

# KAPITEL 1

## Einleitung

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen im Jahre 1895 und der Röntgenbeugung im Jahre 1912 hat sich die Röntgenstrukturanalyse zu der leistungsfähigsten Methode entwickelt, um dreidimensionale geometrische und strukturelle Information zu erhalten. Allerdings war die Anwendung der Röntgenstrukturanalyse lange Zeit, aufgrund experimenteller und theoretischer Unzulänglichkeiten, ein sehr aufwendiges Verfahren. Erst die Einführung der automatischen Einkristalldiffraktometer mit Szintillationsdetektoren, die Entwicklung von Methoden zur Lösung des Phasenproblems und die aufkommenden Rechner zur elektronischen Datenverarbeitung, führten zu einer Umbruchsituation zu Beginn der 60er-Jahre. Dieser positive Einfluß aus verschiedenen Gebieten führte letztendlich zur Entwicklung der Röntgenstrukturanalyse als Routinemethode, einerseits um immer größere Moleküle, wie die Proteine, strukturell aufzuklären, andererseits um noch detailliertere Information über kleine Moleküle zu erhalten.

Aus einem Röntgenbeugungsexperiment erhält man nämlich nicht nur die geometrische Position der Atome, sondern es ist unter bestimmten Voraussetzungen auch die gesamte Elektronendichteverteilung einer chemischen Struktur zugänglich [1, 2], die im Gegensatz zur Wellenfunktion in der Quantenmechanik eine physikalische Observable ist. Um allerdings eine genaue Ladungsdichteverteilung zu erhalten, ist ein erheblicher theoretischer und experimenteller Aufwand erforderlich. Obwohl die Grundlagen der experimentellen Ladungsdichtebestimmung in den 60er-Jahren gelegt wurden, sind bisher relativ wenige experimentelle Ladungsdichtebestimmungen bekannt. Dies liegt vor allem an den harten experimentellen Bedingungen die für solche Studien erforderlich sind. So muß das Experiment bei möglichst tiefen Temperaturen durchgeführt werden, um thermische Effekte, hervorgerufen durch die Schwingungen der Atome, zu minimieren. Andererseits muß das Experiment sehr hoch aufgelöst sein, d. h. es muß zu sehr hohen Beugungsordnungen gemessen werden, um eine bestmögliche Bestimmung der Elektronendichte zu gewährleisten. Dies führt zu einer um zwei bis drei Größenordnungen höheren Reflexzahl im Vergleich zu einem konventionellen Experiment zur Strukturlösung, was bisher wochen- und monatelange Experimentierzeiten erforderte. Dies ist verbunden mit dem Problem, die experimentellen Bedingungen über lange Zeiträume konstant zu halten, was kaum möglich ist. Zudem müssen die Reflexintensitäten möglichst genau gemessen werden, so daß die Fehler auf je-

den Fall kleiner sind als die Bindungseffekte. Zwei Entwicklungen haben die Situation in der experimentellen Ladungsdichtebestimmung grundlegend verändert. Zum einen ermöglichen Synchrotronstrahlungsquellen, mit ihrer hohen Primärstrahlintensität, die Messung der hauptsächlich schwachen Reflexe hoher Beugungsordnung bis weit in den reziproken Raum mit einem sehr guten Signal-/Untergrund-Verhältnis. Zum anderen ermöglichen flächenhafte Detektionsmöglichkeiten (*Imaging-Plate*, CCD-Kamera) die fast gleichzeitige Registrierung mehrerer Beugungsintensitäten.

In der vorliegenden Arbeit konnte in einem Schlüsselexperiment an DL-Prolin Monohydrat erstmalig gezeigt werden, daß mit der Kombination Synchrotronprimärstrahlung/CCD-Flächendetektion genaue elektronische Eigenschaften einer Verbindung in kurzer Zeit erhältlich sind [3], was vorher erheblich angezweifelt wurde. Durch diese Ergebnisse wurden neue Perspektiven eröffnet die es einerseits ermöglichen, vergleichende Studien an einer Reihe von verwandten Verbindungen durchzuführen [4], andererseits das Gebiet der experimentellen Ladungsdichtebestimmung auf größere Moleküle, z. B. mit biologischer Bedeutung, auszudehnen. Ein wesentlicher Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Bestimmung der Elektronendichte in sechs Aminosäuren unter Anwendung von Synchrotronprimärstrahlung mit CCD-Flächendetektion bei tiefer Temperatur und dem Vergleich der elektronischen und topologischen Eigenschaften dieser verwandten Verbindungsklasse untereinander. Ein Problem ist die limitierte Verfügbarkeit von Synchrotronstrahlung. In einem weiteren Teil dieser Arbeit konnte am Beispiel eines pharmakologischen Wirkstoffes zudem gezeigt werden, daß selbst mit inzwischen gängiger Laborausstattung sehr genaue Ladungsdichtebestimmungen auch an größeren biologisch relevanten Molekülen möglich sind [5].

Hohenberg und Kohn konnten nachweisen, daß die Eigenschaften eines nichtentarteten Systems im Grundzustand, wie die Grundzustandsenergie oder die Wellenfunktion, eindeutige Funktionale der Elektronendichte des Systems sind [6]. Diese Verknüpfung mit den physikalischen und chemischen Eigenschaften zeigen die fundamentale Bedeutung der Elektronendichte für die Beschreibung eines Systems. Die Arbeiten von Hohenberg und Kohn legten damit den Grundstein für die Entwicklung der Dichtefunktionaltheorie [7–9].

Baders Theorie der „*Atoms in Molecules*“ [10] ermöglicht eine definierte Zerlegung einer chemischen Struktur in submolekulare Fragmente (Atome, funktionelle Gruppen) und ermöglicht damit den Zugang zu allen statischen und reaktiven Eigenschaften der Atome, der chemischen Bindungen und der gesamten molekularen Struktur. So ergibt sich die molekulare Struktur (nicht zu verwechseln mit der Geometrie) aus der topologischen Analyse des Gradientenvektorfeldes der Elektronendichte, ohne einschränkende Vorgaben zu machen. Die Analyse ausgezeichneter Punkte, an denen der Gradient verschwindet, sogenannte kritische Punkte, erlaubt eine *quantitative* Charakterisierung der chemischen Bindungen nach Art und Stärke [11, 12]. Die Analyse der Laplacefunktion (Summe der zweiten Ortsableitungen der Elektronendichte) liefert für den Chemiker wertvolle Informationen. So zeigt sie Orte von Ladungsakkumulationen und Ladungsverminderungen an [13–15]. Die Vorhersage des Ortes und der Reaktionsgeometrie eines elektro- und nucleophilen Angriffs ist ebenso möglich wie die allgemeine Beschreibung von Lewis-Säure-Base-Reaktionen [10]. Die Maxima dieser Funktion entsprechen in Zahl, Richtung und Größe dem VSEPR-Modell und erweitern dieses sogar um eine quantitative Beschreibung [13, 16–18]. Die Topologie der La-

---

placefunktion wurde in einer Vielzahl von Studien zur Beschreibung und Erklärung von Additions- und Substitutionsreaktionen eingesetzt. Beispiele finden sich in [19–23].

Neben der topologischen Analyse der Elektronendichte ist ebenso die Bestimmung von Gitterenergien, elektrostatischen Momenten, wie z. B. des Dipolmoments, sowie des elektrostatischen Potentials möglich. Somit liefert ein hochaufgelöstes Röntgenbeugungsexperiment nicht nur geometrische sondern auch elektronische Eigenschaften eines Systems und damit wertvolle Information für das *Molecular Modelling* und *Drug Design* [24–26], deren Aufgabe es ist, Beziehungen zwischen Energie, Struktur und Reaktivität eines Systems herzustellen, um ein besseres Verständnis der chemischen Reaktivität, von Materialeigenschaften aber auch der biologischen und physiologischen Wirksamkeit zu erhalten.

Die Möglichkeit des Vergleichs der aus Ladungsdichteexperimenten mittels Röntgenstrahlung erhaltener Ergebnisse mit anderen experimentellen Methoden, wie der Thermodynamik oder der Spektroskopie, sowie die Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit jenen aus der Quantenmechanik, belegt die Interdisziplinarität dieses Arbeitsgebietes zwischen chemischer Kristallographie und Quantenchemie, das deshalb von Jerome Karle unlängst als Quantenkristallographie bezeichnet wurde. Die Bedeutung und Aktualität dieses Gebietes ist ferner mit dem Chemie-Nobelpreis 1998 an Kohn und Pople gewürdigt worden [27], im Zusammenhang mit theoretischen Arbeiten unter anderem zur Elektronendichtebestimmung.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich auch mit dem Vergleich zwischen theoretischen und experimentellen elektronischen und topologischen Eigenschaften. Die Zunahme an Auflösung und Genauigkeit auf experimenteller Seite, auch bei Studien größerer Systeme, erhöht den Meßzeitbedarf nicht wesentlich. Dies steht im großen Gegensatz zum dramatisch ansteigenden CPU-Bedarf, insbesondere bei großen Molekülen.

In den beiden folgenden Kapiteln sollen zuerst die theoretischen und experimentellen Grundlagen näher erläutert werden. Nach der Einzelvorstellung der elektronischen Eigenschaften von sechs Aminosäuren, schließt sich ein Kapitel mit einer vergleichenden Übersicht über diese wichtige Verbindungsklasse an. Schließlich wird am Beispiel des antithrombotischen Wirkstoffs Terbogrel die erfolgreiche Anwendung der experimentellen Ladungsdichtebestimmung an einem größeren pharmakologisch relevanten Molekül vorgestellt.

