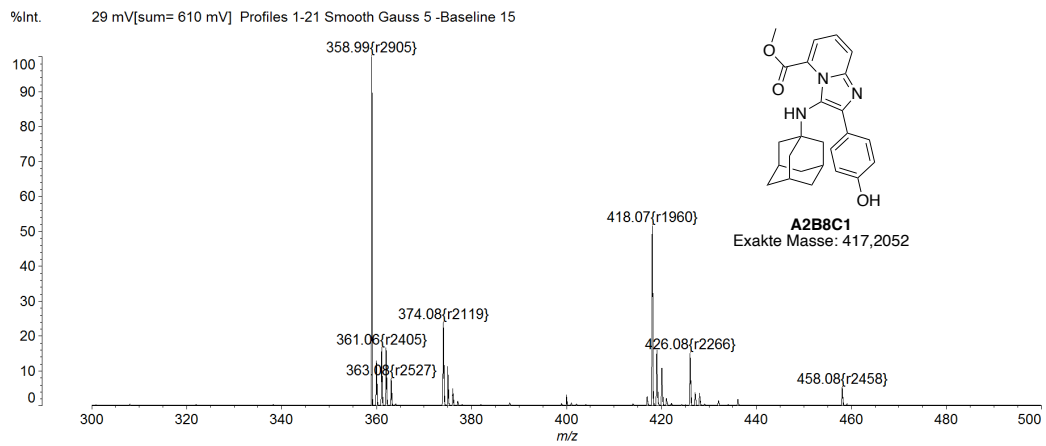


Abbildung 144: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B8C1**.

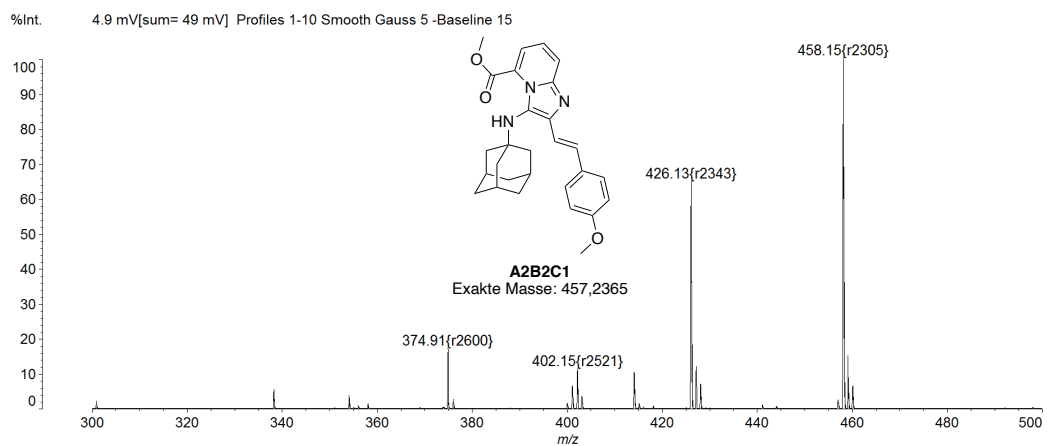


Abbildung 145: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B2C1**.

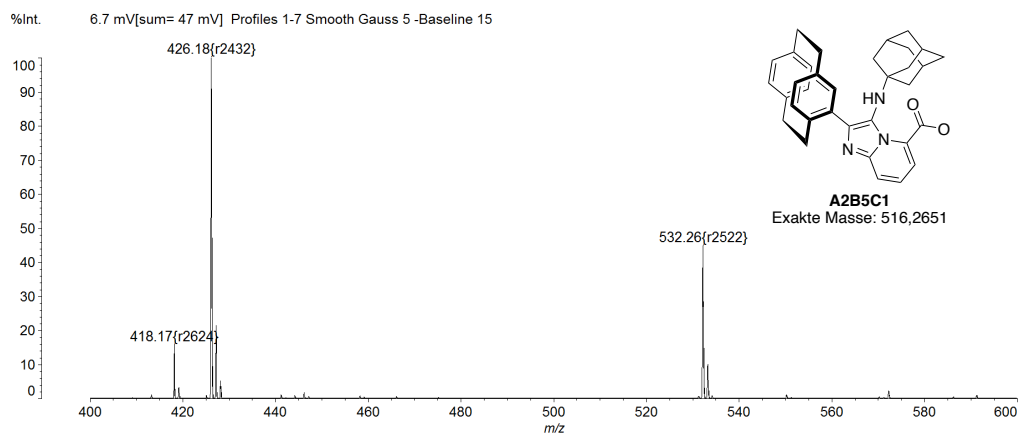
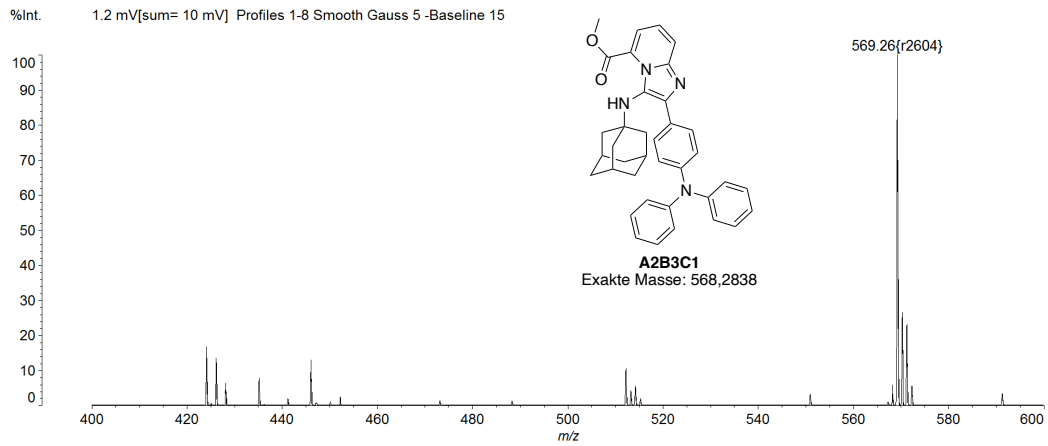
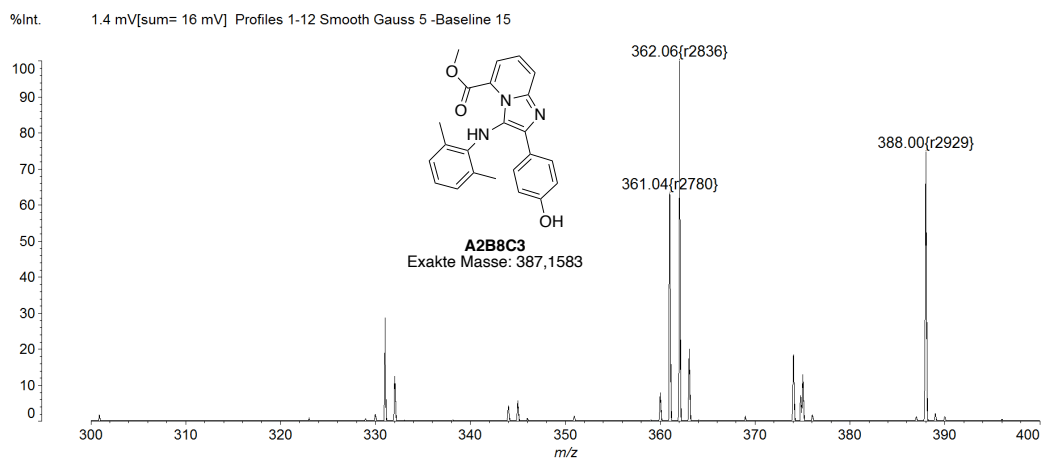
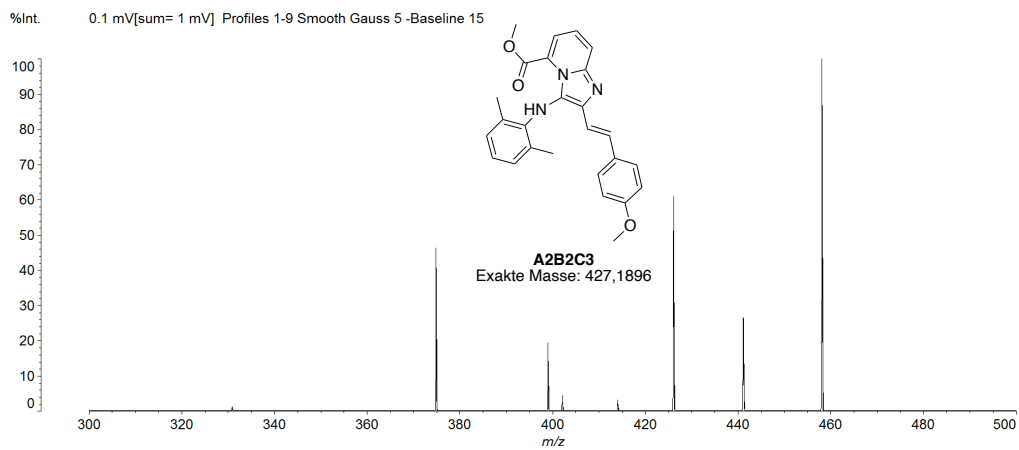


Abbildung 146: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B5C1**.

Abbildung 147: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B3C1**.Abbildung 148: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B8C3**.Abbildung 149: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B2C3**.

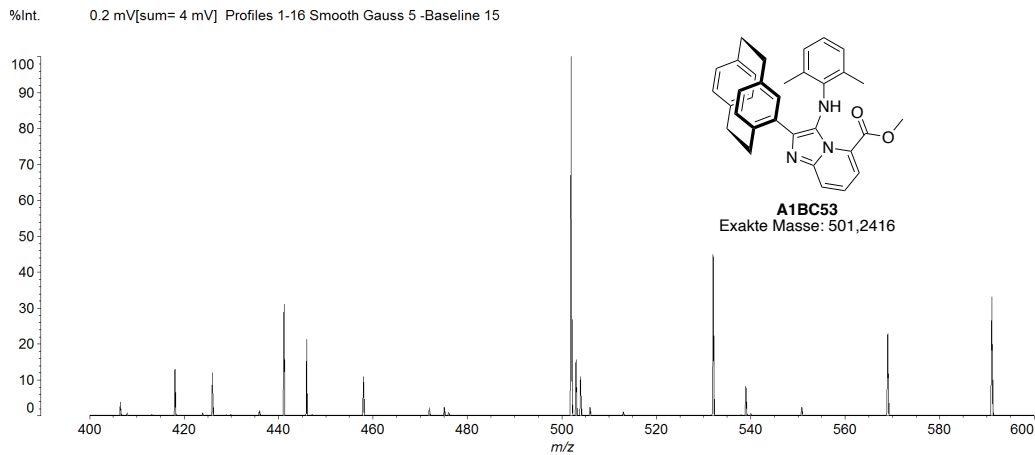


Abbildung 150: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A1B5C3**.

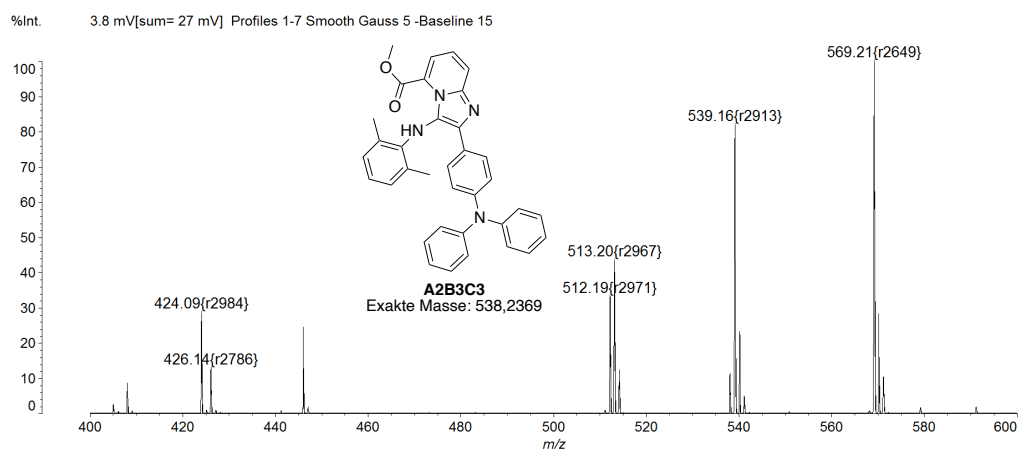


Abbildung 151: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B3C3**.

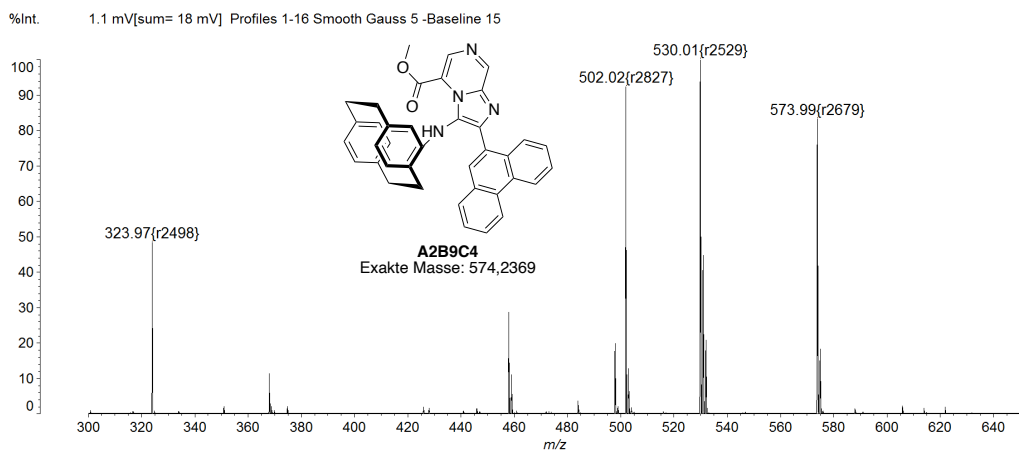


Abbildung 152: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B9C4**.

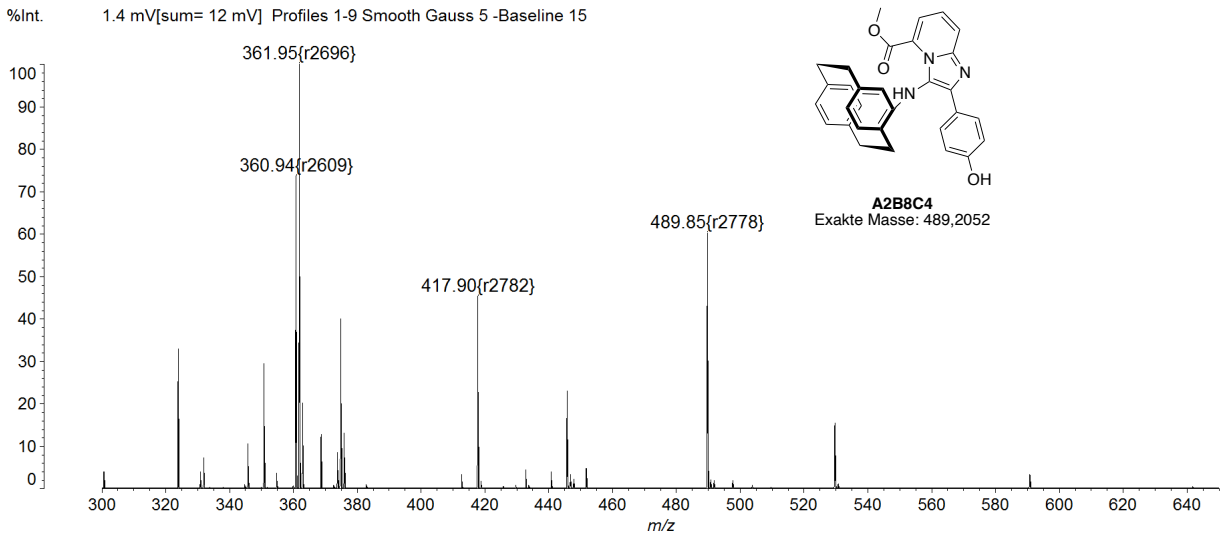


Abbildung 153: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von A2B8C4.

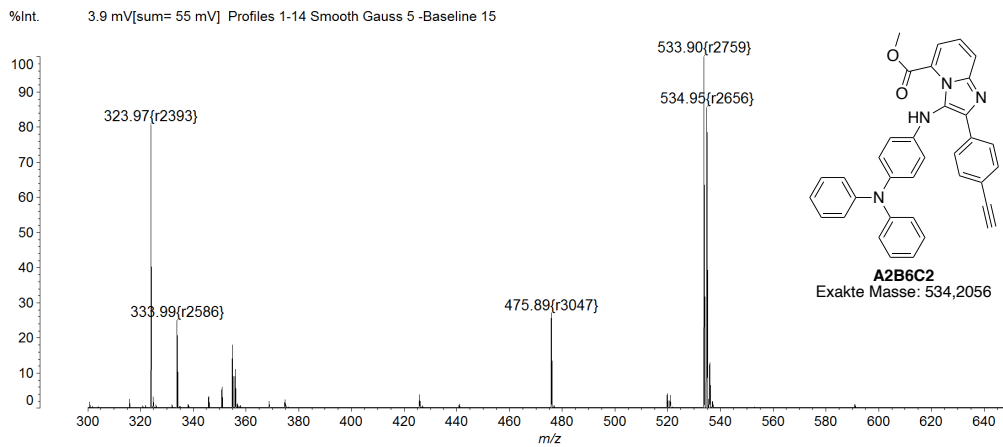


Abbildung 154: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von A2B6C2.

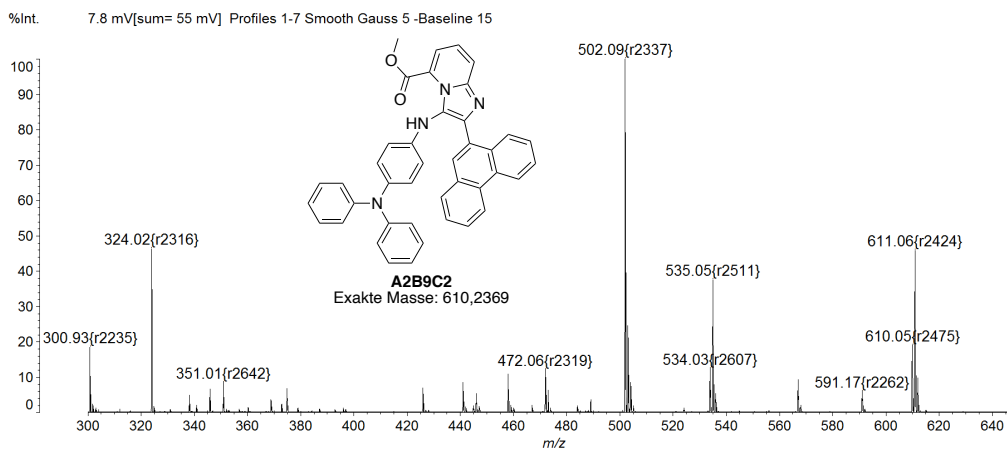
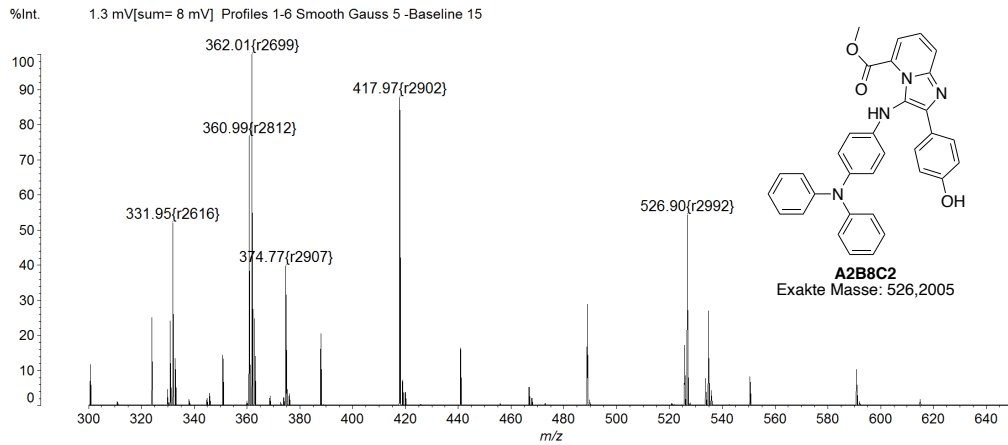
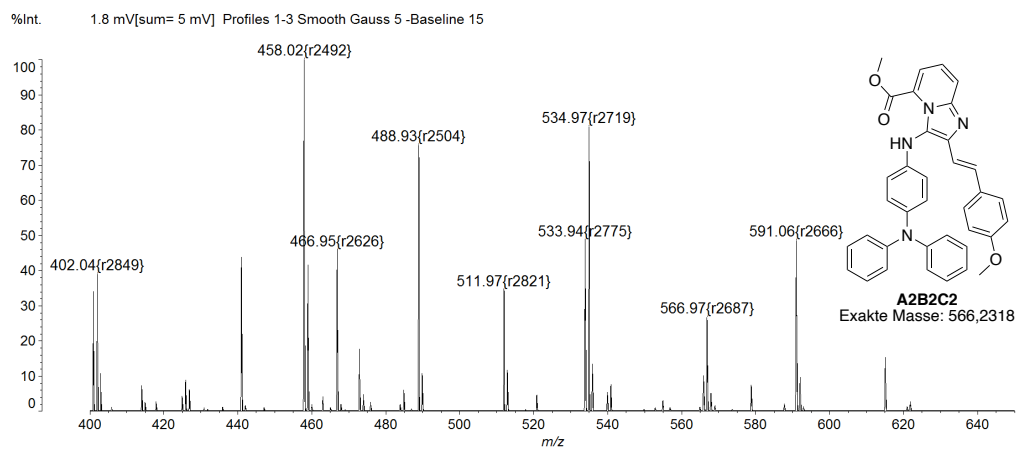
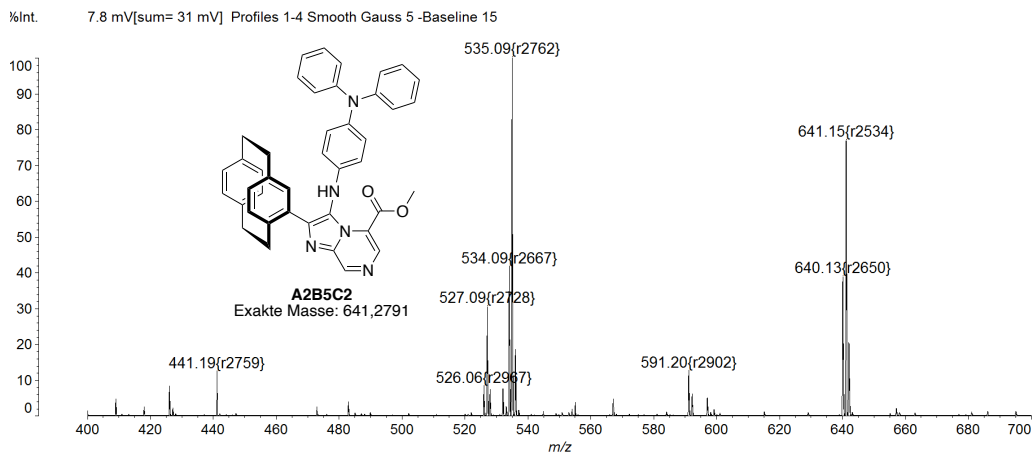
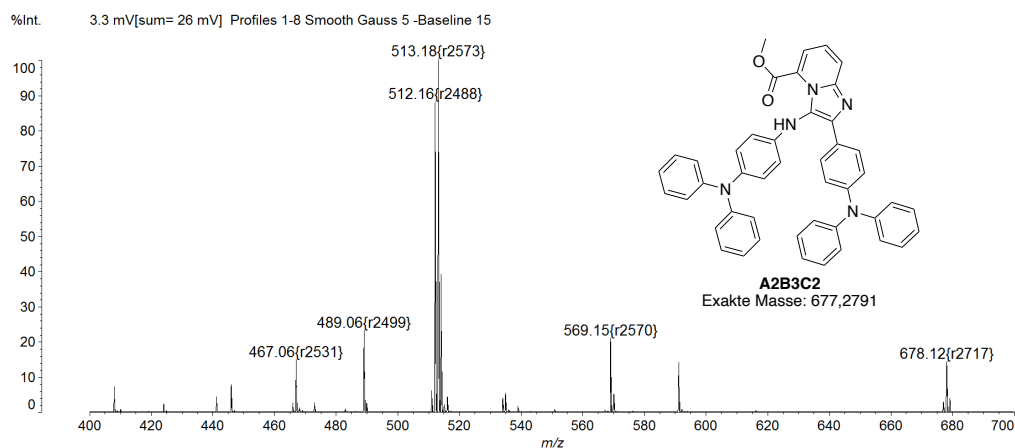
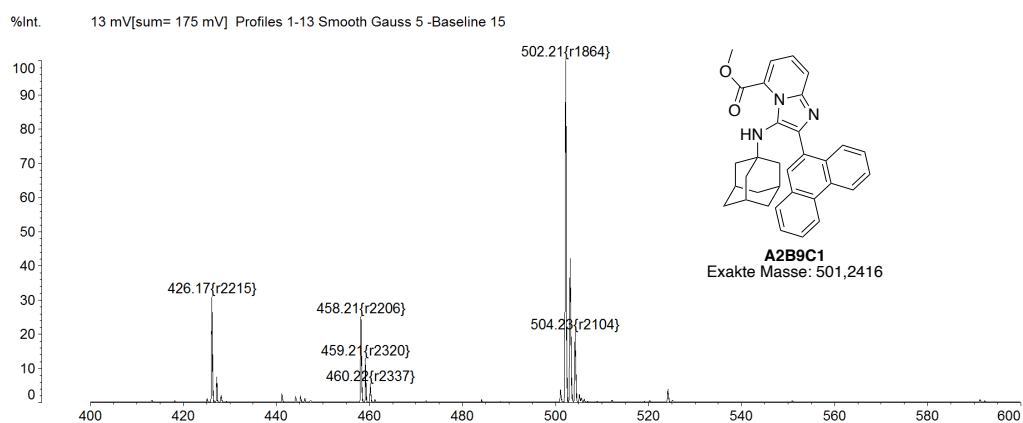
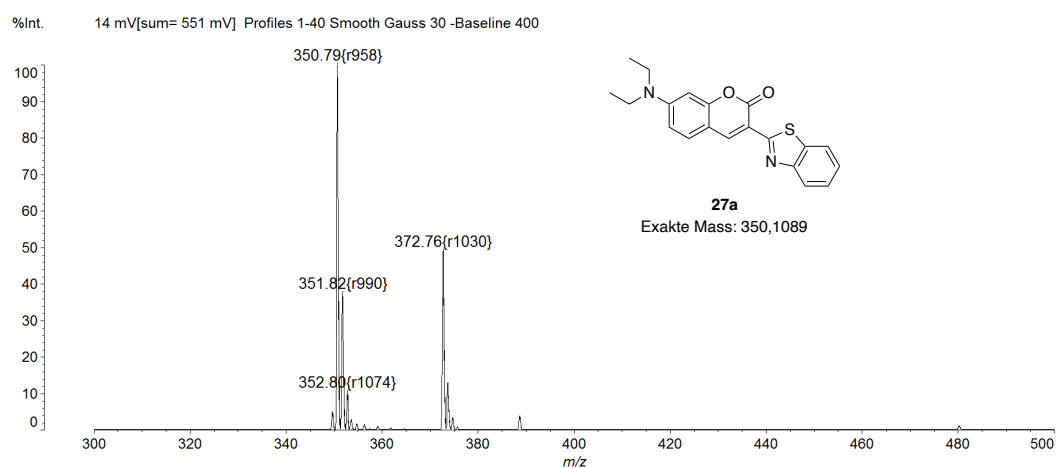


Abbildung 155: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von A2B9C2.

Abbildung 156: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B8C2**.Abbildung 157: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B2C2**.Abbildung 158: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B5C2**.

Abbildung 159: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B3C2**.Abbildung 160: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **A2B9C1**.

Cumarin-Synthesen:

Abbildung 161: MALDI Massenspektrum der kommerziell erhältlichen Referenz von **27a**.

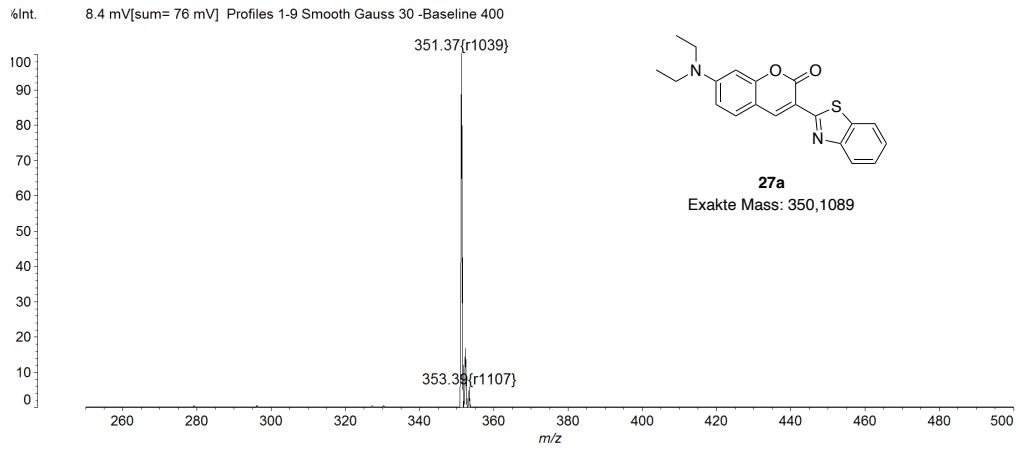


Abbildung 162: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **27a**.

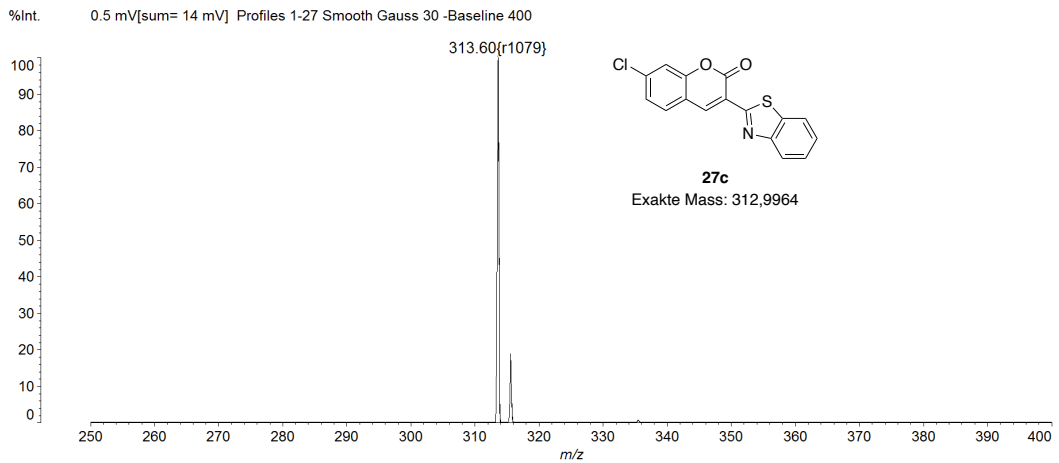


Abbildung 163: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **27c**.

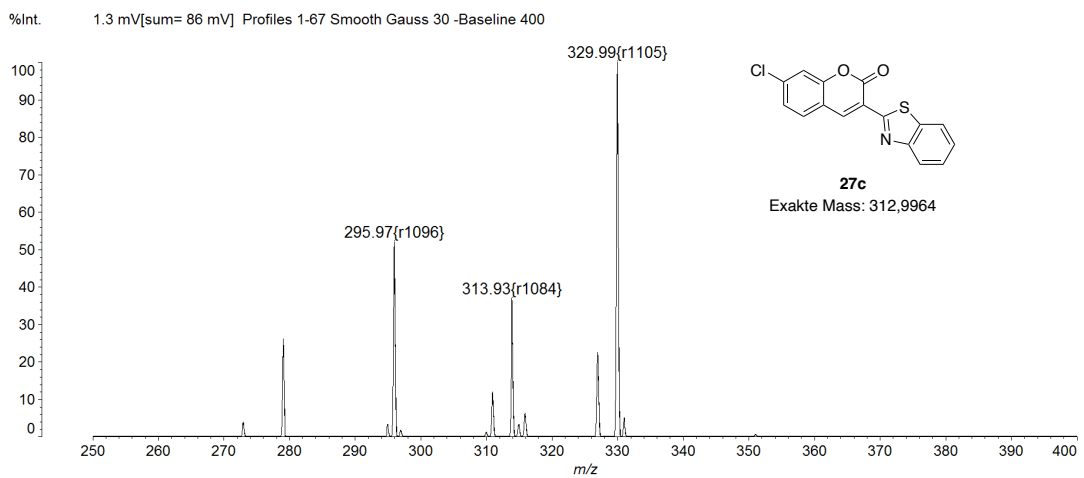


Abbildung 164: MALDI Massenspektrum der laserinduzierten Synthese von **27c**.

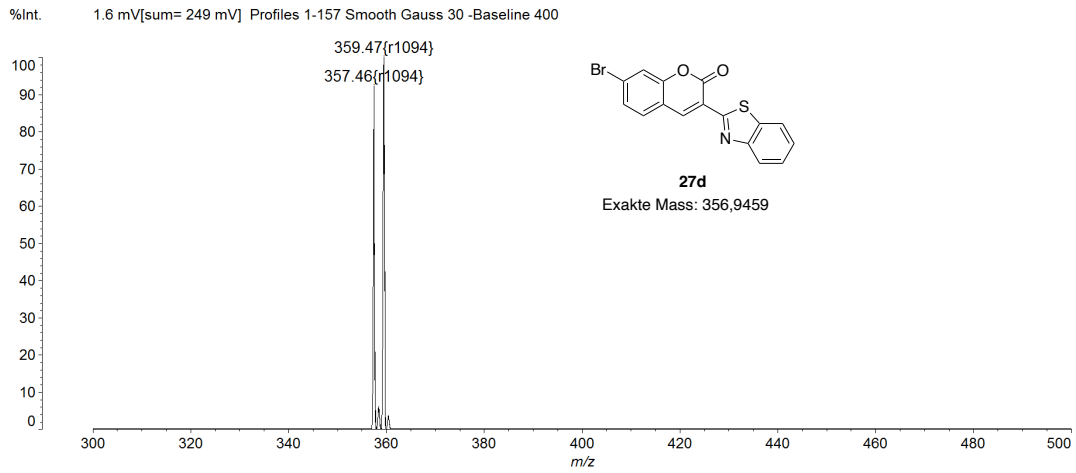


Abbildung 165: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **27d**.

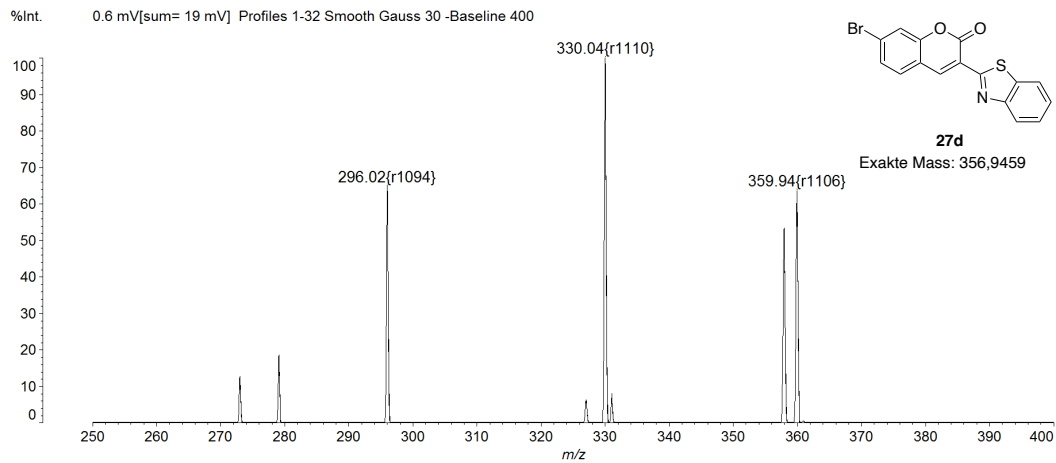


Abbildung 166: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **27d**.

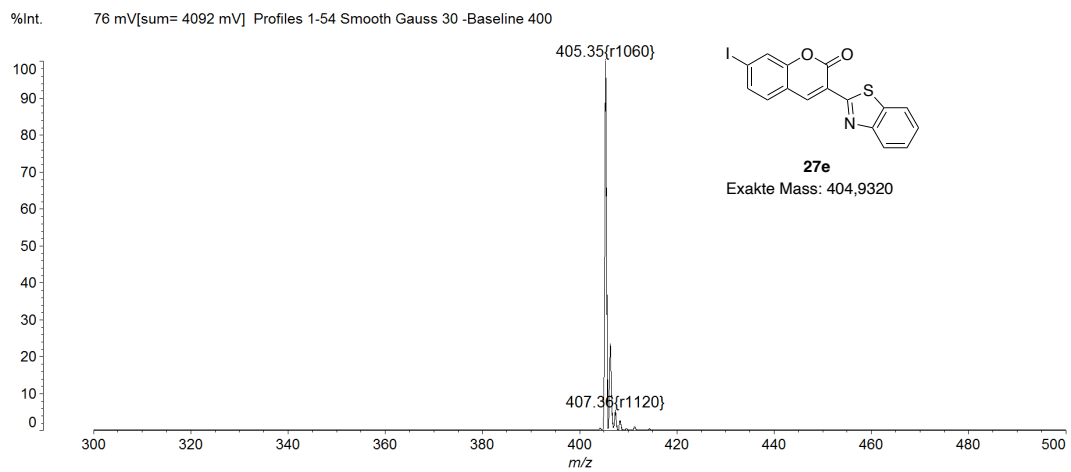


Abbildung 167: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **27e**.

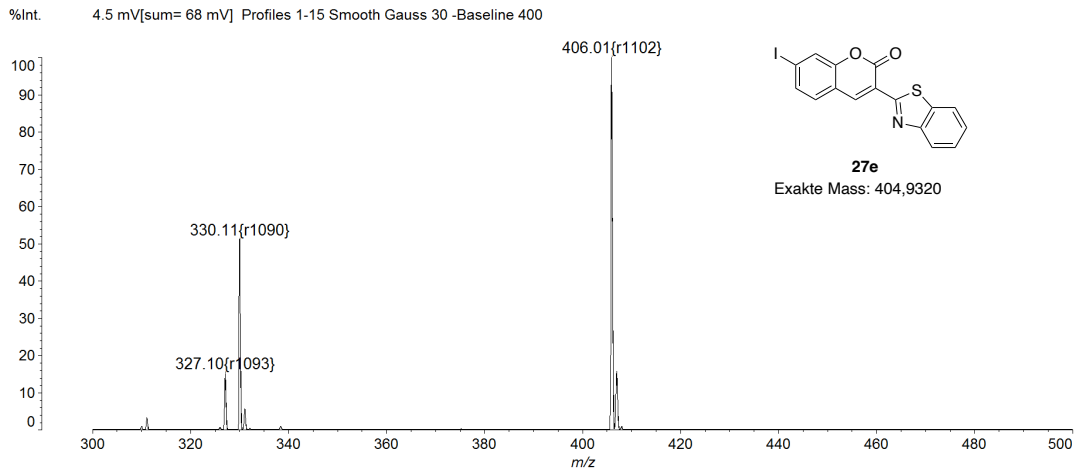


Abbildung 168: MALDI Massenspektrum der laserinduzierten Synthese von **27e**.

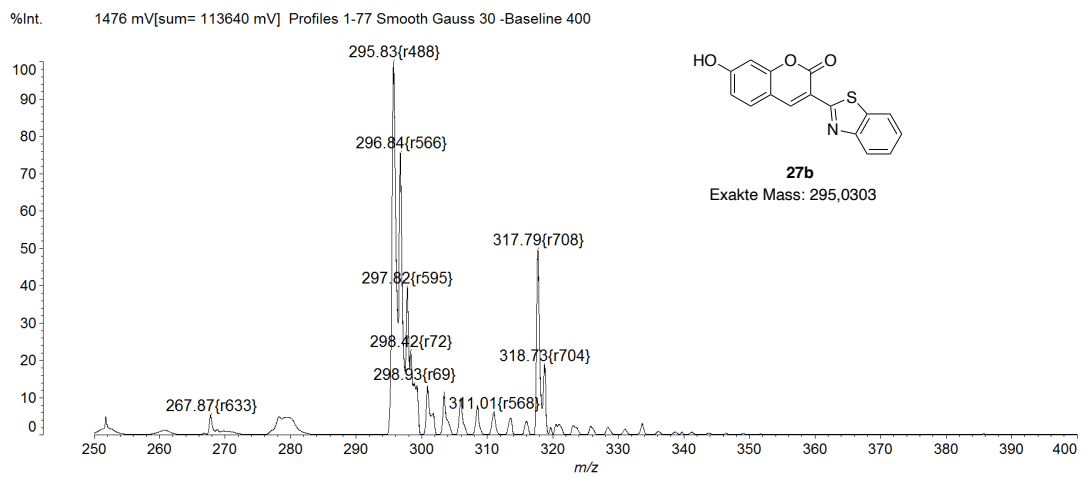


Abbildung 169: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **27b**.

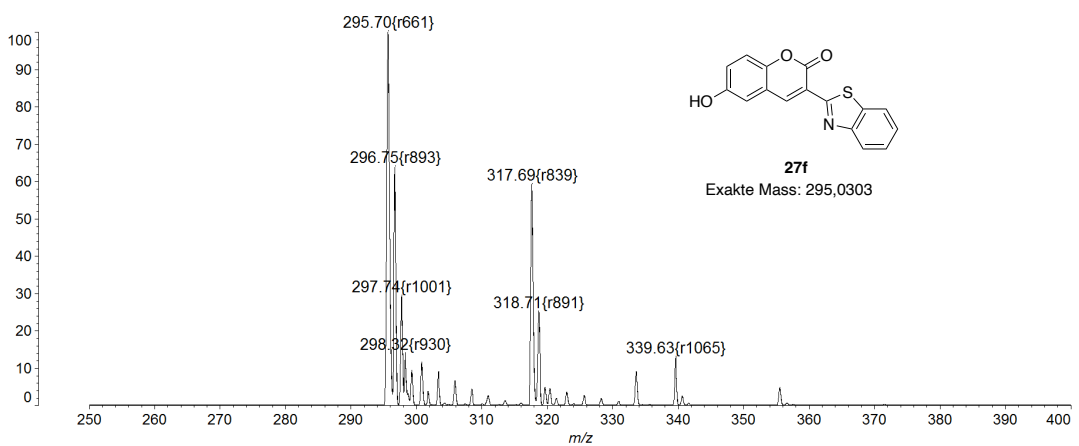
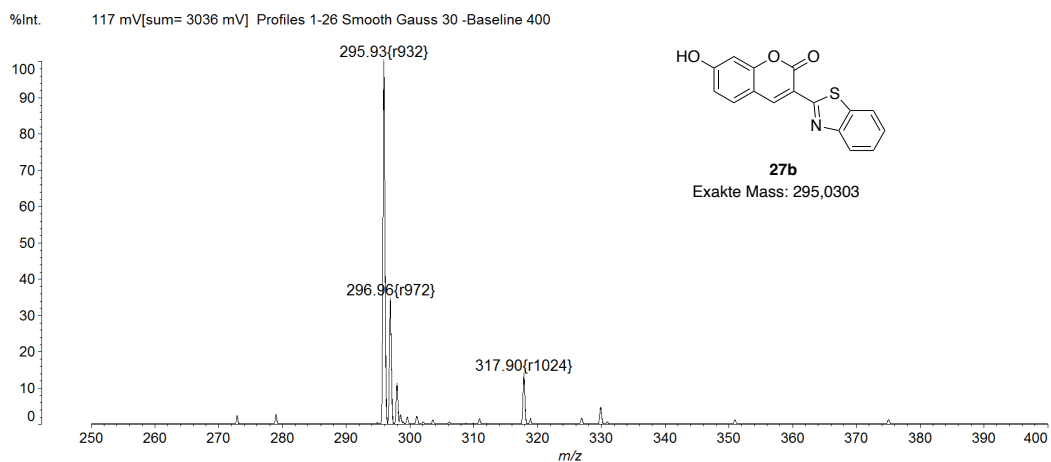
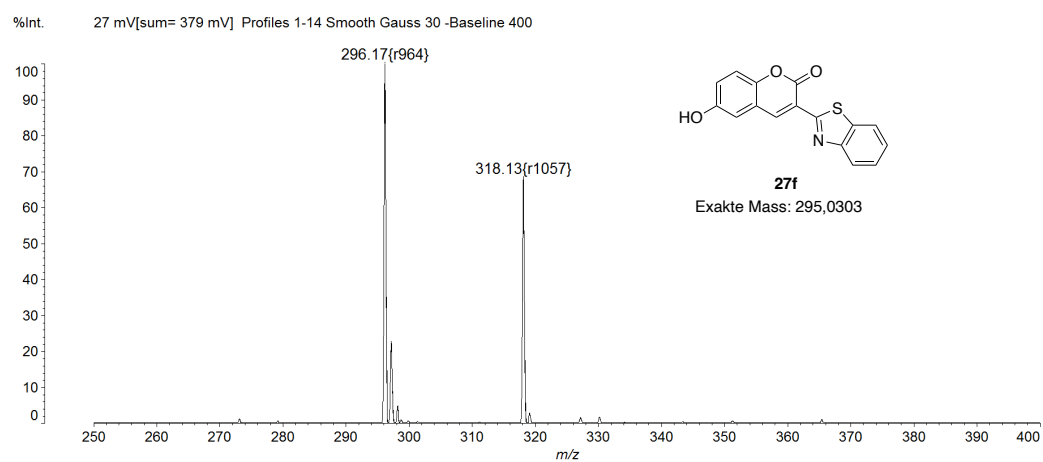
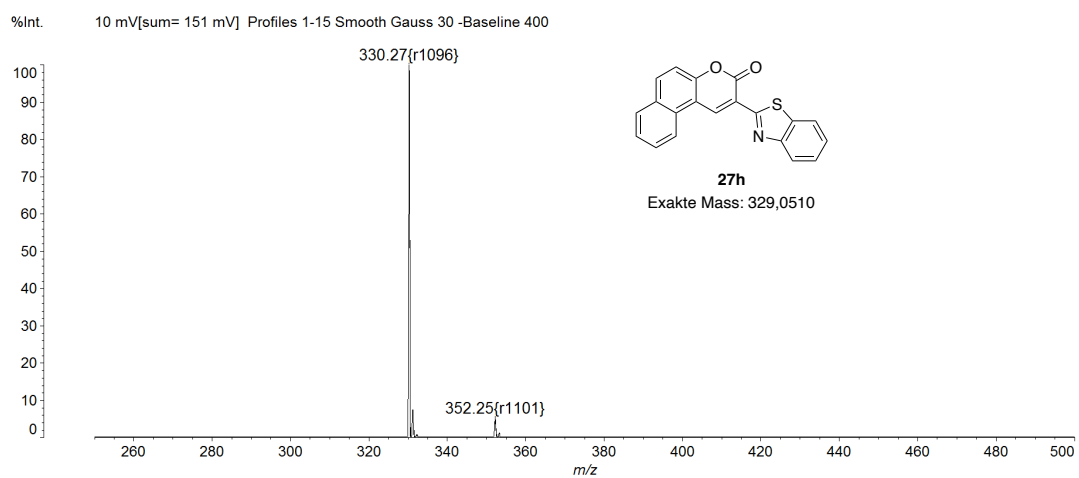


Abbildung 170: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **27f**.

Abbildung 171: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **27b**.Abbildung 172: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **27f**.Abbildung 173: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **27h**.

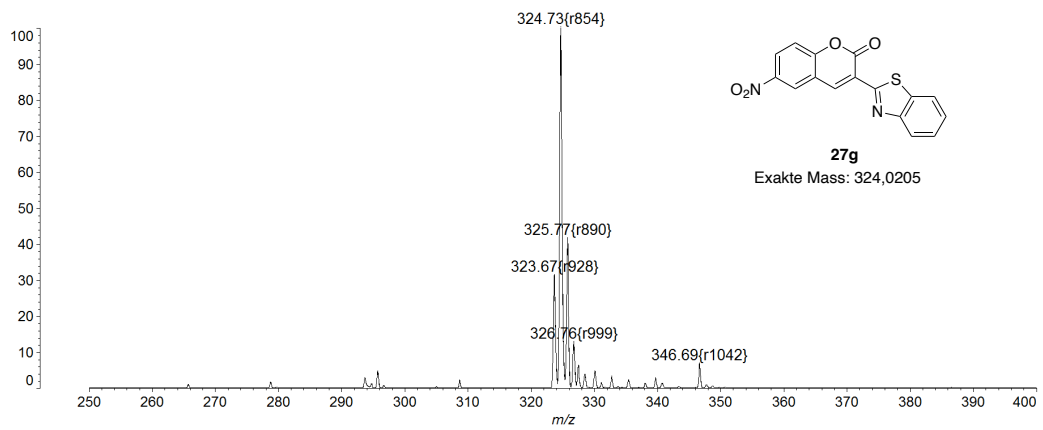


Abbildung 174: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **27g**.

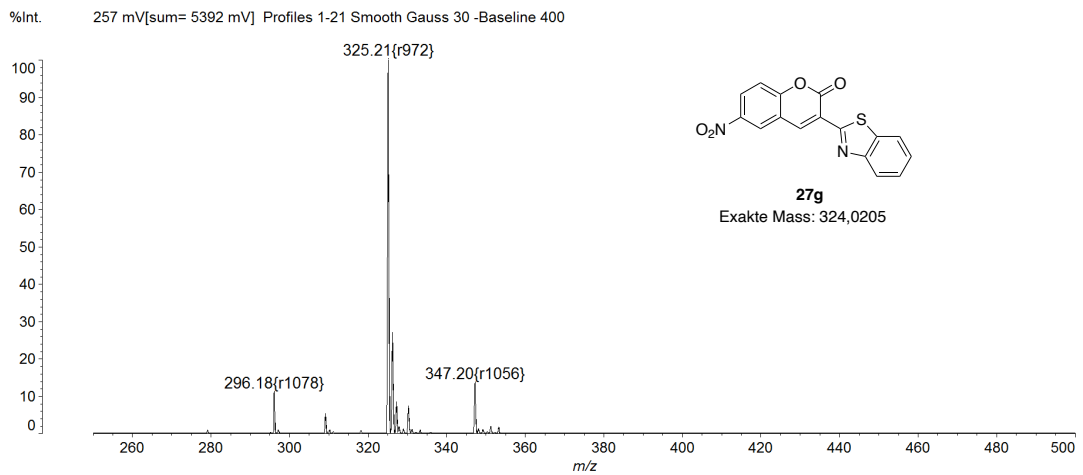


Abbildung 175: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **27g**.

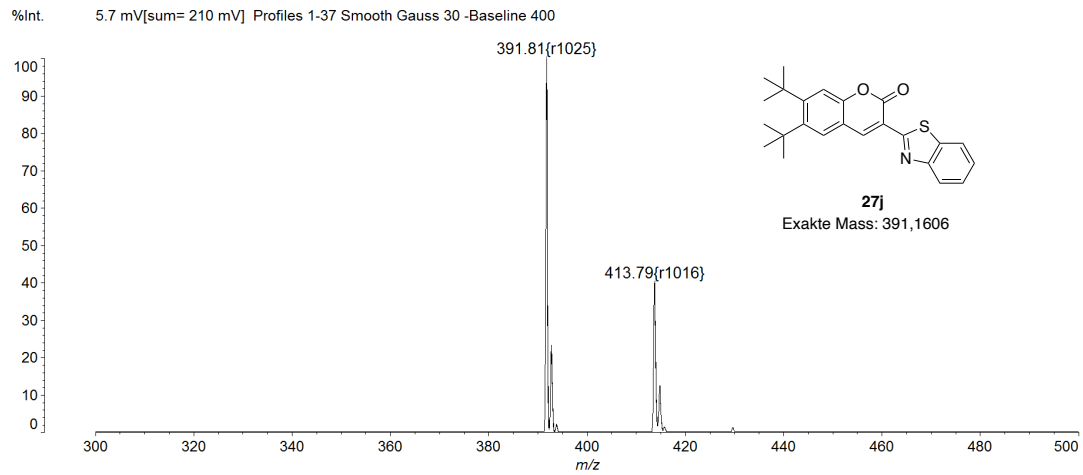


Abbildung 176: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **27j**.

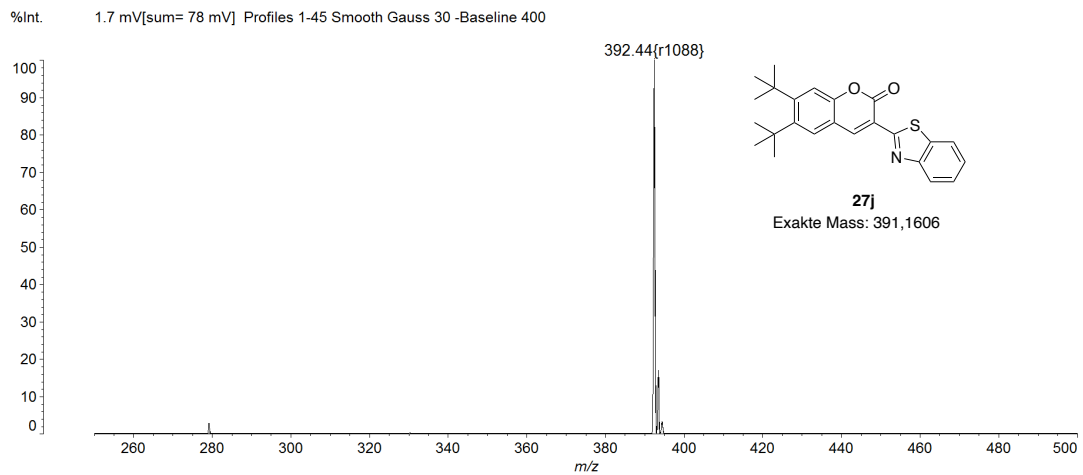


Abbildung 177: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **27j**.

Flavin:

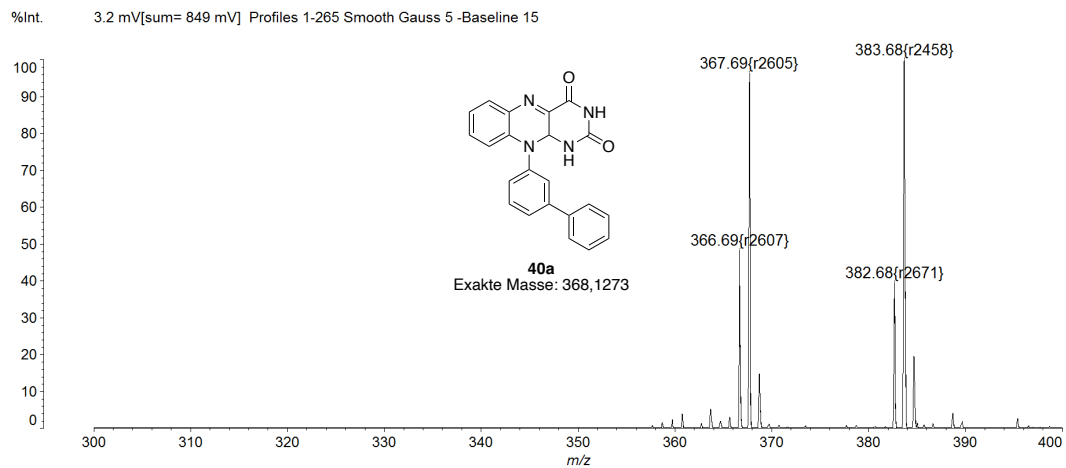


Abbildung 178: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **40a**.

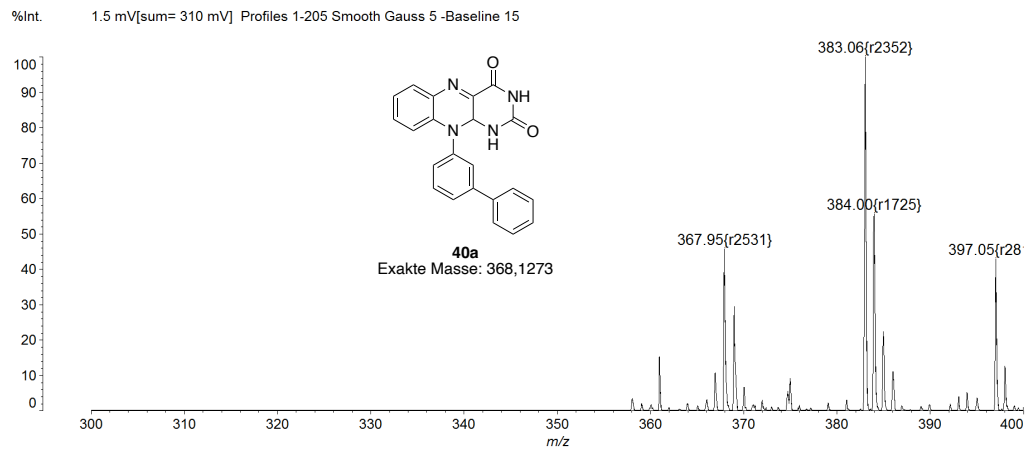


Abbildung 179: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **40a**.

4+1-Cycloaddition:

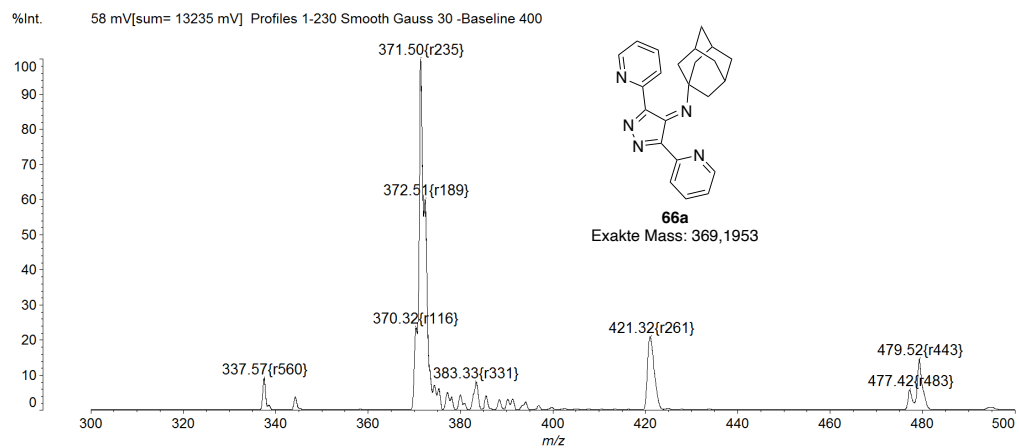


Abbildung 180: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **66a**.

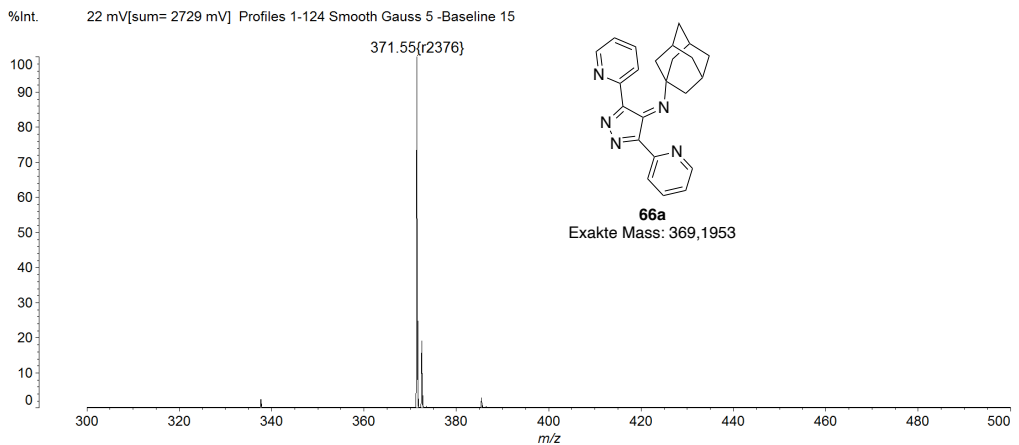
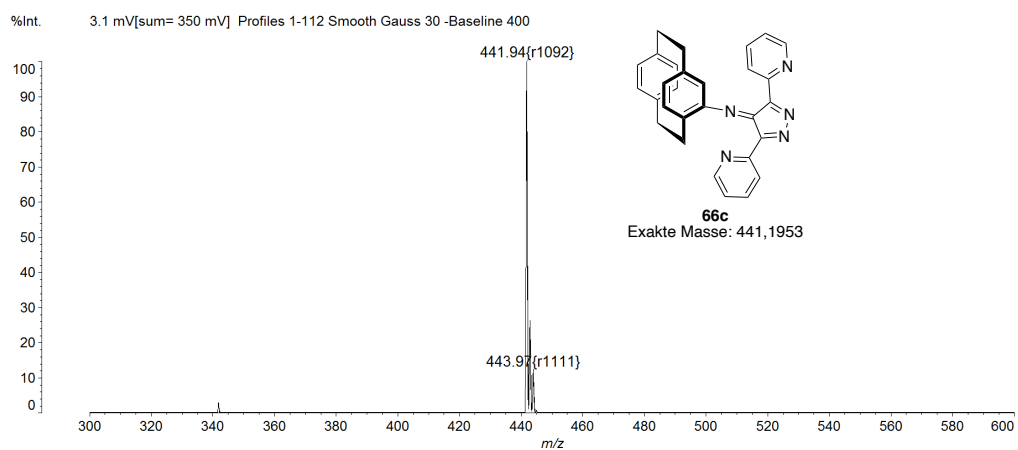
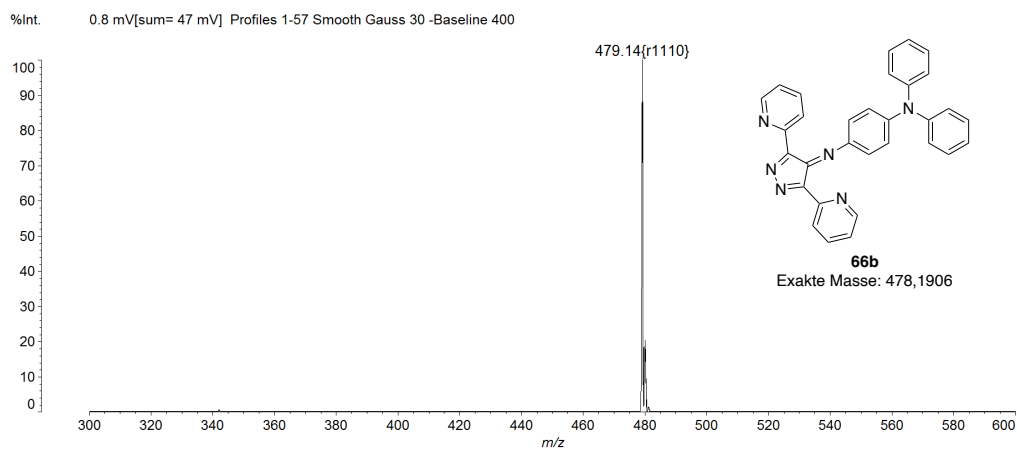
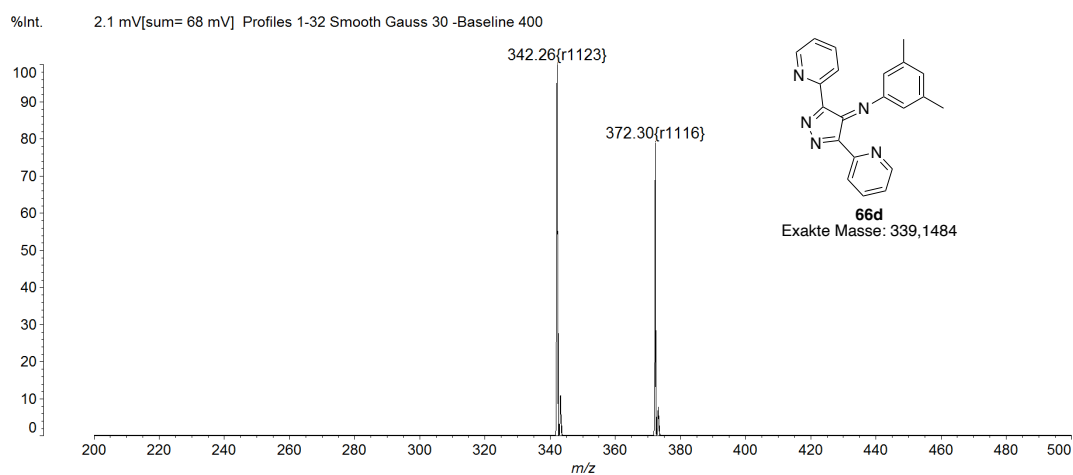
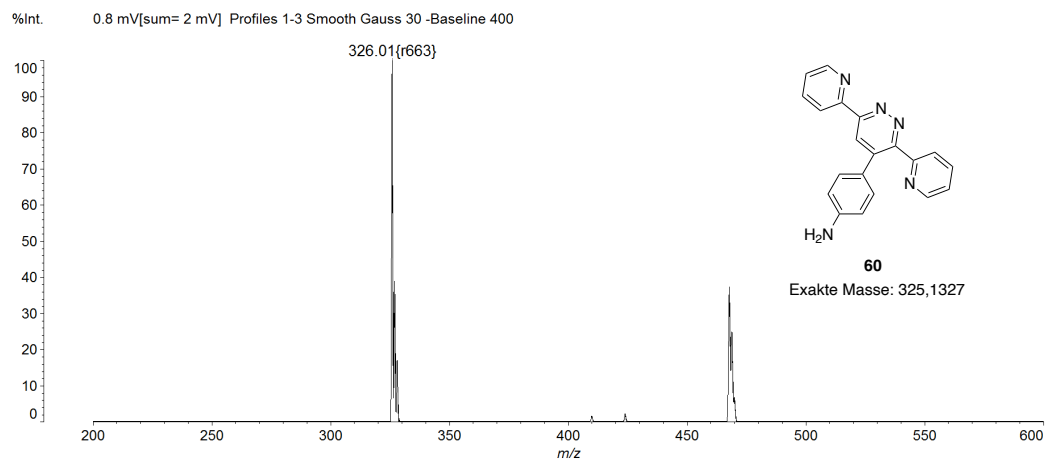
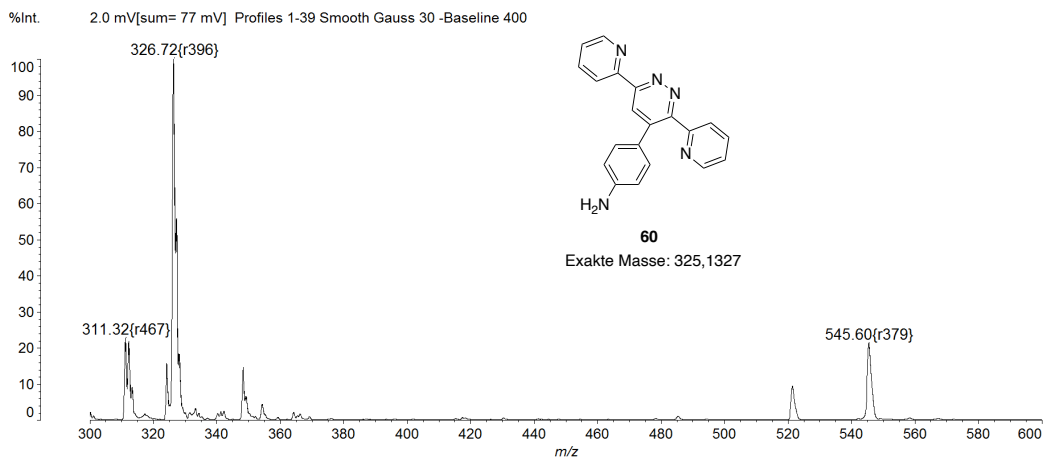
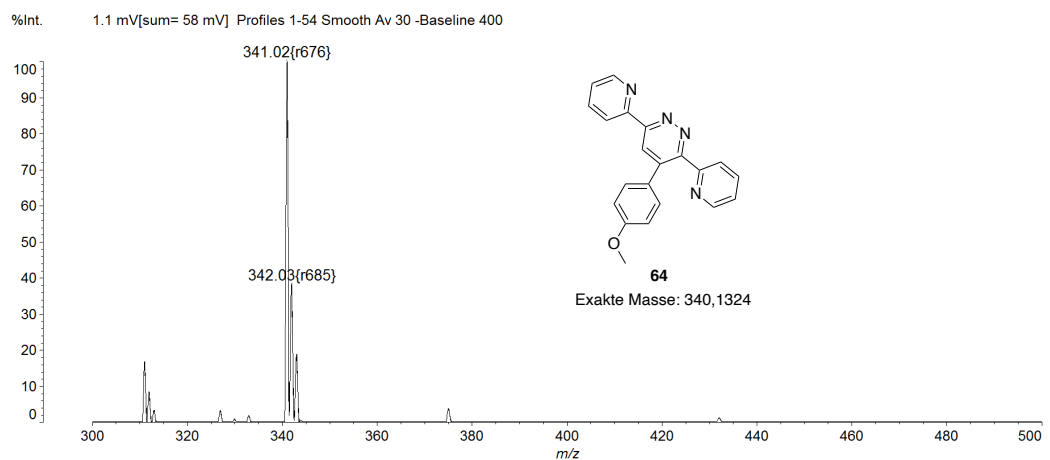


Abbildung 181: Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **66a**.

Abbildung 182: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **66c**.Abbildung 183: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **66b**.Abbildung 184: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **66d**.

Inverse Diels-Alder:

Abbildung 185: MALDI Massenspektrum synthetisierten Referenz von **60**.Abbildung 186: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **60**.Abbildung 187: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **64**.

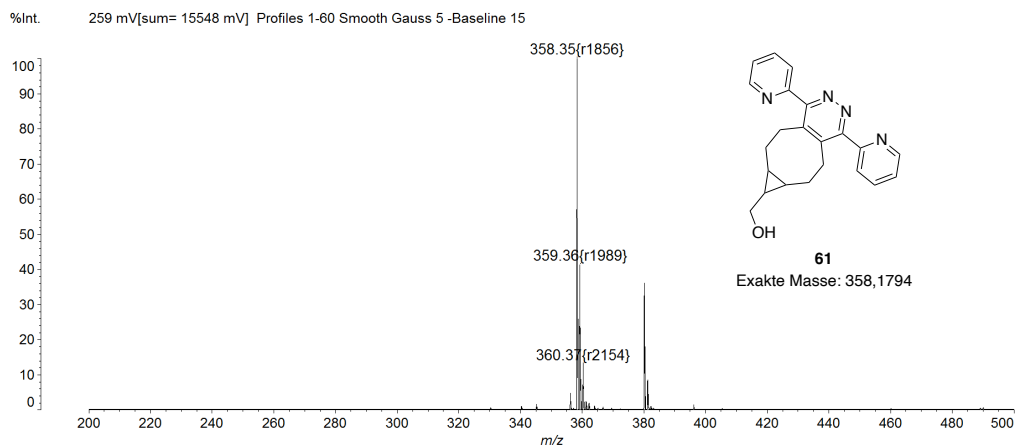


Abbildung 188: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **61**.

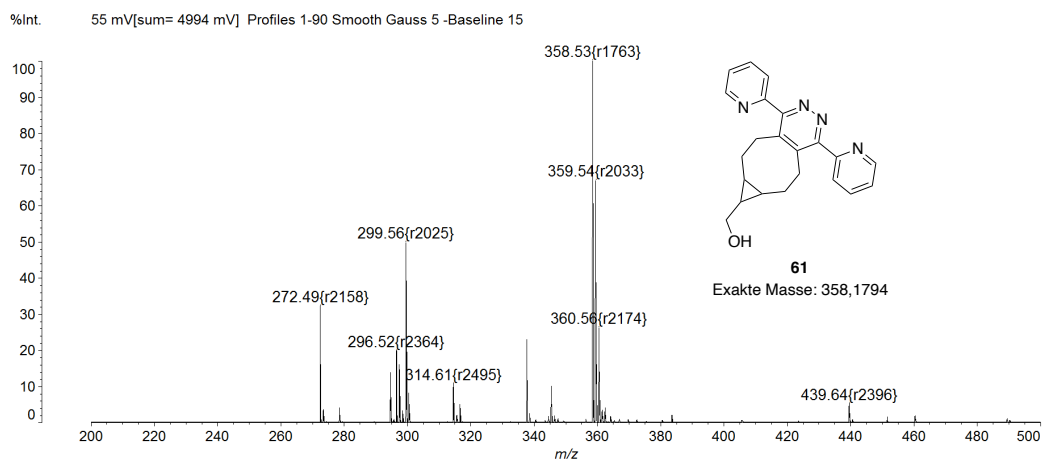


Abbildung 189: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **61** (SLEC).

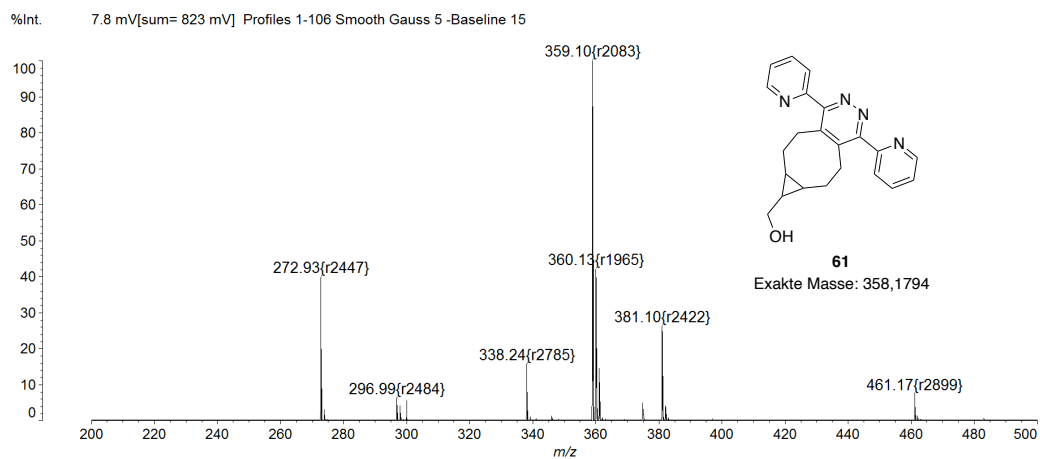


Abbildung 190: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **61** (SIP).

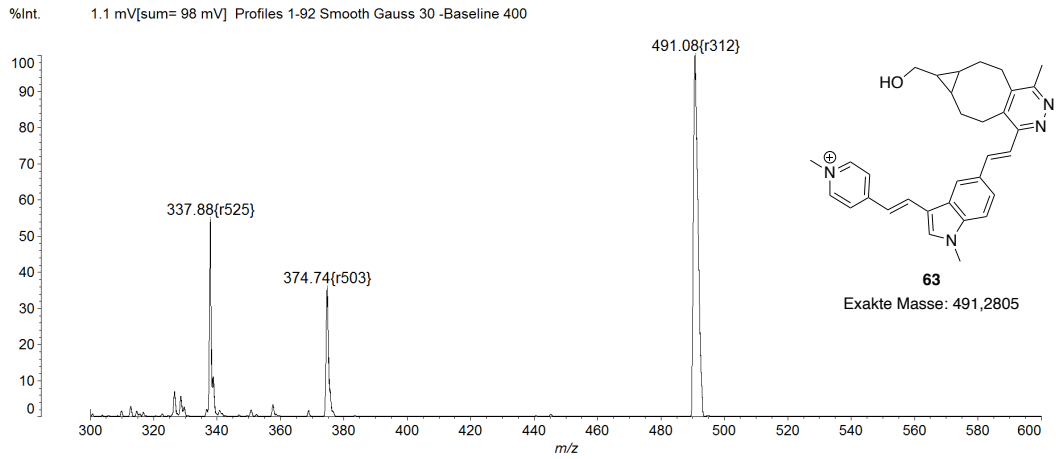


Abbildung 191: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **63**.

SPAAC:

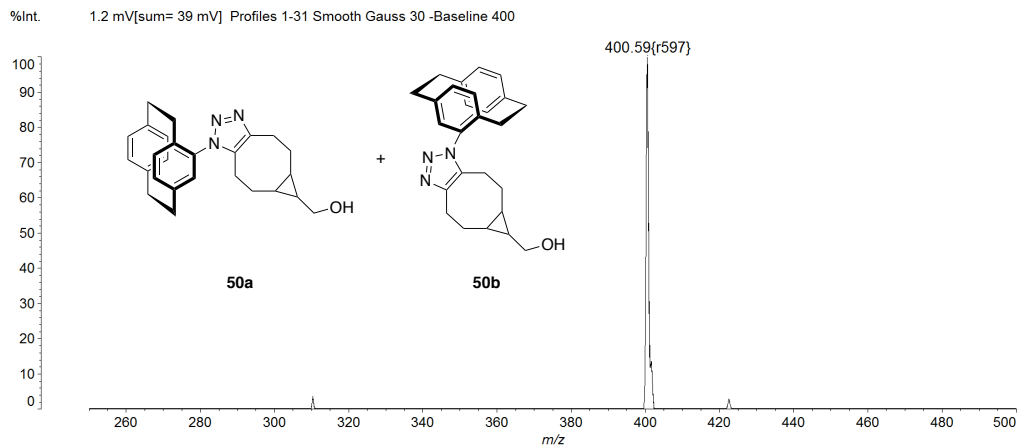


Abbildung 192: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **50a** und **50b**.

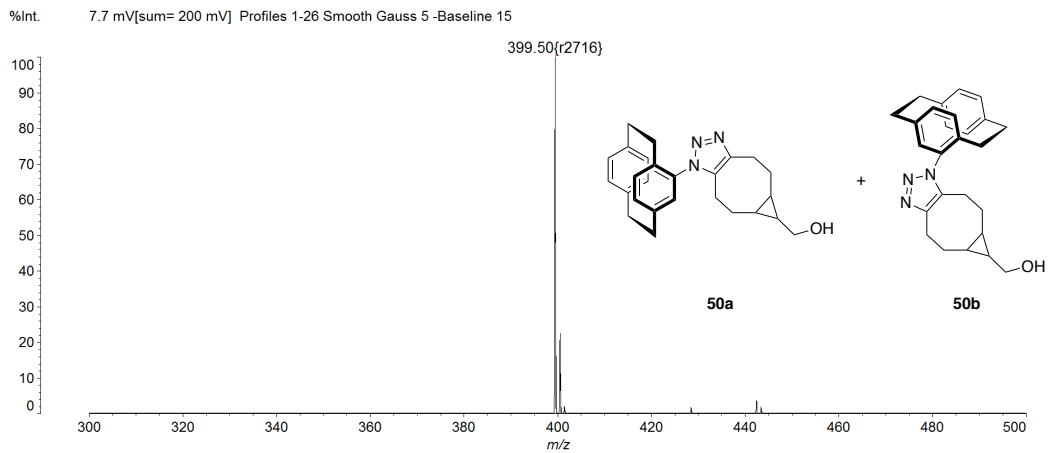


Abbildung 193: MALDI-Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **50a** und **50b**.

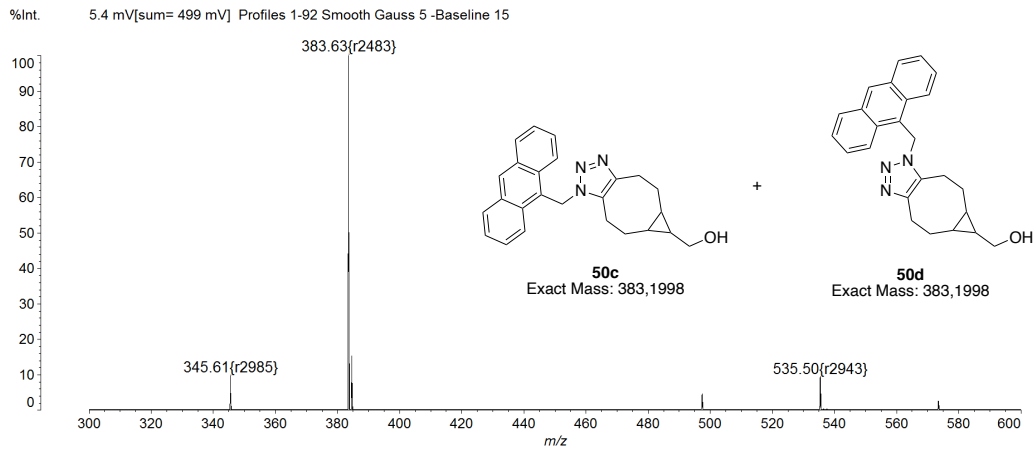


Abbildung 194: MALDI-Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **50c** und **50d**.

Nukleophile aromatische Substitution:

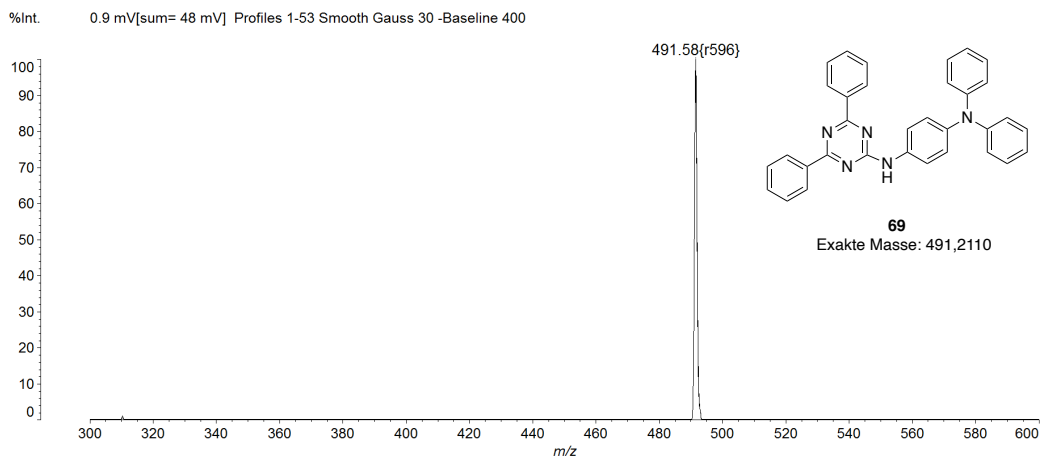


Abbildung 195: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von **69**.

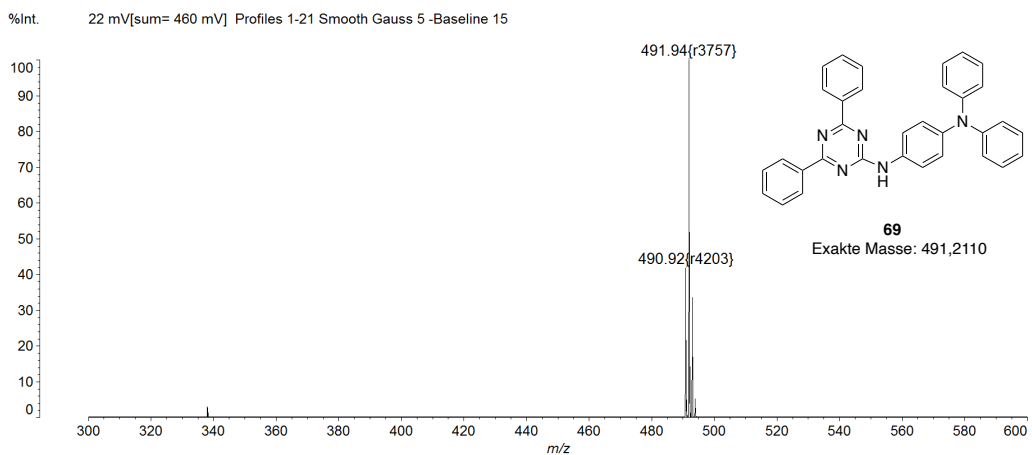


Abbildung 196: MALDI Massenspektrum der miniaturisierten Synthese von **69**.

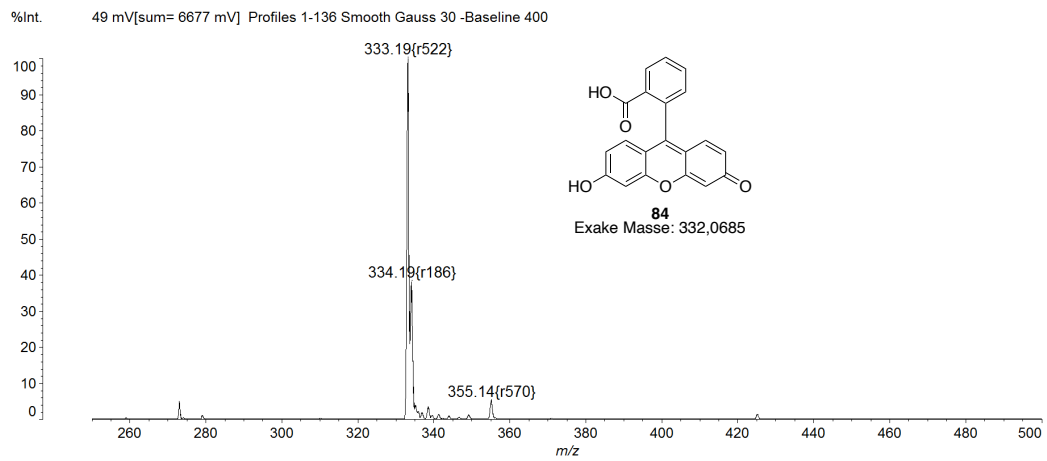


Abbildung 197: MALDI Massenspektrum der synthetisierten Referenz von Fluorescein (**84**).

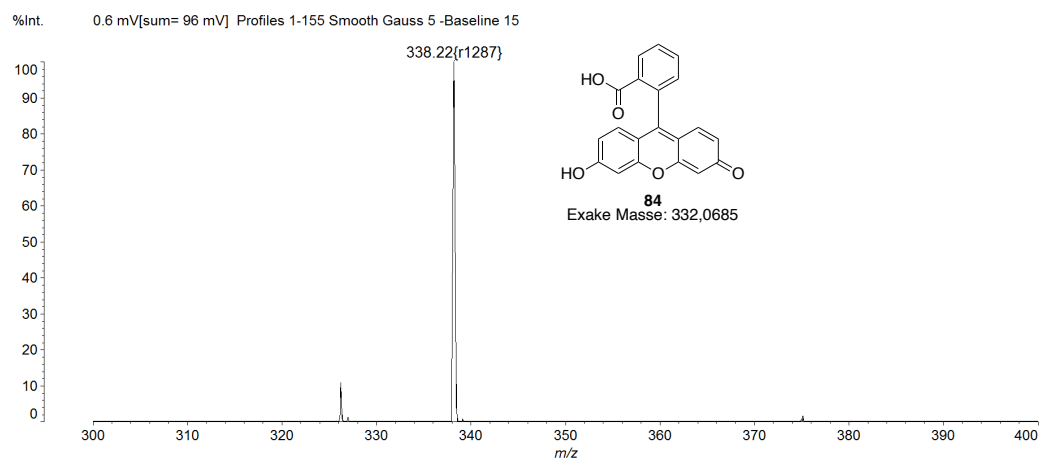


Abbildung 198: MALDI Massenspektrum der „fehlgeschlagenen“ miniaturisierten Synthese von Fluorescein (**84**).