

Künstliche Adrenalinrezeptoren

**Hochempfindliche Erkennung von Substraten
adrenerger Rezeptoren an der Luft-Wasser-
Grenzschicht*****Oliver Molt und Thomas Schrader**

Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) sind eine der wichtigsten Rezeptorklassen im menschlichen Körper.^[1] Zur Erkennung des Hormonsignals verfügen sie über eine spezielle hydrophobe Bindungstasche, die in der Phospholipidmembran durch sieben transmembrane Helices gebildet wird.^[2] Die Familie der adrenergen Rezeptoren ist eine der bedeutendsten GPCR-Unterklassen. Sie binden selektiv Aminoalkohol-Liganden mit unterschiedlicher Kettenlänge und Polarität und steuern so diverse Signaltransduktionsprozesse. Die enorme biologische und pharmazeutische Bedeutung dieser Rezeptoren^[3] wirft die Frage auf, ob es möglich ist, ihre Umgebung in der Lipidschicht zu imitieren und zur effizienten und selektiven künstlichen Erkennung zu nutzen.^[4]

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der künstlichen Catecholamin-Rezeptoren beruhten auf Bipyridinium-Goldnanopartikel-Anordnungen,^[5] Phenylboronaten^[6] und pyrazolhaltigen Kryptanden.^[7] Mit RNA-Aptameren^[8] oder kupferhaltigen Redoxenzymen^[9] wurden bioorganische Alternativen vorgestellt. Ausgehend von der natürlichen Bindungseinheit^[10] haben wir einen künstlichen Adrenalinrezeptor mit folgenden Erkennungseinheiten entwickelt: 1) eine *p*-Xylylenbisphosphonat-Einheit dient als etablierte Aminoalkohol-

[*] Prof. T. Schrader, Dr. O. Molt
Fachbereich Chemie
Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-28-25544
E-mail: schradet@mail.uni-marburg.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG SCHR 604/1-3) für die finanzielle Unterstützung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

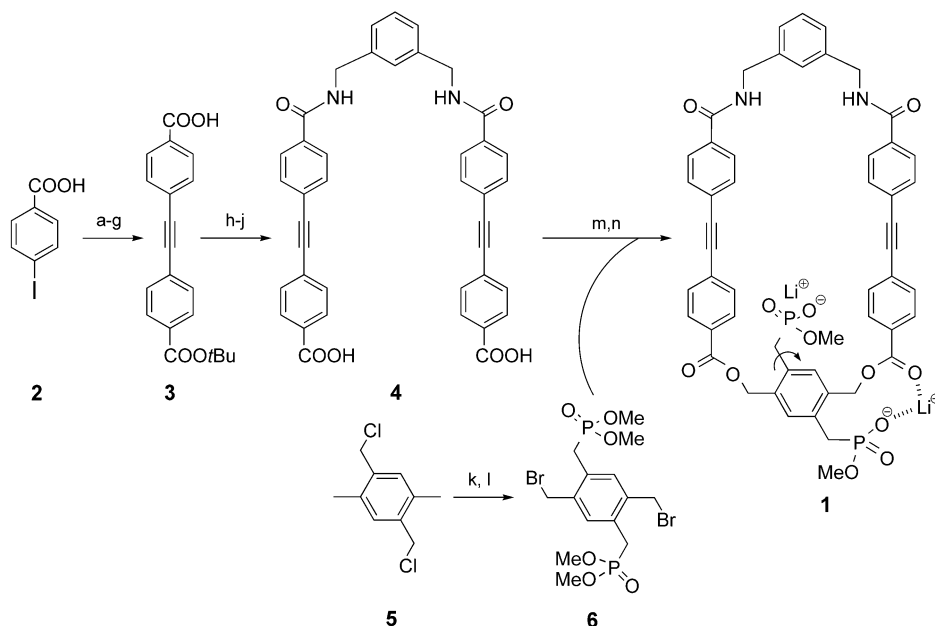
bindende Funktion^[11] mit ausreichender Beweglichkeit für einen „induced fit“; 2) an diese zentrale Einheit sind starre Bausteine gebunden, die für eine hohe Präorganisation sorgen.^[12] Die Tolangruppen dienen als starre aromatische Seitenwände^[13] eines tiefen hydrophoben Hohlraumes mit nach innen orientierten Amidprotonen, der Catechol-Hydroxygruppen über Wasserstoffbrücken binden kann. Monte-Carlo-Simulationen eines Komplexes dieses Wirts mit Noradrenalin deuten darauf hin, dass der Platz im unteren Teil des Rezeptorhohlraums zur Bindung der α -Aminoalkohol-Einheit ausreicht; in allen stabilen Konformationen bleibt der Gast im Hohlraum des Wirts. Moleküldynamik-Rechnungen zeigen eine hohe Mobilität des Wirt-Gast-Komplexes und somit eine entropisch günstige Situation.^[14]

Durch modulare Retrosynthese wurden drei Bausteine ermittelt: ein bisphosphonatmodifiziertes *p*-Xylylendibromid (**6**), ein 4,4'-Tolandicarbonsäure-Derivat (**4**) und *m*-Xylylendiamin. Diese Bausteine wurden problemlos hergestellt (Schema 1): Eine Arbuzov-Reaktion mit anschließender NBS-Bromierung ergab das Bisphosphonat **6**, zwei aufeinander folgende Sonogashira-Kupplungen lieferten den Mono-*tert*-Butylester **3** der Tolandicarbonsäure.^[15] Die Säurefunktion dieser Seitenwandeinheit wurde in das Säurechlorid umgewandelt, das mit dem Diamin umgesetzt wurde; nach Spaltung der Esterfunktionen erhielt man die Cyclisierungsvorstufe **4**. Bei der anschließenden Makrocyclisierung mit dem Bisphosphonat **6** wurde der intramolekular dirigierende Effekt von Cäsiumionen genutzt.^[16] Im letzten Schritt erfolgte die milde Monodesalkylierung der Phosphonate mit LiBr in guter Ausbeute.^[17] Der Wirt **1** ist gut löslich in polaren Lösungsmitteln wie DMSO, Methanol oder Wasser.

Im ¹H-NMR-Spektrum zeigt **1** deutlich verbreiterte Signale für die P-CH₂- und O-CH₂-Methylengruppen. Tief-

temperatur-Experimente in Methanol zeigen eine große Aufspaltung für die diastereotopen Protonen bei -45 °C. Dies wird durch die Bildung eines zehngliedrigen Chelatrings aus dem Lithiumkation, der Phosphonatgruppe und dem Carbonylsauerstoffatom der benachbarten Esterfunktion erklärt (Schema 1). Der Phosphonatarm wird dadurch nach innen orientiert und steht zur Bindung des Aminoalkohol-Gasts bereit.^[18] Bei Messungen in D₂O beobachtet man keine scharfen Signale; in einer Verdünnungstitration wurden große Differenzen der chemischen Verschiebungen für die unpolaren aromatischen Gruppen von **1** beobachtet, anhand derer eine Selbstassoziationskonstante von 10²–10³ M⁻¹ berechnet wurde.^[19] Die strukturelle Ähnlichkeit mit amphiphilen Phospholipiden legte eine Einlagerung des neuen Wirts **1** in Lipidmonoschichten nahe, um das Verhalten der natürlichen adrenergen Rezeptoren zu imitieren.

Zur quantitativen Untersuchung der Bindungseigenschaften des neuen Rezeptors haben wir NMR-Titrationen in Methanol durchgeführt und die Bindungskonstanten durch nichtlineare Regressionsmethoden berechnet.^[20] Die vermutete 1:1-Stöchiometrie wurde durch einen Job-Plot bestätigt.^[21] In den meisten Fällen verschoben sich die Signale aller Gastprotonen, und man erhielt ähnliche Bindungskonstanten. Die Ergebnisse einer systematischen Änderung der Struktur des Aminoalkohol-Substrats waren aber enttäuschend: Vom kleinen Ethanolamin zum sterisch anspruchsvollen Propranolol variierten die *K_s*-Werte lediglich zwischen 700 und 1600 M⁻¹ (Tabelle 1). Nur Aminosäuren mit einem zusätzlichen α -Substituenten wurden um eine Größenordnung schlechter gebunden. Unter Berücksichtigung der relativ kleinen Verschiebungen der Signale für die aromatischen Protonen folgern wir, dass der makrocyclische Wirt **1** die Adrenalin derivative in polarer Lösung nicht umschließt, son-



Schema 1. Synthese von Makrocyclus **1**. a) SOCl₂, MeOH, 0 °C (92 %); b) 2-Methylbut-3-in-2-ol, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], CuI, PPh₃, NEt₃, Pyridin, Δ (98 %); c) NaOH, 1-Butanol, Δ (99 %); d) SOCl₂, kat. DMF, CHCl₃, 0 °C (99 %); e) Phenol, NEt₃, THF (45 %), f) 4-Iodbenzoesäure-*tert*-butylester, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], CuI, PPh₃, NEt₃, 80 °C (93 %); g) 1. Na₂CO₃, H₂O₂, Dioxan, H₂O, Δ; 2. KHSO₄ (86 %); h) (COCl)₂, kat. DMF, CH₂Cl₂ (99 %); i) *m*-Xylylendiamin, NEt₃, CH₂Cl₂ (89 %); j) TFA, CH₂Cl₂ (99 %); k) P(OMe)₃, Δ (99 %); l) NBS, AIBN, CCl₄, Δ (64 %); m) **6**, Cs₂CO₃, DMF, hohe Verdünnung (28 %); n) LiBr, CH₃CN, Δ (81 %). (AIBN = Azoisobutyronitril, NBS = N-Bromsuccinimid, TFA = Trifluoressigsäure.)

Tabelle 1: A_0 - und ΔA_0 -Werte von Stearinsäure-Monoschichten mit eingelagertem Rezeptor **1** über verschiedenen Subphasen.

| Monoschicht ^[a] | wässrige Subphase | A_0 ^[b] [Å ² Molekül ⁻¹] | ΔA_0 ^[c] [Å ² Molekül ⁻¹] |
|----------------------------|----------------------|---|--|
| S | – | 21.2 | – |
| S+1 | – | 21.6 | 0 |
| S+1 | Phenethylamin | 21.9 | 0.3 |
| S+1 | (R/S)-Isoproterenol | 21.9 | 0.3 |
| S+1 | Ethanolamin | 22.0 | 0.4 |
| S+1 | L-Tyrosinmethylester | 22.0 | 0.4 |
| S+1 | Dopamin | 22.2 | 0.6 |
| S+1 | (R/S)-Adrenalin | 22.7 | 1.1 |
| S+1 | (R/S)-Noradrenalin | 25.6 | 4.0 |
| S+1 | (R/S)-Atenolol | 27.3 | 5.7 |
| S+1 | (R)-Propranolol | 17.3 | –4.3 |

[a] S = Stearinsäure. [b] A_0 = Fläche eines Stearinsäuremoleküls in flüssig-kondensierter Phase. [c] Nettoeinfluss des Gastes: $\Delta A_0 = A_0$ (Monoschicht mit **1** über Subphase mit Gast) – A_0 (Monoschicht mit **1** über Wasser).

dem ihre Catecholeinheit lediglich unselektiv an seine hydrophoben Bereiche angelagert. Weitere spektroskopische Untersuchungen stützen diese Interpretation: Ein ESI-Massenspektrum in Methanol lieferte ausschließlich Peaks für **1** und den 1:1-Komplex (Abbildung 1), aber bei einem UV/Vis-Experiment im gleichen Lösungsmittel wurde keine Veränderung der Rezeptorbande beobachtet.

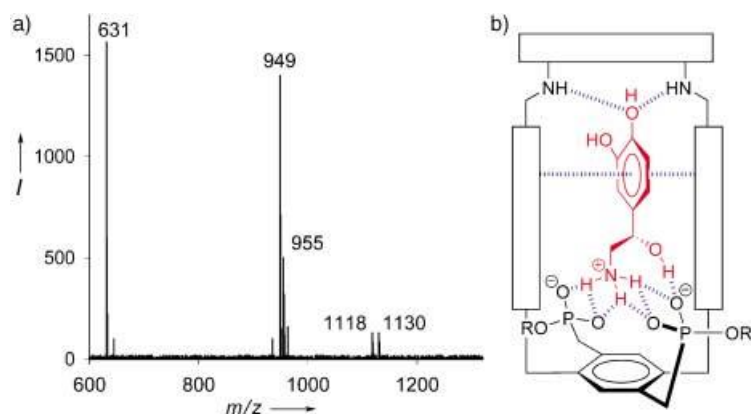


Abbildung 1. a) ESI-Massenspektrum (Detektion negativer Ionen) einer Methanol-Lösung von Rezeptor **1** und NA-Hydrochlorid. Wirt: $m/z = 631$ [4-H^+], 949 [$1\text{-}2\text{Li}^+ + \text{H}^+$], 955 [1-Li^+]; 1:1-Komplex: $m/z = 1118$ [$1\text{-}2\text{Li}^+ + \text{NA-Cl}^-$], 1130 [$1\text{-}2\text{H}^+ + \text{NA-Cl}^-$]; b) Schematische Darstellung der geplanten Einlagerung von protoniertem NA in den starren Hohlraum von **1**, die durch „induced fit“ der Bisphosphonat-Einheit bewirkt werden sollte.

Dieses Verhalten änderte sich, als wir den neuen amphiphilen Rezeptor in eine Stearinsäure-Monoschicht an der Luft-Wasser-Grenzfläche einlagerten.^[22] Eine deutliche Vergrößerung der Werte in den Druck(π)-Fläche(A)-Diagrammen einer Langmuir'schen Filmwaage zeigte dabei immer die Einlagerung in die Monoschicht an.^[23] Dies ging mit dem Auftreten großer, stabiler Bereiche in Brewster-Winkel-Mikroskop(BAM)-Bildern einher (Abbildung 2). Wir interpretieren diese Bereiche als Domänen in der Monoschicht,

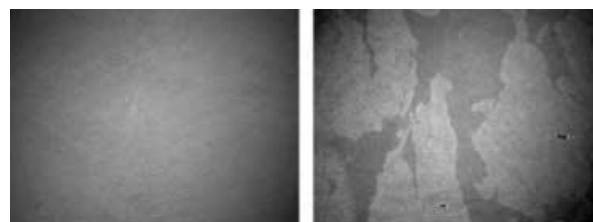


Abbildung 2. BAM-Bilder ($4.8 \times 6.4 \text{ mm}^2$) einer reinen Stearinsäure-Monoschicht (links) und einer Schicht mit eingelagertem Rezeptor **1** (rechts, dunkelgraue Bereiche) in flüssig-kondensierter Phase.

die hauptsächlich aus selbstaggregierten Rezeptormolekülen aufgebaut sind.^[24] Neuere bioanalytische Ergebnisse zeigen, dass auch die natürlichen adrenergen Rezeptoren Dimere bilden.^[25]

Bei der anschließenden Zugabe von Noradrenalin in die Subphase blieben die Domänen im BAM-Bild (Abbildung 2) weiterhin stabil, die π - A -Isotherme wurde jedoch zu höheren A -Werten verschoben. Dieser Effekt hängt stark von der Natur des in der wässrigen Subphase gelösten Gasts ab. Da die polaren Aminoalkohol-Bindungsstellen der Wirtmoleküle in die wässrige Phase ragen, werden die Gastmoleküle zunächst durch die Bisphosphonat-Funktion gebunden und dann in die Monoschicht transportiert. Dabei wirkt ein neuer Bindungsmodus, der zwischen kleinen Strukturunterschieden hochempfindlich differenzieren kann: Abbildung 3 zeigt die

π - A -Diagramme für die Liganden Noradrenalin, Adrenalin und Isoproterenol, die sich nur in ihren N -Alkylsubstituenten unterscheiden (Schema 2). Der Vergleich dieser Kurven mit denen der β -Blocker Propranolol und Atenolol verdeutlicht die außerordentliche Selektivität der Bindung: Obwohl der einzige strukturelle Unterschied der beiden blutdrucksenkenden Mittel im Austausch einer α -Naphthyleinheit gegen eine Phenylacetamido-Funktion besteht, führt die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung im einen Fall zur größten positiven Substratverschiebung und im anderen zu einer großen negativen Verschiebung der π - A -Isotherme.

Die Affinität der in der Monoschicht eingelagerten Rezeptormoleküle für ihre Gäste ist so groß, dass Noradrenalin auch in mikromolaren Konzentrationen noch nachgewiesen werden kann.^[26] Eine erste Schätzung für die Bindungskonstante an der Luft-Wasser-Grenzfläche ergibt einen K_a -Wert von mindestens 10^5 M^{-1} ; daher könnte sich der neue Rezeptor als Adrenalinensor eignen. Alle anderen Catecholamine zeigten bei Konzentrationen zwischen 10^{-5} und 10^{-6} M keine nennenswerten Sub-

stratverschiebungen in den π - A -Diagrammen. Ihre Bindungskonstanten müssen daher mindestens um eine Größenordnung kleiner sein als die von Noradrenalin. Tabelle 1 fasst alle durch die Gäste verursachten Veränderungen in den π - A -Diagrammen zusammen.

Mithilfe der Langmuir-Blodgett(LB)-Technik konnten Multischichten aus $160 (2 \times 80)$, siehe Hintergrundinformationen) dieser rezeptorhaltigen Stearinsäure-Monoschichten auf Quarzplatten immobilisiert werden. Das Extinktionsmaxi-

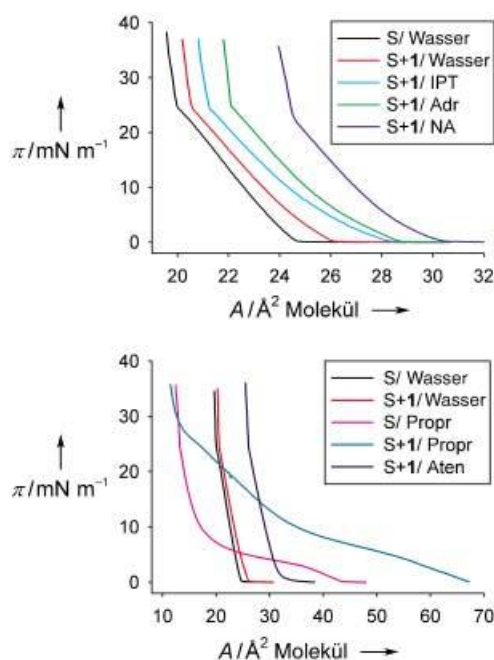
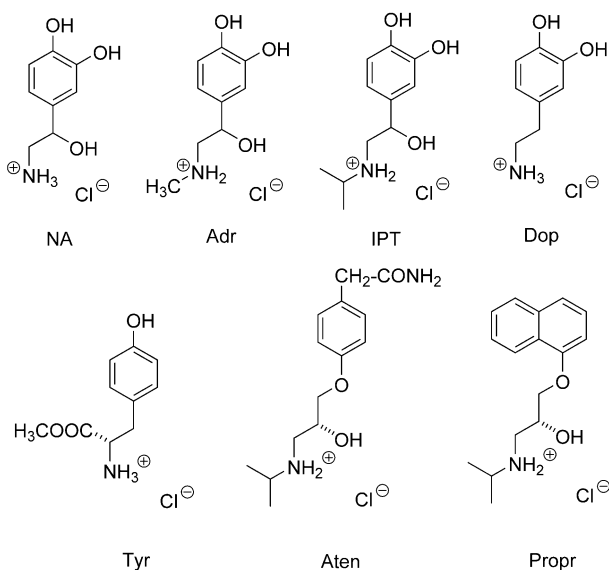


Abbildung 3. Druck(π)-Fläche(A)-Isothermen von Stearinsäure (S) und 1 in einer Stearinsäure-Monoschicht über wässrigen Subphasen: a) Isoproterenol (IPT), Adrenalin (Adr) oder Noradrenalin (NA); b) Propranolol (Propr) oder Atenolol (Aten).



Schema 2. Gastverbindungen mit struktureller Ähnlichkeit zu Adrenalin. NA = Noradrenalin, Adr = Adrenalin, IPT = Isoproterenol, Dop = Dopamin, Tyr = Tyrosinmethylester, Aten = Atenolol, Propr = Propranolol. Abgebildet sind die Hydrochloride, die bei den Untersuchungen eingesetzt wurden.

zum für die Rezeptoren in diesen Multischichten zeigte im UV/Vis-Spektren eine große hypsochrome Verschiebung.^[27] Nach dem Entfernen der Multischichten vom Glasträger mit Methanol erhält man wieder das UV/Vis-Spektrum des freien Wirts 1 (Abbildung 4). Da solvatochrome Effekte mit der Lipidschicht eine bathochrome Verschiebung verursachen

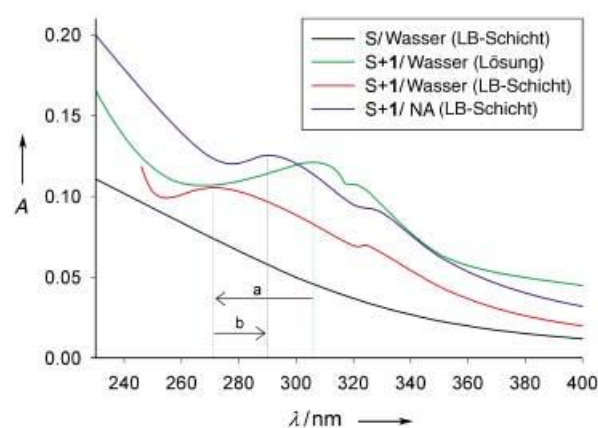


Abbildung 4. UV/Vis-Spektren der Stearinsäure(S)-LB-Schichten: rein, mit 1 und mit Zusatz einer Gastverbindung; auf Quarzplatten und in Methanol-Lösung. a) Hypsochrome Verschiebung beim Übergang Lösung→LB-Schicht; b) bathochrome Verschiebung durch Zugabe von NA in die Subphase.

würden,^[28] muss der beobachtete Effekt auf die Selbstassoziation der Rezeptoren in der Monoschicht zurückzuführen sein, die auch im BAM-Bild beobachtet wird (Abbildung 2). Die Gegenwart von Noradrenalin in der Subphase verursacht in den LB-Schichten auf Quarz eine deutlich geringere hypsochrome Verschiebung, die von der Analytkonzentration abhängt und ebenfalls nach Lösen in Methanol vollständig wieder aufgehoben wird. Dieser Effekt erklärt die Bindung in der Monoschicht: Wir vermuten, dass die bathochrome Verschiebung von der Einlagerung der elektronenreichen Catecholringe in Stapel der elektronenarmen aromatischen Substituenten der umgebenden Rezeptormoleküle herührt.^[29] Diese bathochrome Verschiebung konnte noch bei Noradrenalin-Konzentrationen von 5×10^{-5} M in der Subphase beobachtet werden; die LB-Experimente deuten also auf ähnliche Mindestwerte für die Dissoziationskonstanten der Komplexe hin wie die π - A -Diagramme aus Experimenten mit der Filmwaage (Abbildung 3).

Aus den Ergebnissen der beschriebenen Experimente leiten wir den folgenden Mechanismus der Noradrenalin-Bindung durch die modifizierte Monoschicht ab: Gastmoleküle, die sich in der wässrigen Subphase befinden, werden durch solvatisierte Rezeptormoleküle gebunden. Die negativen Ladungen der Wirtmoleküle werden dadurch teilweise neutralisiert, wodurch ihre Lipophilie steigt. Dies führt zur Einlagerung des Komplexes in die Monoschicht (Abbildung 5). Der Catecholring wird dabei nicht in die Hohlräume einzelner Wirtmoleküle, sondern zwischen

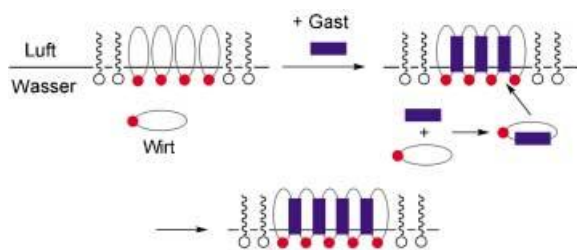


Abbildung 5. Vorschlag für den Bindungsmodus in der Monoschicht.

mehrere Wirtmoleküle in den Rezeptordomänen der Lipidmonoschicht eingelagert. Diese neue Umgebung führt zu der beobachteten hohen Empfindlichkeit gegenüber kleinsten Änderungen der Analytstruktur.

Die Einlagerung eines künstlichen Rezeptors für Substrate der adrenergen Rezeptoren in eine Monoschicht führt also zu einer enormen Steigerung der Effizienz und Selektivität der Erkennung für eine große Bandbreite von Liganden. Noradrenalin kann so in mikromolaren Konzentrationen nachgewiesen werden. Maßgeblich für diesen großen Fortschritt im Vergleich zur Erkennung in Lösung ist die veränderte Umgebung in der Monoschicht.^[30] Zum einen ist die Dielektrizitätskonstante deutlich kleiner als in wässriger Lösung, zum anderen aggregieren die Rezeptormoleküle zu Wirtomänen, die hochempfindlich auf kleine Unterschiede in der Struktur der Gäste reagieren. Als nächsten Schritt werden wir versuchen, den neuen makrocyclischen Rezeptor in Lipid-Polydiacetylen-Vesikel einzulagern und zum colorimetrischen Nachweis von Adrenalinderivaten zu verwenden.^[31]

Eingegangen am 23. Juni 2003 [Z52186]

Stichwörter: Adrenalinrezeptoren · β -Blocker · Grenzflächen · Langmuir-Blodgett-Filme · Molekulare Erkennung · Monoschichten

- [1] a) T. P. Iismaa, T. J. Biden, J. Shine, *G Protein-Coupled Receptors*, Springer, Heidelberg, **1995**; b) *Special Issue: G-Protein-Coupled Receptors*, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 913–1034.
- [2] a) D. A. Doyle, J. Morais Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait, R. MacKinnon, *Science* **1998**, *280*, 69; b) K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Motoshima, B. A. Fox, I. Le Trong, D. C. Teller, T. Okada, R. O. Stenkamp, M. Yamamoto, M. Miyano, *Science* **2000**, *289*, 739; c) R. E. Stenkamp, S. Filipek, C. A. G. G. Driessen, D. C. Teller, K. Palczewski, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1565*, 168.
- [3] Ungefähr 50 % aller kommerziellen Medikamente wechselwirken mit GPCRs: a) D. T. Chalmers, D. P. Behan, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 599; b) T. Klabunde, G. Hessler, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 928.
- [4] H. Brockman, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, *9*, 438.
- [5] M. Lahav, A. N. Shipway, I. Willner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1925.
- [6] a) S. M. Strawbridge, S. J. Green, J. H. R. Tucker, *Chem. Commun.* **2000**, 2393; b) S. M. Strawbridge, S. J. Green, J. H. R. Tucker, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 2393.
- [7] L. Lamarque, P. Navarro, C. Miranda, V. J. Arán, C. Ochoa, F. Escarti, E. García-España, J. Latorre, S. V. Luis, J. F. Miravet, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10560.
- [8] C. Mannironi, A. Di Nardo, P. Fruscoloni, G. P. Tocchini-Valentini, *Biochemistry* **1997**, *36*, 9726.
- [9] a) D. R. Shankaran, M.-S. Won, Y.-B. Shim, *Anal. Sci.* **2001**, *17*, 9; b) M. Del Pilar Taboada Sotomayor, A. A. Tanaka, L. T. Kubota, *Anal. Chim. Acta* **2002**, *455*, 215.
- [10] a) S. Trumpp-Kallmeyer, J. Hoflack, A. Bruinfels, M. Hibert, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3448; b) K. Wieland, H. M. Zuurmond, C. Krasel, A. P. Ijzerman, M. J. Lohse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 9276.
- [11] a) T. Schrader, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2816; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2649; b) T. Schrader, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 264; c) T. Schrader, M. Herm, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 47.
- [12] Bei der vorigen Generation biomimetischer Adrenalinrezeptoren erwies sich die große Anzahl von benzylicchen Bindungen mit hoher Torsionsentropie als problematisch: a) T. Schrader, M. Herm, O. Molt, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3148; b) T. Schrader, M. Herm, O. Molt, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1485.
- [13] a) T. Kawase, Y. Seirai, H. R. Darabi, M. Oda, Y. Sarakai, K. Tashiro, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1659; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1621; b) M. M. Haley, J. J. Pak, S. C. Brand, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *201*, 82.
- [14] Monte-Carlo-Simulationen: MacroModel 7.0, Schrödinger Inc., **2000**, Kraftfeld Amber*, Wasser, 3000 Schritte; anschließende Moleküldynamik-Rechnung: 300 K, 10 ps.
- [15] S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627.
- [16] A. Ostrowicki, E. Koepp, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 37.
- [17] a) R. Karaman, A. Goldblum, E. Breuer, H. Leader, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 765; b) E. Breuer, M. Safadi, M. Chorev, D. Gibson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6147.
- [18] Die Protonierung des Lithiumsalzes führt zu scharfen NMR-Signalen in Methanol und zum vollständigen Verschwinden der Aufspaltung für diastereotope Methylenprotonen.
- [19] Verdünnungstiter zur Bestimmung der Selbstassoziationskonstante: C. S. Wilcox, *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, **1991**.
- [20] L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151.
- [21] M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4626.
- [22] Für experimentelle Details siehe Hintergrundinformationen.
- [23] a) M. Higuchi, T. Koga, K. Taguchi, T. Kinoshita, *Langmuir* **2002**, *18*, 813; b) D. Y. Sasaki, T. A. Waggoner, J. A. Last, T. M. Alam, *Langmuir* **2002**, *18*, 3714; c) J. Lahiri, G. D. Fate, S. B. Ungashe, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2347.
- [24] J. Meunier, *Colloids Surf. A* **2000**, *171*, 33.
- [25] a) C. Lavoie, J.-F. Mercier, A. Salahpour, D. Umapathy, A. Breit, L.-R. Villeneuve, W.-Z. Zhu, R.-P. Xiao, E. G. Lakatta, M. Bouvier, T. E. Hebert, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 35402; b) J. Xu, M. Paquet, A. G. Lau, J. D. Wood, C. A. Ross, R. A. Hall, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 41310.
- [26] Andere Sensoren für Adrenalinderivate erreichen eine ähnliche Nachweisgrenze (ca. 10^{-6} M).^[5–9]
- [27] K. Ariga, T. Kunitake, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 371.
- [28] Solvatochrome Rotverschiebungen in unpolaren Lösungsmitteln sind auf eine Stabilisierung der leichter polarisierbaren LUMOs zurückzuführen: C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 340–341.
- [29] Eine CT-Bande im sichtbaren Bereich entsteht nicht, da die Monoschicht farblos bleibt, eine Sandwichanordnung für die Catecholringe in den Wirtaggregaten ist hingegen denkbar.
- [30] Mit einem einfachen lipidmodifizierten Bisphosphonat in der Stearinsäure-Monoschicht änderten sich die π -A-Diagramme selbst bei hohen Analytkonzentrationen in der Subphase nicht.
- [31] S. Kolusheva, T. Shahal, R. Jelinek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 776.