

- [14] N. Ohta, K. Inagaki, H. Muta, T. Yotsuyanagi, T. Matsuo, *Int. J. Pharmaceut.* **1998**, *161*, 15–21.
 [15] N. Ohta, D. Chen, S. Ito, T. Futo, T. Yotsuyanagi, K. Ikeda, *Int. J. Pharmaceut.* **1995**, *118*, 85–93.
 [16] a) E. Zang, P. J. Sadler, *Synthesis* **1997**, 410–414; b) L. T. Ellis, H. M. Er, T. W. Hambley, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 793–806.
 [17] S. J. Berners-Price, U. Frey, J. D. Ranford, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8649–8659.

Ein anorganisches Reifenprofil-Gitter: Hydrothermalsynthese des Schichtvanadats [N(CH₃)₄]₅V₁₈O₄₆ mit Überstruktur**

Bryan E. Koene, Nicholas J. Taylor und
Linda F. Nazar*

Wegen der guten Aussichten, neuartige Vanadiumoxide als Anoden in sekundären Lithiumbatterien und als elektrochrome Materialien verwenden zu können, gab es in neuerer Zeit großes Interesse an der Herstellung dieser Verbindungen.^[1–3] Die Katalyseeigenschaften von Vanadiumoxiden machen diese auch zu potentiell geeigneten Heterogenkatalysatoren. Eine von den herkömmlichen Hochtemperatursynthesen abweichende, sich anbietende Synthesemethode ist die Hydrothermalsynthese, die bei recht niedrigen Temperaturen (120–250 °C) und Drücken sowie in Gegenwart organischer Kationen als Template durchgeführt wird. Neuere Entwicklungen auf diesem Gebiet haben ergeben, daß die Methode zur Herstellung vieler neuartiger zweidimensionaler Materialien, besonders aber zur Synthese von Vanadiumoxiden geeignet ist. Bis heute sind nur fünf wirklich verschiedene anorganische Wirtgitter hergestellt worden, obwohl jedes dieser Gitter in den meisten Fällen mit einem von mehreren organischen Kationen erhältlich ist. Einige der Gitter (in eckigen Klammern) und der verwendeten Template sind: [V₄O₁₉]²⁻ und Tetramethylammonium(TMA)-Ionen,^[4] [V₄O₁₀]²⁻ und Ethyldiamin (en), Piperazin (pip)^[5] oder Diaminopropan^[6] sowie [V₆O₁₄]²⁻ und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (dabco).^[7] Andere Gerüste wie (TMA)₂[V₆O₁₄]^[8] und [Zn(en)]₂²⁺[V₆O₁₄]^[9] die dem [V₆O₁₄]²⁻-Gerüst sehr ähnlich sind, wurden ebenfalls vor kurzem beschrieben. Derzeit wird intensiv der bisher noch unverstandene Mechanismus untersucht, nach dem sich diese anorganischen und organischen Komponenten unter Hydrothermalbedingungen zusammenlagern. In einigen Fällen gab es Hinweise für eine kooperativ verlaufende Anordnung von organischen und anorganischen Phasen. Das organische Kation wirkt bei Synthesen mit Übergangsmetalloxiden zudem als Reduk-

tionsmittel, was das Verständnis der Lösungs- und Keimbildungsvorgänge erschwert.

Wir berichten hier über das ungewöhnliche Schichtvanadat (TMA)₅V₁₈O₄₆, dessen Struktur sich von denen anderer Metallocide stark unterscheidet; eine Verbindung mit analoger Struktur ist nicht bekannt. Das Gitter ist aus zwei verschiedenen [V₉O₂₃]-Baueinheiten aufgebaut, die eine „Superelementarzelle“ bilden; keine dieser beiden Baueinheiten bildet allein ein Gitter. Eine Baueinheit ist neutral, die andere enthält lokalisierte Elektronen und ist negativ geladen. Die organischen Kationen befinden sich zwischen den Schichten. Hinter der Bildung dieser ungewöhnlichen Gitteranordnung scheint eine thermodynamische Triebkraft zu stehen, die die Spannung in den „gemischten“, alternierenden Gittern minimiert.

(TMA)₅V₁₈O₄₆ wurde folgendermaßen hergestellt: V₂O₅ (182 mg, 1.0 mmol), V₂O₃ (50 mg, 0.33 mmol), [N(CH₃)₄]Cl (110 mg, 1.0 mmol) und [N(CH₃)₄]OH (5.0 mmol) wurden gemischt, der pH-Wert der Mischung wurde durch tropfenweise Zugabe von HNO₃ auf 5.0 eingestellt und die Mischung dann in einem mit Teflon ausgekleideten Autoklaven bei 170 °C zwei Tage unter autogenem Druck erhitzt. Das Produkt war eine Mischung aus schwarzen, kristallinen Phasen, wobei der Anteil der Titelverbindung etwa 10% betrug. Wegen der charakteristischen Morphologie der Kristalle, die lang und hexagonal verzerrt waren, war es leicht möglich, die Verbindung von den anderen abzutrennen. Ein weiteres Schichtvanadat ((TMA)V₄O₁₉, 40%) sowie der bekannte Polyoxovanadatcluster (TMA)₆V₁₅O₃₆·Cl·4H₂O (40%) sowie eine vierte, unbekannte Phase (10%) wurden isoliert. Die schwarzen, oktagonalen Kristalle weisen eine in einer Richtung sehr lange Elementarzelle auf (69.5 Å) und sind senkrecht zu den Schichten beträchtlich fehlgeordnet. Es scheint sich bei dieser Elementarzelle um eine größere, Fehlordnung aufweisende Superzelle der Titelverbindung zu handeln, allerdings müssen noch einige Details der Struktur weiter verfeinert werden.

In Abbildung 1 a ist die asymmetrische Elementarzelle von (TMA)₅V₁₈O₄₆ ohne die TMA-Kationen gezeigt. Mehrere ungewöhnliche Strukturmerkmale weisen darauf hin, daß die Struktur ein Intermediat zweier verschiedener Phasen ist. Die 18 verschiedenen Vanadiumatome sind in den Schichten in Form eines „Blocks“ angeordnet, ganz im Unterschied zu den regulär angeordneten Polyedern in den Strukturen aller anderen strukturell charakterisierten Metallocide, die bislang durch Feststoff- oder Hydrothermalsynthesen hergestellt wurden. Am besten sieht man die Struktur als aus zwei periodisch miteinander verwachsenen Segmenten aufgebaut an, die Ähnlichkeiten mit den Strukturen anderer Vanadate aufweisen. Die beiden Segmente, die innerhalb der Schichten Streifen bilden, sind deutlicher in Abbildung 1 b zu erkennen, die die Segmente senkrecht zu den Schichten in Polyederdarstellung zeigt. In Abbildung 2 sind zum Vergleich auch einige Baueinheiten anderer bekannter Phasen aufgeführt: Die Abbildung zeigt Ausschnitte aus der (TMA)₅V₁₈O₄₆-Struktur (Abbildung 2 b) entlang der drei Raumrichtungen sowie die Elementarzellen von α-V₂O₅ und (TMA)V₄O₁₀. Der Abschnitt zwischen V3 und V10 (Block A) ähnelt α-V₂O₅. Allerdings weisen die quadratischen Pyramiden gemeinsame

[*] Prof. L. F. Nazar, B. E. Koene, N. J. Taylor
Department of Chemistry
University of Waterloo
Waterloo, ON, N2L 3G1 (Kanada)
Fax: (+1) 519-746-0435
E-mail: lfnazar@uwaterloo.ca

[**] Diese Arbeit wurde vom kanadischen Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) unterstützt. Wir danken G. F. Goward und J. Britten für eine unabhängige Strukturbestimmung.

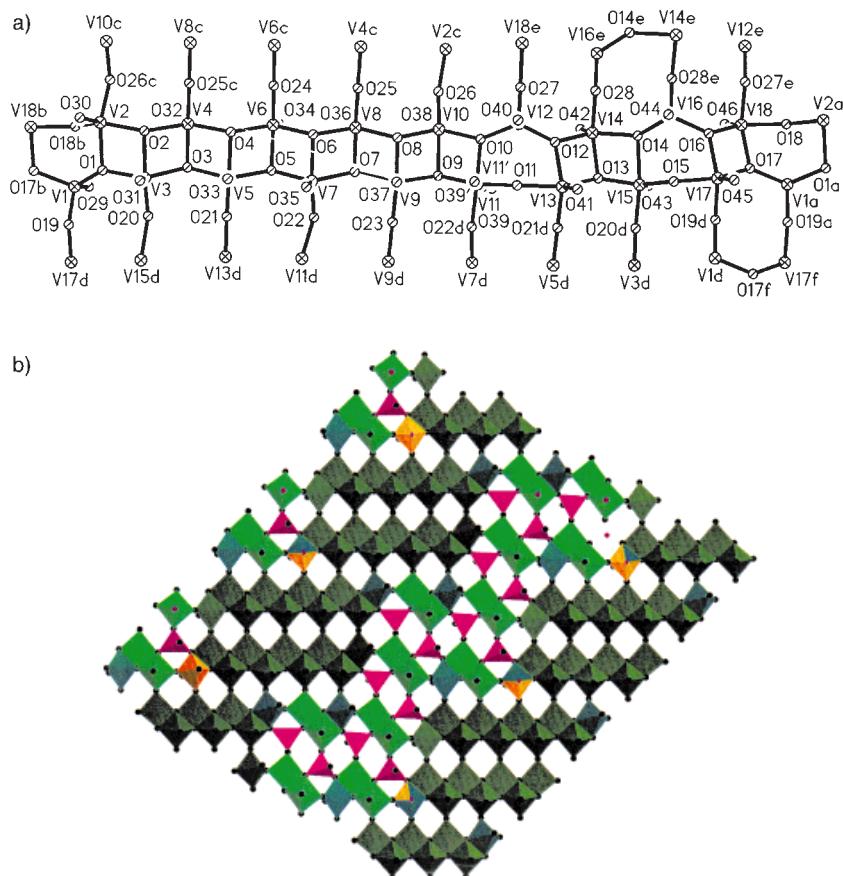


Abbildung 1. a) Asymmetrische Elementarzelle von $[N(CH_3)_4]_5V_{18}O_{46}$. Bei der Fehlordnung an V11/V11' ist etwa jede Vierte quadratische Pyramide um 180° gekippt; an den von O25 und O27 besetzten sowie den zu O14 und O17 benachbarten Positionen liegen vier Inversionszentren vor. Symmetrieeoperationen: a: $1+x, 1+y, 1+z$; b: $-1+x, -1+y, -1+z$; c: $1-x, 1+y, 1+z$; d: $1-x, 1-y, 1-z$; e: $2-x, 1-y, 2-z$. b) Ansicht von $[N(CH_3)_4]_5V_{18}O_{46}$ in Polyederdarstellung, Blick senkrecht zu den Schichten.

Ecken mit Polyederketten auf, die in entgegengesetzter Orientierung angeordnet sind, während in $\alpha\text{-V}_2\text{O}_5$ die entsprechenden eckenverknüpften quadratischen Pyramiden dieselbe Orientierung aufweisen (Abbildung 2a). Diese Topologie ähnelt dem Netz von $V_{2-x}Mo_xO_5$, wenn man die V-Positionen in dieser Verbindung als quadratisch-pyramidal koordiniert ansieht.^[10] Der erhaltene Block ist leicht gebogen, was beim Anblick parallel zu den Schichten deutlich wird, wohingegen die Schichten in $\alpha\text{-V}_2\text{O}_5$ völlig eben sind.

Der zweite Block zwischen V11 und V1a (Block B) ist unregelmäßiger aufgebaut. Die drei Tetraeder um V1, V12 und V15 können als äußerst stark verzerrte quadratische Pyramiden mit sehr langen äquatorialen Bindungen zu den Sauerstoffatomen O18, O11 bzw. O15 angesehen werden (im Durchschnitt 2.8 Å). Wären die quadratischen Pyramiden nicht verzerrt (d.h., würden die äquatorialen Bindungen alle dieselbe Länge aufweisen), hätte dieser Block im wesentlichen die gleiche Topologie wie (TMA)-

V_4O_{10} (Abbildung 2c). Klassifizierte man diese Positionen hingegen als tetraedrisch umgeben, so könnte man den Block als fehlgeordnete Kombination der Gerüststrukturen von $(\text{H}_2\text{dabco})\text{V}_6\text{O}_{14}^{7-}$ und $(\text{H}_2\text{pip})\text{V}_4\text{O}_{10}^{5-}$ ansehen, da die Paare quadratischer Pyramiden mit *anti*-Orientierung mit denen in *syn*-Orientierung entlang der Kette alternieren. Wie auch die ähnlichen Polyedernetze weist Block B kantenverknüpfte quadratische Pyramiden auf, die in dieselbe Richtung weisen. Diese Anordnung tritt im Unterschied zu den durch Hochtemperatur-Feststoffsynthesen erhaltenen Vandaten ausschließlich in Schichtvanadaten auf, die hydrothermal hergestellt wurden. Hydrothermalsynthesen führen allerdings nicht immer zu einer solchen Organisation, denn die Alkyl-diammoniumvanadate vom $[\text{V}_4\text{O}_{10}]^{2-}$ -Typ weisen kantenverknüpfte quadratische VO_5 -Pyramiden auf, die alternierend in unterschiedlichen Richtungen angeordnet sind.

Die ähnlich orientierten benachbarten quadratischen Pyramiden in Block B sind beträchtlich voneinander weggekippt, so daß stark zerklüftete Schichten entstehen, was an der Abstoßung benachbarter axialer Sauerstoffatome liegt. Daher sind die Schichten von $(\text{TMA})_{45}\text{V}_{18}\text{O}_{46}$ in Block A, in dem die Schichten denen von $\alpha\text{-V}_2\text{O}_5$ ähneln (V3–V1), leicht gebogen, in Block B hingegen zerklüftet wie in $(\text{TMA})\text{V}_4\text{O}_{10}$, in dem sich die axialen Sauerstoffatome abstoßen (V11–V18). Das Endergebnis derartiger Abstoßungs-

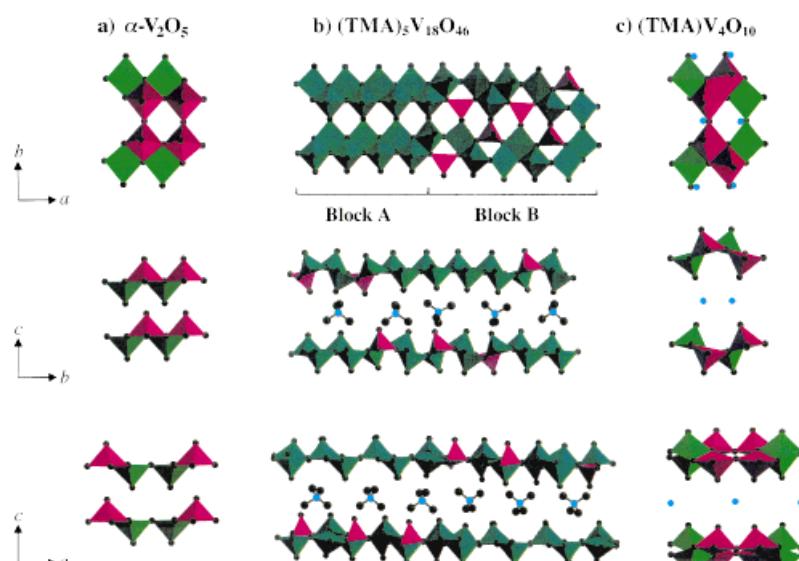


Abbildung 2. Polyederdarstellungen der Struktur von $[N(CH_3)_4]_{10}V_{36}O_{92}$ entlang der drei Kristallachsen (Bezeichnung bezogen auf das Achsenystem von V_2O_5) im Vergleich mit denen anderer Vanadiumoxide: a) $\alpha\text{-V}_2\text{O}_5$, b) $(\text{TMA})_5\text{V}_{18}\text{O}_{46}$, c) $(\text{TMA})\text{V}_4\text{O}_{10}$.

effekte sind Polyoxovanadiumcluster, in denen ausschließlich ähnlich orientierte quadratische Pyramiden vorliegen (d.h., alle axialen Sauerstoffatome weisen nach außen, und das zentrale Vanadiumkation in der Grundfläche der quadratischen Pyramide wechselwirkt mit einem Anion im Zentrum des Clusters). Müller et al.^[11] haben gezeigt, daß die Abstoßung zwischen den terminalen Sauerstoffatomen eine direkte Wirkung auf die Krümmung der Oberfläche hat. Vermutlich werden auch die zerklüfteten Schichten durch derartige Wechselwirkungen beeinflußt. Die leichte, aber deutliche Krümmung von Block A könnte daher eine Zwischenstufe auf dem Weg zur Clusterbildung sein.

Die durchschnittliche Oxidationsstufe der Vanadiumzentren in der Titelverbindung von +4.83 zeigt sich an der ungewöhnlichen Verteilung von V^{4+} -Zentren in der Struktur. Die relative Lokalisierung der negativen Ladung über die 15 quadratisch-pyramidalen Positionen in der Elementarzelle kann durch Berechnung der Valenzbindungssummen vorgenommen werden (Tabelle 1). Die partiell reduzierten Vanadiumionen ($V^{<5+}$) sind Teil der schwach wechselwirkenden

Tabelle 1. Durch Valenzbindungssummenrechnungen bestimmte Wertigkeiten der Vanadiumzentren in $[(CH_3)_4N]_5V_{18}O_{46}$.

V-Zentrum	Wertigkeit	V-Zentrum	Wertigkeit
V1–V11	5.00 ± 0.1		
V13	4.40	V16	4.92
V14	4.09	V17	4.48
V15	4.98	V18	4.23

dimeren Paare V13/V14 und V17/V18, wobei den Valenzbindungssummenberechnungen zufolge durchschnittliche Oxidationsstufen von 4.1/4.3 bzw. 4.5/4.7 vorliegen. In Abbildung 1 b sind diese an der Oberfläche in einer zu den Schichten senkrechten Blickrichtung hervorgehoben. Die Strukturverzerrung röhrt anscheinend von Verengungen an den „Dimerdefektstellen“ her. Dies führt auch zu einem alternierenden, dreidimensionalen Reifenprofilmuster der Streifen senkrecht zu den Schichten (Abbildung 3). So sind die neutralen,

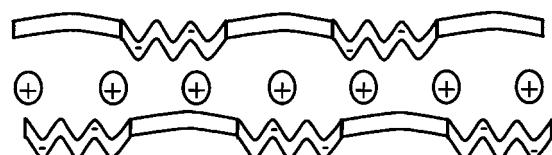


Abbildung 3. Schematische Darstellung der Struktur von $[(CH_3)_4N]_5V_{18}O_{46}$ parallel zu den Schichten; die leicht gekrümmten Teile stellen die A-Blöcke dar, die wellenförmigen die zerklüfteten B-Blöcke mit den lokalisierten negativen Ladungen.

„ V_2O_5 “-artigen Blöcke von den strukturell verzerrten Streifen unterbrochen, die die negativ geladenen Blöcke mit lokalisierten, reduzierten Vanadiumzentren enthalten. Dies führt zu der Superzelle aus Block-A- und Block-B-Einheiten von etwa 12 Å Breite. Wahrscheinlich werden so die Spannungen in der Struktur vermindert, die in jedem Einzelgitter vorliegen würden. Es sei nochmals betont, daß keine Verbindungen bekannt sind, in denen die Struktur ausschließlich aus einem der Einzelbausteine besteht.

Während die Kristallisation dieses einzigartigen Gerüsts offenbar vom Abbau von Gitterspannungen getrieben wird, ist die Zusammenlagerung wahrscheinlich kinetisch kontrolliert. Weiterhin impliziert die Struktur das Vorhandensein vorgefertigter „Baueinheiten“ in Lösung im Laufe des Keimbildungsprozesses. So könnte Block A aus der bevorzugten Auflösung von $\alpha-V_2O_5$ entlang der Richtung der eckenverknüpften Bänder entstehen. Die Umkehrung dieses Prozesses der „Oxolierung“^[12] spielt wahrscheinlich eine Rolle bei der Bildung eines V_2O_5 -Xerogels in Vanadatlösungen. Die Struktur von Block B steht mit der von auch aus der Mutterlauge kristallisierendem $(TMA)V_4O_{10}$ in Beziehung (siehe oben). In dieser Verbindung beträgt die Oxidationsstufe von Vanadium +4.75, wohingegen die durchschnittliche Oxidationsstufe in den den Block B aufbauenden $[V_9O_{23}]^{5-}$ -Einheiten niedriger ist (+4.55). Die Redoxchemie beeinflußt ebenfalls die Keimbildungs- und die Wachstumsgeschwindigkeit anorganischer Materialien, aber die Geschwindigkeit und die Art der durch Auflösen der festen Reaktanten entstehenden Spezies sowie der pH-Wert und die Temperatur spielen hierfür zweifellos ebenfalls eine Rolle. Im vorliegenden Fall wird die Kristallisation wie bei allen hydrothermal hergestellten Übergangsmetallociden durch die Geschwindigkeit kontrolliert, mit der V_2O_5 in der Reaktionsmischung reduziert wird, was gewöhnlich durch Reaktion mit der organischen Verbindung (TMA) in Lösung erreicht wird. In unserem Fall kann auch das vorhandene V_2O_3 als Reduktionsmittel fungieren. Wir schlagen vor, daß die Vanadiumzentren teilweise durch Reaktion mit V_2O_3 in der Anfangsphase der Keimbildung der $[V_4O_{10}]$ -artigen Baueinheiten reduziert werden, was zu Block-B-Einheiten führen könnte, die durch Selbstassoziation mit Block-A-Einheiten eine sich wiederholende Gitterstruktur bilden.

Experimentelles

Kristallstrukturanalyse von $[(CH_3)_4N]_5V_{18}O_{46}$: Ein Kristall der Abmessungen $0.036\{101\} \times 0.14\{001\} \times 0.18\{101\} \times 0.36\{111\} \times 0.125\{013\}$ mm wurde zur Datensammlung mit einem automatisierten Siemens-P4-Diffraktometer ausgewählt ($Mo_K\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å, $T = 295$ K); Raumgruppe $P\bar{1}$; $a = 12.660(3)$, $b = 15.359(3)$, $c = 16.963(3)$ Å, $\alpha = 78.72(3)$, $\beta = 74.37(3)$, $\gamma = 83.33(3)$ °, $V = 3108.0(11)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{ber.} = 2.145$ g cm⁻³. Die Gitterkonstanten wurden unter Verwendung von 25 Reflexen ($20 < 2\theta < 28$ °) berechnet, 8459 Reflexe wurden mit der ω -Scan-Methode aufgenommen ($\Delta\omega = 1.2$ °): $4 < 2\theta < 46$ °, $0 \leq h \leq 13$, $-16 \leq k \leq 16$, $-17 \leq l \leq 18$; 4627 Reflexe galten als beobachtet [$F \geq 4\sigma(F)$]. Nach der Datenreduktion (Lorentz- und Polarisationskorrekturen; Absorptionskorrekturen durch analytische Flächenindizierung; min./max. äquivalente Transmissionsfaktoren 0.6994/0.9129) und dem Zusammenführen symmetriäquivalenter Reflexe ($R_{int} = 0.0235$) wurde die Struktur mit Direkten Methoden (SHELXTL-PLUS) gelöst und mit Volle-Matrix-kleinste-Quadrat-Verfahren verfeinert. Es wurden nur die anisotropen Temperaturfaktoren von V- und O-Atomen verfeinert. Min./max. Restelektronendichte –0.59/+1.11 e Å⁻³, bei Fehlordnung an V11/V11' (siehe Legende zu Abbildung 1). Abschließende Gütefaktoren: $R(F) = 0.0487$, $wR2(F) = 0.0492$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggental-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-410088 angefordert werden.

Eingegangen am 28. August 1998,
veränderte Fassung am 10. Juni 1999 [Z 12349]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2888–2891

Stichwörter: Hydrothermalsynthesen · Polyoxometallate · Templatssynthesen · Vanadium

- [1] C. R. Walk in *Lithium Batteries* (Hrsg.: J. P. Gabano), Academic Press, New York, **1983**.
- [2] F. Garcia-Alvarado, J. M. Tarascon, B. Wilkens, *J. Electrochem. Soc.* **1992**, *139*, 3206.
- [3] W. Li, J. R. Dahn, D. S. Wainwright, *Science* **1994**, *264*, 1115.
- [4] a) E. A. Boylan, T. Chirayil, J. Hinz, P. Zavalij, M. S. Whittingham, *Solid State Ionics* **1995**, *90*, 1; b) P. Zavalij, M. S. Whittingham, E. A. Boylan, V. K. Pecharsky, R. A. Jacobson, *Z. Kristallogr.* **1996**, *211*, 464.
- [5] a) D. Riou, G. Férey, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6520; b) D. Riou, G. Férey, *J. Solid State Chem.* **1995**, *120*, 137.
- [6] a) D. Riou, G. Férey, *J. Solid State Chem.* **1995**, *120*, 137; b) Y. Zhang, C. J. O'Conner, A. Clearfield, R. C. Haushalter, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 595; c) Y. Zhang, R. C. Haushalter, A. Clearfield, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4950.
- [7] L. F. Nazar, B. E. Koene, J. F. Britten, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 327.
- [8] T. G. Chirayil, E. A. Boylan, M. Mamak, P. Y. Zavalij, M. S. Whittingham, *Chem. Commun.* **1997**, 33.
- [9] Y. Zhang, F. R. DeBord, C. J. O'Connor, R. C. Haushalter, A. Clearfield, J. Zubietta, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1067; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 989.
- [10] L. Kihlborg, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2495.
- [11] A. Müller, R. Rohlfing, E. Krickemeyer, H. Bögge, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 916; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 909.
- [12] J. Livage, *Proceedings of the 1st International Conference on Composites: Design for Performance* (Lake Louise, Kanada) **1977**, 45–52.

„Grundgerüstwechsel“ (Scaffold-Hopping) durch topologische Pharmakophorsuche: ein Beitrag zum virtuellen Screening**

Gisbert Schneider,* Werner Neidhart, Thomas Giller und Gerard Schmid

Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel ist der entscheidende Schritt im Verlauf eines medizinisch-chemischen Projekts die Identifizierung von Molekülen, die mit einer speziellen Zielstruktur, z.B. einem Enzym, einem Rezeptor oder einem Ionenkanal, wechselwirken können. Ein übliches Experiment, um diese Leitstrukturen zu finden, ist das „blind screening“, eine stochastische Suche nach brauchbaren Molekülen. Auch wenn heute die Automatisierung dieses Prozeß für große Familien von Rezeptoren beschleunigt hat, gibt es noch immer besondere Fälle, in denen die Entwicklung des Screening-Verfahrens teuer und zeitaufwendig ist. Dies gilt besonders, wenn, z.B. in einem funktionellen Rezeptor-Assay, ein sehr komplexes Gerät benutzt wird, um die Wechselwir-

[*] G. Schneider, W. Neidhart, T. Giller, G. Schmid
Hoffmann-La Roche, Pharmaceuticals Division
CH-4070 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-688-9041
E-mail: gisbert.schneider@roche.com

[**] Wir möchten unseren Kollegen Petra Schneider, Eric Ertel, Hans-Joachim Böhm, Eva-Maria Gutknecht, Christian Hubschwerlen, Man-Ling Lee, Martin Stahl und Manfred Kansy für hilfreiche Diskussionen und Anregungen danken.

kung der chemischen Verbindung mit einem Protein zu bestimmen. In solchen Fällen ist es, sobald einige Leitstrukturen gefunden wurden, ein sehr reizvoller komplementärer Ansatz, aus der bekannten aktiven Struktur (der „Saat“- oder „Such“-Struktur) ein Pharmakophormodell abzuleiten und damit eine computerbasierte Suche nach ähnlichen Strukturen durchzuführen, um den Vorgang der Identifizierung von Leitstrukturen zu beschleunigen.^[1]

Es wurden bereits mehrere solcher „virtueller Screening-Verfahren“ entwickelt, die auf der Grundlage zweidimensionaler Darstellungen der molekularen Strukturen und vielfältiger Definitionen der Biophore/Pharmakophore beruhen.^[2] Diesen liegt die Idee zugrunde, nach der Festlegung einer Maßeinheit für molekulare Ähnlichkeit aus einer großen Sammlung möglicher Kandidaten diejenigen Verbindungen herauszusuchen, die einer gegebenen „Saatstruktur“ am ähnlichsten sind. Trotz der kürzlich erreichten Fortschritte in der Vorhersage dreidimensionaler Strukturen^[3] beruhen die momentan laufenden Hochdurchsatz-Ähnlichkeitssuchen primär auf zweidimensionalen (2D) Topologien.^[4] Wir möchten hier die erfolgreiche Anwendung einer neuen, einfachen Technik des „Scaffold-hoppings“, d.h. der Identifizierung isofunktioneller Molekülstrukturen mit deutlich voneinander verschiedenen molekularen Rückgraten, vorstellen.

Ein einfacher molekularer Deskriptor für diesen Zweck ist die topologische Kreuzkorrelation allgemeiner Atomtypen. Er führt zu einer kompakten Beschreibung der potentiellen Pharmakophore und ist unabhängig von der Molekülgröße.^[5] Der Grundgedanke dieser Darstellungsweise ist es, die Abstände der einzelnen Atompaare zu bestimmen und dann das daraus resultierende Histogramm dieser Zahlen als einen vereinfachenden, aber erschöpfenden Pharmakophor-Fingerabdruck des Moleküls zu betrachten. „Abstände“ bedeutet hierbei die Zahl der Bindungen entlang des kürzesten Wegs zwischen zwei Knotenpunkten (d.h. Nichtwasserstoffatomen) des molekularen Graphen (Abbildung 1). Jeder Knotenpunkt

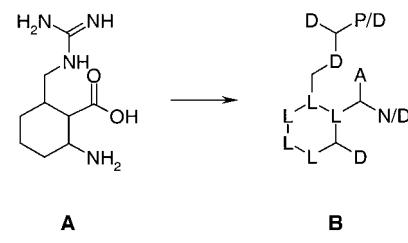


Abbildung 1. Umwandlung einer zweidimensionalen Molekülstruktur (**A**) in den molekularen Graphen (**B**), in dem die allgemeinen Atomtypen angegeben sind, wie sie in CATS implementiert wurden. Näheres siehe Text.

wird dahingehend untersucht, ob er zu einer der folgenden allgemeinen Typen zählt: Wasserstoffbrückendoron (D), Wasserstoffbrückenacceptor (A), positiv geladen (P), negativ geladen (N) oder lipophil (L). Für alle 15 möglichen Paare von allgemeinen Atomtypen (DD, DA, DP, DN, DL, AA, AP, AN, AL, PP, PN, PL, NN, NL, LL) werden die Distanzwerte im resultierenden Histogramm bestimmt und die absoluten Häufigkeiten durch die Gesamtzahl der Nichtwasserstoffatome geteilt, um skalierte Vektoren zu erhalten. In der