

Terbogrel

12.1 Strukturbeschreibung und Messung

Terbogrel (INN) ist ein von der Firma Boehringer Ingelheim entwickelter antithrombotischer Wirkstoff, der sich zur Zeit in der klinischen Erprobung befindet. Seine Wirkungsweise beruht auf der Rolle als Thromboxan A₂-Rezeptor Antagonist und der Synthase-Inhibierung. Strukturell besteht das Grundgerüst der Verbindung aus einer ω -Hexencarbonsäure, welche am Terminus doppelt substituiert ist. Auf der einen Seite befindet sich ein Pyridinring der über die α -Position verknüpft ist. Auf der anderen Seite ist über einen in 1,4-Position substituierten Phenylring eine Guanidingruppe, welche eine Cyanogruppe und eine Tertiärbutylgruppe als Substituenten trägt. Abbildung 12.1 zeigt die Lewisformel der Verbindung.

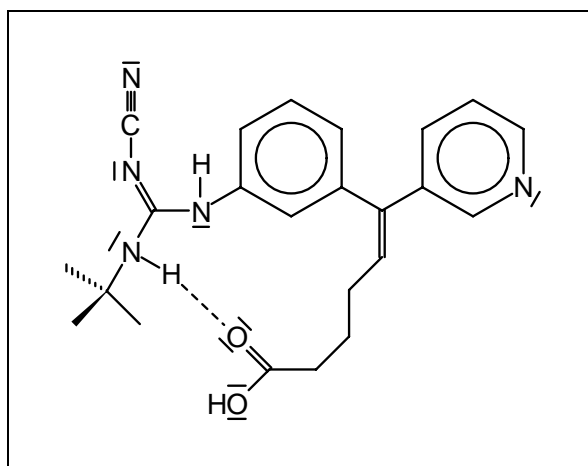


Abbildung 12.1 Terbogrel

Bei dieser Substanz handelt es sich um eine neuartige Klasse antithrombotischer Wirkstoffe mit substituierter Guanidinderivat. In einer Studie von Soyka et al. [166] hat sich die hier vorgestellte Verbindung als wirksamste von über einhundert verschiedenen substituierten Guanidinderivaten herausgestellt. Über die genaue Wirkungsweise des Pharmakons ist allerdings sehr wenig bekannt, da die Struktur des Rezeptorproteins bisher nicht aufgeklärt werden konnte. Es wird jedoch vermutet, daß die Guanidinderivat unerlässlich für die Wirksamkeit ist. Zudem schreibt man der Tertiärbutylgruppe eine gewisse Rolle bei der Überwindung der Zellmembran zu. Abbildung 12.2 auf Sei-

te 148 zeigt die Molekülkonformation im Kristall sowie die verwendete Atomnumerierung. Das an sich offenkettige Molekül liegt in einer ringförmigen Konformation vor. Diese wird durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung N(23)–H(23N)···O(1) realisiert.

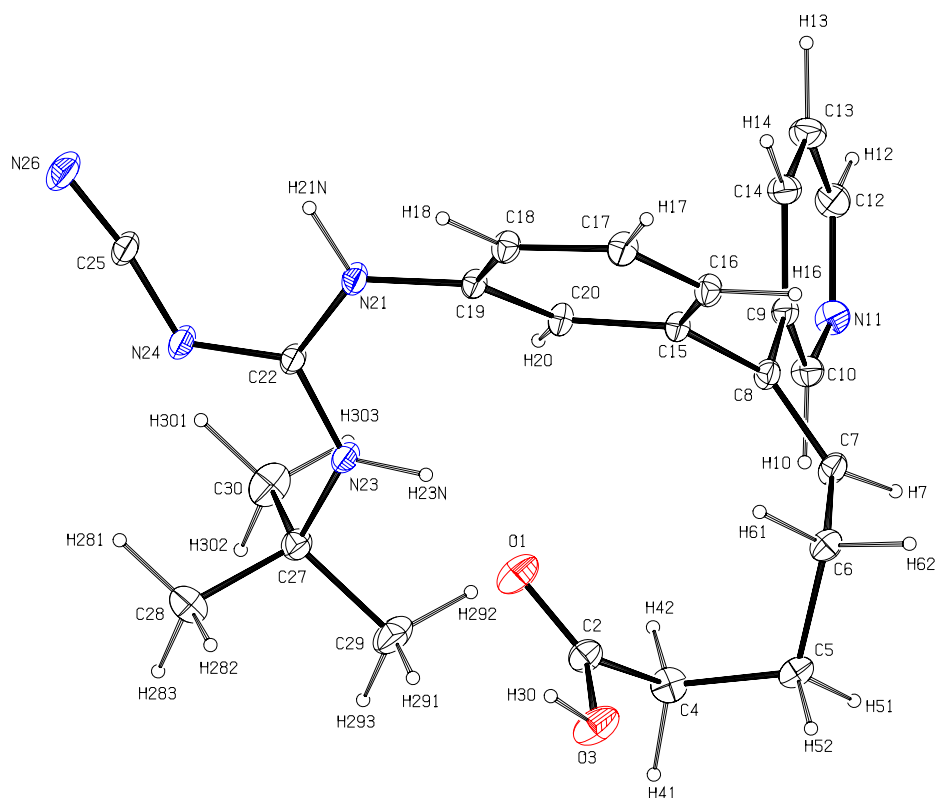


Abbildung 12.2 Thermische Schwingungsellipsoide (50% Wahrscheinlichkeit).

Die Kristallisation der Substanz erwies sich als relativ schwierig. In Wasser ist die Verbindung nahezu unlöslich, sehr gut löst sie sich dagegen in konzentrierter Essigsäure. Dabei bildet sich eine klare Lösung. Zu dieser wurde nun soviel Wasser hinzugegeben, bis sich eine leichte milchige Trübung einstellte. Diese Lösung wurde dann einige Tage stehengelassen. Die erhaltenen Kristalle sind farblos. Ein geeigneter Kristall wurde auf einem Glasfaden montiert und auf einem konventionellen SMART-System der Firma Bruker-AXS mit MoK α -Strahlung bei 100 K unter Verwendung von CCD-Flächendetektion vermessen. Von der in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/a$ kristallisierenden Verbindung wurden 219870 Reflexe gemessen, davon waren 39356 unabhängige Reflexe. Die erreichte Auflösung der Messung betrug 1.25 \AA^{-1} . Die Meßzeit betrug fünf Tage. Weitere Details über die Struktur und die Messung finden sich in Tabelle 12.1 auf Seite 149.

Für eine erste Verfeinerung mit dem sphärischen Atommodell konnte auf die Atomparameter aus [166] zurückgegriffen werden. Die Gütefaktoren sind in Tabelle 12.2 auf Seite 151 notiert. Abbildung 12.2 zeigt die ORTEP-Darstellung [123] der Verbindung und die verwendeten Atomnamen.

Für die Verbindung wurde eine Geometrieoptimierung auf dem HF/6-311++G(d,p)-Niveau mit anschließender Frequenzrechnung durchgeführt (siehe Tabellen A.14 auf Seite 195, A.15 auf Seite 195, A.16 auf Seite 196).

Formel	$C_{23}O_2N_5H_{27}$
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2_1/a$ (Nr. 14)
Z	4
a [Å]	14.8322(22)
b [Å]	10.0966(9)
c [Å]	15.5998(18)
β [°]	113.553(7)
V [Å ³]	2141.52
F(000)	864.0
D_x [g·cm ⁻³]	1.258
Kristallgröße [mm ³]	$0.45 \times 0.38 \times 0.35$
Strahlung	MoK α
λ [Å]	0.7107
μ [mm ⁻¹]	0.08
Temperatur [K]	100
Scan Typ	ω
Schrittweite [°]	0.2
Belichtungszeit [s]	10, 60, 90
hkl-Bereich	$-36 \leq h \leq 33$ $0 \leq k \leq 24$ $0 \leq l \leq 38$
$(\sin \theta / \lambda)_{\max}$ [Å ⁻¹]	1.25
d [Å]	0.40
N _{gesamt}	219870
N _{unique}	39356
N _{unique} (3σ)	22719
R _{int}	0.0368

Tabelle 12.1 Kristallographische Daten und experimentelle Bedingungen.

Es stellt sich heraus, daß das freie Molekül im stationären Zustand im wesentlichen die selbe Konformation wie im Kristall einnimmt. Somit wird also die intramolekulare H-Brücke die zu dieser Konformation führt in der Theorie angemessen beschrieben. Die Differenzen der Torsionswinkel betragen meist weniger als 10°, oft sogar weniger als 5°. Ausnahmen bilden die Torsionswinkel C(19)–N(21)–C(22)–N(23) mit 13.6 bzw. 4.7° in der Rechnung bzw. im Experiment, C(22)–N(24)–C(25)–N(26) mit –135.5/–168.4° (Theorie/Experiment), O(1)–C(2)–C(4)–C(5) (136.9/116.1°), O(3)–C(2)–C(4)–C(5) (–45.0/–61.7°). Somit findet man die Hauptunterschiede in der Konformation der Carboxylgruppe sowie im Bereich der Guaningruppe.

12.2 Multipolverfeinerung

Für die Multipolverfeinerung von Terbogrel wurden idealisierte Abstände zu den Wasserstoffatomen angenommen und diese dann in den Verfeinerungszyklen fixiert. Die Abstände der aliphatischen C–H-Bindungen wurden auf 1.09 Å, die der aromatischen C–H-Bindungen

auf 1.04 Å, die O–H-Bindung auf 0.98 Å und die N–H-Bindungen in der Guanidingruppe auf 1.02 Å festgelegt. Als Randbedingung wurde die Elektroneutralität der Elementarzelle gefordert. Das *rigid body*-Bewegungsmodell wurde an die Verschiebungsparameter \mathbf{U} einer ersten Multipolverfeinerung angepasst. Aus diesem Fit ist es möglich, neue \mathbf{U} -Werte zu berechnen, die einer *rigid body*-Bewegung entsprechen. Diese $\mathbf{U}(\text{RGB})$ -Werte erfüllen den Hirshfeld-Test für alle Bindungen und 1,3-*links*. Nun wird eine weitere Multipolverfeinerung mit diesen $\mathbf{U}(\text{RGB})$ durchgeführt, wobei die *rigid-bond*-Bedingung nur für Bindungen und 1,3-*links* beibehalten wird. Dies führt zu zuverlässigeren \mathbf{U} -Werten [130]. Für diese Bindungen und *links* wird $\Delta\mathbf{U}$ gleich Null. Diese Vorgehensweise ist jedoch kritischer als jene, die bei Serin beschrieben ist. Sie ist aber einfacher durchführbar. Im Endeffekt ist es das Ziel, die Projektion der statischen Elektronendichte in die Verschiebungsparameter zu verhindern, mit Hilfe der *rigid-bond*-Bedingungen. Folgende Bindungen wurden als *rigid-bonds* definiert: C(4)–C(5), C(8)–C(9), C(8)–C(15), N(21)–C(19), C(27)–C(28), C(27)–C(29) sowie C(27)–C(30). Weiterhin wurden folgende Gruppen als unabhängig sich bewegende *rigid bodies* in der Verfeinerung betrachtet: N(24) C(25) N(26), C(15) C(16) C(17) C(18) C(19) C(20), N(21) N(23) N(24) C(22), N(11) C(9) C(10) C(12) C(13) C(14), O(1) O(3) C(2) C(4), C(5) C(6) C(7) sowie C(6) C(7) C(8). Im Multipolmodell wurden einige chemische *Constraints* eingeführt. N(23) bekam die selbe Valenzpopulation wie N(21) in der Guanidingruppe. Der Methylenkohlenstoff C(6) wurde auf das entsprechende Atom C(5) beschränkt. Im Pyridinring wurden die Populationen der äquivalenten Atome C(10) und C(12) sowie C(13) und C(14) gleichgesetzt. Dieses Verfahren wurde auch im Phenylring angewandt. Hier sind die sich entsprechenden Atome C(16) und C(18) sowie C(17) und C(20). Ebenso wurden die Valenzpopulationen der Kohlenstoffatome C(28), C(29) und C(30) der Tertiärbutylgruppe auf den selben Wert beschränkt. Die Wasserstoffatome der Methylengruppen H(42), H(51), H(52), H(61) und H(62) wurden auf das entsprechende Atom H(41) beschränkt. Die Wasserstoffe H(10), H(12), H(13) und H(14) des Pyridinringes, sowie H(16), H(17), H(18) und H(20) des Phenylrings wurden mit dem Atom H(7) der C=C-Doppelbindung (C(7)–C(8)) gleichgesetzt. H(21N) in der Guanidingruppe wurde wie H(23N) behandelt. Ebenso wurden die H-Atome H(282), H(283), H(291), H(292), H(293), H(301), H(302), H(303) der Methylgruppen gleich wie das entsprechende H(281) behandelt. Die Multipolverfeinerung der Nichtwasserstoffatome erfolgte bis zum hexadekapolaren Niveau. Für die Wasserstoffe wurden bindungsgerichtete Dipole verfeinert, bei H(30) in der Carboxylgruppe noch zusätzlich ein bindungsgerichteter Quadrupol. Die Atome N(21) und N(23) in der Guanidingruppe wurden mit dem gleichen κ -Parameter verfeinert. Ein gemeinsames κ wurde auch für die Atome C(4), C(5), C(6) und C(7) der Methylengruppen verwendet. Ebenso wurde verfahren bei C(10) und C(12) im Pyridinring. Die Atome C(13), C(14) (Pyridinring) und C(16), C(17), C(18), C(20) (Phenylring) bekamen einen gemeinsamen κ -Parameter. Die den Stickstoffatomen der Guanidingruppe benachbarten Atome C(19), C(22) und C(27) teilten sich ein κ , ebenso wie die Kohlenstoffe C(28), C(29), C(30) der Methylgruppen. Alle anderen Nichtwasserstoffatome wurden mit einem eigenen κ -Parameter ausgestattet. Alle Wasserstoffatome bekamen einen κ -Wert von 1.2, der bei der Verfeinerung festgehalten wurde. Um die Variablenzahl weiter zu reduzieren, sind bei verschiedenen Atomen lokale Symmetrien angenommen worden. Für N(26) der Cyanogruppe wurde Rotationssymmetrie um die Bindung C(25)–N(26) angenommen. Die Atome C(4), C(5) und C(6) der Methylengruppen wurden mit lokaler atomarer m -Symmetrie verfeinert. Für C(9), C(17) und C(20) wurde lokale $mm2$ -Symmetrie angenommen. Die Kohlenstoffe C(13), C(14), C(15), C(16), C(18) sowie

C(19) wurden wiederum mit lokaler m -Symmetrie verfeinert. Für die Atome C(27), C(28), C(29) und C(30) der Tertiärbutylgruppe wurde lokale $3m$ -Symmetrie eingesetzt. Die thermische Behandlung der Nichtwasserstoffatome erfolgte anisotrop, die der Wasserstoffe isotrop. Außerdem wurde ein Skalenfaktor und die Positionsparameter der Nichtwasserstoffatome verfeinert. Die Größe $\sum_{\mathbf{H}} w_{\mathbf{H}} (|F_{\text{obs}}(\mathbf{H})| - K|F_{\text{cal}}(\mathbf{H})|)^2$ wurde in einer Kleinsten-Quadrate-Prozedur minimiert, wobei als Gewichtungsschema $w_{\mathbf{H}} = \sigma^{-2}(|F_{\text{obs}}(\mathbf{H})|)$ Anwendung fand. 22719 Strukturaktoren mit $F_{\text{obs}}(\mathbf{H}) > 3\sigma(F_{\text{obs}}(\mathbf{H}))$ wurden in die Verfeinerung mit einbezogen. Das oben beschriebene Modell mit einem Reflex-/Parameter-Verhältnis von etwas über 34 konvergierte problemlos und konnte bis zu dem beachtlichen $R_w(F)$ von 0.0180 verfeinert werden. Weitere Gütefaktoren sind in Tabelle 12.2 aufgelistet. Die oben beschriebene Vorgehensweise führt auch zu einem sehr guten Hirshfeld-Test, dessen Ergebnis in Tabelle 12.3 auf der nächsten Seite verzeichnet ist. Die Differenz der mittleren Verschiebungsparameter übersteigt den Wert von $4 \cdot 10^4 \text{ \AA}^2$ nicht.

12.3 Deformationselektronendichte

Die Abbildung 12.3 auf Seite 153 zeigt Deformationsdichten in mehreren Molekülebenen. Diese wurden aus der oben beschriebenen Multipolverfeinerung ohne Variation der κ -Parameter gewonnen. In der Ebene des Phenylringes sind die Bindungsmaxima für die kovalenten Bindungen C(15)–C(16), C(16)–C(17), C(17)–C(18), C(18)–C(19), C(19)–C(20) und C(15)–C(20) zu erkennen. Ebenfalls in der Zeichenebene liegen die Bindungen C(8)–C(15) und C(19)–N(21) (in der Abbildung links), welche den Phenylring mit den anderen Molekülregionen verknüpft. Außerdem sind noch Bindungen zu den H-Atomen im Ring zu erkennen. Die Bindung C(19)–C(20) besitzt ein Maximum bei 0.6 e\AA^{-3} , alle anderen Bindungen im Ring liegen bei maximal 0.7 e\AA^{-3} . In der Tat ergibt die quantitative topologische Analyse (Abschnitt 12.4.1), daß die Bindung C(19)–C(20) die schwächste Bindung im Ring ist. Für die anderen Bindungen im Ring werden leicht unterschiedliche quantitative Werte der Elektronendichte am bindungskritischen Punkt gefunden. Diese feinen Unterschiede in der Bindungsstärke kann die relativ grobe Modellvorstellung der Deformationselektronendichte nicht mehr auflösen. Die geringere Stärke der Bindungen C(8)–C(15) und C(19)–N(21) im Vergleich zu den Bindungen im Ring, kann quantitativ bestätigt werden, allerdings nicht deren absoluter Trend. In der Ebene des Pyridinringes erkennt man die Maxima für die kovalenten Bindungen C(9)–C(10), N(11)–C(10), N(11)–C(12), C(12)–C(13), C(13)–C(14) und

	Modell	
	Sphärisch	Multipol
NREF	22714	
NVAR	298	726
$R(F)$	0.0425	0.0236
$R_w(F)$	0.0404	0.0180
GOF	4.51	2.02

Tabelle 12.2 Gütefaktoren, NREF bezeichnet die Anzahl der Reflexe, NVAR die Anzahl der verfeinerten Variablen, GOF den Goodness of fit.

Atom A	Atom B	DMSDA	Atom A	Atom B	DMSDA
O(1)	C(2)	1	C(8)	C(9)	2
O(3)	C(2)	1	C(8)	C(15)	-1
N(11)	C(10)	0	C(9)	C(10)	1
N(11)	C(12)	4	C(9)	C(14)	2
N(21)	C(19)	0	C(12)	C(13)	1
N(21)	C(22)	-3	C(13)	C(14)	1
N(23)	C(22)	1	C(15)	C(16)	2
N(23)	C(27)	3	C(15)	C(20)	-1
N(24)	C(22)	-2	C(16)	C(17)	1
N(24)	C(25)	-2	C(17)	C(18)	-3
N(26)	C(25)	-1	C(18)	C(19)	-3
C(2)	C(4)	2	C(19)	C(20)	0
C(4)	C(5)	0	C(27)	C(28)	-1
C(5)	C(6)	2	C(27)	C(29)	2
C(6)	C(7)	-3	C(27)	C(30)	-2
C(7)	C(8)	0			

Tabelle 12.3 Hirshfeld *rigid bond test*. Differenz der mittleren Verschiebungsparameter DMSDA (*different mean square displacement amplitudes*) für gebundene Atome in Einheiten von $1 \cdot 10^4 \text{ \AA}^2$.

C(9)–C(14) im Ring. Neben den Bindungen zu den H-Atomen im Ring ist zudem noch die verbrückende Bindung C(8)–C(9) zur Carbonsäurekette zu sehen. Die Bindungen N(11)–C(10), N(11)–C(12) und C(13)–C(14) besitzen ein Maximum bei 0.6 e\AA^{-3} , die anderen Bindungen im Ring bei 0.7 e\AA^{-3} . Die quantitative Analyse kann die hier wiedergegebenen Trends in der Bindungsstärke nicht bestätigen. Dort werden die beiden Bindungen zu N(11) als am stärksten betrachtet. Die Bindung C(13)–C(14) wird quantitativ als die schwächste im Ring gefunden, jedoch sind die anderen Bindungen nur unwesentlich stärker. Im Prinzip unterscheidet sich die gefundene Stärke nicht innerhalb der Fehlergrenzen. Der Trend für die Bindung C(8)–C(9) kann quantitativ bestätigt werden. Außerdem ist am Pyridinstickstoff N(11) noch ein deutlich und symmetrisch ausgeprägtes Maximum zu sehen, welches dem freien Elektronenpaar an diesem Atom zugeordnet werden kann. Die maximale Dichte wird bei 1.0 e\AA^{-3} gefunden. In der Ebene der Guanidingruppe erkennt man Maxima für die kovalenten Bindungen N(21)–C(22), N(23)–C(22), N(24)–C(22), N(24)–C(25) und N(21)–C(19). Die Bindung N(21)–H(21N) liegt ebenfalls in der Zeichenebene, während die Bindungen N(23)–H(23N) und N(23)–C(27) nicht mehr vollständig in dieser Ebene liegen. Trotzdem sind auch hier die Bindungsmaxima noch deutlich erkennbar. Die Maxima liegen für N(24)–C(22) und N(23)–C(22) bei 0.7 e\AA^{-3} , für N(21)–C(22) bei 0.8 e\AA^{-3} und für N(21)–C(19) bei 0.5 e\AA^{-3} . Die quantitative Analyse bestätigt lediglich N(21)–C(19) als schwächste Bindung. Die in der Deformationsdichte suggerierten Trends in der Bindungsstärke der restlichen N–C-Bindungen widersprechen den Befunden der quantitativen topologischen Analyse. In der terminalen Cyanogruppe liegen die Bindungsmaxima für N(24)–C(25) und N(26)–C(25) in der Zeichenebene. Die Bindung N(24)–C(22) liegt etwas außerhalb. Desweiteren ist auch noch Bindungsdichte für N(21)–C(22) zu erkennen. Die deutlich unterschiedlichen Maxima von N(26)–C(25) (1.1 e\AA^{-3}) und N(24)–C(25) (0.7 e\AA^{-3}) werden quantitativ bestätigt. In dieser Gruppe sind außerdem noch unverzerrte Dichtemaxima der freien Elektronenpaare an N(24) und N(26) zu erkennen. Die Maximalwerte betragen 0.5 bzw. 0.8 e\AA^{-3} . Die quan-

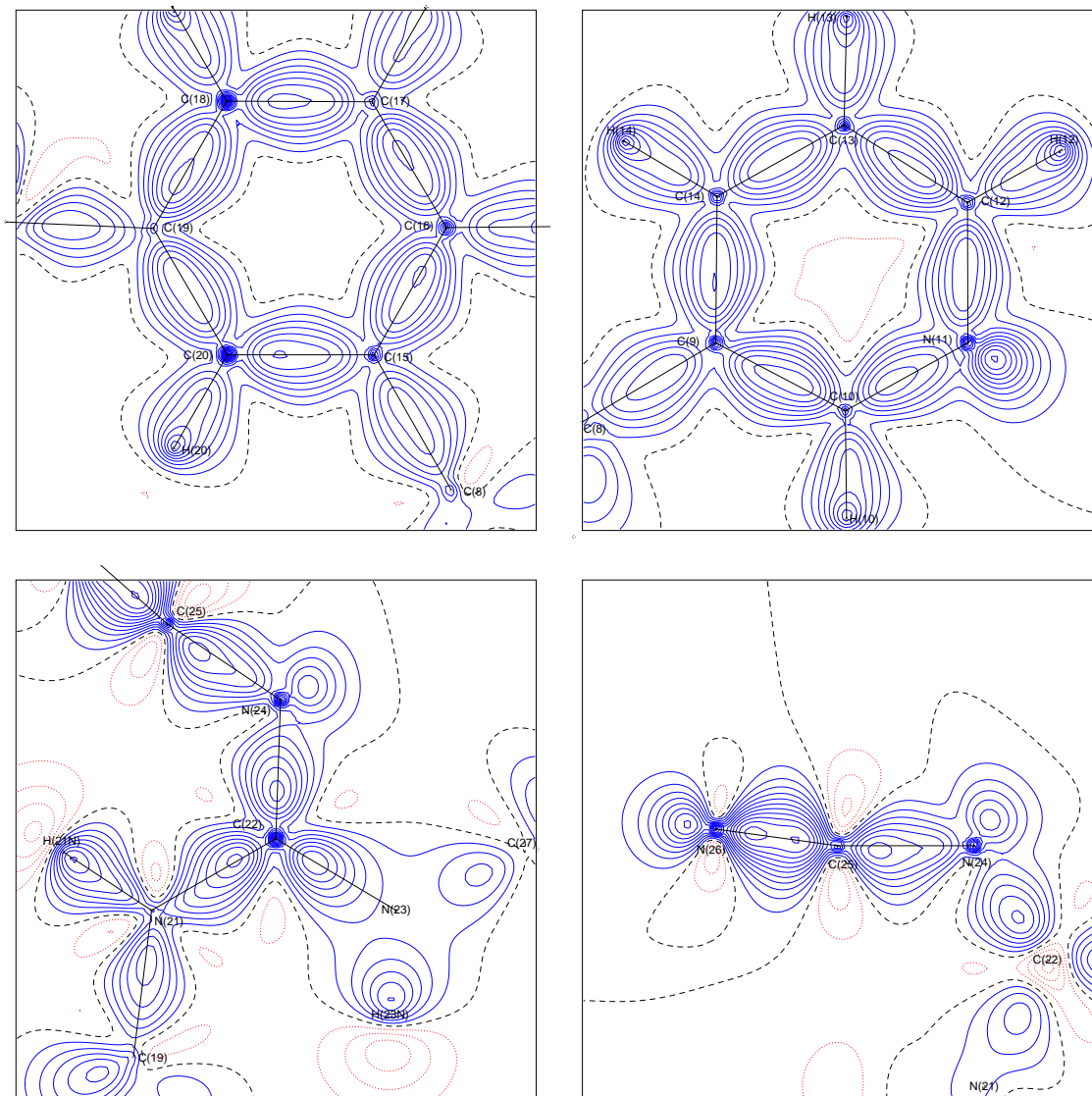


Abbildung 12.3 Experimentelle Deformationselektronendichte in verschiedenen Molekülebenen. Phenylring (links oben), Pyridinring (rechts oben), Guanidingruppe (links unten), terminale Cyanogruppe (rechts unten). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Durchgezogene bzw. gepunktete Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gestrichelt dargestellt.

titative Analyse der nichtbindenden Valenzschalenladungskonzentration (Abschnitt 12.4.4) bestätigt diesen Trend für die Ladungskonzentration, auch im Vergleich mit dem Atom N(11).

12.4 Topologische Analyse

Die Tabellen 12.4, 12.5 und 12.6 auf den Seiten 155, 156 und 157 listen die aus der Multipolverfeinerung erhaltenen Populationsparameter auf. Die beiden Sauerstoffatome in der

Carboxylgruppe bekommen negative Ladungen von $-0.46 e$ (O(1)) und $-0.38 e$ (O(2)), vergleichbar mit den Werten mancher Aminosäuren. O(1) trägt zudem die höchste negative Ladung. Alle Stickstoffatome bekommen ebenfalls deutlich negative Ladungen, darunter trägt N(26) der Cyanogruppe mit $-0.44 e$ die höchste. Ein Großteil der Kohlenstoffatome trägt relativ geringe Ladungen. Dabei sind einige etwas negativ, andere etwas positiv geladen. Jedoch gibt es auch bei den C-Atomen deutliche Ladungsverschiebungen. So sind z. B. die Methylkohlenstoffe C(28), C(29) und C(30) mit einer Ladung von $+0.24 e$ deutlich positiv geladen, ebenso C(2) mit $+0.18 e$, C(27) mit $+0.17 e$, sowie C(10) und C(12) mit $+0.12 e$ Ladung. Relativ wenige Kohlenstoffatome tragen eine negative Ladung. Zudem sind diese betragsmäßig deutlich kleiner. C(8) und C(9) besitzen mit $-0.09 e$ die am stärksten negative Ladung. Außerdem zählt noch C(15) mit $-0.06 e$ zu den etwas stärker negativ geladenen Atomen. Interessant ist, daß die meisten Wasserstoffe neutral oder nahezu neutral sind. Lediglich die Atome H(41), H(42), H(51), H(52), H(61) und H(62) sind mit $+0.07 e$ etwas positiviert. H(21N) und H(23N) mit $+0.21$, sowie H(30) mit $+0.23 e$ tragen als einzige Wasserstoffatome eine deutlich positive Ladung. Die Betrachtung von Gruppenladungen ist bei einem strukturell so komplexen Molekül sicherlich problematisch. Dennoch sollen hier bestimmte Atomgruppen und deren Gesamtladung analysiert werden, um einen Eindruck von der generellen Ladungsverteilung im Molekül zu bekommen. Der gesamte Pyridinring trägt eine negative Ladung von $-0.06 e$, der Beitrag des stark negativ geladenen Pyridinstickstoffs wird durch die zahlreichen positiven Beiträge der C-Atome und H-Atome fast kompensiert. Erstaunlich ist, daß der Phenylring mit $-0.08 e$ sogar eine etwas stärker negative Gruppenladung bekommt als der Pyridinring. Dies wird verursacht durch die zumeist negativen Beiträge der C-Atome. Erwartungsgemäß ist die Carboxylgruppe mit $-0.43 e$ deutlich negativ geladen. Diese stark negative Ladung wird von dem Kohlenstoffgerüst der zugrunde liegenden Hexensäure mit einer erstaunlich hohen positiven Ladung von $+0.61 e$ mehr als kompensiert. Eine noch höhere positive Ladung trägt mit $+0.89 e$ die Tertiärbutylgruppe, deren Beiträge allein durch die Kohlenstoffatome bestimmt sind. Für sich allein betrachtet ermittelt man eine Ladung von $-0.61 e$ für die Guanidingruppe. Nimmt man die Cyanogruppe als Substituent noch hinzu, so erhöht sich die negative Ladung noch einmal deutlich auf nunmehr $-0.91 e$. Die negative Ladung ist also am stärksten im Bereich der Guanidingruppe akkumuliert. Deutlich negativ ist auch die Carboxylgruppe die jedoch räumlich zu den stark positiven Gruppen, der Kohlenstoffkette und der Tertiärbutylgruppe, benachbart steht. Interessant ist, daß die resultierenden κ -Werte der polaren Sauerstoff- und Stickstoffatome kaum von ihrem Startwert 1.0 abweichen. Zwar sind auch die Abweichungen bei den Kohlenstoffatomen sehr moderat, jedoch etwas deutlicher. Die erhaltenen κ -Werte liegen in einem engen Bereich zwischen 1.05 und 1.07; somit ergibt sich in allen Fällen eine leichte Kontraktion der radialen Elektronendichteverteilung.

	O(1)	O(3)	N(11)	N(21)	N(23)	N(24)	N(26)	C(2)	C(4)	C(5)	C(6)
κ	0.995(2)	1.001(2)	1.004(3)	1.008(2)	1.008(2)	1.007(2)	0.997(2)	1.050(4)	1.056(2)	1.056(2)	1.056(2)
P_v	6.46	6.38	5.41	5.36	5.36	5.40	5.44	3.82	3.95	3.91	3.91
P_{11}	-0.06	0.02				-0.02	-0.07	0.09	-0.02		
P_{1-1}	0.02	-0.07				-0.09		-0.05			
P_{10}	-0.05		-0.08				-0.02				
P_{20}	0.03	-0.02	0.12			-0.05	0.19	-0.28			
P_{21}	-0.04	-0.02				0.02					
P_{2-1}		0.03	0.02								
P_{22}	-0.10	-0.03	-0.11			0.02		0.08		-0.02	-0.02
P_{2-2}								0.03			
P_{30}		0.02	-0.09					-0.02			
P_{31}		0.04		-0.02	-0.02	-0.03			-0.10	-0.10	-0.10
P_{3-1}		-0.03	0.02			-0.02			-0.21	-0.18	-0.18
P_{32}	0.04	0.08	-0.10								
P_{3-2}		0.02		-0.02	-0.02						
P_{33}		-0.02		0.17	0.17	0.10		0.32	0.17	0.18	
P_{3-3}	0.02	0.03		0.04	0.04			-0.03	-0.02	-0.03	-0.03
P_{40}		0.02						0.02		0.02	0.02
P_{41}											
P_{4-1}											
P_{42}	0.02		-0.02	-0.02	-0.02	-0.02		0.03	-0.04	-0.03	-0.03
P_{4-2}		0.02							0.07	0.07	0.07
P_{43}			0.02	-0.02	-0.02			0.02			
P_{4-3}		0.03									
P_{44}			0.02						0.04	0.02	0.02
P_{4-4}		-0.02		-0.03	-0.03	0.02		0.04	0.02	0.03	0.03

Tabelle 12.4 Multipolpopulationen. Nur Populationen mit $|P_{lm}| > 1\sigma(P_{lm})$ sind aufgelistet.

	C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	C(17)
κ	1.056(2)	1.047(3)	1.049(2)	1.059(3)	1.059(3)	1.057(2)	1.057(2)	1.049(2)	1.057(2)	1.057(2)
P_v	3.98	4.09	4.09	3.88	3.88	3.96	3.96	4.06	4.05	4.04
P_{11}		0.03								
P_{1-1}	0.05	0.07		0.04	0.04					
P_{10}	-0.06			0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.06	0.05
P_{20}	0.06	0.04	0.06	0.13	0.13	0.08	0.08	0.09	0.05	0.06
P_{21}		-0.04								
P_{2-1}	-0.09	-0.02						-0.02		
P_{22}	-0.15	-0.07	-0.18	-0.15	-0.15	-0.18	-0.18	-0.15	-0.14	-0.15
P_{2-2}	0.02	0.16								
P_{30}	0.20	0.21	0.23	0.22	0.22	-0.21	-0.21	-0.23	-0.21	-0.21
P_{31}	-0.02	-0.02								
P_{3-1}	0.06									
P_{32}	0.09	0.03	0.15	0.17	0.17	-0.14	-0.14	-0.14	-0.14	-0.15
P_{3-2}	-0.02	-0.12								
P_{33}		0.04								
P_{3-3}	0.04									
P_{40}	0.03	0.03						0.03		
P_{41}	-0.02	0.02								
P_{4-1}	0.03	0.02		0.03	0.03					
P_{42}	0.02		-0.02	-0.05	-0.05			-0.02		
P_{4-2}										
P_{43}		-0.02								
P_{4-3}	-0.02					0.02	0.02			
P_{44}						0.02	0.02	0.02		
P_{4-4}	-0.02									

Tabelle 12.5 Multipolpopulationen. Nur Populationen mit $|P_{lm}| > 1\sigma(P_{lm})$ sind aufgelistet.

	C(18)	C(19)	C(20)	C(22)	C(25)	C(27)	C(28)	C(29)	C(30)
κ	1.057(2)	1.071(2)	1.057(2)	1.071(2)	1.057(4)	1.059(2)	1.069(3)	1.069(3)	1.069(3)
P_v	4.05	3.96	4.04	3.91	3.86	3.83	3.76	3.76	3.76
P_{11}					0.04				
P_{1-1}		-0.02		0.03	0.02				
P_{10}	0.06	0.10	0.05	0.02	-0.14	-0.05	0.05	0.05	0.05
P_{20}	0.05		0.06	0.12	0.36	-0.05	0.06	0.06	0.06
P_{21}					0.02				
P_{2-1}				-0.02	-0.07				
P_{22}	-0.14	-0.17	-0.15	-0.22					
P_{2-2}									
P_{30}	-0.21	-0.24	-0.21	0.28	0.04	0.20	0.27	0.27	0.27
P_{31}				0.03					
P_{3-1}		-0.02		-0.07	-0.02				
P_{32}	-0.14	-0.14	-0.15	0.18	0.02				
P_{3-2}					0.02				
P_{33}							-0.03	-0.03	-0.03
P_{3-3}				-0.02	0.02				
P_{40}		0.04		0.02		0.09	0.07	0.07	0.07
P_{41}					0.03				
P_{4-1}				0.04					
P_{42}				-0.03	-0.03				
P_{4-2}									
P_{43}				-0.02	-0.03				
P_{4-3}				0.02					
P_{44}				0.03					
P_{4-4}									
	H(30)	H(41)	H(42)	H(51)	H(52)	H(61)	H(62)	H(7)	H(10)
κ	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
P_v	0.77	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.97	0.97
P_{10}	0.17	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.14	0.14
P_{20}	0.22								
	H(12)	H(13)	H(14)	H(16)	H(17)	H(18)	H(20)	H(21N)	H(23N)
κ	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
P_v	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.79	0.79
P_{10}	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.24	0.24
	H(281)	H(282)	H(283)	H(291)	H(292)	H(293)	H(301)	H(302)	H(303)
κ	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
P_v	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
P_{10}	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24

Tabelle 12.6 Multipolpopulationen. Nur Populationen mit $|P_{lm}| > 1\sigma(P_{lm})$ sind aufgelistet.

12.4.1 Kritische Punkte der Elektronendichte

In Tabelle 12.7 auf Seite 159 sind die Ergebnisse der bindungstopologischen Analyse aufgelistet. Vor der Diskussion soll hier angemerkt werden, daß es äußerst aufwendig ist die entsprechenden Wellenfunktionen für ein Molekül dieser Größe zu berechnen. So beanspruchte die HF/6-311++G(d,p)-Rechnung immerhin 7,5 Tage CPU-Zeit auf einer RISC R10000 CPU. Die Berechnung der HF/6-311++G(3df,3pd)-Wellenfunktion beanspruchte auf der gleichen CPU sogar über 85 Tage CPU-Zeit! *Somit liegt der Zeitbedarf der theoretischen Rechnungen bei größeren Molekülen deutlich über dem für das Experiment.*

Betrachtet man die Elektronendichte am kritischen Punkt der polaren N–C- und O–C-Bindungen, so findet man bei Verwendung des höheren Basissatzes in allen Fällen eine bessere Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert. Die Differenzen liegen zwischen 1% für die Bindung N(24)–C(22) und 8% für die Bindungen N(26)–C(25) und O(1)–C(2). Erstaunlicherweise zeigt hier die Laplacefunktion gerade den umgekehrten Trend. Mit Ausnahme der Bindungen N(26)–C(25), O(1)–C(2) und O(3)–C(2) stimmt die Rechnung mit dem niedrigeren Basissatz besser mit dem Experiment überein, ein Ergebnis welches den Beobachtungen bei den polaren Bindungen in den Aminosäuren widerspricht. Für diese drei Bindungen findet man besonders große Unterschiede, 65% bei N(26)–C(25), 69% bei O(1)–C(2) und 56% bei O(3)–C(2). Das Ergebnis mit der niedrigeren Basis weicht nochmals zwischen 10 und 30% mehr vom Experiment ab. Bei den restlichen N–C-Bindungen sind die Differenzen zum Experiment recht unterschiedlich. Betrachtet man die HF/6-311++G(d,p)-Rechnung, so findet man für N(11)–C(10) im Pyridinring mit 6% (HF/6-311++G(3df,3pd): 19%) die geringste Differenz und für N(24)–C(25) der Guanidingruppe mit 38% (43%) die größte Differenz. Bei den C–C-Bindungen ist das Bild ebenfalls uneinheitlich. Bei ca. der Hälfte der Bindungen ergibt die niedrigere Basis eine etwas bessere Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert der Elektronendichte, bei der anderen Hälfte liefert die höhere Basis einen etwas näher am Experiment liegenden Wert. Die Unterschiede zwischen den Rechnungen liegen jedoch im allgemeinen zwischen 1 und 3%. Die größten Unterschiede von 9 bis 10% findet man bei den C–C-Bindungen der Tertiärbutylgruppe C(27)–C(28), C(27)–C(29) und C(27)–C(30). Andererseits beobachtet man für C(12)–C(13), C(15)–C(20), C(16)–C(17) sowie C(17)–C(18) eine exakte Übereinstimmung zwischen HF/6-311++G(3df,3pd) und dem Experiment. Interessanterweise zeigt der Wert der Laplacefunktion aus der Rechnung mit dem hohen Anteil an Polarisationsfunktionen für alle C–C-Bindungen eine größere Abweichung zum Experiment. Die Differenz zum niedrigeren Basissatz liegt jedoch nur zwischen 3 und 5%. Allerdings sind die prozentualen Abweichungen, im folgenden bezogen auf HF/6-311++G(d,p), ziemlich hoch. Die niedrigste Diskrepanz mit 21% findet man für C(9)–C(14), die höchste, wie schon bei der Elektronendichte, mit ca. 61% bei den C–C-Bindungen der Tertiärbutylgruppe. Meist liegen die Unterschiede zwischen 30 und 40%. Mit Ausnahme von Valin findet man bei den Aminosäuren für C–C-Bindungen meist geringere Differenzen. Die Analyse der Elliptizitäten der polaren N–C- und O–C-Bindungen ergibt eine erstaunlich gute Übereinstimmung zwischen Theorie und Experiment. Die höhere Basis schneidet in den meisten Fällen besser ab. Besonders beeindruckend ist, daß für alle Bindungen jeweils der Trend übereinstimmend wiedergegeben wird. Für N(23)–C(27) und N(24)–C(25) stimmen die Werte sogar exakt überein, für N(21)–C(22), N(11)–C(10), N(11)–C(12) und N(23)–C(22) findet man nur eine sehr geringe Differenz zwischen Rechnung und Experi-

Bindung	$\rho(\mathbf{r}_c)$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$	d	ϵ	Bindung	$\rho(\mathbf{r}_c)$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$	d	ϵ
N(23)–C(27)	1.61	–10.3	0.996	0.02	C(8)–C(9)	1.85	–19.0	0.739	0.08
	1.65	–14.3	0.986	0.03		1.89	–19.9	0.739	0.07
	1.76(2)	–8.8(1)	0.831	0.03		1.84(2)	–11.6(1)	0.734	0.05
N(21)–C(19)	1.91	–15.7	0.941	0.05	C(8)–C(15)	1.84	–18.9	0.743	0.05
	1.97	–20.8	0.931	0.04		1.88	–19.8	0.743	0.04
	2.05(2)	–13.8(1)	0.799	0.10		1.80(2)	–10.9(1)	0.741	0.05
N(21)–C(22)	2.17	–23.4	0.895	0.05	C(9)–C(10)	2.15	–23.9	0.700	0.25
	2.24	–28.9	0.886	0.10		2.21	–25.5	0.697	0.25
	2.35(2)	–16.4(1)	0.758	0.12		2.22(1)	–17.7(1)	0.695	0.11
N(11)–C(10)	2.30	–19.9	0.883	0.10	C(9)–C(14)	2.14	–23.6	0.695	0.22
	2.37	–26.2	0.874	0.13		2.19	–25.1	0.694	0.21
	2.47(2)	–21.2(1)	0.755	0.14		2.22(1)	–18.6(1)	0.701	0.13
N(11)–C(12)	2.29	–19.4	0.885	0.08	C(12)–C(13)	2.18	–24.8	0.703	0.24
	2.37	–25.9	0.876	0.12		2.24	–26.4	0.704	0.24
	2.51(1)	–22.3(1)	0.763	0.13		2.24(1)	–18.7(1)	0.702	0.09
N(24)–C(22)	2.42	–30.5	0.838	0.14	C(13)–C(14)	2.17	–24.3	0.682	0.22
	2.50	–34.4	0.823	0.17		2.22	–26.0	0.683	0.22
	2.53(2)	–20.9(1)	0.725	0.08		2.19(1)	–16.8(1)	0.696	0.11
N(24)–C(25)	2.46	–30.1	0.827	0.04	C(15)–C(16)	2.13	–23.4	0.713	0.25
	2.52	–32.9	0.827	0.04		2.19	–24.9	0.711	0.24
	2.60(2)	–18.7(1)	0.726	0.04		2.17(2)	–16.3(1)	0.701	0.17
N(23)–C(22)	2.36	–27.2	0.868	0.13	C(15)–C(20)	2.11	–23.0	0.703	0.24
	2.44	–32.9	0.858	0.18		2.17	–24.5	0.703	0.23
	2.62(2)	–24.3(1)	0.742	0.19		2.17(2)	–16.7(1)	0.697	0.17
N(26)–C(25)	3.15	–9.6	0.757	0.03	C(16)–C(17)	2.14	–23.8	0.692	0.23
	3.25	–12.3	0.760	0.03		2.20	–25.5	0.692	0.22
	3.54(2)	–35.5(1)	0.685	0.08		2.20(1)	–16.3(1)	0.700	0.17
O(1)–C(2)	2.78	–3.4	0.813	0.06	C(17)–C(18)	2.16	–24.0	0.695	0.24
	2.90	–12.2	0.813	0.11		2.21	–25.6	0.695	0.23
	3.15(2)	–38.9(1)	0.745	0.16		2.21(1)	–16.7(1)	0.694	0.17
O(3)–C(2)	2.10	–2.5	0.897	0.15	C(18)–C(19)	2.13	–23.7	0.670	0.26
	2.19	–10.0	0.896	0.07		2.19	–25.1	0.674	0.25
	2.35(2)	–22.5(1)	0.791	0.14		2.18(2)	–15.9(1)	0.691	0.22
C(2)–C(4)	1.81	–19.2	0.838	0.06	C(19)–C(20)	2.13	–23.3	0.735	0.28
	1.84	–19.8	0.832	0.06		2.18	–24.9	0.732	0.27
	1.77(2)	–11.9(1)	0.780	0.03		2.15(2)	–15.4(1)	0.701	0.23
C(4)–C(5)	1.67	–15.6	0.792	0.00	C(27)–C(28)	1.74	–16.9	0.792	0.03
	1.69	–16.0	0.790	0.00		1.76	–17.3	0.788	0.03
	1.64(2)	–9.5(1)	0.775	0.03		1.60(1)	–6.5(1)	0.727	0.21
C(5)–C(6)	1.68	–15.6	0.772	0.01	C(27)–C(29)	1.75	–17.0	0.775	0.03
	1.70	–16.1	0.772	0.01		1.77	–17.4	0.773	0.02
	1.62(1)	–9.5(1)	0.773	0.01		1.60(1)	–6.6(1)	0.726	0.21
C(6)–C(7)	1.79	–18.0	0.724	0.03	C(27)–C(30)	1.75	–17.0	0.789	0.03
	1.82	–18.7	0.723	0.03		1.77	–17.4	0.785	0.03
	1.71(2)	–10.9(1)	0.752	0.05		1.61(1)	–6.7(1)	0.727	0.20
C(7)–C(8)	2.29	–25.2	0.661	0.46					
	2.36	–27.3	0.664	0.44					
	2.41(2)	–18.4(1)	0.677	0.36					

Tabelle 12.7 Bindungstopologische Parameter für Bindungen ohne H-Atome. $\rho(\mathbf{r}_c)$ [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$] und $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$ [$\text{e}\text{\AA}^{-5}$] bezeichnen die Elektronendichte und Laplacefunktion am bindungskritischen Punkt, ϵ die Bindungselliptizität, d [\AA] den Abstand vom ersten Atom der Bindung zum kritischen Punkt. In der ersten Zeile finden sich die Ergebnisse aus der HF/6-311++G(d,p)-Rechnung, in der zweiten Zeile die aus der HF/6-311++G(3df,3pd)-Rechnung. Die dritte Zeile bezieht sich auf die experimentellen Ergebnisse.

ment. Das Experiment ergibt nur bei den Bindungen N(23)–C(27) und N(24)–C(25) eine nahezu sphärische Elektronendichteverteilung. Jedoch ist letztere erheblich stärker. Nur bei N(23)–C(27) würde man von einer reinen Einfachbindung ausgehen, bei N(24)–C(25) erwartet man aufgrund von Konjugation eine deutlich höhere Bindungsordnung, was durch die Elektronendichte jedoch nicht durch den Wert der Elliptizität bestätigt wird. Die Bindung N(23)–C(27) zeigt zudem mit $1.76(2) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ den kleinsten Wert der Elektronendichte, was ebenfalls für eine fast reine Einfachbindung spricht. Für die Bindung N(21)–C(19) findet man mit $2.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ einen Wert der niedriger ist als für eine Doppelbindung erwartet, jedoch höher als erwartet für eine Einfachbindung. Dies deutet auf eine gewisse Konjugation mit dem Phenylring hin. Die ϵ -Werte 0.14/0.13 für N(11)–C(10)/N(11)–C(12) entsprechen den typisch aromatischen N–C-Bindungen. Zudem sind die Werte der Elektronendichte sehr ähnlich und deutlich höher als man für eine N–C-Einfachbindung annehmen würde. Auch die Werte der Laplacefunktion stimmen sehr gut überein. Für die formalen Einfachbindungen N(23)–C(22) und N(24)–C(25) in der Guanidingruppe werden hohe Ladungskonzentrationen von $2.62(2) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ bzw. $2.60(2) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ gefunden. Auch die anderen beiden Bindungen zu C(22), N(21)–C(22) und N(24)–C(22), scheinen ebenfalls starken Doppelbindungscharakter zu besitzen. Für diese und für N(23)–C(22) findet man deutlich von Null verschiedene Elliptizitäten. Diese asphärische Dichteverteilung ist aufgrund der möglichen mesomeren Grenzformeln sehr plausibel. Der hier gefundene Trend in den topologischen Parametern der N–C-Bindungen kann mit den möglichen Resonanzformeln, wie sie in Abbildung 12.4 gezeigt sind, erklärt werden. Aufgrund der hier gefundenen topologischen Parameter, insbesondere der Elektronendichte und der Laplacefunktion am kritischen Punkt und den Elliptizitäten, haben die Grenzformeln **4** und **6** ein erhebliches Gewicht. Ein weiteres Argument für diese Annahme liefert auch die Analyse der nichtbindenden Ladungskonzentrationen in Abschnitt 12.4.4.

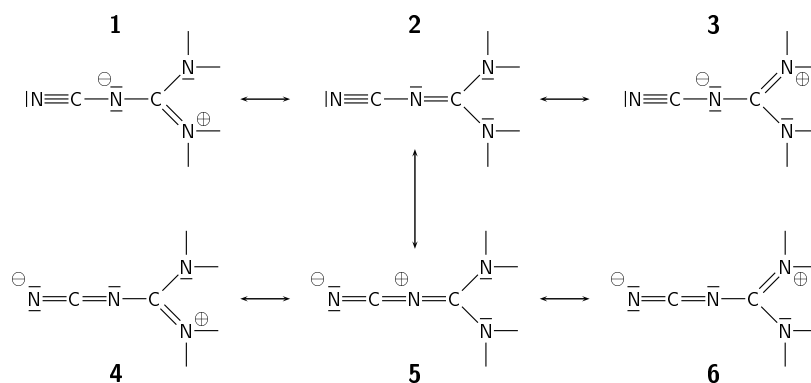


Abbildung 12.4 Verschiedene mesomere Grenzformeln im Guanidinfragment. Aufgrund der Ergebnisse der topologischen Analyse aus experimentellen Daten kommt den Formen **4** und **6** ein starkes Gewicht zu.

Interessant ist auch die formale Dreifachbindung der Cyanogruppe. Die Rechnung liefert einen nahe bei Null liegenden Wert der Elliptizität ϵ , das entspricht also im wesentlichen einer sphärischen Ladungsverteilung einer Dreifachbindung. Der experimentelle Wert von 0.08 deutet auf eine stärkere Asphärizität durch Beteiligung an der Mesomerie hin. Die formale Doppelbindung O(1)–C(2) besitzt erwartungsgemäß eine etwas höhere Elliptizität als

O(3)–C(2), doch scheint auch in jener eine gewisse Konjugation vorhanden zu sein. Bei den C–C-Bindungen stimmt der Wert der HF/6-311++G(3df,3pd)-Rechnung in den überwiegenden Fällen besser mit dem Experiment überein, in einigen Fällen unterscheiden sich die Werte der beiden Rechnungen nicht. Für die formalen Einfachbindungen C(2)–C(4), C(4)–C(5), C(5)–C(6), C(6)–C(7), C(8)–C(9) und C(8)–C(15) findet man in der Tat ϵ -Werte die nahe bei Null liegen und somit den Einfachbindungscharakter bestätigen. Den höchsten Wert von 0.36 findet man bei der Doppelbindung C(7)–C(8). Dieser liegt etwas niedriger als der in Rechnungen generell gefundene Wert von 0.45 für ϵ . Die Elliptizitäten der aromatischen Bindungen im Pyridin- und Phenylring liegen im Experiment durchweg unter den theoretischen Werten. Die theoretischen Werte liegen zwischen 0.21 und 0.27, während die experimentellen Werte mit 0.09 bis 0.23 einen deutlich größeren Bereich umfassen. Betrachtet man nur die Werte im Phenylring, so liegen diese mit 0.17 bis 0.23 zwar unterhalb der Theorie, jedoch in einem deutlich kleineren Bereich. Somit weisen die experimentellen Elliptizitäten im Pyridinring größere Unregelmäßigkeiten auf. Die Bindung C(12)–C(13) zeigt hierbei die größte Diskrepanz mit einem ϵ von nur 0.09 im Experiment im Vergleich zu 0.24 aus der Rechnung. Für die C–C-Bindungen der Tertiärbutylgruppe findet man in der Rechnung die nahe bei Null liegenden Werte, wie man sie für normale Einfachbindungen auch erwarten würde. Unklar ist deshalb warum die experimentellen Werte von 0.21 hiervon so stark abweichen. Diese deutlichere Abweichung von der Theorie wurde auch schon bei der Elektronendichte und Laplacefunktion diskutiert. Eventuell führt die starke Polarisierung zu einer Deformation der Elektronendichteverteilung. Schließlich ist die stark positive Tertiärbutylgruppe (siehe Abschnitt 12.4) von den stark negativen Carboxyl- und Cyano-guanidingruppen umgeben. Ein weiterer Aspekt ist die Position des kritischen Punktes in Form des Abstandes d in Tabelle 12.7 angegeben. Für die meisten C–C-Bindungen ist die experimentelle und theoretische Position kaum verschieden. Die Differenz liegt in diesen Fällen bei weniger als 0.010 Å. Größere Abweichungen zwischen 0.047 und 0.061 Å findet man wiederum bei den Bindungen der Tertiärbutylgruppe sowie bei C(2)–C(4). Die polaren N–C- und O–C-Bindungen zeigen, wie schon bei den Aminosäuren, deutlich größere Diskrepanzen. Für O(1)–C(2) findet man mit 0.068 Å ein mit den Aminosäuren vergleichbaren Wert. Bei O(3)–C(2) liegt die Differenz schon höher. Die größten Abweichungen findet man wiederum bei den N–C-Bindungen. Die kleinste mit 0.075 Å bei N(26)–C(25), die größte bei N(23)–C(27) mit 0.155 Å.

12.4.2 Laplacefunktion

In Abbildung 12.5 auf der nächsten Seite sind Reliefdarstellungen der experimentellen Laplacefunktion in mehreren Molekülebenen zu sehen. In der Ebene des Phenylringes sind die für kovalente Bindungen typischen sattelförmigen Bereiche mit den zwei Maxima bindender Ladungskonzentration für folgende Bindungen im Ring erkennbar: C(15)–C(16), C(16)–C(17), C(17)–C(18), C(18)–C(19), C(19)–C(20) und C(15)–C(20). Die Maxima der Ladungskonzentrationen sind bei diesen Bindungen von vergleichbarer Höhe. Genauer ist dies bei der Analyse der quantitativen Werte (Tabelle 12.7) zu sehen. Weiterhin sind kovalente Bindungen zu den Wasserstoffen im Ringsystem zu erkennen bei C(17)–H(17), C(18)–H(18) und C(20)–H(20). Im Vordergrund liegt die Bindung C(8)–C(15) welche die Verknüpfung zur Kohlenstoffkette des Carbonsäurerüsts bildet. Der linke Bildrand zeigt die Bindung

N(21)–C(19) welche die Brücke zur Guanidingruppe herstellt. Im Pyridinring erkennt man die Ladungskonzentrationen der kovalenten Bindungen C(9)–C(10), C(9)–C(14), C(13)–C(14), C(12)–C(13), N(11)–C(10) und N(11)–C(12). Deutlich sind die höheren Maxima der beiden N–C-Bindungen im Vergleich zu den C–C-Bindungen im Ring zu sehen. Ein noch geringeres Maximum zeigt die Bindung C(8)–C(9) welche den Pyridinring mit der Kohlenstoffkette verknüpft. Alle Wasserstoffatome liegen ebenfalls in der Zeichenebene. Daher sind auch die kovalenten Bindungen C(10)–H(10), C(12)–H(12), C(13)–H(13) und C(14)–H(14) zu erkennen. Am Stickstoff N(11) ist neben den Maxima der beiden bindenden Ladungskonzentrationen noch ein weiteres Maximum einer nichtbindenden Ladungskonzentration

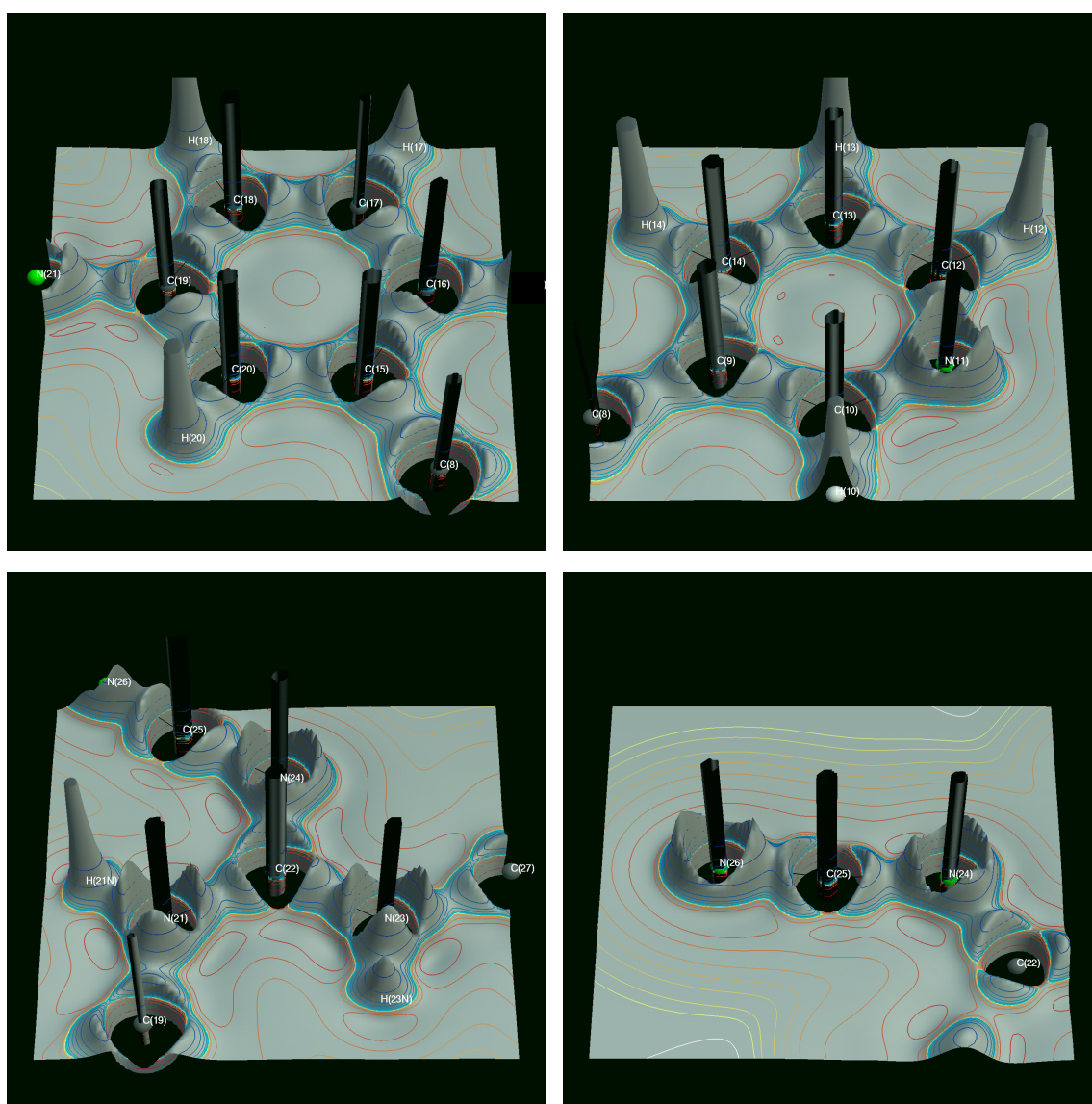


Abbildung 12.5 Reliefdarstellung der Laplacefunktion in verschiedenen Molekülebenen. Phenylring (links oben), Pyridinring (rechts oben), Guanidingruppe (links unten), terminale Cyanogruppe (rechts unten).

deutlich sichtbar, welches durch das freie Elektronenpaar an diesem Atom hervorgerufen wird. Die Laplacefunktion zeigt in diesem Bereich einen sehr ruhigen zackenarmen Verlauf, ein Hinweis auf die sehr gute Datenqualität. Eine der interessantesten Gruppen in Terbogrel ist sicherlich die Guanidingruppe und deren Umgebung, deren Laplacefunktion auch in Abbildung 12.5 zu sehen ist. Die zentralen kovalenten Bindungen N(21)–C(22), N(23)–C(22) und N(24)–C(22) dieser Gruppierung sind erkennbar. Die quantitative Analyse ergibt für diese Bindungen leicht unterschiedliche Maxima. Diese sind jedoch in der Abbildung schwierig zu erkennen. Dagegen ist die geringere Ladungsakkumulation der Bindung N(21)–C(19) zum Phenylring gut sichtbar. Weiterhin sind die beiden Bindungen N(21)–H(21N) und N(23)–H(23N) in der Zeichenebene. Die Bindung N(23)–C(27) zur Tertiärbutylgruppe, welche jedoch nicht exakt in der Zeichenebene liegt, ist am rechten Bildrand zu sehen. Im Hintergrund erkennt man die Verknüpfung zum Cyanosubstituenten. Die bindenden Ladungskonzentrationen der Bindung N(24)–C(25) sind deutlich, die von N(26)–C(25) im Ansatz zu sehen. N(24) zeigt außerdem ein Maximum einer nichtbindenden Ladungskonzentration aufgrund des dort vorhandenen freien Elektronenpaares. Eventuell würde man auch freie Elektronenpaare an den Stickstoffen N(21) und N(23) erwarten. Die Reliefdarstellung der Laplacefunktion zeigt jedoch keine Anzeichen dafür. Eine Suche nichtbindender Ladungskonzentrationen (siehe Abschnitt 12.4.4) im Bereich dieser Atome blieb in der Tat erfolglos. Eine weitere Reliefdarstellung der Laplacefunktion zeigt die terminale Cyanogruppe und deren Verknüpfung zur Guanidingruppe über die Bindung N(24)–C(22). Das Atom C(22) liegt nicht mehr exakt in der Zeichenebene. Weitere Ladungsanhäufungen sind für die kovalenten Bindungen N(24)–C(25) und N(26)–C(25) zu sehen. Dabei erkennt man das höhere Maximum der Bindung N(26)–C(25). Sowohl an N(24) als auch an N(26) findet man ein Maximum einer nichtbindenden Ladungskonzentration, welches an N(26) etwas höher ist.

In Abbildung 12.6 auf der nächsten Seite ist die Nulloberfläche der Laplacefunktion oder reaktive Oberfläche dargestellt. Im Bereich der Tertiärbutylgruppe, der Carbonsäurekette, dem Pyridinring und der Phenylgruppe ist die Funktion im wesentlichen kontinuierlich mit lediglich kleineren Durchbrechungen in der Umgebung der Kerne. Deutliche Durchbrechungen der Nulloberfläche sind bei C(25), zwischen N(24) und N(26), zu sehen. Die größten Lücken der Isooberfläche und somit die größte Ladungsverminderung ist an den Atomen C(2) der Carboxylgruppe und C(22) der Guanidingruppe erkennbar. Diese Atome sind somit die bevorzugten Orte eines nucleophilen Angriffs. Am Atom C(2) ist die Ladungsverminderung rotationssymmetrisch senkrecht zur Achse C(2)–O(1) zu erkennen. Im Falle von C(22) erkennt man Unterbrechungen ober- und unterhalb der Ebene der Guanidingruppe (bestehend aus C(22), N(21), N(23), N(24)). Innerhalb dieser Ebene sind Ladungsvermindierungen jeweils zwischen N(21) und N(23), N(23) und N(24) sowie N(24) und N(21) sichtbar. Allerdings wird ein Nucleophil aus sterischen Gründen eher ober- bzw. unterhalb der Ebene der Guanidingruppe angreifen. Dies trifft ebenso auf die Carboxylgruppe zu.

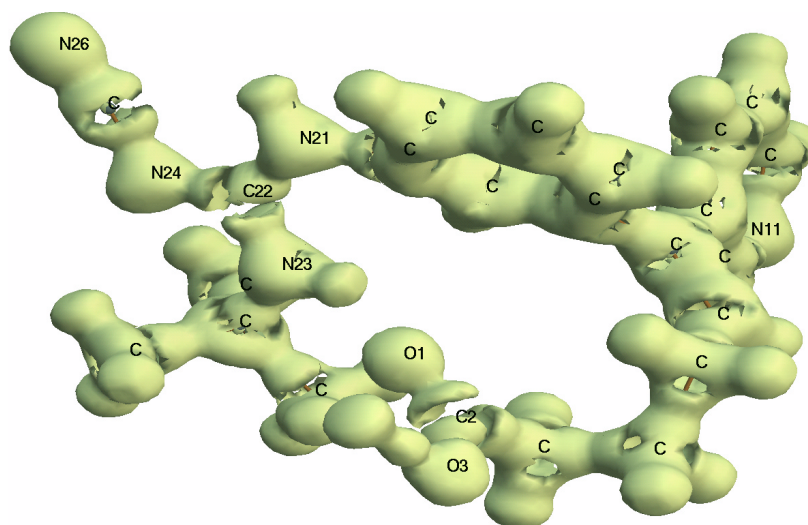


Abbildung 12.6 Nulloberfläche ($\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = 0$) der Laplacefunktion. Reaktive Oberfläche.

12.4.3 Wasserstoffbrückenbindungen

Zwar besitzt Terbogrel eine Reihe von elektronegativen Atomen und somit polaren Gruppen doch läßt die räumliche Struktur, also die geschlossene ringförmige Konformation, wenig Wasserstoffbrückenbindungen vermuten. Jedoch kann man mit Hilfe der topologischen Analyse einige intermolekulare und, in diesem Fall besonders wichtig, intramolekulare Wechselwirkungen finden. Das Ergebnis der quantitative Analyse dieser Wechselwirkungen ist in Tabelle 12.8 auf Seite 165 aufgelistet. Insgesamt bildet Terbogrel vier intermolekulare H-Brücken aus, die aber in drei Fällen zu den eher schwachen Wechselwirkungen zählen, da die Elektronendichte am kritischen Punkt der Wasserstoffbrückenbindung nur zwischen 0.05 und $0.09 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ beträgt. Auch der Wert der Laplacefunktion von 0.8 bis $1.8 \text{ e}\text{\AA}^{-5}$ zeigt die sehr geringe Ladungskonzentration. Diese H-Brücken weichen zudem weit von der linearen Geometrie ab. Bei den schwächsten intermolekularen Wechselwirkungen $\text{O}(1)\cdots\text{H}(12)\text{--}\text{C}(12)$ und $\text{N}(26)\cdots\text{H}(18)\text{--}\text{C}(18)$ findet man sehr große Abstände des kritischen Punktes vom Akzeptoratom von 1.471 bzw. 1.479 \AA . Bei diesen H-Brücken liegt der kritische Punkt auch deutlich von der direkten Verbindungslinie Akzeptor–Wasserstoff entfernt, im Fall von $\text{N}(26)\cdots\text{H}(21\text{N})\text{--}\text{N}(21)$ mit 0.331 \AA am weitesten. In der Kristallpackung findet man mit $\text{N}(11)\cdots\text{H}(30)\text{--}\text{O}(3)$ nur eine starke Wechselwirkung. Der Wert der Elektronendichte von $0.43 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ sowie von $7.38 \text{ e}\text{\AA}^{-5}$ für die Krümmung λ_3 zeugen von einer sehr starken intermolekularen Wechselwirkung mit deutlich kovalenten Anteilen. Neben dem kurzen Akzeptor–Donor–Abstand von 2.6611 \AA findet man mit 170.1° auch eine fast lineare Anordnung der beteiligten Atome. Mit 1.140 \AA ist dies zugleich der kürzeste Abstand des kritischen Punktes vom Akzeptoratom aller hier gefundenen H-Brücken. Außerdem liegt der kritische Punkt als einziger fast auf der direkten geometrischen Verbindungslinie Wasserstoff–Akzeptor. An intramolekularen Wechselwirkungen würde man klassisch zunächst nur die H-Brücke $\text{O}(1)\cdots\text{H}(23\text{N})\text{--}\text{N}(23)$ vermuten. Diese ist in der Tat diejenige mit dem kürzesten Akzeptor–Donor–Abstand und hauptverantwortlich für die ringförmige Molekülkonformation. Jedoch

A...H-D	Symm./Transl.	$R(A...D)$	$R(A...H)$	$\alpha(A...H-D)$	$\rho(\mathbf{r}_c)$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$	λ_1	λ_2	λ_3	$R(A-CP)$	$R(CP-Bind)$
O(1)...H(12)-C(12)	x, y, z 0 -1 0	3.2610(3)	2.5607(3)	124.2	0.05(1)	0.8(1)	-0.18	-0.16	1.13	1.471	0.184
O(1)...H(23N)-N(23)	x, y, z 0 0 0	2.9759(3)	2.0837(2)	144.8	0.07(1)	1.7(1)	-0.41	-0.27	2.34	1.343	0.338
O(1)...H(291)-C(29)	x, y, z 0 0 0	3.3544(4)	2.6235(4)	123.8	0.04(1)	0.6(1)	-0.13	-0.08	0.83	1.526	0.324
N(11)...H(30)-O(3)	x, y, z 0 -1 0	2.6611(4)	1.6912(2)	170.1	0.43(2)	0.6(1)	-3.44	-3.34	7.38	1.140	0.036
N(24)...H(281)-C(28)	x, y, z 0 0 0	3.0365(3)	2.3927(2)	116.2	0.08(1)	1.2(1)	-0.26	-0.15	1.62	1.428	0.338
N(24)...H(301)-C(30)	x, y, z 0 0 0	3.0245(3)	2.3785(3)	116.4	0.09(1)	1.3(1)	-0.25	-0.19	1.72	1.420	0.323
N(26)...H(18)-C(18)	-x, -y, -z 1 0 0	3.2926(3)	2.4712(2)	135.3	0.06(1)	1.0(1)	-0.21	-0.20	1.38	1.479	0.181
N(26)...H(21N)-N(21)	-x, -y, -z 1 0 0	2.9786(3)	2.1050(2)	142.3	0.09(1)	1.8(1)	-0.48	-0.32	2.56	1.365	0.331

Tabelle 12.8 Wasserstoffbrückenbindungen und schwache Wechselwirkungen. $R(A...D)$, $R(A...H)$ und $R(A-CP)$ [Å] bezeichnen die Abstände des Akzeptoratoms zum Donoratom, H-Atom bzw. kritischen Punkt der A...H Wechselwirkung. $\alpha(A...H-D)$ ist der Winkel, der durch die Akzeptor-, Wasserstoff- und Donoratom definiert ist. $R(CP-Bind)$ [Å] ist der Abstand des kritischen Punktes von der Verbindungslinie Wasserstoff-Donoratom. $\rho(\mathbf{r}_c)$ [$e\text{Å}^{-3}$] bezeichnet die Elektronendichte am kritischen Punkt. Neben der Laplacefunktion $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$ [$e\text{Å}^{-5}$] sind auch die Krümmungen λ_n [$e\text{Å}^{-5}$] aufgelistet.

findet man von O(1) ausgehend eine, von N(24) ausgehend zwei weitere intramolekulare Wechselwirkungen. Diese drei zusätzlichen Wechselwirkungen finden alle zu unterschiedlichen Wasserstoffen jeweils einer Methylgruppe (der Tertiärbutylgruppe) statt. Die beiden Wechselwirkungen mit N(24) als Akzeptoratom sind von vergleichbarer Stärke. Dies belegen die sehr ähnlichen geometrischen und bindungstopologischen Parameter. So liegt der Akzeptor-Donor-Abstand in beiden Fällen etwas über 3 Å, zudem findet man einen Winkel von ca. 116° der beteiligten Atome. Ebenso vergleichbar ist der Wert der Elektronendichte mit 0.8 bzw. 0.9 eÅ⁻³ und der Laplacefunktion mit 1.2 bzw. 1.3 eÅ⁻⁵. Auch die Lage des kritischen Punktes, sowohl bezüglich des Abstandes zum Akzeptoratom als auch zur direkten Verbindungslinie der beteiligten Atome, ist sehr ähnlich was durch die quantitativen Zahlenwerte belegt wird. Die schwächste aller Wechselwirkungen bildet die zweite von O(1) ausgehende intramolekulare H-Brücke. Jedoch liegt z. B. der gefundene Wert von 0.04 eÅ⁻³ am kritischen Punkt noch deutlich oberhalb der Fehlergrenze. Die topologische Analyse der intramolekularen Wechselwirkungen zeigt, daß nicht nur die H-Brücke O(1)···H(23N)–N(23) allein zur Stabilisierung der ringförmigen Konformation beitragen, sondern die Fixierung der Tertiärbutylgruppe von beiden Seiten hier einen zusätzlichen Beitrag leistet.

12.4.4 Valenzschalenladungskonzentrationen

Aufgrund der zahlreichen Stickstoff- und Sauerstoffatome, liefert auch die quantitative Analyse der nichtbindenden Valenzschalenladungskonzentrationen einige interessante Ergebnisse, die in Tabelle 12.9 auf Seite 167 zusammengefaßt sind. Für das Atom N(11) des Pyridinringes findet man im Experiment und in der HF/6-311++G(3df,3pd)-Rechnung nur einen (3,+3) kritischen Punkt in der Laplacefunktion, entsprechend einem freien Elektronenpaar. Die Übereinstimmung des Wertes der Elektronendichte an diesem Punkt ist hervorragend. Die Diskrepanz beträgt nur 1%. Bei der Laplacefunktion ist der Unterschied erwartungsgemäß größer, liegt aber mit 12% noch erstaunlich gering. Auch der Radius der Valenzschale, angezeigt durch den Abstand R des kritischen Punktes vom Stickstoffatom, ist innerhalb des Fehlers identisch. Beeindruckend ist auch die Übereinstimmung der geometrischen Lage des kritischen Punktes, was durch die Winkel zum Ausdruck gebracht wird. Die Differenz beträgt maximal 0.4°. Eine noch bessere Übereinstimmung der topologischen Parameter findet man bei N(24). Die Differenz der Elektronendichten liegt hier bei weniger als 1%. Bemerkenswert ist die fast perfekte Übereinstimmung bei der Laplacefunktion. Die Werte liegen nur 1% auseinander. Die gefundenen Radien der Valenzschale stimmen überein, sie sind um 0.01 Å größer als bei N(11). Die Geometrie der kritischen Punkte zeigt ebenfalls eine sehr gute Übereinstimmung. Der maximale Unterschied der Winkel beträgt lediglich 2.9°. Auch für N(26) der Cyanogruppe wird in der Theorie und im Experiment nur eine nichtbindende Ladungskonzentration gefunden. Die Werte der Elektronendichte differieren um 6%, die der Laplacefunktion um 15%. Dies ist zugleich die größte Differenz die bei der vorliegenden Analyse zwischen Theorie und Experiment gefunden wird. Die ermittelten Valenzschalenradien unterscheiden sich etwas deutlicher als bei N(11) und N(24), stimmen jedoch noch gut überein. Sehr gute Übereinstimmung findet man wieder beim Winkel der sich nur um 1.7° unterscheidet. Die Situation der nichtbindenden Valenzschalenladungskonzentrationen unterscheidet sich bei den Stickstoffatomen N(21) und N(23) der Guanidingruppe beachtlich. In der Rechnung findet man für jedes Atom zwei (3,+3) kritische Punkte während

Atom (X)	$\rho(\mathbf{r}_c)$		$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$		R		At1-X-CP		At2-X-CP		At3-X-CP		CP ₁ -X-CP ₂	
N(11) ^a	4.02	4.08	-74.1	-83.9	0.388	0.389	120.3	119.9	120.9	121.2				
N(21) ^b	3.27		-39.9		0.411		92.1		85.7		92.3			
	3.28		-40.4		0.411		96.0		79.6		95.0		165.3	
N(23) ^c	3.20		-37.7		0.413		79.7		95.4		95.3			
	3.20		-37.6		0.414		84.2		93.0		93.1		163.8	
N(24) ^d	3.65	3.64	-57.1	-57.4	0.398	0.397	119.5	116.6	118.6	120.8				
N(26) ^e	3.63	3.85	-60.2	-70.5	0.396	0.391	177.8	176.1						
O(1) ^f	6.27	6.39	-124.0	-133.1	0.344	0.340	110.0	106.7						
	6.31	6.50	-125.1	-133.8	0.344	0.339	108.7	115.5				141.3	137.8	
O(3) ^g	6.33	6.77	-124.2	-152.5	0.343	0.336	118.1	121.2	119.3	127.7				
		6.30		-129.5		0.342		77.8		65.6			129.0	

^aAt1 $\hat{=}$ C(10), At2 $\hat{=}$ C(12)

^bAt1 $\hat{=}$ C(19), At2 $\hat{=}$ C(22), At3 $\hat{=}$ H(21N)

^cAt1 $\hat{=}$ C(22), At2 $\hat{=}$ C(27), At3 $\hat{=}$ H(23N)

^dAt1 $\hat{=}$ C(22), At2 $\hat{=}$ C(25)

^eAt1 $\hat{=}$ C(25)

^fAt1 $\hat{=}$ C(2)

^gAt1 $\hat{=}$ C(2), At2 $\hat{=}$ H(30)

Tabelle 12.9 Nichtbindende Valenzschalenladungskonzentrationen (*nonbonded valence shell charge concentrations*, VSCC). In jeder Spalte entsprechen die Einträge links der Theorie (HF/6-311++G(3df,3pd)), die Einträge rechts dem Experiment. $\rho(\mathbf{r}_c)$ [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$] ist der Wert der Elektronendichte am kritischen Punkt der Laplacefunktion $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$ [$\text{e}\text{\AA}^{-5}$]. R [\AA] bezeichnet den Abstand vom (3,+3) kritischen Punkt der Laplacefunktion zum entsprechenden Atom. At1-X-CP ist der Winkel, der durch die At1-X bzw. X-CP Vektoren gebildet wird, entsprechend für At2 und At3. CP₁-X-CP₂ entspricht dem Winkel der durch die Vektoren CP₁-X und X-CP₂ definiert wird.

die Analyse der experimentellen Laplacefunktion ergebnislos verläuft. Diese Beobachtung unterstützt die Befunde der bindungstopologischen Analyse (Abschnitt 12.4.1) wonach in der Guanidingruppe vom Experiment und Theorie unterschiedliche mesomere Formen (siehe Abbildung 12.4 auf Seite 160) favorisiert werden. Die Theorie favorisiert demnach Grenzform **2** bei der die freien Elektronenpaare an den Atomen N(21) und N(23) lokalisiert sind. Es ist plausibel, daß diese neutrale und damit energieärmste Grenzform von der Theorie beschrieben wird. Im Experiment werden offensichtlich die geladenen höherenergetischen Grenzformen **4** und **6** bevorzugt, bei denen die freien Elektronenpaare von N(21) und N(23) an der Mesomerie beteiligt sind. Am Sauerstoff O(1) werden experimentell und theoretisch zwei nichtbindende Ladungskonzentrationen gefunden. Der deutlich höhere Wert der Laplacefunktion aber auch der Elektronendichte zeigt, daß es sich hierbei um deutlich größere Ladungsakkumulationen als beim Stickstoff handelt. Die Werte der Elektronendichte stimmen sehr gut überein. Die Differenz beträgt 2 bzw. 3%. Die Laplacefunktion unterscheidet sich in beiden Fällen nur um 7%. Die Diskrepanz bei den Radien ist ebenfalls sehr gering. Auch die Analyse der Winkel zeigt eine vergleichbare Position der Maxima, obwohl die Differenz mit ca. 4 bzw. 7° etwas höher als bei den Stickstoffatomen ausfällt. Der Winkel zwischen den beiden freien Elektronenpaaren liegt in beiden Fällen um die 140° und entspricht somit den Vorstellungen des VSEPR-Modells. Beim Sauerstoff O(3) liefert die Rechnung nur ein, das Experiment zwei Maxima nichtbindender Ladungskonzentration. Die theoretisch gefundenen Werte weichen von dem einen experimentellen Wert sehr wenig ab. So ist die Diskrepanz bei der Elektronendichte mit weniger als 1% hervorragend, ebenso der 4%-ige Unterschied bei der Laplacefunktion. Die Radien werden übereinstimmend gefunden. Lediglich die Winkel unterscheiden sich deutlich zwischen Theorie und Experiment. Die experimentellen Werte liegen erheblich unter den theoretischen. Dies ist eventuell auf den Einfluß der starken intermolekularen Wechselwirkung N(11)···H(30)–O(3) zurückzuführen.

12.5 Elektrostatisches Potential und Dipolmoment

Die Abbildung 12.7 auf Seite 169 zeigt positive und negative Isooberflächen des elektrostatischen Potentials, welches aus der aus dem Kristall extrahierten monomolekularen Elektronendichte nach der Methode von Su und Coppens [94] berechnet wurde. Dieses wird mit dem theoretischen Potential aus einer HF/6-311++G(d,p) Wellenfunktion verglichen. Beide Abbildungen zeigen deutliche Regionen negativen Potentials welche besonders an der cyanosubstituierten Guanidingruppe ausgeprägt sind. Deutlich weniger ausgeprägt ist das negative Potential am Pyridinstickstoff und an den Carboxylsauerstoffen. Diese Regionen sind im experimentellen Potential deutlich stärker, was auf die starken Polarisierungseffekte im Kristallfeld zurückgeführt werden kann. Die starke Erhöhung des Dipolmomentes beim Übergang vom isolierten stationären Zustand (11.2 D, HF/6-311++G(3df,3pd)) zum im Kristall gebundenen Molekül (21.9(16) D) hat die selbe Ursache. Diese Beobachtung stimmt mit Ergebnissen anderer Untersuchungen experimenteller elektronischer Eigenschaften gut überein [101, 167]. Das aus dem kristallinen Zustand extrahierte experimentelle elektrostatische Potential scheint viel besser geeignet für die Simulation physiologischer Bedingungen, wie sie charakteristisch für Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen sind, als das aus dem isolierten stationären Zustand berechnete Potential. Dies rührt aus der Tatsache, daß das experimentelle elektrostatische Potential Effekte intermolekularer Wechselwirkungen, bedingt

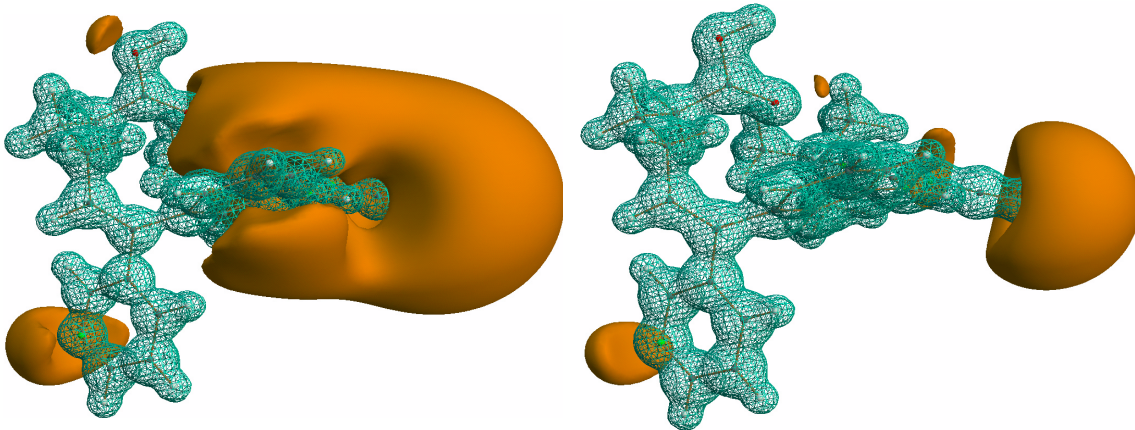


Abbildung 12.7 Dreidimensionales elektrostatisches Potential, Experiment (links), HF/6-311++G(d,p) (rechts). Isooberflächen: positives Potential $+1.0 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$ (blaugrün, als Netz), negatives Potential $-0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$ (orangerot, gefüllt).

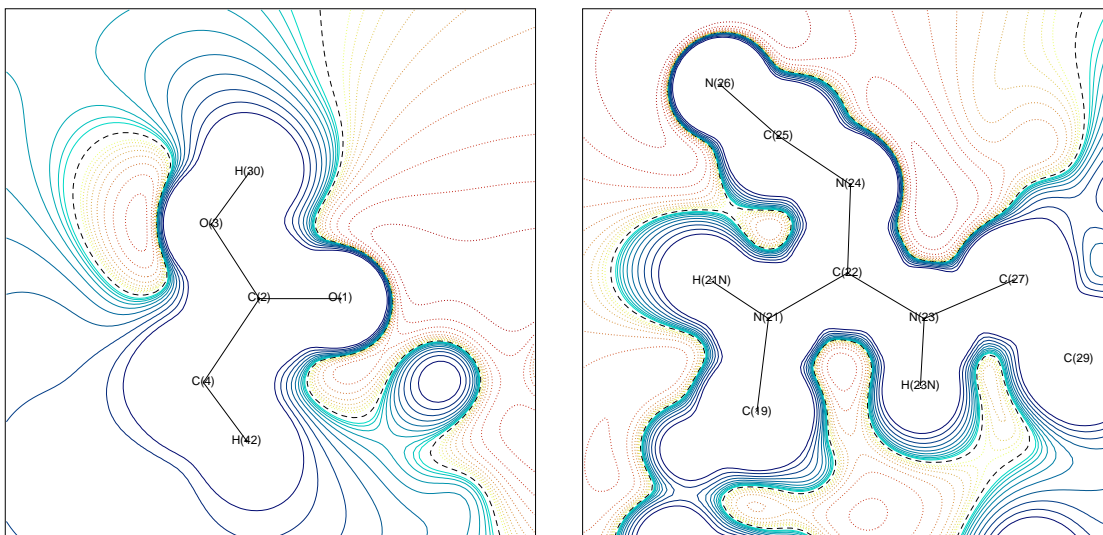


Abbildung 12.8 Experimentelles elektrostatisches Potential in der Ebene der Carboxylgruppe (links) und in der Ebene der Guanidingruppe (rechts). Positives Potential blaugrün (durchgezogene Linien), negatives Potential orangerot (gepunktete Linien). Die Nullkontur ist gestrichelt dargestellt. Isokonturlinien: $k_n = k_0 \cdot \sqrt{2}$; $n = 1, 2, \dots$, $k_0 = 0.01 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$.

durch das Kristallfeld, beinhaltet. In dieser Kristallpackung ist molekulare Erkennung zu einem sehr hohen Grad realisiert. Ein weiteres Argument für diese Annahme ist dadurch begründet, daß die beiden Potentiale sehr unterschiedlich sind, trotz der geringen Anzahl von starken intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen im Kristall. Zudem wird die einzig starke intermolekulare H-Brücke zwischen N(11) und O(3) ausgebildet, während der größte Unterschied des elektrostatischen Potentials jedoch in der Umgebung der Guanidingruppe beobachtet wird. Um vergleichbare theoretische Ergebnisse zu erhalten ist es nötig, Rechnungen an periodischen Systemen durchzuführen, was mit der gegenwärtigen CPU-Leistung

sehr schwer erreichbar ist und für noch größere Systeme gar unmöglich. Auch diese Tatsache ermutigt zum Gebrauch experimenteller elektronischer Eigenschaften wie dem elektrostatischen Potential zur Modellierung biochemischer Prozesse.

In Abbildung 12.8 auf der vorherigen Seite sind zusätzlich zu den dreidimensionalen Isoberflächen des elektrostatischen Potentials der Abbildung 12.7 zweidimensionale Detaildarstellungen des experimentellen elektrostatischen Potentials in zwei besonders interessanten Molekülebenen zu sehen. In der Ebene der Carboxylgruppe ist eine Insel negativen Potentials am Sauerstoff O(3) erkennbar. Auf der Seite von O(1) befindet sich eine ausgedehnte Region mit ausschließlich negativem Potential. Hier verstärken sich die Effekte des Sauerstoffs O(1) und der gegenüberliegenden Guanidingruppe. In der Ebene der cyanosubstituierten Guanidingruppe ist sehr schön zu sehen, daß fast die gesamte Gruppe von einer Hülle negativen Potentials umgeben ist. Erst im Bereich der Tertiärbutylgruppe (in der Abbildung am rechten Rand) überwiegt der positive Kernbeitrag der Kohlenstoffatome. Das betragsmäßig größte negative elektrostatische Potential ist in der Umgebung des Cyanostickstoffs N(26) zu finden.

12.6 Diskussion

Der über 50 Atome enthaltende Wirkstoff Terbogrel stellt eines der bisher größten untersuchten Moleküle in der experimentellen Ladungsdichtebestimmung dar. Die erhaltenen elektronischen Eigenschaften gehören zu den genauesten bisher bestimmten für ein System solcher Größe. Die chemisch relevante Charakterisierung der bindenden und nichtbindenden Ladungskonzentrationen erlaubte quantitative Aussagen über die bevorzugten Orte intermolekularer Wechselwirkungen. Zudem konnte z. B. im Bereich der Guanidingruppe die Bindungssituation sehr detailliert und plausibler beschrieben werden, als in einer 85 CPU-Tage beanspruchenden *ab initio*-Rechnung. Die Studie zeigt weiterhin, daß das experimentelle elektrostatische Potential viel besser geeignet ist für die Simulation physiologischer Bedingungen, wie sie z. B. charakteristisch für Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen sind. An diesen Ergebnissen wird besonders deutlich, daß geometrische Kriterien allein, d. h. die Nichtbeachtung elektronischer Eigenschaften, nicht ausreichend sind für die Modellierung und das Verständnis biochemischer Prozesse. Es konnte gezeigt werden, daß selbst mit inzwischen gängiger Laborausstattung Ladungsdichtestudien an Wirkstoffen mittlerer Größe bis zu hoher Genauigkeit in kurzer Zeit durchführbar sind. Damit hat die Methode das Potential, den Prozess der Wirkstoffsuche wesentlich zu verbessern.