

Teil I
Grundlagen

Kapitel 1

Einleitung

Man kann die Chemie als die Wissenschaft ansehen, die sich mit den Ursachen und Wirkungen von Elektronenabgabe, Elektronenaufnahme oder Elektronenverteilung zwischen Atomen und Molekülen befasst. Diese Verteilung der Elektronen, bzw. die Elektronendichte, ist sowohl theoretisch als auch experimentell mit Hilfe der Röntgenbeugung zugänglich, da die Beugung der Röntgenstrahlen der Wechselwirkung zwischen Röntgenstrahlen und Elektronen zugrunde liegt.

Bereits kurz nach dem ersten Röntgenbeugungsexperiment 1912 durch Max von Laue gelang es William Henry Bragg und William Laurence Bragg diese Methode als Verfahren zur Strukturaufklärung einzusetzen. Dabei werden die Positionen der maximalen Ladungsdichte den Positionen der Atome gleichgesetzt.

Neben der inzwischen routinemäßigen Bestimmung der räumlichen Anordnung der Atome können auch Informationen über die Bindungsdichte erhalten werden[1][2]. Dazu ist jedoch ein wesentlich größerer experimenteller Aufwand nötig. Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde dies durch die Entwicklung von automatischen Diffraktometern und Szintillationszähler erst möglich[3]. Um eine möglichst genaue Beschreibung der Elektronendichte zu erhalten, muss das Experiment bei möglichst tiefen Temperaturen durchgeführt werden, damit die thermische Bewegung der Atome bestmöglichst reduziert wird. Zusätzlich lag durch die für die Elektronendichtebestimmung notwendigen hochaufgelösten Experimente die Messzeit im Bereich von mehreren Wochen bis zu Monaten. Dadurch wurde eine systematische Untersuchung der Bindungsverhältnisse extrem aufwendig, wenn nicht gar unmöglich. Die Entwicklung von Flächendetektoren in den 90er Jahren erlaubte die parallele Erfassung von mehreren Reflexen, wodurch die Messzeit für einen hochaufgelösten Datensatz auf wenige Tage reduziert werden konnte. Durch die Nutzung der um ein vielfaches intensiveren Synchrotronstrahlung in Kombination mit Flächendetektoren besteht nun die Möglichkeit Verbindungen zu untersuchen, deren experimentelle Ladungsdichte aufgrund der geringen Streukraft der Kristalle mit konventionellen Röntgenröhren nicht zugänglich wäre. Die fortschreitende Entwicklung auf dem Gebiet der Flächendetektoren und der dazugehörigen Integrationssoftware erlaubt heutzutage die Messung eines hochaufgelösten Datensatzes mit ausreichender Redundanz in 24 Stunden oder kürzerer Zeit [4][5].

Basierend auf diesen Entwicklungen beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der

topologischen Analyse der experimentellen Ladungsdichte von gespannten Kohlenstoffring- und Käfigstrukturen und den atomaren Eigenschaften der in den Molekülen gebundenen Atome. Die topologische Untersuchung erfolgt nach Bader's *Atoms In Molecules*-Theorie (AIM) [6], die aus der ersten und zweiten Ortsableitung der Elektronendichte $\rho(\vec{r})$ submolekulare Regionen (funktionelle Gruppen oder Atome) eindeutig definiert und die Bestimmung quantitativer Eigenschaften von Atomen und chemischen Bindungen erlaubt. So können in sich geschlossene Volumina berechnet und diese den im Molekül befindlichen Atomen zugewiesen werden. Die Integration über das Volumen wiederum ermöglicht Aussagen über physikalische atomare Eigenschaften wie Ladung und Dipole. Des Weiteren kann die Stärke einer Bindung quantitativ beschrieben werden und die Analyse der zweiten Ableitung der Elektronendichte (Laplacefunktion) erlaubt Aussagen über den Charakter der Bindung.

Matta [7] demonstrierte die Rekonstruktion von großen Molekülen aus kleineren Fragmenten anhand von theoretischen Rechnungen an Opioid-Agonisten wie z.B. Morphin. Ziel dieser Arbeit ist es, diese Befunde experimentell zu überprüfen und zu verifizieren. Um neben der Additivität auch Aussagen über die Transferierbarkeit zu gewinnen, wurden 5 weitere Vertreter der Verbindungsklasse der Opioide zum Vergleich herangezogen. Neben der biologischen Aktivität zeigen die Verbindungen eine Vielfalt an strukturellen Eigenschaften. Sie besitzen ein oligozyklisches, gespanntes Grundgerüst bestehend aus aromatischen Ringen, heterozyklischen Ringen, Fünf- und Sechsringen in unterschiedlichen Konformationen (in einigen Fällen auch Dreiringe), aliphatische Regionen, phenolische- und Methoxyl-Sauerstoffatome.

Aufgrund der physikalischen Bedingungen im menschlichen Körper liegen die Opioide in protonierter Form vor. Die hohe Löslichkeit unter diesen Bedingungen erschwert die Kristallisation in ausreichender Qualität. Aus diesem Grund wurden bis auf eine Ausnahme nur die freien Basen untersucht. Da im Gegensatz zu den Sequenzen die exakten dreidimensionalen Strukturen der Opioidrezeptoren nicht bekannt sind [8] [9], wären Rückschlüsse von der jeweiligen Elektronendichte auf die Aktivität im menschlichen Körper spekulativer Natur. Der Fokus dieser Arbeit liegt daher auf der Transferierbarkeit von submolekularen Eigenschaften in dieser Klasse von chemisch verwandten Verbindungen.

Im Fall des Naltrexons, ein Opioid-Antagonist, ist es gelungen, die freie Base mit der protonierten Form zu vergleichen. Zur Überprüfung der experimentell gefundenen topologischen Parameter wurden DFT-Rechnungen als Vergleichsbasis angefertigt.

Zusätzlich wurde die Ladungsdichte eines halogenierten Fullerenderivates ($C_{60}Cl_{30}$) untersucht. Eine Verknüpfung der Halogenatome mit dem C_{60} -Käfig geht mit einer starken Deformation des ursprünglich sphärischen Grundgerüsts des freien Fulleren einher. Durch die Anordnung der Chlorsubstituenten entsteht ein „Trommel“-förmiges Molekül, mit einer großen Bandbreite an unterschiedlichen C-C Bindungen. Die Deformation des C_{60} -Käfigs führt zudem zu topologisch nicht mehr äquivalenten C-Atomen.

Bei der Untersuchung der Opioide konnte eine gute Übereinstimmung bezüglich der Transferierbarkeit von atomaren und bindungstopologischen Eigenschaften von chemisch ähnlichen Segmenten der Moleküle gefunden werden. Zusätzlich konnten Änderungen der chemischen Umgebung deutlich registriert und dargestellt werden. Schließlich erlaubt der Vergleich des neutralen und protonierten Naltrexons die Untersuchung der Änderung der Elektronendichte beim Übergang zu einem positiv geladenen Stickstoffatom.