

Die Chiralität lebender Systeme: Hilfe von Kristallen und Oligopeptiden

Pedro Cintas*

William S. Knowles, Ryoji Noyori und K. Barry Sharpless gewidmet

Links-rechts-Asymmetrie ist in der Natur allgegenwärtig. Neueren Studien zufolge können sich Kristalloberflächen, an die D- oder L-Aminosäuren gebunden sind, in ihrer Energie und ihrer Wachstumsgeschwindigkeit unterscheiden, wobei für das Anknüpfen der Aminosäuren die stereochemische Übereinstimmung entscheidend ist. Auch Oligomerisierungen von Aminosäuren scheinen chiroselektiv zu sein, sodass das Wachstum von Sequenzen definierter Händigkeit möglich wird.^[**] Diese Befunde liefern zusammen mit Resultaten zur Symmetriebrechung sowie zur weiteren Verstärkung der Asymmetrie auf supramolekularem Niveau neue Hinweise auf den Ursprung der Homochiralität in Lebewesen.

Homochiralität: das Problem kurzgefasst

Die wahrscheinlich interessantesten und herausforderndsten wissenschaftlichen Fragen sind die nach dem Ursprung des Lebens auf der Erde und nach dem Ursprung der Homochiralität. Aus unserer bescheidenen irdischen Perspektive scheint erstere die größere Bedeutung zu haben, obwohl die universelle Händigkeit von Materie – ihre Links-rechts-Asymmetrie auf der Ebene der Elementarteilchen – und die Bevorzugung von Materie gegenüber Antimaterie im gesamten Kosmos weitere faszinierende Aspekte des beobachtbaren Universums sind.^[1, 2] Die Suche nach dem Ursprung molekularer Asymmetrie interessierte Wissenschaftler seit der zweiten Hälfte des neunzehnten Jahrhunderts. Nicht nur Pasteur, der eine chirale physikalische Kraft als Ursache für die natürlich vorkommenden chiralen Verbindungen vermutete, sondern auch andere Wissenschaftler erkannten die intime Beziehung zwischen Leben und Asymmetrie. 1898 bemerkte F. R. Japp, der damals Präsident der Chemischen

Sektion der British Association for the Advancement of Science war: "The absolute origin of compounds of one-sided symmetry found in the living world is a mystery as profound as the origin of life itself... the production of a single enantiomorph cannot conceivably occur through the chance play of symmetric forces."^[3]

Jahrzehntelang ging man von einer direkten Verbindung zwischen elementarer Asymmetrie und der Chiralität lebender Systeme aus. Dies kann als recht reduktionistisches Basisparadigma formuliert werden: Ein asymmetrisches Teilchen führt zu einem Enantiomer, dann zu einem homochiralen Polymer und schließlich zu einem asymmetrischen Organismus. Vereinfacht gesagt, empfinden wir, dass das Leben viel schwieriger zu erklären wäre, wenn es nicht universell chiral wäre. Zur Erklärung der Händigkeit in allen lebenden Organismen könnte die elektroschwache Wechselwirkung herangezogen werden, der die paritätsverletzende Asymmetrie inhärent ist, obwohl ein verlässlicher Mechanismus, der auch die Verstärkung der Asymmetrie erklären würde, bislang nicht aufgezeigt werden konnte.^[4]

Selektion von Aminosäuren an Kristallen

Wie entsteht also Homochiralität? Da inzwischen klar ist, dass linksgängige Aminosäuren eine Signatur des Lebens sind, wurde in neueren geochemischen Untersuchungen nach Erklärungen dafür gesucht, wie diese chirale Selektion aufgetreten sein könnte. So wiesen Hazen et al. die chiroselektive Adsorption von Aminosäuren an Calcit (CaCO_3) nach.^[5] Calcit war vermutlich eines der häufigsten Mineralien im Archaikum (vor 3800 bis 2500 Millionen Jahren), der mittleren Periode des Präkambriums. Anders als halbflächige Kristalle, die zu ihren Spiegelbildern nicht identisch sind (Quarz, Zinnober, isomorphe Natriumhalogenate etc.), ist Calcit nicht chiral, bildet aber spiegelbildliche Kristalloberflächen, eine Eigenschaft der Kristalle vieler natürlicher Mineralien. In der von Hazen et al. durchgeführten Untersuchung zeigten rhomboedrische Calcitkristalle mit enantiomorphen scalenoedrischen Flächen (Abbildung 1) bei der Wechselwirkung mit wässrigen Lösungen von racemischer Asparaginsäure signifikante Enantioselektion: L-Asparaginsäure adsorbierte selektiv an Kristallflächen gleicher Händigkeit, und das D-Enantiomer band selektiv an dazu Spie-

[*] Prof. Dr. P. Cintas
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias-UEx
06071 Badajoz (Spanien)
Fax: (+34) 924-271-149
E-mail: pecintas@unex.es

[**] Zur Definition des Begriffs chiroselektive Selbstorganisation siehe: M. Bolli, R. Micura, A. Eschenmoser, *Chem. Biol.* **1997**, 4, 309–320.

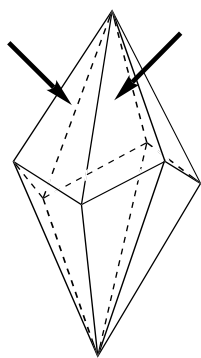


Abbildung 1. Typischer scalenoedrischer Calcitkristall mit benachbarten enantiomorphen Flächen (Pfeile).

gelbild-symmetrische Flächen. Leider adsorbierten nicht alle Aminosäuren enantioselektiv; Alanin verhielt sich ähnlich wie Asparaginsäure, aber Valin und Lysin wurden nicht selektiv an Calcit adsorbiert. Bemerkenswert ist, dass die selektive Adsorption an Kristallen mit terrassenartigen Oberflächen verstärkt auftrat, was darauf hinweist, dass sich Aminosäuren bevorzugt entlang stufenartiger, linearer Muster anlagern.

Ein weiterer Grund, Calcit bei diesen Untersuchungen zu verwenden, ist die Biomineralisation, bei der viele Wirbellose (Invertebraten) und Pflanzen Kristalle von nur

einem chiralen Habitus bilden.^[6] Sehr bekannt sind die Calciumoxalatkristalle von Tabak- und Tomatenblättern, die eine chirale Morphologie aufweisen, die kürzlich detailliert untersucht wurde.^[7] Man ging lange davon aus, dass die makroskopische Chiralität den Kristallen von Makromolekülen (wie Proteinen) aufgeprägt wird, die fest an die konstituierenden Kristalle in den Schalen der Wirbellosen gebunden sind. Nichtsdestoweniger blieb kontrovers, wie kleine Peptide von Mineralien-bildenden Organismen die Morphologie einer wachsenden kristallinen Phase beeinflussen.

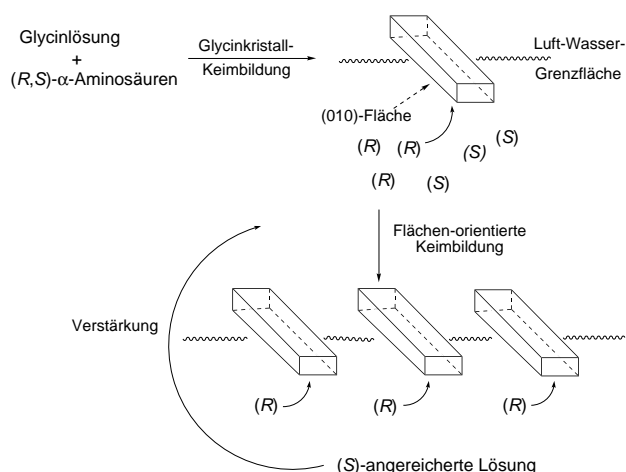
Kürzlich zeigten Orme et al. durch Atomkraftmikroskopie, dass Calcit chirale Kristallmorphologien bildet, wenn die Kristalle in Gegenwart von L- oder D-Asparaginsäure wachsen. Molecular Modeling wurde verwendet, um die Gibbs-Energien und damit die Wachstumsgeschwindigkeiten der Kristalloberflächenstufen abzuschätzen, an die die Enantiomere binden. In Abhängigkeit von der Chiralität der Asparaginsäure veränderten sich die Wachstumsgeschwindigkeiten der Kristallstufen und -terrassen asymmetrisch, was insgesamt eine makroskopisch chirale Form zur Folge hatte.^[8, 9] So liefert die in einfachen tierischen Organismen von Protozoen bis Mollusken vorhandene Helicität wichtige indirekte Informationen über das Vorhandensein molekularer Enantioselektivität in den frühen Stadien der Evolution.

Die letztgenannten Resultate sind wichtig, auch wenn sie auf früheren Untersuchungen enantioselektiver Wechselwirkungen von sowohl anorganischen als auch organischen Kristallen mit Aminosäuren und anderen Biomarkern basieren. Die Wechselwirkungen optisch aktiver Aminosäuren mit monoklinem Gips (hydratisiertem CaSO_4), einem ebenfalls achiralen Mineral mit enantiotopen Flächen, wurden von Cody und Cody beschrieben,^[10] die feststellten, dass die bevorzugte Adsorption eines Enantiomers zu asymmetrischen Kristallhabiti führt. Pionierarbeiten der Arbeitsgruppen von Leiserowitz und Lahav ergaben, dass auf wachsenden Kristallflächen adsorbierte Verunreinigungen oder Additive dazu neigen, das Wachstum entlang der Richtungen zu schwächen, bei denen es konstitutive oder konfigurative Unterschiede zwischen dem Wirtkristall und der Verunreinigung gibt.^[11, 12]

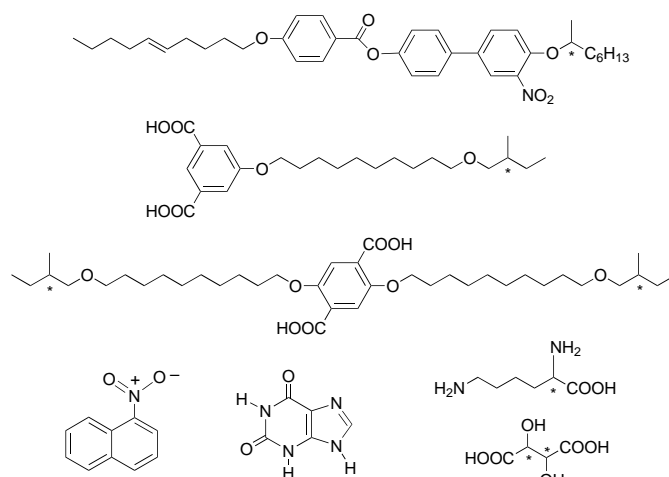
Demnach können Gastmoleküle selektiv auf symmetrieverwandte Plätze des Wirtgitters adsorbiert werden und so die Kristallmorphologie modifizieren. Die Symmetrieverringung, die durch Mikroskopie mit polarisiertem Licht nachgewiesen werden kann,^[13] tritt bei Mischkristallen isomorpher Salze wie $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ und $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ auf^[14] und bei achiralen Kristallen, wenn chirale Farbstoffe verwendet werden.^[15] Ein wachsender Di(11-bromundecanoyl)peroxid-Kristall kann zwischen den nahezu gleich großen Substituenten Brom und Methyl (Van-der-Waals-Radien 1.9 bzw. 2.0 Å) einer Verunreinigung unterscheiden, in der sich diese Substituenten an den entgegengesetzten Enden einer symmetrischen langen Kette befinden.^[16] Die potentielle Enantioselektivität chiraler Flächen wurde auch bei einigen asymmetrischen Synthesen genutzt, darunter heterogenen Reaktionen^[17] und Photodimerisierungen unter Verwendung gemischter Einkristalle herabgesetzter Symmetrie, die aus einer zentrosymmetrischen Wirtstruktur und einem organischen Gast ähnlicher Struktur und Form bestanden.^[18]

In ihrem Aufsatz über optisch anomale Kristalle^[13] bemerkten Kahr und McBride auf Seite 3: „Man kann sich leicht vorstellen, dass enantiomorphe Gitterplätze von enantiomerenreinen chiralen Fremdstoffen in unterschiedlichem Maß besetzt werden, da die zwei Defektarten unterschiedliche Energien haben müssen.“ Die Unterscheidung basiert darauf, dass die meisten realen Kristalle nicht im Gleichgewicht sind und ihre Struktureigenschaften daher von Wachstumskinetiken und nicht von thermodynamischen Aspekten bestimmt werden. In diesem Zusammenhang sei auf chiral autokatalytische Reaktionen hingewiesen, die den von Frank und Calvin aufgestellten Modellen entsprechen.^[19] Jedes Enantiomer des chiralen Produkts, das die Bildung weiterer Produktmoleküle derselben Konfiguration katalysiert, entsteht entweder aus achiralen Reaktanten oder aus racemischen Reaktanten, bei denen ein schnelles Gleichgewicht zwischen den Enantiomeren vorliegt. Ein zufälliger Überschuss eines Enantiomers in einer achiralen Umgebung könnte eine Folge lokaler Fluktuationen oder Inhomogenitäten sein, die schnell wachsen und daher zu großen Enantiomerenüberschüssen (*ee*) führen können.^[20, 21]

In Schema 1 ist die autokatalytische Kristallisation eines Systems aus Glycin und α -Aminosäuren gezeigt, das zur spontanen Trennung der Aminosäuren in die Enantiomere führt.^[22] Dabei wird ein Enantiomer in die zentrosymmetrischen Glycinkristalle eingeschlossen, die an der Luft-Wasser-Grenzfläche wachsen, wohingegen das andere gelöst bleibt. Experimente mit mehreren chiralen α -Aminosäuren ergaben, dass die (*R*)-Enantiomere an der (010)-Fläche der Glycinkristalle adsorbiert werden und die (*S*)-Enantiomere an der enantiomorphen Fläche. Wenn zufällig die (010)-Fläche eines Glycinkristalls in die Lösung ragt, wird der chiroselektive Einbau der (*R*)-Aminosäuren einen leichten Überschuss des (*S*)-Enantiomers in Lösung bedingen. Eine derartige Unausgewogenheit könnte dazu führen, dass sich ein weiterer Kristall mit der (010)-Fläche zur Lösung orientiert. Eine Wiederholung dieser sequentiellen Keimbildung/Adsorption würde dann zu einer Lösung führen, die an (*S*)-Aminosäuren angereichert ist. Weiterhin zeigen diese Experimente einfache Wege zur Enantiomerentrennung an zweidimensionalen Kristalliten sowie zur Bildung chiraler Monolagen auf.^[23]



Schema 1. Chiralitätsverstärkung durch gerichtete Keimbildung zentrosymmetrischer Glycinkristalle und chiroselektive Adsorption von α -Aminosäuren.



Schema 2. Einige Beispiele achiraler und chiraler Moleküle, die raster-tunnelmikroskopisch beobachtbare chirale zweidimensionale Domänen bilden; siehe Lit. [24–27].

Asymmetrische Adsorption

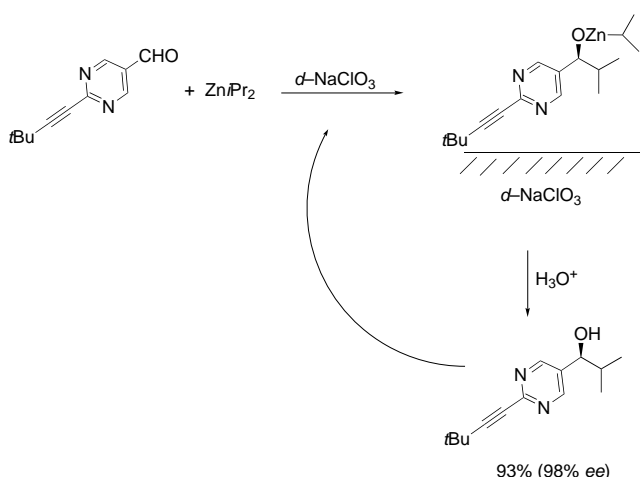
Es sei darauf hingewiesen, dass asymmetrische Morphologien auch durch Adsorption an nichtmineralischen Oberflächen induziert werden können, etwa an Kohlenstoff-[24] und an Metalloberflächen.[25–27] Die Bildung chiraler Knickstellen als Ergebnis der durch das adsorbierte Molekül in der achiralen Oberfläche induzierten Chiralität kann durch Rastertunnelmikroskopie (STM) visualisiert werden, die hier zu einem nützlichen Hilfsmittel geworden ist.[28] Dieses Konzept geht auf die frühen 1980er Jahre zurück, als Stewart und Arnett vorschlugen, dass reduzierte Dimensionalität die chirale Unterscheidung zwischen Enantiomeren verstärken sollte.[29] Tatsächlich ist die Bildung von Konglomeraten, wie sie Pasteur identifiziert hat, im dreidimensionalen Raum ein recht seltenes Phänomen, während enantiomorphe Strukturen im zweidimensionalen Raum häufig entstehen. Zu den vielen Beispielen dieser Art von Brechung der Spiegelsymmetrie zählen die Bildung von Langmuir-Filmen aus achiralen oder chiralen Amphiphilen, die ein oder mehr stereogene Zentren aufweisen, sowie diskrete Moleküle, die achirale, racemische oder chirale Domänen bilden, wie die in Schema 2 gezeigt.

Die Bedeutung dieser Experimente liegt darin, dass die spontane Enantiomerentrennung in zwei Dimensionen erzielt werden kann, was eine Art Nachahmung der klassischen (von Pasteur durchgeführten) Trennung enantiomorpher Kristalle in drei Dimensionen ist. In vielen Fällen kristallisieren sowohl die Enantiomere als auch das Racemat in Monoschichten in der gleichen Elementarzelle. Dies spricht stark dafür, dass das Racemat bei der Adsorption ein zweidimensionales Konglomerat enantiomorpher Monoschichtkristalle bildet. Allerdings gibt es Ausnahmen, bei denen Enantiomere unter ähnlichen experimentellen Bedingungen nicht spontan getrennt werden.[30] Ein weiteres Hauptaugenmerk liegt auf der Bildung heterogener enantioselektiver Katalysatoren, die durch das Adsorbieren chiraler Moleküle auf katalytisch aktiven Oberflächen entstehen. STM-

Aufnahmen der bedeckten Oberfläche zeigen häufig die Bildung molekularer Cluster unterschiedlicher Größen und mit unterschiedlichen Wachstumsrichtungen, die das Symmetriemuster der darunter liegenden Metalloberfläche überlagern. Daher könnten Mechanismen enantioselektiver Katalysen anhand einer Adsorption an Stufen in der Metalloberfläche erklärt werden, die durch chirale Nanoaggregate generiert werden, wenn diese Adsorption eine Vorzugsorientierung der Reaktanten bedingt.[26c]

Chirale Mineralien, von denen Quarz der Archetyp ist und die in rechts- und linksdrehenden Formen existieren können, könnten ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entwicklung optischer Aktivität auf der Erde gespielt haben. Die ersten erfolgreichen enantioselektiven Adsorptionen von Aminosäuren auf optisch aktivem Quarz wurden von Bonner et al. Mitte der 1970er Jahre beschrieben; allerdings waren die *ee*-Werte recht niedrig (so wird D-Alanin an Rechtsquarz mit 20 % *ee* selektiv adsorbiert).[31] Eine statistische Analyse ergab, dass Rechts- und Linksquarz weltweit gleichverteilt sind.[32] An dieser Stelle seien die faszinierenden Arbeiten von Soai und seiner Gruppe erwähnt, die sehr große *ee*-Werte (bis zu 97 %) bei asymmetrischen, durch Rechts- oder Linksquarz katalysierten Additionen von Dialkylzinkverbindungen an Pyrimidincarbaldehyde erhalten haben.[33] Für dieselben asymmetrischen Additionen wurden auch rechts- und linksdrehende Natriumchloratkristalle verwendet, wobei die Pyrimidylalkohole als (*S*)- bzw. (*R*)-Produkte mit 97–98 % *ee* entstanden.[34] Auch wenn sicherlich weitere Untersuchungen erforderlich sind, bieten sich diastereomere Wechselwirkungen zwischen den intermediär auftretenden chiralen Zinkalkoxiden, die durch eine autokatalytische Reaktion entstehen, und den enantiomorphen Kristallen als wahrscheinliche Erklärung an (Schema 3). Es ist weit wahrscheinlicher, dass der Autokatalysezyklus für die Verstärkung verantwortlich ist, als dass es eine enantioselektive Adsorption chiraler Produkte an der Kristalloberfläche ist.

Kondepudi et al. zeigten, dass chirale Kristalle autokatalytisch entstehen können, wenn die Kristallisation unter kon-



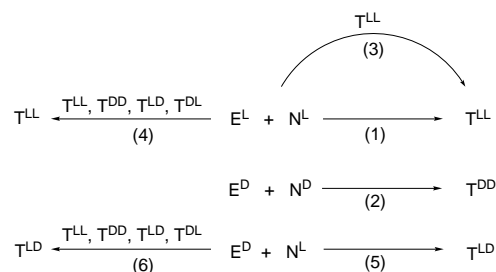
Schema 3. Autokatalytische Verstärkung der Bildung von (*S*)-Pyrimidin-alkoholen in Gegenwart von rechtsdrehenden NaClO_3 -Kristallen.

tinuierlichem Rühren durchgeführt wird.^[35] Die Verstärkung ist das Resultat eines nichtlinearen, sekundäre Keimbildung genannten Effekts, der bislang kaum verstanden ist. Während der Kristallisation beginnt entweder ein *d*- oder ein *l*-Mutterkristall viele Sekundärkristalle herzustellen, deren Händigkeit damit auf der Händigkeit des Mutterkristalls basiert (insgesamt besteht eine bemerkenswerte Ähnlichkeit zur obengenannten selektiven Orientierung enantiomorpher Flächen in Glycinkristallen). Diese Autokatalyse zeigt ein stochastisches Verhalten, und bei jeder Kristallisation sind nahezu alle Kristalle links- oder rechtsdrehend, ob aber die Kristalle in einem bestimmten Experiment alle links- oder rechtsdrehend sein werden, ist nicht vorhersagbar. Tatsächlich wurde die Bildung hohenantioangereicherter Umgebungen durch stochastisches Sortieren von Konglomeratkristallen kürzlich als potentieller Mechanismus der Erzeugung der präbiotischen Chiralität postuliert.^[36]

Innerhalb der geochemischen Hypothesen wurden präbiotische Modelle, die auf den katalytischen und selbstreplizierenden Eigenschaften von Tonmineralien basieren, seit den späten 1940er Jahren postuliert.^[37] Wie steht es um deren enantiodifferenzierende Eigenschaften? Berichtet wurde, dass *L*-Aminosäuren und *D*-Glucose nahezu achtmal stärker von einem natürlichen Tonmineral adsorbiert werden als ihre Enantiomere.^[38] Allerdings ist ungeklärt, ob die Kristallstruktur eines Tonminerals als chiral oder achiral angesehen werden muss. Beim Zugeben von $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ als Racemat zu einer kolloidal dispergierten Tonsuspension läuft kein stereoselektiver Prozess ab, da sowohl *A*- als auch *A*-Enantiomer nahezu quantitativ adsorbiert werden und zwei Kationenplätze pro Molekül belegen. Durchführbar ist nichtsdestoweniger die Trennung eines Racemats durch diastereomere Wechselwirkungen auf einer Tonoberfläche. Bei dieser Methode wird ein Ionenaustauscher-Adsorbat aus Tonmineral und einer optisch aktiven Metallverbindung als Trennreagens verwendet, wobei ein Enantiomer des Racemats durch Adsorption an einem derartigen Ton-Chelat-Aggregat aus der Lösung entfernt wird. Viele Verbindungen, darunter oktaedrische Komplexe, 1,1-Binaphthylderivate und chirale Sulfoxide, wurden mit dieser Technik getrennt.^[39]

Bildung homochiraler Oligopeptide

Die bezüglich des Ursprungs der Homochiralität auf der Erde offene Frage ist, wie in geringem Enantiomerenüberschuss vorliegende Aminosäuren in homochirale Oligopeptide überführt wurden. Diese faszinierende Frage wurde während des letzten Jahrzehnts wiederholt untersucht.^[40] In einer neueren Untersuchung postulierten Ghadiri et al., dass sich Peptide, die ausschließlich aus *D*- oder *L*-Aminosäuren bestehen, nur an Templaten derselben Händigkeit replizieren werden.^[41, 42] Die resultierende Kopie kann dann als Template für nachfolgende chiroselektive Synthesen dienen. Um diesen Punkt zu illustrieren, führten die Autoren Template-gesteuerte Kondensationen mit einem Paar elektrophiler (E) und nucleophiler (N) Peptide durch. Jedes Paar enthielt nur Aminosäuren einer Händigkeit: entweder *L* (E^{L} und N^{L}) oder *D* (E^{D} und N^{D}). Die Kondensation dieser Substrate kann zu vier Templaten (T) führen: zu zwei homo- (T^{LL} und T^{DD}) und zwei heterochiralen (T^{LD} und T^{DL}). Ging man von einem Racemat aus elektrophilen und nucleophilen Peptiden aus, wurden bevorzugt die homochiralen Sequenzen generiert. Weiterhin beschleunigte T^{LL} autokatalytisch seine eigene Produktion in Mischungen, die N^{L} - und E^{L} -Fragmente enthielten, wohingegen eine Zugabe von T^{DD} , T^{DL} oder T^{LD} zu dieser Reaktionsmischung keinen signifikanten Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hatte. Die Reaktion zwischen E^{L} und N^{L} in Gegenwart äquimolarer Mengen der vier homo- und heterochiralen Template ist ähnlich schnell wie die Reaktion, bei der nur T^{LL} mit vorliegt. In unabhängigen Experimenten ließ sich zeigen, dass die Bildung des heterochiralen Templates T^{LD} durch das Vorhandensein oder die Abwesenheit der anderen Template nicht beeinflusst wird (Schema 4).



Schema 4. Chiroselektive Bildung homochiraler Template. Die Reaktionswege (3) und (4) sowie (5) und (6) weisen ähnliche Produktbildungsgeschwindigkeiten auf; siehe Lit. [41].

Es ist offenkundig, dass nur die homochiralen Template als chiroselektive Autokatalysatoren wirken, während die konkurrierenden heterochiralen Fragmente durch langsamere, unkatalysierte Reaktionen entstehen. Eine einzige heterochirale Mutation kann die Selbstreplizierung der homochiralen Sequenzen stoppen. Man könnte daraus ableiten, dass eine zufällige Mischung aus homo- und heterochiralen Substanzen unausweichlich zu Homochiralität führt, und es wäre auch möglich zu postulieren, dass Homochiralität vor dem Auftreten des genetischen Codes vorhanden war.^[41b]

Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass nur homochirale Oligopeptide zur Bildung wirklich helicaler Strukturen in der Lage zu sein scheinen, wie es schon bei Oligonucleotiden

gezeigt wurde.^[43, 44] Dies wird durch die Ergebnisse einer neueren Untersuchung gestützt, nach der der Einbau von D-Aminosäuren in ein Oligopeptid aus L-Aminosäuren die helicale Anordnung des letzteren unterbindet, was vermutlich an sterischen Einflüssen von Seitenketten liegt.^[45]

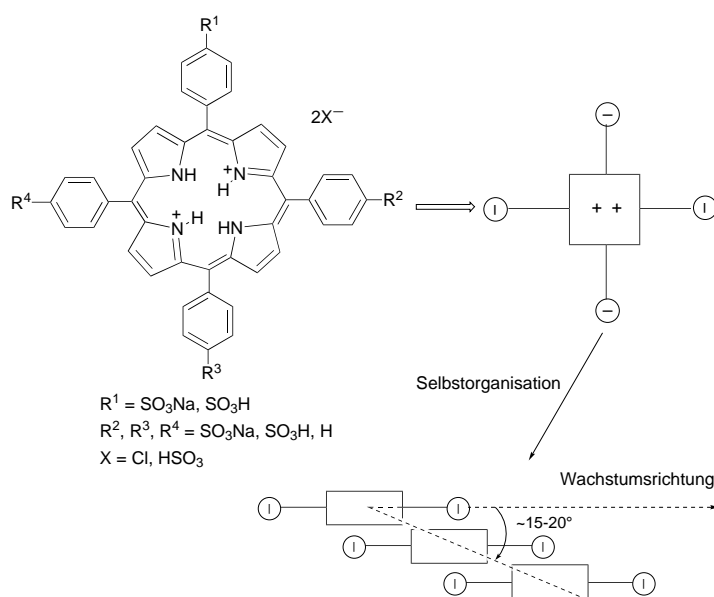
Eine weitere Untersuchung über die chiroselektive Verknüpfung von Aminosäuren wurde von Cooks et al. beschrieben.^[46] Das zentrale Ergebnis ist, dass Serin, eine essentielle Aminosäure, deren beide Enantiomere biologisch aktiv sind, bei der Elektrosprayionisation (ESI) bevorzugt in Form achtgliedrigen Cluster nachgewiesen wird. Die große relative Häufigkeit von $[(\text{Ser})_8\text{H}]^+$ weist auf dessen große Stabilität gegenüber der anderer protonierter Serincluster $[(\text{Ser})_n\text{H}]^+$ hin. Weiterhin ist diese Clusterbildung chiroselektiv, und daher entsteht das Octamer leicht aus enantiomerenreinen Proben (entweder D- oder L-Serin), während es bei racemischem Serin kaum nachzuweisen ist. Es ist auch möglich, mehr als eine Aminosäureart einzubauen, vorausgesetzt alle Aminosäuren haben dieselbe Händigkeit. Octamere, die aus sechs D-Serin- und zwei D-Homoserinmolekülen bestehen, behalten die $(\text{Ser})_8$ -Struktur und -Stabilität bei, wie sich durch Rechnungen zeigen ließ.

Auch von Cystein wurde ein stabiles Hexamer erhalten, während in den ESI-Massenspektren von Threonin, (S)-2-Aminobutansäure und (R)-2-Amino-1-propanol nur Dimere nachgewiesen werden konnten. Obwohl es vorschnell sein könnte, aus diesen Untersuchungen Schlüsse zu ziehen, ist es nun möglich, Symmetriebrechungen auf dem supramolekularen Niveau von Clustern zu erwägen,^[47] was Implikationen für die Evolution der Homochiralität von Aminosäuren in lebenden Organismen haben könnte. Ähnlich wie homochirale Oligopeptide nimmt die nichtkovalente Anordnung von Serinmolekülen eine Chiralität ein, die von der der monomeren Aminosäure abhängt.

Supramolekulare Chirogenese

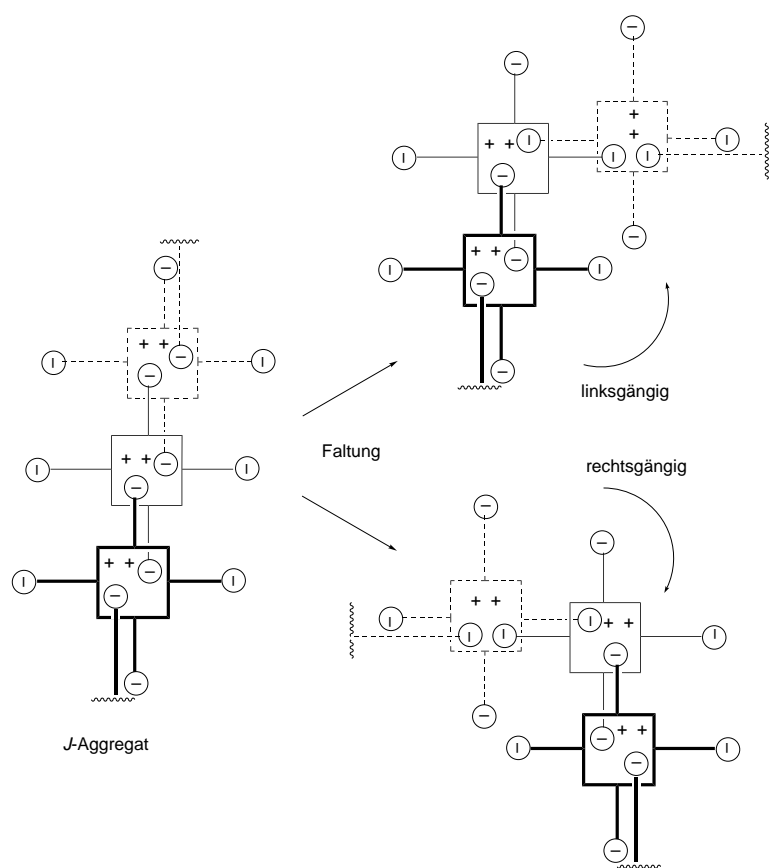
Man könnte sich vorstellen, dass das Brechen der Spiegelsymmetrie an supramolekularen Strukturen manifestiert wird, sodass chirale Erkennung und Verstärkung in diesem Stadium auftreten. Anders formuliert wäre es dann nicht essentiell, chirale Bausteine zu haben, um auf makroskopischem Niveau Chiralität zu beobachten.^[48] Dieser Ablauf, den man supramolekulare Chirogenese nennen könnte, liefert neue Einsichten in Chiralitätstransfermechanismen. Nichtsdestoweniger sind weder die Steuerung der Selbstorganisation noch der erwartete stereochemische Verlauf triviale Aspekte, da chirale Aggregate häufig aus links- und rechtsgängigen Motiven zusammengesetzt sind oder eine schlechte Stereodiskriminierung aufweisen. Eine bemerkenswerte Ausnahme könnte die kürzlich entdeckte chiroptische Rhythmik sein – das erste Beispiel einer chiral oszillierenden Reaktion.^[49] Hier wechselt die Chiralität des auf einem amphiphilen starren Stabmolekül basierenden makromolekularen Systems, das in einer hydrophoben Wirtsdoppelschicht eingeschlossen ist, rhythmisch, wenn chiraler Ligand (L-Hystidin, nicht aber das D-Enantiomer) zugegeben wird.

Das letzte, sehr zum Nachdenken anregende Beispiel, das erwähnt werden muss, kommt von Ribó et al., die feststellten, dass eine Homoassoziierung achiraler, diprotonierter Porphyrine zu spontaner Brechung der Spiegelsymmetrie führt.^[50, 51] Das herausragendste Merkmal dieses Ablaufs ist, dass der Chiralitätssinn der Aggregate durch Wirbelbewegungen gewählt werden kann. Dies wird durch Rühren im Rotationsverdampfer erzielt, und der CD-spektroskopisch bestimmte Chiralitätssinn hängt im Wesentlichen (d.h. zu etwa 85%) von der Rotationsrichtung ab. Die Autoren wählten zweifach protonierte *meso*-Sulfonatophenyl-substituierte Porphyrine, weil sich derartige zwitterionische Strukturen, die sowohl positiv geladene Porphyrinkerne als auch negativ geladene Enden enthalten, über elektrostatische und Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen selbstorganisierend zusammenlagern können (Schema 5). Die Porphyrinkerne bilden mit der Wachstumsrichtung der „oligomerisierten“ Kette einen kleinen Winkel von etwa 15–20°.



Schema 5. Schematische Repräsentation der zweifach protonierten *meso*-substituierten Porphyrine, die von Ribó et al. verwendet wurden; siehe Lit. [50, 51].

Die Homoassoziierung der Porphyrine lieferte Kante-Kante- (*J*-Aggregate) oder Fläche-Fläche-Muster (*H*-Aggregate). Bemerkenswerterweise resultieren aus einer 90°-Faltung der ungefalteten und in diesem Zustand achiralen *J*-Aggregate nichtlineare Anordnungen mit (*P*)- oder (*M*)-Helizität (Schema 6). In diesem Modell sind derartige Faltungen das Element der chiralen Selektion am Gabelpunkt des Aggregationsprozesses. Die anfängliche Bildung einer bestimmten Händigkeit wird somit von der extern eingeführten Verwirbelung vorherbestimmt. Dennoch sollte die Oligomerisierung diese geringe chirale Vorausbestimmung verstärken und das Auftreten konkurrierender Enantiomere unterdrücken. Die Autoren postulieren, dass dieses Schlüsselement der Autokatalyse durch die sterische Hinderung zur Verfügung gestellt wird, der die wachsenden Oligomere unterliegen, wenn sie in das gefaltete Aggregat eingebaut werden.



Schema 6. Selbstorganisation und Faltung von J-Aggregaten, die aus zwitterionischen Porphyrinen erhalten wurden. Verwirbelungen im Gegenuhrzeigersinn liefern links-, solche im Uhrzeigersinn rechtsgängige Chiralität; siehe Text und Lit. [50, 51].

Ribó et al. haben im Übrigen jedweden Lineardichroismus(LD)-Anteil an den CD-Spektren dieser Homoassoziate ausgeschlossen. Die Ergebnisse früherer Studien,^[52] die durch Rühren induzierte CD-Signale von J-Aggregaten beschrieben, erwiesen sich als nicht reproduzierbar oder auf LD-Artefakte zurückführbar. Neueren Studien zufolge bilden sich allerdings chirale J-Aggregate aus achiralen Farbstoffen auch ohne derartige Beiträge.^[53]

In jedem Fall lieferten Ribó et al. in ihrer Arbeit den ersten zweifelsfreien Beleg für Chiralitätsentstehung unter Rühren, da Verwirbelungen, bei denen eine Flüssigkeit sowohl der Rotation als auch der Translation ausgesetzt ist, ein wirklich chiraler Einfluss sind.^[54] Obwohl Wirbelbewegungen vermutlich eine Rolle spielen, könnte man einwenden, dass unter Nichtgleichgewichtsbedingungen Rotation zur Induzierung von Chiralität ausreichen könnte. Vor kurzem wurde beschrieben, dass bei Heterohelices durch Beschallung – was eine andere Art ist, Flüssigkeiten in Bewegung zu setzen, allerdings ein falscher chiraler Einfluss – die ursprüngliche Händigkeit umgekehrt und in der Folge verstärkt werden konnte.^{[55][*]}

[*] Wahre Chiralität haben physikalische Systeme, die in zwei enantiomeren Zuständen existieren, die durch Rauminversion ineinander überführt werden, nicht aber durch eine Kombination aus Zeitumkehr und einer geeigneten Drehung im Raum. Nur ein wahrer chiraler Einfluss kann absolute asymmetrische Synthesen im thermodynamischen Gleichgewicht induzieren, aber für kinetisch kontrollierte Reaktionen genügt möglicherweise die falsche Chiralität.^[54]

Der eigentliche Ursprung der Asymmetrie wird vermutlich ungeklärt bleiben, aber autokatalytische Zyklen während der Kristallisation und der Oligomerisierung könnten sehr wohl für die Homochiralität in lebenden Organismen verantwortlich sein. Das Verständnis dieser nichtlinearen Prozesse ist das nächste Ziel.

Eigene hier beschriebene Arbeiten wurden vom spanischen Ministerium für Wissenschaft und Technik (PB98-0997) und von der Junta de Extremadura-Fondo Social Europeo (IPR00-C021) unterstützt.

Eingegangen am 12. Juli 2001,
ergänzte Fassung am 9. November 2001 [M 1525]

- [1] a) M. Quack, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 588–603; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 571–586; b) *Chirality* (Hrsg.: R. Janoschek), Springer, Berlin, **1990**; c) *Physical Origin of Homochirality in Life* (Hrsg.: D. B. Cline), American Institute of Physics, Woodbury, NY, **1996**; d) F. Close, *Lucifer's Legacy: The Meaning of Asymmetry*, Oxford University Press, Oxford, **2000**.
- [2] Neuere Übersichten und Highlights über die enantiomere Homogenität der Natur unter Berücksichtigung von zufälligen und determinierten Mechanismen: a) J. Podlech, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 501–502; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 477–478; b) B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3624–3645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418–3438; c) H. Buschmann, R. Thede, D. Heller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4197–4200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4033–4036; d) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2845–2874; e) J. Podlech, *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 44–60; f) P. Franck, W. A. Bonner, R. N. Zare in *Chemistry for the 21st Century* (Hrsg.: E. Keinan, I. Schechter), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 11.
- [3] O. B. Ramsay, *Stereochemistry*, Heyden, London, **1981**, S. 198–199.
- [4] a) W. A. Bonner, *Orig. Life Evol. Biosphere* **1999**, *29*, 615–624; b) A. Bakasov, T.-K. Ha, M. Quack, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 7263–7285; c) R. Berger, M. Quack, *ChemPhysChem* **2000**, *1*, 57–60; d) J. K. Laerdahl, R. Wesendrup, P. Schwerdtfeger, *ChemPhysChem* **2000**, *1*, 60–62.
- [5] R. M. Hazen, T. R. Filley, G. A. Goodfriend, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 5487–5490.
- [6] a) S. Weiner, L. Addadi, *J. Mat. Chem.* **1997**, *7*, 689–702; L. Addadi, S. Weiner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 159–176; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 153–169; b) *Biomimeticization. From Biology to Biotechnology and Medical Application* (Hrsg.: E. Bäuerlein), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; c) S. Mann, *Biomimeticization*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [7] N. Bouropoulos, S. Weiner, L. Addadi, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1881–1888.
- [8] C. A. Orme, A. Noy, A. Wierzbicki, M. T. McBride, M. Grantham, H. H. Teng, P. M. Dove, J. J. DeYoreo, *Nature* **2001**, *411*, 775–779.
- [9] L. Addadi, S. Weiner, *Nature* **2001**, *411*, 753–754.
- [10] A. M. Cody, R. D. Cody, *J. Cryst. Growth* **1991**, *113*, 508–519.
- [11] a) L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 1–86; b) L. Addadi, S. Weiner, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1986**, *134*, 305–322.
- [12] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 116–117.
- [13] B. Kahr, J. M. McBride, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1–26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1–26.
- [14] P. Gopalan, B. Kahr, *J. Solid State Chem.* **1993**, *107*, 563–567.
- [15] Eine neuere und umfassende Übersicht über das Färben von Kristallen ist: B. Kahr, R. W. Gurney, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 893–952.

- [16] J. M. McBride, S. B. Bertman, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 342–345; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 330–333.
- [17] P. C. Chenchiah, H. L. Holland, B. Munoz, M. F. Richardson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 1775–1778.
- [18] a) M. Vaida, L. J. W. Shimon, Y. Weisinger-Lewin, F. Frolov, M. Lahav, L. Leiserowitz, R. K. McMullan, *Science* **1988**, *241*, 1475–1479; b) M. Vaida, L. J. W. Shimon, J. Van Mil, K. Ernst-Cabrera, L. Addadi, L. Leiserowitz, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1029–1034.
- [19] a) F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459–463; b) M. Calvin, *Chemical Evolution*, Oxford University Press, Oxford, **1969**, S. 149–152.
- [20] I. R. Epstein, *Nature* **1995**, *374*, 321–327.
- [21] a) K. Asakura, A. Ikumo, K. Kurihara, S. Osanai, D. K. Kondepudi, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2689–2694; b) G. Dewel, D. Kondepudi, I. Prigogine, *The New Chemistry* (Hrsg.: N. Hall), Cambridge University Press, Cambridge, **2000**, Kap. 16.
- [22] I. Weissbuch, L. Addadi, L. Leiserowitz, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 561–567.
- [23] a) E. M. Landau, S. Grayer Wolf, M. Levanon, L. Leiserowitz, M. Lahav, J. Sagiv, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1436–1445; b) I. Weissbuch, M. Berfeld, W. Bouwman, K. Kjaer, J. Als-Nielsen, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 933–942; c) M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2691–2694; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2533–2536; d) H. Rapaport, I. Kuzmenko, M. Berfeld, K. Kjaer, J. Als-Nielsen, R. Popovitz-Biro, I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 1399–1428, zit. Lit.
- [24] a) J. P. Rabe, S. Buchholz, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2096–2099; b) F. Stevens, D. J. Dyer, D. M. Walba, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 955–957; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 900–901; c) S. J. Sowerby, W. M. Heckl, G. B. Petersen, *J. Mol. Evol.* **1996**, *43*, 419–424; d) F. Faglioni, C. L. Claypool, N. S. Lewis, W. A. Goddard III, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 5996–6020; e) S. De Feyter, P. C. M. Grim, M. Rücker, P. Vanoppen, C. Meiners, M. Sieffert, S. Valiyaveetil, K. Müllen, F. C. De Schryver, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1281–1284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1223–1226; f) S. J. Sowerby, G. B. Petersen, *Orig. Life Evol. Biosphere* **1999**, *29*, 597–614.
- [25] a) P. S. Cremer, *Langmuir* **1996**, *12*, 2483–2487; b) D. S. Sholl, *Langmuir* **1998**, *14*, 862–867; c) J. M. Elliot, P. R. Birkin, P. N. Bartlett, G. S. Attard, *Langmuir* **1999**, *15*, 7411–7415.
- [26] a) X. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12584–12585; b) X. Zhao, R. G. Zhao, W. S. Yang, *Langmuir* **2000**, *16*, 9812–9818; c) M. Ortega Lorenzo, C. J. Baddeley, C. Muryn, R. Raval, *Nature* **2000**, *404*, 376–379; d) M. Schunack, E. Laegsgaard, I. Stensgaard, I. Johannsen, F. Besenbacher, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2693–2696; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2623–2626.
- [27] a) M. Böhrringer, K. Morgenstern, W.-D. Schneider, R. Berndt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 832–834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 821–823; b) M. Böhrringer, W.-D. Schneider, R. Berndt, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 821–825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 792–795.
- [28] S. De Feyter, A. Gesquière, M. M. Abdel-Mottaleb, P. C. M. Grim, F. C. De Schryver, C. Meiners, M. Sieffert, S. Valiyaveetil, K. Müllen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 520–531, zit. Lit.
- [29] M. V. Stewart, E. M. Arnett, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 195–262.
- [30] S. De Feyter, A. Gesquière, K. Wurst, D. B. Amabilino, J. Veciana, F. C. De Schryver, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3317–3320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3217–3220.
- [31] a) W. A. Bonner, P. R. Kavasmaneck, F. S. Martin, J. J. Flores, *Science* **1974**, *186*, 143–144; b) W. A. Bonner, P. R. Kavasmaneck, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2225–2226; c) W. A. Bonner, P. R. Kavasmaneck, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 44–50.
- [32] a) W. A. Bonner, *Orig. Life Evol. Biosphere* **1995**, *25*, 175–190; b) E. Klabunovskii, W. Thiemann, *Orig. Life Evol. Biosphere* **2000**, *30*, 431–434.
- [33] K. Soai, S. Osanai, K. Kadowaki, S. Yonekubo, T. Shibata, I. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11235–11236.
- [34] I. Sato, K. Kadowaki, K. Soai, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1570–1572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1510–1512.
- [35] a) D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science* **1990**, *250*, 975–976; b) D. K. Kondepudi, C. Sabanayagam, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *217*, 64–68.
- [36] C. J. Welch, *Chirality* **2001**, *13*, 425–427.
- [37] a) J. D. Bernal, *The Physical Basis of Life*, Routledge and Kegan, London, **1951**; b) C. Ponnampuruma, A. Shimoyama, E. Friebele, *Orig. Life* **1982**, *12*, 9–40; c) A. G. Cairns-Smith, *The Genetic Takeover and the Origin of Life*, Cambridge University Press, Cambridge, **1986**; d) M. D. Nussinov, V. A. Otroshchenko, S. Santoli, *BioSystems* **1997**, *42*, 111–118.
- [38] S. Bondy, R. D. Harrington, *Science* **1979**, *203*, 1243–1244.
- [39] A. Yamagishi, *J. Coord. Chem.* **1987**, *16*, 131–211, zit. Lit.
- [40] a) D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martínez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525–528; b) D. H. Lee, K. Severin, Y. Yokobayashi, M. R. Ghadiri, *Nature* **1997**, *390*, 591–594; c) S. Yao, I. Ghosh, R. Zutshi, J. Chmielewski, *Nature* **1998**, *396*, 447–450.
- [41] a) A. Saghatelian, Y. Yokobayashi, K. Soltani, M. R. Ghadiri, *Nature* **2001**, *409*, 797–801; b) siehe auch den Kommentar dazu: J. S. Siegel, *Nature* **2001**, *409*, 777–778.
- [42] Inwieweit Experimente zur Peptidoligomerisierung als Modellierung präbiotischer Prozesse verstanden werden können, wurde infrage gestellt. Vielleicht gab es einmal eine Lebensform, die sich durch RNA-Replikation weiterentwickelte und ohne Proteine auskam. RNA ist jedoch ebenfalls ein komplexes Molekül, und es ist schwer vorstellbar, dass Nucleotide jemals auf der frühen Erde de novo synthetisiert werden konnten. Einige interessante Kommentare findet man bei: a) I. Hargittai, *Chem. Intell.* **1999**, *5*, 56–58; b) R. Rawls, *Chem. Eng. News* **2001**, *79*(8), 15.
- [43] a) G. F. Joyce, G. M. Visser, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, L. E. Orgel, J. Van Westrenen, *Nature* **1984**, *310*, 602–604; b) J. G. Schmidt, P. E. Nielsen, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1494–1495.
- [44] Die Rechtsgängigkeit der Doppelhelix-DNA ist auf Unterschiede in der Stabilität von Glycosylkonformationen zurückzuführen (L-Oligonucleotide, die in einer energiearmen *anti*-Konformation um die Glycosylbindung fixiert sind, sind bevorzugt), obwohl D-Desoxyribose sowohl rechts- als auch linksgängige DNA-Helices bilden kann: H. Urata, H. Miyagoshi, T. Kumashiro, K. Mori, K. Shoji, M. Akagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4845–4846.
- [45] E. Krause, M. Bienert, P. Schmieder, H. Wenshuh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4865–4870.
- [46] a) R. G. Cooks, D. Zhang, K. J. Koch, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 3646–3655; b) K. J. Koch, F. C. Gozzo, D. Zhang, M. N. Eberlin, R. G. Cooks, *Chem. Commun.* **2001**, 1854–1855.
- [47] L. J. Prins, F. De Jong, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Nature* **2000**, *408*, 181–184.
- [48] Einige repräsentative Beispiele enthalten: a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 190–192; b) V. V. Borovkov, J. M. Lintuluoto, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2979–2989; c) J. M. Rivera, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5213–5220; d) C. Nuckolls, F. Hof, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10281–10285; e) J. van Esch, S. De Feyter, R. M. Kellogg, F. C. De Schryver, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1238–1243.
- [49] B. Ghebremariam, S. Matile, *Enantiomer* **1999**, *4*, 127–136.
- [50] R. Rubires, J.-A. Farrera, J. M. Ribó, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 436–446.
- [51] a) J. M. Ribó, J. Crusats, F. Sagués, J. Claret, R. Rubires, *Science* **2001**, *292*, 2063–2066; b) siehe auch den Kommentar dazu: B. L. Feringa, *Science* **2001**, *292*, 2021–2022.
- [52] a) C. Hondo, H. Hada, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 177–180; b) O. Ohno, Y. Kaizu, H. Kobayashi, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 4128–4139.
- [53] a) S. Kirstein, H. von Berlepsch, C. Böttcher, C. Burger, A. Ouart, G. Reck, S. Dähne, *ChemPhysChem* **2000**, *1*, 146–150; b) C. Spitz, S. Dähne, A. Ouart, H.-W. Abraham, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 8664–8669.
- [54] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, L. D. Barron, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2391–2404.
- [55] K. Yamada, Y. Kobori, H. Nakagawa, *Chem. Commun.* **2000**, 97–98.