

Zur präbiotischen Synthese von Nukleosiden und Nukleotiden

Michele Fiore und Peter Strazewski*

Barbitursäure · Formamide · Formamidopyrimidine ·
Melamin · Präbiotische Systemchemie

Evenso wie es doch etwas mehr braucht als richtig aufgesetzte Mauersteine, Zement, Bretter, Leitungen und Drähte, um einer Familie auf längere Zeit ein wohnliches Zuhause zu schaffen, ist bei chemischen Verbindungen, die unter plausiblen präbiotischen Bedingungen hergestellt wurden, noch lange nichts Lebendiges auszumachen. Ist die Familie aber erst einmal mit genügend Essen, fließendem Wasser, Elektrizität und funktionierender Abfallentsorgung versorgt, stehen die Chancen nicht schlecht, dass sie ihren Fortbestand durch Vermehrung sichert. Einem Gemisch präbiotischer Verbindungen Leben einzuhauchen, bedeutet zu allererst, ein chemisches System daran zu hindern, spontan in einen thermodynamischen Gleichgewichtszustand zu fallen. Nur dann gibt es eine echte Chance für die Herausbildung eines selbstreproduzierenden molekularen Subsystem, das gewährleistet, dass das System als Ganzes einen längeren Zeitraum lebend überdauern kann.^[1]

Die präbiotische Chemie ist gegenwärtig ein sehr aktives Feld wissenschaftlicher Forschung; ihre Aufgabe ist es, die Bausteine des Lebens aus „natürlichen“ und „plausiblen“ chemischen Reaktionsbedingungen herzuleiten. In diesem Highlight werden einige ausgeklügelte Experimente mit sorgfältig analysierten komplexen Reaktionsgemischen vorgestellt, die zu wichtigen Einblicken in die präbiotische Chemie geführt haben. Das sehr viel jüngere Feld der Systemchemie – präbiotisch plausibel oder nicht – erforscht nicht die Synthese der Bausteine, sondern ihre intermolekularen Wechselwirkungen sowie ganze chemische Reaktionsnetzwerke. Die Systemchemie wird noch immer von Modellen und Konzepten dominiert, die, was das Einhauchen von Leben anbelangt, vergleichsweise weit hergeholt sind.^[2] Die Verschmelzung beider Forschungsfelder wird den Weg ebnen für die Erschaffung von synthetischen, sich dauerhaft selbstreproduzierenden (lebenden) Zellen. Diesbezüglich befinden wir uns aber noch im Stadium des Wunschdenkens, obwohl Konzepte für entsprechende Experimente formuliert wurden.^[3]

Die präbiotischen Bausteine des Lebens, wie wir sie kennen, sind mehr oder weniger von kompositorärer Art und

können grob in vier Verbindungsklassen eingeteilt werden: 1) α -Aminosäuren, 2) Polyhydroxyaldehyde, Ketone und Polyole, 3) N-Heterocyclen und 4) langkettige Alkyl- oder Alkenyl-Fettsäuren und Alkohole. Sie alle sollten sich unter präbiotisch und geochemisch plausiblen Reaktionsbedingungen in Wasser oder in unverdünnter Form kovalent verbinden (kondensieren), wobei sie aus sich wiederholenden Einheiten ähnlicher Fragmente oder Moleküle Makromoleküle bilden, die Ähnlichkeit zu bekannten Biomakromolekülen wie Proteinen (Polypeptide), Kohlenhydraten (Polysaccharide), Nukleinsäuren (Polynukleotide) und Lipidamphiphilen (Phospholipide) aufweisen. Am besten lassen sich derzeit die präbiotischen Synthesen von spezifischen α -Aminosäuren^[4] und N-Heterocyclen^[5] meistern, gefolgt von Lipiden^[6] und Zuckern.^[7] Dagegen haben spezifische präbiotische Synthesen von Nukleosiden und Nukleotiden schon viel zu lange auf sich warten lassen. Nukleoside sind aus zwei Klassen von Bausteinen aufgebaut, von denen die eine, die N-Heterocyclen, besonders stabil und eher einfach zugänglich ist, während die andere, präbiotische Kohlenhydrate, vom Standpunkt der Stabilität eher problematisch ist. Da Nukleinsäuren als effiziente Katalysatoren (ribosomale Proteinbiosynthese) und 4-Bit-Informationsträger fungieren, die, bei vernünftigen Fehlerraten, leicht duplizierbar sind (Replikation, Transkription), ist das Auffinden überzeugender präbiotischer Reaktionswege für die Synthese von Nukleosiden und Nukleotiden von kaum zu überschätzender Bedeutung. Man kann fast sagen, dass die Welt mehr als 60 Jahre lang auf die Antwort gewartet hat.

Wenn wir die präbiotische Nukleosidphosphorylierung und spontane Nukleotidpolymerisation (siehe unten) für den Moment beiseite lassen, so könnte die kurze Antwort auf die Frage „Warum dauert es so lange?“ lauten: „Weil es eine allzu verführerische Intuition war, präbiotische N-Heterocyclen mit präbiotischen Zuckern gesondert zu verknüpfen“. Genährt wurde diese Anschauung von etlichen bahnbrechenden Ergebnissen der Vergangenheit, die in maßgeblicher Weise durch John Sutherland diskutiert wurden,^[8a] sowie von unserem nahezu unüberwindlichen Vertrauen in das, was wir Wissenschaftler in der belebten Natur erblicken. Zwei Beispiele: Das Wissen, dass Pyrimidin-Nukleoside biosynthetisch aus Orotat (dem N-Heterocyclus) und 5-Phospho- α -D-ribofuranosyl-1-pyrophosphat (PRPP, dem chemisch aktivierten Zucker) erzeugt werden, verleitet uns zu der Annahme, eine ähnliche, nun aber präbiotische Pyrimidinverbindung könne

[*] Dr. M. Fiore, Prof. Dr. P. Strazewski

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires
Université de Lyon, Claude Bernard Lyon 1
43 bdv du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex (Frankreich)
E-Mail: strazewski@univ-lyon1.fr

plausibel phosphoribosiert werden. Sie kann es aber nicht, wie wir bis kürzlich annehmen mussten (siehe unten). Purin-Nukleoside werden aus PRPP biosynthetisiert, wobei zuerst das Imidazol-*N*-glykosid-5'-monophosphat AIR (5-Amino-imidazol- β -D-ribonukleotid) entsteht. Das Purin wird dann durch stufenweisen Aufbau der Pyrimidinkomponente des Purins am Aminoimidazolteil vervollständigt. Also malen wir uns aus, dass eine ähnliche präbiotische „Imidazol-zuerst“-Synthese möglich sein sollte. Ist sie aber nicht – trotz der Tatsache, dass der gut verstandene HCN-Homologisierungsweg zu Adenin (HCN_5) über das 5-Amino-4-cyanimidazol (HCN_4) führt.

Nun kündigte Sutherland 2005 in Venedig an, präbiotisch plausible Nukleoside und Nukleotide durch eine Abfolge von Reaktionen erhalten zu wollen, in denen die N-Heterocyclen sich in Gegenwart anorganischen Phosphats und Zuckervorstufen bilden lassen, anstatt präbiotische N-Heterocyclen und präbiotische Zucker separat zu synthetisieren und dann zusammenzufügen. Die Homologisierung von HCN im Verbund mit ungesättigten oder anderweitig hoch reaktiven Nitralen *und* im Verbund mit der Homologisierung von Formaldehyd in einem einzigen Reaktionsgefäß, das mit anderen „Gefäßen“ „geologisch verbunden ist“^[8b] liefert präbiotische Kohlenhydrate, etwa so wie unter den klassischen Butlerow-Bedingungen. Während die Zucker ihre Elektrophilie und α -Enolisierbarkeit auf fast allen Stufen der H_2CO -Homologisierung behalten, wird aber die Produktezusammensetzung, die aus diesem Reaktionsgemisch hervorgeht, doch stark durch die Gegenwart stickstoffreicher Intermediate verändert. Um es kurz zu machen, Sutherland und Mitarbeiter erhielten mit Erfolg die Pyrimidin-Nukleotide in guten Ausbeuten aus den einfachsten Bausteinen (Abbildung 1 A, oben).^[8]

Was wir von diesen Experimenten lernen, ist, dass viele präbiotische Zucker als wirkungsvolle Scavenger intermedierärer N-Heterocyclen agieren, bevor diese Intermediate zu thermodynamisch stabilen Endprodukten wie Cytosin oder Uracil weiterreagieren. Wie sich zeigt, halten Ribo- und Arabinofuranosylgerüste dieses Versprechen ein. Zudem sind sie für die Bildung cyclischer Nukleosidphosphate ideal konfiguriert und bieten somit ein präbiotisches Reservoir mit ausreichend freier Enthalpie für die spontane Polymerisation zu RNA. Das erfreuliche an diesen Experimenten ist, dass präbiotisch plausible Kristallisationsereignisse helfen können, die praktisch enantiomerenreine Schlüsselvorstufe des Pyrimidin-Nukleosids zu erzeugen. Der Nachteil ist, dass es anscheinend keinen gangbaren Weg zu den Purin-Nukleosiden gibt, zumindest nicht über AIR-Analoga.^[8c]

Raffaele Saladino, Ernesto Di Mauro und Mitarbeiter simulierten kürzlich die mutmaßlichen Bedingungen auf einer frühen Erde, die von einem stetigen Fluss langsamer Protonen aus dem Sonnenwind umspült wird.^[5a] Beim Bestrahlen von flüssigem Formamid (FA) bei -30°C mit einem Protonenstrahl von 170 MeV in Gegenwart verschiedener katalytisch aktiver Meteoritenpulver erhielten sie eine Ummenge an Polyhydroxy-substituierten Alkoholen, Aldehyden, Carbonsäuren, Aminosäuren, Harnstoff, Guanidine, Nitrile, N-Heterocyclen, und, am bemerkenswertesten, Pyrimidin- und Purin-Nukleoside in Mengen von Nano- bis Mikrogramm pro Milliliter FA. Die Rolle von FA in der präbiotischen Produktion von Nukleosiden sowie von 2',3'-cyclischen und 3',5'-cyclischen Ribonukleotiden (Abbildung 1 A) und anderen lebenswichtigen Organophosphaten – ob unter unverdünnten Bedingungen oder in der Gegenwart von Wasser, Ammoniumformiat, geologisch plausiblen Phosphatquellen

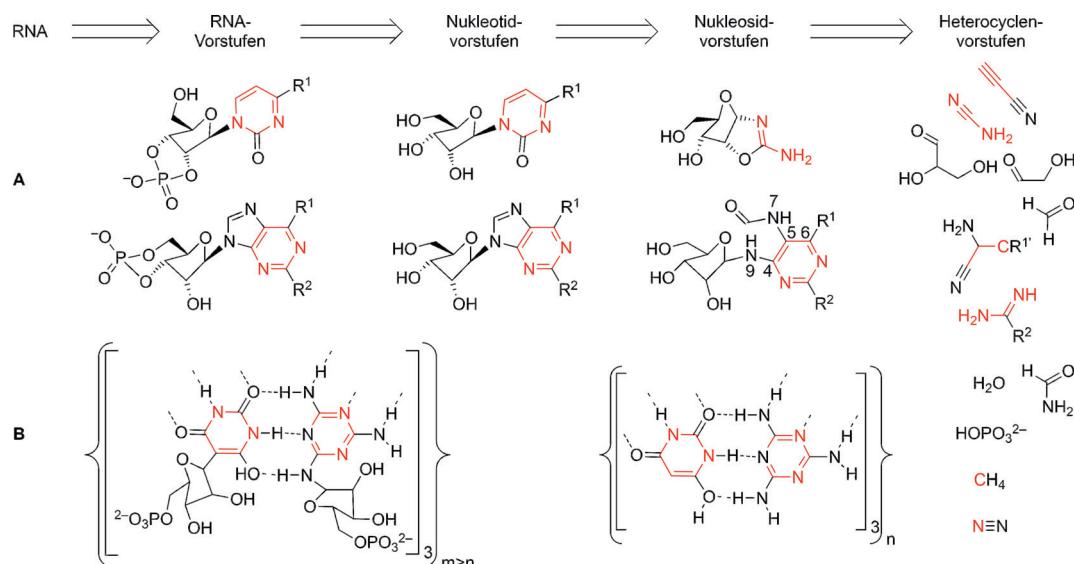


Abbildung 1. Präbiotische Retrosynthese von RNA und der Ribonukleoside aus abiotischen Vorstufen: A) Gemäß Sutherland und Mitarbeitern^[8] (Pyrimidin-Nukleoside) und gemäß Carell und Mitarbeitern^[10] (Purin-Nukleoside) sowie B) gemäß Hud und Mitarbeitern^[14a] aus supramolekularen Fasern bestehend aus gestapelten Barbitursäure-Melamin-Hexaden $[\text{BA-MA}]_3$. $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{NH}_2$ oder OH (tautomerisiert zu $\text{HN}-\text{C}=\text{O}$); $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}' = \equiv\text{N}$ oder $(=\text{O})-\text{NH}_2$. Die Darstellung der regiosomeren 2',3'-cyclischen und 3',5'-cyclischen Nukleotide geht zurück auf Sutherland und Mitarbeiter^[8a,b] sowie Constanzo, Saladino, Di Mauro und Mitarbeiter.^[5c,9d] Diese energiereichen Nukleotide werden zurzeit als die aussichtsreichsten Vorausläufer zur spontanen (präbiotischen) Polymerisierung gehandelt.

und Harnstoff – ist derzeit eines der spannendsten Themen in der präbiotischen Chemie.^[9]

Die jüngste Erfolgsgeschichte über präbiotische Purin-Nukleoside wurde von den Gruppen von Hendrik Zipse und Thomas Carell vorgelegt.^[10] Die Autoren kombinierten das Konzept der präbiotischen Kohlenhydrate^[7a] als N-heterocyclische Scavenger^[8] mit dem Wissen um die Synthese von Purinen aus dekorierten Pyrimidinen (Abbildung 1 A, unten) und erhielten auf diese Weise erstmals präbiotische Purin-Nukleoside mit den erwarteten N9-regioisomeren und richtigen, unabhängig bestätigten β -anomeren Präferenzen in beträchtlichen Ausbeuten. Ferner wurden mehrere Kohlenhydrat-Varianten, und zwar Pyranoside/Furanoside und Tetroside/Pentoside, durch die Verwendung verschiedener Gemische von Kohlenhydratvorstufen und unter verschiedenen Bedingungen für den Imidazolringschluss produziert.

Die „Pyrimidin-zuerst“-Synthese von Purinen geht auf Wilhelm Traubes Arbeit „Der Aufbau der Xanthinbasen aus der Cyanessigsäure. Synthese des Hypoxanthins und Adenins (Eingelaufen am 9. Oktober 1903)“ zurück, worin die erste in der Literatur beschriebene Synthese von Adenin vorgestellt wurde.^[11a] Die vollständig regioselektive Formylierung der 5-Aminogruppe von 4,5,6-Triamino-2-thiopyrimidin, die zum N7 in den Purin-Nukleosiden wird, wurde seitdem mehrere Male reproduziert (ursprünglich in siedender Ameisensäure, später bei höheren Temperaturen in FA),^[11b-f] durch eine Kristallstruktur von 2,4,6-Triamino-5-formylaminopyrimidin bestätigt^[11f] und durch Ab-initio-Berechnungen des pK_a und eine Röntgenstrukturanalyse von 4,5,6-Triaminopyrimidiniumchlorid elegant erklärt.^[10] Aus zwei Dissertationen der Albert Eschenmoser-Gruppe geht hervor, dass es sich bei den präbiotischen Schlüsselvorstufen der Purin-Nukleoside alleamt um Derivate von 5-Formylaminopyrimidin (FaPy) handeln könnte.^[11e,f] In der Gegenwart von Kohlenhydraten bilden FaPy-Derivate bereitwillig N9-Schiff-Basen, die zweifach cyclisieren, um zuerst FaPy-Nukleoside und dann Purin-Nukleoside zu bilden. Saladino et al. wiesen darauf hin, dass FA sowohl als Vorstufe wie auch als Katalysator der präbiotischen Rückgewinnung von FaPy-Nukleosiden und Purin-Nukleosiden agieren könnte.^[5c] FaPy-Nukleoside werden unter verschiedenen Bedingungen reversibel gebildet.^[12,10]

Die FaPy-Vorstufen von 2,6-Diaminopurin-Nukleosiden ($R^1 = R^2 = NH_2$, siehe die Purine in Abbildung 1 A) und Guanosin können unter präbiotisch plausiblen Bedingungen aus Guanidin (aber nicht aus Harnstoff),^[11f] 2-Aminomalononitril bzw. 2-Amino-2-cyanacetamid gebildet werden; beide α -Aminonitrile sind intermediäre Produkte der HCN-Homologisierung. Formamidin ($R^2 = H$, Abbildung 1 A) hingegen wird unter ähnlichen Bedingungen bevorzugt in den Imidazolring von 4-Aminimidazol-5-carboxamid eingebaut.^[11f,g] Somit ist der einzige bekannte Zugang zu einer FaPy-Vorstufe des Adenosins nicht präbiotisch, da die Reaktion von Malononitril und Thioharnstoff nur mit Unterstützung von (wasserfreiem) Alkoholat abläuft.^[11a] Bei Traube führte die Nitrosylierung des unaufgereinigten 4,5,6-Triamino-2-thiopyrimidins (zum Zweck der Isolierung), Rückreduktion mit Schwefelwasserstoff, Formylierung und Cyclisierung zu 2-Thioadenin, das in heißer 20-%iger Schwefelsäure mit einem Gehalt von 3% H_2O_2 oxidiert

wurde und Eliminierung zu Adenin und H_2SO_4 einging. Die Methode wurde von Bendich et al. optimiert und durch eine finale reduktive Desulfurierung über Raney-Ni modifiziert.^[11b] Eine alternative reduktive Desulfurierung von 4,5,6-Triamino-2-thiopyrimidin mit Raney-Ni oder Ni_2B (amorphes synthetisches „Nickelborid“) wurde von Clark et al. durchgeführt.^[13] Es gibt also noch zu tun, um das fehlende präbiotische Bindeglied zu finden – oder sogar einen ganz anderen Ansatz?

Nicolas Hud und Mitarbeiter haben nun eine andersartige präbiotische Route zu RNA entworfen, basierend auf ihrer jüngsten Entdeckung, dass ein 1:1-Gemisch aus Melamin (MA, das cyclische Cyanamid-Trimer) und Barbitursäure (BA) supramolekulare $\{[BA \cdot MA]_3\}_n$ -Fasern aus gestapelten $[BA \cdot MA]_3$ -„Hexaden“ bildet (von George Whitesides und Mitarbeitern inspiriert), die den etwa gleichzeitig von Sleinman et al. entdeckten Fasern aus dA_{15} und Cyanursäure ähneln.^[14] BA und MA sind über die gleiche präbiotische Vorstufe chemisch verwandt,^[5d] und beide werden unter präbiotisch plausiblen Bedingungen leicht ribosyliert oder 5-phosphoribosyliert (Abbildung 1 B), und zwar um etwa fünf Größenordnungen bevorzugter als die Phosphoribosylierung der kanonischen Nukleobasen (UMP, CMP, AMP, GMP durch 1H -NMR-Spektroskopie nicht nachweisbar) unter identischen Bedingungen.^[14a] Die $\{[BA \cdot MA]_3\}_n$ -Fasern wachsen länger wenn sie partiell mit Phosphoribosylverknüpfungen dekoriert wurden. Hinzu kommt, dass die Fasern β -anomeres *N*-glykosidisches MA dem α -anomeren bevorzugen, und vielleicht auch Furanoside den Pyranosiden. Wie genau kann nun das Phosphodiester-Rückgrat zum kovalenten Strang aufgebaut werden; unter präbiotischen Bedingungen an den Fasern (über cyclische Phosphate?) oder werden Enzyme dazu benötigt, die aber erst in einer späteren biotisch-Darwischen Phase bereitstehen?^[14b] Wie können MA-Nukleotide (s-Triazin) durch Purin-Nukleotide (3H-Imidazolo[4,5-*d*]pyrimidin) ersetzt werden? Wie können C-glykosidische BA-Nukleotide durch UMP und CMP ersetzt werden? Und wie kam die Homochiralität ins Spiel? All dies sind brennende Fragen, die sich von der anderen Seite her aufdrängen.

Wir sollten von der Intuition Abstand nehmen, dass nur ein einziger Weg „nach Rom“ (zu RNA) führt, und wir sind uns sicher, dass mit weiteren Fortschritten in der präbiotischen Systemchemie, die laufend neue Synergien in Gemischen unterschiedlicher präbiotischer Verbindungsklassen aufzeigt,^[15] organische Chemiker in eine strahlendere Zukunft blicken werden als wir es uns je hätten vorstellen können.^[3]

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13930–13933
Angew. Chem. **2016**, *128*, 14134–14137

- [1] R. Pascal, A. Pross, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16160–16165.
- [2] B. Grzybowski, S. Otto, D. Philp, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14924–14925; K. Ruiz-Mirazo, C. Briones, A. de la Escosura, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 285–366.
- [3] P. Strazewski, *Isr. J. Chem.* **2015**, *55*, 851–864.
- [4] E. T. Parker, M. Zhou, A. S. Burton, D. P. Glavin, J. P. Dworkin, R. Krishnamurthy, F. M. Fernández, J. L. Bada, *Angew. Chem.*

Int. Ed. **2014**, *53*, 8132–8136; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8270–8274.

[5] a) R. Saladino, E. Carota, G. Botta, M. Kapralov, G. N. Timoshenko, A. Y. Rozanov, E. Krasavin, E. Di Mauro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, E2746–E2755; b) C. Menor-Salván, M. R. Marín-Yaseli, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6488–6497; c) R. Saladino, C. Crestini, F. Ciciriello, S. Pino, G. Constanzo, E. Di Mauro, *Res. Microbiol.* **2009**, *160*, 441–448; d) C. Menor-Salván, D. M. Ruiz-Bermejo, M. I. Guzmán, S. Osuna-Esteban, S. Veintemillas-Verdaguer, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4411–4418; e) A. Al-Azmi, A.-Z. A. Elassar, B. L. Booth, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2749–2763; f) R. Saladino, C. Crestini, G. Constanzo, R. Negri, E. Di Mauro, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1249–1253.

[6] M. Fiore, P. Strazewski, *Life* **2016**, *6*, 17; DOI: 10.3390/life6020017.

[7] a) 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; b) D. Ritson, J. D. Sutherland, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 895–899.

[8] a) J. D. Sutherland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 104–121; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 108–126; b) B. H. Patel, C. Percivalle, D. J. Ritson, C. D. Duffy, J. D. Sutherland, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 301–307; c) M. W. Powner, J. D. Sutherland, J. W. Szostak, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16677–16688.

[9] a) B. Burcar, M. Pasek, M. Gull, B. J. Cafferty, F. Velasco, N. V. Hud, César Menor-Salván, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, DOI: 10.1002/anie.201606239; *Angew. Chem.* **2016**, DOI: 10.1002/anie.201606239; b) J. L. Bada, J. H. Chalmers, H. J. Cleaves II, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 20085–20090; c) F. Pietrucci, A. M. Saitta, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, 15030–15035; d) S. Pino, J. E. Šponer, G. Constanzo, R. Saladino, E. Di Mauro, *Life* **2015**, *5*, 372–384, zit. Lit.

[10] S. Becker, I. Thoma, A. Deutsch, T. Gehrke, P. Mayer, H. Zipse, T. Carell, *Science* **2016**, *352*, 833–836.

[11] a) W. Traube, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *331*, 64–88; b) A. Bendich, J. F. Tinker, G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3109–3113; c) C. A. C. Haley, P. Maitland, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3155–3174; d) R. K. Robins, K. J. Dille, C. H. Willits, B. E. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 263–266; e) U. P. Trinks, Thesis (unter der Anleitung von A. Eschenmoser), ETH Zürich, **1987**, ETH e-collection; DOI: 10.3929/ethz-a-000413538; f) K. E. Koch, Thesis, ETH Zürich, **1992**, ETH e-collection; DOI: 10.3929/ethz-a-000694124; g) J. Schwartz, M. Hornyak-Hamor, Hung. Teljes (Ungarische Patentanmeldung) **6998**, 27. Sept. **1971**.

[12] a) P. C. Ratsep, R. C. Pless, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3241–3246; b) S. Raoul, M. Bardet, J. Cadet, *Chem. Res. Toxicol.* **1995**, *8*, 924–933.

[13] J. Clark, R. K. Grantham, J. Lydiate, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1122–1124.

[14] a) B. J. Cafferty, D. M. Fialho, J. Khanam, R. Krishnamurthy, N. V. Hud, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11328; b) N. V. Hud, B. J. Cafferty, R. Krishnamurthy, L. D. Williams, *Chem. Biol.* **2013**, *20*, 466–474; c) N. Avakyan, A. A. Greschner, F. Aldaye, C. J. Serpell, V. Toader, A. Petitjean, H. F. Sleiman, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 368–376; d) G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 37–44.

[15] a) M. Jauker, H. Griesser, C. Richert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14564–14569; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14772–14777; b) A. Grochmal, L. Prout, R. Makin-Taylor, R. Prohens, S. Tomas, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12269–12275; c) S. Murillo-Sánchez, D. Beaufils, J. M. González Mañas, R. Pascal, K. Ruiz-Mirazo, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3406–3413.

Eingegangen am 27. Juni 2016

Online veröffentlicht am 15. September 2016