



Fluorometrischer Nachweis von Fluorid in wässriger Lösung mittels Teststreifen und einem BODIPY-Wasserstoffbrückenrezeptor-Konjugat**

Pichandi Ashokkumar, Hardy Weißhoff, Werner Kraus und Knut Rurack*

Abstract: Die Bestimmung von biologisch relevanten Anionen wie Fluorid ist eine wichtige Aufgabe in der analytischen Chemie, insbesondere im Hinblick auf Zahnpflege und Osteoporose. Es gibt zwar eine große Zahl an Fluoridsonden, ihre Anwendbarkeit unter umweltrelevanten Bedingungen ist aber auf wenige Beispiele beschränkt. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden BODIPY-Amidothioharnstoff-Farbstoffe mit unterschiedlicher Wasserstoffbrückendonorstärke entwickelt, wovon die H-azideste Verbindung (**1c**) anorganisches F^- (aus NaF) in DMSO/ H_2O (1:1, v/v) mit 0.01 ppm Empfindlichkeit durch Fluoreszenzlöschung über einen photoinduzierten Elektronentransfer nachweisen kann. Einbettung der Sonde und eines Referenzfarbstoffs in einen Teststreifen-Assay mit einem tragbaren „Lateral-Flow“-Fluoreszenzlesegerät ermöglichte die Bestimmung von F^- in wässrigen Lösungen wie versetzten Wasserproben und Zahncremeextrakten mit interner Referenzierung bis zu einer Nachweisgrenze von 0.2 ppm.

Aufgrund der maßgeblichen Rolle, die Anionen in biologischen Systemen und der Umwelt spielen, ist die Anionen-Analytik in der letzten Dekade exponentiell gewachsen.^[1] Bedingt durch seine zweischneidige Natur nimmt F^- dabei unter den kleinen anorganischen Anionen eine besondere Stellung ein.^[2] Die Fluoridierung von Trinkwasser oder der Zusatz von Fluorid zu Zahncreme sind heute in vielen Ländern eine weitverbreitete Praxis und dienen vor allem der Zahngesundheitsvorsorge und der Vorbeugung von Osteoporose.^[3] Hohe Dosen an F^- dagegen sind gefährlich und können zu dentaler oder skeletaler Fluorose führen;^[4] sie werden auch mit Nierenversagen^[5] und Nierensteinleiden in Verbindung gebracht.^[6] Erst im Jahr 2011 folgte die US Environmental Protection Agency (EPA) verschiedenen anderen Ländern^[7] und reduzierte den Richtwert für F^- in Trinkwasser von 1 auf 0.7 ppm.^[8] Obwohl der Entwicklung von molekularen Sonden für F^- , die potenziell für eine schnelle Vor-Ort-Analytik geeignet sind, beträchtliche Aufmerksam-

keit geschenkt wurde, ist die Einsatzfähigkeit dieser Sonden unter relevanten Umweltbedingungen bis auf wenige Ausnahmen sehr limitiert.^[9] Dieser Umstand wurde vor allem der starken Solvation von Anion und Bindungsstelle des Wirtes in stark konkurrierenden Lösungsmitteln zugeschrieben.^[10] Um das Anion trotzdem in wässriger Lösung nachzuweisen, wurden unterschiedliche Strategien vorgeschlagen: Lewis-Säure-^[11] oder Metall-Anion-Koordination,^[12] kationische Rezeptoren,^[13] Anion- π -Wechselwirkungen,^[14] die Bildung von Si-F-Bindungen,^[15] der Aufbau einer hydrophoben Mikroumgebung um die Bindungsstellen herum^[16] und der Einsatz von sehr stark aziden Donoreinheiten.^[17] Mit vielen dieser Sonden^[11–14,16,17] gelingt aber nur der Nachweis von Fluorid aus organischer Quelle, d. h., beispielsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) als Quelle, und in gemischt organisch-wässrigen Lösungen (typischerweise mit einem Anteil von 5–30 % an organischem Lösungsmittel wie DMSO, CH_3CN oder EtOH).^[18] Des Weiteren stellen nicht nur die vorherrschenden elektrostatischen Kräfte, die mit gerichteten Bindungsprozessen konkurrieren, sondern auch der Eintrag von weiteren Gegenionen für den Einsatz von geladenen Rezeptoren oft Probleme dar. Auf der anderen Seite lässt sich die Desilylierung, auf der viele F^- -Dosimeter beruhen, in wässriger Lösung einsetzen.^[15] Ein Nachteil dieser irreversiblen Reaktion sind jedoch die vergleichsweise langsamen Ansprechzeiten von einigen zehn Minuten bis zu mehreren Stunden, die Echtzeit- und Vor-Ort-Anwendungen einschränken. Vorzuziehen sind daher neutrale Rezeptoren mit gerichteten Wasserstoffbrückenmotiven, wobei für diese Klasse das Problem durch die Konkurrenz von Wasser immer noch gelöst werden muss.

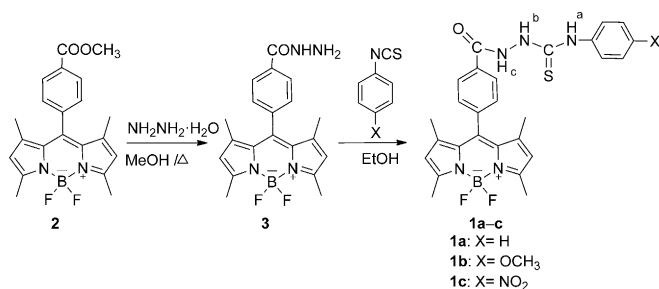
Die unterschiedlichen analytischen Techniken, die bislang für den quantitativen Fluorid-Nachweis eingesetzt wurden,^[19] benötigen in der Regel teure Geräte, erfahrene Anwender und langwierige Prozeduren. Der Bedarf für eine einfache und kostengünstige Methode für den F^- -Nachweis ist daher immer noch sehr hoch. Hier berichten wir, wie die gezielt entwickelten BODIPYromethen(BODIPY)-Amidothioharnstoff-Sonden **1a–c** für den Nachweis von F^- in wässrigen Medien mit einem Teststreifen-Assay in Verbindung mit einem tragbaren und schnell messenden „Lateral-Flow“-Fluoreszenzlesegerät eingesetzt werden können. In der letzten Zeit haben einige Berichte über solch einfache Stäbchentests für Metallionen^[20] und kleine Moleküle^[21] das enorme Potenzial dieser Assays aufgezeigt. Über die Anwendung eines solchen Systems für den quantitativen Nachweis von Anionen wurde bislang allerdings noch nicht berichtet.

[*] Dr. P. Ashokkumar, Dr. W. Kraus, Dr. K. Rurack
BAM Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung
Richard-Willstätter-Straße 11, 12489 Berlin (Deutschland)
E-Mail: knut.rurack@bam.de

Dr. H. Weißhoff
Institut für Chemie, Humboldt-Universität zu Berlin
Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde durch die Alexander-von-Humboldt-Stiftung unterstützt. Wir bedanken uns bei J. Pautz und S. Recknagel, BAM für Kontrollmessungen mittels ISE. BODIPY = BODIPYromethen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201307848> zu finden.



Scheme 1. Synthese der Sonden **1a–c**.

Die BODIPY-Amidothioharnstoff-Farbstoffe **1a–c** wurden wie in Schema 1 dargestellt synthetisiert, und alle Verbindungen wurden mit analytischen Standardmethoden charakterisiert. Die Stärke der Thioharnstoff-Einheit als Wasserstoffbrückendonator wurde durch den Einbau von elektronenschiebenden (OCH_3) und -ziehenden Gruppen (NO_2) in die Thioharnstoff-Phenylgruppe variiert. Wie erwartet erhöht dabei die Substitution mit einer NO_2 -Gruppe die Azidität der Thioharnstoff-Protonen, was an der Tieffeldverschiebung ($\delta = 0.1$ und 0.3 ppm) der ^1H -NMR-Signale der NH-Protonen abgelesen werden kann.

Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einzelkristalle wurden durch langsames Verdunsten aus Lösungen von **1b** und **1c** in CH_2Cl_2 erhalten. Die kristallographischen Daten und Verfeinerungsparameter sind in Tabelle S1 zusammengefasst. **1b** und **1c** kristallisieren mit vier bzw. zwei Molekülen in der Elementarzelle (Abbildungen S1–S4). Der BODIPY-Kern ist nahezu planar mit einer rms-Abweichung von 0.0192 Å (C1, C9, N1, N2) in **1b** und 0.0532 Å in **1c**, d. h., die Verformung ist in **1c** größer als in **1b**. In beiden Verbindungen sind die Thioharnstoff-NH-Gruppen in *syn*-Konformation; die Amid-NH-Gruppen sind dazu *anti* gestellt.

1a–c zeigen die für BODIPY-Farbstoffe charakteristischen Absorptions- und Emissionsbanden mit Maxima bei 500 und 510 nm.^[22] Die photophysikalischen Eigenschaften von **1a–c** in MeCN, DMSO und DMSO-Wasser-Gemischen sind in Tabelle S2 zusammengefasst. Alle drei Farbstoffe zeigen in DMSO-Wasser-Gemischen eine höhere Fluoreszenzquantenausbeute und -lebensdauer als in organischen Lösungsmitteln, was einen Vorteil für empfindliche Sensorsysteme, die auf einer Löschung der Fluoreszenz beruhen, bedeutet.

Anfängliche Untersuchungen zum Anionenbindungsverhalten wurden in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie MeCN und DMSO durchgeführt. Die Zugabe von F^- zu **1a** in MeCN resultiert dabei in einer Blauverschiebung des Absorptionsmaximums von 2 nm (Abbildung S5), was auf eine Erhöhung der Elektronendichte an der *meso*-Phenylgruppe durch Anion-Rezeptor-Wechselwirkung schließen lässt. Die entsprechende Emission wird 7.1 -fach gelöscht, ohne dass spektrale Verschiebungen auftreten (Abbildung S6). Die Fluoreszenzlöschung geht bei zwei Äquivalenten F^- in die Sättigung, was auf eine starke Wechselwirkung zwischen Rezeptor und F^- hindeutet. Eine Analyse der Daten ergab, dass die Fluoreszenzlöschung nicht mit einem 1:1-Bindungsmodell angepasst werden kann, sodass die Reaktionspartner

auf mehr als eine Art wechselwirken. Aufgrund von früheren Beobachtungen für ähnliche Rezeptoren^[23] schreiben wir den zweiten, neben der Komplexbildung über Wasserstoffbrücken auftretenden Konkurrenzprozess einer Deprotonierung zu. In Bezug auf die anderen getesteten Anionen führte nur die Zugabe von 10 Äquivalenten an AcO^- und H_2PO_4^- zu einer 4.8 - und 1.4 -fachen Reduktion der Fluoreszenz (Abbildungen S6, S7), was die Basizitätsreihe der Anionen widerspiegelt. Zudem folgen die Wechselwirkungen zwischen **1a** und AcO^- sowie H_2PO_4^- einem stöchiometrischen Modell. Eine Anpassung an die Fluoreszenztitrationsdaten ergab dabei Bindungskonstanten von $(1.05 \pm 0.41) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ und $(5.83 \pm 0.34) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$.

Für eine Anwendung in realitätsnäheren Szenarien wurde das sensorische Verhalten von **1a–c** in verschiedenen organisch-wässrigen Gemischen untersucht; DMSO/Wasser^[24] lieferte dabei die besten Ergebnisse und wurde für die weiteren Versuche eingesetzt. Daraufhin wurden Fluoreszenztitrations in wässrigem DMSO mit unterschiedlichen Anteilen an Wasser und Natriumfluorid (NaF) als F^- -Quelle durchgeführt. Von den drei Farbstoffen zeigte **1c** das beste Ansprechverhalten gegenüber F^- . Sogar bei einem Wassergehalt von 50% (DMSO/Wasser 1:1, v/v) wurde die Fluoreszenz von **1c** noch signifikant mit einer Bindungskonstante (1:1-Modell) von $(5.34 \pm 0.55) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ gelöscht (Abbildung 1). Demgegenüber zeigten **1a** und **1b** nur eine schwache

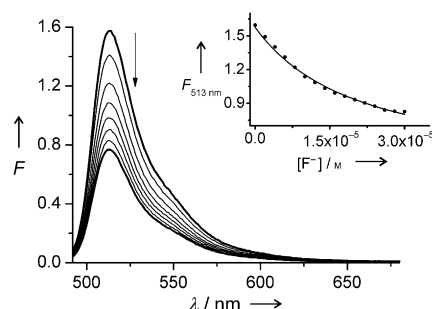


Abbildung 1. Fluoreszenzlöschung von **1c** ($2.0 \mu\text{M}$) bei Zugabe von F^- (0 – 0.8 ppm) in DMSO/Wasser (1:1, v/v; 9 mM MES-Puffer, pH 6.8), $\lambda_{\text{exc}} = 482 \text{ nm}$. Der Einschub zeigt die Fluoreszenzänderung bei 513 nm und die berechnete 1:1-Bindungsisotherme.

Antwort auf F^- bei Gehalten von bis zu 30% Wasser (detaillierte Daten in Tabelle S3); bei größeren Wasseranteilen ist eine Antwort kaum mehr messbar. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Anwesenheit der elektronenziehenden NO_2 -Gruppe essenziell für die erhöhte Azidität der Thioharnstoff-NH-Gruppen ist, sodass diese erfolgreich mit Wassermolekülen um die Bindung von F^- in organisch-wässrigen Medien mit einem vergleichsweise hohen Wassergehalt konkurrieren kann. Eine theoretische Analyse der Ladungsverteilung im Grundzustand von **1a–c** und verschiedenen, ähnlich gearteten Rezeptoren aus der Literatur machte zudem deutlich, dass H-Brücken-Komplexierung in kompetitiven Medien nur mit extrem elektronenarmen Bindungsstellen erreicht werden kann (Tabelle S4). Die Nachweisgrenze für F^- aus einer anorganischen Quelle in einer

Mischung DMSO/Wasser 1:1 wurde für **1c** zu 0.01 ppm bestimmt, was deutlich niedriger als für die meisten bisher publizierten F^- -Indikatoren ist.^[11–17] Um die Selektivität der Sonde zu untersuchen, wurden Titrations mit allen anderen in Abbildung S9 gezeigten Anionen durchgeführt. Die Zugabe von AcO^- und $H_2PO_4^-$ führte dabei auch zu einer Löschung (allerdings nur bei sehr hohen Konzentrationen, die zudem deutlich geringer als bei F^- ausfiel, ca. 50 % und 20 %). In Gegenwart von anderen Anionen wurden keine Fluoreszenzänderungen beobachtet. Es ist bekannt, dass Anionenrezeptoren mit einseitig gerichteten Wasserstoffbrücken nicht vollständig zwischen F^- und AcO^- unterscheiden können, jedoch enthalten die meisten mit F^- kontaminierten Wasserproben und Zahnpflegeprodukte kein AcO^- . Die Sonde kann daher effektiv für den Nachweis von F^- in organisch-wässrigen Gemischen mit einer Empfindlichkeit bis 0.01 ppm eingesetzt werden.

Um den Mechanismus der Fluoreszenzlöschung besser verstehen zu können, wurden Fluoreszenzlebensdauer-messungen durchgeführt. Sonde **1c** zeigt einen biexponentiellen Zerfall mit Lebensdauern von 0.04 (19 %) und 2.62 ns (81 %) in DMSO/Wasser (1:1, v/v). Nach Zusatz von F^- verkürzt sich die schneller abklingende Komponente auf 0.02 ns bei einer gleichzeitigen Zunahme ihrer Amplitude auf 64 % (die zeitliche Auflösung der Apparatur beträgt ± 3 ps); die Lebensdauer der anderen Komponente blieb hingegen unverändert, und nur die Amplitude reduzierte sich auf 36 %. Die Bildung einer neuen, schneller abklingenden Komponente mit einer höheren Amplitude deutet daraufhin, dass eine definierte neue Spezies gebildet wurde, die einem photoinduzierten Elektronentransfer (PET)^[25] vom F^- -gebundenen Rezeptor zum BODIPY-Fluorophor im gebildeten Wasserstoffbrückenkomplex zugeschrieben wird.

Um die Natur der Wechselwirkung zwischen F^- und dem Rezeptor besser zu verstehen, wurden 1H -NMR-Titrationsuntersuchungen in $[D_6]DMSO/H_2O$ (95:5, v/v)^[26] durchgeführt (Abbildung 2). Die Zugabe eines Äquivalents F^- resultiert dabei in einer Verbreiterung und Tieffeldverschiebung der Protonensignale „a“ ($\Delta\delta = 0.24$ ppm) und „b“ ($\Delta\delta = 0.21$ ppm) des Thioharnstoffs, was das Vorliegen von Wasserstoffbrücken zwischen den NH-Gruppen von **1c** und F^- widerspiegelt. Bei höheren Konzentrationen an F^- verschwindet Signal „b“ aufgrund von Deprotonierung. Dieser

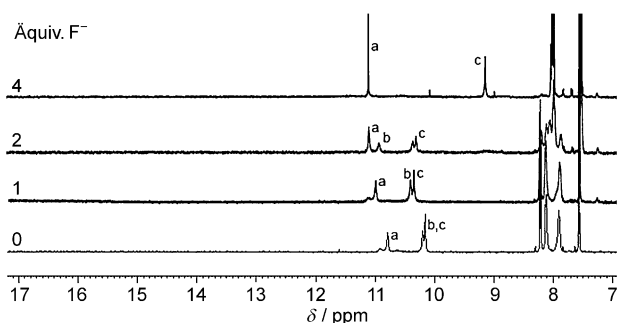


Abbildung 2. 1H -NMR-Titrationspektren von **1c** (2 mM) mit 0, 1, 2 und 4 Äquivalenten F^- in $[D_6]DMSO/H_2O$ (95:5, v/v). Die Protonen sind wie in Schema 1 gekennzeichnet.

zweistufige Prozess entspricht früheren Berichten aus der Literatur.^[27] Werden hingegen gepufferte Lösungen mit 50 % Wasser, wie für die spektroskopischen Studien eingesetzt, verwendet, bewirkt F^- keine Deprotonierung, und es können allein die Wasserstoffbrücken zwischen Anion und Rezeptor beobachtet werden. Kontrollmessungen mit OH^- stützen diese Befunde (Abbildung S10). In reinem $[D_6]DMSO$ führt hingegen schon 1 Äquivalent F^- zum Verschwinden von Signal „b“ (Abbildung S11). Bei höheren Konzentrationen tritt dann das für eine Deprotonierung von solchen Rezeptoren erwartete, neue Triplett bei $\delta = 16.1$ ppm auf.^[27c]

Fluoreszenzsonden für den F^- -Nachweis werden herkömmlicherweise in Küvetten-Tests mit konventionellen Fluorometern eingesetzt. Dieser Ansatz ist aber in Bezug auf den In-situ-/Vor-Ort-Nachweis ungeeignet. Daher haben wir einen Teststreifen-Assay entwickelt, der den Nachweis von F^- in rein wässrigen Lösungen über das Messen von Fluoreszenzintensitätsänderungen mit einem tragbaren Handgerät, einem „Lateral-Flow“-Lesegerät, ermöglicht. Bisher wurden Stäbchentests nur für den qualitativen F^- -Nachweis in vergleichsweise hohen Konzentrationen eingesetzt.^[15a,28] Unser Ziel war es daher, eine einfache „Eintauchen-und-Ablesen“-Methode für die quantitative Bestimmung von F^- im Bereich niedriger ppm-Konzentrationen zu entwickeln. Die erfolgreiche Methode sieht folgendermaßen aus: Ein Tropfen einer Ethanollösung von **1c** wird auf dem Teststreifen abgelegt (mit Pipette oder Dispenser) und getrocknet; dann wird die Fluoreszenzintensität mit dem „Lateral-Flow“-Lesegerät gemessen. Wir haben in diesem Fall Nitrocellulose-Streifen verwendet, weil diese Matrix garantiert, dass, obwohl nur physisorbiert, die vergleichsweise hydrophoben Sondenmoleküle auch in wässriger Lösung nicht herausgewaschen werden und sich die molekulare PET-Antwort trotzdem voll entwickeln kann. Der Teststreifen wurde für 10 Sekunden in wässrige NaF-Lösungen unterschiedlicher Konzentration getaucht, getrocknet (40 s mit und 5 min ohne Fön im Kaltblasmodus bei Raumtemperatur), und anschließend wurde die Fluoreszenz mit dem Lesegerät erfasst. Abbildung 3 zeigt die Fluoreszenzintensitätsänderungen und eine typische Kalibrierkurve des Teststreifenassays mit zunehmender Konzentration an F^- .

Mit dem Teststreifen ist eine Nachweisgrenze von 0.2 ppm realisierbar, die deutlich unter den empfohlenen F^- -Gehalten liegt.^[7] Zudem ist die Intensitätsänderung proportional zum Logarithmus der F^- -Konzentration, was die quantitative Bestimmung in wässrigen Medien vereinfacht. Um die Anwendbarkeit zu validieren, wurden die F^- -Gehalte von zwei

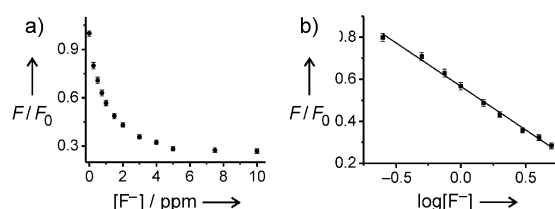


Abbildung 3. Auftragung des Fluoreszenzintensitätsverhältnisses von **1c** (10.0 μM) gegen a) die Konzentration an F^- und b) den Logarithmus der F^- -Konzentration.

kommerziell erhältlichen Zahncremes bestimmt. Dazu wurde ein wässriger Extrakt in der relevanten Verdünnung hergestellt und mit dem Assay analysiert. Aus der gemessenen Fluoreszenzlöschung der Probenlösungen ließen sich unter Zuhilfenahme einer Kalibrierkurve für NaF-Standardlösungen die Werte für den F⁻-Gehalt der Zahncremes A und B zu (1679 ± 72) und (1167 ± 56) ppm bestimmen, die in guter Übereinstimmung mit den Herstellerangaben liegen (A: 1450 ppm; B: 1000 ppm). Die beobachtete positive Abweichung von ca. 16 % rührt wahrscheinlich von einem Überschuss an H₂PO₄⁻ in der Zahncreme her, der falsch positive Signale bei solch hohen Phosphat-Konzentrationen erzeugt. Die entwickelte Teststreifenmethode wurde dann zur Analyse von mehreren Wasserproben eingesetzt, die zuvor mit bekannten Gehalten an Fluorid in einem Bereich, der für die Trinkwasserfluoridierung relevant ist, versetzt wurden. Drei Wasserproben wurden analysiert: destilliertes Wasser, Leitungswasser (Berlin, Deutschland) und simuliertes Meerwasser.^[29] Die F⁻-Konzentration wurde aus der Kalibrierkurve berechnet, und die Ergebnisse der Teststreifen-Methode wurden mit denen einer unabhängigen Methode unter Verwendung einer ionenselektiven Elektrode (ISE, Tabelle 1) verglichen. Beide Methoden zeigen eine gute Überein-

Tabelle 1: Messungen von, mit F⁻ versetzten Wasserproben mittels ISE und Teststreifenmethode

Wasserprobe	Menge an zugesetztem F ⁻ [ppm]	F ⁻ [ppm]/ISE	F ⁻ [ppm]/Teststreifen-Assay
Destilliertes Wasser	0.58	0.57 ± 0.02	0.60 ± 0.03
Leitungswasser	0.58	0.60 ± 0.02	0.62 ± 0.04
Simuliertes Meerwasser	0.77	0.80 ± 0.02	0.84 ± 0.05

stimmung und die Performanz des Teststreifens wird durch andere Ionen, die im Leitungs- oder Salzwasser enthalten sind, nicht gestört. Um die Prozedur weiter zu vereinfachen, wurde ein Zwei-Punkt-Referenzierungssystem auf dem Streifen durch Auftragen von zwei definierten Konzentrationen von 1,3,5,7-Tetramethyl-8-phenyl-BODIPY (**4**),^[22] einem Farbstoff, der nahezu identische spektroskopische Eigenschaften wie **1c** aufweist, aber unter den Assay-Bedingungen nicht auf F⁻ anspricht, implementiert. Die Konzentrationen von **4** wurden so gewählt, dass sie 100 % (**4**₁₀₀) und 30 % (**4**₃₀) der Signalintensität des aufgetragenen Punktes von **1c** entsprachen. Da sich die Fluoreszenz der Referenzpunkte in Gegenwart von F⁻ nicht ändert, ermöglicht ein einfacher Vergleich der veränderten Intensität des Punktes von **1c** mit denen der Punkte von **4**₁₀₀ und **4**₃₀ und den bekannten F⁻-Löschdaten die Bestimmung des F⁻-Gehaltes mit einer einfachen Eintauchmessung (Abbildungen 4, S13). Dieser einfache und benutzerfreundliche Teststreifen-Assay kann daher für die Bestimmung von F⁻ in Wasserproben im relevanten, unteren ppm-Konzentrationsbereich dienen. Wie für ein supramolekulares Erkennungsszenario zu erwarten, ist die Bindung von F⁻ reversibel und die Streifen sind wiederverwendbar.

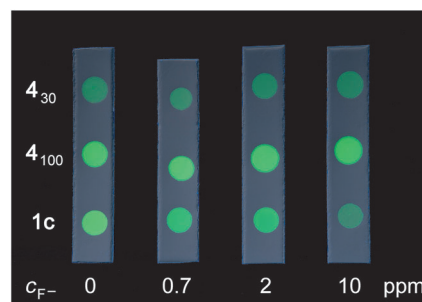


Abbildung 4. Photographie von vier verschiedenen intern referenzierten Streifen nach dem Tauchen in wässrige Lösungen, die 0, 0.7, 2 und 10 ppm F⁻ enthielten (unter der UV-Lampe aufgenommen; für Details, siehe den Text und Abschnitt S18 der Hintergrundinformationen).

Zusammenfassend haben wir gezeigt, wie die Komplexierung von F⁻ aus anorganischer Quelle mit einem Amidothioharnstoff-Rezeptor in DMSO mit bis zu 50 % Wasser, was bislang für neutrale Wasserstoffbrücken-sonden unerreicht ist, bewerkstelligt werden kann, wobei den elektronischen Eigenschaften solcher Bindungsstellen eine besondere Bedeutung zukommt. Die quantitative Bestimmung von anorganischem F⁻ in 100 % wässriger Lösung gelang dann durch die einfache Implementierung der Sonde mit einem intern referenzierten Teststreifen-Assay und einem „Lateral-Flow“-Lesegerät, wobei eine bemerkenswerte Nachweisgrenze von 0.2 ppm erzielt werden konnte. Diese einfache und kostengünstige Methode kann für die Bestimmung von F⁻ in Trinkwasser angewendet werden. Zukünftige Arbeiten werden sich mit der Anpassung, Miniaturisierung und weiteren Vereinfachung des Nachweisgerätes befassen, damit solch ein Test langfristig ein wertvolles Hilfsmittel für die F⁻-Analyse durch interessierte Haushalte sein kann.

Eingegangen am 6. September 2013,
veränderte Fassung am 21. Oktober 2013
Online veröffentlicht am 23. Januar 2014

Stichwörter: Amidothioharnstoff · Fluoreszenzsonden · Fluorid · Photoinduzierter Elektronentransfer · Wasserstoffbrücken

- [1] a) S. Kubik, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3648–3663; b) T. Gunnlaugsson, M. Glynn, G. M. Tocci, P. E. Kruger, F. M. Pfeffer, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 3094–3117.
- [2] a) M. Cametti, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2009**, 2809–2829; b) E. Newbrun, *J. Public Health Dent.* **2010**, 70, 227–233.
- [3] a) K. L. Kirk in *Biochemistry of the Elemental Halogens and Inorganic Halides*, Plenum, New York, **1991**, S. 19–68; b) H. S. Horowitz, *J. Public Health Dent.* **2003**, 63, 3–8.
- [4] a) M. A. Holland, L. M. Kozlowski, *Clin. Pharm.* **1986**, 5, 737–741; b) E. T. Everett, *J. Dent. Res.* **2011**, 90, 552–560.
- [5] a) M.-L. Cittanova, B. Lelongt, M.-C. Verpont, M. Gèniteau-Legendre, F. Wahbè, D. Priè, P. Coriat, P. M. Ronco, *Anesthesiology* **1996**, 84, 428–435; b) M. Ludlow, G. Luxton, T. Mathew, *Nephrol. Dial. Transplant.* **2007**, 22, 2763–2767.
- [6] P. P. Singh, M. K. Barjatiya, S. Dhing, R. Bhatnagar, S. Kothari, V. Dhar, *Urol. Res.* **2001**, 29, 238–244.

- [7] R. W. Evans, J. W. Stamm, *J. Public Health Dent.* **1991**, *51*, 91–98.
- [8] a) K. Sebelius, *Fed. Regist.* **2011**, *76*, 2383–2388; b) EPA National Primary Drinking Water Standards **2003**; siehe <http://www.epa.gov/safewater/contaminants/index.html> für weitere Informationen.
- [9] a) T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, P. Jensen, J. Tierney, H. D. P. Ali, G. M. Hussey, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10875–10878; b) C.-W. Chiu, F. P. Gabbaï, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14248–14249; c) I.-S. Ke, M. Myahkostupov, F. N. Castellano, F. P. Gabbaï, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15309–15311.
- [10] S. Kubik, C. Reyheller, S. Stüwe, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2005**, *52*, 137–187.
- [11] T. W. Hudnall, C.-W. Chiu, F. P. Gabbaï, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 388–397.
- [12] a) P. D. Beer, D. P. Cormode, J. Davis, *Chem. Commun.* **2004**, 414–415; b) A. Labande, J. Ruiz, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1782–1789.
- [13] a) M. D. Best, S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 3–15; b) B.-G. Zhang, P. Cai, C. Y. Duan, R. Miao, L. G. Zhu, T. Niitsu, H. Inoue, *Chem. Commun.* **2004**, 2206–2207; c) M. S. Han, D. H. Kim, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3963–3965; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3809–3811.
- [14] S. Guha, S. Saha, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17674–17677.
- [15] a) R. Hu, J. Feng, D. Hu, S. Wang, S. Li, Y. Li, G. Yang, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5035–5038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4915–4918; b) S. Y. Kim, J. Park, M. Koh, S. B. Park, J.-I. Hong, *Chem. Commun.* **2009**, 4735–4737; c) B. Zhu, F. Yuan, R. Li, Y. Li, Q. Wei, Z. Ma, B. Du, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7098–7100; d) B. Ke, W. Chen, N. Ni, Y. Cheng, C. Dai, H. Dinh, B. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2494–2496.
- [16] a) A. Metzger, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 911–914; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 862–865; b) M. A. Palacios, R. Nishiyabu, M. Marquez, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7538–7544.
- [17] a) P. Anzenbacher, Jr., M. A. Palacios, K. Jursíková, M. Marquez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5027–5030; b) R. Nishiyabu, P. Anzenbacher, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 359–362; c) Z. Li, F.-Y. Wu, L. Guo, A.-F. Li, Y.-B. Jiang, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7071–7079.
- [18] Strategien, die auf eher hydrophoben Nanopartikel-basierten Sonden beruhen, benötigen auch ein TBA-Salz als Phasentransferkatalysator, siehe: F. Du, Y. Bao, B. Liu, J. Tian, Q. Li, R. Bai, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4631–4633.
- [19] a) M. C. Breadmore, A. S. Palmer, M. Curran, M. Macka, N. Avdalovic, P. R. Haddad, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 2112–2118; b) J. P. Hutchinson, C. J. Evenhuis, C. Johns, A. A. Kazarian, M. C. Breadmore, M. Macka, E. F. Hilder, R. M. Guijt, G. W. Dicinoski, P. R. Haddad, *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 7005–7013.
- [20] a) D. Mazumdar, J. Liu, G. Lu, J. Zhou, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1416–1418; b) J. Chen, X. Zhou, L. Zeng, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 984–986; c) J. V. Ros-Lis, M. D. Marcos, R. Martínez-Mañez, K. Rurack, J. Soto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4479–4482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4405–4407.
- [21] a) J. Liu, D. Mazumdar, Y. Lu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8123–8127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7955–7959; b) J. Chen, Z. Fang, P. Lie, L. Zeng, *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 6321–6325; c) E. Climent, D. Gröninger, M. Hecht, M. A. Walter, R. Martínez-Mañez, M. G. Weller, F. Sancenón, P. Amorós, K. Rurack, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4117–4122.
- [22] M. Kollmannsberger, K. Rurack, U. Resch-Genger, J. Daub, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 10211–10220.
- [23] a) W. X. Liu, Y.-B. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1771–1775; b) W.-X. Liu, R. Yang, A.-F. Li, Z. Li, Y.-F. Gao, X.-X. Luo, Y.-B. Ruan, Y.-B. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4021–4028; c) R. Koteeswari, P. Ashokkumar, V. T. Ramakrishnan, E. J. P. Malar, P. Ramamurthy, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3268–3270.
- [24] Der Wassergehalt wurde auf 50 % beschränkt, weil die Sonde bei Wassergehalten über 60 % aggregiert. Durch eine Einbettung der Sonde in einen Teststreifen kann diese Aggregation umgangen werden.
- [25] R. M. Duke, T. Gunnlaugsson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8043–8047.
- [26] Der Wasseranteil wurde auf 5 % beschränkt, weil sich die ¹H-NMR-Signale von **1c** bei einem höheren Wassergehalt deutlich verbreitern.
- [27] a) M. Boiocchi, L. Del Boca, D. Esteban-Gomez, L. Fabbri, M. Licchelli, E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16507–16514; b) C. Pérez-Casas, A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2275–2284; c) P. Ashokkumar, V. T. Ramakrishnan, P. Ramamurthy, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13271–13277.
- [28] a) Z.-H. Lin, S.-J. Ou, C.-Y. Duan, B.-G. Zhang, Z.-P. Bai, *Chem. Commun.* **2006**, 624–626; b) A. K. Mahapatra, S. K. Manna, P. Sahoo, *Talanta* **2011**, *85*, 2673–2680; c) M. Varlan, B. A. Blight, S. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12059–12061; d) X. Yong, M. Su, W. Wang, Y. Yan, J. Qu, R. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2254–2257.
- [29] M. Hecht, W. Kraus, K. Rurack, *Analyst* **2013**, *138*, 325–332.