

- H. Rang, R. Emrich, H. Irngartinger, *Liebigs Ann.* **1995**, 161; s) G. Maier, F. Fleischer, *Liebigs Ann.* **1995**, 169; t) G. Maier, H. Rang, F. Fleischer, H.-O. Kalinowski, *Liebigs Ann.* **1995**, 173.
- [7] G. Maier, H. W. Lage, H. P. Reisenauer, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 976.
- [8] a) A. Sekiguchi, T. Matsuo, H. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5652; b) T. Matsuo, T. Mizue, A. Sekiguchi, *Chem. Lett.* **2000**, 896.
- [9] Spektroskopische Daten für **3**: Farblose Kristalle; Schmp. 92–93 °C; ¹H-NMR ([D₆]Benzol, TMS): δ = 0.31 (s, 18H, CH₃), 0.32 (s, 18H, CH₃), 3.37 (s, 6H, CH₃); ¹³C[¹H]-NMR ([D₆]Benzol, TMS): δ = 1.6 (CH₃), 1.7 (CH₃), 51.0 (CH₃), 65.7 (C), 148.1 (C=C), 163.3 (C=C), 172.7 (C=O); ²⁹Si[¹H]-NMR ([D₆]Benzol, TMS): δ = –11.0, –3.2.
- [10] Eine Röntgenstrukturanalyse von **2** bei 120 K wies auf eine rechteckige Struktur des Cyclobutadienrings hin. Bedingt durch die schlechte Qualität der Kristalle war die Verfeinerung jedoch unbefriedigend.
- [11] Spektroskopische Daten für **4**: gelbe Kristalle; Schmp. 252–254 °C; ¹H-NMR ([D₁]Chloroform, TMS): δ = 0.02 (s, 12H, CH₃), 0.13 (s, 12H, CH₃), 0.59–0.69 (m, 4H, CH₂), 0.73–0.83 (m, 4H, CH₂), 4.92 (s, 5H, CH); ¹³C[¹H]-NMR ([D₁]Chloroform, TMS): δ = –1.0 (CH₃), –0.3 (CH₃), 8.6 (CH₂), 79.1 (CH), 80.6(C); ²⁹Si[¹H]-NMR ([D₁]Chloroform, TMS): δ = –9.0.
- [12] Spektroskopische Daten für **5**: hellgelbe Kristalle; ¹H-NMR ([D₈]Toluol, TMS): δ = 0.35 (s, 24H, CH₃), 1.19 (s, 8H, CH₂), 1.34 (br.s, 8H, THF), 3.49 (br.s, 8H, THF); ¹³C[¹H]-NMR ([D₈]Toluol, TMS): δ = 2.5 (CH₃), 12.4 (CH₂), 25.5 (THF), 68.7 (THF), 102.1 (C, quint, *J*(¹³C, ⁶Li) = 1.2 Hz); ²⁹Si[¹H]-NMR ([D₈]Toluol, TMS): δ = –24.2; ⁶Li[¹H]-NMR ([D₈]Toluol, TMS): δ = –5.1.
- [13] Kristallstrukturanalyse von **6**: Ein Einkristall (0.40 × 0.30 × 0.20 mm³) wurde für die Datenaufnahme in einer Glaskapillare abgeschmolzen. Die Beugungsdaten wurden bei 105 K auf einem MacScience-DIP2030-K-Image-Plate-Diffraktometer mit Graphit-monochromatisierter Mo_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 0.71070 \text{ \AA}$) gesammelt. Kristalldaten: C₁₆H₃₂Si₄, $M_r = 336.78$, monoklin, Raumgruppe = $P2_1/c$, $a = 9.5770(6)$, $b = 19.631(2)$, $c = 12.184(1) \text{ \AA}$, $\beta = 113.116(4)^\circ$, $V = 2106.8(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.062 \text{ g cm}^{-3}$, GOF = 1.129. Der abschließende *R*-Wert war 0.0980 ($R_w = 0.2550$) für 4736 Reflexe mit $I_o > 2\sigma(I_o)$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-152460“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenfrei bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [14] E. Kloster-Jensen, G. A. Eliassen, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 565.
- [15] Ein alternativer Zugang zu **2**: G. Maier, J. Neudert, O. Wolf, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 1674, voranstehende Zuschrift.

Synthese konformativ fixierter Kohlenhydrate: Eine Skew-Bootkonformation der L-Iduronsäure in Heparin bestimmt dessen antithrombotische Aktivität

Sanjoy K. Das, Jean-Maurice Mallet, Jacques Esnault, Pierre-Alexandre Driguez, Philippe Duchaussoy, Philippe Sizun, Jean-Pascal Hérault, Jean-Marc Herbert, Maurice Petitou* und Pierre Sinaÿ*

Die konformative Flexibilität^[1] von L-Iduronsäure, einer typischen Monosaccharidkomponente von Heparin, erklärt am wahrscheinlichsten dessen bemerkenswerte Anpassungsfähigkeit an Proteine und die verschiedenen, daraus resultierenden biologischen Aktivitäten.^[2, 3] Die Analyse dieser Eigenschaft war aufgrund der komplexen Primärstruktur von Heparin Gegenstand einer langen Kontroverse.^[4] Ein wesentlicher Durchbruch in der Heparinforschung waren die Identifizierung^[5, 6] und die nachfolgende Totalsynthese^[7, 8] einer wohl definierten Pentasaccharidsequenz der Heparinkette. Sie bindet spezifisch an Antithrombin (AT) – einen physiologischen Inhibitor aktivierter Blutkoagulationsfaktoren – und verstärkt seine Wirkung. Dies ist der molekulare Ursprung der antikoagulierenden und antithrombotischen Wirkung von Heparin.

Die ¹H-NMR-Daten des synthetisierten Pentasaccharids in wässriger Lösung waren leicht zu ermitteln und lassen sich sehr gut mit dem Vorliegen der ungewöhnlichen ²S₀-Skew-Bootkonformation neben den klassischen ⁴C₁- und ¹C₄-Sesselkonformationen der L-Iduronsäurekomponente erklären.^[9] Bestätigt wurde dies durch Kraftfeldstudien und Energieberechnungen.^[10] Danach ist das ²S₀-Konformer die Hauptkomponente im Konformationsgleichgewicht der L-Iduronsäure in diesem Pentasaccharid.^[11]

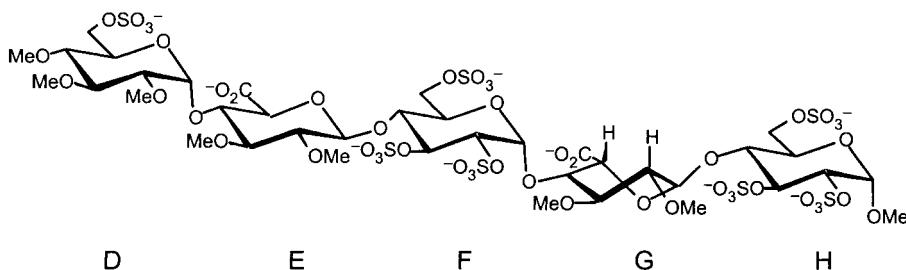
Um die Beziehung zwischen der Konformation des Pentasaccharids und der AT-Aktivität aufzuklären, haben wir drei Pentasaccharide durch Totalsynthese hergestellt, in denen die L-Iduronsäureeinheit konformativ in der ¹C₄-, der ⁴C₁- oder der ²S₀-Form fixiert ist. Das bekannte,^[12] methylierte, synthetische Pentasaccharid **1** (Schema 1) wurde aus mehreren Gründen als Referenzsubstanz gewählt. Einerseits bindet es stark an AT und blockiert selektiv den Blutkoagulationsfaktor Xa. Zweitens erleichtert sowohl das Vorliegen

[*] Prof. P. Sinaÿ, Dr. S. K. Das, Dr. J.-M. Mallet, Dr. J. Esnault
Département de Chimie, Associé au CNRS

Ecole Normale Supérieure
24 Rue Lhomond, 75231 Paris cedex 05 (Frankreich)
Fax: (+33) 1-44-32-33-97
E-mail: pierre.sinay@ens.fr

Dr. M. Petitou, Dr. P.-A. Driguez, Dr. P. Duchaussoy, Dr. J.-P. Hérault, Dr. J.-M. Herbert
Département Cardiovasculaire/Thrombose
Sanofi-Synthélabo
195 route d'Espagne, 31036 Toulouse cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 5-61-16-22-86
E-mail: maurice.petitou@sanofi-synthelabo.com

Dr. P. Sizun
DARA, Sanofi-Synthélabo
371 rue du professeur Joseph Blayac, 34184 Montpellier cedex (Frankreich)



Schema 1. Das als Referenzverbindung ausgewählte, synthetische Pentasaccharid 1.

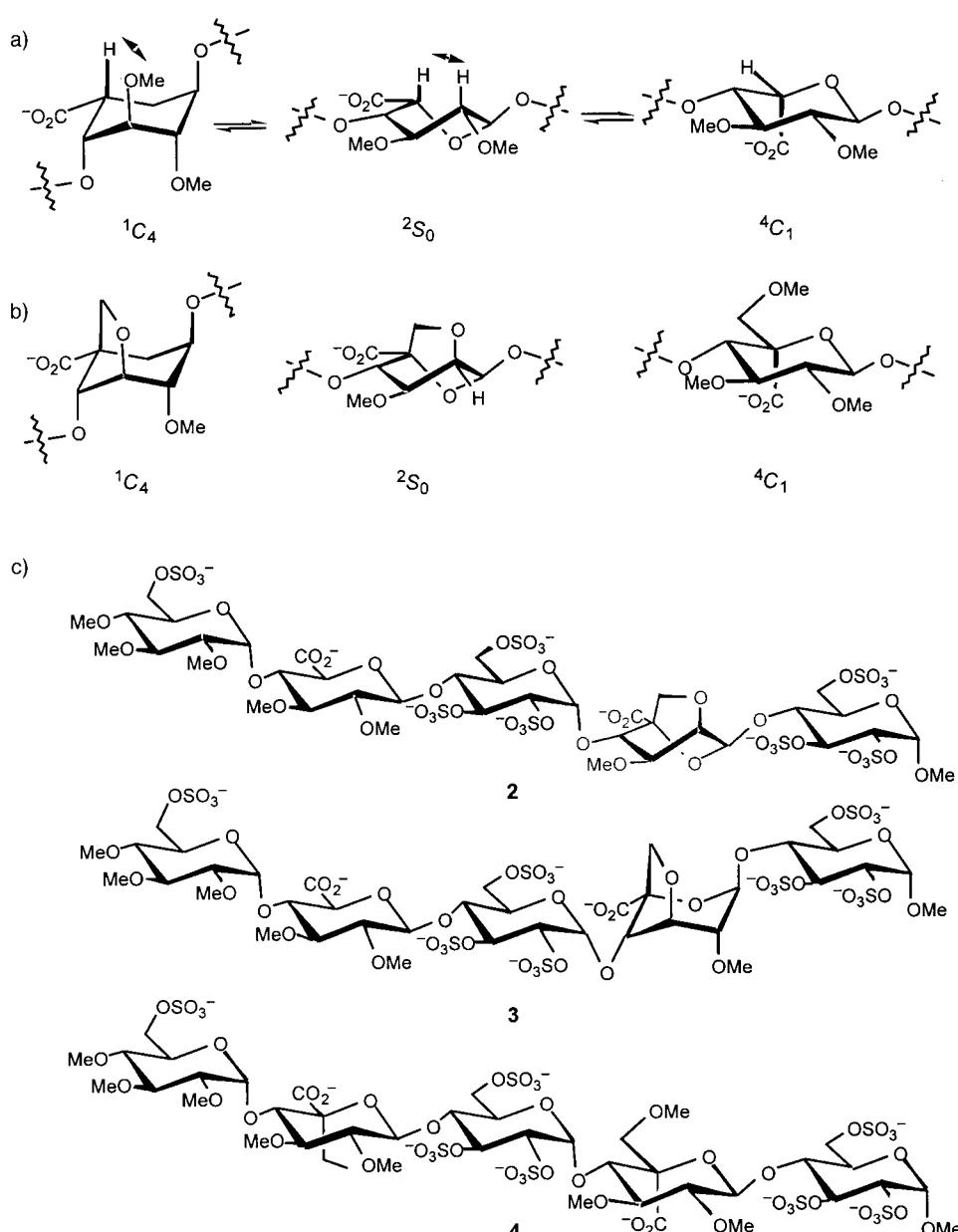
von Methoxygruppen anstelle freier Hydroxyfunktionen als auch von *O*- statt *N*-Sulfonaten die Synthese enorm. Schließlich ist die Hydroxygruppe am C-2-Atom der L-Iduronsäureeinheit G in **1** methyliert und nicht sulfoniert. Unter den verschiedenen Sulfatgruppen im ursprünglichen Pentasaccharid ist die am C-2-Atom der L-Iduronsäureeinheit G nicht essentiell für die Aktivität. Dieser glückliche Umstand ist insofern wichtig, als er eine Voraussetzung für die Synthese eines fixierten 2S_0 -Skew-Boatkonformers ist.

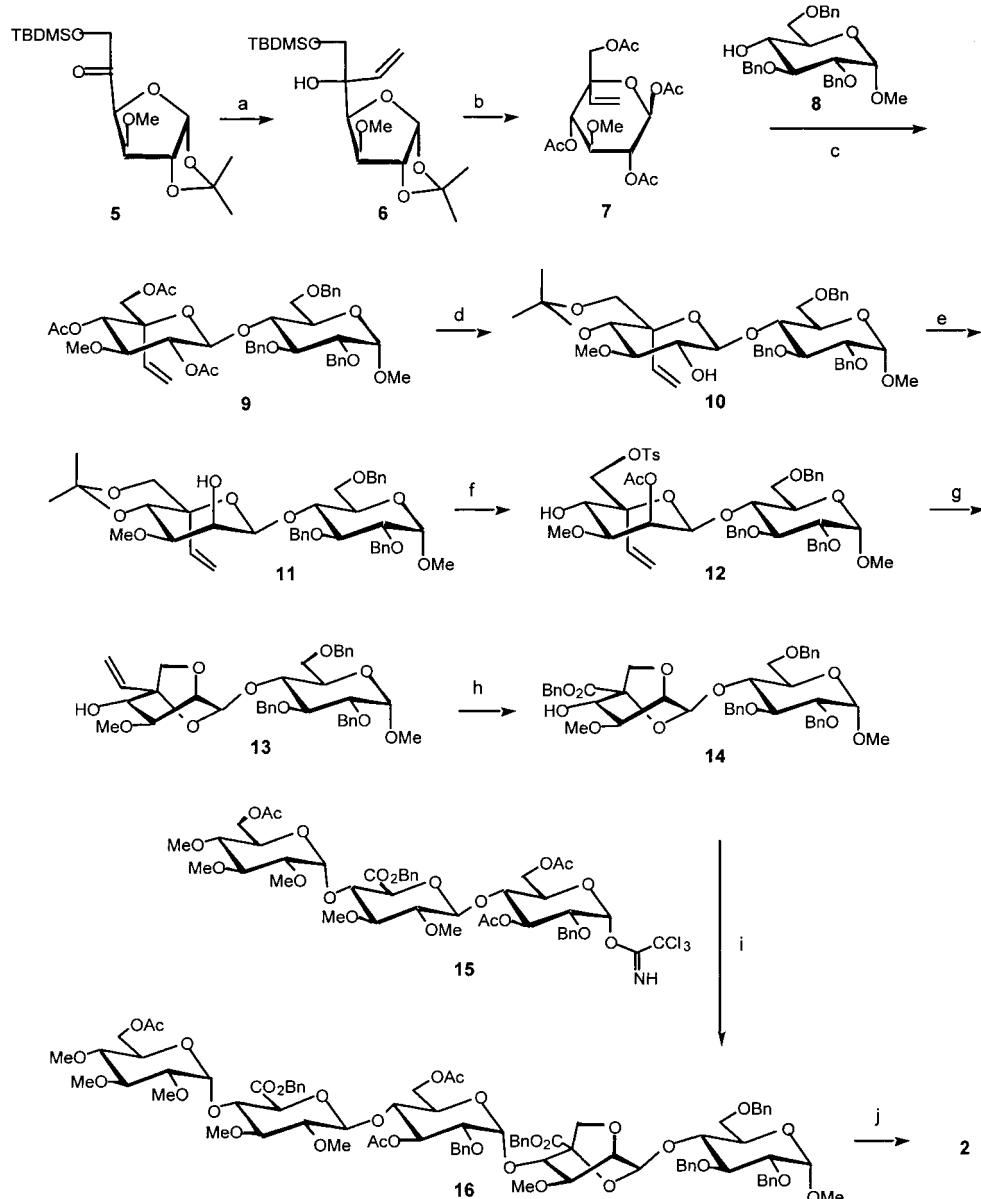
In der in Schema 1 dargestellten Konformation von **1** ist die L-Iduronsäureeinheit G aus Gründen der besseren Anschaulichkeit in der 2S_0 -Form gezeigt. Tatsächlich liegen die drei Konformere in wässriger Lösung im Gleichgewicht vor: $^1C_4 \rightleftharpoons ^2S_0 \rightleftharpoons ^4C_1$ (Schema 2a). Wie in Schema 2b gezeigt haben wir den L-Iduronsäurering G jeweils in einer dieser Konformationen fixiert und nachfolgend die entsprechenden Pentasaccharide **2–4** (Schema 2c) synthetisiert.

Die 1C_4 - und die 4C_1 -Sesselkonformation sind wohl definierte Konformere und recht leicht zu fixieren. Die Herausforderung besteht nun darin, die 2S_0 -Form aus dem Pseudorotationsgleichgewicht des pyranoiden Ringes zu isolieren.^[13] Eine kovalente Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen C-2 und C-5 würde notwendigerweise diesen Weg auf die Konformationswechsel $^2S_0 \rightleftharpoons ^5B \rightleftharpoons ^5S_1$ beschränken. Genauer gesagt würde eine einatomige Brücke die ungewollte 5B -Konformation einfrieren, wohingegen eine flexiblere Brücke aus zwei Atomen wahrscheinlich das Gleichgewicht zwischen den drei Formen zugunsten der stabileren Skew-Boatformen verschieben sollte. Im Fall der L-Iduronsäure wäre das Gleichge-

wicht zur gewünschten und bevorzugten 2S_0 -Konformation verschoben, in der die Substituenten äquatorial und isokinal angeordnet sind (siehe Schema 2b).

Um C-2 und C-5 zu verbrücken, synthetisierten wir zuerst das geschützte Disaccharid **9** (Schema 3). Das leicht erhältliche^[14] Keton **5** wurde in drei Schritten in das Tetraacetat **7** überführt. Der erste Schritt, eine seitenselektive Addition von Vinylmagnesiumbromid, wird erklärt durch die Komplexierung des Magnesiums am Ringsauerstoffatom von **5**. Das β -Acetat **7**, dessen Struktur durch NMR bestätigt wurde, ist gut geeignet^[15] für die

Schema 2. a) Die drei energetisch stabilsten Konformere der methylierten L-Iduronsäureeinheit G des biologisch aktiven Pentasaccharides **1**. b) Die drei konformativ fixierten L-Iduronsäure-Mimetika, die synthetisiert und in **1** anstelle der Einheit G insertiert wurden. c) Die drei resultierenden synthetischen Analoga des biologisch aktiven Pentasaccharides **1**, in dem die L-Iduronsäureeinheit G, wie in b) gezeigt, unzweideutig entweder in der 1C_4 -, der 4C_1 - oder der 2S_0 -Form fixiert ist.



Schema 3. Allgemeine Strategie zur Synthese des Pentasaccharids **2**. a) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, 0°C, 1 h, 70%; b) 1.) IR-120-H⁺-Austauscherharz, H₂O, 80°C, 6 h; 2.) Ac₂O, Pyridin, RT, 16 h, 75% (zwei Schritte); c) **8**, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78°C, 2 h, 85%; d) 1.) MeONa, MeOH, 0°C, dann RT, 3 h; 2.) (CH₃O)₂C(CH₃)₂, p-TsOH, Aceton, RT, 16 h, 70% (zwei Schritte); e) 1.) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 45 min; 2.) LiEt₃BH, THF, -78°C, dann RT, 1 h, 70% (zwei Schritte); f) 1.) Ac₂O, Pyridin, RT, 3 h; 2.) AcOH, 60°C, 2 h, 70% (zwei Schritte); g) NaOH, EtOH, 70°C, 3 h, 70%; h) 1.) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, Me₂S, dann 2-Methyl-2-butene, tBuOH, H₂O, NaH₂PO₄, NaClO₂, RT, 16 h; 2.) BnBr, Bu₄NI, KHCO₃, DMF, RT, 5 h, 80% (drei Schritte); i) TBDMsOTf, CH₂Cl₂, Et₂O, -20°C, 30 min, 67%; j) 1.) H₂, Pd/C, AcOH, 40°C, 12 h; 2.) NaOH, H₂O, 55°C, 3 h, 86% (zwei Schritte); 3.) Et₃N·SO₃, DMF, 55°C, 18.5 h, 85%. TMS = Trimethylsilyl, TBDMs = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethansulfonyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

selektive 1,2-Transglycosylierung des bekannten^[16] Alkohols **8**. Das gebildete Derivat **9** wurde dann leicht in den Schlüsselalkohol **14** umgewandelt (siehe Schema 3). Dieser ist das fixierte und geschützte Äquivalent zum G-H-Abschnitt des Pentasaccharids **1**. Das bekannte^[17] Trisaccharidimidat **15**, das bereits erfolgreich bei der Synthese des biologisch aktiven Pentasaccharids **1** eingesetzt worden ist, wurde nun mit **14** zum geschützten Pentasaccharid **16** kondensiert. Eine Sequenz etablierter Reaktionen^[18] führte dann zum Pentasaccharid **2**. Der Vergleich der ¹H-NMR-Kopplungskonstanten

des fixierten L-Iduronsäurerestes in **2** ($J_{1,2}=1.3$, $J_{2,3}=1.4$, $J_{3,4}=2.7$, $J_{2,4}=0.5$ Hz) mit denen, die Köll et al.^[19] für Methyl-2,6-anhydro- β -D-manno-pyranosid-Derivate, welche die ²S₀-Konformation ($J_{1,2}=1.2-1.4$, $J_{2,3}=1.2-1.4$, $J_{3,4}=3.0-3.4$, $J_{2,4}=0.7$ Hz) aufweisen, bestimmt haben, bestätigt für unser Derivat eine ähnliche Konformation. Sehr zu unserer Freude aktiviert das ²S₀-fixierte Pentasaccharid **2** AT hinsichtlich seiner inhibierenden Wirkung auf den Faktor Xa recht stark (Tabelle 1).

Wie in Schema 4 dargestellt, konnte die Schlüsselkomponente des Typs **9** auch für die Herstellung ¹C₄- und ⁴C₁-fixierter Bausteine verwendet werden, die dann in die Pentasaccharide **3** und **4** umgewandelt wurden.^[20, 21] Ein zu **3** analoges Pentasaccharid wurde bereits synthetisiert,^[22] es weist allerdings eine Sulfatgruppe in Position 2 der L-Iduronsäure auf. Bei der Beurteilung des Einflusses der L-Iduronsäurekonformation auf die biologischen Eigenschaften können daher die Eigenschaften dieses Analogons nicht direkt mit denen unserer fixierten Verbindungen verglichen werden. Erwähnenswert ist, dass die ⁴C₁-Sesselkonformation der G-Einheit von **4** durch die an C-5 gebundene Methoxymethylgruppe, welche das H-5-Wasserstoffatom der L-Iduronsäure ersetzt (Schema 2b), gewährleistet ist.

Wie in Tabelle 1 gezeigt, verstärken die beiden Pentasaccharide **3** und **4**, in denen die G-Einheit in der ⁴C₁-bzw.

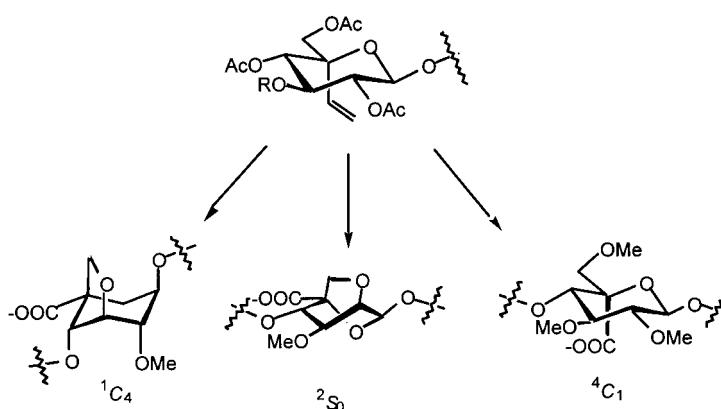
der ¹C₄-Konformation fixiert ist, die inhibierende Wirkung von AT auf den Faktor Xa nur wenig. Damit ist zum ersten Mal eindeutig belegt, dass die AT-gebundene L-Iduronsäureeinheit G in der ungewöhnlichen ²S₀-Konformation vorliegt, und gezeigt, wie das ungewöhnliche konformativ Verhalten von L-Iduronsäure sich auf die biologische Aktivität auswirkt.

Sehr wahrscheinlich bildet die Zugänglichkeit von drei Konformeren die Grundlage für die Vielseitigkeit der L-Iduronsäure enthaltenden Glycosaminoglycane (GAGs) bei der Bindung an basische Stellen der mit ihnen wechselwir-

Tabelle 1. Anti-Faktor-Xa-Aktivität α der Pentasaccharide **1–4** und der Referenzverbindung **17**.

Verbindung	α [μmg^{-1}] ^[c]
1 ^[a]	1208 \pm 63
2	1073 \pm 61
3	115 \pm 3
4	43 \pm 3
17 ^[b]	1345 \pm 65

[a] Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität des ursprünglichen, nicht methylierten, synthetischen Pentasaccharids beträgt $1013 \pm 52 \mu\text{mg}^{-1}$. [b] **17** ist ein synthetisches Analogon von **1**, in dem das H-5-Atom der D-Glucuronsäureeinheit E durch eine Ethylgruppe ersetzt wurde. [c] Die Werte sind durchschnittliche Anti-Faktor-Xa-Aktivitäten ($n = 3$). Menschlicher Faktor Xa (71 nkat pro Phiole), Antithrombin und das Substrat S-2222 (Bz-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA) wurden von Chromogenix (Mölndal, Schweden) bezogen. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wurde im Puffer nach einer amidolytischen Methode^[29] bestimmt. Für einen genauen Vergleich wurden die Substratkonzentrationen ^1H -NMR-spektroskopisch mit einem internen Standard als Referenz ermittelt.



Schema 4. Unsere Synthesestrategie basiert auf der Konstruktion des Strukturelements, in dem C-5 eine äquatoriale, geschützte Hydroxymethylgruppe und eine axiale Vinylgruppe trägt. Diese Architektur kann selektiv in eines der drei Konformere überführt werden.

kenden Proteine. Zwar konnte sehr schön gezeigt werden, dass das $^2\text{S}_0$ -Skew-Bootkonformer die antithrombotische Aktivität von Heparin bestimmt, doch könnte es sehr gut sein, dass die Sesselformen in anderen Situationen, wie z.B. bei der hohen Affinität für Fibroblastwachstumsfaktoren,^[23] wichtig sind. Die Verfügbarkeit der drei synthetischen, fixierten Konformere eröffnet die einzigartige Möglichkeit, jeden flexiblen L-Iduronsäurerest in der GAG-Kette durch einen konformativ definierten zu ersetzen, womit ganz unmittelbar die Beziehung zwischen der konformativen Flexibilität und den biologischen Eigenschaften der GAGs erforscht werden kann.

Wie von Barton gezeigt,^[24] ist die konformative Analyse cyclischer Moleküle wichtig für das Verständnis ihrer biologischen Wirkweise. Wir haben hier demonstriert, dass die konformativen Veränderungen des Pyranoseringes eine wichtige Bedeutung in der Biologie von Heparin haben. Andere neue Studien haben ebenfalls die Wichtigkeit der Boot- oder Skew-Bootkonformere in der Biologie betont.^[25–28] All diese Befunde heben die Bedeutung der konformativen Flexibilität von Kohlenhydraten hervor, die sich als eine wesentliche

Eigenschaft im Bereich der molekularen Erkennung zwischen biologisch aktiven Komponenten erweisen wird.

Eingegangen am 23. November 2000 [Z 16162]

- [1] B. Casu, M. Petitou, A. Provasoli, P. Sinaÿ, *Trends Biochem. Sci.* **1988**, *13*, 221–225.
- [2] U. Lindahl, D. A. Lane, *Heparin*, Edward Arnold, London, **1989**.
- [3] H. E. Conrad, *Heparin-Binding Proteins*, Academic Press, New York, **1998**.
- [4] B. Casu, J. Choay, D. R. Ferro, G. Gatti, J.-C. Jacquinet, M. Petitou, A. Provasoli, M. Ragazzi, P. Sinaÿ, G. Torri, *Nature* **1986**, *322*, 215.
- [5] J. Choay, J.-C. Lormeau, M. Petitou, P. Sinaÿ, J. Fareed, *Ann. NY Acad. Sci.* **1981**, *370*, 644–649.
- [6] L. Thunberg, G. Bäckström, U. Lindahl, *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, 393–410.
- [7] J. Choay, M. Petitou, J.-C. Lormeau, P. Sinaÿ, B. Casu, G. Gatti, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *116*, 492–499.
- [8] P. Sinaÿ, J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri, *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, C5–C9.
- [9] G. Torri, B. Casu, G. Gatti, M. Petitou, J. Choay, J.-C. Jacquinet, P. Sinaÿ, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *128*, 134–140.
- [10] M. Ragazzi, D. R. Ferro, A. Provasoli, *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 105–112.
- [11] D. R. Ferro, A. Provasoli, M. Ragazzi, G. Torri, B. Casu, G. Gatti, J.-C. Jacquinet, P. Sinaÿ, M. Petitou, J. Choay, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6773–6778.
- [12] P. Westerduin, C. A. A. van Boekel, J. E. M. Basten, M. A. Broekhoven, H. Lucas, A. Rood, H. van der Heijden, R. G. M. van Amsterdam, T. G. van Dinther, D. G. Meuleman, A. Visser, G. M. T. Vogel, J. B. L. Damm, G. T. Overklift, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1267–1283.
- [13] J. F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley, New York, **1971**, S. 57.
- [14] M. K. Gurjar, S. K. Das, U. K. Saha, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2241–2244.
- [15] H. Paulsen, T. Hasenkamp, M. Paal, *Carbohydr. Res.* **1985**, *144*, 45–55.
- [16] J. M. Küster, I. Dyong, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 2179–2189.
- [17] H. van der Heijden, T. Geertsen, M. Pennekamp, R. Willems, D. J. Vermaas, P. Westerduin, *Abstr. Pap. 9th Europ. Carbohydr. Symp. (Utrecht)* **1997**, S. 154.
- [18] M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, J.-C. Jacquinet, P. Sinaÿ, G. Torri, *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 67–75.
- [19] P. Köll, F. S. Tayman, K. Heyns, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2305–2313.
- [20] Einzelheiten zur Synthese von **3** und **4** werden an anderer Stelle beschrieben werden.
- [21] Im Fall des Pentasaccharides **4** ist infolge der konvergenten Synthesestrategie, die der Einfachheit halber gewählt wurde, auch die Glucuronsäureeinheit E modifiziert, in der H-5 durch eine Ethylgruppe ersetzt ist. Wie wir gezeigt haben, beeinflusst ein Ersatz von H-5 durch eine Ethylgruppe in **1** nicht dessen biologische Aktivität (siehe Tabelle 1).
- [22] N. Sakairi, J. E. M. Basten, G. A. van der Marel, C. A. A. van Boekel, J. H. van Boom, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1007–1013.
- [23] J. Kovensky, P. Duchaussoy, F. Bono, M. Salmivirta, P. Sizun, J.-M. Herbert, M. Petitou, P. Sinaÿ, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 1567–1580.
- [24] D. H. R. Barton, *Science* **1970**, *169*, 539–544.
- [25] P. E. Marszalek, A. F. Oberhauser, Y.-P. Pang, J. M. Fernandez, *Nature* **1998**, *396*, 661–664.
- [26] P. E. Marszalek, Y.-P. Pang, H. Li, J. E. Yazal, A. F. Oberhauser, J. M. Fernandez, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 7894–7898.
- [27] E. Sabini, G. Sulzenbacher, M. Dauter, Z. Dauter, P. L. Jorgensen, M. Schülein, C. Dupont, G. J. Davies, K. S. Wilson, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 483–492.
- [28] G. J. Davies, L. Mackenzie, A. Varrot, M. Dauter, M. Brzozowski, M. Schülein, S. Withers, *Biochemistry* **1998**, *37*, 11707–11713.
- [29] A. N. Teien, M. Lie, *Thromb. Res.* **1977**, *10*, 399–410.