

**ESR-basierte Entwicklung neuer, postmodifizierter
Albumin-gebundener β -Blockerderivate sowie neuartiger
Nitroxidradikale zur systematischen Charakterisierung
supramolekularer Systeme**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

„doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)“

der Naturwissenschaftlichen Fakultät II
- Chemie, Physik und Mathematik -
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Till Hauenschild

geboren am 22.06.1986 in Göttingen

Gutachter:

1. Prof. Dr. D. Hinderberger
2. Prof. Dr. W. E. Trommer

Tag der Verteidigung: 30.08.2018

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. D. Hinderberger in der Zeit von Mai 2014 bis Oktober 2017 an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg angefertigt.

Meinen Eltern und Großeltern

„Der Mensch kann in seinem kurzen und gefahrenreichen Leben einen Sinn nur finden, wenn er sich dem Dienst an der Gesellschaft widmet.“

Albert Einstein, deutsch-amerikanischer Physiker

14. März 1879 - 18. April 1955

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Zielsetzung.....	1
2.	Theoretische Grundlagen.....	7
2.1	Exkurs: β -Blocker.....	7
2.1.1	β -Adrenozeptor-Subtypen und deren spezifische Populationslokalitäten.....	8
2.1.2	Allgemeiner Wirkungsmechanismus mit kardiospezifischer Ausrichtung.....	8
2.1.3	Struktur-Aktivitätsbeziehung kommerzieller β -Blocker vs. Katecholamine.....	12
2.1.4	Grundlegendes Syntheseprinzip herkömmlicher β -Blocker.....	14
2.2	Spinmarkierung via Steglich-Veresterung.....	16
2.3	ESR-Spektroskopie – eine Einführung.....	19
2.3.1	Der Elektronenspin – ein quantenmechanisches Phänomen.....	19
2.3.2	Resonanzbedingung des freien Elektrons.....	20
2.3.3	ESR-spezifische Wechselwirkungen.....	21
2.3.4	NO-Radikale und ihre Verwendung als Spinlabel und/oder Spinsonde.....	26
2.3.5	Auswirkung der Rotationskorrelationszeit auf Nitroxidspektren.....	29
2.3.6	Resonanzbedingung für NO-Radikale und Entstehung des NO-Spektrums.....	33
2.3.7	Das CW-ESR-Experiment.....	34
2.3.8	Das 4-Puls-DEER-Experiment.....	37
2.4	Scatchard-Analyse.....	42
3.	Experimenteller Teil.....	44
3.1	Allgemeines.....	44
3.1.1	Materialien.....	44
3.1.2	Charakterisierungsmethoden.....	46
4.	Synthesekonzepte und -strategien.....	51
4.1	Allgemeines.....	51
4.2	Synthese eines s-triazin-basierten Iodierungsreagenzes und dessen Vorstufe.....	51
4.2.1	Motivation.....	51
4.2.2	Synthesestrategie.....	52
4.3	Synthese phenolbasierter Spinsonden (SS) und Spinlabel (SL) unterschiedlicher Funktionalität am Phenylrückgrat.....	53
4.3.1	Motivation.....	53
4.3.2	Synthesestrategie mono-, di- und trifluorierter SS.....	54
4.3.3	Synthesestrategie mono-, di- und triiodierter SS.....	56

4.3.4	Synthesestrategie mono-, di- und trichlorierter SS.....	60
4.3.5	Synthesestrategie mono-, di- und tribromierter SS.....	61
4.3.6	Synthesestrategie mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter SS.....	62
4.3.7	Synthesestrategie monoacylierter SS.....	66
4.3.8	Synthesestrategie monothienylierter SS.....	66
4.3.9	Synthesestrategie mono- und dialkylierter SS.....	68
4.3.10	Synthesestrategie cyclischer N-imidosubstituierter SS.....	69
4.3.11	Synthesestrategie hydrophiler SLs.....	72
4.4	Synthese substituierter Isopropylamine als Kompositmaterialien für die β BD-Synthesen....	74
4.4.1	Motivation.....	74
4.4.2	Synthesestrategie.....	74
4.5	Synthese von wohldefinierten β -Blockerderivaten (β BDs) und deren TEMPO-modifizierten Derivaten (β BD-SLs) unterschiedlicher Funktionalität am Phenylrückgrat.....	77
4.5.1	Motivation.....	77
4.5.2	Synthese des Modellmoleküls Esmolol und C-kettenverkürzter Esmolol-Derivate.....	77
4.5.3	Synthesestrategie TEMPO-modifizierter Esmolol-Derivate.....	78
4.5.4	Synthesestrategie mono-, di- und trifluorierter β BDs.....	81
4.5.5	Synthesestrategie mono-, di- und trifluorierter β BD-SLs.....	83
4.5.6	Synthesestrategie mono-, di- und triiodierter β BDs.....	84
4.5.7	Synthesestrategie mono-, di- und triiodierter β BD-SLs.....	86
4.5.8	Synthesestrategie mono-, di- und trichlorierter β BDs.....	87
4.5.9	Synthesestrategie mono-, di- und trichlorierter β BD-SLs.....	89
4.5.10	Synthesestrategie mono-, di- und tribromierter β BDs.....	89
4.5.11	Synthesestrategie mono-, di- und tribromierter β BD-SLs.....	91
4.5.12	Synthesestrategie mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter β BDs.....	92
4.5.13	Synthesestrategie mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter β BD-SLs.....	93
4.5.14	Synthesestrategie monoacylierter β BDs.....	94
4.5.15	Synthesestrategie monoacylierter β BD-SLs.....	95
4.5.16	Synthesestrategie monothienylierter β BDs.....	96
4.5.17	Synthesestrategie monothienylierter β BD-SLs.....	96
4.5.18	Synthesestrategie p-substituierter hydrophiler β BDs.....	97
4.5.19	Synthesestrategie p-substituierter hydrophiler β BD-SLs.....	97
4.5.20	Synthesestrategie mono-, di- und trialkylierter β BDs.....	98
4.5.21	Synthesestrategie mono-, di- und trialkylierter β BD-SLs.....	100
4.5.22	Synthesestrategie cyclischer N-imidosubstituierter β BDs.....	101
4.5.23	Synthesestrategie cyclischer N-imidosubstituierter β BD-SLs.....	102

5.	Auswertung und Diskussion der Messergebnisse.....	103
5.1	Allgemeines.....	103
5.1.1	Probenpräparationen.....	103
5.1.2	Analytische Details durchgeführter Scatchard-Analysen.....	109
5.1.3	Analyse experimenteller CW-ESR-Spektren via Simulation in EasySpin.....	110
5.1.4	Analytisches Vorgehen bei der Simulation von Mehrkomponentenspektren.....	111
5.1.5	Spektrale Zusammensetzung gemessener 2- bzw. 3-Komponentenspektren.....	112
5.2	Qualitative Prüfung der Wasserlöslichkeit synthetisierter Verbindungen.....	113
5.2.1	Qualitative Prüfung der Wasserlöslichkeit phenolbasierter SS/SLs.....	113
5.2.2	Qualitative Prüfung der Wasserlöslichkeit synthetisierter β BDs/ β BD-SLs.....	115
5.3	Prüfung von Bindungs- und LM-Einflüssen auf Serum Albumin.....	118
5.3.1	Zielgerichtete Prüfung der HSA-Absorption synthetisierter β BD-SLs.....	118
5.3.2	Prüfung der HSA-Absorption verwendeter TEMPO-Derivate.....	120
5.3.3	Prüfung des DMSO-Einflusses auf HSA in wässrigem Medium.....	122
5.4	CW-ESR-Bindungsstudien TEMPO-modifizierter β BDs.....	123
5.4.1	Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und trifluorierter β BD-SLs.....	124
5.4.2	Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und triiodierter β BD-SLs.....	127
5.4.3	Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und trichlorierter β BD-SLs.....	132
5.4.4	Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und tribromierter β BD-SLs.....	135
5.4.5	Auswertung der Messergebnisse mono-, di-, trioxy-/thioalkylierter β BD-SLs.....	138
5.4.6	Auswertung der Messergebnisse monoacylierter β BD-SLs.....	142
5.4.7	Auswertung der Messergebnisse p-substituierter hydrophiler β BD-SLs.....	145
5.4.8	Auswertung der Messergebnisse monothienylierter β BD-SLs.....	147
5.4.9	Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und trialkylierter β BD-SLs.....	150
5.4.10	Auswertung der Messergebnisse cyclisch N-imidosubstituierter β BD-SLs.....	156
5.4.11	Auswertung der Messergebnisse TEMPO-modifizierter Esmolol-Derivate.....	160
5.5	Abschließende Diskussion der Messergebnisse aller durchgeführten β BD-SL/HSA-Bindungsstudien.....	163
5.6	DEER-Bindungsstudien ausgewählter β BD-SLs kompetitiv zu TEMPO-spinmarkiertem Aspirin in Gegenwart von HSA.....	180
5.6.1	Auswertung und kompetitiver Vergleich aller DEER-Experimente.....	182
6.	Zusammenfassung/Ausblick.....	187
7.	Literaturverzeichnis.....	192
	Anhang.....	220
	A. Nomenklaturportfolio synthetisierter β BDs/ β BD-SLs.....	220

B. Nomenklaturportfolio synthetisierter SS/SLs und PDs.....	223
C. Aufgenommene CW-ESR-Spektren synthetisierter β BD-SLs.....	226
D. Ermittelte ^{14}N -Hyperfeintensorwerte via spektraler Simulation in EasySpin.....	248
E. Kompakte Darstellung der Scatchard-Analysen untersuchter β BD-SLs.....	250
F. Zusammenfassung der Bindungsparameter untersuchter β BD-SLs.....	271
G. Aufgenommene/hintergrundkorrigierte Zeitdomänen sowie resultierende Frequenzdomänen durchgeführter 4-Puls-DEER-Experimente.....	273
H. Charakterisierungsportfolios synthetisierter sowie kommerziell geprüfter Verbindungen	276
H1. Charakterisierungsportfolio von FIC*17* und dessen Vorstufe.....	276
H2. Charakterisierungsportfolio synthetisierter PDs und deren Vorstufen.....	277
H3. Charakterisierungsportfolio synthetisierter SS und SLs.....	287
H4. Charakterisierungsportfolio überwiegend zur Synthese oder (teils) zu Referenzierungszwecken eingesetzter, aufgereinigter, kommerzieller SS/SL.....	318
H5. Charakterisierungsportfolio synthetisierter β BDs und deren Isopropylamin-basierter Kompositmaterialien.....	319
H6. Charakterisierungsportfolio synthetisierter β BD-SLs, deren spinmarkierter Referenzstandards des Typs Esmolol sowie isolierten Vorstufe (PD-66).....	361
I. FTIR-Spektren synthetisierter/kommerziell aufgereinigter Verbindungen.....	401
I1. FTIR-Spektren synthetisierter PDs und deren Vorstufen.....	401
I2. FTIR-Spektrum des synthetisierten Iodierungsreagenzes (FIC*17*).....	409
I3. FTIR-Spektren synthetisierter SS/SLs.....	410
I4. FTIR-Spektren überwiegend zur Synthese oder (teils) zu Referenzierungszwecken eingesetzter, aufgereinigter, kommerzieller SS/SL.....	431
I5. FTIR-Spektren synthetisierter β BDs.....	432
I6. FTIR-Spektren synthetisierter β BD-SLs.....	454
J. ^1H -, ^{19}F - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektren synthetisierter Verbindungen.....	476
J1. ^1H - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektren synthetisierter PDs und deren Vorstufen.....	476
J2. ^1H - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum des synthetisierten Iodierungsreagenzes (FIC*17*)	493
J3. ^1H - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektren synthetisierter β BDs.....	494
J4. ^1H - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektren synthetisierter IKMs.....	537
J5. ^{19}F -NMR-Spektren synthetisierter (fluorierter) β BDs.....	539
K. MALDI-TOF-Massenspektren synthetisierter Verbindungen.....	542
K1. MALDI-TOF-Massenspektren ausgewählter, synthetisierter PDs.....	542
K2. MALDI-TOF-Massenspektren ausgewählter, synthetisierter β BDs.....	544
L. Symbole und Abkürzungen.....	546

M. Danksagung	564
N. Publikationen und Präsentationen.....	566
O. Curriculum Vitae.....	568
P. Eidesstattliche Erklärung.....	571

1. Einleitung und Zielsetzung

Die konzeptionelle Entwicklung neuer oder die strukturelle Optimierung/Weiterentwicklung bereits etablierter Wirkstoffe stellt nicht nur ein sehr zeitaufwändiges, sondern zugleich ein recht kostenintensives Unterfangen dar. Neben den synthetischen Herausforderungen und deren Umsetzung steht meist zu Anfang im Rahmen der präklinischen Forschung und Entwicklung neuer Wirkstoffkandidaten eine computerbasierte, strukturbasierte Modellierung jeweiliger Kandidaten mit dem/den geplanten „*Target(s)*“ (= Zielmolekül(en)) an erster Stelle. Ist das jeweilige Zielmolekül vorab der synthetischen Studie nicht uneindeutig verifizierbar, sollte durch die Kenntnis(se) biochemischer Prozesse des/der abzielenden Organismus/Organismen (Mensch, Tier oder Pflanze), welche auf Grundlage jeweiliger Erkrankung(en) gehemmt oder deren Funktion(en) verändert abläuft/ablaufen, die Anzahl möglicher „*Targets*“ auf ein Minimum reduziert werden. Bei der strukturellen Weiterentwicklung etablierter Wirkstoffe lässt sich dieser Schritt meist überspringen, da das jeweilige Zielmolekül seit langem bekannt ist. Ohnehin erweist sich bspw. eine Optimierung eines pharmazeutischen Wirkstoffes, welche den Hauptfokus dieser Arbeit repräsentiert, allgemein gesehen erst als sinnvoll, wenn dessen Verträglichkeit sich nach längerer Einnahme/Verabreichung, wie es leider bei vielen Medikamenten bzw. Arzneimitteln der Fall ist, stark auf die Gesundheit des jeweiligen Lebewesens auswirkt. D.h. die Behebung etlicher Nebenwirkungen, was oftmals einen zusätzlichen gravierenden Zeitfaktor innerhalb des gesamten Entwicklungsprozesses (präklinische Forschung – präklinische Prüfung – klinische Forschung) bis hin zum fertigen Arzneimittel mit sich bringt, lässt sich im Zuge der Erstentwicklung und des Kostendrucks vieler Unternehmen nur eingrenzen. Diese kann und sollte jedoch vielmals zum Wohle des jeweils erprobten Individuums (Mensch, Tier, etc.) und mit dem Anspruch an sich selbst anfänglich durch späteres „*Redesign*“ zugelassener Wirkstoffe/Medikamente, worauf bzgl. diverser Gründe meist kein Wert mehr gelegt wird, weiterhin komplettiert werden.^[1-14] In Anbetracht dessen erfolgte im Rahmen dieser Arbeit mit spezifischer Ausrichtung auf den im menschlichen Blutplasma in höchster Konzentration ($C_{HSA} = 588 \mu\text{M}$) vorliegenden molekularen Transporter,^[15] Serum Albumin (= ausgewähltes „*Target*“, engl. *Human Serum Albumin*, kurz: HSA; s. Abb. 1), welcher u.a. einerseits etliche endogene Prozesse des menschlichen Organismus reguliert, andererseits als Wirkstoffträger vieler pharmazeutischer Substanzen dient,^[16-25] ein strukturelles „*Redesign*“ des Arzneistoffes aus der Gruppe der Sympatholytika, dem in erster Präferenz als Blutdrucksenkungsmittel fungierenden und in kürzester Zeit β_1 -kardioselektiv wirkenden Betablocker „Esmolol“ (= Referenzmolekül, $\beta\text{BD-62}$, s. Anh. A).^[26-33] Neben einer im Anschluss an diese Arbeit später „gewünschten“ präklinisch vollendeten sowie klinisch bestätigten Studie u.a. der selektiven Bindung redesignter Betablockerderivate (βBDs) an β -Adrenozeptoren (= finales „*Target*“) und vor allem z.B. dem Nachweis einer gewollten drastischen Einsparung bislang auftretender Nebenwirkungen (s. u.a. Kap. 2 ff.) durch den in dieser Arbeit

abzielenden primär „selektiv“ vermittelten HSA-Wirkstofftransport, welcher sich möglicherweise, aber aufgrund hervorgebrachter Resultate (s. u.a. Kap. 5.3.1 ff.) minder zu erwarten, auch negativ auf pharmakokinetische Effekte,^[26, 33-38] wie bspw. zu lange Retentionszeiten synthetisierter β BDs o.Ä., auswirken kann, zu genannten Rezeptoren (= finalen „Targets“), wie z.B. zu den beiden röntgenkristallographisch seit langem bestätigten β_1 - oder β_2 -Adrenozeptoren,^[39, 40] ist ein weiteres Argument für das geplante „Redesign“¹ medizinisch relevanter Betablocker des Urtyps „Esmolol“, dass die Mehrzahl kommerziell erhältlicher gut wasserlöslicher Sympatholytika (hier: „ β -Adrenozeptorantagonisten“) zwar laut gegebener Literaturdaten durchaus plasmaproteingebunden sind,^[26, 41-45] aber dennoch nicht allseits proteinspezifisch absorbiert werden. In Anbetracht dessen, dass einige kommerzielle β -Blocker u.a. bevorzugt an das saure α_1 -Glykoprotein (AGP, Orosomucoid) binden,^[26, 43-45] welches lediglich in niedrig konzentrierter Form ($c_{AGP} = 20 \mu\text{M}$) im menschlichen Blutplasma vorliegt,^[15] können AGP-Bindungseinflüsse, wie u.a. datierte höherliegende AGP-Assoziationskonstanten (K_A)/-Bindungsaffinitäten (B_{aff}) ausgewählter β -Blocker, in Einvernehmung zur Plasmakonzentration jeweiliger im Blut mitschwimmender „Konduktormoleküle“ (= molekularer Überträger/Transporter zum gewünschten „Main target“ (hier: $\equiv \beta$ -Adrenozeptor)), welche allesamt wesentlich niedriger gegenüberstellend derer von HSA ($c_{\text{HSA}} = 588 \mu\text{M}$) liegen,^[15, 46] mit Hauptaugenmerk auf eine in dieser Arbeit ESR-spezifisch charakterisierten, möglichst hohen HSA-Absorption spinmarkierter β BDs (s. Anh. F) als ineffektiv angesehen werden. Infolgedessen sei zusätzlich erwähnt, dass einige kommerziell angebotener Betablocker bereits vor der konzeptionellen Optimierung/Projektplanung dieser Arbeit hinsichtlich ihrer HSA-Absorption untersucht wurden,^[26, 42-45, 47, 48] wobei datiert werden konnte, dass u.a. resultierende K_A -Werte oder mittleren Bindungsaffinitäten (in %) untersuchter Betablocker, wie überblickend anhand in die Planung mit einbezogener und getätigter Referenzstudien von spinmarkiertem Esmolol (= Referenzmolekül, s. Anh. A, β BD-62-SL) eingesehen werden kann (s. Anh. F, Bindungsparameter bzgl. β BD-62-SL), bislang äußert bescheidene Assoziations-/Affinitätswerte annehmen, was aufgrund des geplanten „Redesigns“ entsprechend postmodifizierter β BDs in Anlehnung an Esmolol, gefolgt der erneuten Prüfung der HSA-Absorption dieser Derivate, geändert werden soll. Daher stellt HSA zielgerichtet konzeptionell und aufgrund bereits genannter Argumente, quantitativ gesehen ($c_{\text{HSA}} = 588 \mu\text{M}$),^[15] den besten und tragkräftigsten „Konduktur“ des menschlichen Blutplasmas dar. Hinsichtlich der konzeptionellen synthetischen Umsetzung und Planung, dass von der Idee her alle in dieser Arbeit synthetisierten Betablockerderivate (β BDs, s. Anh. A) logischerweise eine möglichst hohe Affinität zu HSA besitzen sollen, um z.B. idealerweise während des Wirkstofftransports zum β -Adrenozeptor mögliche Ablagerungen (allgemein: Nebenwirkungen) durch nicht HSA-gebundene, im Blut mitschwimmende Subderivate, was bei Esmolol (β BD-62) aufgrund der überaus vortrefflichen Wasserlöslichkeit (kurz:

¹ Mit „Redesign“ ist die „Neugestaltung“ synthetisierter (spinmarkierter) Betablockerderivate (β BDs/ β BD-SLs, s. Anh. A), im Sinne jeweilig wohlüberlegter Postmodifikationen des β BD-45-Phenylrückgrates (s. Anh. A, β BD-45 (= ‚Referenzmolekül‘)), gefolgt einer selektiven TEMPO-Veresterung (s. Anh. A, ‘ β BD-SLs’) am stereogenen Zentrum aller phenyloxypropan-2-olisopropylamin-basierten β BDs, gemeint.

WLK, s. u.a. Kap. 5.2.2, Tab. 7, 'βBD-62', s. Anh. A) definitiv vermehrt zutrifft, in bspw. allerhand Zellgeweben oder Organen (z.B. Leber, Niere, etc.) zu unterbinden, steht zunächst im Vordergrund, dass die Ausrichtung der molekularen Bindung zu HSA bzgl. aller βBDs/βBD-SL anhand der beiden ganz zu Anfang synthetisierten βBD-x-SLs (x = 62, 63, s. Anh. A) referenziert wird, sodass zu Beginn aller in dieser Arbeit getätigten u.a. CW-ESR-basierten Studien ausgeschlossen werden kann, dass sich die am βBD-x-Phenylrückgrat (x = 1-65, s. Anh. A) in 1-Position befindliche und zur Bindung des β-Adrenozeptors (= finales „Target“) benötigte Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette (s. Anh. A, βBD-62) keinesfalls einen zusätzlichen Beitrag zur HSA-Absorption synthetisierter βBD-x-s/βBD-x-SLs (x = 1-65, s. Anh. A) leistet.

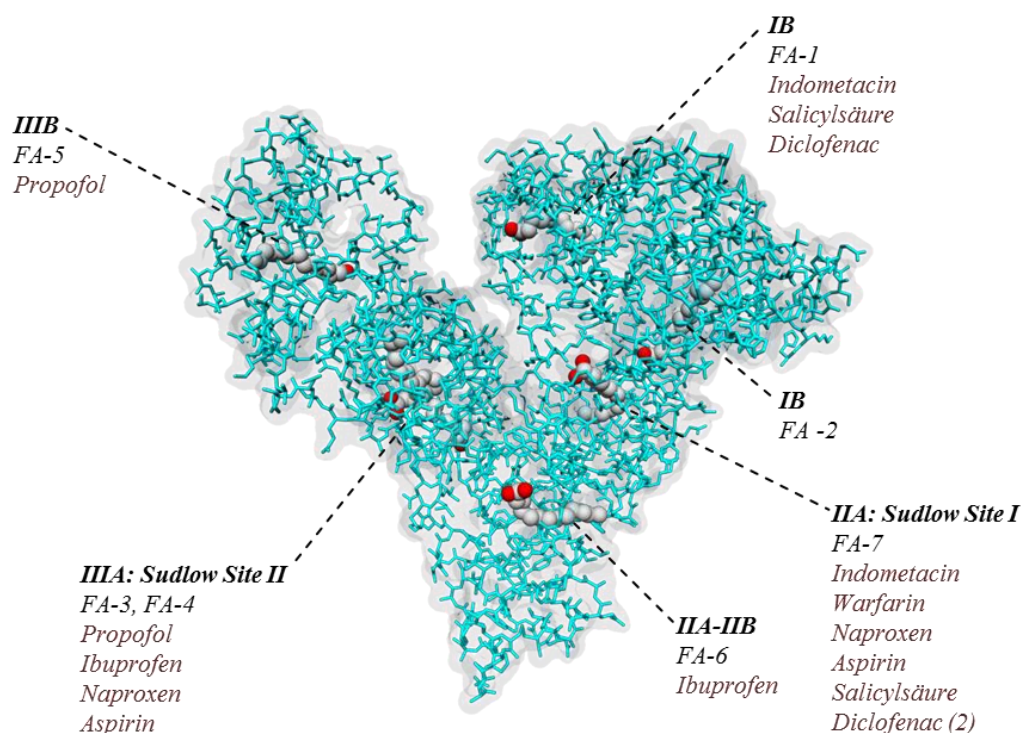


Abb. 1. Übersicht literaturbekannter HSA-Bindungsstellen gängiger pharmazeutischer Wirkstoffe aus der Reihe der Analgetika, Antikoagulantien (Warfarin), Narkotika (Propofol) basierend auf röntgenkristallographischen Untersuchungen.^[17-19, 21, 22] Proteinbasierte Einkristallzüchtungen und deren Röntgenstrukturanalysen lassen sich üblicherweise durch Mischen des jeweilig gewünschten Wirkstoffes mit Fettsäuren (FAs), d.h. unter annähernd physiologischen Bedingungen (z.B. DPBS-Puffer), erleichtert, hier als HSA-Myristinsäure-Wirkstoff-Komplex (PDB-ID: 2BXM),^[21] realisieren. Die Bindungsstellen pharmazeutischer Wirkstoffe korrelieren weitgehend mit allen sieben möglichen FA-Bindungsstellen, wie anhand der selektiv ausgewählten Pharmazeutika gezeigt, wobei die Anzahl jeweiliger röntgenkristallographisch bestimmter Bindungsstellen in Gegenwart von HSA bereits 2013 mittels der CW-ESR-Spektroskopie durch deren jeweils vorherige Spinmarkierung mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) in veresterter Form referenziert werden konnte.^[24, 25] Die beiden HSA-Subdomänen IIA und IIIA beziffern die zwei, von vielen pharmazeutischen Wirkstoffen, sog. „small molecules“, bevorzugten HSA-Bindungsstellen, literarisch bekannt als „Sudlow Sites I & II“.^[49, 50] Die C-Atome von Myristinsäure sind hellgrau hinterlegt, die O-Atome in rot gekennzeichnet worden.

Diese Referenzierung (s. Kap. 5.3 ff.) lässt sich ergänzend zur ESR-(Elektronenspinresonanz) Spektroskopie (CW-(engl. *continuous wave*) oder 4-Puls-DEER-(engl. *double electron electron resonance*) Methode), welche die Kernuntersuchungsmethode dieser Arbeit darstellt, lediglich mittels enormen Mehraufwand unter Verwendung der Röntgenkristallographie (engl. *X-ray crystallography*, kurz: XRC), vergleichend mit anderen gängigen physikalischen Charakterisierungsmethoden, wie z.B. ITC (Isotherme Titrationskalorimetrie) oder der NMR-Spektroskopie (engl. *nuclear magnetic resonance spectroscopy*, Kernspinresonanzspektroskopie), mit Ausnahme von FRET (Förster-Resonanzenergietransfer), wobei benötigte Fluoreszenzmarker u.a. aufgrund ihrer überdurchschnittlichen Dimensionalität gegenüber bspw. TEMPO-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl) oder PROXYL-(2,2,5,5-Tetramethylpyrrolidin-1-oxyl) Radikalen, die i.d.R. bei der ESR-Spektroskopie u.a. zu Markierungszwecken pharmazeutischer Wirkstoffe eingesetzt werden,^[24, 25, 51, 52] die Untersuchungsergebnisse erfahrungsgemäß maßgeblich negativ beeinflussen können, praktizieren. In Anlehnung an FRET eignet sich theoretisch MST (Mikroskalige Thermophorese, engl. *Microscale Thermophoresis*) ebenfalls für eine solche Referenzierung. Allerdings ist die vor ca. 7 Jahren entwickelte Methode noch vielerlei optimierungsfähig, z.B. hinsichtlich der Anzahl/Größe bisher entwickelter „Dyes“ (= Fluoreszenzfarbstoffe), die sich gerätspezifisch praktikabel erweisen, der 100%-igen örtlichen Selektivität der zu markierenden Zielverbindung(en) (Plasmaproteine, Wirkstoffe, etc.) während des Markierungsprozesses sowie einer konzeptionell angepassten Aufreinigung, genauer die Abtrennung freier zu denen z.B. am Wirkstoff gebundenen Fluoreszenzmarker, nach dem Markierungsprozess, was bislang u.a. aufgrund bisheriger Marktpreise z.B. seitens der Firma NanoTemper Technologies GmbH angebotener „Dyes“ eine zugleich enorm kosten-, zeitintensive und teils komplizierte Unternehmung darstellt. Ein klares „Plus“ der MST-Methode, wie auch bei der in dieser Arbeit beiden verwendeten ESR-Methoden (CW- oder 4-Puls-DEER-Methode), ist vor allem, hinblickend auf die meist im „mikroskaligen“ Molaritätsbereich durchführbaren Markierungsprozesse, dass allgemein, neben der schnellen Praktikierbarkeit aller drei genannten Methoden, zur Plasmaproteinbindungsbestimmung nur Kleinstmengen der z.B. meist aufwendig synthetisierten Wirkstoffkandidaten benötigt werden, was diesbezüglich definitiv eine Kostenersparnis mit sich bringt. Weiterhin ist hervorzuheben, dass sich die seitenspezifische Prüfung der β BD-SL/HSA-Absorption, sowie u.a. alle sich anschließenden HSA-Bindungsstudien (s. Kap. 5.4 ff.) spinmarkierter Betablockerderivate (β BD-x-SLs, x = 1-65, s. Anh. A), abgesehen aller qualitativ getätigten β BD-WLK-Prüfungen (s. Kap. 5.2.2, Tab. 7), mithilfe der ESR-Spektroskopie (CW- oder 4-Puls-ESR-Methode), diesbezüglich mit gleicher Aussagekraft, ausgenommen der genauen β BD-SL-Lokalisierung, welche sich nur exakt durch bildgebende Verfahren, d.h. mittels Röntgenstrukturanalyse, genau bestimmen lässt, aber welcher vorerst zwecks der geplanten Referenzierung keine Relevanz zukommen sollte, wesentlich schneller und problemloser als durch röntgenkristallographische Aufnahmen realisieren lässt. Präziser formuliert und im direkten Vergleich zur dynamischen 4-Puls-DEER-Methode, welche begleitend der CW-ESR-Methode aufgrund einer

schnellen Probenpräparation und Umsetzung äußerst praktikabel erscheint, ist die Probenherstellung zwecks des Erhaltes von statischen Röntgenkristallstrukturdaten (XRC-Daten) in einer Kältematrix, da die Röntgenstrahlung sonst die Probe (z.B. den aufwendig gezüchteten Protein/Wirkstoff-basierten Einkristall) zweifelsfrei zerstören würde, ein sehr komplexes Vorhaben. Aufgrund des ESR-basierten Untersuchungskonzeptes synthetisierter β BDs sowie zur Gewährleistung einer essentiell gefordert hohen, langlebigen Detektionsgenauigkeit müssen alle β BDs unter Berücksichtigung einer begünstigten Rotationsdynamik gewählter stabiler Nitroxide, wie 4-Carboxy- oder 4-Hydroxy-TEMPO, via Steglich-Veresterung, jeweils in selektiv durchdachter Form, TEMPO-spinmarkiert werden (s. Anh. A). Dies erfolgt präziser formuliert, zum einen durch selektive Veresterung mittels 4-Carboxy-TEMPO an der stereogenen OH-Gruppe der am β BD-x-Phenylrückgrat ($x = 1-62, 64-65$, s. Anh. A) in 1-Position befestigten Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette (s. 4.5.3 ff.), zum anderen seitens 4-Hydroxy-TEMPO, welches zu Referenzierungszwecken beider β BD-x-SLs ($x = 62, 63$, s. Anh. A) benötigt und angesichts des β BD-63-SL-Referenzmoleküls (s. u.a. Kap. 5.3.1, Abb. 60) nach Verseifung des endständigen, über zwei Methyleinheiten am β BD-62-Phenylrückgrat p-kettenerweiterten Methylesters an der frei vorliegenden COOH-Gruppe von β BD-63 konzeptbasiert verestert wird (s. Kap. 4.5.3, Abb. 38). Gegenüberstellend aller weiteren wichtigen Referenzmessungen (s. Kap. 5.3.2 ff.) von Bindungs- sowie Lösungsmittel-(LM) Einflüssen bzgl. des gewählten Zielmoleküls (HSA) kann nach Kenntnis, dass ausschließlich das kernfunktionalisierte β BD-SL-Phenylrückgrat für die Rezeptorbindung (HSA) verantwortlich ist, vielfältig, wie in Kap. 4.5 ff. ausführlich geschildert, und mit dem Erfahrungsschatz vorheriger Proteinbindungsstudien spinmarkierter pharmazeutischer Wirkstoffe,^[24, 25] durch schrittweisen positionellen Austausch und überlegter „Musterung“ funktioneller Gruppen (FGs) am β BD-SL-Phenylrückgrat, die HSA-Absorption zunächst anhand verschiedener am β BD-SL-Phenylrückgrat o-, m-, p-monosubstituierter β BD-SL-Wirkstoffkandidaten (s. Anh. A), durchleuchtet und begutachtet werden. Positiver Begleiteffekt und unter Einbeziehung der Grundlagenforschung lässt sich durch Abwägung und Betrachtung struktureller Eigenschaften verwendeter FGs präzisionsgenau datieren, welche FGs vergleichend ihrer möglichen Koordinations-/Wechselwirkungsmöglichkeiten additiv die Proteinbindung maßgeblich erhöhen bzw. erniedrigen. Aufbauend hierauf und nach analytischem Vergleich resultierender Bindungsparameter (s. Anh. F) erfolgt durch Kombinatorik verschiedener FGs, welche in Abhängigkeit möglicher Ringpositionen des phenoetherischen β BD-SL-Rückgrates die HSA-Absorption begünstigen oder sich kompositionell aufgrund konträrer jedoch zugleich symbiotisch zueinander verhaltender Wechselwirkungseigenschaften die β BD-SL/Rezeptor-(„Target“) Bindung positivieren, die Optimierung der Proteinbindung bis fast annähernd 100% (s. Anh. A vs. Anh. F, z.B. β BD-57-SL). Dies stellt zugleich das (gewünschte) Hauptziel dieser Arbeit dar. Da für mein Dafürhalten lediglich Wirkstoffkandidaten, welche eine Rezeptorbindung von mindestens $\geq 80\%$ (B_{aff} -Wert) sowie eine HSA-Assoziation im oberen Bereich von 10^3 M^{-1} , was abgesehen von Fettsäuren (engl. *fatty acids*, kurz: FA) u.a. erfahrungsgemäß vieler bisherig CW-ESR-spektroskopisch

untersuchter SLPs („*spin-labeled pharmaceuticals*“) in Gegenwart von HSA eine akzeptable Bemessungsgröße darstellt,^[16, 23-25] innehaben, zu weiteren Untersuchungen (z.B. Präklinische Prüfung, Fertigung von Prüfmustern oder gar weiterführend im Bereich der klinischen Forschung) vorerst zugelassen werden sollten, fallen rückblickend bereits 49 der in dieser Arbeit synthetisierten 65 β BD-SLs (s. Anh. F, analysierte B_{aff} -Werte), einhergehend gleichnamiger β BDs, durch das gewählte Prüfraster. Neben dem konzeptionellen „*Design*“ etlicher Wirkstoffkandidaten (β BDs/ β BD-SLs, s. Kap. 4.5 ff.) und der CW-ESR-spektroskopischen Analyse (s. Kap. 5.4 ff.) gezielter HSA-Bindungsparameter (s. Anh. F) aller synthetisierten β BD-x-SLs (x = 1-65, s. Anh. A), wie die Bestimmung von Assoziationskonstanten (K_A), mittleren Bindungsaffinitäten (B_{aff}) und Anzahl (n) an Bindungsstellen pro Protein (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.), steht im weiteren Fokus die dynamische 4-Puls-DEER-basierte Referenzierung - im Sinne einer „*Proof of Principle*“ β BD-SL/HSA-Bindungsstudie (s. Kap. 5.6 ff.) - der CW-ESR-spektroskopisch erhaltenen β BD-SL/HSA-Bindungsstellen, sowie deren relativen Abstände zueinander, anhand einer Handvoll differenziell funktionalisierter Wirkstoffkandidaten (s. Kap. 5.6.1 ff.), begleitend eines wohlüberlegten, referenziell genutzten und zumindest quantitativ ‘gleichartig’ HSA-gebundenen Referenzstandards einer anderen Wirkstoffklasse, wie z.B. einem nachweislich HSA-gebundenen Wirkstoffes aus der Reihe der Analgetika (s. Kap. 5.6 ff.), da, wie u.a. aus vorherigen Studien bekannt,^[24, 25] (spinmarkierte) pharmazeutische Wirkstoffe, welche üblicherweise unter die Kategorie „*small molecules*“ fallen, eine bis zu drei HSA-Bindungsstellen, überblickend Abb. 1 gemäß visualisierter Analgetika überwiegend zwei, wie z.B. maßgeblich für viele verschiedene Pharmazeutika röntgenkristallographisch referenziert,^[17-19, 21, 22] u.a. die beiden oder zumindest eine der beiden sog. „*Sudlow Sites I & II*“,^[49, 50] besetzen können. Themenübergreifend und als zuletzt gestecktes Ziel dieser Arbeit sollen im Sinne einer ESR-spektroskopischen „*Toolbox*“ verschiedene Phenolester-basierte, d.h., expliziter formuliert, am Phenolrückgrat positionell gleich bzw. unterschiedlich (o-, m-, p-) funktionalisierte Spinsonden (SS, s. Anh. B) zur interaktiven Untersuchung supramolekularer Systeme (s. Kap. 4.3.1, Abb. 16a) sowie von der Idee her an solche (s. Kap. 4.3.1, Abb. 16b) differenziell via „Klick“ Chemie verknüpfbare Spinlabel (SLs, s. Anh. B) nicht nur synthetisiert (s. Kap. 4.3.2 ff.), sondern auch, wie alle zwecks dieser Arbeit hergestellten Wirkstoffkandidaten (β BDs/ β BD-SLs, s. u.a. Anh. H5-H6), mittels ausgewählter physikalischer Methoden reinheitsspezifisch durchcharakterisiert werden (s. u.a. Anh. H3). Ziele möglicher Anwendungen aller synthetisierten SS/SLs sollen beispielhaft benannt (s. Kap. 4.3.1 ff.), aber nicht auf Praktikabilität erprobt werden. Dies schließt ebenfalls u.a. noch ausstehende ESR-basierte Stabilitätsstudien aller, sich in Lösung befindlichen, synthetisierten aromatischen TEMPO-Ester (SS/SLs) mit ein.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Exkurs: β -Blocker

Allgemein tragen β -Adrenozeptorblocker, wie bspw. u.a. die β_1 -selektiven Betablocker Esmolol, Metoprolol, Bisoprolol, etc., zur Desaktivierung der stimulierenden Wirkung von G-(Guanosin-triphosphat (GTP)-bindenden) Protein-gekoppelten Rezeptoren, sog. β -Adrenozeptoren, der beiden körpereigenen Botenstoffe, Noradrenalin und Adrenalin, welche im Nebennierenmark (NNM) biosynthetisch generiert werden, bei, wodurch dementsprechend die Stimulanz des sympathischen Nervensystems („Sympathikus“) auf z.B. im menschlichen Organismus intrinsisch vorliegende Organe, wie v.a. das Herz, Lunge, etc., je nach β -Rezeptorbindungsaffinität („ β -Selektivität“) und -stärke (K_A -Werte) des gerade therapeutisch verwendeten β -Sympatholytikums mehr oder weniger stark herabgesetzt wird. Die bedeutsamsten pharmakodynamisch datierten Wirkungen vieler β -Adrenozeptor-Antagonisten beruhen sowohl auf der Absenkung der Ruhepulsfrequenz des Herzens als auch einhergehend des Blutdruckes. Hinsichtlich therapeutischer Maßnahmen wird der industriell geprägte klinische Hauptfokus auf die medikamentöse Behandlung/Einstellung der arteriell bedingt eintretenden Hypertonie („Bluthochdruck“) oder auf die Behandlung koronarer Herzkrankheiten, wie ‘Angina pectoris‘ („Brustenge“) gelegt.^[34, 53-58] Andernfalls können β_1 -spezifische ‘Antagonisten‘ u.a. zur Behandlung bzw. Verhinderung des Auftretens des WPW-(Wolff-Parkinson-White) Syndroms eingesetzt werden, wobei medizinisch betrachtet eher auf eine Ablation der akzessorischen Leitungsbahn zur dauerhaften Unterbindung des Syndroms oder erfahrungsgemäß auf z.B. intravenöse Verabreichung des Lokalanästhetikums bzw. Antiarrhythmikums, Lidocain, zur kurzzeitigen Behebung der Symptome Wert gelegt wird, sodass bisherige aufgrund der Erkrankung vermehrt oder sporadisch auftretende tachykarden Herzrhythmusstörungen, sog. Tachykardien, wie beschrieben, langfristig/kurzfristig gesehen, nicht mehr ohne Weiteres auftreten können.^[59, 60] Zu den typischen Nebenwirkungen vieler kommerziell verfügbarer Betablocker zählen u.a., Müdigkeit, Depressionen, Erektionsstörungen, Extension/Stimulation peripherer Durchblutungsstörungen, Herzinsuffizienz, Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma), atrioventrikulär bedingte Herzrhythmusstörungen, wie Bradykardie (griech. *bradykardia* = ‚Langsamherzigkeit‘) oder Tachykardie (griech. *tachykardia* = ‚Schnellherzigkeit‘, ugs. ‚Herzrasen‘), Hypoglykämie (ugs. ‚Unterzuckerung‘ durch Abfall des Blutglukosespiegels), Stimulation symptomatischer Psoriasis (ugs. ‚Schuppenflechte‘).^[54] Allgemein gehalten, sind die meisten Nebenwirkungen nach individueller Anpassung/Absetzung der Medikation reversibel. Laut bisherigen Patientenbefragungen im Rahmen klinischer Studien, sind die meisten Betablocker auch bei längeren Einnahmezyklen durchaus gut verträglich.^[61-63] Aufgrund der hervorragend wissenschaftlich belegten Pharmakodynamik und der global ausgedehnten Streuung des Krankheitsbildes, gehören β -Adrenozeptor-Antagonisten zu den am besten vermarkteten Medikamenten. So wurden bspw. 2006 allein 1.98 Milliarden definierte Tagesdosen (DDD)

handelsüblicher Betablocker, sowie weltweit 780.9 Millionen DDD des zu diesem Zeitpunkt mit Abstand am meisten verschriebenen β_1 -selektiven Antagonisten, Metoprolol, verkauft.^[64] Zudem nahmen ausgehend 2001, anlässlich des verfassten Arzneimittelverordnungs-Reports 2016,^[65] die Anzahl der Verordnungen (DDD) an β_1 -selektiven Betarezeptorenblockern bis heute kontinuierlich zu.

2.1.1 β -Adrenozeptor-Subtypen und deren spezifische Populationslokalitäten

Alle im menschlichen Organismus vorkommenden Betarezeptoren zählen stammesgeschichtlich zur größten Rezeptorproteinfamilie, den sog. G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (engl. *G protein-coupled receptors*, kurz: GPCRs) und sorgen für die homöostatische Aufrechterhaltung des Herz-Kreislauf-Systems. Basierend auf molekular pharmalogischer Kenntnissen existieren nachweislich drei unterschiedliche Arten von β -Adrenozeptoren (β_1 , β_2 und β_3), wobei die Anwesenheit eines weiteren Betarezeptors, dem sog. β_4 -Adrenozeptor, bis heute kontrovers diskutiert wird.^[66, 67] Dabei sind alle drei Subtypen (β_1 , β_2 und β_3) in drei voneinander divergenten Gewebsstrukturen anzutreffen.^[68-70] Gegenüberstellend aller im humanen Organismus eineindeutig existenten β -Adrenozeptoren beläuft sich der prozentuale Anteil an β_1 -Rezeptoren, welche vorzugsweise im Herzen ansässig sind, auf exakt 75%. Hingegen ließen sich die am zweihäufigsten populativ auftretenden β_2 -Rezeptoren in der glatten sowie vaskulären Bronchialmuskulatur identifizieren,^[71] wobei der eher bronchospezifische Rezeptor nebst dem β_1 -Rezeptor auch im Herzen aufzufinden ist.^[68] Die β_3 -Adrenozeptoren befinden sich in den Zellen des Fettgewebes, den sog. Adipozyten, wobei deren Beteiligung am Fettsäurestoffwechsel hypothetisch geäußert, jedoch nicht wissenschaftlich bewiesen ist.^[72, 73] Weiterführend konnten β_3 -Rezeptoren mit einer Bevölkerungsdichte von annähernd 5% in Herzmuskelzellen, sog. ‚Kardio-myozyten‘, und in Zellen der Innenwand von Lymph- bzw. Blutgefäßen, sog. Endothelzellen, welche u.a. in Herz, Lunge und Fettgewebe vorkommen, auffindig gemacht werden.^[74, 75] Fernab wurde über die mögliche Existenz eines weiteren β -Adrenozeptors, dem sog. β_4 -Subtyp, welcher sich konform des existenten β_1 -Rezeptors ebenfalls im Herzen aufhalten soll, berichtet, wobei erste Indizien dafür sprechen, dass es sich bei diesem β_4 -Subtyp lediglich um einen weiteren Aktivierungsstatus des β_1 -Adrenozeptors handelt.^[66, 76-78]

2.1.2 Allgemeiner Wirkungsmechanismus mit kardiospezifischer Ausrichtung

In Anlehnung an Kap. 2.1 sorgen alle β -Sympatholytika kompetitiv für eine mehr oder weniger affine Hemmung der jeweilig in Kap. 2.1.1 beschriebenen β -Rezeptor-Subtypen und steuern den Auswirkungen der bedeutendsten im menschlichen Organismus natürlich vorkommenden Katecholamine, wie z.B. Dopamin (D), Noradrenalin (NA), Adrenalin (A), auf das sympathische Nervensystem entgegen. Die beiden klassischen Katecholamin-Agonisten, NA und A, neben ihrer u.a. positiven Wirkungen, wie Kontraktilitäts-/Frequenzsteigerung des Herzens (β_1 -spezifisch) oder Dilatation (lat. *dilatatio*, ‚Erweiterung‘) der glatten Gefäß-/Bronchialmuskulatur (β_2 -spezifisch), auf das humane Herz-Kreislaufsystem, weisen unterschiedliche β_1/β_2 -Rezeptoraffinitäten auf. Dabei wirkt

NA (Hauptneurotransmitter des Sympathikus) überwiegend kardiospezifisch, wohingegen A gleichverteilt den β_1 - und β_2 -Adrenozeptor stimuliert.^[79-81] Anbei sei erwähnt, dass Isoprenalin (ISO), ein synthetisch hergestelltes und von Boehringer Ingelheim (1943) patentiertes racemisches NA-Derivat,^[82] welches u.a. die Primärstruktur typischer β -Blocker (Esmolol, Metoprolol, etc.) widerspiegelt, ebenfalls wie A eine unspezifische β -Adrenozeptoraffinität innehat, aber dennoch gegenüber A eine stärkere Agonistenaktivität/-wirksamkeit aufweist.^[79] Dabei wirkt kardiospezifisch betrachtend, A blutdruck- und herzfrequenzsteigernd, NA primär blutdruck- und ISO v.a. herzfrequenzsteigernd. D trägt zur Erhöhung der Herzmuskelkontraktilität bei.^[83, 84] In hoher Dosis wirken alle Katecholamine kardiotoxisch und führen letztlich unter Blutdruckabfall zu sog. Arrhythmien („Herzrhythmusstörungen“), wobei NA einhergehend in hoher Ausschüttung für eine Kreislaufzentralisierung (= Versorgung lebenswichtiger Organe, wie Herz und Gehirn) sorgt. Das allgemeine Aktivierungsprinzip der beiden in Abb. 2 visualisierten GPCRs, β_1 - und β_2 -Subtyp, beruht zunächst auf der Bindung eines geeigneten extrazellulär konkurrierenden Rezeptorantagonisten (Liganden), wie z.B. im Normalfall durch eines der im Organismus intrinsisch vorkommenden Katecholamine oder eines extrinsisch verabreichten kommerziellen β -Blockers, wie bspw. Landiolol, Esmolol, Metoprolol, etc. (s. Abb. 2), was mit einer spezifischen Konformationsänderung des jeweiligen Rezeptors, genauer β -Adrenozeptor(AR)-Subtyps, einhergeht, woraufhin dieser intrazellulär an das aktivierte G_s Protein, präziser G_{α_s} - (engl. *adenylate cyclase stimulator*) Protein, d.h. eine der drei heterotrimeren Untereinheiten (α , β , γ) des G-Proteins, bindet. Die Dissoziation des G-Proteins in seine drei heterotrimeren Untereinheiten liegt dabei lediglich darin begründet, dass das G-Protein in seiner aktivierten Form anstelle von GDP (Guanosindiphosphat) GTP bindet. Das G_{α_s} -Protein sorgt folglich in Funktion eines Stimulators, d.h. in aktivierter Form durch Kopplung mit jeweiligem β -Rezeptor (hier: β_1 -/ β_2 -Subtyp), über die Adenylatzyklase (AC) für einen Anstieg der interzellulären cAMP-Konzentration, wodurch einhergehend durch Freisetzung von Pyrophosphat die interzelluläre ATP-Konzentration gedrosselt wird (s. Abb. 2).^[85] Anbei wird durch die β -AR-Signalisierung (Kopplung von G_{α_s} mit β -Rezeptor) der zelluläre Transkriptionsfaktor (engl. *first messenger*), das sog. ‘zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) Antwortelement bindende Protein‘ (engl. *cAMP response element-binding protein*, kurz: CREB) aktiviert,^[86] woraufhin cAMP, in Funktion eines „*second messengers*“, die Proteinkinase A (PKA) stimuliert, welche letztlich den Membrancalciumkanal phosphoryliert und demzufolge der extrazelluläre Eintrag von Ca^{2+} -Ionen ins Zytosol, dem intrazellulären flüssigen Bestandteil des Zytoplasmas (= Zelle innerhalb der äußeren Zellmembran/Plasmalemma), maßgeblich erhöht. Ergänzend führt die PKA zu einer verbesserten Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR), dem sog. endoplasmatischen Retikulum (ER) in Muskelzellen.^[87] Dies dient neben der Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen in das sog. Sarkoplasma (hier: Zytoplasma der Herzmuskelzellen), was maßgeblich unter Katecholamin- β -AR-Besetzung die Herzmuskelkontraktilität beflügelt (positiver inotroper Effekt), durch eintreffende elektrische Impulse (Aktionspotentiale), welche durch neuromuskuläre Synapsen

vermittelt werden, ebenso als deren Speicher, sodass SRs, nebst der sich in der Zellmembran befindlichen Natrium-Calcium-Austauscher (NCX),^[88] effektiv die Regulation der Herzmuskelzellenkontraktion (Inotropie) und -relaxation (Lusitropie) übernehmen.

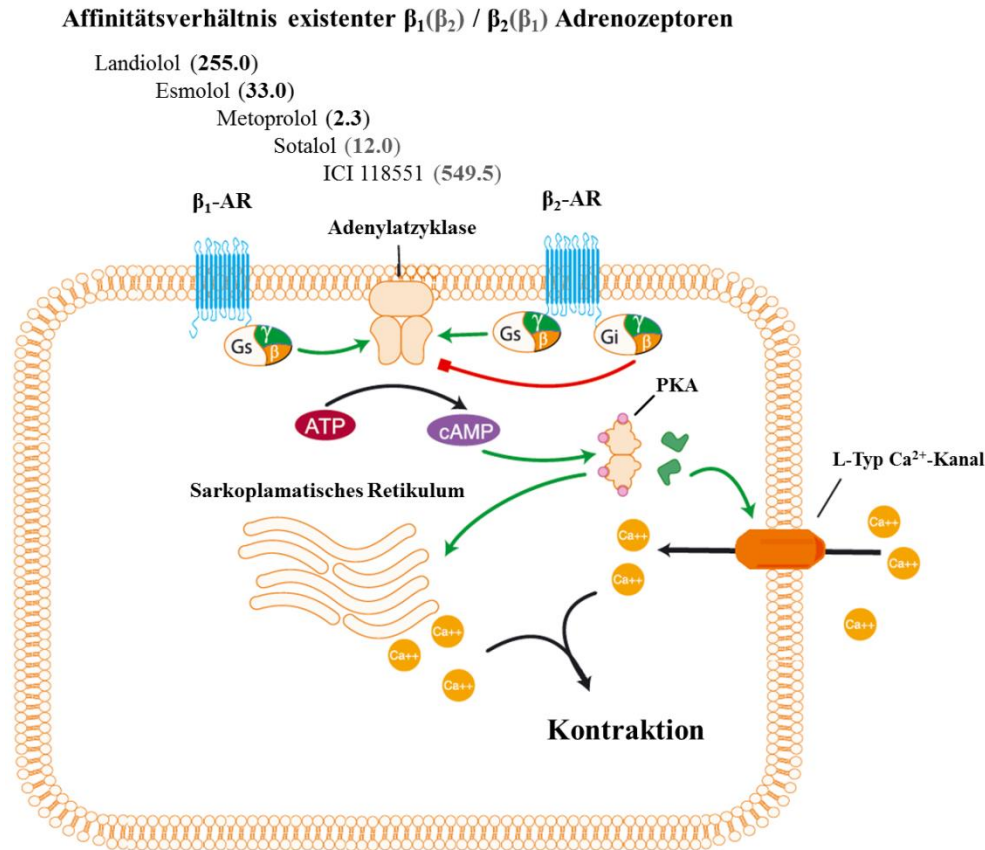


Abb.2. Katecholamin-induzierte intrazelluläre Signalkaskade (GPCR → aktiviertes G_{as} → AC → cAMP → PKA) innerhalb einer Myokardzelle („Herzmuskelzelle“) in Gegenüberstellung ausgewählter $\beta_1(\beta_2)$ / $\beta_2(\beta_1)$ -Adrenozeptor (AR)-Selektivitätsverhältnisse einiger kommerzieller/marktreifer β -Blocker.^[89, 90] Durch Besetzung der Agonisten (Katecholamine) fördern die in aktivierter Form an die beiden β_1 - und β_2 -Rezeptoren gebundenen G_s -Proteine (G_{as}) die Bildung von cAMP durch deren Wechselwirkung mit der Adenylatzyklase (AC). Unter Antagonistenwirkung (β -Blocker) wird bereits die Aktivität der AC gehemmt. Dies wird v.a. seitens der β_2 -ARs durch deren Kopplung an die auf die AC inhibitorisch wirkenden G_i -Proteine veranlasst. Die AC-katalysierte Generierung/Freisetzung von cAMP stimuliert die Proteinkinase A (PKA) und u.a. deren Phosphorylierungsaktivität gegenüber dem Ca^{2+} -Freisetzungskanal sowie anderweitig im Sarkoplasma (Zytoplasma der Myokardzelle) vorliegenden Proteine, wie bspw. Phospholamdan. Somit dient die PKA unter Katecholaminwirkung als Regulator des intrazellulären Ca^{2+} -Zuflusses und steuert parallel durch Phosphorylierung von Phospholamdan den SERCA-Transport, d.h. die Wiederaufnahme von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum (SR). Eine deutliche Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration innerhalb des Sarkoplasmas bewirkt letztlich eine Erhöhung der Herzmuskelzellenkontraktilität („positive Inotropie“), eine verbesserte SERCA-gesteuerte Ca^{2+} -Resorption in intrazelluläre SRs eine Steigerung der Herzmuskelzellenrelaxation („positive Lusitropie“). Das „Management“ des intrazellulären Ca^{2+} -Haushaltes übernehmen daher die SRs, einhergehend der im Plasmalemma ansässigen Natrium-Calcium-Austauscher (NCX), welche in Abb. 2 nicht mit aufgeführt worden sind.^[87]

Präziser formuliert, begünstigt einerseits das Protein Phospholamdan, welches, wie u.a. der kardiale Proteinkomplex Troponin, in den Herzmuskelzellen ansässig ist, in seinem durch PKA vermittelten,

phosphorylierten Zustand, begleitend von phosphoryliertem Troponin I, die Aufnahme von Ca^{2+} in das SR (\rightarrow positiver lusitroper Effekt), andererseits hemmt es in seinem dephosphorylierten Zustand den SERCA-(engl. *sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase*) Transport, d.h. das Ca^{2+} -Ionen durch ATP-Verbrauch aus dem Zytosol in das SR gepumpt werden können (\rightarrow negativer lusitroper Effekt) und maßregelt somit die Relaxation aller Herzmuskelzellen (Lusitropie).^[91] Dabei sind kardiale Troponine, genauer die jeweiligen beiden Untereinheiten, wie Troponin C (TnC) unter der Maßgabe, dass es Ca^{2+} an sich binden kann, sowie Troponin I (TnI) beim synergetischen Ca^{2+} -vermittelten molekularen Mechanismus in Gegenwart von TnC, maßgeblich für die Kontraktion der Herzmuskelzellen (Inotropie) verantwortlich.^[88] Die Besetzung der β -Rezeptoren mittels Katecholaminen begünstigt folglich aufgrund nicht eingeschränkter β -AR-Funktionalität die intrazelluläre Signalkette (GPCR \rightarrow aktiviertes G_{os} \rightarrow AC \rightarrow cAMP \rightarrow PKA), sodass die PKA veranlasste Phosphorylierung von Phospholamdan beim gesunden Menschen normal abläuft. Durch die therapeutische Einnahme von β -Blockern wird gefolgt durch die blockierende β -Rezeptorwirkung, indem der Neurotransmitter, Acetylcholin, an den muskarinischen Acetylcholinrezeptor des Typs M_2 bindet, und über Stimulierung des G_i -Proteins die AC herabsetzt,^[92] mitunter die PKA so gehemmt, dass Phospholamdan vermehrt dephosphoryliert vorliegt und der Ca^{2+} -SERCA-basierte Rücktransport in das SR reduziert wird, sodass die Herzmuskelzellen langsamer relaxieren (negativ lusitroper Effekt). Dies hat u.a. zur Folge, dass der Blutdruck gesenkt, was bei einer unkontrollierten β -Blockerdosis u.U. tödlich enden kann, eine Verringerung des Herzschlages bewirkt und begleitend eine tiefere bzw. langsamere Atmung erreicht wird. Welche biochemischen Mechanismen mit in die „Symbiose“ zur Erlangung drei genannter nachgewiesener Wirkungseffekte fallen, ist leider bis heute nicht hinreichend geklärt. Durch erneute kompetitive, stark Dosis-abhängige Verdrängung der β -Blocker durch Katecholamine wird die Muskelrelaxation angesichts eines gesunden Probanden „progressiv“ wieder angekurbelt. Bei erkrankten Probanden muss die Refraktärzeit optimalerweise medikamentös so eingestellt werden, dass die Zeit zwischen Muskeler schlaffung (Relaxation der Herzmuskelzellen) und erneuter Muskelkontraktion wieder in physiologischen Bereich kommt. Bei der Refraktärzeit handelt es sich einfach formuliert, um den Zeitraum nach direkter Auslösung eines elektrischen Impulses (Aktionspotentials), d.h. um den Zeitraum ohne Reizübertragung, sodass Nervenzellen temporär auf Aktionspotentiale nicht reagieren können. Bezogen auf das interzelluläre Ca^{2+} -Management eines gesunden Probanden bedeutet dies, dass die Refraktärzeit, den Zeitraum zwischen der Freisetzung von Ca^{2+} ins Sarkoplasma durch elektrische Impulse (Aktionspotentiale) und z.B. deren beschriebene Wiederaufnahme ins SR während der Refraktärzeit beschreibt. Allgemein zusammengefasst kommt es durch β -Blockermedikamentation, gefolgt der Hemmung der β -AR-Funktionalität, zu einer Herabsetzung der Herzmuskelzellenkontraktilität (negativer inotroper Effekt) sowie zur Verlangsamung der Herzmuskelrelaxation (negativer lusitroper Effekt). Die Katecholamin- β -Rezeptorwirkung zeigt eine antagonistische Wirkung und führt jeweils zur Steigerung beider beschriebenen Effekte. Ziel der medikamentösen Darreichungsform kommerzieller β -Blocker ist es, durch möglichst vorherbestimmte

β -Blockerselektivität, wie die des zu Referenzierungszwecken in dieser Arbeit in spinmarkierter Form verwendeten kardiospezifisch wirkenden β -Blockers, Esmolol, hinsichtlich existenter β -ARs (s. Kap. 2.1.1) gegensätzlich auftretende Wirkungseffekte, wie z.B. eine Steigerung der Herzmuskelzellenkontraktilität (positiver inotroper Effekt), welche von Katecholaminen, sowie Wirkungseffekte, wie z.B. eine Verringerung der Herzmuskelkontraktilität, welche seitens der β -AR-Antagonisten ausgehen, wieder in einen Gleichgewichts-(GGW) Zustand zu überführen, sodass demzufolge erkrankten Probanden ein verbessertes Lebensgefühl ermöglicht wird.^[31, 32, 53, 68, 87, 93]

2.1.3 Struktur-Aktivitätsbeziehung kommerzieller β -Blocker vs. Katecholamine

In direkter Kongruenz mit den im NNM biokatalytisch generierten Katecholaminen, binden β -Blocker an die gleichen Bindungsstellen jeweiliger ARs. Die Art der β -AR-Bindung beider Agonisten (β -Blocker/Katecholamine) ist beidseitig nicht kovalent, sondern basiert auf reversiblen Austausch beider Agonisten durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen.^[94] Nachdem in Anlehnung an das von Boehringer Ingelheim 1943 patentierte und synthetisch erzeugte Isoprenalin (ISO),^[82] ein Analogon des Katecholamins, NA, dass in erster Präferenz als β -Blocker angedachte Analogon, Dichlorisoprenalin (DCI), gefolgt des ersten synthetisierten β -Blockerprototypen, das DCI-Analogon, Pronethalol, unter Führung von James Black (1964) zum ersten vollwertig ausgereiften nicht selektiven, heutzutage gewissenhaften überwiegend β_2 -selektiven, β -Blocker, namens Propranolol,^[90] weiterentwickelt werden konnte, wurde somit ein strukturell bedingter und bedeutender „Meilenstein“ hinsichtlich der heutzutage bewussten β -Blocker- β -AR-Aktivität und deren spezifischer Wirkungsweise gelegt.^[67, 95] Grund u.a. war, dass die beiden anfänglich entwickelten Derivate, DCI und Pronethalol, zwar beide an β -ARs banden, diese aber nicht zielorientiert, d.h. gegensätzlich zur stimulierenden Katecholaminwirkung auf das Herz-Kreislaufsystem, aktivieren konnten. Dabei musste Pronethalol sogar aufgrund seiner karzinogenen Wirkung vom Markt letztlich zurückgezogen werden.^[67] Die Einführung der Oxymethylengruppe (-OCH₂-) in die Arylethanolaminstruktur synthetisierter Katecholamin-Analoga, trägt nicht nur zur Längenerweiterung der bei allen kommerziellen β -Blockern allgemein am Arylrückgrat angebrachten Propan-2-olamin-Seitenkette bei, sondern nimmt besonders Einfluss auf die spezifische Konformationsänderung der in der 2-Propanolamin-Seitenkette ansässigen OH- und NH₂-Gruppe. Gegenüber Katecholaminen und deren synthetisierten Analoga sind, einhergehend gleichnamig stattfindender Konformationsänderungen im Blutplasma, die Ausrichtungen beider Seitenkettenmitglieder, d.h. die der Hydroxyl- sowie der Aminogruppe, bzgl. aller propan-2-olamin-funktionalisierten β -Blockersubderivate durch die Barrierefreiheit der als Verbundstück zwischen Aryl- und Propan-2-olamin-Einheit eingeführten Oxymethylengruppe gleich,^[96] was demnach spezifischen Einfluss auf die β -AR-Aktivität (Unterdrückung/Bewilligung der Signaltransduktion (s. Kap. 2.1.2)) sowie Wirkung („Stimulanz/Antistimulanz“) jeweiliger Agonisten hat. Nachdem basierend pharmakologischer Untersuchungen von Propranolol lediglich der Verdacht geäußert wurde, dass datierte Nebenwirkungen in dessen

ausgeprägten lipophilen Eigenschaften begründet liegen, fokussierten sich Synthetiker, in der Hoffnung der Abnahme von Nebenwirkungen, auf Herstellung von Propranolol-Analoga mit vorzugweise hydrophilen Eigenschaften, welche bis heute ‚quantitativ‘ gesehen den größten Teil aller synthetisierten β -Blocker ausmachen. Hydrophile Eigenschaften von β -Blockern offenbarten primär eine spezifischere β_1 -AR-Selektivität, was heutzutage mitunter der Anzahl an therapiebedürftigen Patienten/Probanden den industriellen Hauptfokus kommerziell produzierter Betablocker darstellt. So konnte bspw. im Rahmen pharmakologischer Studien von Practolol nachgewiesen werden, dass dessen Kardiospezifität (β_1 -Selektivität) auf der zusätzlich, zur 1-oxylierten Propan-2-olisoproylamin-Einheit, am Phenylrückgrat in p-Position angebrachten Acetylaminogruppe beruht. Weitere strukturell bedingte Studien offenbarten, dass bei gleichnamigen o-/m-kernfunktionalisierten Practolol-Subderivaten jeweils die Eigendynamik der Acetylaminogruppe zwar keinen Verlust der β -AR-Blockierung mit sich bringt, aber die kardiospezifische β -AR-Selektivität herabreguliert. Diese Erkenntnis verdeutlichte nicht nur, dass der strukturelle p-Modifikationseinfluss am jeweiligen Arylrückgrat maßgebend für die β_1 -Selektivität ist, sondern brachte auch mit sich, dass viele kommerzielle β_1 -Blocker mit einer Vielzahl hydrophiler funktioneller Gruppen am aromatischen Rückgrat p-ständig, wie z.B. Esmolol, Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol, Betaxolol, Nebivolol etc., zur 1-oxylierten Propan-2-olamin-Seitenkette substituiert wurden.^[67, 97]

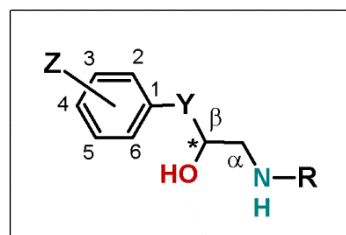


Abb. 3. Struktur-Aktivitätsbeziehung (SAB) kommerzieller β -Blocker vs. Katecholamine (NA, A und ISO). Bei den meisten kommerziellen β -Blockern ist **Z** entweder ein weiteres am Stammsystem (hier: ‚Phenylrückgrat‘) ankondensierter cyclischer 3-, 4-, 5- oder 6-Ring und/oder eine, zwei, etc. an diesem positionell variable funktionelle Gruppe(n) (FG), **Y** eine Oxymethylengruppe ($-\text{OCH}_2-$) und **R** eine verzweigte Alkylkette (^iPr , ^tBu , ...). Bei den Katecholaminen, Noradrenalin (NA), Adrenalin (A) und Isoprenalin (ISO) entfällt **Y**, d.h. das β -Ethanolamin (‚Propan-2-olamin‘) ist mit dem Stammsystem (Aromat) fest verankert. **R** ist ein Proton (NA), eine Methyl- (A) oder eine Isopropylgruppe (ISO) und **Z** beziffert jeweils eine in 3,4-Position sitzende Hydroxylgruppe. Das Chiralitätszentrum liegt jeweils seitens der OH-Gruppe am β -C-Atom. Der Übersichtlichkeit halber sind alle O-Atome in rot, alle N-Atome türkisfarben gekennzeichnet worden.

Abb. 3 bebildert in komprimierter Form die Struktur-Aktivitätsbeziehung (SAB) kommerzieller β -Rezeptorenblocker. Der funktionelle Aufbau basiert auf zwei obligatorischen Strukturelementen, einem Aromat und einem β -ständigen Ethanolamin. Beim Aromaten handelt es sich meist um einen Heterozyklus, wie einen heteroaromatischen 6-Ring (Benzol, z.B. in Esmolol, Metoprolol, Bisoprolol, etc.) oder 5-Ring (1,2,5-Thiadiazol, z.B. in Timodol). Kondensierte Heterozyklen, d.h. Benzoheterozyklen bestehend aus Benzol (Stammsystem) plus ankondensierten 5-Ring (Indan, z.B. in ICI 118551) oder 6-Ring (Chroman, z.B. in Nebivolol), sind unter allen bislang synthetisierten β -

Blockern vielseitig in entsprechend gewünschter, überwiegend hydrophil p-kernfunktionalisierter Form ($\rightarrow \beta_1$ -AR-Fokus), vorzugweise an der aromatischen Benzoleinheit, als synthetische „Kompositmaterialien“ ergänzend der jeweils verwendeten β -Ethanolamineinheit eingesetzt worden.^[67, 97, 98] Generell spielt jedoch die Art der gewählten Seitenkettenfunktionalisierungen (Y, Z, R) keine bedeutende Rolle, es sei denn, es soll, wie zuvor genannt, eine spezielle β -AR-Selektivität erreicht werden, die bekanntermaßen meist von Art/Beschaffenheit sowie einschlägig der Position der FG am Aromaten gegenüberstellend der vielfach verwendeten 1-oxylierten Propan-2-olamin-Seitenkette abhängig ist. Für die Y-Komponente hat sich die Oxymethylengruppe (-OCH₂-) als brauchbar erwiesen, wohingegen z.B. u.a. die Aza- (-NCH₂-) oder Thiomethylengruppe (-SCH₂-) keine oder nur geringfügige β -AR-Aktivität (Unterdrückung der Signalkaskade) zeigt. Bei R handelt es sich meist um verzweigte Alkylketten, wie Isopropyl- oder *tert*-Butylketten. Verzweigungen an der 1-oxylierten Propan-2-olamin-Seitenkette durch Substitution bspw. einer Methylgruppe am α -, β - oder γ -Kohlenstoffatom (C) wirken sich meist negativ auf die koordinativ bedingte Hemmung der β -ARs (sog. „ β -AR-Blockade“) durch Ausbildung von H-Brücken aus, insbesondere durch eine Verzweigung am α -C-Atom. Dies könnte u.a. einer der Gründe sein, warum ICI 118551 bislang lediglich in der experimentellen Pharmakologie zum Einsatz kommt. Eine therapeutische Anwendung/Zulassung des β_2 -selektiven Blockers gibt es bisher nicht.^[90, 99] Generell lässt sich festhalten: Erfolgt die Substitution am aromatischen Phenylrückgrat der β -Blocker in der Reihenfolge o- > m- > p-, so ist meist keine spezifische Kardioselektivität zu erwarten. Erfolgt die Substitution reziproker Natur, so nimmt die β_1 -Selektivität zu. Substitutionen die an heteroaromatischen 5-Ringen, an welchen p-Substitutionen aufgrund der Ringstruktur nicht möglich sind, führen prinzipiell zu nichtselektiven β -Blockern, oder erhöhen bspw. die β_2 -Spezifität (z.B. Timolol, $\beta_2/\beta_1 = 25.7$, $\beta_2/\beta_3 = 758.6$).^[90] Alle β -Blockaden werden durch eines der beiden möglichen (2R,2S)- β -Blocker-Enantiomere, allgemein dem (2S)-Aryloxypropan-2-olamin, begünstigt. Sperrige, große p-Substituenten (FGs) regulieren für gewöhnlich die β -AR-Aktivität herab, wohingegen nicht stark verzweigte, kleine oder langkettige, teils heteroatombasierte FGs, die die Kettensteifheit in hydrophiler Umgebung („Blutplasma“) dynamisch flexibel halten, die β -AR-Aktivität maßgeblich erhöhen. Der Effekt der Herabregulierung der β -AR-Aktivität ist allgemein gesehen, je nach Art der Grunderkrankung eines Probanden/Patienten, nicht zwanghaft als negativ zu werten. o-Polysubstitutionen, d.h. Substitutionen an den beiden 2,6-C-Atomen, führen zur Inaktivität des ARs (\rightarrow keine Unterdrückung des Signaltransduktion), wobei große o-Monosubstitutionen eine Aktivierung des ARs bewirken. Polysubstitutionen am 3,5-C-Atom schränken überwiegend die β -AR-Aktivität ein.^[67, 97, 98]

2.1.4 Grundlegendes Syntheseprinzip herkömmlicher β -Blocker

Der grundlegende Schritt und für gewöhnlich letzte Schritt bei der Synthese von kommerziellen β -Blockern und deren Derivaten (β BDs) ist nach altbewährter Methode „Klick“ Chemie basiert (s. Abb. 4) und erfolgt meist durch Umsetzung eines 2-(Aryloxy)methyl)oxiranes mit einem entsprechend

verzweigten primären Alkylamin (z.B. Isopropylamin oder *tert*-Butylamin).^[100] Die vorherige Darstellung des 2-(Aryloxymethyl)oxiranes erfolgt durch Umsetzung eines Phenolat-Anions mit einem monofunktionalisierten Epoxid, wie z.B. (R,S)-Epichlorhydrin. Der Mechanismus dieser O-Alkylierung kann auf zwei unterschiedlichen Wegen ablaufen. Mechanismus I (M-I) verläuft „Klick“-Chemie-basiert, indem das freie Phenolat-Anion zunächst mit dem Epoxidring zu einem Alkoholat-Anion reagiert, wodurch unter Abspaltung von Chlorid ein neuer Epoxidring gebildet wird. Mechanismus II (M-II) läuft typisch S_N2 -vermittelt im Sinne einer Williamson-Ethersynthese ab, indem das Phenolat-Anion sich rückseitig an das sekundäre Kohlenstoffatom, an welchem sich das Chloridatom befindet, annähert, wodurch sich gleichzeitig durch Verdrängung von Chlorid die Glycidetherstruktur ausbildet.

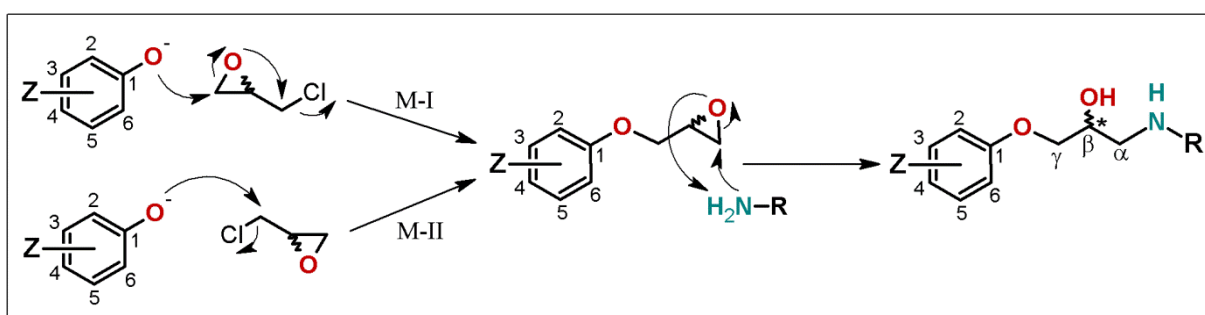


Abb. 4. Grundlegendes mechanistisches Prinzip herkömmlich synthetisierter β -Blocker. Bei den meisten herkömmlichen β -Blockern ist **Z** eine, zwei, etc. am aromatischen Ring (hier: ‚Phenylrückgrat‘) positionell variable funktionelle Gruppe (FG) oder ein weiteres zusätzlich an diesem ankondensiertes 3-, 4-, 5- oder 6-Ringsystem und **R** eine verzweigte Alkylkette (‘Pr, ‘Bu, ...). Die OH-Gruppe am β -C-Atom markiert das stereogene Zentrum jeweiliger β -Adrenozeptorenblocker. Der Übersichtlichkeit halber sind alle O-Atome in rot, alle N-Atome türkisfarben gekennzeichnet worden.

Durch Begutachtung beider optional möglichen Mechanismen behält das chirale, zentral β -ständige C-Atom seine jeweilige Konfiguration bei, was bei der Synthese von enantiomerenreiner Wirkstoffe/Arzneimittel von besonderer Wichtigkeit ist. Wie bereits erwähnt, ist die „Klick“-Chemie-basierte Ringöffnung des Glycidethers mittels eines geeigneten monoalkyliertenamins, woraus letztendlich das gewünschte meist endständig am Amin isopropyl- oder *tert*-butylierte Aryloxypropan-2-olamin (‘ β -Blocker‘) resultiert, der entscheidende Reaktionsschritt aller β -Blockersynthesen. Das demnach sekundär in der 1-oxylierten Propan-2-olamin-Seitenkette gebundene Amin ist u.a. im Hinblick auf Kap. 2.1.3 ein bedeutsamer Strukturparameter, der für die β -adrenerge Blockierungsaktivität mit verantwortlich ist.^[100] Abschließend sei noch erwähnt, dass es heutzutage, u.a. aufgrund teils patentgeschützter β -Blockersynthesestrategien und/oder wegen der enormen Vielfalt möglicher schutzgruppenbasierter Reaktionswege, gepaart mit der gewollten oder reaktionstechnisch bedingten Komplexität neuartig am arylischen Rückgrat eingeführter sowie stereospezifisch kontrollierter FGs, mehr oder weniger große Abweichungen von dem hier beschriebenen grundlegenden Syntheseprinzip gibt.^[101] Es sollte aber, wenn möglich, stets zu Forschungszwecken auf eine möglichst simple Herstellungspraxis zurückgegriffen werden, um Kosten- und Zeitmanagement im Auge zu behalten.

Daher wurde in dieser Arbeit, um langfristig aus zwei Syntheseschritten einen zu kreieren, nicht auf die Herstellung des Kompositmaterials, IKM-3 (s. Kap. 4.4.2), zur vereinfachten Darstellung der in dieser Arbeit synthetisierten Betablockerderivate (β BDs), verzichtet. In Anbetracht der sechs synthetisierten basen- und v.a. säurelabilen Phenolderivate (PDs), wie PD-53 bis einschließlich PD-58 (s. Kap. 4.3.10 ff., s. Anh. B), gelang bspw. die jeweilige ausbeuteorientierte PD-Umsetzung zum gewünschten β BD (β BD-56 bis β BD-61, s. Anh. A) nur in Gegenwart von IKM-3 unter katalytischer Einwirkung von Natriumhydrid (s. Kap. 4.5.22). Zur Komplexierung freier Na^+ -Ionen wurde der Kronenether, [15]-Krone-5, eingesetzt.

2.2 Spinmarkierung via Steglich-Veresterung

Die Spinmarkierung aller in dieser Arbeit synthetisierten β BDs (s. Anh. A), PDs bzw. kommerziell bezogenen PDs (s. Anh. B) gelang unter Verwendung zweckdienlicher TEMPO-Derivate (4-Hydroxy- bzw. 4-Carboxy-TEMPO, s. Abb. 7) überwiegend konform der bereits im 20. Jahrhundert (1978) entwickelten Veresterungsmethode von Wolfgang Steglich.^[102] Je nach spezifischer Beschaffenheit eingesetzter Edukte (β BDs, PDs) wurde die damals von Steglich entwickelte Variante zur Ausbeutenoptimierung erhaltener Produkte (allg. ‚TEMPO-Ester‘ bzw. Nitroxidradikale) leicht modifiziert. So fanden u.a. neben dem Kupplungsreagenz *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), ebenfalls andere Kupplungsreagenzien, wie *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid hydrochlorid (EDC·HCl) und *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), Verwendung. Als katalytisch auf diese Reaktion wirkende Komponente wurde sich jeweils standardmäßig für 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) entschieden. Neben dem traditionell vorgesehenen organischen Lösungsmittel (LM) Dichlormethan (DCM) kamen, je nach Löslichkeit jeweiliger β BDs/PDs, anderweitige LM, wie bspw. Dimethylformamid (DMF) oder das als ‚Green solvent‘ eingestufte 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF), zum Einsatz (s. Kap. 4.3.2 ff.). Aufgrund dessen, dass die von Steglich entwickelte Methodik grundlegend zur Veresterung dimensional kleinerer Alkohole (wie bspw. MeOH oder EtOH) mittels geeigneter Carbonsäurederivate angedacht war, bei deren Umsetzung recht hohe Ausbeuten erhalten werden konnten,^[102] erwies sich dennoch diese Art von metallfreier ‚Kupplungsreaktion‘ (hier: in meist leicht modifizierter Form, s. u.a. Kap. 4.3.2 ff.) zur Ausbildung gewünschter ‚TEMPO-Ester‘ (β BD-SLs (s. Anh. A), SS/SLs (s. Anh. B)) v.a. aufgrund milder Reaktionsbedingungen (RT) als äußerst praktikabel. Weiterhin sei ergänzend erwähnt, dass bei der β BD-Umsetzung die Verwendung eines weiteren Additivs (*N,N'*-Diisopropylthioharnstoff, kurz: ‚^{[i]Pr}]-Thiourea‘) erfolgsversprechend und von enormer Notwendigkeit war, da ohne diesen Zusatz, trotz des für Hydroxylgruppen katalytisch wirkenden Katalysators (DMAP), dutzende „Assays“ nicht zum gewünschten Endprodukt führten und unerwünschter Weise, primär, anstatt der am Stereozentrum ansässigen Hydroxygruppe, die sich ebenfalls in der Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette jeweiliger β BDs befindliche sekundäre Aminogruppe unter Ausbildung eines tertiären Carbonsäureamides (**6a**) TEMPO-spinmarkiert wurde (s. Abb. 6). Die Beigabe von 5 mol-% des

eingesetzten N,N' -diisopropylierten Thioharnstoffes (s. Kap. 4.5.3 ff.) äußerte sich im Sinne resultierender Ausbeuten jeweiliger β BD-SLs durchweg positiv (s. Anh. A, s. Kap. 4.5.3 ff.). Der Einsatz von u.a. unmodifiziertem Harnstoff, geschweige denn gleichnamigen N,N' -diisopropylierten Harnstoff, war wirklos und führte überwiegend zu einer Amidbindung zwischen jeweiligem β BD (s. Anh. A) und eingesetztem Nitroxidradikal, 4-Carboxy-TEMPO (s. Abb. 7, s. Anh. H4).

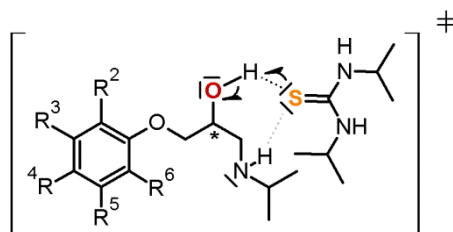


Abb. 5. Denkbare Übergangszustand der interaktiven Umsetzung synthetisierter β BDs mit N,N' -Diisopropylthioharnstoff ($(^i\text{Pr})_2\text{-Thiourea}$). Die koordinierende Wirkung sowie die Affinität des S-Atoms zur Ausbildung von H-Brückenbindungen zur stereogenen OH-Gruppe des β BDs ist energetisch ($\Delta E_{\text{S}\cdots\text{H-O}} > \Delta E_{\text{S}\cdots\text{H-N}}$) betrachtet durchschnittlich um einen Faktor von 2 größer als dessen Affinität zur sekundären NH-Gruppe jeweiliger β BDs.^[103] Aussagen über die genaue Geometrie des interaktiven Übergangszustandes (Komplexierung) beider Reaktanden lässt sich bspw. nicht ohne reaktionskinetische Studien festmachen. Da qualitativ alle β BDs in Racemat-Form (50% (S)-/50% (R)-Enantiomer) synthetisiert wurden, ist je nach Konfiguration der OH-Gruppe (rot gekennzeichnet) am stereogenen (*) C-Atom ein Rück- bzw. Vorderseitenangriff des S-Atoms (orange gekennzeichnet) des gewählten Thioharnstoffes zur Bildung der koordinativen $\text{=S}\cdots\text{H-O}$ -Brücke realistisch.

Als mechanistischer Erklärungsversuch sollte die koordinierte Wirkung ($\text{=S}\cdots\text{H-X}$), konform datierter gemittelter Wasserstoffbrückenbindungsenergien ($\Delta E_{\text{S}\cdots\text{H-O}} > \Delta E_{\text{S}\cdots\text{H-N}}$),^[103] der vom Schwefelatom ausgehenden freien Elektronenpaare im Vergleich zum sekundären Amin ($X = \text{N}$, $\Delta E_{\text{S-N}} = 0.5$) hin zur OH-Gruppe ($X = \text{O}$, $\Delta E_{\text{S-O}} = 1$) synthetisierter β BDs (s. Abb. 5) stärker ausfallen, wodurch die X-H-Bindung ($X = \text{O}$) gelockert wird und der nukleophile Angriff des entstehenden Alkoholates am Acyl-Komplex (5) (s. Abb. 6) erleichtert wird. Dies ist im Vergleich zum ebenfalls testweise eingesetzten N,N' -Diisopropylharnstoff, die einzig logische mutmaßliche Schlussfolgerung in Bezug auf die besonders zielführende Reaktion durch Gebrauch des gleichnamig N,N' -funktionalisierten Thioharnstoffes (s. Kap. 4.5.3 ff.). Mit dazu beitragen könnten natürlich auch sterische Effekte, die von den beiden Isopropylgruppen des verwendeten Thioharnstoffderivates ausgehen, indem sie gemäß stattfindendem Reaktionsverlauf die sich am β BD befindliche Aminogruppe abschirmen und somit deren Nucleophilie einschränken. Weiterhin könnte die freie Rotation der OH-Gruppe am Chiralitätszentrum jeweilig synthetisierter β BDs deren nukleophilen Angriff am Acyl-Komplex (5) mitunter maßgeblich begünstigen. Auch wenn alle genannten Hypothesen stets genauer überprüft werden sollten, sind diese mit Hauptaugenmerk auf die experimentell erhaltenen Ausbeuten (s. Kap. 4.5.3 ff.) der gewünschten Endprodukte (β BD-SLs, genauer TEMPO-Ester , s. Anh. A) nicht utopischer Natur. Zur Veranschaulichung des allgemeinen Reaktionsmechanismus der Steglich-Veresterung bzw. leicht modifizierten Variante (z.B. Einsatz von DIC oder EDC·HCl statt DCC), wurden die im Wesentlichen ablaufenden Reaktionssequenzen in Abb. 6 zusammengefasst. Im Hin-

blick auf Abb. 6 sollte zunächst akzentuierend festgehalten werden, dass nach Bildung des gegen-

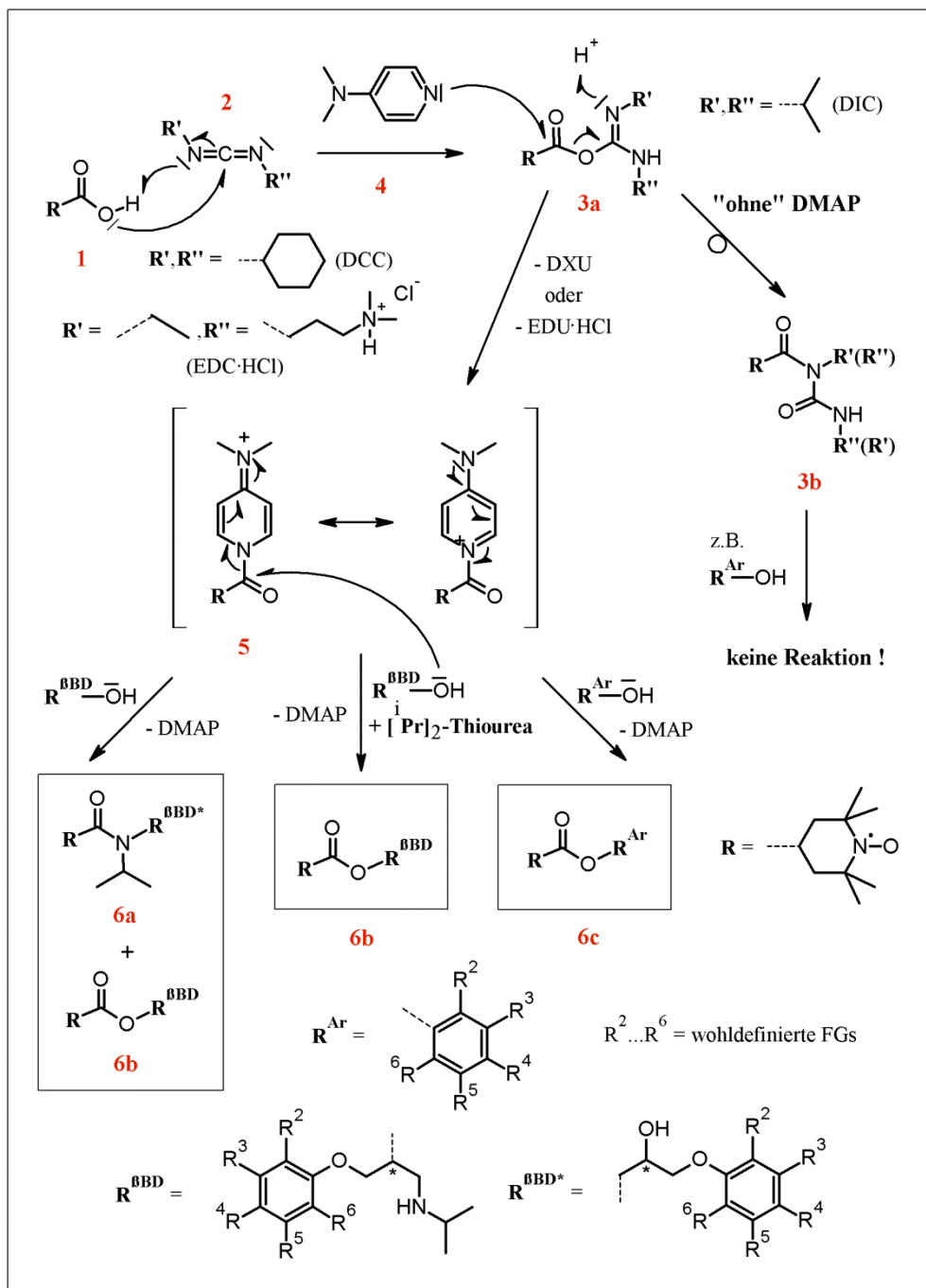


Abb. 6. Reaktionsschema der (modifizierten) Steglich-Veresterung mit $R = 2,2,6,6$ -Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, s. Abb. 7) und $R^{BBD} = \beta$ BD-Rest (s. Anh. A) bzw. $R^{Ar} = \text{PD}$ -Rest (s. Anh. B) oder umgekehrt, je nach Reaktionsbedingung, ob die Spinmarkierung des jeweiligen Reaktanden (β BD, PD, TEMPO-Derivat) an dessen Hydroxygruppe (-OH, s. z.B. β BD-62) oder Carboxygruppe (-COOH, s. z.B. β BD-63 als Referenzmolekül zu Esmolol, d.h. β BD-62^s, s. Kap. 5.3.1 ff.) durchgeführt werden musste (s. Kap. 4.3.2 ff. bzgl. Anh. B, Kap. 4.5.3 ff. bzgl. Anh. A). Die TEMPO-Veresterung synthetisierter β BDs (s. Anh. A) gelang ausschließlich selektiv unter Verwendung des Additivs, N,N' -Diisopropylthioharnstoff ($[^i\text{Pr}]_2\text{-Thiourea}$) und führte zur Bildung des jeweiligen β BD-SLs (**6b**). Hingegen führte die β BD-Umsetzung ohne Beigabe des Additivs überwiegend zur Ausbildung des tertiären Carbonsäureamides (**6a**). Die Umsetzung synthetisierter und kommerzieller PDs ($R^{Ar}-OH$) mit 4-Carboxy-TEMPO (**1**) verlief selektiv unter Ausbildung des jeweiligen TEMPO-Esters (**6c**).

über der freien Säure (**1**) reaktiveren O-Acylisoharnstoffderivates (**3a**), welches durch nukleophile Deprotonierung der vorliegenden Carbonsäure (**1**) mittels DCC, EDC·HCl oder DIC (**2**) gebildet wird, DMAP (**4**) eine zentrale Schlüsselposition bei der Estersynthese einnimmt. So unterdrückt DMAP (**4**) einerseits aufgrund seiner gegenüber den verwendeten Alkoholen ($\mathbf{R}^x\text{-OH}$, $x = \beta\text{BD}$ oder Ar, s. Abb. 6) erhöhten Nukleophilie des sich im Pyridinring befindlichen Stickstoffatoms die ansonsten stattfindende und Ausbeute stark mindernde 1,3-Umlagerung unter Bildung des N-Acylharnstoffderivates (**3b**), und reagiert andererseits rasch mit dem gebildeten O-Acylisoharnstoff (**3**) zunächst unter Eliminierung von DXU (engl. *N,N'*-Dicyclohexylurea ($X = \text{C}$), *N,N'*-Diisopropylurea ($X = \text{I}$)) oder EDU·HCl (engl. *N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)urea hydrochloride*) zum Acyl-Komplex (**5**), wobei durch Angriff des Alkohols (z.B. $\mathbf{R}^x\text{-OH}$, $x = \text{Ar}$), bzw. sehr wahrscheinlich entstehenden Alkoholates beträchtlich der Umsetzung jeweiliger βBDs ($\mathbf{R}^{\beta\text{BD}}\text{-OH}$) in Gegenwart von *N,N'*-Diisopropylthioharnstoff (s. Abb.6), an dessen reaktive Carbonylgruppe unter Abspaltung von DMAP (**4**) der entsprechende ‚TEMPO-Ester‘ (**6b**, **6c**) finalisierend gebildet wird.

2.3 ESR-Spektroskopie – eine Einführung

Allgemein eignet sich die sog. Elektronenspinresonanz (ESR)-Spektroskopie neben der Erschließung von strukturellen und dynamischen Eigenschaften, ebenso zur Bestimmung der räumlichen Verteilung, wie bspw. in Gegenwart eines geeigneten Rezeptors (z.B. HSA, s. Kap. 1), entsprechend versierter, obligatorischer Moleküle mit paramagnetischem Zentrum. Dabei charakterisiert die ESR-Spektroskopie die Wechselwirkung eines Elektronenspins mit einem äußeren Magnetfeld (B), welches methodenabhängig entweder statisch konstant (Puls-ESR, s. Kap. 2.3.8) oder dynamisch variiert (CW-ESR, s. Kap. 2.3.7) werden kann. Durch Generierung von elektromagnetischer Resonanzstrahlung im Mikrowellen (MW)-bereich werden lediglich Übergänge zwischen den Spinzuständen erreicht. Die MW-Frequenz (‚Resonanzfrequenz‘) hängt damit u.a. nicht nur von der elektronischen Struktur der Umgebung, sondern auch von der Beschaffenheit/Positionierung benachbarter Kerne sowie der Ausrichtung/Dynamik der Probe im äußeren B -Feld. Somit kann anhand der individuell für jede paramagnetische Probe charakteristisch aufgenommenen ESR-Spektren sowie nachfolgend mittels geeigneter spektraler Interpretation auf vielerlei dynamisch involvierte Parameter zurückgeschlossen werden.^[104-106] Durch Verwendung zwei häufig verwendeter stabiler, radikalischer Nitroxide, wie die in dieser Arbeit verwendeten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO)-Derivate, 4-Hydroxy- und 4-Carboxy-TEMPO, lassen sich diamagnetische Systeme/Stoffe (hier: β -Sympatholytika) bspw. via ‚Steglich-Veresterung‘ leicht in stabile paramagnetische Verbindungen überführen, die anschließend für ESR-spezifizierte Untersuchungen genutzt werden können.^[24, 25]

2.3.1 Der Elektronenspin – ein quantenmechanisches Phänomen

Bereits 1896 konnte Pieter Zeeman aufzeigen, dass seine Messungen über das Kerr'sche magnetooptische Phänomen durch Anlegen eines äußeren B -Feldes eine D-Linienverbreiterung in

Form einer entsprechenden D-Linienaufspaltung in Absorptionsspektren von Natriumdampf zu Folge hat.^[107] Allerdings ließ sich der nach ihm benannte Effekt noch mithilfe der klassischen Physik erklären. Durch das von Otto Stern und Walther Gerlach 1922 als hoch innovativ eingestufte Experiment, sog. Stern-Gerlach-Experiment, indem beide Physiker nachweisen konnten, dass Silberatome exakt ein einziges ungepaartes Elektron („Radikal“) innehaben und diesbezüglich neben dem Bahndrehmoment ein magnetisches Moment μ_e aufweisen, gelang es beiden bisherige Beobachtungen vortrefflicher zu quantifizieren.^[108, 109] Genauer beobachteten O. Stern und W. Gerlach, dass sich der atomare Strahl der Silberatome innerhalb eines inhomogenen B-Feldes in zwei Strahlenbündel aufspaltete, sodass klar wurde, dass sich das intrinsisch herrührende magnetische Moment μ_e des ungepaarten Elektrons des Silberatoms ausschließlich eine von zwei Orientierungen im äußeren B-Feld annehmen kann und schlussfolgernd „gequantelt“ vorliegen muss. Nachfolgend und hinsichtlich der Tatsache, dass rotierende Ladungen magnetische Vektorpotentiale bewirken,^[110] lieferten Samuel A. Goudsmit und Georg E. Uhlenbeck bereits drei Jahre später eine quantenmechanische Erklärung des von Stern und Gerlach durchgeführten Experimentes. Mit ihrem Wissen, dass magnetische Momente von Drehimpulsen resultieren, gelang es beiden die Existenz eines quantisierten Eigendrehimpulses des freien Elektrons in Silberatomen nachzuweisen, welcher geläufig als Spin oder prägnanter als „Elektronenspin“ deklariert wird.^[111, 112] Paul Dirac lieferte einige Jahre später die theoretische Beschreibung dieses quantenmechanischen Phänomens.^[113] Quantenmechanisch betrachtet und unter der Annahme, dass zwei Spinzustände existieren, nimmt die Spinquantenzahl einen Wert von jeweils $s = \frac{1}{2}$ an. Unter Einbezug des angelegten äußeren B-Feldes (in z-Richtung) wird dem parallel orientierten Spinzustand $|\alpha\rangle$ bzw. \uparrow eine positive magnetische Spinquantenzahl von $m_s = +\frac{1}{2}$, dem antiparallel zu diesem orientierten Spinzustand $|\beta\rangle$ bzw. \downarrow eine negative magnetische Spinquantenzahl von $m_s = -\frac{1}{2}$ zugewiesen.^[114]

2.3.2 Resonanzbedingung des freien Elektrons

Bezugnehmend auf Kap. 2.3.1 handelt es sich beim Elektronenspin um den Eigendrehimpuls des freien Elektrons, d.h. sog. Spindrehimpuls \mathbf{S} , welchem ebenso, wie dem Bahndrehimpuls \mathbf{L} des freien Elektrons, ein magnetisches Moment μ_e beigeordnet ist (s. Gl. 2.1). Dabei stellt der g-Wert des Elektrons mit $g_e \approx 2$, welcher sich u.a. anhand quantenelektrodynamischer Studien hochpräzise zu $g_e = 2.0023193043737(82)$ bestimmen lässt,^[115] einen konstanten Korrekturterm hinsichtlich relativistischer Effekte dar.

$$\mu_e = -g_e \mu_B \mathbf{S} = \gamma_e \mathbf{S} \quad (2.1)$$

Dabei fasst das sog. Bohr'sche Magneton μ_B alle wichtigen Naturkonstanten, wie e die Elementarladung, $\hbar = h/2\pi$ das Planck'sche Wirkungsquantum und m_e die Masse des Elektrons,

zusammen (s. Gl. (2.2)). Bei γ_e handelt es sich um das magnetogyrische Verhältnis des freien Elektrons.

$$\mu_B = \frac{e\hbar}{2m_e} \quad (2.2)$$

In Bezug auf Gl. (2.2) lässt sich hervorheben, dass μ_B vergleichend mit dem Kernmagneton μ_K , welches analog definiert ist und maßgeblich für die NMR-Spektroskopie eine zentrale Rolle spielt, einen wesentlich größeren Wert annimmt. Dies resultiert letztlich daher, dass m_e wesentlich kleiner ist als die zur Bestimmung von μ_K verwendete Kernmasse m_K , wodurch folglich auch die höhere Empfindlichkeit der ESR- gegenüber der NMR-Spektroskopie um einen Faktor von ~ 1000 begründet liegt. Durch Einbringen des Elektrons in ein angelegtes Magnetfeld, wobei es sich bei \mathbf{B} um die magnetische Flussdichte des angelegten B-Feldes handelt, ergibt sich ein energetischer Zusammenhang zwischen der Stärke H des statischen Magnetfeldes B_0 sowie der magnetischen Spinquantenzahl m_S .

$$E = g\mu_B B_0 m_S \quad (2.3)$$

Da, je nach Orientierung im B-Feld, die Spinquantenzahlen unterschiedliche Werte von $m_S = \pm \frac{1}{2}$ annehmen, spaltet sich die Energie in zwei separate voneinander liegende Energieniveaus E_1 und E_2 auf, was durch eine Energiedifferenz beider Spinzustände, $|\alpha\rangle$ und $|\beta\rangle$ (s. Kap. 2.2.1), im B_0 -Feld wie folgt zum Ausdruck kommt:

$$\Delta E = E_2 - E_1 = h\nu_L = g\mu_B B_0. \quad (2.4)$$

Wird folglich Energie in Form elektromagnetischer Strahlung bei exakt dieser Resonanzfrequenz, d.h. Larmorfrequenz ν_L , eingestrahlt, lässt sich der hieraus resultierende spontan eintretende Absorptionsprozess mittels einer entsprechenden Messapparatur detektieren. Gleichung (2.4) stellt folglich die Resonanzbedingung für das „ungepaarte/freie“ Elektron dar.^[116-118]

2.3.3 ESR-spezifische Wechselwirkungen

In Anbetracht von Kap. 2.3.1 ff. nachweislich der Tatsache, dass der quantisierte Eigendrehimpuls des freien Elektrons die gleichen charakteristischen Eigenschaften eines Drehmomentes innehat, spielen neben ESR-spezifischen Wechselwirkungen, die durch Anlegen eines äußeren B-Feldes resultieren, ebenfalls Wechselwirkungen anderer magnetischer Momente μ_x , welche intrinsisch begutachtet der gerade verwendeten paramagnetischen Probe herrühren, eine bedeutende Rolle und müssen spezifizierend miteinbezogen werden. Allgemein gesehen, geht es bei der Realisierung der ESR-Spektroskopie um die interpretatorische Begutachtung wichtiger ESR-spezifischer Parameter, welche durch die in diesem Unterkapitel beschriebenen, verschiedenen Wechselwirkungen in kompakter

Darstellungsweise mitaufgeführt werden sollen. Aus rein quantenmechanischer Sicht werden die Wechselwirkungen eines Spinsystems maßschneidernd seiner mehrdimensionalen Umgebung durch den sog. Spin-Hamiltonoperator \hat{H}_s beschrieben.^[104, 119] Dabei wurden die in Gl. (2.5) benannten Einzelterme in \hat{H}_s , d.h. nachfolgend beschriebenen Wechselwirkungen, gemäß chronologischer Reihenfolge konform ihres energetischen Beitrags sowie nach ihrer Häufigkeit des Auftretens geordnet. Zusammenfassend ist der effektive Spin-Hamiltonoperator \hat{H}_s gegeben durch:

$$\hat{H}_s = \hat{H}_{EZ} + \hat{H}_{NFS} + \hat{H}_{HF} + \hat{H}_{KZ} + \hat{H}_{KQ} + \hat{H}_{ee}, \quad (2.5)$$

wobei es sich bei \hat{H}_{EZ} um den \hat{H} der Elektron-Zeeman-Wechselwirkung, bei \hat{H}_{HF} um den \hat{H} der Hyperfeinwechselwirkung, bei \hat{H}_{NFS} um den \hat{H} der Nullfeldaufspaltung, bei \hat{H}_{KZ} um den \hat{H} der Kern-Zeeman-Wechselwirkung, bei \hat{H}_{KQ} um den \hat{H} der Kern-Quadrupol-Wechselwirkung und bei \hat{H}_{ee} um den \hat{H} der Elektron-Elektron-Wechselwirkung handelt. Im Hinblick darauf, dass anlässlich dieser Arbeit die CW-ESR-Spektroskopie im Fokus stand, kommt den beiden Wechselwirkungstermen, wie \hat{H}_{NFS} und \hat{H}_{KQ} , im Gegensatz zur Puls-ESR- oder NMR-Spektroskopie, bei welchen dipolare Wechselwirkungen/Kopplungen vermehrt in Erscheinung treten, eine nichtige und vernachlässigbare Rolle zu.

a) Elektron-Zeeman-Wechselwirkung

Die Elektron-Zeeman-Wechselwirkung \hat{H}_{EZ} stellt bei hinreichend hohen B-Feldern die dominierende, aller auftretenden Größen des effektiven Spin-Hamiltonoperators dar. Diese ist gegeben durch:

$$\hat{H}_{EZ} = \mu_B \mathbf{B} \mathbf{g} \hat{S}. \quad (2.6)$$

Bei \hat{S} handelt es sich um den sog. Drehimpulsoperator des freien Elektrons, welcher meist auch als ‚Spindrehimpulsoperator‘ bezeichnet wird. Dabei veranlasst \hat{H}_{EZ} in Gegenwart eines B-Feldes die Aufspaltung der Energieniveaus der Elektronenspins in Anwesenheit des gerade vorliegenden Spinsystems. Rückblickend auf die Entdeckung von Stern und Gerlach bildete diese Art der Wechselwirkung anbei das ‚Grundfundament‘ des von beiden damals durchgeführten Experimentes, da diese letztlich die Zerlegung des Silberatomstrahls in zwei spektrale Strahlenbündel bewirkte. Gemäß der Feststellung, dass der Spindrehimpulsoperator sowie das B-Feld richtungsabhängig sind, ist die typische Darstellungsform von \mathbf{g} gemäß Gl. (2.1) die eines Tensors konform. Unter Verwendung von Eulerwinkeln lässt sich unter vereinfachten Bedingungen eine Diagonalisierung des obliegenden g-Tensors mit seinen Eigenwerten g_{xx} , g_{yy} und g_{zz} zu einer sog. Einheitsmatrix realisieren. Liegt das jeweilige zu untersuchende Spinsystem in Lösung vor, erfolgt aufgrund schnell voranschreitender molekularer Rotationen um jeweilige Achsen (x-, y-, z-) eine arithmetische Mittelung der drei Tensorwerte zu einem isotropen g-Faktor, dem sog. g_{iso} -Wert, welcher sich gemäß Gl. (2.7) wie folgt bestimmen lässt:

$$g_{iso} = \frac{1}{3}(g_{xx} + g_{yy} + g_{zz}). \quad (2.7)$$

b) Nullfeldaufspaltung

Die Nullfeldaufspaltung \hat{H}_{NFS} besitzt besondere Relevanz für alle Spinsysteme mit einem Gesamtspinsystem von $S \geq 1$, wie es bspw. für Triplettssysteme ($S = 1$) der Fall ist. Auch fernab der Anlegung eines äußeren B-Feldes bewirkt \hat{H}_{NFS} eine Aufspaltung der Energiezustände durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen individueller Elektronenspins. Aus quantenmechanischer Sicht ist \hat{H}_{NFS} gegeben als:

$$\hat{H}_{NFS} = \hat{S}^T \mathbf{D} \hat{S}, \quad (2.8)$$

wobei es sich bei \mathbf{D} um den symmetrischen und spurlosen Nullfeldaufspaltungstensor und bei $\hat{S} = \sum_i \hat{S}_i$ um den Gruppenspin handelt.

c) Hyperfeinwechselwirkung

Ergänzend der Elektron-Zeeman-Wechselwirkung \hat{H}_{EZ} liefert die Hyperfeinwechselwirkung \hat{H}_{HF} , d.h. die Wechselwirkung des magnetischen Momentes des Elektronenspins mit J magnetischen Momenten i benachbarter Kernspins \mathbf{I}_i , einen äußerst wichtigen Energiebeitrag. Diese Art der Wechselwirkung definiert sich wie folgt:

$$\hat{H}_{HF} = \hat{H}_{FK} + \hat{H}_{KE} = \sum_i^J \hat{S}^T \mathbf{A}_i \hat{\mathbf{I}}_i \text{ mit } i = 1, 2, \dots, J. \quad (2.9)$$

Gemäß Gl. (2.9) symbolisiert \mathbf{A}_i den sog. Hyperfeinkopplungstensor des i -ten Kerns. Die Hyperfeinwechselwirkung \hat{H}_{HF} illuminiert einerseits das magnetische Umfeld des Elektrons, infolgedessen andererseits tiefere strukturelle Einblicke über das gerade untersuchte Spinsystem gewonnen werden können. \hat{H}_{HF} verursacht demzufolge eine weitere Aufspaltung der jeweiligen Energieniveaus. D.h. bildlich gesprochen, spaltet sich jedes vorhandene Energieniveau des Elektrons erneut für jeden sich im System befindlichen bzw. neu hinzukommenden Kern in $(2I+1)$ weitere Unterniveaus auf. Folglich setzt sich die Hyperfeinwechselwirkung aus zwei Anteilen zusammen und lässt sich dementsprechend in einen isotropen Anteil \hat{H}_{FK} sowie einen dipolaren anisotropen Anteil \hat{H}_{KE} segmentieren. Nächst der Hypothese, dass Dipole punktförmig und lokalisiert vorliegen, tritt neben der dipolaren Wechselwirkung zwischen den Elektronenspins (s. Kap 2.2.3 unter f)) ebenso eine dipolare Kopplung zwischen Kern- und Elektronenspin \hat{H}_{KE} auf. Unter Zuhilfenahme des dipolaren Kopplungstensors \mathbf{T} lässt sich \hat{H}_{KE} bestimmen zu:

$$\hat{H}_{KE} = \sum_i \hat{\mathbf{S}}^T \mathbf{T}_i \hat{\mathbf{I}}_i. \quad (2.10)$$

Der isotrope Anteil der Hyperfeinwechselwirkung \hat{H}_{HF} , die sog. Fermi-Kontaktwechselwirkung \hat{H}_{FK} , definiert sich entsprechend Gl. (2.11) zu:

$$\hat{H}_{FK} = \sum_i A_{isoi} \hat{\mathbf{S}}^T \hat{\mathbf{I}}_i, \quad (2.11)$$

wobei \hat{H}_{FK} die isotrope Hyperfeinkopplungskonstante A_{iso} beinhaltet. Dies resultiert daraus, dass sich in Lösung aufgrund der schnellen Eigendynamik eingesetzter Radikalsonden der anisotrope Anteil, präziser der Dipolkopplungstensor \mathbf{T} , einen Wert von Null annimmt und somit ausschließlich der isotrope Anteil A_{iso} gemessen wird. In Anlehnung an Gl. (2.7) erfolgt gemäß Gl. (2.12) durch arithmetische Mittelung der drei A-Tensorwerte A_{xx} , A_{yy} und A_{zz} die Ermittlung der isotropen Hyperfeinkopplungskonstante A_{iso} :

$$A_{iso} = \frac{1}{3} (A_{xx} + A_{yy} + A_{zz}). \quad (2.12)$$

Auch, wenn fernab bedeutender Relevanz für diese Arbeit, sei ergänzend erwähnt, dass konträr zu den ESR-Messungen in Lösung die separate Bestimmung isotroper und anisotroper Anteile hinsichtlich eines obliegenden Festkörpers möglich ist. Bei sehr großen Abständen zwischen Elektron und Kern kann der isotrope Anteil aufgrund des Tatbestandes, dass die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des freien Elektrons nahe des Kernortes gegen Null geht, grundlegend vernachlässigt werden. Demzufolge existiert nur noch die anisotrope Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen Kern- und Elektronenspin \hat{H}_{KE} . So lässt sich unter Verwendung des seit 2017 wieder in Betrieb genommenen W-Bandspektrometers, nebst des radikalischen ‚Fingerprints‘ (‚g-Werte‘), letztlich durch direktes Messen dieser kleinen Hyperfeinkopplungen (bspw. derer, der in dieser Arbeit synthetisierten SLs, β BD-SLs, etc.) der Abstand zwischen Kern und Elektron hoch sensitiv bestimmen. Weiterhin sollte noch festgehalten werden, dass alle Terme des Spin-Hamiltonoperators \hat{H}_S , die den Drehimpulsoperator $\hat{\mathbf{S}}$ (bzw. in transponierter Form ‚ $\hat{\mathbf{S}}^T$ ‘) des freien Elektrons mit einschließen, sowohl die Aufspaltung als auch die Lage aller im ESR-Spektrum auftretenden Linien empfindlich beeinflussen. Hingegen beeinflussen Terme des \hat{H}_S , welche unvermischt Kernspins aufweisen, wie bspw. die Kern-Zeeman-Wechselwirkung \hat{H}_{KZ} oder die Kern-Quadrupol-Wechselwirkung \hat{H}_{KQ} , das ESR-Spektrum nur beträchtlich dann, wenn die Hochfeldnäherung für Kernspins außer Kraft gesetzt wird.

d) Kern-Zeeman-Wechselwirkung

Ebenso wie die Elektronenspins interagieren auch alle Kernspins mit dem äußeren B-Feld und erfahren eine Zeeman-Aufspaltung. Hingegen wird die Kern-Zeeman-Wechselwirkung \hat{H}_{KZ} meist in

guter Näherung als isotrop angesehen, da der anisotrope Anteil selbst im Kernfrequenzspektrum paramagnetischer Stoffe nicht mehr hoch aufgelöst wahrgenommen werden kann. Für J Kerne definiert sich \hat{H}_{KZ} gemäß Gl. (2.13) zu:

$$\hat{H}_{KZ} = \sum_i^J g_K^i \mu_K \mathbf{B} \hat{\mathbf{I}} \text{ mit } i = 1, 2, \dots, J. \quad (2.13)$$

Hierbei beziffert g_K^i den g-Faktor des i-ten Kerns, $\hat{\mathbf{I}}$ den Kernspinoperator (bzw. Drehimpulsoperator der freien Kerne) und μ_K das Kernmagneton.

e) Kern-Quadrupol-Wechselwirkung

Die Kern-Quadrupol-Wechselwirkung \hat{H}_{KQ} spielt u.a. für Kerne (z.B. ^{14}N) mit einem Spin von $I \geq 1$ eine zentrale Rolle. Allgemein zeichnen sich Kerne mit $I \geq 1$ durch eine nicht sphärische Ladungsverteilung $\rho(\mathbf{r})$ aus, wodurch letztendlich ein nuklear elektrisches Quadrupolmoment Q induziert wird. Das Kernquadrupolmoment Q tritt mit dem elektrischen Feldgradienten $V(\mathbf{r})$ am Kern in Wechselwirkung, welcher wiederum durch Elektronen und Kerne in seiner unmittelbaren Umgebung generiert wird. Unter Berücksichtigung des spurlosen Kernquadrupoltensor \mathbf{P} ist \hat{H}_{KQ} gegeben durch:

$$\hat{H}_{KQ} = \sum_{I_i > 1/2} \hat{\mathbf{I}}_i^T \mathbf{P}_i \hat{\mathbf{I}}_i \quad (2.14)$$

Wie vorhergehend bereits bemerkt, ist diese Art der Wechselwirkung für die Aufnahme von CW-ESR-Spektren irrelevant, da einerseits diese kleinen Effekte, welche zu Resonanzverschiebungen führen oder das Auftreten verbotener Übergänge verursachen, als Effekte zweiter Ordnung in \hat{H}_S eingehen, andererseits diese u.a. schwer mit bloßem Auge zu beobachten sind.

f) Elektron-Elektron-Wechselwirkung

Ebenso wie für die dipolare Wechselwirkung durch Nullfeldaufspaltung gelten Elektronen-Elektronen-Wechselwirkungen für Systeme mit einem Gesamtspin von $S \geq 1$. Gegenüber den bisher diskutierten Wechselwirkungen unterteilen sich die Elektronen-Elektronen-Wechselwirkungen in zwei weitere schwache Wechselwirkungen, wie die Heisenberg-Spinaustauschwechselwirkung (\hat{H}_{Exch}) sowie die dipolaren Wechselwirkung zwischen den Elektronenspins (\hat{H}_{DD}).^[120] Unter Berücksichtigung der Quantenelektrodynamik tritt ein mit dieser erklärbarer Spinaustausch genau dann auf, wenn sich zwei freie Elektronen sehr stark aneinander annähern und somit korrelativ voneinander abhängen. Metaphorisch formuliert wäre dies der Fall, wenn zwei Elektronen quasi in gepaarter Form, d.h. in einem fest gebundenen Zustand, vorliegen würden und prinzipiell dem vorherrschenden Gesamtsystem eine gewisse Stabilität verleihen würden. Ist infolgedessen die Korrelation, d.h. Annäherung bzw. „Bindung“, beider Elektronen besonders ausgeprägt, besitzen alle Elektronenspins

eine antiparallele Ausrichtung. Dies hätte zur Folge, dass das zu erwartende CW-ESR-Signal vollkommen verschwindet. Daher ist der sog. Heisenberg-Austausch nur dann wahrzunehmen, wenn eine schwache Wechselwirkung durch Orbitalüberlappung paramagnetischer Zentren zwischen beiden Elektronenspins S_1 und S_2 zustande kommt. Definitionsgemäß ergibt sich die Heisenberg-Austauschwechselwirkung \hat{H}_{Exch} zu:

$$\hat{H}_{Exch} = \hat{S}_1^T \mathbf{J} \hat{S}_2 = \mathbf{J}_{12} \hat{S}_1^T \hat{S}_2. \quad (2.15)$$

Der zuletzt genannte Term von Gl. (2.15) ist ausschließlich für organische Radikale gültig, da der anisotrope Anteil des Austauschensors \mathbf{J} vollständig vernachlässigt werden kann. In Gegenüberstellung zu den bereits diskutierten Hyperfeinwechselwirkungen \hat{H}_{HF} verhält sich die Dipol-Dipol-Kopplung freier Elektronen \hat{H}_{DD} stets annähernd kongruent. Ausgehend von der Wechselwirkung zwischen \hat{S} und \hat{I} erfolgt hierbei die Beschreibung der Wechselwirkung zwischen dem Spindrehimpulsoperator \hat{S} und dem Nullfeldaufspaltungstensor \mathbf{D} .^[104, 116] Den mathematischen Zusammenhang repräsentiert Gl. (2.16).

$$\hat{H}_{DD} = \hat{S}^T \mathbf{D} \hat{S} = 2 \hat{S}_i^T \mathbf{D} \hat{S}_i, \text{ wobei } \hat{S} = \sum \hat{S}_i. \quad (2.16)$$

Die dipolare Wechselwirkung zwischen den Elektronenspins \hat{H}_{DD} spielt aber in Bezug auf die CW-ESR-spektroskopisch durchgeführten Bindungsstudien in flüssiger Umgebung primär eine untergeordnete Rolle, da sie sich in Lösung aufgrund schneller Molekülrotationen der stereospezifisch spinmarkierten Betablockerderivate (βBDs) generell herausmittelt.

2.3.4 NO-Radikale und ihre Verwendung als Spinlabel und/oder Spinsonde

In Anlehnung an Kap. 2.3.1 war es zunächst äußerst anspruchsvoll, organische Verbindungen, welche sowohl in ihrer molekularen Struktur nur ein einziges ungepaartes Elektron aufweisen als auch gleichzeitig langlebig genug sind, um ESR-Studien bewerkstelligen zu können, zu synthetisieren. Heutzutage gibt es eine Vielzahl verschiedener stabiler radikalischer Verbindungen organischer Herkunft, welche aufgrund ihrer funktionellen Gruppenmodalitäten einerseits für eine sterische Abschirmung des freien Elektrons, andererseits gleichwohl für den langlebigen Erhalt der in diesen intrinsisch schlummernden Radikalspezies, d.h. des ungepaarten Elektrons, sorgen. Für die praktische An- bzw. Verwendung haben sich vor allem stabilisierte Nitroxid-(NO)-Radikale, wie bspw. 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (kurz: TEMPO; s. Abb. 7) oder die hier unter katalytischen Bedingungen als Spinmarker (ugs. Spinlabel, kurz: SL, s. Kap. 2.2) eingesetzten paramagnetischen Spinsonden (kurz: SS), 4-Hydroxy- und 4-Carboxy-TEMPO (s. Abb. 7), als brauchbar erwiesen. Dementsprechend eigneten sich diese beiden p-funktionalisierten SS u.a. zur (selektiven) Spinmarkierung der in Anh. A veranschaulichten sowie in Kap. 4.5 ff. synthetisch detailliert beschriebenen Betablockerderivate

(β BDs) via der von Steglich entwickelten oder im Rahmen dieser Arbeit leicht modifizierten Veresterungsmethode (s. Kap. 2.2 ff.). Klarer Vorteil dieser beiden NO-basierten SS ist ihre enorme Stabilität bei Raumtemperatur (RT) in verdünnten Lösungen, ihre leichte Zugänglichkeit und Verfügbarkeit sowie auch ihre Temperaturreisistenz ohne den Verlust ihrer radikalischen Spezies bis ca. $\geq 40^\circ\text{C}$ gemäß u.a. eigens getätigter Studien.^[24, 25] Ergänzend der direkten Referenzierung einer paramagnetischen Spezies mittels ESR-spektroskopischer Methoden, wie bspw. der CW-ESR- oder der 4-Puls-DEER-Methode, können NO-Radikale bspw. in verdünnter Lösung als SS in das zu untersuchende (z.B. supramolekulare) System eingebracht werden (s. Kap. 4.3.1 ff.), ohne mit diesem eine feste, d.h. kovalente Bindung einzugehen. Somit lassen sich SS, wie z.B. die in dieser Arbeit synthetisierten β BD-SLs (s. Anh. A) oder aber phenolbasierten SS (s. Anh. B), d.h. kovalent an eine SS, welche entsprechend unter katalytischen Bedingungen u.U. ebenfalls als SL fungiert, wie bspw. das im Rahmen dieser Arbeit am häufigsten verwendete 4-Carboxy-TEMPO (s. Abb. 7), gebundene Substanzen (hier: β BDs, PDs), in Funktion eines ‚intermolekularen Beobachters‘ (engl. *guest*) vielmehr dazu nutzen, sowohl alle möglichen Arten von intermolekularen Wechselwirkungen als auch dynamische Feinheiten/Änderungen in Gegenwart sowie in direkter Interaktion eines geeigneten („supramolekularen“) Systems (engl. *host*), wie z.B. HSA, begleitend einer hohen Sensitivität/Signalintensität, die erfahrungsgemäß von den meisten kommerziell verfügbaren NO-Radikalen stets ausgeht, sondenspezifisch, d.h. je nach Funktionalität/Beschaffenheit der verwendeten SS (hier: β BD-SLs), „abzurastern“ als auch zu detektieren (s. Kap. 5.4 ff., Kap. 5.5 ff.). Ferner können NO-Radikale in SL-Form (s. Anh. B), d.h. allgemein, entweder unter Verwendung eines geeigneten Katalysators (s. Kap. 4.3.1 ff., bzgl. SL-2) oder in der Regel ohne weiteres Zutun (s. Kap. 4.3.1 ff, bzgl. SL-1, SL-3 und SL-4) via Klick-Chemie, kovalent an ein supramolekulares System (s. Kap. 4.3.1 ff.) FG-spezifisch gebundene NO-Radikale, dazu genutzt werden, in Funktion eines ‚intramolekularen Beobachters‘ die u.a. teils intrinsisch diffizile Dynamik und Strukturprinzipien von supramolekularen Systemen in Lösung als auch zugleich in Festkörpern zu studieren. „Summa Summarum“ dienen sog. SL tendenziell dazu, sie entweder chemisch direkt, mitunter dem sog. SDSL (engl. *site-directed spin labeling*, dtsh. ortsspezifische Spinmarkierung), in spezifischer als auch unspezifischer Form an ein gewünschtes System kovalent zu binden oder im vorgefertigtem Status in Form einer durch Spinmarkierung hergestellten SS, wie z.B. alle im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten β BD-SLs (s. u.a. Kap. 4.5.3 ff.), in ein obliegendes supramolekulares System (hier: HSA) einzubringen.^[121, 122] Zusammenfassend eignen sich stabile NO-Radikale, nicht nur wegen ihrer ansprechend guten Löslichkeit in organischem (polar, unpolarem), sondern auch wässrigem Umfeld, in ihrer Daseins- und teils gebräuchlichen Form als paramagnetische SS oder SL überwiegend zur rückfolgernden Prüfung ihrer dynamischen sowie strukturellen Eigenschaften innerhalb eines entsprechend gewählten (Spin-)Systems. Bei den hier durchgeführten β BD-SL/HSA-Bindungsstudien (s. Kap. 5.4 ff. und Kap. 5.6 ff.) mittels der in Kap. 4.5 ff. dargestellten synthetisierten β BD-SLs (s. Anh. A) ging es, wie in Kap. 1 bereits beschrieben wurde, hauptsächlich darum, die für jeden Wirkstoff charakteristischen

Bindungsparameter (s. Anh. F, s. u.a. Kap. 5.1.5) zu bestimmen. Dynamische Studien, abgesehen der getätigten 4-Puls-DEER-Experimente (s. Kap. 5.6) anhand einer mehr als einer Handvoll aller synthetisierten Spezies, die evtl. im Nachhinein zu pharmakologischen Zwecken benötigt werden, erfolgen abgesehen der Zielsetzung dieser Arbeit zu einem späteren Zeitpunkt. In Abb. 7 sind neben der allgemeine Struktur sämtlicher NO-Radikale, welche alle als Grundkörper das Piperidingerüst von TEMPO in sich tragen, im üblicherweise verwendeten molekularen Koordinatensystem, welches ebenfalls die Tensor-Hauptachsen der verschiedenen Werte des g - (g_{xx} , g_{yy} und g_{zz}) sowie des A -Tensors (A_{xx} , A_{yy} und A_{zz}) beziffert, ebenso die hypothetischen CW-ESR-Spektren (X-Band, 9.4 GHz, 25°C) gemäß jeweiliger Orientierungen entlang angegebener Hauptachsen im polaren Lösungsumfeld veranschaulicht worden.

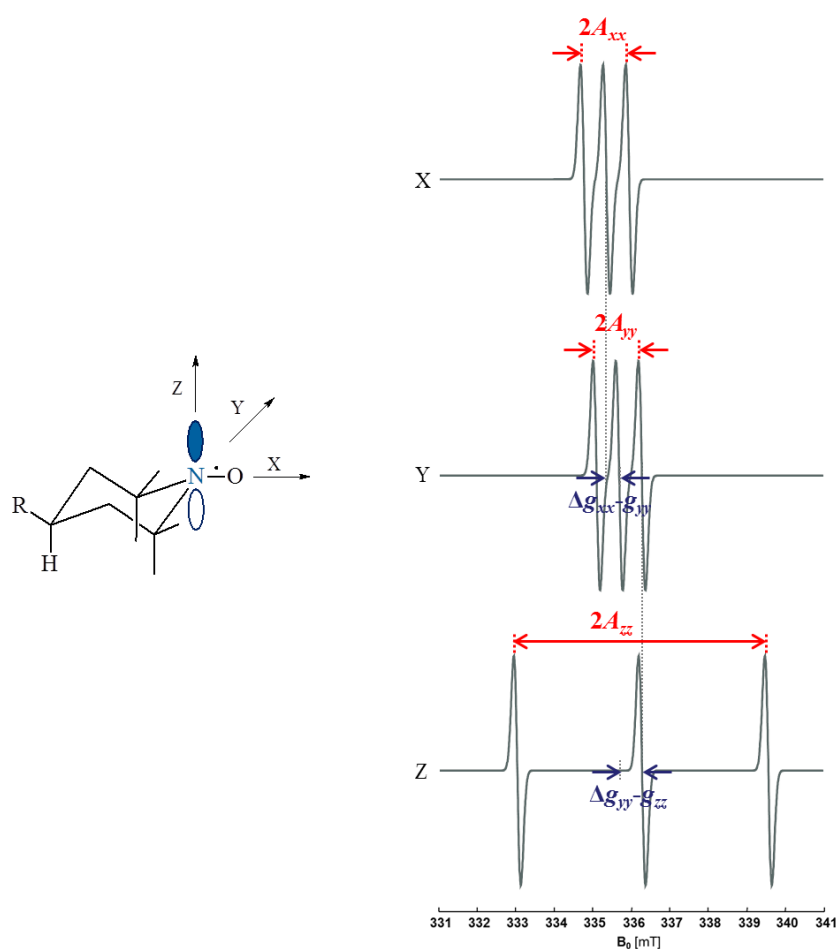


Abb. 7. Allgemeine Strukturformel (links) inkl. Tensor-Hauptachsen einfacher NO-Radikale, wie TEMPO ($R = -H$), 4-Carboxy-TEMPO ($R = -COOH$) und 4-Hydroxy-TEMPO ($R = -OH$), und hypothetisches spektrale Maßeinheiten aufgenommener TEMPO-Spektren (X-Band, 9.4 GHz, 25°C) im polaren Lösungsumfeld (DMSO/H₂O_{dd} (1:1)) für Orientierungen entlang angegebener Tensor-Hauptachsen (rechts). Für kollineare g - und A -Tensoren in hydrophilem Umfeld ergaben sich gemäß Simulation gezeigter TEMPO-Spektren folgende experimentellen Werte: $g_{xx} = 2.0089$, $g_{yy} = 2.0067$, $g_{zz} = 2.0023$, $A_{xx} = A_{yy} = 17.9$ MHz, $A_{zz} = 108.8$ MHz. Im Hinblick auf die in dieser Arbeit ermittelten ¹⁴N-Hyperfeintensorwerte (s. Anh. D) liegen diese in der zu erwartenden Größenordnung leicht unterschiedlich modifizierter NO-Radikale (hier: β BD-SLs, s. Anh. A).

Das freie Elektron ist vorwiegend in den Stickstoff (N)- und Sauerstoff (O)-Orbitalen lokalisiert, wobei dessen Aufenthaltswahrscheinlichkeit in hydrophiler Lösung primär beim N-Atom liegt (s. Kap. 2.3.5 ff, Abb. 9). Nach üblicher Konvention zeigt die x-Achse in Richtung der NO- σ -Bindung, die y-Achse in Richtung der Ringebene, d.h. xy-Ebene, und die z-Achse verläuft hierbei entlang des $2p_z$ -Orbitals und steht somit senkrecht zur Ringebene (s. Abb. 7, links).^[105] Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich das Elektron der TEMPO-Sonde in hydrophilem Umfeld (s. Kap. 2.3.5 ff., Abb. 9) mit hoher Wahrscheinlichkeit primär beim N-Atom, d.h. in dessen π_z^* -Orbital aufhält und demzufolge die Wechselwirkung mit den Kernspins I des N-Atoms entlang der z-Achse maximal wird, kann darauf geschlossen und leicht nachvollzogen werden, dass der z-Anteil des charakteristischen 3-Linienspektrums der NO-Radikale (s. Kap. 2.3.6 ff.) neben dem x- und y-Anteil den größten Beitrag zum Gesamtspektrum liefert (s. Abb. 7), was sich auch bei den durchgeführten Simulationen in EasySpin,^[123] basierend auf dem Programm von Schneider und Freed,^[124] aufgrund der starken Empfindlichkeit durch Änderung des A_{zz} (bzw. g_{zz} -Wertes) bemerkbar machte (s. u.a. Anh. D). Da das Vorgehen bzw. der Prozess getätigter Simulationen in EasySpin bereits in Kap. 5.1.3 ff. tiefgreifender beleuchtet wurde, wird auf diese seitens des Theorieteils nicht weiter eingegangen.

2.3.5 Auswirkung der Rotationskorrelationszeit auf Nitroxidspektren

Neben dem charakteristischen (meist) isotrop vorliegenden 3-Linienspektrum für Nitroxide stellt die Rotationskorrelationszeit τ_R einen weiteren individuellen „Fingerabdruck“ dieser im dynamischen Sinne dar und lässt sich, falls gewünscht, bspw. u.a. möglichst einfach und präzise anhand durchgeführter spektraler Simulationen für alle synthetisierten TEMPO-spinmarkierten β BD-SLs, SS oder SLs (s. Anh. A und B) in Lösung evaluieren. Allgemeiner gefasst beschreibt τ_R die Zeit, die ein beliebiges Spinsystem beansprucht, um einen vorherigen (Spin-)Zustand in „Vergessenheit“ geraten zu lassen. Mathematisch formuliert, drückt τ_R schlicht eine temporäre Konstante beim Abklingen der Korrelationsfunktion einer Größe bezüglich stochastisch ablaufender Prozesse aus, sodass seit ihrer Inszenierung durch Freed molekulare Eigendynamiken spinmarkierter Systeme, wie bspw. von organischen Verbindungen oder Clustern, durch die Ermittlung solcher Korrelationszeiten experimentell erforscht werden können.^[125] Anfänglich konnten Rotationskorrelationszeiten nur im ns -Bereich ermittelt werden, wobei heutzutage eine prägnantere Bestimmung rotierender spinmarkierter Systeme bis in den ps -Bereich möglich ist.^[124, 126, 127] Angesichts der 3-Linienspektren von typischen Nitroxidradikalen (hier: 4-Carboxy-TEMPO, s. Abb. 8a) im Vergleich zu synthetisierten β BD-SLs (hier: β BD-61-SL, s. Abb. 8b) besitzt die molekulare Rotationsdynamik maßgeblichen Einfluss auf die Form aufgenommener CW-ESR-Spektren und äußert sich durch Anhebung bzw. Absenkung des Hochfeldpeaks hinsichtlich eines ansteigenden isotropen bzw. anisotropen Charakters jeweilig gemessener 3-Linienspektren. Im Vergleich zu den illustrierten CW-ESR-Spektren von 4-Carboxy-TEMPO nimmt τ_R bei den aufgenommenen β BD-61-SL-Spektren deutlich größere Werte an, was durch die verlangsamte Eigendynamik bzw. Einschränkung der Bewegungsfreiheit des TEMPO-spin-

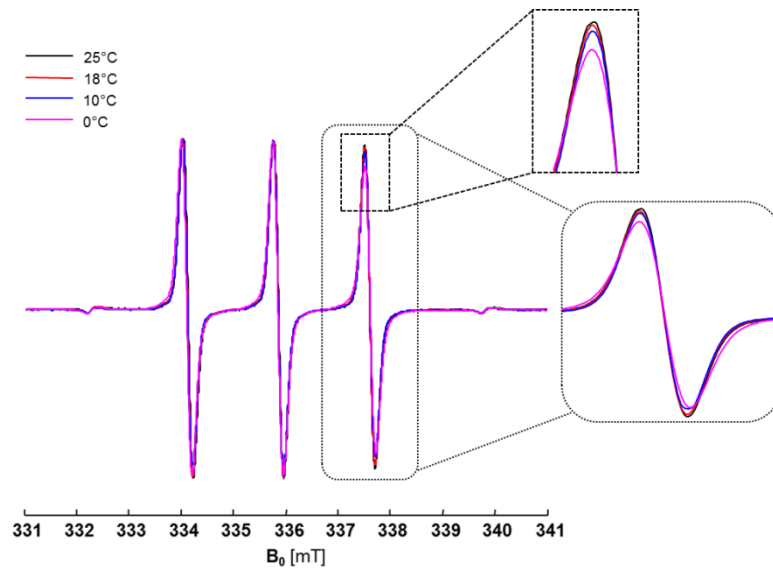


Abb. 8a. Temperaturabhängige Messung der CW-ESR-Spektren von 4-COOH-TEMPO (s. Anh. H4) bei einer Stammkonzentration von 1 mM in DMSO unter Verwendung eines Mn-Standards. Zur Veranschaulichung der Auswirkung von τ_R wurden der Hochfeldpeak des aufgenommenen 3-Linienspektrums sowie dessen Maximum in stark vergrößerter Form ebenfalls abgebildet. Bei den beiden Peaks links- (~ 332 mT) und rechtsseitig (~ 340 mT) des Nitroxidspektrums handelt es sich um Signalintensitäten des verwendeten Eichstandards (Mn).

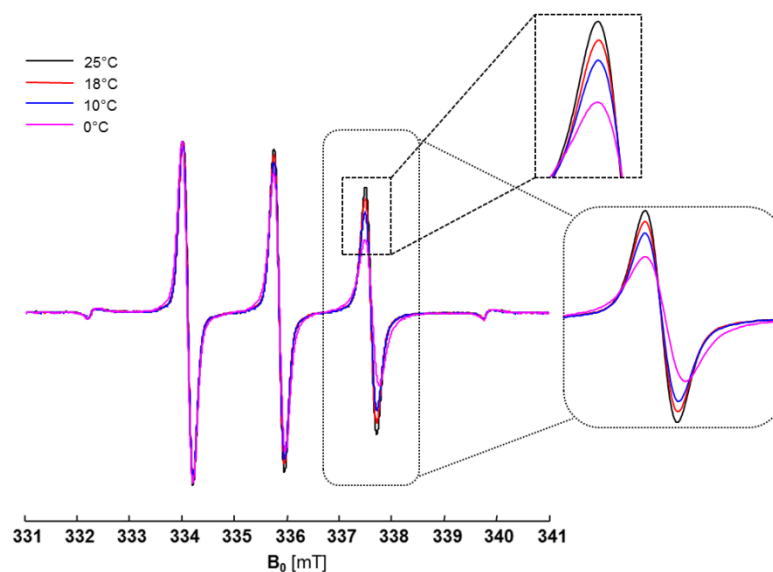


Abb. 8b. Temperaturabhängige Messung der CW-ESR-Spektren von β BD-61-SL (s. Anh. A) bei einer Stammkonzentration von 1 mM in DMSO unter Verwendung eines Mn-Standards. Zur Veranschaulichung der Auswirkung von τ_R wurden der Hochfeldpeak des aufgenommenen 3-Linienspektrums sowie dessen Maximum in stark vergrößerter Form ebenfalls abgebildet. Bei den beiden Peaks links- (~ 332 mT) und rechtsseitig (~ 340 mT) des Nitroxidspektrums handelt es sich um Signalintensitäten des verwendeten Eichstandards (Mn).

markierten β -Blockerderivates (β BD-SLs) von (2R,2S)-1-(2,6-Dichlor-4-(2,4-dioxo-3-azaspiro-[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (β BD-61) durch eine Absenkung des Hochfeldpeaks und somit einer Verschiebung der bei unterschiedlicher Temperatur aufgenommenen

βBD-61-SL-Spektren in den anisotropen Bereich stets zum Ausdruck kommt. Dagegen handelt es sich bei den gemessenen CW-ESR-Spektren von 4-Carboxy-TEMPO um (nahezu) isotrope CW-ESR-Spektren (s. Abb. 8a). Der Unterschied im isotropen bzw. anisotropen Verhalten jeweiliger Spektren beider stabilisierter Radikale liegt darin begründet, dass einerseits durch die Spinmarkierung in Gegenwart von βBD-61 nicht nur die molekulare Masse der Endverbindung ‚βBD-61-SL‘, welche in Anh. H6 plakativ demonstriert wurde, gegenüber dem unmodifizierten (reinen) 4-Carboxy-TEMPO (s. Anh. H4) deutlich erhöht ist, sondern das sich auch aufgrund der molekularen Dimension von βBD-61-SL und somit u.U. sterischen Hinderung in der Eigendynamik dieser Verbindung die stark verlangsamte Rotation durch eine stark erhöhte Rotationskorrelationszeit, was folglich durch Absenkung des Hochfeldpeaks zum Ausdruck kommt (s. Abb. 8b), merklich äußert. Ergänzend sei erwähnt, dass gemäß der isotropen Molekülbewegung die Rotationskorrelationszeit sich wie folgt definiert:

$$\tau_R = \frac{1}{6D_r}, \quad (2.17)$$

wobei D_r den sog. Rotationsdiffusionskoeffizienten repräsentiert. Unter Zuhilfenahme der Stokes-Einstein-Beziehung lässt sich τ_R mit der Viskosität η , der Temperatur T sowie mit dem hydrodynamischen Radius R_H des gerade rotierenden Moleküls gemäß Gl. (2.18) in Beziehung setzen,^[128] welcher sich letztlich durch Umstellen von Gl. (2.18) sowie unter der Annahme, dass alle Moleküle sich perfekt kugelförmig verhalten, berechnen lässt.

$$\tau_R = \frac{4\pi\eta R_H^3}{3k_B T}, \quad (2.18)$$

Allerdings gilt diese Näherung streng genommen ausschließlich für unmodifizierte Nitroxidradikale, wie bspw. TEMPO. Für modifizierte Nitroxidradikale, wie die in dieser Arbeit hergestellten SS, SLs, βBD-SLs, gilt diese Näherung nicht mehr, da die molekulare Aufweitung durch die Spinmarkierung der zur Synthese eingesetzten Verbindung(en) (PDs, βBDs, s. Anh. A ff.) deutlich zunimmt und somit idealistisch nicht mehr von einer kugelförmigen Einheit ausgegangen werden sollte. Resümierend dieses Kapitels sollte anbei noch festgehalten werden, dass begleitend der spektralen Analyse aller aufgenommenen CW-ESR-Spektren notwendigen Dynamikstudien mittels τ_R ebenso Aussagen über das chemische Umfeld der verwendeten radikalischen Label/Sonden, wie z.B. die hier verwendeten TEMPO-Derivate, sowie bspw. synthetisierten βBD-SLs getroffen werden können.^[128] In Anbetracht dessen wirken sich differente Umfelder äußerst unterschiedlich auf die elektronische Struktur der gerade zu analysierenden Sonde (bzw. Labels) aus, indem es zu gravierenden Abweichungen der ^{14}N -Hyperfeinaufspaltungen A_{ii} , insbesondere dem A_{zz} -Wert, kommen kann. Darüber hinaus beeinflussen diese Abweichungen auch die Werte des g -Tensors (g_{xx} , g_{yy} und g_{zz}). Zwar divergieren diese Änderungen in der elektronischen Struktur meist nur minimal voneinander, was sich unterdessen auf

den spektralen Verlauf dennoch mehr als gravierend auswirken kann. Beispielhaft gesprochen kommt es bei ein und derselben paramagnetischen, radikalischen Verbindung bei verändertem pH-Wert, Polarität des Lösungsmittels als auch Hydrophobizität zu Änderungen ihrer elektronischen Struktur. Aufgrund dessen wurde u.a. bei allen hier durchgeführten CW-ESR-Bindungsstudien penibel darauf geachtet, durch entsprechende Wahl des Lösungsmittels, zum einen die jeweilige Hydrophobizität synthetisierter β BD-SLs in Lösung zu kontrollieren, zum anderen den pH-Wert jeder präparierten Probe ebenso konstant zu halten.

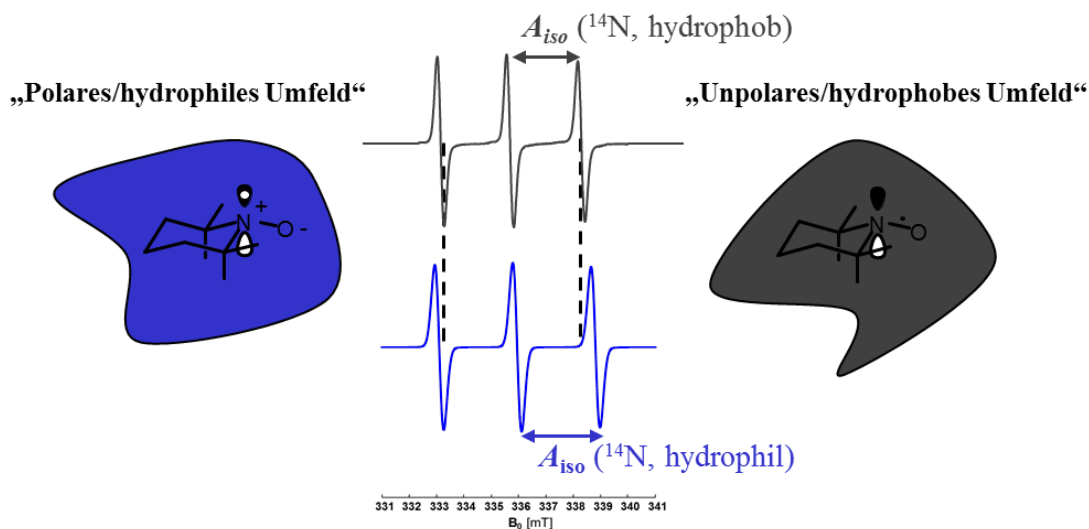


Abb. 9. Darstellung spektraler Auswirkungen CW-ESR-spektroskopisch (X-Band, 9.4 GHz, 25°C) aufgenommener TEMPO-Spektren in hydrophilem (blau) und hydrophobem (grau) Umfeld. Im polarem Umfeld (blau) liegt TEMPO in seiner zwitterionischen Resonanzstruktur vor, welche durch die Bildung von H-Brückenbindungen mit dem polaren LM (z.B. H₂O) zunehmend stabilisiert wird. Die Spindichte verschiebt sich dabei in Richtung des N-Atoms. Dies führt einerseits zu einer Erhöhung des A_{zz} -Wertes und somit A_{iso} -Wertes, andererseits zu einer Abnahme des g_{xx} -Wertes und somit g_{iso} -Wertes. Diese resultiert letztlich daraus, da die Abweichung von g_{xx} zu g_e hauptsächlich von der Spin-Bahn-Kopplung in den Sauerstofforbitalen abhängig ist. D.h. im polaren Umfeld nimmt die SOMO-LUMO Energiedifferenz zu, da das O-Atom als Wasserstoffakzeptor wirkt und somit die zwitterionische Resonanzstruktur von TEMPO stabilisiert. Dies hat zur Folge, dass der Spin-Bahn-Kopplungsbeitrag sinkt und der Unterschied zwischen g_{xx} und g_e weniger signifikant wird. Im unpolaren Umfeld (grau) ist es der Spinsonde (hier: TEMPO) nicht möglich ausgehend des O-Atoms seine zwitterionische Resonanzstruktur aufgrund fehlender H-Brückenbindungen zu den LM-Molekülen zu stabilisieren, sodass sich die Spindichte in Richtung des O-Atoms verschiebt. Für schnell rotierende Nitroxidradikale, wie bspw. TEMPO, im polaren Umfeld nehmen g_{iso} bzw. A_{iso} folgende Werte an: $g_{iso} (^{14}\text{N, hydrophil}) = 2.0060$, $A_{iso} (^{14}\text{N, hydrophil}) = 48.2$ MHz. Im unpolaren Umfeld liegen die experimentellen Daten bei $g_{iso} (^{14}\text{N, hydrophob}) = 2.0063$, $A_{iso} (^{14}\text{N, hydrophob}) = 44.3$ MHz. [129] Daraus resultiert: $g_{iso} (^{14}\text{N, hydrophob}) > g_{iso} (^{14}\text{N, hydrophil})$, $A_{iso} (^{14}\text{N, hydrophil}) > A_{iso} (^{14}\text{N, hydrophob})$.

Dies war besonders wichtig, da sich bei Änderung des pH-Wertes im polaren Umfeld (DPBS) besonders eine Änderung des g_{xx} -Wertes aufgrund mehr oder weniger ausgeprägter Wasserstoffbrückenbindungen des NO-Atoms der modifizierten Nitroxidradikale zu den einzelnen LM-Molekülen (H₂O) bemerkbar machen würde. Dagegen würde sich durch eine Polaritätsänderung (z.B. Verwendung polarer/unpolarer LM) der A_{zz} -Wert aufgrund Änderungen in der molekularen Struktur durch Solvatationseffekte maßgeblich verändern (s. Abb. 9). Dies ist z.B. einer der Gründe,

dass zwecks Löslichkeit und zur ESR-spezifischen (Bindungs-)Referenzierung (in Gegenwart von Albumin) bzw. Charakterisierung aller synthetisierten β BD-SLs (s. Anh. A) lediglich DMSO als aprotisches, dipolares LM Verwendung fand.

2.3.6 Resonanzbedingung für NO-Radikale und Entstehung des NO-Spektrums

Rückblickend und in Bezug auf Kap. 2.3.2 sowie Kap. 2.3.3 sind für Nitroxid-(NO)-Radikale in verdünnter Lösung viele Terme des Spin-Hamiltonoperators \hat{H}_s (s. Gl. (2.5)) vernachlässigbar. Weiterhin können gemäß Kap. 2.3.5 und unter Berücksichtigung von Abb. 7 in Kap. 2.3.4 die NO-Radikale mit kleinen Resten R (z.B. $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$) nach Konvention von Stokes und Einstein als kugelförmig angesehen werden,^[128] und rotieren somit sehr langsam in niedrigviskosen Flüssigkeiten, was sich durch isotropes Verhalten der CW-ESR-Spektrum widerspiegelt. Bei schnelleren Rotationsregimen sind anisotrope Kopplungen nur noch skalar gemittelt, sodass es zur Charakteristik eines NO-basierten Spektrums vollkommen ausreichend ist, ausschließlich die Hyperfein- sowie die Elektron-Zeeman-Wechselwirkung in \hat{H}_s zu berücksichtigen. Lösungen beäugend, werden die A- und g-Tensoren zu rein isotropen Werten reduziert, sodass sich der Hamiltonoperator eines NO-Radikals \hat{H}_{NO} wie folgt definieren lässt:

$$\hat{H}_{NO} = g\mu_B \mathbf{B}\hat{S} + A_{iso} \hat{S}\hat{I}. \quad (2.19)$$

Gemäß Gl. (2.20) liefert die Lösung der zeitunabhängigen Schrödingergleichung die Energieeigenwerte des Gesamtsystems.

$$\hat{H}_{NO}\psi_{NO} = E_{NO}\psi_{NO} \quad (2.20)$$

Liegt das konstante äußere B_0 -Feld in z-Richtung an, vereinfachen sich für isotrope Wechselwirkungen die Energieeigenwerte E_{NO} , wobei der Spinoperator des freien Elektrons \hat{S} und der des Kerns \hat{I} durch die entsprechenden magnetischen Spinquantenzahlen m_S und m_I ersetzt werden, zu:

$$E_{NO} = g\mu_B B_0 m_S + A_{iso} m_S m_I. \quad (2.21)$$

Mit Hilfe der Auswahlregeln von $\Delta m_S = \pm 1$ und $\Delta m_I = 0$, ergibt sich die Energiedifferenz ΔE_{NO} in Form der Resonanzbedingung für NO-Radikale zu:

$$\Delta E_{NO} = h\nu_L = g\mu_B B_0 + A_{iso} m_I. \quad (2.22)$$

In Abb. 10 sind alle Energieeigenwerte eines NO-Radikals, welche die Lage aller möglichen $(2I+1)$ -Energieniveaus mit $m_I = -I, \dots, +I$ wiedergeben, als Funktion des B_0 -Feldes dargestellt worden. Unter erneuter Anwendung der oben genannten Auswahlregeln kann das Zustandekommen des

charakteristischen 3-Linien-Spektrums, d.h. die Bildung der Tripletstruktur von NO-Radikalen, begründet und nachvollzogen werden.^[104, 116]

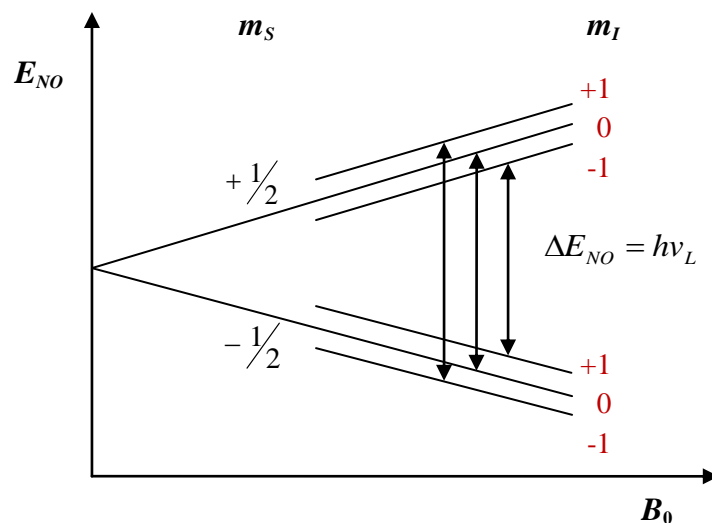


Abb. 10. Zeeman- und Hyperfeinaufspaltung der Energieniveaus des ^{14}N -Kerns eines NO-Radikals ($S=1/2$, $I=1$) mit entsprechenden Absorptionsübergängen, die nach den Auswahlregeln erlaubt sind, in Abhängigkeit des B_0 -Feldes. Jedes Energieniveau spaltet somit $(2I+1=3)$ -fach auf. Das sich hieraus ergebende Nitroxidspektrum (s. z.B.. Kap. 2.3.5, Abb. 8a) besitzt eine sog. Tripletstruktur.

2.3.7 Das CW-ESR-Experiment

Zunächst sollte festgehalten werden, dass in der ESR-Spektroskopie die Messung eines ESR-Signals auf zwei verschiedene Arten erfolgen kann. Zum einen kann die Detektion des ESR-Signals dadurch erfolgen, wenn das elektromagnetische Wechselfeld, d.h. die Mikrowellen (MW)-Frequenz ν , kontinuierlich konstant gehalten und das B -Feld (bzw. B_0) variiert wird,^[116] zum anderen dadurch, wenn ‚gepulst‘ auf die Probe eingestrahlt wird, wie bspw. beim (4-Puls-)DEER-Experiment (s. Kap. 2.3.8 ff.).^[104] Da alle relevanten Wechselwirkungen des Spinsystems viel schneller erfolgen als die Änderung des B -Feldes kann der Spin-Hamiltonoperator \hat{H}_s (s. Kap. 2.3.3 ff.) als zeitunabhängig angesehen werden.^[128] Weiterhin sollte im Vorhinein darauf hingewiesen sein, dass in der ESR-Spektroskopie immer mit MW-Strahlung gearbeitet wird. In Abb. 11 ist der schematische Aufbau eines CW-ESR-Spektrometers wiedergegeben, wobei im Folgenden das Funktionsprinzip in detaillierter Form erläutert werden soll. Da sich im Rahmen dieser Arbeit hauptfokussierend mit der CW-ESR-Spektroskopie beschäftigt wurde, sei, ergänzend Abb. 11, hinsichtlich des Aufbaus eines einfachen Puls-Spektrometers lediglich erwähnt,^[130] dass dieser sich grundlegend durch (drei) weitere Anforderungen, die der Durchführung eines Puls-ESR-Experimentes geschuldet sind, hinzukommen. Im Gegensatz zum CW-Experiment, bei dem eine ausreichend selektive Anregung des Elektronenspinüberganges genügt, erfordert das Puls-Experiment eine Anregung verschiedener Elektronenspinübergänge innerhalb eines Spinsystems bzw. eine Anregung einzelner Spins mit einer

bestimmten Resonanzfrequenzverteilung. Dies involviert, dass beim Puls-Experiment mit einer möglichst hohen MW-Leistung gearbeitet werden sollte, wodurch letztlich am Probenort das MW-Feld vergrößert wird und demzufolge (wichtig!) eine möglichst große Anregungsbandbreite erreicht werden kann. Weitere wichtige Anforderungen sind die Zeitauflösung (~ 500 ps - 500 ns bei Frequenzdifferenzen (~ 1 -1000 MHz) einzelner Elektronenspinübergänge innerhalb des gewählten Spinsystems) sowie eine feste Phasenbeziehung zwischen dem Anregungsfeld und dem zu detektierenden Signal einzelner Spins, welcher sowohl beim Aufaddieren einzelner Signale („Echos“) von Wiederholungsexperimenten besondere Bedeutung zukommt als auch für eine automatische Trennung gewollter/ungewollter Signalzusammensetzungen dient. Um alle genannte Anforderungen bedienen zu können, beinhaltet der Aufbau eines möglichst einfach gehaltenen Puls-ESR-Spektrometers lediglich einen zusätzlichen Wanderröhrenverstärker (engl. *travelling wave tube amplifier*, kurz: TWT), welcher eine typische Ausgangsleistung von 1 kW und für eine gewisse Phasenstabilität des Puls-Experimentes sorgt.^[104, 130] Bezüglich der allgemeinen Funktionsweise eines CW-ESR-Spektrometers wird zunächst die MW mittels einer geeigneten Quelle, meist einer Gunndiode, einem Halbleiterelement zur MW-Erzeugung, generiert. An einem meist rechteckigen Hohlraumresonator wird diese unter Rückkopplung frequenzstabilisiert, wodurch sie somit konstant und phasenstabilisiert vorliegt. Ferner wird die erzeugte MW durch zwei Kanäle kanalisiert, einem Mess- und einem Referenzarm. In Messarm wird die MW durch einen Regler (dtsch. Abschwächer, engl. *attenuation*) gedämpft, um eine Absättigung der Elektronenspinübergänge zu inhibieren. Der Referenzarm, welcher mit einem weiteren MW-Abschwächungsregler (engl. *bias*) bestückt ist, optimiert die MW-Leistung, um die MW-Diode, welche die MW an den phasensensitiven Detektor (kurz: PSD) weiterleitet, entsprechend ihrer Funktion zu positionieren (s. Abb. 11).

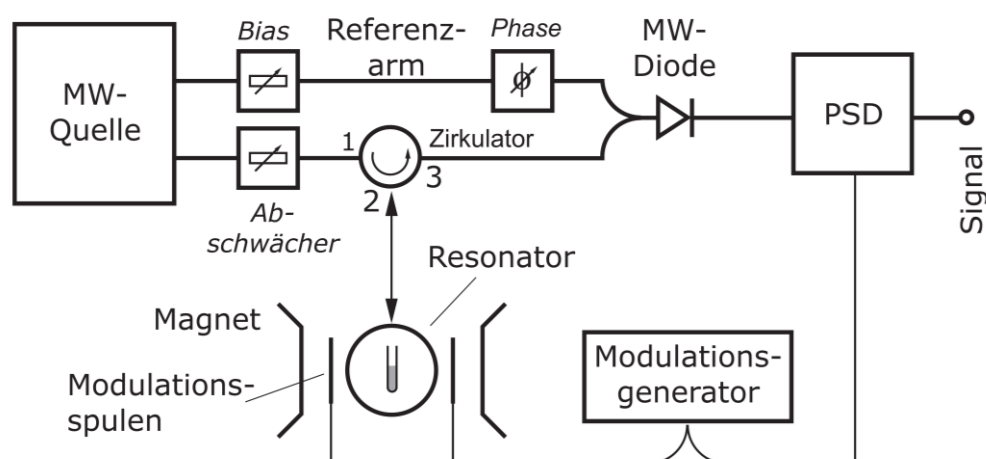


Abb. 11: Schematischer Aufbau eines CW-ESR-Spektrometers.^[130]

Damit wird bei der Aufnahme des ESR-Signals einerseits höchste Sensibilität, andererseits, besonders wichtig, eine unverfälschte Linienform² garantiert. Demnach gleicht ein Phasenregler, welcher sich ebenso im Referenzarm befindet, die Phasen der MW im Messarm sowie derer im Referenzarm bei gleichbleibender Voreinstellung des CW-ESR-Spektrometers untereinander ab. Letztendlich gelangt die MW über einen Zirkulator vom Messarm in den Probenkopf des Resonators und wird somit in diesen integriert. Die reflektierte MW-Leistung wird über den Zirkulatoreingang 3 (s. Abb. 11) und über die MW-Diode in den PSD transferiert. Anbei sei erwähnt, dass das CW-ESR-Spektrometer außerhalb der Resonanzbedingung (s. Kap. 2.3.2 und Kap. 2.3.6 ff.) der Probe so geeicht wird, dass möglichst wenig MW-Leistung zurückgeworfen wird. Wird die Resonanzbedingung erfüllt, führt dies zu einer zusätzlichen MW-Absorption, welche letzten Endes durch die Probe verursacht wird. Diese bewirkt wiederum eine minimale Verstimmung der Resonatordämpfung, wodurch mehr MW-Leistung als nötig am Resonator reflektiert wird und somit spektral gesehen, exakt zwischen Zentral- und Hochfeldpeak (~336.5 mT), als Resonatorsignal, welches, falls vorhanden, bei allen im Rahmen dieser Arbeit CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen Nitroxidspektren durch entsprechende „Hintergrundkorrektur“ eliminiert werden konnte, in Erscheinung tritt. Die MW-Leistung durch Absorption ist jedoch bei einer genügend groß gewählten Probenkonzentration meist so klein, dass sie nicht als Gleichspannungsänderung am PSD-Ausgang registriert werden kann.^[131] Um das SNR-Verhältnis deutlich zu optimieren, wird demzufolge das B-Feld sinusförmig feldmoduliert, wodurch gegenüber dem Rauschen ausschließlich das ESR-Signal oszilliert. Nach durchlaufener Signalkaskade bzw. erfolgter Detektion des Signals mit der voreingestellten Modulationsfrequenz am PSD entspricht das erhaltene Absorptionsspektrum nicht dem der Probe (s. Abb. 12, a)), sondern vielmehr dem der ersten Ableitung von dieser, wobei dieses dadurch eine höhere Auflösung besitzt (s. Abb. 12, b)). In Abb. 12 ist das Funktionsprinzip der Feldmodulation graphisch visualisiert. Betreffs des Probenortes wird durch Modulationsspulen des Resonators, welche mit einem Modulationsgenerator vernetzt sind, die Feldmodulation erzeugt. Durch Feldmodulation nimmt schließlich die Sensitivität der CW-ESR-Messung durch entsprechende Wahl der Modulationsamplitude ΔB_0 deutlich zu. Allerdings muss darauf geachtet werden, dass ΔB_0 nicht die Linienbreite ΔB_{pp} des ESR-Signals der gemessenen radikalischen Probe durchkreuzt, da es sonst zu einer Linienverfälschung und somit zu einer Manipulation der aufgenommenen CW-ESR-Spektren kommt. Um diese Art der Manipulation zu verhindern sowie eine hohe spektrale Auflösung des CW-ESR-Spektrums auch bei höher konzentrierteren Proben (≥ 1 mM) zu gewährleisten, sollte für hochpräzise Messungen ΔB_0 (in etwa) fünfmal kleiner sein als die Linienbreite ΔB_{pp} zwischen positivem und negativem Peak der ersten Ableitung des CW-ESR-Absorptionsspektrums (s. Abb. 12). Bei niedriger konzentrierten Proben (≤ 100 μ M) sollte ΔB_0 nur dreimal so klein wie ΔB_{pp} sein.^[130] An der Absorptionslinie der radikalischen Spezies wandelt sich die Feldmodulation in eine Amplitudenmodulation ΔV der eingestrahlten MW

² Die Linienbreite stellt in der ESR-Spektroskopie ein besonders wichtiges Charakteristikum dar. Daher wurde bei der Einstellung der Modulationsamplitude darauf geachtet, dass diese in etwa einem Fünftel der Linienbreite entsprach. Eine Linienverfälschung wurde somit unterbunden.

um, wodurch folglich die weiter oben bereits erläuterte Verstärkung des Resonatorsignals im PSD resultiert.

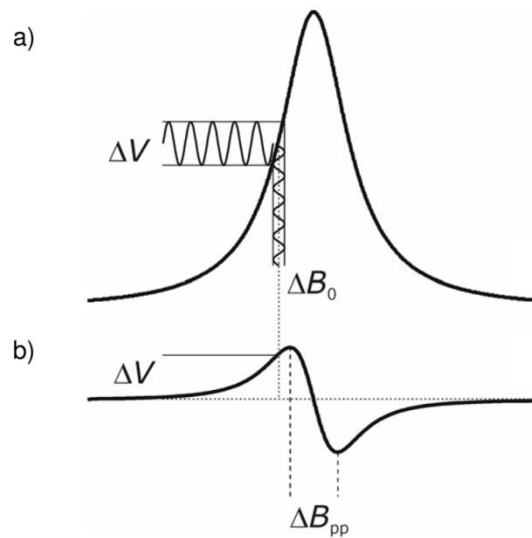


Abb. 12. Detektion der ersten Ableitung b) des Absorptionsspektrums a) einer radikalischen Probe durch Feldmodulation.^[130] Diese dient zur Erklärung der charakteristischen Linienform aufgenommener CW-ESR-Spektren. Dabei handelt es sich bei ΔB_0 um die Modulationsamplitude des B-Feldes, bei ΔV um die daraus resultierende Modulationsamplitude der MW und bei ΔB_{pp} um die Linienbreite zwischen dem positiven und negativ ausgerichteten Peak. Dies entspricht dem Abstand zwischen den beiden Wendepunkten des gesamten Absorptionsspektrums.

2.3.8 Das 4-Puls-DEER-Experiment

Im Gegensatz zur CW-ESR-Spektroskopie, bei der die Probe mit einer kontinuierlichen elektromagnetischen Welle (MW-Strahlung) konstanter Frequenz bestrahlt wird, wobei das Magnetfeld variiert wird,^[116] handelt es sich bei der 4-Puls-ESR- bzw. 4-Puls-DEER-Methode um eine Doppelfrequenztechnik,^[104] bei der festgelegte MW-Pulsfrequenzen, wie z.B. die Beobachter- ($\omega_A = \nu_{\text{obs}}$) des Spinsystems A und die Pumpfrequenz ($\omega_B = \nu_{\text{pump}}$) des Spinsystems B (s. Abb. 13b), bei konstant gehaltenem Magnetfeld generiert werden, welche letztlich zwei verschiedene Spinsysteme (z.B. A und B) zeitlich gekoppelt zur Resonanz bringt. Die charakteristische Eigenschaft, dass zwei Elektronen separater Spinsysteme (A und B) dipolar miteinander wechselwirken können, kann dazu genutzt werden, um Abstände, genauer deren Verteilungen, zwischen zwei miteinander koppelnden Elektronenspins möglichst präzise zu bestimmen. Die Verwendung von zwei definierten MW-Frequenzen ermöglicht die spektrale Aufspaltung eines Spinpaares AB in zwei sog. Spinsysteme/Spins A und B mit jeweils zugehörigen Pulsfrequenzen, ω_A und ω_B . D.h. genauer formuliert, basieren Zweifrequenztechniken, wie die 4-Puls-DEER-Methode, einerseits auf der Separierung anfänglich miteinander koppelnder Spinsysteme AB und führt wieder zu dieser, aufgrund dessen Abstände zwischen beiden wieder miteinander korrelierenden Spinsystemen A und B („Elektronenkorrelation zweier Radikalspezies“) detektiert werden können. Die Vorgabe benötigter 4-Puls-DEER-Frequenzen (s. Abb. 13a) erfolgt durch vorherige Aufnahme eines Elektronenspinechos (ESE, s. Abb. 13b),^[132, 133]

anhand dessen jeweilige Einzelfrequenzen ω_A (aus Maximum) und ω_B (aus Schulter) ausgelesen und angeregt werden können. Induzierend eines 4-Puls-DEER-Experimentes wird mit einer vorgegebenen Beobachterfrequenz ω_A die Echosequenz ($\pi/2$ - τ_1 - π - τ_1 -Echo) eingeleitet (\rightarrow Entkopplung der AB-Spinsysteme).

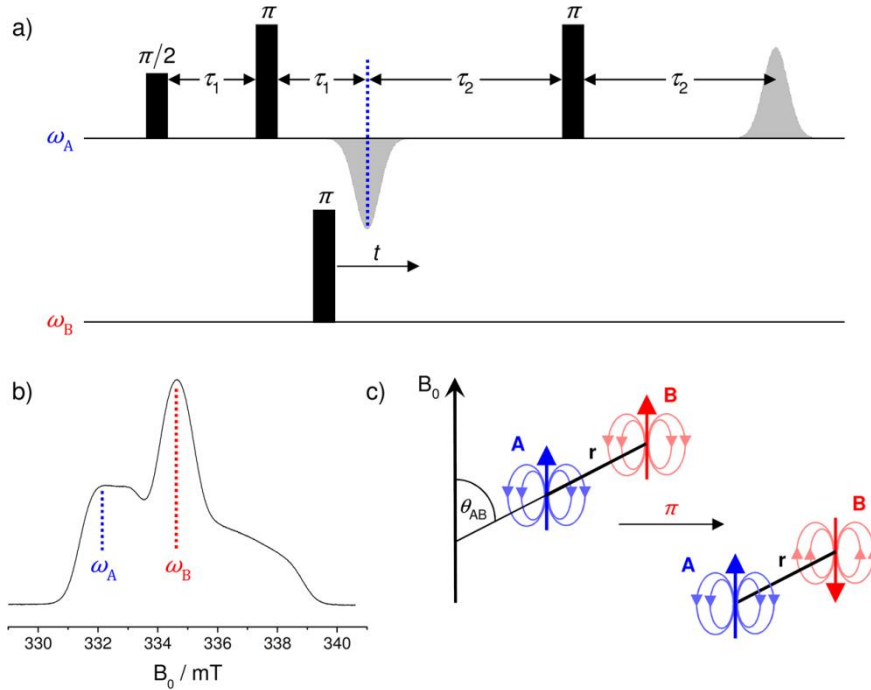


Abb. 13. a) Darstellung der Sequenz eines 4-Puls-DEER-Experimentes. b) Typisches Echo-detektiertes Nitroxid-Pulverspektrum (X-Band) mit spektraler Positionierung der Beobachter- (ω_A) und Pumpfrequenz (ω_B). c) Schematische Darstellung der lokalen Magnetfeldänderung von Spinsystem A („Beobachterspins“), welche durch Einleiten des π -Pumpimpulses gefolgt der Invertierung des Spinsystems B („Pumpspins“) zum Zeitpunkt t zur erneuten Kopplung beider Spinsysteme („AB-Spinpaarung“) führt.^[129]

Nachdem der π -Pumpimpuls ω_B gestartet wurde, welcher das lokale Magnetfeld von Spinsystem A („Beobachterspins“) durch Invertierung der B-Spinsysteme („Pumpspins“) zum Zeitpunkt t ändert (\rightarrow erneute Kopplung der AB-Spinsysteme, s. Abb. 13c), wird durch erneutes Setzen eines π -Pulses in der Beobachterfrequenz ω_A für die Refokussierung aller Spin-Spin-Wechselwirkungen (\rightarrow erneute Entkopplung der AB-Spinsysteme) gesorgt, was mit der Ausbildung eines refokussierten Echos („Signals“) einhergeht. Durch erneute Setzung des π -Pulses in der Beobachterfrequenz ω_A wird letztlich die Totzeit, welche normalerweise nach Setzung des π -Pulses der Pumpfrequenz ω_B entsteht, umgangen. Die 4-Puls-DEER-Sequenz (s. Abb. 13a) ergibt sich daher mit $\omega_A = \nu_{\text{obs}}$ und $\omega_B = \nu_{\text{pump}}$ zu:^[104, 134-136]

$$\pi/2(\nu_{\text{obs}}) - \tau_1 - \pi(\nu_{\text{obs}}) - (\tau_1 + t)(\nu_{\text{pump}}) - (\tau_2 - t) - \pi(\nu_{\text{obs}}) - \tau_2 - \text{echo}. \quad (2.23)$$

Durch Invertierung der „Pumpspins“ zum Zeitpunkt t , infolgedessen sich gefolgt der Magnetfeldänderung des Spinsystems A, präziser formuliert die Präzessionsfrequenz der A-Spins

(,Beobachterspins‘) ändert, moduliert das resultierende stimulierte Echo mit der dipolaren Kopplungsfrequenz ω_{DD} . Da zum Zeitpunkt der refokussierten Echobildung die Magnetisierung um den Winkel $\Delta\theta_{AB} = \omega_{DD}t$ aus der Phase getreten ist, lässt sich die dipolare Kopplungsfrequenz ω_{DD} zweier ungepaarter Elektronen durch Aufnahme der normalisierten Echo-Intensität in Abhängigkeit von der Zeit t , wobei τ_1 konstant gehalten wird, bestimmen. Gemäß der Variation der zeitlichen Verzögerung zwischen der Setzung des zweiten π -Pulses in der Beobachtersequenz (,Refokussierungspuls der A-Spins‘) und dem π -Pumpimpuls, gefolgt der Entstehung resultierender refokussierter Echos resultiert eine dipolare Modulation (,Oszillation‘) aufgrund der Entstehung des refokussierten Echos. Diese variiert kosinusförmig, was letztlich ein Charakteristikum der aufgenommenen DEER-Zeitspur (,dipolare Evolutionsfunktion‘) darstellt und ist gegeben durch:^[104]

$$V_{DEER}(r, t) = 1 - \int_0^{\pi/2} \sin(\theta_{AB}) \lambda(\theta_{AB}) [1 - \cos(\omega_{DD}(r, \theta_{AB})t)] d\theta_{AB}. \quad (2.24)$$

Die dipolaren Kopplungsfrequenz ω_{DD} verhält sich dabei proportional zu:

$$\omega_{DD}(r, \theta_{AB}) \sim \frac{1}{r_{AB}^3}. \quad (2.25)$$

Bei θ_{AB} handelt es sich um den Winkel zwischen dem statischen Magnetfeld B_0 und dem Abstandsvektor r_{AB} zweier miteinander koppelnder Spinsysteme, Spin A und Spin B, mit jeweiligem magnetischem Moment (μ_A und μ_B). λ ist einer von der Orientierung der Modulationstiefe Δ abhängiger Parameter, d.h. genauer formuliert, eine experimentell bestimmte Konstante, die den prozentualen Satz der B-Spins der analysierten Probe angibt, welche durch den π -Pumpimpuls invertiert werden. Somit steht λ im direkten Zusammenhang mit der quadratisch gemittelten Anzahl $\langle n \rangle$ detektierter B-Spins durch Kopplung mit einem einzelnen A-Spin des Beobachterspinsystems (s. Gl. (2.26)).

$$\langle n \rangle = 1 - \frac{\ln(1 - \Delta)}{\lambda} \quad (2.26)$$

Δ beziffert, wie in Abb. 14a deklariert wurde, die Modulationstiefe einer experimentell bestimmten DEER-Zeitdomäne, welche grundlegend der Oszillationszerfall bei $t \rightarrow \infty$ beschreibt. Dabei beschreibt $V_{DEER}(r, t)$ gemäß Gl. (2.24) das resultierende Modulationssignal und fasst im Sinne eines sog. ,Formfaktors‘ alle relevanten intramolekularen Beiträge des AB-Spinsystems im Detektionsradius von ~ 1.5 nm bis 8 nm zusammen.^[135-137] Dennoch ist die Modulation ein exponentielles Zerfallssignal (FID, ,free induction decay‘),

$$V_{DEER, \text{homo}}(t) = \exp\left(-\frac{\mu_0 \mu_B^2 g_A g_B}{9\sqrt{3}\hbar} \lambda c_B t^{d/3}\right). \quad (2.27)$$

Hierbei handelt es sich bei g_A , g_B um die g-Werte analysierter Spins der Spinsysteme A und B, bei μ_0 um die magnetische Feldkonstante, μ_B um das Bohr'sche Magneton, c_B um die Konzentration angeregter B-Spins und d um die fraktale Dimension der untersuchten Probe. $V_{DEER, homo}(t)$ drückt eine Hintergrundkorrektur des aufgenommenen Modulationssignals aus, da in diesem durch Superposition aller dipolaren Kopplungen anderweitig auch die ‚homogen‘ verteilter Elektronenspins mit größeren Abständen bis zu 40 nm (gerätespezifisch!!!) berücksichtigt werden können. $V_{DEER, homo}(t)$ wird daher als sog. ‚DEER background‘ titulierte, der abgesehen der Kopplungen zwischen Beobachter- (A) und Pumpspins (B) auch deren homogenen Verteilungen untereinander berücksichtigt (‚intermolekulare Beiträge‘). Das experimentelle DEER-Signal, sog. ‚DEER-Zeitspur/Rohdaten‘ oder ‚dipolare Evolutionszeit‘, setzt sich zusammen aus:

$$V_{DEER, exp}(r, t) = V_{DEER, homo}(t) \cdot V_{DEER}(r, t). \quad (2.28)$$

Um ungewünschte, intermolekulare Multispineffekte bzw. nicht relevante Interspindistanzen (> 8 nm bis ~40 nm) zwischen Beobachterspins (A) und Pumpspins (B) möglichst vollständig extrahieren zu können, werden die experimentell aufgenommenen Daten der Rohzeitdomäne, d.h. DEER-Rohdaten, durch die Hintergrundkorrektur (‚DEER background‘) dividiert. Da es sich bei der 4-Puls-DEER-Methode, wie u.a. bei der CW-ESR-Methode, um eine dynamische Untersuchungsmethode, handelt, werden in der realen Praxis, aufgrund der sich punktuell leicht veränderlichen Abstände zwischen den möglich detektierbaren Spins jeweilig analysierter Proben, anstatt gewünschter, spezifischer Hauptabstände meist Abstandsverteilungen $P(r)$, meist in Form sog. Gaußverteilungen, detektiert. Gemäß dieser lassen sich jeweilige Hauptabstände problemlos extrahieren (s. Kap. 5.6.1 ff.). Alle zeitlich fluktuativ, detektierten Abstände definierter AB-Interspinsysteme einer Probe werden letztlich nach veranlasster Hintergrundkorrektur der experimentell bestimmten DEER-Zeitdomäne ($F_{DEER}(r, t)$, sog. ‚hintergrundkorrigierte dipolare Evolutionsfunktion‘) konform einer Abstandstandverteilung $P(r)$, begleitend einer sog. Kernelfunktion $K(r, t)$, im Geltungsbereich von r_{min} bis r_{max} normalisiert zu $t = 0$ ausgegeben als:

$$F_{DEER}(r, t) = \ln \frac{F(t)}{F(0)} = \int_{r_{min}}^{r_{max}} P(r) K(r, t) dr, \quad (2.29)$$

$$\text{mit} \quad K(r, t) = -\lambda \left(1 - \int_0^{\pi/2} \sin(\theta_{AB}) \cos(\omega_{DD}(r, \theta_{AB})t) d\theta_{AB} \right). \quad (2.30)$$

Der maximale Abstand zweier im dreidimensionalen (x, y, z) Raum miteinander koppelnder Spins A und B lässt sich in Abhängigkeit der Evolutionszeit τ_2 mit $r_{max} \approx (\hbar\gamma\pi^{-1}\tau_2)^{1/3}$, der minimale AB-Abstand in Abhängigkeit von der Pumpimpulslänge τ_p mit $r_{min} \approx (2\hbar\gamma^2\pi^{-1}\tau_p)^{1/3}$ detektieren.^[138] Bei $K(r, t)$ handelt es sich allgemein um einen maschinell erstellten, computergestützten Algorithmus, welcher sich einem

Kern („Kernels“) bedient, um implizit Berechnungen in einem höherdimensionalen Raum ausüben zu können. Aufgrund der hohen Komplexität der Methode sowie aufgeführter Formeln erfolgt die Datenverarbeitung der aufgenommenen Zeitdomänen ‚computerbasiert‘ mithilfe des Programmpakets DeerAnalysis2013.^[139]

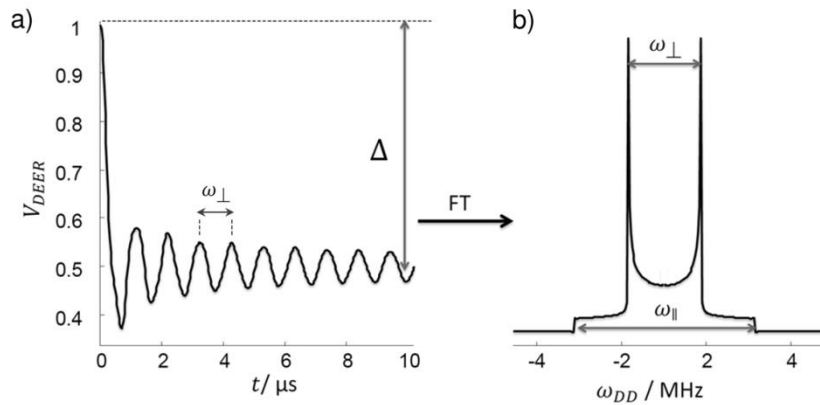


Abb. 14. a) Schematische Darstellung einer aufgenommenen DEER-Zeitdomäne (DEER-,Zeitspur‘). Bei Δ handelt es sich um die Modulationstiefe, welche den zunehmenden Signalzerfall bei $t \rightarrow \infty$ beschreibt. Dabei hängt die Modulationstiefe in Form von $1 - \ln(1-\Delta)$ proportional von der quadratisch gemittelten Anzahl $\langle n \rangle$ an Spins („Beobachterspins“) der zu untersuchenden Probe ab. Mit $t \rightarrow \infty$ geht folglich $\langle n \rangle \rightarrow 1$, da mit abnehmender Modulationstiefe Δ der $\ln \rightarrow 1$ geht und somit 0 wird. Dies äußert sich konform $t \rightarrow 0$ durch immer schwächer werdende Oszillationen. Um Abstände mittels der 4-Puls-DEER-Methode bestimmen zu können, reichen allerdings schon wenige, mindestens zwei, Oszillationen aus. Der Abstand zwischen zwei Modulationsmaxima ω_{\perp} korreliert dabei mit dem ermittelten Abstand zweier Elektronenspins A und B durch Auslesung der beiden in b) visualisierten inneren Frequenzmaxima. b) Eine Fouriertransformation der in a) abgebildeten DEER-Zeitspur führt zu einem dipolaren Spektrum („Pake Pattern“), bei welchem durch Auslesen beider inneren Frequenzmaxima sich der Abstand zweier miteinander koppelnder Elektronenspins A und B bestimmen lässt. Die beiden inneren Frequenzmaxima sind separiert durch ω_{\perp} , was der dipolaren AB-Kopplungsfrequenz bei $\theta_{AB} = 90^{\circ}$ (π) gleichkommt. Die beiden äußeren Schultern („Frequenzminima“) sind dabei getrennt durch ω_{\parallel} , was der dipolaren Kopplungsfrequenz beider Spins A und B bei $\theta_{AB} = 0^{\circ}$ entspricht.^[140]

Durch Normalisierung der experimentell aufgenommenen DEER-Zeitdomänen zu $t = 0$, können programmintern durch Verwendung der Tikhonov-Regularisierung Abstandsverteilungen $P(r)$ generiert werden. Präziser formuliert wird die jeweilige DEER-Zeitspur (s. Abb. 14a) fouriertransformiert, wodurch ein sog. dipolares Frequenzkopplungsspektrum („Pake Pattern“) resultiert (s. Abb. 14b). Durch Auslesen der dipolaren Kopplungsfrequenzen lässt sich folglich der Abstand zweier paramagnetischer Zentren direkt rechnerisch ermitteln. Das Auslesen übernimmt hierbei ebenso die in DeerAnalysis programmierte Regularisierungsmethode („Tikhonov-Regularisierung“).^[141] Neben der modellfreien Tikhonov-Regularisierung können vordefinierte Modelle, wie z.B. das von Gauß entwickelte Modell („Normal-/Gaußverteilung“), zur Anwendung kommen.^[142] Da die Gewinnung von Abstandsinformationen aus DEER-Zeitdomänen meist ein diffizil invertierbares Problem darstellt, sollten i.d.R. modellfreie Methoden zur Abstandsbestimmung nur dann zurate gezogen werden, wenn experimentelle DEER-Zeitspuren deutliche Modulationen

aufweisen. Mechanistische Grundlage detektierter Modulationen bildet allgemein gesehen die dipolare AB-Austausch-/Spin-Spin-Wechselwirkung. Allerdings bleibt, wenn die Spins (A/B) jeweiliger Spinsysteme (hier: A und B) nicht mehr innerhalb des intramolekularen Bereichs (≤ 8 nm) liegen, lediglich noch die dipolare Wechselwirkung in Form von ω_{DD} , welche angesichts Gl. (2.25) einer r^{-3} -Abhängigkeit unterliegt, übrig, da mit zunehmendem AB-Abstand Austauschwechselwirkungen (J) zunehmend an Gültigkeit verlieren. Ausgehend der Proportionalität gemäß Gl. (2.25) lässt sich somit das experimentell vermittelte, untere intramolekulare Detektionslimit von ~ 1.5 nm rückwirkend erläutern. Größere AB-Abstände führen folglich zu niedrigeren Schwingungsfrequenzen, die aufgrund technischer Gegebenheiten nicht mehr sachgemäß detektiert werden können. Da zwecks Abstandsbestimmung nur intramolekulare Beiträge von Interesse sind, dienen zur dynamischen Feinbestimmung des AB-Abstandes letztlich ‚hintergrundkorrigierte‘ dipolare Modulationen, bei denen intermolekulare Beiträge (> 8 nm) bereits subtrahiert wurden.

2.4 Scatchard-Analyse

Zwecks Prüfung der HSA-Bindungsfähigkeit aller spinmarkierten (engl. *spin-gelabelten*) Betablockerderivate (β BD-SLs), welche u.a. in Kap. 4.5 ff. dargestellt wurden, wurden im Rahmen dieser Arbeit entsprechende CW-ESR-Bindungsstudien durchgeführt (s. Kap 5.4 ff.). Zur Ermittlung der u.a. für jeden pharmazeutischen Wirkstoff (hier: β BD-SL) charakteristischen Assoziationskonstante K_A wurde sich geeigneter Weise der sog. Scatchard-Analysemethod bedient (s. hierzu u.a. Kap. 5.1.2 ff.).^[143, 144] Diese analytische Methodik basiert auf dem von Scatchard 1949 entwickelten graphischen Lösungsansatz namens „Scatchard-Plot“,^[143] wodurch somit erstmals die Stärke auftretender Interaktionen zwischen Ligand (hier: jeweilig synthetisierte β BD-SLs, s. Anh. A) und Rezeptor (hier: HSA (= gewähltes „Target“), s. Kap. 1, Abb. 1) bestimmt werden konnte. Die stattfindenden Wechselwirkungen zwischen dem synthetisierten β BD-SL und dem hier verwendeten Rezeptorprotein (HSA) kann fortfolgend durch Bestimmung der Dissoziationskonstanten K_D näher charakterisiert werden. Diese stellt allgemein ausgedrückt ein Maß für die Affinität eines Liganden zum obliegenden Zielmolekül, d.h. Rezeptor, dar. Die spezifische Messgröße $[HSA-\beta BD-SL]$, Rezeptor- β BD-SL-Komplex, kann bei kontinuierlicher HSA-Konzentration $[HSA]$, d.h. Rezeptorkonzentration, als Funktion der β BD-SL-Konzentration $[\beta BD-SL]$, d.h. Ligand- bzw. Wirkstoffkonzentration, bestimmt werden. Gemäß Gl. (2.31) kann die Interaktion zwischen jeweiligem β BD-SL (s. Anh. A) und seiner Bindungsstelle, HSA, wie folgt beschrieben werden:



wobei sich unter Verwendung des Massenwirkungsgesetzes die Dissoziationskonstante K_D durch

$$K_D = \frac{[HSA][\beta BD-SL]}{[HSA-\beta BD-SL]} \quad (2.32)$$

ausdrücken lässt. Die finale Rezeptorproteinkonzentration $[HSA_F]$ ergibt sich hierbei aus der freien Rezeptorproteinkonzentration $[HSA]$ sowie der Konzentration aller im Komplex gebundenen Rezeptoren $[HSA-\beta BD-SL]$ und lässt sich wie folgt berechnen zu:

$$[HSA_F] = [HSA] + [HSA-\beta BD-SL]. \quad (2.33)$$

Durch Kombination von Gl. (2.32) und Gl. (2.33) sowie Auflösen nach $[HSA-\beta BD-SL]$ resultiert:

$$[HSA-\beta BD-SL] = \frac{[HSA_F][\beta BD-SL]}{K_D + [\beta BD-SL]}. \quad (2.34)$$

Zur Bestimmung von $[HSA-\beta BD-SL]$ sowie K_D durch lineare Regression muss die sich anhand von Gl. (2.34) ergebende Bindungskurve linearisiert werden. Die Linearisierung von Gl. (2.34) erfolgt dabei, wie oben bereits angedeutet, nach der von Scatchard entwickelten Methodik.^[143] Die sich dabei ergebende sog. ‚Scatchardgleichung‘ lautet daher:

$$\frac{[HSA-\beta BD-SL]}{[\beta BD-SL]} = -\frac{1}{K_D} \cdot [HSA-\beta BD-SL] + \frac{1}{K_D} \cdot [HSA_F], \quad (2.35)$$

wobei es sich bei $[HSA_F]$ um die HSA-Gesamtkonzentration, d.h. Rezeptorgesamtkonzentration, bei $[\beta BD-SL]$ um die freie, nicht gebundene $\beta BD-SL$ -Konzentration und bei $[HSA-\beta BD-SL]$ um die HSA- $\beta BD-SL$ -Konzentration, d.h. Rezeptor-Ligand-Konzentration handelt. Gemäß Konvention etablierte sich dennoch eine andere Nomenklatur für die jeweilig genannten Konzentrationen, sodass die Rezeptor-Ligand-Konzentration $[HSA-\beta BD-SL] = [B]$ (engl. *bound*), die Konzentration des freien Liganden bzw. $\beta BD-SL$ s $[\beta BD-SL] = [F]$ (engl. *free*) und $[HSA_F] = B_{\max}$ (engl. *maximal number of binding sites*, später: $B_{\max} \equiv n$, s. z.B. Anh. F bzw. Kap. 5.5, Tab. 8) entspricht und demzufolge sich Gl. (2.35) sich wie folgt umschreiben lässt zu:

$$\frac{[B]}{[F]} = -\frac{1}{K_D} \cdot [B] + \frac{1}{K_D} \cdot B_{\max}. \quad (2.36)$$

Gemäß dieser Gleichung lässt sich die lineare Regression leicht bewerkstelligen, sodass sich aus der Steigung direkt K_A als negativer reziproker Wert von K_D ergibt, wobei sich durch lineare Extrapolation der erhaltenen Geraden die max. Anzahl an Bindungsstellen pro Rezeptormolekül durch Ablesen des resultierenden Schnittpunktes auf der x-Achse äußerst einfach bestimmen lässt.^[143, 144] Unabhängig von Gl. (2.36) ließ sich durch arithmetisches Mitteln aller gebundenen, spektral evaluierten Anteile (s. Kap. 5.1.5), welche durch Simulation (s. u.a. Kap. 5.1.3 ff.) entsprechend gemessener CW-ESR-Spektren im Verhältnis von x:1 ($\beta BD-SL$:HSA) bestimmt werden konnten, eine mittlere Bindungsaffinität der jeweiligen $\beta BD-SL$ s bzgl. aller Proteine in Lösung ermitteln. Bezüglich einer graphischen Illustration eines Scatchard-Plots sei anbei auf Kap. 5.4.2, Abb. 54 bzw. Anh. E verwiesen.

3. Experimenteller Teil

3.1 Allgemeines

3.1.1 Materialien

3-Carboxy-PROXYL (> 98% (HPLC)(T)), 4-Carboxy-TEMPO (> 97% (GC)(T)), 4-Hydroxy-TEMPO (> 98% (GC)), 2,4,6-Triphenyl-s-triazin (\geq 98% (GC)), 2,6-Dibromanisol (> 98% (GC)), 3,5-Dibromanisol (> 98% (GC)), 4-Hydroxybenzonnitril (PD-60, > 98% (GC)(T)), 4-Nitrophenol (PD-61, > 99% (GC)), 1,1-Cyclopentandiessigsäure (> 98% (GC)(T)) und 1,1-Cyclohexandiessigsäure (> 98% (GC)(T)) konnten von dem Unternehmen **TCI Deutschland GmbH**, 4-(Trifluormethyl)phenol (PD-1, 97%), 4-(Trifluormethoxy)phenol (PD-2, 98%), 4-(Trifluormethylthio)phenol (PD-3, 98%), 4-Fluorphenol (PD-4, 99%), 2-Fluorphenol (PD-5, 98%), 3-Fluorphenol (PD-6, 98%), 2,6-Difluorphenol (PD-7, 98%), 3,5-Difluorphenol (PD-8, 99%), 2,4,6-Trifluorphenol (PD-9, 99%), 4-Iodphenol (PD-10, 99%), 2-Iodphenol (PD-11, 98%), 3-Iodphenol (PD-12, 98%), 2,6-Diod-4-nitroanilin (97%), 2,4,6-Triiodphenol (PD-15, 97%), Phenol (PD-43, \geq 99.5% (GC), BioXtra), Natriumnitrit (NaNO_2 , \geq 99% (RT), ACS reagent), Schwefelsäure (H_2SO_4 , \geq 97.5% (T)), Phosphorsäure (H_3PO_4 , 85 wt.% in H_2O , 99.99% trace metals basis), Essigsäure (AcOH , \geq 99.8%, puriss, p.a., ACS reagent, reag. ISO, reag. Ph. Eur.), n-Butyllithium (n-BuLi, 2.0 M in Pentan), Zinn(II)-chlorid (SnCl_2 , \geq 99%, ReagentPlus[®]), Kupfer(I)-oxid (Cu_2O , \geq 99.99% trace metals basis, anhydrous), Triisopropylborat ($\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, \geq 98%), Bortribromid (BBr_3 , \geq 99%, ReagentPlus[®]), 4-Chlorphenol (PD-17, \geq 99%), 2-Chlorphenol (PD-18, \geq 99%), 3-Chlorphenol (PD-19, 98%), 2,6-Dichlorphenol (PD-20, 99%), 3,5-Dichlorphenol (PD-21, 97%), 2,4,6-Trichlorphenol (PD-22, 98%), 4-Bromphenol (PD-23, 99%), 2-Bromphenol (PD-24, 98%), 3-Bromphenol (PD-25, 98%), 2,6-Dibromphenol (PD-26, 99%), 3,5-Dibromphenol (PD-27, 97%), 2,4,6-Tribromphenol (PD-28, 99%), 4-Methoxyphenol (PD-29, 99%, ReagentPlus[®]), 4-(Methylmercapto)phenol (PD-30, 98%), 2,6-Dimethoxyphenol (PD-31, 99%), 3,5-Dimethoxyphenol (PD-32, 99%), 3,4,5-Trimethoxyphenol (PD-33, 97%), 1-Bromooctan (99%), 1-Bromhexadecan (97%), 4,4'-Thiodiphenol (99%), 4,4'-Sulfonyldiphenol (98%), 4-Hydroxybenzaldehyd (PD-59, 98%), 1-Dodecanthiol (\geq 98%), Amberlyst-15 (hydrogen form, dry), 4'-Hydroxyacetophenon (PD-39, 99%), 4-Hydroxybenzophenon (PD-40, 98%), 4-Chloro-4'-hydroxybenzophenon (PD-41, 98%), 4-Bromanisol (\geq 99%), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 99%), 3-Bromthiophen (97%), Natriumchlorid (\geq 99.5% (AT), BioXtra), 1-Bromoadamantan (99%), 4-Methylphenol (PD-44, \geq 99%, FG), 4-Ethylphenol (PD-45, 99%), 4-Propylphenol (PD-46, 99%), 4-Hexylphenol (PD-47, \geq 98% (HPLC)), 4-Octylphenol (PD-48, 99%), 3,5-Dimethylphenol (PD-49, \geq 99%), 4-Isopropylphenol (PD-50, 98%), 4-tert-Butylphenol (PD-51, 99%), Imidazol (\geq 99%, anhydrous, free-flowing, Redi-Dry[™], ACS reagent), 4-Aminophenol (\geq 99% (HPLC)), 4-Amino-2,6-dichlorphenol (98%), Natriumacetat (NaOAc , > 99%, anhydrous, FCC, FG), Essigsäureanhydrid (Ac_2O , 99.5%), 4-Aminoanisol (\geq 99%),

Kohlenstoffdisulfid ($\geq 99.9\%$, ACS reagent), Isopropylamin ($\geq 99.5\%$), (R,S)-Epichlorhydrin ($\geq 99.5\%$ (GC), puriss.), m-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA, technical, $\sim 70\%$ (RT)), Allylamin ($\geq 99.5\%$, puriss.), 2-Chlorpropan ($\geq 99\%$), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (PD-63, $\geq 99\%$ (GC), powder), 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäuremethylester (PD-64, 97%), 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure (PD-65, 98%), 3-(4-Methoxyphenyl)propionsäure (98%), 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester (PD-67, 99%, ReagentPlus[®]), 4-Hydroxyphenylbenzoesäuremethylester (PD-68, $\geq 99\%$, crystalline, ReagentPlus[®]), Natriumhydrid (NaH, dry, 95%), [15]Krone-5 ($\geq 98\%$ (GC), purum), [18]Krone-6 ($\geq 99\%$ (GC), purum), Thioharnstoff ($\geq 99\%$, ACS reagent), Kaliumbromid (KBr, 99.999% trace metals basis, anhydrous, powder), Natriumsulfit (Na₂SO₃, $\geq 98\%$, BioXtra), Calciumhydrid (CaH₂, $\geq 97\%$ (GV), purum, p.a., powder), (2R,2S)-Glycidyltosylat ($\geq 98\%$, auf Nachfrage), 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF, anhydrous, $\geq 99\%$, inhibitor-free), 1,4-Dihydroxybenzol ($\geq 99.5\%$, ReagentPlus[®]), 2,4,6-Collidin ($\geq 99\%$ (GC)), Silbernitrat (AgNO₃, $> 99\%$ (T)), Kaliumhexafluorophosphat (KPF₆, $\geq 99\%$), Iod ($\geq 99.8\%$, ACS reagent), 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, $\geq 99\%$, ReagentPlus[®]), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid hydrochlorid (EDC·HCl, $\geq 99\%$ (AT)), N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC, $> 99\%$), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, $\geq 99\%$ (GC)), Diisopropylthioharnstoff ([¹Pr]₂-Thiourea, 99%), 16-DOXYL-Stearinsäure (16-DSA), Dimethylsulfoxid (DMSO, $\geq 99.5\%$, EP, USP testing specifications) von der **Sigma-Aldrich Chemie GmbH**, Kaliumcarbonat (K₂CO₃, pure, Ph. Eur., USP, Food grade), Ammoniumchlorid (NH₄Cl, pure, pharma grade), Magnesiumsulfat (MgSO₄, anhydrous, pure, $\geq 98\%$ (T)), Glycerin (87%, (BP, Ph. Eur.), reinst, Pharmaqualität), Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃, $\geq 99.5\%$ (T), p.a.), Natriumcarbonat (Na₂CO₃, anhydrous, (USP-NF, BP, Ph. Eur.), pure, pharma grade) von dem Pharmaunternehmen **AppliChem GmbH**, Aceton (puriss., p.a., ACS reagent, reag. ISO, reag. Ph. Eur., $\geq 99.5\%$ (GC), Riedel-de Haen), Methanol (MeOH, 99.9%, anhydrous, packaged under Argon in resealable ChemSeal™ bottles), Salzsäure (HCl, 37%, AnalaR NORMAPUR[®] Reag. Ph. Eur. analytical reagent) von der Firma **VWR International GmbH**, Acetonitril (ROTIDRY[®], $\geq 99.9\%$ (≤ 10 ppm H₂O)), n-Hexan (ROTISOLV[®], HPLC), n-Pentan (ROTISOLV[®], HPLC), Petrolether (ROTIPURAN[®], p.a., ACS, ISO), Dichlormethan (DCM, ROTISOLV[®], HPLC), Essigsäureethylester (ROTISOLV[®], HPLC), Toluol (ROTISOLV[®], HPLC), Chloroform (CHCl₃, ROTISOLV[®], HPLC), Diethylether (DEE, ROTISOLV[®], $\geq 99.8\%$, Pestilyse[®], stab.), Tetrahydrofuran (THF, ROTISOLV[®], HPLC, unstablisiert), Ethanol (EtOH, ROTISOLV[®], HPLC Gradient Grade), 2-Methylbutan (ROTIPURAN[®], $\geq 99.5\%$, p.a.), Wasserstoffperoxid (H₂O₂, 30%, Ph. Eur., stabilisiert), Harnstoff (Urea, $\geq 99.5\%$, Ph. Eur., kristallin), 0.2 μ m PTFE Spritzenfilter (Rotilabo[®]-Spritzenfilter, \varnothing 25 mm, Porengröße: 0.20 μ m, Membran: PTFE, Gehäuse: PE), 0.2 μ m Nylon Spritzenfilter (Rotilabo[®]-Spritzenfilter, \varnothing 13 mm, Porengröße: 0.20 μ m, Membran: Nylon, Gehäuse: PE), Triethylamin (NEt₃, $\geq 99.5\%$, zur Synthese), Natriumthiosulfat (Na₂S₂O₃, $\geq 99\%$, p.a., wasserfrei), Natriumhydroxid (NaOH, $\geq 98\%$, Ph. Eur., USP, BP) von der **Carl Roth GmbH + Co. KG**, Dichlormethan (DCM, 99.9%, Extra Dry, stabilized, AcroSeal[®]), Chloroform (CHCl₃, 99.9%, Extra

Dry, stabilized, AcroSeal[®]), Dimethylformamid (DMF, 99.8%, Extra Dry, AcroSeal[®]), 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF, 99+%, Extra Dry, stabilizer free, AcroSeal[®]), Tetrahydrofuran (THF, 99.85%, Extra Dry, unstabilized, AcroSeal[®]) von der Firma **ACROS Organics**, Lithiumhydroxid (LiOH, 98+%), Serum Albumin vom Menschen (engl. *human serum albumin*, HSA, $\geq 95\%$ (SDS-PAGE), salt-free lyophilized solid, non-denaturated, Calbiochem[®]) von der Life-Science-Sparte **Merck Millipore** des Pharma- und Chemieunternehmens Merck KGaA, Eisen(II)-sulfat (puriss., p.a., wasserfrei, Ph. Eur., BP, USP) von dem Pharmaunternehmen **Böhringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** erworben werden. Alle gekauften organischen Ausgangsverbindungen, wie z.B. die kommerziell bezogenen Phenolderivate (PDs), Nitroxidradikale etc., wurden nach Eingang bzw. vor entsprechender Verwendung nochmals mittels geeigneter spektroskopischer Methoden auf die vom Hersteller angegebene Reinheit überprüft und falls nicht anders angegeben, ebenfalls wie alle anderen erworbenen Chemikalien, ohne weitere Aufreinigungsschritte zur Synthese eingesetzt. Generell wurden die für die chemischen Reaktionen benötigten Lösungsmittel entweder nach den jeweiligen Standardvorschriften getrocknet, wenn sie nicht in absolutierter Form des jeweilig angegebenen Herstellers erhältlich waren. Für alle Reaktionen, die unter Inertgasbedingungen durchgeführt worden sind, fand jeweils Argon 5.0 der Firma Linde als Schutzgas Verwendung. Bezüglich aller absolvierten SL-Synthesen wurden ausschließlich die angegebenen absolutierten Lösungsmittel des Herstellers, **ACROS Organics**, verwendet. Die für die NMR-Spektroskopie benötigten deuterierten Lösungsmittel, wie CDCl_3 (99.8 atom % D), $\text{DMF-}d_7$ (≥ 99.5 atom % D), konnten von der **Sigma Aldrich Chemie GmbH**, $\text{DMSO-}d_6$ (99.8 atom % D) von der Firma **Carl Roth GmbH + Co. KG** käuflich erworben werden. Die für die MALDI-TOF-Messungen zur Kationisierung des Analyten verwendeten anorganischen Salze, Kaliumiodid ($\geq 99\%$, BioXtra) und Natriumiodid ($\geq 99\%$, anhydrous, free-flowing, Redi-Dry[™], ReagentPlus[®]) sowie die zur Vermessung des Analyten jeweils benötigten Matrixmaterialien, Dithranol (EP Reference Standard), Tetracyanochinodimethan (TCNQ, 98%) und α -Cyano-4-hydroxymethylsäure (α -CHCA, $\geq 99\%$ (HPLC)), konnten ebenfalls von der **Sigma Aldrich Chemie GmbH** kommerziell bezogen werden.

3.1.2 Charakterisierungsmethoden

a) NMR-Spektroskopie^[145, 146]

Alle ^1H -, ^{13}C (APT)- und ^{19}F -NMR-Spektren wurden bei 27°C mit einem Bruker DPX 300 MHz NMR-Spektrometer (MPI-P, Mainz), Agilent Technologies VNMRs 400 MHz oder Agilent Technologies DD2 500 MHz NMR-Spektrometer (MLU Halle-Wittenberg) gemessen, wobei die Referenzierung auf das Signal des jeweilig verwendeten deuterierten Lösungsmittels (CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, $\text{DMF-}d_7$ oder $\text{THF-}d_8$) erfolgte.^[147, 148] Die chemischen Verschiebungen (δ -Werte) der NMR-Daten wurden in ppm relativ zum internen Standard (^1H -/ ^{13}C (APT)-NMR-Spektren bezogen auf TMS, ^{19}F -NMR-Spektren auf CFCl_3) signifiziert. Alle ^{13}C (APT)-NMR-Experimente konnten stets protonen-

entkoppelt durchgeführt werden. Die Angabe der Messwerte erfolgte folgendermaßen: *Experiment-NMR (Messfrequenz, Lösungsmittel): δ -Wert [ppm]* (Spinmultiplizität, ggf. Kopplungskonstante(n), Anzahl der Kerne). Die Kopplungskonstanten ($^xJ_{a,b}$) wurden in Hertz (Hz) angegeben, wobei die hochgestellte Zahl x die Anzahl der Bindungen beziffert, die zwischen den gerade miteinander koppelnden Kernen a und b liegt. Die Spinmultiplizität konnte durch die Symbole s = Singulett, d = Dublett, dd = Duplett vom Duplett, ddd = Duplett vom Duplett vom Duplett, t = Triplett, tt = Triplett vom Triplett, td = Triplett vom Dublett, q = Quartett, $quin$ = Quintett, $sext$ = Sextett, $sept$ = Septett, m = Multipllett klassifiziert werden.

b) Massenspektrometrie (MS)^[149-154]

Die **Felddesorptions (FD)-Massenspektren**^[149-151] wurden am MPI-P (Mainz) an einem Fisons Instruments Sectorfield Mass Spectrometer VG Instruments ZAB 2-SE-FPD bei einer angelegten Spannung von 8 kV aufgenommen. Neben den gemessenen m/z -Werten wurden in Klammern die jeweils zugehörigen Signalintensitäten (in %) sowie die Art der Zusammensetzung der positiv geladenen Molekülonen angegeben. Zudem ist die FD-Methode zur Charakterisierung überwiegend unpolarer Moleküle, wie der z.B. hier synthetisierten Phenolderivate (PDs), Betablockerderivate (β BDs), spinmarkierten Betablockerderivate (β BD-SLs), etc. besonders gut geeignet, da eine Fragmentierung der Molekülonen keinesfalls eintritt. Vor jeder Messung wurde die jeweilige Probe (~ 2 mg) je nach Löslichkeit in ~ 200 μ l DCM oder THF gelöst und im direkten Anschluss mittels einer 25 μ l Hamilton[®]-Spritze auf einem frisch gezogenen, leicht angerauten Wolframfaden, welcher an einem geeigneten Führungsrohr befestigt war, tropfenweise (jeweils mit drei gleichgroßen Tropfen) fixiert. Vor der Überführung des Führungsrohres in die Hochvakuummesszelle, erfolgte durch Anlegen eines Vorvakuums zunächst die Entfernung noch jeglicher Reste des am W-Draht mit anhaftenden Lösungsmittels und nach Überführung durch Anlegen einer Beschleunigungsspannung (8 kV) die Vermessung der nun ionisierten Probe. Die Signalintensitäten der generierten Analytionen konnten mithilfe eines voreingestellten Acetonsignals detektiert werden.

Die hochaufgelösten **MALDI-TOF-Massenspektren**^[152-154] konnten am MPI-P (Mainz) mittels eines kommerziellen REFLEX-TOF Massenspektrometer (Bruker Daltonik GmbH, Bremen), ausgestattet mit einem 337 nm Stickstoff-Laser, welcher bei einer Pulsfrequenz von 3 Hz betrieben wurde, aufgenommen werden. Die Ionen wurden mit gepulster Ionenextraktion (engl. *Pulsed Ion Extraction*, PIE - entwickelt von der Firma Bruker) nach einer Verzögerung von 50 ns durch eine Spannung von 28.5 kV beschleunigt. Der Analysator wurde im Reflectron-Modus (hochauflösend) betrieben, die generierten Ionen mit einem Mikrokanalplattendetektor detektiert. Zur Kalibrierung des Massenspektrometers fand jeweils ein PS-Standard geeigneter Molekülmasse Verwendung. Die Probenvorbereitung der aufgenommenen hochaufgelösten Massenspektren (engl. *high resolution mass spectrometry*, HRMS) erfolgte entweder durch Mischen des Analyten mit einer geeigneten Matrix (hier: z.B. Dithranol, α -CHCA) im Verhältnis von 1:1000 in THF (als Flüssig-MALDI-TOF-Variante)

oder durch Mischen des Analyten mit einer geeigneten Matrix (hier: z.B. Dithranol, TCNQ) unter Zugabe von NaI/KI (begünstigt Kationisierung/Flugfähigkeit des Analyten/generierter Ionen) in einem Verhältnis von 1:1000:0.1 (als Feststoff-MALDI-TOF-Variante).

c) Elementaranalyse (EA)

Die elementare Zusammensetzung der synthetisierten Verbindungen wurde hauptsächlich hinsichtlich ihres Gehaltes an Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H), Stickstoff (N) sowie falls vorhanden Schwefel (S) mittels eines Elementaranalysators des Typs CHNS 932 der Firma Leco Corporation untersucht. Die CHNS-Bestimmung aller Substanzen erfolgte in dreifacher Ausführung sowie in einem trockenen, bzgl. aller Feststoffe feinpulverisierten Zustand. Die Angabe aller Analyseergebnisse basiert auf einer Mittelung aller dreifach bestimmten Analysewerte der jeweilig untersuchten Substanz.

d) FTIR-Spektroskopie^[155, 156]

Alle Infrarot (IR)-Spektren wurden bei RT und jeweils 256 Scans (= Messdurchläufen) mit einem Bruker Vector 22 FT (Fourier-Transformations)-IR-Spektrometer aufgenommen. Für die Herstellung der 13mm-KBr-Presslinge fand eine hydraulische Pumpe sowie zugehöriges Presswerkzeug der Firma Perkin-Elmer Verwendung. Während der Messung wurde der KBr-Pressling dauerhaft mit einem trockenen Luftstrom gespült, um einem Luftfeuchtigkeitseinfluss, der bei der Probenaufnahme stören könnte, entgegenzuwirken. Für die Probenpräparation (~1.5 mg Analyt pro 150 mg KBr) stand ausschließlich wasserfreies KBr zur Verfügung, welches dauerhaft bei 60°C/0 mbar im Vakuumtrockenschrank VTR 5022 des deutschen Technologiekonzerns Heraeus aufbewahrt wurde. Die Auswertung der aufgenommenen FTIR-Spektren erfolgte u.a. unter Berücksichtigung der exzellenten Studie von Rintoul et al., 2008.^[157]

e) Schmelzpunktbestimmung

Die Messung aller ermittelten Schmelzpunkte der synthetisierten Substanzen erfolgte am MPI-P (Mainz) mit dem vollautomatischen Schmelzpunktgerät Büchi Melting Point B-545 (BÜCHI Labortechnik GmbH, Essen). Alle Schmelzpunkte sind dreifach bestimmt, jeweils unkorrigiert abgelesen, quadratisch gemittelt und die resultierenden Werte in den entsprechenden Charakterisierungsportfolios (s. Anh. H ff.) mit angegebenen worden.

f) ESR-Spektroskopie^[104, 116]

Alle in der vorliegenden Arbeit aufgenommenen **Continuous Wave (CW) -Elektronenspinresonanz (ESR)-Spektren** wurden mit dem MiniScope MS400 CW-ESR-Spektrometer (X-Band, MW-Frequenz: ~9.4 GHz) der Firma Mägnettech (Berlin) gemessen, welches standardmäßig mit einem rechteckigen MW-Resonator ausgerüstet war. Unter Verwendung des Temperaturkontrollers TC-H03

(Magnettech, Berlin) konnte die Temperatur während allen Messungen auf einem konstanten Wert gehalten werden. Somit war eine elektronische Temperaturregelung auf 0.1°C im Bereich von -170°C bis 200°C möglich. Die exakte Mikrowellen (MW)-Frequenz der jeweiligen Messungen konnte mittels eines Frequenzzählers (Racal-Dana 2101) bestimmt werden. Auf eine präzise Bestimmung der g-Tensorwerte, d.h. Bestimmung des simplen Fingerabdrucks aller synthetisierten Radikale, mittels einer Tieftemperatur W-Band-Messung der spinmarkierten Betablockerderivate ($\beta\text{BD-SLs}$), was vor allem die Simulation der aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C) erheblich erleichtert hätte, als auch phenolbasierten Spinlabel (SL) bzw. Spinsonden (SS) musste aufgrund längerer unplanmäßiger Reparaturarbeiten des gruppeninternen W-Bandspektrometers vorerst verzichtet werden, sollte aber ergänzend z.B. im Rahmen einer Bachelor-/Masterarbeit nachgeholt werden. Daher fanden als Startwerte für die Simulationen der experimentell aufgenommenen $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Spektren (s. Anh. C, Abb. A1 ff.) die g-Werte von 4-Hydroxy-TEMPO ($g_{xx} = 2.0095$, $g_{yy} = 2.0064$ und $g_{zz} = 2.0027$) Verwendung.^[158] Alle weiteren angegebenen ESR-Parameter (s. z.B. Anh. D) konnten ebenfalls durch eine Simulation der experimentellen CW-ESR-Spektren in EasySpin,^[123] basierend auf dem Programm von Schneider und Freed,^[124] unter zur Hilfenahme der Software Matlab 2014a des Unternehmens, The MathWorks, Inc., ermittelt werden. Bzgl. der Probenpräparation durchgeführter CW-ESR-Messungen wurden Kapillaren, sog. Mikropipetten ($\varnothing = 1.5$ mm, Blaubrand[®] intraMark, max. FV: 50 μl), der Firma Brand GmbH + Co. KG als Probenröhrchen verwendet, welche jeweils mittels Critoseal[®] (Leica Microsystems) versiegelt werden konnten. Das B-Feld wurde mit 336 mT bei einer MW-Frequenz von ~ 9.416 GHz, die *Sweep*-Weite mit 11.90 mT und *Sweep-Zeit*³ mit 60 s so eingestellt, dass einerseits der für die Messungen benötigte Spektralbereich von grob 331 mT bis 341 mT abgedeckt werden konnte, sowie andererseits die Scangeschwindigkeit pro Messdurchlauf (Scan) das aufgenommene Spektrum nicht verzerrte. Die Anzahl der Scans wurde so gewählt, dass ein vernünftiger Kompromiss aus Messzeit und Signal-Rausch-Verhältnis⁴ (SNR) zustande kam, die Signalverstärkung (engl. *Gain*) bei konstant gehaltener MW-Abschwächung von 25 dB für jede Messung so angepasst, dass das erhaltene CW-ESR-Signal deutlich zu erkennen war.

Alle **Doppel-Elektron-Elektron-Resonanz-(DEER)-Experimente** wurden mittels eines Bruker Elexsys 580 Puls-ESR-Spektrometers (X-Band), ausgestattet mit einem Bruker Flexline Split-Ringresonator (SRR) des Typs ER4118X_MS3, bei einer X-Band-Frequenz zwischen 9.2 GHz bis 9.4 GHz durchgeführt. Zur Bestimmung der probenindividuellen dipolaren Zeitentwicklungsdaten konnte sich der 4-Puls-DEER-Sequenz ($\pi/2(\nu_{\text{obs}}) - \tau_1 - \pi(\nu_{\text{obs}}) - (\tau_1 + t)(\nu_{\text{pump}}) - (\tau_2 - t) - \pi(\nu_{\text{obs}}) - \tau_2 - \text{echo}$) bedient werden.^[134, 136] Dabei wurde die dipolare Entwicklungszeit t variiert, wobei τ_1 und τ_2 konstant gehalten werden. Die Protonenmodulation wurde durch Addition von acht Zeitspuren der Variablen τ_1 gemittelt, beginnend mit $\tau_{1,0} = 200$ ns und inkrementierend um $\Delta \tau_1 = 8$ ns.^[159] Der Resonator wurde auf $Q \approx 100$ überkoppelt. Die Pumpfrequenz (ν_{pump}) wurde auf das Maximum des erhaltenen ESR-

³ Bei der *Sweep-Zeit* handelt es sich um die Durchlaufzeit, die für einen Messdurchlauf (Scan) benötigt wird, bei der *Sweep*-Weite um die spektrale Breite.

⁴ Man beachte, dass sich das SNR mit der Quadratwurzel der Anzahl wiederholter Scans deutlich verbessert.

Spektrums eingestellt. Die Beobachterfrequenz (ν_{obs}) konnte mit +61.6 MHz auf ν_{pump} angepasst werden, sodass diese mit dem lokalen Maximum des Tieffeldes des Nitroxidspektrums überlappte. Die Beobachter-Pulsängen beliefen sich jeweils bzgl. beider Pulsintervalle, $\pi/2$ und π , auf 32 ns, die Pumppulslänge betrug 12 ns. Die Regulierung der Messtemperatur auf 50K erfolgte mittels eines *closed cycle* Kryostaten des Typs ARS AF204. Die DEER-Rohdaten der aufgenommenen Zeitdomäne wurden mithilfe des Programmpakets DeerAnalysis2013 verarbeitet.^[139] Intermolekulare Beiträge konnten durch Division durch einen exponentiellen Zerfall mit einer fraktalen Dimension von $d = 3.5$ entfernt werden. Wie frühere Studien schon offenbarten, resultiert die Abweichung von $d = 3.0$ aus den ausgeschlossenen Volumeneffekten, die mit der Dimension des Proteins (HSA) korrelieren.^[129] Nach Normalisierung der resultierenden DEER-Zeitspuren zu $t = 0$, konnten die Abstandsverteilungen unter Verwendung der Tikhonov-Regulierung extrahiert werden. Bezüglich der Probenpräparation wurden *no name* Quarzkapillaren ($\varnothing = 3$ mm) verwendet. Diese konnten, nach mildem Einfrierprozess der jeweiligen glycerinhaltigen (20-Vol%) spinmarkierten Probe (~ 100 μl) im 2-Methylbutan-Bad unter Verwendung von flüssigem Stickstoff, ebenfalls mittels Critoseal[®] (Leica Microsystems) versiegelt werden.

g) Analytische/Präparative Dünnschichtchromatographie (DC)

Zur Bestimmung der ermittelten R_f -Werte (s. Charakterisierungsportfolios, Anh. H ff.) mittels Dünnschichtchromatographie (DC, engl. *Thin layer chromatography*, TLC) wurden im analytischen Maßstab mit 0.2 mm Kieselgel und Fluoreszenzindikator beschichtete Aluminium-Fertigfolien (ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄) der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG verwendet. Die präparative Aufreinigung synthetisierter Rohprodukte konnte mit 2 mm Kieselgel und Fluoreszenzindikator beschichteten Glasplatten (SIL-G 200 UV₂₅₄) im Maßstab 20 x 20 cm des gleichen Herstellers getätigt werden. Die Detektion der synthetisierten Verbindungen erfolgte anhand der Eigenfärbung, durch Fluoreszenzlöschung bei kurzwelligem UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) sowie durch Eigenfluoreszenz bei langwelligem UV-Licht ($\lambda = 366$ nm).

h) Präparative Säulenchromatographie

Für die säulenchromatographische Aufreinigung der Syntheseprodukte wurde als stationäre Phase Kieselgel 60, d.h. Silikagel mit einem mittleren Porendurchmesser von 60 Å, der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG mit einer Korngröße von 0.063 - 0.2 mm verwendet.

4. Synthesekonzepte und –strategien

4.1 Allgemeines

Im Rahmen dieses Kapitels werden anhand eines kompakten Portfolios alle Synthesekonzepte und -strategien aller in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen (phenolbasierte Spinsonden (SS, s. Kap. 4.3.2 ff., s. u.a. Anh. B) und Spinlabel (SL, s. Kap. 4.3.11, s. u.a. Anh. B), Betablockerderivate (βBDs, s. Kap. 4.5.2 ff., s. u.a. Anh. A) und deren gespinlabelten Derivate (βBD-SLs, s. 4.5.3 ff., s. u.a. Anh. A)) bzw. aller benötigten und/oder kommerziell nicht erwerblichen Ausgangsverbindungen (Phenolderivate (PDs, s. Kap. 4.3 ff., s. u.a. Anh. B), Reagenzien (s. Kap. 4.2 ff.), Kompositmaterialien (s. Kap. 4.4.2 ff.)) umfassend dargestellt. Generell sei darauf hingewiesen, dass bei den angegebenen Reaktionsbeschreibungen primär nur die wesentlichen Abläufe sowie die Art der Aufreinigung in detaillierter Form beleuchtet wurden. Ergänzende Informationen (z.B. eine ausführliche Charakterisierung der Endprodukte (NMR, IR, EA, MS, etc.), Verwendung von Lösungsmittelgemischen (R_f -Werte) für die säulenchromatographische Aufreinigung der Rohprodukte, ...) sind dem Anhang zu entnehmen (s. Anh. H ff.). Bezüglich aller SS- und SL-Synthesen wurden stets trockene Lösungsmittel eingesetzt. Bei allen visualisierten Synthesestrategien (s. Kap. 4.3.2, Abb. 17 ff.) wurden lediglich die FGs (funktionellen Gruppen) mit R^x , wobei R die Art der FG und x (= 2, 3, 4, 5, 6) jeweils die genaue Position der FG am jeweiligen Phenylrückgrat synthetisierter Verbindungen (s. u.a. Anh. A u. Anh. B) beziffert, angegeben, bei denen obligatorisch ein Proton durch eine jeweilige FG (z.B. SS-1*: $R^4 = CF_3$, s. Anh. B) substituiert werden musste. D.h. bei allen in diesem Kapitel illustrierten Synthesestrategien (s. Kap. 4.3.2, Abb. 17 ff.) handelt es sich bei den nicht benannten R^x ($x = 2, 3, 4, 5, 6$) um reine Protonenmodifikationen (s. u.a. Anh. A und Anh. B), z.B. SS-1*: $R^{2,3,5,6} = H$ (s. Kap. 4.3.2, Abb. 17).

4.2 Synthese eines *s*-triazin-basierten Iodierungsreagenzes und dessen Vorstufe

4.2.1 Motivation

Zwecks der vereinfachten Darstellung schwerzugänglicher Iodverbindungen, wie u.a. in Kap. 4.3.3 und Kap. 4.5.6 ff. beschrieben, entschied man sich für die Synthese von N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)iod(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorosphat (FIC*17*). Die Darstellung von FIC*17* (s. Kap. 4.2.2, Abb. 1) erfolgte in Anlehnung an das bereits literaturbekannte Iodierungsreagenz, Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)hexafluorosphat.^[160] Klarer Vorteil von FIC*17* ist, dass sich der Reagenzverbrauch gegenüber Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I)hexafluorosphat um 2/3 reduziert, da, anstatt einer, zeitgleich drei aktivierte I^+ -Spezies pro eingesetztem Mol des Iodierungsreagenzes zur Verfügung stehen.

4.2.2 Synthesestrategie

Synthese von N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)silber(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorophosphat.

10.2 g (0.06 mol, 3 eq.) Silbernitrat und 11.1 g Kaliumhexafluorophosphat (~0.06 mol, 3 eq.) wurden in ~200 ml absolutem EtOH unter stetigem Rühren bei RT gelöst. Zu dieser Lösung erfolgte eine langsame, simultane Zutropfung des in jeweils ~80 ml absolutem EtOH gelösten 2,4,6-Triphenyl-*s*-triazin (6.2 g, 0.02 mol, 1 eq.) und 2,4,6-Collidin (8 ml, 0.06 mol, 3 eq.) über einen Zeitraum von etwa 15 min und das Nachrühren der exothermen Reaktionsmischung für 1 h bei RT. Der ausgefallene Feststoff wurde mittels Büchnertrichter abgesaugt, mit reichlich H_2O_{dd} nachgewaschen und für 24 h gefriergetrocknet. Übrig blieben 27.2 g (0.019 mol, 95%) N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)silber(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorophosphat als farbloser, kristalliner Feststoff.

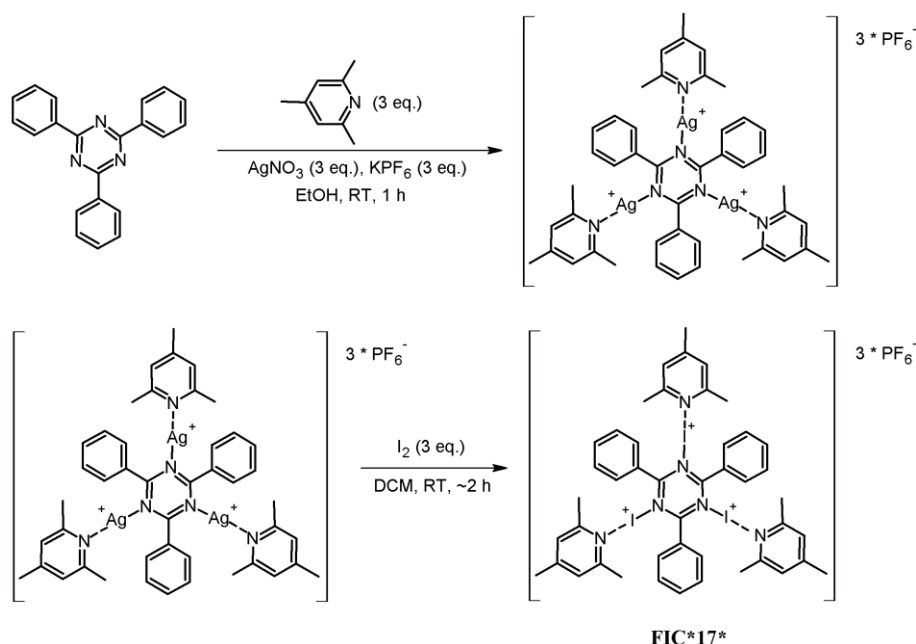


Abb. 15. Synthesestrategie zur Darstellung des *s*-triazin-basierten Iodierungsreagenzes N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)-iod(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorophosphat (FIC*17*) und dessen Vorstufe N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)silber(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorophosphat.

Synthese von N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)iod(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorophosphat (FIC*17*).

Unter Inertgasbedingungen wurden 27.2 g (0.019 mol, 1 eq.) N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)silber(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorophosphat in 200 ml trockenem DCM bei RT suspendiert und anschließend unter kräftigem Rühren 14.5g (~0.057 mol, 3 eq.) Iod hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde solange (etwa 2 h) gerührt, bis das Iod komplett verbraucht war. Das ausgefallene Silberiodid konnte mittels Büchnertrichter abgesaugt und mit 50 ml trockenem DCM nachgewaschen werden. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 30°C bis zur Trockene eingengt und der zurückgebliebene Feststoff für 24 h in der Dunkelheit gefriergetrocknet. Somit konnten 25.3 g (0.017 mol, 89%) FIC*17* als gelbbrauner Feststoff isoliert werden.

4.3 Synthese phenolbasierter Spinsonden (SS) und Spinlabel (SL) unterschiedlicher Funktionalität am Phenylrückgrat

4.3.1 Motivation

Bezugnehmend auf Kap. 1 sowie zur Erweiterung des gruppeninternen Portfolios an Spinsonden (SS) und Spinlabeln (SLs) wurden im Rahmen dieser Arbeit (s. Kap. 4.3.2 ff.) sowohl 59 chemisch verwandte, phenolbasierte SS zur ESR-spezifischen Untersuchung supramolekularer Systeme (s. Abb. 16a) als auch 4 ebenfalls phenolbasierte SLs zur möglichen Anbindung via „Klick-Chemie“ an solche Systeme (z.B. Polymere, Peptide, Proteine, etc.) hergestellt.

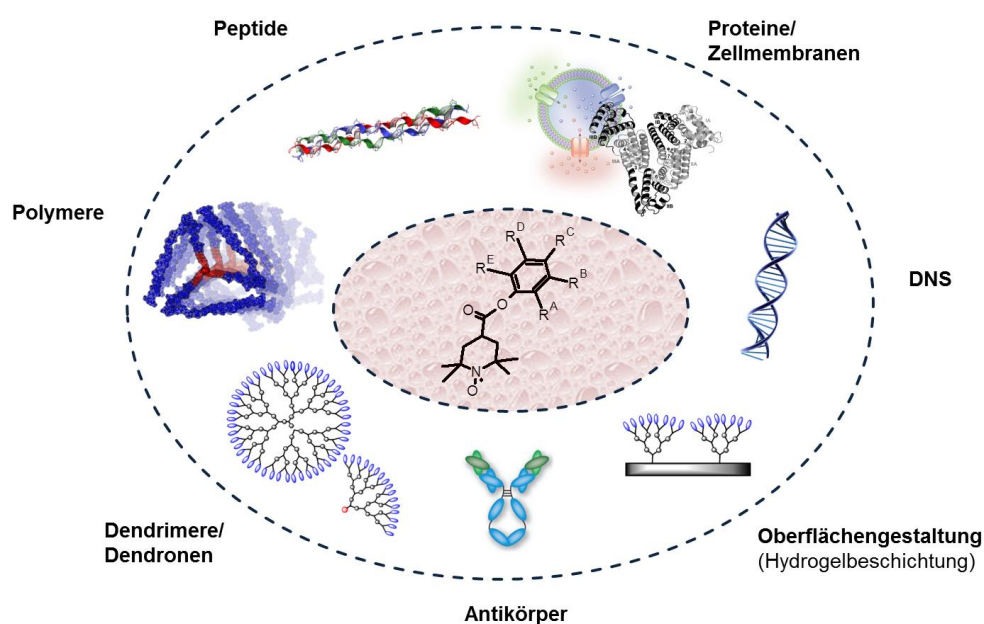


Abb. 16a. Übersicht denkbarer ESR-spezifischer Wirt-Gast-Wechselwirkungen zwischen den im Zuge dieser Arbeit synthetisierten, phenolbasierten SS (s. Kap. 4.3.2 ff.) und einigen möglichen supramolekularen Systemen.

So lässt sich gemäß Abb. 16b, z.B. ausgehend von SL-2 (s. Kap. 4.3.11, Abb. 18), dessen Nitrilgruppe mit einer frei am Modellpeptid befindlichen Azidgruppe metallkatalysiert (z.B. ZnCl_2) zum Tetrazol,^[161, 162] SL-3 mithilfe einer Aminogruppe durch Eliminierung von p-Nitrophenol zum Amid,^[163] die sich an SL-1 befindliche Aldehydgruppe mit einem primären Amin zum Imin und die sich an SL-4 befindliche Isothiocyanatgruppe mit einem Thiol zum Dithiocarbamat umsetzen.^[164-167] Aufgrund der chemische Verwandtschaft aller synthetisierten SS sowie deren großen Vielfalt unterschiedlicher/gleicher Funktionalitäten (z.B. -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -OCH₃, -SCH₃ etc.) mit oder ohne Positionswechsel am Phenylrückgrat (z.B. in p-, o-, m-Position), lässt sich ESR-spezifisch die Art/Stärke der SS-Wechselwirkung des gerade betrachteten supramolekularen Systems (präzisions- bzw. positionsabhängig!) durch direkten Vergleich verschieden gewählter/modifizierter SS eindeutig bestimmen. Bei kommerziell erhältlichen SS ist solch eine Bandbreite chemisch

verwandter, verschieden modifizierter und damit direkt untereinander vergleichbarer stabiler, spinmarkierter Verbindungen nicht gegeben, sodass zuweilen lediglich eine Grobbestimmung bzgl. der Art der SS-Wechselwirkung (z.B. hydrophob, hydrophil, elektrostatisch, etc.) mit dem jeweilig untersuchten supramolekularen System möglich war. Eine quantitative Feinbestimmung, z.B. welche funktionelle Gruppe (z.B. -Br, -I, etc.) in welcher Position (hier: am Phenylrückgrat (in o-, m- oder p-Position) des SS) maßgeblichen Einfluss auf die Stärke der gewünschten zu untersuchenden Wechselwirkung supramolekularer Systeme hat, lässt sich fortan zusätzlich anhand der synthetisierten „Toolbox“ phenolbasierter SS (s. Kap. 4.3.2 ff.) praktizieren.

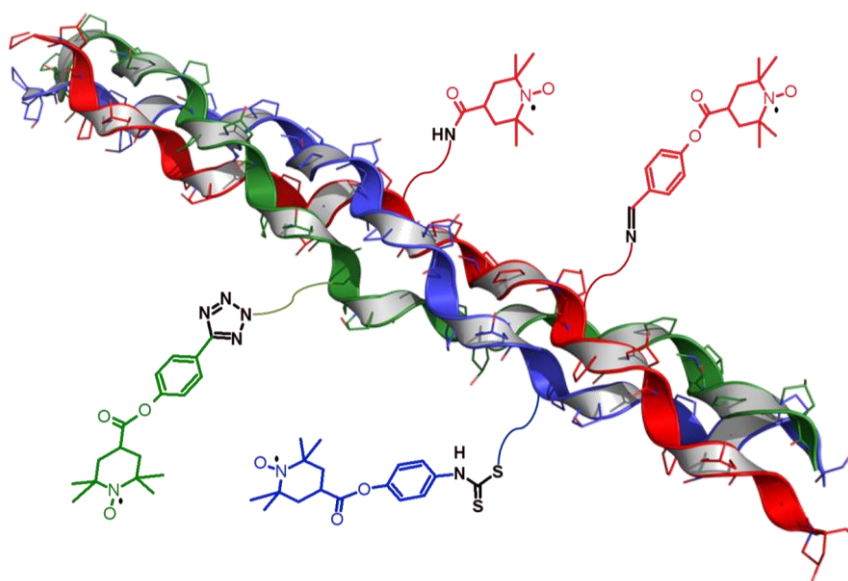


Abb. 16b. Vier mögliche Produktmuster, der hier jeweils beispielhaft via „Klick-Chemie“ an ein Modellpeptid gebundenen phenolbasierten hydrophilen SLs, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-formylphenyl]ester (SL-1 (rot), Umwandlung zum Imin), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-cyanphenyl]ester (SL-2 (grün), Umwandlung zum Tetrazol), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure [4-nitrophenyl]ester (SL-3 (rot), Umwandlung zum Amid) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-isothiocyanatphenyl]ester (SL-4 (blau), Umwandlung zum Dithiocarbamat) (vgl. Kap. 4.3.11, Abb. 18 und Anh. B).

4.3.2 Synthesestrategie mono-, di- und trifluorierter SS

Synthese von SS-1, SS-1*, SS-2 und SS-3 (Strategie A und A'). Unter Inertgasbedingungen wurden 0.70 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-1, PD-2 oder PD-3), 154.2 mg/143.4 mg (0.77 mmol, 1.1 eq.) 4-Carboxy-TEMPO/3-Carboxy-PROXYL und 17.1 mg (0.14 mmol, 0.2 eq.) DMAP in 40 ml trockenem 2-MeTHF unter stetigem Rühren bei RT gelöst. Die entstandene Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und 201.3 mg (1.05 mmol, 1.5 eq.) EDC·HCl portionsweise zugegeben. Nachdem 1 h bei 0°C und weitere 3 h bei RT gerührt worden war, wurde nach entsprechender Reaktionskontrolle (DC) die Reaktionslösung filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 2 ml eingengt, mit ~50 ml DCM versetzt und dreimal mit 25 ml H₂O_{dd} extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer erneut eingengt. Nach säulenchromatographischer

Aufreinigung des Rohproduktes, wurde das jeweilige Produkt (SS-1, SS-1*, SS-2 oder SS-3) nochmals aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 210.2 mg (0.61 mmol, 87%) SS-1 als oranger, 208.1 mg (0.63 mmol, 90%) SS-1* als intensiv gelber, 209.0 mg (0.58 mmol, 83%) SS-2 als hellroter und 222.3 mg (0.59 mmol, 84%) SS-3 als intensiv oranger, kristalliner Feststoff ausfiel.

Synthese von SS-4, SS-5, SS-6, SS-7, SS-8 und SS-9 (Strategie B). Unter Inertgasbedingungen wurden 0.70 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-4, PD-5, ..., PD-9), 154.2 mg (0.77 mmol, 1.1 eq.) 4-Carboxy-TEMPO und 17.1 mg (0.14 mmol, 0.2 eq.) DMAP in 35 ml trockenem DCM unter stetigem Rühren bei RT gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C abgekühlt und ebenfalls in 2 ml trockenem DCM gelöstes DIC (135.5 µl, 0.875 mmol, 1.25 eq.) langsam zutropft. Anschließend musste für 1 h bei 0°C und weitere 4 h bei RT gerührt werden.

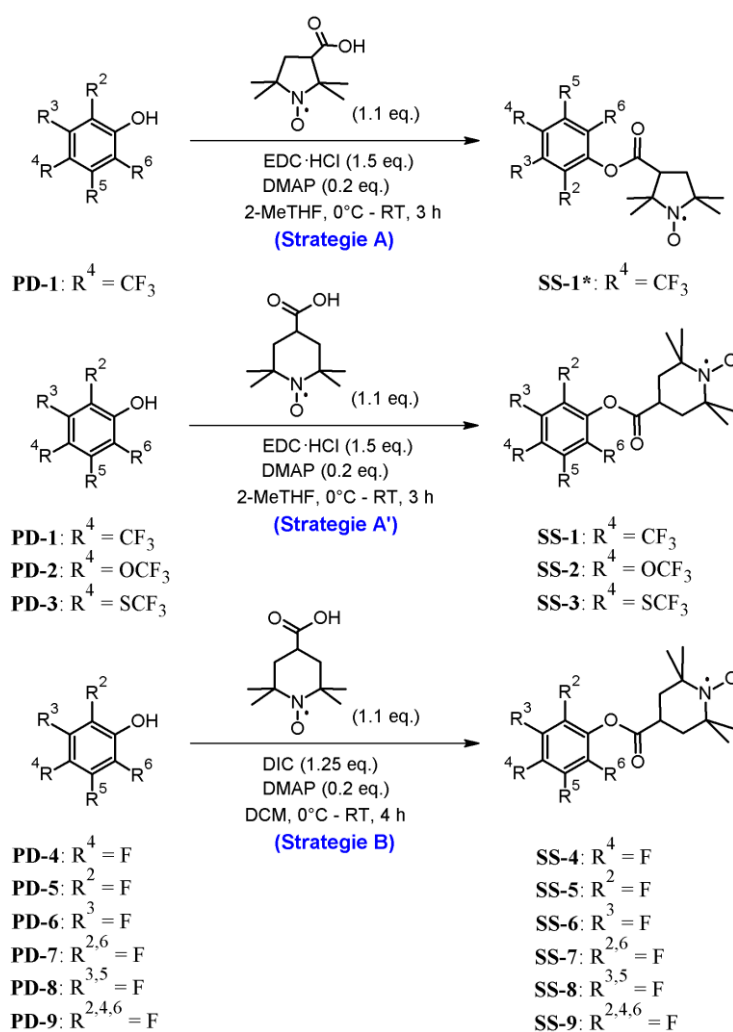


Abb. 17. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und trifluorierter SS.

Nach entsprechender Reaktionskontrolle (DC) erfolgte die Filtrierung der Reaktionslösung, das Filtrat mit ~50 ml DCM versetzt und die verdünnte organische Lösung sechsmal mit ~50 ml H₂O_{dd} extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohproduktes, musste das jeweilige Produkt (SS-

4, SS-5, ..., SS-9) nochmal aus n-Hexan umkristallisiert werden. Dabei manifestierte sich SS-4 (176.6 mg, 0.60 mmol, 86%) als orange bis rötlich glänzender, kristalliner Feststoff, SS-5 (173.6 mg, 0.59 mmol, 84%) als helloranger, kristalliner Feststoff, SS-6 (170.7 mg, 0.58 mmol, 83%) als oranger, kristalliner Feststoff, SS-7 (171.8 mg, 0.55 mmol, 79%) als helloranger glänzender, kristalliner Feststoff, SS-8 (174.9 mg, 0.56 mmol, 80%) und SS-9 (188.3 mg, 0.57 mmol, 81%) als oranger, kristalliner Feststoff.

4.3.3 Synthesestrategie mono-, di- und triiodierter SS

Synthese von SS-10, SS-11, SS-12 und SS-14 (Strategie A). Unter Inertgasbedingungen wurden 0.80 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-10, PD-11, PD-12 oder PD-14), 160.2 mg (0.80 mmol, 1 eq.) 4-Carboxy-TEMPO und 9.8 mg (~0.08 mmol, 0.1 eq.) DMAP in 30 ml trockenem DCM unter stetigem Rühren bei RT gelöst. Die entstandene orange Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und ebenfalls in 2.5 ml trockenem DCM gelöstes DCC (206.3 mg, 1 mmol, 1.25 eq.) langsam zugetropft. Danach wurde für 2 h bei 0°C und weitere 24 h bei RT gerührt. Nach entsprechender Reaktionskontrolle (DC) wurde die Reaktionslösung durch Filtration von ausgefallenen DCU befreit und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 4 ml eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohproduktes, musste das jeweilige Produkt (SS-10, SS-11, SS-12 oder SS-14) nochmal aus n-Hexan umkristallisiert werden. Gemäß dieser Prozedur wurde SS-10 (269.5 mg, 0.67 mmol, 84%) als rot bis orange glänzender, kristalliner Feststoff, SS-11 (257.4 mg, 0.64 mmol, 80%) als hellroter, kristalliner Feststoff, SS-12 (261.5 mg, 0.65 mmol, 81%) als orange bis rot glänzender, kristalliner Feststoff und SS-14 (332.7 mg, 0.63 mmol, 79%) als orange glänzender, kristalliner Feststoff gewonnen. Die Synthesestrategien bzgl. des zeitweilig nicht kommerziell verfügbaren Phenolderivates, PD-14, wurden fortlaufend beschrieben und sind in Abb. 19 kompaktiert zusammengefasst worden.

Synthese von SS-13, SS-15 und SS-16 (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung dieser drei SS erfolgte nach gleicher Manier, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie B angegeben. Als Ausgangspunkt aller Berechnungen wurden 0.30 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-13, PD-15, PD-16) eingesetzt. Letztlich lag SS-13 (121.5 mg, 0.23 mmol, 77%) als dunkeloranger, SS-15 (143.9 mg, 0.22 mmol, 73%) als oranger und SS-16 (150.1 mg, 0.22 mmol, 73%) als helloranger, kristalliner Feststoff vor. Die Synthesestrategien bzgl. der derzeit nicht kommerziell verfügbaren Phenolderivate, PD-13 und PD-16, wurden fortlaufend beschrieben und sind in Abb. 19 und Abb. 20 kompaktiert zusammengefasst worden.

Synthese von SS-13, SS-15 und SS-16 (Strategie C). Die Synthese/Aufreinigung dieser drei SS erfolgte nach gleicher Prozedur, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie A, Strategie A' zugrunde gelegt. Als Bezugspunkt aller Berechnungen dienen 0.30 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-13, PD-15, PD-16). Finalisierend konnte SS-13 (126.7 mg, 0.24 mmol, 80%) als dunkeloranger, SS-15 (147.2 mg, 0.225 mmol, 75%) als oranger und SS-16 (153.5 mg, 0.225 mmol, 75%) als helloranger,

kristalliner Feststoff gewonnen werden. Bezüglich der Darstellung von PD-13 und PD-16 sei an dieser Stelle ebenfalls auf Abb. 19-20 verwiesen.

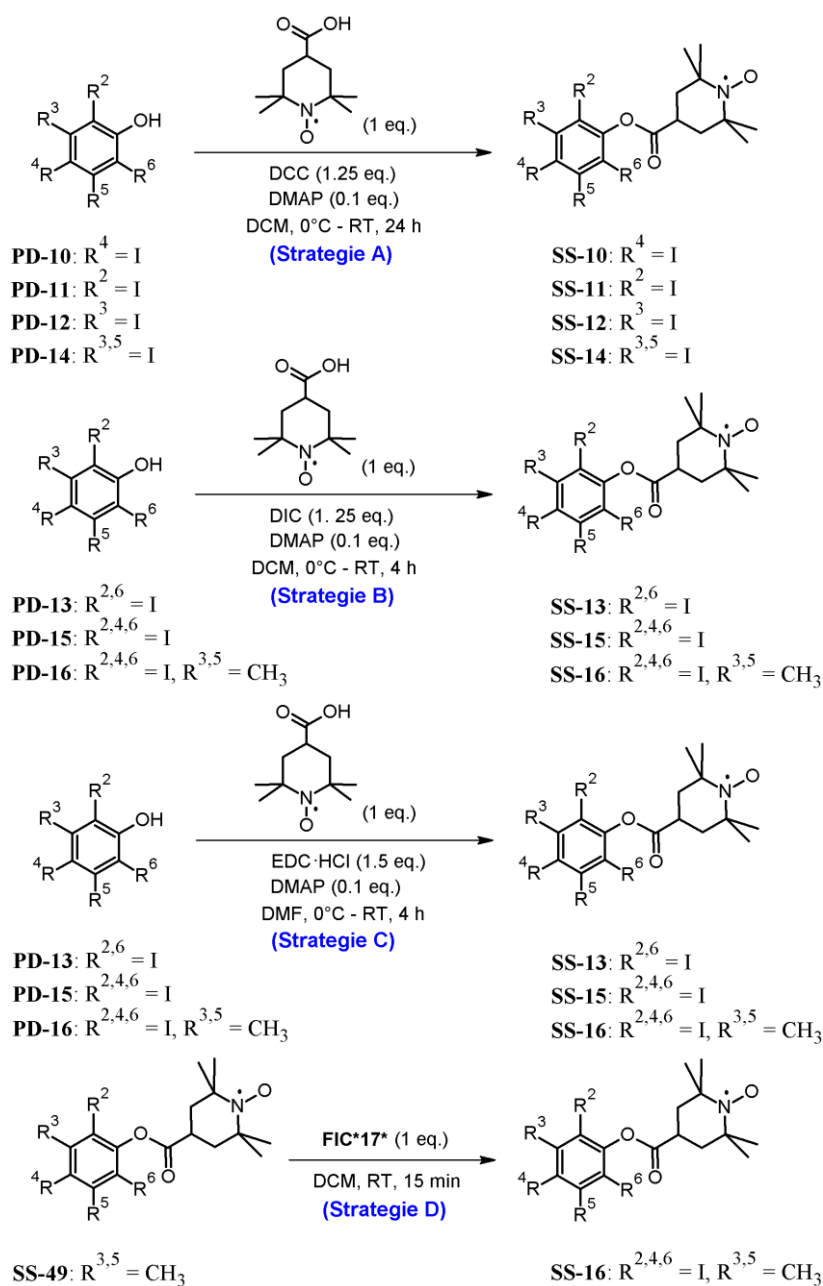


Abb. 18. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und triiodierter SS.

Synthese von SS-16 (Strategie D). Die Synthese/Aufreinigung von SS-16 erfolgte nach gleicher Fassung, wie in Kap. 4.3.3, Abb. 20 beschrieben. Als Basis für alle Berechnungen fanden 91.3 mg (0.30 mmol, 1 eq.) SS-49 Verwendung. Die Ausbeute von SS-16, ein hellorangefarbener, kristalliner Feststoff, betrug 197.8 mg (0.29 mmol, 97%).

Synthese von PD-14 (Strategie B).^[168-172] Die Synthese der ersten zwei Stufen ausgehend von 2,6-Diod-4-nitroanilin (10 g, 25.65 mmol, 1 eq.) erfolgte gemäß angegebener Literatur,^[168] wobei die Reaktionsbedingungen leicht modifiziert wurden (s. Abb. 19). Dabei wurde nach der ersten Stufe 9.04

g (24.37 mmol, ~95%) 3,5-Diodnitrobenzol, nach der zweiten Stufe 5.55 g (16.08 mmol, ~67%) 3,5-Diodanilin erhalten. Zur Synthese von 3,5-Diodanilin wurden 9 g (24.01 mmol, 1 eq.) 3,5-Diodnitrobenzol eingesetzt. Zur Darstellung von 3,5-Diodphenol (PD-14) wurden 5.5 g (15.95 mmol, 1 eq.) 3,5-Diodanilin in ~20 ml konz. H_2SO_4 unter stetigem Rühren bei RT gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde zunächst eine ebenfalls auf 0°C abgekühlte und in 5 ml konz. H_2SO_4 gelöste Natriumnitrit-Lösung (1.21 g, 17.55 mmol, 1.1 eq.) und im direkten Anschluss ~15 ml 85% H_3PO_4 (w/v) langsam zugetropft. Während dieser Vorgänge wurde darauf geachtet, dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 5°C anstieg.

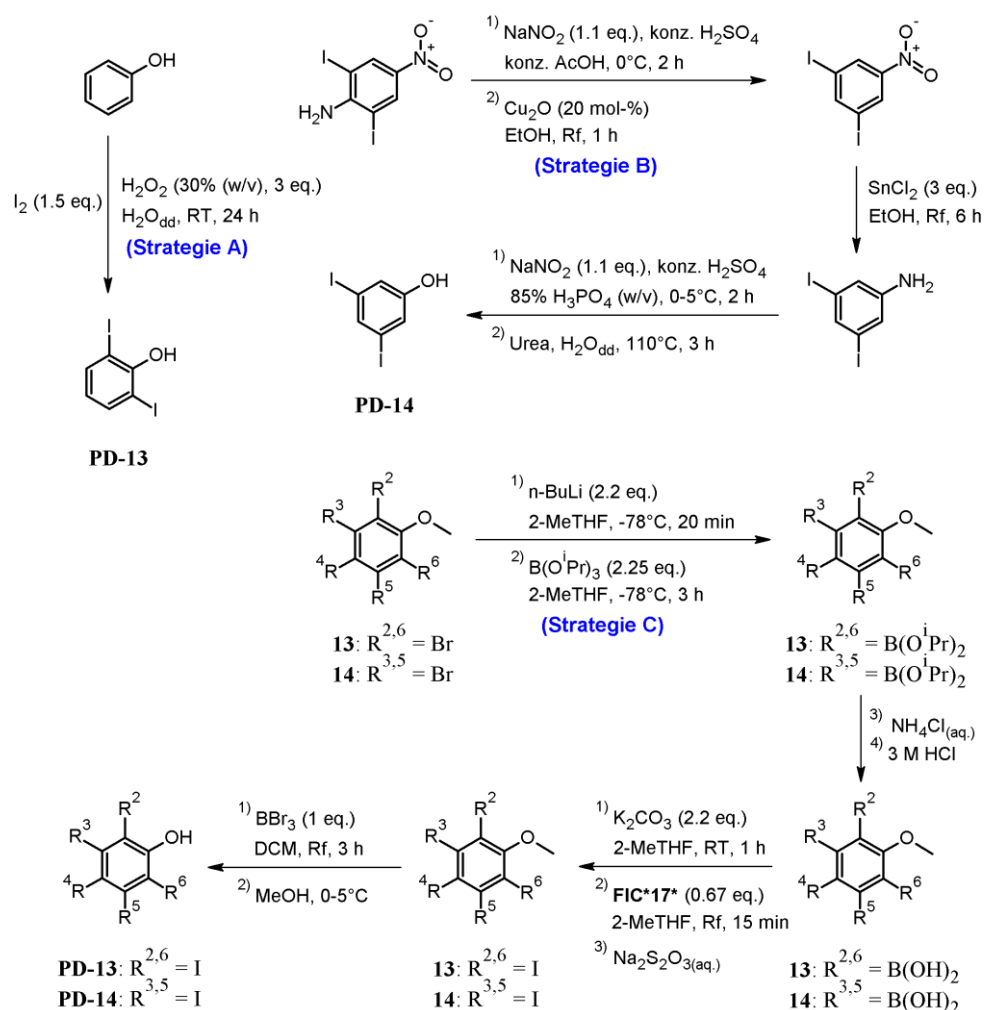


Abb. 19. Synthesestrategien zur Darstellung von 2,6-Diiod- (PD-13) und 3,5-Diiodphenol (PD-14).

Die reaktive Mischung wurde für 2 h bei $0\text{--}5^\circ\text{C}$ gerührt, danach in Eiswasser (400 g Eis, 250 ml $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$) gegossen und solange Harnstoff (zur Vernichtung überschüssiger HNO_2) portionsweise zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Danach wurde die wässrige Diazoniumsalzlösung für 3 h auf 110°C erhitzt, filtriert und das heiße Filtrat im Eisbad abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde mittels Büchnertrichter filtriert, mit ~100 ml kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ nachgewaschen und für 24 h gefriergetrocknet. Auf diese Weise wurde PD-14 (4.2 g, 12.14 mmol,

76%) als leicht gelblicher, kristalliner Feststoff erhalten.

Synthese von PD-13 (Strategie A).^[173-178] Die Synthese von 2,6-Diiodphenol (PD-13) erfolgte gemäß angegebener Literatur^[173], wobei insgesamt 5 g (53.13 mmol, 1 eq.) Phenol umgesetzt wurden. Resultierend konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung PD-13 (15.4 g, 44.52 mmol, 84%) als leicht gelblicher, kristalliner Feststoff isoliert werden.

Synthese von PD-13,^[168-172] **und PD-14 (Strategie C).**^[173-178] Unter Inertgasbedingungen wurden 18.8 mmol (1 eq.) des jeweiligen dibromierten Anisolderivates (13 oder 14) in ~100 ml trockenem 2-MeTHF unter stetigem Rühren bei RT gelöst und mittels einer Aceton/Trockeneis-Kältemischung auf -78°C abgekühlt. Daraufhin wurden 20.7 ml (41.4 mmol, ~2.2 eq.) 2.0 M n-Butyllithiumlösung in n-Pentan langsam zugetropft, die Reaktionslösung weitere 20 min bei -78°C gerührt und anschließend mit 9.8 ml (~42.3 mmol, 2.25 eq.) Triisopropylborat versetzt. Nach weiteren 3 h bei -78°C, wurde die Kältemischung entfernt und die reaktive Mischung noch für weitere 30 min nachgerührt. Nach Quenching mittels einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung (~80 ml), wurde 2-MeTHF unter reduziertem Druck vorsichtig entfernt und die resultierende wässrige Phase mit 3 M HCl angesäuert. Nach viermaliger Extraktion der wässrigen Phase mit ~60 ml DCM, musste die kombinierte organische Phase noch zweimal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer unter leicht reduziertem Druck entfernt werden. Übrig blieb jeweils 2-Methoxy-1,3-phenyldiboronsäure (13) (3.28 g, 16.75 mmol, 89%) als gelbliches Öl bzw. 1-Methoxy-3,5-phenyldiboronsäure (14) (3.35 g, 17.11 mmol, 91%) als leicht orangefarbenes Öl. Zur Darstellung der entsprechenden diiodierten Anisolderivate (13 oder 14), gingen unter Inertgasbedingungen jeweils beide organischen Öle (1 eq.) ohne weitere Aufreinigung in ~80 ml trockenem 2-MeTHF unter stetigem Rühren bei RT in Lösung. Zur Aktivierung der Ar-B(OH)₃⁻-Bildung (späteren Kaliumtetrahydroborat-Bildung) wurde unter stetigem Rühren zunächst wasserfreies Kaliumcarbonat (5.1 g, 36.85 mmol, 2.2 eq. (bzgl. 13); 5.2 g, 37.64 mmol, 2.2 eq. (bzgl. 14)) zugesetzt und 1 h bei RT nachgerührt. Während der Erhitzung der Reaktionslösung unter Rückfluss, erfolgte die simultane Zugabe von FIC*17* (16.70 g, 11.22 mmol, 0.67 eq. (bzgl. 13); 17.05 g, 11.46 mmol, 0.67 eq. (bzgl. 14)) in kleineren Portionen. Nach weiteren 15 min unter Rückfluss ließ man die Reaktionslösung auf RT abkühlen und versetzte diese anschließend mit ~40 ml einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung. Nach Entfernung von 2-MeTHF unter reduziertem Druck, extrahiert man die wässrige Phase dreimal mit 50 ml DCM und wäscht die kombinierte organische Phase zweimal mit 25 ml einer gesättigten Kochsalzlösung. Nach Trocknung über MgSO₄, Filtration, Entfernung des Lösungsmittels sowie anschließender Gefriertrocknung für 24 h konnte somit jeweils 2,6-Diiodanisol (13) (5.55 g, 15.41 mmol, 92%) bzw. 3,5-Diiodanisol (14) (5.79 g, 16.08 mmol, 94%) als farbloser, leicht beige-farbener kristalliner Feststoff isoliert werden. Zur Etherspaltung wurde das entsprechende diiodierte Anisol (1eq.) in ~80 ml trockenem DCM vorgelegt, mit Bortribromid (~1.46 ml, 15.41 mmol, 1 eq. (bzgl. 13); ~1.53 ml, 16.08 mmol, 1 eq. (bzgl. 14)) bei RT langsam versetzt und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung auf 0°C erfolgte solange die

Zugabe mit wasserfreiem MeOH (~20 ml), bis die Gasentwicklung nachließ und die Reaktionslösung von gelb nach farblos umschlug. Die resultierende organische Lösung wurde mit weiteren 80 ml DCM versetzt, einmalig mit 50 ml einer 10%-igen NaHCO₃-Lösung extrahiert, mit reichlich kaltem H₂O_{dd} neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 5 ml aufkonzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung, erneuter Entfernung des Lösungsmittels und Gefrierdrying über Nacht zeigte sich 2,6-Diiodphenol (PD-13) (5.17 g, 14.95 mmol, 97%) bzw. 3,5-Diiodphenol (PD-14) (5.45 g, 15.76 mmol, 98%) als leicht gelblicher, kristalliner Feststoff.

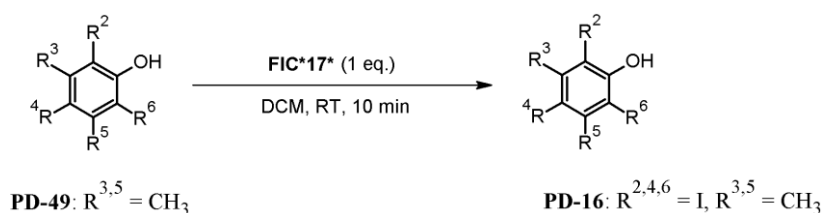


Abb. 20. Synthesestrategie zur Darstellung von 2,4,6-Triiod-3,5-dimethylphenol (PD-16).

Synthese von PD-16.^[160] Unter Inertgasbedingungen wurde 2.5 g (20.46 mmol, 1 eq.) 3,5-Dimethylphenol (PD-49) in 50 ml trockenem DCM bei RT gelöst und unter stetigem Rühren mit FIC*17* (30.45 g, 20.46 mmol, 1 eq.) portionsweise versetzt. Nach Rühren für 10 min bei RT, erfolgte das Quenching der reaktiven Mischung mit ~25 ml einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung. Die organische Phase wurde von der wässrigen Phase abgetrennt, mit 50 ml DCM versetzt, dreimal mit 50 ml H₂O_{dd} und einmal mit 50 ml einer gesättigten Kochsalzlösung extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ~4 ml eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung, erneuter Entfernung des Lösungsmittels und Gefrierdrying über Nacht blieb PD-16 (10.1 g, 20.20 mmol, 99%) als leicht gelblicher, kristalliner Feststoff zurück.

4.3.4 Synthesestrategie mono-, di- und trichlorierter SS

Synthese von SS-17, SS-18, SS-19 und SS-21 (Strategie A). Die Synthese/Aufreinigung dieser vier SS verlief gleichermaßen, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie B bereits detailliert beschrieben. Als Fundament aller Berechnungen kamen 0.50 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-17, PD-18, PD-19 oder PD-21) zum Einsatz. Hierbei kam SS-17 (132.1 mg, 0.425 mmol, 85%), SS-19 (129.0 mg, 0.415 mmol, 83%) als dunkelrot glänzender, SS-18 (124.3 mg, 0.40 mmol, 80%) als orange bis rot glänzender und SS-21 (141.5 mg, 0.41 mmol, 82%) als orange, kristalliner Feststoff zum Vorschein.

Synthese von SS-20 und SS-22 (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung dieser beiden SS ereignete sich item, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie A, Strategie A' bereits angeführt. Den Bezugspunkt für alle Berechnungen stellten 0.50 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-20 oder PD-22) dar. Resultierend trat SS-20 (141.2 mg, 0.41 mmol, 82%) als orange glänzender und SS-22 (153.8 mg, 0.405 mmol, 81%) als dunkelroter, kristalliner Feststoff zu Tage.

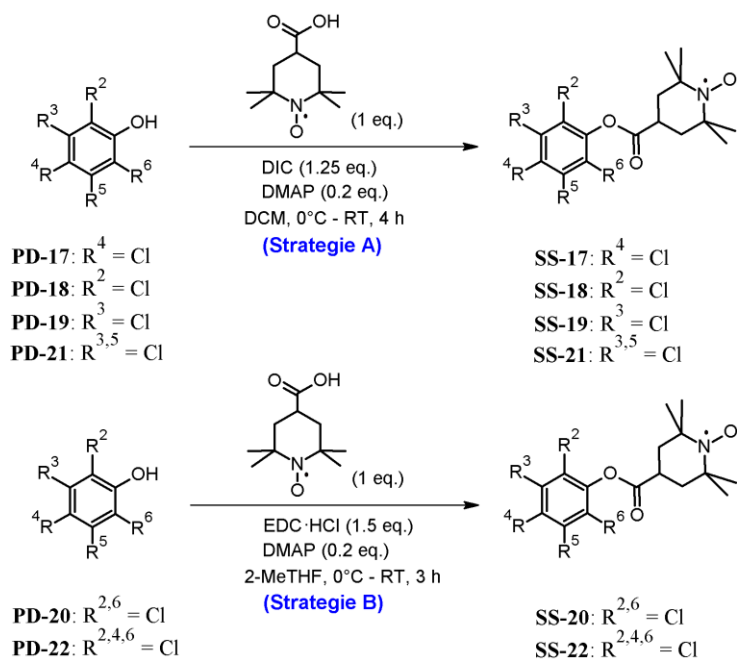


Abb. 21. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und trichlorierter SS.

4.3.5 Synthesestrategie mono-, di- und tribromierter SS

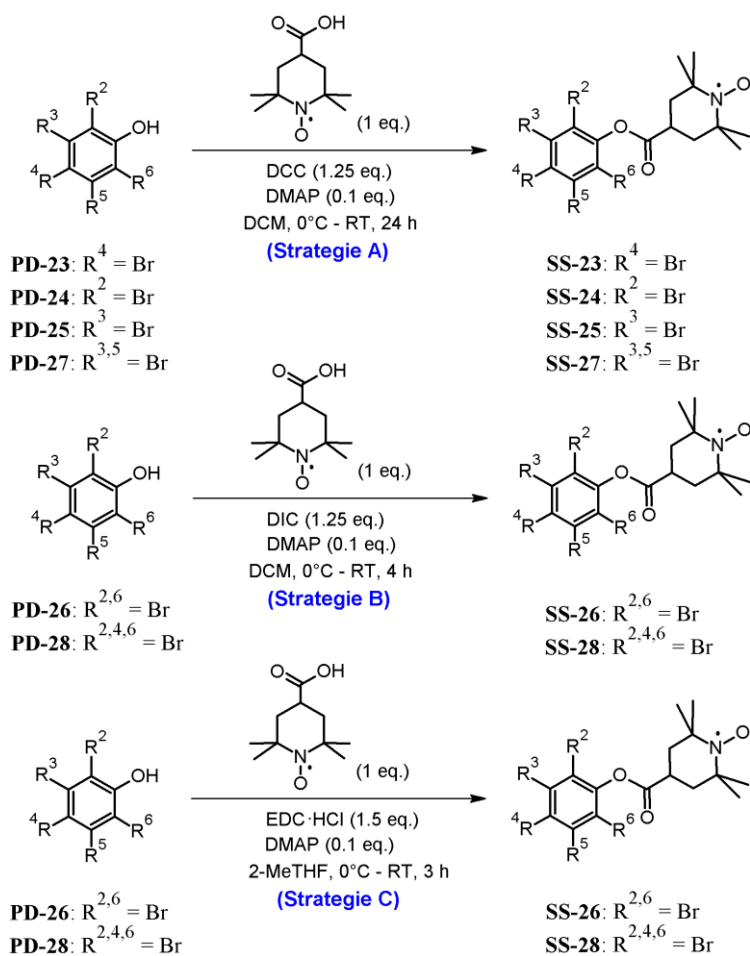


Abb. 22. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und tribromierter SS.

Synthese von SS-23, SS-24, SS-25 und SS-27 (Strategie A). Die Synthese/Aufreinigung dieser vier SS geschah nach gleicher Methodologie, wie in Kap. 4.3.3, Abb. 18, Strategie A ausführlich beleuchtet. Den Fixpunkt aller Berechnungen legten 0.60 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-23, PD-24, PD-25 oder PD-27). Zur Kristallisation von SS-25 und SS-27 wurde jeweils Acetonitril anstatt von n-Hexan verwendet. Effektiv konnte SS-23 (181.2 mg, 0.51 mmol, 85%) als roter, SS-24 (170.5 mg, 0.48 mmol, 80%) als hellroter, SS-25 (177.6 mg, 0.50 mmol, 83%) als dunkelorange-farbener und SS-27 (212.7 mg, 0.49 mmol, 82%) als intensiv oranger, kristalliner Feststoff isoliert werden.

Synthese von SS-26 und SS-28 (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung dieser beiden SS lief kongruent ab, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie B ausgiebig dargestellt. Als Basis für alle Berechnungen wurden 0.60 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-26 oder PD-28) eingesetzt. Finalisierend stach SS-26 (197.5 mg, 0.455 mmol, 76%) als hellorange glänzender und SS-28 (228.3 mg, 0.445 mmol, 74%) als oranger, kristalliner Feststoff hervor.

Synthese von SS-26 und SS-28 (Strategie C). Die Synthese/Aufreinigung dieser beiden SS ereignete sich konform, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie A, Strategie A' eindeutig erörtert. Den Stützpfeiler aller Berechnungen erbrachte 0.60 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-26 oder PD-28). Dabei manifestierte sich SS-26 (206.2 mg, 0.475 mmol, 79%) als hellorange glänzender und SS-28 (235.9 mg, 0.46 mmol, 77%) als orangefarbener, kristalliner Feststoff.

4.3.6 Synthesestrategie mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter SS

Synthese von SS-35 (Strategie A). Unter Inertgasbedingungen konnten 66.1 mg (0.33 mmol, 1.1 eq.) 4-Carboxy-TEMPO und 7.3 mg (0.06 mmol, 0.2 eq.) DMAP mit 30 ml trockenem DMF bei RT beschickt und die entstandene homogene Lösung auf 0°C abgekühlt werden. Die Aktivierung von 4-Carboxy-TEMPO erfolgte durch langsames Zutropfen einer ebenfalls in 2.5 ml trockenem DMF gelösten DCC-Lösung (80.5 mg, ~0.39 mmol, 1.3 eq.). Während die reaktive Mischung ca. weitere 5 min bei 0°C rührte, konnten simultan 100.4 mg (0.3 mmol, 1 eq.) PD-35 in ~10 ml trockenem DMF gelöst und anschließend unter stetigem Rühren der Reaktionslösung zu dieser langsam hinzuaddiert werden. Nachdem 2 h bei 0°C und weitere 24 h bei RT gerührt worden war, wurde DMF unter reduziertem Druck abgezogen, der Rückstand in ~20 ml DCM aufgenommen, die entstandene Lösung vom ausgefallenen DCU befreit und das orangefarbene Filtrat am Rotationsverdampfer auf ~5 ml eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung, konnte das erhaltene Produkt nochmals aus n-Hexan umkristallisiert werden, wobei SS-35 (118.9 mg, 0.23 mmol, 77%) als beige bis orange glänzender, kristalliner Feststoff ausfiel. Die Synthesestrategie des kommerziell derzeit nicht verfügbaren Phenolethers, PD-35, kann gemäß Abb. 24 nachvollzogen werden und ist fortlaufend detailliert beleuchtet worden.

Synthese von SS-29, SS-30, SS-32, SS-33 und SS-34 (Strategie B). Die Synthese der fünf SS erfolgte konform zur Synthese von SS-35 (Abb. 23, Strategie A). Die Aufreinigung der gewonnenen Rohprodukte verlief analog, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie B umfangreich geschildert. Das

Fundament aller Berechnungen bildete 0.40 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-29, PD-30, PD-32, PD-33 oder PD-34). Nach Umkristallisation der jeweiligen SS (hier: SS-29, SS-32, SS-33 aus n-Pentan, SS-30 aus Petrolether, SS-34 aus n-Hexan) konnte SS-29 (103.0 mg, 0.336 mmol, 84%) als roter, SS-30 (106.4 mg, 0.33 mmol, 83%) als dunkelorange glänzender, SS-32 (110.3 mg, 0.328 mmol, 82%) und SS-34 (127.4 mg, 0.315 mmol, 79%) als hellroter, und SS-33 (120.9 mg, 0.33 mmol, 83%) als rot bis orange glänzender, kristalliner Feststoff isoliert werden. Die Synthesestrategie von PD-34 steht mit der Synthesestrategie von PD-35 im Einklang (vgl. Abb. 24) und verlief im Zuge dessen nach konkordanter Prozedur (s. Kap. 4.3.6 ff.).

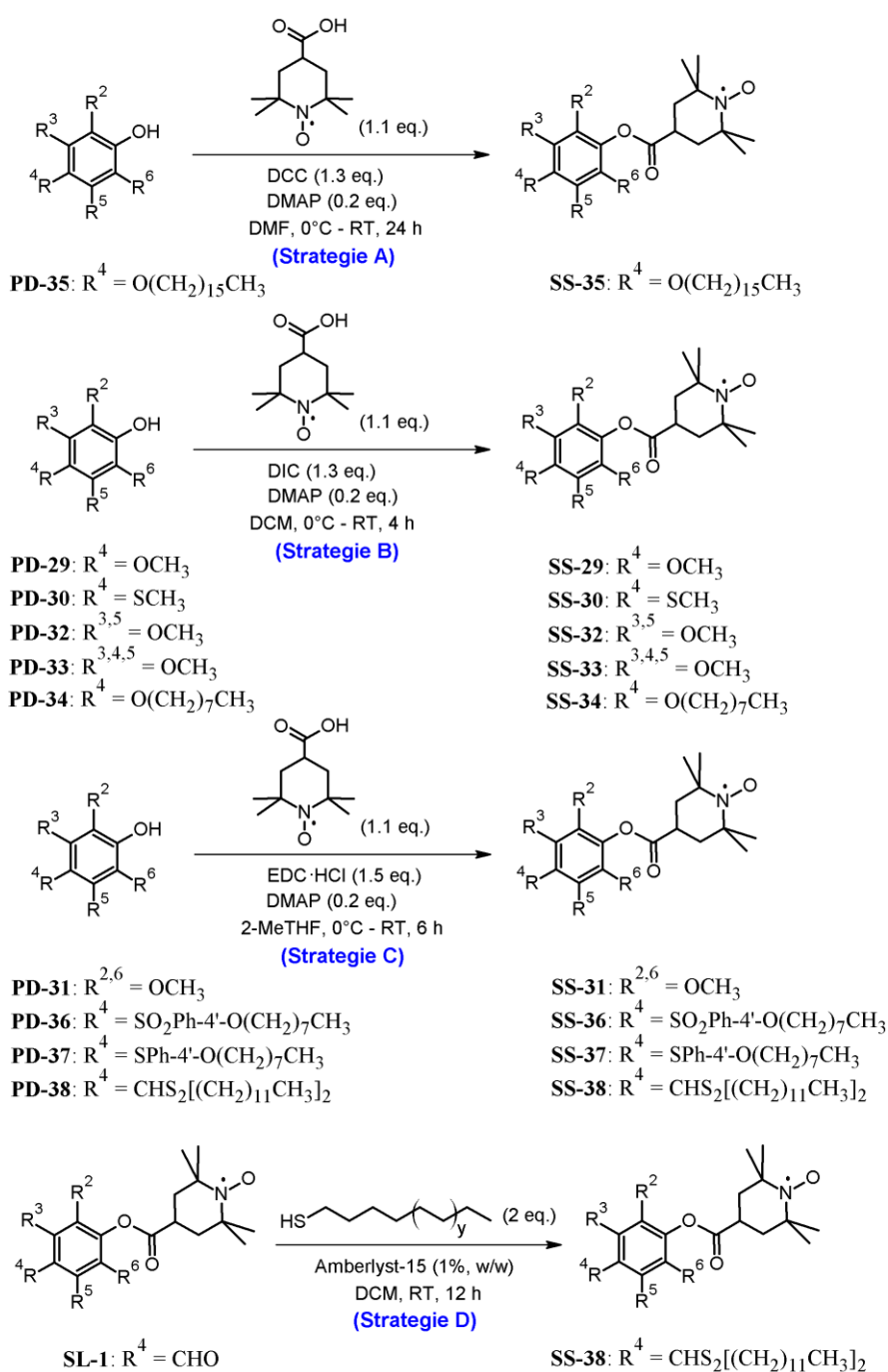


Abb. 23. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter SS.

Synthese von SS-31, SS-36, SS-37 und SS-38 (Strategie C). Die Synthese der vier SS basierte ebenfalls auf dem Konzept der Synthese von SS-35 (s. Abb. 23, Strategie A). Die Aufreinigung der synthetisierten Rohprodukte begab sich in analoger Form, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie A, Strategie A' umfassend reportiert. Das Standbein für alle Berechnungen boten 0.30 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-31, PD-36, PD-37 oder PD-38). Nach Umkristallisation der jeweiligen SS (hier: SS-31 aus n-Pentan, SS-36, SS-37 und SS-38 aus Acetonitril) fiel SS-31 (79.7 mg, 0.237 mmol, 79%) als orange bis rot glänzender, SS-36 (137.2 mg, 0.252 mmol, 84%) als dunkelorange, SS-37 (132.3 mg, 0.258 mmol, 86%) als hellroter, und SS-38 (170.0 mg, 0.246 mmol, 82%) als transparenter hellroter, kristalliner Feststoff an. Die Synthesestrategie der Phenolderivate, PD-36, PD-37 und PD-38, ist in Abb. 24 graphisch visualisiert und ferner im Zuge dieses Unterkapitels detailgenau erläutert worden.

Synthese von SS-38 (Strategie D). Zu einer Lösung bestehend aus 60.9 mg (0.2 mmol, 1 eq.) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-formylphenyl]ester (Synthese von SL-1, s. Kap. 4.3.11, Abb. 18) und 95.2 μ l (0.4 mmol, 2 eq.) 1-Dodecanthiol in 15 ml trockenem DCM, wurden unter Inertgasbedingungen 150 mg (1%, w/w) Amberlyst-15 unter stetigem Rühren bei RT zugesetzt. Nach 12 h-igem Rühren der reaktiven Mischung, musste die Reaktionslösung zunächst durch Filtration von Amberlyst-15 befreit werden. Nach Zugabe von weiteren 15 ml DCM und darauffolgendem Quenching des rötlichen Filtrats mit ~7.5 ml einer 10%-igen NaHCO_3 -Lösung sowie viermaligem Waschen der abgetrennten organischen Phase mit je ~15 ml kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$, konnte diese über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das erneut erhaltene Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 4 ml eingeeengt werden. Nach säulenchromatographischer Trennung, Umkristallisation aus Acetonitril und 24 h-iger Gefriertrocknung des isolierten Produktes, blieb SS-38 (129.9 mg, 0.188 mmol, 94%) als transparenter hellroter, kristalliner Feststoff zurück.

Synthese von PD-34,^[179-188] und PD-35.^[184, 189-197] Unter Inertgasbedingungen gingen 10 g (~90.82 mmol, 1 eq.) 1,4-Dihydroxybenzol in ~250 ml trockenem Aceton unter stetigem Rühren bei RT in Lösung. Nach Zugabe von 17.57 g (127.15 mmol, ~1.4 eq.) Kaliumcarbonat, wurde zunächst die reaktive Mischung unter Rückfluss gesetzt und im direkten Anschluss das jeweilige 1-Bromalkan (27.7 ml (1-Bromhexadecan), 15.8 ml (1-Bromoctan), 90.82 mmol, 1 eq.) langsam (~1 h) zugetropft. Es empfiehlt sich, falls das 1-Bromhexadecan beim Zutropfprozess Probleme bereitet, dieses zuvor in wenig Aceton aufzulösen. Nach weiteren 24 h unter Rückfluss, wurde die heiße Reaktionslösung filtriert, das Filtrat auf ~150 ml eingeeengt (bei der Synthese von PD-35 nicht notwendig!) und über Nacht zur Kristallisation des Rohproduktes bei RT stehen gelassen. Der ausgefallene farblose kristalline Feststoff wurde abgenutscht, in etwa ~350 ml $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ suspendiert/aufgelöst und die nicht wasserlöslichen Feststoffkomponenten mittels Büchnertrichter separiert. Nach Einstellung des pH-Wertes des wässrigen Filtrats mit 1 M HCl auf ~ pH 5, wurde der dabei ausgefallene farblose Feststoff wiederum mittels Büchnertrichter filtriert, mit ~300 ml kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ neutral gewaschen und anschließend für 24 h gefriergetrocknet. Im trockenen Zustand lag PD-34 (16.55 g, 74.47 mmol, 82%)

und PD-35 (24.00 g, 71.75 mmol, 79%) letztlich als farbloser, kristalliner Feststoff vor (Aufreinigungsvariante A). Eine, meines Empfindens, schnellere und ausbeutenorientiertere Aufreinigungsvariante (B) ist, nach vollendeter Reaktion das Lösungsmittel unter leicht reduziertem Druck abzuziehen, das übrig gebliebene Rohprodukt in $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ (~400 ml) zu suspendieren, die wässrige Suspension mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von ~5 einzustellen, alle nicht löslichen Feststoffe abzunutschen und anschließend diese säulenchromatographisch aufzureinigen. Nach Entfernung des Lösungsmittels und anschließender Trocknung des chromatographisch isolierten Phenolethers, konnten PD-34 (17.77 g, 79.93 mmol, 88%) und PD-35 (25.82 g, 77.20 mmol, 85%) ebenfalls als farblose, kristalline Feststoffe isoliert werden (Aufreinigungsvariante B).

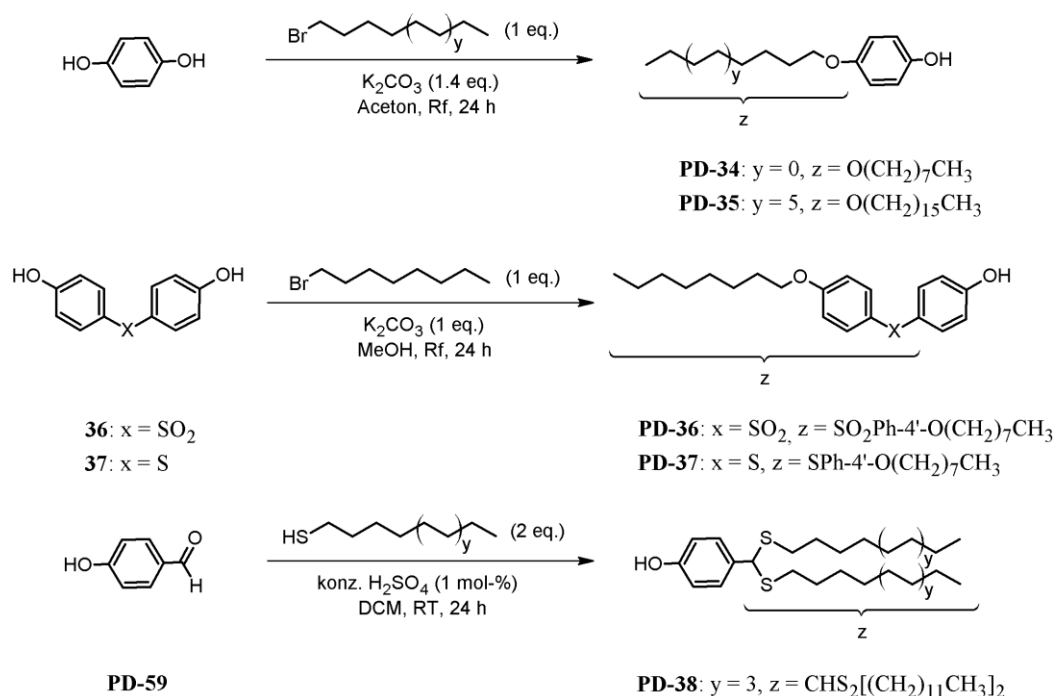


Abb. 24. Synthesestrategien zur Darstellung von 4-Octyloxy- (PD-34), 4-Hexadecyloxy- (PD-35), 4-[(4-Octyloxyphenyl)sulfonyl]- (PD-36), 4-[(4-Octyloxyphenyl)sulfanyl]- (PD-37) und 4-[Bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenol (PD-38).

Synthese von PD-36,^[198-200] **und PD-37.**^[201, 202] Die Synthese dieser beiden PDs verlief kongruent zur Synthese der beiden Phenolether (PD-34, PD-35, s. Abb. 24). Die Aufreinigung der beiden PDs (PD-36, PD-37) erfolgte nach Aufreinigungsvariante B (vgl. Synthese von PD-34 und PD-35). Anstatt ~250 ml Aceton wurden 200 ml absolutes MeOH verwendet. Als Fundament aller Berechnungen dienten 39.95 mmol (1 eq.) des jeweiligen Diphenols (4,4'-Sulfonyldiphenol (36), 4,4'-Thiodiphenol (37)). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung präsentierte sich PD-36 (12.46 g, 34.36 mmol, 86%) sowie PD-37 (11.75 g, 35.56 mmol, 89%) als farbloser, kristalliner Feststoff.

Synthese von PD-38.^[203] 5 g (40.94 mmol, 1 eq.) 4-Hydroxybenzaldehyd und 19.6 ml (81.88 mmol, 2 eq.) 1-Dodecanthiol wurden unter Inertgasbedingungen in ~80 ml trockenem DCM unter stetigem Rühren bei RT gelöst. Nach Zugabe von 21.8 μl (1 mol-%, ~0.41 mmol) konz. H₂SO₄ und weiterem Rühren für 24 h bei RT, wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit ~30 ml einer 10%-igen NaHCO₃-

Lösung gequenchet, dann mit ~80 ml DCM versetzt und durch mehrmaliges Extrahieren (~3-5 mal) mit jeweils ~50 ml H₂O_{dd} neutral gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ und anschließender Filtration, konnte das klare, leicht gelbliche Filtrat am Rotationsverdampfer bis auf ca. 5 ml eingengt werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohproduktes und zweimaliger Umkristallisation des Produktes aus Acetonitril, konnten somit 19.79 g (38.89 mmol, 95%) PD-38 als farbloses, kristallines Pulver gewonnen werden.

4.3.7 Synthesestrategie monoacylierter SS

Synthese von SS-39, SS-40 und SS-41. Die Synthese/Aufreinigung dieser drei SS erfolgte nach der gleichen Vorgehensweise, wie in Kap. 4.3.3, Abb. 18, Strategie A nähergehend erörtert. Die Grundlage aller Berechnungen legten 0.50 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-39, PD-40 oder PD-41). Effektiv konnte SS-39 (136.9 mg, 0.43 mmol, 86%) als helloranger, SS-40 (159.8 mg, 0.42 mmol, 84%) als beige bis pinkfarbener, SS-41 (170.1 mg, 0.41 mmol, 82%) als beige bis orangefarbener, kristalliner Feststoff isoliert werden.

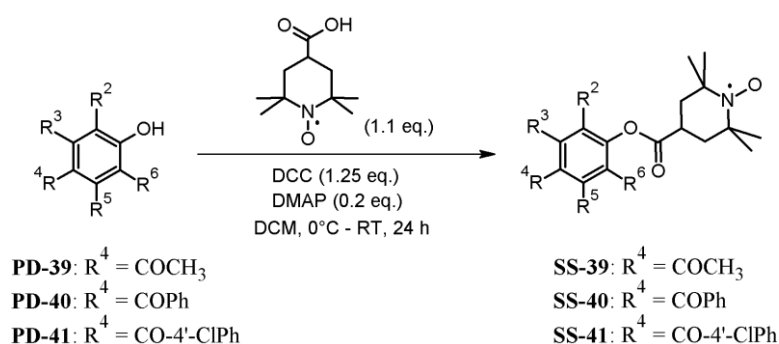


Abb. 25. Synthesestrategie zur Darstellung monoacylierter SS.

4.3.8 Synthesestrategie monothienylierter SS

Synthese von PD-42.^[204-210] Die Synthese/Aufreinigung der ersten drei Stufen von PD-42 geschah in Übereinstimmung der Synthese von PD-13 und PD-14, wie in Kap. 4.3.3, Abb. 19, Strategie C umfassend dargelegt. Als Eckpfeiler für alle Berechnungen wurden 26.7 mmol (1 eq.) 4-Bromanisol eingesetzt. Die durchschnittliche Ausbeute über alle drei Stufen betrug 90%. Nach der Etherspaltung erhielt man 3.32 g (24.1 mmol) 4-Hydroxyphenylboronsäure. Zur Darstellung von PD-42 wurden unter Inertgasbedingungen 2.24 ml (23.9 mmol, 1 eq.) 3-Bromthiophen in ~40 ml 2-MeTHF unter stetigem Rühren bei RT gelöst und die entstandene homogene Lösung zunächst mit 3.3 g (23.9 mmol, 1 eq.) 4-Hydroxyphenylboronsäure, dann mit in ~40 ml H₂O_{dd} gelöstem Kaliumcarbonat (6.6 g, 47.8 mmol, 2 eq.) und 832 mg (3 mol-%, 0.72 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) beladen. Nach Erhitzen für 6h unter Rückfluss, extrahierte man die Reaktionslösung viermal mit ~80 ml DCM, wusch die kombinierte organische Phase zweimal mit ~80 ml Kochsalzlösung, trocknete diese über MgSO₄ und engte das Filtrat nach anschließender Filtration auf ca. 5 ml ein. Nach säulenchromato-

graphischer Aufreinigung und Umkristallisation des erhaltenen Produktes aus Acetonitril fiel 4.03 g (22.87 mmol, 95%) PD-42 als farblos glänzender, kristalliner Feststoff aus. Abschließend sei anzumerken, dass bei ebenfalls durchgeführten Suzuki-Kupplungsreaktionen gleicher Prozedur zwecks der Darstellung von PD-42 unter Verwendung divergierender Pd-Katalysatorbeladungen, d.h. bei einer Beladung von 1 mol-% Pd(PPh₃)₄ 78% PD-42, bei Einsatz von 5 mol-% Pd(PPh₃)₄ 83% PD-42 isoliert werden konnten. Daher wurde sich gemäß der Ausbeutenoptimierung für eine Katalysatorbeladung von 3 mol-% entschieden.

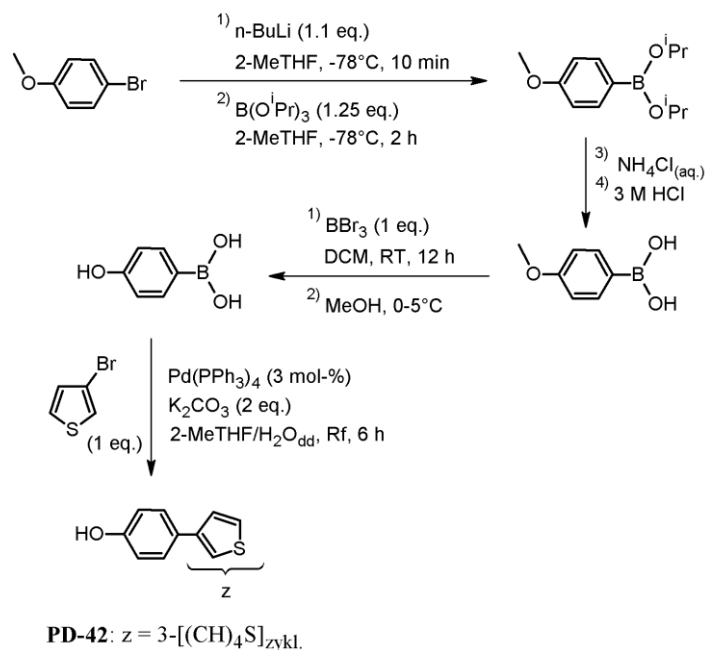


Abb. 26. Synthesestrategie zur Darstellung von 4-(Thiophen-3-yl)phenol (PD-42).

Synthese von SS-42. Die Synthese/Aufreinigung von SS-42 war identisch mit dem in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie B umfangreich geschilderten Procedere. Als Ausgangspunkt für alle Berechnungen wurden 0.50 mmol (1 eq.) PD-42 eingesetzt. Zur Kristallisation von SS-42 wurde Acetonitril anstatt von n-Hexan verwendet. Letztendlich trat SS-42 (147.0 mg, 0.41 mmol, 82%) als beige bis cremefarbener, kristalliner Feststoff hervor. Die Synthesestrategie von PD-42 wurde in Abb. 26 verbildlicht sowie innerhalb dieses Unterkapitels (s. Kap. 4.3.8) eingehend beschrieben.

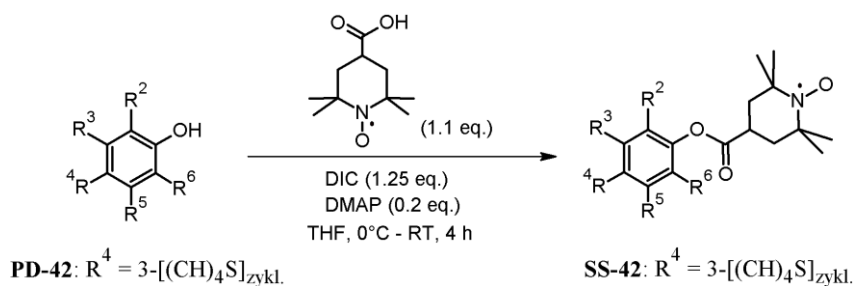


Abb. 27. Synthesestrategie zur Darstellung monothienylierter SS.

4.3.9 Synthesestrategie mono- und dialkylierter SS

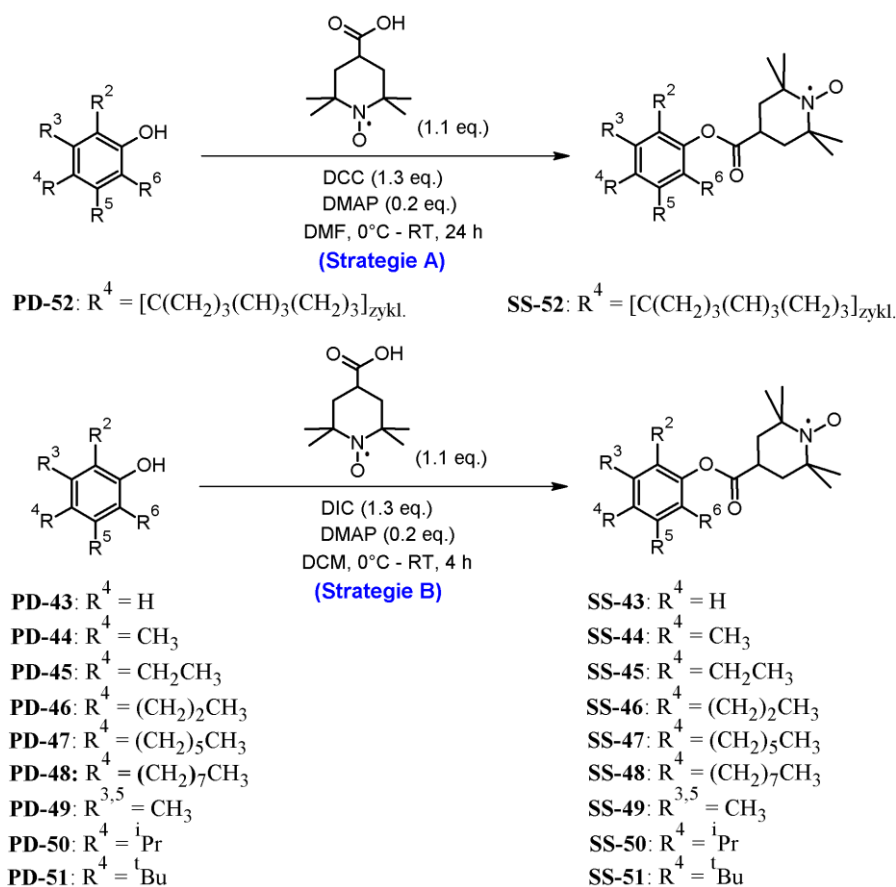


Abb. 28. Synthesestrategie zur Darstellung mono- und dialkylierter SS.

Synthese von SS-52 (Strategie A). Die Synthese/Aufreinigung von SS-52 eignete sich nach der gleichnamigen Methode, wie in Kap. 4.3.3, Abb. 18, Strategie A tiefgreifend besprochen. Die Voraussetzung für alle Berechnungen bildeten 91.3 mg (0.40 mmol, 1 eq.) des eingesetzten Phenols, PD-52. Resultierend lag SS-52 (135.5 mg, 0.33 mmol, 83%) als intensiv orange glänzender, kristalliner Feststoff vor. Die Synthese von PD-52 (s. Kap. 4.3.9, Abb. 29) verhielt sich mehr oder weniger kongruent zur Synthese von PD-42 (s. Kap. 4.3.8, Abb. 26), wurde aber dennoch im Zuge dieses Unterkapitels einerseits in Abb. 29 anschaulich dargestellt, andererseits kleinere Abweichungen (Annahmen, Bedingungen, Ausbeute, ...) kompakt verbalisiert.

Synthese von SS-43, SS-44, SS-45, SS-46, SS-47, SS-48, SS-49, SS-50, SS-51 (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung dieser neun SS erfolgte übereinstimmend zur Synthesestrategie einiger mono-, di- und trifluorierter SS, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie B detailgenau dargelegt. Als Startpunkt für alle Berechnungen wurden je 0.40 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-43, PD-44, ..., PD-50 oder PD-51) angenommen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung und entsprechender Umkristallisation (hier: SS-43, SS-44, SS-45, SS-47, SS-50 und SS-51 aus n-Hexan/n-Pentan (1:1), SS-46, SS-48 und SS-49 aus n-Hexan) der jeweils gewonnenen Produkte manifestierte sich SS-43 (102.8 mg, 0.372 mmol, 93%), SS-48 (122.8 mg, 0.316 mmol, 79%) als dunkelroter, SS-44 (104.5 mg,

0.36 mmol, 90%), SS-46 (106.9 mg, 0.336 mmol, 84%), SS-47 (116.8 mg, 0.324 mmol, 81%) als roter, SS-45 (107.1 mg, 0.352 mmol, 88%), SS-51 (110.4 mg, 0.332 mmol, 83%) als oranger, und SS-49 (105.9 mg, 0.348 mmol, 87%) als hellroter, und SS-50 (108.3 mg, 0.34 mmol, 85%) als helloranger, kristalliner Feststoff.

Synthese von PD-52.^[211-224] Die Darstellung der zur Synthese von PD-52 benötigten Ausgangsverbindung (4-Hydroxyphenylboronsäure) konnte in Anlehnung an die Synthesestrategie von PD-13 und PD-14, wie in Kap. 4.3.3, Abb. 19, Strategie C detailliert beschrieben, durchgeführt werden. Als Basis für alle Berechnungen standen 3 g (21.8 mmol, 1 eq.) 4-Hydroxyphenylboronsäure zur Verfügung. Der detaillierte Reaktionsablauf der in Abb. 29 beschriebenen Suzuki-Kupplung erfolgte hierbei kongruent zur Synthesevorschrift von PD-42 (s. Kap. 4.3.8, Abb. 26). Nach Umkristallisation des säulenchromatographisch isolierten Produktes aus n-Hexan/Ethanol (1:1) erhielt man 4.78 g (20.93 mmol, 96%) PD-52, in Form eines farblosen, kristallinen Puders. Ebenso, wie bei der in Kap. 4.3.8 gemäß Abb. 26 beschriebenen Kupplungsreaktion war der entscheidende Einfluss zur Ausbeutenoptimierung die verwendete Menge des eingesetzten Pd-Katalysators. So hatte, bzgl. der Synthese von PD-52, der Einsatz von 5 mol-% Pd(PPh₃)₄ eine Ausbeuteneinbuße von knapp 20% zur Folge. Der Einsatz von 1 mol-% Pd(PPh₃)₄ lieferte eine Ausbeute von rund 85%.

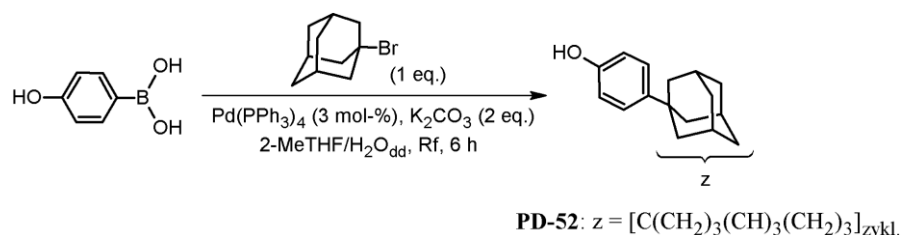


Abb. 29. Synthesestrategie zur Darstellung von 4-(Adamant-1-yl)phenol (PD-52).

4.3.10 Synthesestrategie cyclischer N-imidosubstituierter SS

Synthese von SS-53, SS-54, SS-55, SS-56, SS-57 und SS-58. Die Synthese/Aufreinigung der sechs SS konnte in Analogie zur Synthese von SS-35 (s. Kap. 4.3.6, Abb. 23, Strategie A) vollzogen werden. Den Bezugspunkt für alle Berechnungen stellten 0.40 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-53, PD-54, PD-55, PD-56, PD-57 oder PD-58). Nach Umkristallisation der jeweiligen SS schied sich SS-53 (146.6 mg, 0.332 mmol, 83%) als pink glänzender, SS-54 (163.3 mg, 0.32 mmol, 80%) als orange glänzender, SS-55 (143.3 mg, 0.34 mmol, 85%) als beige- bis orangefarbener, SS-56 (163.2 mg, 0.333 mmol, 83%), SS-58 (165.7 mg, 0.316 mmol, 79%) als braunrot glänzender, und SS-57 (149.4 mg, 0.328 mmol, 82%) als rotbraun glänzender, kristalliner Feststoff ab. Die Synthesestrategien der eingesetzten Ausgangsverbindungen (PD-53, PD-54, PD-55, PD-56, PD-57 und PD-58) wurde in Abb. 31-32 illustriert und deren Prozedere innerhalb dieses Unterkapitels nähergehend beleuchtet.

Synthese von A53/54,^[225-231] **und A57/58 (Strategie A).**^[229, 232-248] Unter Inertgasbedingungen wurden je 50 mmol (1 eq.) der jeweiligen Diessigsäure (1,1-Cyclopentandiessigsäure bzw. 1,1-Cyclohexan-

diessigsäure) und 205 mg (5 mol-%, 2.5 mmol) wasserfreies Natriumacetat in 150 ml reinem Essigsäureanhydrid gelöst. Die klare Lösung wurde 1 h bei 80°C gerührt, auf RT abgekühlt, viermal mit ~80 ml DEE extrahiert, die kombinierte organische Phase zunächst zweimal mit 40 ml einer 10%igen NaHCO₃-Lösung gewaschen, dann zweimal mit ~80 ml H₂O_{dd} nachgewaschen und mit ~80 ml einer gesättigten Kochsalzlösung vorgetrocknet. Nach Trocknung über MgSO₄, Filtration, Entfernung des Lösungsmittels (≤ 30°C) und anschließender 24 h-iger Gefriertrocknung des Produktes, lagen die beiden cyclischen Glutarsäureanhydride, A53/54 (7.48 g, 44.5 mmol, 89%) als farblos glänzender, kristalliner Feststoff, A57/58 (8.29 g, 45.5 mmol, 91%) als farbloser bis leicht cremefarbener, kristalliner Feststoff, vor.

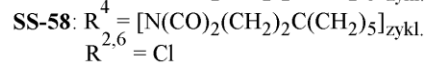
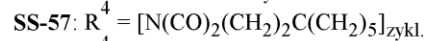
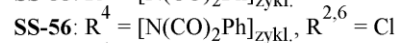
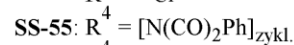
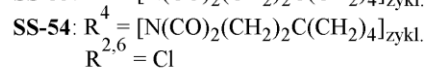
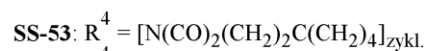
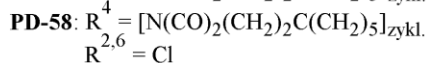
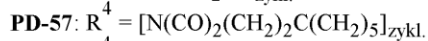
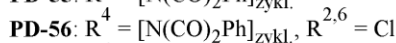
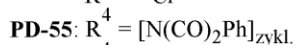
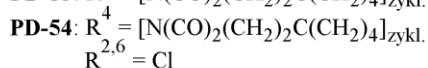
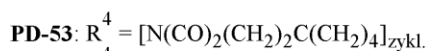
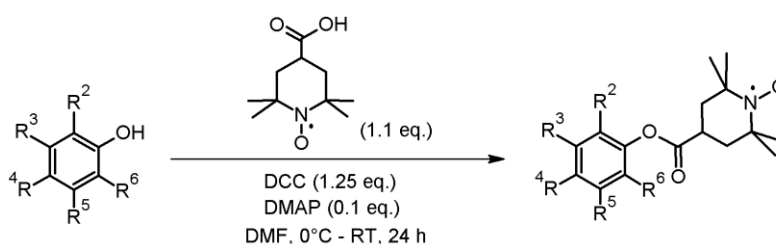


Abb. 30. Synthesestrategie zur Darstellung cyclischer N-imidosubstituierter SS.

Synthese von A53/54,^[225-231] **und A57/58 (Strategie B).**^[229, 232-248] Die Synthese von A53/54 und A57/58 geschah ebenso, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie B umfangreich geschildert. Als Anhaltspunkt für alle Berechnungen wurden 50 mmol (1 eq.) der jeweiligen Diessigsäure eingesetzt und die angegebene Lösungsmittelmenge versechsfacht. Die Aufreinigung der beiden cyclischen Glutarsäureanhydride weicht von der oben genannten Synthesevorschrift ab. Nach beendeter Reaktion wurde jeweils die chloroformhaltige Lösung abfiltriert, das Filtrat dreimal ~100 ml H₂O_{dd} extrahiert, über trockenem MgSO₄ getrocknet, erneut filtriert und das Lösungsmittel unter reduzierter Druck (≤ 30°C) entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung der Rückstände und 24 h-iger Gefriertrocknung der isolierten Anhydride, konnte A53/54 (6.98 g, 41.5 mmol, 83%) als farblos glänzender, kristalliner Feststoff, A57/58 (7.65 g, 42.0 mmol, 84%) als farbloser bis leicht cremefarbener, kristalliner Feststoff gewonnen werden.

Synthese von PD-53, PD-54, PD-57 und PD-58 (Strategie A). Unter Inertgasbedingungen wurden 14 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (53/57: 4-Aminophenol, 54/58: 4-Amino-2,6-dichlorophenol), 14 mmol des jeweiligen cyclischen Anhydrids (A53/54 oder A57/58) und 47.7 g (~0.7 mol, 50 eq.)

wasserfreies Imidazol langsam unter stetigem Rühren auf 170°C erhitzt und die entstandene Schmelze für weitere 6 h bei 170°C gerührt. Nach beendeter Reaktion versetzte man die erhaltene Reaktionslösung mit ~80 ml kaltem H₂O_{dd} und kühlt diese im Eis/Kochsalz-Bad ab. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgenutscht, mit reichlich kaltem H₂O_{dd} nachgewaschen und möglichst trocken gesaugt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung, Entfernung des Lösungsmittels und 24 h-iger Gefriertrocknung der gewonnenen p-N-substituierten Imidophenole, kam PD-53 (2.72 g, 10.5 mmol, 75%) als farbloses, kristallines Pulver, PD-54 (3.64 g, 11.1 mmol, 79%) als farblos glänzender, kristalliner Feststoff, PD-57 (2.95 g, 10.8 mmol, 77%) als farbloses bis leicht beigegefärbtes, kristallines Pulver, und PD-58 (3.87 g, 11.3 mmol, 81%) als farbloser bis leicht bräunlicher, kristalliner Feststoff zum Vorschein.

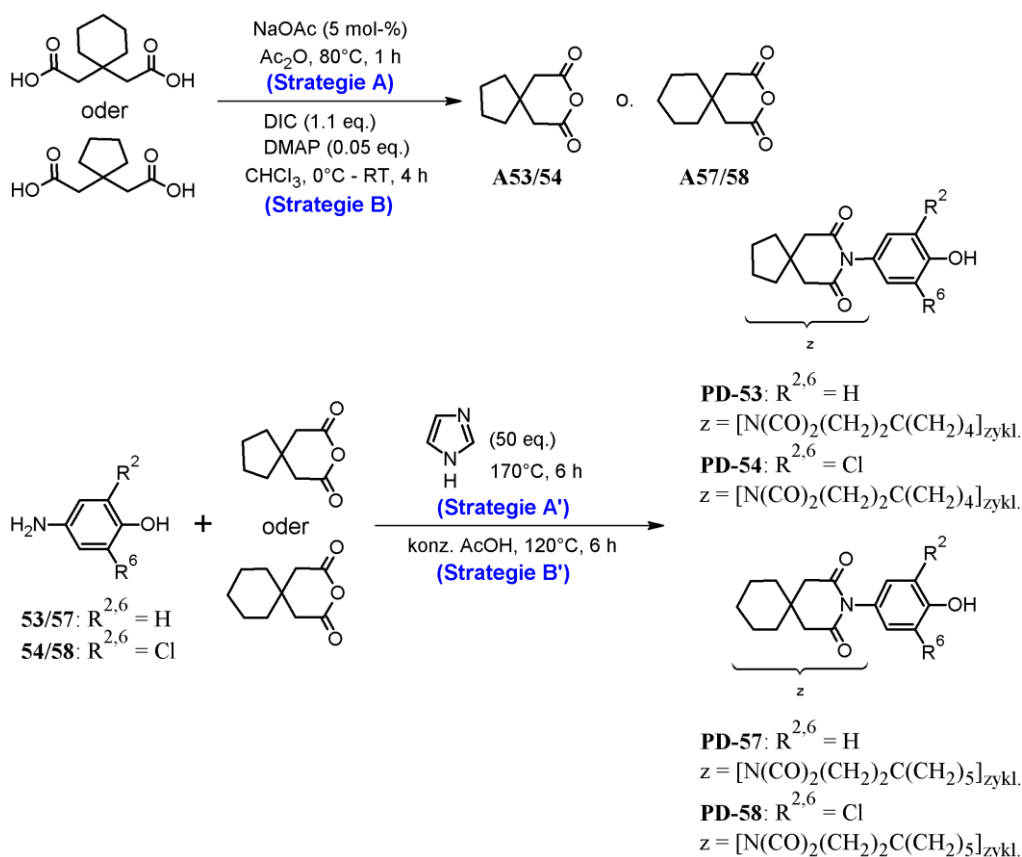


Abb. 31. Synthesestrategien zur Darstellung von 8-Oxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (A53/54), 3-Oxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (A57/58), 8-(4-Hydroxyphenyl)-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion (PD-53), 8-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion (PD-54), 3-(4-Hydroxyphenyl)-3-azaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (PD-57) und 3-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-3-azaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (PD-58).

Synthese von PD-53, PD-54, PD-57 und PD-58 (Strategie B'). Unter Inertgasbedingungen gingen 14 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (53/57: 4-Aminophenol, 54/58: 4-Amino-2,6-dichlorophenol), 14 mmol des jeweiligen cyclischen Anhydrids (A53/54 oder A57/58) in ~45 ml konzentrierter Essigsäure unter stetigem Rühren in Lösung. Nach 6 h-igem Rühren der Reaktionslösung bei 120°C, ließ man diese auf RT abkühlen, setzte ca. 45 ml auf 4°C temperiertes H₂O_{dd} hinzu und kühlte diese Mischung

unter stetigem Rühren in einem Eis/Kochsalz-Bad ab. Das ausgefallene Rohprodukt wurde mittels Büchnertrichter abfiltriert, mit kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ nachgewaschen und der Filterkuchen möglichst trocken gezogen. Nachdem säulenchromatographisch aufgereinigt, das Lösungsmittel entfernt und das jeweilig erworbene Produkt 24 h lang gefriergetrocknet wurde, blieb PD-53 (2.83 g, 10.9 mmol, 78%) als farbloses, kristallines Pulver, PD-54 (3.81 g, 11.6 mmol, 83%) als farblos glänzender, kristalliner Feststoff, PD-57 (3.06 g, 11.2 mmol, 80%) als farbloses bis leicht beigegefärbtes, kristallines Pulver, und PD-58 (4.07 g, 11.9 mmol, 85%) als farbloser bis leicht bräunlicher, kristalliner Feststoff übrig.

Synthese von PD-55,^[249-265] und PD-56 (Strategie A). Die Synthese/Aufreinigung der beiden PDs verlief in direkter Konkordanz zur Synthesestrategie A' bzgl. der Phenolderivate, PD-53, PD-54, PD-57 und PD-58, wie in Abb. 31 graphisch und ff. wortwörtlich erläutert. Bezugnehmend aller folgenden Berechnungen wurden 16 mmol (1 eq.) des jeweiligen Aminophenols (hier, 55: 4-Aminophenol oder 56: 4-Amino-2,6-dichlorophenol) eingesetzt. Nach vollendetem Aufreinigungsprozess beider 1,3-Dioxoisindolderivate, präsentierte sich PD-55 (2.99 g, 12.5 mmol, 78%) als farbloses, PD-56 (3.94 g, 12.8 mmol, 80%) als leicht beigegefärbtes, kristallines Pulver.

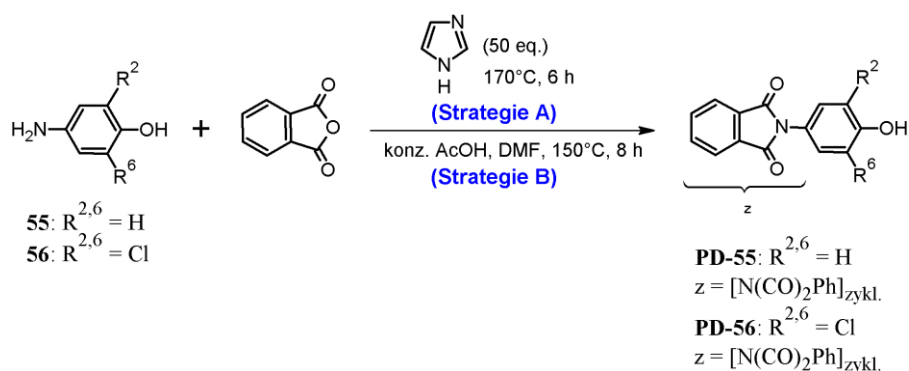


Abb. 32. Synthesestrategien zur Darstellung von 2-(4-Hydroxyphenyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (PD-55) und 2-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (PD-56).

Synthese von PD-55,^[249-265] und PD-56 (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung von PD-55 und PD-56 erfolgte gemäß Abb. 31, Synthesestrategie B'. Stützpfiler aller folgenden Berechnungen boten 16 mmol (1 eq.) des jeweiligen Aminophenols (hier, 55: 4-Aminophenol oder 56: 4-Amino-2,6-dichlorophenol). Nach Absolvierung aller Aufreinigungsschritte beider PDs, trat PD-55 (3.14 g, ~13.1 mmol, 82%) als farbloses, PD-56 (4.12 g, ~13.4 mmol, 84%) als leicht beigegefärbtes, kristallines Pulver hervor.

4.3.11 Synthesestrategie hydrophiler SLs

Synthese von SL-1, SL-2, SL-3 und SL-4. Die Synthese/Aufreinigung dieser vier SLs erfolgte nach gleicher Diktion, wie in Kap. 4.3.2, Abb. 17, Strategie B ausgiebig verbalisiert. Als Ausgangspunkt aller Berechnungen wurden 0.40 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-59, PD-60, PD-61 oder PD-62) veranschlagt. Zur Umkristallisation von SL-2 fand anstelle von n-Hexan Acetonitril Verwendung.

Finalisierend lag SL-1 (94.9 mg, 0.312 mmol, 78%) als intensiv oranger, SL-2 (97.7 mg, 0.324 mmol, 81%) als beige bis orangefarbener, SL-3 (101.6 mg, 0.316 mmol, 79%) als orangefarbener, und SL-4 (102.7 mg, 0.308 mmol, 77%) als dunkelroter, kristalliner Feststoff vor. Die Synthesestrategien bzgl. des derzeit nicht kommerziell verfügbaren Phenolderivates, PD-62, wurde fortlaufend beschrieben und ist in Abb. 34 graphisch illustriert worden.

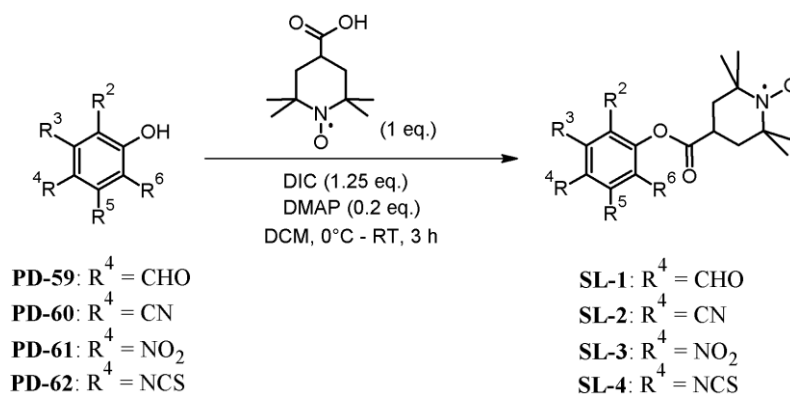


Abb. 33. Synthesestrategie zur Darstellung hydrophiler SLs.

Synthese von PD-62.^[266-280] Zu einer Lösung bestehend aus 5 g (40.6 mmol, 1 eq.) 4-Aminoanisol und 28.1 ml (203 mmol, 5 eq.) Triethylamin in 60 ml trockenem 2-MeTHF, wurden unter stetigem Rühren 2.45 ml (40.6 mmol, 1 eq.) Kohlenstoffdisulfid langsam zugetropft und für 1 h bei RT nachgerührt.

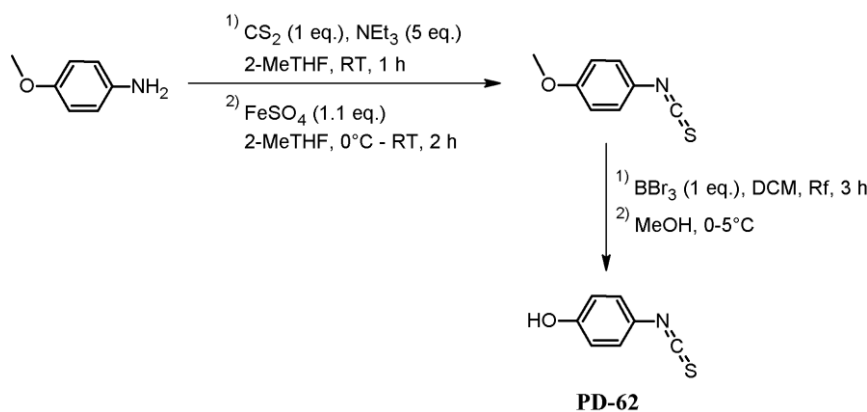


Abb. 34. Synthesestrategie zur Darstellung von 4-Hydroxyphenylisothiocyanat (PD-62).

Durch Zugabe von 6.79 g (44.7 mmol, 1.1 eq.) wasserfreies Eisen(II)sulfat wandelte das sich nun in Lösung befindliche Dithiocarbamatsalz binnen 2 h bei RT zu 4-Methoxyphenylisothiocyanat um,^[266, 275, 281-293] welches nach dreimaliger Extraktion der Reaktionslösung mit je 80 ml DEE, dreimaligem Waschen der kombinierten organischen Phase mit je 80 ml kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$, Vortrocknen dieser mit ~80 ml einer gesättigten Kochsalzlösung, Trocknung mit MgSO_4 , Filtration, Entfernung des Lösungsmittels und anschließender Hochvakuumdestillation (Sdp.: $94.6^\circ\text{C}/1 \text{ mbar}$) als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit (6.31 g, 38.2 mmol, 94%) isoliert werden konnte. Nach vollendeter Etherspaltung von 6 g (36.3 mmol, 1 eq.) 4-Methoxyphenylisothiocyanat mit Bortribromid (vgl. Kap.

4.3.3, Abb. 19, Strategie C, Synthese von PD-13 und PD-14), wurde auf eine mögliche säulenchromatische Aufreinigung zuweilen verzichtet und das erhaltene Rohprodukt im Hochvakuum fraktioniert destilliert. Auf diese Weise konnte PD-62 (5.22 g, 34.5 mmol, 95%) als klare farblose Flüssigkeit (Sdp.: 113.1°C/1 mbar) gewonnen werden.

4.4 Synthese substituierter Isopropylamine als Kompositmaterialien für die β BD-Synthesen

4.4.1 Motivation

Im Rahmen dieses Unterkapitels wurde die Darstellung drei verschieden substituierter Isopropylamin-Derivate (IKM-1, IKM-2 und IKM-3), die als Kompositmaterialien für einige β BD-Synthesen (s. Kap. 4.5.4 ff.) unabkömmlich waren, ausführlich besprochen und die durchexerzierten Synthesestrategien in Kap. 4.4.2, Abb. 35 graphisch kompaktiert illustriert. Hauptaugenmerk liegt allerdings primär auf der Darstellung und Umsetzung von IKM-3, welches die β BD-Synthese ausgehend von basenlabilen PDs (z.B. PD-53, PD-54, PD-55, PD-56, PD-57 oder PD-58) überhaupt erst ermöglichte oder die Ausbeute der gewünschten β BD-Endprodukte (z.B. β BD-1, β BD-3, β BD-26, etc.) aufgrund milder Reaktionsbedingungen maßgeblich erhöhte. Bezüglich aller β BD-Synthesen, die mithilfe von IKM-3 realisiert werden konnten, wurde ausschließlich das, ausgehend Syntheseroute A, gemäß Synthesestrategie B hergestellte Isopropylamin-Kompositmaterial (IKM-3) verwendet, da u.a. nach dieser Route ein äquimolares Mischungsverhältnis von 1:1 (Racemat) erhalten werden konnte, was bei allen, für die β BD-Synthesen, verwendeten Startmaterialien, wie z.B. (R,S)-Epichlorhydrin, IKM-1, etc., maßgebend war. Unter stetiger Berücksichtigung dieser Prämisse konnten alle in dieser Arbeit synthetisierten β BDs in einheitlicher Form als Racemat isoliert werden. Jeweilige Stereozentren wurden mit entsprechendem Symbol (*) gekennzeichnet (s. Kap. 4.4.2, Abb. 35 ff. bzw. Anh. A).

4.4.2 Synthesestrategie

Synthese von IKM-1 (Strategie A).^[294-295] Unter Inertgasbedingungen wurden 25.4 ml (0.324 mol, 1 eq.) (R,S)-Epichlorhydrin vorgelegt, mittels eines Eis/Kochsalz-Bades auf 0°C abgekühlt und unter kräftigem Rühren 27.8 ml (0.324 mol, 1 eq.) Isopropylamine langsam zugetropft. Durch weiteres 24 h-iges Rühren der klaren Reaktionslösung konnte diese sich währenddessen langsam auf RT erwärmen. Die nun erhaltene farblose, leicht viskose organische Flüssigkeit, konnte in ~50 ml Aceton bei einer Wasserbadtemperatur von $\leq 60^\circ\text{C}$ gelöst werden. Während die resultierende klare Lösung langsam auf RT abkühlte, setzte allmählich die Kristallisation von IKM-1 ein. Nach vollständiger Fällung über Nacht bei -20°C , wurden die farblosen kristallinen Nadeln abgenutscht und für 24h gefriergetrocknet. Übrig blieben 36.8 g (0.243 mol, 75%) IKM-1. Bei nicht zufriedenstellender Reinheit sollte nochmals aus Aceton umkristallisiert werden.

Synthese von IKM-2 (Strategie C).^[296-300] 10.6 g (0.07 mol, 1 eq.) IKM-1 gingen in ~200 ml 2-MeTHF unter stetigem Rühren bei RT in Lösung und 3.68 g (0.154 mol, 2.2 eq.) Lithiumhydroxid portionsweise zugegeben. Nach 24 h-igem Rühren bei RT, wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur $\leq 30^\circ\text{C}$ abgezogen. Der Rückstand konnte in ~200 ml $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ gelöst, und die wässrige Phase durch tropfenweise Zugabe von 1 M HCl auf einen pH von 7 gebracht werden. Durch viermalige Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 100 ml Chloroform, Nachwaschen der kombinierten organischen Phase mit ~80 ml kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$, Trocknung über MgSO_4 , Filtration und erneuter Entfernung des Lösungsmittels, wurde der farblose, viskose Rückstand nochmals aus Acetonitril umkristallisiert, wobei IKM-2 (8.79 g, 0.066 mol, 94%) als farbloser, kristalliner Feststoff ausfiel.

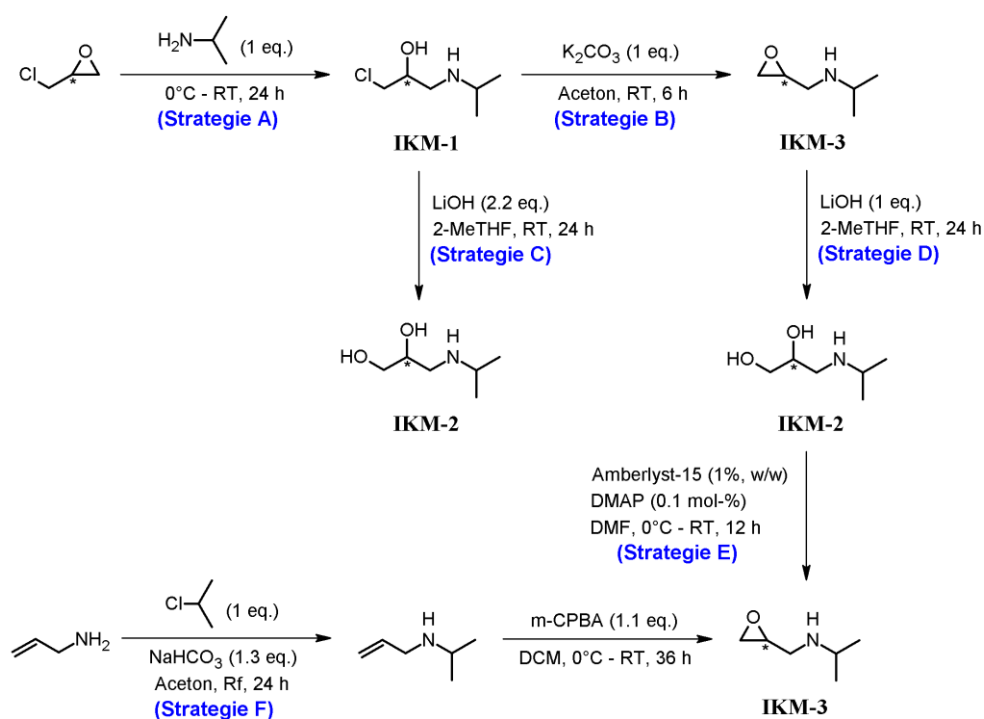


Abb. 35. Synthesestrategien zur Darstellung verschiedener Isopropylaminkompositmaterialien (IKMs), (2R,2S)-1-Chlor-3-(isopropylamino)propan-2-ol (IKM-1), (2R,2S)-3-isopropylamino-1,2-propandiol (IKM-2), (2R,2S)-N-(oxiran-2-ylmethyl)propan-2-amin (IKM-3).

Synthese von IKM-2 (Strategie D).^[296-300] Die Synthese/Aufreinigung von IKM-2 verlief ebenso, wie in Abb. 35, Strategie C angegeben. Als Basis aller Berechnungen dienten hierbei 0.04 mmol (1 eq.) IKM-3. Nach Umkristallisation und 24 h-iger Gefriertrocknung des Produktes, lag IKM-2 (5.2 g, 0.039 mol, 98%) als farbloser, kristalliner Feststoff vor.

Synthese von IKM-3 (Strategie B).^[301-303] Zu einer homogenen Lösung aus 12.1 g (0.08 mol, 1 eq.) IKM-1 in 250 ml trockenem Aceton, wurden unter Inertgasbedingungen 11.1 g (~0.08 mol, 1 eq.) Kaliumcarbonat zugesetzt und diese reaktive Mischung für 6 h bei RT gerührt. Nach anschließender Filtration und Einengung der Reaktionslösung auf ca. 25 ml, wurden unter kräftigem Rühren 300 ml DCM zugegeben und die organische Phase dreimal mit 100 ml kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ extrahiert. Nach

Trocknung der organischen Phase mit wasserfreiem MgSO_4 , Filtration und Entfernung des Lösungsmittels ($\leq 30^\circ\text{C}$) unter reduziertem Druck, konnte der gewonnene Rückstand nochmals aus Acetonitril umkristallisiert werden, wobei sich nach 24 h-iger Gefriertrocknung des feuchten Kristallisats IKM-3 (7.37 g, 0.064 mol, 80%) als farbloses, kristalliner Feststoff zurück blieb.

Synthese von IKM-3 (Strategie E).^[301-303] 8 g (0.06 mol, 1 eq.) IKM-2 wurden unter Inertgasbedingungen in ~150 ml trockenem DMF bei RT gelöst, die entstandene Lösung auf 0°C abgekühlt und unter stetigem Rühren 1.5 g (1%, w/w) Amberlyst-15 zugegeben. Nachdem die reaktive Mischung ca. weitere 5 min gerührt worden war, erfolgte die Zugabe einer katalytischen Menge DMAP von 7.3 mg (0.1 mol-%, 0.06 mmol). Nachfolgend wurde die Mischung weitere 20 min bei 0°C und anschließend 12 h bei RT gerührt. Nach Abtrennung von Amberlyst-15 via Filtration, wurde das Lösungsmittel ($\leq 35^\circ\text{C}$) unter stark reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand konnte in ~250 ml DCM aufgenommen werden, die organische Phase mit kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert werden. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei $\leq 30^\circ\text{C}$, wurde der Rückstand nochmals aus Acetonitril umkristallisiert, übrig blieb IKM-3 (5.1 g, ~0.044 mol, 73%) in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffes.

Synthese von IKM-3 (Strategie F).^[301-303] Zu einer homogenen Lösung bestehend aus 25 ml (0.333 mol, 1 eq.) Allylamin und 30.4 ml (0.333 mol, 1 eq.) 2-Chlorpropan in 300 ml Aceton, wurden unter kräftigem Rühren bei RT 36.4 g (0.433 mol, 1.3 eq.) Natriumhydrogencarbonat portionsweise hinzugegeben und die reaktive Mischung für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf RT abgekühlt, die Reaktionslösung filtriert und das Filtrat am Rotationsdampfer restlos eingengt. Der Rückstand wurde in ~350 ml DEE aufgenommen, die organische Phase fünfmal mit je 100 ml kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ neutral gewaschen, zweimal mit ~80 ml einer gesättigten Kochsalzlösung vorgetrocknet, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter leicht reduziertem Druck entfernt. Zurück blieb N-Allylisopropylamin (28.4 g, ~0.286 mol, 86%),^[304-307] in Form einer farblosen Flüssigkeit (Sdp.: $96.8^\circ\text{C}/760$ mmHg). Zur Darstellung von IKM-3, gingen unter Inertgasbedingungen 28.4 g (~0.286 mol, 1 eq.) N-Allylisopropylamin mit ~350 ml trockenem DCM in Lösung und die entstandene farblose Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden unter stetigem Rühren 77.7 g (0.315 mol, ~70% wt., 1.1 eq.) m-Chlorperbenzoesäure portionsweise hinzugefügt und währenddessen darauf geachtet, dass die Reaktionstemperatur ($\leq 0^\circ\text{C}$) beibehalten wurde. Nachdem die Reaktionslösung weitere 36 h bei RT gerührt worden war, wurde die ausgefallene m-Chlorbenzoesäure abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand konnte in 250 ml DEE gelöst, anschließend dreimal mit 80 ml 10%-iger Na_2SO_3 -Lösung, zweimal mit 80 ml 10%-iger NaHCO_3 -Lösung, zweimal mit je 80ml kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ gewaschen werden. Nach Vortrocknung mit zweimal 80 ml einer gesättigten Kochsalzlösung sowie Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 , wurde filtriert und das erhaltene Filtrat am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck restlos entfernt. Nach Umkristallisation aus Acetonitril und 24 h-iger Gefriertrocknung offenbarte sich IKM-3 (29.0 g, 0.252 mol, 88%) als farbloser, kristalliner Feststoff.

4.5 Synthese von wohldefinierten β -Blockerderivaten (β BDs) und deren TEMPO-modifizierten Derivaten (β BD-SLs) unterschiedlicher Funktionalität am Phenylrückgrat

4.5.1 Motivation

Bezogen auf die Kap. 1 wurden innerhalb dieses Kapitels sowohl die Synthesestrategien von 65 wohldefinierten β BDs als auch deren zugehörigen β BD-SLs unterschiedlicher Funktionalität (s. Kap. 4.5.2 ff.) am Phenylrückgrat offengelegt. Strukturell bezogen, lassen sich alle synthetisierten β BDs/ β BD-SLs vom unmodifizierten Grundkorporus, (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-phenoxypropan-2-ol (β BD-45, s. Kap. 4.5.20, Abb. 55), des Modellmoleküls Esmolol ableiten. Dies war im Hinblick auf die durchgeführten Proteinbindungsstudien (s. Kap. 5 ff.) aller synthetisierten β BD-SLs, welche je nach Endgruppenmodifikation(en) (z.B. Halogenierung, Alkylierung, Oxy-/Thioalkylierung, etc.) des Phenylrückgrates in o-, m- oder p-Position teils stark differente Bindungsaffinitäten aufwiesen, in Gegenwart von HSA ausschlaggebend, da ohne chemische Verwandtschaft bzw. strukturell gleichbleibendem Grundkorporus aller synthetisierten β BDs/ β BD-SLs, ein direkter Vergleich der mittels der Scatchard-Methode extrahierten Bindungsparameter aller β BD-SLs untereinander nicht möglich gewesen wäre. Wesentlicher Fokus der angestrebten Modifikationsvielfalt am β BD-Phenylrückgrat waren primär hydrophober und/oder elektrostatischer Natur, da HSA, basierend auf vorhergehenden Studien,^[16, 24, 25] generell diese beiden Arten der Wechselwirkung stark bevorzugt und im Vorhinein eine vorhersehbare tendenzielle Proteinbindung dieser β BD-SLs zu erwarten war.

4.5.2 Synthese des Modellmoleküls Esmolol und C-kettenverkürzter Esmolol-Derivate

Synthese von β BD-62,^[28, 308-317] *β BD-64,*^[28, 308, 318-330] *und β BD-65.*^[28, 308, 331-333] Unter Inertgasbedingungen wurden 15 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-64, PD-67 oder PD-68) in ~80 ml Aceton bei RT unter stetigem Rühren gelöst, darauffolgend die homogene Lösung mit 2.9 g (21 mmol, 1.4 eq.) wasserfreiem Kaliumcarbonat und nach ~20 minütigem Rühren, mit 5.9 ml (75 mmol, 5 eq.) (R,S)-Epichlorhydrin versetzt. Nachdem diese Mischung für 24 h unter Rückfluss erhitzt worden war, zog man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck ab und löste den Rückstand unter stetigem Rühren mit einer Mischung aus 5%-iger NaOH/DEE (1:1). Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 80 ml DEE extrahiert. Nachfolgend wurde die kombinierte organische Phase nochmals mit ~80 ml 10%-iger NaOH-Lösung extrahiert, mit kaltem H₂O_{dd} neutral gewaschen, zweimal mit 80 ml einer gesättigten Kochsalzlösung vorgetrocknet, über trockenem MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vollständig eingengt. Die Ausbeute der jeweiligen isolierten Epoxide belief sich bzgl. der Synthese von β BD-62 auf 87% (3.10 g, 13.1 mmol), β BD-64 auf 88% (2.93 g, 13.2 mmol) und β BD-65 auf 90% (2.81 g,

13.5 mmol). Das jeweilige zurückgebliebene Epoxid (1 eq.) wurde in vollem Umfang ohne weitere Aufreinigungsschritte mit 50 eq. Isopropylamin für 16 h unter Rückfluss umgesetzt. Nach Entfernung des Isopropylamin-Überschusses unter leicht reduziertem Druck, anschließender Aufreinigung der Rückstände mittels präparativer DC, lösen des Produkts in THF, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels, erfolgte zur Entfernung von mit gelöstem Silika erneutes Lösen des isolierten Produktes in wasserfreiem Acetonitril bei einer Wasserbadtemperatur von $\leq 50^\circ\text{C}$ ($\beta\text{BD-62}$) bzw. $\leq 60^\circ\text{C}$ ($\beta\text{BD-64}$, $\beta\text{BD-65}$). Zu Abtrennung des bei $\sim\text{RT}$ ausgefallenen Silika, wurde die Lösung mittels eines $0.2\ \mu\text{m}$ PTFE Spritzenfilter filtriert, das Lösungsmittel restlos entfernt und das erhaltene Produkt erneut aus Acetonitril umkristallisiert. Nach 24 h-iger Gefriertrocknung lag $\beta\text{BD-62}$ (3.16 g, 10.7 mmol, 82%) als farbloser, leicht wachsartiger Feststoff, $\beta\text{BD-64}$ (3.12 g, 11.1 mmol, 84%) als farbloser, kristalliner Feststoff und $\beta\text{BD-65}$ (3.10 g, 11.6 mmol, 86%) als farbloses, kristallines Pulver vor.

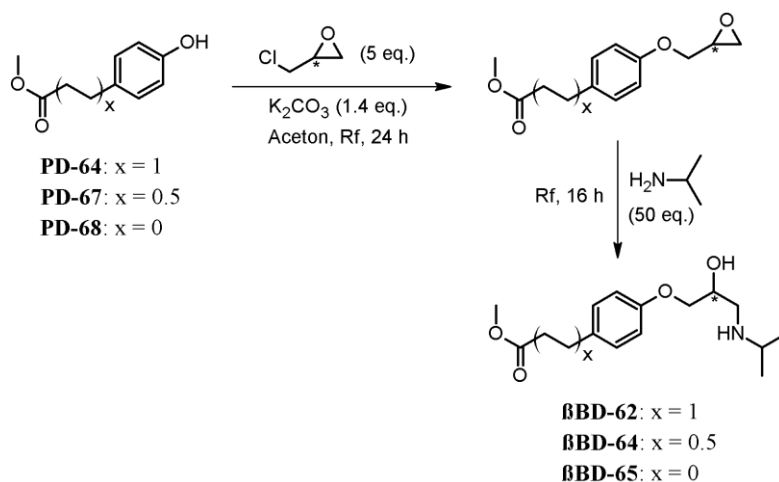


Abb. 36. Synthesestrategie zur Darstellung des Modellmoleküls Esmolol ($\beta\text{BD-62}$) und zwei C-kettenverkürzter Esmolol-Derivate, (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy)propan-2-ol ($\beta\text{BD-64}$) und (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(methoxycarbonyl)phenoxy)propan-2-ol ($\beta\text{BD-65}$).

4.5.3 Synthesestrategie TEMPO-modifizierter Esmolol-Derivate

Synthese von $\beta\text{BD-62-SL}$, $\beta\text{BD-64-SL}$ und $\beta\text{BD-65-SL}$. Unter Inertgasbedingungen gingen 0.20 mmol (1 eq.) des jeweiligen β -Blockerderivates ($\beta\text{BD-62}$, $\beta\text{BD-64}$ oder $\beta\text{BD-65}$), 30.0 mg (0.15 mmol, 0.75 eq.) 4-Carboxy-TEMPO und 4.9 mg (0.04 mmol, 0.2 eq.) DMAP in 15 ml trockenem DCM unter stetigem Rühren bei RT in Lösung. Die entstandene orange Lösung wurde auf 0°C abgekühlt, 1.6 mg (5 mol-%, 0.01 mmol) Diisopropylthioharnstoff zugegeben und nach ~ 5 minütigem Rühren ebenfalls in ~ 1 ml trockenem DCM gelöstes DCC (41.3 mg, 0.20 mmol, 1 eq.) langsam zugetropft. Danach wurde für 2 h bei 0°C und weitere 24 h bei RT gerührt. Nach entsprechender Reaktionskontrolle (DC) wurde die Reaktionslösung durch Filtration von ausgefallenen DCU befreit und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 4 ml eingengt. Nach Aufreinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (DC) des Rohproduktes, wurde das jeweilige Produkt

(β BBD-62-SL, β BBD-64-SL oder β BBD-65-SL) nochmal aus Acetonitril umkristallisiert. Gemäß dieses Verfahrens und 24 h-iger Gefriertrocknung konnte β BBD-62-SL (59.2 mg, 0.124 mmol, 83%) als hellroter, kristalliner Feststoff, β BBD-64-SL (58.4 mg, 0.126 mmol, 84%) als rötlicher, kristalliner Feststoff, und β BBD-65-SL (57.1 mg, 0.127 mmol, 85%) als rötlicher bis orangefarben glänzender, kristalliner Feststoff isoliert werden.

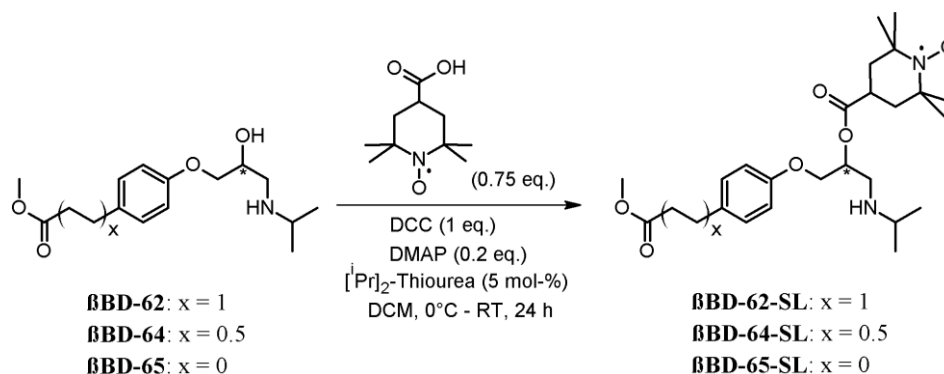


Abb. 37. Synthesestrategie zur Darstellung der TEMPO-modifizierten Esmolol-Derivate, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (β BBD-62-SL), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (β BBD-64-SL) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(methoxy-carbonyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (β BBD-65-SL).

Synthese von β BBD-63-SL (Strategie A). Zu einer Lösung bestehend aus 500 mg (2.77 mmol, 1 eq.) 3-(4-Methoxyphenyl)propionsäure, 716.5 mg (~4.16 mmol, 1.5 eq.) 4-Hydroxy-TEMPO und 67.2 mg (~0.55 mmol, 0.2 eq.) DMAP in 50 ml trockenem DMF, wurde unter stetigem Rühren, nachdem die hellrote Lösung auf 0°C abgekühlt worden war, eine Lösung aus 713.9 mg (3.46 mmol, 1.25 eq.) DCC in 5 ml trockenem DMF langsam zugetropft, fortwährend 2 h bei 0°C sowie weitere 24 h bei RT gerührt. Nach Reaktionsende, musste die Reaktionslösung durch Filtration zunächst vom ausgefallenen DCU befreit werden, wonach sich das Abziehen des Lösungsmittels unter stark reduziertem Druck und einer Wasserbadtemperatur von $\leq 40^\circ\text{C}$ anschloss. Der übrig gebliebene Rückstand konnte in ~25 ml DCM aufgenommen werden, die entstandene Lösung über Nacht in den Kühlschrank (4°C) gestellt und das ausgefallene DCU erneut abfiltriert werden. Dieser Prozess wurde solange durchgeführt bis kein DCU mehr ausfiel! Nach Zusetzen von weiteren 75 ml DCM, wurde die kombinierte organische Phase viermal mit je ~80 ml $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$, einmal mit 80 ml einer gesättigten Kochsalzlösung extrahiert, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und DCM am Rotationsverdampfer restlos entfernt. Nach 24 h-iger Gefriertrocknung, blieb 3-(4-Methoxyphenyl)propansäure[2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl]ester (879.5 mg, 2.63 mmol, 95%) in Form eines dunkelroten, leicht viskosen Öls übrig, welches unter Inertgasbedingungen ohne weitere Aufreinigungsschritte in 30 ml wasserfreiem DCM gelöst, mit 0.25 ml (2.63 mmol, 1 eq.) Bortribromid versetzt und für 2 h unter Rückfluss gekocht wurde. Die anschließende Aufreinigung erfolgte ebenso, wie in Kap. 4.3.3, Abb. 19, Strategie C, Synthese von PD-13 und PD-14 hinreichend

beschrieben. Nach Umkristallisation aus n-Hexan und 24 h-iger Gefriertrocknung, fiel PD-66 (817.0 mg, 2.55 mmol, 97%) in Form eines dunkelroten, kristallinen Feststoffes an. Die Synthese/Aufreinigung der letzten zwei Stufen verhielten sich kongruent, wie in Kap. 4.5.2, Abb. 36 ausführlich beschrieben.

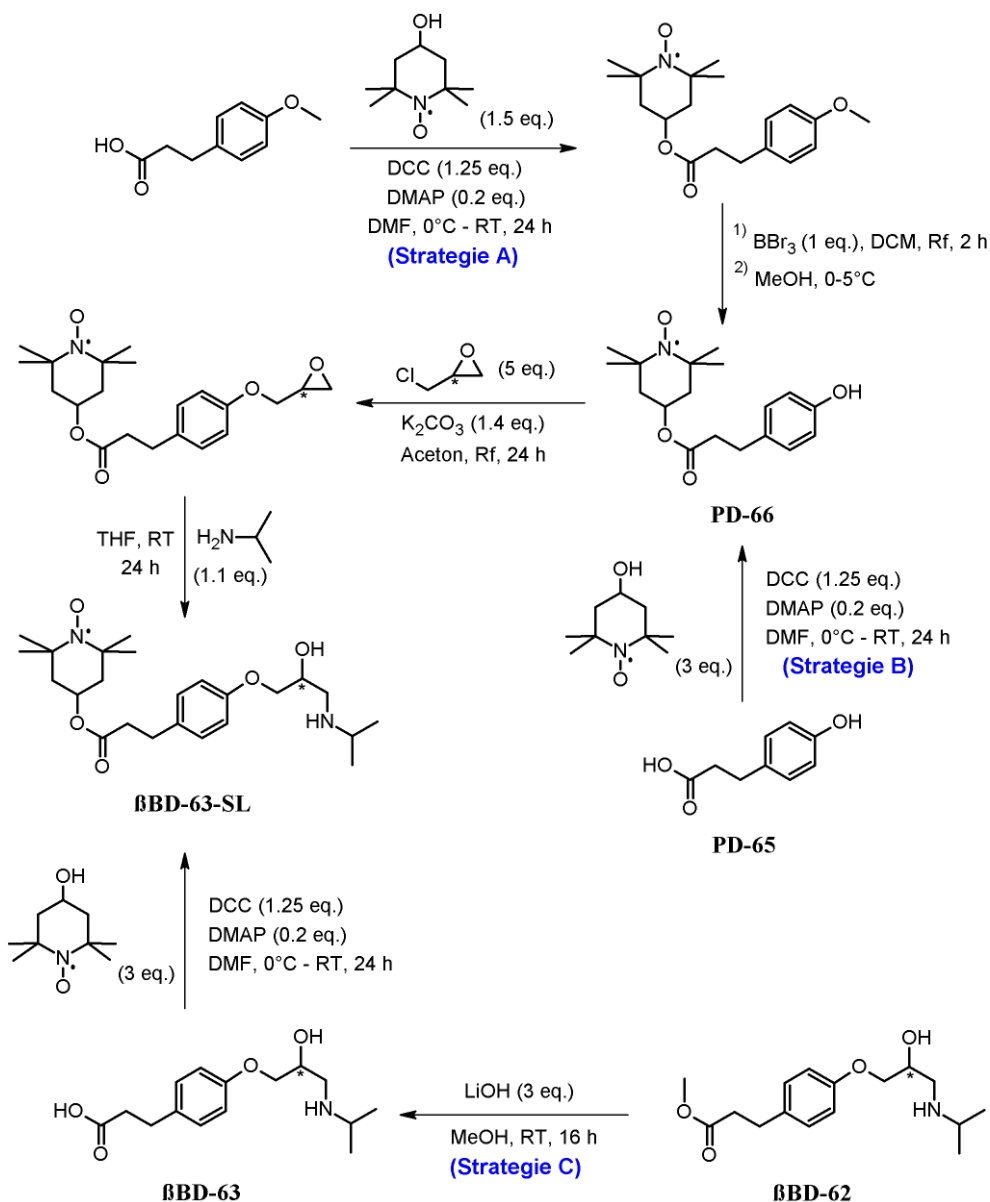


Abb. 38. Synthesestrategien zur Darstellung von 3-(4-(2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl)propansäure[2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl]ester (BBD-63-SL).

Den Ausgangspunkt aller Berechnungen stellten 800 mg (~2.50 mmol, 1 eq.) 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure[2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl]ester (PD-66). Bei der Umsetzung des Epoxids (1 eq.) mit Isopropylamin (1.1 eq.) ist darauf zu achten, dass die Verdünnung von Isopropylamin in THF von 1:100 eingehalten wird, um die Spaltung des TEMPO-Esters möglichst gering zu halten. Nach Umkristallisation in n-Pentan und 24 h-iger Gefriertrocknung, manifestierte sich BBD-63-SL (906.0 mg, 2.08 mmol, 83%) als roter, kristalliner Feststoff.

Synthese von β BDD-63-SL (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung von PD-66 erfolgte in Analogie zur Synthesestrategie von SS-35, wie in Kap. 4.3.6, Abb. 23, Strategie A ausgiebig erläutert. Die Basis für alle Berechnungen bildeten 500 mg (2.77 mmol, 1 eq.) 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure (PD-65). Effektiv konnten nach Umkristallisation aus n-Hexan 701.7 mg (2.19 mmol, 79%) 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure[2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl]ester (PD-66) in Form eines dunkelroten, kristallinen Feststoffes gewonnen werden. Ausgehend von PD-66 (650 mg, ~2.03 mmol, 1 eq.) standen die nachfolgenden zwei Synthesestufen zur Bildung der β -Blockereinheit im Einklang zur Synthesestrategie A von β BDD-63-SL (vgl. Abb.23). Bezüglich der Synthesevorschrift/Aufreinigung von β BDD-63-SL ausgehend von PD-66 sei an dieser Stelle ebenfalls auf Kap. 4.5.2, Abb. 36, Synthese von β BDD-62, β BDD-64 und β BDD-65 verwiesen. Nach Umkristallisation aus n-Pentan und 24 h-iger Gefriertrocknung des Kristallisats, präsentierte sich β BDD-63-SL (744.9 mg, 1.71 mmol, 84%) als roter, kristalliner Feststoff.

Synthese von β BDD-63-SL (Strategie C). Zu einer homogenen Lösung aus 1 g (~3.38 mmol, 1 eq.) β BDD-62 in 80 ml absolutem MeOH, wurden 242.9 mg (10.14 mmol, 3 eq.) Lithiumhydroxid zugesetzt und die farblose Reaktionslösung für 16 h bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von $\leq 35^\circ\text{C}$, konnte der Rückstand in ~80 ml $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ bei RT gelöst, nicht lösliche Bestandteile mittels Büchnertrichter abfiltriert und unter stetigem Rühren die wässrige Lösung mittels 1 M HCl auf pH 7 eingestellt werden. Nachdem nach 72 h-iger Gefriertrocknung das Wasser restlos entfernt werden konnte, blieb (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(3-hydroxy-3-oxopropyl)phenoxy)propan-2-ol (β BDD-63, 894.7 mg, 3.18 mmol, 94%) als farbloser kristalliner Feststoff zurück, welcher ohne weitere Aufreinigung zur Synthese des 3-(4-(2-Hydroxy-3-(isopropyl-amino)propoxy)phenyl)propionsäure[2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl]ester (β BDD-63-SL) eingesetzt wurde. Die Synthese/Aufreinigung von β BDD-63-SL ereignete sich nach gleicher Prozedur, wie in Kap. 4.3.6, Abb. 23, Strategie A ausgiebig erläutert. Nach Umkristallisation aus n-Pentan und 24 h-iger Gefriertrocknung des isolierten β BDD-SLs, stach β BDD-63-SL (1.08 g, 2.48 mmol, 78%) in Form eines roten, kristallinen Feststoffes hervor.

4.5.4 Synthesestrategie mono-, di- und trifluorierter β BDDs

Synthese von β BDD-4, β BDD-5, β BDD-6, ^[334, 335] **β BDD-7, β BDD-8 und β BDD-9 (Strategie A).** Die Synthese/Aufreinigung der jeweiligen β BDDs verlief gemäß identischer Prozedur, wie in Kap. 4.5.2, Abb. 36 ausführlich beschrieben. Den Fixpunkt aller Berechnungen stellten 22.3 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-4, PD-5, PD-6, ..., oder PD-9). Die Ausbeute der isolierten Epoxide entsprach bzgl. der Synthese von β BDD-4, 91% (3.41 g, 20.3 mmol), β BDD-5, 88% (3.30 g, 19.6 mmol), β BDD-6, 89% (3.33 g, 19.8 mmol), β BDD-7, 84% (3.48 g, 18.7 mmol), β BDD-8, 87% (3.61 g, 19.4 mmol), und β BDD-9, 83% (3.78 g, 18.5 mmol). Bei der Umsetzung des jeweilig isolierten Epoxids (1 eq.) mit Isopropylamin (25 eq.) wurde eine Verdünnung von Isopropylamin in 2-MeTHF von 1:3 gewählt. Nach Aufreinigung mittels präparativer DC, Umkristallisation der isolierten β BDDs (β BDD-4, β BDD-5, β BDD-6, β BDD-7, β BDD-9

aus Acetonitril, β BD-8 aus Aceton) und 24 h-iger Gefriertrocknung der jeweiligen Kristallisate, offenbarte sich β BD-4 (4.02 g, 17.7 mmol, 87%), β BD-5 (3.75 g, 16.5 mmol, 84%), β BD-6 (3.82 g, 16.8 mmol, 85%), β BD-7 (3.63 g, 14.8 mmol, 79%), β BD-8 (3.96 g, 16.1 mmol, 83%), und β BD-9 (3.95 g, 15.0 mmol, 81%) jeweils als farbloser, kristalliner Feststoff.

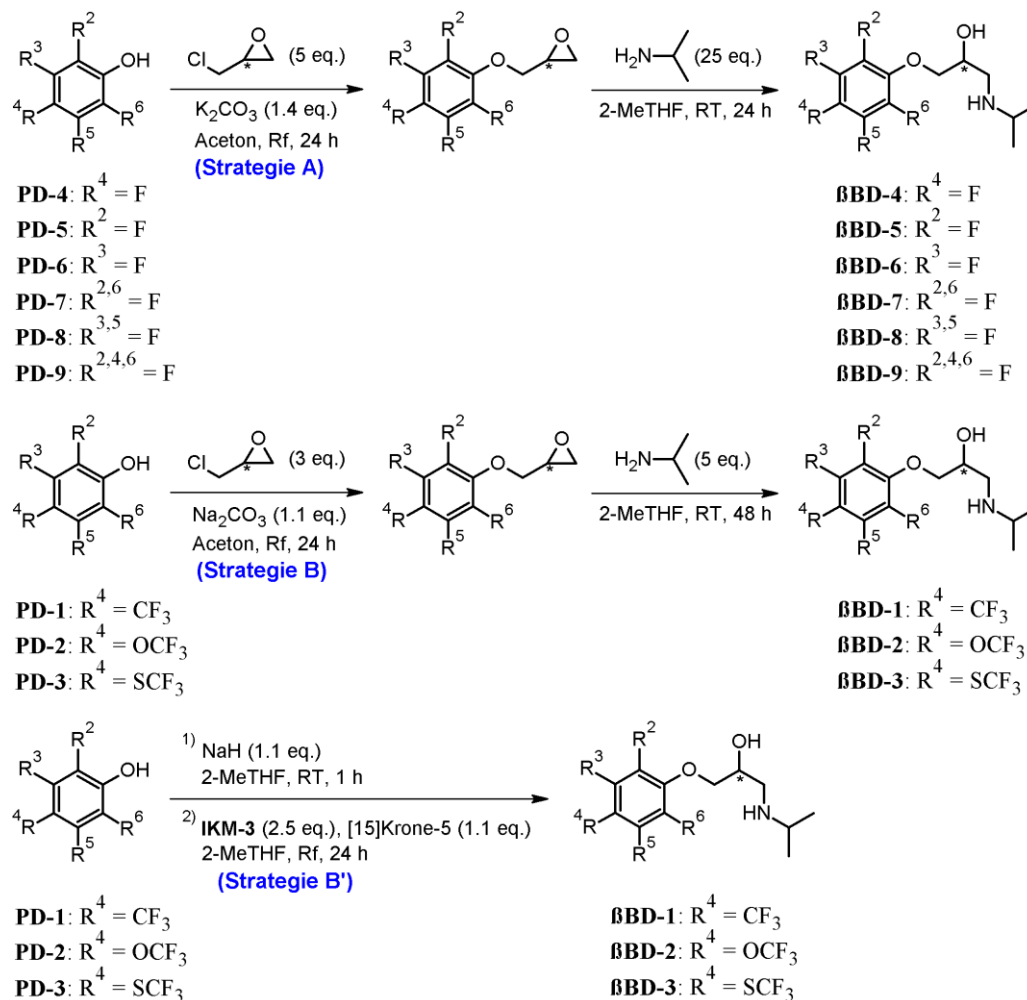


Abb. 39. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und trifluorierter β BDs.

Synthese von β BD-1, β BD-2 und β BD-3 (Strategie B). In Konkordanz mit Synthesestrategie A (s. Abb. 39) konnte die Synthese/Aufreinigung der drei β BDs vollzogen werden. Den Startpunkt aller Berechnungen legten 15.4 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-1, PD-2 oder PD-3). Anstelle von Kaliumcarbonat, wurde bzgl. der ersten Stufe wasserfreies Natriumcarbonat verwendet. Die prozentuale Ausbeute der jeweils erhaltenen Zwischenprodukte datierte sich bzgl. der Synthese von β BD-1 auf 90% (3.03 g, 13.9 mmol), β BD-2 auf 87% (3.14 g, 13.4 mmol) und β BD-3 auf 86% (3.30 g, 13.2 mmol). Hinsichtlich der zweiten Synthesestufe ist zu erwähnen, dass die Verdünnung von Isopropylamin in 2-MeTHF bei 1:50 lag. Nach Umkristallisation (β BD-1, β BD-2 aus Acetonitril, β BD-3 aus Acetonitril/ $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ (1:1)) und anschließender 24 h-iger Gefriertrocknung, erschien β BD-1 (3.19 g, 11.5 mmol, 83%) in Form eines gelblich glänzenden, β BD-2 (3.20 g, 10.9 mmol, 81%) und β BD-3 (3.28 g, 10.6 mmol, 80%) in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffes.

Synthese von β BBD-1, β BBD-2 und β BBD-3 (Strategie B'). Zu einer Lösung bestehend aus 16 mmol (1 eq.) des jeweiligen PDs (PD-1, PD-2 oder PD-3) in ~50 ml trockenem 2-MeTHF, wurden, unter Inertgasbedingungen und stetigem Rühren, 445 mg (17.6 mmol, 95% wt., 1.1 eq.) Natriumhydrid in kleinen Portionen hinzugegeben und die Reaktionslösung für 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 3.5 ml (17.6 mmol, 1.1 eq.) [15]Krone-5, konnte ebenfalls in ~25 ml trockenem 2-MeTHF gelöstes IKM-3 (4.61 g, 40.0 mmol, 2.5 eq.) langsam zugetropft werden. Nach 24 h-igem Kochen unter Rückfluss, wurde die Reaktionslösung heiß abgenutscht, das Filtrat am Rotationsverdampfer restlos eingeeengt und der erhaltene Rückstand in ~350 ml H₂O_{dd} aufgenommen. Nach Ansäuern der wässrigen Phase unter kräftigem Rühren mit 0.1 M HCl bis pH 6, wurde diese viermal mit je 100 ml DCM extrahiert, die kombinierte organische Phase mit 100 ml einer 5%-igen NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit kaltem H₂O_{dd} neutral gewaschen, über trockenem MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Nach Aufreinigung des Rückstandes mittels präparativer DC, Umkristallisation aus Acetonitril (Hinweis: β BBD-3 aus Acetonitril/H₂O_{dd} (1:1)) und anschließender 24 h-iger Gefrierdrying des Kristallisats, blieb β BBD-1 (3.85 g, 13.9 mmol, 87%) als gelblich glänzender, β BBD-2 (3.99 g, 13.6 mmol, 85%) und β BBD-3 (4.14 g, 13.4 mmol, 84%) als farbloser, kristalliner Feststoff übrig.

4.5.5 Synthesestrategie mono-, di- und trifluorierter β BBD-SLs

Synthese von β BBD-1-SL, β BBD-2-SL und β BBD-3-SL (Strategie A). Unter Inertgasbedingungen wurden 0.40 mmol (1 eq.) des jeweiligen β -Blockerderivates (β BBD-1, β BBD-2 oder β BBD-3), 60.1 mg (~0.30 mmol, 0.75 eq.) 4-Carboxy-TEMPO und 9.8 mg (0.08 mmol, 0.2 eq.) DMAP in 25 ml trockenem DCM unter stetigem Rühren bei RT gelöst. Nachdem die resultierende leicht rötliche Lösung auf 0°C abgekühlt worden war, konnte die katalytische Menge von 3.2 mg (5 mol-%, 0.02 mmol) Diisopropylthioharnstoff zugegeben und nach ~5 minütigem Rühren ebenfalls in ~1 ml trockenem DCM vorgelöstes DIC (61.9 μ l, 0.40 mmol, 1 eq.) langsam zugetropft. Danach wurde für 30 min bei 0°C und weitere 6 h bei RT gerührt. Nach entsprechender Reaktionskontrolle (DC) wurde die Reaktionslösung filtriert, mit ~50 ml DCM versetzt, sechsmal mit ~50 ml H₂O_{dd} extrahiert, die kombinierte organische Phase über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach chromatographischer Aufreinigung des Rohproduktes mittels präparativer DC, wurde das jeweilige Produkt (β BBD-1-SL, β BBD-2-SL oder β BBD-3-SL) nochmal aus n-Hexan umkristallisiert und das jeweilig erhaltene Kristallisat für 24 h gefriergetrocknet. Resultierend zeigte sich β BBD-1-SL (114.4 mg, 0.249 mmol, 83%) als orangefarbener, β BBD-2-SL (119.8 mg, 0.252 mmol, 84%) als rötlicher, und β BBD-3-SL (120.9 mg, 0.246 mmol, 82%) als hellorangefarbener, kristalliner Feststoff.

Synthese von β BBD-4-SL, β BBD-5-SL, β BBD-6-SL, β BBD-7-SL, β BBD-8-SL und β BBD-9-SL (Strategie B). In Analogie zu der in Kap. 4.5.3, Abb. 37 geschilderten Syntheseroute, konnte die Synthese/Aufreinigung der sechs β BBD-SLs vollzogen werden. Die Basis aller Berechnungen erbrachten 0.40 mmol (1 eq.) der jeweilig eingesetzten β BBDs (β BBD-4, β BBD-5, ..., oder β BBD-9). Nach Aufreinigung

mittels präparativer DC, Umkristallisation aus n-Hexan und folgender 24 h-iger Gefriertrocknung konnte β BD-4-SL (105.7 mg, 0.258 mmol, 86%) in Form eines intensiv orangen, β BD-5-SL (99.5 mg, 0.243 mmol, 81%), β BD-6-SL (103.2 mg, 0.252 mmol, 84%), β BD-8-SL (105.2 mg, 0.246 mmol, 82%) in Form eines orangen, β BD-7-SL (101.3 mg, 0.237 mmol, 79%) in Form eines hellorangenen, und β BD-9-SL (110.9 mg, 0.249 mmol, 83%) in Form eines hellorange glänzenden, kristallinen Feststoffes isoliert werden.

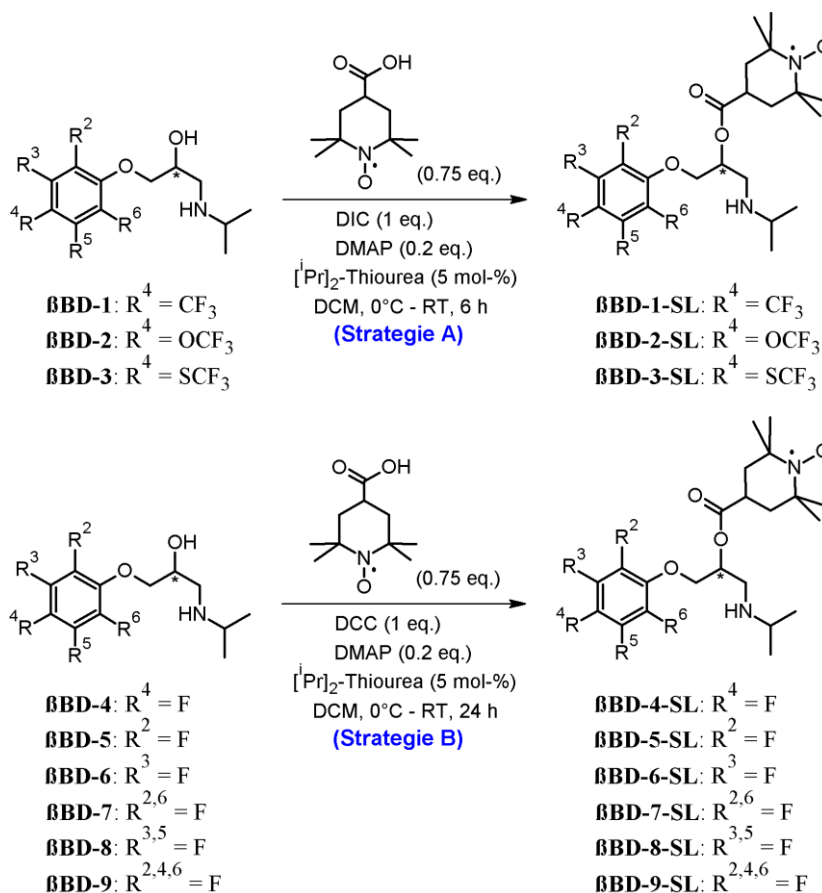


Abb. 40. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und trifluorierter β BD-SLs.

4.5.6 Synthesestrategie mono-, di- und triiodierter β BDs

Synthese von β BD-10, ^[336, 337] **β BD-11,** ^[334-336, 338] **β BD-12,** ^[336] **β BD-13, β BD-14 und β BD-15** (*Strategie A*). Gemäß Kap. Kap. 4.5.2, Abb. 36 konnte die Synthese/Aufreinigung der sechs iodierten β BDs durchgeführt werden. Grundlage aller Berechnungen waren je 12 mmol (1 eq.) des eingesetzten Phenols (PD-10, PD-11, ..., oder PD-15). Die prozentuale Ertrag der jeweils isolierten Zwischenprodukte belief sich bzgl. der Synthese von β BD-10 auf 88% (2.93 g, 10.6 mmol), β BD-11 auf 84% (2.79 g, 10.1 mmol), β BD-12 auf 86% (2.84 g, 10.3 mmol), β BD-13 auf 79% (3.82 g, 9.5 mmol), β BD-14 auf 83% (4.02 g, 10.0 mmol) und β BD-15 auf 81% (5.12 g, 9.7 mmol). Betreffend der weiteren Umsetzung des jeweiligen Epoxids (1 eq.), wurde eine Verdünnung von Isopropylamin (5 eq.) in 2-MeTHF von 1:50 gewählt. Nach Umkristallisation (β BD-10, β BD-12, β BD-14, β BD-15 aus

Acetonitril, β BD-11, β BD-13 aus Aceton) und anschließender 24 h-iger Gefriertrocknung, manifestierte sich β BD-10 (2.95 g, 8.8 mmol, 83%), β BD-11 (2.75 g, 8.2 mmol, 81%), β BD-12 (2.82 g, 8.4 mmol, 82%), β BD-15 (4.58 g, 7.8 mmol, 80%) als farbloser, β BD-13 (3.60 g, 7.8 mmol, 82%) und β BD-14 (3.83 g, 8.3 mmol, 83%) als leicht gelblicher, kristalliner Feststoff.

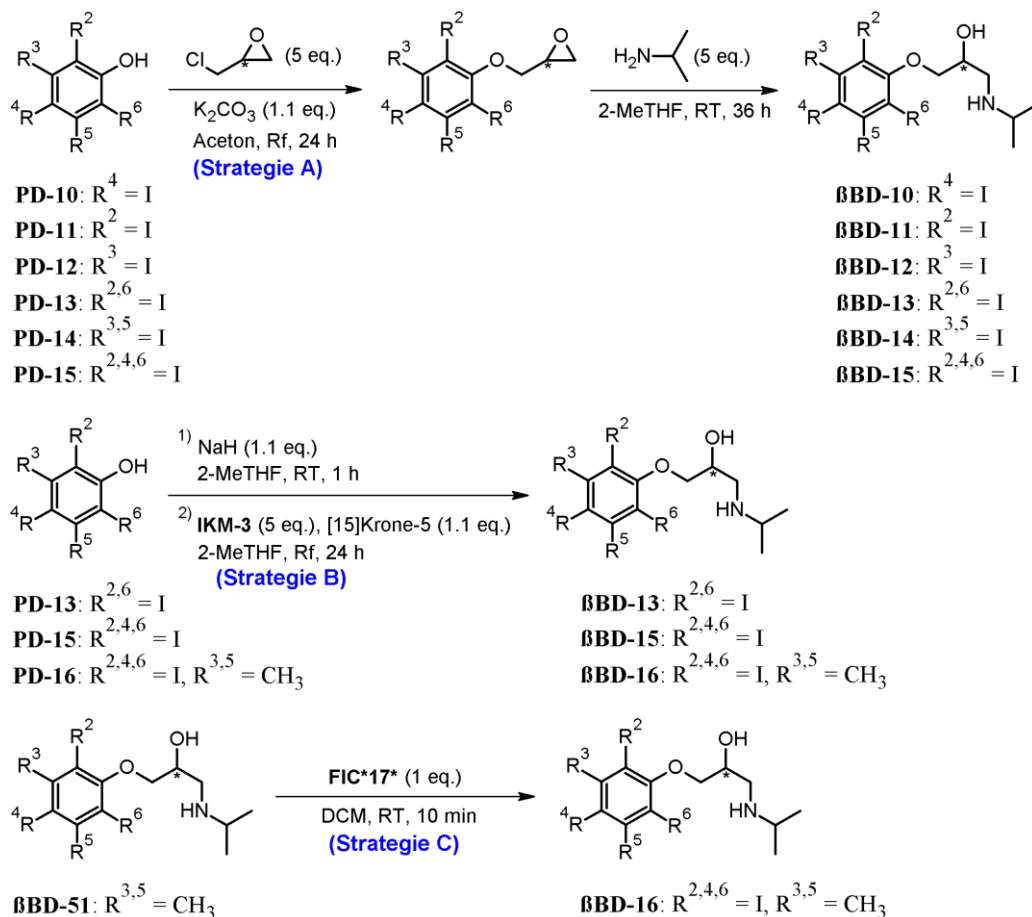


Abb. 41. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und triiodierter β BDs.

Synthese von β BD-13, β BD-15 und β BD-16 (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung der drei β BDs erfolgte in direkter Anlehnung an die Synthesevorschrift drei fluoriertes β BDs (β BD-1, β BD-2 und β BD-3), wie in Kap. 4.5.4, Abb. 39, Strategie B' ausführlich besprochen. Den Eckpfeiler aller Berechnungen bildeten 5 mmol (1 eq.) der jeweils verwendeten PDs (PD-13, PD-15 oder PD-16). Nach Aufreinigung des Rohproduktes mittels präparativer DC, Umkristallisation (β BD-13 aus Aceton, β BD-15 und β BD-16 aus Acetonitril) und nachfolgender 24 h-iger Gefriertrocknung des jeweiligen Kristallisats, offenbarte sich β BD-13 (1.99 g, 4.31 mmol, 86%) in Form eines leicht gelblichen, β BD-15 (2.48 g, 4.22 mmol, 84%) in Form eines farblosen, und β BD-16 (2.61 g, 4.25 mmol, 85%) in Form eines farblosen bis leicht gelblichen, kristallinen Feststoffes.

Synthese von β BD-16 (Strategie C). Die Synthese/Aufreinigung von β BD-16 (falls fortfolgend nicht anders vermerkt!) fand in Übereinstimmung zur Synthesestrategie von PD-16 statt (s. Kap.4.3.3, Abb. 20). Das Fundament aller Berechnungen boten 250 mg (~1.05 mmol, 1 eq.) (2R,2S)-1-(3,5-

Dimethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (β BD-51). Anstelle einer säulenchromatographischen Aufreinigung wurde mittels präparativer DC aufgereinigt. Nach Umkristallisation aus Acetonitril und 24 h-iger Gefriertrocknung des isolierten β BDs, trat β BD-16 (621.2 mg, 1.01 mmol, 96%) als farbloser bis leicht gelblicher, kristalliner Feststoff zu Tage.

4.5.7 Synthesestrategie mono-, di- und triiodierter β BD-SLs

Synthese von β BD-10-SL, β BD-11-SL, β BD-12-SL und β BD-14-SL (Strategie A). Die Synthese/Aufreinigung der vier β BD-SLs stand im Einklang mit der in Kap. 4.5.3, gemäß Abb. 37 visualisierten Synthesestrategie TEMPO-modifizierter Esmolol-Derivate (β BD-62, β BD-64 und β BD-65). Den Ansatzpunkt aller Berechnungen bildeten je 0.20 mmol (1 eq.) verwendeter β BDs (β BD-10, β BD-11, β BD-12 oder β BD-14).

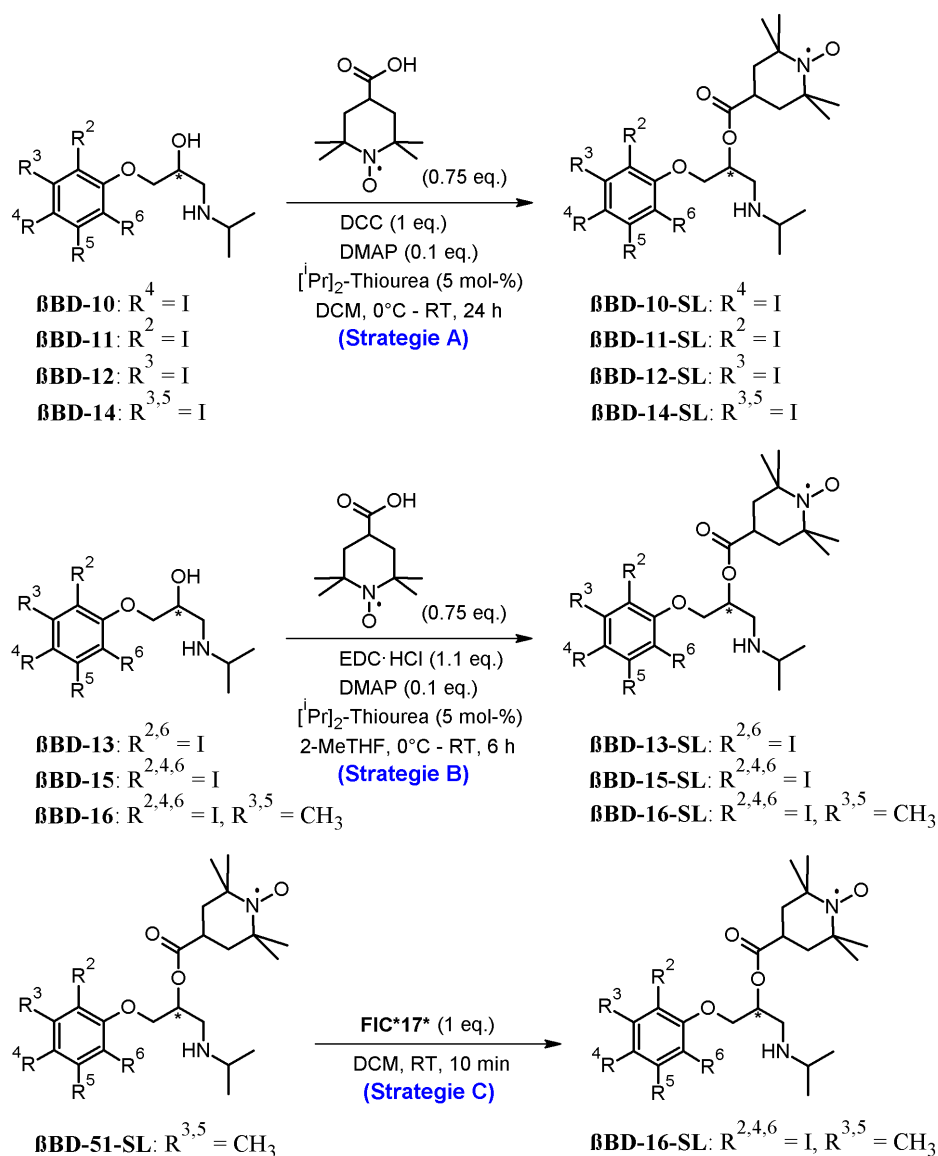


Abb. 42. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und triiodierter β BD-SLs.

Nachdem mittels präparativer DC aufgereinigt, nochmals aus n-Hexan umkristallisiert und die jeweiligen β BDs 24 h lang gefriergetrocknet worden waren, stach β BD-10-SL (90.0 mg, 0.174 mmol, 87%) in Form eines roten, β BD-11-SL (86.9 mg, 0.168 mmol, 84%) in Form eines rötlichen, β BD-12-SL (87.4 mg, 0.169 mmol, 85%) in Form eines hellrot glänzenden, und β BD-14-SL (110.6 mg, 0.172 mmol, 86%) in Form eines dunkelorange-farbenen, kristallinen Feststoffes hervor.

Synthese von β BD-13-SL, β BD-15-SL und β BD-16-SL (Strategie B). Unter Inertgasbedingungen gingen 0.32 mmol (1 eq.) des jeweiligen β BDs (β BD-13, β BD-15 oder β BD-16), 48.1 mg (0.24 mmol, 0.75 eq.) 4-Carboxy-TEMPO und 3.7 mg (\sim 0.03 mmol, 0.1 eq.) DMAP in 30 ml trockenem 2-MeTHF unter stetigem Rühren bei RT in Lösung. Die entstandene rote Lösung wurde auf 0°C abgekühlt, eine katalytische Menge von 2.6 mg (5 mol-%, 0.016 mmol) Diisopropylthioharnstoff zugegeben und nach \sim 5 minütigem Rühren, 67.5 mg (0.352 mmol, 1.1 eq.) EDC·HCl hinzugefügt. Nachdem 1 h bei 0°C und weitere 6 h bei RT gerührt worden war, wurde nach entsprechender Reaktionskontrolle (DC) die Reaktionslösung filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer restlos eingeeengt, der erhaltene Rückstand in \sim 50 ml DCM gelöst und die organische Phase dreimal mit 25 ml H₂O_{dd} extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer erneut eingeeengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes mittels präparativer DC, wurde das jeweilige Produkt (β BD-13-SL, β BD-15-SL oder β BD-16-SL) nochmal aus n-Hexan umkristallisiert und das jeweilige erhaltene Kristallisat für 24 h gefriergetrocknet. Übrig blieb β BD-13-SL (129.9 mg, 0.202 mmol, 84%) als intensiv oranger, β BD-15-SL (153.1 mg, 0.199 mmol, 83%) als orange bis leicht rötlich glänzender, und β BD-16-SL (157.0 mg, 0.197 mmol, 82%) als orangefarbener, kristalliner Feststoff.

Synthese von β BD-16-SL (Strategie C). Die Synthese/Aufreinigung von β BD-16-SL (falls fortfolgend nicht anders vermerkt!) verlief kongruent zur Synthesestrategie von PD-16, wie in Kap.4.3.3, Abb.20 nähergehend beleuchtet. Den Ausgangspunkt aller Berechnungen erbrachten 300 mg (\sim 0.715 mmol, 1eq.) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3,5-dimethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (β BD-51-SL). Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung wurde verzichtet. Anstatt dessen erfolgte die Aufreinigung des Rohproduktes mittels präparativer DC. Nach Umkristallisation aus n-Hexan und 24 h-iger Gefriertrocknung des isolierten Kristallisats, offenbarte sich β BD-16-SL (541.4 mg, 0.679 mmol, 95%) als orangefarbener, kristalliner Feststoff.

4.5.8 Synthesestrategie mono-, di- und trichlorierter β BDs

Synthese von β BD-17, ^[333-335, 339-346] **β BD-18,** ^[334, 339, 343, 347, 348] **β BD-19,** ^[333-335, 343] **β BD-20,** ^[333] **β BD-21,** ^[333-335] **und β BD-22 (Strategie A).** Wie in Kap. Kap. 4.5.2, Abb. 36 ausgiebig erläutert, ereignete sich die Synthese/Aufreinigung der sechs chlorierten β BDs. Den Ursprung aller Berechnungen boten 12 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-17, PD-18, ..., oder PD-22). Als Ausbeute für die jeweils isolierten Epoxide konnte bzgl. der Synthese von β BD-17, 89% (1.98 g, 10.7 mmol), β BD-18, 85% (1.88 g, 10.2 mmol), β BD-19, 87% (1.92 g, 10.4 mmol), β BD-20, 82% (2.15 g, 9.8 mmol), β BD-21, 86% (2.26 g, 10.3 mmol) und β BD-22, 83% (2.53 g, 10.0 mmol) notiert werden. Betreffend der

weiteren Umsetzung des jeweiligen Epoxids (1 eq.), wurde eine Verdünnung von Isopropylamin (20 eq.) in 2-MeTHF von 1:5 gewählt. Nach Umkristallisation (β BD-17, β BD-18, β BD-19 aus Acetonitril, β BD-20, β BD-22 aus n-Pentan/Aceton (100:1), β BD-21 aus n-Pentan/Aceton (2:1)) und nachfolgender 24 h-iger Gefrierdrying, kam β BD-17 (2.29 g, 9.4 mmol, 88%), β BD-18 (2.14 g, 8.8 mmol, 86%), β BD-19 (2.22 g, 9.1 mmol, 87%), β BD-20 (2.31 g, 8.3 mmol, 85%), β BD-21 (2.48 g, 8.9 mmol, 86%) und β BD-22 (2.63 g, 8.4 mmol, 84%) als farbloser, kristalliner Feststoff zum Vorschein.

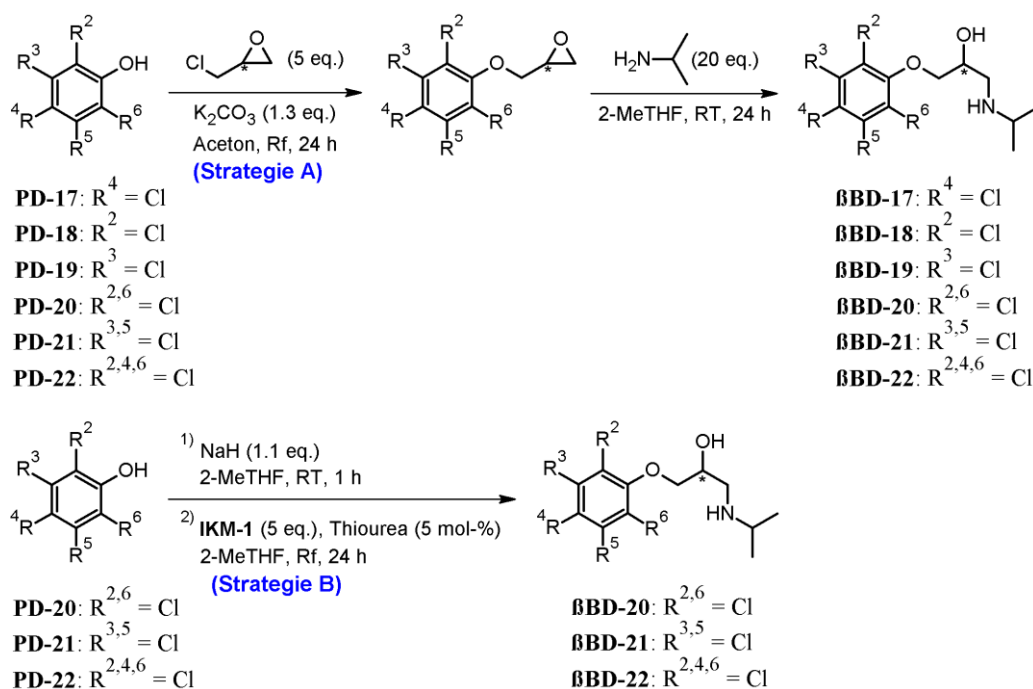


Abb. 43. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und trichlorierter β BDs.

Synthese von β BD-20,^[333] β BD-21,^[333-335] und β BD-22 (Strategie B). Zu einer Lösung bestehend aus 14 mmol (1 eq.) des jeweiligen PDs (PD-20, PD-21 oder PD-22) in ~50 ml trockenem 2-MeTHF, wurden unter stetigem Rühren 389 mg (15.4 mmol, 95% wt., 1.1 eq.) Natriumhydrid portionsweise hinzugegeben und die Reaktionslösung für 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 53.3 mg (5 mol-%, 0.7 mmol) Thioharnstoff, konnte ebenfalls in ~100 ml trockenem 2-MeTHF gelöstes IKM-1 (10.6 g, 70.0 mmol, 5 eq.) langsam zugetropft werden. Nach 24 h-igem Kochen unter Rückfluss, wurde die Reaktionslösung nach Abkühlen auf RT abgenutscht, das Filtrat am Rotationsverdampfer restlos eingengt, der Rückstand in ~300 ml DCM/H₂O_{dd} (6:1) aufgenommen, die wässrige Phase verworfen, die organische Phase viermal mit je 125 ml H₂O_{dd} nachgewaschen, über trockenem MgSO₄ getrocknet, filtrierte und das Lösungsmittel unter leicht reduziertem Druck abgezogen. Nach Aufreinigung des Rückstandes mittels präparativer DC, Umkristallisation der erhaltenen β BDs aus Acetonitril und 24 h-iger Gefrierdrying des Kristallisats, zeigten sich β BD-20 (3.28 g, 11.8 mmol, 84%), β BD-21 (3.37 mmol, 12.1 mmol, 86%) und β BD-22 (3.63 g, 11.6 mmol, 83%) jeweils als farblose, kristalline Feststoffe.

4.5.9 Synthesestrategie mono-, di- und trichlorierter β BD-SLs

Synthese von β BD-17-SL, β BD-18-SL, β BD-19-SL, β BD-20-SL, β BD-21-SL und β BD-22-SL. Die Synthese/Aufreinigung der sechs chlorierten β BD-SLs (β BD-17-SL, β BD-18-SL, ..., β BD-22-SL) erfolgte in Kongruenz zu der in Kap. 4.5.5, Abb. 40, Strategie A beschriebenen Synthesestrategie drei fluoriertes β BD-SLs (β BD-1-SL, β BD-2-SL und β BD-3-SL). Die Basis aller Berechnungen bildeten 0.25 mmol (1 eq.) der jeweilig eingesetzten β BDs (β BD-17, β BD-18, ..., oder β BD-22).

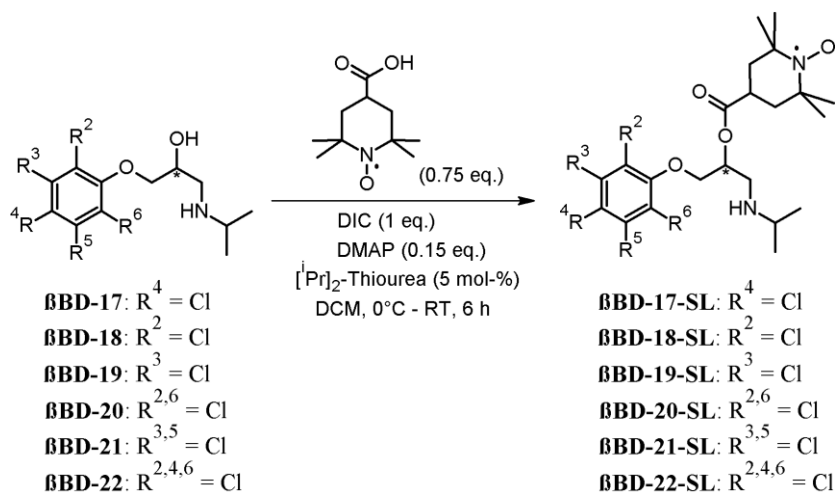


Abb. 44. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und trichlorierter β BD-SLs.

Nach Aufreinigung mittels präparativer DC, Umkristallisation aus n-Hexan sowie 24 h-iger Gefriertrocknung, ließ sich β BD-17-SL (92.9 mg, 0.218 mmol, 87%) in Form eines roten, β BD-18-SL (89.5 mg, 0.21 mmol, 84%) in Form eines rötlich glänzenden, β BD-19-SL (90.7 mg, 0.213 mmol, 85%) in Form eines dunkelroten, β BD-20-SL (95.8 mg, 0.208 mmol, 83%) in Form eines hellorange glänzenden, β BD-21-SL (98.9 mg, 0.215 mmol, 86%) in Form eines intensiv orangen, und β BD-22-SL (102.4 mg, 0.207 mmol, 83%) in Form eines rötlichen, kristallinen Feststoffes isolieren.

4.5.10 Synthesestrategie mono-, di- und tribromierter β BDs

Synthese von β BD-23,^[349] β BD-24,^[346] β BD-25,^[334, 335] β BD-26, β BD-27 und β BD-28 (Strategie A),^[346] Die Synthese/Aufreinigung der sechs bromierten β BDs konnte, wie in Kap. 4.5.2, Abb. 36 hinreichend beleuchtet, vollzogen werden. Der Ausgangspunkt für alle Berechnungen basierte auf 10 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenols (PD-23, PD-24, ..., oder PD-28). Die prozentual bestimmte Ausbeute für die jeweils isolierten Zwischenprodukte datierte sich bzgl. der Synthese von β BD-23 auf 87% (1.99 g, 8.7 mmol), β BD-24 auf 84% (1.92 g, 8.4 mmol), β BD-25 auf 86% (1.97 g, 8.6 mmol), β BD-26 auf 83% (2.56 g, 8.3 mmol), β BD-27 auf 85% (2.62 g, 8.5 mmol) und β BD-28 auf 84% (3.25 g, 8.4 mmol). Betreffend der weiteren Umsetzung des jeweiligen Epoxids (1 eq.), wurde eine Verdünnung von Isopropylamin (10 eq.) in 2-MeTHF von 1:25 gewählt. Nach Umkristallisation (β BD-23, β BD-24, β BD-25, β BD-27, β BD-28 aus Acetonitril, β BD-26 aus Aceton) und 24 h-iger

Gefriertrocknung, präsentierte sich β BD-23 (2.16 g, 7.5 mmol, 86%), β BD-26 (2.49 g, 6.8 mmol, 82%), β BD-27 (2.64 g, 7.2 mmol, 85%), β BD-28 (3.12 g, 7.0 mmol, 83%) als farbloser bis leicht bräunlicher, β BD-24 (2.02 g, 7.0 mmol, 83%), β BD-25 (2.08 g, 7.2 mmol, 84%) als farbloser, kristalliner Feststoff.

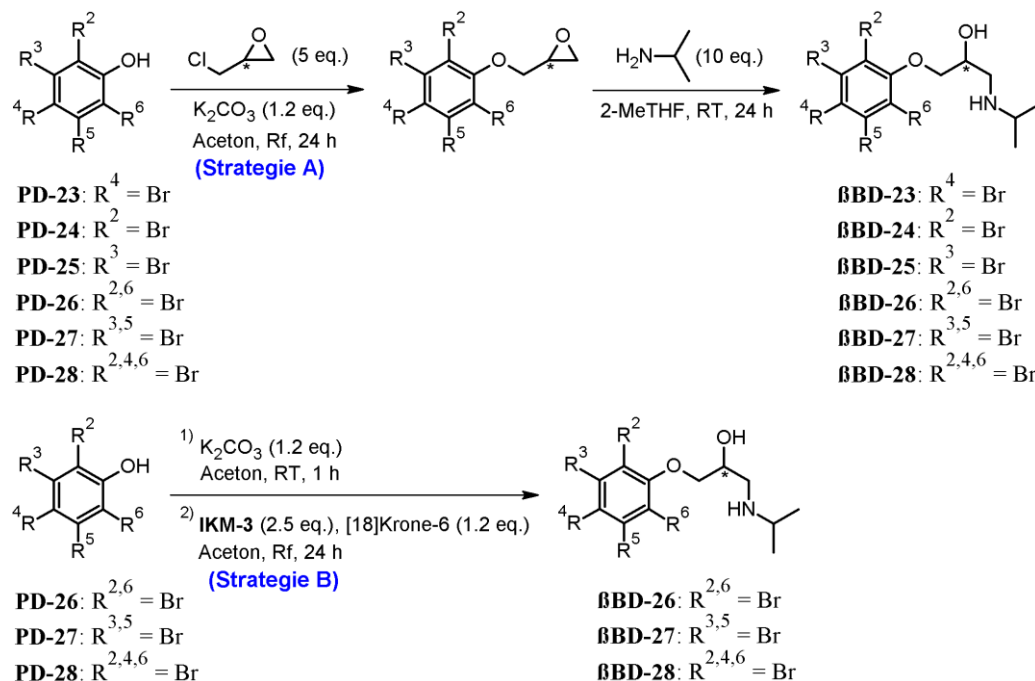


Abb. 45. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und tribromierter β BDs.

Synthese von β BD-26, β BD-27 und β BD-28 (Strategie B).^[346] Zu einer Lösung bestehend aus 15 mmol (1 eq.) des jeweiligen PDs (PD-26, PD-27 oder PD-28) in ~50 ml trockenem Aceton, wurden, unter Inertgasbedingungen und stetigem Rühren, 2.49 g (18 mmol, 1.2 eq.) wasserfreies Kaliumcarbonat zugesetzt und die Reaktionslösung für 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von in ~25 ml trockenem Aceton vorgelöstem [18]Krone-6 (4.76 g, 18 mmol, 1.2 eq.), konnte ebenfalls in ~25 ml trockenem Aceton gelöstes IKM-3 (4.32 g, 37.5 mmol, 2.5eq.) langsam zutropft werden. Nach 24 h-igem Kochen unter Rückfluss, wurde die Reaktionslösung heiß abgenutscht, das Filtrat am Rotationsverdampfer restlos eingengt und der Rückstand in ~300 ml $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ aufgenommen, die wässrige Phase unter kräftigem Rühren mit 1 M HCl bis pH 6 angesäuert und diese sechsmal mit je 80 ml DCM extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde zunächst mit 80 ml einer 10%-igen NaHCO_3 -Lösung extrahiert, mit kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dd}}$ neutral gewaschen, über trockenem MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Nach Aufreinigung des Rückstandes mittels präparativer DC, Umkristallisation (β BD-26 aus Aceton, β BD-27 und β BD-28 aus Acetonitril) und anschließender 24 h-iger Gefriertrocknung des Kristallisats, trat β BD-26 (4.74 g, 12.9 mmol, 86%), β BD-27 (4.85 g, 13.2 mmol, 88%) und β BD-28 (5.71 g, 12.8 mmol, 85%) in Form eines farblosen bis leicht bräunlichen, kristallinen Feststoffes hervor.

4.5.11 Synthesestrategie mono-, di- und tribromierter β BD-SLs

Synthese von β BD-23-SL, β BD-24-SL, β BD-25-SL und β BD-27-SL (Strategie A). Die Synthese/Aufreinigung der vier bromierten β BD-SLs konnte in Konkordanz zur Synthesestrategie TEMPO-modifizierter Esmolol-Derivate, wie in Kap. 4.5.3, Abb. 37 umfassend deklariert, durchgeführt werden. Als Referenzpunkt für alle Berechnungen konnte 0.20 mmol (1 eq.) des jeweiligen β BDs (β BD-23, β BD-24, β BD-25 oder β BD-27) eingesetzt werden. Nachdem mittels präparativer DC aufgereinigt, nochmals aus n-Hexan (β BD-23, β BD-24) bzw. Acetonitril (β BD-25, β BD-27) umkristallisiert und die jeweiligen β BDs 24 h lang gefriergetrocknet worden waren, lag β BD-23-SL (82.8 mg, 0.176 mmol, 88%) in Form eines intensiv roten, β BD-24-SL (79.9 mg, 0.17 mmol, 85%) in Form eines rötlichen, β BD-25-SL (80.9 mg, 0.172 mmol, 86%) in Form eines orangefarbenen, und β BD-27-SL (95.6 mg, 0.174 mmol, 87%) in Form eines dunkelorangefarbenen, kristallinen Feststoffes vor.

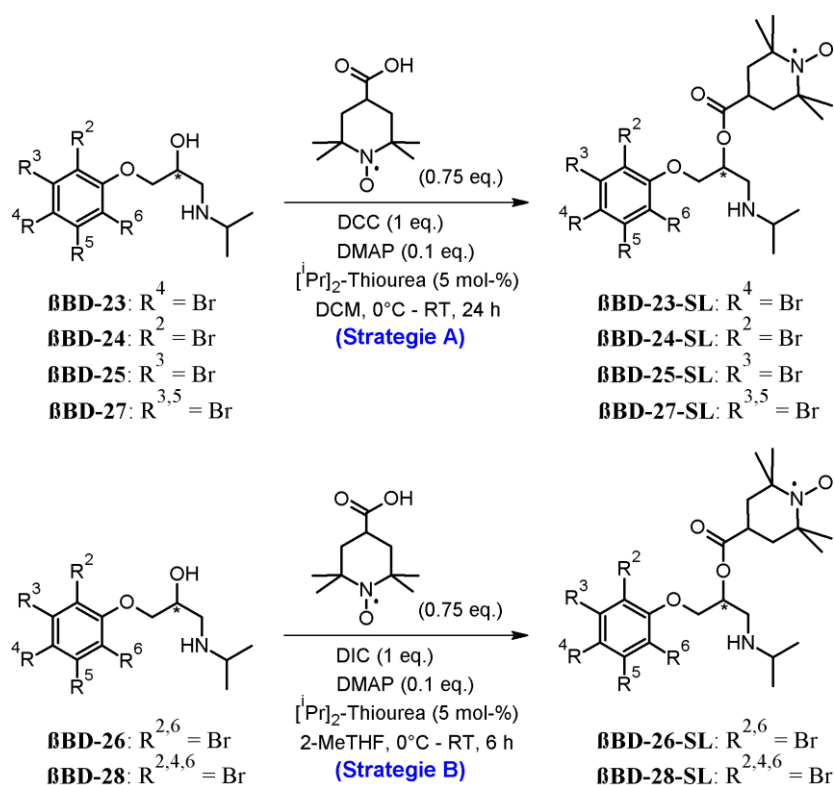


Abb. 46. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di- und tribromierter β BD-SLs.

Synthese von β BD-26-SL und β BD-28-SL (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung der beiden β BD-SLs (β BD-26-SL, β BD-28-SL) ereignete sich analog zu der Synthesestrategie A fluorierter β BD-SLs (β BD-1-SL, β BD-2-SL und β BD-3-SL), wie in Kap. 4.5.5, Abb. 40 nähergehend erläutert. Das Fundament aller Berechnungen boten 0.25 mmol (1 eq.) der jeweilig eingesetzten β BDs (β BD-26 oder β BD-28). Nach Aufreinigung mittels präparativer DC, Umkristallisation aus n-Hexan und 24 h-iger Gefrier Trocknung, offenbarte sich β BD-26-SL (92.9 mg, 0.218 mmol, 87%) in Form eines hellorangefarbenen, und β BD-28-SL (89.5 mg, 0.21 mmol, 84%) in Form eines orange glänzenden,

kristallinen Feststoffes.

4.5.12 Synthesestrategie mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter β BDs

Synthese von β BD-29, ^[333, 335, 350-354] **β BD-30,** ^[355] **β BD-32,** ^[334, 335] **β BD-33, β BD-34 und β BD-35 (Strategie A).** Wie in Kap. 4.5.2, Abb. 36 maßgeblich beschrieben, erfolgte ebenso die Synthese/Aufreinigung der sechs β BDs (β BD-29, β BD-30, β BD-32, β BD-33, β BD-34 und β BD-35), wobei im Hinblick auf die Darstellung des jeweiligen Epoxids anstatt von (R,S)-Epichlorhydrin (5 eq.), (2R,2S)-Glycidyltosylat (5 eq.) eingesetzt wurde. Alle weiteren Berechnungen basierten auf der jeweils eingesetzten Menge von 14 mmol (1 eq.) verwendeter PDs (PD-29, PD-30, PD-32, PD-33, PD-34 oder PD-35). Die Ausbeute der jeweiligen isolierten Epoxide belief sich bzgl. der Synthese von β BD-29 auf 95% (2.40 g, 13.3 mmol), β BD-30 auf 93% (2.55 g, 13.0 mmol), β BD-32 auf 92% (2.71 g, 12.9 mmol), β BD-33 auf 90% (3.03 g, 12.6 mmol), β BD-34 auf 91% (3.54 g, 12.7 mmol) und β BD-35 auf 89% (4.88 g, 12.5 mmol). Nachdem aus Acetonitril (Hinweis: β BD-34, β BD-35 aus n-Pentan/Aceton (3:1)) umkristallisiert und das jeweils erhaltene Kristallisat 24 h gefriergetrocknet worden war, lag β BD-29 (2.92 g, 12.2 mmol, 92%), β BD-32 (3.15 g, 11.7 mmol, 91%), β BD-34 (3.81 g, 11.3 mmol, 89%) in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffes, β BD-30 (3.04 g, 11.9 mmol, 92%) in Form eines farblosen bis leicht gelblichen, kristallinen Feststoffes, β BD-33 (3.38 g, 11.3 mmol, 90%) in Form von farblosen, kristallinen Nadeln, und β BD-35 (4.90 g, 10.9 mmol, 87%) als leicht wachsartiger farbloser, kristalliner Feststoff vor.

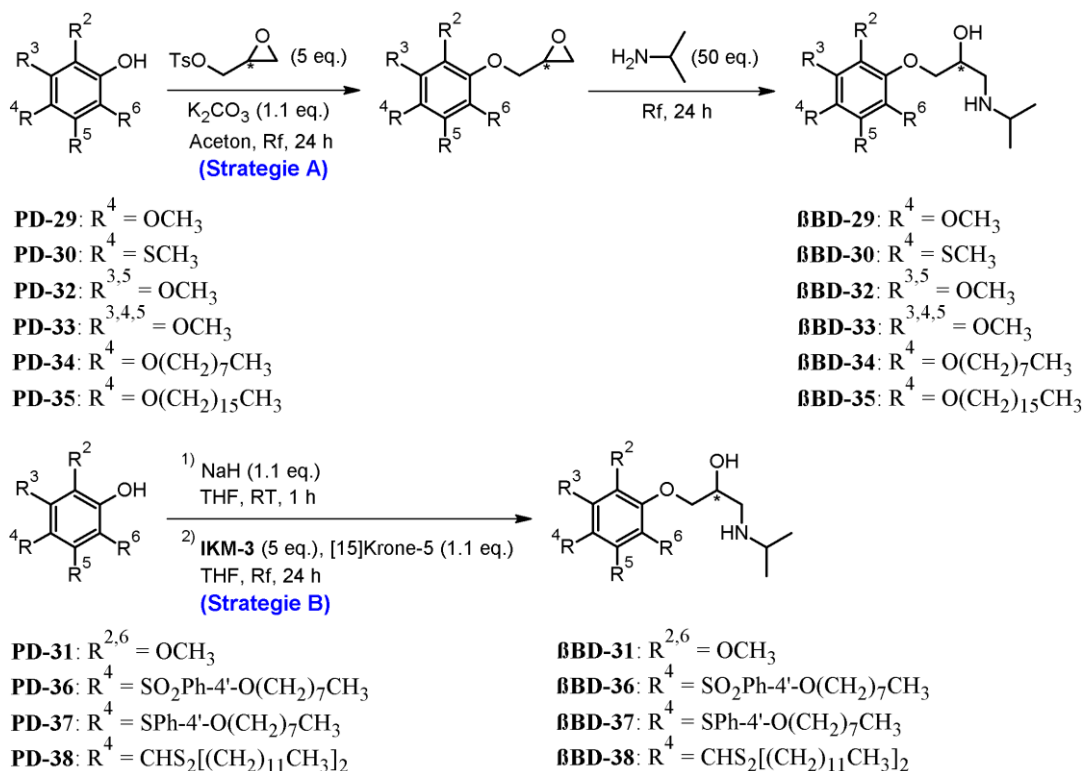


Abb. 47. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter β BDs.

Synthese von β BBD-31,^[335] β BBD-36, β BBD-37 und β BBD-38 (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung der vier β BBDs (β BBD-31, β BBD-36, β BBD-37 und β BBD-38) erfolgte in direkter Anlehnung an die Synthesevorschrift von β BBD-1, β BBD-2 und β BBD-3, wie in Kap. 4.5.4, Abb. 39, Strategie B' umfassend geschildert. Den Stützweiler aller Berechnungen bildeten 5 mmol (1 eq.) der jeweils verwendeten PDs (PD-31, PD-36, PD-37 oder PD-38). Nach Aufreinigung des Rohproduktes mittels präparativer DC, Umkristallisation (β BBD-31 aus Ethylacetat, β BBD-36, β BBD-37 und β BBD-38 aus Acetonitril) und anschließender 24 h-iger Gefriertrocknung des jeweiligen β BBD-Kristallisats, blieb β BBD-31 (1.24 g, 4.61 mmol, 92%) in Form eines farblosen bis leicht gelblichen, β BBD-36 (2.14 g, 4.49 mmol, 90%), β BBD-37 (2.07 g, 4.65 mmol, 93%) und β BBD-38 (2.78 g, 4.46 mmol, 89%) in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffes übrig.

4.5.13 Synthesestrategie mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter β BBD-SLs

Synthese von β BBD-29-SL, β BBD-30-SL, β BBD-32-SL, β BBD-33-SL, β BBD-34-SL und β BBD-35-SL (Strategie A). Die Synthese/Aufreinigung der sechs β BBD-SLs (β BBD-29-SL, β BBD-30-SL, β BBD-32-SL, β BBD-33-SL, β BBD-34-SL und β BBD-35-SL) ereignete sich in Analogie zur Synthesestrategie A fluorierter β BBD-SLs (β BBD-1-SL, β BBD-2-SL und β BBD-3-SL), wie in Kap. 4.5.5, Abb. 40 in detaillierter Form dargelegt. Das Fundament aller Berechnungen boten 0.20 mmol (1 eq.) der jeweilig eingesetzten β BBDs (β BBD-29, β BBD-30, β BBD-32, β BBD-33, β BBD-34 oder β BBD-35). Nach Aufreinigung mittels präparativer DC, Umkristallisation (β BBD-29-SL, β BBD-32-SL, β BBD-33-SL aus n-Pentan, β BBD-30-SL aus Petrolether, β BBD-34-SL und β BBD-35-SL aus n-Hexan) und 24 h-iger Gefriertrocknung, manifestierte sich β BBD-29-SL (74.2 mg, 0.176 mmol, 88%) als roter bis leicht orangefarbener, β BBD-30-SL (76.1 mg, 0.174 mmol, 87%) als orangefarbener, β BBD-32-SL (77.7 mg, 0.172 mmol, 86%) als roter, β BBD-33-SL (81.9 mg, 0.170 mmol, 85%) als rötlich glänzender, β BBD-34-SL (87.3 mg, 0.168 mmol, 84%) als leicht rötlicher, und β BBD-35-SL (103.6 mg, 0.164 mmol, 82%) als orange bis leicht beigefarbener, kristalliner Feststoff.

Synthese von β BBD-31-SL, β BBD-36-SL, β BBD-37-SL und β BBD-38-SL (Strategie B). Gemäß Kap. 4.5.7, Abb. 42, Strategie B konnte die Synthese/Aufreinigung dieser vier β BBD-SLs (β BBD-31-SL, β BBD-36-SL, β BBD-37-SL und β BBD-38-SL) vollzogen werden. Die Grundlage für alle Berechnungen stellten 0.20 mmol (1 eq.) der jeweilig verwendeten β BBDs (β BBD-31, β BBD-36, β BBD-37 oder β BBD-38). Nach Aufreinigung mittels präparativer DC, Umkristallisation (β BBD-31-SL aus n-Hexan/Petrolether (2:1), β BBD-36-SL, β BBD-37-SL und β BBD-38-SL aus Acetonitril) und nachfolgender 24 h-iger Gefriertrocknung, präsentierte sich β BBD-31-SL (77.6 mg, 0.172 mmol, 86%) in Form eines orangefarbenen bis rötlichen, β BBD-36-SL (114.8 mg, 0.174 mmol, 87%) in Form eines intensiv orangefarbenen, β BBD-37-SL (110.5 mg, 0.176 mmol, 88%) in Form eines rötlichen, und β BBD-38-SL (136.3 mg, 0.169 mmol, 85%) in Form eines hellroten, kristallinen Feststoffes.

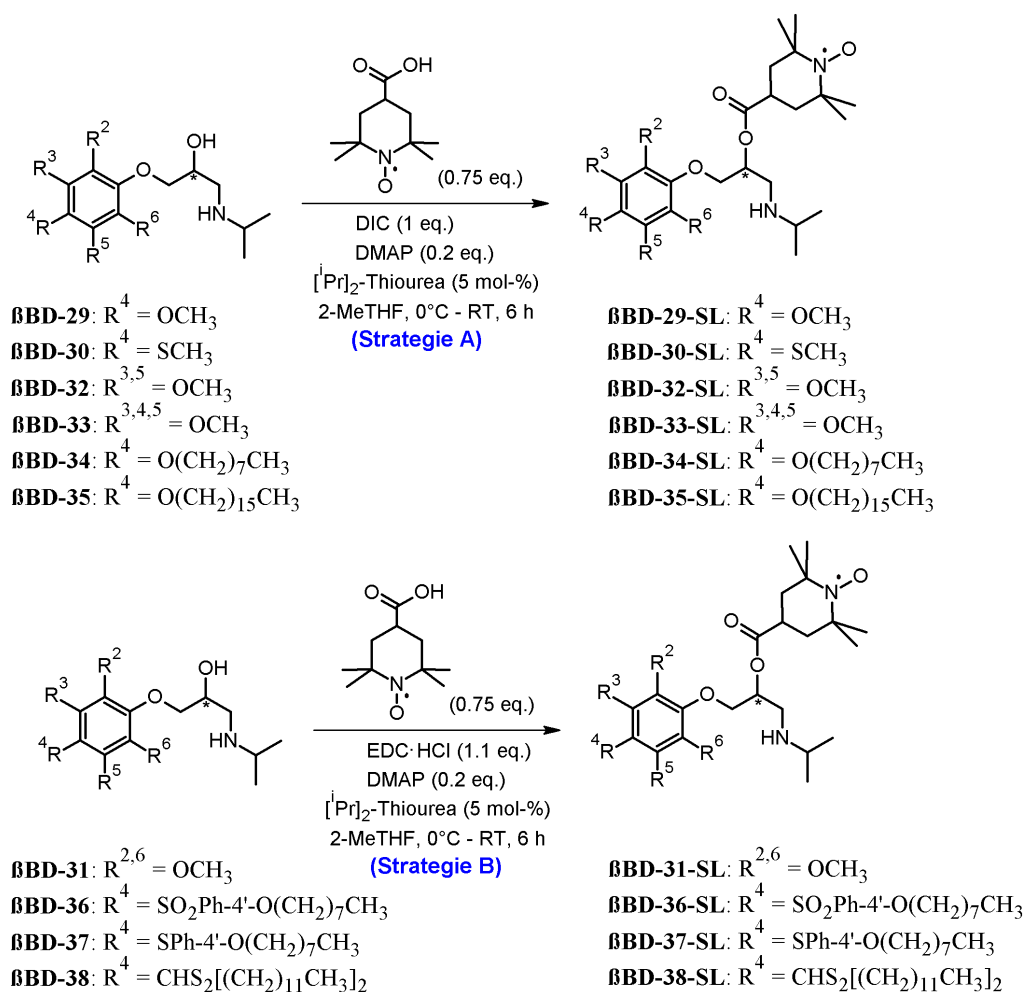


Abb. 48. Synthesestrategien zur Darstellung mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter BBD-SLs.

4.5.14 Synthesestrategie monoacylierter BBDs

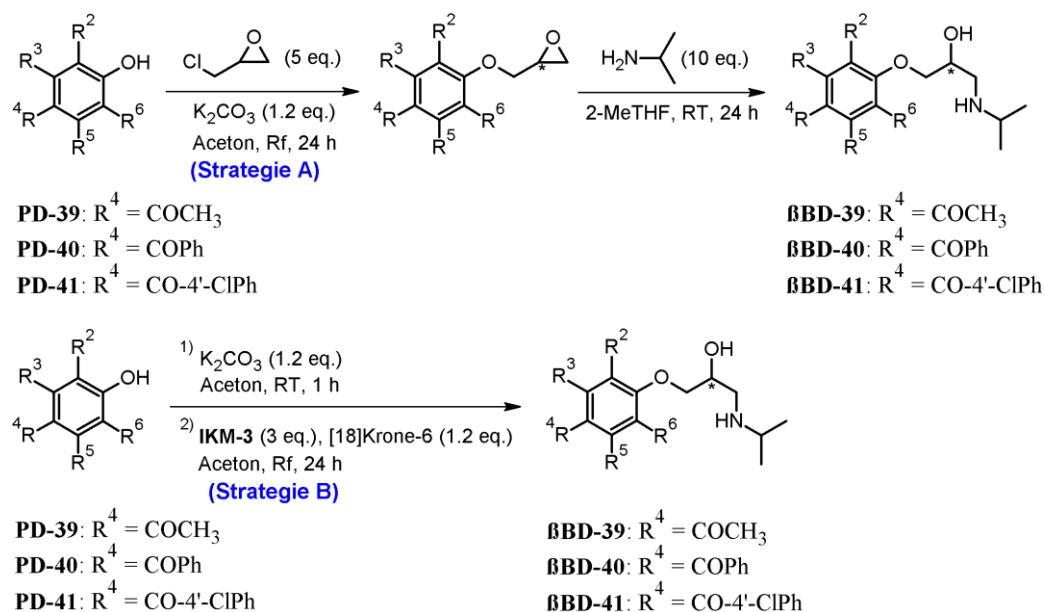


Abb. 49. Synthesestrategien zur Darstellung monoacylierter BBDs.

Synthese von β BBD-39, ^[334, 335, 346, 356] **β BBD-40 und β BBD-41 (Strategie A).** Maßgeblich, wie in Kap. 4.5.2, Abb. 36 detailgenau beschrieben, konnte die Synthese/ Aufreinigung der drei acylierten β BBDs (β BBD-39, β BBD-40 und β BBD-41) praktiziert werden. Den Fixpunkt für alle Berechnungen erbrachten je 13 mmol (1 eq.) des eingesetzten Phenols (PD-39, PD-40 oder PD-41). Die Ausbeute der jeweils isolierten Epoxids manifestierte sich bzgl. der Synthese von β BBD-39 auf 86% (2.15 g, 11.2 mmol), β BBD-40 auf 84% (2.77 g, 10.9 mmol), und β BBD-41 auf 83% (3.12 g, 10.8 mmol). Zur weiteren Umsetzung der entsprechenden Zwischenstufen (1 eq.), wurde eine Verdünnung von Isopropylamin (10 eq.) in 2-MeTHF von 1:15 gewählt. Nach Umkristallisation aus Acetonitril und 24 h-iger Gefriertrocknung, ließ sich β BBD-39 (2.39 g, 9.5 mmol, 85%), β BBD-40 (2.85 g, 9.1 mmol, 83%) und β BBD-41 (3.10 g, 8.9 mmol, 82%) als farbloser, kristalliner Feststoff isolieren.

Synthese von β BBD-39, ^[334, 335, 346, 356] **β BBD-40 und β BBD-41 (Strategie B).** Die Synthese/Aufreinigung von β BBD-39, β BBD-40 und β BBD-41 erfolgte nach kongruenter Prozedur, wie in Kap. 4.5.10, Abb. 45, Strategie B umfangreich besprochen. Fundamentale Stütze aller Berechnungen waren je 9 mmol (1 eq.) des entsprechend verwendeten PDs (PD-39, PD-40 oder PD-41). Nach Aufreinigung des Rohproduktes mittels präparativer DC, Umkristallisation (β BBD-39 aus Aceton, β BBD-40 und β BBD-41 aus Acetonitril) und nachfolgender 24 h-iger Gefriertrocknung des β BBD-Kristallisats, fiel β BBD-39 (2.01 g, 8.0 mmol, 89%), β BBD-40 (2.44 g, 7.8 mmol, 87%) und β BBD-41 (2.75 g, 7.9 mmol, 88%) jeweils in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffes an.

4.5.15 Synthesestrategie monoacylierter β BBD-SLs

Synthese von β BBD-39-SL, β BBD-40-SL und β BBD-41-SL. In direkter Anlehnung an Kap. 4.5.3, Abb. 37, wurde die Synthese/Aufreinigung der vier monoacylierten β BBD-SLs durchgeführt. Den Bezugspunkt für alle Berechnungen stellte 0.20 mmol (1 eq.) des jeweiligen β BBDs (β BBD-39, β BBD-40 oder β BBD-41) dar.

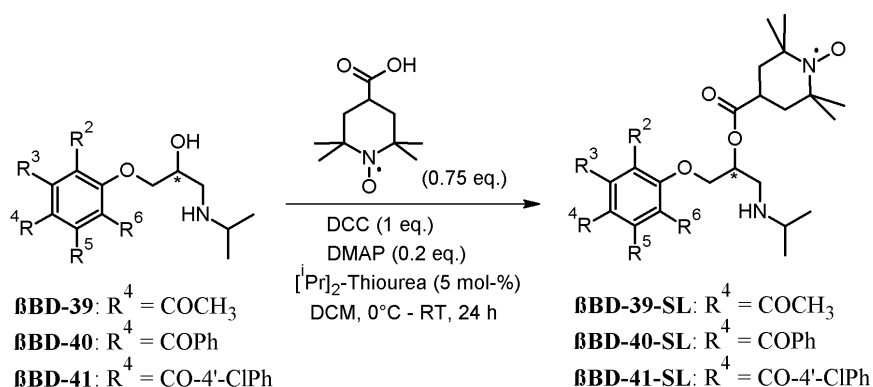


Abb. 50. Synthesestrategie zur Darstellung monoacylierter β BBD-SLs.

Nachdem mittels präparativer DC aufgereinigt, nochmals aus n-Hexan umkristallisiert und die jeweiligen β BBDs 24 h lang gefriergetrocknet worden waren, trat β BBD-39-SL (75.4 mg, 0.174 mmol,

87%) als oranger, β BD-40-SL (83.8 mg, 0.169 mmol, 85%) als cremefarbener bis leicht pinker, und β BD-41-SL (89.1 mg, 0.168 mmol, 84%) als orange- bis beigefarbener, kristalliner Feststoff hervor.

4.5.16 Synthesestrategie monothienylierter β BDs

Synthese von β BD-44.^[205] Wie in Kap. 4.5.2, Abb. 36 ausgiebig erläutert, ereignete sich die Synthese/Aufreinigung von β BD-44. Zwei wesentliche Unterschiede waren, dass einerseits bzgl. der Synthese des Epoxids anstatt von Kaliumcarbonat in Aceton, Natriumhydrid in 2-MeTHF als Base eingesetzt wurde, welches vorsichtig zur phenolischen Lösung zugegeben werden konnte. Andererseits musste nach der ersten Stufe die lauwarme Reaktionslösung ($\sim 30^\circ\text{C}$) abgenutscht werden, bevor das Lösungsmittel restlos entfernt wurde. Der Ursprung aller Berechnungen basierte auf 15 mmol (1 eq.) 4-(Thiophen-3-yl)phenol (PD-42). Die Ausbeute des isolierten Epoxids belief sich auf glatt 90% (3.14 g, 13.5 mmol). Nach Aufreinigung des Rohproduktes der zweiten Stufe mittels präparativer DC, Umkristallisation des Produktes aus Acetonitril und 24 h-iger Gefriertrocknung, erschien β BD-44 (3.50 g, 12.0 mmol, 89%) in Form eines farblosen, kristallinen Puders.

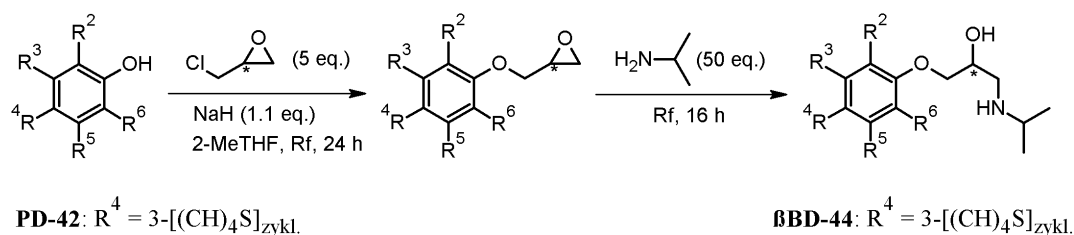


Abb. 51. Synthesestrategie zur Darstellung monothienylierter β BDs.

4.5.17 Synthesestrategie monothienylierter β BD-SLs

Synthese von β BD-44-SL. Die Synthese/Aufreinigung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(thiophen-3-yl)phenoxy)propan-2-yl]ester (β BD-44-SL) geschah unterschiedslos zur Synthesestrategie A fluorierter β BD-SLs (β BD-1-SL, β BD-2-SL und β BD-3-SL), wie in Kap. 4.5.5, Abb. 40 umfassend demonstriert.

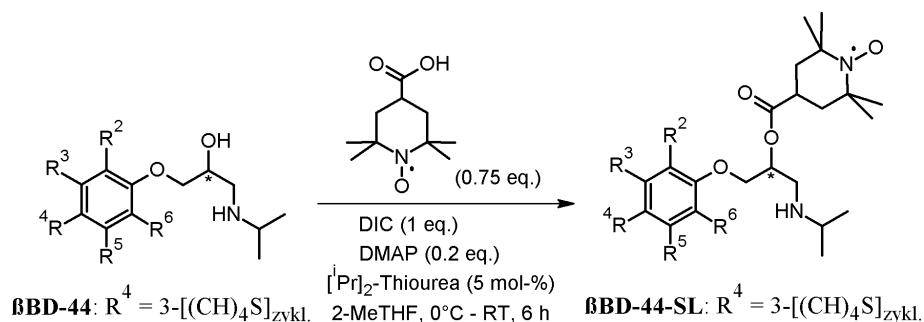


Abb. 52. Synthesestrategie zur Darstellung monothienylierter β BD-SLs.

Grundlegend für alle Berechnungen wurden 0.20 mmol (1 eq.) (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(thiophen-3-yl)phenoxy)propan-2-ol (β BD-44) eingesetzt. Nach präparativer DC, Umkristallisation aus Acetonitril und 24 h-iger Gefriertrocknung, konnte β BD-44-SL (82.4 mg, 0.174 mmol, 87%) als hellorange- bis cremefarbener, kristalliner Feststoff gewonnen werden.

4.5.18 Synthesestrategie p-substituierter hydrophiler β BDs

Synthese von β BD-42, ^[348, 352, 357] **und β BD-43.** ^[339, 343, 358-361] Die Synthese/Aufreinigung von β BD-42 und β BD-43 erfolgte identisch zur Synthesestrategie A, wie in Kap. 4.5.12, gemäß Abb. 47 einschließlich Kap. 4.5.2, Abb. 36 umfangreich erläutert. Die Basis für alle weiteren Berechnungen bot jeweils 14 mmol (1 eq.) der beiden eingesetzten PDs (PD-60, PD-61). Die prozentuale Ausbeute der nach der ersten Reaktionsstufe erhaltenen Epoxide belief sich bzgl. der Synthese von β BD-42 auf 94% (2.31 g, 13.2 mmol), β BD-43 auf 92% (2.52 g, 12.9 mmol). Nach Umkristallisation aus Aceton (β BD-42) bzw. Acetonitril (β BD-43) und 24 h-iger Gefriertrocknung des jeweils isolierten β BD-Kristallisats, blieb β BD-42 (2.84 g, 12.1 mmol, 92%) in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffes, β BD-43 (2.95 g, 11.6 mmol, 90%) in Form eines intensiv gelblichen, kristallinen Feststoffes zurück.

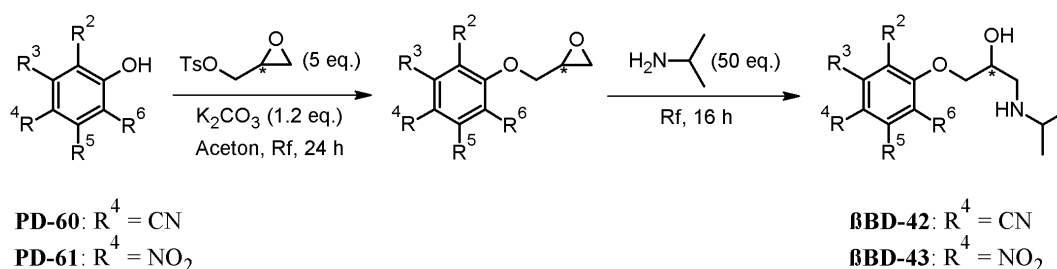


Abb. 53. Synthesestrategie zur Darstellung p-substituierter hydrophiler β BDs.

4.5.19 Synthesestrategie p-substituierter hydrophiler β BD-SLs

Synthese von β BD-42-SL und β BD-43-SL. In Anlehnung an Kap. 4.5.7, Abb. 27, Strategie B konnte die Synthese/Aufreinigung beider β BD-SLs (β BD-42-SL und β BD-43-SL) praktiziert werden.

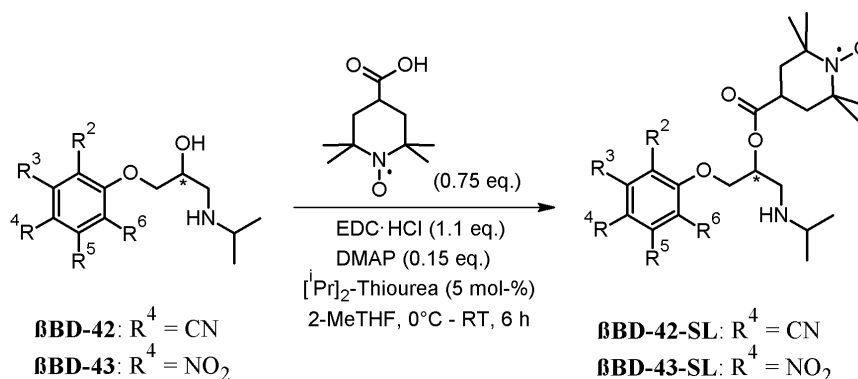


Abb. 54. Synthesestrategie zur Darstellung p-substituierter hydrophiler β BD-SLs.

Grundlegend für alle Berechnungen waren hierbei 0.20 mmol (1 eq.) des jeweilig verwendeten β BDs (β BD-42, β BD-43). Nach Aufreinigung mittels präparativer DC, Umkristallisation (β BD-42-SL aus Acetonitril, β BD-43-SL aus n-Hexan) und 24 h-iger Gefriertrocknung, fiel β BD-42-SL (73.3 mg, 0.176 mmol, 88%) in Form eines beige- bis hellorangefarbenen, β BD-43-SL (75.1 mg, 0.172 mmol, 86%) in Form eines intensiv orangefarbenen, kristallinen Feststoffes an.

4.5.20 Synthesestrategie mono-, di- und trialkylierter β BDs

Synthese von β BD-45, ^[341, 343, 345, 352, 362-376] **β BD-46,** ^[333-335, 344, 345, 352, 364, 377] **β BD-47,** ^[378, 379] **und β BD-48 (Strategie A).** ^[379] Die Synthese/Aufreinigung der vier β BDs (β BD-45, β BD-46, β BD-47, β BD-48), wobei β BD-45 ohne jegliche Alkylierung des Phenylrückgrats als Referenzmolekül angesehen werden kann, fand analog zur Synthesestrategie dreier Esmolol-Derivate, wie in Kap. 4.5.2, Abb. 36 ausführlich elaboriert, statt. Alle Berechnungen basierten auf je 15 mmol (1 eq.) bzgl. eingesetzter PDs (PD-43, PD-44, PD-45 oder PD-46). Der prozentuale Ertrag des jeweilig isolierten Zwischenprodukts datierte sich bzgl. der Synthese von β BD-45 auf 90% (2.03 g, 13.5 mmol), β BD-46 auf 91% (2.25 g, 13.7 mmol), β BD-47 auf 89% (2.39 g, 13.4 mmol) und β BD-48 auf 88% (2.54 g, 13.2 mmol). Nach Aufreinigung der zweiten Reaktionsstufe mittels präparativer DC, Umkristallisation des isolierten β BDs aus Acetonitril und anschließender 24 h-iger Gefriertrocknung, identifizierte sich β BD-45 (2.64 g, 12.6 mmol, 93%), β BD-46 (2.81 g, 12.6 mmol, 92%), β BD-47 (2.90 g, 12.2 mmol, 91%) sowie β BD-48 (2.99 g, 11.9 mmol, 90%) als farbloser, kristalliner Feststoff.

Synthese von β BD-49, β BD-50, β BD-51, ^[333-335, 346, 380] **β BD-52,** ^[334, 335, 381] **und β BD-53 (Strategie B).** Analog zur Synthesestrategie A (s. Kap. 4.5.12, Abb. 47) und ebenfalls bezugnehmend auf Kap. 4.5.2, Abb. 36 (Synthsevorschrift von β BD-62, β BD-64 und β BD-65), verlief die Synthese/Aufreinigung der fünf p-alkylierten β BDs. Den Ursprung aller Berechnungen lieferten je 15 mmol (1 eq.) der in Abb. 40 genannten PDs (PD-47, PD-48, PD-49, PD-50 oder PD-51). Die prozentuale Ausbeute der jeweils isolierten Epoxide manifestierte sich bzgl. der Darstellung von β BD-49 auf 91% (3.21 g, 13.7 mmol), β BD-50 auf 90% (3.54 g, 13.5 mmol), β BD-51 auf 93% (2.48 g, 13.9 mmol), β BD-52 auf 92% (2.65 g, 13.8 mmol) und β BD-53 auf 91% (2.81 g, 13.6 mmol). Nachdem mittels präparativer DC aufgereinigt, aus Acetonitril umkristallisiert (Hinweis: β BD-53 ließ sich nicht umkristallisieren und wurde nach präparativer DC zwecks Reinheit nochmals im Hochvakuum destilliert (Sdp. 30.6°C/1 mbar)!) und die jeweiligen Produkte über 24 h gefriergetrocknet worden waren, konnte β BD-49 (3.67 g, 12.5 mmol, 91%), β BD-50 (3.92 g, 12.2 mmol, 90%), β BD-51 (3.04 g, 12.8 mmol, 92%), β BD-52 (3.22 g, 12.8 mmol, 93%) jeweils als farbloser, kristalliner Feststoff und β BD-53 (2.73 g, 10.3 mmol, 76%) als klare farblose, leicht viskose Flüssigkeit isoliert werden.

Synthese von β BD-54 und β BD-55 (Strategie C). ^[382, 383] Zu einer stetig rührenden Lösung bestehend aus 10 mmol (1 eq.) des jeweiligen Phenolderivates (PD-63 bzw. PD-52) in ~80 ml trockenem THF, wurden bei RT 278 mg (11 mmol, 95% wt., 1.1 eq.) Natriumhydrid vorsichtig zugegeben, die erhaltene Phenolatlösung mit 463 mg (11 mmol, 1.1 eq.) Calciumhydrid versetzt und nach Zugabe von

3.92 ml (50 mmol, 5 eq.) (R,S)-Epichlorhydrin die Reaktionslösung für 24 h unter Rückfluss gekocht. Nachdem die lauwarmer Reaktionslösung ($\sim 30^\circ\text{C}$) abgenutzt worden war, erfolgte die Aufreinigung des Epoxids sowie die Umsetzung der zweiten Stufe gemäß der Synthesevorschrift dreier Esmolol-Derivate, wie in Kap.4.5.2, Abb. 36 umfangreich beschrieben. Die prozentuale Ausbeute der jeweils isolierten Epoxide belief sich bzgl. der Synthese von $\beta\text{BD-54}$ auf 83% (2.29 g, 8.3 mmol) und $\beta\text{BD-55}$ auf 93% (2.64 g, 9.3 mmol). Nach Umsetzung des jeweiligen Epoxids (1 eq.) mit Isopropylamin (50 eq.), Aufreinigung der Rohprodukte mittels präparativer DC, Umkristallisation des erhaltenen Produktes aus Acetonitril und anschließender 24 h-iger Gefriertrocknung, äußerte sich $\beta\text{BD-54}$ (2.48 g, 7.4 mmol, 89%) in Form eines farblosen kugelförmigen, kristallinen Feststoffes, und $\beta\text{BD-55}$ (2.95 g, 8.6 mmol, 92%) in Form eines farblosen, kristallinen Pulvers.

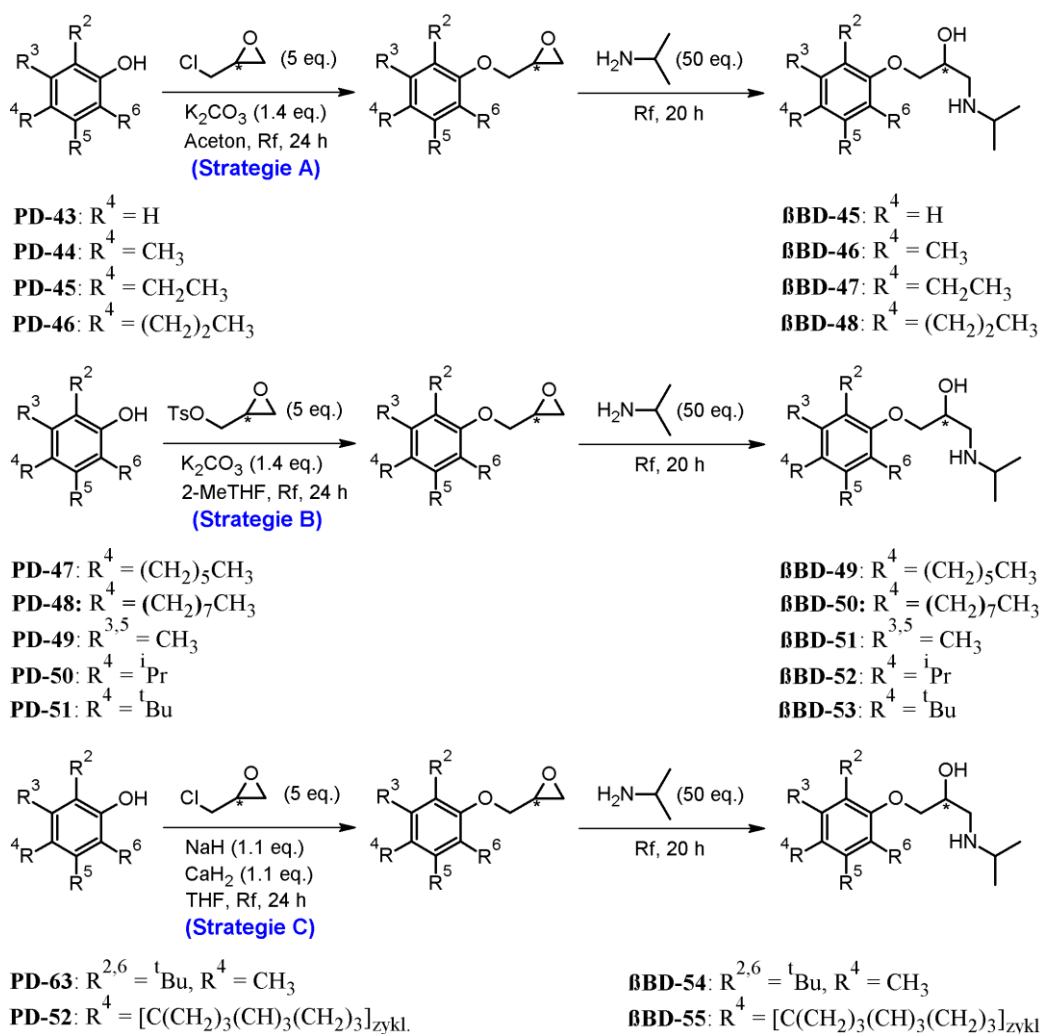


Abb. 55. Synthesestrategien zur Darstellung monoalkylierter βBDs .

4.5.21 Synthesestrategie mono-, di- und trialkylierter β BD-SLs

Synthese von β BD-45-SL, β BD-46-SL, β BD-47-SL, β BD-48-SL, β BD-49-SL, β BD-50-SL, β BD-51-SL, β BD-52-SL und β BD-53-SL (Strategie A). Bezugsnehmend auf Kap. 4.5.3, Abb. 37, ereignete sich die Synthese/Aufreinigung dieser neun β BD-SLs. Der Ausgangspunkt für alle Berechnungen basierte auf je 0.20 mmol (1 eq.) des gerade verwendeten β BDs (β BD-45, β BD-46, β BD-47, β BD-48, β BD-49, β BD-50, β BD-51, β BD-52 oder β BD-53).

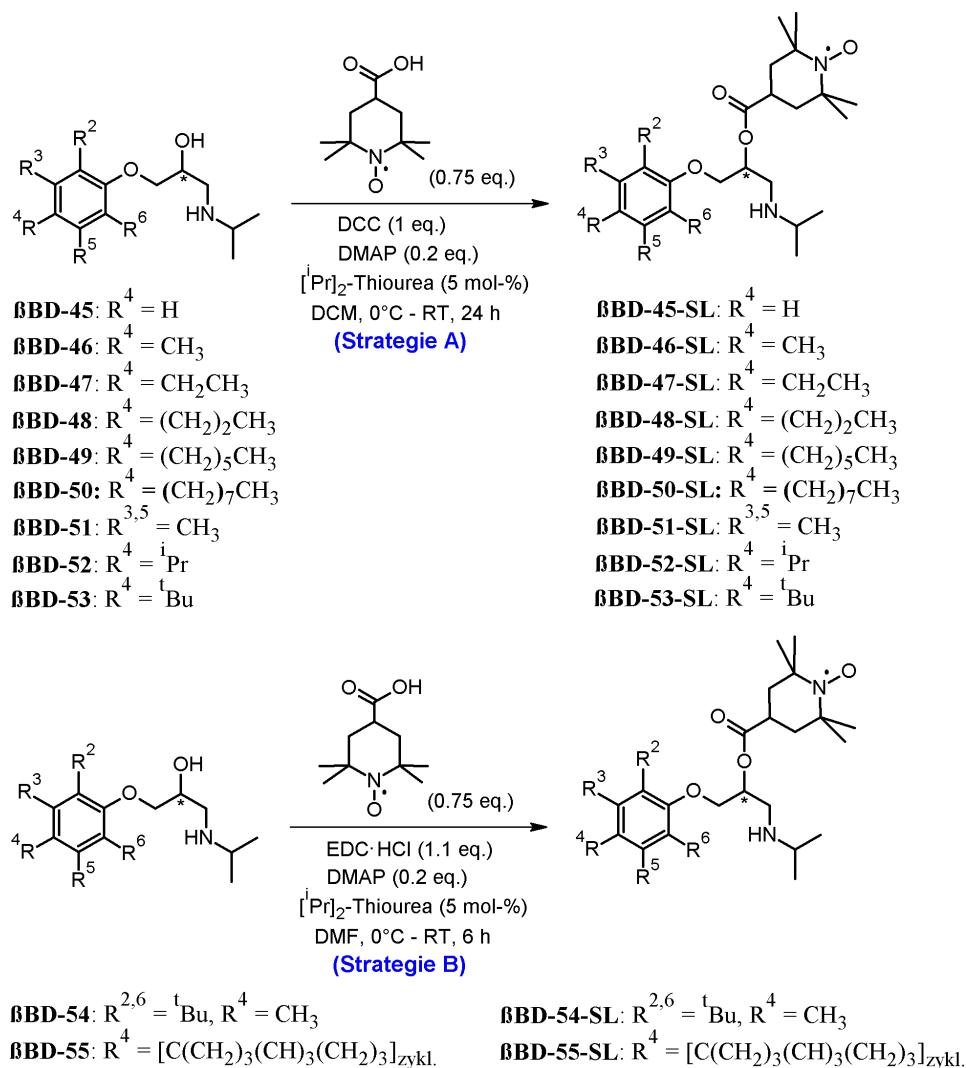


Abb. 56. Synthesestrategien zur Darstellung monoalkylierter β BD-SLs.

Infolge der Aufreinigung aller Rohprodukte mittels präparativer DC, Umkristallisation (β BD-45-SL, β BD-48-SL, β BD-50-SL, β BD-51-SL aus n-Hexan, β BD-46-SL, β BD-47-SL, β BD-49-SL, β BD-52-SL und β BD-53-SL aus n-Hexan/n-Pentan (1:1)) und 24 h-iger Gefriertrocknung, offenbarte sich β BD-45-SL (71.3 mg, 0.182 mmol, 91%) als dunkelorange glänzender, β BD-46-SL (74.6 mg, 0.184 mmol, 92%) als oranger bis leicht rötlicher, β BD-47-SL (75.1 mg, 0.179 mmol, 90%) als intensiv orangefarbener, β BD-48-SL (77.2 mg, 0.178 mmol, 89%) als rötlicher, β BD-49-SL (82.3 mg, 0.173 mmol, 87%) als hellroter, β BD-50-SL (86.1 mg, 0.171 mmol, 86%), β BD-51-SL (75.5 mg, 0.180

mmol, 90%) als roter, β BD-52-SL (76.3 mg, 0.176 mmol, 88%) als orangefarbener und β BD-53-SL (77.9 mg, 0.174 mmol, 87%) als helloranger, kristalliner Feststoff.

Synthese von β BD-54-SL und β BD-55-SL (Strategie B). Die Synthese/Aufreinigung des mono- (β BD-55-SL) und trialkylierten (β BD-54-SL) β BD-SLs geschah nach gleichem Prozedere, wie in Kap. 4.5.7, Abb. 42, Strategie B hinreichend rapportiert. Entscheidend für alle Berechnungen waren hierbei 0.20 mmol (1 eq.) des jeweilig verwendeten β BDs (β BD-54 oder β BD-55). Nachdem mittels präparativer DC aufgereinigt, aus entsprechend gewähltem Lösungsmittel umkristallisiert (β BD-54-SL aus Acetonitril, β BD-55-SL aus n-Hexan) und die erhaltenen Kristallisate für 24 h gefriergetrocknet wurden, kam β BD-54-SL (81.8 mg, 0.158 mmol, 79%) in Form eines intensiv orangefarbenen, β BD-55-SL (97.8 mg, 0.186 mmol, 93%) in Form eines orange glänzenden, kristallinen Feststoffes zum Vorschein.

4.5.22 Synthesestrategie cyclischer N-imidosubstituierter β BDs

Synthese von β BD-56, β BD-57, β BD-58,^[384] β BD-59, β BD-60 und β BD-61. Gemäß Kap. 4.5.4, Abb. 39, Strategie B' vollzog sich die Synthese/Aufreinigung der sechs cyclischen p-N-imidosubstituierten β BDs (β BD-56, β BD-57, ..., und β BD-61). Die Basis aller Berechnungen bildeten je 7.5 mmol (1 eq.) verwendeter PDs (PD-53, PD-54, PD-55, PD-56, PD-57 oder PD-58). Nachdem mittels präparativer DC aufgereinigt, aus Acetonitril (β BD-56, β BD-57, β BD-60, β BD-61) bzw. n-Hexan/Ethanol (50:1) (β BD-58, β BD-59) umkristallisiert und die β BD-Kristallisate 24 h lang gefriergetrocknet worden waren, blieb β BD-56 (2.57 g, 6.85 mmol, 91%), β BD-58 (2.45 g, 6.91 mmol, 92%), β BD-60 (2.62 g, 6.75 mmol, 90%) als farbloser, β BD-57 (2.94 g, 6.62 mmol, 88%) als farblos glänzender, β BD-59 (2.84 g, 6.70 mmol, 89%) als farbloser bis leicht beigegefärbter, und β BD-61 (2.99 g, 6.53 mmol, 87%) als farbloser bis leicht hellbraungefärbter, kristalliner Feststoff übrig.

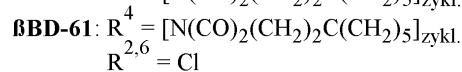
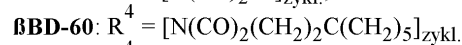
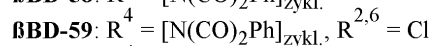
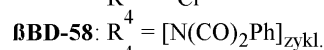
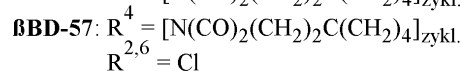
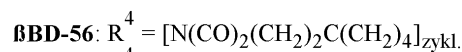
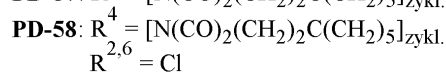
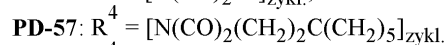
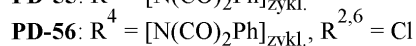
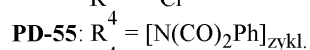
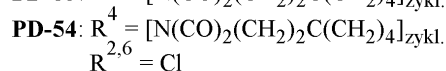
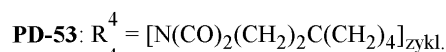
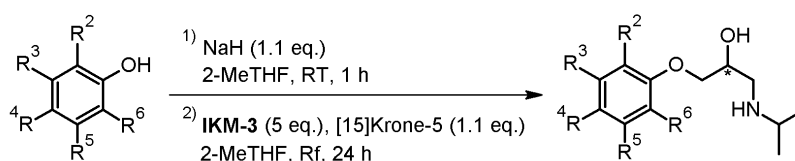


Abb. 57. Synthesestrategie zur Darstellung cyclischer N-imidosubstituierter β BDs.

4.5.23 Synthesestrategie cyclischer N-imidosubstituierter β BD-SLs

Synthese von β BD-56-SL, β BD-57-SL, β BD-58-SL, β BD-59-SL, β BD-60-SL und β BD-61-SL. Die Synthese/Aufreinigung der sechs cyclischen β BD-SLs stand im Einklang mit der Synthesestrategie TEMPO-modifizierter Esmolol-Derivate (s. Kap. 4.5.3, Abb. 37). Die Grundlage für alle Berechnungen bildete 0.10 mmol (1 eq.) des jeweilig verwendeten β BDs (β BD-56, β BD-57, β BD-58, β BD-59, β BD-60 oder β BD-61). Nach beendeter Reaktion wurde die eingesetzte Menge von ~15 ml DMF unter stark reduziertem Druck und $\leq 35^\circ\text{C}$ abdestilliert, der jeweilige Rückstand in DCM (~15 ml) aufgenommen, die entstandene Lösung vom ausgefallenen DCU befreit und das Filtrat auf ~4 ml eingengt. Letztendlich konnte, nach Aufreinigung aller β BD-SLs mittels präparativer DC, Umkristallisation aus n-Hexan und nachfolgender 24 h-iger Gefriertrocknung, β BD-56-SL (48.8 mg, 0.0876 mmol, 88%) als orange- bis cremefarbener, β BD-57-SL (53.0 mg, 0.0847 mmol, 85%) als helloranger, β BD-58-SL (47.5 mg, 0.0886 mmol, 89%) als orange- bis beigegefärbter, β BD-59-SL (52.7 mg, 0.0871 mmol, 87%) als bordeauxgefärbter, β BD-60-SL (50.9 mg, 0.0892 mmol, 89%) als intensiv rötlicher bis leicht bräunlich glänzender, und β BD-61-SL (55.2 mg, 0.0863 mmol, 86%) als leicht bräunlicher bis dunkelrot glänzender, kristalliner Feststoff isoliert werden.

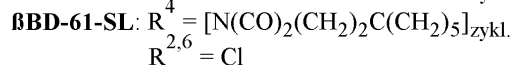
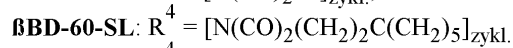
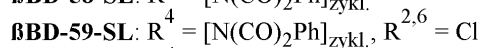
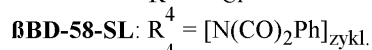
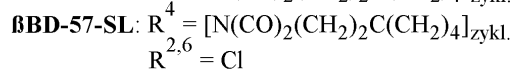
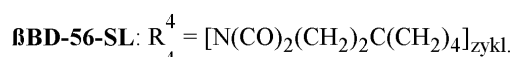
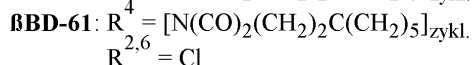
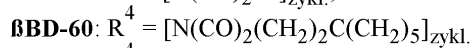
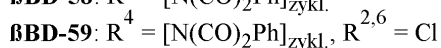
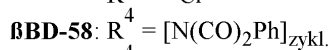
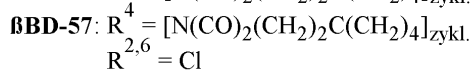
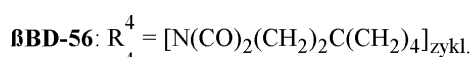
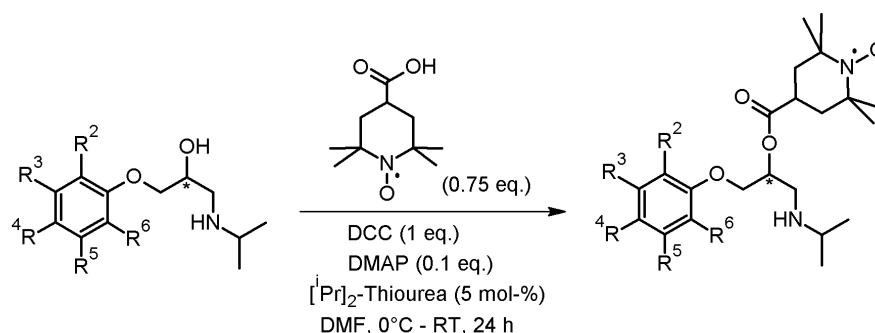


Abb. 58. Synthesestrategie zur Darstellung cyclischer N-imidosubstituierter β BD-SLs.

5. Auswertung und Diskussion der Messergebnisse

5.1 Allgemeines

5.1.1 Probenpräparationen

a) Vorbemerkungen

Zur Probenpräparation wurden 1.5 ml Eppendorf Safe-Lock GefäßeTM verwendet, welche vor ihrem Gebrauch nochmals autoklaviert worden waren. Das Zusammenpipettieren aller Proben erfolgte mittels eines Eppendorf Research[®] Pipetten-Sets sowie zugehörigen Standard-Pipettenspitzen des gleichen Herstellers (Eppendorf AG). Sowohl die sich nach jedem Pipettierungsschritt im 1.5 ml Eppendorf Gefäß[®] befindliche Probelösung als auch alle hergestellten Stocklösungen wurden mittels des Vortexers IKA[®] Vortex Genius 3 homogenisiert. Alle präparierten Proben, der Unterabschnitte d) - g), beinhalteten u.a. einen DMSO-Anteil von 2-Vol%. Dies war gerade hinsichtlich der Formulierung aller synthetisierten β BD-SLs von enormer Bedeutung, da sich diese einerseits ausnahmslos in diesem organischen Lösungsmittel (LM) in Form verschieden konzentrierter Stammlösungen (s. Kap. 5.1.1, f) - g)) problemlos lösen ließen, andererseits ein(e) homogene(r) Handhabung/Pipettiervorgang der gelösten spinmarkierten β BDs gegeben war. Zudem spielt DMSO industriell als nicht toxisches Formulierungsmittel zum Auflösen vieler wasserunlöslicher bzw. schlecht wasserlöslicher Arzneimittel eine wichtige Rolle. Die Vermessung aller Proben, mit Hauptaugenmerk auf die hergestellten β BD-SL/HSA-Proben (s. Kap. 5.1.1, g)), fand unter Berücksichtigung wichtiger physiologischer Parameter, wie u.a. unter b) nähergehend erläutert, statt. Zwecks Kryoschutz sowie zur Sicherstellung, dass alle frisch hergestellten Proben die gleiche Viskosität (η) besaßen, mussten alle Probelösungen (s. Kap. 5.1.1, d) - g)) mit jeweils 20-Vol% 87%-igem Glycerin versetzt werden. Die Nachregulierung des pH-Werts aller präparierten Proben auf 7.4 erfolgte durch entsprechende Titration (s. Tab. 1-4 der Unterabschnitte d) - g)) mit den unter b) hergestellten DPBS-Puffern verschiedener pH-Werte.

b) Herstellung des verwendeten DPBS-Puffers

Um wichtige physiologische Parameter des menschlichen Organismus – bezogen auf den Elektrolythaushalt, den pH-Wert sowie die Osmolarität im Blutplasma – auch bei allen in dieser Arbeit durchgeführten CW-ESR-Messungen stets konstant zu halten, musste eine nach Rezeptur von Dulbecco phosphatgepufferte Kochsalzlösung (engl. *Dulbecco's phosphate buffered saline*, kurz: DPBS) frisch zubereitet werden.^[385] Ergänzend sei erwähnt, dass alle in diesem Kapitel präparierten Proben (s. Kap. 5.1.1, d) bis f)), solange nicht anders vermerkt, bei einer Temperatur von 37°C

(Körpertemperatur) vermessen wurden. Mittels einer InLab[®] Micro pH-Elektrode⁵ unter Kopplung eines EL20 - Education Line pH-Meters der Firma Mettler Toledo GmbH ließ sich der pH-Wert der jeweilig hergestellten Pufferlösung auf einen physiologischen Wert von 7.4 einstellen. Durch die spezielle Salzkombination (NaCl, KCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄, CaCl₂ und MgCl₂ · 6 H₂O) erfüllte der angefertigte DPBS-Puffer ($c_{\text{osm}} \sim 301$ mosmol/l) in etwa die Rahmenbedingungen einer isotonischen Kochsalzlösung und entsprach somit annähernd dem osmotischen Druck des menschlichen Organismus. Vor der Autoklavierung der zur Herstellung des DPBS-Puffers benötigten drei separat angesetzten Salzlösungen, welche nach Originalvorschrift hergestellt wurden,^[385] mussten diese über Millex-LCR PTFE 0.45 µm Filter des Biotechnologie-Unternehmens Merck Millipore mit Hilfe von 2-teiligen 20 ml Injekt[®] Solo-Einmalspritzen der B. Braun Melsungen AG filtriert werden. Das Lösen der Salze fand unter Verwendung von Milli-Q Wasser (H₂O_{dd}), welches vorher mittels eines Milli-Q Synthesis System des Unternehmens Merck Millipore aufgereinigt worden war, mit einem Widerstand von 18,2 MΩ statt. Fortwährend konnten, unter Verwendung des frisch zubereiteten DPBS-Puffers,^[385] weitere Pufferlösungen verschiedener pH-Werte (pH 0, pH 2, pH 8, pH 10, pH 12 und pH 14) durch Titration mit 40%-iger NaOH- bzw. 37%-iger HCl-Lösung hergestellt werden, welche stets zur finalen Nachregulierung des pH-Wertes auf pH 7.4 aller frisch hergestellten Proben, in Form eines bei allen Probenpräparationen ausgesparten Titrationsvolumens von 20 µl (s. z.B. Kap. 5.1.1, Tab. 1 ff., unter (6)), genutzt wurden.

c) Herstellung einer 2 mM HSA-Stammlösung

Zur Herstellung einer 2mM HSA-Stammlösung wurde z.B. 100 mg HSA⁶ in ein 1,5 ml Eppendorf Safe Lock Gefäß[®] eingewogen, in 751 µl DPBS pH 7.4 gelöst, durch Vortexen homogenisiert und anschließend zur Absättigung die durch den Homogenisierungsvorgang aufgeschäumte Proteinlösung bei 12.000 Umdrehungen pro Minute (UpM) mittels einer Heraeus[®] Pico 17 Tischzentrifuge der Firma Thermo Scientific zentrifugiert.

d) Probenpräparation zur Referenzierung des DMSO-Einflusses auf HSA

Um sicherzustellen, dass das verwendete organische Lösungsmittel (DMSO), in welchem alle synthetisierten βBD-SLs (s. Kap. 4.5.3 ff.) löslich waren, einerseits nicht zur Zerstörung der Proteinstruktur beiträgt, andererseits nicht durch HSA absorbiert wird, erfolgte die Überprüfung des LM-Einflusses auf HSA durch Zugabe von 0-Vol% (Referenz), 1-Vol% und 2-Vol% DMSO zu einer bestehenden wässrigen Lösung aus 16-DSA:HSA (2:1) in DPBS pH 7.4. Zur Herstellung der 26 mM 16-DSA-Stammlösung (16-DOXYL-stearinsäure) konnte eine 0.1 M KOH-Lösung zum Auflösen der

⁵ Die Einstellung aller pH-Werte, der in diesem Kapitel präparierten Proben, erfolgte ebenfalls mittels der pH-Elektrode sowie zugehörigem pH-Meter des gleichen Herstellers.

⁶ Grob gerundet besitzt HSA ein Molekulargewicht (M_w) von 66000 g/mol. Laut RCSB-Proteindatenbank beläuft sich der exakte M_w -Wert auf 66571.8 g/mol,^[386] wobei der gerundete Wert ($M_w = 66572$ g/mol) für alle Berechnungen verwendet wurde.

spinmarkierten Fettsäure (engl. „*spin-labeled fatty acid*“, SL-FA) verwendet werden. Die Basis aller Berechnungen bildete eine konstante Proteinkonzentration von 600 μM . Ferner wurden alle in diesem Unterabschnitt (d) hergestellten Probelösungen mittels der CW-ESR-Methode bei einer konstanten Temperatur von 37°C vermessen. Nach Herstellung einer 2 mM HSA-Stammlösung (s. Kap. 5.1.1, Abschnitt c)) ereigneten sich die Probenpräparationen gemäß Tab. 1 in chronologischer Pipettierreihenfolge, beginnend bei (1), endend bei (6). Weitere messtechnische Details sind Kap. 3.1.2, Abschnitt f) zu entnehmen.

Tab. 1. Probenpräparation zur Referenzierung des DMSO-Einflusses auf HSA. Die Probenpräparation erfolgte in chronologischer Abfolge angegebener Pipettierschritte (1) - (6) wichtiger Probeninhaltsstoffe in Mikrolitern [μl]. Jede Probe besaß eine fixe Proteinkonzentration von 600 μM und ein Gesamtprobevolumen (V_{ges}) von 200 μl .

DMSO-Anteil (Vol%)	0-Vol% (Referenz)	1-Vol%	2-Vol%
(1) 2 mM HSA-Stlsg. [μl]	60.00 [§]	60.00 [§]	60.00 [§]
(2) DPBS pH 7.4 [μl]	64.77	62.77	60.77
(3) 26 mM 16-DNA-Stlsg. [μl]	9.23	9.23	9.23
(4) 87%-Glycerin [μl]	46.00	46.00	46.00
(5) DMSO [μl]	-	2.00	4.00
(6) Titrations-Vol. [μl]	20.00	20.00	20.00

[§] Bezugspkt.: 600 μM HSA-Stlsg. bezogen auf $V_{\text{ges}} = 200 \mu\text{l}$

e) Probenpräparation zur Referenzierung von HSA-Bindungseinflüssen verwendeter TDs

Tab. 2. Probenpräparation zur Referenzierung von HSA-Bindungseinflüssen verwendeter TDs. Die Probenpräparation erfolgte in chronologischer Abfolge angegebener Pipettierschritte (1) - (6) wichtiger Probeninhaltsstoffe in Mikrolitern [μl]. Jede HSA/TD-Probe im angegebenen Verhältnis von 1:1 besaß eine fixe Proteinkonzentration von 600 μM und ein Gesamtprobevolumen (V_{ges}) von 200 μl .

600 μM (x:1) HSA:TD	600 μM (0:1) [§]	600 μM (1:1) [#]
(1) 2 mM HSA-Stlsg. [μl]	-	60.0 [§]
(2) DPBS pH 7.4 [μl]	130	70.0
(3) 50 mM TD-Stlsg. [μl]	2.40	2.40
(4) DMSO [μl]	1.60	1.60
(5) 87%-Glycerin [μl]	46.0	46.0
(6) Titrations-Vol. [μl]	20.0	20.0

[§] Referenzprobe ohne HSA-Beteiligung bezogen auf $V_{\text{ges}} = 200 \mu\text{l}$

[#] Referenzprobe mit HSA-Beteiligung bezogen auf $V_{\text{ges}} = 200 \mu\text{l}$

[§] Bezugspkt.: 600 μM HSA-Stlsg. bezogen auf $V_{\text{ges}} = 200 \mu\text{l}$

Um die Eventualität einer möglichen Proteinbindung beider zur Synthese eingesetzten TEMPO-Derivate (kurz: TDs), 4-Carboxy- und 4-Hydroxy-TEMPO, an HSA auszuschließen, konnten gemäß

Tab. 2 je zwei Referenzproben beider TDs mit und ohne HSA-Beteiligung zusammenpipettiert werden. Die Proben mit HSA-Beteiligung wurden im Verhältnis 1:1 (HSA:TD) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM hergestellt. Beide 50 mM TD-Stammlösungen ließen sich problemlos unter Verwendung des Lösungsmittels DMSO herstellen. Alle Messungen erfolgten bei einer konstanten Temperatur von 37°C.

f) Probenpräparationen aller Puls-ESR-Bindungsstudien synthetisierter $\beta\text{BD-SLs}$ und TEMPO-modifiziertem Aspirin (ASS-SL) als Referenzmolekül

Um die Mizellbildung bei allen durchgeführten DEER-Experimenten möglichst auszuschließen bzw. gering zu halten, musste sowohl für jedes der sechs ausgewählten $\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) als auch für das entsprechend gewählte Referenzmolekül, ASS-SL, in wässriger Lösungsumgebung (DMSO und DPBS) eine sog. kritische Mizellkonzentration bestimmt werden, indem jedes TEMPO-modifizierte $\beta\text{BD-x}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) bzw. TEMPO-spinmarkierte ASS mit HSA im Verhältnis (1:1) unter Verwendung der CW-ESR-Spektroskopie bei verschiedenen Konzentrationen (600 μM – 100 μM) vermessen wurde. Nach Begutachtung aller Test CW-ESR-Messreihen, welche auch archiviert wurden, konnte sich jeweils für eine fixe Stammkonzentration⁷ von 200 μM entschieden werden, bei welcher die Realisierung der anstehenden Puls-ESR-basierten HSA-Bindungsstudien aller untersuchten $\beta\text{BD-SLs}$, insbesondere von ASS-SL, gelang (s. Kap. 5.5 ff.). Die Probenpräparation (s. Tab. 3) erfolgte, wie den nachfolgenden und vorangegangenen Tabellen vorheriger Unterabschnitte zu entnehmen ist, wiederum in chronologischem Turnus, angefangen von Pipettierungsschritt (1), aufhörend bei (6). Bezüglich weiterer messtechnischer Details sei auf Kap. 3.1.2, Abschnitt f) verwiesen.

Tab. 3. Probenpräparation aller Puls-ESR-basierten SS/HSA-Bindungsstudien bzw. Referenzstudien ohne HSA-Beteiligung ausgewählter SS ($\beta\text{BD-SLs}$ und ASS-SL als Referenzstandard). Die Probenpräparation erfolgte in chronologischer Abfolge angegebener Pipettierschritte (1) - (6) wichtiger Probeninhaltsstoffe in Mikrolitern [μl]. Jede HSA/SS-Probe im angegebenen Verhältnis von 1:1 besaß eine fixe Proteinkonzentration von 200 μM und ein Gesamtprobevolumen (V_{ges}) von 200 μl .

200 μM (x:1) HSA:SS [§]	200 μM (1:1)	200 μM (0:1)
(1) 2 mM HSA-Stlsg. [μl]	20.0 [§]	-
(2) DPBS pH 7.4 [μl]	110	130
(3) 20 mM SS-Stlsg. [μl]	2.00	2.00
(4) DMSO [μl]	2.00	2.00
(5) 87%-Glycerin [μl]	46.0	46.0
(6) Titrations-Vol. [μl]	20.0	20.0

[§] SS (= ‚Spinsonde‘) steht an dieser Stelle als allgemeine Abkürzung für $\beta\text{BD-SL}$ bzw. ASS-SL

[§] Bezugspkt.: 200 μM HSA-Stlsg. bezogen auf $V_{\text{ges}} = 200 \mu\text{l}$

⁷ Mit Stammkonzentration ist an dieser Stelle die Gesamtkonzentration der Probe bezogen auf die Anteile der gelösten Stoffe (hier: $\beta\text{BD-SL}$ und HSA) gemeint.

Zusätzlich aller präparierten HSA/SS-Proben mit HSA-Beteiligung (s. Tab. 3), erfolgte zu Referenzierungszwecken jeweils die Probenpräparation gleichnamiger SS (β BD-SLs und ASS-SL als Referenzstandard) ohne HSA-Beteiligung. Resultierende DEER-Rohdaten ohne HSA-Beteiligung wiesen keine Oszillationen (mit exponentiellem Abfall) auf, sodass, wie zu erwarten, keine Abstände (bzw. ‚Störsignale‘ u.a. aufgrund möglicher SS-Mizellierung) gleichnamiger HSA-ungebundener SS detektiert wurden. Zur Herstellung jeweiliger 20 mM SS-Stammlösungen fand DMSO Verwendung.

g) Probenpräparationen aller CW-ESR-Bindungsstudien synthetisierter β BD-SLs

Tab. 4. Probenpräparation aller CW-ESR-basierten β BD-SL/HSA-Bindungsstudien. Die Probenpräparation erfolgte in chronologischer Abfolge angegebener Pipettierschritte (1) - (6) wichtiger Probeninhaltsstoffe in Mikrolitern [μ l]. Jede Probe besaß eine fixe Proteinkonzentration von 600 μ M und ein Gesamtprobevolumen (V_{ges}) von 200 μ l. Die Verhältnisse (x) aller β BD-SLs wurden jeweils zwischen 0.4 bis 2 variiert.

600 μ M (x:1) β BD-SL:HSA	600 μ M (0.4:1)	600 μ M (0.6:1)	600 μ M (0.8:1)
(1) 2 mM HSA-Stlsg. [μ l]	60.0 [§]	60.0 [§]	60.0 [§]
(2) DPBS pH 7.4 [μ l]	70.0	70.0	70.0
(3) 50 mM β BD-SL-Stlsg. [μ l]	0.96	1.44	1.92
(4) DMSO [μ l]	3.04	2.56	2.08
(5) 87%-Glycerin [μ l]	46.0	46.0	46.0
(6) Titrations-Vol. [μ l]	20.0	20.0	20.0
600 μ M (x:1) β BD-SL:HSA	600 μ M (1:1)	600 μ M (1.2:1)	600 μ M (1.4:1)
(1) 2 mM HSA-Stlsg. [μ l]	60.0 [§]	60.0 [§]	60.0 [§]
(2) DPBS pH 7.4 [μ l]	70.0	70.0	70.0
(3) 50 mM β BD-SL-Stlsg. [μ l]	2.40	2.88	3.36
(4) DMSO [μ l]	2.08	1.12	0.64
(5) 87%-Glycerin [μ l]	46.0	46.0	46.0
(6) Titrations-Vol. [μ l]	20.0	20.0	20.0
600 μ M (x:1) β BD-SL:HSA	600 μ M (1.6:1)	600 μ M (1.8:1)	600 μ M (2:1)
(1) 2 mM HSA-Stlsg. [μ l]	60.0 [§]	60.0 [§]	60.0 [§]
(2) DPBS pH 7.4 [μ l]	70.0	70.0	70.0
(3) 100 mM β BD-SL-Stlsg. [μ l]	1.92	2.16	2.40
(4) DMSO [μ l]	2.08	1.84	1.60
(5) 87%-Glycerin [μ l]	46.0	46.0	46.0
(6) Titrations-Vol. [μ l]	20.0	20.0	20.0

[§] Bezugspkt.: 600 μ M HSA-Stlsg. bezogen auf $V_{\text{ges}} = 200 \mu$ l

Alle β BD-SLs/HSA-Bindungsstudien konnten bei einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M, was der physiologischen HSA-Konzentration von 588 μ M im menschlichen Blutplasma recht nahe kommt,^[15] vermessen werden, wobei die Verhältnisse der spinmarkierten β BDs wahlweise variiert wurden (s. Tab. 4). Weiterhin konnte bei allen wässrigen Probenpräparationen durch Verwendung des DPBS-Puffers nicht nur der pH-Wert (7.4) und Elektrolythaushalt sondern auch die Osmolarität des humanen Blutplasmas kontrolliert werden (s. Kap. 5.1.1, b)). Mithilfe einer konstant gewählten Messtemperatur von 37°C konnte durch Imitation der Körpertemperatur der Kreis aller wichtigen zu beachtender physiologischen Parameter geschlossen werden. Das Zusammenpipettieren der β BD-SL/HSA-Proben erfolgte in Anlehnung an Tab.4 in chronologischer Abfolge der Pipettierungsschritte (1) bis (6). Zur Herstellung aller β BD-SL-Stammlösungen (50 mM, 100 mM) wurde DMSO (s. Kap. 5.1.1, a)) verwendet. Hinsichtlich weiterer messtechnischer Details aufgenommener CW-ESR-Spektren sei an dieser Stelle ebenfalls, wie unter f) beschrieben, auf Kap. 3.1.2, Abschnitt f) verwiesen.

h) Probenpräparation zur qualitativen Referenzierung der Wasserlöslichkeit synthetisierter β BD-SLs

Zwecks einer möglichen Formulierung synthetisierter β BD-SLs im wässrigen Medium und im Hinblick auf eine tendenziell einschätzbare HSA-Absorption, da in Anlehnung vorangegangener Studien dieses im menschlichen Organismus mengenmäßig am meisten vorliegende „Majorprotein“ grundlegend als „interzellulärer Absorber/Transportemulgator“ von primär wasserunlöslichen Stoffen dient,^[16, 24, 25] aller spinmarkierten β BDs, wurde deren Wasserlöslichkeit im präparativen Labormaßstab in Form eines gravimetrisches Verfahrens rein qualitativ überprüft. Hierzu wurden jeweils exakt 10 mg des jeweiligen β BD-SL mittels einer AT261 DR Mikrowaage (Ablesbarkeit: 0.01 mg) der Firma Mettler Toledo GmbH in eine sterile, lichtundurchlässigen 1.5 ml Gewindeflasche (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG) eingewogen, 1 ml H₂O_{dd} (pH 7) unter Verwendung einer 1000 μ l Pipette des Eppendorf Research® Pipetten-Sets hinzupipettiert, mittels eines PTFE-beschichteten Deckels verschlossen und die resultierende Mischung in einem Eppendorf ThermoMixer® C bei RT (25°C) für 30 min bei 3000 UpM homogenisiert. Nach erfolgreicher Homogenisierung konnte die Lösung/Suspension durch Filtration mittels eines 0.2 μ m Nylon Spritzenfilters⁸ unter Verwendung einer 2-teiligen 2 ml Injekt® Solo-Einmalspritze (B. Braun Melsungen AG) in eine frische sterile, lichtundurchlässige und Tara gewogene 2 ml Gewindeflasche überführt werden, die wässrige Lösung für 24 h gefriergetrocknet, und der Rückstand mithilfe der Mikrowaage des Typs AT261 DR auf zwei Nachkommastellen genau ausgewogen und notiert werden. Auf Grundlage der jeweilig ausgewogenen β BD-SL-Rückstände erfolgte rückfolgernd die Löslichkeitsbestimmung durch Angabe der sich in 1 ml wässriger Lösung befindlichen finalen Massenkonzentration (β_i) in Gramm pro Milliliter sowie der

⁸ Das vom Hersteller (Carl Roth GmbH + Co. KG) angegebene Totvolumen betrug < 25 μ l. Aufgrund der rein qualitativen Bestimmungsform wurde dies als vernachlässigbar angesehen.

resultieren-den Stoffmengenkonzentration (c_i) in mM aller synthetisierten β BD-SLs (s. Kap. 5.2.2, Tab. 6).

i) Probenpräparation zur qualitativen Referenzierung der Wasserlöslichkeit synthetisierter β BDs

In Anlehnung an die Probenpräparation des Unterabschnittes h) konnte die Probenpräparation zur Prüfung der Wasserlöslichkeit aller synthetisierten β BDs vollzogen werden. Die Basis aller Löslichkeitsprüfungen bildete ebenfalls eine fiktiv gewählte Massenkonzentration von 10 mg/ml pro untersuchtem β BD. Ergänzend zu der unter g) beschriebenen Probenpräparation wurde ebenfalls die Wasserlöslichkeit aller β BDs nach 24h-iger Verweilzeit im ThermoMixer[®] (25°C, 3000 UpM) untersucht und die erhaltenen Analysewerte in () angegeben (s. Kap. 5.2.2, Tab. 7).

j) Probenpräparation zur qualitativen Referenzierung der Wasserlöslichkeit synthetisierter SS/SLs

Übereinstimmend zur Probenpräparation des Unterabschnittes h) eignete sich die Probenpräparation zur Prüfung der Wasserlöslichkeit aller synthetisierten phenolbasierten SS/SLs. Den Ausgangspunkt aller Löslichkeitsprüfungen bot gleichwohl eine fiktiv gewählte Massenkonzentration von 10 mg/ml pro analysiertem SS/SL. Alle Analysewerte können Kap. 5.2.1, Tab. 5a-b entnommen werden.

5.1.2 Analytische Details durchgeführter Scatchard-Analysen

Unter Zuhilfenahme der von George Scatchard entwickelten, graphischen Auswertungsmethode, namens Scatchard-Plot,^[143] konnte auf Basis der durch Simulation in EasySpin bestimmten spektralen Komponenten (freie und gebundene Anteile),^[123] aufgenommener CW-ESR-basierter β BD-SL/HSA-Spektren eine graphische Auswertung unter Verwendung des Programmpakets OriginPro 8.1 der Firma OriginLab[®] erfolgen, sodass sich die daraus resultierenden und in Kap. 5.4 ff. jeweils unterkapitelweise graphisch kompaktierten Assoziationskonstanten (K_A) sowie maximale Anzahl (n) an Bindungsstellen pro HSA-Molekül aller analysierfähigen (62) β BD-SLs (s. Anh. F, Tab. A2) ermitteln ließen. Alle Assoziationskonstanten (K_A) konnten mittels linearer Regression aus der Steigung des jeweiligen Scatchard-Plots bestimmt werden. Die Bestimmung der Anzahl (n) an HSA-Bindungsstellen aller β BD-SLs erfolgte rein numerisch, indem der Abszissenschnittpunkt des jeweiligen Scatchard-Plots, welcher zunächst durch lineare Extrapolation der Regressionsgeraden graphisch ermittelt werden musste, abgelesen und anschließend dieser Wert durch die fixe Gesamtproteinkonzentration (600 μ M) jeder präparierten β BD-SL/HSA-Probe (s. Kap. 5.1.1, unter g)) dividiert wurde. Ferner konnte ergänzend für jedes einzeln analysierte β BD-SL durch die Bestimmung des arithmetischen Mittels aller gebundenen β BD-SL-Anteile, welche CW-ESR-spektroskopisch in verschiedenen Verhältnissen ($x:1$, $x = \beta$ BD-SL-Anteil) gemessen und via Simulation in EasySpin

bestimmt werden konnten,^[123] eine mittlere Bindungsaffinität⁹ (B_{aff}) bzgl. aller sich in Lösung befindlichen Proteine (in %) errechnet werden (s. Anh. F, Tab. A2). Gemäß der angewandten Methodik sei an dieser Stelle noch zu erwähnen, dass die graphische Darstellung aller Scatchard-Plots durch Auftragung der Konzentration (in μM) des jeweils gebundenen Anteils [B] (Protein-Ligand-Komplex) dividiert durch die Konzentration (in μM) des jeweiligen freien Anteils [F] (Ligand in wässriger Lösungsumgebung) auf der Ordinate (y-Achse) gegen die Konzentration (in μM) des jeweiligen gebundenen Anteils [B] auf der Abszisse (x-Achse) erfolgte.^[144] Um die Genauigkeit der Scatchard-Methode möglichst hochzuhalten, konnten pro untersuchtem $\beta\text{BD-SL}$, mit Ausnahme von drei synthetisierten $\beta\text{BD-SLs}$ ($\beta\text{BD-35-SL}$, $\beta\text{BD-45-SL}$ und $\beta\text{BD-63-SL}$), bei denen die Aufnahme einer $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Konzentrationsreihe im Verhältnis von x:1 ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2$) und infolgedessen eine Scatchard-Analyse aufgrund einer verstärkten Mizellierung ($\beta\text{BD-35-SL}$) oder aufgrund einer schlichtweg gemessenen Proteinaffinität von 0% ($\beta\text{BD-45-SL}$, $\beta\text{BD-63-SL}$) keinen Sinn ergab, neun CW-ESR-Spektren im angegebenen $\beta\text{BD-SL}$ -Konzentrationsgefälle zu HSA (x:1) aufgenommen werden (s. Anh. C, Abb. A1 ff. oder Kap. 5.1.1, Tab. 4).

5.1.3 Analyse experimenteller CW-ESR-Spektren via Simulation in EasySpin

Aufgrund enormer Diffizilitäten bei der rein optischen Bestimmung spektraler Informationen und Proteinbindungsaffinitäten, fand, wie in Kap. 3.1.2 unter f) bereits angedeutet, die Analyse der experimentell aufgenommenen CW-ESR-Spektren anhand entsprechend geeigneter spektraler Simulationen unter Verwendung des Programmpakets EasySpin,^[123] welches unter der Software Matlab 2014a (The MathWorks, Inc.) betrieben werden konnte, statt. Präziser formuliert, handelt es sich bei EasySpin um eine von Stoll und Schweiger entwickelte Simulationssoftware,^[124] welche u.a. mehrere numerische, spektrale Simulationsroutinen in einer breiten Palette von dynamischen Bedingungen beinhaltet. Die Basis für alle in dieser Arbeit durchgeführten spektralen CW-ESR-Simulationen bildeten rein quantenmechanische Kalkulationen der Resonanzfelder. Diese konnten durch numerisches Lösen des Nitroxid-basierten effektiven Hamiltonoperators für einen ausgewählten Satz spektraler ESR-Parameter, wie u.a. die Werte des g- und A-Tensors¹⁰, bei Einstrahlung einer konstanten MW-Frequenz, wobei die Konstanthaltung ein Charakteristikum der CW-ESR-Methode darstellt (s. Kap. 2 ff.), bewerkstelligt werden. Alle spektralen Simulationen wurden mithilfe selbstgeschriebener Matlab-Programme unter Verwendung der EasySpin „Toolbox“ für ESR-Spektroskopie, hier der Subroutine „slow-motion“, welche auf Grundlage des theoretischen Modells von Schneider und Freed entwickelt wurde,^[124] als EasySpin-Funktion „chili“ verfasst und

⁹ Die Bestimmung von B_{aff} gelang durch eine arithmetische Mittelung aller via spektraler Simulation in EasySpin ermittelten gebundenen Anteile bzgl. aller gemessenen $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Spektren im angegebenen Verhältnis von x:1 (s. Anh. C, Abb. A1 ff.).

¹⁰ Es sei darauf hingewiesen, dass alle in dieser Arbeit angegebenen Werte der Hyperfeinkopplungstensenoren (A_{xx} , A_{yy} und A_{zz} , s. Anh. D, Tab. A1) ebenso, wie die als Startwerte bzgl. spektraler Simulationen genutzten g-Werte von 4-Hydroxy-TEMPO, welche hinsichtlich aller simulierten CW-ESR-Spektren unter Berücksichtigung des zugrunde liegenden g_{iso} -Wertes von 4-Hydroxy-TEMPO ($g_{\text{iso}} = 2.0062$) leicht optimiert werden mussten, aufgrund fehlender W-Bandmessungen nur als gute Näherung angesehen werden können.

ausgeführt.^[123] Angrenzend an die Analyse weiterer spektraler ESR-Parameter, wie z.B. Diffusions-tensoren (D) oder Rotationskorrelationszeiten (τ_R) der jeweiligen β BD-SLs in umgebender Proteinlösung, die bei den durchgeführten Simulationen (s. Anh. C ff.) ebenfalls mitbestimmt wurden, sollte an dieser Stelle nicht weiter drauf eingegangen werden, da bei allen getätigten Simulationen hauptsächlich die exakte Bestimmung der freien und gebundenen Anteile, welche für die anstehenden Scatchard-Analysen (s. Kap. 5.1.2) unabkömmlich waren, des jeweilig untersuchten β BD-SLs unter Beachtung der dimensionalen Richtigkeit aller dynamischen ESR-Parameter, vor allem g - und A - und D -Tensorwerte, ausschlaggebend war. Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, dass bei allen in dieser Arbeit durchgeführten Simulationen, solange nicht anders vermerkt, die literaturbekannten g -Werte von 4-Hydroxy-TEMPO ($g_{xx} = 2.0095$, $g_{yy} = 2.0064$ und $g_{zz} = 2.0027$) Verwendung fanden.^[158] Diese spiegeln zwar nicht ganz exakt die tatsächlichen g -Werte der synthetisierten β BD-TSLs wieder, was aber in Anbetracht auf die gute Qualität der absolvierten Simulationen für die Ermittlung der einzelnen spektralen Anteile keinerlei Relevanz¹¹ besitzt.

5.1.4 Analytisches Vorgehen bei der Simulation von Mehrkomponentenspektren

Alle spektralen Simulationen der in dieser Arbeit aufgenommenen 2- bzw. 3-Komponentenspektren¹² konnten, nachdem die jeweils am Frequenzzähler (Racal-Dana 2101) abgelesenen MW-Frequenzen sowie literaturbekannten g -Werte von 4-Hydroxy-TEMPO ($g_{xx} = 2.0095$, $g_{yy} = 2.0064$ und $g_{zz} = 2.0027$) als Startparameter eingegeben wurden,^[158] auf Basis zwei verschiedener Herangehensweisen bewerkstelligt werden. Bei der Simulation der 2-Komponentenspektren wurde erstens (1) eine Korrektur des B-Feldes vorgenommen, sodass das experimentelle mit dem simulierten Spektrum im Bereich des Nulldurchgangs des Zentralfeldpeaks überlappte, zweitens (2) die spektrale Dynamik des experimentellen Spektrums einerseits durch geeignete Wahl der D -Tensorwerte, andererseits durch numerische Optimierung der eingegebenen g -Tensorwerte, wobei g_{iso} stets konstant gehalten wurde, mit dem simulierten Spektrum abgeglichen, drittens (3) der freie und gebundene Anteil in grober Näherung bestimmt, viertens (4) der A_{zz} -Wert zur Definierung der Hyperfeinkopplungen angepasst, dann A_{xx} bzw. A_{yy} nachreguliert, fünftens (5) die spektrale Linienbreite ermittelt, sechstens (6) das Maximum des Hochfeldpeaks durch Eingabe der Rotationskorrelationszeit (τ_R) oder Variation der D -Tensorwerte bestimmt, und letztendlich siebtens (7) das B-Feld wiederum nachjustiert. Die Schritte (2) bis (7) wurden solange optimiert, bis das simulierte Spektrum exakt bzw. in guter Näherung mit dem experimentellen Spektrum übereinstimmte. Dies bedeutet, dass sich je nach Diffizilität der spektralen Simulation für ein simuliertes Spektrum, wenn es noch nicht der gewünschten Perfektion entsprach, entschieden werden musste. Wichtig hierbei war, wie in Kap. 5.1.3 bereits hervorgehoben wurde, dass die spektralen Anteile des experimentellen Spektrums mit höchster Präzision bestimmt

¹¹ Hierbei handelt es sich um den jeweils gebundenen, freien und mizellenbehafteten Anteil, aus denen sich die meisten in dieser Arbeit aufgenommenen CW-ESR-Spektren zusammensetzen.

¹² Hiermit ist gemeint, dass das 3-Komponentenspektrum gegenüber einem 2-Komponentenspektrum einen zusätzlich zum freien und gebundenen Anteil mizellenbehafteten Anteil besitzt.

werden konnten. Die Simulation der 3-Komponentenspektren erfolgte gewissermaßen in kongruenten Stil. Jedoch musste nach grober Bestimmung des freien und gebundenen Anteils, zunächst die Höhenlage bzgl. des Nulldurchgangs der gemessenen CW-ESR-Spektren durch Variation bzw. Anpassung der Werte des mizellenbehafteten Anteils korrigiert werden.

5.1.5 Spektrale Zusammensetzung gemessener 2- bzw. 3-Komponentenspektren



Abb. 59. Spektrale Zusammensetzung einzeln simulierter Komponenten **A**, **B** und **C** des aufgenommenen CW-ESR-Spektrums von β BD-61-SL unter HSA-Beteiligung im Verhältnis von 1:1 und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

Mithilfe der in dieser Arbeit durchgeführten spektralen Simulationen lässt sich durch separate Darstellung der jeweils einzeln simulierten Spektralkomponenten, wie der gebundene (**A**), freie (**B**) sowie der mizellenbehaftete (**C**) Anteil, die Komposition der jeweils gemessenen CW-ESR-Spektren, wie bspw. anhand von Abb. 59 für die aus drei Komponenten bestehende Simulation von **βBD-61-SL** graphisch illustriert, verdeutlichen. Im Gegensatz zu dem in Abb. 59 gezeigten 3-Komponentenspektrum, sei nochmals darauf hingewiesen, dass sich bei der Simulation eines sich aus zwei Komponenten - gebundener (**A**) und freier (**B**) Anteil - zusammensetzenden CW-ESR-Spektrums der mizellenbehaftete (**C**) Anteil auf 0.00% beläuft, d.h. schlichtweg vernachlässigt werden kann. Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass die einzelnen als **A**, **B** und **C** deklarierten spektralen Komponenten, bestehend aus $x_{(i)}$, dem jeweiligen prozentualen Anteil, mal $sim_{(i)}$, der für den jeweiligen Anteil mittels Matlab geschriebenen Simulationsroutine, sich nach dem Superpositionsprinzip (s. Gl. 4.1) zu einem „Gesamtspektrum“ addiert, dem in Abb. 59 als **A + B + C** deklarierten simulierten CW-ESR-Spektrum (rot) von **βBD-61-SL**. Wie in Abb. 59 erkennbar ist, stimmt die Simulation beinahe sehr gut - bezogen auf freie und gebundene Simulationskomponente - mit dem experimentell gemessenen, in schwarz dargestellten, CW-ESR-Spektrum überein.

$$sim_{(A+B+C)} = A + B + C = x_{(A)} \cdot sim_{(A)} + x_{(B)} \cdot sim_{(B)} + x_{(C)} \cdot sim_{(C)} \quad (5.1)$$

Die dabei mittels der spektralen Simulation erhaltenen prozentualen Anteile belaufen sich auf $x_{(A)} = 0.921 \hat{=} 92.1\%$, $x_{(B)} = 0.0143 \hat{=} 1.43\%$ und $x_{(C)} = 0.0647 \hat{=} 6.47\%$.

5.2 Qualitative Prüfung der Wasserlöslichkeit synthetisierter Verbindungen

5.2.1 Qualitative Prüfung der Wasserlöslichkeit phenolbasierter SS/SLs

Da, wie in Kap. 4.3.1 erwähnt, die in dieser Arbeit synthetisierten SS (s. Anh. B) in ferner Zukunft als „Toolbox“ für ESR-spezifische Untersuchungen biologisch relevanter supramolekularer Systeme sowie die hier synthetisierten SLs (s. Anh. B) zur spezifischen Modifikation solcher Systeme via „Klick-Chemie“ genutzt werden sollen, wurden Formulierungsarbeiten dieser spinmarkierten Verbindungen (s. Tab. 5a-b), wie in Kap. 5.1.1 unter j) erläutert, zwecks einer verbesserten annähernd physiologischen Handhabung in wässrig neutralem (pH 7) Umfeld durchgeführt.

Tab. 5b. Qualitative Referenzierung der Wasserlöslichkeit aller in dieser Arbeit synthetisierten SLs. Ausgangspunkt der Löslichkeitsprüfung war jeweils eine fiktiv gewählte Massenkonzentration (β_i) bzgl. aller SLs von 10 mg/ml. Angegeben wurden die jeweilig resultierenden Massenkonzentrationen (β_i) sowie Stoffmengenkonzentrationen (c_i) aller untersuchten SLs nach einer Verweilzeit von 30 min im ThermoMixer® C (25°C, pH 7, 3000 UpM) der Eppendorf AG.

SLs	$\beta_i / \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	c_i / mM	SLs	$\beta_i / \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	c_i / mM
SL-1	9.17	30.12	SL-3	9.93	30.90
SL-2	8.45	28.04	SL-4	9.65	28.94

Tab. 5a. Qualitative Referenzierung der Wasserlöslichkeit aller in dieser Arbeit synthetisierten SS. Ausgangspunkt der Löslichkeitsprüfung war jeweils eine fiktiv gewählte Massenkonzentration (β_i) bzgl. aller SS von 10 mg/ml. Angegeben wurden die jeweilig resultierenden Massenkonzentrationen (β_i) sowie Stoffmengenkonzentrationen (c_i) aller untersuchten SS nach einer Verweilzeit von 30 min im ThermoMixer[®] C (25°C, pH 7, 3000 UpM) der Eppendorf AG.

SS	$\beta_i / \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	c_i / mM	SS	$\beta_i / \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	c_i / mM
SS-1	1.01	2.93	SS-30	1.13	3.50
SS-1*	1.42	4.30	SS-31	3.46	10.29
SS-2	0.79	2.19	SS-32	1.37	4.07
SS-3	0.62	1.65	SS-33	2.54	6.93
SS-4	0.74	2.51	SS-34	0.05	0.12
SS-5	0.98	3.33	SS-35	0.00	0.00
SS-6	0.65	2.21	SS-36	0.11	0.20
SS-7	1.38	4.42	SS-37	0.17	0.33
SS-8	0.66	2.11	SS-38	0.02	0.03
SS-9	0.89	2.69	SS-39	2.91	9.14
SS-10	0.37	0.92	SS-40	0.35	0.92
SS-11	0.63	1.57	SS-41	0.10	0.24
SS-12	0.41	1.02	SS-42	0.06	0.17
SS-13	0.97	1.84	SS-43	3.37	12.19
SS-14	0.39	0.74	SS-44	1.22	4.20
SS-15	0.23	0.35	SS-45	0.57	1.87
SS-16	0.05	0.07	SS-46	0.33	1.04
SS-17	0.88	2.83	SS-47	0.03	0.08
SS-18	1.15	3.70	SS-48	0.01	0.03
SS-19	0.76	2.45	SS-49	1.51	4.96
SS-20	1.97	5.71	SS-50	0.21	0.66
SS-21	0.94	2.72	SS-51	0.12	0.36
SS-22	1.35	3.56	SS-52	0.00	0.00
SS-23	0.81	2.28	SS-53	0.06	0.14
SS-24	0.99	2.79	SS-54	0.31	0.61
SS-25	0.75	2.11	SS-55	0.17	0.40
SS-26	1.86	4.28	SS-56	0.44	0.90
SS-27	0.92	2.12	SS-57	0.04	0.09
SS-28	1.17	2.28	SS-58	0.28	0.53
SS-29	1.99	6.49			

Im Hinblick auf Tab. 5a lässt sich festhalten, dass die überwiegende Mehrheit aller untersuchten SS, mit Ausnahme von SS-35, SS-52, welche im wässrigem Medium ausfielen, in teilweise mehr als aus-

reichenden ESR-spektroskopisch detektierbaren Konzentrationsbereichen¹³ wasserlöslich waren und sind. Vergleichsweise zu den phenolbasierten SS, liegen die jeweilig analysierte Stoffmengenkonzentrationen (~ 29 – 31 mM) der synthetisierten SLs (s. Tab. 5b) so hoch, sodass einer wahlweisen synthetischen Umsetzung aller hydrophilen SLs mittels eines geeigneten ebenfalls wasserlöslichen supramolekularen Systems (s. z.B. Kap. 4.3.1, Abb. 16b) in rein wässrigem Medium (pH 7) nichts im Wege stehen sollte. Dennoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei allen SS/SLs um basen- bzw. säurelabile TEMPO-modifizierte Phenolester handelt, sodass bei einer spezifischen Verwendung aller SS/SLs ausschließlich im wässrigen Medium bei exakt pH 7, oder evtl. unter Verwendung des DPBS-Puffers (pH 7.4), innerhalb eines zeitlich sinnvoll gespickten Rahmens und entsprechend gewählter Temperatur gearbeitet werden sollte. Da weitere Stabilitätsstudien, z.B. temperaturabhängige CW-ESR-Studien, wahlweise in DPBS-Puffer, noch nicht praktiziert wurden, sollten alle in Kap. 5.1.1 unter j) angegebenen Prüfreregularien (25°C, pH 7, ≤ 30 min) möglichst eingehalten werden.

5.2.2 Qualitative Prüfung der Wasserlöslichkeit synthetisierter β BDs/ β BD-SLs

Alle getätigten Löslichkeitsstudien synthetisierter β BDs bzw. β BD-SLs dienten grundlegend der qualitativen Formulierungskontrolle jeweiliger Substanzen im wässrigen Medium bei pH 7. Ferner ließ sich aufgrund, im Vergleich zu gängigen organischen Lösungsmitteln (z.B. DMSO), überwiegend moderater Wasserlöslichkeiten vieler β BD-SLs eine potentielle Proteinbindung grob vorhersagen. Dies liegt nicht nur vor allem darin begründet, dass HSA, wie in Kap. 5.1.1 unter g) bereits erläutert worden war, in Form eines multifunktionalen „interzellulärer Transportemulgators“ viele wasserunlösliche Stoffe bevorzugt absorbiert,^[16, 24, 25] sondern kann u.a. bzgl. der in Kap. 5.4 ff. graphisch visualisierten Assoziationskonstanten (K_A) hydrophob modifizierter β BD-SLs untermauert werden. Vergleicht man die Wasserlöslichkeiten aller synthetisierten β BDs (s. Tab. 7) mit denen der jeweiligen spinmarkierten Derivate (β BD-SLs, s. Tab. 6), so fällt auf, dass durchgehend alle β BDs gegenüber den entsprechenden β BD-SLs eine leicht höhere Wasserlöslichkeit aufweisen. Dies ist nicht verwunderlich, da durch durchgeführten β BD-Spinmarkierungsreaktionen mittels 4-Carboxy-TEMPO die freien OH-Gruppen der β BDs verestert wurden, sodass die Polarität und damit die Löslichkeit aller β BD-SLs in stark polaren Lösungsmitteln, wie z.B. H_2O_{dd} , abnimmt. In Gegenüberstellung der β BD-Analysewerte unterschiedlicher Verweilzeiten (30 min oder 24h) im ThermoMixer[®] lässt sich festhalten, dass sich die Analysedaten aller untersuchten β BDs, mit Ausnahme der cyclischen N-imidosubstituierten β BDs (β BD-56, β BD-57, ..., β BD-61), sich weitestgehend nicht sonderlich stark voneinander unterscheiden (s. Tab. 7). Die erhöhte Löslichkeitszunahme der genannten cyclischen N-Imido- β BDs nach 24h-iger Verweilzeit liegt vermutlich darin begründet, dass sich die in wässriger

¹³ Frühere Studien belegen, dass ESR-spezifische Vermessungen von Rezeptor-Ligand-Systemen bis zu einer gewählten Stoffmengenkonzentration von $\geq 30 \mu\text{M}$ (Ligandkonzentration, hier: z.B. synthetisierte SS) im wässrigen Medium problemlos durchgeführt werden können.^[24, 25] Bei CW-ESR-Messreihen TEMPO-modifizierter SS/SLs ohne Rezeptorbeteiligung reichen sogar wesentlich niedrigere Konzentrationen (erfahrungsgemäß, $\geq 1 \mu\text{M}$) zur Untersuchung von z.B. dynamischen SS/SL-Strukturparametern (g-, A-, D-Tensorwerte, etc.) aus.

Tab. 6. Qualitative Referenzierung der Wasserlöslichkeit aller in dieser Arbeit synthetisierten β BD-SLs. Ausgangspunkt der Löslichkeitsprüfung war jeweils eine fiktiv gewählte Massenkonzentration (β_i) bzgl. aller β BD-SLs von 10 mg/ml. Angegeben wurden die jeweilig resultierenden Massenkonzentrationen (β_i) sowie Stoffmengenkonzentrationen (c_i) aller untersuchten β BD-SLs nach einer Verweilzeit von 30 min im ThermoMixer[®] C (25°C, pH 7, 3000 UpM) der Eppendorf AG.

β BD-SLs	$\beta_i / \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	c_i / mM	β BD-SLs	$\beta_i / \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	c_i / mM
β BD-1-SL	1.87	4.07	β BD-34-SL	1.62	3.12
β BD-2-SL	0.51	1.07	β BD-35-SL	0.00	0.00
β BD-3-SL	0.56	1.14	β BD-36-SL	0.19	0.29
β BD-4-SL	6.43	15.70	β BD-37-SL	0.39	0.62
β BD-5-SL	4.89	11.94	β BD-38-SL	0.01	0.01
β BD-6-SL	5.12	12.50	β BD-39-SL	8.35	19.26
β BD-7-SL	2.07	4.85	β BD-40-SL	1.49	3.01
β BD-8-SL	3.88	9.08	β BD-41-SL	0.21	0.40
β BD-9-SL	5.75	12.91	β BD-42-SL	7.97	19.14
β BD-10-SL	0.76	1.47	β BD-43-SL	8.49	19.45
β BD-11-SL	3.84	7.42	β BD-44-SL	0.29	0.61
β BD-12-SL	2.75	5.32	β BD-45-SL	9.96	25.44
β BD-13-SL	1.13	1.76	β BD-46-SL	1.28	3.16
β BD-14-SL	2.81	4.37	β BD-47-SL	0.77	1.84
β BD-15-SL	0.98	1.27	β BD-48-SL	0.49	1.13
β BD-16-SL	0.18	0.23	β BD-49-SL	0.11	0.23
β BD-17-SL	1.12	2.63	β BD-50-SL	0.09	0.18
β BD-18-SL	4.99	11.71	β BD-51-SL	5.07	12.08
β BD-19-SL	4.46	10.47	β BD-52-SL	0.30	0.69
β BD-20-SL	7.66	16.64	β BD-53-SL	0.19	0.42
β BD-21-SL	4.04	8.77	β BD-54-SL	0.04	0.08
β BD-22-SL	6.22	12.57	β BD-55-SL	0.00	0.00
β BD-23-SL	0.82	1.74	β BD-56-SL	0.09	0.16
β BD-24-SL	4.33	9.20	β BD-57-SL	0.45	0.72
β BD-25-SL	3.59	7.63	β BD-58-SL	0.25	0.47
β BD-26-SL	1.95	3.55	β BD-59-SL	0.63	1.04
β BD-27-SL	3.27	5.95	β BD-60-SL	0.07	0.12
β BD-28-SL	7.38	11.75	β BD-61-SL	0.41	0.64
β BD-29-SL	5.51	13.07	β BD-62-SL	9.32	19.51
β BD-30-SL	2.24	5.12	β BD-63-SL	9.97	22.89
β BD-31-SL	8.29	18.36	β BD-64-SL	9.03	19.48
β BD-32-SL	5.43	12.02	β BD-65-SL	8.64	19.22
β BD-33-SL	8.05	16.72			

Tab. 7. Qualitative Referenzierung der Wasserlöslichkeit aller in dieser Arbeit synthetisierten β BDs. Ausgangspunkt der Löslichkeitsprüfung war jeweils eine fiktiv gewählte Massenkonzentration (β_i) bzgl. aller β BDs von 10 mg/ml. Angegeben wurden die jeweilig resultierenden Massenkonzentrationen (β_i) sowie Stoffmengenkonzentrationen (c_i) aller untersuchten β BDs nach einer Verweilzeit von 30 min sowie nach 24h-iger Verweilzeit, unter Angabe der Analysewerte in (), im ThermoMixer[®] C (Eppendorf AG) bei pH 7, 25°C und 3000 UpM.

β BDs	$\beta_i / \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	c_i / mM	β BDs	$\beta_i / \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	c_i / mM
β BD-1	2.12 (2.13)	7.65 (7.68)	β BD-34	1.79 (1.82)	5.30 (5.39)
β BD-2	0.79 (0.82)	2.69 (2.80)	β BD-35	0.03 (0.04)	0.07 (0.09)
β BD-3	0.85 (0.86)	2.65 (2.78)	β BD-36	0.31 (0.34)	0.65 (0.71)
β BD-4	6.60 (6.61)	29.04 (29.08)	β BD-37	0.47 (0.52)	1.05 (1.17)
β BD-5	4.95 (4.98)	21.78 (21.91)	β BD-38	0.06 (0.07)	0.10 (0.11)
β BD-6	5.37 (5.39)	23.63 (23.71)	β BD-39	8.67 (8.70)	34.50 (34.62)
β BD-7	2.18 (2.22)	8.89 (9.05)	β BD-40	1.52 (1.53)	4.85 (4.88)
β BD-8	3.96 (3.99)	16.14 (16.27)	β BD-41	0.25 (0.29)	0.72 (0.83)
β BD-9	5.84 (5.85)	22.18 (22.22)	β BD-42	8.04 (8.12)	34.31 (34.66)
β BD-10	1.05 (1.12)	3.13 (3.34)	β BD-43	8.93 (8.99)	35.12 (35.35)
β BD-11	3.93 (3.96)	11.72 (11.81)	β BD-44	0.36 (0.37)	1.24 (1.27)
β BD-12	2.89 (2.91)	8.62 (8.68)	β BD-45	9.98 (9.99)	47.68 (47.73)
β BD-13	1.42 (1.47)	3.08 (3.19)	β BD-46	1.41 (1.48)	6.31 (6.63)
β BD-14	2.92 (2.95)	6.33 (6.40)	β BD-47	0.84 (0.88)	3.54 (3.71)
β BD-15	1.03 (1.04)	1.75 (1.77)	β BD-48	0.53 (0.57)	2.11 (2.27)
β BD-16	0.25 (0.28)	0.41 (0.46)	β BD-49	0.13 (0.16)	0.44 (0.55)
β BD-17	1.21 (1.22)	4.97 (5.01)	β BD-50	0.11 (0.12)	0.34 (0.37)
β BD-18	5.12 (5.14)	21.01 (21.09)	β BD-51	5.15 (5.16)	21.70 (21.74)
β BD-19	4.55 (4.58)	18.67 (18.79)	β BD-52	0.32 (0.34)	1.27 (1.35)
β BD-20	7.98 (8.13)	28.68 (29.22)	β BD-53	0.24 (0.26)	0.90 (0.98)
β BD-21	4.09 (4.12)	14.70 (14.81)	β BD-54	0.07 (0.09)	0.21 (0.27)
β BD-22	6.34 (6.36)	20.28 (20.35)	β BD-55	0.02 (0.03)	0.06 (0.09)
β BD-23	0.98 (0.98)	3.40 (3.40)	β BD-56	0.13 (2.94)	0.35 (7.85)
β BD-24	4.41 (4.42)	15.30 (15.34)	β BD-57	0.49 (4.46)	1.11 (10.06)
β BD-25	3.69 (3.71)	12.80 (12.87)	β BD-58	0.28 (2.29)	0.79 (6.46)
β BD-26	2.02 (2.05)	5.50 (5.58)	β BD-59	0.67 (3.56)	1.58 (8.41)
β BD-27	3.38 (3.39)	9.21 (9.23)	β BD-60	0.11 (2.87)	0.28 (7.39)
β BD-28	7.43 (7.46)	16.66 (16.73)	β BD-61	0.44 (4.37)	0.96 (9.55)
β BD-29	5.59 (5.60)	23.36 (23.40)	β BD-62	9.74 (9.96)	32.97 (33.72)
β BD-31	8.37 (8.42)	31.08 (31.27)	β BD-64	9.26 (9.48)	32.91 (33.69)
β BD-32	5.55 (5.56)	20.61 (20.65)	β BD-65	8.73 (8.95)	32.66 (33.48)
β BD-33	8.29 (8.34)	27.70 (27.87)			

Umgebung vorliegenden N-Imidoderivate langsam zu entsprechenden carbonsäurelastigen Amidverbindungen, welche eine wesentlich höhere Wasserlöslichkeit aufgrund eines intrinsisch erhöhten polaren Charakters aufweisen sollten, umsetzen. Diese Instabilität sollte aber durch weitere Studien inständig belegt werden. Beispielsweise würde sich hierzu ebenfalls die CW-ESR-Spektroskopie eignen, da sich im Hinblick auf die durchgeführten Proteinbindungsstudien gleichnamiger spinmarkierter Derivate (β BD-56-SL, ..., β BD-61-SL), deren nachweislich hohe Proteinbindungstendenz (s. Kap. 5.4 ff.) sich aufgrund des stetig in wässriger Lösung anwachsenden, prozentualen Anteils sowie der verbesserten Wasserlöslichkeit der zu carbonsäurelastigen Amiden umgewandelten cyclischen N-imidosubstituierten β BD-SLs rapide schmälern sollte. Dies sollte aber vorerst kein Problem darstellen, da u.a. metabolische Verweil-/Halbwertszeiten jeweiliger β BDs/ β BD-SLs im Rahmen dieser Arbeit noch nicht bestimmt werden konnten. Weiterhin sei nochmals darauf hingewiesen, dass es sich bei der hier durchgeführten Methode um eine rein qualitative Analyseverfahren handelt. Alle erhaltenen und in Tab. 5a-b)-7 angegebenen Werte sollten daher, falls benötigt, nochmals mittels einer geeigneten quantitativen Analyseverfahren, z.B. unter Benutzung der UV-VIS-Spektroskopie, genauer referenziert werden. Dennoch ist nach gutem Gewissen, diese qualitative Analyseverfahren zu industriellen Formulierungszwecken ebenfalls geeignet, es sei denn, es ist erwünscht, dass der jeweilige wasserlösliche Wirkstoff (hier: z.B. β BD oder β BD-SL) unter der Maßgabe einer möglichst maximalen Dosis formuliert werden soll. Zur Bestimmung einer oberen Löslichkeits-/Konzentrationsgrenze eignet sich eine qualitative Methode, wie die hier praktizierte, nicht bzw. wäre äußerst insignifikant.

5.3 Prüfung von Bindungs- und LM-Einflüssen auf Serum Albumin

5.3.1 Zielgerichtete Prüfung der HSA-Absorption synthetisierter β BD-SLs

Unter strikter Zielsetzung und wünschenswerter Voraussetzung, dass alle in dieser Arbeit synthetisierten β BDs durch direkte, zielgerichtete und positionell (o-, m- und p-) variable Modifikation des jeweiligen Phenylrückgrates (s. Anh. A) eine möglichst hohe HSA-Affinität aufweisen, ohne einerseits die für Blockierung der β -Adrenozeptoren wichtige generelle propan-2-olamin-basierte Seitenkettenfunktionalisierung (hier: Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette) außer Kraft zu setzen bzw. zu beschädigen, andererseits auszuschließen, dass die Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette jeweiliger β BDs keinesfalls maßgeblich an der Proteinbindung beteiligt ist, sondern vielmehr für die β -Adrenozeptoren frei zugänglich bleibt, konnten, wie in Kap. 4.5.3 ff. umfassend beschrieben, zwei positionsabhängig unterschiedliche β BD-SLs des Modelltyps Esmolol, β BD-62-SL und β BD-63-SL, synthetisiert (s. Abb. 60) und bezüglich zuvor genannter Kriterien CW-ESR-spektroskopisch begutachtet werden. Zur bildhaften Veranschaulichung wurden gemäß Abb. 60 alle resultierenden Ergebnisse übersichtlich in kompakter Form dargestellt. Unter Betrachtung von Abb. 60, a) manifestiert sich, dass die TEMPO-unmodifizierte Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette des β BD-63-

SL keinen HSA-Bindungseinfluss, d.h. eine Proteinbindung von 0.00%, aufweist. Hingegen offenbart das ebenfalls im β BD-62-SL/HSA-Verhältnis von 1:1 aufgenommene CW-ESR-Spektrum von β BD-62-SL, dass die frei vorliegende und in p-Position am Esmolol-Phenylrückgrat sitzende 3-Methoxy-3-oxopropyl-Gruppe eine, wenn auch nur schwach ausfallende, Proteinbindung (s. vergrößerten Ausschnitt des CW-ESR-Spektrum, Abb. 60, unter b)) von rund 16% aufzeigt. Weiterhin lässt sich synchron durch den nachweislichen Ausschluss einer Proteinbindung (0.00%) des CW-ESR-spektroskopisch untersuchten β BD-63-SL nachdrücklich untermauern, dass die beiden SL-Modifikationen, welche via der nach Steglich benannten Veresterungsmethode mittels 4-Hydroxy- (s. β BD-63-SL, Abb. 60, a)) bzw. 4-Carboxy-TEMPO (s. β BD-62-SL, Abb. 60, b)) realisiert werden konnten, sprich das am jeweiligen β BD ortsspezifisch fest veresterte 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) selbst, keinen Einfluss auf die HSA-Absorption besitzt. Hinsichtlich der weiteren Referenzierung des HSA-Bindungseinflusses der beiden verwendeten TDs, sei auf Kap. 5.3.2 ff., verwiesen.

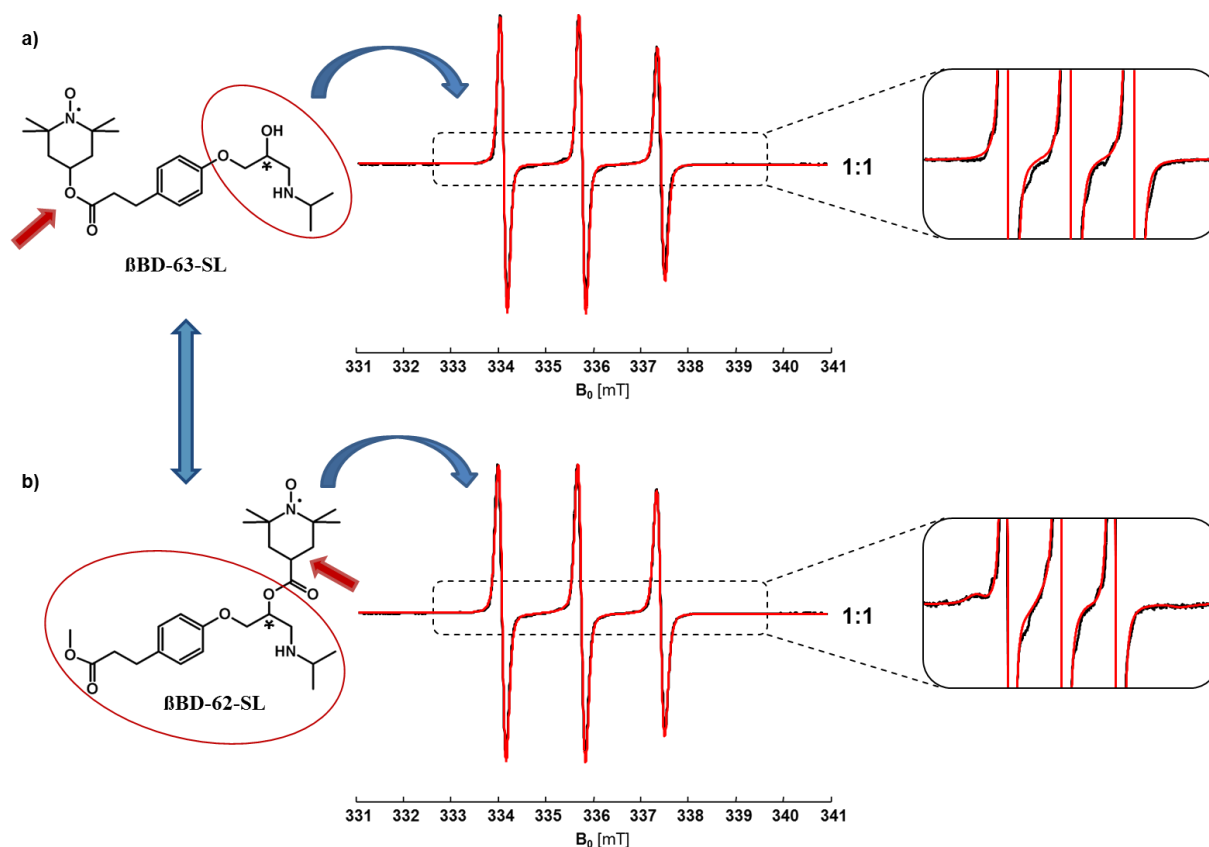


Abb. 60. Zielgerichtete HSA-Absorption zweier positionell unterschiedlich spinmarkierter Esmolol-Derivate. a) Experimentelles (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von β BD-63-SL mit HSA-Beteiligung im Verhältnis von 1:1 und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M. b) Experimentelles (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von β BD-62-SL mit HSA-Beteiligung im Verhältnis von 1:1 und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

Resultierend aller vorliegenden Ergebnisse dieser CW-ESR- basierten Referenzierungsstudie, wurde sich mitunter für eine selektive Anbringung des TEMPO-basierten SLs (4-Carboxy-TEMPO) am

jeweiligen stereogenen Zentrum sowie für die anfängliche Idee einer oder mehrerer positionell variabler Seitenketten-Modifikationen in o-, m- oder p-Position am Phenylrückgrat aller in dieser Arbeit synthetisierten β BDs entschieden.

5.3.2 Prüfung der HSA-Absorption verwendeter TEMPO-Derivate

Zur Referenzierung, dass die beiden zur β BD-SL-Synthese verwendeten TDs, 4-Hydroxy- und 4-Carboxy-TEMPO, nicht von HSA absorbiert werden, konnten, in Anlehnung an die in Kap. 5.1.1 unter e) beschriebenen Probenpräparationen, entsprechende CW-ESR-Referenzmessungen, welche in Abb. 61-62 graphisch visualisiert wurden, absolviert werden. Diese untermalen einerseits eindeutig, dass die beiden TDs nicht durch HSA gebunden werden, andererseits trug diese Erkenntnis in Kongruenz zu den in Kap. 5.2.2, Kap. 5.3.1 sowie vorwegnehmend Kap. 5.3.3 erschlossenen Erkenntnissen dazu bei, dass zum einen eine weniger komplizierte Realisierung der angestrebten β BD-SL/HSA-Bindungsstudien mittels jeweiliger in Kap. 4.5.3 ff. synthetisierten β BD-SLs (s. Anh. A) erfolgen, zum anderen ein wichtiger Meilenstein für diese Arbeit gelegt werden konnte.

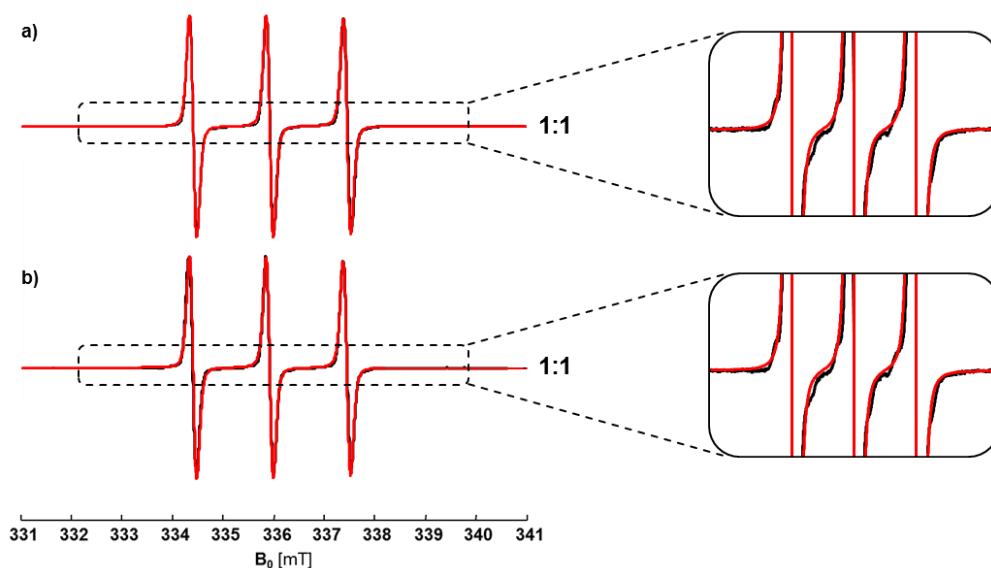


Abb. 61. HSA-Bindungseinfluss von 4-Hydroxy-TEMPO. a) Experimentelles (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von 4-Hydroxy-TEMPO mit HSA-Beteiligung im Verhältnis von 1:1 und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M. b) Experimentelles (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von 4-Hydroxy-TEMPO ohne HSA-Beteiligung bei einer Stammkonzentration von 600 μ M.

Die anhand spektraler Simulationen in guter Näherung erhaltenen Hyperfeinkopplungstensoren, $A_{xx, f} = A_{yy, f} = 17.9$ MHz und $A_{zz, f} = 106.8$ MHz bezüglich der simulierten CW-ESR-Spektren von 4-Hydroxy-TEMPO und $A_{xx, f} = A_{yy, f} = 17.8$ MHz und $A_{zz, f} = 107.9$ MHz bezüglich der simulierten CW-ESR-Spektren von 4-Carboxy-TEMPO, liegen laut Literatur¹⁴ mit einem A_{zz} -Wert > 37 G ,

¹⁴ Die angegebenen Hyperfeintensorenwerte ($A_{zz} > 37$ G, $A_{xx} = A_{yy} = 4.3 - 6.4$ G) beziehen sich lediglich auf das TD, 4-Hydroxy-TEMPO. Für 4-Carboxy-TEMPO konnten nach längerer Recherche keine exakten Werte gefunden werden.

umgerechnet > 103.8 MHz, und $A_{xx} = A_{yy} = 4.3 - 6.4$ G ($\sim 12 - 18$ MHz) im typischen Bereich für Nitroxide.^[158] Rückblickend konnte anhand der aufgenommenen TD-Spektren mit und ohne HSA-Beteiligung (s. Abb. 61-62, jeweils b)) ein weiterer dynamischer Parameter, wie die jeweilige Rotationskorrelationszeit (τ_R) beider TDs, welche sich direkt am Hochfeldpeak durch simulativen Abgleich, d.h. präzise Einstellung des Simulationsparameters (τ_R), mit dem jeweiligen experimentellen isotropen CW-ESR-Spektrums ermitteln ließen, erschlossen werden. Die ermittelten τ_R -Werte beider TDs waren in proteinhaltiger Lösung sowie bei HSA-Abstinenz konkordant und beliefen sich bzgl. 4-Hydroxy-TEMPO auf $\tau_R = 8.5$ ps, bzgl. 4-Carboxy-TEMPO auf $\tau_R = 16.5$ ps. Der fast doppelt so große τ_R -Wert für 4-Carboxy-TEMPO war durchaus zu erwarten, da einerseits 4-Carboxy-TEMPO vergleichsweise gegenüber 4-Hydroxy-TEMPO ein leicht erhöhtes Molekulargewicht aufweist, andererseits aufgrund einer verbesserten Wasserlöslichkeit von reinem TEMPO die in 4-Carboxy-TEMPO intrinsisch vorkommende Carbonsäure auch im wässrigen Lösungsumfeld durch intermolekulare Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei 4-Carboxy-TEMPO-Molekülen zur Dimerisierung neigt, wodurch sich das Molekulargewicht schlichtweg verdoppelt.

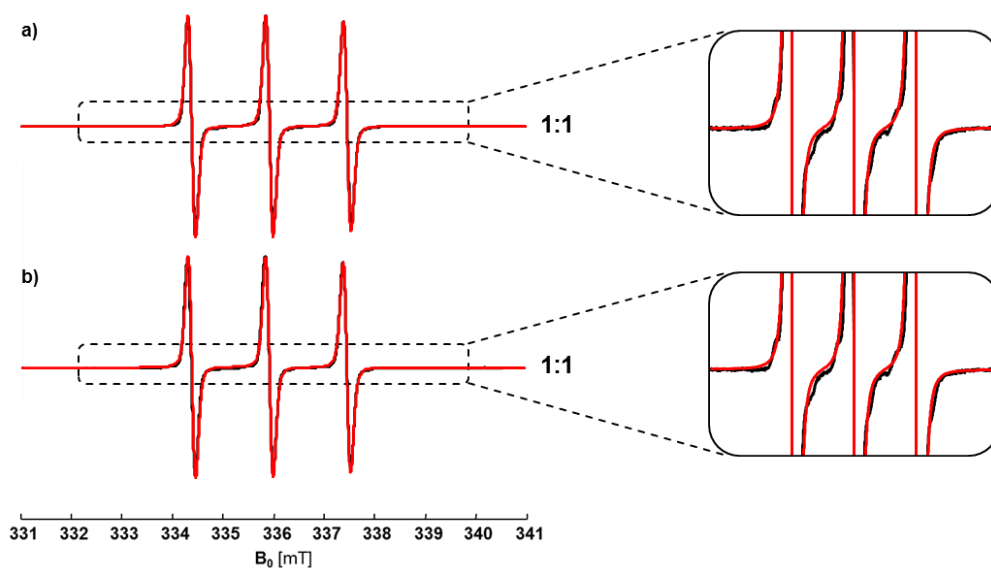


Abb. 62. HSA-Bindungseinfluss von 4-Carboxy-TEMPO. a) Experimentelles (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von 4-Carboxy-TEMPO mit HSA-Beteiligung im Verhältnis von 1:1 und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$. b) Experimentelles (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von 4-Carboxy-TEMPO ohne HSA-Beteiligung bei einer Stammkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

Dies hat wiederum zur Folge, dass die molekulare Rotationsdynamik gegenüber 4-Hydroxy-TEMPO wesentlich eingeschränkter ist, wodurch letztlich eine beinahe doppelt so langsame Rotationskorrelationszeit von 16.5 ps resultiert. Ferner nimmt durch die Dimerisierung zweier 4-Carboxy-TEMPO-Moleküle der hydrophobe Charakter vorzugsweise zu, was durch eine, wenn auch nur leicht

Dennoch liegen die Werte für Nitroxide alle in ähnlichen Bereichen, was auch den Beweggrund darstellte, die für die spektralen Simulationen als Startparameter eingesetzten g-Werte von 4-Hydroxy-TEMPO, welche sich im Hinblick auf Anh. C als nützlich und sinnvoll aufgrund der meist sehr ordentlich simulierten Spektren erwiesen, zu verwenden.

zu erahnende, Anisotropie beider CW-ESR-Spektren gegenüber derer von 4-Hydroxy-TEMPO, welche einen eher isotropen Charakter aufweisen, zum Ausdruck kommt (s. Abb. 61-62). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass 4-Hydroxy-TEMPO in hydrophiler Umgebung ohne die Möglichkeit einer Dimerisierung fast doppelt so schnell rotiert wie die jeweiligen Dimere von 4-Carboxy-TEMPO im gleichartig wässrigen Lösungsmittelumfeld.

5.3.3 Prüfung des DMSO-Einflusses auf HSA in wässrigem Medium

Zur Referenzierung und Aufrechterhaltung der molekularen Struktur von HSA in einer wässrigen Lösungsumgebung (DPBS-Puffer und DMSO) konnte das aufgrund der sehr guten Löslichkeit zu Formulierungszwecken aller synthetisierten β BD-SLs genutzte Lösungsmittel, DMSO, jeweils mit einer Lösungsmittelbeteiligung von 0-Vol%, 1-Vol% und 2-Vol% in Abhängigkeit einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M unter zur Hilfenahme von 16-DSA im Verhältnis von 16-DSA:HSA (2:1) vermessen werden. Die Verwendung von 16-DSA spielt zur Referenzierung des DMSO-Einflusses auf HSA in wässrigem Medium eine zentrale Rolle, denn wie aus vielen Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe bekannt ist,^[23, 129, 387] erlauben z.B. CW-ESR-spektroskopische Untersuchungen selbstorganisierter HSA-Fettsäure-Systeme sowohl eine äußerst empfindliche Detektion der Sekundär- sowie der Tertiärstruktur des Proteins als auch deren intramolekularen Umwandlungen ineinander. Der Übersichtlichkeit halber wurden in Abb. 63 alle resultierenden CW-ESR-Messergebnisse bzgl. aller unterschiedlich konzentrierter DMSO-Einflüsse auf HSA zusammengefasst.

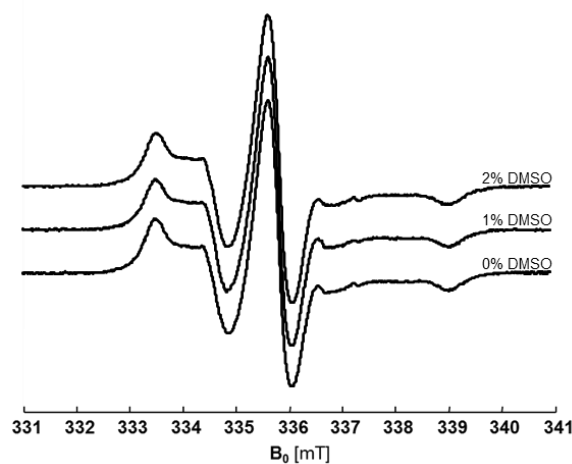


Abb. 63. DMSO-Einfluss von 0-Vol%, 1-Vol% sowie 2-Vol% auf Human Serum Albumin (HSA) ausgehend einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M und einem 16-DSA:HSA-Verhältnis von 2:1.

Im Hinblick auf Abb. 63 wird ersichtlich, dass die molekulare Struktur von HSA auch bei einem Lösungsmittelzusatz von 2-Vol% intakt bleibt, sodass bei allen in dieser Arbeit durchgeführten β BD-SL/HSA-Bindungsstudien (s. Kap. 5.4 ff und Anh. C), unter Beachtung und Einhaltung aller weiteren gewählten physiologischen Parameter (s. Kap. 5.1.1, b) und g)), keinesfalls mit einer Denaturierung des Proteins unter Verwendung des maximalen DMSO-Beitrags von 2-Vol% gerechnet werden

musste. Bezogen auf die jeweilig gewählten Gesamtvolumina aller präparierten Proben von $V_{\text{ges}} = 200 \mu\text{l}$, entsprach der gewählte Lösungsmittelbeitrag von 2-Vol% umgerechnet einem Lösungsmittelanteil von $4 \mu\text{l}$, was das Zusammenpipettieren aller $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Proben, aufgrund nicht zwangsweise zu klein gewählter Lösungsmittelvolumina, maßgeblich vereinfachte.

5.4 CW-ESR-Bindungsstudien TEMPO-modifizierter βBDs

In jedem der fortfolgenden Unterkapitel wurden, zwecks Übersichtlichkeit aller in dieser Arbeit durchgeführten $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Bindungsstudien, einerseits auf Grundlage der bei verschiedenen Konzentrationsverhältnissen gemessenen und simulierten CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A1 ff.), welche teils exemplarisch zur Verdeutlichung wichtiger spektraler Details im Zuge einiger der folgenden Unterkapitel mit abgebildet worden sind, der in Kap. 4.5.3 ff. dargestellten $\beta\text{BD-SLs}$ die jeweils via Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) sowie geeigneter spektraler Simulationen extrahierten Bindungsparameter, wie Assoziationskonstanten (\mathbf{K}_A) und prozentualen mittleren Bindungsaffinitäten (\mathbf{B}_{aff}), gestaffelt nach jeweiliger Modifikationsklasse (z.B. iodierter, fluorierter, ..., alkylierter $\beta\text{BD-SLs}$) in entsprechenden Abbildungen der Kap. 5.4.1 bis Kap. 5.4.11 vergleichsweise graphisch kompaktiert, andererseits erfolgte, sowohl exemplarisch zu Illustrationszwecken als auch u.a. zum visuellen Verständnis der Bestimmung der maximalen Anzahl (\mathbf{n}) an $\beta\text{BD-SL}$ -Bindungsstellen pro Protein (s. Kap. 5.1.2), die Darstellung einiger Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A66 ff.), welche auf Basis via spektraler Simulationen einzeln gewonnener spektraler Anteile (hauptsächlich freie und gebundene Anteile) der jeweiligen bei verschiedenen Konzentrationen gemessenen experimentellen $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Spektren mit Hilfe der Scatchard-Methode konstruiert werden konnten. Zwecks der akkuraten Vorgehensweise bzgl. der Ermittlung aller Bindungsparameter (\mathbf{K}_A , \mathbf{B}_{aff} und \mathbf{n}), welche u.a. in voller Kompaktheit bzgl. aller in dieser Arbeit synthetisierten und analysierten $\beta\text{BD-SLs}$ in Anh. F, Tab. A2 nochmals komprimiert zusammengefasst worden sind, sowie des Zustandekommens aller in dieser Arbeit konstruierten Scatchard-Plots, sei auf die verfahrenstechnische Details in Kap. 5.1.2 ff. verwiesen. Aufgrund der Tatsache, dass alle $\beta\text{BD-SLs}$ jeweils zweifach von jedem HSA-Molekül absorbiert werden, wurde diesbezüglich auf eine gesonderte graphisch gestaffelte Darstellung der jeweils unterschiedlich am Phenylrückgrat des jeweilig propan-2-olisopropylamin-funktionalisierten Phenoleters substituierten $\beta\text{BD-SLs}$ verzichtet. Weiterführend wurden alle mittels entsprechender spektraler Simulation erhaltenen A-Tensorwerte (A_{xx} , A_{yy} , A_{zz}) bzgl. aller gebundenen und freien Anteile aller aufgenommenen CW-ESR-Spektren jeweils in kompakter Form als entsprechend gemittelter A_{iso} -Wert pro untersuchtem $\beta\text{BD-SL}$ angegeben (s. Anh. D, Tab. A1). Im Hinblick auf den in Kap. 5.5 abschließend verfassten diskursiven Vergleichs aller unterschiedlich funktionalisierter $\beta\text{BD-SLs}$ sei an dieser Stelle erwähnt, dass neben den in Kap. 5.2.2 gemäß Tab. 6 angegebenen $\beta\text{BD-SL}$ -Wasserlöslichkeiten (\mathbf{WLKs}) nochmals selektiv gewählte Bindungsparameter (u.a. \mathbf{K}_A , \mathbf{B}_{aff}) aller synthetisierten, HSA-gebundenen $\beta\text{BD-x-SLs}$ (1-34, 36-44, 46-62, 64-65), welche in vorherigen Unterkapiteln (s. Kap. 5.4.1 - Kap. 5.4.11)

bereits je β BD-SL-Modifikationsklasse (s. Kap. 4.5.3 ff.) einzeln in gestaffelter Histogrammform visuell veranschaulicht wurden, zwecks eines verbesserten Überblicks/Nachverfolgung des Diskussionshintergrundes komprimiert, je nach Art jeweilig verwendeter Substitutionsmuster ($R^x =$ FG, $x =$ Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat, FG = Art der funktionellen Gruppe), einzeln tabellarisiert werden konnten (s. Tab. 8-13). Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass alle angegebenen Fehler, die zur möglichst präzisen Bestimmung der einzelnen Spektralkomponenten, wie die zur Scatchard-Analyse benötigten gebundenen und freien Anteile jeweilig aufgenommener CW-ESR-Spektren, nach erfolgreicher spektraler Simulation der einzelnen experimentellen β BD-SL/HSA-Spektren (s. Anh. C, Abb. A1 ff.) im Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2$) beitrugen, zum einen durch abschließenden flächenintegrativen Abgleich des jeweiligen experimentellen mit dem jeweiligen simulierten Spektrum ermittelt worden waren, zum anderen durch Anwendung des Gaußschen Fehlerfortpflanzungsgesetzes berechnet werden konnten, wobei in Anlehnung an Kap. 5.1.2 ff. die Erstellung aller Scatchard-Plots unter Zuhilfenahme von OriginPro 8.1 der Firma OriginLab[®] erfolgte.

5.4.1 Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und trifluorierter β BD-SLs

In Bezug auf Kap. 5.4 wurden in diesem Unterkapitel die in Kap. 4.5.5 ff. visualisierten synthetisierten mono-, di- und trifluorierten β BD-SLs (s. u.a. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(trifluormethyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-1-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(trifluormethoxy)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-2-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure-[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-yl]ester (**β BD-3-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-fluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-4-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2-fluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-5-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3-fluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-6-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-difluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-7-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3,5-difluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-8-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-trifluorphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-9-SL**), hinsichtlich ihrer jeweiligen HSA-Absorption untersucht und ausgewertet (s. Abb. 64-65). Zwecks einer verbesserten Übersicht erfolgte anhand einer vereinfachten Darstellungsform (Histogramm) die Gegenüberstellung aller ermittelten Assoziationskonstanten (s. Abb. 64), sowie aller bestimmten mittleren Bindungsaffinitäten (s. Abb. 65) jeweiliger fluoriertes β BD-SLs. Anhand Abb. 64 wird deutlich, dass die beiden ermittelten Assoziationskonstanten des am Phenylrückgrat p-fluorierten β BD-4-SLs sowie des 2,4,6-trifluorierten β BD-9-SLs bspw. sowohl gegenüber den o- und m-fluorierten β BD-x-SLs ($x = 5, 6$) als auch den o- und m-difluorierten β BD-x-SLs ($x = 7, 8$) zwar

annähernd am oberen Ende der Molaritätsskala von 10^2 M^{-1} liegen, sich aber dennoch in ihrer Molarität um einen Faktor von 10 gegenüber allen anderen analysierten $\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 1-3, 5-8$), welche sich allesamt im unteren bzw. mittleren Molaritätsbereich von 10^3 M^{-1} bewegen, unterscheiden und somit ein deutlich geringer ausfallende Proteinaffinität dieser beiden $\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 4,9$) nicht von der Hand zu weisen ist.

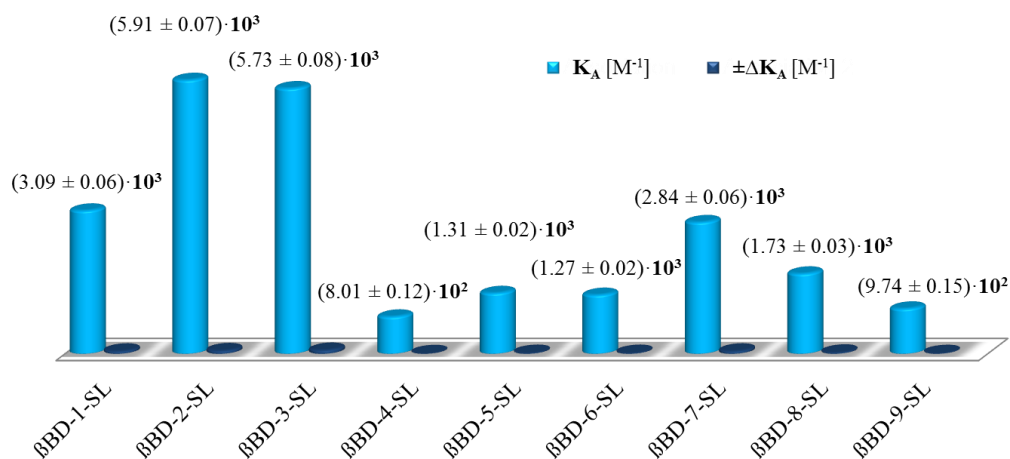


Abb. 64. Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen mono-, di- und trifluorierten $\beta\text{BD-SLs}$ (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A66-A74) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A1-A9).

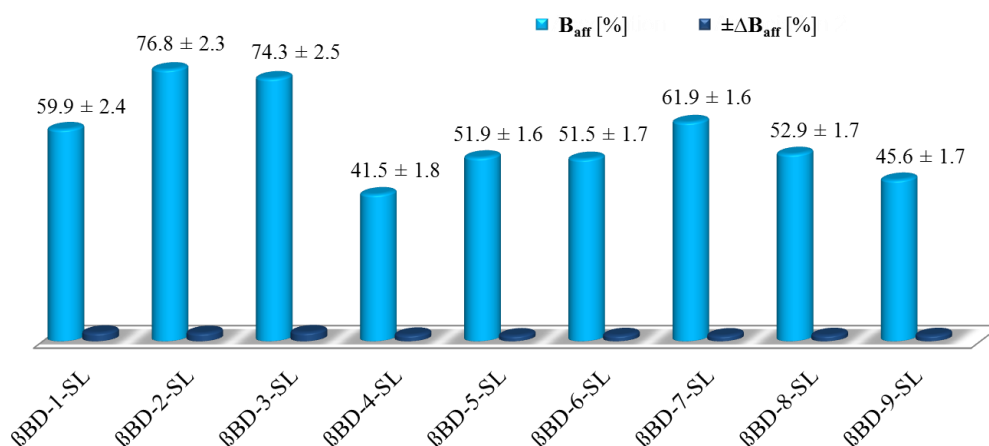


Abb. 65. Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A1-A9) im $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten mono-, di- und trifluorierten $\beta\text{BD-SLs}$ (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu\text{M}$.

Durch Gegenüberstellung aller direkt am aromatischen Phenylrückgrat fluorierten β BD-*x*-SLs (*x* = 4-9) wird ersichtlich, dass β BD-7-SL mit $K_A = (2.84 \pm 0.06) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ die bestmögliche Proteinbindung dieser Modifikationsklasse aufweist, was gleichzeitig belegt, dass eine aromatische *o*-Difluorierung jeweiliger propan-2-olisopropylamin-funktionalisierter Phenoetherderivate hinsichtlich aller kernfluorierter β BD-*x*-SLs (*x* = 4-9) nicht nur die strukturelle Formierung des β BD-7-SL innerhalb des Proteins, sondern auch die elektrostatischen bzw. Dipol-Dipol-Wechselwirkungen mit den zwitterionischen Aminosäureresten innerhalb von HSA forciert begünstigt. Im Kontrast hierzu offenbart sich, dass bei allen seitenketten-funktionalisierten, endständig perfluorierten β BD-*x*-SLs (*x* = 1-3) deren fluorophober/hydrophober Charakter innerhalb des jeweiligen spinmarkierten β BDs positionell soweit erhöht wird, was sich auf die Proteinbindung gegenüber allen kernfluorierten β BD-*x*-SLs (*x* = 4-9) positiv auswirkt und in Anbetracht der größer ausfallenden Assoziationskonstanten (s. Abb. 64) zweifellos belegen lässt. Neben einer optionalen HSA-Absorption der drei trifluorierten β BD-*x*-SLs (*x* = 1-3) durch elektrostatische bzw. Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, könnte aufgrund des örtlich gebundenen Anstiegs der Hydrophobizität aufgrund der endständig perfluorierten Seitenkettenfunktionalisierungen der jeweiligen Phenylrückgrate eine zusätzliche Bindung dieser drei spinmarkierten β BDs (β BD-1-SL, β BD-2-SL und β BD-3-SL) in entsprechend vorliegende hydrophobe Taschen des Proteins erfolgen. Dabei liefert die Perfluorierung der Methoxy-Seitenkette des synthetisierten β BD-2-SLs neben der Perfluorierung der Methylsulfanyl-Seitenkette des β BD-3-SLs den größten Beitrag zur HSA-Absorption, was u.a. durch die in Abb. 64 angegebene Assoziationskonstante von $(5.91 \pm 0.07) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ als auch durch die gemäß Abb. 65 hervorstechende mittlere Bindungsaffinität von $(76.8 \pm 2.3) \%$ augenscheinlich zum Ausdruck kommt. Zusammenfassend und unter Berücksichtigung von Abb. 65 wird offengelegt, dass die jeweiligen B_{aff} -Werte der beiden monofluorierten β BD-*x*-SLs (*x* = 5-6) sich lediglich um 0.4% voneinander unterscheiden. Dabei liegt die mittlere Bindungsaffinität des *p*-fluorierten β BD-4-SLs gegenüber dem einerseits *o*- (β BD-5-SL), andererseits *m*-kernfluorierten Derivat (β BD-6-SL) um durchschnittliche 10% niedriger. Die B_{aff} -Werte des *o*-difluorierten β BD-7-SLs und des *m*-difluorierten β BD-8-SLs weichen um glatt 9% voneinander ab, wobei β BD-7-SL, wie bereits erwähnt, die höhere HSA-Affinität besitzt (s. Abb. 64). In Gegenüberstellung von β BD-9-SL mit dem *o*-difluorierten Derivat (β BD-7-SL) wird ersichtlich, dass die mittlere Bindungsaffinität des 2,4,6-trifluorierten Derivates (β BD-9-SL) gegenüber β BD-7-SL sogar um rund 16%, d.h. gleichzeitig um ganze 6% gegenüber dem *m*-difluorierten β BD-8-SL, erniedrigt ist (s. Abb. 65). Beim direkten Vergleich der drei seitenketten-funktionalisierten, jeweils endständig perfluorierten β BD-*x*-SLs (*x* = 1-3) zeigt sich, dass das *p*-trifluormethoxylierte β BD-2-SL gegenüber dem *p*-trifluormethylierten β BD-1-SL einen um fast 17% größeren B_{aff} -Wert innehat. Die Differenz der mittleren Bindungsaffinitäten von β BD-2-SL zu dem *p*-(trifluormethyl)sulfanylierten β BD-3-SL beträgt gerade einmal 2.5%, wobei β BD-3-SL mit $B_{\text{aff}} = (74.3 \pm 2.5) \%$ die niedrigere HSA-Affinität aufweist. Resultierend und durch direkten Vergleich aller ermittelten Assoziationskonstanten (s. Abb. 64) bzw. mittleren Bindungsaffinitäten (s. Abb. 65) mono-, di- und

trifluorierter β BD-SLs ergaben sich folgende HSA-Bindungstendenzen gemäß angegebener Reihenfolge, wobei in () die jeweiligen divergenten Funktionalisierungsmuster ($R^x = FG$, $x =$ Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat, $FG =$ Art der funktionellen Gruppe) mit angegeben wurden (s. Kap. 4.5.5, Abb. 40), beginnend bei der stärksten Proteinaffinität: β BD-2-SL ($R^4 = OCF_3$) > β BD-3-SL ($R^4 = SCF_3$) > β BD-1-SL ($R^4 = CF_3$) \geq β BD-7-SL ($R^{2,6} = F$) > β BD-8-SL ($R^{3,5} = F$) > β BD-5-SL ($R^2 = F$) \geq β BD-6-SL ($R^3 = F$) > β BD-9-SL ($R^{2,4,6} = F$) > β BD-4-SL ($R^4 = F$). Ferner handelt es sich bei den gemessenen β BD- x -SL/HSA-Spektren ($x = 2, 4-9$) um reine 2-Komponentenspektren (s. Anh. C, Abb. A2, Abb. A4-A9), bei den untersuchten β BD- x -SLs ($x = 1, 3$), welche ebenfalls bei einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M vermessen wurden, um mizellenbehaftete CW-ESR-Spektren, sog. 3-Komponentenspektren (s. Anh. C, Abb. A1, Abb. A3). Hinsichtlich Abb. A1 setzt die Mizellenaggregation erst ab einem Verhältnis von 1.4:1 ein, wobei gegenüber dem gemessenen Verhältnis von 1.6:1 zunächst ein recht schwacher Anstieg von 4.5% auf 7.5% zu verzeichnen ist. Der gesamte Mizellenzuwachs ausgehend des gemessenen Verhältnisses von 1.4:1 bis hin zu 2:1 (β BD-1-SL:HSA) beläuft sich auf exakt 9%. Verglichen hiermit, behält gemäß Abb. A3 die Mizellenkonzentration von β BD-3-SL, welche ebenfalls ab einem Verhältnis von 1.4:1 einsetzt, bis hin zu dem gemessenen Verhältnis von 2:1 (β BD-3-SL:HSA) einen konstanten Wert von rund 10% bei. Im Hinblick auf die Tab. A1 (s. Anh. D) liegen alle anhand spektraler Simulation in guter Näherung erhaltenen isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten aller synthetisierten mono-, di- und trifluorierten β BD-SLs im Bereich von $A_{iso, f} = 47.4-47.6$ MHz bzgl. aller freien Spektralkomponenten sowie im Bereich von $A_{iso, b} = 46.7-46.9$ MHz bzgl. aller gebundenen Spektralkomponenten. Weiterhin fällt auf, dass alle für jedes β BD- x -SL ($x = 1-9$) bestimmten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile lediglich um genau 0.7 MHz voneinander abweichen (s. Anh. D, Tab. A1). Anhand der in Anh. E gemäß Abb. A66-A74 illustrierten Scatchard-Plots kann nachvollzogen werden, dass alle untersuchten mono-, di- und trifluorierten β BD- x -SLs ($x = 1-9$) zwei Bindungsstellen pro Protein besetzen.

5.4.2 Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und triiodierter β BD-SLs

Wie in Kap. 5.4 bereits tiefgehend erläutert, wurden in diesem Unterkapitel die in Kap. 4.5.7 ff. aufgezeigten synthetisierten mono-, di- und triiodierter β BD-SLs (s. u.a. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-iodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-10-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2-iodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-11-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3-iodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-12-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-diiodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-13-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3,5-diiodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-14-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-triiodphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-15-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-triiod-3,5-di-

methylphenoxy)propan-2-yl]ester (**βBD-16-SL**), zwecks Prüfung ihrer Proteinbindungstendenzen betreffs HSA untersucht und ausgewertet (s. Abb. 66 ff.). Der Übersichtlichkeit halber ließ sich durch Darstellung zwei entsprechender Histogramme (s. Abb. 66-67) die Gegenüberstellung jeweilig ermittelter Assoziationskonstanten (s. Abb. 66), sowie der extrahierten mittleren Bindungsaffinitäten (s. Abb. 67) aller mono- bzw. mehrfachiodierten βBD-SLs realisieren.

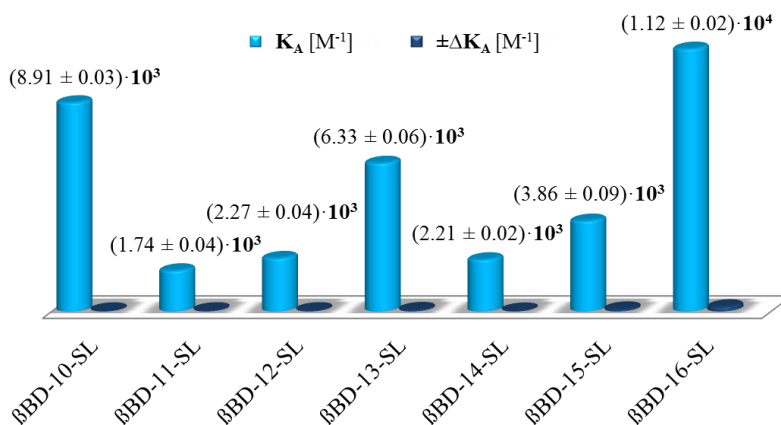


Abb. 66. Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im βBD-SL/HSA-Verhältnis von x:1 ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen mono-, di- und triiodierten βBD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu M$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Abb. 69, Anh. E, Abb. A75-A81) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen βBD-SL/HSA-Verhältnissen von x:1 ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Abb. 68, Anh. C, Abb. A10-A16).

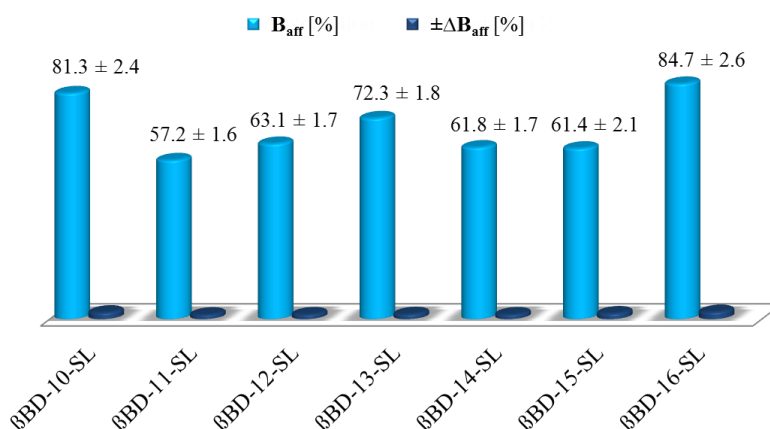


Abb. 67. Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Abb. 68, Anh. C, Abb. A10-A16) im βBD-SL/HSA-Verhältnis von x:1 ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten mono-, di- und triiodierten βBD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu M$.

Anbei wurden ergänzend exemplarisch einerseits zur Verdeutlichung der Simulationsgenauigkeit bzw. des dynamischen Verhaltens einzelner spektraler Anteile alle aufgenommenen und simulierten CW-ESR-Spektren von βBD-16-SL (s. Abb. 68) illustriert, andererseits dessen zugehöriger Scatchard-Plot

(s. Abb. 69), anhand dessen, wie in Kap. 5.1.2 ff. u.a. beschrieben, sich neben der Ermittlung der charakteristischen Assoziationskonstante (s. Abb. 66), die Anzahl der extrahierten β BD-16-SL-Bindungsstellen pro Protein bestimmen ließen, dargestellt. Gemäß Abb. 66 wird ersichtlich, dass die ermittelte Assoziationskonstante, $K_A = (1.12 \pm 0.02) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$, des am Phenylrückgrat 2,4,6-iodierten und 3,5-dimethylierten β BD-16-SLs gegenüber allen anderen mono-, di- oder triiodierten β BD- x -SLs ($x = 10-15$), dessen K_A -Werte sich allesamt am unteren bis oberen Ende der Molaritätsskala von 10^3 M^{-1} befinden, eine um einen Faktor von 10 erhöhte Molarität von 10^4 M^{-1} aufweist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich durch die Anwesenheit der beiden jeweils in m-Position des β BD-16-Phenylrückgrates (s. Anh. A) befindlichen Methylgruppen und deren elektronenschiebende Wirkung die Elektronendichte des Phenylrings drastisch erhöht. Dies hat wiederum zufolge, dass im Zuge dessen die jeweiligen sich jeweils in o- und p-Position ansässigen Iodatome stärker negativ polarisiert werden, wodurch gleichzeitig als Begleiterscheinung eine verstärkte elektrostatische Protein-Ligand-Interaktion induziert wird.

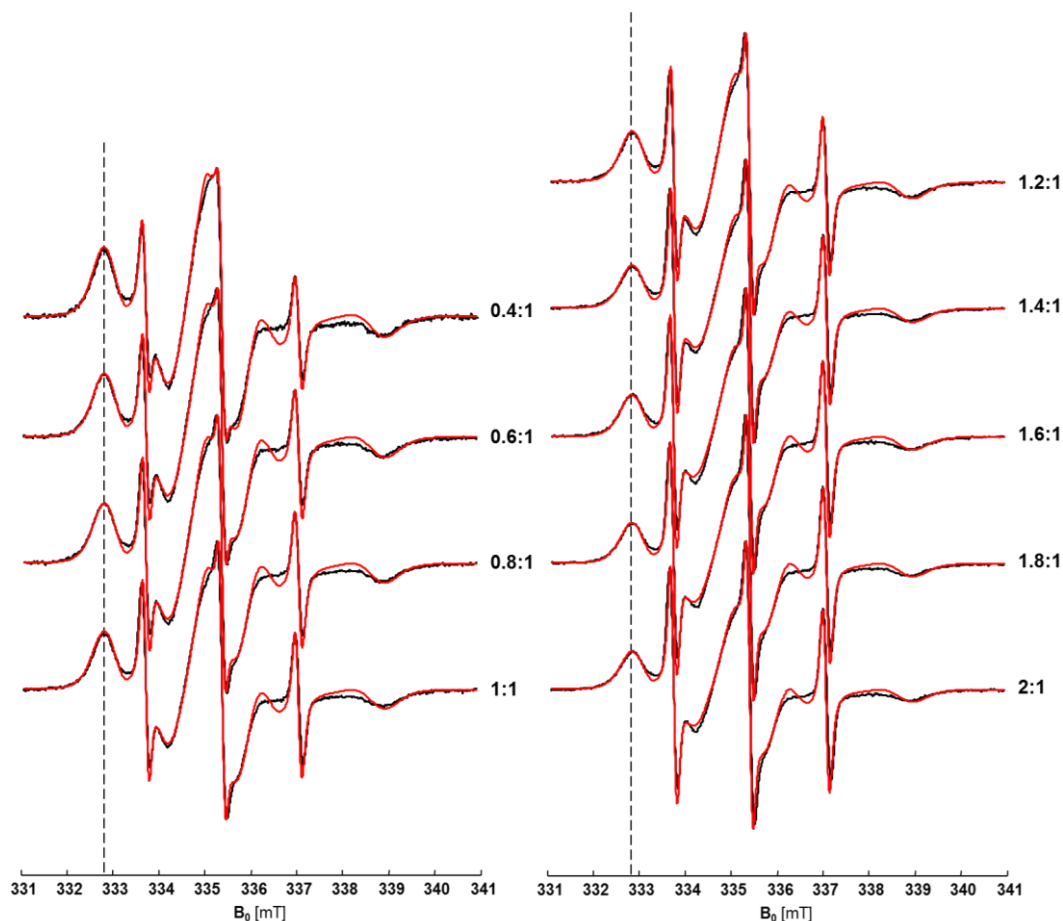


Abb. 68. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-16-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-16-SL zu HSA ($x:1$) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

Im Hinblick auf alle ausschließlich kerniodierten β BD- x -SLs ($x = 10-15$) fällt auf, dass, im Vergleich zu dem am β BD-Phenylrückgrat o-iodierten (β BD-11-SL), m-iodierten (β BD-12-SL), m-diiodierten (β BD-14-SL) sowie p-monoiodiertem und o-diiodierten (β BD-15-SL) β BD- x -SL ($x = 11-12, 14-15$)

neben dem am Phenylrückgrat jeweils o-diiodierten β BD-13-SL mit einem resultierenden K_A -Wert von $(6.33 \pm 0.06) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, vor allem das einfach p-iodierte β BD-10-SL mit einem ermittelten K_A -Wert von $(8.91 \pm 0.03) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ die HSA-Absorption am vortrefflichsten begünstigt. Hinsichtlich Abb. 67 wird deutlich, dass alle bestimmten mittleren Bindungsaffinitäten synthetisierter mono- bis triiodierter β BD-x-SLs ($x = 10$ -16) bzgl. aller sich in Lösung befindlichen Proteine, überdurchschnittliche (> 50%) HSA-Affinitäten bis hin zu rund 81% (β BD-10-SL) und 85% (β BD-16-SL) offerieren. Im direkten Vergleich aller moniodierter β BD-x-SLs ($x = 10$ -12) fällt auf, dass das o-iodierte β BD-11-SL gegenüberstellend zu dem p-iodierten β BD-10-SL eine um rund 24% niedrigere sowie gegenüber dem m-iodierten β BD-12-SL eine um ca. 6% niedrigere mittlere Bindungsaffinität innehat. Hingegen divergieren die B_{aff} -Werte beider diiodierten β BD-x-SLs ($x = 13$ -14) um 10.5%, wobei das m-diiodierte Derivat (β BD-14-SL) eine um einen Faktor von rund 3 niedrigere Assoziationskonstante im Molaritätsbereich von 10^{-3} M^{-1} aufweist (s. Abb. 66). Durch Gegenüberstellung des 2,4,6-triiodierten β BD-15-SL mit dem m-diiodierten Derivat (β BD-14-SL) manifestiert sich, dass die mittleren Bindungsaffinitäten lediglich um minimal 0.4% voneinander abweichen und somit annähernd gleich groß ausfallen, wobei die Assoziationskonstante von β BD-15-SL mit $(3.86 \pm 0.09) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ gegenüber derer von β BD-14-SL beinahe doppelt so groß ausfällt. Im Hinblick auf die beiden triiodierten β BD-x-SLs ($x = 15$ -16) offenbart sich, dass die mittlere Bindungsaffinität des zusätzlich 3,5-dimethylierte Derivates (β BD-16-SL) gegenüber dem ausschließlich 2,4,6-triiodierten β BD-15-SL um rund 23% erhöht ist, was auch unter Berücksichtigung beider ermittelten K_A -Werte anhand Abb. 66 nachvollzogen werden kann, wobei der K_A -Wert von β BD-15-SL um einen Faktor von knapp 3 niedriger liegt als der des 2,4,6-triiodierten und 3,5-dimethylierten β BD-16-SLs.

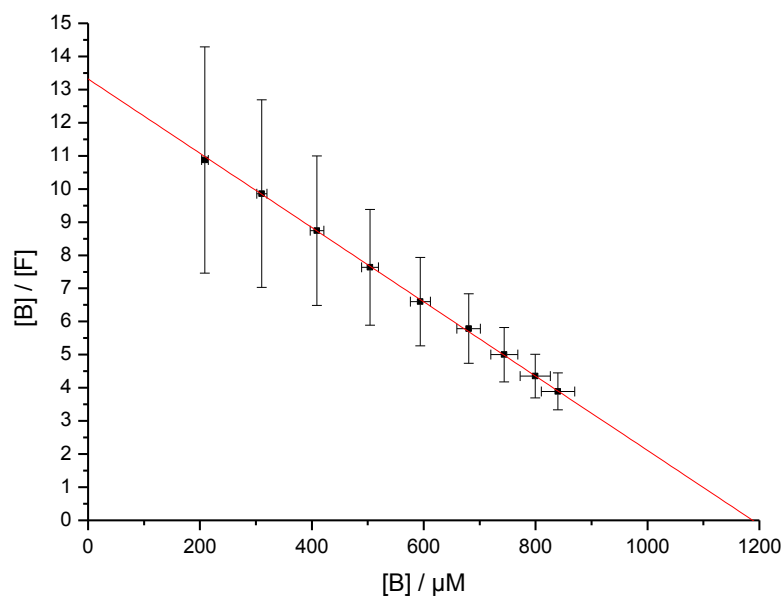


Abb. 69. Scatchard-Plot von β BD-16-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-16-SL zu HSA ($x:1$) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

Durch Gegenüberstellung aller ermittelten Assoziationskonstanten (s. Abb. 66) sowie aller mittleren Bindungsaffinitäten (s. Abb. 67) mono-, di- und triiodierter β BD-SLs manifestierten sich deren jeweilige HSA-Bindungsaffinitäten in Anbetracht folgender Reihenfolge, ausgehend von der vorbildlichsten Proteinaffinität: β BD-16-SL ($R^{2,4,6} = I$, $R^{3,5} = CH_3$) > β BD-10-SL ($R^4 = I$) > β BD-13-SL ($R^{2,6} = I$) > β BD-15-SL ($R^{2,4,6} = I$) > β BD-12-SL ($R^3 = I$) \geq β BD-14-SL ($R^{3,5} = I$) > β BD-11-SL ($R^2 = I$). Die in () angegebenen Abkürzungen repräsentieren die jeweiligen verschiedenen Funktionalisierungsmuster mit $R^x = FG$ (s. u.a. Kap. 4.5.7, Abb. 42), wobei x die Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat und FG die Art der funktionellen Gruppe beziffert, aller am β BD-Phenylrückgrat kerniodierten Derivate. Weiterhin konform der dargelegten Reihenfolge unterschiedlicher HSA-Affinitäten aller iodierten β BD-SLs zeigt sich (s. Abb. 66-67), dass sich die beiden extrahierten Bindungsparameter (K_A , B_{aff}) beider m-iodierter β BD-x-SLs (x = 12, 14) unter Einbezug getätigter Fehleranalysen (ΔK_A , ΔB_{aff}) lediglich minimal divergieren. Für den Erhalt einer gezielten HSA-Bindungsaffinität von ca. > 60% ist somit eine einfache Iodierung in eine der beiden möglichen m-Positionen (3,5-Position) des β BD-Phenylrückgrates bzgl. des β BD-45-Referenzderivates (s. Anh. A und Kap. 5.4.9 ff.) vollkommen ausreichend. Zuweilen handelt es sich bei den gemessenen β BD-x-SL/HSA-Spektren (x = 11-12, 14) um mizellenfreie CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A11-A12, Abb. A14), bei den untersuchten β BD-x-SLs (x = 10, 13, 15-16) um sog. 3-Komponentenspektren (s. Anh. C, Abb. A10, Abb. A13, Abb. A15-A16 bzw. Kap. 5.4.2, Abb. 68). Hinsichtlich Abb. A10 setzt die Mizellenbildung mit rund 2% erst ab einem Verhältnis von 1.8:1 ein, welche sich bzgl. des gemessenen Verhältnisses von 2:1 (β BD-10-SL:HSA) auf lediglich 4% erhöht, was einem durchschnittlichen Mizellenzuwachs von gerade einmal 2% entspricht. Verglichen mit 2,6-diiodierten β BD-13-SL, manifestiert sich die Mizellenaggregation unter Berücksichtigung von Abb. A13 bereits bei einem Verhältnis von 0.4:1 bis hin zu dem gemessenen Verhältnis von 1:1 (β BD-13-SL:HSA) auf exakt 2%, wobei die Mizellenkonzentration bis zum final gemessenen Verhältnis von 2:1 auf glatt 12% erhöhte. Der durchschnittliche Mizellenzuwachs aller aufgenommenen β BD-13-SL/HSA-Spektren beträgt somit 10%. In Bezug auf Abb. A15 beläuft sich die Mizellenkonzentration von β BD-15-SL ausgehend des Verhältnisses von 0.4:1 bis hin zu einem Verhältnis von 1.2:1 auf einen konstanten Wert von exakt 15%, welche bis zu dem gemessenen Verhältnis von 2:1 (β BD-15-SL:HSA) um weitere 10% zunimmt. Hingegen steigt die Mizellenkonzentration von β BD-16-SL, welche ausgehend des zuerst gemessenen Verhältnisses von 0.4:1 bis zu einem Verhältnis von 1.4:1 einen konstanten Wert von rund 5% annimmt, ab einem Verhältnis von 1.4:1 bis zu dem zuletzt aufgenommenen Verhältnis von 2:1 (β BD-16-SL:HSA) auf 12% an (s. Abb. 68), was einem Mizellenzuwachs von 7% gleichkommt. Wie anhand Tab. A1 (s. Anh. D) nachvollzogen werden kann, liegen alle mittels spektraler Simulation bestimmten isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten aller synthetisierten mono-, di- und triiodierten β BD-SLs im Bereich von $A_{iso, f} = 47.4-47.5$ MHz bzgl. aller freien spektralen Anteile sowie im Bereich von $A_{iso, b} = 46.7-46.8$ MHz bzgl. aller gebundenen spektralen Anteile. Die Abweichung bzgl. aller bestimmten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile

der jeweilig analysierten β BD-x-SLs ($x = 10-16$) beläuft sich auf einen konstanten Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1), welcher u.a. im Einklang zu den in Kap. 5.4.1 untersuchten fluoridierten β BD-x-SLs ($x = 1-9$) steht. Angesichts Abb. 69 bzw. der in Anh. E, Abb. A75-A81 visualisierten Scatchard-Plots offenbart sich, dass alle analysierten mono-, di- und triiodierten β BD-x-SLs ($x = 10-16$) zwei Bindungsstellen innerhalb eines HSA-Moleküls belegen.

5.4.3 Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und trichlorierter β BD-SLs

Bezüglich der angestrebten Referenzierung aller HSA-Bindungstendenzen der in Kap. 4.5.9 ff. jeweils dargestellten Synthesestrategien mono-, di- und trichlorierter β BD-SLs (s. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-chlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-17-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2-chlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-18-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3-chlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-19-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-dichlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-20-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3,5-dichlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-21-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-trichlorphenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-22-SL**), wurden im Zuge des vorliegenden Unterkapitels alle anfallenden und präzise ausgewerteten Analyseergebnisse in kompakter Form graphisch visualisiert (s. Abb. 70 ff.).

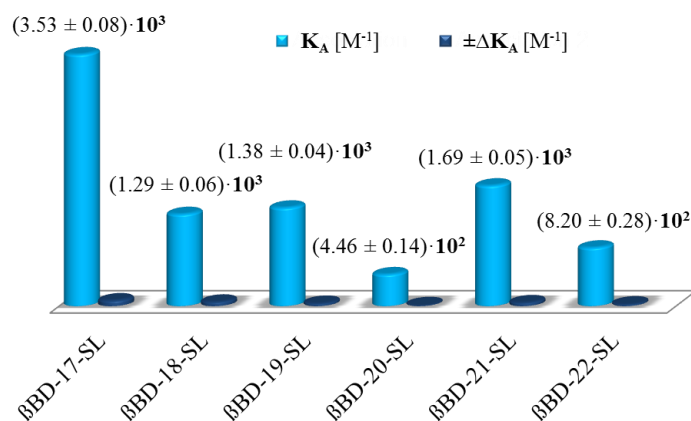


Abb. 70. Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen mono-, di- und trichlorierter β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu M$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A82-A87) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen β BD-SL/HSA-Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A17-A22).

Präziser formuliert und in Anlehnung an Kap. 5.4.1 ff., erfolgte deren Darstellung zwecks einer übersichtlicheren Präsentation/Gegenüberstellung aller Messresultate (K_A - und B_{aff} -Werte) chlorierter

βBD-SLs wiederum mittels eigens kreierter Histogramme (s. Abb. 70-71). Im direkten Vergleich aller positionell verschieden kernchlorierter βBD-x-SLs ($x = 17-22$) offenbart sich (s. Abb. 70), dass das p-chlorierte βBD-17-SL mit einer ermittelten Assoziationskonstante von $(3.53 \pm 0.08) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ gegenüber allen anderen kernchlorierten βBD-x-SLs ($x = 18-22$) die bestmögliche Proteininteraktion besitzt. Mit Ausnahme von dem 2,6-dichloriertem βBD-20-SL und 2,4,6-trichloriertem βBD-22-SL, welche sich beide im mittleren (βBD-20-SL) bzw. oberen (βBD-22-SL) Molaritätsbereich von 10^2 M^{-1} bewegen, liegen alle anderen CW-ESR-spektroskopisch analysierten βBD-x-SLs, wie das am βBD-Phenylrückgrat p-chlorierte ($x = 17$), o-chlorierte ($x = 18$), m-chlorierte ($x = 19$) und m-dichlorierte βBD-x-SL ($x = 21$) am unteren ($x = 18-19, 21$) bis mittleren ($x = 17$) Bereich der Molaritätsskala von 10^3 M^{-1} . Synchron nehmen die jeweils bestimmten mittleren Bindungsaffinitäten (s. Abb. 71) aller mono-, di- und trichlorierten βBD-x-SLs ($x = 18-22$) mit Ausnahme von βBD-17-SL, gemessen an den jeweilig ermittelten K_A -Werten (s. Abb. 70), Werte von rund 31% bis hin zu annähernd 53% an, was auf Basis der teils nur minimal bewerkstelligten Umfunktionalisierungen (hier: positioneller Austausch von Cl-Atomen) nicht außer Acht gelassen werden sollte.

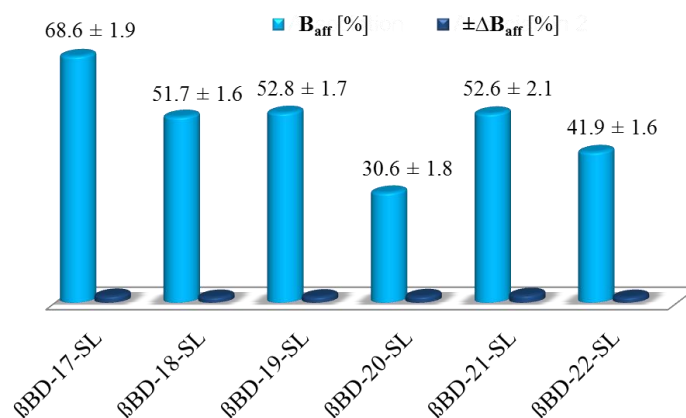


Abb. 71. Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A17-A22) im βBD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten mono-, di- und trichlorierten βBD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu\text{M}$.

Allein die Kernchlorierung in p-Position des βBD-Phenylrückgrates, wie anhand der Darstellung der Messergebnisse von βBD-17-SL vortrefflich hervorgehoben werden konnte (s. Abb. 70-71), führt zu einer enormen Erhöhung der mittleren Bindungsaffinität von 0% auf rund 69% hinsichtlich des ebenfalls vermessenen, am Phenylrückgrat unmodifizierten βBD-45-SLs (s. Anh. A und Kap. 5.4.9 ff.). Konfrontierend mit dem o-chlorierten βBD-18-SL und m-chlorierten βBD-19-SL weist das p-chlorierte βBD-17-SL eine im Durchschnitt um rund 17% höhere mittlere Bindungsaffinität auf, wobei die B_{aff} -Werte der beiden βBD-x-SLs ($x = 18-19$) sich lediglich um ca. 1% unterscheiden. Beim Vergleich beider dichlorierter Derivate, βBD-20-SL und βBD-21-SL, wird deutlich, dass die mittlere Bindungsaffinität des m-dichlorierten Derivates (βBD-21-SL) gegenüber der des o-dichlorierten

Derivates (β BD-20-SL) um exakt 22% erhöht ist, was mit einer stark verbesserten Wasserlöslichkeit (s. Kap. 5.2.2, Tab. 6) des o-dichlorierten Derivates einhergeht. In Gegenüberstellung von β BD-20-SL mit dem 2,4,6-trichlorierten β BD-22-SL zeigt sich, dass das o-dichlorierte Derivat einen um glatt 11% niedrigeren B_{aff} -Wert besitzt, was sich ebenfalls in dem fast doppelt so hoch ausfallenden K_A -Wert von β BD-22-SL bemerkbar macht (s. Abb. 70). Weiterhin sei an dieser Stelle noch zu erwähnen, dass alle untersuchten chlorierten β BD-x-SLs ($x = 17-22$), wie alle in dieser Arbeit ausschließlich halogenierten β BD-x-SLs ($x = 1-15, 23-28$), lediglich durch elektrostatische bzw. Dipol-Dipol-Wechselwirkungen mit HSA interagieren und somit im Protein koordinativ gehalten werden. Zusammenfassend und mit Hauptaugenmerk auf alle ermittelten K_A - (s. Abb. 70) sowie alle bestimmten B_{aff} -Werte (s. Abb. 71) mono-, di- und trichlorierter β BD-SLs ließen sich deren jeweilige HSA-Bindungstendenzen gemäß folgender Reihenfolge, anfänglich der höchsten Proteinaffinität, in komprimierter Form darlegen: β BD-17-SL ($R^4 = \text{Cl}$) > β BD-21-SL ($R^{3,5} = \text{Cl}$) > β BD-19-SL ($R^3 = \text{Cl}$) > β BD-18-SL ($R^2 = \text{Cl}$) > β BD-22-SL ($R^{2,4,6} = \text{Cl}$) > β BD-20-SL ($R^{2,6} = \text{Cl}$). Anbei repräsentieren die jeweils in () dargestellten Abkürzungen die entsprechend verwendeten Funktionalisierungsmuster ($R^x = \text{FG}$, $x = \text{Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat}$, $\text{FG} = \text{Art der funktionellen Gruppe}$) aller am β BD-Phenylrückgrat kernchlorierten Derivate (s. Kap. 4.5.9, Abb. 44). Bezüglich der in Anh. C verbildlichten Abb. A19-A20 und Abb. A22 handelt es sich bei den gemessenen β BD-x-SL/HSA-Spektren ($x = 19-20, 22$) um reine mizellenfreie CW-ESR-Spektren, bei den Abb. A17-A18 sowie Abb. A21 (s. Anh. C) jeweilig untersuchter β BD-x-SLs ($x = 17-18, 21$) um mizellenbehaftete, d.h. sog. 3-Komponentenspektren. Unter Berücksichtigung von Abb. A17 beläuft sich die Mizellenkonzentration bei einem Verhältnis von 1.4:1 (β BD-17-SL:HSA) auf exakt 3%, welche bis hin zu einem Verhältnis von 2:1 auf rund 14% ansteigt. Der Mizellenzuwachs beträgt somit 11%. Vergleichsweise zu β BD-17-SL, setzt die Mizellenaggregation von β BD-18-SL in Gegenwart von HSA erst ab einem Verhältnis von 1.8:1 ein und datiert sich hierbei lediglich auf einen Wert von 1%, wobei diese ab dem nächst höher vermessenen Verhältnis von 2:1 (β BD-18-SL:HSA) auf rund 8% ansteigt (s. Anh. C, Abb. A18). Betreffs Abb. A21 zeigt sich, dass die Mizellenkonzentration des m-dichlorierten β BD-21-SL ab einem Verhältnis von 0.6:1 bis hin zu einem Verhältnis von 2:1 von 2% auf rund 25% ansteigt, wobei diese einerseits ausgehend des Verhältnisses von 0.6:1 bis 1:1 (β BD-21-SL:HSA) einen konstanten Wert von 2%, andererseits ab dem gemessenen Verhältnis von 1.2:1 bis hin zu 1.4:1 einen kontinuierlichen Wert von 15% annimmt. Die Mizellenzuwachsrate ab einem β BD-21-SL/HSA-Verhältnis von 1.6:1, wobei die Mizellenaggregation einen Wert von genau 17% innehat, bis zu dem gemessenen Verhältnis von 1.8:1 schlägt mit glatt 5.5% zu Buche, welche sich bzgl. des zuletzt aufgenommenen Verhältnisses von 2:1 (β BD-21-SL:HSA) um weitere 2.5% erhöht. Gemäß Tab. A1 (s. Anh. D) wird ersichtlich, dass alle mittels spektraler Simulation bestimmten isotropen Hyperfeinkopplungs-konstanten aller synthetisierten mono-, di- und trichlorierten β BD-x-SLs ($x = 17-22$) im Bereich von $A_{\text{iso, f}} = 47.4-47.5$ MHz bzgl. aller freien spektralen Anteile sowie im Bereich von $A_{\text{iso, b}} = 46.7-46.8$ MHz bzgl. aller gebundenen spektralen Anteile liegen. Die Abweichung bzgl. aller

bestimmten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile der jeweilig analysierten β BD- x -SLs ($x = 17$ - 22) manifestiert sich in Konkordanz zu Kap. 5.4.2 ebenfalls auf einen konstanten Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). In Anbetracht der in Anh. E, Abb. A82-A87 visualisierten Scatchard-Plots kann nachvollzogen werden, dass alle analysierten mono-, di- und trichlorierten β BD- x -SLs ($x = 17$ - 22) zweifach von jedem der sich in Lösung befindlichen Proteine gebunden werden.

5.4.4 Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und tribromierter β BD-SLs

In Anlehnung an Kap. 5.4 konnten im Laufe dieses Unterkapitels zwecks einer zielgerichteten CW-ESR-spektroskopischen Referenzierung der HSA-Absorption aller in Kap. 4.5.11 ff. jeweils geschilderten Synthesestrategien mono-, di- und tribromierter β BD-SLs (s. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-bromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-23-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2-bromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-24-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3-bromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-25-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-dibromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-26-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3,5-dibromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-27-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure-[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-tribromphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-28-SL**), alle daraus resultierenden Messergebnisse (K_A , B_{aff}) kompaktiert graphisch dargestellt werden (s. Abb. 72 ff.).

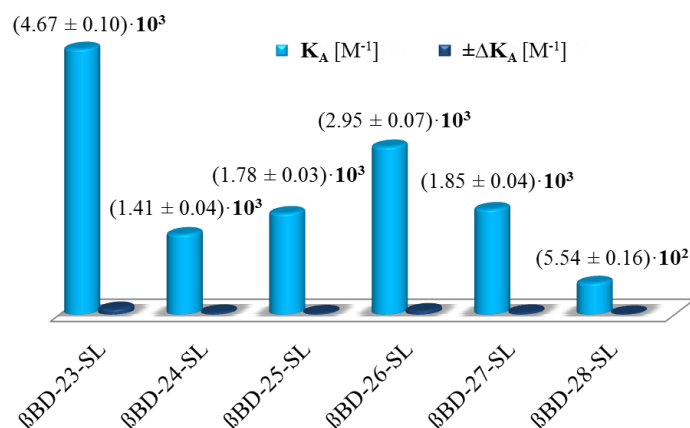


Abb. 72. Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen mono-, di- und tribromierten β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu M$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A88-A93) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen β BD-SL/HSA-Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A23-A28).

Prägnanter ausgedrückt, erfolgte die Angabe aller Analyseergebnisse aller untersuchten bromierten β BD-SLs unter Berücksichtigung einer übersichtlicheren Darstellungsweise in Histogrammform (s. Abb. 72-73). Wie in Abb. 72 offenkundig dargelegt wird, liegen die ermittelten K_A -Werte aller kernbromierten β BD-SLs, wie das p-bromierte ($x = 23$), o-bromierte ($x = 24$), m-bromierte ($x = 25$), o-dibromierte ($x = 26$) und m-dibromierte β BD-x-SL ($x = 27$) mit Ausnahme des K_A -Wertes des 2,4,6-tribromierten β BD-28-SL, welcher mit $(5.54 \pm 0.16) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ im mittleren Molaritätsbereich von 10^2 M^{-1} liegt, im unteren (β BD-24-SL, β BD-25-SL und β BD-27-SL) bis annähernd mittleren (β BD-23-SL und β BD-26-SL) Bereich der Molaritätsskala von 10^{-3} M^{-1} . Dabei weisen sowohl das p-bromierte β BD-23-SL mit einem K_A -Wert von $(4.67 \pm 0.10) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ und einem B_{aff} -Wert von $(71.8 \pm 1.9) \%$ als auch das o-dibromierte β BD-26-SL mit einem K_A -Wert von $(2.95 \pm 0.07) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ und einem B_{aff} -Wert von $(68.3 \pm 2.0) \%$ die bestmöglichen HSA-Bindungsaffinitäten aller synthetisierten mono-, di- und tribromierten β BD-x-SLs ($x = 24-25, 27-28$) auf.

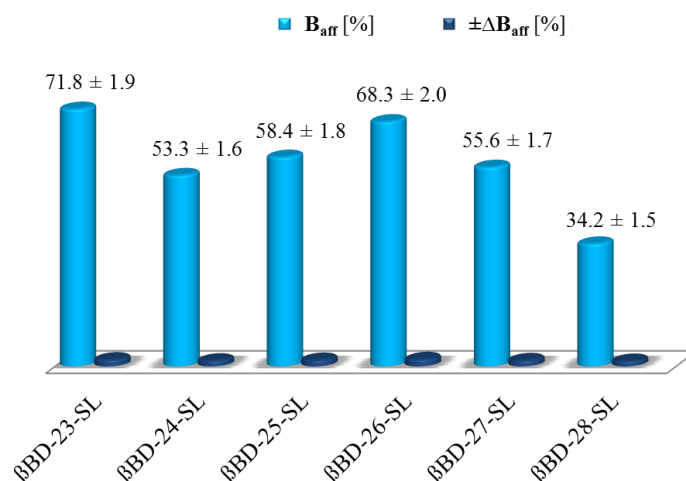


Abb. 73. Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A23-A28) im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten mono-, di- und tribromierten β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu\text{M}$.

Überblickend aller monobromierten β BD-x-SLs ($x = 23-25$) ist gemäß Abb. 72 und Abb. 73 vergleichend einzusehen, dass das p-bromierte β BD-23-SL gegenüber dem o-bromierten (β BD-24-SL) und m-bromierten Derivat (β BD-25-SL) nicht nur eine im Durchschnitt um einen Faktor von näherungsweise 3 höhere Assoziationskonstante besitzt, sondern auch, dass die mittlere Bindungsaffinität von β BD-23-SL einerseits gegenüber β BD-24-SL um 18.5%, andererseits gegenüber β BD-25-SL um exakt 13.4% erhöht ist. Bezüglich der beiden dibromierten β BD-x-SLs ($x = 26-27$) manifestiert sich, dass das m-dibromierte Derivat (β BD-27-SL) gegenüber dem o-dibromierten β BD-26-SL eine um 12.7% niedrigeren B_{aff} -Wert innehat (s. Abb. 73), wobei die beiden K_A -Werte sich schlichtweg um einen Faktor von ca. 1.6 unterscheiden (s. Abb. 72). Weiterhin sticht in Anlehnung an Abb. 73 ebenfalls deutlich hervor, dass das 2,4,6-tribromierte β BD-28-SL gegenüber dem am

vortrefflichsten proteingebundenen Derivat (β BD-23-SL) einen um 38% niedrigere mittlere Bindungsaffinität besitzt. Wie u.a. in Kap. 5.4.3 bereits angeführt, basiert die Proteinbindung aller bromierten β BD-x-SLs ($x = 23-28$) ausschließlich auf deren elektrostatischer sowie dipolarer Interaktion in Gegenwart von HSA. Resümierend sowie unter Berücksichtigung der gemäß Abb. 72-73 ermittelten Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) mono-, di- und tribromierter β BD-x-SLs ($x = 23-28$) manifestierten sich folgende HSA-Bindungstendenzen gemäß chronologisch angegebener Reihenfolge, beginnend bei der stärksten Proteinaffinität: β BD-23-SL ($R^4 = \text{Br}$) > β BD-26-SL ($R^{2,6} = \text{Br}$) > β BD-27-SL ($R^{3,5} = \text{Br}$) \geq β BD-25-SL ($R^3 = \text{Br}$) > β BD-24-SL ($R^2 = \text{Br}$) > β BD-28-SL ($R^{2,4,6} = \text{Br}$). Repräsentativ sowie zur schnelleren Überblickverschaffung wurden in () jeweilige Abkürzungen verwendeter Funktionalisierungsmuster ($R^x = \text{FG}$, $x =$ Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat, FG = Art der funktionellen Gruppe) aller am β BD-Phenylrückgrat kernbromierten Derivate ergänzend mit dargestellt (s. u.a. Kap. 4.5.11, Abb. 46). Angesichts der in Anh. C veranschaulichten Abb. A24-A25 und Abb. A27 handelt es sich bei den gemessenen β BD-x-SL/HSA-Spektren ($x = 24-25, 27$) um mizellenfreie CW-ESR-Spektren, d.h. sog. 2-Komponentenspektren, bei den Abb. A23, Abb. A26 und Abb. A28 (s. Anh. C) jeweilig untersuchter β BD-x-SLs ($x = 23, 26, 28$) um mizellenbehaftete β BD-SL/HSA-Spektren, d.h. sog. 3-Komponentenspektren. Hinsichtlich Abb. A23 setzt die Mizellenbildung mit rund 2.5% bereits bei einem Verhältnis von 1.2:1 (β BD-23-SL:HSA) ein, wobei sich die Mizellenkonzentration bis hin zu einem Verhältnis von 2:1 auf exakt 18% erhöht. Der durchschnittliche Mizellenzuwachs beläuft sich demnach auf 15.5%. Gemäß Abb. A26 (s. Anh. C), steigt die Mizellenaggregation des o-dibromierten β BD-26-SL in Anwesenheit von HSA erst ab einem Verhältnis von 1.8:1 von 3.5% auf 6% bzgl. des letztthin gemessenen β BD-26-SL/HSA-Verhältnisses von 2:1 an. Bei allen aufgenommenen β BD-26-SL/HSA-Verhältnissen $\leq 1.6:1$ datiert sich die mizellenbehaftete Komponente auf jeweils 0%. In Kongruenz zu β BD-26-SL, verhält sich die Mizellenaggregation des 2,4,6-tribromierten β BD-28-SL, wobei diese sich lediglich ab dem gemessenen Verhältnis von 1.8:1 bis hin zu dem final aufgenommenen Verhältnis von 2:1 (β BD-28-SL:HSA) von 2% auf glatt 5% erhöht (s. Anh. C, Abb. A28). Die Mizellenzuwachsrate des tribromierten β BD-28-SLs manifestiert sich, ähnlich wie bei dem o-dibromierten β BD-26-SL mit einem Mizellenzuwachs von exakt 2.5%, folglich auf 3%. Anhand von Tab. A1 (s. Anh. D) offenbart sich, dass alle mittels spektraler Simulation bestimmten isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten aller synthetisierten mono-, di- und tribromierten β BD-x-SLs ($x = 23-28$) Werte im Bereich von $A_{\text{iso, f}} = 47.4-47.5$ MHz bzgl. aller freien spektralen Anteile sowie Werte im Bereich von $A_{\text{iso, b}} = 46.7-46.8$ MHz bzgl. aller gebundenen spektralen Anteile annehmen. Die Differenz bzgl. aller bestimmten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile der in dieser Arbeit untersuchten β BD-x-SLs ($x = 23-28$) datiert sich analog zu Kap. 5.4.3 ebenfalls auf einen kontinuierlichen Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). Anhand der in Anh. E, Abb. A88-A93 dargestellten Scatchard-Plots wird offengelegt, dass alle analysierten mono-, di- und tribromierten β BD-x-SLs ($x = 23-28$) jeweils zwei Bindungsstellen innerhalb eines HSA-Moleküls besetzen.

5.4.5 Auswertung der Messergebnisse mono-, di-, trioxy-/thioalkylierter β BD-SLs

Wie in Kap. 5.4 bereits tiefgreifender geschildert, konnten betreffs dieses Unterkapitels mit dem Ziel einer fokussierten CW-ESR-spektroskopischen Kontrolle der HSA-Aufnahme aller in Kap. 4.5.13 ff. jeweils bebilderten Synthesestrategien mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter β BD-SLs (s. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-methoxyphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-29-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(methylsulfanyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-30-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-31-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3,5-dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-32-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-33-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(octyloxy)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-34-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-(hexadecyloxy)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-35-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-{4-[4-(4-(octyloxy)phenyl)sulfonyl]phenoxy}propan-2-yl]ester (**β BD-36-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-{4-[4-(4-(octyloxy)phenyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-yl]ester (**β BD-37-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-{4-[bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-38-SL**), alle erhaltenen sowie entsprechend ausgewerteten Messergebnisse (K_A , B_{aff}) in komprimierter Form graphisch visualisiert werden (s. Abb. 74 ff.). Ausführlicher formuliert, ließ sich die Angabe aller Untersuchungsergebnisse aller synthetisierter oxy-/thioalkylierter β BD-SLs im Hinblick auf eine vereinfachte Präsentationsweise in Form eigens entworfener Histogramme verwirklichen (s. Abb. 74-75). Anbei sei erwähnt, dass hinsichtlich des p-hexadecyloxylierten β BD-35-SL keine CW-ESR-basierte Konzentrationsreihe im β BD-35-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, \dots, 2$) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$ aufgenommen werden konnte, da wie in Abb. 76 anhand des gemessenen Verhältnisses von 1:1 (β BD-35-SL:HSA) eingesehen werden kann, ausschließlich freie und mizellenbehaftete Anteile mittels spektraler Simulation bestimmt werden konnten. Bezugnehmend auf Abb. 76 resultiert, dass sich das experimentell aufgenommene CW-ESR-Spektrum von β BD-35-SL aus einem mizellenbehafteten spektralen Anteil von $(98.9 \pm 1.6) \%$ und aus einem freien Anteil von $(1.1 \pm 0.3) \%$ zusammensetzt. Die sich ebenfalls aus der Simulation ergebende effektive Heisenberg-Spinaustauschfrequenz beläuft sich auf einen Wert von $\omega_{\text{ex}} = 49 \text{ MHz}$, was durch eine verstärkte Verbreiterung des Zentralfeldpeaks zum Ausdruck kommt. Ferner konnten hinsichtlich Abb. 76 folgende Hyperfeintensorwerte bzgl. der freien spektralen Anteile durch entsprechende Simulation ermittelt werden zu $A_{\text{xx}, f} = A_{\text{yy}, f} = 17.3 \text{ MHz}$ und $A_{\text{zz}, f} = 107.6 \text{ MHz}$, was einer isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten von $A_{\text{iso}, f} = 47.4 \text{ MHz}$ gleichkommt.

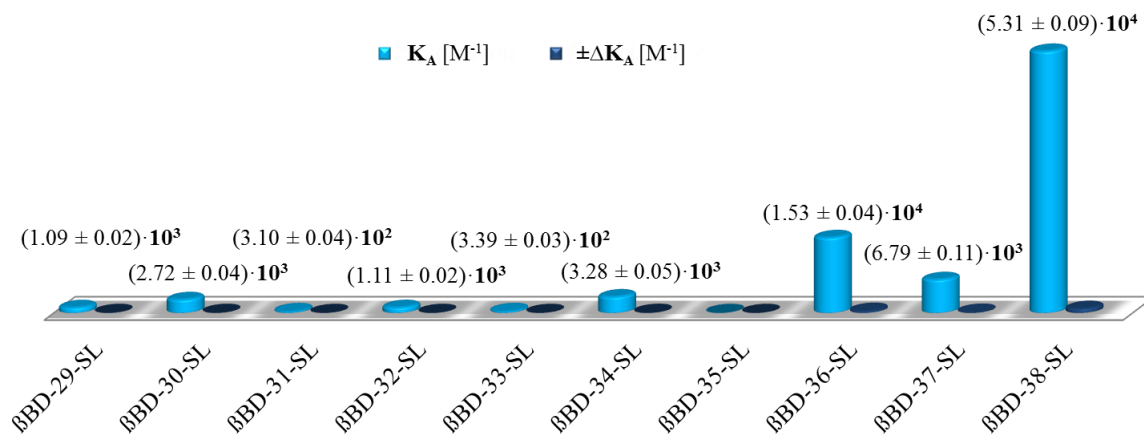


Abb. 74. Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im BBD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen mono-, di-, trioxy- und thioalkylierten BBD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu M$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A94-A102) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen BBD-SL/HSA-Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A29-A34, Abb. A36-A38). Angesichts BBD-35-SL konnte kein K_A -Wert bestimmt werden, da alle aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. bspw. Abb. 76) ausschließlich freie und Mizellenbehaftete spektrale Anteile aufwiesen, d.h. gebundene Anteile nicht existent waren.

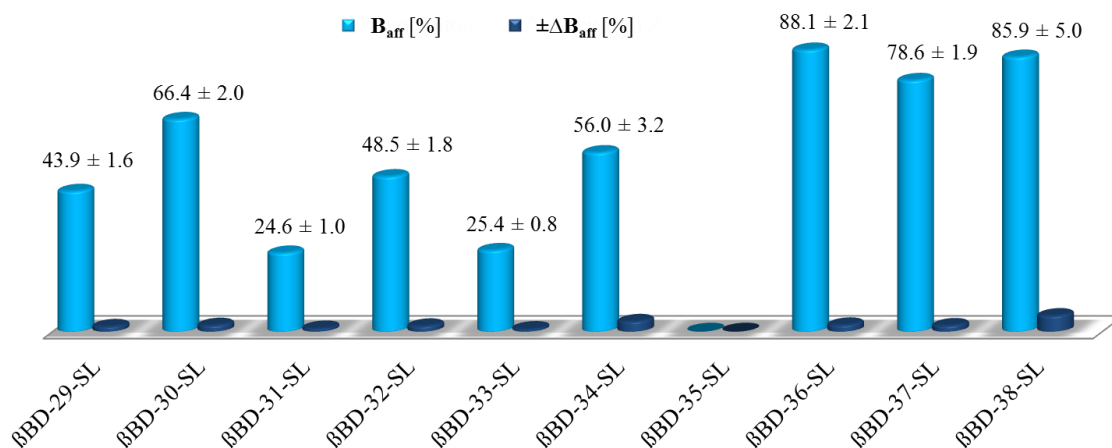


Abb. 75. Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, A29-A34, Abb. A36-A38) im BBD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten mono-, di-, trioxy- und thioalkylierten BBD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu M$. Aus gleichnamigem Grund, wie in Abb. 74 bereits geschildert, konnte bzgl. BBD-35-SL kein B_{aff} -Wert bestimmt werden.

Anhand von Abb. 74 wird ersichtlich, dass alle ermittelten K_A -Werte thioalkylierter BBD- x -SLs ($x = 30, 36-38$), wie der K_A -Wert des p -methylsulfanylierten ($x = 30$), des p -{(octyloxy)phenyl}-sulfonylierten ($x = 36$), des p -{(octyloxy)phenyl}sulfanylierten ($x = 37$) sowie des p -{bis(dodecylsulfanyl)}-methylierten BBD- x -SLs ($x = 38$), gegenüber den mono-, di- und trioxyalkylierten BBD- x -SLs ($x = 29, 31-34$, s. Anh. A) mit Ausnahme des p -hexadecyloxylierten BBD-35-SLs, bei welchem

aufgrund fehlender HSA-Absorption kein K_A -Wert bestimmt werden konnte, sowie des p-octyloxylierten β BD-34-SLs, welches gegenüber dem p-thioalkylierten Derivat (β BD-30-SL) mit $(3.28 \pm 0.05) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ einen leicht höher liegenden K_A -Wert aufweist, größer ausfallen. Präziser ausgedrückt, liegen die die K_A -Werte aller thioalkylierten β BD-x-SLs ($x = 30, 36-38$), gegensätzlich zu den oxyalkylierten β BD-x-SLs ($x = 29, 31-34$), deren K_A -Werte sich primär im unteren Molaritätsbereich von 10^2 M^{-1} (β BD-31-SL, β BD-33-SL) oder 10^3 M^{-1} (β BD-29-SL, β BD-32-SL und β BD-34-SL) befinden, einerseits im unteren (β BD-30-SL) bis oberen (β BD-37-SL) Molaritätsbereich von 10^3 M^{-1} , andererseits im unteren (β BD-36-SL) bis mittleren (β BD-38-SL) Bereich der Molaritätsskala von 10^4 M^{-1} . In Gegenüberstellung aller oxyalkylierten β BD-x-SLs, wie das p-methoxylierte ($x = 29$), das jeweils o-dimethoxylierte ($x = 31$), das je m-dimethoxylierte ($x = 32$), das 3,4,5-trimethoxylierte ($x = 33$) sowie das p-octyloxylierte ($x = 34$) Derivat, fällt auf, dass das um 7 Methyleinheiten seitenketten-funktionalisierte, endständig um eine weitere Methyleinheit erweiterte und direkt am Phenylrückgrat p-oxylierte β BD-34-SL mit u.a. einem ermittelten B_{aff} -Wert von $(56.0 \pm 3.2) \%$ die stärkste Proteinbindung bietet (s. Abb. 74-75).

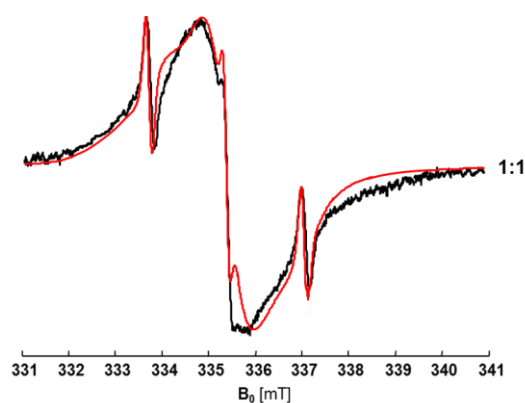


Abb. 76. Gemessenes (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von β BD-35-SL bei einem Verhältnis von β BD-35-SL zu HSA (1:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

Dagegen offenbart sich angesichts Abb. 74-75, dass, nach Begutachtung aller synthetisierter thioalkylierter β BD-x-SLs ($x = 30, 36-38$), das mit jeweils zwei 12 aufeinanderfolgenden Methyleinheiten seitenketten-funktionalisierte, jeweils direkt am Phenylrückgrat sulfanylmethylierte β BD-38-SL (s. Anh. A) mit einem K_A -Wert von $(5.31 \pm 0.09) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ und einem ermittelten B_{aff} -Wert von $(85.9 \pm 5.0) \%$ von HSA am hervorragendsten absorbiert wird. Dennoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass ausgehend von dem ermittelten B_{aff} -Wert von β BD-38-SL, die mittlere Bindungsaffinität von β BD-36-SL zum einen um 2.2% erhöht, zum anderen bzgl. β BD-37-SL um exakt 7.3% bzw. gemäß β BD-30-SL um 19.5% erniedrigt ist. Hinsichtlich der bestimmten mittleren Bindungsaffinität von β BD-34-SL manifestiert sich, dass der B_{aff} -Wert von β BD-29-SL um rund 12%, von β BD-31-SL um 31.4%, von β BD-32-SL um 7.5% und von β BD-33-SL um exakt 30.6% niedriger ausfällt. Weiterhin sei angeführt, dass die HSA-Absorption aller in dieser Arbeit synthetisierten oxy-/thioalkylierten β BD-x-SLs ($x = 29-38$) nicht nur grundlegend durch hydrophobe Wechselwirkungen,

bspw. durch Einlagerung jeweiliger β BD-SLs in hydrophobe Taschen/Bereiche des Proteins, begünstigt ist, sondern auch zusätzlich durch die Protonenakzeptoreigenschaften („freien Elektronenpaare“) der jeweilig vorliegenden etherischen Heteroatome, Schwefel und Sauerstoff, durch Ausbildung von intermolekularen β BD-SL/HSA-Wasserstoffbrückenbindungen ausgehend von den freien Elektronenpaaren beider Protonenakzeptoren zu bspw. etwaigen protonenreichen Aminosäuren (AS) innerhalb von HSA fokussiert wird. Geschieht die Wasserstoffbrückenausbildung intramolekular, d.h. zwischen zwei oder mehreren β BD-SLs, was durchaus ebenfalls denkbar wäre, würde dies unvorhergesehen zu einer intermolekularen Stabilisierung jeweiliger β BD-x-SLs ($x = 29-38$) im Protein-Ligand-Komplex führen. Die dritte optionale, eher unerwünschte Möglichkeit, wäre eine intermolekulare Anlagerung von Wassermolekülen an alle intrinsisch vorkommenden Protonenakzeptoratome (hier: N-, O- oder S-Atome) jeweiliger β BD-SLs, was im Hinblick auf Kap. 5.2.2, Tab. 6 teils mit einer verbesserten Solvatisierung einhergehen würde, wodurch eine verbesserte Wasserlöslichkeit einiger, bzgl. dieses Unterkapitels oxy-/thioalkylierter ($x = 29-38$), β BD-x-SLs zu erklären wäre. Dies wirkt sich, wie bspw. anhand von Abb. 74 gemäß des o-dimethoxylierten β BD-31-SL und 3,4,5-trimethoxylierten β BD-33-SL, wobei auch sterische Einflüsse maßgebend sein könnten, zu sehen, negativ auf die HSA-Absorption aus. Hinsichtlich der schwefel(S)-haltigen synthetisierten β BD-x-SLs ($x = 30, 36-38$) sind fernab S-S-Wechselwirkungen jeweiliger β BD-SLs mit den in HSA innewohnenden schwefelbasierten AS, wie z.B. Methionin, ebenfalls erdenklich und könnten in Anbetracht der erhöhten Proteinbindung dieser Derivate gegenüber fast allen p-oxylierten β BD-x-SLs ($x = 29, 31-34$) eine tragende Rolle spielen. Weiterhin könnte in Betracht der verbesserten HSA-Bindung von β BD-36-SL gegenüber β BD-37-SL (s. Abb. 74), wobei beide K_A -Werte sich um mehr als einen Faktor von 2 unterscheiden, die Anzahl intramolekulare vorherrschender Heteroatome, welche eindeutig im Hinblick auf Anh. A zugunsten von β BD-36-SL erhöht ist, ein ausschlaggebender Faktor sein, da somit, aufgrund der größeren Anzahl an „Protonenakzeptoratomen“, da β BD-36-SL zwei „O-Atome“ mehr als β BD-37-SL besitzt, mehr Wasserstoffbrückenbindungen zu den in HSA intrinsisch vorliegenden protonenreichen AS ausgebildet werden. Unter Einbezug aller in diesem Unterkapitel zur Schau gestellten Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) mono-, di-, trioxy- und thioalkylierter β BD-x-SLs ($x = 29-38$) ergaben sich folgende Proteinbindungstendenzen angesichts fortwährend angegebener Reihenfolge, startend bei der stärksten HSA-Affinität: β BD-38-SL ($R^4 = \text{CHS}_2[(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3]_2$) > β BD-36-SL ($R^4 = \text{SO}_2\text{Ph-4}'\text{-O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$) > β BD-37-SL ($R^4 = \text{SPh-4}'\text{-O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$) > β BD-34-SL ($R^4 = \text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$) > β BD-30-SL ($R^4 = \text{SCH}_3$) > β BD-32-SL ($R^{3,5} = \text{OCH}_3$) > β BD-29-SL ($R^4 = \text{OCH}_3$) > β BD-33-SL ($R^{3,4,5} = \text{OCH}_3$) > β BD-31-SL ($R^{2,6} = \text{OCH}_3$). Zur schnelleren Einfügbarkeit sind in () jeweilige Abkürzungen verwendeter Funktionalisierungsmuster mit $R^x = \text{FG}$ ($x =$ Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat, FG = Art der funktionellen Gruppe) aller am β BD-Phenylrückgrat kernoxy- bzw. thioalkylierter Derivate repräsentativ, wie in Kap. 4.5.13, Abb. 48 erstmals eingeführt, mit aufgeführt worden. Hinsichtlich der in Anh. C dargestellten Abb. A30-A33 und Abb. A36-A37 handelt es sich bei den gemessenen β BD-x-SL/HSA-

Spektren ($x = 30-33, 36-37$) um reine mizellenfreie CW-ESR-Spektren, bei den Abb. A29, Abb. A34 und Abb. A38 jeweilig analysierter β BD- x -SLs ($x = 29, 34, 38$) um mizellenbehaftete CW-ESR-Spektren, d.h. sog. 3-Komponentenspektren. Angesichts Abb. A29 setzt die Mizellenaggregation bereits bei einem β BD-29-SL/HSA-Verhältnis von 1.4:1 ein und beläuft sich hierbei auf einen Wert von exakt 12.8%. Diese steigt bis hin zu einem Verhältnis von 2:1 auf glatt 35% an, wobei somit ausgehend des gemessenen Verhältnisses von 1.4:1 bis zum zuletzt aufgenommenen Verhältnis von 2:1 (β BD-29-SL:HSA) ein Mizellenzuwachs von 22.2% zu verzeichnen ist. Entsprechend Abb. A34 (s. Anh. C) liegt Mizellenkonzentration des *p*-octyloxylierten β BD-34-SL gegenwärtig zu HSA bereits bei dem am niedrigsten gemessenen Verhältnis von 0.4:1 bei einem Wert von buchstäblich 20%. Bis zu einem β BD-34-SL/HSA-Verhältnis von 2:1 steigt diese auf 25% an, was kurz um einem Mizellenzuwachs von lediglich 5% über alle neun experimentell aufgenommenen CW-ESR-Spektren entspricht. In Übereinstimmung zu β BD-34-SL, verhält sich die Mizellenbildung des *p*-{bis(dodecylsulfanyl)}-methylierten β BD-38-SL, wobei diese sich ab dem gemessenen Verhältnis von 0.4:1 bis hin zu dem endgültig aufgenommenen Verhältnis von 2:1 (β BD-38-SL:HSA) von exakt 3.8% auf 11% erhöht (s. Anh. C, Abb. A38). Der Mizellenzuwachs datiert sich dabei auf 7.2%. Anhand von Tab. A1 (s. Anh. D) kann nachvollzogen werden, dass alle mittels spektraler Simulation bestimmten isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten aller synthetisierten mono-, di- und tribromierten β BD- x -SLs ($x = 23-28$) Werte im Bereich von $A_{\text{iso, f}} = 47.5-47.6$ MHz bzgl. aller freien spektralen Anteile sowie Werte im Bereich von $A_{\text{iso, b}} = 46.8-46.9$ MHz bzgl. aller gebundenen spektralen Anteile annehmen. Die Abweichung bzgl. aller ermittelten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile der in dieser Arbeit analysierten β BD- x -SLs ($x = 29-38$) fixiert sich parallel zu Kap. 5.4.4 ebenfalls auf einen beständigen Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). Im Hinblick auf die in Anh. E, Abb. A94-A102 verbildlichten Scatchard-Plots wird deutlich, dass alle analysierten mono-, di-, trioxy- und thioalkylierten β BD- x -SLs ($x = 29-34, 36-38$) jeweils zweifach von jedem sich in Lösung befindlichen HSA-Molekül gebunden werden.

5.4.6 Auswertung der Messergebnisse monoacylierter β BD-SLs

In Zuge dieses Unterkapitels konnten mittels der CW-ESR-Spektroskopie, begleitend zu Kap. 5.4, hinsichtlich einer zielgesteuerten Prüfung der HSA-Absorption aller in Kap. 4.5.15 ff. dargebotenen Synthesestrategien der jeweils am β BD-Phenylrückgrat in *p*-Position monoacylierten β BD-SLs (s. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-acetylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-39-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-benzoylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-40-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-{4-[4-(chlorbenzoyl)]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-41-SL**), alle erhaltenen sowie demzufolge analysierten Messergebnisse (K_A, B_{aff}) in komprimierter Form graphisch kompaktiert werden (s. Abb. 77). Treffender artikuliert, ließ sich die Darlegung aller Analyseergebnisse jeweilig synthetisierter *p*-acylierter β BD- x -SLs ($x =$

39-41) anhand einer vereinfachten Präsentationform mittels eigens erstellter Histogramme bewerkstelligen (s. Abb. 77). Tendenziell und anhand Abb. 77 a) zeigt sich, dass das p-(4-chlor)benzoylierte β BD-41-SL gegenüber dem p-benzoylierten β BD-40-SL und p-acetylierten β BD-39-SL mit $K_A = (9.81 \pm 0.12) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ die stärkste Proteinbindung besitzt. Dies liegt vor allem darin begründet, dass zusätzlich einer möglichen HSA-Absorption durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindung zwischen der durch Acylierung eingebrachten Carbonylgruppe, d.h. Sauerstoffatom, welches als Protonenakzeptor dient, jeweiliger β BD-x-SLs ($x = 30-41$) und den in HSA innewohnenden AS, durch das sich in p-Position des Benzoylrings befindliche Cl-Atom elektrostatische β BD-x-SL/HSA-Wechselwirkungen ($x = 41$) vortrefflich zu einer Erhöhung der Proteinbindung von β BD-41-SL gegenüber den beiden anderen monoacylierten β BD-x-SLs ($x = 39-40$), welche lediglich hydrophob oder mittels Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit HSA interagieren können, führen. Weiterhin fällt auf, dass der ermittelte K_A -Wert von β BD-41-SL gegenüber dem von β BD-40-SL um einen Faktor von annähernd 3 sowie gegenüber β BD-39-SL um einen Faktor von rund 32 abweicht.

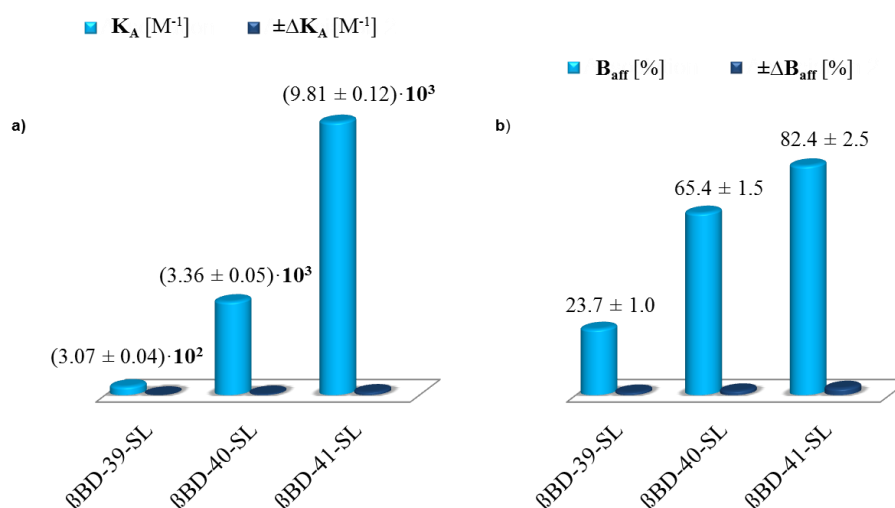


Abb. 77. a) Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen p-monoacylierten β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A103-A105) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen β BD-SL/HSA-Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A39-A41). b) Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A39-A41) im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten p-monoacylierter β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu\text{M}$.

Dies involviert wiederum, dass die in β BD-40-SL vorherrschende aromatische Benzoyleinheit im Vergleich zur einfachen Acetylierung des β BD-39-SL-Phenylrückgrates eine Zunahme der HSA-

Absorption um einen Faktor von näherungsweise 11 zur Folge hat. Grund hierfür ist, dass einerseits beim p-acetylierten Derivat (β BD-39-SL) dessen hydrophober Charakter im Vergleich zu β BD-40-SL nicht sonderlich stark ausgeprägt ist, sodass hauptsächlich eine Proteinbindung via Wasserstoffbrückenbindungen, welche auch prozentual zur final ermittelten HSA-Absorption (s. Abb. 77) beider p-benzoylierter β BD-x-SLs ($x = 40-41$) beisteuert, mittels des Protonenakzeptors (Sauerstoffatom der Carbonylgruppe) zu den im Proteinverbund ansässigen protonenreichen AS, wie z.B. Lysin, forciert wird, andererseits vor allem durch Abstinenz des aromatischen Benzoylrings π - π -Wechselwirkungen, d.h. Interaktionen durch parallele oder T-förmige Anlagerung/Stapelung aromatischer π -Systeme zwischen den in HSA intrinsisch vorkommenden aromatischen AS (z.B. Tyrosin, Tryptophan, Histidin oder Phenylalanin) und der durch Benzoylierung endständig freidrehbar vorliegenden Phenylgruppen der β BD-40-SLs, nicht zur HSA-Absorption beitragen können. Ferner lässt sich anhand von Tab. 6 (s. Kap. 5.2.2 ff.) belegen, dass die Solvatisierung von β BD-39-SL im wässrigen Medium stark begünstigt ist, was unter strukturell bezogenem Aspekt (s. Anh. A) mit einer intermolekularen Anlagerung von Wassermolekülen an alle intrinsisch vorkommenden Protonenakzeptoratome (hier: O- und N-Atome) des β BD-39-SLs einhergeht und sich letztlich aufgrund einer demzufolge verbesserten Wasserlöslichkeit in einer schwachen HSA-Absorption ($K_A = (3.07 \pm 0.04) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$, s. Abb. 77 a)) äußert. Fortfolgend lässt sich der beträchtliche Unterschied der HSA-Absorption von β BD-39-SL und β BD-40-SL nicht nur hinsichtlich dessen stark voneinander abweichenden Assoziationskonstanten (s. Abb. 77 a)) aufzeigen, sondern kann durch die Erniedrigung des B_{aff} -Wertes von β BD-39-SL gegenüber β BD-40-SL um rund 42% untermauert werden (s. Abb. 77 b)). Darüber hinaus führt eine p-(4-Chlor)benzoylierung (β BD-41-SL) anstatt einer p-Benzoylierung (β BD-40-SL) am β BD-45-SL-Phenylrückgrat zu einer Erhöhung der mittleren Bindungsaffinität um 17%, sodass sich die mittlere Bindungsaffinität des p-(4-chlor)benzoylierten β BD-41-SLs auf einen B_{aff} -Wert von insgesamt $(82.4 \pm 2.5) \%$ datiert. Dabei resultiert, neben π - π -Wechselwirkungen beider am β BD-SL-Phenylrückgrat benzoylierter β BD-x-SLs ($x = 40-41$), welche aufgrund struktureller Gegebenheiten beider Derivate (s. Anh. A) gegenüber β BD-39-SL überwiegend zur Erhöhung der Proteinbindung beitragen, der Anstieg der mittleren HSA-Bindungsaffinität um exakt 17% einzig allein aus der elektrostatischen Interaktion des am β BD-41-SL-Benzoylring in p-Position ansässigen Cl-Atoms mit denen in HSA intrinsisch vorliegenden AS. Zusammenfassend und in Gegenüberstellung aller in diesem Unterkapitel gemäß Abb. 77 verbildlichten Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) monoacylierter β BD-x-SLs ($x = 39-41$) wurden jeweilige HSA-Bindungstendenzen bzgl. fortfolgender Reihenfolge, beginnend bei der stärksten Proteinaffinität, angegeben: β BD-41-SL ($R^4 = \text{CO}-4'\text{-ClPh}$) > β BD-40-SL ($R^4 = \text{COPh}$) >> β BD-39-SL ($R^4 = \text{COCH}_3$). Zur Verständniserleichterung sind in () jeweilige Abkürzungen verwendeter Funktionalisierungsmuster mit $R^x = \text{FG}$ ($x =$ Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat, FG = Art der funktionellen Gruppe) aller am β BD-Phenylrückgrat p-kernacylierten Derivate repräsentativ, wie in Kap. 4.5.15, Abb. 50 bereits eingeführt, mit dargestellt worden. Bei den gemäß Anh. C

visualisierten Abb. A39-A41 handelt es sich bei allen CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen β BD-x-SL/HSA-Spektren ($x = 39-41$) um sog. 2-Komponentenspektren, d.h. rein mizellenfreie CW-ESR-Spektren. Wie in Anh. D, Tab. A1 in detaillierter Form dargestellt, ließen sich alle mittels spektraler Simulation ermittelten isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten aller synthetisierten p-monoacylierten β BD-x-SLs ($x = 39-41$) bestimmen zu $A_{\text{iso, f}} = 47.3$ MHz bzgl. aller freien spektralen Anteile bzw. zu $A_{\text{iso, b}} = 46.6$ MHz bzgl. aller gebundenen spektralen Anteile. Die Abweichung bzgl. aller ermittelten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile der in dieser Arbeit untersuchten β BD-x-SLs ($x = 39-41$) fixiert sich parallel zu Kap. 5.4.5 deckungsgleich auf einen konstanten Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). In Anbetracht auf die in Anh. E, Abb. A103-A105 veranschaulichten Scatchard-Plots kann nachvollzogen werden, dass alle analysierten p-acylierten β BD-x-SLs ($x = 39-41$) je zwei Bindungsstellen innerhalb eines Proteins belegen.

5.4.7 Auswertung der Messergebnisse p-substituierter hydrophiler β BD-SLs

In Anlehnung an Kap. 5.4, konnten hinsichtlich dieses Unterkapitels mit Hauptaugenmerk auf eine zielgerichtete CW-ESR-spektroskopischen Referenzierung der HSA-Absorption aller in Kap. 4.5.19 ff. erläuterten Synthesestrategien der jeweils am β BD-Phenylrückgrat in p-Position substituierten hydrophilen β BD-SLs (s. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-cyanphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-42-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-nitrophenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-43-SL**), alle resultierenden Messergebnisse (K_A , B_{aff}) kompaktiert graphisch veranschaulicht werden (s. Abb. 78). Treffender formuliert, erfolgte die Darstellung aller Untersuchungsergebnisse der beiden synthetisierten p-substituierten hydrophilen β BD-x-SLs ($x = 42-43$) mittels einer vereinfachten Präsentationform anhand eigens angefertigter Histogramme (s. Abb. 78). Angesichts Abb. 78 a) wird ersichtlich, dass sich die K_A -Werte beider hydrophil p-kernsubstituierten β BD-x-SLs ($x = 42-43$), wie das am β BD-x-SL-Phenylrückgrat p-cyansubstituierte ($x = 42$) und p-nitrosubstituierte ($x = 43$) Derivat, im unteren bis annähernd mittelmäßigen Bereich der Molaritätsskala von 10^2 M^{-1} befinden, wobei beide wasserliebenden β BD-x-SLs ($x = 42-43$, s. Kap. 5.2.2, Tab. 6) nur eine minimal differentielle HSA-Absorption, welche bzgl. des ermittelten K_A -Wertes von $(3.06 \pm 0.05) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ (s. Abb. 78 a)) leicht zugunsten des analysierten β BD-42-SLs ausfällt, hinsichtlich eines Faktors von rund 1.05 aufweisen. Dies lässt sich auch durch die Gegenüberstellung beider mittleren Bindungsaffinitäten von β BD-42-SL und β BD-43-SL bestätigen (s. Abb. 78 b)), da der bestimmte B_{aff} -Wert des p-cyansubstituierten β BD-42-SLs gegenüber dem des p-nitrosubstituierten Derivates (β BD-43-SL) ebenso nur um exakt 1.1% erhöht ist. Das Zustandekommen der, wenn auch nur anhand Abb. 78 nachweislich, gering ausfallenden Proteinbindung beider β BD-x-SLs ($x = 42-43$) lässt sich in Analogie zu dem p-acetylierten β BD-39-SL, wie bereits in Kap. 5.4.6 ff. ausführlicher erläutert wurde, erklären. Die, wenn auch nur leicht, verbesserte Proteinbindung von β BD-42-SL lässt dadurch erklären, dass die Solvatisierungstendenz im wässrigen Umfeld der am β BD-43-SL-Phenylrückgrat in

p-Position ansässigen Nitrogruppe, d.h. durch das Vorhandensein zweier zusätzlicher Sauerstoffatome des am aromatischen Phenylring festverankerten N-Atoms, im Vergleich zu der am β BD-42-SL-Phenylrückgrat in p-Position innewohnenden Nitril-/Cyanogruppe, welche lediglich ein Stickstoffatom als Protonenakzeptor zur H₂O-Koordination bereitstellt, stärker begünstigt zu sein scheint, wobei sich diese Vermutung anhand der Referenzierung der Wasserlöslichkeiten beider analysierten Derivate, β BD-42-SL und β BD-43-SL, gemäß Kap. 5.2.2, Tab. 6 einwandfrei belegen lässt.

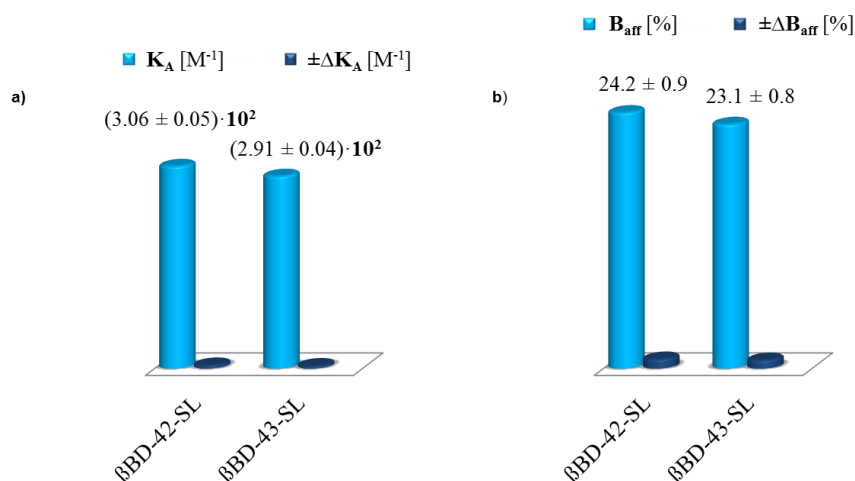


Abb. 78. a) Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im β BD-SL/HSA-Verhältnis von x:1 ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen p-substituierten hydrophilen β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A106-A107) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen β BD-SL/HSA-Verhältnissen von x:1 ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A42-A43). b) Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A42-A43) im β BD-SL/HSA-Verhältnis von x:1 ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten p-monoacylierter β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von 600 μ M.

An dieser Stelle sei nochmals zu erwähnen, dass allgemein eine erhöhte Wasserlöslichkeit verschiedener Substanzen, d.h. der in dieser Arbeit synthetisierten unterschiedlich funktionalisierten β BD-x-SLs ($x = 1-65$), zu einer teils drastischen Reduktion einer im Rahmen dieser Arbeit angestrebten hohen HSA-Absorption führt, was sich u.a. im Vergleich zu den in dieser Arbeit getätigten Formulierungsstudien (s. Kap. 5.2.2 ff.) sowie den innerhalb dieses Kapitels durchgeführten β BD-SL/HSA-Bindungsstudien (s. Kap. 5.4 ff.) beweisen lässt. Die bei beiden p-substituierten hydrophilen β BD-x-SLs ($x = 42-43$) schwach ausfallende Proteinbindung (s. Abb. 78) lässt durch die konkurrierende Koordination ansässiger β BD-SL-Protonenakzeptoren (z.B. durch entsprechende Funktionalisierung eingeführte Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff, etc.) in Form einer Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu den in HSA intrinsisch vorliegenden AS anstatt zu

den in Lösung befindlichen Wassermolekülen, welche die Solvatisierung des jeweiligen β BD-SLs fokussieren, erklären. Abschließend und vergleichend aller in diesem Unterkapitel gemäß Abb. 78 verbildlichten Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) p-substituierter hydrophiler β BD-x-SLs ($x = 42-43$) ergaben sich jeweilige HSA-Bindungstendenzen gemäß fortfolgender Reihenfolge, angefangen bei der stärksten Proteinaffinität: β BD-42-SL ($R^4 = \text{CN}$) > β BD-43-SL ($R^4 = \text{NO}_2$). Der Übersichtlichkeit halber wurden in () jeweilige Abkürzungen verwendeter Funktionalisierungsmuster mit $R^x = \text{FG}$ ($x =$ Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat, FG = Art der funktionellen Gruppe) aller am β BD-Phenylrückgrat hydrophil p-kernsubstituierten Derivate (s. Kap. 4.5.19, Abb. 54) ergänzend mit angegeben. Im Hinblick auf die beiden Abb. A42-A43 (s. Anh. C) handelt es sich bei allen CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen β BD-x-SL/HSA-Spektren ($x = 42-43$) um schlichtweg mizellenfreie CW-ESR-Spektren, d.h. sog. 2-Komponentenspektren. Weiterhin ließen sich, wie in Anh. D tabellarisch offengelegt, alle mittels spektraler Simulation bestimmten isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten bzgl. freier ($A_{\text{iso, f}}$) und gebundener ($A_{\text{iso, b}}$) spektraler Anteile beider synthetisierten hydrophilen β BD-x-SLs ($x = 42-43$) ermitteln zu $A_{\text{iso, f}} = 47.5$ MHz bzw. zu $A_{\text{iso, b}} = 46.8$ MHz. Die Differenz bzgl. aller ermittelten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile der in dieser Arbeit analysierten β BD-x-SLs ($x = 42-43$) beläuft sich in Analogie vorheriger Kap. 5.4.1 bis Kap. 5.4.6 auf einen kontinuierlichen Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). Bezugnehmend auf die in Anh. E gemäß Abb. A106-A107 visualisierten Scatchard-Plots manifestiert sich, dass alle untersuchten p-substituierten hydrophilen β BD-x-SLs ($x = 42-43$) zweifach von jedem HSA-Molekül aufgenommen werden.

5.4.8 Auswertung der Messergebnisse monothienylierter β BD-SLs

Unter Verwendung der CW-ESR-Spektroskopie und mit Bedacht auf eine zielorientierte Prüfung der HSA-Absorption des in Kap. 4.5.17 ff. synthetisch dargestellten p-monothien-3-ylierten β BD-x-SLs ($x = 44$), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(thiophen-3-yl)phen-oxy)propan-2-yl]ester (**β BD-44-SL**, s. Anh. A), erfolgte die Darstellung aller resultierenden Messergebnisse (K_A , B_{aff}) anhand zweier graphisch kompakterer Histogramme (s. Abb. 79). Ergänzend wurden zum einen beispielhaft sowohl zur Verdeutlichung der Simulationengenauigkeit als auch zur Illustration des dynamischen Verhaltens einzelner Spektralkomponenten alle aufgenommenen und simulierten CW-ESR-Spektren von β BD-44-SL (s. Abb. 80) veranschaulicht, zum anderen dessen zugehöriger Scatchard-Plot (s. Abb. 81), anhand dessen, wie in Kap. 5.1.2 ff. ausgiebig beschrieben, sich neben der Ermittlung der charakteristischen Assoziationskonstante (s. Abb. 79 a)), die Anzahl der extrahierten β BD-44-SL-Bindungsstellen pro Protein ermitteln ließen, graphisch visualisiert. Gemäß Abb. 79 a) bestätigt sich, dass sich der ermittelte K_A -Wert des p-thiophen-3-ylierte β BD-x-SLs ($x = 44$) im oberen Molaritätsbereich von 10^3 M^{-1} positioniert, wodurch in Gegenüberstellung mit dem in Höhe von $(80.8 \pm 2.4) \%$ ebenfalls bestimmten B_{aff} -Wert (s. Abb. 79

b)) eine im Vergleich zu allen analysierten β BD-x-SLs ($x = 1-43, 45-65$) überdurchschnittliche Proteinbindung nicht von der Hand zu weisen ist.

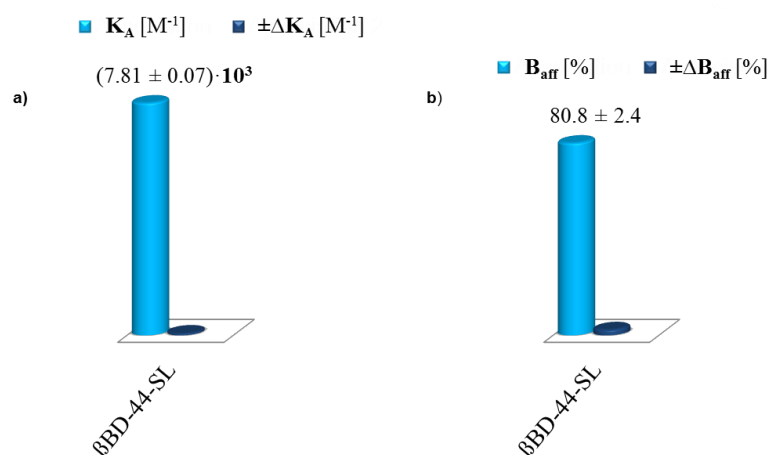


Abb. 79. a) Darstellung der mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstante (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalyse (ΔK_A) des synthetisierten und im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen p-monothienylierten β BD-44-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu M$. Die Analyse der zur Erstellung des Scatchard-Plots (s. Abb. 81, Anh. E, Abb. A108) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen β BD-SL/HSA-Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Abb. 80, Anh. C, Abb. A44). b) Darstellung der anhand spektraler Simulationen bestimmte und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Abb. 80, Anh. C, Abb. A44) im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelte Bindungsaffinität (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalyse (ΔB_{aff}) des synthetisierten p-monothienylierten β BD-44-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu M$.

Anbei sei erwähnt, dass die HSA-Absorption des hier untersuchten β BD-44-SLs entweder aufgrund dessen hydrophober p-Thiophen-3-ylisierung am β BD-44-SL-Phenylrückgrat durch hydrophobe Wechselwirkungen, d.h. Bindung in hydrophobe Taschen des Proteins infolge einer Verdrängung von z.B. in diesen intrinsisch eingeschlossenen Wassermolekülen, oder vielmehr durch π - π -Wechselwirkungen mit den in HSA intern vorliegenden aromatischen AS, wie bspw. Histidin, Tyrosin, Tryptophan oder Phenylalanin, forciert wird. Aufgrund des im Thiophenring des β BD-44-SLs intramolekular ansässigen Heteroatoms, Schwefel (S), sind S-S-Interaktionen mit den im Protein ebenfalls intramolekular verfügbaren AS, wie bspw. Methionin, durchaus denkbar. Angesichts Abb. 80, anhand derer die Güte der Simulationsgenauigkeit aller CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen β BD-44-SL/HSA-Spektren begutachtet werden kann, handelt es sich bei allen gemessenen CW-ESR-Spektren um sog. 2-Komponentenspektren, d.h. rein mizellenfreie β BD-44-SL/HSA-Spektren. Ferner beliefen sich alle mittels spektraler Simulation ermittelten isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten bzgl. freier ($A_{iso, f}$) und gebundener ($A_{iso, b}$) spektraler Anteile des synthetisierten p-thiophen-3-ylierten β BD-44-SLs zu $A_{iso, f} = 47.4$ MHz bzw. zu $A_{iso, b} = 46.7$ MHz. Die Abweichung bzgl. jeweilig bestimmter A_{iso} -Werte der freien und gebundenen spektralen Anteile des in dieser Arbeit

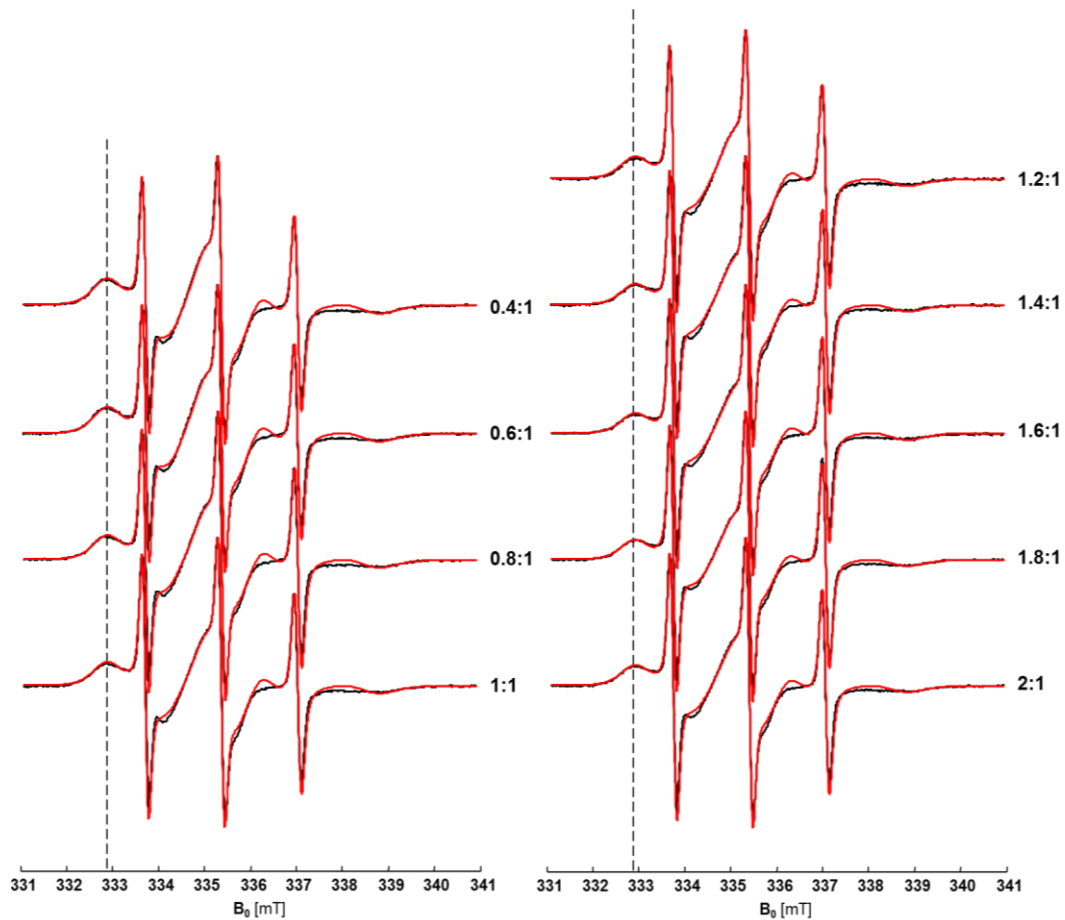


Abb. 80. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-44-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-44-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

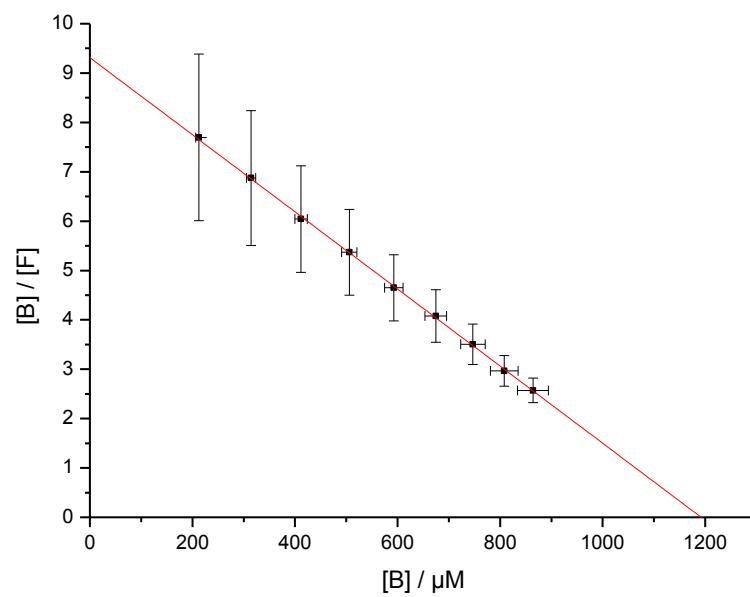


Abb. 81. Scatchard-Plot von β BD-44-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-44-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

untersuchten β BD-44-SLs manifestiert sich analog zu Kap. 5.4.7 auf einen konstanten Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). Anhand des in Abb. 81 abgebildeten Scatchard-Plots offenbart sich, dass β BD-44-SL je zwei Bindungsstellen pro HSA-Molekül besetzt.

5.4.9 Auswertung der Messergebnisse mono-, di- und trialkylierter β BD-SLs

Mit der Zielsetzung eines CW-ESR-spektroskopisch kontrollierten, möglichst hohen Proteinaffinitätsnachweises aller in Kap. 4.5.21 ff. bebilderten Synthesestrategien mono-, di-, trialkylierter β BD-SLs (s. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-phenoxypropan-2-yl]ester (**β BD-45-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-methylphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-46-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-ethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-47-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-propylphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-48-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-hexylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-49-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-octylphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-50-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3,5-dimethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-51-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-isopropylphenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-52-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-tert-butylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-53-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-54-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-(adamant-1-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β BD-55-SL**), ließen sich im Zuge dieses Unterkapitels alle diesbezüglich ausgewerteten Messresultate (K_A , B_{aff}) in komprimierter Form graphisch visualisieren (s. Abb. 82 ff.). In Anlehnung an vorherige Kap. 5.4.1 bis Kap. 5.4.7 ff., erfolgte die Gegenüberstellung aller Analyseergebnisse zwecks einer erleichterten Präsentationsweise in Histogrammform (s. Abb. 82-83). Anhand des im β BD-45-SL/HSA-Verhältnis von 1:1 aufgenommenen CW-ESR-Spektrums im Einklang mit einem anhand spektraler Simulation extrahierten freien Anteils von 100% bestätigt sich (s. Abb. 84), dass das am β BD-SL-Phenylrückgrat in allen 5 möglichen Positionen, o-di-, m-di- und p-kernprotonierte β BD-45-SL (s. Anh. A), welches in dieser Arbeit vor allem zusätzlich als Referenzmolekül dient, nicht von HSA aufgenommen wird und schlichtweg eine Proteinbindung von 0.00% aufweist. Dies kann mittels des ebenfalls in Abb. 84 vergrößert dargestellten spektralen Ausschnittes, welcher generell alle drei Spektralkomponenten (freie, gebundene und mizellenbehaftete Anteile) abdeckt (s. u.a. Kap. 5.1.5 ff., Anh. C, A1 ff.), nachvollzogen werden. Synchron zur getätigten Simulation des β BD-45-SL/HSA-Spektrums im Konzentrationsverhältnis von 1:1 ließen sich gemäß Abb. 84 folgende Hyperfeintensorwerte bzgl. aller freien spektralen Anteile bestimmen zu $A_{xx, f} = A_{yy, f} = 17.3$ MHz und $A_{zz, f} = 108.3$ MHz. Die ermittelte isotrope Hyperfeinkopplungs-

konstante beläuft sich folglich auf einen $A_{\text{iso, f}}$ -Wert von 47.6 MHz. Anhand von Abb. 66 wird ersichtlich, dass das am β BD-SL-Phenylrückgrat cyclisch p-adamant-1-ylierte β BD-55-SL, neben den bestimmten K_A -Werten der β BD- x -SLs ($x = 49-50, 53-54$), wie dem p-hexylierten ($x = 49$), dem p-octylierten ($x = 50$), dem p-tert-butylierten ($x = 53$) sowie dem o-di-tert-butyl-p-methylierten β BD- x -SL ($x = 54$), welche sich ebenfalls im unteren ($x = 49-50, 53$) bis mittleren ($x = 54$) Bereich der Molaritätsskala von 10^4 M^{-1} bewegen, gegenüber den mono-, di- und trialkylierten β BD- x -SLs ($x = 46-48, 51-52$, s. Anh. A), wie dem p-methylierten ($x = 46$), dem p-ethylierten ($x = 47$), dem p-propylierten ($x = 48$), dem m-dimethylierten ($x = 51$) und p-isopropylierten β BD- x -SL ($x = 52$), welche sich allesamt im unteren ($x = 51$), mittleren ($x = 46-48$) oder oberen ($x = 52$) Molaritätsbereich von 10^3 M^{-1} befinden, mit Ausnahme des o-, m- und p-kernprotonierten β BD-45-SL (s. Anh. A), bei welchem sich aufgrund einer nicht messbaren HSA-Absorption kein K_A -Wert bestimmen ließ, mit einem ermittelten K_A -Wert von $(6.04 \pm 0.14) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ die höchste HSA-Affinität gegenüber allen anderen CW-ESR-spektroskopisch analysierten mono-, di- und trialkylierten β BD- x -SLs ($x = 46-54$) innehat.

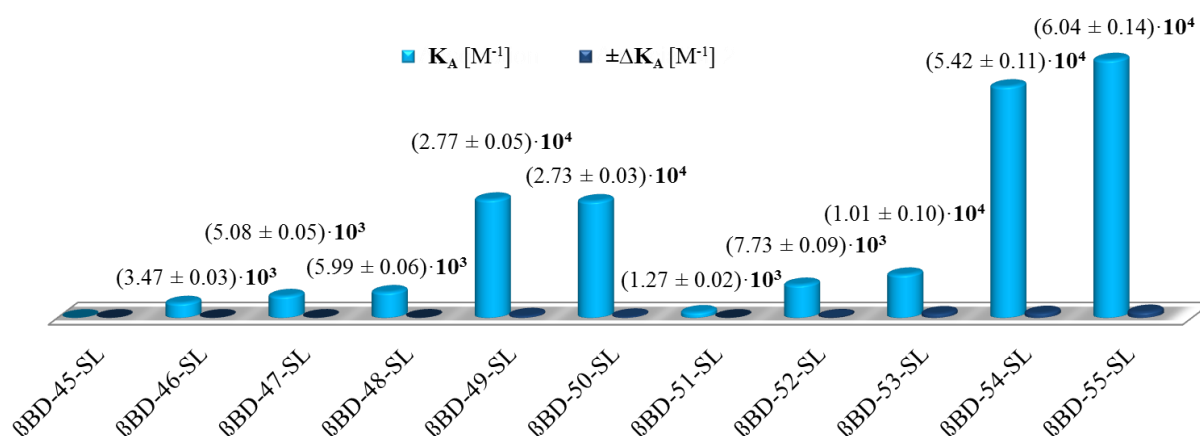


Abb. 82. Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen mono-, di-, trialkylierten β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A109-A118) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen β BD-SL/HSA-Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A46-A55). Angesichts β BD-45-SL konnte kein K_A -Wert bestimmt werden, da alle aufgenommenen CW-ESR-Spektren, wie das in Abb. 84 im Verhältnis von $1:1$ (β BD-45-SL:HSA) exemplarisch gezeigte, ausschließlich freie spektrale Anteile aufwiesen, d.h. gebundene Anteile nicht existent waren.

In Gegenüberstellung aller p-alkylierter β BD- x -SLs ($x = 46-50$) fällt auf, dass der K_A -Wert ausgehend von dem p-methylierten β BD-46-SL bis hin zum p-hexylierten β BD-49-SL um einen Faktor von ca. 8 erhöht und fortwährend in Gegenüberstellung des p-hexylierten ($x = 49$) mit dem p-octylierten β BD- x -SLs ($x = 50$) einbezüglich getätigter Fehleranalysen annähernd stagniert. Der größte Sprung in der

HSA-Absorption bzgl. aller unterschiedlich p-alkylketten-funktionalisierter β BD-x-SLs ($x = 46-50$) ist ausgehend des CW-ESR-spektroskopisch analysierten aus drei Methylen-einheiten bestehenden Derivates (β BD-48-SL) bis hin zu dem aus sechs Methylen-einheiten kettenfunktionalisierten β BD-49-SLs durch Erhöhung des K_A -Wertes um einen Faktor von rund 4.6 zu verzeichnen.

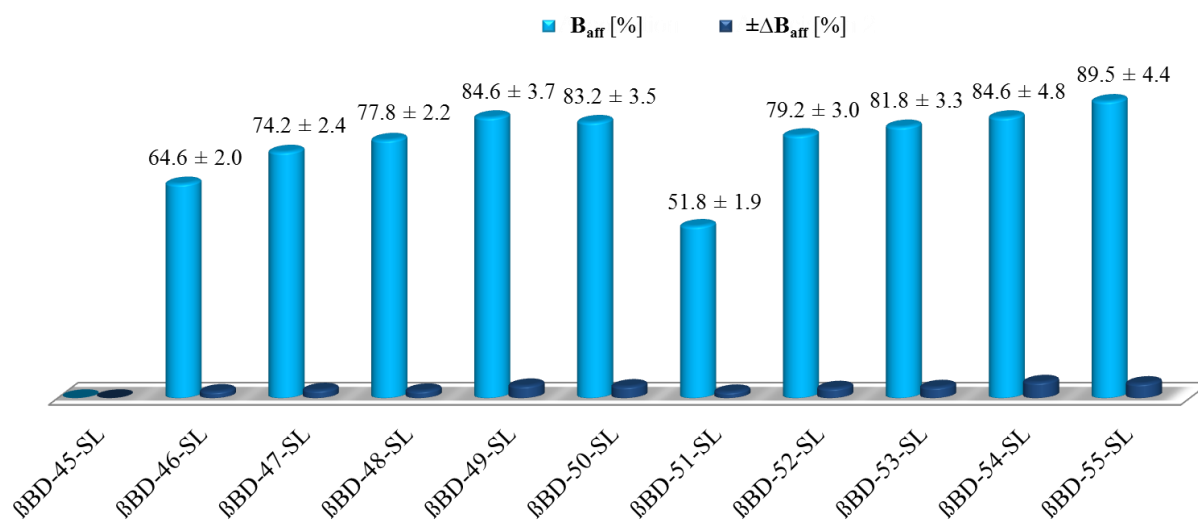


Abb. 83. Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A46-A55) im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten mono-, di-, trialkylierten β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu\text{M}$. Aus gleichnamigem Grund, wie in Abb. 82 bereits geschildert, konnte bzgl. β BD-45-SL kein B_{aff} -Wert bestimmt werden bzw. würde sich auf 0.00% datieren.

Prozentual gesehen, nimmt die Affinitätskonstante des p-hexylierten Derivates (β BD-49-SL) vergleichsweise zu dem p-propylierten β BD-48-SL um exakt 21.6% zu.

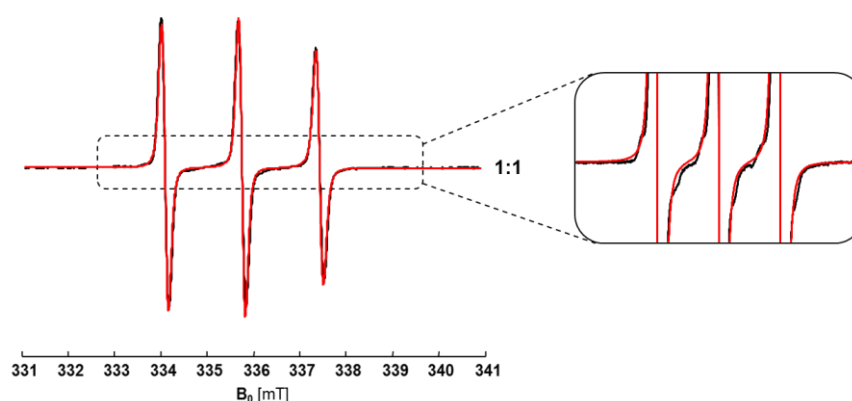


Abb. 84. Gemessenes (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von β BD-45-SL bei einem Verhältnis von β BD-45-SL zu HSA ($1:1$) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

Gegenüberstellend aller bestimmten K_A -Werte p-alkylierten β BD-x-SLs ($x = 46-50$) mit den jeweilig ermittelten mittleren Bindungsaffinitäten gleichnamiger Derivate markiert sich die gleiche Tendenz, jedoch fallen nicht wider erwartend die prozentualen Affinitätsunterschiede bzgl. aller in Lösung

befindlichen Proteine deutlich kleiner aus. Betrachtend des B_{aff} -Wertes von β BD-46-SL mit (64.6 ± 2.0) % bis hin des ermittelten B_{aff} -Wertes von β BD-49-SL in Höhe von (84.6 ± 3.7) % manifestiert sich, dass die mittlere Bindungsaffinität um glatt 20% ansteigt. Dabei stellt hinsichtlich aller bestimmten B_{aff} -Werte aller alkylierten-funktionalisierter β BD-x-SLs ($x = 46-50$), das p-hexylierte Derivat (β BD-49-SL) einen Wendepunkt dar, da interessanterweise der B_{aff} -Wert des p-octylierten β BD-50-SLs mit (83.2 ± 3.5) % gegenüber β BD-49-SL um 1.4% abnimmt. Es lässt sich also festhalten, dass die Reihenfolge der HSA-Absorption aller alkylierten β BD-SLs einerseits mit den jeweilig bestimmten Wasserlöslichkeiten (s. Kap. 5.2.2, Tab. 6) korrelieren, wobei sich datiert, je länger, zahlreicher und verzweigter die Alkylierung jeweiliger β BD-x-SLs ($x = 46-55$), desto schlechter manifestiert sich deren Wasserlöslichkeit, was wiederum gemäß Abb. 82-83 zu einer verbesserten HSA-Absorption führt. Andererseits zeigt sich bspw. anhand aller p-funktionalisierten langkettigen β BD-x-SLs ($x = 46-50$), dass die elektronenschiebende Wirkung (+I-Effekt) der sich am jeweiligen Kettenende aller p-alkylierten β BD-x-SLs ($x = 46-50$) befindlichen Methylgruppe, wobei die elektronenschiebende Wirkung (+I-Effekt) jeweiliger Methyleinheiten ($-\text{CH}_2-$) eher vernachlässigbar ist, die Elektronendichte des β BD-SL-Phenylrückgrates bis zu einer sechsgliedrigen Kettenlänge maßgeblich erhöht, was generell π - π -Wechselwirkungen mit bspw. den in HSA innewohnenden aromatischen AS, wie z.B. Histidin, Phenylalanin, Tyrosin, etc., maßgeblich positiv beeinflusst und somit ebenfalls zu einer verstärkten Proteinbindung beiträgt. Zudem besitzen langkettige gegenüber stark kettenverzweigten hydrophoben β BD-SL-Kernfunktionalisierungen aufgrund einer geringfügigeren dimensional Sperrigkeit eine verbesserte dynamische Orientierung (x-,y- und z-Ebene) im näheren HSA-Umfeld, sodass eine Bindung in hydrophobe Taschen/Bereiche des Proteins basierend auf dem sog. „hydrophoben Effekt“ erleichtert wird. Gegenüber z.B. einer möglichen HSA-Absorption einiger, weniger sperriger p-alkylierter β BD-x-SLs ($x = 46-50$) via π - π -Wechselwirkungen, lässt sich in Anbetracht auf die molekulare Struktur/Dimension sowie der Hydrophobizität der meisten alkylierten β BD-SLs, besonders der des p-adamant-1-ylierten β BD-55-SLs oder o-di-*tert*-butyl-p-methylierten β BD-54-SLs, die durchweg mehr als zufriedenstellende HSA-Absorption aller β BD-x-SLs ($x = 46-55$, s. Abb. 82-83) anhand hydrophober Wechselwirkungen erklären. Treibende Kraft der Proteinbindung sollte demnach primär im „hydrophoben Effekt“ begründet liegen. Hierbei versteht man hinsichtlich eines großen K_A -Wertes, die Verdrängung von Wassermolekülen innerhalb hydrophober Bereiche des Proteins, welche einerseits zu einem Entropiegewinn ($\Delta S > 0$) führt, was andererseits mit einer gleichzeitigen Erhöhung der Bindungs- bzw. Dissoziationsenergie ($\Delta H > 0$) des Liganden (hier: β BD-SL) einhergeht, wodurch letztlich der Protein-Ligand-Komplex (hier: β BD-SL/HSA-Komplex) induziert, d.h. die β BD-SL/HSA-Bindung gefestigt wird. Im direkten Vergleich beider methylierter β BD-x-SLs ($x = 46, 51$) zeigt sich, dass der K_A -Wert des m-dimethylierten β BD-51-SLs gegenüber dem p-methylierten β BD-46-SL um einen Faktor von rund 2.7, d.h. 63.4%, abnimmt. Da Methylgruppen durch deren elektronenschiebende Eigenschaft (+I-Effekt) die Elektronendichte des Phenylrückgrates maßgeblich erhöhen, wodurch sich

π - π -Wechselwirkungen tendenziell forcieren sollten, scheint vielmehr die sterische bzw. positionelle Anordnung der jeweils in m-Position des β BD-51-SL-Phenylrückgrates ansässigen Methylgruppen eine klar bevorzugte T-förmige Stapelung zweier nicht identischer π -Systeme zu unterbinden, sodass die HSA-Absorption von β BD-51-SL (s. Anh. A) gegenüber dem p-methylierten β BD-46-SL (s. Anh. A) aufgrund sterischer sowie positioneller Effekte herabgesetzt wird. Zu einer möglichen exakt übereinanderliegenden Stapelung des β BD-51-SL mit den in HSA intrinsisch vorliegenden aromatischen AS, wie bspw. Phenylalanin, Tyrosin, etc., welche rein ideell durchaus denkbar wäre, bedarf es exakt komplementärer Quadrupolmomente beider koordinierender ungesättigter π -Systeme (z.B. β BD-51-SL und Phenylalanin), was angesichts des ermittelten K_A -Wertes, $(1.27 \pm 0.02) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, von β BD-51-SL nicht der Fall zu sein scheint. Zudem divergieren die jeweilig bestimmten B_{aff} -Werte beider methylierter β BD-x-SL ($x = 46, 51$) um exakt 12.8%, zugunsten des analysierten p-methylierten β BD-46-SLs (s. Abb. 83). In Gegenüberstellung der drei verzweigt mono- und trialkylierten Derivate, das p-isopropylierte β BD-52-SL, das p-tert-butylierte β BD-53-SL und das o-di-*tert*-butyl-p-methylierte β BD-54-SL, zeigt sich, dass das sterisch am anspruchsvollsten kernfunktionalisierte Derivat (β BD-54-SL, s. Anh. A) mit einem K_A -Wert von $(5.42 \pm 0.11) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ die stärkste HSA-Affinität aufweist, welche gegenüber den beiden p-monoalkylierten β BD-x-SLs ($x = 52-53$), d.h. gegenüber β BD-53-SL um einen Faktor von glatt 5.4 und gegenüber β BD-52-SL sogar um einen Faktor von ca. 7, größer ausfällt. Unter Berücksichtigung von Abb. 82 und ausgehend des bestimmten B_{aff} -Wertes, $(84.6 \pm 4.8) \%$, von β BD-54-SL, welcher mit dem ermittelten B_{aff} -Wert des p-hexylierten β BD-49-SLs zusammen-fällt, offenbart sich, dass zum einen gegenüber dem bestimmten B_{aff} -Wert des trialkylierten Derivates (β BD-54-SL) die mittlere Bindungsaffinität des p-isopropylierten β BD-52-SLs um 5.4%, zum anderen die mittlere Bindungsaffinität des p-tert-butylierten β BD-53-SLs um lediglich 2.8%, abnimmt. Zusammenfassend der gemäß beider Abb. 82-83 zur Schau gestellten Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) mono-, di- und trialkylierter β BD-x-SLs ($x = 46-55$) manifestierten sich folgende Proteinbindungstendenzen angesichts chronologisch angegebener Reihenfolge, startend bei der stärksten HSA-Affinität: β BD-55-SL ($R^4 = [\text{C}(\text{CH}_2)_3(\text{CH})_3(\text{CH}_2)_3]_{\text{zykl.}}$) > β BD-54-SL ($R^{2,6} = \text{tBu}, R^4 = \text{CH}_3$) > β BD-49-SL ($R^4 = (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$) \geq β BD-50-SL ($R^4 = (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$) > β BD-53-SL ($R^4 = \text{tBu}$) > β BD-52-SL ($R^4 = \text{iPr}$) > β BD-48-SL ($R^4 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) > β BD-47-SL ($R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$) > β BD-46-SL ($R^4 = \text{CH}_3$) > β BD-51-SL ($R^{3,5} = \text{CH}_3$). Zusätzlich sowie zur schnelleren Überblicksverschaffung konnten in () jeweilige Abkürzungen (s. Kap. 4.5.21, Abb. 56) verwendeter Funktionalisierungsmuster ($R^x = \text{FG}$, $x = \text{Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat}$, $\text{FG} = \text{Art der funktionellen Gruppe}$) aller am β BD-Phenylrückgrat mono-, di- und trikernalkylierter β BD-x-SL ($x = 46-55$) mit dargestellt werden. Mit Ausnahme des in Abb. 84 (s. u.a. Anh. C, Abb. A45) dargestellten Einkomponentenspektrums von β BD-45-SL handelt es sich hinsichtlich der in Anh. C dargestellten β BD-x-SL/HSA-Spektren ($x = 46-48, 51-52$; s. Abb. A46-A48 und Abb. A51-A52) um reine mizellenfreie CW-ESR-Spektren, d.h. 2-Komponentenspektren. Bei den ebenfalls in Anh. C visualisierten Abb. A49-A50 und Abb. A53-A55 jeweilig analysierter β BD-x-SLs ($x = 49-50, 53-55$)

um mizellenbehaftete CW-ESR-Spektren, d.h. sog. 3-Komponentenspektren. Angesichts Abb. A49 setzt die Mizellenaggregation bereits bei einem β BD-49-SL/HSA-Verhältnis von 0.4:1 ein und beläuft sich hierbei auf einen Wert von exakt 2.5%. Diese steigt bis hin zu einem Verhältnis von 2:1 auf glatt 16% an, wobei somit über alle neun aufgenommenen β BD-49-SL/HSA-Spektren ein durchschnittlicher Mizellenzuwachs von insgesamt 13.5% zu verzeichnen ist. Entsprechend Abb. A50 (s. Anh. C) liegt Mizellenkonzentration des p-octylierten β BD-50-SL in Gegenwart von HSA bereits bei dem am niedrigsten gemessenen Verhältnis von 0.4:1 (β BD-50-SL:HSA) bei einem Wert von exakt 4.9%. Dieser steigt bis zu einem β BD-50-SL/HSA-Verhältnis von 2:1 auf 16.5% an, was demzufolge einem Mizellenzuwachs von lediglich 11.6% über alle neun experimentell gemessenen CW-ESR-Spektren gleichkommt. Im Gegensatz zu den mizellenfreien Spektren des p-isopropylierten Derivates (β BD-52-SL, s. Anh. A), setzt die Mizellenbildung des p-tert-butylierten β BD-53-SLs erst ab dem gemessenen Verhältnis von 1.8:1 ein und datiert sich auf einen runden Wert von glatt 2%. Diese erhöht sich hinsichtlich des nächst höher liegenden Verhältnisses von 2:1 (β BD-53-SL:HSA) um weitere 2%, sodass die Mizellenzuwachsrate beider aufgenommenen Konzentrationsverhältnisse glatt 2% beträgt. (s. Anh. C, Abb. A53). Vergleichsweise zu dem p-hexylierten β BD-49-SL, verhält sich die Mizellenaggregation des o-di-tert-butylierten und p-methylierten β BD-54-SL, wobei diese ausgehend des gemessenen Verhältnis von 0.4:1 bis hin zu dem endgültig aufgenommenen Verhältnis von 2:1 (β BD-54-SL:HSA) von buchstäblich 3% auf 15% ansteigt (s. Anh. C, Abb. A54). Entsprechend aller CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen β BD-54-SL/HSA-Spektren fixiert sich der Mizellenzuwachs auf glatte 12%. Hingegen und bezugnehmend auf das p-adamant-1-ylierte Derivat, β BD-55-SL, liegt dessen Mizellenzuwachs unter Berücksichtigung aller neun experimentell gemessener CW-ESR-Spektren bei genau 5.9% und differenziert sich vergleichend der CW-ESR-spektroskopischen Aufnahme aller β BD-54-SL/HSA-Spektren um näherungsweise 6%. Dabei beläuft sich die β BD-55-SL-Mizellenkonzentration betreffs des am niedrigsten CW-ESR-spektroskopischen Konzentrations-verhältnisses von 0.4:1 (β BD-55-SL:HSA) auf lediglich 1.6%, welche sich hinsichtlich des final gemessenen Verhältnisses von 2:1 auf 7.5% erhöht. In Anlehnung an Tab. A1 (s. Anh. D) manifestiert sich, dass alle mittels spektraler Simulation ermittelten isotropen Hyperfeinkopplungs-konstanten aller synthetisierten mono-, di- und trialkylierten β BD-x-SLs (x = 46-55) Werte im Bereich von $A_{\text{iso, f}} = 47.5\text{-}47.6$ MHz bzgl. aller freien spektralen Anteile sowie Werte im Bereich von $A_{\text{iso, b}} = 46.8\text{-}46.9$ MHz bzgl. aller gebundenen spektralen Anteile annehmen. Die Abweichung bzgl. aller ermittelten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile der in dieser Arbeit analysierten β BD-x-SLs (x = 46-55) konkretisiert sich in Analogie zu Kap. 5.4.7 ebenfalls auf einen stabilen Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). Angesichts der in Anh. E gemäß Abb. A109-A118 verbildlichten Scatchard-Plots wird nachweislich bekundet, dass alle analysierten mono-, di-, trialkylierten β BD-x-SLs (x = 46-55) jeweils zweifach von jedem sich in wässrigem Lösungsmittelumfeld befindlichen HSA-Molekül gebunden werden.

5.4.10 Auswertung der Messergebnisse cyclisch N-imidosubstituierter β B-D-SLs

Bezüglich dieses Unterkapitels erfolgte mit dem Bestreben einer mittel der CW-ESR-Spektroskopie absolvierten HSA-Affinitätskontrolle aller in Kap. 4.5.23 ff. erläuterten Synthesestrategien cyclischer N-imidosubstituierter β B-D-SLs (s. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure-[(2R,2S)-1-(4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β B-D-56-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-dichlor-4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β B-D-57-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β B-D-58-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-dichlor-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β B-D-59-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β B-D-60-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-dichlor-4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**β B-D-61-SL**), die Gegenüberstellung aller resultierenden Messresultate (K_A , ΔK_A) in komprimiert graphischer Präsentationsweise, d.h. anhand eigens erstellter Histogramme (s. Abb. 85 ff.).

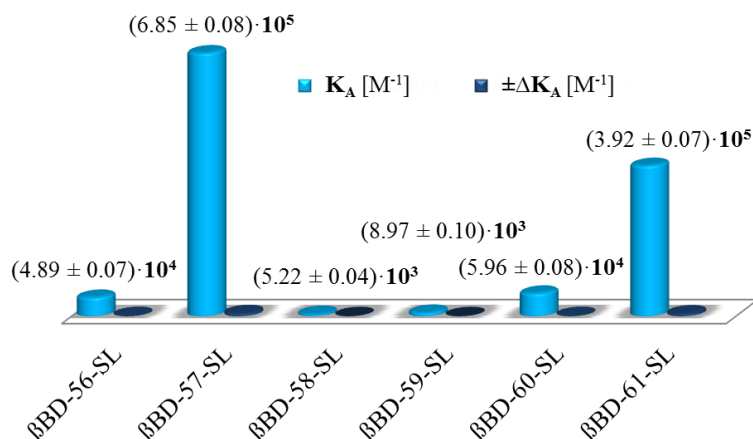


Abb. 85. Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im β B-D-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen cyclischen N-imidosubstituierten β B-D-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu M$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A119-A124) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen β B-D-SL/HSA-Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A56-A61).

Anhand Abb. 85 wird unverkennbar deutlich, dass die ermittelten K_A -Werte beider am β B-D-Phenylrückrat o-dichlorierter und jeweils p-dioxoazaspiroalkylierter β B-D-x-SLs ($x = 57, 61$, s. Anh. A), welche sich beide im mittleren (β B-D-61-SL) bis annähernd oberen (β B-D-57-SL) Bereich der Molaritätsskala von $10^5 M^{-1}$ befinden, gegenüber den beiden ausschließlich p-dioxoazaspiroalkylierten

Derivaten, β BD-56-SL und β BD-60-SL (s. Anh. A), welche sich beide im näherungsweise mittleren Molaritätsbereich von 10^4 M^{-1} bewegen, sich im Mittel beider β BD-x-SLs ($x = 56, 60$) um einen Faktor von ca. 10 unterscheiden und somit ebenfalls gegenüber den beiden entsprechend p-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-ylierten β BD-x-SLs ($x = 58-59$), wobei sich deren bestimmten Assoziationskonstanten vergleichsweise nur im mittleren (β BD-58-SL) bzw. oberen (β BD-59-SL) Bereich von 10^3 M^{-1} aufhalten (s. Abb. 85), mit mehr oder weniger großem Abstand am besten von HSA hinsichtlich aller synthetisierten cyclischen p-N-imidosubstituierten β BD-x-SLs ($x = 56-61$) absorbiert werden.

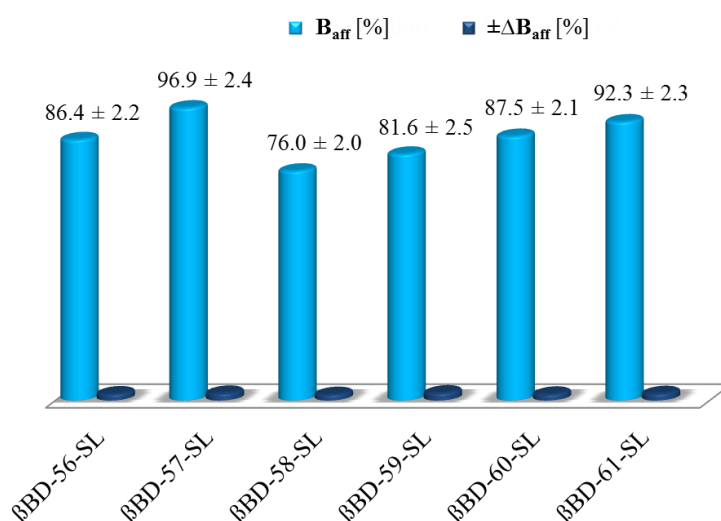


Abb. 86. Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A56-A61) im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten cyclischen N-imidosubstituierten β BD-SLs (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu\text{M}$.

Genauer formuliert, divergieren die K_A -Werte beider p-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-ylierten β BD-x-SLs ($x = 60-61$) um einen Faktor von rund 6.6, d.h. 84.8%, die K_A -Werte beider p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten β BD-x-SLs ($x = 56-57$) um einen Faktor von ca. 14, d.h. 92.9%, sowie die K_A -Werte beider p-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-ylierten β BD-x-SLs ($x = 58-59$) um einen Faktor von lediglich 1.7, d.h. 41.8%. Vergleichend des p-azaspirodecylierten β BD-56-SL mit dem p-azaspirodecylierten Derivates, β BD-60-SL, kann anhand des leicht erhöhten hydrophoben Charakters des um eine Methyleneinheit ($-\text{CH}_2-$) cyclisch erweiterten Spiroderivates (β BD-60-SL) leicht nachvollzogen werden, dass dessen K_A -Wert gegenüberstellend zu dem von β BD-56-SL um 18%, d.h. um einen Faktor von rund 1.2, größer ausfällt, wobei beide mittleren Bindungsaffinitäten (s. Abb. 86) sich lediglich um exakt 1.1% voneinander unterscheiden. Hingegen wird beim direkten Vergleich beider p-gleichfunktionalisierter sowie o-dichlorierter β BD-x-SLs ($x = 57, 61$) deutlich, dass das u.a. p-azaspirodecylierte Derivat, β BD-57-SL (s. Anh. A), trotz leicht geringfügiger Hydrophobizität, gegenüber dem 2,6-dichlorierten-4-azaspiro-undecylierten β BD-61-SL einen um einen Faktor von 1.75, d.h. 42.8%, größeren K_A -Wert besitzt. Resultierend lässt sich rückfolgendernd

festmachen, dass neben elektronischen Strukturparametern (z.B. Dipol-/Quadrupolmomente, etc.) die geometrische Beschaffenheit/ Flexibilität synthetisierter β BD-SLs in wässrigem Lösungsmittelumfeld, welche basierend der beiden extrahierten Bindungsparameter (K_A , B_{aff} , s. Abb. 85-86) bzgl. β BD-57-SL gegenüber β BD-61-SL leicht begünstigt zu sein scheint, ebenfalls maßgeblichen Einfluss auf deren koordinative Einbettung in jeweilige HSA-Bindungstaschen ausübt. Bezugnehmend auf Abb. 86 fällt auf, dass alle bestimmten mittleren Bindungsaffinitäten überdurchschnittlich hohe Werte annehmen. Spitzenreiter ist, neben dem o-dichlorierten-p-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-ylierten β BD-61-SL mit einem B_{aff} -Wert von $(92.3 \pm 2.3) \%$, das o-dichlorierte-p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierte β BD-57-SL (s. Anh. A) mit einem sensationellen B_{aff} -Wert von $(96.9 \pm 2.4) \%$. Dabei weichen die B_{aff} -Werte beider p-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-ylierter Derivate, β BD-60-SL und β BD-61-SL, um lediglich 4.8%, die B_{aff} -Werte beider p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten Derivate, β BD-56-SL und β BD-57-SL, um exakt 10.5% voneinander ab. Gegenüberstellend des am niedrigsten ausfallenden B_{aff} -Wertes, $(76.0 \pm 2.0) \%$, von β BD-58-SL mit dem in Höhe von $(81.6 \pm 2.5) \%$ ermittelten B_{aff} -Wert des o-dichlorierten-p-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-ylierten β BD-59-SLs manifestiert sich, dass sich beide Werte lediglich um 5.6% differieren. Die Abweichung des am vortrefflichsten durch HSA gebundenen β BD-57-SL zum p-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-ylierten β BD-58-SL beträgt rund 21%, wobei β BD-57-SL gegenüber dem ebenfalls o-dichlorierten und p-N-isoindolylierten Derivat, β BD-59-SL, um exakt 15.3% divergiert. Hinsichtlich des molekularen Designs aller cyclischer N-imidosubstituierter β BD-x-SLs ($x = 56-61$) tragen neben der möglichen Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, welche durch die im jeweiligen Spiro- bzw. Isoindolderivat ansässigen Protonenakzeptoratome (hier: O-Atome jeweiliger cyclischer Imide oder N-Atom des Imids selbst) in Gegenwart von den in HSA befindlichen protonenreichen AS, wie z.B. Lysin, fokussiert und induziert werden, hydrophobe Wechselwirkungen sowie in Anbetracht der halogenierten β BD-x-SLs ($x = 57, 59, 61$) elektrostatische β BD-SL/HSA-Wechselwirkungen im Wesentlichen zur Proteinbindung bei. Angesichts beider p-isoindolierten β BD-x-SL ($x = 58-59$) sollten zunehmend π - π -Wechselwirkungen aufgrund einer verbesserten Zugänglichkeit des sich im, und am β BD-SL-Phenylrückgrat, p-N-geknüpften 1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindols befindlichen Phenylrings in Gegenwart der intrinsisch in HSA vorliegenden aromatischen AS, wie z.B. Phenylalanin, Histidin, etc., eine tragende Rolle spielen. Betrachtend der molekularen Struktur (s. Anh. A) aller p-azaspiroalkylierten β BD-x-SLs ($x = 56-57, 60-61$) und angesichts einer eher verschlechterten Zugänglichkeit der mehr ($x = 57, 61$) oder weniger ($x = 56, 60$) stark funktionalisierten β BD-x-SL-Phenylrückgrate, sind π - π -Wechselwirkungen zwar durchaus denkbar, aber sollten, gerade im Hinblick auf die o-dichlorierten Derivate, β BD-57-SL und β BD-61-SL, nicht allzu ausgeprägt (β BD-56-SL, β BD-60-SL) bis teils garnicht (β BD-57-SL, β BD-61-SL) zur HSA-Absorption beisteuern. Finalisierend bzw. durch Gegenüberstellung aller anhand Abb. 85-86 veranschaulichten Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) cyclischer p-N-kernimidosubstituierter β BD-x-SLs ($x = 56-61$) ließen sich folgende HSA-Bindungstendenzen in fortfolgender

chronologischer Reihenfolge, anfangend bei der stärksten Proteinaffinität, ableiten: β BD-57-SL ($R^{2,6} = \text{Cl}$, $R^4 = [\text{N}(\text{CO})_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2)_4]_{\text{zykl.}}$) > β BD-61-SL ($R^{2,6} = \text{Cl}$, $R^4 = [\text{N}(\text{CO})_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2)_5]_{\text{zykl.}}$) > β BD-60-SL ($R^4 = [\text{N}(\text{CO})_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2)_5]_{\text{zykl.}}$) > β BD-56-SL ($R^4 = [\text{N}(\text{CO})_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2)_4]_{\text{zykl.}}$) > β BD-59-SL ($R^{2,6} = \text{Cl}$, $R^4 = [\text{N}(\text{CO})_2\text{Ph}]_{\text{zykl.}}$) > β BD-58-SL ($R^4 = [\text{N}(\text{CO})_2\text{Ph}]_{\text{zykl.}}$). Der Vollständigkeit halber sind zwecks eines verbesserten Übersicht in () jeweilige Abkürzungen (s. Kap. 4.5.23, Abb. 58) verwendeter Funktionalisierungsmuster ($R^x = \text{FG}$, $x = \text{Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat}$, $\text{FG} = \text{Art der funktionellen Gruppe}$) aller am β BD-Phenylrückgrat cyclisch p-N-imidofunktionalisierter β BD- x -SL ($x = 56-61$) mit angegeben worden. Überblickend aller in Anh. C gemäß Abb. A58-A59 dargestellten CW-ESR-Spektren handelt es sich bei den gemessenen β BD- x -SL/HSA-Spektren ($x = 58-59$) um sog. 2-Komponentenspektren, d.h. rein mizellenfreie CW-ESR-Spektren, bei den Abb. A56-A57 und Abb. A60-A61 (s. Anh. C) jeweilig untersuchter β BD- x -SLs ($x = 56-57, 60-61$) um mizellenbehaftete CW-ESR-Spektren, d.h. sog. 3-Komponentenspektren. Hinsichtlich Abb. A56 fixiert sich die Mizellenkonzentration bereits bei einem gemessenen β BD-56-SL/HSA-Verhältnis von 0.4:1 auf einen Wert von rund 1.9%, welche bis hin des final aufgenommenen Konzentrationsverhältnisses von 2:1 auf einen Wert von glatt 2.2% ansteigt. Somit datiert sich der durchschnittliche Mizellenzuwachs über alle neun experimentell gemessenen Konzentrationsverhältnisse auf lediglich 0.3%. Gegenläufig zu dem p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten β BD-56-SL (s. Anh. A) verhält sich das Mizellenaggregationsverhalten des o-dichlor- und p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten β BD-57-SLs, wobei die Mizellenbildung erst ab einem Verhältnis von 0.4:1 einsetzt und dabei einen Wert von rund 1.2% annimmt. Diese erhöht sich bis zu dem aufgenommenen Verhältnis von 2:1 auf einen Wert von glatt 8.9%, was gemäß aller neun CW-ESR-spektroskopisch bestimmter β BD-57-SL/HSA-Spektren einem durchschnittlichen Mizellenzuwachs von exakt 7.7% entspricht. Im Vergleich des Spiroderivates, β BD-56-SL, mit dem p-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-ylierten β BD-60-SL manifestiert sich, dass die Mizellenakkumulation von β BD-60-SL in Gegenwart von HSA ab einem Konzentrationsverhältnis von 0.4:1 mit 2.4% um lediglich 0.5% gegenüber β BD-56-SL erhöht ist. Diese steigt bis zu dem zuletzt gemessenen Verhältnis von 2:1 (β BD-60-SL:HSA) auf glatte 7.4% an, wobei sich somit ein Mizellenzuwachs von rund 5% ergibt. Hingegen ist hinsichtlich des entsprechend o-dichlorierten Spiroderivates, β BD-61-SL (s. Anh. A), ein durchschnittlicher Mizellenzuwachs von annähernd 11.1% zu verzeichnen, wobei die Mizellenaggregation bereits ab einem aufgenommenen Verhältnis von 0.4:1 (β BD-61-SL:HSA) mit 1.6% einsetzt und bis zu dem gemessenen Konzentrationsverhältnis von 2:1 auf buchstäblich 12.65% ansteigt (s. Anh. C, Abb. A61). Angesichts von Tab. A1 (s. Anh. D) bestätigt sich, dass alle mittels spektraler Simulation ermittelten isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten aller synthetisierten cyclischer N-imidosubstituierter β BD- x -SLs ($x = 56-61$) Werte im Bereich von $A_{\text{iso, f}} = 47.6-47.7$ MHz bzgl. aller freien spektralen Anteile sowie Werte im Bereich von $A_{\text{iso, b}} = 47.0-47.1$ MHz bzgl. aller gebundenen spektralen Anteile annehmen. Die Differenz bzgl. aller ermittelten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile der in dieser Arbeit untersuchten β BD- x -SLs ($x = 56-61$) beläuft sich dabei auf

einen konstanten Wert von 0.6 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). Bezugnehmend der in Anh. E gemäß Abb. A119-A124 veranschaulichten Scatchard-Plots wird nachweislich offengelegt, dass alle analysierten cyclischen N-imidosubstituierten β BD-x-SLs ($x = 56-61$) jeweils zwei Bindungsstellen bzgl. jedem sich in Lösung befindlichen HSA-Moleküls belegen.

5.4.11 Auswertung der Messergebnisse TEMPO-modifizierter Esmolol-Derivate

Mit Hauptaugenmerk auf eine zielgerichtete, CW-ESR-spektroskopische Referenzierung der HSA-Absorption aller in Kap. 4.5.3 ff. synthetisch erläuteter TEMPO-modifizierter Esmolol-Derivate (s. Anh. A), wie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-62-SL**), 3-(4-(2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl)propansäure(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl)ester (**β BD-63-SL**), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-64-SL**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-65-SL**), wurden im Rahmen dieses Unterkapitels alle entsprechend ausgewerteten Messergebnisse (K_A , B_{aff}) zwecks einer vereinfachter Darstellungsweise jeweils in Histogrammform gegenübergestellt (s. Abb. 87 ff.).

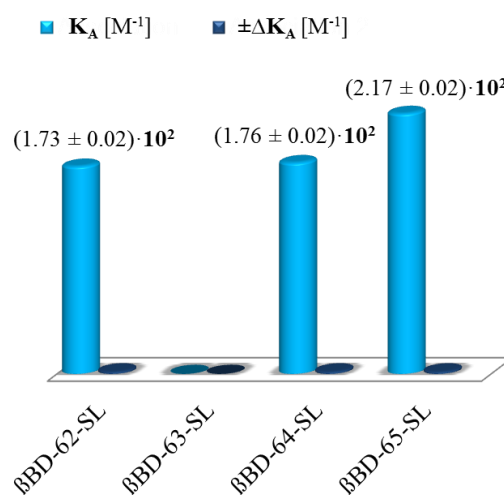


Abb. 87. Gegenüberstellung jeweiliger mittels der Scatchard-Analyse (s. u.a. Kap. 5.1.2 ff.) ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A) aller synthetisierten und im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen TEMPO-modifizierten Esmolol-Derivate (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu M$. Die Analyse der zur Erstellung der Scatchard-Plots (s. Anh. E, Abb. A125-A127) benötigten gebundenen und freien spektralen Anteile erfolgte anhand geeigneter spektraler Simulationen aller, in jeweils neun verschiedenen β BD-SL/HSA-Verhältnissen von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2), aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A62, A64-A65). Angesichts β BD-63-SL konnte kein K_A -Wert bestimmt werden, da alle aufgenommenen CW-ESR-Spektren, wie das in Abb. 89 im Verhältnis von $1:1$ (β BD-63-SL:HSA) exemplarisch gezeigte, ausschließlich freie spektrale Anteile aufwiesen, d.h. gebundene Anteile nicht existent waren.

Gemäß des in Abb. 89 im β BD-63-SL/HSA-Verhältnis von 1:1 verbildlichten CW-ESR-Spektrums sowie des anhand spektraler Simulation extrahierten freien Anteils von rund 100% wird deutlich, dass das am Propansäurekettenende TEMPO-veresterte β BD-63-SL (s. Anh. A), welches in dieser Arbeit neben dem synthetisierten, spinmarkierten Modellmolekül (β BD-62-SL, s. Anh. A) des kommerziell vielfältig eingesetzten Betablockers, Esmolol (β BD-62, s. Anh. A), ebenso zu CW-ESR-spektroskopischen Referenzierungszwecken der β BD-SL-Aufnahme durch HSA genutzt wurde, nicht von HSA absorbiert wird und demzufolge eine Proteinbindung von 0.00% aufzeigt. Dies kann anhand des zusätzlich in Abb. 89 vergrößert dargestellten spektralen Ausschnittes nachvollzogen werden. Beiläufig, anhand der absolvierten Simulation des β BD-63-SL/HSA-Spektrums im Konzentrationsverhältnis von 1:1, ließen sich hinblickend auf Abb. 89 folgende Hyperfeintensorwerte bzgl. aller freien spektralen Anteile ermitteln zu $A_{xx, f} = A_{yy, f} = 17.3$ MHz und $A_{zz, f} = 107.5$ MHz, welche im Mittel einer isotrope Hyperfeinkopplungskonstante von $A_{iso, f} = 47.4$ MHz gleichkommen. Überblickend aller strukturparametrischen Eigenschaften (s. Anh. A) aller synthetisierten TEMPO-modifizierten β BD-x-SLs ($x = 62-65$) und hinsichtlich Abb. 87 manifestiert sich, dass sich alle K_A -Werte TEMPO-funktionalisierten Esmolol-Derivate im unteren Molaritätsbereich von lediglich 10^2 M⁻¹ bewegen. Dabei vergegenwärtigt sich, dass das um eine Methyleneinheit kettenverkürzte Derivat, β BD-64-SL, gegenüber dem ebenfalls an der OH-Gruppe der Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette TEMPO-veresterte Esmolol-Derivat, β BD-62-SL, einbezüglich beider durchgeführten Fehleranalysen gleich große K_A -Werte aufweisen, wobei vergleichsweise zu β BD-62-SL der B_{aff} -Wert von β BD-64-SL mit lediglich 0.3% leicht erhöht ist (s. Abb. 88).

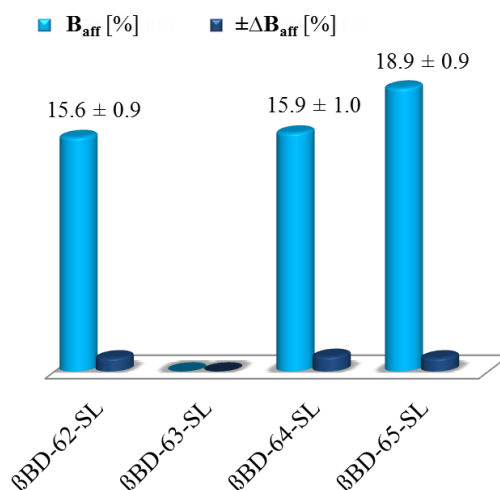


Abb. 88. Gegenüberstellung jeweiliger anhand spektraler Simulationen bestimmter und über alle neun aufgenommenen CW-ESR-Spektren (s. Anh. C, Abb. A62, A64-A65) im β BD-SL/HSA-Verhältnis von $x:1$ ($x = 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8$ und 2) gemittelter Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inklusive durchgeführter Fehleranalysen (ΔB_{aff}) aller synthetisierten TEMPO-modifizierten Esmolol-Derivate (s. Anh. A) in Gegenwart einer fixen HSA-Konzentration von $600 \mu\text{M}$. Aus gleichnamigem Grund, wie in Abb. 87 bereits geschildert, konnte bzgl. β BD-63-SL kein B_{aff} -Wert bestimmt werden bzw. würde sich auf 0.00% datieren.

Hinsichtlich auf das gegenüber β BD-62-SL um zwei Methylenheiten ($-\text{CH}_2-$) kettenverkürzte β BD- x -SL ($x = 65$) zeigt sich, dass der bestimmte K_A -Wert von β BD-65-SL gegenüber β BD-62-SL und β BD-64-SL im Durchschnitt um einen Faktor von ca. 1,2, d.h. rund 20%, größer ausfällt. Dabei divergiert der ermittelte B_{aff} -Wert, $(18.9 \pm 0.9) \%$, von β BD-65-SL um exakt 3,3% von dem von β BD-62-SL zu $(15.6 \pm 0.9) \%$ bestimmten B_{aff} -Wert (s. Abb. 88). Die dennoch durchweg auffällig schwache HSA-Absorption (s. Abb. 87-88) des p-3-methoxy-3-oxopropylierten β BD-62-SLs mit $K_A = (1.73 \pm 0.02) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$, des p-2-methoxy-2-oxoethylierten β BD-64-SL mit $K_A = (1.76 \pm 0.02) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ sowie des p-methoxycarbonylierten β BD-65-SLs mit $K_A = (2.17 \pm 0.02) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ lässt sich folglich durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen der endständig kettenfunktionalisierter Methylester-basierten Protonenakzeptoratome (O-Atome) in Wechselwirkung mit den in HSA innewohnenden protonenreichen AS erklären. Hiernach lässt sich festhalten, dass die wenn auch nur leicht verbesserte Proteinaffinität von β BD-65-SL aufgrund der direkt am β BD-SL-Phenylrückgrat ebenfalls in p-Position sitzenden Methoxycarbonyl-Gruppe (s. Anh. A) und deren vergleichsweise zu den beiden anderen TEMPO-modifizierten β BD- x -SL ($x = 62, 64$) fehlenden Kettendynamik, d.h. positioneller Starrheit, in wässrigem Lösungsumfeld die koordinative Proteinbindung via Wasserstoffbrückenbindungen beider in der Methoxycarbonyl-Gruppe ansässigen O-Atome (Protonenakzeptoren aufgrund „freier Elektronenpaare“ beider Heteroatome) zu den in HSA vorrätigen AS begünstigter ist.

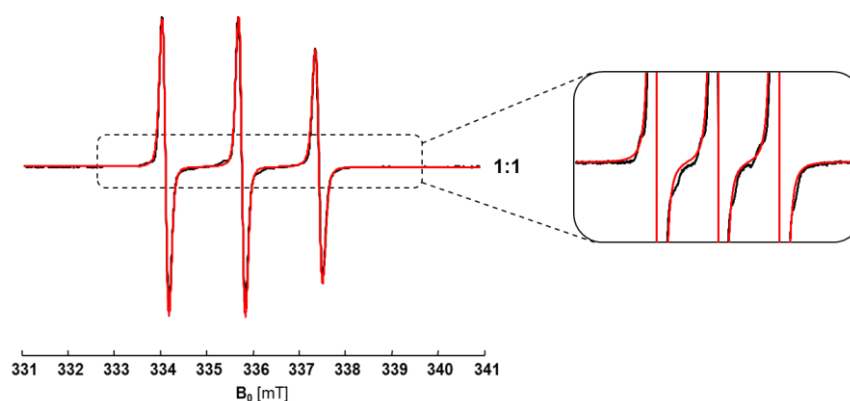


Abb. 89. Gemessenes (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von β BD-63-SL bei einem Verhältnis von β BD-63-SL zu HSA (1:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

Bei β BD-63-SL ist diese Art der Wechselwirkung, basierend einer referenzierten Proteinbindung von 0,00%, nicht möglich, da anstatt einer Methylierung der endständigen Carbonsäure, was ein strukturelles Charakteristikum des Betablockers Esmolol (β BD-62, s. Anh. A) darstellt, eine Veresterung mittels 4-Hydroxy-TEMPO stattfand (s. Kap. 4.5.3, Abb. 38, Strategie C), wobei diese Art der TEMPO-Modifikation aufgrund dessen sterischer und dynamischer Gewandtheit die koordinative Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen der TEMPO-Ester-basierten Protonenakzeptoren (O-Atome) zu den in den jeweiligen HSA-Bindungstaschen vorkommenden und koordinativ geeigneten AS unterbindet. Ebenfalls lässt sich anhand der getätigten Proteinbindungsstudie von β BD-63-SL, d.h. im Hinblick auf das in Abb. 89 veranschaulichte CW-ESR-Spektrum, klar

belegen, dass bzgl. aller synthetisierten TEMPO-funktionalisierten Esmolol-Derivate π - π -Wechselwirkungen aufgrund der mehr oder weniger langkettigen p-methoxyoxokernalkylierten β BD-x-SLs keinen ($x = 62, 64$) bzw. keinen maßgeblichen ($x = 65$) Einfluss auf die HSA-Absorption besitzen, sondern, wie bereits zuvor erwähnt, die schmälernde Proteinbindung primär auf der Ausbildung von β BD-SL/HSA-Wasserstoff-brückenbindungen, ausgehend der jeweils zwei, an den beiden Methylester-basierten O-Protonenakzeptoratomen (s. Anh. A) anhaftenden freien Elektronenpaare zu den jeweilig in HSA festverankernden Protonen etwaiger protonenreicher AS, beruht. Gegenüberstellend aller anhand Abb. 87-88 hervorgehobenen Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) TEMPO-modifizierter β BD-x-SLs ($x = 62, 64-65$) ergaben sich folgende HSA-Bindungstendenzen in fortfolgender chronologischer Reihenfolge, beginnend bei der stärksten Proteinaffinität: β BD-65-SL ($R^4 = \text{COOCH}_3$) > β BD-64-SL ($R^4 = (\text{CH}_2)\text{COOCH}_3$) \geq β BD-62-SL ($R^4 = (\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$). Ergänzend wurden in () jeweilige Abkürzungen (s. Kap. 4.5.3, Abb. 37) verwendeter Funktionalisierungsmuster ($R^x = \text{FG}$, $x = \text{Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat}$, $\text{FG} = \text{Art der funktionellen Gruppe}$) aller am β BD-Phenylrückgrat methoxyoxofunktionalisierten β BD-x-SLs ($x = 62, 64-65$) gemäß oben angegebener Reihenfolge mit aufgeführt. Angesichts des in Abb. 89 dargestellten (Einkomponenten-)CW-ESR-Spektrums von β BD-63-SL in Gegenwart von HSA sowie aller in Anh. C, Abb. A62, A64-A65 visualisierten CW-ESR-Spektren handelt es sich bei allen aufgenommenen β BD-x-SL/HSA-Spektren ($x = 62, 64, 65$) um rein mizellenfreie Spektren, d.h. sog. 2-Komponentenspektren. Im Hinblick auf Tab. A1 (s. Anh. D) wird ersichtlich, dass alle mittels spektraler Simulation bestimmten isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten aller synthetisierten TEMPO-funktionalisierten Esmolol-Derivate $A_{\text{iso}, f}$ -Werte von 47.5 MHz bzgl. aller freien spektralen Anteile sowie $A_{\text{iso}, b}$ -Werte von 46.8 MHz bzgl. aller gebundenen spektralen Anteile annehmen. Die Abweichung bzgl. aller ermittelten A_{iso} -Werte freier und gebundener Anteile der in dieser Arbeit analysierten β BD-x-SLs ($x = 62-65$) manifestiert sich, wie in den vorherigen Unterkapiteln, Kap. 5.4.1 bis Kap. 5.4.9, zuvor, auf einen kontinuierlichen Wert von 0.7 MHz (s. Anh. D, Tab. A1). Unter Berücksichtigung der in Anh. E, Abb. A125-A127 zur Schau gestellten Scatchard-Plots wird offenkundig dargelegt, dass alle untersuchten TEMPO-modifizierten β BD-x-SLs ($x = 62, 64-65$) jeweils zwei Bindungsstellen innerhalb eines HSA-Moleküls einnehmen.

5.5 Abschließende Diskussion der Messergebnisse aller durchgeführten β BD-SL/HSA-Bindungsstudien

In diesem Kapitel wurden resümierend und wenn es sich als sinnvoll erwies u.a. alle in Histogrammform gemäß Kap. 5.4.1 bis 5.4.11 dargestellten Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) sowie hinsichtlich Kap. 5.2.2 ff. visualisierten Wasserlöslichkeiten (WLKs) jeweiliger am β BD-x-SL-Phenylrückgrat ($x = 1-65$, s. Anh. A) verschieden oder gleichartig funktionalisierter β BD-SLs in tabellarischer Form (s. Tab. 8-13), gestaffelt je nach Art verwendeter Funktionalisierungsmuster ($R^x = \text{FG}$, $x = \text{Position der Funktionalisierung am Phenylrückgrat}$, $\text{FG} = \text{Art der funktionellen Gruppe}$), ge-

Tab. 8. Zusammenfassung wichtiger Bindungsparameter und Wasserlöslichkeiten aller am Phenylrückgrat propan-2-oliso-propylamin-funktionalisierter, p-substituierter β BD-SLs. Angegeben wurden jeweilige Assoziationskonstanten (K_A), mittleren Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inkl. durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A , ΔB_{aff}), die maximale Anzahl an β BD-SL-Bindungsstellen (n) pro Protein und β BD-SL-Wasserlöslichkeiten ($WLKs$), welche ausgehend jeweilig bei pH 7 bestimmter Massenkonzentrationen in % umgerechnet werden konnten. **FG** bezeichnet die Art der p-Funktionalisierung.

β BD-SLs	$K_A \pm \Delta K_A / M^{-1}$	$(\pm \Delta) B_{aff} / \%$	n	$WLK / \%$	FG
BBD-1-SL	$(3.09 \pm 0.06) \cdot 10^3$	59.9 ± 2.4	2.02	18.7	4-CF ₃
BBD-2-SL	$(5.91 \pm 0.07) \cdot 10^3$	76.8 ± 2.3	1.98	5.1	4-OCF ₃
BBD-3-SL	$(5.73 \pm 0.08) \cdot 10^3$	74.3 ± 2.5	1.97	5.6	4-SCF ₃
BBD-4-SL	$(8.01 \pm 0.12) \cdot 10^2$	41.5 ± 1.8	1.97	64.3	4-F
BBD-10-SL	$(8.91 \pm 0.03) \cdot 10^3$	81.3 ± 2.4	2.01	7.6	4-I
BBD-17-SL	$(3.53 \pm 0.08) \cdot 10^3$	68.6 ± 1.9	1.98	11.2	4-Cl
BBD-23-SL	$(4.67 \pm 0.10) \cdot 10^3$	71.8 ± 1.9	1.99	8.2	4-Br
BBD-29-SL	$(1.09 \pm 0.02) \cdot 10^3$	43.9 ± 1.6	1.97	55.1	4-OCH ₃
BBD-30-SL	$(2.72 \pm 0.04) \cdot 10^3$	66.4 ± 2.0	2.02	22.4	4-SCH ₃
BBD-34-SL	$(3.28 \pm 0.05) \cdot 10^3$	56.0 ± 3.2	1.98	16.2	4-O(CH ₂) ₇ CH ₃
BBD-36-SL	$(1.53 \pm 0.04) \cdot 10^4$	88.1 ± 2.1	1.99	1.9	4-SO ₂ Ph-4'-O(CH ₂) ₇ CH ₃
BBD-37-SL	$(6.79 \pm 0.11) \cdot 10^3$	78.6 ± 1.9	1.97	3.9	4-SPh-4'-O(CH ₂) ₇ CH ₃
BBD-38-SL	$(5.31 \pm 0.09) \cdot 10^4$	85.9 ± 5.0	2.01	0.1	4-CHS ₂ [(CH ₂) ₁₁ CH ₃] ₂
BBD-39-SL	$(3.07 \pm 0.04) \cdot 10^2$	23.7 ± 1.0	1.97	83.5	4-COCH ₃
BBD-40-SL	$(3.36 \pm 0.05) \cdot 10^3$	65.4 ± 1.5	2.01	14.9	4-COPh
BBD-41-SL	$(9.81 \pm 0.12) \cdot 10^3$	82.4 ± 2.5	1.97	2.1	4-CO-4'-ClPh
BBD-42-SL	$(3.06 \pm 0.05) \cdot 10^2$	24.2 ± 0.9	2.02	79.7	4-CN
BBD-43-SL	$(2.91 \pm 0.04) \cdot 10^2$	23.1 ± 0.8	1.99	84.9	4-NO ₂
BBD-44-SL	$(7.81 \pm 0.07) \cdot 10^3$	80.8 ± 2.4	1.99	2.9	4-(3-[(CH ₂) ₄ S] _{zykl.})
BBD-46-SL	$(3.47 \pm 0.03) \cdot 10^3$	64.6 ± 2.0	2.02	12.8	4-CH ₃
BBD-47-SL	$(5.08 \pm 0.05) \cdot 10^3$	74.2 ± 2.4	1.98	7.7	4-CH ₂ CH ₃
BBD-48-SL	$(5.99 \pm 0.06) \cdot 10^3$	77.8 ± 2.2	2.02	4.9	4-(CH ₂) ₂ CH ₃
BBD-49-SL	$(2.77 \pm 0.05) \cdot 10^4$	84.6 ± 3.7	2.01	1.1	4-(CH ₂) ₅ CH ₃
BBD-50-SL	$(2.73 \pm 0.03) \cdot 10^4$	83.2 ± 3.5	1.99	0.9	4-(CH ₂) ₇ CH ₃
BBD-52-SL	$(7.73 \pm 0.09) \cdot 10^3$	79.2 ± 3.0	1.99	3.0	4- ⁱ Pr
BBD-53-SL	$(1.01 \pm 0.10) \cdot 10^4$	81.8 ± 3.3	1.98	1.9	4- ^t Bu
BBD-55-SL	$(6.04 \pm 0.14) \cdot 10^4$	89.5 ± 4.4	2.01	0.0	4-[C(CH ₂) ₃ (CH) ₃ (CH ₂) ₃] _{zykl.}
BBD-56-SL	$(4.89 \pm 0.07) \cdot 10^4$	86.4 ± 2.2	2.02	0.9	4-[N(CO) ₂ (CH ₂) ₂ C(CH ₂) ₄] _{zykl.}
BBD-58-SL	$(5.22 \pm 0.04) \cdot 10^3$	76.0 ± 2.0	1.97	2.5	4-[N(CO) ₂ Ph] _{zykl.}
BBD-60-SL	$(5.96 \pm 0.08) \cdot 10^4$	87.5 ± 2.1	1.97	0.7	4-[N(CO) ₂ (CH ₂) ₂ C(CH ₂) ₅] _{zykl.}
BBD-62-SL	$(1.73 \pm 0.02) \cdot 10^2$	15.6 ± 0.9	2.01	93.2	4-(CH ₂) ₂ COOCH ₃
BBD-64-SL	$(1.76 \pm 0.02) \cdot 10^2$	15.9 ± 1.0	2.02	90.3	4-(CH ₂)COOCH ₃
BBD-65-SL	$(2.17 \pm 0.02) \cdot 10^2$	18.9 ± 0.9	2.01	86.4	4-COOCH ₃

listet und untereinander verglichen. Der Vollständigkeit halber sind ergänzend in Tab. 8-13 alle mittels der Scatchard-Methode exakt extrahierten β BD-SL-Bindungsstellen (n) pro Protein mit angegeben worden, wobei anhand fortfolgender Tabellen nochmals verdeutlicht wird, dass alle auf zwei Nachkommastellen genau bestimmten β BD-x-SL-Bindungsstellen ($x = 1-34, 36-44, 46-62, 64-65$) jeweils gerundet einem Wert von 2 entsprachen. Anhand des in Anh. A ebenfalls veranschaulichten nicht proteingebundenen, lediglich am β BD-SL-Phenylrückgrat propan-2-olisopro-pylamin-funktionalisierten, p-,o-di- und m-diprotonierten β BD-45-SLs, welches, wie alle anderen nicht HSA-gebundenen Derivate, β BD-35-SL und β BD-63-SL, tabellarisch vernachlässigt werden konnte, zeigt sich (s. Tab. 8 ff.), dass bereits die Substitution eines einzelnen, sich am β BD-SL-Phenylrückgrat in o-, m- oder allen voran p-Position befindlichen Protons des spinmarkierten β BD-45-Referenzmoleküls mittels einer der jeweilig gewählten und in Tab. 8-10 dargelegten funktionellen Gruppen (FGs), wie z.B. 4-I, 4-(CH₂)₅CH₃, 4-CHS₂[(CH₂)₁₁CH₃]₂ etc., d.h. zielgerichtet überwiegend p-substituierter β BD-SLs (s. Tab. 8) überblickend aller mono-substituierten β BD-x-SLs ($x = 1-6, 10-12, 17-19, 23-25, 29-30, 34, 36-44, 46-50, 52-53, 55-56, 58, 60, 62$ und $64-65$, s. Tab. 8-10), zu einem drastischen Anstieg der HSA-Absorption synthetisierter β BD-SLs führt. Dies belegt zum einen den Grundsatz „weniger ist mehr“, zum anderen limitieren sich beeindruckender Weise, wie anhand der großflächigen Variation funktioneller Gruppen p-funktionalisierter β BD-SLs nachvollzogen werden kann (s. Tab. 8), die jeweils bestimmten K_A -Werte der am besten von HSA gebundenen Derivate, wie z.B. des p-adamant-1-ylierten β BD-55-SL und p-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-ylierten β BD-60-SL, bis hin zu Affinitätswerten im annähernd oberen Bereich der Molaritätsskala von 10^4 M^{-1} . Somit und im Hinblick auf das am vortrefflichsten gegenüber allen anderen p-substituierten Derivaten von HSA absorbierte β BD-55-SL mit einer ermittelten Assoziationskonstanten in Höhe von $(6.04 \pm 0.14) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ sowie das ausschließlich p-iodierte β BD-10-SL mit einem K_A -Wert von $(8.91 \pm 0.03) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ lässt sich festhalten, dass bevorzugt hydrophobe, dicht gefolgt von elektrostatischen/Dipol-Dipol- β BD-SL/HSA-Wechselwirkungen angesichts aller möglich weiter denkbaren Wechselwirkungen, wie z.B. π - π -Wechselwirkungen, koordinative Protonenakzeptor-Protonendonor-Wechselwirkungen via H-Brückenbindungen oder S-S-Wechselwirkungen, anderweitig funktionalisierter Derivate, wie bspw. des p-thiophen-3-ylierten β BD-44-SLs, die Proteinbindung maßgeblich verstärken. Gemäß Tab. 8 lassen sich doch mehr oder weniger kleinere sequenzielle Unterschiede durch Gegenüberstellung generell verschiedener bzw. nur leicht unterschiedlicher, kern- oder seitenketten-modifizierter β BD-SLs festmachen. Bezugnehmend aller p-halogenierter β BD-x-SLs ($x = 4, 10, 17, 23$) nimmt die Proteinbindungsstärke gemäß fortfolgend angegebener Reihenfolge ab: β BD-10-SL (4-I) > β BD-23-SL (4-Br) > β BD-17-SL (4-Cl) >> β BD-4-SL (4-F), wobei der in () angegebene Wert die Art der am β BD-SL-Phenylrückgrat getätigten p-Funktionalisierung angibt. Dies war durchaus zu erwarten, da die Polarisierbarkeit der Kohlenstoff-Halogen-Bindungen (C-I > C-Br > C-Cl > C-F) ebenfalls gemäß der oben dargelegten Reihenfolge abnimmt. Dies äußert sich symbiotisch infolge der atomaren Größe und des elektronegativen

Charakters des I-Atoms, wodurch dem aromatischen β BD-Rückgrat vermehrt σ -Elektronen entzogen werden, durch eine wesentlich erhöhte negative Ladungsdichte auf halogener Seite und führt letztlich zu einer verstärkten elektrostatischen Interaktion des (negativ) polarisierten I-Atoms mit den in HSA zwitterionisch vorliegenden AS, was folglich die Proteinbindungsstärke des β BD-10-SLs in die Höhe sprießen lässt (s. Tab. 8). Dieses Verhalten spiegelt sich auch in Anbetracht aller bestimmten mittleren Bindungsaffinitäten gleichnamiger β BD-x-SLs ($x = 4, 10, 17, 23$) wider, indem ausgehend des p-iodierten Derivates, β BD-10-SL, mit einem B_{aff} -Wert von $(81.3 \pm 2.4) \%$, die mittlere Bindungsaffinität des p-bromierten β BD-23-SLs um glatt 9.5%, die des p-chlorierten β BD-17-SLs um exakt 12.7% und schließlich die des p-fluorierten Derivates, β BD-4-SL, um sagenhafte 39.8% abnimmt. Durch kritische Beäugung der drei halogenfreien p-substituierten β BD-x-SLs ($x = 29-30, 46$) fällt auf, dass das p-methylierte β BD-46-SL mit einem K_A -Wert von $(3.47 \pm 0.03) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ gegenüber dem des p-methylsulfanylierten β BD-30-SLs mit $K_A = (2.72 \pm 0.04) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, um einen Faktor von rund 1.3, d.h. exakt 21.6%, abweicht, wobei das p-methoxylierten β BD-29-SL mit einem K_A -Wert in Höhe von $(1.09 \pm 0.02) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, welcher um einen Faktor von annähernd 3.2, d.h. 68.6%, von dem des β BD-46-SLs divergiert, die schwächste HSA-Bindungsstärke offeriert. Damit belegt sich zugleich, dass aufgrund der stark elektronenschiebenden Wirkung der in p-Position des β BD-46-SL-Phenylrückgrates sitzenden Methylgruppe (+I-Effekt) die Elektronendichte des π -Systems erhöht, wodurch u.a. π - π -Wechselwirkungen mit den in HSA innewohnenden aromatischen AS oder evtl. Wechselwirkungen elektrostatischer Natur zu den in HSA zwitterionisch vorkommenden aromatischen oder nicht aromatischen AS stärker begünstigt zu sein scheinen. Hinsichtlich des O- bzw. S-methylierten Etherderivates, β BD-29-SL bzw. β BD-30-SL, verhindert die Anwesenheit des jeweilig zwischen dem aromatischen System und der Methylgruppe sitzenden Heteroatoms (S-/O-Atom) die Erhöhung der Elektronendichte des β BD-x-SL-Phenylrückgrates ($x = 29-30$), da die elektronenziehenden Heteroatome nicht nur um die Elektronendichte des Aromaten konkurrieren, sondern vielmehr den +I-Effekt der am jeweiligen Heteroatom jeweils fest verankerten CH_3 -Gruppe abfangen und somit außer Kraft setzen. Rückblickend auf beide ermittelten K_A -Werte sowie gegenüberstellend beider B_{aff} -Werte des p-oxymethylierten, $B_{\text{aff}} = (43.9 \pm 1.6) \%$, mit dem p-thiomethylierten, $B_{\text{aff}} = (66.4 \pm 2.0) \%$, β BD-x-SLs ($x = 29-30$), beweist sich erwartungsgemäß, dass die Proteinbindungsstärke des p-S-kernsubstituierten aromatischen Methylethers, β BD-30-SL, aufgrund des Elektronegativitätsunterschiedes zwischen Sauerstoff (O) und Schwefel (S), $\Delta EN_{\text{O-S}} = 1.1$, gegenüber der des p-O-kernsubstituierten Derivates, β BD-29-SL, angesichts beider B_{aff} -Werte um genau 22.5% zunimmt. Dabei liegt die mittlere Bindungsaffinität von β BD-46-SL trotz des größer ausfallenden K_A -Wertes tatsächlich mit knapp 2% unter der des p-methylsulfanylierten β BD-30-SLs, sodass einbezüglich beider durchgeführten B_{aff} -Fehleranalysen ($\pm 2.0\%$) beide β BD-x-SLs annähernd die gleich große mittlere HSA-Affinitäten aufweisen. Dies könnte damit erklärt werden, dass zusätzlich zu einer möglichen besprochenen π - π -Wechselwirkung andere β BD-SL/HSA-Interaktionen prozentual zur finalen HSA-Absorption von β BD-30-SL, wie bspw. S-S-Wechselwirkungen oder

vielmehr die Ausbildung von H-Brückenbindungen zwischen dem Heteroatom (hier: S-Atom) und protonenreichen AS innerhalb des Proteins beitragen. Letzt genannte Wechselwirkung könnte/sollte auch bei der finalen HSA-Affinitätsbestimmung des p-methoxylierten β BD-29-SLs keine untergeordnete Rolle spielen. Zusammenfassend ergaben sich folgende Proteinbindungstendenzen nach abfallender Priorität: β BD-46-SL (4-CH₃) > β BD-30-SL (4-SCH₃) > β BD-29-SL (4-OCH₃). Der kompetitive Vergleich des p-octylierten β BD-50-SLs mit dem p-octyloxylierten β BD-34-SL liefert rückschauend im Einklang der kompetitiven Gegenüberstellung des p-methoxylierten Derivates, β BD-29-SL, mit dem p-methylierten β BD-46-SL gleich ideologische Genese der HSA-Absorption, wobei angesichts des ermittelten K_A -Wertes des p-octylierten β BD-50-SLs in Höhe von $(2.73 \pm 0.03) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ primär hydrophobe Wechselwirkungen, z.B. durch Ausnutzung des „hydrophoben Effektes“, d.h. aufgrund einer von HSA intrinsisch veranlassten bzw. vielmehr entropisch begünstigten Verdrängung/Umpolarisierung von Wassermolekülen aus/in hydrophoben Bereichen des Proteins in Folge der Bildung von Käfigstrukturen einzelner oder teils Zusammenlagerung zweier hydrophober Moleküle auf Basis umgepolter Wassermoleküle, beider β BD-x-SLs (x = 34, 50), zur Erhöhung der Proteinbindung beitragen sollten. In Übereinkunft mit Tab. 8 wird ersichtlich, dass sich der bestimmte K_A -Wert, $(3.28 \pm 0.05) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, von β BD-34-SL gegenüber dem von β BD-50-SL (s. Anh. A) um einen Faktor von ca. 8.3, d.h. rund 88%, unterscheidet. Vergleichend zu β BD-50-SL, nimmt die mittlere Bindungsaffinität des p-octyloxylierten Derivates, β BD-34-SL, um exakt 27.2% ab. Bezugnehmend auf Kap. 5.4.1 und überblickend aller gleichnamiger, entsprechend endständig trifluormethylierter β BD-x-SL (x = 1-3) manifestiert sich vergleichend aller drei endständig unfluorierter β BD-x-SLs (x = 29-30, 46, s. Anh. A) ein gegensätzliches Proteinbindungsverhalten, ausgehend der höchsten HSA-Bindungstendenz: β BD-2-SL (4-OCF₃) > β BD-3-SL (4-SCF₃) > β BD-1-SL (4-CF₃). Dies ist nicht verwunderlich, da die Elektronenakzeptorwirkung aller drei jeweils am quaternären C-Atom der Methylgruppen befindlichen F-Atome durch die elektronenziehende Wirkung des am aromatischen Phenylring in p-Position kernsubstituierten O-Atoms des p-trifluormethoxylierten β BD-2-SLs, welches dem aromatischen β BD-2-SL-Phenylrückgrat zusätzlich Elektronen entzieht, die β BD-2-SL-Proteinbindung aufgrund einer daraus resultierenden verbesserten Polarisierbarkeit der F-Atome gegenüber derer der beiden ebenfalls trifluormethylierten β BD-x-SLs (x = 1, 3), dem p-trifluormethylierten β BD-1-SL und dem p-(trifluormethyl)sulfanylierten β BD-3-SL, einhergehend einer verstärkten elektrostatischen bzw. dipolaren β BD-2-SL/HSA-Wechselwirkung maßgeblich erhöht. Dieser Effekt basiert auf den vorherrschenden Elektronegativitätsunterschiede zwischen Sauerstoff (O) und Kohlenstoff (C) bzgl. β BD-2-SL ($\Delta EN_{O-C} = 1$), Kohlenstoff (C) und Schwefel (S) bzgl. β BD-3-SL ($\Delta EN_{C-S} = 0.1$), wobei zwischen gleichnamigen Atomen, wie z.B. zwei Kohlenstoffen (C) bzgl. β BD-1-SL (s. Anh. A), dieser Effekt aufgrund der sich logisch ergebenden Elektronegativitätsdifferenz von $\Delta EN_{C-C} = 0$ nicht zum Tragen kommt und somit β BD-1-SL hinsichtlich beider ebenso endständig p-trifluormethylierten Derivate, β BD-2-SL und β BD-3-SL (s. Anh. A), mit einem via Scatchard bestimmten K_A -Wert von $(3.09 \pm 0.06) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ und einem B_{aff} -Wert

von buchstäblich (59.9 ± 2.4) % die geringste HSA-Affinität innehat. Dabei beträgt die Abweichung des B_{aff} -Wertes von β BD-1-SL gegenüber dem p-trifluormethoxylierten Derivat, β BD-2-SL, rund 17%, gegenüber dem p-(trifluormethyl)sulfanylierten β BD-3-SL gerade mal 14.4%. Gegenüberstellend der vier β BD-x-SLs ($x = 39, 42-43, 65$), dessen Assoziationskonstanten sich allesamt im unteren Molaritätsbereich von 10^2 M^{-1} bewegen (s. Tab. 8), wird angesichts jeweiliger p-Kernfunktionalisierungen (s. Anh. A), wie z.B. die 4-Methoxycarbonylgruppe des β BD-65-SLs, die 4-Nitrogruppe des β BD-43-SLs, die 4-Cyanogruppe des β BD-42-SLs oder der 4-Acetylgruppe des β BD-39-SLs, am jeweiligen β BD-x-SL-Phenylrückgrat ($x = 39, 42-43, 65$) unter Berücksichtigung der komfortablen Wasserlöslichkeiten (s. u.a. Tab. 8) deutlich, dass deren durchweg schwache Proteinbindungstendenzen auf primär mangelnden Protonenakzeptor-Protonendonoren-Wechselwirkungen, d.h. Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den jeweiligen am β BD-x-SL-Phenylrückgrat in p-Position sitzenden Protonenakzeptoratomen (O-Atom(e) ($x = 39, 43, 65$), N-Atom ($x = 42$)) zu den im Protein vorhandenen Protonendonoren (protonenreichen AS), oder teils denkbaren, sehr schwach ausgeprägten π - π - β BD-x-SL/HSA-Wechselwirkungen ($x = 39, 42-43, 65$) beruhen. Präziser ausgedrückt ergibt sich somit, dass aufgrund der molekularen Beschaffenheit sowie unter Tatbestand der mehr als guten Wasserlöslichkeit (s. Tab. 8) aller β BD-x-SLs ($x = 39, 42-43, 65$) die konkurrierende Ausbildung von H-Brückenbindungen zu den in Lösung gegenüber HSA mengenmäßig am meisten befindlichen Wassermolekülen stärker begünstigt ist als die Ausbildung zu den im gleichnamigen Protein polyverknüpften AS. Schlussfolgernd sowie logischerweise zu erwarten, setzen überblickend Tab. 8-13 in Anlehnung an Kap. 5.2.2, Tab. 6 verbesserte Solvatisierungseigenschaften synthetisierter β BD-x-SLs ($x = 1-65$, s. Anh. A) deren jeweilige HSA-Absorption maßgeblich außer Kraft. Resümierend fixiert sich gemäß Tab. 8 die Proteinbindungstendenz der vier strukturell eher hydrophil ausgelegten β BD-x-SLs ($x = 39, 42-43, 65$), startend bei der stärksten HSA-Affinität, in chronologisch angegebener Rangfolge: β BD-39-SL (4-COCH₃) \geq β BD-42-SL (4-CN) $>$ β BD-43-SL (4-NO₂) $>$ β BD-65-SL (4-COOCH₃). Bezüglich angegebener Reihenfolge und gemäß des in () beiläufig erwähnten p-Funktionalisierungsmusters lässt sich eindeutig belegen, dass die Solvatisierungstendenz des p-nitrosubstituierten β BD-43-SL sowie des 4-methoxycarbonylierten Derivates, β BD-65-SL, aufgrund der p-Kernfunktionalisierung intrinsisch zweifach vorkommender Protonenakzeptoratome (O-Atome) gegenüber dem p-cyanosubstituierten β BD-42-SL und p-acetylierten β BD-39-SL, welche jeweils basierend beider funktioneller Gruppen (4-CN und 4-COCH₃) nur ein Heteroatom als Protonenakzeptor innehaben, stärker favorisiert ist. Unterdessen sollte hinsichtlich der angegebenen Abfolge bzgl. der beiden β BD-x-SLs ($x = 39, 42$) konträres Bindungsverhalten auftreten, da die Wasserlöslichkeit von β BD-39-SL verglichen mit der des p-cyanosubstituierten β BD-42-SL um rund 4% erhöht ist. Allerdings lässt anhand beider jeweils ermittelten K_A -Werte, $(3.07 \pm 0.04) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ (β BD-39-SL), $(3.06 \pm 0.05) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ (β BD-42-SL), und B_{aff} -Werte, (23.7 ± 1.0) % (β BD-39-SL), 24.2 ± 0.9 % (β BD-42-SL), beider β BD-x-SLs ($x = 39, 42$) einsehen (s. Tab. 8), dass die HSA-Absorption unter Einbezug getätigter Fehleranalysen ($\Delta K_A, \Delta B_{\text{aff}}$)

jeweils bzw. in etwa gleich große Werte annimmt. Der Grund für die verbesserte Proteinbindung von β BD-39-SL lässt sich folglich dadurch erklären, dass erstens das in der p-Methoxycarbonylgruppe innewohnende O-Atom zwei freie Elektronenpaare zur H-Brückenkoordination zur Verfügung hat, wohingegen das N-basierte Protonenakzeptoratom der Nitrilgruppe lediglich nur ein freies Elektronenpaar zur Ausbildung möglicher H-Brückenbindungen besitzt. Zweitens und daraus folgernd, belegt sich, dass die koordinative Stärke des O-basierten Protonenakzeptors des p-methoxycarbonylierten β BD-39-SLs gegenüber dem (N-Atom) des p-cyanosubstituierten β BD-42-SL einerseits hinsichtlich der leicht erhöhten Wasserlöslichkeit - ca. 4% gegenüber β BD-42-SL - zur verbesserten H-Brückenausbildung zu Wassermolekülen neigt, andererseits durch diese Erhöhung den Verlust der Koordination zu den in HSA intrinsisch vorliegenden AS, was mit einer erhöhten Proteinbindung einhergeht, aufgrund beider sich am O-Atom befindlichen freien Elektronenpaare kompensieren kann. Diese Kompensation ist und wäre hinsichtlich β BD-42-SL aufgrund des einzig am N-Atom der 4-Cyanogruppe ansässigen freien Elektronenpaares nicht in diesem Maße möglich. Dennoch besitzt die am β BD-42-SL-Phenylrückgrat p-substituierte Nitrilgruppe gegenüber der am β BD-39-SL-Phenylrückgrat p-kernfunktionalisierten Methoxycarbonylgruppe eine vorab höhere Proteinbindungstendenz (s. Tab. 8, vgl. WLK-Werte mit B_{aff} -Werten). Abschließend und rückblickend datiert sich, dass die HSA-Affinitäten beider funktioneller Gruppen (4-CN, 4-COCH₃) aufgrund genannter spezieller differentieller Eigenschaften (z.B. Bindungskompensationseffekte, etc.) gleich groß zu sein scheinen. Mit Hauptaugenmerk auf das p-thiophen-3-ylierte Aryletherderivat, β BD-44-SL, lässt sich in Analogie zu Kap. 5.4.8 ff. hervorheben, dass neben möglich auftretenden S-S- β BD-44-SL/HSA-Wechselwirkungen, welche allgemein gegenüber anderen genannten β BD-x-SL/HSA-Wechselwirkungen (z.B. x = 10 oder 55), wie z.B. generell rein hydrophoben oder elektrostatischen/Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, nicht sonderlich stark zur Proteinbindung beitragen sollten, hauptsächlich π - π -Wechselwirkungen für die Erhöhung des ermittelten K_A -Wertes, $(7.81 \pm 0.07) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, von β BD-44-SL verantwortlich sind. Vergleichend zu den ebenfalls S-basierten β BD-x-SLs (x = 30, 36-38), bei denen aufgrund entsprechend andersartig gewählter p-ständiger Substitutionsmuster am β BD-x-SL-Rückgrat vielmehr divergente bzw. mehrere kombinatorische Beiträge verschiedener Wechselwirkungsarten (s. Kap. 5.4.5 ff.) zur jeweils final ergebenden HSA-Absorption (s. Tab. 8) beisteuern, gliedert sich das p-thien-3-ylierten β BD-44-SL gemäß chronologisch angegebener HSA-Affinitätsreihenfolge, beginnend bei der vortrefflichsten Proteinbindungstendenz, unter zu: β BD-38-SL (4-CHS₂[(CH₂)₁₁CH₃]₂) > β BD-36-SL (4-SO₂Ph-4'-O(CH₂)₇CH₃) > β BD-44-SL (4-(3-[(CH₂)₄S]_{zykl.})) > β BD-37-SL (4-SPh-4'-O(CH₂)₇CH₃) > β BD-30-SL (4-SCH₃). Hinblicklich aufgeführter Rangfolge und beäugend des p-thiophen-3-ylierten β BD-44-SLs zeigt sich, dass allgemein π - π -Wechselwirkungen durchaus enormen Einfluss auf die HSA-Absorption überwiegend thienyl-/aryl-basierter Wirkstoffe, wie hier das p-thien-3-ylierte Aryletherderivat (β BD-44-SL, s. Anh. A), haben können. Der am β BD-44-Phenylrückgrat p-substituierte, cyclische, fünfgliedrige sowie aromatische Thio-3-phenring scheint daher durch sein

intrinsisches Quadrupolmoment besonders begünstigt zu sein, mit den in HSA frei zugänglichen, aromatischen AS, wie bspw. Histidin, Phenylalanin, Tryptophan, etc., entweder in T-förmiger Anordnung, falls die Quadrupolmomente dieser sich von dem des am β BD-44-SL-Phenylrückgrat p-kernsubstituierten Thio-3-phenrings unterscheiden, oder in stapelförmiger Anordnung, falls die Quadrupolmomente jeweiliger in den HSA-Bindungstaschen befindlichen aromatische AS sich mit dem des p-thien-3-ylierten Derivates, β BD-44-SL, decken. Dieses favorisierte Verhalten spiegelt sich auch angesichts der ermittelten Assoziationskonstanten des β BD-44-SLs in Höhe von $(7.81 \pm 0.07) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ wider. Diese weicht vergleichend Tab. 8 von dem bestimmten K_A -Wert, $(5.31 \pm 0.09) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$, des p-bis(dodecylsulfanyl)methylierten Derivates, β BD-38-SL, um einen Faktor von rund 6.8, d.h. glatt 85%, von dem des p-(4-(octyloxy)phenyl)sulfonylierten Derivates, β BD-36-SL, mit $K_A = (1.53 \pm 0.04) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ um einen Faktor von ca. 2, d.h. ungefähr 49%, von dem des p-(4-(octyloxy)phenyl)sulfanylierten β BD-37-SLs mit einem K_A -Wert von $(6.79 \pm 0.11) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ um einen Faktor von exakt 1.15, d.h. 13%, und letztlich von dem des p-methylsulfanylierten Derivates, β BD-30-SL, mit einem ermittelten K_A -Wert in Höhe von $(2.72 \pm 0.04) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ um einen Faktor von annähernd 2.9, d.h. ca. 65%, ab. Dabei nimmt der B_{aff} -Wert des β BD-x-SLs ($x = 30, 36-38$) ausgehend der ermittelten mittleren Bindungsaffinität von β BD-44-SL mit $(80.8 \pm 2.4) \%$ bzgl. dem p-bis(dodecylsulfanyl)methylierten β BD-38-SL um 5.1% zu, betreffs dem p-(4-(octyloxy)phenyl)sulfonylierten β BD-36-SL um 7.3% zu, gemäß dem p-(4-(octyloxy)phenyl)sulfanylierten β BD-37-SL um 2.2 ab sowie hinsichtlich dem p-methylsulfanylierten β BD-30-SL um 14.4% ab. Im Hinblick auf Tab. 8 und unter Begutachtung aller möglichen, in dieser Arbeit diskutierten β BD-x-SL/HSA-Wechselwirkungsarten ausschließlich am β BD-x-SL-Phenylrückgrat p-substituierter β BD-x-SLs ($x = 1-4, 10, 17, 23, 29-30, 34, 36-44, 46-50, 52-53, 55-56, 58, 60, 62, 64-65$) lässt sich folgende Rangordnung festmachen, angefangen bei der stärksten β BD-x-SL/HSA-Wechselwirkungsklasse: hydrophobe Wechselwirkungen > elektrostatische/Dipol-Dipol-Wechselwirkungen > π - π -Wechselwirkungen > Protonenakzeptor-Protonendonor-Wechselwirkungen via H-Brückenbindungen > S-S-Wechselwirkungen.

Tab. 9. Zusammenfassung wichtiger Bindungsparameter und Wasserlöslichkeiten aller am Phenylrückgrat propan-2-oliso-propylamin-funktionalisierter, o-substituierter β BD-SLs. Angegeben wurden jeweilige Assoziationskonstanten (K_A), mittleren Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inkl. durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A , ΔB_{aff}), die maximale Anzahl an β BD-SL-Bindungsstellen (n) pro Protein und β BD-SL-Wasserlöslichkeiten (WLK s), welche ausgehend jeweilig bei pH 7 bestimmter Massenkonzentrationen in % umgerechnet werden konnten. **FG** bezeichnet die Art der o-Funktionalisierung.

β BD-SLs	$K_A \pm \Delta K_A / \text{M}^{-1}$	$(\pm \Delta) B_{\text{aff}} / \%$	N	WLK / %	FG
β BD-5-SL	$(1.31 \pm 0.02) \cdot 10^3$	51.9 ± 1.6	1.99	48.9	2-F
β BD-11-SL	$(1.74 \pm 0.04) \cdot 10^3$	57.2 ± 1.6	1.97	38.4	2-I
β BD-18-SL	$(1.29 \pm 0.06) \cdot 10^3$	51.7 ± 1.6	2.02	49.9	2-Cl
β BD-24-SL	$(1.41 \pm 0.04) \cdot 10^3$	53.3 ± 1.6	1.99	43.3	2-Br

In annähernder Kongruenz zu allen p-halogenierten β BD-x-SLs ($x = 4, 10, 17, 23$, s. Tab. 8) verhält sich im Hinblick auf Tab. 9 das Ranking einzelner Proteinbindungsstärken aller o-halogenierten β BD-

x-SLs ($x = 5, 11, 18, 24$) gemäß fortfolgend angegebener Chronologie, startend bei der stärksten HSA-Affinität: $\beta\text{BD-11-SL (2-I)} > \beta\text{BD-24-SL (2-Br)} > \beta\text{BD-5-SL (2-F)} \geq \beta\text{BD-18-SL (2-Cl)}$, wobei unter Berücksichtigung aller durchgeführten Fehleranalysen (ΔK_A , ΔB_{aff} , s. Tab. 9), das am $\beta\text{BD-5-SL}$ -Phenylrückgrat o-kernfluorierte Derivat sowie das p-kernchlorierte $\beta\text{BD-18-SL}$ konvergente HSA-Bindungsstärken aufweisen. Da, wie bereits betreffs aller p-halogenierten $\beta\text{BD-x-SLs}$ argumentativ dargelegt werden konnte, die Stärke der elektrostatischen $\beta\text{BD-SL/HSA}$ -Wechselwirkung mit der Polarisierbarkeit der jeweiligen Kohlenstoff-Halogen-Bindung einhergeht, sollte theoretisch gesehen die HSA-Absorption des p-chlorierten $\beta\text{BD-18-SLs}$ gegenüber der des p-fluorierten Derivates, $\beta\text{BD-5-SL}$, erhöht sein. Da allerdings auch die Bindungsaffinität neben dem sterischen Einfluss der funktionellen Gruppe, welchem angesichts des am hervorragendsten bindenden o-iodierten $\beta\text{BD-11-SLs}$ keinerlei Relevanz zukommt, spielen vielmehr elektronische Faktoren, wie z.B. die Größe intramolekularer Dipolmomente, eine zentrale Rolle bzgl. einer verbesserten HSA-Aufnahme eines Wirkstoffes (hier: $\beta\text{BD-SLs}$). Daher liegt nahe, dass sich die Dipolmomente beider o-halogenierter Verbindungen ($\beta\text{BD-5-SL}$, $\beta\text{BD-18-SL}$, s. Anh. A) näherungsweise komplementär verhalten, sodass die Stärke resultierender elektrostatischer/dipolarer $\beta\text{BD-x-SL/HSA}$ -Wechselwirkungen ($x = 5, 18$), d.h. präziser die dipolare Wechselwirkung zwischen $\beta\text{BD-x-SL}$ ($x = 5, 18$) und den in den HSA-Bindungstaschen befindlichen (zwitterionischen) polyvernetzten AS, beider o-halogenierter Derivate identisch ist. Weiterhin ist die lokale Positionierung, was mit dem sterischen Einfluss der funktionellen Gruppe (FG) übereinkommt und sich auf die Koordination/freie Zugänglichkeit der mit dem Protein (polyverknüpften AS) interagierenden FG negativ oder positiv auf die HSA-Bindung auswirken kann, des jeweiligen Halogens (I, Br, Cl, F) am $\beta\text{BD-SL-Phenylrückgrat}$ ebenfalls nicht unbedenklich, was sich gemäß Tab. 9 überblickend aller ermittelten K_A - und B_{aff} -Werte o-halogenierter Derivate im Vergleich zu den jeweilig bestimmten Werten p-halogenierter $\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 4, 10, 17, 23$, s. Tab. 8) deutlich zeigt. In Gegenüberstellung der K_A -Werte p-halogenierter $\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 4, 10, 17, 23$) zu den jeweilig gleichnamigen o-halogenierten Derivaten bestätigt sich, dass mit Ausnahme des p-fluorierten $\beta\text{BD-4-SLs}$, welches mit einem K_A -Wert von $(8.01 \pm 0.12) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$, gegenüber dem o-fluorierten $\beta\text{BD-5-SL}$ mit $K_A = (1.31 \pm 0.02) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ eine um einen Faktor von rund 1.6, d.h. ca. 38.9%, geringere HSA-Affinität aufweist, alle weiteren bestimmten K_A -Werte p-halogenierter $\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 10, 17, 23$) und o-halogenierter $\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 11, 18, 24$) zwar im gleichen Molaritätsbereich von 10^3 M^{-1} ansässig sind, aber dennoch der K_A -Wert des p-iodierten ($x = 10$), p-bromierten ($x = 23$) und p-chlorierten $\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 17$) gegenüber dem o-iodierten $\beta\text{BD-11-SL}$ um einen Faktor von 5, d.h. 80.5%, dem o-bromierten $\beta\text{BD-24-SL}$ um einen Faktor von 3.3, d.h. 69.8%, und dem o-chlorierten $\beta\text{BD-18-SL}$ um einen Faktor von 2.7, d.h. 63.5%, höher liegt. Dieses Verhalten zeichnet sich auch hinsichtlich aller jeweilig ermittelter B_{aff} -Werte o-/p-monohalogenierter $\beta\text{BD-SLs}$ ab. Beigeordnet nimmt die mittlere Bindungsaffinität des o-fluorierten $\beta\text{BD-5-SLs}$ gegenüber dem p-fluorierten Derivat um 10.4% zu, die des o-chlorierten $\beta\text{BD-18-SLs}$ gegenüber dem p-chlorierten $\beta\text{BD-17-SL}$ um exakt 16.9% ab, die des o-bromierten $\beta\text{BD-24-SL}$ gegenüber p-

bromierten β BD-23-SL um 18.5% ab, sowie der B_{aff} -Wert des o-iodierten Derivates, β BD-11-SL, gegenüber dem p-iodierten β BD-10-SL um wortwörtlich 24.1% ab. Die koordinative β BD-SL-Einbettung o-/p-halogenierter Derivate innerhalb jeweilig favorisierter HSA-Bindungstaschen, z.B. in „*Sudlow Sites I & II*“ (HSA-Subdomänen: IIA, IIIA),^[49, 50] in welche viele Wirkstoffe bevorzugt binden,^[16-19, 21, 22, 24, 25] liegt mit Ausnahme des o-kernfunktionalisierten β BD-5-SL, wobei die Proteinabsorption gegenüberstellend des entsprechend p-fluorierten Derivates, β BD-4-SLs, leicht begünstigt ist, generell auf Seiten p-halogenierter β BD-x-SLs ($x = 10, 17, 23$). Deckungsgleich zur angegebenen Reihenfolge der Proteinbindungstendenzen aller p-kernhalogenierter β BD-x-SLs ($x = 4, 10, 17, 23$, s. Tab. 8) manifestiert sich überblickend aller Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte, s. Tab. 10) m-monohalogenierter β BD-x-SLs ($x = 6, 12, 19, 25$) gleicher Habitus, ausgehend der stärksten Proteinbindung: β BD-12-SL (3-I) > β BD-25-SL (3-Br) > β BD-19-SL (2-Cl) > β BD-6-SL (3-F). Verglichen mit allen o-halogenierten Derivaten liegen alle ermittelten Assoziationskonstanten m-halogenierter β BD-x-SLs ($x = 6, 12, 19, 25$) ebenfalls im unteren Bereich der Molaritätsskala von 10^3 M^{-1} , wobei sowohl angesichts jeweiliger K_A - als auch B_{aff} -Werte, abgesehen derer des m-fluorierten Derivates, β BD-6-SLs, welche vergleichsweise mit denen des o-fluorierten β BD-5-SLs, einkalkulierend aller getätigten Fehleranalysen ($\Delta K_A, \Delta B_{\text{aff}}$), näherungsweise übereinkommen, aller anderen halogenierten, m-substituierten β BD-x-SLs ($x = 12, 19, 25$) gegenüber derer jeweiliger am β BD-x-SL-Phenylrückgrat ($x = 5, 11, 18, 24$) o-kernhalogenierten Derivate zu einer leichten Erhöhung der HSA-Absorption führen (s. Tab. 9-10). Genauer formuliert, weicht der K_A -Wert, $(2.27 \pm 0.04) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, des m-iodierten β BD-12-SL gegenüber dem des o-iodierten Derivates, β BD-11-SL, mit $K_A = (1.74 \pm 0.04) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ um einen Faktor von 1.3, d.h. rund 23.3%, der K_A -Wert, $(1.78 \pm 0.03) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, des m-bromierten β BD-25-SL gegenüber dem des o-bromierten Derivates, β BD-24-SL, mit $K_A = (1.41 \pm 0.04) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ um einen Faktor von ca. 1.26, d.h. glatt 20.8%, der K_A -Wert, $(1.38 \pm 0.04) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, des m-chlorierten β BD-19-SL gegenüber dem des o-chlorierten Derivates, β BD-18-SL, mit $K_A = (1.29 \pm 0.06) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ um einen Faktor von ungefähr 1.07, d.h. 6.5%, sowie der K_A -Wert, $(1.31 \pm 0.02) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, des m-fluorierten β BD-6-SL gegenüber dem des o-fluorierten Derivates, β BD-5-SL, mit $K_A = (1.27 \pm 0.02) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ um einen Faktor von lediglich 1.03, d.h. 3.1%, ab. Anlässlich des Abgleiches jeweilig ermittelter B_{aff} -Wert m- und o-halogenierter β BD-SLs zeigt sich, dass die mittlere Bindungsaffinität des m-fluorierten β BD-6-SLs gegenüber dem o-fluorierten Derivat, β BD-5-SL, um minimale 0.4% abnimmt, die des m-chlorierten β BD-19-SLs gegenüber dem o-chlorierten β BD-18-SL um 1.1% zunimmt, die des m-bromierten β BD-25-SL gegenüber o-bromierten β BD-24-SL um exakt 5.1% zunimmt, und der B_{aff} -Wert des m-iodierten Derivates, β BD-12-SL, gegenüber dem o-iodierten β BD-11-SL um wortwörtlich 5.9% zunimmt. Durch Gegenüberstellung aller p- und m-monohalogenierter β BD-SLs (s. Tab. 8 und Tab. 10) offenbart sich gemäß des zurückliegenden Vergleiches, der ebenfalls am β BD-SL-Phenylrückgrat positionell verschiedenen m-/o-kernhalogenierten Derivate, gleiches Verhaltensmuster überblickend aller HSA-Bindungstendenzen, sodass jeweils die HSA-Affinitäten des p-iodierte, p-chlorierte und p-bromierte β BD-x-SL ($x = 10, 17, 23$) gegenüber den gleichartig,

jedoch m-halogenierten Derivaten nicht gerade minder erhöht sind. Allerdings fällt anhand der in Tab. 8 und Tab. 10 dargestellten Bindungsparameter wiederum auf, dass der K_A - sowie B_{aff} -Wert des m-fluorierte β BD-6-SL gegenüber dem des p-fluorierten β BD-4-SLs merklich erhöht liegt. Das allen anderen Halogenen (I, Br, Cl) voran Fluor positionell konträres Bindungsverhalten aufzeigt, lässt sich anhand der molekularen, propan-2-olisopropylamin-funktionalisierten β BD-SL-Struktur, welche abgesehen aller differenzieller Funktionalisierungsmuster des unmodifizierten β BD-45-SL-Phenylrückgrates (s. Anh. A) identisch ist, nachvollziehen. Da durch die etherische Kernverknüpfung der Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette am β BD-SL-Phenylrückgrat das etherische, kernsubstituierte O-Atom ebenfalls in Form eines Elektronenakzeptors Elektronen des aromatischen Phenylringes an sich zieht/ziehen kann, ist hinsichtlich einer verbesserter Proteinbindung monofluoriertes β BD-x-SLs ($x = 4-6$), die o-Position, was sich uneindeutig anhand der ermittelten Bindungsparameter (K_A - und B_{aff} -Werte) belegen lässt (s. Tab. 8-10), am vortrefflichsten begünstigt. Dies generell liegt daran, dass das F-Atom aufgrund seines sehr hohen Elektronegativitätswertes ($EN_F = 4.1$) gegenüber allen anderen Halogenen, deren EN-Werte um mindestens $\Delta EN_{F-Hal} \geq 1.3$ bzgl. Fluor divergieren, nicht nur vergleichsweise schnell σ -Elektronen des aromatischen Systems an sich ziehen kann, sondern auch vielmehr daran, dass das o-substituierte Fluor aufgrund der Nähe zu dem 1-kernfunktionalisierten O-Elektronenakzeptoratom der etherischen Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette, dessen Elektronendichte sowie dessen aus dem Arylring zuvor abgezogene Elektronendichte erleichtert widerspenstig machen kann. Dies scheint in m- bzw. p-ständiger Position des F-Atoms am β BD-SL-Phenylrückgrat nicht der Fall zu sein und liegt allem voran in der geringen Elektronennegativitätsdifferenz, $\Delta EN_{F-O} = 0.6$, zwischen Fluor und Sauerstoff begründet. D.h. verringern beide Heteroatome (F, O) annähernd gleichmäßig stark die Elektronendichte des aromatischen Phenylrückgrates, was angesichts des p-fluorierten β BD-4-SLs der Fall zu sein scheint, so führt dies unverkennbar, gefolgt des Verlustes der elektrostatischen β BD-SL/HSA-Wechselwirkungsstärke aufgrund unzureichender Polarisierbarkeit des F-Atoms, zur Abnahme der Proteinbindungsstärke gemäß angegebener Rangfolge: β BD-5-SL (2-F) \geq β BD-6-SL (3-F) $>$ β BD-4-SL (4-F). Einfacher und allgemeiner ausgedrückt, je größer der potentielle Abstand des am Arylring ansässigen F-Atoms gegenüber anderen ebenfalls am π -System beheimateten starken σ -Elektronenakzeptoratomen, wie bspw. das im β BD-SL-Phenylrückgrat vorhandene etherische O-Atom, desto affiner die HSA-Absorption fluoriertes aryetherischer Wirkstoffe, wie die in dieser Arbeit synthetisierten β BD-x-SLs (z.B. $x = 4-6$). Übergreifend aller synthetisierten, monohalogenierten β BD-x-SLs ($x = 4-6, 10-12, 17-19, 23-25$) ergibt sich folgendes Ranking CW-ESR-spektroskopisch bestimmter Proteinbindungsstärken dieser Derivate angesichts aller ermittelten und in Tab. 8-10 veranschaulichten Bindungsparameter (K_A, B_{aff}) in fortwährend angegebener Chronologie, angefangen bei der stärksten HSA-Affinität: β BD-10-SL (4-I) $>$ β BD-23-SL (4-Br) $>$ β BD-17-SL (4-Cl) $>$ β BD-12-SL (3-I) $>$ β BD-25-SL (3-Br) \geq β BD-11-SL (2-I) $>$ β BD-24-SL (2-Br) \geq β BD-19-SL (3-Cl) $>$ β BD-5-SL (2-F) \geq β BD-18-SL (2-Cl) \geq β BD-6-SL (3-F) $>$ β BD-4-SL (4-F).

Tab. 10. Zusammenfassung wichtiger Bindungsparameter und Wasserlöslichkeiten aller am Phenylrückgrat propan-2-oliso-propylamin-funktionalisierter, m-substituierter β BD-SLs. Angegeben wurden jeweilige Assoziationskonstanten (K_A), mittleren Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inkl. durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A , ΔB_{aff}), die maximale Anzahl an β BD-SL-Bindungsstellen (n) pro Protein und β BD-SL-Wasserlöslichkeiten (**WLKs**), welche ausgehend jeweilig bei pH 7 bestimmter Massenkonzentrationen in % umgerechnet werden konnten. **FG** bezeichnet die Art der m-Funktionalisierung.

β BD-SLs	$K_A \pm \Delta K_A / M^{-1}$	$(\pm \Delta) B_{\text{aff}} / \%$	n	WLK / %	FG
β BD-6-SL	$(1.27 \pm 0.02) \cdot 10^3$	51.5 ± 1.7	2.01	51.2	3-F
β BD-12-SL	$(2.27 \pm 0.04) \cdot 10^3$	63.1 ± 1.7	2.02	27.5	3-I
β BD-19-SL	$(1.38 \pm 0.04) \cdot 10^3$	52.8 ± 1.7	1.99	44.6	3-Cl
β BD-25-SL	$(1.78 \pm 0.03) \cdot 10^3$	58.4 ± 1.8	2.02	35.9	3-Br

Anbei sei nochmals erwähnt, dass der angegebene Turnus der jeweiligen Proteinbindungsstärken jeweiliger monosubstituierter β BD-x-SLs ($x = 4-6, 10-12, 17-19, 23-25$) mit dem der jeweils analysierten WLK-Werte (s. Tab. 8-10) gleicher Derivate kongruiert, sodass sich abzeichnet, je stärker die Wasserlöslichkeit des jeweils untersuchten, monohalogenierten β BD-x-SLs ($x = 4-6, 10-12, 17-19, 23-25$), desto niedriger die sich jeweils ergebende HSA-Bindungsstärke jeweiliger Derivate. Basierend auf Tab. 11 und Tab. 12 sowie unter Berücksichtigung aller analysierter K_A - und B_{aff} -Werte o- und m-dihalogenierter β BD-x-SLs ($x = 7-8, 13-14, 20-21, 26-27$) verringert sich die HSA-Absorption jeweiliger am β BD-x-SL-Phenylrückgrat ($x = 7-8, 13-14, 20-21, 26-27$) unterschiedlich dihalogenierter Derivate wie folgt: β BD-13-SL (2,6-I) > β BD-26-SL (2,6-Br) > β BD-7-SL (2,6-F) > β BD-14-SL (3,5-I) > β BD-27-SL (3,5-Br) > β BD-8-SL (3,5-F) \geq β BD-21-SL (3,5-Cl) \gg β BD-20-SL (2,6-Cl). Hierbei zeigt sich ebenso wie anhand in Tab. 9 visualisierter Bindungsparameter aller o-monohalogenierter β BD-x-SLs ($x = 5, 11, 18, 24$) gleich tendenzielles Proteinbindungsverhalten, sodass sich beide o-/m-dichlorierten Derivate gegenüber den gleichnamigen o-/m-difluorierten β BD-x-SLs ($x = 7-8$) durch eine teils stark verbesserte Wasserlöslichkeit, d.h. verminderte HSA-Absorption, bemerkbar machen. Hinsichtlich Tab. 11 differenziert sich der WLK-Wert des m-dichlorierten β BD-21-SLs mit einer WLK von 40.4% gegenüber dem des m-difluorierten Derivates, β BD-8-SL (s. Anh. A), in Höhe von 38.8% um lediglich 1.6%, was sich auch in den beiden annähernd gleich großen K_A -Werten beider β BD-x-SLs ($x = 8, 21$) widerspiegelt. Überblickend Tab. 12 schlägt der Unterschied beider WLK-Werte gleichnamiger o-dihalogenierter β BD-x-SLs ($x = 7, 20$) mit knapp 56% zu Buche, was sich auch in der recht großen Ungleichheit beider K_A -Werte bemerkbar macht, wobei der K_A -Wert, $(2.84 \pm 0.06) \cdot 10^3 M^{-1}$, des o-difluorierten β BD-7-SLs gegenüber dem des o-dichlorierten β BD-20-SLs mit $K_A = (4.46 \pm 0.14) \cdot 10^2 M^{-1}$ um einen Faktor von rund 6.4, d.h. 84.3%, erhöht ist. Wie bereits anlässlich der o-monohalogenierten Derivate diskutiert, sind vielmehr elektronische Strukturparameter, wie z.B. Änderung interner molekülspezifischer Dipolmomente durch positionelle Verschiebung (m-/o-Position) der Halogene (hier: Cl, F) am β BD-SL-Phenylrückgrat, für beide mehr (β BD-7-SL/ β BD-20-SL, s. Tab. 12) oder weniger (β BD-8-SL/ β BD-21-SL, s. Tab. 11) stark voneinander abweichenden HSA-Affinitäten jeweiliger m-/o-dichlorierter bzw. o-/m-difluoriertes β BD-x-SLs

($x = 7-8, 20-21$) verantwortlich. Weiterhin und angesichts Tab. 11 fällt ins Auge, dass die beiden K_A -Werte, der des m-dimethoxylierten β BD-32-SLs, $(1.11 \pm 0.02) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, und der des m-dimethylierten Derivates, β BD-51-SL, mit $K_A = (1.27 \pm 0.02) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, sich zwar gegenüber allen m-dihalogenierten β BD-x-SLs ($x = 8, 14, 21, 27$) im gleichen Molaritätsbereich von 10^3 M^{-1} befinden, aber dennoch diesen gegenüber geringere Proteinbindungstendenzen vorweisen.

Tab. 11. Zusammenfassung wichtiger Bindungsparameter und Wasserlöslichkeiten aller am Phenylrückgrat propan-2-oliso-propylamin-funktionalisierter, m-disubstituierter β BD-SLs. Angegeben wurden jeweilige Assoziationskonstanten (K_A), mittleren Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inkl. durchgeführter Fehleranalysen ($\Delta K_A, \Delta B_{\text{aff}}$), die maximale Anzahl an HSA-Bindungsstellen (n) pro Protein und β BD-SL-Wasserlöslichkeiten (**WLKs**), welche ausgehend jeweilig bei pH 7 bestimmter Massenkonzentrationen in % umgerechnet werden konnten. **FG** bezeichnet die Art der m-Funktionalisierungen.

βBD-SLs	$K_A \pm \Delta K_A / \text{M}^{-1}$	$(\pm \Delta)B_{\text{aff}} / \%$	n	WLK / %	FG
β BD-8-SL	$(1.73 \pm 0.03) \cdot 10^3$	52.9 ± 1.7	1.98	38.8	3,5-F
β BD-14-SL	$(2.21 \pm 0.02) \cdot 10^3$	61.8 ± 1.7	1.97	28.1	3,5-I
β BD-21-SL	$(1.69 \pm 0.05) \cdot 10^3$	52.6 ± 2.1	1.99	40.4	3,5-Cl
β BD-27-SL	$(1.85 \pm 0.04) \cdot 10^3$	55.6 ± 1.7	1.97	32.7	3,5-Br
β BD-32-SL	$(1.11 \pm 0.02) \cdot 10^3$	48.5 ± 1.8	1.99	54.3	3,5-OCH ₃
β BD-51-SL	$(1.27 \pm 0.02) \cdot 10^3$	51.8 ± 1.9	2.02	50.7	3,5-CH ₃

Gegenüber β BD-51-SL besitzt β BD-32-SL, neben einer leicht verbesserten Wasserlöslichkeit um $\sim 3.6\%$, eine um einen Faktor 1.14, d.h. 12.6%, höher liegende Assoziationskonstante. Dies ist nicht verwunderlich, da beachtend der molekularen Struktur beider β BD-x-SLs ($x = 32, 51$, s. Anh. A) sich lediglich β BD-32-SL durch die zwei in den Methoxygruppen ansässigen O-basierten Protonenakzeptoratome um die Ausbildung von Wasserstoff-brückenbindungen, entweder zur Bindungsverstärkung zum Protein oder zur verbesserten Solvatisierung in wässrigem Medium zu Wassermolekülen, duellieren kann. Dabei weist das 3,5-dimethylierte β BD-51-SL gegenüber dem 3,5-dimethoxylierten β BD-32-SL eine um 3.3% höhere mittlere Bindungsaffinität auf. Warum sich die WLK-Werte beider methylierter β BD-x-SLs ($x = 46, 51$) um rund 38% voneinander unterscheiden, wobei β BD-51-SL die höhere Wasserlöslichkeit innehat, scheint damit zusammenzuhängen, dass die O-Atome der Wassermoleküle selbst als Protonenakzeptoren fungieren können und, im Vergleich zum p-monomethylierten β BD-46-SL, die am β BD-51-SL-Phenylrückgrat (s. Anh. A) in beiden m-Positionen ansässigen Methylgruppen, d.h. vielmehr die insgesamt 6 an diesen anhaftenden Protonen, dem in H_2O innewohnenden O-basierten Protonenakzeptor, welcher zuweilen zwei freie Elektronenpaare besitzt, eine größere Angriffsfläche zur Ausbildung der von diesem ausgehenden Wasserstoffbrückenbindungen bieten. Hingegen scheint die Solvatisierung in wässriger Lösungsumgebung der letztlich einzigen in p-Position sitzenden Methylgruppe des β BD-46-SLs unbegünstigt zu sein, was vergleichend zu dem m-dimethylierten β BD-51-SL (s. Tab. 11) durchaus durch die um einen Faktor von rund 2.7, d.h. 63.4%, erhöhte Assoziationskonstante, $(3.47 \pm 0.03) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, von β BD-46-SL (s. Tab. 8) zum Ausdruck kommt.

Tab. 12. Zusammenfassung wichtiger Bindungsparameter und Wasserlöslichkeiten aller am Phenylrückgrat propan-2-oliso-propylamin-funktionalisierter, o-disubstituierter β BD-SLs. Angegeben wurden jeweilige Assoziationskonstanten (K_A), mittleren Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inkl. durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A , ΔB_{aff}), die maximale Anzahl an β BD-SL-Bindungsstellen (n) pro Protein und β BD-SL-Wasserlöslichkeiten (**WLKs**), welche ausgehend jeweilig bei pH 7 bestimmter Massenkonzentrationen in % umgerechnet werden konnten. **FG** bezeichnet die Art der o-Funktionalisierungen.

βBD-SLs	$K_A \pm \Delta K_A / M^{-1}$	$(\pm \Delta)B_{\text{aff}} / \%$	n	WLK / %	FG
β BD-7-SL	$(2.84 \pm 0.06) \cdot 10^3$	61.9 ± 1.6	1.97	20.7	2,6-F
β BD-13-SL	$(6.33 \pm 0.06) \cdot 10^3$	72.3 ± 1.8	1.98	11.3	2,6-I
β BD-20-SL	$(4.46 \pm 0.14) \cdot 10^2$	30.6 ± 1.8	2.01	76.6	2,6-Cl
β BD-26-SL	$(2.95 \pm 0.07) \cdot 10^3$	68.3 ± 2.0	1.99	19.5	2,6-Br
β BD-31-SL	$(3.10 \pm 0.04) \cdot 10^2$	24.6 ± 1.0	1.99	82.9	2,6-OCH ₃

Andernfalls sei noch ergänzend erwähnt, dass Wassermoleküle ebenfalls u.a. mit dem π -System gängiger Aryle eine sog. polare- π -Wechselwirkung eingehen können, was ebenfalls zur verbesserten Solvatisierung aller in der Arbeit synthetisierten β BD-SLs beitragen sollte, es sei denn, dass die jeweils am β BD-SL-Phenylrückgrat ansässigen funktionellen Gruppen einen wesentlich zu großen hydrophoben Charakter besitzen, was z.B. in Anbetracht des p-hexadecyloxylierten β BD-35-SL eindeutig der Fall zu sein scheint. Allgemein umfasst diese Art der polaren- π -Wechselwirkung die Interaktion eines polaren Moleküls, wie bspw. H₂O, mit dem Quadrupolmoment eines π -Systems, wie bspw. dem eines Phenyl- oder Thiophenringes. Angesichts des in Tab. 12 angegebenen K_A -, B_{aff} - sowie WLK-Wertes des o-dimethoxylierten β BD-31-SLs in Gegenüberstellung gleichnamiger Werte des m-dimethoxylierten β BD-32-SLs gemäß Tab. 11 enthüllt sich, dass die o-Dimethoxylierung gegenüber der m-Dimethoxylierung des β BD-45-SL-Phenylrückgrates (s. Anh. A) einerseits eine Erhöhung des WLK-Wertes um 28.6% zur Folge hat, andererseits die β BD-31-SL/HSA-Absorption gegenüber der β BD-32-SL/HSA-Aufnahme aufgrund der von β BD-31-SL gegenüber β BD-32-SL um einen Faktor von 3.6, d.h. rund 72%, niedriger liegenden Assoziationskonstante sowie des annähernd um 24% geringer ausfallenden B_{aff} -Wertes maßgeblich gehemmt ist. Die Ursache, warum die o-Dimethoxylierung im Vergleich zur p-Dimethoxylierung zu einer solch drastischen Erhöhung des WLK-Wertes beiträgt, liegt sehr wahrscheinlich, wie zuvor schon mehrfach deklariert, in elektronischen sowie sterischen Moleküleigenschaften begründet. Im Hinblick auf Tab. 13 wird deutlich, dass das 2,4,6-triodierte β BD-15-SL gegenüber allen anderen 2,4,6-trihalogenierten β BD-x-SLs (x = 9, 22, 28) mit einer Assoziationskonstanten in Höhe von $(3.86 \pm 0.09) \cdot 10^3 M^{-1}$ die stärkste HSA-Affinität besitzt, wobei sich die K_A -Werte des 2,4,6-trifluorierten, 2,4,6-trichlorierten sowie des 2,4,6-tribromierten β BD-x-SL im mittleren (x = 28) bis oberen (x = 9, 22) Bereich der Molaritätsskala von $10^2 M^{-1}$ befinden. Die Proteinbindungsstärken nehmen daher ausgehend des 2,4,6-triodierten Derivates, β BD-15-SL, wie folgt ab: β BD-15-SL (2,4,6-I) >> β BD-9-SL (2,4,6-F) > β BD-22-SL (2,4,6-Cl) > β BD-28-SL (2,4,6-Br). Diese Abfolge lässt sich keineswegs in Einklang mit den theoretisch zu erwartenden Polarisierbarkeiten jeweiliger Kohlenstoff-Halogen-Bindungen sowie

elektronenziehenden Eigenschaften, d.h. EN-Werten, jeweiliger Halogene bringen und scheint wiederum zum einen teils in sterischen Faktoren, die eine entweder eine elektrostatische koordinative β BD-SL-Einbettung in die vielfältig in HSA vorliegenden AS-reichen Bindungstaschen begünstigen oder missbilligen, zum anderen primär in elektronischen strukturbasierten Parametern jeweiliger β BD-x-SLs ($x = 9, 15, 22, 28$) begründet zu liegen. Mit sterischen Faktoren ist hiermit nicht einzig allein die molekulare Dimension bzw. atomare Größe der einzelnen Halogene gemeint, was anhand des oben angegebenen Rankings leicht nachvollzogen werden kann, sondern vielmehr die Eigendynamik/Ausrichtung des „gesamten“ β BD-x-SL ($x = 9, 15, 22, 28$) innerhalb jeweiliger HSA-Bindungstaschen, um einen eine möglichst starke elektrostatische/dipolare Koordination zu jeweiligen in diesen Bindungstaschen innewohnenden sowie passenden AS einzugehen. Dies steht ebenfalls im direkten Zusammenhang mit synthetisierten 3,4,5-trimethoxylierten β BD-33-SLs und lässt sich sowohl ohne Weiteres anhand der in Tab. 13 aufgelisteten Bindungsparameter, d.h. einerseits des niedrig ausfallenden K_A -Wertes in Höhe von $(3.39 \pm 0.03) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$, andererseits der resultierenden B_{aff} -Wertes von lediglich $(25.4 \pm 0.8) \%$, als auch des β BD-33-SL-spezifischen WLK-Wertes in Höhe von 80.5% nachempfinden. Im direkten Vergleich (s. Tab. 8, Tab. 11) zu dem p-mono- und m-dimethoxylierten β BD-x-SL ($x = 29, 32$) mit Ausnahme des o-dimethoxylierten β BD-31-SLs (s. Anh. A), welches aufgrund eines gegenüber β BD-33-SL um 2.4% herabgesetzten WLK-Wertes eine leicht um einen Faktor von 1.09, d.h. nur 8.6%, niedrig liegende Assoziationskonstante darbietet (s. Tab. 12), weist β BD-33-SL aufgrund sterischer gegenseitig behindernder Einflüsse, die die H-Brückenkoordinationen des trimethoxylierten spinmarkierten Derivates zu den sich in den in HSA befindlichen AS nachweislich mindern, eine stark dezimierte HSA-Absorption auf (s. u.a. Kap. 5.4.5 ff.). Hingegen ist die Ausbildung von H-Brückenbindungen seitens der in den Methoxygruppen ansässigen Protonenakzeptoratome (O-Atome) zu den sich Lösung befindlichen kleinen Wassermolekülen stets favorisiert, welche sich demnach verbrückt zwischen den am β BD-33-SL-Phenylrückgrat kernsubstituierten Methoxygruppen anlagern können und somit die Solvatisierung des β BD-33-SL beschleunigen. Fernab ist denkbar, dass sich ebenso die in dritter, vierter oder fünfter Ringposition befindlichen Methoxygruppen selbst quervernetzen und somit das spinmarkierte β BD-33 (s. Anh. A) sich selbst seinen eigenen zur Solvatisierung benötigten hydrophilen Bereich schafft. Unter Quervernetzung versteht sich hierbei, dass die direkt am β BD-33-SL-Phenylrückgrat innewohnenden O-basierten Protonenakzeptoren jeweiliger Methoxygruppen mittels ihrer jeweils zwei freien Elektronenpaare H-Brückenbindungen sowohl zu zwei Protonen jeweiliger endständiger Methyleinheiten der benachbarten oder gleichen Methoxygruppe(n) als auch, falls die Methoxygruppe sich in 3,5-Position am aromatischen Phenylring befindet, die jeweiligen O-Atome H-Brückenbindungen mittels einem der zwei freien Elektronenpaare zu den jeweils beiden in 2,6-Position am π -System ansässigen Protonen ausbilden. Weiterhin sei hinsichtlich Tab. 13 zunächst darauf hingewiesen, dass die konzeptionell durchdachte Synthese der am β BD-SL-Phenylrückgrat teils verschieden multifunktionalisierten, sprich prägnanter 2,4,6- oder 2,3,4,5,6-kernfunktionalisierten

β BD-x-SLs ($x = 16, 54, 57, 59, 61$), welche auf Erfahrungswerten, d.h. K_A -, B_{aff} - sowie einschließlich WLK-Werten, einzelner gleichnamig mono-/difunktionalisierter Derivate, wie β BD-15-SL (s. Tab. 13), β BD-20-SL (s. Tab. 12), β BD-46-SL (s. Tab. 8), β BD-51-SL (s. Tab. 11), β BD-56-SL, β BD-58-SL, β BD-60-SL (s. Tab. 8), basierte, zwecks der Zielsetzung einer idealistisch angedachten β BD-SL/HSA-Absorption von nahezu 100%, ausschließlich zu Optimierungszwecken vollzogen wurde.

Tab. 13. Zusammenfassung wichtiger Bindungsparameter und Wasserlöslichkeiten aller am Phenylrückgrat propan-2-oliso-propylamin-funktionalisierter, p-mono- und o-/m-disubstituierter β BD-SLs. Angegeben wurden jeweilige Assoziationskonstanten (K_A), mittleren Bindungsaffinitäten (B_{aff}) inkl. durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A , ΔB_{aff}), die maximale Anzahl an β BD-SL-Bindungsstellen (n) pro Protein und β BD-SL-Wasserlöslichkeiten (**WLKs**), welche ausgehend jeweilig bei pH 7 bestimmter Massenkonzentrationen in % umgerechnet werden konnten. **FG** bezeichnet die Art der p-, o-/m-Funktionalisierungen.

βBD-SLs	$K_A \pm \Delta K_A / M^{-1}$	$(\pm \Delta) B_{\text{aff}} / \%$	n	WLK/%	FG
β BD-9-SL	$(9.74 \pm 0.15) \cdot 10^2$	45.6 ± 1.7	1.98	57.5	2,4,6-F
β BD-15-SL	$(3.86 \pm 0.09) \cdot 10^3$	61.4 ± 2.1	1.99	9.8	2,4,6-I
β BD-16-SL	$(1.12 \pm 0.02) \cdot 10^4$	84.7 ± 2.6	1.98	1.8	2,4,6-I-3,5-CH ₃
β BD-22-SL	$(8.20 \pm 0.28) \cdot 10^2$	41.9 ± 1.6	1.97	62.2	2,4,6-Cl
β BD-28-SL	$(5.54 \pm 0.16) \cdot 10^2$	34.2 ± 1.5	1.98	73.8	2,4,6-Br
β BD-33-SL	$(3.39 \pm 0.03) \cdot 10^2$	25.4 ± 0.8	1.97	80.5	3,4,5-OCH ₃
β BD-54-SL	$(5.42 \pm 0.11) \cdot 10^4$	84.6 ± 4.8	1.97	0.4	2,6- ^t Bu-4-CH ₃
β BD-57-SL	$(6.85 \pm 0.08) \cdot 10^5$	96.9 ± 2.4	1.99	4.5	2,6-Cl-4-[N(CO) ₂ (CH ₂) ₂ C(CH ₂) ₄] _{zykl.}
β BD-59-SL	$(8.97 \pm 0.10) \cdot 10^3$	81.6 ± 2.5	1.99	6.3	2,6-Cl-4-[N(CO) ₂ Ph] _{zykl.}
β BD-61-SL	$(3.92 \pm 0.07) \cdot 10^5$	92.3 ± 2.3	1.98	4.1	2,6-Cl-4-[N(CO) ₂ (CH ₂) ₂ C(CH ₂) ₅] _{zykl.}

Da, wie im Rahmen dieses Kapitels sowie Kap. 5.4.1 ff. ausgiebig diskutiert wurde, etliche β BD-SL/HSA-Wechselwirkungen, wie z.B. elektrostatische/dipolare, hydrophobe oder π - π -Wechselwirkungen, die Proteinbindung jeweils differenziell stark erhöhen (s. Tab. 8-13), wurde sich im Zuge einer möglichst kostengünstigen β BD-x/ β BD-x-SL-Herstellung (s. Kap. 4 ff., $x = 16, 54, 57, 59, 61$) für eine überlegte, synthetisch möglichst leicht und schnell umzusetzende Endgruppenmodifizierung am β BD-SL-Phenylrückgrat entschieden. Bei der konzeptionellen Synthese der β BD-x-SLs ($x = 56-61$) wurde noch weiter gedacht, dass nächst einer hohen HSA-Absorption, wodurch letztlich Nebenwirkungen dieser Wirkstoffklasse (β BDs) herabgesetzt bzw. möglichst vermieden werden sollen, u.a. eine einwandfreie Verstoffwechslung stattfinden soll. Hinsichtlich des gewünschten Harnausscheidungsprozesses synthetisierter und durchaus recht stark HSA-gebundener β BD-x-SLs ($x = 56-61$) lässt sich anmerken, dass es jeweils bei den in dieser Arbeit durchgeführten WLK-Analysen aller cyclisch N-imidosubstituierter β BD-x-s ($x = 56-61$) bereits nach 24h-iger Inkubation in wässrigem Medium bei pH 7 und 25°C zu einer deutlichen Erhöhung des WLK-Wertes kam (s. Kap. 5.2.2, Tab. 7), was der späteren Verstoffwechslung nach Bindung des Wirkstoffs an vorhergesehene Rezeptoren (z.B. β -Adrenozeptoren) in die Karten spielen sollte. Allerdings sollten im Vorhinein

Parameter, die in dieser recht umfangreichen Arbeit noch nicht erschlossen werden konnten, wie u.a. vor allem die Verweil-/Halbwertszeiten im Metabolismus, letale Dosis (LD) sowie β -Selektivitäten jeweilig synthetisierter β BD-x/ β BD-x-SLs ($x = 56-61$) bekannt sein. Gemäß Tab. 13 manifestiert sich folgendes Ranking fünf spezifisch ausgewählter, multifunktionalisierter β BD-x-SLs ($x = 16, 54, 57, 59, 61$), chronologisch geordnet nach deren jeweilig abnehmender Proteinbindungsstärke: β BD-57-SL (2,6-Cl-4-[N(CO)₂(CH₂)₂C(CH₂)₄]_{zykl.}) > β BD-61-SL (2,6-Cl-4-[N(CO)₂(CH₂)₂C(CH₂)₅]_{zykl.}) >> β BD-54-SL (2,6-^tBu-4-CH₃) > β BD-16-SL (2,4,6-I-3,5-CH₃) > β BD-59-SL (2,6-Cl-4-[N(CO)₂Ph]_{zykl.}). Durch Begutachtung angegebener Reihenfolge sowie überblickend aller rückliegend tabellarisch aufgelisteter β BD-SL-Messresultate (s. Tab. 8-13) zeigt sich, dass angesichts des o-dichlor-p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten β BD-57-SLs sowie, gefolgt des nächst besser proteingebundenen o-dichlor-p-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-ylierten β BD-61-SLs, beide Derivate aufgrund vielfältig auftretender β BD-x-SL/HSA-Wechselwirkungen ($x = 57, 61$, s. Kap. 5.4.10 ff.), welche kombinatorisch summiert jeweils eine Proteinbindung im für Wirkstoffe recht ansprechenden annähernd mittleren ($x = 61$) bis oberen ($x = 57$) Molaritätsbereich von 10^5 M^{-1} ermöglichen, die mit Abstand am höchstgelegenen HSA-Bindungsstärken bzgl. aller in dieser Arbeit CW-ESR-spektroskopisch analysierten β BD-x-SLs ($x = 1-65$, s. Anh. A) vorweisen. Zudem liegen beide bestimmten mittleren Bindungsaffinitäten beider β BD-x-SLs ($x = 57, 61$) im Bereich von weit > 90%. Verglichen mit den beiden p-monofunktionalisierten β BD-x-SLs ($x = 56, 60$) wird neben auftretenden hydrophoben sowie Protonenakzeptor-Protonendonor-Wechselwirkungen der elektrostatische Einfluss, welcher angesichts beider 2,4,6-kernfunktionalisierten Derivate, β BD-57-SL und β BD-61-SL (s. Anh. A), die Proteinbindung um einen Faktor von rund 14, d.h. 92.9%, bzgl. beider analysierten K_A -Werte von β BD-56-SL/ β BD-57-SL (s. Tab. 8/Tab. 13) und um einen Faktor von fast 6.6, d.h. rund 85%, bzgl. beider ermittelten K_A -Werte von β BD-60-SL/ β BD-61-SL (s. Tab. 8/Tab. 13) in die Höhe schnellen lässt, zweier in o-Position des β BD-x-SL-Phenylrückgrates ($x = 57, 61$) sitzenden Cl-Atome mehr als deutlich. Durch Gegenüberstellung des o-di-*tert*-butyl-p-methylierten β BD-54-SLs mit dem ausschließlich p-methylierten β BD-46-SL zeigt sich, dass der hydrophobe Charakter beider sich in o-Position am β BD-54-SL-Phenylrückgrat befindlichen *tert*-Butylgruppen den K_A -Wert des 2,4,6-trialkylierten β BD-54-SLs gegenüber dem K_A -Wert des p-methylierten β BD-46-SLs um einen Faktor von 15.6, d.h. 93.6%, ansteigen lassen. Das Isopropyl- bzw. *tert*-Butylgruppen sich in Form eines hydrophoben Ankers innerhalb hydrophober HSA-Bindungstaschen, zu denen auch beide multifunktionalen „Sudlow Sites I & II“ (HSA-Subdomänen: IIA, IIIA) zählen und in denen bekannterweise eine Vielzahl verschieden modifizierter Wirkstoffe Platz finden,^[16-19, 21, 22] einnisten, kann in Anlehnung an bereits im Vorfeld getätigter Studien leicht nachvollzogen werden.^[24, 25] Zuletzt und unter Betrachtung des ermittelten K_A -Wertes des 2,4,6-triiodierten-3,5-dimethylierten β BD-16-SLs konnte aufgrund der beiden sich jeweils am β BD-16-SL-Phenylrückgrat in m-Position befindlichen Methylgruppen, wobei durch deren elektronenschiebende Wirkung die Elektronendichte des β BD-16-SL-Phenylrückgrates maßgeblich erhöht wird, vergleichend zu dem 2,4,6-triiodierten

ßBD-15-SL eine um einen Faktor von rund 2.9, d.h. 65.5%, optimierte ßBD-16-SL/HSA-Absorption erzielt werden. Die Ideologie des Synthesekonzeptes von ßBD-16-SL beruhte dabei auf dem Vergleich des jeweils ermittelten K_A - bzw. B_{aff} -Werte des p-monoiodierten ßBD-10-SLs mit dem des 2,4,6-triodierten Derivates, ßBD-15-SL. Überblickend Tab. 8 und Tab. 13 wird ersichtlich, dass sich der K_A -Wert des triiodierten Derivats gegenüber dem p-iodierten ßBD-10-SL um einen Faktor von 2.3 abnimmt, was sich begleitend anhand der um 20% divergierenden mittleren Bindungstendenz untermauern lässt. Der Grund hierfür liegt darin, dass die drei jeweils am ßBD-15-SL-Phenylrückgrat in o-/p-Position sitzenden I-Atome in Form starker σ -Akzeptoren um die Elektronendichte des arylischen Systems duellieren und es somit zu einer Ladungsgleichverteilung der Elektronen auf Seiten der drei I-Atome kommt. Hingegen ist dies beim schlichtweg p-iodierten Derivat, ßBD-10-SL, nicht der Fall, sodass die Kohlenstoff(C)-Iod(I)-Bindung des p-monoiodierten Derivates gegenüber den C-I-Bindungen des 2,4,6-triodierten ßBD-15-SLs eine größere Polarität aufweist, was letztlich infolge einer gegenüber ßBD-15-SL verstärkt auftretenden dipolaren/elektrostatischen ßBD-10-SL/HSA-Wechselwirkung zu einer verbesserten HSA-Absorption des ßBD-10-SLs führt. Die Idee die Elektronendichte des π -Systems durch Anwesenheit zweier Methylgruppen in 3,5-Position am ßBD-16-SL-Phenylrückgrat zu erhöhen, hat sich demnach, wie anhand des in Tab. 13 angegeben K_A - und B_{aff} -Wertes unterstrichen wird, mehr als gelohnt. Diese Art der Modifikation lässt sich zwar auf alle anderen 2,4,6-trihalogenierten ßBD-x-SLs ($x = 9, 22, 28$) übertragen, sollte aber den größten Effekt auf die Proteinbindung angesichts der bewerkstelligten Synthese des 2,4,6-triodierten-3,5-dimethylierten ßBD-16-SLs ausüben, da die Elektronenladungs-kapazität jeweiliger Halogene nicht nur von ihren jeweiligen EN-Werten ($F > Cl > Br > I$), sondern vielmehr von ihrer atomaren Größe ($I > Br > Cl > F$) abhängt. Dies wirkt sich beträchtlich des atomar am größten ausfallenden I-Atoms wiederum positiv auf die Polarisierbarkeit der C-I-Bindung aus, welche infolgedessen den Schlüssel für die merklich ansteigende HSA-Affinität des ßBD-16-SLs gegenüber dem 2,4,6-triodierten Derivat, ßBD-15-SL, liefert.

5.6 DEER-Bindungsstudien ausgewählter ßBD-SLs kompetitiv zu TEMPO-spin-markiertem Aspirin in Gegenwart von HSA

Zur uneindeutigen Untermauerung der Korrektheit der in dieser Arbeit CW-ESR-spektroskopisch untersuchten, sowie mittels der Scatchard-Methode extrahierten maximalen Anzahl an ßBD-SL-Bindungsstellen pro HSA-Molekül erfolgte im Rahmen dieses Kapitels sowie im Sinne einer „*Proof of Principle*“-Studie unter Verwendung der 4-Puls-DEER-Methode deren quantitative Referenzierung anhand sechs selektiv ausgewählter sowie unterschiedlich am ßBD-x-SL-Phenylrückgrat kernfunktionalisierter ßBD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, \text{ und } 57$, s. Anh. A). Weiterhin konnte TEMPO-modifiziertes Aspirin (ASS-SL, s. Abb. 90), welches bereits 2013 anlässlich der methodischen Etablierung CW-ESR-basierter Proteinbindungsstudien von spinmarkierten pharmazeutischen Wirkstoffen (engl. *spin-labeled pharmaceuticals*, kurz: SLPs) synthetisiert, untersucht und sich im Zuge

dessen zu zwei ASS-SL-Bindungsstellen pro Protein bestimmen ließ,^[24, 25] im Sinne eines Referenzstandards zur Detektion des dynamischen Abstandes zwischen beiden sog. „*Sudlow Sites I & II*“ (HSA-Subdomänen: IIA, IIIA), in welche gemäß röntgenkristallographischer Daten jeweils eines der von HSA zweifach gebundenen ASS-Moleküle einbindet,^[18] ergänzend 4-Puls-ESR-spektroskopisch charakterisiert werden.

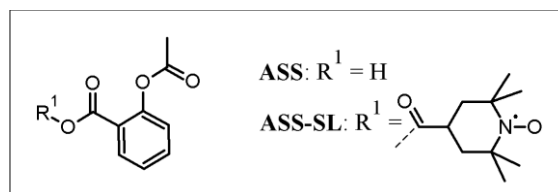


Abb. 90. Molekulare Struktur von Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS) mit $R^1 = H$ und des spinmarkierten Derivates, ASS-SL.

Abgesehen aller resultierenden gaußförmigen Abstandsverteilungen $P(r)$ (s. Abb. 91) sind der Vollständigkeit halber alle mit DeerAnalysis2013 unter Verwendung der Tikhonov-Regularisierung bearbeiteten/unbearbeiteten DEER-Rohdaten, wie aufgenommene/hintergrundkorrigierte Zeitdomänen (dipolare Evolutionszeit/Evolutionsfunktionen) sowie dazugehörige Frequenzdomänen (dipolare Frequenzkopplungsspektren/„*Pake Pattern*“) im Anhang (s. Anh. G, Abb. A128-A130) dieser Arbeit separat sowie in kompakter Form mit aufgelistet worden. Alle 4-Puls-ESR-Experimente konnten durch kooperative Unterstützung meines langjährigen Arbeitskollegen, Jörg Reichenwallner, erfolgreich absolviert werden. Wie bereits in Kap. 5.1.1 f) betont wurde, erfolgten alle Probenpräparationen infolge einer kritischen Prüfung und demzufolge Ausschluss jeweiliger SS-Mizellkonzentrationen¹⁵ jeweils im Konzentrationsverhältnis von 1:1 (HSA:ASS-SL bzw. HSA:βBD-SL). Vorab theoretischer Nachteil des gewählten Konzentrationsverhältnisses (1:1) ist, dass die SS-Konzentration aufgrund der zuvor CW-ESR-spektroskopischen Referenzierung, dass jeweils zwei SS-Moleküle pro Protein gebunden werden, der HSA-Besetzungsstatus statistisch um 50% abnimmt und somit gleichzeitig die Konzentration der Probe bzgl. der detektierbaren Anzahl an Spins im Vergleich eines idealerweise eingesetzten Verhältnisses von 2:1 (SS:HSA), bei welchem theoretisch 100% jeweiliger HSA-Bindungstaschen besetzt wären, halbiert ist. Allerdings wie anhand der im Anh. G dargestellten DEER-Zeitspuren (Zeitdomänen) ersichtlich wird, sind Modulationen/Abstände durch bloße Betrachtung jeweiliger Evolutionsfunktionen zu erkennen sowie zugehörige SNR-Verhältnisse aufgrund fehlender SS-Mizellenaggregationen im akzeptablen Bereich. Da alle DEER-Experimente unter gleich guten Bedingungen auch hinsichtlich der Probenpräparation aufgrund des späteren kompetitiven Vergleichs (s. Abb. 91) vollzogen werden sollten und mussten, wurde auf weitere DEER-Testmessungen im Verhältnis von 2:1 (SS:HSA) verzichtet, da sich im Vorhinein anhand einiger CW-ESR-spektroskopisch durchgeführter SS/HSA-Testmessungen eine zu starke Erhöhung der Mizellenkonzentration ausgehend des zunächst aufgenommenen SS/HSA-Verhältnisses von 1:1

¹⁵ SS steht an dieser Stelle als allgemeine Abkürzung für die jeweils untersuchten Spinsonden, d.h. „βBD-SLs“ bzw. ASS-SL.

bis 2:1 manifestierte (s. u.a. Kap. 5.4 ff.). Zuletzt sei an dieser Stelle noch anzumerken, dass zur Eigenkontrolle dynamisch ermittelter Abstände alle absolvierten Referenzmessungen aller SS ohne HSA-Beteiligung, welche ebenfalls archiviert wurden, zu keinen Abstandverteilungen aufgrund fehlender bzw. vielmehr zu weit voneinander entfernter (> 8 nm) SS-Elektronenspin Korrelationen, was sich durch keine mit bloßen Auge ersichtliche Modulationstiefe in den aufgenommenen DEER-Zeitspuren äußert, führte und daher jeweilige Messungen teils zuvor aufgrund nutzlos produzierter Daten abgebrochenen wurden.

5.6.1 Auswertung und kompetitiver Vergleich aller DEER-Experimente

In Anlehnung an Kap. 5.6 wurden alle CW-ESR-spektroskopisch mittels der Scatchard-Methode analysierten, letztlich allesamt zweifach HSA-gebundenen β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) nicht nur zwecks Bestätigung der vorherrschenden Bindungsstellenanzahl, sondern vielmehr zwecks des sich via der 4-Puls-ESR-Methode zu bestimmenden, dynamischen Abstands zwischen zwei Bindungstaschen, in welchen sich jeweilige gleichnamige β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) oder aussagekräftiger dessen TEMPO-induzierte Elektronenspins, zwischen welchen die Abstandsdetektion überhaupt erst ermöglicht wird, befinden, charakterisiert und, wie anhand von Abb. 91 einzusehen, dieser mit dem sich ergebenden Abstand von ASS-SL, wie ebenfalls im vorherigen Kap. 5.6 angedeutet, im Sinne eines Referenzmoleküls/Referenzstandards, wobei im Vergleich zu allen in dieser Arbeit neuartig synthetisierten β BD-SLs die genauen Bindungspositionen („*Sudlow Sites I & II*“, HSA-Subdomänen: IIA, IIIA) von ASS innerhalb von HSA seit langem auf Basis röntgenstrukturanalytischer Daten bekannt sind,^[18] verglichen. Überblickend Abb. 91 a)-f) manifestiert sich, dass alle ermittelten Hauptabstände $\langle r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) zwischen zwei Elektronenspins, d.h. zweier jeweilig am β BD-x-SL-Phenylrückgrat ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) gleichnamig kernfunktionalisierter β BD-SLs sich im näheren Umfeld von ~ 3 nm bestimmen ließen und mit dem bestimmten Abstand $\langle r \pm \Delta r \rangle_{\text{ASS-SL}}$ zwischen zwei ASS-SL-Molekülen in Höhe von (3.13 ± 0.12) nm, d.h. unter Einbezug aller der sich aus Umwandlung der DEER-Zeitdomänen zu jeweiligen Abstandsverteilungen $P(r)$ mithilfe der Tikhonov-Regularisierung ergebenden Fehler $\langle \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ jeweilig gemessener β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), beinahe identisch übereinkommen. Dabei belaufen sich die jeweilige 4-Puls-ESR-detektierten exakten Abstandsmaxima $\langle r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$, s. Anh. A) inkl. die mittels Tikhonov regularisierten Abstandsfehler $\langle \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) auf folgende Werte (s. Abb. 91), wobei in () jeweils die Anzahl der detektierten Spins als quadratischer Mittelwert (engl. „*root mean square*“, kurz: r.m.s), welcher gemäß der Probenherstellung (s. Kap. 5.1.1, f)) sozusagen den Pipettierfehler repräsentiert und somit zwecks Genauigkeit/Reproduzierbarkeit der DEER-Messung einen nicht zu vernachlässigenden Parameter darstellt, ergänzend mit angegeben wurde: $\langle r \pm \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-44-SL}} = (3.01 \pm 0.13)$ nm (1.08 r.m.s), $\langle r \pm \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-57-SL}} = (2.78 \pm 0.11)$ nm (1.10 r.m.s), $\langle r \pm \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-36-SL}} = (2.94 \pm 0.10)$ nm (1.12 r.m.s), $\langle r \pm \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-16-SL}} = (2.89 \pm 0.12)$ nm (1.07 r.m.s), $\langle r \pm \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-41-SL}} = (3.03 \pm 0.09)$ nm (1.09 r.m.s) und $\langle r \pm \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-54-SL}} =$

(3.33 ± 0.12) nm (1.10 r.m.s.). Angesichts des bereits im Rahmen dieses Kapitels geschilderten Hauptabstandes von ASS-SL ($\langle r \pm \Delta r \rangle_{\text{ASS-SL}} = (3.13 \pm 0.12)$ nm) datiert sich die Anzahl bestimmter

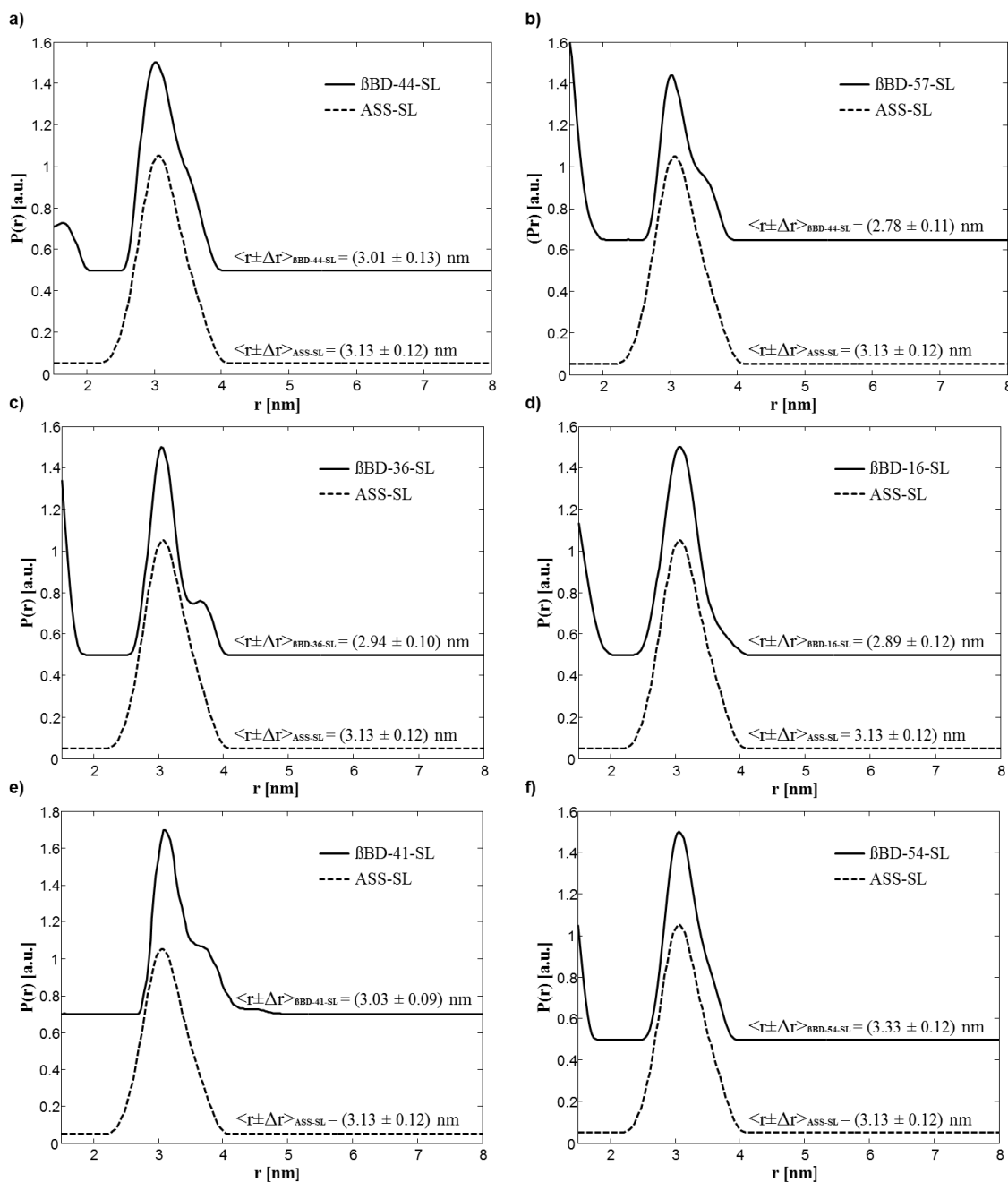


Abb. 91. Resultierende Abstandsverteilungen $P(r)$ aller durchgeführten 4-Puls-ESR-basierten HSA-Bindungsstudien ausgewählter SS (β BD- x -SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), s. Anh. A und ASS-SL als Referenzstandard, s. Abb. 90) nach Tikhonov Regularisierung in DeerAnalysis2013.^[139] Die Durchführung aller „Proof of Principle“-DEER-Experimente erfolgte jeweils auf Basis eines entsprechend gewählten HSA/SS-Konzentrationsverhältnisses von 1:1 und in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $200\mu\text{M}$. a) Gegenüberstellung der Abstandsverteilung $P(r)$ des am β BD-45-SL-Phenylrückgrat (s. Anh. A) p-thiophen-3-ylierten β BD-44-SLs, b) o-dichlor-p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten β BD-57-SLs, c) p-(4-(octyloxy)phenyl)sulfonylierten β BD-36-SLs, d) 2,4,6-triodierten-3,5-dimethylierten β BD-16-SLs, e) p-(4-chlor)benzoylierten β BD-41-SLs, f) o-di-*tert*-butylierten-p-methylierten β BD-54-SLs, mit der $P(r)$ des TEMPO-spinmarkierten Aspirins (ASS-SLs) als Referenzmolekül.

Elektronenspins auf einen Wert von 1.13 r.m.s. Die durchschnittliche Abweichung der Abstände zwischen zwei ASS-SLs und jeweiliger gleichnamiger β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), kalkulierend $\langle r \pm \Delta r \rangle_{SS}$ (SS = ASS-SL oder β BD-x-SL, $x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), beläuft sich, mit Ausnahme des Abstandes zwischen zwei o-dichlor-p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten β BD-57-SLs, welcher einbezüglich aller Fehler um lediglich $\langle \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-57-SL}} = \pm 0.12$ nm gegenüber dem von zwei ASS-SLs abweicht, meist auf makroskopisch vernachlässigbare $\langle \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}} \leq \pm 0.11$ nm ($x = 16, 36, 41, 44, 54$), sodass der Verdacht nahe liegen könnte, dass angesichts dieser Resultate ebenso derer von ASS-SL bzgl. aller untersuchten β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) die beiden für viele unterschiedlich modifizierte Arzneimittel beliebten HSA-Bindungsstellen, sog. „*Sudlow Sites I & II*“, welche jeweils eine der beiden HSA-Subdomänen IIA („*Sudlow Site I*“) und IIIA („*Sudlow Site II*“) repräsentieren, besetzt werden sollten. Allerdings spielt allgemein neben der Orientierung der Elektronenspins, welche wiederum von dynamischen Parametern jeder einzelnen, andersartig aufgebauten SS (z.B. ASS-SL vs. β BD-SL oder β BD-16-SL vs. β BD-36-SL, etc.) abhängig ist, in den jeweilig zu besetzenden Bindungstaschen ebenfalls die molekulare Dimension eine maßgebende Rolle, sodass ohne röntgenkristallographischen Nachweis vorerst keine zu schnellen Rückschlüsse gezogen werden können und diese These unter Verwendung genannter Methode untermauert werden sollte. Zuvor gesagtes, lässt sich auch anhand des von Jörg Reichenwallner im Zuge seiner Doktorarbeit getätigten MD-basierten simulativen Vergleichs zweier miteinander chemisch verwandter, rein fettsäurebasierter sowie paramagnetischer DOXYL-Spinsysteme, dem positionell kurzketzig spinmarkierten 5-DSA (s. Abb. 92) und positionell annähernd am Kettenende spinmarkierten 16-DSA (s. Abb. 92), tatkräftig untermauern (s. Tab. 14).^[388]

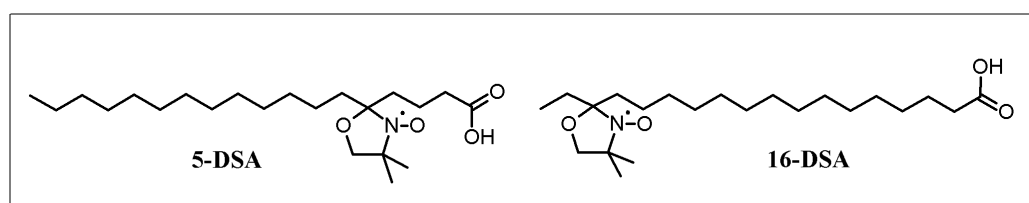


Abb. 92. Molekulare Struktur von 5-DOXYL-stearinsäure (5-DSA) und 16-DOXYL-stearinsäure (16-DSA).

So weicht bspw. gegenüberstellend beider simulativ detektierten Hauptabstände $\langle r_{17} \rangle_{x\text{-DSA}}$ ($x = 5, 16$), der Abstand $\langle r_{17} \rangle_{16\text{-DSA}}$ zwischen zwei 16-DSA-Molekülen gegenüber dem von $\langle r_{17} \rangle_{5\text{-DSA}}$ zweier 5-DSA-Molekülen um rund 2 nm ab, was einerseits anlässlich der unterschiedlichen Position der DOXYL-Gruppe, andererseits der daraus folgenden unterschiedlichen Orientierung des jeweiligen DOXYL-basierten Spinsystems sowie einschließlich der voneinander divergierenden Dimension beider SL-FAs, welche in Anbetracht beider Moleküle (s. Abb. 92) formell zwar gleich groß ist, aufgrund positionell unterschiedlicher dynamischer Eigenschaften der DOXYL-Gruppe beider unterschiedlich substituierter DSA-Moleküle nicht anders zu erwarten war. Vergleichend zu den ausgewählten und 4-Puls-DEER-analysierten β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) ist das TEMPO-

basierte Spinsystem zwar an gleichem Ort und Stelle, jedoch nimmt die räumliche Dimension anhand der am β BD-x-SL-Phenylrückgrat ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$, s. Anh. A) unterschiedlich ausgeübten Kernfunktionalisierungen, je nach deren Dimension, zu oder ab. Trotz dessen weichen die ermittelten Hauptabstände $\langle r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), abgesehen der jeweils angegebenen Fehler $\langle \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), hinsichtlich des am größten, detektierten Abstandes von β BD-54-SL $\langle r \rangle_{\beta\text{BD-54-SL}} = 3.33$ nm um lediglich ± 0.33 nm bzgl. eines über alle 4-Puls-ESR-untersuchten β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) arithmetisch gemittelten, detektierten Abstandes von rund 3 nm ab. Gegenüber dem gemessenen Abstand von $\langle r \rangle_{\text{ASS-SL}} = 3.13$ nm zwischen zwei ASS-SLs und jeweilig detektierter β BD-x-SL-Hauptabstände ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) weist β BD-57-SL mit exakt $\langle \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-57-SL}} = \pm 0.35$ nm die größte Abweichung auf. Aufgrund der Tatsache, dass alle β BD-x-SL-Hauptabstände $\langle r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) nur leicht um einen Wert von 3 nm fluktuieren, liegt gegenüberstellend der im detektierten Bereich annähernd gleich groß ausfallenden, simulativ ermittelten Abstände $\langle r_{ij} \rangle_{x\text{-DSA}}$ ($x = 5, 16$, z.B. mit $\langle r_{ij} \rangle = \langle r_{47} \rangle, \langle r_{17} \rangle, \text{etc.}$) beider SL-FAs (s. Tab. 14) der Verdacht nahe, dass allgemein gesehen alle selektiv ausgewählten und 4-Puls-ESR-analysierten β BD-x-SLs einbezüglich aller offengelegten Fehler $\langle \Delta r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) die gleichen HSA-Bindungstaschen besetzen. Welche genau, und ob dieser Verdacht sich bestätigt, muss/sollte aber wiederum anhand röntgenkristallographischer Daten belegt werden. Dass also vergleichsweise mit ASS-SL alle untersuchten β BD-x-SLs zweifach mit HSA interagieren, konnte definitiv anhand der erhaltenen und in Abb. 91 visualisierten DEER-Abstandsverteilungen $P(r)$ bestätigt werden. Die beiden Hypothesen, dass alle β BD-x-SLs aufgrund nur geringfügig voneinander abweichender Hauptabstände $\langle r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}}$ in übereinstimmende HSA-Bindungstaschen binden oder sogar im Vergleich zu dem detektierten Abstand zwischen zwei ASS-SL-Molekülen ebenfalls beide „Sudlow Sites I & II“ favorisiert ansteuern, sollte zunächst röntgenkristallographisch referenziert werden. Allerdings korrelieren die ermittelten Abstände ($\langle r \rangle_{\beta\text{BD-x-SL}} \sim 3$ nm) aller β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) nicht nur mit dem ermittelten Abstand zwischen zwei ASS-SLs ($\langle r \rangle_{\text{ASS-SL}} = 3.13$ nm), sondern im Hinblick auf Tab. 14 ebenso mit den beiden beinahe übereinkommenden, $\langle r_{47} \rangle_{5\text{-DSA}} = 2.86$ nm und $\langle r_{47} \rangle_{16\text{-DSA}} = 3.00$ nm, und im Mittel annähernd im gleichen Bereich, $\langle \overline{r_{47}} \rangle_{x\text{-DSA}} = 2.93$ nm, liegenden Hauptabständen beider x-DSA-Moleküle ($x = 5, 16$), was die Annahme der HSA-Bindung der β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) in gleichnamige „Sudlow Sites I & II“ (HSA-Subdomänen: IIA und IIIA) aufgrund total gegensätzlicher dimensionaler Ausmaße von ASS-SL gegenüber beiden x-DSAs ($x = 5, 16$), aber zugleich annähernd übereinkommender Hauptabstände $\langle r \rangle_{\text{SS}} \sim 3$ nm (SS = ASS-SL, 5-DSA/16-DSA), bestärkt. Bildlich gesprochen und in Anlehnung an ASS/ASS-SL sowie mit Hinsicht auf Tab. 14 deklariert $\langle r_{ij} \rangle_{x\text{-DSA}}$ mit $i = 4$, allgemein gesehen die FA-4-Bindungstasche (s. Kap. 1, Abb. 1), welche sich parallel in entgegengesetzter Ausrichtung der O-Atome (rot, s. Kap. 1, Abb. 1) der jeweils endständigen Carbonsäuren beider X-FAs ($X = 3, 4$, hier: Myristinsäure, s. Kap. 1, Abb. 1) und unterhalb der Bindungsstelle von FA-3 innerhalb der gleichen HSA-Subdomäne IIIA („Sudlow Site II“) befindet, und mit $j = 7$, die Bindungstasche von FA-7,

welche der HSA-Bindungsstelle der HSA-Subdomäne IIA („*Sudlow Site I'*“) gleichkommt. Gemäß Tab. 14 können gegenüber allen 4-Puls-DEER-untersuchten β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) von insgesamt 21 kombinatorisch unterschiedlich bestimmten Hauptabständen $\langle r_{ij} \rangle_{x\text{-DSA}}$ ($x = 5, 16$, mit $i = 1, j = 2-7$; $i = 2, j = 3-7$; $i = 3, j = 4-7$; $i = 4, j = 5-7$; $i = 5, j = 6-7$; $i = 6, j = 7$) bzgl. aller sieben möglichen HSA-Bindungsstellen im kompetitiven Vergleich beider x-DSAs ($x = 5, 16$) mit absoluter Sicherheit die kurzreichweitigen Abstände, z.B. $\langle r_{ij} \rangle_{x\text{-DSA}} = \langle r_{34} \rangle_{x\text{-DSA}}$ ($x = 5, 16$, s. Tab. 14, s. Kap. 1, Abb. 1), sowie die weitreichenden Abstände, z.B. $\langle r_{ij} \rangle_{x\text{-DSA}} = \langle r_{56} \rangle_{x\text{-DSA}} = \langle r_{57} \rangle_{x\text{-DSA}} = \langle r_{16} \rangle_{x\text{-DSA}} = \langle r_{25} \rangle_{x\text{-DSA}}$ ($x = 5, 16$, s. Tab. 14, s. Kap. 1, Abb. 1) definitiv ausgeschlossen werden.

Tab. 14. Molekulardynamik (MD)-basierte Kombinatorik aller theoretisch möglich detektierbaren x-DSA-Abstände $\langle r_{ij} \rangle_{x\text{-DSA}}$ ($x = 5, 16$) gekreuzkorrelierter HSA-Subdomänen (\equiv HSA-Bindungsstellen). Alle angegebenen x-DSA-Abstände ($x = 5, 16$) basieren auf MD-Simulationen des Interspinesystems x-DSA ($x = 5, 16$) MTS-HSA unter Verwendung der YASARA Struktursoftware.^[388-390] Angegeben wurden lediglich alle x-DSA-Abstände $\langle r_{ij} \rangle_{x\text{-DSA}}$ ($x = 5, 16$), welche sich kombinatorisch unterscheiden, d.h. auf die Angabe kombinatorischer Werte die sich gleichen, wie z.B. $\langle r_{12} \rangle_{x\text{-DSA}} = \langle r_{21} \rangle_{x\text{-DSA}}$, wurde verzichtet. Zwecks der Verbildlichung (s. Kap. 1, Abb. 1) angegebener HSA-Subdomänen wurden in verallgemeinerter Schreibweise jeweilige x-DSA_{ij}-Positionen mit FA_{ij} beziffert.

$\langle r_{ij} \rangle_{x\text{-DSA}}$		5-DSA	16-DSA	FA _{ij} -Positionen
FA _i	FA _j	$\langle r_{ij} \rangle_{5\text{-DSA}}$ [nm]	$\langle r_{ij} \rangle_{16\text{-DSA}}$ [nm]	HSA-Subdomänen
1	2	2.63	2.38	IB, IB
1	3	3.58	2.62	IB, IIIA
1	4	3.35	1.86	IB, IIIA
1	5	3.49	4.17	IB, IIIB
1	6	4.08	3.86	IB, IIA-IIIB
1	7	2.86	2.51	IB, IIA
2	3	3.46	4.45	IB, IIIA
2	4	3.73	3.50	IB, IIIA
2	5	4.96	6.31	IB, IIIB
2	6	3.03	3.81	IB, IIA-IIIB
2	7	1.11	3.09	IB, IIA
3	4	0.85	2.19	IIIA, IIIA
3	5	2.59	3.40	IIIA, IIIB
3	6	1.70	3.19	IIIA, IIA-IIIB
3	7	2.55	2.19	IIIA, IIA
4	5	2.11	2.96	IIIA, IIIB
4	6	2.05	3.80	IIIA, IIA-IIIB
4	7	2.86	3.00	IIIA, IIA
5	6	4.12	6.22	IIIB, IIA-IIIB
5	7	4.43	5.35	IIIB, IIA
6	7	1.92	1.64	IIA-IIIB, IIA

6. Zusammenfassung/Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte unter Verwendung jeweilig selektiv benötigter Additive (Lösungsmittel, Katalysatoren, etc.) bzw. Kompositmaterialien (IKM-x, x = 1-3, s. Kap. 4.4 ff., Abb. 35), welche teils, wie einige der zur z.B. SS- oder β BD-Synthese eingesetzten Edukte/Vorstufen (z.B. postfunktionalisierte Phenolderivate (PDs), wie bspw. PD-53 bis PD-58 (s. Kap. 4.3.10 ff., s. Anh. B), um nur einige zu nennen), falls diese kommerziell nicht erhältlich oder deren Einkäufe zu kostspielig waren, ebenfalls synthetisiert werden mussten (s. bspw. Kap. 4.2 ff., Synthese des Iodierungsreagenzes FIC*17*), neben dem anlässlich dieser Arbeit absolvierten synthetischen Begleitprojektes, im Zuge dessen insgesamt 63 phenolbasierte Nitroxide (59 Spinsonden (SS, s. Kap. 4.3.2 ff.), 4 Spinlabel (SLs, s. Kap. 4.3.11 ff.)), genauer selektiv an der phenolischen OH-Gruppe TEMPO-veresterte, verschieden kernfunktionalisierte Phenole, welche zukünftig einerseits unter Vorbehalt stabiler am Phenolring sitzender divergierender Substitutionsmuster in SS-Form eine umfangreiche „Toolbox“ zur interaktiven, ESR-basierten Prüfung verschiedener supramolekularer Systeme (s. Kap. 4.3.1, Abb. 16a) bieten, andererseits in labiler oder aufgrund einer entsprechend gewählten Kernfunktionalisierung am π -System spinmarkierter Phenolester in reaktiver SL-Form zur direkten Verknüpfung solcher Systeme via „Klick-Chemie“ (s. Kap. 4.3.1, Abb. 16b) genutzt werden können, sowohl die spezifische konzeptionelle Herstellung/Entwicklung von 65 am β BD-45-Phenylrückgrat (s. Anh. A) (post)modifizierten sowie von der Ideologie her Albumin-gebundener β -Blockerderivate (β BDs) als auch von 65 gleichnamig TEMPO-spinmarkierten Derivaten (β BD-x-SLs, x = 1-65, s. Anh. A) unter Maßgabe des zwecks dieser Arbeit verwendeten Modell- β -Blockers „Esmolol“ (Referenzmolekül), welcher diesbezüglich, konform der Hauptzielsetzung („ESR-basierte Wirkstoffentwicklung HSA-gebundener β BDs mit einer möglichst hohen Proteinaffinität“) dieser Arbeit, unter Einbezug zweier der fünfundsechzig synthetisierten β BD-x-SLs (x = 62-63, s. Anh. A), d.h. spezifisch spinmarkierter Esmolol-Derivate (s. Kap. 4.5.3 ff.), gemäß Kap. 5.3.1 und weiterer zusätzlich getätigter Referenz-messungen (s. Kap. 5.3.1 ff.) die konzeptionelle Umsetzung vorerst geplanter ESR-Bindungsstudien überhaupt erst ermöglichte. Dabei konnten jeweils alle 193 synthetisierten Zielverbindungen (β BDs (s. Anh. H5), β BD-SLs (s. Anh. H6) sowie SS/SLs (s. Anh. H3)), welche sich bspw. allesamt problemlos in DMSO, DMF oder mehr oder weniger, wie in Kap. 5.1.1, h) - j) beschrieben und in Kap. 5.2 ff. gemäß Tab. 5a-b, Tab. 6-7 angegeben, mit Ausnahme von SS-35/SS-52 (s. Anh. B) sowie β BD-35-SL/ β BD-55-SL (s. Anh. A), welche ausnahmslos WLK-Werte von 0.00% aufweisen, in H₂O_{dd} formulieren ließen, inkl. der „summa summarum“ 27 komplementär synthetisierten Verbindungen, wie den 17 synthetisierten PDs (s. Anh. H2) und deren isolierten Vorstufen (5), dem Additiv (FIC*17*, s. Anh. H1) und dessen Vorstufe (1) sowie den 3 isopropylamin-basierten β BD-Komposit-materialien (s. Anh. H5), einerseits nach (teils) vollzogener Ausbeutenoptimierung und entsprechender Aufreinigung (s. Anh. H ff.) in ausreichender Menge,

andererseits gemäß spezifischer analytischer Prüfung, d.h. mithilfe gängiger Charakterisierungsmethoden (s. u.a. Kap. 3.1.2 ff., s. Anh. H1-H3 und Anh. H5-H6), in gewünschter Reinheit hergestellt werden. Unter Berücksichtigung dieser, besonders bedeutsamen Prämisse sowie u.a. in Anlehnung an die bereits 2013 in Kooperation mit Jörg Reichenwallner geplante und im Zuge meiner Diplomarbeit 2013 eigens durchgeführten methodischen Etablierung CW-ESR-basierter Proteinbindungsstudien von kommerziell verfügbaren pharmazeutischen Wirkstoffen (engl. *spin-labeled pharmaceuticals*, kurz: SLPs), ließ sich, bspw. gegenüber anderen Komplementärmethoden, wie z.B. ITC, die hochpräzise Bestimmung aller charakteristischen β BD-x-SL-Bindungsparameter ($x = 1-65$, s. Anh. F), in Gegenwart von HSA ESR-spezifisch, d.h. unter Verwendung der CW-ESR- (s. Kap. 5.4 ff.) sowie begleitend der 4-Puls-DEER-Methode (s. Kap. 5.6 ff.), unter Einhaltung aller physiologisch wichtigen Parameter verwirklichen. Resultierend manifestierte sich, dass 62 der 65 synthetisierten β BD-x-SLs ($x = 1-65$, s. Anh. A), mit Ausnahme von β BD-35-SL, β BD-45-SL und β BD-63-SL, welche nicht proteingebunden sind, nachweislich zweifach, konform der Bindungsstellenanzahl einiger postmodifizierter AGP-gebundener β BDs des Beta-blockers „Pindolol“,^[43] von jedem HSA-Molekül gebunden werden (s. Anh. F, vgl. Anh. C, Anh. E), wobei dies, neben der Tatsache, dass, ergänzend zu dem synthetisierten o-dichlorierten-p-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-ylierten β BD-61-SL, dessen Assoziationskonstante ebenfalls im Molaritätsbereich von 10^5 M^{-1} liegt, das am β BD-57-SL-Phenylrückgrat o-dichlorierte-p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierte Derivat (s. Anh. A, s. Anh. F) mit einem K_A -Wert von $(6.85 \pm 0.08) \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ und einem B_{aff} -Wert von $(96.9 \pm 2.4) \%$ die vortrefflichste HSA-Absorption gegenüber allen synthetisierten β BD-x-SLs ($x = 1-65$, s. u.a. Anh. F) innehat, mittels der in dieser Arbeit durchgeführten „*Proof of Principle*“ 4-Puls-ESR-Bindungsstudien (s. Kap. 5.6.1) anhand sechs selektiv ausgewählter β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$, s. Anh. A) uneindeutig untermauert werden konnte. Zudem stellte sich heraus, dass sich alle gemäß der 4-Puls-DEER-Methode bestimmten Abstände zwischen allen analysierten β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) mit lediglich minimal fluktuativen Abweichungen zu $\sim 3 \text{ nm}$ bestimmen ließen, was dem bestimmten Hauptabstand des gewählten TEMPO-spinmarkierten Referenzstandards (ASS-SL, s. Kap. 5.6, Abb. 90) von exakt 3.13 nm annähernd korreliert (s. Kap. 5.6.1, Abb. 91). Ergänzend und zusammenfassend sei an dieser Stelle erwähnt, dass das physikochemisch basierte Hauptziel dieser Arbeit (s. Kap. 1), durch die Tatsache das insgesamt 16 der 65 synthetisierten β BD-x-SLs (s. Anh. F, $x = 10, 16, 36, 38, 41, 44, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61$), im Vergleich zu dem im unteren „*Range*“ von 10^2 M^{-1} gebundenen spinmarkierten Esmolol-Derivat (β BD-62-SL, s. Anh. F), jeweils eine überdurchschnittlich hohe Proteinbindungsaffinität von $\geq 80\%$ (s. Anh. F, B_{aff} -Werte), begleitend einer jeweiligen charakteristischen β BD-SL/HSA-Assoziation (s. Anh. F, K_A -Werte) im oberen Molaritätsbereich von 10^3 M^{-1} bis hin zum oberen Bereich der Molaritätsskala von 10^5 M^{-1} , aufwiesen, mehr als meinen vorherigen Erwartungen versprechend erfüllt wurde. Begleitend und unter dem Aspekt, dass alle synthetisierten β BDs (s. Anh. A) in Anbetracht von β BD-45, der am β BD-SL-Phenylrückgrat unfunktionalisierten,

d.h. in allen möglichen Positionen (o-, m- p-) rein protonierten β BD-Referenzstruktur, sowie in Anlehnung an Esmolol (β BD-62) das gleiche chemische Grundgerüst (β BD-Struktur) besitzen und die Anbringung von TEMPO bei allen β BDs (s. Anh. A) mit Ausnahme des Referenzmoleküls β BD-63-SL (s. Kap. 5.3.1), wobei 4-Carboxy-TEMPO (s. u.a. Anh. H4) nach Verseifung der Methoxy-3-oxopropylseitenkette von β BD-62-SL seitens der folglich endständig frei vorliegenden COOH-Gruppe verestert wurde, selektiv am stereogenen β BD-SL-Zentrum, d.h. an der freien OH-Gruppe der Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette, da nachweislich Kap. 5.3.1 (Referenzstudie der HSA-Absorption von β BD-63-SL/ β BD-62-SL) diese Seitenkettenfunktionalisierung, d.h. die (unmodifizierte) Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette, in 1-Position am β BD-SL-Phenylrückgrat keinen Einfluss auf die HSA-Absorption innehat, erfolgte, konnte anhand der erhaltenen β BD-x-SL-Bindungsparameter ($x = 1-65$, K_A - bzw. B_{aff} -Werte, s. Anh. F), welche basierend der durchgeführten CW-ESR-spezifischen β BD-SL/HSA-Bindungsstudien und nachfolgenden analytischen Auswerteverfahren - spektrale Simulation der CW-ESR-Spektren in EasySpin (s. Kap. 5.1.3 ff.) und Anwendung der Scatchard-Methode (s. Kap. 5.1.2 ff.) - extrahiert werden konnten,^[123, 143] einbezüglich strukturell bezogener, möglich auftretender β BD-x-SL/HSA-Wechselwirkungen ($x = 1-65$), wie bspw. Protonenakzeptor-Protonendonor-Wechselwirkungen via H-Brückenbindungen, hydrophobe, elektrostatische/dipolare oder π - π -Wechselwirkungen sowie S-S-Wechselwirkungen, der HSA-Bindungseinfluss bzw. die HSA-Bindungseinflüsse jeweiliger am β BD-x-SL-Phenylrückgrat ($x = 1-65$) positionell unterschiedlich anhaftender FGs (funktionelle Gruppen), mit Hauptaugenmerk auf die z.B. in p-Position sitzenden, stark voneinander divergierender funktionellen Gruppen (s. Anh. A) jeweiliger p-monosubstituierter β BD-x-SLs ($x = 1-4, 10, 17, 23, 29-30, 34-44, 46-50, 52-53, 55-56, 58, 60, 62, 64-65$), minutiös untersucht werden (s. Kap. 5.5). Somit lässt sich u.a. einhergehend der konzeptionellen Entwicklung neuer HSA-gebundener β BDs/ β BD-SLs und im Hinblick auf Anh. A vergleichend zu den in Anh. F kompaktierten Bindungsparametern festhalten, dass physikochemisch betrachtend bereits eine minimal ausgeübte Postmodifikation, wie z.B. eine p-Iodierung angesichts β BD-10-SL (s. Anh. A, s. Anh. F), am β BD-45-SL-Phenylrückgrat bspw. gegenüberstellend aller anderen in dieser Arbeit am gleichen π -System p-mono-, o-/m-di- oder 2,4,6-trihalogenierten β BD-SLs zu einer enormen Erhöhung der β BD-SL-Proteinbindung führen kann. Diese Erkenntnis konnte sich zwecks einer nachträglichen, strukturellen β BD-x-SL-Optimierung (z.B. $x = 15, 20, 46, 51, 56, 58, 60$) in Form einer positionell individuell gewählten Kombination verschiedener FGs, welche überwiegend tatkräftig die β BD-SL/HSA-Bindung stärken und/oder zusätzlich strukturspezifische, proteinbindungssteigernde β BD-x-SL/HSA-Wechselwirkungsparameter (s. z.B. Kap. 5.4.1 ff., Kap. 5.5 ff.) mit einbringen, am jeweiligen β BD-SL-Phenylrückgrat abzielend auf eine effizienzsteigernde HSA-Absorption aller kombiniert funktionalisierter β BD-x-SLs ($x = 16, 54, 57, 59, 61$), überblickend Anh. F (s. u.a. Kap. 5.5, Tab. 13), zunutze gemacht werden. Trotz der zzgl. zu allen β BD-SL/HSA-Bindungsstudien getätigten Formulierungsstudien (DMSO, H_2O_{dd}) aller synthetisierten und charakteristisch dokumentierten β BDs/ β BD-SLs (s. u.a. Anh. H5-H6), wobei u.a. der Erhalt gleicher

WLK-Werte (s. Kap. 5.5, Tab. 8-13, s. Kap. 5.2 ff.) sowie die Stabilität jeweiliger β BDs/ β BD-SLs in DPBS (pH 7.4) vorausschauend auf eine mögliche, sich anschließende klinische Studie noch unbedingt geprüft werden sollte, sind im Hinblick auf eine abschließende präklinische Studie u.a. noch weitere Prüfkriterien (= pharmakodynamische sowie -kintetische Kriterien), wie bspw. die Bestimmung von LD-Werten (Toxizitätsstudien), Verweil-/Halbwertszeiten im Metabolismus sowie von β -Selektivitäten synthetisierter β BDs/ β BD-SLs, zu erfüllen. Weiterhin könnte durch den Versuch der Züchtung von β BD-x-SL/HSA-basierten ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) Einkristallen anhand röntgenkristallographischer Aufnahmen der anlässlich der in dieser Arbeit vollzogenen DEER-Experimente (s. Kap. 5.6 ff.) geäußerte Verdacht, dass alle sechs 4-Puls-ESR-untersuchten und von HSA jeweils zweifach gebundenen β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) jeweils einzeln in z.B. zwei gleichnamige und gleichweit voneinander entfernte Bindungstaschen, wie bspw. in die beiden „Sudlow Sites I & II“ (HSA-Subdomänen: IIA, IIIA),^[49, 50] welche nachweislich jeweils von einem ASS-Molekül angesteuert werden,^[18, 24, 25] einbinden, bestätigt und somit aus dem Weg geräumt werden. Da im Rahmen dieser Arbeit noch keinerlei Aussagen über die β BD-x-SL-Aufenthaltswahrscheinlichkeit ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) in jeweiligen HSA-Bindungstaschen getroffen werden konnten, könnte mittels Kenntnis des β BD-x-SL-Bindungsabstandes ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) zwischen beiden HSA-Bindungsstellen, welcher angesichts Kap. 5.6.1, Abb. 91 anhand jeweilig visualisierter Abstandsverteilungen $P(r)$ jeweiliger β BD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) entnommen werden kann, Abhilfe durch eine weitere 4-Puls-DEER-Messung unter Beteiligung von MTS-HSA anstatt in Gegenwart von HSA am besten unter gleichen Messbedingungen (fixe Proteinkonzentration von 200 μ M, β BD-SL/HSA-Konzentrationsverhältnis von 1:1, s. Kap. 5.6.1, Abb. 91) geschafft werden. Dazu müsste HSA lediglich thiol-spezifisch mit MTSSL an der im Protein einzig frei vorliegenden Cysteingruppe spinmarkiert werden.^[23, 25] Resultierend würden sich bzgl. aller in Gegenwart von MTS-HSA 4-Puls-DEER-gemessenen β BD-x-SLs (z.B. $x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$) zwei weitere Abstände ergeben, wonach sich nicht nur durch Intensitätsabgleich beider Abstände die β BD-SL-Aufenthaltswahrscheinlichkeit pro Bindungstasche (in %) exakt bestimmen lässt, sondern auch aufgrund der nicht gerade minder voneinander abweichenden Distanzlängen von HSA-gebundenem MTSSL (MTS-HSA) zu den sieben möglichen β BD-SL-Bindungsstellen rückfolgernd auf deren genaue Position, z.B. basierend auf zuvor getätigten MD-Simulationen von z.B. MTS-HSA/FA,^[388] oder besser MTS-HSA/ β BD-x-SL-Systemen (z.B. $x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), innerhalb des Proteins geschlossen werden könnte. Weiterhin lässt sich durch Zugabe z.B. mittels Hydrazin bzw. L-(+)-Ascorbinsäure (Vitamin C) reduzierter SL-FAs (z.B. 16-DSA) oder nicht spinmarkierten FAs (z.B. Myristinsäure) eine 4-Puls-ESR-basierte β BD-SL/FA-Verdrängungsstudie in Gegenwart von MTS-HSA durch Variation des β BD-SL/MTS-HSA/FA-Verhältnisses von 1:1:z ($z = 1-7$) vollziehen, wodurch durch Ausbleiben oder Intensitätsreduktion beider gegenüber MTS-HSA detektierten β BD-SL-Abstände die β BD-SL-Affinitätsstärke je HSA-Bindungsstelle (in %) gegenüber spezifisch gewählten FAs/SL-FAs, welche grundsätzlich gegenüberstellend zu pharmazeutischen Wirkstoffen

(„small molecules“) verstärkt durch HSA absorbiert werden,^[16, 388] ermittelt werden könnte. Wie in Anbetracht Kap. 5.3.1 ff. und in diesem Kapitel bereits erwähnt, die in dieser Arbeit durchgeführten β BD-SL-Spinmarkierungen mittels TEMPO, genauer gesagt, die Veresterung mittels 4-Carboxy-TEMPO, nachweislich keinen Einfluss auf die Proteinbindung besitzt, könnte in Anbetracht der mehr oder weniger leicht verbesserten WLK-Werte der β BDs komplementär zu denen jeweiliger spinmarkierter Derivate (β BD-SLs) davon ausgegangen werden, dass die ermittelten Bindungsparameter (s. Anh. F) jeweiliger β BDs, welche sich ohne Zweifel mittels ITC bestimmen lassen, sich nicht annähernd kongruent verhalten. Fernab der Tatsache, dass sich hauptsächlich die verbesserte Wasserlöslichkeit (WLK) der β BDs gegenüberstellend jeweiliger β BD-SLs auf die frei vorliegende OH-Gruppe der Propan-2-olisopropylamin-Kette aller β BDs stützt, offenbart sich durch den Vergleich des K_A -Wertes von β BD-62-SL (s. Anh. A) in Höhe von $(1.73 \pm 0.02) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ (s. u.a. Anh. F) mit dem aus ITC-Studien bekannten K_A -Wertes von Esmolol (β BD-62, s. Anh. A) in Höhe von $(2.39 \pm 0.02) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$,^[45] dass sich trotz des, vergleichend zu β BD-62-SL, leicht (um 4%) erhöhten WLK-Wertes von β BD-62 (s. Kap. 5.2.2, Tab. 6-7) beide ermittelten Assoziationskonstanten (K_A) im Bereich der Molaritätsskala von 10^2 M^{-1} bewegen und lediglich um einen Faktor von rund 1.4 voneinander abweichen. Gegenüberstellend der Empfindlichkeit beider Methoden und möglicher Fehlerquellen sind die langjährig industriell genutzte ITC- sowie auch die seit 2013 methodisch etablierte,^[25] und im Zuge dieser Arbeit akribisch konzeptionell sowie teils methodisch weiter vorangetriebene CW-ESR-Methode zur Analyse von Proteinbindungsstudien verschiedener pharmazeutischer Wirkstoffe (Arzneimittel) zweifelslos geeignet, wobei sich nach meinem Empfinden unter Verwendung der CW-ESR-Methode, vergleichend gängiger ITC-Methoden,^[24] u.a. aufgrund der hochempfindlichen, radikalischen Detektionsweise sowie Ausmerzungen etlicher Fehlerquellen im analytischen Bereich (s. z.B. Kap. 5.4), d.h. wie bspw. die exakte Bestimmung aller kompositär einzeln bestimmten spektralen Anteile - gebundener, freier und mizellenbehafteter Anteil – via u.a. präziser spektraler Simulation aller aufgenommenen CW-ESR-Spektren in EasySpin,^[123] oder die danach sich ergebende Bestimmung aller sich aus der Simulation ergebenden kompositären Fehler bzgl. der drei genannten spektralen Anteile durch spektralen Abgleich einzelner Spektralkomponenten mittels Gegenüberstellung des gesamten experimentellen mit dem simulierten Spektrum, wobei nach vollzogener Simulation diese schon mehr oder weniger deckungsgleich waren (s. Anh. C), alle extrahierten Bindungsparameter (s. Anh. F) präziser bestimmen lassen. Vortrefflicher Grund ist vor allem, dass bei der generellen Durchführung von ITC-Studien mizellenbehaftete und gebundene Zustände überlappend ineinander übergehen und somit aufgrund der enthalpischen Detektionsweise beide enthalpischen Beitragsänderungen, d.h. die Enthalpieänderung der mizellenbehafteten Komponente zzgl. der des gebundenen Anteils, zeitgleich mit detektiert wird.^[24]

7. Literaturverzeichnis

- [1] Tari, L.W. (ed.); *Structure-Based Drug Discovery*; 1st Ed., Humana Press, New York **2012**, ISBN 978-1-61779-519-0.
- [2] Zhang, W. (ed.); *Computer-Aided Drug Discovery*; 1st Ed., Humana Press, New York **2016**, ISBN 978-1-4939-3519-2.
- [3] Sliwoski, G.; Kothiwale, S.; Meiler, J.; Lowe, E.W., Jr.; *Computational methods in drug discovery*; *Pharmacol. Rev.* **2013**, 66(1), 334-395.
- [4] Klon, A.E. (ed.); *Fragment-Based Methods in Drug Discovery*; 1st Ed., Humana Press, New York **2015**, ISBN 978-1-4939-2485-1.
- [5] Aretz, J.; Rademacher, C.; *Fragmentbasierte Wirkstoffentwicklung*; *Nachr. Chem.* **2015**, 63(2), 116-121.
- [6] Klebe, G.; *Wirkstoffdesign - Entwurf und Wirkung von Arzneimitteln*; 2. Aufl., Springer Akademischer Verlag, Heidelberg **2009**, ISBN 978-3-8274-2046-6.
- [7] Patrick, G.L.; *An Introduction to Drug Synthesis*; Oxford University Press, New York **2015**, ISBN 978-0-19-870843-8.
- [8] Patrick, G.L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*; 5th Ed., Oxford University Press, New York **2013**, ISBN 978-0-19-969739-7.
- [9] Paul, S.M.; Mytelka, D.S.; Dunwiddie, C.T.; Persinger, C.C.; Munos, B.H.; Lindborg, S.R.; Schacht, A.L.; *How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge*; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, 9(3), 203-214.
- [10] Warren, J.; *Drug discovery: lessons from evolution*; *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, 71(4), 497-503.
- [11] Grover, A. (ed.); *Drug Design: Principles and Applications*; 1st Ed., Springer Verlag, Singapore **2017**, ISBN 978-981-10-5186-9.
- [12] Balachandran, L.; *Drug discovery and clinical trials: A poem*; *Perspect. Clin. Res.* **2012**, 3(4), 148.
- [13] Akhondzadeh, S.; *The Importance of Clinical Trials in Drug Development*; *Avicenna J. Med. Biotechnol.* **2016**, 8(4), 151.
- [14] Reddy, A.S.; Zhang, S.; *Polypharmacology: drug discovery for the future*; *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2013**, 6(1), 41-47.
- [15] Helmdach, L.; *Ermittlung der Gewebebindung von Pharmaka im Gehirn zur Abschätzung der Verfügbarkeit von 16 Wirkstoffen: In vitro Methodenvergleich von Membranaffinität und Gleichgewichtsdialyse*; *Diplomica Verlag, Hamburg* **2010**, ISBN 978-3-8366-4508-9; Zugl. Diplomarbeit, Hochschule Fresenius, Zwickau **2010**.
- [16] Peters, Th., Jr.; *All about Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications*; Academic Press, San Diego 1995.

- [17] Yang, F.; Bian, C.; Zhu, L.; Zhao, G.; Huang, Z.; Huang, M.; *Effect of human serum albumin on drug metabolism: Structural evidence of esterase activity of human serum albumin*; J. Struct. Biol. **2007**, 157(2), 348–355.
- [18] He, X.M.; Carter, D.C.; *Atomic structure and chemistry of human serum albumin*; Nature **1992**, 358(6383), 209-215.
- [19] Leyon, S.; Cramer, J.F.; Nordberg, P.; *Structural basis for the binding of naproxen to human serum albumin in the presence of fatty acids and the GA module*; Acta Cryst. **2008**, F64(2), 64-69.
- [20] Pearlman, W.H.; Crépy, O.; Murphy, M.; *Testosterone-Binding Levels in the Serum of Women During the Normal Menstrual Cycle, Pregnancy and the Post-partum Period*; J. Clin. Endocrinol. Metab. **1967**, 27(7), 1012-1018.
- [21] Ghuman, J.; Zunszain, P.A.; Petitpas, I.; Bhattacharya, A.A.; Otagiri, M.; Curry, S.; *Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin*; J. Mol. Biol. **2005**, 353(1), 38-52; pdb-ID: 2BXM.
- [22] Zhang, Y.; Lee, P.; Liang, S.; Zhou, Z.; Wu, X.; Yang, F.; Liang, H.; *Structural Basis of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug Diclofenac Binding to Human Serum Albumin*; Chem. Biol. Drug Des. **2015**, 86(5), 1178–1184.
- [23] Reichenwallner J.; Hinderberger D.; *Using bound fatty acids to disclose the functional structure of serum albumin*; Biochim. Biophys. Acta **2013**, 1830(12), 5382–5393.
- [24] Hauenschild, T.; Reichenwallner, J.; Enkelmann, V.; Hinderberger, D.; *Characterizing Active Pharmaceutical Ingredient Binding to Human Serum Albumin by Spin-Labeling and EPR Spectroscopy*; Chem. Eur. J. **2016**, 22(36), 12825-12838.
- [25] Hauenschild, T.; *Spinmarkierung pharmazeutischer Wirkstoffe sowie deren Bindungseigenschaften an Serum Albumin vom Menschen*; Diplomarbeit, Johannes Gutenberg Universität (JGU), Mainz **2013**; veröff. durch MPG.PuRe: <http://hdl.handle.net/11858/00-001M-0000-0015-1BD8-0> (abger. März 2018).
- [26] Reynolds, R.D.; Gorczynski, R.J.; Quon, C.Y.; *Pharmacology and Pharmacokinetics of Esmolol*; J Clin Pharmacol. **1986**, 26(S1), A3-A14.
- [27] Ornstein, E.; Young, W.L.; Ostapkovich, N.; Matteo, R.S.; Diaz, J.; *Are all effects of esmolol equally rapid in onset?*; Anesth. Analg. **1995**, 81(2), 297-300.
- [28] Erhardt, P.W.; Woo, C.M.; Anderson, W.G.; Gorczynski, R.J.; *Ultra-short-acting β -adrenergic receptor blocking agents. 2. (Aryloxy)propranolamines containing esters on the aryl function*; J. Med. Chem. **1982**, 25(12), 1408-1412.
- [29] Dominiak, P.; Hjalmarsen, A.; Kendall, M.J.; Kübler, W.; Olsson, G. (Hrsg.); *Betablocker - im Mittelpunkt der Forschung*; 1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **1997**, ISBN 978-3-642-64522-8.
- [30] Dominiak, P.; Heusch, G. (Hrsg.); *Betablocker im neuen Jahrtausend*; 1. Aufl., Steinkopff-Verlag, Heidelberg **2001**, ISBN 978-3-642-93721-7.

- [31] Ong, H.T.; *β blockers in hypertension and cardiovascular disease*; Brit. Med. J. **2007**, 334, 946-949.
- [32] Hoffmann, J.G.; Maisch, B.; *Beta-Blocker bei kardiovaskulären Erkrankungen*; 1. Aufl., UNI-MED Verlag, Bremen London Boston **2002**, ISBN 978-3-895-99584-2.
- [33] Bolte, H.-D.; Schrey, A (Hrsg.); *Beta-Rezeptorenblocker - Aktuelle klinische Pharmakologie und Therapie*; 1. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York **1981**, ISBN 978-3-642-68368-8.
- [34] Frishman, W.H.; *Beta-adrenergic receptor blockers. Adverse effects and drug interactions*; Hypertension **1988**, 11(3 Pt 2), II21-29.
- [35] Frishman, W.H.; Saunders, E.; *β -Adrenergic blockers*; J. Clin. Hypertens. **2011**, 13(9), 649-653.
- [36] Lohmann, F.W. (Hrsg.); *β -Rezeptorenblockade - Aktuelle Gesichtspunkte*; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York **1982**, ISBN 978-3-540-11302-7.
- [37] Schettler, G.; Mörl, H.; Lohmann, F.W.; Wirth, A. (Hrsg.); *Metabolische und kardioprotektive Effekte durch Beta-Rezeptorenblockade*; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo **1983**, ISBN 978-3-540-12390-3.
- [38] Lang, E.; Sörgel, F.; Blaha, L. (eds.); *Beta-Blockers in the Elderly*; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York **1982**, ISBN 978-3-540-11682-0.
- [39] Rasmussen, S.G.; Choi, H.J.; Rosenbaum, D.M.; Kobilka, T.S.; Thian, F.S.; Edwards, P.C.; Burghammer, M.; Ratnala, V.R.; Sanishvili, R.; Fischetti, R.F.; Schertler, G.F.; Weis, W.I.; Kobilka, B.K.; *Crystal structure of the human beta2 adrenergic G-protein-coupled receptor*; Nature **2007**, 450(7168), 383-387.
- [40] Warne, T.; Serrano-Vega, M.J.; Baker, J.G.; Moukhametzianov, R.; Edwards, P.C.; Henderson, R.; Leslie, A.G.; Tate, C.G.; Schertler, G.F.; *Structure of a beta1-adrenergic G-protein-coupled receptor*; Nature **2008**, 454(7203), 486-491.
- [41] Agatonovic-Kustrin, S.; Morton, D.W.; Truong, L.; Razic, S.; *Molecular Structural Characteristics Important in Drug-HSA Binding*; Comb. Chem. High Throughput Screen. **2014**, 17(10), 879-890.
- [42] Barber, H.E.; Hawksworth, G.M.; Kitteringham, N.R.; Petersen, J.; Petrie, J.C.; Swann, J.M.; *Protein binding of atenolol and propranolol to human serum albumin and in human plasma*; Brit. J. Clin. Pharmacol. **1978**, 6(5), 446-447.
- [43] Lemaire, M.; Tillement, J.P.; *The binding characteristics of some adrenergic beta-receptor antagonists to human serum proteins*; Biochem. Pharmacol. **1982**, 31(3), 359-365.
- [44] Belpaire, F.M.; Bogaert, M.G.; Rosseneu, M.; *Binding of β -Adrenoceptor Blocking Drugs to Human Serum Albumin, to α_1 -Acid Glycoprotein and to Human Serum*; Eur. J. Clin. Pharmacol. **1982**, 22(3), 253-256.
- [45] Tang, Y.H.; Wang, J.Y.; Hu, H.H.; Yao, T.W.; Zeng, S.; *Analysis of species-dependent hydrolysis and protein binding of esmolol enantiomers*; J. Pharm. Anal. **2012**, 2(3), 220-225.

- [46] Huppelsberg, J.; Walter, K.; *Kurzlehrbuch Physiologie*; 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2009**, ISBN 978-3-131-36433-3
- [47] Liu, Y.M.; Yang, Y.; Li, J.; Du J.J.; *Capillary electrophoresis separation and sensitive electrochemiluminescence determination of β -blockers and study on interaction between human serum albumin and the drug*; Anal. Methods **2012**, 4(8), 2562-2568.
- [48] Appelgren, C.; Borg, K.O.; Elofsson, R.; Johansson, K.A.; *Binding of adrenergic beta-receptor antagonists to human serum albumin*; Acta Pharm. Suec. **1974**, 11(4), 325-332.
- [49] Sudlow, G.; Birkett, D. J.; Wade, D. N.; *The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin*; Mol. Pharmacol. **1975**, 11(6), 824-832.
- [50] Sudlow, G.; Birkett, D. J.; Wade, D. N.; *Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin*; Mol. Pharmacol. **1976**, 12(6), 1052-1061.
- [51] Sultani, H.N.; Haeri, H.H.; Hinderberger, D.; Westermann, B.; *Spin-labelled diketopiperazines and peptide-peptoid chimera by Ugi-multi-component-reactions*; Org. Biomol. Chem. **2016**, 14(48), 11336-11341.
- [52] Akdogan, Y.; Emrullahoglu, M.; Tatlidil, D.; Ucuncub, M.; Cakan-Akdogan, G.; *EPR studies of intermolecular interactions and competitive binding of drugs in a drug-BSA binding model*; Phys. Chem. Chem. Phys. **2016**, 18(32), 22531-22539.
- [53] Wehling, M. (Hrsg.); *Klinische Pharmakologie*; 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2005**, ISBN 978-3-13-126821-1.
- [54] Herdegen, T.; *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*; 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2008**, ISBN 978-3-13-142291-0.
- [55] James, P.A.; Oparil, S.; Carter, B.L.; Cushman, W.C.; Dennison-Himmelfarb, C.; Handler, J.; Lackland, D.T.; LeFevre, M.L.; MacKenzie, T.D.; Oggedegbe, O.; Smith, S.C.; Svetkey, L.P.; Taler, S.J.; Townsend, R.R.; Wright, J.T.; Narva, A.S.; Ortiz, E.; *2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults - Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*; JAMA. **2014**, 311(5), 507-520.
- [56] Frishman, W.H.; Cheng-Lai, A.; Nawarskas, J.; *Current Cardiovascular Drugs*; 4th Ed., Current Medicine, Philadelphia **2005**, ISBN 978-1-57340-221-7.
- [57] Freemantle, N.; Cleland, J.; Young, P.; Mason, J.; Harrison, J.; *β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis*; BMJ. **1999**, 318(7200), 1730-1737.
- [58] Arcangelo, V.P.; Peterson, A.M.; *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice - A Practical Approach*; 2nd Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo **2006**, ISBN 978-0-7817-5784-3.
- [59] Prystowsky, E.N.; Greer, S.; Packer, D.L.; Thompson, K.A.; German, L.D.; *Beta-Blocker Therapy for the Wolff-Parkinson-White Syndrome*; Am. J. Cardiol. **1987**, 60(6), 46D-50D.

- [60] Van Aken, H.K.; Wulf, H. (Hrsg.); *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie*; 3. vollst. überarb. und erw. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2010, ISBN 978-3-13-795403-3.
- [61] Lenz, T. (Hrsg.); *Hypertonie in Klinik und Praxis*; 1. Aufl., Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart New York 2007, ISBN 978-3-7945-2458-7.
- [62] Hoc, S.; *Chronische Herzinsuffizienz - Betablocker bereits initial einsetzen*; Dtsch. Ärztebl. 2004, 101(46), A 3124.
- [63] Barron, A.J.; Zaman, N.; Cole, G.D.; Wensel, R.; Okonko, D.O.; Francis, D.P.; *Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: Recommendations for patient information*; Int. J. Cardiol. 2013, 168(4), 3572-3579.
- [64] Schwabe, U.; Paffrath, D. (Hrsg.); *Arzneiverordnungs-Report 2007*; 1. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008, ISBN 978-3-540-72547-3.
- [65] Schwabe, U.; Paffrath, D. (Hrsg.); *Arzneiverordnungs-Report 2016*; 1. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2016, ISBN 978-3-662-50350-8.
- [66] Demmelbauer, A.; *Der β -Adrenozeptor als therapeutischer Angriffspunkt in der Medizin*; Diplomarbeit, Medizinische Universität, Graz 2015.
- [67] Griffin, P.P.; Schubert-Zsilavec, M.; Stark, H.; *Hemmstoffe von Beta-Adrenozeptoren: Gemeinsamkeiten und Unterschiede*; Pharm. unserer Zeit 2004, 33(6), 442-449.
- [68] Held, C.; Kling, R.; Gmeiner, P.; *Struktur und Funktion β -adrenerger Rezeptoren - Structure and function of β -adrenergic receptors*; Pharmakon 2013, 1(5), 406-412.
- [69] Benovic, J.L.; Bouvier, M.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J.; *Regulation of adenylyl cyclase-coupled beta-adrenergic receptors*; Annu. Rev. Cell. Biol. 1988, 4, 405-428.
- [70] Bylund, D.B.; Eikenberg, D.C.; Hieble, J.P.; Langer, S.Z.; Lefkowitz, R.J.; Minneman, K.P.; Molinoff, P.B.; Ruffolo, R.R., Jr.; Trendelenburg, U.; *International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors*; Pharmacol. Rev. 1994, 46(2), 121-136.
- [71] López-Sendón, J.; Swedberg, K.; McMurray, J.; Tamargo, J.; Maggioni, A.P.; Dargie, H.; Tendera, M.; Waagstein, F.; Kjekshus, J.; Lechat, P.; Torp-Pedersen, C.; *Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers*; Eur. Heart J. 2004, 25(15), 1341-1362.
- [72] Pott, C.; Brixius, K.; Bundkirchen, A.; Bölck, B.; Bloch, W.; Steinritz, D.; Mehlhorn, U.; Schwinger, R.H.; *The preferential beta3-adrenoceptor agonist BRL 37344 increases force via beta1-/beta2-adrenoceptors and induces endothelial nitric oxide synthase via beta3-adrenoceptors in human atrial myocardium*; Brit. J. Pharmacol. 2003, 138(3), 521-529.
- [73] Pott, C., Steinritz, D.; Napp, A.; Bloch, W.; Schwinger, R.H.; Brixius K.; *On the function of beta3-adrenoceptors in the human heart: Signal transduction, inotropic effect and therapeutic prospects*; Wien Med. Wochenschr. 2006, 156(15-16), 451-458.
- [74] Moniotte, S.; Kobzik, L.; Feron, O.; Trochu, J.N.; Gauthier, C.; Balligand, J.L.; *Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium*; Circulation 2001, 103(12), 1649-1655.

- [75] Berlan, M.; Galitzky, J.; Bousquet-Melou, A.; Lafontan, M.; Montastruc, J.L.; ***Beta-3 adrenoceptor-mediated increase in cutaneous blood flow in the dog***; J. Pharmacol. Exp. Ther. **1994**, 268(3), 1444-1451.
- [76] Kaumann, A.J.; Molenaar, P.; ***Modulation of human cardiac function through 4 beta-adrenoceptor populations***; Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. **1997**, 355(6), 667-681.
- [77] Rosendorff, C. (ed.); ***Essential Cardiology - Principles and Practice***; 3rd Ed., Springer Verlag, New York Heidelberg Dordrecht London **2013**, ISBN 978-1-4614-6704-5.
- [78] Michel, M.C.; Harding, S.E.; Bond, R.A.; ***Are there functional β_3 -adrenoceptors in the human heart?***; Brit. J. Pharmacol. **2011**, 162(4), 817-822.
- [79] Brodde, O.E.; ***Stellenwert der myokardialen Adrenozeptoren und ihre Bedeutung für die Therapie***; In: Pasch T., Schmid, E.R. (Hrsg.); ***Anästhesie und kardiovaskuläres System - Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie***, Bd. 41, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest **1991**, ISBN 978-3-540-54340-4.
- [80] Daly, J.W.; Witkop, B.; ***Neuere Untersuchungen über zentral wirkende endogene Amine***; Angew. Chem. **1963**, 75(12), 552-572.
- [81] Molinoff, P.B.; Axelrod, J.; ***Biochemistry of Catecholamines***; Annu. Rev. Biochem. **1971**, 40(1), 465-500.
- [82] Scheuing, G.; Thoma, O.; ***Isopropylaminomethyl-(3, 4-dioxyphenyl) carbinol***; U.S. Pat. (**1943**), US 2308232 A Jan 12, 1943.
- [83] Noble, A.; Johnson, R.; Thomas, A.; Bass, P.; ***Organsysteme verstehen - Herz-Kreislauf-System: Integrative Grundlagen und Fälle***; 1. Aufl., Urban & Fischer Verlag/Elsevier, München **2017**, ISBN 978-3-437-42984-2.
- [84] Van Aken, H.; Reinhart, K.; Welte, T.; Weigand, M. (Hrsg.); ***Intensivmedizin***; 3. vollst. überarb. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2014**, ISBN 978-3-13-114873-5.
- [85] Daaka, Y., Luttrell, L.M.; Ahn, S.; Della Rocca, G.J.; Ferguson, S.S.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J.; ***Essential role for G protein-coupled receptor endocytosis in the activation of mitogen-activated protein kinase***; J. Biol. Chem. **1998**, 273(2), 685-688.
- [86] Baker, J.G.; Hall, I.P.; Hill, S.J.; ***Agonist and inverse agonist actions of beta-blockers at the human beta 2-adrenoceptor provide evidence for agonist-directed signaling***; Mol. Pharmacol. **2003**, 64(6), 1357-1369.
- [87] Ladage, D.; Schwinger, R.H.; Brixius, K.; ***Cardio-selective beta-blocker: pharmacological evidence and their influence on exercise capacity***; Cardiovasc. Ther. **2013**, 31(2), 76-83.
- [88] Saes, M.; ***Strukturelle und Funktionelle Aspekte des Herztroponin I-WT und -R20C***; Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, **2011**.
- [89] Mio, Y.; ***New ultra-short-acting beta-blockers: landiolol and esmolol - the effects on cardiovascular system***; Masui. **2006**, 55(7), 841-848.

- [90] Baker, J.G.; *The selectivity of β -adrenoceptor antagonists at the human β_1 , β_2 and β_3 adrenoceptors*; Brit. J. Pharmacol. **2005**, 144(3), 317-322.
- [91] Lemoine, H.; Schonell, H.; Kaumann, A.J.; *Contribution of beta 1- and beta 2-adrenoceptors of human atrium and ventricle to the effects of noradrenaline and adrenaline as assessed with (-)-atenolol*; Brit. J. Pharmacol. **1988**, 95(1), 55-66.
- [92] Riederer, P.F.; Laux, G. (Hrsg.); *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie - Ein Therapiehandbuch*; 1. Aufl., Springer Verlag, Wien New York **2010**, ISBN 978-3-211-85472-3.
- [93] Amer, M.S.; *Mechanism of action of β -blockers in hypertension*; Biochem. Pharmacol. **1977**, 26(3), 171-175.
- [94] Lechat, P.; *Clinical pharmacology of beta-blockers in cardiology: trial results and clinical applications*; Hot Top. Cardiol. **2008**, 10(7), 7-44.
- [95] Ganellin, R.; Duncan, W.; *Obituary: James Black (1924–2010)*; Nature **2010**, 464(7293), 1292.
- [96] Lemke, T.L.; Williams, D.A.; Roche, V.F.; Zito, S.W.; *Foye's principles of Medicinal Chemistry*; 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2008**, ISBN 978-0-7817-6879-5.
- [97] Gringauz, A.; *Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why*; Wiley-VCH Verlag, New York **1997**, ISBN 978-0-471-18545-0.
- [98] Gorre, F.; Vanderkerckhove, H.; *Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why?*; Acta Cardiol. **2010**, 65(5), 565-570.
- [99] O'Donnell S. R.; Wanstall J. C.; *Evidence that ICI 118, 551 is a potent, highly Beta 2-selective adrenoceptor antagonist and can be used to characterize Beta-adrenoceptor populations in tissues*; Life Sci. **1980**, 27(8), 671-677.
- [100] Lednicher, D.; *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*; 1st Ed., John Wiley & Sons, New York **1998**, ISBN 978-0-471-19657-0.
- [101] Saddique, F.A.; Zahoor, A.F.; Yousaf, M.; Irfan, M.; Ahmad, M.; Mansha, A.; Khan, Z.A.; Naqvi, S.A.R.; *Synthetic approaches towards the synthesis of beta-blockers (betaxolol, metoprolol, sotalol, and timolol)*; Turk. J. Chem. **2016**, 40(2), 193-224.
- [102] Neises, B.; Steglich, W.; *Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids*; Angew. Chem. Int. Ed. **1978**, 17(7), 522-524.
- [103] Kohli, R.; *Hydrogen bonding abilities of hydroxamic acid and its isosteres*; Anchor Academic Publishing, Hamburg **2016**, ISBN 978-3-96067-004-9.
- [104] Schweiger, A.; Jeschke, G.; *Principles of Pulse Electron Paramagnetic Resonance*; 1st Ed., Oxford University Press, Oxford New York **2001**, ISBN 978-0-19-850634-8.
- [105] Poole, C.P.; *Electron Spin Resonance - A Comprehensive Treatise on Experimental Techniques*; 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York Chichester Brisbane Toronto Singapore **1983**, ISBN 978-0-471-04678-3.

- [106] Berliner, L. J. (ed.); *Spin Labeling - Theory and Applications*, 1st Ed., Academic Press, New York **1976**, ISBN 978-0-12-092350-2.
- [107] Zeeman, P.; *Ueber einen Einfluss der Magnetisierung auf die Natur des von einer Substanz emittirten Lichtes*; Verhandlungen der PGzB **1896**, 15(7), 127-130.
- [108] Gerlach, W.; Stern, O.; *Der experimentelle Nachweis der Richtungsquantelung im Magnetfeld*; Z. Phys. **1922**, 9(1), 349-352.
- [109] Gerlach, W.; Stern, O.; *Das magnetische Moment des Silberatoms*; Z. Phys. **1922**, 9(1), 353-355.
- [110] Demtröder, W.; *Experimentalphysik 3 - Atome, Moleküle und Festkörper*; 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York **2005**, ISBN 3-540-21473-9.
- [111] Goudsmit S.; Uhlenbeck, G.E.; *The coupling possibilities of quantum vectors in the atom*; Z. Phys. **1926**, 35(8-9), 618-625.
- [112] Uhlenbeck, G.E.; Goudsmit, S.; *Spinning Electrons and the Structure of Spectra*; Nature **1926**, 117(2938), 264-265.
- [113] Dirac, P.A.M.; *The principle of quantum mechanics*; 3rd Ed., Clarendon Press, Oxford **1947**.
- [114] Skrabal, P.M.; *Spektroskopie - Eine methodenübergreifende Darstellung vom UV- bis zum NMR-Bereich*; 1. Aufl., vdf Hochschulverlag AG, Zürich **2009**, ISBN 978-3-8252-8355-1.
- [115] Vaara, J., Jokisaari, J., Wasylishen, R.E., Bryce, D.L.; *Spin - spin coupling tensors as determined by experiment and computational chemistry*; Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. **2002**, 41(3-4), 233-304.
- [116] Weil, J.A.; Bolton, J. R.; *Electron Paramagnetic Resonance - Elementary Theory and Practical Applications*; 2nd Ed., John Wiley & Sons, Hoboken New Jersey **2007**, ISBN 978-0471-75496-1.
- [117] Weckhuysen, B.M.; Van der Voort, P., Catana, G.; *Spectroscopy of Transition Metal Ions on Surfaces*; 1st Ed., Leuven University Press, Leuven **2000**, ISBN 978-90-5867-025-0.
- [118] Wyard, S.J.; *Elektronenspinresonanz und andere spektroskopische Methoden in Biologie und Medizin*; 1. Aufl., Akademie Verlag, Berlin **1973**.
- [119] Abragam, A.; Pryce, M.H.L.; *Theory of the Nuclear Hyperfine Structure of Paramagnetic Resonance Spectra in Crystals*; Proc. R. Soc. Lond. A, Math. Phys. Sci. **1951**, 205(1080), 135-153.
- [120] Molin Y.N.; Salikhov, K.M.; Zamarayev, K.I.; *Spin Exchange - Principles and Applications in Chemistry and Biology* (Springer Ser. Chem. Phys. 8); 1st Ed.; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York **1980**, ISBN 978-3-540-10095-9.
- [121] Hubbell, W.L.; Cafiso, D.S.; Altenbach, C.; *Identifying conformational changes with site-directed spin labeling*; Nat. Struct. Biol. **2000**, 7(9), 735-739.

- [122] Kocherginsky, N.; Swartz, H.M.; *Nitroxide Spin Labels: Reactions in Biology and Chemistry*; 1st Ed.; CRC Press, Boca Raton New York London Tokyo **1995**, ISBN 978-0-8493-4204-2.
- [123] Stoll, S.; Schweiger, A.; *EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR*; J. Magn. Reson. **2006**, 178(1), 42-55.
- [124] Schneider, D.J.; Freed, J.H.; *Calculating Slow Motional Magnetic Resonance Spectra: A User's Guide*; In: Berliner, L.J.; Reuben, J. (eds.); *Spin Labeling - Theory and Applications* (Biol. Magn. Reson. 8); 1st Ed., Plenum Press, New York **1989**, ISBN 978-0-306-43072-5.
- [125] Freed, J.H.; *Theory of Slow Tumbling ESR Spectra for Nitroxides*; In: Berliner, L.J. (ed.), *Spin Labeling - Theory and Applications*, 1st Ed., Academic Press, New York **1976**, ISBN 978-0-12-092350-2.
- [126] Van Doorslaer, S.; Jeschke, G.; *Dynamics by EPR: Picosecond to Microsecond Time Scales*; In: Gielen, M.; Willem, R.; Wrackmeyer, B. (eds.); *Fluxional Organometallic and Coordination Compounds* (Phys. Organomet. Chem., Vol. 4); John Wiley & Sons, Chichester **2004**, ISBN 978-0-470-85839-4.
- [127] Berliner, L.J. (ed.); *Spin Labeling - The Next Millennium* (Biol. Magn. Reson. 14); 1st Ed.; Plenum Press, New York London **1998**, ISBN 978-0-306-45644-2.
- [128] Atherton, N.M.; *Principles of Electron Spin Resonance* (Ellis Horwood Ser. Phys. Chem.); Ellis Horwood, Chichester **1993**, ISBN 978-0-13-721762-5.
- [129] Junk, M.J.N.; *Assessing the Functional Structure of Molecular Transporters by EPR Spectroscopy* (Springer Thesis); 1. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg **2012**, ISBN 978-3-642-25134-4; Zugl. Doktorarbeit, Johannes Gutenberg Universität (JGU), Mainz **2010**.
- [130] Jeschke, G.; *Instrumentation and Experimental Setup*; In: Hemminga, M.A.; Berliner, L.R. (eds.); *ESR Spectroscopy in Membrane Biophysics* (Biol. Magn. Reson. 27); 1st Ed.; Springer Verlag, New York Boston **2007**, ISBN 978-0-387-25066-3.
- [131] Schneider, F.; Plato, M.; *Elektronenspin-Resonanz - Experimentelle Technik* (Thiemig-Taschenbücher, Bd. 40); Karl Thiemig, München **1971**.
- [132] Hahn, E.L.; *Spin Echoes*; Phys. Rev. **1950**, 80(4), 580-594.
- [133] Schweiger, A.; *Puls-Elektronenspinresonanz-Spektroskopie: Grundlagen, Verfahren und Anwendungsbeispiele*; Angew. Chem. **1991**, 103(3), 223-250.
- [134] G. Jeschke, M. Pannier, H. W. Spiess, *Double Electron-Electron Resonance*, In: Berliner, L.J.; Eaton, S.S.; Eaton, G.R. (eds.); *Distance Measurements in Biological Systems by EPR* (Biol. Magn. Reson. 19); 1st Ed., Kluwer Academic, New York Boston Dordrecht London Moscow **2000**, ISBN 978-1-4757-0575-1.
- [135] Martin, R.E.; Pannier, M.; Diederich, F.; Gramlich, V.; Hubrich, M.; Spiess, H.W.; *Bestimmung der Länge von bis zu 2.8 nm langen TEMPO-Diradikalen mit einem neuen Vier-Puls-Doppel-Elektron-Elektron-Resonanz-Experiment*; Angew. Chem. **1998**, 110(20), 2993-2998.

- [136] Pannier, M.; Veit, S.; Godt, A.; Jeschke, G.; Spiess, H.W.; *Dead-time free measurement of dipole-dipole interactions between electron spins*; J. Magn. Reson. **2000**, 142(2), 331-340.
- [137] Jeschke, G.; *Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy*; In: Steed, J.; Attwood, J. (eds.); *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Vol. 1; Marcel Dekker, New York Basel **2004**, ISBN 978-0-8247-4723-7.
- [138] Tsvetkov, Y.D.; Milov, A.D.; Maryasov, A.G.; *Pulsed electron–electron double resonance (PELDOR) as EPR spectroscopy in nanometre range*; Russ. Chem. Rev. **2008**, 77(6), 487-520.
- [139] Jeschke, G.; Chechik, V.; Ionita, P.; Godt, A.; Zimmermann, H.; Banham, J.; Timmel, C. R.; Hilger, D.; Jung, H.; *DeerAnalysis2006—a comprehensive software package for analyzing pulsed ELDOR data*; Appl. Magn. Reson. **2006**, 30(3-4), 473-498.
- [140] Kurzbach, D.; *EPR Spectroscopy as a Tool for the Elucidation of Non-Covalent Structuring Principles in Complex Soft Matter*; Doktorarbeit, Johannes Gutenberg Universität (JGU), Mainz **2013**.
- [141] Jeschke, G.; Koch, A.; Jonas, U.; Godt, A.; *Direct conversion of EPR dipolar time evolution data to distance distributions*; J. Magn. Reson. **2002**, 155(1), 72-82.
- [142] Jeschke, G.; Panek, G.; Godt, A.; Bender, A.; Paulsen, H.; *Data analysis procedures for pulse ELDOR measurements of broad distance distributions*; Appl. Magn. Reson. **2004**, 26(1-2), 223–244.
- [143] Scatchard, G.; *The attractions of protein for small molecules and ions*; Ann. NY. Acad. Sci. **1949**, 51(4), 660-672.
- [144] Nelson, D.; Cox, M.; *EXKURS 12-1: Die Scatchard-Analyse misst die Wechselwirkungen zwischen Ligand und Rezeptor*, In: Lehninger Biochemie, 4. vollst. überarb. und erw. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **2009**, ISBN 978-3-540-68637-8.
- [145] Breitmaier, E.; *Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel organischer Verbindungen*; 2. überarb. und erw. Aufl., B.G. Teubner, Stuttgart **1992**, ISBN 978-3-519-13506-7.
- [146] Fuloria, N.K.; Fuloria, S.; *Structural Elucidation of Small Organic Molecules by 1D, 2D and Multi Dimensional-Solution NMR Spectroscopy*; J. Anal. Bioanal. Techniques **2013**, S11, 1-8.
- [147] Gottlieb, H.E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A.; *NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities*; J. Org. Chem. **1997**, 62(21), 7512-7515.
- [148] O’Neil, M.J.; Heckelman, P.E.; Koch, C.B.; Roman, K.J.; *NMR Solvent Data Chart*; In: *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*; 14th Ed.; Merck & Co., Whitehouse Station, New Jersey **2006**, ISBN 978-0-911910-00-1.
- [149] Röllgen, F.W.; *Principles of Field Desorption Mass Spectrometry* (Review); In: Benninghoven, A. (ed.); *Ion Formation from Organic Solids* (Springer Ser. Chem. Phys. 25); 1st Ed.; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo **1983**, ISBN 978-3-642-87150-4.
- [150] Beckey, H.D.; Schulten, H.-R.; *Field Desorption Mass Spectrometry*, Angew. Chem. Int. Ed. **1975**, 14(6), 403-415.

- [151] Nibbering, N.M.M.; *A Historical Perspective on Field Ionization (FI) and Field Desorption (FD) Mass Spectrometry*; In: Nier, K.A.; Yergey, A.L.; Gale, P.J.; *The Encyclopedia of Mass Spectrometry, Vol. 9 - Historical Perspectives, Part A: The Development of Mass Spectrometry*; 1st Ed.; Elsevier, Amsterdam Boston Heidelberg London New York Oxford Paris San Diego San Francisco Singapore Sydney Tokyo **2016**, ISBN 978-0-08-043848-1.
- [152] Hillenkamp, F.; Peter-Katalinic, J. (eds.); *Maldi MS - A Practical Guide to Instrumentation, Methods and Applications*; 2nd Ed.; Wiley-Blackwell, Weinheim **2014**, ISBN 978-3-527-33331-8.
- [153] Russell, D.H.; Edmondson, R.D.; *High-resolution Mass Spectrometry and Accurate Mass Measurements with Emphasis on the Characterization of Peptides and Proteins by Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-flight Mass Spectrometry*; *J. Mass Spectrom.* **1997**, 32(3), 263-276.
- [154] Lewis, J.K.; Wei, J.; Siuzdak, G.; *Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry in Peptide and Protein Analysis*; In: Meyers, R.A. (ed.); *Encyclopedia of Analytical Chemistry - Applications, Theory and Instrumentation*; 1st Ed., John Wiley & Sons, Chichester New York **2000**, ISBN 978-0-471-97670-7.
- [155] Markovich, R.J.; Pidgeon, C.; *Introduction to Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Applications in the Pharmaceutical Sciences*; *Pharm. Res.* **1991**, 8(6), 663-675.
- [156] a) Günzler, H.; Böck, H.; *IR-Spektroskopie - Eine Einführung*; 2. überarb. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim **1983**, ISBN 3-527-21089-X; Physik Verlag, Weinheim **1983**, ISBN 3-87664-589-1; b) Günzler, H.; Gremlich, H.-U.; *IR Spectroscopy - An Introduction*; 1st Ed., Wiley-VCH, Weinheim **2002**, ISBN: 978-3-527-28896-0.
- [157] Rintoul, L.; Micallef, A.S.; Bottle, S.E.; *The vibrational group frequency of the N-O stretching band of nitroxide stable free radicals*; *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2008**, 70(4), 713-717.
- [158] Du J.L.; Eaton G.R.; Eaton S.S.; *Temperature, Orientation, and Solvent Dependence of Electron Spin-Lattice Relaxation Rates for Nitroxyl Radicals in Glassy Solvents and Doped Solids*; *J. Magn. Reson. A* **1995**, 115(2), 213-221.
- [159] Jeschke, G.; Bender, A.; Paulsen, H.; Zimmermann, H.; Godt, A.; *Sensitivity enhancement in pulse EPR distance measurements*; *J. Magn. Reson.* **2004**, 169(1), 1-12.
- [160] Brunel, Y.; Rousseau, G.; *Iodination of phenols and anilines with bis(sym-collidine)iodine(I) hexafluorophosphate*; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(45), 8217-8220.
- [161] Vorona, S.; Artamonova, T.; Zevatskii, Y.; Myznikov, L.; *An Improved Protocol for the Preparation of 5-Substituted Tetrazoles from Organic Thiocyanates and Nitriles*; *Synthesis* **2014**, 46(6), 781-786.
- [162] Patil, P.; Zhang, J.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A.; *Hydrazine in the Ugi Tetrazole Reaction*; *Synthesis* **2016**, 48(8), 1122-1130.
- [163] Lawrence, R.M.; Biller, S.A.; Fryszman, O.M.; Poss, M.A.; *Automated synthesis and purification of amides: Exploitation of automated solid-phase extraction in organic synthesis*; *Synthesis* **1997**, 5, 553-558.

- [164] Zheng, M.-Y.; An, Z.-W.; **Rod-like Schiff base magnetic liquid crystals bearing organic radical**; Chin. J. Chem. **2006**, 24(12), 1754-1757.
- [165] Dikumar, E.A.; Potkin, V.I.; Kozlov, N.G.; **Synthesis of water-soluble azomethines based on the substituted benzaldehydes of vanillin series and D-(+)-glucosamine hydrochloride**; Russ. J. Gen. Chem. **2009**, 79(12), 2655-2657.
- [166] Shibata, T.; Kimura, Y.; Mukai, A.; Mori, H.; Ito, S.; Asaka, Y.; Oe, S.; Tanaka, H.; Takahashi, T.; Uchida, K.; **Transthiocarbamylation of proteins by thiolated isothiocyanates**; J. Biol. Chem. **2011**, 286(49), 42150-42161.
- [167] Swoboda, G.; Hasselbach, W.; **Reaction of Fluorescein Isothiocyanate with Thiol and Amino Groups of Sarcoplasmic ATPase**; Z. Naturforsch. C **1985**, 40(11-12), 863-875.
- [168] Dininno, F.; Guthikonda, R.N.; **MRSA active 2-phenyl-carbapenems**; U.S. Pat. (**1994**), US 5334590 A Aug 02, 1994.
- [169] Feng, Y.; Chen, H.; Liu, Z.-X.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H.; **A Pronounced Halogen Effect on the Organogelation Properties of Peripherally Halogen Functionalized Poly(benzyl ether) Dendrons**; Chem. Eur. J. **2016**, 22(14), 4980-4990.
- [170] Hoeger, S.; Bonrad, K.; Mourran, A.; Beginn, U.; Moeller, M.; **Synthesis, Aggregation, and Adsorption Phenomena of Shape-Persistent Macrocycles with Extraannular Polyalkyl Substituents**; J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123(24), 5651-5659.
- [171] Bolton, P.D.; Hall, F.M.; Kudrynski, J.; **Additive substituent effects on the ionization of meta-substituted phenols**; Austr. J. Chem. **1968**, 21(6), 1541-1549.
- [172] Laliberte, D.; Maris, T.; Wuest, J.D.; **Molecular Tectonics. Porous Hydrogen-Bonded Networks Built from Derivatives of Pentaerythryl Tetraphenyl Ether**; J. Org. Chem. **2004**, 69(6), 1776-1787.
- [173] Gallo, R.D.C.; Gebara, K.S.; Muzzi, R.M.; Raminelli, C.; **Efficient and selective iodination of phenols promoted by iodine and hydrogen peroxide in water**; J. Braz. Chem. Soc. **2010**, 21(4), 770-774.
- [174] Moreira, B.V.; Muraca, A.C.A.; Raminelli, C.; **Synthesis of Silybiaryl Triflates by Chemoselective Suzuki Reaction**; Synthesis **2017**, 49(5), 1093-1102.
- [175] Guggisberg, M.R.; **Process for preparing 2,6-substituted phenols**; PCT Int. Appl. (**2017**), WO 2017081133 A1 May 18, 2017.
- [176] Boughton, B.A.; Hor, L.; Gerrard, J.A.; Hutton, C.A.; **1,3-Phenylene bis(ketoacid) derivatives as inhibitors of Escherichia coli dihydrodipicolinate synthase**; Bioorg. Med. Chem. **2012**, 20(7), 2419-2426.
- [177] Horiuchi, C.A.; Satoh, J.Y.; **A convenient procedure for iodination of electron-rich aromatic compounds using iodine-copper(II) acetate**; Bull. Chem. Soc. Jpn. **1984**, 57(9), 2691-2692.
- [178] Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S.; **Effective and selective iodofunctionalisation of organic molecules in water using the iodine-hydrogen peroxide tandem**; Chem. Commun. **2004** (Cambridge, United Kingdom), 22, 2614-2615.

- [179] Bao, C.; Wang, C.; Wu, Z.; Chen, S.; Lin, Q.; Zhu, L.; *Preparation method of asymmetric poly(phenyleneethynylene) oligomer having ion transmembrane transport activity and its medical application*; Faming Zhuanli Shenqing (2016), CN 105541788 A May 04, 2016.
- [180] Al-Azemi, T.F.; Vinodh, M.; Alipour, F.H.; Mohamod, A.A.; *Constitutional Isomers of Pentahydroxy-Functionalized Pillar[5]arenes: Synthesis, Characterization, and Crystal Structures*; J. Org. Chem. **2017**, 82(20), 10945-10952.
- [181] Wang, L.-Y.; Li, K.-C.; Lin, H.-C.; *Synthesis and characterization of side-chain liquid-crystalline block-copolymers containing laterally attached photoluminescent quinquephenyl units via ATRP*; Polymer **2010**, 51(1), 75-83.
- [182] Chaveriat, L.; Gosselin, I.; Machut, C.; Martin, P.; *Synthesis, surface tension properties and antibacterial activities of amphiphilic D-galactopyranose derivatives*; Eur. J. Med. Chem. **2013**, 62, 177-186.
- [183] Bilbao, N.; Destoop, I.; De Feyter, S.; Gonzalez-Rodriguez, D.; *Two-Dimensional Nanoporous Networks Formed by Liquid-to-Solid Transfer of Hydrogen-Bonded Macrocycles Built from DNA Bases*; Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55(2), 659-663.
- [184] Kim, J.K.; Lee, J.K.; Lee, J.G.; Lee, M.S.; Park, N.J.; Ku, S.J.; Choi, E.Y.; Yoon, S.S.; *Block copolymer*; U.S. Pat. Appl. Publ. (2016), US 20160280834 A1 Sep 29, 2016.
- [185] Roufogalis, B.D.; Duke, C.C.; Li, Q.; *Use of natural products and related synthetic compounds for the treatment of cardiovascular disease*; PCT Int. Appl. (1994), WO 1994028886 A1 Dec 22, 1994.
- [186] Stepniak-Biniakiewicz, D.; *2-Hydroxy-5-alkylbenzaldehydes and their oximes*; Pol. J. Chem. **1980**, 54(7-8), 1567-1571.
- [187] Tyman, J.H.P.; Iddenten, S.J.A.; *The synthesis of oxime reagents from natural and semi-synthetic phenolic lipid and alkanolic acid resources for the solvent recovery of copper(II)*; J. Chem. Technol. Biotechnol. **2005**, 80(11), 1319-1328.
- [188] Bellows, D.; Gingras, E.; Aly, S.M.; Abd-El-Aziz, A.S.; Leclerc, M.; Harvey, P.D.; *Organometallic and Conjugated Organic Polymers Held Together by Strong Electrostatic Interactions to Form Luminescent Hybrid Materials*; Inorg. Chem. **2008**, 47(24), 11720-11733.
- [189] Plater, M.J.; Sinclair, J.P.; Aiken, S.; Gelbrich, T.; Hursthouse, M.B.; *The CA.M lattice revisited. Gel formation from a linear bis-isocyanuric acid and 2-amino-4,6-bis-(4-tert-butylphenylamino)-1,3,5-triazine*; Tetrahedron **2004**, 60(30), 6385-6394.
- [190] Zhao, C.; Wang, X.; Wang, H.; Wang, L.; Luo, Y.; Liu, X.; Jiang, Y.; *Single-layer fluorescent conjugated polymer membrane and preparation method thereof*; Faming Zhuanli Shenqing (2014), CN 103626405 A Mar 12, 2014.
- [191] Zhang, S.; Luo, K.; Geng, H.; Ni, H.; Wang, H.; Li, Q.; *New phosphorescent platinum(II) complexes with tetradentate C*N*N*C ligands: liquid crystallinity and polarized emission*; Dalton Trans. **2017**, 46(3), 899-906.

- [192] Navale, D.N.; Zote, S.W.; Ramana, M.M.V.; *Synthesis and characterization of ferrocene derivatives containing hydroquinone unit exhibiting mesomorphism*; J. Applicable Chem. **2015** (Lumami, India), 4(4), 1180-1189.
- [193] Wissner, A.; Green, K.; Schaub, R.E.; *Novel bis-arylphosphate ester antagonists of platelet activating factor*; Eur. Pat. Appl. (**1990**), EP 0374513 A2 Jun 27, 1990.
- [194] Borisov, A.V.; Korel'chuk, M.V.; Ageeva, E.S.; Galanin, N.E.; Shaposhnikov, G.P.; *Synthesis and spectral properties of lutetium complexes with unsymmetrical phthalocyanines and sandwich complexes based thereon containing tetraanthraquinonoporphyrzine fragments*; Russ. J. Org. Chem. **2014**, 50(7), 986-992.
- [195] Yu, X.; Scheller, D.; Rademacher, O.; Wolff, T.; *Selectivity in the Photodimerization of 6-Alkylcoumarins*; J. Org. Chem. **2003**, 68(19), 7386-7399.
- [196] Liu, G.; Baker, G.L.; *Structure-directed self-assembly of alkyl-aryl-ethylene oxide amphiphiles*; Soft Matter **2008**, 4(5), 1094-1101.
- [197] Yang, F.; Li, G.; Qi, J.; Zhang, S.-M.; Liu, R.; *Synthesis and surface activity properties of alkylphenol polyoxyethylene nonionic trimeric surfactants*; Appl. Surf. Sci. **2010**, 257(1), 312-318.
- [198] Kinishi, R.; *Preparation of 4-alkoxy-4'-hydroxydiphenyl sulfones as surfactants, photographic reagents, and recording materials*; Jpn. Kokai Tokkyo Koho (**1996**), JP 08277261 A Oct 22, 1996.
- [199] Hasegawa, Y.; Osaki, K.; Uemura, S.; *Polyethylene terephthalate resin composition with excellent crystallization and molded article thereof*; Jpn. Kokai Tokkyo Koho (**2017**), JP 2017078162 A Apr 27, 2017.
- [200] Kojima, T.; Koizumi, T.-A.; Sei, Y.; Shiozaki, S.; Abe, M.; Oota, M.; Kishi, K.; Naoi, K.; Yamamoto, T.; *Preparation of new polysulfones with -O-(CH₂)₃-SO₃H side chains*; Eur. Polym. J. **2014**, 55, 179-185.
- [201] Kimizuka, N.; Tsukamoto, M.; Kunitake, T.; *Synthesis and bilayer characteristics of single chain ammonium amphiphiles containing diphenyl sulfide unit*; Nippon Kagaku Kaishi **1990**, (10), 1072-1079.
- [202] Poigny, S.; *Sulphurated derivatives of resorcinol, preparation of same and cosmetic uses thereof*; PCT Int. Appl. (**2010**), WO 2010115945 A1 Oct 14, 2010.
- [203] Das, B.; Ramu, R.; Reddy, M.R.; Mahender, G.; *Studies on novel synthetic methodologies. Part 39. Simple, mild and efficient thioacetalization and transthoacetalization of carbonyl compounds and deprotection of thioacetals: unique role of thiols in the selectivity of thioacetalization*; Synthesis **2005**, 2, 250-254.
- [204] Baldwin, L.J.; Pakray, S.; Castle, R.N.; Lee, M.L.; *The synthesis of hydroxyphenyl-thiophenes*; J. Heterocycl. Chem. **1985**, 22(6), 1667-1669.
- [205] Marwah, A.K.; Marwah, P.; Rao, G.S.; Trivedi, B.S.; Rao, B.E.; Thomas, G.P.; Kaushal, R.; Varma, R.K.; *Synthesis and β -adrenoceptor blocking activity of some aryloxy- and*

- benzoyloxy-propanolamines*; Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. including Med. Chem. **1995**, 34B(3), 197-200.
- [206] Cravino, A.; Zerza, G.; Neugebauer, H.; Maggini, M.; Bucella, S.; Menna, E.; Svensson, M.; Andersson, M.R.; Brabec, C.J.; Sariciftci, N.S.; *Electrochemical and Photophysical Properties of a Novel Polythiophene with Pendant Fullero-pyrrolidine Moieties: Toward "Double Cable" Polymers for Optoelectronic Devices*; J. Phys. Chem. B **2002**, 106(1), 70-76.
- [207] Sandanayaka, V.; Singh, J.; Gurney, M.; Mamat, B.; Yu, P.; Bedel, L.; Zhao, L.; *Biaryl substituted heterocycle inhibitors of LTA4H for treating inflammation*; U.S. Pat. Appl. Publ. (**2007**), US 20070066820 A1 Mar 22, 2007.
- [208] Canesi, E.V.; Bertarelli, C.; *Thiol functionalized diphenyl bithiophene for monomolecular bistable layers*; Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. **2011**, 186(5), 1298-1302.
- [209] Wang, S.; Hu, D.; Hua, W.; Gu, J.; Zhang, Q.; Jia, X.; Xi, K.; *Palladium salt and functional reduced graphene oxide complex: in situ preparation of a generally applicable catalyst for C-C coupling reactions*; RSC Adv. **2015**, 5(66), 53935-53939.
- [210] Gao, H.; Zhou, Z.; Kwon, D.-H.; Coombs, J.; Jones, S.; Behnke, N.E.; Ess, D.H.; Kurti, L.; *Rapid heteroatom transfer to arylmetals utilizing multifunctional reagent scaffolds*; Nat. Chem. **2017**, 9(7), 681-688.
- [211] Li, P.; Xiong, M.; Yang, X.; *Adamantane derivative, preparation method and application in epoxy resin*; Faming Zhuanli Shenqing (**2015**), CN 104557472 A Apr 29, 2015.
- [212] Buttrick, B.; Guilloteau, N.; Diaz, P.; Isoherranen, N.; *Novel and specific inhibitors of cytochrome p450 26 retinoic acid hydrolase*; PCT Int. Appl. (**2015**), WO 2015026990 A2 Feb 26, 2015.
- [213] Khusnutdinov, R.I.; Shchadneva, N.A.; Khisamova, L.F.; *Alkylation of aromatic compounds with 1-bromoadamantane in the presence of metal complex catalysts*; Russ. J. Org. Chem. **2015**, 51(11), 1545-1550.
- [214] Lee, K.; Kang, K.W.; Choi, Y.; Yang, J.W.; *Phenoxyacryl derivative and use thereof*; PCT Int. Appl. (**2015**), WO 2015111967 A1 Jul 30, 2015.
- [215] Naik, R.; Han, S.; Lee, K.; *Chemical biology approach for the development of hypoxia inducible factor (HIF) inhibitor LW6 as a potential anticancer agent*; Arch. Pharm. Res. **2015**, 38(9), 1563-1574.
- [216] Koperniku, A.; Foscolos, A.-S.; Papanastasiou, I.; Foscolos, G.B.; Tsotinis, A.; Schols, D.; *4-(1-Adamantyl)phenylalkylamines with Potential Antiproliferative Activity*; Lett. Org. Chem. **2016**, 13(3), 171-176.
- [217] Lee, S.C.; Jung, J.H.; Lee, T.W.; Do, G.S.; Lee, D.H.; Kim, J.S.; *Preparation of adamantylaryl-fluorenamine derivatives for organic electroluminescent device*; Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo (**2017**), KR 1708176 B1 Feb 20, 2017.
- [218] Hardy, A.D.U.; MacNicol, D.D.; Wilson, D.R.; *A new approach for the design of inclusion compounds*; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1979**, 0(7), 1011-1019.

- [219] Arredondo, Y.; Moreno-Manas, M.; Pleixats, R.; *Non-catalyzed C-alkylation of phenols with cyclic secondary alkyl bromides*; Synth. Commun. **1996**, 26(21), 3885-3895.
- [220] Cha, B.J.; Kim, S.; Char, K.; Lee, J.-K.; Yoon, D.Y.; Rhee, H.-W.; *Nanoporous Organosilicate Thin Films Prepared with Covalently Bonded Adamantylphenol Pore Generators*; Chem. Mater. **2006**, 18(2), 378-385.
- [221] Stepanov, A.V.; Molchanov, A.P.; Kostikov, R.R.; *Alkylation of aromatic compounds with 1-adamantanol*; Russ. J. Org. Chem. **2007**, 43(4), 538-543.
- [222] Butov, G.M.; Kamneva, E.A.; Mokhov, V.M.; *Method of obtaining adamantyl containing phenol derivatives*; Russ. Pat. (2008), RU 2326104 C1 Jun 10, 2008.
- [223] Butov, G.M.; Mokhov, V.M.; Saad, K.R.; Kamneva, E.A.; *Method of synthesizing adamantyl-substituted phenols based on 1,3-dehydroadamantane*; Russ. J. Appl. Chem. **2009**, 82(4), 691-692.
- [224] Wang, S.; Zhang, T.; *2-ethyl-3-(4-hydroxy)benzoyl benzofuran compounds and compositions and preparation methods of compounds*; Faming Zhuanli Shenqing (2012), CN 102718735 A Oct 10, 2012.
- [225] Popovic-Djordjevic, J.B.; Klaus, A.S.; Zizak, Z.S.; Matic, I.Z.; Drakulic, B.J.; *Antiproliferative and antibacterial activity of some glutarimide derivatives*; J. Enzyme Inhib. Med. Chem. **2016**, 31(6), 915-923.
- [226] Xu, Y.; Zhu, Z.; Tong, Z.; Peng, D.; Duan, L.; *Synthesis of buspirone*; Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi **1993**, 24(2), 49-51.
- [227] Teegarden, B.R.; Jayakumar, H.; Matsuki, K.; Chrusciel, R.A.; Fisher, J.F.; Tanis, S.P.; Thomas, E.W.; Blinn, J.R.; *Inhibitors of $\alpha\beta 1$ mediated cell adhesion*; PCT Int. Appl. (2000), WO 2000037429 A2 Jun 29, 2000.
- [228] Bonacorsi, S.J., Jr.; Burrell, R.C.; Luke, G.M.; Depue, J.S.; Rinehart, J.K.; Balasubramanian, B.; Christopher, L.J.; Iyer, R.A.; *Synthesis of the anxiolytic agent (^{14}C) 6-hydroxybuspirone for use in a human ADME study*; J. Labelled Compd. Radiopharm. **2007**, 50(2), 65-71.
- [229] Perumal, Y.; Dharmarajan, S.; Aaramadaka, S.K.R.; Ragavendran, J.V.; Semwal, A.; Mishra, R.K.; *Preparation of novel N-spiro substituted compounds for the treatment of epilepsy and neuropathic pain*; Indian Pat. Appl. (2009), IN 2009CH01138 A Jul 17, 2009.
- [230] Ishihara, K.; Sakakura, A.; *Process for producing carboxylic anhydride, and arylboronic acid compound*; PCT Int. Appl. (2010), WO 2010103976 A1 Sep 16, 2010.
- [231] Sakakura, A.; Ohkubo, T.; Yamashita, R.; Akakura, M.; Ishihara, K.; *Bronsted Base-Assisted Boronic Acid Catalysis for the Dehydrative Intramolecular Condensation of Dicarboxylic Acids*; Org. Lett. **2011**, 13(5), 892-895.
- [232] Gallop, M.A.; Cundy, K.C.; Zhou, C.X.; *Bile-acid derived compounds for providing sustained systemic concentrations of drugs after oral administration*; PCT Int. Appl. (2002), WO 2002028881 A1 Apr 11, 2002.
- [233] Gallop, M.A.; Cundy, K.C.; *Compounds for sustained release of orally delivered drugs*; PCT Int. Appl. (2002), WO 2002028411 A1 Apr 11, 2002.

- [234] Gallop, M.A.; Xiang, J.-N.; Yao, F.; Bhat, L.; Zhou, C.X.; ***Methods for synthesis of prodrugs from 1-acyl-alkyl derivatives and compositions thereof***; U.S. Pat. Appl. Publ. (2003), US 20030171303 A1 Sep 11, 2003.
- [235] Kluender, H.C.E.; Bullock, W.H.; Dixon, B.R.; Schneider, S.; Vanzandt, M.C.; Wilhelm, S.M.; Wolanin, D.J.; ***Substituted cycloalkanecarboxylic acid derivatives as matrix metalloprotease inhibitors***; U.S. Pat. (1999), US 5886022 A Mar 23, 1999.
- [236] Kluender, H.C.E.; Benz, Guenter, H.H.H.; Brittelli, D.R.; Bullock, W.H.; Combs, K.J.; Dixon, B.R.; Schneider, S.; Wood, J.E.; VanZandt, M.C.; Wolanin, D.J.; Wilhelm, S.M.; ***Derivatives of substituted 4-biarylbutyric acid as matrix metalloprotease inhibitors***; U.S. Pat. (1998), US 5789434 A Aug 04, 1998.
- [237] Rathore, H.; Pont, J.; Kreuzer, T.; Upalla, L.S.; Joga, S.; Kumar, I.V.S.; Ramanjaneyulu, G.S.; ***An improved process for the synthesis of gabapentin benzyl ester in a single solvent without isolation of the intermediates and its use in the preparation of gabapentin enacarbil***; Indian Pat. Appl. (2012), IN 2009CH02996 A Jun 08, 2012.
- [238] Chu, X.; ***Preparation method of 1,1-cyclohexanediactic acid mono amide***; Faming Zhuanli Shenqing (2013), CN 103333081 A Oct 02, 2013.
- [239] Zhang, W.; ***Preparation method for 3,3-amyliidene butyrolactam***; Faming Zhuanli Shenqing (2015), CN 104402796 A Mar 11, 2015.
- [240] Zhang, W.; ***Preparation method of 1,1'-cyclohexyl monoamide***; Faming Zhuanli Shenqing (2015), CN 104402752 A Mar 11, 2015.
- [241] Zhang, Weidong; ***Preparation method of gabapentin***; Faming Zhuanli Shenqing (2015), CN 104447372 A Mar 25, 2015.
- [242] Zhang, Weidong; ***Gabapentin synthesis technology***; Faming Zhuanli Shenqing (2015), CN 104496833 A Apr 08, 2015.
- [243] Zhang, Weidong; ***Gabapentin synthesis method***; Faming Zhuanli Shenqing (2015), CN 105061239 A Nov 18, 2015.
- [244] Callahan, J.F.; Huffman, W.F.; Newlander, K.A.; Yim, N.C.F.; ***1,6-dicarba-vasopressin compounds***; U.S. Pat. (1988), US 4760052 A Jul 26, 1988.
- [245] Callahan, J.F.; Newlander, K.A.; Bryan, H.G.; Huffman, W.F.; Moore, M.L.; Yim, N.C.F.; ***Synthesis of 6,6-pentamethylene-2-aminosuberlic acid. A key intermediate in the synthesis of dicarba analogs of vasopressin antagonists***; J. Org. Chem. **1988**, 53(7), 1527-1530.
- [246] Nagarajan, S.R.; Khanna, I.K.; Tollefson, M.B.; Mohler, S.B.; Chen, B.; Russell, M.; Devadas, B.; Penning, T.D.; Schretzman, L.A.; Spangler, D.P.; Boys, M.L.; Chandrakumar, N.S.; Lu, H.-F.; ***Heteroarylalkanoic acids as integrin receptor antagonists***; PCT Int. Appl. (2001), WO 2001096334 A2 Dec 20, 2001.
- [247] Su, Z.; Min, J.; Weng, X.; Yu, Y.; Wang, H.; Bi, D.; ***Process for preparing substituted glutaric anhydride***; Faming Zhuanli Shenqing (2005), CN 1603295 A Apr 06, 2005.

- [248] Stymiest, J.L.; Mitchell, B.F.; Wong, S.; Vederas, J.C.; **Synthesis of Oxytocin Analogues with Replacement of Sulfur by Carbon Gives Potent Antagonists with Increased Stability**; J. Org. Chem. **2005**, 70(20), 7799-7809.
- [249] Morrow, S.M.; Bissette, A.J.; Fletcher, S.P.; **Potential for minimal self-replicating systems in a dynamic combinatorial library of equilibrating imines**; Tetrahedron **2017**, 73(33), 5005-5010.
- [250] Zhang, K.; Liu, J.; Ohashi, S.; Liu, X.; Han, Z.; Ishida, H.; **Synthesis of high thermal stability polybenzoxazoles via Ortho-imide-functional benzoxazine monomers**; J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. **2015**, 53(11), 1330-1338.
- [251] Perry, C.J.; Parveen, Z.; **The cyclization of substituted phthalanilic acids in acetic acid solution. A kinetic study of substituted N-phenylphthalimide formation**; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **2001**, 0(4), 512-521.
- [252] Bevilaqua, J.V.; Lima, L.M.; Cunha, A.G.; Barreiro, E.J.; Alves, T.L.M.; Paiva, L.M.C.; Freire, D.M.G.; **Hydrolysis of new phthalimide-derived esters catalyzed by immobilized lipase**; Appl. Biochem. Biotechnol. **2005**, 121-124, 117-128.
- [253] Pawar, N.S.; Garud, S.L.; Patil, V.S.; **Microwave-mediated synthesis of biologically active various N-substituted phthaloyl derivatives**; Pharm. Lett. **2012**, 4(4), 1129-1136.
- [254] Li, R.; Wang, X.; Han, M.; Li, J.; Yang, G.; **Method for preparing aldehyde or ketone by virtue of selective oxidation of alcohol**; Faming Zhuanli Shenqing (**2014**), CN 104151118 A Nov 19, 2014.
- [255] Prasad, C.S.N.; Varala, R.; Adapa, S.R.; **A facile preparation of phthalimides and a new approach to the synthesis of indoprofen via carbonylation**; Heterocycl. Commun. **2002**, 8(3), 281-286.
- [256] Jindal, D.P.; Singh, B.; Coumar, M.S.; Bruni, G.; Massarelli, P.; **Synthesis of 4-(1-oxo-isoindoline) and 4-(5,6-dimethoxy-1-oxo-isoindoline)-substituted phenoxypropanolamines and their β_1 , β_2 -adrenergic receptor binding studies**; Bioorg. Chem. **2005**, 33(4), 310-324.
- [257] Singudas, R.; Adusumalli, S.R.; Joshi, P.N.; Rai, V.; **A phthalimidation protocol that follows protein defined parameters**; Chem. Commun. **2015** (Cambridge, United Kingdom), 51(3), 473-476.
- [258] Khotavivattana, T.; Calderwood, S.; Verhoog, S.; Pfeifer, L.; Preshlock, S.; Vasdev, N.; Collier, T.L.; Gouverneur, V.; **Synthesis and Reactivity of ^{18}F -Labeled α,α -Difluoro- α -(aryloxy)acetic Acids**; Org. Lett. **2017**, 19(3), 568-571.
- [259] Yu, X.; Xu, Y.; Zhao, J.; **Method for preparing 4-phthalimidophenol**; Faming Zhuanli Shenqing (**2007**), CN 101016261 A Aug 15, 2007.
- [260] Ullrich, J.W.; Unwalla, R.J.; Singhaus, R.R.; Harris, H.A.; Mewshaw, R.E.; **Estrogen receptor β ligands: Design and synthesis of new 2-phenyl-isoindole-1,3-diones**; Bioorg. Med. Chem. Lett. **2007**, 17(1), 118-122.

- [261] Fraga-Dubreuil, J.; Comak, G.; Taylor, A.W.; Poliakoff, M.; **Rapid and clean synthesis of phthalimide derivatives in high-temperature, high-pressure H₂O/EtOH mixtures**; Green Chem. **2007**, 9(10), 1067-1072.
- [262] Akiyama, Yoshihito; **Epoxy resin compositions capable of forming cured materials with reduced elastic modulus and high glass transition temperature and semiconductor devices sealed with them**; Jpn. Kokai Tokkyo Koho (**2010**), JP 2010070622 A Apr 02, 2010.
- [263] Zhou, Q.; Audebert, P.; Clavier, G.; Meallet-Renault, R.; Miomandre, F.; Shaukat, Z.; Vu, T.-T.; Tang, J.; **New Tetrazines Functionalized with Electrochemically and Optically Active Groups: Electrochemical and Photoluminescence Properties**; J. Phys. Chem. C **2011**, 115(44), 21899-21906.
- [264] Xu, T.; Alper, H.; **Pd-Catalyzed Chemoselective Carbonylation of Aminophenols with Iodoarenes: Alkoxy-carbonylation vs Aminocarbonylation**; J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136(49), 16970-16973.
- [265] Dathu Reddy, Y.; Praveen Kumar, P.; Rama Devi, B.; Venkata Ramana Reddy, Ch.; Dubey, P.K.; **Catalyst-Free, Eco-Friendly, One-Pot Syntheses of 2-(3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-yl)-N-arylbenzamides in Water**; Lett. Org. Chem. **2014**, 11(10), 768-773.
- [266] Chaskar, A.C.; Bandgar, B.P.; Modhave, R.K.; Patil, A.B.; Yewale, S.; **Novel synthesis of anthelmintic drug 4-isothiocyanato-4'-nitrodiphenyl ether and its analogs**; Synth. Commun. **2009**, 39(6), 992-1001.
- [267] Jamir, L.; Alimenla, B.; Kumar, A.; Sinha, D.; Sinha, U.B.; **Synthesis and reactivity studies of a new reagent, ethyltriphenylphosphonium tribromide**; Synth. Commun. **2011**, 41(1), 147-155.
- [268] Yella, R.; Ghosh, H.; Murru, S.; Sahoo, S.K.; Patel, B.K.; **Efficient preparation of isothiocyanates from dithiocarbamates using bromineless brominating reagent**; Synth. Commun. **2010**, 40(14), 2083-2096.
- [269] Nath, J.; Jamir, L.; Patel, B.K.; **Improved procedure for the preparation of isothiocyanates via iodine-mediated desulfurization of dithiocarbamic acid salts**; Green Chem. Lett. Rev. **2011**, 4(1), 1-34.
- [270] Liao, Y.-Y.; Deng, J.-C.; Ke, Y.-P.; Zhong, X.-L.; Xu, L.; Tang, R.-Y.; Zheng, W.; **Isothiocyanation of amines using the Langlois reagent**; Chem. Commun. **2017** (Cambridge, United Kingdom), 53(45), 6073-6076.
- [271] Makarov, V.A.; Braun, H.; Richter, M.; Riabova, O.B.; Kirchmair, J.; Kazakova, E.S.; Seidel, N.; Wutzler, P.; Schmidtke, M.; **Pyrazolopyrimidines: Potent Inhibitors Targeting the Capsid of Rhino- and Enteroviruses**; ChemMedChem. **2015**, 10(10), 1629-1634.
- [272] Harrison, V.S.R.; Carney, Christiane E.; MacRenaris, K.W.; Waters, E.A.; Meade, Thomas J.; **Multimeric Near IR-MR Contrast Agent for Multimodal In Vivo Imaging**; J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137(28), 9108-9116.
- [273] Barbas, C.F.; Asano, S.; Toda, N.; **Novel thiol & amino modifying reagents for protein chemistry and methods of use thereof**; PCT Int. Appl. (**2014**), WO 2014144878 A2 Sep 18, 2014.

- [274] Liu, P.; Li, C.; Zhang, J.; Xu, X.; *Facile and versatile synthesis of alkyl and aryl isothiocyanates by using triphosgene and cosolvent*; Synth. Commun. **2013**, 43(24), 3342-3351.
- [275] Chaskar, A.C.; Yewale, S.; Bhagat, R.; Langi, B.P.; *Triphosgene: An efficient catalyst for synthesis of isothiocyanates*; Synth. Commun. **2008**, 38(12), 1972-1975.
- [276] Wong, R.; Dolman, S.J.; *Isothiocyanates from Tosyl Chloride Mediated Decomposition of in Situ Generated Dithiocarbamic Acid Salts*; J. Org. Chem. **2007**, 72(10), 3969-3971.
- [277] Walter, E.D.; Sebby, K.B.; Usselman, R.J.; Singel, D.J.; Cloninger, M.J.; *Characterization of Heterogeneously Functionalized Dendrimers by Mass Spectrometry and EPR Spectroscopy*; J. Phys. Chem. B **2005**, 109(46), 21532-21538.
- [278] Li, G.; Tajima, H.; Ohtani, T.; *An Improved Procedure for the Preparation of Isothiocyanates from Primary Amines by Using Hydrogen Peroxide as the Dehydrosulfurization Reagent*; J. Org. Chem. **1997**, 62(13), 4539-4540.
- [279] Jochims, J.C.; *Carbodiimide, IV. Über eine neue Synthese aromatischer Isothiocyanate*; Chem. Ber. **1968**, 101(5), 1746-1752.
- [280] Forsyth, B.A.; Serban, A.; Watson, K.G.; Wilshire, C.; *Parasiticidal heterocyclic ether derivatives, processes for the manufacture thereof and compositions thereof*; Eur. Pat. Appl. (1980), EP 0015124 A1 Sep 03, 1980.
- [281] a) Furukawa, I.; Abe, N.; Hashimoto, S.; *A novel synthesis of isothiocyanates from ammonium dithiocarbamates using triphenylphosphine-carbon tetrachloride*; Nippon Kagaku Kaishi 1989, (5), 822-825; b) Furukawa, I.; Abe, N.; Hashimoto, S.; *A novel synthesis of isothiocyanates from amines using triphenylphosphine/carbon tetrachloride*; Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 1987, 30(3-4), 674; Zugl. Chem. Express **1988**, 3(4), 215-218.
- [282] Munch, H.; Hansen, J.S.; Pittelkow, M.; Christensen, J.B.; Boas, U.; *A new efficient synthesis of isothiocyanates from amines using di-tert-butyl dicarbonate*; Tetrahedron Lett. **2008**, 49(19), 3117-3119.
- [283] Ghosh, H.; Yella, R.; Nath, J.; Patel, B.K.; *Desulfurization mediated by hypervalent iodine(III): a novel strategy for the construction of heterocycles*; Eur. J. Org. Chem. **2008**, (36), 6189-6196.
- [284] Kaboudin, B.; Jafari, E.; *Diethyl chlorophosphate: a mild and versatile reagent for the one-pot preparation of isothiocyanates from amines*; Synthesis **2008**, 17, 2683-2685.
- [285] Bhandari, K.; Srinivas, N.; Sharma, L.; Srivastava, S.; Nath, A.; Nath, C.; *Substituted urea/thiourea derived from fluoxetine as potent appetite suppressants*; Med. Chem. Res. **2008**, 17(2-7), 103-113.
- [286] Jain, J.; Kumar, Y.; Stables, J.; Sinha, R.; *Menthone semicarbazides and thiosemicarbazides as anticonvulsant agents*; Med. Chem. **2010**, 6(1), 44-50.
- [287] Abid, O.-U.-R.; Babar, T.M.; Ali, F.I.; Ahmed, S.; Wadood, A.; Rama, N.H.; Uddin, R.; ul-Haq, Z.; Khan, A.; Choudhary, M.I.; *Identification of Novel Urease Inhibitors by High-Throughput Virtual and in Vitro Screening*; ACS Med. Chem. Lett. **2010**, 1(4), 145-149.

- [288] Goelz, J.P.; NejatyJahromy, Y.; Bauer, M.; Muhammad, A.; Schnakenburg, G.; Grimme, S.; Schiemann, O.; Menche, D.; *Design, Synthesis, EPR-Studies and Conformational Bias of Novel Spin-Labeled DCC-Analogues for the Highly Regioselective Labeling of Aliphatic and Aromatic Carboxylic Acids*; Chem. Eur. J. **2016**, 22(28), 9591-9598.
- [289] Seelam, M.; Shaik, B.; Kammela, P.R.; *Cobalt mediated desulfurization towards the synthesis of isothiocyanates*; Synth. Commun. **2016**, 46(21), 1759-1765.
- [290] Hroch, L.; Guest, P.; Benek, O.; Soukup, O.; Janockova, J.; Dolezal, R.; Kuca, K.; Aitken, L.; Smith, T.K.; Gunn-Moore, F.; Zala, D.; Ramsay, R.R.; Musilek, K.; *Synthesis and evaluation of frentizole-based indolyl thiourea analogues as MAO/ABAD inhibitors for Alzheimer's disease treatment*; Bioorg. Med. Chem. **2017**, 25(3), 1143-1152.
- [291] Mandapati, U.; Pinapati, S.; Rudraraju, R.; *Copper promoted desulfurization towards the synthesis of isothiocyanates*; Tetrahedron Lett. **2017**, 58(2), 125-128.
- [292] Moharir, Y.E.; *New procedure for preparing isothiocyanates. Pyrolysis of alkyl dithiourethanes*; J. Indian Chem. Soc. **1975**, 52(2), 148-149.
- [293] Dienske, J.W.; *Aromatic thiocyanates and isothiocyanates*; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas Belg. **1931**, 50(5), 407-414.
- [294] Higgins, R.H.; Eaton, Q.L.; Worth, L., Jr.; Peterson, M.V.; *Preparation of 3-azetidins with non-bulky 1-alkyl substituents*; J. Heterocycl. Chem. **1987**, 24(1), 255-259.
- [295] Hazzaa, A.A.B.; Ashour, F.; Shafik, R.M.; *Synthesis of 1,2,4-triazolylthiopropanolamines as potential cardiovascular agents*; Pharmazie **1980**, 35(5-6), 324-325.
- [296] Lamanna, C.; Sinicropi, M.S.; Pietrangeli, P.; Corbo, F.; Franchini, C.; Mondovi, B.; Perrone, M.G.; Scilimati, A.; *Synthesis and biological evaluation of 3-alkyloxazolidin-2-ones as reversible MAO inhibitors*; ARKIVOC **2004** (Gainesville, FL, United States), (5), 118-130.
- [297] Sun, W.; Niu, B.; Li, R.; *S-metoprolol succinate crystal form and preparation method thereof*; Faming Zhuanli Shenqing (**2015**), CN 104761458 A Jul 08, 2015.
- [298] Baldwin, J.J.; Denny, G.H.; Hirschmann, R.; Freedman, M.B.; Ponticello, G.S.; Gross, D.M.; Sweet, C.S.; *β_1 -Selective adrenoceptor antagonists: examples of the 2-[4-[3-(substituted-amino)-2-hydroxypropoxy]phenyl]imidazole class*; J. Med. Chem. **1983**, 26(7), 950-957.
- [299] Matier, W.L.; Kam, S.-T.; *Compositions for treating glaucoma*; PCT Int. Appl. (**1983**), WO 1983000043 A1 Jan 06, 1983.
- [300] Leclerc, G.; Bieth, N.; Schwartz, J.; *Synthesis and β -adrenergic blocking activity of new aliphatic oxime ethers*; J. Med. Chem. **1980**, 23(6), 620-624.
- [301] Oh, C.H.; Rhim, C.Y.; You, C.H.; Cho, J.R.; *Facile syntheses of azetidin-3-ols by rearrangement of 2,3-epoxypropylamines*; Synth. Commun. **2003**, 33(24), 4297-4302.
- [302] Daly, T.P.; *Biological buffers with wide buffering ranges*; U.S. Pat. Appl. Publ. (**2016**), US 20160052868 A1 Feb 25, 2016.

- [303] Kan, K.; Miyama, A.; Hamaguchi, S.; Ohashi, T.; Watanabe, K.; *Stereochemical inversion of (R)-5-hydroxymethyl-3-tert-butyl-2-oxazolidinone or (R)-5-hydroxymethyl-3-isopropyl-2-oxazolidinone to the corresponding (S)-isomer*; Agric. Biol. Chem. **1985**, 49(6), 1669-1674.
- [304] Sietzen, M.; Batke, S.; Merz, L.; Wadepohl, H.; Ballmann, J.; *Phospha Derivatives of Tris(2-aminoethyl)amine (tren) and Tris(3-aminopropyl)amine (trpn): Synthesis and Complexation Studies with Group 4 Metals*; Organometallics **2015**, 34(6), 1118-1128.
- [305] Brown, J.H.; Bushweller, C. H.; *Stereodynamics of N-Allyl-N-methyl-2-aminopropane. ¹H and ¹³C{¹H} DNMR Studies. Molecular Mechanics Calculations*; J. Phys. Chem. A **1997**, 101(31), 5700-5706.
- [306] Kuznetsov, M.A.; Belov, V.N.; Buchaka, S.M.; *Oxidative addition of N-aminophthalimide to conjugated and nonconjugated alkylazo-alkenes*; Russ. J. Org. Chem. **2005**, 41(2), 204-213.
- [307] Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; *Oxazolidin-2-ones from allylic amines by means of iodine and carbonate anion on polymeric support. A convenient synthesis of (±)-propranolol*; J. Org. Chem. **1986**, 51(5), 713-717.
- [308] Benes, J.; Semonsky, M.; *Pharmacodynamic 1,2-annealed 6-methylergoline I derivatives*; Czech. Pat. (**1983**), CS 209615 B1 Feb 15, 1983.
- [309] Jiang, R.; Chen, X.; *Synthetic studies on esmolol, an ultra-short-acting β-adrenergic receptor blocking agent*; Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi **1993** (Chin. J. Med. Chem.), 3(3), 203-206.
- [310] Mody, P.A.; Motiwala, J.K.; *Preparation of methyl 4-[2-hydroxy-3-(1-methylethyl)-aminopropoxy]benzenepropanoate*; Indian Pat. (**1997**), IN 178535 A1 May 10, 1997.
- [311] Cao, S.-L.; Li, R.-T.; Liu, Z.-Z.; Chen, H.-C.; Peng, T.; *Synthesis of esmolol hydrochloride*; Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi **2000** (Chin. J. Pharm. Ind.), 31(12), 532-533.
- [312] Yang, D.J.; Oh, C.-S.; Kohanim, S.; Yu, D.-F.; Mendez, R.; Kim, E.E.; *Image-guided therapy of myocardial disease: composition, manufacturing and applications*; U.S. Pat. Appl. Publ. (**2009**), US 20090238756 A1 Sep 24, 2009.
- [313] Rao, K.S.; Reddy, G.S.; *An improved process for the producing propionic acids*; Indian Pat. Appl. (**2010**), IN 2000MA00125 A Mar 26, 2010.
- [314] Feng, M.; Han, A.; Ni, T.; Mao, Y.; Yao, X.; Cao, Y.; Yao, Q.; Zheng, W.; Zhang, L.; *Novel method for preparing esmolol hydrochloride optical isomer*; Faming Zhuanli Shenqing (**2010**), CN 101891636 A Nov 24, 2010.
- [315] Narsaiah, A.V.; Kumar, J.K.; *Novel asymmetric synthesis of (S)-esmolol using hydrolytic kinetic resolution*; Synth. Commun. **2011**, 41(11), 1603-1608.
- [316] Zhang, C.A.; Erhardt, P.W.; *Hitting a Soft Drug with a Hard Nucleophile: Preparation of Esmolol's Metabolite by Treatment with Bis(tributyltin) Oxide*; Synth. Commun. **2012**, 42(5), 722-726.
- [317] Wei, Y.; Tang, H.; Cong, X.; Rao, B.; Wu, C.; Zeng, X.; *Pd(II)-Catalyzed Intermolecular Arylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds with Aryl Bromides Enabled by 8-Aminoquinoline Auxiliary*; Org. Lett. **2014**, 16(8), 2248-2251.

- [318] Fahrenholtz, K.E.; Guthrie, R.W.; Kierstead, R.W.; Tilley, J.W.; *Piperazinderivate*; Ger. Offen. (1979), DE 2904799 A1 Aug 09, 1979.
- [319] Klaveness, J.; Rongved, P.; Hogset, A.; Tolleshaug, H.; Naevestad, A.; Hellebust, H.; Hoff, L.; Cuthbertson, A.; Løvhaug, D.; Solbakken, M.; *Improvements in or relating to diagnostic/therapeutic agents*; PCT Int. Appl. (1998), WO 1998018501 A2 May 07, 1998.
- [320] Jung, S.-H.; Linh, P.T.; Lim, H.-K.; Kim, H.-J.; Kim, K.-H.; Kang, J.-S.; *Enantioselective preparation of metoprolol and its major metabolites*; Arch. Pharm. Res. **2000**, 23(3), 226-229.
- [321] Capanec, I.; Mikuldas, H.; Vinkovic, V.; Mikotic-Mihun, Z.; a) *Process for the preparation of atenolol*; Croat. Pat. Appl. (2001), HR 9900352 A2 Aug 31, 2001; b) *Process for the preparation of pure (S)-enantiomer of atenolol*; Croat. Pat. Appl. (2001), HR 2000000095 A2 Oct 31, 2001.
- [322] Mikuldas, H.; Capanec, I.; Vinkovic, V.; *Method for preparation of enantiomerically pure (S)-(-)-atenolol and (R)-(+)-atenolol using preparative chromatography on chiral stationary phase of racemic 1-(N-benzyl-N-isopropyl)amino-3-[p-(methoxycarbonyl-methylphenoxy)]-2-propanol as key step*; Croat. Pat. Appl. (2004), HR 2002000571 A2 Jun 30, 2004.
- [323] Mikuldas, H.; Capanec, I.; Sporec, A.; Litvic, M.; Vinkovic, V.; *Use of enantioselective liquid chromatography for preparation of pure atenolol enantiomers*; J. Sep. Sci. **2005**, 28(3), 251-256.
- [324] Bose, D.S.; Narsaiah, A.V.; *An efficient asymmetric synthesis of (S)-atenolol using hydrolytic kinetic resolution*; Bioorg. Med. Chem. **2005**, 13(3), 627-630.
- [325] Yadav, J.S.; Reddy, A.R.; Narsaiah, A.V.; Reddy, B.V.S.; *An efficient protocol for regioselective ring opening of epoxides using samarium triflate: Synthesis of propranolol, atenolol and RO363*; J. Mol. Catal. A: Chem. **2007**, 261(2), 207-212.
- [326] Kawthekar, R.B.; Bi, W.-T.; Kim, G.-J.; *Synthesis and application of bimetallic chiral [Co(salen)]-type complexes: a new catalytic approach to synthesis of optically pure β -blockers via kinetic resolution of epichlorohydrin*; Appl. Organomet. Chem. **2008**, 22(10), 583-591.
- [327] Eo, J.; Won, D.G.; Moon, B.H.; Jung, C.U.; Bae, G.H.; Kim, S.U.; Kim, G.J.; Park, G.S.; Lee, J.G.; *Method for the preparation of chiral atenolol*; Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo (2009), KR 2009080657 A Jul 27, 2009.
- [328] Guo, X.-F.; Kim, Y.-S.; Kim, G.-J.; *Fabrication of SiO₂, Al₂O₃, and TiO₂ Microcapsules with Hollow Core and Mesoporous Shell Structure*; J. Phys. Chem. C **2009**, 113(19), 8313-8319.
- [329] Pai, N.R.; Patil, S.S.; *Synthesis of atenolol impurity G by conventional method*; Rasayan J. Chem. **2013**, 6(2), 117-121.
- [330] Wybon, C.C.D.; Mensch, C.; Hollanders, K.; Gadais, C.; Herrebout, W.A.; Ballet, S.; Maes, B.U.W.; *Zn-Catalyzed tert-Butyl Nicotinate-Directed Amide Cleavage as a Biomimic of Metallo-Exopeptidase Activity*; ACS Catal. **2018**, 8(1), 203-218.

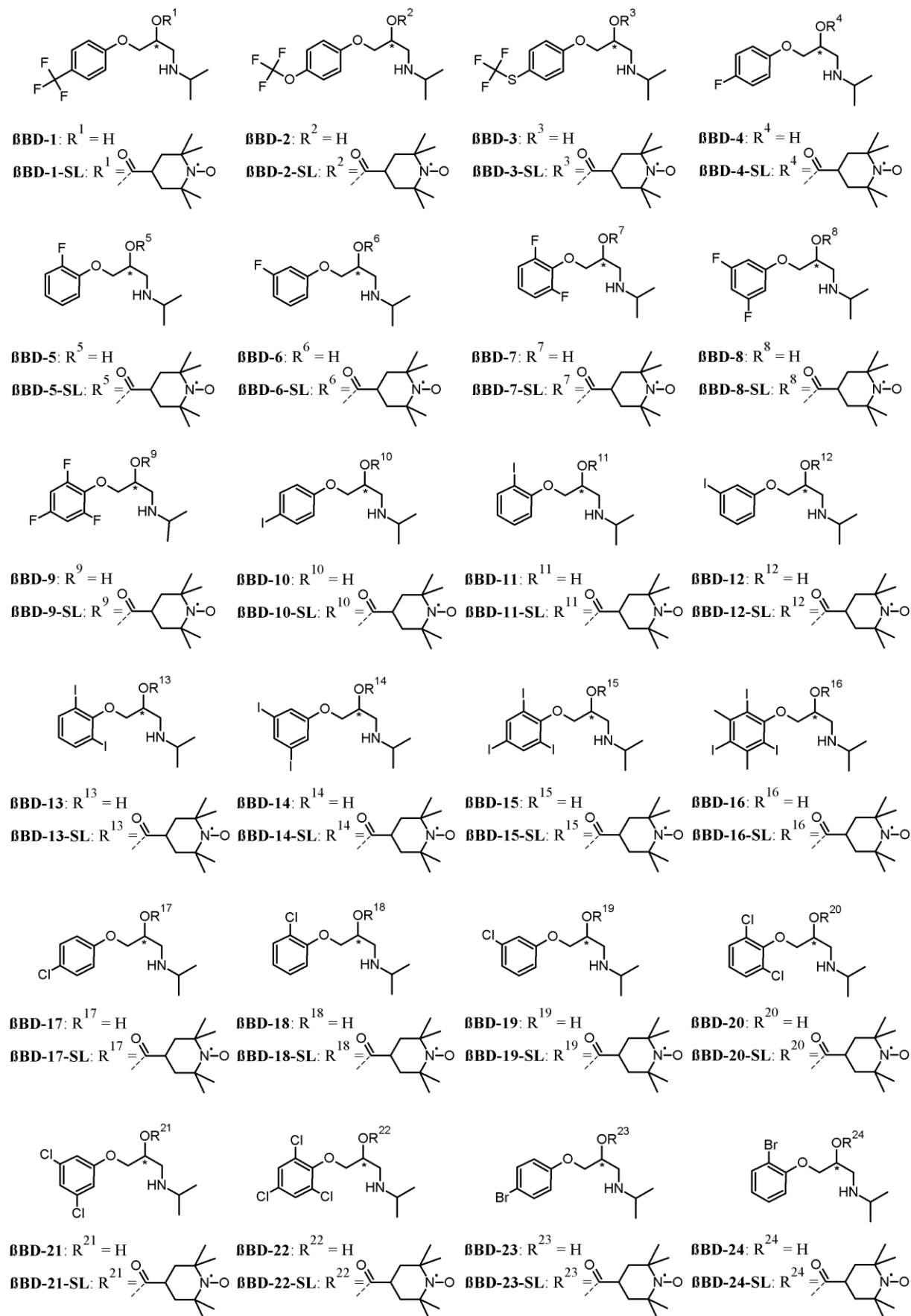
- [331] Erhardt, P.W.; Woo, C.M.; Matier, W.L.; Gorczynski, R.J.; Anderson, W.G.; *Ultra-Short-Acting β -Adrenergic Receptor Blocking Agents. 3. Ethylenediamine Derivatives of (Aryloxy)propanolamines Having Esters on the Aryl Function*; J. Med. Chem. **1983**, 26(8), 1109-1112.
- [332] Eckardt, R.; Carstens, E.; Fiedler, W.; *Attempts to synthesize new β_1 receptor blockers*; Pharmazie **1975**, 30(10), 633-637.
- [333] Koppe, H.; Engelhardt, A.; Ludwig, G.; Zeile, K.; *Novel 1-substituted phenoxy-2-hydroxy-3-isopropylamino-propanes*; U.S. Pat. (1973), US 3742023 A Jun 26, 1973.
- [334] Crowther, A.F.; Gilman, D.J.; McLoughlin, B.J.; Smith, L.H.; Turner, R.W.; Wood, T.M.; *Beta-Adrenergic blocking agents. V. 1-Amino-3-(substituted phenoxy)-2-propanols*; J. Med. Chem. **1969**, 12(4), 638-642.
- [335] No Inventor data available; Imperial Chemical Industries (ICI) Ltd. (Assignee); allg., dtsh. „*Verfahren zur Herstellung von Alkanolaminderivaten*“, orig., ndrl. „*Werkwijze ter bereiding van farmaceutische samenstellingen*“; NL Pat. (1965), NL 301580 Oct 11, 1965; Patent Family Members: NL 301580 A; BE 641133 A; FR 1394771 A; FR 4061 M; BE 682273 A; ...; GB 1128052 A; ...; DE 1543693 A1; ...; US 3538150 A; ...; FI 45183 B; ...; DE 1493848 A1; ...; DE 1543701 A1; ...; DE 1792711 C3.
- [336] Korn, N.; Gibson, J.K.; Kniffen, F.J.; Lucchesi, B.R.; Ranade, V.V.; Mimnaugh, M.; Yu, T.; Counsell, R.E.; *Potential organ- or tumor-imaging agents XIX: Radioiodinated antiarrhythmic drugs as potential myocardial imaging agents*; J. Pharm. Sci. **1980**, 69(9), 1010-1013.
- [337] Bobik, A.; Woodcock, E.A.; Johnston, C.I.; Funder, W.J.; *The preparation and purification of 3-(4-iodophenoxy) 1-isopropylamino-2-propanol-125I, a beta adrenergic antagonist*; J. Labelled Compd. Radiopharm. **1977**, 13(4), 605-610.
- [338] John R.C.; *Heteroaromatic acetylenes useful as antihypertensive agents*; U.S. Pat. (1987), US 4663334 A May 05, 1987.
- [339] Simon, I.B.; Gorodinskaya, V.Ya.; *Synthesis and study of some aryloxyalkanolamines with a β -adrenoblocking action*; Pharm. Chem. J. **1973**, 7(11), 698-700.
- [340] Kamal, A.; Damayanthi, Y.; Rao, M.V.; *Stereoselective synthesis of (S)-propranol amines: Lipase catalyzed opening of epoxides with 2-propylamine*; Tetrahedron: Asymmetry **1992**, 3(11), 1361-1364.
- [341] Kamal, A.; Rao, M.V.; *Enzyme Catalyzed Stereoselective Synthesis of (S)-Propranolamines*; Tetrahedron: Asymmetry **1994**, 5(10), 1881-1882.
- [342] Kamal, A.; Arifuddin, M.; Rao, M.V.; *Enantioselective ring opening of epoxides with trimethylsilyl azide (TMSN₃) in the presence of β -cyclodextrin: An efficient route to 1,2-azido alcohols*; Tetrahedron: Asymmetry **1999**, 10(22), 4261-4264.
- [343] Kamal, A.; Rao, M.V.; *Preparation of propranolamines as therapeutic agents*; Indian Pat. (2003), IN 191210 A1 Oct 04, 2003.

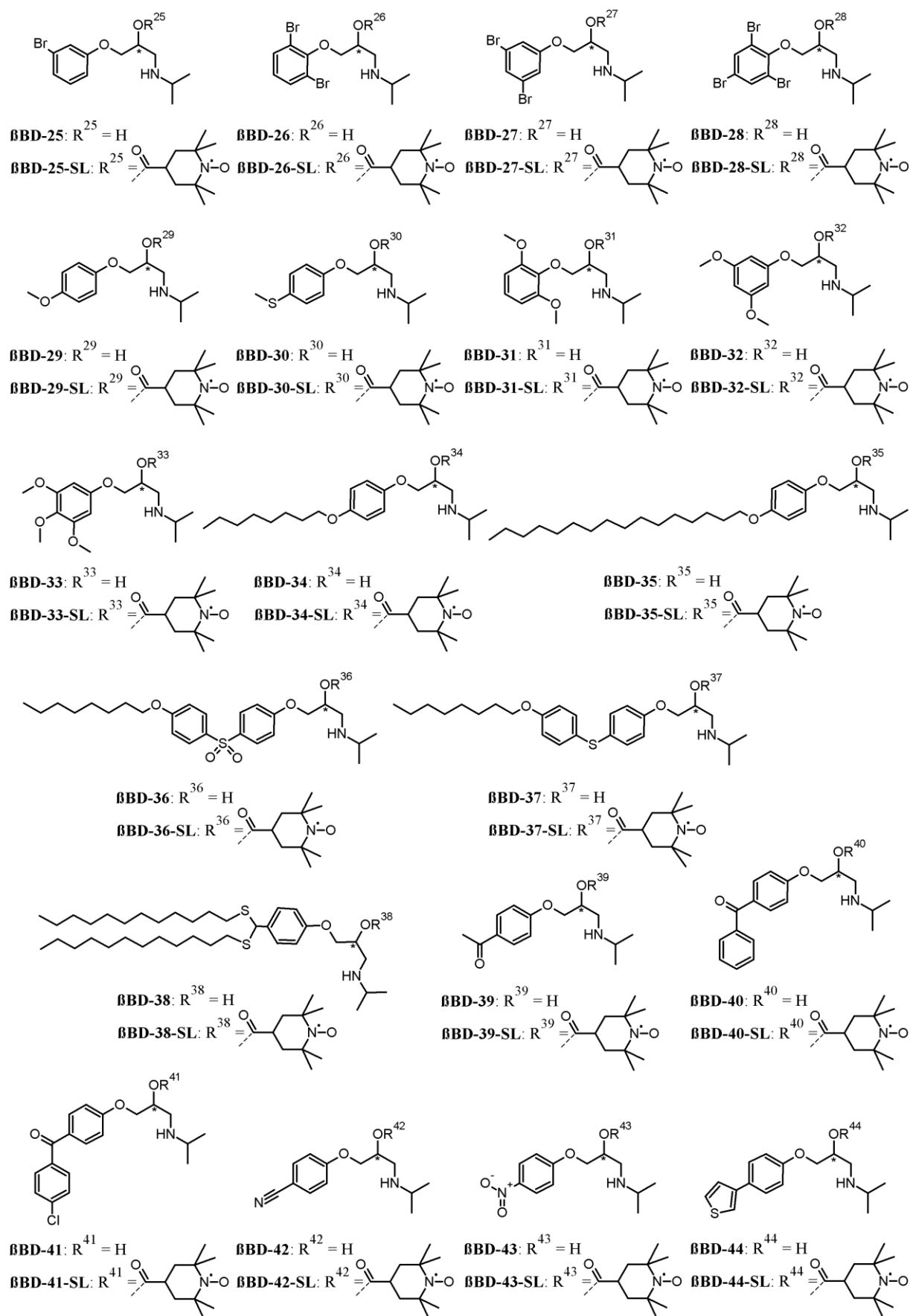
- [344] Reddy L.R.; Bhanumathi, N.; Rao, K.R.; *Dynamic kinetic asymmetric synthesis of β -aminoalcohols from racemic epoxides in cyclodextrin complexes under solid state conditions*; Chem. Commun. **2000**, (23), 2321-2322.
- [345] Kakulapati, R.R.; Nanduri, B.; Eleti, R.R.; *Process for the solid state synthesis of enantiopure B-aminoalcohols from racemic epoxides*; U.S. Pat. (2001), US 6239313 B1 May 29, 2001.
- [346] Schulz, H.; *Preparation of heart and circulation effective compounds. 2*; Pharmazie **1968**, 23(5), 240-242.
- [347] Beasley Y.M.; Petrow V.; Stephenson O.; *Analgesics. Part I. Some aryloxypropanolamines.*; J. Pharm. Pharmacol. **1958**, 10(1), 47-59.
- [348] Borude, V.S.; Shah, R.V.; Shukla, S.R.; *Synthesis of β -amino alcohol derivatives from phenols in presence of phase transfer catalyst and lipase biocatalyst*; Curr. Chem. Lett. **2013**, 2(1), 1-12.
- [349] Higgins, R.H.; Faircloth, W.J.; Baughman, R.G.; Eaton, Q.L.; *Ring Opening of Azetidins by Phenols: Regiochemistry and Stereochemistry*; J. Org. Chem. **1994**, 59(8), 2172-2178.
- [350] Lövgren, K.; Hedberg, A.; Nilsson, J.L.G.; *Adrenoceptor blocking agents. Compounds related to metoprolol*; J. Med. Chem. **1981**, 24(4), 451-454.
- [351] Li, Z.-C.; Lang, S.-X.; Xiang, R.-L.; Chen, S.-H.; *Synthesis and biological study of isopropanol derivatives as β -adrenergic blocking agent*; Xinan Minzu Daxue Xuebao, Ziran Kexue Ban **2004** (Journal of Southwest University for Nationalities; Nat. Sci. Ed.), 30(5), 577-580.
- [352] Kureshy, R.I.; Ahmad, I.; Pathak, K.; Khan, N.H.; Abdi, S.H.R.; Bajaj, H.C.; Suresh, E.; *Solvent-free microwave synthesis of aryloxypropanolamines by ring opening of aryloxy epoxides*; Res. Lett. Org. Chem. **2009**, Article ID 109717, 5 pages.
- [353] Kamal, A.; Khanna, G.B.R.; Krishnaji, T.; Tekumalla, V.; Ramu, R.; *New chemoenzymatic pathway for β -adrenergic blocking agents*; Tetrahedron: Asymmetry **2005**, 16(8), 1485-1494.
- [354] Kan, K.; Miyama, A.; Hamaguchi, S.; Ohashi, T.; Watanabe, K.; *Synthesis of (S)- β -Blockers from (S)-5-Hydroxymethyl-3-tert butyl-2-oxazolidinone or (S)-5-Hydroxymethyl-3-isopropyl-2-oxazolidinone*; Agric. Biol. Chem. **1985**, 49(1), 207-210.
- [355] Villa, L.; Grana, E.; Torlasco, C.; Pratesi, P.; *1-Isopropylamino-2-hydroxy-3-phenoxypropanes and corrlative compounds with beta-adrenolytic activity*; Farmaco Sci. **1969**, 24(3), 349-357.
- [356] Glozman, O.M.; Orlova, E.K.; Zhmurenko, L.A.; Meshcheryakova, L.M.; Kuznetsova, G.A.; Ismailov, Sh.I.; Morozov, I.S.; Bobkov, Yu.G.; Zagorevskii, V.A.; *Synthesis and pharmacological activity of some 1-phenoxy-3-aminopropan-2-ols*; a) Pharm. Chem. J. **1983**, 17(7), 469-473; b) Khim.-Farm. Zh. **1983**, 17(7), 791-795.
- [357] Ludwig, G.; Zeile, K.; Koppe, H.; Engelhardt, A.; *Bradycardia compositions*; U.S. Pat. (1973), US 3740443 A JUN 19, 1973.
- [358] Pilichowski, J.F.; Godeneche, D.; *New syntheses of chloropractolol labeled with carbon-14, deuterium, and tritium*; J. Labelled Compd. Radiopharm. **1979**, 16(6), 861-875.

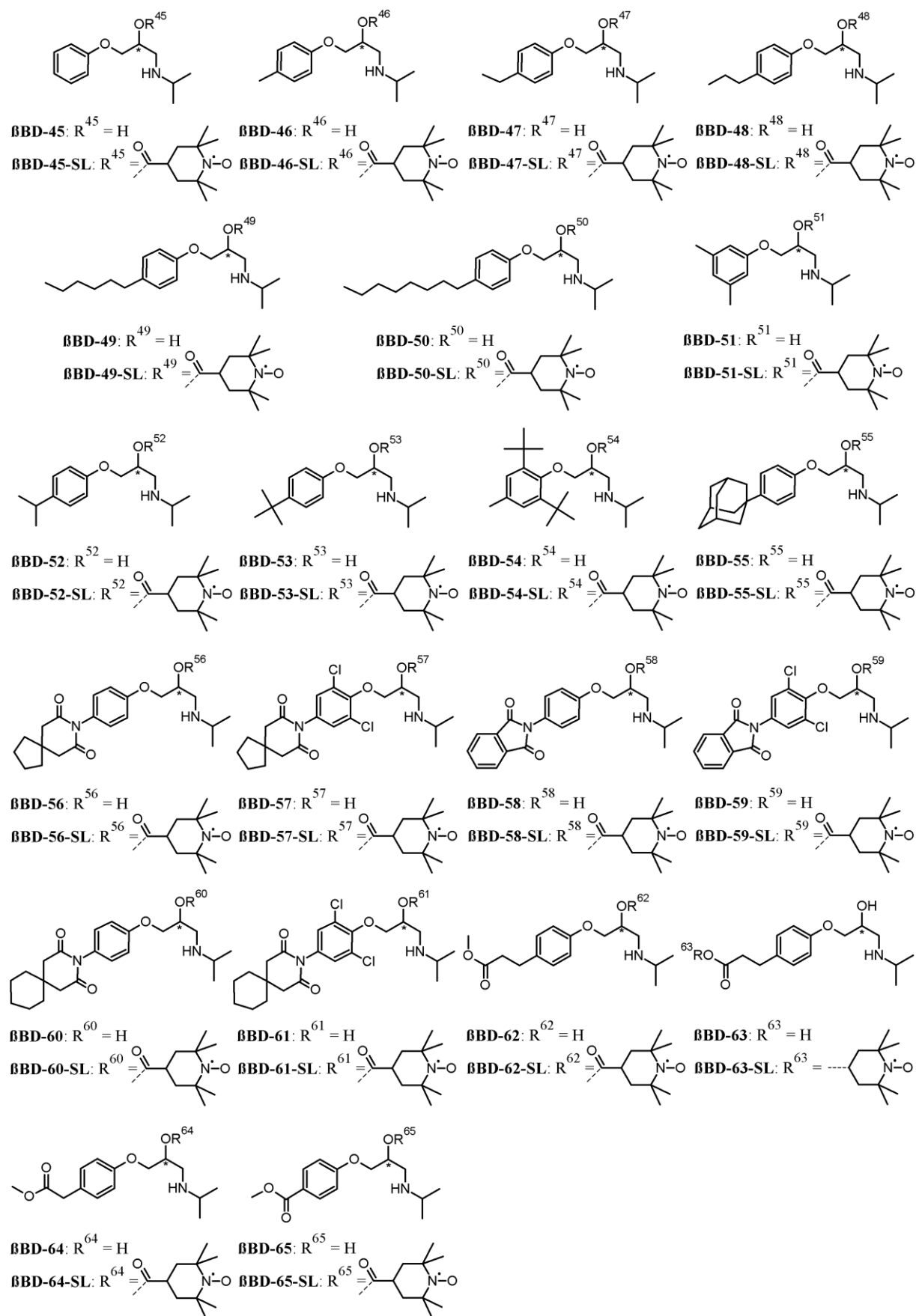
- [359] Lehmann, D.; Eckardt, R.; Faust, G.; Fiedler, W.; *Synthesis of compounds with β -adrenergic activity*; Pharmazie **1980**, 35(5-6), 278-284.
- [360] Ader, U.; Schneider, M.P.; *Enzyme assisted preparation of enantiomerically pure β -adrenergic blockers. III. Optically active chlorohydrin derivatives and their conversion*; Tetrahedron: Asymmetry **1992**, 3(4), 521-524.
- [361] Connors, S.P.; Dennis, P.D.; Gill, E.W.; Terrar, D.A.; *The Synthesis and Potassium Channel Blocking Activity of Some (4-Methanesulfonamidophenoxy)propanolamines as Potential Class III Antiarrhythmic Agents*; J. Med. Chem. **1991**, 34(5), 1570-1577.
- [362] Lizza, J.R.; Moura-Letts, G.; *Solvent-directed epoxide opening with primary amines for the synthesis of β -amino alcohols*; Synthesis **2017**, 49(6), 1231-1242.
- [363] Erhardt, P.W.; Woo, C.M.; Gorczynski, R.J.; Anderson, W.G.; *Ultra-short-acting β -adrenergic receptor blocking agents. I. (Aryloxy)propanolamines containing esters in the nitrogen substituent*; J. Med. Chem. **1982**, 25(12), 1402-1407.
- [364] Shtacher, G.; Rubinstein, R.; Somani, P.; *Alteration of relative affinities toward myocardial and vascular β adrenoceptors induced by side-chain substitution of aryloxypropanolamines*; J. Med. Chem. **1978**, 21(7), 678-683.
- [365] Rzeszotarski, W.J.; Gibson, R.E.; Eckelman, W.C.; Reba, R.C.; *Cardioselectivity of β -adrenoceptor blocking agents. I. 1-[(4-Hydroxyphenethyl)amino]-3-(aryloxy)propan-2-ols*; J. Med. Chem. **1979**, 22(6), 735-737.
- [366] Apparau, M.; Tiba, Y.B.; Leo, P.-M.; Hamman, S.; Coulombeau, C.; *Determination of the enantiomeric purity and the configuration of β -amino alcohols using (R)-2-fluorophenylacetic acid (AFPA) and fluorine-19 NMR: application to β -blockers*; Tetrahedron: Asymmetry **2000**, 11(14), 2885-2898.
- [367] Oussaid, A.; Garrigues, B.; Oussaid, B.; Benyaquad, F.; *Bismuth (III) salts as catalysts in the opening reaction of oxides by amines*; Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. **2002**, 177(10), 2315-2320.
- [368] Nobuta, T.; Xiao, G.; Ghislieri, D.; Gilmore, K.; Seeberger, P.H.; *Continuous and convergent access to vicinyl amino alcohols*; Chem. Commun. **2015** (Cambridge, United Kingdom), 51(82), 15133-15136.
- [369] Shah, A.K.; Prathap, K.J.; Kumar, M.; Abdi, S.H. R.; Kureshy, R.I.; Khan, N.-U.H.; Bajaj, H.C.; *Fe(OH)₃ nano solid material: An efficient catalyst for regioselective ring opening of aryloxy epoxide with amines under solvent free condition*; Appl. Catal., A **2014**, 469, 442-450.
- [370] Kumar, A.; Parella, R.; Babu, S.A.; *Magnetic Nano Fe₃O₄ catalyzed solvent-free stereo- and regioselective aminolysis of epoxides by amines; a green method for the synthesis of β -amino alcohols*; Synlett **2014**, 25(6), 835-842.
- [371] Shah, A.K.; Kumar, M.; Abdi, S.H.R.; Kureshy, R.I.; Khan, N.-U.H.; Bajaj, H.C.; *Solvent-free aminolysis of aliphatic and aryloxy epoxides with sulfated zirconia as solid acid catalyst*; Appl. Catal., A **2014**, 486, 105-114.

- [372] Galeandro-Diamant, T.; Lafantaisie, M.; Ollevier, T.; *Calcium trifluoromethanesulfonate*; Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis **2014** (e-EROS), 1-2.
- [373] Narsaiah, A.V.; Wadavrao, S.B.; Reddy, A.R.; Yadav, J.S.; *Glycerine and CeCl₃·7H₂O: An efficient and recyclable reaction medium for ring opening of epoxides with thioamides and amines*; Synthesis **2011**, 3, 485-489.
- [374] Sivaprakasam, M.; Couty, F.; Evano, G.; Srinivas, B.; Sridhar, R.; Rao, K.R.; *Stereocontrolled synthesis of 3-substituted azetidinic amino acids*; Synlett **2006**, (5), 781-785.
- [375] Ader, U.; Schneider, M.P.; *Enzyme Assisted Preparation of Enantiomerically Pure β -Adrenergic Blockers II. Building Blocks of High Optical Purity and their Synthetic Conversion*; Tetrahedron: Asymmetry **1992**, 3(2), 205-208.
- [376] Villa, L.; Villa, A.M.; Pallavicini, M.; Romeo, S.; Valoti, E.; Ferri, V.; Iuliano, E.; Brunello, N.; *Relationships between conformational behaviour and binding affinity towards β 1 and β 2 adrenoceptors of some chiral phenoxypropanolamines with bulky N-substituents*; Farmaco **(1995)**, 50(10), 643-58.
- [377] Shreenivas, M.T.; Swamy, B.E.K.; Manjunatha, J.G.; Chandra, U.; Shankar, S.S.; Sherigara, B.S.; *Synthesis of N-isopropylphenoxypropanolamine analogue and their electrocatalysis for the determination of dopamine: a cyclic voltammetric study*; Pharma Chemica **2011**, 3(4), 330-337.
- [378] Borkar, R.M.; Raju, B.; Srinivas, R.; Patel, P.; Shetty, S.K.; *Identification and characterization of stressed degradation products of metoprolol using LC/Q-TOF-ESI-MS/MS and MSn experiments*; Biomed. Chromatogr. **2012**, 26(6), 720-736.
- [379] Erez, M.; Shtacher, G.; Weinstock, M.; *Cardioselectivity as a function of molecular structure in β -adrenoceptor blocking agents of the 1-(para-substituted aryloxy)-3-(isopropylamino)-propan-2-ol type*; J. Med. Chem. **1978**, 21(9), 982-984.
- [380] Datar, P.A.; Washimkar, M.H.; *Design and synthesis of new aryloxypropanolamines as hypotensive agents*; Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci. **2012**, 3(3), 1277-1284.
- [381] Crowther, A.F.; Smith, L.H.; Wood, T.M.; *1-aryloxy-3-secondary-alkyl and aralkyl-2-propanols and the salts thereof*; U.S. Pat. **(1970)**, US 3501769 A Mar 17, 1970.
- [382] Sircar, J.; Richards, M.L.; Campbell, M.G.; Major, M.W.; *Compounds having IgE affecting properties*; PCT Int. Appl. **(1999)**, WO 1999061013 A2 Dec 02, 1999.
- [383] Korotkii, Yu.V.; Vrynchanu, N.A.; Maksimov, Yu.N.; Lozinskii, M.O.; *Synthesis and antimicrobial activity of 1-[4-(1-adamantyl)phenoxy]-3-amino-2-propanol*; Pharm. Chem. J. **2009**, 43(6), 301-304.
- [384] No Inventor data available; Teikoku Seiyaku (Assignee); *No Title of patent data available*; Jpn. Kokai Tokkyo Koho **(1976)** JP 4629864, 1976; Patent Family Members: JP 2002/186668 A; JP 4629864 B2.
- [385] Dulbecco, R.; Vogt, M.; *Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses*; J. Exp. Med. **1954**, 99(2), 167-182.

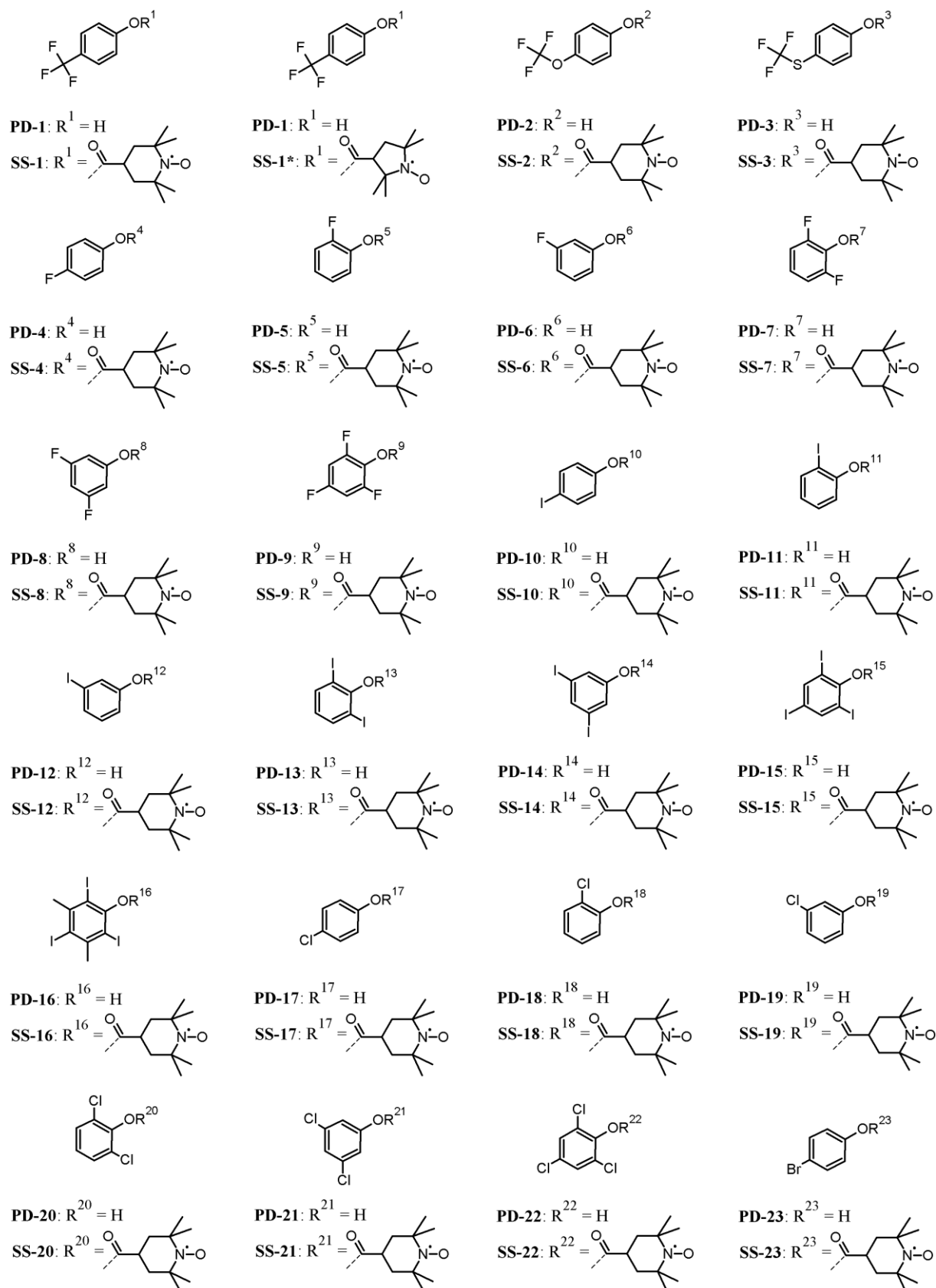
-
- [386] Sugio, S.; Kashima, A.; Mochizuki, S.; Noda, M.; Kobayashi, K.; *Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution*; Protein Eng. **1999**, 12(6), 439-446; pdb-ID: 1BM0.
- [387] Akdogan, Y.; Reichenwallner, J.; Hinderberger, D.; *Evidence for water-tuned structural differences in proteins: An approach emphasizing variations in local hydrophilicity*; PLoS One **2012**, 7(9), e45681.
- [388] Reichenwallner, J.; *EPR Spectroscopic Characterization of Solution Dynamics of Albumins and Albumin-inspired, Self-organizing Compounds*; Doktorarbeit, Martin-Luther-Universität (MLU), Halle-Wittenberg **2018**.
- [389] Krieger, E.; Koraimann, G.; Vriend, G.; *Increasing the precision of comparative models with YASARA NOVA - a self-parameterizing force field*; Proteins **2002**, 47(3), 393-402.
- [390] Krieger, E.; Darden, T.; Nabuurs, S.B.; Finkelstein, A.; Vriend, G.; *Making optimal use of empirical energy functions: force-field parameterization in crystal space*; Proteins **2004**, 57(4), 678–683.

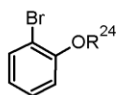
Anhang - A. Nomenklaturportfolio synthetisierter β BDs/ β BD-SLs



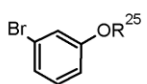
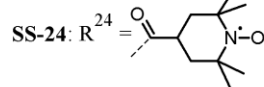


B. Nomenklaturportfolio synthetisierter SS/SLs und PDs

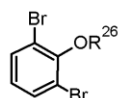
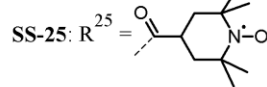




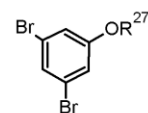
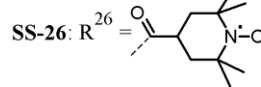
PD-24: $R^{24} = H$



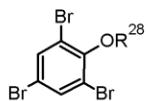
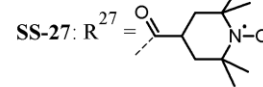
PD-25: $R^{25} = H$



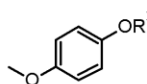
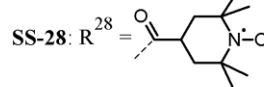
PD-26: $R^{26} = H$



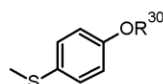
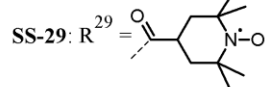
PD-27: $R^{27} = H$



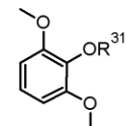
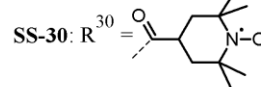
PD-28: $R^{28} = H$



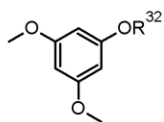
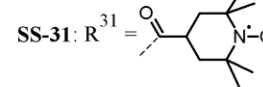
PD-29: $R^{29} = H$



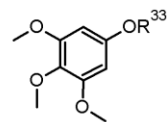
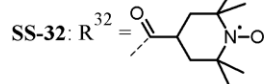
PD-30: $R^{30} = H$



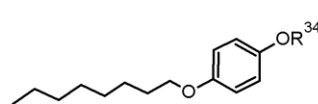
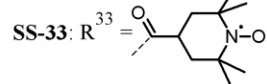
PD-31: $R^{31} = H$



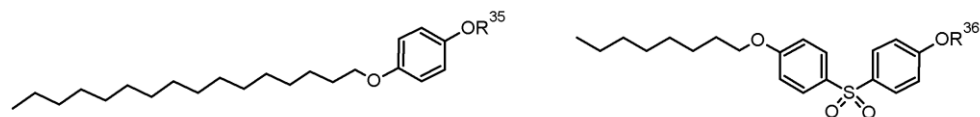
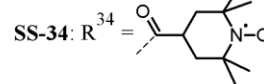
PD-32: $R^{32} = H$



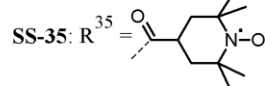
PD-33: $R^{33} = H$



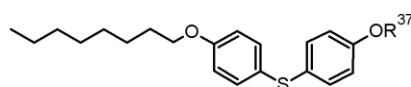
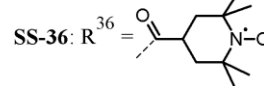
PD-34: $R^{34} = H$



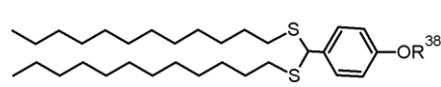
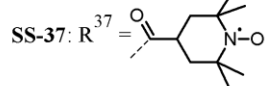
PD-35: $R^{35} = H$



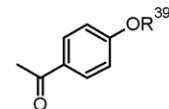
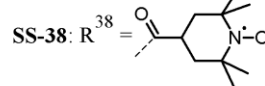
PD-36: $R^{36} = H$



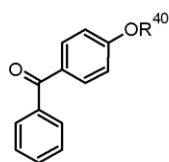
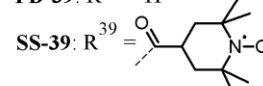
PD-37: $R^{37} = H$



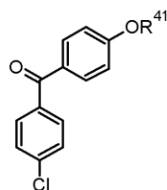
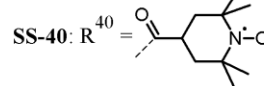
PD-38: $R^{38} = H$



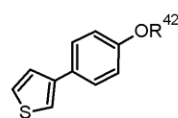
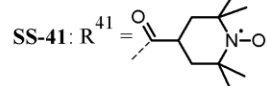
PD-39: $R^{39} = H$



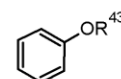
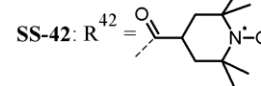
PD-40: $R^{40} = H$



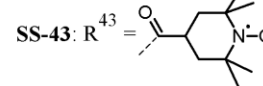
PD-41: $R^{41} = H$

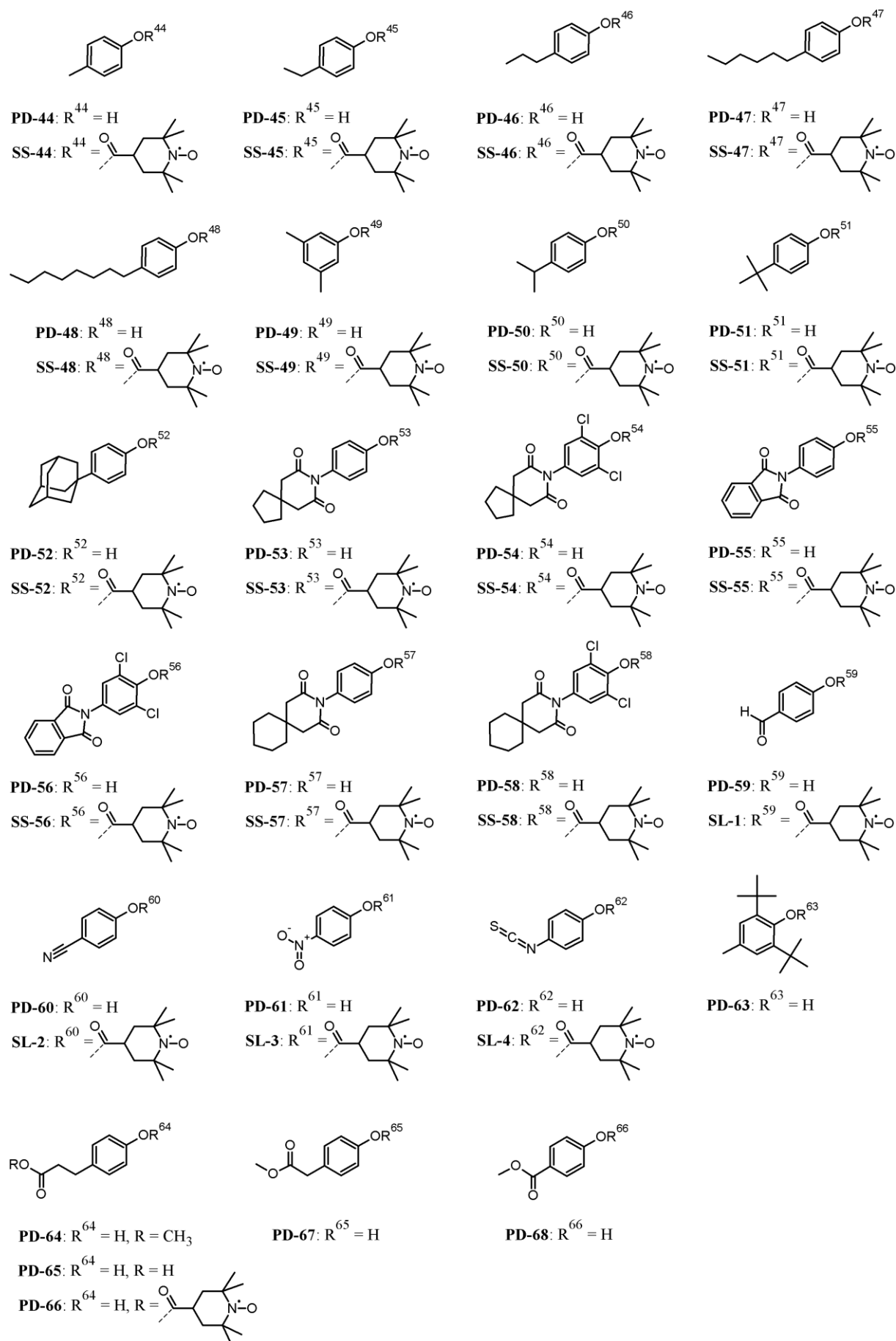


PD-42: $R^{42} = H$



PD-43: $R^{43} = H$





C. Aufgenommene CW-ESR-Spektren synthetisierter β BD-SLs

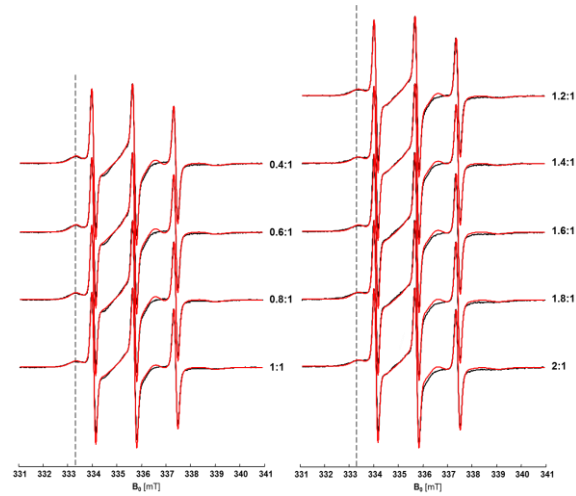


Abb. A1. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-1-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-1-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

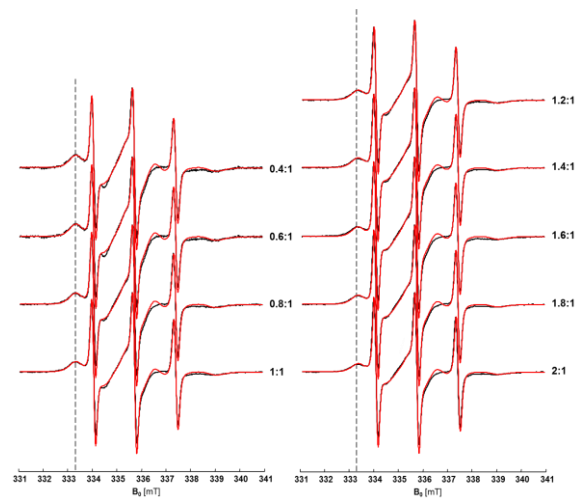


Abb. A2. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-2-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-2-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

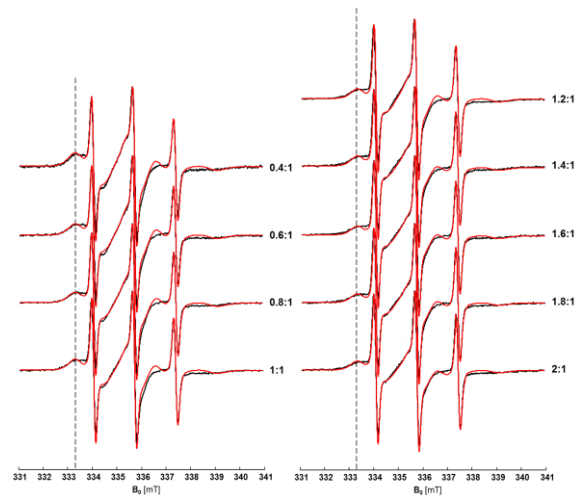


Abb. A3. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-3-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-3-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

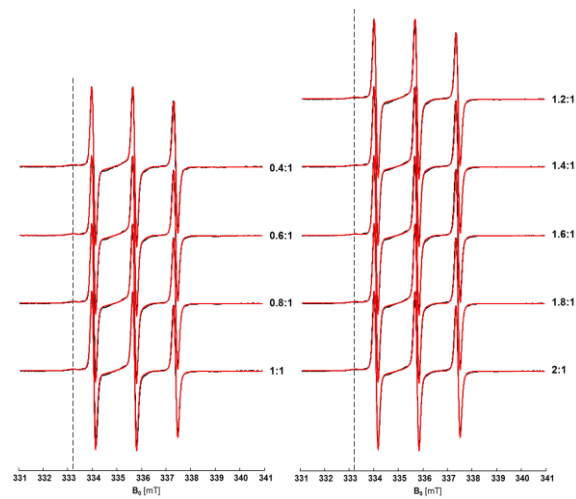


Abb. A4. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-4-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-4-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

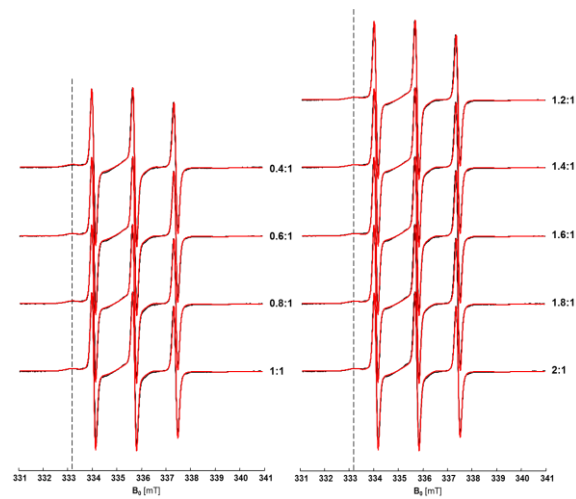


Abb. A5. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-5-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-5-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

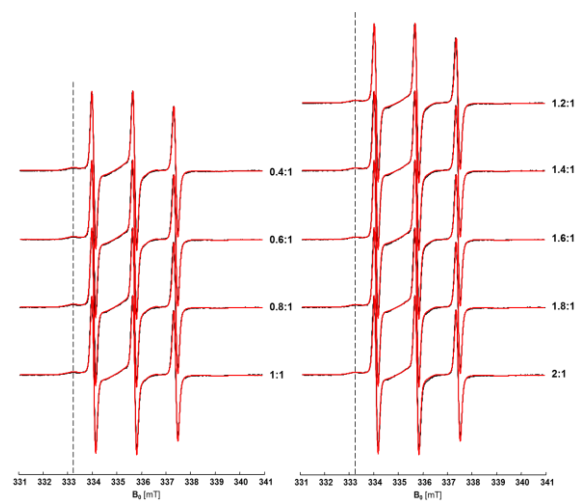


Abb. A6. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-6-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-6-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

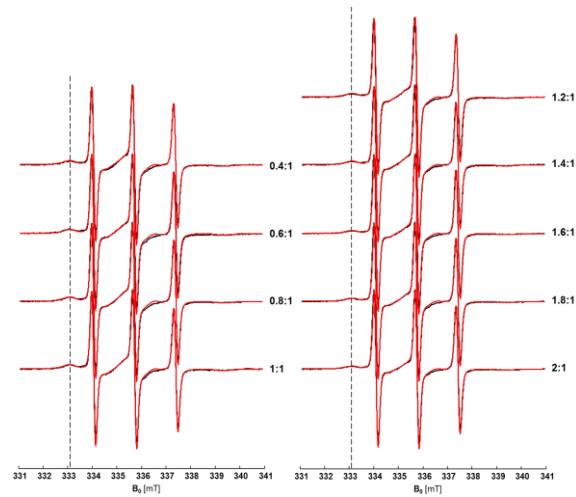


Abb. A7. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-7-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-7-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

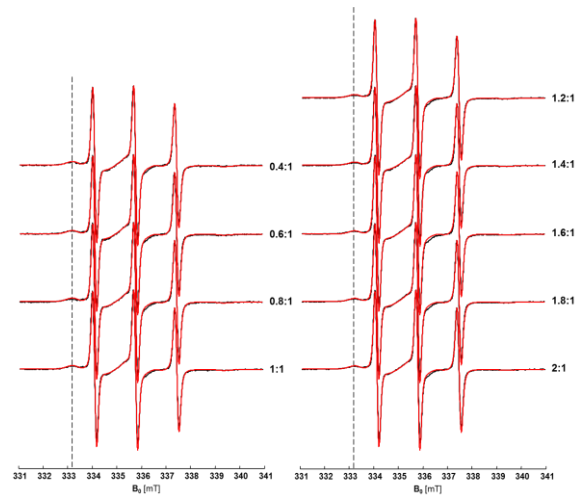


Abb. A8. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-8-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-8-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

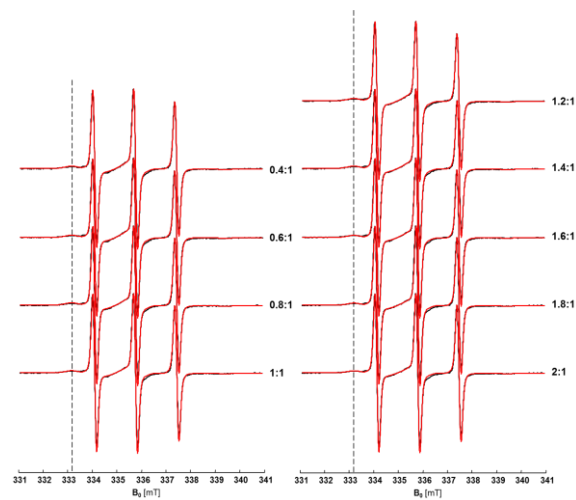


Abb. A9. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-9-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-9-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

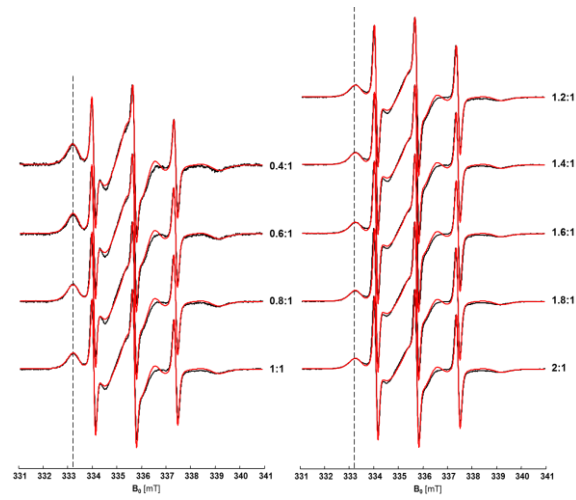


Abb. A10. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-10-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-10-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

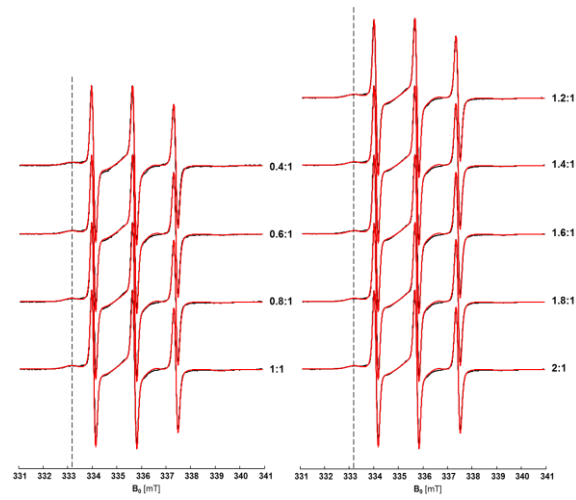


Abb. A11. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-11-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-11-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

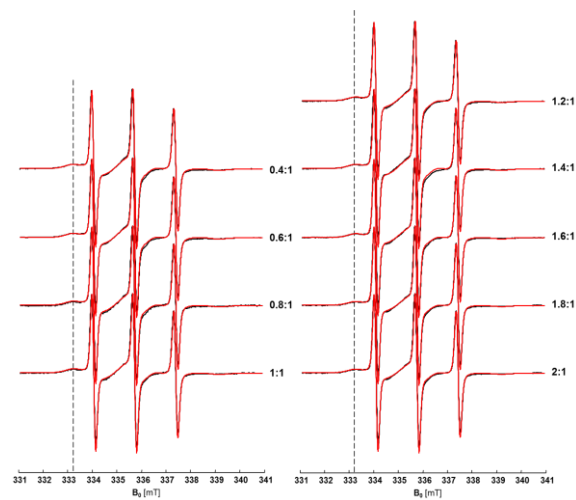


Abb. A12. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-12-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-12-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

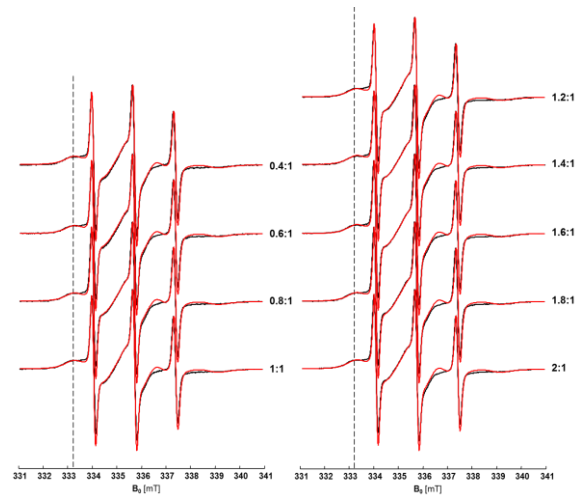


Abb. A13. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-13-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-13-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

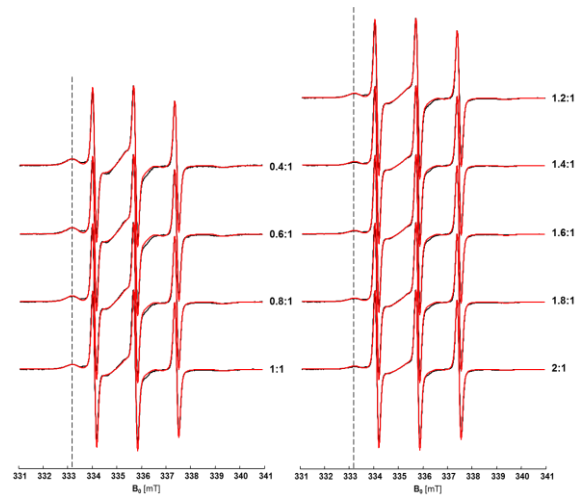


Abb. A14. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-14-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-14-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

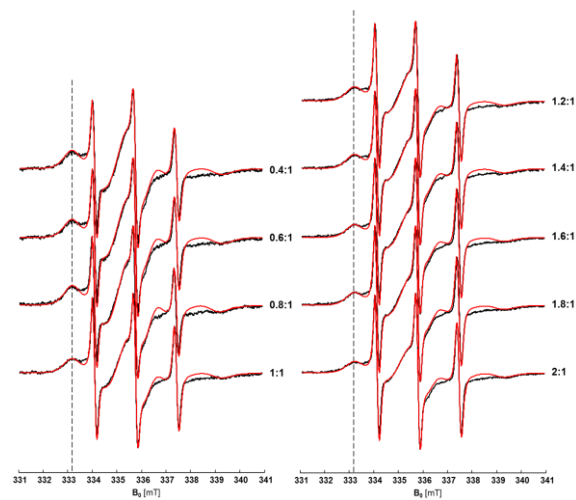


Abb. A15. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-15-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-15-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

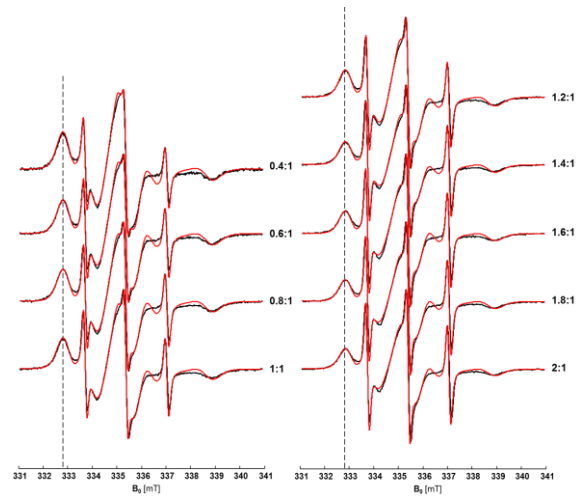


Abb. A16. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-16-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-16-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

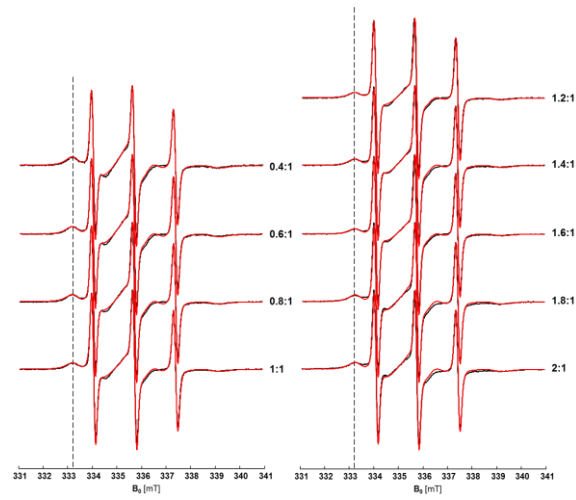


Abb. A17. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-17-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-17-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

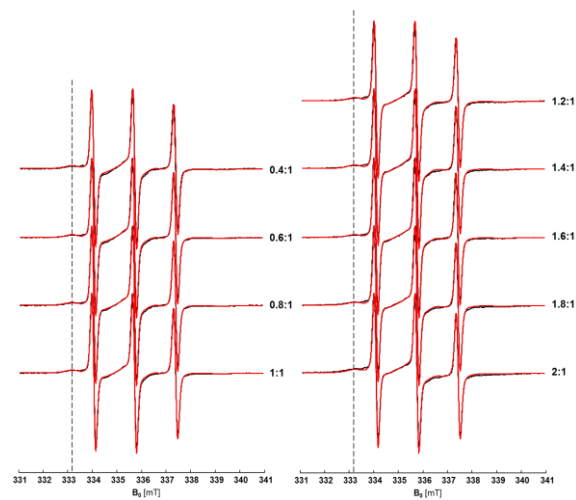


Abb. A18. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-18-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-18-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

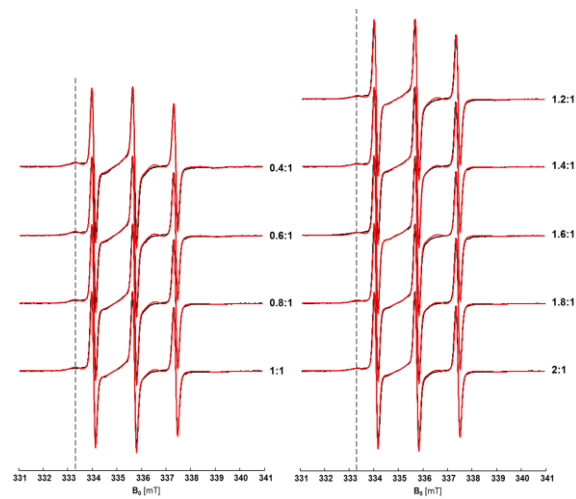


Abb. A19. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-19-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-19-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

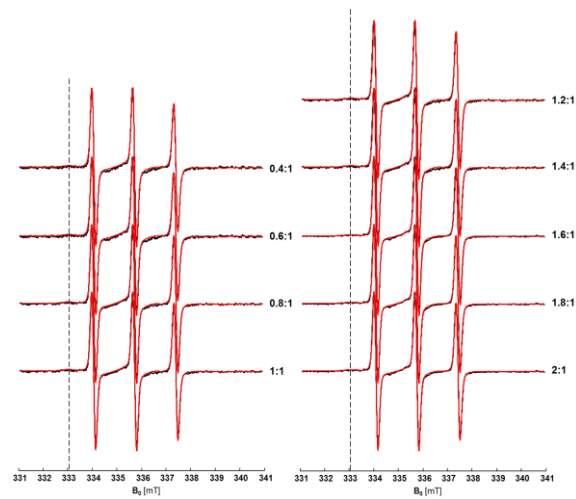


Abb. A20. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-20-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-20-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

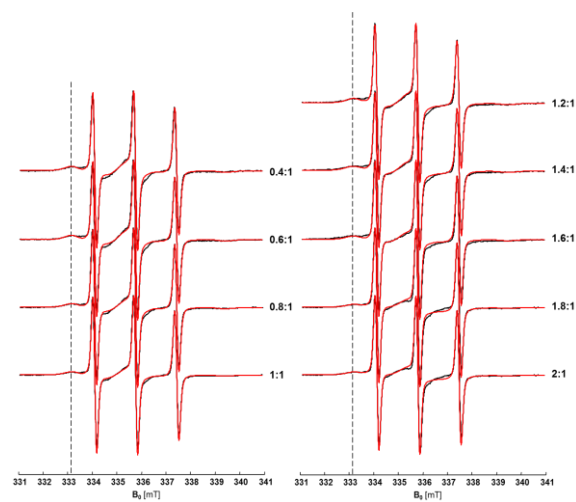


Abb. A21. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-21-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-21-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

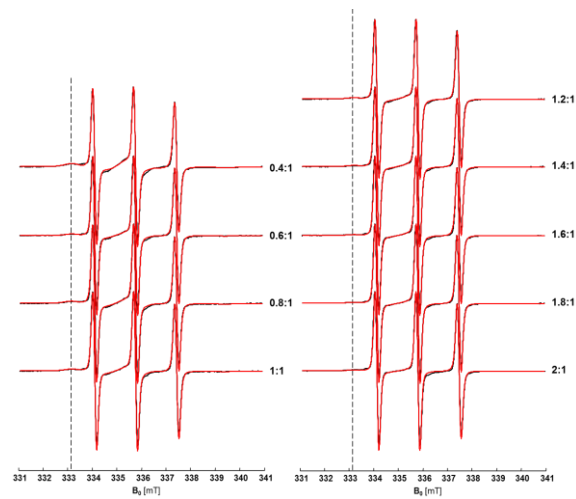


Abb. A22. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-22-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-22-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

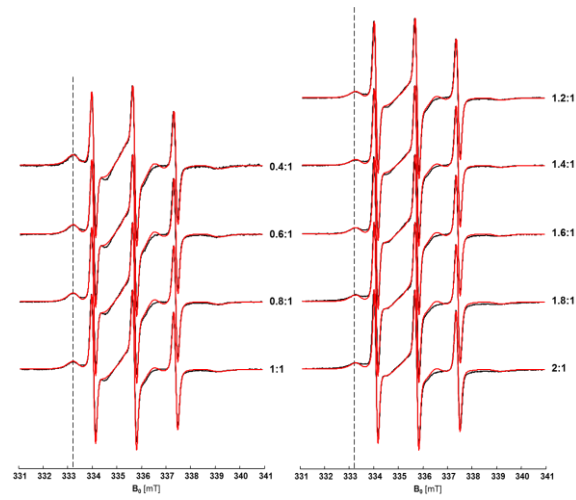


Abb. A23. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-23-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-23-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

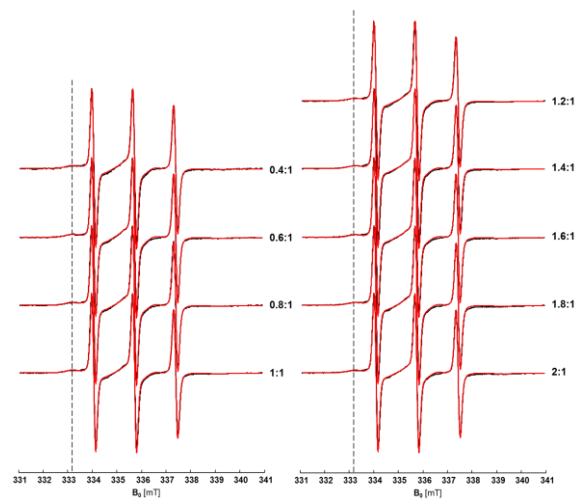


Abb. A24. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-24-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-24-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

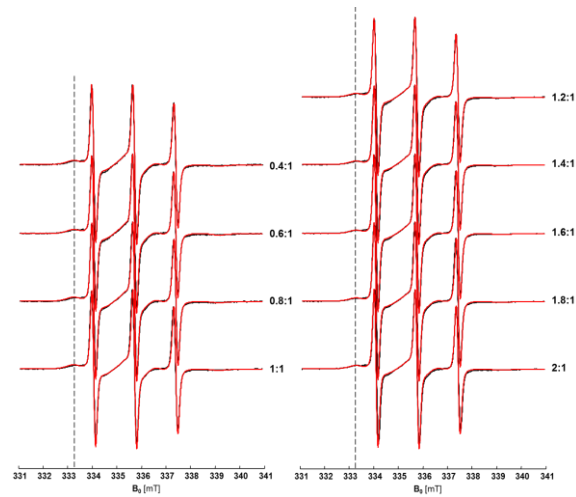


Abb. A25. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-25-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-25-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

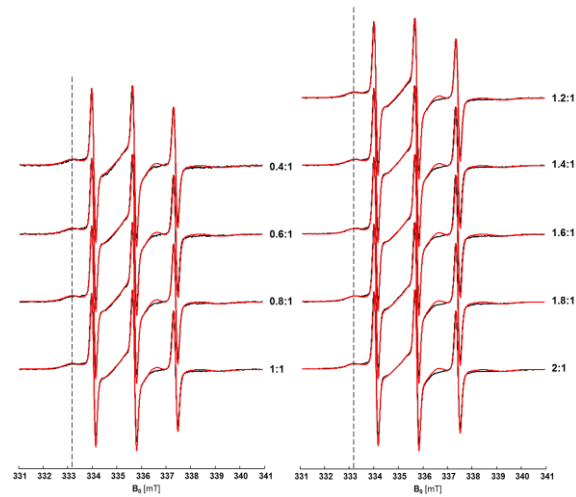


Abb. A26. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-26-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-26-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

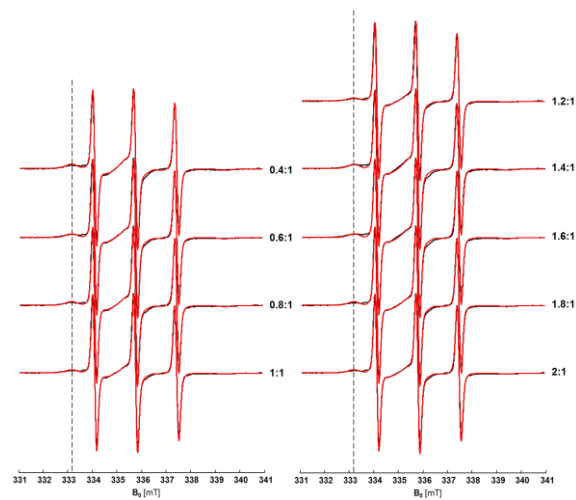


Abb. A27. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-27-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-27-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

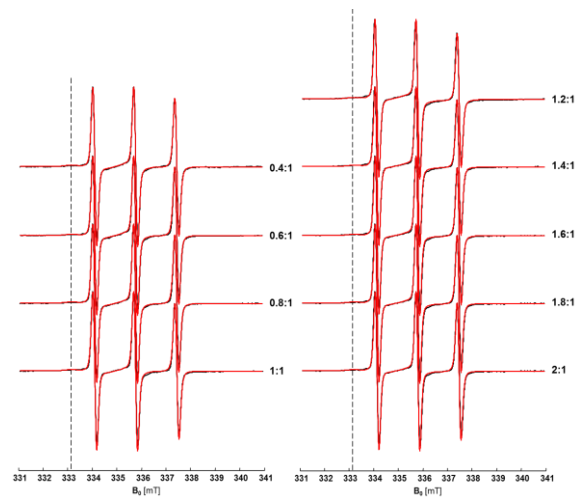


Abb. A28. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-28-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-28-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

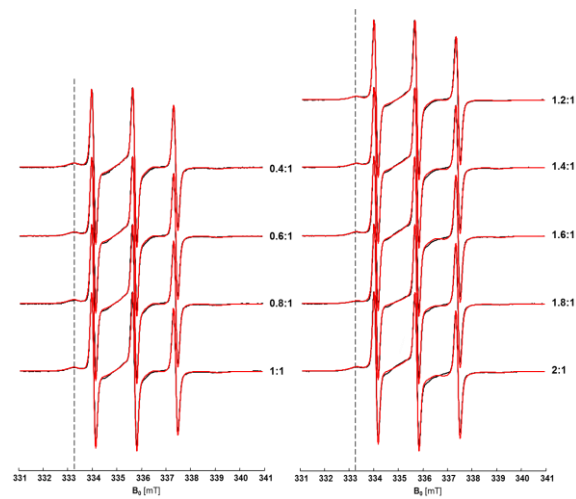


Abb. A29. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-29-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-29-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

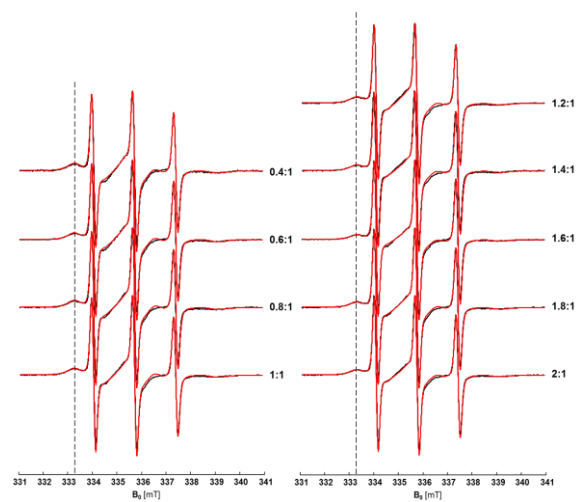


Abb. A30. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-30-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-30-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

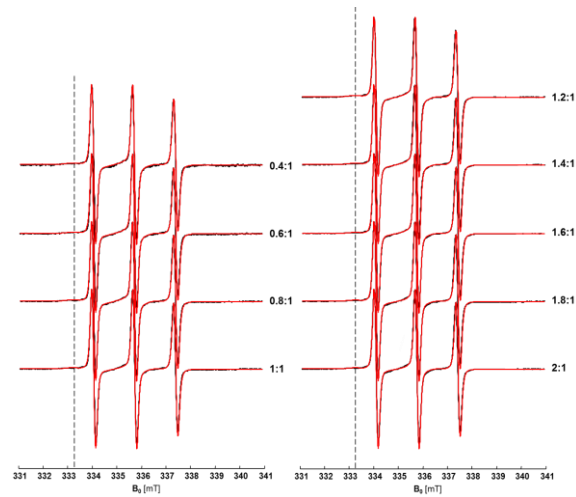


Abb. A31. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-31-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-31-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

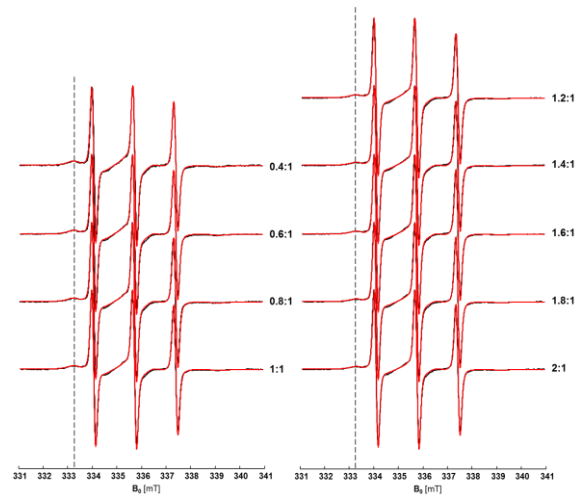


Abb. A32. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-32-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-32-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

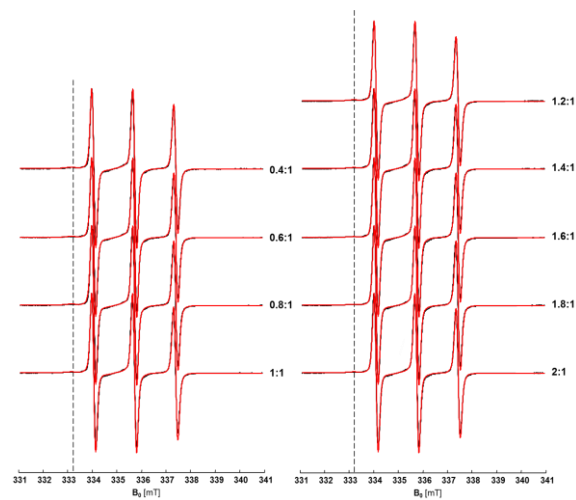


Abb. A33. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-33-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-33-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

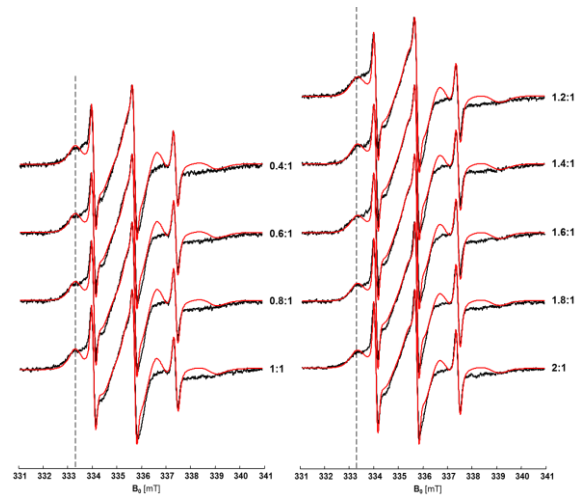


Abb. A34. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-34-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-34-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

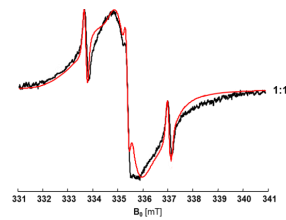


Abb. A35. Gemessenes (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von β BD-35-SL bei einem Verhältnis von β BD-35-SL zu HSA (1:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

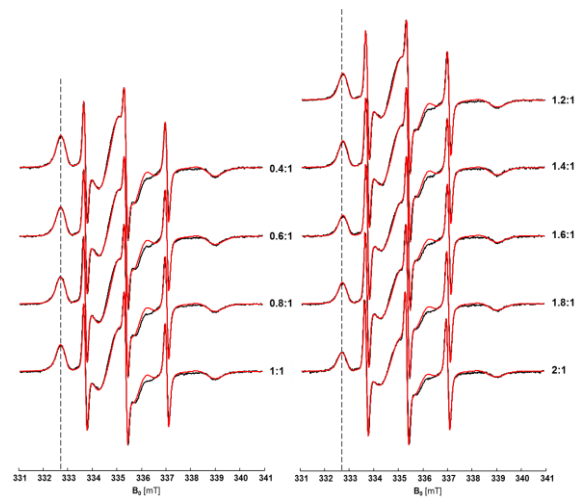


Abb. A36. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-36-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-36-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

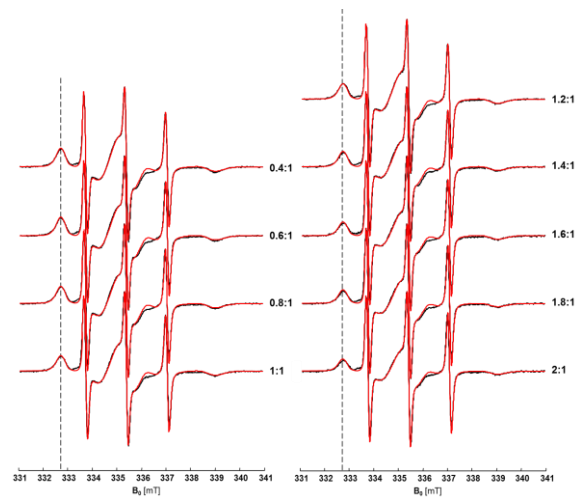


Abb. A37. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-37-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-37-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

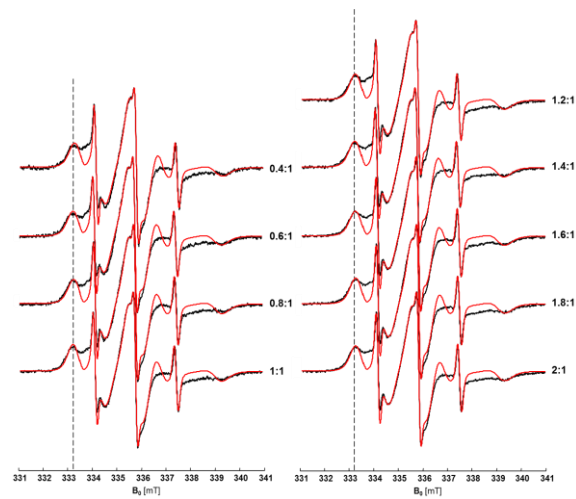


Abb. A38. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-38-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-38-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

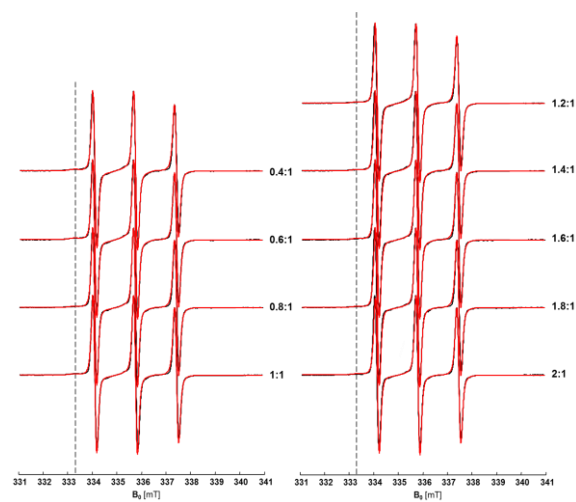


Abb. A39. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-39-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-39-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

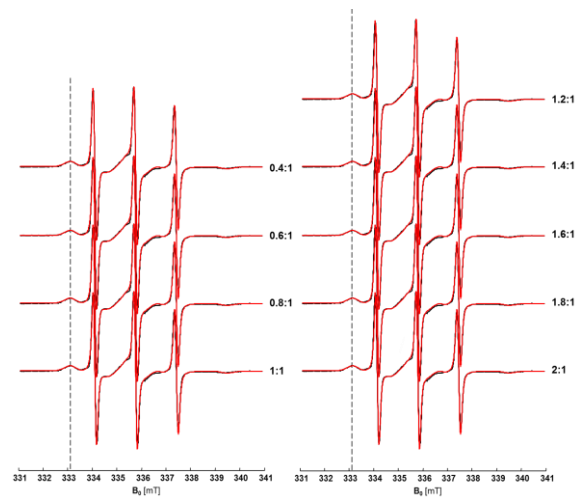


Abb. A40. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-40-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-40-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

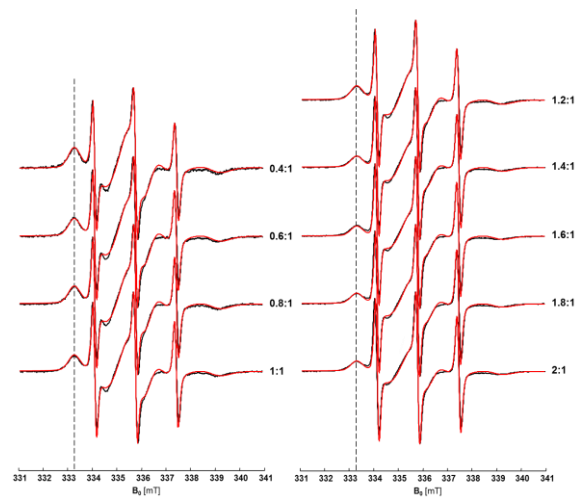


Abb. A41. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-41-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-41-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

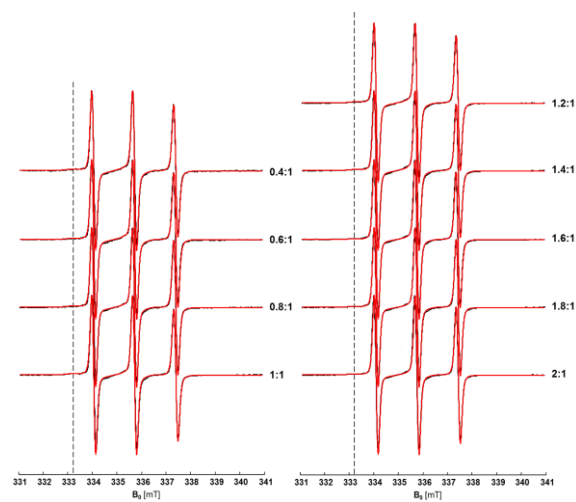


Abb. A42. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-42-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-42-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

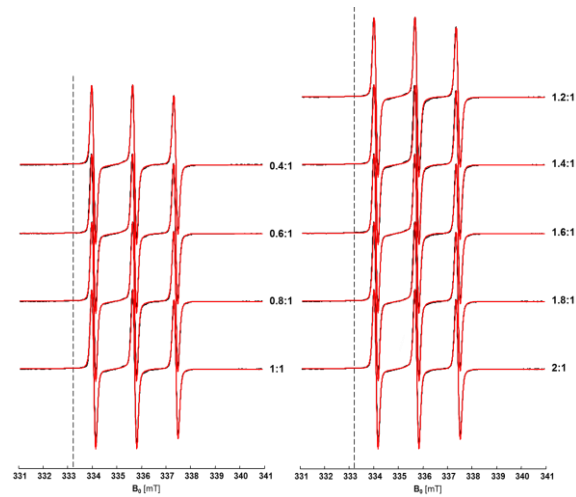


Abb. A43. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-43-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-43-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

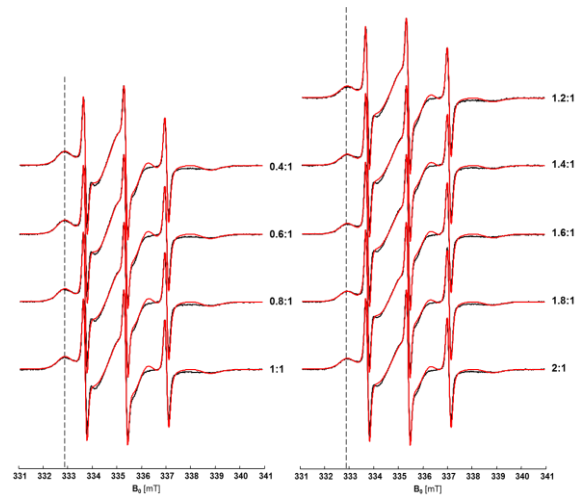


Abb. A44. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-44-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-44-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

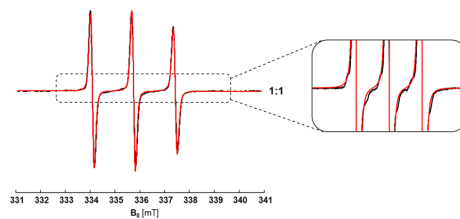


Abb. A45. Gemessenes (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von β BD-45-SL bei einem Verhältnis von β BD-45-SL zu HSA (1:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

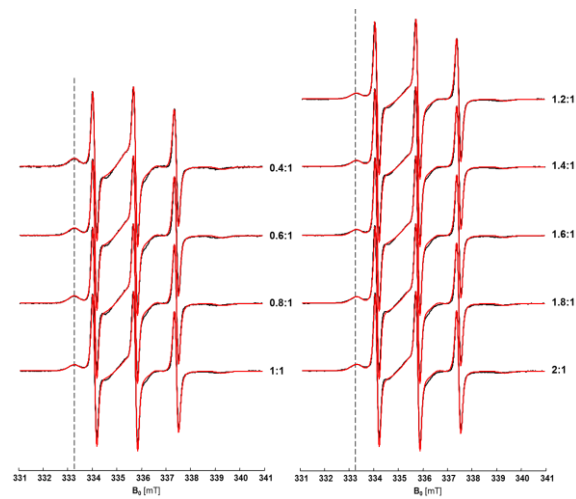


Abb. A46. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-46-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-46-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

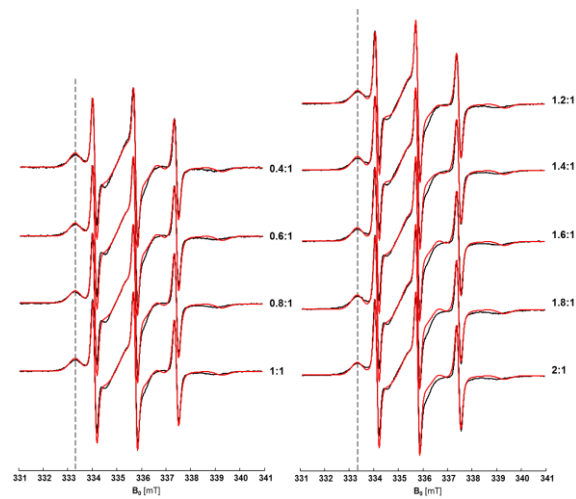


Abb. A47. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-47-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-47-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

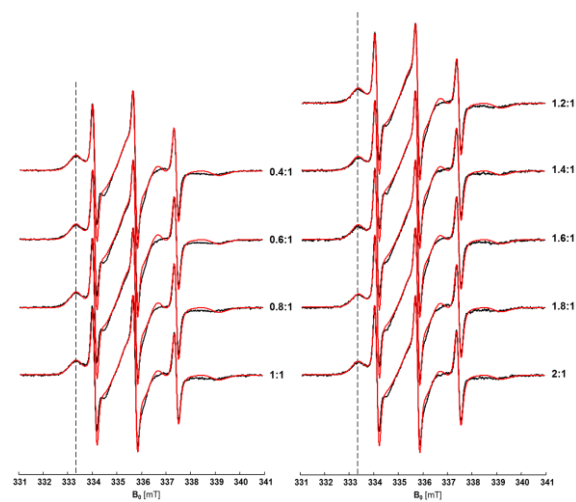


Abb. A48. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-48-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-48-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

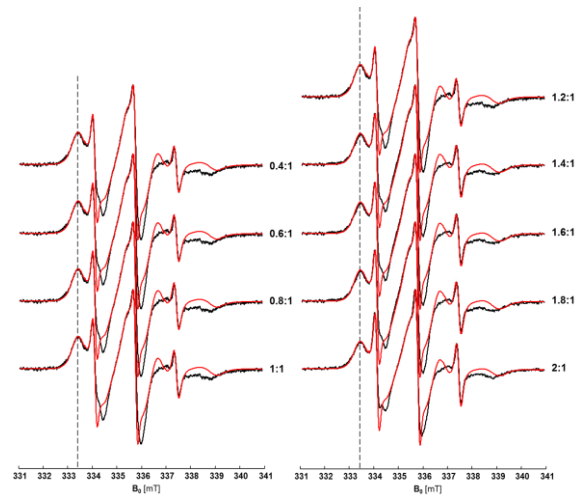


Abb. A49. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-49-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-49-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

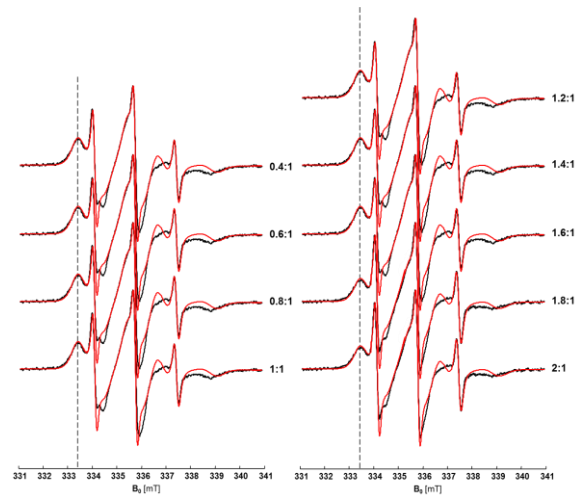


Abb. A50. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-50-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-50-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

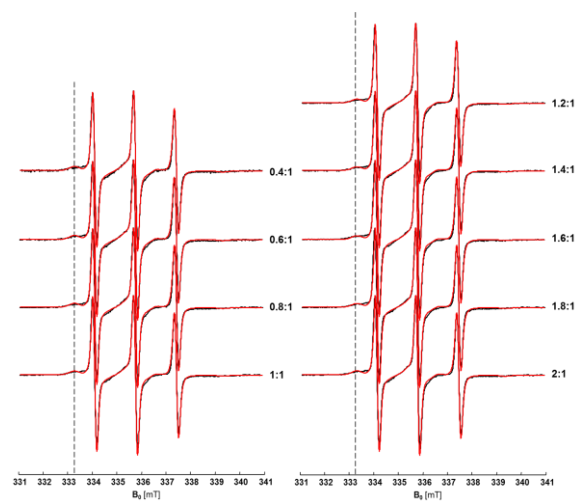


Abb. A51. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-51-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-51-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

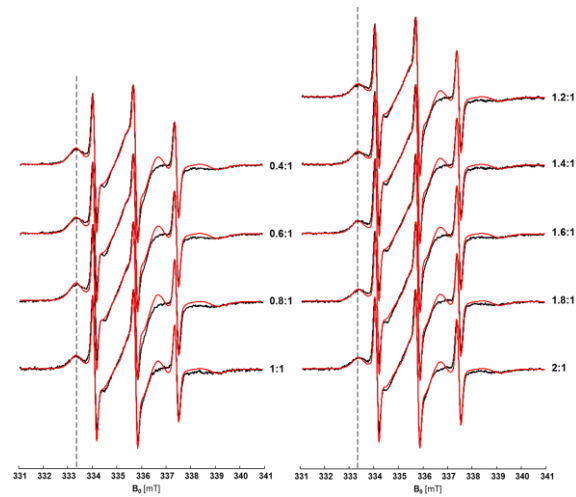


Abb. A52. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-52-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-52-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

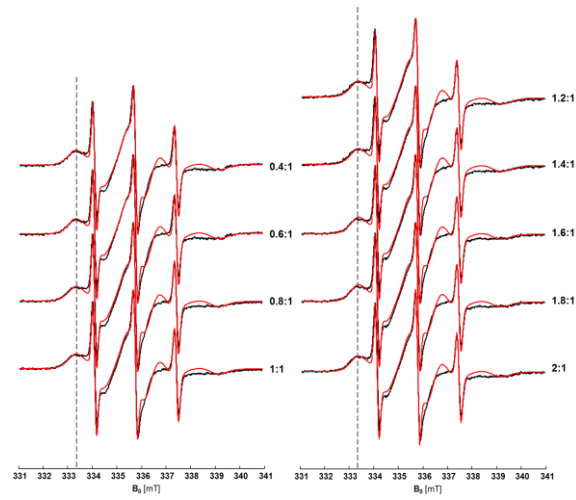


Abb. A53. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-53-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-53-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

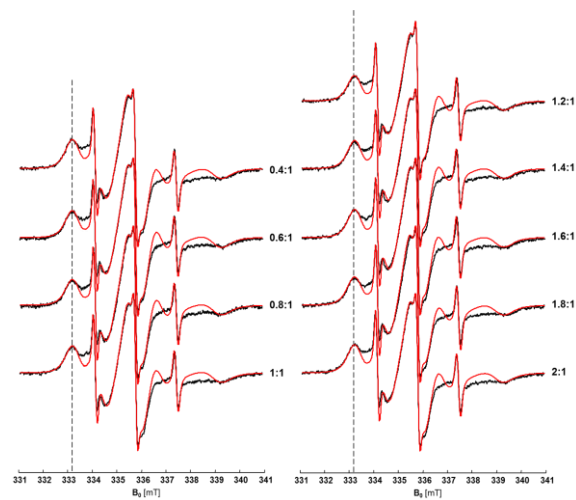


Abb. A54. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-54-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-54-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

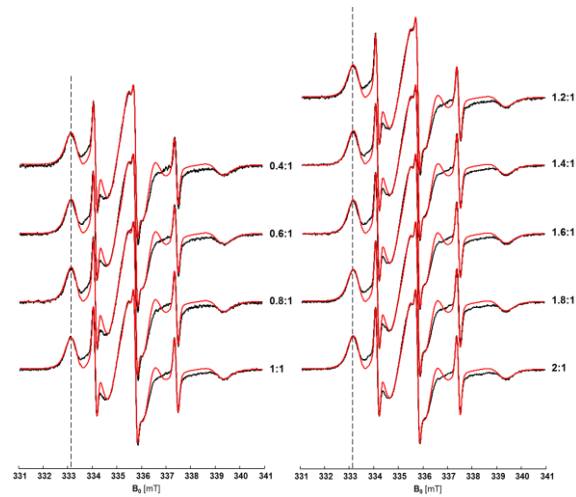


Abb. A55. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-55-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-55-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

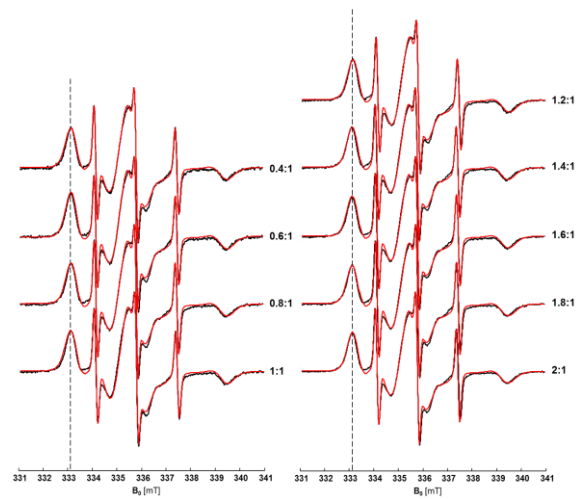


Abb. A56. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-56-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-56-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

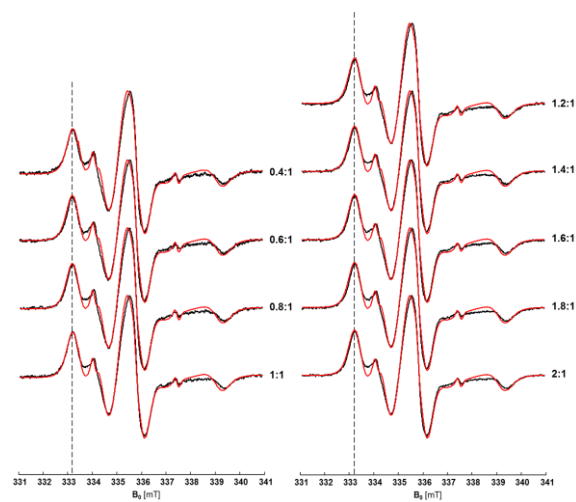


Abb. A57. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-57-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-57-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

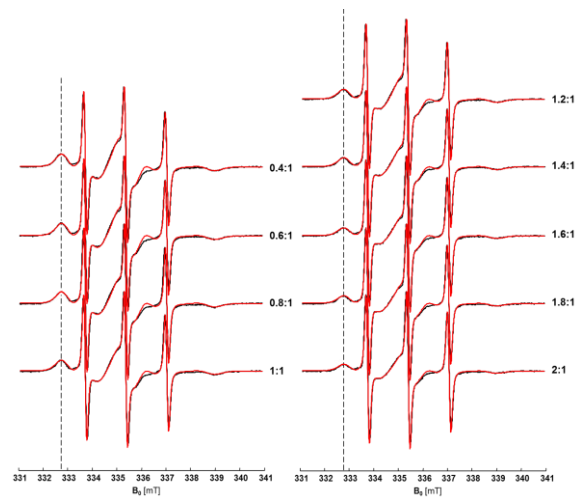


Abb. A58. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-58-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-58-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

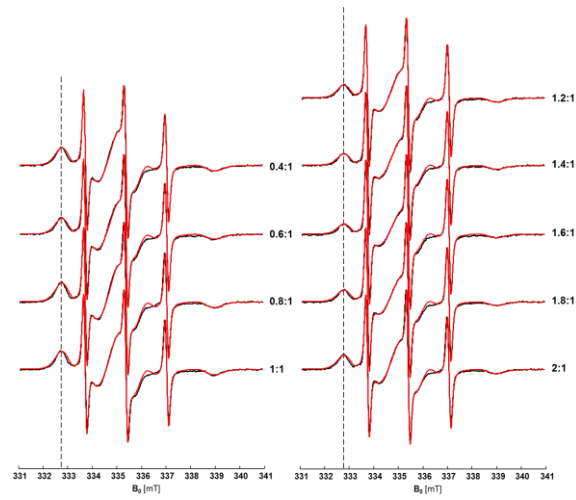


Abb. A59. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-59-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-59-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

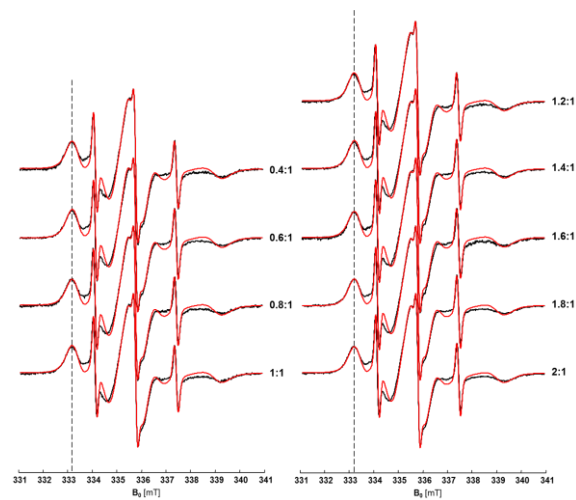


Abb. A60. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-60-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-60-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

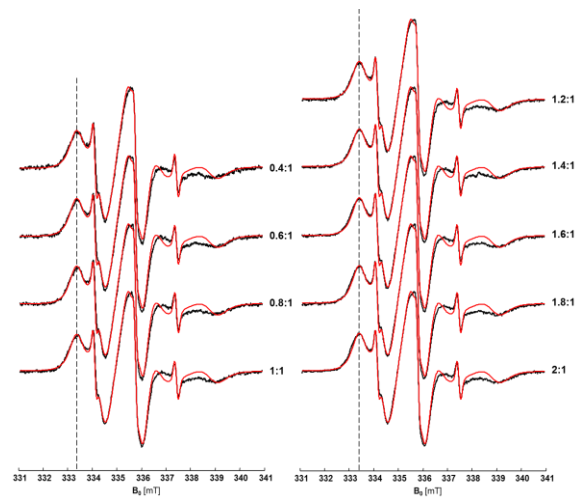


Abb. A61. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-61-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-61-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

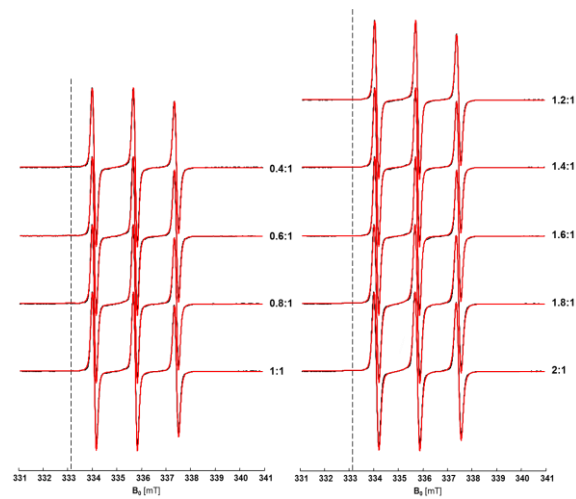


Abb. A62. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-62-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-62-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

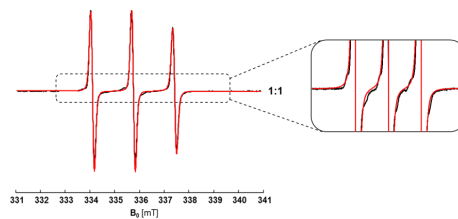


Abb. A63. Gemessenes (schwarz) und simuliertes (rot) CW-ESR-Spektrum von β BD-63-SL bei einem Verhältnis von β BD-63-SL zu HSA (1:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

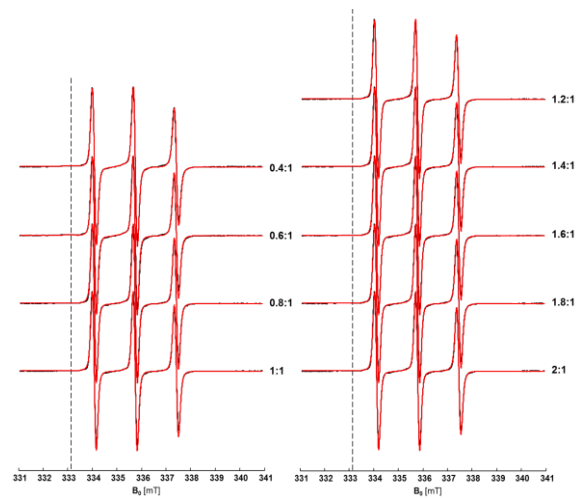


Abb. A64. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-64-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-64-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

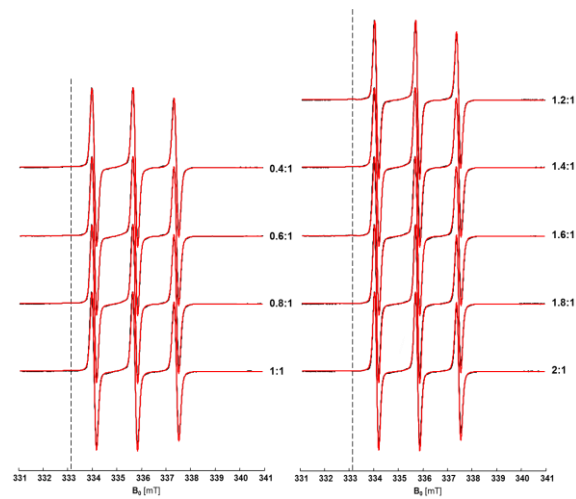


Abb. A65. Gemessene (schwarz) und simulierte (rot) CW-ESR-Spektren von β BD-65-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-65-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

D. Ermittelte ^{14}N -Hyperfeintensorwerte via spektraler Simulation in EasySpin

Tab. A1. Übersicht aller gebundenen ($A_{ii, b}$) und freien ($A_{ii, f}$) ^{14}N -Hyperfeintensorwerte aufgenommener CW-ESR-Spektren gespinlabelter βBDs , die durch spektrale Simulationen in EasySpin bestimmt wurden.

$\beta\text{BD-SLs}$	$A_{xx, b} / \text{MHz}$	$A_{yy, b} / \text{MHz}$	$A_{zz, b} / \text{MHz}$	$A_{\text{iso}, b} / \text{MHz}$	$A_{xx, f} / \text{MHz}$	$A_{yy, f} / \text{MHz}$	$A_{zz, f} / \text{MHz}$	$A_{\text{iso}, f} / \text{MHz}$
$\beta\text{BD-1-SL}$	24.1	24.1	92.5	46.9	17.3	17.3	108.2	47.6
$\beta\text{BD-2-SL}$	23.8	23.8	92.8	46.8	17.1	17.1	108.2	47.5
$\beta\text{BD-3-SL}$	23.8	23.8	92.7	46.8	17.2	17.2	108.1	47.5
$\beta\text{BD-4-SL}$	23.7	23.7	92.6	46.7	17.0	17.0	108.3	47.4
$\beta\text{BD-5-SL}$	23.4	23.4	93.6	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
$\beta\text{BD-6-SL}$	23.9	23.9	92.6	46.8	17.1	17.1	108.3	47.5
$\beta\text{BD-7-SL}$	22.4	22.4	95.5	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
$\beta\text{BD-8-SL}$	23.8	23.8	92.5	46.7	17.0	17.0	108.3	47.4
$\beta\text{BD-9-SL}$	23.4	23.4	93.6	46.8	17.1	17.1	108.4	47.5
$\beta\text{BD-10-SL}$	23.8	23.8	92.5	46.7	17.0	17.0	108.3	47.4
$\beta\text{BD-11-SL}$	22.9	22.9	94.5	46.8	17.1	17.1	108.4	47.5
$\beta\text{BD-12-SL}$	23.9	23.9	92.5	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
$\beta\text{BD-13-SL}$	22.4	22.4	95.5	46.8	17.1	17.1	108.3	47.5
$\beta\text{BD-14-SL}$	23.7	23.7	92.6	46.7	16.9	16.9	108.4	47.4
$\beta\text{BD-15-SL}$	23.1	23.1	94.3	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
$\beta\text{BD-16-SL}$	23.4	23.4	93.7	46.8	17.3	17.3	107.9	47.5
$\beta\text{BD-17-SL}$	23.7	23.7	92.7	46.7	16.9	16.9	108.4	47.4
$\beta\text{BD-18-SL}$	23.5	23.5	93.4	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
$\beta\text{BD-19-SL}$	24.0	24.0	92.5	46.8	17.1	17.1	108.3	47.5
$\beta\text{BD-20-SL}$	22.2	22.2	96.0	46.8	17.1	17.1	108.3	47.5
$\beta\text{BD-21-SL}$	23.8	23.8	92.6	46.7	17.0	17.0	108.3	47.4
$\beta\text{BD-22-SL}$	23.3	23.3	93.8	46.8	17.1	17.1	108.4	47.5
$\beta\text{BD-23-SL}$	23.8	23.8	92.5	46.7	16.9	16.9	108.4	47.4
$\beta\text{BD-24-SL}$	23.4	23.4	93.6	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
$\beta\text{BD-25-SL}$	23.9	23.9	92.6	46.8	17.1	17.1	108.3	47.5
$\beta\text{BD-26-SL}$	21.9	21.9	96.5	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
$\beta\text{BD-27-SL}$	23.8	23.8	92.5	46.7	16.9	16.9	108.4	47.4
$\beta\text{BD-28-SL}$	23.4	23.4	93.7	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
$\beta\text{BD-29-SL}$	23.4	23.4	93.7	46.8	17.2	17.2	108.1	47.5
$\beta\text{BD-30-SL}$	23.7	23.7	93.0	46.8	17.2	17.2	108.1	47.5
$\beta\text{BD-31-SL}$	23.2	23.2	94.0	46.8	17.1	17.1	108.2	47.5
$\beta\text{BD-32-SL}$	23.6	23.6	93.3	46.8	17.2	17.2	108.1	47.5
$\beta\text{BD-33-SL}$	23.1	23.1	94.4	46.9	17.3	17.3	108.2	47.6
$\beta\text{BD-34-SL}$	23.5	23.5	93.7	46.9	17.4	17.4	107.9	47.6

ßBD-35-SL	-	-	-	-	17.3	17.3	107.6	47.4
ßBD-36-SL	22.8	22.8	94.8	46.8	17.3	17.3	108.0	47.5
ßBD-37-SL	22.8	22.8	94.8	46.8	17.3	17.3	108.0	47.5
ßBD-38-SL	23.8	23.8	93.2	46.9	17.3	17.3	108.2	47.6
ßBD-39-SL	23.7	23.7	92.5	46.6	16.9	16.9	108.1	47.3
ßBD-40-SL	23.5	23.5	92.9	46.6	16.9	16.9	108.2	47.3
ßBD-41-SL	23.3	23.3	93.3	46.6	16.9	16.9	108.2	47.3
ßBD-42-SL	23.8	23.8	92.8	46.8	17.1	17.1	108.4	47.5
ßBD-43-SL	23.6	23.6	93.3	46.8	17.1	17.1	108.4	47.5
ßBD-44-SL	23.8	23.8	92.6	46.7	16.9	16.9	108.3	47.4
ßBD-45-SL	-	-	-	-	17.3	17.3	108.3	47.6
ßBD-46-SL	23.7	23.7	93.0	46.8	17.1	17.1	108.4	47.5
ßBD-47-SL	23.9	23.9	92.8	46.9	17.2	17.2	108.3	47.6
ßBD-48-SL	23.9	23.9	92.7	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
ßBD-49-SL	24.1	24.1	92.6	46.9	17.3	17.3	108.2	47.6
ßBD-50-SL	24.1	24.1	92.5	46.9	17.3	17.3	108.2	47.6
ßBD-51-SL	23.8	23.8	92.9	46.8	17.1	17.1	108.4	47.5
ßBD-52-SL	23.9	23.9	92.6	46.8	17.3	17.3	107.9	47.5
ßBD-53-SL	23.9	23.9	92.6	46.8	17.3	17.3	107.9	47.5
ßBD-54-SL	22.9	22.9	94.6	46.8	17.8	17.8	106.9	47.5
ßBD-55-SL	22.6	22.6	95.2	46.8	17.8	17.8	106.9	47.5
ßBD-56-SL	23.4	23.4	94.6	47.1	17.3	17.3	108.6	47.7
ßBD-57-SL	23.9	23.9	93.4	47.1	17.3	17.3	108.6	47.7
ßBD-58-SL	23.4	23.4	94.3	47.0	17.4	17.4	108.0	47.6
ßBD-59-SL	23.7	23.7	93.8	47.0	17.4	17.4	108.0	47.6
ßBD-60-SL	23.2	23.2	94.8	47.1	17.3	17.3	108.5	47.7
ßBD-61-SL	24.0	24.0	93.2	47.1	17.3	17.3	108.5	47.7
ßBD-62-SL	23.1	23.1	94.3	46.8	17.1	17.1	108.4	47.5
ßBD-63-SL	-	-	-	-	17.3	17.3	107.5	47.4
ßBD-64-SL	22.8	22.8	94.8	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5
ßBD-65-SL	22.6	22.6	95.3	46.8	17.2	17.2	108.2	47.5

E. Kompakte Darstellung der Scatchard-Analysen untersuchter β BD-SLs

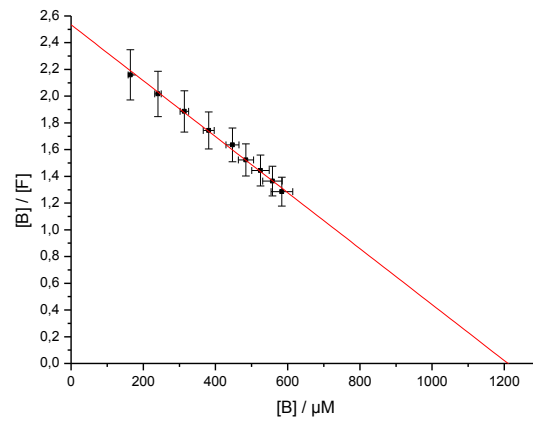


Abb. A66. Scatchard-Plot von β BD-1-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-1-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

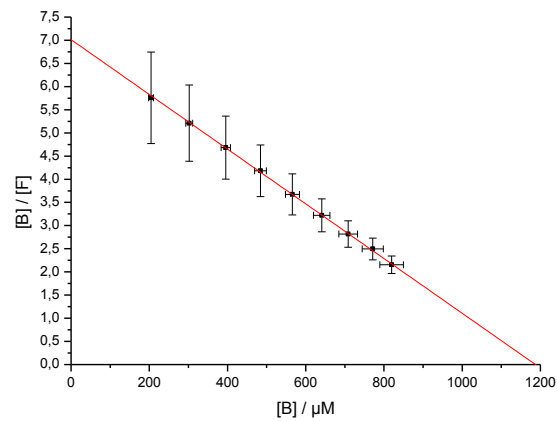


Abb. A67. Scatchard-Plot von β BD-2-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-2-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

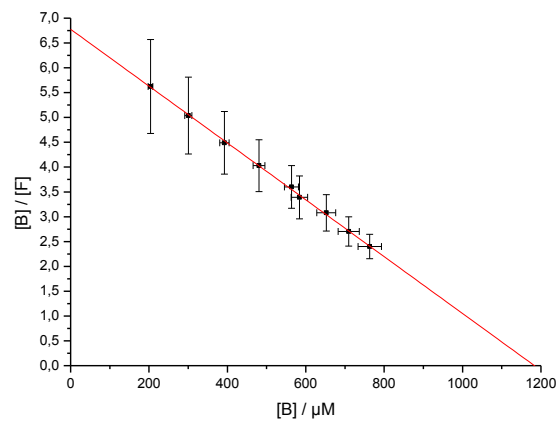


Abb. A68. Scatchard-Plot von β BD-3-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-3-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

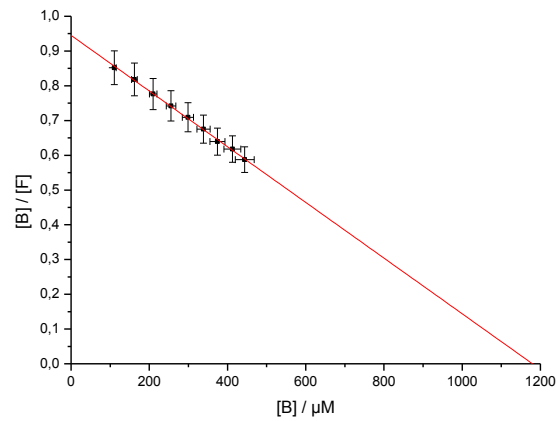


Abb. A69. Scatchard-Plot von β BD-4-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-4-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

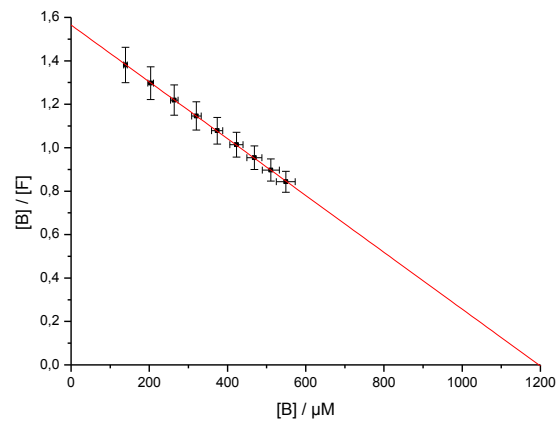


Abb. A70. Scatchard-Plot von β BD-5-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-5-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

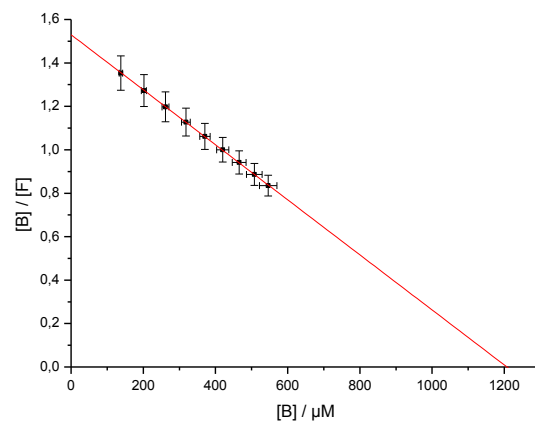


Abb. A71. Scatchard-Plot von β BD-6-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-6-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

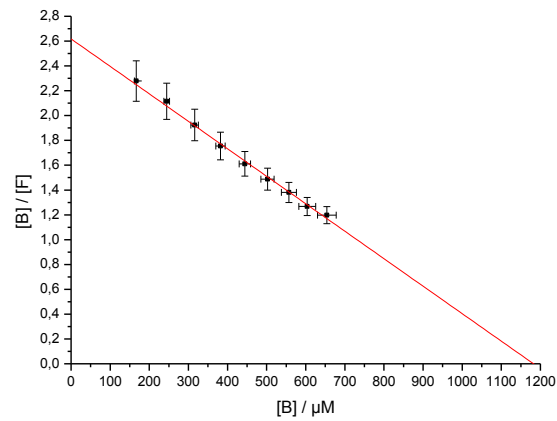


Abb. A72. Scatchard-Plot von β BD-7-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-7-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

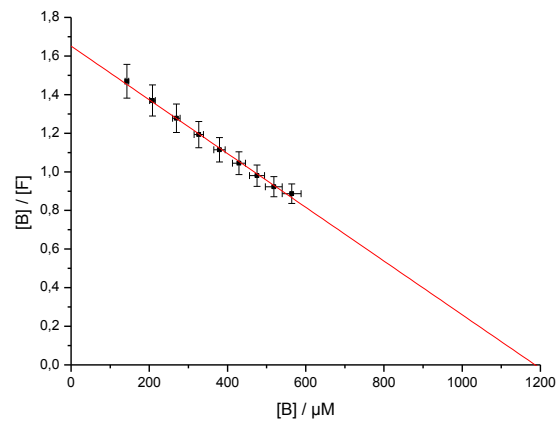


Abb. A73 Scatchard-Plot von β BD-8-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-8-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

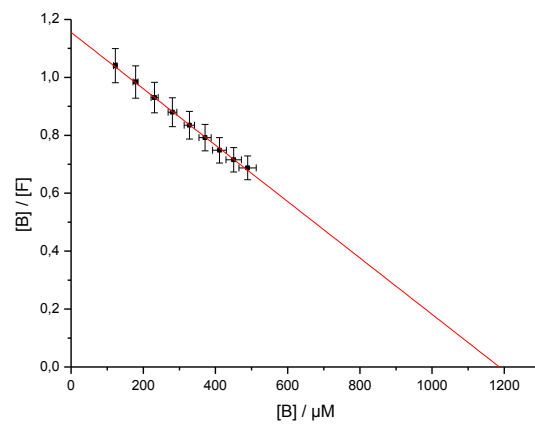


Abb. A74. Scatchard-Plot von β BD-9-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-9-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

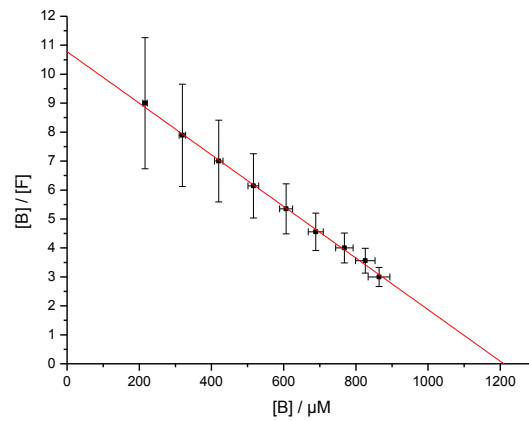


Abb. A75. Scatchard-Plot von β BD-10-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-10-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

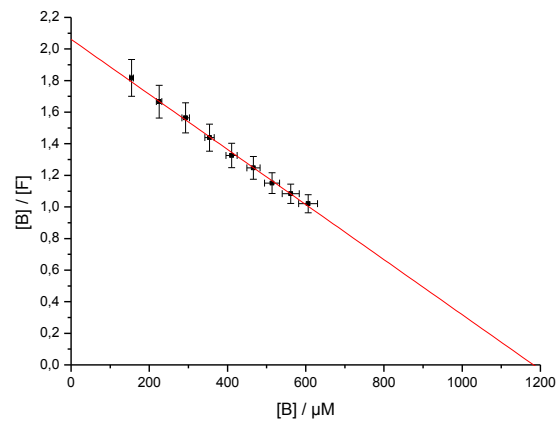


Abb. A76. Scatchard-Plot von β BD-11-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-11-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

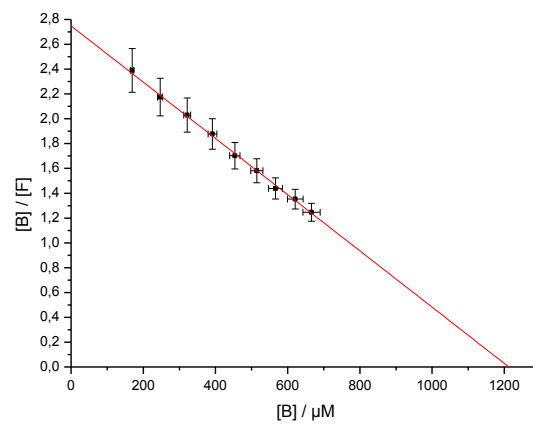


Abb. A77 Scatchard-Plot von β BD-12-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-12-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

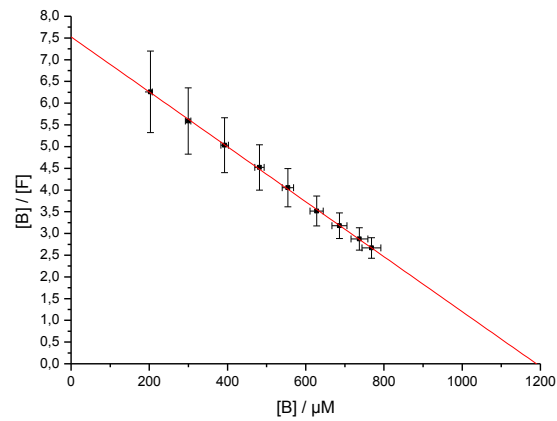


Abb. A78. Scatchard-Plot von β BD-13-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-13-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

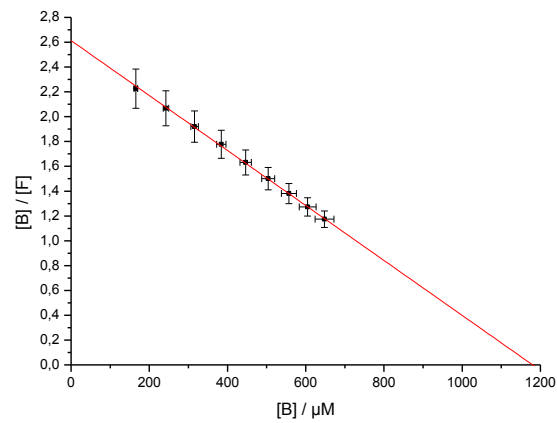


Abb. A79. Scatchard-Plot von β BD-14-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-14-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

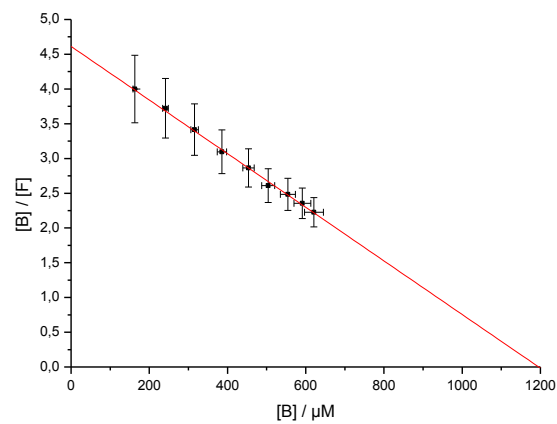


Abb. A80. Scatchard-Plot von β BD-15-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-15-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

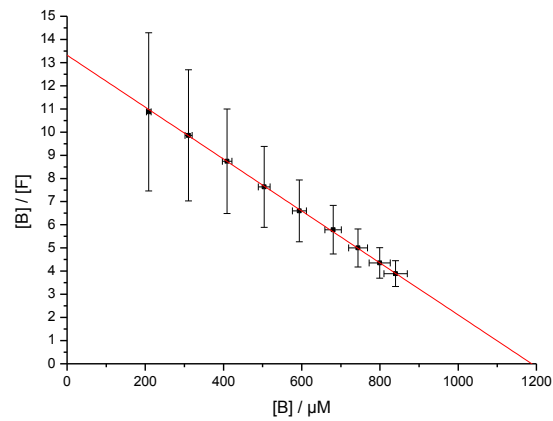


Abb. A81. Scatchard-Plot von β BD-16-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-16-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

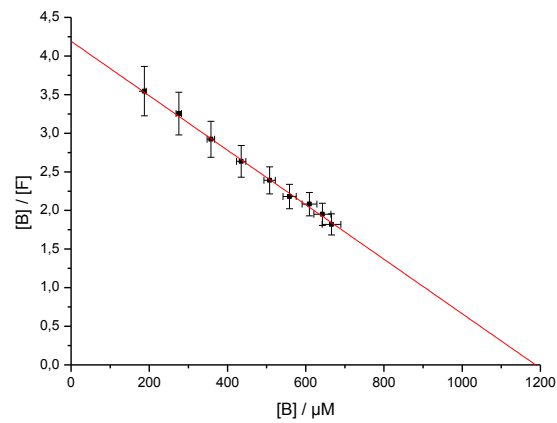


Abb. A82. Scatchard-Plot von β BD-17-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-17-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

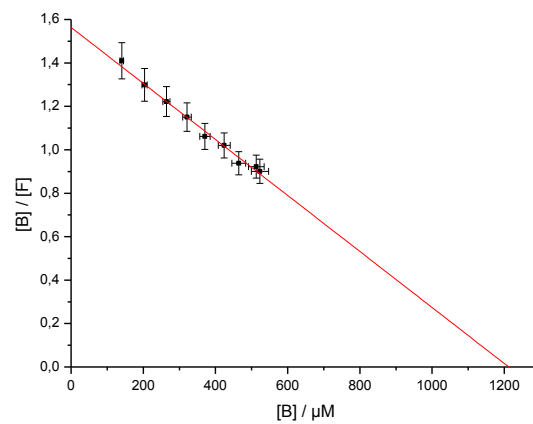


Abb. A83. Scatchard-Plot von β BD-18-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-18-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

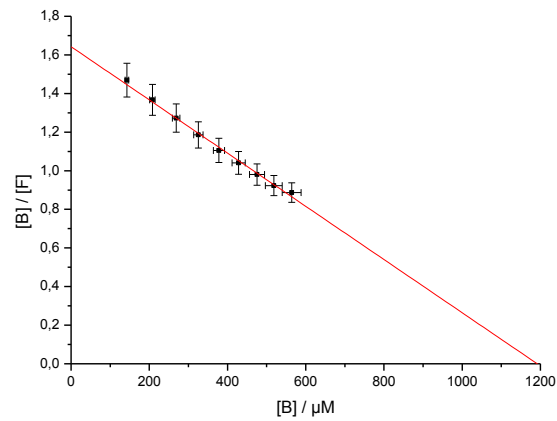


Abb. A84. Scatchard-Plot von β BD-19-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-19-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

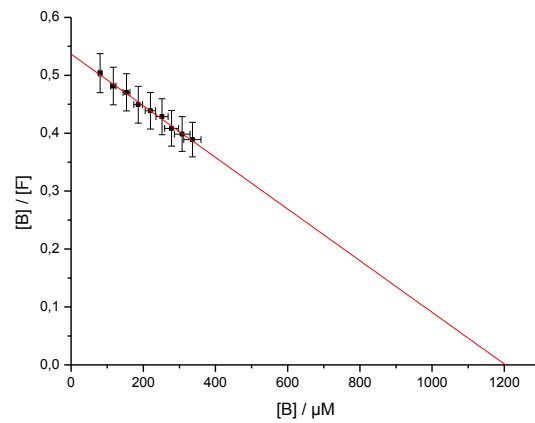


Abb. A85. Scatchard-Plot von β BD-20-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-20-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

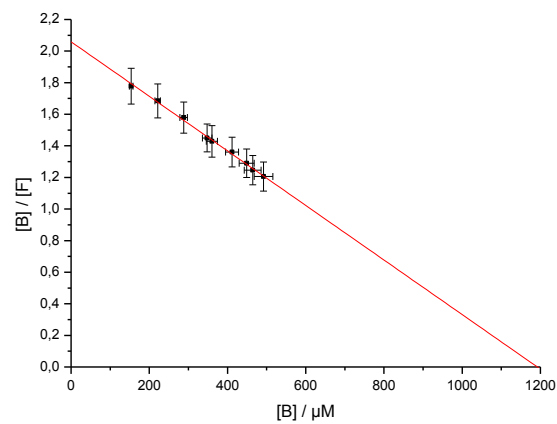


Abb. A86. Scatchard-Plot von β BD-21-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-21-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

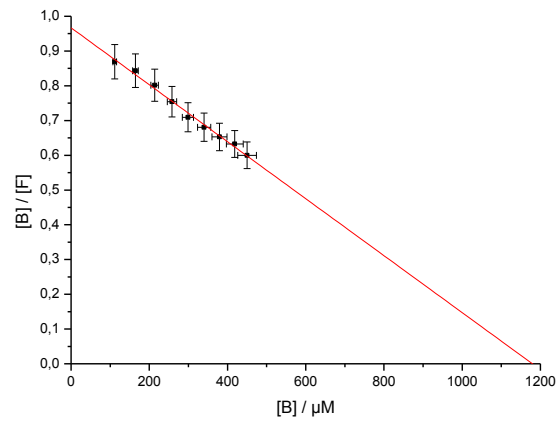


Abb. A87. Scatchard-Plot von β BD-22-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-22-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

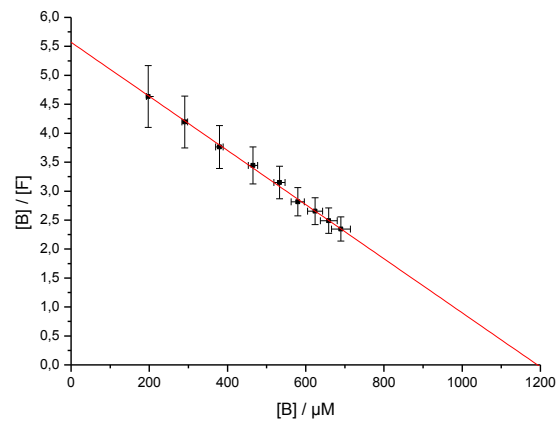


Abb. A88. Scatchard-Plot von β BD-23-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-23-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

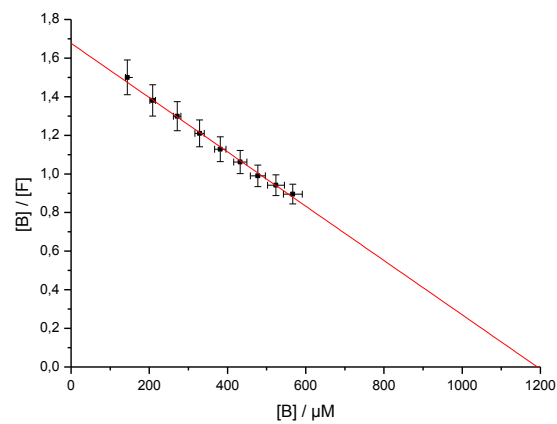


Abb. A89. Scatchard-Plot von β BD-24-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-24-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

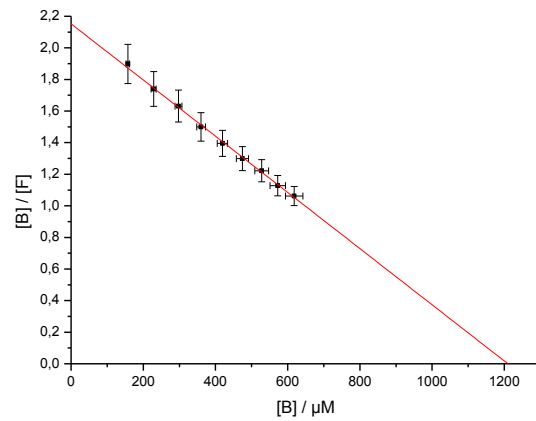


Abb. A90. Scatchard-Plot von β BD-25-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-25-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

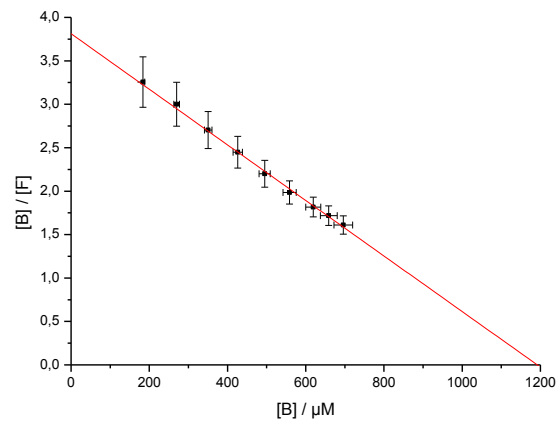


Abb. A91. Scatchard-Plot von β BD-26-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-26-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

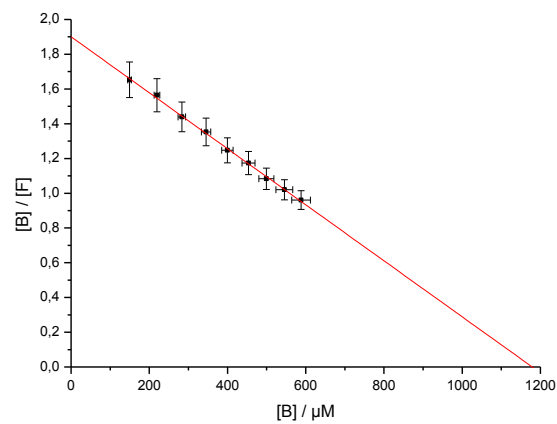


Abb. A92 Scatchard-Plot von β BD-27-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-27-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

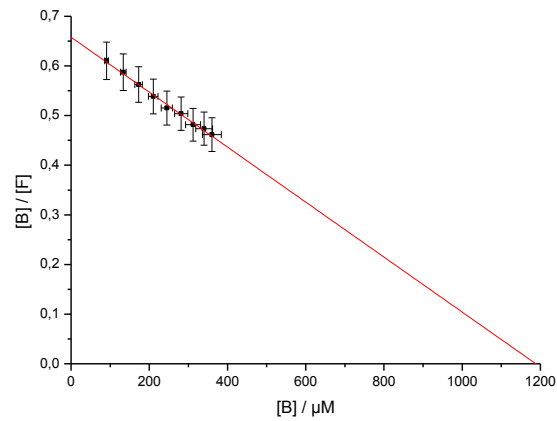


Abb. A93. Scatchard-Plot von β BD-28-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-28-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

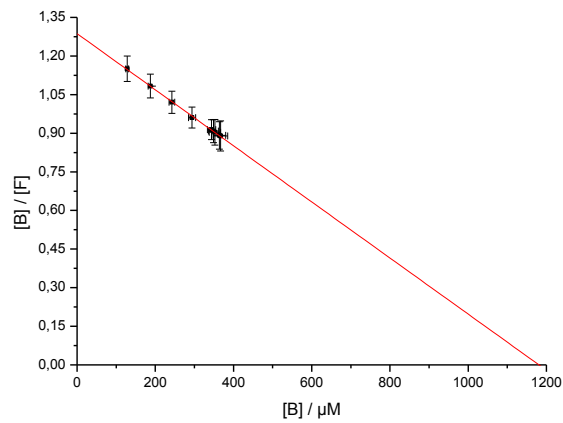


Abb. A94. Scatchard-Plot von β BD-29-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-29-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

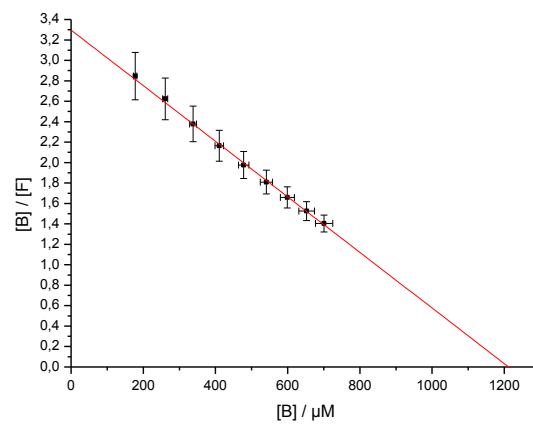


Abb. A95. Scatchard-Plot von β BD-30-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-30-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

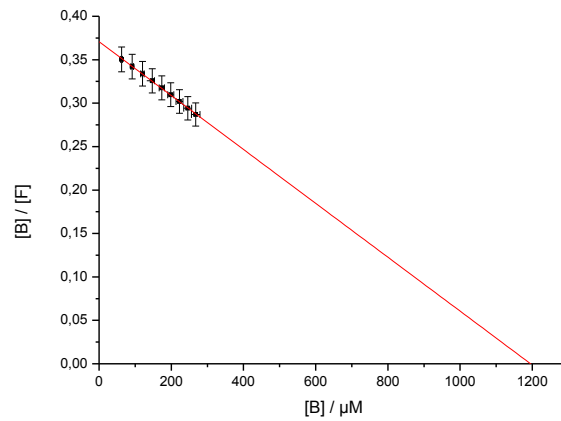


Abb. A96. Scatchard-Plot von β BD-31-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-31-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

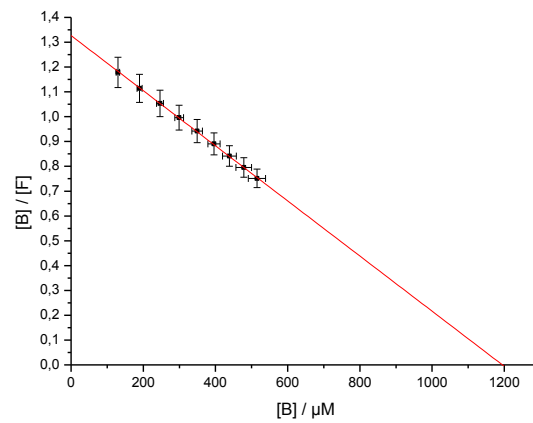


Abb. A97. Scatchard-Plot von β BD-32-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-32-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

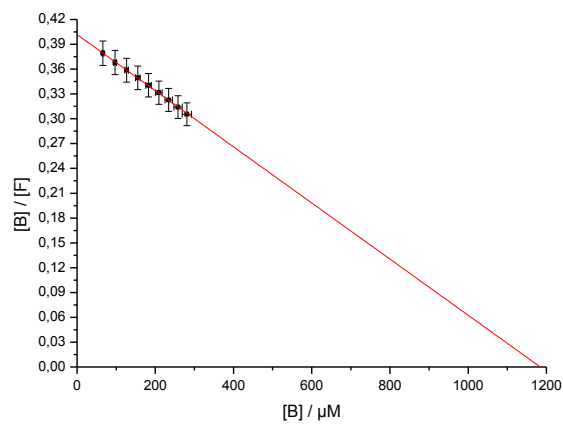


Abb. A98. Scatchard-Plot von β BD-33-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-33-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

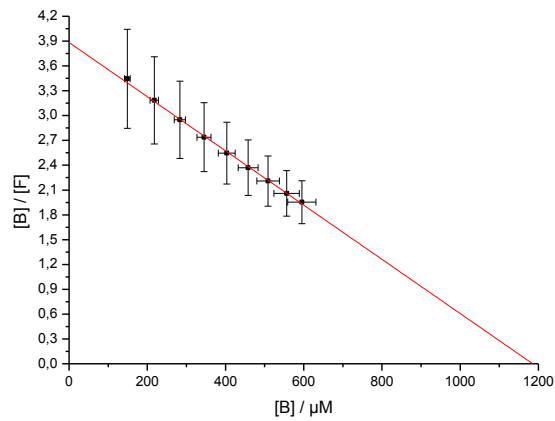


Abb. A99. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-34-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-34-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

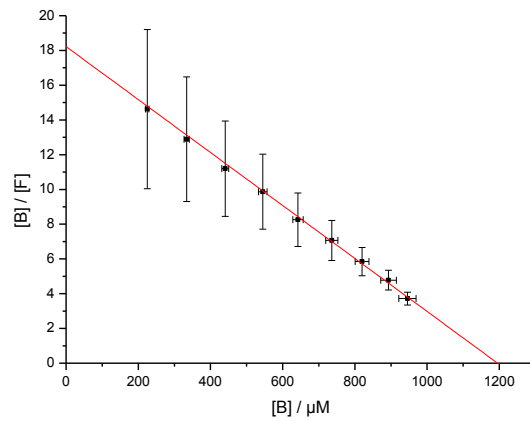


Abb. A100. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-36-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-36-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

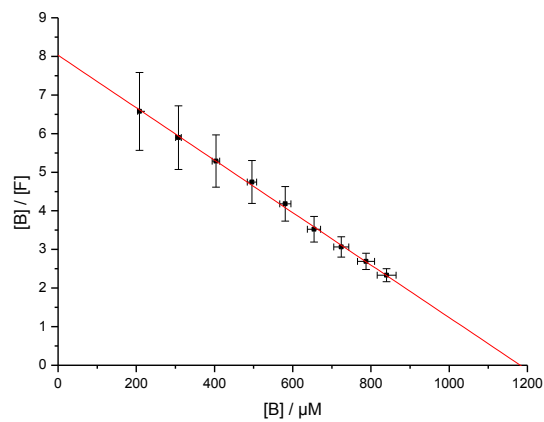


Abb. A101. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-37-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-37-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

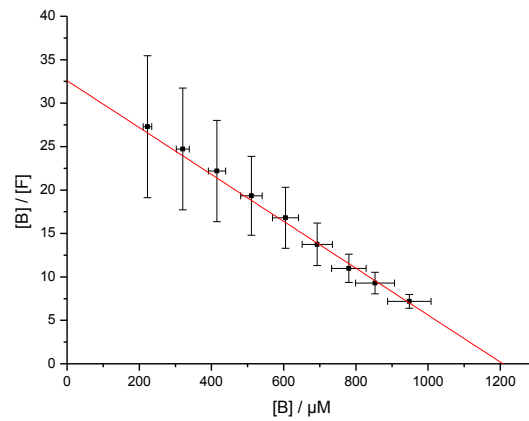


Abb. A102. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-38-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-38-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

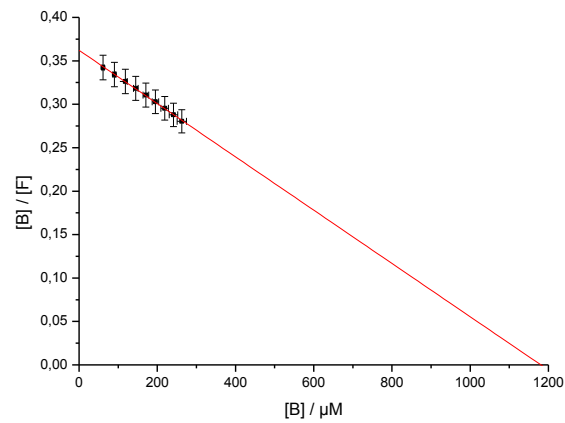


Abb. A103. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-39-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-39-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

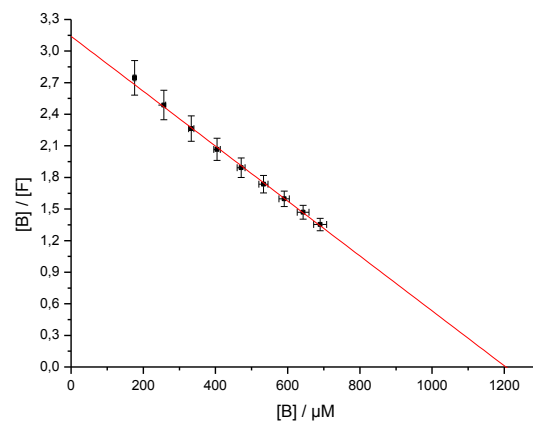


Abb. A104. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-40-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-40-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

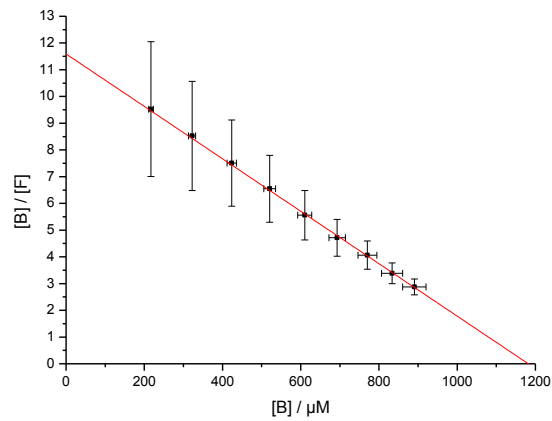


Abb. A105. Scatchard-Plot von β BD-41-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-41-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

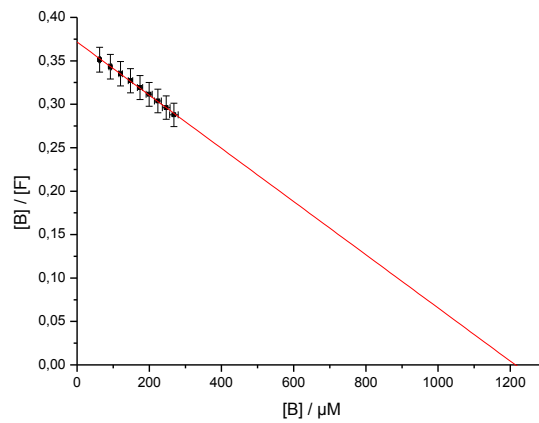


Abb. A106. Scatchard-Plot von β BD-42-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-42-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

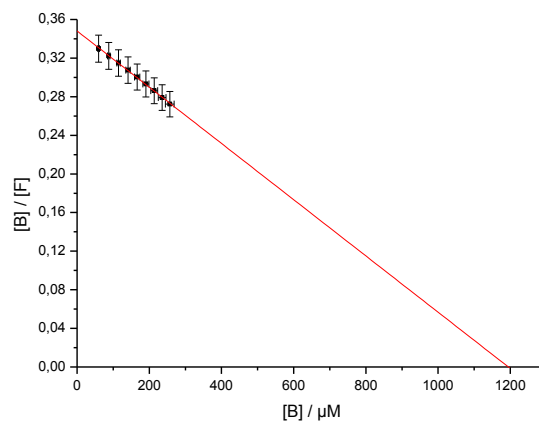


Abb. A107. Scatchard-Plot von β BD-43-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-43-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

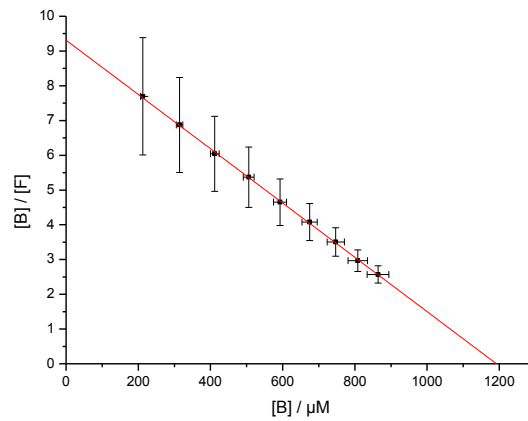


Abb. A108. Scatchard-Plot von β BBD-44-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BBD-44-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

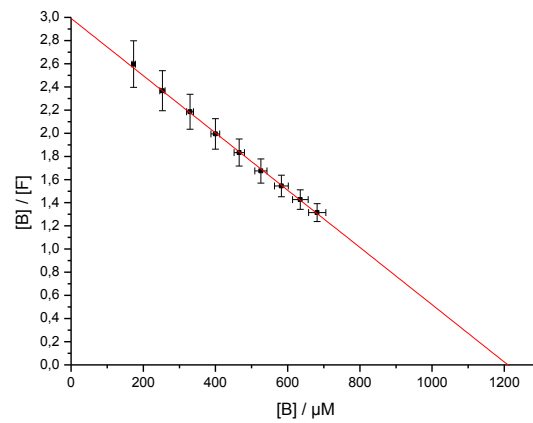


Abb. A109. Scatchard-Plot von β BBD-46-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BBD-46-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

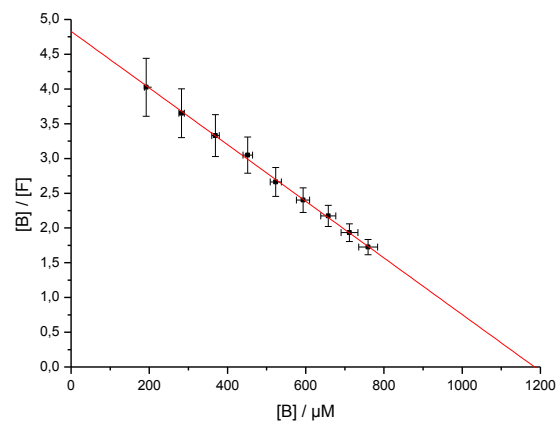


Abb. A110. Scatchard-Plot von β BBD-47-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BBD-47-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

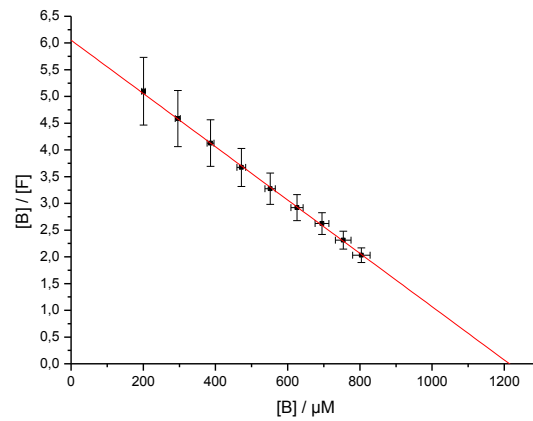


Abb. A111. Scatchard-Plot von β BD-48-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-48-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

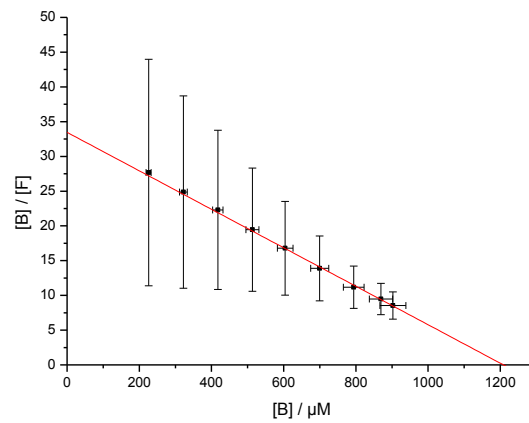


Abb. A112. Scatchard-Plot von β BD-49-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-49-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

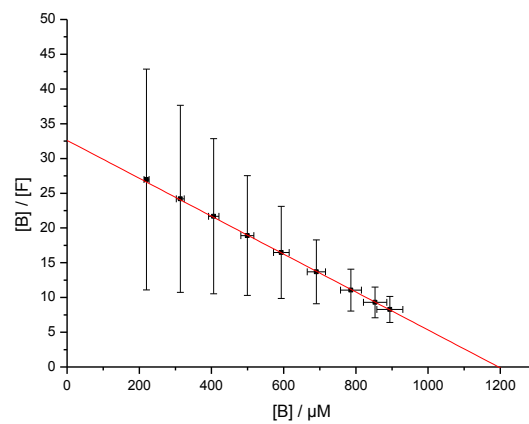


Abb. A113. Scatchard-Plot von β BD-50-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-50-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

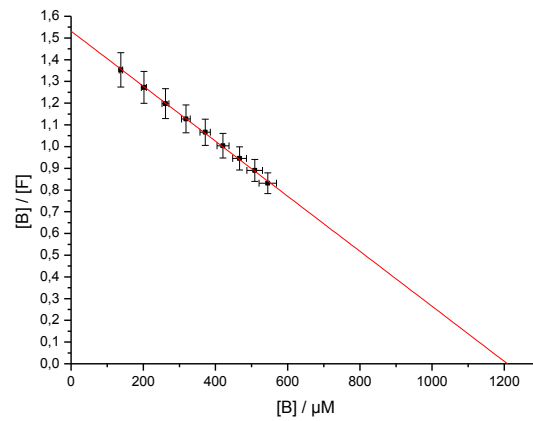


Abb. A114. Scatchard-Plot von β BD-51-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-51-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

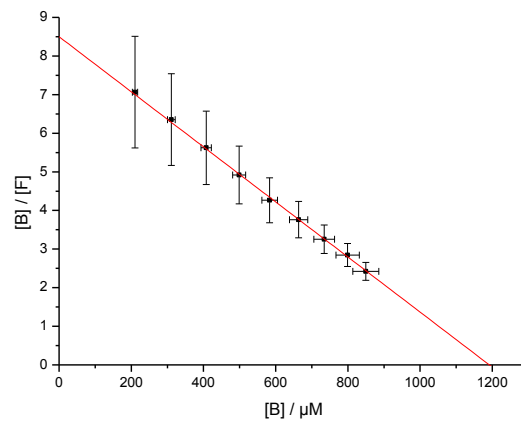


Abb. A115. Scatchard-Plot von β BD-52-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-52-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

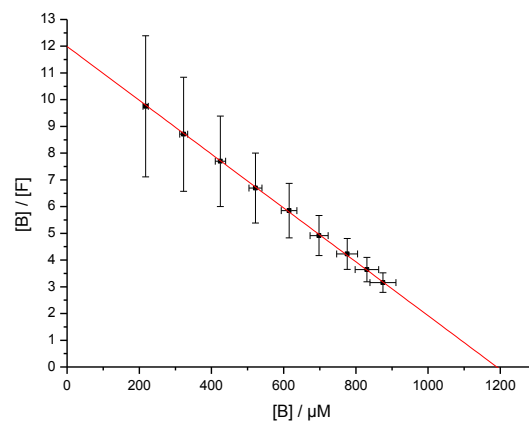


Abb. A116. Scatchard-Plot von β BD-53-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-53-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

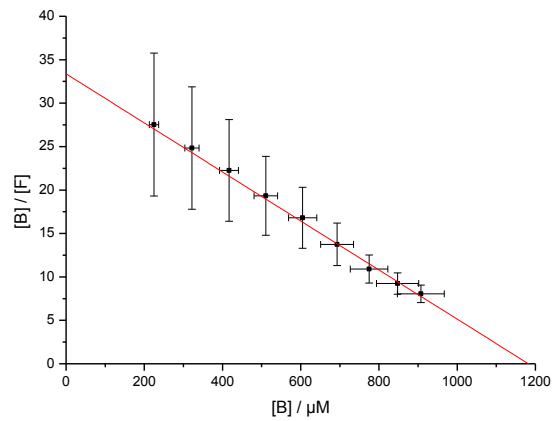


Abb. A117. Scatchard-Plot von β BD-54-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-54-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

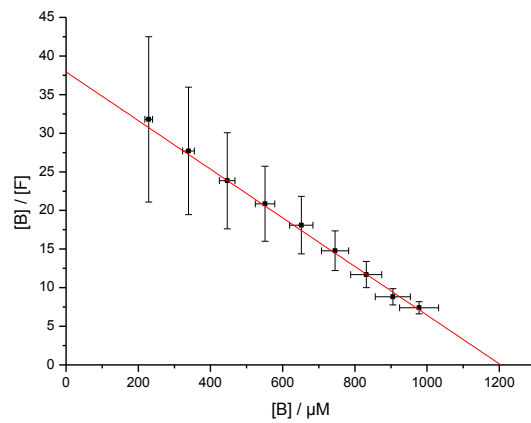


Abb. A118. Scatchard-Plot von β BD-55-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-55-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

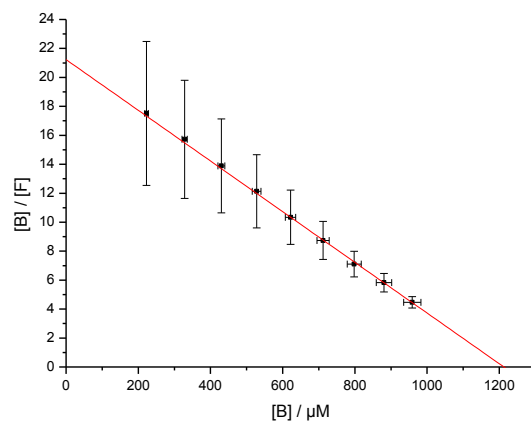


Abb. A119. Scatchard-Plot von β BD-56-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-56-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

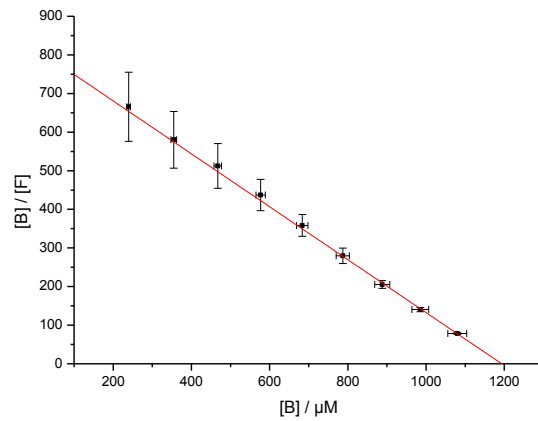


Abb. A120. Scatchard-Plot von β BD-57-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-57-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

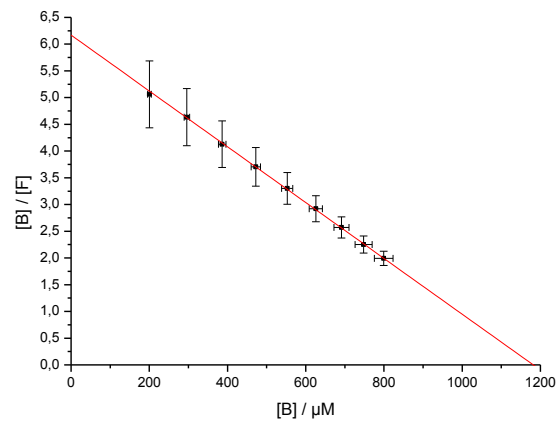


Abb. A121. Scatchard-Plot von β BD-58-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-58-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

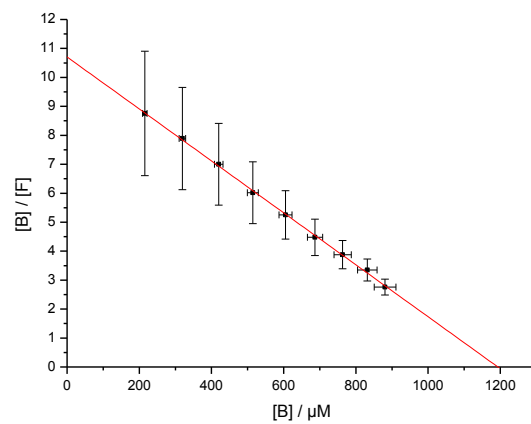


Abb. A122. Scatchard-Plot von β BD-59-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-59-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μ M.

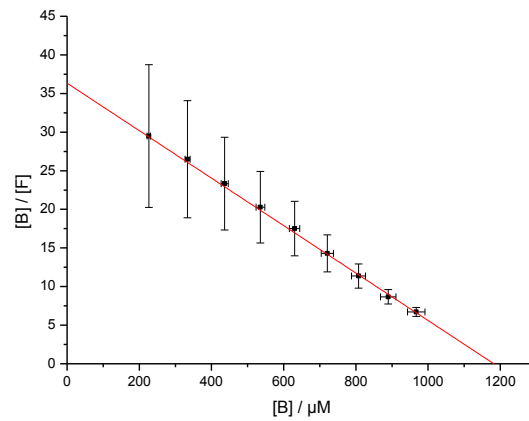


Abb. A123. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-60-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-60-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

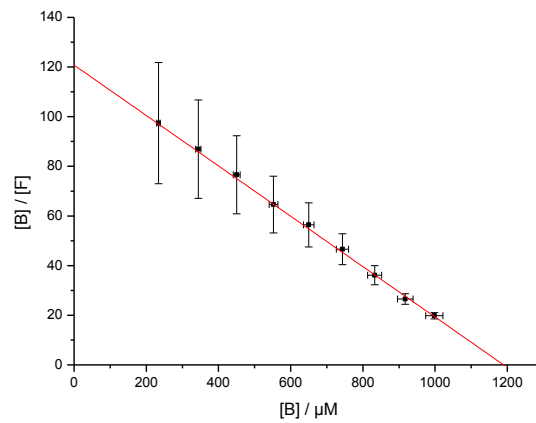


Abb. A124. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-61-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-61-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

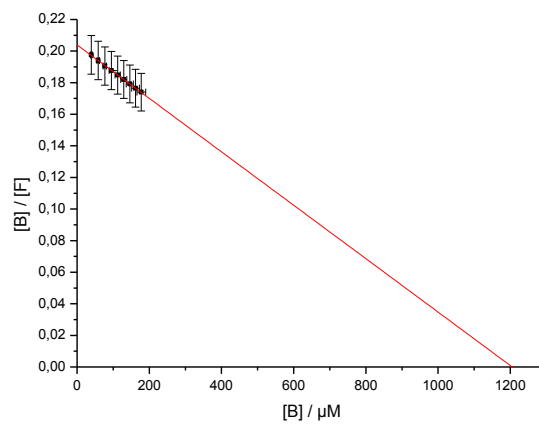


Abb. A125. Scatchard-Plot von $\beta\text{BD-62-SL}$ bei verschiedenen Verhältnissen von $\beta\text{BD-62-SL}$ zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von $600 \mu\text{M}$.

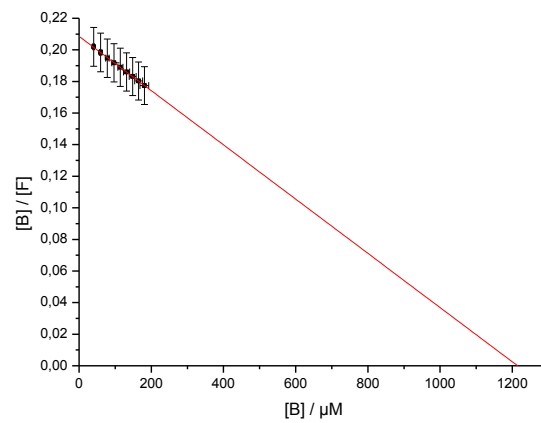


Abb. A126. Scatchard-Plot von β BD-64-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-64-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

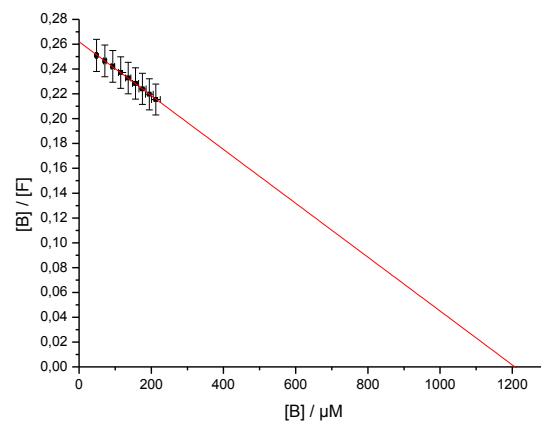


Abb. A127. Scatchard-Plot von β BD-65-SL bei verschiedenen Verhältnissen von β BD-65-SL zu HSA (x:1) und einer fixen Proteinkonzentration von 600 μM .

F. Zusammenfassung der Bindungsparameter untersuchter β BD-SLs

Tab. A2. Zusammenfassung aller wichtigen Bindungsparameter untersuchter β BD-x-SLs ($x = 1-65$, s. Anh. A), die mittels der Scatchard-Methode extrahiert werden konnten. Angegeben wurden jeweilige Assoziationskonstanten (K_A), mittleren Bindungsaffinitäten (B_{aff}), inkl. durchgeführter Fehleranalysen (ΔK_A , ΔB_{aff}), die maximale Anzahl an β BD-SL-Bindungsstellen (n , $n^* \equiv$ gerundeter Wert) pro Protein. **FG** beziffert die Art der/des Kernfunktionalisierungsmuster(s) in Abhängigkeit ausgewählter Positionierung(en) am jeweiligen β BD-x-SL-Phenylrückgrat ($x = 1-65$, s. Anh. A) ausgehend des am aromatischen β BD-x-SL-Phenylring ($x = 1-65$) in 1-Ringposition sitzenden Propan-2-olisopropylamins. Bei allen weiteren **FGs**, deren Positionierung bzw. Art am β BD-SL-Phenylrückgrat nicht mit angegeben wurde, handelt es sich ausschließlich um reine Protonenmodifikationen, z.B. **FG** = 3,5-H bzgl. β BD-9-SL.

β BD-SLs	$K_A \pm \Delta K_A / M^{-1}$	$B_{aff} \pm \Delta B_{aff} / \%$	n	n^*	FG
β BD-1-SL	$3.09 \pm 0.06 \cdot 10^3$	59.9 ± 2.4	2.02	2	4-CF ₃
β BD-2-SL	$5.91 \pm 0.07 \cdot 10^3$	76.8 ± 2.3	1.98	2	4-OCF ₃
β BD-3-SL	$5.73 \pm 0.08 \cdot 10^3$	74.3 ± 2.5	1.97	2	4-SCF ₃
β BD-4-SL	$8.01 \pm 0.12 \cdot 10^2$	41.5 ± 1.8	1.97	2	4-F
β BD-5-SL	$1.31 \pm 0.02 \cdot 10^3$	51.9 ± 1.6	1.99	2	2-F
β BD-6-SL	$1.27 \pm 0.02 \cdot 10^3$	51.5 ± 1.7	2.01	2	3-F
β BD-7-SL	$2.84 \pm 0.06 \cdot 10^3$	61.9 ± 1.6	1.97	2	2,6-F
β BD-8-SL	$1.73 \pm 0.03 \cdot 10^3$	52.9 ± 1.7	1.98	2	3,5-F
β BD-9-SL	$9.74 \pm 0.15 \cdot 10^2$	45.6 ± 1.7	1.98	2	2,4,6-F
β BD-10-SL	$8.91 \pm 0.03 \cdot 10^3$	81.3 ± 2.4	2.01	2	4-I
β BD-11-SL	$1.74 \pm 0.04 \cdot 10^3$	57.2 ± 1.6	1.97	2	2-I
β BD-12-SL	$2.27 \pm 0.04 \cdot 10^3$	63.1 ± 1.7	2.02	2	3-I
β BD-13-SL	$6.33 \pm 0.06 \cdot 10^3$	72.3 ± 1.8	1.98	2	2,6-I
β BD-14-SL	$2.21 \pm 0.02 \cdot 10^3$	61.8 ± 1.7	1.97	2	3,5-I
β BD-15-SL	$3.86 \pm 0.09 \cdot 10^3$	61.4 ± 2.1	1.99	2	2,4,6-I
β BD-16-SL	$1.12 \pm 0.02 \cdot 10^4$	84.7 ± 2.6	1.98	2	2,4,6-I-3,5-CH ₃
β BD-17-SL	$3.53 \pm 0.08 \cdot 10^3$	68.6 ± 1.9	1.98	2	4-Cl
β BD-18-SL	$1.29 \pm 0.06 \cdot 10^3$	51.7 ± 1.6	2.02	2	2-Cl
β BD-19-SL	$1.38 \pm 0.04 \cdot 10^3$	52.8 ± 1.7	1.99	2	3-Cl
β BD-20-SL	$4.46 \pm 0.14 \cdot 10^2$	30.6 ± 1.8	2.01	2	2,6-Cl
β BD-21-SL	$1.69 \pm 0.05 \cdot 10^3$	52.6 ± 2.1	1.99	2	3,5-Cl
β BD-22-SL	$8.20 \pm 0.28 \cdot 10^2$	41.9 ± 1.6	1.97	2	2,4,6-Cl
β BD-23-SL	$4.67 \pm 0.10 \cdot 10^3$	71.8 ± 1.9	1.99	2	4-Br
β BD-24-SL	$1.41 \pm 0.04 \cdot 10^3$	53.3 ± 1.6	1.99	2	2-Br
β BD-25-SL	$1.78 \pm 0.03 \cdot 10^3$	58.4 ± 1.8	2.02	2	3-Br
β BD-26-SL	$2.95 \pm 0.07 \cdot 10^3$	68.3 ± 2.0	1.99	2	2,6-Br
β BD-27-SL	$1.85 \pm 0.04 \cdot 10^3$	55.6 ± 1.7	1.97	2	3,5-Br
β BD-28-SL	$5.54 \pm 0.16 \cdot 10^2$	34.2 ± 1.5	1.98	2	2,4,6-Br
β BD-29-SL	$1.09 \pm 0.02 \cdot 10^3$	43.9 ± 1.6	1.97	2	4-OCH ₃
β BD-30-SL	$2.72 \pm 0.04 \cdot 10^3$	66.4 ± 2.0	2.02	2	4-SCH ₃

ßBD-31-SL	$3.10 \pm 0.04 \cdot 10^2$	24.6 ± 1.0	1.99	2	2,6-OCH ₃
ßBD-32-SL	$1.11 \pm 0.02 \cdot 10^3$	48.5 ± 1.8	1.99	2	3,5-OCH ₃
ßBD-33-SL	$3.39 \pm 0.03 \cdot 10^2$	25.4 ± 0.8	1.97	2	3,4,5-OCH ₃
ßBD-34-SL	$3.28 \pm 0.05 \cdot 10^3$	56.0 ± 3.2	1.98	2	4-O(CH ₂) ₇ CH ₃
ßBD-35-SL	-	-	-	-	4-O(CH ₂) ₁₅ CH ₃
ßBD-36-SL	$1.53 \pm 0.04 \cdot 10^4$	88.1 ± 2.1	1.99	2	4-SO ₂ Ph-4'-O(CH ₂) ₇ CH ₃
ßBD-37-SL	$6.79 \pm 0.11 \cdot 10^3$	78.6 ± 1.9	1.97	2	4-SPh-4'-O(CH ₂) ₇ CH ₃
ßBD-38-SL	$5.31 \pm 0.09 \cdot 10^4$	85.9 ± 5.0	2.01	2	4-CHS ₂ [(CH ₂) ₁₁ CH ₃] ₂
ßBD-39-SL	$3.07 \pm 0.04 \cdot 10^2$	23.7 ± 1.0	1.97	2	4-COCH ₃
ßBD-40-SL	$3.36 \pm 0.05 \cdot 10^3$	65.4 ± 1.5	2.01	2	4-COPh
ßBD-41-SL	$9.81 \pm 0.12 \cdot 10^3$	82.4 ± 2.5	1.97	2	4-CO-4'-ClPh
ßBD-42-SL	$3.06 \pm 0.05 \cdot 10^2$	24.2 ± 0.9	2.02	2	4-CN
ßBD-43-SL	$2.91 \pm 0.04 \cdot 10^2$	23.1 ± 0.8	1.99	2	4-NO ₂
ßBD-44-SL	$7.81 \pm 0.07 \cdot 10^3$	80.8 ± 2.4	1.99	2	4-(3-[(CH ₂) ₄ S] _{zykl.})
ßBD-45-SL	-	-	-	-	4-H
ßBD-46-SL	$3.47 \pm 0.03 \cdot 10^3$	64.6 ± 2.0	2.02	2	4-CH ₃
ßBD-47-SL	$5.08 \pm 0.05 \cdot 10^3$	74.2 ± 2.4	1.98	2	4-CH ₂ CH ₃
ßBD-48-SL	$5.99 \pm 0.06 \cdot 10^3$	77.8 ± 2.2	2.02	2	4-(CH ₂) ₂ CH ₃
ßBD-49-SL	$2.77 \pm 0.05 \cdot 10^4$	84.6 ± 3.7	2.01	2	4-(CH ₂) ₅ CH ₃
ßBD-50-SL	$2.73 \pm 0.03 \cdot 10^4$	83.2 ± 3.5	1.99	2	4-(CH ₂) ₇ CH ₃
ßBD-51-SL	$1.27 \pm 0.02 \cdot 10^3$	51.8 ± 1.9	2.02	2	3,5-CH ₃
ßBD-52-SL	$7.73 \pm 0.09 \cdot 10^3$	79.2 ± 3.0	1.99	2	4- ⁱ Pr
ßBD-53-SL	$1.01 \pm 0.10 \cdot 10^4$	81.8 ± 3.3	1.98	2	4- ^t Bu
ßBD-54-SL	$5.42 \pm 0.11 \cdot 10^4$	84.6 ± 4.8	1.97	2	2,6- ^t Bu-4-CH ₃
ßBD-55-SL	$6.04 \pm 0.14 \cdot 10^4$	89.5 ± 4.4	2.01	2	4-[C(CH ₂) ₃ (CH) ₃ (CH ₂) ₃] _{zykl.}
ßBD-56-SL	$4.89 \pm 0.07 \cdot 10^4$	86.4 ± 2.2	2.02	2	4-[N(CO) ₂ (CH ₂) ₂ C(CH ₂) ₄] _{zykl.}
ßBD-57-SL	$6.85 \pm 0.08 \cdot 10^5$	96.9 ± 2.4	1.99	2	2,6-Cl-4-[N(CO) ₂ (CH ₂) ₂ C(CH ₂) ₄] _{zykl.}
ßBD-58-SL	$5.22 \pm 0.04 \cdot 10^3$	76.0 ± 2.0	1.97	2	4-[N(CO) ₂ Ph] _{zykl.}
ßBD-59-SL	$8.97 \pm 0.10 \cdot 10^3$	81.6 ± 2.5	1.99	2	2,6-Cl-4-[N(CO) ₂ Ph] _{zykl.}
ßBD-60-SL	$5.96 \pm 0.08 \cdot 10^4$	87.5 ± 2.1	1.97	2	4-[N(CO) ₂ (CH ₂) ₂ C(CH ₂) ₅] _{zykl.}
ßBD-61-SL	$3.92 \pm 0.07 \cdot 10^5$	92.3 ± 2.3	1.98	2	2,6-Cl-4-[N(CO) ₂ (CH ₂) ₂ C(CH ₂) ₅] _{zykl.}
ßBD-62-SL	$1.73 \pm 0.02 \cdot 10^2$	15.6 ± 0.9	2.01	2	4-(CH ₂) ₂ COOCH ₃
ßBD-63-SL	-	-	-	-	4-(CH ₂) ₂ COO(TEMPO)
ßBD-64-SL	$1.76 \pm 0.02 \cdot 10^2$	15.9 ± 1.0	2.02	2	4-(CH ₂)COOCH ₃
ßBD-65-SL	$2.17 \pm 0.02 \cdot 10^2$	18.9 ± 0.9	2.01	2	4-COOCH ₃

G. Aufgenommene/hintergrundkorrigierte Zeitdomänen sowie resultierende Frequenzdomänen durchgeführter 4-Puls-DEER-Experimente

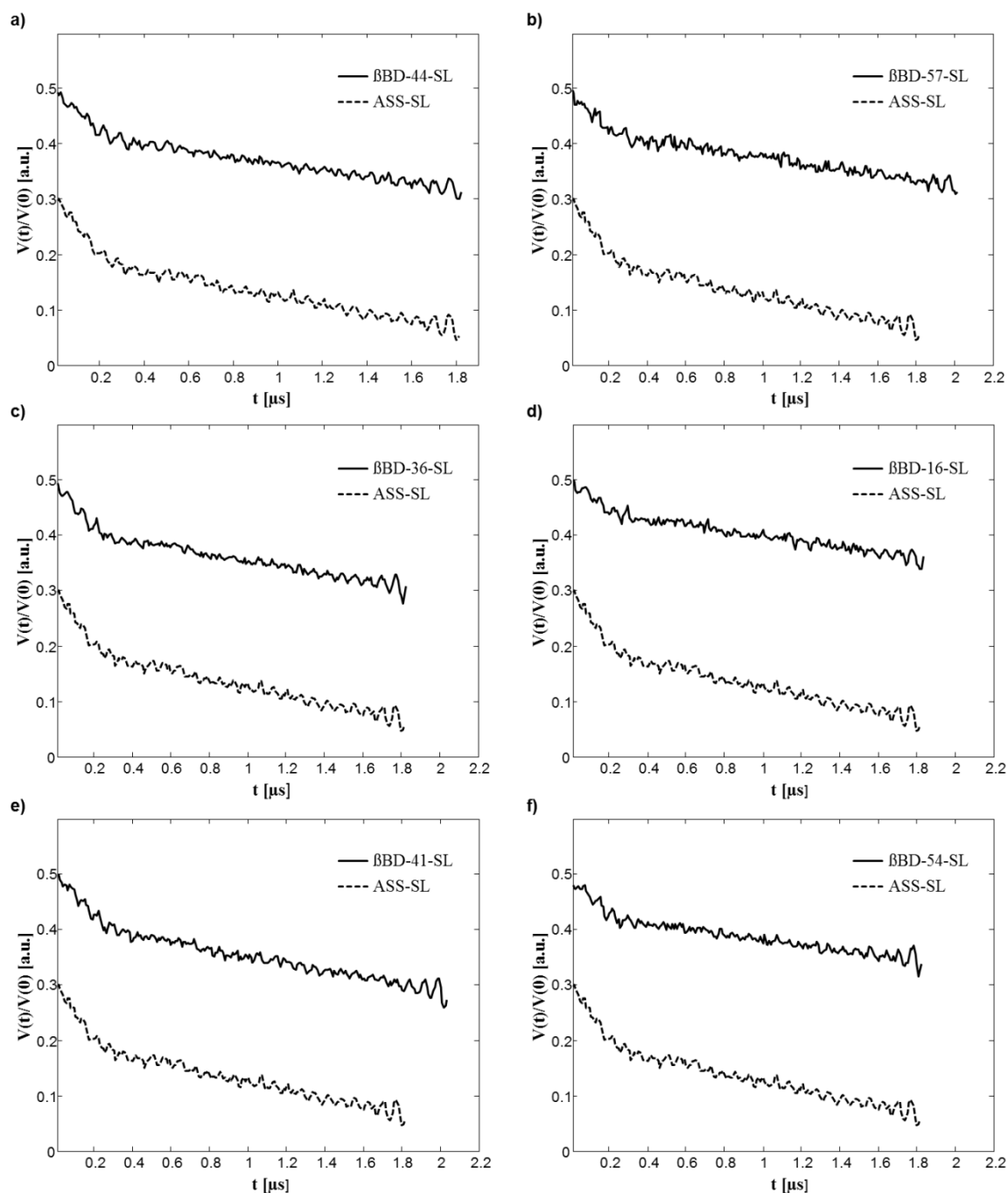


Abb. A128. Aufgenommene dipolare Evolutionszeiten $V(t)/V(0)$ (DEER-Zeitspuren) aller durchgeführten 4-Puls-ESR-basierten HSA-Bindungsstudien ausgewählter SS ($\beta\text{BD-x-SLs}$ ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), s. Anh. A und ASS-SL als Referenzstandard, s. Abb. 90). Die Durchführung aller „Proof of Principle“-DEER-Experimente erfolgte jeweils auf Basis eines entsprechend gewählten HSA/SS-Konzentrationsverhältnisses von 1:1 und in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $200\mu\text{M}$. a) Gegenüberstellung der dipolaren Evolutionszeit $V(t)/V(0)$ des am $\beta\text{BD-45-SL}$ -Phenylrückgrat (s. Anh. A) p-thiophen-3-ylierten $\beta\text{BD-44-SLs}$, b) o-dichlor-p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten $\beta\text{BD-57-SLs}$, c) p-(4-(octyloxy)-phenyl)sulfonylierten $\beta\text{BD-36-SLs}$, d) 2,4,6-triiodierten-3,5-dimethylierten $\beta\text{BD-16-SLs}$, e) p-(4-chlor)benzoylierten $\beta\text{BD-41-SLs}$, f) o-di-*tert*-butylierten-p-methylierten $\beta\text{BD-54-SLs}$, mit der $V(t)/V(0)$ des TEMPO-spinmarkierten Aspirins (ASS-SLs) als Referenzmolekül.

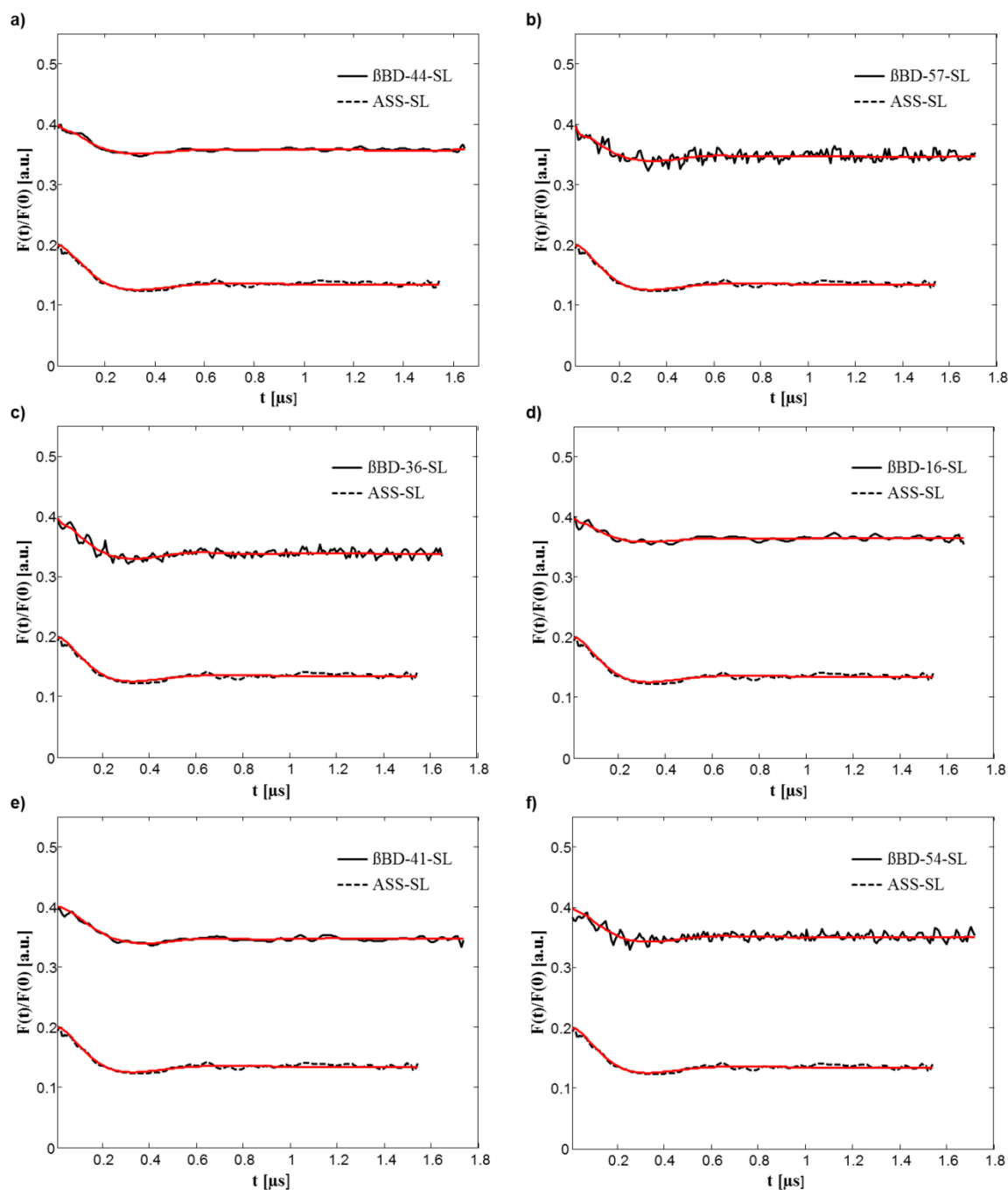


Abb. A129. Hintergrundkorrigierte dipolare Evolutionsfunktionen $F(t)/F(0)$ mit jeweils regularisierten „Fits“ (rot) aller durchgeführten 4-Puls-ESR-basierten HSA-Bindungsstudien ausgewählter SS (BBD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), s. Anh. A und ASS-SL als Referenzstandard, s. Abb. 90) gemäß Tikhonov-Regularisierung in DeerAnalysis2013.^[139] Die Durchführung aller „Proof of Principle“-DEER-Experimente erfolgte jeweils auf Basis eines entsprechend gewählten HSA/SS-Konzentrationsverhältnisses von 1:1 und in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von 200 μM . a) Gegenüberstellung der dipolaren Evolutionsfunktion $F(t)/F(0)$ des am BBD-45-SL-Phenylrückgrat (s. Anh. A) p-thiophen-3-ylierten BBD-44-SLs, b) o-dichlor-p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten BBD-57-SLs, c) p-(4-(octyloxy)phenyl)sulfonylierten BBD-36-SLs, d) 2,4,6-triodierten-3,5-dimethylierten BBD-16-SLs, e) p-(4-chlor)benzoylierten BBD-41-SLs, f) o-di-*tert*-butylierten-p-methylierten BBD-54-SLs, mit der $F(t)/F(0)$ des TEMPO-spinmarkierten Aspirins (ASS-SLs) als Referenzmolekül.

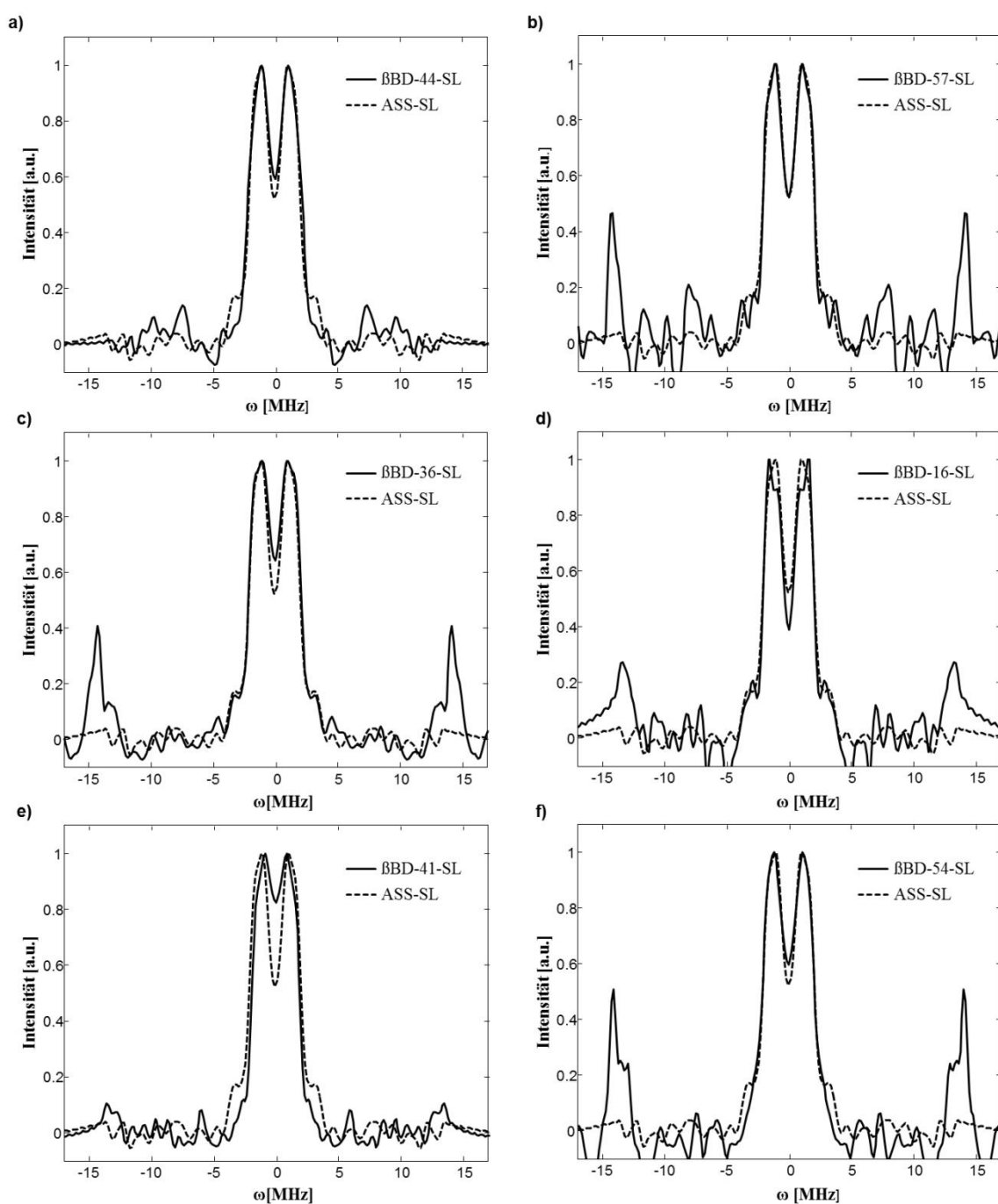
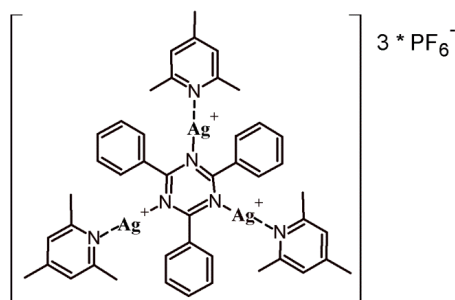


Abb. A130. Resultierende dipolare Frequenzkopplungsspektren („Pake Pattern“) aller durchgeführten 4-Puls-ESR-basierten HSA-Bindungsstudien ausgewählter SS (BBD-x-SLs ($x = 16, 36, 41, 44, 54, 57$), s. Anh. A und ASS-SL als Referenzstandard, s. Abb. 90). Die Durchführung aller „Proof of Principle“-DEER-Experimente erfolgte jeweils auf Basis eines entsprechend gewählten HSA/SS-Konzentrationsverhältnisses von 1:1 und in Gegenwart einer fixen Proteinkonzentration von $200\mu\text{M}$. a) Gegenüberstellung der dipolaren Frequenzkopplung (Frequenzdomäne) des am BBD-45-SL-Phenylrückgrat (s. Anh. A) p-thiophen-3-ylierten BBD-44-SLs, b) o-dichlor-p-7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylierten BBD-57-SLs, c) p-(4-(octyloxy)phenyl)sulfonylierten BBD-36-SLs, d) 2,4,6-triidierten-3,5-dimethylierten BBD-16-SLs, e) p-(4-chlor)benzoylierten BBD-41-SLs, f) o-di-*tert*-butylierten-p-methylierten BBD-54-SLs, mit dem „Pake Pattern“ des TEMPO-spinmarkierten Aspirins (ASS-SLs) als Referenzmolekül.

H. Charakterisierungsportfolios synthetisierter sowie kommerziell geprüfter Verbindungen

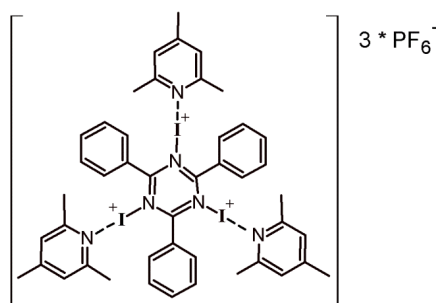
H1. Charakterisierungsportfolio von FIC*17* und dessen Vorstufe

N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)silber(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorophosphat (engl. N^1, N^3, N^5 -Tris-[(2,4,6-collidine)silver(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazine trihexafluorophosphate)



Colorless crystalline solid; Mp. 218.6°C; EA calcd. (%) for $C_{45}H_{48}Ag_3F_{18}N_6P_3$: C 37.76, H 3.38, N 5.87; found: C 37.76, H 3.36, N 5.88; MS (FD, 8 kV) m/z (%) 715.7 (6.5) [M^{2+}] with ^{107}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 716.3 (3.2) [M^{2+}] with ^{109}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1430.5 (100) [M^+] with ^{107}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1431.5 (10.2) [M^+] with ^{107}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 1432.5 (40.3) [M^+] with ^{109}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1433.6 (8.3) [M^+] with ^{109}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 2861.2 (27.7) [$2M^+$] with ^{107}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 2862.9 (5.2) [$2M^+$] with ^{107}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 2865.0 (16.7) [$2M^+$] with ^{109}Ag and $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{45}H_{48}Ag_3F_{18}N_6P_3$: m/z 1431.4 [M^+]).

N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)iod(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazin trihexafluorophosphat (**FIC*17***, engl. N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidine)iodine(I)]-2,4,6-triphenyl-*s*-triazine trihexafluorophosphate)



Yellowish to light brownish crystalline solid; Mp. 136.5°C; EA calcd. (%) for $C_{45}H_{48}F_{18}I_3N_6P_3$: C 36.31, H 3.25, N 5.65; found: C 36.30, H 3.26, N 5.66; 1H NMR (400 MHz, THF-*d*8) δ 8.83-8.79 (m, 6H, o-6ArH, 6HI), 7.64-7.56 (m, 9H, m-6ArH/p-3ArH, 9H2), 6.75 (s, 6H, m-6ArH, 6H3), 2.37 (s, 18H, o-6CH₃, 18H4), 2.21 (s, 9H, p-3CH₃, 9H5); ^{13}C NMR (101 MHz, THF-*d*8) δ 172.63 (3C7), 158.13 (6C8), 147.59 (3C9), 137.25 (3C10), 133.44 (3C6), 129.78 (6C2), 129.47 (6C1), 121.32 (6C3), 24.40 (6C4), 20.72 (3C5); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3107, 3087, 3060, 3045, 3010 (=C-H, m-w), 2983, 2954, 2922 (-C-H, s-m), 2870 (-CH₃, m), 2854 (-C-H, w), 2769, 2745, 2729, 1912, 1826, 1817, 1774, 1748, 1690 (-C=N, s), 1654, 1611 (-C=C, s), 1590 (ring vibrations, s), 1571, 1523 (-C=C, s), 1500 (ring vibration, s), 1461, 1446, 1411, 1368 (CH₃-def.,

s-m), 1314, 1300, 1220, 1174, 1158, 1146, 1085, 1068, 1028 (=C-N, m), 995, 974, 939, 923, 877, 841, 792, 743, 725 (=C-H-def., s), 683, 643, 616, 602, 591, 532, 517, 482, 467, 433, 427(=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 744.2 (6.5) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 744.8 (3.2) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 1488.5 (100) [M^+] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1489.4 (9.3) [M^+] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 2976.9 (30.3) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 2979.1 (3.4) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{45}H_{48}F_{18}I_3N_6P_3$: m/z 1488.5 [M^+]).

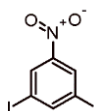
H2. Charakterisierungsportfolio synthetisierter PDs und deren Vorstufen

2,6-Diiodphenol (**PD-13**, engl. *2,6-Diiodophenol*)



TLC: R_f (n-Hexane/Dichloromethane (1:1)) = 0.69, R_f (Petroleum ether/Dichloromethane (2:1)) = 0.53; Slightly yellowish crystalline solid; Mp. 56.9°C; EA calcd. (%) for $C_6H_4I_2O$: C 20.83, H 1.17; found: C 20.84, H 1.16; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, $^3J_{HIH2} = 7.9$ Hz, 2H, o-2ArH, *2HI*), 6.39 (t, $^3J_{HIH1} = 7.9$ Hz, 1H, p-ArH, *H2*), 5.76 (s, 1H, OH, *H3*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.64 (*C3*), 139.42 (*2CI*), 124.24 (*C2*), 82.60 (*2C4*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3463 (-OH, s), 3057 (=C-H, w), 1553, 1538, 1518 (-C=C, m), 1504, 1494, 1487 (ring vibrations, s-m), 1470, 1462, 1448, 1433, 1371, 1313, 1266, 1235 (OH-def., m), 1184, 1168, 1126, 1078, 1062, 1032 (-C-O, m), 953, 922, 897, 857, 828, 803, 752 (=C-H-def., s), 705, 688, 633, 568, 538, 520 (=C-H-def. and -C-I, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 172.9 (6.7) [M^{2+}], 345.9 (100) [M^+], 691.7 (39.8) [$2M^+$] (calcd. for $C_6H_4I_2O$: m/z 345.9 [M^+]).

3,5-Diiodnitrobenzol (engl. *3,5-Diiodonitrobenzene*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.77; Recryst.: Ethylene glycol; Yellow crystalline solid; Mp. 103.1°C; EA calcd. (%) for $C_6H_3I_2NO_2$: C 19.22, H 0.81, N 3.74; found: C 19.23, H 0.79, N 3.73; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.54 (t, $^4J_{HIH2} = 1.4$ Hz, 1H, p-ArH, *HI*), 8.46 (d, $^4J_{HIH1} = 1.4$ Hz, 2H, o-2ArH, *2H2*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d6*) δ 150.43 (*CI*), 148.39 (*C3*), 130.99 (*2C2*), 96.24 (*2C4*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3125, 3106, 3076, 3062 (=C-H, m-w), 1523 (-NO₂, s), 1458, 1419, 1404, 1392, 1332, 1283 (-NO₂, m), 1193, 1126, 1104 (-C-N, m), 991, 967, 919, 883, 872, 765 (=C-H-def., s-m), 740, 724, 709, 653, 550, 457 (=C-H-def. and -C-I, m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 187.5 (6.9) [M^{2+}] with ^{14}N , 374.9 (100) [M^+] with ^{14}N , 749.9 (41.3) [$2M^+$] with ^{14}N (calcd. for $C_6H_3I_2NO_2$: m/z 374.9 [M^+]).

3,5-Diiodanilin (engl. *3,5-Diiodoaniline*)



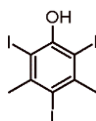
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.28; Slightly brownish crystalline solid; Mp. 106.6°C; EA calcd. (%) for $C_6H_5I_2N$: C 20.89, H 1.46, N 4.06; found: C 20.87, H 1.48, N 4.07; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.09 (t, $^4J_{HH2} = 1.5$ Hz, 1H, p-ArH, *HI*), 6.93 (d, $^4J_{H2HI} = 1.5$ Hz, 2H, o-2ArH, *2H2*), 5.50 (s, 2H, NH_2 , *2H3*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*6) δ 151.62 (*C3*), 130.47 (*CI*), 121.27 (*2C2*), 96.04 (*2C4*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3408, 3289, 3184 (- NH_2 , m), 3088, 3061, 3037 (=C-H, w), 1678, 1622 (-C=C and NH_2 -def., s-m), 1570, 1544 (-N-H-def., m), 1439, 1428, 1415, 1357, 1291, 1259, 1132, 1090, 1052 (-C-N, m-w), 995, 978, 887, 860, 831, 712, 689, 672, 558, 533, 496, 443 (=C-H-def. and -C-I, s-m), 415; MS (FD, 8 kV) m/z (%) 172.4 (4.4) [M^{2+}] with ^{14}N , 344.8 (100) [M^+] with ^{14}N , 689.8 (34.7) [$2M^+$] with ^{14}N (calcd. for $C_6H_5I_2N$: m/z 344.9 [M^+]).

3,5-Diiodophenol (**PD-15**, engl. *3,5-Diiodophenol*)

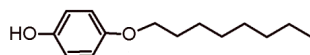


TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.38, R_f (Dichloromethane) = 0.57; Slightly yellowish crystalline solid; Mp. 104.7°C; EA calcd. (%) for $C_6H_4I_2O$: C 20.83, H 1.17; found: C 20.82, H 1.17; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.11 (s, 1H, OH, *H3*), 7.46 (t, $^4J_{HH2} = 1.4$ Hz, 1H, p-ArH, *HI*), 7.14 (d, $^4J_{H2HI} = 1.4$ Hz, 2H, o-2ArH, *2H2*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*6) δ 158.93 (*C3*), 134.79 (*CI*), 123.73 (*2C2*), 95.91 (*2C4*); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (t, $^4J_{HH2} = 1.4$ Hz, 1H, p-ArH, *HI*), 7.18 (d, $^4J_{H2HI} = 1.4$ Hz, 2H, o-2ArH, *2H2*), 4.99 (s, 1H, OH, *H3*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.43 (*C3*), 137.98 (*CI*), 124.45 (*2C2*), 94.71 (*2C4*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3252 (-OH, m), 3082, 3070, 3054, 3046, 3016 (=C-H, m-w), 1676 (-C=C, w), 1586 (ring vibration, s), 1577 (-C=C, s), 1459, 1449, 1410 (OH-def., m), 1343, 1327, 1298, 1285, 1231, 1212 (OH-def., m), 1105, 1084 (-C-O, m-w), 993, 979, 927, 875, 857, 841, 713 (=C-H-def., m), 665, 552, 527, 516, 502, 490, 479, 466 (=C-H-def. and -C-I, m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 173.0 (6.6) [M^{2+}], 345.8 (100) [M^+], 691.8 (43.1) [$2M^+$] (calcd. for $C_6H_4I_2O$: m/z 345.9 [M^+]).

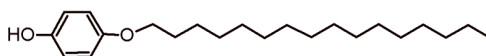
2,4,6-Triiod-3,5-dimethylphenol (**PD-16**, engl. *2,4,6-Triiodo-3,5-dimethylphenol*)



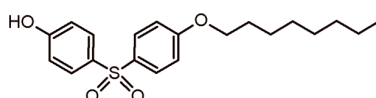
TLC: R_f (n-Hexane/Dichloromethane (1:1)) = 0.72, R_f (Dichloromethane) = 0.91; Slightly yellowish crystalline solid; Mp. 175.6°C; EA calcd. (%) for $C_8H_7I_3O$: C 19.22, H 1.41; found: C 19.21, H 1.42; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.53 (s, 1H, OH, *HI*), 2.83 (s, 6H, 2 CH_3 , *6H2*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*6) δ 155.39 (*CI*), 143.36 (*2C5*), 94.49 (*C4*), 89.86 (*2C3*), 37.21 (*2C2*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3456 (-OH, m), 2956 (- CH_3 , m), 2870 (- CH_3 , m), 1438, 1374 (CH_3 -def., s-m), 1355, 1301, 1262 (OH-def., s-m), 1190, 1120, 1069, 1054, 1038 (-C-O, m), 965, 937, 851 (=C-H-def., m), 703, 618, 594, 577 (=C-H-def. and -C-I, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 249.8 (7.1) [M^{2+}], 499.8 (100) [M^+], 999.7 (42.2) [$2M^+$] (calcd. for $C_8H_7I_3O$: m/z 499.9 [M^+]).

4-Octyloxyphenol (**PD-34**)

TLC: R_f (Chloroform) = 0.34; Colorless crystalline solid; Mp. 61.1°C; EA calcd. (%) for $C_{14}H_{22}O_2$: C 75.63, H 9.97; found: C 75.61, H 9.98; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.82-6.77 (m, 2H, 2ArH, **2H1**), 6.77-6.73 (m, 2H, 2ArH, **2H2**), 5.20 (s, 1H, OH, **H3**), 3.91 (t, $^3J_{H4H5} = 6.6$ Hz, 2H, CH_2 , **2H4**), 1.76 (quin, $^3J_{H5H4(6)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , **2H5**), 1.44 (quin, $^3J_{H6H5(7)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , **2H6**), 1.38-1.24 (m, 8H, 4 CH_2 , **8H7**), 0.90 (t, $^3J_{H8H7} = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 , **3H8**); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.30 (**C9**), 149.52 (**C3**), 116.21 (**2C2**), 115.90 (**2C1**), 69.09 (**C4**), 31.94 (**C7**), 29.49 (**C10**), 29.48 (**C11**), 29.36 (**C5**), 26.16 (**C6**), 22.78 (**C12**), 14.21 (**C8**); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3424, 3373 (-OH, s), 3079, 3036 (=C-H, w), 2954 (-C-H, s), 2931 (- CH_2 , s), 2919 (-C-H, s), 2853 (- CH_2 , s), 2769, 1872, 1863, 1642, 1632 (-C=C, w), 1608 (ring vibration, w), 1515 (ring vibration, s), 1475, 1464, 1454, 1396 (CH_3 - and CH_2 -def., m), 1374 (CH_3 -def., m), 1298 (OH-def., m), 1244, 1234 (-C-O-C, s), 1169, 1128, 1105, 1079, 1063, 1048, 1032 (-C-O and -C-O-C, m-w), 1008, 1002, 947, 891, 824 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 803, 769, 723 (CH_2 -def., m), 641 (-C-C, m), 556, 525, 504; MS (FD, 8 kV) m/z (%) 221.4 (82.1) [$M^+ - H^+$], 222.3 (100) [M^+], 223.5 (28.6) [MH^+], 442.6 (21.3) [$2M^+ - 2H^+$], 443.3 (24.9) [$2M^+ - H^+$], 444.4 (38.8) [$2M^+$] (calcd. for $C_{14}H_{22}O_2$: m/z 222.3 [M^+]).

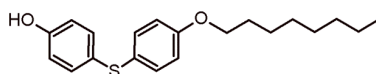
4-Hexadecyloxyphenol (**PD-35**)

TLC: R_f (Chloroform) = 0.25; Colorless crystalline solid; Mp. 88.2°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{38}O_2$: C 78.99, H 11.45; found: C 78.97, H 11.46; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.81-6.77 (m, 2H, 2ArH, **2H1**), 6.77-6.73 (m, 2H, 2ArH, **2H2**), 4.59 (s, 1H, OH, **H3**), 3.90 (t, $^3J_{H4H5} = 6.6$ Hz, 2H, CH_2 , **2H4**), 1.75 (quin, $^3J_{H5H4(6)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , **2H5**), 1.43 (quin, $^3J_{H6H5(7)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , **2H6**), 1.38-1.25 (m, 24H, 12 CH_2 , **24H7**), 0.89 (t, $^3J_{H8H7} = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 , **3H8**); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.48 (**C9**), 149.48 (**C3**), 116.14 (**2C2**), 115.81 (**2C1**), 68.95 (**C4**), 32.08 (**C7**), 29.85 (**4C10**), 29.83 (**C11**), 29.81 (**C12**), 29.76 (**C13**), 29.74 (**C14**), 29.57 (**C15**), 29.53 (**C16**), 29.52 (**C5**), 26.21 (**C6**), 22.84 (**C17**), 14.26 (**C8**); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3438, 3389 (-OH, s), 3080, 3036 (=C-H, w), 2954 (-C-H, s), 2931 (- CH_2 , s), 2917 (-C-H, s), 2850 (- CH_2 , s), 2765, 1863, 1732, 1641 (-C=C, w), 1608 (ring vibration, w), 1517 (ring vibration, s), 1473, 1463, 1398 (CH_3 - and CH_2 -def., m), 1373 (CH_3 -def., m), 1324, 1299 (OH-def., m), 1243 (-C-O-C, s), 1190, 1170, 1128, 1106, 1052, 1041, 1028 (-C-O and -C-O-C, m-w), 1008, 973, 927, 890, 867, 829, 819 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 770, 728, 719, 641 (CH_2 -def. and -C-C, m), 555, 527, 510; MS (FD, 8 kV) m/z (%) 333.4 (45.3) [$M^+ - H^+$], 334.5 (100) [M^+], 336.5 (33.7) [MH^+], 667.0 (19.4) [$2M^+ - 2H^+$], 667.7 (25.2) [$2M^+ - H^+$], 668.9 (37.9) [$2M^+$] (calcd. for $C_{22}H_{38}O_2$: m/z 334.5 [M^+]).

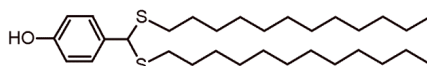
4-[(4-Octyloxyphenyl)sulfonyl]phenol (**PD-36**)

TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.44; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 62.5°C; EA calcd. (%) for $C_{20}H_{26}O_4S$: C 66.27, H 7.23, S 8.85; found: C 66.28, H 7.25, S 8.84; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $^3J_{H2H4} = 9.0$ Hz, 2H, 2ArH, 2H2), 7.72 (d, $^3J_{H1H3} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, 2H1), 7.45 (s, 1H, OH, H5), 6.92 (d, $^3J_{H4H2} = 9.0$ Hz, 2H, 2ArH, 2H4), 6.90 (d, $^3J_{H3H1} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, 2H3), 3.96 (t, $^3J_{H6H7} = 6.5$ Hz, 2H, CH_2 , 2H6), 1.76 (quin, $^3J_{H7H6(8)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , 2H7), 1.42 (quin, $^3J_{H8H7(9)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , 2H8), 1.35-1.23 (m, 8H, 4 CH_2 , 8H9), 0.87 (t, $^3J_{H10H9} = 7.0$ Hz, 3H, CH_3 , 3H10); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.02 (C11), 160.77 (C5), 133.00 (C13), 132.78 (C12), 129.64 (C21), 129.43 (C22), 116.31 (C23), 115.09 (C24), 68.65 (C6), 31.86 (C9), 29.35 (C14), 29.26 (C15), 29.05 (C7), 26.01 (C8), 22.72 (C16), 14.17 (C10); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3355 (-OH, s), 3100, 3071, 3026 (=C-H, w), 2954, 2938 (-C-H, s-m), 2922 (- CH_2 , s), 2869 (- CH_3 , m), 2852 (- CH_2 , s), 1910, 1838, 1593, 1586, 1498 (ring vibrations, s), 1466, 1439, 1413 (CH_3 - and CH_2 -def., m), 1392, 1371 (CH_3 -def., w), 1348, 1310 (OH-def. and - SO_2 , m-w), 1291, 1261, 1227 (-C-O-C, s), 1173, 1142 (- SO_2 , s), 1107, 1070 (-S=O, s), 1027 (-C-O and -C-O-C, s-m), 1002, 971, 906, 840, 832, 816 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 763, 725 (CH_2 -def., m), 696, 657, 628, 578, 554 (-C-S and -C-C, s-m), 532, 518, 503, 490, 454, 441, 427, 411 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 361.5 (84.3) [$M^+ - H^+$] with ^{32}S , 362.4 (100) [M^+] with ^{32}S , 363.5 (71.1) [MH^+] with ^{32}S , 364.4 (18.0) [M^+] with ^{34}S , 722.9 (25.6) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{32}S , 723.6 (24.7) [$2M^+ - H^+$] with ^{32}S , 725.1 (22.4) [$2M^+$] with ^{32}S (calcd. for $C_{20}H_{26}O_4S$: m/z 362.5 [M^+]).

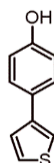
4-[(4-Octyloxyphenyl)sulfanyl]phenol (PD-37)



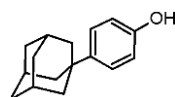
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.63; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 57.5°C; EA calcd. (%) for $C_{20}H_{26}O_2S$: C 72.69, H 7.93, S 9.70; found: C 72.70, H 7.95, S 9.68; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, $^3J_{H2H4} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H2), 7.22 (d, $^3J_{H1H3} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H1), 6.84 (d, $^3J_{H4H2} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H4), 6.76 (d, $^3J_{H3H1} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H3), 4.94 (s, 1H, OH, H5), 3.94 (t, $^3J_{H6H7} = 6.6$ Hz, 2H, CH_2 , 2H6), 1.77 (q, $^3J_{H7H6(8)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , 2H7), 1.43 (q, $^3J_{H8H7(9)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , 2H8), 1.38-1.25 (m, 8H, 4 CH_2 , 8H9), 0.89 (t, $^3J_{H10H9} = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 , 3H10); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.75 (C11), 154.95 (C5), 133.09 (C21), 132.83 (C22), 128.04 (C13), 127.00 (C12), 116.33 (C23), 115.52 (C24), 68.37 (C6), 31.94 (C9), 29.47 (C14), 29.36 (C15), 29.35 (C7), 26.16 (C8), 22.79 (C16), 14.23 (C10); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3356 (-OH, m), 3084, 3060, 3030, 3012 (=C-H, w), 2954 (-C-H, s), 2921 (- CH_2 , s), 2870 (- CH_3 , m), 2852 (- CH_2 , s), 2763, 1891, 1767, 1644 (-C=C, w), 1587 (ring vibration, s), 1571 (-C=C, m), 1493 (ring vibration, s), 1474, 1436, 1394 (CH_3 - and CH_2 -def., m), 1370 (CH_3 -def., w), 1331 (OH-def., w), 1282, 1246, 1215 (-C-O-C, s), 1173, 1100, 1085, 1049, 1029 (-C-O and -C-O-C, s-m), 1008, 971, 910, 829, 818 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 757, 723 (CH_2 -def., m), 704, 667, 637, 528, 501, 456 (-C-S and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 329.4 (79.3) [$M^+ - H^+$] with ^{32}S , 330.5 (100) [M^+] with ^{32}S , 331.4 (60.2) [MH^+] with ^{32}S , 332.5 (17.4) [M^+] with ^{34}S , 658.8 (22.6) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{32}S , 659.9 (32.5) [$2M^+ - H^+$] with ^{32}S , 661.0 (15.3) [$2M^+$] with ^{32}S (calcd. for $C_{20}H_{26}O_2S$: m/z 330.5 [M^+]).

4-[Bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenol (**PD-38**)

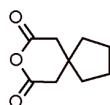
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.73; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline powder; Mp. 49.7°C; EA calcd. (%) for $C_{31}H_{56}OS_2$: C 73.16, H 11.09, S 12.60; found: C 73.14, H 11.07, S 12.61; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, $^3J_{H1H2} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H1), 6.78 (d, $^3J_{H2H1} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H2), 4.84 (s, 1H, CH, H3), 4.38 (s, 1H, OH, H4), 2.58-2.46 (m, 4H, 2CH₂, 4H5), 1.41-1.22 (m, 40H, 20CH₂, 40H6), 0.88 (t, $^3J_{H7H6} = 6.9$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H7); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.16 (C4), 133.06 (C8), 129.24 (2C1), 115.44 (2C2), 52.77 (C3), 32.45 (2C5), 32.08 (2C6), 29.82 (2C9), 29.79 (2C10), 29.75 (2C11), 29.66 (2C12), 29.51 (2C13), 29.35 (4C14), 29.06 (2C15), 22.84 (2C16), 14.26 (2C7); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3424 (-OH, m), 3059, 3039, 3018 (=C-H, w), 2962 (-CH₃, m), 2952 (-CH₂, m), 2915 (-C-H, s), 2871 (-CH₃, m), 2849 (-CH₂, s), 1892, 1609, 1595 (ring vibrations, m-w), 1514 (ring vibration, m), 1470, 1441, 1408 (CH₃- and CH₂-def., m-w), 1373 (CH₃-def., w), 1359, 1339, 1309, 1294, 1268, 1246, 1218, 1202 (OH-def., m-w), 1172, 1162, 1126, 1102, 1081, 1053, 1026 (-C-O, m-w), 1010, 979, 961, 932, 921, 888, 868, 854, 837, 828 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 803, 787, 772, 753, 741, 718 (-C-S and CH₂-def., m), 690, 665, 653, 640, 631 (-C-S and -C-C, m-w), 538, 523, 428 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 506.9 (35.3) [$M^+ - 2H^+$] with $^{32}S/^{32}S$, 507.9 (66.8) [$M^+ - H^+$] with $^{32}S/^{32}S$, 508.9 (100) [$M^+ - 2H^+$] with $^{32}S/^{32}S$, 510.9 (6.9) [M^+] with $^{32}S/^{34}S$, 1014.4 (11.8) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{32}S/^{32}S$, 1015.6 (23.2) [$2M^+ - H^+$] with $^{32}S/^{32}S$, 1017.8 (28.6) [$2M^+$] with $^{32}S/^{32}S$ (calcd. for $C_{31}H_{56}OS_2$: m/z 508.9 [M^+]).

4-(Thiophen-3-yl)phenol (**PD-42**)

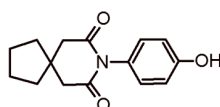
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.48; Recryst.: Acetonitrile; Colorless shiny crystalline solid; Mp. 195.6°C; EA calcd. (%) for $C_{10}H_8OS$: C 68.15, H 4.58, S 18.19; found: C 68.16, H 4.56, S 18.20; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 (s, 1H, OH, H1), 7.63-7.62 (m, 1H, ArH, H2), 7.57-7.55 (m, 1H, ArH, H3), 7.52 (d, $^3J_{H4H6} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H4), 7.45-7.44 (m, 1H, ArH, H5), 6.79 (d, $^3J_{H6H4} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.64 (C1), 141.57 (C8), 127.23 (2C4), 126.60 (C3), 126.36 (C7), 125.93 (C5), 118.47 (C2), 115.53 (2C6); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3408 (-OH, s), 3108, 3097, 3031 (=C-H, m-w), 2973 (-C-H, w), 1892, 1761, 1657 (-C=C, w), 1612, 1599 (ring vibrations, m), 1563, 1535 (-C=C, m-w), 1504 (ring vibration, s), 1469, 1447, 1408, 1378, 1336, 1291, 1255, 1200 (OH-def., m), 1182, 1127, 1110, 1086, 1036 (-C-O, m-w), 1012, 958, 933, 894, 865, 835 (=C-H-def. and -C-C, s), 801, 777, 714, 682, 647, 631, 573, 543, 521 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 176.1 (100) [M^+] with ^{32}S , 178.2 (8.8) [M^+] with ^{34}S , 352.4 (44.7) [$2M^+$] with ^{32}S , 356.3 (4.1) [$2M^+$] with ^{34}S (calcd. for $C_{10}H_8OS$: m/z 176.2 [M^+]).

4-(Adamant-1-yl)phenol (**PD-52**)

TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.31, R_f (Dichloromethane) = 0.43; Recryst.: n-Hexane/Ethanol (1:1); Colorless crystalline powder; Mp. 181.0°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{20}O$: C 84.16, H 8.83; found: C 84.17, H 8.85; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, $^3J_{H1H2} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2HI), 6.79 (d, $^3J_{H2HI} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H2), 4.75 (s, 1H, OH, H3), 2.09 (m, 3H, 3CH, 3H4), 1.89 (d, $^3J_{H5,axial,H4,equatorial} = 2.9$ Hz, 6H, 3CH₂, 6H5), 1.77 (q, $^3J_{H6,axial,H4,axial} = 12.1$ Hz, 6H, 3CH₂, 6H6); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.27 (C3), 144.10 (C8), 126.14 (2C1), 114.96 (2C2), 43.55 (3C5), 36.95 (3C6), 35.72 (C7), 29.15 (3C4); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3239 (-OH, s), 3070, 3056, 3023 (=C-H, m-w), 2922 (-CH₂, s), 2906 (-C-H, s), 2845 (-CH₂, s), 2814 (-C-H, m), 2705, 2676, 2656, 1894, 1872, 1756, 1643 (-C=C, w), 1612, 1597 (ring vibrations, m), 1556 (-C=C, w), 1513 (ring vibration, s), 1446 (CH₂-def., s), 1369, 1356, 1343, 1317, 1298, 1289, 1246, 1213 (OH-def., s-m), 1184, 1133, 1102, 1034 (-C-O, m-w), 1012, 976, 938, 923, 878, 863, 832, 807 (=C-H-def. and -C-C, s), 743, 719, 691, 651, 637, 576, 538, 480, 462, 446, 415 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 227.4 (79.9) [$M^+ - H^+$], 228.3 (100) [M^+], 229.4 (29.4) [MH^+], 455.0 (22.9) [$2M^+ - 2H^+$], 456.4 (55.3) [$2M^+$] (calcd. for $C_{16}H_{20}O$: m/z 228.3 [M^+]).

8-Oxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (**A53/54**, engl. 8-Oxaspiro[4.5]decane-7,9-dione)

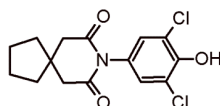
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.65, R_f (Diethyl ether) = 0.87; Colorless shiny crystalline solid; Mp. 64.8°C; EA calcd. (%) for $C_9H_{12}O_3$: C 64.27, H 7.19; found: C 64.25, H 7.21; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.77 (s, 4H, 2CH₂, 4HI), 1.68-1.61 (m, 4H, 2CH₂, 4H2), 1.47-1.43 (m, 4H, 2CH₂, 4H3); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.50 (2C4), 40.89 (2C1), 39.19 (C5), 36.76 (2C3), 23.63 (2C2); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65 (s, 4H, 2CH₂, 4HI), 1.75-1.69 (m, 4H, 2CH₂, 4H2), 1.55-1.51 (m, 4H, 2CH₂, 4H3); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.53 (2C4), 42.02 (2C1), 39.55 (C5), 37.59 (2C3), 24.19 (2C2); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 2965, 2949, 2915, 2875, 2866 (-C-H, m), 1811 (-C=O, s), 1773 (-C=O, s), 1475, 1451, 1424, 1412 (CH₂-def., m-w), 1367, 1344, 1333, 1318, 1284, 1268, 1237, 1188, 1071, 1020 (-C-O-C, s-m), 949, 809, 780, 671, 618, 592, 553, 535, 455, 421 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 168.4 (100) [M^+], 336.5 (58.8) [$2M^+$] (calcd. for $C_9H_{12}O_3$: m/z 168.2 [M^+]).

8-(4-Hydroxyphenyl)-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion (**PD-53**, engl. 8-(4-Hydroxyphenyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione)

TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.24; Colorless crystalline powder; Mp. 194.0°C; EA calcd. (%) for $C_{15}H_{17}NO_3$: C 69.48, H 6.61, N 5.40; found: C 69.49, H 6.60, N 5.38; 1H NMR (500 MHz,

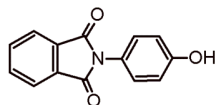
DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H, OH, *HI*), 6.84 (d, $^3J_{H2H3} = 8.8$ Hz, 2H, m-2ArH, *2H2*), 6.78 (d, $^3J_{H3H2} = 8.8$ Hz, 2H, o-2ArH, *2H3*), 2.72 (s, 4H, 2CH₂, *4H4*), 1.71-1.63 (m, 4H, 2CH₂, *4H5*), 1.58-1.49 (m, 4H, 2CH₂, *4H6*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.32 (*2C7*), 156.87 (*CI*), 129.51 (*2C2*), 126.60 (*C8*), 115.27 (*2C3*), 44.05 (*2C4*), 39.26 (*C9*), 36.83 (*2C6*), 23.64 (*2C5*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3339 (-OH, s), 3061, 3041, 3028 (=C-H, w), 2967, 2936, 2913, 2891, 2860 (-C-H, s-m), 2095, 1905, 1881, 1854, 1836, 1792, 1724 (-C=O, s), 1664 (-C=O, s), 1607, 1597 (ring vibrations, m), 1512 (ring vibration, s), 1441, 1430, 1416 (CH₂-def., s-m), 1375, 1334, 1271, 1247, 1216, 1145, 1096, 1050 (-C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 1022, 963, 954, 931, 904, 889, 833, 811 (=C-H-def., s-m), 788, 721, 657, 634, 611, 592, 567, 547, 531, 485, 462, 423 (=C-H-def. and -C-C, s-m); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) *m/z* (%) 259.0585 (9.2) [M⁺] with ¹⁴N, 260.0730 (100) [MH⁺] with ¹⁴N, 261.0618 (31.0) [MH⁺] with ¹⁵N, 282.0401 (32.2) [MNa⁺] with ¹⁴N, 297.9864 (14.9) [MK⁺] with ¹⁴N (calcd. for C₁₅H₁₇NO₃: *m/z* 259.3004 [M⁺], 260.3083 [MH⁺], 282.2901 [MNa⁺], 298.3987 [MK⁺]); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 259.3 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 260.2 (8.1) [M⁺] with ¹⁵N, 518.7 (31.4) [2M⁺] with ¹⁴N, 520.6 (2.7) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₅H₁₇NO₃: *m/z* 259.3 [M⁺]).

8-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion (**PD-54**, engl. 8-(3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione)



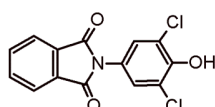
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.58, R_f (Dichloromethane) = 0.28; Colorless shiny crystalline solid; Mp. 207.3°C; EA calcd. (%) for C₁₅H₁₅Cl₂NO₃: C 54.90, H 4.61, N 4.27; found: C 54.90, H 4.60, N 4.28; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.39 (s, 1H, OH, *HI*), 7.22 (s, 2H, m-2ArH, *2H2*), 2.70 (s, 4H, 2CH₂, *4H3*), 1.70-1.62 (m, 4H, 2CH₂, *4H4*), 1.59-1.51 (m, 4H, 2CH₂, *4H5*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.06 (*2C6*), 148.91 (*CI*), 129.02 (*2C2*), 127.83 (*C7*), 121.85 (*2C8*), 43.81 (*2C3*), 39.18 (*C9*), 36.87 (*2C5*), 23.58 (*2C4*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3257 (-OH, s), 3075, 3050 (=C-H, w), 2981, 2949, 2938, 2910, 2864 (-C-H, m), 1789, 1736 (-C=O, s), 1682 (-C=O, s), 1572 (-C=C, m), 1489 (ring vibration, s), 1451, 1427, 1409 (CH₂-def., s-m), 1376, 1295, 1246, 1220, 1143, 1105, 1052 (-C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 988, 963, 927, 913, 899, 876, 859, 846, 834, 804 (=C-H-def., m-w), 764, 750, 720, 651, 622, 576, 544, 493, 466, 432, 419 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) *m/z* (%) 327.9750 (100) [MH⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl, 329.0032 (23.8) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 329.9740 (79.4) [MH⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 349.9479 (69.6) [MNa⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl, 351.9478 (53.0) [MNa⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 365.8980 (52.0) [MK⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl, 366.9033 (23.0) [MK⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 367.8761 (63.4) [MK⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl (calcd. for C₁₅H₁₅Cl₂NO₃: *m/z* 328.1905 [M⁺], 329.1984 [MH⁺], 351.1797 [MNa⁺], 367.2883 [MK⁺], 366.2804 [MK⁺-H⁺]); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 327.3 (100) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 328.2 (9.2) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁵N, 329.3 (19.9) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 330.2 (6.5) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁵N, 331.2 (10.3) [M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 654.6 (35.1) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 658.4 (12.2) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 662.5 (3.3) [2M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N (calcd. for C₁₅H₁₅Cl₂NO₃: *m/z* 328.2 [M⁺]).

2-(4-Hydroxyphenyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (**PD-55**, engl. *2-(4-Hydroxyphenyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione*)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.14, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.29, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.44; Colorless crystalline powder; Mp. 298.3°C; EA calcd. (%) for $C_{14}H_9NO_3$: C 70.29, H 3.79, N 5.86; found: C 70.27, H 3.81, N 5.86; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H, OH, *HI*), 7.95-7.91 (m, 2H, 2ArH, *2H2*), 7.90-7.86 (m, 2H, 2ArH, *2H3*), 7.21 (d, $^3J_{H4H5}$ = 8.8 Hz, 2H, m-2ArH, *2H4*), 6.88 (d, $^3J_{H5H4}$ = 8.8 Hz, 2H, o-2ArH, *2H5*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.32 (*2C6*), 157.23 (*CI*), 134.52 (*2C3*), 131.54 (*2C7*), 128.74 (*2C2*), 123.23 (*2C4*), 122.83 (*C8*), 115.37 (*2C5*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3412 (-OH, s), 3093, 3069, 3035, 3014 (=C-H, w), 1996, 1961, 1927, 1902, 1884, 1865, 1856, 1816, 1806, 1782, 1764, 1749, 1711 (-C=O, s), 1690 (-C=O, s), 1611, 1594 (ring vibrations, m), 1516 (ring vibration, s), 1464, 1439, 1397, 1354, 1340, 1330, 1277, 1252, 1201, 1174, 1160, 1120, 1091, 1075 (-C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 1011, 963, 952, 934, 885, 860, 829, 814 (=C-H-def., m-w), 796, 722, 694, 668 (=C-H-def., s-m), 642, 620, 601, 544, 533, 461, 410; HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) m/z (%) 239.0866 (31.7) [M^+] with ^{14}N , 240.0941 (20.4) [MH^+] with ^{14}N , 241.1016 (25.6) [MH^+] with ^{15}N , 242.0779 (100) [MH^++2H^+] with ^{14}N , 243.0789 (17.4) [MH^++2H^+] with ^{15}N , 262.0517 (59.9) [MNa^+] with ^{14}N , 278.0060 (19.7) [MK^+] with ^{14}N (calcd. for $C_{14}H_9NO_3$: m/z 239.2262 [M^+], 240.2341 [MH^+], 242.2499 [MH^++2H^+], 262.2154 [MNa^+], 278.3239 [MK^+]); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 239.1 (100) [M^+] with ^{14}N , 240.2 (9.3) [M^+] with ^{15}N , 478.4 (34.2) [$2M^+$] with ^{14}N , 480.3 (3.8) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{14}H_9NO_3$: m/z 239.2 [M^+]).

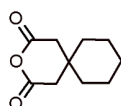
2-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (**PD-56**, engl. *2-(3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione*)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.30, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.37, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.62; Slightly beige-colored crystalline powder; Mp. 272.5°C; EA calcd. (%) for $C_{14}H_7Cl_2NO_3$: C 54.57, H 2.29, N 4.55; found: C 54.60, H 2.27, N 4.53; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (s, 1H, OH, *HI*), 7.98-7.94 (m, 2H, 2ArH, *2H2*), 7.92-7.88 (m, 2H, 2ArH, *2H3*), 7.53 (s, 2H, m-2ArH, *2H4*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.73 (*2C5*), 149.10 (*CI*), 134.71 (*2C3*), 131.47 (*2C6*), 127.83 (*2C2*), 124.07 (*C7*), 123.43 (*2C4*), 121.88 (*2C8*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3422 (-OH, s), 3099, 3083, 3059, 3030 (=C-H, w), 1999, 1962, 1924, 1876, 1853, 1781, 1766, 1752, 1713 (-C=O, s), 1689 (-C=O, s), 1605, 1595 (ring vibrations, m), 1514, 1492 (ring vibrations, s-m), 1468, 1427, 1395, 1349, 1290, 1249, 1221, 1201, 1176, 1143, 1107, 1083, 1059 (-C-N, OH-def. and -C-O, m-w), 964, 939, 908, 889, 866, 814 (=C-H-def., m-w), 797, 789, 720, 713, 683, 666, 632, 607, 583, 556, 533, 527, 443, 432 (=C-H-def. and -C-Cl, m-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) m/z (%) 306.9899 (15.0) [M^+] with $^{35}Cl^{35}Cl$, 307.9691 (14.3) [MH^+] with $^{35}Cl^{35}Cl$, 308.9483 (18.5) [M^+] with $^{35}Cl^{37}Cl$, 329.8825 (98.5) [MNa^+] with $^{35}Cl^{35}Cl$, 330.9316 (25.0)

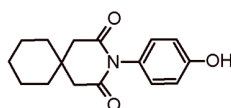
[MNa⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 331.8757 (62.0) [MNa⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 345.7851 (100) [MK⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl, 346.7964 (24.8) [MK⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 347.7742 (85.5) [MK⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl (calcd. for C₁₄H₇Cl₂NO₃: *m/z* 308.1163 [M⁺], 309.1242 [MH⁺], 331.1055 [MNa⁺], 330.0976 [MNa⁺-H⁺], 347.2140 [MK⁺], 346.2061 [MK⁺-H⁺]); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 307.2 (100) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 308.1 (8.8) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁵N, 309.2 (22.6) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 310.1 (4.3) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁵N, 311.2 (11.4) [M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 614.4 (34.5) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 618.3 (13.7) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 622.5 (4.1) [2M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N (calcd. for C₁₄H₇Cl₂NO₃: *m/z* 308.1 [M⁺]).

3-Oxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (**A57/58**, engl. *3-Oxaspiro[5.5]undecane-2,4-dione*)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.68, R_f (Diethyl ether) = 0.89; Colorless to slightly off-white crystalline solid; Mp. 68.5°C; EA calcd. (%) for C₁₀H₁₄O₃: C 65.91, H 7.74; found: C 65.92, H 7.73; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.75 (s, 4H, 2CH₂, *4HI*), 1.46-1.42 (m, 4H, 2CH₂, *4H2*), 1.37-1.33 (m, 6H, 3CH₂, *4H3* ovlp. with *2H4*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.36 (*2C5*), 40.35 (*C6*), 35.10 (*2C1*), 31.79 (*C4*), 25.05 (*2C2*), 20.79 (*2C3*); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.62 (s, 4H, 2CH₂, *4HI*), 1.52-1.48 (m, 4H, 2CH₂, *4H2*), 1.45-1.40 (m, 6H, 3CH₂, *4H3* ovlp. with *2H4*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.44 (*2C5*), 41.61 (*C6*), 36.03 (*2C1*), 32.34 (*C4*), 25.36 (*2C2*), 21.42 (*2C3*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 2998, 2952 (-C-H, s-m), 2932, 2922 (-CH₂, s), 2856 (-C-H, s), 1806, 1754 (-C=O, s), 1600, 1548, 1490, 1469, 1452, 1424, 1411 (CH₂-def., m), 1355, 1347, 1315, 1285, 1272, 1261, 1236, 1205, 1187, 1171, 1148, 1133, 1103, 1065, 1041 (-C-O-C, s-m), 1002, 977, 954, 943, 929, 914, 897, 851, 837, 812, 790, 767, 686, 638, 613, 594, 554, 539, 477, 439, 415 (-C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 182.6 (100) [M⁺], 364.2 (47.6) [2M⁺] (calcd. for C₁₀H₁₄O₃: *m/z* 182.2 [M⁺]).

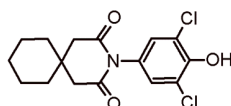
3-(4-Hydroxyphenyl)-3-azaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (**PD-57**, engl. *3-(4-Hydroxyphenyl)-3-azaspiro[5.5]undecane-2,4-dione*)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.16; Colorless to slightly beige-colored crystalline powder; Mp. 187.2°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₁₉NO₃: C 70.31, H 7.01, N 5.12; found: C 70.29, H 7.03, N 5.11; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H, OH, *HI*), 6.84 (d, ³J_{H2H3} = 8.8 Hz, 2H, m-2ArH, *2H2*), 6.77 (d, ³J_{H3H2} = 8.8 Hz, 2H, o-2ArH, *2H3*), 2.69 (s, 4H, 2CH₂, *4H4*), 1.49-1.43 (m, 8H, 4CH₂, *8H5*), 1.42-1.37 (m, 2H, CH₂, *2H6*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.96 (*2C7*), 156.88 (*CI*), 129.52 (*2C2*), 126.52 (*C8*), 115.27 (*2C3*), 43.32 (*C9*), 35.28 (*2C4*), 31.46 (*2C5*), 25.40 (*C6*), 21.03 (*2C10*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3230 (-OH, s), 3075, 3041 (=C-H, w), 2964 (-C-H, m), 2925 (-CH₂-def., s), 2893 (-C-H, m), 2850 (-CH₂-def., s), 1915, 1891, 1867, 1823, 1771, 1736 (-C=O, s), 1652 (-C=O, s), 1616, 1598 (ring vibrations, s-m), 1517, 1490 (ring vibrations, s-m), 1454, 1420, 1409 (CH₂-def., s-m), 1387, 1346, 1326, 1301, 1271, 1250, 1232, 1198, 1174, 1168, 1137, 1100, 1074, 1054, 1042 (-C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 1016, 1006, 976, 958, 935, 886,

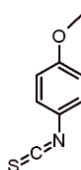
837, 815 (=C-H-def., m-w), 791, 768, 747, 720, 680, 650, 642, 629, 601, 580, 544, 530, 496, 474, 452, 440 (=C-H-def. and -C-C, m-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) m/z (%) 273.0503 (3.3) [M^+] with ^{14}N , 274.0672 (100) [MH^+] with ^{14}N , 275.0569 (37.3) [MH^+] with ^{15}N , 296.0290 (20.8) [MNa^+] with ^{14}N , 311.9638 (10.4) [MK^+] with ^{14}N (calcd. for $C_{16}H_{19}NO_3$: m/z 273.3270 [M^+], 274.3349 [MH^+], 296.3162 [MNa^+], 312.4247 [MK^+]); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 273.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 274.2 (8.5) [M^+] with ^{15}N , 546.5 (33.5) [$2M^+$] with ^{14}N , 548.6 (3.1) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{19}NO_3$: m/z 273.3 [M^+]).

3-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-3-azaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (**PD-58**, engl. 3-(3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)-3-azaspiro[5.5]undecane-2,4-dione)



TLC: R_f (Dichloromethane/Acetone (6:1)) = 0.89, R_f (Dichloromethane) = 0.35; Colorless to slightly tan crystalline solid; Mp. 262.4°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{17}Cl_2NO_3$: C 56.15, H 5.01, N 4.09; found: C 56.16, H 4.99, N 4.10; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H, OH, *HI*), 7.24 (s, 2H, m-2ArH, *2H2*), 2.67 (s, 4H, 2CH₂, *4H3*), 1.48-1.43 (m, 8H, 4CH₂, *8H4*), 1.41-1.37 (m, 2H, CH₂, *2H5*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.73 (*2C6*), 148.92 (*CI*), 129.04 (*2C2*), 127.75 (*C7*), 121.85 (*2C8*), 43.18 (*C9*), 35.29 (*2C3*), 31.45 (*2C4*), 25.39 (*C5*), 21.04 (*2CI0*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3283 (-OH, s), 3077, 3061 (=C-H, w), 2965, 2946 (-C-H, m), 2930 (-CH₂, s), 2916, 2889 (-C-H, s-m), 2854, 2847 (-CH₂, m), 1771, 1733 (-C=O, s), 1680 (-C=O, s), 1597 (ring vibration, w), 1572 (-C=C, m), 1487 (ring vibration, s), 1454, 1426, 1408 (CH₂-def., s-m), 1376, 1345, 1330, 1307, 1283, 1269, 1245, 1226, 1206, 1199, 1167, 1136, 1099, 1068, 1052 (-C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 1018, 986, 961, 942, 930, 903, 870, 858, 851, 837, 808 (=C-H-def., m-w), 770, 729, 720, 664, 650, 610, 575, 560, 542, 504, 476, 451, 439 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) m/z (%) 341.9533 (100) [MH^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$, 342.9407 (27.7) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$, 343.9489 (65.1) [MH^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$, 363.9266 (51.7) [MNa^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$, 364.9560 (17.3) [MNa^+-H^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$, 365.8882 (60.3) [MNa^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$, 379.8846 (71.0) [MK^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$, 380.8774 (22.7) [MK^+-H^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$, 381.8715 (65.9) [MK^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ (calcd. for $C_{15}H_{15}Cl_2NO_3$: m/z 342.2171 [M^+], 343.2250 [MH^+], 365.2063 [MNa^+], 364.1984 [MNa^+-H^+], 381.3148 [MK^+], 380.3069 [MK^+-H^+]); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 341.2 (100) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{14}N , 342.3 (9.4) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{15}N , 343.2 (24.3) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and ^{14}N , 344.2 (5.7) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and ^{15}N , 345.3 (12.3) [M^+] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and ^{14}N , 682.3 (33.9) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{14}N , 686.5 (14.1) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and ^{14}N , 690.4 (3.9) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and ^{14}N (calcd. for $C_{16}H_{17}Cl_2NO_3$: m/z 342.2 [M^+]).

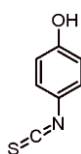
4-Methoxyphenylisothiocyanat (engl. 4-Methoxyphenyl isothiocyanate)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.80; Clear slightly yellowish liquid; Bp. 94.6°C/1 mbar; EA

calcd. (%) for C₈H₇NOS: C 58.16, H 4.27, N 8.48, S 19.41; found: C 58.18, H 4.24, N 8.49, S 19.40; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, ³J_{HH2} = 9.0 Hz, 2H, 2ArH, 2HI), 6.84 (d, ³J_{H2HI} = 9.0 Hz, 2H, 2ArH, 2H2), 3.80 (s, 3H, CH₃, 3H3); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.68 (C6), 134.09 (C5), 127.03 (2CI), 123.70 (C4), 114.91 (2C2), 55.65 (C3); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3100, 3072, 3053, 3004 (=C-H, m-w), 2958 (-CH₃, m), 2932, 2907, 2835, 2801 (-C-H, m-w), 2550, 2493, 2294, 2174, 2117 (-N=C=S, s), 1873, 1800, 1747, 1632 (-C=C, w), 1603, 1582, 1503 (ring vibrations, s-m), 1462, 1440, 1419, 1383 (CH₃-def., m), 1297, 1251 (-C-O-C, s), 1181, 1166, 1120, 1105, 1033 (-C-O-C, s), 928, 884, 828, 803 (=C-H-def., s-m), 705, 615, 514, 482; MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 165.3 (100) [M⁺] with ³²S/¹⁴N, 167.2 (9.1) [M⁺] with ³⁴S/¹⁴N, 330.4 (47.4) [2M⁺] with ³²S/¹⁴N, 334.5 (5.5) [2M⁺] with ³⁴S/¹⁴N (calcd. for C₈H₇NOS: *m/z* 165.2 [M⁺]).

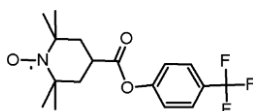
4-Hydroxyphenylisothiocyanat (**PD-62**, engl. *4-Hydroxyphenyl isothiocyanate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.56; Clear colorless liquid; Bp. 113.1°C/1 mbar; EA calcd. (%) for C₇H₅NOS: C 55.61, H 3.33, N 9.26, S 21.21; found: C 55.60, H 3.35, N 9.28, S 21.22; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, ³J_{HH2} = 8.9 Hz, 2H, 2ArH, 2HI), 6.78 (d, ³J_{H2HI} = 8.9 Hz, 2H, 2ArH, 2H2), 6.03 (s, 1H, OH, H3); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.07 (C3), 134.01 (C5), 127.27 (2CI), 123.71 (C4), 116.46 (2C2); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3421 (-OH, s), 3100, 3062, 3027 (=C-H, w), 2175, 2127 (-N=C=S, s), 1631 (-C=C, w), 1604, 1591, 1504 (ring vibrations, s-m), 1441, 1356, 1340, 1268, 1240, 1195 (OH-def., m-w), 1163, 1100, 1034 (-C-O, m-w), 1012, 919, 831 (=C-H-def., s-m), 704, 615, 512, 464, 432; MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 151.2 (100) [M⁺] with ³²S/¹⁴N, 153.1 (8.7) [M⁺] with ³⁴S/¹⁴N, 302.5 (48.9) [2M⁺] with ³²S/¹⁴N, 306.3 (4.3) [2M⁺] with ³⁴S/¹⁴N (calcd. for C₇H₅NOS: *m/z* 151.2 [M⁺]).

H3. Charakterisierungsportfolio synthetisierter SS und SLs

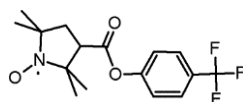
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(trifluormethyl)phenyl]ester (**SS-1**, engl. *4-(Trifluoromethyl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.37, R_f (Dichloromethane) = 0.42; Recryst.: n-Hexane; Light orange crystalline solid; Mp. 98.5°C; EA calcd. (%) for C₁₇H₂₁F₃NO₃: C 59.30, H 6.15, N 4.07; found: C 59.29, H 6.14, N 4.08; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3055 (=C-H, m), 2995, 2981 (-C-H, m), 2954 (-CH₃, m), 2933 (-CH₂, m), 2868 (-CH₃, w), 2075, 1919, 1907, 1752 (-C=O, s), 1712, 1614 (ring vibration, s), 1575, 1523, 1513 (-N-O, m-w), 1469, 1456, 1441, 1417 (CH₃- and CH₂-def., m-w), 1393, 1382, 1369 (CH₃-def., m), 1328, 1311 (-N-O and -C-F, s), 1293, 1242, 1209, 1163, 1140, 1127, 1117, 1104, 1064 (-C-O-C and -C-F, s-m), 1015, 999, 975, 959, 947, 933, 922, 895, 868, 841, 819 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 776, 748, 729, 719, 697, 658, 641, 633, 619, 593, 564, 508, 484, 464, 446, 414 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z*

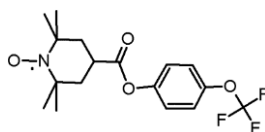
(%) 171.6 (2.3) $[M^{2+}-H^+]$ with ^{14}N , 172.2 (2.1) $[M^{2+}]$ with ^{14}N , 172.6 (0.6) $[M^{2+}]$ with ^{15}N , 343.3 (100) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 344.4 (22.6) $[M^+]$ with ^{14}N , 345.2 (3.2) $[M^+]$ with ^{15}N , 686.8 (24.8) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 688.3 (16.7) $[2M^+-H^+]$ with ^{14}N , 689.0 (4.5) $[2M^+]$ with ^{14}N , 690.1 (0.7) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{17}H_{21}F_3NO_3$: m/z 344.4 $[M^+]$).

2,2,5,5-Tetramethylpyrrolidin-1-oxyl-3-carbonsäure[4-(trifluormethyl)phenyl]ester (**SS-1***, engl. *4-(Trifluoromethyl)phenyl 2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine-1-oxyl-3-carboxylate*)



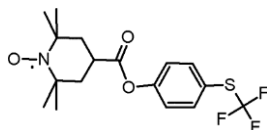
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (5:1)) = 0.26, R_f (Dichloromethane) = 0.54; Recryst.: n-Hexane; Intense yellowish crystalline solid; Mp. 70.3°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{19}F_3NO_3$: C 58.18, H 5.80, N 4.24; found: C 58.17, H 5.81, N 4.23; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3122, 3079 (=C-H, m-w), 2986, 2979, 2936, 2889 (-C-H, s-w), 2869 (-CH₃, w), 1916, 1764 (-C=O, s), 1721, 1683, 1642 (-C=C, w), 1610, 1599 (ring vibration, s-m), 1574, 1537, 1510 (-N-O, m-w), 1462, 1437, 1414 (CH₃- and CH₂-def., m-w), 1376 (CH₃-def., m), 1364, 1323, 1301 (-N-O and -C-F, s-m), 1246, 1210, 1178, 1166, 1129, 1105, 1064, 1047 (-C-O-C and -C-F, s-m), 1013, 980, 965, 951, 930, 905, 858, 825, 800 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 776, 752, 731, 706, 644, 628, 596, 574, 554, 537, 507, 433, 414 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 164.6 (2.5) $[M^{2+}-H^+]$ with ^{14}N , 165.2 (1.5) $[M^{2+}]$ with ^{14}N , 165.6 (1.7) $[M^{2+}]$ with ^{15}N , 329.4 (100) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 330.3 (13.5) $[M^+]$ with ^{14}N , 331.3 (2.7) $[M^+]$ with ^{15}N , 658.3 (26.0) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 659.3 (11.2) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 660.6 (2.3) $[2M^+]$ with ^{14}N , 662.3 (0.5) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{19}F_3NO_3$: m/z 330.3 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(trifluoromethoxy)phenyl]ester (**SS-2**, engl. *4-(Trifluoromethoxy)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



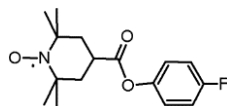
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.32, R_f (Dichloromethane) = 0.48; Recryst.: n-Hexane; Light red crystalline solid; Mp. 60.0°C; EA calcd. (%) for $C_{17}H_{21}F_3NO_4$: C 56.66, H 5.87, N 3.89; found: C 56.68, H 5.86, N 3.91; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3120, 3094, 3069, 3048 (=C-H, m-w), 2995, 2982 (-C-H, s), 2958 (-CH₃, m), 2932 (-CH₂, s), 2895 (-C-H, m), 2867 (-CH₃, m), 2084, 2004, 1911, 1763 (-C=O, s), 1723, 1680, 1629 (-C=C, m-w), 1608, 1588 (ring vibrations, w), 1567 (-N-O, w), 1504 (-N-O and ring vibration, s), 1468, 1456, 1416 (CH₃- and CH₂-def., m-w), 1392, 1383 (CH₃-def., m), 1367, 1312 (-N-O, s-m), 1297, 1251, 1220, 1173, 1131, 1098 (-C-O-C and -C-F, s-m), 1015, 1001, 981, 955, 934, 919, 894, 862, 842, 812 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 779, 733, 711, 666, 652, 609, 593, 563, 546, 530, 510, 464, 421, 404 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 359.3 (100) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 360.4 (20.9) $[M^+]$ with ^{14}N , 361.4 (2.8) $[M^+]$ with ^{15}N , 718.7 (25.6) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 720.6 (13.3) $[2M^+]$ with ^{14}N , 723.1 (13.3) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{17}H_{21}F_3NO_4$: m/z 360.4 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-[(trifluormethyl)sulfanyl]phenyl]ester (**SS-3**, engl. 4-[(Trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



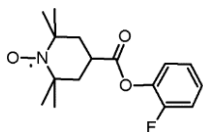
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.30, R_f (Dichloromethane) = 0.38; Recryst.: n-Hexane; Intense orange crystalline solid; Mp. 79.0°C; EA calcd. (%) for $C_{17}H_{21}F_3NO_3S$: C 54.24, H 5.62, N 3.72, S 8.52; found: C 54.24, H 5.61, N 3.73, S 8.49; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3096, 3061, 3034 (=C-H, m-w), 2983 (-C-H, s), 2957 (-CH₃, m), 2931 (-CH₂, s), 2894 (-C-H, w), 2866 (-CH₃, m), 1761 (-C=O, s), 1720, 1691, 1628 (-C=C, m), 1602, 1588 (ring vibrations, m-w), 1537 (-N-O, w), 1492 (ring vibration, m), 1465, 1455, 1439, 1404 (CH₃- and CH₂-def., m), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1347, 1312 (-N-O and -C-F, s-w), 1298, 1282, 1243, 1197, 1181, 1167, 1147, 1126, 1116, 1079 (-C-O-C and -C-F, s-m), 1012, 972, 960, 949, 933, 893, 860, 837, 824, 815 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 766, 755, 732, 706, 674, 653, 637, 628, 560, 522, 492, 470, 431, 404 (=C-H-def., -C-S and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 375.3 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 376.4 (30.7) [M^+] with $^{32}S/^{14}N$, 377.3 (7.9) [M^+] with $^{32}S/^{15}N$, 378.4 (1.2) [M^+] with $^{34}S/^{14}N$, 750.6 (25.6) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 753.0 (13.3) [$2M^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1125.8 (5.2) [$3M^+ - 3H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1126.9 (7.2) [$3M^+ - 2H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1128.4 (6.1) [$3M^+ - H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1129.2 (4.9) [$3M^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1130.2 (3.6) [$3M^+$] with $^{32}S/^{15}N$, 1131.3 (0.6) [$3M^+$] with $^{34}S/^{14}N$ (calcd. for $C_{17}H_{21}F_3NO_3S$: m/z 376.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-fluorphenyl]ester (**SS-4**, engl. 4-Fluorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



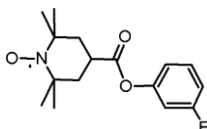
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.51, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.21; Recryst.: n-Hexane; Orange to red shiny crystalline solid; Mp. 78.3°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}FNO_3$: C 65.29, H 7.19, N 4.76; found: C 65.30, H 7.19, N 4.75; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3118, 3080, 3035 (=C-H, m), 2999, 2979 (-C-H, s-m), 2933 (-CH₂, s), 2898, 2862 (-C-H, m), 1892, 1839, 1749 (-C=O, s), 1712, 1631 (-C=C, m), 1597 (ring vibration, w), 1574, 1556 (-N-O, w), 1506 (-N-O and ring vibration, s), 1456 (CH₃- and CH₂-def., s), 1393, 1377 (CH₃-def., m), 1365, 1347 (-N-O, m), 1299, 1287, 1229, 1189, 1161, 1148, 1106, 1092, 1038 (-C-O-C, s-w), 1013, 999, 978, 947, 919, 900, 866, 841, 827, 811 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 789, 744, 700, 688, 669, 649, 591, 572, 562, 546, 518, 458, 439, 425 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 146.6 (3.7) [$M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 147.1 (2.5) [M^{2+}] with ^{14}N , 293.5 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 294.3 (26.4) [M^+] with ^{14}N , 295.4 (4.8) [M^+] with ^{15}N , 586.4 (10.3) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 587.2 (21.4) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 588.4 (9.2) [$2M^+$] with ^{14}N , 589.8 (0.9) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{21}FNO_3$: m/z 294.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2-fluorphenyl]ester (**SS-5**, engl. *2-Fluorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



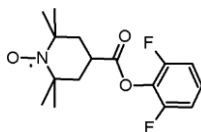
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.78, R_f (Dichloromethane) = 0.52; Recryst.: n-Hexane; Light orange crystalline solid; Mp. 82.7°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}FNO_3$: C 65.29, H 7.19, N 4.76; found: C 65.29, H 7.18, N 4.77; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3092, 3067, 3049, 3029 (=C-H, m-w), 2976 (-C-H, s), 2934 (-CH₂, m), 2869 (-CH₃, m), 2055, 1965, 1922, 1756 (-C=O, s), 1716, 1628 (-C=C, w), 1599 (ring vibration, m), 1530 (-N-O, w), 1499 (ring vibration, s), 1463, 1447 (CH₃- and CH₂-def., m), 1393, 1377 (CH₃-def., m), 1366, 1350, 1303 (-N-O, m), 1290, 1257, 1245, 1218, 1177, 1157, 1099, 1041, 1026 (-C-O-C, s-m), 999, 979, 942, 913, 872, 844, 800, 760, 751 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-m), 709, 685, 677, 652, 590, 568, 556, 544, 533, 502, 469, 436, 421 (=C-H-def., -C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 293.5 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 294.3 (21.9) [M^+] with ^{14}N , 295.6 (5.3) [M^+] with ^{15}N , 586.3 (15.7) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 587.5 (8.9) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 588.5 (21.3) [$2M^+$] with ^{14}N , 589.7 (0.8) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{21}FNO_3$: m/z 294.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3-fluorphenyl]ester (**SS-6**, engl. *3-Fluorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



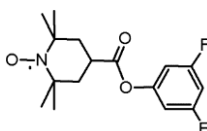
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.85, R_f (Dichloromethane) = 0.33; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 116.1°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}FNO_3$: C 65.29, H 7.19, N 4.76; found: C 65.29, H 7.19, N 4.78; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3085, 3062, 3027 (=C-H, m-w), 2993, 2946 (-C-H, s-m), 2932 (-CH₂, m), 2867 (-CH₃, m), 1945, 1748 (-C=O, s), 1705, 1626 (-C=C, m), 1607 (ring vibration, s), 1560, 1537, 1521 (-N-O, w), 1485 (ring vibration, s), 1460, 1433 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1390, 1378 (CH₃-def., m), 1363, 1305 (-N-O, s-m), 1289, 1265, 1248, 1223, 1187, 1156, 1147, 1117, 1087, 1076, 1049, 1038 (-C-O-C, s-w), 1001, 984, 975, 951, 932, 893, 876, 847, 801, 772, 740, 694 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w), 678, 653, 588, 561, 542, 517, 496, 483, 459, 446, 419 (=C-H-def., -C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 146.5 (1.8) [$M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 147.2 (0.9) [M^{2+}] with ^{14}N , 293.4 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 294.3 (12.5) [M^+] with ^{14}N , 295.3 (2.2) [M^+] with ^{15}N , 587.0 (23.9) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 588.2 (9.3) [$2M^+$] with ^{14}N , 589.7 (0.6) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{21}FNO_3$: m/z 294.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,6-difluorphenyl]ester (**SS-7**, engl. *2,6-Difluorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



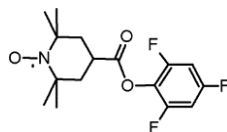
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.87, R_f (Dichloromethane) = 0.37; Recryst.: n-Hexane; Light orange shiny crystalline solid; Mp. 128.8°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{20}F_2NO_3$: C 61.53, H 6.45, N 4.48; found: C 61.51, H 6.48, N 4.47; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3101, 3065, 3047 (=C-H, m-w), 2998, 2976 (-C-H, s), 2931 (-CH₂, m), 2869 (-CH₃, m), 2851 (-CH₂, w), 2300, 2048, 1940, 1930, 1853, 1763 (-C=O, s), 1723, 1618, 1600 (ring vibrations, s-m), 1516 (-N-O, m), 1497 (ring vibration, s), 1478, 1443 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1394, 1378 (CH₃-def., m), 1366, 1351 (-N-O, m), 1293, 1245, 1221, 1193, 1176, 1154, 1145, 1114, 1091, 1054, 1041 (-C-O-C, s-w), 1013, 978, 947, 910, 868, 854, 839, 785, 774 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w), 713, 700, 668, 645, 571, 557, 544, 530, 515, 503, 472, 456, 424 (=C-H-def., -C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 155.6 (2.9) [$M^{2+}-H^+$] with ^{14}N , 156.1 (1.5) [M^{2+}] with ^{14}N , 311.3 (100) [M^+-H^+] with ^{14}N , 312.3 (20.8) [M^+] with ^{14}N , 313.3 (4.3) [M^+] with ^{15}N , 622.9 (24.3) [$2M^+-2H^+$] with ^{14}N , 623.6 (11.5) [$2M^+-H^+$] with ^{14}N , 624.6 (8.7) [$2M^+$] with ^{14}N , 625.9 (2.1) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{20}F_2NO_3$: m/z 312.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3,5-difluorphenyl]ester (**SS-8**, engl. *3,5-Difluorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



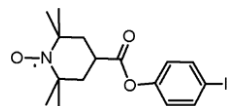
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.86, R_f (Dichloromethane) = 0.36; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 123.6°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{20}F_2NO_3$: C 61.53, H 6.45, N 4.48; found: C 61.54, H 6.46, N 4.49; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3088, 3068, 3054, 3009 (=C-H, m), 2991, 2978, 2952, 2939 (-C-H, m), 2926 (-CH₂, m), 2866 (-CH₃, m), 2819 (-C-H, w), 1747 (-C=O, s), 1705, 1608 (ring vibration, s), 1557, 1537, 1515 (-N-O, w), 1504 (-N-O and ring vibration, w), 1471, 1452 (CH₃- and CH₂-def., s), 1392, 1380 (CH₃-def., m), 1362, 1350, 1327, 1305 (-N-O, s-w), 1290, 1246, 1221, 1208, 1186, 1149, 1117, 1086, 1038 (-C-O-C, s-w), 992, 975, 948, 934, 898, 873, 863 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 840, 810, 780, 706, 671, 661, 642, 612, 587, 557, 544, 525, 507, 494, 448, 421 (=C-H-def., -C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 155.7 (2.1) [$M^{2+}-H^+$] with ^{14}N , 156.2 (1.7) [M^{2+}] with ^{14}N , 156.6 (2.4) [M^{2+}] with ^{15}N , 311.3 (100) [M^+-H^+] with ^{14}N , 312.3 (23.7) [M^+] with ^{14}N , 313.2 (5.4) [M^+] with ^{15}N , 623.0 (23.6) [$2M^+-2H^+$] with ^{14}N , 623.8 (7.3) [$2M^+-H^+$] with ^{14}N , 624.7 (14.5) [$2M^+$] with ^{14}N , 626.2 (2.3) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{20}F_2NO_3$: m/z 312.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,4,6-trifluorphenyl]ester (**SS-9**, engl. *2,4,6-Trifluorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



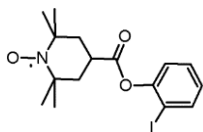
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.90, R_f (Dichloromethane) = 0.45; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 151.7°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{19}F_3NO_3$: C 58.18, H 5.80, N 4.24; found: C 58.19, H 5.78, N 4.24; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3107, 3051, 3000 (=C-H, m-w), 2978, 2950 (-C-H, m), 2933 (-CH₂, m), 2870 (-CH₃, w), 1764 (-C=O, s), 1725, 1703, 1637, 1628 (-C=C, s), 1618 (ring vibration, s), 1556, 1510 (-N-O, s-w), 1456, 1416 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1394, 1380 (CH₃-def., m), 1368, 1353, 1303 (-N-O, m), 1290, 1243, 1194, 1177, 1149, 1124, 1091, 1046 (-C-O-C, vs-m), 1001, 977, 946, 898, 868, 861, 845, 828, 807 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 754, 705, 680, 647, 634, 613, 568, 554, 511, 467, 449, 421 (=C-H-def., -C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 164.8 (1.6) [$M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 165.1 (3.5) [M^{2+}] with ^{14}N , 165.8 (1.4) [M^{2+}] with ^{15}N , 329.4 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 330.3 (37.1) [M^+] with ^{14}N , 331.4 (7.9) [M^+] with ^{15}N , 658.6 (25.2) [$2M^{2+} - 2H^+$] with ^{14}N , 659.6 (9.8) [$2M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 660.4 (8.9) [$2M^+$] with ^{14}N , 662.9 (1.7) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{19}F_3NO_3$: m/z 330.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-iodphenyl]ester (**SS-10**, engl. *4-Iodophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



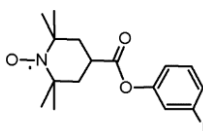
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.37, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (9:1)) = 0.19; Recryst.: n-Hexane; Red to orange shiny crystalline solid; Mp. 122.2°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}INO_3$: C 47.77, H 5.26, N 3.48; found: C 47.76, H 5.25, N 3.48; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3087, 3061 (=C-H, w), 2992, 2970 (-C-H, m), 2956 (-CH₃, m), 2931 (-CH₂, m), 2851 (-CH₂, m), 2765, 1900, 1887, 1757 (-C=O, s), 1681, 1627 (-C=C, m-w), 1578, 1539 (-N-O and -C=C, m-w), 1480 (ring vibration, s), 1454, 1392 (CH₃- and CH₂-def., m), 1381 (CH₃-def., m), 1368, 1350, 1307 (-N-O, m), 1291, 1270, 1243, 1218, 1199, 1180, 1166, 1135, 1105, 1090, 1053 (-C-O-C, s-m), 1007, 982, 946, 927, 894, 862, 839, 824, 809, 799, 761 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 708, 683, 655, 610, 584, 562, 503, 459, 435 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 200.6 (3.3) [$M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 201.1 (1.3) [M^{2+}] with ^{14}N , 201.7 (1.4) [M^{2+}] with ^{15}N , 401.4 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 402.3 (57.3) [M^+] with ^{14}N , 403.4 (10.7) [M^+] with ^{15}N , 802.7 (7.7) [$2M^{2+} - 2H^+$] with ^{14}N , 803.6 (23.8) [$2M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 804.6 (8.2) [$2M^+$] with ^{14}N , 806.4 (1.1) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{21}INO_3$: m/z 402.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2-iodphenyl]ester (**SS-11**, engl. *2-Iodophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



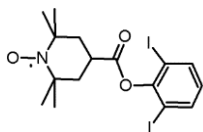
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.30, R_f (Dichloromethane) = 0.62, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.66, R_f (Dichloromethane/n-Hexane (2:1)) = 0.37; Recryst.: n-Hexane; Light red crystalline solid; Mp. 73.6°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}INO_3$: C 47.77, H 5.26, N 3.48; found: C 47.76, H 5.27, N 3.47; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3093, 3057, 3014 (=C-H, m-w), 2997, 2979 (-C-H, m), 2958 (-CH₃, m), 2948 (-C-H, m), 2932 (-CH₂, m), 2911, 2894 (-C-H, m-w), 1964, 1928, 1756 (-C=O, s), 1638 (-C=C, m), 1593 (ring vibration, w), 1575 (-N-O and -C=C, m), 1467, 1442, 1405, 1394 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1306 (-N-O, m), 1292, 1261, 1244, 1208, 1180, 1140, 1059, 1037 (-C-O-C, s-m), 1019, 996, 950, 930, 897, 866, 847, 829, 803, 779, 748 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 708, 680, 655, 645, 591, 567, 549, 518, 474, 454, 438, 417 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 200.7 (3.3) [M^{2+} -H⁺] with ¹⁴N, 201.2 (1.3) [M^{2+}] with ¹⁴N, 201.6 (1.4) [M^{2+}] with ¹⁵N, 401.4 (100) [M^+ -H⁺] with ¹⁴N, 402.3 (74.2) [M^+] with ¹⁴N, 403.3 (29.9) [M^+] with ¹⁵N, 803.0 (7.1) [$2M^+$ -2H⁺] with ¹⁴N, 803.5 (15.8) [$2M^+$ -H⁺] with ¹⁴N, 804.7 (24.2) [$2M^+$] with ¹⁴N, 806.4 (7.7) [$2M^+$] with ¹⁵N (calcd. for $C_{16}H_{21}INO_3$: m/z 402.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3-iodphenyl]ester (**SS-12**, engl. *3-Iodophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



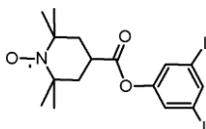
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.32, R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (50:1)) = 0.79, R_f (Dichloromethane) = 0.69; Recryst.: n-Hexane; Orange to red shiny crystalline solid; Mp. 82.7°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}INO_3$: C 47.77, H 5.26, N 3.48; found: C 47.77, H 5.25, N 3.49; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3085, 3060, 3038, 3021 (=C-H, m-w), 2984, 2970, 2949 (-C-H, s-m), 2930 (-CH₂, m), 2866 (-CH₃, m), 1938, 1753 (-C=O, s), 1715, 1643, 1634 (-C=C, m), 1596 (ring vibration, w), 1577, 1520 (-C=C and -N-O, s-w), 1505 (-N-O and ring vibration, w), 1468, 1417, 1410, 1395 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1379 (CH₃-def., m), 1365, 1354, 1309 (-N-O, m), 1291, 1263, 1244, 1215, 1193, 1179, 1160, 1135, 1104, 1087, 1055, 1042 (-C-O-C, s-m), 997, 979, 949, 935, 925, 907, 892, 881, 850, 843, 808, 796, 785, 759 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 701, 678, 660, 648, 587, 563, 550, 533, 477, 460, 435 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 200.7 (3.6) [M^{2+} -H⁺] with ¹⁴N, 201.1 (1.2) [M^{2+}] with ¹⁴N, 201.7 (1.1) [M^{2+}] with ¹⁵N, 401.3 (100) [M^+ -H⁺] with ¹⁴N, 402.4 (38.7) [M^+] with ¹⁴N, 403.4 (11.0) [M^+] with ¹⁵N, 802.9 (4.2) [$2M^+$ -2H⁺] with ¹⁴N, 803.3 (25.8) [$2M^+$ -H⁺] with ¹⁴N, 804.6 (14.6) [$2M^+$] with ¹⁴N, 806.8 (6.6) [$2M^+$] with ¹⁵N (calcd. for $C_{16}H_{21}INO_3$: m/z 402.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,6-diiodphenyl]ester (**SS-13**, engl. *2,6-Diiodophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



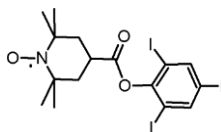
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.80, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.34; Recryst.: n-Hexane; Dark orange crystalline solid; Mp. 149.8°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{20}I_2NO_3$: C 36.39, H 3.82, N 2.65; found: C 36.40, H 3.80, N 2.65; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3058, 3039 (=C-H, w), 2989, 2972, 2966 (-C-H, m), 2927 (-CH₂, m), 2896, 2881, 2860 (-C-H, m-w), 1758 (-C=O, s), 1714, 1629 (-C=C, m), 1581, 1558, 1540 (-N-O and -C=C, m-w), 1504 (ring vibration, w), 1464, 1454, 1432, 1419 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1391, 1378 (CH₃-def., m), 1364, 1349 (-N-O, m-w), 1280, 1243, 1213, 1183, 1153, 1082, 1066, 1041, 1035 (-C-O-C, s-m), 996, 981, 944, 924, 899, 866, 851, 837, 801, 774 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 693, 655, 596, 565, 556, 538, 518, 484, 434 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 263.5 (3.0) [$M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 264.0 (1.7) [M^{2+}] with ^{14}N , 526.9 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 528.0 (66.5) [M^+] with ^{14}N , 528.9 (4.6) [M^+] with ^{15}N , 1054.0 (26.3) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 1055.2 (12.4) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 1056.2 (9.7) [$2M^+$] with ^{14}N , 1057.3 (3.8) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{20}I_2NO_3$: m/z 528.1 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3,5-diiodphenyl]ester (**SS-14**, engl. *3,5-Diiodophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



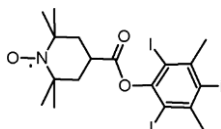
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.38, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.73; Recryst.: n-Hexane; Orange shiny crystalline solid; Mp. 96.6°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{20}I_2NO_3$: C 36.39, H 3.82, N 2.65; found: C 36.39, H 3.81, N 2.66; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3125, 3071, 3018 (=C-H, m-w), 2988, 2970 (-C-H, s-m), 2931 (-CH₂, m), 2900 (-C-H, m), 2865 (-CH₃, m), 2769, 1750 (-C=O, s), 1692, 1642, 1633 (-C=C, m), 1568, 1557 (-N-O and -C=C, s), 1505 (-N-O, w), 1467, 1455, 1419, 1407 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1391, 1379 (CH₃-def., m), 1363, 1349, 1304 (-N-O, s-m), 1289, 1246, 1201, 1184, 1149, 1104, 1084, 1056, 1036 (-C-O-C, s-m), 1001, 981, 949, 934, 906, 886, 857, 832, 806, 773, 712 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 662, 653, 591, 551, 543, 536, 466, 441, 417 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 527.0 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 527.9 (43.2) [M^+] with ^{14}N , 529.0 (7.1) [M^+] with ^{15}N , 1054.0 (15.2) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 1055.2 (23.4) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 1056.0 (6.4) [$2M^+$] with ^{14}N , 1057.7 (4.9) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{20}I_2NO_3$: m/z 528.1 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,4,6-triiodphenyl]ester (**SS-15**, engl. *2,4,6-Triiodo-phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



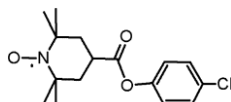
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.71, R_f (Dichloromethane) = 0.67, R_f (Dichloromethane/n-Hexane (2:1)) = 0.34; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 179.1°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{19}I_3NO_3$: C 29.38, H 2.93, N 2.14; found: C 29.39, H 2.92, N 2.14; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3101, 3084, 3048 (=C-H, w), 2991, 2984, 2970 (-C-H, m), 2932 (-CH₂, m), 2892 (-C-H, m), 2868 (-CH₃, m), 1806, 1754 (-C=O, s), 1717, 1643, 1633 (-C=C, m), 1539 (-N-O, s), 1466, 1456, 1420, 1396 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1360, 1346, 1302 (-N-O, m-w), 1289, 1242, 1205, 1175, 1154, 1105, 1043 (-C-O-C, s-m), 1002, 975, 947, 907, 877, 860, 851, 838, 809 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 769, 715, 703, 683, 657, 625, 571, 553, 531, 500, 467, 403 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 326.4 (1.9) [$M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 653.0 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 654.1 (52.9) [M^+] with ^{14}N , 654.9 (6.8) [M^+] with ^{15}N , 1306.2 (24.7) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 1306.9 (7.5) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 1307.8 (9.6) [$2M^+$] with ^{14}N , 1310.3 (2.9) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{19}I_3NO_3$: m/z 654.0 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,4,6-triiod-3,5-dimethylphenyl]ester (**SS-16**, engl. *2,4,6-Triiodo-3,5-dimethylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



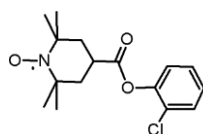
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.35, R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.96; Recryst.: n-Hexane; Light orange crystalline solid; Mp. 184.0°C; EA calcd. (%) for $C_{18}H_{23}I_3NO_3$: C 31.70, H 3.40, N 2.05; found: C 31.70, H 3.41, N 2.04; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 2987, 2973 (-C-H, m), 2957 (-CH₃, s), 2928 (-CH₂, s), 2866 (-CH₃, m), 2850 (-CH₂, s), 2794 (-C-H, m), 1759 (-C=O, s), 1716, 1626 (-C=C, s), 1575, 1536 (-N-O and -C-C, m), 1463, 1449, 1436 (CH₃- and CH₂-def., m), 1389, 1375 (CH₃-def., m), 1363, 1339, 1311 (-N-O, m), 1276, 1244, 1209, 1182, 1147, 1088, 1069, 1045, 1027 (-C-O-C, s-m), 997, 980, 965, 945, 917, 892, 796 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 702, 677, 659, 641, 592, 564, 538, 446, 417 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 681.0 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 682.0 (32.0) [M^+] with ^{14}N , 683.3 (8.8) [M^+] with ^{15}N , 1361.9 (22.9) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 1362.6 (9.2) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 1363.8 (10.7) [$2M^+$] with ^{14}N , 1366.3 (3.5) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{18}H_{23}I_3NO_3$: m/z 682.1 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-chlorphenyl]ester (**SS-17**, engl. *4-Chlorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



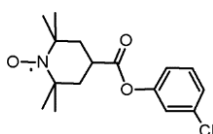
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.38, R_f (Dichloromethane) = 0.52; Recryst.: n-Hexane; Dark red shiny crystalline solid; Mp. 89.0°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}ClNO_3$: C 61.83, H 6.81, N 4.51; found: C 61.83, H 6.82, N 4.50; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3098, 3072, 3062, 3036 (=C-H, m-w), 2992, 2979, 2950, 2936, 2859 (-C-H, s-m), 1905, 1881, 1867, 1837, 1748 (-C=O, s), 1707, 1629 (-C=C, m), 1606, 1589 (ring vibrations, m-w), 1538 (-N-O, w), 1489 (ring vibrations, s), 1465, 1455, 1440, 1403 (CH_3 - and CH_2 -def., m-w), 1394, 1376 (CH_3 -def., m-w), 1365, 1350 (-N-O, m), 1299, 1288, 1265, 1244, 1216, 1196, 1178, 1163, 1111, 1088, 1039 (-C-O-C, s-m), 1013, 998, 978, 948, 917, 902, 866, 829, 811 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 801, 768, 734, 707, 688, 661, 643, 573, 557, 508, 466, 439, 416, 407 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 309.6 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 310.5 (21.9) [M^+] with $^{35}Cl/^{14}N$, 311.4 (29.3) [M^+] with $^{35}Cl/^{15}N$, 312.5 (6.9) [M^+] with $^{37}Cl/^{14}N$, 619.2 (26.3) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 620.1 (5.5) [$2M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 621.2 (4.2) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 624.5 (5.7) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{14}N$ (calcd. for $C_{16}H_{21}ClNO_3$: m/z 310.8 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2-chlorphenyl]ester (**SS-18**, engl. *2-Chlorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.35, R_f (Dichloromethane) = 0.48; Recryst.: n-Hexane; Orange to red shiny crystalline solid; Mp. 98.8°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}ClNO_3$: C 61.83, H 6.81, N 4.51; found: C 61.82, H 6.80, N 4.51; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3085, 3063, 3028 (=C-H, m-w), 2999, 2986 (-C-H, m), 2960 (- CH_3 , s), 2934 (- CH_2 , s), 2913, 2894, 2858 (-C-H, m-w), 2046, 1966, 1931, 1892, 1756 (-C=O, s), 1715, 1628 (-C=C, m), 1584 (ring vibration, m), 1536, 1512 (-N-O, w), 1478, 1451, 1396 (ring vibration and CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1383, 1369 (CH_3 -def., m), 1349, 1306 (-N-O, s-w), 1293, 1263, 1244, 1217, 1182, 1143, 1125, 1109, 1060, 1032 (-C-O-C, s-m), 1004, 981, 953, 933, 895, 864, 848, 831, 806, 782, 749 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 714, 685, 653, 593, 568, 558, 528, 488, 450, 416 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 154.6 (4.8) [$M^{2+} - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 155.4 (1.8) [M^{2+}] with $^{35}Cl/^{14}N$, 155.7 (2.7) [M^{2+}] with $^{35}Cl/^{15}N$, 309.6 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 310.6 (74.9) [M^+] with $^{35}Cl/^{14}N$, 311.6 (42.8) [M^+] with $^{35}Cl/^{15}N$, 312.5 (25.2) [M^+] with $^{37}Cl/^{14}N$, 619.5 (25.5) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 620.6 (13.2) [$2M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 621.5 (16.4) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 622.6 (3.1) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{15}N$, 623.8 (3.6) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{14}N$, 624.8 (1.9) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{15}N$ (calcd. for $C_{16}H_{21}ClNO_3$: m/z 310.8 [M^+]).

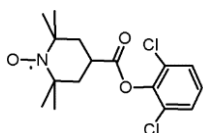
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3-chlorphenyl]ester (**SS-19**, engl. *3-Chlorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.34, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (12:1)) = 0.18; Recryst.: n-Hexane; Dark red shiny crystalline solid; Mp. 61.6°C; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{21}ClNO_3$: C 61.83, H 6.81, N

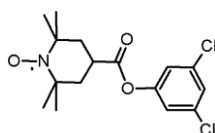
4.51; found: C 61.84, H 6.80, N 4.52; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3064, 3025 (=C-H, m-w), 2997, 2972, 2949 (-C-H, s-m), 2931 (-CH₂, m), 2907 (-C-H, w), 1924, 1748 (-C=O, s), 1706, 1631 (-C=C, w), 1590 (ring vibration, s), 1527, 1511 (-N-O, w), 1473, 1450, 1431, 1408 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1392, 1381 (CH₃-def., m), 1366, 1347, 1307 (-N-O, s-m), 1293, 1266, 1245, 1203, 1184, 1148, 1105, 1088, 1068, 1036 (-C-O-C, s-m), 999, 984, 951, 939, 892, 881, 868, 806, 790, 772, 756, 712 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 673, 650, 590, 557, 463, 445, 439, 412 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 309.7 (100) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 310.7 (22.9) [M⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 311.4 (40.6) [M⁺] with ³⁵Cl/¹⁵N, 312.4 (9.2) [M⁺] with ³⁷Cl/¹⁴N, 618.9 (25.7) [2M⁺-2H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 620.7 (12.7) [2M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 621.6 (15.9) [2M⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 623.1 (10.3) [2M⁺] with ³⁵Cl/¹⁵N, 623.9 (5.8) [2M⁺] with ³⁷Cl/¹⁴N (calcd. for C₁₆H₂₁ClNO₃: m/z 310.8 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,6-dichlorphenyl]ester (**SS-20**, engl. *2,6-Dichlorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.53; Recryst.: n-Hexane; Orange shiny crystalline solid; Mp. 129.4°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₂₀Cl₂NO₃: C 55.66, H 5.84, N 4.06; found: C 55.67, H 5.83, N 4.06; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3144, 3065 (=C-H, m-w), 2994, 2977, 2967 (-C-H, m), 2954 (-CH₃, m), 2938 (-C-H, m), 2866 (-CH₃, w), 2853 (-CH₂, w), 2062, 1972, 1932, 1877, 1767 (-C=O, s), 1728, 1628 (-C=C, m), 1575, 1537, 1502 (-N-O, m-w), 1469, 1446 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1394, 1384 (CH₃-def., m), 1364, 1312, 1300 (-N-O, s-m), 1270, 1243, 1230, 1197, 1182, 1157, 1123, 1095, 1083, 1035 (-C-O-C, s-w), 1001, 946, 934, 898, 893, 867, 850, 835, 798, 786, 727, 691 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 655, 615, 552, 535, 523, 482, 468, 418 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 171.7 (5.2) [M²⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 343.5 (100) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 344.3 (23.6) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 345.4 (89.9) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁵N, 346.5 (10.1) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 347.4 (7.7) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁵N, 688.8 (16.7) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 690.5 (26.5) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁵N, 692.6 (14.4) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 694.7 (15.3) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁵N (calcd. for C₁₆H₂₀Cl₂NO₃: m/z 345.2 [M⁺]).

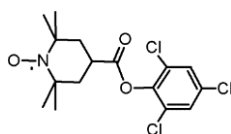
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3,5-dichlorphenyl]ester (**SS-21**, engl. *3,5-Dichlorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.66; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 102.1°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₂₀Cl₂NO₃: C 55.66, H 5.84, N 4.06; found: C 55.66, H 5.85, N 4.05; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3085, 3025, 3001 (=C-H, m-w), 2993, 2977 (-C-H, s-m), 2958 (-CH₃, m), 2935 (-CH₂, s), 2915, 2858, 2816 (-C-H, m-w), 1754 (-C=O, s), 1713, 1631 (-C=C, s), 1582 (-N-O and ring vibration, s), 1516, 1504 (-N-O and ring vibration, w), 1468, 1453, 1431 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1393, 1381 (CH₃-def., m), 1366, 1347, 1309 (-

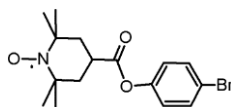
N-O, s-w), 1294, 1274, 1245, 1233, 1217, 1182, 1139, 1103, 1087, 1062, 1036 (-C-O-C, s-m), 1004, 999, 983, 952, 940, 914, 893, 876, 858 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 835, 803, 775, 708, 664, 655, 599, 559, 541, 490, 451, 428 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 171.6 (4.9) $[M^{2+}-H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{14}N , 343.4 (100) $[M^+-H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{14}N , 344.5 (26.2) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{14}N , 345.4 (59.2) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{15}N , 346.6 (10.8) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{14}N , 347.4 (15.3) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{15}N , 687.3 (22.8) $[2M^+-2H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{14}N , 688.2 (24.5) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{14}N , 690.6 (20.2) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{15}N , 692.1 (18.8) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{14}N , 694.0 (13.7) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_3$; m/z 345.2 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,4,6-trichlorphenyl]ester (**SS-22**, engl. *2,4,6-Trichlorophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.46, R_f (Dichloromethane) = 0.65; Recryst.: n-Hexane; Dark red crystalline solid; Mp. 102.4°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_3$: C 50.61, H 5.04, N 3.69; found: C 50.60, H 5.05, N 3.69; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3080 (=C-H, m), 2999, 2985, 2972 (-C-H, m-w), 2954 (-CH₃, w), 2929 (-CH₂, m), 2867 (-CH₃, w), 2819 (-C-H, w), 1763 (-C=O, s), 1722, 1627 (-C=C, m), 1579, 1565 (-N-O, s-m), 1456, 1446, 1416 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1384 (CH₃-def., s), 1367, 1305 (-N-O, m), 1290, 1243, 1207, 1177, 1155, 1133, 1124, 1109, 1074, 1041 (-C-O-C, s-w), 999, 976, 947, 897, 863, 854, 820, 802 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 733, 695, 677, 645, 563, 552, 506, 469, 422, 414 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 377.4 (100) $[M^+-H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{14}N , 378.4 (29.8) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{14}N , 379.5 (73.6) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{15}N , 380.4 (10.2) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{14}N , 381.3 (38.4) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{15}N , 382.5 (11.9) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{14}N , 383.4 (12.7) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{15}N , 755.2 (23.5) $[2M^+-2H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{14}N , 757.3 (25.2) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{14}N , 759.4 (17.3) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and ^{15}N , 761.2 (20.0) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{14}N , 763.6 (12.4) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_3$; m/z 379.7 $[M^+]$).

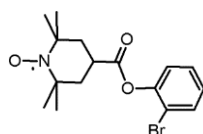
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-bromphenyl]ester (**SS-23**, engl. *4-Bromophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.34, R_f (Dichloromethane) = 0.43; Recryst.: n-Hexane; Red crystalline solid; Mp. 82.3°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3$: C 54.10, H 5.96, N 3.94; found: C 54.09, H 5.97, N 3.93; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3095, 3068, 3036 (=C-H, m), 2992, 2971, 2947 (-C-H, s-m), 2932 (-CH₂, m), 2894 (-C-H, m), 2854 (-CH₂, m), 1898, 1882, 1754 (-C=O, s), 1627 (-C=C, m), 1601, 1585 (ring vibrations, m-w), 1539 (-N-O, w), 1484 (ring vibration, s), 1454, 1436, 1396 (CH₃- and CH₂-def., m), 1381

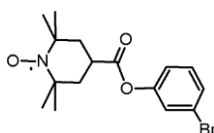
(CH₃-def., m), 1367, 1351, 1308 (-N-O, m), 1292, 1268, 1243, 1199, 1183, 1164, 1142, 1110, 1096, 1067, 1038 (-C-O-C, s-m), 1009, 983, 949, 928, 895, 862, 827, 811 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 766, 731, 700, 672, 658, 619, 605, 560, 504, 459, 436, 415 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 353.2 (100) [M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 354.3 (90.8) [M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 355.2 (21.0) [M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 356.1 (34.8) [M⁺] with ⁸¹Br/¹⁴N, 706.7 (16.2) [2M⁺-2H⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 708.5 (25.7) [2M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 710.6 (13.4) [2M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 713.2 (14.0) [2M⁺] with ⁸¹Br/¹⁴N (calcd. for C₁₆H₂₁BrNO₃: m/z 355.3 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2-bromphenyl]ester (**SS-24**, engl. *2-Bromophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.88, R_f (Dichloromethane) = 0.41; Recryst.: n-Hexane; Light red crystalline solid; Mp. 96.8°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₂₁BrNO₃: C 54.10, H 5.96, N 3.94; found: C 54.11, H 5.95, N 3.94; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3060, 3023 (=C-H, m-w), 2999, 2984, 2978 (-C-H, m), 2959 (-CH₃, s), 2949 (-C-H, s), 2934 (-CH₂, s), 2912, 2895, 2855 (-C-H, m-w), 2070, 2042, 1965, 1931, 1756 (-C=O, s), 1714, 1660, 1627 (-C=C, m-w), 1578, 1538 (-N-O, m-w), 1506 (-N-O and ring vibration, w), 1473, 1448, 1395 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1368, 1350, 1306 (-N-O, s-m), 1292, 1262, 1244, 1215, 1182, 1142, 1109, 1045, 1028 (-C-O-C, s-m), 1004, 981, 952, 932, 893, 865, 848, 829, 805, 780, 748 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w), 710, 681, 662, 592, 568, 555, 523, 463, 445, 417 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 177.6 (4.7) [M²⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 353.3 (100) [M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 354.4 (98.6) [M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 355.3 (17.8) [M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 356.4 (27.2) [M⁺] with ⁸¹Br/¹⁴N, 707.0 (25.5) [2M⁺-2H⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 709.0 (16.9) [2M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 710.5 (14.5) [2M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 712.5 (9.4) [2M⁺] with ⁸¹Br/¹⁴N (calcd. for C₁₆H₂₁BrNO₃: m/z 355.3 [M⁺]).

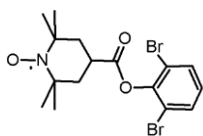
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3-bromphenyl]ester (**SS-25**, engl. *3-Bromophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.89, R_f (Dichloromethane) = 0.49; Recryst.: Acetonitrile; Dark orange crystalline solid; Mp. 81.4°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₂₁BrNO₃: C 54.10, H 5.96, N 3.94; found: C 54.10, H 5.96, N 3.95; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3066, 3023 (=C-H, m-w), 2990, 2981, 2948 (-C-H, s), 2928 (-CH₂, m), 2896, 2857 (-C-H, m-w), 2685, 1976, 1935, 1866, 1762 (-C=O, s), 1627 (-C=C, m), 1600 (ring vibration, s), 1583 (-N-O, w), 1508 (-N-O and ring vibration, w), 1470, 1425, 1408 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1392, 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1355, 1306 (-N-O, s-w), 1295, 1262, 1245, 1197, 1181, 1156, 1139, 1107, 1084, 1061, 1036 (-C-O-C, s-m), 998, 982, 948, 934, 897 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, m-w), 868, 854, 794, 760, 676, 670, 651, 590, 555, 544, 454, 441, 417 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, m-w); MS (FD, 8

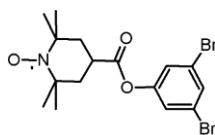
kV) m/z (%) 353.4 (100) $[M^+ - H^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{14}\text{N}$, 354.3 (81.4) $[M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{14}\text{N}$, 355.3 (21.2) $[M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{15}\text{N}$, 356.4 (52.3) $[M^+]$ with $^{81}\text{Br}/^{14}\text{N}$, 357.3 (12.5) $[M^+]$ with $^{81}\text{Br}/^{15}\text{N}$, 707.1 (14.7) $[2M^+ - 2H^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{14}\text{N}$, 708.8 (24.9) $[2M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{14}\text{N}$, 710.7 (16.6) $[2M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{15}\text{N}$, 712.6 (10.8) $[2M^+]$ with $^{81}\text{Br}/^{14}\text{N}$, 713.9 (8.9) $[2M^+]$ with $^{81}\text{Br}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3$: m/z 355.3 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,6-dibromphenyl]ester (**SS-26**, engl. *2,6-Dibromophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.89, R_f (Dichloromethane) = 0.56; Recryst.: n-Hexane; Light orange shiny crystalline solid; Mp. 122.9°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}_3$: C 44.26, H 4.64, N 3.23; found: C 44.27, H 4.63, N 3.23; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3128, 3059 (=C-H, m), 2995, 2987, 2972, 2950, 2936 (-C-H, s-m), 2867 (-CH₃, m), 2853 (-CH₂, w), 2054, 1978, 1952, 1879, 1822, 1763 (-C=O, s), 1715, 1673, 1627 (-C=C, m-w), 1566, 1537, 1503 (-N-O, m-w), 1468, 1456, 1437 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1394, 1381 (CH₃-def., m), 1364, 1346, 1311 (-N-O, s-w), 1298, 1243, 1223, 1205, 1179, 1153, 1120, 1099, 1082, 1067, 1051, 1038 (-C-O-C, s-w), 1001, 977, 945, 934, 912, 897, 868, 849, 834, 810, 784, 774, 731, 707, 685 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w), 653, 605, 572, 552, 522, 487, 465 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 216.5 (3.4) $[M^{2+}]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{15}N , 431.3 (70.7) $[M^+ - H^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{14}N , 432.2 (17.0) $[M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{14}N , 433.3 (31.5) $[M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{15}N , 434.3 (100) $[M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and ^{14}N , 435.2 (15.7) $[M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and ^{15}N , 436.1 (69.6) $[M^+]$ with $^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and ^{14}N , 862.3 (14.8) $[2M^+ - 2H^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{14}N , 864.7 (17.7) $[2M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{14}N , 866.1 (18.7) $[2M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{15}N , 867.9 (25.5) $[2M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and ^{14}N , 870.7 (19.6) $[2M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and ^{15}N , 872.6 (9.7) $[2M^+]$ with $^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and ^{14}N (calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}_3$: m/z 434.1 $[M^+]$).

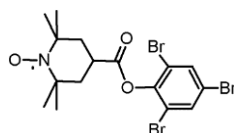
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3,5-dibromphenyl]ester (**SS-27**, engl. *3,5-Dibromophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.89, R_f (Dichloromethane) = 0.48; Recryst.: Acetonitrile; Intense orange crystalline solid; Mp. 103.3°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}_3$: C 44.26, H 4.64, N 3.23; found: C 44.25, H 4.64, N 3.24; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3080, 3073 (=C-H, m), 2993, 2972 (-C-H, s-m), 2954 (-CH₃, m), 2924 (-CH₂, s), 2890, 2855 (-C-H, m), 1762 (-C=O, s), 1628 (-C=C, m), 1579, 1569 (-N-O, s), 1466, 1454, 1421 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1393, 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1350 (-N-O, m-w), 1291, 1244, 1203, 1182, 1140, 1102, 1086, 1041 (-C-O-C, s-m), 1000, 983, 933, 903, 890, 857 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 835, 805, 778, 746, 688, 659, 592, 559, 537, 511, 465, 444 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 217.5 (3.1) $[M^{2+}]$ with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and ^{15}N , 431.2 (44.8) $[M^+ - H^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{14}N , 432.3 (18.4) $[M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{14}N , 433.2 (15.7) $[M^+]$ with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and ^{15}N , 434.1 (100)

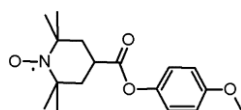
[M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 435.0 (11.5) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 436.3 (44.3) [M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 862.0 (12.6) [2M⁺-2H⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 864.4 (17.2) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 865.9 (19.5) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁵N, 868.1 (24.7) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 870.4 (18.9) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 873.0 (8.8) [2M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N (calcd. for C₁₆H₂₀Br₂NO₃: *m/z* 434.1 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,4,6-tribromphenyl]ester (**SS-28**, engl. *2,4,6-Tribromophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.39, R_f (Dichloromethane) = 0.44; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 120.4°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₁₉Br₃NO₃: C 37.46, H 3.73, N 2.73; found: C 37.46, H 3.72, N 2.74; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3114, 3068 (=C-H, w), 2996, 2984, 2969 (-C-H, m-w), 2954 (-CH₃, w), 2928 (-CH₂, m), 2865 (-CH₃, w), 2853 (-CH₂, m), 1759 (-C=O, s), 1720, 1626 (-C=C, m), 1577, 1560, 1550 (-N-O, m), 1459, 1438 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1393, 1371 (CH₃-def., s-m), 1348, 1308 (-N-O, m), 1290, 1244, 1228, 1204, 1178, 1149, 1113, 1091, 1061, 1041 (-C-O-C, s-m), 998, 976, 945, 931, 896, 859, 809 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 780, 744, 718, 685, 665, 639, 569, 548, 501, 468, 418 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 509.2 (95.9) [M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 510.1 (34.7) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 511.1 (3.8) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁵N, 512.3 (100) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 513.2 (15.0) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 514.1 (33.9) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 515.1 (13.7) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 516.2 (12.5) [M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 1018.3 (23.8) [2M⁺-2H⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 1020.2 (15.8) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 1024.6 (18.2) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 1025.8 (9.5) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 1027.9 (21.9) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N (calcd. for C₁₆H₁₉Br₃NO₃: *m/z* 513.0 [M⁺]).

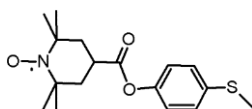
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-methoxyphenyl]ester (**SS-29**, engl. *4-Methoxyphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.19, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.56, R_f (Dichloromethane) = 0.36; Recryst.: n-Pentane, n-Hexane/Petroleum ether (2:1); Red crystalline solid; Mp. 102.6°C; EA calcd. (%) for C₁₇H₂₄NO₄: C 66.64, H 7.90, N 4.57; found: C 66.64, H 7.91, N 4.56; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3107, 3063, 3018, 3001 (=C-H, m-w), 2989, 2972 (-C-H, s), 2959 (-CH₃, s), 2935 (-CH₂, s), 2911 (-C-H, m), 2873 (-CH₃, m), 2839 (-O-CH₃, m), 1879, 1755 (-C=O, s), 1713, 1633 (-C=C, m), 1605, 1594 (ring vibrations, m), 1552 (-N-O, w), 1507 (-N-O and ring vibration, s), 1462, 1452, 1443 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1395, 1379 (CH₃-def., s-m), 1368, 1350, 1308 (-N-O, s-m), 1294, 1247, 1194, 1179, 1162, 1140, 1103, 1029 (-C-O-C, vs-s), 1003, 983, 952, 942, 927, 895, 859, 841, 822 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 777, 736,

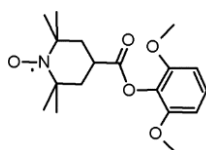
712, 695, 649, 567, 541, 520, 490, 471, 432 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 152.5 (3.1) $[M^{2+}-H^+]$ with ^{14}N , 153.2 (1.9) $[M^{2+}]$ with ^{14}N , 153.6 (0.9) $[M^{2+}]$ with ^{15}N , 305.3 (100) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 306.4 (23.9) $[M^+]$ with ^{14}N , 307.4 (4.4) $[M^+]$ with ^{15}N , 610.8 (24.8) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 611.9 (19.4) $[2M^+-H^+]$ with ^{14}N , 612.9 (12.2) $[2M^+]$ with ^{14}N , 613.9 (1.8) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{17}H_{24}NO_4$: m/z 306.4 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(methylsulfanyl)phenyl]ester (**SS-30**, engl. *4-(Methylsulfanyl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.52; Recryst.: Petroleum ether; Dark orange shiny crystalline solid; Mp. 115.3°C; EA calcd. (%) for $C_{17}H_{24}NO_3S$: C 63.32, H 7.50, N 4.34, S 9.94; found: C 63.32, H 7.49, N 4.35, S 9.93; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3095, 3057, 3023 (=C-H, w), 2994, 2973 (-C-H, s-m), 2956 (-CH₃, m), 2926 (-CH₂, m), 1755 (-C=O, s), 1627 (-C=C, m), 1601, 1586 (ring vibration, m-w), 1536 (-N-O, w), 1488 (ring vibration, s), 1471, 1457, 1434 (CH₃- and CH₂-def., m), 1395, 1380 (CH₃-def., m), 1368, 1353, 1308 (-N-O, s-m), 1292, 1246, 1222, 1201, 1180, 1168, 1141, 1107, 1089, 1057, 1036 (-C-O-C, s-m), 1008, 983, 972, 954, 944, 929, 896, 858, 841, 811 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 764, 715, 689, 665, 633, 593, 564, 525, 511, 469, 443 (=C-H-def., -C-S and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 160.6 (0.9) $[M^{2+}-H^+]$ with $^{32}S/^{14}N$, 321.4 (100) $[M^+-H^+]$ with $^{32}S/^{14}N$, 322.4 (17.9) $[M^+]$ with $^{32}S/^{14}N$, 323.3 (5.2) $[M^+]$ with $^{32}S/^{15}N$, 324.5 (3.3) $[M^+]$ with $^{34}S/^{14}N$, 642.9 (22.6) $[2M^+-2H^+]$ with $^{32}S/^{14}N$, 643.9 (15.6) $[2M^+-H^+]$ with $^{32}S/^{14}N$, 645.0 (10.3) $[2M^+]$ with $^{32}S/^{14}N$, 645.8 (2.2) $[2M^+]$ with $^{32}S/^{15}N$, 646.8 (1.1) $[2M^+]$ with $^{34}S/^{14}N$ (calcd. for $C_{17}H_{24}NO_3S$: m/z 322.4 $[M^+]$).

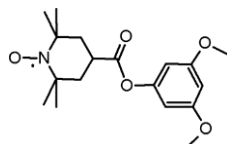
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,6-dimethoxyphenyl]ester (**SS-31**, engl. *2,6-Dimethoxyphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.46; Recryst.: n-Pentane, n-Hexane/Petroleum ether (2:1); Orange to red shiny crystalline solid; Mp. 91.6°C; EA calcd. (%) for $C_{18}H_{26}NO_5$: C 64.27, H 7.79, N 4.16; found: C 64.26, H 7.80, N 4.15; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3086, 3029 (=C-H, w), 2996, 2975, 2946, 2916 (-C-H, s-m), 2841 (-O-CH₃, m), 2202, 2148, 1932, 1752 (-C=O, s), 1613, 1600, 1586 (ring vibrations, s-m), 1560 (-N-O, w), 1496, 1482 (ring vibrations, s-m), 1464, 1443 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1393, 1378 (CH₃-def., m), 1365, 1311, 1300 (-N-O, s-m), 1261, 1246, 1214, 1178, 1166, 1116, 1035 (-C-O-C, vs-m), 1002, 992, 981, 950, 925, 899, 872, 840, 826, 776, 761, 717, 710 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 674, 652, 615, 577, 552, 522, 473, 452, 430 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 167.6 (2.7) $[M^{2+}-H^+]$ with ^{14}N , 168.2 (2.2) $[M^{2+}]$ with ^{14}N , 168.7 (1.8) $[M^{2+}]$ with ^{15}N , 335.4 (100) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 336.4 (27.9) $[M^+]$ with

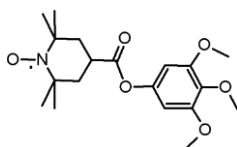
^{14}N , 337.5 (4.7) [M^+] with ^{15}N , 671.4 (20.8) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 672.4 (21.7) [2M^+] with ^{14}N , 673.9 (3.4) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: m/z 336.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3,5-dimethoxyphenyl]ester (**SS-32**, engl. *3,5-Dimethoxyphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



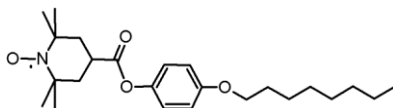
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.54; Recryst.: n-Pentane, n-Hexane/Petroleum ether (2:1); Light red crystalline solid; Mp. 77.0°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: C 64.27, H 7.79, N 4.16; found: C 64.27, H 7.78, N 4.17; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3095, 3071 (=C-H, w), 2973, 2944 (-C-H, s), 2873 (-CH₃, w), 2839 (-O-CH₃, m), 2772, 2714, 1745 (-C=O, s), 1704, 1616, 1595 (ring vibrations, s), 1557, 1504 (-N-O, w), 1479 (ring vibration, s), 1459, 1429 (CH₃- and CH₂-def., s), 1393, 1377 (CH₃-def., m), 1366, 1348 (-N-O, m), 1296, 1289, 1244, 1226, 1204, 1155, 1129, 1061, 1050 (-C-O-C, vs-s), 1003, 993, 982, 966, 926, 907, 860, 828, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 776, 710, 681, 662, 638, 616, 592, 567, 551, 539, 528, 505, 477, 465, 424 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 167.6 (2.6) [$\text{M}^{2+} - \text{H}^+$] with ^{14}N , 168.1 (2.1) [M^{2+}] with ^{14}N , 168.6 (1.9) [M^{2+}] with ^{15}N , 335.5 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 336.4 (23.2) [M^+] with ^{14}N , 337.4 (4.8) [M^+] with ^{15}N , 670.6 (12.4) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with ^{14}N , 671.5 (25.2) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 672.6 (20.6) [2M^+] with ^{14}N , 674.5 (3.6) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: m/z 336.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3,4,5-trimethoxyphenyl]ester (**SS-33**, engl. *3,4,5-Trimethoxyphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



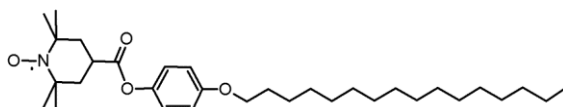
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (2:1)) = 0.39, R_f (Dichloromethane) = 0.24; Recryst.: n-Pentane, n-Hexane/Petroleum ether (2:1); Red to orange shiny crystalline solid; Mp. 114.3; EA calcd. (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_6$: C 62.28, H 7.70, N 3.82; found: C 62.28, H 7.71, N 3.81; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3091, 3060, 3020 (=C-H, m-w), 2999, 2975, 2941, 2856 (-C-H, s-m), 2838 (-O-CH₃, m), 2082, 2045, 1998, 1950, 1746 (-C=O, s), 1696, 1656, 1647 (-C=C, m), 1608, 1592 (ring vibrations, s-m), 1555 (-N-O, w), 1504 (-N-O and ring vibration, s), 1469, 1451, 1432, 1417 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1394, 1384 (CH₃-def., m), 1366, 1332, 1315 (-N-O, s-m), 1298, 1233, 1222, 1183, 1149, 1122, 1037 (-C-O-C, s-m), 1005, 987, 970, 949, 934, 921, 895, 877, 861, 830, 815 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 776, 748, 727, 668, 619, 610, 558, 546, 525, 476, 469, 453, 434 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 182.5 (2.4) [$\text{M}^{2+} - \text{H}^+$] with ^{14}N , 183.2 (2.3) [M^{2+}] with ^{14}N , 183.9 (1.9) [M^{2+}] with ^{15}N , 365.3 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 366.4 (27.7) [M^+] with ^{14}N , 367.3 (6.3) [M^+] with ^{15}N , 730.8 (23.3) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with ^{14}N , 731.6 (18.5) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 732.9 (11.6) [2M^+] with ^{14}N , 733.7 (1.6) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_6$: m/z 366.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(octyloxy)phenyl]ester (**SS-34**, engl. *4-(Octyloxy)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



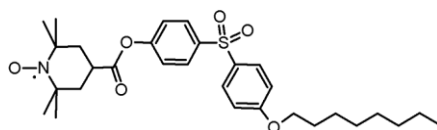
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.34, R_f (Dichloromethane) = 0.51; Recryst.: n-Hexane; Light red crystalline solid; Mp. 86.4°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{38}NO_4$: C 71.25, H 9.47, N 3.46; found: C 71.26, H 9.46, N 3.46; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3082, 3070, 3055 (=C-H, w), 2997, 2972 (-C-H, s-m), 2960 (-CH₃, m), 2916 (-C-H, s), 2866 (-CH₃, s), 2850 (-CH₂, s), 2748, 1869, 1747 (-C=O, s), 1704, 1627 (-C=C, m), 1611, 1593 (ring vibrations, m), 1506 (-N-O and ring vibration, s), 1467, 1452, 1435 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1389 (CH₃-def., m), 1365, 1352, 1303 (-N-O, s-m), 1292, 1254, 1185, 1166, 1146, 1115, 1103, 1091, 1067, 1035 (-C-O-C, s-m), 1019, 1009, 983, 963, 951, 935, 923, 898, 857, 834, 816, 805 (-C-C and =C-H-def., m-w), 784, 765, 744, 721 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, m-w), 679, 653, 634, 592, 559, 524, 501, 479, 454, 444, 417 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 201.6 (2.2) [$M^{2+}-H^+$] with ^{14}N , 202.3 (2.8) [M^{2+}] with ^{14}N , 403.4 (100) [M^+-H^+] with ^{14}N , 404.6 (34.6) [M^+] with ^{14}N , 405.5 (5.9) [M^+] with ^{15}N , 807.3 (22.7) [$2M^+-2H^+$] with ^{14}N , 808.4 (15.9) [$2M^+-H^+$] with ^{14}N , 809.4 (13.4) [$2M^+$] with ^{14}N , 810.7 (2.8) [$2M^+$] with ^{15}N , 1210.7 (8.6) [$3M^+-3H^+$] with ^{14}N , 1212.6 (4.2) [$3M^+-2H^+$] with ^{14}N , 1214.0 (3.7) [$3M^+$] with ^{14}N (calcd. for $C_{24}H_{38}NO_4$: m/z 404.6 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(hexadecyloxy)phenyl]ester (**SS-35**, engl. *4-(Hexadecyloxy)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



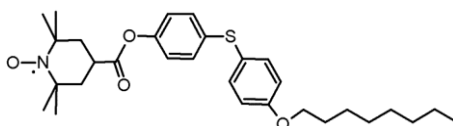
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.82, R_f (Dichloromethane) = 0.68; Recryst.: n-Hexane; Beige to orange shiny crystalline solid; Mp. 84.6°C; EA calcd. (%) for $C_{32}H_{54}NO_4$: C 74.37, H 10.53, N 2.71; found: C 74.37, H 10.54, N 2.70; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3070, 3049, 3030 (=C-H, w), 2994, 2971, 2955, 2917 (-C-H, s-m), 2871 (-CH₃, m), 2849 (-CH₂, s), 2745, 1935, 1894, 1876, 1861, 1747 (-C=O, s), 1656, 1627 (-C=C, m), 1596 (ring vibration, m), 1574, 1515 (-C=C and -N-O, s-m), 1506 (-N-O and ring vibration, s), 1466, 1452 (CH₃- and CH₂-def., s), 1394, 1381 (CH₃-def., m), 1366, 1343, 1309 (-N-O, s-m), 1294, 1250, 1233, 1207, 1183, 1165, 1147, 1101, 1068, 1048, 1037, 1027 (-C-O-C, s-m), 1009, 984, 953, 938, 924, 893, 858, 834, 813, 802 (-C-C and =C-H-def., s-m), 786, 769, 755, 740, 720 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, s-m), 694, 675, 650, 574, 555, 529, 458, 443, 418 (-C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 257.8 (2.7) [$M^{2+}-H^+$] with ^{14}N , 258.4 (2.1) [M^{2+}] with ^{14}N , 515.8 (100) [M^+-H^+] with ^{14}N , 516.7 (39.7) [M^+] with ^{14}N , 517.8 (8.5) [M^+] with ^{15}N , 1031.6 (24.9) [$2M^+-2H^+$] with ^{14}N , 1033.4 (16.3) [$2M^+$] with ^{14}N , 1035.3 (2.9) [$2M^+$] with ^{15}N , 1547.3 (7.7) [$3M^+-3H^+$] with ^{14}N , 1549.5 (4.2) [$3M^+$] with ^{14}N (calcd. for $C_{32}H_{54}NO_4$: m/z 516.8 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-{{4-(octyloxy)phenyl}sulfonyl}phenyl]ester (SS-36, engl. 4-{{4-(Octyloxy)phenyl}sulfonyl}phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.81, R_f (Dichloromethane) = 0.28; Recryst.: Acetonitrile; Dark orange crystalline solid; Mp. 94.9°C; EA calcd. (%) for $C_{30}H_{42}NO_6S$: C 66.15, H 7.77, N 2.57, S 5.89; found: C 66.15, H 7.78, N 2.56, S 5.90; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3104, 3076, 3062 (=C-H, w), 2998, 2966, 2952 (-C-H, m), 2931 (-CH₂, s), 2871 (-CH₃, m), 2854 (-CH₂, m), 2777, 1749 (-C=O, s), 1704, 1627 (-C=C, m), 1593 (ring vibration, s), 1577 (-N-O and -C=C, m), 1537 (-N-O, w), 1498, 1487 (ring vibrations, m), 1468, 1416, 1400 (CH₃- and CH₂-def., m), 1379 (CH₃-def., m), 1367, 1328, 1309 (-N-O and -SO₂, s-m), 1294, 1263, 1246, 1199, 1178 (-C-O-C, s-m), 1156 (-SO₂, s), 1137, 1109, 1073, 1039, 1028 (-C-O-C and -S=O, s-m), 1012, 999, 966, 948, 930, 897, 870, 835, 816 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 771, 759, 723 (CH₂-def., m), 702, 683, 667, 640, 587, 567, 512, 489, 478, 460, 438 (-C-S and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 271.6 (3.5) [$M^{2+}-H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 272.3 (1.6) [M^{2+}] with $^{32}S/^{14}N$, 272.8 (1.2) [M^{2+}] with $^{32}S/^{15}N$, 543.6 (100) [M^+-H^+] with $^{32}S/^{14}N$, 544.7 (81.8) [M^+] with $^{32}S/^{14}N$, 545.6 (26.3) [M^+] with $^{32}S/^{15}N$, 546.5 (5.9) [M^+] with $^{34}S/^{14}N$, 1087.2 (20.0) [$2M^+-2H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1089.3 (9.7) [$2M^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1090.8 (1.8) [$2M^+$] with $^{32}S/^{15}N$, 1631.1 (6.7) [$3M^+-3H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1633.3 (3.9) [$3M^+$] with $^{32}S/^{14}N$ (calcd. for $C_{30}H_{42}NO_6S$: m/z 544.7 [M^+]).

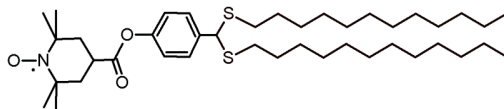
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-{{4-(octyloxy)phenyl}sulfanyl}phenyl]ester (SS-37, engl. 4-{{4-(Octyloxy)phenyl}sulfanyl}phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.33, R_f (Dichloromethane) = 0.48; Recryst.: Acetonitrile; Light red crystalline solid; Mp. 71.4°C; EA calcd. (%) for $C_{30}H_{42}NO_4S$: C 70.28, H 8.26, N 2.73, S 6.25; found: C 70.28, H 8.25, N 2.74, S 6.24; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3092, 3062, 3028 (=C-H, w), 2993, 2973, 2950 (-C-H, s-m), 2927 (-CH₂, s), 2867 (-CH₃, m), 2852 (-CH₂, m), 2784, 1749 (-C=O, s), 1704, 1626 (-C=C, m), 1595 (ring vibration, m), 1572 (-C=C and -N-O, m), 1537 (-N-O, w), 1496, 1481 (ring vibrations, s), 1469, 1456, 1403 (CH₃- and CH₂-def., m), 1395, 1378 (CH₃-def., m), 1365, 1347, 1306 (-N-O, m-w), 1289, 1268, 1249, 1193, 1179, 1161, 1144, 1109, 1085, 1040 (-C-O-C, s-m), 1011, 999, 950, 928, 896, 865, 825, 814 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 769, 759, 723 (CH₂-def., m), 684, 669, 636, 629, 563, 534, 510, 463, 450, 441, 418, 407 (-C-S and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 255.4 (3.3) [$M^{2+}-H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 256.3 (1.4) [M^{2+}] with $^{32}S/^{14}N$, 257.0 (0.9) [M^{2+}] with $^{34}S/^{14}N$, 511.6 (100) [M^+-H^+] with $^{32}S/^{14}N$, 512.7 (68.7) [M^+] with $^{32}S/^{14}N$, 513.6 (21.9) [M^+] with $^{32}S/^{15}N$, 514.5 (8.6) [M^+] with $^{34}S/^{14}N$, 1022.9 (19.7) [$2M^+-2H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1024.8 (21.9) [$2M^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1027.4 (9.8) [$2M^+$] with $^{32}S/^{15}N$, 1535.0 (6.6) [$3M^+-3H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1538.3 (3.1) [$3M^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 1539.8 (1.8) [$3M^+$] with $^{34}S/^{14}N$ (calcd. for $C_{30}H_{42}NO_4S$: m/z

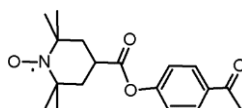
512.7 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-[bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenyl]ester (**SS-38**, engl. *4-[Bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



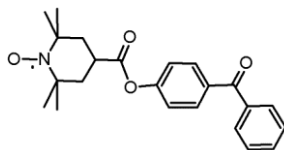
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.46, R_f (Dichloromethane) = 0.49; Recryst.: Acetonitrile; Transparent light red crystalline solid; Mp. 68.4°C, EA calcd. (%) for C₄₁H₇₂NO₃S₂: C 71.25, H 10.50, N 2.03, S 9.28; found: C 71.26, H 10.49, N 2.04, S 9.30; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3110, 3067, 3035 (=C-H, w), 2993, 2973, 2919 (-C-H, s-m), 2851 (-CH₂, s), 2730, 2066, 2023, 1923, 1906, 1896, 1758 (-C=O, s), 1716, 1649, 1633 (-C=C, w), 1601 (ring vibration, m), 1504 (-N-O and ring vibration, s), 1470, 1453, 1415, 1405 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1396, 1380, 1369 (CH₃-def., m-w), 1350, 1308 (-N-O, s-m), 1291, 1245, 1200, 1180, 1165, 1136, 1103, 1038 (-C-O-C, s-m), 1015, 1003, 981, 951, 932, 893, 867, 855, 838, 829, 809 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 795, 771, 744, 719 (-C-S and CH₂-def., m), 697, 653 (-C-S, m-w), 584, 567, 545, 526, 460, 437 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 344.7 (2.2) [M²⁺-H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 345.3 (2.8) [M²⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 688.8 (100) [M⁺-2H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 689.8 (92.6) [M⁺-H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 691.0 (84.5) [M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 691.7 (56.7) [M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁵N, 692.9 (14.8) [M⁺] with ³²S/³⁴S and ¹⁴N, 1378.1 (20.0) [2M⁺-4H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 1380.3 (10.5) [2M⁺-2H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 1382.2 (21.7) [2M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N (calcd. for C₄₁H₇₂NO₃S₂: *m/z* 691.1 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-acetylphenyl]ester (**SS-39**, engl. *4-Acetylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



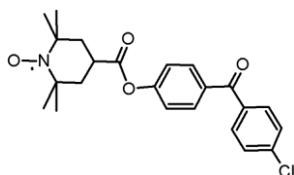
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.67; Recryst.: n-Hexane; Light orange crystalline solid; Mp. 78.6°C; EA calcd. (%) for C₁₈H₂₄NO₄: C 67.90, H 7.60, N 4.40; found: C 67.90, H 7.62, N 4.39; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3101, 3071 (=C-H, m-w), 2977, 2944, 2936, 2807 (-C-H, s-m), 2743, 1758 (-C=O, s), 1726, 1679 (-C=O(CH₃), s), 1627 (-C=C, w), 1602 (ring vibration, s), 1585, 1513 (-N-O, s-m), 1503 (ring vibration and -N-O, m), 1455, 1440, 1407 (CH₃- and CH₂-def., m), 1387, 1376 (CH₃-def., m), 1360, 1304 (-N-O, s-m), 1271, 1244, 1205, 1167, 1140, 1110, 1087, 1074, 1057, 1037 (-C-O-C, s-m), 1013, 994, 959, 927, 897, 863, 842 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 759, 752, 723, 665, 646, 592, 569, 503, 492, 428 (=C-H-def. and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 158.5 (3.5) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N, 317.3 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 318.4 (43.8) [M⁺] with ¹⁴N, 319.3 (14.2) [M⁺] with ¹⁵N, 734.7 (25.2) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 736.7 (15.7) [2M⁺] with ¹⁴N, 637.9 (4.4) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₈H₂₄NO₄: *m/z* 318.4 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-benzoylphenyl]ester (**SS-40**, engl. *4-Benzoylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.76, R_f (Dichloromethane) = 0.25; Recryst.: n-Hexane; Beige to pink crystalline solid; Mp. 126.7°C; EA calcd. (%) for $C_{23}H_{26}NO_4$: C 72.61, H 6.89, N 3.68; found: C 72.61, H 6.88, N 3.69; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3099, 3066, 3038 (=C-H, m-w), 2996, 2972 (-C-H, s-m), 2959 (-CH₃, m), 2931, 2853 (-CH₂, s-m), 2801 (-C-H, w), 1747 (-C=O, s), 1705, 1652 (-C=O(Ph), s), 1627 (-C=C, w), 1597 (ring vibration, s), 1578, 1537 (-N-O, m-w), 1499 (ring vibration, m), 1468, 1451, 1445, 1409 (CH₃- and CH₂-def., m), 1393, 1379 (CH₃-def., m), 1365, 1348, 1319, 1304 (-N-O, s-m), 1289, 1244, 1200, 1186, 1164, 1152, 1108, 1090, 1075 (-C-O-C, s-m), 1014, 1000, 981, 971, 960, 942, 925, 895, 870, 844, 829, 822, 804 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 788, 769, 735, 705 (=C-H-def., s), 676, 651, 635, 615, 560, 502, 463, 430 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 189.5 (2.9) [M^{2+} -H⁺] with ¹⁴N, 189.9 (3.8) [M^{2+}] with ¹⁴N, 379.4 (100) [M^+ -H⁺] with ¹⁴N, 380.5 (57.5) [M^+] with ¹⁴N, 381.4 (22.8) [M^+] with ¹⁵N, 758.9 (17.6) [$2M^+$ -2H⁺] with ¹⁴N, 760.0 (25.9) [$2M^+$ -H⁺] with ¹⁴N, 760.9 (15.5) [$2M^+$] with ¹⁴N, 762.9 (12.3) [$2M^+$] with ¹⁵N (calcd. for $C_{23}H_{26}NO_4$: m/z 380.5 [M^+]).

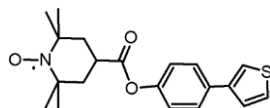
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-[4-chlorbenzoyl]phenyl]ester (**SS-41**, engl. *4-[4-Chlorbenzoyl]phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.77, R_f (Dichloromethane) = 0.35; Recryst.: n-Hexane; Beige to orange crystalline solid; Mp. 167.2°C, EA calcd. (%) for $C_{23}H_{25}ClNO_4$: C 66.58, H 6.07, N 3.38; found: C 66.58, H 6.08, N 3.37; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3069 (=C-H, w), 2990, 2972 (-C-H, s-m), 2926 (-CH₂, m), 2865 (-CH₃, w), 2851 (-CH₂, w), 2812 (-C-H, w), 1929, 1754 (-C=O, s), 1713, 1651 (-C=O(ClPh), s), 1627 (-C=C, w), 1598, 1586 (ring vibrations, s), 1537, 1501 (-N-O, m-w), 1485 (ring vibration, m), 1468, 1454, 1439, 1402 (CH₃- and CH₂-def., m), 1383 (CH₃-def., m), 1367, 1354, 1300 (-N-O, s-m), 1285, 1243, 1203, 1175, 1161, 1149, 1137, 1109, 1089, 1036 (-C-O-C, s-m), 1013, 1000, 982, 968, 957, 947, 929, 896, 872, 846, 813 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 781, 751, 741, 722, 691, 674, 655, 641, 627, 578, 562, 555, 520, 486, 474, 454, 433 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 206.7 (4.6) [M^{2+} -H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 207.2 (4.1) [M^{2+}] with ³⁵Cl/¹⁴N, 207.6 (2.4) [M^{2+}] with ³⁵Cl/¹⁵N, 208.1 (3.9) [M^{2+}] with ³⁷Cl/¹⁴N, 413.4 (100) [M^+ -H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 414.4 (81.8) [M^+] with ³⁵Cl/¹⁴N, 415.3 (59.7) [M^+] with ³⁵Cl/¹⁵N, 416.4 (79.5) [M^+] with ³⁷Cl/¹⁴N, 417.3 (32.1) [M^+] with ³⁷Cl/¹⁵N, 826.8 (16.9) [$2M^+$ -2H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 827.9 (25.7) [$2M^+$ -H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 828.9 (18.8) [$2M^+$] with ³⁵Cl/¹⁴N, 830.6 (12.0) [$2M^+$] with ³⁵Cl/¹⁵N, 832.5 (15.3) [$2M^+$] with ³⁷Cl/¹⁴N, 835.0 (13.5) [$2M^+$] with ³⁷Cl/¹⁵N (calcd. for $C_{23}H_{25}ClNO_4$: m/z 414.9

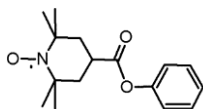
[M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(thiophen-3-yl)phenyl]ester (**SS-42**, engl. *4-(Thiophen-3-yl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



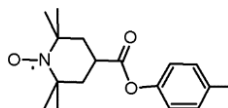
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.44; Recryst.: Acetonitrile; Beige to off-white crystalline solid; Mp. 165.5°C; EA calcd. (%) for C₂₀H₂₄NO₃S: C 67.01, H 6.75, N 3.91, S 8.94; found: C 68.99, H 6.77, N 3.90, S 8.93; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3114, 3094, 3063, 3046 (=C-H, m-w), 2997, 2974, 2948 (-C-H, s-m), 2928 (-CH₂, s), 2893 (-C-H, m), 2853 (-CH₂, m), 1750 (-C=O, s), 1627 (-C=C, m), 1601 (ring vibration, w), 1579, 1532 (-N-O and -C=C, m), 1498 (ring vibration, s), 1467, 1452, 1425, 1407 (CH₃- and CH₂-def., m-w), 1392, 1378 (CH₃-def., m), 1365, 1349, 1302 (-N-O, s-m), 1292, 1242, 1207, 1185, 1171, 1150, 1109, 1090, 1038 (-C-O-C, s-m), 1013, 1000, 982, 953, 931, 895, 864, 844, 827, 809 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 799, 782, 763, 716, 694, 658, 644, 632, 598, 556, 517, 454 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 178.5 (1.6) [M²⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 179.2 (1.3) [M²⁺] with ³²S/¹⁴N, 180.3 (0.5) [M²⁺] with ³⁴S/¹⁴N, 357.2 (100) [M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 358.3 (38.6) [M⁺] with ³²S/¹⁴N, 359.4 (13.4) [M⁺] with ³²S/¹⁵N, 360.5 (5.5) [M⁺] with ³⁴S/¹⁴N, 714.7 (3.2) [2M⁺-2H⁺] with ³²S/¹⁴N, 716.5 (2.5) [2M⁺] with ³²S/¹⁴N, 719.1 (0.7) [2M⁺] with ³²S/¹⁵N, 721.5 (2.1) [2M⁺] with ³⁴S/¹⁴N (calcd. for C₂₀H₂₄NO₃S: *m/z* 358.5 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[phenyl]ester (**SS-43**, engl. *Phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



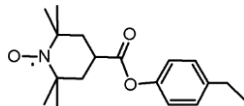
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.57, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.20; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Dark red crystalline solid; Mp. 101.9°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₂₂NO₃: C 69.54, H 8.02, N 5.07; found: C 69.53, H 8.04, N 5.06; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3096, 3067, 3041, 3029 (=C-H, m-w), 2974, 2937, 2907 (-C-H, s-m), 2868 (-CH₃, m), 1979, 1953, 1792, 1749 (-C=O, s), 1682, 1627 (-C=C, m), 1594 (ring vibration, m), 1537 (-N-O, w), 1496, 1485 (ring vibration, s-m), 1470, 1456 (CH₃- and CH₂-def., m), 1392, 1377 (CH₃-def., m), 1366, 1351, 1303 (-N-O, m), 1289, 1244, 1216, 1190, 1164, 1114, 1091, 1066, 1041, 1025 (-C-O-C, s-m), 1001, 997, 981, 949, 927, 908, 898, 870, 851, 830, 805 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 773, 739, 694 (=C-H-def., s-m), 688, 653, 617, 583, 565, 550, 527, 505, 476, 459, 434, 411 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 275.6 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 276.4 (36.4) [M⁺] with ¹⁴N, 277.4 (7.3) [M⁺] with ¹⁵N, 550.6 (23.9) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 551.6 (21.8) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 552.7 (15.5) [2M⁺] with ¹⁴N, 554.6 (1.7) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₆H₂₂NO₃: *m/z* 276.4 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-methylphenyl]ester (**SS-44**, engl. *4-Methylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



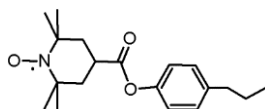
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.31, R_f (Dichloromethane) = 0.43; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Red crystalline solid; Mp. 98.8°C; EA calcd. (%) for $C_{17}H_{24}NO_3$: C 70.32, H 8.33, N 4.82; found: C 70.33, H 8.31, N 4.83; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3069, 3046, 3028 (=C-H, m-w), 2998, 2993, 2971, 2949 (-C-H, s-m), 2930 (-CH₂, s), 2894 (-C-H, m), 2863 (-CH₃, w), 1902, 1888, 1749 (-C=O, s), 1707, 1628 (-C=C, m), 1594 (ring vibration, w), 1576, 1537 (-N-O, w), 1507 (-N-O and ring vibration, s), 1467, 1454, 1439 (CH₃- and CH₂-def., m), 1395, 1380 (CH₃-def., m), 1366, 1350, 1304 (-N-O, s-m), 1291, 1243, 1211, 1195, 1182, 1165, 1148, 1103, 1037 (-C-O-C, s-m), 1015, 1000, 981, 951, 930, 895, 858, 848, 834, 814 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 771, 740, 704, 683, 649, 593, 560, 524, 501, 443, 432, 410 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 144.7 (3.2) [$M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 145.6 (2.7) [M^{2+}] with ^{14}N , 289.4 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 290.4 (44.3) [M^+] with ^{14}N , 291.3 (8.5) [M^+] with ^{15}N , 579.0 (25.6) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 580.8 (18.7) [$2M^+$] with ^{14}N , 582.6 (1.9) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{17}H_{24}NO_3$: m/z 290.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-ethylphenyl]ester (**SS-45**, engl. *4-Ethylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



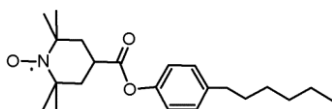
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.31, R_f (Dichloromethane) = 0.43; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Orange crystalline solid; Mp. 89.8°C; EA calcd. (%) for $C_{18}H_{26}NO_3$: C 71.02, H 8.61, N 4.60; found: C 71.00, H 8.62, N 4.61; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3091, 3031 (=C-H, m-w), 2977, 2967, 2947 (-C-H, s), 2932 (-CH₂, s), 2875 (-CH₃, m), 2041, 2010, 1927, 1902, 1887, 1861, 1751 (-C=O, s), 1629 (-C=C, m), 1592 (ring vibration, w), 1572, 1538 (-N-O, w), 1507 (-N-O and ring vibration, s), 1464, 1453, 1414, 1397 (CH₃- and CH₂-def., m), 1377 (CH₃-def., m), 1368, 1352, 1306 (-N-O, s-m), 1291, 1242, 1197, 1181, 1165, 1146, 1108, 1091, 1059, 1049, 1037 (-C-O-C, s-m), 1017, 1001, 968, 949, 931, 894, 861, 844, 832, 818 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 769, 729, 680, 650, 561, 540, 520, 473, 451, 438 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 151.7 (3.1) [$M^{2+} - H^+$] with ^{14}N , 152.2 (2.9) [M^{2+}] with ^{14}N , 303.3 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 304.4 (33.7) [M^+] with ^{14}N , 305.4 (6.6) [M^+] with ^{15}N , 607.0 (25.8) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 608.1 (23.4) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 609.0 (17.5) [$2M^+$] with ^{14}N , 611.1 (1.8) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{18}H_{26}NO_3$: m/z 304.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-propylphenyl]ester (**SS-46**, engl. *4-Propylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



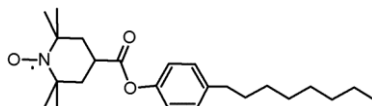
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.86, R_f (Dichloromethane) = 0.44; Recryst.: n-Hexane; Red crystalline solid; Mp. 78.1°C; EA calcd. (%) for $C_{19}H_{28}NO_3$: C 71.67, H 8.86, N 4.40; found: C 71.65, H 8.87, N 4.39; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3072, 3060, 3036, 3000 (=C-H, m-w), 2977 (-C-H, s), 2961 (-CH₃, s), 2948 (-C-H, s), 2931 (-CH₂, s), 2875, 2864 (-CH₃, m), 1752 (-C=O, s), 1709, 1627 (-C=C, m), 1594 (ring vibration, w), 1537 (-N-O, w), 1506 (-N-O and ring vibration, s), 1467, 1452, 1416, 1397 (CH₃- and CH₂-def., m), 1377, 1369 (CH₃-def., m), 1352, 1306 (-N-O, s-m), 1292, 1242, 1197, 1181, 1165, 1145, 1109, 1069, 1038 (-C-O-C, s-m), 1016, 1001, 981, 950, 932, 904, 895, 873, 859, 847, 835, 807 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 788, 771, 741, 717, 682, 651, 579, 561, 548, 524, 477, 453, 438 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 158.7 (2.9) [M^{2+} -H⁺] with ¹⁴N, 317.4 (100) [M^+ -H⁺] with ¹⁴N, 318.3 (28.5) [M^+] with ¹⁴N, 319.3 (6.3) [M^+] with ¹⁵N, 634.8 (24.7) [$2M^+$ -2H⁺] with ¹⁴N, 635.7 (22.8) [$2M^+$ -H⁺] with ¹⁴N, 636.7 (19.4) [$2M^+$] with ¹⁴N, 638.6 (2.1) [$2M^+$] with ¹⁵N (calcd. for $C_{19}H_{28}NO_3$: m/z 318.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-hexylphenyl]ester (**SS-47**, engl. *4-Hexylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.88, R_f (Dichloromethane) = 0.51; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Red crystalline solid; Mp. 89.1°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}NO_3$: C 73.29, H 9.51, N 3.89; found: C 73.29, H 9.53, N 3.87; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3100, 3036 (=C-H, m-w), 2979 (-C-H, m), 2955 (-CH₃, s), 2928 (-CH₂, s), 2856 (-C-H, s), 1752 (-C=O, s), 1709, 1626 (-C=C, m), 1594 (ring vibration, w), 1581, 1538 (-N-O, w), 1507 (-N-O and ring vibration, s), 1468, 1455, 1415, 1397 (CH₃- and CH₂-def., m), 1377, 1369 (CH₃-def., m), 1352, 1305 (-N-O, s-m), 1292, 1243, 1197, 1182, 1165, 1145, 1112, 1038 (-C-O-C, s-m), 1016, 1001, 981, 969, 949, 931, 895, 862, 849, 834, 807 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 773, 747, 723 (CH₂-def., m), 680, 652, 582, 562, 526, 438 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 179.7 (2.8) [M^{2+} -H⁺] with ¹⁴N, 180.2 (2.4) [M^{2+}] with ¹⁴N, 359.4 (100) [M^+ -H⁺] with ¹⁴N, 360.5 (58.2) [M^+] with ¹⁴N, 361.4 (21.4) [M^+] with ¹⁵N, 719.1 (25.3) [$2M^+$ -2H⁺] with ¹⁴N, 720.1 (22.9) [$2M^+$ -H⁺] with ¹⁴N, 721.0 (9.9) [$2M^+$] with ¹⁴N, 722.9 (2.7) [$2M^+$] with ¹⁵N, 1078.8 (17.4) [$3M^+$ -3H⁺] with ¹⁴N, 1080.2 (16.7) [$3M^+$ -2H⁺] with ¹⁴N, 1081.6 (8.7) [$3M^+$] with ¹⁴N (calcd. for $C_{22}H_{34}NO_3$: m/z 360.5 [M^+]).

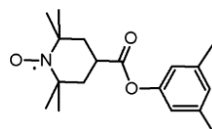
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-octylphenyl]ester (**SS-48**, engl. *4-Octylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.76, R_f (Dichloromethane) = 0.57; Recryst.: n-Hexane; Dark red crystalline solid; Mp. 68.8°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{38}NO_3$: C 74.19, H 9.86, N 3.60; found: C 74.20, H 9.84, N 3.62; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3124, 3103, 3035 (=C-H, m-w), 2999, 2978 (-C-H, s-m), 2961 (-CH₃, s), 2948 (-C-H, w), 2927 (-CH₂, s), 2854 (-CH₂, s), 1902, 1889, 1752 (-C=O, s), 1709, 1658, 1626 (-C=C,

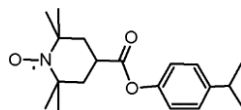
m-w), 1602, 1593 (ring vibrations, w), 1579, 1538 (-N-O, w), 1507 (-N-O and ring vibrations, s), 1467, 1454, 1416, 1397 (CH₃- and CH₂-def., m), 1377, 1369 (CH₃-def., m), 1352, 1306 (-N-O, m-w), 1291, 1243, 1197, 1181, 1165, 1144, 1111, 1092, 1039 (-C-O-C, s-m), 1016, 1001, 981, 949, 930, 895, 862, 849, 834, 807 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 772, 722 (CH₂-def., m), 681, 652, 582, 561, 526, 490, 477, 455, 438 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 179.7 (2.8) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N, 180.2 (2.4) [M²⁺] with ¹⁴N, 387.5 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 388.5 (62.3) [M⁺] with ¹⁴N, 389.6 (22.6) [M⁺] with ¹⁵N, 775.8 (22.5) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 776.7 (25.1) [2M⁺] with ¹⁴N, 777.8 (7.2) [2M⁺] with ¹⁵N, 1162.7 (16.2) [3M⁺-3H⁺] with ¹⁴N, 1163.8 (24.7) [3M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 1164.8 (18.4) [3M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 1165.9 (11.5) [3M⁺] with ¹⁴N, 1168.7 (4.2) [3M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₂₄H₃₈NO₃: m/z 388.6 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[3,5-dimethylphenyl]ester (**SS-49**, engl. *3,5-Dimethylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f(n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.37, R_f(Dichloromethane) = 0.49; Recryst.: n-Hexane; Light red crystalline solid; Mp. 102.3°C; EA calcd. (%) for C₁₈H₂₆NO₃: C 71.02, H 8.61, N 4.60; found: C 71.04, H 8.59, N 4.60; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3110, 3045 (=C-H, m-w), 2999, 2979, 2950 (-C-H, s-m), 2933 (-CH₂, s), 2867 (-CH₃, m), 2739, 2075, 1750 (-C=O, s), 1616 (-C=C and ring vibration, s), 1589 (ring vibration, m), 1539 (-N-O, w), 1469, 1457 (CH₃- and CH₂-def., m), 1393, 1379 (CH₃-def., m), 1367, 1348, 1307 (-N-O, s-m), 1284, 1246, 1222, 1186, 1175, 1151, 1108, 1089, 1059, 1038 (-C-O-C, s-m), 997, 953, 942, 926, 899, 864 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 837, 808, 773, 714, 682, 659, 641, 612, 561, 507, 494, 450, 419 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 151.6 (3.8) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N, 152.1 (2.1) [M²⁺] with ¹⁴N, 303.4 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 304.4 (31.2) [M⁺] with ¹⁴N, 305.4 (5.9) [M⁺] with ¹⁵N, 607.2 (25.4) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 608.3 (24.7) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 609.1 (11.2) [2M⁺] with ¹⁴N, 610.4 (1.6) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₈H₂₆NO₃: m/z 304.4 [M⁺]).

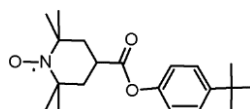
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-isopropylphenyl]ester (**SS-50**, engl. *4-Isopropylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f(n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.27, R_f(Dichloromethane) = 0.36; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Light orange crystalline solid; Mp. 122.5°C; EA calcd. (%) for C₁₉H₂₈NO₃: C 71.67, H 8.86, N 4.40; found: C 71.68, H 8.86, N 4.41; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3061, 3038 (=C-H, w), 2997 (-C-H, m), 2965 (-CH₃, s), 2932 (-CH₂, s), 2891 (-C-H, m), 2872 (-CH₃, m), 2806 (-C-H, m), 1751 (-C=O, s), 1708, 1628 (-C=C, m), 1602, 1593 (ring vibrations, w), 1576, 1537 (-N-O, w), 1508 (-N-O and ring vibration, s), 1468, 1452, 1436, 1420 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1392, 1383 (CH₃-def., m), 1364, 1352, 1336, 1304 (-N-O, s-m), 1291, 1243, 1211, 1197, 1183, 1168, 1144, 1112, 1101, 1051, 1036 (-C-O-C, s-m), 1016, 1001, 982, 952,

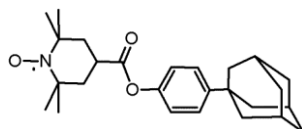
931, 895, 862, 844, 816 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 774, 729, 709, 682, 649, 637, 555, 541, 490, 463, 448, 425, 415 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 158.6 (1.5) $[M^{2+}-H^+]$ with ^{14}N , 317.4 (100) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 318.5 (35.8) $[M^+]$ with ^{14}N , 319.5 (11.9) $[M^+]$ with ^{15}N , 635.0 (1.9) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 637.2 (1.3) $[2M^+]$ with ^{14}N , 638.2 (1.6) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{19}H_{28}NO_3$: m/z 318.4 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-tert-butylphenyl]ester (**SS-51**, engl. *4-tert-Butylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



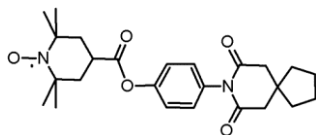
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.36, R_f (Dichloromethane) = 0.40; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Orange crystalline solid; Mp. 114.1°C; EA calcd. (%) for $C_{20}H_{30}NO_3$: C 72.25, H 9.10, N 4.21; found: C 72.24, H 9.11, N 4.19; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3123, 3100, 3062, 3042 (=C-H, m-w), 2971, 2939 (-C-H, s), 2870 (-CH₃, m), 2805 (-C-H, w), 2747, 2715, 2685, 1743 (-C=O, s), 1707, 1628 (-C=C, m), 1591 (ring vibration, w), 1572, 1537 (-N-O, w), 1510 (-N-O and ring vibration, s), 1466, 1455, 1408 (CH₃- and CH₂-def., m), 1392, 1379 (CH₃-def., s-m), 1366, 1350, 1308 (-N-O, s-m), 1288, 1268, 1243, 1207, 1171, 1146, 1110, 1037, 1027 (-C-O-C, s-m), 1015, 1001, 980, 951, 933, 924, 895, 863, 836, 813 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 770, 726, 707, 700, 675, 662, 641, 553, 475, 460, 439 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 165.7 (1.3) $[M^{2+}-H^+]$ with ^{14}N , 331.4 (100) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 332.5 (38.7) $[M^+]$ with ^{14}N , 333.3 (10.8) $[M^+]$ with ^{15}N , 663.1 (1.8) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 664.4 (4.3) $[2M^+]$ with ^{14}N , 666.3 (1.1) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{20}H_{30}NO_3$: m/z 332.5 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(adamant-1-yl)phenyl]ester (**SS-52**, engl. *4-(Adamant-1-yl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



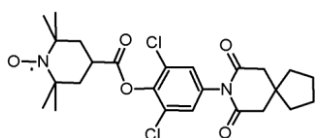
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.34, R_f (Dichloromethane) = 0.47; Recryst.: n-Hexane; Intense orange shiny crystalline solid; Mp. 158.7°C; EA calcd. (%) for $C_{26}H_{36}NO_3$: C 76.06, H 8.84, N 3.41; found: C 76.04, H 8.86, N 3.40; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3051, 3030 (=C-H, w), 2988, 2977 (-C-H, m), 2957 (-CH₃, m), 2917, 2903 (-C-H, s), 2851 (-CH₂, s), 2678, 2657, 1757 (-C=O, s), 1715, 1687, 1627 (-C=C, m-w), 1602 (ring vibration, m), 1585, 1537 (-N-O, m-w), 1507 (-N-O and ring vibration, m), 1466, 1450, 1407 (CH₃- and CH₂-def., m-w), 1393, 1381, 1369 (CH₃-def., m), 1357, 1344, 1308 (-N-O, s-m), 1290, 1240, 1216, 1200, 1178, 1168, 1135, 1100, 1087, 1045, 1033 (-C-O-C, s-m), 1011, 1000, 977, 961, 950, 938, 928, 892, 863, 841, 822, 810, 800 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 773, 764, 725, 708, 691, 652, 600, 561, 545, 483, 463, 451, 437, 422 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 204.7 (1.0) $[M^{2+}-H^+]$ with ^{14}N , 205.1 (1.5) $[M^{2+}]$ with ^{14}N , 205.7 (0.5) $[M^{2+}]$ with ^{15}N , 409.5 (100) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 410.5 (63.4) $[M^+]$ with ^{14}N , 411.5 (13.9) $[M^+]$ with ^{15}N , 819.4 (3.8) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 821.2 (3.3) $[2M^+]$ with ^{14}N , 822.9 (1.1) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{26}H_{36}NO_3$: m/z 410.6 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]ester (**SS-53**, engl. *4-(7,9-Dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



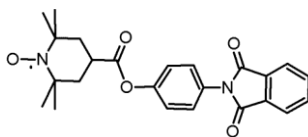
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.54, R_f (Dichloromethane) = 0.22; Recryst.: n-Hexane; Pink shiny crystalline solid; Mp. 209.7°C; EA calcd. (%) for $C_{25}H_{33}N_2O_5$: C 68.00, H 7.53, N 6.34; found: C 67.98, H 7.51, N 6.33; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3112, 3075, 3064 (=C-H, w), 2995, 2965, 2942 (-C-H, s-m), 2866 (-CH₃, m), 1916, 1752 (-C=O, s), 1732 (-C=O, s), 1677 (-C=O, s), 1627 (-C=C, m), 1595 (ring vibration, w), 1577, 1537 (-C=C and -N-O, w), 1504 (-N-O and ring vibration, s), 1465, 1454, 1429, 1414 (CH₃- and CH₂-def., m), 1381 (CH₃-def., s), 1346, 1306 (-N-O, m-w), 1292, 1250, 1213, 1179, 1151, 1104, 1095, 1055, 1037 (-C-N and -C-O-C, s-m), 1016, 1001, 981, 957, 934, 904, 895, 867, 842, 833, 816 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 782, 773, 723, 701, 688, 641, 603, 557, 534, 509, 461, 444 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 440.4 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 441.5 (23.0) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 442.4 (12.6) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 880.9 (26.3) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 881.8 (21.2) [$2M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 882.9 (18.2) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 884.9 (10.4) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{25}H_{33}N_2O_5$: m/z 441.5 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,6-dichlor-4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl]ester (**SS-54**, engl. *2,6-Dichloro-4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



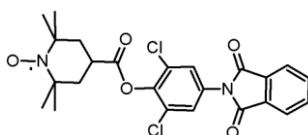
TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.78, R_f (Dichloromethane) = 0.35; Recryst.: n-Hexane; Orange shiny crystalline solid; Mp. 166.8°C; EA calcd. (%) for $C_{25}H_{31}Cl_2N_2O_5$: C 58.83, H 6.12, N 5.49; found: C 58.84, H 6.14, N 5.47; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3090, 3073 (=C-H, m), 2994, 2969, 2944 (-C-H, s-m), 2868 (-CH₃, m), 1763 (-C=O, s), 1738 (-C=O, s), 1681 (-C=O, s), 1627 (-C=C, m), 1575, 1537, 1501 (-C=C, -N-O and ring vibration, m-w), 1466, 1427, 1401 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1379, 1370 (CH₃-def., s), 1334, 1302 (-N-O, m-w), 1243, 1220, 1198, 1176, 1150, 1112, 1081, 1054, 1040, 1026 (-C-N and -C-O-C, s-m), 998, 975, 961, 947, 926, 911, 899, 872, 854, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 792, 735, 700, 681, 651, 602, 553, 536, 520, 510, 485, 456, 413 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 508.4 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N$, 509.4 (99.3) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N$, 510.4 (48.5) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{15}N$, 511.4 (61.2) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N$, 512.5 (23.0) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{15}N$, 513.9 (12.6) [M^+] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N$, 1016.8 (17.8) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N$, 1018.7 (25.8) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N$, 1020.9 (20.9) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{15}N$, 1022.6 (22.3) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N$, 1024.5 (11.2) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{15}N$, 1027.4 (9.6) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{25}H_{31}Cl_2N_2O_5$: m/z 510.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenyl]ester (**SS-55**, engl. *4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.77; Recryst.: n-Hexane; Beige to orange crystalline solid; Mp. 176.6°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{25}N_2O_5$: C 68.39, H 5.98, N 6.65; found: C 68.40, H 5.97, N 6.66; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3104, 3072, 3057, 3035, 3004 (=C-H, m-w), 2987, 2970 (-C-H, m), 2932 (-CH₂, s), 2858 (-C-H, m), 1996, 1954, 1917, 1885, 1850, 1783, 1741 (-C=O, s), 1710 (-C=O, s), 1657 (-C=O, s), 1630 (-C=C, m), 1612, 1597 (ring vibrations, m), 1515 (ring vibration and -N-O, s), 1464, 1440, 1420 (CH₃- and CH₂-def., m), 1385 (CH₃-def., s), 1365, 1344 (-N-O, m), 1279, 1245, 1227, 1202, 1164, 1112, 1083, 1042, 1022 (-C-N and -C-O-C, s-m), 999, 977, 961, 945, 934, 921, 884, 863, 838, 830, 820 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 796, 788, 746, 717, 694, 687, 654, 643, 624, 602, 565, 546, 529, 493, 456 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 210.2 (4.9) [M^{2+} -H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 210.7 (4.6) [M^{2+}] with ¹⁴N/¹⁴N, 420.6 (100) [M^+ -H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 421.5 (92.6) [M^+] with ¹⁴N/¹⁴N, 422.5 (45.4) [M^+] with ¹⁴N/¹⁵N, 423.6 (14.2) [M^+] with ¹⁵N/¹⁵N, 841.1 (24.8) [$2M^+$ -2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 842.9 (22.4) [$2M^+$] with ¹⁴N/¹⁴N, 845.0 (14.7) [$2M^+$] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for $C_{24}H_{25}N_2O_5$: m/z 421.5 [M^+]).

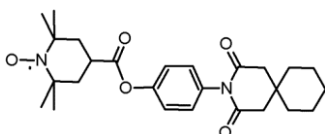
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,6-dichlor-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenyl]ester (**SS-56**, engl. *2,6-Dichloro-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.83, R_f (Dichloromethane) = 0.71; Recryst.: n-Hexane; Brownish red shiny crystalline solid; Mp. 167.0°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{23}Cl_2N_2O_5$: C 58.79, H 4.73, N 5.71; found: C 58.79, H 4.71, N 5.72; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3095, 3064, 3026 (=C-H, m), 2996, 2979 (-C-H, s-m), 2931 (-CH₂, s), 2857 (-C-H, m), 1990, 1956, 1914, 1792, 1758 (-C=O, s), 1721 (-C=O, s), 1657 (-C=O, s), 1630 (-C=C, m), 1612 (ring vibration, m), 1585, 1574, 1536 (-N-O, m), 1494 (ring vibration, m), 1471 (CH₃- and CH₂-def., s), 1387 (CH₃-def., s), 1365, 1339, 1301 (-N-O, m-w), 1285, 1246, 1223, 1161, 1105, 1085, 1038 (-C-N and -C-O-C, s-m), 998, 985, 978, 962, 938, 914, 893, 876, 855, 837, 815 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 791, 764, 749, 717, 682, 654, 626, 592, 585, 569, 552, 529, 500, 485, 459, 408 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 244.2 (3.4) [M^{2+} -H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 244.6 (7.7) [M^{2+}] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 245.2 (6.8) [M^{2+}] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 245.7 (5.7) [M^{2+}] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 246.2 (2.7) [M^{2+}] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 488.4 (100) [M^+ -H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 489.3 (98.8) [M^+] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 490.4 (72.3) [M^+] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 491.3 (86.4) [M^+] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 492.4 (59.4) [M^+] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 493.3 (15.9)

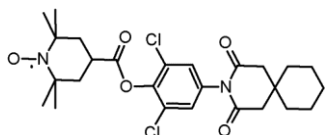
[M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 1044.8 (22.6) [2M⁺-2H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 1047.1 (24.7) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 1049.0 (17.6) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 1050.9 (19.9) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 1052.9 (10.8) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 1054.8 (8.9) [2M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₂₄H₂₃Cl₂N₂O₅; *m/z* 490.4 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenyl]ester (SS-57, engl. 4-(2,4-Dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.68; Recryst.: n-Hexane; Reddish brown shiny crystalline solid; Mp. 195.7°; EA calcd. (%) for C₂₆H₃₅N₂O₅: C 68.55, H 7.74, N 6.15; found: C 68.55, H 7.78, N 6.14; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3109, 3073, 3049 (=C-H, w), 2972 (-C-H, m), 2927 (-CH₂, s), 2858 (-C-H, m), 1916, 1753 (-C=O, s), 1731 (-C=O, s), 1676 (-C=O, s), 1601 (ring vibration, w), 1576, 1534 (-C=C and -N-O, m-w), 1512, 1504 (-N-O and ring vibration, m), 1464, 1451, 1410 (CH₃- and CH₂-def., m), 1380, 1366 (CH₃-def. and -N-O, m), 1343, 1332, 1306 (-N-O, m-w), 1291, 1269, 1249, 1212, 1201, 1176, 1157, 1145, 1095, 1071, 1058 (-C-N and -C-O-C, s-m), 1015, 1003, 980, 955, 935, 895, 867, 855, 839, 816 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 792, 772, 748, 722, 703, 681, 659, 642, 629, 605, 581, 547, 516, 494, 480, 467, 442 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 454.6 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 455.6 (59.5) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 456.5 (39.2) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 457.6 (10.6) [M⁺] with ¹⁵N/¹⁵N, 908.9 (23.6) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 909.9 (25.3) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 911.4 (20.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 912.5 (12.9) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 914.9 (6.8) [2M⁺] with ¹⁵N/¹⁵N (calcd. for C₂₆H₃₅N₂O₅; *m/z* 455.6 [M⁺]).

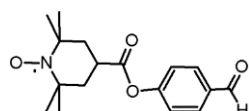
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[2,6-dichlor-4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenyl]ester (SS-58, engl. 2,6-Dichloro-4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.86; Recryst.: n-Hexane; Brownish red shiny crystalline solid; Mp. 212.4°C, EA calcd. (%) for C₂₆H₃₃Cl₂N₂O₅: C 59.54, H 6.34, N 5.34; found: C 59.55, H 6.36, N 5.33; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3066, 3041 (=C-H, w), 2973, 2944 (-C-H, m), 2931 (-CH₂, m), 2916 (-C-H, m), 2856, 2848 (-CH₂, s), 1979, 1953, 1749 (-C=O, s), 1735 (-C=O, s), 1680 (-C=O, s), 1628 (-C=C, w), 1594 (ring vibration, m), 1572 (-C=C, m), 1486 (ring vibration, s), 1454, 1427, 1408 (CH₃- and CH₂-def., m), 1379, 1366 (CH₃-def. and -N-O, s-m), 1347, 1331, 1304 (-N-O, m-w), 1284, 1269, 1245, 1225, 1207, 1190, 1166, 1137, 1100, 1067, 1052, 1025 (-C-N and -C-O-C, s-m), 1001, 982, 962, 942, 927, 906, 899, 870, 858, 851, 832, 808 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 772, 739, 720, 694, 682, 664, 651, 611, 575, 565, 542, 505, 476, 438, 411 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 522.4 (100) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and

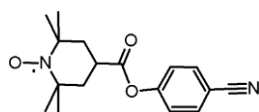
$^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 523.5 (98.4) [M^{++}] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 524.5 (44.8) [M^{++}] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 525.4 (66.7) [M^{+}] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 526.5 (21.6) [M^{++}] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 527.6 (13.3) [M^{++}] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1044.8 (16.9) [$2\text{M}^{+}-2\text{H}^{+}$] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1047.1 (25.1) [2M^{+}] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1049.0 (18.8) [2M^{+}] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1050.9 (20.4) [2M^{+}] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1052.9 (10.5) [2M^{+}] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1054.8 (9.1) [2M^{+}] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 524.5 [M^{++}]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-formylphenyl]ester (**SL-1**, engl. *4-Formylphenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.70, R_f (Dichloromethane) = 0.24; Recryst.: n-Hexane; Intense orange crystalline solid; Mp. 92.2°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: C 67.04, H 7.29, N 4.60; found: C 67.03, H 7.30, N 4.61; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3103, 3070 (=C-H, w), 2978, 2938, 2859, 2825 (-C-H, m), 2738 (-C(O)-H, m), 1758 (-C=O, s), 1700 (-C=O(H), s), 1688 (-C=O(H), s), 1653 (-C=C, w), 1602, 1588 (ring vibrations, s), 1514 (-N-O, m), 1504 (-N-O and ring vibration, m), 1456 (CH_3 - and CH_2 -def., m), 1388 (CH_3 -def., s), 1366, 1304 (-N-O, m), 1289, 1243, 1209, 1157, 1138, 1103, 1057, 1039 (-C-O-C, s-m), 1014, 998, 981, 946, 927, 897, 859, 838 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 787, 762, 720, 681, 656, 643, 605, 588, 561, 512, 466, 435, 420 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 152.3 (3.7) [$\text{M}^{2+}-\text{H}^{+}$] with ^{14}N , 303.4 (100) [$\text{M}^{+}-\text{H}^{+}$] with ^{14}N , 304.3 (55.9) [M^{+}] with ^{14}N , 305.3 (13.8) [M^{+}] with ^{15}N , 606.7 (24.8) [$2\text{M}^{+}-2\text{H}^{+}$] with ^{14}N , 608.8 (20.1) [2M^{+}] with ^{14}N , 610.6 (5.2) [2M^{+}] with ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: m/z 304.4 [M^{+}]).

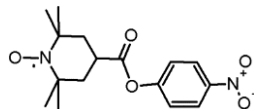
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-cyanphenyl]ester (**SL-2**, engl. *4-Cyanophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.36; Recryst.: Acetonitrile; Beige to orange crystalline solid; Mp. 137.9°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$: C 67.75, H 7.02, N 9.30; found: C 67.76, H 7.00, N 9.31; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3104, 3073, 3000 (=C-H, m-w), 2986, 2971 (-C-H, s), 2929 (- CH_2 , m), 2905 (-C-H, m), 2871 (- CH_3 , m), 2859 (-C-H, m), 2685, 2575, 2230 (- $\text{C}\equiv\text{N}$, s), 1909, 1759 (-C=O, s), 1715, 1681, 1658, 1627 (-C=C, m-w), 1602 (ring vibration, m), 1585, 1536 (-N-O, m-w), 1504 (ring vibration and -N-O, s), 1465, 1450, 1442, 1408, 1397 (CH_3 - and CH_2 -def., m), 1382, 1370 (CH_3 - and CH_2 -def., m), 1354, 1314 (-N-O, s-m), 1298, 1282, 1246, 1206, 1183, 1166, 1135, 1103, 1043 (-C-O-C, s-m), 1017, 1008, 985, 955, 932, 899, 866, 845, 825 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 773, 724, 701, 695, 645, 561, 549, 501, 472, 435, 405 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 300.3 (100) [$\text{M}^{+}-\text{H}^{+}$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 301.4 (29.6) [M^{+}] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 302.3 (6.2) [M^{+}] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 600.9 (5.8) [$2\text{M}^{+}-2\text{H}^{+}$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 602.8 (3.2) [2M^{+}] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 604.0 (0.7)

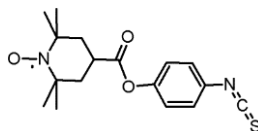
[2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₁₇H₂₁N₂O₃: *m/z* 301.4 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-nitrophenyl]ester (**SL-3**, engl. *4-Nitrophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.45; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 137.0°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₂₁N₂O₅: C 59.80, H 6.59, N 8.72; found: C 59.81, H 6.57, N 8.72; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3120, 3086, 3049 (=C-H, w), 2987, 2976, 2934, 2863 (-C-H, m), 1762 (-C=O, s), 1719, 1688 (-C=C, w), 1617, 1594 (ring vibrations, m), 1525 (-NO₂, s), 1489 (ring vibration, m), 1465, 1460, 1448, 1396 (CH₃- and CH₂-def., m), 1382 (CH₃-def., m), 1369, 1348 (-NO₂, s), 1310 (-N-O, m), 1296, 1279, 1246, 1206, 1181, 1157, 1134, 1109, 1041 (-C-O-C, s-m), 1009, 985, 952, 931, 901, 873, 862, 840, 817, 802 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 776, 752, 740, 693, 681, 661, 630, 559, 534, 494, 464, 433 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 320.4 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 321.3 (27.3) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 322.1 (6.8) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 640.8 (5.7) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 641.7 (5.4) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 642.8 (3.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₁₆H₂₁N₂O₅: *m/z* 321.4 [M⁺]).

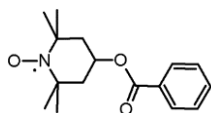
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[4-isothiocyanatphenyl]ester (**SL-4**, engl. *4-Isothiocyantophenyl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.84; Recryst.: n-Hexane, Acetonitrile; Dark red crystalline solid; Mp. 69.0; EA calcd. (%) for C₁₇H₂₁N₂O₃S: C 61.24, H 6.35, N 8.40, S 9.62; found: C 61.24, H 6.34, N 8.41, S 9.62; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3099, 3061 (=C-H, m-w), 2994, 2981 (-C-H, m), 2958 (-CH₃, m), 2948, 2940, 2892 (-C-H, m), 2868 (-CH₃, m), 2190, 2124 (-N=C=S, s), 1750 (-C=O, s), 1632 (-C=C, m), 1590 (ring vibration, m), 1538 (-N-O, w), 1500 (ring vibration, s), 1470, 1460, 1443, 1416 (CH₃- and CH₂-def., m-w), 1393, 1377 (CH₃-def., m-w), 1366, 1346 (-N-O, m), 1297, 1287, 1242, 1221, 1189, 1157, 1102, 1037 (-C-O-C, s-m), 1017, 1001, 978, 961, 950, 929, 916, 866, 837, 813, 800 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 769, 704, 678, 657, 619, 570, 557, 542, 518, 485, 454, 440, 423 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 166.1 (2.8) [M²⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 166.7 (3.3) [M²⁺] with ³²S/¹⁴N, 332.3 (100) [M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 333.4 (69.3) [M⁺] with ³²S/¹⁴N, 334.4 (12.4) [M⁺] with ³²S/¹⁵N, 335.3 (7.8) [M⁺] with ³⁴S/¹⁴N, 664.5 (24.7) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 666.8 (18.2) [2M⁺] with ¹⁴N, 668.5 (3.9) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₇H₂₁N₂O₃S: *m/z* 333.4 [M⁺]).

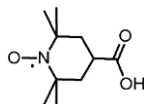
H4. Charakterisierungsportfolio überwiegend zur Synthese oder (teils) zu Referenzierungszwecken eingesetzter, aufgereinigter, kommerzieller SS/SL

Benzoessäure(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl)ester (Generation: **SS**, engl. *2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-yl benzoate*)



Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 100.4°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₂₂NO₃: C 69.54, H 8.02, N 5.07; found: C 69.54, H 8.03, N 5.06; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3091, 3065, 3035 (=C-H, w), 2996, 2979, 2938, 2894 (-C-H, s-m), 2872 (-CH₃, m), 1966, 1912, 1817, 1714 (-C=O, s), 1673 (-C=C, m), 1603 (ring vibration, m), 1585, 1557 (-N-O, m-w), 1490 (ring vibration, m), 1465, 1450 (CH₃- and -CH₂-def., m), 1390, 1374 (CH₃-def., m), 1363, 1350, 1317 (-N-O, s-m), 1281, 1242, 1219, 1193, 1177, 1116, 1070, 1028 (-C-O-C, s-m), 1002, 977, 961, 936, 910, 877, 858, 836, 807 (=C-H-def. and -C-C, m), 712, 687 (=C-H-def., s), 617, 591, 566, 513, 481, 447, 421 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 275.4 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 276.3 (39.1) [M⁺] with ¹⁴N, 550.7 (24.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 551.5 (19.8) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 552.8 (16.2) [2M⁺] with ¹⁴N (calcd. for C₁₆H₂₂NO₃: m/z 276.4 [M⁺]).

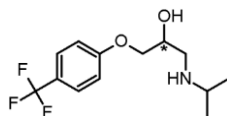
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure (Generation: **SL** (als auch **SS**), engl. *2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylic acid*, synonym: 4-Carboxy-TEMPO)



Recryst.: Petroleum ether; Light red crystalline powder; Mp. 187.3°C; EA calcd. (%) for C₁₀H₁₈NO₃: C 59.98, H 9.06, N 6.99; found: C 59.98, H 9.07, N 6.98; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3313 (-OH, m), 2993, 2976, 2955, 2929, 2918, 2885, 2864 (-C-H, s-m), 2713, 2651, 2599, 2541, 1729, 1688 (-C=O, s), 1572, 1504 (-N-O, m-w), 1473, 1450, 1423 (CH₃- and -CH₂-def. and OH-def., m), 1391, 1379, 1366 (CH₃-def. and -N-O, m), 1350, 1311 (-N-O, s-m), 1284, 1257, 1243, 1225 (OH-def. s-m), 1175, 1136, 1099, 1089, 1069, 1052, 1039, 1009, 981, 949, 900, 870, 858, 852, 837, 808 (-C-C, m-w), 771, 749, 720 (CH₂-def., m-w), 665, 650, 611, 580, 562, 541, 522, 505, 476, 463, 439, 407 (-C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 200.2 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 201.3 (12.3) [M⁺] with ¹⁵N, 400.5 (25.8) [2M⁺] with ¹⁴N, 401.5 (4.2) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₀H₁₈NO₃: m/z 200.3 [M⁺]).

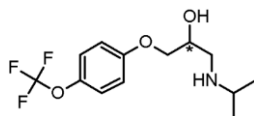
H5. Charakterisierungsportfolio synthetisierter β BDs und deren Isopropylamin-basierter Kompositmaterialien

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-[4-(trifluormethyl)phenoxy]propan-2-ol (**β BD-1**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.21, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.09, R_f (Diethyl ether) = 0.09; Recryst.: Acetonitrile; Yellowish shiny crystalline solid; Mp. 84.1°C; EA calcd. (%) for $C_{13}H_{18}F_3NO_2$: C 56.31, H 6.54, N 5.05; found: C 56.31, H 6.55, N 5.04; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, $^3J_{H7H6} = 8.5$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.96 (d, $^3J_{H6H7} = 8.5$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.16-4.09 (m, 1H, CH, H4), 4.09-3.93 (m, 3H, CH_2 ovlp. with OH, 2H5 ovlp. with H11), 3.02-2.87 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.78 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.2$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.5$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 1.15 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 1.0$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 161.17 (C10), 128.52 (C9), 127.09 (C7), 127.05 (C7), 127.01 (C7), 126.97 (C7), 125.83 (C9), 123.85 (C8), 123.53 (C8), 123.20 (C8), 123.13 (C9), 122.88 (C8), 120.44 (C9), 114.65 (2C6), 70.70 (C5), 67.75 (C4), 49.48 (C2), 49.06 (C3), 22.32 (C1), 22.20 (C1); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -61.57 (s, 3F, p-CF₃, 3F9); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3401 (-OH, m), 3292 (-N-H, s), 3095, 3061, 3027 (=C-H, w), 2965 (-CH₃, s), 2926 (-CH₂, m), 2901 (-C-H, m), 2869 (-CH₃, m), 2844, 2793 (-C-H, m), 2728, 2704, 2631, 2570, 1903, 1770, 1616, 1588 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1556, 1537, 1521 (N-H-def., s-w), 1470, 1456, 1424 (CH₃- and CH₂-def., m), 1386, 1372 (-CH₃-def., m), 1330, 1309, 1263, 1177, 1161, 1144, 1112, 1068, 1017 (-C-O-C, -C-F, OH-def. and -C-O, s-m), 976, 964, 954, 928, 904, 886, 836, 824 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 769, 732, 694, 684, 644, 595, 566, 533, 511, 460, 431 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 276.4 (72.4) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 277.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 278.3 (16.3) [M^+] with ^{15}N , 552.6 (9.4) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 553.3 (12.7) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 554.4 (34.6) [$2M^+$] with ^{14}N , 555.9 (6.2) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{13}H_{18}F_3NO_2$: m/z 277.3 [M^+]).

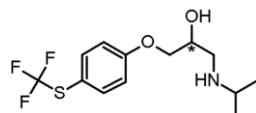
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]propan-2-ol (**β BD-2**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.16; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 94.3°C; EA calcd. (%) for $C_{13}H_{18}F_3NO_3$: C 53.24, H 6.19, N 4.78; found: C 53.24, H 6.18, N 4.79; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, $^3J_{H7H6} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.90 (d, $^3J_{H6H7} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.03-3.99 (m, 1H, CH, H4), 3.98-3.93 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 2.90-2.79 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.71 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.9$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.60 (s, 1H, OH, H11), 1.09 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 157.37 (C10), 143.09 (C8), 143.08 (C8), 123.75 (C9), 122.54 (2C7), 121.72 (C9), 119.68 (C9), 117.64 (C9), 115.48 (2C6), 71.19 (C5), 68.47 (C4), 49.34

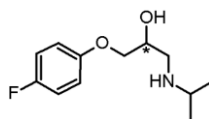
(C3), 49.10 (C2), 23.22 (C1), 23.14 (C1); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -58.45 (s, 3F, p-OCF₃, 3F9); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3415 (-OH, m), 3297 (-N-H, s), 3112, 3090, 3075 (=C-H, w), 2967, 2920, 2900 (-C-H, s-m), 2869 (-CH₃, m), 2856, 2842 (-C-H, m), 2790, 2728, 2707, 2631, 2608, 2567, 2081, 2033, 1984, 1951, 1883, 1870, 1843, 1819, 1800, 1750, 1735, 1708, 1644 (-C=C and N-H-def., w), 1611, 1596 (ring vibrations and N-H-def., m), 1509 (N-H-def. and ring vibration, s), 1470, 1457, 1422 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1386, 1373 (CH₃-def., s-m), 1339, 1328, 1273, 1255, 1225, 1196, 1179, 1157, 1143, 1126, 1106, 1097, 1068, 1018 (-C-O-C, -C-F, OH-def. and -C-O, s-m), 975, 955, 936, 928, 918, 903, 884, 840, 828 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 786, 719, 668, 650, 625, 568, 541, 525, 503, 490, 474, 459, 444 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 292.3 (57.2) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 293.4 (100) [M^+] with ^{14}N , 294.4 (30.7) [M^+] with ^{15}N , 584.2 (11.3) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with ^{14}N , 585.5 (15.5) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 586.2 (38.3) [2M^+] with ^{14}N , 588.4 (4.7) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for C₁₃H₁₈F₃NO₃: m/z 293.3 [M^+]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-ol (**BBD-3**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-{4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-ol)



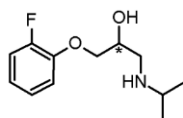
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.13; Recryst.: Acetonitrile/ $\text{H}_2\text{O}_{(\text{dd})}$ (1:1); Colorless crystalline solid; Mp. 69.4°C; EA calcd. (%) for C₁₃H₁₈F₃NO₂S: C 50.47, H 5.86, N 4.53, S 10.37; found: C 50.47, H 5.87, N 4.53, S 10.36; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $^3J_{\text{H7H6}} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.93 (d, $^3J_{\text{H6H7}} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.09-4.04 (m, 1H, CH, H4), 4.04-3.95 (m, 2H, CH₂, 2H5), 3.37 (s, 1H, OH, H11), 2.93-2.82 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.73 (dd, $^2J_{\text{H3H3}} = 12.1$ Hz, $^3J_{\text{H3H4}} = 8.1$ Hz, 1H, CH₂, H3), 1.11 (d, $^3J_{\text{H1H2}} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.08 (C10), 138.39 (C27), 133.39 (C9), 130.94 (C9), 128.49 (C9), 126.04 (C9), 115.68 (C26), 115.41 (C8), 115.39 (C8), 70.83 (C5), 68.16 (C4), 49.22 (C3), 49.22 (C2), 22.95 (C1), 22.83 (C1); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -43.89 (s, 3F, p-SCF₃, 3F9); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3398 (-OH, m), 3288 (-N-H, s), 3099, 3073 (=C-H, w), 2965 (-CH₃, s), 2927 (-CH₂, m), 2899 (-C-H, m), 2863 (-CH₃, m), 2840, 2795 (-C-H, m), 2728, 2705, 2631, 2575, 1894, 1827, 1764, 1736, 1729, 1640 (-C=C and N-H-def., m), 1594 (ring vibration and N-H-def., s), 1570 (N-H-def., m), 1496 (ring vibration, s), 1458, 1410 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1386, 1372 (CH₃-def., m), 1340, 1327, 1302, 1292, 1274, 1257, 1177, 1155, 1122, 1088, 1069, 1018 (-C-O-C, -C-F, OH-def. and -C-O, s-m), 977, 953, 939, 926, 904, 888, 829, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 777, 754, 714, 679, 632, 581, 562, 523, 499, 472, 461, 430 (=C-H-def., -C-S and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 308.4 (59.4) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{32}\text{S}/^{14}\text{N}$, 309.4 (100) [M^+] with $^{32}\text{S}/^{14}\text{N}$, 310.3 (13.2) [M^+] with $^{32}\text{S}/^{15}\text{N}$, 311.2 (13.2) [M^+] with $^{34}\text{S}/^{14}\text{N}$, 584.2 (11.3) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with $^{32}\text{S}/^{14}\text{N}$, 617.7 (25.4) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{32}\text{S}/^{14}\text{N}$, 618.6 (33.8) [2M^+] with $^{32}\text{S}/^{14}\text{N}$, 620.4 (3.9) [2M^+] with $^{32}\text{S}/^{15}\text{N}$, 622.3 (5.8) [2M^+] with $^{34}\text{S}/^{14}\text{N}$ (calcd. for C₁₃H₁₈F₃NO₂S: m/z 309.3 [M^+]).

(2R,2S)-1-(4-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**βBD-4**, engl. (2R,2S)-1-(4-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.28, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.11; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 86.0°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{18}FNO_2$: C 63.42, H 7.98, N 6.16; found: C 63.41, H 7.99, N 6.16; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98-6.89 (m, 2H, 2ArH, *H7*), 6.85-6.80 (m, 2H, 2ArH, *H6*), 4.04-3.98 (m, 1H, CH, *H4*), 3.98-3.87 (m, 2H, CH_2 , *H5*), 3.21 (s, 1H, OH, *H10*), 2.96-2.75 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.69 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.0$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.2$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 1.08 (d, $^3J_{HH2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *H1*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.41 (*C8*), 156.51 (*C8*), 154.95 (*C9*), 154.93 (*C9*), 115.97 (*C7*), 115.79 (*C7*), 115.68 (*C6*), 115.62 (*C6*), 71.42 (*C5*), 68.44 (*C4*), 49.43 (*C3*), 49.08 (*C2*), 22.98 (*C1*), 22.92 (*C1*); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -123.73 (tt, $^3J_{F8H7} = 8.3$ Hz, $^4J_{F8H6} = 4.4$ Hz, 1F, p-ArF, *IF8*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3416 (-OH, m), 3312 (-N-H, m), 3114, 3065, 3048, 3007 (=C-H, m-w), 2970, 2929 (- CH_2 , s-m), 2875 (- CH_3 , m), 2836, 2802 (-C-H, m-w), 2766, 2732, 2707, 2666, 2623, 2556, 2052, 2005, 1931, 1886, 1839, 1724, 1643, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1598 (ring vibration and N-H-def., m), 1546 (N-H-def., w), 1508 (N-H-def. and ring vibration, s), 1471, 1450 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1383 (CH_3 -def., m), 1358, 1336, 1295, 1267, 1248, 1207, 1181, 1153, 1115, 1101, 1088, 1074, 1025 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 985, 952, 930, 918, 896, 847, 822 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 803, 759, 724, 702, 636, 599, 548, 522, 484, 448, 401 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 226.3 (59.9) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 227.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 228.2 (13.3) [M^+] with ^{15}N , 452.5 (12.2) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 453.4 (17.8) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 454.6 (36.1) [$2M^+$] with ^{14}N , 456.4 (5.3) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{12}H_{18}FNO_2$: m/z 227.3 [M^+]).

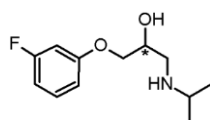
(2R,2S)-1-(2-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**βBD-5**, engl. (2R,2S)-1-(2-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.33, R_f (Diethyl ether) = 0.16; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 72.4°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{18}FNO_2$: C 63.42, H 7.98, N 6.16; found: C 63.42, H 7.97, N 6.17; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08-7.00 (m, 2H, 2ArH, *H7*, *H8*), 6.99-6.95 (m, 1H, ArH, *H9*), 6.92-6.85 (m, 1H, ArH, *H6*), 4.07-3.99 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 , *H4* ovlp. with *H5*), 2.95-2.77 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 , CH and CH_2 ovlp. with OH, *H2* ovlp. with *H3*, *H2* and *H3* ovlp. with *H12*), 2.74 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.0$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.9$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 1.08 (dd, $^3J_{HH2} = 6.3$ Hz, $^4J_{HH1} = 1.4$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *H1*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.87 (*C10*), 151.92 (*C10*), 146.99 (*C11*), 146.91 (*C11*), 124.42 (*C7*), 124.39 (*C7*), 121.60 (*C8*), 121.54 (*C8*), 116.38 (*C9*), 116.23 (*C9*), 115.43 (*C6*), 72.44 (*C5*), 68.39 (*C4*), 49.41 (*C3*), 49.02 (*C2*), 23.08 (*C1*), 23.03 (*C1*); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -134.47 (ddd, $^3J_{F10H9} = 12.0$ Hz, $^4J_{F10H8(6)} = 8.4$ Hz, $^5J_{F10H7} = 4.7$ Hz, 1F, o-ArF, *IF10*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3411 (-OH, m),

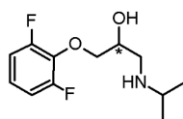
3275 (-N-H, s), 3103, 3073, 3043 (=C-H, m-w), 2970, 2937, 2914 (-C-H, s-m), 2874 (-CH₃, m), 2765, 2740, 2699, 2592, 2576, 2151, 2121, 2095, 2063, 2040, 1987, 1920, 1876, 1832, 1784, 1773, 1753, 1677, 1655 (-C=C, w), 1613, 1590 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1571, 1523 (N-H-def., s-w), 1507 (N-H-def. and ring vibration, s), 1476, 1463, 1455, 1438 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1366, 1344, 1333, 1314, 1283, 1260, 1217, 1205, 1175, 1153, 1144, 1124, 1109, 1094, 1063, 1035, 1024 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 965, 947, 921, 873, 839, 825, 783, 744 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-m), 597, 567, 551, 512, 492, 459, 453, 404 (-C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 226.4 (89.4) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 227.3 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 228.4 (12.1) [M⁺] with ¹⁵N, 452.6 (10.7) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 453.5 (24.7) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 454.7 (31.3) [2M⁺] with ¹⁴N, 456.5 (5.9) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₂H₁₈FNO₂: m/z 227.3 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(3-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-6**, engl. (2R,2S)-1-(3-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



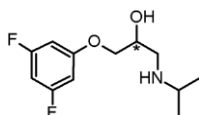
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.35, R_f (Diethyl ether) = 0.17; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 88.7°C; EA calcd. (%) for C₁₂H₁₈FNO₂: C 63.42, H 7.98, N 6.16; found: C 63.42, H 7.99, N 6.15; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.17 (m, 1H, ArH, *H7*), 6.72-6.57 (m, 3H, 3ArH, *H6*, *H9*, *H10*), 4.04-3.99 (m, 1H, CH, *H4*), 3.96-3.91 (m, 2H, CH₂, *2H5*), 2.87-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, *H2* ovlp. with *H3*), 2.69 (dd ovlp. with s, ²J_{H3H3} = 12.1 Hz, ³J_{H3H4} = 8.1 Hz, 2H, CH₂ ovlp. with OH, *H3* ovlp. with *H12*), 1.08 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, *6H1*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.67 (*C9*), 162.72 (*C9*), 160.24 (*C11*), 160.16 (*C11*), 130.34 (*C7*), 130.26 (*C7*), 110.42 (*C6*), 110.40 (*C6*), 107.95 (*C8*), 107.79 (*C8*), 102.54 (*C10*), 102.35 (*C10*), 71.05 (*C5*), 68.39 (*C4*), 49.44 (*C3*), 49.04 (*C2*), 23.16 (*C1*), 23.10 (*C1*); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -111.64 (m, 1F, m-ArF, *1F9*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3411 (-OH, m), 3316 (-N-H, m), 3074, 3058, 3037 (=C-H, m-w), 2975 (-C-H, s), 2959 (-CH₃, s), 2931 (-CH₂, m), 2869 (-CH₃, m), 2841, 2802 (-C-H, m), 2754, 2736, 2705, 2668, 2625, 2536, 1955, 1911, 1884, 1861, 1774, 1670 (-C=C, w), 1619, 1610, 1591 (ring vibrations and N-H-def., s), 1551 (N-H-def., w), 1490 (ring vibration, s), 1471, 1445 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1358, 1343, 1333, 1320, 1278, 1262, 1221, 1170, 1138, 1109, 1083, 1066, 1027 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 996, 979, 954, 926, 889, 856, 836, 818, 783, 746, 723, 687 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w), 618, 554, 519, 490, 459, 443, 401 (-C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 226.3 (66.8) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 227.4 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 228.3 (14.3) [M⁺] with ¹⁵N, 452.5 (9.7) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 453.7 (23.3) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 454.6 (35.5) [2M⁺] with ¹⁴N, 456.3 (4.5) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₂H₁₈FNO₂: m/z 227.3 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(2,6-Difluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-7**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Difluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.24, R_f (Dichloromethane) = 0.13; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 57.9°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{17}F_2NO_2$: C 58.76, H 6.99, N 5.71; found: C 58.75, H 7.01, N 5.71; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98-6.90 (m, 1H, ArH, *H8*), 6.90-6.81 (m, 2H, 2ArH, *2H7*), 4.15-4.07 (m, 2H, CH_2 , *2H5*), 4.00-3.95 (m, 1H, CH, *H4*), 2.86-2.76 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.73 (dd ovlp. with s, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.7$ Hz, 2H, CH_2 ovlp. with OH, *H3* ovlp. with *H10*), 1.06 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 1.6$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 157.18 (*C6*), 157.14 (*C6*), 155.21 (*C6*), 155.16 (*C6*), 135.95 (*C9*), 135.83 (*C9*), 135.72 (*C9*), 123.15 (*C8*), 123.07 (*C8*), 123.00 (*C8*), 112.36 (*C7*), 112.32 (*C7*), 112.23 (*C7*), 112.18 (*C7*), 77.25 (*C5*), 77.23 (*C5*), 77.21 (*C5*), 68.94 (*C4*), 49.04 (*C3*), 48.99 (*C2*), 23.11 (*CI*), 23.04 (*CI*); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -128.41 (m, 2F, o-2ArF, *2F6*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3387 (-OH, m), 3281 (-N-H, m), 3123, 3103, 3078 (=C-H, w), 2969, 2907, 2892 (-C-H, m-w), 2876 (-CH₃, w), 2850 (-CH₂, w), 2821 (-C-H, m), 2734, 2616, 2578, 2072, 1988, 1919, 1833, 1775, 1737, 1598 (ring vibration and N-H-def., s), 1561 (N-H-def., m), 1499 (ring vibration, m), 1476 (CH₃- and CH₂-def., s), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1341, 1336, 1320, 1294, 1241, 1180, 1146, 1122, 1100, 1083, 1061 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 997, 950, 925, 912, 872, 840, 824, 779, 732, 698, 683 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w), 578, 542, 514, 501, 474, 456, 403 (-C-F and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 244.4 (68.4) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 245.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 246.5 (12.2) [M^+] with ^{15}N , 488.7 (11.5) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 489.6 (22.6) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 490.5 (37.4) [$2M^+$] with ^{14}N , 492.8 (5.4) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{12}H_{17}F_2NO_2$: m/z 245.3 [M^+]).

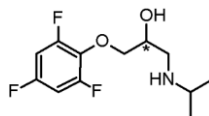
(2*R*,2*S*)-1-(3,5-Difluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-8**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3,5-Difluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.22, R_f (Dichloromethane) = 0.04; Recryst.: Acetone; Colorless crystalline solid; Mp. 73.1°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{17}F_2NO_2$: C 58.76, H 6.99, N 5.71; found: C 58.76, H 6.98, N 5.70; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.47-6.43 (m, 1H, ArH, *H8*), 6.43-6.38 (m, 2H, 2ArH, *2H6*), 4.04-3.98 (m, 1H, CH, *H4*), 3.98-3.85 (m, 2H, CH_2 , *2H5*), 3.29 (s, 1H, OH, *H10*), 2.88-2.80 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.69 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.3$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 1.09 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.78 (*C7*), 164.66 (*C7*), 162.82 (*C7*), 162.70 (*C7*), 160.84 (*C9*), 160.74 (*C9*), 160.63 (*C9*), 98.64 (*C6*), 98.59 (*C6*), 98.47 (*C6*), 98.41 (*C6*), 96.92 (*C8*), 96.72 (*C8*), 96.51 (*C8*), 71.27 (*C5*), 68.08 (*C4*), 49.19 (*C3*), 49.17 (*C2*), 22.95 (*CI*), 22.85 (*CI*); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -109.24 (m, 2F, m-2ArF, *2F7*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3396 (-OH, m), 3271 (-N-H, s), 3106, 3072 (=C-H, m-w), 2964 (-CH₃, s), 2937, 2903 (-C-H, s), 2873 (-CH₃, m), 2851 (-CH₂, m), 2794 (-C-H, m), 2723, 2577, 1775, 1719, 1627 (-C=C and N-H-def., s), 1598 (ring vibration and N-H-def., s), 1477, 1464, 1418, 1401 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1388 (CH₃-def., m), 1366, 1350, 1308, 1267, 1215, 1159, 1117, 1061, 1050, 1033 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 994, 971, 926, 912, 884 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 839, 827, 775, 717, 670, 606, 594, 555, 528, 510, 478, 410 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 244.3 (65.9) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 245.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 246.3 (9.7) [M^+] with ^{15}N , 488.5

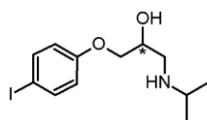
(12.7) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 489.4 (19.3) $[2M^+-H^+]$ with ^{14}N , 490.3 (39.2) $[2M^+]$ with ^{14}N , 493.0 (6.1) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{12}H_{17}F_2NO_2$: m/z 245.3 $[M^+]$).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-trifluorophenoxy)propan-2-ol (**BBD-9**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-trifluorophenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.43, R_f (Dichloromethane) = 0.04; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 58.7°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{16}F_3NO_2$: C 54.75, H 6.13, N 5.32; found: C 54.74, H 6.14, N 5.32; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88-6.44 (m, 2H, 2ArH, 2H7), 4.09-3.99 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 3.99-3.94 (m, 1H, CH, H4), 2.90 (s, 1H, OH, H10), 2.86-2.77 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.72 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.8$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 1.07 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 0.6$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.41 (C8), 158.30 (C8), 158.18 (C8), 157.15 (C6), 157.09 (C6), 157.03 (C6), 156.97 (C6), 156.45 (C8), 156.34 (C8), 156.23 (C8), 155.16 (C6), 155.10 (C6), 155.05 (C6), 154.98 (C6), 132.84 (C9), 132.80 (C9), 132.73 (C9), 132.68 (C9), 132.61 (C9), 132.57 (C9), 101.08 (C7), 101.03 (C7), 100.93 (C7), 100.87 (C7), 100.81 (C7), 100.72 (C7), 100.66 (C7), 77.53 (C5), 77.51 (C5), 77.50 (C5), 68.81 (C4), 49.05 (C2), 48.97 (C3), 23.04 (C1), 22.95 (C1); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -114.58 (tt, $^3J_{F8H7} = 8.5$ Hz, $^4J_{F8F6} = 2.5$ Hz, 1F, p-ArF, 1F8), -125.25 (m, 2F, o-2ArF, 2F6); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3395 (-OH, m), 3277 (-N-H, s), 3101, 3074, 3016 (=C-H, m-w), 2973, 2947, 2908, 2883 (-C-H, s-m), 2849 (- CH_2 , m), 2777, 2736, 2692, 2586, 2478, 2048, 1981, 1732, 1693, 1675, 1636 (-C=C and N-H-def., m-w), 1613, 1584 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1544 (N-H-def., m), 1510 (N-H-def. and ring vibration, s), 1469, 1451, 1407 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1383 (CH_3 -def., m), 1366, 1345, 1333, 1321, 1308, 1279, 1241, 1215, 1176, 1142, 1121, 1095, 1066, 1034 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 995, 966, 946, 920, 870 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 841, 829, 809, 735, 637, 610, 575, 560, 510, 487, 465, 418 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 262.4 (93.2) $[M^+-H^+]$ with ^{14}N , 263.3 (100) $[M^+]$ with ^{14}N , 264.5 (14.8) $[M^+]$ with ^{15}N , 524.6 (11.6) $[2M^+-2H^+]$ with ^{14}N , 525.4 (25.7) $[2M^+-H^+]$ with ^{14}N , 526.7 (37.9) $[2M^+]$ with ^{14}N , 528.7 (5.2) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{12}H_{16}F_3NO_2$: m/z 263.3 $[M^+]$).

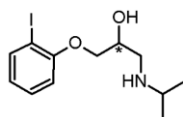
(2R,2S)-1-(4-Iodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-10**, engl. (2R,2S)-1-(4-Iodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.23, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:2)) = 0.10; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 103.4°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{18}INO_2$: C 43.00, H 5.41, N 4.18; found: C 43.01, H 5.40, N 4.18; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.50 (m, 2H, ArH, 2H7), 6.69-6.64 (m, 2H, 2ArH, 2H6), 4.06-4.00 (m, 1H, CH, H4), 3.94-3.87 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 3.26 (s, 1H, OH, H10), 2.90-2.77 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.69 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.3$

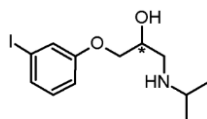
Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$, *H3*), 1.08 (d, $^3J_{\text{HH2}} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.66 (*C10*), 138.31 (*2C7*), 117.05 (*2C6*), 83.20 (*C8*), 70.80 (*C5*), 68.26 (*C4*), 49.34 (*C3*), 49.11 (*C2*), 22.91 (*CI*), 22.86 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3417 (-OH, m), 3289 (-N-H, s), 3087, 3069 (=C-H, m-w), 2967 (-C-H, s), 2955 (-CH₃, m), 2933 (-CH₂, m), 2917, 2896 (-C-H, s-m), 2862 (-CH₃, s), 2832 (-C-H, m), 2783, 2725, 2701, 2629, 2568, 2057, 1875, 1730, 1644, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1614, 1585 (ring vibrations and N-H-def., s-w), 1571, 1538, 1512 (N-H-def., s-w), 1487 (ring vibration, s), 1449 (CH₃- and CH₂-def., m), 1385, 1370 (CH₃-def., m), 1338, 1327, 1298, 1286, 1274, 1248, 1175, 1142, 1124, 1099, 1085, 1068, 1061, 1020 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 996, 976, 954, 931, 923, 902, 886, 820, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 764, 693, 641, 560, 530, 506, 459 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 334.2 (29.3) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 335.2 (100) [M^+] with ^{14}N , 336.1 (5.2) [M^+] with ^{15}N , 668.4 (9.2) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with ^{14}N , 669.3 (20.3) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 670.5 (38.3) [2M^+] with ^{14}N , 672.7 (4.8) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for C₁₂H₁₈INO₂: m/z 335.2 [M^+]).

(2*R*,2*S*)-1-(2-Iodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**$\beta\text{BD-11}$** , engl. (2*R*,2*S*)-1-(2-Iodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



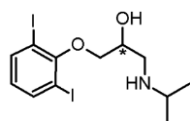
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.23; Recryst.: Acetone; Colorless crystalline solid; Mp. 93.9°C; EA calcd. (%) for C₁₂H₁₈INO₂: C 43.00, H 5.41, N 4.18; found: C 43.00, H 5.43, N 4.17; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 1H, ArH, *H9*), 7.30-7.26 (m, 1H, ArH, *H7*), 6.85-6.81 (m, 1H, ArH, *H6*), 6.74-6.69 (m, 1H, ArH, *H8*), 4.09-4.00 (m, 3H, CH ovlp. with CH₂, *H4* ovlp. with *2H5*), 2.95 (dd, $^2J_{\text{H3H3}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{H3H4}} = 4.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$, *H3*), 2.88-2.81 (m, 2H, CH ovlp. with $\underline{\text{CH}_2}$, *H2* ovlp. with *H3*), 2.63 (s, 1H, OH, *H12*), 1.10 (dd, $^3J_{\text{HH2}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH1}} = 1.9$ Hz, 6H, 2CH₃, *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.25 (*C11*), 139.47 (*C9*), 129.66 (*C7*), 123.04 (*C8*), 112.56 (*C6*), 86.81 (*C10*), 72.03 (*C5*), 68.35 (*C4*), 49.44 (*C3*), 49.07 (*C2*), 23.25 (*CI*), 23.14 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3416 (-OH, m), 3302 (-N-H, m), 3088, 3070, 3054, 3008 (=C-H, m-w), 2972 (-C-H, s), 2965 (-CH₃, m), 2928 (-CH₂, w), 2908 (-C-H, w), 2874 (-CH₃, m), 2845 (-C-H, m), 2774, 2758, 2698, 2627, 2006, 1923, 1827, 1768, 1729, 1714, 1584 (ring vibration and N-H-def., s), 1566, 1518 (N-H-def., s-w), 1475, 1462, 1430, 1417, 1403 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1360, 1347, 1337, 1306, 1282, 1266, 1243, 1225, 1174, 1160, 1146, 1118, 1089, 1070, 1061 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1017, 987, 965, 952, 928, 898, 852, 839, 823, 777, 764 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w), 679, 657, 620, 552, 529, 493, 474, 451, 435 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 334.3 (50.2) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 335.2 (100) [M^+] with ^{14}N , 336.2 (9.7) [M^+] with ^{15}N , 668.3 (11.6) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with ^{14}N , 669.4 (22.1) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 670.2 (37.2) [2M^+] with ^{14}N , 672.4 (5.0) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for C₁₂H₁₈INO₂: m/z 335.2 [M^+]).

(2R,2S)-1-(3-Iodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-12**, engl. (2R,2S)-1-(3-Iodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.27; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 98.3°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{18}INO_2$: C 43.00, H 5.41, N 4.18; found: C 42.99, H 5.42, N 4.18; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.27 (m, 1H, ArH, *H7*), 7.27-7.25 (m, 1H, ArH, *H10*), 7.00-6.96 (m, 1H, ArH, *H8*), 6.89-6.86 (ddd, $^3J_{H6H7} = 8.4$ Hz, $^4J_{H6H10} = 2.4$ Hz, $^4J_{H6H8} = 0.9$ Hz, 1H, ArH, *H6*), 4.03-3.96 (m, 1H, CH, *H4*), 3.96-3.90 (m, 2H, CH_2 , *2H5*), 2.87-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.69 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.9$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 2.58 (s, 1H, OH, *H12*), 1.08 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.38 (*C11*), 130.89 (*C8*), 130.27 (*C7*), 123.89 (*C10*), 114.36 (*C6*), 94.43 (*C9*), 70.90 (*C5*), 68.41 (*C4*), 49.33 (*C3*), 49.07 (*C2*), 23.22 (*C1*), 23.12 (*C1*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3412 (-OH, m), 3266 (-N-H, s), 3090, 3071, 3056, 3003 (=C-H, m-w), 2963 (- CH_3 , s), 2943 (-C-H, w), 2923 (- CH_2 , s), 2906 (-C-H, w), 2866 (- CH_3 , s), 2766, 2727, 2696, 2575, 2101, 2068, 2037, 1924, 1887, 1850, 1798, 1761, 1674, 1631 (-C=C and N-H-def., w), 1600 (ring vibration and N-H-def., w), 1581, 1569 (N-H-def., s-m), 1475, 1458, 1436 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1384 (CH_3 -def., m), 1366, 1346, 1333, 1322, 1308, 1288, 1277, 1246, 1216, 1176, 1157, 1147, 1121, 1101, 1090, 1063, 1050, 1022 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 970, 946, 924, 876, 831, 819, 786, 744, 704 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w), 653, 604, 552, 521, 510, 477, 435 (-C-I and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 334.2 (69.4) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 335.2 (100) [M^+] with ^{14}N , 336.3 (14.6) [M^+] with ^{15}N , 668.5 (13.0) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{14}N , 669.5 (24.4) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 670.3 (34.6) [$2M^+$] with ^{14}N , 672.3 (5.6) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{12}H_{18}INO_2$: m/z 335.2 [M^+]).

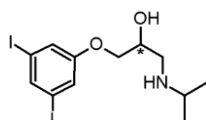
(2R,2S)-1-(2,6-Diiodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-13**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Diiodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.48, R_f (Diethyl ether) = 0.37, R_f (Dichloromethane) = 0.14; Recryst.: Acetone; Slightly yellowish crystalline solid; Mp. 64.0°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{17}I_2NO_2$: C 31.26, H 3.72, N 3.04; found: C 31.26, H 3.73, N 3.03; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, $^3J_{H7H8} = 7.8$ Hz, 2H, 2ArH, *2H7*), 6.56 (t, $^3J_{H8H7} = 7.8$ Hz, 1H, ArH, *H8*), 4.27-4.19 (m, 1H, CH, *H4*), 4.06-3.99 (m, 2H, CH_2 , *2H5*), 2.99 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 4.1$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 2.95-2.87 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.81 (s, 1H, OH, *H10*), 1.14 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 2.0$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 157.09 (*C9*), 140.17 (*2C7*), 128.05 (*C8*), 91.02 (*2C6*), 75.05 (*C5*), 68.89 (*C4*), 49.38 (*C3*), 49.31 (*C2*), 23.00 (*C1*), 22.98 (*C1*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3392 (-OH, m), 3289 (-N-H, m), 3100, 3060, 3036 (=C-H, w), 2967, 2949 (-C-H, s-m), 2929 (- CH_2 , s), 2913 (-C-H, m), 2872 (- CH_3 , s), 2833 (-C-H, m), 2766, 2677, 2612, 2591, 2570, 2558, 1982, 1916, 1850, 1785, 1732, 1658, 1632 (-C=C

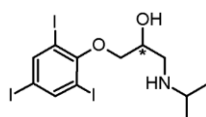
and N-H-def., w), 1561, 1548, 1522 (N-H-def., m-w), 1469, 1426 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383, 1372 (CH₃-def., m), 1360, 1342, 1329, 1314, 1244, 1204, 1181, 1141, 1117, 1099, 1084, 1070, 1038 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 999, 923, 915, 901, 854, 835, 822, 758, 734, 690 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w), 614, 557, 534, 507, 466, 451 (-C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 460.2 (48.8) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 461.1 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 462.0 (13.1) [M⁺] with ¹⁵N, 920.1 (12.5) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 921.6 (21.2) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 922.3 (35.9) [2M⁺] with ¹⁴N, 924.2 (6.4) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₂H₁₇I₂NO₂: m/z 461.1 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(3,5-Diiodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-14**, engl. (2R,2S)-1-(3,5-Diiodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.33, R_f (Diethyl ether) = 0.29, R_f (Dichloromethane) = 0.22; Recryst.: Acetonitrile; Slightly yellowish crystalline solid; Mp. 116.4°C; EA calcd. (%) for C₁₂H₁₇I₂NO₂: C 31.26, H 3.72, N 3.04; found: C 31.25, H 3.74, N 3.04; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.55 (m, 1H, ArH, *H8*), 7.27-7.19 (m, 2H, 2ArH, *2H6*), 4.12-4.03 (m, 1H, CH, *H4*), 3.96-3.89 (m, 2H, CH₂, *2H5*), 3.64 (s, 1H, OH, *H10*), 3.05-2.86 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, *H2* ovlp. with *H3*), 2.81-2.69 (m, 1H, CH₂, *H3*), 1.15 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, *6H1*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.44 (*C9*), 138.11 (*C8*), 123.68 (*2C6*), 94.70 (*2C7*), 70.90 (*C5*), 67.79 (*C4*), 49.55 (*C2*), 48.98 (*C3*), 22.45 (*C1*), 22.33 (*C1*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3424 (-OH, m), 3307 (-N-H, s), 3115, 3092, 3083, 3053 (=C-H, w), 2960 (-CH₃, s), 2925 (-CH₂, s), 2868 (-CH₃, m), 2843, 2794 (-C-H, m-w), 2724, 2631, 2564, 2492, 1632 (-C=C and N-H-def., m), 1572, 1544 (N-H-def., s), 1467, 1428, 1415, 1407 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1388, 1370 (CH₃-def., m), 1337, 1290, 1259, 1223, 1173, 1133, 1117, 1096, 1085, 1067, 1024 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 997, 981, 969, 934, 896, 870 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 854, 848, 830, 801, 752, 709, 670, 629, 562, 549, 528, 489, 466, 456 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 460.1 (51.7) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 461.0 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 462.1 (12.5) [M⁺] with ¹⁵N, 920.2 (11.8) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 921.5 (22.4) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 922.1 (36.3) [2M⁺] with ¹⁴N, 924.0 (6.0) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₂H₁₇I₂NO₂: m/z 461.1 [M⁺]).

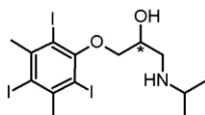
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-triiodophenoxy)propan-2-ol (**BBD-15**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-triiodophenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.23; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 126.2°C; EA calcd. (%) for C₁₂H₁₆I₃NO₂: C 24.55, H 2.75, N 2.39; found: C 24.55, H 2.74, N 2.40; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 2H, 2ArH, *2H7*), 4.18-4.12 (m, 1H, CH, *H4*), 4.03-3.96 (m, 2H, CH₂, *2H5*), 2.93 (dd, ²J_{H3H3} = 12.1 Hz, ³J_{H3H4} = 4.2 Hz, 1H, CH₂, *H3*), 2.90-2.79 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, *H2*

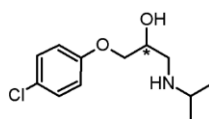
ovlp. with *H3*), 2.34 (s, 1H, OH, *H10*), 1.10 (dd, $^3J_{\text{H1H2}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{H1H1}} = 2.2$ Hz, 6H, 2CH₃, *6HI*); ¹³C (APT) NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.47 (*C9*), 147.58 (*C7*), 91.97 (*2C6*), 89.60 (*C8*), 75.33 (*C5*), 69.01 (*C4*), 49.32 (*C3*), 49.11 (*C2*), 23.33 (*CI*), 23.31 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3416 (-OH, m), 3289 (-N-H, s), 3076, 3052 (=C-H, m-w), 2962 (-CH₃, s), 2918 (-C-H, m), 2872 (-CH₃, m), 2846 (-CH₂, m), 2764, 2688, 2620, 2572, 2484, 1748, 1727, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1574, 1541, 1519 (N-H-def., m-w), 1468, 1428, 1417 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1361, 1335, 1314, 1247, 1206, 1194, 1177, 1135, 1116, 1097, 1084, 1077, 1047, 1022 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 989, 948, 914, 896, 855 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 822, 804, 732, 703, 661, 564, 535, 525, 512, 461, 404 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 586.0 (52.4) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 586.9 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 588.0 (11.9) [M⁺] with ¹⁵N, 1172.6 (25.3) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 1173.8 (38.5) [2M⁺] with ¹⁴N, 1759.1 (7.1) [3M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 1761.0 (16.3) [3M⁺] with ¹⁴N, 1763.8 (2.6) [3M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₂H₁₆I₃NO₂: *m/z* 587.0 [M⁺]).

(2*R*,2*S*)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-triiodo-3,5-dimethylphenoxy)propan-2-ol (**BBD-16**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-triiodo-3,5-dimethylphenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f(Dichloromethane) = 0.21; Recryst.: Acetonitrile; Colorless to slightly yellowish crystalline solid; Mp. 139.8°C; EA calcd. (%) for C₁₄H₂₀I₃NO₂: C 27.34, H 3.28, N 2.28; found: C 27.34, H 3.29, N 2.27; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.32-4.23 (m, 1H, CH, *H4*), 4.05-3.97 (m, 2H, CH₂, *2H5*), 3.02 (dd, $^2J_{\text{H3H3}} = 12.1$ Hz, $^3J_{\text{H3H4}} = 4.1$ Hz, 1H, CH₂, *H3*), 2.98-2.91 (s ovlp. with m, 8H, 2CH₃ ovlp. with CH and CH₂, *2H10* ovlp. with *H2* and *H3*), 2.40 (s, 1H, OH, *H11*), 1.15 (dd, $^3J_{\text{H1H2}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{H1H1}} = 1.6$ Hz, 6H, 2CH₃, *6HI*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.04 (*C9*), 145.61 (*2C7*), 99.91 (*C8*), 92.81 (*2C6*), 74.34 (*C5*), 68.73 (*C4*), 49.39 (*C3*), 49.36 (*C2*), 37.83 (*2CI0*), 22.81 (*CI*), 22.79 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3418 (-OH, m), 3288 (-N-H, m), 2975 (-C-H, s), 2963 (-CH₃, s), 2949 (-C-H, s), 2929 (-CH₂, s), 2912 (-C-H, m), 2872 (-CH₃, m), 2826 (-C-H, s), 2779, 2761, 2739, 2696, 2670, 2609, 2589, 2569, 2553, 1643, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1601 (ring vibration and N-H-def., w), 1572 (N-H-def., m), 1469, 1459, 1447 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., s), 1359, 1340, 1314, 1295, 1231, 1207, 1182, 1142, 1122, 1099, 1084, 1066, 1036 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 990, 964, 951, 924, 915, 901, 854 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 824, 737, 658, 634, 619, 539, 463 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 614.1 (41.6) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 615.0 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 615.9 (7.7) [M⁺] with ¹⁵N, 1228.2 (14.7) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 1229.0 (31.5) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 1230.1 (39.1) [2M⁺] with ¹⁴N (calcd. for C₁₄H₂₀I₃NO₂: *m/z* 615.0 [M⁺]).

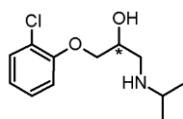
(2*R*,2*S*)-1-(4-Chlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-17**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-Chlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f(Dichloromethane) = 0.18; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 91.7°C; EA

calcd. (%) for $C_{12}H_{18}ClNO_2$: C 59.13, H 7.44, N 5.75; found: C 59.12, H 7.46, N 5.75; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.18 (m, 2H, ArH, *2H7*), 6.84-6.80 (m, 2H, 2ArH, *2H6*), 4.05-3.99 (m, 1H, CH, *H4*), 3.95-3.88 (m, 2H, CH_2 , *2H5*), 3.02 (s, 1H, OH, *H10*), 2.88-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.69 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.2$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 1.08 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6H1*); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.43 (*C9*), 129.42 (*2C7*), 125.96 (*C8*), 115.94 (*2C6*), 71.06 (*C5*), 68.35 (*C4*), 49.38 (*C3*), 49.10 (*C2*), 23.03 (*CI*), 22.96 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3415 (-OH, m), 3293 (-N-H, s), 3093, 3068 (=C-H, m-w), 2959 (- CH_3 , s), 2917, 2896, 2862 (- CH_3 , s-m), 2842 (-C-H, m), 2783, 2723, 2702, 2631, 2602, 2564, 2064, 2035, 1892, 1867, 1838, 1771, 1743, 1643, 1627 (-C=C and N-H-def., w), 1596 (ring vibration and N-H-def., s), 1579, 1557 (N-H-def., s-w), 1492 (ring vibration, s), 1453, 1409 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1385, 1371 (CH_3 -def., m), 1339, 1328, 1289, 1281, 1248, 1179, 1169, 1144, 1126, 1098, 1094, 1070, 1020 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1005, 976, 955, 931, 918, 903, 887, 823, 810 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 776, 715, 697, 673, 631, 575, 536, 507, 459, 410 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 242.3 (43.6) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 243.2 (100) [M^+] with $^{35}Cl/^{14}N$, 243.7 (7.1) [M^+] with $^{35}Cl/^{15}N$, 245.3 (12.9) [M^+] with $^{37}Cl/^{14}N$, 246.2 (5.7) [M^+] with $^{37}Cl/^{15}N$, 485.5 (14.7) [$2M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 486.4 (31.5) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 490.4 (3.3) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{14}N$ (calcd. for $C_{12}H_{18}ClNO_2$: m/z 243.7 [M^+]).

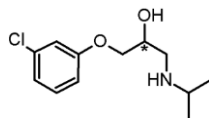
(2*R*,2*S*)-1-(2-Chlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-18**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2-Chlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.27; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 89.4°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{18}ClNO_2$: C 59.13, H 7.44, N 5.75; found: C 59.13, H 7.42, N 5.76; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, $^3J_{H9H8} = 7.9$ Hz, $^4J_{H9H7} = 1.6$ Hz, 1H, ArH, *H9*), 7.21-7.17 (m, 1H, ArH, *H7*), 6.94 (dd, $^3J_{H6H7} = 8.2$ Hz, $^4J_{H6H8} = 1.4$ Hz, 1H, ArH, *H6*), 6.90 (td, $^3J_{H8H9(7)} = 7.7$ Hz, $^4J_{H8H6} = 1.4$ Hz, 1H, ArH, *H8*), 4.08-4.01 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 , *H4* ovlp. with *2H5*), 2.91 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 4.1$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 2.87-2.79 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.69 (s, 1H, OH, *H12*), 1.09 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 1.5$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6H1*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154.37 (*CI1*), 130.36 (*C9*), 127.87 (*C7*), 123.15 (*CI0*), 121.87 (*C8*), 113.84 (*C6*), 72.19 (*C5*), 68.24 (*C4*), 49.35 (*C3*), 49.04 (*C2*), 23.21 (*CI*), 23.12 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3408 (-OH, m), 3299 (-N-H, s), 3099, 3062, 3031 (=C-H, m), 2970, 2937, 2917 (-C-H, s-m), 2868 (- CH_3 , m), 2839, 2814, 2802 (-C-H, m), 2772, 2725, 2709, 2669, 2625, 2104, 2072, 1953, 1924, 1899, 1829, 1802, 1738, 1712, 1689, 1617, 1590 (ring vibration and N-H-def., s-w), 1527 (N-H-def., m), 1489 (ring vibration, s), 1471, 1442, 1401 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1381 (CH_3 -def., m), 1338, 1288, 1251, 1227, 1182, 1168, 1146, 1136, 1114, 1088, 1066, 1061, 1044 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1014, 985, 950, 922, 898, 856, 818, 763 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 713, 695, 612, 561, 543, 499, 462, 448 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 242.2 (44.0) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 243.3 (100) [M^+] with $^{35}Cl/^{14}N$, 243.6 (7.5) [M^+] with $^{35}Cl/^{15}N$, 245.2 (12.2) [M^+] with $^{37}Cl/^{14}N$, 246.3 (4.9) [M^+] with $^{37}Cl/^{15}N$, 485.4 (13.9) [$2M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 486.5

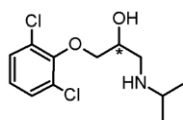
(32.7) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{14}\text{N}$, 490.3 (3.6) $[2M^+]$ with $^{37}\text{Cl}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: m/z 243.7 $[M^+]$).

(2R,2S)-1-(3-Chlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-19**, engl. (2R,2S)-1-(3-Chlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.30; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 88.6°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C 59.13, H 7.44, N 5.75; found: C 59.14, H 7.43, N 5.75; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (t, $^3J_{\text{H7H8(6)}} = 8.1$ Hz, 1H, ArH, **H7**), 6.96-6.92 (m, 1H, ArH, **H8**), 6.92-6.89 (m, 1H, ArH, **H10**), 6.80 (ddd, $^3J_{\text{H6H7}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H6H10}} = 2.4$ Hz, $^4J_{\text{H6H8}} = 0.9$ Hz, 1H, ArH, **H6**), 4.03-3.98 (m, 1H, CH, **H4**), 3.98-3.92 (m, 2H, CH_2 , **2H5**), 2.89-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , **H2** ovlp. with **H3**), 2.70 (dd, $^2J_{\text{H3H3}} = 12.1$ Hz, $^3J_{\text{H3H4}} = 7.9$ Hz, 1H, CH_2 , **H3**), 2.57 (s, 1H, OH, **H12**), 1.09 (d, $^3J_{\text{H1H2}} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , **6H1**); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.58 (**C11**), 135.00 (**C9**), 130.34 (**C7**), 121.31 (**C8**), 115.16 (**C10**), 113.19 (**C6**), 70.97 (**C5**), 68.42 (**C4**), 49.33 (**C3**), 49.08 (**C2**), 23.23 (**C1**), 23.12 (**C1**); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3415 (-OH, m), 3305 (-N-H, s), 3081, 3059, 3024 (=C-H, m-w), 2977 (-C-H, s), 2963 (- CH_3 , s), 2929 (- CH_2 , w), 2909 (-C-H, w), 2876 (- CH_3 , m), 2851 (- CH_2 , m), 2772, 2729, 2699, 2630, 2509, 2097, 2008, 1981, 1924, 1826, 1789, 1766, 1728, 1670 (-C=C, w), 1592 (ring vibration and N-H-def., s), 1578, 1541 (N-H-def., s-m), 1480 (ring vibration, s), 1470, 1458, 1442, 1401 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1383 (CH_3 -def., m), 1361, 1348, 1338, 1309, 1284, 1267, 1248, 1230, 1181, 1174, 1154, 1147, 1117, 1090, 1073, 1023 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 984, 965, 951, 928, 898, 880, 866, 837, 823, 778, 767, 693 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 679, 624, 576, 553, 530, 494, 476, 446, 412 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 242.3 (43.8) $[M^+-H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{14}\text{N}$, 243.2 (100) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{14}\text{N}$, 243.7 (6.8) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{15}\text{N}$, 245.3 (13.1) $[M^+]$ with $^{37}\text{Cl}/^{14}\text{N}$, 246.2 (5.1) $[M^+]$ with $^{37}\text{Cl}/^{15}\text{N}$, 485.5 (13.3) $[2M^+-H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{14}\text{N}$, 486.5 (33.3) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{14}\text{N}$, 490.5 (4.1) $[2M^+]$ with $^{37}\text{Cl}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: m/z 243.7 $[M^+]$).

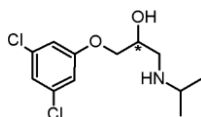
(2R,2S)-1-(2,6-Dichlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-20**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Dichlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.46; Recryst.: n-Pentane/Acetone (100:1), Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 81.8°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: C 51.81, H 6.16, N 5.04; found: C 51.81, H 6.14, N 5.05; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.20 (m, 2H, 2ArH, **2H7**), 6.96-6.91 (m, 1H, ArH, **H8**), 4.13-4.06 (m, 1H, CH, **H4**), 4.06-3.97 (m, 2H, CH_2 , **2H5**), 2.96 (s, 1H, OH, **H10**), 2.89 (dd, $^2J_{\text{H3H3}} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H3H4}} = 3.9$ Hz, 1H, CH_2 , **H3**), 2.85-2.74 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , **H2** ovlp. with **H3**), 1.05 (dd, $^3J_{\text{H1H2}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{H1H1}} = 1.4$ Hz, 6H, 2 CH_3 , **6H1**); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 151.15 (**C9**), 129.34 (**2C6**), 128.99 (**2C7**), 125.18 (**C8**), 75.84 (**C5**), 68.88 (**C4**), 49.33 (**C3**), 48.96 (**C2**), 22.97 (**C1**),

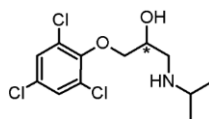
22.95 (CI); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3395 (-OH, m), 3296 (-N-H, m), 3124, 3077 (=C-H, w), 2972, 2958 (-CH₃, m), 2939, 2931 (-CH₂, m), 2878 (-C-H, m), 2855 (-CH₂, m), 2834 (-C-H, m), 2694, 2620, 2600, 2570, 2092, 1978, 1927, 1852, 1777, 1663, 1626 (-C=C and N-H-def., w), 1612 (ring vibration and N-H-def., w), 1566, 1549 (N-H-def., s-w), 1462, 1450, 1443, 1408 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1384 (CH₃-def., m), 1365, 1334, 1315, 1306, 1259, 1239, 1207, 1183, 1139, 1120, 1096, 1076, 1070, 1031 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 997, 949, 932, 914, 901, 855, 837, 825, 787, 773, 737 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 657, 630, 566, 541, 494, 456, 412 (-C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 276.4 (72.6) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 277.3 (100) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 278.4 (18.3) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁵N, 279.4 (71.4) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 280.3 (8.2) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁵N, 281.4 (37.2) [M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 553.2 (18.8) [2M⁺-2H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 554.6 (37.5) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 556.8 (8.9) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁵N, 558.7 (17.9) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 559.9 (2.8) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁵N, 563.0 (9.6) [2M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N (calcd. for C₁₂H₁₇Cl₂NO₂: m/z 278.2 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(3,5-Dichlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**βBD-21**, engl. (2R,2S)-1-(3,5-Dichlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



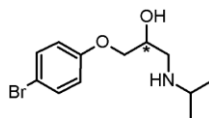
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.53; Recryst.: n-Pentane/Acetone (2:1), Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 117.6°C; EA calcd. (%) for C₁₂H₁₇Cl₂NO₂: C 51.81, H 6.16, N 5.04; found: C 51.80, H 6.17, N 5.04; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (t, ⁴J_{H8H6} = 1.6 Hz, 1H, ArH, **H8**), 6.81 (d, ⁴J_{H6H8} = 1.6 Hz, 2H, 2ArH, **2H6**), 4.01-3.95 (m, 1H, CH, **H4**), 3.95-3.90 (m, 2H, CH₂, **2H5**), 2.87-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, **H2** ovlp. with **H3**), 2.68 (dd, ²J_{H3H3} = 12.1 Hz, ³J_{H3H4} = 7.9 Hz, 1H, CH₂, **H3**), 2.59 (s, 1H, OH, **H10**), 1.09 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, **6H1**); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.89 (**C9**), 135.50 (**2C7**), 121.45 (**C8**), 113.85 (**2C6**), 71.30 (**C5**), 68.25 (**C4**), 49.20 (**C3**), 49.10 (**C2**), 23.24 (**CI**), 23.12 (**CI**); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3421 (-OH, m), 3299 (-N-H, s), 3089, 3077, 3055 (=C-H, m-w), 2978 (-C-H, s), 2962 (-CH₃, s), 2936, 2909 (-C-H, w), 2875 (-CH₃, s), 2845 (-C-H, m), 2775, 2747, 2721, 2693, 2627, 1938, 1902, 1793, 1718, 1686, 1659, 1641 (-C=C and N-H-def., w), 1586 (ring vibration and N-H-def., s), 1569, 1524 (N-H-def., s-w), 1471, 1441, 1424, 1400 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., s), 1360, 1348, 1338, 1301, 1259, 1226, 1180, 1172, 1148, 1113, 1090, 1071, 1025 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 988, 932, 913, 896, 861 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 844, 828, 802, 670, 639, 584, 559, 534, 497, 461, 428 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 276.3 (82.1) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 277.4 (100) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 278.3 (19.7) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁵N, 279.4 (66.5) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 280.4 (8.8) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁵N, 281.3 (38.7) [M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 552.8 (19.3) [2M⁺-2H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 554.7 (36.6) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N, 556.6 (8.7) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁵N, 558.8 (18.4) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N, 560.2 (2.9) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁵N, 562.7 (10.3) [2M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N (calcd. for C₁₂H₁₇Cl₂NO₂: m/z 278.2 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-trichlorophenoxy)propan-2-ol (**BBD-22**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-trichlorophenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.37, R_f (Toluene/Acetone (2:1)) = 0.21, R_f (Dichloromethane) = 0.18; Recryst.: n-Pentane/Acetone (100:1), Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 97.4°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{16}Cl_3NO_2$: C 46.10, H 5.16, N 4.48; found: C 46.09, H 5.16, N 4.47; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (s, 2H, 2ArH, 2H7), 4.12-4.07 (m, 1H, CH, H4), 4.06-3.99 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 2.92 (s ovlp. with dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 3.9$ Hz, 2H, OH ovlp. with CH_2 , H10 ovlp. with H3), 2.89-2.79 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 1.10 (d, $^3J_{HH2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.22 (C9), 129.98 (2C6), 129.84 (C8), 128.98 (2C7), 76.03 (C5), 68.85 (C4), 49.18 (C2), 49.11 (C3), 23.02 (C1), 22.95 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3422 (-OH, m), 3293 (-N-H, m), 3105, 3077, 3064 (=C-H, m-w), 2976 (-C-H, s), 2960 (-CH₃, s), 2940, 2907, 2845 (-C-H, s-m), 2750, 2700, 2565, 1962, 1712, 1694, 1569, 1551 (N-H-def., s-m), 1504 (N-H-def. and ring vibration, w), 1468, 1451, 1439 (CH₃- and CH₂-def., s), 1383, 1369 (CH₃-def., s-m), 1341, 1317, 1302, 1259, 1221, 1193, 1171, 1137, 1120, 1102, 1090, 1068, 1032 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 992, 959, 917, 899, 879, 865, 856 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 815, 800, 761, 724, 666, 585, 575, 542, 507, 475, 463, 428 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 310.6 (88.7) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{14}N , 311.7 (100) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{14}N , 312.6 (21.8) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{15}N , 313.6 (84.2) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and ^{14}N , 314.7 (10.4) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and ^{15}N , 315.6 (43.4) [M^+] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and ^{14}N , 316.5 (4.7) [M^+] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and ^{15}N , 621.2 (21.1) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{14}N , 623.3 (39.3) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{14}N , 625.1 (9.5) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and ^{15}N , 627.2 (20.2) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and ^{14}N , 629.3 (3.2) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and ^{15}N , 631.2 (14.4) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and ^{14}N (calcd. for $C_{12}H_{16}Cl_3NO_2$: m/z 312.6 [M^+]).

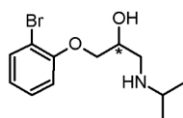
(2R,2S)-1-(4-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-23**, engl. (2R,2S)-1-(4-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.17; Recryst.: Acetonitrile; Colorless to slightly brownish crystalline solid; Mp. 108.6°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{18}BrNO_2$: C 50.01, H 6.30, N 4.86; found: C 50.02, H 6.29, N 4.86; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.31 (m, 2H, ArH, 2H7), 6.79-6.74 (m, 2H, 2ArH, 2H6), 4.05-3.99 (m, 1H, CH, H4), 3.95-3.86 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 3.42 (s, 1H, OH, H10), 2.92-2.76 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.69 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.3$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 1.08 (d, $^3J_{HH2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.89 (C9), 132.33 (2C7), 116.43 (2C6), 113.22 (C8), 70.96 (C5), 68.21 (C4), 49.35 (C3), 49.12 (C2), 22.86 (C1), 22.81 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3414 (-OH, m), 3292 (-N-H, s), 3090, 3069 (=C-H, m-w), 2966 (-C-H, s), 2925 (-CH₂, s), 2869 (-CH₃, m), 2824 (-C-H, m), 2723, 2696, 2671, 2633, 2586, 2522, 2050, 1927, 1899, 1867, 1769, 1667, 1644, 1634 (-

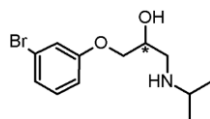
C=C and N-H-def., m), 1614, 1589 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1577, 1538 (N-H-def., s-w), 1490 (ring vibration, s), 1466, 1452, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1344, 1325, 1284, 1244, 1227, 1172, 1140, 1120, 1106, 1072, 1049 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1018, 1000, 983, 948, 923, 894, 858, 833 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 803, 788, 707, 697, 648, 594, 561, 545, 518, 481, 445, 417 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 286.2 (63.8) [M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 287.2 (100) [M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 288.3 (11.7) [M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 289.3 (31.5) [M⁺] with ⁸¹Br/¹⁴N, 290.3 (6.8) [M⁺] with ⁸¹Br/¹⁵N, 572.5 (15.5) [2M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 574.4 (32.9) [2M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 576.3 (8.2) [2M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 578.6 (14.6) [2M⁺] with ⁸¹Br/¹⁴N, 580.1 (2.9) [2M⁺] with ⁸¹Br/¹⁵N (calcd. for C₁₂H₁₈BrNO₂: *m/z* 288.2 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(2-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**βBD-24**, engl. (2R,2S)-1-(2-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



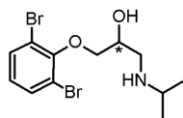
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.32, R_f (Diethyl ether) = 0.24; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 89.8°C; EA calcd. (%) for C₁₂H₁₈BrNO₂: C 50.01, H 6.30, N 4.86; found: C 50.01, H 6.31, N 4.85; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, ³J_{H₉H₈} = 7.9 Hz, ⁴J_{H₉H₇} = 1.6 Hz, 1H, ArH, *H*₉), 7.26-7.23 (m, 1H, ArH, *H*₇), 6.91 (dd, ³J_{H₆H₇} = 8.3 Hz, ⁴J_{H₆H₈} = 1.4 Hz, 1H, ArH, *H*₆), 6.84 (td, ³J_{H₈H₉(7)} = 7.7 Hz, ⁴J_{H₈H₆} = 1.4 Hz, 1H, ArH, *H*₈), 4.09-4.03 (m, 3H, CH ovlp. with CH₂, *H*₄ ovlp. with 2*H*₅), 2.93 (dd, ²J_{H₃H₃} = 12.2 Hz, ³J_{H₃H₄} = 4.0 Hz, 1H, CH₂, *H*₃), 2.88-2.80 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, *H*₂ ovlp. with *H*₃), 2.75 (s, 1H, OH, *H*₁₂), 1.10 (dd, ³J_{H₁H₂} = 6.3 Hz, ⁴J_{H₁H₁} = 1.7 Hz, 6H, 2CH₃, *H*₁); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.17 (*C*₁₁), 133.42 (*C*₉), 128.65 (*C*₇), 122.38 (*C*₈), 113.68 (*C*₆), 112.45 (*C*₁₀), 72.16 (*C*₅), 68.22 (*C*₄), 49.31 (*C*₃), 49.09 (*C*₂), 23.19 (*C*₁), 23.08 (*C*₁); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3364 (-OH, m), 3269 (-N-H, s), 3097, 3071, 3052, 3009 (=C-H, m-w), 2965 (-CH₃, s), 2945 (-C-H, m), 2926 (-CH₂, s), 2909 (-C-H, m), 2866 (-CH₃, s), 2768, 2735, 2697, 2581, 2107, 2075, 2041, 1924, 1887, 1850, 1798, 1762, 1675, 1640 (-C=C and N-H-def., w), 1584 (ring vibration and N-H-def., s), 1573 (N-H-def., s), 1482 (ring vibration, s), 1460, 1440 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1366, 1347, 1333, 1323, 1293, 1280, 1248, 1217, 1177, 1157, 1147, 1124, 1103, 1091, 1064, 1052, 1031, 1025 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 969, 948, 924, 877, 832, 821, 785, 744 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w), 707, 667, 604, 555, 523, 510, 476, 440 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 286.2 (69.6) [M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 287.3 (100) [M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 288.3 (13.4) [M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 289.2 (40.6) [M⁺] with ⁸¹Br/¹⁴N, 290.2 (7.3) [M⁺] with ⁸¹Br/¹⁵N, 572.4 (16.2) [2M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 574.5 (33.1) [2M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁴N, 576.4 (8.7) [2M⁺] with ⁷⁹Br/¹⁵N, 578.5 (15.3) [2M⁺] with ⁸¹Br/¹⁴N, 580.2 (3.2) [2M⁺] with ⁸¹Br/¹⁵N (calcd. for C₁₂H₁₈BrNO₂: *m/z* 288.2 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(3-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**βBD-25**, engl. (2R,2S)-1-(3-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.21; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 86.9°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{18}BrNO_2$: C 50.01, H 6.30, N 4.86; found: C 50.00, H 6.31, N 4.86; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14-7.10 (m, 1H, ArH, *H7*), 7.09-7.07 (m, 1H, ArH, *H8*), 7.07-7.05 (m, 1H, ArH, *H10*), 6.84 (ddd, $^3J_{H6H7} = 8.2$ Hz, $^4J_{H6H10} = 2.4$ Hz, $^4J_{H6H8} = 1.3$ Hz, 1H, ArH, *H6*), 4.03-3.99 (m, 1H, CH, *H4*), 3.97-3.91 (m, 2H, CH_2 , *H5*), 2.88-2.80 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.78 (s, 1H, OH, *H12*), 2.70 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.0$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 1.09 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, $2CH_3$, *H1*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.60 (*C11*), 130.66 (*C7*), 124.23 (*C8*), 122.91 (*C9*), 118.04 (*C10*), 113.67 (*C6*), 70.95 (*C5*), 68.35 (*C4*), 49.31 (*C3*), 49.11 (*C2*), 23.14 (*C1*), 23.04 (*C1*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3409 (-OH, m), 3305 (-N-H, m), 3073, 3059, 3019 (=C-H, m-w), 2975 (-C-H, s), 2962 (-CH₃, s), 2930 (-CH₂, w), 2908 (-C-H, w), 2875 (-CH₃, m), 2850 (-CH₂, m), 2770, 2729, 2698, 2629, 2508, 2132, 2106, 2077, 1925, 1828, 1774, 1727, 1658 (-C=C, w), 1587 (ring vibration and N-H-def., s), 1572, 1531 (N-H-def., s-m), 1478, 1469, 1456, 1433, 1426, 1400 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1383 (CH_3 -def., m), 1361, 1347, 1337, 1307, 1284, 1267, 1245, 1228, 1180, 1173, 1157, 1146, 1117, 1090, 1067, 1021 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 989, 951, 928, 897, 863, 837, 823, 777, 766 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w), 678, 623, 565, 552, 529, 493, 474, 453, 440 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 286.2 (93.7) [$M^+ - H^+$] with $^{79}Br/^{14}N$, 287.3 (100) [M^+] with $^{79}Br/^{14}N$, 288.3 (15.2) [M^+] with $^{79}Br/^{15}N$, 289.3 (51.4) [M^+] with $^{81}Br/^{14}N$, 290.2 (6.3) [M^+] with $^{81}Br/^{15}N$, 572.6 (18.5) [$2M^+ - H^+$] with $^{79}Br/^{14}N$, 574.5 (34.2) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{14}N$, 576.5 (9.6) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{15}N$, 578.4 (17.4) [$2M^+$] with $^{81}Br/^{14}N$, 580.3 (3.7) [$2M^+$] with $^{81}Br/^{15}N$ (calcd. for $C_{12}H_{18}BrNO_2$: m/z 288.2 [M^+]).

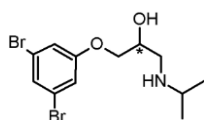
(2R,2S)-1-(2,6-Dibromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**βBD-26**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Dibromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.21; R_f (Dichloromethane) = 0.05; Recryst.: Acetone; Colorless to slightly brownish crystalline solid; Mp. 75.9°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{17}Br_2NO_2$: C 39.26, H 4.67, N 3.82; found: C 39.27, H 4.65, N 3.82; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, $^3J_{H7H8} = 7.7$ Hz, 2H, 2ArH, *H7*), 6.86 (t, $^3J_{H8H7} = 7.7$ Hz, 1H, ArH, *H8*), 4.14-4.09 (m, 1H, CH, *H4*), 4.08-4.02 (m, 2H, CH_2 , *H5*), 2.93-2.89 (m, 1H, CH_2 , *H3*), 2.88-2.81 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.49 (s, 1H, OH, *H10*), 1.12-1.05 (m, 6H, $2CH_3$, *H1*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 152.87 (*C9*), 132.94 (*C7*), 126.59 (*C8*), 118.41 (*C6*), 75.57 (*C5*), 69.14 (*C4*), 49.33 (*C3*), 49.06 (*C2*), 23.26 (*C1*), 23.23 (*C1*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3409 (-OH, m), 3294 (-N-H, m), 3125, 3078 (=C-H, w), 2971 (-C-H, s), 2958 (-CH₃, m), 2937 (-C-H, m), 2924 (-CH₂, m), 2875 (-CH₃, m), 2842 (-C-H, m), 2716, 2691, 2615, 2597, 2575, 1975, 1927, 1853, 1780, 1660,

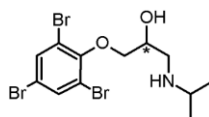
1632 (-C=C and N-H-def., w), 1556, 1539 (N-H-def., m-w), 1464, 1440 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1385, 1375 (CH₃-def., m), 1363, 1342, 1331, 1314, 1255, 1237, 1207, 1197, 1182, 1140, 1119, 1098, 1082, 1072, 1041 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 1000, 949, 931, 914, 901, 856, 836, 825, 769, 735, 724 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w), 616, 561, 535, 521, 465, 453 (-C-Br and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 364.2 (74.8) [M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 365.1 (100) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 366.3 (30.3) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁵N, 367.2 (82.9) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 368.2 (16.7) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 369.3 (69.8) [M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 370.2 (7.7) [M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 729.3 (22.1) [2M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 730.3 (33.9) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 732.3 (13.5) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁵N, 734.2 (23.3) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 736.2 (3.5) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 738.3 (12.8) [2M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N (calcd. for C₁₂H₁₇Br₂NO₂: *m/z* 367.1 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(3,5-Dibromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**βBD-27**, engl. (2R,2S)-1-(3,5-Dibromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



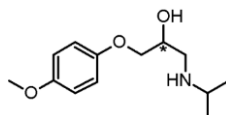
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.23; Recryst.: Acetonitrile; Colorless to slightly brownish crystalline solid; Mp. 117.2°C; EA calcd. (%) for C₁₂H₁₇Br₂NO₂: C 39.26, H 4.67, N 3.82; found: C 39.26, H 4.68, N 3.81; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (t, ⁴J_{H8H7} = 1.6 Hz, 1H, ArH, *H8*), 7.02 (d, ⁴J_{H6H8} = 1.6 Hz, 2H, 2ArH, *2H6*), 4.00-3.96 (m, 1H, CH, *H4*), 3.95-3.91 (m, 2H, CH₂, *2H5*), 2.88-2.79 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, *H2* ovlp. with *H3*), 2.69 (dd, ²J_{H3H3} = 12.2 Hz, ³J_{H3H4} = 7.7 Hz 1H, CH₂, *H3*), 2.48 (s, 1H, OH, *H10*), 1.09 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, *6HI*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.02 (*C9*), 126.91 (*C8*), 123.26 (*2C7*), 117.22 (*2C6*), 71.24 (*C5*), 68.25 (*C4*), 49.14 (*C2*), 49.10 (*C3*), 23.27 (*C1*), 23.11 (*C1*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3417 (-OH, m), 3297 (-N-H, m), 3115, 3087, 3071 (=C-H, m-w), 2974 (-C-H, s), 2960 (-CH₃, s), 2934 (-CH₂, w), 2906 (-C-H, w), 2873 (-CH₃, m), 2841 (-C-H, m), 2772, 2723, 2693, 2626, 1731, 1723, 1631 (-C=C and N-H-def., w), 1613 (ring vibration and N-H-def., w), 1581, 1557 (N-H-def., s), 1470, 1435, 1418, 1398 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1359, 1347, 1337, 1296, 1256, 1231, 1179, 1171, 1147, 1114, 1098, 1086, 1069 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1019, 986, 928, 900, 888, 863 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 843, 830, 745, 669, 634, 574, 555, 532, 493, 458 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 364.1 (67.5) [M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 365.2 (100) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 366.2 (29.6) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁵N, 367.1 (70.4) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 368.3 (17.1) [M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 369.2 (66.9) [M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 370.3 (8.2) [M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 729.2 (24.3) [2M⁺-H⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 730.1 (35.3) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁴N, 732.2 (15.1) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁷⁹Br and ¹⁵N, 734.1 (22.2) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁴N, 736.2 (3.3) [2M⁺] with ⁷⁹Br/⁸¹Br and ¹⁵N, 738.2 (14.2) [2M⁺] with ⁸¹Br/⁸¹Br and ¹⁴N (calcd. for C₁₂H₁₇Br₂NO₂: *m/z* 367.1 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-tribromophenoxy)propan-2-ol (**BBD-28**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(2,4,6-tribromophenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.28; Recryst.: Acetonitrile; Colorless to slightly brownish crystalline solid; Mp. 106.6°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{16}Br_3NO_2$: C 32.32, H 3.62, N 3.14; found: C 32.31, H 3.63, N 3.15; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 2H, 2ArH, 2H7), 4.18-4.12 (m, 1H, CH, H4), 4.06-3.99 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 3.20 (s, 1H, OH, H10), 2.97 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 4.0$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.93-2.85 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 1.13 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 152.34 (C9), 135.27 (2C7), 118.95 (2C6), 117.82 (C8), 75.53 (C5), 68.69 (C4), 49.33 (C2), 49.15 (C3), 22.87 (C1), 22.81 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3404 (-OH, m), 3295 (-N-H, s), 3103, 3067 (=C-H, m), 2969 (-C-H, s), 2955 (-CH₃, s), 2923 (-CH₂, m), 2875 (-CH₃, m), 2853 (-CH₂, s), 2833 (-C-H, m), 2694, 2623, 2600, 2575, 2504, 2098, 1991, 1964, 1732, 1716, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1581, 1561, 1539 (N-H-def., s-m), 1459, 1441, 1422 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1384, 1370 (CH₃-def., s-m), 1337, 1316, 1257, 1241, 1206, 1180, 1138, 1118, 1097, 1088, 1078, 1066, 1038 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 987, 948, 924, 916, 898, 854 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 825, 801, 740, 688, 571, 548, 538, 513, 465, 409 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 443.2 (85.1) [$M^+ - H^+$] with $^{79}Br/^{79}Br$ and ^{14}N , 444.0 (100) [M^+] with $^{79}Br/^{79}Br$ and ^{14}N , 445.1 (22.5) [M^+] with $^{79}Br/^{79}Br$ and ^{15}N , 446.0 (83.8) [M^+] with $^{79}Br/^{81}Br$ and ^{14}N , 447.2 (12.0) [M^+] with $^{79}Br/^{81}Br$ and ^{15}N , 448.1 (55.6) [M^+] with $^{81}Br/^{81}Br$ and ^{14}N , 449.0 (6.2) [M^+] with $^{81}Br/^{81}Br$ and ^{15}N , 886.3 (23.2) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{79}Br/^{79}Br$ and ^{14}N , 888.2 (41.2) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{79}Br$ and ^{14}N , 890.1 (9.9) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{79}Br$ and ^{15}N , 892.1 (19.9) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{81}Br$ and ^{14}N , 894.3 (4.4) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{81}Br$ and ^{15}N , 896.0 (16.7) [$2M^+$] with $^{81}Br/^{81}Br$ and ^{14}N (calcd. for $C_{12}H_{16}Br_3NO_2$: m/z 446.0 [M^+]).

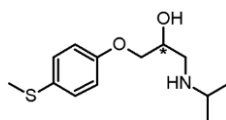
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-methoxyphenoxy)propan-2-ol (**BBD-29**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-methoxyphenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.42, R_f (Diethyl ether) = 0.25; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 79.5°C; EA calcd. (%) for $C_{13}H_{21}NO_3$: C 65.25, H 8.84, N 5.85; found: C 65.25, H 8.86, N 5.84; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86-6.79 (m, 4H, 4ArH, 2H7, 2H6), 4.03-3.98 (m, 1H, CH, H4), 3.94-3.89 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 3.75 (s, 3H, CH₃, 3H9), 2.88-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.71 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.0$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.63 (s, 1H, OH, H11), 1.08 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154.14 (C8), 153.01 (C10), 115.66 (2C6), 114.77 (2C7), 71.47 (C5), 68.67 (C4), 55.84 (C9), 49.49 (C3), 49.05 (C2), 23.16 (C1), 23.08 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3418 (-OH, m), 3302 (-N-H, s), 3109, 3079, 3072, 3061, 3001 (=C-H, m-w), 2969 (-C-H, m), 2956 (-CH₃, s), 2906, 2861, 2841 (-C-H, s-m), 2830 (-O-CH₃, s), 2781, 2732, 2707, 2627, 2548, 2062,

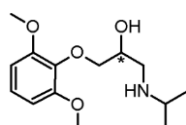
1983, 1877, 1848, 1809, 1616, 1593 (ring vibrations and N-H-def., m-w), 1510 (N-H-def. and ring vibration, s), 1468, 1454 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1384, 1370 (CH₃-def., m), 1335, 1326, 1301, 1271, 1236, 1178, 1139, 1123, 1106, 1094, 1083, 1074, 1041, 1024 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 973, 955, 926, 897, 880, 821 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 804, 748, 593, 547, 524, 504, 474, 459, 416 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 238.4 (38.6) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 239.3 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 240.3 (7.1) [M⁺] with ¹⁵N, 477.7 (23.9) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 478.5 (36.3) [2M⁺] with ¹⁴N, 480.6 (1.9) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₃H₂₁NO₃: m/z 239.3 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(methylsulfanyl)phenoxy)propan-2-ol (**BBD-30**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(methylsulfanyl)phenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.24; Recryst.: Acetonitrile; Colorless to slightly yellowish crystalline solid; Mp. 80.6°C; EA calcd. (%) for C₁₃H₂₁NO₂S: C 61.14, H 8.29, N 5.48, S 12.56; found: C 61.14, H 8.30, N 5.48, S 12.55; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, ³J_{H7H6} = 8.8 Hz, 2H, ArH, 2H7), 6.85 (d, ³J_{H6H7} = 8.8 Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.03-3.98 (m, 1H, CH, H4), 3.96-3.91 (m, 2H, CH₂, 2H5), 2.88-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.70 (dd ovlp. with s, ²J_{H3H3} = 12.1 Hz, ³J_{H3H4} = 8.3 Hz, 2H, CH₂ ovlp. with OH, H3 ovlp. with H11), 2.43 (s, 3H, CH₃, 3H9), 1.08 (d, ³J_{H11H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.39 (C10), 130.14 (2C7), 129.36 (C8), 115.40 (2C6), 70.89 (C5), 68.51 (C4), 49.40 (C3), 49.06 (C2), 23.17 (C1), 23.08 (C1), 18.05 (C9); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3403 (-OH, m), 3302 (-N-H, s), 3098, 3072 (=C-H, m-w), 2968 (-C-H, s), 2955 (-CH₃, s), 2914, 2899, 2860 (-C-H, s-w), 2833 (-S-CH₃, s), 2781, 2726, 2705, 2628, 2552, 1889, 1863, 1831, 1638, 1623 (-C=C and N-H-def., w), 1594 (ring vibration and N-H-def., s), 1572 (N-H-def., s), 1496 (ring vibration, s), 1461, 1437 (CH₃- and CH₂-def., s), 1384, 1370 (CH₃-def., s), 1336, 1327, 1288, 1243, 1231, 1175, 1140, 1123, 1092, 1070, 1023 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 967, 928, 899, 880, 818, 809 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 732, 667, 570, 533, 508, 460, 416 (=C-H-def., -C-S and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 254.3 (71.3) [M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 255.4 (100) [M⁺] with ³²S/¹⁴N, 256.3 (27.3) [M⁺] with ³²S/¹⁵N, 257.3 (6.2) [M⁺] with ³⁴S/¹⁴N, 508.7 (13.8) [2M⁺-2H⁺] with ³²S/¹⁴N, 509.8 (27.3) [2M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 510.6 (19.4) [2M⁺] with ³²S/¹⁴N, 512.5 (9.7) [2M⁺] with ³²S/¹⁵N, 514.3 (1.8) [2M⁺] with ³⁴S/¹⁴N (calcd. for C₁₃H₂₁NO₂S: m/z 255.4 [M⁺]).

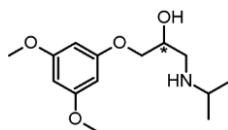
(2R,2S)-1-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-31**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.33; Recryst.: Ethyl acetate; Colorless to slightly yellowish crystalline solid; Mp. 76.1°C; EA calcd. (%) for C₁₄H₂₃NO₄: C 62.43, H 8.61, N 5.20; found: C 62.42, H 8.61, N 5.21; ¹H

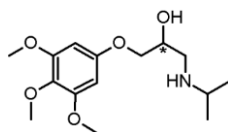
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (t, $^3J_{H8H7} = 8.4$ Hz, 1H, ArH, *H8*), 6.56 (d, $^3J_{H7H8} = 8.4$ Hz, 2H, 2ArH, *2H7*), 4.17-4.13 (m, 1H, CH₂, *H5*), 4.00-3.93 (m, 1H, CH, *H4*), 3.87-3.79 (m ovlp. with s, 7H, CH₂ ovlp. with 2CH₃, *H5* ovlp. with *6H9*), 3.14 (s, 1H, OH, *H11*), 2.80 (sept, $^3J_{H2H1} = 6.3$ Hz, 1H, CH, *H2*), 2.73 (dd, $^2J_{H3H3} = 11.9$ Hz, $^3J_{H3H4} = 3.9$ Hz, 1H, CH₂, *H3*), 2.67 (dd, $^2J_{H3H3} = 11.9$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.7$ Hz, 1H, CH₂, *H3*), 1.05 (t, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, *6H1*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153.40 (*2C6*), 136.98 (*C10*), 124.03 (*C8*), 105.31 (*2C7*), 77.05 (*C5*), 69.31 (*C4*), 56.16 (*2C9*), 49.25 (*C3*), 49.02 (*C2*), 22.96 (*CI*), 22.79 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3414 (-OH, m), 3304 (-N-H, m), 3134, 3105, 3044, 3005 (=C-H, m-w), 2975, 2939 (-C-H, s-m), 2926 (-CH₂, s), 2902 (-C-H, m), 2874 (-CH₃, m), 2837 (-O-CH₃, s), 2710, 2613, 2553, 2199, 2140, 2061, 2020, 1965, 1932, 1896, 1821, 1799, 1736, 1598 (ring vibration and N-H-def., s), 1556 (N-H-def., w), 1497 (ring vibration, s), 1479, 1436 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1384 (CH₃-def., m), 1364, 1341, 1332, 1302, 1256, 1230, 1206, 1175, 1139, 1112, 1091, 1076, 1034 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1016, 989, 953, 915, 878, 850, 837, 823, 774, 733, 708 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 615, 592, 548, 530, 524, 498, 461 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 268.3 (41.5) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 269.3 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 270.4 (8.6) [M⁺] with ¹⁵N, 536.6 (18.4) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 537.6 (24.2) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 538.5 (31.1) [2M⁺] with ¹⁴N, 540.6 (2.2) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₄H₂₃NO₄: m/z 269.3 [M⁺]).

(2*R*,2*S*)-1-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-32**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



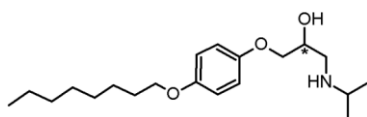
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.36; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 83.0°C; EA calcd. (%) for C₁₄H₂₃NO₄: C 62.43, H 8.61, N 5.20; found: C 62.43, H 8.62, N 5.20; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.10-6.08 (m, 3H, ArH, *H8*, *2H6*), 4.02-3.97 (m, 1H, CH, *H4*), 3.95-3.89 (m, 2H, CH₂, *2H5*), 3.75 (s, 6H, 2CH₃, *6H9*), 2.88-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, *H2* ovlp. with *H3*), 2.70 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.0$ Hz 1H, CH₂, *H3*), 2.54 (s, 1H, OH, *H11*), 1.08 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, *6H1*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.62 (*2C7*), 160.72 (*C10*), 93.62 (*2C6*), 93.45 (*C8*), 70.74 (*C5*), 68.52 (*C4*), 55.45 (*2C9*), 49.42 (*C3*), 49.05 (*C2*), 23.21 (*CI*), 23.12 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3422 (-OH, m), 3306 (-N-H, s), 3123, 3060, 3005 (=C-H, m-w), 2966, 2941, 2906 (-C-H, s-m), 2872 (-CH₃, m), 2843 (-O-CH₃, m), 2782, 2738, 2705, 2628, 1988, 1944, 1803, 1735, 1686, 1616, 1598 (ring vibrations and N-H-def., s), 1522 (N-H-def., w), 1460, 1423, 1408, 1397 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., s), 1350, 1337, 1317, 1261, 1251, 1223, 1205, 1187, 1161, 1146, 1115, 1085, 1073, 1067, 1054, 1028 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 990, 983, 960, 930, 917, 897, 878 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 816, 799, 785, 676, 655, 642, 614, 576, 544, 534, 498, 463, 436, 412 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 268.4 (42.2) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 269.3 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 270.3 (9.3) [M⁺] with ¹⁵N, 536.5 (20.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 537.7 (25.0) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 538.6 (33.4) [2M⁺] with ¹⁴N, 540.5 (2.9) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₄H₂₃NO₄: m/z 269.3 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)propan-2-ol (**BBD-33**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.24; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline needles; Mp. 94.3°C; EA calcd. (%) for $C_{15}H_{25}NO_5$: C 60.18, H 8.42, N 4.68; found: C 60.17, H 8.44, N 4.68; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.16 (s, 2H, ArH, **2H6**), 4.01-3.96 (m, 1H, CH, **H4**), 3.96-3.89 (m, 2H, CH_2 , **2H5**), 3.82 (s, 6H, $2CH_3$, **6H9**), 3.77 (s, 3H, CH_3 , **3H11**), 2.90-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , **H2** ovlp. with **H3**), 2.70 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.9$ Hz, 1H, CH_2 , **H3**), 2.47 (s, 1H, OH, **H12**), 1.08 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, $2CH_3$, **6H1**); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.46 (**C10**), 153.81 (**2C7**), 132.68 (**C8**), 92.56 (**2C6**), 71.07 (**C5**), 68.59 (**C4**), 61.12 (**C11**), 56.22 (**2C9**), 49.42 (**C3**), 49.07 (**C2**), 23.24 (**C1**), 23.12 (**C1**); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3416 (-OH, m), 3288 (-N-H, s), 3082 (=C-H, w), 2998, 2971 (-C-H, s-m), 2934 (- CH_2 , m), 2917, 2896 (-C-H, m), 2867 (- CH_3 , m), 2834 (-O- CH_3 , s), 2785, 2726, 2635, 2565, 2161, 2124, 2080, 2016, 1991, 1953, 1872, 1775, 1597 (ring vibration and N-H-def., s), 1558 (N-H-def., m), 1508 (N-H-def. and ring vibration, s), 1464, 1453, 1423 (CH_3 - and CH_2 -def., s), 1386, 1371 (CH_3 -def., s), 1345, 1330, 1277, 1235, 1200, 1183, 1161, 1133, 1099, 1075, 1052, 1036 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1000, 969, 928, 906, 891, 823, 807, 775 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 742, 689, 642, 624, 600, 559, 526, 509, 498, 462, 432 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 298.3 (50.7) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 299.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 300.4 (10.2) [M^+] with ^{15}N , 597.6 (28.3) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 598.5 (30.5) [$2M^+$] with ^{14}N , 600.6 (4.1) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{15}H_{25}NO_5$; m/z 299.3 [M^+]).

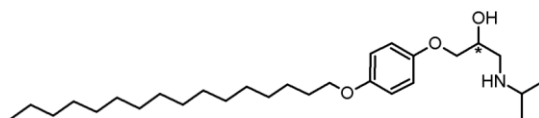
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(octyloxy)phenoxy)propan-2-ol (**BBD-34**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(octyloxy)phenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.18; R_f (Dichloromethane) = 0.04; Recryst.: Acetonitrile, n-Pentane/Acetone (3:1); Colorless crystalline solid; Mp. 67.2°C; EA calcd. (%) for $C_{20}H_{35}NO_3$: C 71.18, H 10.45, N 4.15; found: C 71.18, H 10.44, N 4.16; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85-6.79 (m, 4H, 4ArH, **2H7**, **2H6**), 4.07-4.01 (m, 1H, CH, **H4**), 3.95-3.90 (m, 2H, CH_2 , **2H5**), 3.89 (t, $^3J_{H10H11} = 6.6$ Hz, 2H, CH_2 , **2H10**), 3.08 (s, 1H, OH, **H15**), 2.92-2.83 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , **H2** ovlp. with **H3**), 2.74 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.1$ Hz, 1H, CH_2 , **H3**), 1.74 (quin, $^3J_{H11H10(12)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , **2H11**), 1.43 (quin, $^3J_{H12H11(13)} = 7.3$ Hz, 2H, CH_2 , **2H12**), 1.37-1.25 (m, 8H, 4 CH_2 , **8H13**), 1.11 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, $2CH_3$, **6H1**), 0.88 (t, $^3J_{H17H16} = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 , **3H14**); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153.75 (**C8**), 152.85 (**C9**), 115.64 (**2C6**), 115.56 (**2C7**), 71.37 (**C5**), 68.79 (**C10**), 68.48 (**C4**), 49.38 (**C3**), 49.25 (**C2**), 31.95 (**C15**), 29.52 (**C13**), 29.51 (**C14**), 29.38 (**C11**), 26.20 (**C12**), 22.90 (**C1**), 22.81 (**C1**), 22.79 (**C16**), 14.22 (**C17**); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3424 (-OH, m), 3299 (-N-H, s), 3093, 3071, 3050, 3006 (=C-H, m-w), 2959 (- CH_3 , m), 2921 (- CH_2 , s), 2854 (- CH_2 , s), 2784, 2725, 2629, 2563, 2462, 2024, 1881, 1841, 1795, 1614,

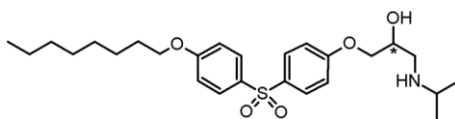
1591 (ring vibrations and N-H-def., m), 1571 (N-H-def., w), 1509 (N-H-def. and ring vibrations, s), 1471, 1458, 1426 (CH₃- and CH₂-def., m), 1384, 1371 (CH₃-def., m), 1337, 1327, 1314, 1304, 1271, 1230, 1176, 1141, 1125, 1107, 1097, 1075, 1053, 1026 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 973, 955, 928, 914, 903, 884, 823 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 792, 787, 780, 754, 737, 727 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, m), 613, 566, 538, 516, 496, 474, 460, 411 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 336.4 (53.3) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 337.5 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 338.6 (11.6) [M⁺] with ¹⁵N, 672.9 (18.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 673.9 (27.1) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 675.1 (24.9) [2M⁺] with ¹⁴N, 676.8 (3.9) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₂₀H₃₅NO₃: *m/z* 337.5 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(4-(Hexadecyloxy)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-35**, engl. (2R,2S)-1-(4-(Hexadecyloxy)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.08; Recryst.: n-Pentane/Acetone (3:1), Acetonitrile; Slightly waxy colorless crystalline solid; Mp. 77.6°C; EA calcd. (%) for C₂₈H₅₁NO₃: C 74.78, H 11.43, N 3.11; found: C 74.79, H 11.42, N 3.11; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.85-6.79 (m, 4H, 4ArH, 2H7, 2H6), 4.07-4.02 (m, 1H, CH, H4), 3.96-3.90 (m, 2H, CH₂, 2H5), 3.89 (t, ³J_{H10H11} = 6.6 Hz, 2H, CH₂, 2H10), 3.01 (s, 1H, OH, H15), 2.93-2.84 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.75 (dd, ²J_{H3H3} = 12.1 Hz, ³J_{H3H4} = 8.1 Hz, 1H, CH₂, H3), 1.74 (quin, ³J_{H11H10(12)} = 7.3 Hz, 2H, CH₂, 2H11), 1.43 (quin, ³J_{H12H11(13)} = 7.3 Hz, 2H, CH₂, 2H12), 1.37-1.22 (m, 24H, 12CH₂, 24H13), 1.12 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, 6H1), 0.88 (t, ³J_{H22H21} = 6.9 Hz, 3H, CH₃, 3H14); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153.77 (C8), 152.85 (C9), 115.65 (2C6), 115.56 (2C7), 71.34 (C5), 68.80 (C10), 68.47 (C4), 49.37 (C3), 49.31 (C2), 32.07 (C20), 29.84 (C16), 29.82 (C17), 29.80 (C15), 29.75 (C18), 29.73 (C14), 29.57 (C13), 29.54 (C19), 29.50 (C11), 26.21 (C12), 22.87 (C1), 22.83 (C17), 22.77 (C1), 14.26 (C22); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3426 (-OH, m), 3301 (-N-H, s), 3103, 3070, 3048 (=C-H, w), 2956 (-CH₃, m), 2918 (-C-H, s), 2850 (-CH₂, s), 2726, 2629, 2028, 1867, 1742, 1635 (-C=C and N-H-def., m), 1589 (ring vibration and N-H-def., w), 1512 (N-H-def., s), 1474, 1464, 1395 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1340, 1289, 1241, 1178, 1128, 1111, 1029 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1003, 975, 945, 892, 861, 825 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 773, 739, 727, 720 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, m), 644, 611, 531, 480, 456, 442, 412 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 448.8 (69.4) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 449.7 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 450.6 (14.5) [M⁺] with ¹⁵N, 897.4 (12.1) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 898.5 (30.2) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 899.4 (27.3) [2M⁺] with ¹⁴N, 901.4 (4.3) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₂₈H₅₁NO₃: *m/z* 449.7 [M⁺]).

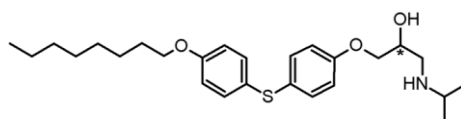
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-{4-[(4-(octyloxy)phenyl)sulfonyl]phenoxy}propan-2-ol (**BBD-36**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-{4-[(4-(octyloxy)phenyl)sulfonyl]phenoxy}propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.06; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 75.3°C; EA calcd.

(%) for $C_{26}H_{39}NO_5S$: C 65.38, H 8.23, N 2.93, S 6.71; found: C 65.37, H 8.25, N 2.93, S 6.71; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.79 (m, 4H, 4ArH, 2H7, 2H11), 6.95 (d, $^3J_{H6H7} = 9.0$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 6.92 (d, $^3J_{H12H11} = 9.0$ Hz, 2H, 2ArH, 2H12), 4.09-4.04 (m, 1H, CH, H4), 4.03-3.94 (m, 4H, 2CH₂, 2H5 ovlp. with 2H14), 3.17 (s, 1H, OH, H19), 2.95-2.84 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.74 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.2$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.2$ Hz, 1H, CH₂, H3), 1.76 (quin, $^3J_{H15H14(16)} = 7.3$ Hz, 2H, CH₂, 2H15), 1.42 (quin, $^3J_{H16H15(17)} = 7.3$ Hz, 2H, CH₂, 2H16), 1.36-1.22 (m, 8H, 4CH₂, 8H17), 1.12 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 1.8$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1), 0.87 (t, $^3J_{H21H20} = 7.0$ Hz, 3H, CH₃, 3H18); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.89 (C13), 162.23 (C9), 134.59 (C8), 133.60 (C10), 129.62 (C7, C11), 115.08 (C6), 114.98 (C12), 70.83 (C5), 68.62 (C14), 67.88 (C4), 49.45 (C2), 49.00 (C3), 31.90 (C19), 29.39 (C17), 29.31 (C18), 29.12 (C15), 26.06 (C16), 22.76 (C20), 22.73 (C1), 22.57 (C1), 14.21 (C21); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3384 (-OH, m), 3282 (-N-H, s), 3172, 3099, 3085, 3059 (=C-H, m-w), 2955 (-CH₃, m), 2921 (-CH₂, s), 2853 (-CH₂, s), 2795 (-C-H, w), 2705, 2648, 2616, 2561, 1908, 1770, 1748, 1594 (ring vibration and N-H-def., s), 1539 (N-H-def., w), 1497 (ring vibration, s), 1473, 1415 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1393, 1381, 1370 (CH₃-def., m), 1338, 1321, 1301, 1250, 1177 (-C-O-C and OH-def., s-m), 1150 (-SO₂, s), 1111, 1073, 1036 (-C-O-C, -S=O and -C-O, s-m), 1003, 978, 935, 896, 830, 803 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 762, 726 (CH₂-def. and -C-S, m-w), 697, 667, 637, 629, 590, 558, 522, 480, 439 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 476.6 (50.4) [$M^+ - H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 477.7 (100) [M^+] with $^{32}S/^{14}N$, 478.6 (17.1) [M^+] with $^{32}S/^{15}N$, 479.7 (6.6) [M^+] with $^{34}S/^{14}N$, 953.3 (9.7) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 954.3 (28.6) [$2M^+ - H^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 955.4 (31.0) [$2M^+$] with $^{32}S/^{14}N$, 957.3 (7.8) [$2M^+$] with $^{32}S/^{15}N$, 459.5 (2.4) [$2M^+$] with $^{34}S/^{14}N$ (calcd. for $C_{26}H_{39}NO_5S$: m/z 477.7 [M^+]).

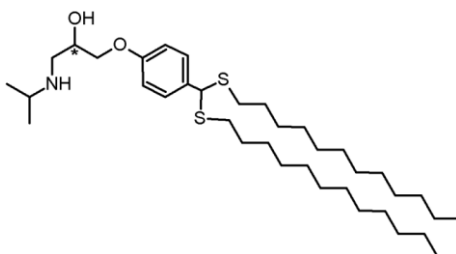
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-{4-[(4-(octyloxy)phenyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-ol (**BBD-37**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-{4-[(4-(octyloxy)phenyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.04; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 56.3°C; EA calcd. (%) for $C_{26}H_{39}NO_3S$: C 70.07, H 8.82, N 3.14, S 7.19; found: C 70.07, H 8.83, N 3.13, S 7.18; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, $^3J_{H7H6} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 7.24 (d, $^3J_{H11H12} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H11), 6.86-6.80 (m, 4H, 4ArH, 2H6, 2H12), 4.12-4.07 (m, 1H, CH, H4), 3.99-3.91 (m, 4H, 2CH₂, 2H5 ovlp. with 2H14), 3.33 (s, 1H, OH, H19), 2.97-2.88 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.77 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.2$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.3$ Hz, 1H, CH₂, H3), 1.76 (quin, $^3J_{H15H14(16)} = 7.3$ Hz, 2H, CH₂, 2H15), 1.44 (quin, $^3J_{H16H15(17)} = 7.3$ Hz, 2H, CH₂, 2H16), 1.37-1.24 (m, 8H, 4CH₂, 8H17), 1.15 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 1.2$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1), 0.88 (t, $^3J_{H21H20} = 6.9$ Hz, 3H, CH₃, 3H18); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.84 (C13), 158.00 (C9), 133.21 (C7), 132.45 (C11), 128.51 (C8), 126.83 (C10), 115.49 (C6, C12), 70.64 (C5), 68.30 (C14), 68.07 (C4), 49.50 (C2), 49.19 (C3), 31.94 (C19), 29.48 (C17), 29.36 (C15, C18), 26.17 (C16), 22.79 (C20), 22.62 (C1), 22.50 (C1), 14.23 (C21); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3395 (-OH, m), 3279 (-N-H, s), 3133, 3097, 3085, 3062, 3030 (=C-H, m-w), 2962 (-CH₃, w), 2952, 2938 (-C-H, m-w), 2921 (-CH₂, s), 2867 (-CH₃, m), 2857 (-C-H, s), 2765, 2729, 2702, 1916, 1891, 1862, 1736, 1675 (-C=C,

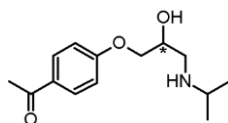
w), 1593 (ring vibration and N-H-def., s), 1570 (N-H-def., m), 1492 (ring vibration, s), 1468, 1435, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1389 (CH₃-def., m), 1366, 1340, 1330, 1322, 1300, 1284, 1277, 1242, 1213, 1172, 1144, 1127, 1104, 1089, 1064, 1026 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 1008, 1001, 963, 951, 913, 874, 838, 829, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 762, 725 (CH₂-def. and -C-S, m), 716, 703, 677, 667, 632, 562, 536, 516, 498, 478, 452, 441, 411 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 444.7 (52.7) [M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 445.6 (100) [M⁺] with ³²S/¹⁴N, 446.6 (16.5) [M⁺] with ³²S/¹⁵N, 447.6 (7.9) [M⁺] with ³⁴S/¹⁴N, 889.3 (10.5) [2M⁺-2H⁺] with ³²S/¹⁴N, 890.4 (27.7) [2M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 891.4 (32.4) [2M⁺] with ³²S/¹⁴N, 893.3 (8.1) [2M⁺] with ³²S/¹⁵N, 895.4 (2.8) [2M⁺] with ³⁴S/¹⁴N (calcd. for C₂₆H₃₉NO₃S: *m/z* 445.7 [M⁺]).

(2R,2S)-1-{4-[Bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-38**, engl. (2R,2S)-1-{4-[Bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



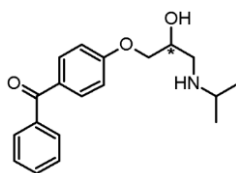
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.12, R_f (Dichloromethane) = 0.04; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 54.3°C; EA calcd. (%) for C₃₇H₆₉NO₂S₂: C 71.21, H 11.14, N 2.24, S 10.28; found: C 71.21, H 11.13, N 2.25, S 10.27; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, ³J_{H7H6} = 8.7 Hz, 2H, ArH, 2H7), 6.85 (d, ³J_{H6H7} = 8.7 Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.84 (s, 1H, CH, H10), 4.30-4.25 (m, 1H, CH, H4), 4.05-4.01 (m, 1H, CH₂, H5), 3.99-3.95 (m, 1H, CH₂, H5), 3.84 (s, 1H, OH, H14), 3.14-3.04 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.90 (dd, ²J_{H3H3} = 12.2 Hz, ³J_{H3H4} = 8.8 Hz, 1H, CH₂, H3), 2.58-2.45 (m, 4H, 2CH₂, 4H11), 1.42-1.21 (m, 40H, 20CH₂, 20H12), 1.17 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, 6H1), 0.88 (t, ³J_{H21H20} = 6.9 Hz, 6H, 2CH₃, 6H13); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.09 (C9), 133.44 (C8), 129.06 (2C7), 114.61 (2C6), 70.26 (C5), 67.34 (C4), 52.73 (C10), 50.27 (C2), 49.03 (C3), 32.45 (2C11), 32.07 (2C19), 29.82 (2C18), 29.79 (2C17), 29.75 (2C16), 29.67 (2C15), 29.50 (2C14), 29.35 (4C13), 29.08 (2C12), 22.84 (2C20), 21.53 (C1), 21.44 (C1), 14.26 (2C21); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3405 (-OH, m), 3286 (-N-H, s), 3126, 3068, 3034 (=C-H, w), 2955 (-CH₃, m), 2921 (-CH₂, s), 2850 (-CH₂, s), 2705, 2627, 2548, 1898, 1608 (ring vibration and N-H-def., m), 1583, 1511 (N-H-def., s-m), 1468, 1418 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1361, 1344, 1320, 1301, 1257, 1249, 1222, 1174, 1149, 1106, 1073, 1027 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 991, 960, 953, 928, 896, 865, 842, 822 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 786, 767, 754, 720 (-C-S and CH₂-def., m-w), 700, 664, 654, 630, 603, 548, 524, 483, 451, 419 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 623.0 (39.8) [M⁺-H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 624.1 (100) [M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 625.1 (15.8) [M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁵N, 626.0 (6.7) [M⁺] with ³²S/³⁴S and ¹⁴N, 1245.9 (12.3) [2M⁺-2H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 1247.0 (29.2) [2M⁺-H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 1248.2 (34.6) [2M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N, 1250.1 (7.4) [2M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁵N, 1251.9 (1.7) [2M⁺] with ³²S/³⁴S and ¹⁴N (calcd. for C₃₇H₆₉NO₂S₂: *m/z* 624.1 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(4-Acetylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-39**, engl. (2R,2S)-1-(4-Acetylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.18, R_f (Diethyl ether) = 0.09; Recryst.: Acetone, Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 88.5°C; EA calcd. (%) for $C_{14}H_{21}NO_3$: C 66.91, H 8.42, N 5.57; found: C 66.90, H 8.44, N 5.57; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $^3J_{H7H6} = 9.0$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.93 (d, $^3J_{H6H7} = 9.0$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.05-3.99 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 , H4 ovlp. with 2H5), 2.91-2.86 (m, 1H, CH_2 , H3), 2.82 (sept, $^3J_{H2H1} = 6.3$ Hz, 1H, CH, H2), 2.71 (dd ovlp. with s, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.9$ Hz, 2H, CH_2 ovlp. with OH, H3 ovlp. with H12), 2.53 (s, 3H, CH_3 , 3H11), 1.08 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 196.84 (C10), 162.72 (C9), 130.67 (2C7), 130.14 (C8), 114.33 (2C6), 70.87 (C5), 68.35 (C4), 49.30 (C3), 49.06 (C2), 26.43 (C11), 23.19 (C1), 23.08 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3425 (-OH, m), 3306 (-N-H, s), 3098, 3075, 3006 (=C-H, m-w), 2966, 2920, 2899 (-C-H, s-m), 2868 (- CH_3 , m), 2845 (-C-H, s), 2786, 2714, 2630, 2557, 2436, 2076, 1936, 1909, 1876, 1806, 1778, 1742, 1674 (-C=O, s), 1638 (-C=C and N-H-def., w), 1601 (ring vibration, s), 1575, 1544 (N-H-def., s-w), 1508 (N-H-def. and ring vibration, s), 1462, 1432, 1419 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1384 (CH_3 -def., m), 1362, 1337, 1328, 1307, 1276, 1254, 1235, 1172, 1140, 1125, 1112, 1094, 1079 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1019, 962, 936, 927, 900, 876, 837, 815 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 755, 724, 704, 632, 604, 592, 539, 501, 460, 421, 401 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 250.3 (63.2) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 251.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 252.4 (19.1) [M^+] with ^{15}N , 501.5 (18.9) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 502.6 (35.5) [$2M^+$] with ^{14}N , 504.7 (8.3) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{14}H_{21}NO_3$: m/z 251.3 [M^+]).

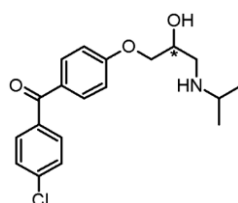
(2R,2S)-1-(4-Benzoylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-40**, engl. (2R,2S)-1-(4-Benzoylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.16; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 105.6°C; EA calcd. (%) for $C_{19}H_{23}NO_3$: C 72.82, H 7.40, N 4.47; found: C 72.82, H 7.38, N 4.48; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, $^3J_{H7H6} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 7.77-7.71 (m, 2H, 2ArH, 2H13), 7.57-7.53 (m, 1H, ArH, H14), 7.48-7.43 (m, 2H, 2ArH, 2H12), 6.97 (d, $^3J_{H6H7} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.08-4.01 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 , H4 ovlp. with 2H5), 2.90 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 3.6$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.83 (sept, $^3J_{H2H1} = 6.3$ Hz, 1H, CH, H2), 2.76-2.69 (m, 1H, CH_2 , H3), 2.64 (s, 1H, OH, H15), 1.09 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 195.62 (C10), 162.47 (C9), 138.34 (C11), 132.64 (2C7), 132.03 (C14), 130.53 (C8), 129.83 (2C12), 128.30 (2C13), 114.23 (2C6), 70.90 (C5), 68.39 (C4), 49.31 (C3), 49.08 (C2), 23.24 (C1), 23.11 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3425 (-OH, m), 3277 (-N-H, s), 3084, 3071

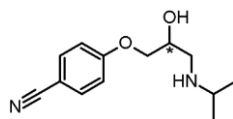
(=C-H, m-w), 2966, 2917, 2907 (-C-H, s-m), 2863 (-CH₃, m), 2836 (-C-H, m), 2793, 2727, 2629, 2567, 2420, 2084, 2016, 1976, 1963, 1913, 1778, 1651 (-C=O, s), 1601 (ring vibration, s), 1579 (N-H-def., m), 1509 (N-H-def. and ring vibration, s), 1475, 1445, 1419 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1386, 1371 (CH₃-def., m), 1315, 1266, 1235, 1173, 1149, 1124, 1095, 1072 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1016, 989, 963, 937, 926, 908, 894, 844, 824 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 790, 740, 698, 633, 579, 555, 538, 509, 459, 425, 401 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 312.2 (65.3) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 313.4 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 314.3 (18.8) [M⁺] with ¹⁵N, 625.7 (23.7) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 626.8 (36.2) [2M⁺] with ¹⁴N, 628.6 (8.7) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₉H₂₃NO₃: *m/z* 313.4 [M⁺]).

(2R,2S)-1-{4-[4-(Chlorbenzoyl)]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-41**, engl. (2R,2S)-1-{4-[4-(Chlorobenzoyl)]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



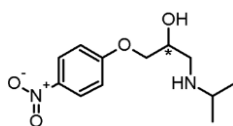
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.13; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 97.0°C; EA calcd. (%) for C₁₉H₂₂ClNO₃: C 65.61, H 6.38, N 4.03; found: C 65.60, H 6.39, N 4.03; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, ³J_{H12H13} = 8.8 Hz, 2H, 2ArH, 2H12), 7.68 (d, ³J_{H7H6} = 8.4 Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 7.43 (d, ³J_{H13H12} = 8.8 Hz, 2H, 2ArH, 2H13), 6.97 (d, ³J_{H6H7} = 8.4 Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 6.97 (d, ³J_{H6H7} = 8.9 Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.08-4.01 (m, 3H, CH ovlp. with CH₂, H4 ovlp. with 2H5), 2.92-2.88 (m, 1H, CH₂, H3), 2.83 (sept, ³J_{H2HI} = 6.3 Hz, 1H, CH, H2), 2.76-2.69 (m, 1H, CH₂, H3), 2.64 (s, 1H, OH, HI5), 1.09 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, 6HI); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 194.17 (C10), 162.49 (C9), 138.29 (C11), 136.46 (C14), 132.39 (2C7), 131.11 (2C12), 130.03 (C8), 128.50 (2C13), 114.21 (2C6), 70.78 (C5), 68.22 (C4), 49.13 (C3), 48.95 (C2), 23.08 (C1), 22.95 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3428 (-OH, m), 3270 (-N-H, s), 3112, 3092, 3069 (=C-H, m-w), 2968 (-C-H, s), 2921 (-CH₂, s), 2862 (-CH₃, m), 2828 (-C-H, m), 2725, 2629, 2566, 2427, 2074, 1926, 1829, 1781, 1644 (-C=O, s), 1601 (ring vibration, s), 1573 (N-H-def., s), 1507 (N-H-def. and ring vibration, s), 1483 (ring vibration, s), 1472, 1450, 1418 (CH₃- and CH₂-def., m), 1391, 1370 (CH₃-def., m), 1340, 1314, 1304, 1287, 1255, 1171, 1149, 1116, 1090, 1067 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1015, 972, 952, 929, 910, 887, 847, 823 (=C-H def. and -C-C, s-w), 762, 743, 719, 680, 660, 633, 583, 558, 538, 520, 483, 468, 445, 423, 405 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 346.4 (68.3) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 347.3 (100) [M⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 348.3 (10.4) [M⁺] with ³⁵Cl/¹⁵N, 349.4 (20.3) [M⁺] with ³⁷Cl/¹⁴N, 350.3 (3.8) [M⁺] with ³⁷Cl/¹⁵N, 693.7 (24.7) [2M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 694.6 (37.0) [2M⁺] with ³⁵Cl/¹⁴N, 696.8 (2.8) [2M⁺] with ³⁵Cl/¹⁵N, 698.7 (9.6) [2M⁺] with ³⁷Cl/¹⁴N (calcd. for C₁₉H₂₂ClNO₃: *m/z* 347.8 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(4-Cyanophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-42**, engl. (2R,2S)-1-(4-Cyanophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.23; Recryst.: Acetone; Colorless crystalline solid; Mp. 111.8°C; EA calcd. (%) for $C_{13}H_{18}N_2O_2$: C 66.64, H 7.74, N 11.96; found: C 66.64, H 7.75, N 11.95; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, $^3J_{H7H6} = 9.0$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.95 (d, $^3J_{H6H7} = 9.0$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.04-3.98 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 , H4 ovlp. with 2H5), 2.88-2.77 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.69 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.2$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.8$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.62 (s, 1H, OH, H11), 1.07 (d, $^3J_{H11H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.11 (C9), 134.06 (2C7), 119.19 (C10), 115.38 (2C6), 104.33 (C8), 71.00 (C5), 68.20 (C4), 49.20 (C3), 49.04 (C2), 23.17 (C1), 23.05 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3432 (-OH, m), 3306 (-N-H, m), 3096, 3073, 3053 (=C-H, m-w), 2982 (-C-H, s), 2965 (-CH₃, s), 2931 (-CH₂, m), 2912 (-C-H, w), 2876 (-CH₃, s), 2776, 2753, 2731, 2693, 2670, 2629, 2591, 2550, 2225 (-C \equiv N, s), 2172, 1918, 1806, 1781, 1714, 1683, 1643 (-C=C and N-H-def., w), 1605 (ring vibration and N-H-def., s), 1572 (N-H-def., m), 1510 (N-H-def. and ring vibration, s), 1470, 1458, 1434, 1419, 1403 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1384 (CH₃-def., m), 1362, 1348, 1338, 1315, 1292, 1254, 1228, 1176, 1146, 1118, 1090, 1072 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1015, 983, 969, 950, 925, 898, 840, 813 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 754, 742, 714, 582, 551, 507, 471, 452, 427, 413 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 233.4 (89.9) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 234.3 (100) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 235.3 (23.8) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 466.6 (32.2) [$2M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 468.7 (35.9) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 470.6 (7.2) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{13}H_{18}N_2O_2$: m/z 234.3 [M^+]).

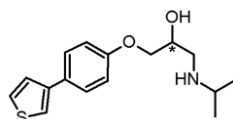
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-nitrophenoxy)propan-2-ol (**BBD-43**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-nitrophenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.32, R_f (Diethyl ether) = 0.12; Recryst.: Acetonitrile; Intense yellowish crystalline solid; Mp. 86.4°C; EA calcd. (%) for $C_{12}H_{18}N_2O_4$: C 56.68, H 7.13, N 11.02; found: C 56.68, H 7.15, N 11.01; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, $^3J_{H7H6} = 9.3$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.96 (d, $^3J_{H6H7} = 9.3$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.06-4.00 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 , H4 ovlp. with 2H5), 2.88 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 3.7$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.82 (sept, $^3J_{H2H1} = 6.3$ Hz, 1H, CH, H2), 2.70 (dd ovlp. with s, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.8$ Hz, 2H, CH_2 ovlp. with OH, H3 ovlp. with H10), 1.08 (d, $^3J_{H11H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.87 (C9), 141.77 (C8), 125.97 (2C7), 114.65 (2C6), 71.44 (C5), 68.18 (C4), 49.15 (C3), 49.06 (C2), 23.21 (C1), 23.07 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3407 (-OH, m), 3286 (-N-H, s), 3105, 3078, 3057 (=C-H, m-w), 2969 (-C-H, s), 2925 (-CH₂, m), 2901, 2862 (-C-H, m), 2789, 2718, 2635, 2564, 2507, 2451, 2069, 1931, 1910, 1882, 1871, 1772, 1719, 1644 (-C=C and N-H-def., w), 1607, 1594 (ring vibrations and N-H-def., s), 1515 (-NO₂, s), 1499 (ring vibration, s), 1449,

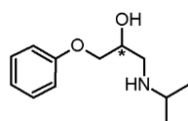
1421 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1386, 1373 (CH₃-def., m), 1344, 1297, 1264 (-NO₂, s), 1235, 1171, 1145, 1126, 1112, 1066, 1055 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1013, 986, 968, 928, 906, 889, 861, 844, 826 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 805, 783, 751, 689, 662, 630, 571, 543, 524, 497, 462, 448, 424, 414 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 253.4 (76.4) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 254.3 (100) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 255.4 (16.3) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 506.7 (25.3) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 508.6 (37.5) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 510.7 (5.2) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₁₂H₁₈N₂O₄: m/z 254.3 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(thiophen-3-yl)phenoxy)propan-2-ol (**BBD-44**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(thiophen-3-yl)phenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.21; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline powder; Mp. 132.1°C; EA calcd. (%) for C₁₆H₂₁NO₂S: C 65.95, H 7.26, N 4.81, S 11.00; found: C 65.95, H 7.27, N 4.80, S 10.99; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.71 (dd, ⁴J_{H13H12} = 2.9 Hz, ⁴J_{H13H11} = 1.4 Hz, 1H, ArH, *H13*), 7.63 (d, ³J_{H7H6} = 8.8 Hz, 2H, 2ArH, *2H7*), 7.59 (dd, ³J_{H12H11} = 5.0 Hz, ⁴J_{H12H13} = 2.9 Hz, 1H, ArH, *H12*), 7.49 (dd, ³J_{H11H12} = 5.0 Hz, ⁴J_{H11H13} = 1.4 Hz, 1H, ArH, *H11*), 6.97 (d, ³J_{H6H7} = 8.8 Hz, 2H, 2ArH, *2H6*), 4.01-3.96 (m, 1H, CH, *H4*), 3.94-3.87 (m, 2H, CH₂, *2H5*), 3.42 (s, 1H, OH, *H14*), 2.82-2.71 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, *H2* ovlp. with *H3*), 2.64-2.58 (m, 1H, CH₂, *H3*), 1.01 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, *6H1*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.87 (*C9*), 141.13 (*C10*), 127.86 (*C8*), 127.18 (*2C7*), 126.77 (*C11*), 125.97 (*C12*), 119.19 (*C13*), 114.80 (*2C6*), 70.74 (*C5*), 68.00 (*C4*), 49.60 (*C3*), 48.37 (*C2*), 22.42 (*C1*), 22.37 (*C1*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3395 (-OH, m), 3271 (-N-H, s), 3098, 3061, 3041 (=C-H, s-w), 2966 (-C-H, s), 2928 (-CH₂, s), 2869 (-CH₃, m), 2825 (-C-H, w), 2780, 2733, 2587, 2044, 2018, 1884, 1763, 1732, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1607 (ring vibration and N-H-def., s), 1578, 1536 (N-H-def., s-m), 1503 (ring vibration, s), 1465, 1428, 1405 (CH₃- and CH₂-def., m), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1343, 1333, 1308, 1286, 1246, 1218, 1203, 1182, 1148, 1115, 1101, 1090, 1063, 1042, 1026 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 967, 949, 920, 895, 865, 832 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 804, 780, 717, 688, 655, 639, 630, 606, 555, 527, 501, 477, 461, 440, 408 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 290.3 (58.9) [M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 291.4 (100) [M⁺] with ³²S/¹⁴N, 292.3 (18.6) [M⁺] with ³²S/¹⁵N, 293.4 (9.3) [M⁺] with ³⁴S/¹⁴N, 580.5 (12.4) [2M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 581.7 (26.3) [2M⁺-H⁺] with ³²S/¹⁴N, 582.8 (34.8) [2M⁺] with ³²S/¹⁴N, 584.7 (7.1) [2M⁺] with ³²S/¹⁵N, 586.9 (4.7) [2M⁺] with ³⁴S/¹⁴N (calcd. for C₁₆H₂₁NO₂S: m/z 291.4 [M⁺]).

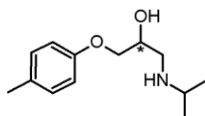
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-phenoxypropan-2-ol (**BBD-45**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-phenoxypropan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.22, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.14; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 88.0°C; EA calcd. (%) for C₁₂H₁₉NO₂: C 68.87, H 9.15, N

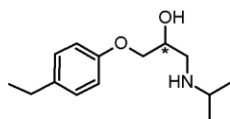
6.69; found: C 68.88, H 9.14, N 6.69; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.24 (m, 2H, 2ArH, *2H7*), 6.97-6.91 (m, 2H, 2ArH, *2H6*), 6.91-6.88 (m, 1H, ArH, *H8*), 4.10-4.02 (m, 1H, CH, *H4*), 4.02-3.92 (m, 2H, CH_2 , *2H5*), 3.08 (s, 1H, OH, *H10*), 2.92-2.77 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.72 (dd, $^2J_{\text{H3H3}} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H3H4}} = 8.1$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 1.10 (d, $^3J_{\text{H1H2}} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6H1*); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.78 (*C9*), 129.55 (*2C7*), 121.07 (*C8*), 114.64 (*2C6*), 70.63 (*C5*), 68.47 (*C4*), 49.51 (*C3*), 49.08 (*C2*), 23.00 (*CI*), 22.96 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3422 (-OH, m), 3315 (-N-H, m), 3060, 3047, 3027 (=C-H, m-w), 2970 (-C-H, s), 2957 (- CH_3 , m), 2926 (- CH_2 , m), 2869 (- CH_3 , m), 2837 (-C-H, m), 2758, 2738, 2707, 2625, 2547, 1978, 1952, 1927, 1881, 1856, 1795, 1726, 1599, 1585 (ring vibrations and N-H-def., s), 1492 (ring vibration, s), 1469, 1448 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1382 (CH_3 -def., m), 1355, 1341, 1334, 1321, 1297, 1271, 1242, 1173, 1147, 1110, 1085, 1035 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1019, 991, 977, 965, 950, 927, 895, 855, 814, 762, 697 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 622, 550, 531, 514, 490, 469, 445, 416 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 208.3 (62.4) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 209.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 210.4 (15.7) [M^+] with ^{15}N , 417.7 (25.5) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 418.6 (38.2) [2M^+] with ^{14}N , 420.8 (3.4) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: m/z 209.3 [M^+]).

(2*R*,2*S*)-1-(Isopropylamino)-3-(4-methylphenoxy)propan-2-ol (***ββD***-46, engl. (2*R*,2*S*)-1-(Isopropylamino)-3-(4-methylphenoxy)propan-2-ol)



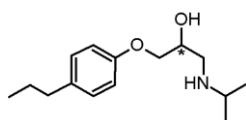
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.23; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 92.3°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C 69.92, H 9.48, N 6.27; found: C 69.91, H 9.49, N 6.27; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $^3J_{\text{H7H6}} = 8.6$ Hz, 2H, 2ArH, *2H7*), 6.81 (d, $^3J_{\text{H6H7}} = 8.6$ Hz, 2H, 2ArH, *2H6*), 4.04-3.99 (m, 1H, CH, *H4*), 3.97-3.91 (m, 2H, CH_2 , *2H5*), 2.89-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.71 (dd, $^2J_{\text{H3H3}} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H3H4}} = 8.0$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 2.28 (s, 3H, CH_3 , *3H10*), 2.60 (s, 1H, OH, *H11*), 1.09 (d, $^3J_{\text{H1H2}} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6H1*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.73 (*C9*), 130.29 (*C8*), 129.99 (*2C7*), 114.53 (*2C6*), 70.87 (*C5*), 68.64 (*C4*), 49.55 (*C3*), 49.02 (*C2*), 23.18 (*CI*), 23.12 (*CI*), 20.56 (*CI0*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3409 (-OH, m), 3307 (-N-H, s), 3101, 3075, 3056, 3027, 3011, 3003 (=C-H, m-w), 2975 (-C-H, s), 2963 (- CH_3 , s), 2925 (- CH_2 , m), 2876 (- CH_3 , s), 2854 (- CH_2 , m), 2774, 2751, 2729, 2695, 2669, 2628, 2590, 2557, 2491, 2090, 2040, 1997, 1899, 1869, 1840, 1796, 1769, 1640 (-C=C and N-H-def., w), 1614 (ring vibration and N-H-def., s), 1582, 1513 (N-H-def., s), 1472, 1460, 1438, 1402 (CH_3 - and CH_2 -def., s), 1383 (CH_3 -def., s), 1361, 1348, 1338, 1288, 1268, 1247, 1177, 1146, 1118, 1104, 1089, 1076, 1023 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 983, 952, 931, 896, 845, 822 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 802, 750, 701, 689, 672, 639, 594, 550, 511, 481, 468, 449, 414 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 222.4 (63.2) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 223.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 224.3 (16.2) [M^+] with ^{15}N , 445.7 (26.3) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 446.5 (37.5) [2M^+] with ^{14}N , 448.6 (4.6) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: m/z 223.3 [M^+]).

(2R,2S)-1-(4-Ethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-47**, engl. (2R,2S)-1-(4-Ethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.28, R_f (Dichloromethane) = 0.12; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 72.4°C; EA calcd. (%) for $C_{14}H_{23}NO_2$: C 70.85, H 9.77, N 5.90; found: C 70.85, H 9.76, N 5.91; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (d, $^3J_{H7H6} = 8.6$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.84 (d, $^3J_{H6H7} = 8.6$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.05-3.99 (m, 1H, CH, H4), 3.98-3.91 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 2.89-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.71 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.0$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.0$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.59 (q ovlp. with s, $^3J_{H10H11} = 7.6$ Hz, 3H, CH_2 ovlp. with OH, 2H10 ovlp. with H12), 1.21 (t, $^3J_{H11H10} = 7.6$ Hz, 3H, CH_3 , 3H11), 1.09 (d, $^3J_{H11H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.76 (C9), 136.72 (C8), 128.69 (C27), 114.43 (C26), 70.74 (C5), 68.52 (C4), 49.48 (C3), 48.89 (C2), 27.95 (C10), 23.05 (C1), 23.02 (C1), 15.84 (C11); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3416 (-OH, m), 3307 (-N-H, m), 3097, 3072, 3056, 3031, 3007 (=C-H, m-w), 2971 (-C-H, s), 2963 (- CH_3 , s), 2931 (- CH_2 , m), 2874 (- CH_3 , s), 2844 (-C-H, m), 2772, 2727, 2698, 2670, 2626, 2589, 2553, 1899, 1873, 1849, 1778, 1638 (-C=C and N-H-def., w), 1611 (ring vibration and N-H-def., s), 1580, 1512 (N-H-def., s-m), 1471, 1459, 1439 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1383 (CH_3 -def., m), 1361, 1346, 1336, 1295, 1251, 1242, 1177, 1146, 1116, 1104, 1087, 1077, 1051, 1024 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 981, 952, 931, 896, 829 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 806, 736, 710, 695, 661, 638, 595, 549, 537, 509, 485, 471, 454, 415 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 236.3 (62.9) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 237.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 238.3 (15.9) [M^+] with ^{15}N , 473.5 (27.2) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 474.6 (36.3) [$2M^+$] with ^{14}N , 476.7 (4.1) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{14}H_{23}NO_2$: m/z 237.3 [M^+]).

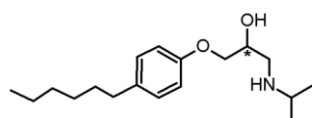
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-propylphenoxy)propan-2-ol (**BBD-48**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-propylphenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.27; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 61.5°C; EA calcd. (%) for $C_{15}H_{25}NO_2$: C 71.67, H 10.02, N 5.57; found: C 71.67, H 10.00, N 5.58; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (d, $^3J_{H7H6} = 8.6$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.83 (d, $^3J_{H6H7} = 8.6$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.04-3.99 (m, 1H, CH, H4), 3.98-3.91 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 2.89-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.71 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.0$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.9$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.52 (t ovlp. with s, $^3J_{H10H11} = 7.4$ Hz, 3H, CH_2 ovlp. with OH, 2H10 ovlp. with H13), 1.60 (sext, $^3J_{H11H10(12)} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2 , 2H11), 1.08 (d, $^3J_{H11H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1), 0.92 (t, $^3J_{H12H11} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3 , 3H12); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.89 (C9), 135.28 (C8), 129.43 (C27), 114.46 (C26), 70.81 (C5), 68.67 (C4), 49.56 (C3), 49.02 (C2), 37.26 (C10), 24.86 (C11), 23.21 (C1), 23.16 (C1), 13.87 (C12); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3411 (-OH, m), 3313 (-N-H, m), 3096, 3074, 3058, 3032, 3008 (=C-H, m-w), 2968 (-C-H, s), 2932 (- CH_2 , s), 2872 (- CH_3 , s), 2844 (-C-H, m), 2765, 2711, 2671, 2627, 2093, 2023, 1906, 1880, 1855, 1788, 1760, 1641 (-C=C and N-H-def., w),

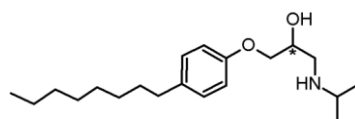
1613 (ring vibration and N-H-def., s), 1581, 1513 (N-H-def., s-m), 1471, 1458 (CH₃- and CH₂-def., s), 1382 (CH₃-def., m), 1360, 1344, 1335, 1325, 1299, 1268, 1247, 1177, 1144, 1113, 1086, 1026 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 979, 952, 925, 895, 867, 848, 825 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 807, 772, 721, 691, 665, 638, 609, 551, 540, 513, 490, 470, 453, 413 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 250.3 (62.5) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 251.4 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 252.4 (15.6) [M⁺] with ¹⁵N, 501.7 (25.7) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 502.8 (36.6) [2M⁺] with ¹⁴N, 504.7 (5.3) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₅H₂₅NO₂: m/z 251.4 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(4-Hexylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-49**, engl. (2R,2S)-1-(4-Hexylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.30, R_f (Dichloromethane) = 0.13; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 52.5°C; EA calcd. (%) for C₁₈H₃₁NO₂: C 73.67, H 10.65, N 4.77; found: C 73.66, H 10.66, N 4.77; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, ³J_{H7H6} = 8.7 Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.83 (d, ³J_{H6H7} = 8.7 Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.05-3.99 (m, 1H, CH, H4), 3.98-3.91 (m, 2H, CH₂, 2H5), 2.89-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.72 (dd, ²J_{H3H3} = 12.1 Hz, ³J_{H3H4} = 7.9 Hz, 1H, CH₂, H3), 2.67 (s, 1H, OH, H14), 2.54 (t, ³J_{H10H11} = 7.6 Hz, 2H, CH₂, 2H10), 1.60-1.53 (m, 2H, CH₂, 2H11), 1.35-1.26 (m, 6H, 3CH₂, 6H12), 1.09 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, 6H1), 0.88 (t, ³J_{H15H14} = 7.0 Hz, 3H, CH₃, 3H13); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.84 (C9), 135.55 (C8), 129.36 (2C7), 114.47 (2C6), 70.79 (C5), 68.65 (C4), 49.54 (C3), 49.05 (C2), 35.16 (C10), 31.85 (C13), 31.80 (C11), 29.04 (C12), 23.16 (C1), 23.10 (C1), 22.73 (C14), 14.21 (C15); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3408 (-OH, m), 3298 (-N-H, s), 3098, 3069, 3029, 3007 (=C-H, m-w), 2955 (-CH₃, s), 2924 (-CH₂, s), 2868 (-CH₃, m), 2853 (-CH₂, s), 2790, 2727, 2702, 2630, 2567, 1897, 1871, 1842, 1774, 1635 (-C=C and N-H-def., w), 1614 (ring vibration and N-H-def., s), 1582, 1511 (N-H-def., s-m), 1469 (CH₃- and CH₂-def., s), 1385, 1371 (CH₃-def., s-m), 1337, 1328, 1298, 1278, 1271, 1249, 1240, 1176, 1141, 1126, 1097, 1085, 1074, 1027 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 972, 954, 933, 921, 901, 883, 846, 824, 811 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 787, 775, 721 (=C-H-def. and CH₂-def., m), 639, 610, 552, 536, 510, 460, 432 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 292.4 (64.7) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 293.4 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 294.5 (14.7) [M⁺] with ¹⁵N, 584.8 (16.7) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 585.7 (27.9) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 586.8 (32.3) [2M⁺] with ¹⁴N, 588.7 (5.7) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₈H₃₁NO₂: m/z 293.4 [M⁺]).

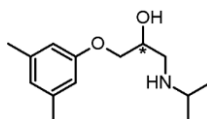
(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-octylphenoxy)propan-2-ol (**BBD-50**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-octylphenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.26, R_f (Dichloromethane) = 0.09; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 50.7°C; EA calcd. (%) for C₂₀H₃₅NO₂: C 74.72, H 10.97, N 4.36; found: C 74.73, H 10.96, N 4.36; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, ³J_{H7H6} = 8.7 Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.83 (d, ³J_{H6H7} = 8.7 Hz, 2H,

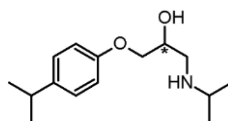
2ArH, **2H6**), 4.04-3.99 (m, 1H, CH, **H4**), 3.98-3.91 (m, 2H, CH₂, **2H5**), 2.89-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, **H2** ovlp. with **H3**), 2.72 (dd, ²J_{H3H3} = 12.1 Hz, ³J_{H3H4} = 7.9 Hz, 1H, CH₂, **H3**), 2.54 (t ovlp. with s, ³J_{H10H11} = 7.6 Hz, 3H, CH₂ ovlp. with OH, **2H10** ovlp. with **H14**), 1.60-1.53 (m, 2H, CH₂, **2H11**), 1.35-1.22 (m, 10H, 5CH₂, **10H12**), 1.09 (d, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, **6H1**), 0.88 (t, ³J_{H16H15} = 7.0 Hz, 3H, CH₃, **3H13**); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.85 (**C9**), 135.58 (**C8**), 129.37 (**2C7**), 114.48 (**2C6**), 70.78 (**C5**), 68.68 (**C4**), 49.52 (**C3**), 49.05 (**C2**), 35.18 (**C10**), 32.02 (**C14**), 31.85 (**C11**), 29.61 (**C12**), 29.40 (**2C13**), 23.22 (**C1**), 23.14 (**C1**), 22.79 (**C15**), 14.22 (**C16**); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3407 (-OH, m), 3295 (-N-H, s), 3099, 3071, 3030, 3007 (=C-H, m-w), 2956 (-CH₃, s), 2924 (-CH₂, s), 2852 (-CH₂, s), 2790, 2728, 2701, 2630, 2568, 1869, 1841, 1635 (-C=C and N-H-def., w), 1613 (ring vibration and N-H-def., m), 1582, 1512 (N-H-def., s-m), 1469 (CH₃- and CH₂-def., s), 1385, 1371 (CH₃-def., m), 1338, 1327, 1298, 1243, 1177, 1142, 1126, 1119, 1098, 1088, 1074, 1026 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 974, 954, 933, 902, 886, 845, 824, 810 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 776, 754, 721 (CH₂-def., m-w), 639, 610, 554, 536, 511, 483, 461, 443, 432, 423, 412 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 320.5 (65.2) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 321.5 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 322.6 (14.1) [M⁺] with ¹⁵N, 641.0 (17.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 642.1 (28.8) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 642.9 (33.1) [2M⁺] with ¹⁴N, 645.2 (5.1) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₂₀H₃₅NO₂: *m/z* 321.5 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(3,5-Dimethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-51**, engl. (2R,2S)-1-(3,5-Dimethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



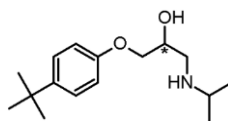
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.19, R_f (Diethyl ether) = 0.17; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 108.6°C; EA calcd. (%) for C₁₄H₂₃NO₂: C 70.85, H 9.77, N 5.90; found: C 70.84, H 9.78, N 5.90; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.61 (s, 1H, 1ArH, **2H8**), 6.55 (d, ³J_{H6H8} = 1.4 Hz, 2H, 2ArH, **2H6**), 4.05-3.99 (m, 1H, CH, **H4**), 3.98-3.90 (m, 2H, CH₂, **2H5**), 2.89-2.78 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, **H2** ovlp. with **H3**), 2.71 (dd ovlp. with s, ²J_{H3H3} = 12.0 Hz, ³J_{H3H4} = 8.0 Hz, 2H, CH₂ ovlp. with OH, **H3** ovlp. with **H11**), 2.28 (s, 6H, 2CH₃, **6H10**), 1.09 (dd, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, ⁴J_{H1H1} = 1.0 Hz, 6H, 2CH₃, **6H1**); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.85 (**C9**), 139.26 (**2C7**), 122.82 (**C8**), 112.43 (**2C6**), 70.63 (**C5**), 68.60 (**C4**), 49.62 (**C3**), 49.01 (**C2**), 23.11 (**C1**), 23.09 (**C1**), 21.49 (**2C10**); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3420 (-OH, m), 3302 (-N-H, s), 3059, 3035, 3012 (=C-H, m-w), 2973 (-C-H, s), 2964 (-CH₃, s), 2918 (-C-H, m), 2875 (-CH₃, m), 2850 (-CH₂, w), 2773, 2727, 2694, 2629, 1732, 1710, 1671 (-C=C, m), 1611, 1596 (ring vibrations and N-H-def., s), 1513 (N-H-def., w), 1471, 1447, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1359, 1348, 1340, 1323, 1295, 1263, 1226, 1174, 1154, 1115, 1098, 1087, 1075, 1054 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1001, 983, 956, 935, 896, 868 (=C-H-def. and -C-C, m-m), 845, 826, 687, 658, 581, 562, 554, 532, 507, 496, 463 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 236.4 (64.0) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 237.3 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 238.4 (15.3) [M⁺] with ¹⁵N, 473.7 (26.1) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 474.6 (33.7) [2M⁺] with ¹⁴N, 476.8 (4.9) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₁₄H₂₃NO₂: *m/z* 237.3 [M⁺]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-isopropylphenoxy)propan-2-ol (**BBD-52**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-isopropylphenoxy)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.43, R_f (Dichloromethane) = 0.06, R_f (Diethyl ether) = 0.18; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 66.0°C; EA calcd. (%) for $C_{15}H_{25}NO_2$: C 71.67, H 10.02, N 5.57; found: C 71.66, H 10.03, N 5.57; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, $^3J_{H7H6} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.85 (d, $^3J_{H6H7} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.08-4.00 (m, 1H, CH, H4), 3.99-3.91 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 2.91-2.78 (m, 4H, 2CH ovlp. with CH_2 and OH, H2 and H10 ovlp. with H3 and H12), 2.72 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.0$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.0$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 1.22 (d, $^3J_{H1H2} = 6.9$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H11), 1.09 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.88 (C9), 141.51 (C8), 127.35 (2C7), 114.49 (2C6), 70.79 (C5), 68.60 (C4), 49.57 (C3), 49.04 (C2), 33.37 (C10), 24.29 (2C11), 23.12 (C1), 23.07 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3412 (-OH, m), 3279 (-N-H, s), 3127, 3104, 3071, 3061, 3032, 3014 (=C-H, m-w), 2961 (- CH_3 , s), 2953 (-C-H, s), 2923 (- CH_2 , s), 2894 (-C-H, w), 2866 (- CH_3 , s), 2695, 2601, 2494, 2057, 2001, 1902, 1878, 1851, 1775, 1753, 1728, 1643 (-C=C and N-H-def., w), 1613 (ring vibration and N-H-def., s), 1583, 1552, 1513 (N-H-def., s-w), 1467, 1447, 1435 (CH_3 - and CH_2 -def., s-w), 1384 (CH_3 -def., m), 1367, 1345, 1331, 1322, 1304, 1288, 1249, 1211, 1176, 1143, 1128, 1115, 1100, 1089, 1066, 1034 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-w), 963, 947, 914, 875, 826 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 805, 768, 725, 715, 638, 576, 553, 530, 508, 475, 457, 432, 416 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 250.4 (63.9) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 251.4 (100) [M^+] with ^{14}N , 252.5 (14.4) [M^+] with ^{15}N , 501.7 (24.2) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 502.8 (37.1) [$2M^+$] with ^{14}N , 504.7 (5.5) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{15}H_{25}NO_2$: m/z 251.4 [M^+]).

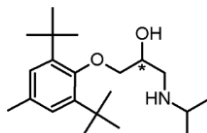
(2R,2S)-1-(4-tert-Butylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-53**, engl. (2R,2S)-1-(4-tert-Butylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.07, R_f (Diethyl ether) = 0.23; Clear colorless and slightly viscous liquid; Bp. 30.6°C/1 mbar; EA calcd. (%) for $C_{16}H_{27}NO_2$: C 72.41, H 10.25, N 5.28; found: C 72.41, H 10.24, N 5.29; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, $^3J_{H7H6} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.86 (d, $^3J_{H6H7} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.10-4.04 (m, 1H, CH, H4), 4.01-3.91 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 3.35 (s, 1H, OH, H12), 2.90-2.79 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.71 (dd, $^2J_{H3H3} = 11.9$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.3$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 1.30 (s, 9H, 3 CH_3 , 9H11), 1.10 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 1.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.47 (C9), 143.61 (C8), 126.23 (2C7), 114.03 (2C6), 70.78 (C5), 68.37 (C4), 49.68 (C3), 48.99 (C2), 34.08 (C10), 31.55 (3C11), 22.88 (C1), 22.81 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3420 (-OH, m), 3299 (-N-H, s), 3128, 3102, 3061, 3040 (=C-H, m-w), 2964 (- CH_3 , s), 2932 (- CH_2 , w), 2908 (-C-H, w), 2869 (- CH_3 , s), 2709, 2628, 2566, 2099, 2063, 1880, 1775, 1610 (ring vibration and N-H-def., s), 1581, 1514 (N-H-def., s-m), 1467, 1414 (CH_3 - and CH_2 -def., s-w), 1383 (CH_3 -def., m), 1364, 1339, 1295, 1248, 1204,

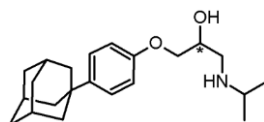
1183, 1114, 1081, 1040 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 980, 950, 925, 892, 828 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 759, 729, 710, 681, 654, 640, 553, 513, 463, 416 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 264.4 (36.9) $[M^+ - H^+]$ with ^{14}N , 265.4 (100) $[M^+]$ with ^{14}N , 266.5 (13.8) $[M^+]$ with ^{15}N , 529.7 (10.5) $[2M^+ - H^+]$ with ^{14}N , 530.8 (37.7) $[2M^+]$ with ^{14}N , 532.7 (5.1) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{16}H_{27}NO_2$: m/z 265.4 $[M^+]$).

(2R,2S)-1-(2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-54**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.13, R_f (Chloroform) = 0.12; Recryst.: Acetonitrile; Colorless spherical crystalline solid; Mp. 98.9°C; EA calcd. (%) for $C_{21}H_{37}NO_2$: C 75.17, H 11.12, N 4.17; found: C 75.16, H 11.13, N 4.17; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (s, 2H, 2ArH, 2H7), 4.26-4.21 (m, 1H, CH, H4), 3.85 (dd, $^2J_{H5H5} = 9.8$ Hz, $^3J_{H5H4} = 7.4$ Hz, 1H, CH₂, H5), 3.71 (dd, $^2J_{H5H5} = 9.8$ Hz, $^3J_{H5H4} = 4.5$ Hz, 1H, CH₂, H5), 2.90-2.81 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.73 (s, 1H, OH, H13), 2.64 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.0$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.8$ Hz, 1H, CH₂, H3), 2.28 (s, 3H, CH₃, 3H11), 1.43 (s, 18H, 6CH₃, 18H10), 1.11 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 0.8$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.49 (C12), 143.34 (2C6), 131.93 (C8), 127.63 (2C7), 78.55 (C5), 69.36 (C4), 49.58 (C3), 49.13 (C2), 35.79 (2C9), 32.34 (6C10), 23.00 (C1), 22.99 (C1), 21.37 (C11); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3426 (-OH, m), 3287 (-N-H, s), 3124, 3103, 3070, 3012 (=C-H, m-w), 2963 (-CH₃, s), 2916 (-C-H, s), 2869 (-CH₃, s), 2804 (-C-H, w), 2764, 2708, 2660, 2635, 2539, 2444, 2410, 1600 (ring vibration and N-H-def., s), 1562 (N-H-def., w), 1481 (ring vibration, s), 1469, 1426 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1385, 1370 (CH₃-def., s), 1361, 1343, 1309, 1260, 1207, 1178, 1142, 1119, 1108, 1080, 1073 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1017, 951, 920, 897, 892, 860 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 826, 813, 792, 769, 687, 643, 614, 597, 583, 531, 520, 489, 469, 446, 435 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 334.6 (44.3) $[M^+ - H^+]$ with ^{14}N , 335.5 (100) $[M^+]$ with ^{14}N , 336.5 (15.2) $[M^+]$ with ^{15}N , 670.1 (18.8) $[2M^+ - H^+]$ with ^{14}N , 671.0 (39.2) $[2M^+]$ with ^{14}N , 672.9 (6.2) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{21}H_{37}NO_2$: m/z 335.5 $[M^+]$).

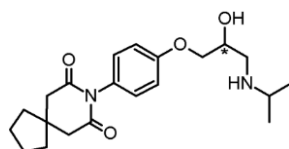
(2R,2S)-1-(4-(Adamant-1-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-55**, engl. (2R,2S)-1-(4-(Adamant-1-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.26, R_f (Dichloromethane) = 0.11; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline powder; Mp. 91.9°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{33}NO_2$: C 76.92, H 9.68, N 4.08; found: C 76.92, H 9.67, N 4.09; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, $^3J_{H7H6} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.88 (d, $^3J_{H6H7} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.09-3.93 (m, 3H, CH ovlp. with CH₂, H4 ovlp. with 2H5), 3.01 (s, 1H, OH, H14), 2.91-2.79 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.78-2.71 (m, 1H, CH₂, H3), 2.09 (m, 3H, 3CH, 3H12),

1.89 (d, $^3J_{H11,axial,H12,equatorial} = 2.9$ Hz, 6H, 3CH₂, 6H11), 1.77 (q, $^3J_{H13,axial,H12,axial} = 12.1$ Hz, 6H, 3CH₂, 6H13), 1.10 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.57 (C9), 144.23 (C8), 125.93 (2C7), 114.20 (2C6), 70.65 (C5), 68.61 (C4), 49.49 (C3), 49.09 (C2), 43.51 (3C11), 36.93 (3C13), 35.71 (C10), 29.13 (3C12), 23.13 (C1), 23.05 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3403 (-OH, m), 3289 (-N-H, m), 3125, 3096, 3060, 3036, 3002 (=C-H, m-w), 2966 (-C-H, m), 2924 (-CH₂, s), 2906 (-C-H, s), 2847 (-CH₂, s), 2678, 2656, 2619, 1896, 1869, 1643, 1632 (-C=C and N-H-def., m), 1610 (ring vibration and N-H-def., s), 1578, 1556, 1512 (N-H-def., s-w), 1468, 1449, 1414 (CH₃-def., s-w), 1384 (CH₃-def., m), 1367, 1342, 1322, 1311, 1296, 1256, 1217, 1181, 1138, 1114, 1102, 1080, 1048, 1030 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1009, 991, 975, 950, 907, 862, 830 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 801, 725 (=C-H-def. and CH₂-def., s-w), 695, 666, 649, 634, 615, 540, 509, 470, 454, 418 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 342.4 (67.4) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 343.5 (100) [M⁺] with ¹⁴N, 344.5 (12.7) [M⁺] with ¹⁵N, 684.9 (16.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N, 685.9 (29.5) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N, 687.1 (27.6) [2M⁺] with ¹⁴N, 689.2 (5.6) [2M⁺] with ¹⁵N (calcd. for C₂₂H₃₃NO₂: *m/z* 343.5 [M⁺]).

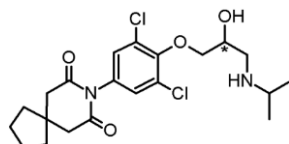
(2R,2S)-1-(4-(7,9-Dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-56**, engl. (2R,2S)-1-(4-(7,9-Dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.26, R_f (Diethyl ether) = 0.04; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 169.8°C; EA calcd. (%) for C₂₁H₃₀N₂O₄: C 67.35, H 8.07, N 7.48; found: C 67.35, H 8.06, N 7.49; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (d, $^3J_{H7H6} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.78 (d, $^3J_{H6H7} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6) 4.58 (s, 1H, OH, H15), 3.77-3.72 (m, 1H, CH, H4), 3.59 (dd, $^2J_{H5H5} = 11.9$ Hz, $^3J_{H5H4} = 3.9$ Hz, 1H, CH₂, H5), 3.51 (dd, $^2J_{H5H5} = 11.9$ Hz, $^3J_{H5H4} = 4.5$ Hz, 1H, CH₂, H5), 2.85-2.74 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.72 (s, 4H, 2CH₂, 2H11), 2.61 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.7$ Hz, 1H, CH₂, H3), 1.77-1.71 (m, 8H, 4CH₂, 2H14), 1.63-1.58 (m, 4H, CH₂, 2H13), 1.07 (dd, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, $^4J_{H1H1} = 1.2$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.94 (2C10), 157.17 (C9), 129.26 (2C7), 126.31 (C8), 116.62 (2C6), 70.02 (C5), 65.72 (C4), 49.67 (C3), 49.14 (C2), 45.11 (2C11), 39.70 (C12), 37.65 (2C13), 24.28 (2C14), 22.54 (C1), 22.46 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3427 (-OH, m), 3315 (-N-H, s), 3059, 3051, 3031 (=C-H, w), 2969 (-C-H, s), 2957 (-CH₃, s), 2926 (-CH₂, s), 2868 (-CH₃, m), 2837 (-C-H, s), 2757, 2737, 2706, 2625, 2545, 2103, 2053, 1978, 1952, 1927, 1881, 1855, 1795, 1726 (-C=O, m), 1661 (-C=O, s), 1598, 1585 (ring vibration and N-H-def., s-m), 1513 (N-H-def., m), 1492 (ring vibration, s), 1469, 1447 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1379 (CH₃-def., m), 1357, 1333, 1321, 1296, 1271, 1243, 1173, 1146, 1110, 1085, 1035 (-C-O-C, -C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 1019, 991, 977, 964, 952, 927, 894, 855, 834, 814 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 762, 722 (CH₂-def., s-m), 698, 658, 634, 622, 593, 566, 549, 531, 515, 486, 465, 421 (=C-H-def. and -C-C, s-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) *m/z* (%) 397.3404 (100) [MNa⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 398.3596 (37.2) [MNa⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 399.3942 (8.9) [MNa⁺] with ¹⁵N/¹⁵N, 413.2671 (28.6) [MK⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 414.2778 (8.4) [MK⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 415.3291 (4.8) [MK⁺] with

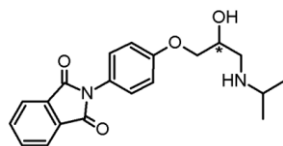
$^{15}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 397.4631 [MNa^+], 413.5717 [MK^+]); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 373.6 (66.9) [$\text{M}^+\text{-H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 374.5 (100) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 375.5 (8.9) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 748.1 (15.4) [$2\text{M}^+\text{-H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 749.0 (28.3) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 751.1 (2.8) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 374.5 [M^+]).

(2R,2S)-1-(2,6-Dichlor-4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol
(**BBD-57**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Dichloro-4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



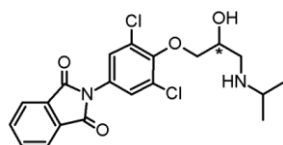
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.30, R_f (Diethyl ether) = 0.04; Recryst.: Acetonitrile; Colorless shiny crystalline solid; Mp. 149.7°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C 56.89, H 6.37, N 6.32; found: C 56.88, H 6.38, N 6.32; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H, 2ArH, 2H7), 5.81 (s, 1H, OH, H15), 4.27-4.21 (m, 1H, CH, H4), 3.75 (dd, $^2J_{\text{H5H5}} = 11.9$ Hz, $^3J_{\text{H5H4}} = 3.7$ Hz, 1H, CH₂, H5), 3.62 (dd, $^2J_{\text{H5H5}} = 11.9$ Hz, $^3J_{\text{H5H4}} = 4.3$ Hz, 1H, CH₂, H5), 3.15 (sept, $^3J_{\text{H2H1}} = 6.3$ Hz, 1H, CH, H2), 3.08-2.98 (m, 2H, CH₂, H3), 2.69 (s, 4H, 2CH₂, 2H11), 1.81-1.67 (m, 4H, 2CH₂, 2H14), 1.64-1.54 (m, 4H, 2CH₂, 2H13), 1.17 (dd, $^2J_{\text{H1H1}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{H1H2}} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.48 (2C10), 156.53 (C9), 128.01 (2C7), 123.75 (2C6), 120.89 (C8), 68.15 (C5), 64.63 (C4), 50.84 (C3), 48.33 (C2), 45.12 (2C11), 39.66 (C12), 37.65 (2C13), 24.28 (2C14), 19.45 (C1), 19.27 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3424 (-OH, m), 3309 (-N-H, s), 3105, 3074, 3062 (=C-H, w), 2968 (-C-H, s), 2959 (-CH₃, s), 2937, 2909 (-C-H, s-m), 2876 (-CH₃, s), 2846 (-CH₂, s), 2795 (-C-H, m), 2717, 2624, 2505, 2090, 1990, 1958, 1868, 1778, 1736 (-C=O, m), 1682 (-C=O, s), 1598 (ring vibration and N-H-def., w), 1567, 1536 (N-H-def., m-w), 1489 (ring vibration, m), 1450, 1441, 1409 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1377 (CH₃-def., m), 1366, 1335, 1316, 1299, 1256, 1221, 1205, 1174, 1140, 1117, 1093, 1072, 1053, 1030 (-C-O-C, -C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 1001, 981, 954, 920, 875, 858, 837, 821 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 803, 784, 737 (=C-H-def., -C-Cl and CH₂-def., s-m), 650, 632, 577, 566, 540, 495, 454, 416 (-C-Cl and -C-C, m-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) m/z (%) 442.0402 (6.6) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$, 443.0476 (7.0) [MH^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$, 444.0550 (100) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, 445.0410 (34.4) [MH^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, 446.0497 (10.8) [M^+] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ (calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 443.3640 [M^+], 444.3719 [MH^+]); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 441.6 (41.6) [$\text{M}^+\text{-H}^+$] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 442.5 (100) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 443.5 (8.4) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 444.6 (27.3) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 445.5 (6.1) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 446.6 (11.2) [M^+] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 884.1 (16.2) [$2\text{M}^+\text{-H}^+$] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 885.0 (31.1) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 886.9 (2.2) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 889.1 (12.3) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 891.2 (1.5) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 892.9 (3.2) [2M^+] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 443.4 [M^+]).

(2R,2S)-1-(4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-58**, engl. (2R,2S)-1-(4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.27, R_f (Diethyl ether) = 0.05; Recryst.: n-Hexane/Ethanol (50:1), Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 148.5°C; EA calcd. (%) for $C_{20}H_{22}N_2O_4$: C 67.78, H 6.26, N 7.90; found: C 67.78, H 6.25, N 7.91; 1H NMR (500 MHz, DMF- d_7) δ 7.99-7.92 (m, 4H, 4ArH, 2HI2, 2HI3), 7.34 (d, $^3J_{H7H6}$ = 8.9 Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 7.00 (d, $^3J_{H6H7}$ = 8.9 Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.81 (s, 1H, OH, HI4), 3.69-3.63 (m, 1H, CH, H4), 3.55-3.46 (m, 2H, CH₂, 2H5), 2.78-2.72 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, H2 ovlp. with H3), 2.58 (dd, $^2J_{H3H3}$ = 12.1 Hz, $^3J_{H3H4}$ = 8.0 Hz, 1H, CH₂, H3), 1.02 (dd, $^3J_{H1H2}$ = 6.3 Hz, $^4J_{H1H1}$ = 2.2 Hz, 6H, 2CH₃, 6HI); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, DMF- d_7) δ 167.80 (2CI0), 158.14 (C9), 134.79 (2CI3), 132.25 (2CII), 129.04 (2CI2), 123.68 (C8), 123.44 (2C7), 115.77 (2C6), 71.17 (C5), 65.87 (C4), 51.20 (C3), 48.93 (C2), 22.76 (CI), 22.74 (CI); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3436 (-OH, m), 3315 (-N-H, m), 3060, 3051, 3035 (=C-H, w), 2969 (-C-H, s), 2957 (-CH₃, m), 2926 (-CH₂, m), 2868 (-CH₃, m), 2837 (-C-H, m), 2758, 2737, 2706, 2625, 2545, 2054, 1978, 1954, 1927, 1884, 1856, 1782, 1765, 1748, 1713 (-C=O, s), 1690, 1643, 1634 (-C=C and N-H-def., m-w), 1609, 1598 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1584, 1559, 1516 (N-H-def., s-w), 1492 (ring vibration, s), 1465, 1447, 1398 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1355, 1333, 1296, 1277, 1242, 1202, 1173, 1147, 1110, 1085, 1035 (-C-O-C, -C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 1019, 992, 977, 965, 952, 927, 894, 887, 860, 830, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 796, 762, 722, 697, 667, 642, 621, 601, 544, 532, 515, 491, 468, 461, 445, 417, 410 (=C-H-def. and -C-C, s-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) m/z (%) 354.5323 (100) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 355.5040 (68.7) [MH^+] with $^{14}N/^{14}N$, 356.5169 (32.4) [MH^+] with $^{14}N/^{15}N$, 376.4331 (25.6) [MNa^+H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 377.4376 (7.8) [MNa^+] with $^{14}N/^{14}N$, 392.3086 (7.6) [MK^+H^+] with $^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{20}H_{22}N_2O_4$: m/z 354.3997 [M^+], 355.4076 [MH^+], 377.3889 [MNa^+], 376.3810 [MNa^+H^+], 392.4895 [MK^+H^+]); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 353.4 (65.8) [M^+H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 354.4 (100) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 355.5 (9.3) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 707.7 (14.9) [$2M^+H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 708.8 (29.8) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 710.9 (3.1) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{20}H_{22}N_2O_4$: m/z 354.4 [M^+]).

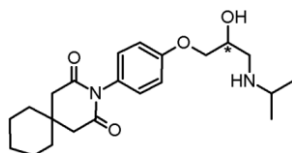
(2R,2S)-1-(2,6-Dichlor-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-59**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Dichloro-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.31, R_f (Diethyl ether) = 0.05; Recryst.: n-Hexane/Ethanol (50:1), Acetonitrile; Colorless to slightly beige-colored crystalline solid; Mp. 138.4°C; EA calcd. (%) for $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_4$: C 56.75, H 4.76, N 6.62; found: C 56.74, H 4.77, N 6.62; 1H NMR (500 MHz, DMF- d_7) δ

7.97-7.92 (m, 4H, 4ArH, *2HI2*, *2HI3*), 7.36 (s, 2H, 2ArH, *2H7*), 6.53 (s, 1H, OH, *HI4*), 4.07-4.01 (m, 1H, CH, *H4*), 3.64 (dd, $^2J_{H5H5} = 11.9$ Hz, $^3J_{H5H4} = 4.6$ Hz, 1H, CH₂, *H5*), 3.57-3.51 (m, 1H, CH₂, *H5*), 3.45 (sept, $^3J_{H2HI} = 6.3$ Hz, 1H, CH, *H2*), 3.30 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.2$ Hz, $^3J_{H3H4} = 3.9$ Hz, 1H, CH₂, *H3*), 3.05 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.2$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.1$ Hz, 1H, CH₂, *H3*), 1.36 (dd, $^3J_{HIH2} = 6.3$ Hz, $^4J_{HIHI} = 2.1$ Hz, 6H, 2CH₃, *6HI*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, DMF-*d*₇) δ 167.77 (*2CI0*), 157.48 (*C9*), 134.75 (*2CI3*), 132.26 (*2CI1*), 127.46 (*2CI2*), 123.41 (*2C7*), 123.14 (*2C6*), 117.14 (*C8*), 68.90 (*C5*), 64.43 (*C4*), 50.31 (*C3*), 48.94 (*C2*), 19.13 (*CI*), 18.93 (*CI*); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3483 (-OH, m), 3309 (-N-H, s), 3124, 3090, 3064 (=C-H, m-w), 2969, 2937, 2909 (-C-H, s-m), 2876 (-CH₃, m), 2844 (-C-H, m), 2769, 2717, 2695, 2090, 1989, 1957, 1926, 1820, 1781, 1763, 1722 (-C=O, s), 1640, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1607 (ring vibration and N-H-def., w), 1573, 1567 (N-H-def., m), 1495 (ring vibration, s), 1467, 1450, 1441, 1416, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1365, 1335, 1317, 1290, 1256, 1239, 1219, 1205, 1172, 1135, 1110, 1084, 1073, 1030 (-C-O-C, -C-N, OH-def. and -C-O, s-w), 1001, 981, 953, 919, 890, 871, 856, 837, 821 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 803, 784, 736, 715, 665, 631, 601, 589, 565, 530, 454, 414, 404 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) *m/z* (%) 422.9451 (100) [MH⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl, 423.9430 (30.0) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 424.9408 (60.8) [MH⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 425.9393 (12.9) [M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl, 426.9378 (16.8) [MH⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl, 444.9282 (8.5) [MNa⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl, 446.9467 (7.3) [MNa⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl, 460.8925 (7.8) [MK⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl, 462.8530 (5.4) [MK⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl (calcd. for C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₄: *m/z* 423.2898 [M⁺], 424.2977 [MH⁺], 446.2790 [MNa⁺], 462.3876 [MK⁺]); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 421.5 (44.9) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 422.4 (100) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 423.4 (9.9) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 424.5 (29.1) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 425.5 (7.3) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 426.4 (13.7) [M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 843.9 (18.7) [2M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 845.1 (33.2) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 846.8 (2.9) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 849.0 (13.9) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 850.9 (1.9) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 852.8 (4.2) [2M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₄: *m/z* 423.3 [M⁺]).

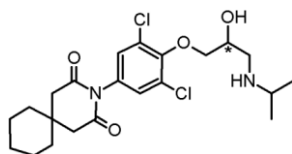
(2*R*,2*S*)-1-(4-(2,4-Dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**BBD-60**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-(2,4-Dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.28, R_f (Diethyl ether) = 0.06; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 173.5°C; EA calcd. (%) for C₂₂H₃₂N₂O₄: C 68.01, H 8.30, N 7.21; found: C 68.00, H 8.31, N 7.20; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (d, $^3J_{H7H6} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, *2H7*), 6.78 (d, $^3J_{H6H7} = 8.9$ Hz, 2H, 2ArH, *2H6*) 4.70 (s, 1H, OH, *HI5*), 3.78-3.72 (m, 1H, CH, *H4*), 3.60 (dd, $^2J_{H5H5} = 11.9$ Hz, $^3J_{H5H4} = 3.9$ Hz, 1H, CH₂, *H5*), 3.52 (dd, $^2J_{H5H5} = 11.9$ Hz, $^3J_{H5H4} = 4.4$ Hz, 1H, CH₂, *H5*), 2.86-2.75 (m, 2H, CH ovlp. with CH₂, *H2* ovlp. with *H3*), 2.69 (s, 4H, 2CH₂, *2HI1*), 2.63 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.7$ Hz, 1H, CH₂, *H3*), 1.57-1.48 (m, 8H, 4CH₂, *8HI3*), 1.48-1.44 (m, 2H, CH₂, *2HI4*), 1.08 (d, $^3J_{HIH2} = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃, *6HI*); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.62 (*2CI0*), 157.15 (*C9*), 129.28 (*2C7*), 126.28

(C8), 116.61 (2C6), 69.89 (C5), 65.69 (C4), 49.60 (C3), 49.23 (C2), 44.42 (C12), 36.24 (2C11), 32.10 (2C13), 25.74 (C15), 22.38 (C1), 22.34 (C1), 21.58 (2C14); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3430 (-OH, m), 3315 (-N-H, s), 3122, 3060, 3052, 3036 (=C-H, m-w), 2970 (-C-H, s), 2957 (-CH₃, m), 2927 (-CH₂, s), 2867 (-CH₃, m), 2838 (-C-H, m), 2758, 2738, 2707, 2625, 2547, 2102, 2055, 1979, 1952, 1927, 1886, 1856, 1795, 1722 (-C=O, m), 1667 (-C=O, s), 1599, 1585 (ring vibration and -N-H-def., s-m), 1514 (N-H-def., m), 1492 (ring vibration, s), 1469, 1448, 1408 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1357, 1341, 1333, 1321, 1296, 1272, 1252, 1242, 1204, 1173, 1147, 1110, 1085, 1035 (-C-O-C, -C-N, OH-def. and -C-O, s-m), 1019, 991, 977, 965, 951, 927, 894, 855, 836, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 762, 723 (CH₂-def., s-m), 698, 648, 623, 583, 550, 532, 515, 495, 471, 440, 419 (=C-H-def. and -C-C, m-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) m/z (%) 389.2454 (100) [MH⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 390.2111 (44.4) [MH⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 391.2631 (9.1) [MH⁺] with ¹⁵N/¹⁵N, 411.2081 (22.6) [MNa⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 412.1972 (6.2) [MNa⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 427.1101 (3.3) [MK⁺] with ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₂₂H₃₂N₂O₄: m/z 389.5084 [MH⁺], 411.4897 [MNa⁺], 427.5982 [MK⁺]); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 387.5 (67.3) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 388.5 (100) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 389.6 (9.5) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 776.0 (16.8) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 776.9 (29.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 779.1 (3.3) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₂H₃₂N₂O₄: m/z 388.5 [M⁺]).

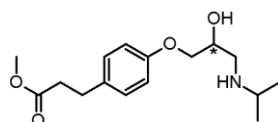
(2R,2S)-1-(2,6-Dichlor-4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol
(**BBD-61**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Dichloro-4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



TLC: R_f(Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.32, R_f(Diethyl ether) = 0.06; Recryst.: Acetonitrile; Colorless to slightly tan-colored crystalline solid; Mp. 182.6°C; EA calcd. (%) for C₂₂H₃₀Cl₂N₂O₄: C 57.77, H 6.61, N 6.12; found: C 57.77, H 6.60, N 6.13; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H, 2ArH, 2H7), 5.88 (s, 1H, OH, H14), 4.25-4.19 (m, 1H, CH, H4), 3.75 (dd, ²J_{H5H5} = 11.9 Hz, ³J_{H5H4} = 3.7 Hz, 1H, CH₂, H5), 3.62 (dd, ²J_{H5H5} = 11.9 Hz, ³J_{H5H4} = 4.3 Hz, 1H, CH₂, H5), 3.14 (sept, ³J_{H2H1} = 6.3 Hz, 1H, CH, H2), 3.06-2.98 (m, 2H, CH₂, H3), 2.66 (s, 4H, 2CH₂, 2H11), 1.54-1.45 (m, 10H, 5CH₂, 10H13), 1.17 (dd, ²J_{H1H1} = 14.6 Hz, ³J_{H1H2} = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, 6H1); ¹³C (APT) NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.19 (2C10), 156.89 (C9), 128.00 (2C7), 123.85 (2C6), 120.55 (C8), 68.20 (C5), 64.68 (C4), 50.78 (C3), 48.37 (C2), 44.43 (C12), 36.23 (2C11), 32.04 (2C13), 25.76 (C15), 21.59 (2C14), 19.55 (C1), 19.38 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3422 (-OH, m), 3309 (-N-H, s), 3104, 3075, 3063 (=C-H, w), 2968, 2936, 2915 (-C-H, s-m), 2876 (-CH₃, m), 2846 (-CH₂, s), 2795 (-C-H, w), 2717, 2623, 2505, 2090, 1990, 1867, 1777, 1733 (-C=O, m), 1681 (-C=O, s), 1566, 1537 (N-H-def., m-w), 1487 (ring vibration, m), 1451, 1440, 1408 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1377 (CH₃-def., m), 1365, 1335, 1317, 1298, 1283, 1256, 1204, 1173, 1136, 1117, 1093, 1072, 1030 (-C-O-C, -C-N, OH-def. and -C-O, s-w), 1001, 981, 953, 919, 874, 858, 837, 821 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 808, 784, 736, 721 (=C-H-def., -C-Cl and CH₂-def., s-m), 663, 650, 632, 611, 574, 565, 540, 505, 475, 453, 439, 416 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); HRMS (MALDI-TOF, 28.5 kV) m/z (%) 456.5178 (1.8) [M⁺] with

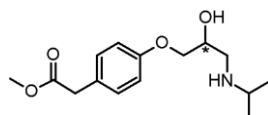
$^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$, 478.5900 (12.0) [$\text{MNa}^+ - \text{H}^+$] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$, 479.5946 (4.3) [MNa^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$, 480.5992 (100) [$\text{MNa}^+ - \text{H}^+$] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, 481.5986 (25.8) [MNa^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, 482.5980 (7.7) [$\text{MNa}^+ - \text{H}^+$] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, 494.5583 (3.4) [$\text{MK}^+ - \text{H}^+$] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$, 495.5568 (1.1) [MK^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$, 496.5552 (18.1) [$\text{MK}^+ - \text{H}^+$] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, 497.5720 (5.9) [MK^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, 498.5888 (5.4) [$\text{MK}^+ - \text{H}^+$] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 457.3906 [M^+], 480.3798 [MNa^+], 479.3719 [$\text{MNa}^+ - \text{H}^+$], 496.4884 [MK^+], 495.4805 [$\text{MK}^+ - \text{H}^+$]); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 455.6 (43.5) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 456.5 (100) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 457.5 (9.4) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 458.6 (27.7) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 459.4 (7.4) [M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 460.5 (12.9) [M^+] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 911.2 (17.6) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 913.1 (30.4) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 915.0 (2.3) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 917.2 (13.2) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 918.9 (1.6) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 921.0 (3.6) [2M^+] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 457.4 [M^+]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)propan-2-ol (**BBD-62**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)propan-2-ol)



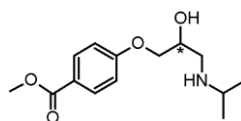
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.27; Recryst.: Acetonitrile; Colorless slightly waxy solid; Mp. 49.4°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C 65.06, H 8.53, N 4.74; found: C 65.06, H 8.54 N 4.73; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $^3J_{\text{H7H6}} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.83 (d, $^3J_{\text{H6H7}} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.10-4.00 (m, 1H, CH, H4), 4.00-3.89 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 3.66 (s, 3H, CH_3 , 3H10), 2.94-2.79 (m, 5H, CH ovlp. with CH_2 , CH_2 and OH, H2 ovlp. with H3, 2H8 and H14), 2.74 (dd, $^2J_{\text{H3H3}} = 12.1$ Hz, $^3J_{\text{H3H4}} = 7.9$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 2.59 (t, $^3J_{\text{H9H8}} = 7.7$ Hz, 2H, CH_2 , 2H9), 1.11 (d, $^3J_{\text{H11H2}} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.50 (C13), 157.30 (C12), 133.14 (C11), 129.38 (C7), 114.73 (C6), 70.64 (C5), 68.43 (C4), 51.72 (C10), 49.35 (C3), 49.25 (C2), 36.10 (C9), 30.23 (C8), 22.97 (C1), 22.87 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3383 (-OH, m), 3280 (-N-H, s), 3126, 3103, 3062, 3032 (=C-H, m-w), 2966 (-C-H, s), 2928 (- CH_2 , s), 2910 (-C-H, w), 2870 (- CH_3 , m), 1883, 1736 (-C=O, s), 1613 (ring vibration and N-H-def., s), 1584, 1513 (N-H-def., s-m), 1467, 1438 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1382 (CH_3 -def., m), 1367, 1298, 1244, 1200, 1177, 1109, 1081, 1042 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 988, 950, 925, 913, 901, 874, 829 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 807, 787, 754, 742, 721 (=C-H-def. and CH_2 -def., m-w), 702, 650, 638, 585, 541, 473 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 294.5 (45.2) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 295.4 (100) [M^+] with ^{14}N , 296.4 (14.8) [M^+] with ^{15}N , 589.9 (19.9) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with ^{14}N , 590.8 (37.6) [2M^+] with ^{14}N , 592.7 (5.5) [2M^+] with ^{15}N (calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: m/z 295.4 [M^+]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy)propan-2-ol (**BBD-64**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy)propan-2-ol)



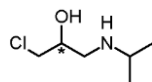
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.26; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline solid; Mp. 63.4°C; EA calcd. (%) for $C_{15}H_{23}NO_4$: C 64.03, H 8.24, N 4.98; found: C 64.02, H 8.25 N 4.98; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, $^3J_{H7H6} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.86 (d, $^3J_{H6H7} = 8.7$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.06-3.99 (m, 1H, CH, H4), 3.99-3.89 (m, 2H, CH_2 , 2H5), 3.67 (s, 3H, CH_3 , 3H9), 3.55 (s, 2H, CH_2 , 2H8), 3.03-2.79 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 and OH, H2 ovlp. with H3 and H13), 2.72 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.0$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.0$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 1.09 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.39 (C12), 157.93 (C11), 130.39 (C27), 126.53 (C10), 114.77 (C26), 70.69 (C5), 68.40 (C4), 52.08 (C9), 49.39 (C3), 49.12 (C2), 40.37 (C8), 22.97 (C1), 22.89 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3406 (-OH, m), 3281 (-N-H, s), 3126, 3060, 3032 (=C-H, m-w), 2971, 2951 (-C-H, s-m), 2921 (- CH_2 , s), 2866 (- CH_3 , m), 2843 (-C-H, w), 2713, 2627, 2560, 1736 (-C=O, s), 1693, 1641 (-C=C and N-H-def., m), 1612, 1585 (ring vibration and -N-H-def., s-m), 1544, 1514 (N-H-def., s-m), 1459, 1431 (CH_3 - and CH_2 -def., m), 1385 (CH_3 -def., m), 1366, 1348, 1297, 1245, 1221, 1178, 1163, 1109, 1077, 1026 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 998, 964, 935, 925, 895, 869, 850, 825 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 800, 788, 731, 691, 638, 612, 582, 548, 524, 513, 478, 471, 433, 401 (CH_2 -def., =C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 280.4 (46.1) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 281.5 (100) [M^+] with ^{14}N , 282.4 (13.9) [M^+] with ^{15}N , 561.8 (21.0) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 562.7 (38.2) [$2M^+$] with ^{14}N , 564.9 (5.7) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{15}H_{23}NO_4$: m/z 281.4 [M^+]).

(2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(methoxycarbonyl)phenoxy)propan-2-ol (**BBD-65**, engl. (2R,2S)-1-(Isopropylamino)-3-(4-(methoxycarbonyl)phenoxy)propan-2-ol)



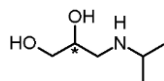
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.18; Recryst.: Acetonitrile; Colorless crystalline powder; Mp. 81.9°C; EA calcd. (%) for $C_{14}H_{21}NO_4$: C 62.90, H 7.92, N 5.24; found: C 62.90, H 7.93 N 5.23; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, $^3J_{H7H6} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H7), 6.91 (d, $^3J_{H6H7} = 8.8$ Hz, 2H, 2ArH, 2H6), 4.10-3.97 (m, 3H, CH ovlp. with CH_2 , H4 ovlp. with 2H5), 3.87 (s, 3H, CH_3 , 3H8), 3.09 (s, 1H, OH, H12), 2.93-2.81 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , H2 ovlp. with H3), 2.74 (dd, $^2J_{H3H3} = 12.1$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.9$ Hz, 1H, CH_2 , H3), 1.11 (d, $^3J_{H1H2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , 6H1); ^{13}C (APT) NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.89 (C11), 162.51 (C10), 131.70 (C27), 123.03 (C9), 114.26 (C26), 70.75 (C5), 68.18 (C4), 51.98 (C8), 49.24 (C2), 49.23 (C3), 22.91 (C1), 22.80 (C1); IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3408 (-OH, m), 3267 (-N-H, s), 3103, 3084, 3030 (=C-H, m-w), 2969 (-C-H, s), 2955 (- CH_3 , w), 2926 (- CH_2 , s), 2909 (-C-H, w), 2866 (- CH_3 , m), 2843, 2816, 2801 (-C-H, m-w), 2726, 2628, 2569, 2077, 2016, 1932, 1921, 1715 (-C=O, s), 1674 (-C=C, w), 1606 (ring vibration and N-H-def., s), 1576, 1511 (N-H-def., s-m), 1470, 1450, 1435, 1420 (CH_3 - and CH_2 -def., s-m), 1382, 1369 (CH_3 -def., m), 1315, 1285, 1255, 1191, 1171, 1150, 1115, 1106, 1065 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1018, 971, 952, 927, 903, 889, 850, 831 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 800, 772, 698, 655, 633, 568, 544, 513, 490, 460, 440, 417, 401 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 266.4 (45.6) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 267.3 (100) [M^+] with ^{14}N , 268.3 (14.4) [M^+] with ^{15}N , 533.5 (20.5) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 534.7 (37.7) [$2M^+$] with ^{14}N , 536.6 (5.2) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_{14}H_{21}NO_4$: m/z 267.3 [M^+]).

(2R,2S)-1-Chlor-3-(isopropylamino)propan-2-ol (**IKM-1**, engl. (2R,2S)-1-Chloro-3-(isopropylamino)propan-2-ol)



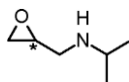
Recryst.: Acetone; Colorless viscous liquid or colorless crystalline needles (after recryst.); EA calcd. (%) for $C_6H_{14}ClNO$: C 47.52, H 9.31, N 9.24; found: C 47.51, H 9.33, N 9.24; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 (s, 1H, OH, *H6*), 3.95-3.90 (m, 1H, CH, *H4*), 3.58-3.49 (m, 2H, CH_2 , *2H5*), 2.94-2.82 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.68 (dd, $^2J_{H3H4} = 12.2$ Hz, $^3J_{H3H4} = 8.3$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 1.12 (d, $^3J_{HIH2} = 6.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 69.24 (*C4*), 49.47 (*C3*), 49.42 (*C2*), 47.36 (*C5*), 22.49 (*CI*), 22.41 (*CI*); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 150.1 (71.2) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 151.2 (100) [M^+] with $^{35}Cl/^{14}N$, 152.2 (8.8) [M^+] with $^{35}Cl/^{15}N$, 153.1 (22.8) [M^+] with $^{37}Cl/^{14}N$, 154.2 (3.1) [M^+] with $^{37}Cl/^{15}N$, 301.3 (25.3) [$2M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 302.3 (38.6) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{14}N$, 304.2 (2.2) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{15}N$, 306.4 (7.8) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{14}N$ (calcd. for $C_6H_{14}ClNO$: m/z 151.6 [M^+]).

(2R,2S)-3-isopropylamino-1,2-propandiol (**IKM-2**, engl. (2R,2S)-3-isopropylamino-1,2-propandiol)



Recryst.: Acetonitrile; colorless crystalline solid; Mp. 57.4°C; EA calcd. (%) for $C_6H_{15}NO_2$: C 54.11, H 11.35, N 10.52; found: C 54.11, H 11.37, N 10.50; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77-3.72 (m, 1H, CH, *H4*), 3.67 (s, 2H, 2OH, *2H6*), 3.61 (dd, $^2J_{H5H4} = 11.3$ Hz, $^3J_{H5H4} = 3.8$ Hz, 1H, CH_2 , *H5*), 3.53 (dd, $^2J_{H5H4} = 11.3$ Hz, $^3J_{H5H4} = 5.7$ Hz, 1H, CH_2 , *H5*), 2.80-2.70 (m, 2H, CH ovlp. with CH_2 , *H2* ovlp. with *H3*), 2.57 (dd, $^2J_{H3H4} = 11.9$ Hz, $^3J_{H3H4} = 7.7$ Hz, 1H, CH_2 , *H3*), 1.04 (dd, $^3J_{HIH2} = 6.3$ Hz, $^4J_{HIHI} = 3.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 70.37 (*C4*), 65.75 (*C5*), 50.04 (*C3*), 49.05 (*C2*), 22.87 (*CI*), 22.77 (*CI*); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 132.1 (58.4) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 133.2 (100) [M^+] with ^{14}N , 134.2 (8.9) [M^+] with ^{15}N , 265.3 (22.7) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 266.3 (27.8) [$2M^+$] with ^{14}N (calcd. for $C_6H_{15}NO_2$: m/z 133.2 [M^+]).

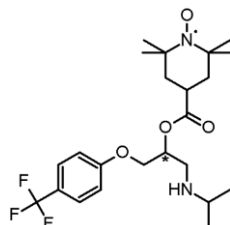
(2R,2S)-N-(oxiran-2-ylmethyl)propan-2-amin (**IKM-3**, engl. (2R,2S)-N-(oxiran-2-ylmethyl)propan-2-amine)



Recryst.: Acetonitrile; colorless crystalline solid; EA calcd. (%) for $C_6H_{13}NO$: C 62.57, H 11.38, N 12.16; found: C 62.56, H 11.40, N 12.15; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.13-2.93 (m, 1H, CH, *H5*), 2.90-2.86 (m, 2H, CH_2 , *2H3*), 2.82-2.74 (m, 1H, CH, *H2*), 2.61 (dd, $^3J_{H4H5} = 4.9$, 2.4 Hz, 2H, CH_2 , *2H4*), 1.01 (dd, $^3J_{HIH2} = 6.3$ Hz, $^4J_{HIHI} = 3.3$ Hz, 6H, 2 CH_3 , *6HI*); ^{13}C (APT) NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 51.24 (*C5*), 49.27 (*C3*), 48.64 (*C2*), 45.65 (*C4*), 22.91 (*CI*), 22.75 (*CI*); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 114.3 (67.6) [$M^+ - H^+$] with ^{14}N , 115.2 (100) [M^+] with ^{14}N , 116.2 (9.2) [M^+] with ^{15}N , 229.5 (24.5) [$2M^+ - H^+$] with ^{14}N , 230.4 (36.4) [$2M^+$] with ^{14}N , 232.4 (3.3) [$2M^+$] with ^{15}N (calcd. for $C_6H_{13}NO$: m/z 115.2 [M^+]).

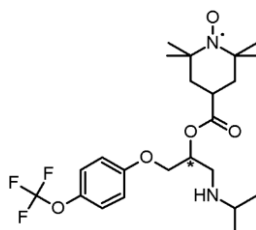
H6. Charakterisierungsportfolio synthetisierter β BD-SLs, deren spinmarkierter Referenzstandards des Typs Esmolol sowie isolierten Vorstufe (PD-66)

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-(trifluormethyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-1-SL**, engl. *(2R,2S)-3-(Isopropylamino)-1-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.62, R_f (Dichloromethane) = 0.43; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 91.3; EA calcd. (%) for $C_{23}H_{34}F_3N_2O_4$: C 60.12, H 7.46, N 6.10; found: C 60.12, H 7.49, N 6.09; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3292 (-N-H, m), 3102, 3083, 3061 (=C-H, w), 2965 (-CH₃, s), 2936, 2900 (-C-H, m), 2871 (-CH₃, m), 2846 (-CH₂, w), 2790, 2728, 2701, 2631, 2569, 2086, 1903, 1882, 1734 (-C=O, s), 1692, 1616, 1588 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1569 (-N-O and N-H-def., w), 1521 (N-H-def., s), 1456, 1426 (CH₃- and CH₂-def., m), 1386, 1369 (-CH₃-def., m), 1329 (-N-O, s), 1262, 1176, 1162, 1112, 1068, 1017 (-C-O-C and -C-F, s-m), 966, 955, 926, 904, 886, 836, 824 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 769, 760, 732, 717, 694, 644, 595, 562, 534, 511, 461 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 229.3 (3.8) [$M^{2+} \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 229.7 (4.7) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$, 458.6 (100) [$M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 459.5 (51.3) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 460.4 (5.2) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 917.0 (18.4) [$2M^+ \cdot 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 918.1 (29.9) [$2M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 919.2 (23.7) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 920.9 (2.5) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{23}H_{34}F_3N_2O_4$: m/z 459.5 [M^+]).

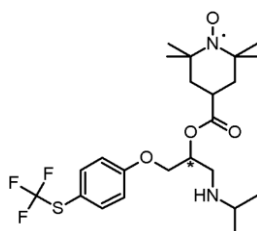
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-(trifluormethoxy)phenoxy)propan-2-yl]ester (**β BD-2-SL**, engl. *(2R,2S)-3-(Isopropylamino)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.28, R_f (Diethyl ether) = 0.47; Recryst.: n-Hexane; Reddish crystalline solid; Mp. 110.8; EA calcd. (%) for $C_{23}H_{34}F_3N_2O_5$: C 58.09, H 7.21, N 5.89; found: C 58.08, H 7.23, N 5.89; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3297 (-N-H, s), 3111, 3089, 3075, 3056 (=C-H, m-w), 2991, 2968 (-C-H, s-m), 2921 (-CH₂, m), 2900 (-C-H, m), 2869 (-CH₃, m), 2856, 2842 (-C-H, m), 2790, 2730, 2706, 2631, 2609, 2566, 2085, 2033, 1983, 1952, 1903, 1884, 1868, 1843, 1734 (-C=O, s), 1692, 1644 (-C=C and N-H-def., w), 1612, 1596 (ring vibrations and N-H-def., m), 1557, 1538 (-N-O and N-H-def., w), 1509 (N-H-def. and

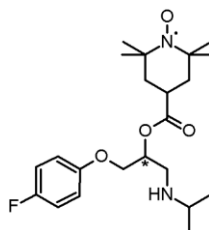
ring vibration, s), 1469, 1457, 1432 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1386, 1372 (CH₃-def., s-m), 1339, 1312 (-N-O, s), 1272, 1252, 1223, 1196, 1158, 1125, 1106, 1098, 1068, 1016 (-C-O-C and -C-F, s-m), 973, 968, 955, 936, 927, 919, 903, 883, 840, 828 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 786, 760, 719, 668, 649, 625, 562, 542, 525, 502, 491, 473, 459, 444 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 237.3 (3.2) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 237.8 (4.4) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 474.5 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 475.5 (59.3) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 476.6 (3.6) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 948.9 (29.4) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 951.0 (21.8) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 952.8 (2.3) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₃H₃₄F₃N₂O₅; m/z 475.5 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-{4-[(trifluormethyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-yl]ester (**βBD-3-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-{4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.26, R_f (Diethyl ether) = 0.43; Recryst.: n-Hexane; Light orange crystalline solid; Mp. 87.4°C; EA calcd. (%) for C₂₃H₃₄F₃N₂O₄S: C 56.19, H 6.97, N 5.70, S 6.52; found: C 56.19, H 6.96, N 5.69, S 6.51; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3288 (-N-H, s), 3094, 3073, 3038 (=C-H, m-w), 2965 (-CH₃, s), 2927 (-CH₂, s), 2899 (-C-H, m), 2863 (-CH₃, m), 2840, 2793 (-C-H, m), 2731, 2702, 2630, 2573, 2071, 2033, 2013, 1999, 1933, 1895, 1828, 1736 (-C=O, s), 1639 (-C=C and N-H-def., m), 1594 (ring vibration and N-H-def., s), 1570 (N-H-def., s), 1537 (-N-O, w), 1495 (ring vibration, s), 1458, 1409 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1386, 1372 (CH₃-def., s), 1340, 1327, 1312, 1302 (-N-O, s-m), 1292, 1274, 1257, 1176, 1155, 1110, 1088, 1069, 1018 (-C-O-C and -C-F, s), 989, 976, 952, 939, 926, 904, 887, 829, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 775, 754, 715, 678, 649, 633, 581, 562, 523, 499, 472, 461, 430 (=C-H-def., -C-S and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 490.7 (100) [M⁺-H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 491.6 (44.6) [M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 492.6 (8.2) [M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 493.7 (24.3) [M⁺] with ³⁴S and ¹⁴N/¹⁴N, 982.3 (28.8) [2M⁺-H] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 983.1 (32.3) [2M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 985.2 (4.1) [2M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 987.2 (12.7) [M⁺] with ³⁴S and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₂₃H₃₄F₃N₂O₄S; m/z 491.6 [M⁺]).

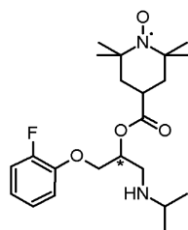
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**βBD-4-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.34, R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (50:1)) = 0.65; Recryst.:

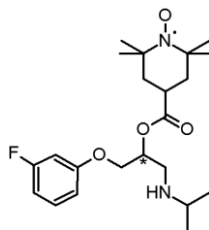
n-Hexane; Intense orange crystalline solid; Mp. 98.2°C; EA calcd. (%) for C₂₂H₃₄FN₂O₄: C 64.52, H 8.37, N 6.84; found: C 64.51, H 8.38, N 6.84; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3312 (-N-H, m), 3114, 3065, 3047 (=C-H, m-w), 2991, 2974, 2936 (-C-H, s-m), 2875 (-CH₃, m), 2840, 2802 (-C-H, m), 2089, 2054, 2005, 1976, 1931, 1886, 1839, 1733 (-C=O, s), 1692, 1643, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1598 (ring vibration and N-H-def., m), 1564, 1547 (-N-O and N-H-def., w), 1508 (N-H-def. and ring vibration, s), 1469, 1452, 1434 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1366, 1335, 1314 (-N-O, s-m), 1297, 1266, 1247, 1202, 1178, 1163, 1115, 1102, 1088, 1074, 1025 (-C-O-C, s-m), 986, 966, 947, 920, 896, 870, 846, 822 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 802, 758, 722, 649, 636, 598, 561, 548, 521, 483, 471, 448, 401 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 408.4 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 409.5 (44.5) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 410.5 (7.1) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 816.9 (17.7) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 818.2 (27.9) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 819.0 (21.2) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 821.2 (2.6) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₂H₃₄FN₂O₄: m/z 409.5 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2-fluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-5-SL**, engl. (2R,2S)-1-(2-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



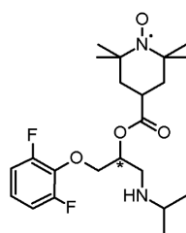
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.52, R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (50:1)) = 0.63; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 81.8°C; EA calcd. (%) for C₂₂H₃₄FN₂O₄: C 64.52, H 8.37, N 6.84; found: C 64.52, H 8.36, N 6.85; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3275 (-N-H, m), 3106, 3072, 3041, 3000 (=C-H, m-w), 2990, 2971 (-C-H, s-m), 2959 (-CH₃, w), 2937, 2914 (-C-H, s-m), 2874 (-CH₃, m), 2764, 2728, 2697, 2590, 2575, 2151, 2120, 2093, 2061, 2040, 2007, 1988, 1919, 1876, 1834, 1797, 1733 (-C=O, s), 1693, 1681, 1643 (-C=C and N-H-def., w), 1613, 1590 (ring vibrations and N-H-def., m), 1568, 1555, 1523 (-N-O and N-H-def., m-w), 1507 (N-H-def. and ring vibration, s), 1475, 1463, 1455, 1436 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1346, 1333, 1314 (-N-O, s-w), 1296, 1283, 1260, 1204, 1165, 1145, 1124, 1109, 1094, 1062, 1035, 1024 (-C-O-C, s-m), 989, 965, 947, 920, 873, 839, 824, 783, 744 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w), 664, 649, 597, 563, 528, 511, 498, 459, 453, 403 (-C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 408.5 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 409.5 (42.7) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 410.6 (6.6) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 817.0 (16.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 817.9 (28.6) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 819.1 (22.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 821.0 (2.1) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₂H₃₄FN₂O₄: m/z 409.5 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3-fluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-6-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3-Fluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.54, R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (50:1)) = 0.64; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 102.2°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}FN_2O_4$: C 64.52, H 8.37, N 6.84; found: C 64.51, H 8.37, N 6.85; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3316 (-N-H, m), 3073, 3054, 3035 (=C-H, m-w), 2992, 2976 (-C-H, s-m), 2957 (-CH₃, s), 2932 (-CH₂, s), 2870 (-CH₃, m), 2841, 2801 (-C-H, m-w), 2749, 2736, 2706, 2666, 2625, 2092, 2024, 1977, 1955, 1912, 1883, 1860, 1733 (-C=O, s), 1692, 1620, 1610, 1591 (ring vibrations and N-H-def., s), 1547, 1514 (-N-O and N-H-def., w), 1490 (ring vibration, s), 1470, 1445 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1366, 1344, 1332, 1317 (-N-O, s-m), 1297, 1278, 1262, 1246, 1221, 1197, 1165, 1138, 1108, 1083, 1065, 1027 (-C-O-C, s-m), 996, 954, 923, 888, 836, 817, 782, 746, 720, 687 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w), 649, 618, 560, 519, 490, 460, 401 (-C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 408.6 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 409.5 (43.6) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 410.6 (6.8) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 817.1 (15.9) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 818.2 (27.8) [$2M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 819.0 (23.8) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 821.1 (2.8) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{22}H_{34}FN_2O_4$: m/z 409.5 [M^+]).

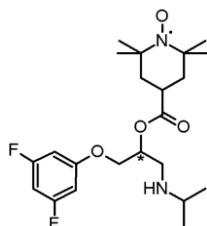
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(2,6-difluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-7-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2,6-Difluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (50:1)) = 0.76, R_f (Dichloromethane) = 0.56; Recryst.: n-Hexane; Light orange crystalline solid; Mp. 73.6°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{33}F_2N_2O_4$: C 61.81, H 7.78, N 6.55; found: C 61.81, H 7.79, N 6.54; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3281 (-N-H, s), 3123, 3095, 3070, 3038 (=C-H, m-w), 2971, 2940, 2907 (-C-H, s-w), 2876 (-CH₃, m), 2847 (-CH₂, w), 2736, 2706, 2617, 2562, 2456, 2069, 1984, 1927, 1912, 1871, 1832, 1736 (-C=O, s), 1628 (-C=C and N-H-def., w), 1598 (ring vibration and N-H-def., s), 1565, 1538 (-N-O and N-H-def., m-w), 1499 (ring vibration, s), 1475, 1440 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1380 (CH₃-def., m), 1366, 1340, 1332 (-N-O, m-w), 1293, 1241, 1212, 1171, 1121, 1101, 1078, 1062 (-C-O-C, s-m), 1007, 950, 912, 874, 839, 826, 780, 733, 697, 682 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w), 649, 574, 561, 544, 513, 501, 493, 472, 456 (-C-F and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 213.3 (3.4) [$M^{2+} - H^+$]

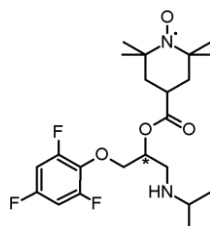
with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 213.7 (2.9) [M^{2+}] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 214.2 (1.3) [M^{2+}] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 426.6 (100) [M^+-H^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 427.5 (66.7) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 428.5 (8.5) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 853.1 (25.2) [$2\text{M}^+-2\text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 854.1 (31.7) [$2\text{M}^+-\text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 855.0 (17.6) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 856.9 (2.6) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 427.5 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3,5-difluorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**βBD-8-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3,5-Difluorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (50:1)) = 0.78, R_f (Dichloromethane) = 0.57; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 85.4°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C 61.81, H 7.78, N 6.55; found: C 61.81, H 7.80, N 6.54; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3271 (-N-H, m), 3099, 3071, 3061, 3038 (=C-H, w), 2991, 2977 (-C-H, s-m), 2963 (-CH₃, m), 2939, 2896 (-C-H, m-w), 2872 (-CH₃, m), 2837 (-C-H, m), 2784, 2720, 2639, 2568, 1733 (-C=O, s), 1692, 1625 (-C=C and N-H-def., s), 1597 (ring vibration and N-H-def., s), 1556, 1538, 1504 (-N-O, -N-H-def. and ring vibration, w), 1477, 1464, 1455, 1444, 1433, 1416 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1386 (CH₃-def., m), 1366, 1349, 1313 (-N-O, s-m), 1297, 1245, 1197, 1161, 1115, 1088, 1067, 1042 (-C-O-C, s-m), 1013, 1002, 993, 965, 948, 921, 908, 887 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 840, 823, 780, 760, 719, 670, 649, 605, 560, 552, 529, 508, 476, 460, 406 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 213.2 (3.9) [$\text{M}^{2+}-\text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 213.8 (3.1) [M^{2+}] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 214.3 (1.6) [M^{2+}] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 426.5 (100) [M^+-H^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 427.6 (64.5) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 428.6 (8.9) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 852.9 (23.7) [$2\text{M}^+-2\text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 854.0 (33.2) [$2\text{M}^+-\text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 854.9 (19.8) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 857.1 (3.2) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 427.5 [M^+]).

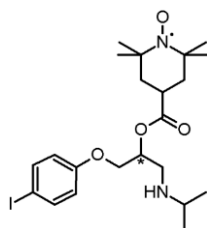
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-trifluorphenoxy)propan-2-yl]ester (**βBD-9-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(2,4,6-trifluorophenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (50:1)) = 0.81, R_f (Dichloromethane) = 0.59; Recryst.: n-Hexane; Light orange shiny crystalline solid; Mp. 82.0°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C 59.31, H 7.24, N 6.29; found: C 59.30, H 7.26, N 6.29; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3277 (-N-H, m), 3121, 3101, 3073, 3062 (=C-H, m-w), 2974, 2950, 2908, 2883 (-C-H, s-w), 2869 (-CH₃, m), 2850 (-CH₂, m), 2778, 2729, 2699, 2631, 2583, 2477,

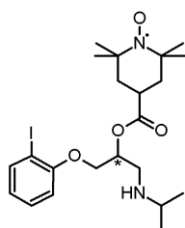
2395, 2048, 1979, 1733 (-C=O, s), 1693, 1674, 1635 (-C=C and N-H-def., m-w), 1613, 1585 (ring vibrations and N-H-def., s-w), 1547 (-N-O and N-H-def., w), 1510 (N-H-def. and ring vibration, s), 1468, 1452, 1407 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1346, 1332, 1313 (-N-O, m-w), 1297, 1280, 1241, 1198, 1176, 1166, 1144, 1121, 1105, 1095, 1066, 1035 (-C-O-C, s-w), 996, 966, 946, 920, 886, 870 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 841, 808, 760, 733, 721, 648, 637, 610, 575, 560, 533, 509, 497, 486, 465, 417 (=C-H-def., -C-F and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 444.5 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 445.5 (59.6) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 446.6 (7.7) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 888.9 (22.5) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 890.1 (28.9) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 891.0 (18.8) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 893.2 (2.2) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₂H₃₂F₃N₂O₄: m/z 445.5 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-iodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-10-SL**, engl. (2R,2S)-1-(4-Iodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



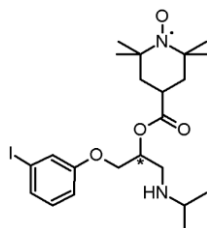
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.64; Recryst.: n-Hexane; Red crystalline solid; Mp. 116.3°C; EA calcd. (%) for C₂₂H₃₄IN₂O₄: C 51.07, H 6.62, N 5.41; found: C 51.06, H 6.62, N 5.42; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3289 (-N-H, m), 3094, 3070, 3036 (=C-H, w), 2993, 2978 (-C-H, s-m), 2956 (-CH₃, m), 2937, 2900 (-C-H, m), 2869 (-CH₃, m), 2845 (-CH₂, m), 1733 (-C=O, s), 1693, 1682, 1644, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1614, 1585 (ring vibrations and N-H-def., m-w), 1573, 1556, 1538, 1514 (-N-O and N-H-def., m-w), 1503, 1484 (ring vibrations, s-m), 1467, 1455, 1432 (CH₃- and CH₂-def., m), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1348, 1314 (-N-O, s-m), 1297, 1246, 1198, 1163, 1106, 1090, 1068, 1060, 1043 (-C-O-C, s-w), 1014, 998, 988, 966, 947, 922, 902, 885, 841, 820, 812 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 759, 719, 693, 665, 648, 641, 561, 531, 501, 481, 457, 415 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 516.3 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 517.4 (55.8) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 518.4 (9.1) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1032.8 (11.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1033.6 (30.3) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1034.7 (19.8) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1036.8 (1.9) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₂H₃₄IN₂O₄: m/z 517.4 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2-iodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-11-SL**, engl. (2R,2S)-1-(2-Iodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



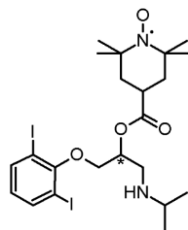
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.62; Recryst.: n-Hexane; Reddish crystalline solid; Mp. 104.6°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}IN_2O_4$: C 51.07, H 6.62, N 5.41; found: C 51.07, H 6.60, N 5.42; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3302 (-N-H, m), 3088, 3070, 3054, 3000 (=C-H, m-w), 2992, 2973 (-C-H, s-m), 2931 (-CH₂, m), 2908 (-C-H, w), 2874 (-CH₃, s), 2846 (-CH₂, m), 2771, 2758, 2728, 2694, 2627, 2502, 2481, 2120, 2088, 2066, 2028, 2007, 1925, 1846, 1830, 1733 (-C=O, s), 1691, 1638 (-C=C and N-H-def., w), 1583, 1566, 1518 (-N-O and N-H-def., s-w), 1474, 1463, 1457, 1431, 1418 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1394, 1383 (CH₃-def., m-w), 1363, 1347, 1336, 1313 (-N-O, m), 1283, 1266, 1244, 1226, 1198, 1172, 1161, 1118, 1089, 1070, 1062 (-C-O-C, s-m), 1017, 987, 966, 949, 927, 897, 851, 840, 823, 777, 765 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w), 720, 679, 657, 650, 621, 559, 529, 494, 473, 452, 435 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 516.4 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 517.4 (57.4) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 518.5 (8.8) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 1032.7 (12.4) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1033.8 (29.3) [$2M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1034.8 (19.8) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1036.6 (2.3) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{22}H_{34}IN_2O_4$: m/z 517.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3-iodphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-12-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3-Iodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



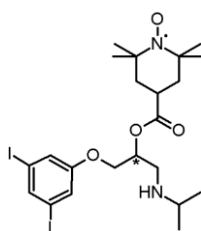
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.69; Recryst.: n-Hexane; Light red shiny crystalline solid; Mp. 109.8; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}IN_2O_4$: C 51.07, H 6.62, N 5.41; found: C 51.07, H 6.64, N 5.40; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3266 (-N-H, s), 3090, 3071, 3056, 3000 (=C-H, m-w), 2993 (-C-H, m), 2962 (-CH₃, s), 2943 (-C-H, w), 2924 (-CH₂, s), 2906 (-C-H, m), 2866 (-CH₃, s), 2765, 2729, 2697, 2575, 2096, 2068, 2036, 1924, 1887, 1851, 1733 (-C=O, s), 1692, 1674, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1599 (ring vibration and N-H-def., w), 1581, 1569, 1538 (-N-O and N-H-def., s-w), 1475, 1458, 1436 (CH₃- and CH₂-def., s), 1383 (CH₃-def., s), 1366, 1346, 1332, 1313 (-N-O, s-w), 1288, 1277, 1246, 1215, 1198, 1158, 1148, 1121, 1101, 1090, 1063, 1050, 1022 (-C-O-C, s-m), 988, 968, 946, 923, 876, 831, 819, 785, 744, 705 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w), 653, 604, 561, 553, 521, 510, 476, 435 (-C-I and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 516.5 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 517.4 (56.6) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 518.4 (9.5) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 1032.8 (12.6) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1033.6 (31.2) [$2M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1034.7 (17.9) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1036.8 (1.8) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{22}H_{34}IN_2O_4$: m/z 517.4 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(2,6-diiodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**βBD-13-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2,6-Diiodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.76; Recryst.: n-Hexane; Intense orange crystalline solid; Mp. 78.9°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{33}I_2N_2O_4$: C 41.07, H 5.17, N 4.35; found: C 41.07, H 5.18, N 4.35; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3289 (-N-H, m), 3101, 3075, 3058, 3040 (=C-H, w), 2991, 2971, 2950 (-C-H, s-m), 2930 (-CH₂, m), 2914 (-C-H, w), 2872 (-CH₃, m), 2833 (-C-H, m), 2765, 2736, 2678, 2612, 2589, 2570, 2557, 1916, 1851, 1733 (-C=O, s), 1692, 1651, 1634 (-C=C and N-H-def., m-w), 1548, 1520 (-N-O and N-H-def., m-w), 1468, 1427 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., s), 1367, 1342, 1314 (-N-O, s-m), 1298, 1245, 1199, 1179, 1163, 1142, 1117, 1101, 1085, 1070, 1040 (-C-O-C, s-m), 999, 966, 948, 922, 901, 854, 836, 822, 758, 734, 721, 690 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w), 649, 614, 560, 534, 506, 466, 451 (-C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 321.2 (4.1) [$M^{2+}-H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 321.6 (3.6) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$, 642.3 (100) [M^+-H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 643.3 (63.2) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 644.4 (9.6) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 1284.7 (23.7) [$2M^+-2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1285.6 (28.9) [$2M^+-H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1286.6 (18.6) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1288.7 (3.3) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{22}H_{33}I_2N_2O_4$: m/z 643.3 [M^+]).

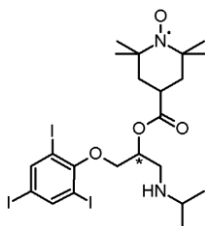
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3,5-diiodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**βBD-14-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3,5-Diiodophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.69; Recryst.: n-Hexane; Dark orange crystalline solid; Mp. 129.7°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{33}I_2N_2O_4$: C 41.07, H 5.17, N 4.35; found: C 41.06, H 5.17, N 4.36; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3307 (-N-H, m), 3118, 3091, 3082, 3051 (=C-H, m-w), 2992, 2974 (-C-H, s-m), 2960 (-CH₃, s), 2925 (-CH₂, s), 2868 (-CH₃, m), 2843 (-C-H, m), 2787, 2720, 2631, 1733 (-C=O, s), 1692, 1632 (-C=C and N-H-def., m), 1572, 1544, 1513 (-N-O and N-H-def., s-w), 1467, 1456, 1429, 1417, 1407 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1387 (CH₃-def., m), 1369, 1336, 1314 (-N-O, m), 1292, 1259, 1246, 1223, 1198, 1163, 1135, 1117, 1097, 1086, 1067, 1041, 1024 (-C-O-C, s-w), 998, 982, 966, 945, 934, 924, 896, 885, 870 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 854, 847, 830, 759, 709, 670, 648, 629, 561, 529, 498, 489, 467, 456 (=C-H-def., -C-I and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 321.1 (4.4) [$M^{2+}-H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 321.7 (3.8) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$,

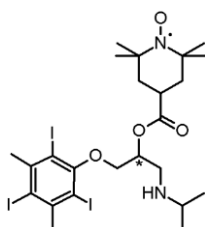
322.1 (1.9) [M^{2+}] with $^{14}N/^{15}N$, 642.4 (100) [$M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 643.3 (64.4) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 644.3 (9.9) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 1284.6 (24.3) [$2M^+ \cdot 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1285.7 (27.8) [$2M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1286.6 (20.4) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1288.8 (3.6) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{22}H_{33}I_2N_2O_4$: m/z 643.3 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-triiodphenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-15-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(2,4,6-triiodphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.83; Recryst.: n-Hexane; Orange to slightly reddish shiny crystalline solid; Mp. 149.6°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{32}I_3N_2O_4$: C 34.35, H 4.19, N 3.64; found: C 34.35, H 4.20, N 3.63; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3289 (-N-H, m), 3122, 3072, 3038 (=C-H, w), 2999, 2993, 2977 (-C-H, m), 2959 (-CH₃, s), 2941, 2878 (-C-H, m-w), 2871 (-CH₃, m), 2846 (-CH₂, m), 2785, 2760, 2739, 2698, 2619, 2598, 2570, 2482, 1733 (-C=O, s), 1693, 1682, 1644, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1574, 1556, 1540, 1518 (-N-O and N-H-def., m-w), 1504 (-N-O and ring vibration, w), 1494 (ring vibration, w), 1467, 1457, 1429, 1416 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1333, 1313 (-N-O, s-m), 1298, 1246, 1198, 1175, 1163, 1135, 1115, 1098, 1083, 1076, 1046 (-C-O-C, s-m), 1014, 988, 966, 947, 922, 914, 895, 855 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 847, 820, 760, 731, 702, 660, 649, 562, 535, 524, 511, 500, 461, 403 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 768.1 (100) [$M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 769.2 (71.2) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 770.2 (7.4) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 1536.3 (21.2) [$2M^+ \cdot 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1537.3 (26.8) [$2M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1538.4 (16.7) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1540.2 (3.1) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{22}H_{32}I_3N_2O_4$: m/z 769.2 [M^+]).

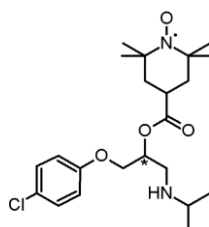
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-triiod-3,5-dimethylphenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-16-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(2,4,6-triiodo-3,5-dimethylphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.48, R_f (Dichloromethane/Ethyl acetate (10:1)) = 0.68; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 163.7°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{36}I_3N_2O_4$: C 36.16, H 4.55, N 3.51; found: C 36.16, H 4.56, N 3.50; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3288 (-N-H, m-w), 2993, 2977 (-C-H, s-m), 2956 (-CH₃, s), 2942 (-C-H, m), 2931 (-CH₂, w), 2872 (-CH₃, m), 2826 (-C-H, m), 2778, 2741, 2667, 2608, 2548, 1733 (-C=O, s),

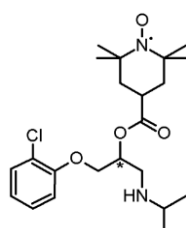
1692, 1643, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1573, 1556, 1537, 1513 (-N-O and N-H-def., w), 1504 (-N-O and ring vibration, m), 1466, 1455, 1432 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1340, 1314 (-N-O, s-w), 1297, 1245, 1198, 1163, 1123, 1106, 1086, 1066, 1043 (-C-O-C, s-w), 1013, 988, 966, 950, 922, 900, 886, 867, 853 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 841, 823, 813, 760, 736, 719, 658, 649, 634, 619, 561, 499, 465 (=C-H-def., -C-I and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 796.2 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 797.3 (73.7) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 798.3 (10.3) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1592.6 (22.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1593.5 (27.4) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1594.5 (21.9) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1596.6 (3.9) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₄H₃₆I₃N₂O₄: m/z 797.3 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-chlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-17-SL**, engl. (2R,2S)-1-(4-Chlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



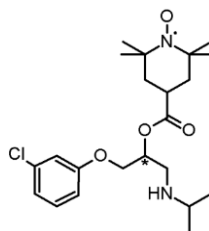
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.57; Recryst.: n-Hexane; Red crystalline solid; Mp. 105.4°C; EA calcd. (%) for C₂₂H₃₄ClN₂O₄: C 62.03, H 8.05, N 6.58; found: C 62.02, H 8.04, N 6.58; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3293 (-N-H, m), 3094, 3070, 3058, 3037 (=C-H, w), 2993, 2977 (-C-H, s-m), 2956 (-CH₃, s), 2938, 2899 (-C-H, m-w), 2868 (-CH₃, m), 2846 (-CH₂, w), 1866, 1841, 1806, 1733 (-C=O, s), 1693, 1674, 1644, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1597 (ring vibration and N-H-def., m), 1580, 1556, 1538, 1511 (-N-O and N-H-def., m-w), 1492 (ring vibration, m), 1467, 1455, 1432 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1346, 1336, 1313 (-N-O, s-w), 1297, 1246, 1198, 1163, 1103, 1092, 1069, 1042 (-C-O-C, s-w), 1014, 987, 966, 947, 922, 903, 886, 841, 823, 810 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 760, 719, 698, 672, 649, 574, 561, 536, 501, 470, 457 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 424.7 (100) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 425.8 (46.8) [M⁺] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 426.5 (9.2) [M⁺] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 427.6 (15.5) [M⁺] with ³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 849.9 (23.4) [2M⁺-2H⁺] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 851.0 (25.7) [2M⁺-H⁺] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 852.1 (19.3) [2M⁺] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 856.0 (3.8) [2M⁺] with ³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₂₂H₃₄ClN₂O₄: m/z 426.0 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2-chlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-18-SL**, engl. (2R,2S)-1-(2-Chlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



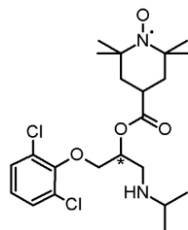
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.55; Recryst.: n-Hexane; Reddish shiny crystalline solid; Mp. 101.3°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}ClN_2O_4$: C 62.03, H 8.05, N 6.58; found: C 62.03, H 8.03, N 6.59; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3299 (-N-H, s), 3099, 3062, 3031, 3001 (=C-H, m), 2994, 2971, 2938, 2917 (-C-H, s-w), 2869 (-CH₃, m), 2840, 2815, 2803 (-C-H, m-w), 2772, 2739, 2721, 2703, 2671, 2625, 2104, 2071, 1953, 1924, 1899, 1826, 1801, 1733 (-C=O, s), 1692, 1614, 1590 (ring vibrations and N-H-def., s-w), 1525 (-N-O and N-H-def., m), 1489 (ring vibration, s), 1471, 1441, 1400 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1345, 1338, 1315 (-N-O, s-w), 1288, 1262, 1250, 1227, 1198, 1182, 1166, 1147, 1136, 1114, 1088, 1066, 1061, 1043 (-C-O-C, s-w), 1014, 986, 966, 949, 922, 898, 856, 844, 817, 762 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 714, 695, 649, 612, 561, 543, 499, 462, 448 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 424.6 (100) [$M^+ - H^+$] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 425.8 (48.1) [M^+] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 426.7 (8.8) [M^+] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 427.5 (19.2) [M^+] with ³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 850.1 (22.8) [$2M^+ - 2H^+$] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 850.9 (26.4) [$2M^+ - H^+$] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 852.0 (18.7) [$2M^+$] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 855.9 (3.5) [$2M^+$] with ³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for $C_{22}H_{34}ClN_2O_4$: m/z 426.0 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3-chlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**βBD-19-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3-Chlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



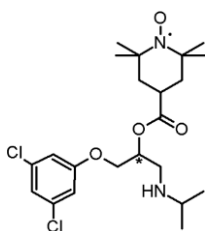
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.56, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.49; Recryst.: n-Hexane; Dark red crystalline solid; Mp. 99.7°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}ClN_2O_4$: C 62.03, H 8.05, N 6.58; found: C 62.03, H 8.06, N 6.57; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3305 (-N-H, m), 3087, 3059, 3023 (=C-H, m-w), 2999, 2977 (-C-H, s-w), 2962 (-CH₃, s), 2932 (-CH₂, m), 2909 (-C-H, w), 2876 (-CH₃, s), 2849 (-CH₂, w), 2772, 2752, 2728, 2696, 2630, 2150, 2094, 2043, 2007, 1980, 1924, 1826, 1733 (-C=O, s), 1691, 1592 (ring vibration and N-H-def., s), 1578, 1541, 1513 (-N-O and N-H-def., s-w), 1479, 1470, 1458, 1442, 1401 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., s), 1362, 1348, 1338, 1311 (-N-O, s-m), 1284, 1267, 1248, 1230, 1197, 1180, 1173, 1158, 1117, 1090, 1073, 1023 (-C-O-C, s-w), 985, 966, 950, 928, 898, 880, 866, 837, 823, 778, 767, 719, 693 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 679, 648, 624, 553, 530, 494, 476, 446, 412 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 424.5 (100) [$M^+ - H^+$] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 425.7 (51.3) [M^+] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 426.5 (9.6) [M^+] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 427.6 (18.3) [M^+] with ³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 850.0 (22.3) [$2M^+ - 2H^+$] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 851.0 (28.9) [$2M^+ - H^+$] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 851.9 (21.2) [$2M^+$] with ³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 856.1 (3.3) [$2M^+$] with ³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for $C_{22}H_{34}ClN_2O_4$: m/z 426.0 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(2,6-dichlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-20-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2,6-Dichlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.69; Recryst.: n-Hexane; Slightly orange shiny crystalline solid; Mp. 92.1°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{33}Cl_2N_2O_4$: C 57.39, H 7.22, N 6.08; found: C 57.40, H 7.21, N 6.08; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3296 (-N-H, m-w), 3124, 3094, 3072, 3060, 3037 (=C-H, w), 2998, 2993, 2977 (-C-H, s-m), 2958 (-CH₃, s), 2938, 2911 (-C-H, m-w), 2876 (-CH₃, m), 2844 (-C-H, m), 2770, 2716, 2695, 2613, 2596, 2577, 2089, 1957, 1866, 1733 (-C=O, s), 1692, 1643, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1566, 1537, 1512 (-N-O and N-H-def., m-w), 1453, 1439 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1333, 1314 (-N-O, s-w), 1298, 1255, 1246, 1198, 1163, 1137, 1116, 1074, 1042, 1029 (-C-O-C, s-w), 1012, 1001, 981, 966, 921, 886, 873, 839, 820, 813, 783, 760, 736, 722 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w), 649, 632, 562, 538, 533, 500, 453, 415 (-C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 229.3 (4.8) [M^{2+} -H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 229.8 (5.3) [M^{2+}] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 458.5 (100) [M^+ -H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 459.5 (39.8) [M^+] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 460.4 (59.6) [M^+] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 461.4 (26.9) [M^+] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 462.5 (9.8) [M^+] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 919.1 (27.4) [$2M^+$] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 921.2 (16.4) [$2M^+$] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁵N, 923.0 (21.8) [$2M^+$] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N, 924.9 (7.3) [$2M^+$] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for $C_{22}H_{33}Cl_2N_2O_4$: m/z 460.4 [M^+]).

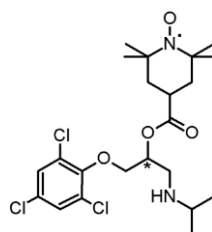
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3,5-dichlorphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-21-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3,5-Dichlorophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.67; Recryst.: n-Hexane; Intense orange crystalline solid; Mp. 127.6°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{33}Cl_2N_2O_4$: C 57.39, H 7.22, N 6.08; found: C 57.38, H 7.22, N 6.07; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3299 (-N-H, m), 3089, 3077, 3048, 3000 (=C-H, m-w), 2978 (-C-H, s), 2962 (-CH₃, s), 2937, 2909 (-C-H, m-w), 2874 (-CH₃, s), 2845 (-CH₂, m), 2774, 2746, 2726, 2694, 2670, 2627, 1733 (-C=O, s), 1689, 1660, 1643, 1628 (-C=C and N-H-def., w), 1586 (ring vibration and N-H-def., s), 1568, 1521 (-N-O and N-H-def., s-w), 1471, 1441, 1424, 1399 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1362, 1348, 1338, 1314, 1301 (-N-O, s-w), 1259, 1226, 1198, 1179, 1170, 1113, 1090, 1071, 1025 (-C-O-C, s-m), 988, 966, 932,

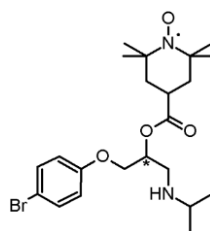
913, 896, 861 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 844, 828, 802, 760, 743, 720, 670, 639, 607, 584, 560, 534, 497, 461, 428 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 229.4 (5.2) $[M^{2+}-H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 229.7 (4.9) $[M^{2+}]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 230.2 (3.2) $[M^{2+}]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 458.6 (100) $[M^+-H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 459.4 (37.3) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 460.4 (61.6) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 461.5 (27.3) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 462.5 (9.1) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 919.0 (28.2) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 921.1 (15.6) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 922.9 (23.4) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 924.9 (7.8) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 460.4 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-trichlorphenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-22-SL**, engl. (2R,2S)-3-(Isopropylamino)-1-(2,4,6-trichlorophenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



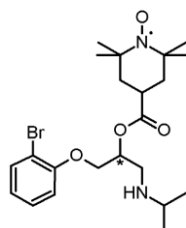
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.73, R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.58; Recryst.: n-Hexane; Reddish crystalline solid; Mp. 115.3°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C 53.40, H 6.52, N 5.66; found: C 53.40, H 6.53, N 5.65; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3293 (-N-H, m-w), 3122, 3094, 3075, 3064, 3038 (=C-H, m-w), 2992, 2977 (-C-H, s-w), 2960 (-CH₃, s), 2939, 2907 (-C-H, m-w), 2864 (-CH₃, m), 2852 (-CH₂, m), 2749, 2718, 2702, 2565, 1733 (-C=O, s), 1693, 1682, 1643, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1614 (ring vibration and N-H-def., w), 1569, 1551, 1514 (-N-O and N-H-def., s-w), 1504 (N-H-def. and ring vibration, w), 1468, 1453, 1433 (CH₃- and CH₂-def., s), 1382 (CH₃-def., s), 1367, 1342, 1314 (-N-O, s-w), 1298, 1259, 1246, 1197, 1164, 1137, 1121, 1103, 1090, 1068, 1042 (-C-O-C, s-w), 1013, 993, 966, 947, 919, 899, 880, 865, 856 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 814, 800, 761, 724, 703, 664, 648, 585, 575, 561, 542, 507, 500, 475, 464, 428, 419 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 493.6 (100) $[M^+-H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 494.5 (33.9) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 495.6 (68.8) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 496.5 (23.8) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 497.6 (12.5) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 498.7 (15.7) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 499.5 (10.2) $[M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 987.6 (24.3) $[2M^+-2H^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 989.7 (28.8) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 991.5 (16.4) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 993.6 (19.6) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 995.6 (9.9) $[2M^+]$ with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 494.9 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-bromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-23-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.58; Recryst.: n-Hexane; Intense red crystalline solid; 118.4°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}BrN_2O_4$: C 56.17, H 7.28, N 5.95; found: C 56.17, H 7.29, N 5.94; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3292 (-N-H, m), 3093, 3070, 3037 (=C-H, w), 2992, 2977 (-C-H, s-m), 2957 (-CH₃, s), 2938 (-C-H, m), 2870 (-CH₃, m), 2842 (-C-H, w), 2769, 2728, 2697, 2669, 2632, 1928, 1899, 1860, 1733 (-C=O, s), 1692, 1643, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1614, 1589 (ring vibration and N-H-def., m-w), 1576, 1556, 1537 (-N-O and N-H-def., m-w), 1489 (ring vibration, s), 1465, 1455, 1432, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1346, 1314 (-N-O, s-m), 1297, 1245, 1198, 1163, 1120, 1106, 1071, 1044 (-C-O-C, s-m), 1014, 999, 988, 966, 947, 938, 922, 894, 858, 832 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 802, 787, 760, 720, 706, 697, 648, 593, 561, 545, 513, 479, 470, 446, 415 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 468.2 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{79}Br and $^{14}N/^{14}N$, 469.2 (78.4) [M^+] with ^{79}Br and $^{14}N/^{14}N$, 470.3 (14.4) [M^+] with ^{79}Br and $^{14}N/^{15}N$, 471.2 (33.3) [M^+] with ^{81}Br and $^{14}N/^{14}N$, 936.7 (17.6) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{79}Br and $^{14}N/^{14}N$, 938.6 (26.8) [$2M^+$] with ^{79}Br and $^{14}N/^{14}N$, 940.8 (12.7) [$2M^+$] with ^{79}Br and $^{14}N/^{15}N$, 942.6 (16.7) [$2M^+$] with ^{81}Br and $^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{22}H_{34}BrN_2O_4$: m/z 470.4 [M^+]).

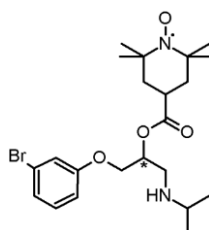
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(2-bromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-24-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone) = 0.56; Recryst.: n-Hexane; Reddish crystalline solid; Mp. 100.9°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}BrN_2O_4$: C 56.17, H 7.28, N 5.95; found: C 56.16, H 7.29, N 5.95; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3269 (-N-H, s), 3096, 3070, 3052 (=C-H, m-w), 2992 (-C-H, w), 2965 (-CH₃, s), 2946 (-C-H, w), 2926 (-CH₂, s), 2909 (-C-H, m), 2866 (-CH₃, m), 2767, 2732, 2699, 2580, 2107, 2075, 2040, 2006, 1924, 1887, 1850, 1797, 1760, 1734 (-C=O, s), 1691, 1674, 1639, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1584 (ring vibration and N-H-def., s), 1573, 1542 (-N-O and N-H-def., s-w), 1482 (ring vibration, s), 1459, 1440 (CH₃- and CH₂-def., s), 1383 (CH₃-def., s), 1366, 1347, 1332, 1322, 1310 (-N-O, m-w), 1293, 1280, 1248, 1217, 1197, 1177, 1157, 1147, 1123, 1103, 1090, 1063, 1052, 1031, 1024 (-C-O-C, s-w), 968, 948, 924, 876, 832, 821, 784,

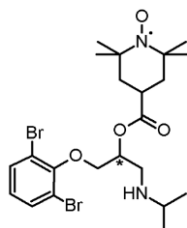
744 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w), 707, 667, 649, 604, 555, 523, 510, 475, 440 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-m); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 468.1 (100) $[M^+ - H^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 469.3 (79.8) $[M^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 470.4 (15.2) $[M^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 471.3 (34.5) $[M^+]$ with ^{81}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 936.6 (18.3) $[2M^+ - 2H^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 938.7 (27.1) $[2M^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 940.7 (11.3) $[2M^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 942.8 (17.2) $[2M^+]$ with ^{81}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{BrN}_2\text{O}_4$: m/z 470.4 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(3-bromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-25-SL**, engl. (2R,2S)-1-(3-Bromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.57; Recryst.: Acetonitrile; Orange crystalline solid; Mp. 98.3°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{BrN}_2\text{O}_4$: C 56.17, H 7.28, N 5.95; found: C 56.17, H 7.28, N 5.94; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3305 (-N-H, m), 3058, 3036 (=C-H, m-w), 2998, 2975 (-C-H, s-w), 2961 (-CH₃, s), 2932 (-CH₂, m), 2908 (-C-H, w), 2875 (-CH₃, s), 2848 (-CH₂, w), 2770, 2748, 2729, 2694, 2671, 2629, 2132, 2105, 2078, 2005, 1953, 1925, 1846, 1829, 1733 (-C=O, s), 1690, 1671, 1644 (-C=C and N-H-def., w), 1587 (ring vibration and N-H-def., s), 1572, 1531, 1515 (-N-O and N-H-def., s-w), 1478, 1468, 1456, 1433, 1399 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., s), 1362, 1347, 1337, 1308 (-N-O, s-m), 1284, 1266, 1245, 1227, 1199, 1180, 1172, 1159, 1148, 1117, 1090, 1067, 1020 (-C-O-C, s-w), 989, 966, 950, 927, 897, 862, 837, 823, 777, 766 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w), 678, 649, 623, 553, 529, 494, 474, 453, 440 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 468.3 (100) $[M^+ - H^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 469.2 (80.2) $[M^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 470.3 (15.7) $[M^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 471.4 (33.9) $[M^+]$ with ^{81}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 936.8 (17.1) $[2M^+ - 2H^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 938.6 (29.3) $[2M^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 940.8 (12.0) $[2M^+]$ with ^{79}Br and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 942.7 (18.8) $[2M^+]$ with ^{81}Br and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{BrN}_2\text{O}_4$: m/z 470.4 $[M^+]$).

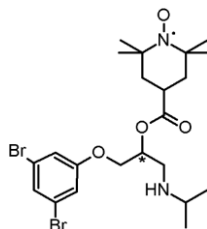
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-dibromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-26-SL**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Dibromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.66; Recryst.: n-Hexane; Light orange crystalline solid; Mp. 86.7

°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{33}Br_2N_2O_4$: C 48.10, H 6.06, N 5.10; found: C 48.09, H 6.06, N 5.11; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3294 (-N-H, m-w), 3125, 3105, 3074, 3038 (=C-H, w), 2992, 2973 (-C-H, s-m), 2957 (-CH₃, s), 2937 (-C-H, m), 2874 (-CH₃, m), 2843 (-C-H, m), 2717, 2692, 2615, 2596, 2567, 2086, 1975, 1927, 1853, 1777, 1733 (-C=O, s), 1693, 1660, 1643, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1614 (ring vibration and N-H-def., w), 1556, 1538, 1514 (-N-O and N-H-def., m-w), 1504 (-N-O and ring vibration, w), 1464, 1454, 1436 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1366, 1342, 1328, 1314 (-N-O, s-w), 1298, 1253, 1246, 1197, 1163, 1141, 1118, 1071, 1042 (-C-O-C, s-w), 1012, 999, 992, 966, 947, 915, 900, 887, 855, 836, 825, 768, 735, 723 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w), 649, 615, 561, 535, 520, 511, 464, 452 (-C-Br and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 273.3 (3.8) [M^{2+} -H⁺] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 273.8 (3.1) [M^{2+}] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 546.6 (76.3) [M^+ -H⁺] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 547.7 (81.8) [M^+] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 548.7 (21.0) [M^+] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{15}N$, 549.5 (100) [M^+] with $^{79}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 550.6 (14.7) [M^+] with $^{79}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{15}N$, 551.5 (48.2) [M^+] with $^{81}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 1093.2 (23.9) [$2M^+$ -2H⁺] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 1095.4 (19.9) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 1097.3 (11.3) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{15}N$, 1099.2 (22.7) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 1101.3 (12.6) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{15}N$, 1103.2 (19.1) [$2M^+$] with $^{81}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{22}H_{33}Br_2N_2O_4$: m/z 549.3 [M^+]).

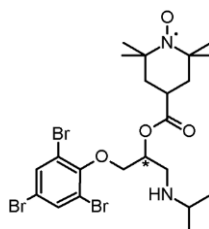
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3,5-dibromphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-27-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3,5-Dibromophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.65; Recryst.: Acetonitrile; Dark orange crystalline solid; Mp. 128.2°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{33}Br_2N_2O_4$: C 48.10, H 6.06, N 5.10; found: C 48.10, H 6.08, N 5.09; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3297 (-N-H, m-w), 3115, 3086, 3070, 3038 (=C-H, m-w), 2993, 2976 (-C-H, s-m), 2958 (-CH₃, s), 2937, 2906 (-C-H, m-w), 2873 (-CH₃, m), 2841 (-C-H, m), 2771, 2728, 2695, 2671, 2625, 1733 (-C=O, s), 1693, 1643, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1612 (ring vibration and N-H-def., w), 1579, 1556 (-N-O and N-H-def., s), 1504 (-N-O and ring vibration, w), 1469, 1456, 1433, 1418, 1397 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1347, 1336, 1314 (-N-O, s-w), 1296, 1254, 1230, 1198, 1164, 1114, 1086, 1068 (-C-O-C, s-m), 1018, 986, 966, 947, 927, 900, 887, 862 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 843, 829, 760, 744, 668, 649, 633, 572, 560, 531, 515, 493, 457 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 273.2 (4.4) [M^{2+} -H⁺] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 273.7 (3.5) [M^{2+}] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 274.4 (2.1) [M^{2+}] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{15}N$, 546.6 (77.4) [M^+ -H⁺] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 547.7 (84.6) [M^+] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 548.7 (23.2) [M^+] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{15}N$, 549.5 (100) [M^+] with $^{79}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 550.6 (13.9) [M^+] with $^{79}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{15}N$, 551.5 (46.5) [M^+] with $^{81}Br/^{81}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 1093.2 (24.4) [$2M^+$ -2H⁺] with $^{79}Br/^{79}Br$ and $^{14}N/^{14}N$, 1095.4 (21.3) [$2M^+$] with $^{79}Br/^{79}Br$ and

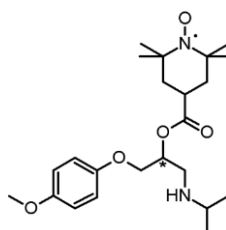
$^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1097.3 (12.6) [2M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1099.2 (25.5) [2M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1101.3 (14.0) [2M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1103.2 (18.8) [2M^{+}] with $^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 549.3 [M^{+}]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(2,4,6-tribromphenoxy)propan-2-yl]ester (**βBD-28-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(2,4,6-tribromphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.77; Recryst.: n-Hexane; Orange shiny crystalline solid; Mp. 122.6°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_4$: C 42.06, H 5.13, N 4.46; found: C 42.06, H 5.12, N 4.46; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3295 (-N-H, m), 3123, 3102, 3095, 3065, 3038 (=C-H, m-w), 2993, 2971 (-C-H, s-m), 2959 (-CH₃, s), 2955, 2882 (-C-H, s-m), 2874 (-CH₃, m), 2854 (-CH₂, m), 2795 (-C-H, w), 2765, 2716, 2697, 2622, 2599, 2572, 2502, 1733 (-C=O, s), 1692, 1641, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1582, 1561, 1539, 1512 (-N-O and N-H-def., m-w), 1441 (CH₃- and CH₂-def., s), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1336, 1314 (-N-O, s-m), 1298, 1256, 1247, 1198, 1177, 1163, 1140, 1118, 1099, 1088, 1079, 1065, 1043 (-C-O-C, s-w), 1013, 986, 966, 947, 922, 897, 887, 853 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 824, 813, 803, 760, 739, 687, 649, 569, 561, 548, 538, 513, 499, 464, 406 (=C-H-def., -C-Br and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 624.8 (81.4) [$\text{M}^{+}\text{-H}^{+}$] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 625.7 (37.9) [M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 626.7 (4.9) [M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 627.6 (100) [M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 628.5 (16.3) [M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 629.6 (32.8) [M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 630.7 (12.4) [M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 631.8 (9.9) [M^{+}] with $^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1249.6 (24.7) [$2\text{M}^{+}\text{-2H}^{+}$] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1251.4 (21.4) [2M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1255.2 (19.3) [2M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1256.9 (10.2) [2M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1259.2 (21.2) [2M^{+}] with $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 628.2 [M^{+}]).

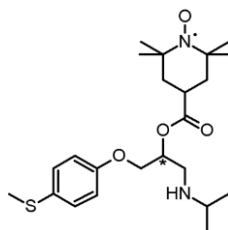
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-methoxyphenoxy)propan-2-yl]ester (**βBD-29-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-methoxyphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.58, R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.72; Recryst.: n-Pentane, n-Hexane/Petroleum ether (2:1); Red to light orange crystalline solid; Mp. 91.4°C; EA calcd. (%) for

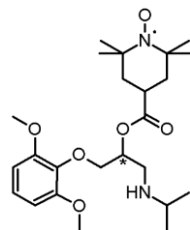
$C_{23}H_{37}N_2O_5$: C 65.53, H 8.85, N 6.65; found: C 65.53, H 8.86, N 6.64; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3302 (-N-H, m), 3123, 3104, 3095, 3071, 3059, 3047, 3000 (=C-H, w), 2993, 2973 (-C-H, s-m), 2956 (-CH₃, s), 2906 (-C-H, m), 2864 (-CH₃, m), 2841 (-C-H, m), 2830 (-O-CH₃, m), 2780, 2736, 2706, 2627, 2604, 2546, 1982, 1876, 1848, 1806, 1733 (-C=O, s), 1693, 1644, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1616, 1593 (ring vibrations and N-H-def., m-w), 1574, 1565, 1557 (-N-O and N-H-def., w), 1509 (-N-O and ring vibration, s), 1466, 1455, 1433 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1367, 1334, 1314 (-N-O, s-w), 1299, 1243, 1235, 1198, 1163, 1142, 1123, 1106, 1093, 1074, 1041, 1023 (-C-O-C, s-w), 988, 966, 947, 924, 897, 880, 840, 821 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 804, 748, 722, 649, 592, 561, 524, 502, 472, 459, 416 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 210.3 (3.7) [M^{2+} -H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 210.8 (1.8) [M^{2+}] with ¹⁴N/¹⁴N, 420.6 (100) [M^+ -H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 421.6 (38.6) [M^+] with ¹⁴N/¹⁴N, 422.5 (5.1) [M^+] with ¹⁴N/¹⁵N, 841.2 (26.3) [$2M^+$ -2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 842.1 (29.9) [$2M^+$ -H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 843.2 (19.5) [$2M^+$] with ¹⁴N/¹⁴N, 844.9 (2.7) [$2M^+$] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for $C_{23}H_{37}N_2O_5$: m/z 421.6 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-30-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



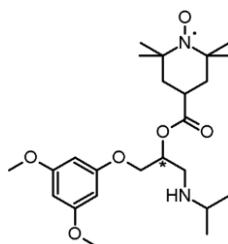
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.69; Recryst.: Petroleum ether; Orange crystalline solid; Mp. 92.1°C; EA calcd. (%) for $C_{23}H_{37}N_2O_4S$: C 63.13, H 8.52, N 6.40, S 7.33; found: C 63.13, H 8.52, N 6.39, S 7.32; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3302 (-N-H, s), 3095, 3071, 3040 (=C-H, m-w), 2998, 2968 (-C-H, s-w), 2955 (-CH₃, s), 2937, 2914, 2899, 2863 (-C-H, s-w), 2833 (-S-CH₃, m), 2781, 2725, 2699, 2628, 2546, 1888, 1863, 1830, 1733 (-C=O, s), 1691, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1594 (ring vibration and N-H-def., s), 1572, 1556 (-N-O and N-H-def., s-w), 1496 (ring vibration, s), 1460, 1436 (CH₃- and CH₂-def., s), 1384, 1369 (CH₃-def., s), 1336, 1327, 1312 (-N-O, m-w), 1288, 1243, 1231, 1175, 1140, 1123, 1100, 1092, 1070, 1022 (-C-O-C, s-m), 967, 928, 899, 880, 818, 809 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 758, 732, 667, 570, 533, 508, 460, 416 (=C-H-def., -C-S and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 218.3 (1.6) [M^{2+} -H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 436.6 (100) [M^+ -H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 437.6 (29.7) [M^+] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 438.5 (4.3) [M^+] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 439.6 (5.9) [M^+] with ³⁴S and ¹⁴N/¹⁴N, 873.2 (24.5) [$2M^+$ -2H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 874.1 (28.8) [$2M^+$ -H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 875.2 (17.7) [$2M^+$] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 877.0 (2.4) [$2M^+$] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 879.1 (3.6) [$2M^+$] with ³⁴S and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for $C_{23}H_{37}N_2O_4S$: m/z 437.6 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(2,6-dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-31-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2,6-Dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.62; Recryst.: n-Pentane, n-Hexane/Petroleum ether (2:1); Orange to reddish crystalline solid; Mp. 88.3°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{39}N_2O_6$: C 63.83, H 8.70, N 6.20; found: C 63.83, H 8.69, N 6.21; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3304 (-N-H, m-w), 3128, 3105, 3096, 3040, 3000 (=C-H, m-w), 2992, 2977 (-C-H, s-m), 2958 (-CH₃, s), 2939, 2901 (-C-H, s-m), 2874 (-CH₃, m), 2838 (-O-CH₃, m), 2711, 2693, 2618, 2552, 2023, 1964, 1932, 1896, 1864, 1820, 1733 (-C=O, s), 1693, 1643 (-C=C and N-H-def., w), 1598 (ring vibration and N-H-def., s), 1556, 1537 (-N-O and N-H-def., w), 1497 (ring vibration, s), 1478, 1469, 1434 (CH₃- and CH₂-def., s), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1313 (-N-O, s), 1299, 1255, 1228, 1198, 1163, 1111, 1092, 1077, 1034 (-C-O-C, s-w), 1015, 988, 966, 948, 921, 882, 840, 822, 813, 774, 760, 733, 708 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 649, 614, 592, 561, 549, 530, 524, 498, 461 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 225.3 (3.3) [$M^{2+} - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 225.7 (2.5) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$, 226.2 (1.4) [M^{2+}] with $^{14}N/^{15}N$, 450.6 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 451.6 (31.6) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 452.5 (3.4) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 901.2 (29.3) [$2M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 903.3 (22.8) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 905.1 (2.9) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{24}H_{39}N_2O_6$: m/z 451.6 [M^+]).

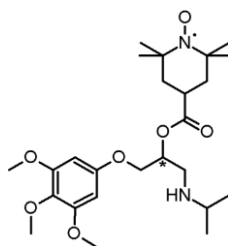
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3,5-dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-32-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3,5-Dimethoxyphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.65; Recryst.: n-Pentane, n-Hexane/Petroleum ether (2:1); Red crystalline solid; Mp. 97.5°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{39}N_2O_6$: C 63.83, H 8.70, N 6.20; found: C 63.83, H 8.71, N 6.19; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3306 (-N-H, m-w), 3124, 3071, 3059, 3037, 3001 (=C-H, m-w), 2992, 2975 (-C-H, s-m), 2965 (-CH₃, s), 2940, 2906 (-C-H, s-m), 2872 (-CH₃, m), 2843 (-O-CH₃, m), 2782, 2745, 2725, 2706, 2695, 2629, 1733 (-C=O, s), 1692, 1682, 1616, 1599 (ring vibrations and N-H-def., s-w), 1538 (-N-O and N-H-def., w), 1461, 1431, 1408, 1396 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1350, 1335, 1315 (-N-O, m-w), 1297, 1260, 1249, 1222, 1204, 1187, 1161, 1146, 1115, 1086, 1073, 1067, 1054, 1028 (-C-O-C, s-m), 1015, 989, 962, 917, 897, 872 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 843, 816, 799, 785, 760, 720, 676, 653,

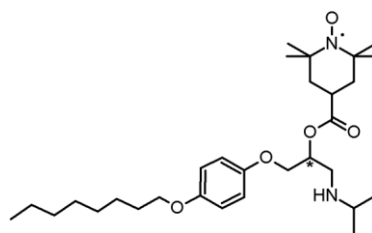
642, 561, 545, 533, 498, 463, 435, 411 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 225.4 (3.6) $[M^{2+}-H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 225.8 (2.7) $[M^{2+}]$ with $^{14}N/^{14}N$, 226.3 (1.7) $[M^{2+}]$ with $^{14}N/^{15}N$, 450.7 (100) $[M^+-H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 451.6 (33.9) $[M^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 452.6 (4.1) $[M^+]$ with $^{14}N/^{15}N$, 901.4 (31.4) $[2M^+-H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 903.2 (25.3) $[2M^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 905.3 (3.2) $[2M^+]$ with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{24}H_{39}N_2O_6$: m/z 451.6 $[M^+]$).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-33-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.56; Recryst.: n-Pentane, n-Hexane/Petroleum ether (2:1); Reddish shiny crystalline solid; Mp. 107.9°C; EA calcd. (%) for $C_{25}H_{41}N_2O_7$: C 62.35, H 8.58, N 5.82; found: C 62.35, H 8.60, N 5.81; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3288 (-N-H, s), 3093, 3072, 3060, 3037 (=C-H, w), 2996, 2974 (-C-H, s), 2955 (-CH₃, m), 2935 (-CH₂, s), 2917, 2897 (-C-H, m-w), 2867 (-CH₃, m), 2835 (-O-CH₃, m), 2784, 2724, 2634, 2563, 2160, 2124, 2082, 2015, 1990, 1953, 1733 (-C=O, s), 1692, 1681, 1644 (-C=C and N-H-def., w), 1599 (ring vibration and N-H-def., s), 1556 (-N-O and N-H-def., w), 1508 (N-H-def. and ring vibration, s), 1464, 1455, 1430, 1426 (CH₃- and CH₂-def., s), 1384 (CH₃-def., m), 1367, 1346, 1314 (-N-O, s-m), 1297, 1278, 1229, 1199, 1180, 1161, 1129, 1098, 1075, 1052, 1035 (-C-O-C, s-w), 1013, 1000, 987, 967, 946, 921, 906, 891, 841, 822, 807, 775 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 760, 741, 720, 688, 648, 624, 601, 560, 510, 502, 496, 488, 463, 450, 443, 434, 428, 420, 413, 404 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 240.3 (2.8) $[M^{2+}-H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 240.8 (2.1) $[M^{2+}]$ with $^{14}N/^{14}N$, 241.3 (1.7) $[M^{2+}]$ with $^{14}N/^{15}N$, 480.7 (100) $[M^+-H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 481.6 (32.4) $[M^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 482.5 (5.8) $[M^+]$ with $^{14}N/^{15}N$, 961.3 (21.1) $[2M^+-2H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 962.3 (27.9) $[2M^+-H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 963.2 (18.8) $[2M^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 965.1 (2.3) $[2M^+]$ with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{25}H_{41}N_2O_7$: m/z 481.6 $[M^+]$).

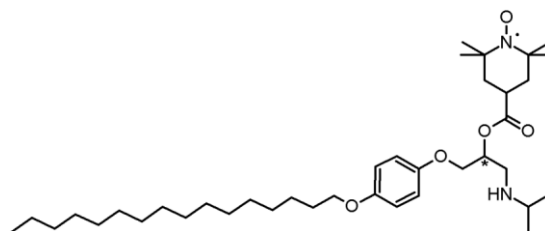
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-(octyloxy)phenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-34-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-(octyloxy)phenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.57, R_f (Dichloromethane) = 0.28; Recryst.: n-Hexane; Slightly

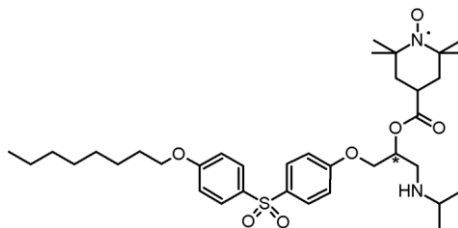
reddish crystalline solid; Mp. 87.1°C; EA calcd. (%) for C₃₀H₅₁N₂O₅: C 69.33, H 9.89, N 5.39; found: C 69.32, H 9.90, N 5.39; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3299 (-N-H, s), 3094, 3071, 3050 (=C-H, m-w), 2998 (-C-H, w), 2959 (-CH₃, s), 2934 (-CH₂, s), 2921 (-CH₂, s), 2908 (-C-H, w), 2854 (-CH₂, s), 2783, 2727, 2701, 2629, 2561, 1882, 1841, 1733 (-C=O, s), 1693, 1644, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1614, 1591 (ring vibrations and N-H-def., m-w), 1574, 1556 (-N-O and N-H-def., w), 1509 (N-H-def. and ring vibration, s), 1471, 1457 (CH₃- and CH₂-def., s), 1384, 1370 (CH₃-def., s-m), 1336, 1314 (-N-O, m), 1270, 1230, 1176, 1141, 1125, 1107, 1098, 1075, 1053, 1026 (-C-O-C, s-w), 972, 945, 926, 915, 902, 884, 840, 823 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 792, 787, 754, 737, 727 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, s-w), 679, 648, 625, 614, 595, 563, 541, 516, 479, 460, 440, 428, 409 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 259.4 (2.5) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 259.9 (3.2) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 518.8 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 519.7 (36.8) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 520.7 (4.8) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1037.4 (24.2) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1038.3 (31.7) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1039.4 (16.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1041.3 (3.3) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1556.1 (9.9) [3M⁺-3H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1557.2 (7.5) [3M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1559.0 (11.4) [3M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₃₀H₅₁N₂O₅: m/z 519.7 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-(hexadecyloxy)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-35-SL**, engl. (2R,2S)-1-(4-(Hexadecyloxy)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



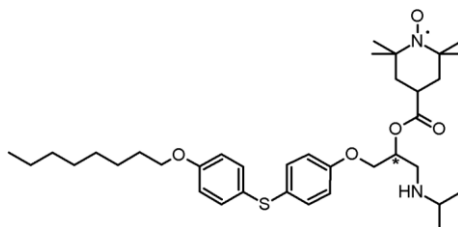
TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.34; Recryst.: n-Hexane; Orange to slightly beige crystalline solid; Mp. 99.6°C; EA calcd. (%) for C₃₈H₆₇N₂O₅: C 72.22, H 10.69, N 4.43; found: C 72.22, H 10.68, N 4.44; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3301 (-N-H, s), 3102, 3068, 3047 (=C-H, m-w), 2956 (-CH₃, s), 2917 (-C-H, s), 2849 (-CH₂, s), 2764, 2726, 2629, 1868, 1733 (-C=O, s), 1636 (-C=C and N-H-def., m), 1590 (ring vibration and N-H-def., w), 1558, 1512 (-N-O and N-H-def., s-w), 1474, 1464, 1394 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1339, 1315 (-N-O, m), 1289, 1241, 1178, 1110, 1029 (-C-O-C, s-m), 1003, 966, 946, 921, 889, 860, 825 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 774, 740, 727, 720 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, s-w), 648, 610, 561, 531, 480, 457, 443, 422, 413 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 315.5 (3.1) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 315.9 (2.7) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 631.0 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 631.9 (38.8) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 632.8 (8.9) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1261.8 (23.2) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1263.8 (26.8) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1265.7 (3.4) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1892.8 (7.3) [3M⁺-3H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1895.7 (12.2) [3M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₃₈H₆₇N₂O₅: m/z 631.9 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-{4-[4-(octyloxy)phenyl)sulfonyl]phenoxy}propan-2-yl]ester (**BBD-36-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-{4-[4-(octyloxy)phenyl)sulfonyl]phenoxy}propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.31; Recryst.: Acetonitrile; Intense orange crystalline solid; Mp. 106.7°C; EA calcd. (%) for $C_{36}H_{55}N_2O_7S$: C 65.52, H 8.40, N 4.25, S 4.86; found: C 65.51, H 8.42, N 4.25, S 4.86; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3282 (-N-H, m), 3095, 3084, 3058 (=C-H, m-w), 2991 (-C-H, w), 2955 (-CH₃, s), 2921 (-CH₂, s), 2853 (-CH₂, s), 2794 (-C-H, m), 2704, 2647, 2616, 2561, 2530, 2058, 1909, 1733 (-C=O, s), 1692, 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1594 (ring vibration and N-H-def., s), 1581, 1543 (-N-O and N-H-def., w), 1498 (ring vibration, s), 1473, 1457, 1433, 1416 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1392, 1381 (CH₃-def., m), 1368, 1338, 1320, 1300 (-N-O, s-m), 1249, 1220, 1199, 1176 (-C-O-C, s-m), 1150 (-SO₂, s), 1111, 1072, 1036 (-C-O-C and -S=O, s-m), 1018, 1003, 977, 966, 947, 935, 922, 895, 829, 803 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 760, 726 (CH₂-def. and -C-S, s-m), 696, 667, 649, 637, 629, 590, 557, 522, 480, 439 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 329.4 (3.9) [M^{2+} -H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 329.9 (3.1) [M^{2+}] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 330.5 (1.8) [M^{2+}] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 658.8 (100) [M^+ -H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 659.9 (78.9) [M^+] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 660.8 (29.7) [M^+] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 661.9 (5.3) [M^+] with ³⁴S and ¹⁴N/¹⁴N, 1317.8 (27.1) [$2M^+$ -2H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1319.8 (22.5) [$2M^+$] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1321.7 (2.2) [$2M^+$] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 1976.7 (8.6) [$3M^+$ -3H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1979.8 (9.2) [$3M^+$] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for $C_{36}H_{55}N_2O_7S$: m/z 659.9 [M^+]).

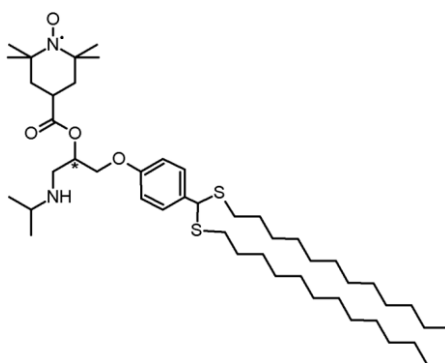
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-{4-[4-(octyloxy)phenyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-yl]ester (**BBD-37-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-{4-[4-(octyloxy)phenyl)sulfanyl]phenoxy}propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.28; Recryst.: Acetonitrile; Reddish crystalline solid; Mp. 83.4°C; EA calcd. (%) for $C_{36}H_{55}N_2O_5S$: C 68.86, H 8.83, N 4.46, S 5.11; found: C 68.86, H 8.84, N 4.45, S 5.11; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3279 (-N-H, m), 3094, 3084, 3061, 3029 (=C-H, w), 2991, 2952, 2937 (-C-H, s-w), 2922 (-CH₂, s), 2867 (-CH₃, m), 2855 (-CH₂, s), 2764, 2728, 2699, 2629, 2577, 2524, 2479, 2413, 1916, 1890, 1861, 1734 (-C=O, s), 1691, 1675 (-C=C, w), 1616, 1593 (ring vibrations and N-H-def., s-w), 1570, 1541 (-N-O and N-H-def., m-w), 1491 (ring vibration, s), 1468, 1433, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m),

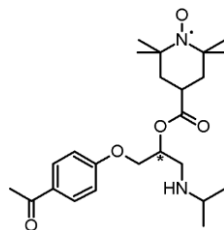
1366, 1340, 1329, 1312 (-N-O, m-w), 1299, 1285, 1277, 1242, 1211, 1200, 1171, 1146, 1127, 1104, 1089, 1064, 1043, 1026 (-C-O-C, s-w), 1001, 965, 950, 913, 873, 838, 814 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 760, 724 (CH₂-def. and -C-S, m), 676, 666, 649, 631, 561, 535, 516, 498, 476, 451, 441, 405 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 313.5 (3.7) [M²⁺-H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 313.9 (2.6) [M²⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 626.9 (100) [M⁺-H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 627.9 (70.5) [M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 628.8 (16.7) [M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 629.9 (12.7) [M⁺] with ³⁴S and ¹⁴N/¹⁴N, 1253.8 (20.6) [2M⁺-2H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1255.7 (26.4) [2M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1257.8 (7.6) [2M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 1880.8 (8.2) [3M⁺-3H⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1883.7 (9.8) [3M⁺] with ³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1889.6 (2.2) [3M⁺] with ³⁴S and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₃₆H₅₅N₂O₅S: m/z 627.9 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-{4-[bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-38-SL**, engl. (2R,2S)-1-{4-[Bis(dodecylsulfanyl)methyl]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



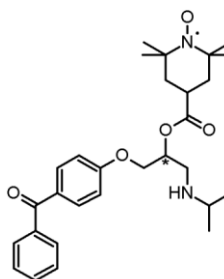
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.38, R_f (Dichloromethane) = 0.28; Recryst.: Acetonitrile; Light red crystalline solid; Mp. 84.9°C; EA calcd. (%) for C₄₇H₈₅N₂O₄S₂: C 70.01, H 10.63, N 3.47; S 7.95; found: C 70.00, H 10.63, N 3.46, S 7.95; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3286 (-N-H, m), 3126, 3066 (=C-H, w), 2992, 2954, 2920 (-C-H, s-w), 2850 (-CH₂, s), 2727, 2707, 1898, 1734 (-C=O, s), 1691, 1644 (-C=C and N-H-def., w), 1608 (ring vibration and N-H-def., m), 1583, 1557, 1544, 1511 (-N-O and N-H-def., s-w), 1468, 1433 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1366, 1345, 1313 (-N-O, s-w), 1298, 1257, 1247, 1221, 1197, 1172, 1163, 1106, 1073, 1026 (-C-O-C, s-m), 1015, 989, 966, 947, 924, 896, 865, 842, 822 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 787, 767, 755, 720 (-C-S and CH₂-def., m-w), 700, 663, 649, 629, 602, 561, 548, 524, 500, 482, 467, 450, 423 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 402.7 (2.9) [M²⁺-H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 403.2 (3.4) [M²⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 804.3 (100) [M⁺-2H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 805.2 (70.3) [M⁺-H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 806.3 (79.7) [M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 807.2 (26.6) [M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁵N, 808.3 (17.8) [M⁺] with ³²S/³⁴S and ¹⁴N/¹⁴N, 1608.6 (21.9) [2M⁺-4H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1610.5 (30.3) [2M⁺-2H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 1612.6 (25.2) [2M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 2412.8 (14.3) [3M⁺-3H⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N, 2418.9 (18.4) [3M⁺] with ³²S/³²S and ¹⁴N/¹⁴N (calcd. for C₄₇H₈₅N₂O₄S₂: m/z 806.3 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-acetylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-39-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-Acetylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.49, R_f (Diethyl ether) = 0.35; Recryst.: n-Hexane; Orange crystalline solid; Mp. 101.6°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{37}N_2O_5$: C 66.49, H 8.60, N 6.46; found: C 66.48, H 8.61, N 6.46; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3306 (-N-H, s), 3097, 3075, 3004 (=C-H, m), 2993, 2966, 2920, 2899 (-C-H, s-m), 2868 (-CH₃, m), 2844 (-C-H, s), 2786, 2713, 2629, 2556, 1937, 1908, 1875, 1806, 1733 (-C=O, s), 1674 (-C=O, s), 1638 (-C=C and N-H-def., w), 1601 (ring vibration and N-H-def., s), 1575, 1539 (-N-O and N-H-def., s-w), 1508 (N-H-def. and ring vibration, s), 1462, 1432, 1419 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1384 (CH₃-def., m), 1362, 1336, 1310, 1302 (-N-O, s-w), 1275, 1251, 1233, 1200, 1172, 1140, 1125, 1112, 1094, 1079, 1043 (-C-O-C, s-w), 1018, 990, 963, 936, 927, 900, 876, 837, 815 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 759, 722, 704, 648, 633, 603, 592, 562, 539, 501, 460, 448, 421, 401 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 216.3 (3.3) [$M^{2+}-H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 216.8 (3.6) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$, 432.6 (100) [M^+-H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 433.6 (54.7) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 434.5 (12.3) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 865.3 (20.0) [$2M^+-2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 866.2 (27.4) [$2M^+-H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 867.2 (18.9) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 869.3 (5.1) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{24}H_{37}N_2O_5$: m/z 433.6 [M^+]).

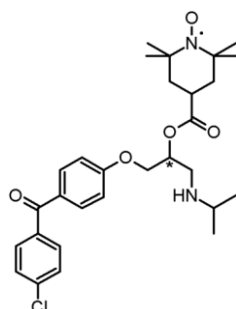
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-benzoylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-40-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-Benzoylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.48; Recryst.: n-Hexane; Off-white to light pink crystalline solid; Mp. 123.4°C; EA calcd. (%) for $C_{29}H_{39}N_2O_5$: C 70.28, H 7.93, N 5.65; found: C 70.28, H 7.95, N 5.64; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3277 (-N-H, s), 3083, 3070, 3061, 3039 (=C-H, m-w), 2999, 2992 (-C-H, m-w), 2965 (-CH₃, s), 2939, 2918, 2904 (-C-H, s-w), 2865 (-CH₃, m), 2838 (-C-H, w), 2793, 2729, 2629, 2615, 2567, 2085, 1977, 1960, 1914, 1733 (-C=O, s), 1692, 1651 (-C=O, s), 1600 (ring vibration, s), 1578, 1557, 1538 (-N-O and N-H-def., m-w), 1509 (N-H-def. and ring vibration, s), 1473, 1445 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1385 (CH₃-def., m), 1369, 1315 (-N-O, s-m), 1266, 1197, 1172, 1149, 1124, 1095, 1072, 1042 (-C-O-C, s-w), 1016, 988,

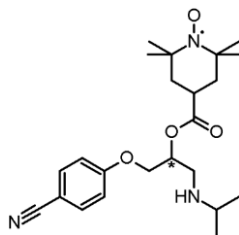
965, 937, 926, 909, 893, 844, 823 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 790, 759, 740, 698, 684, 666, 648, 633, 594, 576, 560, 509, 478, 460, 425, 401 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 247.2 (3.1) [$M^{2+} - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 247.8 (3.4) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$, 494.5 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 495.6 (59.8) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 496.5 (15.2) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 989.2 (19.7) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 990.1 (26.3) [$2M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 991.3 (22.7) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 993.0 (11.0) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{29}H_{39}N_2O_5$: m/z 495.6 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-{4-[4-(chlorbenzoyl)]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**βBD-41-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-{4-[4-(Chlorobenzoyl)]phenoxy}-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



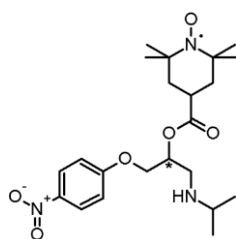
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.46; Recryst.: n-Hexane; Orange to beige crystalline solid; Mp. 114.7°C; EA calcd. (%) for $C_{29}H_{38}ClN_2O_5$: C 65.71, H 7.23, N 5.28; found: C 65.71, H 7.24, N 5.27; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3270 (-N-H, s), 3113, 3092, 3069 (=C-H, m-w), 2999, 2971 (-C-H, s-w), 2927 (-CH₂, s), 2864 (-CH₃, s), 2835 (-C-H, m), 2726, 2627, 2564, 2440, 1733 (-C=O, s), 1691, 1644 (-C=O, s), 1601 (ring vibration, s), 1573, 1540, 1507 (N-H-def. and ring vibration, s-w), 1482 (ring vibration, m), 1470, 1454, 1433, 1418 (CH₃- and CH₂-def., m), 1391 (CH₃-def., m), 1368, 1304 (-N-O, s), 1288, 1256, 1198, 1170, 1149, 1116, 1090, 1068 (-C-O-C, s-m), 1015, 988, 966, 952, 929, 910, 886, 847, 823 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 762, 743, 719, 697, 680, 660, 633, 603, 583, 561, 539, 520, 483, 468, 445, 425, 404 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 264.3 (3.5) [$M^{2+} - H^+$] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 264.8 (3.9) [M^{2+}] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 265.2 (1.7) [M^{2+}] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{15}N$, 265.7 (2.8) [M^{2+}] with ^{37}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 528.6 (100) [$M^+ - H^+$] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 529.7 (79.9) [M^+] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 530.5 (20.1) [M^+] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{15}N$, 531.7 (48.2) [M^+] with ^{37}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 532.6 (12.2) [M^+] with ^{37}Cl and $^{14}N/^{15}N$, 1057.3 (21.3) [$2M^+ - 2H^+$] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 1058.3 (28.1) [$2M^+ - H^+$] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 1059.2 (23.2) [$2M^+$] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 1061.2 (9.7) [$2M^+$] with ^{35}Cl and $^{14}N/^{15}N$, 1063.1 (18.8) [$2M^+$] with ^{37}Cl and $^{14}N/^{14}N$, 1065.2 (6.9) [$2M^+$] with ^{37}Cl and $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{29}H_{38}ClN_2O_5$: m/z 530.1 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-cyanphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-42-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-Cyanophenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.44; Recryst.: Acetonitrile; Beige to light orange crystalline solid; Mp. 121.2°C; EA calcd. (%) for $C_{23}H_{34}N_3O_4$: C 66.32, H 8.23, N 10.09; found: C 66.32, H 8.25, N 10.08; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3306 (-N-H, m), 3096, 3074, 3052 (=C-H, m-w), 2999, 2979 (-C-H, s-w), 2963 (-CH₃, s), 2934 (-CH₂, m), 2913 (-C-H, w), 2875 (-CH₃, s), 2775, 2753, 2726, 2695, 2670, 2629, 2592, 2552, 2230, 2226 (-C≡N, s), 2086, 2021, 1934, 1917, 1805, 1733 (-C=O, s), 1692, 1682, 1650 (-C=C and N-H-def., m-w), 1604 (ring vibration and N-H-def., s), 1572, 1538 (-N-O and N-H-def., m-w), 1509 (N-H-def. and ring vibration, s), 1470, 1456, 1433, 1420, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1383 (CH₃-def., m), 1365, 1348, 1338, 1313 (-N-O, s-m), 1295, 1255, 1227, 1197, 1174, 1118, 1101, 1089, 1072, 1041 (-C-O-C, s-w), 1015, 983, 966, 949, 923, 897, 840, 813 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 759, 716, 648, 582, 552, 507, 470, 454, 415 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 415.5 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 416.5 (69.8) [M^+] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 417.4 (7.8) [M^+] with $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 831.2 (19.6) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 833.0 (22.2) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 834.9 (3.3) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{23}H_{34}N_3O_4$: m/z 416.5 [M^+]).

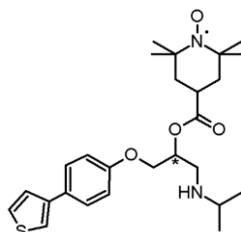
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-nitrophenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-43-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-nitrophenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.53; R_f (Diethyl ether) = 0.31; Recryst.: n-Hexane; Intense orange crystalline solid; Mp. 99.8°C; EA calcd. (%) for $C_{22}H_{34}N_3O_6$: C 60.53, H 7.85, N 9.63; found: C 60.53, H 7.83, N 9.64; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3286 (-N-H, s), 3108, 3078, 3058 (=C-H, m-w), 2991, 2978 (-C-H, s-w), 2959 (-CH₃, m), 2925 (-CH₂, s), 2901, 2861 (-C-H, m-w), 2786, 2747, 2716, 2634, 2560, 2516, 2121, 2069, 1975, 1931, 1885, 1866, 1841, 1808, 1734 (-C=O, s), 1693, 1682, 1644, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1607, 1594 (ring vibrations and N-H-def., s), 1556 (-N-O and N-H-def., w), 1516 (-NO₂, s), 1499 (ring vibration, s), 1470, 1450, 1432 (CH₃- and CH₂-def., m), 1384, 1377 (CH₃-def., m), 1366, 1344, 1328, 1313 (-N-O and -NO₂, s-m), 1297, 1264 (-NO₂, s), 1197, 1164, 1126, 1112, 1066, 1043 (-C-O-C, s-w), 1013, 986, 966, 946, 926, 907, 889, 861, 844, 827 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 805, 780, 751, 719, 689, 662, 649,

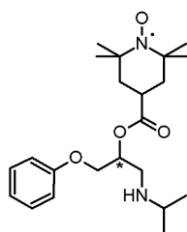
630, 561, 525, 497, 461, 415 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 435.6 (100) [$M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 436.5 (74.4) [M^+] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 437.5 (8.1) [M^+] with $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 871.1 (21.8) [$2M^+ \cdot 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 872.2 (29.3) [$2M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 873.0 (17.9) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{22}H_{34}N_3O_6$; m/z 436.5 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-(thiophen-3-yl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-44-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-(thiophen-3-yl)phenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.46; Recryst.: Acetonitrile; Light orange to off-white crystalline solid; Mp. 144.3°C; EA calcd. (%) for $C_{26}H_{37}N_2O_4S$: C 65.93, H 7.87, N 5.91, S 6.77; found: C 65.92, H 7.87, N 5.92, S 6.77; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3271 (-N-H, m), 3098, 3056, 3040 (=C-H, m-w), 2995, 2969 (-C-H, s-w), 2960 (-CH₃, s), 2929 (-CH₂, s), 2870 (-CH₃, m), 2825 (-C-H, w), 2779, 2734, 2704, 2586, 2080, 2044, 1884, 1733 (-C=O, s), 1692, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1607 (ring vibration and N-H-def., s), 1578, 1537 (-N-O and N-H-def., s-m), 1503 (-N-O and ring vibration, s), 1465, 1432, 1405 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1381 (CH₃-def., m), 1366, 1343, 1332, 1311 (-N-O, m-w), 1295, 1286, 1246, 1217, 1201, 1182, 1175, 1149, 1123, 1115, 1102, 1090, 1063, 1042, 1026 (-C-O-C, s-w), 989, 966, 948, 920, 895, 865, 832 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 804, 780, 717, 688, 654, 640, 630, 606, 560, 527, 501, 477, 462, 440, 408 (-C-S, =C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 236.3 (2.2) [$M^{2+} \cdot H^+$] with ^{32}S and $^{14}N/^{14}N$, 236.8 (2.8) [M^{2+}] with ^{32}S and $^{14}N/^{14}N$, 237.7 (1.9) [M^{2+}] with ^{34}S and $^{14}N/^{14}N$, 472.6 (100) [$M^+ \cdot H^+$] with ^{32}S and $^{14}N/^{14}N$, 473.6 (69.3) [M^+] with ^{32}S and $^{14}N/^{14}N$, 474.5 (8.4) [M^+] with ^{32}S and $^{14}N/^{15}N$, 475.5 (12.6) [M^+] with ^{34}S and $^{14}N/^{14}N$, 945.1 (21.6) [$2M^+ \cdot 2H^+$] with ^{32}S and $^{14}N/^{14}N$, 947.2 (26.6) [$2M^+$] with ^{32}S and $^{14}N/^{14}N$, 949.1 (2.9) [$2M^+$] with ^{32}S and $^{14}N/^{15}N$, 951.2 (5.8) [$2M^+$] with ^{34}S and $^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{26}H_{37}N_2O_4S$; m/z 473.6 [M^+]).

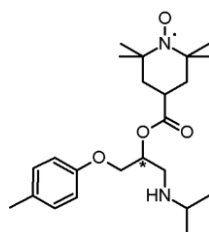
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-phenoxypropan-2-yl]ester (**BBD-45-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-phenoxypropan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.31, R_f (Dichloromethane) = 0.42; Recryst.: n-Hexane; Dark

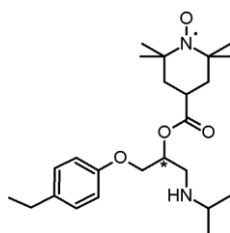
orange shiny crystalline solid; Mp. 100.7°C; EA calcd. (%) for C₂₂H₃₅N₂O₄: C 67.49, H 9.01, N 7.15; found: C 67.49, H 8.99, N 7.16; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3315 (-N-H, m), 3124, 3092, 3059, 3049, 3028 (=C-H, m-w), 2992, 2972 (-C-H, s-m), 2957 (-CH₃, s), 2937 (-C-H, w), 2928 (-CH₂, m), 2870 (-CH₃, m), 2838 (-C-H, m), 2755, 2738, 2705, 2670, 2625, 2541, 2067, 2025, 1979, 1953, 1927, 1881, 1856, 1733 (-C=O, s), 1692, 1682, 1642, 1631 (-C=C and N-H-def., w), 1599, 1585 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1556, 1537 (-N-O and N-H-def., w), 1493 (ring vibration, s), 1468, 1449, 1433 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1341, 1332, 1314 (-N-O, s-m), 1297, 1271, 1244, 1223, 1198, 1164, 1109, 1085, 1035 (-C-O-C, s-m), 1016, 990, 966, 948, 924, 894, 843, 814, 761, 724, 697 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 664, 649, 621, 561, 549, 531, 490, 468, 445 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 390.6 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 391.5 (76.1) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 392.4 (9.2) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 781.2 (23.7) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 782.1 (27.9) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 783.0 (21.2) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 784.9 (4.6) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₂H₃₅N₂O₄: m/z 391.5 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-methylphenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-46-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-methylphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



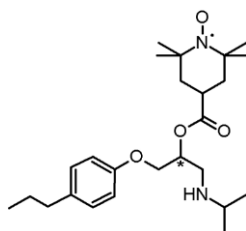
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.31, R_f (Diethyl ether) = 0.54; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Orange to slightly reddish crystalline solid; Mp. 103.9°C; EA calcd. (%) for C₂₃H₃₇N₂O₄: C 68.12, H 9.20, N 6.91; found: C 68.11, H 9.21, N 6.91; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3307 (-N-H, s), 3102, 3074, 3055, 3027, 3008, 3002 (=C-H, m-w), 2975 (-C-H, s), 2963 (-CH₃, s), 2924 (-CH₂, m), 2876 (-CH₃, s), 2852 (-CH₂, m), 2775, 2754, 2728, 2699, 2671, 2628, 2128, 2090, 2040, 1997, 1931, 1899, 1869, 1841, 1767, 1733 (-C=O, s), 1691, 1641 (-C=C and N-H-def., w), 1614 (ring vibration and N-H-def., s), 1582, 1557, 1514 (-N-O and N-H-def., s-w), 1471, 1459, 1438, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1383 (CH₃-def., s), 1362, 1348, 1338, 1314 (-N-O, s-m), 1288, 1267, 1245, 1177, 1147, 1118, 1104, 1089, 1076, 1023 (-C-O-C, s-m), 983, 966, 952, 930, 896, 845, 821 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 802, 750, 701, 689, 648, 639, 594, 550, 511, 481, 468, 449, 414 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 202.3 (3.2) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 202.7 (2.7) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 404.5 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 405.6 (44.3) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 406.6 (8.5) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 809.1 (25.6) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 811.2 (18.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 813.1 (1.9) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₃H₃₇N₂O₄: m/z 405.6 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-ethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**βBD-47-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-Ethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.33, R_f (Diethyl ether) = 0.57; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Intense orange crystalline solid; Mp. 91.7°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{39}N_2O_4$: C 68.70, H 9.37, N 6.68; found: C 68.70, H 9.38, N 6.67; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3307 (-N-H, m), 3099, 3073, 3056, 3030, 3003 (=C-H, m-w), 2972 (-C-H, s), 2962 (-CH₃, s), 2932 (-CH₂, m), 2874 (-CH₃, m), 2844 (-C-H, m), 2771, 2747, 2727, 2700, 2669, 2626, 2589, 2555, 1899, 1872, 1847, 1734 (-C=O, s), 1690, 1643 (-C=C and N-H-def., w), 1611 (ring vibration and N-H-def., s), 1580, 1561, 1512 (-N-O and N-H-def., s-w), 1470, 1459, 1439 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1364, 1346, 1336, 1323, 1314 (-N-O, s-w), 1295, 1251, 1242, 1197, 1177, 1148, 1116, 1102, 1088, 1076, 1050, 1024 (-C-O-C, s-w), 982, 966, 951, 931, 921, 896, 829 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 806, 760, 736, 712, 648, 639, 595, 559, 550, 537, 509, 485, 471 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 209.3 (2.8) [$M^{2+} \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 209.8 (3.4) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$, 418.6 (100) [$M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 419.6 (73.8) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 420.7 (8.3) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 837.2 (23.3) [$2M^+ \cdot 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 838.2 (27.7) [$2M^+ \cdot H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 839.1 (19.7) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 841.2 (2.3) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{24}H_{39}N_2O_4$: m/z 419.6 [M^+]).

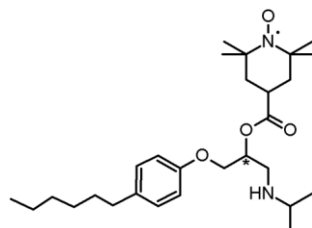
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-propylphenoxy)propan-2-yl]ester (**βBD-48-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-propylphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.32, R_f (Diethyl ether) = 0.56; Recryst.: n-Hexane; Reddish crystalline solid; Mp. 82.2°C; EA calcd. (%) for $C_{25}H_{41}N_2O_4$: C 69.25, H 9.53, N 6.46; found: C 69.25, H 9.51, N 6.47; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3313 (-N-H, m), 3098, 3072, 3056, 3031, 3000 (=C-H, m-w), 2968 (-C-H, s), 2933 (-CH₃, s), 2872 (-CH₃, s), 2844 (-C-H, m), 2763, 2739, 2696, 2627, 1880, 1855, 1826, 1807, 1734 (-C=O, s), 1693, 1643 (-C=C and N-H-def., w), 1613 (ring vibration and N-H-def., s), 1581, 1555, 1513 (-N-O and N-H-def., s-w), 1470, 1458, 1434 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1344, 1335, 1321 (-N-O, s-m), 1299, 1269, 1247, 1223, 1198, 1177, 1148, 1113, 1086, 1026 (-C-O-C, s-m), 978, 966, 948, 923, 895, 868, 847, 825 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 807, 773, 741, 719, 648, 609, 559, 553, 540, 513,

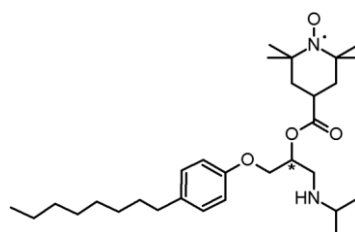
491, 470, 453, 417 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 216.3 (3.2) [M^{2+} - H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 432.6 (100) [M^+ - H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 433.6 (78.3) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 434.6 (7.9) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 865.1 (22.6) [$2M^+$ - $2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 866.2 (30.3) [$2M^+$ - H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 867.2 (23.1) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 869.1 (4.3) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{25}H_{41}N_2O_4$: m/z 433.6 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-hexylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-49-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-Hexylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (6:1)) = 0.35, R_f (Dichloromethane) = 0.38, R_f (Diethyl ether) = 0.61; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Light red crystalline solid; Mp. 76.5°C; EA calcd. (%) for $C_{28}H_{47}N_2O_4$: C 70.70, H 9.96, N 5.89; found: C 70.69, H 9.97, N 5.89; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3298 (-N-H, m), 3097, 3069, 3029, 3002 (=C-H, m-w), 2954 (-CH₃, s), 2924 (-CH₂, s), 2867 (-CH₃, m), 2853 (-CH₂, s), 2785, 2726, 2702, 2630, 2566, 1897, 1871, 1842, 1824, 1799, 1735 (-C=O, s), 1692, 1643, 1631 (-C=C and N-H-def., w), 1614 (ring vibration and N-H-def., s), 1582, 1556, 1511 (-N-O and N-H-def., s-w), 1469, 1439 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1385, 1370 (CH₃-def., s), 1337, 1326, 1314 (-N-O, m-w), 1298, 1279, 1271, 1248, 1241, 1202, 1176, 1142, 1126, 1120, 1097, 1086, 1074, 1026 (-C-O-C, s-w), 987, 967, 946, 934, 922, 901, 883, 844, 824, 811 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 787, 775, 760, 721 (=C-H-def. and CH₂-def., m), 649, 610, 560, 553, 536, 510, 460, 431, 418 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 237.4 (3.3) [M^{2+} - H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 237.9 (3.7) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$, 474.6 (100) [M^+ - H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 475.7 (82.5) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 476.7 (13.6) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 949.3 (24.4) [$2M^+$ - $2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 950.3 (29.6) [$2M^+$ - H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 951.4 (21.7) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 953.4 (5.4) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$, 1424.0 (15.2) [$3M^+$ - $3H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1424.9 (12.2) [$3M^+$ - $2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 1425.8 (17.2) [$3M^+$ - H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 1427.1 (13.9) [$3M^+$] with $^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{28}H_{47}N_2O_4$: m/z 475.7 [M^+]).

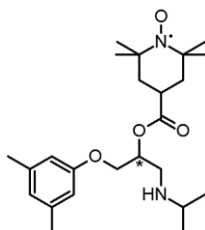
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-octylphenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-50-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-octylphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.59, R_f (Dichloromethane) = 0.36; Recryst.: n-Hexane; Red crystalline solid; Mp. 73.9°C; EA calcd. (%) for $C_{30}H_{51}N_2O_4$: C 71.53, H 10.20, N 5.56; found: C 71.53, H 10.19, N 5.57; IR

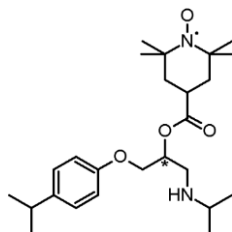
(KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3295 (-N-H, m), 3098, 3070, 3029, 3001 (=C-H, m-w), 2956 (-CH₃, s), 2924 (-CH₂, s), 2852 (-CH₂, s), 2793 (-C-H, m), 2727, 2699, 2630, 2567, 1895, 1869, 1842, 1735 (-C=O, s), 1694, 1634 (-C=C and N-H-def., w), 1614 (ring vibration and N-H-def., s), 1582, 1538, 1512 (-N-O and N-H-def., s-w), 1468, 1438 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1385, 1370 (CH₃-def., s), 1338, 1313 (-N-O, m-w), 1298, 1243, 1202, 1176, 1142, 1126, 1119, 1098, 1088, 1074, 1026 (-C-O-C, s-w), 987, 967, 946, 933, 922, 902, 885, 843, 824, 810 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 776, 760, 721 (CH₂-def., m), 648, 610, 557, 536, 510, 484, 460, 416 (-C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 251.3 (2.9) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 251.8 (3.6) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 502.7 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 503.7 (84.8) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 504.6 (14.0) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1005.4 (21.4) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1006.3 (26.9) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1007.4 (23.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1009.3 (6.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1508.0 (16.4) [3M⁺-3H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1509.2 (22.6) [3M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1510.1 (19.3) [3M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1511.2 (20.2) [3M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1513.9 (4.9) [3M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₃₀H₅₁N₂O₄: m/z 503.7 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(3,5-dimethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-51-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(3,5-Dimethylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



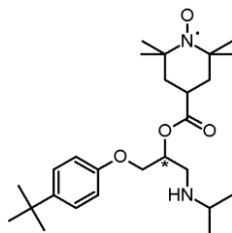
TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.58, R_f (Dichloromethane) = 0.55; Recryst.: n-Hexane; Red crystalline solid; Mp. 117.2°C; EA calcd. (%) for C₂₄H₃₉N₂O₄: C 68.70, H 9.37, N 6.68; found: C 68.70, H 9.38, N 6.67; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3302 (-N-H, m), 3060, 3035, 3030, 3010 (=C-H, m-w), 2998, 2992, 2975 (-C-H, s-w), 2962 (-CH₃, s), 2937, 2920 (-C-H, w), 2874 (-CH₃, m), 2771, 2728, 2696, 2629, 1797, 1733 (-C=O, s), 1693, 1681, 1643 (-C=C and N-H-def., w), 1612, 1596 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1556, 1537, 1513 (-N-O and N-H-def., w), 1470, 1456, 1433, 1402 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1366, 1348, 1339, 1321 (-N-O, s-w), 1296, 1262, 1246, 1225, 1197, 1169, 1155, 1115, 1087, 1075, 1054 (-C-O-C, s-w), 1013, 1001, 985, 966, 957, 935, 921, 896, 868 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 844, 826, 760, 719, 687, 657, 580, 561, 531, 507, 496, 462 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 209.4 (3.1) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 209.8 (3.7) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 418.7 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 419.6 (75.5) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 420.6 (9.9) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 837.1 (25.2) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 838.2 (31.0) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 839.2 (22.9) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 841.0 (3.4) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₄H₃₉N₂O₄: m/z 419.6 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-isopropylphenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-52-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-isopropylphenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.78, R_f (Diethyl ether) = 0.61, R_f (Dichloromethane) = 0.42; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Orange crystalline solid; Mp. 79.8°C; EA calcd. (%) for $C_{25}H_{41}N_2O_4$: C 69.25, H 9.53, N 6.46; found: C 69.25, H 9.55, N 6.45; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3279 (-N-H, m), 3126, 3102, 3069, 3050, 3031 (=C-H, w), 2992, 2973 (-C-H, s-m), 2959 (-CH₃, s), 2926 (-CH₂, m), 2895 (-C-H, w), 2867 (-CH₃, m), 2738, 2696, 2056, 2002, 1902, 1878, 1852, 1733 (-C=O, s), 1692, 1640 (-C=C and N-H-def., w), 1613 (ring vibration and N-H-def., s), 1583, 1555, 1513 (-N-O and N-H-def., s-w), 1467, 1433 (CH₃- and CH₂-def., s), 1383 (CH₃-def., s), 1367, 1346, 1330, 1313 (-N-O, s-w), 1295, 1247, 1198, 1175, 1165, 1144, 1128, 1115, 1101, 1089, 1066, 1034 (-C-O-C, s-w), 1014, 988, 965, 947, 914, 875, 826 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 804, 760, 725, 715, 676, 649, 639, 575, 553, 530, 507, 474, 457, 431, 416 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 216.3 (3.2) [$M^{2+}-H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 216.8 (2.9) [M^{2+}] with $^{14}N/^{14}N$, 432.6 (100) [M^+-H^+] with $^{14}N/^{14}N$, 433.6 (80.7) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 434.6 (10.4) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 865.1 (23.7) [$2M^+-2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 866.2 (32.1) [$2M^+-H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 867.2 (24.3) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 869.1 (5.2) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{25}H_{41}N_2O_4$: m/z 433.6 [M^+]).

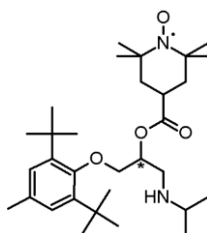
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-tert-butylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-53-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-tert-Butylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.62, R_f (Dichloromethane) = 0.43; Recryst.: n-Hexane/n-Pentane (1:1); Light orange crystalline solid; Mp. 75.7°C; EA calcd. (%) for $C_{26}H_{43}N_2O_4$: C 69.76, H 9.68, N 6.26; found: C 69.76, H 9.67, N 6.26; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3299 (-N-H, m), 3101, 3059, 3040 (=C-H, m), 2966, 2907 (-C-H, s), 2868 (-CH₃, s), 2712, 2677, 2621, 2555, 2544, 2478, 2461, 1880, 1847, 1739 (-C=O, s), 1610 (ring vibration and N-H-def., s), 1581, 1558, 1513 (-N-O and N-H-def., s-w), 1467, 1415 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1383 (CH₃-def., m), 1364, 1340 (-N-O, s-m), 1295, 1248, 1203, 1184, 1114, 1080, 1041 (-C-O-C, s-m), 950, 923, 890, 869, 828 (=C-H-def. and -C-C, s-m), 767, 730, 710, 681, 650, 641, 619, 553, 513, 465, 414 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 223.3 (2.9) [$M^{2+}-H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 223.9 (2.5) [M^{2+}]

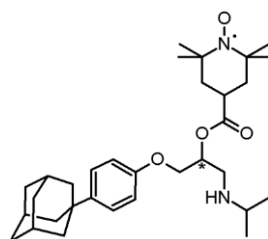
with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 446.6 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 447.6 (78.8) [M^{2+}] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 448.7 (9.8) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 893.1 (20.9) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 894.2 (26.6) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 895.2 (21.7) [2M^{2+}] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 897.0 (4.7) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 447.6 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-54-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Dichloromethane) = 0.45; Recryst.: Acetonitrile; Intense orange crystalline solid; Mp. 116.6°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_4$: C 71.91, H 10.32, N 5.41; found: C 71.91, H 10.31, N 5.42; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3287 (-N-H, s), 3069, 3013 (=C-H, m-w), 2967, 2939, 2915 (-C-H, s-w), 2869 (-CH₃, s), 2762, 2726, 2709, 2660, 2635, 2592, 2554, 1734 (-C=O, s), 1692, 1643, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1600 (ring vibration and N-H-def., m), 1574, 1564, 1555, 1536 (-N-O and N-H-def., w), 1482 (ring vibration, s), 1469, 1451, 1426 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1384, 1370 (CH₃-def., s), 1361, 1311, 1301 (-N-O, s-m), 1260, 1245, 1207, 1176, 1165, 1129, 1120, 1105, 1082, 1072 (-C-O-C, s-m), 1017, 1007, 966, 951, 919, 898, 890, 860 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 825, 811, 790, 769, 721, 647, 614, 597, 583, 562, 531, 520, 493, 469, 446, 436 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 258.4 (4.3) [$\text{M}^{2+} - \text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 258.8 (3.1) [$\text{M}^{2+} - \text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 516.7 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 517.8 (88.2) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 518.7 (11.3) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1033.6 (23.3) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1034.5 (33.2) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1035.6 (21.4) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1037.4 (4.8) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 517.8 [M^+]).

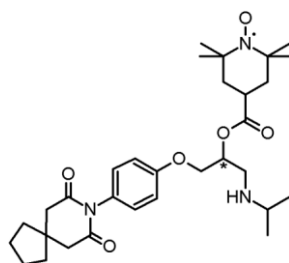
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-(adamant-1-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-55-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-(Adamant-1-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether) = 0.66, R_f (Dichloromethane) = 0.41; Recryst.: n-Hexane; Orange shiny crystalline solid; Mp. 111.9°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4$: C 73.10, H 9.39, N 5.33; found: C 73.09, H 9.40, N 5.33; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3289 (-N-H, m), 3125, 3095, 3057, 3035 (=C-H, m-w), 2992, 2973 (-C-H, m), 2957 (-CH₃, m), 2925 (-CH₂, s), 2906 (-C-H, s), 2846 (-CH₂, s), 2676, 2656, 1925, 1896, 1870, 1847, 1734 (-C=O, s), 1691, 1647, 1637 (-C=C and N-H-def., w), 1610 (ring vibration and N-H-def., m), 1578, 1561, 1542,

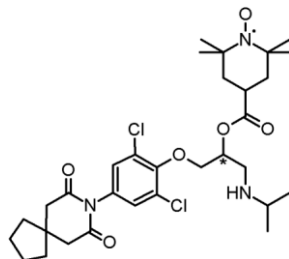
1512 (-N-O and N-H-def., s-w), 1467, 1454, 1432 (CH₃- and CH₂-def., s), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1342, 1313 (-N-O, s-m), 1297, 1253, 1246, 1197, 1177, 1163, 1103, 1081, 1048, 1030 (-C-O-C, s-m), 1013, 989, 966, 948, 922, 907, 894, 886, 862, 830 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 801, 760, 721 (=C-H-def. and CH₂-def., s-m), 696, 649, 635, 615, 591, 561, 540, 506, 471, 452, 420 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 262.4 (2.2) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 262.9 (2.9) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 263.3 (1.1) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 524.8 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 525.7 (83.1) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 526.7 (11.7) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 1049.5 (22.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1050.6 (28.8) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1051.6 (18.7) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 1053.4 (4.4) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₃₂H₄₉N₂O₄: *m/z* 525.8 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-56-SL**, engl. (2R,2S)-1-(4-(7,9-Dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



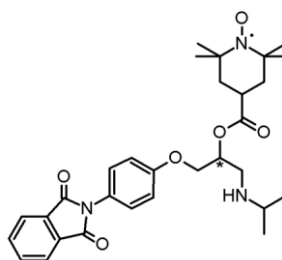
TLC: R_f(Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.58, R_f(Diethyl ether) = 0.36; Recryst.: n-Hexane; Orange to off-white crystalline solid; Mp. 181.7°C; EA calcd. (%) for C₃₁H₄₆N₃O₆: C 66.88, H 8.33, N 7.55; found: C 66.88, H 8.34, N 7.54; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3315 (-N-H, m), 3059, 3049, 3030 (=C-H, m-w), 2992, 2970 (-C-H, s-m), 2957 (-CH₃, s), 2938 (-C-H, w), 2927 (-CH₂, s), 2869 (-CH₃, m), 2838 (-C-H, m), 2757, 2735, 2705, 2625, 1979, 1953, 1927, 1855, 1734 (-C=O, s), 1682, 1659 (-C=O, s), 1599, 1584 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1557, 1514 (-N-O and N-H-def., m-w), 1492 (ring vibration, s), 1465, 1448, 1433 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1332, 1314 (-N-O, s-m), 1297, 1269, 1243, 1198, 1172, 1163, 1110, 1086, 1035 (-C-O-C and -C-N, s-m), 1016, 989, 965, 947, 923, 894, 840, 814 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 762, 722 (=C-H-def. and CH₂-def., s-m), 698, 648, 632, 622, 561, 548, 532, 515, 487, 467, 447, 417 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) *m/z* (%) 555.8 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 556.7 (73.2) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 557.7 (12.7) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁵N, 1111.4 (23.5) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 1112.3 (29.4) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 1113.3 (23.9) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 1115.4 (6.2) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₃₁H₄₆N₃O₆: *m/z* 556.7 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(2,6-dichlor-4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]-dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-57-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2,6-Dichloro-4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.62, R_f (Diethyl ether) = 0.37; Recryst.: n-Hexane; Light orange crystalline solid; Mp. 159.8°C; EA calcd. (%) for $C_{31}H_{44}Cl_2N_3O_6$: C 59.52, H 7.09, N 6.72; found: C 59.51, H 7.11, N 6.72; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3309 (-N-H, m), 3124, 3094, 3074, 3062, 3037 (=C-H, w), 2992, 2971 (-C-H, s-m), 2957 (-CH₃, s), 2939 (-C-H, s), 2876 (-CH₃, m), 2846 (-CH₂, m), 2795 (-C-H, w), 2717, 2702, 2089, 1958, 1866, 1734 (-C=O, s), 1684 (-C=O, s), 1597 (ring vibration and N-H-def., w), 1566, 1537 (-N-O and N-H-def., m-w), 1451, 1440, 1410 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1379 (CH₃-def., m), 1367, 1333, 1313 (-N-O, s-m), 1298, 1255, 1246, 1198, 1163, 1117, 1093, 1073, 1042, 1030 (-C-O-C and -C-N, s-w), 1001, 966, 922, 886, 874, 858, 839, 821 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 784, 760, 737, 721 (=C-H-def., -C-Cl. and CH₂-def., s-w), 649, 632, 561, 541, 496, 454, 416 (-C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 623.6 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 624.7 (89.3) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 625.6 (18.2) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 626.7 (49.4) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 627.7 (12.3) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 628.6 (13.8) [M^+] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1247.2 (22.6) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1249.3 (27.4) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1251.4 (19.9) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 1253.3 (23.2) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1255.2 (10.2) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 1257.4 (11.8) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{31}H_{44}Cl_2N_3O_6$: m/z 625.6 [M^+]).

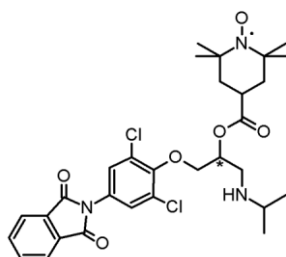
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-58-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.61, R_f (Diethyl ether) = 0.39; Recryst.: n-Hexane; Orange to beige crystalline solid; Mp. 167.4°C; EA calcd. (%) for $C_{30}H_{38}N_3O_6$: C 67.14, H 7.14, N 7.83; found: C

67.14, H 7.13, N 7.84; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3315 (-N-H, m), 3060, 3049, 3029 (=C-H, w), 2992, 2971 (-C-H, s-m), 2957 (-CH₃, s), 2927 (-CH₂, m), 2869 (-CH₃, m), 2838 (-C-H, m), 2757, 2733, 2705, 2625, 1927, 1884, 1856, 1781, 1732 (-C=O, s), 1714 (-C=O, s), 1691, 1645, 1634 (-C=C and N-H-def., w), 1609, 1598 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1581, 1557, 1516 (-N-O and N-H-def., s-w), 1492 (ring vibration, s), 1465, 1448, 1439, 1397 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1331, 1314 (-N-O, s-m), 1297, 1277, 1243, 1200, 1173, 1163, 1110, 1086, 1035 (-C-O-C and -C-N, s-m), 1016, 989, 966, 948, 923, 886, 860, 843, 830, 814 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 762, 722, 697, 667, 648, 621, 601, 561, 545, 533, 515, 492, 466, 446, 417 (=C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 267.8 (3.4) [M²⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 268.3 (3.8) [M²⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 535.6 (100) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 536.6 (86.2) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 537.5 (14.5) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁵N, 1071.1 (21.3) [2M⁺-2H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 1073.2 (25.3) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 1075.2 (6.6) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₃₀H₃₈N₃O₆: m/z 536.6 [M⁺]).

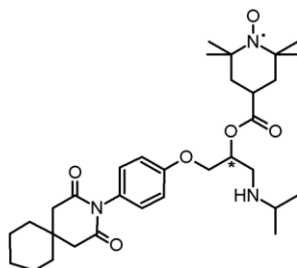
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-1-(2,6-dichlor-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-59-SL**, engl. (2R,2S)-1-(2,6-Dichloro-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (10:1)) = 0.65, R_f (Diethyl ether) = 0.41; Recryst.: n-Hexane; Bordeaux-colored crystalline solid; Mp. 158.2°C; EA calcd. (%) for C₃₀H₃₆Cl₂N₃O₆: C 59.51, H 5.99, N 6.94; found: C 59.50, H 6.01, N 6.94; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3309 (-N-H, m-w), 3125, 3088, 3072, 3061, 3036 (=C-H, w), 2992, 2977 (-C-H, s-m), 2958 (-CH₃, s), 2938 (-C-H, m), 2876 (-CH₃, m), 2844 (-C-H, m), 2770, 2715, 2692, 1779 1761, 1727 (-C=O, s), 1692, 1642, 1632 (-C=C and N-H-def., w), 1606 (ring vibration and N-H-def., w), 1573, 1566, 1529 (-N-O and N-H-def., m-w), 1494 (ring vibration, s), 1451, 1440, 1418, 1401 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1382 (CH₃-def., m), 1367, 1314 (-N-O, s-m), 1296, 1255, 1246, 1199, 1163, 1138, 1109, 1085, 1075, 1042 (-C-O-C and -C-N, s-w), 1012, 1001, 966, 947, 921, 888, 869, 857, 839, 821 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 803, 784, 760, 736, 716, 664, 648, 631, 589, 562, 530, 499, 454, 414 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 301.8 (3.7) [M²⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 302.3 (5.6) [M²⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 302.8 (2.5) [M²⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁵N, 303.3 (4.6) [M²⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 303.7 (1.9) [M²⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁵N, 603.6 (100) [M⁺-H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 604.5 (88.3) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 605.5 (21.0) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁵N, 606.6 (65.7) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 607.5 (13.5) [M⁺] with ³⁵Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁵N, 608.5 (14.2) [M⁺] with ³⁷Cl/³⁷Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 1207.1 (23.6) [2M⁺-2H⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 1209.2 (26.6) [2M⁺] with ³⁵Cl/³⁵Cl and ¹⁴N/¹⁴N/¹⁴N, 1211.0 (18.8) [2M⁺]

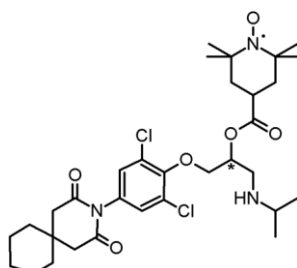
with $^{35}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1213.2 (23.0) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1215.2 (10.1) [2M^+] with $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1217.1 (10.7) [2M^+] with $^{37}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ and $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6$: m/z 605.5 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-60-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(4-(2,4-Dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



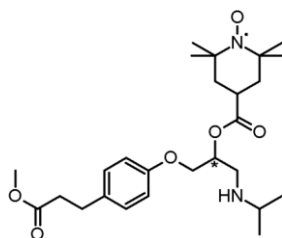
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.61, R_f (Diethyl ether) = 0.38; Recryst.: n-Hexane; Intense reddish to light brownish shiny crystalline solid; Mp. 184.5°C; EA calcd. (%) for $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_6$: C 67.34, H 8.48, N 7.36; found: C 67.33, H 8.49, N 7.36; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3315 (-N-H, m), 3059, 3049, 3033 (=C-H, w), 2992, 2971 (-C-H, s-m), 2956 (-CH₃, s), 2928 (-CH₂, s), 2868 (-CH₃, m), 2839 (-C-H, m), 2735, 2705, 2625, 1978, 1954, 1928, 1886, 1855, 1733 (-C=O, s), 1667 (-C=O, s), 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1599, 1584 (ring vibrations and N-H-def., s-m), 1556, 1537, 1514 (-N-O and N-H-def., m-w), 1492 (ring vibration, s), 1466, 1449, 1433 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1331, 1314 (-N-O, s-m), 1297, 1271, 1243, 1199, 1172, 1164, 1150, 1110, 1086, 1035 (-C-O-C and -C-N, s-m), 1015, 988, 966, 947, 923, 894, 854, 837, 814 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 762, 722 (=C-H-def. and CH₂-def., s-m), 698, 648, 623, 582, 561, 550, 532, 515, 496, 479, 471, 443, 417 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 569.6 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 570.7 (77.6) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 571.7 (11.5) [M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$, 1139.5 (20.9) [$2\text{M}^+ - 2\text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1140.4 (27.4) [$2\text{M}^+ - \text{H}^+$] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1141.4 (22.6) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{14}\text{N}$, 1143.5 (7.1) [2M^+] with $^{14}\text{N}/^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_6$: m/z 570.7 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-1-(2,6-dichlor-4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl]ester (**BBD-61-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-1-(2,6-Dichloro-4-(2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)phenoxy)-3-(isopropylamino)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



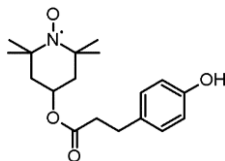
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.64, R_f (Diethyl ether) = 0.39; Recryst.: n-Hexane; Slightly brownish to dark red shiny crystalline solid; Mp. 192.3; EA calcd. (%) for $C_{32}H_{46}Cl_2N_3O_6$: C 60.09, H 7.25, N 6.57; found: C 60.09, H 7.24, N 6.58; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3309 (-N-H, m), 3124, 3095, 3074, 3062, 3037 (-C-H, w), 2992, 2971 (-C-H, s-m), 2958 (-CH₃, s), 2938 (-C-H, s), 2876 (-CH₃, m), 2846 (-CH₂, m), 2795 (-C-H, w), 2717, 2701, 2089, 1957, 1865, 1734 (-C=O, s), 1683 (-C=O, s), 1633 (-C=C and N-H-def., w), 1598 (ring vibration and N-H-def., w), 1566, 1537 (-N-O and N-H-def., m-w), 1451, 1440, 1409 (CH₃- and CH₂-def., s-w), 1379 (CH₃-def., m), 1367, 1333, 1314 (-N-O, s-m), 1298, 1255, 1246, 1222, 1198, 1163, 1139, 1117, 1093, 1073, 1042, 1029 (-C-O-C and -C-N, s-w), 1001, 982, 966, 921, 885, 874, 858, 838, 820 (=C-H-def. and -C-C, s-w), 807, 784, 760, 737, 720 (=C-H-def., -C-Cl and CH₂-def., s-w), 693, 649, 633, 612, 561, 541, 497, 454, 441, 428 (=C-H-def., -C-Cl and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 637.7 (100) [$M^+ - H^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 638.6 (87.5) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 639.6 (17.3) [M^+] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 640.7 (42.8) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 641.6 (11.2) [M^+] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 642.7 (14.3) [M^+] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1275.3 (21.2) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1277.2 (26.3) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1279.3 (18.5) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{35}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 1281.3 (22.4) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$, 1283.2 (9.9) [$2M^+$] with $^{35}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{15}N$, 1285.3 (10.2) [$2M^+$] with $^{37}Cl/^{37}Cl$ and $^{14}N/^{14}N/^{14}N$ (calcd. for $C_{32}H_{46}Cl_2N_3O_6$: m/z 639.6 [M^+]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-(3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-62-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-(3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



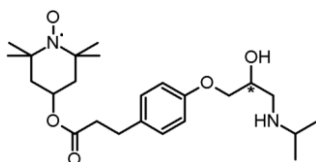
TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.57, R_f (Diethyl ether) = 0.33; Recryst.: Acetonitrile; Light red crystalline solid; Mp. 64.7°C; EA calcd. (%) for $C_{26}H_{41}N_2O_6$: C 65.38, H 8.65, N 5.87; found: C 65.37, H 8.67, N 5.87; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3280 (-N-H, s), 3125, 3094, 3059, 3030 (=C-H, m-w), 2992 (-C-H, m), 2959 (-CH₃, s), 2937 (-C-H, s), 2871 (-CH₃, m), 2845 (-CH₂, w), 1884, 1736 (-C=O, s), 1692, 1641 (-C=C and N-H-def., w), 1612 (ring vibration and N-H-def., s), 1584, 1558, 1538, 1513 (-N-O and N-H-def., s-w), 1466, 1456, 1436 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1380 (CH₃-def., m), 1367, 1348, 1313 (-N-O, m-w), 1298, 1245, 1199, 1175, 1165, 1107, 1040 (-C-O-C, s-m), 1016, 999, 988, 966, 947, 922, 886, 828 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 759, 743, 720 (CH₂-def., w), 649, 597, 560, 467, 422 (=C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 476.6 (54.3) [$M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 477.6 (100) [M^+] with $^{14}N/^{14}N$, 478.7 (10.6) [M^+] with $^{14}N/^{15}N$, 953.2 (19.2) [$2M^+ - 2H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 954.1 (29.7) [$2M^+ - H^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 955.2 (27.8) [$2M^+$] with $^{14}N/^{14}N$, 957.3 (6.4) [$2M^+$] with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{26}H_{41}N_2O_6$: m/z 477.6 [M^+]).

3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl)ester (**PD-66**, engl. *2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-yl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoate*)



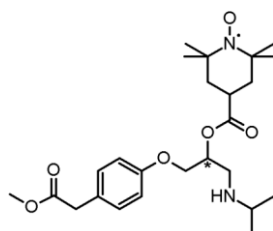
TLC: R_f (n-Hexane/Ethyl acetate (1:1)) = 0.74; Recryst.: n-Hexane; Dark red crystalline solid; Mp. 78.6°C; EA calcd. (%) for $C_{18}H_{26}NO_4$: C 67.48, H 8.18, N 4.37; found: C 67.48, H 8.20, N 4.36; MS (FD, 8 kV) m/z (%) 319.3 (100) $[M^+ - H^+]$ with ^{14}N , 320.4 (51.6) $[M^+]$ with ^{14}N , 321.4 (9.7) $[M^+]$ with ^{15}N , 638.8 (23.1) $[2M^+ - 2H^+]$ with ^{14}N , 639.7 (28.8) $[2M^+ - H^+]$ with ^{14}N , 640.8 (21.7) $[2M^+]$ with ^{14}N , 641.7 (10.5) $[2M^+]$ with ^{15}N (calcd. for $C_{18}H_{26}NO_4$: m/z 320.4 $[M^+]$).

3-(4-(2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl)propansäure(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl)ester (**BBD-63-SL**, engl. *2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-yl 3-(4-(2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl)propanoate*)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.44, R_f (Diethyl ether) = 0.27; Recryst.: n-Pentane; Red crystalline solid; Mp. 72.4°C; EA calcd. (%) for $C_{24}H_{39}N_2O_5$: C 66.18, H 9.02, N 6.43; found: C 66.17, H 9.04, N 6.43; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$ 3412 (-OH, s), 3294 (-N-H, s), 3103, 3072, 3033 (=C-H, w), 2973 (-C-H, s), 2934 (-CH₂, s), 2873 (-CH₃, s), 2709, 1882, 1731 (-C=O, s), 1645 (-C=C and N-H-def., s), 1613 (ring vibration and N-H-def., s), 1581, 1563, 1513 (-N-O and N-H-def., s-w), 1457, 1397 (CH₃- and CH₂-def., s), 1363, 1300 (-N-O, s-m), 1244, 1177, 1109, 1049 (-C-O-C, OH-def. and -C-O, s-m), 1005, 987, 964, 932, 905, 897, 871, 829 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 738, 683, 633, 542, 484, 443 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 434.5 (61.5) $[M^+ - H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 435.6 (100) $[M^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 436.6 (11.0) $[M^+]$ with $^{14}N/^{15}N$, 869.2 (24.2) $[2M^+ - 2H^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 871.2 (36.4) $[2M^+]$ with $^{14}N/^{14}N$, 873.3 (5.9) $[2M^+]$ with $^{14}N/^{15}N$ (calcd. for $C_{24}H_{39}N_2O_5$: m/z 435.6 $[M^+]$).

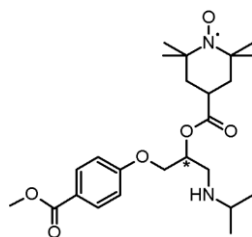
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2R,2S)-3-(isopropylamino)-1-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-64-SL**, engl. *(2R,2S)-3-(Isopropylamino)-1-(4-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate*)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.56, R_f (Diethyl ether) = 0.32; Recryst.: Acetonitrile; Reddish

crystalline solid; Mp. 76.1°C; EA calcd. (%) for C₂₅H₃₉N₂O₆: C 64.77, H 8.48, N 6.04; found: C 64.76, H 8.49, N 6.04; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3281 (-N-H, m), 3125, 3103, 3061, 3036 (=C-H, w), 2991, 2977, 2952, 2936 (-C-H, s-w), 2921 (-CH₂, w), 2867 (-CH₃, m), 2844 (-C-H, w), 2712, 2627, 2553, 2089, 2050, 2028, 2005, 1905, 1735 (-C=O, s), 1693, 1640 (-C=C and N-H-def., s), 1612, 1585 (ring vibration and -N-H-def., s-m), 1544, 1537, 1514 (-N-O and N-H-def., s-w), 1458, 1432 (CH₃- and CH₂-def., s), 1383 (CH₃-def., m), 1367, 1348, 1313 (-N-O, s-m), 1297, 1245, 1220, 1199, 1176, 1163, 1108, 1025 (-C-O-C, s-m), 1015, 998, 966, 946, 936, 923, 894, 868, 849, 825 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 800, 788, 759, 731, 691, 648, 612, 596, 582, 561, 549, 523, 514, 479, 470, 433, 421 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, m-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 462.5 (58.7) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 463.6 (100) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 464.6 (11.2) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 926.1 (22.3) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 927.2 (35.9) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 929.1 (6.8) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₅H₃₉N₂O₆: m/z 463.6 [M⁺]).

2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure[(2*R*,2*S*)-3-(isopropylamino)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenoxy)propan-2-yl]ester (**BBD-65-SL**, engl. (2*R*,2*S*)-3-(Isopropylamino)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenoxy)propan-2-yl 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-carboxylate)



TLC: R_f (Diethyl ether/Acetone (6:1)) = 0.49, R_f (Diethyl ether) = 0.28; Recryst.: Acetonitrile; Reddish to orange shiny crystalline solid; Mp. 98.6°C; EA calcd. (%) for C₂₄H₃₇N₂O₆: C 64.12, H 8.30, N 6.23; found: C 64.12, H 8.31, N 6.22; IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$ 3267 (-N-H, m), 3124, 3102, 3087, 3077, 3061, 3027 (=C-H, w), 2991, 2976 (-C-H, s-m), 2954 (-CH₃, s), 2928 (-CH₂, m), 2909 (-C-H, w), 2868 (-CH₃, m), 2844, 2815, 2796 (-C-H, m-w), 2727, 2626, 2562, 2080, 2052, 2014, 1933, 1921, 1865, 1855, 1732 (-C=O, s), 1716 (-C=O, s), 1675, 1644 (-C=C and N-H-def., w), 1606 (ring vibration and N-H-def., s), 1576, 1538, 1510 (-N-O and N-H-def., s-w), 1454, 1434, 1422 (CH₃- and CH₂-def., s-m), 1381 (CH₃-def., m), 1367, 1314 (-N-O, s-m), 1286, 1254, 1193, 1170, 1115, 1106, 1065 (-C-O-C, s-m), 1016, 989, 966, 948, 926, 903, 888, 850, 832 (=C-H-def. and -C-C, m-w), 800, 772, 740, 721, 699, 655, 633, 561, 546, 513, 492, 460, 439, 418 (CH₂-def., =C-H-def. and -C-C, s-w); MS (FD, 8 kV) m/z (%) 448.6 (61.8) [M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 449.6 (100) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 450.5 (11.7) [M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N, 898.2 (23.3) [2M⁺-H⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 899.1 (38.4) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁴N, 901.2 (6.3) [2M⁺] with ¹⁴N/¹⁵N (calcd. for C₂₄H₃₇N₂O₆: m/z 449.6 [M⁺]).

I. FTIR-Spektren synthetisierter/kommerziell aufgereinigter Verbindungen

II. FTIR-Spektren synthetisierter PDs und deren Vorstufen

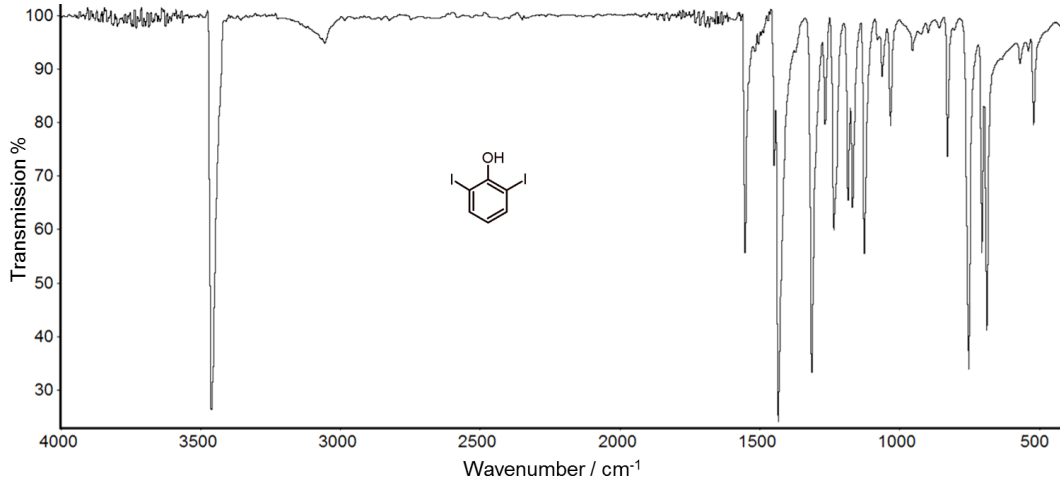


Abb. A131. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-13.

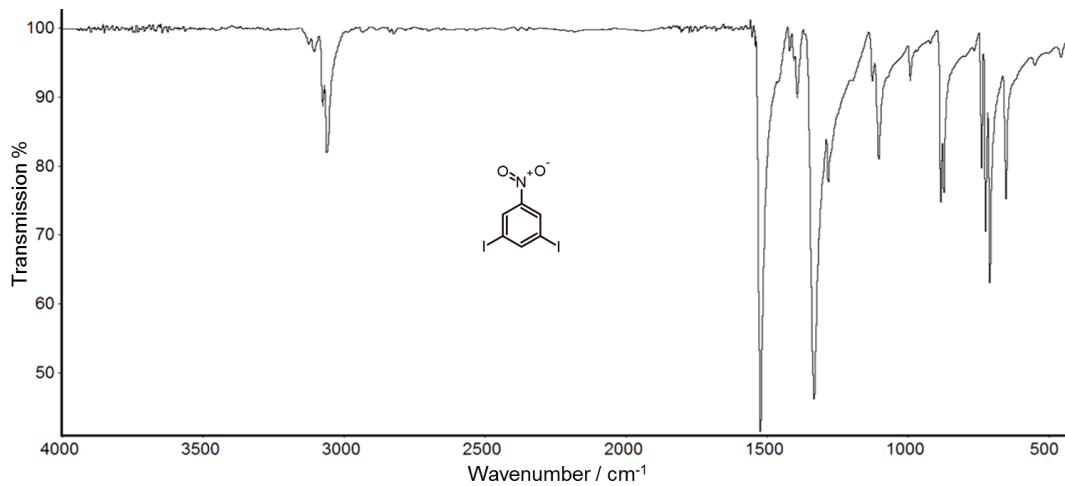


Abb. A132. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 3,5-Diiodnitrobenzol.

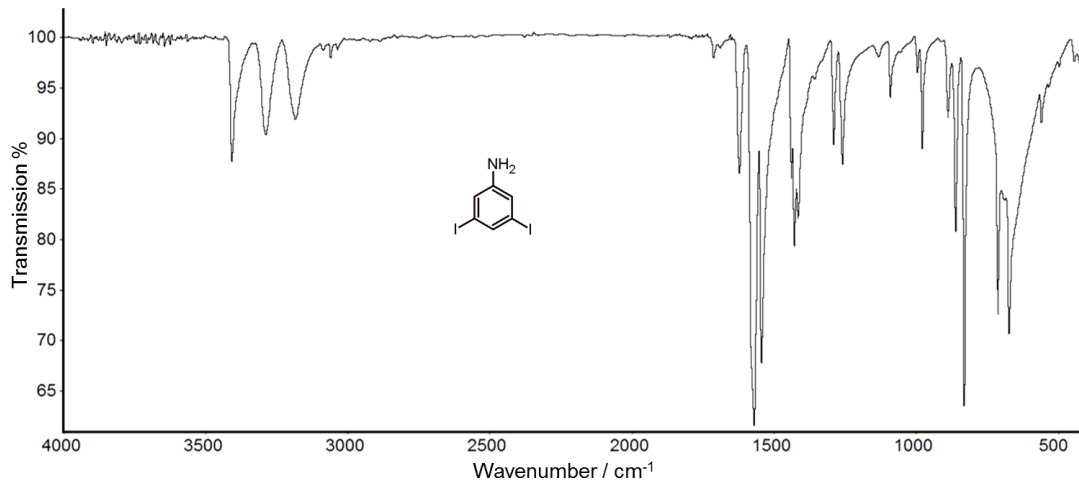


Abb. A133. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 3,5-Diiodanilin.

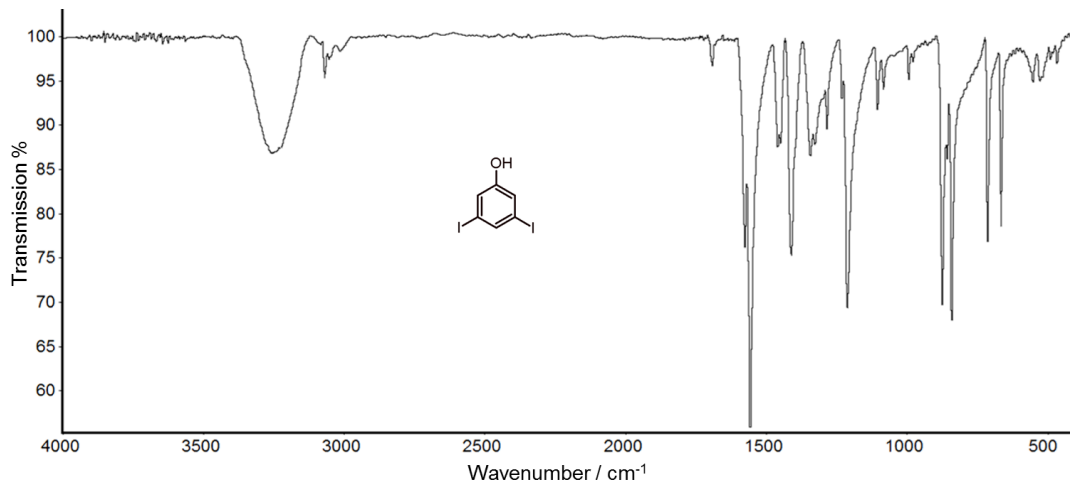


Abb. A134. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-14.

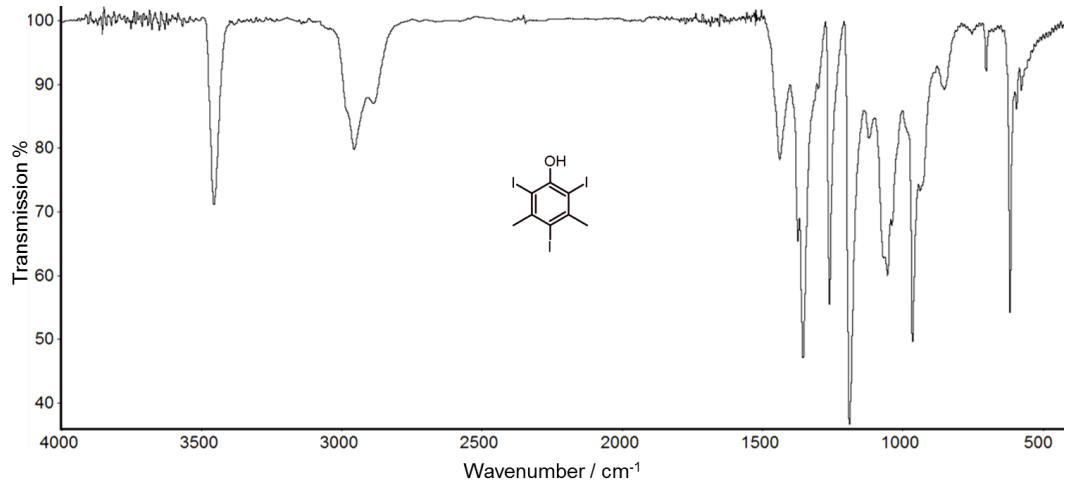


Abb. A135. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-16.

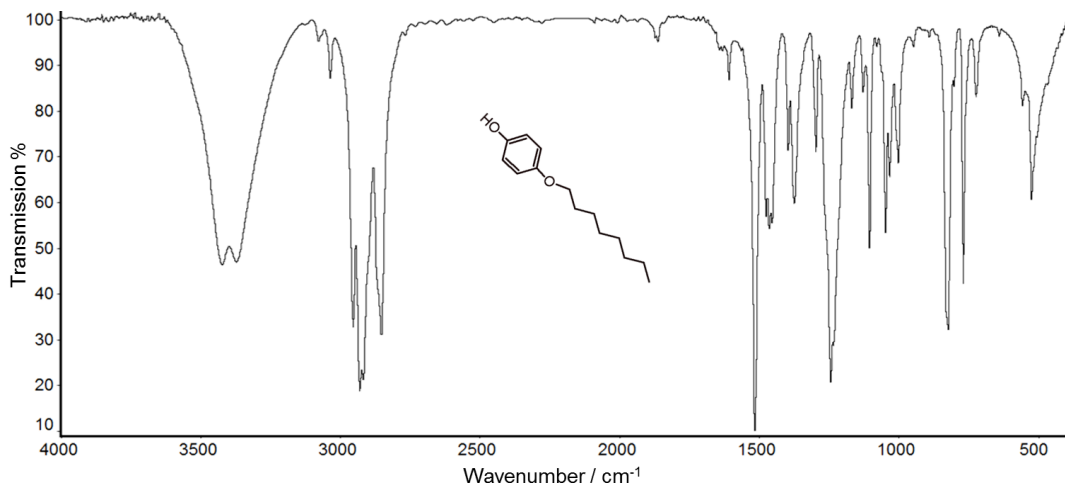


Abb. A136. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-34.

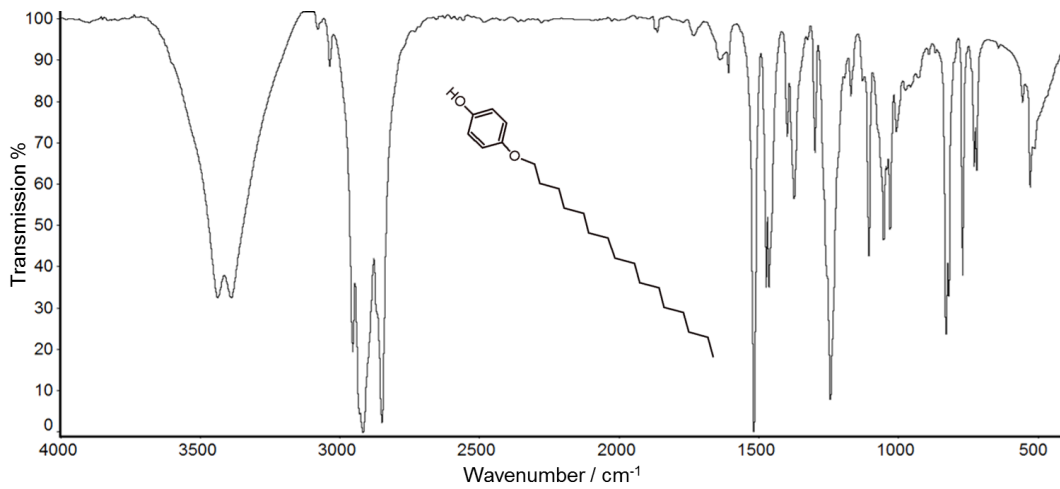


Abb. A137. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-35.

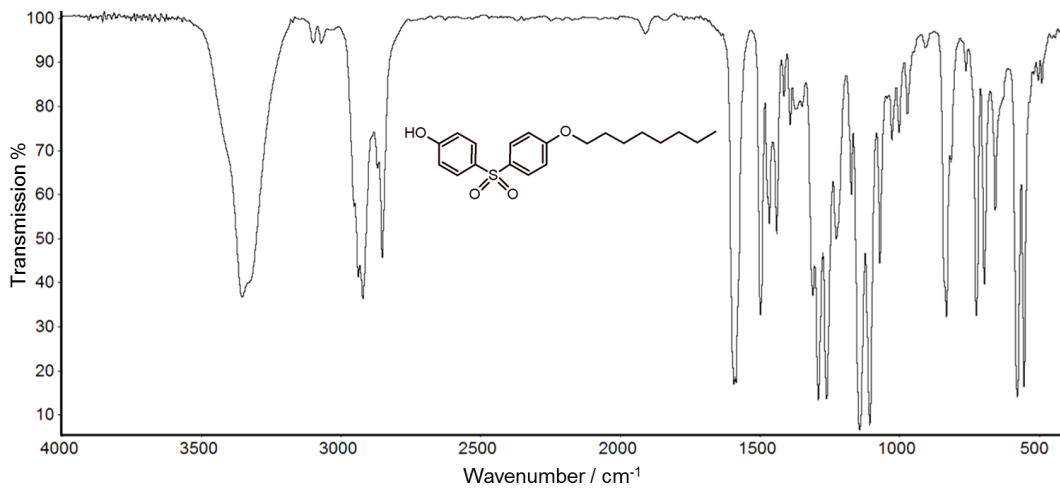


Abb. A138. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-36.

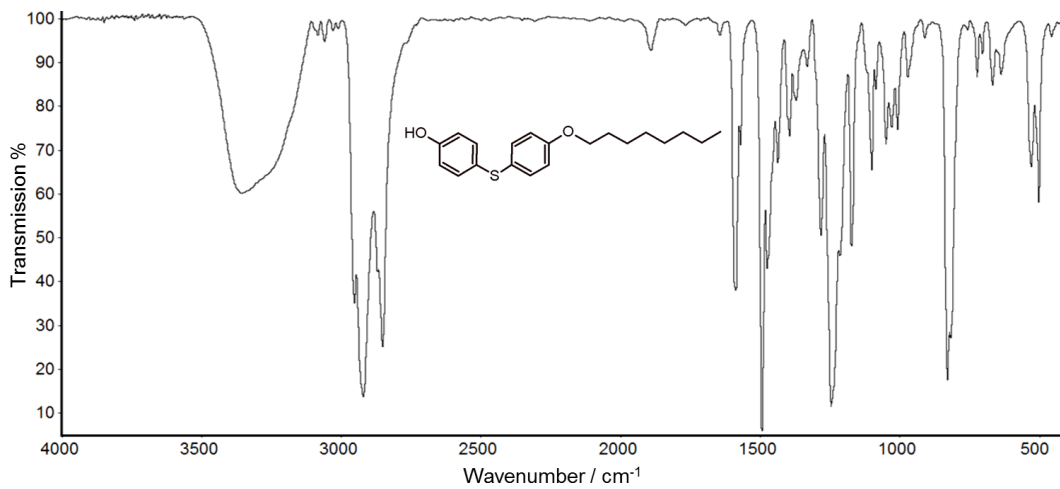


Abb. A139. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-37.

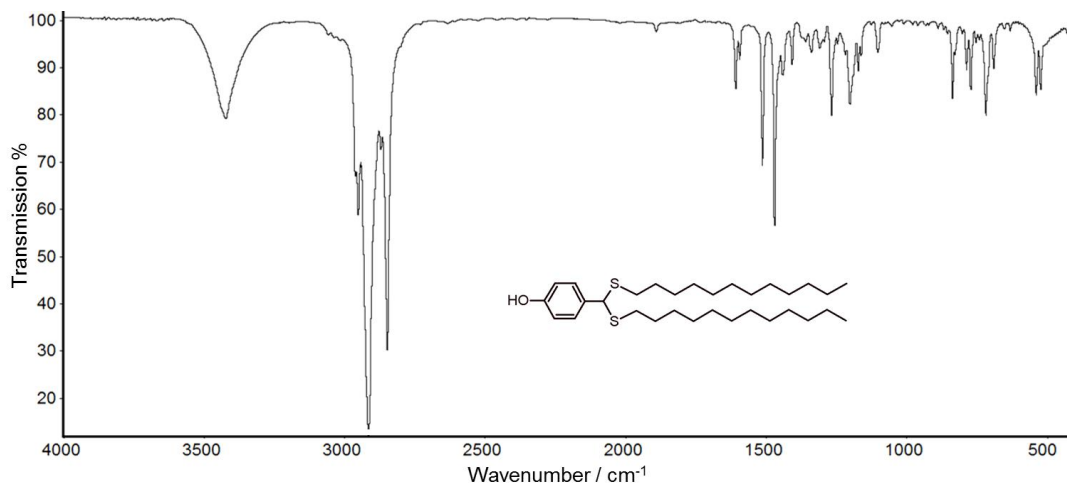


Abb. A140. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-38.

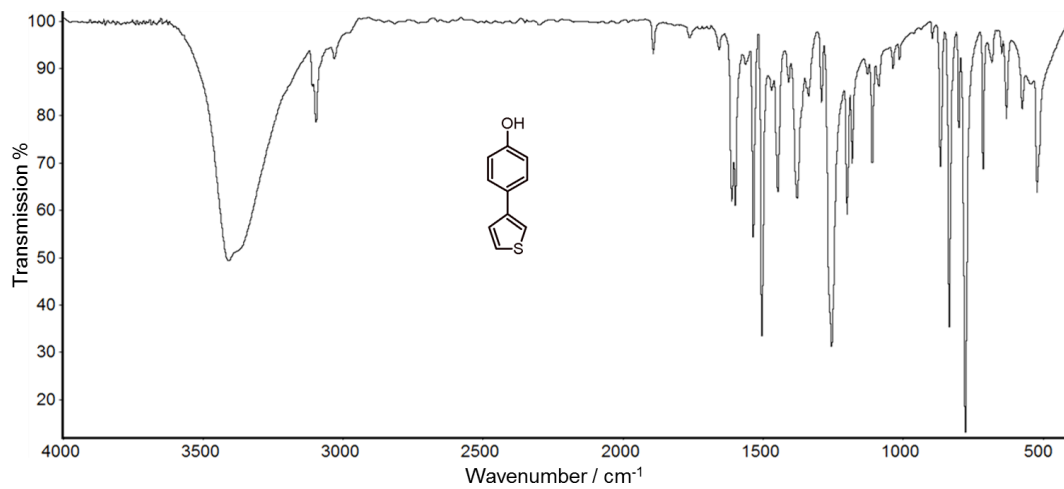


Abb. A141. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-42.

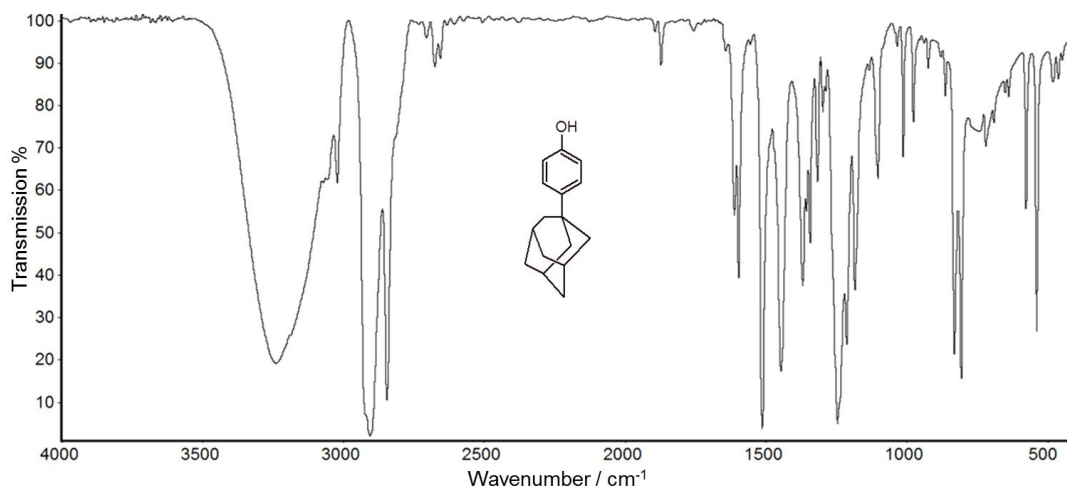


Abb. A142. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-52.

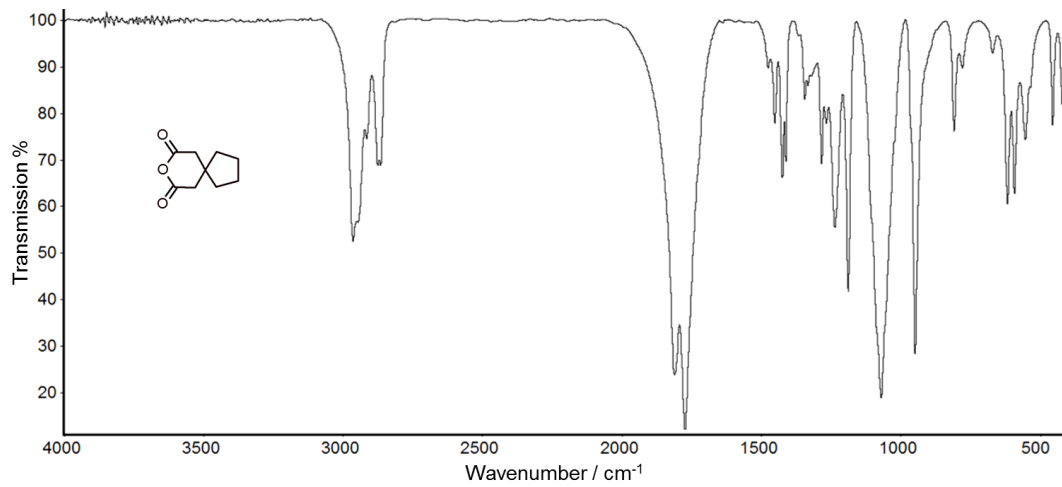


Abb. A143. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 8-Oxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (A53/54).

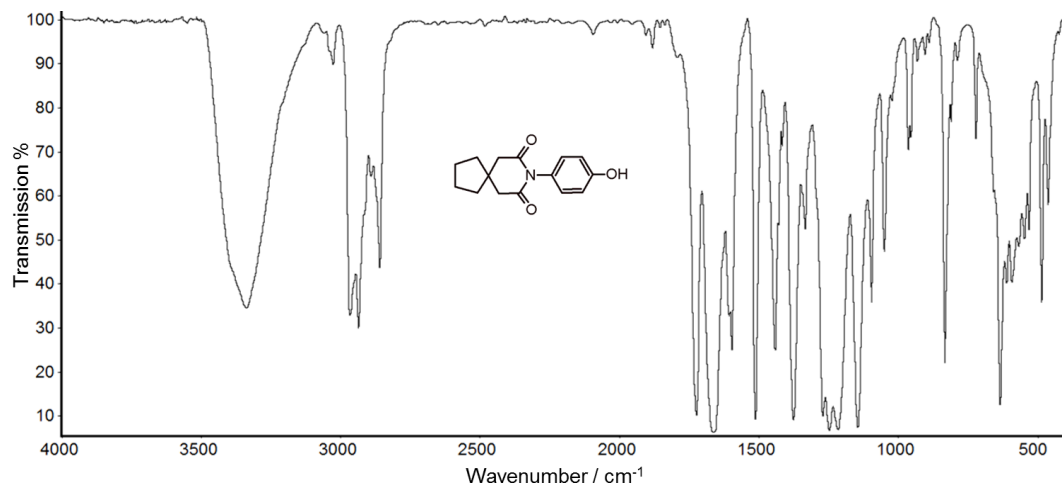


Abb. A144. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-53.

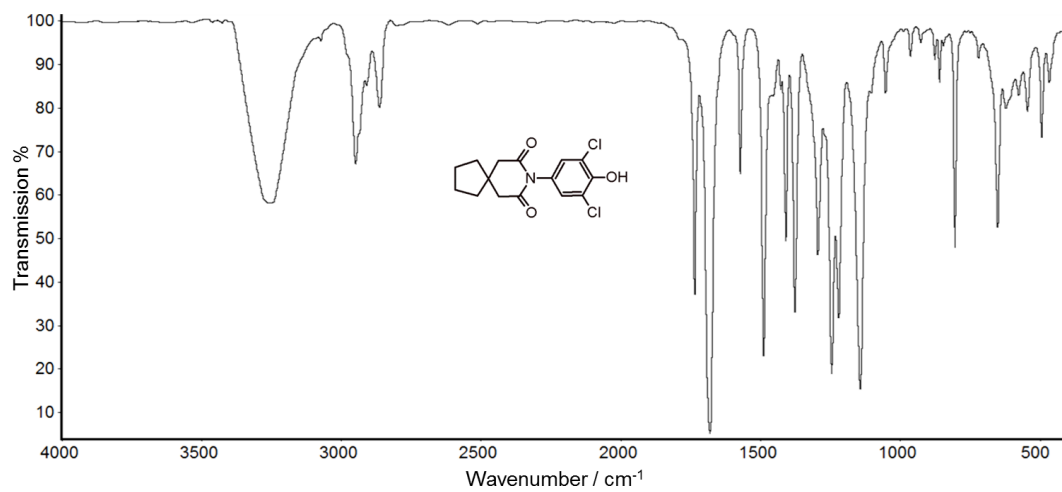


Abb. A145. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-54.

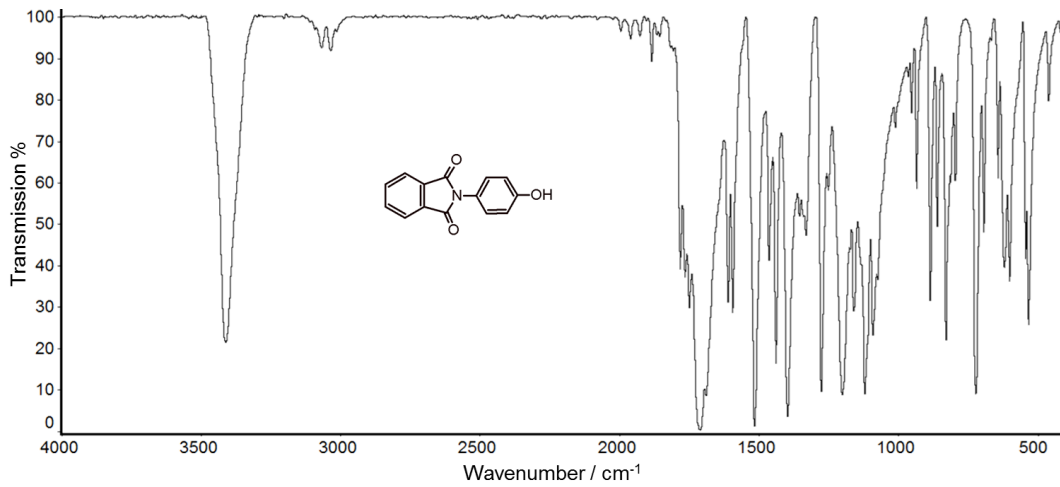


Abb. A146. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-55.

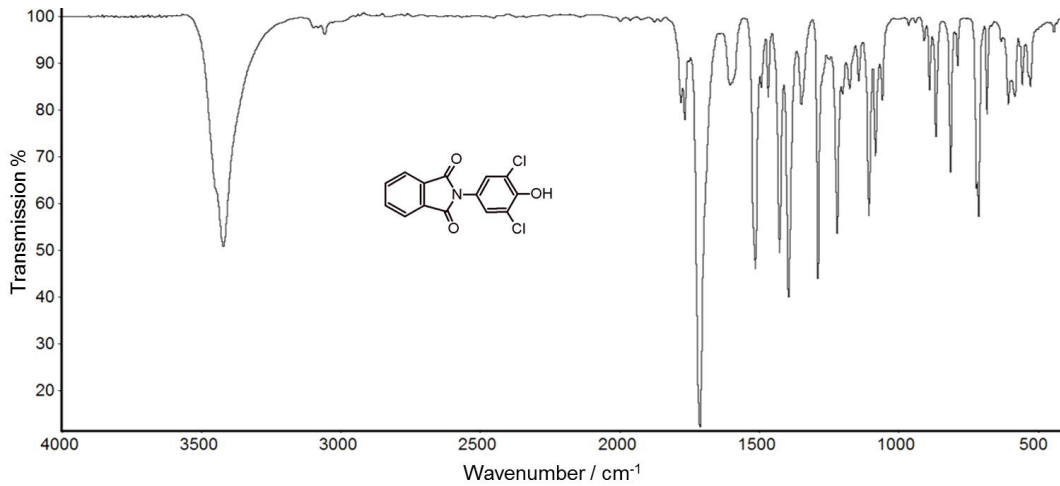


Abb. A147. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-56.

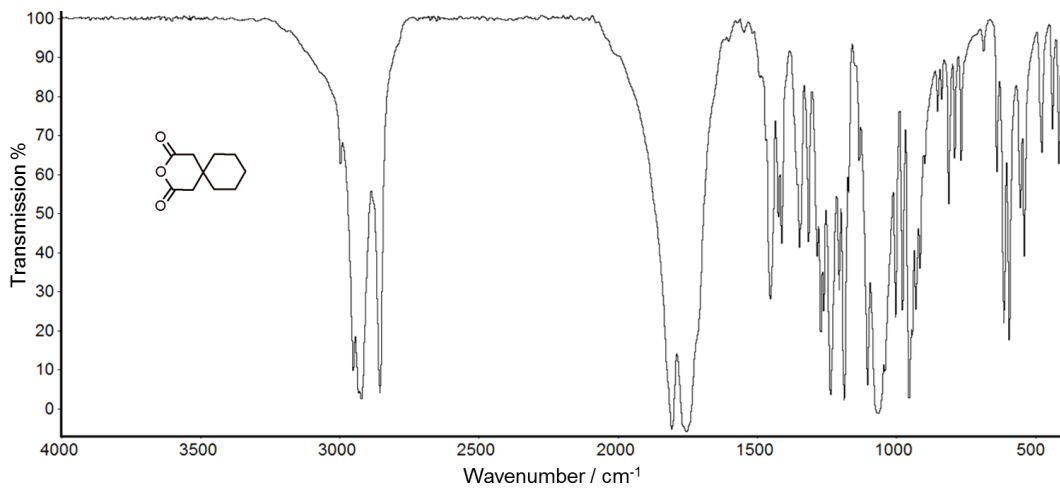


Abb. A148. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 3-Oxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (A57/58).

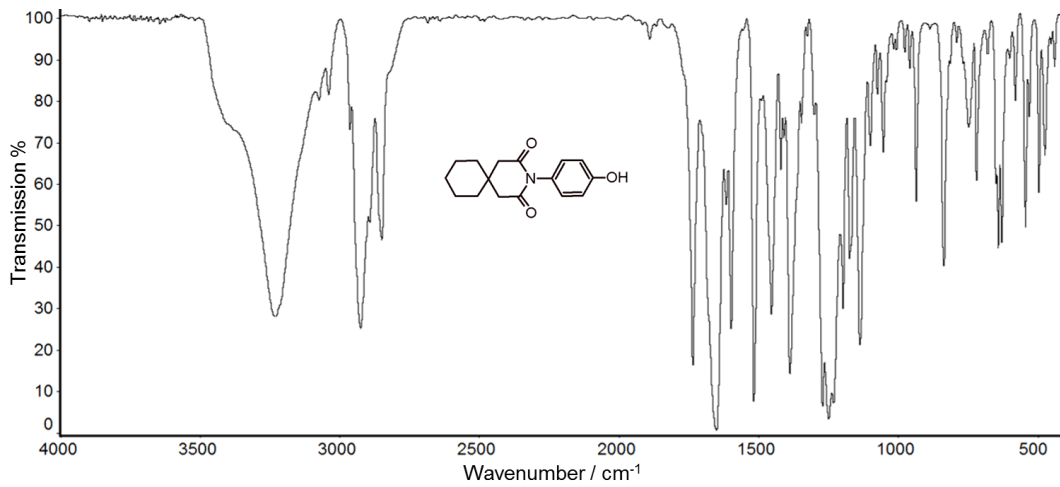


Abb. A149. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-57.

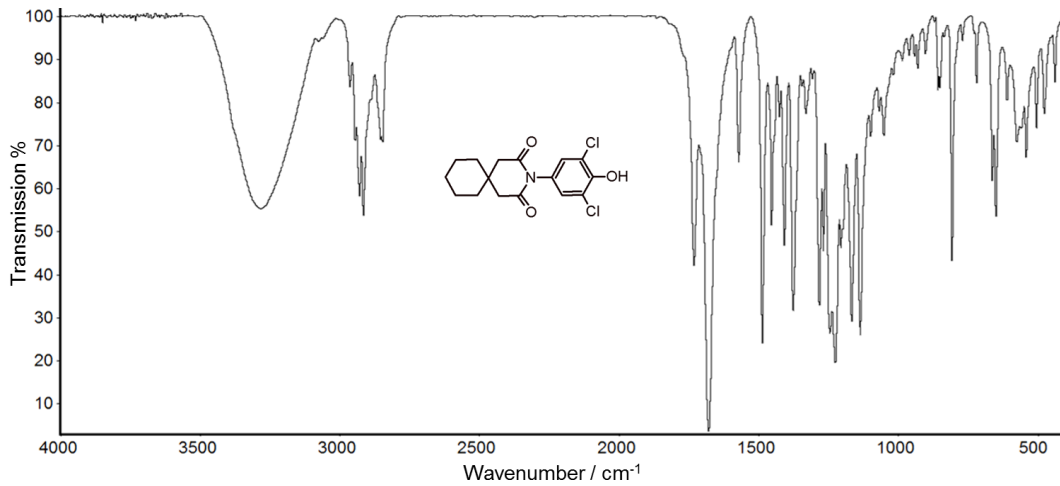


Abb. A150. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-58.

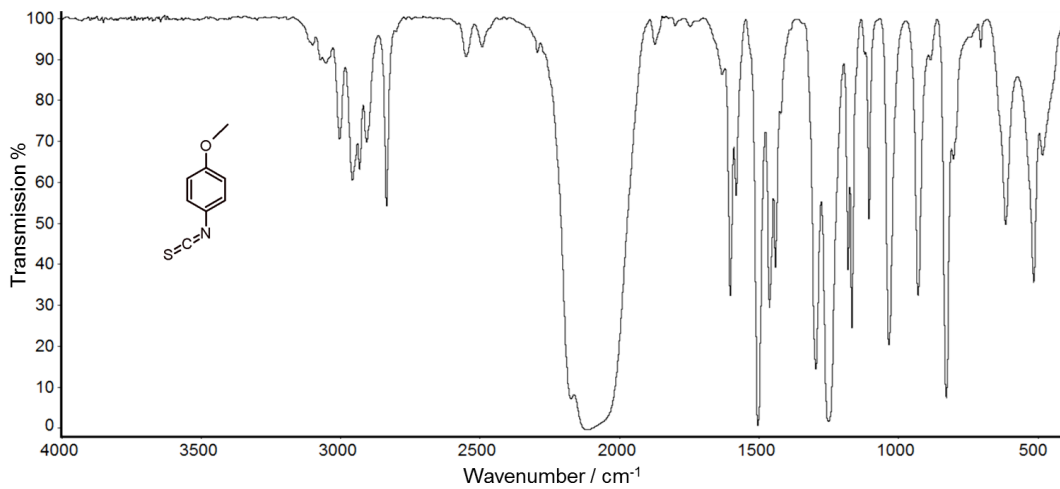


Abb. A151. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 4-Methoxyphenylisothiocyanat.

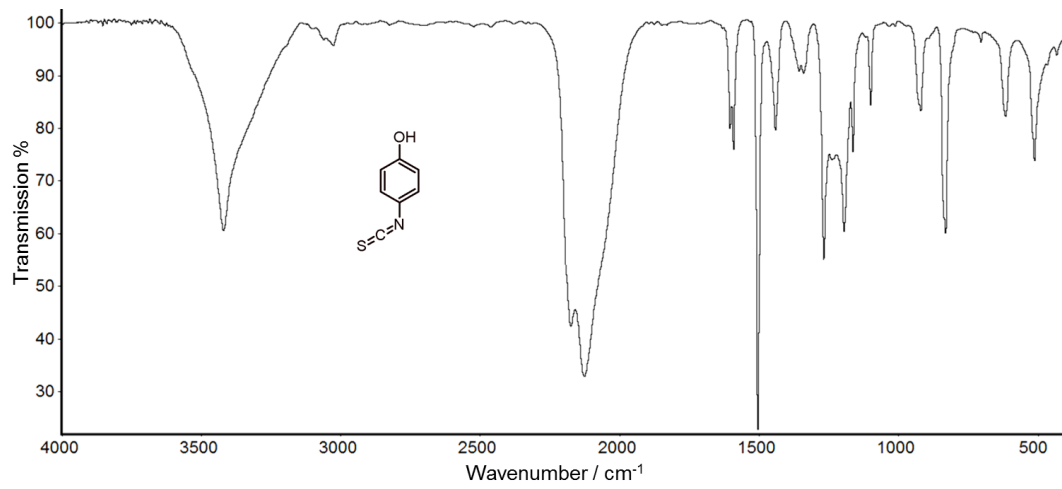


Abb. A152. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von PD-62.

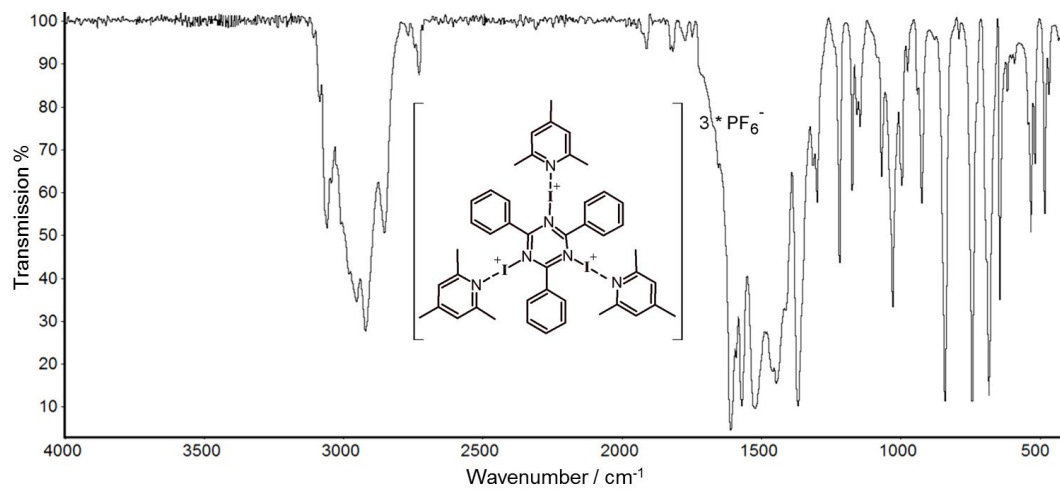
I2. FTIR-Spektrum des synthetisierten Iodierungsreagenzes (FIC*17*)

Abb. A153. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von FIC*17*.

I3. FTIR-Spektren synthetisierter SS/SLs

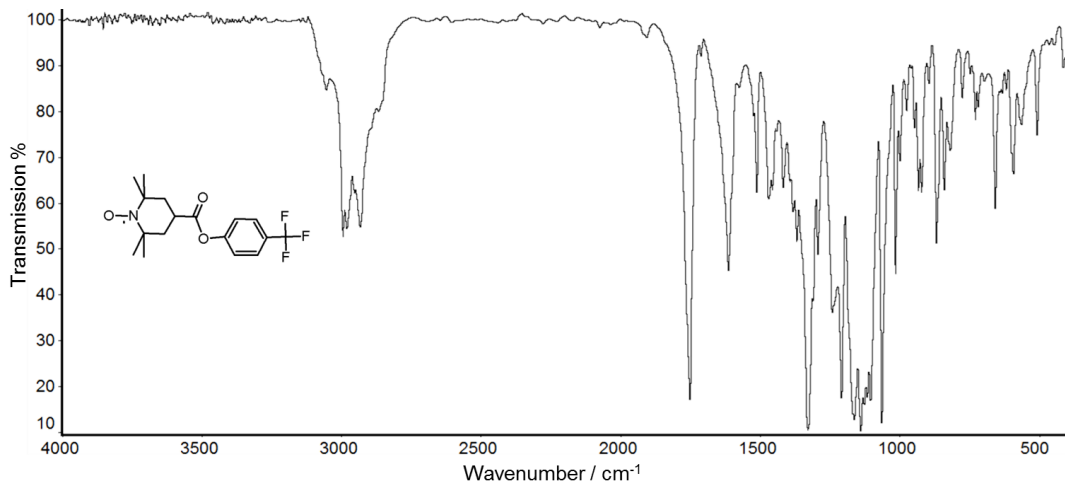


Abb. A154. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-1.

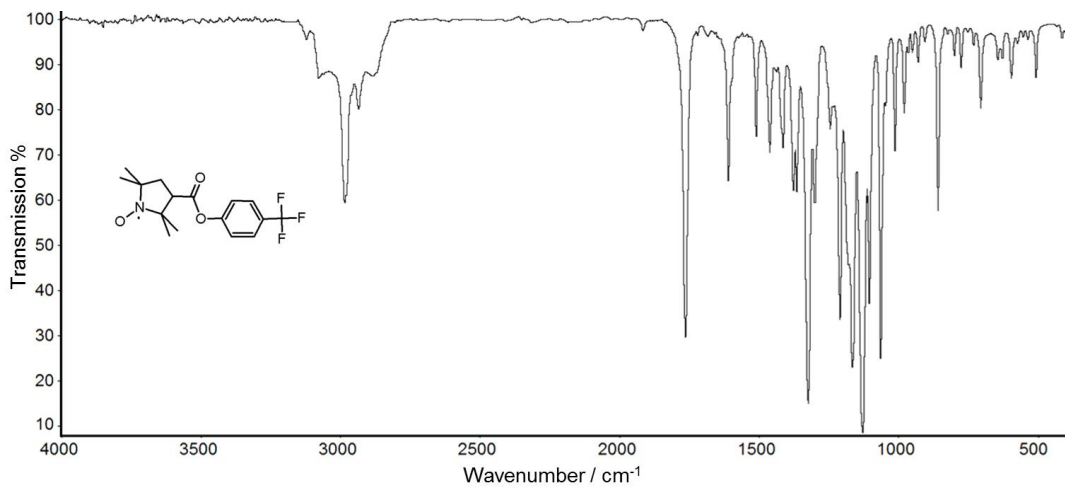


Abb. A155. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-1*.

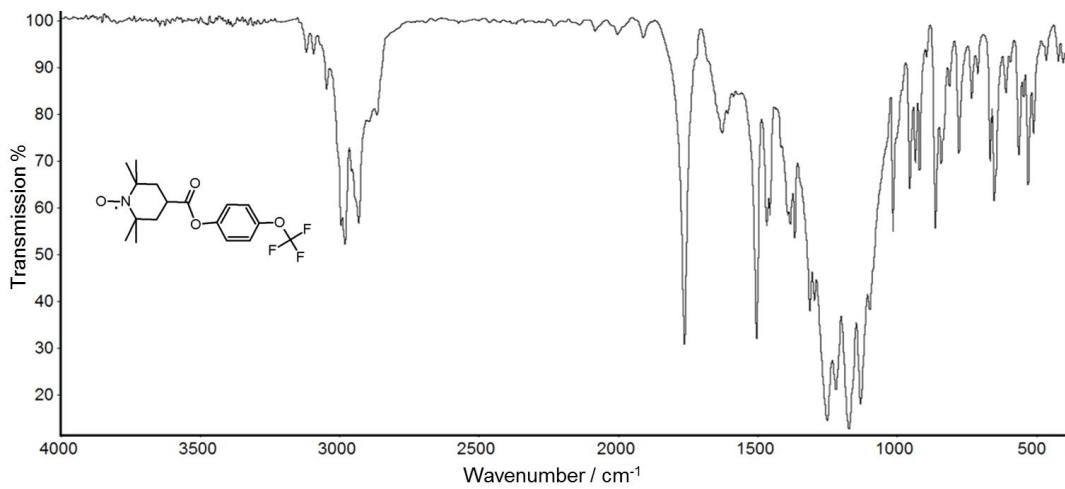


Abb. A156. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-2.

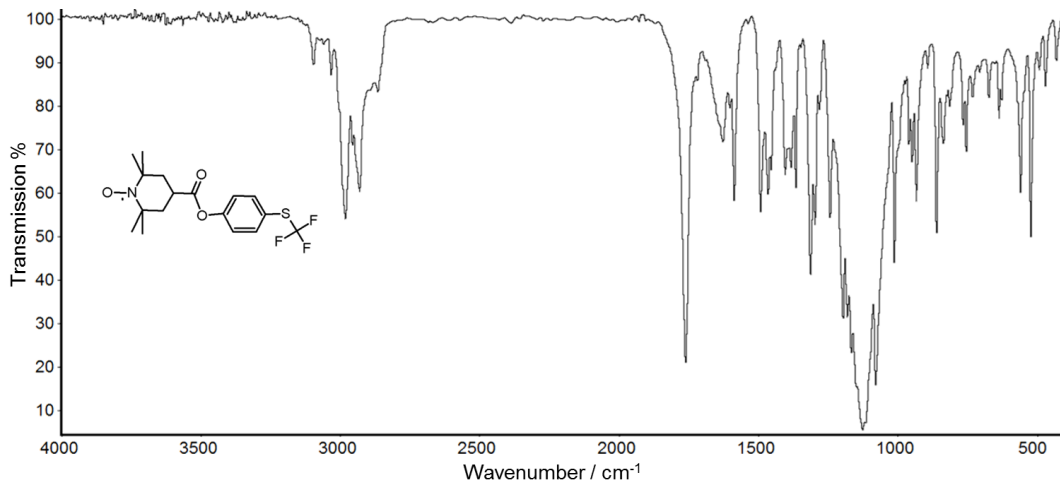


Abb. A157. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-3.

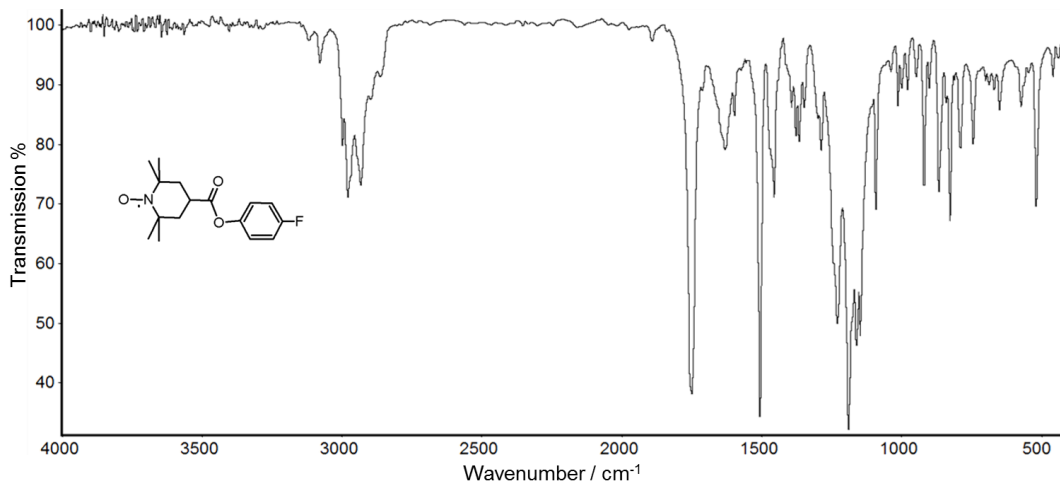


Abb. A158. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-4.

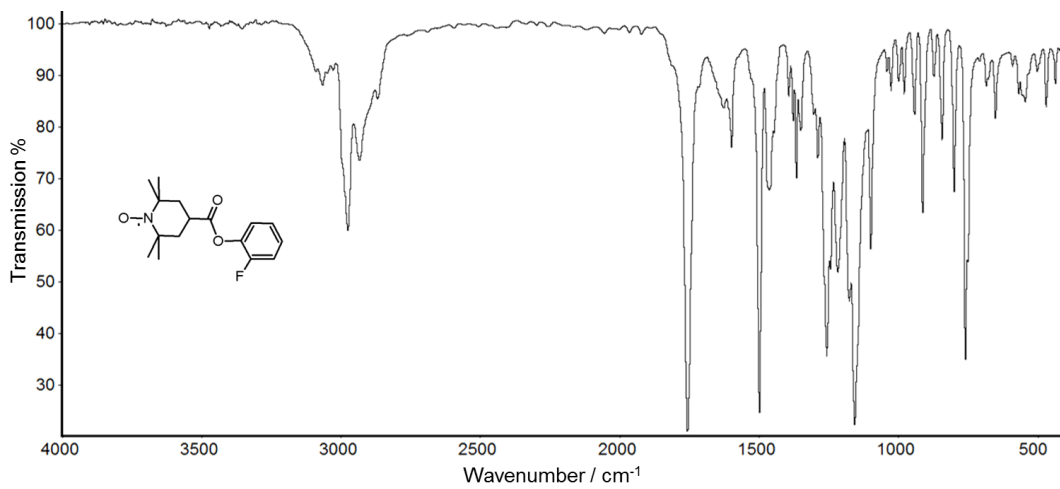


Abb. A159. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-5.

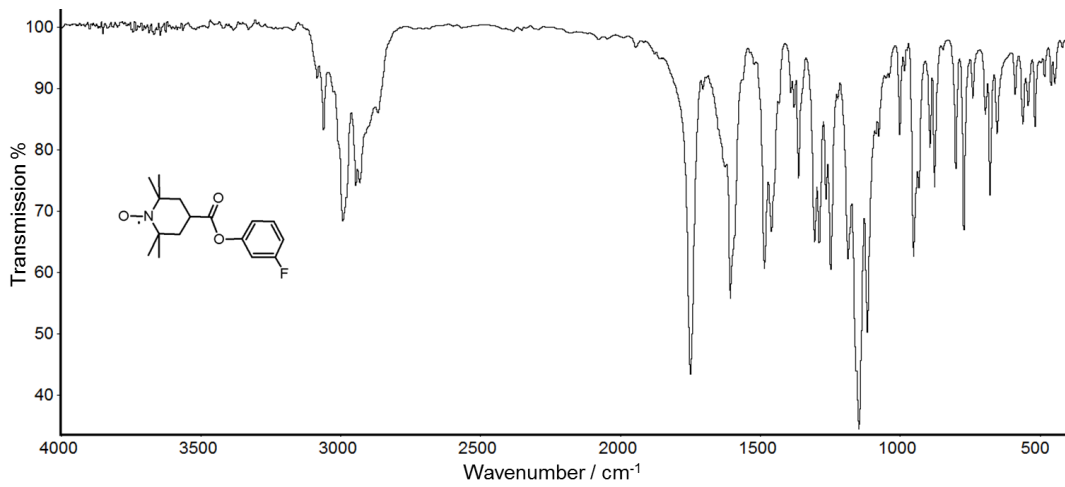


Abb. A160. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-6.

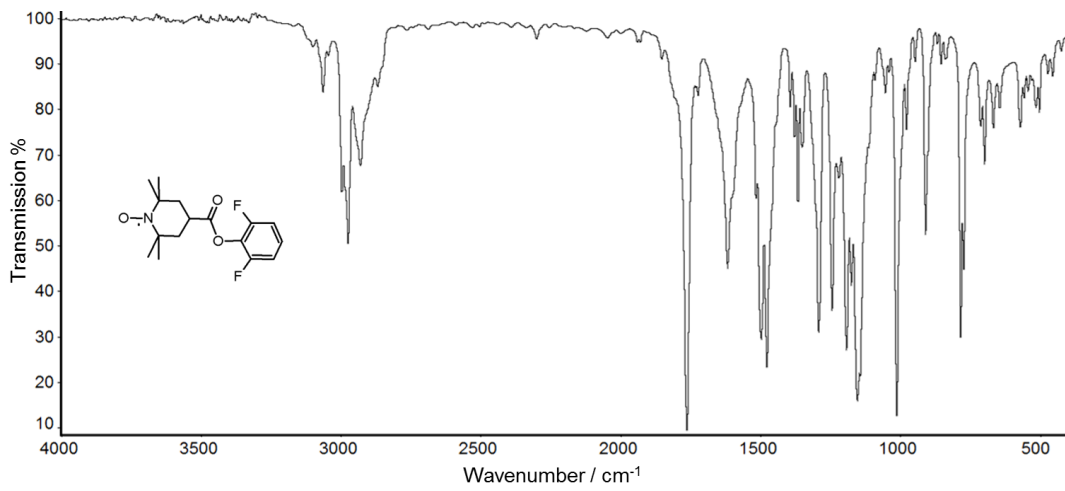


Abb. A161. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-7.

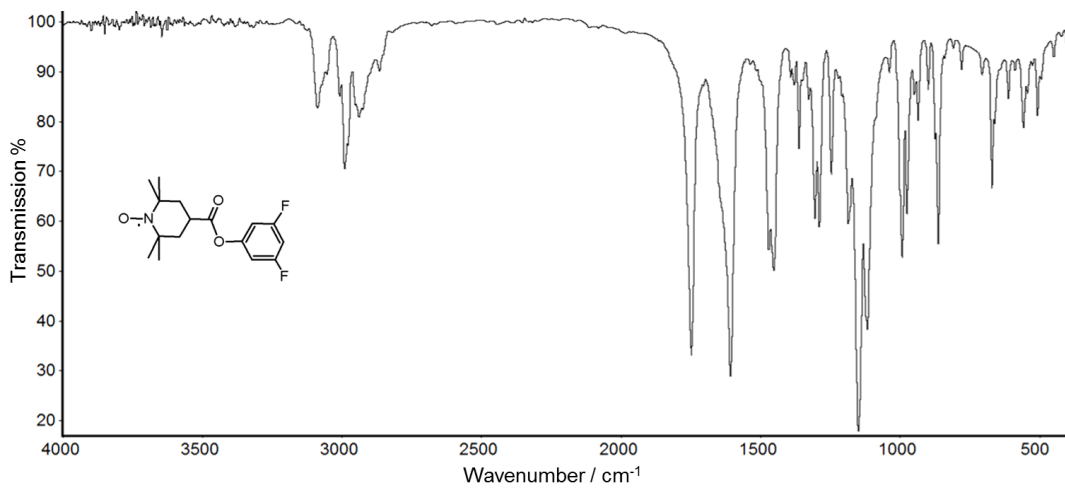


Abb. A162. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-8.

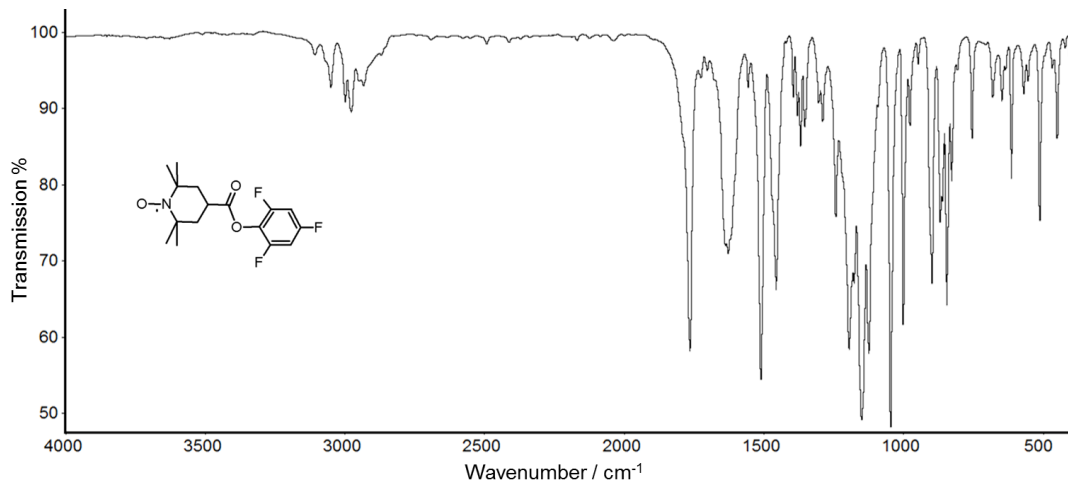


Abb. A163. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-9.

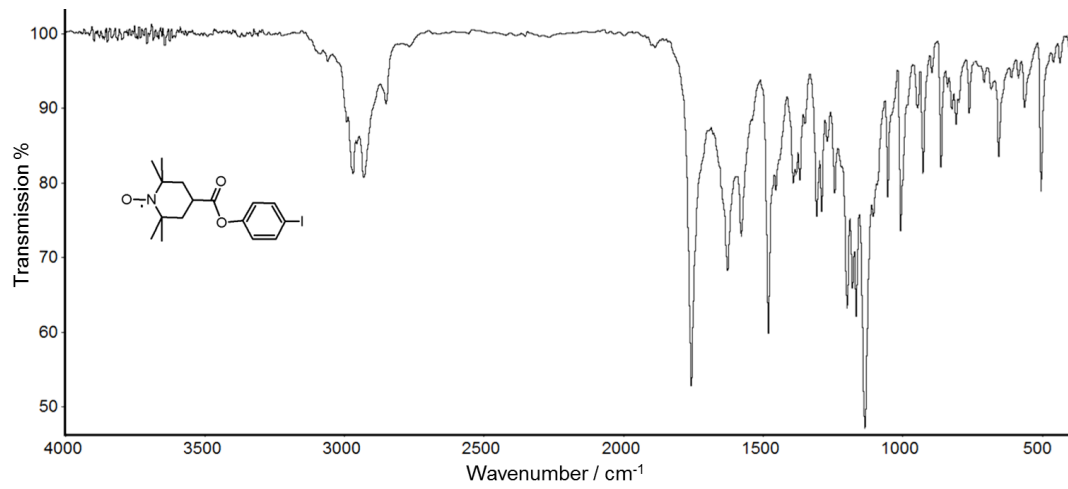


Abb. A164. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-10.

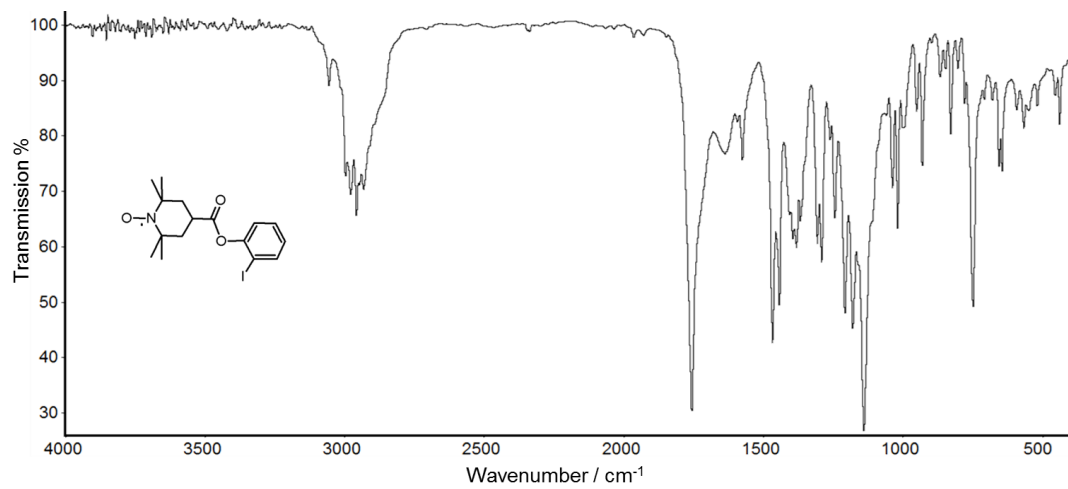


Abb. A165. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-11.

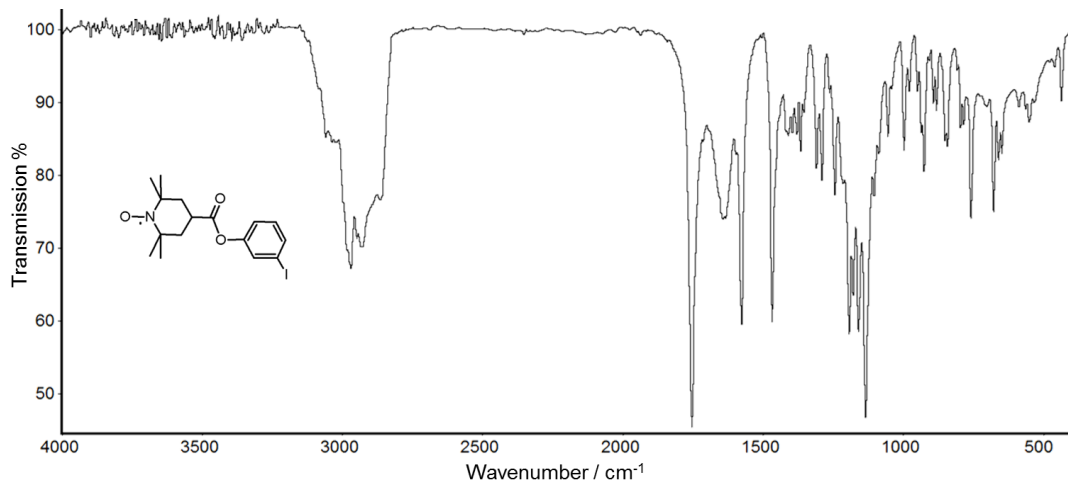


Abb. A166. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-12.

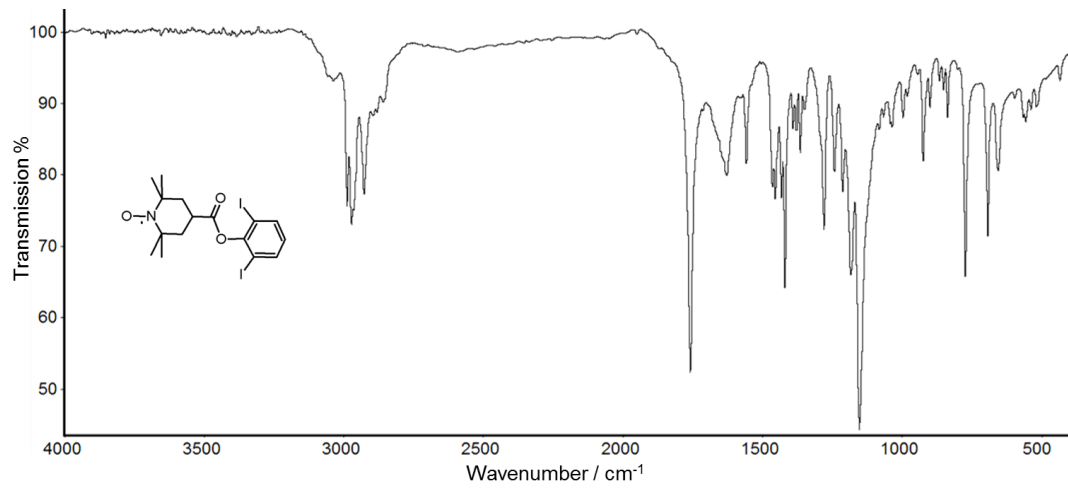


Abb. A167. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-13.

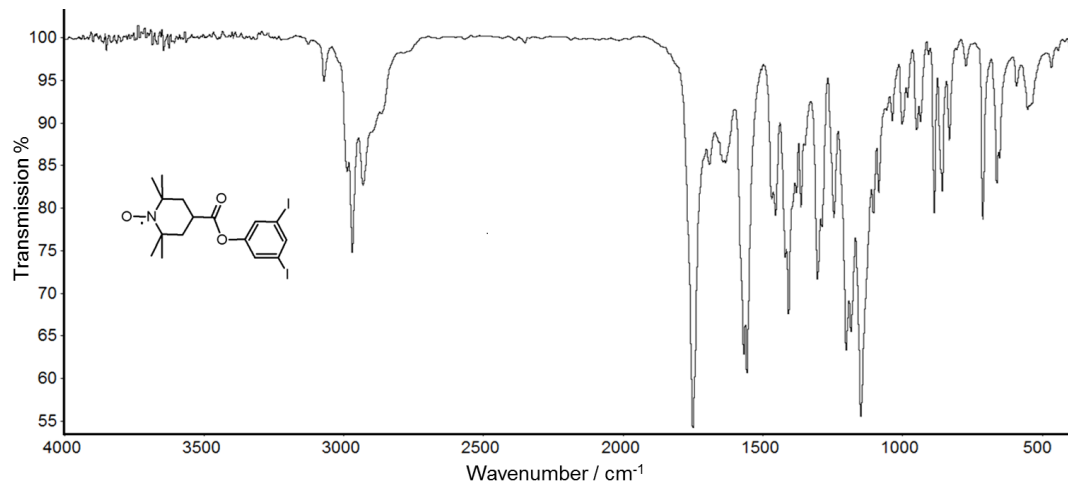


Abb. A168. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-14.

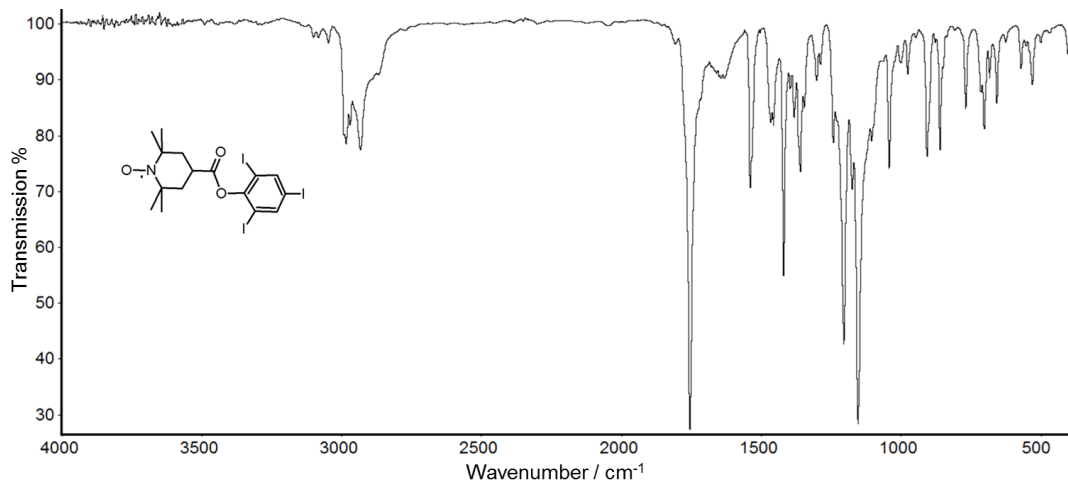


Abb. A169. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-15.

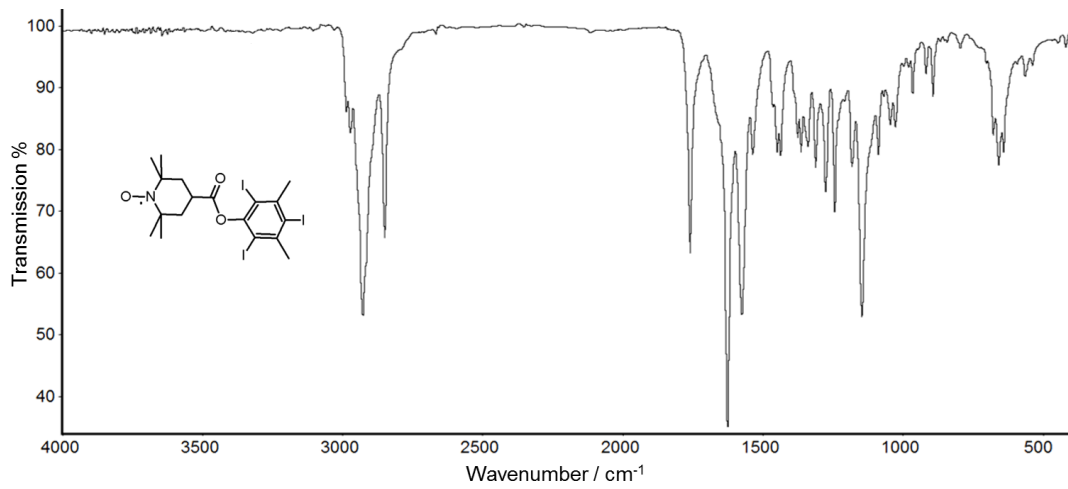


Abb. A170. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-16.

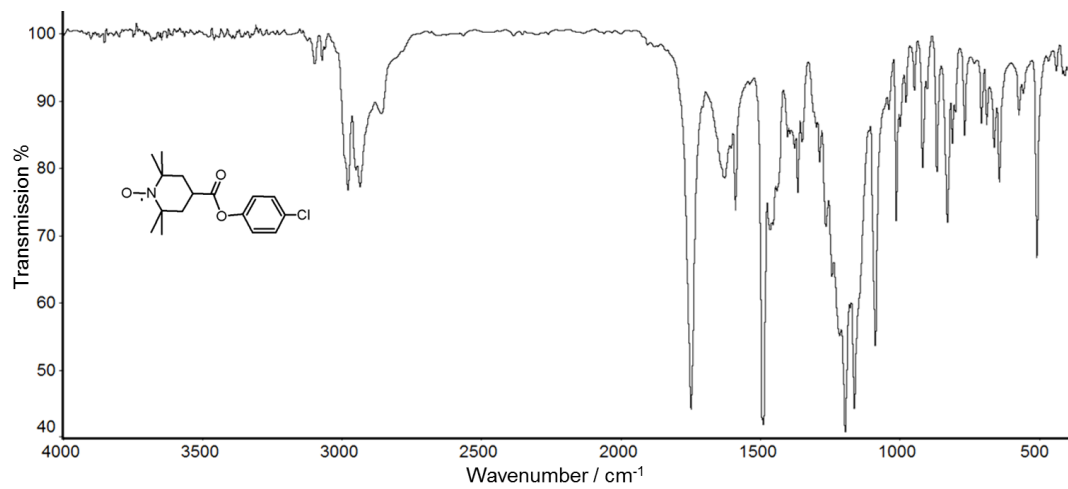


Abb. A171. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-17.

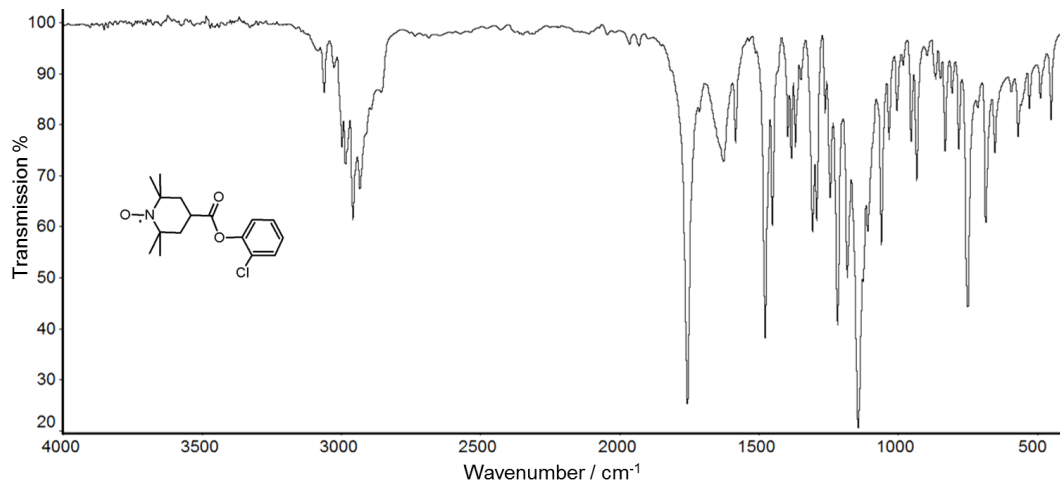


Abb. A172. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-18.

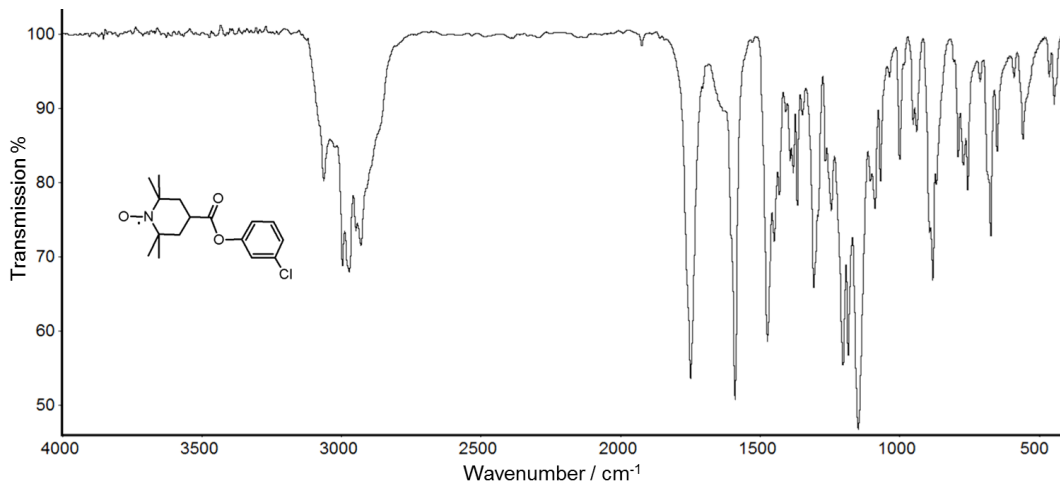


Abb. A173. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-19.

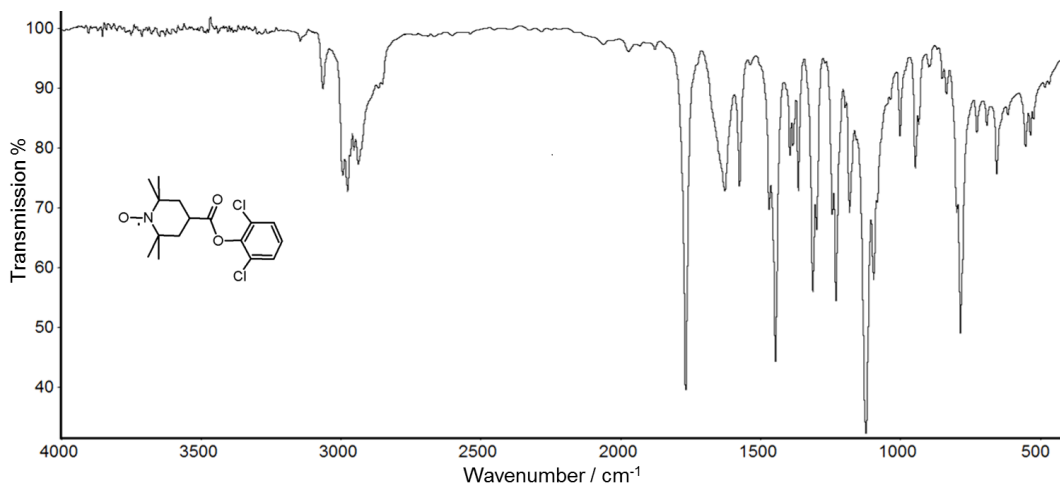


Abb. A174. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-20.

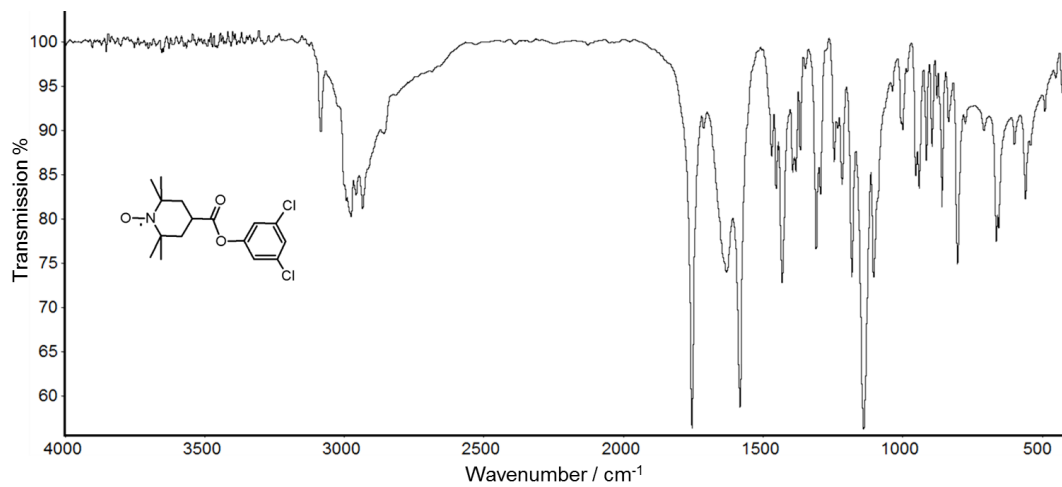


Abb. A175. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-21.

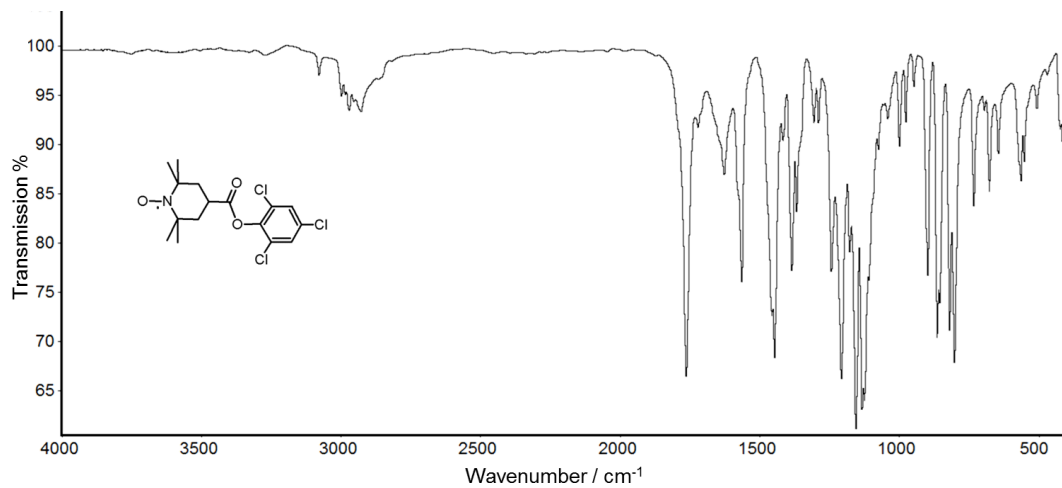


Abb. A176. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-22.

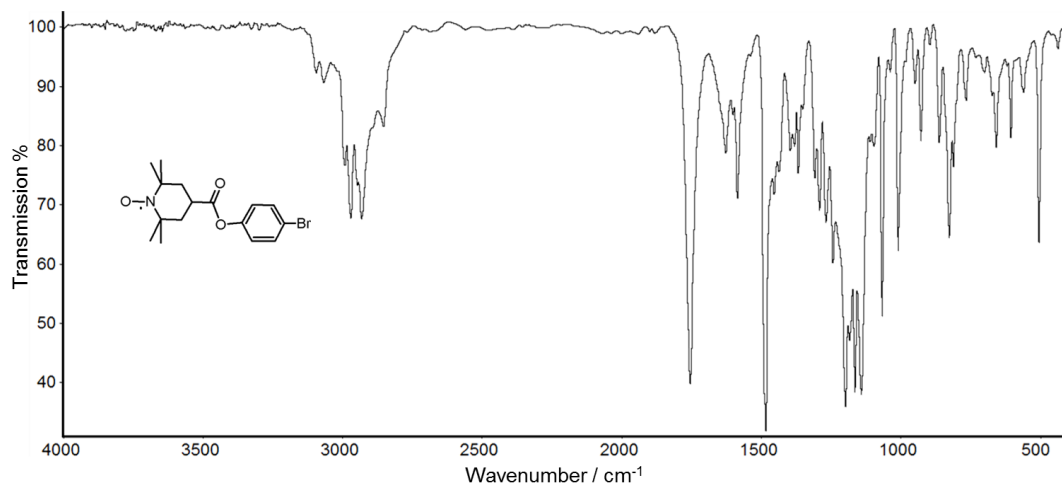


Abb. A177. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-23.

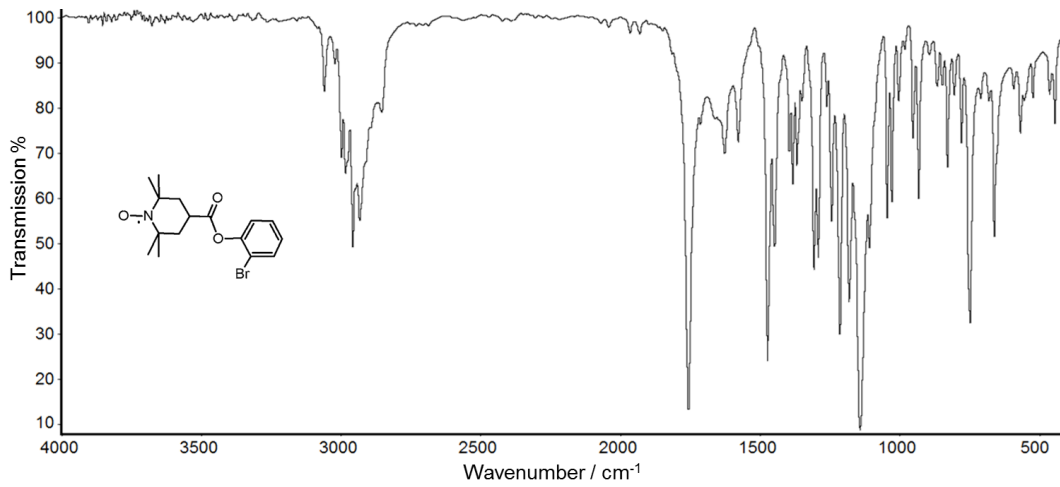


Abb. A178. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-24.

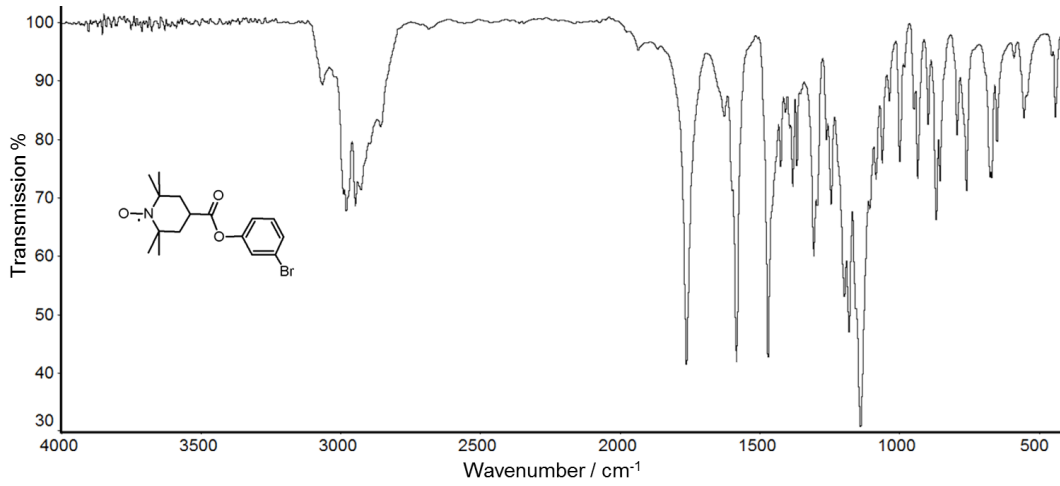


Abb. A179. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-25.

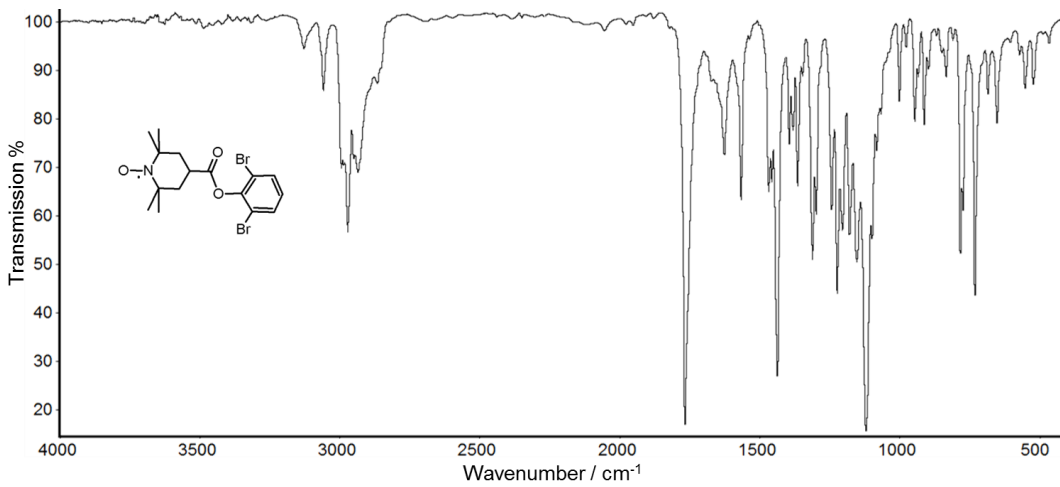


Abb. A180. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-26.

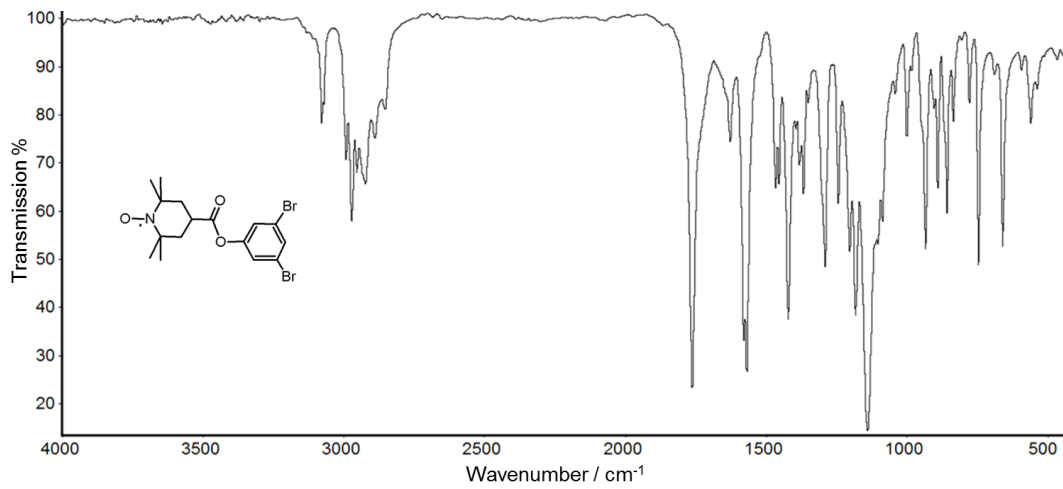


Abb. A181. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-27.

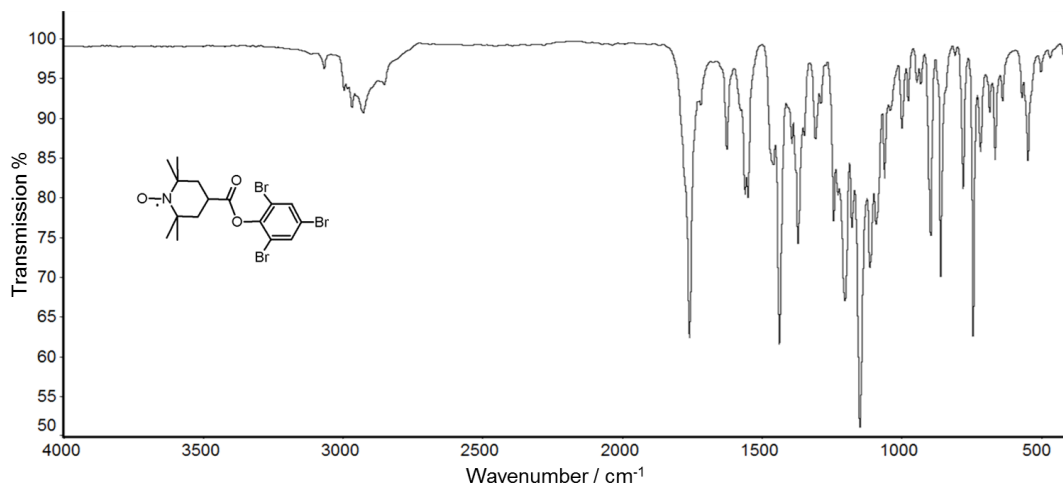


Abb. A182. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-28.

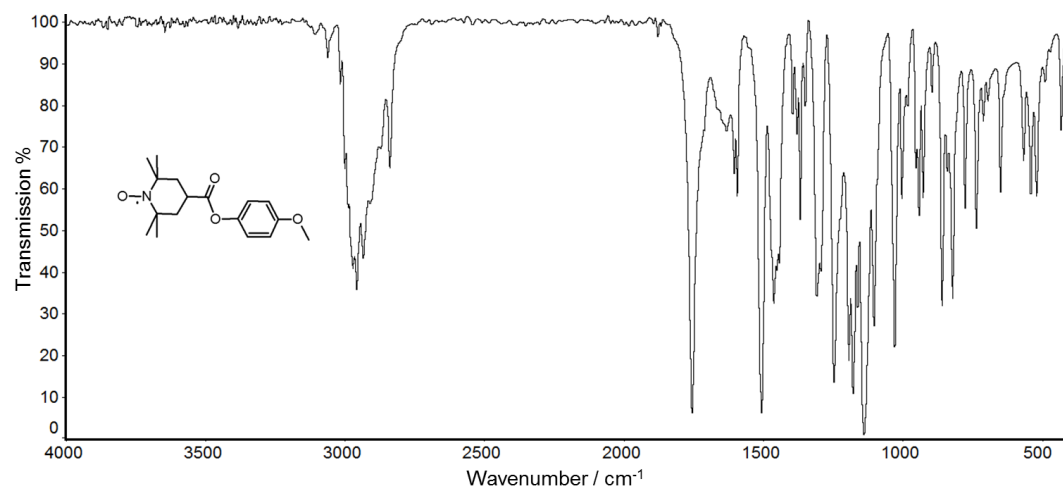


Abb. A183. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-29.

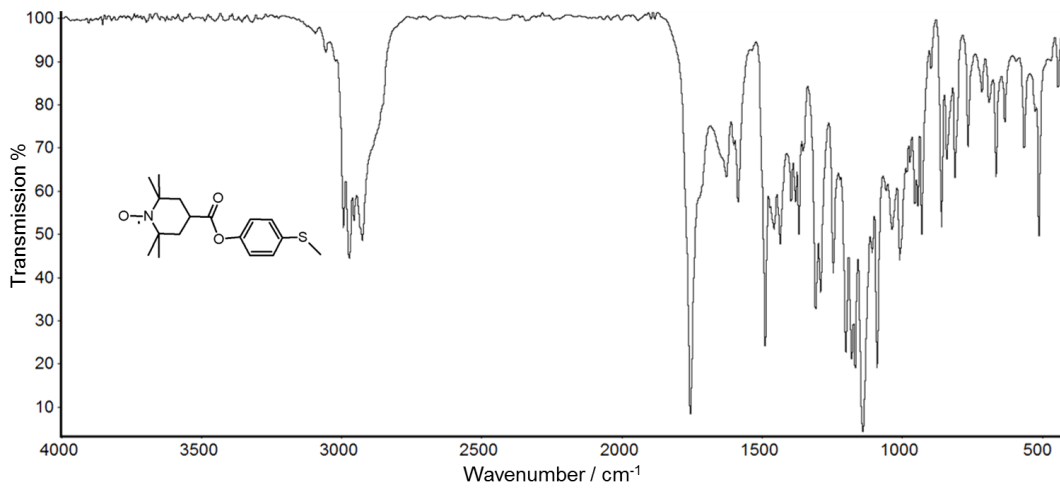


Abb. A184. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-30.

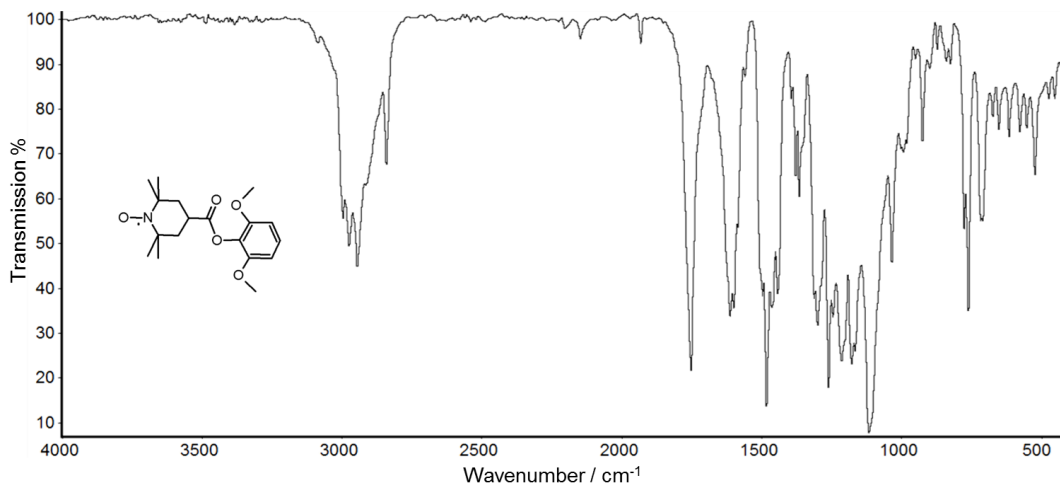


Abb. A185. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-31.

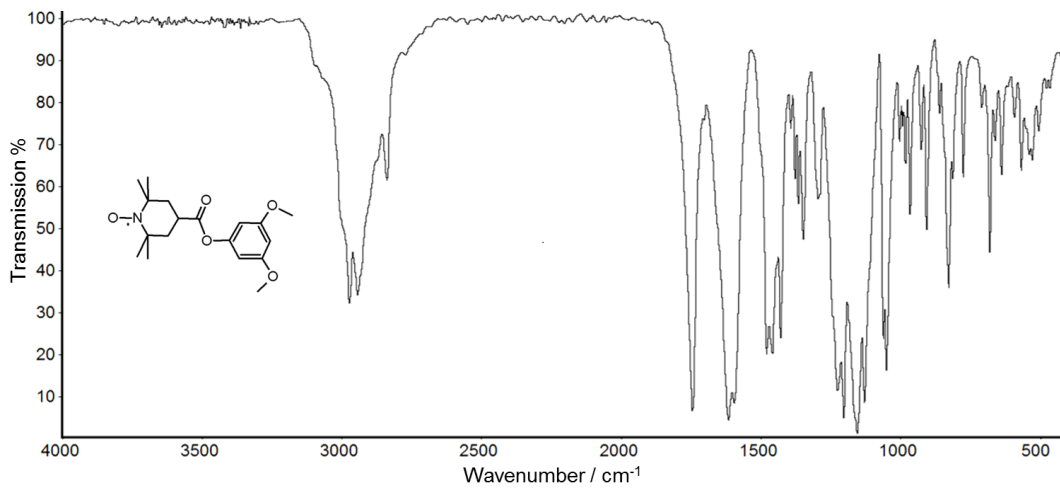


Abb. A186. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-32.

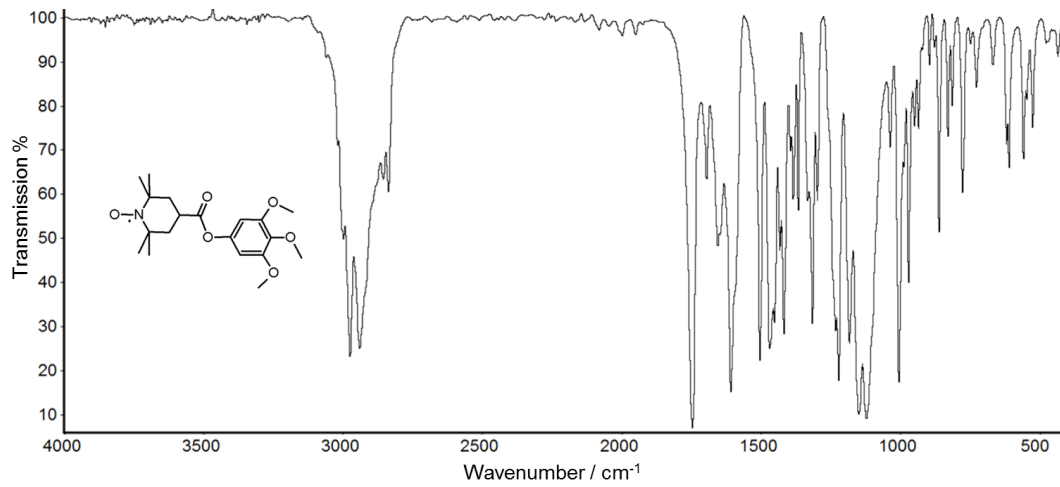


Abb. A187. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-33.

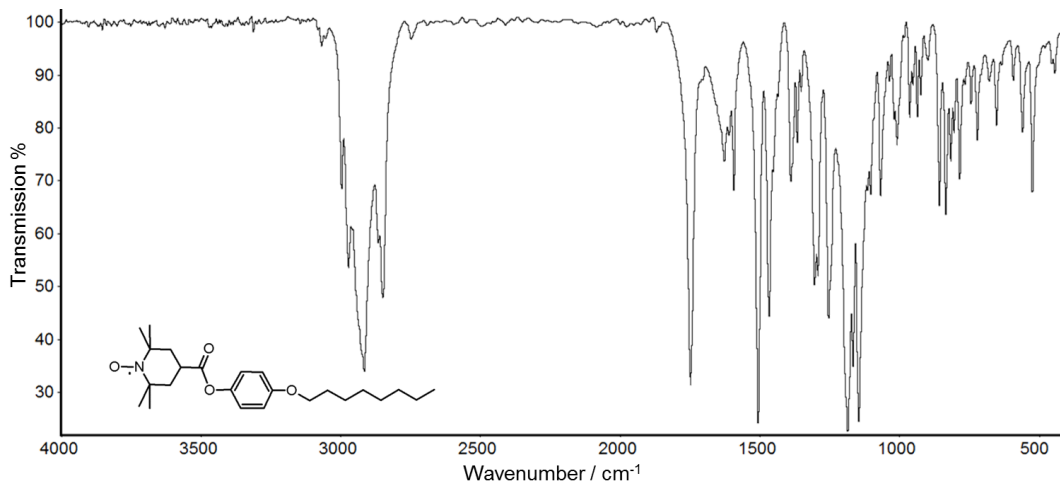


Abb. A188. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-34.

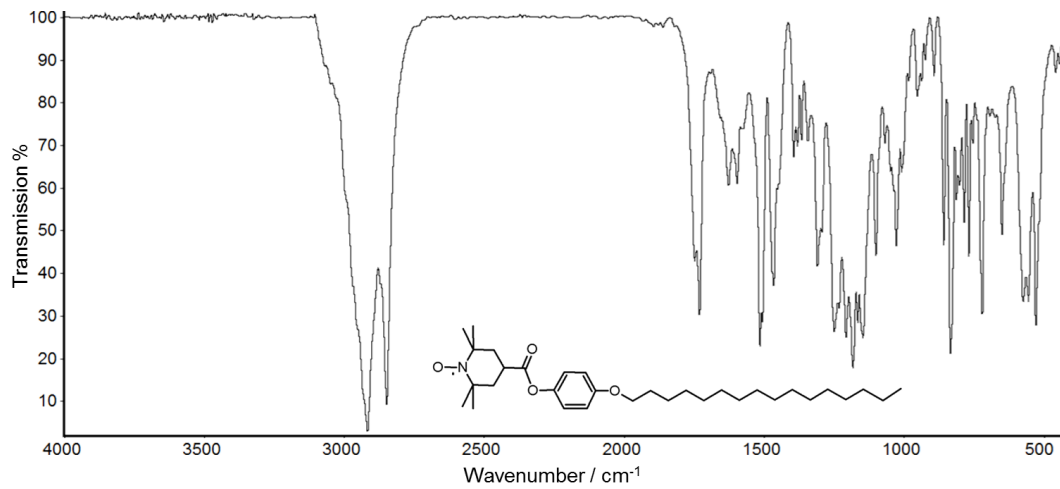


Abb. A189. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-35.

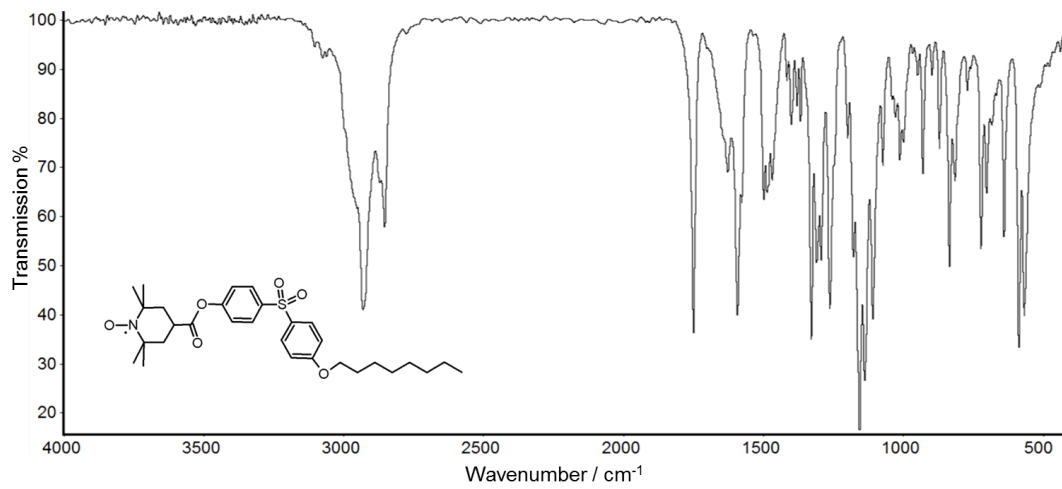


Abb. A190. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-36.

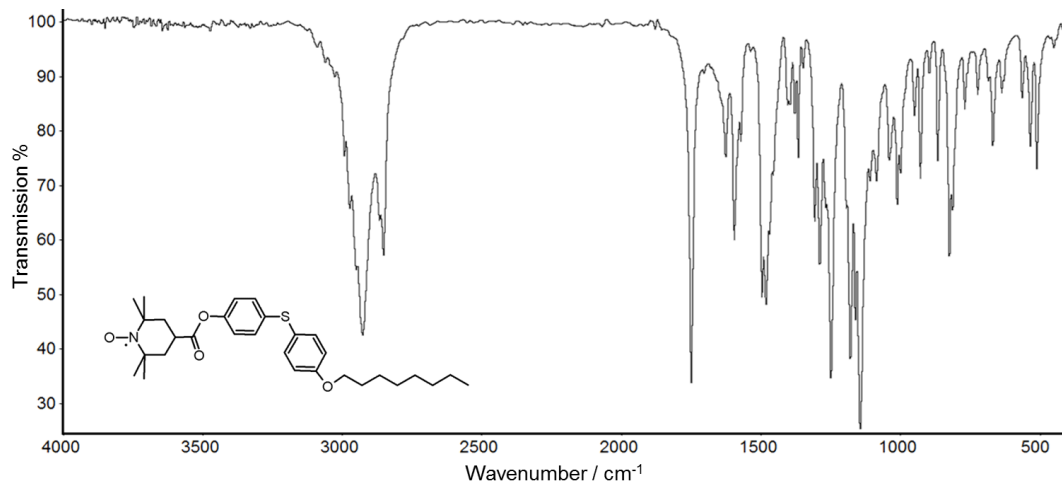


Abb. A191. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-37.

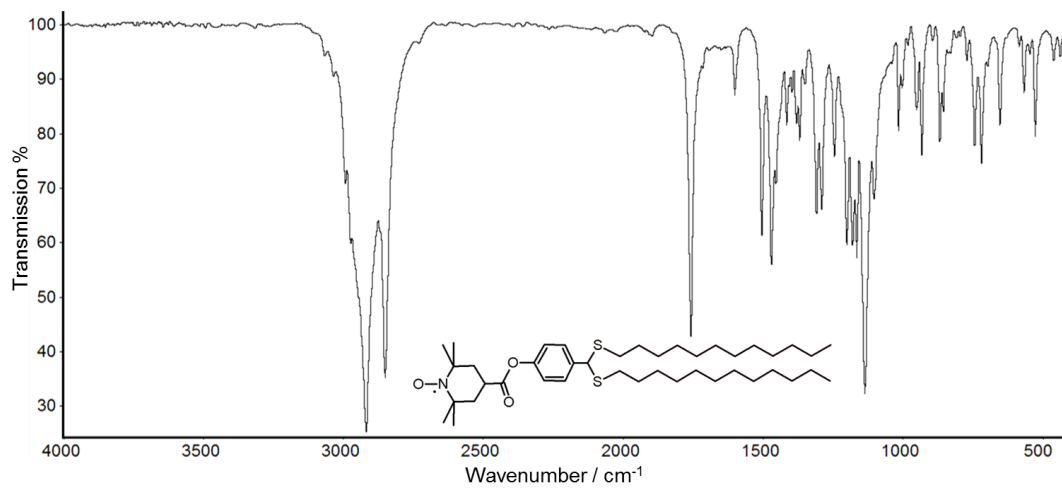


Abb. A192. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-38.

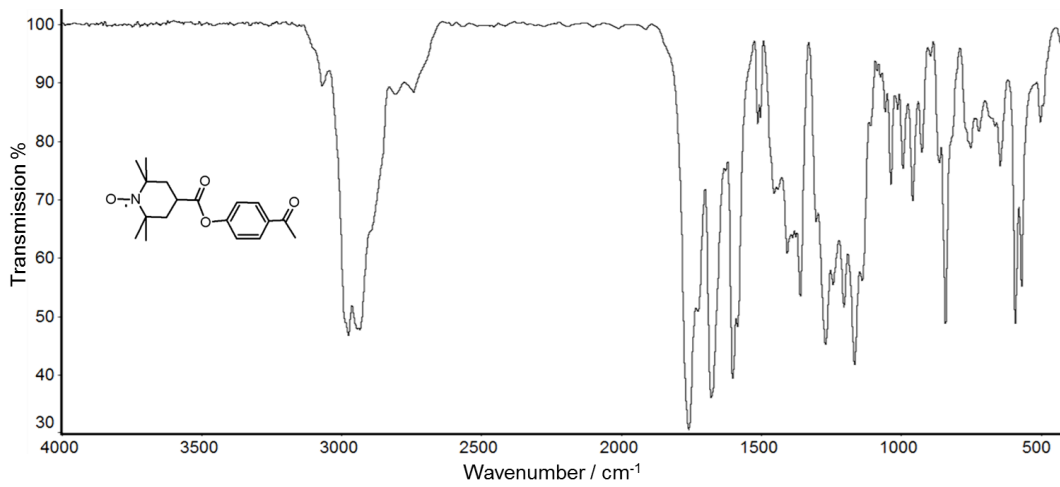


Abb. A193. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-39.

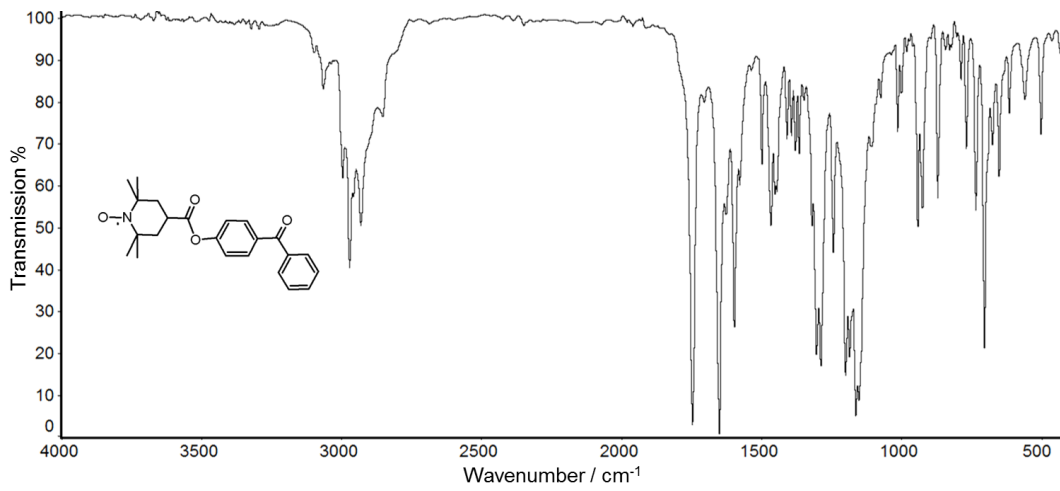


Abb. A194. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-40.

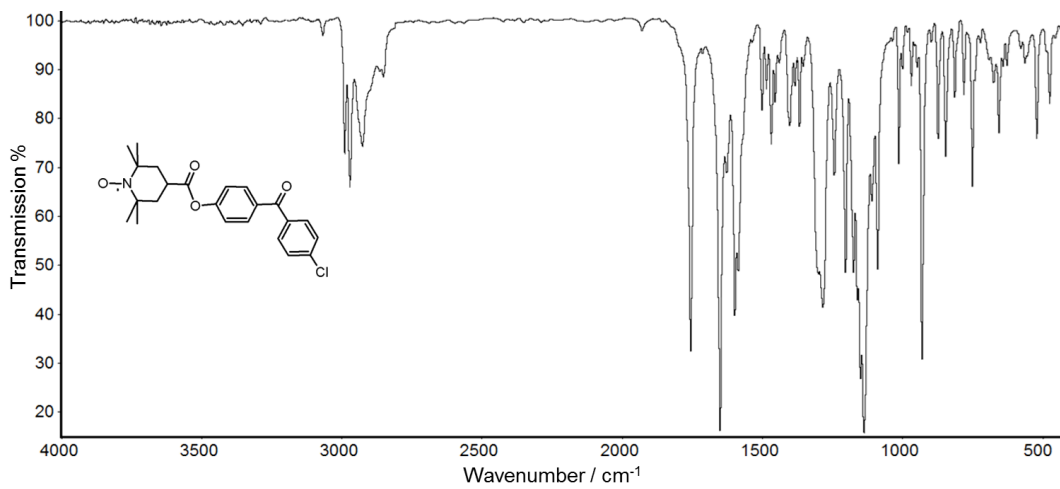


Abb. A195. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-41.

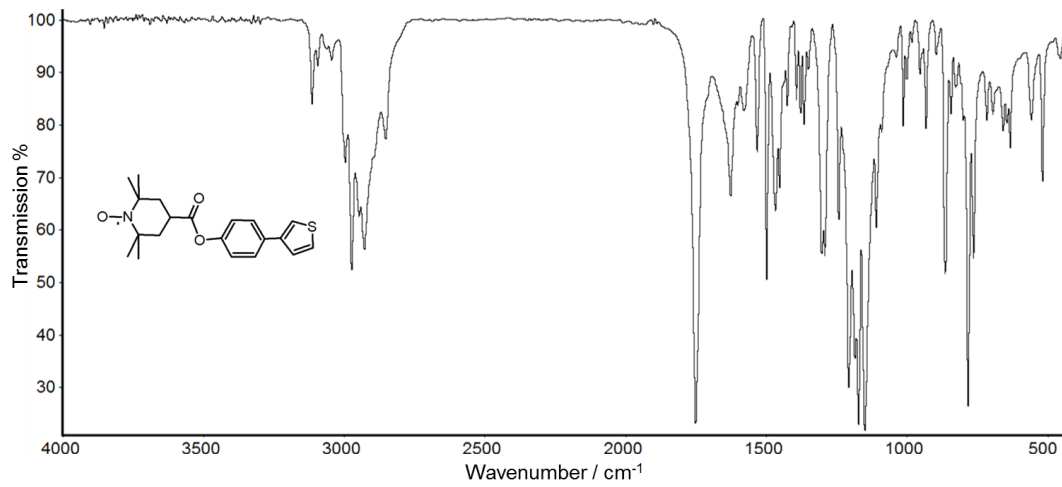


Abb. A196. Bei RT aufgenommenes, basislínienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-42.

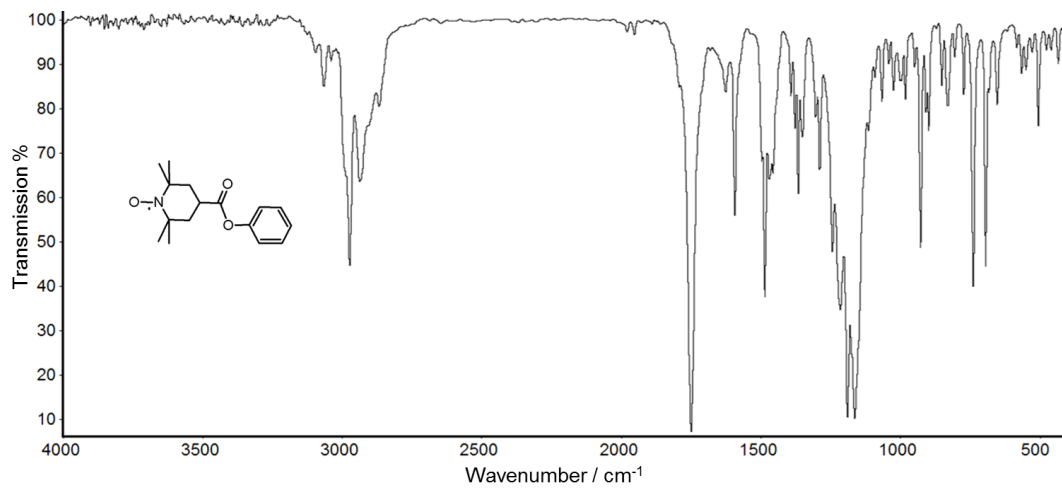


Abb. A197. Bei RT aufgenommenes, basislínienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-43.

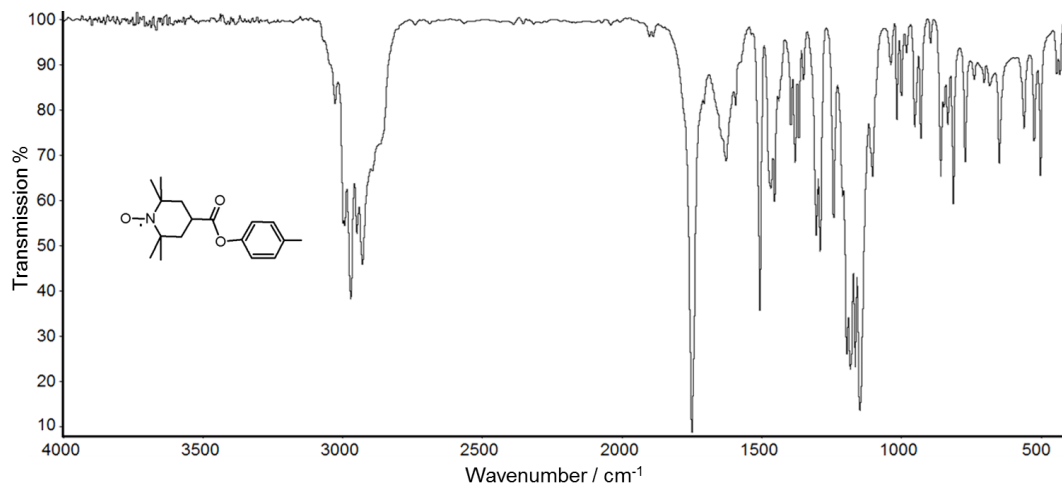


Abb. A198. Bei RT aufgenommenes, basislínienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-44.

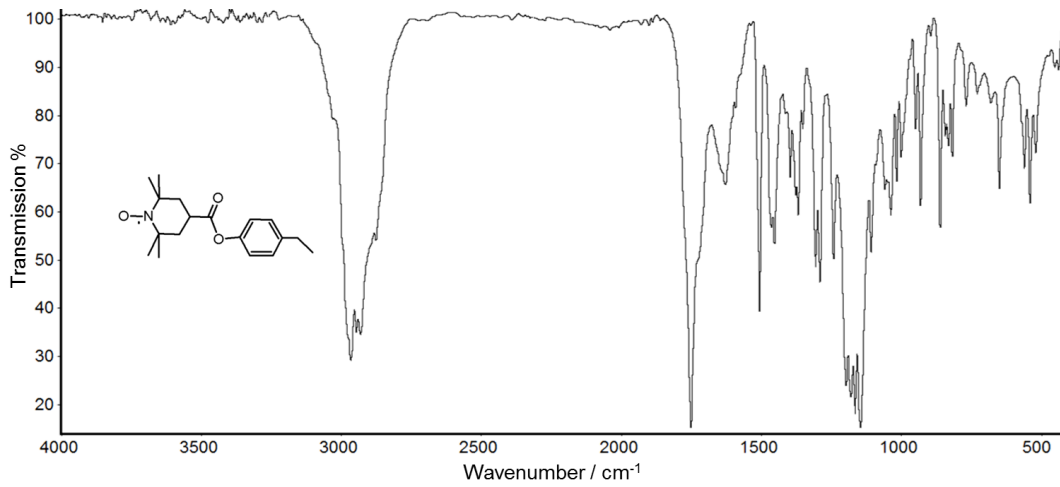


Abb. A199. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-45.

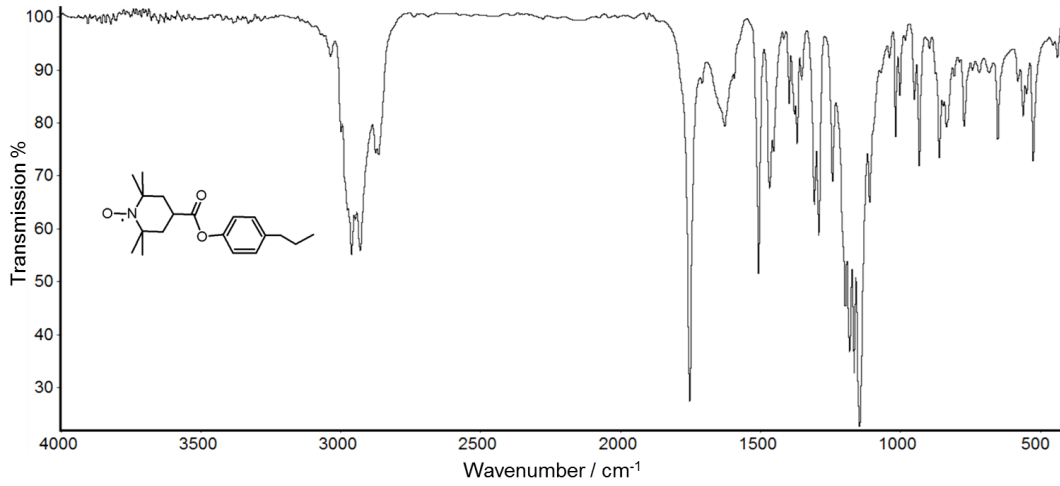


Abb. A200. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-46.

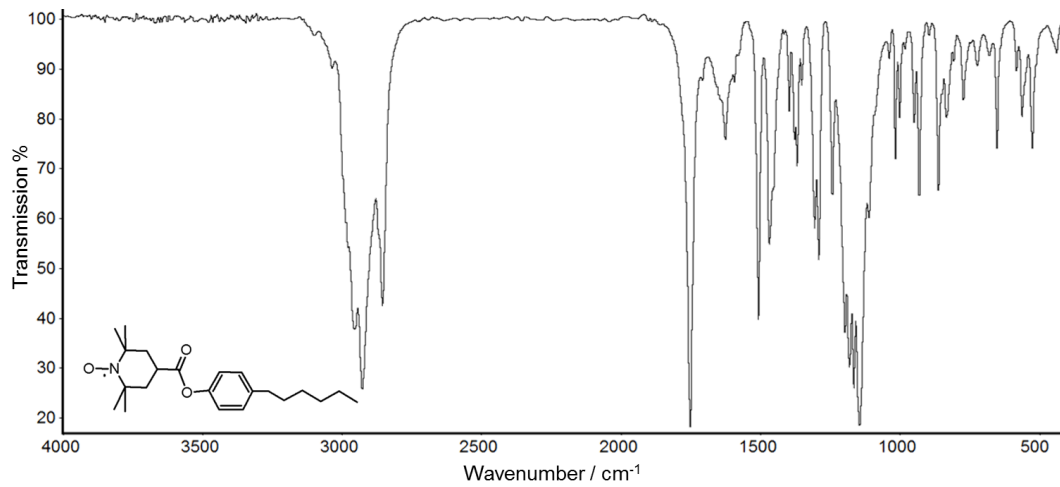


Abb. A201. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-47.

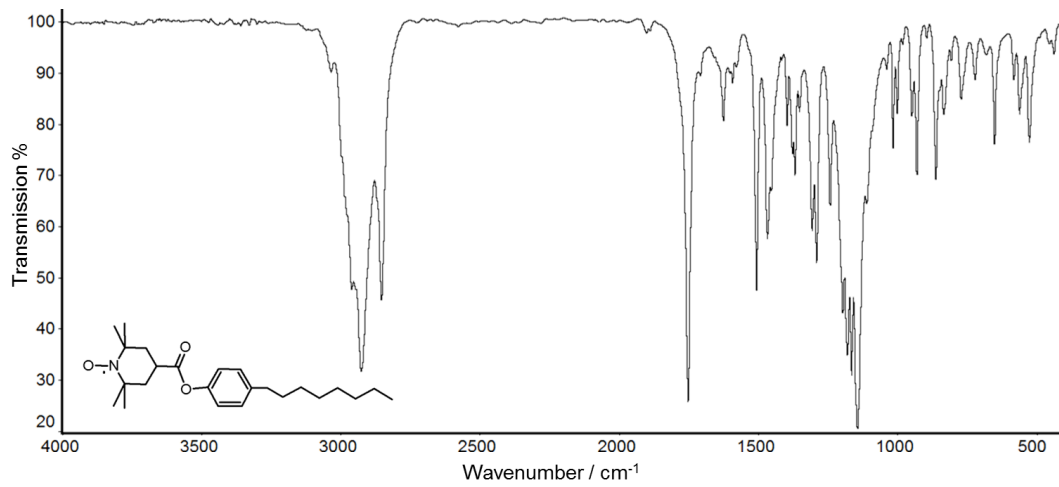


Abb. A202. Bei RT aufgenommenes, basislínienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-48.

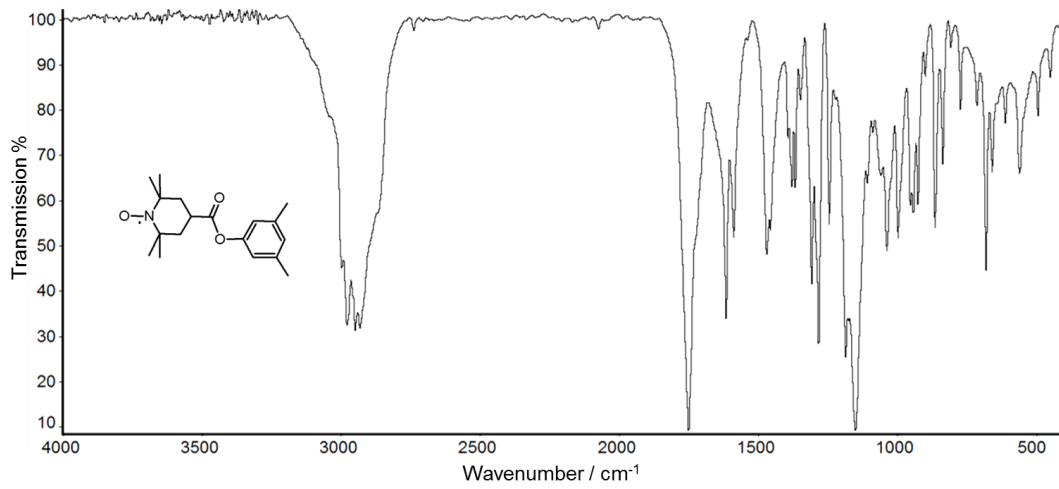


Abb. A203. Bei RT aufgenommenes, basislínienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-49.

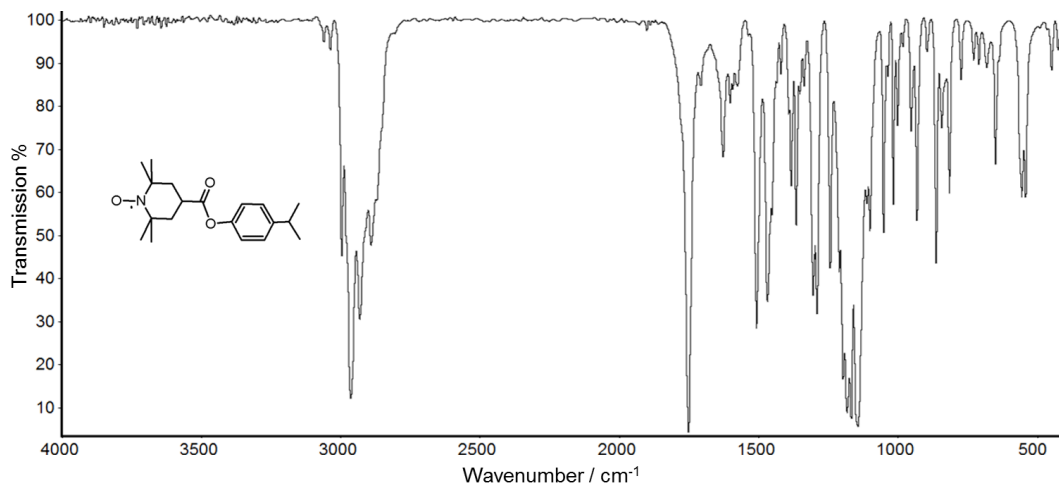


Abb. A204. Bei RT aufgenommenes, basislínienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-50.

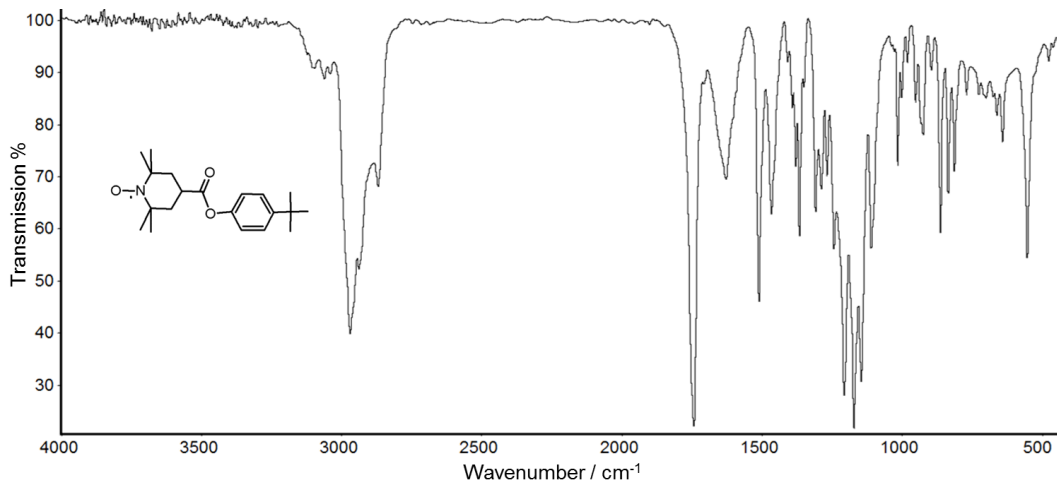


Abb. A205. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-51.

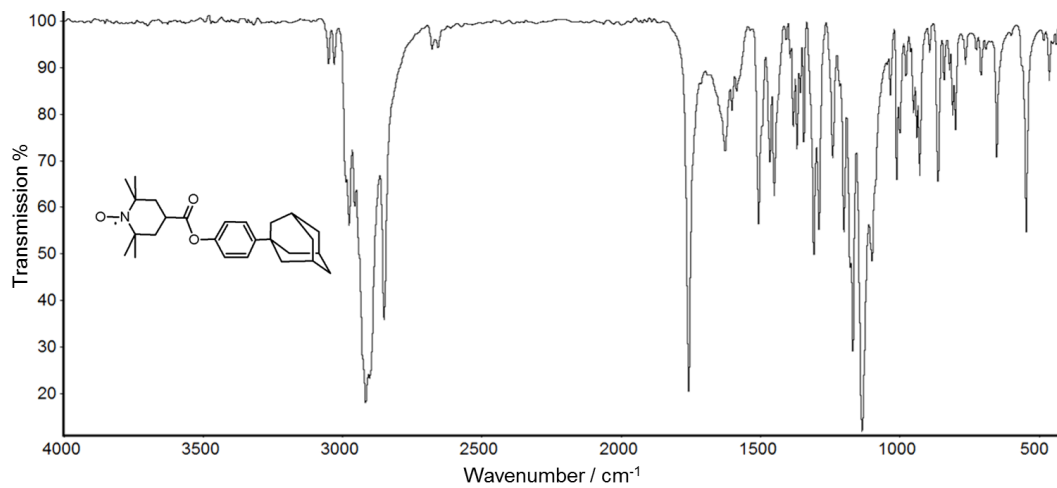


Abb. A206. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-52.

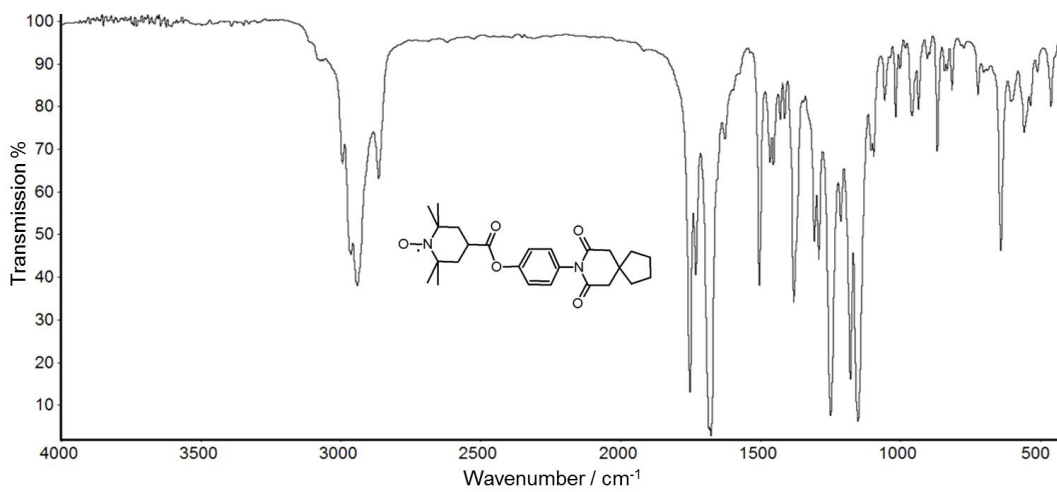


Abb. A207. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-53.

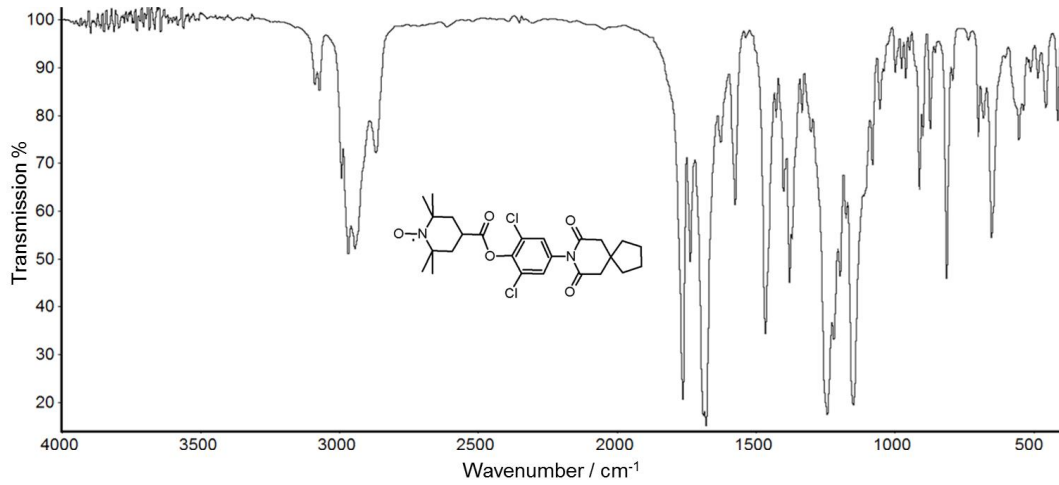


Abb. A208. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-54.

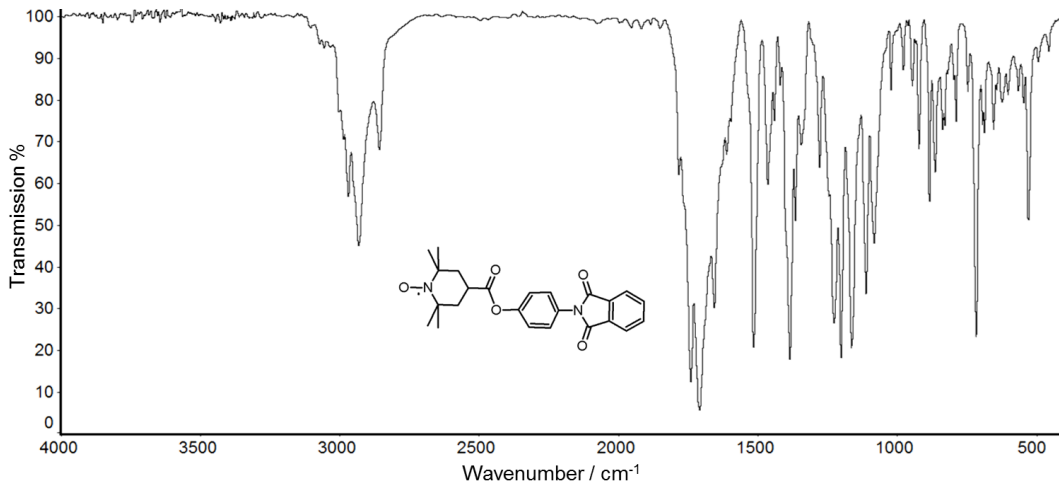


Abb. A209. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-55.

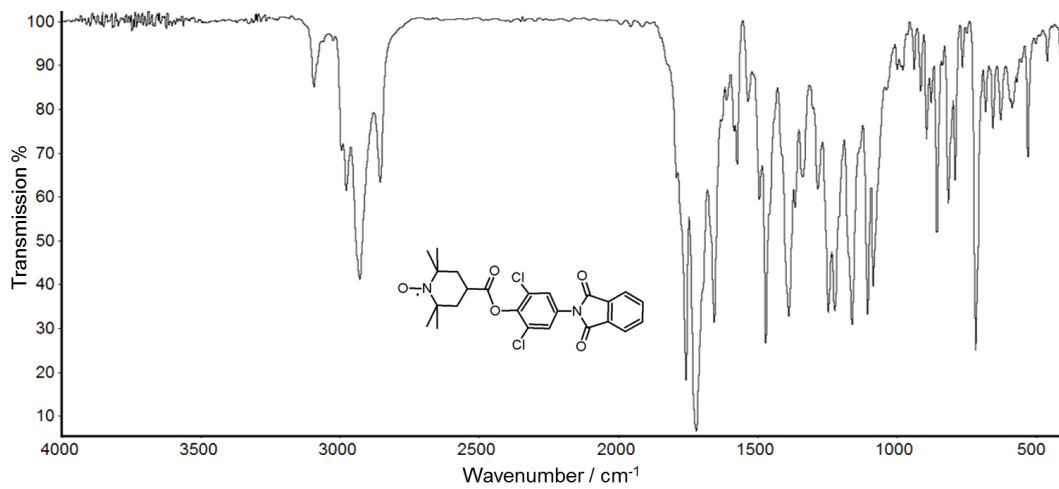


Abb. A210. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-56.

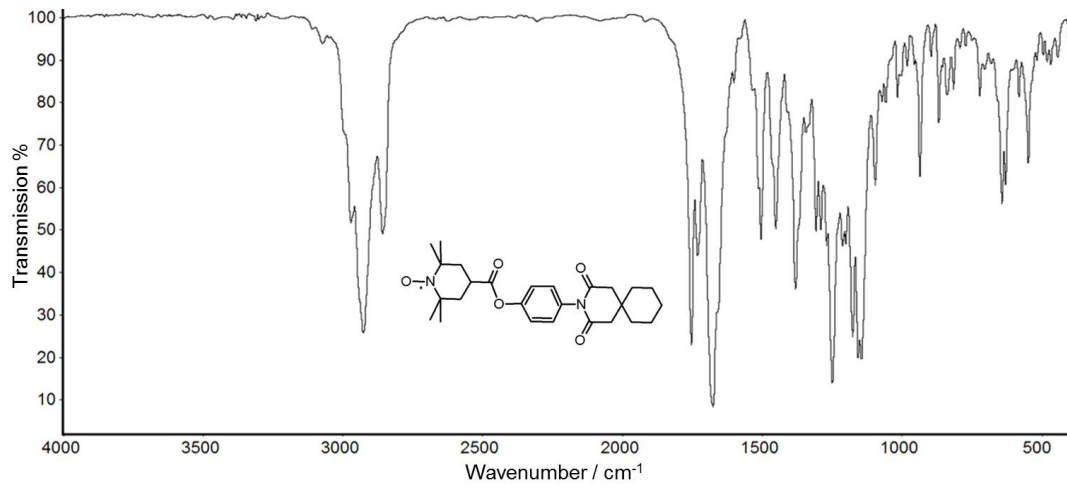


Abb. A211. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-57.

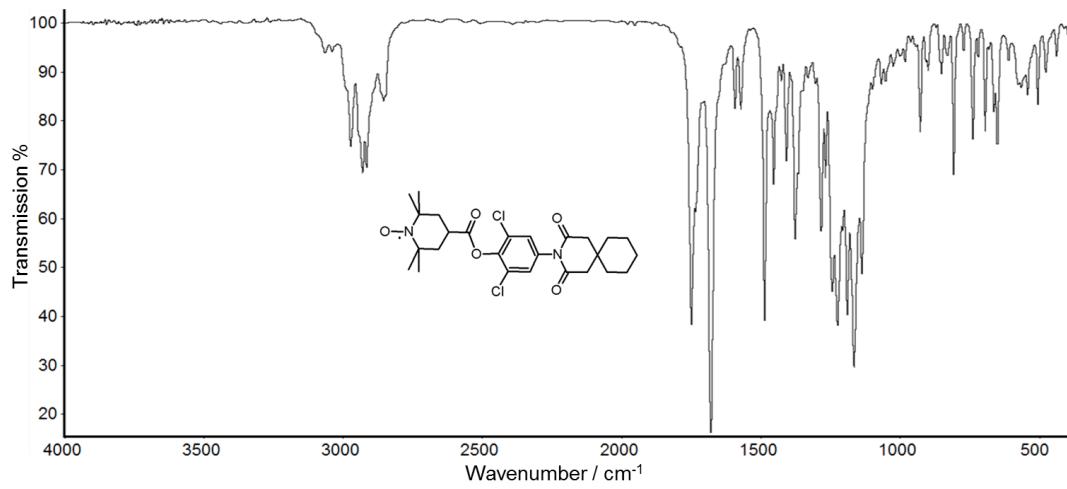


Abb. A212. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SS-58.

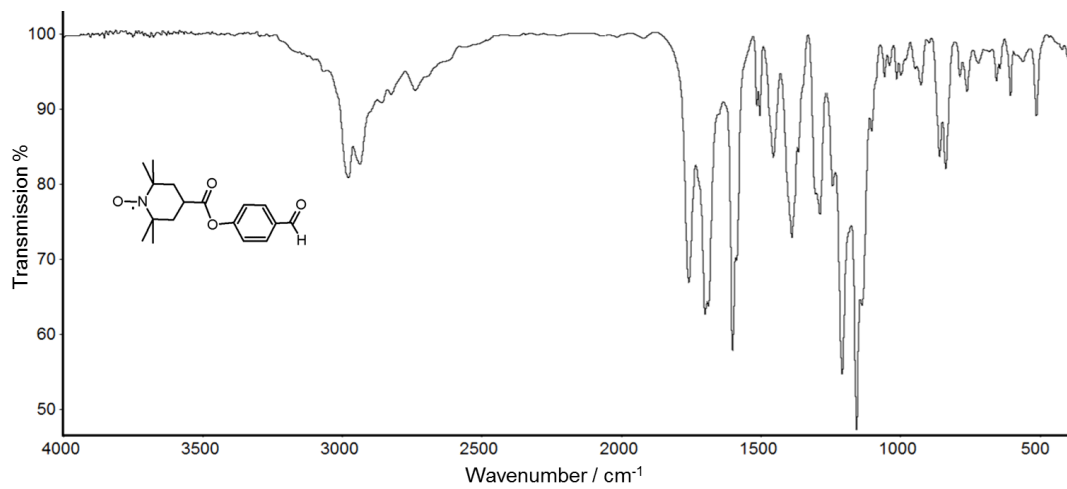


Abb. A213. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SL-1.

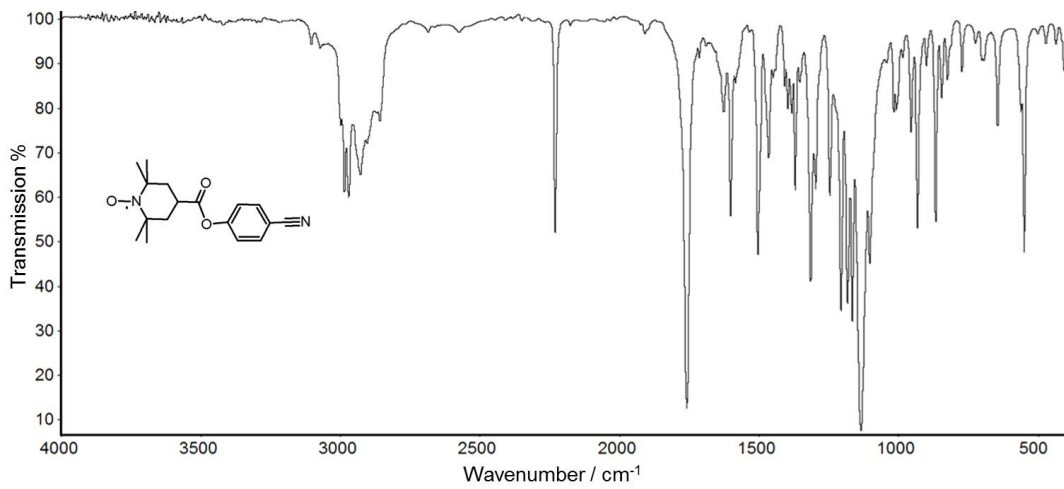


Abb. A214. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SL-2.

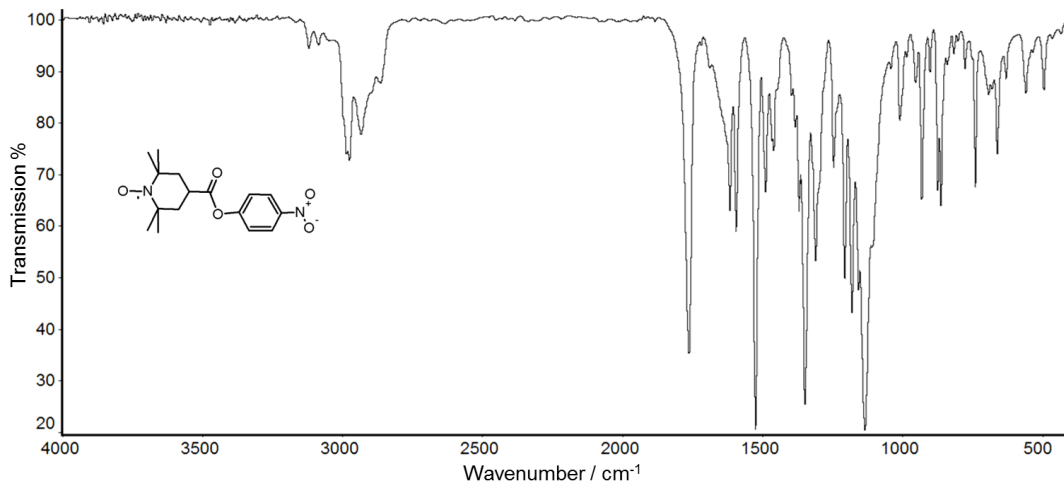


Abb. A215. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SL-3.

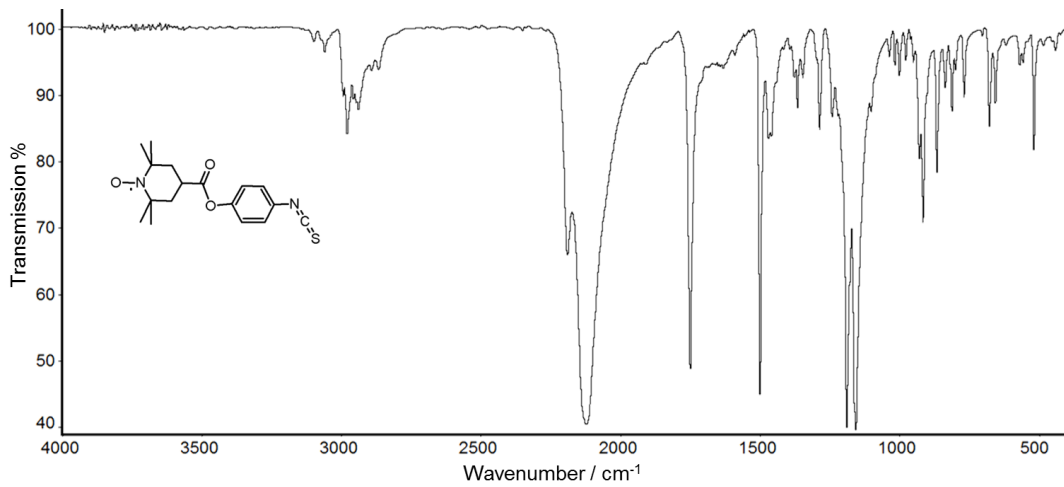


Abb. A216. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von SL-4.

I4. FTIR-Spektren überwiegend zur Synthese oder (teils) zu Referenzierungszwecken eingesetzt, aufgereinigter, kommerzieller SS/SL

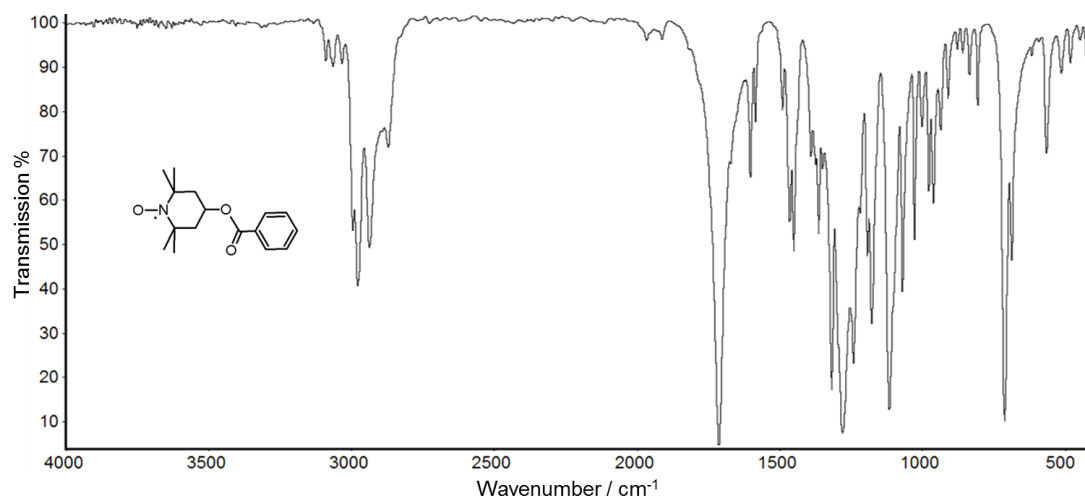


Abb. A217. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von Benzoesäure(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-yl)ester.

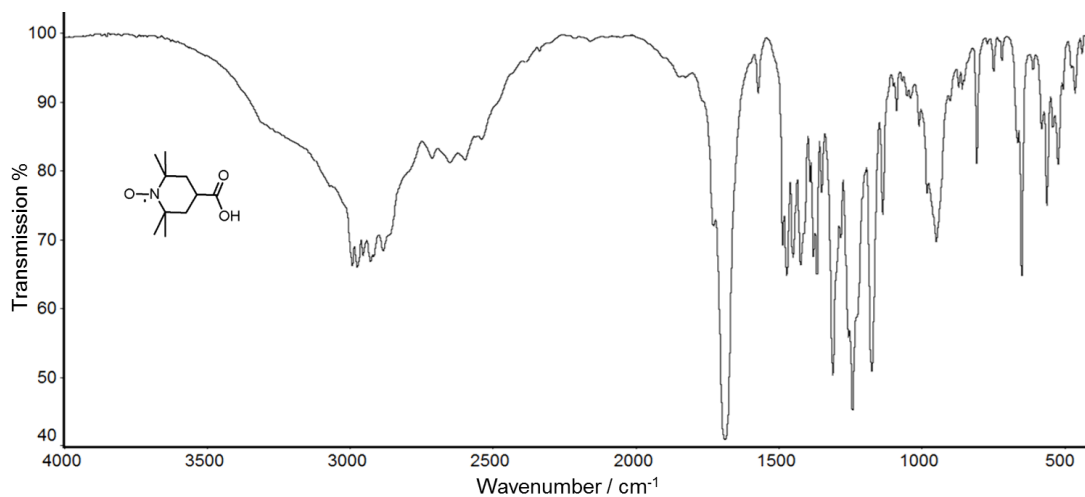


Abb. A218. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-carbonsäure (,4-Carboxy-TEMPO').

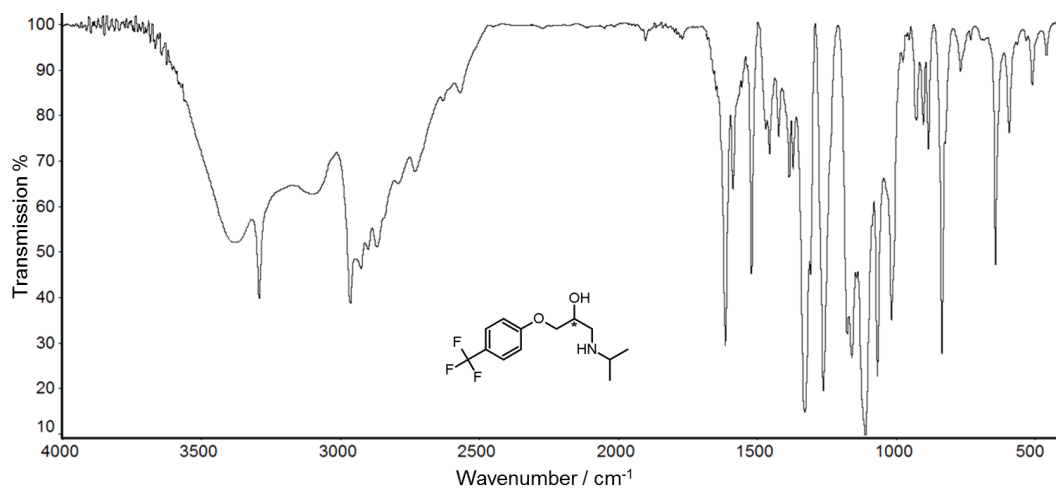
I5. FTIR-Spektren synthetisierter β BDs

Abb. A219. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-1.

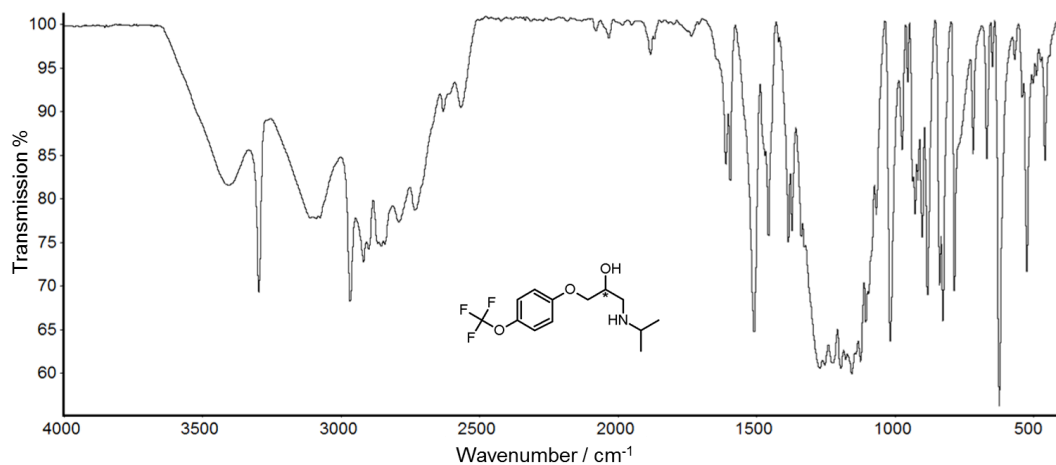


Abb. A220. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-2.

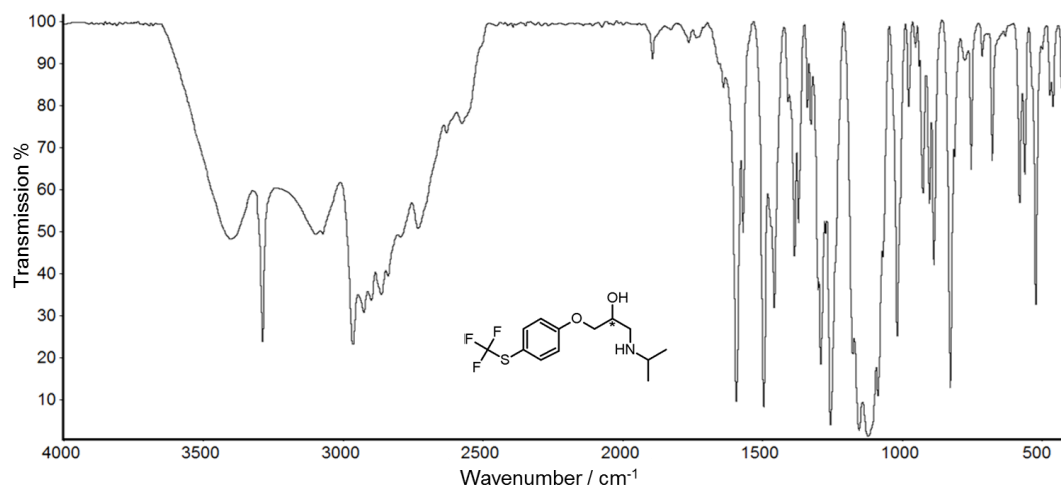


Abb. A221. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-3.

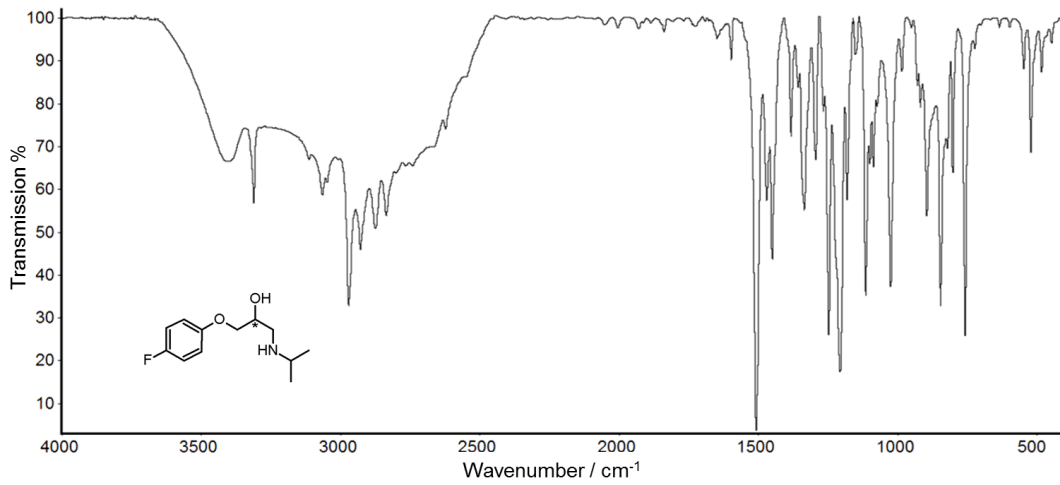


Abb. A222. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-4.

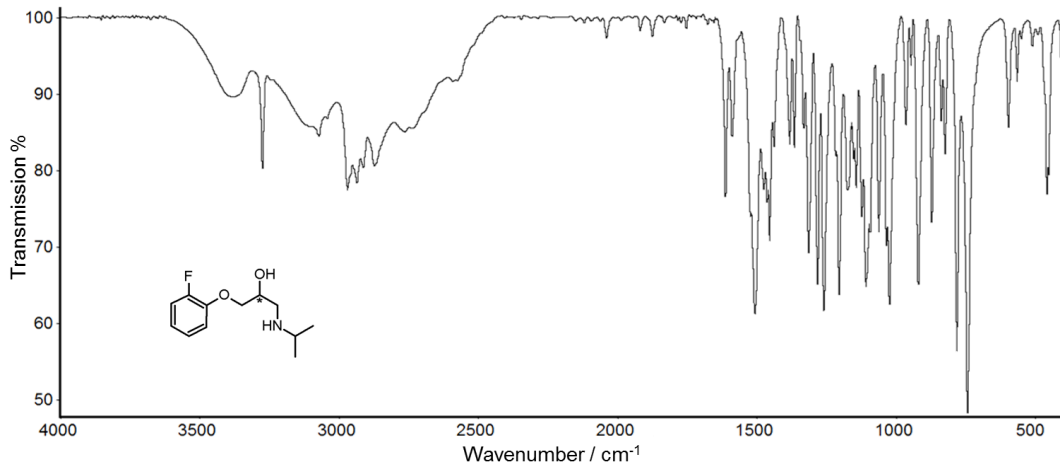


Abb. A223. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-5.

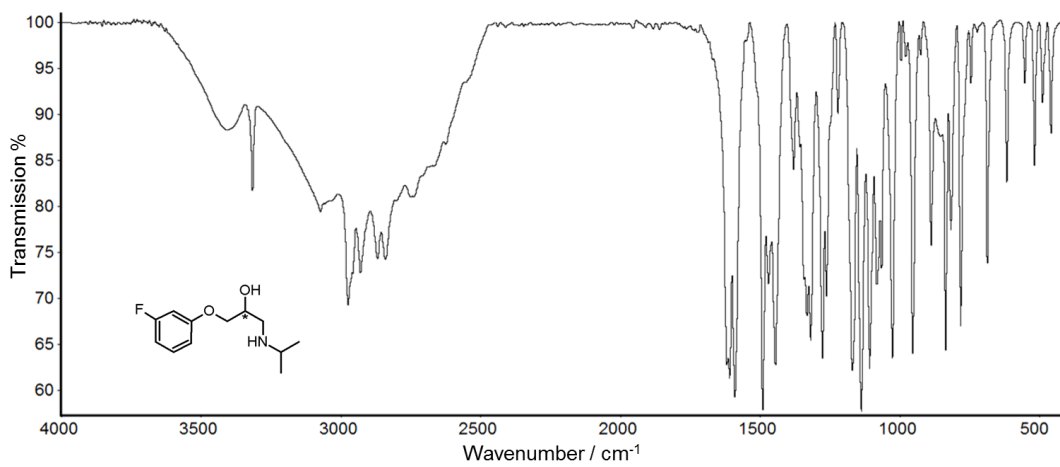


Abb. A224. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-6.

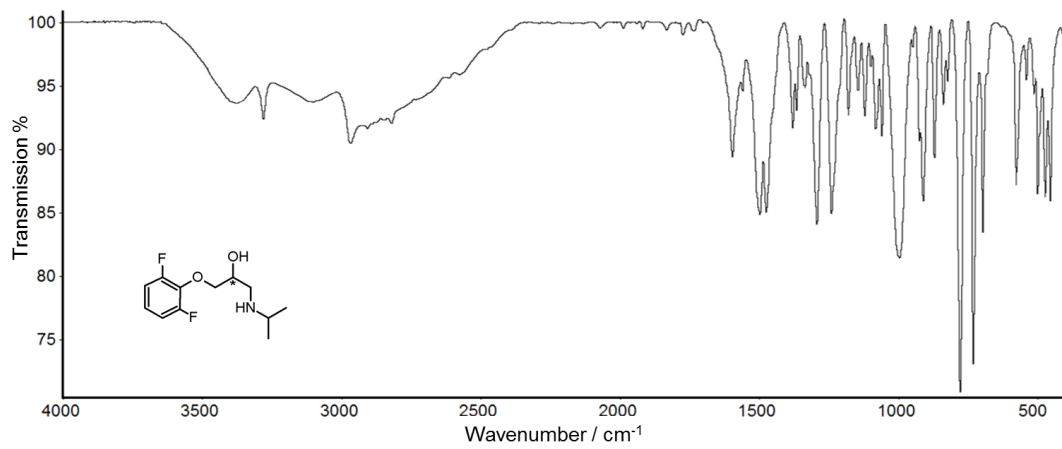


Abb. A225. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-7.

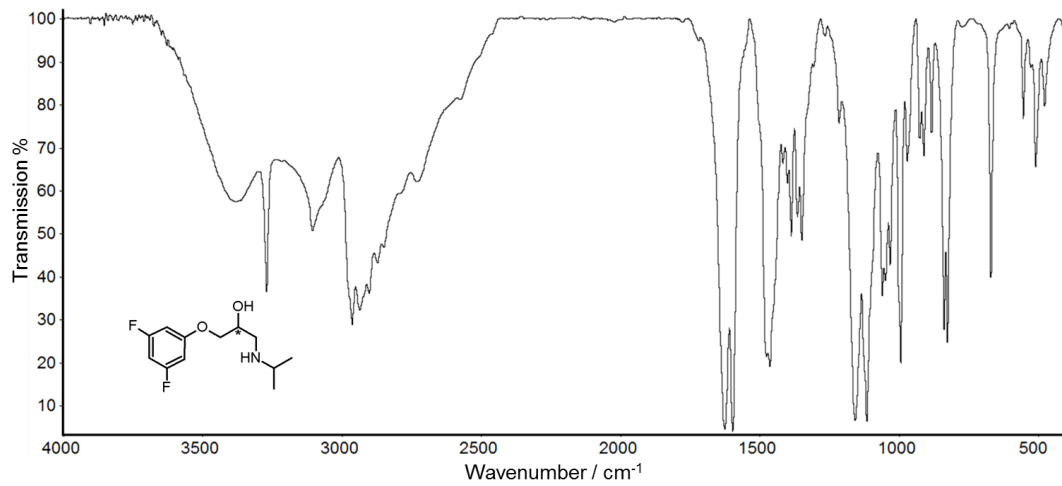


Abb. A226. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-8.

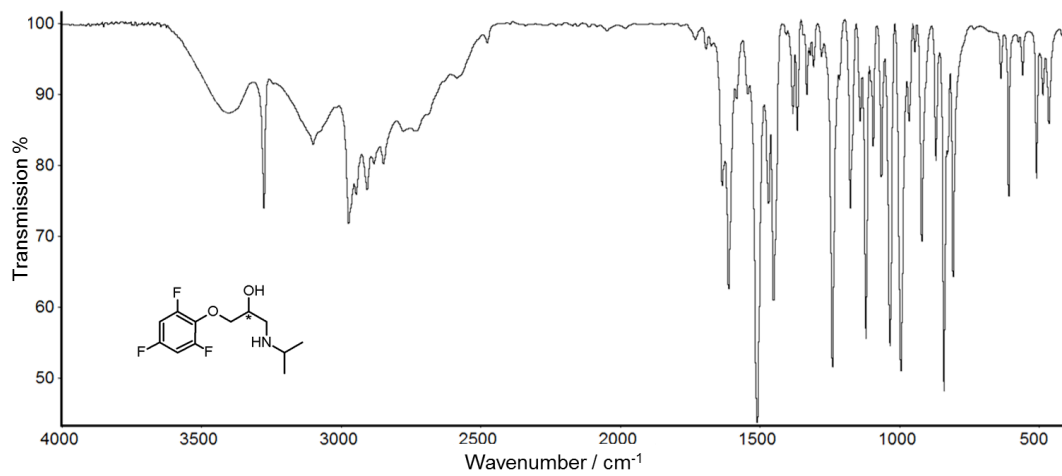


Abb. A227. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-9.

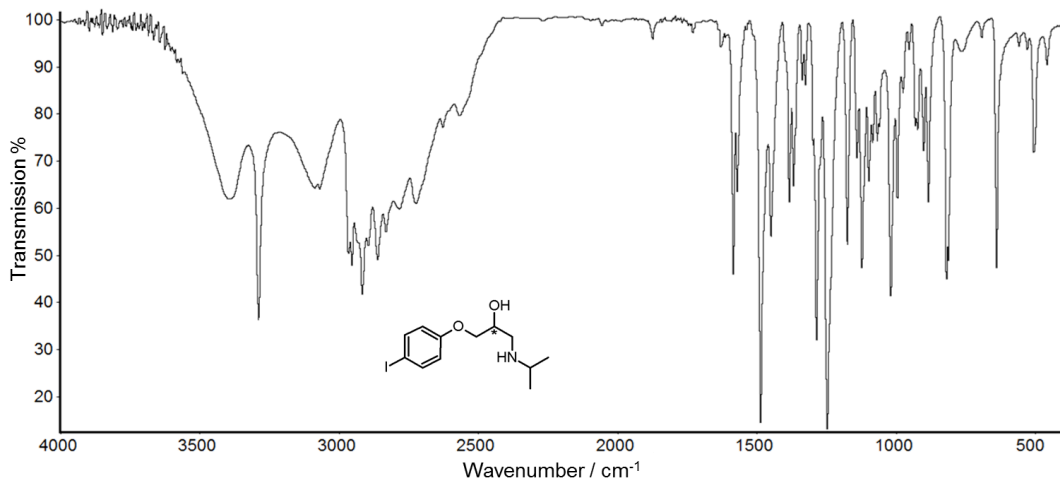


Abb. A228. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-10.

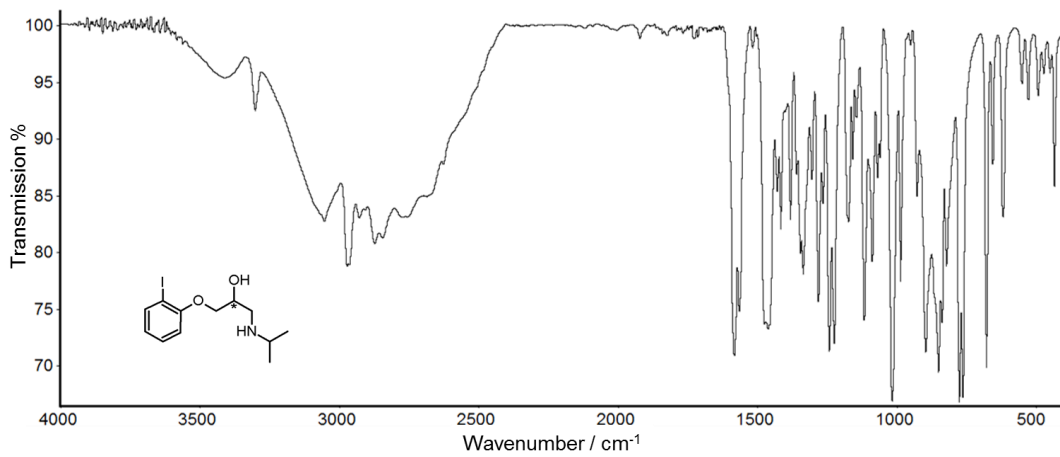


Abb. A229. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-11.

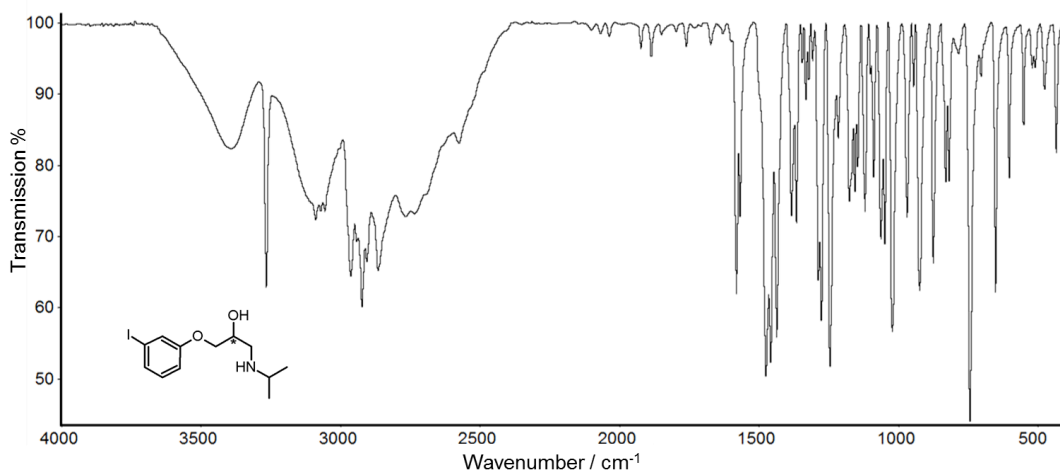


Abb. A230. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-12.

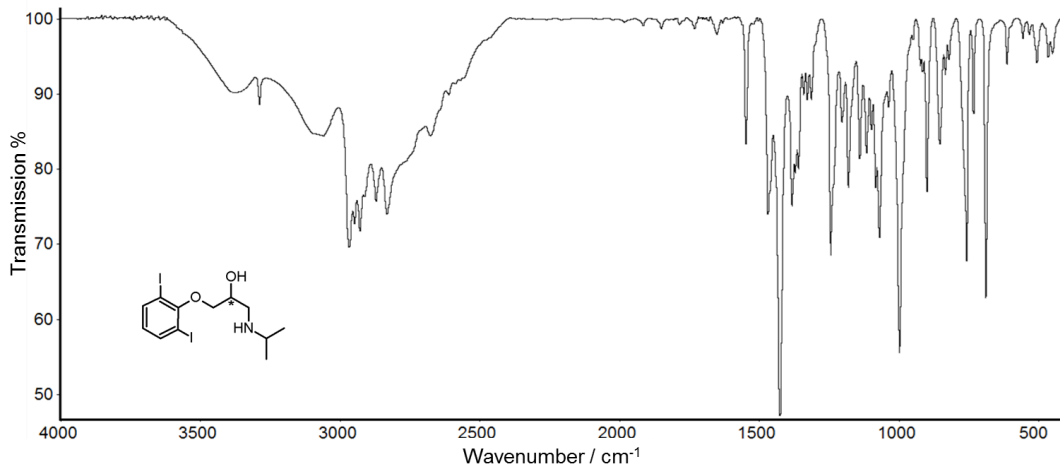


Abb. A231. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-13.

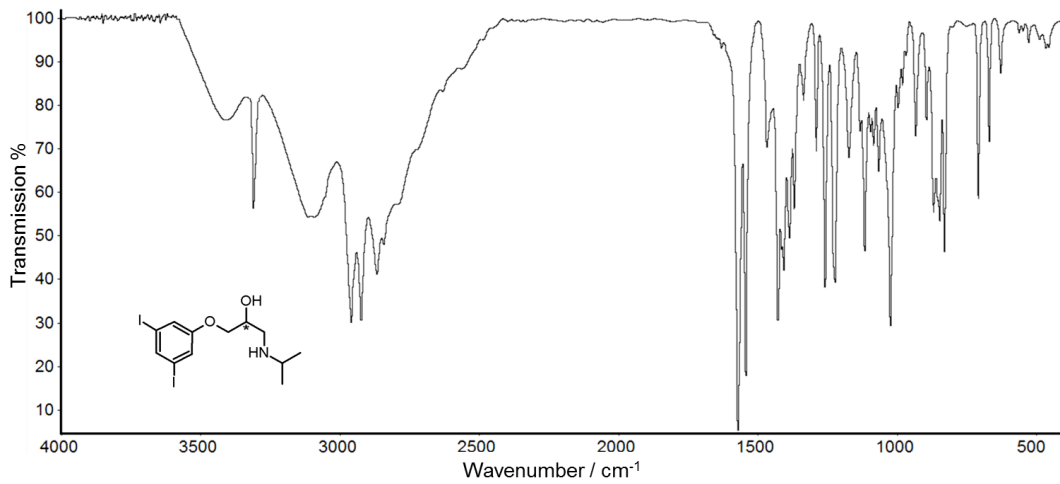


Abb. A232. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-14.

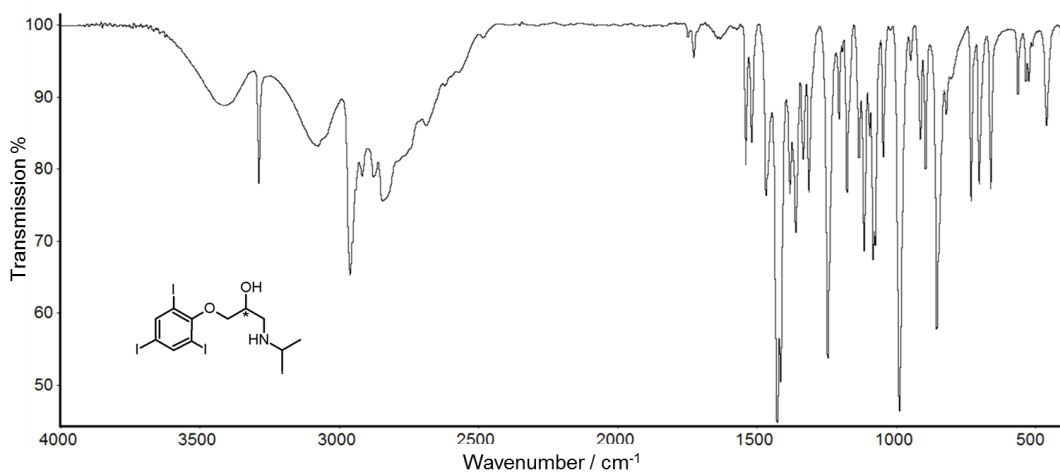


Abb. A233. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-15.

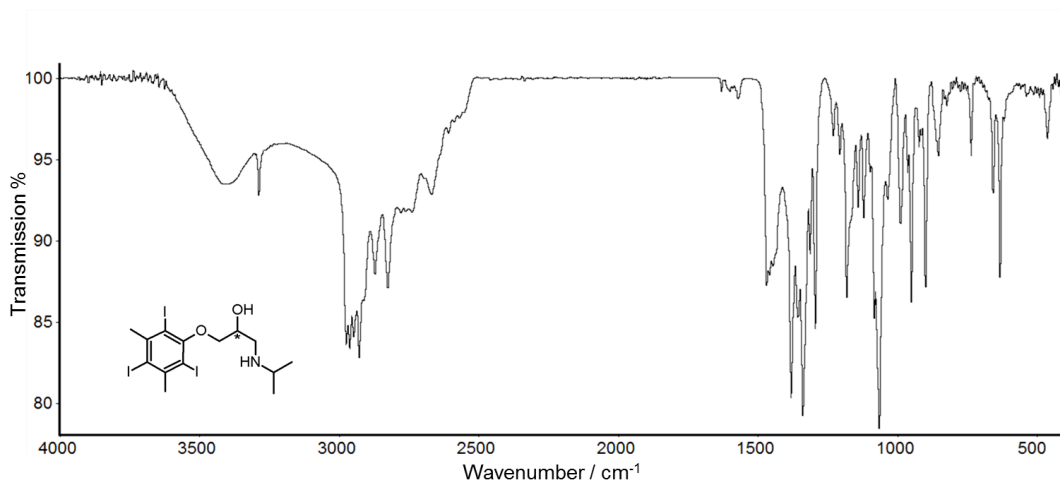


Abb. A234. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-16.

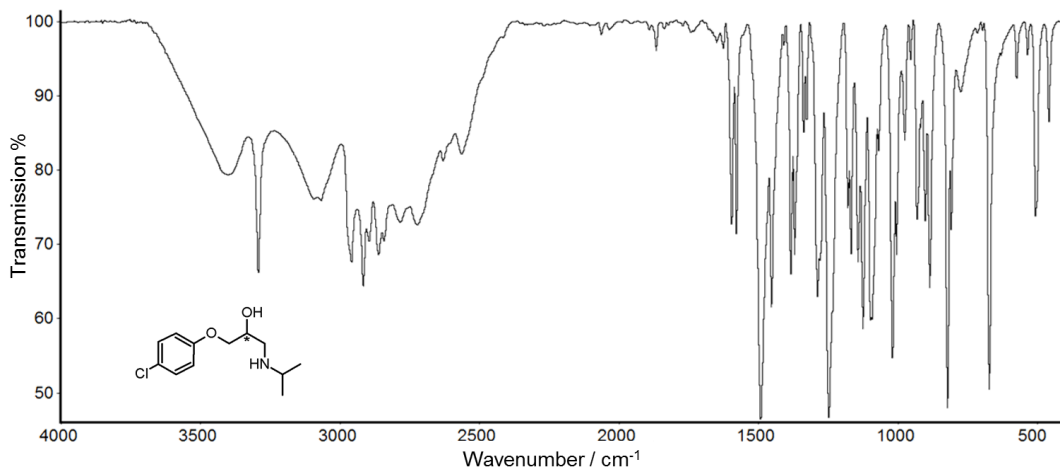


Abb. A235. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-17.

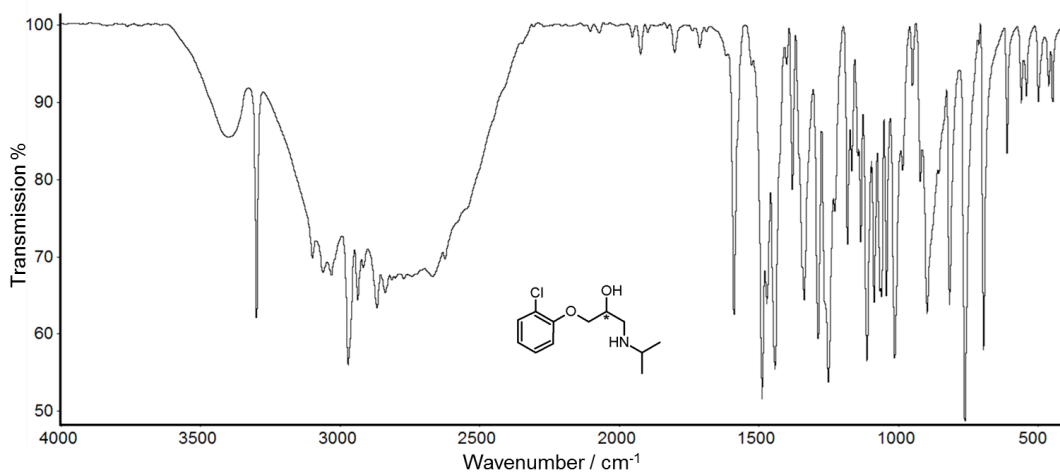


Abb. A236. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-18.

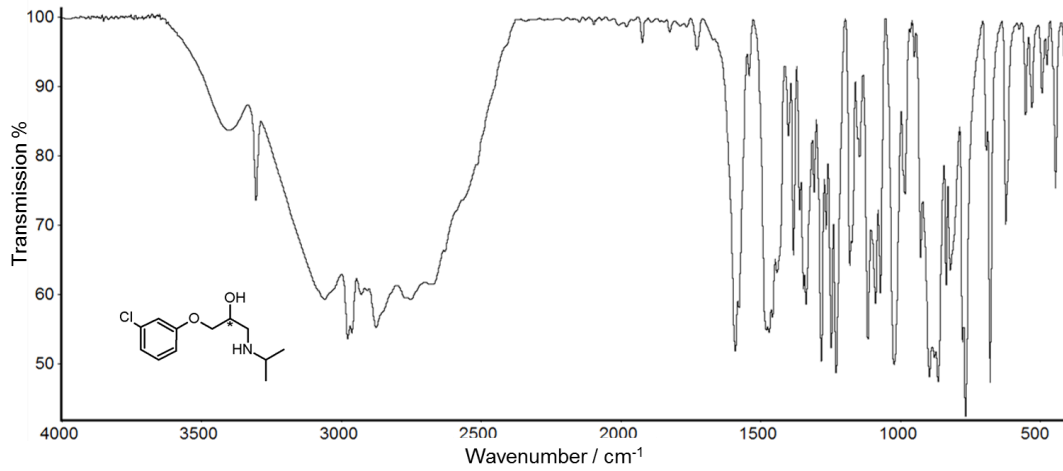


Abb. A237. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-19.

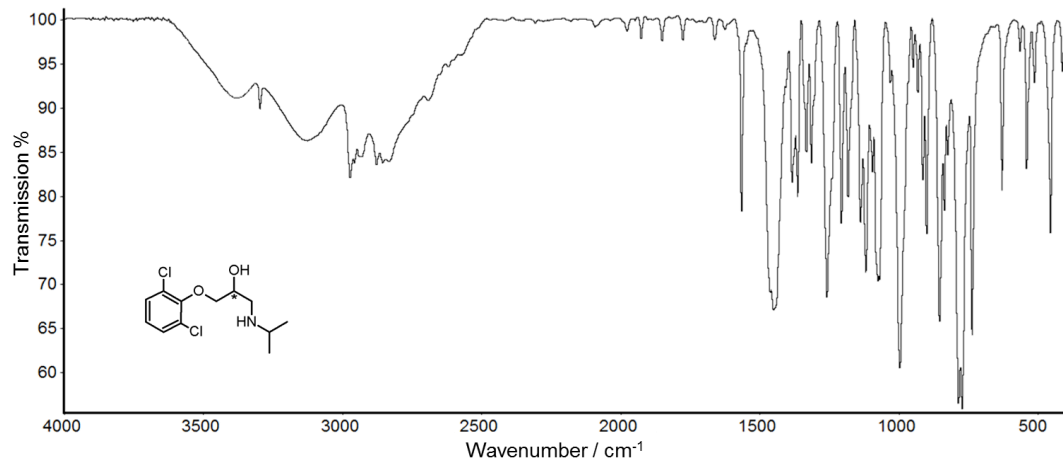


Abb. A238. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-20.

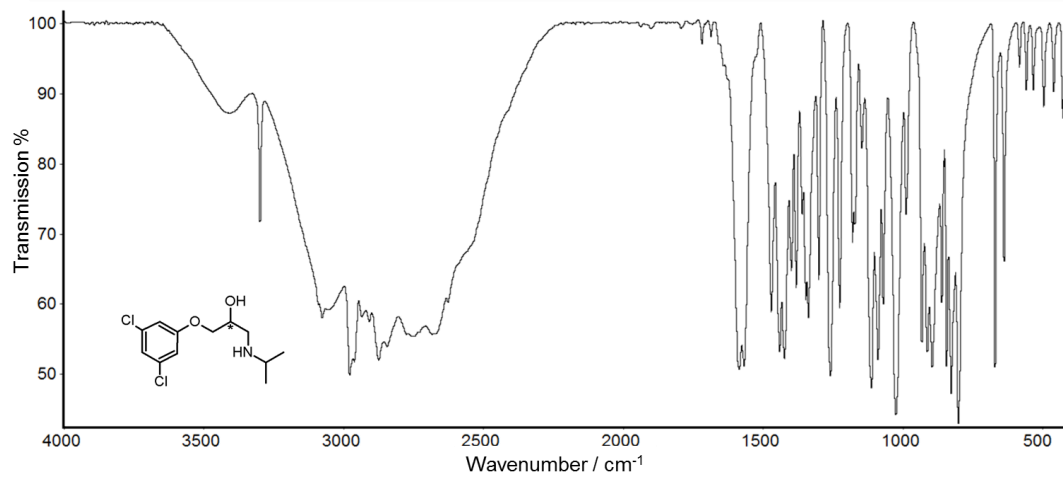


Abb. A239. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-21.

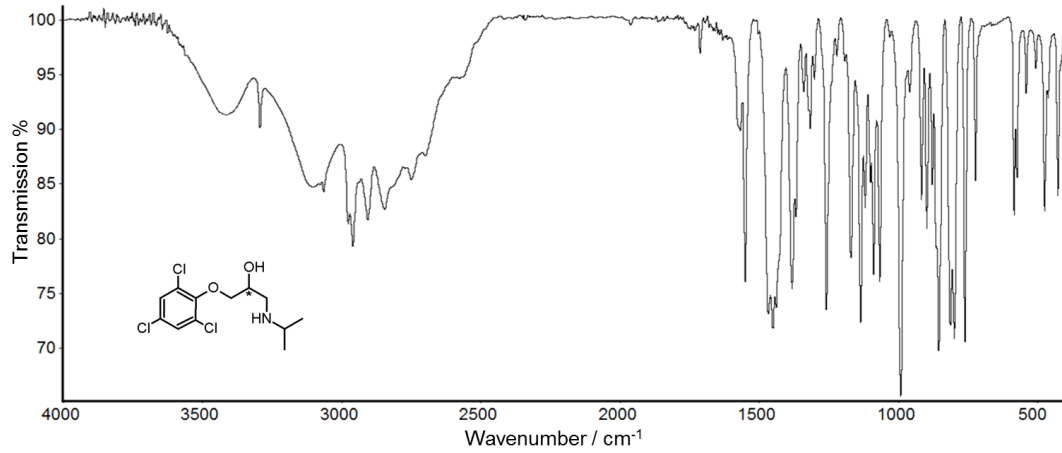


Abb. A240. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-22.

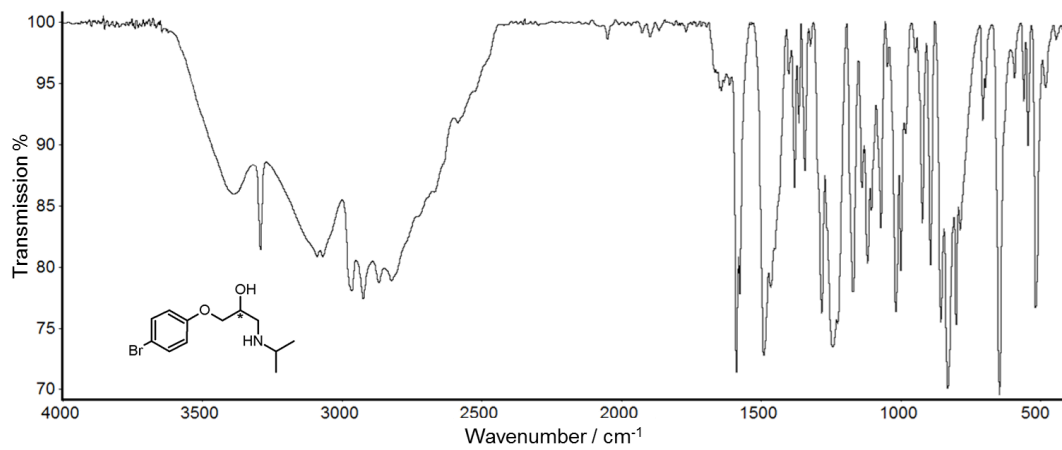


Abb. A241. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-23.

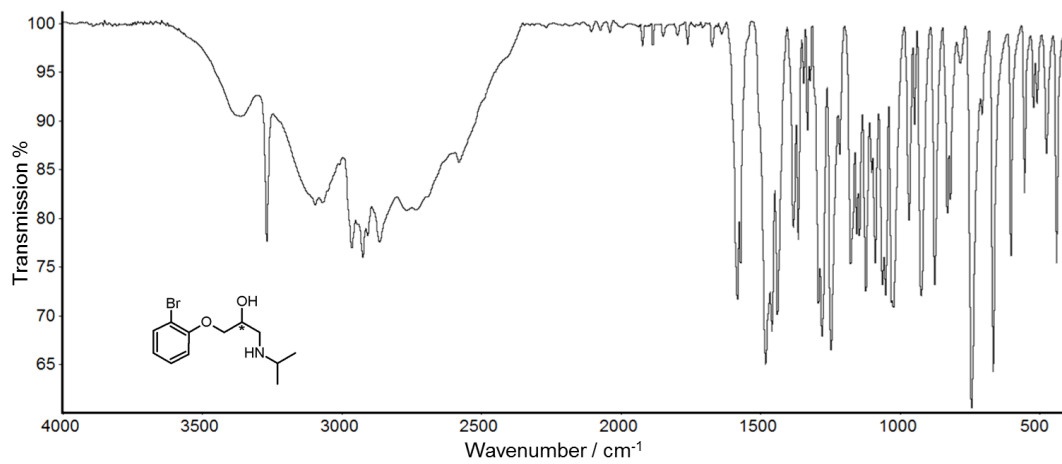


Abb. A242. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-24.

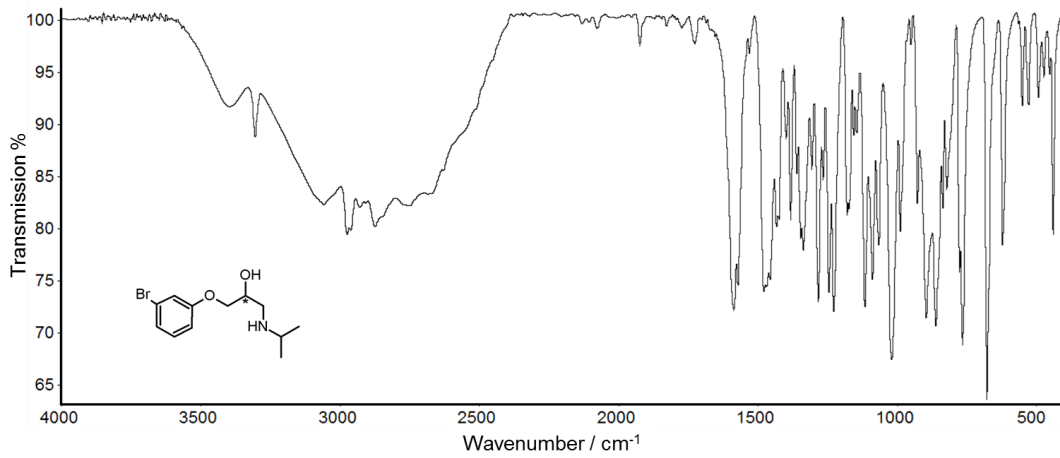


Abb. A243. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-25.

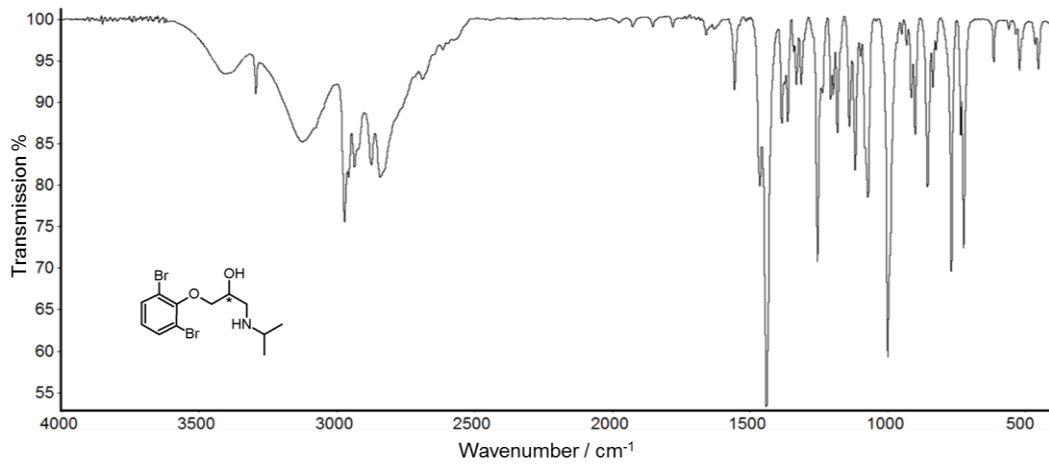


Abb. A244. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-26.

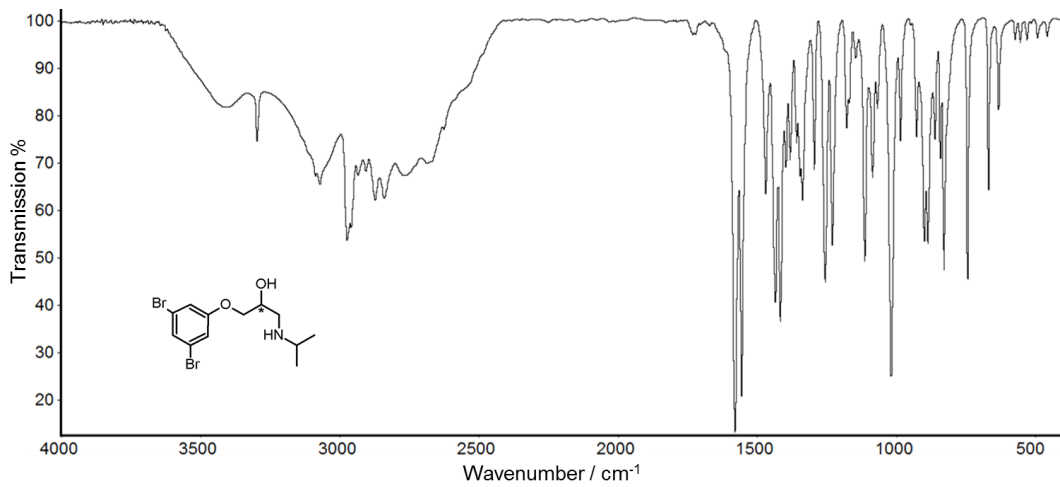


Abb. A245. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-27.

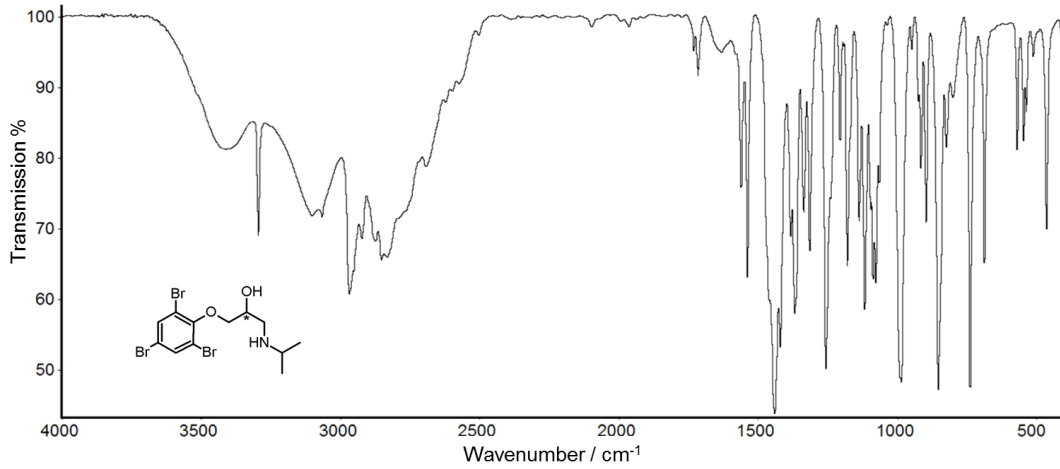


Abb. A246. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-28.

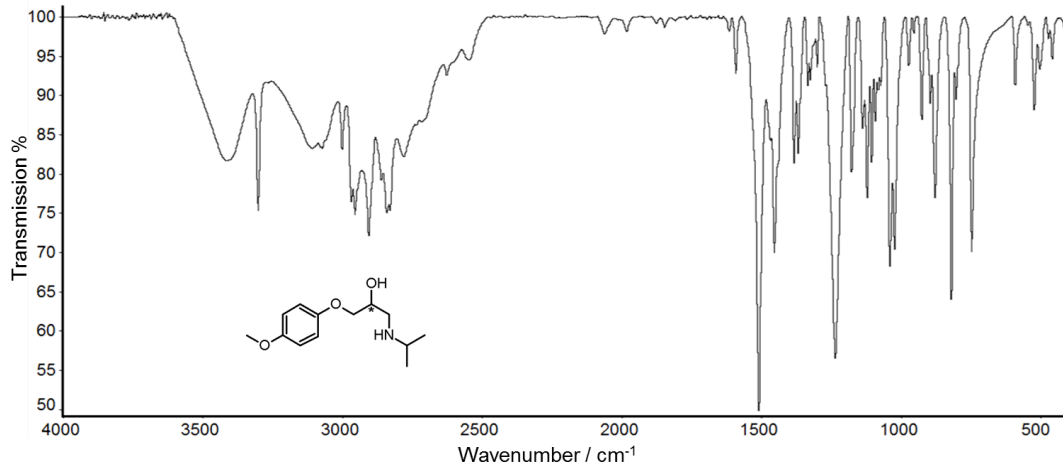


Abb. A247. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-29.

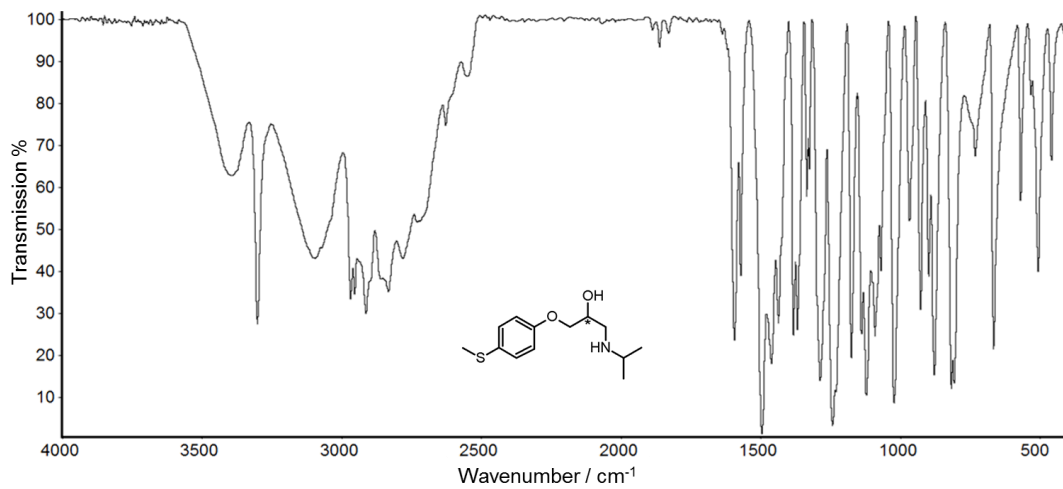


Abb. A248. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-30.

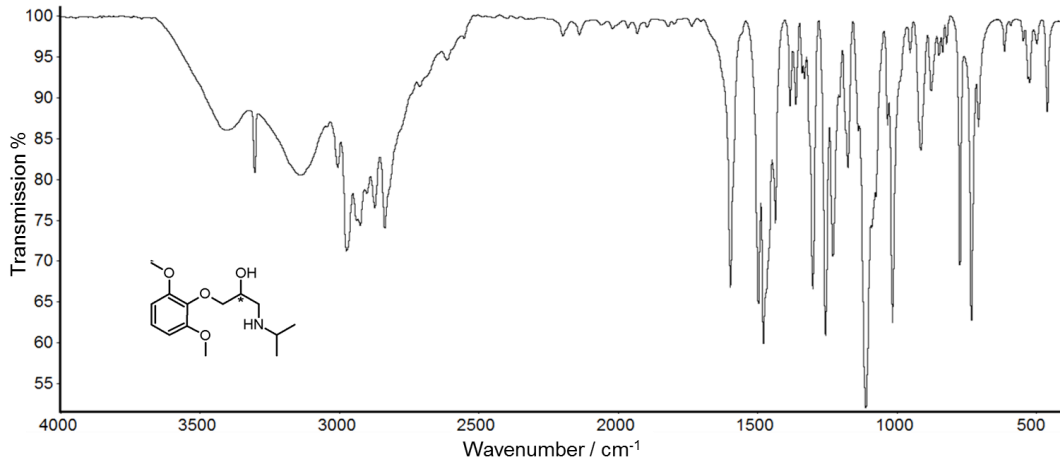


Abb. A249. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-31.

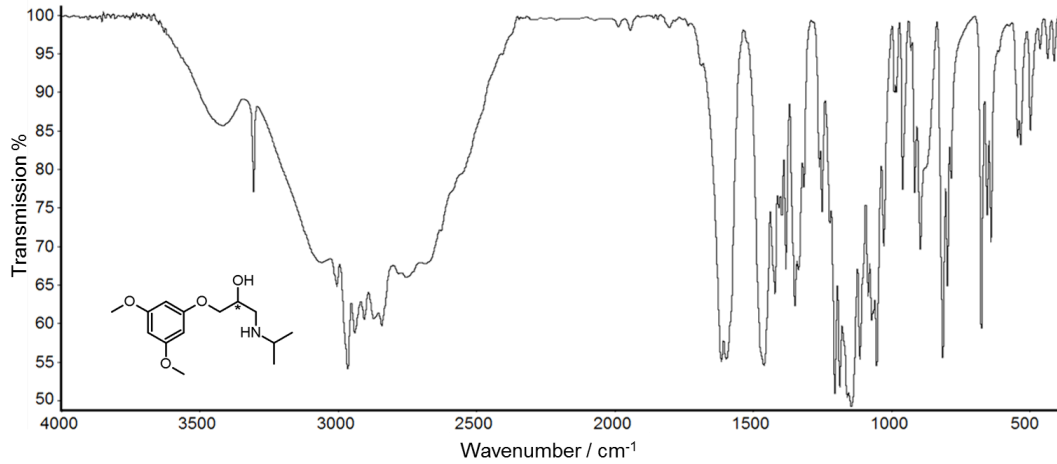


Abb. A250. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-32.

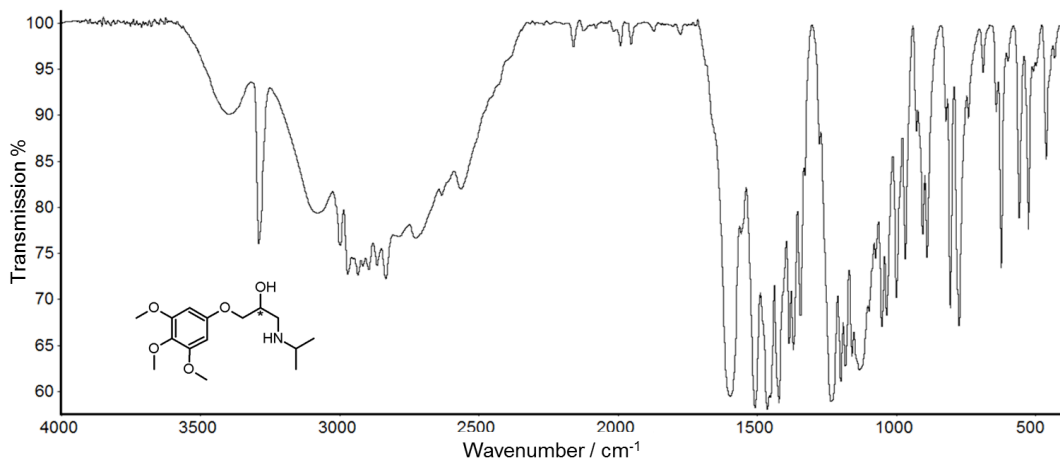


Abb. A251. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-33.

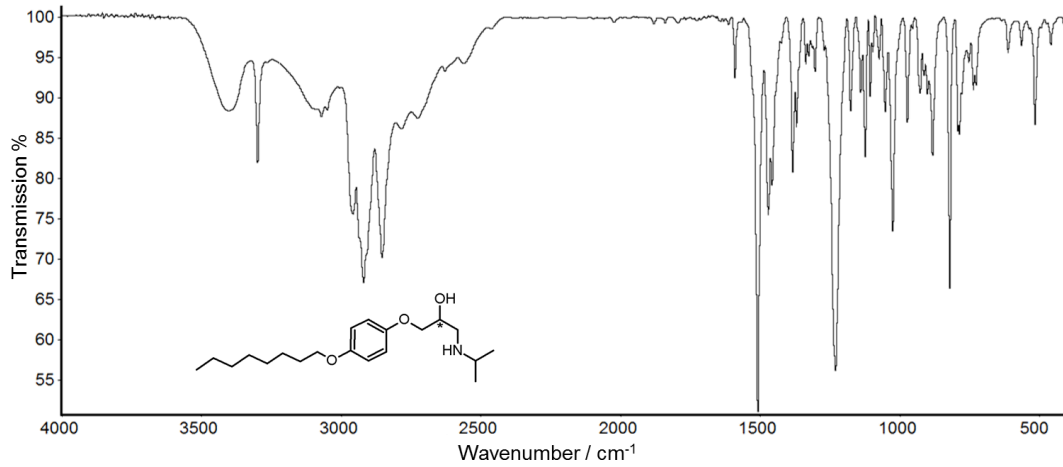


Abb. A252. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-34.

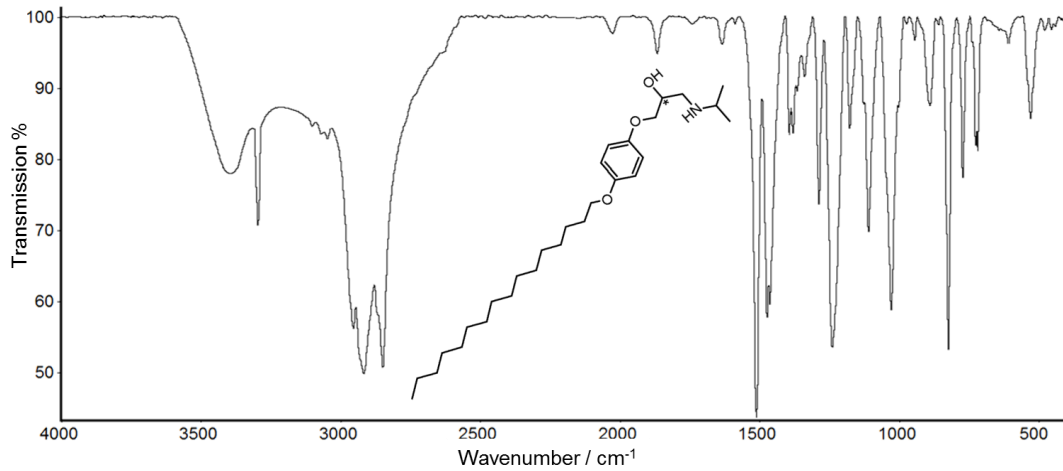


Abb. A253. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-35.

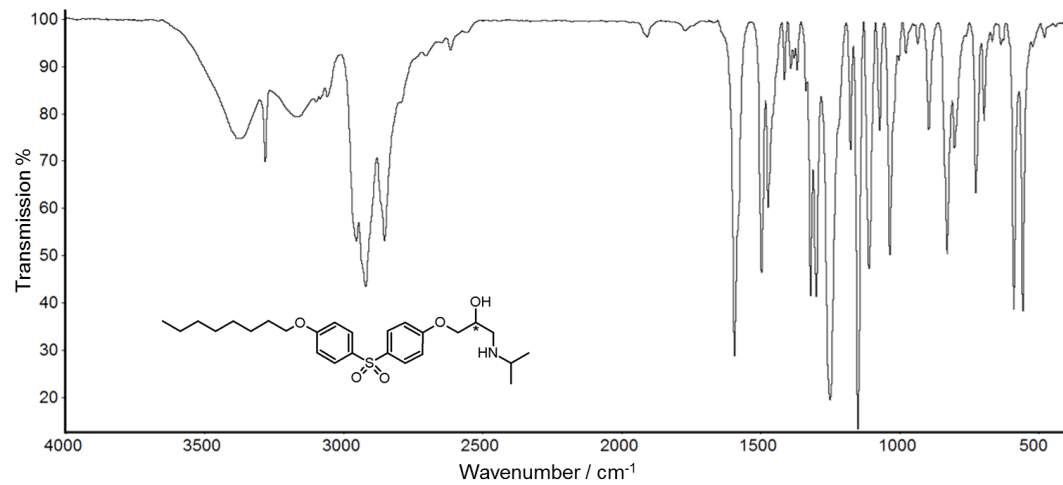


Abb. A254. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-36.

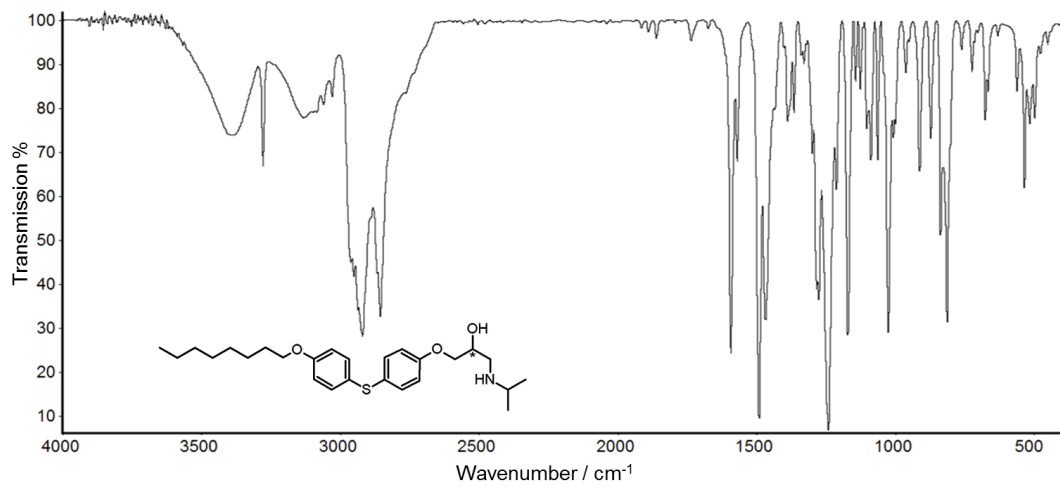


Abb. A255. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-37.

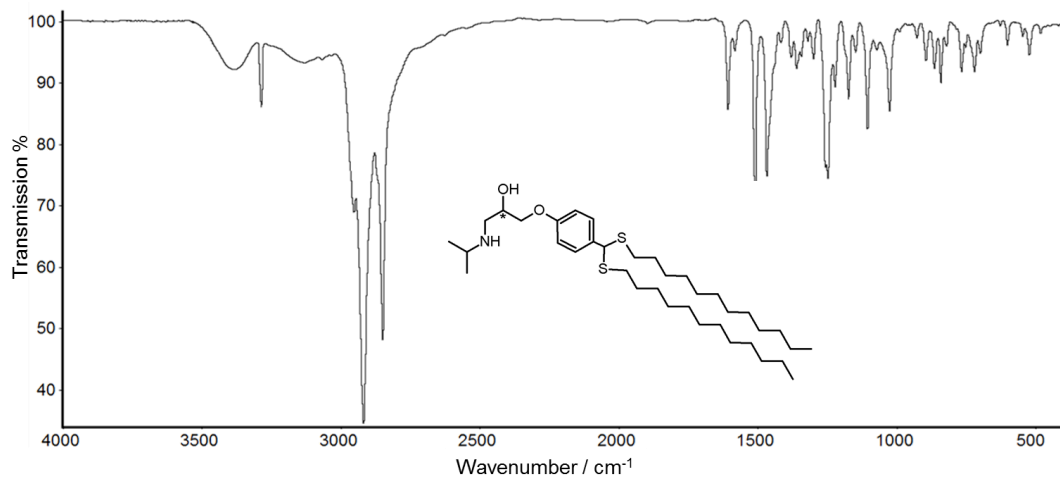


Abb. A256. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-38.

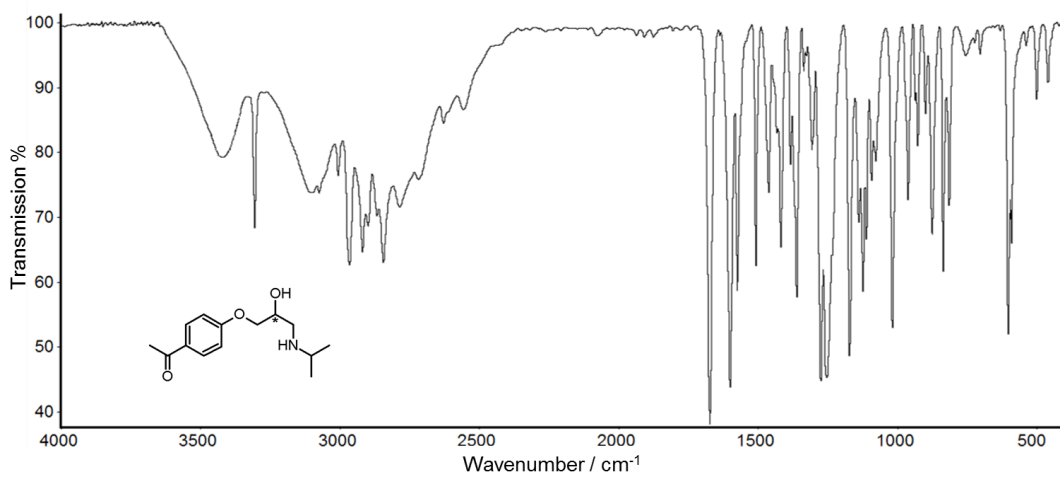


Abb. A257. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-39.

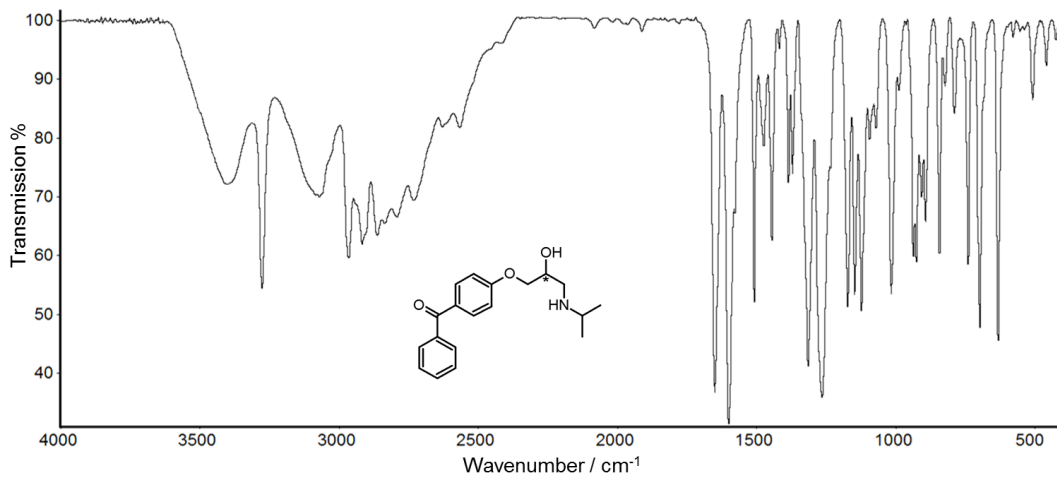


Abb. A258. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-40.

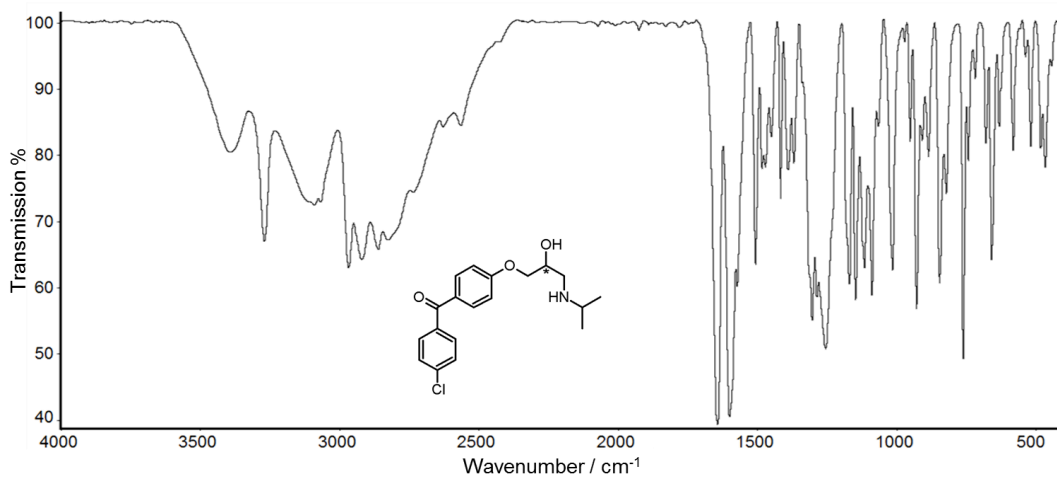


Abb. A259. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-41.

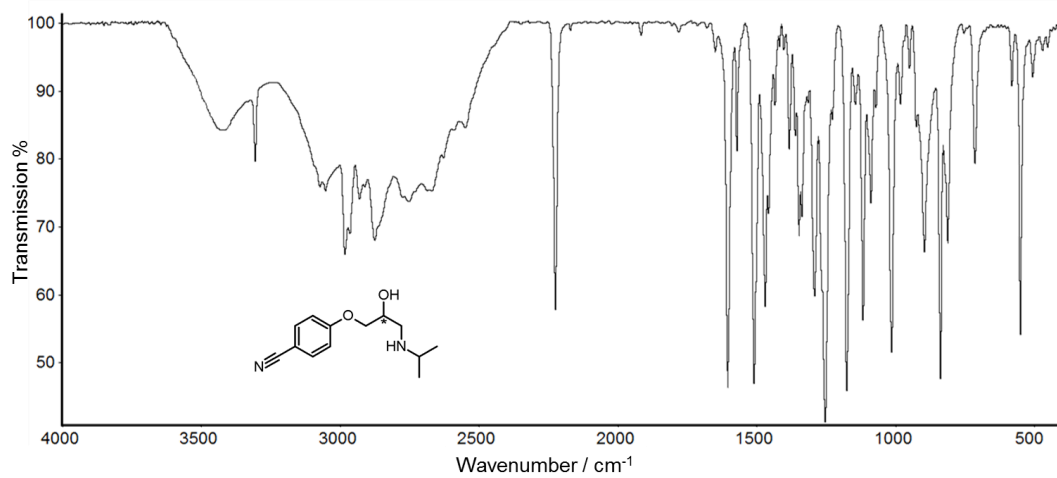


Abb. A260. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-42.

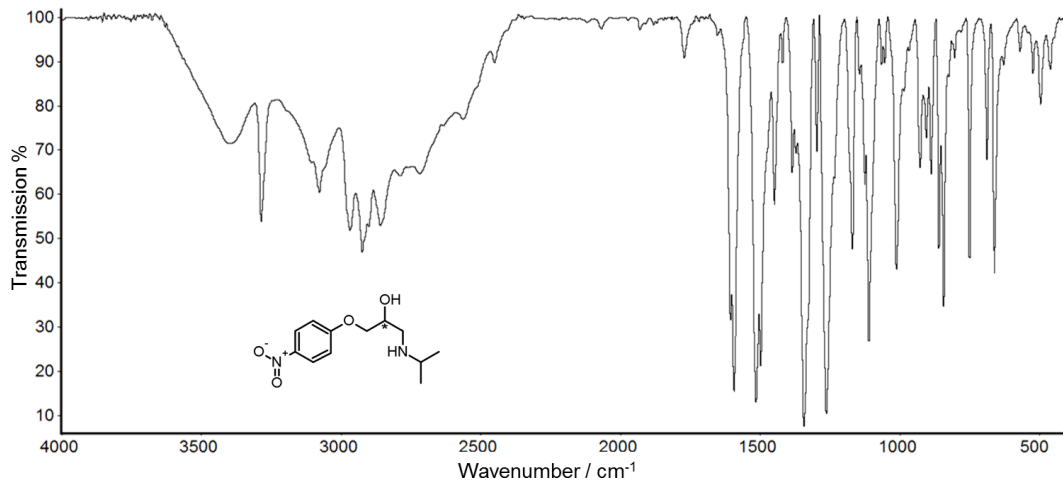


Abb. A261. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-43.

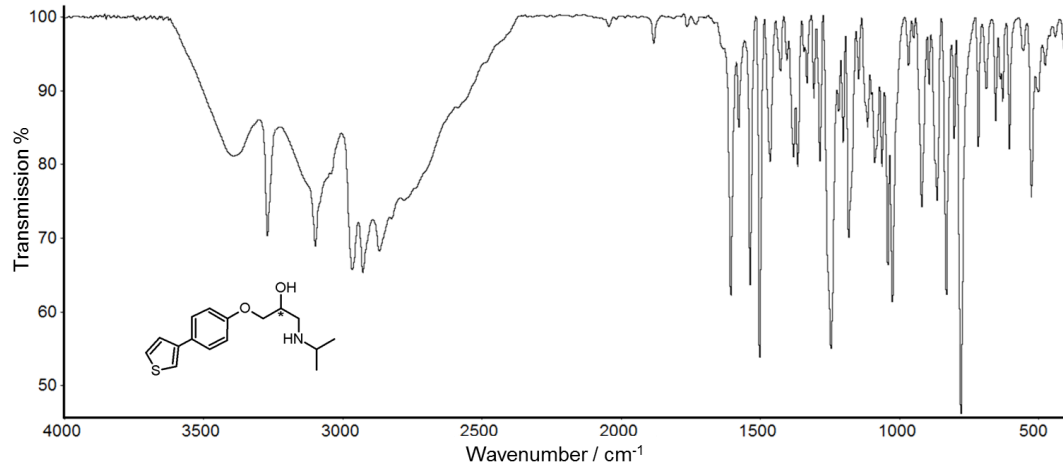


Abb. A262. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-44.

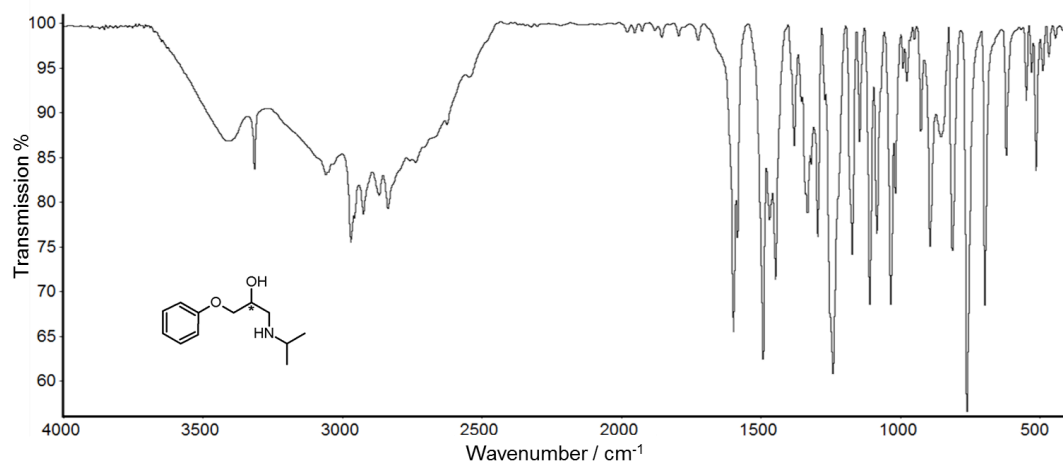


Abb. A263. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-45.

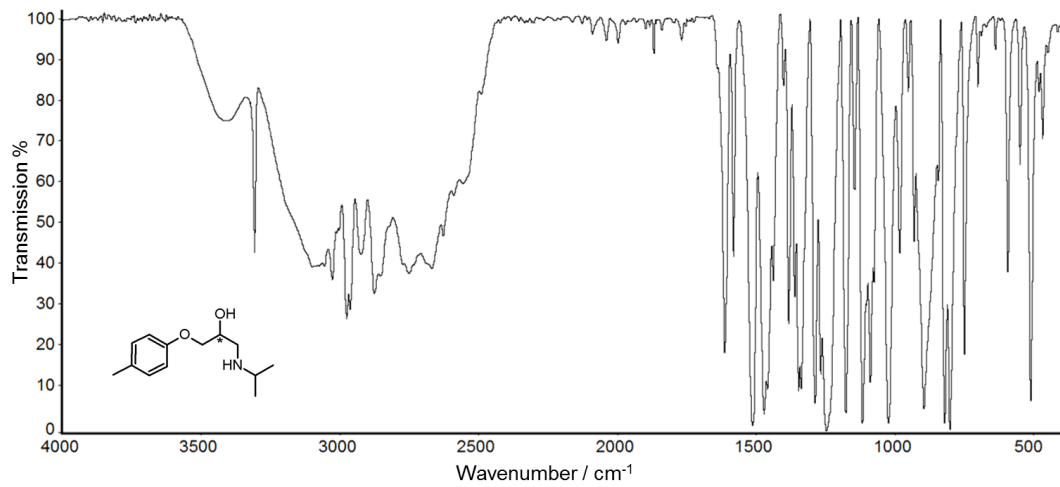


Abb. A264. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-46.

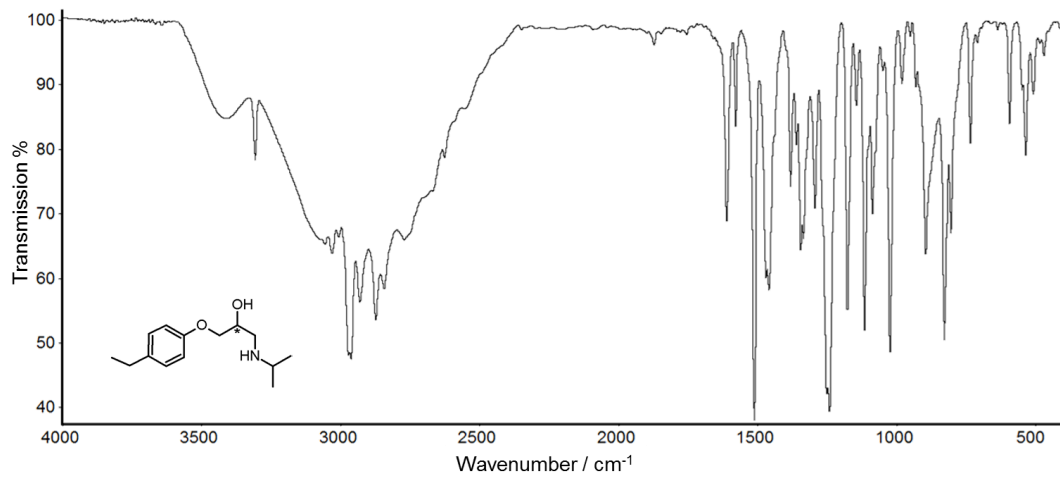


Abb. A265. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-47.

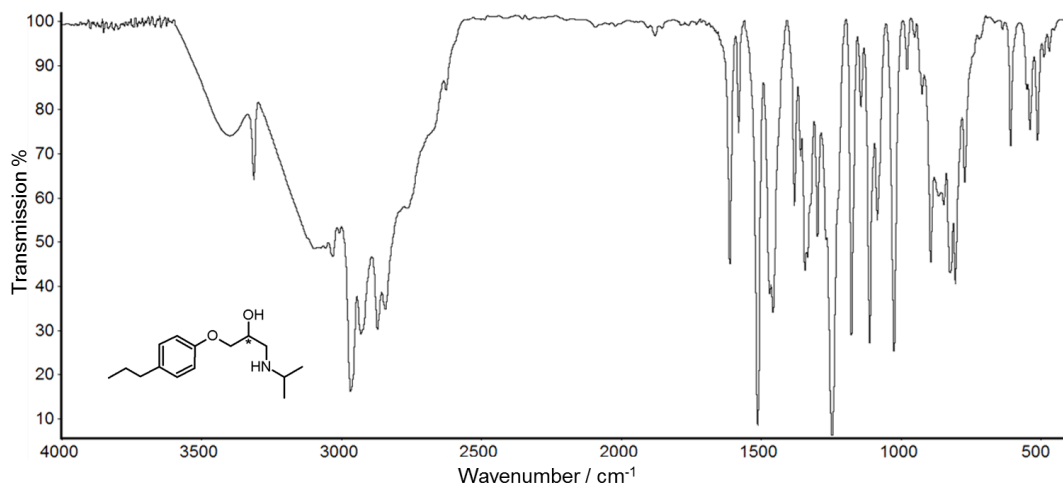


Abb. A266. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-48.

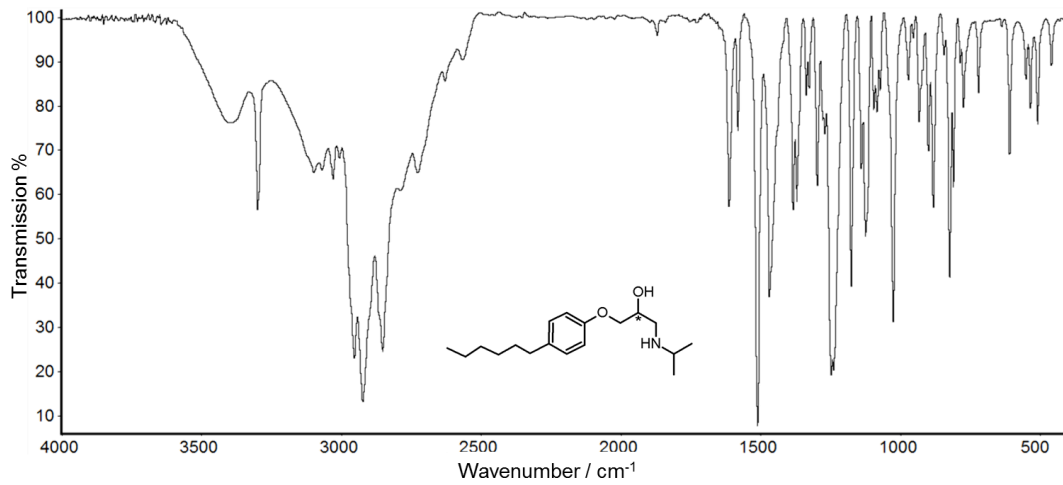


Abb. A267. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-49.

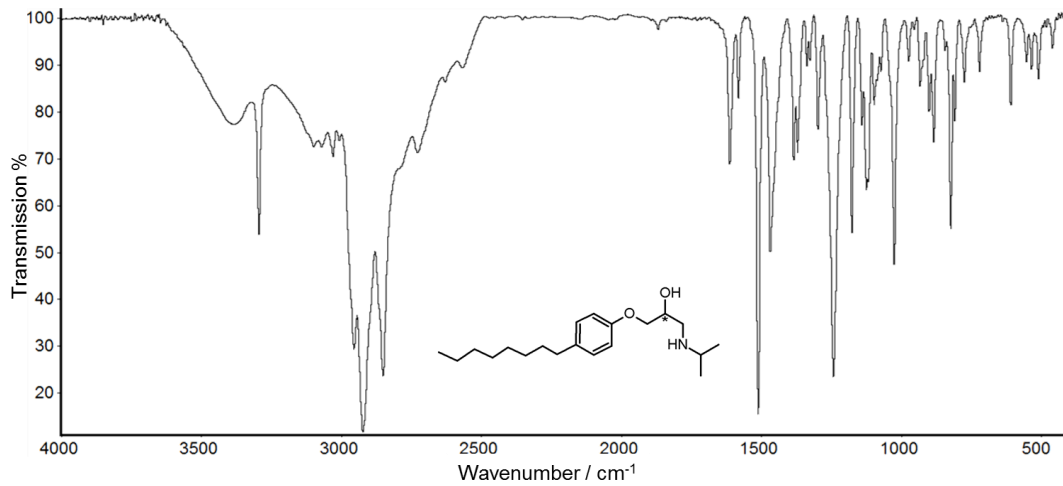


Abb. A268. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-50.

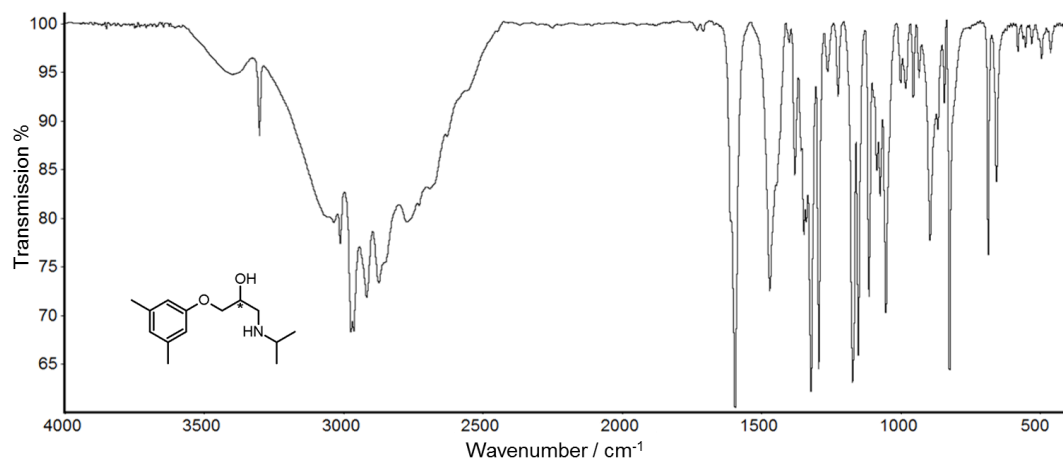


Abb. A269. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-51.

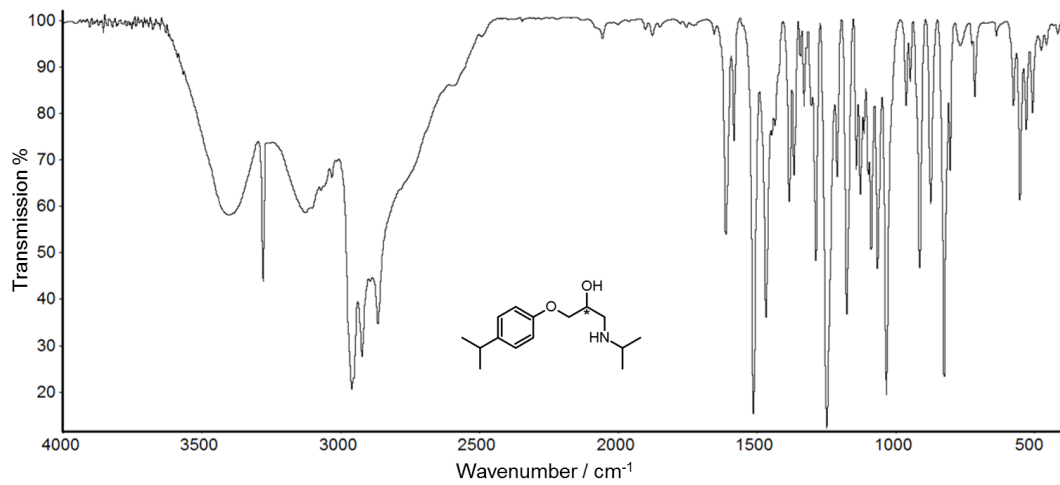


Abb. A270. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-52.

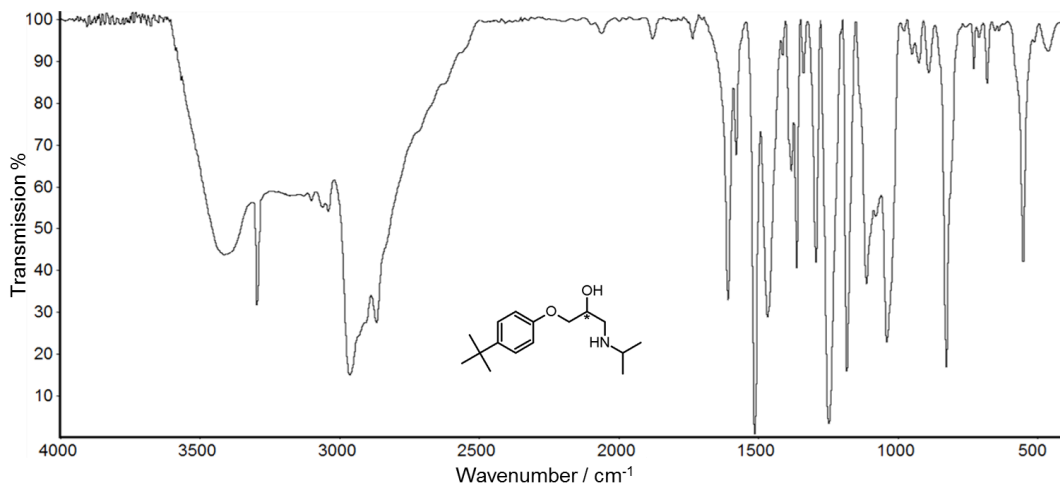


Abb. A271. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-53.

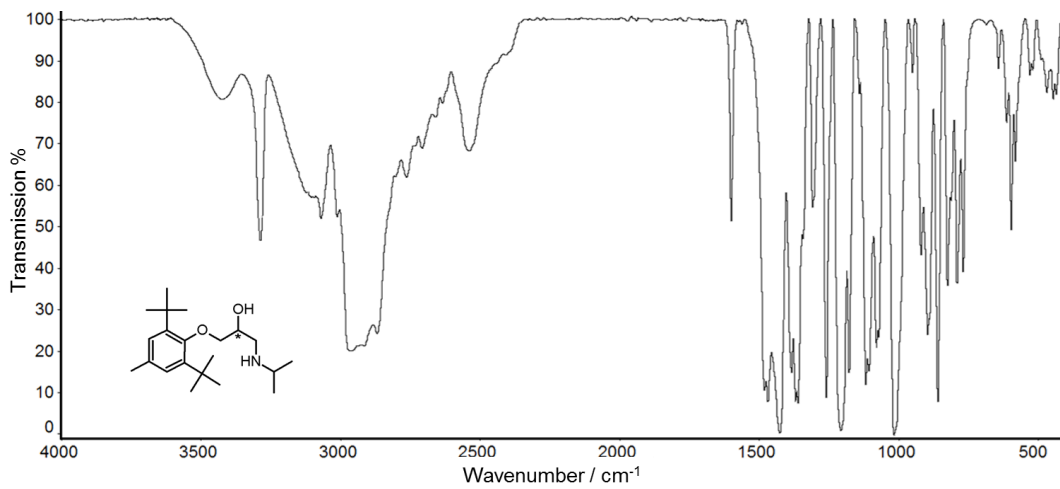


Abb. A272. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-54.

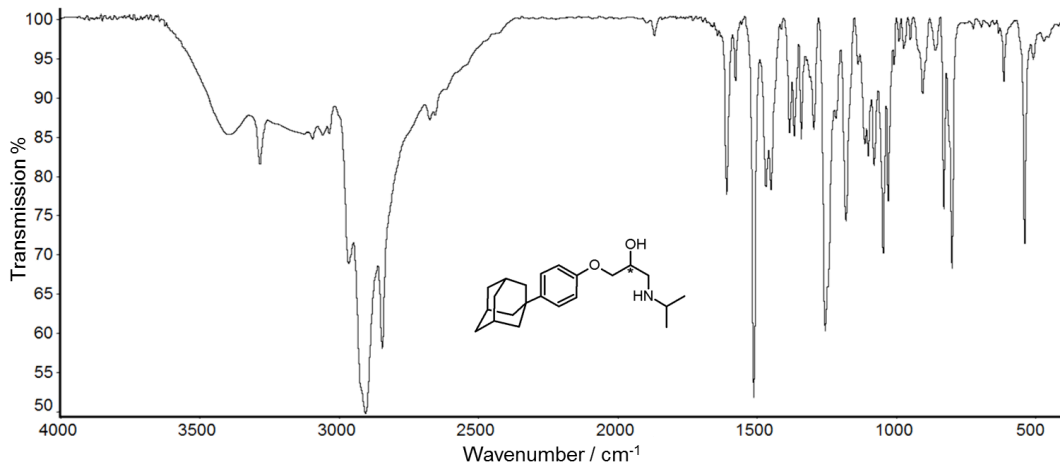


Abb. A273. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-55.

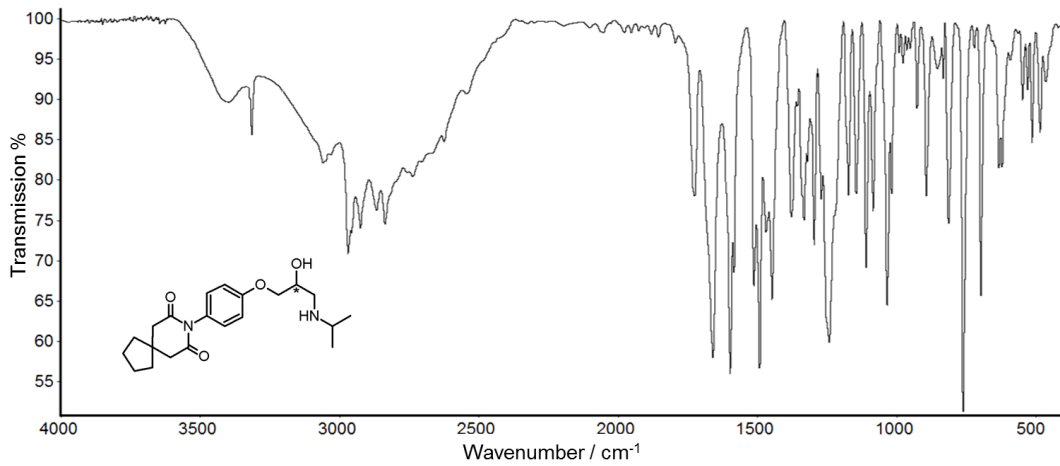


Abb. A274. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-56.

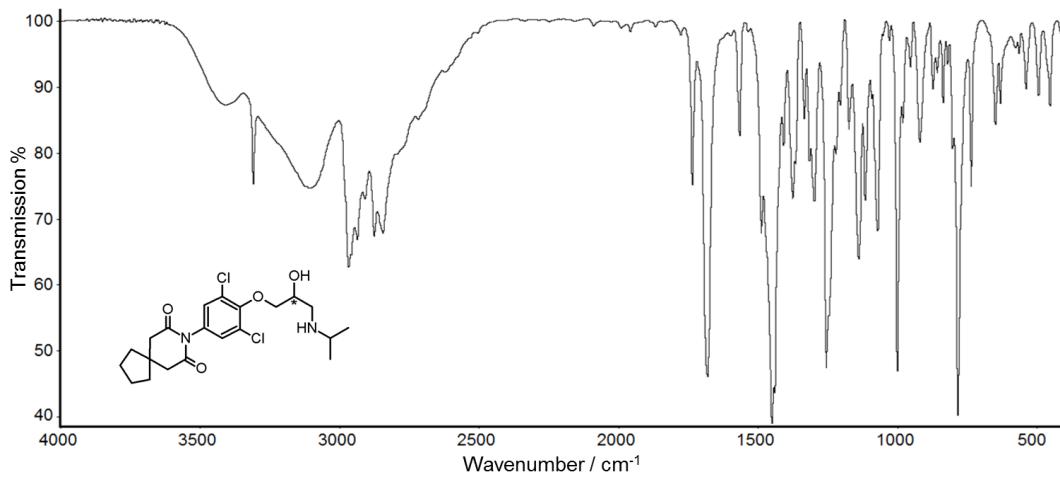


Abb. A275. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-57.

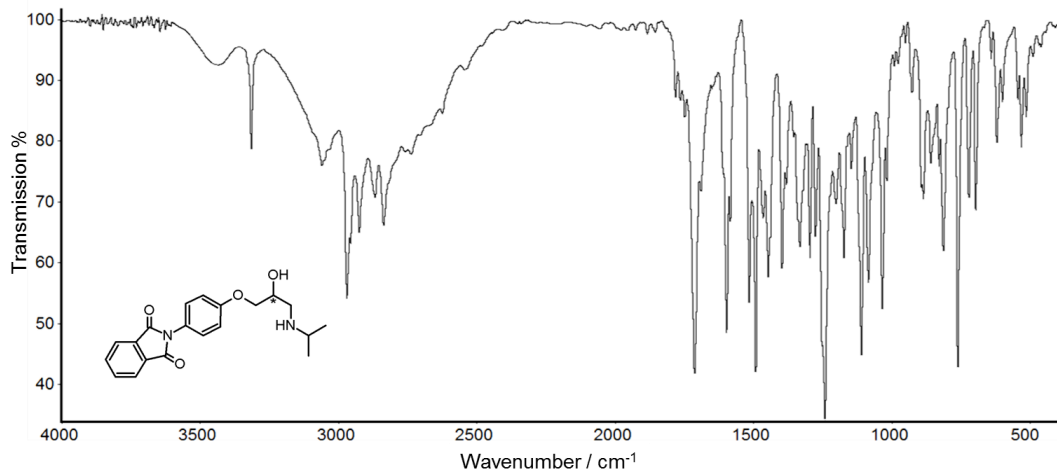


Abb. A276. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-58.

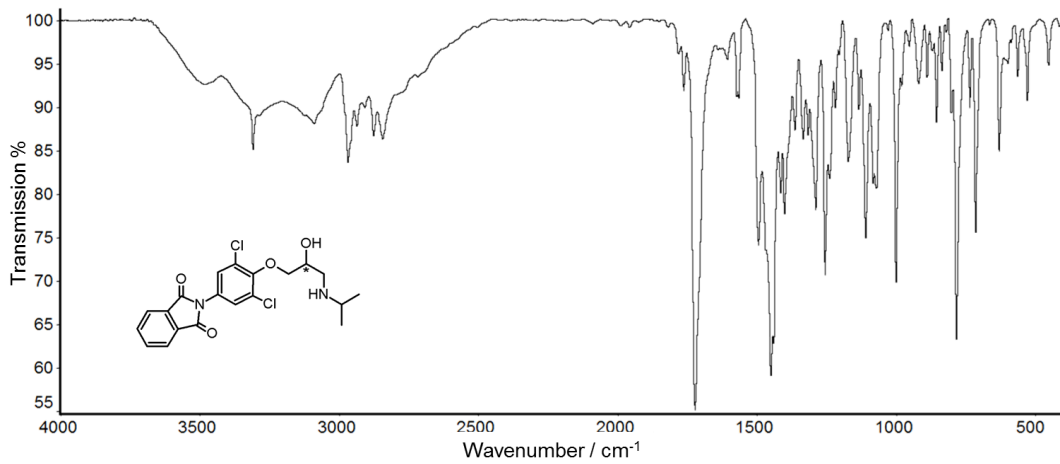


Abb. A277. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-59.

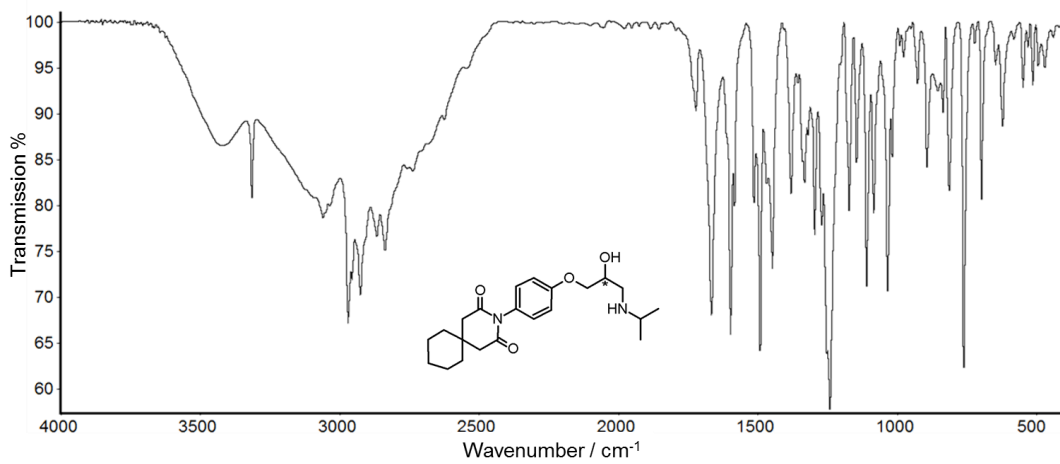


Abb. A278. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-60.

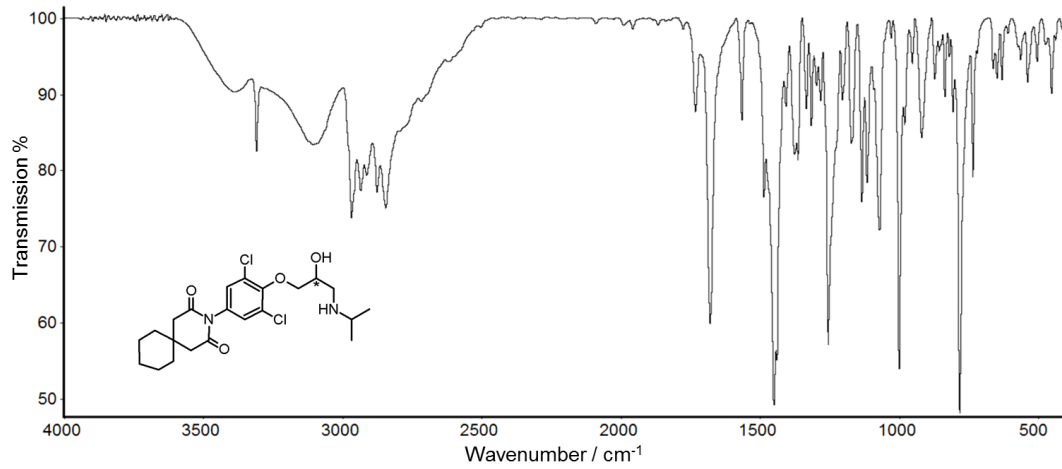


Abb. A279. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-61.

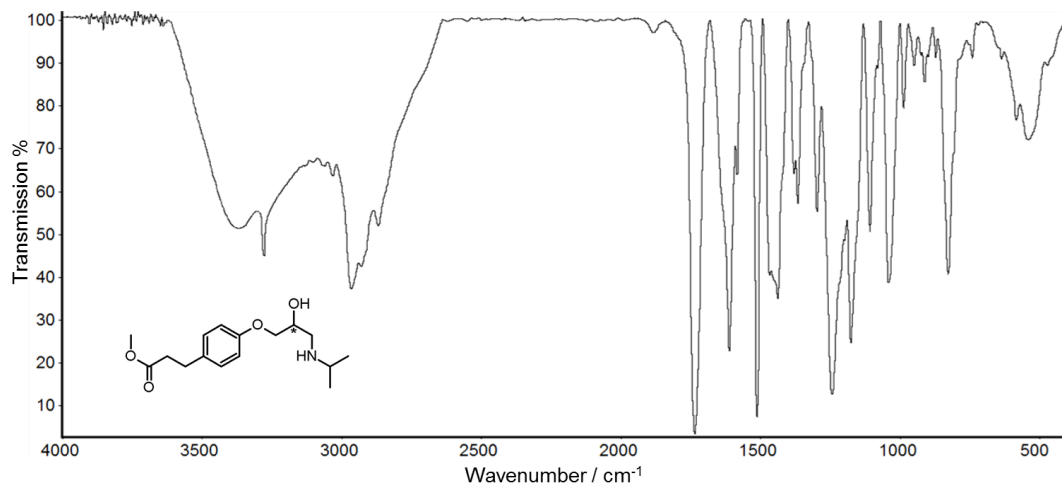


Abb. A280. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-62.

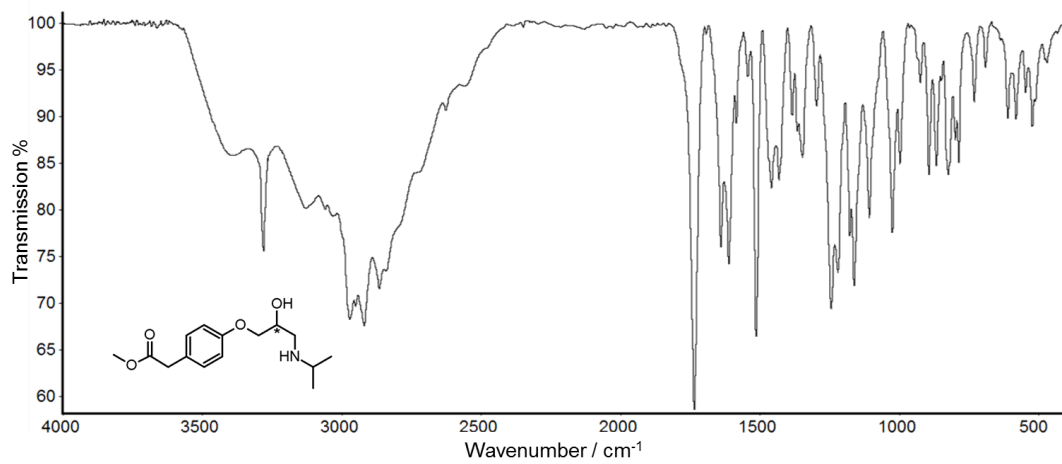


Abb. A281. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-64.

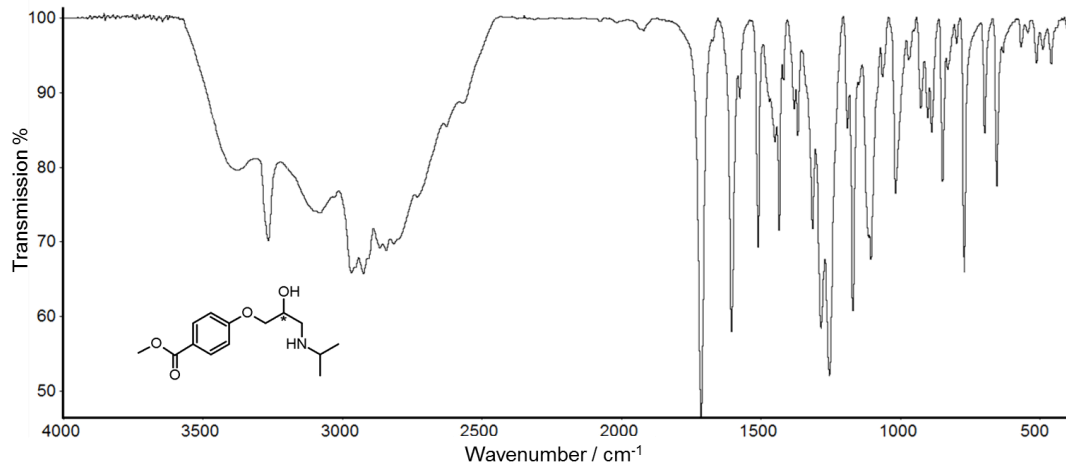


Abb. A282. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-65.

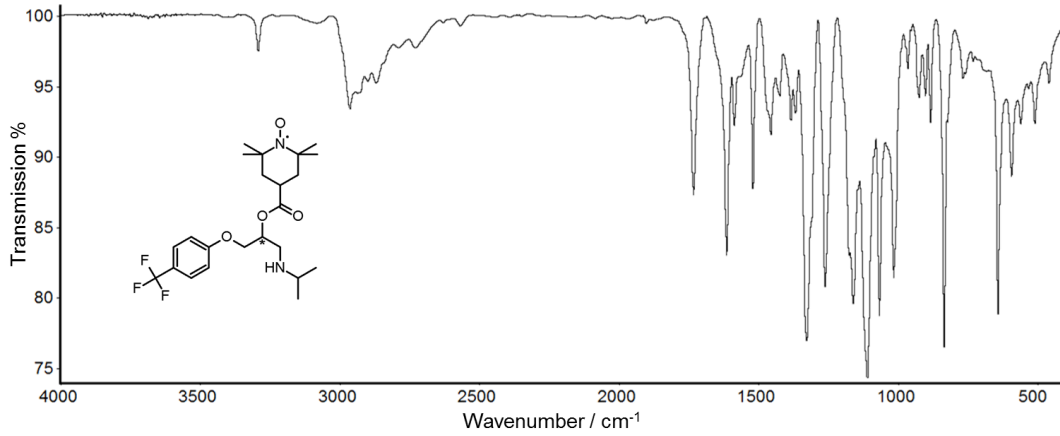
I6. FTIR-Spektren synthetisierter β BD-SLs

Abb. A283. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-1-SL.

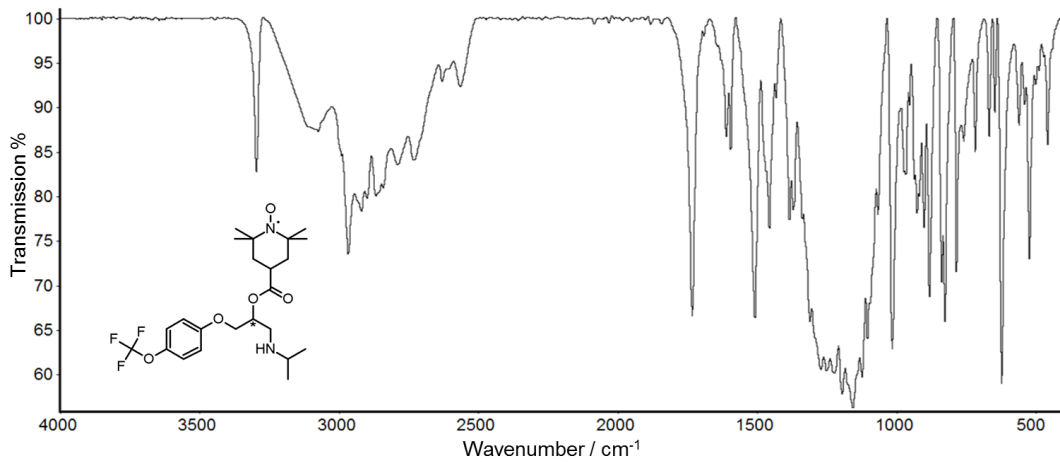


Abb. A284. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-2-SL.

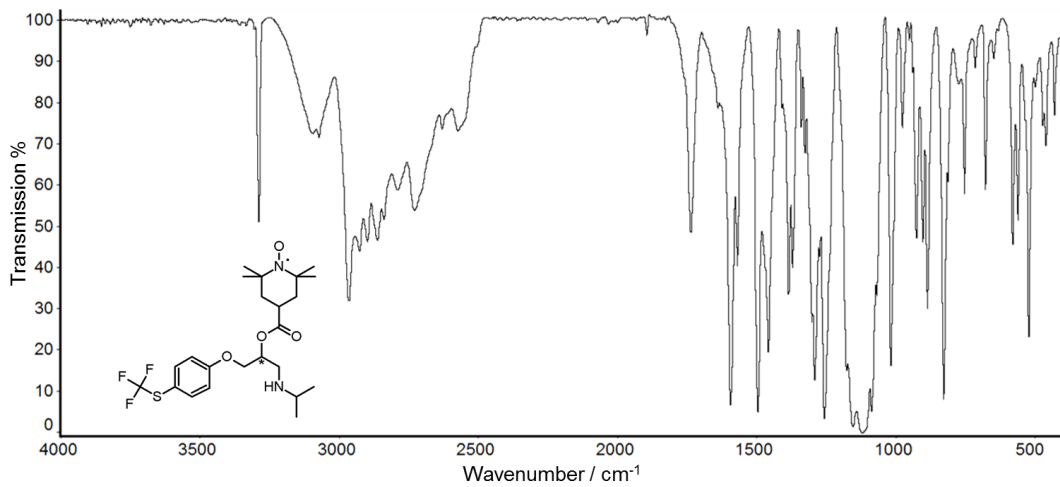


Abb. A285. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-3-SL.

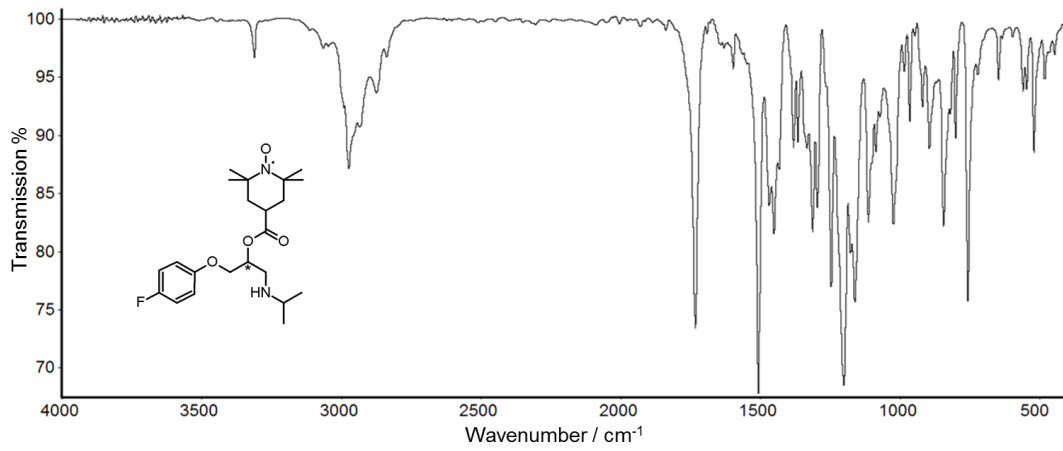


Abb. A286. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-4-SL.

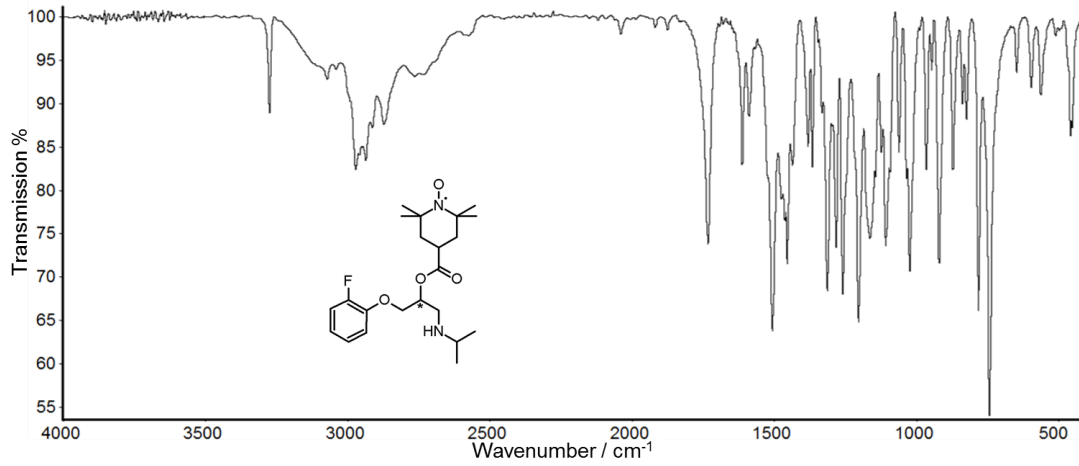


Abb. A287. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-5-SL.

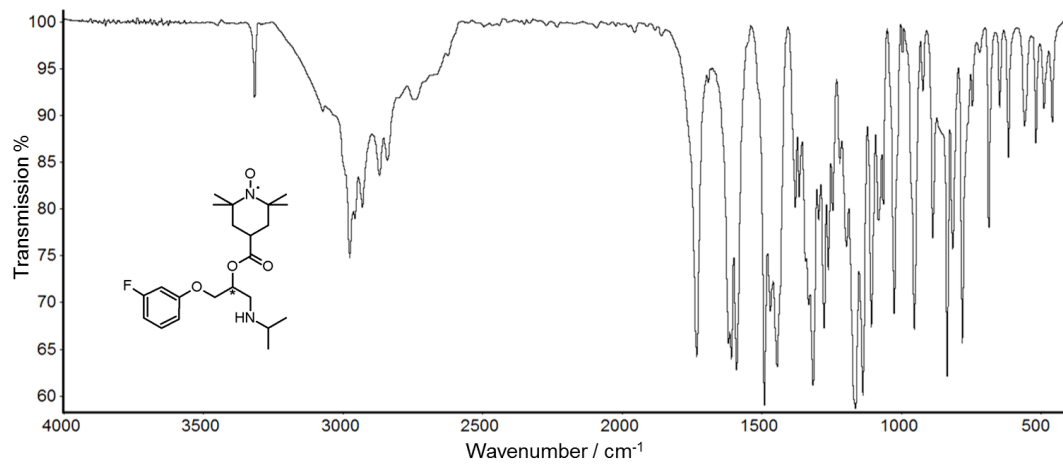


Abb. A288. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-6-SL.

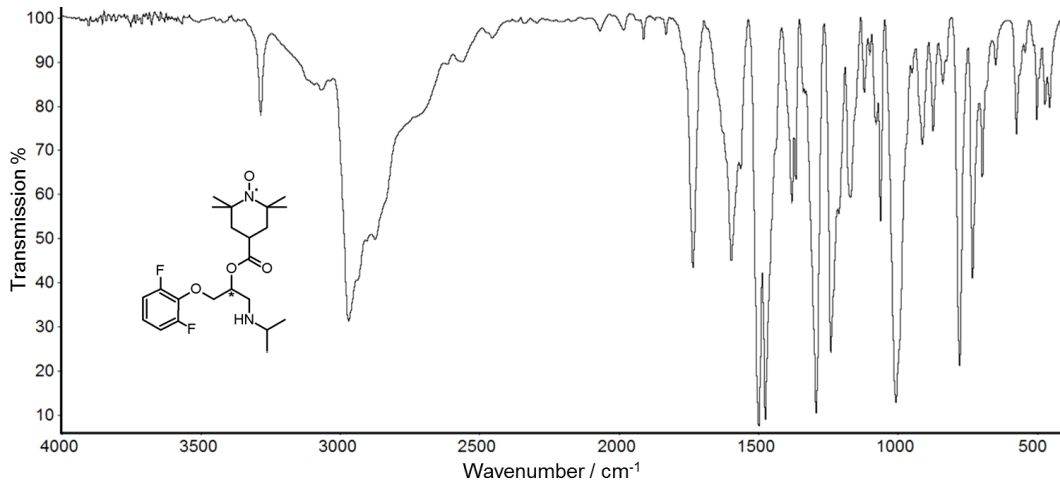


Abb. A289. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-7-SL.

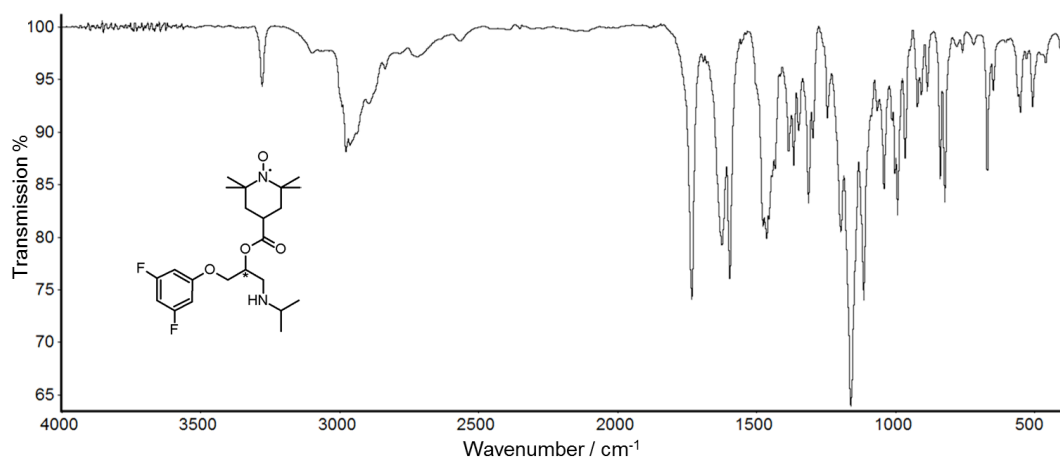


Abb. A290. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-8-SL.

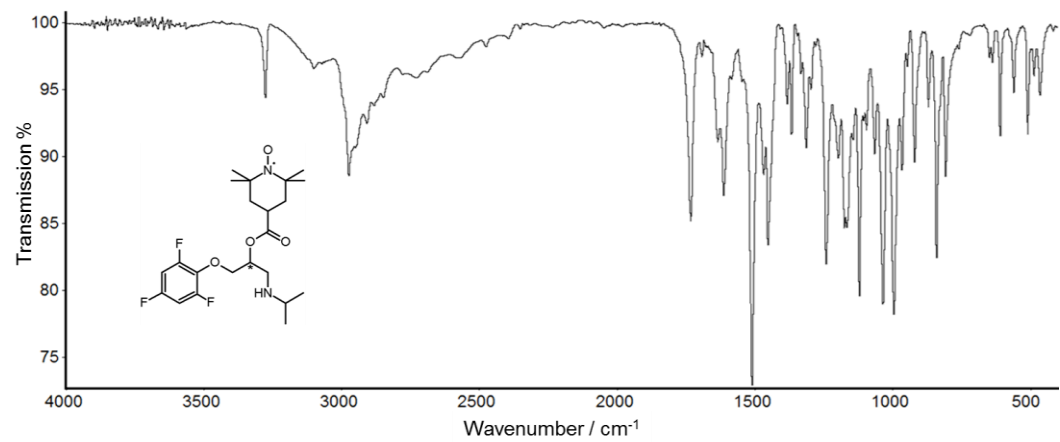


Abb. A291. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von BBD-9-SL.

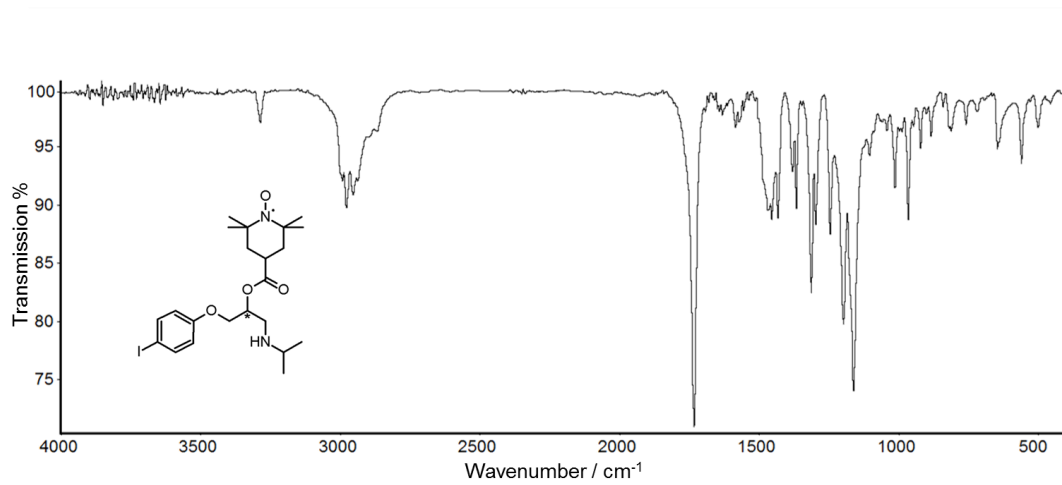


Abb. A292. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-10-SL.

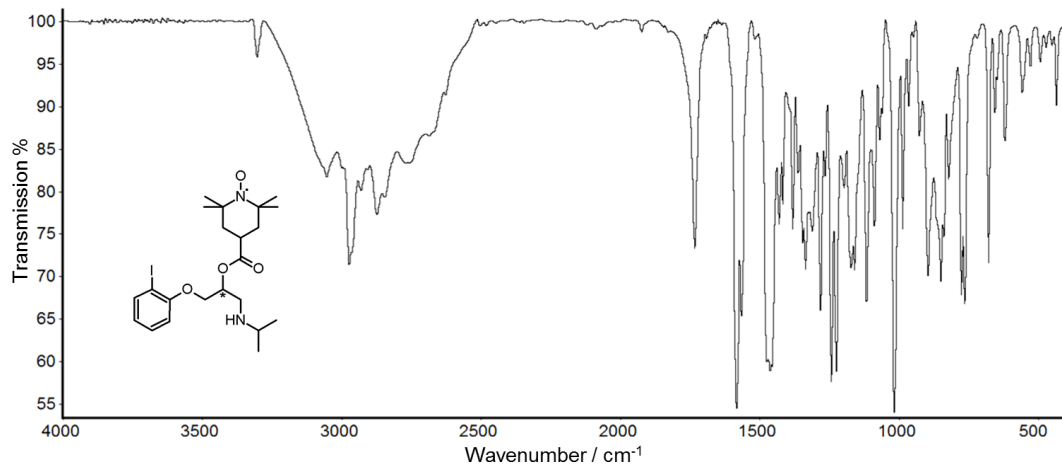


Abb. A293. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-11-SL.

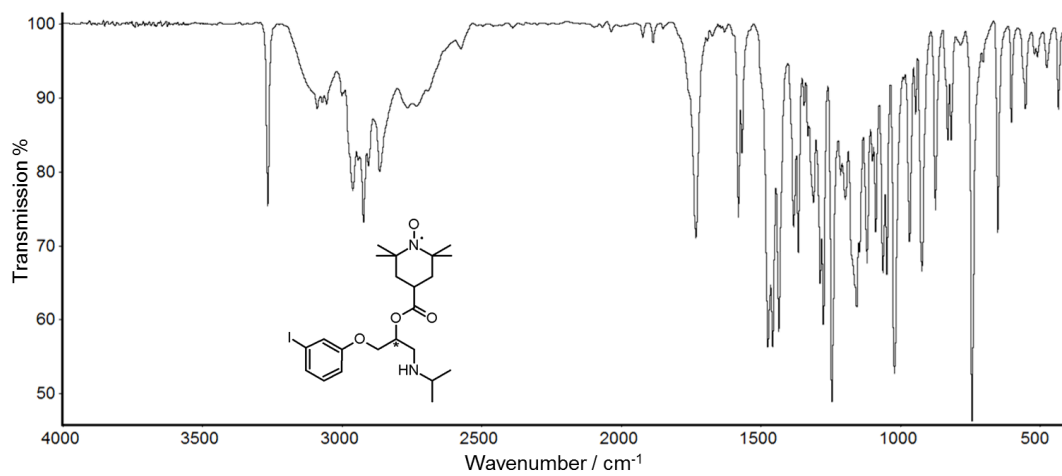


Abb. A294. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-12-SL.

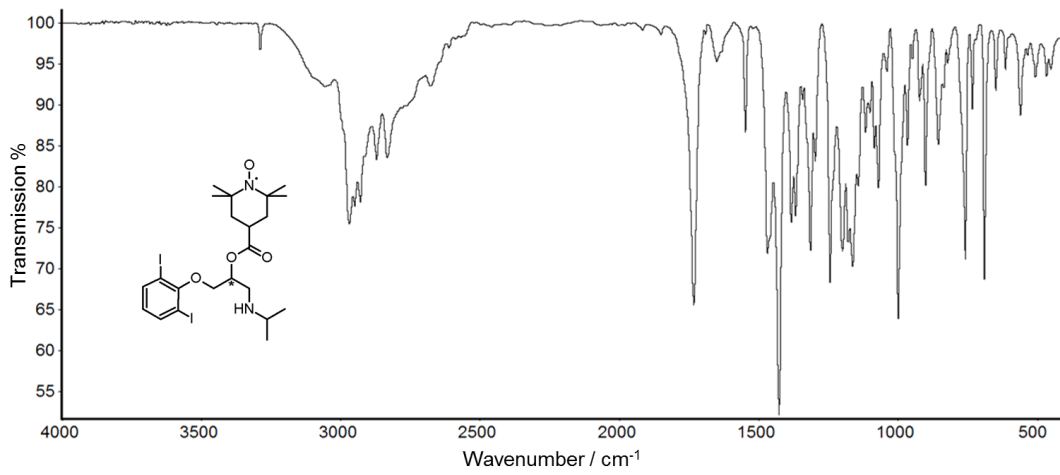


Abb. A295. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-13-SL.

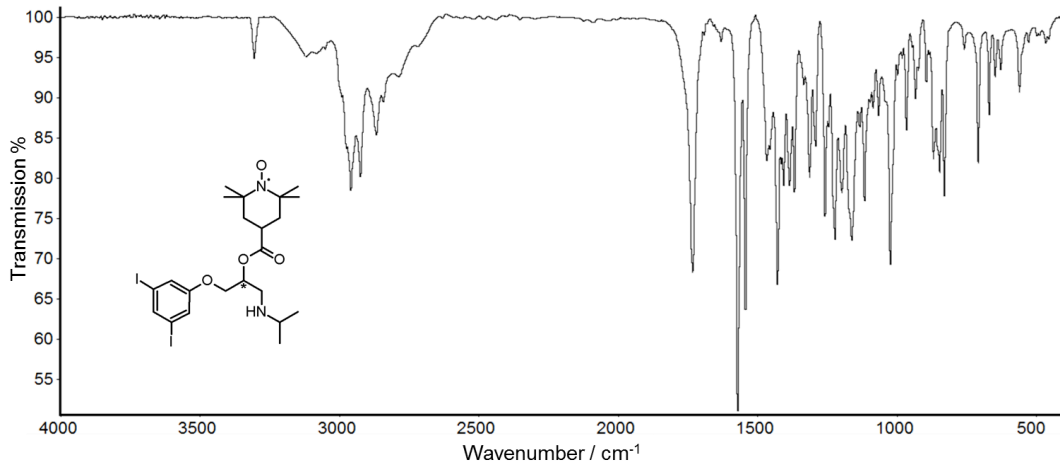


Abb. A296. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-14-SL.

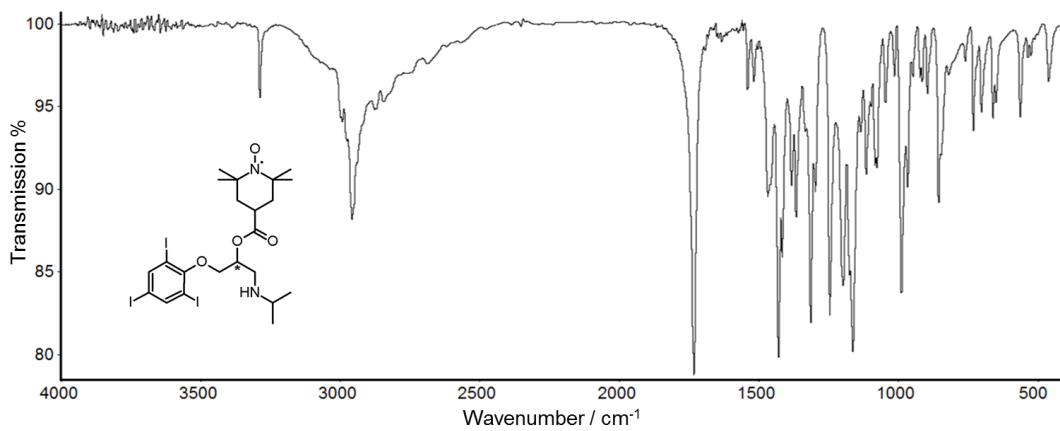


Abb. A297. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-15-SL.

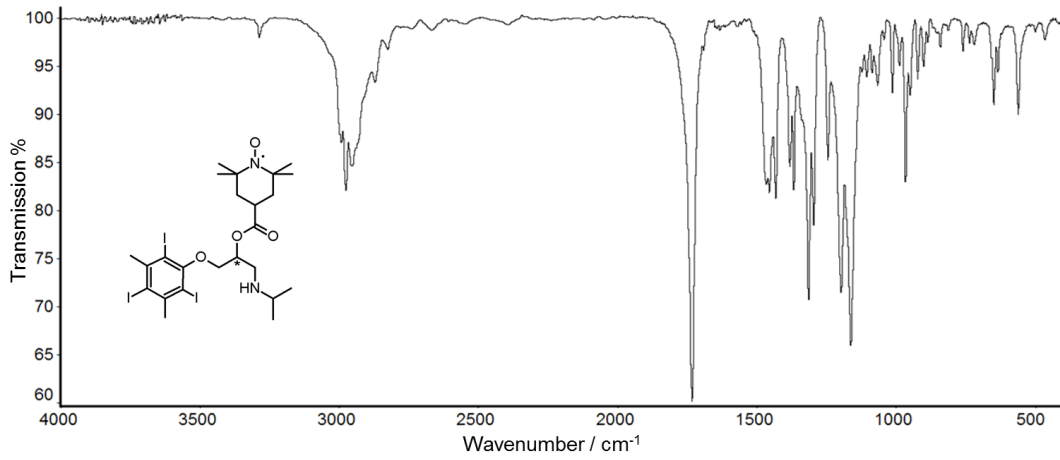


Abb. A298. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-16-SL.

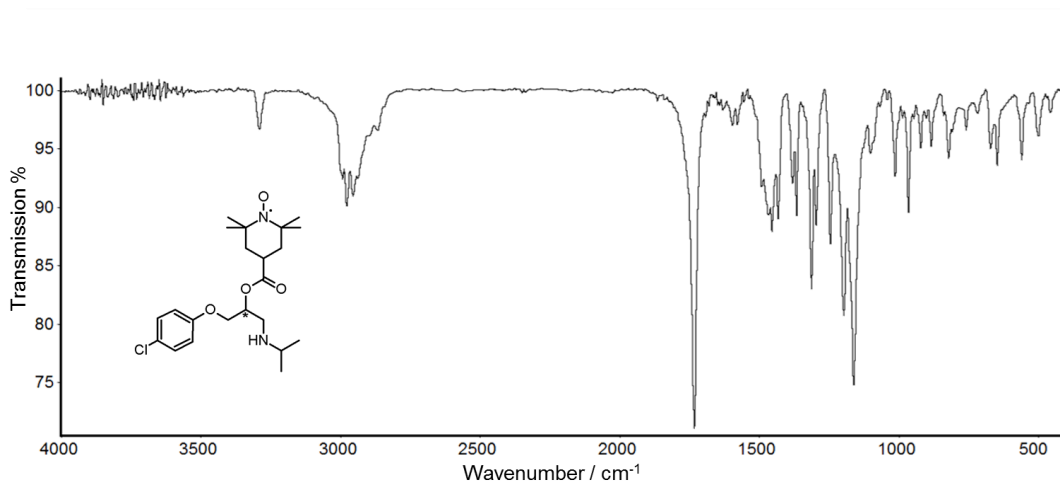


Abb. A299. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-17-SL.

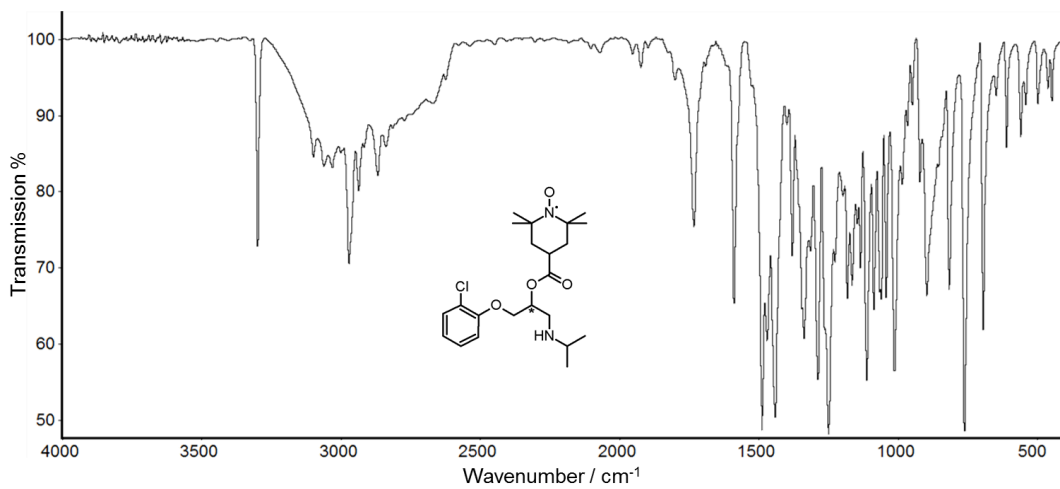


Abb. A300. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-18-SL.

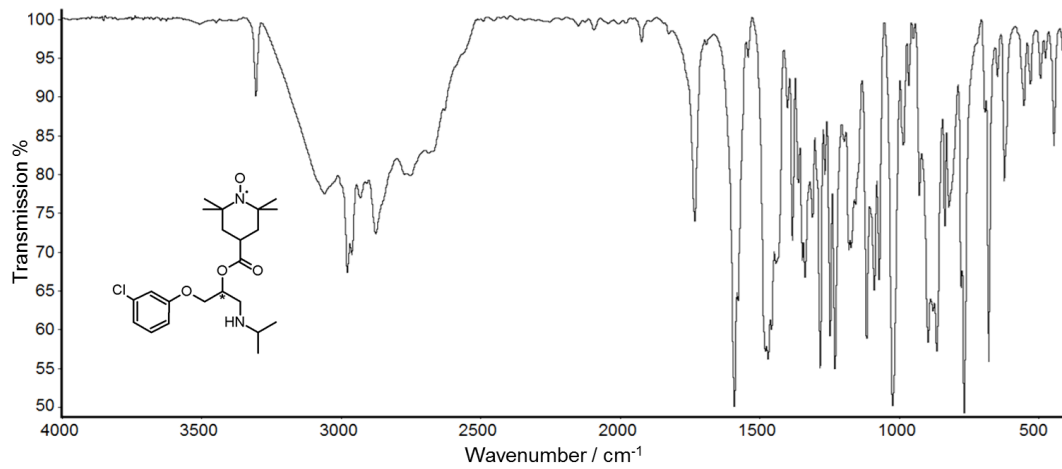


Abb. A301. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-19-SL.

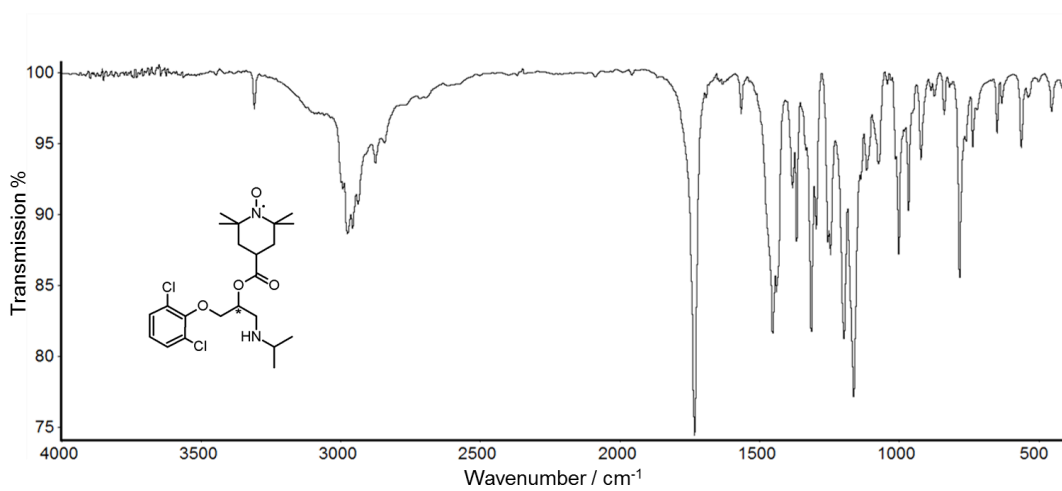


Abb. A302. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-20-SL.

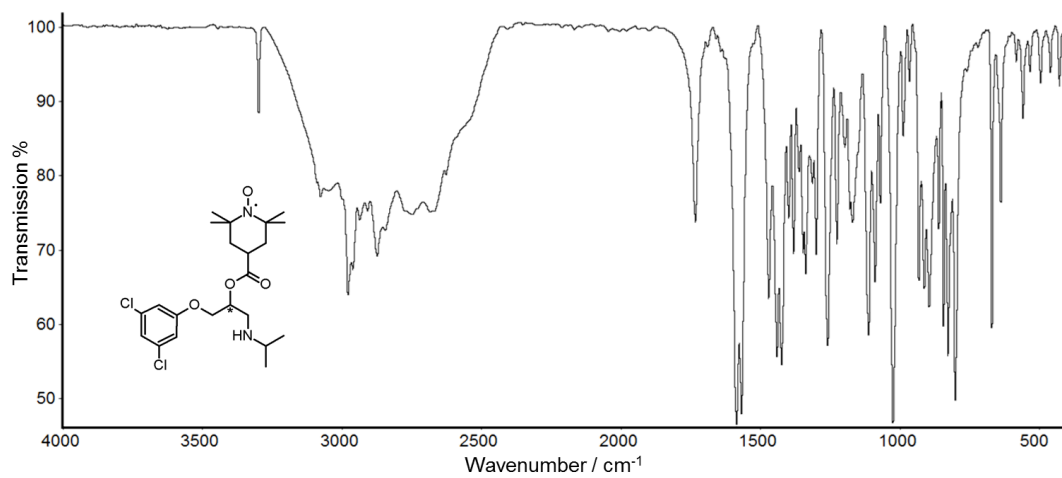


Abb. A303. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-21-SL.

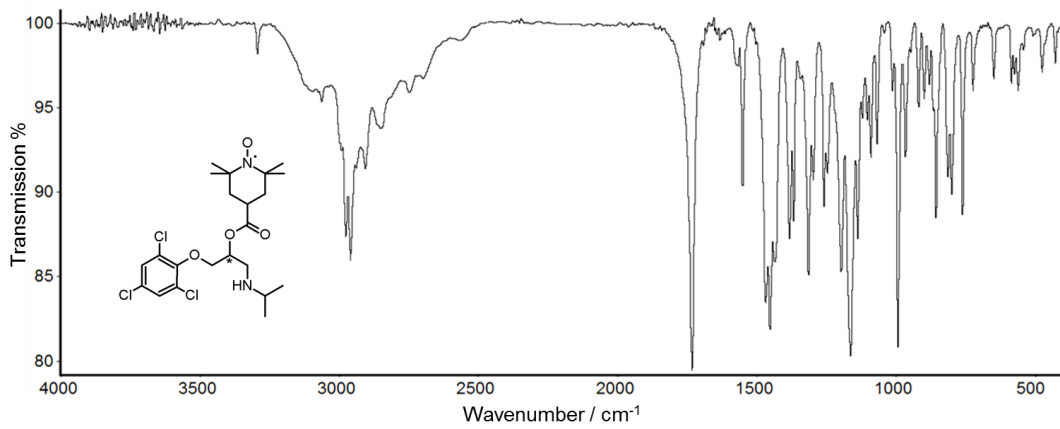


Abb. A304. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-22-SL.

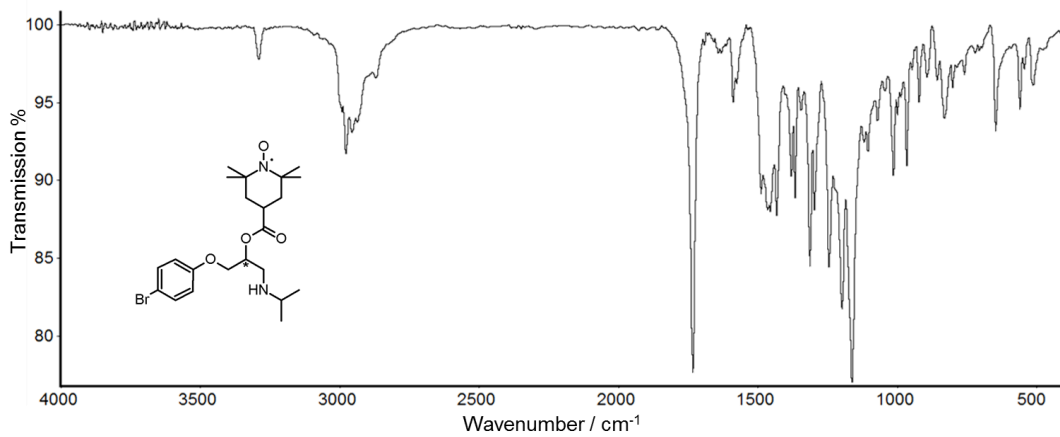


Abb. A305. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-23-SL.

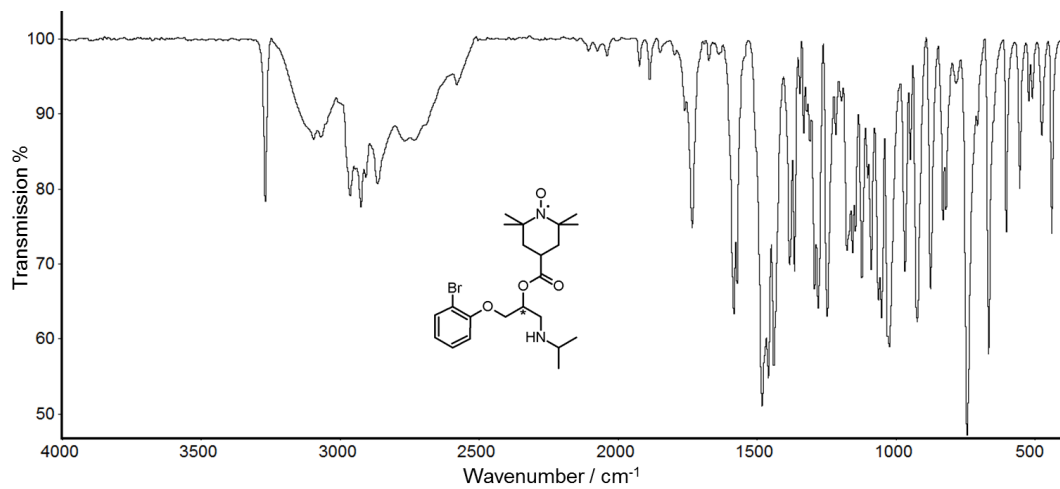


Abb. A306. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-24-SL.

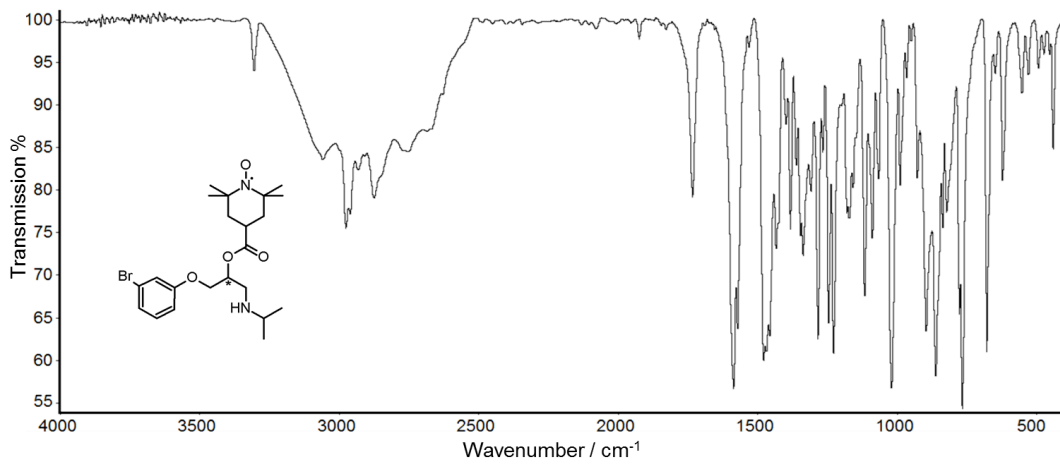


Abb. A307. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-25-SL.

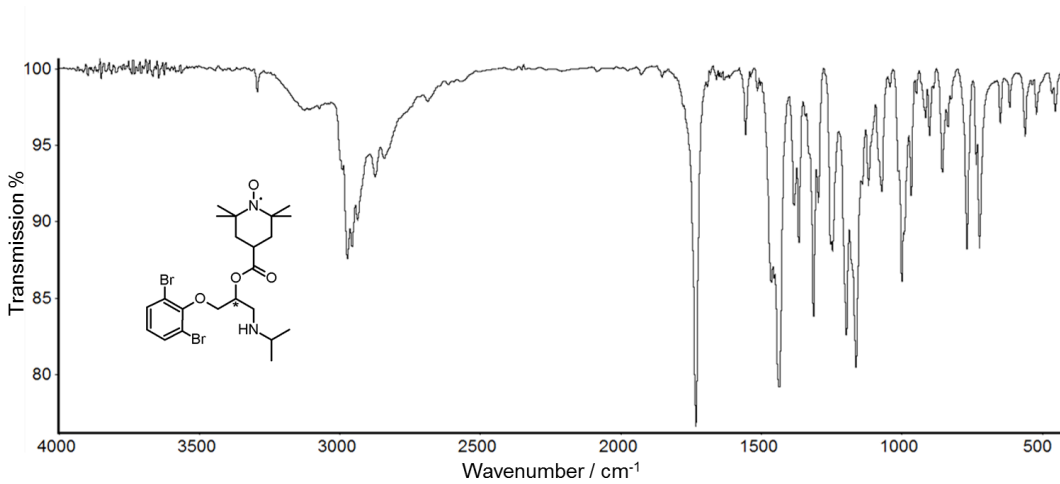


Abb. A308. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-26-SL.

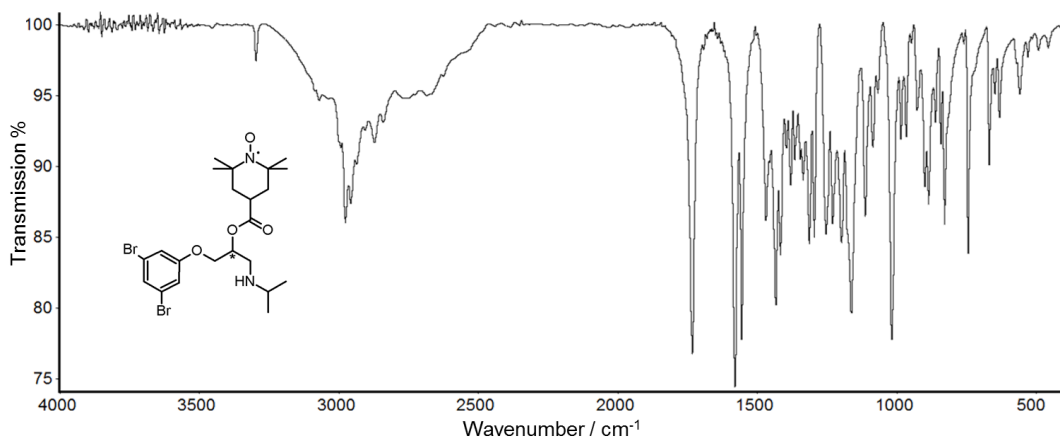


Abb. A309. Bei RT aufgenommenes, basislينienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-27-SL.

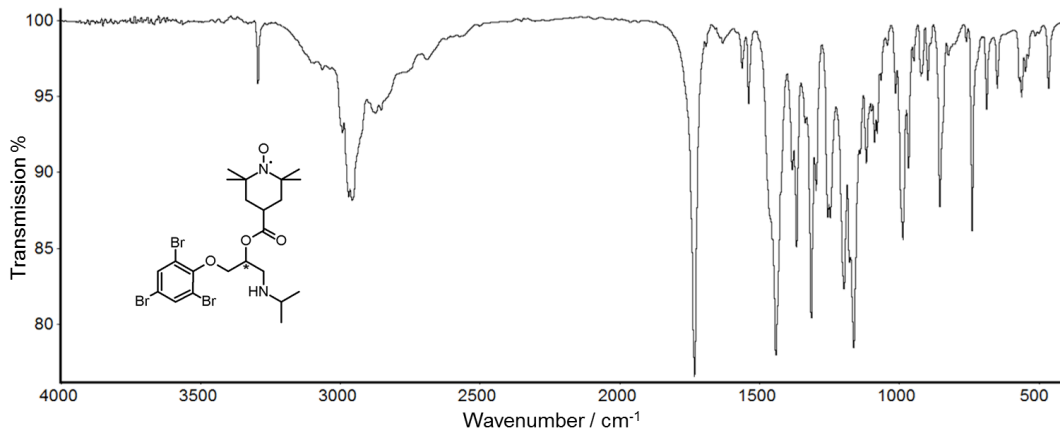


Abb. A310. Bei RT aufgenommenes, basislinienkoriertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-28-SL.

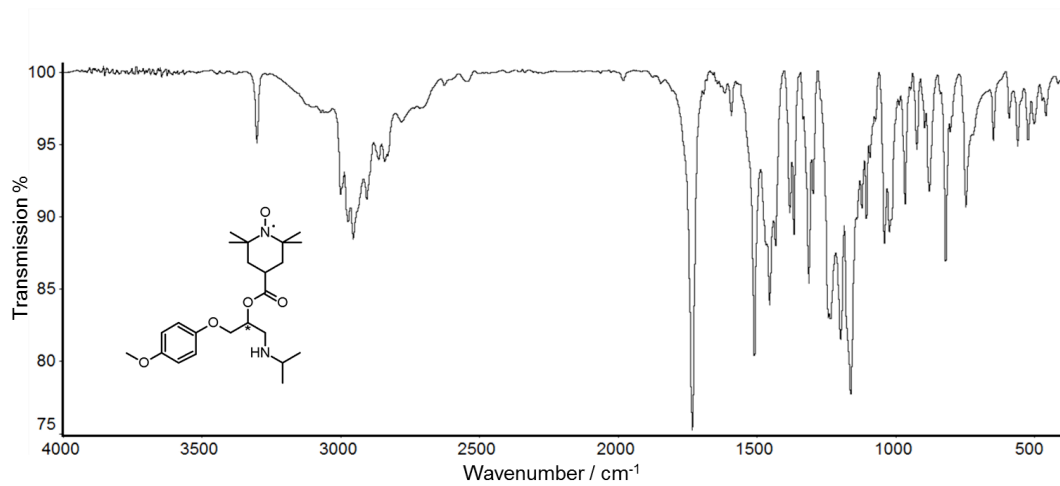


Abb. A311. Bei RT aufgenommenes, basislinienkoriertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-29-SL.

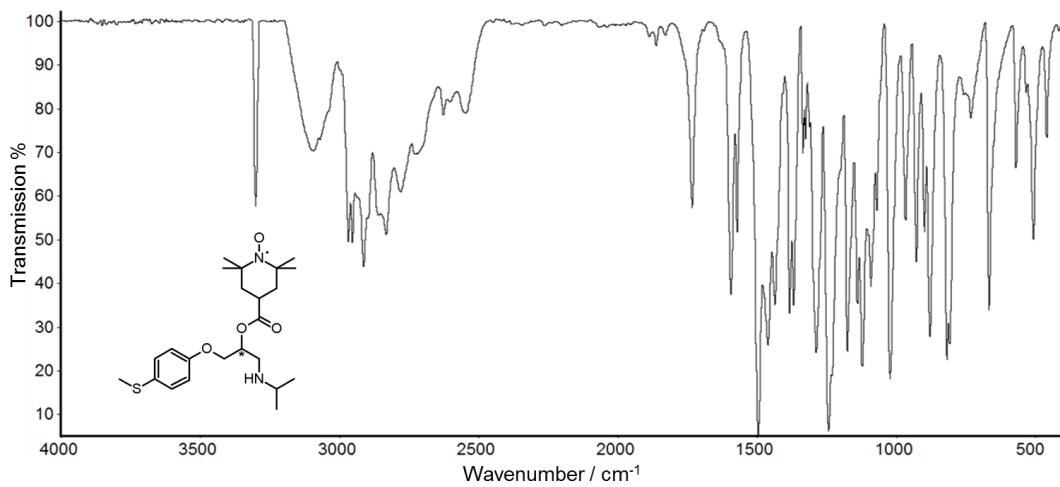


Abb. A312. Bei RT aufgenommenes, basislinienkoriertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-30-SL.

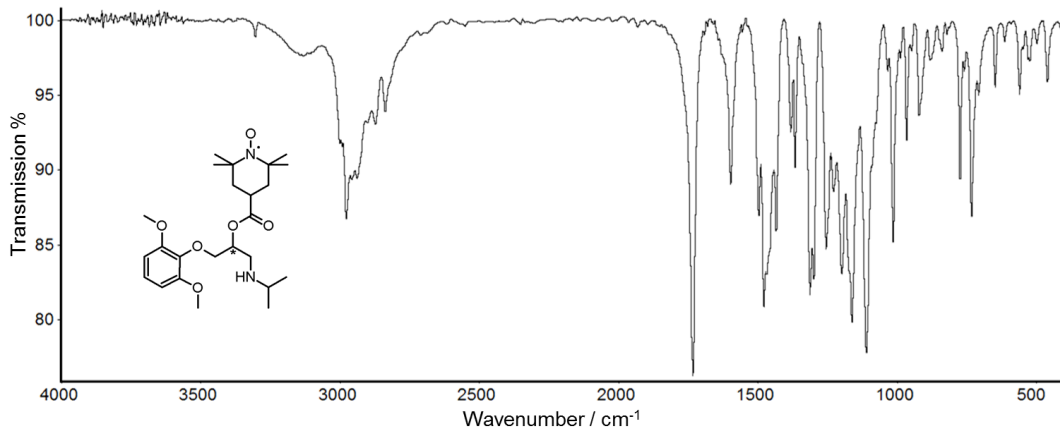


Abb. A313. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-31-SL.

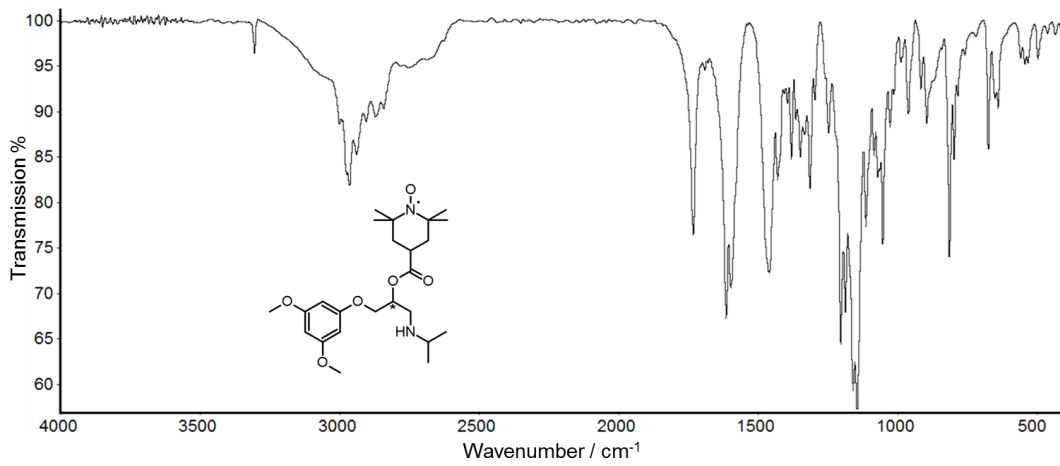


Abb. A314. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-32-SL.

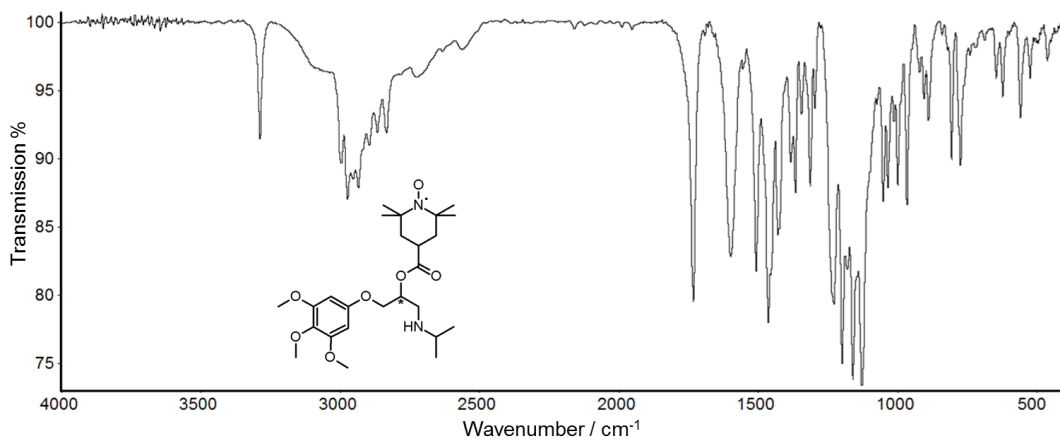


Abb. A315. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-33-SL.

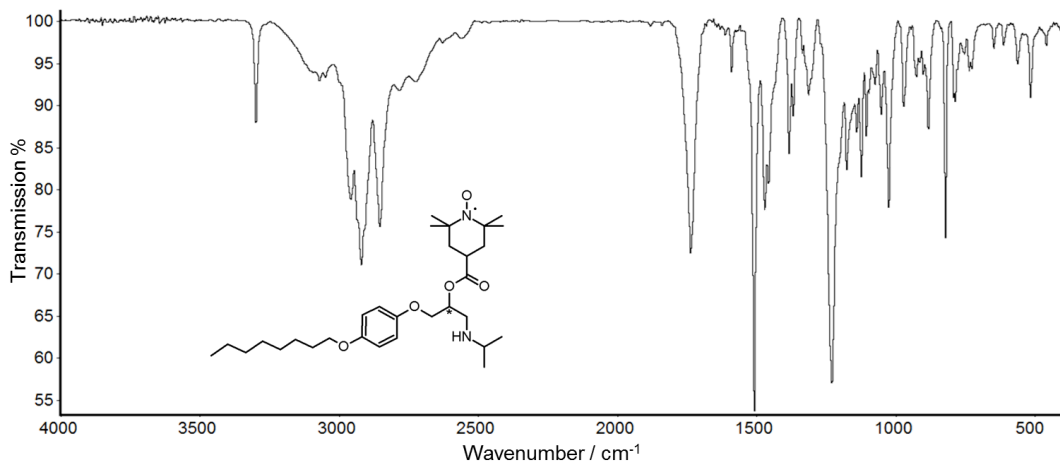


Abb. A316. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 34-SL.

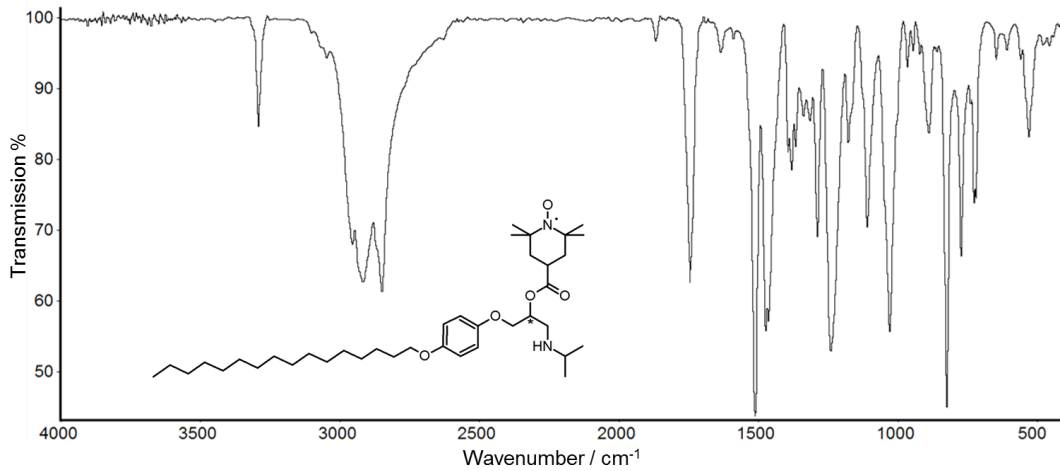


Abb. A317. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 35-SL.

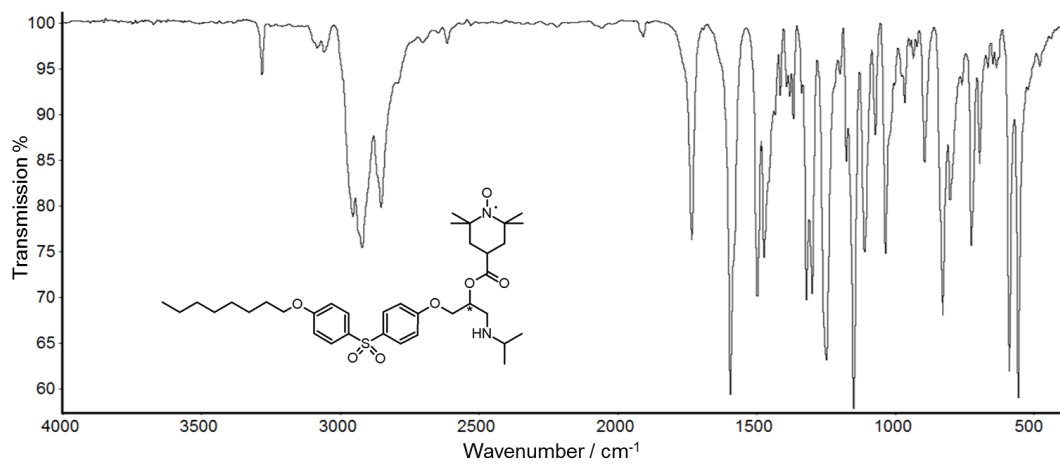


Abb. A318. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 36-SL.

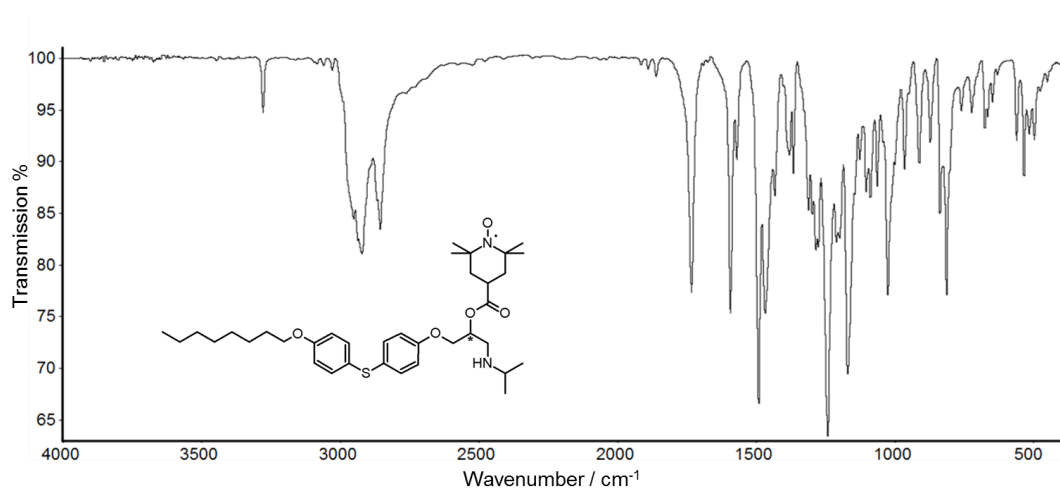


Abb. A319. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-37-SL.

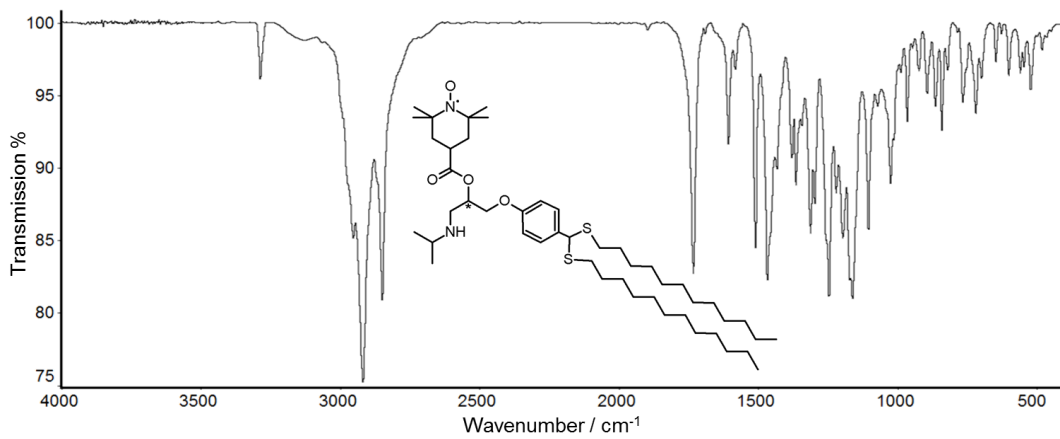


Abb. A320. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-38-SL.

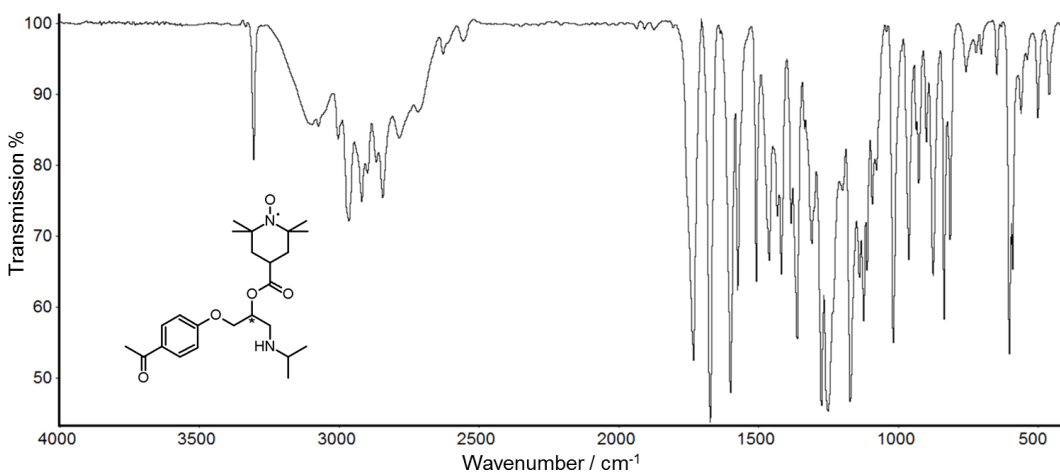


Abb. A321. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-39-SL.

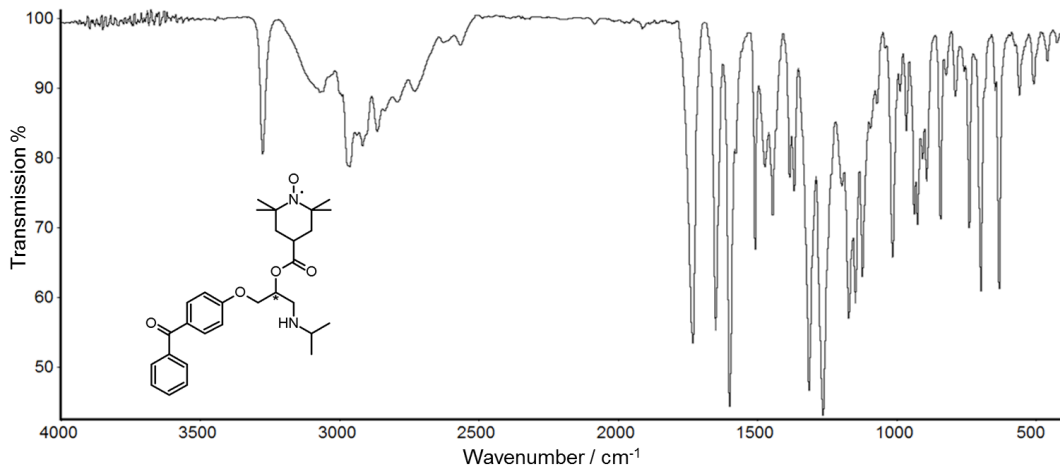


Abb. A322. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 3BD-40-SL.

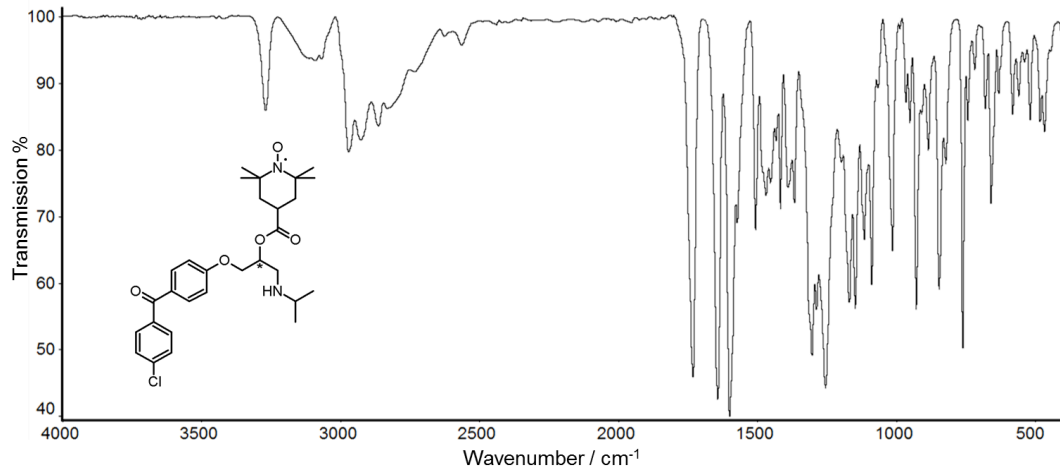


Abb. A323. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 3BD-41-SL.

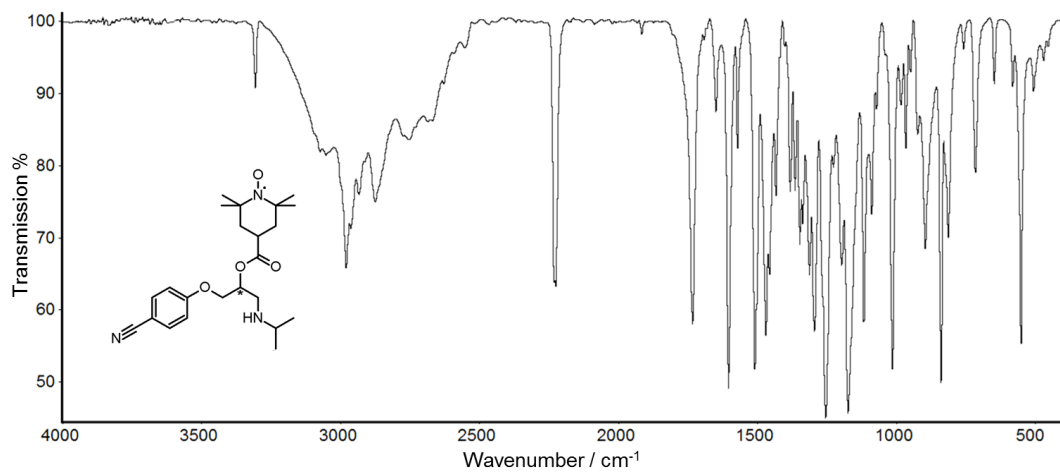


Abb. A324. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von 3BD-42-SL.

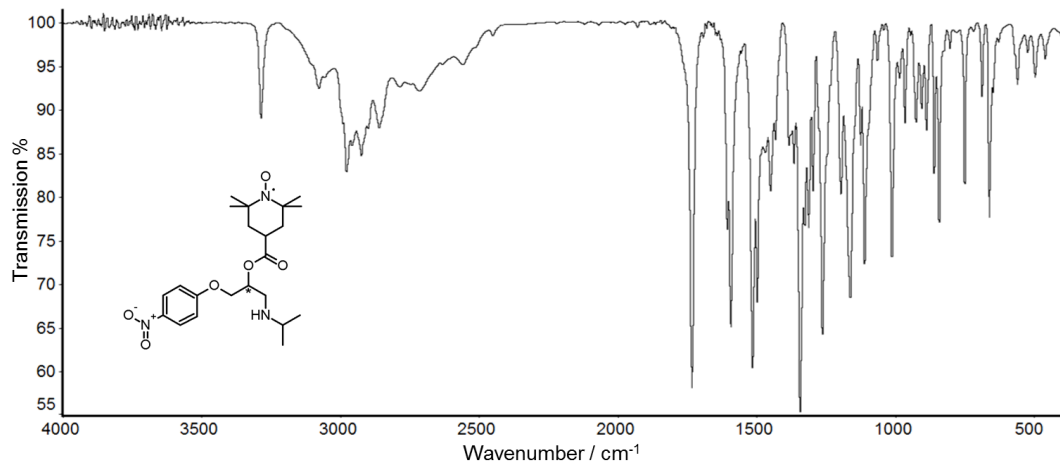


Abb. A325. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-43-SL.

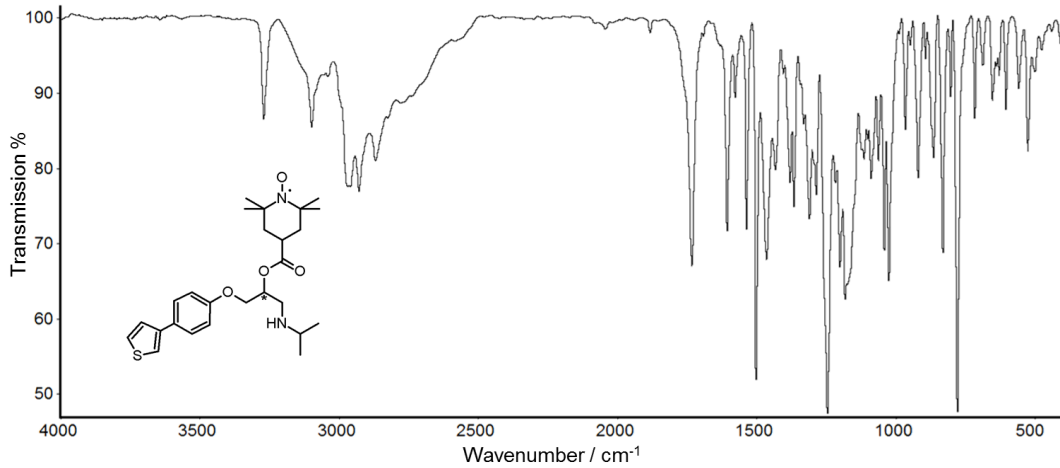


Abb. A326. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-44-SL.

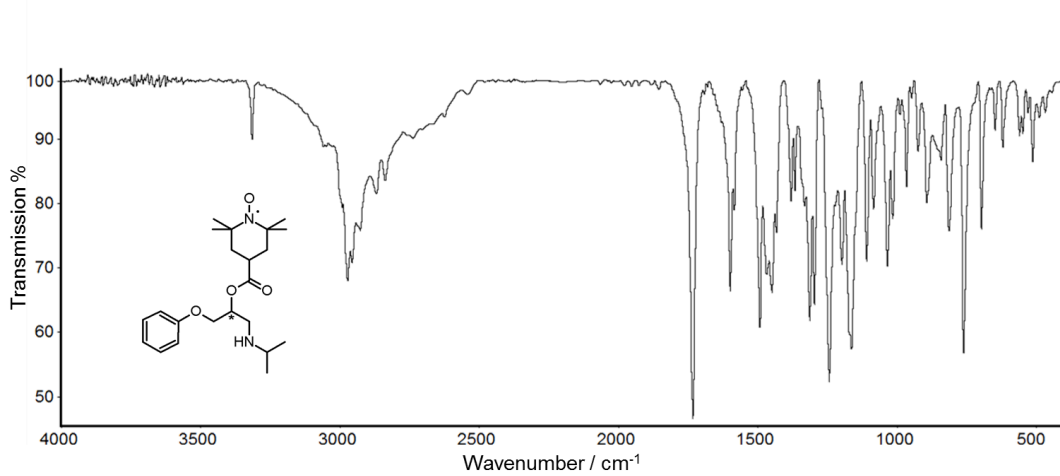


Abb. A327. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-45-SL.

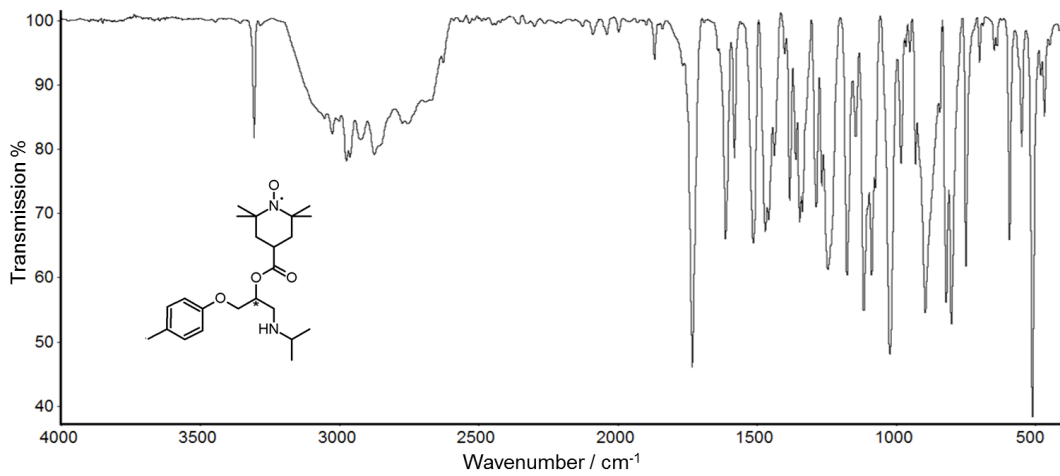


Abb. A328. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-46-SL.

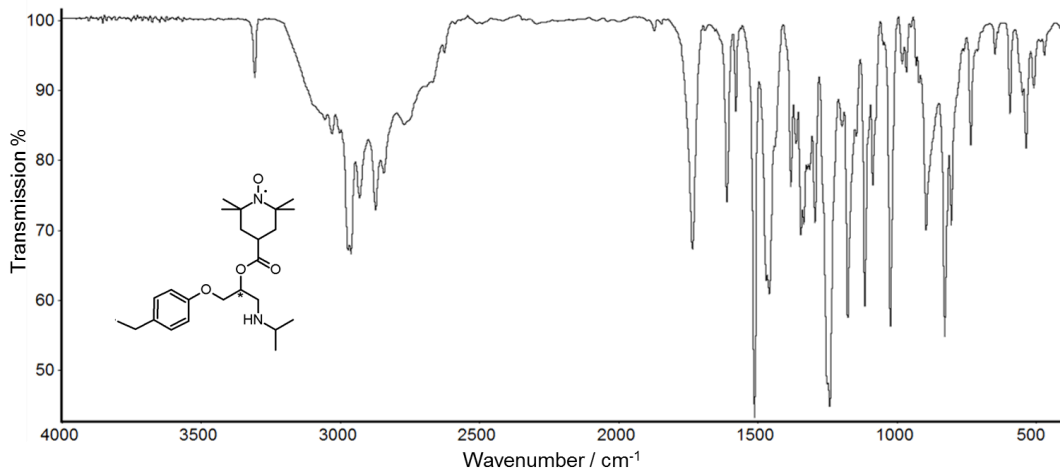


Abb. A329. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-47-SL.

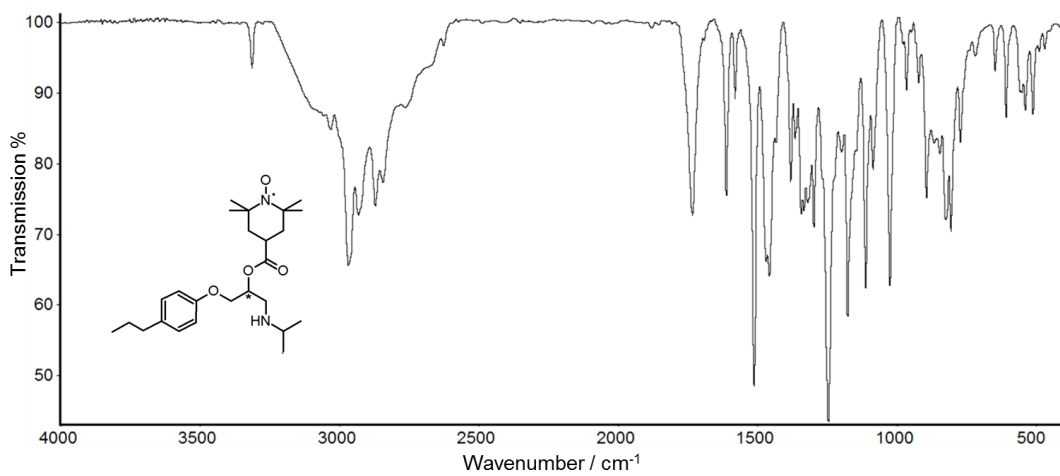


Abb. A330. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-48-SL.

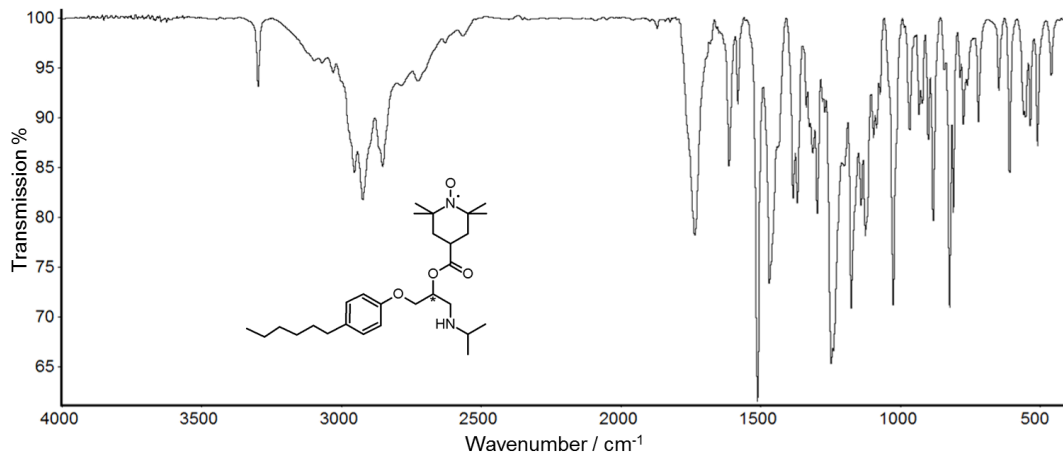


Abb. A331. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-49-SL.

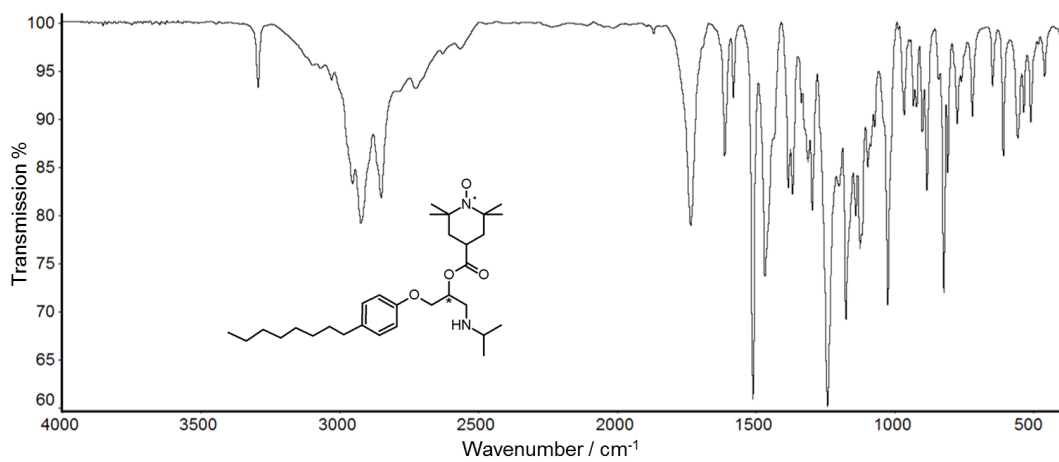


Abb. A332. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-50-SL.

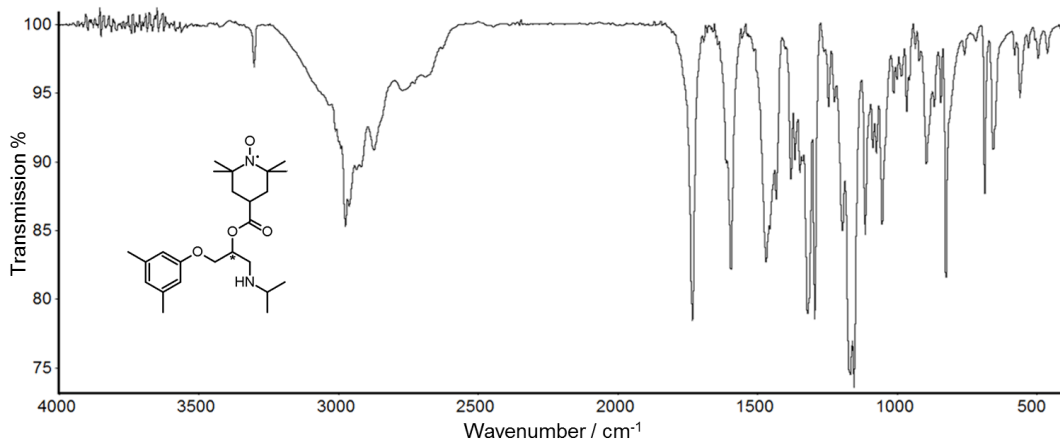


Abb. A333. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-51-SL.

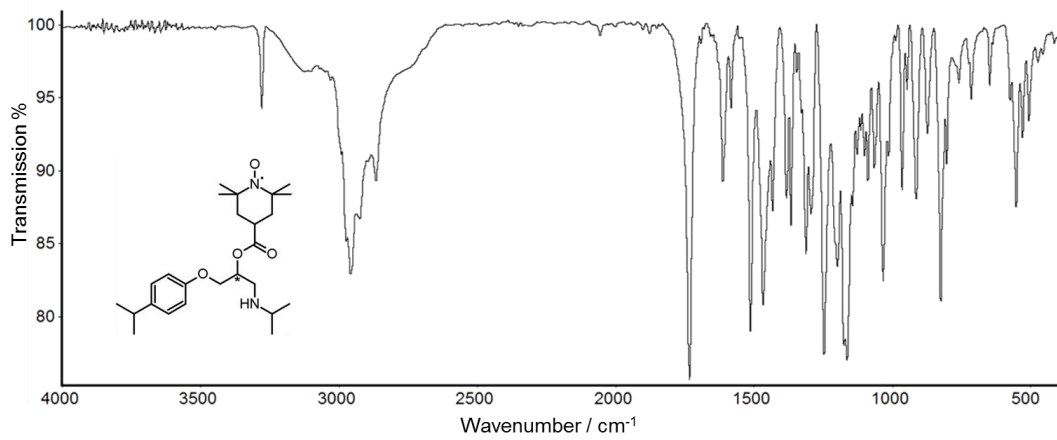


Abb. A334. Bei RT aufgenommenes, basislinienkoriertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-52-SL.

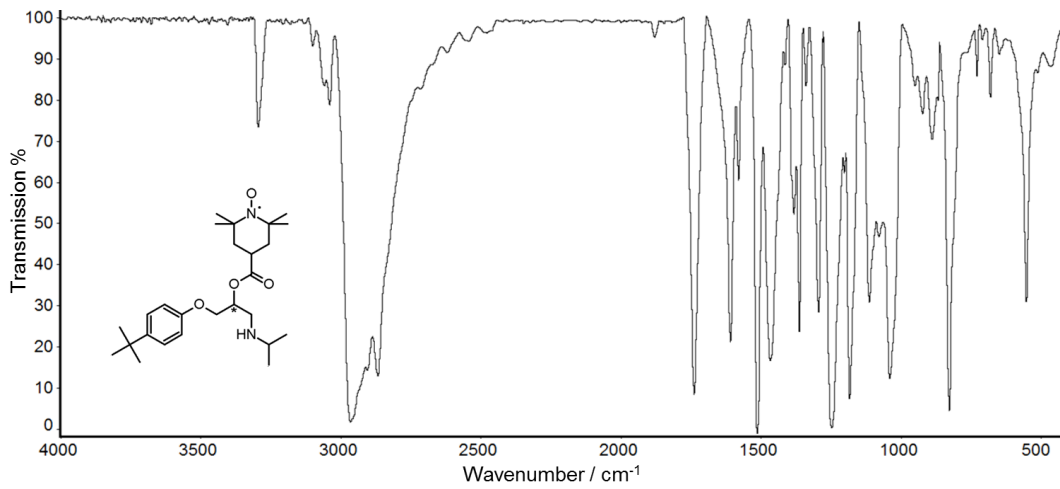


Abb. A335. Bei RT aufgenommenes, basislinienkoriertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-53-SL.

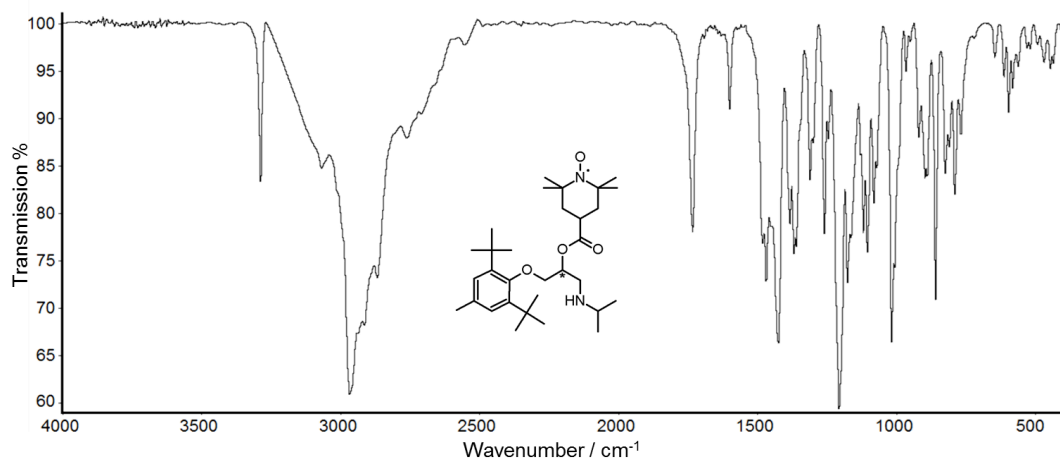


Abb. A336. Bei RT aufgenommenes, basislinienkoriertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-54-SL.

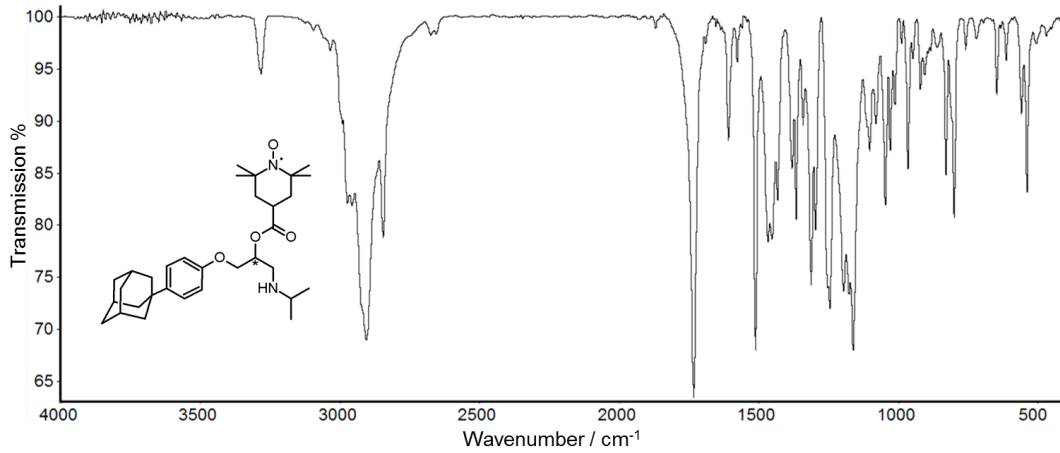


Abb. A337. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-55-SL.

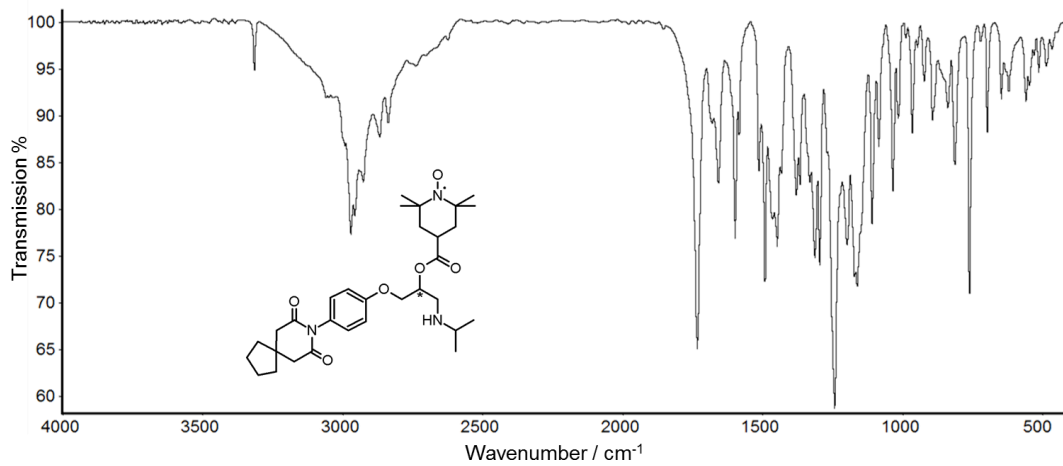


Abb. A338. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-56-SL.

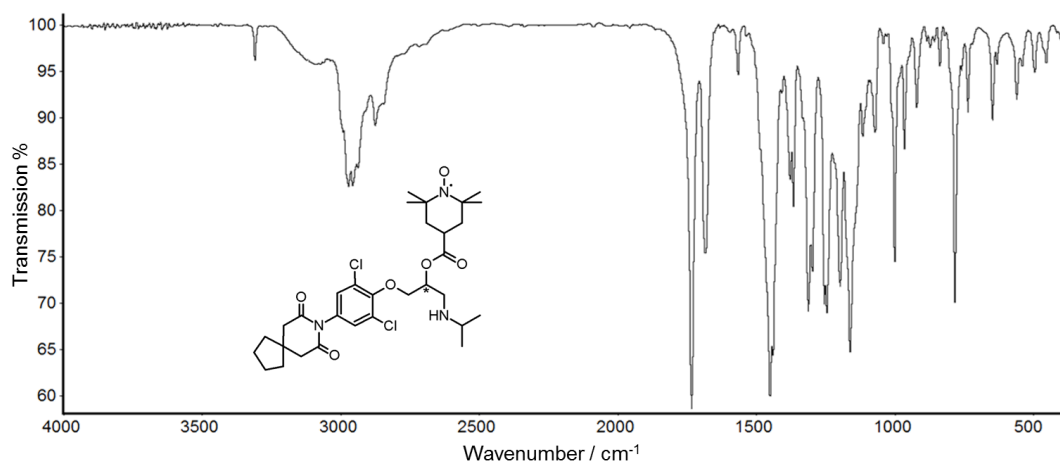


Abb. A339. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von betaBD-57-SL.

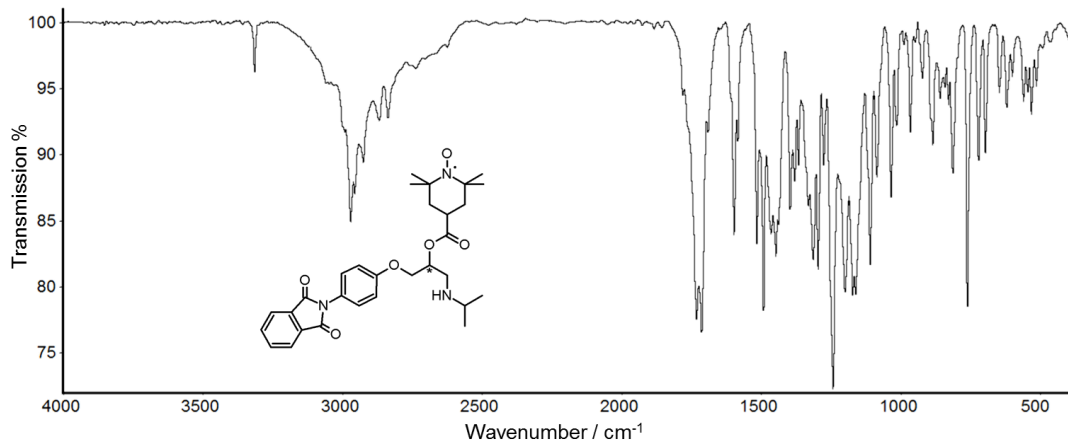


Abb. A340. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-58-SL.

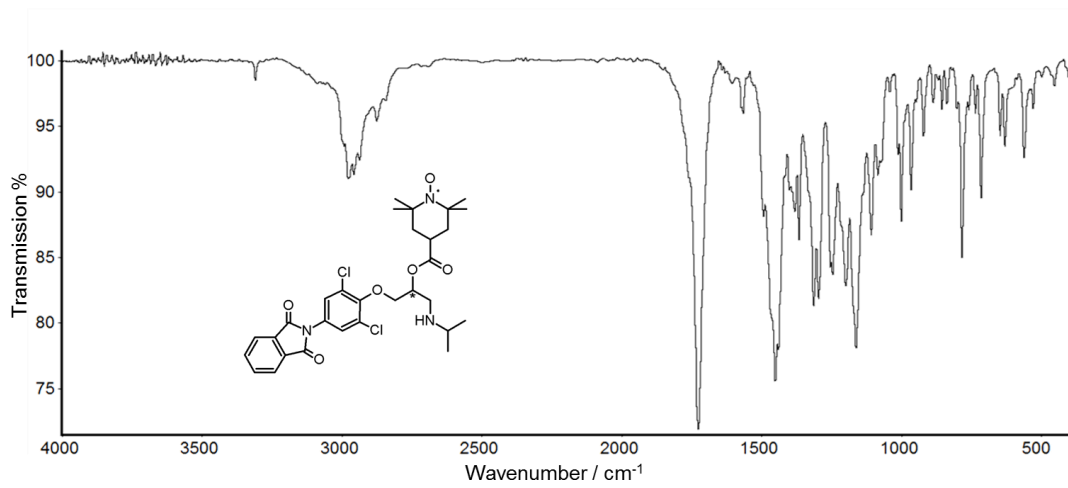


Abb. A341. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-59-SL.

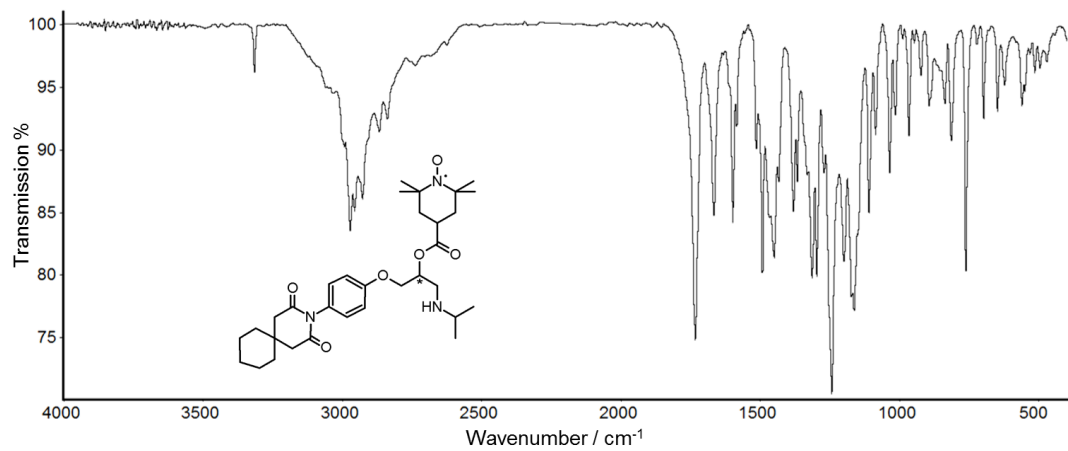


Abb. A342. Bei RT aufgenommenes, baselinienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-60-SL.

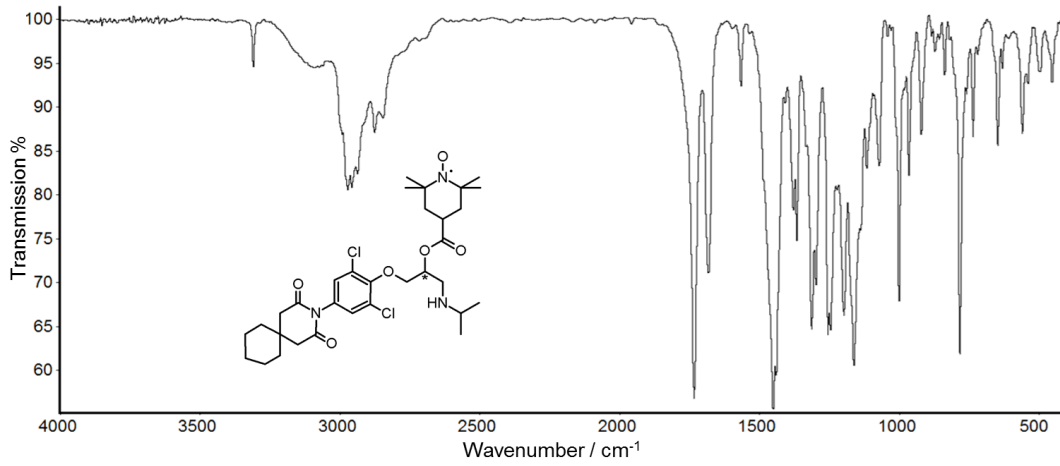


Abb. A343. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-61-SL.

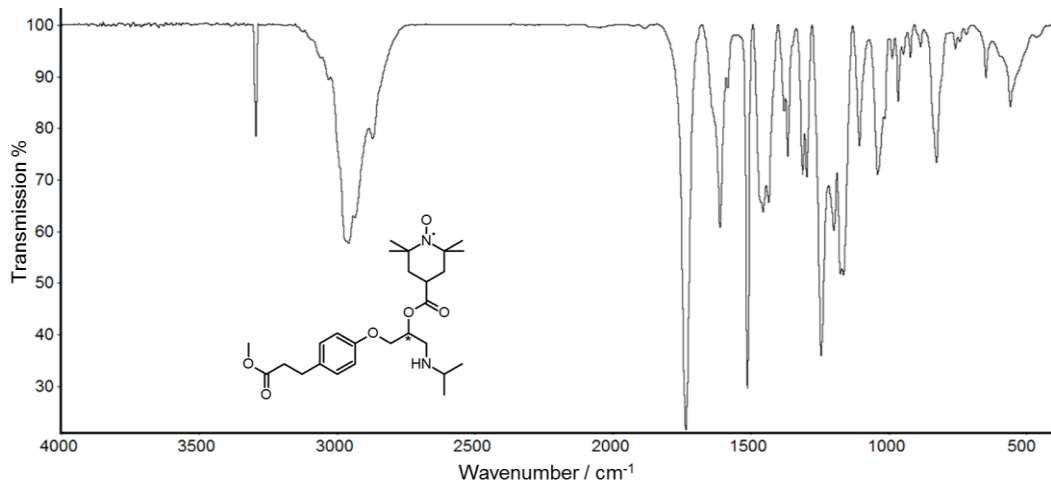


Abb. A344. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-62-SL.

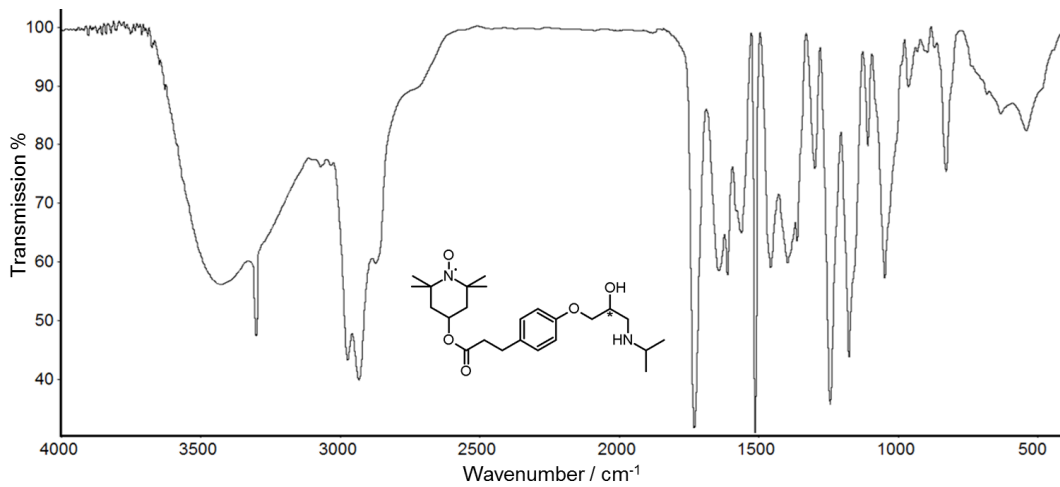


Abb. A345. Bei RT aufgenommenes, basislinienkorigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-63-SL.

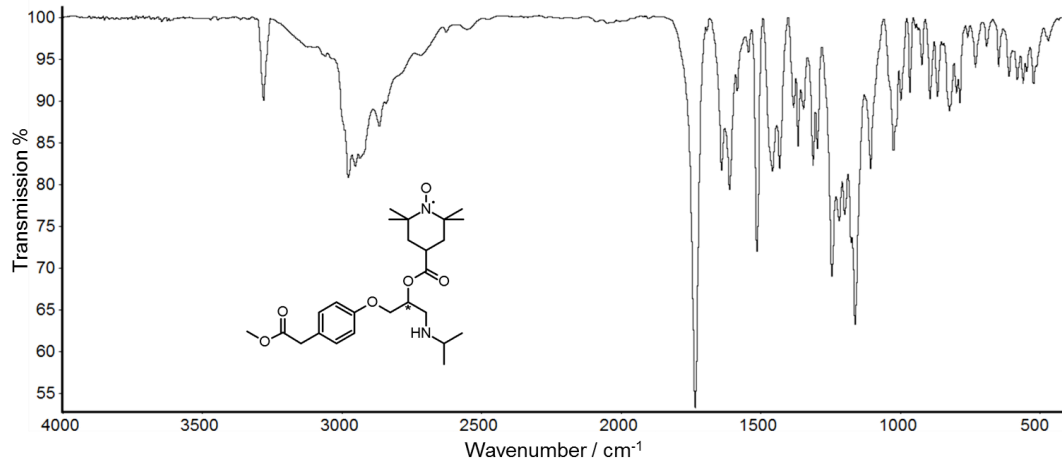


Abb. A346. Bei RT aufgenommenes, basislínienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-64-SL.

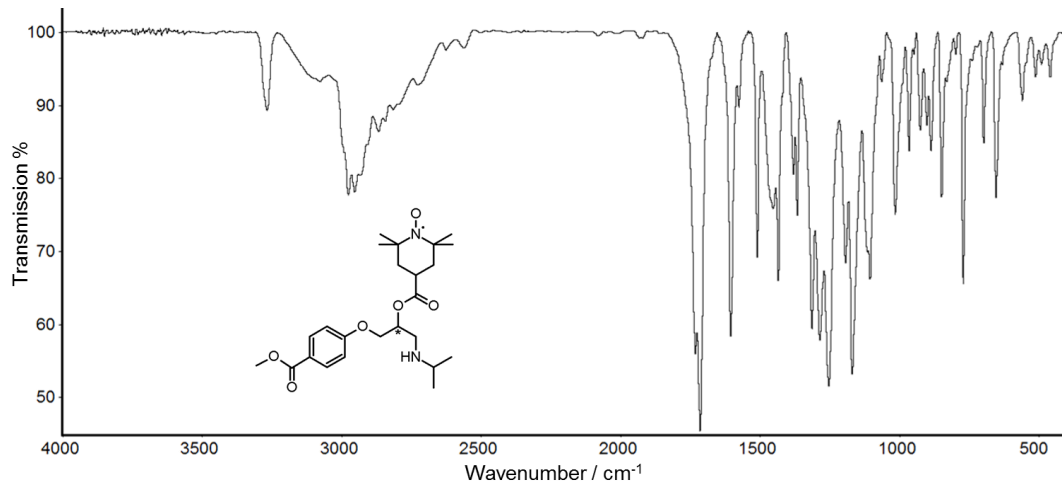


Abb. A347. Bei RT aufgenommenes, basislínienkorrigiertes FTIR-Transmissionsspektrum von β BD-65-SL.

J. ^1H -, ^{19}F - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektren synthetisierter Verbindungen

J1. ^1H - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektren synthetisierter PDs und deren Vorstufen

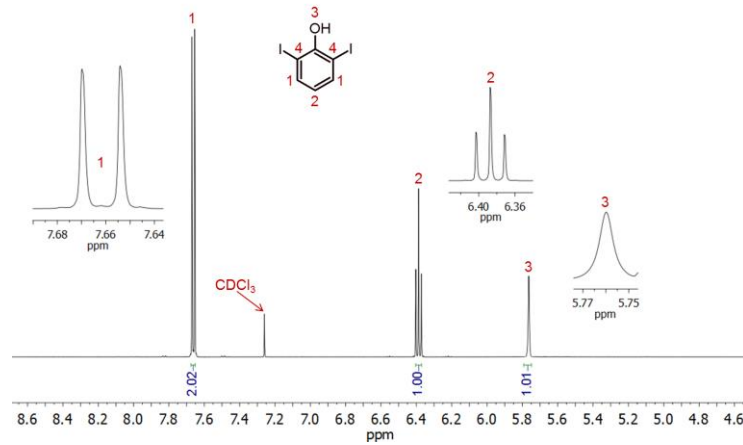


Abb. A348. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von PD-13 in CDCl_3 .

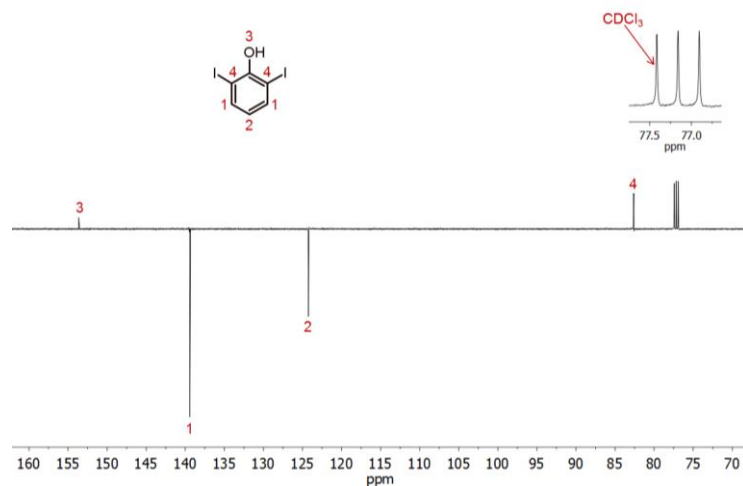


Abb. A349. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-13 in CDCl_3 .

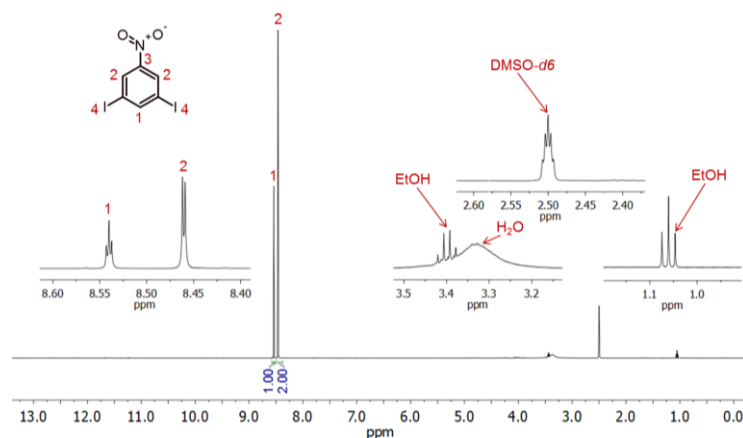


Abb. A350. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von 3,5-Diiodnitrobenzol in $\text{DMSO-}d_6$.

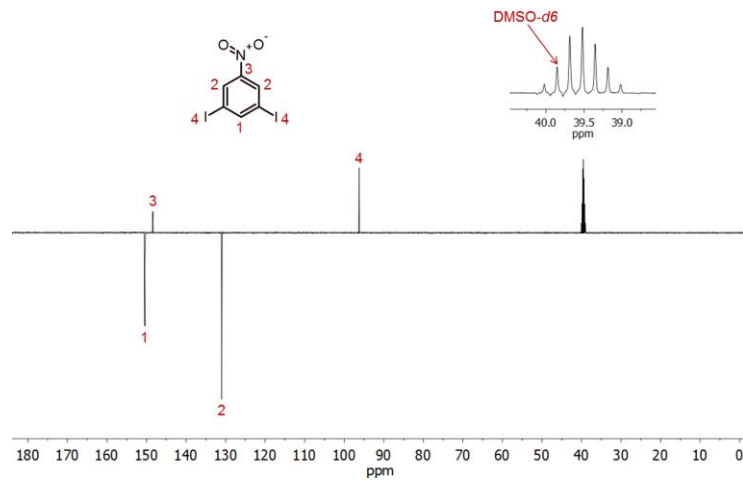


Abb. A351. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von 3,5-Diodnitrobenzol in DMSO-*d*₆.

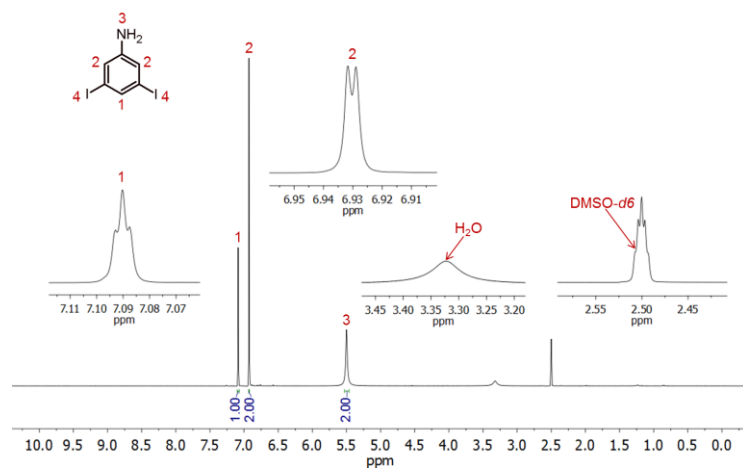


Abb. A352. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von 3,5-Diodanilin in DMSO-*d*₆.

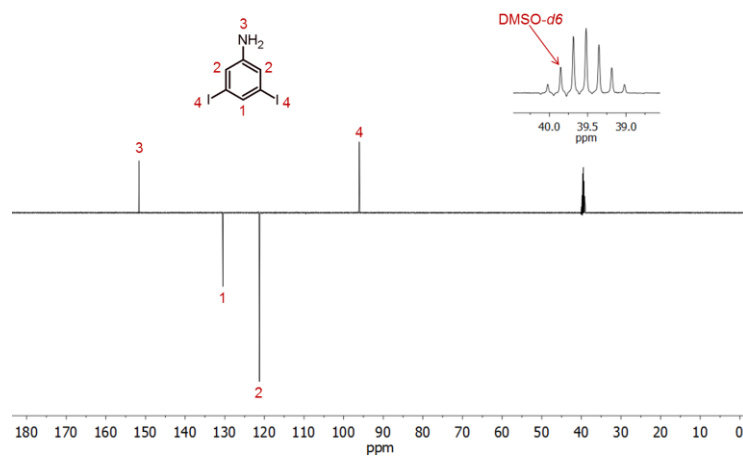
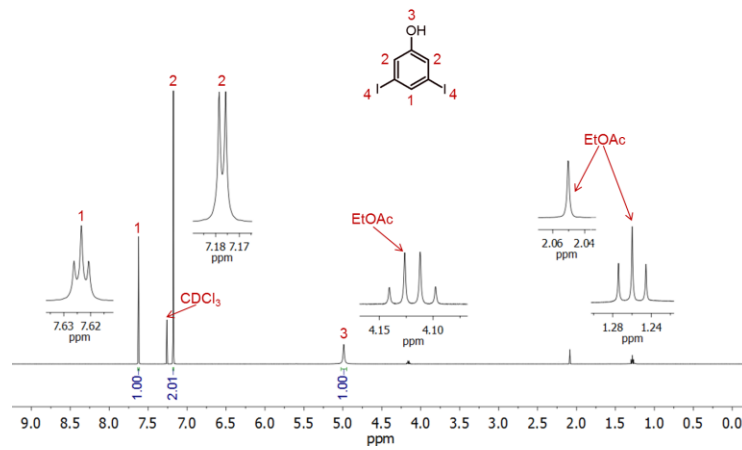
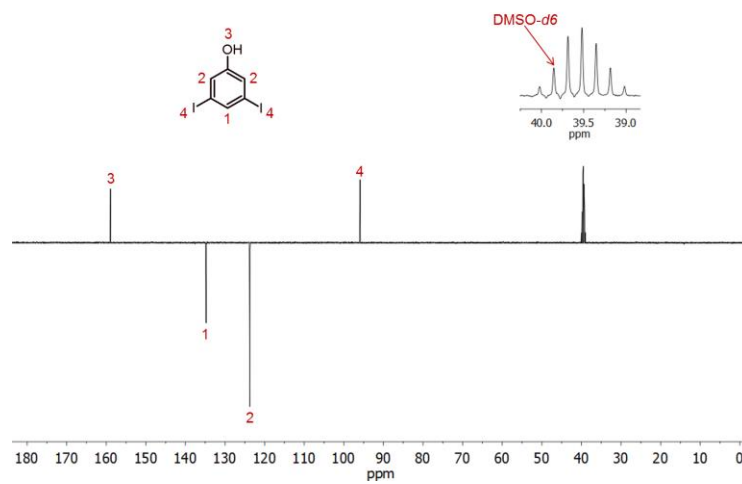
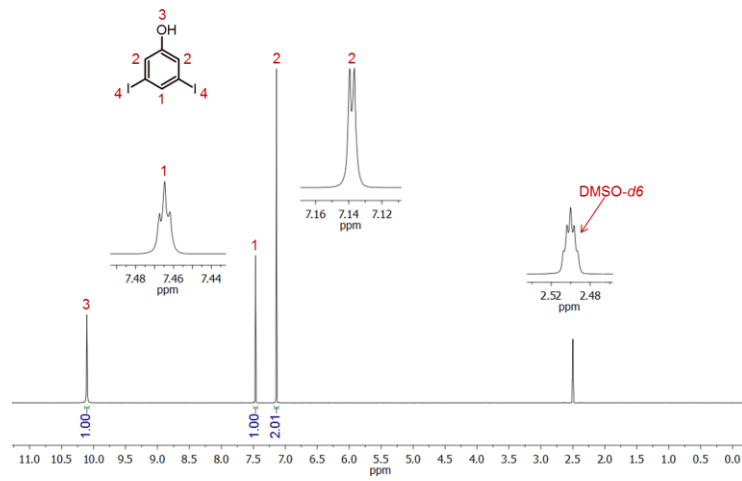


Abb. A353. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von 3,5-Diodanilin in DMSO-*d*₆.



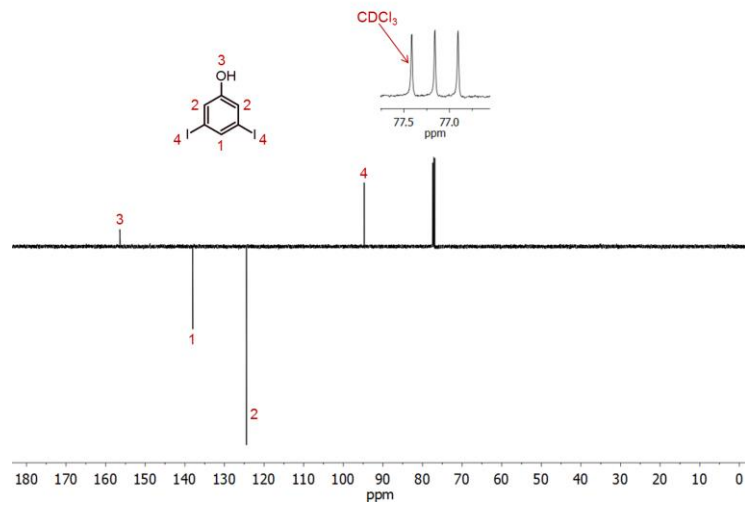


Abb. A357. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-14 in CDCl_3 .

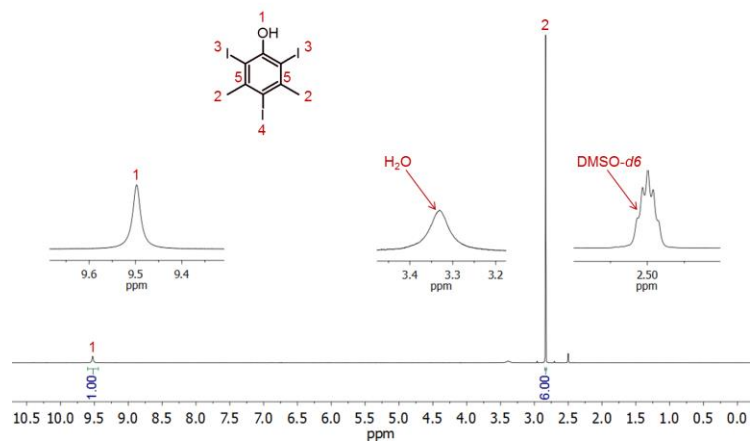


Abb. A358. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von PD-16 in $\text{DMSO}-d_6$.

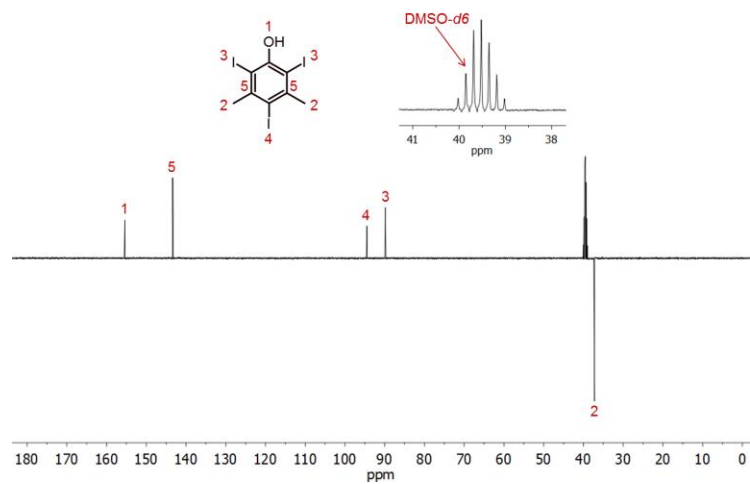


Abb. A359. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-16 in $\text{DMSO}-d_6$.

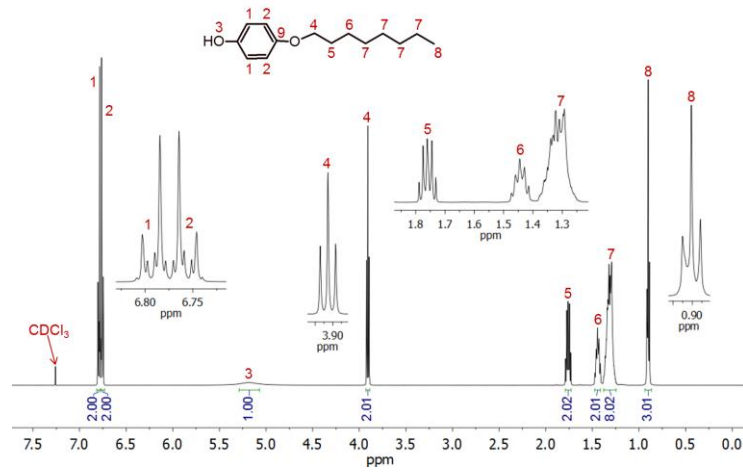


Abb. A360. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum von PD-34 in CDCl₃.

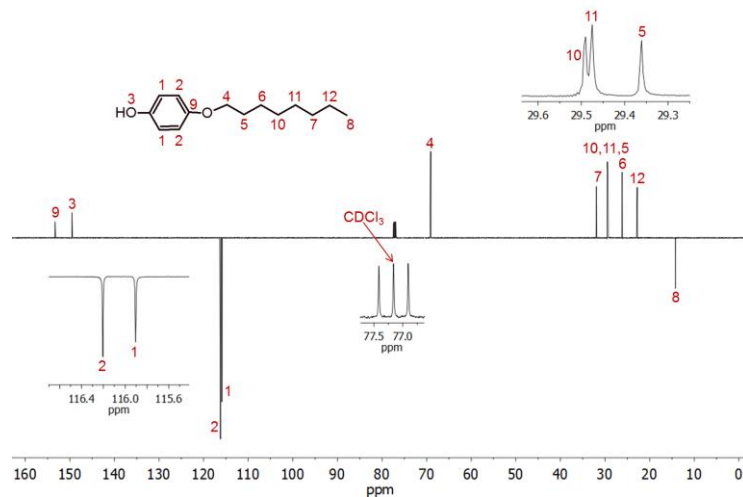


Abb. A361. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ¹³C(APT)-NMR-Spektrum von PD-34 in CDCl₃.

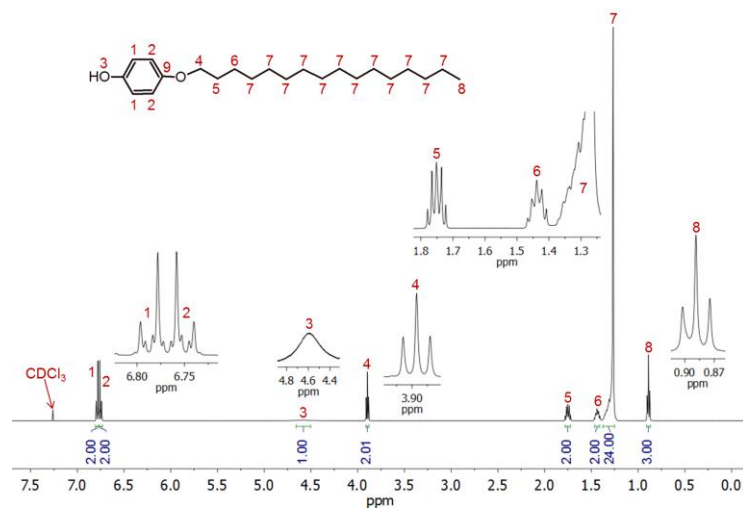


Abb. A362. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum von PD-35 in CDCl₃.

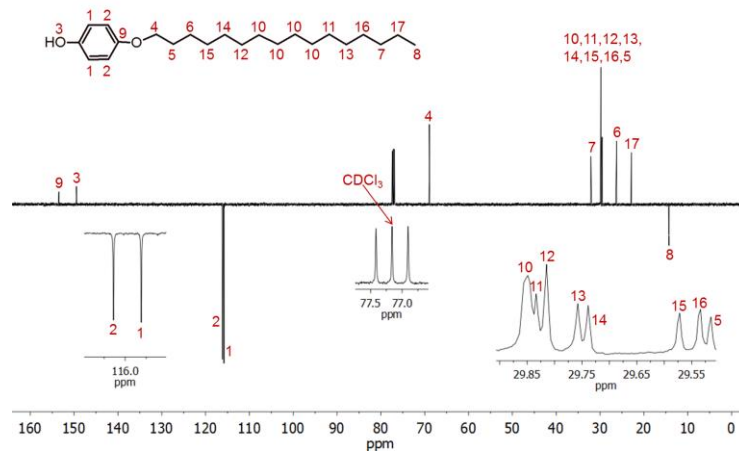


Abb. A363. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-35 in CDCl_3 .

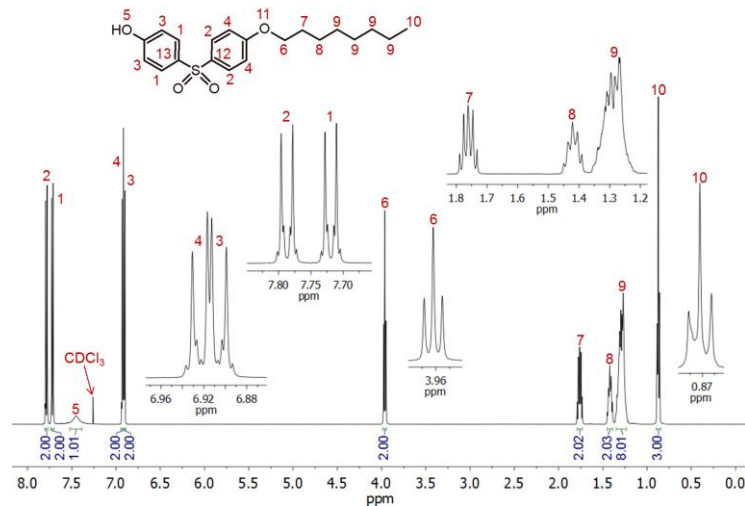


Abb. A364. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von PD-36 in CDCl_3 .

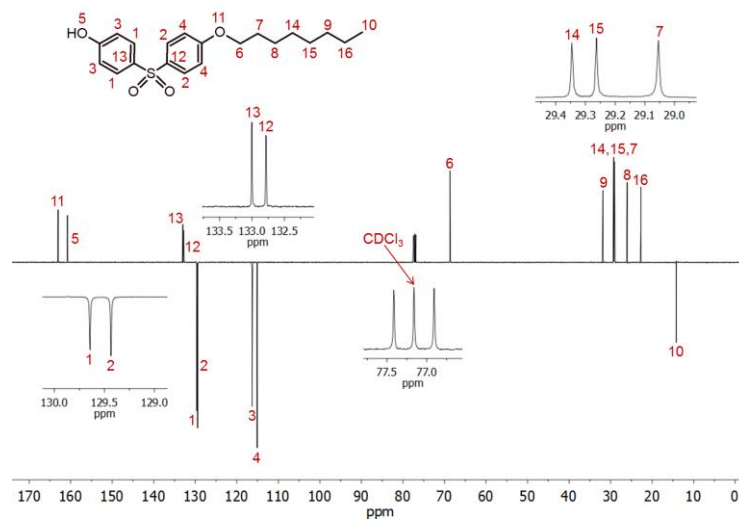


Abb. A365. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-36 in CDCl_3 .

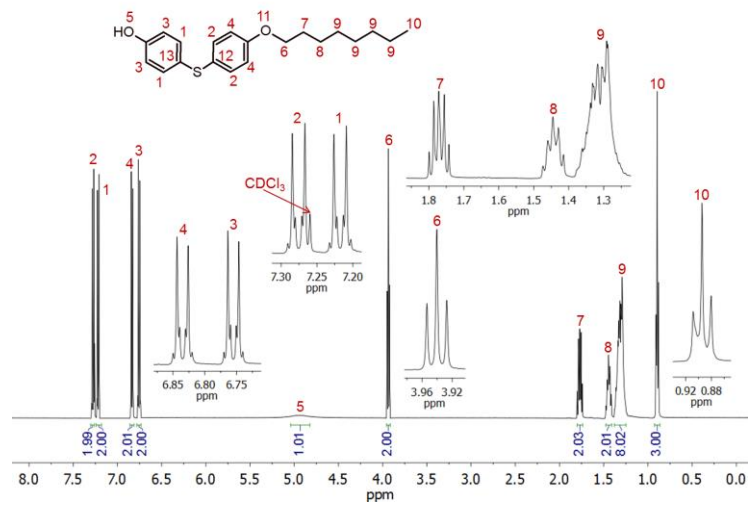


Abb. A366. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von PD-37 in CDCl_3 .

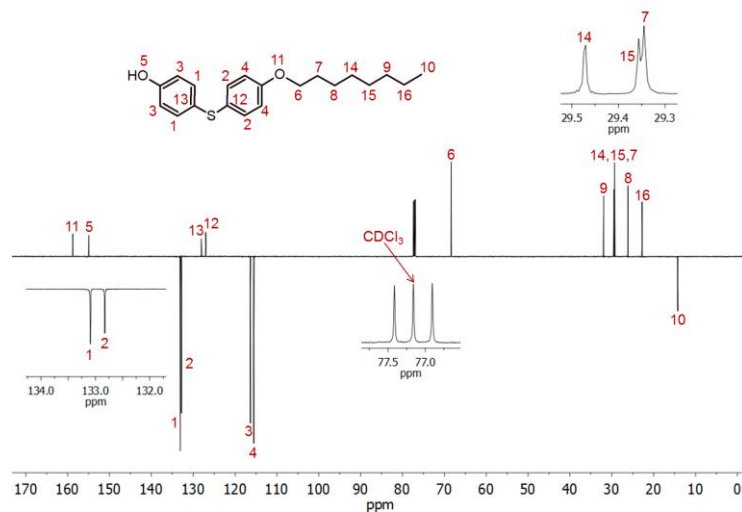


Abb. A367. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-37 in CDCl_3 .

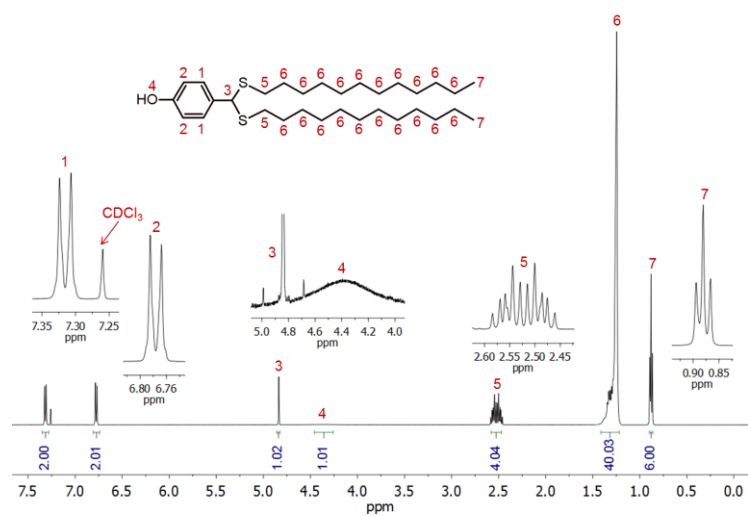


Abb. A368. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von PD-38 in CDCl_3 .

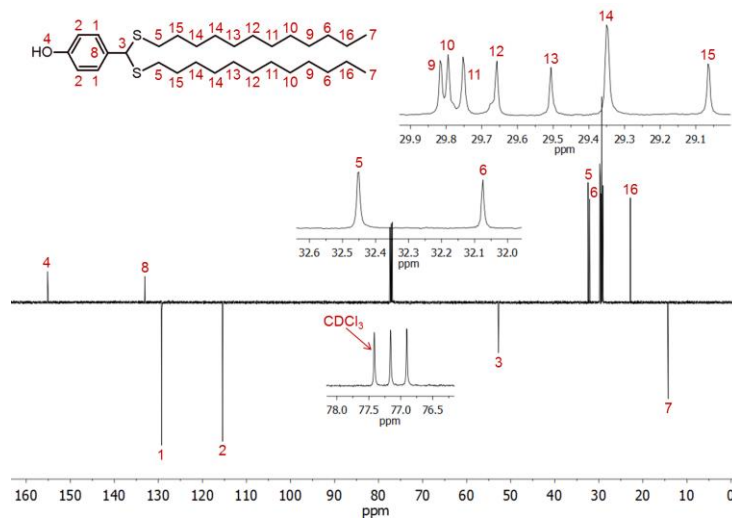


Abb. A369. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-38 in CDCl_3 .

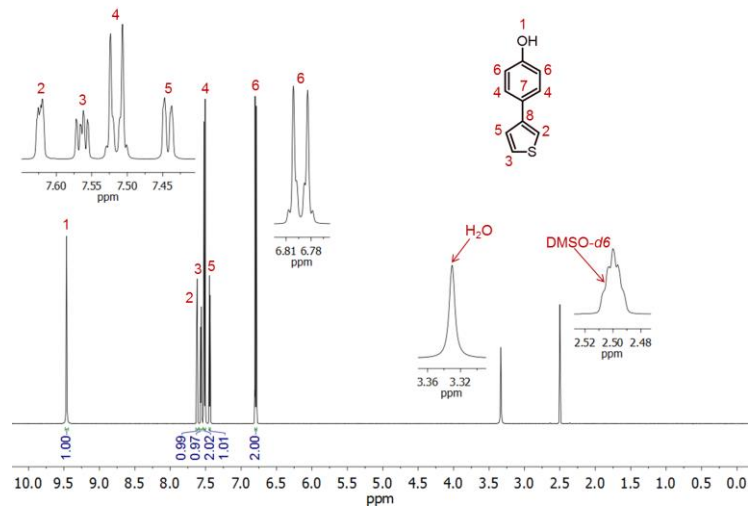


Abb. A370. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von PD-42 in $\text{DMSO}-d_6$.

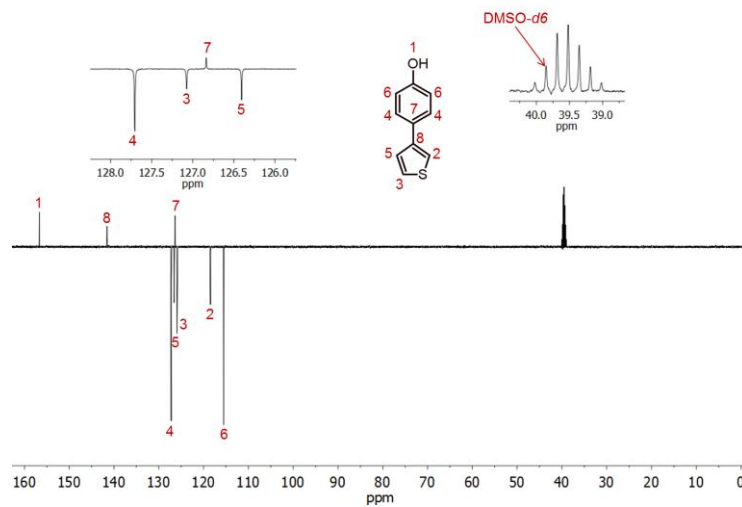


Abb. A371. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-42 in $\text{DMSO}-d_6$.

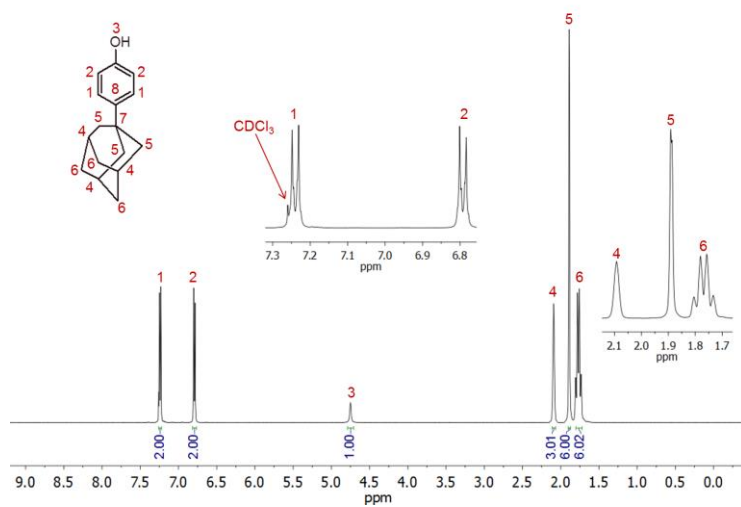


Abb. A372. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von PD-52 in CDCl_3 .

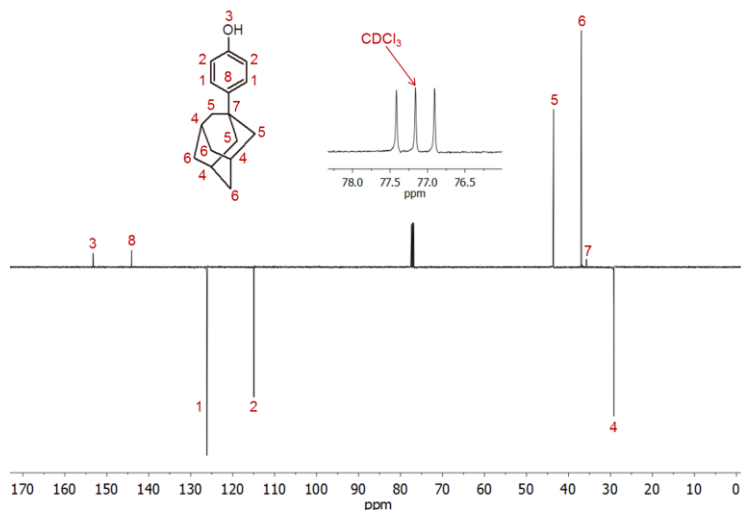


Abb. A373. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-52 in CDCl_3 .

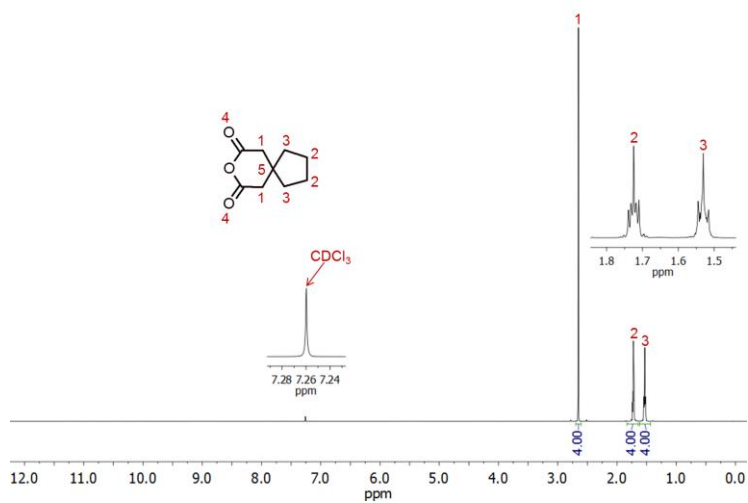


Abb. A374. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von 8-Oxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (A53/54) in CDCl_3 .

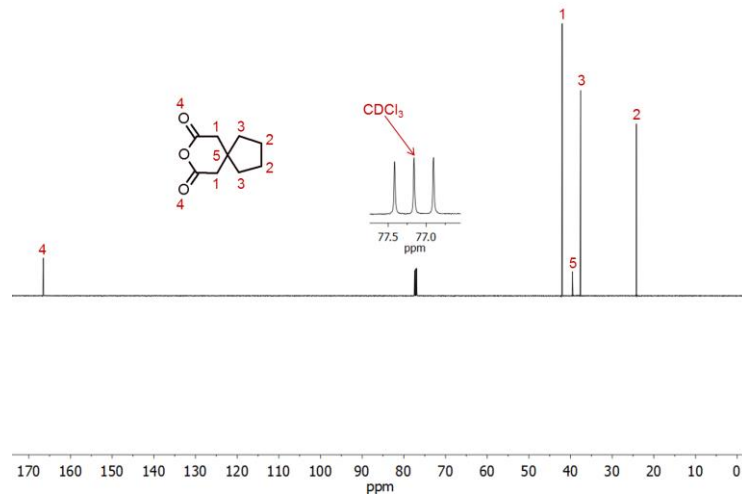


Abb. A375. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von 8-Oxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (A53/54) in CDCl₃.

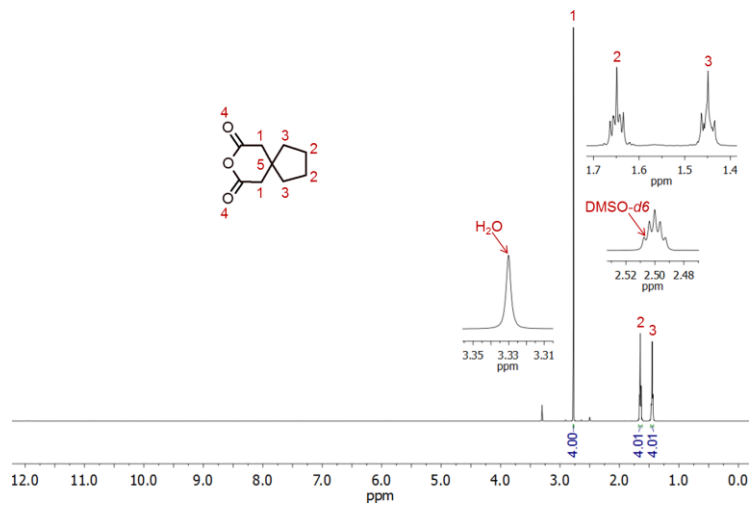


Abb. A376. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von 8-Oxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (A53/54) in DMSO-*d*₆.

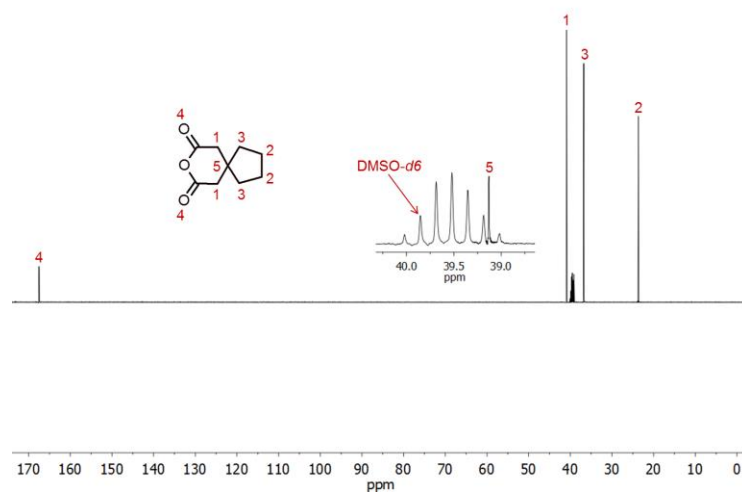
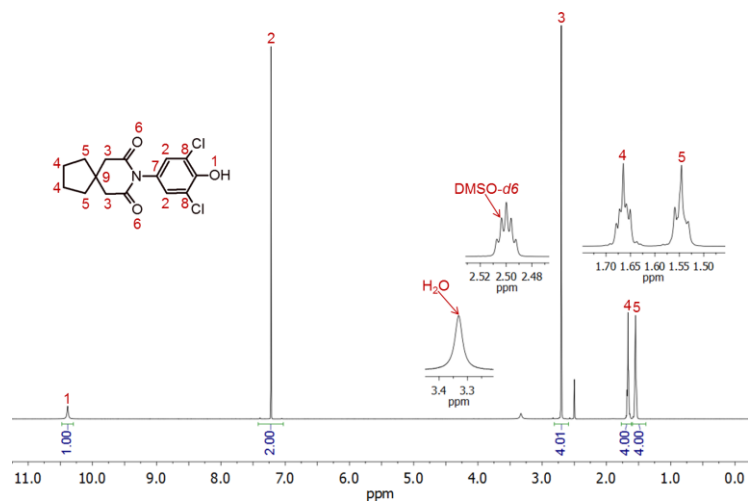
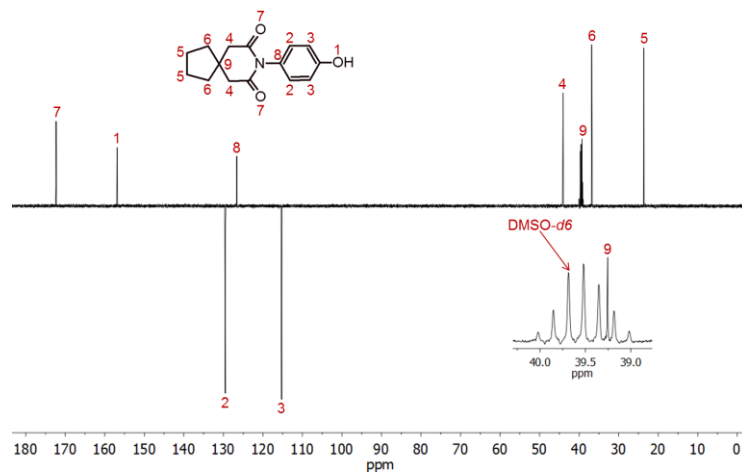
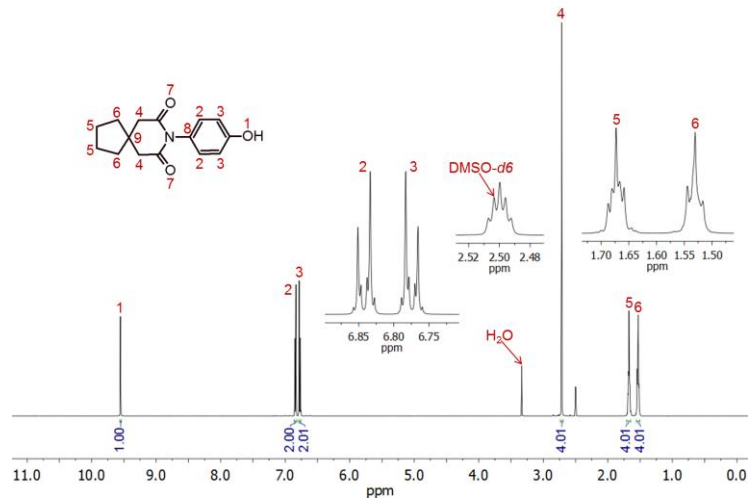
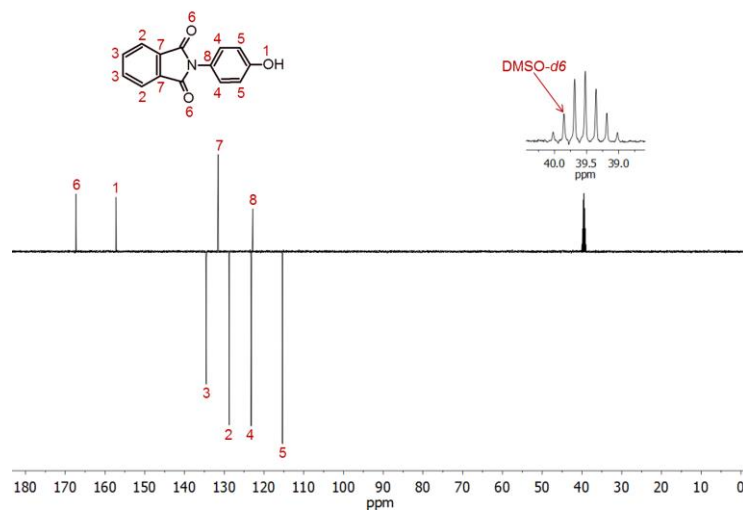
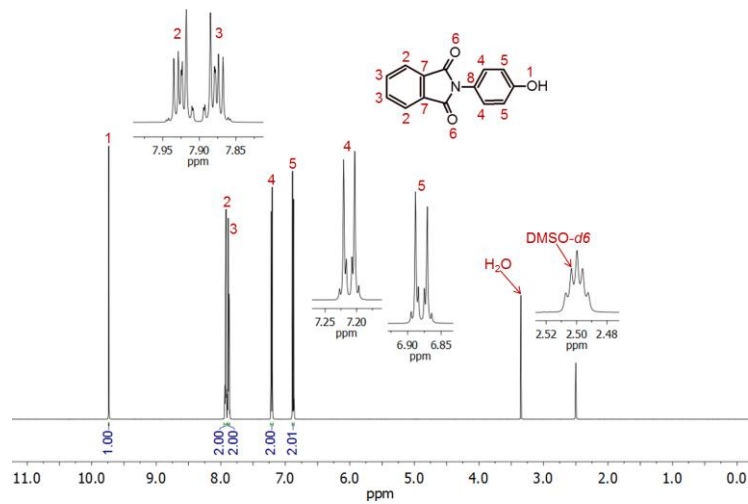
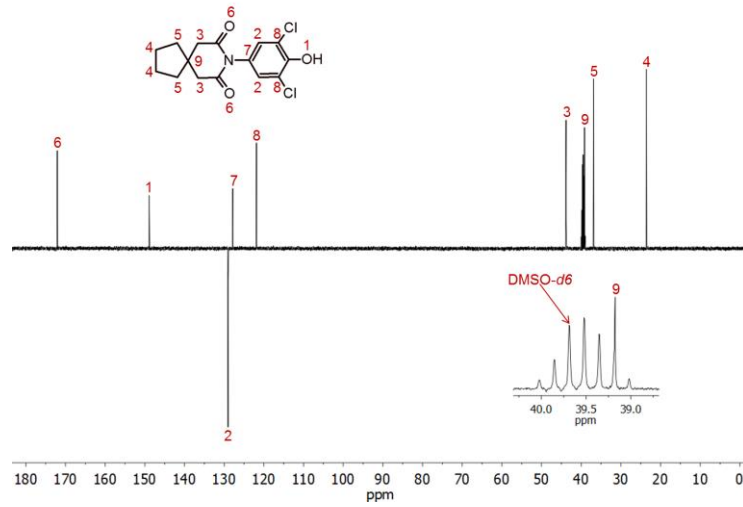
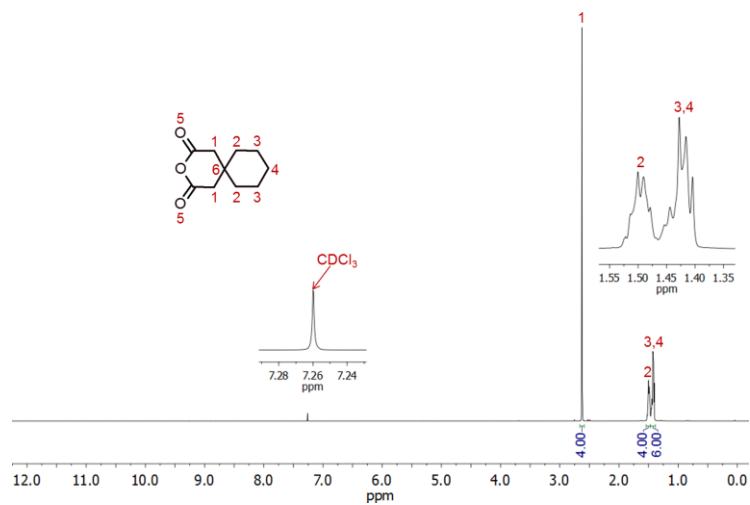
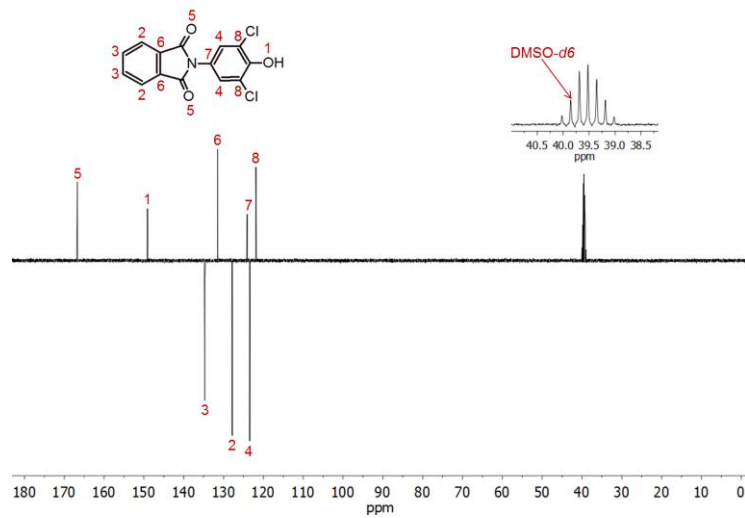
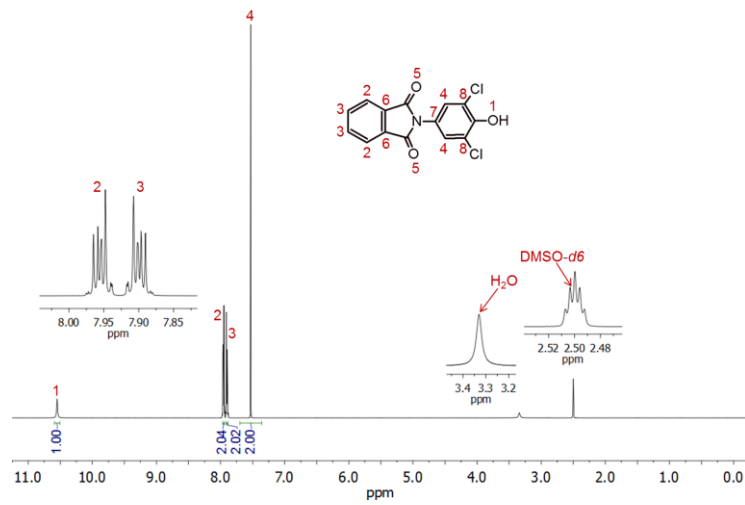


Abb. A377. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von 8-Oxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (A53/54) in DMSO-*d*₆.







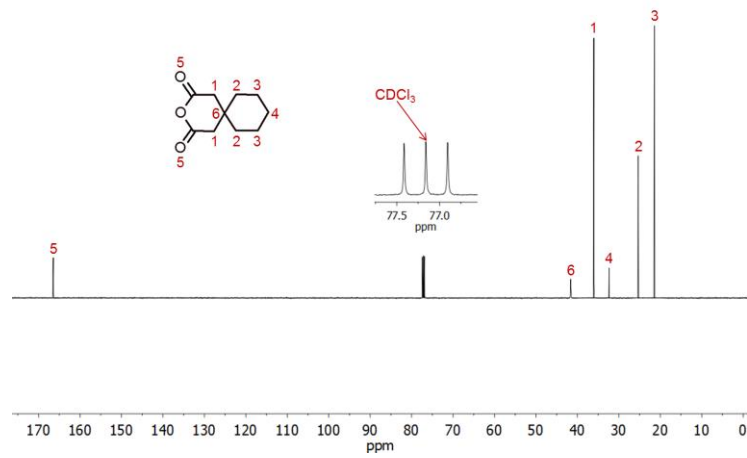


Abb. A387. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von 3-Oxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (A57/58) in CDCl_3 .

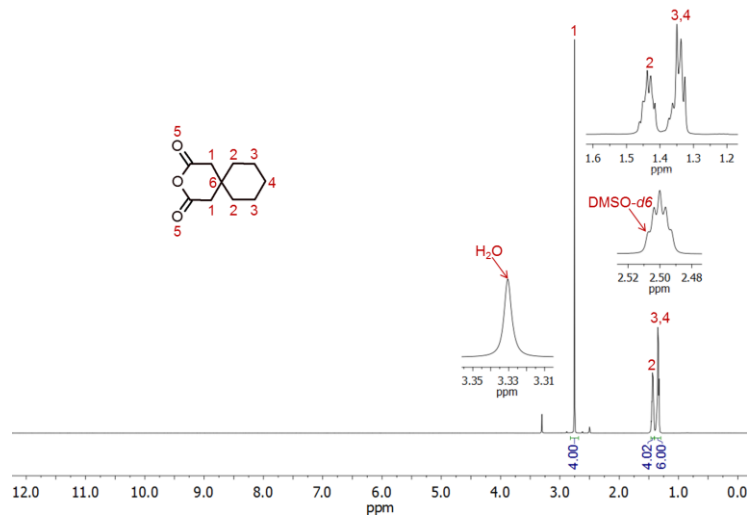


Abb. A388. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von 3-Oxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (A57/58) in $\text{DMSO-}d_6$.

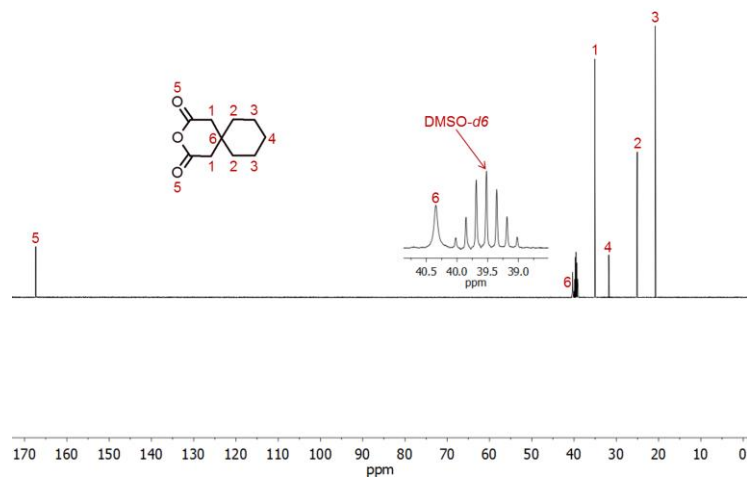
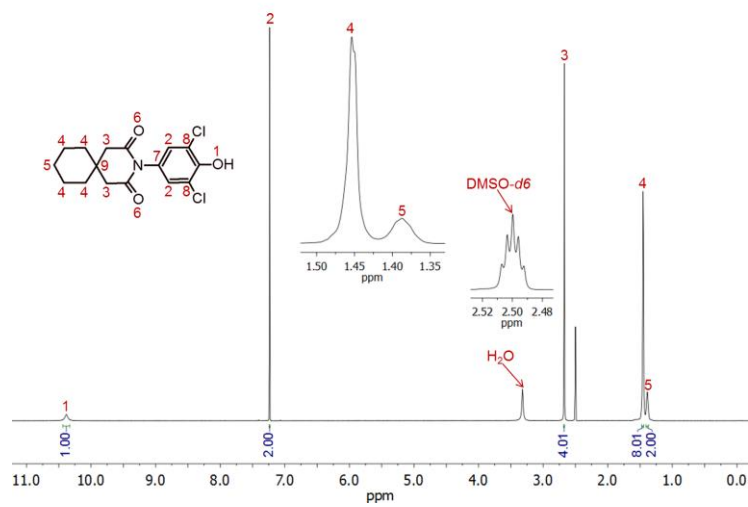
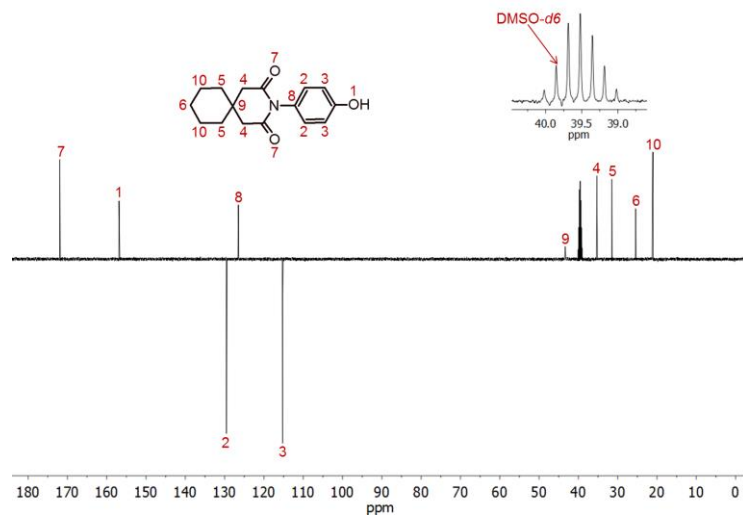
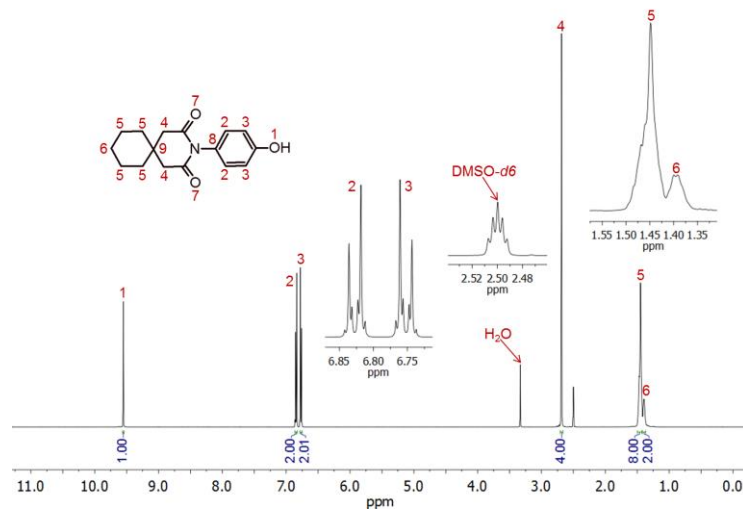


Abb. A389. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von 3-Oxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (A57/58) in $\text{DMSO-}d_6$.



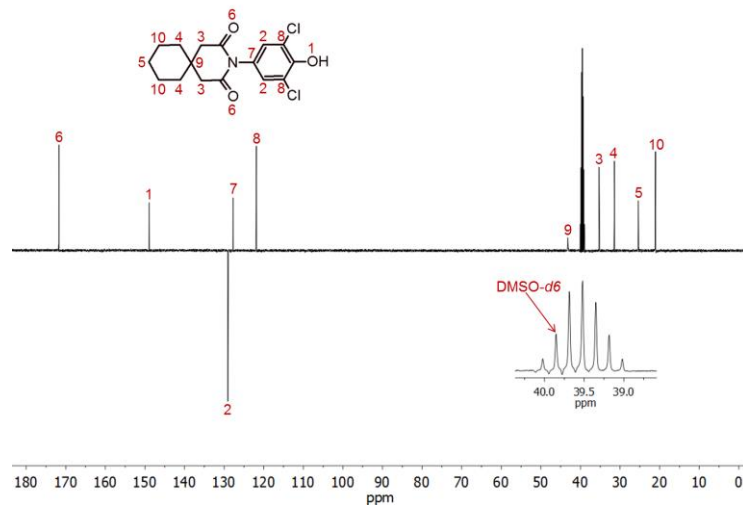


Abb. A393. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von PD-58 in $\text{DMSO-}d_6$.

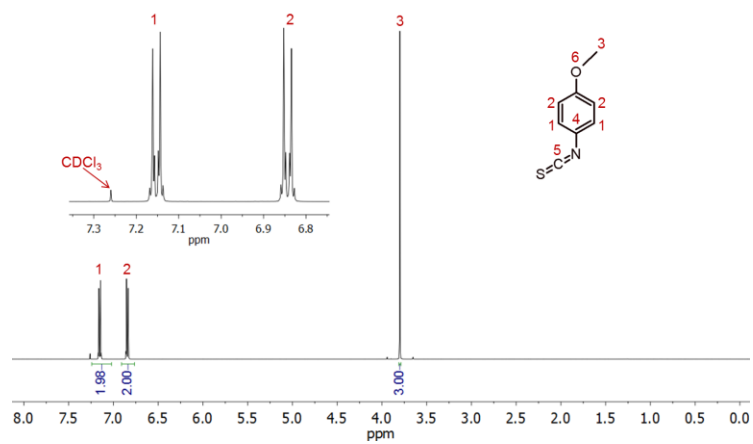


Abb. A394. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von 4-Methoxyphenylisothiocyanat in CDCl_3 .

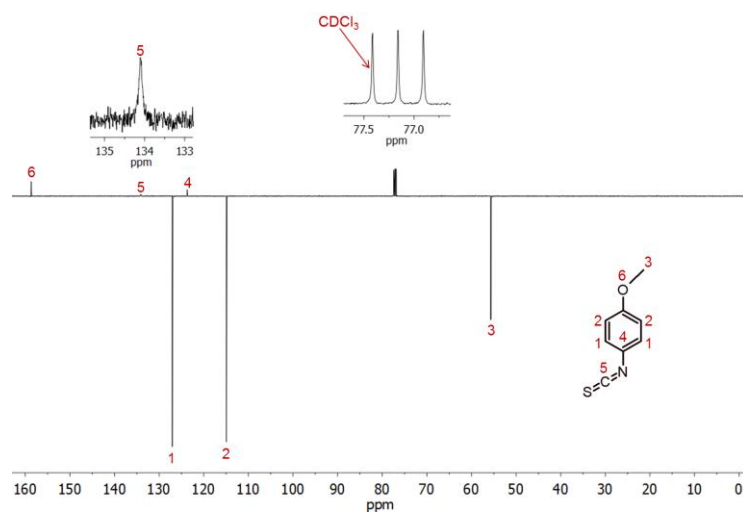
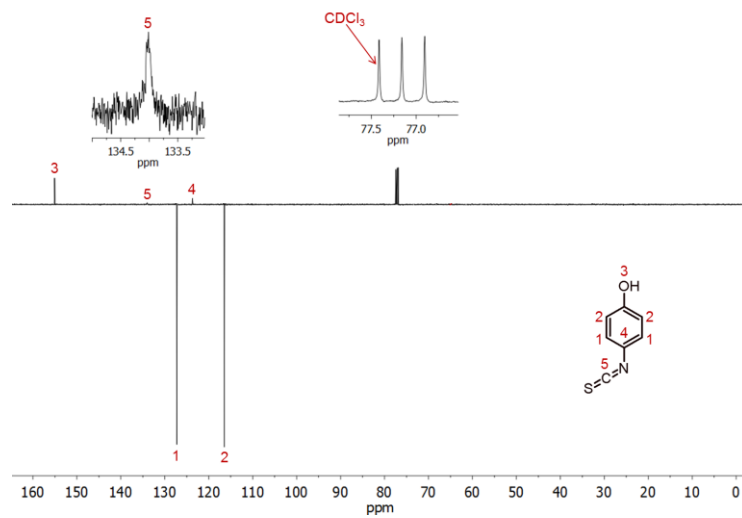
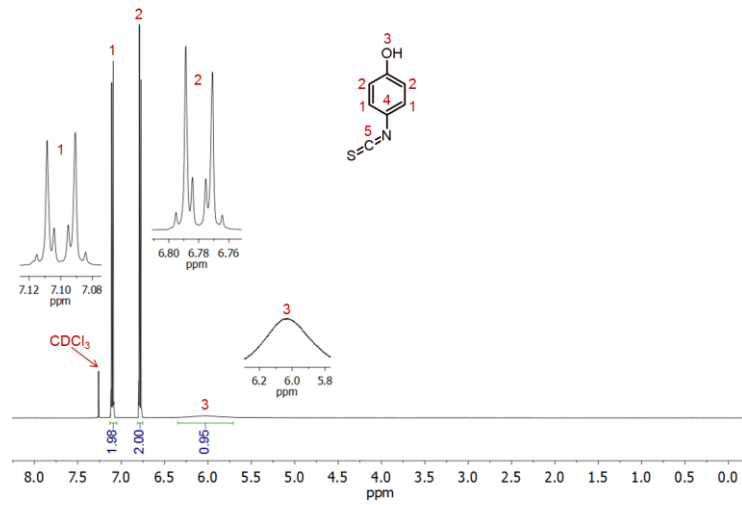


Abb. A395. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von 4-Methoxyphenylisothiocyanat in CDCl_3 .



J2. ^1H - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum des synthetisierten Iodierungsreagenzes (FIC*17*)

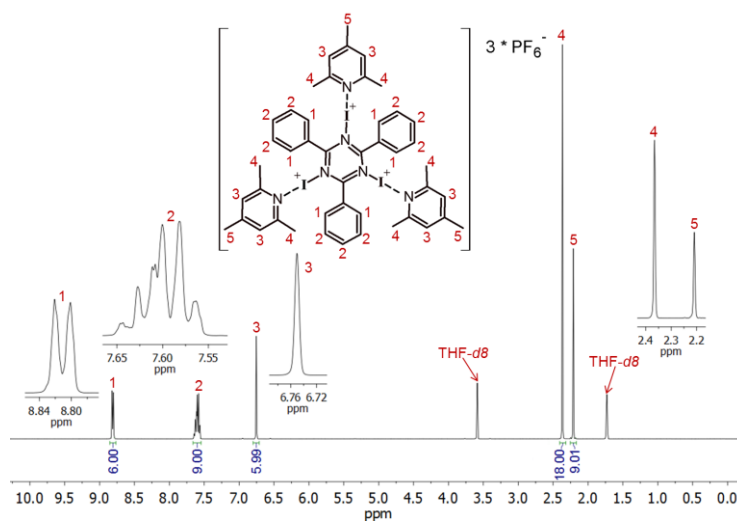


Abb. A398. Bei 27°C und 400 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von FIC*17* in THF- d_8 .

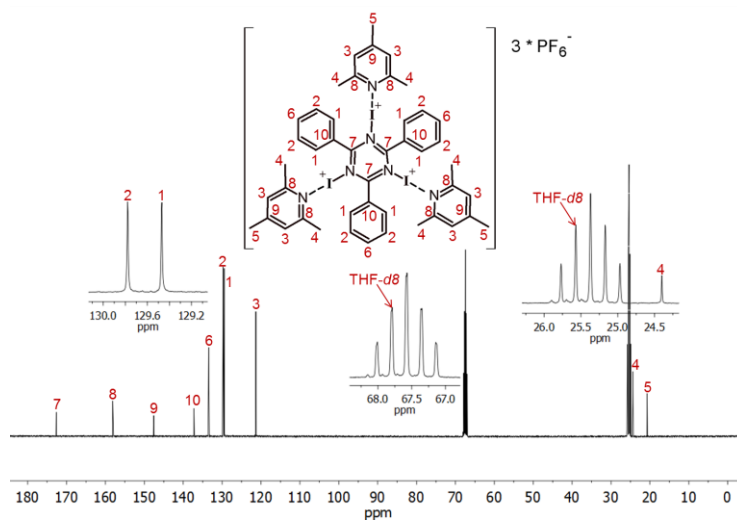
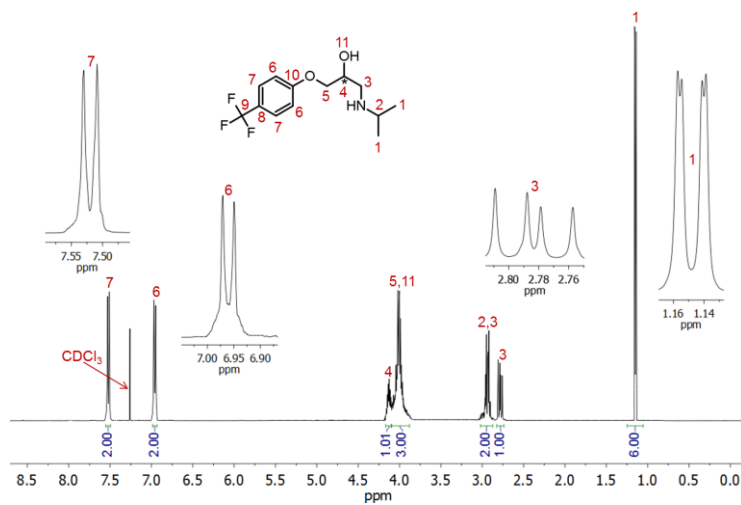
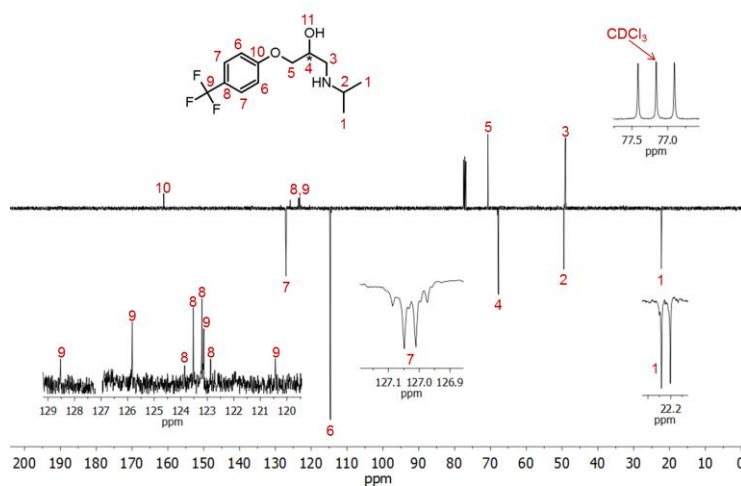
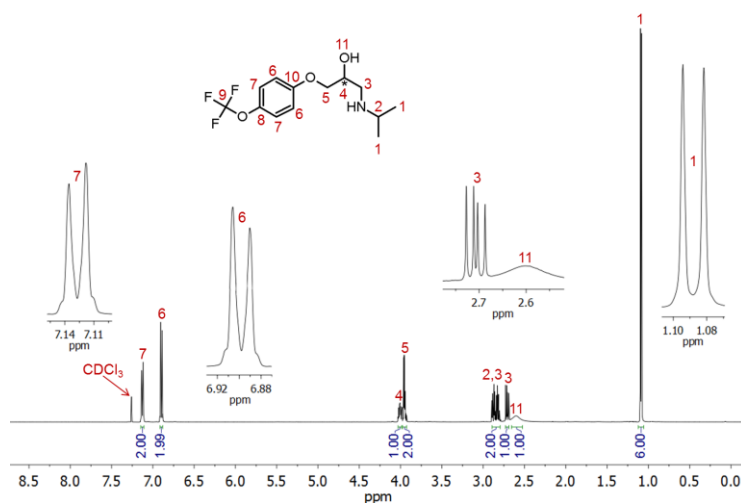


Abb. A399. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von FIC*17* in THF- d_8 .

J3. ^1H - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektren synthetisierter β BDsAbb. A400. Bei 27°C und 400 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-1 in CDCl_3 .Abb. A401. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-1 in CDCl_3 .Abb. A402. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-2 in CDCl_3 .

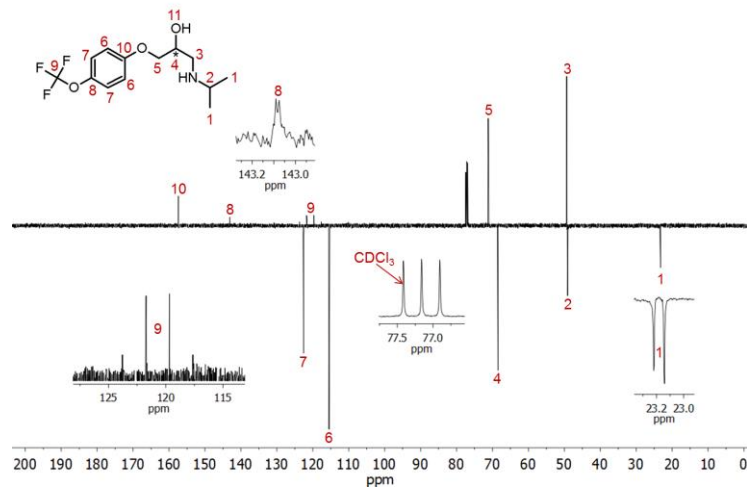


Abb. A403. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-2}$ in CDCl_3 .

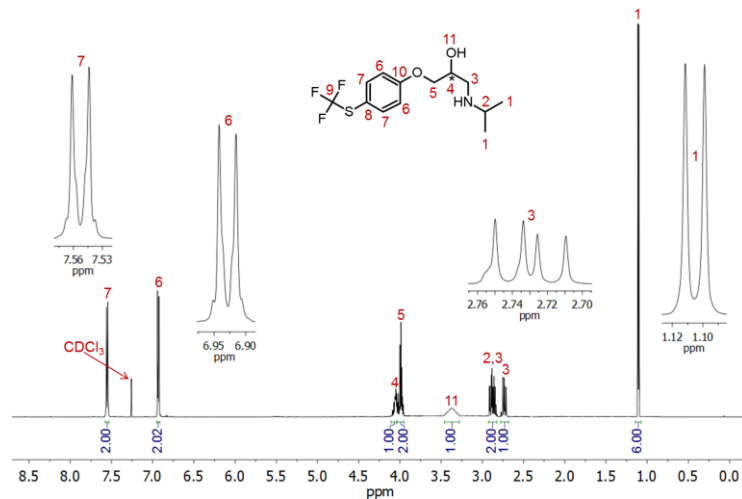


Abb. A404. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-3}$ in CDCl_3 .

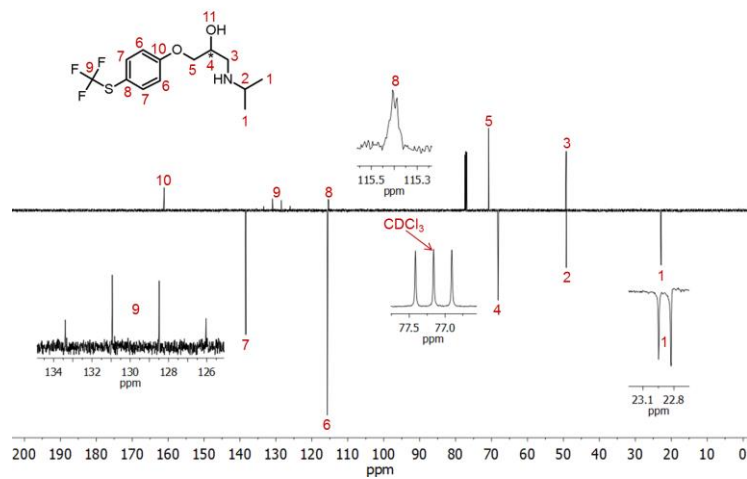


Abb. A405. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-3}$ in CDCl_3 .

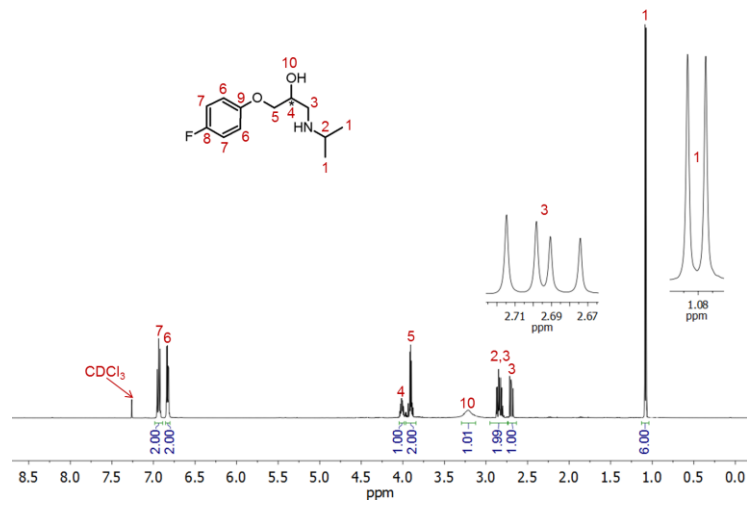


Abb. A406. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β BD-4 in CDCl_3 .

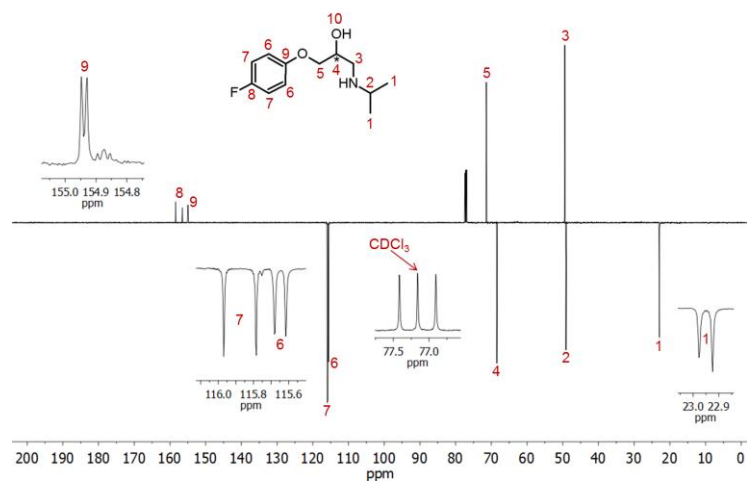


Abb. A407. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes $^{13}\text{C(APT)-NMR}$ -Spektrum von β BD-4 in CDCl_3 .

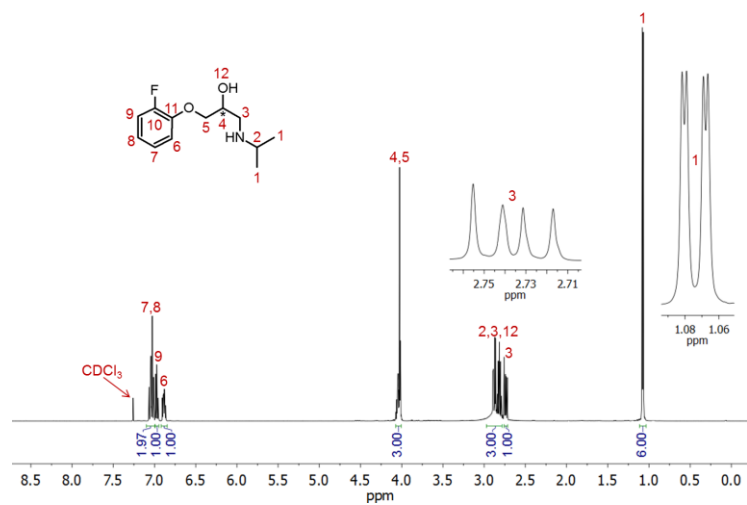


Abb. A408. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β BD-5 in CDCl_3 .

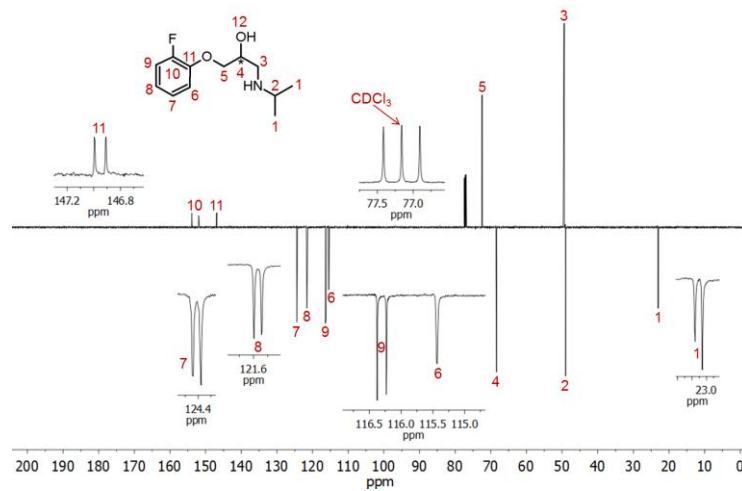


Abb. A409. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-5}$ in CDCl_3 .

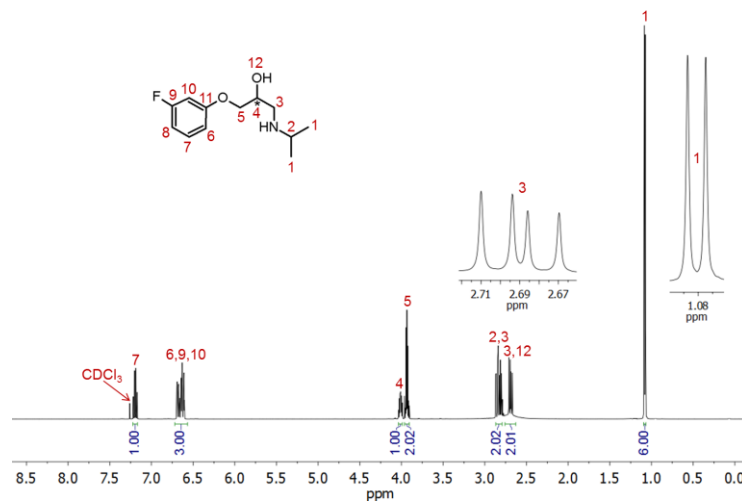


Abb. A410. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-6}$ in CDCl_3 .

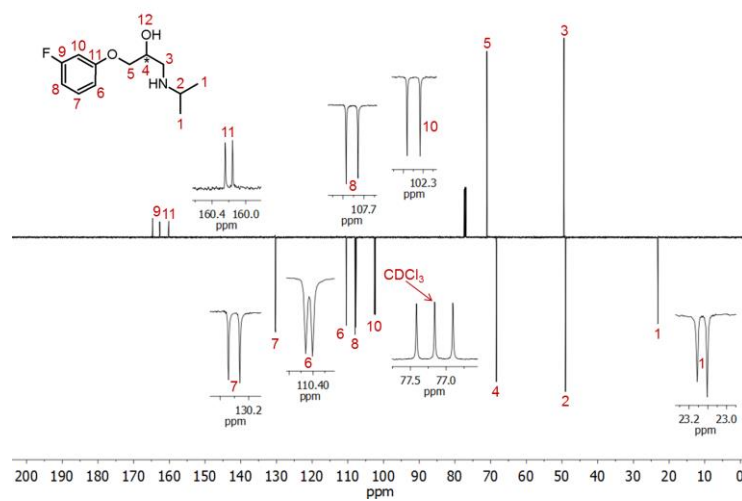


Abb. A411. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-6}$ in CDCl_3 .

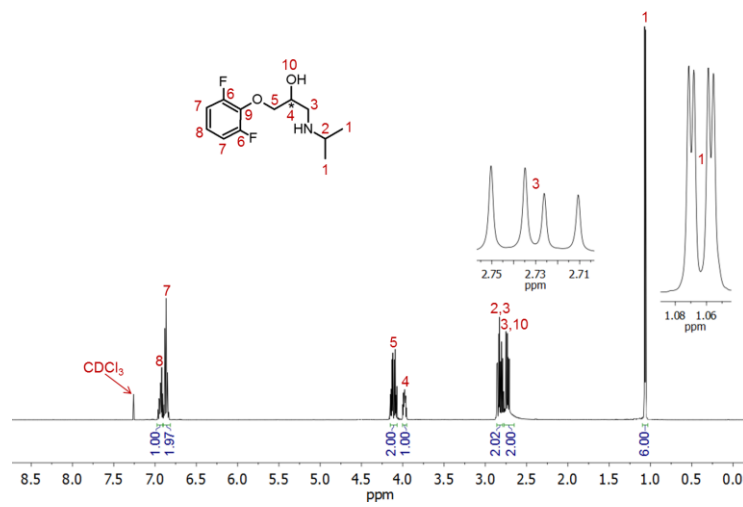


Abb. A412. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β BD-7 in CDCl_3 .

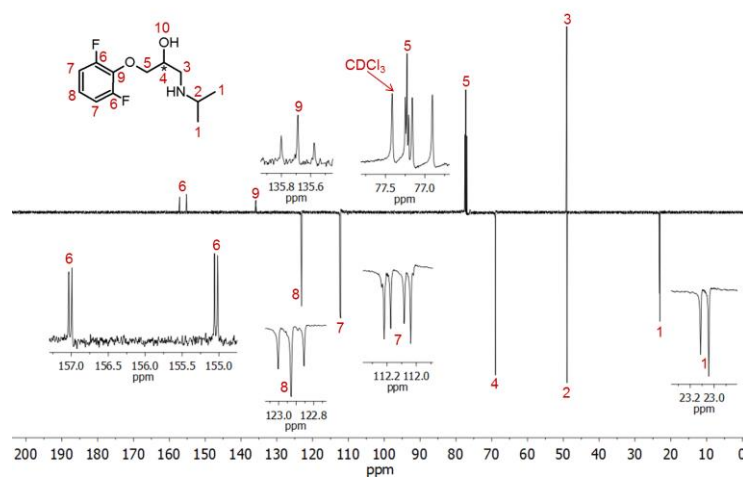


Abb. A413. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes $^{13}\text{C(APT)-NMR}$ -Spektrum von β BD-7 in CDCl_3 .

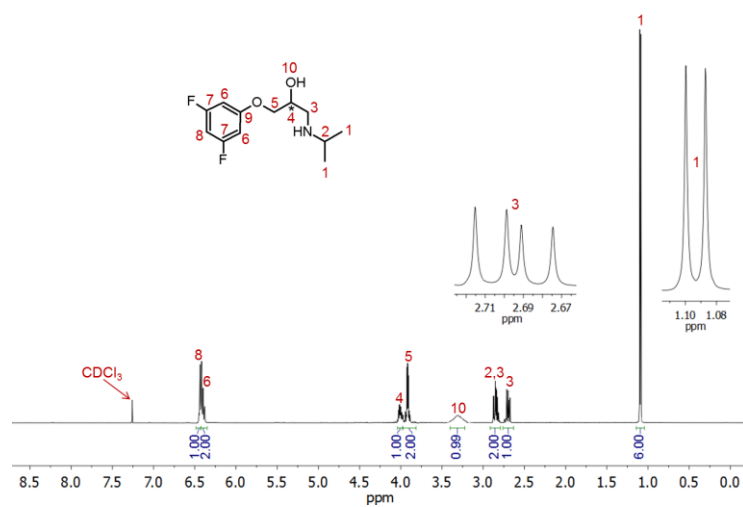


Abb. A414. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von β BD-8 in CDCl_3 .

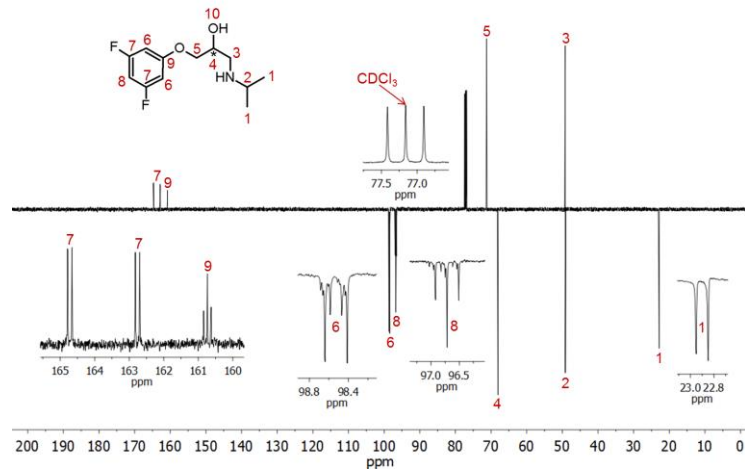


Abb. A415. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-8 in CDCl_3 .

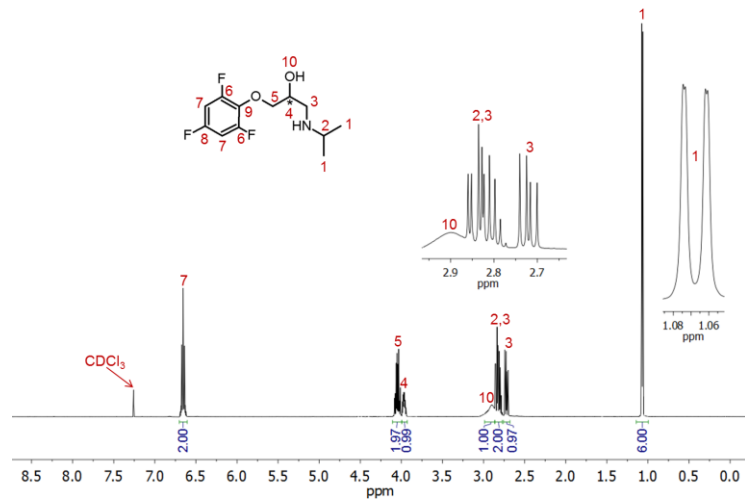


Abb. A416. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-9 in CDCl_3 .

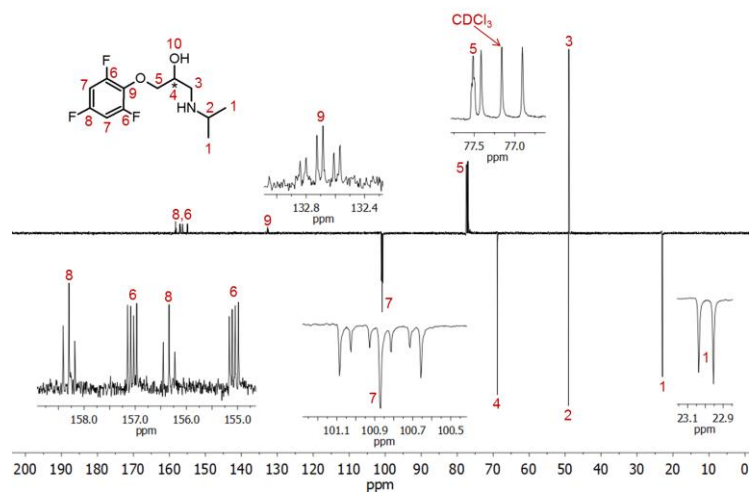


Abb. A417. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-9 in CDCl_3 .

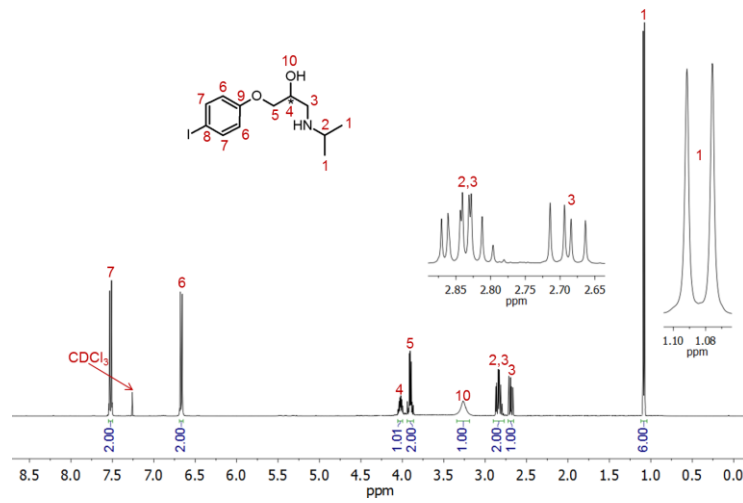


Abb. A418. Bei 27°C und 400 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-10 in CDCl_3 .

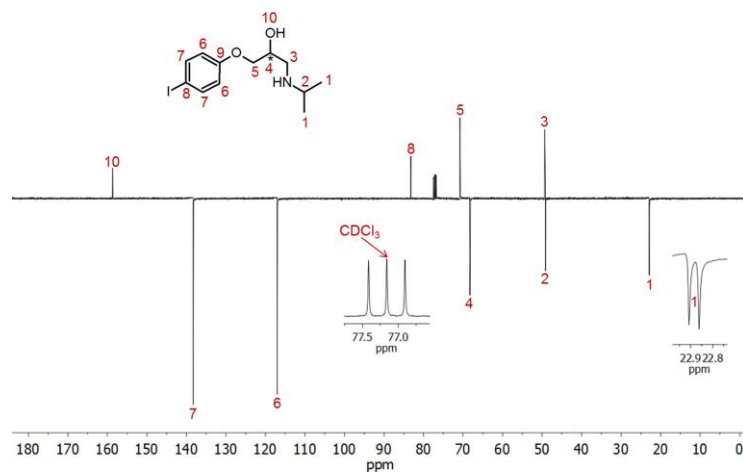


Abb. A419. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-10 in CDCl_3 .

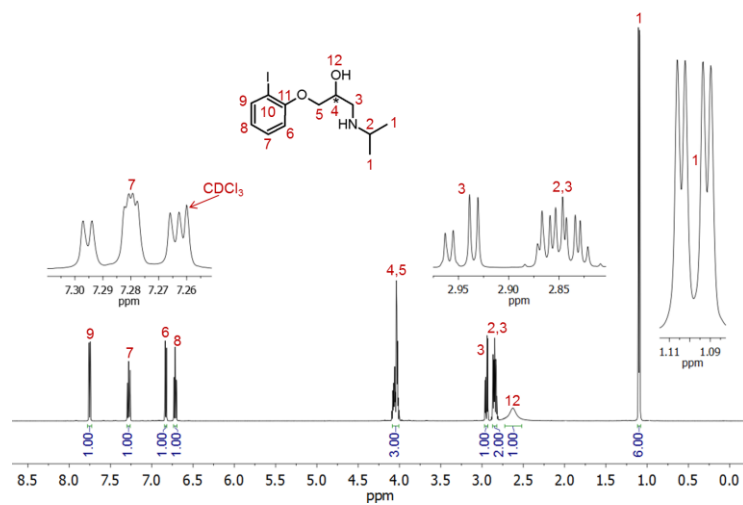
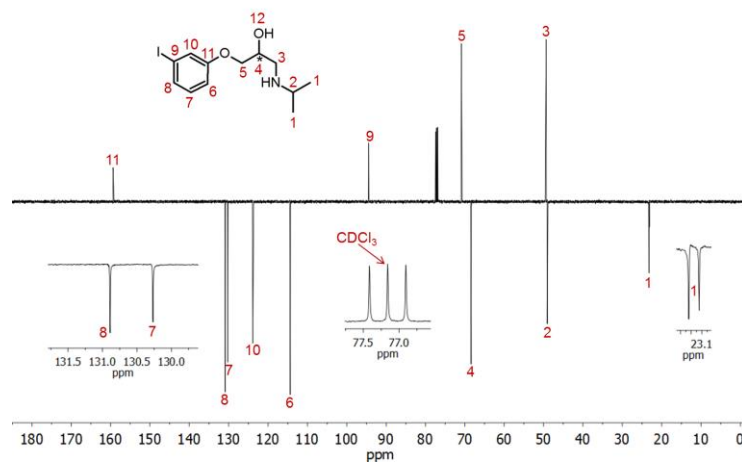
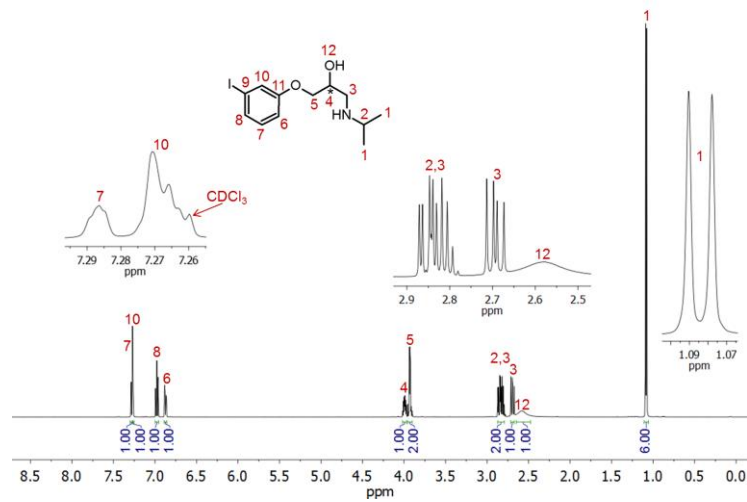
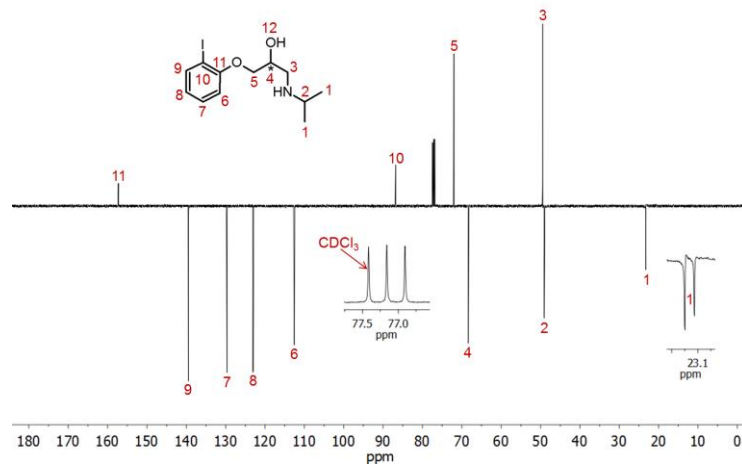


Abb. A420. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-11 in CDCl_3 .



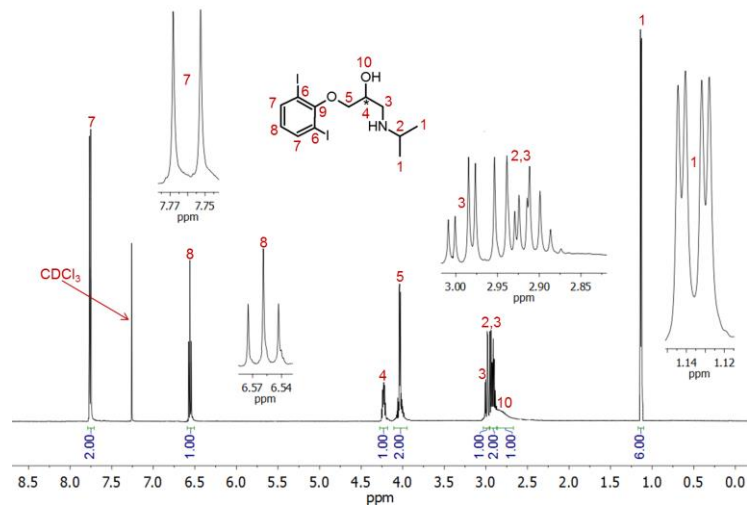


Abb. A424. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-13}$ in CDCl_3 .

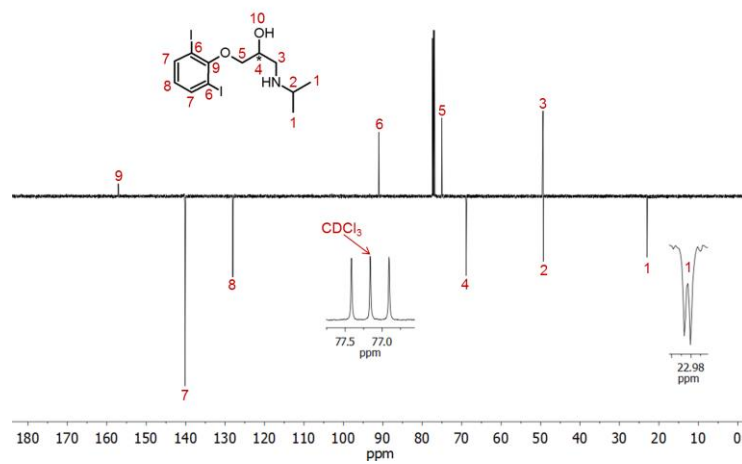


Abb. A425. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-13}$ in CDCl_3 .

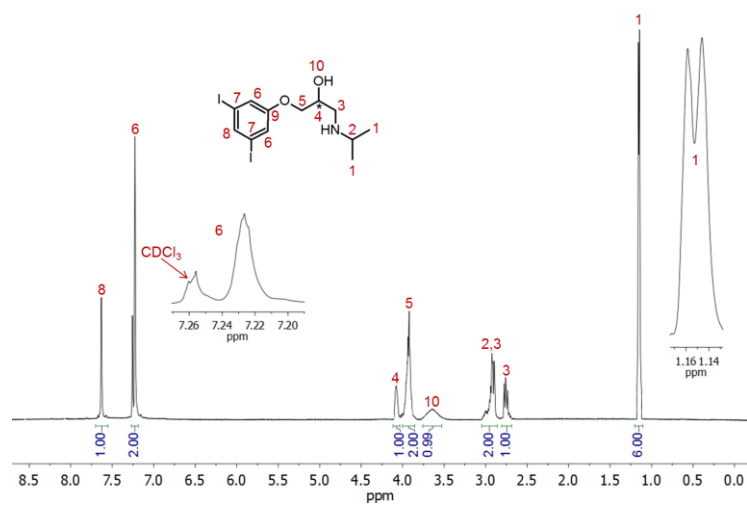


Abb. A426. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-14}$ in CDCl_3 .

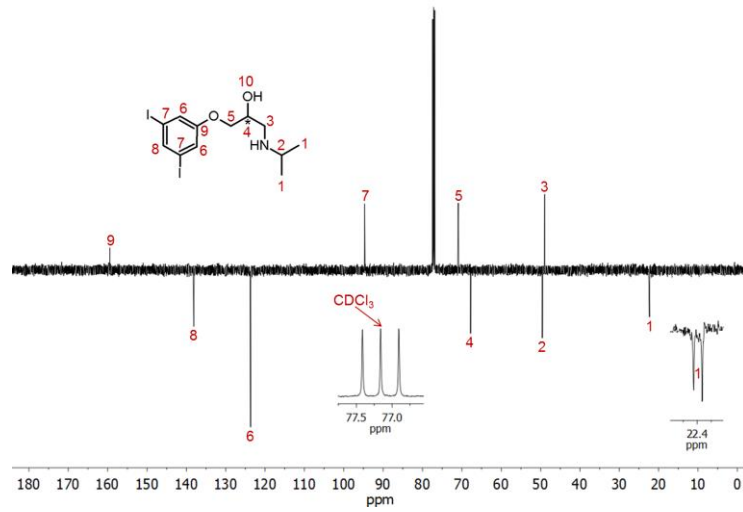


Abb. A427. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-14}$ in CDCl_3 .

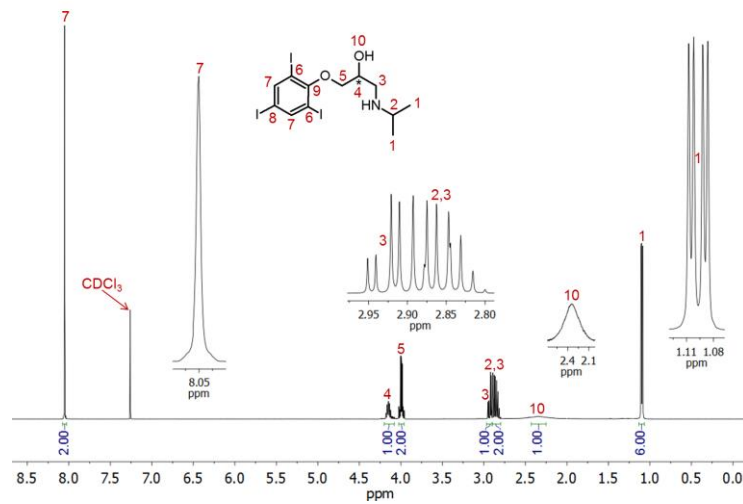


Abb. A428. Bei 27°C und 400 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-15}$ in CDCl_3 .

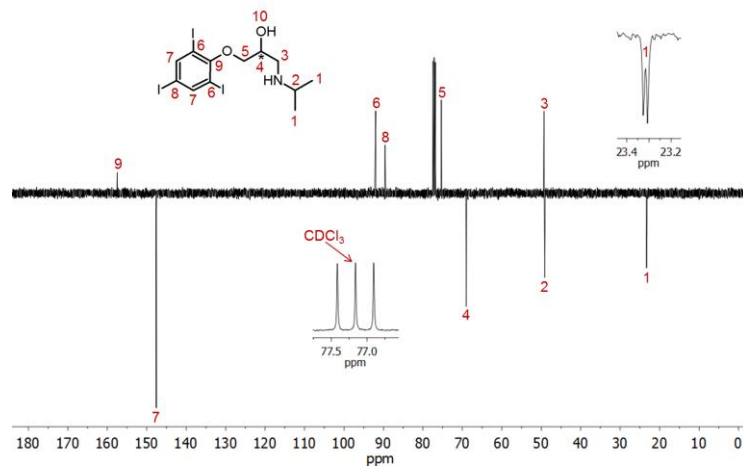


Abb. A429. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-15}$ in CDCl_3 .

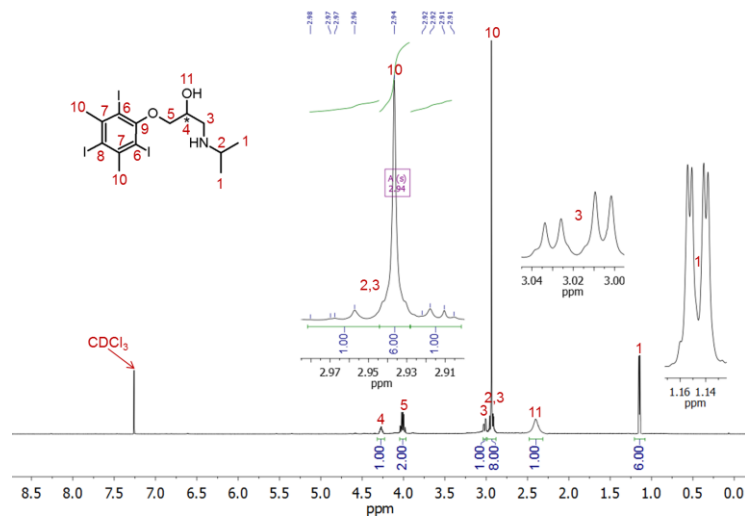


Abb. A430. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-16 in CDCl_3 .

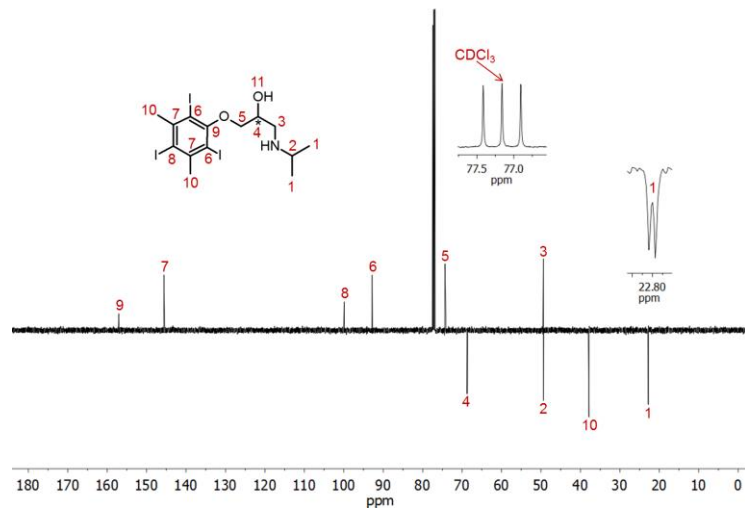


Abb. A431. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-16 in CDCl_3 .

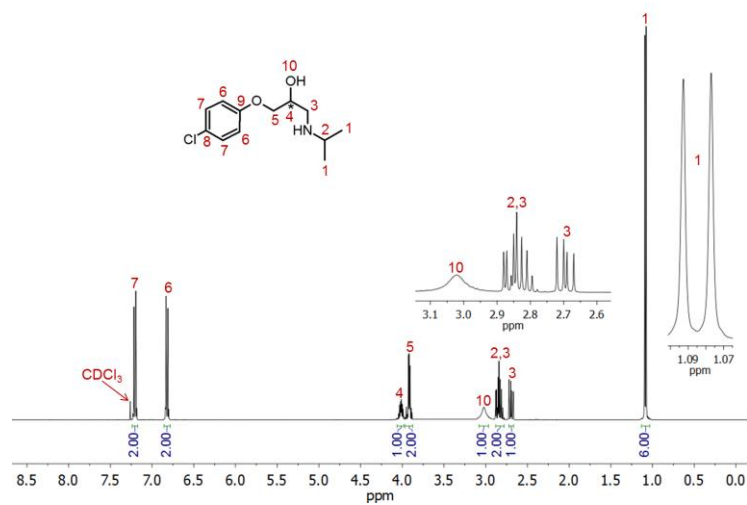


Abb. A432. Bei 27°C und 400 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-17 in CDCl_3 .

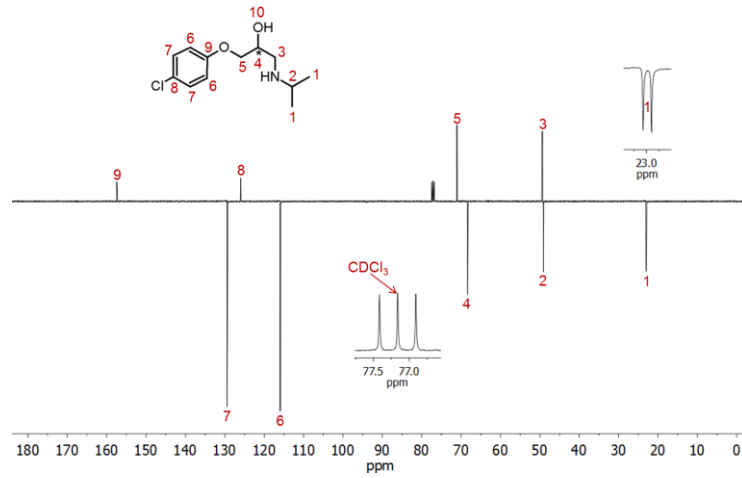


Abb. A433. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-17 in CDCl_3 .

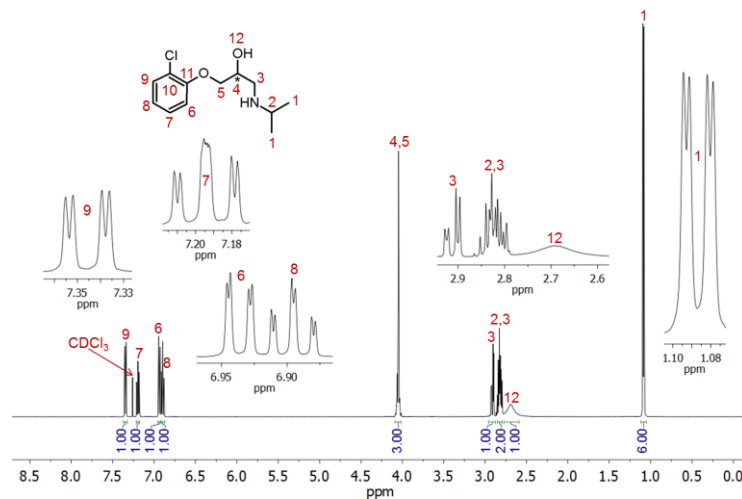


Abb. A434. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-18 in CDCl_3 .

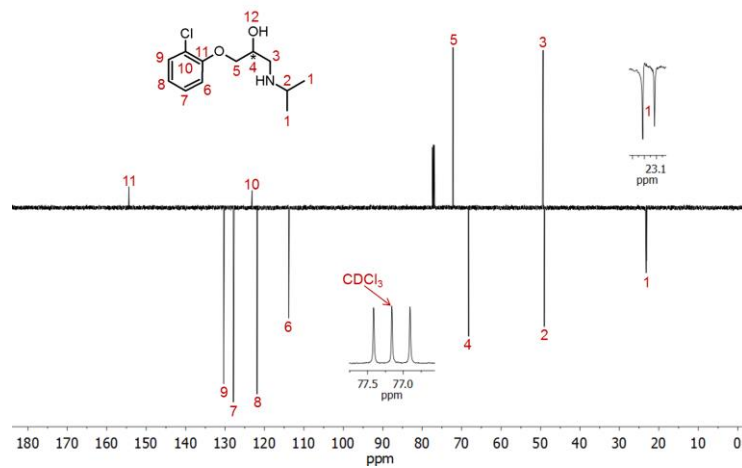


Abb. A435. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-18 in CDCl_3 .

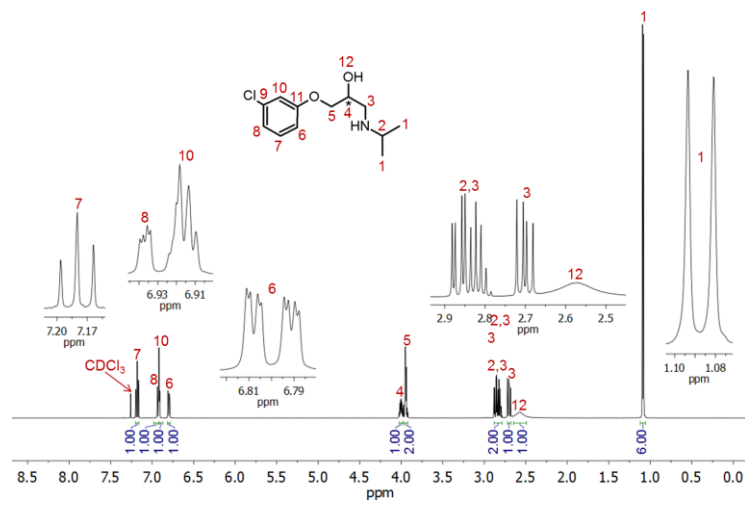


Abb. A436. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum von BBD-19 in CDCl₃.

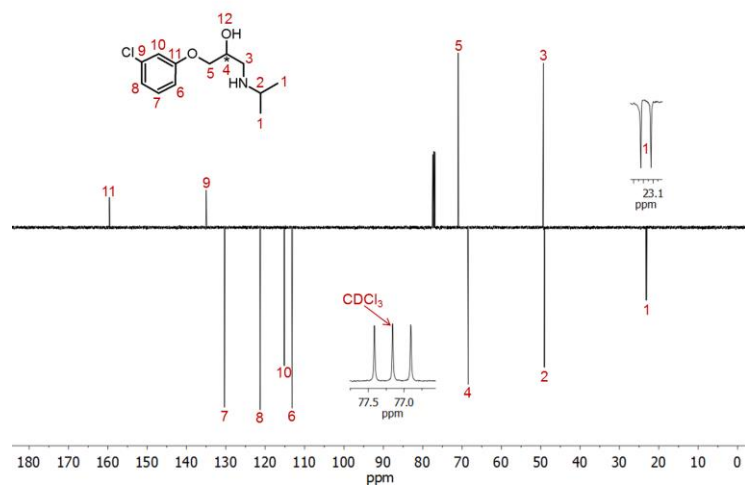


Abb. A437. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ¹³C(APT)-NMR-Spektrum von BBD-19 in CDCl₃.

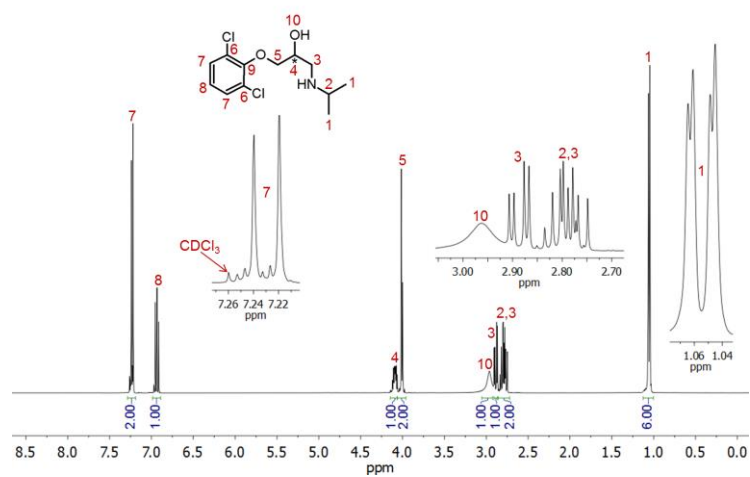


Abb. A438. Bei 27°C und 400 MHz aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum von BBD-20 in CDCl₃.

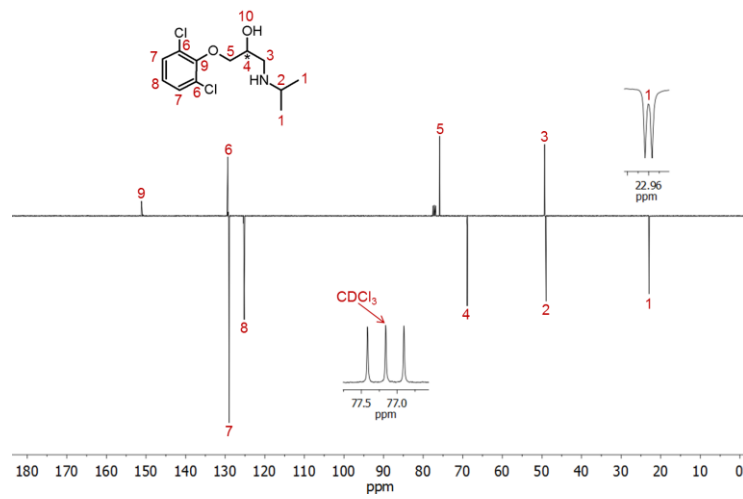


Abb. A439. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-20 in CDCl_3 .

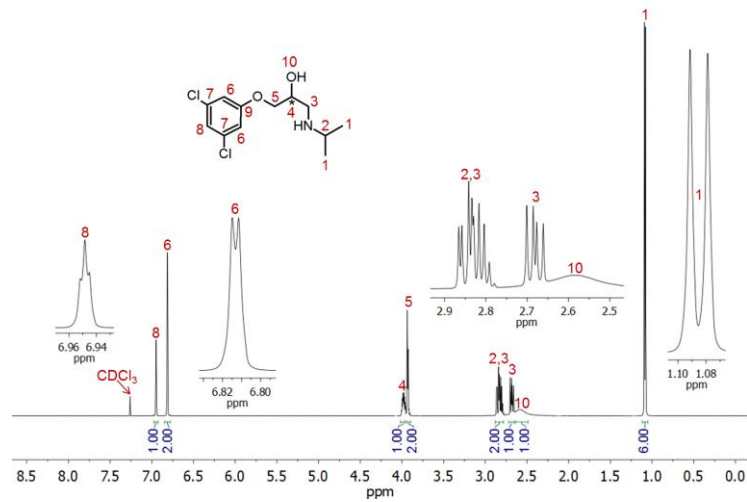


Abb. A440. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-21 in CDCl_3 .

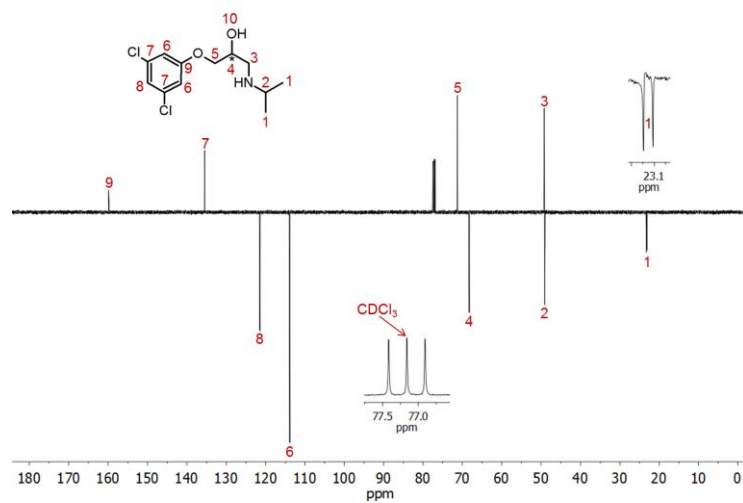
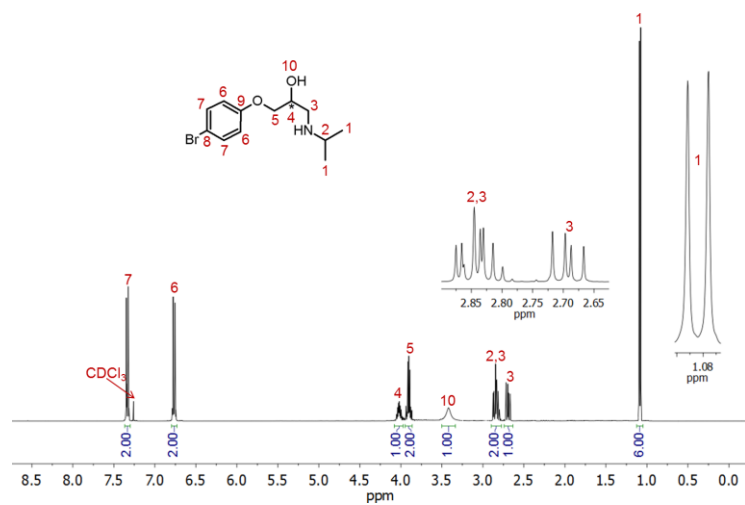
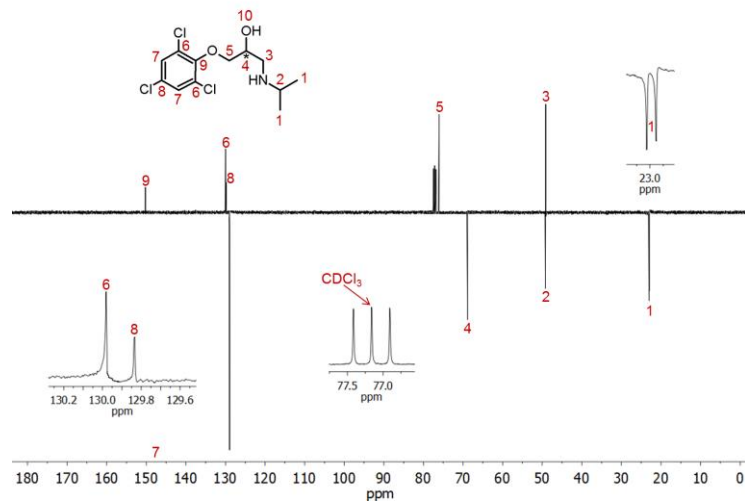
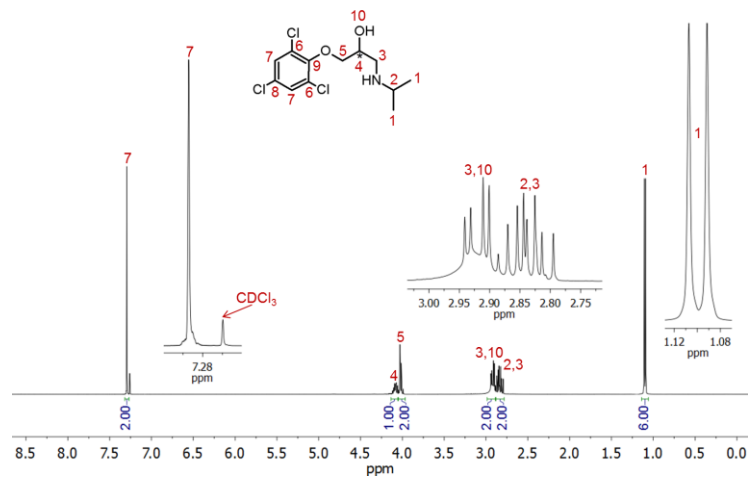


Abb. A441. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-21 in CDCl_3 .



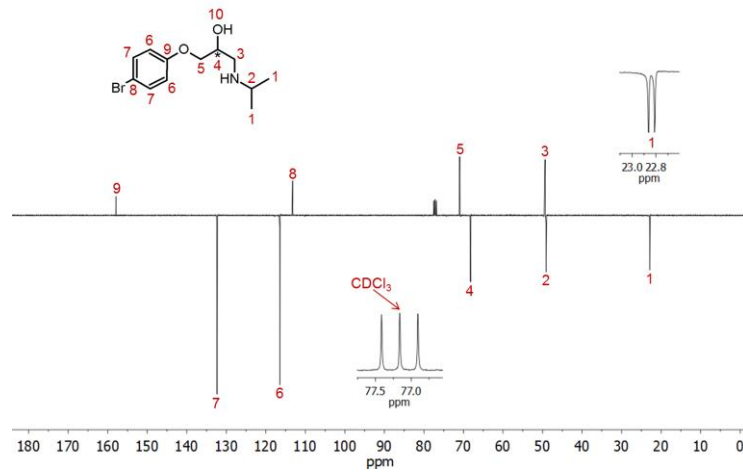


Abb. A445. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ¹³C(APT)-NMR-Spektrum von β BD-23 in CDCl₃.

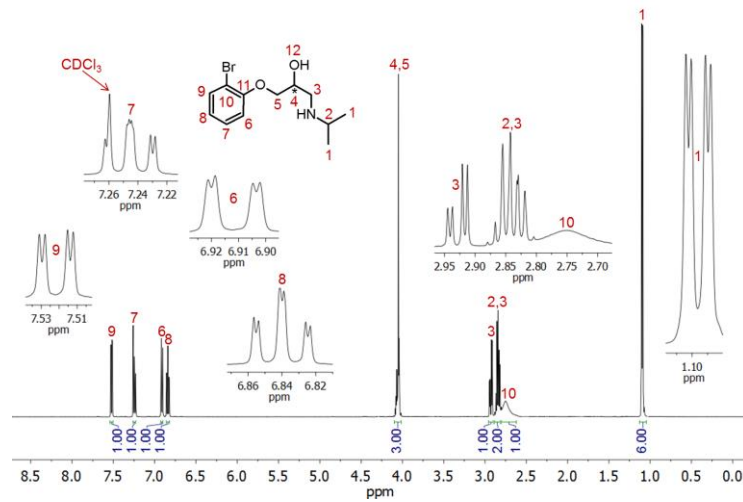


Abb. A446. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum von β BD-24 in CDCl₃.

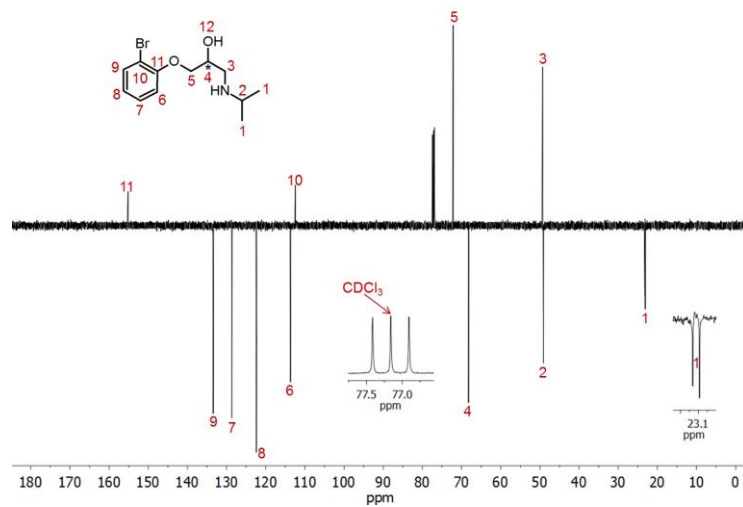
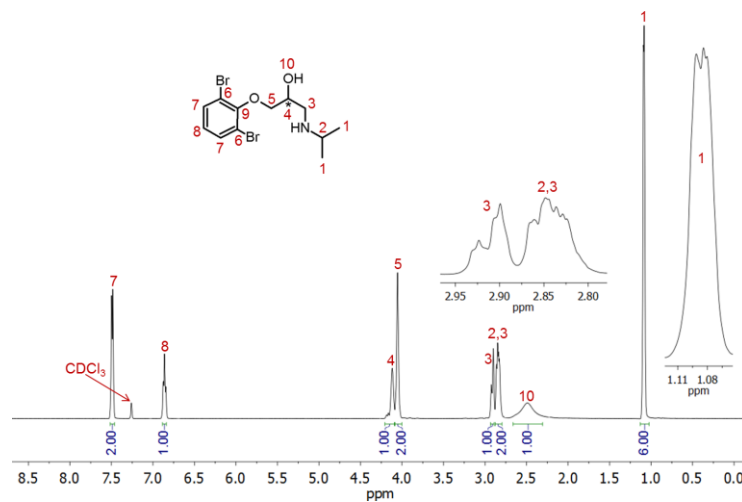
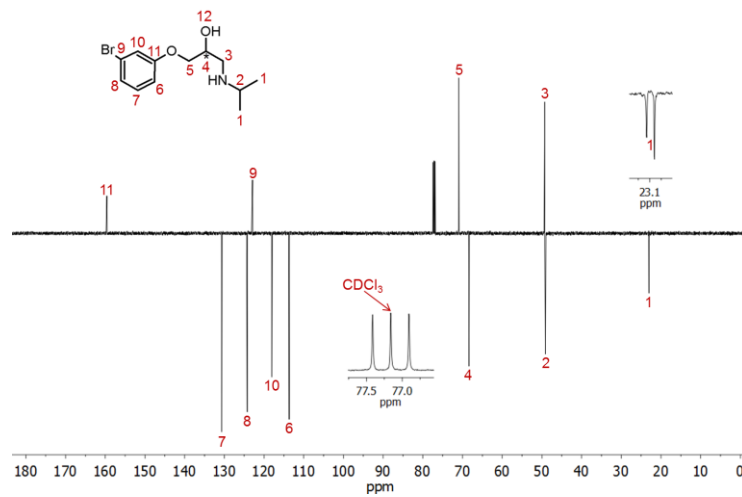
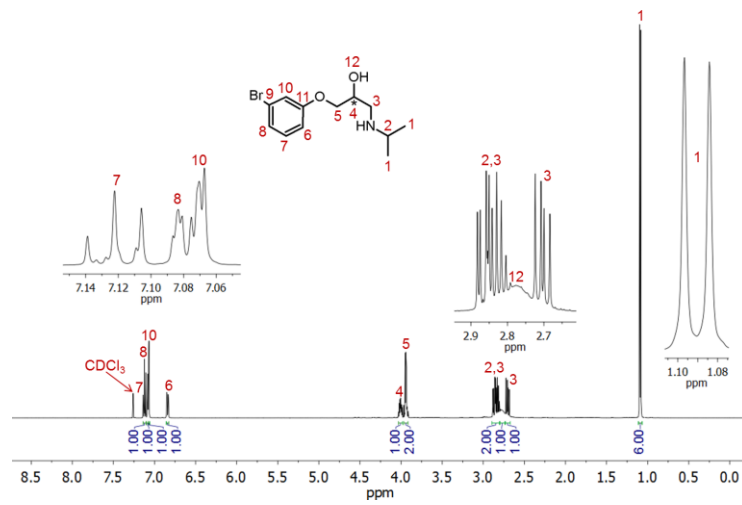


Abb. A447. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ¹³C(APT)-NMR-Spektrum von β BD-24 in CDCl₃.



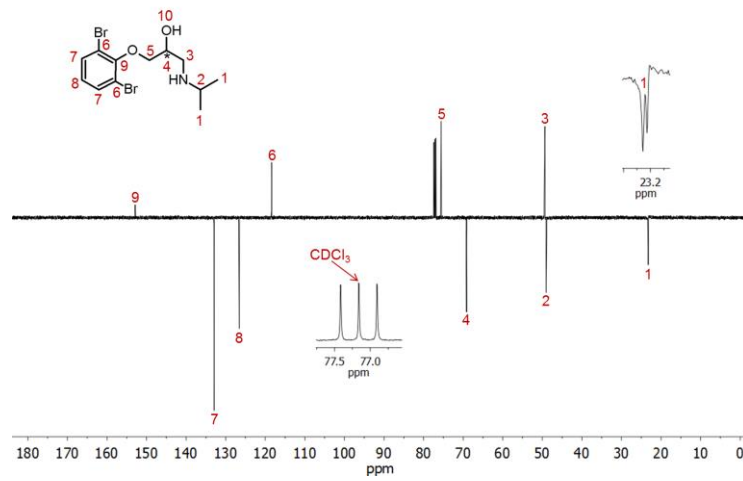


Abb. A451. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-26 in CDCl_3 .

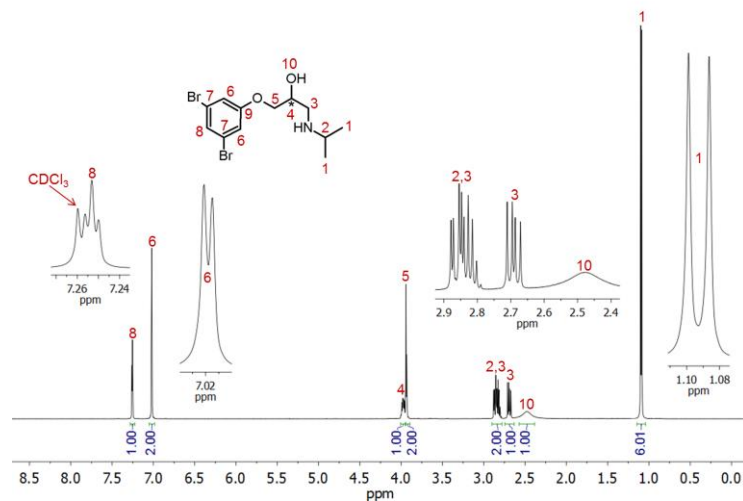


Abb. A452. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-27 in CDCl_3 .

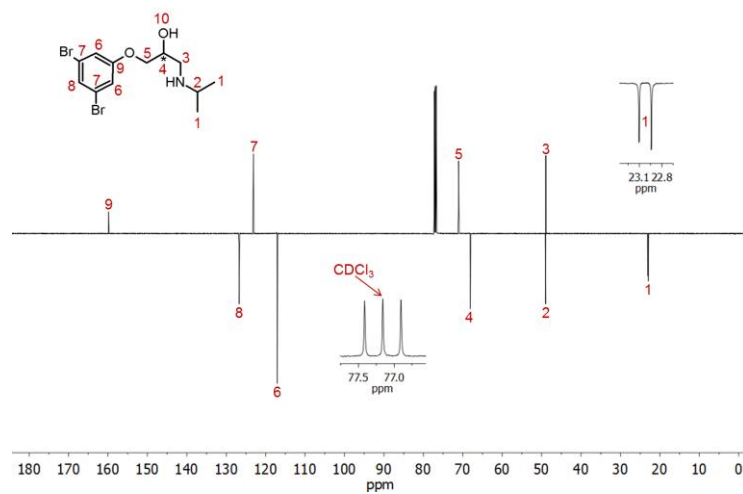
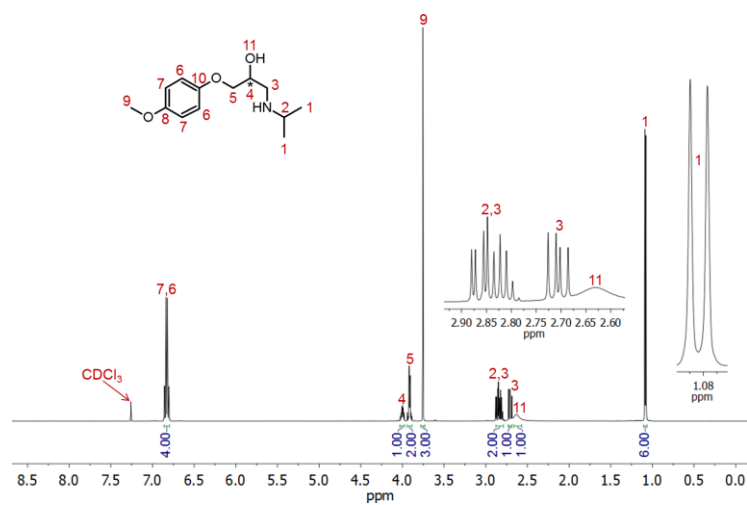
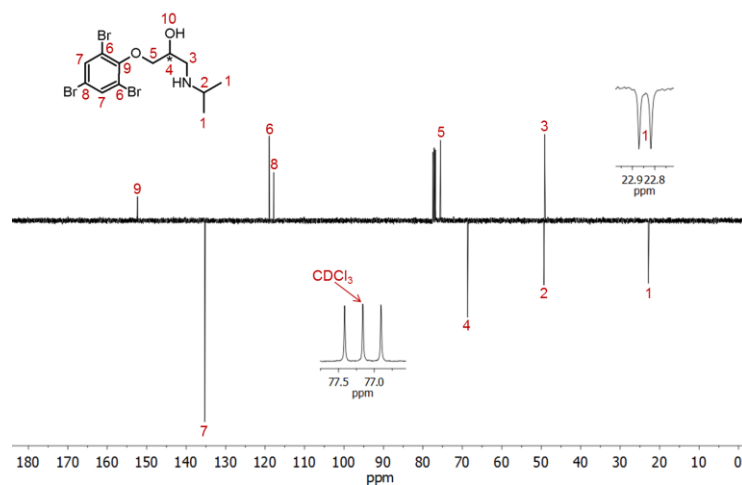
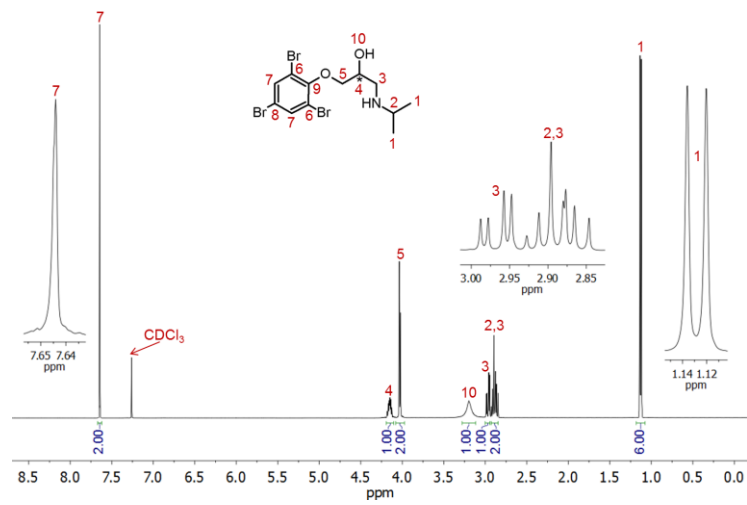


Abb. A453. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-27 in CDCl_3 .



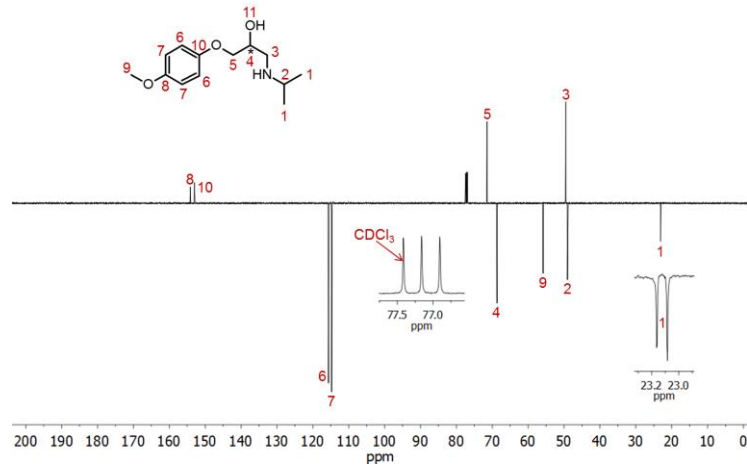


Abb. A457. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ¹³C(APT)-NMR-Spektrum von BBD-29 in CDCl₃.

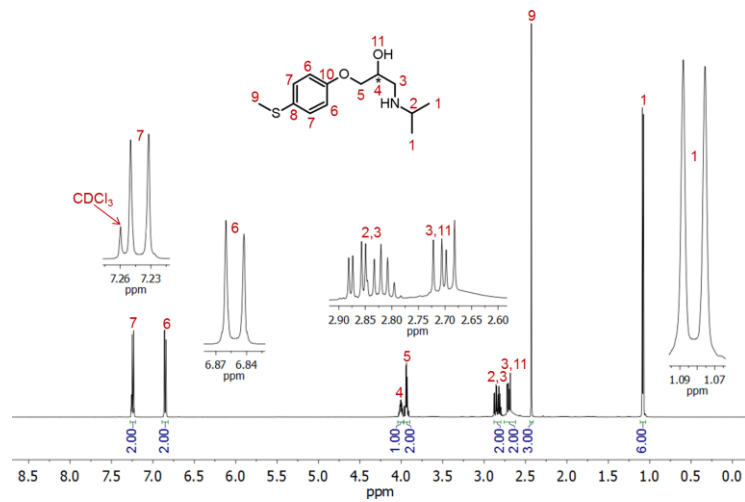


Abb. A458. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum von BBD-30 in CDCl₃.

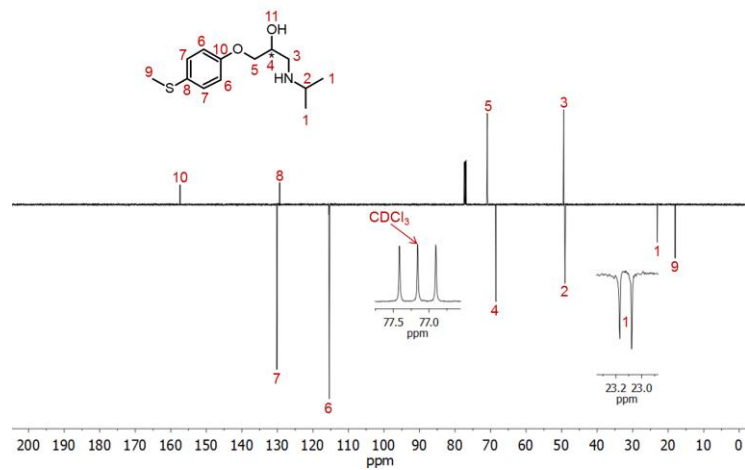


Abb. A459. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ¹³C(APT)-NMR-Spektrum von BBD-30 in CDCl₃.

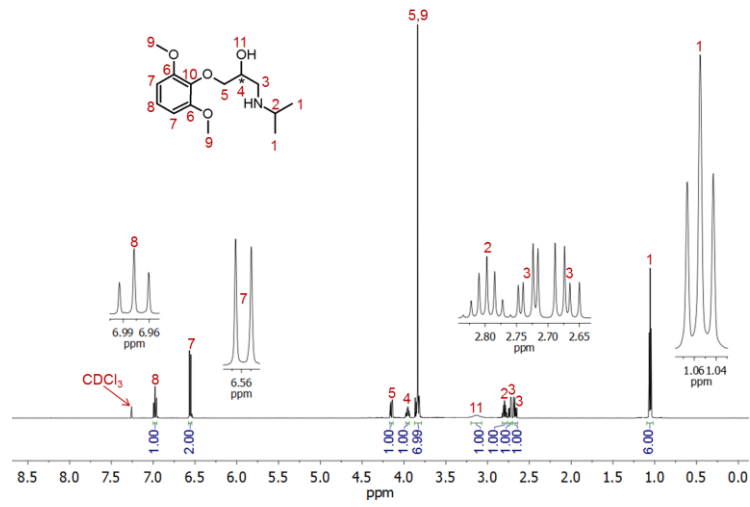


Abb. A460. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-31 in CDCl_3 .

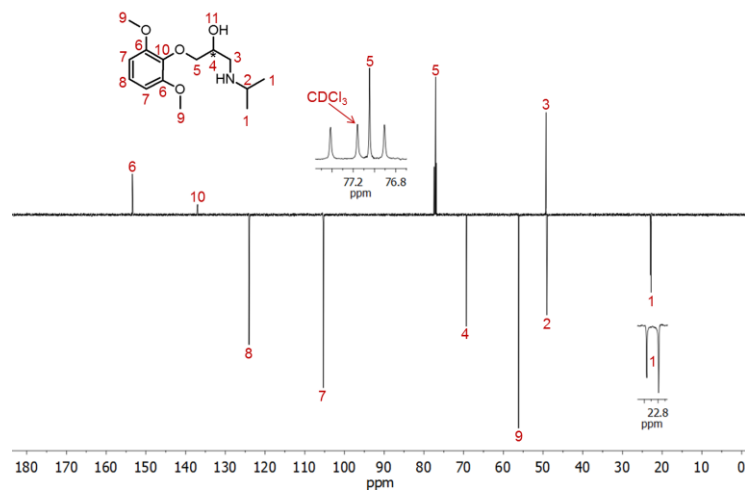


Abb. A461. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-31 in CDCl_3 .

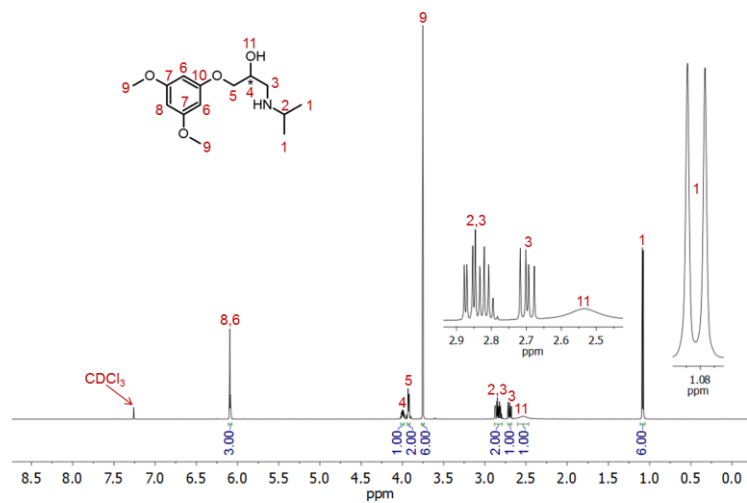


Abb. A462. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-32 in CDCl_3 .

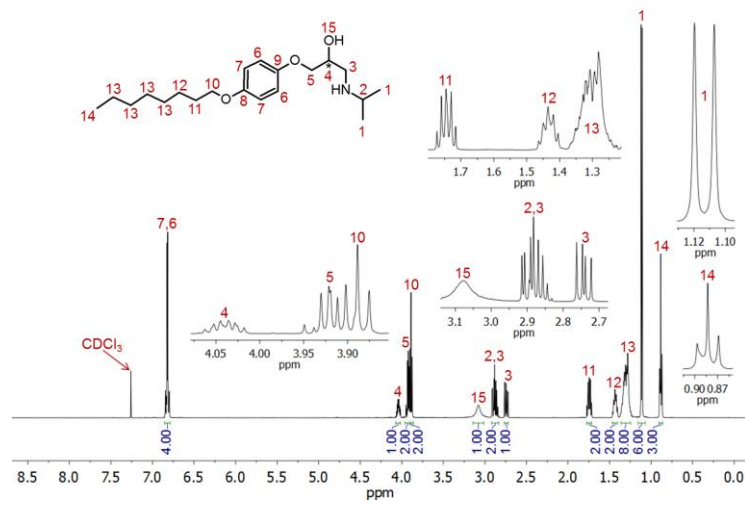


Abb. A466. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-34 in CDCl_3 .

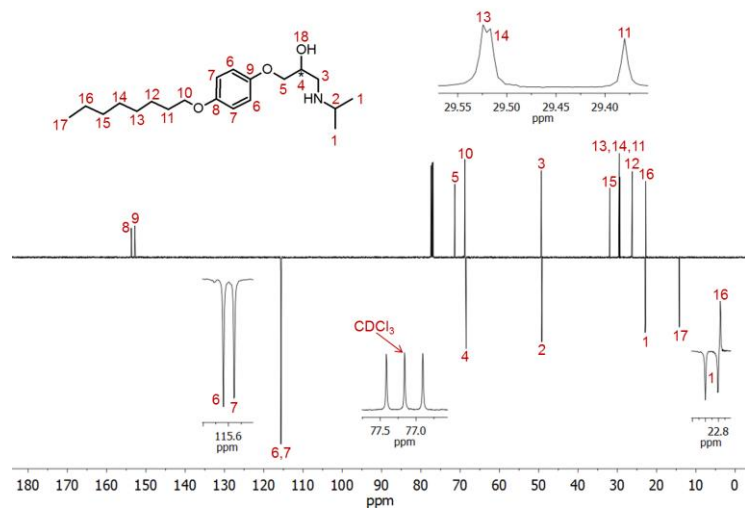


Abb. A467. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-34 in CDCl_3 .

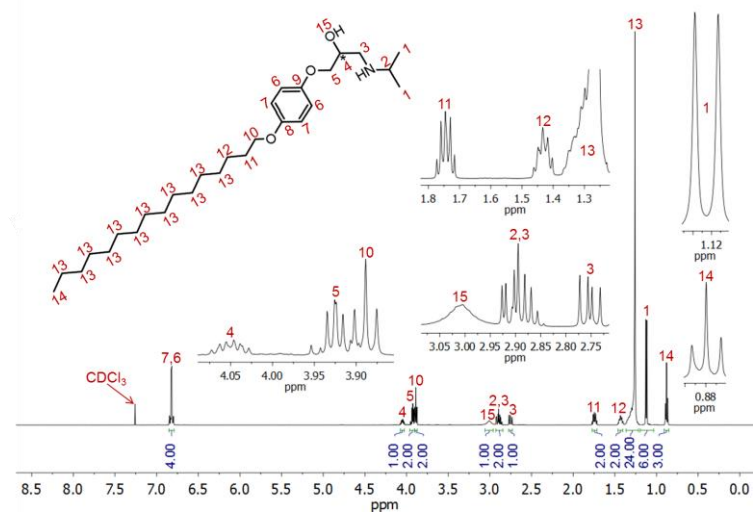


Abb. A468. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-35 in CDCl_3 .

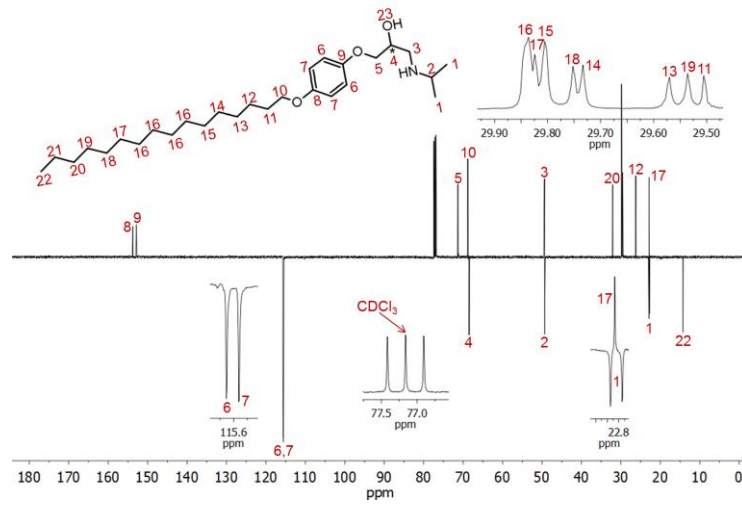


Abb. A469. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-35}$ in CDCl_3 .

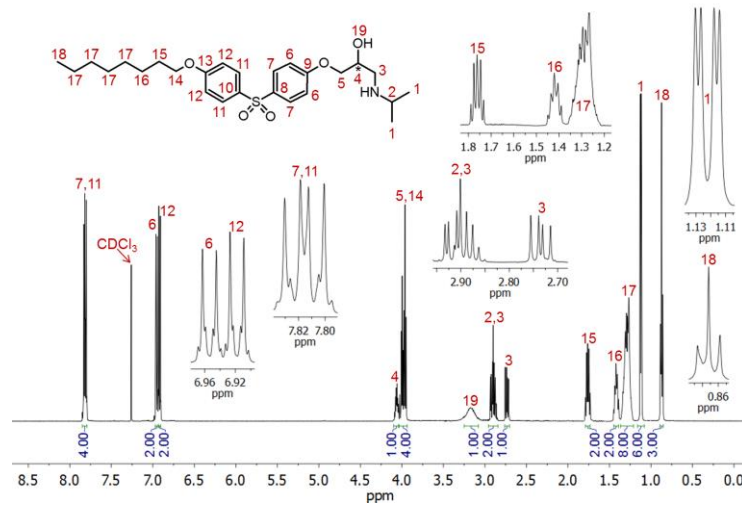


Abb. A470. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-36}$ in CDCl_3 .

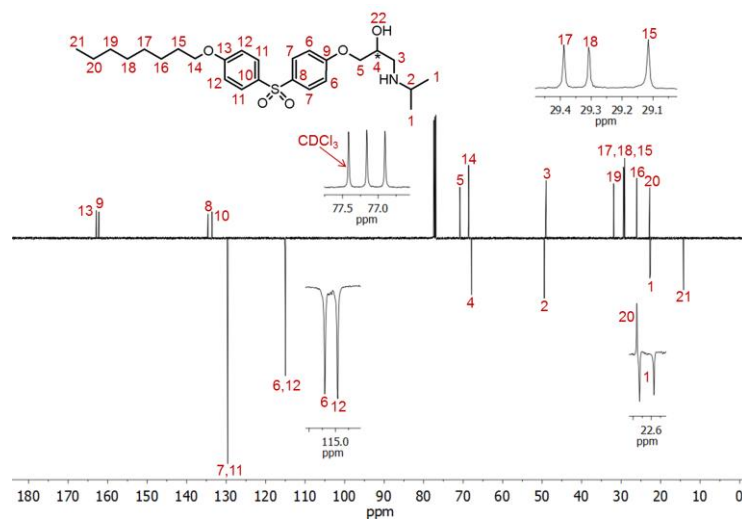


Abb. A471. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-36}$ in CDCl_3 .

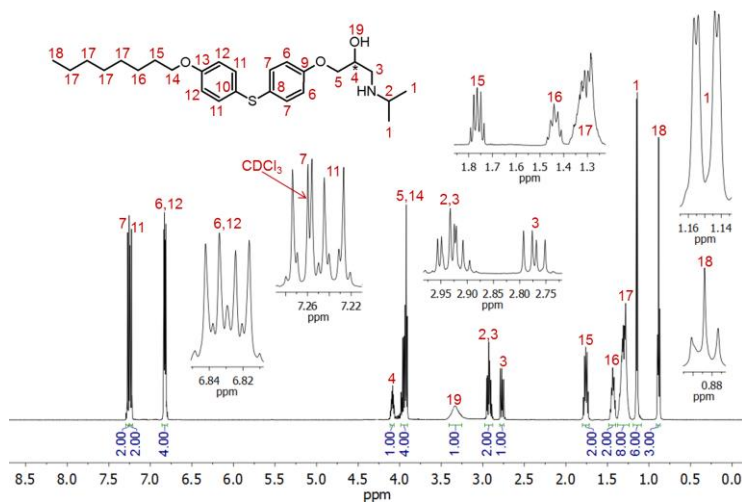


Abb. A472. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-37 in CDCl_3 .

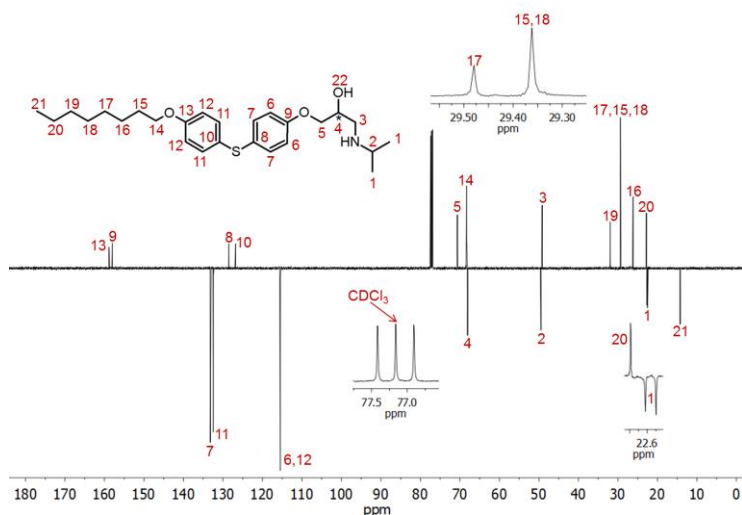


Abb. A473. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-37 in CDCl_3 .

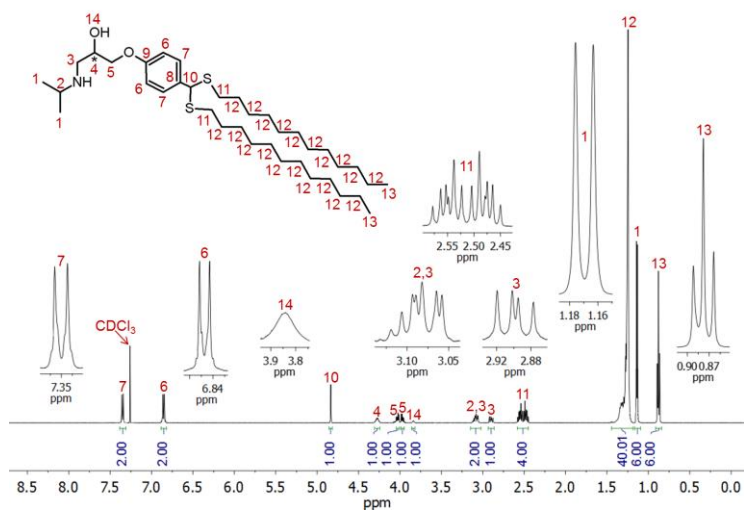


Abb. A474. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-38 in CDCl_3 .

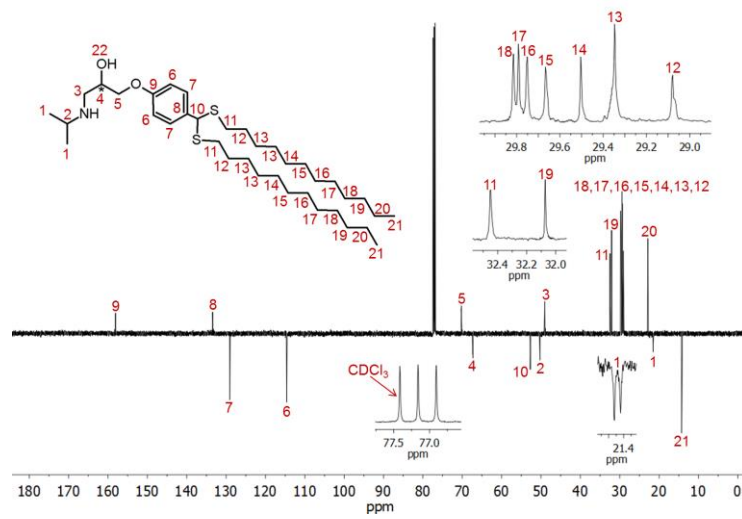


Abb. A475. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-38 in CDCl_3 .

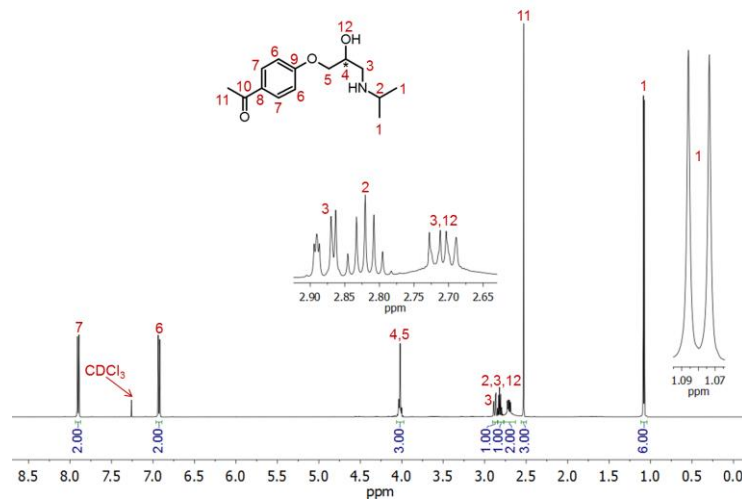


Abb. A476. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-39 in CDCl_3 .

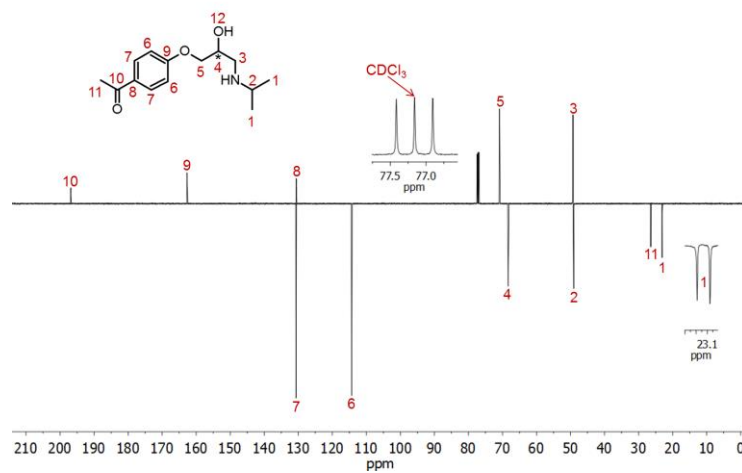
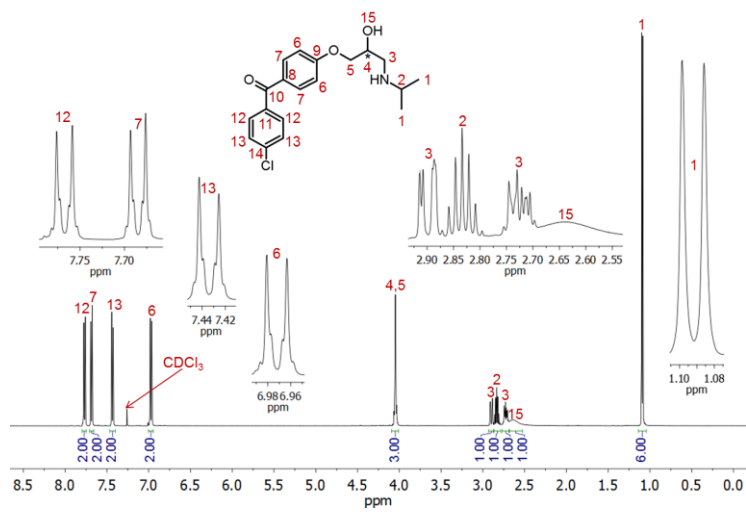
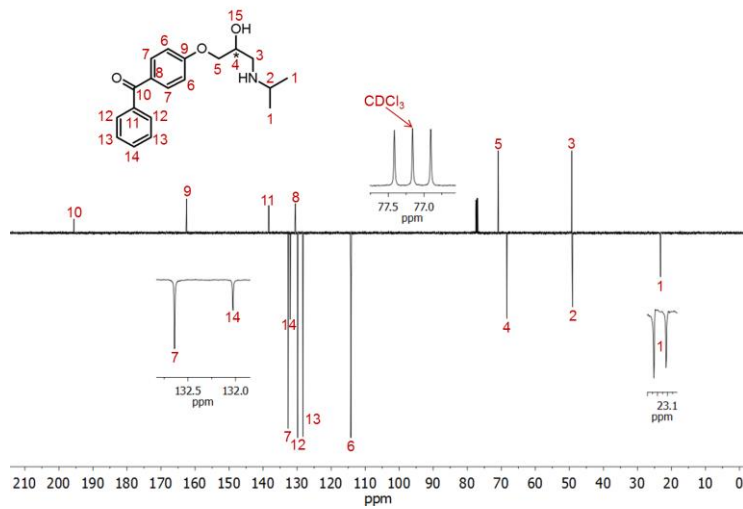
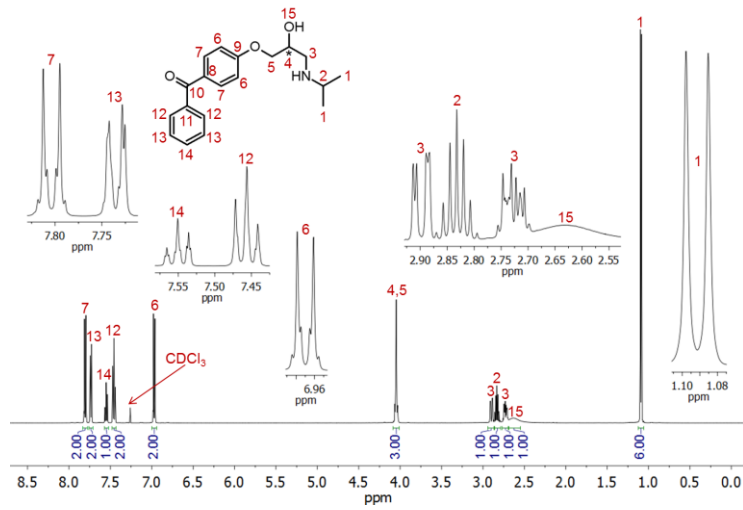


Abb. A477. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-39 in CDCl_3 .



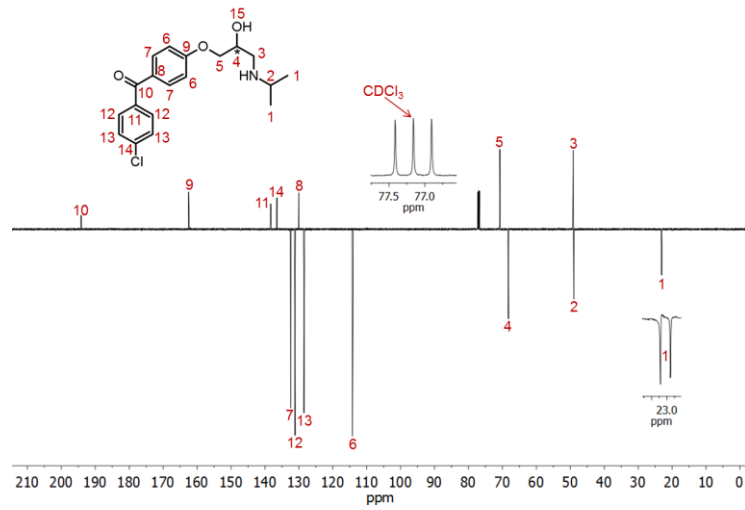


Abb. A481. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-41 in CDCl_3 .

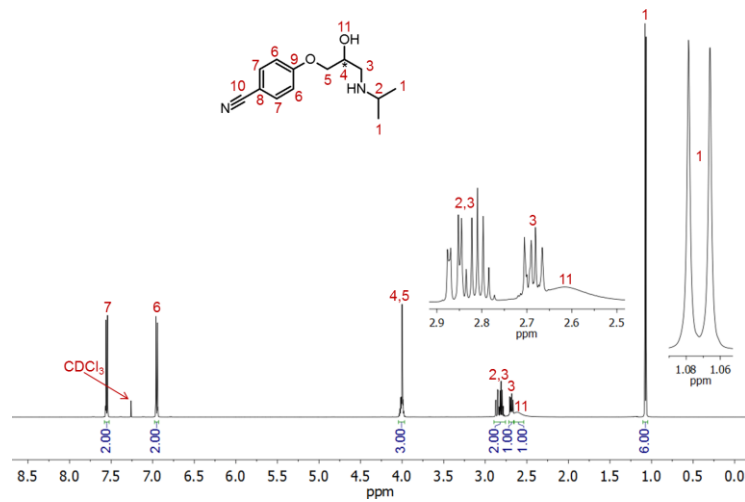


Abb. A482. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-42 in CDCl_3 .

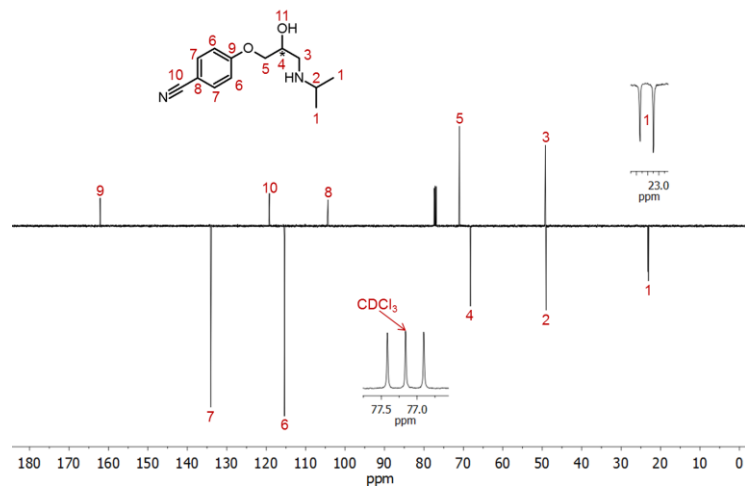


Abb. A483. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-42 in CDCl_3 .

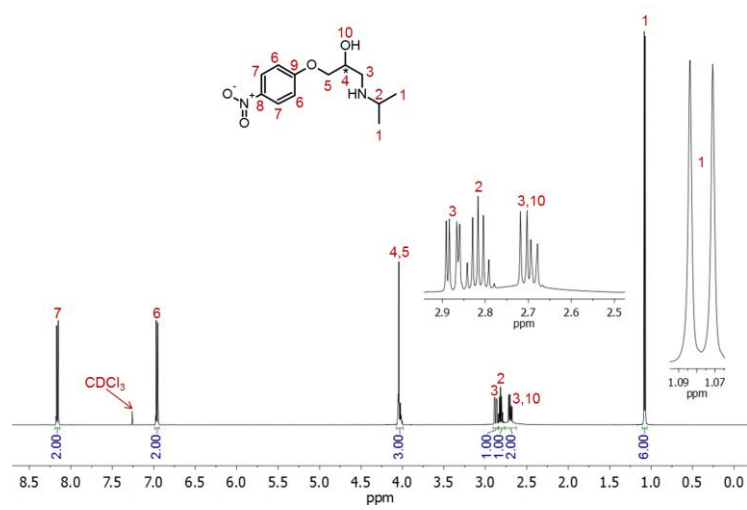


Abb. A484. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-43 in CDCl_3 .

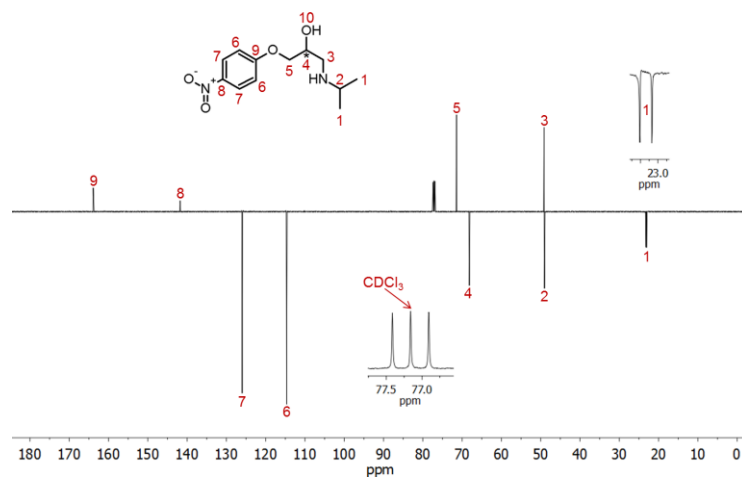


Abb. A485. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-43 in CDCl_3 .

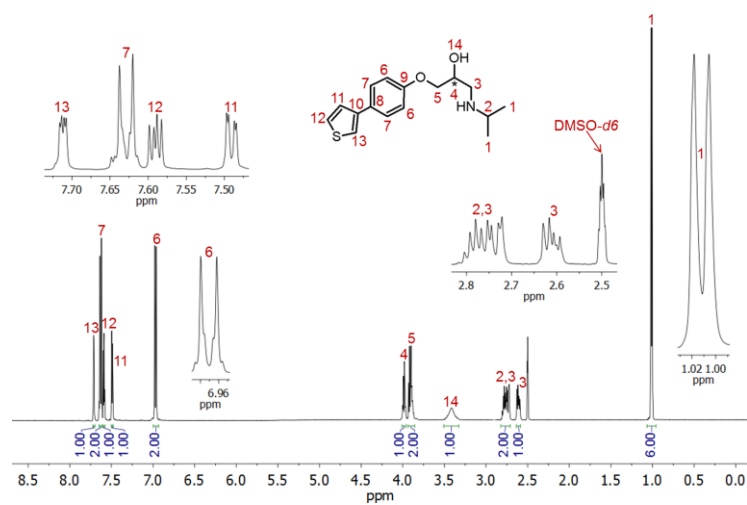


Abb. A486. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-44 in CDCl_3 .

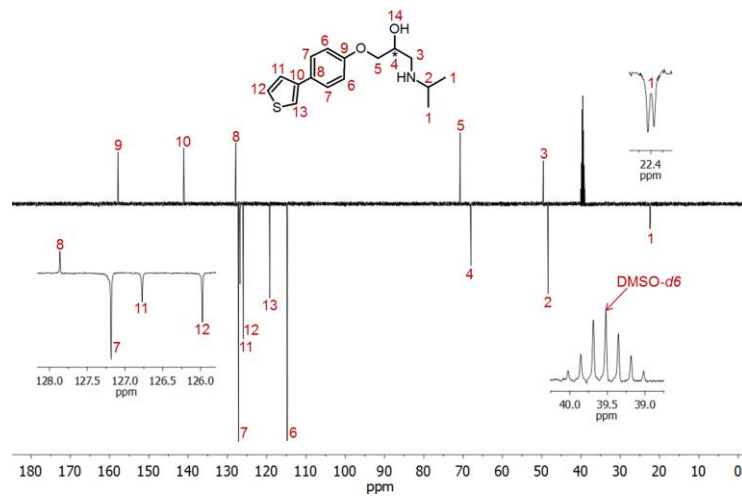


Abb. A487. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-44 in CDCl_3 .

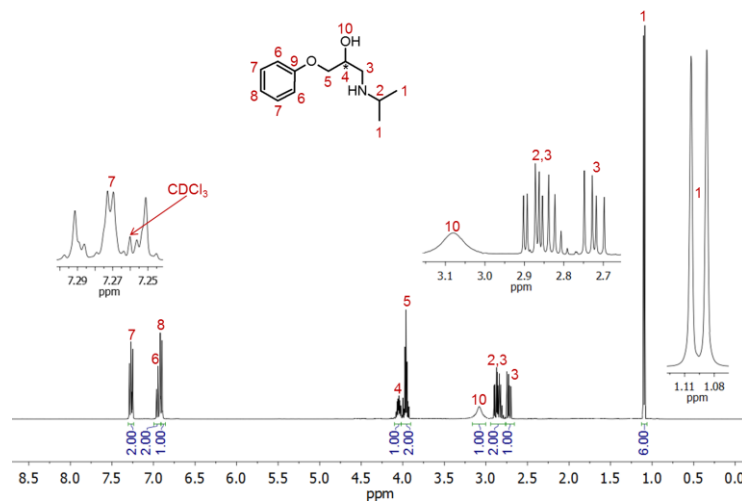


Abb. A488. Bei 27°C und 400 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-45 in CDCl_3 .

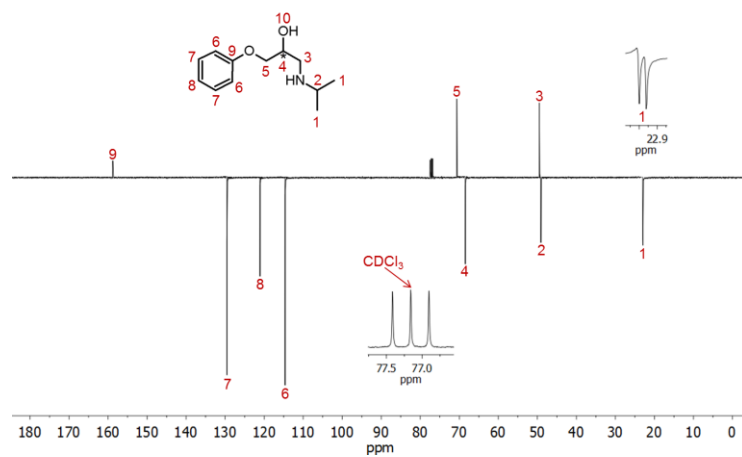


Abb. A489. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-45 in CDCl_3 .

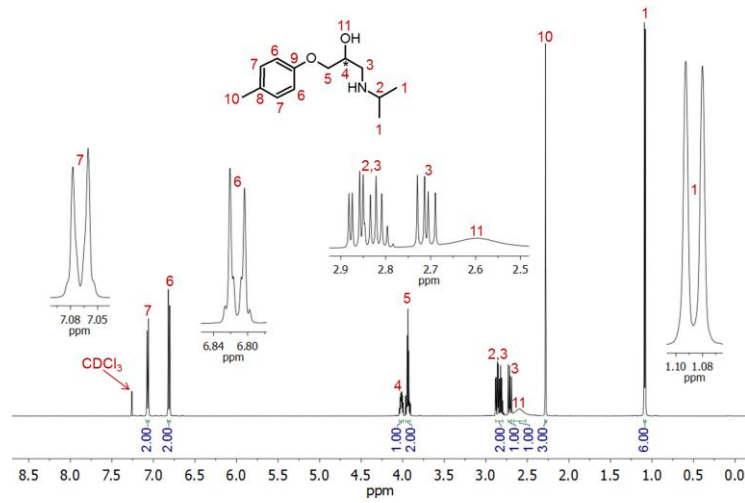


Abb. A490. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-46 in CDCl_3 .

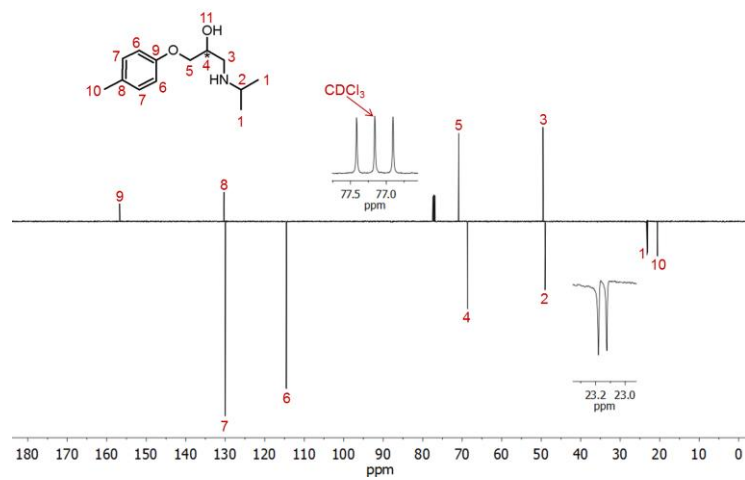


Abb. A491. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-46 in CDCl_3 .

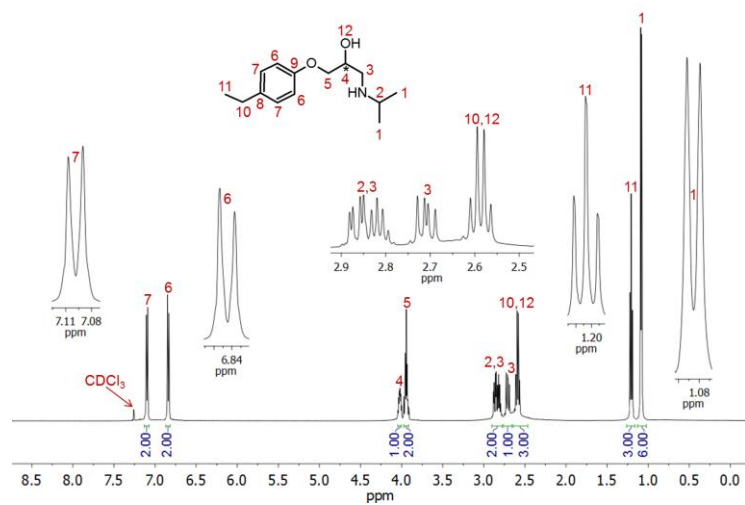


Abb. A492. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-47 in CDCl_3 .

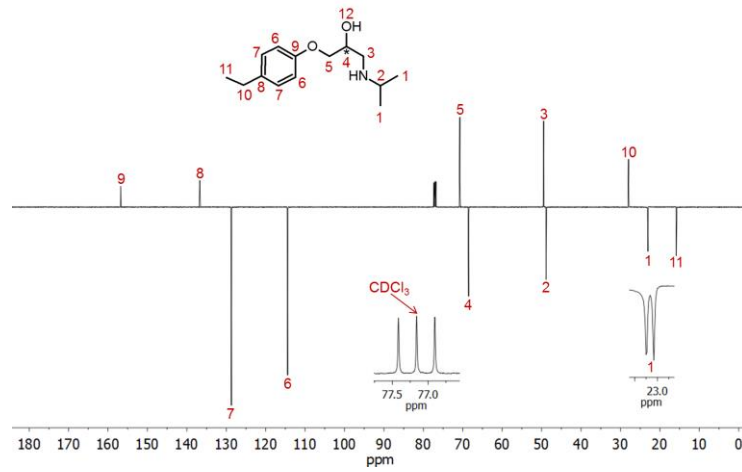


Abb. A493. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-47 in CDCl_3 .

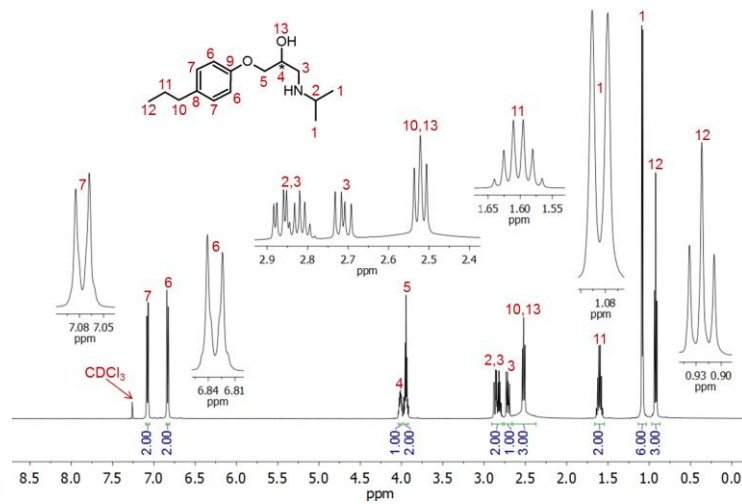


Abb. A494. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-48 in CDCl_3 .

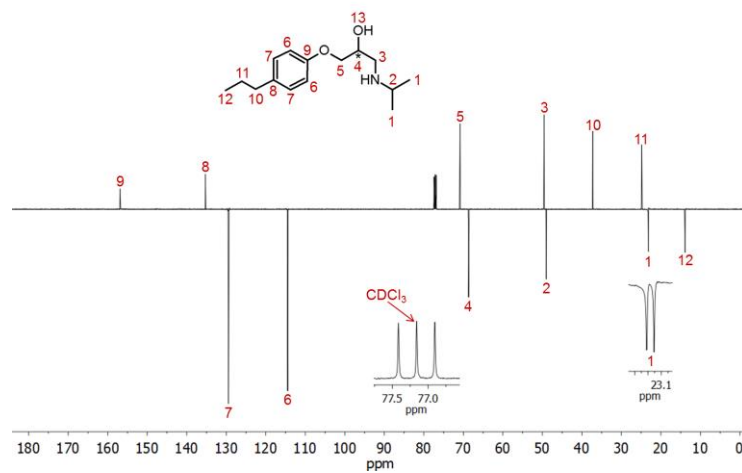


Abb. A495. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-48 in CDCl_3 .

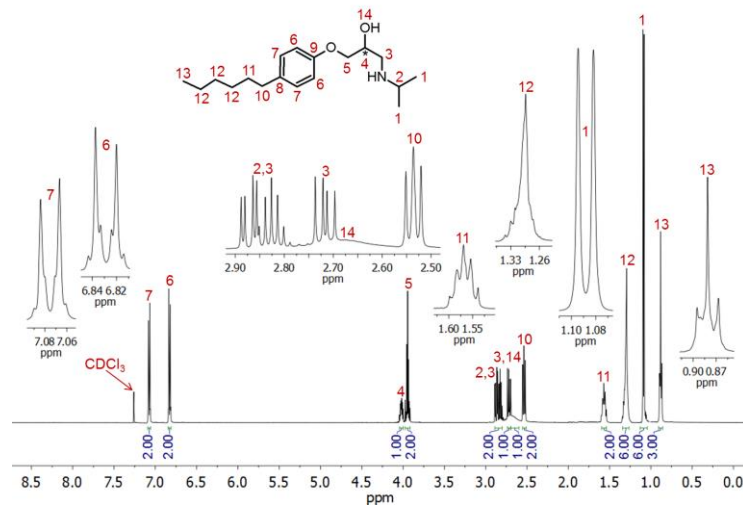


Abb. A496. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-49 in CDCl_3 .

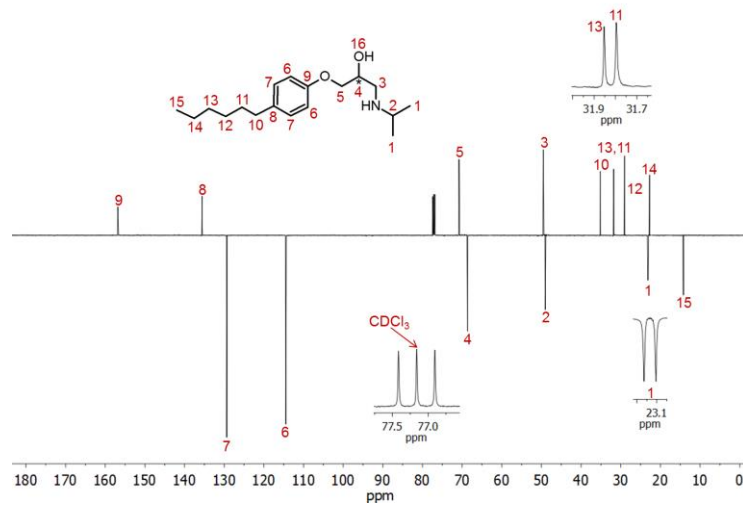


Abb. A497. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-49 in CDCl_3 .

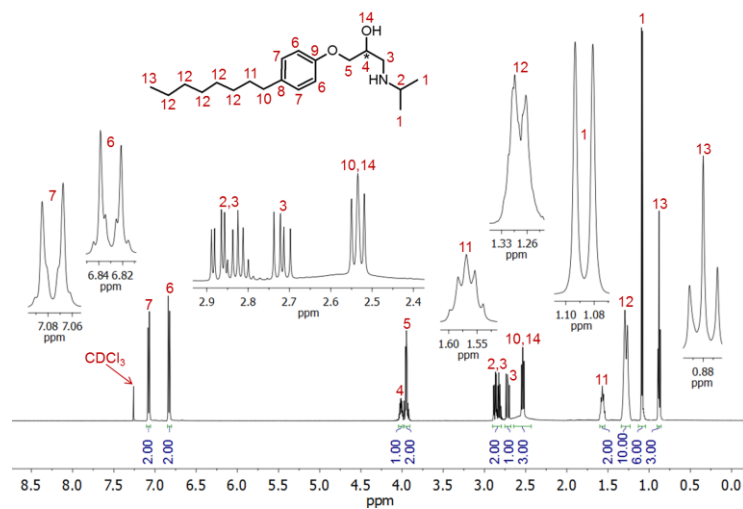


Abb. A498. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-50 in CDCl_3 .

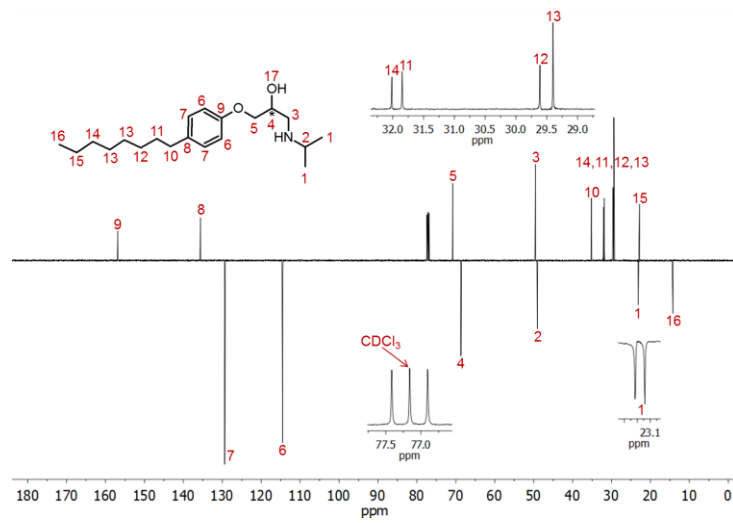


Abb. A499. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-50 in CDCl_3 .

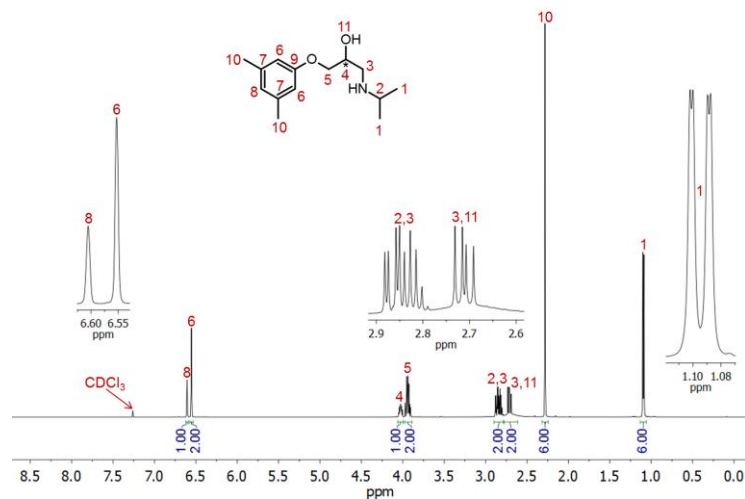


Abb. A500. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-51 in CDCl_3 .

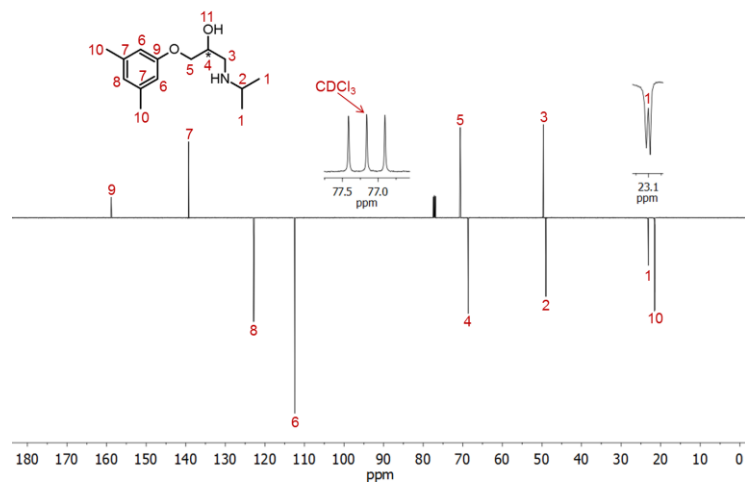


Abb. A501. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-51 in CDCl_3 .

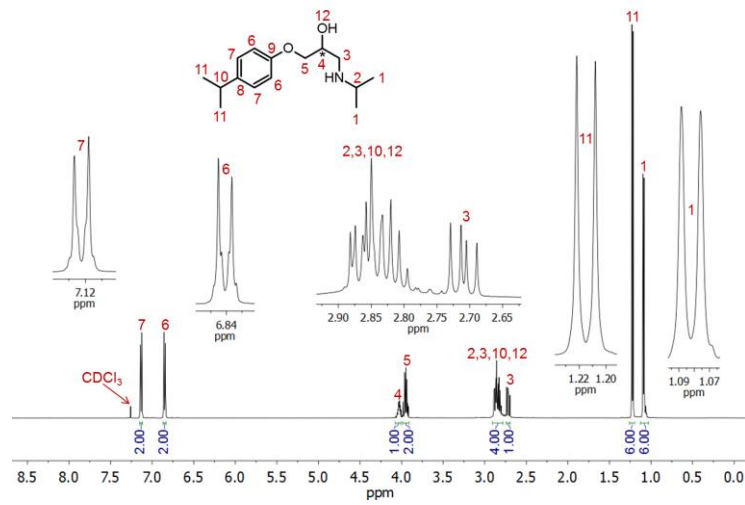


Abb. A502. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum von BBD-52 in CDCl₃.

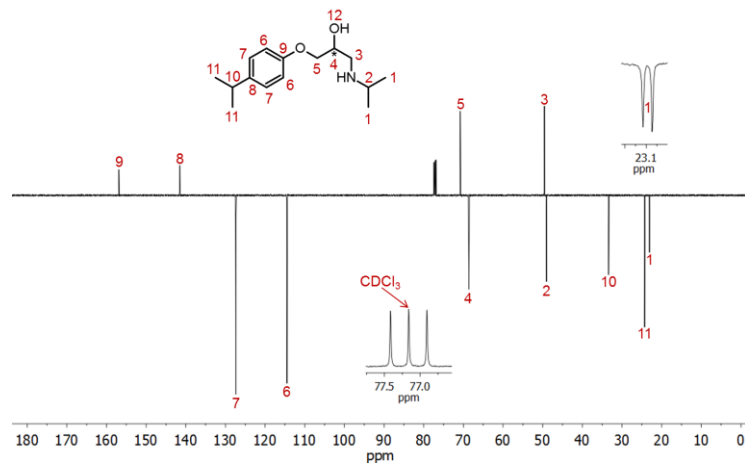


Abb. A503. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ¹³C(APT)-NMR-Spektrum von BBD-52 in CDCl₃.

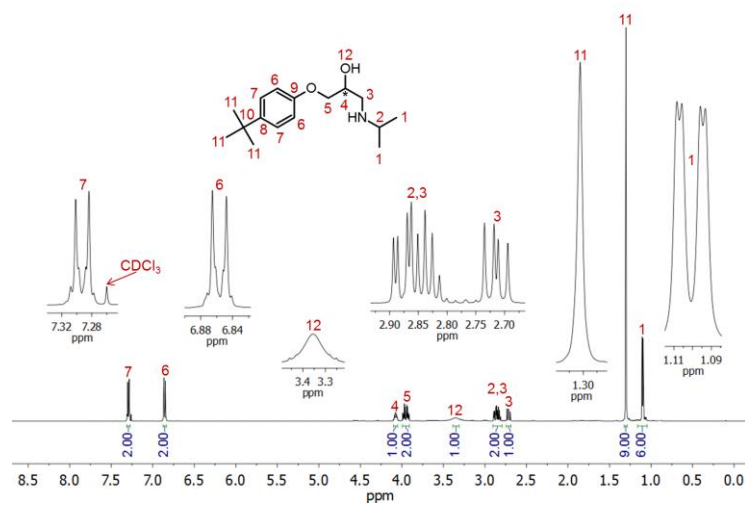


Abb. A504. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum von BBD-53 in CDCl₃.

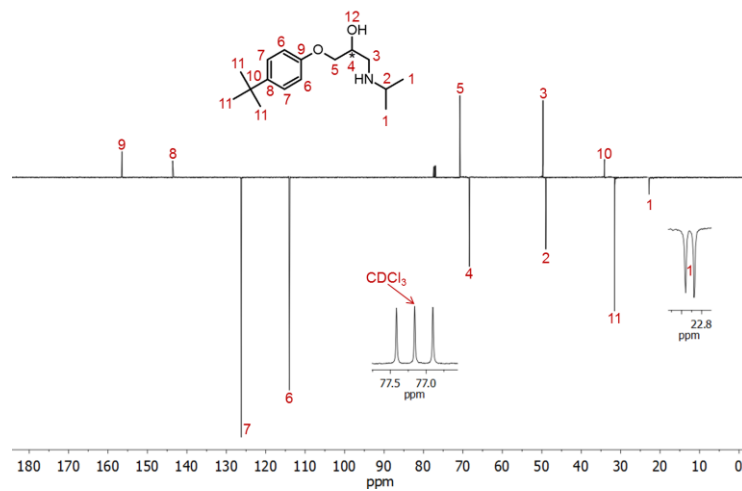


Abb. A505. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBBD-53 in CDCl_3 .

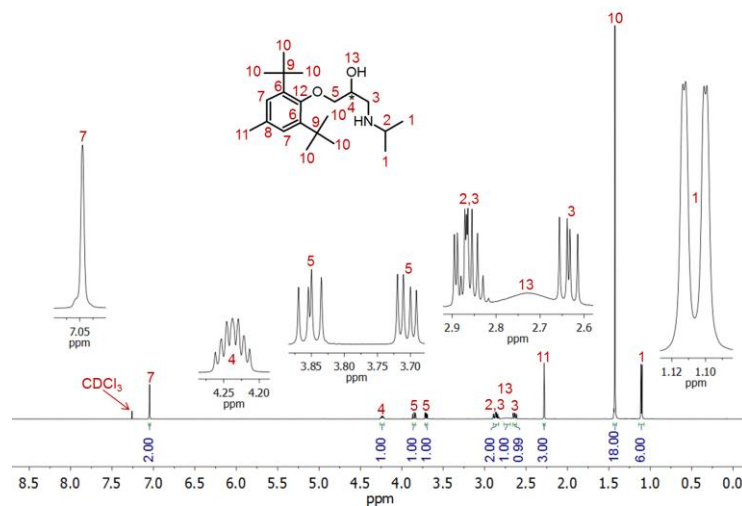


Abb. A506. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBBD-54 in CDCl_3 .

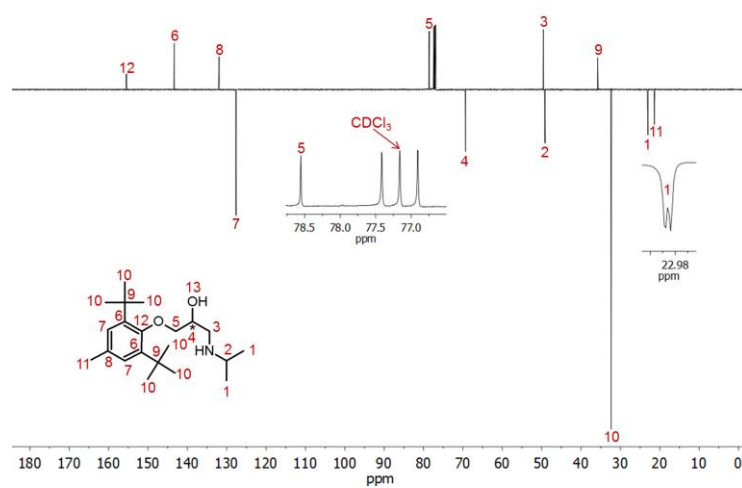


Abb. A507. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBBD-54 in CDCl_3 .

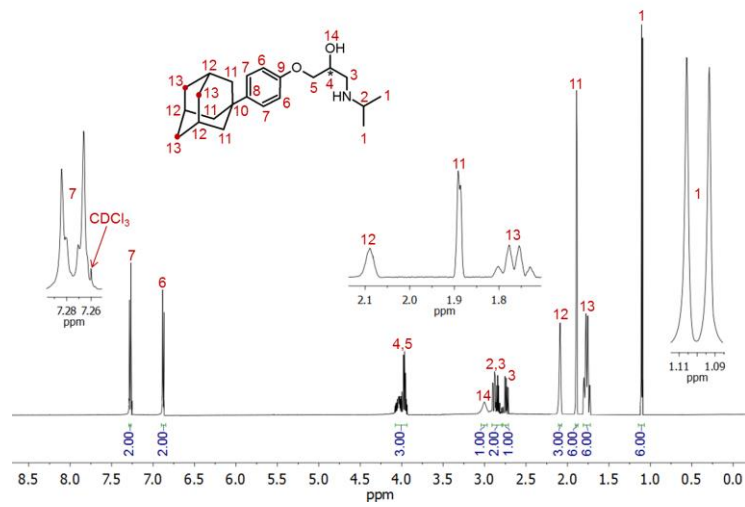


Abb. A508. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-55 in CDCl_3 .

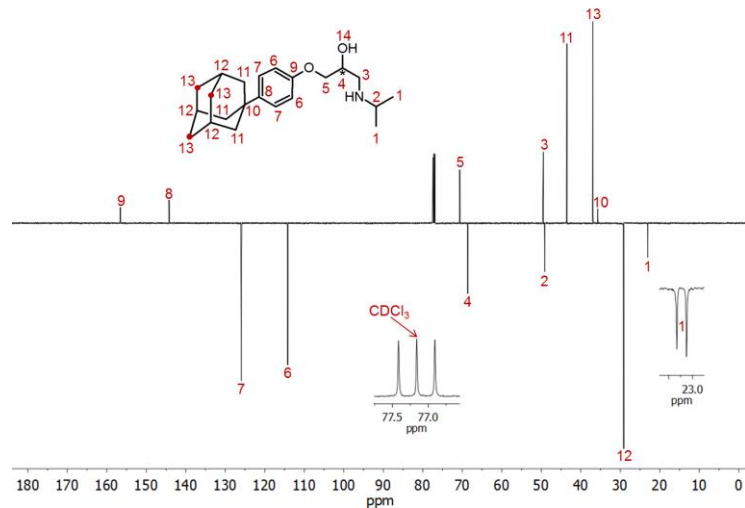


Abb. A509. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-55 in CDCl_3 .

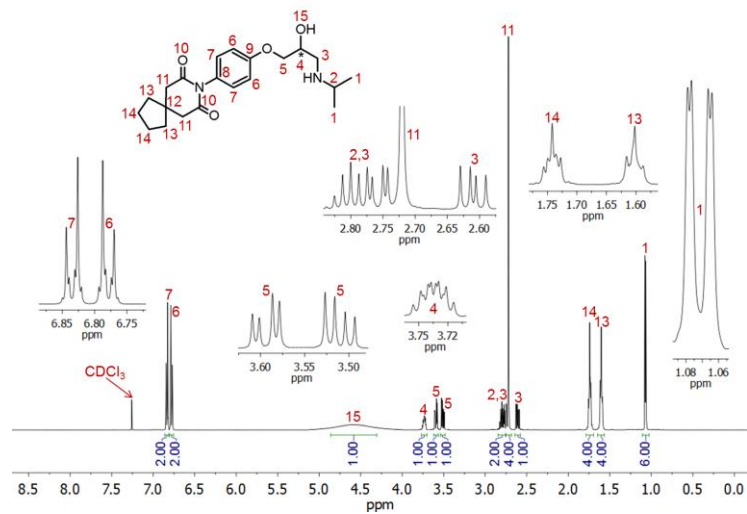


Abb. A510. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-56 in CDCl_3 .

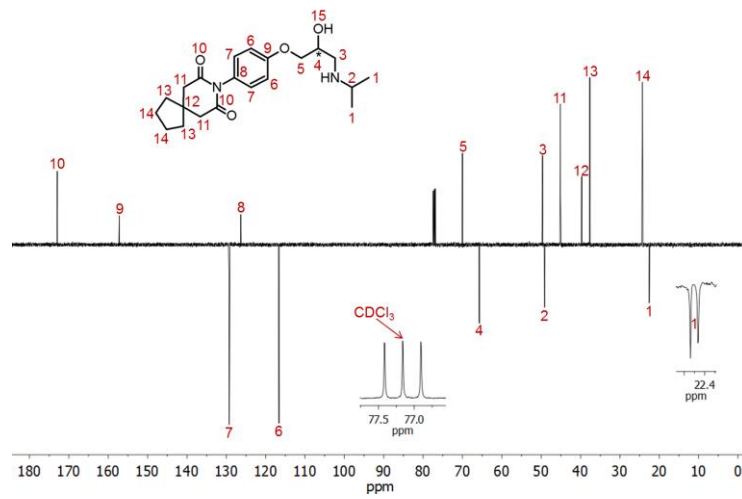


Abb. A511. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-56}$ in CDCl_3 .

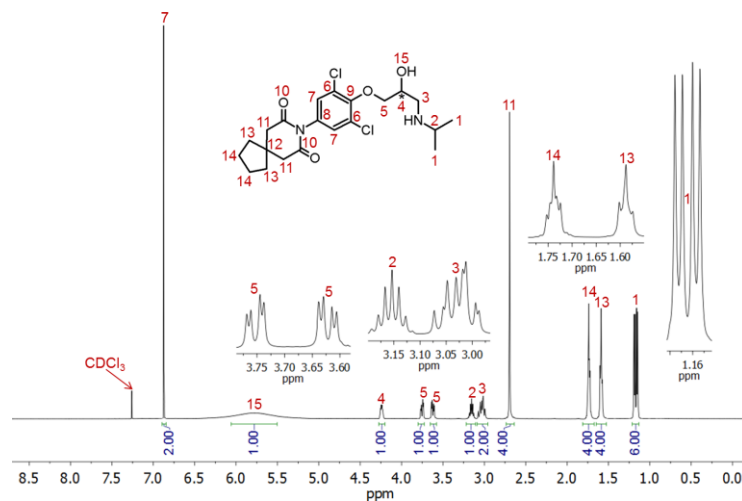


Abb. A512. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-57}$ in CDCl_3 .

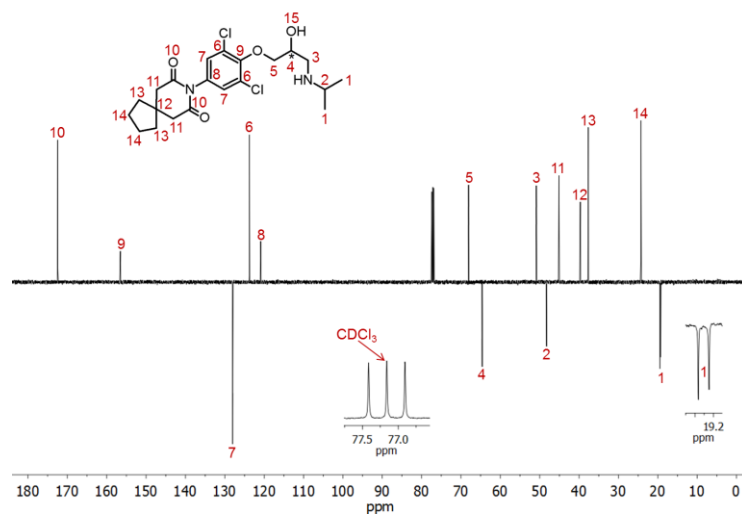


Abb. A513. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-57}$ in CDCl_3 .

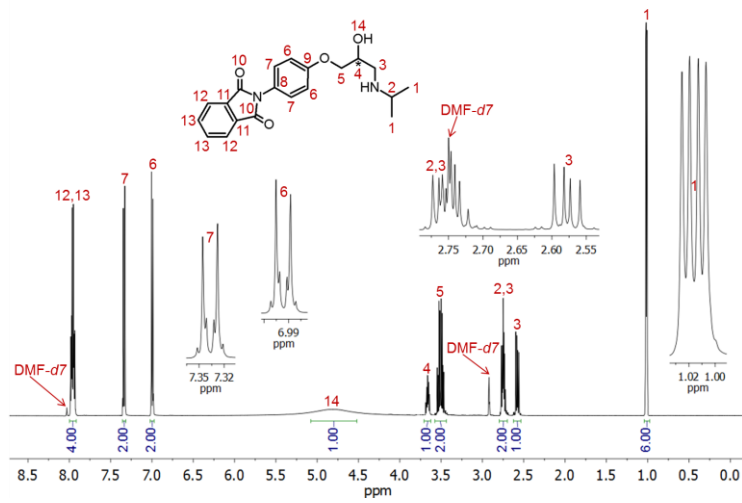


Abb. A514. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-58}$ in $\text{DMF-}d_7$.

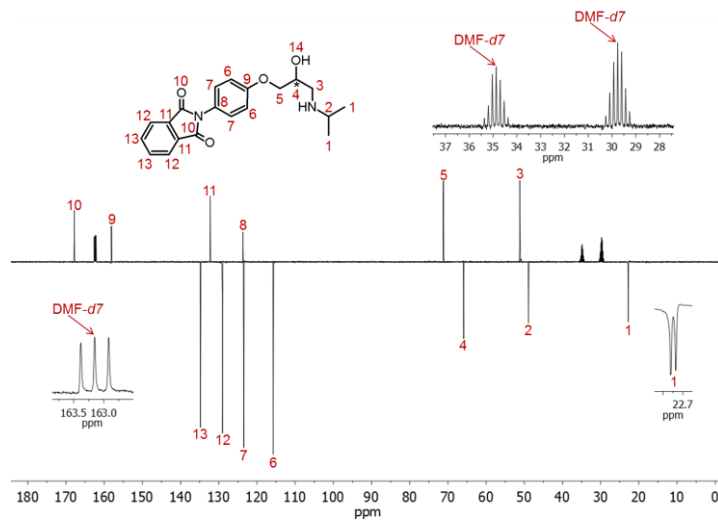


Abb. A515. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-58}$ in $\text{DMF-}d_7$.

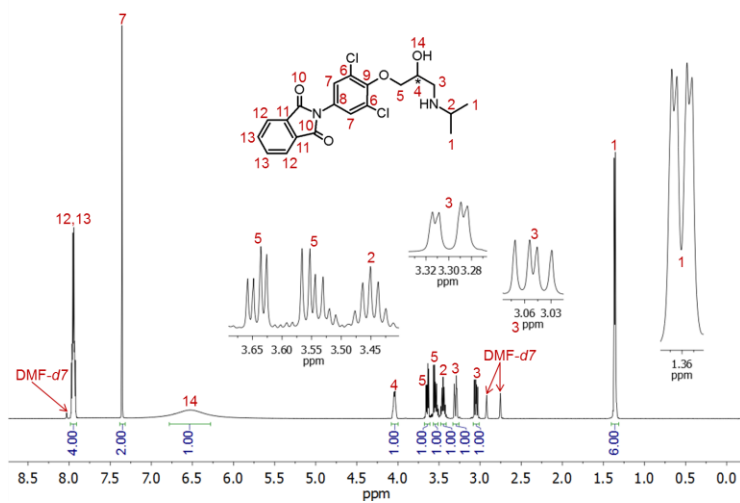


Abb. A516. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von $\beta\text{BD-59}$ in $\text{DMF-}d_7$.

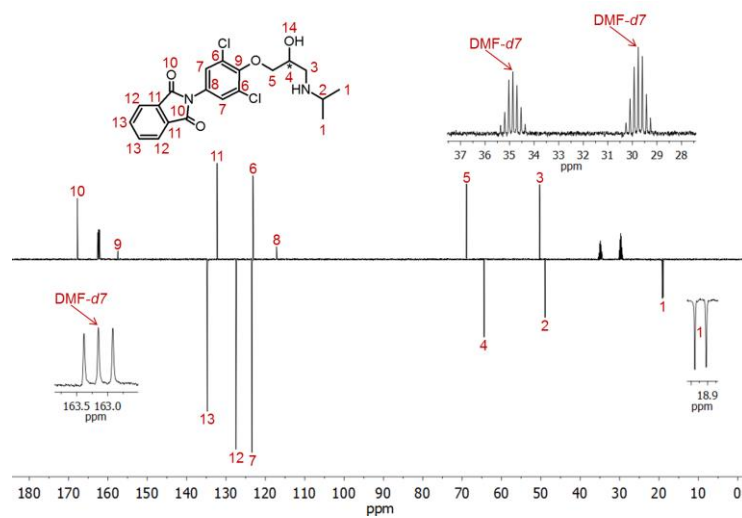


Abb. A517. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-59 in DMF-d_7 .

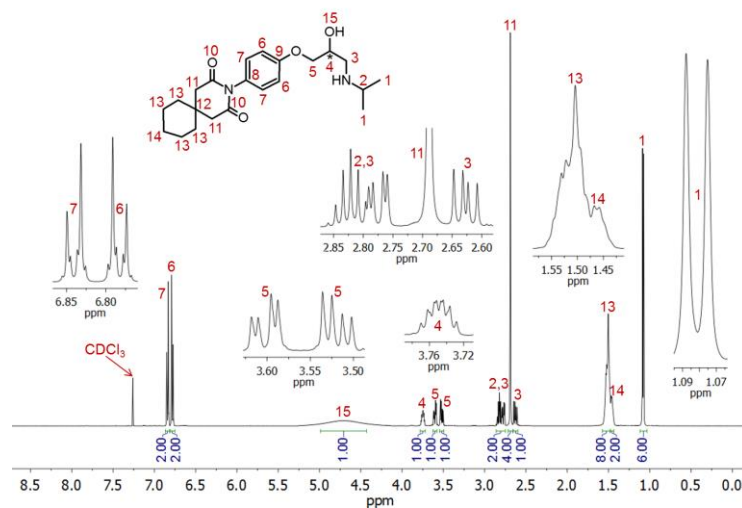


Abb. A518. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von β BD-60 in CDCl_3 .

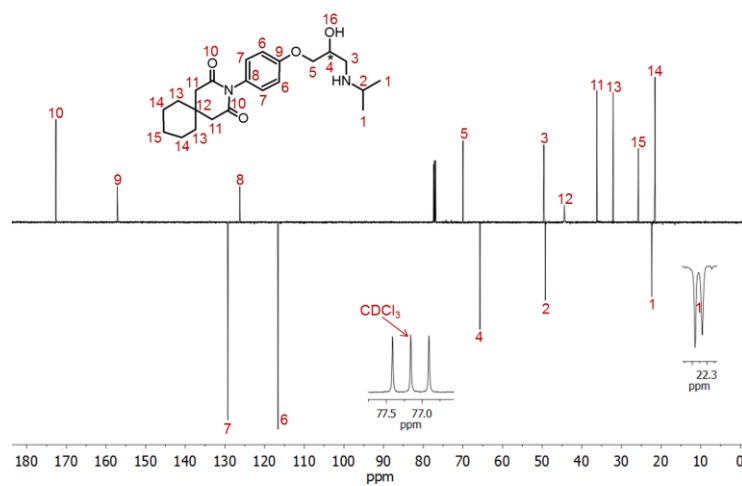


Abb. A519. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von β BD-60 in CDCl_3 .

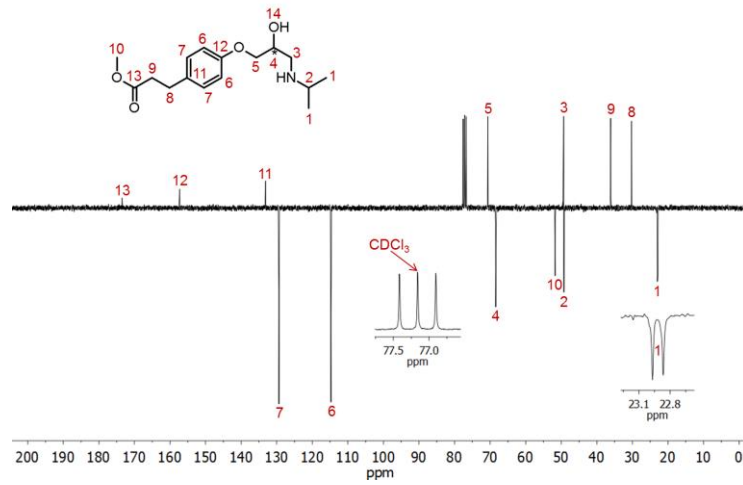


Abb. A523. Bei 27°C und 75 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-62 in CDCl_3 .

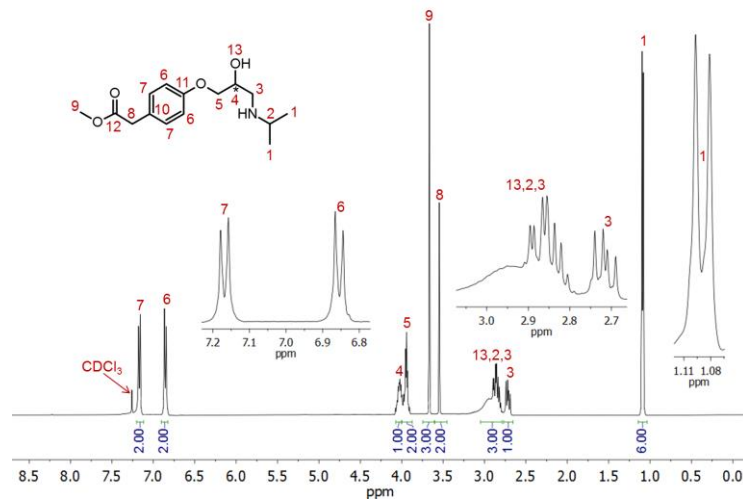


Abb. A524. Bei 27°C und 400 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von BBD-64 in CDCl_3 .

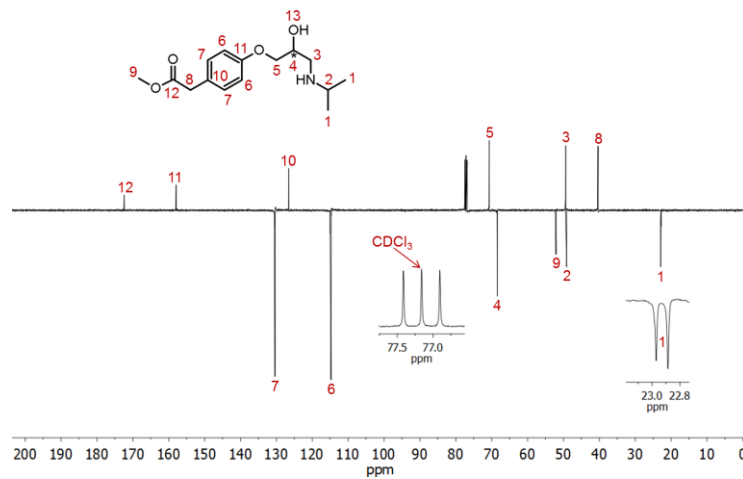
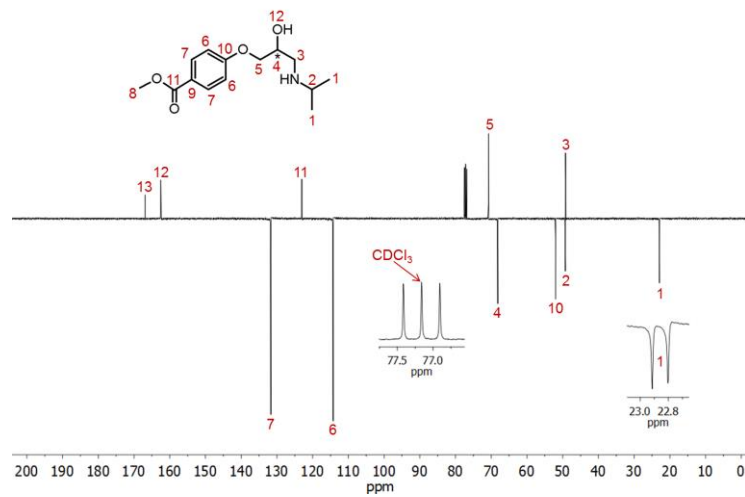
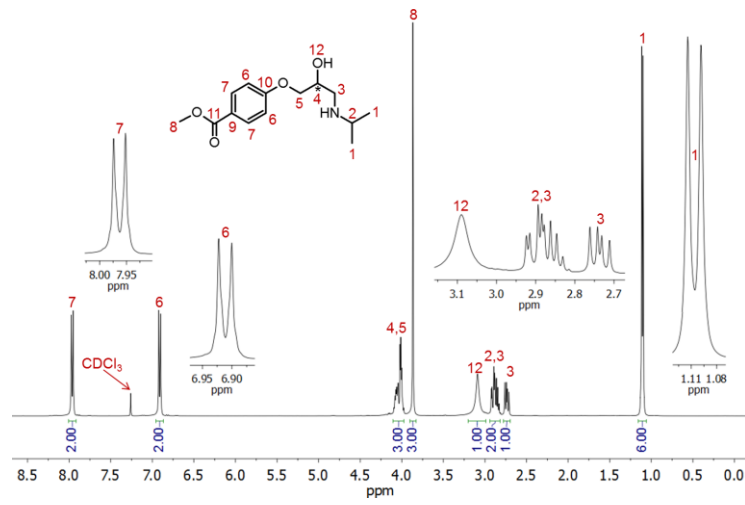


Abb. A525. Bei 27°C und 101 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von BBD-64 in CDCl_3 .



J4. ^1H - und ^{13}C (APT)-NMR-Spektren synthetisierter IKMs

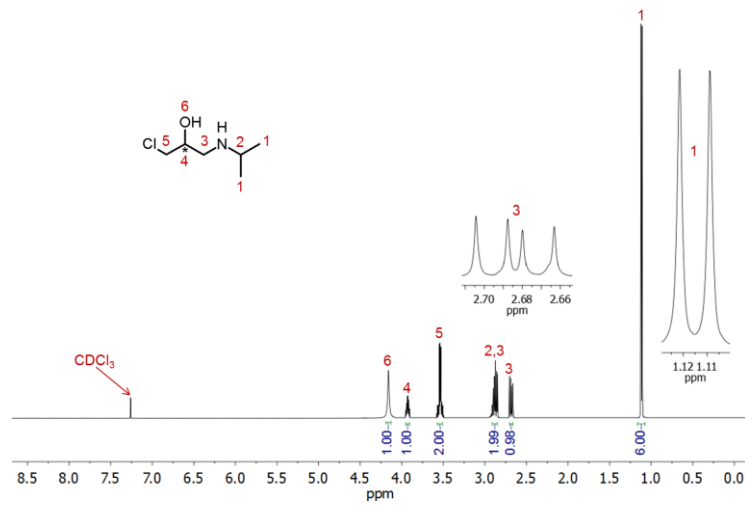


Abb. A528. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von IKM-1 in CDCl_3 .

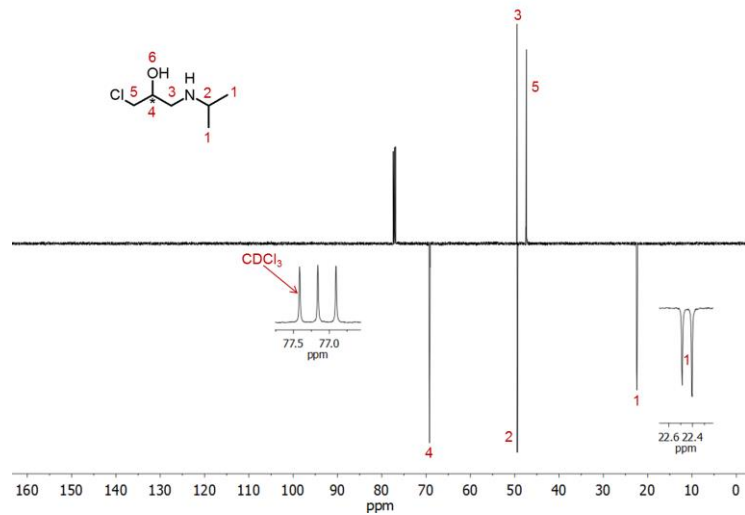


Abb. A529. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von IKM-1 in CDCl_3 .

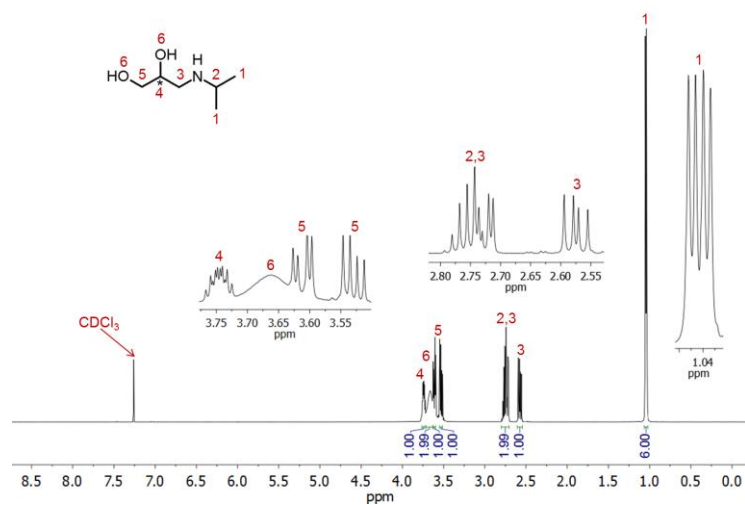


Abb. A530. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von IKM-2 in CDCl_3 .

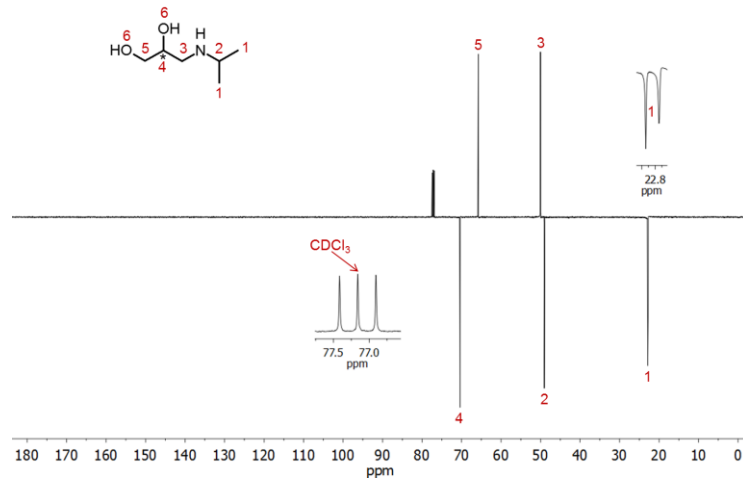


Abb. A531. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von IKM-2 in CDCl_3 .

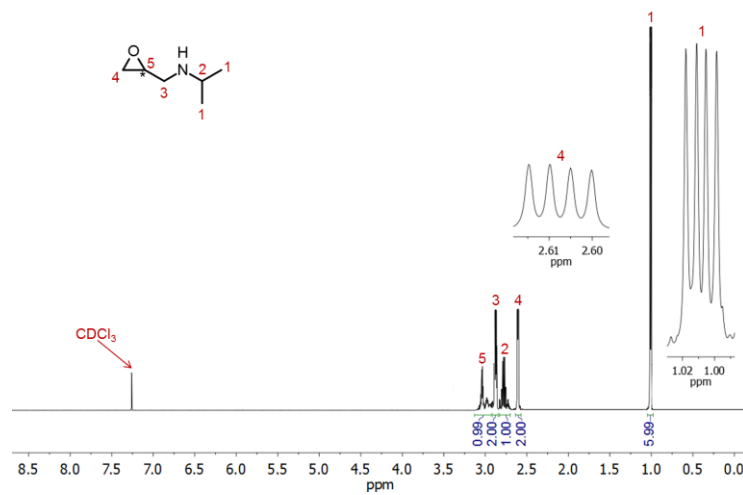


Abb. A532. Bei 27°C und 500 MHz aufgenommenes ^1H -NMR-Spektrum von IKM-3 in CDCl_3 .

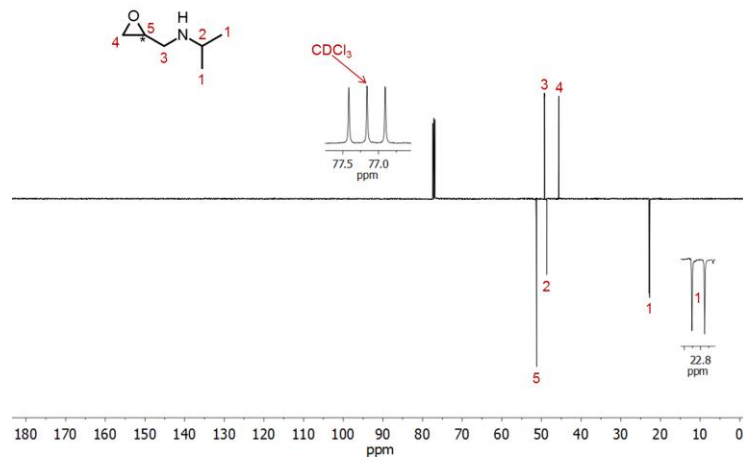
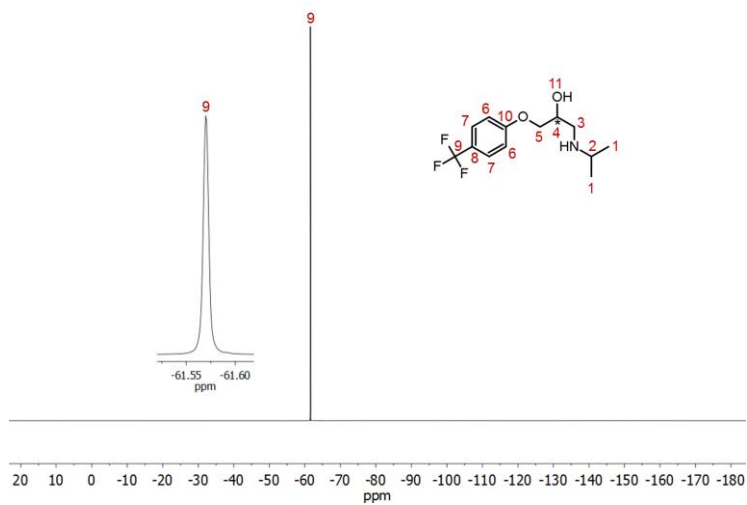
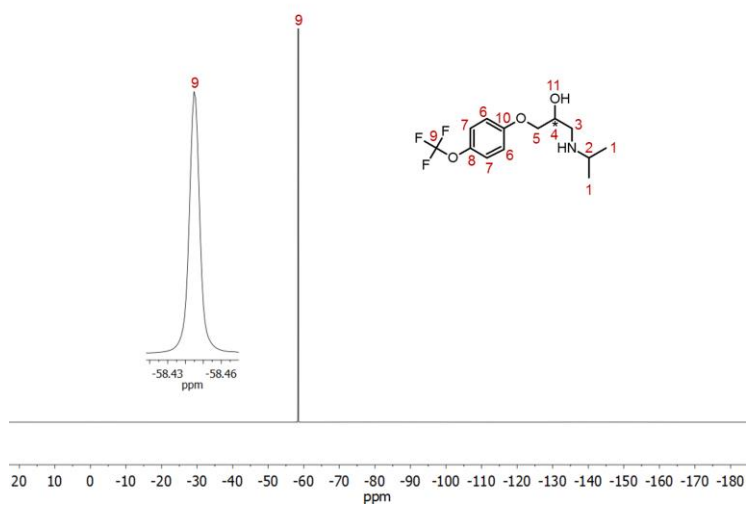
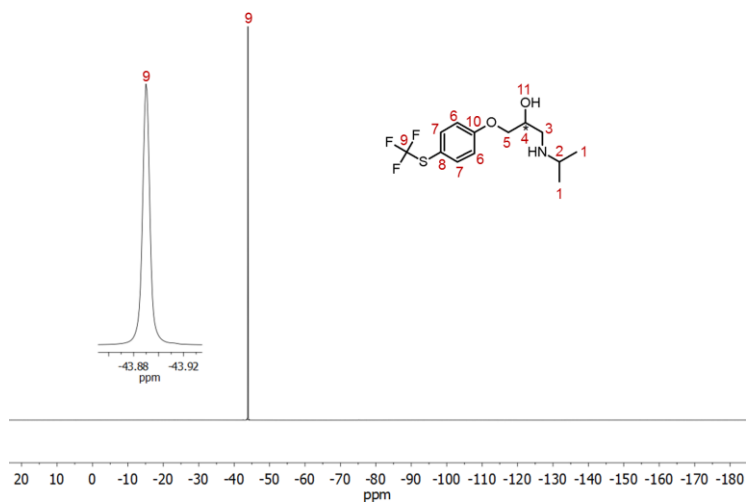


Abb. A533. Bei 27°C und 126 MHz aufgenommenes ^{13}C (APT)-NMR-Spektrum von IKM-3 in CDCl_3 .

J5. ^{19}F -NMR-Spektren synthetisierter (fluorierter) β BDsAbb. A534. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ^{19}F -NMR-Spektrum von β BD-1 in CDCl_3 .Abb. A535. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ^{19}F -NMR-Spektrum von β BD-2 in CDCl_3 .Abb. A536. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ^{19}F -NMR-Spektrum von β BD-3 in CDCl_3 .

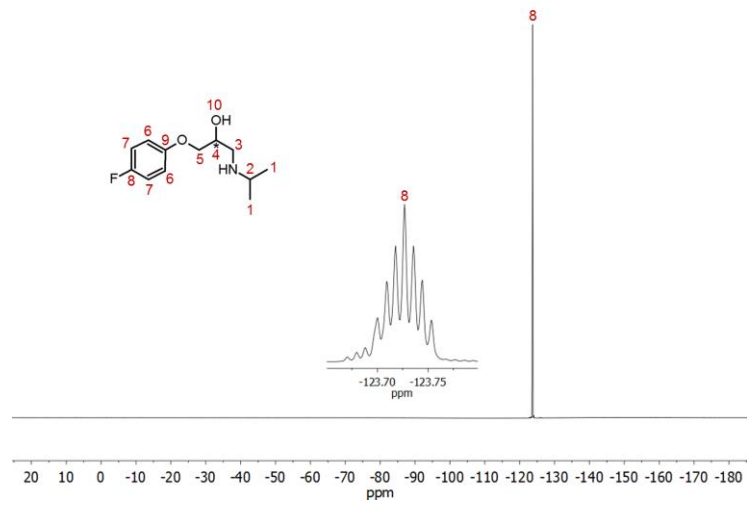


Abb. A537. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ¹⁹F-NMR-Spektrum von βBD-4 in CDCl₃.

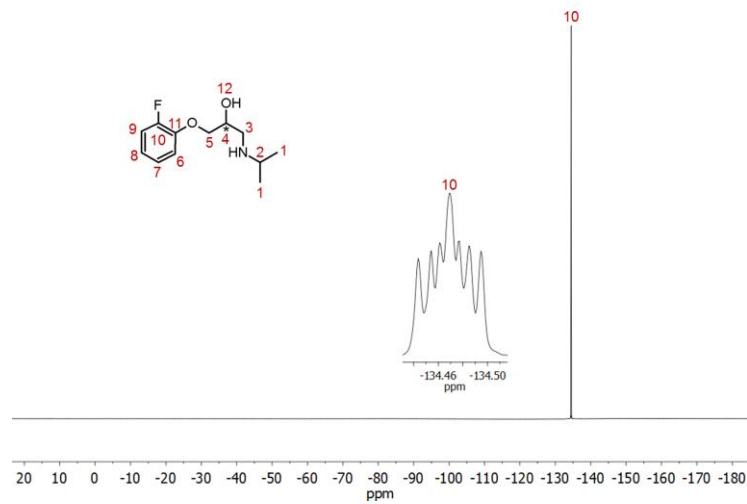


Abb. A538. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ¹⁹F-NMR-Spektrum von βBD-5 in CDCl₃.

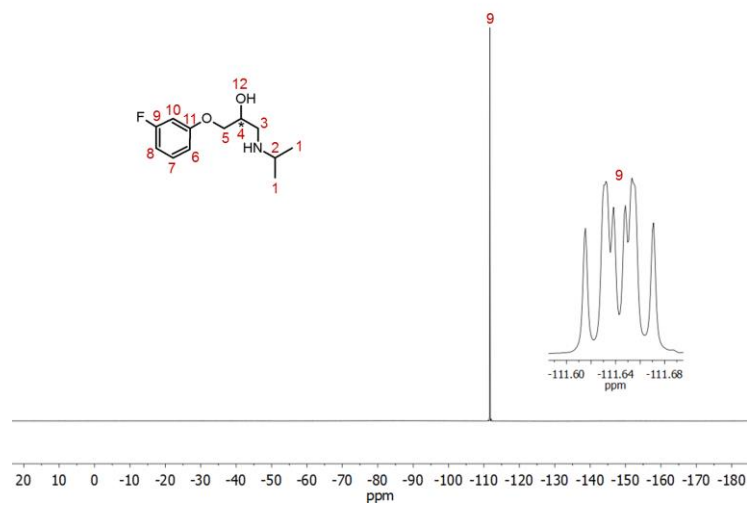


Abb. A539. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ¹⁹F-NMR-Spektrum von βBD-6 in CDCl₃.

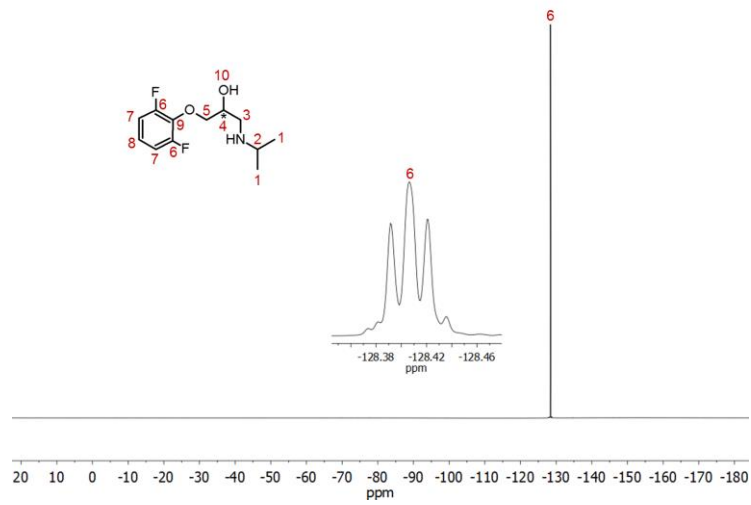


Abb. A540. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ^{19}F -NMR-Spektrum von BBD-7 in CDCl_3 .

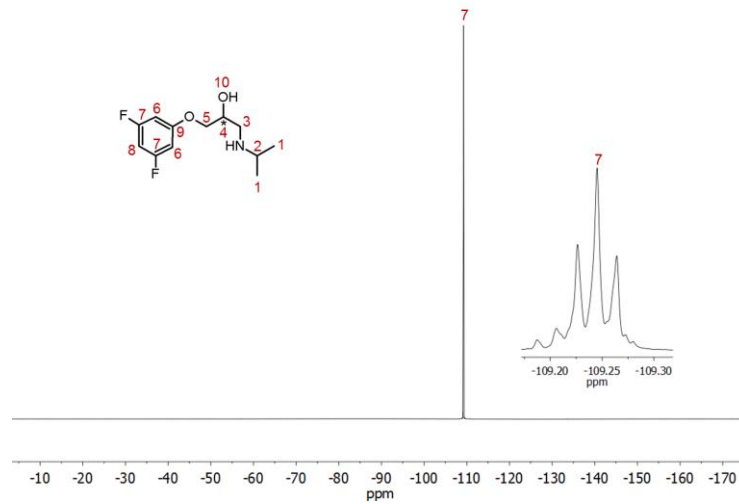


Abb. A541. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ^{19}F -NMR-Spektrum von BBD-8 in CDCl_3 .

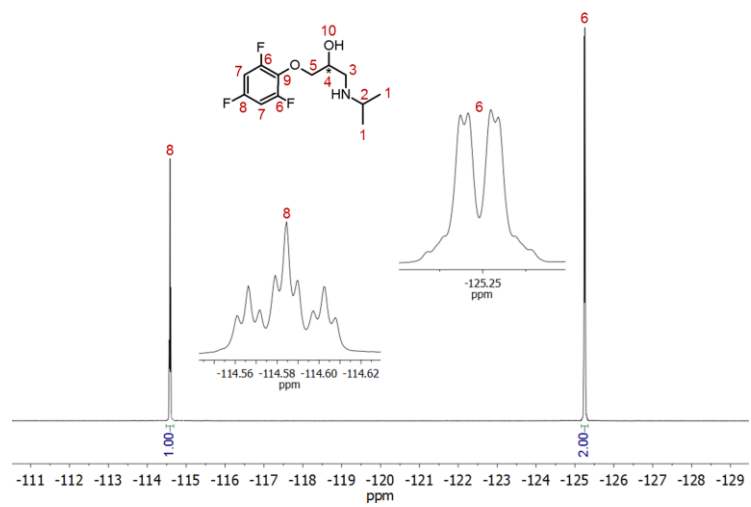


Abb. A542. Bei 27°C und 470 MHz aufgenommenes ^{19}F -NMR-Spektrum von BBD-9 in CDCl_3 .

K. MALDI-TOF-Massenspektren synthetisierter Verbindungen

K1. MALDI-TOF-Massenspektren ausgewählter, synthetisierter PDs

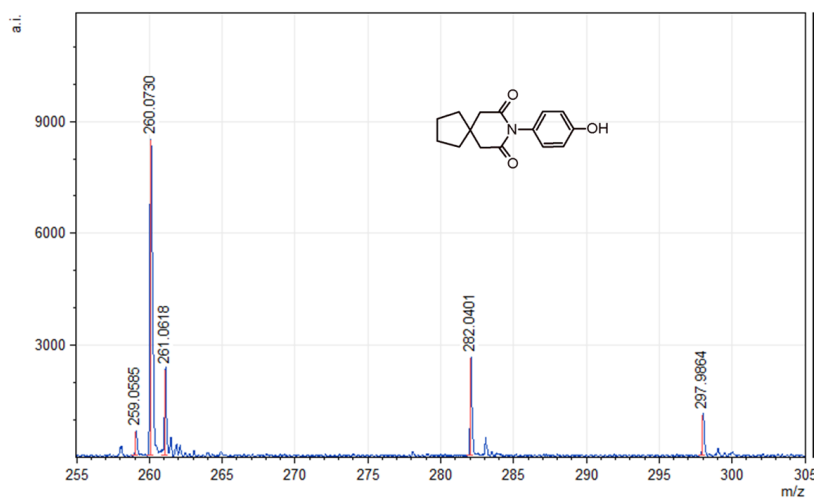


Abb. A543. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von PD-53 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

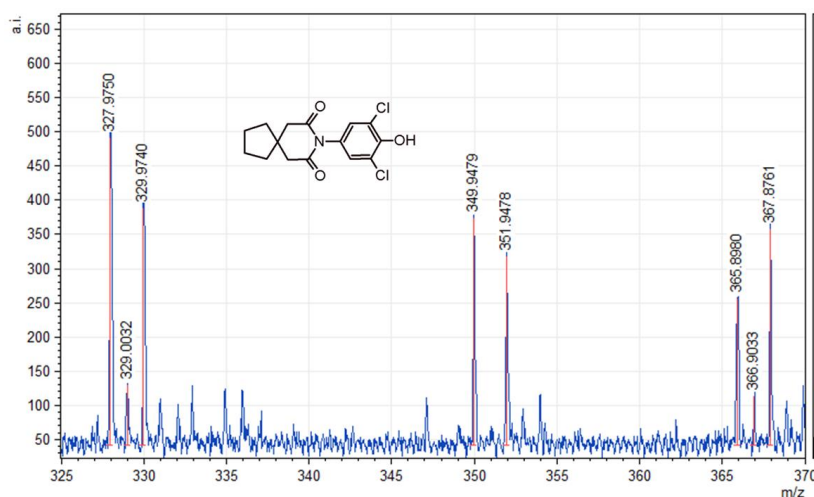


Abb. A544. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von PD-54 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

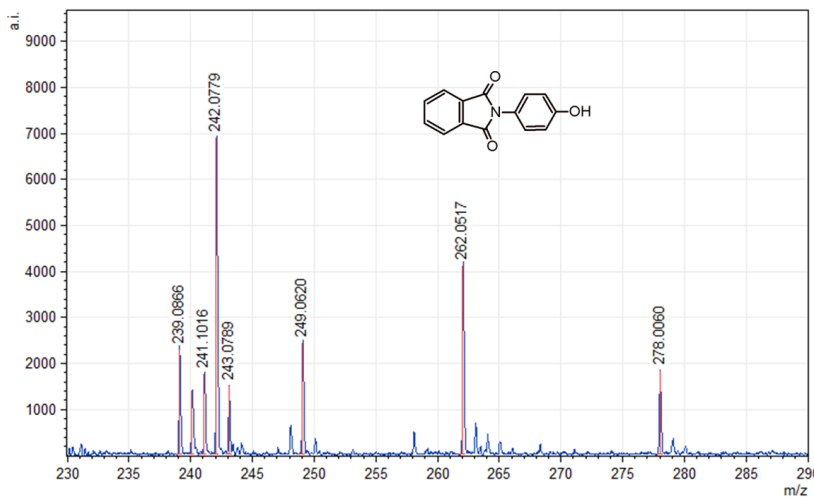


Abb. A545. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von PD-55 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

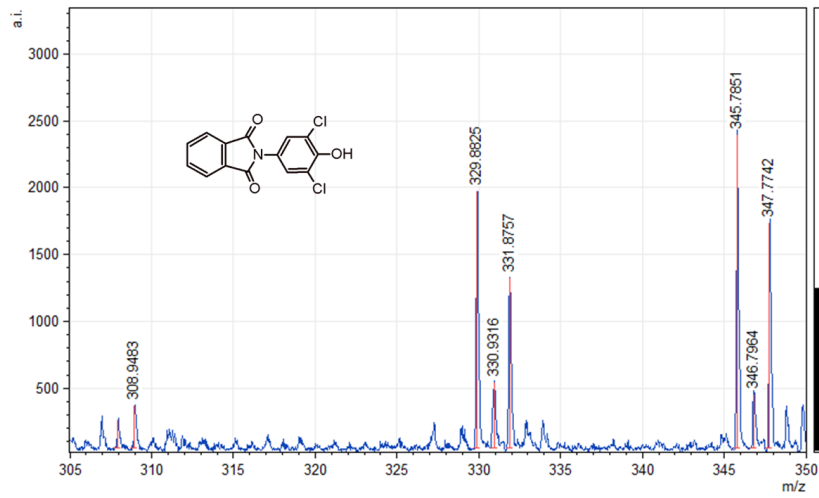


Abb. A546. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von PD-56 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

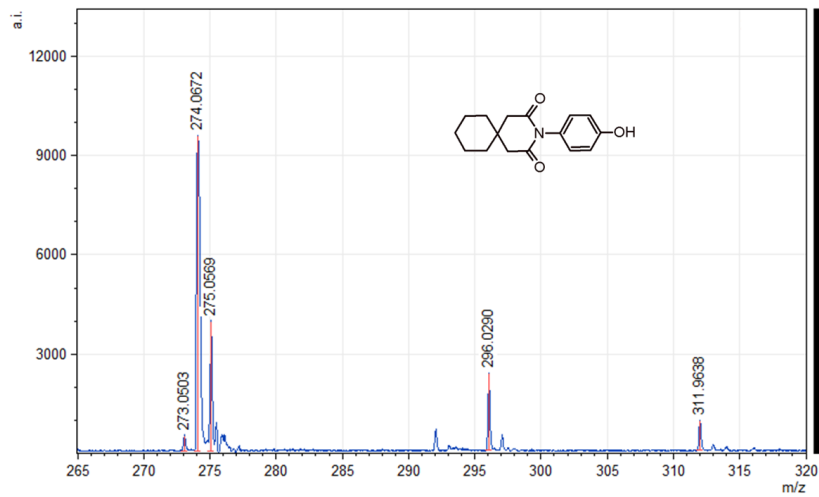


Abb. A547. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von PD-57 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

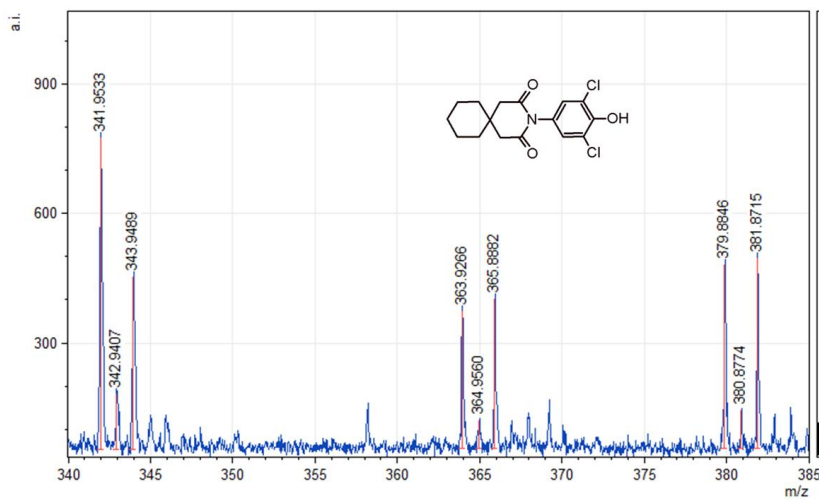


Abb. A548. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von PD-58 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

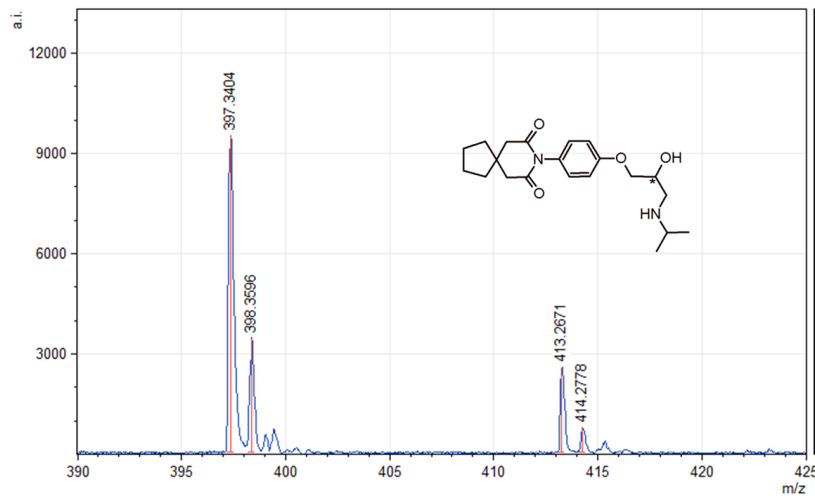
K2. MALDI-TOF-Massenspektren ausgewählter, synthetisierter β BDs

Abb. A549. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von β BD-56 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

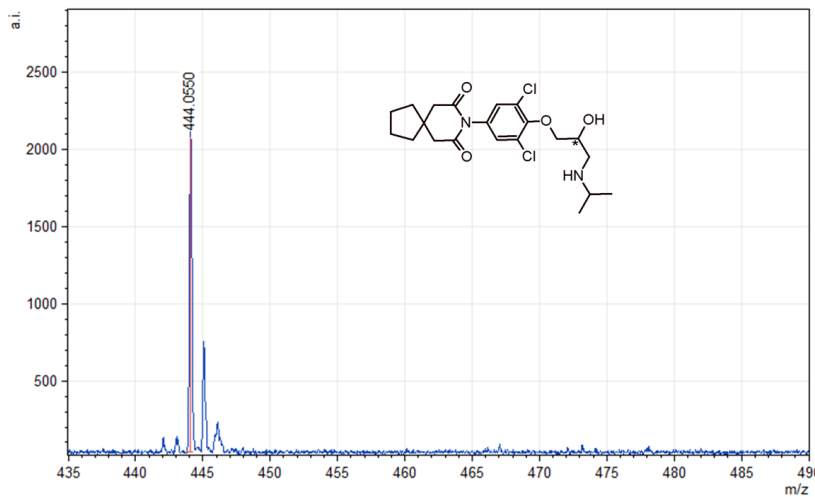


Abb. A550. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von β BD-57 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (α -CHCA) in THF.

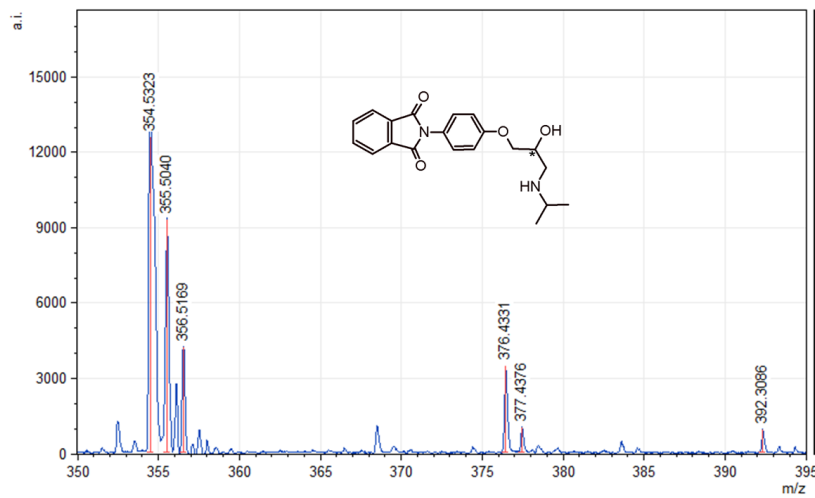


Abb. A551. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von β BD-58 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol) in THF.

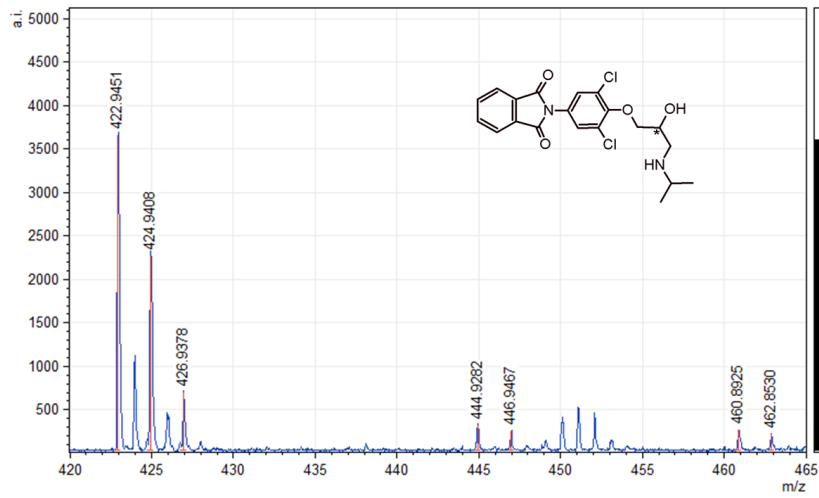


Abb. A552. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von β BD-59 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

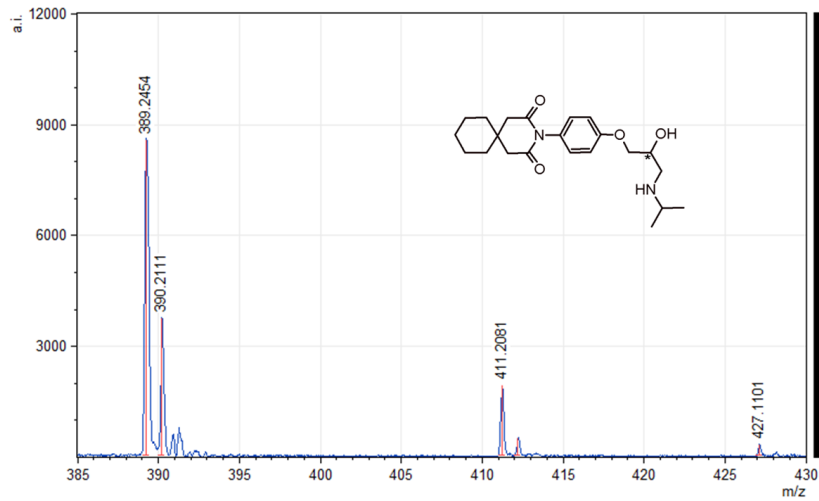


Abb. A553. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von β BD-60 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (Dithranol):0.1 (NaI/KI).

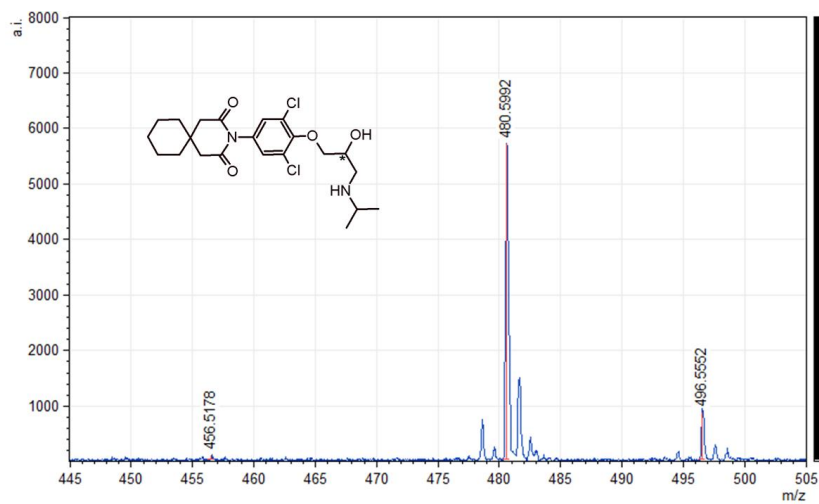


Abb. A554. Hochaufgelöstes MALDI-TOF-Massenspektrum von β BD-61 im Mischungsverhältnis von 1:1000 (TCNQ):0.1 (NaI/KI).

L. Symbole und Abkürzungen

$ \alpha\rangle$	parallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichteter Spinzustand
α -CHCA	α -Cyano-4-hydroxymzimtsäure
Å	Angström (Einheit); $1 \text{ Å} = 1 \cdot 10^{-10} \text{ m}$
aq.	„in wässriger Lösung“; von lat.: <i>aqua</i>
A	^{14}N -Hyperfeinkopplungstensor
A	allg.: Adrenalin; gebundene(r) Spektralkomponente/Anteil (s. Kap. 5.1.5)
Abb.	Abbildung
abger.	abgerufen
Abk.	Abkürzung
AC	Adenylatzyklase, engl.: <i>adenylate cyclase</i>
AcOH	Essigsäure
AcroSeal	„ [®] “ der Firma ACROS Organics; spezielles Verpackungssystem (Septum) für luft- und feuchtigkeitssensitive Materialien/Stoffe, welches zu einer verbesserten Lagerbarkeit sowie Produktstabilität/-qualität dieser Materialien/Stoffe beiträgt
ACS	engl.: <i>American Chemical Society</i>
AGP	saures α_1 -Glykoprotein, synonym: Orosomuroid
A_{iso}	isotrope ^{14}N -Hyperfeinkopplungskonstante
allg.	allgemein
ALUGRAM	„ [®] “ der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG; bei ALUGRAM [®] handelt es sich um mit 0,2 mm Kieselgel ($\text{Ø} = 60 \text{ Å}$) beschichtete Aluminium-Fertigfolien mit und ohne Fluoreszenzindikator, welcher bevorzugt im kurzwelligen UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) sowie langwelligem UV-Licht ($\lambda = 366 \text{ nm}$) die Eigenfärbung der Probe hervorruft (bzw. hervorrufen kann)
Anh.	Anhang
APT	engl.: <i>Attached Proton Test</i>
Ar	Arylgruppe
AR(s)	Adrenozeptor(en)
ASS(-SL)	(spinmarkierte) Acetylsalicylsäure, ugs. (spinmarkiertes) Aspirin
AS	Aminosäure(n)

AT	Argentometrische Titration
atm	Physikalische Atmosphäre („Normaldruck“); 1 atm = 760 mmHg = 1.01325 bar
ATP	Adenosintriphosphat
Aufl.	Auflage
$ \beta\rangle$	antiparallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichteter Spinzustand
β_i	Massenkonzentration von „i“
β_x	Subtypen der β_x -Adrenozeptoren (x = 1-4)
β BD(s)	β -Blockerderivat(e)
β BD-SL(s)	spinmarkierte(s) β -Blockerderivat(e)
[B]	Konzentration des gebundenen β BD-SL-Anteils
B	Magnetische Flussdichte; $\mathbf{B} = \mu_0 \times \mathbf{H}$
$(\Delta)B_0$	Magnetische Flussdichte des statischen Magnetfeldes; ΔB_0 = Modulationsamplitude des statischen Magnetfeldes
B	allg.: Magnetische Flussdichte des angelegten Magnetfeldes; freie(r) Spektralkomponente/Anteil (s. Kap. 5.1.5)
B_{aff}	mittlere Bindungsaffinität (bzgl. aller Proteine in Lösung)
bar	gesetzliche SI-Einheit für den Druck; z.B. 1.01325 bar = 1013.25 mbar = 1 atm
Bd.	Band
Bezugspkt.	Bezugspunkt
BioXtra	„ TM “ im <i>Life Science</i> -Sektor der Sigma-Aldrich Chemie GmbH; an den im Handel verfügbaren Materialien/Stoffen wurden strengen Testkontrollen, wie Spurenmetallanalysen, ggf. spezielle Eignungstest, wie z.B. Hybridom-Technik oder Mausembryonen, sowie anwendungsspezielle Formulierungen (in ‚Tabletten-Form‘ als auch in Form von ‚Stammlösungen‘) unterzogen
B_{max}	maximale Anzahl an Bindungsstellen; engl.: <i>maximal number of binding sites</i>
Bp.	engl.: <i>boiling point</i> ; dtsh.: Siedepunkt (s. Sdp.)
BP	engl.: <i>British Pharmacopoeia</i> ; dtsh.: Britisches Arzneibuch
$(\Delta)B_{\text{pp}}$	Linienbreite (zwischen positivem und negativ ausgerichtetem Peak)
Br	Brom
⁷⁹ Br	stabiles u. prozentual (~50.7 %) am meisten vorkommendes Brom (Br)-Isotop

^{81}Br	stabiles u. prozentual (~49.3 %) am geringfügigsten vorkommendes Brom (Br)-Isotop
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
C	mizellenbehaftete Spektralkomponente/Anteil (s. Kap. 5.1.5)
c, [...]	allg.: Konzentration, [...] = Konzentration von ...
c_i	Stoffmengenkonzentration von „i“
ca.	lat.: <i>circa</i> ; dtsh.: circa o. zirka
calcd.	engl.: <i>calculated</i> ; dtsh.: berechnet
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat; engl.: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
c_B	Konzentration angeregter B-Spins
C	Kohlenstoff
CDCl_3	deutertes Chloroform (NMR)
CFCl_3	Trichlorfluormethan (^{19}F -NMR; interner Standard)
ChemSeal	„ TM “ der Firma Alfa Aesar; spezielles Verpackungssystem (Septum) für luft- und feuchtigkeitssensitive Materialien/Stoffe, welches zu einer verbesserten Lagerbarkeit sowie Produktstabilität/-qualität dieser Materialien/Stoffe beiträgt
CHNS	Abk. für Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Schwefel
Cl	Chlor
^{35}Cl	stabiles u. prozentual (~75.8 %) am meisten vorkommendes Chlor (Cl)-Isotop
^{37}Cl	stabiles u. prozentual (~ 24.2 %) am geringfügigsten vorkommendes Chlor (Cl)-Isotop
-COOH	Carboxygruppe, d.h. funktionelle Gruppe aller Carbonsäuren
cos	math.: Kosinusfunktion
CREB	engl.: <i>cAMP response element-binding protein</i>
Critoseal	„ [®] “ des Unternehmens Leica Microsystems; bei Critoseal [®] handelt es sich um eine einzigartige Vinylkunststoffverbindung, die eine schnelle, wärmebeständige Praktik zum Abdichten jeder Art von Kapillarröhrchen ermöglicht
CW	engl.: <i>continuous wave</i>
δ	chemische Verschiebung

Δ	Modulationstiefe (s. Kap. 2.3.8, Abb. 14a); allg.: Differenz, Änderung o. Unterschied
ΔV	Modulationsamplitude der Mikrowelle
d	Dublett (NMR); math.: im Sinne $\int "dx" =$ Änderung um Variable „x“; als hochgestellter Index (z.B. „ x^{dc} “, x = beliebige Variable), hier in Abhängigkeit von der t (= Zeit) gemäß „ $t^{d/3}$ “, s. bspw. Kap. 2.3.8, Gl. (2.27), $d =$ ‚fraktale Dimension‘ der untersuchten Probe
D	allg.: Dopamin; Deuterium (bzgl. Kap. 3.1.1)
D	Nullaufspaltungstensor
D_r	Rotationsdiffusionskoeffizient
dB	Dezibel
DC	Dünnschichtchromatographie, engl.: <i>thin layer chromatography</i> (TLC)
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DCI	Dichlorisoprenalin
DCM	Dichlormethan
DCU	engl.: <i>N,N'-Dicyclohexylurea</i> , dtsh.: N,N'-Dicyclohexylharnstoff
dd	Dublett vom Dublett (NMR)
ddd	Duplett vom Duplett vom Duplett (NMR)
DDD	engl.: <i>Defined Daily Dose</i> ; dtsh.: definierte Tagesdosis
DEE	Diethylether
DEER	engl.: <i>double electron-electron resonance</i> ; dtsh.: Doppel-Elektron-Elektron-Resonanz
def.	Deformationsschwingung (IR)
dtsh.	deutsch
d.h.	das heißt
DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimid
DIU	engl.: <i>N,N'-Diisopropylurea</i> , dtsh.: N,N'-Diisopropylharnstoff
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMF- d_7	deutrieretes DMF (NMR)
DMSO	Dimethylsulfoxid

DMSO- <i>d</i> 6	deutertes DMSO (NMR)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOI	engl.: <i>Digital Object Identifier</i>
DPBS	engl.: <i>Dulbecco's phosphate buffered saline</i> ; dtsh.: Dulbecco's phosphatgepufferte Kochsalzlösung
16-DSA	engl.: <i>16-DOXYL-stearic acid (free radical)</i> ; dtsh.: 16-Doxyl-Stearinsäure
5-DSA	engl.: <i>5-DOXYL-stearic acid (free radical)</i> ; dtsh.: 5-Doxyl-Stearinsäure
e	Elementarladung, $e = 1.602 \cdot 10^{-19} \text{ C}$
(Δ)E	Energie(differenz)
E ₁	Energieniveaus unterhalb von E ₂
E ₂	Energieniveaus oberhalb von E ₁
EA	Elementaranalyse
Ed.	Edition
EDC·HCl	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid hydrochlorid
ed(s).	engl.: <i>editor(s)</i> , dtsh.: Herausgeber
EDU·HCl	engl.: <i>N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)urea hydrochloride</i> , dtsh.: N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)harnstoff hydrochlorid
(Δ)EN _{A-B}	Elektronegativitäts(differenz) zwischen Atom A und B
engl.	englisch
EP	engl.: <i>European Pharmacopoeia</i> (synonym: Ph. Eur.); dtsh.: Europäisches Arzneibuch
ER	endoplasmatisches Retikulum
erw.	erweiterte
ESE	Elektronenspincho
ESR	Elektronenspinresonanz, engl.: <i>electron paramagnetic resonance</i> (EPR)
EtOH	Ethanol
eq.	Äquivalent
etc.	lat.: <i>et cetera</i>
F	Fluor
¹⁹ F	einziges, stabiles Fluor (F)-Isotop, welches zu 100% vorliegt

[F]	Konzentration des freien β BD-SL-Anteils
FA(s)	engl.: <i>fatty acid(s)</i> ; dtsh.: Fettsäure(n) (FS)
$F_{(\text{DEER}, \dots)}(\mathbf{r}, t)$	hintergrundkorrigierte dipolare Evolutionsfunktion (ugs. hintergrundkorrigierte ‚DEER-Zeitdomäne/Zeitspur‘) in Abhängigkeit vom \mathbf{r} und t
FCC	engl.: <i>Food Chemicals Codex</i>
FD	Felddesorption; engl.: <i>Field Desorption</i>
ff.	fortfolgend
FG(s)	allg.: funktionelle Gruppe(n); u.a. engl.: <i>Food Grade</i> (bzgl. Kap. 3.1.1)
FIC*17*	engl.: <i>fast iodination compound *17*</i> (2017); synonym des synthetisierten Iodierungsreagenzes, dtsh.: ‚ N^1, N^3, N^5 -Tris[(2,4,6-collidin)iod(I)]-2,4,6-triphenyl-s-triazin trihexafluorphosphat‘
FID	engl.: ‚ <i>free induction decay</i> ‘; dtsh.: freier Induktionszerfall
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer; engl.: <i>Förster resonance energy transfer</i>
frz.	französisch
FT	Fouriertransformation
FV	Füllvolumen
Γ	Bandbreite des (Hohlraum-)Resonators
$\gamma_{(e)}$	magnetogyrisches bzw. gyromagnetisches Verhältnis (des freien Elektrons)
\mathbf{g}	metrischer g -Tensor (ESR)
g	Gramm; $1\text{ g} = 1 \cdot 10^{-3}\text{ kg}$
g_A, g_B	g -Werte analysierter Spins der Spinsysteme A und B
G	Gauss (Einheit); $1\text{ G} = 0.1\text{ mT}$
GC	Gaschromatographie
GDP	Guanosindiphosphat
g_e	g -Faktor (ugs. ‚ g -Wert‘) des freien Elektrons, $g_e = 2.0023193043737(82)$
ggf.	gegebenenfalls
GGW	Gleichgewicht
GHz	Gigahertz; $1\text{ GHz} = 1 \cdot 10^9\text{ Hz}$
g_{iso}	isotroper g -Faktor
g_K^i	g -Faktor des i -ten Kerns

Gl.	Gleichung
GPCR(s)	engl.: <i>G protein-coupled receptor(s)</i> ; dtsh.: G-Protein-gekoppelte(r) Rezeptor(en)
G-Protein	Guanosintriphosphat (GTP)-bindendes Protein
G _{(o)s} -Protein	(Adenylatzyklase) stimulierendes G-Protein
G _{(o)i} -Protein	(Adenylatzyklase) inhibierendes G-Protein
griech.	griechisch
η	Viskosität
H	Wasserstoff
H	magnetische Feldstärke
\hat{H}	Hamiltonoperator
h	Planck'sches Wirkungsquantum, $h = 6.626 \cdot 10^{-34}$ Js
\hbar	reduziertes Planck'sches Wirkungsquantum, $\hbar = h/2\pi$
h	Stunde
HCl	Salzsäure
H ₂ O _{dd}	Bidestilliertes Wasser
HPLC	engl.: <i>high performance liquid chromatography</i> ; dtsh.: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
H ₃ PO ₄	Phosphorsäure
HRMS	engl.: <i>high resolution mass spectrometry</i> ; dtsh.: hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hrsg.	Herausgeber
HSA	Serum Albumin des Menschen; engl.: <i>human serum albumin</i> ; int. ugs. Serum Albumin
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
Hz	Hertz
I	Gesamtspindrehimpuls des Kerns
I ⁺	Monoiod-Kation; Iod mit Oxidationszahl (+I)
\hat{I}	Kernspinoperator bzw. Drehimpulsoperator der freien Kerne
IKM(s)	Isopropylaminkompositmaterial(ien), s. Kap. 4.4 ff.
inkl.	inklusive
Int.	International
ⁱ Pr	Isopropyl (FG)

$[\text{iPr}]_2$	Diisopropyl (FG)
ISBN	internationale Standardbuchnummer, engl.: <i>International Standard Book Number</i>
IR	Infrarot
ISO	Isoprenalin; Internationale Organisation für Normung (ISO, s. Kap. 3.1.1), engl.: <i>International Organization for Standardization</i>
ITC	Isotherme Titrationskalorimetrie; engl.: <i>Isothermal titration calorimetry</i>
J	allg.: Austauschwechselwirkung; Joule („SI-Einheit der Energie“), $1 \text{ J} = 1 \text{ kg} \cdot \text{m}^2/\text{s}^2$
J	Austauschtensor
${}^x\text{J}_{\text{a,b}}$	Kopplungskonstante (NMR); a,b = jeweils koppelnde Kerne; x = Anzahl der Bindungen zwischen beiden koppelnden Kernen
K	allg.: Kelvin; (elementares) Kalium (in Form von K^+ , Kaliumkation)
K_{A}	Assoziationskonstante, auch Bindungskonstante genannt
Kap.	Kapitel
k_{B}	Boltzmannkonstante, $k_{\text{B}} = 1.38 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$
KBr	Kaliumbromid
K_{D}	Dissoziationskonstante; reziprokes Maß zu K_{A}
kg	Kilogramm; $1 \text{ kg} = 1 \cdot 10^3 \text{ g}$
KI	Kaliumiodid
$K(\text{r},\text{t})$	Kernelfunktion
kV	Kilovolt
λ	allg.: Wellenlänge; konstanter Parameter, der von der Orientierung der Modulations-tiefe Δ abhängig ist und sich experimentell (s. Kap. 2.3.8, Gl. (2.26)) bestimmen lässt. Dabei gibt λ den prozentualen Satz der (B-)Spins der analysierten Probe an, welche, induzierend $\omega_{\text{B}} = \nu_{\text{pump}}$, durch den π -Pumppuls invertiert werden (s. Kap. 2.3.8, Abb. 13a)
L	Bahndrehimpuls
lat.	lateinisch
Lit.	Literatur
Litverz.	Literaturverzeichnis
LM	Lösungsmittel
LUMO	engl.: <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> ; dtsh.: niedrigstes unbesetztes MO

μ	magnetisches Moment
μ_0	magnetische Feldkonstante
μ_B	Bohr'sches Magneton
μ_e	magnetisches Moment des freien Elektrons
μg	Mikrogramm; $1 \mu\text{g} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mg} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ g}$
μ_K	Kernmagneton
μl	Mikroliter
μM	Mikromolar; $1 \mu\text{M} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ M} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$
μm	Mikrometer; $1 \mu\text{m} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ m}$
M	Molarität, $1 \text{ M} \equiv 1 \text{ mol/l}$; Molpeak (bzgl. MS)
M^{-1}	reziproke Molarität, $1 \text{ M}^{-1} \equiv 1 \text{ l/mol}$
m	Multiplett (NMR) o. mittlere IR-Absorptionsbande
m-	meta, hier: Stellung der FG am β BD-x-Phenylrückgrat (z.B. x = 6, 8, 12, 14) ausgehend der an diesem in 1-Position sitzenden Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette (s. Anh. A)
max.	maximal
MALDI-TOF	engl.: <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight</i> ; dtsh.: Matrix-Assistierte Laser-Desorption(s)-Ionisierung(s) - Flugzeitanalyse
math.	mathematisch
mbar	Millibar; $1013.25 \text{ mbar} = 1.01325 \text{ bar} = 760 \text{ Torr} \approx 760 \text{ mmHg} = 1 \text{ atm}$
MD	Molekulardynamik; engl.: <i>molecular dynamics</i>
m_e	Elektronenmasse; $m_e = 9.10938291(40) \cdot 10^{-31} \text{ kg}$
MeOH	Methanol
2-MeTHF	2-Methyltetrahydrofuran
mg	Milligramm; $1 \text{ mg} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ g}$
MHz	Megahertz; $1 \text{ MHz} = 1 \cdot 10^6 \text{ Hz}$
M-I	Mechanismus I
M-II	Mechanismus II
min.	Minute
m_l	magnetische Quantenzahl des Drehimpulses („azimutale“ Quantenzahl)

m_K	Kernmasse
ml	Milliliter
MLU	Martin-Luther-Universität
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule; $1 \text{ mmHg} \approx 1 \text{ Torr} = 1.01325 \text{ bar} = 1013.25 \text{ mbar}$
mmol	Millimol; $1 \text{ mmol} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$
mm	Millimeter
mM	Millimolar; $1 \text{ mM} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$
Mn	Mangan
MO	Molekülorbital
mol-%	Molprozent
Mp.	engl.: <i>melting point</i> ; deutsch.: Schmelzpunkt (s. Smp.)
MPI-P	Max-Planck-Institut für Polymerforschung
MS	Massenspektrometrie
m_s	magnetische Spinquantenzahl des Elektrons
m-s	mittlere bis starke IR-Absorptionsbande
MST	Mikroskalige Thermophorese; engl.: <i>Microscale Thermophoresis</i>
mT	Millitesla
MTSSL	Methanthiosulfonat-Spinlabel; genauer: Spinlabel von (<i>1-Oxyl-2,2',5,5'-tetramethylpyrrolin-3-methyl</i>)methanthiosulfonat (MTSSL)
MTS-HSA	Selektiv mittels MTSSL an der Thiolgruppe (-SH) des freizugänglichen Cysteins gelabeltes (deutsch.: spinmarkiertes) Serum Albumin (HSA)
m-w	mittlere bis schwache IR-Absorptionsbande
M_w	Molekulargewicht in g/mol
MW	Mikrowelle
m/z	Masse-zu-Ladungsverhältnis
$\langle n \rangle$	quadratisch gemittelte Anzahl detektierter B-Spins durch Kopplung mit einem einzelnen A-Spin des Beobachterspinsystems (s. Kap. 2.3.8, Gl. (2.26))
n	identisch mit B_{\max}
n^*	gerundeter Wert von B_{\max} (bzw. n)
NA	Noradrenalin

Na	(elementares) Natrium (in Form von Na^+ , Natriumkation)
NaI	Natriumiodid
NaOH	Natriumhydroxid
N	Stickstoff
^{14}N	stabiles u. prozentual (~99.6 %) am meisten vorkommendes Stickstoff (N)-Isotop
^{15}N	stabiles u. prozentual (~0.34 %) am geringfügigsten vorkommendes Stickstoff (N)-Isotop
NCX	Natrium-Calcium-Austauscher, engl.: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ <i>exchanger</i>
n-Hex	n-Hexan
nm	Nanometer; $1 \text{ nm} = 1 \cdot 10^{-9} \text{ m}$
NMR	engl.: <i>nuclear magnetic resonance</i> ; dtsh.: Kernspinresonanz
NNM	Nebennierenmark
NO-	Nitroxid-
ndrl.	niederländisch
ns	Nanosekunde; $1 \text{ ns} = 1 \cdot 10^{-9} \text{ s}$
Ø	Durchmesser
o-	ortho, hier: Stellung der FG am β BD-x-Phenylrückgrat (z.B. $x = 5, 7, 11, 13$) ausgehend der an diesem in 1-Position sitzenden Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette (s. Anh. A)
o.	oder
o.Ä.	oder Ähnliche(s)
O	Sauerstoff
-OH	Hydroxygruppe, d.h. funktionelle Gruppe aller Alkohole/Phenole
orig.	original
P	Kernquadrupoltensor
p-	para, hier: Stellung der FG am β BD-x-Phenylrückgrat (z.B. $x = 1, 3, 10, 44$) ausgehend der an diesem in 1-Position sitzenden Propan-2-olisopropylamin-Seitenkette (s. Anh. A)
p.a.	pro analysi = für analytische Zwecke
PDB-ID	engl.: <i>protein data base identifier</i>

PD(s)	Phenolderivat(e)
PE	allg.: Petrolether (LM); Polyethylen (gemäß Kap. 3.1.1)
Pestilyse	„ [®] “ der Carl Roth GmbH + Co. KG; Lösungsmittel, geeignet für die Rückstands-analytik (Umwelt-, Wasser- und Lebensmitteluntersuchungen)
PGzB	Physikalische Gesellschaft zu Berlin
pH	pH-Wert
Ph	Phenylgruppe
Ph. Eur.	engl.: <i>Pharmacopoea Europaea</i> (Ph. Eur., synonym: EP); dtsh.: Europäisches Arzneibuch
PIE	engl.: <i>Pulsed Ion Extraction</i>
PKA	Proteinkinase A
ppm	engl.: <i>parts per million</i> $\equiv 10^{-6}$
P(r)	Abstandsverteilung
ps	Picosekunde; $1 \text{ ps} = 1 \cdot 10^{-12} \text{ s}$
PSD	phasensensitiver Detektor
PTFE	Polytetrafluorethylen
Q	allg.: Quadrupolmoment; Qualitäts(Q)-Faktor (ESR, s. Kap. 3.1.2), auch Gütefaktor, Kreisgüte, Schwingkreisgüte genannt, ist ein dimensionsloser Wert für die ohmschen bzw. u.a. dielektrischen (Energie-)Verluste, die eine Spule, ein Quarz oder bzgl. dieser Arbeit ein Resonator besitzt, und stellt ein Maß für dessen Ansprechvermögen. Bspw. führt ein zu klein gewähltes Q zu einer Vergrößerung der Bandbreite (Γ) des Resonators und sich somit negativ auf dessen Empfindlichkeit (,Verringerung des Resonator-signals‘) auswirkt. Begleitend führt eine Überkoppelung des Resonators (zu klein gewähltes (externes) Q) ebenfalls zur Verringerung der Totzeit (t_0) sowie Oberwellen bzw. Interferenzen aufgrund reflektierender Wellen, welche u.U. angrenzende Bau-teile, wie bspw. den TWT, beschädigen können
q	Quartett (NMR)
quin	Quintett (NMR)
$\rho(\mathbf{r})$	Ladungsverteilung in Abhängigkeit von \mathbf{r}
®	engl.: <i>registered trade mark</i> ; dtsh.: eingetragene Handelsmarke
r	allg.: Abstand
R ^x	„R“ beziffert die Art der funktionellen Gruppe (FG), x

$\langle r \pm \Delta r \rangle_x$	4-Puls-ESR-detektiertes (exaktes) Abstandsmaximum $\langle r \rangle_x$ von x (x = β BBD-SL, ASS-SL) und dessen sich nach Tikhonov-Regularisierung ergebende(r) Abstandsfehler bzw. -abweichung $\langle \Delta r \rangle_x$
$\mathbf{r}_{(AB)}$	Abstandsvektor (zweier miteinander koppelnder Spinsysteme A und B)
RCSB	engl.: <i>Research Collaboratory for Structural Bioinformatics</i>
ReagentPlus	„ [®] “ in allen Handelsklassen („ <i>Analytical, Life Science, Chemistry</i> “) der Sigma-Aldrich Chemie GmbH; alle im Handel verfügbare Materialien/Stoffe besitzen eine Reinheit von $\geq 95\%$ für den allgemeinen Laborgebrauch
Redi-Dry	Begriffsbezeichnung für ein Verpackungssystem, das das Verklumpen hygroskopischer Materialien verhindert
Rf	engl.: <i>Reflux</i> ; dtsh.: Rückfluss (Chemie)
R_f	Retentionsfaktor (DC)
R_H	Hydrodynamischer Radius eines Moleküls
r_{\max}	maximaler Abstand zweier im dreidimensionalen (x, y, z) Raum miteinander koppelnder Spins A und B
r_{\min}	minimaler Abstand zweier im dreidimensionalen (x, y, z) Raum miteinander koppelnder Spins A und B
r.m.s	engl.: <i>root mean square</i> ; dtsh.: quadratischer Mittelwert
ROTIDRY	„ [®] “ der Carl Roth GmbH + Co. KG; getrocknete Lösungsmittel (LM), unter Schutzgas abgefüllt
ROTIPURAN	„ [®] “ der Carl Roth GmbH + Co. KG; Produkt mit hoher Reinheit
ROTISOLV	„ [®] “ der Carl Roth GmbH + Co. KG; Lösungsmittel für spezifische Anwendungen (z.B. HPLC)
RT	allg.: Raumtemperatur; Radiometrische Titration (bzgl. Kap. 3.1.1)
S	Spindrehimpuls des freien Elektrons
\hat{S}	Spindrehimpulsoperator des freien Elektrons, auch Spinoperator genannt
s	allg.: Sekunde; Singulett (NMR, s. Kap. 3.1.2) o. starke IR-Absorptionsbande
s	Spinquantenzahl des Elektrons
s.	siehe
SAB	Struktur-Aktivitätsbeziehung
S	Schwefel

^{32}S	stabiles u. prozentual (~95.0 %) am meisten vorkommendes Schwefel (S)-Isotop
^{34}S	stabiles u. prozentual (~ 4.2 %) am zweit geringfügigsten vorkommendes Schwefel (S)-Isotop
Sdp.	Siedepunkt; engl.: <i>boiling point</i> (s. Bp.)
SDSL	engl.: <i>site-directed spin labeling</i> ; deutsch.: ortsspezifische Spinmarkierung
SDS-PAGE	engl.: <i>sodium dodecyl sulfate - polyacrylamide gel electrophoresis</i> ; deutsch.: Natrium-dodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
SERCA	engl.: <i>sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase</i> ; deutsch.: ugs. ‘Calciumpumpe’ des sarcoplasmatischen und endoplasmatischen Retikulums
s-m	starke bis mittlere IR-Absorptionsbande
sept	Septett (NMR)
sext	Sextett (NMR)
SI	Internationales (metrisches) Einheitensystem; frz.: <i>Système international d’unités</i>
sim _(i)	multiplikativ von $x_{(i)}$ abhängige, mittels Matlab verfasste Simulationsroutine von „i“, z.B. bzgl. der gebundenen (A) Spektralkomponente in Form von $A = x_{(A)} \cdot \text{sim}_{(A)}$ (s. Kap. 5.1.5)
sin	math.: Sinusfunktion
SiO ₂	hier: amorphes Siliciumdioxid; Kieselgel
SL	engl.: <i>spin label</i> ; deutsch.: Spinmarker, ugs. Spinlabel
SL-FA(s)	engl.: <i>spin-labeled fatty acid</i> ; deutsch.: spinmarkierte Fettsäure(n) (FS)
Smp.	Schmelzpunkt; engl.: <i>melting point</i> (s. Mp.)
SN ₂	Nukleophile Substitution zweiter (2.) Ordnung
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis, engl.: <i>signal-to-noise ratio</i>
s.o.	siehe oben
SOMO	engl.: <i>singly occupied molecular orbital</i> ; deutsch.: einfach besetztes Molekülorbital (MO)
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
SS	Spinsonde; engl.: <i>spin probe</i>
SSR	Split-Ringresonator
Stlsg.	Stammlösung

$(\Delta)\theta_{AB}$	(Änderung des) Winkel(s) zwischen dem statischen Magnetfeld B_0 und dem Abstandsvektor \mathbf{r}_{AB} zweier miteinander koppelnder AB-Spinsysteme mit jeweiligem magnetischem Moment (μ_A und μ_B)
$\tau_{1,2}$	(resultierende) Zeitintervalle („Evolutionszeiten“) nach Echosequenzsetzung, induziert durch jeweilige Frequenzvorgabe ($\omega_A = \nu_{obs}$, $\omega_B = \nu_{pump}$) zu untersuchender Spinsysteme (hier: A und B)
τ_p	Pumpimpulslänge
τ_R	Rotationskorrelationszeit
t_0	Totzeit
t	Triplet (NMR), allg.: Zeit(punkt)
T	allg.: Temperatur in Kelvin (bzw. °C); Titration (bzgl. Kap. 3.1.1)
T	Dipolarer Kopplungstensor
Tab.	Tabelle
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl (FG)
TCNQ	Tetracyanochinodimethan
td	Triplet vom Duplett (NMR)
TD	TEMPO-Derivat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
THF	Tetrahydrofuran
THF- <i>d</i> 8	deutertes THF (NMR)
TLC	engl.: <i>thin layer chromatography</i> (TLC); dtsh.: Dünnschichtchromatographie (DC)
TM	engl.: <i>unregistered trade mark</i> ; dtsh.: unregistrierte bzw. „nicht eingetragene“ Handelsmarke
TMS	Tetramethylsilan (NMR; interner Standard)
TnC	Troponin C
TnI	Troponin I
Torr	Maßeinheit des Druckes; 1 Torr \approx 1 mmHg bzw. 760 Torr \approx 760 mmHg
tt	Triplet vom Triplet (NMR)
TWT	engl.: <i>travelling wave tube amplifier</i> ; dtsh.: Wanderröhrenverstärker
u.	und

u.a.	unter anderem
überarb.	überarbeitete
ugs.	umgangssprachlich
UpM	Umdrehungen pro Minute
u.U.	unter Umständen
USP	engl.: <i>United States Pharmacopoeia</i> ; deutsch.: (offizielles) Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika
USP-NF	Kombination aus zwei Kompendien, engl.: <i>United States Pharmacopoeia (USP) - National Formulary (NF)</i>
UV	ultraviolette Strahlung
ν , ν_L	Frequenz, Larmorfrequenz
$\tilde{\nu}_{(\max)}$	(absolute) Wellenzahl (IR) in cm^{-1} ; engl.: <i>wavenumber</i>
$\nu_{\text{obs}} (= \omega_A)$	Beobachterfrequenz; engl.: <i>observer frequency</i>
$\nu_{\text{pump}} (= \omega_B)$	Pumpfrequenz; engl.: <i>pump frequency</i>
v.a.	vor allem
$V_{(\text{DEER}, \dots)}(\mathbf{r}, t)$	dipolare Evolutionsfunktion, (ugs. ‚DEER-Zeitdomäne‘ o. ‚DEER-Zeitspur‘) in Abhängigkeit von \mathbf{r} und t
veröff.	veröffentlicht
V_{ges}	Gesamtvolumen
vgl.	vergleiche
Vol.	Volumen; bzgl. Litverz.: engl.: <i>Volume</i> , deutsch.: Buchaufgabe, Band
Vol%	Volumenprozent
vollst.	vollständig
$V(\mathbf{r})$	elektrischer Feldgradient in Abhängigkeit von \mathbf{r}
ψ	Wellenfunktion des Elektrons
ω_{\perp}	dipolare Kopplungsfrequenz miteinander koppelnder AB-Spins bei $\theta_{AB} = 90^\circ (\pi)$
ω_{\parallel}	dipolare Kopplungsfrequenz miteinander koppelnder AB-Spins bei $\theta_{AB} = 0^\circ$
$\omega_{(\text{DD})}$	dipolare Kopplungsfrequenz (zweier ungepaarter Elektronen)
ω_{ex}	effektive Heisenberg-Spinaustauschfrequenz in MHz
w/v	engl.: <i>weight per volume</i> ; deutsch.: Gewicht pro Volumen

w/w	engl.: <i>weight per weight</i> , dtsh.: Gewicht pro Gewicht
WLK	Wasserlöslichkeit
WPW	Wolff-Parkinson-White
X-Band	Mikrowellenfrequenzbereich von ~ 9.1 bis ~ 9.8 GHz
XRC	engl.: <i>X-ray crystallography</i> ; Röntgenkristallographie
x(i)	prozentualer Anteil von „i“; z.B. prozentualer, gebundener („i“ = A), freier („i“ = B) oder mizellenbehafteter („i“ = C) Anteil bzgl. eines CW-ESR-spektroskopisch aufgenommenen 2- bzw. 3-Komponentenspektrums (s. Kap. 5.1.5)
z.B.	zum Beispiel
zugl.	Zugleich
zzgl.	zuzüglich
()	„in Klammern“

Weitere wichtige Anmerkungen/Hinweise:

- ❖ Alle in dieser Arbeit verwendeten Matrizen und Vektoren sind „**fetten**“ Buchstaben gekennzeichnet worden. Ausnahmen bilden Werte die sich in Tabellen und Abbildungen befinden, wie bspw. **n**.
- ❖ Alle Operatoren wurden standardmäßig mit einem Dach „[^]“ versehen bzw. in transponierter Form zusätzlich in hochgestellter Notation mit „^T“ als solche gekennzeichnet.
- ❖ Alle in dieser Arbeit auf- bzw. eingeführten Abkürzungen verwendeter Chemikalien, Lösungsmittel (LM) etc., falls in Anh. L nicht mit aufgelistet, sind bereits in Kap. 3.1.1 umfassend erläutert worden.

M. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich in wertungsfreier Reihenfolge bei vielen lieben Menschen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich bedanken:

- ❖ Zunächst möchte ich mich bei meinem „Doktorvater“ Prof. Dr. D. Hinderberger, nicht nur für das Ermöglichen der Anfertigung dieser Arbeit an der MLU Halle-Wittenberg bedanken, sondern auch dafür, dass er mir zum einen meine Freiheiten bei der Gestaltung und Ausarbeitung meines Themas ließ, zum anderen durch seinen beherzten Enthusiasmus jederzeit dafür sorgte, mich mit kreativen Ideen und Vorschlägen zu versorgen, sodass meine Arbeit sowohl abwechslungsreicher wurde, als auch zielorientiert blieb. Vielen herzlichen Dank, die besten Wünsche für die Zukunft und auf eine weiterhin vertrauensvolle Zusammenarbeit!
- ❖ Weiterhin danke ich Prof. Dr. P. Blom und seinem Arbeitskreis sowie Prof. Dr. K. Müllen/Prof. Dr. T. Weil und seinem/ihrem Arbeitskreis für den herzlichen Empfang und mehrmaligen Gastaufenthalte am MPI-P in Mainz, um u.a. meine MS-Charakterisierungen sowie die Schmelzpunkte meiner synthetisierten Verbindungen zu bestimmen. Vielen herzlichen Dank!
- ❖ Stephan Türk (AK Prof. Dr. T. Weil, ehemals AK Prof. Dr. K. Müllen, MPI-P Mainz), „The man of mass spectrometry“, für die schnelle Einweisung in die FD-bzw. MALDI-TOF-Massenspektrometrie, was mir letztlich die eigenständige Aufnahme unzähliger Massenspektren ermöglichte, sowie Michelle Beuchel und Verona Maus (AK Prof. Dr. P. Blom, MPI-P Mainz) für Ihre aufbauenden Worte und v.a. tatkräftige Unterstützung bei der Aufnahme einiger FD-Massenspektren und Schmelzpunktanalysen fernab meiner Gastaufenthalte am MPI-P in Mainz.
- ❖ Meinem langjährigen Arbeitskollegen und Freund, Jörg Reichenwallner, für die zahlreichen, netten und aufbauenden Gespräche auch zu späterer Stunde sowie Wochenenden und v.a. unterstützenden Maßnahmen, „Austüfelungen“ und fachliche Expertise bei der Umsetzung der von mir in dieser Arbeit getätigten 4-Puls-DEER-Experimente. Möge dich deine ‚Postdoc‘-Station in Toronto deinem gesteckten Ziel ein ganzes Stück weiter nach vorne bringen und v.a. mit Leben erfüllen. Auf eine von mir gewünschte weiterhin vertrauensvolle Zusammenarbeit und in aller Freundschaft die besten Wünsche für deine Zukunft!
- ❖ Meiner Familie und kürzlich Verlobten für die allzeit liebevolle, hilfsbereite und emotionale Unterstützung sowie ausgiebigen Gespräche auch in schwierigen Zeiten und v.a. meinem Vater, Dr. med. dent. Stefan Hauenschild, für das Beistehen kreativer Ideen sowie das Korrekturlesen dieser Arbeit. Das werde ich dir/euch nie vergessen! Vielen herzlichen Dank für alles, Ihr seid die Besten!

- ❖ Dr. D. Ströhl und seinen Mitarbeitern sowie v.a. Dr. Manfred Wagner (MPI-P, Mainz) für den technischen „Support“ und teils diskussionswürdigen, kniffligen Fragestellungen in Sachen NMR-Spektroskopie sowie Senta Kuring für die Absolvierung etlicher Elementaranalysen.
- ❖ Weiterhin danke ich allen meinen Arbeitskollegen, Kooperationspartnern und Freunden unserer Fakultät, v.a. Katharina Widder, Luise Quil, Heike Schimm, Jessika Bohm, Katja Peters, Martin Kordts, Johannes Hunold, Dr. Andreas Kerth, Dr. Christian Schwieger, Andreas Lonitz, Daniel Heinz, Dr. Mark Jbeily, Dr. Muhammad Haris Samiullah, Prof. Dr. J. Kressler, Dr. Elkin Amado, Razan Alaneed, Nazmul Hasan, Prof. Dr. D. Sebastiani, Felix Hoffmann, Eik Koslowski, Dr. Oliver Neudert, Dr. Ute Baumeister, Dr. Nadica Maltar-Strmecki, Selgar Henkel, Chloe Marchetti, Jennica Träger, Andreas Roos, Marie-Therese Oehmichen und Vanesa Núñez, die mir die Zeit an der MLU Halle-Wittenberg auf ihre eigene Art und Weise sehr verüßt haben, sodass die Zeit wie im Fluge vorbeiging. Ihr werdet mir immer in Erinnerung bleiben!
- ❖ Zuletzt, aber nicht weniger minder, danke ich allen meinen Freunden und Bekannten, v.a. meinem alten Klassenkamerad Philip Schröder, meinen Studienkollegen Julian Weber, Yuning Zhao sowie während meinem stationären Aufenthalt am MPI-P kennengelernten und nunmehr langjährigem Freund Manuel Braun sowie Familie Roth für die, wenn auch leider nur gelegentlich, schönen Abende sowie für die in dieser Zeit immerwährende Unterstützung und Bekräftigungen in meinem eigenen Tun. Vielen lieben Dank dafür!

N. Publikationen und Präsentationen

❖ Publikationen

- [1] Hauenschild, T.; Reichenwallner, J.; Enkelmann, V.; Hinderberger, D.; *Characterizing active pharmaceutical ingredient binding to human serum albumin by spin-labeling and EPR spectroscopy*; Chem. Eur. J. **2016**, 22(36), 12825-12838.
- [2] Reichenwallner, J.; Hauenschild, T.; Schmelzer, C.E.H.; Hinderberger, D.; *Fatty acid triangulation in albumins using a landmark spin label*; eingereicht.
- [3] Reichenwallner, J.; Oehmichen, M.-T.; Schmelzer, C.E.H.; Hauenschild, T.; Kerth, A.; Hinderberger, D.; *Exploring the pH-induced functional phase space of human serum albumin by EPR spectroscopy*; eingereicht.
- [4] Hauenschild, T.; Hinderberger, D.; *A platform of phenol-based nitroxide radicals as “EPR toolbox” in supramolecular and click chemistry*; eingereicht.
- [5] Hauenschild, T.; Hinderberger, D.; *Synthesis of a new rapid iodination reagent and its application in the post-modification of β -sympatholytic agents and their spin-labeled derivatives*; eingereicht.
- [6] Hauenschild, T.; Hinderberger, D.; *Synthesis and formulation studies in aqueous medium of new phenyl backbone-modified β -sympatholytic agents based on the structural design of esmolol for applications in EPR-controlled “Protein Science”*; in Vorbereitung.
- [7] Hauenschild, T.; Hinderberger, D.; *Side-directed spin-labeling of new phenyl backbone-modified β -sympatholytic agents at their stereogenic center reveals structure-based HSA-drug uptake in two different positions by CW EPR spectroscopy*; in Vorbereitung.
- [8] Hauenschild, T.; Hoffmann, F.; Reichenwallner, J.; Hinderberger, D.; *Distance control of HSA binding sites of site-directed spin-labeled β -sympatholytic agents revealed by DEER spectroscopy and molecular modeling*; in Vorbereitung.
- [9] Hauenschild, T.; Hinderberger, D.; *Side-directed spin-labeled β -sympatholytic agents at their stereogenic center are potentially better soluble injectable active ingredients in aqueous medium as their non-EPR active dervatives*; in Vorbereitung.

❖ Präsentationen

- [1] *New pharmaceutical EPR-active derivatives with high binding potential to serum albumin used as selective drug target*, 12th Greta Pifat Mrzljak International School of Biophysics (Primošten, Croatia, 27th September - 6th October **2014**)
- [2] *New drug derivatives and their binding properties to serum albumin studied through EPR spectroscopy*, 10th European Biophysics Congress (Dresden, Germany, 18th - 22nd July **2015**)
- [3] *Small modifications in different positions of the phenyl backbone of β -blockers are powerful modulators of their binding to albumin*, Structure Based Drug Design (SBDD) Conference (Carlsbad, San Diego, USA, 21st - 24st February **2016**)
- [4] *Synthetic toolbox of new EPR-active nitroxides useful for applications in supramolecular and “click” chemistry*, Biennial Meeting of the GDCh-Division of Macromolecular Chemistry “Polymers: from Structure to Function” (Halle (Saale), Germany, 11th - 13th September **2016**)
- [5] *Small modifications in different positions of the phenyl backbone of β -blockers are powerful modulators of their binding to albumin*, Controlled Release Society (CRS) German Chapter Annual Meeting “Local Controlled Delivery and More” (Halle (Saale), Germany, 1st - 2nd March **2018**)

O. Curriculum Vitae

Till Hauenschild

Diplom-Chemiker (Univ.)

Fachrichtung: Chemie

Geburtsdatum: 22.06.1986

Geburtsort: Göttingen, Niedersachsen

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: ledig



Erfahrungen und Kenntnisse

- Erfahrungen:** (Spezifikations-)Analyse, Methodenoptimierung/-entwicklung, Design, Wissensmanagement, Datenmanagement/-auswertung/-bewertung, Downstream-Processing, Implementierung, Reinraumarbeit, Forschung und Lehre, Programmierung, Projektmanagement, Öffentliche Institutionen, Life Science, Protein Science, Wirkstoffsuchforschung/ -entwicklung, Pharma, REACH Know-How/Laborsicherheit, Audits, SOPs, Akquise, Formulierungen (flüssiger/fester Form), Führungsverantwortung von Labormitarbeitern (CTAs, PTAs und MTAs), Vorstellung wissenschaftlicher Ergebnisse auf nationalen/internationalen Konferenzen
- Kenntnisse:** Organische/Pharmazeutische Chemie, Polymerchemie, Physikalische/Biophysikalische Chemie, Analytische Chemie, GxP, Präklinische Forschung/Entwicklung/Wirkstoffsuchforschung, Technologietransfer, Patentanmeldungen
- Methoden:** (Lösungs-)NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie (FT-IR, ATR-IR), Elementaranalyse (EA), Schmelzpunktanalyse (Smp.), Refraktometrie, Siedepunktbestimmung (Sdp.), Zersetzungspunktbestimmung, Massenspektrometrie (MS) (Field Desorption(FD)-MS, High Resolution-(HR)MS MALDI-TOF, ESI, ...), UV-VIS-Spektroskopie, Elektronenspinresonanz-(ESR)-Spektroskopie (CW-ESR, Puls-ESR), Circular dichroismus-(CD)-Spektroskopie, Lichtstreuung (DLS, SLS), Röntgenstrukturanalyse (XRC), pH-kontrollierte Titration/Extraktion, Chromatographie (Gelchromatographie (GC), Präparative Dünnschicht-(DC-)/ Säulenchromatographie (SC), HPLC, GPC), Polymerase-Kettenreaktion (PCR), Gelelektrophorese (SDS-PAGE), Lyophilisierung, Dialyse, Ultrazentrifugierung, Rotationsviskosimetrie, Sublimations-/ Destillationsmethoden jeglicher Art, Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC), Microscale Thermophorese (MST)
- Anwendungssoftware:** Gängige MS-Office Programme, OriginPro, EndNote, Inkscape, LaTeX, Matlab, OpenLAB CDS, Mass Frontier, DeerAnalysis, Adobe, Photoshop, TopSpin, MestReNova, ChemDraw, ChemBioDraw, OMNIC, Mathematica, DIAMOND 3.0, YASARA, eProcurement, ...
- Sprachen:** Englisch (verhandlungssicher), Deutsch (Muttersprache)

Projekte und Werdegang

01/2014 – 08/2018**Tätigkeit als Laborleiter Synthese/Charakterisierung**
MLU Halle-Wittenberg, AG Prof. Dr. D. HinderbergerSchwerpunkte: GMP, GLP, (teils) ISO 9001Tätigkeitsfelder:

- Aufbau/Strukturierung/Organisation des Syntheselaboratoriums
- Instandhaltung/Validierung labortechnischer Geräte
- (Chemische) Herstellung/Design sowie chemische/(bio-) physikalische (Reinheits-)Analyse/Charakterisierung pharmazeutischer Wirk- und Naturstoffe/Arzneimittel, Polymere/ Biopolymere, radikalischer Spinsonden/Spinlabel, (selektiv) spinmarkierter (Bio-) Polymere, Wirk- und Naturstoffe
- Enzymatische Kupplung von (Bio-)Polymeren an Proteine
- Stabilitäts-/Formulierungsstudien hergestellter Substanzen in Lösung (ggf. fester Form)
- Dynamische Prüfung der Rezeptoraufnahme (z.B. spinmarkierter Wirk-/Naturstoffe)/-aktivität (spinmarkierte Biopolymere, wie z.B. Proteine, DNA) hergestellter Substanzen
- Unterweisung des Laborpersonals (CTAs, PTAs, MTAs), Verfassen von Herstellungs-/Prüfvorschriften (SOPs), Setzung/Einhaltung interner Qualitäts-/Prüfstandards
- Kontrolle/Verantwortung geforderter Spezifikationen/OOS Untersuchungen
- Akquise/Projektmanagement universitärer/industrieller Kooperationen
- Durchführung/Abwicklung von (kleineren) Audits/Inspektionen
- Verantwortung der Prüfung/Bewertung/Dokumentation von Analyseergebnissen

Eingesetzte Software/ Methoden: s. oben**09/2013 - 01/2014****Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Chemie, AK Prof. Dr. P. Blom)**
Max-Planck-Institut für Polymerforschung, MainzTätigkeitsfelder:

- Synthese/Charakterisierung polymerfunktionalisierter perylen-basierter Farbstoffe („Dyes“) als Kompositmaterialien für OLEDs/PLEDs und Photovoltaikzellen

Eingesetzte Methoden: NMR, ATR-IR, FT-IR, präparative DC/SC, HPLC, EA, UV-VIS, GPC, GC, FDMS, HRMS MALDI-TOF, Dialyse, Rasterkraftmikroskopie (AFM), Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), Rotationsbeschichtung („Spin coating“) im Reinraum**11/2011 - 09/2013****Wissenschaftliche Hilfskraft (Chemie, AK Prof. Dr. H.-W. Spiess)**
Max-Planck-Institut für Polymerforschung, MainzTätigkeitsfelder:

- Synthese/Charakterisierung von linearen, makrozyklischen sowie dendronisierten Oligoaminen und deren spinmarkierten Derivaten, DNA-

Synthese, Untersuchung der DNA-Kondensation/Interaktion unter Verwendung synthetisierter (spinmarkierter) Oligoamine

Eingesetzte Methoden: CW-ESR, Puls-ESR, NMR, ATR-IR, FT-IR, GPC, Gelelektrophorese (GC), HPLC, UV-VIS, präparative DC/SC, EA, PCR, SDS-PAGE, FDMS, MALDI-TOF, Rasterkraftmikroskopie (AFM), Tunnelelektronenmikroskopie (TEM), Röntgenstrukturanalyse (XRC), Dialyse, CD-Spektroskopie

05/2014 – 10/2017

Doktorarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. D. Hinderberger

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Thema: ESR-basierte Entwicklung neuer, postmodifizierter Albumin-gebundener β -Blockerderivate sowie neuartiger Nitroxidradikale zur systematischen Charakterisierung supramolekularer Systeme

Projektfinanzierung: Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); Zuschussnummer: HI1094/5-1

12/2012 - 09/2013

Diplomarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. H.-W. Spiess und PD. Dr. D. Hinderberger

Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz

Thema: Spinmarkierung pharmazeutischer Wirkstoffe – sowie – deren Bindungseigenschaften an Serum Albumin vom Menschen (Note: 1,0)

Highlight: Methodische Entwicklung und Etablierung eines ESR-basierten Konzeptes zur Charakterisierung der Proteinabsorption kommerzieller pharmazeutischer Wirkstoffe (u.a. Hauenschild et al, Eur. J. Chem. 2016)

10/2006 - 09/2013

Diplomstudium - Chemie

Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Schwerpunkt: Makromolekulare Chemie

Abschluss: Dipl.-Chemiker (Note: 2,0)

P. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den zitierten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Ergänzend versichere ich, dass die vorliegende Arbeit noch keinem anderen Promotionsausschuss vorgelegt wurde.

Halle (Saale), 2018

(Till Hauenschild)