

*Chem. Soc.* **1971**, 93, 1779; c) E. W. Yankee, F. D. Bader, N. E. Howe, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4210; d) O. Gonzales, D. E. Gallis, De Lanson R. Crist, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3266.

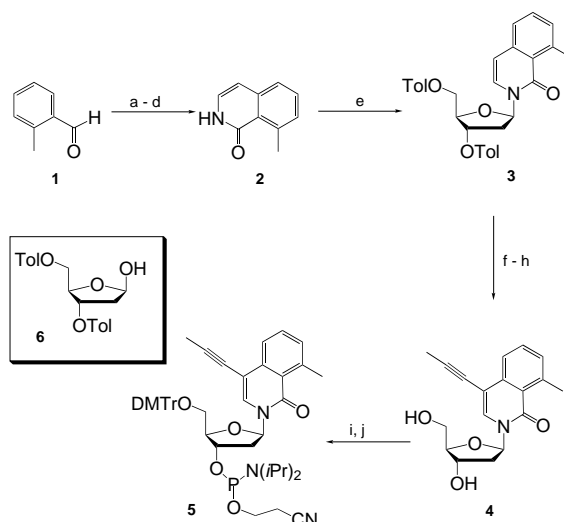
- [16] a) H.-D. Beckhaus, G. Hellmann, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 72; b) A. Haas, K. Schlosser, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6282; c) K. Schlosser, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1504.  
[17] B. Zwanenburg, W. E. Weening, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas* **1965**, 84, 408.

## Stabile und selektive Hybridisierung von Oligonucleotiden unter Verwendung nichtnatürlicher hydrophober Basen\*\*

Markus Berger, Anthony K. Ogawa, Dustin L. McMinn, Yiqin Wu, Peter G. Schultz\* und Floyd E. Romesberg\*

Die Stabilität und die Sequenzspezifität von Duplex-DNA basiert auf dem komplementären Watson-Crick-Paarungsmodus von Adenin mit Thymin (dA:dT-Basenpaar) und von Cytosin mit Guanin (dC:dG-Basenpaar). Ein zusätzliches stabiles Basenpaar mit Orthogonalität zu den natürlichen Nucleobasen vereinfacht die Hybridisierung in Fällen, in denen die rein natürlichen Sequenzen zu Kreuzhybridisierung neigen oder eine höhere Speicherkapazität erwünscht ist.<sup>[1–4]</sup> Darüber hinaus würde die Charakterisierung eines solchen Basenpaares mehr Informationen über Struktur und Funktion der DNA liefern.<sup>[5–15]</sup> Wir berichteten kürzlich über die Synthese und Charakterisierung nichtnatürlicher Nucleoside mit hydrophoben Einheiten an Stelle der Purin- oder Pyrimidinbase.<sup>[2, 3]</sup> Als besonders interessant erwiesen sich hydrophobe Nucleoside mit Isocarbostyrylgrundgerüst, da sie in Duplex-DNA stabile Homopaare, also DNA-Basenpaare mit identischen Baseneinheiten, bilden (Isocarbostyryl = 1-Hydroxyisochinolin).<sup>[3]</sup> Wir beschreiben hier eine Serie von Isocarbostyrylderivaten, die in einem Homopaar gipfelt, das deutlich stabiler und selektiver als ein dA:dT- oder ein dC:dG-Paar im gleichen Sequenzzusammenhang ist.

Das Isocarbostyrylgrundgerüst wurde sowohl mit einem C7-Propinylsubstituenten derivatisiert – von dieser Substitution ist bekannt, dass ein stabilisierender Effekt in natürlicher<sup>[9, 16]</sup> und nichtnatürlicher DNA ausgeübt wird<sup>[2, 3]</sup> – als auch mit einer C3-Methylgruppe, von der eine bessere hydrophobe Packung erwartet wurde. Schema 1 zeigt die Synthese des



Schema 1. a)  $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ , Benzol; b)  $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{Et}$ , THF,  $\text{P}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , AcOH, d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , dann NaOH; e) NaH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , **6**; f) ICl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g)  $\text{HC}\equiv\text{CCH}_3$ , CuI,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ ,  $\text{NEt}_3$ ; h) NaOMe, MeOH; i) DMTrCl, Pyridin; j)  $(i\text{Pr})_2\text{NPClOCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ , DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Tol = Tollyl, DMTr = 4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl, DIPEA = Diisopropylethylamin.

7-Propinyl-3-methylisocarbostyryl-Nucleosids (**PIM**) und des Phosphoramidits **5**.<sup>[17]</sup> Die freie Base **2** war nach der Vorschrift von Hirato et al.<sup>[18]</sup> zugänglich. Die Propinylgruppe wurde über eine Iodierung und eine anschließende Sonogashira-Kupplung<sup>[19, 20]</sup> mit Propin am geschützten Nucleosid **3**<sup>[21]</sup> eingeführt. Die freien Nucleoside und Phosphoramidite von Isocarbostyryl (**ICS**), 7-Propinylisocarbostyryl (**PICS**) und 3-Methylisocarbostyryl (**MICS**) wurden bereits beschrieben.<sup>[2, 3]</sup> Die thermische Stabilität des nichtnatürlichen Basenpaares wurde über die UV-spektroskopische Bestimmung der Schmelztemperatur ( $T_m$ ) des Duplexes **7** mit X und Y = dA, dT, dG, dC, **ICS**, **PICS**, **MICS** oder **PIM** ermittelt (10 mM 1,4-Piperazindiethansulfonsure (PIPES), 100 mM NaCl, pH 7) und ist für verschiedene Kombinationen von Homopaares und Fehlpaarungen in Tabelle 1 angeführt.

GCGTACXCATGCG

CGCATGYGTACGC

**7**

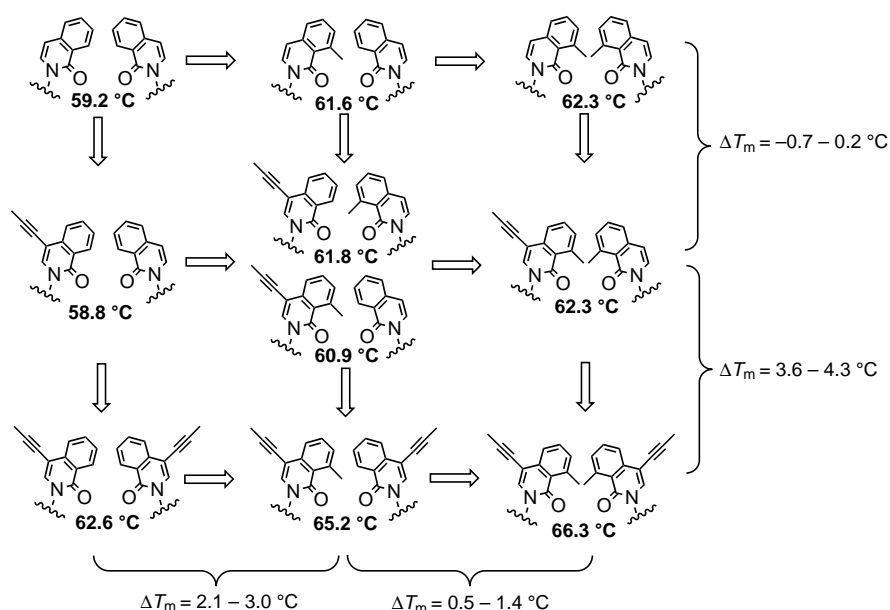
Tabelle 1. Schmelztemperaturen  $T_m$  für das Oligonucleotid **7** für eine Serie von nichtnatürlichen und natürlichen Basenpaaren (X:Y).<sup>[a]</sup>

X =	ICS	PICS	MICS	PIM	A	T	G	C
Y =								
<b>ICS</b>	59.3							
<b>PICS</b>	58.8	62.6						
<b>MICS</b>	61.6	61.8	62.3					
<b>PIM</b>	60.9	65.2	62.3	66.3				
A	55.1	55.5	53.6	55.1	52.7	58.7	52.3	48.8
T	53.0	53.7	55.1	54.7	59.2	49.8	52.8	47.2
G	52.2	51.4	54.8	56.2	55.4	53.3	50.5	61.8
C	51.0	54.5	54.8	53.4	48.4	45.0	60.7	44.8

[a] Die Schmelztemperaturmessungen wurden mit einem Cary-300-Bio-UV/Vis-Spektrometer durchgeführt. Die Aufheizgeschwindigkeit betrug  $0.5^\circ\text{C min}^{-1}$ . Bedingungen:  $3\ \mu\text{M}$  DNA, 10 mM PIPES, 10 mM MgCl, 100 mM NaCl, pH 7.

[\*] Prof. P. G. Schultz, Prof. F. E. Romesberg, Dr. M. Berger, Dr. A. K. Ogawa, Dr. D. L. McMinn, Dr. Y. Wu  
Department of Chemistry  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-7472  
E-mail: floyd@scripps.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM 60005, F.E.R.) und vom Skaggs Institute for Chemical Biology (F.E.R. und P.G.S.) gefördert. A.K.O. dankt den National Institutes of Health für ein Postdocstipendium (F32 GM19833-01).



Schema 2. Der Zusammenhang zwischen struktureller Modifikation und thermischer Stabilität.

Wie zuvor berichtet, erreicht schon das unsubstituierte **ICS:ICS**-Paar, als labilstes nichtnatürliches Basenpaar der untersuchten Serie, die Stabilität eines dA:dT-Paares im untersuchten Sequenzkontext **7** (59.3 und 59.2 °C für **ICS:ICS** und dA:dT).<sup>[2]</sup> Der Zusammenhang zwischen struktureller Modifikation und thermischer Stabilität ist in Schema 2 zusammengefasst. Substituiert man das Wasserstoffatom in C3-Position an einer oder an beiden Nucleobasen durch eine Methylgruppe, so ergibt sich eine Stabilisierung des resultierenden Basenpaares um 2.1–3.0 bzw. 3.1–3.7 °C. Die Einführung einer Propinylgruppe in C7-Position einer Nucleobase eines Paares hat nur einen geringen Effekt (z.B. **MICS:MICS** gegenüber **PIM:MICS**:  $\Delta T_m = 0.2$  °C) oder führt zu einem destabilisierten Duplex (z.B. **ICS:ICS** gegenüber **PICS:ICS** und **MICS:ICS** gegenüber **PIM:ICS**:  $\Delta T_m = -0.7$  °C). Ist der Propinylsubstituent jedoch in beiden Basen enthalten, so ergibt sich eine beachtliche Steigerung der Duplexstabilität von 3.4–4.0 °C.

Der additive Effekt von Methyl- und Propinylsubstituent resultiert in der bemerkenswerten Stabilität des **PIM:PIM**-Homopaares. Das **PIM:PIM**-Paar ist bedeutend stabiler als ein dC:dG-Paar ( $T_m = 66.3$  und  $61.8$  °C für **PIM:PIM** und dC:dG) im betrachteten Sequenzzusammenhang. Darüber hinaus erlaubt die Variation der Methyl- und Propinylsubstituenten Nucleobasencombinationen, die zu Basenpaaren mit einem Stabilitätsbereich führen, der den der Watson-Crick-Basenpaare und eine deutlich stabilere, bisher nicht erreichte Region umfasst.

Die Verringerung von Kreuzhybridisierung infolge Fehlpaarung innerhalb von Oligonucleotidsträngen hat große praktische Bedeutung.<sup>[15, 22–27]</sup> Um wirkungsvoll unselektive Hybridisierung mit einem erweiterten Satz von DNA-Basen zu verhindern, muss ein rein nichtnatürliches Basenpaar einen Stabilitätsvorteil gegenüber möglichen Paaren mit natürlichen Basen aufweisen. Die Selektivität der nichtnatürlichen Basen wurde bestimmt durch Synthese und Charakterisierung einer Serie von Oligonucleotiden mit Fehlpaarungen zwi-

schen nichtnatürlichen und natürlichen Basen (Ergebnisse siehe Tabelle 1). Gegenüber dem stabilsten Fehlpaar (**PIM:dC**) hat das **PIM:PIM**-Homopaar einen Schmelztemperaturunterschied von 10.1 °C und weist somit eine hohe Selektivität gegenüber der Bildung eines Fehlpaars auf. Die thermische Selektivität der natürlichen dA:dT- und dC:dG-Basenpaare liegt dagegen nur bei 3.8 bzw. 6.4 °C.

Um für eine mögliche Anwendung von Nutzen zu sein, sollte auch ein Oligonucleotid, das mehrere nichtnatürliche Basenpaare enthält, hohe Stabilität und Sequenzspezifität bewahren. Zur Überprüfung dessen wurden die Schmelzpunkte von Duplex-DNA mit mehreren **PICS**-Homopaares bestimmt. Die gemessenen  $T_m$ -Werte (Tabelle 2) lassen erkennen, dass zwei **PICS**-Homopaares einen stabilisieren-

den Effekt ausüben, wenn sie durch natürliche Basenpaare getrennt sind. Trotz der Destabilisierung von zwei direkt benachbarten **PICS**-Paaren bleibt die Selektivität bezüglich Fehlpaarungen mit hydrophilen Basen im natürlichen Bereich.

Somit sind Oligonucleotide, die wenigstens zwei **PICS**-Homopaares in beliebigem Sequenzzusammenhang enthalten, hoch selektiv für fehlerfreie Hybridisierung. Es sollte demnach möglich sein, die Genauigkeit und den Informationsgehalt von Hybridisierungs- und Dekodierungsexperimenten zu erhöhen.

Eingegangen am 19. Januar 2000 [Z14564]

Tabelle 2. Schmelztemperaturen  $T_m$  von Duplex-DNA mit mehreren **PICS**-Homopaares.

Duplex <sup>[a]</sup>	$T_m$ [°C]
<sup>5</sup> GCGTAXXCATGCG <sup>3</sup>	51.8
<sup>3</sup> CGCATXXGTACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGTACXCXTGCG <sup>3</sup>	56.9
<sup>3</sup> CGCATGXGXACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGTACXCAXGCG <sup>3</sup>	63.2
<sup>3</sup> CGCATGXGTACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGTACXCATGCG <sup>3</sup>	62.6
<sup>3</sup> CGCATGXGTACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGXACTCAXGCG <sup>3</sup>	62.0
<sup>3</sup> CGCXTGAGTACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGTACTCAXGCG <sup>3</sup>	61.2
<sup>3</sup> CGCATGAGTACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGTAXXCATGCG <sup>3</sup>	49.1
<sup>3</sup> CGCATGXGTACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGTACXCXTGCG <sup>3</sup>	51.4
<sup>3</sup> CGCATGXGTACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGTACXCAXGCG <sup>3</sup>	53.5
<sup>3</sup> CGCATGAGTACGC <sup>5</sup>	
<sup>5</sup> GCGTACACATGCG <sup>3</sup>	59.2
<sup>3</sup> CGCATGTGTACGC <sup>5</sup>	

X = **PICS**.

- [1] J. A. Piccirilli, T. Krauch, S. E. Moroney, S. A. Benner, *Nature* **1990**, *343*, 33–37.
- [2] A. Ogawa, Y. Wu, D. L. McMinn, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3274–3287.
- [3] D. L. McMinn, A. K. Ogawa, Y. Wu, J. Liu, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11585–11586.
- [4] T. Horn, C.-A. Chang, M. L. Collins, *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 1023–1026.
- [5] M.-J. Guo, S. Hildbrand, C. J. Leumann, L. W. McLaughlin, M. J. Waring, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 1863–1869.
- [6] L. C. Davies, *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 311–312.
- [7] D. M. Brown, P. Kong Thoo Lin, *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 129–139.
- [8] P. Kong Thoo Lin, D. M. Brown, *Nucleic Acids Res.* **1989**, *17*, 10373–10383.
- [9] E. T. Kool, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1473–1487.
- [10] Y. Kyogoku, R. C. Lord, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, *57*, 250–257.
- [11] J. C. Morales, E. T. Kool, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 950–954.
- [12] J. C. Morales, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2323–2324.
- [13] S. Moran, R. X.-F. Ren, S. I. Rumney, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2056–2057.
- [14] S. Moran, R. X.-F. Ren, E. T. Kool, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 10506–10511.
- [15] I. Luyten, P. Herdewijn, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 515–576.
- [16] R. W. Wagner, M. D. Matteucci, J. G. Lewis, A. J. Gutierrez, C. Moulds, B. C. Froehner, *Science* **1993**, *260*, 1510–1513.
- [17] Spektroskopische Daten für **5**:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.93 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.81 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.47–7.55 (m, 3H), 7.37–7.43 (m, 4H), 7.18–7.31 (m, 4H), 6.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (dd,  $J$  = 8.1, 5.9 Hz, 0.5H), 6.63 (dd,  $J$  = 7.0, 6.2 Hz, 0.5H), 4.55 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52–3.65 (m, 4H), 3.45 (dd,  $J$  = 8.6, 2.6 Hz, 0.5H), 3.42 (dd,  $J$  = 10.6, 3.0 Hz, 0.5H), 3.35 (dd,  $J$  = 5.8, 4.0 Hz, 0.5H), 3.33 (dd,  $J$  = 6.2, 4.4 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71 (ddd,  $J$  = 13.6, 5.9, 2.2 Hz, 0.5H), 2.64 (ddd,  $J$  = 13.6, 7.0, 6.2 Hz, 0.5H), 2.61 (dd,  $J$  = 6.6, 6.2 Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J$  = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.26 (ddd,  $J$  = 13.6, 8.1, 7.0 Hz, 0.5H), 2.22 (ddd,  $J$  = 13.6, 8.1, 7.0 Hz, 0.5H), 2.06 (s, 3H), 1.16 (d,  $J$  = 6.8, 6H), 1.15 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H); ES-MS: ber. für  $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_7\text{PNa}$  [ $M+\text{Na}^+$ ]: 838.4; gef.: 838.3.
- [18] K. Hirato, R. Tsuchiya, Y. Yano, H. Tsue, *Heterocycles* **1996**, *42*, 415–422.
- [19] M. J. Robins, P. J. Barr, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1854–1862.
- [20] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467–4470.
- [21] Spektroskopische Daten für **4**:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_3\text{COD}$ ):  $\delta$  = 7.89 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J$  = 6.6, 5.9 Hz, 1H), 4.37 (ddd,  $J$  = 7.3, 3.7, 3.0 Hz, 1H), 3.94 (ddd,  $J$  = 4.0, 3.7, 3.0 Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J$  = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J$  = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.38 (ddd,  $J$  = 13.5, 5.9, 3.7 Hz, 1H), 2.11 (ddd,  $J$  = 13.5, 7.3, 6.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H). HR-MS: ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$  [ $M+\text{Na}^+$ ]: 336.1212; gef.: 336.1197.
- [22] D. J. Lockhart, H. Dong, M. C. Byrne, M. T. Follettie, M. V. Gallo, M. S. Chee, M. Mittmann, C. Wang, M. Kobayashi, H. Horton, E. L. Brown, *Nat. Biotechnol.* **1996**, *14*, 1675–1680.
- [23] Z. Guo, Q. Liu, L. M. Smith, *Nat. Biotechnol.* **1997**, *15*, 331–335.
- [24] E. Nordhoff, F. Kirpekar, P. Roepstorff, *Mass Spectrom. Rev.* **1996**, *15*, 69–138.
- [25] E. Nordhoff, *Trends Anal. Chem.* **1996**, *15*, 240–250.
- [26] A. Marshall, J. Hodgson, *Nat. Biotechnol.* **1998**, *16*, 27–31.
- [27] A. B. Chetverin, F. R. Kramer, *Biotechnology* **1994**, *12*, 1093–1099.

## Synthese eines komplexierten 2,2-Bisphosphirans\*\*

Mark J. M. Vlaar, Andreas W. Ehlers, Frans J. J. de Kanter, Marius Schakel, Anthony L. Spek und Koop Lammertsma\*

Die Zahl der Phosphorheterocyclen, von denen die Dreiringverbindungen eine besondere Stellung einnehmen,<sup>[1]</sup> ist in den letzten zwei Jahrzehnten gewaltig angestiegen. Selbst spiroverknüpfte Ringsysteme dieses Typs konnten hergestellt werden.<sup>[2]</sup> Überraschenderweise fehlen, ganz im Unterschied zu den verwandten Bisoxiranen,<sup>[3]</sup> Bisaziridinen,<sup>[4]</sup> Bissiliranen<sup>[5]</sup> und Bisthiiranen,<sup>[6]</sup> in der Fülle der heterocyclischen Organophosphorverbindungen die einfachen C-C-verknüpften Phosphirane. Sogar Bisphosphirene wurden jüngst vorgestellt.<sup>[7]</sup> Im Folgenden berichten wir über die Synthese der entsprechenden gesättigten Verbindungen.

Am einfachsten werden Phosphirane durch Addition eines in situ erzeugten, terminal komplexierten Phosphinidens an Olefine hergestellt.<sup>[1b]</sup> Phosphinidene wie der Komplex  $[\text{PhPW}(\text{CO})_5]$  **5** sind reaktive Intermediate, die als elektrophile Singulettcarben-artige Spezies betrachtet werden können.<sup>[1b, 8]</sup> Die zweifache Addition an konjugierte Diene scheint zwar ein auf der Hand liegender Reaktionsweg zu sein, doch ist nach der Bildung des ersten Vinylphosphirans eine zweite Addition bisher noch nicht beobachtet worden. Stattdessen gehen Vinylphosphirane mit *s-cis*-Konformation – ebenso wie deren Kohlenwasserstoffanaloga – eine 1,3-sigmatrope Umlagerung ein, die hier zur Bildung von Phospholen und zur Epimerisierung am Phosphorzentrum führt.<sup>[1b, 9]</sup> In den bisher untersuchten Systemen könnten aber auch sterische Faktoren dazu beitragen, dass die Addition einer zweiten  $[\text{RPW}(\text{CO})_5]$ -Einheit nicht stattfinden kann. Deshalb entschieden wir uns, die zweite Addition an einem transoiden, acyclischen Dien, d. h. an einem *s-trans*-Vinylphosphiran, durchzuführen. Diese transoide Konformation wird von 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien **2**<sup>[10]</sup> bevorzugt und seine Methylgruppen sollten hinreichend klein sein, um die zweite Phosphiniden-Addition nicht zu verhindern.

Die Reaktion des aus dem 7-Phosphanorbornadien-Komplex **1** gebildeten  $[\text{PhPW}(\text{CO})_5]$  **5** mit dem Dien **2** bei 55 °C in Gegenwart von CuCl führt bei einer Gesamtausbeute von 76 % zum *syn*- und zum *anti*-Vinylphosphiran **3a** bzw. **3b** im Verhältnis 2:1. *Syn* und *anti* bezieht sich hier auf die relative

[\*] Prof. Dr. K. Lammertsma, M. J. M. Vlaar, Dr. A. W. Ehlers, Dr. F. J. J. de Kanter, Dr. M. Schakel  
Department of Organic and Inorganic Chemistry  
Faculty of Sciences, Vrije Universiteit  
De Boelelaan 1083, 1081 HV, Amsterdam (Niederlande)  
Fax: (+31)20-4447488  
E-mail: lammert@chem.vu.nl

Dr. A. L. Spek  
Bijvoet Center for Biomolecular Research, Crystal and Structural Chemistry  
Utrecht University  
Padualaan 8, 3584 CH Utrecht (Niederlande)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom niederländischen Council of Chemical Sciences der niederländischen Organization for Scientific Research (CW-NWO) gefördert.