

Nanopartikel und Peptide: eine vielversprechende Liaison für die biomimetische Katalyse**

Maciej Stodulski und Tanja Gulder*

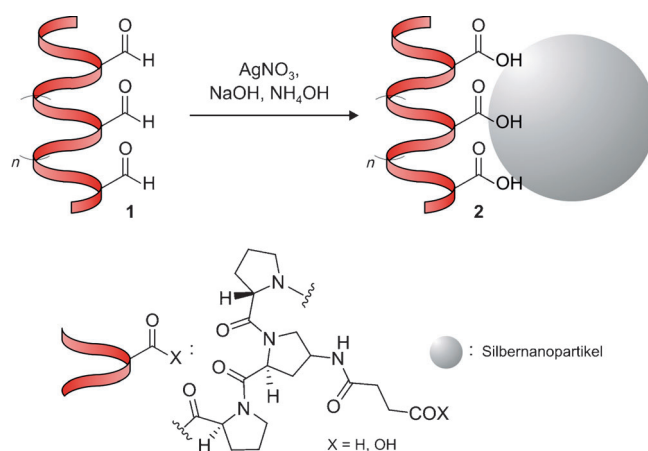
Katalyse · Nanopartikel · Peptide · Selbstorganisation

Die Evolution brachte eine Vielzahl von Biosynthesewegen hervor, in denen mithilfe von Enzymen unterschiedlichste organische Transformationen mit einer unschlagbaren Effizienz und Selektivität bei milden Bedingungen durchführbar sind. Die Konzepte der Natur haben seit jeher Chemiker inspiriert, was zur Entwicklung eines intensiv beforschten Gebiets beitrug, das sich mit der Nachahmung der strukturellen Besonderheiten sowie der Mechanismen von Enzymen beschäftigt. Das Ziel ist die Entwicklung von Katalysatoren, die durch hohe Umsatzraten, Spezifitäten, Robustheit und Einfachheit der Synthese und Anwendung gekennzeichnet sind.^[1] Unter den zahlreichen Anwendungsbeispielen, die aus diesen Bemühungen hervorgingen, ist die Breite an Reaktionen, die von der Aminosäure Prolin katalysiert werden, besonders eindrucksvoll. Diese Entwicklung hat eine neue Ära in der modernen Chemie eingeleitet, nämlich die Organokatalyse.^[2] Zu Beginn der 80er Jahre wurde das Sortiment der biomimetischen Methoden durch die Einführung von Peptid-basierten Katalysatoren erweitert, wodurch der Anwendungsbereich von Aminosäuren weiter ergänzt wurde, bei gleichzeitiger Beibehaltung der Vorteile von niedermolekularen Katalysatoren. Heute können diese minimalistischen Versionen von Enzymen^[3a] in unterschiedlichen Reaktionstypen, wie z.B. Aldoladditionen, Gruppentransferreaktionen, Oxidationen oder Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen angetroffen werden.^[3] Die strukturelle Diversität und die relativ geringen Kosten der Aminosäure-Bausteine gemeinsam mit der inhärenten Modularität von Peptiden, welche eine schnelle Anpassung der Reaktivität und Selektivität an einen bestimmten Reaktionstyp erlaubt, machen Peptide zu einer sehr attraktiven und nützlichen Katalysatorplattform, vor allem auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese.

Trotz des enormen Fortschritts in der Katalysatorentwicklung können künstliche katalytische Systeme in ihrer Gesamtleistung jedoch nicht mit ihren natürlichen Gegenstücken mithalten. Dies lässt sich häufig auf die geringe strukturelle Komplexität von niedermolekularen Katalysatoren im Vergleich zu der ausgefeilten Architektur von En-

zymen zurückführen. In Biokatalysatoren spielen unterschiedlichste Positionen, auch solche, die weit entfernt vom katalytischen Zentrum liegen, eine entscheidende, oft multifunktionelle Rolle innerhalb des Peptidgerüsts und tragen somit zu ihrer überragenden Effizienz bei. Diese fein abgestimmte Beziehung zwischen Struktur und Funktion ist eines der Kennzeichen von Enzymen. Makromolekulare Komplexe, die heutzutage durch die neuesten Entwicklungen in der supramolekularen Koordinationschemie auch in Größenordnungen niedermolekularer Enzyme zugänglich sind, können zwar einzelne Eigenschaften nachahmen, die charakteristisch für Enzyme sind, wie z.B. deren käfigartige Struktur, ihren unsymmetrischen Aufbau oder ihren allosterischen Effekt,^[1b] scheitern jedoch daran, diese in ihrem Molekülgerüst miteinander zu kombinieren.

Eine Lösung dieses Problems bietet möglicherweise die Nanotechnologie, in der sich vor allem Nanopartikel (NP) zu einem lebendigen Forschungszweig entwickelt haben. Aufgrund ihrer größen- und formabhängigen Eigenschaften, verbunden mit ihrer hohen chemischen Stabilität sowie der einfachen Funktionalisierung ihrer Oberflächen, sind NPs aus vielen Anwendungsbereichen nicht mehr wegzudenken. Sie werden z.B. in elektronischen Funktionseinheiten, Sensoren, und nicht-invasiven Diagnostika sowie als Katalysatoren eingesetzt.^[4] Untersuchungen von Metallnanopartikel-(MNP)-Peptid-Wechselwirkungen sind zwar erst in ihren Anfängen, haben aber dennoch in den letzten Jahren eine große Beachtung erfahren. Dabei bieten sie nicht nur eine



Schema 1. Größenkontrollierte Bildung von Ag-NPs durch Peptide.

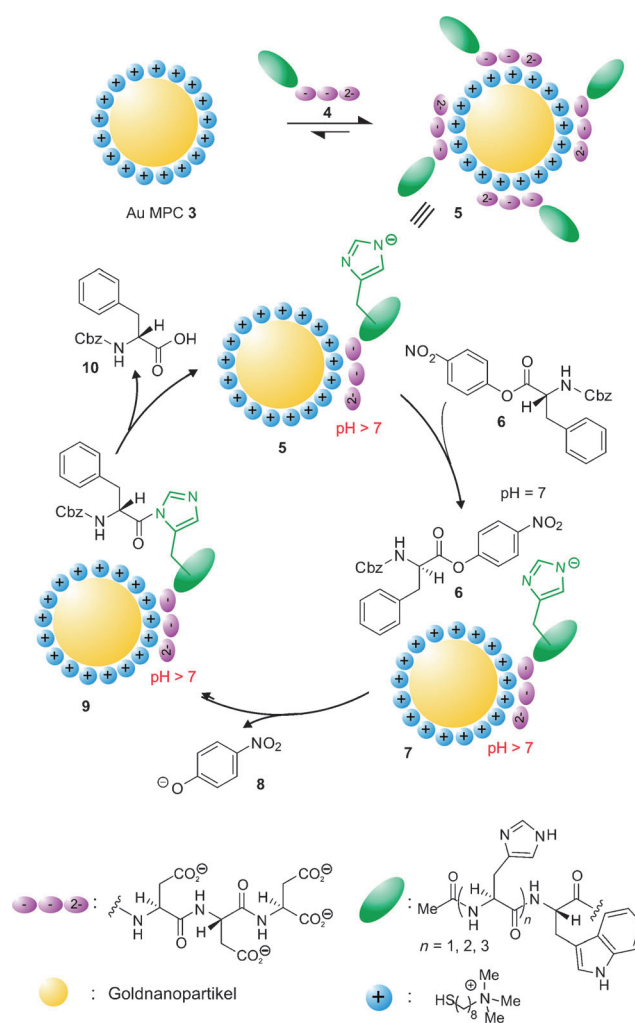
[*] Dr. M. Stodulski, Dr. T. Gulder
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52056 Aachen (Deutschland)
E-Mail: tanja.gulder@rwth-aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde durch ein Liebig-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie (für T.G.) unterstützt.

vielsprechende Perspektive in unterschiedlichsten Bereichen der Technologie, Industrie und Medizin, sondern können auch zur Herstellung solcher nanometergroßen Partikel verwendet werden. Kürzlich zeigten Wennemers und Mitarbeiter,^[6] dass neben der Keimbildung sogar die Größe von Silber-NPs durch die Verwendung konformativ stabiler, symmetrischer Helices als Additive sehr effizient gesteuert werden kann. Das starre Oligoprolin-Rückgrat **1**, das mit einer Aldehydfunktion an jeder dritten Wiederholungseinheit ausgestattet ist, wirkt dabei wie ein „molekulares Lineal“,^[6] wobei die Aldehydgruppen sowohl als Reduktionsmittel (Bildung von elementarem Silber aus Ag^+) wie auch als Wachstumsregulator der NPs fungieren (Schema 1). Da die Länge des eingesetzten Peptids exakt mit dem Durchmesser des NP korreliert, ergibt sich daraus die Möglichkeit, maßgeschneiderte Additive zu konzipieren, indem man die molekularen Proportionen der entworfenen Peptide auf die nanoskopischen Abmessungen der NPs überträgt.

Ein weiterer Aspekt im Bereich der Peptid-NP-Forschung wurde in der kürzlich veröffentlichten Studie von Scrimin, Prins und Zaramella aufgedeckt.^[7] Im Rahmen ihrer Arbeiten über Metall-basierte molekulare Systemen – insbesondere über funktionalisierte Nanopartikel und deren Anwendung als Enzymmodelle – entwickelten die Autoren heterofunktionalisierte, multivalente Peptid-Au-NP-Komplexe, die die Hydrolyse des *p*-Nitrophenylesters **6** um mindestens zwei Größenordnungen beschleunigen (Schema 2). Diese katalytisch aktiven, Peptid-abgeleiteten NPs **5** basieren auf dem Au-Cluster **3** (Au-MPC), der durch eine selbstorganisierte, monomolekulare Schicht geschützt ist, die Trimethylammonium-Kopfgruppen trägt und über Thiol-Funktionen am Metallkern verankert ist. Die kationische Oberfläche von **3** wurde durch Anlagerung anionischer Peptide **4**, die drei deprotonierte Aspartat-, eine Tryptophan- sowie eine variable Anzahl an Histidin-Einheiten trugen, weiter modifiziert, wodurch die heterofunktionalisierten Verbindungen **5** mit einer erhöhten strukturellen Komplexität erhalten wurden. Diese supramolekularen Strukturen **5** sind schnell zugänglich, da der Aufbau der multivalenten Oberfläche allein auf Selbstorganisation beruht, wodurch die oft aufwändige Synthese strukturell komplexer Makromoleküle vermieden wird.

Erste Untersuchungen zum Mechanismus der Katalyse durch **5** zeigten eindeutig, dass die Histidin-Einheit in **4** ausschlaggebend für die nukleophile Katalyse ist. Allerdings trugen weder intra- noch intermolekulare kooperative Wechselwirkungen zur Aktivität von **5** bei, die durch mehrere Imidazolringe in einem oder an mehreren Molekülen hervorgerufen werden können und häufig in solchen Imidazolhaltigen Katalysatorsystemen beobachtet werden. Die Beschleunigung der Verseifung von **6** durch Au-MPC **3** gründete sich vielmehr auf einem erhöhten pH-Wert (7.7) an der monomolekularen Grenzfläche von **3** im Vergleich zu 7.0 in der restlichen Reaktionsmischung. Der erhöhte lokale pH-Wert führt zur Deprotonierung der Histidin-Seitenkette in Peptiden, die an die Au-MPC-Oberfläche gebunden sind, wodurch die Nukleophilie des Imidazol-Stickstoffs erhöht und somit die Umesterung beschleunigt wird. Aus diesem Grund stellt die Selbstorganisation von **5** eine Grundvoraussetzung für den katalytischen Prozess dar, da Peptid **4** allein keinerlei



Scheme 2. Hydrolyse des Esters **6** mit Peptid-basierten Nanopartikeln **5** als Katalysator.

Steigerung der Hydrolysegeschwindigkeit zeigte. Darüber hinaus wurde die größte katalytische Aktivität von **5** bei Peptidkonzentrationen unterhalb der maximalen Oberflächensättigung gemessen. Dies, gemeinsam mit dem nicht-linearen Verlauf der Anfangsgeschwindigkeit aufgetragen gegen die Konzentration des Esters, zeigte eindeutig, dass das geschützte Phenylalanin **6** temporär mit dem Au-MPC (vgl. **7**) wechselwirkt, was auf hydrophoben Wechselwirkungen zwischen dem apolaren Substrat **6** und lipophilen Resten der selbstorganisierten Monoschicht beruht. Diese Selbstanordnung der katalytischen Einheit **5** mit dem Ester **6** zwingt beide Komponenten in eine geringe Distanz zueinander, wodurch lokal eine erhöhte Stöchiometrie von Edukt und Reaktant erzeugt wird. Die multivalente Oberfläche spielt aus diesem Grund bei der Beeinflussung der katalytischen Reaktivität eine Doppelrolle, wodurch eine einzigartige chemische Umgebung generiert und somit das Konzept der Kooperativität, das normalerweise Enzymen zugeordnet wird, nachgeahmt wird. Durch Variation der eingesetzten Peptidstrukturen können prinzipiell verschiedenartigste Reaktivitäten der katalytischen Einheit eingestellt werden, was eine Übertragung dieser Strategie auf eine Vielzahl von Anwendungsmöglich-

keiten an der Grenze zwischen homogener und heterogener Katalyse ermöglichen würde.

Die hier beschriebenen Veröffentlichungen zeigen eindrucksvoll, dass durch die Kombination zweier unterschiedlicher Richtungen in der organischen Chemie – hier der Chemie der Oligopeptide und der Nanopartikel – neue Wege erschlossen werden können, die innovative Lösungsansätze für oft langjährige Probleme bieten. Weitere Untersuchungen basierend auf dem neuartigen Katalysekonzept sind nötig, um das Potential Peptid-basierter NPs auch in Hinblick auf andere Reaktionsarten zu evaluieren. Dieses neue Forschungsgebiet ist deshalb äußerst lohnenswert und verspricht die Entwicklung einer innovativen Generation hochaktiver und rezyklierbarer Katalysatoren.

Eingegangen am 8. August 2012

Online veröffentlicht am 4. Oktober 2012

- [1] a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 146–153; b) M. J. Wies-
ter, P. A. Ulmann, C. Mirkin, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 118–142;
Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50, 114–137.

- [2] *Asymmetric Organocatalysis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [3] a) R. Breslow, *Chem. Biol.* **1998**, 5, R27–R28; b) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601–610; c) E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759–5812; d) H. Wennemers, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12036–12041.
- [4] a) M.-C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 293–346; b) D. Astruc, F. Lu, J. R. Ruiz Aranzaes, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8062–8083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7852–7872; c) N. L. Rosi, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1547–1562; d) D. A. Giljohann, D. S. Seferos, W. L. Daniel, M. D. Massich, P. C. Patel, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3352–3366; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3280–3294; e) A. A. Shemetov, I. Nabiev, A. Sukhanova, *ACS Nano* **2012**, 6, 4585–4602, zit. Lit.
- [5] M. B. Dickerson, K. H. Sandhage, R. R. Naik, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4935–4978.
- [6] G. Upert, F. Bouillère, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4307–4310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4231–4234.
- [7] D. Zaramella, P. Scrimin, L. J. Prins, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8396–8399.
- [8] a) L. Pasquato, F. Rancan, P. Scrimin, F. Mancin, C. Frigeri, *Chem. Commun.* **2000**, 2253–2254; b) E. Delort, T. Darbre, J. L. Reymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15642–15643; c) M. O. Guler, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12082–12083.