

# Einblick in die elektronische Struktur eines antithrombotischen Wirkstoffs durch hochaufgelöste Röntgenbeugung\*\*

Ralf Flaig, Tibor Koritsánszky, Rainer Soyka,  
Ludger Häming und Peter Luger\*

In der medizinischen Chemie wird allgemein akzeptiert, dass sterische und elektronische Eigenschaften eine vorherrschende Rolle im Wirkstoff-Rezeptor-Erkennungsprozess spielen. Eigenschaften wie molekulare Aktivität, Ähnlichkeit und Erkennung, die bisher nicht hinreichend genau definiert sind, werden deshalb meist im Zusammenhang mit einer wohldefinierten und leicht zugänglichen Größe betrachtet, der Molekülstruktur. Jedoch können alle diese Eigenschaften eindeutig von der Ladungsdichteverteilung hergeleitet werden, die eine physikalische Observable ist und aus ersten Prinzipien der Quantenmechanik abgeleitet werden kann.<sup>[1, 2]</sup> Trotz der neueren Fortschritte bei den theoretischen Methoden ist die Modellierung der Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung auf dem elektronischen Niveau noch nicht durchführbar. Wegen der Komplexität biochemischer Systeme und mangelnder Informationen über den Rezeptor sind praktisch anwendbare Modelle auf das Wirkstoffmolekül eingeschränkt, wobei die Eigenschaften meistens nur auf dem semiempirischen Niveau betrachtet werden.

Die Ladungs- oder Elektronendichte  $\rho(\mathbf{r})$  kann theoretisch aus quantenchemischen Ab-initio-Rechnungen auf hohem Niveau erhalten werden, oder auch experimentell durch hochaufgelöste Röntgenbeugungsexperimente bei tiefer Temperatur ( $T \leq 100$  K). Die aus einem Einkristallbeugungsexperiment ermittelte Ladungsdichte entspricht nicht einem bestimmten Quantenzustand. Obwohl der angewandte Pseudatom-Formalismus<sup>[3]</sup> ein Dichtemodell darstellt, welches formal gleichwertig ist zu einer Einzentrenrepräsentation von  $\rho(\mathbf{r})$ , erlaubt dieser nicht die Rekonstruktion der Wellenfunktion, sodass zum Beispiel Orbitale nicht in der Deformationsdichte beobachtbar sind.<sup>[4, 5]</sup>

Das Verständnis und die Interpretation experimenteller Ladungsdichten wurde durch Vergleich mit theoretischen Dichten ermöglicht. Dabei spielen topologische Analysen der Ladungsdichte eine sehr wichtige Rolle.<sup>[2]</sup> Solche Studien haben gezeigt, dass die experimentelle Dichte homolog ist zu

derjenigen, die aus der periodischen Wellenfunktion im Grundzustand abgeleitet werden kann, aber auch zu jener, die aus einem isolierten Molekül bei der experimentellen Geometrie berechnet wird.<sup>[6–8]</sup> Die nach einer Multipolverfeinerung<sup>[3]</sup> erhaltene experimentelle Ladungsdichte wird durch experimentelle Fehler und Unzulänglichkeiten des Modells beeinflusst. Auf der anderen Seite hängt die Qualität des theoretischen Pendants primär von der in der Berechnung verwendeten Approximation und dem Basissatz ab. Vergleicht man nun die Auswirkungen, die diese Einflüsse auf die Ergebnisse haben, so ergibt sich, dass die bindungstopologischen Deskriptoren für chemisch analoge Bindungen experimentell geringere Variation zeigen als theoretische.<sup>[9]</sup>

Basierend auf neuen technischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Röntgenbeugung<sup>[10–12]</sup> konnten wir die Ladungsdichte<sup>[13]</sup> und verwandte topologische Eigenschaften eines antithrombotischen Wirkstoffs, bestehend aus mehr als 50 Atomen, untersuchen. Der Vergleich experimenteller und theoretischer Eigenschaften legt den Schluss nahe, dass die aus dem Röntgenbeugungsexperiment abgeleiteten deutlich besser geeignet sind, um physiologische Bedingungen zu simulieren, als die für das isolierte Molekül berechneten Eigenschaften.

Terbogrel (Abbildung 1) ist ein neuer antithrombotischer Wirkstoff, der sich in der Phase der klinischen Entwicklung befindet. Er wurde kürzlich eingeführt als die erste eine

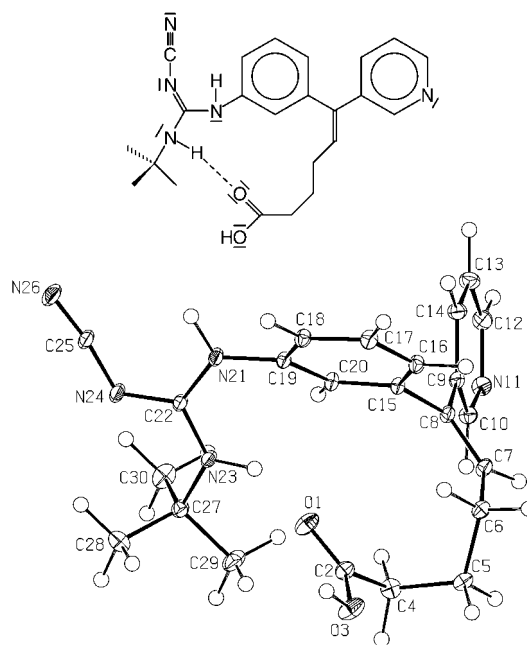


Abbildung 1. Chemische Formel von Terbogrel und die durch Röntgenbeugung bestimmte Struktur im Kristall (ORTEP<sup>[23]</sup>-Darstellung, Schwingungsellipsoide für 50% Wahrscheinlichkeit).

Guanidingruppe enthaltende Verbindung, die Thromboxan- $A_2$ -Rezeptor-Antagonismus und Synthaseinhibierung kombiniert.<sup>[14, 15]</sup> Die hier vorgestellten experimentellen Ergebnisse basieren auf einem Röntgenbeugungsdatensatz von fast 220 000 Reflexen bis zu einer Auflösung von  $d = 0.4$  Å, welcher in 5 Tagen unter Verwendung von Flächendetektion gesammelt wurde.<sup>[16]</sup> Dies ist zu vergleichen mit der Messzeit

[\*] Prof. Dr. P. Luger, Dr. R. Flaig

Institut für Chemie/Kristallographie der Freien Universität Berlin  
Takustraße 6, 14195 Berlin (Deutschland)

Fax: (+49) 30-838-53464

E-mail: luger@chemie.fu-berlin.de

Prof. Dr. T. Koritsánszky

Department of Chemistry, University of the Witwatersrand  
Private Bag 3, WITS 2050, Johannesburg (Südafrika)

Dr. R. Soyka

Research and Development, Boehringer Ingelheim Pharma KG  
Birkendorfer Straße 65, 88397 Biberach (Deutschland)

Dr. L. Häming

Bruker Analytical X-ray Systems

Östliche Rheinbrückenstraße 50, 76187 Karlsruhe (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; Förderkennzeichen 05 SM8 KEA0) und vom Fonds der Chemischen Industrie.

von ungefähr 200 Tagen, welche bei Verwendung von konventioneller Szintillationsdetektion für das entsprechende Experiment nötig gewesen wäre oder mit den 85 Tagen an CPU-Zeit auf einer SGI Origin 2000 (R10000-Prozessor), die benötigt wurde, um entsprechende Ergebnisse für das isolierte Molekül auf dem HF/6-311++G(3df,3pd)-Niveau mit GAUSSIAN94<sup>[17]</sup> zu berechnen. Die erhaltenen Intensitätsdaten wurden mit dem Multipolformalismus nach Hansen und Coppens<sup>[3]</sup> interpretiert, der eine Modellierung der asphärischen Dichteverteilung erlaubt. Die Multipolverfeinerung mit dem Programmpaket XD<sup>[18]</sup> führte zu einem kristallographischen Gütefaktor von 1.8%. Dies belegt die exzellente Qualität des Kristalls und der Beugungsdaten und zeigt auch, dass sogar die Verwendung einer konventionellen Röntgenquelle für diese Art von Untersuchungen geeignet ist.

Mit der analytisch so erhaltenen Ladungsdichte ist es möglich, eine topologische Analyse gemäß Baders Theorie der „atoms in molecules“<sup>[2]</sup> durchzuführen. Diese ermöglicht eine Definition der molekularen Struktur, eine atomare Partitionierung des Moleküls und die Charakterisierung atomarer Wechselwirkungen mittels lokaler topologischer Größen – z.B. die Werte der Elektronendichte  $\rho(r_b)$  und der Laplace-Funktion  $\nabla^2\rho(r_b)$  am bindungskritischen Punkt (BCP, bond critical point; dieser befindet sich am Ort  $r_b$ , für den  $\nabla\rho(r_b)=0$  gilt) sowie der Bindungselliptizität  $\varepsilon$ <sup>[19]</sup> (siehe auch Tabelle 1).

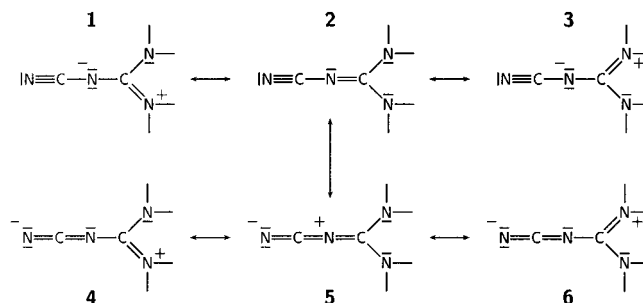
Tabelle 1 zeigt einen Vergleich zwischen Theorie und Experiment bezüglich quantitativer bindungstopologischer Daten für verschiedene C-N-Bindungen in der Guanidineinheit, der Cyangruppe und dem Pyridinring von Terbogrel (Abbildung 1). Die geringste Bindungsstärke, ausgedrückt durch  $\rho(r_b)$ , wird für die Bindung N23-C27 mit einem Wert von 1.76(2) e Å<sup>-3</sup> gefunden, der eine fast reine Einfachbindung anzeigt. Dies wird durch den nahe bei Null liegenden Wert der Bindungselliptizität gestützt, der einer zylindrischen Dichteverteilung entlang der Bindung entspricht. Für die Bindung N21-C19 liegt der Wert für  $\rho(r_b)$  bei 2.05 e Å<sup>-3</sup> und ist damit niedriger bzw. höher als für eine Doppel- oder Einfachbindung erwartet und lässt auf eine gewisse Konjugation mit dem Phenylring schließen. Die topologische Äquivalenz der Bindungen N11-C10 und N11-C12 kann dem aromatischen Charakter des Pyridinringes zugeschrieben werden. Hohe Ladungskonzentrationen werden für die formalen Einfachbindungen N23-C22 und N24-C25 in der Guanidineinheit gefunden. In Anbetracht ihrer Werte von  $\rho(r_b)$  scheinen die anderen beiden Bindungen zu C22 ebenfalls starken Doppelbindungscharakter zu haben. Der hier gefundene generelle Trend lässt sich mit den in Schema 1 dargestellten Resonanzformen verstehen. Die durch die Werte von  $\rho(r_b)$  dokumentierten Bindungsordnungen der verschiedenen C-N-Bindungen weisen den Resonanzformen 4 und 6 ein erhebliches Gewicht zu.

Die Verteilung der Laplace-Funktion der Ladungsdichte liefert wertvolle chemische Informationen über die reaktiven Stellen des Moleküls und über Orte, an denen intermolekulare Wechselwirkungen bevorzugt sind. Abbildung 2 zeigt diese Funktion in einigen ausgewählten Molekülebenen, wobei Eigenschaften wie bindende Valenzschalenladungs-

Tabelle 1. Bindungstopologische Parameter für verschiedene N-C-Bindungen.<sup>[a]</sup>

Bindung	$\rho(r_b)$	$\nabla^2\rho(r_b)$	$d$	$\varepsilon$
N23-C27	1.61	-10.3	0.996	0.02
	1.65	-14.3	0.986	0.03
	1.76(2)	-8.8(1)	0.831	0.03
N21-C19	1.91	-15.7	0.941	0.05
	1.97	-20.8	0.931	0.04
	2.05(2)	-13.8(1)	0.799	0.10
N21-C22	2.17	-23.4	0.895	0.05
	2.24	-28.9	0.886	0.10
	2.35(2)	-16.4(1)	0.758	0.12
N11-C10	2.30	-19.9	0.883	0.10
	2.37	-26.2	0.874	0.13
	2.47(2)	-21.2(1)	0.755	0.14
N11-C12	2.29	-19.4	0.885	0.08
	2.37	-25.9	0.876	0.12
	2.51(1)	-22.3(1)	0.763	0.13
N24-C22	2.42	-30.5	0.838	0.14
	2.50	-34.4	0.823	0.17
	2.53(2)	-20.9(1)	0.725	0.08
N24-C25	2.46	-30.1	0.827	0.04
	2.52	-32.9	0.827	0.04
	2.60(2)	-18.7(1)	0.726	0.04
N23-C22	2.36	-27.2	0.868	0.13
	2.44	-32.9	0.858	0.18
	2.62(2)	-24.3(1)	0.742	0.19
N26-C25	3.15	-9.6	0.757	0.03
	3.25	-12.3	0.760	0.03
	3.54(2)	-35.5(1)	0.685	0.08

[a]  $\rho(r_b)$  [e Å<sup>-3</sup>] und  $\nabla^2\rho(r_b)$  [e Å<sup>-5</sup>] sind für den entsprechenden bindungskritischen Punkt (BCP) berechnet,  $d$  [Å] ist der Abstand vom ersten aufgelisteten Atom der Bindung zum BCP, die Bindungselliptizität  $\varepsilon$  zeigt die asphärische Ladungsdichteverteilung in der Bindung an.<sup>[19]</sup> Für jede Bindung beziehen sich die ersten beiden Zeilen auf HF/6-311++G(d,p)-bzw. HF/6-311++G(3df,3pd)-Rechnungen und die dritte Zeile auf experimentelle Ergebnisse.



Schema 1. Verschiedene Resonanzformen im Guanidinfragment. Basierend auf den Ergebnissen der topologischen Analyse haben die Formen 4 und 6 erhebliches Gewicht.

konzentrationen (VSCCs, valence shell charge concentrations, lokale Maxima der Funktion  $-\nabla^2\rho(r_b)$ ) auf allen kovalenten Bindungen und nicht bindende VSCCs in den Regionen der freien Elektronenpaare der Stickstoff- und Sauerstoffatome zu sehen sind. Die in Abbildung 3 gezeigte Nulloberfläche der Laplace-Funktion, auch reaktive Oberfläche genannt, zeigt eine große Verminderung der VSCC an C2 und C22, die daher die bevorzugten Stellen eines nucleophilen Angriffs darstellen. Basierend auf den nicht bindenden VSCCs (Tabelle 2) scheinen die Sauerstoffatome sowie die Atome N11 und N26 die wahrscheinlichsten Orte für einen elektrophilen Angriff zu sein, da  $\nabla^2\rho(r_b)$  an diesen Orten die am stärksten negativen

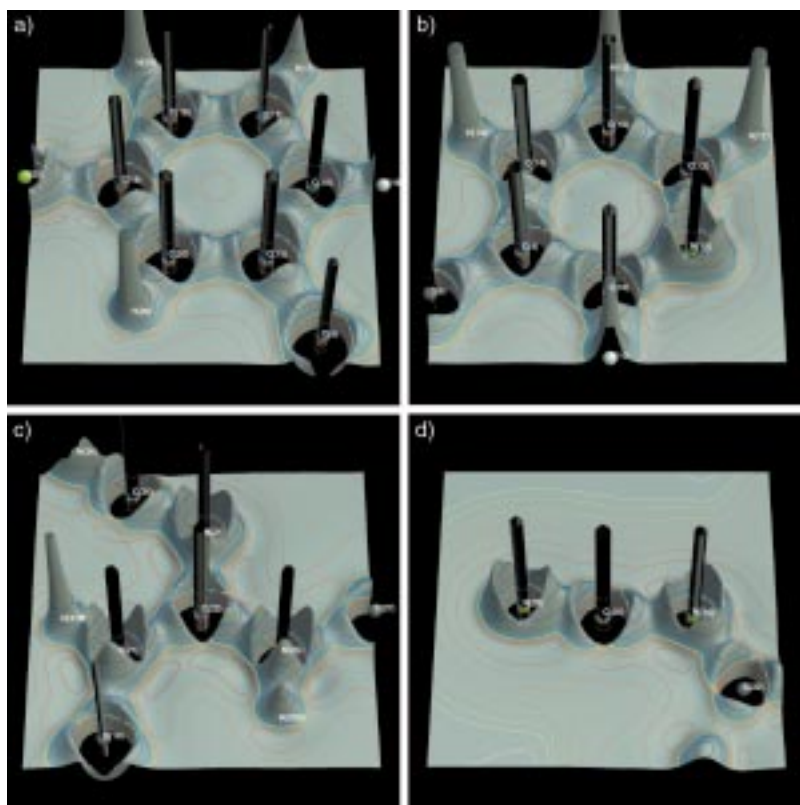


Abbildung 2. Verteilung der negativen Laplace-Funktion in vier verschiedenen Molekülebenen. a) Phenylring, b) Pyridinring, c) Guanidineinheit, d) Cyangruppe. Die Laplace-Funktion zeigt sehr empfindlich lokale Ladungsakkumulationen ( $\nabla^2\rho(r) < 0$ ) oder Ladungsverminderungen ( $\nabla^2\rho(r) > 0$ ) an. Die sattelförmigen Merkmale in den Bindungsregionen sind typische Anzeichen für die einer kovalenten Bindung entsprechende Ladungskonzentration. Alle freien Elektronenpaare an den Stickstoffatomen sind ebenfalls sichtbar.

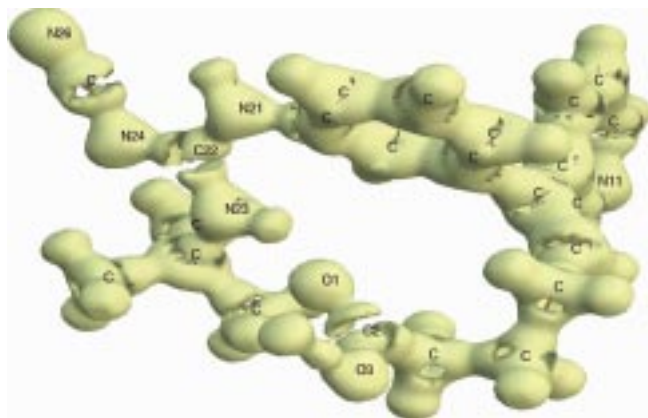


Abbildung 3. Nulloberfläche der Laplace-Funktion ( $\nabla^2\rho(r)=0$ , reaktive Oberfläche), Wasserstoffatome ohne Nummerierung. Die VSCC an den Atomen C2 und C22 ist vermindert, was durch die offenen Bereiche in dieser Oberfläche angezeigt wird. Dies sind die wahrscheinlichsten Stellen für einen nucleophilen Angriff.

Werte aufweist, welche lokalen Ladungskonzentrationen entsprechen. Dieses Ergebnis stimmt bestens mit dem aus der Wellenfunktion hergeleiteten überein. Andererseits offenbart die Analyse der experimentellen  $-\nabla^2\rho(r_b)$ -Funktion das Fehlen von (3, -3)-kritischen Punkten an N21 und N23. Diese Beobachtung stützt ebenfalls die Tatsache, dass die nicht bindenden Elektronen dieser Atome zu einem gewissen

Grad zur Bindung beitragen, wie es die Resonanzformen **4** und **6** nahelegen.

Das elektrostatische Potential (EP), das direkt aus der Elektronendichte herleitbar ist, ist ein ausgiebig genutztes analytisches Hilfsmittel, um das reaktive Verhalten chemischer Systeme vorherzusagen und um biologische Erkennungsprozesse wie Wirkstoff-Rezeptor- und Enzym-Substrat-Wechselwirkungen zu studieren. In Abbildung 4 sind positive (blau) und negative (rot) Isopotentialoberflächen des EP gezeigt, die aus der monomolekularen Ladungsdichte nach der Methode von Su und Coppens<sup>[20]</sup> berechnet wurden. Sie werden verglichen mit berechneten Ergebnissen aus der HF/6-311++G(d,p)-Wellenfunktion. Die beiden Darstellungen zeigen deutlich Regionen negativen Potentials, die besonders ausgeprägt an der cyansubstituierten Guanidineinheit sind und zu einem geringeren Ausmaß auch am Pyridin-Stickstoffatom und den Carboxy-Sauerstoffatomen. Diese Merkmale sind im experimentell ermittelten Potential besonders hervorgehoben und zeigen damit die Polarisierungseffekte durch das Kristallfeld an. Die Erhöhung des Dipolmoments beim Übergang vom isolierten Molekül (11.2 D, HF/6-311++G(3df,3pd)) gegenüber dem in der Kristallumgebung (21.9(16) D) hat die gleiche Ursache. Diese Beobachtungen stimmen mit einigen früher

Tabelle 2. Nicht bindende Valenzschalenladungskonzentrationen.<sup>[a]</sup>

Atom	$\rho(r_b)$		$\nabla^2\rho(r_b)$		$R$	
N11	4.02	4.08	-74.1	-83.9	0.388	0.389
N21	3.27	-	-39.9	-	0.411	-
	3.28	-	-40.4	-	0.411	-
N23	3.20	-	-37.7	-	0.413	-
	3.20	-	-37.6	-	0.414	-
N24	3.65	3.64	-57.1	-57.4	0.398	0.397
N26	3.63	3.85	-60.2	-70.5	0.396	0.391
O1	6.27	6.39	-124.0	-133.1	0.344	0.340
	6.31	6.50	-125.1	-133.8	0.344	0.339
O3	6.33	6.77	-124.2	-152.5	0.343	0.336
	-	6.30	-	-129.5	-	0.342

[a] In jeder Spalte beziehen sich die Werte auf der linken Seite auf die theoretische Rechnung (HF/6-311++G(3df,3pd)) und die Werte auf der rechten Seite auf das Experiment.  $\rho(r_b)$  [ $\text{\AA}^{-3}$ ] und  $\nabla^2\rho(r_b)$  [ $\text{\AA}^{-5}$ ] sind die Werte des (3,+3)-kritischen Punktes der Laplace-Funktion.  $R$  [ $\text{\AA}$ ] ist der Abstand vom entsprechenden Atom zu diesem Punkt.

veröffentlichten Ergebnissen über experimentelle elektronische Eigenschaften überein.<sup>[21, 22]</sup>

Das experimentelle aus dem Kristallfeld extrahierte EP ist vermutlich besser geeignet zur Simulation der für Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen charakteristischen physiologischen Bedingungen als das aus dem isolierten stationären Zustand berechnete Potential. Dies liegt daran, dass es

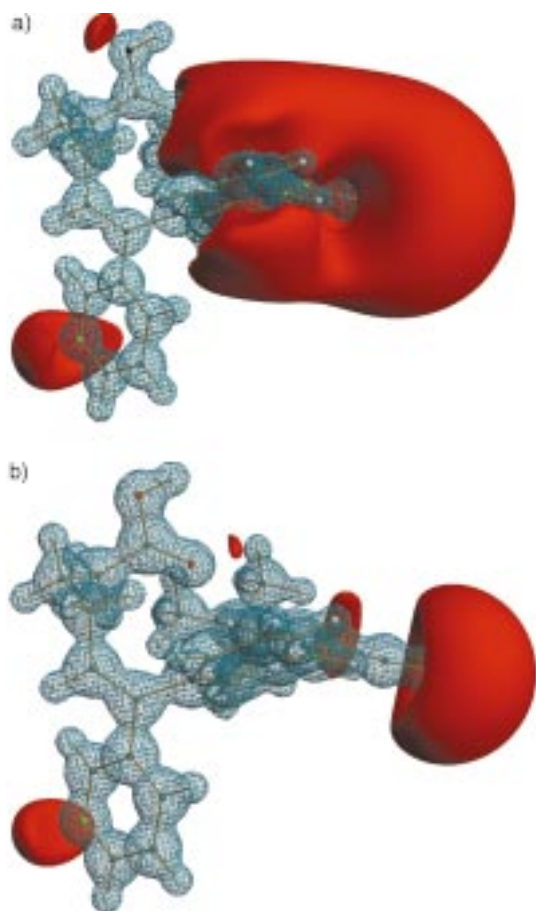


Abbildung 4. Darstellung von Isooberflächen des elektrostatischen Potentials. a) Experimentell, aus dem Kristallfeld extrahiert nach der Methode von Su und Coppens,<sup>[20]</sup> b) berechnet aus der HF/6-311++G(d,p)-Wellenfunktion des isolierten Moleküls. Die Werte der Isooberflächen in beiden Darstellungen sind: rot =  $-0.1 \text{ e } \text{\AA}^{-1}$ , blau =  $+1.0 \text{ e } \text{\AA}^{-1}$ .

Effekte aufgrund intermolekularer Wechselwirkungen einbezieht, welche von der gegebenen Kristallpackung her, einem Zustand, in dem molekulare Erkennung in hohem Maße verwirklicht ist. Um vergleichbare theoretische Ergebnisse zu erhalten, ist es nötig, Rechnungen an periodischen Systemen vorzunehmen, was mit der gegenwärtigen CPU-Leistung kaum durchführbar und bestimmt unmöglich für größere Systeme ist. Diese Tatsache ermutigt zur Verwendung experimentell abgeleiteter elektronischer Eigenschaften bei der Modellierung biochemischer Prozesse, da ausschließlich geometrische Betrachtungen sicherlich nicht ausreichend für deren Beschreibung sind. Nur sterische und elektronische Komplementarität wird zu einer erfolgreichen Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung führen, somit dient die genaue Bestimmung der elektronischen Ladungsverteilung als Grundlage für ein besseres Verständnis solcher Wechselwirkungen. Da die vorliegende Studie gezeigt hat, dass Ladungsdichtebestimmungen auch an Wirkstoffmolekülen mittlerer Größe mit gängiger Laborausstattung in kurzer Zeit durchführbar sind, hat diese Methode das Potential, den Prozess der Wirkstofffindung zu verbessern.

Eingegangen am 14. Juli 2000 [Z15449]

- [1] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B* **1964**, 136, 864.
- [2] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon, **1990**.
- [3] N. K. Hansen, P. Coppens, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1978**, 34, 909.
- [4] J. M. Zuo, M. Kim, M. O'Keeffe, J. C. H. Spence, *Nature* **1999**, 401, 49.
- [5] C. J. Humphreys, *Nature* **1999**, 401, 21.
- [6] C. Gatti, R. Bianchi, R. Destro, F. Merati, *THEOCHEM* **1992**, 255, 409.
- [7] T. Koritsánszky, J. Buschmann, P. Luger, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 10547.
- [8] C. Gatti, V. R. Saunders, C. Roetti, *J. Chem. Phys.* **1994**, 101, 10686.
- [9] R. Flaig, T. Koritsánszky, J. Janczak, H.-G. Krane, W. Morgenroth, P. Luger, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1397.
- [10] T. Koritsánszky, R. Flaig, D. Zobel, H.-G. Krane, W. Morgenroth, P. Luger, *Science* **1998**, 279, 356.
- [11] B. B. Iversen, F. K. Larsen, A. A. Pinkerton, A. Martin, A. Darovsky, P. A. Reynolds, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1999**, 55, 363.
- [12] S. Dahaoui, C. Jelsch, J. A. K. Howard, C. Lecomte, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1999**, 55, 226.
- [13] P. Coppens, *X-Ray Charge Densities and Chemical Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [14] R. Soyka, B. D. Guth, H. M. Weisenberger, P. Luger, T. H. Müller, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1235.
- [15] J. Wouters, F. Durant, B. Masereel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2867.
- [16] Kristallographische Daten:  $\text{C}_{23}\text{O}_2\text{N}_5\text{H}_{27}$ ,  $M_r = 405.49$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1/a$ ,  $a = 14.832(2)$ ,  $b = 10.097(1)$ ,  $c = 15.599(2) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 113.55(1)^\circ$ ,  $V = 2141.52 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.258 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$ ),  $T = 100 \text{ K}$ , Bruker-AXS-SMART-Diffraktometer, CCD-Flächendetektor, 219870 gemessene Reflexe, davon 39356 unabhängig,  $d = 0.4 \text{ \AA}$ ,  $\sin\theta/\lambda_{\text{max}} = 1.25 \text{ \AA}^{-1}$ ,  $R(F) = 0.0236$ ,  $R_w(F) = 0.0180$  nach Multipolverfeinerung; Hexadekapole für C, N, O, ein Quadrupol, sonst Dipole für H. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-147443“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [17] Gaussian 94, Revision E.2, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
- [18] T. Koritsánszky, S. Howard, T. Richter, Z. W. Su, P. R. Mallinson, N. K. Hansen, *XD – A Computer Program Package for Multipole Refinement and Analysis of Electron Densities from Diffraction Data. User Manual*, Freie Universität Berlin, **1995**.
- [19] Die Elliptizität  $\varepsilon$ , definiert durch  $\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1$ , wobei  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  die Hauptachsenkrümmungen am bindungskritischen Punkt (BCP) von  $\rho(\mathbf{r})$  sind, ist ein Maß für die asphärische Ladungsdichteverteilung in einer chemischen Bindung.
- [20] Z. Su, P. Coppens, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1992**, 48, 188.
- [21] J. Gao, C. Alhambra, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2962.
- [22] M. A. Spackman, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1769.
- [23] M. N. Burnett, C. K. Johnson, *ORTEP-III, Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations*, Oak Ridge National Laboratory, **1996**.