

# „Wenn Schweine fliegen könnten“: Zum Prinzip der mikroskopischen Reversibilität\*\*

Donna G. Blackmond\*

Autokatalyse · Chiralität · Mikroskopische Reversibilität · Nichtgleichgewichtsprozesse · Reversible Reaktionen

*Im Gedenken an Leslie E. Orgel und Jeremy R. Knowles*

Ein kürzlich in dieser Zeitschrift erschienener Essay von Hoffmann, Schleyer und Schaefer III kommentierte das von den Autoren so genannte „fruchtbare Spannungsfeld zwischen Theorie und Synthese in der Chemie“ im Kontext computergestützter Methoden zur Vorhersage von Molekülen.<sup>[1]</sup> Eine ähnliche Art von Spannungsfeld kann in vielen anderen Bereichen der Chemie ausgemacht werden, so etwa in den Forschungen zum Ursprung des Lebens: Die „Genetiker“ glauben an die RNA-Welt, und die „Metabolisten“ glauben, dass komplexe Transformationen, wie sie für Enzyme charakteristisch sind, schon vor der Entstehung informatonstragender Moleküle stattgefunden haben könnten.<sup>[2]</sup>

Eine Gemeinsamkeit, die beide Fälle verbindet, ist das offenkundige Fehlen experimentell überprüfbbarer Beweise, die die postulierten Hypothesen stützen könnten. Die Gründe sind naheliegend: Wir können die Eigenschaften von Molekülen, die noch nicht synthetisiert worden sind, nicht kennen, und wir können nicht in der Zeit zurückreisen, um die präbiotische Ursuppe in Augenschein zu nehmen. Im ersten Fall appellieren die Autoren von Lit. [1]

für mehr Umsicht bei der Beschreibung von Berechnungen, um so die präparative Suche nach solchen Molekülen auf eine möglichst sichere Vorhersagebasis zu stellen. Bezuglich des zweiten Falls appellierte der kürzlich verstorbene Leslie Orgel, der dem Lager der Genetiker zuzuordnen war, an mehr wissenschaftliche Sorgfalt in der Ursprungdes-Lebens-Forschung und bemerkte, dass „Szenarien, die auf einer hypothetischen ‚Wenn Schweine fliegen könnten‘-Chemie beruhen, vermutlich nicht weiterhelfen“.<sup>[2,3]</sup>

Ein zentrales Bedenken in beiden dieser Fällen gilt der Frage, wie wir mit einem quantitativen Ergebnis umgehen, das aus Computer- oder theoretischen Studien erhalten wurde und sich der experimentellen Überprüfung entzieht. Dieser Essay untersucht dieses Bedenken im Kontext der gegenwärtigen Forschungen zum Ursprung des Lebens, die auf die Entwicklung von Modellen für die Entstehung der biologischen Homochiralität gerichtet sind. (Der Begriff Homochiralität beschreibt eine Gruppe von Molekülen mit gleichem Chiralitätssinn.) Ich teile die Meinung von Hoffmann et al., dass das Veröffentlichen von Schlussfolgerungen, die nicht experimentell untermauert sind, eine besondere Verantwortung mit sich bringt, und dass man in allen Fällen gut beraten ist, dem einfachen, gesunden Menschenverstand zu folgen. Zusätzlich dazu würde ich ergänzen, dass es in unserer obersten Verantwortung liegt, strikt den grundlegenden chemischen Prinzipien zu folgen, auf denen sowohl experimentelle als auch computergestützte Forschung unumstößlich basieren muss.

Mehrere kürzlich veröffentlichte Studien, die die Entstehung der Homochiralität modellieren, haben diesen Test nicht bestanden, insbesondere was die Zwänge und Folgerungen des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität betrifft.<sup>[4]</sup> Vielen Chemikern als ein eher esoterisches Thema aus der Grundvorlesung in physikalischer Chemie in Erinnerung, erweist sich die mikroskopische Reversibilität (und ihr Begleiter, das detaillierte Gleichgewicht) als ein überaus bedeutsames, jederzeit gültiges Prinzip. Dieser Essay will zeigen, dass dieses Prinzip leicht verstanden und angewendet werden kann, und es in höchstem Maße tückisch ist, es zu vernachlässigen oder umzuinterpretieren. Perpetuum Mobiles gibt es nicht, und auch wenn die Suche danach verlockend scheint, dürfen wir uns nicht von unserer Verantwortung nach wissenschaftlicher Sorgfalt abbringen lassen, wenn es darum geht, den Ursprung des Lebens zu entschlüsseln.

## Modelle für die Entstehung der Homochiralität

Die molekulare Asymmetrie, die biologischen Prozessen innewohnt, fesselt Wissenschaftler seit mehr als einem Jahrhundert. Selbst außerhalb der wissenschaftlichen Fachwelt fasziniert das Konzept der Chiralität, etwa in Lewis Carrolls *Alice hinter den Spiegeln*, wenn Alice sich fragt, ob ihr Kätzchen wohl die Milch in der Spiegelwelt trinken könnte.<sup>[5]</sup> Die Frage, wie sich ein streng auf L-Aminosäuren und D-Zuckern basierendes Leben aus der mutmaßlich racemischen Ursuppe entwickeln könnte, birgt reichlich Substanz für wissen-

[\*] Prof. D. G. Blackmond  
Department of Chemistry and Department of Chemical Engineering & Chemical Technology, Imperial College, London SW7 2AZ (Großbritannien)  
Fax: (+44) 7594-5804  
E-Mail: d.blackmond@imperial.ac.uk

[\*\*] Mein Dank gilt John M. Brown, Gerald F. Joyce, Richard M. Kellogg, John S. Bradley, Alan Armstrong, Roald Hoffmann und Dilip K. Kondepudi für anregende Diskussionen. D.G.B. ist Trägerin des Royal Society Wolfson Research Merit Award.

schaftliche Diskussionen. Nachdem das Feld in den 1950er Jahren mit theoretischen Konzepten von Frank<sup>[6]</sup> und Calvin<sup>[7]</sup> eröffnet wurde, ist es in den letzten zwei Jahrzehnten dank verblüffender experimenteller Befunde sowohl zum physikalischen Phasenverhalten<sup>[8–11]</sup> als auch zu diversen chemischen Reaktionen<sup>[12,13]</sup> enorm expandiert. Tatsächlich ist kürzlich angemerkt worden, dass wir nun die „Qual der Wahl“ an Möglichkeiten haben, wie unsere gegenwärtige biologische Realität entstanden sei.<sup>[14]</sup>

Modelle für die Entstehung der Homochiralität auf der Grundlage autokatalytischer Reaktionen haben beträchtliche Aufmerksamkeit erlangt. Die darin verwendeten Reaktionsnetzwerke, die üblicherweise als „weit entfernt vom Gleichgewicht“ charakterisiert sind, werden zumeist für Bedingungen modelliert, die die Annahme implizieren, dass die Rückreaktionen auf einer praktischen Zeitskala zu langsam sind, als dass sie berücksichtigt werden müssten. Vor kurzem wurde nun die Frage aufgeworfen, wie Reversibilität zur Entstehung eines Enantiomerenüberschusses (*ee*) in autokatalytischen Reaktionen, in denen die L- oder D-konfigurierten Katalysatormoleküle auch als Reaktionsprodukte auftreten, beitragen könnte ( $ee = |(L-D)/(L+D)|$ ). An genau dieser Stelle kommt es jedoch zum Konflikt mit dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität. Bevor wir in die Details gehen, ist es nützlich, die kinetischen Modelle für die Entstehung der Homochiralität einzuführen, die den Kern der gesamten Diskussion bilden.

### Autokatalyse: Die Modelle

Einer der bekanntesten Ansätze in der Diskussion um die Entstehung der Homochiralität beruht auf der klassischen theoretischen Veröffentlichung von Frank zur asymmetrischen Autokatalyse.<sup>[6]</sup> Seine einfache These war: Wenn eine „Hand“ eines chiralen Moleküls sich selbst replizieren kann und man einen Weg findet, die Synthese der entgegengesetzten „Hand“ zu verhindern, dann wird sich die erste „Hand“ des Moleküls unweigerlich im System anreichern. Schema 1 illustriert ein einfaches System nach Frank. Ein prochiraler Reaktionspartner **A** reagiert ent-

produktiv:



destruktiv:



**Schema 1.** Antagonismusmodell<sup>[6]</sup> für die autokatalytische Bildung von Enantiomeren und ihren Verbrauch durch destruktive 1:1-Reaktion.

weder mit einem L- oder einem D-Enantiomer als Katalysator, um ein weiteres L- bzw. D-Enantiomer zu bilden und gleichzeitig das ursprüngliche Molekül zu regenerieren. Die direkte Reaktion zwischen einem L- und einem D-Enantiomer ergibt ein inaktives Produkt **Q** (destruktive Reaktion, Schema 1), wodurch jede weitere produktive autokatalytische Reaktion mit diesen bestimmten L- und D-Molekülen verhindert wird.

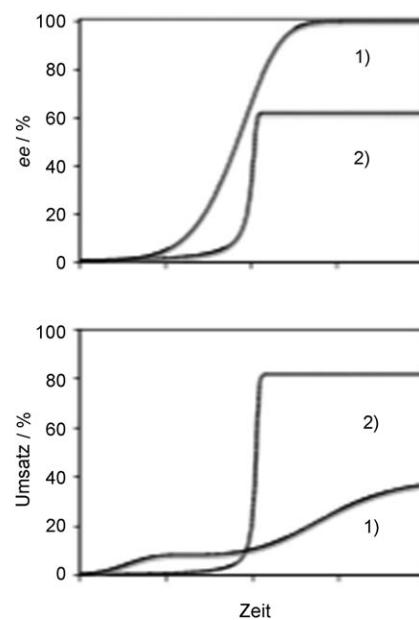
Falls die Anfangskonzentrationen der L- und D-Enantiomere auch nur geringfügig verschieden sind, so wird mit fortschreitendem Reaktionsumsatz die Konzentration des Hauptenantiomers auf Kosten des Nebenenantiomers steigen. Ein anteilig gleiches „Abschöpfen“ der Enantiomere führt dazu, dass letztendlich alle Nebenenantiomere verschwinden und nur das Hauptenantiomer und das inaktive Produkt **Q** zurückbleiben.

Ein verwandtes autokatalytisches Reaktionsnetzwerk, gezeigt in Schema 2, geht ebenfalls mit einer Amplifizierung des *ee* einher, nun aber ohne die Notwendigkeit einer destruktiven Reaktion.<sup>[15]</sup> Weil die produktiven Reaktionen zweiter Ordnung bezüglich der Katalysatorkonzentration sind, ist die Geschwindigkeit für die Bildung der Enantiomere proportional zur Quadratwurzel ihres Konzentrationsverhältnisses. Die Nichtlinearität zwischen der Geschwindigkeit und den Konzen-

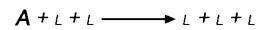
trationsverhältnissen führt zur Amplifizierung des Hauptenantiomers, wenn ein anfängliches Ungleichgewicht zwischen L und D vorliegt.

### Autokatalyse: Der „Haken“

Simulationen der in Schema 1 und 2 beschriebenen Reaktionsmodelle können so vorgenommen werden, dass der Reaktionspartner **A** in Lösung mit einer katalytischen Menge einer annähernd äquimolaren Mischung von L- und D-Molekülen versetzt wird. Das Reaktionssystem kann ein Reaktionskolben sein oder eine isolierte präbiotische Pfütze (ein bezüglich Massenfluss abgeschlossenes und bezüglich Energiefluss offenes System). Die Abbildung 1 be-



**Abbildung 1.** Die Simulationen zeigen die zeitliche Entwicklung des Enantiomerenüberschusses des Katalysators (oben) und der Umsetzung von **A** zum Hauptenantiomer (unten) für die autokatalytischen Reaktionsnetzwerke aus 1) Schema 1 und 2) Schema 2. Die Ausgangsbedingung ist in beiden Fällen 1 Mol-% Katalysator mit 1 % ee.



$$\frac{\text{Geschwindigkeit}(L)}{\text{Geschwindigkeit}(D)} = \left( \frac{[L]}{[D]} \right)^2$$

**Schema 2.** Nichtlineares Autokatalysemodell für die Entstehung von Homochiralität.<sup>[15]</sup>

tätigt, dass in beiden autokatalytischen Reaktionsnetzwerken der *ee* des Katalysators mit der Zeit amplifiziert wird. Beide Fälle zeigen aber wichtige Einschränkungen: Beim Modell in Schema 1 ist die Enantiomerenanreicherung vollständig, aber die Gesamtausbeute des Hauptenantiomers kann niedrig

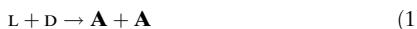
sein. Beim Modell in Schema 2 kann die Ausbeute hoch sein, die Enantiomerenanreicherung bleibt aber unvollständig.

Diesen Einschränkungen liegt ein Merkmal zugrunde, das beiden Modelle gemeinsam ist: Wenn die anfängliche Differenz zwischen den Konzentrationen der L- und D-Enantiomere sehr klein ist, so werden die Haupt- und Nebenenantiomere zunächst mit ähnlichen Geschwindigkeiten gebildet, was bedeutet, dass zu Beginn der Reaktion große Mengen des „falschen“ Enantiomers erzeugt werden. Die diversen Modelle nutzen verschiedene Ansätze, um mit diesem Problem umzugehen. In Schema 1 kann das Nebenenantiomer über die destruktive Reaktion mit der Zeit vollständig verbraucht werden – was zu Homochiralität führt –, notwendigerweise wird aber die gleiche Menge des Hauptenantiomers verbraucht, sodass die Ausbeute niedrig ist. In Schema 2 besagt die nichtlineare Konkurrenz zwischen den beiden Reaktionen, dass die Bildung des Hauptenantiomers letztlich „davonzieht“, das endgültige Niveau der Enantiomerenanreicherung aber gedeckelt wird, weil das Nebenenantiomer im System verbleibt. Je mehr Reaktionszyklen ablaufen, umso höher ist der Endwert der Enantiomerenanreicherung, aber es gibt praktische Einschränkungen für diesen Ansatz in einem abgeschlossenen Reaktionssystem.

## Autokatalyse: Eine zweite Chance?

In kürzlich erschienenen Veröffentlichungen wurden Vorschläge angeboten, wie die Einschränkungen, denen die autokatalytischen Prozesse in abgeschlossenen Systemen nach Schema 1 und 2 unterliegen, überwunden werden könnten. Wenn man einen Weg finde, das „falsche“ Enantiomer des Katalysators, das in der Frühphase der Reaktion erzeugt wird, zu regenerieren und erneut zum Produkt umzusetzen, so bestünde eine Chance, die anfänglichen „Fehler“ zu korrigieren. Beim zweiten Umlauf wäre dann die autokatalytische Reaktion selektiver, weil das Reaktionsgefäß nun Katalysator mit amplifiziertem ee enthielte.

Diese „zweite Chance“ ist für die beiden Modelle in Schema 1 und 2 von unterschiedlicher Art. Für das Modell in Schema 1 haben Tsogoeva, Mauksch und Mitarbeiter<sup>[16]</sup> die Überlegung angestellt, dass man die L- und D-Enantiomere nicht zum inaktiven Q abreagieren lässt, sondern zum prochiralen Reaktanten A kombiniert [Gl. (1)].



Für das Modell in Schema 2 argumentierten Saito und Hyuga,<sup>[17]</sup> dass die L- und D-Produkte zum Reaktanten A zurückreagieren könnten, entsprechend den einfachen Zerfallsreaktionen nach Gleichungen (2a) und (2b).



Simulationen der erweiterten Reaktionsnetzwerke, die man durch Einbeziehung der elementaren Geschwindigkeitsgleichungen (1) und (2a,b) in die Reaktionsnetzwerke von Schema 1 bzw. 2 erhält, bestätigen, dass die oben aufgezeigten Einschränkungen unter diesen Bedingungen der Reaktantregenerierung nichtig werden. In beiden Fällen wird ein homochiraler Zustand mit hohen Ausbeuten erreicht.

Obwohl sich die Form der Regenerierung in den beiden obigen Fällen unterscheidet, beruhen beide auf der gleichen Grundidee, nämlich die Reaktion wieder zum Reaktanten A zurücklaufen zu lassen. Hierbei ist aber zu betonen, dass die Reaktionsschritte in keinem der beiden Fälle exakt in die Rückrichtung geführt werden – und dies ist der Punkt, an dem die Probleme beginnen, denn das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität legt die Regeln für unseren Weg zurück zum Reaktanten fest. Im Folgenden wollen wir dieses Prinzip genauer betrachten und es im Kontext dieser Beispiele diskutieren, um dann die Frage zu beantworten: Haben wir die Regeln befolgt?

## Mikroskopische Reversibilität

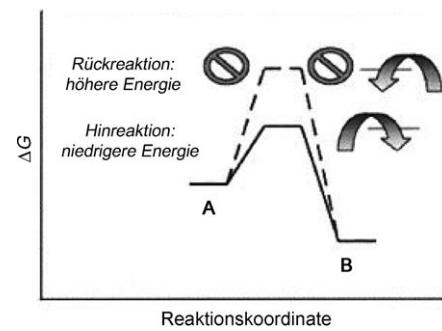
Das IUPAC Compendium of Chemical Terminology definiert mikroskopische Reversibilität wie folgt: „The

principle of microscopic reversibility at equilibrium states that, in a system at equilibrium, any molecular process and the reverse of that process occur, on the average, at the same rate.“<sup>[18a]</sup>

Weiter wird ausgeführt, dass mikroskopische Reversibilität als synonym zum Konzept des „detaillierten Gleichgewichts“ betrachtet werden soll: „Accordingly, the reaction path in the reverse direction must in every detail be the reverse of the reaction path in the forward direction (provided always that the system is at equilibrium).“<sup>[18b]</sup>

Die Folgerungen dieses Prinzips können in Form von Freie-Energie-Diagrammen oder in Form von Geschwindigkeitsgleichungen und Geschwindigkeitskonstanten für Elementarreaktionen veranschaulicht werden.

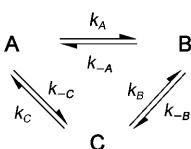
**Freie Energien.** Die obige Aussage zum detaillierten Gleichgewicht folgt unmittelbar aus der Übergangszustandstheorie. Bei jeder Elementarreaktion muss der aktivierte Zustand in beide Richtungen derselbe sein. Wenn der einfachste Weg, um von einer Seite eines Berges auf die andere zu gelangen, um den Berg herumführt, dann wird der einfachste Weg zurück nicht über den Gipfel führen, weil dieses sehr viel mehr Arbeit erfordern würde. Das Prinzip ist in Abbildung 2 gezeigt, und es gilt unabhängig davon, ob das System sein Gleichgewicht erreicht hat oder nicht. Selbst unter Bedingungen weit weg vom Gleichgewicht, wo beispielsweise die Hinreaktion sehr viel öfter stattfindet als die Rückreaktion, nimmt die Rückreaktion keinen Reaktionsweg, der über



**Abbildung 2.** Energiediagramm einer reversiblen Reaktion. Der über die niedrigere Energiebarriere laufende Reaktionsweg von A nach B muss auch von der Rückreaktion von B nach A beschritten werden. Der über die höhere Energiebarriere laufende Reaktionsweg wird nicht beschritten.

eine höhere Energiebarriere als die Hinreaktion führt.

**Beziehungen zwischen Geschwindigkeitskonstanten.** Onsager<sup>[19]</sup> beschrieb das Konzept der mikroskopischen Reversibilität auf der Grundlage von Geschwindigkeitskonstanten in einem Netzwerk von Elementarreaktionen. In seiner klassischen Abhandlung einer „Dreiecksreaktion“ (Schema 3)



**Schema 3.** Onsagers „Dreiecksreaktion“, die die reziproken Beziehungen zwischen den Geschwindigkeitskonstanten zeigt.<sup>[19]</sup>

entwickelte er die in Gleichung (3) gezeigte reziproke Beziehung zwischen den Geschwindigkeitskonstanten.

$$\left(\frac{k_A}{k_{-A}}\right) \left(\frac{k_B}{k_{-B}}\right) \left(\frac{k_C}{k_{-C}}\right) = 1 \quad (3)$$

Gleichung (3) enthält nur Geschwindigkeitskonstanten und keine Konzentrationsausdrücke. Dies weist auf einen wichtigen Punkt hin: Die Beziehung wurde unter der Annahme entwickelt, dass sich das System im Gleichgewicht befindet, wo also die Prinzipien der mikroskopischen Reversibilität und des detaillierten Gleichgewichts Gültigkeit haben müssen. Gleichung (3) ist aber in jedem Fall gültig, ganz gleich ob sich das System nahe am Gleichgewicht befindet oder weit weg davon, denn eben das sind Geschwindigkeitskonstanten: *konstant*. Sie sind, bei gegebener Temperatur, unabhängig vom Reaktionsfortschritt oder von der Entfernung vom Gleichgewichtszustand bei dieser Temperatur. Man bezeichnet dies als „Prinzip der mikroskopischen Reversibilität im Gleichgewicht“, es ist aber klar ersichtlich, dass es auch zur Beschreibung von Reaktionsnetzwerken angewendet werden kann, die weit entfernt vom Gleichgewicht laufen. Basierend auf diesem Prinzip kann jede der Geschwindigkeitskonstanten in Schema 3 mit den anderen Konstanten ausgedrückt werden (z.B.  $k_{-C}$  in Gleichung (4)). Diese Beziehung bleibt auch

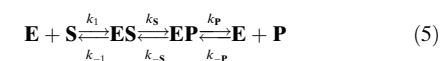
dann gültig, wenn sich das System vom Gleichgewicht fortbewegt.

$$k_{-C} = k_C \left( \frac{k_A}{k_{-A}} \right) \left( \frac{k_B}{k_{-B}} \right) \quad (4)$$

Gleichung (4) zeigt, dass es nicht unsere Aufgabe ist, willkürlich zu entscheiden, ob die Geschwindigkeit der Neubildung von **C** aus **A** klein gegenüber anderen Geschwindigkeiten im Reaktionsnetzwerk ist; das Ausmaß, in dem diese Reaktion zum gesamten Reaktionsnetzwerk beiträgt, wird von der Beziehung zwischen den Geschwindigkeitskonstanten bestimmt, welche wiederum auf dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität im Gleichgewicht beruht.

Ein anderer entscheidender Aspekt des Dreiecksreaktionsnetzwerks ist, dass die Geschwindigkeitskonstanten der Rückreaktionen in einer inversen Beziehung zueinander stehen: Wenn die Reaktionen für die Bildung von **B** aus **A** und **C** aus **B** stark vorwärts getrieben werden, dann wird die Reaktion von **C** nach **A** in die entgegengesetzte Richtung getrieben. Jeder Katalyzyklus ist letztlich ein Regenerierungssystem ähnlich dem Onsager'schen Dreieck. Jeder produktive Katalyzyklus (ein Zyklus also, der eine Nettomenge Produkt in einer gegebenen Zeit hervorbringt) läuft per Definition außerhalb des Gleichgewichts, befindet sich also nicht im detaillierten Gleichgewicht. Betrachten wir als Beispiel den einfachen Enzymkreislauf in Schema 4, der

bilität gelernt haben? Die Antwort ist: ja, und die Prozedur ist die gleiche wie zuvor: Wir untersuchen das System im Gleichgewicht, wo keine Nettobildung von **P** und kein Nettoverbrauch von **S** stattfindet, indem wir alle Schritte im Reaktionsnetzwerk mit Gleichgewichtspfeilen versehen (wie in Gleichung 5 in linearer Form hingeschrieben).

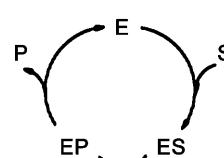


ben), um so die Beziehungen zwischen den Geschwindigkeitskonstanten zu bestimmen (wie in Gleichung 6 gezeigt).

$$k_{-P} = k_P \left( \frac{k_1}{k_{-1}} \right) \left( \frac{k_S}{k_{-S}} \right) \frac{[\mathbf{S}]_{\text{eq}}}{[\mathbf{P}]_{\text{eq}}} \quad (6)$$

Wenn  $[\mathbf{P}]_{\text{eq}}$  sehr viel größer ist als  $[\mathbf{S}]_{\text{eq}}$ , dann geht  $k_{-P}$  gegen null; in Fällen, in denen der Katalyzyklus weit zum Produkt fortgeschritten ist, können wir daher  $k_{-P}$  vernachlässigen. Die beobachteten Werte für die Geschwindigkeitskonstanten in einem solchen Katalyzyklus, der weit entfernt vom Gleichgewicht läuft, folgen in der Tat aus dem detaillierten Gleichgewicht, das im Gleichgewichtszustand vorliegt. Es ist jedoch interessant, dass ein Katalyzyklus maximale Effizienz erreicht, wenn er nahe am Gleichgewicht verbleibt. Dies wurde theoretisch wie auch experimentell von Knowles und Albery am Beispiel der Triosephosphatase gezeigt, ein Enzym, das im Laufe der Evolution eine fast perfekte Effizienz entwickelt hat.<sup>[20]</sup>

Es muss darauf hingewiesen werden, dass man Fälle kennt, in denen die Regel der mikroskopischen Reversibilität nicht gilt. Ein Beispiel sind Reaktionen, die durch photochemische Aktivierung ausgelöst werden, denn hier kann die aktivierte Spezies auf einem anderen Reaktionsweg zerfallen, als sie gebildet wird. Die Gegenwart eines starken äußeren Magnetfeldes oder der Einfluss von Coriolis-Kräften führen ebenfalls zu Situationen, in denen die mikroskopische Reversibilität verletzt werden kann. Allerdings hatte schon Onsager darauf verwiesen, dass dies Ausnahmefälle sind, die leicht erkannt und aussortiert werden können.<sup>[19]</sup> Unsere Erfahrung lehrt uns, dass wir bei den thermischen Reaktionen, die wir alltäglich im Labor durchführen, solchen



**Schema 4.** Einfacher Katalyzyklus für die Umwandlung des Substrats **S** in das Produkt **P** durch Bindung an den Katalysator **E** und Bildung der Zwischenstufen **ES** und **EP**.

die Michaelis-Menten-Kinetik befolgt. Der Katalysator wird im letzten Schritt regeneriert, dieser ist aber nicht reversibel zum ersten Schritt des Zyklus, in dem das Substrat mit dem Katalysator reagiert. Ist dies in Einklang mit dem, was wir über mikroskopische Reversi-

Ausnahmen üblicherweise nicht begegnen.

Fassen wir die wichtigsten Aspekte des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität zusammen:

- Gleichgültig, ob sich ein Reaktionsnetzwerk nahe am Gleichgewicht oder weit davon entfernt befindet, muss bei allen Elementarreaktionen die Rückreaktion den gleichen Übergangszustand passieren wie die Hinreaktion. Der Reaktionsweg des gesamten Netzwerks von Elementarreaktionen muss deshalb in Hin- und Rückrichtung identisch sein.
- Gleichgültig, ob sich ein Reaktionsnetzwerk nahe am Gleichgewicht oder weit davon entfernt befindet, legt die Gleichgewichtsbedingung die Werte der Geschwindigkeitskonstanten für die Hin- und Rückreaktionen bei gegebener Temperatur fest. Um abzuschätzen, ob in einem unter Nichtgleichgewichtsbedingungen laufenden System bestimmte Reaktionsschritte vernachlässigt werden können, muss deshalb die Gleichgewichtsbedingung berücksichtigt werden.
- In einem Regenerierungssystem, in dem das Produkt der einen Reaktion als Reaktant einer anderen Reaktion fungiert, sind die Gleichgewichtskonstanten des Reaktionsnetzwerks nicht unabhängig voneinander. Die Beziehung zwischen den Geschwindigkeitskonstanten in einem beliebigen Regenerierungsnetzwerk ist durch die reziproken Onsager-Beziehungen gegeben.

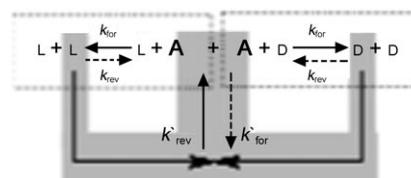
## Regenerierungsmodelle: Eine erneute Betrachtung

Nachdem wir nun die grundlegenden Konzepte vorgestellt haben, die mit dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität verbunden sind, können wir die Modelle, die wir als Erweiterung der autokatalytischen Reaktionsnetzwerke von Schema 1 und 2 vorgeschlagen haben, einer erneuten Betrachtung unterziehen und nun Fälle mit einschließen, in denen das „falsche“ Produkt in Reaktantspezies zurückverwandelt wird.

Wie oben erläutert, bleiben die Regenerierungssysteme immer den Prinzipien der mikroskopischen Reversibilität

unterworfen, selbst wenn der Reaktionszyklus weit entfernt vom Gleichgewicht läuft. Wichtig für unsere Diskussion ist, dass das Prinzip besagt, dass wir nicht willkürlich entscheiden können, wo Vorwärtspfeile und Rückwärtspfeile zu benutzen sind; wir müssen die Vorgaben der Gleichgewichtsbedingung befolgen, um dies festlegen zu können. Kehren wir zurück zu den Modellen von Schema 1 und 2 und untersuchen, ob die jüngsten Ansätze, diese autokatalytischen Reaktionen in Regenerierungssysteme zu überführen, die Regeln befolgt haben.<sup>[21]</sup>

**Regenerierung im Modell von Schema 1.** Wir haben oben diskutiert, dass in Simulationen, die die irreversiblen autokatalytischen Reaktionen von Schema 1 mit der irreversiblen Reaktion von Gleichung (1) kombinierten, asymmetrische Verstärkung beobachtet wurde.<sup>[16a]</sup> Das vollständige Reaktionsmodell ist in Schema 5 gezeigt. In den



**Schema 5.** Autokatalytisches Reaktionsnetzwerk nach Lit. [16], das das Modell in Schema 1 um eine Regenerierungsstufe erweitert. Der graue Bereich zeigt die Regenerierungsreaktion  $L + D \rightarrow A + Q$  nach Gleichung (1), die anstelle der Verlustreaktion  $L + D \rightarrow Q$  von Schema 1 eingesetzt wird.

Simulationen, die man zur Untermauerung des Regenerierungsmodells durchgeführt hat, wurden die mit gestrichelten Pfeilen gekennzeichneten Geschwindigkeitskonstanten gleich null gesetzt ( $k_{rev} = k'_{for} = 0$ ). Die Frage ist, ob das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität dieses Vorgehen erlaubt.

Das Reaktionsnetzwerk in Schema 5 kann als eine Variante des Onsager'schen Dreiecks gesehen werden. Ein entscheidendes Merkmal beider Netzwerke ist, dass Reaktant **A** mit den Produkten **L** und **D** und die Produkte **L** und **D** wiederum mit Reaktant **A** in einer zyklischen Weise verbunden sind. Das bedeutet, dass wir die Gleichgewichtsbedingung berücksichtigen müssen und deshalb alle Vorwärts- und

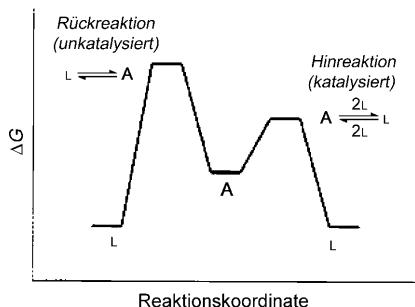
Rückwärtspfeile für alle Reaktionen in Schema 5 benötigen, um die reziproken Beziehungen zwischen den Geschwindigkeitskonstanten zu bestimmen. Wenn wir dies tun, erhalten wir für die Beziehung zwischen  $k_{rev}$  und  $k'_{for}$  Gleichung (7).<sup>[21c]</sup>

$$k'_{for} = k'_{rev} \left( \frac{k_{for}}{k_{rev}} \right)^2 \quad (7)$$

Diese Analyse offenbart, dass die beiden Geschwindigkeitskonstanten  $k_{rev}$  und  $k'_{for}$ , die in Lit. [16a] willkürlich gleich null gesetzt wurden, in Wirklichkeit invers-quadratisch voneinander abhängen! Wenn wir also  $k_{rev}$  sehr klein ansetzen, z. B.  $10^{-6} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ , wird der Wert von  $k'_{for}$  tatsächlich sehr groß (im Beispiel  $10^{12} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ).<sup>[22]</sup> Damit ist eindeutig klar, dass uns das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität nicht erlaubt, beide Konstanten gleichzeitig auf null zu setzen, selbst wenn die Reaktion unter Bedingungen weit weg vom Gleichgewicht ausgeführt wird. Werden für Simulationen des Reaktionsnetzwerks in Schema 5 die Geschwindigkeitskonstanten so gewählt, dass sie in Einklang mit Gleichung (7) sind, so beobachtet man für den Enantiomerenüberschuss des Katalysators keine Amplifizierung, sondern eine Abschwächung.<sup>[21c]</sup> Das Regenerierungsmodell auf der Grundlage von Schema 5 verletzt das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität und stellt deshalb kein physikalisch oder chemisch realistisches Reaktionsnetzwerk dar.

**Regenerierung im Modell von Schema 2.** In Simulationen, die die autokatalytischen Reaktionen von Schema 2 mit den vorgeschlagenen Regenerierungszyklen von Gleichung (2a) und (2b) koppelten, wurde asymmetrische Amplifizierung und die Entstehung von Homochiralität beobachtet.<sup>[17]</sup> Jedoch wurden hier alle beteiligten Reaktionen ausschließlich in der Vorwärtsrichtung berücksichtigt. Wir können dieselben Überlegungen wie oben anstellen, um die Beziehungen zwischen den Geschwindigkeitskonstanten der Hin- und Rückreaktionen zu ermitteln, und finden ein ähnliches Ergebnis: Die „fehlenden“ Geschwindigkeitskonstanten stehen in einer inversen Beziehung zueinander, und es ist nicht erlaubt, alle gleichzeitig zu vernachlässigen.<sup>[21a]</sup>

Bei diesem Beispiel ist es aufschlussreich, die Verletzung des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität einmal mit Blick auf das Energiediagramm und dann mit Blick auf die Geschwindigkeitskonstanten zu untersuchen. Was die Autoren von Lit. [17] als „Regenerierungsreaktion“ für die Gleichungen (2a) und (2b) gewählt haben, ist in Wirklichkeit das *unkatalysierte* Gegenstück zum autokatalytischen Reaktionsnetzwerk in Schema 2. Dieses Regenerierungsnetzwerk impliziert, dass die Hinreaktion entlang der energetisch niedrigeren, autokatalytischen Reaktionskoordinate läuft, die Rückreaktion dagegen die energetisch höhere, unkatalysierte Route nimmt (Abbildung 3).



**Abbildung 3.** Energiediagramm für das Regenerierungsmodell von Lit. [17], das die autokatalytischen Reaktionen von Schema 2 mit den Regenerierungsreaktionen der Gleichungen (2a) und (2b) kombiniert. Das Regenerierungsmodell macht geltend, dass die Hinreaktion über die autokatalytische Route verläuft und die Rückreaktion über die unkatalysierte Route. Das Diagramm zeigt nur den Fall des L-Enantiomers.

Legt man dagegen die Geschwindigkeitskonstanten im Einklang mit dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität fest, d.h. für *beide* Richtungen sowohl der autokatalytischen als auch der nichtkatalytischen Route, so zeigen Simulationen, dass das vollständig reversible Reaktionssystem für Schema 2 in einen racemischen Zustand läuft.<sup>[21a]</sup> Der Versuch, einen homochiralen Zustand zu erreichen, indem man die autokatalytische Reaktion über die unkatalysierte Route zurückführt, verletzt eindeutig die Regeln.

## Regenerierungsmodelle: Das Verdikt

Die in Schema 1 und 2 dargestellten Modelle für die asymmetrische Verstärkung (ohne Hinzuziehung der vorgeschlagenen Regenerierungsreaktionen) erfüllen das Gebot der mikroskopischen Reversibilität, solange die Reaktionen stark in die Vorwärtsrichtung getrieben sind. Unsere Analyse belegt, dass äußerste Vorsicht angebracht ist, wenn neue Reaktionen in ein Netzwerk eingeführt werden, und dass die Modelle im Einklang mit dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität entwickelt werden müssen. Keines der hier betrachteten Regenerierungsmodelle besteht diesen Test.

## Realismus bitte!

Angesichts der kalten Fakten, die aus der richtigen Anwendung des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität folgen, sollte man meinen, dass die oben vorgeschlagenen Regenerierungsmodelle wieder lautlos von der Bühne verschwinden werden. Jedoch wurden weitergehende Vorschläge gemacht, wie solche Reaktionsnetzwerke um die misslichen Wahrheiten herumkommen könnten, und diese haben dem Regenerierungskonzept neues Leben eingebracht. Etliche Möglichkeiten, weshalb Schlussfolgerungen, die das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität verletzen, trotzdem gültig sein könnten, wurden vorgeschlagen:<sup>[23]</sup>

- negative Konzentrationen der Reaktanten;
- Asymmetrie von Materie und Antimaterie im Universum;
- lokale Nichterhaltung der mikroskopischen Reversibilität;
- Zusammenbruch der mikroskopischen Reversibilität unter Bedingungen weit entfernt vom Gleichgewicht;
- Coriolis-Kräfte;
- Einfluss einer die Ladungssymmetrie verletzenden Kraft;
- „stärkere“ physikalische Erhaltungssätze;
- „starke“ Autokatalyse bei hohen Reaktantkonzentrationen;

- eine Verteilung zwischen „gespeicherter“ und vollständig dissipierter Energie;
- pfadabhängige Energieniveaus in Molekülen.

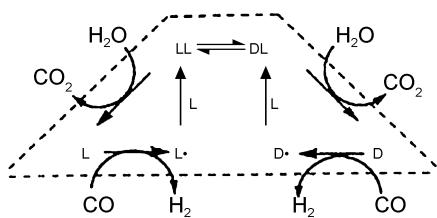
Diese Vorschläge dürften allesamt zu jenen Ausnahmefällen gehören, die nach Onsager leicht auszusortieren sind, einfach aus unserer experimentellen Erfahrung heraus. Dies ist aber deshalb problematisch, weil man für keines dieser Regenerierungsmodelle bisher eine experimentelle Entsprechung gefunden hat. Das Fehlen experimenteller Überprüfbarkeit lässt Raum für schöpferische und fantasievolle Hypothesen, sollte uns aber auch, wie von Hoffmann et al. ausgeführt, der besonderen Verantwortung gemahnen, die das Veröffentlichen solcher Ergebnisse mit sich bringt. Die hier präsentierte Analyse ist klar: Für Modelle, die auf hypothetischen, experimentell nicht überprüfbaren Reaktionen basieren, wurde gezeigt, dass sie ein grundlegendes chemisches Prinzip verletzen; ausfallene Erklärungen sind herangezogen worden – erneut ohne experimentelle Grundlage –, um diese Modelle und die aus den Ergebnissen zu ziehenden Schlüsse zu verteidigen. Wie aber trägt diese Übung zu unserem allgemeinen Wissenschaftsverständnis bei? Hilft sie beim Entwurf neuer Experimente? Gibt sie Aufschluss über grundlegende Prinzipien? Ich möchte hier für mehr Realismus appellieren, um die abstrusesten der obigen Vorschläge von der Liste zu streichen.

## Das „Öffnen“ des Systems

Die meisten Homochiralitätsmodelle gehen von Reaktionen in einem abgeschlossenen System aus, etwa einem Reaktionskolben im Labor oder einer präbiotischen Pfütze (Verdunstung wird vernachlässigt). Plasson et al. betrachteten Regenerierungsnetzwerke in einem offenen System, das eine chemische Energie als Triebkraft verwendet.<sup>[24]</sup> Die Autoren untersuchten Onsager-ähnliche Dreiecke als Reaktionsnetzwerke, in denen die Aktivierung, Dimerisierung und Dissoziation von Enantiomeren durch eine Epimerisierungsreaktion verknüpft sind. Die Zyklen ließen sich unidirektional führen, wenn sie durch

das chemische Potential eines die Systemgrenzen passierenden Masseflusses angetrieben wurden (Schema 6). Die Rückreaktionen, die das Prinzip der

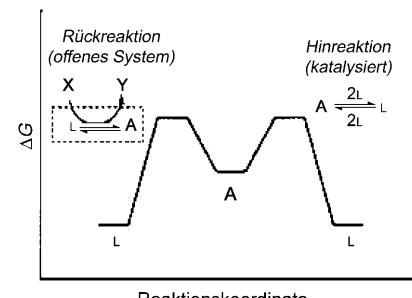
sierte Reaktion antreibt, einbindet (siehe Abbildung 4). Eine solche Reaktion müsste jedoch selektiv genug sein, um bevorzugt die unkatalysierte Reaktion,



**Schema 6.** Offenes System mit unidirektionalem Zyklus, angetrieben durch eine chemische Energiequelle, die die Systemgrenzen passiert, in diesem Fall die Wassergasreaktion.<sup>[24]</sup> Wiedergabe nach Lit. [21c].

mikroskopischen Reversibilität für abgeschlossene Systeme innerhalb der gestrichelten Linien verlangt, werden durch den Massetransport verhindert. Bei einem anfänglichen Ungleichgewicht zwischen den *D*- und *L*-Enantiomeren und geeigneten gewählten Geschwindigkeitskonstanten kann ein Zyklus auf Kosten des anderen angereichert werden, sodass das Erreichen eines nichtracemischen stationären Zustandes erlaubt ist. Die Enantiomerenanreicherung bleibt solange bestehen, wie die chemische Energiequelle nicht abgeschaltet wird. Das chemische Potential treibt metabolische Reaktionen netto in eine Vorrwärtsrichtung, und dieses Konzept der Amplifizierung des *ee* wurde von den Autoren als „proto-metabolisch“ bezeichnet.<sup>[24b]</sup> Das Modell beruht lose auf einem experimentellen Reaktionsnetzwerk der CO-getriebenen Dipeptidbildung, wie es durch Wächtershäuser et al. untersucht wurde,<sup>[25]</sup> ernüchternd stellt man aber fest, dass im Experiment keine Zunahme, sondern vielmehr die Abnahme des *ee* beobachtet wurde.

Das „Öffnen“ des Systems und die Einbindung eines chemischen Potentials wurde von den gleichen Autoren auch als ein Weg vorgeschlagen, um die hier diskutierten, in Verruf gekommenen Regenerierungsmodelle zu rehabilitieren. Zum Beispiel schlägt Plasson vor, den im Energiediagramm von Abbildung 3 dargestellten Konflikt dadurch zu lösen, dass man eine „implizite“ chemische Energiequelle, die die unkataly-



**Abbildung 4.** Energiediagramm für ein Regenerierungsmodell, das die autokatalytischen Reaktionen im abgeschlossenen System von Schema 2 mit einer „impliziten“ Reaktion in einem offenen System als Triebkraft der unkatalysierten Rückreaktion kombiniert.

nicht aber die autokatalytische Reaktion anzutreiben. Sowohl diese unidentifizierte chemische Energiequelle, die durch die Systemgrenzen wirkt, als auch die autokatalytischen Reaktionen in einem abgeschlossenen System bleiben hypothetisch. Die Suche nach experimentellen Systemen, die ein solches Verhalten zeigen, sollte von einem hohen Sinn für Realismus geleitet sein; bislang jedenfalls ist die Balance zwischen Experiment und Vorhersage eher angespannt als nutzbringend.

## Schlussbemerkungen

Das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität im Gleichgewicht gilt auch für komplexe Reaktionsnetzwerke, die weit entfernt vom Gleichgewicht laufen. Reaktionsmodelle, die die Entstehung der Homochiralität biologischer Moleküle in einer präbiotischen Welt erklären sollen, stehen dem speziellen Problem gegenüber, dass sich die vorgeschlagenen, hypothetischen Reaktionsnetzwerke der experimentellen Prüfung entziehen. Der Weg, auf dem solche Reaktionen verlaufen, muss den fundamentalen Regeln der Chemie gehorchen, wenn ein Modell eine chemische und physikalische Bedeutung haben soll – oder wie die Grinsekate zu Alice sagte: „Wenn es Dir gleich ist,

wohin du willst, dann ist es auch egal, wie Du weitergehst.“

Eingegangen am 16. September 2008  
Online veröffentlicht am 29. Dezember 2008  
Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [1] R. Hoffmann, P. v. R. Schleyer, H. F. Schaefer III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7164.
- [2] L. E. Orgel, *PLoS Biol.* **2008**, *6*, e18.
- [3] Die vielleicht bekannteste, wenn nicht gar die ursprüngliche Fassung dieses Sprichworts stammt aus *Alice im Wunderland*: „Ich werde doch noch denken dürfen!“ sage Alice scharf, denn es wurde ihr allmählich ein wenig unheimlich zumute. „Nicht mehr“, sage die Herzogin, „als ein Schwein fliegen darf.“
- [4] a) R. C. Tolman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1925**, *11*, 436; b) R. C. Tolman, *The Principles of Statistical Mechanics*, Oxford University Press, London, **1938**.
- [5] Lewis Carroll, *Alice hinter den Spiegeln*.
- [6] F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459.
- [7] M. Calvin, *Molecular Evolution*, Oxford University Press, Oxford, **1969**.
- [8] D. K. Kondepudi, *Science* **1990**, *250*, 975.
- [9] C. Viedma, *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.
- [10] a) W. L. Noorduin, T. Izumi, A. Millemaggi, M. Leeman, H. Meekes, W. J. P. Van Enckevort, R. M. Kellogg, B. Kaptein, E. Vlieg, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1158; b) C. Viedma, J. E. Ortiz, T. de Torres, T. Izumi, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15274–15275.
- [11] a) M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, Jr., U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, *441*, 621; b) M. Klussmann, A. J. P. White, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7985.
- [12] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767.
- [13] D. G. Blackmond, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5732.
- [14] „Giving Life a Hand“: Phillip Ball in *Chemistry World*, 20. März, **2007**.
- [15] a) P. Decker, *J. Mol. Evol.* **1974**, *4*, 49; b) D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Phys. A* **1984**, *125*, 465.
- [16] a) M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, S. Wei, I. M. Martynova, *Chirality* **2007**, *19*, 816; b) M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, *Chem.-Phys.Chem.* **2008**, *9*, 2359.
- [17] a) Y. Saito, H. Hyuga, *J. Phys. Soc. Jpn.* **2004**, *73*, 33; b) Y. Saito, H. Hyuga, *J. Phys. Soc. Jpn.* **2004**, *73*, 1685.
- [18] a) V. Gold, K. L. Loening, A. D. McNaught, P. Shemi, *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Black-

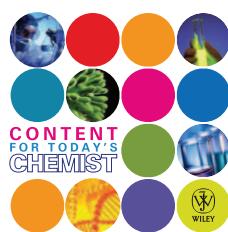
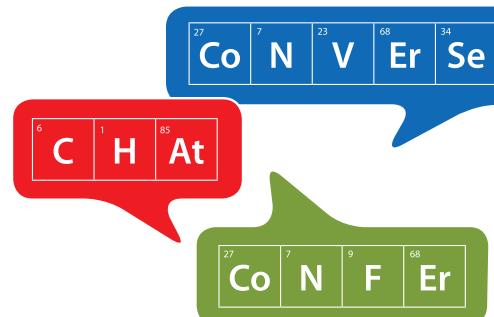
- well Science, Oxford, 2nd ed., **1997** (**1996**, 68, 173); b) V. Gold, K. L. Loening, A. D. McNaught, P. Shemi, *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Blackwell Science, Oxford, 2nd ed., **1997** (**1994**, 66, 1105).
- [19] L. Onsager, *Phys. Rev.* **1931**, *37*, 405.
- [20] J. R. Knowles, W. J. Albery, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 105.
- [21] a) D. G. Blackmond, O. K. Matar, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 5098; b) D. G. Blackmond, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9553; c) D. G. Blackmond, *Chirality* **2008**, DOI: 10.1002/chir.20592.
- [22] Diese Werte erhält man für die fehlenden Konstanten  $k'_{\text{for}}$  und  $k'_{\text{rev}}$ , wenn man, wie in Lit. [16a] angegeben,  $k_{\text{for}} = k'_{\text{rev}} = 0$  setzt.
- [23] Alle Vorschläge in dieser Liste stammen aus Lit. [16b].
- [24] a) R. Plasson, H. Bersini, A. Commeyras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16733; b) R. Plasson, D. K. Kondapudi, H. Bersini, K. Asakura, *Chirality* **2007**, *19*, 589; c) R. Plasson, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9550.
- [25] a) C. Huber, W. Eisenreich, S. Hecht, G. Wächtershäuser, *Science* **2003**, *301*, 938; b) C. Huber, G. Wächtershäuser, *Science* **1998**, *281*, 670.

# CONTENT FOR TODAY'S CHEMIST

Join Chemistry by Wiley on Facebook.

- Get news on latest conferences, products and free content
- Got an opinion – share it
- Meet other chemists

Search for 'Chemistry by Wiley' and click the 'Become a Fan' link to get all the latest offers and free content from Wiley.



01398

 **WILEY**