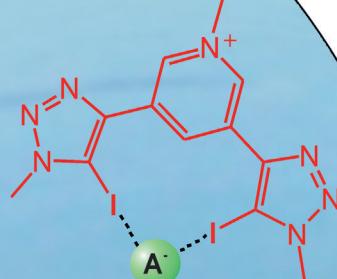
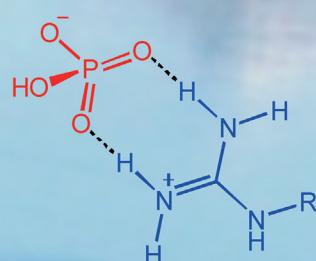


# Anionenerkennung in Wasser: aktuelle Fortschritte aus supramolekularer und makromolekularer Sicht

Matthew J. Langton, Christopher J. Serpell\* und Paul D. Beer\*

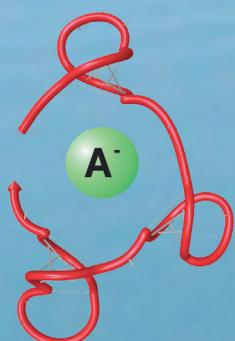
## Stichwörter:

Anionen · Wirt-Gast-Systeme ·  
Molekulare Erkennung ·  
Supramolekulare Systeme · Wasser

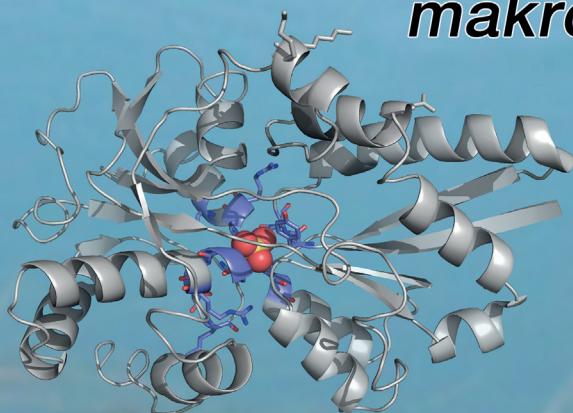


supramolekular

## Anionenerkennung in Wasser



makromolekular



Die Erkennung von Anionen in Wasser ist auch heute noch für die moderne supramolekulare Chemie eine schwierige Aufgabe, die aber für Anwendungen in Biologie, Medizin und Umweltwissenschaften unter deren gewöhnlich wässrigen Bedingungen bewältigt werden muss. Synthetische Anionenrezeptoren für wässrige Lösungen sind bislang eher die Ausnahme als die Regel. In den letzten Jahren ist aber eine Entwicklung hin zu routinemässiger Anionenerkennung zu beobachten, die in unserem Aufsatz beleuchtet werden soll. Ein besonderer Schwerpunkt liegt bei der gezielten Verwendung des hydrophoben Effekts und von exotischen Wechselwirkungen, wie CH-Wasserstoffbrücken und Halogenbrücken. Wir werfen auch einen Blick über das Gebiet der Erkennung durch niedermolekulare Verbindungen hinaus in den makromolekularen Bereich, in dem es aktuelle Fortschritte für die Anionenerkennung durch Biomoleküle, Polymere und Nanopartikel zu verzeichnen gibt.

## 1. Einleitung

Das Gebiet der chemischen Erkennung von Anionen hat sich in den letzten zwanzig Jahren sprunghaft entwickelt, und dabei wurden zahlreiche neue und selektive Rezeptoren und Sensoren entwickelt. Die vorgeschlagenen Anwendungen liegen aber hauptsächlich auf den Gebieten der Biologie, Medizin, Umwelttechnik und industriellen Anwendungen mit gewöhnlich wässrigen Bedingungen,<sup>[1,2]</sup> während bis heute der Hauptteil der Forschung organische Medien betrifft (im Unterschied zu den allerersten Wirtspezies<sup>[3]</sup>). Die Konstruktion selektiver Anionenrezeptoren für wässrige Lösungen bleibt damit eine entscheidende Aufgabe für die supramolekulare Chemie; insgesamt gibt es nur wenige Beispiele von Rezeptoren mit neutraler oder niedriger Ladung, die in organisch-wässrigen Gemischen funktionsfähig sind, und für 100% Wasser sind es noch weniger. Wasser ist ein hochkompetitives polares Lösungsmittel, das zugleich Donor und Akzeptor von Wasserstoffbrücken ist und Wirt- und Gastspezies hydratisiert; zudem haben die Anionen selbst Eigenschaften, die wirkungsvolles Binden in wässriger Lösung oft erschweren. Anionen sind in Wasser stark hydratisiert, gewöhnlich stärker als analoge Kationen mit der gleichen Ladung und ähnlicher Größe,<sup>[4]</sup> sie zeigen einen größeren Bereich an Hydrophilie/Hydrophobie,<sup>[5]</sup> und ihre Erkennung wird durch die mehrfachen Protonierungsgleichgewichte, die viele von ihnen aufweisen, weiter verkompliziert. Außerdem sind Anionen meist vergleichsweise groß, woraus schwächere elektrostatische Wechselwirkungen mit einem positiv geladenen Wirt folgen. Das Entwerfen und Synthetisieren wasserlöslicher Rezeptoren ist auch aus der Perspektive der Synthesechemie anspruchsvoll und erfordert die sorgfältige Berücksichtigung möglicher konkurrierender Selbstorganisationsvorgänge, die durch Amphiphilie entstehen. Viele künstliche Anionenrezeptoren sind schlecht wasserlöslich, sodass für die Untersuchung der Anionenbindung organisch-wässrige Lösungsmittelgemische verwendet werden müssen. Wenn synthetische Anionenrezeptoren in kompetitiven und für die Biologie sowie die Umwelttechnik relevanten wässrigen Medien an-

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2013
2. Niedermolekulare supramolekulare Anionenrezeptoren	2014
3. Erkennung von Anionen in Wasser durch Makromoleküle	2020
4. Zusammenfassung und Ausblick	2025

gewendet werden sollen, müssen zuerst diese Probleme gelöst werden.

Anionenerkennung in Wasser spielte eine zentrale Rolle bei einer der interessantesten Wissenschaftsgeschichten,

die in den letzten Jahren von den allgemeinen Nachrichtenmedien aufgenommen wurden. 2011 wurde berichtet, dass ein Bakterienstamm aus dem Mono-See in Kalifornien (USA) in arsenatreichen, aber phosphatfreien Medien wachsen kann.<sup>[6]</sup> Diese Beobachtung schien zu implizieren, dass im Bakteriengenom Phosphor durch Arsen ersetzt werden kann – dies wäre das erste Beispiel von Leben mit alternativen Elementen, beispielsweise mit der Bedeutung, dass die Suche nach Leben außerhalb der Erde auf eine wesentlich breitere Basis möglicher Umgebungen gestellt werden müsste. Der Bericht wurde allerdings sofort von verschiedenen Seiten wissenschaftlich infrage gestellt, und in der Folge wurde entdeckt, dass die Bakterien über derart hochspezifische phosphatbindende Proteine verfügen, dass sie bereits mit Spurenmengen an Phosphat überleben können.<sup>[7]</sup> Die Mikroorganismen selbst waren ein Beweis, dass eine sehr genaue Unterscheidung zwischen Anionen in Wasser möglich ist – und nun möchten Wissenschaftler ein solches Selektivitätsniveau auch mit synthetischen Erkennungssystemen erreichen.

Stefan Kubik, ein Pionier auf dem Gebiet der Verwendung neutraler Wirtmoleküle für die Anionenbindung in wässrigen Lösungen, beschrieb den Stand der Forschung über

[\*] Dr. M. J. Langton, Dr. C. J. Serpell, Prof. P. D. Beer  
Chemistry Research Laboratory  
Department of Chemistry, University of Oxford  
Mansfield Road, Oxford, OX1 3TA (Vereinigtes Königreich)  
E-Mail: paul.beer@chem.ox.ac.uk

Dr. C. J. Serpell  
School of Physical Sciences, Ingram Building  
University of Kent  
Canterbury, Kent, CT2 7NH (Vereinigtes Königreich)  
E-Mail: C.J.Serpell@kent.ac.uk

© 2015 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

Anionenerkennung in Wasser durch supramolekulare Wirtssysteme mehrmals in Übersicht, zuletzt 2010.<sup>[8,9]</sup> In den fünf Jahren seither hat es viele wichtige Fortschritte auf diesem Gebiet gegeben, besonders mit exotischen Wechselwirkungen wie CH-Wasserstoffbrücken und Halogenbrücken, die in wasserverträglichen Anionenwirtsystemen genutzt werden. Auch der hydrophobe Effekt findet im Zusammenhang mit der Anionenerkennung durch elektroneutrale Werte in Wasser immer mehr Beachtung, auch wenn er von all den Faktoren, die die Wirt-Gast-Komplexbildung treiben, der am schlechtesten verstandene bleibt. In aktuellen Studien wurde die komplexe Beziehung zwischen dem hydrophoben Effekt, der Hofmeister-Reihe, Wechselwirkungen zwischen Ionen und gelösten Stoffen sowie den thermodynamischen Beiträgen hinter diesen Phänomenen untersucht, unterstützt von der Entwicklung hydrophober Wirtsysteme, die zur starken Bindung von Anionen in Wasser fähig sind.

Unser Aufsatz beginnt mit aktuellen Fortschritten auf dem Gebiet der supramolekularen Anionenkoordinationschemie in Wasser von 2010 bis heute. Wir behandeln nur Beispiele von synthetischen Rezeptoren, die in Lösungsmittelgemischen mit 50 % Wasser oder mehr funktionsfähig sind, mit besonderem Augenmerk auf jene, die in 100 % wässrigen Lösungen arbeiten. Wir werfen auch einen Blick über das Gebiet der Erkennung durch niedermolekulare Verbindungen hinaus in den makromolekularen Bereich und beschreiben aktuelle Fortschritte der Anionenerkennung in  $\geq 50\%$  Wasser durch Biomoleküle, Polymere und Nanopartikel. Da diese erweiterte Sichtweise noch kein Thema eines Übersichtsartikels war, nehmen wir hier die Zeitbeschränkung weniger streng.

## 2. Niedermolekulare supramolekulare Anionenrezeptoren

### 2.1. Geladene Wasserstoffbrücken-bildende Anionenrezeptoren

Anionenerkennung in Wasser durch aus niedermolekularen Verbindungen aufgebaute, supramolekulare Rezeptoren erfolgt meist über positiv geladene Wirtspezies. Beispiele dafür sind die protonierten makrobicyclischen Anionenre-

zeptoren, die Park und Simmons in bahnbrechenden Arbeiten beschrieben,<sup>[3]</sup> die aus quartären Ammoniumgruppen aufgebauten Käfige von Schmidtchen,<sup>[10]</sup> die Polyammonium-Makrocyclen, Kryptanden<sup>[11]</sup> und makrocyclischen Rezeptoren auf Guanidiniumbasis<sup>[12]</sup> von Lehn et al. sowie zahlreiche Rezeptoren in neueren Arbeiten.

Das bis heute am häufigsten eingesetzte Bindungsmotiv ist das der Ammoniumgruppe, die zum Binden von Anionen in wässriger Lösung bei niedrigem pH-Wert (damit die Protonierung der Aminogruppen gewährleistet ist) über Elektrostatik und Wasserstoffbrücken verwendet wird.<sup>[13]</sup> Zu den interessanten aktuellen Beispielen gehört die Arbeit von Bencini et al. über eine Reihe von durch starre aromatische Motive verknüpfte 1,4,7-Triazacyclonanon([9]aneN<sub>3</sub>)-Makrocyclen wie **1** (Abbildung 1), die in sauren Medien Phos-

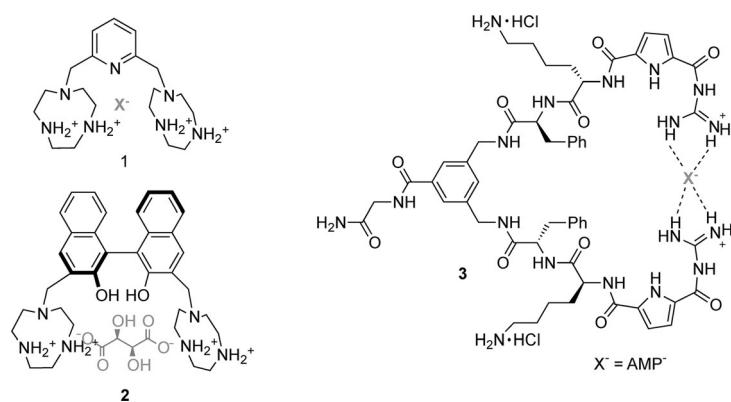


Abbildung 1. Geladene Ammonium- und Guanidiniumwirte, die Wasserstoffbrücken bilden.

phatanionen mit einer Größenselektivität binden, die sich aus dem Abstand zwischen den makrocyclischen Einheiten des Polyammoniums ergibt.<sup>[14]</sup> Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb auch den strukturverwandten Rezeptor **2** auf Binol-Basis, der zu eindrucksvoller Enantiomerenerkennung des Tartratanions in wässrigem Puffer fähig ist.<sup>[15]</sup> Der von [9]aneN<sub>3</sub> abgeleitete Wirt zeigte hohe Selektivität bei der Bindung und Fluoreszenssensorik von (S,S)-Tartrat ( $\log K = 6.1$  in 0.1M Tris-Puffer mit pH 7) gegenüber (R,R)/meso-Tartrat, deren Bindung um etwa drei Größenordnungen schwächer war. Auch gegenüber (S)/(R)-Malat, Succinat, Maleat,



Matthew Langton graduierte 2011 am Lincoln College, University of Oxford in Chemie (MChem) und promovierte dort 2014 bei Prof. Paul Beer. Er blieb als Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. Beer (EPSRC Doctoral Award Postdoctoral Researcher) und wechselte 2015 an die University of Cambridge, um eine Oppenheimer Early Career Research Fellowship in der Arbeitsgruppe von Prof. Chris Hunter FRS aufzunehmen. Seine Forschungsinteressen liegen bei der supramolekularen Chemie, insbesondere der templatgeleiteten Synthese ineinander verzahnter Moleküle, Anionenerkennung und -sensorik sowie molekulare Erkennung über Halogenbrücken.



Christopher Serpell graduierte 2005 an der University of Oxford und promovierte in der Arbeitsgruppe von Prof. Paul Beer mit Promotionsförderung durch das EPSRC. 2011 wechselte er an die McGill University, zuerst als Tomlinson- und dann als Banting-Fellow in der Arbeitsgruppe von Prof. Hanadi Sleiman. 2014 nahm er eine Marie Curie Fellowship in der Arbeitsgruppe von Prof. Benjamin Davis FRS in Oxford an und wurde im Juli 2015 Lecturer in Chemie an der University of Kent. Seine Forschungsinteressen liegen auf dem Grenzgebiet von supramolekularer Chemie und Nanochemie.

Fumarat und (S)/(R)-Lactat betrug die Selektivität bis zu drei Größenordnungen.

Das Guanidiniummotiv bleibt über einen viel breiteren pH-Bereich protoniert als Ammoniumgruppen, besonders bei den wichtigen physiologischen pH-Werten. Es kann zwei starke parallele Wasserstoffbrücken bilden und ist damit zum Binden von Oxoanionen, z. B. Carboxylaten und Phosphaten, besonders gut geeignet. Aus diesen Gründen werden Guanidiniumotive oft bei Rezeptoren verwendet, die zum Erkennen von Oxoanionen in pH-neutralen Lösungen ausgelegt sind. Schmuck und Kuchelmeister beschrieben einen pinzettartenigen Rezeptor auf Guanidiniumbasis (**3**), der Nukleotid-anionen in gepufferter Wasserlösung mit physiologischem pH-Wert bindet.<sup>[16]</sup> Dabei bindet der Rezeptor monoanionisches Adenosin-5'-monophosphat (AMP;  $K \approx 10^4 \text{ M}^{-1}$ ) mit hoher Selektivität gegenüber trianionischem Adenosin-5'-triphosphat (ATP), das sich um eine Größenordnung schwächer anlagert.<sup>[16]</sup> Ähnlich beschrieben Kataev und Mitarbeiter einen Bisguanidiniumrezeptor, der Orthophosphat in einer Methanol/Wasser-Pufferlösung (1:1) selektiv binden kann.<sup>[17]</sup>

CH-Wasserstoffbrücken werden zwar seltener für die Anionenerkennung eingesetzt als die allgegenwärtigen NH-Wasserstoffbrücken, sie können aber ebenfalls bei der Konstruktion von Rezeptoren vorgesehen werden, und tatsächlich wurden entsprechende Motive in Anionenrezeptoren eingebaut, die in wässrigen Lösungsmitteln funktionsfähig sind. So beschrieben You und Mitarbeiter einen Tetra-kis(imidazolium)-Makrocyclus **4** (Abbildung 2) für die Erkennung von Sulfat in Wasser.<sup>[18]</sup> Dabei bilden **4** und Sulfat einen starken 2:1-Komplex, in dem das Anion durch acht CH-O-Wasserstoffbrücken mit einer Assoziationskonstante von  $8.6 \times 10^9 \text{ M}^{-2}$  gebunden wird. Das Binden des Sulfats geht mit einer Zunahme der Fluoreszenzantwort des Makrocyclus einher, sodass der Rezeptor als optischer Sulfatsensor in wässriger Lösung verwendet werden kann. Kim und Mitarbeiter verwendeten das Tetraakis(imidazolium)-Cyclophan **5** zum selektiven Nachweis von Guanosin-5'-triphosphat und Iodid.<sup>[19]</sup> Binden dieser Spezies durch ladungsunterstützte CH-Wasserstoffbrücken in wässriger Lösung bei pH 7.4 führt zu Fluoreszenzlösung des Anthracenmotivs. Hay, Sessler et al. untersuchten die Anionenerkennungseigenschaften des Triazoliumphans **6** auf Pyrrolbasis mit NH- und kationischen CH-Wasserstoffbrücken-Donorgruppen.<sup>[20]</sup> Der Makrocyclus erkennt tetraedrische Oxoanionen mit hoher Affinität und



Paul Beer promovierte 1982 am King's College London bei Dr. C. Dennis Hall. Nach einer Royal Society European Postdoctoral Fellowship bei Prof. Jean-Marie Lehn und einer kurzen Zeit an der University of Exeter wurde er 1984 Lecturer an der University of Birmingham. 1990 wechselte er an die University of Oxford, wo er University Lecturer und Tutorial Fellow am Wadham College war und schließlich 1998 Professor für Chemie wurde. Seine Forschungsinteressen umfassen Koordinationschemie und supramolekulare Chemie.

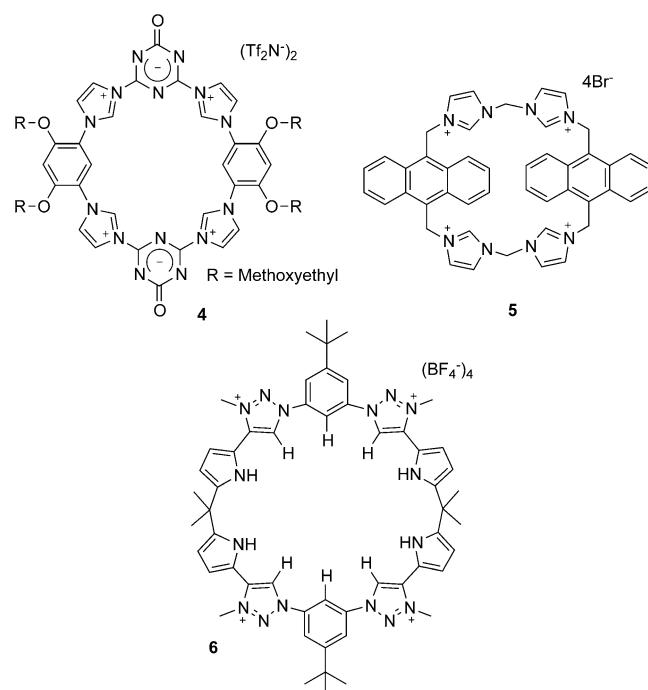


Abbildung 2. Rezeptoren mit CH-Wasserstoffbrückendonoren. Tf = Trifluormethansulfonyl.

Selektivität gegenüber verschiedenen Monoanionen und trigonal-planaren Anionen in Aceton/Wasser (2:3) bei pH 7.2.

## 2.2. Metallkomplexe

Die wohl stärkste Wechselwirkung, die für die Anionen-bindung in Wasser verwendet werden kann, ist direkte Koordination an ein Metallkation. Metallhaltige Rezeptoren werden gewöhnlich um ein organisches Gerüst konstruiert, das Metallkationen mit hoher kinetischer und thermodynamischer Stabilität bindet. Dabei wird wenigstens eine Koordinationsstelle des Metallzentrums freigelassen oder an ein nur schwach gebundenes Substrat koordiniert, sodass sie für die Anionenbindung verfügbar bleibt. In den letzten fünf Jahren wurden zahlreiche Anionenrezeptoren auf Metallbasis beschrieben, wobei – wie auch schon bei früheren Beispielen – Zn<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup> und zu einem geringeren Maß dreiwertige Lanthanoidkationen dominieren.

Rezeptoren auf Zn<sup>II</sup>-Dipicolylamin-Basis, wie das Peptidderivat **7**<sup>[21]</sup> (Abbildung 3), sind eine beliebte Klasse von Verbindungen für die Erkennung von biologisch relevanten Polyoxoanionen in Wasser. Sie zeigen hohe Affinität insbesondere für Pyrophosphat-anionen und wurden für Anwendungen in der Sensorik und zu Nachweiszwecken an verschiedene Fluorophore gekuppelt. Über diese Rezeptoren und ihre Verwendungen steht eine umfassende Übersicht von Jolliffe und Mitarbeitern zur Verfügung, sodass sie hier nicht mehr weiter diskutiert werden müssen.<sup>[22]</sup>

Die direkte Koordination von Anionen an ein Metall kann Rezeptoren mit sehr hohen Anionenbindungsaffinitäten liefern, die Selektivität einfacher Metallkoordinationsverbindungen ist aber oft schlecht. Durch Integrieren von

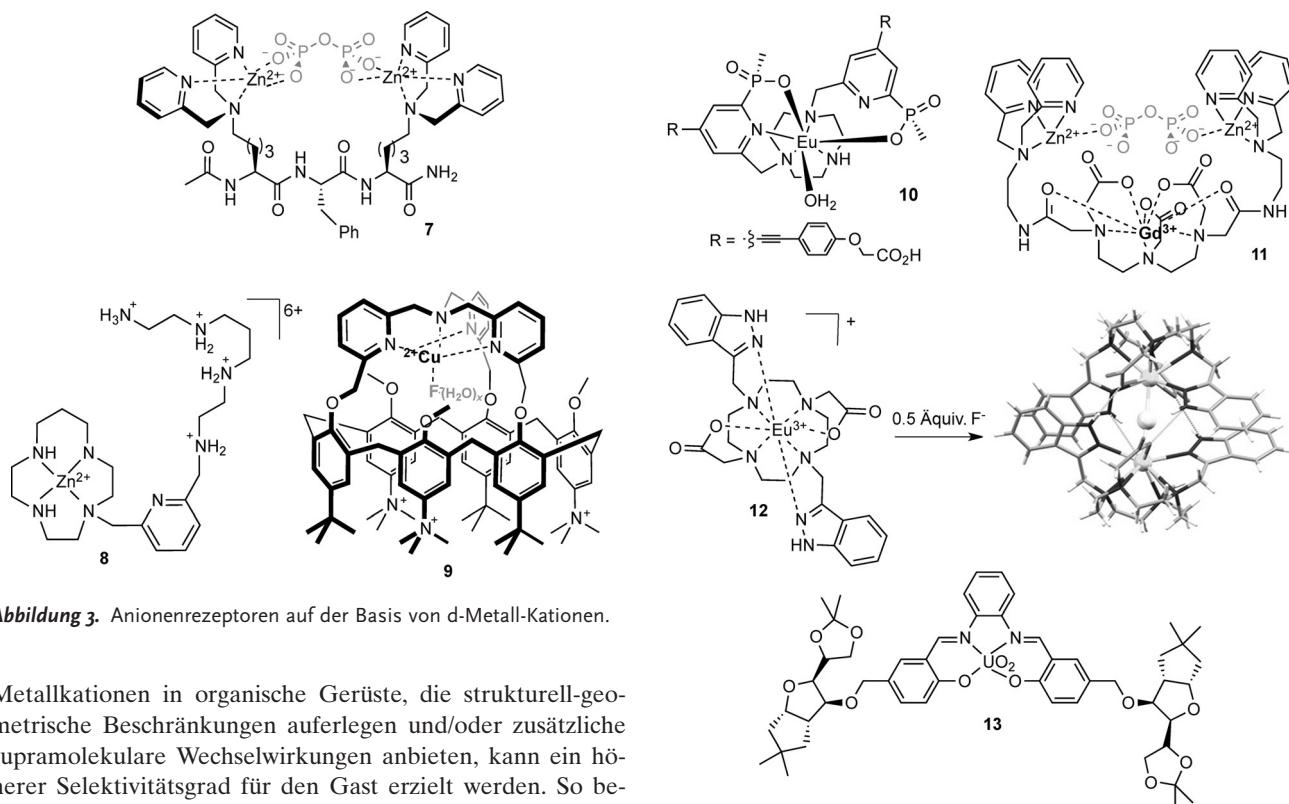


Abbildung 3. Anionenrezeptoren auf der Basis von d-Metall-Kationen.

Metallkationen in organische Gerüste, die strukturell-geometrische Beschränkungen auferlegen und/oder zusätzliche supramolekulare Wechselwirkungen anbieten, kann ein höherer Selektivitätsgrad für den Gast erzielt werden. So beschrieben Tripier und Mitarbeiter einen wirkungsvollen dualen Ansatz mit Metallkoordination und Wasserstoffbrücken für die Erkennung von Anionen in Wasser, bei dem der Polyammonium-„Arm“ des Zn<sup>II</sup>-Komplexes **8** die Erkennungsleistung für ATP- und Glycosatianionen verstärkt.<sup>[23]</sup>

Auch der hydrophobe Effekt wird zum Erhöhen des Anionenerkennungsvermögens von Metallkomplexen genutzt. Reinaud et al. verwendeten Cu<sup>II</sup>-Koordination, um durch Einbetten des Metallzentrums in den hydrophoben Hohlraum des Calix[6]arens **9** Fluoridanionen in Wasser bei pH 5.9 mit hoher Affinität ( $\log K = 4.9$ ) zu binden (Abbildung 3).<sup>[24]</sup> Kontrollexperimente zeigten, dass ohne Metall oder ohne hydrophoben Hohlraum keine Bindung von Fluor erfolgt, und rechnerische Studien lassen darauf schließen, dass der Fluoridgast mit zwei Wassermolekülen in dem Hohlraum wechselwirkt, sodass der Rezeptor ein teilhydratisiertes Anion bindet. Dies verringert die Dehydratisierungskosten der Bindung und ermöglicht eine weitere Stabilisierung durch OH- $\pi$ -Wechselwirkungen mit den aromatischen Wänden des Calixarens.

Die Verwendung lumineszierender Lanthanoidkomplexe ist als wirkungsvoller Ansatz zum Binden und für die Sensorik von Anionen in Wasser bekannt und war Thema einer aktuellen Übersicht von Butler und Parker,<sup>[25]</sup> sodass hier nur ausgewählte Beispiele behandelt werden sollen. Die Bindung von Anionen an die freie Koordinationsstelle eines Ln<sup>III</sup>-Komplexes wird durch elektrostatische Wechselwirkungen dominiert, durch geeignete Auswahl des Liganden und des Lanthanoidkations kann dabei aber Selektivität erzielt werden.

Parker et al. beschrieben den Triazacyclonan-Eu<sup>III</sup>-Komplex **10** (Abbildung 4), der an seinem Metallzentrum Oxoanionen durch Verdrängung koordinierter Wassermole-

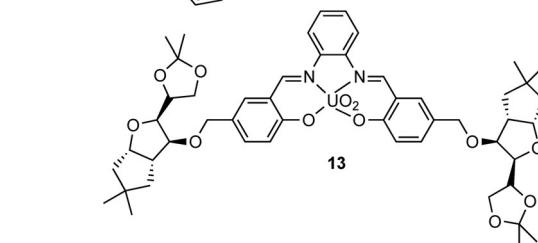


Abbildung 4. Anionenrezeptoren auf der Basis von f-Metall-Kationen.

küle bindet. Der Komplex wurde zum Quantifizieren von Bicarbonatanionen in menschlichem Serum über ratiometrische Analyse der hellen, Europium-basierten Lumineszenz verwendet.<sup>[26]</sup> Vilar und Mitarbeiter kuppelten einen Gd<sup>III</sup>-Komplex mit Zn<sup>II</sup>-Dipicolylamineinheiten, um ein auf Pyrophosphat ansprechendes Kontrastmittel **11** für die Magnetresonanztomographie (MRI) zu erhalten.<sup>[27]</sup> Die Bindung von Pyrophosphatanionen in wässriger Lösung mit physiologischem pH-Wert moduliert die Relaxivität des Gd<sup>III</sup>-Komplexes ausreichend für die Bildgebung. Tripier und Mitarbeiter nutzten dagegen einen supramolekularen Dimerisierungsansatz, um Fluoridanionen mit hoher Affinität in Wasser zu binden.<sup>[28]</sup> Versetzen des Eu<sup>III</sup>-Komplexes **12** mit Fluorid liefert einen starken 2:1-Wirt-Gast-Komplex ( $\log \beta = 13$ ), für den Strukturdaten aus einer Röntgen-Einkristallanalyse zeigen, dass er zusätzlich zum verbrückenden Fluoridanion zwischen den beiden Eu-Zentren durch  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen und Wasserstoffbrücken stabilisiert wird. Die starke Fluoridassoziation in Wasser ermöglicht den sehr empfindlichen Nachweis des Anions bis zu einer Grenze von 0.46 ppb.

Lanthanoidkomplexe stellen die große Mehrheit der Beispiele von f-Metall-Koordinationsverbindungen für die Anionenbindung; Schiaffino und Mitarbeiter konnten aber zeigen, dass auch Actinoidkomplexe für diesen Zweck geeignet sind.<sup>[29]</sup> Sie entwickelten den neutralen wasserlöslichen Uranyl-Salophen-Komplex **13** (Abbildung 4), der die Nukleotidpolyanionen ADP und ATP in wässrigem Puffer durch direkte Koordination an das UO<sub>2</sub><sup>2+</sup>-Motiv mit hoher Affinität ( $\log K > 4$ ) bindet.

## 2.3. Neutrale und negativ geladene Anionenrezeptoren

Für die Anionenerkennung in Wasser werden zweifellos meistens geladene Rezeptoren verwendet. Der Nachteil geladener Werte ist aber, dass sie ungerichtete elektrostatische Wechselwirkungen aufweisen, die zu schlechter Anionenselektivität führen können, während begleitende Gegenionen mit dem Gast um die Bindungsstelle konkurrieren. Neutrale Werte haben diese Nachteile nicht, ihre Wechselwirkung mit Anionen in Lösung ist aber im Allgemeinen schwächer als jene ihrer geladenen Analoga, sodass sie meist auf den Einsatz in schwach polaren organischen Lösungsmitteln beschränkt sind. In den letzten Jahren haben aber mehrere Arbeitsgruppen elegante Beispiele von elektroneutralen, in Wasser funktionsfähigen Anionenrezeptoren beschrieben, die sowohl komplementäre Wasserstoffbrücken als auch den hydrophoben Effekt nutzen, um die Komplex-Gesamtstabilität zu verbessern. Außerdem wurden negativ geladene Werte entwickelt, bei denen Anionenbindung in einem zentralen hydrophoben Hohlraum eines Rezeptors erfolgt, der durch peripherie anhängende Carboxylatgruppen stabilisiert ist. Beispiele von neutralen oder negativ geladenen hydrophoben Werten bleiben ungewöhnlich; auf dem Gebiet wird aber aktiv gearbeitet, und in den letzten Jahren wurden einige faszinierende Beispiele vorgestellt, die hier beschrieben werden sollen.

2001 zeigten Kubik und Mitarbeiter, dass der cyclopeptidartige Wirt **14** über konvergierende Wasserstoffbrücken, die von dem hydrophoben Effekt unterstützt werden, stöchiometrische 2:1-Wirt-Gast-Komplexe mit Halogenid- und Sulfatanionen in  $D_2O/CD_3OD$  (80:20) bildet (Abbildung 5).<sup>[30]</sup> Wenn zwei Cyclopeptid-Makrocyclen mit einem flexiblen Linker gekuppelt werden, können Wirt-Gast-Komplexe mit einer 1:1-Stöchiometrie erhalten werden.<sup>[31]</sup> Die Arbeitsgruppe beschrieb auch ein verwandtes Wirtsystem **15** (Abbildung 5) mit verbesserter Wasserlöslichkeit, das die Erkennung von Iodid und Sulfat in  $D_2O/CD_3OD$  (95:5) ermöglicht ( $\log K = 3.70$  bzw. 3.96).<sup>[32]</sup> In beiden Fällen ist ein sehr günstiger Entropiebeitrag die dominierende treibende Kraft für die Komplexbildung. Das Thema gehört zwar nicht streng zu diesem Abschnitt, erwähnt sei aber, dass mit verwandten Cyclopeptid-abgeleiteten Werten, die zum Ermöglichen hochaffiner Bindung mit Ammoniumgruppen dekoriert waren, eine verbesserte Sulfaterkennung in Methanol/Wasser (1:1) bei pH 4.8, sowohl entropie- als auch enthalpiegetrieben, erzielt wurde.<sup>[33]</sup>

Erst kürzlich fanden Sindelar und Mitarbeiter mit einer wasserlöslichen Variante des Bambusuril-Makrocyclus **16** eine wesentlich stärkere Anionenerkennung in Wasser durch ein hydrophobes Wirtmolekül.<sup>[34]</sup> In Wasser bindet der Wirt durch einen enthalpiegetriebenen Vorgang verschiedene anorganische Anionen in seinem hydrophoben Hohlraum zu einem Komplex, der zusätzlich durch mehrfache CH-Anion-Wasserstoffbrücken stabilisiert wird. Die Rezeptoren binden Anionengastspezies in Phosphatpufferlösung mit hoher Affinität in einem Bereich von ca.  $10^3 M^{-1}$  für  $Cl^-$  bis ca.  $10^5 M^{-1}$  für  $Br^-$  und  $NO_3^-$ , wobei die stärkste Bindung für  $I^-$  und  $ClO_4^-$  ( $K \approx 10^7 M^{-1}$ ) erhalten wurde. Die Autoren schreiben diese bemerkenswerten Affinitäten der vollständigen Isola-

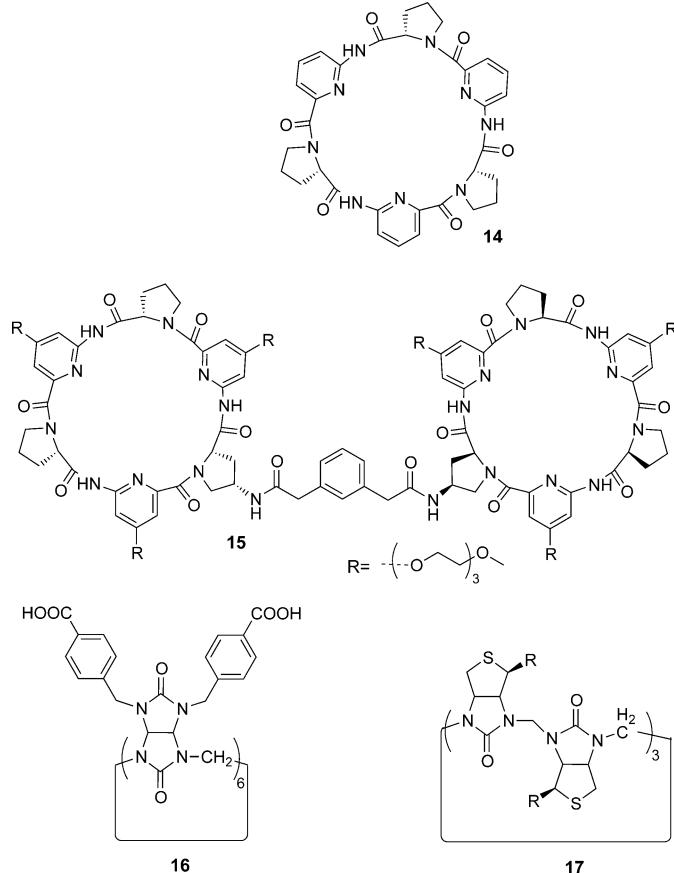
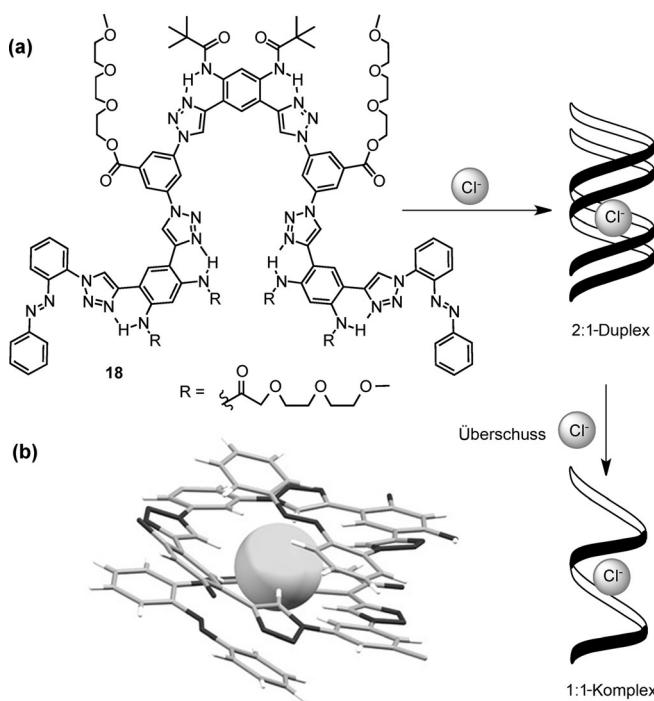


Abbildung 5. Neutrale Anionenrezeptoren, die den hydrophoben Effekt nutzen.

tion des gebundenen Anions gegenüber Wassermolekülen durch Einschluss in den hydrophoben Bambusuril-Hohlraum zu.

Für ein verwandtes cyclisches Hexamer zeigten Pittelkow und Mitarbeiter Anionenbindung in Wasser.<sup>[35,36]</sup> Die Autoren synthetisierten ein makrocyclisches 6 + 6-Hexamer **17** aus D-Biotin und Formaldehyd über Halogenidanion-Template und fanden, dass der Makrocyclus in wässrigem Phosphatpuffer mit pH 7.5 einen ganzen Bereich an einwertigen Anionen bindet. Dabei ist die Bindung weicherer Anionen wie  $SCN^-$ ,  $I^-$  und  $SeCN^-$  begünstigt, wobei die Assoziationskonstanten im Bereich von  $\log K = 4.5$  für  $SCN^-$  bis  $\log K = 1.8$  für  $Cl^-$  liegen. In thermodynamischen Anionenbindungs titrationen mit isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) wurde gezeigt, dass die Anionenassoziation in allen Fällen enthalpiegetrieben ist, ein Merkmal eines nichtklassischen hydrophoben Effekts, bei dem das Anion hochenergetische Wassermoleküle aus dem hydrophoben Hohlraum des Makrocyclus freisetzt. Die Röntgen-Einkristallstruktur von **17** mit Iod lieferte Belege für CH-Wasserstoffbrücken zwischen Wirt und Anion.

Flood und Mitarbeiter nutzten eine Kombination von CH-Wasserstoffbrücken und hydrophobem Effekt für die Erkennung von Chloridanionen durch ein Aryl-Triazol-Fol damer **18** in einer organisch-wässrigen Lösung (Abbildung 6a).<sup>[104]</sup> Hydrophobe Wechselwirkungen sind für die



**Abbildung 6.** a) Das chloridbindende Duplexfoldamer von Flood et al.; b) Molekülstruktur des stöchiometrischen 1:1-Komplexes des Foldamers mit Chlorid im Kristall (Seitenketten weggelassen).

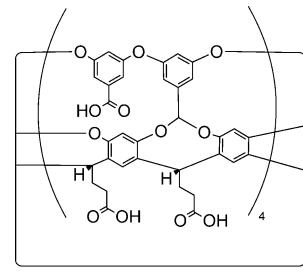
Organisation und Stabilisierung des Foldamers verantwortlich, das in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) einen stöchiometrischen 2:1-Komplex mit Chlorid bildet, bei dem ca. 80% der hydrophoben  $\pi$ -Oberflächen innerhalb des Duplexes vergraben sind. Das Chloridanion wird durch elf Triazol-CH-Cl-Wasserstoffbrücken innerhalb einer hydrophoben Tasche gebunden, die das Anion vom umgebenden Lösungsmittel abschirmt. Die Chlorid-Duplex-Bildung mit einer Gesamtbindungskonstante von  $\beta_2 = 9 \times 10^{12} \text{ M}^{-2}$  wird beinahe ausschließlich durch Enthalpievorteile getrieben. Bei Zugabe eines hohen Chloridüberschusses verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten eines Einzelhelixkomplexes mit 1:1-Stöchiometrie, dessen Struktur im Kristall in Abbildung 6b gezeigt wird. In diesem Fall enthält das Foldamer nur etwa 50% der hydrophoben  $\pi$ -Oberflächen in seinem Inneren, einer der Gründe für die geringere Stabilität gegenüber der Duplexstruktur ( $K_1 = 2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ). Dabei ist es bemerkenswert, dass die Entstehung des 2:1-Duplexes ein hochkooperativer Vorgang mit einem  $K_2/K_1$ -Verhältnis von 165 ist ( $K_2$  ist die schrittweise Duplex-Assoziationskonstante und  $K_1$  die 1:1-Komplex-Assoziationskonstante).

Bei diesen Beispielen wurde der hydrophobe Effekt genutzt, um eine starke Bindung von Anionen in wässriger Lösung zu erzielen. Wie erwähnt, ist der hydrophobe Effekt aber der am schlechtesten verstandene Faktor, der die Wirt-Gast-Komplexbildung in Lösung treibt. Die traditionelle Beschreibung des (klassischen) hydrophoben Effekts über Entropieargumente ist für viele Beispiele der Wirt-Gast-Komplexbildung ungeeignet, bei denen die Assoziation von einer dominierenden günstigen Enthalpie getrieben wird und die besser durch den nichtklassischen hydrophoben Effekt beschrieben werden. Dabei wird der mikroskopische Ur-

sprung der günstigen thermodynamischen Enthalpiesignatur der Freisetzung von hochenergetischen Wassermolekülen zugeschrieben, die die hydrophobe Bindungsdomäne des Wirts besetzen (und dort weniger Wasserstoffbrücken als im freien Wasser bilden), mit der Folge einer vergrößerten Zahl bindender Wasser-Wasser-Wechselwirkungen und damit eines Enthalpiegewinns. Diese Erscheinung wurde erstmals 1991 von Diederich et al. im Zusammenhang der Erkennung von Aren-Gastspezies durch Cyclophane beschrieben,<sup>[37]</sup> und in aktuellen Studien wurde hochaffine Bindung von Anionen in Wasser gefunden, für die der nichtklassische hydrophobe Effekt als dominierende treibende thermodynamische Kraft vorgeschlagen wird. Sowohl beim Biotinhexamer von Pittelkow als auch beim Foldamer von Flood wird die starke Anionenbindung ausschließlich durch Enthalpievorteile getrieben: durch die thermodynamische Signatur des nichtklassischen hydrophoben Effekts.

Eine verwandte Erscheinung, die oft in Verbindung mit Anionenerkennung genannt wird, ist der Hofmeister-Effekt.<sup>[38]</sup> Historisch wurde der Hofmeister-Effekt im Sinne von Wasserstruktur-erzeugenden und -brechenden Stoffen beschrieben, ursprünglich im Zusammenhang mit der Proteinlöslichkeit (kosmotrope Anionen stärken die Wasserstruktur sowie den hydrophoben Effekt und verringern die Proteinlöslichkeit; chaotrope Anionen schwächen die Wasserstruktur sowie den hydrophoben Effekt und erhöhen die Proteinlöslichkeit). Aber auch Wechselwirkungen zwischen Ionen und gelösten Stoffen spielen eine wichtige Rolle, und die komplexe Beziehung zwischen diesen Effekten und der Anionenerkennung wird mittlerweile besser verstanden und eingehend untersucht.

In einer eleganten Studie untersuchten Gibb und Gibb den Hofmeister-Effekt und seine Beziehung zum hydrophoben Effekt im Zusammenhang der Anionenbindung in einem Cavitandwirt **19** (Abbildung 7).<sup>[39]</sup> Die Autoren zeigten, dass



**Abbildung 7.** Ein hydrophober Cavitand-Anionenrezeptor.

Kosmotrope, wie Fluorid, Acetat und Sulfat, die Bindung eines hydrophoben Gasts (Adamantancarboxylat) im Cavitand verstärkten, während Chaotrope, wie Perchlorat, die Assoziation schwächten. Die letztgenannte Wirkung wurde der kompetitiven Bindung der Anionen in der hydrophoben Tasche des Cavitanden zugeschrieben. Perchlorat lieferte eine überraschend starke Bindung ( $K_a = 95 \text{ M}^{-1}$ ), und in einer neueren Untersuchung wurde gezeigt, dass die Bindung des Anions sowohl von der Beschaffenheit als auch von der Konzentration von Cosalzen abhängt.<sup>[40]</sup> Die Gesamtrendenz

(bei der chaotropen Anionen die Assoziation des Perchlora- tions senken, während kosmotrope sie verstärken) gibt direkt die Hofmeister-Reihe wieder. Die Autoren schlugen vor, dass dieser Effekt durch kompetitive Bindung von vergleichsweise schlecht hydratisierten und polarisierbaren Anionen erklärt werden kann, die zu einer Gesamtannahme der Perchlorat- assoziation führen, während stark hydratisierte Salze die Anionenassoziation verstärken, da Kationen an die peripheren Carboxylatgruppen des Cavitanden binden und damit die negative Nettoladung des Wirts verringern. Diese Befunde geben auf molekularer Ebene neue Einblicke in die Rolle von Wechselwirkungen zwischen Ionen und gelösten Stoffen beim Hofmeister-Effekt und bieten eine Verknüpfung zwischen diesem bisher unklaren Konzept sowie denjenigen der Hydrophobie und Anionenbindung.

Die Bindung von chaotropen Anionen in hydrophoben Hohlräumen wurde von Nau und Mitarbeitern an negativ geladenen Dodecaboratclustern der Form  $B_{12}X_{12}^{2-}$  und  $B_{12}X_{11}Y^{2-}$  (mit  $X = H, Cl, Br, I$ ; und  $Y = OH, SH, NH_3^+$  und  $NR_3^+$ ) in  $\gamma$ -Cyclodextrin untersucht.<sup>[41]</sup> Diese Cluster binden mit bemerkenswert hoher Affinität ( $\log K = 3-6$ ), aber mit schlechter Selektivität zwischen Anionen verschiedener Größe, ausschließlich von einem starken Enthalpiebeitrag zur Bindung getrieben, während der Entropiebeitrag ungünstig ist. Die Autoren schreiben diese Daten zwei Effekten zu: 1) einer erhöhten Dispersionswechselwirkung zwischen dem Anion und dem Cyclodextrin im Vergleich zu jener zwischen dem Anion und seiner Solvationshülle sowie 2) dem chaotropen Effekt, bei dem die Boratcluster als chaotropen Anionen wirken und die lokale Wasserstruktur aufbrechen. Anhand des zweiten Effekts wird die negative Komplexbildungsenthalpie durch die Neubildung der gebrochenen Wasserstoffbrücken in der freien wässrigen Lösung nach dem Binden des Anions im hydrophoben Hohlräum erklärt. Die negative Entropieänderung resultiert aus dem Verlust von Strukturentropie im freien Wasser nach Binden des Clusters und der anschließenden Neubildung von Wasserstoffbrücken. Das Rückgewinnen von Wasserstoffbrücken als supramolekular treibende Kraft ist analog zur gängigen Beschreibung des nichtklassischen hydrophoben Effekts (z.B. bei der Anionenbindung durch das cyclische Biotinhexamer **17**), bei der die Freisetzung hochenergetischer Wassermoleküle aus dem makrocyclischen Hohlräum – im Unterschied zu denen, die das chaotropen Anion umgeben – von der enthalpisch günstigen Neubildung von Wasserstoffbrücken mit dem freien Lösungsmittel getrieben wird. Diese Arbeit unterstreicht die Notwendigkeit, die Solvatation des Gasts wie auch des Wirts genau zu berücksichtigen, und sie beleuchtet den Einfluss, den hochenergetische Wassermoleküle sowohl im Hohlräum des Wirts als auch in der Umgebung eines chaotropen Anions auf die Thermodynamik von hydrophob getriebener Anionenbindung in Wasser haben.

#### 2.4. Anionenrezeptoren und Halogenbrücken

Halogenbrücken,<sup>[42]</sup> also die anziehende Wechselwirkung zwischen einem elektronenarmen Halogenatom und einer Lewis-Base, werden seit einigen Jahren als intermolekulare

Wechselwirkung analog zur allgegenwärtigen Wasserstoffbrücke viel beachtet.<sup>[43]</sup> Während sie in der festen Phase oft genutzt werden, ist ihre Anwendung in Lösung weniger verbreitet. Kürzlich wurde nun gezeigt, dass sie eine wirkungsvolle Wechselwirkung bei der Anionenerkennung in organischen Lösungsmitteln sein können.<sup>[44]</sup> Erst im vergangenen Jahr sind aber wegweisende Beispiele von Halogenbrückenbildenden Rezeptoren vorgestellt worden, die für die Anionenerkennung in Wasser geeignet sind. 2014 beschrieben wir einen Rotaxanwirt **20**, der in wässrig/organischen Lösungsmittelgemischen exklusiv Halogenidionen gegenüber einem Bereich an Oxoanionen bindet, und zwar über vier konvergente Halogenbrücken, die in dem Hohlräum zwischen den gekuppelten Komponenten gebildet werden (Abbildung 8).<sup>[45]</sup> Über ein lumineszierendes Rhenium(I)-Bipy-

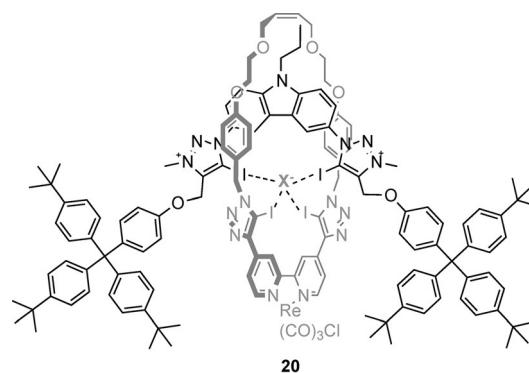
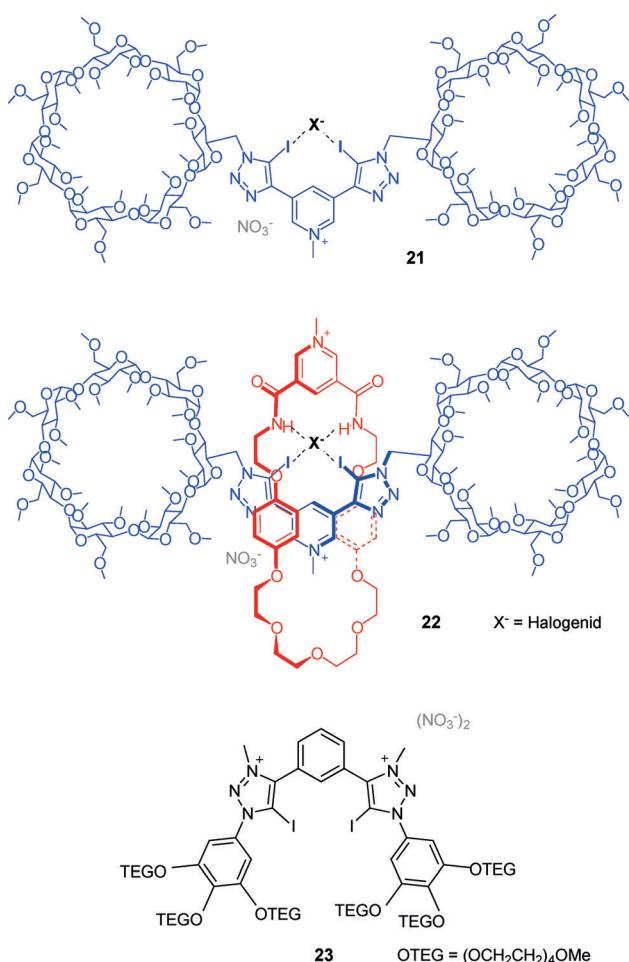


Abbildung 8. Re<sup>I</sup>-funktionalisiertes Halogenbrücken-bildendes Rotaxan.

ridyl-Motiv im Makrocyclus konnten die Anionenbindungs-eigenschaften des Rotaxans durch Beobachtung der Veränderungen der Re<sup>I</sup>-Metall-Ligand-Charge-Transfer-Emission untersucht werden. Dabei wurde ein Selektivitätstrend gemäß  $I^- > Br^- > Cl^-$  in  $CH_3CN/H_2O$  (1:1) mit einer bemerkenswert hohen Affinität für einen zweifach geladenen Rezeptor ( $\log K_a = 4.4, 3.8$  bzw. 2.7) gefunden.

Später veröffentlichten wir eine Studie zur Quantifizierung von Halogenbrücken in 100% Wasser und zeigten, dass diese intermolekulare Wechselwirkung den Wasserstoffbrücken bei der Anionenerkennung in wässriger Lösung überlegen ist.<sup>[46]</sup> Anionenbindungtitrationen in  $D_2O$  mit einer Reihe von acyclischen Rezeptoren und Rotaxan-basierten Rezeptoren mit dem zweizähnigen 3,5-Bisiodtriazolpyridinium-Halogenbrücken-Donormotiv, die mit permethylierten  $\beta$ -Cyclodextrinderivaten solubilisiert waren, zeigten eine erhebliche Verstärkung der Halogenidionen-Bindungsaaffinität gegenüber analogen CH- und Amid-NH-Wasserstoffbrückendonoren. So bindet das XB-Rotaxan **22** (Abbildung 9) Iodid in Wasser mit hoher Affinität ( $K_a = 2200\text{ M}^{-1}$ ), zwei Größenordnungen stärker als das analoge 3,5-Bisprototriazolpyridinium-CH-Wasserstoffbrücken-bildende Rotaxansystem ( $K_a = 40\text{ M}^{-1}$ ). Dabei ist interessant, dass der Halogenbrücken-bildende acyclische Rezeptor **21** trotz seiner Einfachheit und niedrigen Ladung Anionen in Wasser erkennen kann. Eine Van't Hoff-Analyse des Iodiderkennungsvorgangs durch das XB-Rotaxan **22** ergab, dass die



**Abbildung 9.** Wasserlösliche Halogenbrücken-bildende Anionenrezeptoren.

Bindung enthalpiegetrieben ist. Dies ist ein Unterschied zu den analogen Rotaxan-Wasserstoffbrückensystemen, bei denen die Assoziation entropiegetrieben ist. Letzteres ist eine Folge sowohl des Ladungstransferbeitrags zu XB-Anion-Wechselwirkungen<sup>[47]</sup> als auch der unterschiedlichen Desolvationsthermodynamik von XB-Donoren, die zu den erstaunlichen Anionenbindungs-eigenschaften beitragen. Eine spätere Studie, bei der die solubilisierenden  $\beta$ -Cyclodextrin-Derivate eines Wasserstoffbrücken-bildenden Rotaxans modifiziert waren, zeigte, dass diese Stopper nur einen minimalen Beitrag zur Gesamtanionenbindungsaffinität des Wirts in Wasser liefern, ein Hinweis darauf, dass ein breiterer Bereich an solubilisierenden Stoppergruppen eingesetzt werden kann, ohne das Anionenerkennungsvermögen des Wirtsystems zu beeinträchtigen.<sup>[48]</sup> Später verwendeten wir Polyethylenglycolderivate zum Solubilisieren eines acyclischen Halogenbrücken-bildenden Rezeptors **23** auf Bisiodtriazolumbasis, der zu verbesserter Perrhenaterkennung in  $\text{D}_2\text{O}$  gegenüber dem Wasserstoffbrückenanalogon fähig ist (auch hier enthalpiegetrieben).<sup>[49]</sup>

### 3. Erkennung von Anionen in Wasser durch Makromoleküle

Die Technologie der Anionenbindung und Anionensensork wird bis heute von niedermolekularen Rezeptoren dominiert, hauptsächlich aufgrund ihres Potenzials für direktes rationales Design und einfache Beschreibung von Struktur-Funktions-Beziehungen. Dabei sind aber makromolekulare und nanotechnologische Ansätze für die Anionenerkennung erfolgversprechend, insbesondere angesichts der Probleme mit wässrigen Medien. Größere Systeme ermöglichen die Konstruktion lösungsmittelfreier Mikrodomänen zum Maximieren der Bindungsstärke, das Nutzen von Mehrwertigkeit und kooperativer Erkennung, Signalverstärkung und genaues Steuern von Materialeigenschaften wie Löslichkeit und Rheologie.

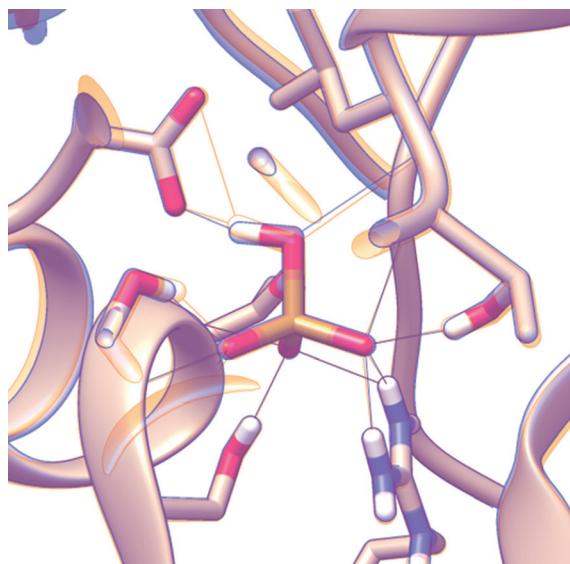
Mit der Ausnahme einiger niedermolekularen Anionentransporter wie Prodigiosin hat die Natur für die hochselektive Anionenbindung Makromoleküle ausgewählt. In den letzten Jahren sind wichtige Fortschritte bei der Untersuchung der Anionenbindung durch Makromoleküle gelungen, die wir in Abschnitt 3.1 zusammenfassen; die Darstellung ist nicht umfassend (was schon wegen der bloßen Zahl von ATP-bindenden Proteinen eine Herkulesaufgabe wäre), wir beschreiben aber die wichtigsten Fortschritte unter den Gesichtspunkten des supramolekularen Designs.

#### 3.1. Biomoleküle

Lebende Systeme müssen auf verschiedenste und ausgefeilte Weise Anionen in Wasser manipulieren, sodass die Biologie einen wichtigen Bezugspunkt für die Anionenerkennung in Wasser darstellt.

Die wissenschaftliche Antwort auf die Entdeckung von Bakterien (GFAJ-1), die in einer arsenreichen und phosphatfreien Umgebung leben<sup>[6]</sup> und auf die mögliche Existenz von Arseno-DNA hinweisen könnten, war umfassend: Chemiker warfen ein, dass die Geschwindigkeit der Hydrolyse<sup>[50]</sup> und Reduktion<sup>[51]</sup> von Arsenaten zu einer viel zu geringen Stabilität von Arseno-DNA führen würde; und Biologen zeigten, dass Spurenmengen an Phosphat vorhanden waren und für die Bakterien ausreichten,<sup>[7]</sup> in deren DNA zudem kein nachweisbares Arsen gefunden wurde.<sup>[52]</sup> Es stellte sich heraus, dass die Bakterien arsenatreiche/phosphatarme Umgebungen tolerieren können, weil sie bei der Aufnahme außerordentlich selektiv bezüglich dieser Spezies sein können: Ein von GFAJ-1 hochreguliertes phosphatbindendes Protein (PBP) zeigt unter phosphatarmen Bedingungen eine 4500-fache Bevorzugung von Phosphat gegenüber Arsenat. Dies ist bemerkenswert, weil sich die Größen der Anionen um nur 4 % unterscheiden, ihre  $pK_a$ -Werte beinahe identisch und ihre Sauerstoffatome sehr ähnlich geladen sind. Im darauffolgenden Jahr wurde die molekulare Grundlage dieser Unterscheidung von Elias et al. aufgeklärt,<sup>[53]</sup> die fanden, dass ein Netzwerk von Dipol-Anion-Wechselwirkungen und abstoßenden Wechselwirkungen dafür verantwortlich ist. Sowohl Phosphat- als auch Arsenationen werden in ihrer einfach protonierten Form gebunden, und die Positionen der drei

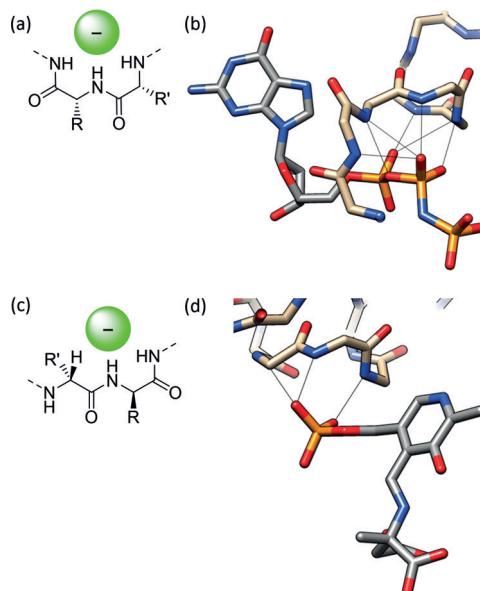
nichtprotonierten Sauerstoffatome werden fest verankert, wodurch die Richtungsabhängigkeit des Größenunterschieds maximiert wird (Abbildung 10). Im Fall des Arsenats führt dies zu einem sterischen Konflikt zwischen dem protonierten Sauerstoffatom und zwei C $\beta$ -Atomen nahegelegner Reste



**Abbildung 10.** Bindungsumgebung von Hydrogenphosphat (orange) und Hydrogenarsenat (blau) durch das phosphatbindende Protein GFAJ-1 (PDB 4F19 bzw. 4F18). Zu beachten ist das Umklammern von nichtprotonierten Oxogruppen, sodass das protonierte Sauerstoffatom maximal verschoben wird, und die daraus folgende Verzerrung der Wasserstoffbrückengeometrie an der protischen Stelle des Anions.

und verzerrt eine zwischen der OH-Gruppe des Anions und einer nahe gelegenen Aspartatseitenkette befindliche Wasserstoffbrücke, die ein Doppelminimumpotential mit niedriger Barriere aufweist (low-barrier hydrogen bond, LBHB). Dagegen sind alle diese Parameter optimal, wenn die Tasche von Phosphat besetzt ist. Dieses erstaunliche Beispiel von natürlicher Selektivität dient als Goldstandard für synthetische Werte von Anionen: Es ist nicht nur möglich, Anionen in Wasser stark zu binden, sondern auch, hohe Selektivität zwischen sehr ähnlichen Zielen zu erreichen.

Eine weitere wichtige Beobachtung an anionenbindenden Proteinen war die einer besonderen, „Nest“ genannten Faltung, die mit einem Minimum von nur zwei Resten gebildet werden kann, durch Milner-White und Watson (Abbildung 11a). Das Nest wird von Resten mit abwechselnden Hauptketten-Diederwinkeln von  $\varphi, \psi \approx -90,0^\circ$  und  $\varphi, \psi \approx 70,40^\circ$  (oder den negativen Werten) gebildet. Wenn zwei benachbarte Reste diese Konformation zeigen, entsteht ein konkaver Raum mit atomarer Größe, in den die beiden Hauptketten-NH-Gruppen plus jene der nachfolgenden Aminosäure zeigen und damit einen Raum erzeugen, der für die Koordination eines anionischen oder  $\delta^-$ -Atoms geeignet ist (Abbildung 11a). Anordnung und Abstände der NH-Gruppen sind zu jenen der Sauerstoffatome in Kronenethern analog. Diese Beobachtung generalisierte mehrere bereits



**Abbildung 11.** a) Vereinfachte Darstellung des Nest-Grundmotivs. b) Das GTP-Analogon GppNp, gebunden durch Wasserstoffbrücken von fünf aufeinanderfolgenden Hauptkettenmotiven bei der Bildung eines Nests (PDB 5P21<sup>[56]</sup>). c) Vereinfachte Darstellung des C<sup>a</sup>NN-Motivs. d) Bindung einer Phosphatgruppe durch ein C<sup>a</sup>NN-Motiv am Ende einer Helix (PDB 1AJS<sup>[57]</sup>).

bekannte spezifische anionenbindende Motive, z.B. den alpha-Turn und die Paperclip/Schellman-Schleife.<sup>[55]</sup>

Nester bestehen aus längeren Abschnitten von Resten mit diesen Diederwinkeln und ergeben größere Hohlräume, z.B. die als P-Schleife bekannten; die P-Schleife ist das am häufigsten gefundene ATP- oder Guanosin-5'-triphosphat(GTP)-bindende Motiv in Proteinen und enthält ein Nest aus vier Resten (Abbildung 11b). Serinproteasen verwenden ein anderes Nest aus vier Resten, um das tetraedrische Oxyanion-Zwischenprodukt zu stabilisieren, und Eisen-Schwefel-Cluster werden oft in Nests mit bis zu acht Resten festgehalten.<sup>[58]</sup> Diese Beobachtungen führen zu neuen Anionenwirten, beispielsweise einem helikalen Haarnadel-Eicosapeptid, das mit einem in einem Nest eingeschlossenen Acetatanion kristallisiert (wenn auch aus organischen Lösungsmitteln), wobei das Nest die beiden Helices verbrückt.<sup>[59]</sup> 2012 wurde ein minimales Hexapeptid entworfen, das ein Nest vom P-Schleifen-Typ enthält und in Wasser im neutralem pH-Bereich HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> stark bindet.<sup>[60]</sup> Dabei ist interessant, dass ein deprotoniertes Amin von einer Lysin-Seitenkette anscheinend eine Wasserstoffbrücke vom Phosphat akzeptiert, wie es in phosphatbindenden Proteinen beobachtet wird.

Eine nestähnliche Anionenerkennungseinheit ist das C<sup>a</sup>NN-Motiv, das aus zwei Hauptkettenamid-Wasserstoffbrücken und einer CH-Wasserstoffbrücke des nächsten  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms besteht (Abbildung 11c).<sup>[61]</sup> Dieses System wurde ursprünglich als Phosphaterkennungsmotiv vorgestellt (Abbildung 11d). Nach Befestigen von Leu-Gly-Lys-Gln, einem C<sup>a</sup>NN-Fragment, an den N-Terminus einer Ankerhelix beobachteten Banerjee und Sheet aber Sulfaterkennung in Wasser, die sich in einer Konformationsänderung widerspiegeln, wie sie für ein auf induzierter Anpassung (induced fit)

basierendes System typisch ist.<sup>[62]</sup> Eine rechnerische Analyse bestätigte frühere kristallographische Studien, denen zufolge sowohl Sulfat- als auch Phosphatbindung eine Konformationsänderung von nichthelikaler zu helikaler Morphologie auslösen.<sup>[63]</sup>

Zusätzlich zu diesen Beobachtungen gab es eine Reihe von aufeinanderfolgenden Entdeckungen über die Bindung von Oxoanionen,<sup>[64]</sup> die interessante Gesichtspunkte zu den Anionenkoordinationsstrategien der Natur offenlegen. Binden von Nitrat durch Cyanobakterien ermöglicht die Fixierung von Stickstoff für ganze wässrige Ökosysteme. Im offenen Ozean sind diese Ionen selten, sodass die Cyanobakterien hochentwickelte Systeme zum Einfangen benötigen. In NrtA, einem nitratbindenden Protein, das sich als Teil eines Transportersystems auf der extrazellulären Seite der Bakterienwand befindet, wird Nitrat auf deutlich unsymmetrische Weise gebunden.<sup>[65]</sup> Während die drei Nitrat-Sauerstoffatome in Wasser ununterscheidbar sind, ist im gebundenen Zustand die Ladung an nur einem Sauerstoffatom lokalisiert, um das herum komplementär positiv geladene Gruppen fokussiert sind. Die beiden anderen Sauerstoffatome sind über Wasserstoffbrücken schwächer gebunden, eines davon in einer stark hydrophoben Spalte; dies ermöglicht es dem Protein, auch das Nitritanion aufzunehmen. Das System ist hochgradig homolog mit einem cyanobakteriellen Bicarbonat-bindenden Protein, CmpA, das ebenfalls über einen asymmetrischen Bindungsmodus verfügt.<sup>[66]</sup> Ein weiterer Nitratrezeptor wurde als Teil des nitratregulatorischen Elements (Nre) von Staphylokokken gefunden, das den Bakterien bei der anaeroben Atmung die Reduktion des Oxoanions anstelle von Sauerstoff ermöglicht. Die Bindungstasche ist vorwiegend hydrophob; sie stellt nur vier Wasserstoffbrücken bereit und könnte auch Iodidanionen aufnehmen; die biologische Funktion des Proteins kann ungewöhnlicherweise auch in Gegenwart von Iodid aktiviert werden.<sup>[67]</sup> 2009 wurde entdeckt, dass die bakterielle Aufnahme von Molybdat und Wolframat durch Modifikation des Anions selbst ermöglicht wird: Bis dahin zeigten alle bekannten Metalloproteinstrukturen, die Mo oder W enthalten, vierfach koordinierte Metallzentren, in den Transporterproteinen wurde aber eine oktaedrische Koordination gefunden, bei der zwei Carboxylate dem Metallzentrum zusätzliche Koordinationsmöglichkeiten direkt bereitstellen und die Sauerstoffatome von Wasserstoffbrückendonoren gesättigt werden.<sup>[68]</sup> Diese Entdeckung lieferte Ideen für neue Strategien, um mehratomige Anionen zu binden. Die Möglichkeit der nichtkovalenten Verkapselung von Radionukliden für die Nuklearmedizin regte dazu an, das molybdatbindende Protein geeignet zu modifizieren, um für Perrhenat (als Modell für Pertechnetat (für <sup>99m</sup>Tc)) sowie für  $\beta$ -emittierendes <sup>188</sup>Re und <sup>186</sup>Re selektiv zu werden.<sup>[69]</sup>

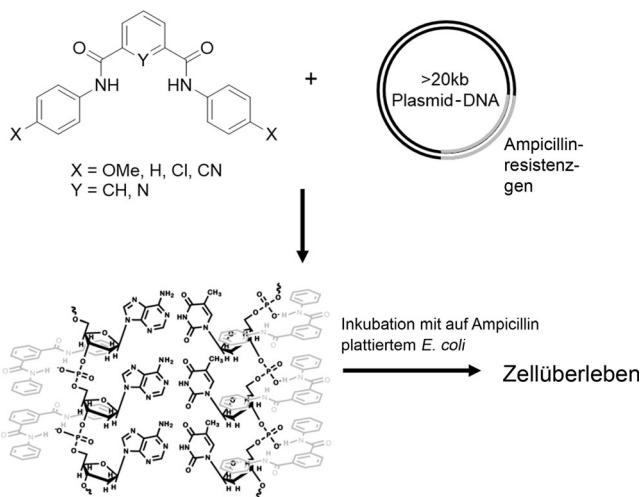
Nukleinsäuren, die andere Hauptklasse von Biopolymeren, mögen wegen des mehrfach negativ geladenen Phosphatkuggrats als ungeeignete Kandidaten für die Anionenkoordination erscheinen, der Blick auf Aptamere legt aber interessante Möglichkeiten nahe. Nukleinsäure-Aptamere sind einzelsträngige Oligonukleotide, die sich auf eine bestimmte Weise falten, um in wässrigen Medien (in allem anderen sind Nukleinsäuren nur schlecht löslich) ein spezifi-

sches Substrat zu binden.<sup>[70]</sup> Ladungs-Screening, das für die Faltung und Erkennung erforderlich ist, wird durch Zugeben anorganischer Kationen erzielt. Aptamere stellen Alternativen zu Antikörpern dar und können durch einen einfacheren In-vitro-Selektionsvorgang gegen jedes mögliche Ziel „gezogen“ werden,<sup>[71,72]</sup> von einatomigen Ionen über Kleinmoleküle und Proteine bis hin zu ganzen Zellen. Bisher wurden sie noch kaum auf Anionenerkennung untersucht, während die Beispiele für Metallionenbindung recht zahlreich sind.<sup>[73,74]</sup> Aptamere für Nukleosidphosphate sind gut bekannt.<sup>[75]</sup> Es wurde ein ATP-Aptamer entdeckt, das hochselektiv für längere Oligophosphate gegenüber den kürzeren Analoga ist, ein Beleg dafür, dass Nukleinsäuren (in Gegenwart von Mg<sup>2+</sup>-Ionen) sogar Polyanionen stark und selektiv binden können.<sup>[76]</sup> Ein Aptamer für AMP wurde an fluoreszierende Nanopartikel gekuppelt, um einen hochselektiven Sensor für dieses Ziel zu erhalten.<sup>[77]</sup> Daneben wurden Aptamere für biologisch relevante anionische Porphyrine beschrieben,<sup>[78]</sup> erneut ein Hinweis auf Möglichkeiten zur weiteren Nutzung in der Chemie der wässrigen Anionenerkennung. Erst kürzlich wurden DNA-artige Oligomere mit synthetischen Einheiten, die Nukleobasen ersetzen, für den musterbasierten Nachweis anionischer Verunreinigungsstoffe in Wasser beschrieben.<sup>[79]</sup> Auf Kugelchen wurde eine Bibliothek aus 1296 Tetramersträngen aus sechs Monomeren generiert, einschließlich zweier metallbindender Liganden und dreier organischer Fluorophore. Metalle wurden zugegeben, um Bindungsstellen verfügbar zu machen, und die Fluoreszenzantwort der Kugelchen wurde mit 17 Anionen (einschließlich wenig untersuchter Ionen wie Selenit, Arsenat, Bromat und Permanganat) in wässriger Pufferlösung untersucht. Die am besten ansprechenden Systeme wurden ausgewählt und auf einen Satz aus acht eingeengt, der in Kombination zwischen allen Anionen unterscheiden und deren Konzentrationen bei mikromolarem Gehalt messen konnte.

### 3.2. Liposomen und Membrantransport

Biologische Anionenbindung ist häufig mit Transport durch Membranen verbunden, sodass die synthetische Nachahmung der Anionenbindung oft durch biologische und medizinische Anwendungsmöglichkeiten motiviert ist. Es sind Transmembran-Anionenkanäle<sup>[80]</sup> und Transportersysteme hergestellt worden, viele davon von Gale und Mitarbeitern.<sup>[81-83]</sup> Bei diesen Studien wird ein Wirt für Anionen (gewöhnlich ein ungeladenes Kleinmolekül) zu einer gepufferten wässrigen Lösung zugegeben, die Liposomen mit einem Anionen-Konzentrationsgradienten durch die Membran enthält. Der sich ergebende transmembranäre Transport wird gemessen. Es bleibt noch offen, ob Anionenkoordination in Wasser mit den Anionophoren, die in die wässrige Phase eintreten (wo gewiss einige vorhanden sein können<sup>[83]</sup>), oder an der Membrangrenzfläche mit Transportern erfolgt, die innerhalb der Membran gebunden sind. Einige Studien beschreiben die Stärke der Anion-Wirt-Wechselwirkung, aber nur in wasserarmen Medien.<sup>[84]</sup> Die Mobilität des Anionophors ist vermutlich mit dem lipophilen Gleichgewicht verbunden<sup>[83]</sup> – der Transporter muss fähig sein, durch die hy-

drophobe Membran zu treten und dabei weiterhin das Anion zu binden – und auch mit dem Potenzial zur Selbstorganisation zu Kanälen in der Doppelschicht.<sup>[85,86]</sup> In jedem Fall kann das gesamte supramolekulare System als Wirt für Anionen gesehen werden. Ein besonders faszinierendes Beispiel auf diesem Gebiet ist die Verwendung niedermolekularer Iso-phthalamide für die DNA-Transfektion durch Gokel und Mitarbeiter (Abbildung 12).<sup>[87]</sup> Mit einem sehr einfachen Wirtsystem für Anionen konnten Plasmide mit >20 kBasen, die Ampicillinresistenz enthielten, durch die Membran in Bakterienzellen transfektiert werden, um robuste Koloniebildung zu erzielen. Die transfektierten Plasmide waren dabei größer, als dies früher für auf chemischem Wege erreichbar gehalten worden war.



**Abbildung 12.** Transfektion von DNA-Makromolekülen mit kleinen Anionenwirten durch Zellmembranen hindurch zur genetischen Modifizierung. Wiedergabe aus Lit. [87] mit Genehmigung. Copyright 2012 American Chemical Society.

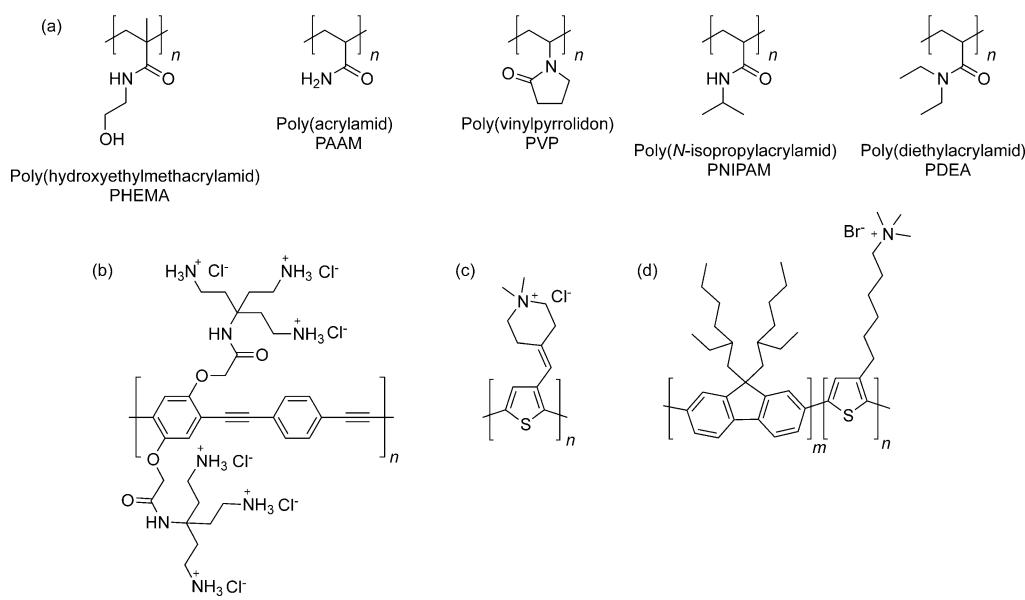
die Ampicillinresistenz enthielten, durch die Membran in Bakterienzellen transfektiert werden, um robuste Koloniebildung zu erzielen. Die transfektierten Plasmide waren dabei größer, als dies früher für auf chemischem Wege erreichbar gehalten worden war.

### 3.3. Polymere

Polymere sind aufgrund von multivalenter Effekten, Entstehung von Mikrodomänen, Einstellbarkeit der Löslichkeit und physikalischer Eigenschaften sowie ihrer Prozessierbarkeit von großem Interesse für Erkennungsanwendungen. Trotz dieser Vorteile ist das Gebiet kaum entwickelt. Grundlegende Studien

zur Wechselwirkung von Anionen mit Polyolefinen wurden bereits vor einem Vierteljahrhundert durchgeführt, als Jhon und Mitarbeiter die NMR-Linienverbreiterung des <sup>127</sup>I-Signals in Wasser in Gegenwart von Polymeren wie PHEMA, PAAM und PVP als Folge von Bindung beschrieben (Abbildung 13a).<sup>[88]</sup> Für PVP wurde eine Korrelation der Bindungsstärke mit der Hofmeister-Reihe gefunden, wobei die chaotropen Anionen am stärksten wechselwirken.<sup>[89]</sup> Diese Studien wurden erst in den letzten zehn Jahren mit PNIPAM wieder aufgenommen, einem Polymer mit einer tieferen kritischen Lösungstemperatur (LCST), das also in Wasser über einer bestimmten Temperatur unlöslich ist. Cremer und Mitarbeiter fanden, dass die Übergangstemperatur durch stärker hydratisierte (d.h. kosmotrope) Anionen mit der Hydratationsentropie korrelierend gesenkt wurde.<sup>[90]</sup> Weniger hydratisierte Anionen ( $\text{ClO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^-$ ) salzten das Polymer bei niedrigeren Konzentrationen ein und erhöhten die Übergangstemperatur, während bei hohen Konzentrationen die erhöhte Oberflächenspannung zu Ausfällen führte. Die Analyse der Konzentrations-LCST-Kurven ergab, dass eine Komponente mit direkter Anionenbindung für die verbesserte Löslichkeit verantwortlich ist, vermutlich über das Amid als Wasserstoffbrückendonor. Die strukturelle Grundlage für das Einsalzen wurde an PDEA genauer untersucht, einem LCST-Polymer mit einem tertiären anstelle eines sekundären Amids und damit ohne offensichtliche Anionenbindungsstelle.<sup>[91]</sup> In kombinierten NMR- und IR-spektroskopischen Studien wurde gefunden, dass die gleichen chaotropen Anionen mit dem  $\alpha$ -CH-Proton des Polymererückgrats wechselwirken. Dies mag auf den ersten Blick unwahrscheinlich erscheinen, es ist aber in Einklang mit der Beteiligung von  $\alpha$ -CH-Peptidprotonen bei der Anionenbindung, beispielsweise im  $\text{C}^{\alpha}\text{NN}$ -Motiv (siehe Abschnitt 3.1).

Der Einsatz von Polymeren für die Anionenerkennung in Wasser betrifft vor allem die Nutzung der photophysikalischen



**Abbildung 13.** Bei der wässrigen Anionenerkennung verwendete Polymere. a) Polyolefine. b) Ammonium-dekoriertes Poly(phenylen-ethinylen). c) Ammonium-dekoriertes Polythiophen. d) Ammonium-dekoriertes Poly(fluoren-b-thiophen).

schen Eigenschaften konjugierter Systeme für die Sensorik,<sup>[92]</sup> hauptsächlich durch Induzieren der oben beschriebenen Art von Desolvatisierung. So kann durch Dekorieren von Poly(phenylen-ethinylen) mit kationischen primären Ammoniumseitenketten (Abbildung 13b) Pyrophosphat durch einen erkennungsinduzierten Aggregationsmechanismus erkannt werden, der eine ratiometrische Fluoreszenzantwort liefert.<sup>[93]</sup> Umgekehrt zerfällt mit quartären Ammoniumresten dekoriertes Poly(thiophen) (Abbildung 13c) in Wasser in Gegenwart von Tensiden auf Iodid- und Sulfonatbasis, wobei sich die Farbe von Rot zu Gelb ändert, mit einer Empfindlichkeit bis hinab in den nanomolaren Bereich.<sup>[94]</sup> Des Weiteren wurde Poly(fluoren-*b*-thiophen) mit tertiären Ammoniumgruppen am Thiophenblock funktionalisiert (Abbildung 13d), wobei gefunden wurde, dass die Fluoreszenz dieses Abschnitts bei Vorhandensein von Halogeniden ( $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ ) in Wasser erlischt, obwohl in diesem Fall keine Veränderung des Aggregationszustands beobachtet wurde.<sup>[95]</sup> Über die gleichbleibende Fluoreszenz des Poly(fluoren)-Blocks konnten DNA-Konzentrationen bis in den submikromolaren Bereich gemessen werden.

### 3.4. Nanomaterialien

Aggregationsinduzierte spektroskopische Änderungen dominieren auch die Beispiele von synthetischen Nanomaterialsystemen für die Anionenerkennung in Wasser. Das Plasmonenresonanzband von Gold-Nanopartikeln (AuNPs) reagiert hochempfindlich auf den Aggregationszustand, und mithilfe von Anionen, die die Nanopartikel zusammenbringen, können Sensoren konstruiert werden. Auf Poly(vinylalkohol)-stabilisierten AuNPs gepropfte Amidliganden (Abbildung 14a) ermöglichen die Unterscheidung zwischen den isomeren Dicarboxylaten Fumarat und Maleat in Wasser: Das erste liefert eine purpurfarbene Lösung durch Zusammenballung von Partikeln, während andere Dicarboxylate rote Lösungen ergeben.<sup>[96]</sup> Auch wässrige Lösungen von Thiouronium-dekorierten AuNPs (Abbildung 14b) liefern Farbänderungen, die durch selektive Aggregation in Gegenwart hydrophober Anionen induziert werden. In diesem Fall wurde ein interessanter Ansatz verwendet, um einen Fluoridensor durch Versetzen der Lösung mit einer Phenylboronsäure und Beobachten des erhaltenen Fluoroborats zu erhalten.<sup>[97]</sup> Mit gepufferten, Thioglucose-modifizierten AuNPs wurde eine offensichtlich direkte fluoridinduzierte Aggregation beobachtet (Abbildung 14c).<sup>[98]</sup> Kationische Imidazoliumliganden an AuNPs (Abbildung 14d) lieferten eine starke Aggregation in Gegenwart hydrophober Anionen wie Tetrafluoroborat und Hexafluoracetat, machten die Konstrukte wasserunlöslich und ermöglichen damit die Phasenüberführung in ionische Flüssigkeiten.<sup>[99]</sup> Die Verwendung der gleichen Liganden an magnetischen Eisenoxid-NPs ermöglichte Binden und Freisetzen von DNA durch schrittweisen Anionenaustausch: Zu Beginn vorhandene Chloridionen wurden von DNA verdrängt, die anschließend infolge des Verdrängens durch hydrophobe Anionen wieder freigegeben wurde.<sup>[100]</sup> Ähnlich sind Imidazolium-funktionalisierte mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhrchen nur in Ge-

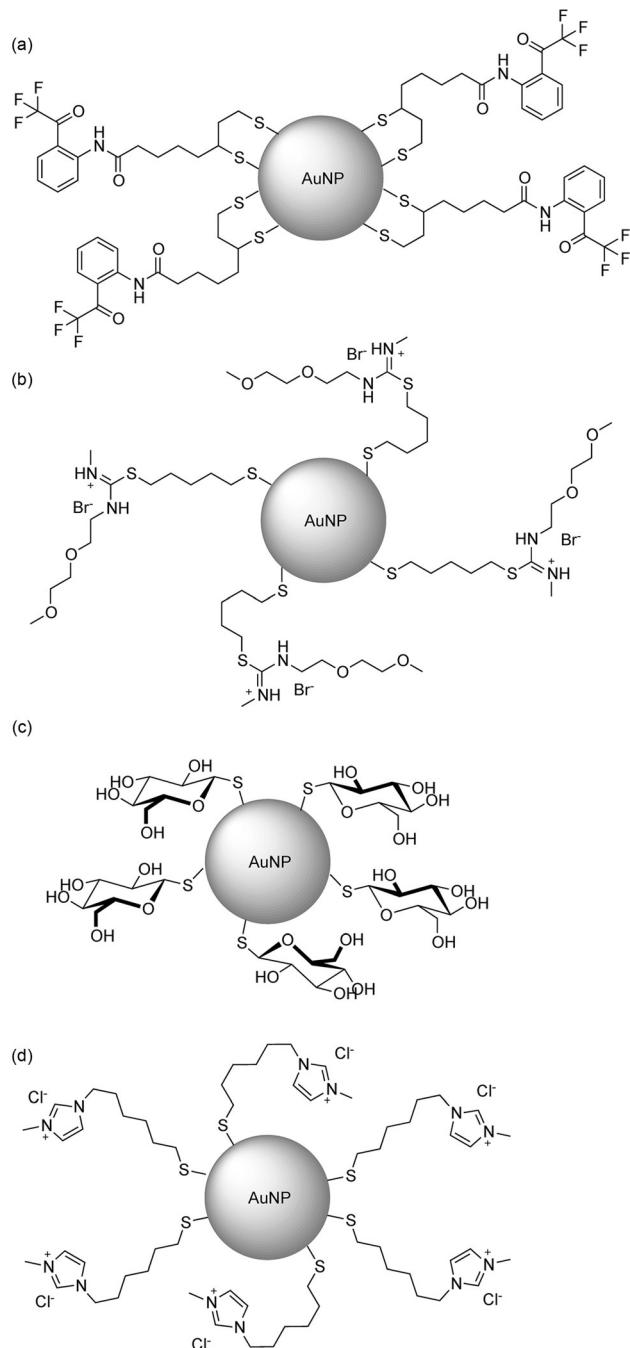


Abbildung 14. Liganden für die Aktivierung von Gold-Nanopartikeln zur Anionenerkennung in Wasser.

genwart von Chlorid in Wasser löslich und ergeben damit einen anionengesteuerten Aggregationsschalter.<sup>[101]</sup>

Vorstehend wurden einige Beispiele von synthetischen Makromolekülen für die Anionenerkennung in Wasser beschrieben, viele weitere Typen von Nanosystemen sind aber noch nicht in diesem Zusammenhang untersucht worden. Beispielsweise sind dendritische Systeme erst noch zu untersuchen, und dies, obwohl die Systeme möglicherweise einen „dendritischen Effekt“ zeigen, der zu Signalverstärkung führen kann, wie es von Astruc und Mitarbeitern für nicht gut wasserlösliche Systeme auf Ferrocenbasis beobachtet

wurde.<sup>[102,103]</sup> Der ganze Bereich der Nanokohlenstoffe ist noch kaum untersucht worden, und auch Nanopartikel mit anderen Elementen als Gold sind noch unerforschtes Territorium. Somit bietet die Anionenerkennung in Wasser noch weiten Raum für Forscher, die wirkungsstarke und funktionelle Materialien herstellen möchten.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Die in diesem Aufsatz zusammengefassten Arbeiten zeigen, dass mittlerweile mehrere Ansätze genutzt werden, um Erkennung von Anionen in Wasser zu erzielen. Es wurden wirkungsvolle Strategien sowohl zum Binden von Gastspezies als auch zum Solubilisieren niedermolekularer Wirte beschrieben. Einige der Strategien liegen auf der Hand (z.B. über die Ladung), während andere (z.B. über den hydrophoben Effekt) noch eingehend zu erforschen sind, damit sie wirklich verstanden werden. Zu diesem Thema gehören auch neue Methoden zur Anionenbindung, wie der Einsatz von CH-Wasserstoffbrücken und Halogenbrücken, um hydrophobe, vom Lösungsmittel getrennte Bindungsdomänen für die Feinabstimmung der Erkennung über das Steuern der Mikroumgebung zu generieren. Die Welt der Biomoleküle liefert neue Einblicke und Anregungen zum Abstimmen der Selektivität, während sich Polymere und Nanomaterialien erst jetzt zu interessanten Kandidaten für Anionenextraktions- und Sensorikmaterialien entwickeln. Wenn die Koordinationschemie wässriger Anionen mehr als jetzt zu einer Hauptströmung der Chemie wird, dürften sich viele der schon lange vorgeschlagenen Anwendungen auf den Gebieten der Industrie, Umwelttechnik, Biologie und Medizin hin zu realen Technologien entwickeln.

#### Danksagung

M.J.L. dankt dem EPSRC für Förderung der Doktorarbeit und dem Europäischen Forschungsrat für finanzielle Unterstützung durch den ERC-Advanced-Grant Nr. 267426 nach dem Rahmenprogramm der Europäischen Union (FP7/2007–2013). C.J.S. dankt der University of Oxford für Zugang zu Literatur.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1974–1987  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 2012–2026

- [1] J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*, RSC, Cambridge, **2006**.
- [2] N. H. Evans, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11716–11754; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11908–11948.
- [3] C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431–2432.
- [4] S. Goldman, R. G. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1476–1484.
- [5] T. Morita, P. Westh, K. Nishikawa, Y. Koga, *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 8744–8749.
- [6] F. Wolfe-Simon et al., *Science* **2011**, *332*, 1163–1166.
- [7] T. J. Erb, P. Kiefer, B. Hattendorf, D. Günther, J. A. Vorholt, *Science* **2012**, *337*, 467–470.

- [8] S. Kubik, C. Reyheller, S. Stüwe, *J. Inclusion Phenom. Macro-cyclic Chem.* **2005**, *52*, 137–187.
- [9] S. Kubik, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3648–3663.
- [10] F. P. Schmidchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 720–721; *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 751–752.
- [11] E. Graf, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6403–6405.
- [12] B. Dietrich, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, L. G. Pease, D. Fyles, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 934–936.
- [13] E. García-España, P. Díaz, J. M. Llinares, A. Bianchi, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2952–2986.
- [14] C. Bazzicalupi, A. Bencini, C. Giorgi, B. Valtancoli, V. Lippolis, A. Perra, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 7202–7216.
- [15] A. Bencini, C. Coluccini, A. Garau, C. Giorgi, V. Lippolis, L. Messori, D. Pasini, S. Puccioni, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10428–10430.
- [16] H. Y. Kuchelmeister, C. Schmuck, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5311–5318.
- [17] E. A. Kataev, C. Müller, G. V. Kolesnikov, V. N. Khrustalev, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2747–2753.
- [18] H. Zhou, Y. Zhao, G. Gao, S. Li, J. Lan, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14908–14911.
- [19] N. Ahmed, B. Shirinfar, I. Geronimo, K. S. Kim, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5476–5479.
- [20] J. Cai, B. P. Hay, N. J. Young, X. Yang, J. L. Sessler, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1560–1567.
- [21] K. K. Y. Yuen, K. A. Jolliffe, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4824–4826.
- [22] H. T. Ngo, X. Liu, K. A. Jolliffe, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4928.
- [23] J. Pouessel, N. L. Bris, A. Bencini, C. Giorgi, B. Valtancoli, R. Tripier, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10521–10532.
- [24] A. Brugnara, F. Topić, K. Rissanen, A. de La Lande, B. Collsson, O. Reinaud, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3897–3904.
- [25] S. J. Butler, D. Parker, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1652–1666.
- [26] S. J. Butler, B. K. McMahon, R. Pal, D. Parker, J. W. Walton, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9511–9517.
- [27] A. J. Surman, C. S. Bonnet, M. P. Lowe, G. D. Kenny, J. D. Bell, É. Tóth, R. Vilar, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 223–230.
- [28] T. Liu et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7259–7263; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7387–7391.
- [29] A. Dalla Cort, G. Forte, L. Schiaffino, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7569–7572.
- [30] S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2648–2651; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2722–2725.
- [31] S. Kubik, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12752–12760.
- [32] F. Sommer, S. Kubik, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8851–8860.
- [33] A. Schaly, R. Belda, E. García-España, S. Kubik, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6238–6241.
- [34] M. A. Yawer, V. Havel, V. Sindelar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 276–279; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 278–281.
- [35] M. Lisbjerg, B. M. Jessen, B. Rasmussen, B. E. Nielsen, A. Ø. Madsen, M. Pittelkow, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2647–2650.
- [36] M. Lisbjerg, B. E. Nielsen, B. O. Milhøj, S. P. A. Sauer, M. Pittelkow, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 369–373.
- [37] D. B. Smithrud, T. B. Wyman, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5420–5426.
- [38] F. Hofmeister, *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.* **1888**, *24*, 247–260.
- [39] C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7344–7347.
- [40] R. S. Carnegie, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11498–11500; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11682–11684.
- [41] K. I. Assaf, M. S. Ural, F. Pan, T. Georgiev, S. Simova, K. Risnanen, D. Gabel, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6852–6856; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6956–6960.

- [42] G. R. Desiraju, P. S. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1711–1713.
- [43] L. C. Gilday, S. W. Robinson, T. A. Barendt, M. J. Langton, B. R. Mullaney, P. D. Beer, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118–7195.
- [44] T. M. Beale, M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar, M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667–1680.
- [45] B. R. Mullaney, A. L. Thompson, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11458–11462; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11642–11646.
- [46] M. J. Langton, S. W. Robinson, I. Marques, V. Félix, P. D. Beer, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1039–1043.
- [47] S. W. Robinson, C. L. Mustoe, N. G. White, A. Brown, A. L. Thompson, P. Kennepohl, P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 499–507.
- [48] M. Řezanka, M. J. Langton, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4499–4502.
- [49] J. Y. C. Lim, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3686–3688.
- [50] S. A. Benner, *Science* **2011**, *332*, 1149.
- [51] B. Schoepp-Cothenet, W. Nitschke, L. M. Barge, A. Ponce, M. J. Russell, A. I. Tsapin, *Science* **2011**, *332*, 1149.
- [52] M. L. Reaves, S. Sinha, J. D. Rabinowitz, L. Kruglyak, R. J. Redfield, *Science* **2012**, *337*, 470–473.
- [53] M. Elias, A. Wellner, K. Goldin-Azulay, E. Chabriere, J. A. Vorholt, T. J. Erb, D. S. Tawfik, *Nature* **2012**, *491*, 134–137.
- [54] J. D. Watson, E. J. Milner-White, *J. Mol. Biol.* **2002**, *315*, 171–182.
- [55] A. M. Afzal, F. Al-Shubailly, D. P. Leader, E. J. Milner-White, *Proteins Struct. Funct. Bioinf.* **2014**, *82*, 3023–3031.
- [56] E. F. Pai, U. Krenzel, G. A. Petsko, R. S. Goody, W. Kabsch, A. Wittinghofer, *EMBO J.* **1990**, *9*, 2351–2359.
- [57] S. Rhee, M. M. Silva, C. C. Hyde, P. H. Rogers, C. M. Metzler, D. E. Metzler, A. Arnone, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 17293–17302.
- [58] E. J. Milner-White, M. Russell, *Origins Life Evol. Biospheres* **2005**, *35*, 19–27.
- [59] Rudresh, S. Ramakumar, U. A. Ramagopal, Y. Inai, S. Goel, D. Sahal, V. S. Chauhan, *Structure* **2004**, *12*, 389–396.
- [60] A. Bianchi, C. Giorgi, P. Ruzza, C. Toniolo, E. J. Milner-White, *Proteins Struct. Funct. Bioinf.* **2012**, *80*, 1418–1424.
- [61] K. A. Denessiouk, M. S. Johnson, A. I. Denesyuk, *J. Mol. Biol.* **2005**, *345*, 611–629.
- [62] T. Sheet, R. Banerjee, *J. Struct. Biol.* **2010**, *171*, 345–352.
- [63] T. Sheet, S. Supakar, R. Banerjee, *PLoS ONE* **2013**, *8*, e57366.
- [64] E. Aguilar-Barajas, C. Díaz-Pérez, M. Ramírez-Díaz, H. Riveros-Rosas, C. Cervantes, *BioMetals* **2011**, *24*, 687–707.
- [65] N. M. Koropatkin, H. B. Pakrasi, T. J. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 9820–9825.
- [66] N. M. Koropatkin, D. W. Koppenaal, H. B. Pakrasi, T. J. Smith, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 2606–2614.
- [67] V. Niemann, M. Koch-Singenstreu, A. Neu, S. Nilkens, F. Götz, G. Unden, T. Stehle, *J. Mol. Biol.* **2014**, *426*, 1539–1553.
- [68] K. Hollenstein, M. Comellas-Bigler, L. Bevers, M. Feiters, W. Meyer-Klaucke, P.-L. Hagedoorn, K. Locher, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, *14*, 663–672.
- [69] B. Aryal, P. Brugarolas, C. He, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2012**, *17*, 97–106.
- [70] M. Famulok, G. Mayer, M. Blind, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 591–599.
- [71] A. D. Ellington, J. W. Szostak, *Nature* **1990**, *346*, 818–822.
- [72] C. Tuerk, L. Gold, *Science* **1990**, *249*, 505–510.
- [73] S. Seetharaman, M. Zivarts, N. Sudarsan, R. R. Breaker, *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 336–341.
- [74] J. Li, Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10466–10467.
- [75] J. Srinivasan et al., *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 499–508.
- [76] P. L. Sazani, R. Larralde, J. W. Szostak, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8370–8371.
- [77] Y. Song, C. Zhao, J. Ren, X. Qu, *Chem. Commun.* **2009**, 1975–1977.
- [78] Y. Li, R. Geyer, D. Sen, *Biochemistry* **1996**, *35*, 6911–6922.
- [79] H. Kwon, W. Jiang, E. T. Kool, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2575–2583.
- [80] J. Mareda, S. Matile, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 28–37.
- [81] N. Busschaert, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1374–1382; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1414–1422.
- [82] J. T. Davis, P. A. Gale, O. A. Okunola, P. Prados, J. C. Iglesias-Sánchez, T. Torroba, R. Quesada, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 138–144.
- [83] H. Valkenier, C. J. E. Haynes, J. Hermiman, P. A. Gale, A. P. Davis, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1128–1134.
- [84] N. Busschaert et al., *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3036–3045.
- [85] C. R. Yamnitz, S. Negin, I. A. Carasel, R. K. Winter, G. W. Gokel, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2838–2840.
- [86] S. N. Berry, N. Busschaert, C. L. Frankling, D. Salter, P. A. Gale, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3136–3143.
- [87] J. L. Atkins, M. B. Patel, M. M. Daschbach, J. W. Meisel, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13546–13549.
- [88] S. H. Oh, R. Ryoo, M. S. Jhon, *Macromolecules* **1990**, *23*, 1671–1675.
- [89] J. D. Song, R. Ryoo, M. S. Jhon, *Macromolecules* **1991**, *24*, 1727–1730.
- [90] Y. Zhang, S. Furyk, D. E. Bergbreiter, P. S. Cremer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14505–14510.
- [91] K. B. Rembert, H. I. Okur, C. Hilti, P. S. Cremer, *Langmuir* **2015**, *31*, 3459–3464.
- [92] H. Kim, Y. Kim, J. Y. Chang, *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 1274–1285.
- [93] X. Zhao, K. S. Schanze, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6075–6077.
- [94] E. Li, L. Lin, L. Wang, M. Pei, J. Xu, G. Zhang, *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 887–892.
- [95] S. M. Fonseca, R. P. Galvão, H. D. Burrows, A. Gutacker, U. Scherf, G. C. Bazu, *Macromol. Rapid Commun.* **2013**, *34*, 717–722.
- [96] K.-S. Youk, K. M. Kim, A. Chatterjee, K. H. Ahn, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3652–3655.
- [97] T. Minami, K. Kaneko, T. Nagasaki, Y. Kubo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 432–436.
- [98] S. Watanabe, H. Seguchi, K. Yoshida, K. Kifune, T. Tadaki, H. Shiozaki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8827–8829.
- [99] H. Itoh, K. Naka, Y. Chujo, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3026–3027.
- [100] K. Tanaka, A. Narita, Y. Chujo, *Compos. Interfaces* **2013**, *20*, 27–32.
- [101] M. J. Park, J. K. Lee, B. S. Lee, Y.-W. Lee, I. S. Choi, S. Lee, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 1546–1551.
- [102] C. Valério, J.-L. Fillaut, J. Ruiz, J. Guittard, J.-C. Blais, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2588–2589.
- [103] C. Ornelas, J. Ruiz, D. Astruc, *Organometallics* **2009**, *28*, 4431–4437.
- [104] Y. Hua, Y. Liu, C.-H. Chen, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14401–14412.

Eingegangen am 16. Juli 2015

Online veröffentlicht am 27. November 2015

Übersetzt von Dr. Thomas Steiner, Neu-Ulm