

## Der Ursprung des Lebens: Blausäure

John D. Sutherland\*

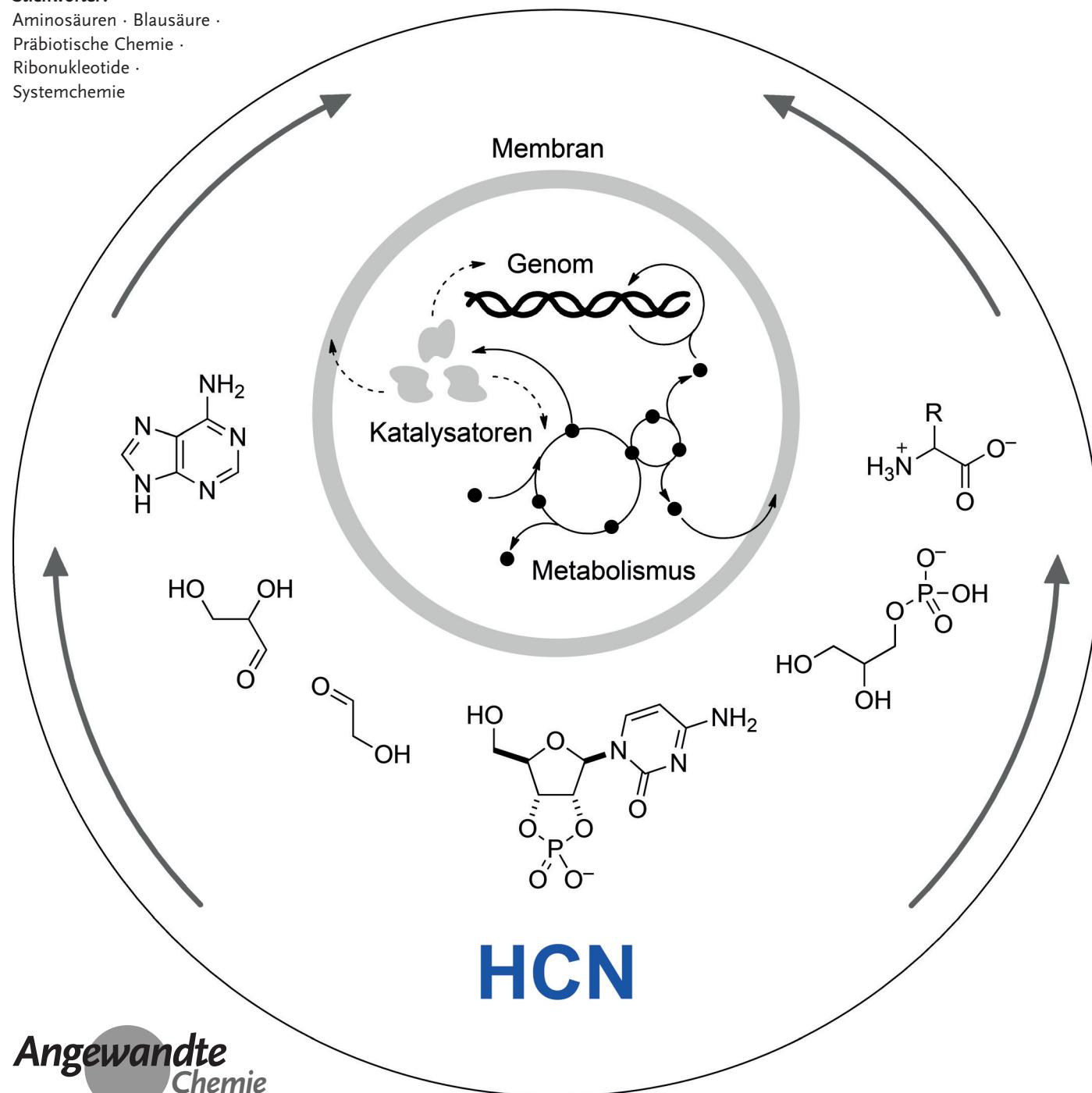
## Stichwörter:

Aminosäuren · Blausäure ·

Präbiotische Chemie ·

Ribonukleotide ·

Systemchemie



**O**rganische Synthesen aus einer in der Umwelt verfügbaren  $C_1$ -Quelle, ob nun zur Aufrechterhaltung von Autotrophie oder als Auftakt von Heterotrophie, sind ein zentraler Aspekt in der Frage nach dem Ursprung des Lebens. Neuere Befunde ergänzen Schlüsselergebnisse aus der Literatur und legen nahe, dass Blausäure ( $HCN$ ) dieses Ausgangsmolekül war.

„The answer has to come from revisiting the chemistry of  $HCN$ “

Albert Eschenmoser.<sup>[1]</sup>

## 1. Einführung: Wie erforscht man den Ursprung des Lebens?

Im Prinzip lassen sich Studien zum Ursprung des Lebens aus zwei Richtungen angehen: „aufwärts“, mit der Geochemie als Startpunkt – oder „abwärts“, beginnend bei der Biologie. Mit beiden Ansätzen gibt es jedoch in der Praxis Probleme.

Geht man von der Geochemie aus, so lehrt uns die Planetenwissenschaft, dass auf der frühen Erde eine große Spanne an Umgebungen und Bedingungen existiert haben muss. Viele Arten von Chemie sind möglich in einem Tiefseeschlot oder einer austrocknenden Lagune oder einem Einschlagskrater oder einer reduzierenden Gewitteratmosphäre, oder was auch immer für ein Szenario man sich vorstellen möchte. Die Geochemie per se liefert aber nur unzureichende Randbedingungen, um ein spezifisches Szenario festlegen zu können und dieses dann bezüglich intrinsisch begünstigter Synthesen von Biomolekülen oder deren Vorstufen aus einfachen Ausgangsmolekülen systematisch zu untersuchen.

Geht man von der Biologie rezenter Lebensformen aus, so lässt sich die Rekonstruktion des Stammbaums (Phylogenie) nur bis zu einem gewissen Punkt bewerkstelligen; die Biologie frühester Lebensformen aus der Zeit vor der Herausbildung der drei Organismenreiche (Eukaryoten, Prokaryoten, Archaeen) lässt sich auf diese Weise nicht sinnvoll ergründen.<sup>[2]</sup> Die konzeptuelle und experimentelle Reduktion von Zellen auf die einfachste Minimalzelle ergibt ein immer noch abschreckend komplexes System, in dem Informations-, Stoffwechsel-, Katalyse- und Kompartimentierungs-Subsysteme nahtlos ineinander greifen (Abbildung 1). Die abiotische Bildung eines derartigen Gesamtsystems stellt gewaltige Anforderungen an die hypothetische präbiotische Chemie – ohne Frage sind vollständig verschiedene chemische Abläufe nötig, um die Subsysteme entstehen zu lassen, und ganz sicher würden diese unterschiedlichen chemischen Prozesse miteinander interferieren. Es überrascht daher nicht, dass in der Vergangenheit die meisten Forscher davon ausgingen, dass das eine oder andere dieser Subsysteme zuerst entstanden ist und daraufhin die weiteren „erfand“, wobei das mutmaßliche Ur-Subsystem nach persönlicher Präferenz gewählt wurde: „Die Darwinsche Evolution erfordert informationstragende Moleküle, also muss die RNA zuerst da gewesen sein.“<sup>[3]</sup> „Man kommt nicht ohne Bausteine und Energie aus, also muss zuerst ein Stoffwechsel da gewesen sein.“<sup>[4]</sup> „Genetik

## Aus dem Inhalt

1. Einführung: Wie erforscht man den Ursprung des Lebens?	109
2. Das informationstragende Subsystem	110
3. Ein Exkurs	112
4. Das informationstragende System – Fortsetzung	113
5. Erste Hinweise auf ein Einschlagszenario	117
6. Chemische Implikationen eines Einschlagszenarios	118
7. Verfeinerung des Einschlagszenarios	119
8. Chemische Implikationen des verfeinerten Einschlagszenarios	120
9. Verknüpfung aller Subsysteme durch cyanosulfidische Chemie	121
10. Vorwärts und aufwärts	123

und Stoffwechsel lassen sich ohne Katalyse schwerlich vorstellen, also müssen sich zuerst Proteine gebildet haben.“<sup>[5]</sup> „Eine Darwinsche Selektion ist ohne Kompartimente schwer

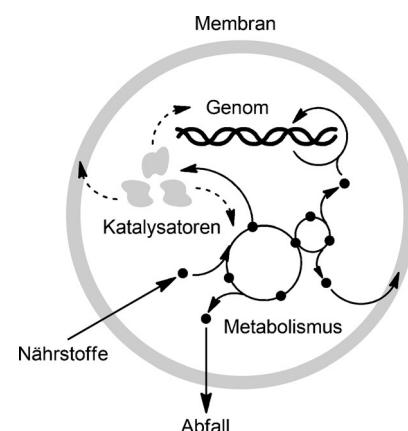


Abbildung 1. Eine Minimalzelle mit Hervorhebung ihrer Subsysteme.

[\*] Prof. Dr. J. D. Sutherland  
MRC Laboratory of Molecular Biology  
Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus  
Cambridge CB2 0QH (Großbritannien)  
E-Mail: johns@mrc-lmb.cam.ac.uk

vorstellbar, also muss es zuerst Membranen gegeben haben.“<sup>[6]</sup>

Vor einigen Jahren realisierten wir, dass diese „Quadrupolarisierung“ des Gebiets den Fortschritt behinderte, sodass wir einen holistischeren Ansatz ersannen. Wir wollten experimentelle Chemie verwenden, um zwei Fragen zu beantworten, deren *angenommene* Antworten vormals zur besagten Polarisierung des Forschungsgebiets beigetragen hatten: 1) Braucht es vollständig verschiedene Arten von Chemie, um die verschiedenen Subsysteme entstehen zu lassen? 2) Wären diese Arten von Chemie miteinander vereinbar?<sup>[7]</sup> Unser Ansatz sah folgende Schritte vor:

- eine experimentelle Evaluierung der präbiotischen Chemie der verschiedenen Subsysteme;
- jegliche Gemeinsamkeit in den Zwischenstufen und/oder (Neben)Produkten zu nutzen, um die Subsysteme miteinander zu verknüpfen;
- die Ergebnisse zu nutzen, um daraus grobe geochemische Szenarien abzuleiten;
- weitere chemische Konsequenzen abzuschätzen, die sich aus den abgeleiteten Szenarien ergeben.

Unsere Überlegung war, dass das Heranziehen chemischer Ergebnisse zur Eingrenzung geochemischer Szenarien und der sich daraus ergebende Informationsrückfluss zurück in die Chemie ein iterativer Vorgang wäre, dessen wiederholte Anwendung zu einer Verfeinerung sowohl der Szenarien wie der Chemie führen sollte.

## 2. Das informationstragende Subsystem

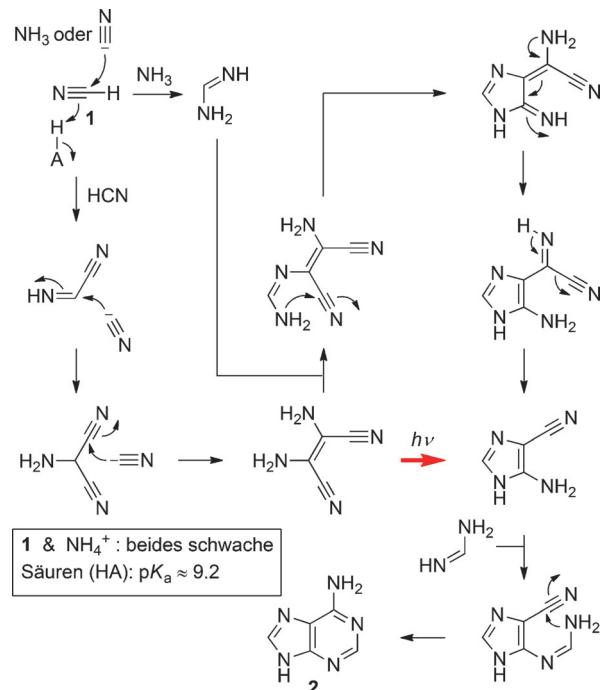
Unser Ausgangspunkt war, die Chemie der Assemblierung eines informationstragenden Subsystems basierend auf RNA zu erforschen – einfach deshalb, weil so vieles in der Biologie auf deren Urtümlichkeit hinweist. Die klassische retrosynthetische Spaltung der RNA verläuft wie folgt: RNA  $\Rightarrow$  (aktivierte) Nukleotide  $\Rightarrow$  Nukleoside plus Phosphat; Nukleoside  $\Rightarrow$  Ribose plus Nukleobasen; Ribose  $\Rightarrow$  Formaldehyd und Nukleobasen  $\Rightarrow$  Blausäure sowie weitere stickstoffhaltige Vorstufen.<sup>[8]</sup> Obgleich diese retrosynthetische Analyse nicht zu einer entsprechenden Synthese unter plausiblen präbiotischen Bedingungen geführt hat (ungeachtet der Anstrengungen zahlreicher Forschergruppen über einen



John Sutherland studierte Chemie an der University of Oxford und verbrachte anschließend eine Weile als Kennedy Scholar in Harvard bei Jeremy Knowles. Nach seiner Rückkehr nach Großbritannien promovierte er bei Jack Baldwin in Oxford, wo er anschließend als Junior Research Fellow und dann als University Lecturer für organische Chemie tätig war. 1998 übernahm er einen Lehrstuhl für biologische Chemie in Manchester, 2010 wechselte er als Gruppenleiter an das MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge. Sein Interesse gilt der Chemie im Zusammenhang mit dem Ursprung des Lebens. Photo: MRC Laboratory of Molecular Biology.

Zeitraum von Jahrzehnten), brachte ihre Erforschung eine Menge faszinierender Chemie mit sich. Einige Aspekte dieser Chemie, sowie einige der aufgetretenen Probleme, werden nachfolgend kurz beleuchtet, da sich hieraus ein geeigneter Hintergrund für die weiteren Ausführungen ergibt.

Beginnen wir mit der Synthese von Nukleobasen. Orós Erkenntnis, dass einfaches Mischen von Blausäure **1** mit Ammoniak in Lösung zu Adenin **2** führt,<sup>[9]</sup> wurde als „Vertrauensbeweis“ in die präbiotische Chemie beschrieben.<sup>[10]</sup> Nach der Modifikation von Ferris und Orgel<sup>[11]</sup> liefert diese Synthese Adenin **2** in brauchbarer Ausbeute aus fünf Molekülen Blausäure **1** (Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Orós Synthese von Adenin **2** aus Blausäure **1** und Ammoniak (die allgemeine Säure/Base-Katalyse, die mutmaßlich an den meisten Schritten beteiligt ist, ist nur einmal dargestellt). Der rote Pfeil markiert den von Ferris und Orgel entdeckten photochemischen Abkürzungsweg.

Für viele Forscher auf dem Gebiet ist die Tatsache, dass die Pentamerisierung einer so fundamentalen Verbindung wie Blausäure **1** zu einem in der Biologie so allgegenwärtigen Heterocyclus führt, kein Zufall – „Mit Adenin als Beispiel ist der Meinung zu widersprechen, daß ein Fragen nach dem Ursprung von Cofaktorstrukturen eigentlich müßig sei, da ohnehin keine Möglichkeit der Entscheidung oder experimentellen Bearbeitung bestünde. Unterstellt man einen präbiotischen Ursprung der Cofaktoren, so kann jegliche strukturelle Komplexität solcher Moleküle eine letztlich nur scheinbare sein, das heißt es muß einfache, potentiell präbiotische Wege der Selbstkonstituierung dieser Strukturen oder Strukturtypen geben. Die Existenz solcher Entstehungswege muß gegebenenfalls experimentell nachweisbar sein, nämlich dadurch, daß man im Labor gezielt nach ihnen sucht.“<sup>[12]</sup> Anders ausgedrückt: Falls man im Experiment effiziente

Syntheserouten zu anderen Naturstoffen entlang inhärent begünstigerer Routen auffindet, wäre die Folgerung vernünftig, dass die besagten Produkte auf eben diese Weise ihren Ursprung nahmen und dass jegliche Komplexität allein im Auge des Betrachters existierte.

Aufgrund seines außerordentlichen Erfolges bei der Synthese von Vitamin B<sub>12</sub> auf „konventionellem“ Wege (gemeinsam mit Woodward), war es für Eschenmoser nur natürlich, zunächst über potentiell begünstigte Reaktionen in der präbiotischen Synthese von Cofaktoren zu schreiben<sup>[12]</sup> – aber das Konzept lässt sich offenkundig auch auf andere Moleküle anwenden, die für die Biologie am Anbruch des Lebens entscheidend waren. Tatsächlich hörte ich Mitte der 80er Jahre als Doktorand in Oxford einen Vortrag Eschenmosers und beschloss, dieses darin dargelegte Konzept im Zusammenhang der RNA zu erforschen. Zu den inhärent begünstigten Reaktionen könnten solche gehören, die von einer anderen Komponente des Systems katalysiert werden, die Teil eines Autokatalysezyklus sind, die durch induzierte Intramolekularität katalysiert werden<sup>[13]</sup> oder bei denen eine funktionelle Gruppe im Molekül infolge des speziellen molekularen Kontextes eine über das normale Maß hinausgehende Reaktivität zeigt. Die sequentielle Abfolge mehrerer derartiger Reaktionen könnte zu „dramatischen“ Synthesen einiger weniger Produkte aus Reaktionsgemischen führen (dazu bestimmt, beim Anbruch der Biologie eine Rolle zu spielen), von denen uns Propheten der Finsternis glauben machten, sie könnten bloß zu Teer werden.<sup>[14]</sup>

Fahren wir fort mit der Betrachtung von Problemen im Zusammenhang mit der Synthese von Zuckern. Von Beginn an stützten sich präbiotische Chemiker auf Butlerows Synthese der Formose<sup>[15]</sup> als eine Quelle für Zuckermoleküle. Bei dieser Reaktion (Abbildung 3a) wird Formaldehyd **3** – das Spuren von Glycolaldehyd **4** enthält – in einer Calciumhydroxidlösung erhitzt.

Die Aldolhydroxymethylierung von **4** durch **3** ergibt Glyceraldehyd **5**, nachfolgend führt eine Vielzahl von Aldol-, Cannizzaro- und Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Reaktionen zu einem komplexen Produktgemisch. Das resultierende Stoffgemisch schmeckt süß(!), ist aber nicht reich an Ribose *ribo*-**6** (< 1 % des Gesamtzuckers), da die zu *ribo*-**6** führende Route gegenüber anderen Produkten nicht begünstigt ist.<sup>[16]</sup> Man nimmt jedoch an, dass ein Teil des Formosereaktionsnetzwerks ein Autokatalysezyklus ist,<sup>[17]</sup> der den eingesetzten Glycolaldehyd **4** amplifiziert; dies wäre attraktiv, falls es gelänge, den Stofffluss durch diesen Zyklus irgendwie in Richtung *ribo*-**6** umzuleiten. Entsprechend wurden diverse Versuche zur Optimierung der Formosereaktion unternommen, etwa durch Wechsel des Katalysators<sup>[18]</sup> oder den Zusatz von Borat.<sup>[19]</sup> Die Wahl dieses Additivs beruhte auf der Hoffnung, dass Borat Zwischenstufen, die die Bildung von Ribose *ribo*-**6** begünstigen, durch Komplexbildung abfangen könnte. Allerdings widersetzte sich die mit Formaldehyd **3** (sowie Spuren von Glycolaldehyd **4**) beginnende Reaktion diesen Versuchen,<sup>[19]</sup> obwohl Aldopentosen **6** oder deren Derivate sich bevorzugt durch Varianten der Formosereaktion ausgehend von C<sub>2</sub>- (und C<sub>3</sub>-)Zuckern als Ausgangsstoffe herstellen lassen.<sup>[20,21]</sup> Die bevorzugt zu Pentosen führenden Reaktionswege können entweder inhärent

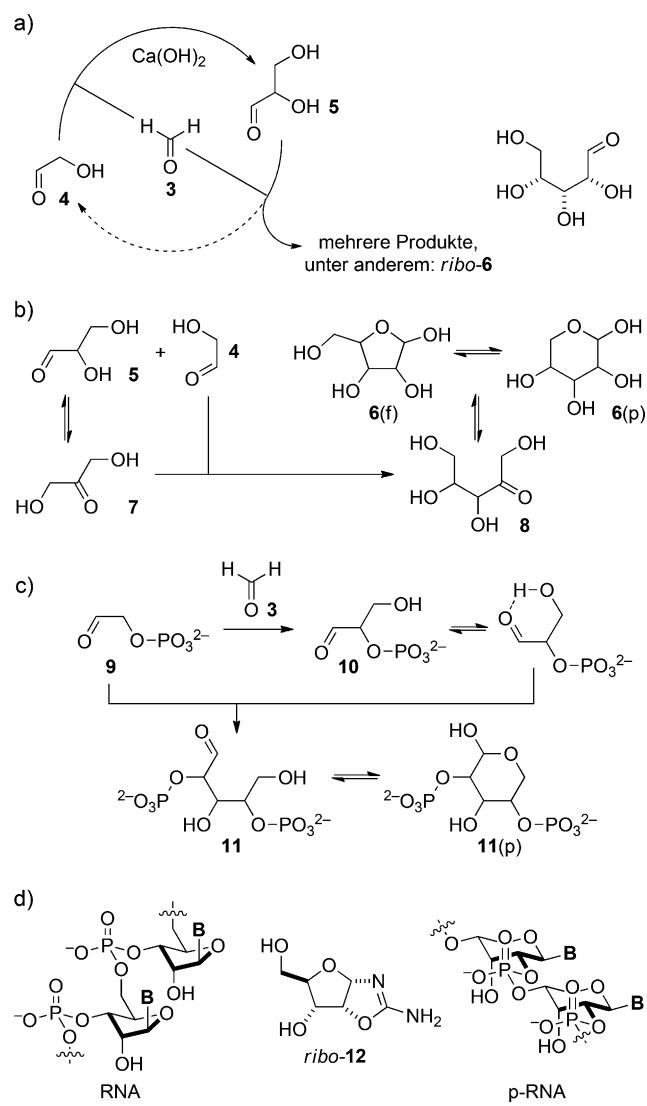


Abbildung 3. Zucker und das informationstragende Subsystem.

a) Ribose als nicht-begünstigtes Produkt der Formosereaktion, b) inhärent begünstigte Aldolisierung von C<sub>2</sub>- und C<sub>3</sub>-Zuckern, c) Aldolisierung, begünstigt durch die Einschränkung anderer Reaktionen aufgrund der Phosphorylierung des  $\alpha$ -Hydroxyaldehyds, d) (stabilisierte) Ribosederivate. B = kanonische Nukleobase.

begünstigt sein oder durch geeignete Modifikation des Eduktes günstig gemacht werden (Abbildung 3b,c).

Ersteres ist der Fall bei der von Calciumhydroxid katalysierten Reaktion von Glycolaldehyd **4** mit Glycolaldehyd **5** in verdünnter wässriger Lösung, die in ausgezeichneten Ausbeuten Aldopentosen einschließlich Ribose liefert (Abbildung 3b).<sup>[20]</sup> Wenn sich in diesem System Enolate bilden, werden diese schneller reprotoionieren als an Aldehydgruppen anlagern, weil die Reaktionsmischung verdünnt ist und beide Ausgangsstoffe hoch hydratisiert vorliegen. Die reversible Enolisierung von Glycolaldehyd **4** führt zu nichts, die Enolisierung von Glycolaldehyd **5** und anschließende Umlagerung zum Keton ergibt hingegen das Dihydroxyaceton **7**. Die verminderte Hydratisierung von **7** im Vergleich zu **4** und **5** bedeutet, dass die Enolisierung rascher verläuft und die gekreuzte Aldolkondensation dann bevorzugt abläuft, weil der

Glycolaldehyd **4** ein besseres Aldol-Elektrophil darstellt als **7** (ungeachtet der Hydratisierung von **4**). Die resultierenden Ketopentosen als Produkte der gekreuzten Aldolreaktion **8** isomerisieren dann zu den entsprechenden Aldopentosen **6**. Letztere sind im Gleichgewichtszustand aufgrund ihrer cyclischen Furanose- und Pyranose-Halbacetalformen [**6(f)**] bzw. **6(p)**] bevorzugt.<sup>[22]</sup>

Nach Phosphorylierung des Glycolaldehyds **4** wird die Aldolisierung zu Pentosephosphatderivaten in Gegenwart von Formaldehyd begünstigt, da in diesem Fall die Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Reaktion des  $\alpha$ -Hydroxyaldehyds unterdrückt ist; die Phosphatsubstituenten verhindern, dass die aus dieser Reaktion hervorgehenden Enolate zu den entsprechenden Hydroxyketonen protoniert werden (Abbildung 3c).<sup>[21]</sup> Glycolaldehydphosphat **9** kann mit sich selbst oder mit Formaldehyd **3** eine Aldolreaktion eingehen. Die Reaktion mit Formaldehyd ist begünstigt, da es ein sehr gutes Aldol-Elektrophil darstellt. Das resultierende Glyceraldehyd-2-phosphat **10** ist (aus sterischen Gründen) ein schlechteres Aldol-Nukleophil als Glycolaldehydphosphat **9**, dafür aber ein besseres Elektrophil (vermutlich wegen einer intramolekularen H-Brücke zwischen der Hydroxy- und der Carbonylgruppe, Abbildung 3c), weshalb die gekreuzte Aldolreaktion zu den Pentose-2,4-diphosphaten **11** stattfindet. Die Bildung der cyclischen Halbacetalform **11(p)** verhindert weitere Aldolreaktionen.

Obwohl diese Reaktionswege zu den Aldopentosen **6** und ihren 2,4-Diphosphaten **11** aus rein präparativer Sicht sehr elegant sind, stellte sich uns bei erster Betrachtung sogleich die Frage, ob es sich um plausible Routen zur Bildung von Ribose in einer präbiotischen RNA handeln könne. Beide Reaktionsschemata leiden darunter, dass sie C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>-Zucker als Ausgangsmaterialien verlangen. Obwohl bekannt war, dass Formaldehyd **3** durch UV-Bestrahlung einer Atmosphäre aus Kohlendioxid/Kohlenmonoxid und Wasserdampf gebildet wird,<sup>[23]</sup> entstehen Glycolaldehyd **4** und Glyceraldehyd **5** unter vergleichbaren chemischen Bedingungen bestenfalls in Spuren.<sup>[24,25]</sup> Die Produktstabilität erwies sich ebenfalls als bedeutsam. Die Ribose *ribo*-**6**, die sich durch die inhärent begünstigte Reaktion von Glycolaldehyd **4** mit Glyceraldehyd **5** bildet, ist nicht stabil.<sup>[26]</sup> Auf der anderen Seite schien uns die Phosphatesterbindungen des Ribose-2,4-diphosphats *ribo*-**11** zu stabil zu sein, um eine leichte Isomerisierung zu dem für die RNA-Bildung notwendigen 3,5-phosphorylierten Isomer zuzulassen. Im Fall der freien *ribo*-**6** erschien die Stabilisierung mittels Komplexierung mit Borat (von Prieur<sup>[26]</sup> in die Diskussion gebracht) als eine realistische Möglichkeit, obgleich diese Komplexierung vermutlich zunächst wieder aufgehoben werden muss, um zur Stufe der Nukleoside zu gelangen. Vielversprechender schien eine mögliche Stabilisierung von *ribo*-**6** in Form des Cyanamidaddukts *ribo*-**12** (Abbildung 3d) zu sein,<sup>[27-29]</sup> da dieses eventuell nicht zum freien Zucker revertieren muss, um zum Nukleosid weiterreagieren zu können – doch hierzu später mehr. Im Fall des Ribose-2,4-diphosphats *ribo*-**11** kam Eschenmoser zu dem Schluss, dass die Bildung eines Pyranosylisomers der RNA potentiell begünstigt sein sollte.<sup>[30]</sup> Sein Nachweis (vorrangig durch Abschätzung der Duplexstabilität), dass ein solches Isomer (p-RNA, Abbildung 3d) ein funktionelles in-

formationstragendes Polymer ist,<sup>[31,32]</sup> führte zur Entdeckung einer Vielzahl weiterer funktioneller polymerer Systeme mit unterschiedlichen Graden an potentieller Befähigung zur Informationsspeicherung, neben einigen nichtfunktionellen Systemen.<sup>[33]</sup> Dies untermauerte früher vorgebrachte Hypothesen, die besagten, dass inhärent begünstigte chemische Reaktionen zunächst ein informationstragendes Polymer – nennen wir es XNA – in die Natur gesetzt haben, das gegenüber der RNA funktionell minderwertiger war, und dann biologische Prozesse basierend auf XNA andere informationstragende Moleküle mittels katalytischer Synthesen „ausprobierten“, bis sich letztlich, aus funktionellen Gründen, RNA durchsetzte.<sup>[34]</sup> Eine weitere Möglichkeit – und das ist die von uns favorisierte – war, dass es eine inhärent begünstigte Route zu Ribonukleotiden und RNA gibt, die sich bislang ihrer Entdeckung entzogen hat. Gemäß dieser zweiten Möglichkeit war die RNA keine biotische Erfindung, sondern ein präbiotisches Produkt,<sup>[35]</sup> das einfach die Funktion eines informationstragenden Polymers gerade so gut erfüllte, dass damit das Leben beginnen konnte. Für wie lange aber, und in welchem Ausmaß, sollte man potentielle präbiotische RNA-Synthesen in der Suche nach einer effizienten Route, die experimentell nachweisbar sein sollte, studieren – und an welchem Punkt sollte man aufgeben? Hier müssen wir zu einem kurzen Exkurs ansetzen.

### 3. Ein Exkurs

Viele Jahre probierten wir (erfolglos) eine Vielzahl von Ansätzen zur Herstellung von Ribonukleotiden aus, im Glauben, wir hätten deren Synthese unter präbiotischen Bedingungen noch nicht *systematisch* untersucht.<sup>[35]</sup> Insbesondere suchten wir nach nicht-klassischen retrosynthetischen Spaltungen, in der Hoffnung, eine inhärent bevorzugte, direkte, wenn auch nicht offenkundige Route zu finden. Im Gegensatz hierzu hatte sich Eschenmoser um die Mitte des vergangenen Jahrzehnts auf die Ansicht verlegt, dass die RNA nicht als Folge synthetischer Zufälle entstanden sei, sondern vielmehr als das Ergebnis von Variation in der Synthese und funktioneller Selektion: „*In fact, our returns from a great many conceptual excursions into the unvarnished chemical and physical details of conceivable scenarios of a prebiotic assembly of oligonucleotide systems, together with some of our findings in cautious experimental explorations of selected problems of a potentially prebiotic oligonucleotide chemistry, have recurrently reinforced the doubts we share with others concerning the postulate of an abiotic origin of RNA.*“<sup>[36]</sup> Dass wir zunächst die Chemie der RNA-Assemblierung erforschen wollten, lag nur daran, dass wir befürchteten, die Suche nach einem biotischen Ursprung der RNA könne sich noch schwieriger gestalten. Wir sahen uns vor, uns nicht von der Aussicht täuschen zu lassen, die Darwinsche Evolution könne alle Probleme lösen. Der Widerhall des Darwinismus ist in den Naturwissenschaften noch immer hörbar – die funktionsgetriebene Selektion aus einer vielgestaltigen Population ist ein enorm starker Evolutionsmotor. Damit mag der Eindruck entstehen, ein gutes, funktionierendes biologisches System müsse aus einer natürlichen Se-

lektion hervorgegangen und daher leicht entstanden sein – kein ganz so schlechter Eindruck, aber wie steht es mit der Biologie ganz am Anfang? Überlegen wir, was notwendig wäre, damit die RNA einen biotischen Ursprung hatte: Erstens müsste die Synthese der XNA entlang eines bevorzugten Weges verlaufen sein. Das ist, zumindest konzeptionell, in Ordnung. Ebenso auch die nächste Anforderung, die besagt, dass sich eine Biologie um die XNA herum entwickelt musste, die dem System die Fähigkeit zur Katalyse chemischer Reaktionen verlieh.<sup>[37]</sup> Die Probleme beginnen, wenn wir uns die postulierte Biosynthese von RNA in einem XNA-basierten System vorzustellen versuchen. Sofern nicht eine inhärent bevorzugte präbiotische RNA-Synthese an einem sehr späten Punkt zum Stillstand gekommen war, müsste jedwede biosynthetische Route hin zur RNA aus einer in der Umwelt vorhandenen Substanz notwendigerweise über mehrere Zwischenstufen verlaufen sein. Dies erschien uns problematisch, da sich die Evolution in kleinen Schritten vollzieht, von denen jeder der biologischen Entität, auf welche die Selektion einwirkt, einen Vorteil erbringen muss, während sich doch die funktionelle Überlegenheit der RNA gegenüber der XNA erst auf der Ebene des Polymers manifestiert, das erst sehr spät auf dem Syntheseweg liegt. Außerdem, weshalb sollte sich die XNA in selbstloser Weise zurückziehen und der RNA die Hauptrolle überlassen? Die Natur hat die Gewohnheit, die Funktion redundant gewordener Einheiten abzuändern statt sie gänzlich zu verwerfen – müsste man also nicht irgendwelche Überbleibsel der XNA in heutigen Lebensformen finden? Zu allem Überfluss ist die Liste möglicher XNA-Kandidaten schier endlos. Wir zogen es vor, unsere Suche nach einer inhärent bevorzugten Route zu Ribonukleotiden und zur RNA fortzusetzen.

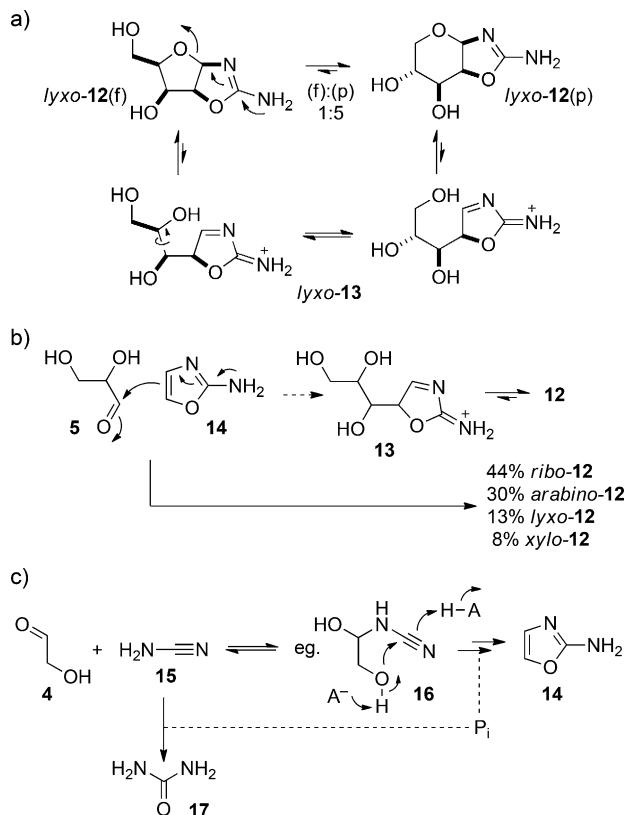
#### 4. Das informationstragende System – Fortsetzung

Nachdem wir unseren Exkurs beendet haben, wollen wir zu unserer Erkundung der RNA-Assemblierung zurückkehren und unseren kurzen Überblick der Chemie der klassischen retrosynthetischen Spaltung beschließen, indem wir perzipierte Probleme der Chemie der gemischten Ribose- und Nukleobase-Assemblierung sowie reale Probleme der Nukleobasen-Ribosylierung betrachten.

Die Chemie der Zuckersynthese unterscheidet sich sehr von derjenigen der Nukleobasensynthese, und ein Dogma der präbiotischen Chemie besagt, dass die beiden sich niemals begegnen sollten: „*One of the persistent weaknesses of the conventional scenario for the constitutional self-assembly of a prebiotic oligonucleotide base-pairing system is the necessity of assuming a spatial and temporal separation between the nitrogenous chemistry producing the nucleobases and the oxygenous chemistry supposed to give rise to carbohydrates. Drastically enhanced chemical complications would be expected for a scenario without that separation.*“<sup>[38]</sup> So würde z. B. die für die Synthese von Adenin **2** notwendige Blausäure **1** mit den für die Zuckersynthese benötigten Aldehyden zu Cyanhydrinen reagieren, und man ging deshalb davon aus, dass dies – neben anderen Unvereinbarkeiten – verhindert, dass beide Synthesen zur gleichen Zeit am gleichen Ort

stattfinden könnten.<sup>[39]</sup> Dies führte zur Formulierung von Szenarien, in denen die beiden Nukleosidbestandteile getrennt voneinander durch sehr verschiedene Chemie synthetisiert und dann irgendwie zusammengebracht wurden. Obwohl man derartige Szenarien nicht gänzlich in Abrede stellen kann, wirken sie aus einer gewissen Verzweiflung entstanden – und diese Verzweiflung steigerte sich noch, als man der Frage der Vereinigung der Bestandteile nachging. Ohne die Schutz- und dirigierenden Gruppen der konventionellen Synthesechemie ist die Verknüpfung von Ribose mit den kanonischen Nukleobasen aus kinetischen wie auch thermodynamischen Gründen schwierig. Unter präbiotisch plausiblen Bedingungen reagiert Ribose nicht mit den Pyrimidinen, und mit den Purinen vollzieht sich die Reaktion nur mit geringer Ausbeute und Selektivität.<sup>[40]</sup>

Vor diesem Hintergrund verlegten wir unsere Erkundung von RNA-Synthesen auf nichtklassische Spaltungen. Als wir Aldopentoseaminoxazolin-Derivate **12** herstellten – weil wir gerade nichts besseres zu tun hatten –, machten wir eine merkwürdige Beobachtung.<sup>[41]</sup> Obwohl drei der Aldopentosen nur Furanosederivate ergaben, Lyxose **lyxo-6** ergab sowohl eine Furanose (**lyxo-12(f)**) als auch eine Pyranose (**lyxo-12(p)**), und diese wandelten sich ineinander um (Abbildung 4 a). Der einfachste Mechanismus dieser gegenseitigen Umwandlung umfasst die Öffnung und Schließung des



**Abbildung 4.** Verhalten und Synthese von Pentoseaminoxazolinen **12**.  
 a) Gegenseitige Umwandlung der Furanose- und Pyranoseformen von **lyxo-12**, b) Reaktion von 2-Aminoxazol **14** mit Glyceraldehyd **5**, c) Phosphat als Katalysator der Reaktionen von Cyanamid. Gestrichelte Linien markieren Katalysen.  $P_i$  = anorganisches Phosphat, HA = allgemeine Säure.

Zuckerring über ein Iminiumion (*lyxo*-**13**) als Zwischenstufe. Beim Betrachten dieses Mechanismus wurde uns klar, dass **13** auch das anfängliche Produkt einer intermolekularen Reaktion zwischen Glyceraldehyd **5** und 2-Aminoxazol **14** sein könnte (Abbildung 4b). Die Synthese von **14** durch Reaktion von Glycolaldehyd **4** mit Cyanamid **15** unter stark alkalischen Bedingungen ist in der Literatur beschrieben,<sup>[42]</sup> und das auf diese Weise hergestellte Produkt reagierte tatsächlich mit Glyceraldehyd **5**.<sup>[43]</sup> Die Reaktionsprodukte waren die Pentoseaminoxazoline **12** in ausgezeichneter Gesamtausbeute und mit einer ausgeprägten *ribo*- und *arabino*-Selektivität (Abbildung 4b).

Wir fragten uns sogleich, ob diese inhärent bevorzugte Reaktion unter präbiotisch plausiblen Bedingungen Teil einer Abfolge derartiger Reaktionen sein könnte, die letztlich zu Ribonukleotiden und somit zur RNA führen. Allerdings erschien uns die in der Literatur genannten Bedingungen für die Bildung von 2-Aminoxazol **14** zu jener Zeit nicht als präbiotisch plausibel, sodass wir zunächst die Reaktion von Glycolaldehyd **4** mit Cyanamid **15** bei neutralem pH untersuchten – und mit einiger Enttäuschung feststellten, dass **14** nur in geringer Ausbeute gebildet wurde und der größte Teil des Materials in Form verschiedener (oligomerer) Carbonyladditionsaddukte vorlag (z. B. **16**) (Abbildung 4c). Wir überlegten, dass die Reaktion aufgrund träger Protonierung/Deprotonierung auf der Stufe eines Intermediats zum Stillstand kam und suchten deshalb nach einem allgemeinen Säure/Base-Katalysator. Dass die Wahl des potenziellen Katalysators auf Phosphat fiel, war das Ergebnis systemchemischer Überlegungen – wenn Phosphat letztendlich zum Aufbau der RNA notwendig ist, warum sollte es dann nicht von Anfang an zugegen sein? Unbesessen ob es als Reaktionspartner nicht gleich benötigt wird, könnte vorhandenes Phosphat keinen Effekt auf die Reaktion haben oder aber sie katalysieren – oder es könnte eine andere (unerwünschte) Reaktion katalysieren. Wie sich zeigte, verwandelte die Zugabe von Phosphat die Reaktion zwischen Glycolaldehyd **4** und Cyanamid **15** bei neutralem pH in eine gute Reaktion, und 2-Aminoxazol **14** wurde nun in rund 90 % Ausbeute gebildet.<sup>[44]</sup> Wenn Cyanamid **15** im Überschuss vorliegt, katalysiert Phosphat zunächst die Bildung von **14** und danach die Hydratisierung von überschüssigem **15** zu Harnstoff **17** (letztere katalytische Reaktion wurde erstmals von Orgel beschrieben).<sup>[45]</sup> **17** erweist sich zu einem späteren Zeitpunkt als nützlich.

Eine andere Reaktion, auf die erstmals Orgel hinwies, ist die Umsetzung der Pentoseaminoxazoline *ribo*- und *arabino*-**12** mit Cyanacetylen **18** (Abbildung 5).<sup>[27]</sup> Die Reaktion von *ribo*-**12** mit **18** ergibt  $\alpha$ -Cytidin **19** und ein chromatographisch „schneller laufendes Produkt“, das wir in der Folge als das Cyanethylidenacetal **20** identifizierten.<sup>[44]</sup> Für die *arabino*-Serie wurde die Bildung von *arabino*-Cytidin **21** beschrieben, und wir fanden auch den zugehörigen 3'-Z-Cyanvinylether, **22**. Die Reaktionen beginnen mit der Cyanovinylierung des endocyclischen N-Atoms des Aminoxazolins, gefolgt von einem Ringschluss zu den Anhydronukleosiden **23**. Hydroxid (aus Wasser durch Protonierung der konjugierten Base von **23** entstanden) deprotoniert dann partiell die 3'-OH-Gruppe, was eine weitere Cyanovinylierung durch überschüssiges

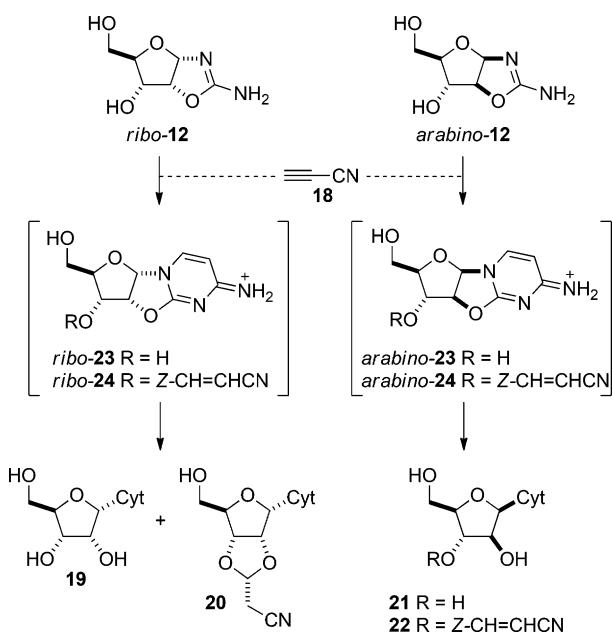


Abbildung 5. Cyanovinylierung von Pentoseaminoxazolinen **12**.  
Cyt = N-1-verknüpfter Cytosinylrest.

Cyanacetylen **18** ermöglicht. Die daraus resultierenden Addukte **24** werden zusammen mit den verbliebenen Anhydronukleosiden **23** unter den transient basischen Bedingungen zu Cytidinen hydrolysiert; in der *ribo*-Reihe unterliegen die 3'-Z-Cyanvinylether einer 5-exo-trig-Cyclisierung zum Acetal **20**. Wenn die Cyanovinylierungsreaktion unter konventionellen, nicht-präbiotischen Bedingungen in *N,N*-Dimethylacetamid durchgeführt wird, gelangt man zu den konjugierten Basen der Anhydronukleoside **23**, die durch Zusatz von Säure in verschiedene Salze von **23** überführt werden können.

Orgel fand, dass  $\alpha$ -Cytidin **19** durch Photoanomerisierung in das  $\beta$ -Isomer **25** umgewandelt werden kann (Abbildung 6a). Die Ausbeute war jedoch zu gering, und es bildeten sich zu viele Nebenprodukte, als dass dies eine plausible präbiotische Synthese hätte darstellen können.<sup>[27]</sup> Wir untersuchten diese photochemische Reaktion erneut und entdeckten, dass das Hauptprodukt, Oxazolidinon *ribo*-**26**, ein Nukleobasenabbauprodukt ist.<sup>[46]</sup> Uns gingen die Ideen aus, und wir kamen wieder in eine jener unfokussierten Phasen der Forschung. Bei einer systematischen Betrachtung der Photochemie phosphorylierter Cytidinderivate – in der vagen Hoffnung, wir könnten dabei auf eine gute Photoanomerisierungsreaktion stoßen –, fanden wir stattdessen heraus, dass UV-Bestrahlung am Ende die meisten dieser Nukleotide zerstörte. Die kanonischen Pyrimidine zeigten verschiedene Photoreaktionen, darunter die Hydratisierung der 5,6-Doppelbindung (Abbildung 6b).<sup>[47]</sup> Die resultierenden Photohydrate verlieren (thermisch) Wasser, sodass bei andauernder Bestrahlung eine zyklische Umwandlung des Pyrimidins und seines Photohydrats abläuft. Die Photohydrate der Cytidine unterliegen einer Hydrolyse zu den Photohydraten der Uracile, aber die Photohydrate beider Pyrimidinderivate sind gegenüber Bestrahlung relativ beständig. Die destruktiven photochemischen Reaktionen, die wir für die meisten Cyt-

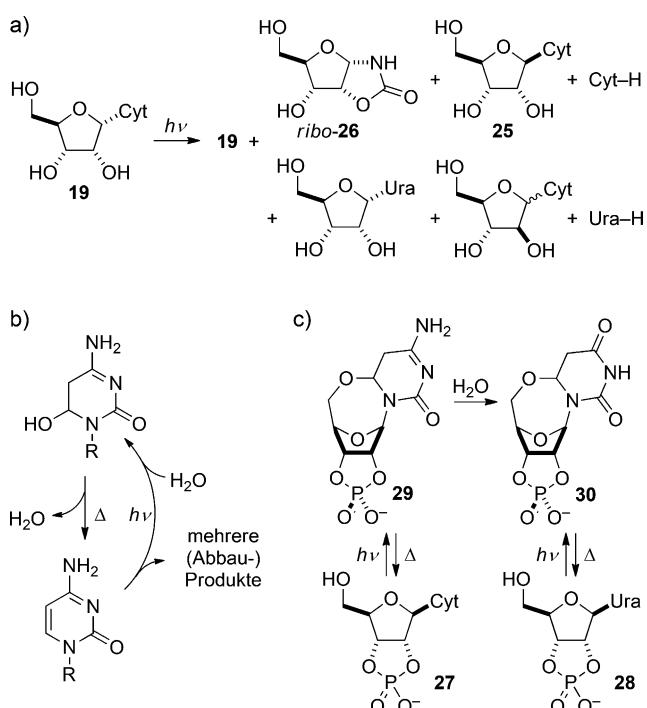


Abbildung 6. Photochemie der Cytidin-nukleotide. Ura = N-1-verknüpfter Uracilrest.

dinnukleotide beobachtet hatten, treten somit im nichthydratisierten Zustand auf.

Es gab jedoch ein Nukleotid, das  $\beta$ -Cytidin-2',3'-cyclophosphat **27**, das gegen Bestrahlung bemerkenswert beständig war und lediglich einer partiellen Umwandlung in das entsprechende Uridinnukleotid **28** unterlag (Abbildung 6c).<sup>[44]</sup> Der *cis*-fusionierte fünfgliedrige Ring, der auf der  $\alpha$ -Seite von **27** das C-2' mit dem C-3' verknüpft, erlaubt es dem Zucker, Konformationen („Ost“ und „West“) einzunehmen, die vergleichsweise uneingeschränkte Nukleotide nicht einnehmen können (letztere werden bevorzugt in die „Nord“- und „Süd“-Konformation gezwungen). Das Ergebnis dieser Konformationsänderung ist, dass die 5'-OH-Gruppe von **27** sich zeitweise in der Nachbarschaft des C-6 der Nukleobase auf der  $\beta$ -Seite aufhält und so bei Bestrahlung anstelle von Wasser an die Nukleobase anlagern kann. Die so gebildete Zwischenstufe **29** ist offenbar gegen Eliminierungen beständiger als ein Cytidinphotohydraz und existiert deshalb länger. Es steht somit mehr Zeit zur Verfügung für die Hydrolyse zum entsprechenden Uridinderivat **30**, aber weniger Zeit für andere, destruktive Photoreaktionen. Nach Ende der Bestrahlung kommt es zur finalen Eliminierung der 5'-OH-Gruppen von **29** und **30**, was zu einem Gemisch der beiden kanonischen Pyrimidin-nukleosid-2',3'-cyclophosphate **27** und **28** führt. Obwohl unsere Anstrengungen, eine gute Photoanomerisierungsreaktion zu finden, damit durchkreuzt waren, hatten wir nunmehr ein alternatives Einsatzgebiet für die UV-Strahlung: Wir konnten sie nutzen, um alle unerwünschten Isomere im Verlauf der Synthese von  $\beta$ -Cytidin-2',3'-cyclophosphat **27** zu zerstören – sofern es uns denn gelänge, eine Synthese für **27** zu finden!

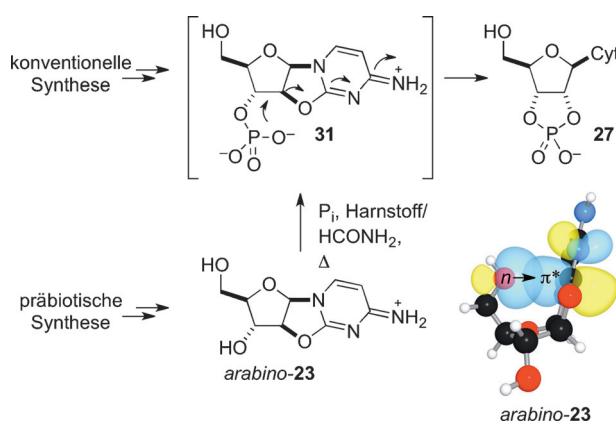


Abbildung 7. Ribonukleotide durch Stereoinversion an C-2'.

Nagyvary zeigte in einer richtungsweisenden Veröffentlichung, dass **31**, das 3'-Phosphat des Anhydronukleosids *arabino*-**23**, das mittels konventioneller Synthese hergestellt wurde, einer glatten Isomerisierung zu **27** unterliegt (Abbildung 7).<sup>[48]</sup> So gingen wir daran, nach einer präbiotisch plausiblen Synthese von **27** zu suchen, die über **31** führt. Partiell reversible Phosphorylierungen in Harnstoffschmelzen oder Formamid wurden von Orgel und Schoffstall beschrieben,<sup>[49,50]</sup> also unterzogen wir *arabino*-**23** diesen Bedingungen. Vor dem Hintergrund der allgemein etwa 10-fach höheren Nukleophilie eines primären gegenüber einem sekundären Alkohol, war zu erwarten, dass (zumindest in den frühen Stadien der Reaktion) die Phosphorylierung der 5'-OH-Gruppe dominiert; wir hofften dennoch, dass ein gewisser Anteil an Phosphorylierung der 3'-OH-Gruppe zu **31** und nachfolgend zu **27** führen würde.

Es zeigte sich, dass viel mehr **27** gebildet wurde, als wir zu hoffen gewagt hatten – die Bildung von **31** ist gegenüber dem entsprechenden 5'-Phosphat ganz klar inhärent begünstigt!<sup>[44]</sup> Wie sich herausstellte, geht dies auf einen stereoelektronischen Effekt zurück, bei dem ein einsames Elektronenpaar der 5'-OH-Gruppe von *arabino*-**23** mit einem antibindenden Orbital am C-2 der Nukleobase wechselwirkt.<sup>[51]</sup> Diese  $n \rightarrow \pi^*$ -Überlappung bewirkt eine Verringerung der Elektronendichte der 5'-OH-Gruppe und erhöht deren sterische Behinderung, wodurch die 3'-OH-Gruppe zum vergleichsweise besseren Nukleophil wird. Sollte es uns also gelingen, die Cyanovinylierung von *arabino*-**12** in Wasser auf der Stufe des Anhydronukleosids *arabino*-**23** (Abbildung 5) irgendwie zu stoppen, hätten wir nun eine Synthese der Pyrimidin-Ribonukleotide in Händen. Die abermalige Einbeziehung von Phosphat in die Reaktion erwies sich als der Schlüssel zum Erfolg. Wir probierten Phosphat, weil es sich zu Beginn der Synthese als nutzvoll erwiesen hatte und auch für den Phosphorylierungsschritt notwendig war, und deshalb sollte es auch auf der Stufe der Cyanovinylierung in der Reaktionsmischung vorhanden sein. Allerdings waren wir etwas skeptisch aufgrund der bekannten Neigung des Cyanacetylen **18**, mit Phosphat zu *Z*-Cyanvinylphosphat<sup>[52]</sup> zu reagieren – falls diese Reaktion gegenüber der Cyanovinylierung von *arabino*-**12** bevorzugt wäre, hätten wir ein Problem. Es zeigte sich

jedoch, dass das Phosphat gegenüber **18** gerade die richtige Reaktivität besitzt und mit diesem nach dem endocyclischen N-Atom des Aminoxazolins *arabino*-**12**, aber noch vor dessen 3'-OH-Gruppe reagiert. Zusammen mit der Pufferwirkung auf den pH-Wert macht diese chemische Pufferwirkung des Phosphats die Umwandlung von *arabino*-**12** in das Anhydronukleosid *arabino*-**23** zu einer extrem „sauberen“ Reaktion, sodass die letztgenannte Verbindung mit > 90 % Ausbeute entsteht.<sup>[44]</sup>

An dieser Stelle müssen wir uns der Frage der absoluten Stereochemie zuwenden. *Ribo*-**12** ist das Hauptprodukt der Reaktion von 2-Aminoxazol **14** mit Glyceraldehyd **5** (Abbildung 4b), dennoch war es uns gelungen, unter Einbeziehung einer C-2'-Stereoinversion eine Route vom selteneren *arabino*-**12** zu den Pyrimidin-Ribonukleotiden **27** und **28** zu finden. Beim Abkühlen kristallisiert *ribo*-**12** selektiv aus der Produktlösung aus,<sup>[43]</sup> wodurch *arabino*-**12** zum häufigsten Produkt in der Mutterlauge wird, und für eine gewisse Zeit waren wir glücklich damit, diese Phasentrennung als einen Weg zur Anreicherung des letztgenannten Aminoxazolin-Stereoisomers zur Verfügung zu haben. Ein beunruhigender Aspekt ergab sich jedoch, als wir den Glyceraldehyd **5** in nicht-racemischer Form einsetzen und fanden, dass das kristallisierte *ribo*-**12** einen erhöhten Enantiomerenüberschuss (*ee*) aufweist und oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes des *ee* von **5** sogar enantiomerenrein entstand.<sup>[43]</sup> Das ist das Verhalten eines echten Konglomerats – obgleich *ribo*-**12** in Wirklichkeit ein enantiomorph verzwilligtes Konglomerat bildet<sup>[29]</sup> –, und es wäre offensichtlich sehr zweckmäßig, wenn es zur Bildung enantiomerenreiner Ribonukleotide **27** und **28** beitragen könnte. Wir fragten uns, ob wir Bedingungen finden könnten, unter denen sich das *ribo*-**12**, das wir durch Kristallisation in enantiomerenreicher Form erhielten, in *arabino*-**12** überführen ließe oder eine gegenseitige Umwandlung mit diesem eingeinge. Ein möglicher Mechanismus, durch den die Aminoxazoline *ribo*- und *arabino*-**12** ineinander übergehen könnten, ergab sich plötzlich auf der Grundlage unserer vorherigen Überlegungen zur gegenseitigen Umwandlung der Furanose- und Pyranoseform von *lyxo*-**12** (Abbildung 4a,b). Falls das durch die Ringöffnung von *ribo*-**12** entstehende Iminiumion *ribo*-**13** sich am C-2' deprotonieren ließe, würde daraus ein substituiertes 2-Aminoxazol **32** entstehen (Abbildung 8), und wenn dieses eine Protonierung am C-2' eingehen würde, sollte eine Gleichgewichtseinstellung mit *arabino*-**13** und weiter mit *arabino*-**12** möglich sein.

Da die Reprotonierung und die Deprotonierung am Kohlenstoff ansetzt, wäre eine allgemeine Säure/Base-Katalyse nötig, und deshalb inkubierten wir *ribo*-**12** für längere Zeit in einem Phosphatpuffer. Die gegenseitige Umwandlung mit *arabino*-**12** ließ sich in der Tat beobachten, daneben gab es auch ein gewisses Maß an Hydrolyse zu den entsprechenden Oxazolidinonen *ribo*- und *arabino*-**26**.<sup>[53]</sup> Wir konnten außerdem eine Substanz nachweisen, die wir für das intermediäre substituierte 2-Aminoxazol **32** hielten, und dies auch durch eine konventionelle Synthese eines Vergleichsstandards belegen. Der letzte Schritt der Synthese war die spezifische säurekatalysierte Hydrolyse des Acetals **33**, und die Stabilität des auf diese Weise gebildeten **32** gegen Äquilibrierung mit *ribo*- und *arabino*-**12** stützte unsere Vermutung,

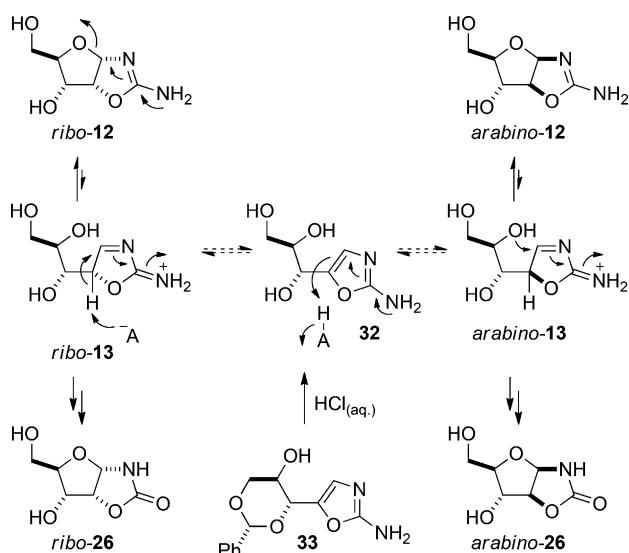
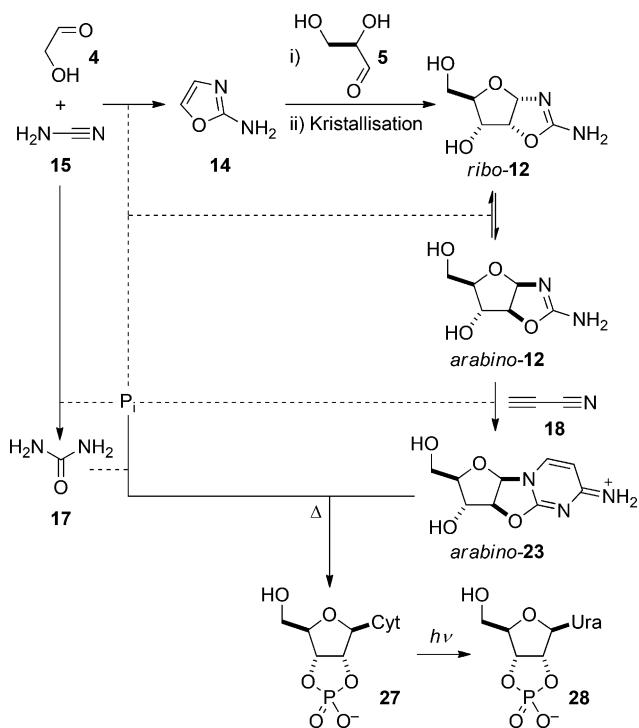


Abbildung 8. Gegenseitige Umwandlung von Stereoisomeren der Pentoseaminoxazoline.

dass die gegenseitige Umwandlung dieser beiden Aminoxazoline eine allgemeine Säure/Base-Katalyse erforderte.

An diesem Punkt waren wir der Meinung, über eine Route zu den aktivierten Pyrimidin-Ribonukleotiden **27** und **28** zu verfügen, die genügend inhärent bevorzugte Reaktionsschritte beinhaltet, um auch die Gesamtsynthese mit diesem Beiwort versehen zu können. Natürlich gab es Kritiker – einem Teil der Kritik zollten wir Beachtung,<sup>[33]</sup> anderer erschien uns als Schwarzseherei. Aus letzterer Kategorie waren diejenigen, die sich auf bereits frühere Kritik einer mehrstufigen präbiotischen Synthese beriefen – „Man stelle sich einen Golfer vor, der gerade 18 Loch gespielt hat und dann zu der Auffassung kommt, der Ball hätte auch ohne ihn, für sich alleine um den Kurs spielen können“<sup>[54]</sup> –, um unsere Arbeit selektiv zu kritisieren.<sup>[55]</sup> Die Golf-Analogie scheint eingängig, da ja eine gewisse Ähnlichkeit zwischen einem Golfplatz und einer flachen Potentialfläche vorhanden ist – warum sollte eine Reaktionssequenz einer bestimmten Reaktionskoordinate folgen, wenn mehrere andere gleich günstig erscheinen? Wenn aber die Potentialfläche eine Neigung hat, kann eine bestimmte Koordinate genügend begünstigt sein, damit die mehrstufige Reaktion ohne Hilfe eines Experimentators abläuft. Darauf, dass die mutmaßliche Synthese von Ribonukleosiden basierend auf klassischen retrosynthetischen Spaltungen energetisch ungünstig ist, wurde (vorausahnend) hingewiesen: „Ein gemeinsames Merkmal der Stoffwechselwege in lebenden Organismen ist, dass sie entweder energetisch bergab laufen oder mit einer Reaktion gekoppelt sind, die als Energiequelle wirkt. Weiterhin müssen der erste und der letzte Schritt der Gesamtreaktion deutlich exotherm sein, um eine mehrstufige Reaktionsfolge zu starten und abzuschließen. Die inwendigen Schritte gehen für gewöhnlich mit nur geringen Energieänderungen einher und können sogar endotherm sein. Wendet man das obige Prinzip auf die Synthese von Nukleosiden an, scheint es wahrscheinlich, dass der Syntheseweg über Ribose und Nukleobasen präbiotisch weniger relevant ist, weil diese Reaktion (die ja in



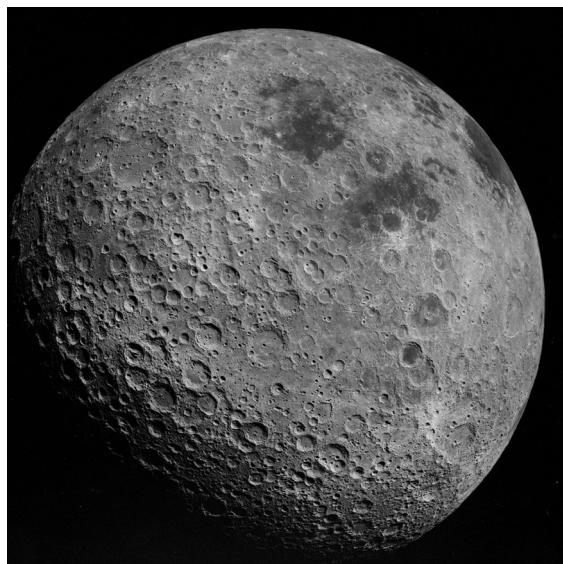
**Abbildung 9.** Potentielle präbiotische Synthese aktiver Pyrimidin-Ribonukleotide. Katalyse und Steuerung der Reaktion erfolgen über den pH-Wert und chemische Pufferung, wie durch die gestrichelten Linien angezeigt.

der Tat der letzte Schritt des Synthesewegs ist) bekanntlich endotherm ist.“<sup>[56]</sup> Auf der anderen Seite deuteten Berechnungen darauf hin, dass unsere experimentell belegte Route (Abbildung 9) das richtige Energieprofil hat, um präbiotisch relevant zu sein.<sup>[56]</sup>

Es gab allerdings ein schwerwiegendes Problem, nämlich die Herkunft der Ausgangsmaterialien. Unsere Palette organischer Ausgangsverbindungen – Glycolaldehyd 4, Glycerinaldehyd 5, Cyanamid 15 und Cyanacetylen 18 – erschien zu reichhaltig und zu instabil, um durch chemische Kombination von Atomen in einer protoplanetaren Scheibe entstanden zu sein und danach die Reise zur Erde überlebt zu haben. Es gab sogar Probleme mit einfachem anorganischem Phosphat, da viele seiner Salze unlöslich sind. Es war an der Zeit, unsere Chemie und die anderer Forscher zu nutzen, um ein kompatibles geochemisches Szenario auszutesten und zu formulieren. Unsere Hoffnung war, dass dieses Szenario, falls wir auf dem richtigen Weg wären, all unsere Ausgangsmaterialien liefert.

## 5. Erste Hinweise auf ein Einschlagszenario

Der erste Anhaltspunkt war die Quelle des Phosphats. Pasek und Kee postulierten, dass Phosphat, zusammen mit Phosphit und Hypophosphit, auf der frühen Erde durch Korrosion von Phosphideinschlüssen in Meteoriten erzeugt wurde,<sup>[57,58]</sup> und dies brachte uns dazu, über kosmische Einschläge (Impakte) nachzudenken. Nach der Kollision, durch die der Mond entstanden ist, waren die Erde und ihr neuer



**Abbildung 10.** Die Rückseite des Mondes (Aufnahme AS16-3021 aus dem Apollo 16-Programm der NASA).

Satellit einem Dauerbeschuss von Meteoriten und Kometen ausgesetzt, wie uns das Erscheinungsbild des Mondes bis heute vor Augen führt (Abbildung 10).

Es wird angenommen, dass dieses Trommelfeuer seinen Höhepunkt vor 3.9 bis 3.8 Milliarden Jahren hatte, ein Ereignis, das als das „große Bombardement“ bekannt ist.<sup>[59]</sup> Was dies im Einzelnen auf der Erde anrichtete, ist nicht bekannt, weil Tektonik und Verwitterung die Beweise verwischt haben. Es lassen sich aber einige Anhaltspunkte aus den Folgen späterer Einschläge ableiten. Wir betrachten zwei Arten: große, energiereiche Einschläge von Meteoriten oder Kometen und kleinere Einschläge, speziell solche von Eisen/Nickel-Meteoriten.

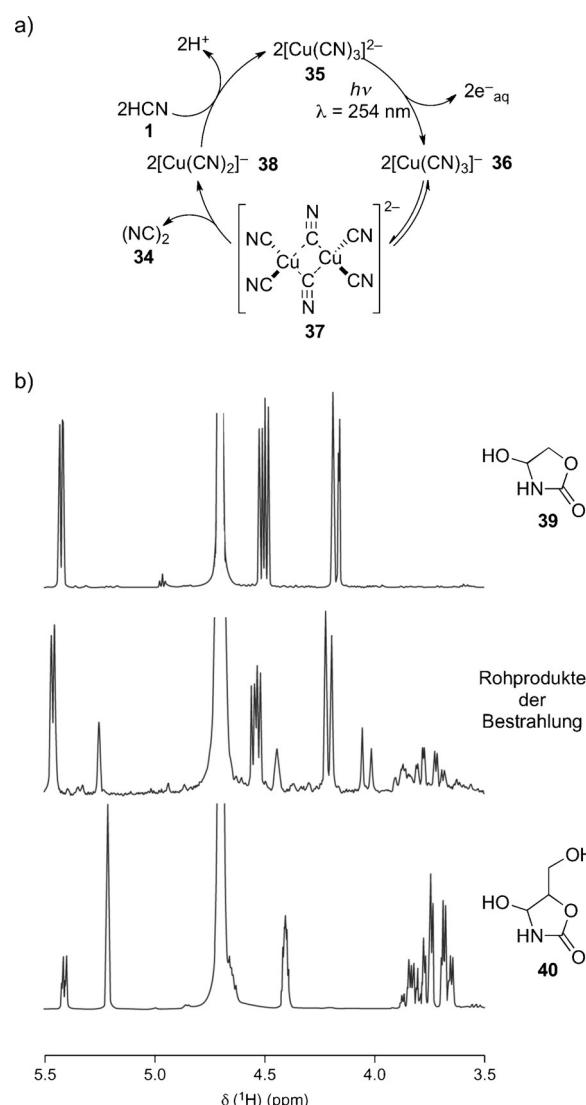
Große, sich schnell bewegende Objekte verdampfen normalerweise beim Einschlag und übertragen genügend kinetische Energie, um die Erdkruste aufzuschmelzen und heiße Bruchzonen zu erzeugen. Anschließende Verfestigung der Kruste und hydrothermale Umbildungen können zur Entstehung und Aufkonzentrierung von Metallsulfiden führen.<sup>[60]</sup> Der Sudbury-Krater in Ontario (Kanada)<sup>[61,62]</sup> ist ein heute deformierter Krater von 60 km Länge und 30 km Breite, der vor rund 1.85 Milliarden Jahren durch den Einschlag eines Himmelskörpers von 15 km Durchmesser entstanden ist, der mit einer Geschwindigkeit von  $40\text{--}50\text{ km s}^{-1}$  niederging. Die Randbereiche des Kraters – der Sudbury Igneous Complex – sind so reich an Kupfer- und Nickelsulfid, dass sie intensiv abgebaut wurden. Eine weit verbreitete, durch Einschläge verursachte Metallogenese auf der hadäischen Erde könnte daher zu einer signifikanten Anreicherung dieser Metallsulfide an vielen Stellen an oder nahe der Erdoberfläche geführt haben.

Der Einschlag kleiner Eisen-Nickel-Meteorite führt nicht zu deren volliger Zerstörung, sodass man oft Fragmente verschiedener Größe an der Einschlagstelle finden kann. Der Meteor-Krater in Arizona entstand vor 50 000 Jahren durch den Einschlag des Canyon Diablo-Meteoriten, der einen ge-

schätzten Durchmesser von 40 m hatte und mit einer Geschwindigkeit von rund  $12 \text{ km s}^{-1}$  niedergegangen ist.<sup>[63,64]</sup> Die Bruttozusammensetzung des Meteoriten wurde aus Untersuchungen aufgefunderner Fragmente abgeleitet: 90% Kamacit (eine sehr eisenreiche Eisen-Nickel-Legierung), 1–4% Taenit (eine andere Eisen-Nickel-Legierung mit höherem Nickelanteil) und bis zu 8.5% Einschlüsse von Graphit und Eisen- und Nickelsulfid, typischerweise eingefasst von dem phosphidischen Mineral Schreibersit,  $(\text{Fe},\text{Ni})_3\text{P}$ . Es ist die Korrosion von Schreibersit, die Pasek und Kee als Phosphatquelle der präbiotischen Chemie in die Diskussion brachten.<sup>[57,58]</sup> Demnach korrodierten in das Grundwasser gelangte Einschlagfragmente anoxisch durch die Wirkung lokaler elektrochemischer Zellen, die aufgrund von Heterogenitäten entstanden waren. Die elektropositivsten Bereiche wurden hierbei bevorzugt oxidiert. Aufgrund des hohen Eisengehaltes müsste sich der Kamacit als erstes aufgelöst haben, und da die Einschlüsse von dieser Legierung umhüllt waren, lösten sie sich vom Fragment ab.<sup>[65]</sup> Einschlüsse, die aus der Festkörpermatrix herausfielen und so elektrisch vom Fragment separiert wurden, wurden nun selbst korrodiert – und dies war der Moment, in dem Phosphat gebildet wurde, großteils in Form des eisenhaltigen Salzes Vivianit,  $\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[66]</sup> Die Unlöslichkeit dieses Salzes machte uns anfänglich Sorgen, aber die hohe Affinität von Cyanid für bestimmte Übergangsmetallionen zeigte einen Weg auf, wie innerhalb eines Einschlagszenarios lösliches Phosphat entstanden sein könnte. Blausäure **1** könnte in der späten Erdentstehung auf die Erde gekommen sein,<sup>[67]</sup> oder auch durch Reaktion kohlenstoffhaltigen Meteoritenmaterials mit atmosphärischem Stickstoff entstanden sein.<sup>[68]</sup> Löste sich Blausäure **1** in Grundwasser, das Eisen- und andere Übergangsmetallionen enthielt, könnten Cyanometallatsalze<sup>[69]</sup> gebildet worden sein, und wir überlegten, dass Vivianit auf diese Weise in Lösung gegangen sein könnte. Das daraus resultierende lösliche Phosphat hätte als Katalysator und als Puffer für die frühen Reaktionen unseres Reaktionsschemas zur Verfügung gestanden, sowie auch für die Umwandlung des Anhydronukleosids *arabino*-**23** in die aktivierte Pyrimidin-Ribonukleotide **27** und **28**. Aber wie steht es mit den Cyanometallaten? Wir mussten deren allgemeine Chemie erforschen – weil wir aber Hinweise hatten, dass Bestrahlung für die Umwandlung von **27** in **28** wichtig ist, untersuchten wir als allererstes die Photochemie der Cyanometallate. Obwohl wir dachten, dass Cyanoferrat(II) die häufigste Spezies wäre, betrachteten wir auch die Cyanidkomplexe anderer Übergangsmetallionen, die häufig gewesen sein könnten.

## 6. Chemische Implikationen eines Einschlagszenarios

Nachdem uns die Synthese der Ribonukleotide **27** und **28** gelungen war, begannen wir nach einer Reaktion zu suchen, die zu den entsprechenden Purinderivaten führen würde. Von Cyanogen **34** ist bekannt, dass es die Oligomerisation von Blausäure **1** zu Purinvorstufen katalysiert, und wir waren daher von Berichten in der Literatur fasziniert, wonach **34**, zusammen mit hydratisierten Elektronen, bei der Bestrahl-



**Abbildung 11.** Blausäure/Cyanodicuprat-Photoredoxchemie. a) Der Cyanocuprat-Photoredoxzyklus, b) <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Rohprodukte der Bestrahlung von Blausäure **1** und Kupfer(I)-cyanid sowie Spektren von **39** und **40**, den Isocyanataddukten von Glycolaldehyd **4** bzw. Glycerinaldehyd **5**.

lung von Cyanocupraten(I) über einen Photoredoxzyklus entsteht (Abbildung 11a).<sup>[70,71]</sup> Tricyanocuprat(I) **35** unterliegt zunächst einer Photooxidation zu Tricyanocuprat(II) **36**, dessen reversible Dimerisierung Zugang zum Hexacyanodicuprat(II) **37** bietet. Die reduktive Eliminierung von Cyanogen **34** aus **37** ergibt dann Dicyanocuprat(I) **38**, bevor schließlich **35** durch Cyanierung von **38** regeneriert wird. Dieser Zyklus war von außerordentlichem Interesse für uns aufgrund seines Potenzials für die Synthese. Nicht nur dass uns die Erzeugung von Cyanogen **34** für die Synthese von Purinvorstufen als hilfreich erschien, wir hatten ebenfalls große Hoffnungen, was die hydratisierten Elektronen anging. Wir gaben also Kupfer(I)-cyanid und Kaliumcyanid zu einem  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ -Gemisch, neutralisierten die entstehende Lösung und bestrahlten sie. Wie sich zeigte, kam es nicht zur Bildung von Purinen, sondern zu reduktiven Reaktionen.<sup>[72]</sup> Das <sup>1</sup>H-

NMR-Spektrum der Reaktionsprodukte (Abbildung 11b) irritierte uns zunächst, da es deutlich die Existenz von Verbindungen mit benachbarten protonierten Kohlenstoffatomen erkennen ließ. Nach einer Weile begannen wir zu vermuten, dass es sich bei den Produkten um **39** und **40**, die Isocyanataddukte von Glycolaldehyd **4** und Glyceraldehyd **5**, handelt. Den Nachweis erbrachten wir durch den Vergleich mit authentischen Proben. Durch eine wundervolle Kombination von O- und N-basierten Reaktivitäten erhielten wir also genau die Zucker **4** und **5**, die wir für die Ribonukleotidsynthese benötigten – bevor sie von einer ähnlichen, aber weit weniger wundervollen Chemie wieder weggefangen wurden. Doch wir waren nicht abgeschreckt und spürten, dass wir mit einem besseren Verständnis der (Photo)Chemie des Systems einen Weg zur Herstellung der freien Zucker finden würden.

Weitere Studien enthielten in Umrissen, was vor sich ging (Abbildung 12). Hydratisierte Elektronen sind kräftige Reduktionsmittel, die sich mit größter Leichtigkeit an organi-

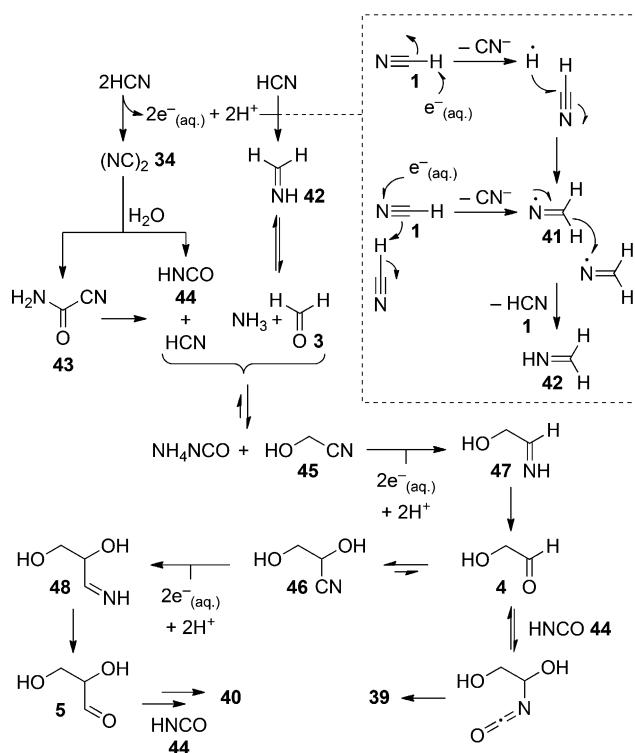


Abbildung 12. Photochemie des Blausäure/Cyanocuprat-Systems.

sche Moleküle addieren und diese so in stabilisierte Radikalionen oder – falls die Addition allgemein säurekatalysiert ist – in freie Radikale verwandeln. Iminylradikale sind relativ stabile Gebilde.<sup>[73]</sup> Blausäure **1** ist eine allgemeine Säure mit  $pK_a = 9.2$ , und die Addition hydratisierter Elektronen an **1** unter Bildung des Methaniminylradikals **41** ist daher in wässriger Lösung bei ungefähr neutralem pH inhärent begünstigt (Abbildung 12, Kasten). Die Disproportionierung dieses Radikals führt dann zur Regeneration von **1** und Bildung von Methanimin **42**, das mit Formaldehyd **3** und Ammoniak im Gleichgewicht steht. Derweil unterliegt

das andere Disproportionierungsprodukt der Blausäure **1**, das Cyanogen **34**, (über Cyanformamid **43**) der Hydrolyse zu Isocyanäure **44** und **1**.<sup>[74]</sup> Isocyanäure **44** ( $pK_a = 3.7$ ) protoniert Ammoniak und verschiebt dadurch das Gleichgewicht zwischen **42** und **3** zugunsten von **3**, welches dann durch Reaktion mit weiterer Blausäure **1** das Cyanhydrin, Glycolnitril **45**, bildet.

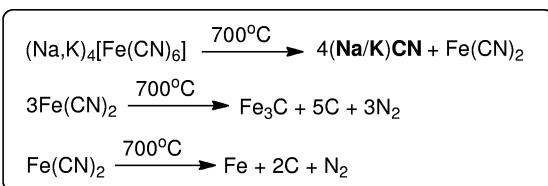
Iteration dieser reduktiven Homologisierung überführt dann **45** über das Imin **46** und den Glycolaldehyd **4** in das Glycerinnitril **46**. Ein Teil des Glycerinnitrils **46** wird zum Imin **48** reduziert, das der Hydrolyse zum Glyceraldehyd **5** unterliegt – letztere Reaktion wird aber durch die Verarmung an Cyanwasserstoff **1** (dem Reduktionsmittel) begrenzt. Durch den Mangel an **1** kann die Gesamtmenge an Aldehyd langsam ansteigen, und es können unerwünschte Reaktionen einsetzen, z.B. Addition von Isocyanat an die Aldehyde **4** und **5** zu den Addukten **39** und **40**. Im Zentrum dieses photochemischen Blausäure-Cyanocuprat-Systems stand also eine schöne Zuckersynthese, die durch die Anwesenheit von Isocyanat getrübt wurde. Wir versuchten lange vergebens, dieses Problem durch den Zusatz von Komponenten zu umgehen, denen wir zutrauten, bevorzugt mit der Isocyanäure **44** zu reagieren. Selbst Phosphat, das uns bei so vielen Gelegenheiten zur Hilfe gekommen war, versagte jedoch bei der Lösung dieses Problems – die bekannte Gleichgewichtsreaktion zwischen Phosphat plus Isocyanäure **44** und Carbamylphosphat verhinderte nicht, die Aldehyd-Isocyanat-Adduktbildung zu verhindern.<sup>[75]</sup> Unsere einzige Hoffnung war, ein alternatives stöchiometrisch wirksames Reduktionsmittel zu finden. Was uns außerdem beunruhigte, war die Tatsache, dass wir vom Studium der Photochemie von Cyanometallaten, wie es unser Einschlagszenario nahegelegt hatte, etwas abgewichen waren. Das lag daran, dass unser Szenario eine Anreicherung von Cyanometallaten aufgrund günstiger Komplexbildungsgleichgewichte vorsah und die Bildung von Tricyanocuprat(I) **35** aus dem entsprechenden Dicyanocuprat **38** nicht sehr begünstigt ist. Die von uns entdeckte Reaktivität erforderte eine hohe Konzentration an Blausäure **1**, eine Anreicherung von **1** in Lösung war aber aufgrund der ungünstigen Pufferung mit atmosphärischem **1** nicht zu erwarten. So stellte sich das Szenario also dar – gab es dennoch eine plausible Ergänzung, die zu höheren Cyanidkonzentrationen in Lösung oder gar zu einem alternativen stöchiometrischen Reduktionsmittel führen würde?

## 7. Verfeinerung des Einschlagszenarios

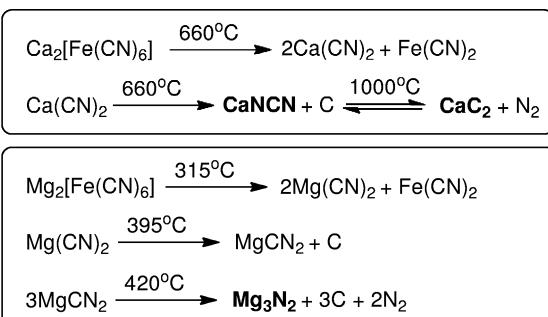
Die Literatur zur Cyanid- und Cyanometallat-Chemie ist höchst umfangreich, verteilt sich auf mehrere Disziplinen und verliert sich in der fernen Vergangenheit. Ihre Sichtung nahm einige Zeit in Anspruch, aber das, was wir zusammentragen konnten, war äußerst nützlich.

Die erste Erkenntnis war, dass die thermische Zersetzung von Cyanoferrat(II) zu Produkten führt, die von der Art der vorhandenen Kationen abhängen; Natrium- und Kaliumcyanoferrat(II) geben Natrium- und Kaliumcyanid.<sup>[76]</sup>

Dieser Befund wies einen Weg zur Gewinnung konzentrierter Cyanidlösungen aus Lösungen von Cyanoferraten-



(II), die durch Komplexierung zweiwertiger Eisenionen durch aus der Atmosphäre absorbierte Blausäure **1** sind. Verdunstet eine solche Lösung, die Natrium- und Kalium-Gegenionen enthält, und wird die resultierende Evaporitschicht durch einen Einschlag oder durch geothermische Aktivität erhitzt, fände eine Metamorphose zu einem Natrium- und Kalium-cyanid enthaltenden Festkörper statt. Regen oder Zustrom aus einem Fließgewässer könnten dann eine konzentrierte Cyanidlösung erzeugen. Es kam aber noch besser, denn die thermische Metamorphose von Calcium- und Magnesiumcyanoferrat(II) führt zur Bildung von Calciumcyanamid und Magnesiumnitrid.<sup>[77,78]</sup>



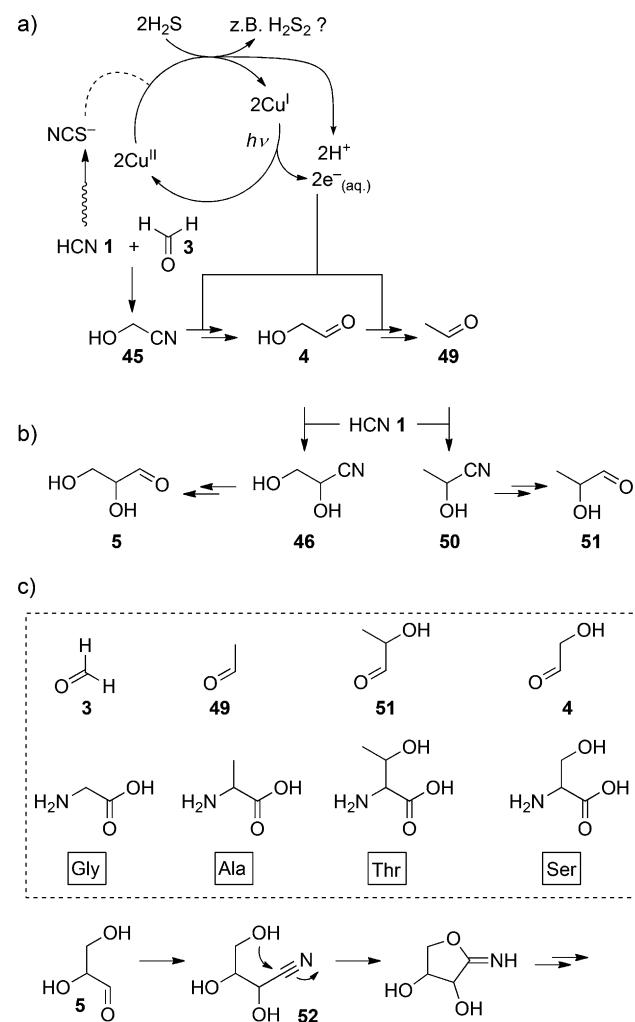
Diese Salze ergeben bei der Hydratisierung das für die Ribonukleotidsynthese notwendige Cyanamid **15** sowie den für die Synthese der Purine notwendigen Ammoniak. Darüber hinaus stehen Calciumcyanamid und Kohlenstoff bei hohen Temperaturen im Gleichgewicht mit Calciumcarbid,<sup>[79]</sup> von dem wir hofften, dass es uns irgendwie die Acetyleneinheiten für das Cyanacetylen **18** liefern würde. Wir hatten damit den ersten Hinweis in der Hand, dass sämtliche Bausteine für den Aufbau von Ribonukleotiden durch die thermische Metamorphose von Cyanoferrat(II)-Salzen erzeugt werden könnten.

Unser zweiter Fund in der Cyanid-Literatur war, dass die Sulfide bestimmter Metalle, darunter Eisen und Kupfer, sich in Cyanidlösungen unter Bildung von Cyanometallaten auflösen.<sup>[80,81]</sup> Dies war unmittelbar interessant, weil es darauf hinzwies, dass Cyanocuprat(I) auf der frühen Erde entstanden sein könnte, wenn cyanidhaltige Gewässer über einen Untergrund strömten, der, nach Metallogenese infolge kosmischen Einschlags, mit Kupfersulfid angereichert war. Doch dann fiel der Groschen: Das Beiprodukt dieses Auflösungsvorgangs ist Hydrosulfid ( $\text{HS}^-$ , die konjugierte Base des Schwefelwasserstoffs;  $\text{p}K_a = 7.2$ ), das ein kräftiges Reduktionsmittel ist. Könnte es die Funktion des stöchiometrischen Reduktionsmittels in unseren Photoredoxreaktionen erfüllen?

## 8. Chemische Implikationen des verfeinerten Einschlagszenarios

Wir überprüften schnell, ob Hydrosulfid als unser „Traum“-Reduktionsmittel wirken könnte, indem wir eine neutrale wässrige Lösung von Glycolnitril **45**, Kupfer(I)-cyanid, Phosphat (als pH-Puffer) und Hydrosulfid/Schwefelwasserstoff bestrahlten. Zu unserer Freude entstand freier Glycolaldehyd **4** in guter Ausbeute, neben einigen anderen Verbindungen, darunter Acetaldehyd **49**, den wir zunächst als Produkt einer Überreduktion brandmarkten (Abbildung 13a).<sup>[82]</sup>

Mit Hydrosulfid als stöchiometrischem Reduktionsmittel wurde die Bildung von Isocyanat vermieden, und es bildete sich mutmaßlich Hydrogendifsulfid und dann – durch Reaktion mit Cyanid – Thiocyanat. Da sich im System nicht viel Blausäure **1** befand, kam die Umsetzung auf der Stufe des



**Abbildung 13.** Systemische Photoredoxchemie mit Hydrosulfid als stöchiometrischem Reduktionsmittel. a) (Über)Reduktion von Glycolnitril **45** zu Glycolaldehyd **4** (und Acetaldehyd **49**), b) reduktive Homologisierung von **4** (und **49**) zu **5** (und **51**), c) die meisten der durch diese Reaktionen gebildeten Aldehyde in Form von Strecker-Aminosäurevorstufen (Kasten) und Selbstzerstörung (bezüglich einer potentiellen Strecker-Chemie) des Cyanhydrins **52**.

Glycolaldehyds **4** zum Stillstand, und wir folgerten, dass zum weiteren Fortschreiten der reduktiven Homologisierung weiteres **1** zugesetzt werden müsste. Wir erkannten jedoch, dass damit alle anwesenden Aldehyde in Cyanhydrine überführt würden und mussten deshalb das Schicksal des Lactonitrils **50** und des Glycerinnitrils **46** in die Betrachtung einbeziehen (Abbildung 13b). Die Reduktion dieser beiden Cyanhydrine mit Hydrosulfid als stöchiometrischem Reduktionsmittel ergab Lactaldehyd **51** und Glyceraldehyd **5**. Abgesehen von ein paar Schwierigkeiten bei der Zusammenführung von Chemie und geochemischem Szenario hatten wir also nun eine Synthese für Glycolaldehyd **4** und Glyceraldehyd **5** in freier Form, wie sie für unsere Ribonukleotidsynthese benötigt wurden. Und dann realisierten wir, dass wir tatsächlich noch weitaus mehr hatten (Abbildung 13c). Formaldehyd **3**, Acetaldehyd **49** und Lactaldehyd **51**, die unvermeidlich mit der Synthese von **4** und **5** einhergehen, erwiesen sich rein zufällig als Strecker-Vorstufen der Aminosäuren Glycin, Alanin und (*allo*)-Threonin. Außerdem ist Glycolaldehyd **4** die Strecker-Vorstufe einer weiteren „natürlichen“ Aminosäure, des Serins; und obwohl Glyceraldehyd **5**, oberflächlich besehen, die Strecker-Vorstufe einer „nichtnatürlichen“ Aminosäure ist, weiß man, dass die mutmaßliche Cyanhydrin-Zwischenstufe **52** eine inhärente begünstigte Cyclisierung durchläuft, die schließlich zu Hydrolyse- und Ammonolyseprodukten führt.<sup>[83]</sup>

## 9. Verknüpfung aller Subsysteme durch cyanosulfidische Chemie

Wir hatten also unseren ersten Hinweis darauf, dass das informationstragende Subsystem mit einem peptidgestützten katalytischen Subsystem verknüpft werden kann, und zwar durch die Gleichzeitigkeit der Synthese von Aminosäure- und Ribonukleotidvorstufen.<sup>[84]</sup> Es hatte außerdem den Anschein, dass einige der proteinogenen Aminosäuren chemisch inhärent bevorzugt sind und nicht-proteinogene Aminosäuren in ähnlicher Weise benachteiligt sind. Ermutigt durch diese Befunde fragten wir uns, ob wir wohl auch ein Bindeglied zum kompartimentbildenden Subsystem finden würden.

Während die informationstragenden und katalytischen Moleküle in allen drei Organismenreichen die gleichen sind – RNA und Proteine –, sind die kompartimentbildenden Lipidmoleküle verschieden.<sup>[85]</sup> Bei den bakteriellen und eukaryotischen Lipiden handelt es sich vornehmlich um Diester eines Enantiomers von Glycerin-1-phosphat (oder eines Derivats davon) mit Fettsäuren. Die Lipide der Archaeae sind hingegen hauptsächlich Diisoprenoidether des entgegengesetzten Enantiomers von Glycerin-1-phosphat (oder eines Derivats). Dies lässt die chemische Natur der hydrophoben Komponente der Ur-Lipide im Unklaren, es sieht aber danach aus, dass es sich bei der hydrophilen Komponente um Glycerin-1-phosphat oder ein Derivat handelte. Dementsprechend inspizierten wir unsere Chemie nach einem möglichen Bindeglied zu diesem phosphorylierten Triol. Glyceraldehyd **5** und anorganisches Phosphat erschienen uns als die wahrscheinlichsten Vorstufen, und so inkubierten wir diese beiden Verbindungen in einer wässrigen Lösung miteinander.

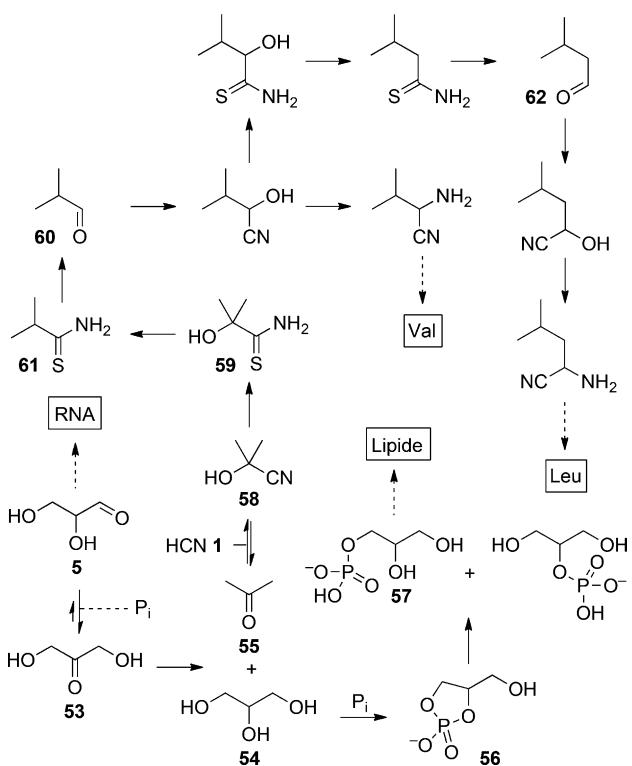


Abbildung 14. Erste Hinweise auf eine Verbindung zwischen den Subsystemen über cyanosulfidische Chemie.

Nicht überraschend bildete sich Dihydroxyaceton **53** in guter Ausbeute durch die Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Reaktion (Abbildung 14).<sup>[86]</sup> Die Photoreduktion von **53** mit Hydrosulfid als stöchiometrischem Reduktionsmittel lieferte zwei Produkte, Glycerin **54** und Aceton **55**. Beide wurden in 30% Ausbeute gebildet, und zuerst waren wir enttäuscht, dass die konkurrierende Desoxygierung von **53** die Ausbeute an **54** gemindert hatte. Bald realisierten wir aber, dass die geminalen Methylgruppen des Acetons **55** ein mögliches Bindeglied zu anderen (proto)biologischen Molekülen mit diesem Strukturmotiv darstellten. Darauf hinaus begannen wir zu verstehen, dass eines der Ziele konventioneller Synthesen – eine hohe Ausbeute eines einzelnen Produkts – nicht immer das ist, was man bei einer systemchemischen Synthese multipler Produkte anstrebt. Bevor wir auf dem Syntheseweg forscherten, den uns das Aceton **55** wies, wendeten wir unseren Blick zurück auf das Glycerin **54** und unterzogen es den gleichen Phosphorylierungsbedingungen, die wir für die Umwandlung des Anhydronukleosids *arabino*-**23** in das Ribonukleotid **27** eingesetzt hatten (Abbildung 7). Die Phosphorylierungsreaktion ergab hauptsächlich Glycerin-1,2-cyclophosphat **56** sowie eine kleine Menge Glycerin-1-phosphat **57**. Wesentlich mehr von letzterer Verbindung entstand jedoch bei der Hydrolyse des cyclischen Phosphats. Mit der cyanosulfidischen Chemie stand uns nunmehr ein Bindeglied zwischen der Chemie der RNA-, Protein- und Lipidbausteine zur Verfügung. Es war an der Zeit, das Reaktionsschema auszuarbeiten.<sup>[86]</sup>

Wir wendeten uns wieder dem Aceton **55** zu und versuchten, dessen Cyanhydrin **58** photochemisch mit Hydro-

sulfid zu reduzieren, stießen dabei aber auf ein Problem. Aus irgendeinem (sterischen?) Grund lässt es sich weniger leicht reduzieren als die Blausäure **1**, mit dem es – neben Aceton **55** – im Gleichgewicht steht. Ließ man jedoch das Gleichgewichtsgemisch aus **1**, **55** und **58** mit Hydrosulfid im Dunkeln stehen, erfolgte eine glatte Umwandlung in das  $\alpha$ -Hydroxythioamid **59**. Aus irgendeinem (elektronischen?) Grund ist **58** für die Addition von Hydrosulfid empfänglicher als Blausäure **1**! Die Photoreduktion des  $\alpha$ -Hydroxythioamids nimmt aber, wie sich zeigte, einen anderen Verlauf als die der Cyanhydrine: Letztere werden zunächst zu  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden reduziert, die dann einer partiellen Desoxygenierung unterliegen, während erstere zuerst zu Thioamiden desoxygeniert werden, die dann einer Reduktion zu den Aldehyden unterliegen. Die Photoreduktion des Hydroxythioamids **59** ergab Isobutyraldehyd **60** – die Strecker-Vorstufe von Valin – über den Umweg des Thioamids **61**. Die reduktive Homologisierung des Isobutyraldehyds **60** über die Thioamid-Route ergab dann Isovaleraldehyd **62**, die Strecker-Vorstufe des Leucins. Angesichts dessen, dass sich die direkte Reduktion seines Cyanhydrins, **58**, zum  $\alpha$ -Hydroxyaldehyd als nicht durchführbar erwies, ist die Homologisierung für das Aceton **55** alles, was über die Thioamid-Route möglich ist. Die inhärent bevorzugte cyanosulfidische Chemie bringt so Valin und Leucin und nicht deren hydroxylierte Varianten hervor. Dies steht im Gegensatz zur Homologisierung des Formaldehyds **3** (Abbildung 13), bei der die direkte Reduktion von Glycolonitril neben dem reduzierten und desoxygenierten Produkt Acetaldehyd **49** noch Glycolaldehyd **4** liefert. Alanin wird deshalb zusammen mit seiner hydroxylierten Variante, dem Serin, und seiner hydroxylierten homologisierten Variante, dem Threonin, gebildet. Subtile chemische Ursachen für die Strukturen der ersten Aminosäuren begannen sich hier zu manifestieren – falls sich die Natur zur Bildung der ersten Aminosäuren tatsächlich synthetische Zufälle zu Nutze gemacht hat.

An diesen Punkt waren wir zufrieden, dass unsere Beute an Nukleotiden, Aminosäuren und Lipidvorstufen genug war, um eine starke Querbeziehung zwischen den verschiedenen Subsystemen herzustellen. Wir beschlossen nun, die losen Enden zu vertäuen, von denen das auffälligste der Ursprung des Cyanacetylen **18** war.

Unsere Hoffnung war, das Acetylen **63**, das aus der Hydratisierung von Calciumcarbid hervorging, mit Blausäure **1** zu kuppeln, um zum Cyanacetylen **18** zu gelangen (Abbildung 15). In unserem geochemischen Szenario könnte z. B. das langsame Durchsickern von Wasser durch eine thermisch metamorphisierte Evaporitschicht von Eisencyanid die Erzeugung von Acetylen **63** im Verlauf einer vernünftigen Zeitspanne ermöglichen. Unsere Idee war, dass Kupfer(II) ein ideales Kupplungsreagens sein könnte, da die Selbstkupplung von **63** zu Di- und Oligoalkinen bekannt war, und über die entsprechende oxidative Selbstkupplung von Blausäure **1** zu Cyanogen **34** waren wir uns zu diesem Zeitpunkt völlig bewusst. Die angestrebte Kreuzkupplung von **18** mit **1** gelang durch Hinzufügen von Kupfer(II) zu einer Lösung von Kupfer(I) in Gegenwart einer hohen Chloridkonzentration. Allerdings wäre uns diese Reaktion beinahe entgangen, weil das Cyanacetylen **18** nicht in freier Form entstand, son-

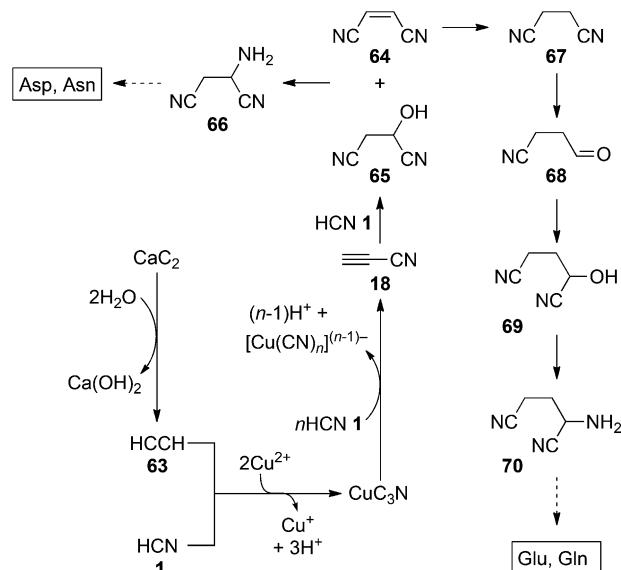
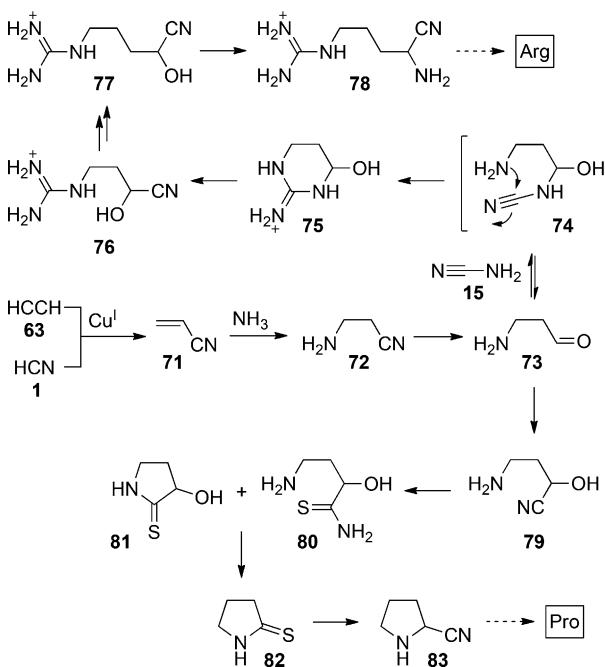


Abbildung 15. Synthese von Cyanacetylen **18** und Reaktionen von **18** zu Aminosäurevorstufen.

dern als unlöslicher Kupfer(I)-Komplex,  $\text{CuC}_3\text{N}$ .<sup>[87]</sup> Erst nach Zusatz von weiterer Blausäure **1** wurde **18** in die Lösung freigesetzt. Nachdem dieser unlösliche Kupfer(I)-Komplex des Cyanacetylyens **18** beinahe dazu geführt hätte, dass wir die Kreuzkupplung übersehen hätten, wussten wir ihn alsbald wertzuschätzen, da er eine Erklärung bot, wie in unserer Nukleotidsynthese eine vernünftige Konzentration einer reaktiven Verbindung wie freiem **18** möglich war.<sup>[88]</sup> In Form seines Kupfer(I)-Komplexes ist **18** unbegrenzt stabil und lässt sich unter Entstehung hochkonzentrierter Lösungen freisetzen. Die hohe Salzkonzentration, die nötig ist, um Kupfer(I) in dieser Kreuzkupplung zu solubilisieren, war im Einklang mit unserem geochemischen Szenario, sofern Calciumhexacyanoferrat(II) oder ein ähnliches Salz zu einem späten Zeitpunkt (vor der thermischen Metamorphose) zusammen mit Kalium- und Natriumchlorid in der Evaporitschicht ausgefällt würde. Die hohe Löslichkeit von Calciumhexacyanoferrat(II) stützt diese Hypothese.<sup>[89]</sup>

Es ist bekannt, dass Cyanacetylen **18** mit Blausäure **1** zu Maleonitril **64** und dann weiter zu Cyanhydrin **65** reagiert.<sup>[90]</sup> Beide Verbindungen wurden erzeugt, als wir einen Überschuss von Blausäure **1** zu einer Aufschlammung von  $\text{CuC}_3\text{N}$  in Wasser zufügten.<sup>[86]</sup> Die Reaktion dieses Produktgemisches mit Ammoniak ergab das Aminonitril **66**, eine Vorstufe von Asparaginsäure und Asparagin. Die Photoreduktion von Maleonitril **64** mit Hydrosulfid verläuft glatt und in Stufen zunächst zu Succinonitril **67** und dann zum Semialdehyd **68**. Die Reaktion von **68** mit Blausäure **1** ergab das Cyanhydrin **69**, das mit Ammoniak zum Aminonitril **70** reagierte, der Vorstufe von Glutaminsäure und Glutamin. Während wir uns auf die letztgenannten Reaktionsfolgen als zu Aminosäuren führenden Routen konzentrierten, fiel uns auf, dass die Dinitrile **64**, **65** und **67** auch Vorstufen von Intermediaten des Zitronensäurezyklus sein könnten.

Nach der Entdeckung, dass das Produkt einer durch Kupfer(II) angetriebenen oxidativen Kreuzkupplung von



**Abbildung 16.** Synthese von Acrylnitril **71** und Reaktionen von **71** zu Aminosäurevorstufen.

Acetylen **63** und Blausäure **1** eine Aminosäurevorstufe ist, untersuchten wir auch die Chemie des Acrylnitrils **71**, dem bekannten Produkt einer Kupfer(I)-katalysierten Kreuzkupplung von **63** und **1** (Abbildung 16). Am meisten interessierte uns  $\beta$ -Aminopropionitril **72**, das Ammoniak-Addukt von **71**, da wir in ihm einen potentiellen Ursprung von Lysin und Arginin sahen. Eine präbiotisch plausible Synthese dieser basischen Aminosäuren würde die Hypothese weitverbreiterter Peptid-RNA-Bindungen in der frühen Biologie stärken.

Die Photoreduktion von  $\beta$ -Aminopropionitril **72** ergab  $\beta$ -Aminopropionaldehyd **73**, dessen Aminogruppe aufgrund induzierter Intramolekularität (durch die Bildung des Carbonyl-Additionsprodukts **74**) eine inhärent bevorzugte Reaktion mit Cyanamid **15** eingeht. Die Carbinolaminbrücke des resultierenden Produkts **75** wurde dann unter Bildung des Cyanhydrins **76** durch Reaktion mit Blausäure **1** gespalten. Die Homologisierung von **76** in einer durch Hydrosulfid angetriebenen Reduktion führte zum Cyanhydrin **77**, das mit Ammoniak zu **78**, der Aminonitrilvorstufe von Arginin, reagierte. Die direkte Homologisierung von  $\beta$ -Aminopropionaldehyd **73** betrachteten wir als potenzielle Route zu Lysin, allerdings verhinderte Cyclisierung die Bildung von Vorstufen dieser Aminosäure. Die Addition von Hydrosulfid an **79**, dem Cyanhydrin von **73**, ergab sowohl das offenkettige  $\alpha$ -Hydroxythioamid **80** als auch das  $\alpha$ -Hydroxythiolactam **81**, und Reduktion dieses Gemisches ergab das Thiolactam **82**. Weitere Reduktion und Addition von Blausäure **1** führte zu **83**, der Aminonitrilvorstufe von Prolin.

Normalerweise sollte man meinen, dass unser Unvermögen, eine reduktive Homologisierungsroute zu jeder bestimmten Aminosäure zu finden, bedeutet, dass ein solcher Weg nicht existiert oder dass wir ihn einfach (noch) nicht gefunden haben. Im Fall des Lysins, bei dem die Cyclisierung

von Intermediaten stattdessen zu einer Vorstufe des Prolins führt, ist es ein Hinweis darauf, dass das Lysin erst später, durch Biosynthese, entstanden sein könnte. Im Einklang damit durchbricht Lysin als einzige Aminosäure die „Klassenregel“ – derzufolge jede Aminosäure entweder von einer Klasse-I- oder einer Klasse-II-Aminoacyl-tRNA-Synthetase aktiviert wird –, da sie in unterschiedlichen Organismen von Enzymen der Subklasse b aus der Klasse I und Klasse II umgesetzt wird.<sup>[91, 92]</sup>

## 10. Vorwärts und aufwärts

Mit Blick auf den Befund, dass zwölf Aminosäuren, zwei Ribonukleotide und hydrophile Lipid-Bestandteile durch eine gemeinsame Chemie synthetisiert werden können, sind wir der Meinung, dass wir bei der Beantwortung der ersten unserer eingangs gestellten Fragen ein gutes Stück vorangekommen sind. „Braucht es vollständig verschiedene Arten von Chemie, um die verschiedenen Subsysteme entstehen zu lassen?“ – unsere Antwort hierauf wäre nein. Wir haben noch einen Weg zu finden, um Purinribonukleotide zu erzeugen, aber Blausäure **1** ist als Ausgangsmaterial bereits ein starker Kandidat. Wir haben ferner Wege zu finden, um die hydrophoben Lipid-Seitenketten und vielleicht noch einige weitere Aminosäuren herzustellen, es gibt aber Anlass zur Hoffnung, dass dies über die Chemie der reduktiven Homologisierung oder das, was wir „cyanosulfidischen Protometabolismus“ nennen, gelingen kann.<sup>[86]</sup> Manche waren beunruhigt, dass die Unterschiede zwischen den von uns entdeckten Synthesewegen und den heute in der Biologie genutzten Biosynthesen zu bedeuten hätten, dass die Biologie beinahe das gesamte Reaktionsnetzwerk überschreiben musste. Wir würden dagegenhalten, dass die der heutigen Biologie zugrundeliegende Chemie praktisch keine Chance hat, mit hinreichender Effizienz die zur Aufrechterhaltung des Lebens erforderliche Erzeugung all dieser Produkte ohne enzymatische Katalyse zustande zu bringen. Durch die Synthese von Verbindungen, die für die Initiierung und frühen Aufrechterhaltung der Biologie notwendig waren, könnte die von uns entdeckte Chemie den evolutionären Anreiz für die Biologie geschaffen haben, zu den gleichen Produkten führende Biosynthesewege zu lernen. Unsere Ergebnisse verweisen daher auf die heterotrophen Natur der ersten lebenden Systeme sowie darauf, dass Autotrophie erst später evolvierte.

Die Antwort auf die zweite Frage – „Wären diese Arten von Chemie miteinander vereinbar?“ – fällt (bislang) vage aus. Die mit den verschiedenen Subsystemen verbundene Chemie ähnelt sich, um aber möglichst effizient wirken zu können, bedarf es einer gewissen räumlichen Trennung. Unser Szenario beinhaltet kleine Fließgewässer oder Rinnale an der Erdoberfläche, die Salze und andere Verbindungen allmählich herauslösen (Abbildung 17). Dies bietet eine sehr einfache Möglichkeit, wie sich Varianten von Reaktionen separat vollzogen haben könnten, bevor es zur Vermischung aller Produkte kam.<sup>[86]</sup>

Separate Fließgewässer könnten auf Salze und andere Verbindungen in unterschiedlicher Reihenfolge treffen und in unterschiedlicher Weise Sonneneinstrahlung ausgesetzt sein.

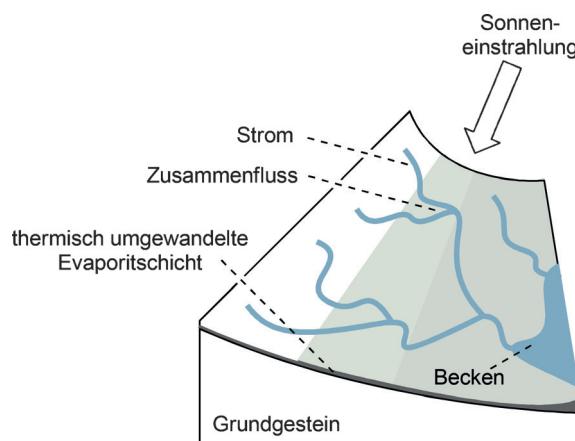


Abbildung 17. Spätes Stadium des geochemischen Szenarios.

Auch können Fließgewässer austrocknen, und abgesetztes Material kann durch geothermische Aktivität aufgeheizt werden, bevor neuerlich Wasser heranfließt. Wenn solche Fließgewässer mit unterschiedlicher chemischer Vorgeschichte zusammenfließen, kann es am Zusammenfluss und stromabwärts davon zu konvergenten Synthesen oder zu einer einfachen Vermischung der Produkte kommen. Es wäre am plausibelsten, wenn nur wenige Fließgewässer nötig wären, um ein effizientes Arbeiten der verschiedenen Synthesestränge vor dem Zusammenschluss zu gewährleisten. Unser gegenwärtiges Arbeitsmodell unterteilt das Reaktionsnetzwerk in der Art, dass die folgenden Gruppen von Bausteinen separat entstehen: Ribonukleotide; Alanin, Threonin, Serin und Glycin; Glycerinphosphate, Valin und Leucin; Asparaginsäure, Asparagin, Glutaminsäure und Glutamin; Arginin und Prolin. Da die Homologisierung sämtlicher Intermediate mit Blausäure **1** geschieht, könnten die Produkte der reduktiven Homologisierung von **1** – insbesondere Glycin – omnipräsent gewesen sein.

Leben ist mehr als eine Ansammlung von Bausteinen, und wir müssen verstehen lernen, wie weitergehende Synthesen das System zum Biopolymer stadium und darüber hinaus entwickeln konnten. Wir fanden es nützlich, dies an einem Diagramm mit der Zeit (oder der Systemkomplexität) auf der Abszisse und der „Belebtheit“ auf der Ordinate zu erörtern (Abbildung 18).<sup>[93]</sup>

Es gibt geringen Konsens bezüglich einer rigorosen Definition des Lebens, und dem ist in einem solchen Diagramm mit der „Belebtheit“ als Variable Rechnung getragen. Der Gleichgewichtszustand ist zweifelsohne unbelebt und der Endzustand belebt. Wie aber verhält es sich mit den Zwischenstadien und der zum Leben führenden Trajektorie? Ein gleichmäßiger Anstieg an „Belebtheit“ mit der Zeit erscheint uns unwahrscheinlich, ebenso ein singulärer Übergang vom Unbelebten zum Belebten. Stattdessen bevorzugen wir (und andere)<sup>[94]</sup> eine Abfolge von Stufen. Die steilen Anstiege der Kurve könnten größeren Innovationen wie RNA-Replikation, Vesikelteilung oder Translation zugehörig sein, während die flachen Anstiege auf Kombinationen von Optimierungs- und Driftphasen verweisen, welche die Grundlagen für den nächsten Innovationssprung schaffen. Optimierung könnte

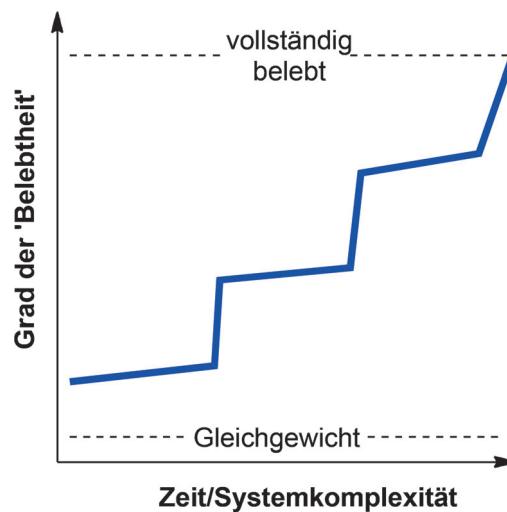


Abbildung 18. Übergang eines Systems vom unbelebten in den belebten Zustand.

sich durch Mutation und Selektion oder über einen anderen Mechanismus vollziehen – wir meinen aber, dass jeder aufwärts führende Fortschritt mit der Dissipation von Energie einhergehen muss, um den Zerfall des Systems in einen Gleichgewichtszustand zu vermeiden.

Das hier vorgestellte Szenario legt einige Schlussfolgerungen bezüglich der Synthese von Biopolymeren nahe, von denen wir hoffen, dass sie sich für die weitere Forschung als nützlich erweisen. Erstens ermöglicht die räumliche Trennung der Gruppen von Bausteinen, dass vor oder nach der Vermischung (partielle) Polymerisation stattfinden kann. Polymerisation vor der Vermischung könnte – durch kompositionelle Einschränkung – die Anzahl unterschiedlicher Peptidsequenzen reduzieren. In unserem Modell würde dies zu vier Gruppen nützlicher, kompositionell eingeschränkter Peptide mit unterschiedlichen Bulkeigenschaften führen: polare (hauptsächlich aus Alanin, Threonin, Serin und Glycin zusammengesetzt), unpolare (von Valin und Leucin abgeleitet), saure (von Asparaginsäure, Asparagin, Glutaminsäure und Glutamin abgeleitet) und basische (von Arginin und Prolin abgeleitet). Die unpolaren Peptide würden zusammen mit Lipidvorstufen entstehen und könnten bevorzugt in Vesikel eingeschlossen werden. Die basischen Peptide wären dafür ausgestattet, mit RNA interagieren, die sauren Peptide könnten Metallionen binden. Die Umwandlung der Ribonukleotide in kurze Oligonukleotide könnte nach Vermischung durch Ligation erfolgt sein, um Replikation zu ermöglichen, sowie durch irgendeine Art von (kodierter) Aminoacylierung und Aminoacyltransferchemie zur Synthese weiterer kompositionell eingeschränkter Peptide. Seit langem fasziniert uns die Aussicht, RNA durch Ligation von Triplets replizieren zu können und gleichzeitig eine kodierte Peptidsynthese stattfinden zu lassen.<sup>[28,95]</sup> Mit Blick darauf, dass die Schnittstelle der Ribosom-Untereinheiten offenbar jüngeren Datums ist als die Kerndomäne der Peptidyltransferase,<sup>[96]</sup> müssten die beiden Untereinheiten des Ribosoms evolutionär separat entstanden sein. Die Synthese kompositionell eingeschränkter (aber nicht sequenzkodierter) Peptide könnte die

Triebkraft für die Evolution der großen Untereinheit des Ribosoms gewesen sein, und die templatdirigierte Trinukleotidligation könnte die Triebkraft für die Evolution der kleinen Untereinheit gewesen sein (die Bewegung letzterer entlang der mRNA in Form von Tripletschritten ergäbe damit Sinn).<sup>[97]</sup>

Es ist klar, dass noch eine Menge getan werden muss, bevor wir den Ursprung des Lebens verstehen können<sup>[98,99]</sup> – aber die Art und Weise, in der die chemischen Bausteine der Biologie mit den Produkten der Blausäurechemie in Beziehung stehen, legt sicher den Schluss nahe, dass das Leben völlig unerwartet – „out of the blue“ – entstanden ist.

## Danksagung

Ich danke den ehemaligen und aktuellen Mitgliedern meiner Forschungsgruppe für ihre Hingabe – und für ihren Humor, mit dem sie die schwierigen Aufgaben bewältigten, die ich ihnen gesetzt habe.

Ich danke der Simons Foundation (Award 29036), dem Medical Research Council (Projekt MC\_UP\_A024\_1009), der Origin of Life Challenge und COST für finanzielle Unterstützung.

Besonderer Dank gilt Albert Eschenmoser, der mich – unabsichtlich – anspornte, das Gebiet des Ursprungs des Lebens zu betreten. Die Gespräche mit ihm waren stets angenehm, und sein Ratschlag war mir immer willkommen. Darum sei ihm der vorliegende Aufsatz zu seinem 90. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 104–121  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 108–126

- [1] A. Eschenmoser, *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 554–573.
- [2] C. R. Woese, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 8742–8747.
- [3] G. F. Joyce, *Nature* **2002**, *418*, 214–221.
- [4] G. Wächtershäuser, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1992**, *58*, 85–201.
- [5] K. Plankensteiner, H. Reiner, B. M. Rode, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1107–1114.
- [6] D. Segré, D. Ben-Eli, D. W. Deamer, D. Lancet, *Origins Life Evol. Biospheres* **2001**, *31*, 119–145.
- [7] Diese Fragen wurden auch von Eschenmoser und Mitarbeitern aufgeworfen, die in der Suche nach deren Beantwortung eine große Menge experimenteller Arbeiten beisteuerten (a) E. Wagner, Y.-B. Xiang, K. Baumann, H.-P. Buser, J. Gück, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1391–1409; b) G. Ksander, G. Bold, R. Lattmann, C. Lehmann, T. Früh, Y.-B. Xiang, K. Inomata, H.-P. Buser, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1115–1172. Wir stellten die gleichen Fragen im Kontext eines Ansatzes, innerhalb dessen Chemie und Geochemie als wechselseitig informativ aufgefasst werden: c) M. W. Powner, J. D. Sutherland, *Philos. Trans. R. Soc. B* **2011**, *366*, 2870–2877.
- [8] G. Zubay, T. Mui, *Origins Life Evol. Biospheres* **2001**, *31*, 87–102.
- [9] J. Oró, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, *2*, 407–412.
- [10] G. Joyce, L. E. Orgel in *The RNA World*, 2. Aufl. (Hrsg.: R. F. Gesteland, T. R. Cech, J. F. Atkins), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, **1999**, S. 49–77.
- [11] J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1074.
- [12] A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 5–39; *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 5–40.
- [13] R. Pascal, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1813–1824.
- [14] S. A. Benner, H.-J. Kim, M.-J. Kim, A. Ricardo, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2010**, *2*, a003467.
- [15] A. Butlerow, *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, *120*, 295–298.
- [16] P. Decker, H. Schweer, R. Pohlmann, *J. Chromatography A* **1982**, *244*, 281–291.
- [17] R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1959**, *1*, 22–26.
- [18] G. Zubay, *Origins Life Evol. Biospheres* **1998**, *28*, 13–26.
- [19] H.-J. Kim, A. Ricardo, H. I. Illangkoon, M. J. Kim, M. A. Carrigan, F. Frye, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9457–9468.
- [20] G. Harsch, H. Bauer, W. Voelter, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 623–635.
- [21] D. Müller, S. Pitsch, A. Kittaka, E. Wagner, C. E. Wintner, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1410–1468.
- [22] Basierend auf der unrichtigen Voraussetzung, dass die Aldolisierung von **4** und **5** die Addition des Enolats von **4** an die Carbonylgruppe von **5** involviert, sowie der Annahme, dass die (deshalb unerwünschte) Enolisierung von **5** durch die Komplexbildung mit Borat verhindert wird, untersuchten Benner et al. den Effekt von Borat auf die Aldolisierung von **4** und **5**: A. Ricardo, M. A. Carrigan, A. N. Olcott, S. A. Benner, *Science* **2004**, *303*, 196. Obwohl Borat die Aldopentoseprodukte stabilisierte, ließ es die anfängliche Ausbeute praktisch unverändert, was darauf hindeutet, dass entweder die inhärent begünstigte Aldolisierung unter Beteiligung von **7** nach wie vor ablieft (in diesem Fall wäre die Annahme, dass das Borat die Enolisierung von **5** unterdrückt, falsch) oder dass die Aldolisierung nunmehr die Addition des Enolats von **4** an die Carbonylgruppe von **5** involviert, wie es die unrichtige Anfangsprämissen vorgesehen hatten. (In diesem Fall stellt sich die Frage, weshalb man eine inhärent bevorzugte Reaktion unterdrücken sollte, damit eine zweitbeste Reaktion, die zum gleichen Produkt führt, ablaufen kann? Die Stabilisierung durch Borat wiegt den Nachteil der präbiotischen Implausibilität der Entkomplexierung durch Ansäuerung und wiederholte Addition und Verdampfung von Methanol nicht auf.)
- [23] H. J. Cleaves II, *Precambrian Res.* **2008**, *164*, 111–118.
- [24] W. Löub, Z. *Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* **1906**, *12*, 282–312.
- [25] S. N. Ahmed, M. L. McKee, P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1320–1324.
- [26] B. E. Prieur, C. R. Acad. Sci. Ser. IIc **2001**, *4*, 667–670.
- [27] R. A. Sanchez, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1970**, *47*, 531–543.
- [28] V. Borsenberger, M. A. Crowe, J. Lehbauer, J. Raftery, M. Hellwell, K. Bhutia, T. Cox, J. D. Sutherland, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 203–246.
- [29] G. Springsteen, G. F. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9578–9583.
- [30] S. Pitsch, E. Pombo-Villar, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2251–2285.
- [31] S. Pitsch, R. Krishnamurthy, M. Bolli, S. Wendeborn, A. Holzner, M. Minton, C. Lesueur, I. Schlönvogt, B. Jaun, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1621–1635.
- [32] M. Bolli, R. Micura, S. Pitsch, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1901–1951.
- [33] A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12412–12472; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12618–12681.
- [34] G. F. Joyce, A. W. Schwartz, S. L. Miller, L. E. Orgel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 4398–4402.
- [35] C. Anastasi, F. B. Buchet, M. A. Crowe, A. L. Parkes, M. W. Powner, J. M. Smith, J. D. Sutherland, *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 721–739.
- [36] A. Eschenmoser, *Origins Life Evol. Biospheres* **2004**, *34*, 277–306.
- [37] XNAs mit der Fähigkeit zur Vererbung, Evolution und Katalyse wurden beschrieben: A. I. Taylor, V. B. Pinheiro, M. J. Smola,

- A. S. Morgunov, S. Peak-Chew, C. Cozens, K. M. Weeks, P. Herdewijn, P. Holliger, *Nature* **2014**, *518*, 427–430. Dies hat faszinierende Auswirkungen auf die synthetische Biologie, ob es aber auch Auswirkungen für den Ursprung des Lebens auf der Erde hatte, muss sich durch Studien der XNA-Bildung durch konstitutive Selbstorganisation erst noch erweisen. Ließe sich ultimativ keine Synthese entlang begünstigter Reaktionspfade aufzeigen, könnten die XNAs, ungeachtet ihrer wundervollen Funktionen, als evolutionäre Vorläufer der RNA beiseitegeschoben werden.
- [38] K.-U. Schöning, P. Scholz, S. Guntha, X. Wu, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, *Science* **2000**, *290*, 1347–1351.
- [39] R. Shapiro, *Origins Life Evol. Biospheres* **1988**, *18*, 71–85.
- [40] J. D. Sutherland, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2010**, *2*, a005439.
- [41] N. Saewan, M. A. Crowe, M. Helliwell, J. Raftery, K. Chantrapromma, J. D. Sutherland, *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 66–83.
- [42] A. F. Cockerill, A. Deacon, R. G. Harrison, D. J. Osborne, D. M. Prime, W. J. Ross, A. Todd, J. P. Verge, *Synthesis* **1976**, 591–593.
- [43] C. Anastasi, M. A. Crowe, M. W. Powner, J. D. Sutherland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6176–6179; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6322–6325.
- [44] M. W. Powner, B. Gerland, J. D. Sutherland, *Nature* **2009**, *459*, 239–242.
- [45] R. Lohrmann, L. E. Orgel, *Science* **1968**, *161*, 64–66.
- [46] M. W. Powner, C. Anastasi, M. A. Crowe, A. L. Parkes, J. Raftery, J. D. Sutherland, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1170–1179.
- [47] F.-T. Liu, N. C. Yang, *Biochemistry* **1978**, *17*, 4877–4885.
- [48] C. M. Tapiero, J. Nagyvary, *Nature* **1971**, *231*, 42–43.
- [49] R. Lohrmann, L. E. Orgel, *Science* **1971**, *171*, 490–494.
- [50] A. M. Schöffstall, *Origins Life Evol. Biospheres* **1976**, *7*, 399–412.
- [51] A. Choudhary, K. J. Kamer, M. W. Powner, J. D. Sutherland, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *24*, 16677–16688.
- [52] J. P. Ferris, *Science* **1968**, *161*, 53–54.
- [53] M. W. Powner, J. D. Sutherland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4641–4643; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4745–4747.
- [54] R. Shapiro, *Sci. Am.* **2007**, *296*, 46–53.
- [55] S. A. Benner, H.-J. Kim, M. A. Carrigan, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2025–2034.
- [56] J. E. Šponer, J. Šponer, M. Fuentes-Cabrera, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 847–854.
- [57] M. A. Pasek, D. S. Lauretta, *Astrobiology* **2005**, *5*, 515–535.
- [58] D. E. Bryant, T. P. Kee, *Chem. Commun.* **2006**, 2344–2346.
- [59] R. Gomes, H. F. Levison, K. Tsiganis, A. Morbidelli, *Nature* **2005**, *435*, 466–469.
- [60] R. M. Hazen, *Am. J. Sci.* **2013**, *313*, 807–843.
- [61] J. A. Petrus, D. E. Ames, B. S. Kamber, *Terra Nova* **2015**, *27*, 9–20.
- [62] A. M. Therriault, A. D. Fowler, R. A. F. Grieve, *Econ. Geol.* **2002**, *97*, 1521–1540.
- [63] G. P. Vdovynkin, *Space Sci. Rev.* **1973**, *14*, 758–831.
- [64] H. J. Melosh, G. S. Collins, *Nature* **2005**, *434*, 157.
- [65] S. L. Tackett, W. M. Meyer Jr., F. G. Pany, Carleton, B. Moore, *Science* **1966**, *153*, 877–880.
- [66] A. E. Rubin, *Meteorit. Planet. Sci.* **1997**, *32*, 231–247.
- [67] M. J. Mumma, S. B. Charnley, *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* **2011**, *49*, 471–524.
- [68] K. Kurosawa, S. Sugita, K. Ishibashi, S. Hasegawa, Y. Sekine, N. O. Ogawa, T. Kadono, S. Ohno, N. Ohkouchi, Y. Nagaoka, T. Matsui, *Origins Life Evol. Biospheres* **2013**, *43*, 221–245.
- [69] A. D. Keefe, S. L. Miller, *Origins Life Evol. Biospheres* **1996**, *26*, 111–129.
- [70] A. Horváth, S. Papp, Z. Décsy, *J. Photochem.* **1984**, *24*, 331–339.
- [71] A. Katagiri, S. Yoshimura, S. Yoshizawa, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 4143–4147.
- [72] D. Ritson, J. D. Sutherland, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 895–899.
- [73] M. C. R. Symons, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 615–619.
- [74] Y. L. Wang, H. D. Lee, M. W. Beach, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2444–2449.
- [75] M. E. Jones, F. Lipmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1960**, *46*, 1194–1205.
- [76] G. B. Seifer, *Russ. J. Inorg. Chem.* **1962**, *7*, 640–643.
- [77] G. B. Seifer, *Russ. J. Inorg. Chem.* **1962**, *7*, 1187–1189.
- [78] H. Pincass, *Chem. Ztg.* **1922**, *46*, 661.
- [79] M. Yamanaka, Y. Fujita, A. McLean, M. A. Iwase, *High Temp. Mater. Processes* **2000**, *19*, 275–279.
- [80] G. W. A. Foster, *J. Chem. Soc.* **1906**, *89*, 912–920.
- [81] F. Coderre, D. G. Dixon, *Hydrometallurgy* **1999**, *52*, 151–175.
- [82] D. J. Ritson, J. D. Sutherland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5845–5847; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5957–5959.
- [83] A. S. Serianni, H. A. Nunez, R. Barker, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3329–3341.
- [84] In dem Sinne, dass die Hydrolyse von Oligomeren von HCN **1** zu Glycin und Spuren anderer Aminosäuren sowie Adenin **2** führt, wurde eine solche Beziehung bereits experimentell nachgewiesen: J. Oró, S. S. Kamat, *Nature* **1961**, *190*, 442–443. Auch Eschenmoser formulierte diese Beziehung.<sup>[7]</sup>
- [85] J. Lombard, P. López-García, D. Moreira, *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, *10*, 507–515.
- [86] B. H. Patel, C. Percivalle, D. J. Ritson, C. D. Duffy, J. D. Sutherland, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 301–307.
- [87] C. Moureu, J.-C. Bongrand, *Ann. Chim.* **1920**, *14*, 47–58.
- [88] S. A. Benner, H.-J. Kim, Z. Wang, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2012**, *4*, a003541.
- [89] M. Farrow, *J. Chem. Soc.* **1926**, *129*, 49–55.
- [90] Y.-B. Xiang, S. Drenkard, K. Baumann, D. Hickey, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2209–2250.
- [91] M. Ibba, H. D. Becker, C. Stathopoulos, D. L. Tumbula, D. Söll, *Trends Biochem. Sci.* **2000**, *25*, 311–316.
- [92] P. O'Donoghue, Z. Luthey-Schulten, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2003**, *67*, 550–573.
- [93] R. Pascal, A. Pross, J. D. Sutherland, *Open Biol.* **2013**, *3*, 130156.
- [94] Zu dem Zeitpunkt, als ich das in Lit. [93] verwendete Belebtheits-Zeit-Diagramm konzipierte, war mir dessen verblüffende Ähnlichkeit mit Kuhns Wissens-Zeit-Diagramm nicht bewusst (H. Kuhn, *Naturwissenschaften* **1976**, *63*, 68–80). Ich danke einem der Gutachter für den Hinweis auf diese Literaturstelle und will zu meiner Verteidigung eine Bemerkung Eschenmosers mir gegenüber anführen: „Die Literatur nicht zu kennen, ist eine Sünde, sie zu kennen eine Tugend. Aber wer hat nur Tugenden?“ (*Workshop on the Origin of Life*, Stockholm, 8.–10. Juni 2006).
- [95] J. D. Sutherland, J. M. Blackburn, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 481–488.
- [96] K. Bokov, S. V. Steinberg, *Nature* **2009**, *457*, 977–980.
- [97] H. F. Noller, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2012**, *4*, a003681.
- [98] Dieser Aufsatz basiert auf einer Vorlesung, die ich auf der Bürgenstock-Konferenz 2014 gehalten habe, und konzentriert sich daher auf Arbeiten meiner Arbeitsgruppe. Eine ausgezeichnete allgemeine Übersicht über das Gebiet findet man bei K. Ruiz-Mirazo, C. Briones, A. de La Escosura, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 285–366.
- [99] Zu verstehen, wie das Leben historisch auf der Erde entstanden ist, könnte Bemühungen zur Schaffung künstlichen Lebens unterstützen (P. Strazewski, *Isr. J. Chem.* **2015**, *55*, 851–864) und auch helfen, unser Verständnis der Möglichkeit extraterrestrischen Lebens zu bereichern.

Eingegangen am 16. Juli 2015

Online veröffentlicht am 29. Oktober 2015

Übersetzt von Dr. Thomas Lazar, Paderborn