

- [11] N. Chawdhury, A. Köhler, R. H. Friend, W.-Y. Wong, M. Younus, P. R. Raithby, J. Lewis, M. R. A. Al-Mandhury, T. C. Corcoran, M. S. Khan, *J. Chem. Phys.* **1998**, eingereicht.
- [12] C. Kitamura, S. Tanaka, Y. Yamashita, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 1585–1586.
- [13] M. Karikomi, C. Kitamura, S. Tanaka, Y. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6791–6792.
- [14] E. E. Havinga, W. Tenhoeve, H. Wynberg, *Synth. Met.* **1993**, *55*, 299–306.
- [15] R. M. Kellogg, A. P. Schaap, E. D. Harper, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2902–2905.
- [16] H. Takashahi, K. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synth. Commun.* **1980**, 625–629.
- [17] S. Takashahi, M. Kariya, T. Yatake, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Macromolecules* **1978**, *11*, 1063–1073.
- [18] M. Sato, E. Mogi, M. Katada, *Organometallics* **1995**, *14*, 4837–4843.
- [19] A. Köhler, D. A. d. Santos, D. Beljonne, Z. Shuai, J.-L. Brédas, R. H. Friend, A. B. Holmes, A. Kraus, K. Müllen, *Nature* **1998**, im Druck.
- [20] N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, Benjamins/Cummings, New York, **1991**.
- [21] A. Köhler, H. F. Wittmann, R. H. Friend, M. S. Khan, J. Lewis, *Synth. Met.* **1996**, *77*, 147–150.
- [22] J. Lewis, M. S. Khan, A. K. Kakkar, B. F. G. Johnson, T. B. Marder, H. B. Fyfe, F. Wittmann, R. H. Friend, A. E. Dray, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *425*, 165–176.

Eine neue Strategie zur Destabilisierung von doppelsträngigen Nucleinsäuren durch Phenylalkylamine**

Anmar Ali, Martin Gasiorek und
Hans-Jörg Schneider*

Die Entfaltung von doppelsträngigen (ds) Nucleinsäuren ist einer der wesentlichen Prozesse bei vielen biologischen Funktionen von DNA und RNA. Die meisten der bisher untersuchten organischen Liganden bewirken eine Stabilisierung der ds-Formen von Nucleinsäuren;^[1] dies wird durch eine Erhöhung der Schmelztemperatur T_m charakterisiert. Nur bei Verwendung hoher Konzentrationen organischer Solventien oder mit Kupfersalzen^[2] sowie mit einigen Steroid-Aminen^[3] wurde eine Schmelzpunktniedrigung erhalten; stärkere Destabilisierungen sind immer von der Bildung unlöslicher DNA-Präzipitate begleitet.^[4] Kimura et al. berichteten über eine Destabilisierung von ds-poly(A:U), aber eine Stabilisierung von ds-poly(dG:dC) bei Verwendung von Zinkkomplexen.^[5] Die Entwicklung von Liganden, welche Nucleinsäurehelices destabilisieren oder aufwinden hat bisher wenig Aufmerksamkeit gefunden, obwohl nichtgepaarte Basen besonders bei RNA ein zunehmend wichtiges Ziel für neue diagnostische und therapeutische Strategien sind.^[6] Wir

berichten hier über eine neue Methode zur Destabilisierung von Nucleinsäurekonformationen durch die Stabilisierung von Bereichen mit nichtgepaarten Basen oder von einzelsträngigen (ss) Formen, wobei selbst mit so geringen Ligandenkonzentrationen wie 50 μM Schmelzpunktniedrigungen in einer bisher unbekannten Größenordnung erreicht werden. Die neuen Liganden enthalten aromatische Einheiten und wurden so gewählt, daß sie nicht in ds-, wohl aber in ss-Nucleinsäuren intercalieren und an diese binden. Nach diesem neuen Strukturprinzip aufgebaute Verbindungen können die Replikation und die Transkription behindern und daher auch als Leitstrukturen von medizinischem Interesse sein.

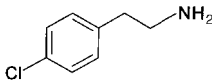
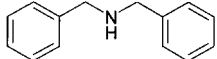
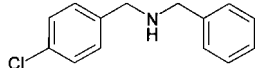
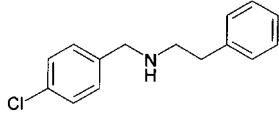
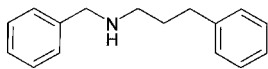
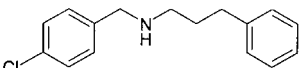
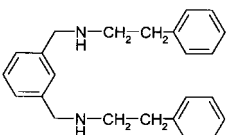
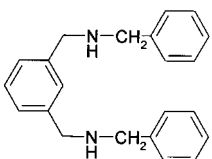
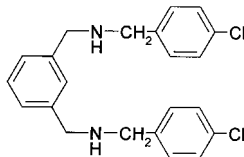
Synthetische Liganden, welche stärker an ss- als an ds-Nucleinsäuren binden, sollten möglichst wenige positive Ladungen tragen, da deren stabilisierende Wirkung auf ds-Konformationen bekannt ist. Ferner sollten sie aromatische Einheiten enthalten, welche sich nur zwischen die Nucleobasen der flexibleren Einfachstränge schieben können.^[7] Nachdem wir mit NMR-spektroskopischen Methoden nachgewiesen hatten,^[8] daß mit Phenylalkylaminen im Gegensatz zu früheren Berichten^[9] keine unerwünschte Intercalation in Doppelstränge erhalten wird, haben wir Liganden hergestellt, in denen mehrere Phenylringe durch Spacer getrennt sind, was mit Einfachsträngen Wechselwirkungen vom Bis-Intercalationstyp ermöglicht. Solche Verbindungen ähneln Bausteinen von Proteinen, die an Einfachstränge binden.^[10]

Alle Liganden, die nach dem Prinzip aufgebaut sind, eine geeignete Länge des Spacers zwischen den Phenylringen und nur wenige positive Ladungen aufzuweisen, bewirken in der Tat eine Destabilisierung von Nucleinsäuredoppelsträngen (Tabelle 1). Dabei besteht eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Länge des Spacers, vor allem aber von der Art des Substituenten am Phenylring (Abb. 1). Die Stapelwechselwirkung („stacking“) eines einzelnen Phenylrings reicht für eine signifikante Schmelzpunktniedrigung nicht aus, wie das Ergebnis für den Liganden **1** zeigt. Erst wenn zwei Phenylringe vorhanden sind und diese sich in einer geeigneten Entfernung voneinander befinden, ergibt sich eine erhebliche Destabilisierung (Tabelle 1). Höhere Ligandenkonzentrationen führen zur vollständigen Denaturierung des Nucleinsäuredoppelstrangs. Die Ergebnisse der Schmelzexperimente weisen darauf hin, daß die Spacer zwischen den Phenylringen eine möglichst spannungsfreie Insertion zwischen benachbarte Nucleobasen in Einfachsträngen oder – bei metastabilen, teilweise entfalteten Teilen des Polymers – zwischen zwei gestapelte Basenpaare ermöglichen müssen. Dies führt zu signifikanten Komplexierungsenergien und daher zur Stabilisierung entfalteter Nucleinsäurebereiche. In Übereinstimmung damit resultieren kleine oder vernachlässigbare Schmelzpunktniedrigungen, wenn die Spacer zu kurz sind, wie bei den Verbindungen **2** und **3**. Bemerkenswert ist der kleine Effekt von **4** mit vier Atomen als Spacer im Vergleich zu dem von **5** mit fünf Atomen zwischen den Phenylringen. Die Einführung von Chloratomen hat jedoch einen weit dramatischeren Einfluß auf die Destabilisierung von ds-Nucleinsäuren, wie die Ergebnisse für den Liganden **6** zeigen. Um die Affinität zu Einfachsträngen zu erhöhen, wurden mit Molecular-Modeling-Methoden die Liganden **7** bis **9** entworfen. Diese Verbindungen sorgen für eine stärker kon-

[*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dr. A. Ali, Dipl.-Chem. M. Gasiorek
FR 11.2 Organische Chemie der Universität des Saarlandes
D-66041 Saarbrücken
Fax: (+49)681-302-4105
E-mail: ch12hs@rz.uni-sb.de

[**] Supramolekulare Chemie, 80. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Frau A. Hauch für die Mithilfe bei zahlreichen Synthesen und Messungen. – 79. Mitteilung: H.-J. Schneider, F. Hackett, V. Rüdiger, H. Ikeda, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, im Druck.

Tabelle 1. Schmelzpunktänderungen ΔT_m [°C] von CT-DNA im Komplex mit verschiedenen Liganden.^[a]

Verbindung	0.26	0.52	0.78	1.3	2.6	$r^{[b]}$ 3.9	6.5	13	26	39
1 	–	–	–	–	–	–	–	+1	+1.3	+2
2 	–	–	–	–	–	–	–	+1	+1	–0.3
3 	–	–	–	–	–	–	–	–0.3	–0.3	–0.3
4 	–	–	–	–	–	–	–	–0.4	–0.2	–21
5 	–	–	–	–	–	–	–	–0.2	–0.8	–0.4
6 	–	–	–	–	–	–	–	–0.5	–26	– ^[c]
7 	–	–	–	+1	–17	–22	–28	–35		
8 	–	–	–	–	–	–	–10	–17	–22	–24
9 	+3	–18/+3	–28							

[a] Messungen mit CT-DNA in MES-Puffer (MES = 2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure) bei pH 6.25, DNA-Basenkonzentration 7.7×10^{-5} M. Absorptionsänderungen wurden bei 260 nm als Funktion der Temperatur mit einem BioCary-1-Spektrometer gemessen. Alle Amine sind beim angegebenen pH-Wert vollständig protoniert. Der durchschnittliche Fehler der ΔT_m -Werte beträgt ± 0.5 °C (zweimalige Messungen). Werte bei anderen Ligandenkonzentrationen konnten aus Löslichkeitsgründen oder wegen zu kleiner T_m -Werte nicht gemessen werden. [b] Molares Verhältnis von Ligandenmolekülen zu DNA-Phosphatgruppen. [c] Kein Wendepunkt in der Kurve bestimmbar.

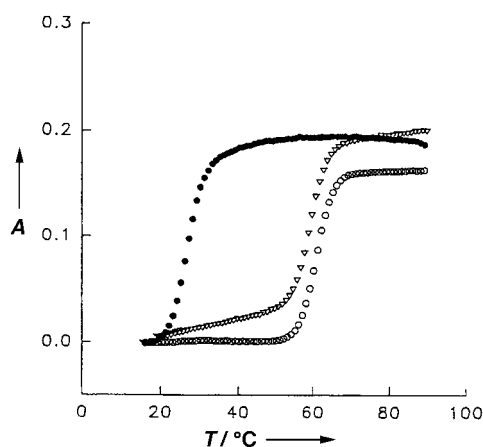


Abb. 1. DNA-Schmelzkurven für DNA allein (\circ), im Komplex mit **5** (∇) und mit **6** (\bullet); das molare Verhältnis von DNA-Phosphatgruppen zu Ligandenmolekülen beträgt 1:26. Die Meßbedingungen sind in den Fußnoten zu Tabelle 1 angegeben.

vergiehende Vororientierung der Phenylringe relativ zu den Nucleobasen der Einfachstränge. Abbildung 2 illustriert, daß Liganden wie **9** eine Nucleobase ohne den Aufbau wesentlicher konformativer Spannungen durch enge Stapelwechselwirkungen der aromatischen Einheiten „umgreifen“ können. **9** bewirkt eine weit größere Schmelzpunktniedrigung als alle bisher bekannten Verbindungen; der Vergleich von **8** und **9** zeigt, daß dies offensichtlich auch auf den zusätzlich vorhandenen Chlorsubstituenten zurückzuführen ist.

Der intercalationsähnliche Mechanismus der Wechselwirkungen mit Einfachsträngen wird nicht nur durch die Abhängigkeit von T_m von der Ligandenstruktur belegt. Die NMR-Spektren von Diphenylalkylverbindungen wie **6** weisen bei Verwendung von thermisch denaturierter Kalbsthymus(CT)-DNA Hochfeldverschiebungen der Arensignale, welche charakteristisch^[8, 11] für die Beeinflussung von Arylprotonen durch die Anisotropiekegel der Nucleobasen sind (Abb. 3). Im Unterschied dazu weist die gleiche

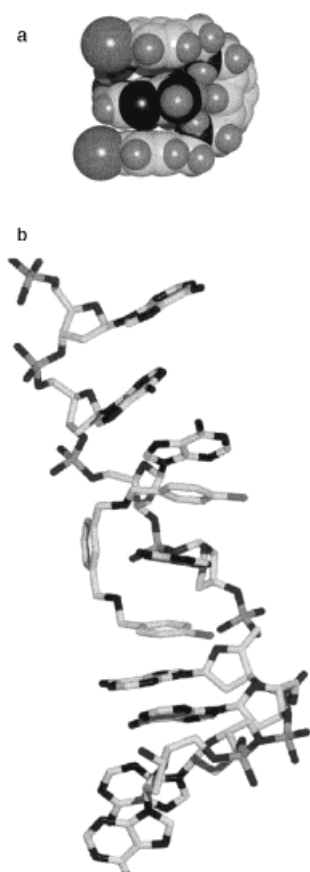


Abb. 2. Durch Computersimulationen (CHARMM Energie-Minimierung) erhaltene Modelle für den „gestapelten“ Komplex von **9** und AMP (a) und für die Intercalation von **9** in einen poly-(dA)-Einfachstrang (b).

daß durch die in ss-Strängen ebenfalls weitgehend aufrechterhaltenen Stapelwechselwirkungen auch hier Cotton-Effekte mit Elliptizitäten auftreten, die nahe denen von Doppelsträngen liegen.^[12] Die gemessene Erniedrigung der Differenz der Extinktionskoeffizienten $\Delta\epsilon$ bei der Zugabe der Liganden weist auf deren Bindung an Einzelstränge hin, was in einer

Verbindung im Komplex mit ds-DNA keine signifikante Signalverschiebung auf (Abb. 3). Dieses Verhalten unterscheidet sich stark von dem entsprechenden Komplexen mit Naphthylalkylaminen, die als Duplexintercalatoren fungieren und für die in den NMR-Spektren überdies erhebliche Linienverbereiterungen erhalten werden.^[9, 12] Die Abschirmungseffekte in Komplexen mit ss-DNA sind im Vergleich zu solchen mit ds-DNA durch den schnellen Austausch unterschiedlicher Protonen kleiner. Sie sind jedoch für solche Liganden bemerkenswert größer, die auch zu stärkeren T_m -Erniedrigungen führen; dies belegt wiederum, daß die Insertion in Einfachstränge oder in entfaltete Nucleinsäurebereiche die Triebkraft für die beobachtete Doppelstrang-Destabilisierung ist.

Circular-Dichroismus(CD)-Spektren von ds-CT-DNA bei 25°C weisen bei deren Titration mit **9** eine erhebliche Intensitätsminderung der DNA-Absorption auf (Abb. 4). Es ist bekannt,

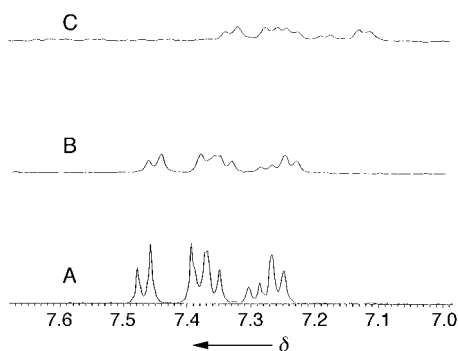


Abb. 3. ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, 0,02 M Natriumphosphat in D_2O , pD = 7,4, Na-Salz der Trimethylsilylpropionsäure als interner Standard) im Bereich der aromatischen Protonen für den Liganden **6** (A) und dessen Komplexe mit ds-CT-DNA (B) sowie mit denaturierter CT-DNA (hergestellt durch einstündige Inkubation von CT-DNA bei 80°C und rasches Abkühlen) (C); das molare Verhältnis von Ligandenmolekül zu DNA-Phosphatgruppe beträgt 0,3:1.

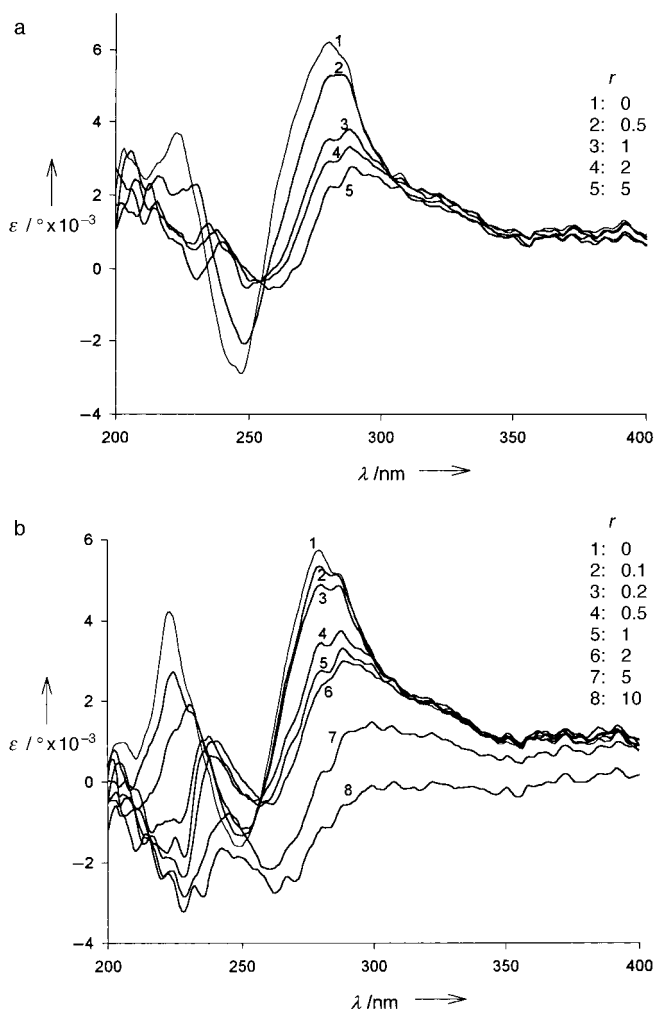


Abb. 4. CD-Spektren von CT-DNA (Meßbedingungen siehe Fußnote zu Tabelle 1) im Komplex mit dem Liganden **9** bei unterschiedlichen Verhältnissen r von Ligandenmolekülen zu DNA-Phosphatgruppe (a) und von thermisch denaturierter CT-DNA im Komplex mit **9** (b). Die CD-Spektren wurden mit einem J-715-Spektropolarimeter (JASCO) bei 25°C in Küvetten mit 1 cm Schichtdicke aufgenommen. Die Kurven geben das Mittel aus drei geglätteten Aufnahmen wieder. Mit der Pufferlösung alleine wurde kein Cotton-Effekt erhalten.

vollständigen Zerstörung der Stapelwechselwirkungen zwischen den Nucleobasen und somit zu einem Verlust an Helizität resultiert. Ähnliche Befunde wurden von Hélène et al.^[13] für Komplexe aus *p*-Hydroxyphenylethylamin und ss-DNA erhalten. Übereinstimmend mit ihren kleinen Effekten auf T_m beeinflussen Liganden wie **3** die CD-Spektren nur wenig. Im Unterschied dazu erhält man für **9** eine $\Delta\epsilon$ -Verringerung um 50% bereits bei Konzentrationen von $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ für die DNA-Basenpaare und die Liganden. Die diesem Wert entsprechende Affinität von ca. $2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ stimmt auch damit überein, daß eine Konzentration an **9** von ca. $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ eine Erniedrigung der Schmelztemperatur auf die Hälfte bewirkt. Eine genaue Analyse der Bindungsisothermen wird durch das nur näherungsweise monophasische Schmelzverhalten und durch Löslichkeitsprobleme erschwert; letztere behindern auch weitere NMR-Analysen.

Die Aufhebung von Basenpaarungen durch das Wegdrehen von Basen („base flipping“) spielt eine Rolle für verschiede-

nen Protein-DNA-Wechselwirkungen.^[14] Erst kürzlich wurde ein solches Base flipping auch mit einem synthetischen Azoniacyclophan-Liganden erreicht; bei dessen Komplexbildung mit ds-RNA fand eine Nucleobasen-Insertion in die Cyclophancavität statt.^[15] Im Unterschied dazu sind die in dieser Arbeit hergestellten Liganden alle mit dem Ziel entwickelt worden, mit der ss-Form von Nucleinsäuren wechselwirken zu können, dabei aber die Duplex-Konformation als solche intakt zu lassen. Die Phenylringe der neuen Liganden ermöglichen eine vielfältige Variation der Substituenten, welche einen erheblichen Einfluß auf die Destabilisierung der Basenpaarung in ds-Strängen haben. Bisher weiß man nur wenig über die Abhängigkeit der Affinität zu ss-Strängen von der Ligandenstruktur. Untersuchungen mit ds-DNA weisen auf eine erhebliche Abhängigkeit der Affinität vom Substitutionsmuster am Liganden hin.^[16, 17]

Agentien, die die Basenpaarung in ds-Nucleinsäuren aufheben und selektiv mit entfalteten Bereichen wechselwirken, können die Grundlage für neue Verbindungen mit potentiell antiviraler und cytostatischer Wirkung sein. Solche Verbindungen können auch RNA-Sekundärstrukturen, z. B. Haarnadelschleifen, aufbrechen, die wichtige Erkennungsstellen für Proteine sind, die an der Genregulation der viralen Replikation beteiligt sind. Ferner könnten solche Verbindungen von Interesse für molekularbiologische Anwendungen wie die Polymerasekettenreaktion (PCR) oder die Sequenzierung von Nucleinsäuren sein, welche die Dissoziation von doppelsträngigen Nucleinsäuren voraussetzen.^[18]

Eingegangen am 25. Mai 1998 [Z11897]

Stichwörter: Amine • Intercalierungen • Nucleinsäuren • Stapelwechselwirkungen • Supramolekulare Chemie

- [1] a) W. D. Wilson in *Nucleic Acids in Chemistry and Biology* (Hrsg.: M. Blackburn, M. Gait), IRL, Oxford, Kap. 8, **1989**; b) J. W. Lown, *Anti-Cancer Drug Des.* **1988**, 3, 25; c) P. D. Dervan, *Science* **1986**, 232, 464; d) S. Neidle, Z. Abraham, *CRC Crit. Rev. Biochem.* **1984**, 17, 73; e) S. Neidle, T. Jenkins, *Mol. Des. Model. Part B* **1991**, 203, 433; f) für Wechselwirkungen von RNA mit kleinen Liganden siehe: „Design and Analysis of Molecular Motifs for Specific Recognition of RNA“: K. Li, M. Fernandez-Saiz, C. T. Rigl, A. Kumar, K. G. Ragunathan, A. W. McConnaughie, D. W. Boykin, H.-J. Schneider, W. D. Wilson in, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, Symposium Issue: Strategies for RNA Recognition, 1157.
- [2] G. L. Eichhorn, *Nature* **1962**, 194, 474.
- [3] a) H.-P. Hsieh, J. G. Muller, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1207; b) H. R. Mahler, R. Goutarel, Q. Khuong-Huu, *Biochemistry* **1968**, 7, 1568.
- [4] Die Destabilisierung von Doppelsträngen wurde auch für einige intercalierenden Reagentien wie Acridingelb berichtet, jedoch wurde dabei immer Niederschlagsbildung beobachtet: J. Kapuscinsky, Z. Darzynkiewicz, *Nucleic Acids Res.* **1983**, 11, 7555.
- [5] E. Kimura, T. Ikeda, M. Shionoya, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 2187.
- [6] D. W. Wilson, L. Ratmeyer, M. T. Cegla, J. Sychala, D. Boykin, M. Demeunynck, J. Homme, G. Krishnan, D. Kennedy, R. Vinayak, G. Zon, *New J. Chem.* **1994**, 18, 419.
- [7] J.-L. Dimicoli, C. Hélène, *Biochemistry* **1974**, 13, 724.
- [8] J. Sartorius, H.-J. Schneider, *FEBS Lett.* **1995**, 374, 387; H.-J. Schneider, J. Sartorius in *Physical Supramolecular Chemistry (NATO ASI Ser. Ser. C* **1996**, 485) S. 11.
- [9] L. Kapciak, E. J. Gabbay, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 403; E. J. Gabbay, C. S. Baxter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7850.
- [10] D. L. Ollis, S. W. White, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 981.
- [11] S. Chandrasekaran, S. Kusuma, D. W. Boykin, W. D. Wilson, *Magn. Reson. Chem.* **1986**, 24, 630; für ähnliche NMR-Verschiebungseffekte in selbstassoziierenden Nucleosidderivaten siehe: K. H. Scheller, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5891; O. Yamauchi, A. Odani, H. Masuda, H. Sigel, *Met. Ions Biol. Syst.* **1996**, 32, 207, zit. Lit.
- [12] W. Curtis Johnson, Jr., *Circular Dichroism and the Conformational Analysis of Biomolecules*, Plenum, New York, **1996**, S. 433–468.
- [13] C. Hélène, T. Montenay-Garestier, J. L. Dimicoli, *Biochim. Biophys. Acta* **1971**, 254, 349.
- [14] R. J. Roberts, *Cell* **1995**, 82, 9, zit. Lit.
- [15] M. Fernandez-Saiz, H.-J. Schneider, J. Sartorius, W. D. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4739.
- [16] L. Strekowski, J. L. Mokrosz, W. D. Wilson, M. J. Mokrosz, A. Strekowski, *Biochemistry* **1992**, 31, 10802; D. W. Wilson, L. Ratmeyer, M. T. Cegla, J. Sychala, D. Boykin, M. Demeunynck, J. Homme, G. Krishnan, D. Kennedy, R. Vinayak, G. Zon, *New J. Chem.* **1994**, 18, 419.
- [17] a) A. Korolkovas in *Essentials of Medicinal Chemistry*, Wiley, New York, **1988**; b) P. V. Scaria, J. C. Craig, R. H. Shafer, *Biopolymers* **1993**, 33, 887; c) J. Sartorius, H.-J. Schneider, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2319, zit. Lit.
- [18] Die Synthese der neuen Liganden werden wir zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlichen. Für alle neuen Verbindungen wurden befriedigende analytische Daten erhalten.

Die ersten synthetischen Kohlenhydrate mit den vollständigen antikoagulierenden Eigenschaften von Heparin**

Maurice Petitou,* Philippe Duchaussoy, Pierre-A. Driguez, Guy Jaurand, Jean-P. Héroult, Jean-C. Lormeau, Constant A. A. van Boeckel und Jean-M. Herbert

Heparin, ein verbreitetes Mittel zur Vermeidung und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, übt seine Wirkung über die Aktivierung des Serinproteinaseninhibitors Antithrombin III (AT III) aus, des wichtigsten physiologischen Inhibitors der Blutgerinnung.^[1, 2] Eine spezielle Pentasaccharidsequenz^[3] in diesem Polysaccharid bindet hochspezifisch an das Protein. Dies induziert eine Konformationsänderung, wodurch eine passende Präsentation der inhibitorischen Peptidschleife von AT III gegenüber den aktiven Zentren der Serinproteinasen hervorgerufen wird. Allein die Wechselwirkung mit aktiviertem AT III reicht aus, um den Gerinnungsfaktor Xa zu inhibieren. Dagegen benötigt die Thrombininhibition die Bildung eines ternären Komplexes aus Heparin, AT III und Thrombin.^[2] Dazu bedarf es einer längeren Heparinkette (Schema 1), die das oben erwähnte Pentasaccharid enthält, welches an beiden Enden mit sich wiederholenden trisulfatierten Disaccharideinheiten verlängert ist.^[4] Thrombin wird elektrostatisch über seine Exosite-

[*] Dr. M. Petitou, Dr. P. Duchaussoy, Dr. P.-A. Driguez, Dr. G. Jaurand, Dr. J.-P. Héroult, Dr. J.-C. Lormeau, Dr. J.-M. Herbert
Sanofi Recherche, Haemobiology Research Department
195, route d'Espagne, F-31036 Toulouse Cedex (Frankreich)
Fax: (+33) 5-61-16-22-86
E-mail: maurice.petitou@sauofi.com
Prof. Dr. C. A. A. van Boeckel
N.V. Organon, Oss (Niederlande)

[**] Diese Arbeit ist Teil einer Zusammenarbeit zwischen N.V. Organon (Niederlande) und Sanofi Recherche (Frankreich) über antithrombotisch wirksame Oligosaccharide.