

metrie erhalten werden.<sup>[1,11]</sup> Die Stufenhöhen der beobachteten Antimonmodifikation sind den Abständen der Sb<sub>4</sub>-Moleküle in den Gitterlagen vergleichbar (Abbildung 5) und zeigen somit den dreidimensionalen Charakter der kristallinen Strukturen. Es liegt daher nahe, dass auch die hier vorgestellte Antimonmodifikation eine nahezu kubische Gitterstruktur aufweist.

Dabei zeigen die geordneten Bereiche auf AuSb<sub>2</sub> generell neben der lateralen auch eine stärkere vertikale Ausdehnung. Da bei größeren Bedeckungen (über 3 ML) keine geordneten Sb<sub>4</sub>-Bereiche mehr identifiziert werden können, könnten die geringeren Abstände zwischen den Sb<sub>4</sub>-Molekülen auf AuSb<sub>2</sub> darauf hinweisen, dass sich die im Vergleich zu MoS<sub>2</sub> ausgedehnteren Strukturen näher an der kritischen Größe befinden, ab der die Umwandlung in die amorphe Phase stattfindet.<sup>[12]</sup> Eine weitere mögliche Erklärung der unterschiedlichen intermolekularen Abstände auf den beiden Substraten mag in einer unterschiedlichen Wechselwirkung von Sb<sub>4</sub> mit MoS<sub>2</sub> und AuSb<sub>2</sub> liegen. Zukünftige Experimente und eine detaillierte theoretische Modellierung der Sb<sub>4</sub>-Strukturen auf den Substraten könnten über diese Frage weiteren Aufschluss geben.

## Experimentelles

Die Herstellung der dünnen Antimonfilme erfolgt im Ultrahochvakuum (Basisdruck:  $4 \times 10^{-11}$  mbar) durch Aufdampfen von Sb<sub>4</sub>-Molekülen aus einem effusiven, widerstandsgeheizten Ofen (Temperatur: 330 °C; Aufdampfen mit 0.1 nm s<sup>-1</sup>; Sb: 99.9999 %, Johnson-Matthey). Die Schichtdicke wird in Monolagen (ML) von Sb-Atomen angegeben. Die Präparation der MoS<sub>2</sub>-Substrate erfolgt durch Spalten entsprechend Literaturangaben.<sup>[13]</sup> Bei der Herstellung der AuSb<sub>2</sub>-Oberflächenlegierung wird von einem Au(111)-Substrat ausgängen.<sup>[14]</sup> Darauf bildet sich bei Abscheidung von weniger als 1 ML Antimon bei Raumtemperatur selbstständig die Oberflächenlegierung AuSb<sub>2</sub> mit der Ausrichtung (100) aus.<sup>[15]</sup> Das RTM vom Beetle-Typ<sup>[16]</sup> befindet sich in einer direkt an die Präparationskammer angeschlossenen Analysenkammer.<sup>[17]</sup> Zur Erhöhung des Bildkontrastes werden die RTM-Daten bei der Aufnahme direkt elektronisch differenziert. Dies lässt die RTM-Bilder so erscheinen, als ob sie von der Seite her beleuchtet werden.

Eingegangen am 8. April 2002,  
veränderte Fassung am 11. Oktober 2002 [Z19057]

- [1] J. Donohue, *The Structures of the Elements*, Wiley-Interscience, New York, 1974.
- [2] J. Mühlbach, P. Pfau, E. Recknagel, K. Sattler, *Surf. Sci.* **1981**, 106, 18.
- [3] A. F. Hollemann, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 101. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, 1995.
- [4] H. Sontag, R. Weber, *Chem. Phys.* **1982**, 70, 23.
- [5] V. Kumar, *Phys. Rev. B* **1993**, 48, 8470.
- [6] Y. W. Mo, *Phys. Rev. Lett.* **1992**, 69, 3643.
- [7] J. Cohen, *J. Appl. Phys.* **1954**, 25, 798; M. Hashimoto, K. Umezawa, R. Murayama, *Thin Solid Films* **1990**, 188, 95; A. Hoareau, J. X. Hu, P. Jensen, P. Melinon, M. Treilleux, B. Cabaud, *Thin Solid Films* **1992**, 209, 161; H. Murmann, *Z. Phys.* **1929**, 54, 741; J. A. Prins, *Nature* **1933**, 131, 760; H. Levinstein, *J. Appl. Phys.* **1949**, 20, 306.
- [8] H. Richter, H. Berckhemer, G. Breitling, *Z. Naturforsch. A* **1952**, 9, 236.

- [9] B. Kaiser, T. M. Bernhardt, B. Stegemann, J. Opitz, K. Rademann, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B* **1999**, 157, 155; T. M. Bernhardt, B. Kaiser, K. Rademann, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, 4, 1192.
- [10] P. Lamarter, S. Steeb, W. Knoll, *Z. Naturforsch. A* **1976**, 31, 90.
- [11] J. Eiduss, R. Kalendarev, A. Rodionov, A. Sazonov, G. Chikvaidze, *Phys. Status Solidi B* **1996**, 193, 3.
- [12] G. Fuchs, P. Melinon, F. Santos Aires, M. Treilleux, B. Cabaud, A. Hoareau, *Phys. Rev. B* **1991**, 44, 3926.
- [13] J. G. Kushmerick, S. A. Kandel, P. Han, J. A. Johnson, P. S. Weiss, *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 2980.
- [14] J. A. DeRose, T. Thundat, L. A. Nagahara, S. M. Lindsay, *Surf. Sci.* **1991**, 256, 102.
- [15] B. Stegemann, T. M. Bernhardt, B. Kaiser, K. Rademann, *Surf. Sci.* **2002**, 511, 153.
- [16] K. Besocke, *Surf. Sci.* **1987**, 181, 145.
- [17] B. Kaiser, T. M. Bernhardt, K. Rademann, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B* **1997**, 125, 223; T. M. Bernhardt, Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin, 1997.

## Konformativ eingeschränkte Peptide

### Neuropeptid-Y-Analoga mit $\beta$ -Aminocyclopropancarbonsäure-Einheiten sind die kürzesten linearen und selektiven Peptide am Y<sub>1</sub>-Rezeptor\*\*

Norman Koglin, Chiara Zorn, Raphael Beumer, Chiara Cabrele, Christian Bubert, Norbert Sewald, Oliver Reiser\* und Annette G. Beck-Sickinger\*

Professor Peter Welzel zum 65. Geburtstag gewidmet

Neuropeptid Y (NPY) ist das häufigste Neuropeptid im zentralen Nervensystem der Säuger; es besteht aus 36 Aminosäuren und ist C-terminal amidiert. NPY ist als bis heute stärkstes Stimulans der Nahrungsaufnahme in Ratten-

[\*] Prof. Dr. O. Reiser, Dr. C. Zorn, Dr. R. Beumer, Dr. C. Bubert  
Institut für Organische Chemie  
Universität Regensburg  
Universitätsstraße 31, 93040 Regensburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 941-9434-121  
E-mail: oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de  
Prof. Dr. A. G. Beck-Sickinger, Dipl.-Biochem. N. Koglin,  
Dr. C. Cabrele  
Institut für Biochemie  
Universität Leipzig  
Talstraße 33, 04103 Leipzig (Deutschland)  
Fax: (+49) 341-9736-998  
E-mail: beck-sickinger@uni-leipzig.de  
Prof. Dr. N. Sewald  
Institut für Organische und Bioorganische Chemie  
Universität Bielefeld  
Postfach 100131, 33501 Bielefeld (Deutschland)

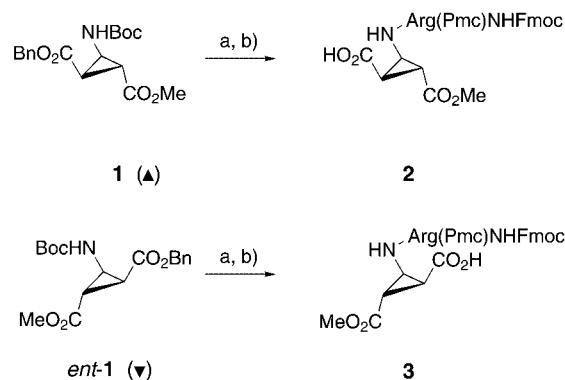
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (BE1264/3-1 und RE948-4/1) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der BASF AG, der Bayer AG und der Degussa AG für die großzügige Spende von Chemikalien.

und Mausmodellen bekannt. Andere wichtige biologische Funktionen sind die Gefäßverengung in peripheren Blutgefäßen, die Regulation des Verhaltens sowie die Modulierung von Schmerzempfindungen und epileptischen Anfällen.<sup>[1]</sup>

In Säugern werden die Aktivitäten von NPY durch mindestens drei verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt ( $Y_1$ ,  $Y_2$  und  $Y_5$ ). Da NPY subnanomolare Affinitäten an allen drei Rezeptorsubtypen aufweist, ist es bislang schwierig, die physiologischen Funktionen jedes einzelnen Rezeptors *in vivo* zuzuordnen. Die Kenntnis der jeweiligen bioaktiven Konformation an jedem Rezeptor ist daher für die weitere Entwicklung von Subtyp-selektiven Liganden unerlässlich. Durch einzelne Aminosäuresubstitutionen konnte gezeigt werden, dass insbesondere der hochkonservierte C-terminale Teil des NPY-Moleküls mit seinen zwei positiv geladenen Arginin-Seitenketten in Position 33 und 35 sowie das Tyrosinamid in Position 36 eine äußerst wichtige Rolle für den Erkennungsvorgang durch den jeweiligen Rezeptor spielen. Wegen seiner Flexibilität konnte diesem wichtigen Teil des Moleküls bisher jedoch keine definierte Struktur zugeordnet werden. Es wird daher angenommen, dass verschiedene Sekundärstrukturen des C-Terminus für die Selektivität gegenüber den Rezeptorsubtypen verantwortlich sind.

Diese Annahme konnte durch Substitutionen bestätigt werden, die benachbart zu diesen wichtigen C-terminalen Positionen eingeführt wurden. Dadurch war zumindest eine Unterscheidung zwischen einigen Rezeptorsubtypen möglich. So führte z.B. der Einbau von Prolin in Position 34 der NPY-Sequenz zu einer signifikant reduzierten Affinität am  $Y_2$ -Rezeptor, während eine hohe Affinität gegenüber dem  $Y_1$ - und  $Y_5$ -Rezeptor aufrecht erhalten werden konnte.<sup>[2]</sup> Die Einführung der Schleifen-induzierenden Ala-Aib-Sequenz in Position 31 und 32 führte dagegen zu einem  $Y_5$ -selektiven Analogon.<sup>[3]</sup> Während der Einfluss der Ala-Aib-Substitution auf die Peptidstruktur durch NMR-Untersuchungen weiter untersucht werden konnte, vermochte die Prolinsubstitution in Position 34 den C-Terminus nicht ausreichend zu stabilisieren, um die strukturellen Anforderungen der NPY-Bindung an die anderen Rezeptorsubtypen aufzuklären.<sup>[4]</sup> Folglich sind neue Herangehensweisen zur Identifizierung der bioaktiven Konformation insbesondere am  $Y_1$ -Rezeptor erforderlich.

Um das Peptidrückgrat zu rigidisieren und um bestimmte Sekundärstrukturmotive zu induzieren oder zu stabilisieren, wurden verkürzte Analoga der C-terminalen NPY-Sequenz mit neuartigen, konformativ eingeschränkten Bausteinen untersucht. Wir erwarteten, dass der Einbau solcher Mimetika in die Positionen 32 und 34, und damit in direkter Nachbarschaft zu den wichtigsten Aminosäuren Arg33 und Arg35, besonders effektiv sein würde. Durch diese Strategie konnten wir  $\beta$ -Aminocyclopropancarbonsäure-Derivate ( $\beta$ -ACCs) als neuartige konformativ eingeschränkte Bausteine identifizieren. Die  $\beta$ -ACCs sind für eine Stabilisierung von Sekundärstrukturen in Peptiden sehr effektiv und vermögen darüber hinaus bekannte konformativ eingeschränkte  $\alpha$ -Aminosäuren wie Prolin oder  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure (Aib) in ihren Eigenschaften zu komplementieren.



**Schema 1.** Synthese von  $\beta$ -ACC enthaltenden Dipeptiden für einen leichten Einbau von  $\beta$ -ACC-Derivaten in Peptidsequenzen.

a) 1. HCl(g)/EtOAc; 2. FmocArg(Pmc)OH, EDC, Pyridin, 88–97%.  
b) Pd/C, 1,4-Cyclohexadien (5 Äquiv.), MeOH, 77–88%. Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, Fmoc = 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl, Pmc = 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl.

Der Einbau von  $\beta$ -ACC-Bausteinen in Peptide schien zunächst sehr herausfordernd zu sein, da die  $\beta$ -ACCs aufgrund der 1,2-Donor-Acceptor-substituierten Cyclopropanstruktur in N-ungeschützter Form einer raschen Ringöffnung unterliegen und somit sehr instabil sind. Daher waren besondere Kupplungstechniken erforderlich, um sie in Peptide einzubauen.<sup>[5]</sup> Die  $\beta$ -Aminosäure **1** (Schema 1) kann ausgehend von *N*-Boc-Pyrrol leicht in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form erhalten werden.<sup>[6]</sup> Daraus wurden die erforderlichen Dipeptide **2** und **3** synthetisiert, die dann als Dipeptidbausteine bei der Festphasenpeptidsynthese eingesetzt wurden. Der Einbau der  $\beta$ -ACC enthaltenden Dipeptide in die wachsende Peptidkette erfolgte über einen manuellen Kupplungsschritt nach TBTU-Aktivierung<sup>[7]</sup> und anschließender Verlängerung durch automatisierte Kupplungsschritte nach Fmoc/*tert*-Butyl-Schutzgruppenstrategie.<sup>[8]</sup> Die so erhaltenen Peptide wurden durch HPLC und MALDI-MS analysiert, wodurch ein intaktes Cyclopropanringsystem nachgewiesen werden konnte. Anschließend wurden diese  $\beta$ -ACC enthaltenden C-terminalen NPY-Analoga mittels Circular dichroismus(CD)-Spektroskopie auf ihre konformativen Eigenschaften untersucht. Weiterhin wurde an lebenden Zellen, die selektiv nur einen Rezeptorsubtyp exprimieren, mithilfe kompetitiver Bindungsassays die Affinität an den einzelnen Y-Rezeptoren untersucht (Verbindungen **4–15**, Tabelle 1).

Von früheren Studien war bekannt, dass NPY-Moleküle in der gesamten Länge für eine Bindung an den  $Y_1$ -Rezeptor notwendig sind. Während N-terminal verkürzte Analoga wie NPY(13–36) oder NPY(18–36) nur noch an den  $Y_2$ -Rezeptor binden, wird NPY(2–36) noch vom  $Y_2$ - und  $Y_5$ -Rezeptor erkannt.<sup>[2b]</sup> Anders als beim nicht substituierten C-terminalen Fragment NPY(25–36)<sup>[8]</sup> konnten wir jedoch für  $\beta$ -ACC enthaltende NPY-Analoga beobachten, dass sie mit hoher Affinität und Selektivität an den  $Y_1$ -Rezeptor binden (Peptide **4**, **8** und **10**, Tabelle 1).

Die Affinität der  $\beta$ -ACC enthaltenden NPY-Analoga war dabei stark vom Ort der Substitution und der absoluten

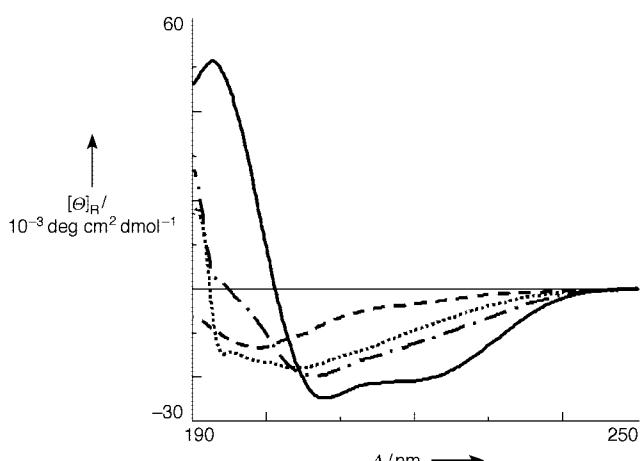
**Tabelle 1:** Sequenzen und Affinitäten (als  $K_i$ -Werte<sup>[a]</sup> [nM]) verkürzter  $\beta$ -ACC enthaltender NPY-Analoga an den Y-Rezeptoren (Näheres siehe Text).

	Sequenzen <sup>[b]</sup>	$Y_1$	$Y_2$	$Y_5$	$\Delta[\Theta]_R^{[c]}$
4	RHYINLITRQRY-NH <sub>2</sub>	>1000	21 <sup>[d]</sup>	>1000	17.5
5	RHYINLITR▲RY-NH <sub>2</sub>	37(±20)	>1000	724	5.6
6	RHYINLITR▼RY-NH <sub>2</sub>	>1000	>1000	>1000	3.7
7	RHYINLI▲RQRY-NH <sub>2</sub>	>1000	>1000	>1000	1.5
8	RHYINLI▼RQRY-NH <sub>2</sub>	>1000	>1000	>1000	1.6
9	RHYINLI▲R▲RY-NH <sub>2</sub>	50(±10)	>1000	617	2.9
10	RHYINLIR▲R▲RY-NH <sub>2</sub>	150	>1000	118	3.3
11	RHYINLIR▼R▼RY-NH <sub>2</sub>	1000	>1000	>1000	2.2
12	NLR▲R▲RY-NH <sub>2</sub>	235	>1000	>1000	2.0
13	RHYINLITRPRY-NH <sub>2</sub>	>1000	>1000	>1000	5.1
14	RHYINLIPRPRY-NH <sub>2</sub>	>1000	>1000	>1000	1.4
15	RHYINLITRβRY-NH <sub>2</sub>	>1000	>1000	>1000	9.9

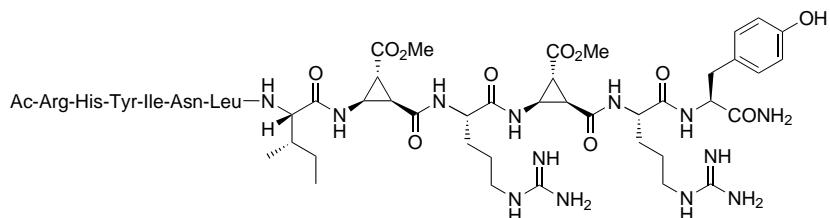
[a] Zur Erklärung von ▲ und ▼ siehe Schema 1;  $\beta$ = $\beta$ -Homoglutamin; andere Substitutionen sind fett hervorgehoben. Kompetitive Bindungsassays wurden durchgeführt, wie kürzlich beschrieben, indem  $^3\text{H}$ -NPY (Amersham) als Radioligand verwendet wurde.<sup>[3]</sup> Die  $K_i$ -Werte wurden nach der Cheng-Prusoff-Gleichung bestimmt ( $K_d$  für  $^3\text{H}$ -NPY: 0.18 nM ( $Y_1$ -Rezeptor), 2.4 nM ( $Y_5$ -Rezeptor>). [b] Alle Peptide wurden N-terminal acetyliert, mit Ausnahme der Peptide 6 und 7. [c]  $\Delta[\Theta]_R$  [ $10^{-3}$  deg cm<sup>2</sup> dmol<sup>-1</sup>] ist die Differenz der mittleren molaren Elliptizitätswerte pro Aminosäurerest ( $[\Theta]_R$  bei 222 nm), die aus den CD-Spektren in Pufferlösung und in Gegenwart von 30-proz. TFE erhalten wurden. Die Peptidkonzentrationen waren jeweils 30  $\mu\text{M}$ . [d] Der  $K_i$ -Wert wurde bereits publiziert.<sup>[8]</sup>

Konfiguration der  $\beta$ -ACC-Derivate abhängig. Es stellte sich heraus, dass der Einbau der  $\beta$ -ACC-Bausteine mit der (▲)-Konfiguration in Position 34 für die Bindung an den  $Y_1$ -Rezeptor entscheidend war. Eine einzige  $\beta$ -ACC-Substitution mit dieser Konfiguration in Position 34 (Peptid 4) war sogar ausreichend, um eine nanomolare Affinität am  $Y_1$ -Rezeptor verbunden mit einer hohen Selektivität hervorzurufen. Dagegen blieb das Peptid 5 mit einem (▼)-konfigurierten  $\beta$ -ACC-Baustein in Position 34 an allen untersuchten Rezeptoren biologisch inaktiv. Die Peptide 6 und 7, die jeweils nur einen  $\beta$ -ACC-Rest in Position 32 enthalten, blieben dagegen in beiden Konfigurationen biologisch inaktiv. Wurden zwei  $\beta$ -ACC-Substitutionen mit der gleichen (▲)-Konfiguration des Cyclopropanrings in Position 32 und 34 kombiniert, konnte zwar keine Verbesserung der Affinität am  $Y_1$ -Rezeptor verzeichnet werden (Peptide 8 und 10, Schema 2), jedoch wurden stärker rigidisierte Peptide erhalten, wie aus den CD-Studien (Abbildung 1) ersichtlich wird. Im Fall des Peptids 10 wurde sogar eine Substitution von Ile durch Arg in Position 31 vom  $Y_1$ -Rezeptor toleriert, wenn sie mit der bioaktiven (▲)-Konfiguration der  $\beta$ -ACC-Reste in den Positionen 32 und 34 verbunden war. Jedoch ist das Peptid 10 etwas weniger selektiv, da sich seine Affinität am  $Y_5$ -Rezeptor dabei ungefähr fünfmal erhöhte. Dies könnte auf eine neue ionische Wechselwirkung der Arg31-Seitenkette mit dem  $Y_5$ -Rezeptor zurückzuführen sein. Wurde dagegen die (▼)-Konfiguration der  $\beta$ -ACC-Bausteine in den Positionen 32 und 34 verwendet, blieb das disubstituierte Peptid 11 biologisch inaktiv. Das Peptid 9 mit einem (▼)-konfigurierten  $\beta$ -ACC-Rest in Position 32, jedoch mit einem bioaktiven (▲)- $\beta$ -ACC-Baustein in Position 34, zeigte verringerte Affinität gegenüber dem  $Y_1$ -Rezeptor. Interessanterweise weist das weiter verkürzte  $\beta$ -ACC-disubstituierte Octapeptid 12 mit zwei (▲)-konfigurierten  $\beta$ -ACCs ebenfalls noch eine moderate Affinität am  $Y_1$ -Rezeptor auf. Demnach sind diese vier Peptide (4, 8, 10 und 12) die ersten und einzigen linearen NPY-Segmente mit Affinität und Selektivität für den  $Y_1$ -Rezeptor.

Kürzlich wurde von einem Disulfid-verbrückten cyclischen C-terminalen NPY-Analogon berichtet, welches ähnliche Affinitäten am  $Y_1$ -Rezeptor aufweist wie die hier beschriebenen  $\beta$ -ACC-substituierten Peptide 4, 8 und 10.<sup>[9]</sup> Es kann daher angenommen werden, dass  $\beta$ -ACC-Substitutionen eine ähnliche konformativ eingeschränkte Anordnung der kritischen Seitenketten in linearen Peptiden hervorrufen, wie sie bislang nur durch eine Cyclisierung erreicht werden konnte. Es ist weiterhin bemerkenswert, dass ähnliche verkürzte NPY-Analoga, die die natürliche konformativ eingeschränkte Aminosäure Prolin in den entsprechenden Positionen enthalten, an allen untersuchten Rezeptoren biologisch inaktiv waren (Peptide 13 und 14). In ähnlicher Weise konnte durch den



**Abbildung 1.** CD-Spektren des unsubstituierten C-terminalen NPY-Fragments NPY(25–36) in 20 mM pH-7.0-Phosphatpuffer (—) und in Gegenwart von 30-proz. TFE (—). Zum Vergleich: Spektren des  $\beta$ -ACC-disubstituierten Analogons (Peptid 8) in Pufferlösung (•••) und in 30-proz. TFE (•—). Die Peptidkonzentrationen waren jeweils 30  $\mu\text{M}$ .



**Schema 2.** Ein C-terminales NPY-Analogon (Peptid 8) mit zwei (▲)-konfigurierten  $\beta$ -ACC-Resten.

Einbau der  $\beta$ -Aminosäure  $\beta$ -Homoglutamin<sup>[10]</sup> ( $\beta$ ) in Position 34 nur ein inaktives Peptid (**15**) erhalten werden. Demnach werden die am Y<sub>1</sub>-Rezeptor beobachteten Affinitäten nur durch Substitutionen mit den konformativ eingeschränkten ( $\blacktriangle$ )- $\beta$ -ACC-Derivaten in Position 34 oder in Kombination mit einem gleichartig konfigurierten  $\beta$ -ACC-Rest in Position 32 hervorgerufen.

Für das unsubstituierte C-terminale Fragment konnte in Konformationsstudien mittels CD-Spektroskopie das typische Spektrum eines zufällig angeordneten Peptids in Phosphatpuffer beobachtet werden. In Gegenwart eines helixfördernden Zusatzes wie 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) wurde für dasselbe Peptid erwartungsgemäß ein hoher  $\alpha$ -helicaler Anteil gefunden, während sich die  $\beta$ -ACC enthaltenden Analoga vollständig anders verhalten (Abbildung 1). So konnte bereits ein höherer Anteil an strukturiertem Peptid, ersichtlich an einem Minimum um 206 nm, in Phosphatpuffer beobachtet werden. Weiterhin wurde eine deutlich geringere Neigung zur Bildung einer  $\alpha$ -Helix in Gegenwart von TFE gefunden, wie anhand der  $\Delta[\Theta]_R$ -Werte in Tabelle 1 zu sehen ist. Dazu wurden die  $\Delta[\Theta]_R$ -Werte bei 222 nm ermittelt, indem die in Gegenwart von TFE erhaltenen  $[\Theta]_R$ -Werte von den in Pufferlösung erhaltenen Werten subtrahiert wurden. Aus diesen Studien kann geschlossen werden, dass  $\beta$ -ACC-Substitutionen definierte Peptidrückgrat-Konformationen stabilisieren und dadurch die Tendenz zur Bildung einer  $\alpha$ -Helix in helixfördernden Umgebungen wie TFE oder Membranen signifikant reduzieren.

Somit sind die  $\beta$ -ACC-disubstituierten und verkürzten NPY-Analoga **8** und **10** die am stärksten rigidisierten Peptide, die aber immer noch die strukturellen Anforderungen für biologische Aktivität am Y<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen. Dies konnte bei verkürzten Peptiden bisher weder durch natürliche Aminosäuren noch durch analoge  $\beta$ -Aminosäuren erreicht werden. Diese Peptide sind daher bestens für weitere strukturelle Untersuchungen und für die Entwicklung neuer Leitstrukturen in der pharmazeutischen Industrie geeignet. Gegenwärtig versuchen wir, weitere Einblicke in die am Y<sub>1</sub>-Rezeptor aktive Peptidstruktur zu erhalten und den Einfluss der Cyclopropanring-Konfiguration auf die Sekundärstruktur aufzuklären. Wir konnten also zeigen, dass sich Substitutionen mit  $\beta$ -ACC-Derivaten für eine Rigidisierung von Peptiden als sehr nützlich erweisen können. Zukünftig sollten durch die Ausweitung dieses Konzepts auf andere Systeme neue Typen von Peptidmimetika erhalten werden können.

Eingegangen am 5. Juli 2002 [Z19670]

- [1] a) C. Cabrele, A. G. Beck-Sickinger, *J. Pept. Sci.* **2000**, *6*, 97–122; b) A. Inui, *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 43–46.
- [2] a) J. Fuhlendorff, U. Gether, L. Aakerlund, N. Langeland-Johansen, H. Thøgersen, S. G. Melberg, U. Bang Olsen, O. Thastrup, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 182–186; b) C. Gerald, M. W. Walker, L. Criscione, E. L. Gustafson, C. Batz-Hartmann, K. E. Smith, P. Vaysse, M. M. Durkin, T. M. Laz, D. L. Linemeyer, A. O. Schaffhauser, S. Whitebread, K. G. Hofbauer, R. I. Taber, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *Nature* **1996**, *382*, 168–171.

- [3] C. Cabrele, M. Langer, R. Bader, H. A. Wieland, H. N. Doods, O. Zerbe, A. Beck-Sickinger, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 36043–36048.
- [4] A. Khiat, M. Labelle, Y. Boulanger, *J. Pept. Res.* **1998**, *51*, 317–322.
- [5] a) C. Bubert, C. Cabrele, O. Reiser, *Synlett* **1997**, 827–829; b) C. Zorn, F. Gnad, S. Salmen, T. Herpin, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7049–7053.
- [6] R. Beumer, C. Bubert, C. Cabrele, O. Vielhauer, M. Pietzsch, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8960–8969.
- [7] TBTU = 1H-Benzotriazolium-1-[bis(dimethylamino)methylen]-tetrafluoroborat-3-oxid; 1 Äquivalent des  $\beta$ -ACC enthaltenden Dipeptids, 1,5 Äquivalente TBTU, 3 Äquivalente *N,N*'-Diisopropylethylamin in 0,5 M *N*-Hydroxybenzotriazol in *N,N*-Dimethylformamid; Reaktionszeit 1 h; Doppelkupplungen.
- [8] B. Rist, O. Zerbe, N. Ingenhoven, L. Scapozza, C. Peers, P. F. T. Vaughan, R. L. McDonald, H. A. Wieland, A. G. Beck-Sickinger, *FEBS Lett.* **1996**, *394*, 169–173.
- [9] Y. Takebayashi, H. Koga, J. Togami, A. Inui, H. Kurihara, K. Koshiya, T. Furuya, A. Tanaka, K. Murase, *J. Pept. Res.* **2000**, *56*, 409–415.
- [10] A. Müller, C. Vogt, N. Sewald, *Synthesis* **1998**, 837–841.

### Borylen-Halbsandwichkomplexe

#### $[(\eta^5-C_5H_5)(OC)_3V=B=N(SiMe_3)_2]$ : ein Halbsandwichkomplex mit einem terminalen Borylenliganden\*\*

Holger Braunschweig,\* Miriam Colling,  
Chunhua Hu und Krzysztof Radacki

Professor Thomas P. Fehlner zum 65. Geburtstag gewidmet

Im Unterschied zur recht gut entwickelten Chemie der verbrückten Borylenkomplexe  $L_xM-B(R)-ML_x^{[1]}$  sind Komplexe mit terminalen Borylenliganden  $L_xM=B-R$  immer noch äußerst selten und auf fünf strukturell gesicherte Verbindungen beschränkt,<sup>[2]</sup> von denen allerdings zwei Bor in höheren

[\*] Prof. Dr. H. Braunschweig,\* Dr. K. Radacki  
Department of Chemistry  
Imperial College  
London SW7 2AY (UK)  
E-mail: h.braunschweig@mail.uni-wuerzburg.de  
Dr. M. Colling, Dr. C. Hu  
Institut für Anorganische Chemie  
Technische Hochschule Aachen  
52056 Aachen (Deutschland)

[†] Neue Adresse:  
Institut für Anorganische Chemie  
Universität Würzburg  
Am Hubland, 97074 Würzburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 931-888-4623

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der EPSRC und der Royal Society finanziell unterstützt. Wir danken dem Rechenzentrum der RWTH Aachen für die großzügige Überlassung von Rechenzeit.