

## Bei der Formosereaktion entsteht keine Ribose

### Ein herber Rückschlag für die Lebensentstehungsforschung

*Ein Diskussionsbeitrag von Dr. Royal Truman*

#### Zusammenfassung

Der Fünffachzucker (Pentose) Ribose ist erforderlich, um die genetischen Buchstaben (Nukleotide) zu bilden, aus denen die lebensnotwendigen RNA-Ketten aufgebaut sind. Lange Zeit nahmen Wissenschaftler an, dass Ribose mittels Formosereaktion von alleine entstanden sei, bis sich irgendwann daraus die erste Zelle bildete. Doch neue Forschungsergebnisse von SUTTON et al. (2025) stellen diese wichtige Hypothese der Lebensentstehungsforschung grundlegend in Frage. Ihre detaillierte <sup>13</sup>C-kernmagnetische Resonanzspektroskopie-(NMR-)Studie aus dem Jahr 2025 hat jahrzehntelange Bemühungen beendet, Ribose als präbiotischen (= vor der Entstehung des Lebens) Zucker mithilfe der Formosereaktion zu erzeugen (SUTTON et al. 2025). Die Autoren kommen zu dem Schluss: „Das Konzept der Formosereaktion als präbiotische Quelle von Ribose auf der frühen Erde bedarf einer grundlegenden Neubewertung.“ Weiterhin legen die Wissenschaftler detailliert dar, weshalb auch spezielle Reaktionsbedingungen dieses grundlegende Problem mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht beheben können. Da zur Bildung von RNA eine kontinuierliche Verfügbarkeit hoher Ribosekonzentrationen erforderlich ist, sieht sich die Origin-of-Life-(OoL-)Forschung nun mit einem ernsthaften Dilemma konfrontiert.

#### Hintergrund und historischer Kontext

Seit BUTLEROVs Entdeckung im 19. Jahrhundert gilt die Formosereaktion als der plausibelste präbiotische Ursprung biologisch relevanter Zucker. Man nahm an, dass wässriges Formaldehyd bei  $\text{pH} \geq 10$ , erhöhten Temperaturen ( $\sim 60\text{--}70\text{ }^\circ\text{C}$ ) und in Anwesenheit zweiwertiger Kationen wie  $\text{Ca}^{2+}$  ein autokatalytisches Netzwerk aus Aldoladditionen, Carbonylumlagerungen und Retroaldolspaltungen eingeht. Ribose ist eine unverzweigte Aldopentose. Mehrere Forschungsgruppen trugen dazu bei, die Überzeugung zu festigen, dass  $\text{Ca}^{2+}$  an die Carbonylgruppe am C2-Atom und die benachbarte Hydroxylgruppe am C1-Atom koordiniert, dadurch das Enediol-Zwischenprodukt stabilisiert und die entscheidende Carbonylumlagerung erleichtert (WEISS & JOHN 1974; LIKHOLOBOV et al. 1978; WEISS et al. 1981; SOCHA et al. 1980; DELIDOVICH et al. 2014).

Man ging davon aus, dass das Formosereaktion Netzwerk sowohl Kettenverlängerungen als auch – entscheidend – Carbonylumlagerungen ermöglicht, durch die die Carbonylgruppe an die notwendige C1-Position verschoben (migriert) wird, um lineare Aldosen zu bilden. Zur Zuckerbildung ist eine kritische Formaldehydkonzentration von  $\geq 10^{-3}\text{ M}$  erforderlich, was jedoch zu einem komplexen, kaum kontrollierbaren

Produktgemisch führt (BRESLOW 1959). Daher muss die Reaktion zum richtigen Zeitpunkt abgebrochen werden, um zu verhindern, dass die gewünschten Zucker weiter mit Formaldehyd reagieren.

Der wichtigste benötigte Zucker ist die D-Ribose, welche für die Bildung von RNA unverzichtbar ist. Sie ist eine von acht möglichen linearen Aldopentosen, wie in Abbildung 1A dargestellt.

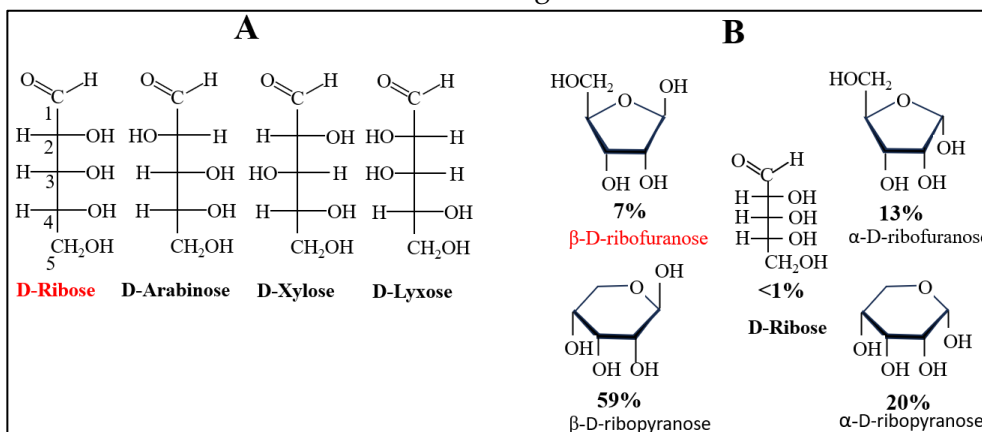
Aldopentosen besitzen eine Carbonylgruppe an der C1-Position. Die für die RNA-Bildung relevante zyklische Tautomerform der D-Ribose ist  $\beta$ -D-Ribofuranose (Abb. 1B). Konkurrierende Ketopentosen (nicht dargestellt) haben dieselbe Summenformel, jedoch eine Carbonylgruppe an der C2-, C3- oder C4-Position. Entscheidend ist, dass ausschließlich  $\beta$ -D-Ribofuranose für die RNA-Bildung geeignet ist und sich die Carbonylgruppe zwingend an der C1-Position befinden muss.

OoL-Chemiker erwarteten, dass nach der Bildung von Glykolaldehyd aus zwei Formaldehydmolekülen durch nachfolgende Aldolreaktionen Tetrosen und anschließend Pentosen entstehen, wobei die Carbonylgruppe zwischen (unerwünschten) Ketosen und Aldosen im Gleichgewicht

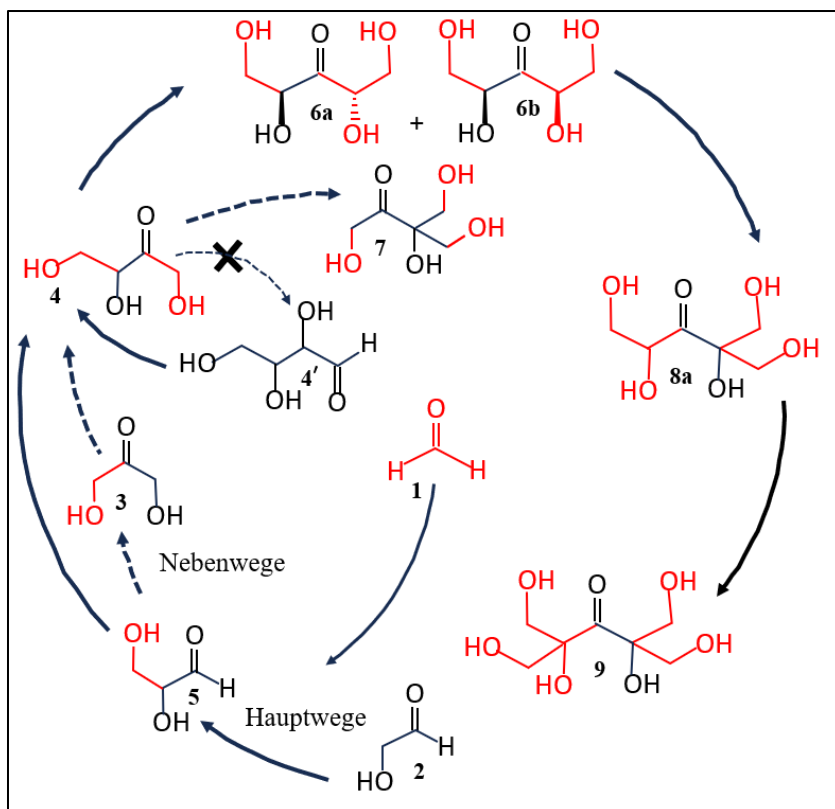
steht. Ein hoher pH-Wert sollte die Eneidobildung und Carbonylumlagerungen begünstigen,  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen sollen die Zwischenprodukte stabilisieren und Kondensationen fördern, und erhöhte Temperaturen sollen kinetische Barrieren überwinden. Der vielfach postulierte, jedoch experimentell nie direkt nachgewiesene autokatalytische Mechanismus nach BRESLOW (1959) postulierte, dass Glykolaldehyd aus höheren Zuckern regeneriert wird und so ein fortlaufender Zyklus entsteht, der weiter mit Formaldehyd reagieren kann. Ohne eine solche Regeneration würden in Gegenwart hochkonzentrierten Formaldehyds nahezu ausschließlich stark verzweigte Zucker entstehen.

Trotz jahrzehntelanger Forschung lieferte die Formosereaktion stets komplexe, schlecht kontrollierbare Produktgemische. Dennoch hielt sich die Erwartung, dass Ribose zumindest in Spuren bestehen blieb und durch weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen nutzbar gemacht werden könne.

**Es hielt sich die Erwartung, dass Ribose zumindest in Spuren durch die Formosereaktion entstehen und irgendwie nutzbar gemacht werden könne.**



**Abb. 1** A Vier alternative lineare fünfkohlenstoffhaltige Aldopentose-Isomere können entstehen, jeweils als D/L-Enantiomerenpaar (Configurations of Aldoses 2026). B D-Ribose liegt im Gleichgewicht zwischen fünf tautomeren Formen (ANGYAL 1991).



**Abb. 2** Zentrale Formose-Reaktionswege, analysiert mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie, die zum C7-(Heptulose-)verzweigten Produkt **9** führen. Durchführung bei Raumtemperatur, pH 8,5 im Bicarbonatpuffer. Mit geringfügigen Anpassungen aus (SUTTON et al. 2025) neu gezeichnet. Obwohl unidirektionale Pfeile dargestellt sind, sind alle Aldolreaktionen prinzipiell reversibel (umkehrbar). **1** Formaldehyd, **2** Glycolaldehyd (GA), **3** Dihydroxyaceton (DHA), **4**: Erythrose (Tetrollose), **4'** Erythrose, **5** Glycerinaldehyd, **6a+6b** Pentulosen (linear), **7** Pentulose (verzweigt), **8a** Hexulose (verzweigt), **9** Heptulose (verzweigt). (Nach SUTTON et al. 2025)

## Neue Experimente klären die Reaktionswege der Formosereaktion auf

SUTTON et al. (2025) unterzogen die der Formosereaktion zugrunde liegende Aldolchemie einer systematischen mechanistischen Neubewertung mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie. Anstatt unkontrollierte Reaktionen mit hochkonzentriertem Formaldehyd zu untersuchen, initiierten die Autoren gezielte Einzelreaktionen zwischen Formaldehyd und spezifischen Zwischenprodukten des Reaktionsnetzwerks: Glycolaldehyd, Dihydroxyaceton, Erythrose und Erythrose – unter gepufferten, vergleichsweise milden Bedingungen. Mithilfe der Isotopenmarkierung und variierten Verhältnisse der Ausgangsstoffe wurden Teilabschnitte des Formosenetzwerks zeit aufgelöst verfolgt. Abbildung 2 fasst die zentralen Reaktionswege zusammen.

Die systematische Zerlegung einzelner Netzwerkabschnitte lieferte zeitliche Details, anhand derer quantifiziert werden konnte, wie Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung mit Carbonylumlagerungen und Retroaldolprozessen in Echtzeit konkurriert – und das ohne destruktive Analysemethoden.

## Dominanz ketosischer Kettenverlängerung

In sämtlichen durchgeführten Experimenten dominierte die fortgesetzte Aldoladdition von Formaldehyd an bestehende Carbonylverbindungen. Reagierte Dihydroxyaceton mit Formaldehydüberschuss, so wurde zunächst eine lineare Tetrose-Ketose gebildet, die rasch weitere Aldoladditionen einging und zu Pentulosen, Hexulosen und schließlich verzweigten

Heptulosen führte. Diese Ketosen sind allerdings strukturell ungeeignet für die RNA-Bildung. Die kurzzeitig auftretenden linearen Zwischenprodukte wurden im weiteren Reaktionsverlauf sukzessive in substituierte, verzweigte Ketosen überführt.

Entscheidend ist, dass die erforderlichen linearen Aldosen – Tetrosen, Pentosen oder Hexosen – entgegen früheren Erwartungen sich nicht anreicherten. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigten eindeutig, dass die in der älteren Literatur vielfach vorausgesetzten Carbonylumlagerungen von Ketosen zu Aldosen bei anhaltender Formaldehydverfügbarkeit nicht stattfinden.

**Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigen eindeutig, dass die Carbonylumlagerungen von Ketosen zu Aldosen bei anhaltender Formaldehydverfügbarkeit nicht stattfinden.**

## **Unterdrückung relevanter Carbonylumlagerungen**

Zentrale isotopenmarkierte Experimente belegten, dass enediolvermittelte Carbonylumlagerungen grundsätzlich möglich sind, jedoch nur bei Formaldehydkonzentrationen, die weit unterhalb jener liegen, die zur Aufrechterhaltung der Formosereaktion erforderlich sind. Unter formoserelevanten Bedingungen – also bei großem Formaldehydüberschuss – findet eine Umlagerung der Carbonylgruppe von der C2- zur C1-Position in keinem nennenswerten Umfang statt. Insbesondere wurde keine Umlagerung von 4 zu 4' beobachtet (Abb. 2). Umgekehrt führte der Start mit der Aldose 4' nahezu unmittelbar zur Bildung der

entsprechenden Ketose 4, wodurch die Carbonylgruppe erneut an der unerwünschten C2-Position landete.

Unter formaldehydreichen Bedingungen übertrifft die fortlaufende Aldoladdition die Protonierung und Umlagerung von Enediol-Zwischenstufen bei Weitem. Einmal gebildete Ketosen reagieren bevorzugt weiter mit Formaldehyd, anstatt in ein Aldose-Ketose-Gleichgewicht einzutreten. Infolgedessen reichern sich lineare Aldosen weder als Tetrosen, Pentosen noch als Hexosen an – im klaren Widerspruch zu langjährigen Annahmen der Formose-Literatur.

**Lineare Aldosen akkumulieren weder als Tetrosen, Pentosen noch als Hexosen – im klaren Widerspruch zu langjährigen Annahmen der Formose-Literatur.**

## **Kinetische Dominanz der Aldoladdition**

Die klassische präbiotische Begründung der Formosereaktion implizierte eine Trennung der Zeitskalen: schnelle Aldolreaktionen zur Kettenverlängerung, gefolgt von ausreichend raschen Carbonylumlagerungen und Retroaldolprozessen zur Umlagerung der Kohlenstoffgerüste und Regeneration zentraler Zwischenprodukte wie Glykolaldehyd. SUTTON et al. (2025) zeigen, dass diese Annahme unter realistischen wässrigen Bedingungen nicht zutrifft. In Gegenwart von Formaldehydüberschuss ist die Aldoladdition sowohl kinetisch als auch thermodynamisch dominant und unterdrückt Umlagerungspfade. Daher gibt es keinen praktikablen Weg, die

Carbonylgruppe wie zur Bildung von Ribose erforderlich an die C1-Position zu übertragen.

Ein hoher pH-Wert begünstigt nicht etwa eine produktive Gleichgewichtseinstellung, sondern erhöht primär die Konzentration reaktiver Enolate, die unmittelbar mit Formaldehyd reagieren. Isotopenmarkierungen belegten, dass das Endiol des Glycerinaldehyds (5 in Abbildung 2) mit Formaldehyd reagiert, bevor es unter Bildung von Dihydroxyaceton das chemische Gleichgewicht erreicht. Folglich wird Glycerinaldehyd unter Formosebedingungen nicht überwiegend zu Dihydroxyaceton umgewandelt, und der postulierte 1,2-Hydridtransfer trägt nur minimal zu dieser Umwandlung bei. Dihydroxyaceton wird nämlich benötigt, um ein reaktives Proton neben der Carbonylgruppe bereitzustellen, an das ein weiteres Formaldehyd addiert werden kann.

Auch die Anwesenheit von  $\text{Ca}^{2+}$ , häufig als präbiotischer Katalysator angeführt, lenkte die Chemie nicht in Richtung linearer Aldosen. Vielmehr beschleunigten zweiwertige Kationen die Aldolreaktionen und förderten Verzweigungen und molekulare Komplexität. Erhöhte Temperaturen zeigten denselben Effekt. Zusammengekommen belegen diese Ergebnisse, dass die intrinsische Kinetik der Formaldehyd-Aldolchemie eine monotone Kettenverlängerung hin zu substituierten und verzweigten Ketosen begünstigt – nicht jedoch ein dynamisch equilibratives Netzwerk, das lineare Aldosen wie Ribose hervorbringen und stabilisieren könnte.

## Verallgemeinerung über Substrate und Bedingungen hinweg

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich, wenn Glykolaldehyd oder Erythrose als Ausgangsverbindungen eingesetzt wurden. In allen Fällen führte die Reaktion mit Formaldehyd bevorzugt zu höheren Ketosen und verzweigten Produkten, ohne dass lineare Aldopentosen nachweisbar gebildet wurden. Experimente bei höherem pH-Wert und in Anwesenheit von  $\text{Ca}^{2+}$ , um publizierte OoL-Experimente nachzuahmen, änderten dieses Ergebnis qualitativ nicht. Stattdessen beschleunigten erhöhter pH-Wert und zweiwertige Kationen die Reaktionen und steigerten die Komplexität, ohne eine selektive Aldosebildung zu fördern.

Zusammenfassend zeigen die experimentellen Ergebnisse, dass die intrinsische Chemie der Formaldehyd-Aldolreaktionen eine monotone Kettenverlängerung zu verzweigten Ketosen begünstigt und kein dynamisches Netzwerk erzeugt, das zur Bildung und Aufrechterhaltung linearer Zucker fähig wäre.

## Implikationen für die Ribosebildung

Die Bildung von Ribose aus ketosedominierten Reaktionswegen erfordert effiziente Carbonylumlagerungen sowie einen Schutz vor weiteren Aldoladditionen. Die aufgeklärten Reaktionsmechanismen zeigen, dass keine dieser Voraussetzungen in formaldehydreichen Systemen erfüllt ist (SUTTON et al. 2025). Selbst wenn Übergangsweise lineare Ketopentosen entstehen, werden sie rasch durch weitere

Aldolreaktionen verbraucht, bevor eine Umlagerung zu Aldosen erfolgen kann.

## Neubewertung des autokatalytischen Breslow-Zyklus

Die Daten widerlegen zudem den lange akzeptierten autokatalytischen Mechanismus nach BRESLOW. Wenn Retroaldolreaktionen und Carbonylumlagerungen zu langsam sind, um mit den vorwärtsgerichteten Aldoladditionen zu konkurrieren, kann die Regeneration von Glykolaldehyd aus höheren Zuckern keinen autokatalytischen Kreislauf aufrechterhalten. Stattdessen entstehen zwangsläufig zunehmend substituierte, verzweigte Ketosen, die schließlich in vollständig verzweigten Heptulosen enden.

**SUTTON et al. (2025) kommen zu dem Schluss, dass die Formosereaktion präbiotisch nicht zur Bereitstellung des für die RNA-Bildung benötigten Zuckers geeignet war.**

SUTTON et al. (2025) kommen zu dem Schluss, dass die Formosereaktion präbiotisch nicht zur Bereitstellung des für die RNA-Bildung benötigten Zuckers geeignet war. Sie schreiben: „Insgesamt legen unsere Ergebnisse nahe, dass eine Kontrolle formaldehydbasierter Aldolreaktionen zur selektiven Erzeugung linearer Aldosen – und vorzugsweise ausschließlich von Ribose – unter Reaktionsbedingungen, die mit präbiotischen Randbedingungen vereinbar wären, nicht plausibel ist.“

Doch was lief in den vergangenen Jahrzehnten der Abiogeneseforschung schief, sodass diese Erkenntnis sich nicht früher durchsetzte?

Die Forscher früherer Studien modifizierten die Reaktionsprodukte chemisch, um ihre Identifikation mittels GC-MS und HPLC zu ermöglichen. Diese Vorbehandlung kann jedoch sowohl die Produkte selbst als auch deren Verteilung verändern (ZWECKMAIR et al. 2014; HAAS et al. 2018). Die neuen Experimente verfolgten die Reaktionen dagegen in Echtzeit direkt mittels nichtinvasiver <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie. Frühere Arbeiten schlossen auf mögliche Mechanismen aus dem raschen Verbrauch von Formaldehyd (fälschlich dem postulierten BRESLOW-Zyklus zugeschrieben) und aus komplexen Produktgemischen (die man als aldosehaltig interpretierte).

## Folgen für die RNA-Welt-Hypothese und andere Theorien

Die Autoren legen das grundlegende Problem der Formosereaktion offen: Ketosen sind unter wässrig-basischen Bedingungen bei Formaldehydüberschuss stabiler als Aldosen. Der Reaktionsverlauf folgt natürlicherweise der Abfolge:

Aldose → Ketose → verzweigte Ketose → vollständig verzweigte Heptulose

Um zu verhindern, dass Aldosen unmittelbar nach ihrer Entstehung zerstört werden, wären mehrere präbiotische Sonderbedingungen erforderlich:

- sehr niedrige Formaldehydkonzentrationen,
- ein extrem frühzeitiger Reaktionsabbruch (obwohl Ketosen nahezu sofort entstehen),
- eine selektive Abtrennung und Stabilisierung von Aldosen zum exakt richtigen Zeitpunkt.

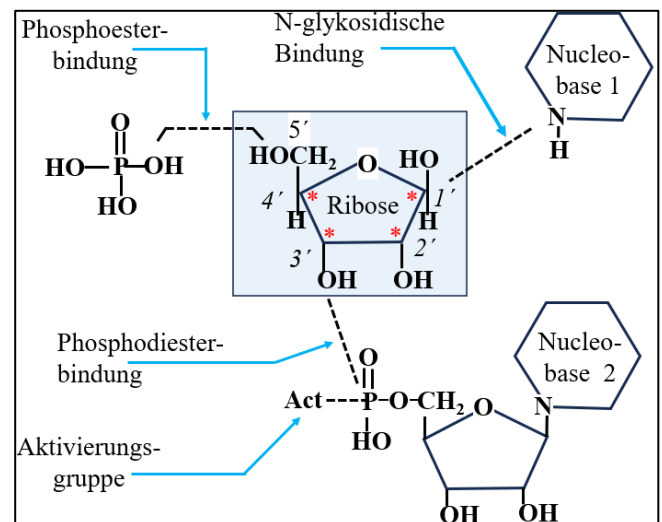
Folglich könnte jede abiotisch gebildete D-Ribose nur in Spuren vorhanden gewesen sein. Zusätzlich wäre jede erfolgreich vom reaktiven Formaldehyd getrennte Ribose früher oder später in große Wassermassen gelangt und dort verdünnt worden. Zudem zerfällt Ribose in Wasser bei  $\text{pH} \approx 7,0$  zu Zuckersäuren mit einer Halbwertszeit von nur etwa 73 Minuten ( $100\text{ }^\circ\text{C}$ ),  $\approx 10\text{ h}$  ( $90\text{ }^\circ\text{C}$ ) bzw. 300 Tagen ( $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) – und noch deutlich schneller in Gegenwart starker Säuren oder Basen (LARRALDE et al. 1995; GEORGELIN et al. 2015).

Die Formosereaktion wurde lange Zeit als realistischste Quelle für die präbiotische Entstehung von Ribose angesehen, da sie lediglich Formaldehyd erfordert und keine komplexen, koordinierten Syntheseschritte oder hohe Konzentrationen präbiotisch nicht verfügbarer Chemikalien. Die OoL-Forschung ist nun gezwungen, auf noch unrealistischere Szenarien zurückzugreifen, etwa glyoxylatbasierte Reaktionswege anstelle der Formaldehyd-Oligomerisierung (KRISHNAMURTHY et al. 2023; TRAN et al. 2020), aufwendig konzipierte cyanosulfidische / 2-Aminooxazol-/Aminooxazolin-vermittelte Systeme, die freie Ribose umgehen (PATEL et al. 2015), oder ketosebasierte indirekte Ribosepfade (ROCHE et al. 2023).

## Krise der RNA-Welt-Hypothese

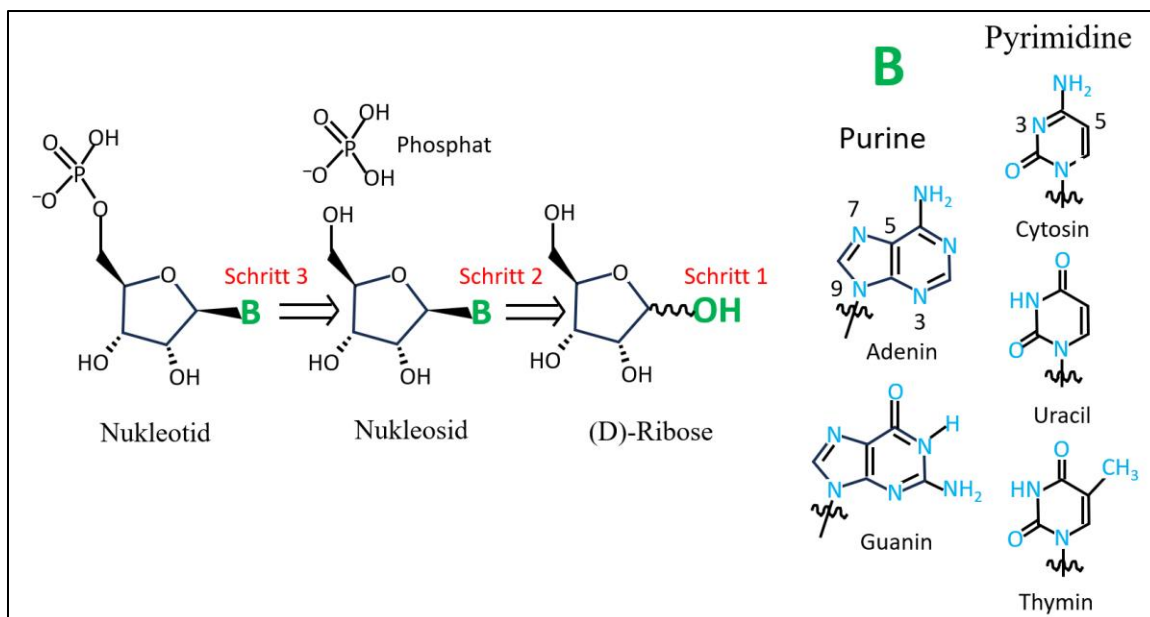
D-Ribose ist erforderlich, um Nukleotide zu bilden, aus denen RNA-Ketten aufgebaut sind. Dies erfordert drei

Molekültypen (Ribose; vier Nucleobasen: A, C, G, U; sowie Phosphat) und zwei zentrale chemische Bindungen: eine N-glykosidische Bindung und eine Phosphoesterbindung (Abb. 3, oberer Teil). OoL-Chemiker aktivieren Phosphate typischerweise durch chemische Modifikation einer Hydroxylgruppe, doch diese aktivierten Verbindungen hydrolysieren in Wasser rasch. Schließlich muss eine Phosphodiesterbindung zwei Nucleotide zu einem Dinucleotid verknüpfen (Abb. 3, unterer Teil).



**Abb. 3** Moleküle und Bindungen, die zur Bildung von Nucleotiden erforderlich sind (oberer Teil). Die zur Verknüpfung zweier Nucleotide notwendige Phosphodiesterbindung ist im unteren Teil dargestellt.

Abb. 4 zeigt eine retrosynthetische Analyse, die illustriert, wie Nucleotide abiotisch schrittweise aufgebaut werden müssten. Nucleobasen wären nur in extrem niedrigen Konzentrationen vorhanden gewesen, wobei Cytosin vermutlich gar nicht existierte (SHAPIRO 1999) – dies wird hier jedoch nicht weiter diskutiert.

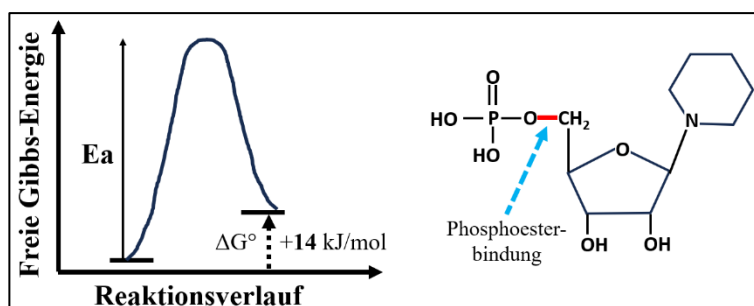


**Abb. 4** Retrosynthetische Analyse zum schrittweisen Aufbau von Nucleotiden.

In der Literatur wird häufig übersehen, dass unter abiotischen Bedingungen aus statistisch-kombinatorischen Gründen Hunderte interferierender Isomere entstehen würden. Wie bereits in Abb. 1 gezeigt, liegt D-Ribose in mehreren miteinander im Gleichgewicht stehenden Tautomeren vor, von denen nur  $\beta$ -D-Ribofuranose für die RNA-Bildung relevant ist. Jede Nucleobase enthält mehrere Aminogruppen, an denen eine N-glykosidische Bindung entstehen kann, und das Phosphat kann mit jeder der Hydroxylgruppen reagieren. Null, eine oder mehrere dieser Verknüpfungen sind möglich; zudem können große cyclische Moleküle entstehen.

## Welcher Anteil der D-Ribose läge als Nucleotid vor?

Modelle der frühen Erde deuten darauf hin, dass nahezu der gesamte Phosphor in wasserunlöslichen Mineralien wie Apatiten gebunden war (COSTANZO et al. 2007). Zudem bilden zweiwertige Metalle wie  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  und  $Ca^{2+}$  mit Orthophosphat schwerlösliche Salze (OSUMAH & KRISHNAMURTHY 2021). Geowissenschaftler schätzen daher, dass die Urmeere der Erde im Mittel lediglich  $0,04\text{--}0,13 \times 10^{-6}$  M gelöstes Phosphat enthielten (RODRIGUEZ 2024). Darüber hinaus ist die Reaktion eines Phosphats mit einer Ribose-Hydroxylgruppe in Wasser thermodynamisch ungünstig ( $\Delta G^\circ = +14$  kJ/mol bei  $25^\circ\text{C}$  und pH 7; ALBERTY 1998; GULL 2025), wie in Abb. 5 dargestellt.



**Abb. 5** Die Reaktion von gelöstem Phosphat mit einer Ribose-Hydroxylgruppe ist bei  $25^\circ\text{C}$  und pH 7 endergonisch (+14 kJ/mol).

Aus der *Gibbs-Energie-Beziehung* ergibt sich eine Gleichgewichtskonstante von  $K_{eq} \approx 0,004$ . Zusammengenommen folgt daraus, dass nur ein verschwindend geringer Anteil der D-Ribose an Phosphat gebunden gewesen wäre.

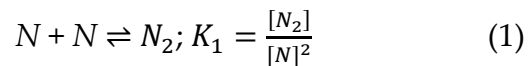
Die Bildung der N-glykosidischen Bindung ohne zelluläre Enzyme erfordert hohe Temperaturen, die die Reaktanden zerstören und unerwünschte Nebenprodukte erzeugen (ORGEL 2004). Trotz erheblicher Anstrengungen gelang es Chemikern lediglich, geringe Ausbeuten an  $\beta$ -Adenosin zu erhalten; die RNA-Nukleoside  $\beta$ -Cytidin und  $\beta$ -Uridin konnten unter vergleichbaren Bedingungen nicht synthetisiert werden, da die Ausgangsstoffe zerstört wurden (FULLER et al. 1972a; FULLER et al. 1972b; INGAR et al. 2003).

**Die Bildung der N-glykosidischen Bindung ohne zelluläre Enzyme erfordert hohe Temperaturen, die die Reaktanden zerstören und unerwünschte Nebenprodukte erzeugen.**

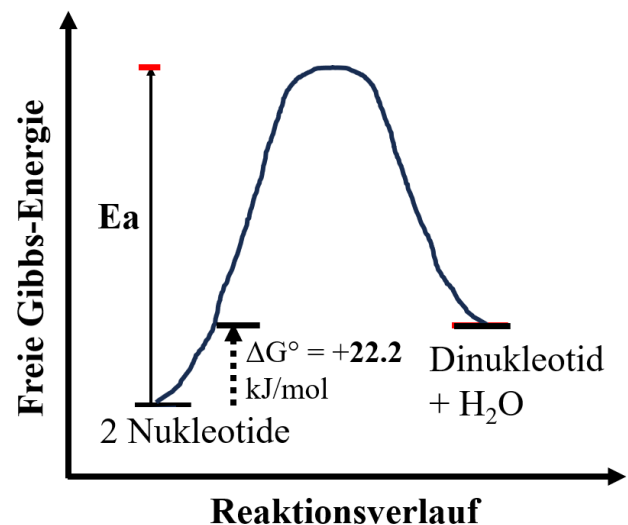
Die oben diskutierten Experimente von SUTTON et al. (2025) zeigen, dass aus der Formosereaktion abiotisch überhaupt keine Ribose entstehen würde – selbst unter Einbeziehung aller möglichen Stereoisomere. Und selbst, wenn Ribose aus einer anderen Quelle stammen sollte, wäre nur ein extrem kleiner Bruchteil (z. B.  $10^{-10}$ ) im thermodynamischen Gleichgewicht vorhanden und würde im Laufe der Zeit in terrestrischem Wasser weiter verdünnt.

## Welcher Anteil der D-Ribose läge als Dinukleotid vor?

Dinukleotide entstehen durch Kondensation zweier Nukleotide (N). Anschließend können Dinukleotide mit einem weiteren Nukleotid zu Trinukleotiden reagieren und so weiter, um größere Oligomere zu bilden:



Die Gleichgewichtskonstante ( $K_{eq}$ ) für diese Kondensation ist in Wasser bei 25 °C und pH 7 thermodynamisch ungünstig ( $\Delta G^\circ = +22,2$  kJ/mol; DICKSON 2000; ORGEL 2004), entsprechend  $K_{eq} \approx 1,3 \times 10^{-4}$  (Abb. 6).



**Abb. 6** Die Kondensation zweier Nukleotide zu einem Dinukleotid ist bei 25 °C und pH 7 endergonisch (+22,2 kJ/mol).

Daraus ergibt sich als obere Schranke:

$$[N_2] = K_1 [N]^2 \quad (4)$$

Da  $[N] \approx [\text{Ribose}] \times 10^{-10}$  gilt, folgt:

$$[N_2] \approx 10^{-4} \times 10^{-20} \times [\text{Ribose}]^2 \quad (5)$$

$$[N_2] \approx 10^{-24} \times [\text{Ribose}]^2 \quad (6)$$

Da – wie oben gezeigt – durch die Formosereaktion keine Ribose erzeugt wird, wären größere RNA-Oligomere unter präbiotischen Bedingungen praktisch nicht vorhanden gewesen.

**Da durch die Formosereaktion keine Ribose erzeugt wird, wären größere RNA-Oligomere unter präbiotischen Bedingungen praktisch nicht vorhanden gewesen.**

## Schlussfolgerungen

Die hier zusammengefassten Arbeiten widersprechen mehreren Jahrzehnten OoL-Spekulationen und zeigen, dass die Formosereaktion keinen gangbaren präbiotischen Weg zur Ribose darstellt. Dieses Scheitern lässt sich kaum durch weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen beheben, da grundlegende chemische Präferenzen wirksam sind: Aldolreaktionen von Formaldehyd begünstigen sowohl kinetisch als auch thermodynamisch

irreversible Kettenverlängerung und Verzweigung in ketosischen Gerüsten.

Einige Forscher innerhalb der OoL-Gemeinschaft haben eingeräumt, dass die Vielzahl publizierter Studien eine naturalistische Entstehung des Lebens nicht überzeugender gemacht hat. YADAV et al. (2020) schrieben in einer Sonderausgabe von *Chemical Reviews*: „Bis heute gibt es kein einziges präbiotisch plausibles Experiment, das über die Erzeugung eines Gemisches chemischer Produkte hinausgegangen ist – berichtigt als ‚präbiotischer Gerümpel‘. Dies gilt insbesondere für die drei Säulen der präbiotischen Chemie: Butlerovs Formosereaktion, das Miller-Urey-Funkenentladungsexperiment und Orós HCN-Polymerisation – obwohl alle drei intensiv untersucht wurden und werden.“

## Danksagung

Ich danke Dr. Boris Schmidtgall, Thomas Thurnher und Benjamin Scholl für ihre Mithilfe an diesem Artikel. Fehler verantworte ich natürlich selbst.

## Literatur

ALBERTY RA (1998) Calculation of standard transformed Gibbs energies and standard transformed enthalpies of biochemical reactants. *Arch. Biochem. Biophys.* 353(1), 116.

ANGYAL SJ (1991) The Composition of Reducing Sugars in Solution: Current Aspects. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 49, 19.

BRESLOW R (1959) On the mechanism of the formose reaction. *Tetrahedron Lett.* 1, 22.

Configurations of Aldoses (2026) LibreTexts Chemistry,

[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Organic\\_Chemistry\\_\(OpenStax\)/25%3A\\_Biomolecules\\_-\\_Carbohydrates/25.04%3A\\_Configurations\\_of\\_Aldoses](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_(OpenStax)/25%3A_Biomolecules_-_Carbohydrates/25.04%3A_Configurations_of_Aldoses).

COSTANZO G et al. (2007) Nucleoside phosphorylation by phosphate minerals. *J. Biol. Chem.* 282(23), 16729.

DELIDOVICH IV et al. (2014) Catalytic formation of monosaccharides: from the formose reaction towards selective synthesis. *ChemSusChem* 7, 1833.

- DICKSON KS (2000) Determination of the Free-Energy Change for Repair of a DNA Phosphodiester Bond. *Journal of Biological Chemistry* 275(21), 15828.
- FULLER WD et al. (1972a) Studies in Prebiotic Synthesis: VI. Synthesis of Purine Nucleosides. *J. Mol. Biol.* 67, 25.
- FULLER WD et al. (1972b) Studies in Prebiotic Synthesis. VII. *J. Mol. Evol.* 1, 249.
- GULL M (2025) Thermal Decomposition and Prebiotic Formation of Adenosine Phosphates in Simulated Early-Earth Evaporative Settings. *Molecules* 30(17), 3587.
- GEORGELIN T et al. (2015) Stabilization of ribofuranose by a mineral surface. *Carbohydrate Res.* 402, 241.
- HAAS M et al. (2018) Development of an advanced derivatization protocol for the unambiguous identification of monosaccharides in complex mixtures by gas and liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* 1568, 160.
- INGAR AA et al. (2003) Synthesis of Cytidine Ribonucleotides by Stepwise Assembly of the Heterocycle on a Sugar Phosphate. *ChemBioChem* 4, 504.
- KRISHNAMURTHY R et al. (2023) The potential of glyoxylate as a prebiotic source molecule and a reactant in protometabolic pathways—The glyoxylose reaction. *Chem* 9(4), 784.
- LARRALDE R et al. (1995) Rates of decomposition of ribose and other sugars: implications for chemical evolution, *PNAS USA* 92(18), 8158.
- LIKHOLOBOV VA et al. (1978) The use of temperature to simplify formose sugar composition. *React. Kinet. Cat. Lett.* 8, 155.
- ORGEL LE (2004) Prebiotic Chemistry and the Origin of the RNA World. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 39, 99.
- OSUMAH A & KRISHNAMURTHY R (2021) Diamidophosphate (DAP): A Plausible Prebiotic Phosphorylating Reagent with a Chem to BioChem Potential? *Chembiochem* 22(21), 3001.
- PATEL B et al. (2015) Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism. *Nature Chem* 7, 301.
- ROCHE TP et al. (2023) A Plausible Prebiotic Path to Nucleosides: Ribosides and Related Aldosides Generated from Ribulose, Fructose, and Similar Abiotic Precursors. *Chemistry* 29(6), e202203036.
- RODRIGUEZ LE (2024) Chapter 4: A Geological and Chemical Context for the Origins of Life on Early Earth. *Astrobiology* 24, S1.
- SHAPIRO R (1999) Prebiotic cytosine synthesis: a critical analysis and implications for the origin of life, *PNAS* 96, 4396.
- SOCHA RF et al. (1980) Autocatalysis in the formose reaction. *React. Kinet. Cat. Lett.* 14, 119.
- SUTTON SM et al. (2025) Abiotic aldol reactions of formaldehyde with ketoses and aldoses—Implications for the prebiotic synthesis of sugars by the formose reaction. *Chem* 11(11), 102553.
- TRAN QP et al. (2020) Prebiotic Reaction Networks in Water. *Life* 10(12), 352.
- WEISS AH et al. (1981) Formose sugars from formaldehyde. *Appl. Cat.* 1, 237.
- WEISS AH & John T (1974) Homogeneously catalyzed formaldehyde condensation to carbohydrates: III. Concentration instabilities, nature of the catalyst, and mechanisms. *J. Cat.* 32, 216.
- YADAV M et al. (2020) Chemistry of Abiotic Nucleotide Synthesis. *Chem. Rev.* 120(11), 4766.
- ZWECKMAIR T et al. (2014) Accurate Analysis of Formose Reaction Products by LC–UV: An Analytical Challenge. *J. Chromatogr. Sci.* 52, 169.