

# Zusammenfassung

Das Gebiet der experimentellen Ladungsdichtebestimmung befindet sich zur Zeit in einer Umbruchsituation, die vielleicht vergleichbar ist mit der Entwicklung der konventionellen Röntgenstrukturanalyse in den 60er-Jahren zu einer Routinemethode der Strukturaufklärung von chemischen Verbindungen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnten wichtige methodische experimentelle Aspekte zu dieser Entwicklung beigetragen werden. Erstmals konnte der Nachweis erbracht werden, daß mit der Kombination Synchrotronprimärstrahlung/CCD-Flächendetektion elektronische Eigenschaften einer Verbindung in kurzer Zeit zugänglich sind, deren Genauigkeit vergleichbar oder höher ist als jene, die mit Punktdetektion erhalten wurden und wochenlange Meßzeiten erforderten, was bis zu diesem Zeitpunkt in Frage gestellt wurde. Dieses Ergebnis eröffnete die Perspektive, einerseits vergleichende Studien an einer Reihe von Verbindungen einer verwandten Klasse von Molekülen vorzunehmen, andererseits erschien es möglich, Ladungsdichtebestimmungen auch an größeren biologisch relevanten Verbindungen durchzuführen. In der vorliegenden Arbeit wurden beide Perspektiven verfolgt. Die Verbindungsklasse der Aminosäuren wurde durch vergleichende Ladungsdichtebestimmung erfolgreich untersucht. Zudem konnte am Beispiel eines antithrombotischen Wirkstoffes gezeigt werden, daß sogar eine konventionelle Röntgenquelle zusammen mit flächenhafter Detektion, wie sie heutzutage zunehmend zur Standardausstattung von Forschungslaboratorien gehört, für die genaue experimentelle Ladungsdichtebestimmung größerer Moleküle geeignet ist. So konnten dank schneller Experimente, deren Zeitbedarf erheblich unter demjenigen von vergleichbaren *ab initio*-Rechnungen liegen, quantitative Ergebnisse auf elektronischem Niveau erhalten werden. Es ist somit nicht übertrieben zu sagen, daß mit der Einführung der flächenhaften Detektion und dem Nachweis, daß genaue elektronische Eigenschaften einer Verbindung in sehr kurzer Zeit erhältlich sind, ein Durchbruch in der experimentellen Ladungsdichtebestimmung erreicht wurde.

An sechs Aminosäuren wurden umfangreiche Ladungsdichtestudien durchgeführt, die eine vollständige topologische Analyse der Elektronendichte unter Einbeziehung intra- und intermolekularer Wechselwirkungen beinhalteten. Zu Beginn dieser Arbeit war bisher nur eine vergleichbar umfangreiche Studie in der Klasse der Aminosäuren publiziert worden. Es konnte eine Zunahme an Auflösung und Genauigkeit erzielt werden. Zwei der Datensätze gehören zu den höchst aufgelösten auf dem Gebiet der Ladungsdichtestudien organischer Verbindungen. Für diese Verbindungsklasse wurde ein hoher Grad an Reproduzierbarkeit und Transferierbarkeit von atomaren und Gruppeneigenschaften gefunden deren Varianz sogar noch geringer ist, als jene aus *ab initio*-Rechnungen mit unterschiedlichen Methoden und Basissätzen. Somit wurde ein experimenteller Beitrag zur Unterstützung der Quantentheorie „*Atoms in Molecules*“ geleistet. Die erhaltenen Ergebnisse können als Grundlage für

eine Datenbank elektronischer Eigenschaften dieser wichtigen Verbindungsklasse dienen, als Basis für Studien an chemischen Verbindungen die Aminosäuren als Fragmente enthalten, wie z. B. den Penicillinen oder für Studien an höhermolekularen Systemen wie den Peptiden und Proteinen.

Mit dem Antithrombotikum Terbogrel konnte eine größere biologisch und pharmakologisch relevante Verbindung ebenfalls mit hoher Genauigkeit elektronisch charakterisiert werden. Die chemisch relevante Klassifizierung der Bindungen und die Bestimmung der reaktivsten Orte dieser Verbindung, die zu den bisher größten topologisch charakterisierten Molekülen zählt, gehören zu den wesentlichen Ergebnissen. Trotz der geringen Anzahl starker intermolekularer Wechselwirkungen werden deutliche Unterschiede im Vergleich zu theoretischen Rechnungen gefunden. Da im Kristallverband Ähnlichkeit und molekulare Erkennung in hohem Maße realisiert sind, eignet sich dieser Zustand erheblich besser zur Simulation physiologischer Bedingungen und zum Verständnis von Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen als der isolierte stationäre Zustand eines Systems. Deshalb kommt der in dieser Arbeit durchgeführten Bestimmung von Dipolmomenten und des elektrostatischen Potentials eine erhebliche Bedeutung zu. Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte topologische Analyse der Elektronendichte erlaubt eine quantitative Charakterisierung chemischer Bindungen. Zudem konnten erstmalig am Beispiel der experimentellen dreidimensionalen Laplacefunktion feine Ladungsdichtereorganisationen aufgrund schwacher intermolekularer Wechselwirkungen visualisiert werden und somit Richtungen, in denen chemische Wechselwirkungen favorisiert sind, bestimmt und charakterisiert werden. Neben den hier eingeführten experimentellen Beiträgen zur Entwicklung der Ladungsdichtebestimmung trägt die vorliegende Arbeit somit auch zum *Molecular Modelling* und *Drug Design* bei.