

# **Antrag auf Einrichtung eines DFG-Schwerpunktprogramms**

**Experimentelle Elektronendichte**

**als Schlüssel zum Verständnis chemischer Wechselwirkungen**

## 1. Allgemeine Angaben zum geplanten DFG-Schwerpunktprogramm

## 1.1. Thema

**Experimentelle Elektronendichte  
als Schlüssel zum Verständnis chemischer Wechselwirkungen**

## 1.2. Voraussichtliche Teilnehmer

Prof. Dr. D. Stalke Initiator	Universität Würzburg	dstalke@chemie.uni-wuerzburg.de	a
Prof. Dr. P. Luger Stellvertreter	FU Berlin	luger@chemie.fu-berlin.de	b
Prof. Dr. W. Scherer Stellvertreter	Universität Augsburg	wolfgang.scherer@physik.uni-augsburg.de	c
Prof. Dr. R. Boese	Universität Essen	boese@structchem.uni-essen.de	a
Prof. Dr. H. Fuess	TU Darmstadt	hfuess@tu-darmstadt.de	d
Prof. Dr. A. Kirfel	Universität Bonn	kirfel@uni-bonn.de	b
Dr. C. Lehmann	MPI Mülheim	lehmann@mpi-muelheim.mpg.de	b
Dr. T. Lippmann	GKSS am DESY, Geesthacht	thomas.lippmann@gkss.de	b/d
Prof. Dr. U. Pietsch	Universität Potsdam	upietsch@rz.uni-potsdam.de	c
Prof. Dr. H. Braunschweig	Universität Würzburg	h.braunschweig@mail.uni-wuerzburg.de	a
Prof. Dr. G. Erker	Universität Münster	erker@uni-muenster.de	e
PD Dr. C. Strohmann	Universität Würzburg	c.strohmann@mail.uni-wuerzburg.de	a
Prof. Dr. T. Schirmeister	Universität Würzburg	schirmei@pharmazie.uni-wuerzburg.de	f
Prof. Dr. M. Jansen	MPI Stuttgart	martin@jansen.mpi-stuttgart.mpg.de	d
Prof. Dr. R. Pöttgen	Universität Münster	pottgen@uni-muenster.de	a
Prof. Dr. F. Würthner	Universität Würzburg	wuerthner@chemie.uni-wuerzburg.de	e
Prof. Dr. Y. Grin	MPI Dresden	metalkd@cpfs.mpg.de	d
Prof. Dr. T. Koritsanszky	Middle Tenn. State, USA	tkoritsa@mtsu.edu	b
Prof. Dr. G. M. Sheldrick	Universität Göttingen	gsheldr@shelx.uni-ac.gwdg.de	b
Prof. Dr. V. Tsirelson	Mendeleev Uni., Moskau	tsirel@muctr.edu.ru	b
Prof. Dr. H. Eckert	Universität Münster	eckerth@uni-muenster.de	g
Prof. Dr. J. Popp	Universität Jena	juergen.popp@uni-jena.de	g

**Fachgebiete:** a) Anorganische Chemie, b) Kristallographie, c) Physik, d) Materialwissenschaften,  
e) Organische Chemie, f) Pharmazie, g) Physikalische Chemie

### 1.3. Voraussichtliche Laufzeit des SPPs

Die voraussichtliche Laufzeit beträgt 6 Jahre.

### 1.4. Antragszeitraum

Der Antragszeitraum umfasst zwei Jahre.

### 1.5. Beginn der Förderung des SPPs

01. 01. 2005

## 2. Zusammenfassung

In diesem interdisziplinär methodenorientierten Schwerpunktprogramm werden wir uns mit der Elektronendichteverteilung in ausgewählten Substanzklassen auf der Basis hochaufgelöster Einkristall-Röntgen-, -Synchrotron- und -Neutronenbeugungsdaten aus Experimenten bei tiefen Temperaturen befassen. Anders als bei der klassischen Einkristallstrukturanalyse können bei Anwendung einer Multipolverfeinerung auf Daten aus diesen Experimenten Bindungs- und Nichtbindungsregionen der Atome analysiert werden. Anschließende topologische Analysen beschreiben Eigenschaften chemischer Bindungen, die durch den bloßen Vergleich geometrischer Parameter in Routinestrukturen, wie er bislang vorwiegend durchgeführt werden muss, nicht zu deduzieren sind. *Baders* Methode der „Atoms in Molecules“ (AIM-Methode) erlaubt eine quantitative Charakterisierung atomarer Eigenschaften (z.B. atomare Volumina und daraus resultierende Ladungen) und chemischer Bindungen (z. B. Bindungspolarisation, Kovalenz,  $\pi$ -Charakter). Weitere chemische und physikalische Eigenschaften, wie die reaktive Oberfläche oder das elektrostatische Potenzial, sind aus der Elektronendichteverteilung zugänglich. Die Summe dieser Informationen erlaubt das rationale Design wichtiger Synthesebausteine, da Reaktivitäten und chemisches Verhalten quantifiziert werden können. Sogar schwache Effekte wie intermolekulare Erkennung und Wechselwirkung können verstanden werden. Damit ist die Methode ein wichtiges Instrument, um unabhängig von den einschränkenden Vorgaben des Bindungsstrichs der Lewis-Formel zu neuen Synthesestrategien und Produkten zu gelangen. Die Fortschritte der Methode (z. B. hochintensive Synchrotronstrahlung, tiefe Temperaturen bis 15 K, Flächendetektion) sollen im Schwerpunktprogramm unter dem Dach der **experimentellen Elektronendichtebestimmung** synergetisch genutzt werden, ausgewählte Phänomene in drei Substanzklassen zu untersuchen, bei denen die genaue Kenntnis der Elektronendichteverteilung vital ist:

1. Aus dem **synthetischen Pool** werden Leitstrukturen mit bislang nicht verstandenen Bindungssituationen untersucht (z. B. multiple Element-Element-Bindungen und Anti-van't Hoff/Le Bel-Strukturen).
2. Auf dem Gebiet der **Life Science** werden Wirkstoffe und Cofaktoren untersucht. Daraus ableitbare Eigenschaften und intermolekulare Wechselwirkungen in verschiedenen Kristallgittern werden zu biologischen Aktivitäten in Beziehung gesetzt. Unter dem Aspekt der Transferierbarkeit der Elektronendichte submolekularer Fragmente sollen Oligopeptide als Modelle für Proteine untersucht werden, um deren Partitionierung in fraktionelle Gruppen durchzuführen, die dann additiv zur Beschreibung der Elektronendichte von Makromolekülen verwendet werden können.
3. Erst die Kenntnis der Elektronendichteverteilung in **Materialien** lässt das Design neuer Werkstoffe mit definiertem Eigenschaftsprofil zu.

Der **Methodentransfer** ist sowohl von den kristallographischen Gruppen in die präparativen Gruppen als auch von der experimentellen Elektronendichtebestimmung in die Routinestrukturbestimmung und die Theorie vorgesehen. Als analytische Säule muß die **Spektroskopie** eingebunden werden. Der Zusammenhang zwischen Elektronendichteänderungen und den Messergebnissen etablierter spektroskopischer Methoden muss verstanden werden, um dieses analytische Instrumentarium durch Auffinden von Korrelationen weiterzuentwickeln.

Neue Erkenntnisse in der Chemie waren bereits in der Vergangenheit häufig an innovative Methoden gekoppelt. Hier sind besonders die NMR-Spektroskopie oder die Proteinkristallographie, die in der jüngsten Zeit mit Nobelpreisen ausgezeichnet wurden, zu nennen. So erwarten auch wir entscheidende Impulse für aktuelle Fragestellungen der Chemie durch die Anwendung der experimentellen Elektronendichtebestimmung in einem synergetischen Netzwerk hochkarätiger Forschergruppen in ausgezeichneten Forschungseinrichtungen.

### 3. Wissenschaftliches Programm

Die richtige Einschätzung der Bindungsverhältnisse in Molekülen und Festkörpern ist eine notwendige Bedingung, um Synthesestrategien, Wirkstoffeigenschaften oder Eigenschaftsprofile von Werkstoffen erfolgreich modifizieren zu können. Der genaue Kenntnis der Elektronendichteverteilung  $\rho(\mathbf{r})$  einer chemischen Struktur kommt dabei fundamentale Bedeutung zu. Sie ergibt sich aus dem Hohenberg-Kohn-Theorem, wonach die Grundzustandsenergie eines nicht-entarteten quantenchemischen Systems ein eindeutiges Funktional der Elektronendichte ist.<sup>1</sup> Aus ihr sind alle chemischen Eigenschaften eines Systems herleitbar. Kenntnisse über die Natur der chemischen Bindung oder des elektrostatischen Potentials geben Hinweise, in welcher Weise Moleküle reagieren. Darüber hinaus tragen sie zum Verständnis intermolekularer Erkennungs- und Organisationsprozesse bei. Durch die Vergabe des Chemie-Nobelpreises an *Kohn* im Jahr 1998 ist die Bedeutung der Elektronendichte unterstrichen worden. Dadurch wurden diesem aktuellen Forschungsgebiet erhebliche neue Impulse verliehen. Die Grundlagen der experimentellen Elektronendichtebestimmung sind zwar seit den 60er Jahren durch die Pionierarbeiten von *Coppens*, *Stewart* und *Hirshfeld* bekannt,<sup>2,3,4</sup> die Methode erreichte aber aufgrund jüngster Fortschritte in allen relevanten Bereichen erst jetzt den Durchbruch.

1. Die große Zahl benötigter Beugungsdaten lässt sich jetzt nach der Entwicklung von leistungsstarken Flächendetektoren (z. B. Charge Coupled Device)<sup>5</sup> mit einem vertretbaren Zeitaufwand und der geforderten Präzision messen.<sup>6</sup>
2. Die Entwicklung neuer Synchrotronquellen stellt kurze Wellenlängen bereit, die Extinktion und Absorption minimieren und Messungen zu hoher Auflösung erlauben.
3. Am FRM II in Garching steht seit Mitte letzten Jahres eine weltweit einmalige Gerätekombination zur Verfügung, die es erstmals erlaubt, kombinierte Röntgen- und Neutronenbeugungsexperimente an identischen Kristallen bei baugleichen Detektor- und Probenumgebungs-systemen durchzuführen und dadurch in neue Präzisionsbereiche für Elektronendichtestudien vorzudringen.
4. Die notwendigen tiefen Messtemperaturen lassen sich mittlerweile dauerhaft erreichen, ohne die Qualität der Daten im Laufe des Experiments zu gefährden.<sup>6,7</sup>
5. Die Grundlagen der experimentellen Elektronendichtebestimmung sind sowohl didaktisch vorbildlich aufgearbeitet<sup>8</sup> als auch in bedienerfreundlichen Programmen implementiert.<sup>9,10</sup>

Der gegenwärtige Zeitpunkt scheint günstig, die Methode zu stärken und ihr Potenzial in präparativen Gruppen bekannt zu machen. Das beantragte Schwerpunktprogramm wird die erstklassige deutsche Kompetenz und Ausstattung in der experimentellen Elektronendichtebestimmung bündeln, um sie auf ausgewählte relevante Fragestellungen der präparativen Chemie anzuwenden. So wird synergetisch die Methode an aktuellen Fragestellungen weiterentwickelt und in den präparativen Gruppen etabliert. Neue Erkenntnisse in der Chemie waren bereits in der Vergangenheit häufig an innovative Methoden gekoppelt. Hier sind besonders die NMR-Spektroskopie, Femtosekundenspektroskopie, Proteinkristallographie oder Raster-Tunnel-Elektronenmikroskopie, die in der jüngsten Zeit mit Nobelpreisen ausgezeichnet wurden, zu nennen. So erwarten auch wir entscheidende Impulse für aktuelle Fragestellungen der Chemie durch die Anwendung der experimentellen Elektronendichtebestimmung. Hier muß die klassische analytische Säule der Spektroskopie eingebunden werden. Der Zusammenhang zwischen Elektronendichteänderungen und den Messergebnissen etablierter spektroskopischer Methoden muss

verstanden werden, um dieses analytische Instrumentarium durch Auffinden von Korrelationen weiterzuentwickeln. Das Schwerpunktprogramm ist damit sowohl durch Kontinuität als auch durch den Vorstoß in neue Interessenbereiche charakterisiert. Es wird die ausgezeichnete Position, die die Methode im internationalen Vergleich bei uns bereits hält, weiter ausbauen, um sie auch global innovativ zu machen.

### 3.1. Stand der Forschung

Das Beugungsexperiment ist hervorragend geeignet, die Elektronendichteverteilung im Einkristall zu bestimmen. Da Röntgenstrahlen an Elektronen gebeugt werden, besteht prinzipiell die Möglichkeit, durch dieses Experiment Bindungen direkt zu untersuchen. Dies gelingt zwar nicht mit Raumtemperaturdaten einer Standardauflösung, wie sie für eine Routine-Strukturbestimmung ausreicht, legt man jedoch Tieftemperaturdaten einer hohen Auflösung und eine Multipolverfeinerung zugrunde, so erhält man ein detailliertes Bild der Elektronendichteverteilung.

Grundlage des Molekülmodells in der Röntgenstrukturanalyse nach dem konventionellen Strukturverfeinerungsformalismus, wie er beispielsweise im SHELX-Programmpaket<sup>11</sup> Anwendung findet, ist die sogenannte Promoleküldichte. Die Verwendung der tabellierten Streubeiträge (Atomformfaktoren), die aus dem Modell eines freien Atoms resultieren, macht eine detaillierte quantitative Analyse freier Elektronenpaare, gespannter Bindungen und bindungsinduzierter Effekte wie Polarisierung, kovalenter bzw. ionischer Charakter, etc. direkt aus dem Strukturmodell prinzipiell unmöglich. Ein least-squares-fit solch eines Strukturmodells, der Atomkoordinaten und Schwingungsparameter umfasst, erlaubt die Bestimmung der Elementverteilung im Einkristall, der Atompositionen (und daraus Bindungslängen und -winkel) und des Schwingungsverhaltens der strukturbildenden Fragmente. Ein solches Strukturmodell ist geeignet, Zusammensetzung und Konnektivitäten im Festkörper aufzuklären. Die Bindungen zwischen den Atomen und andere Wechselwirkungen (intermolekulare Wechselwirkungen, Einfach- oder Doppelbindungen, sterische Hinderungen,  $\pi$ -Wechselwirkungen, etc.) können lediglich indirekt aus einer Betrachtung der berechneten Abstände geschlossen werden.

Diese Beschränkungen können vollständig eliminiert werden, indem der konventionellen Strukturverfeinerung eine Multipolverfeinerung angeschlossen wird. Der Formalismus der kernzentrierten Multipolentwicklung der atomaren Elektronendichte geht zurück auf Arbeiten von *Hansen* und *Coppens*.<sup>12</sup> Der entscheidende Unterschied zum konventionellen Strukturmodell liegt in der Aufteilung der nunmehr asphärischen atomaren Elektronendichte in drei Anteile:  $\rho_c$ , die sphärische core-Dichte,  $\rho_v$ , den kugelsymmetrischen Anteil der Valenzdichte, und  $\rho_d$ , die deformierte Valenzdichte.  $\rho_d$  beschreibt dabei den Anteil der atomaren Elektronendichte, der durch Wechselwirkungen asphärisch verteilt ist und wird aus einer Entwicklung nach Kugelflächenfunktionen erhalten.

Die große Anzahl der Parameter (bis zu 25 zusätzliche Populationsparameter für eine Entwicklung bis zur vierten Ordnung und zwei Ausdehnungskoeffizienten pro Atom, im Gegensatz zu nur 9 Parametern bei der konventionellen Strukturverfeinerung) erlaubt eine flexible Anpassung des Strukturmodells, so dass die Elektronendichteverteilung sehr genau beschrieben werden kann. Die gängigen Programmpakete erlauben die direkte Bestimmung der Elektronendichteverteilung an und zwischen den Atompositionen in Molekulkristallen. Ist sie bestimmt, so können daraus verschiedene chemische und physikalische Eigenschaften abgeleitet und mittels zwei- und dreidimensionaler Darstellungen visualisiert werden. Für eine Charakterisierung der Wechselwirkungen zwischen den Atomen sind

dabei v. a. die topologischen Eigenschaften der sogenannten kritischen Punkte (z. B. Minimum oder Sattelpunkt der Elektronendichte entlang des Bindungspfades) wichtig. So können Atompositionen exakt bestimmt, Bindungen klassifiziert und die räumliche Verteilung der Bindungsdichte oder der freien Elektronenpaare ermittelt werden. Dies entspricht exakt dem Ansatz von *Bader*, der zeigte, dass sich die chemische Struktur von Molekülen und Festkörpern aus der topologischen Analyse der Elektronendichteverteilung ableiten lässt.<sup>13</sup> Seine fundamentale Bedeutung zeigt sich in der Anwendbarkeit auf unterschiedlichste chemische Systeme wie Molekülverbindungen, Wirkstoffe, Werkstoffe und Mineralien. Die Methode stellt die direkte Verbindung zur Computational Chemistry her. Sie ist deshalb folgerichtig von *Karle* (Nobelpreisträger Chemie 1985) als Quantenkristallographie bezeichnet worden. In *Baders* Theorie der „Atoms in Molecules“ haben Experiment und Theorie eine gemeinsame Sprache gefunden. Ein komplementäres Konzept, das in brillanter Weise die quantenmechanische Betrachtung und die chemisch intuitive Interpretation der chemischen Bindung miteinander verknüpft, ist die Elektronenlokalisierungsfunktion ELF.<sup>14</sup> Die Beurteilung chemischer Bindungen und deren Klassifizierung in ionische, polar kovalente und kovalente Bindungen wird dadurch erleichtert und ebenfalls direkt visualisiert.<sup>15</sup> Aus der Elektronendichteverteilung wird eine Vielzahl chemisch und physikalisch relevanter Größen wie das elektrostatische Potenzial, die reaktive Oberfläche, die elektrischen Momente und Energiedichten ableitbar. Bislang ist die topologische Analyse auf die leichteren Elemente bis etwa zur Ordnungszahl 35 beschränkt, doch es gilt durch das Zusammenspiel von Methodenentwicklung, Synthese, Spektroskopie und Theorie im geplanten Schwerpunktprogramm die schwereren Elemente mit einzubeziehen. Darüber hinaus sollte die Methode in Zukunft auch auf nicht-ideale Einkristalle (z. B. Fehlorderungen und Zwillinge) anwendbar sein. Erste Ergebnisse hierzu liegen bereits vor.<sup>16</sup> Ein weiteres wichtiges Ziel ist es, das Instrumentarium aus der topologischen Analyse Chemikern zugänglich zu machen und in eine gemeinsame chemische Sprache zu übersetzen. Damit kann die experimentelle Elektronendichtebestimmung mittelfristig einen Paradigmenwechsel in den chemiezentrierten Wissenschaften einleiten, der über das Lewis-Strichdiagramm hinaus zur topologischen Beschreibung von Molekülen und Materialien führt.

Eine Reihe von Vorarbeiten auf dem Gebiet der Molekülchemie (Synthetischer Pool), Life Science und Materialien belegen das Potenzial der Methode und es scheint jetzt der geeignete Zeitpunkt, die experimentelle Elektronendichtebestimmung durch ein methodenorientiertes Schwerpunktprogramm in die präparative Chemie hineinzutragen.

Der AK Stalke hat in jüngster Zeit Molekülverbindungen des **synthetischen Pools** dargestellt, die präparativ und bindungstheoretisch interessant sind, da sie Atome in ungewöhnlichen Bindungssituationen enthalten. Die Bindungsverhältnisse in Polyimido-Schwefel-Anionen ( $S=N$  versus  $S^+-N^-$ ) wie  $S(NR)_3^{2-}$ ,  $S(NR)_4^{2-}$ ,  $RS(NR)_2^-$  oder  $RS(NR)_3^-$  bestimmen deren Reaktivität.<sup>17</sup> Ausgehend vom Polyimido-Schwefel(VI)ylid  $(H_2C)S(NtBu)_3^{2-}$  gelang die Synthese der Methan-bis(triimido)sulfonsäure  $CH_2\{S(NtBu)_2(NHtBu)\}_2$ . Dieses Molekül ist ein Referenzsystem, an dem der alte Streit  $S=N$ -Doppelbindung versus  $S^+-N^-$ -Bindungsverkürzung experimentell und theoretisch entschieden werden konnte. Das Molekül enthält nach der klassischen Notation der Lewis-Diagramme zwei  $S-N(H)R$ -Einfachbindungen, zwei durch Wasserstoffbrücken „verlängerte“  $S=NR$ -Doppelbindungen und zwei „unge störte“  $S=NR$ -Doppelbindungen. In der immer noch etablierten Lehrbuchmeinung kann Schwefel als Element der dritten Periode das Elektronenoktett aufweiten und durch Population nichtbesetzter d-Orbitale Doppelbindungen ausbilden. Dies wird durch *Paulings* Verbot der Formalladungen in

mesomeren Grenzstrukturen noch gestützt. Die experimentelle Bestimmung der Elektronendichteverteilung zeigt jedoch, dass alle Stickstoffatome  $sp^3$ -hybridisiert sind und die S–N-Bindungsverkürzung auf elektrostatische Wechselwirkungen zurückgeht.<sup>18</sup> Dies beschreibt nicht nur die Bindungsverhältnisse besser, sondern erklärt auch die Reaktivität (leichte S–N Bindungsspaltung) und die physikalischen Eigenschaften ( $\nu_{(S=N)}$  im Raman-Spektrum), die mit dem Konzept der Doppelbindung nicht im Einklang stehen.<sup>19</sup> Diese Arbeit belegt eindrucksvoll, wie falsche Konzepte den Blick auf neue chemische Reaktionen (z. B. Transimidierungen mit S=N-„Doppelbindungen“) verstellen können. Auch für das Schwefeltri- und -diimid,  $S(NR)_3$  und  $S(NR)_2$ , konnte gezeigt werden, dass das Konzept der Hypervalenz nicht geeignet ist, die Bindungsverhältnisse zu beschreiben. Die experimentellen Ergebnisse wurden durch NBO- und NRT-Rechnungen untermauert.<sup>20</sup>

Besonders auf dem Gebiet der Schwefel-Stickstoffchemie sind diese Arbeiten bereits jetzt eng verzahnt mit den Arbeiten des AK Scherer. Hier wurde zum ersten Mal die experimentelle Elektronendichteverteilung in der S–N-Bindung am Beispiel von  $S_4N_4$  untersucht.<sup>21</sup> Darüber hinaus befasst sich der AK Scherer mit der Quantifizierung  $\beta$ -agostischer Wechselwirkungen in d-Block-Metallkomplexen, die bei vielen katalytischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen.<sup>22</sup> Die Komplexe  $EtTiCl_3$  und  $EtTiCl_3(dmpe)$  zeigen deutlich unterschiedlich gebundene Ethyl-Gruppen. Während die Struktur des ersten metallorganischen Komplexes, bestimmt durch Gasphasen-Elektronenbeugung, keine Hinweise auf eine ungewöhnliche Bindung der Ethylengruppe zeigt,<sup>23</sup> lässt sich in der topologischen Analyse der experimentelle Elektronendichtebestimmung in  $EtTiCl_3(dmpe)$  ein bindungskritischer Punkt zwischen dem Titanatom und dem  $\beta$ -agostischen Wasserstoffatom der Ethylgruppe finden.<sup>24</sup> Dieses Experiment belegt eine signifikante  $\beta$ -Wechselwirkung und die Delokalisation des Ti– $C_\alpha$ -Bindungselektrons über den gesamten Ethylen-Substituenten. Deshalb kann ein  $\beta$ -agostischer Alkyl-Substituent als zwei-Elektronen-Ligand angesehen werden. Der Hauptbeitrag zur Stabilisierung resultiert aus der Ti– $C_\beta$ -Bindung.<sup>25</sup> Die metallgerichtete Elektronendichte am  $C_\alpha$ -Atom ist verarmt und die  $C_\alpha$ – $C_\beta$ -Bindung zeigt eine typische Elliptizität.<sup>26</sup> Die Ausbildung der  $\beta$ -agostischen-Wechselwirkung im Diphosphankomplex  $EtTiCl_3(dmpe)$  gegenüber  $EtTiCl_3$  lässt sich anhand der Schwingungsspektren dokumentieren und ist damit ein weiteres Beispiel dafür, wie wichtig der Bezug zur Spektroskopie innerhalb des Schwerpunktprogramms ist.<sup>27</sup>

Auf dem Gebiet der **Life Science**/Wirkstoffe hat sich der AK Luger profilieren können<sup>6</sup> und arbeitet bei der Methodenentwicklung bereits eng mit dem AK Scherer zusammen. In einer vergleichenden methodischen Studie über die Vor- und Nachteile von Labor- und Synchrotronexperimenten hat der AK Luger zeigen können, dass die hohe Primärintensität für viele Substanzen essentiell ist, dass aber mit stabilen Laborbedingungen einige der bei Synchrotronmessungen auftretenden Probleme vermieden werden können. Im Fall eines Hexapeptids haben die AKs Luger und Scherer einen Synchrotron- und einen Drehanodendatensatz direkt vergleichen können.<sup>28</sup>

Der AK Luger führte vergleichende Elektronendichteuntersuchungen mit Synchrotron-Strahlung bei 100 K an den sechs Aminosäuren L-Asn• $H_2O$ , DL-Glu• $H_2O$ , DL-Lys•HCl, DL-Pro• $H_2O$ , DL-Ser• $H_2O$  und DL-Val durch.<sup>29</sup> Die erhaltenen topologischen Eigenschaften wurden zu den aus *ab-initio*-MO-Methoden erhaltenen Werten in Relation gesetzt. Dabei zeigte sich, dass die experimentellen Dichten an den bindungskritischen Punkten und die Krümmungen senkrecht zu den Bindungen sehr gut zu den theoretischen Werten passen, obwohl verschiedene experimentelle Bedingungen wie unterschiedliche Strukturverfeinerungen, verschiedene  $\beta$ -Substituenten und jeweils andere Kristallsysteme

vorlagen. Bei den Werten für polare Bindungen muss man von dieser fast idealen Übereinstimmung zwischen Experiment und Theorie jedoch Abstriche machen. Wichtige Fragen, die es in diesem Zusammenhang zu klären gilt, sind zum einen die submolekulare Partitionierung und die Rolle der schwachen Wechselwirkungen. Während die Methodik der Herleitung quantitativer Bindungseigenschaften schon länger zur Verfügung steht,<sup>9</sup> sind die Algorithmen zur submolekularen Partitionierung experimenteller Elektronendichten durch Auffinden der „zeroflux surfaces“ erst kürzlich entwickelt worden.<sup>30</sup> Vorläufige Ergebnisse über die Transferierbarkeit an einem Dipeptid und einem Hexapeptid wurden erhalten.<sup>31</sup> Die Rolle der schwachen Wechselwirkungen wurde ebenfalls in der vergleichenden Elektronendichtestudie an zwölf natürlich vorkommenden Aminosäuren untersucht. Die topologischen Eigenschaften in der Umgebung einer Vielzahl von Wasserstoffbrückenbindungen wurden quantifiziert und die Ausrichtung der freien Elektronenpaare der Akzeptoratome bestimmt. So konnte eine experimentelle Korrelation von den Eigenschaften der kritischen Punkte auf den H-Brückenpfaden mit dem H $\Delta$ A-Akzeptorabstand abgeleitet werden.<sup>29</sup> Solche schwachen Wechselwirkungen, die Gestalt und das elektronische Erscheinungsbild spielen die wichtigste Rolle im Erkennungsprozess zwischen Wirkstoff und Rezeptor. Bislang nicht hinreichend definierte Größen wie molekulare Aktivität, Ähnlichkeit und molekulare Erkennung können aus der Elektronendichteverteilung im Molekül hergeleitet werden. Der AK Luger hat dies mit der elektronischen Struktur des antithrombotischen Wirkstoffs Terbogrel gezeigt.<sup>32</sup> In dieselbe Richtung gehen die Forschungen des AK Lehmann. Dieser beschäftigt sich seit längerer Zeit mit der Bestimmung der Elektronendichteverteilung in kleinen organischen Molekülen, die über biologische Wirksamkeit verfügen (z. B. L-Dopa<sup>33</sup>) oder besondere Festkörpereigenschaften aufweisen (z. B. NLO-Eigenschaften des 2-Methyl-4-nitroanilins<sup>34</sup>).

Ein Phänomen, das auf schwachen Wechselwirkungen und molekularer Erkennung beruht, ist die Polymorphie.<sup>35</sup> Eine chemische Verbindung kann unter wechselnden äußeren Bedingungen unterschiedliche Kristallstrukturen ausbilden. Ursächlich für dieses Phänomen ist, dass die freie Kristallenergie in einem weiten Temperatur- und Druckbereich mehrere Minima aufweisen kann. Die Erfahrung lehrt, dass Polymorphie ein häufigeres Phänomen ist, als vielfach angenommen wird. Selbst einfachste Verbindungen, die bislang unter wechselnden Bedingungen immer nur in derselben Kristallform auftraten, können unter speziellen Voraussetzungen in einer thermodynamisch stabileren Form kristallisiert werden. Da dieselbe Verbindung in verschiedenen Kristallformen signifikant unterschiedliche Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Bioverfügbarkeit, Farbe oder Stabilität gegen Licht oder Oxidation, Filtrierbarkeit oder Tablettierbarkeit besitzen kann, hat Polymorphie nicht nur eine rein akademische Bedeutung, sondern auch weitreichende Auswirkungen auf Anwendungen. Auf diesem Gebiet arbeitet der AK Boese erfolgreich. Gelingt die Kristallisation eines Polymorphs des Sulfonamids 6-Amino-2-phenylsulfonylimino-1,2-dihydropyridines noch vergleichsweise einfach,<sup>36</sup> so ist die des Trinitrobenzols mittels eines Additivs bedeutend aufwendiger.<sup>37</sup> Ebenso schwer ist die metastabile Form des Benzocain/Pikrinsäure Systems zu handhaben.<sup>38</sup>

Das Phänomen der Polymorphie stellt ein Bindeglied zwischen Molekülstrukturen und den Festkörperverbindungen des geplanten Schwerpunktprogramms dar. Auf dem Gebiet der **Materialien** und Mineralien hat die experimentelle Elektronendichtebestimmung eine lange Tradition<sup>39</sup> und befindet sich durch die neuen Entwicklungen (u. a. Neutronenquellen der dritten Generation und Synchrotronquellen mit kurzer Wellenlänge um Extinktion und Absorption zu minimieren und Messungen zu großen  $\sin\theta/\lambda$ -Werten zu erlauben) in der jüngsten Zeit im Aufwind.<sup>40</sup> Einer der Wegbereiter ist hier

der AK Fuess. Ein Forschungsschwerpunkt ist es, die Bindungsverhältnisse und Phasenübergänge in Hochtemperatur-Supraleitern<sup>41</sup> und d-Block-Metalloxiden mit Rutil-Struktur<sup>42</sup> aufzuklären. Hier steht der bislang weitgehend unverstandene Ferromagnetismus einiger oxidischer Materialien und molekularer Komplexe im Mittelpunkt des Interesses.<sup>43</sup>

Der AK Pietsch befasst sich mit der Untersuchung der Elektronendichteänderung in piezoelektrischen Kristallen unter dem Einfluss eines äußeren elektrischen Feldes.<sup>44</sup> Obwohl der piezoelektrische Effekt als makroskopisches Phänomen seit langem bekannt ist und technisch verwertet wird, weiß man wenig über die zugrunde liegenden Ursachen auf atomarer Ebene. Kürzlich hat der AK Pietsch gezeigt, dass das in vielen Lehrbüchern propagierte Modell, welches die relative Verschiebung ionarer Untergitter gegeneinander als Grund der nach außen hin messbaren Polarisation als strukturelle Ursache beschreibt, nicht allgemein gültig ist und im Fall des  $\alpha$ -Quarz zur Erklärung der experimentellen Daten versagt.<sup>45</sup> Wegen der Tetraederkoordination des  $\text{SiO}_4$ , welche sich aus der  $\text{sp}^3$ -Hybridisierung der Silicium-Valenzorbitale und der starken Bindung zwischen Silicium und Sauerstoff erklärt, ist die strukturelle Antwort auf ein äußeres Feld nur über eine Rotation dieser starren Tetraeder gegen das Feld möglich. Die in Feldrichtung ausgerichteten Tetraeder drehen sich gegen das Feld und führen zu einer Verdrillung der angrenzenden Tetraeder. Analoge Messungen an der zu Quarz isostrukturellen Verbindung  $\alpha$ - $\text{GaPO}_4$  zeigen, dass der Winkel zwischen zwei benachbarten Tetraedern proportional zur Größe des piezoelektrischen Moduls ist.<sup>46</sup> DFT Rechnung bestätigen die Rotation nahezu starrer  $\text{SiO}_4$ -Tetraeder gegen das externe Feld. Mit Hilfe von *ab-initio* Rechnungen lassen sich weitere Parameter, wie lokale Abschirmung und die Änderung der dielektrischen Konstanten, ableiten.<sup>47</sup>

Der AK Kirfel ist durch die Möglichkeit, mit hochenergetischer Synchrotronstrahlung zu messen und damit gemäß der Regel "die beste Korrektur ist die, die man nicht machen muss" in eine neue Dimension der Datenqualität geowissenschaftlich relevanter Strukturen vorgestoßen. Untersucht wurden Stishovit  $\text{SiO}_2$ ,<sup>48</sup> Forsterit  $\text{Mg}_2\text{SiO}_4$ <sup>49</sup> und Fayalit  $\text{Fe}_2\text{SiO}_4$ .<sup>50</sup> In allen Fällen liegen die internen R-Werte der Daten unter 1 %, die R-Werte nach Multipol-Strukturverfeinerung im Bereich zwischen 0.4 und 0.8 %. Ein wesentliches Ziel dieser Untersuchungen ist die topologische Analyse aus experimentellen Daten und die Korrelation dieser Ergebnisse zu theoretischen Resultaten. Insbesondere die kontrovers diskutierte Natur der Si-O Bindung<sup>51</sup> ist dabei von Interesse (Stishovit versus Olivine). Es wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den theoretischen Rechnungen und Experimenten festgestellt. Im System Forsterit versus Fayalit konnte der Einfluss des Kationenaustauschs auf die  $\text{SiO}_4$ -Gruppen quantifiziert werden, LOL- und relative Elektronengeschwindigkeitsrechnungen kamen zum Einsatz und die atomaren Basins und Ladungen wurden analysiert.

### 3.2. Nutzbare Infrastruktur

Die Methode der experimentellen Elektronendichtebestimmung konnte in der Vergangenheit nur selten auf chemisch metastabile und biologisch relevante Verbindungen angewendet werden. Der Einsatz konventioneller Diffraktometer mit seriellen Szintillations-Detektoren bedingte eine überproportional lange Röntgenstrahlexposition und damit verbundene Strahlenschäden des Kristalls. Es mussten selbst bei mäßig großen Strukturen (20–30 Atome in der asymmetrischen Einheit) wochen- bis monatelange Messzeiten in Kauf genommen werden. Heute haben Flächendetektor-Diffraktometer

einen vergleichsweise hohen Verbreitungsgrad und jede strukturanalytisch arbeitende Gruppe des geplanten Schwerpunktprogramms besitzt mindestens ein geeignetes Diffraktometer, so dass man sich jetzt der Elektronendichtebestimmung zuwenden könnte, ohne die notwendige Bestimmung von Routinestrukturen zu stark einschränken zu müssen. Innerhalb des Schwerpunktprogramms garantieren die AKs Fuess, Kirfel und Lippmann den unbürokratischen Zugang zur hochenergetischen Synchrotronstrahlung des HASYLABs in Hamburg. Erstaunlicherweise wird das Potenzial moderner Beugungsmethoden selbst an Großforschungszentren bislang nur ansatzweise zur Aufklärung der Elektronendichteverteilung genutzt. Hauptursache ist sicherlich die Hemmschwelle für potenzielle Experimentatoren, die sich aus der knappen Messzeit an Großforschungseinrichtungen ergibt. Geeignete Geräte sind chronisch überbucht, was zu einer hohen Ablehnungsquote von Forschungsanträgen führt. In dieser Konkurrenzsituation ist es schwierig, Messzeit für diffizilere Diffraktionsexperimente zu finden, da diese Studien oftmals auf individuelle und aufwendige Probenumgebungen angewiesen sind und einen überdurchschnittlichen Arbeitszeit- und Personalaufwand erfordern. Die neue Hochflussneutronenquelle FRM II in Garching eröffnet unserem Projekt jedoch neue Perspektiven, da alle Diffraktometer bereits in der Konzeptphase für flexible Probenumgebungen und effektive Datensammlung durch Flächendetektion optimiert wurden, um das anvisierte Ziel, industriennahe und gleichzeitig grundlagenorientierte Materialforschung, zu erreichen. So wird mit dem thermischen Einkristalldiffraktometer *RESI* (*RE*ciprocal *S*pace *I*nvestigator), das durch den AK Scherer in dieses Schwerpunktprogramm eingebracht wird, weltweit erstmalig ein Neutronendiffraktometer installiert, das für die Belange der Materialforschung und kombinierte Elektronendichtebestimmungen durch Röntgen- und Neutronenbeugung optimiert ist. Als Schwestergerät steht ein mit baugleichem Detektor ausgestattetes Röntgendiffraktometer mit Drehanodengenerator zur Verfügung, das ebenfalls mit besonderen Probenumgebungen (z. B. Kristallkühlung auf 4 K) betrieben werden kann. Da RESI für kleine Kristallproben ( $<1 \text{ mm}^3$ ) entwickelt wurde, steht dem geplanten Schwerpunktprogramm eine weltweit einmalige Gerätekombination zur Verfügung, die es erstmals erlaubt, kombinierte Röntgen- und Neutronenbeugungsexperimente an identischen Kristallen, bei baugleichen Detektor- und Probenumgebungssystemen durchzuführen und dadurch in neue Präzisionsbereiche für Elektronendichtebestimmungen vorzudringen. Der AK Fuess wird ab 2004 am FRM II einen Messplatz für polarisierte Neutronen aufbauen. Weiterhin ist sicher auch die Methodenentwicklung der konvergenten Elektronenbeugung eine erfolversprechende Entwicklung, die im AK Fuess in Zusammenarbeit mit den Professoren Tanaka, Tsuda und Terauchi von der Tohoku Universität in Sendai betrieben wird.

Der AK Luger hat einen Messplatz aufgebaut, mit dem Einkristallröntgenbeugungsexperimente bei tiefen Temperaturen von 10-20 K möglich sind. Die Anlage besteht aus einer großen Huber-Eulerviewe (400 mm Durchmesser, offset- $\chi$ -Kreis) mit einem zweistufigen He-Kryostaten. Kürzlich ist dieses Diffraktometer um einen APEX-CCD-Flächendetektor erweitert worden. Der AK Luger führte die notwendige Neukonstruktion der Vakuumkammer erfolgreich durch.<sup>52</sup> Der Be-Zylindermantel der Kammer ist durch eine Kaptonfolie ersetzt worden, was eine starke Reduzierung des Untergrundrauschens zur Folge hatte. Hiermit arbeitet das Gerät bei 20 K störungsfrei, so dass Struktur- und Elektronendichteuntersuchungen bei diesen extrem tiefen Temperaturen durchgeführt werden können. Hier besteht bereits eine Zusammenarbeit der AKs Luger und Kirfel, den Kryostaten auch im HASYLAB zu installieren.

Ein großer Anteil am methodischen Fortschritt, den die Einführung der *Bader'schen* topologischen Analyse gebracht hat, ist dem bedienerfreundlichen Computer-Programmsystem XD<sup>9</sup> zuzuschreiben, das im AK Luger, federführend von *Koritsanzky*, entwickelt wurde. An der Weiterentwicklung von XD,<sup>30</sup> das inzwischen mehr als 70 Gruppen in über 20 Ländern weltweit nutzen, wird dort nach wie vor gearbeitet.

### 3.3. Wissenschaftliche Ziele

Die bereits publizierten Ergebnisse zur experimentellen Elektronendichtebestimmung haben gezeigt, dass die Methode Antworten auf bislang kontrovers diskutierte Fragen wie z. B. gebogene oder intermetallische Bindungen geben kann und Grundlage für neue Konzepte ist. Im geplanten Schwerpunktprogramm wird die Methode durch die Einbindung weltweit führender deutscher und internationaler Forschergruppen, Großforschungsanlagen (FRM II, Synchrotron), theoretischer Ansätze und moderner Spektroskopie weiterentwickelt. Die eingebundenen präparativen Gruppen stellen methodisch und chemisch relevante Leitstrukturen zur Verfügung. Durch die Vernetzung und den Dialog der methodisch arbeitenden Gruppen mit den präparativ orientierten Gruppen wird sichergestellt, dass die Ergebnisse der Elektronendichteuntersuchungen in eine gemeinsame Sprache münden und sie noch breiter verfügbar werden. Die wissenschaftliche Synergie ergibt sich aus einer gegenseitigen Öffnung der Blickwinkel: Methodiker arbeiten an relevanten Systemen und Synthetiker kommen durch ein tieferes Verständnis der Systeme zu neuen Konzepten. Die wissenschaftlichen Ziele lassen sich schlaglichtartig wie folgt zusammenfassen:

1. Die Methode der experimentellen Elektronendichtebestimmung wird weiterentwickelt im Hinblick auf
  - leistungsstarke Computerprogramme.
  - Transferierbarkeit submolekularer Dichteigenschaften auf Aggregate.
  - die Implementierung schwerer Elemente.
  
2. Das Instrumentarium der topologischen Analyse aus dem Beugungsexperiment wird
  - auf breit gefächerte intra- und intermolekulare Wechselwirkungen angewendet, u. a. mit dem Ziel, biologische Erkennungsprozesse und Werkstoffeigenschaften aufzufinden und zu verstehen.
  - durch optimierte Radialfunktionen von Elementen höherer Ordnungszahlen deutlich erweitert.
  - mit den Messgrößen klassischer Analyseverfahren wie der Spektroskopie korreliert.
  - mit den theoretischen Ergebnissen der ELF und von Bandstrukturrechnungen verglichen.
  
3. Die Wechselwirkungen in Leitstrukturen werden geklärt, die
  - Atome in bislang nicht verstandenen Bindungssituationen enthalten.
  - aufgrund bislang nicht quantifizierbarer molekularer Organisationsprinzipien entstehen.
  - infolge bislang nicht scharf gefasster intermolekularer Wechselwirkungen spezifische Werkstoffeigenschaften zeigen.

Aus dem Kenntnisstand und den bisherigen Vorarbeiten, so wie sie unter Punkt 3.1. beschrieben wurden, ergibt sich naturgemäß eine Aufteilung in drei Substanzklassen, bei denen eine genaue Vorstellung der Elektronendichteverteilung wesentlich ist.

Im **synthetischen Pool** der Molekülchemie werden Leitmotive untersucht, bei denen eine bislang nicht verstandene Bindungssituation in Zwischenstufen oder zentralen Synthesebausteinen eine wichtige Rolle spielt. Mit der experimentellen Elektronendichtebestimmung lässt sich die Natur der Bindung und damit auch ihre Reaktivität ermitteln. Durch die Elektronendichtestudien auf diesem Gebiet kann das intuitiv-heuristische Instrumentarium, das gegenwärtig zur Abschätzung von Reaktivitäten eingesetzt wird (Nukleophilie, Elektrophilie, I- und M-Effekte, Konjugation, Delokalisation, Partialladungen, etc.), in quantifizierbare Größen überführt werden und bietet so die Grundlage für ein rationales Design wichtiger Synthesebausteine. Hier ist die Korrelation auf Messgrößen der schwingungs- und NMR-spektroskopischen Methoden wichtig.

Auf dem Gebiet der **Life Science** werden Wirkstoffe und Cofaktoren unter dem Aspekt der Elektronendichteverteilung untersucht. Daraus ableitbare physikalische, chemische und strukturchemische Eigenschaften, sowie intermolekulare Wechselwirkungen in verschiedenen Kristallgittern sollen mit biologischen Aktivitäten in Beziehung gesetzt werden. Unter dem Aspekt der Transferierbarkeit der Elektronendichte submolekularer Fragmente sollen Oligopeptide als Modelle für Proteine untersucht werden, um ihre Partitionierung in fraktionelle Gruppen durchzuführen, die dann additiv zur Beschreibung der Elektronendichte von Makromolekülen verwendet werden können.

Auf dem Gebiet der neuen **Materialien** lässt erst die Kenntnis der Elektronendichteverteilung das Design neuer und die Weiterentwicklung bekannter Werkstoffe mit definiertem Eigenschaftsprofil zu. Nahezu alle Materialeigenschaften wie magnetisches, optisches und elektronisches Verhalten können aus der Kenntnis der elektronischen und geometrischen Struktur abgeleitet werden. Während bislang die Interpretation von Ergebnissen aus Bandstrukturrechnungen als Methode der Wahl betrachtet wurde, erfährt sie zunehmend Konkurrenz durch alternative Konzepte, wie beispielsweise die Analyse der Topologie der Elektronendichte, welche als physikalische Observable dem Experimentator direkt zugänglich ist. Auch die ELF und alternative Lokalisierungsfunktionen spielen bei der Charakterisierung komplexer elektronischer Strukturen eine wichtige Rolle. Der präzisen Bestimmung experimenteller Elektronendichte im Bereich funktioneller Materialien käme hier also eine fundamentale Bedeutung zu, zudem solche Studien bislang nur für wenige Systeme vorliegen. Auch der systematische Vergleich zwischen experimentellen und theoretischen Elektronendichten aus Bandstrukturrechnungen könnte hier als „sekundäres Verwertungsergebnis“ methodische Schwachpunkte bei beiden Ansätzen aufdecken und zu einem tieferen Verständnis der elektronischen Struktur von Festkörpern im Allgemeinen führen.

Der **Methodentransfer** ist sowohl von den kristallographischen Gruppen in die präparativen Gruppen als auch von der experimentellen Elektronendichtebestimmung in die Routinestrukturbestimmung und die Theorie vorgesehen. Der AK Sheldrick hat mit seinem SHELX-Programmsystem einen weltweiten Standard in der Einkristallstrukturanalyse geschaffen, welcher der Methode auch in nicht rein kristallographisch orientierten Labors zum Durchbruch verhalf.<sup>11</sup> Heute ist die Strukturbestimmung so weit etabliert, dass auch Nicht-Fachleute nach einer kurzen Einarbeitungszeit Routinestrukturen selbst

anfertigen können. Das Schwerpunktprogramm will durch **Computer-Programmentwicklungen** erreichen, dass auch die noch junge Methode der experimentellen Elektronendichtebestimmung in Zukunft einen ähnlich weiten Anwendungs- und Verbreitungsbereich abdeckt.

Bei der Analyse der Bindungsverhältnisse besonders in Materialien hat sich die **ELF** auf der Basis quantenchemischer Rechnungen als wichtiges Instrument erwiesen. Vom AK Grin wird eine große Variationsbreite an Bindungszuständen beobachtet, u. a. korrelieren kurze Atomabstände oft nicht mit entsprechender Bindungsstärke. Neben eindeutig gerichteten Bindungen liegen häufig auch sehr diffuse Bindungssituationen vor. Nachdem inzwischen Ansätze aus der DFT-Theorie erfolgreich zur Entwicklung der kinetischen Energiedichte aus experimentellen Elektronendichten eingesetzt werden, können damit jetzt auch die individuellen Beiträge lokaler kinetischer, potentieller und elektronischer Energiedichte analysiert werden. Dadurch erhält man einen detaillierten Einblick in die elektronische Struktur aller bearbeiteten Verbindungsklassen. Zudem ist es inzwischen auch möglich, komplementäre Lokalisierungsfunktionen zu  $-\nabla^2\rho(r)$ , wie die ELF aus experimentellen Studien zu nutzen.<sup>53</sup> Auf diesem Gebiet hat in den letzten Jahre insbesondere der AK Tsirelson die methodischen Entwicklungen vorangetrieben. Gemeinsam mit dem AK Grin konnte er anhand experimenteller Studien eindrucksvoll den Nutzen und die Präzision der ELF aus experimentellen Beugungsdaten zur Aufklärung der elektronischen Struktur der supraleitenden Verbindung  $\text{MgB}_2$  untermauern.<sup>54</sup> Herr Prof. V. Tsirelson hält sich gegenwärtig als Humboldt-Preisträger in Deutschland auf und würde dieses Schwerpunktprogramm gerne als Projektteilnehmer begleiten und methodisch unterstützen. Arbeiten zu weiteren Lokalisierungsfunktionen wie der lokalen Entropie der Elektronendichteverteilung oder zur lokalen Temperatur sind in Zusammenarbeit mit dem AK Scherer bereits in Angriff genommen.

Als analytische Säule der Chemie muß die **Spektroskopie** in das Schwerpunktprogramm eingebunden werden. Der Zusammenhang zwischen Elektronendichteänderungen und den Messergebnissen etablierter spektroskopischer Methoden muss verstanden werden, um dieses analytische Instrumentarium weiterzuentwickeln. Als Fernziel soll dieses schnelle Messverfahren Einblicke in die Dynamik der Elektronendichteänderungen liefern.

Die IR- und Raman-Spektroskopie liefern detaillierte Informationen über den strukturellen Aufbau von organischen, anorganischen und biologischen Molekülen nicht nur im Festkörper. Durch den Fortschritt in den Bereichen der Laser-, Spektrometer-, Filter- und Detektor-Technik hat sich die Raman-Spektroskopie in den letzten Jahrzehnten zu einer extrem leistungsstarken Messmethode entwickelt, die mittlerweile in allen Wissenschaftsbereichen der Chemie, Physik, Biologie, Mineralogie und Medizin Anwendung findet.<sup>55</sup>

### 3.4. Arbeitsprogramm

Beispiele für Leitstrukturen des **synthetischen Pools**, die zentrale, bislang nicht verstandene Bindungssituationen enthalten, sind die Anti-van't Hoff/Le Bel-Verbindungen mit einem planar-tetrakoordinierten Kohlenstoffatom. In der lithiumorganischen Chemie können solche Strukturen durch intramolekulare Seitenarm-Koordination generiert werden.<sup>56</sup> Bei den borankatalysierten Acetylidkupplungen und -umlagerungen spielen diese nicht-klassischen Bindungsverhältnisse an Gruppe-4-Metallocenen eine wichtige Rolle.<sup>57</sup> Im heterobimetallischen Komplex  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{MeC}=\text{CPh})(\text{C}\equiv\text{CPh})-$

AlMe<sub>2</sub>] wird beispielsweise das planar-tetrakoordinierte Kohlenstoffatom durch ein Gruppe-4- und ein Gruppe-13-Metall stabilisiert.<sup>58</sup> Darüber hinaus gehen geeignete Metallocene starke  $\beta$ -CH-agostische Wechselwirkungen ein. Ziel des Schwerpunktprogramms ist es, die Bindungsverhältnisse in solchen Anti-van't Hoff/Le Bel-Verbindungen mit den Mitteln der topologischen Analyse zu klären, um die Reaktionen von organischen Substraten an metallorganischen Fragmenten zu verstehen und rational beeinflussen zu können.

Das Auffinden und Modifizieren reaktiver Zentren ist in der lithiumorganischen Chemie ebenfalls ein zentrales Thema. Beispiele für wichtige optisch aktive Deprotonierungsreagenzien sind Lithiumalkyl-Basen wie die  $\{(-)\text{-Sparteine}\}\text{LiBu}$ -Aggregate.<sup>59</sup> Selektivitäten von Umsetzungen, in denen eduknahe Übergangszustände auftreten, sollten sich über die Elektronendichteverteilung erklären lassen. Das gilt ebenfalls für die Quantifizierung von Stabilisierungseffekten von z. B. R<sub>3</sub>Si-, RS-, Aryl- und Allyl-Gruppen auf lithiierte C $_{\alpha}$ -Atome. Für Silicium wird bislang eine Stabilisierung lithierter Zentren über Polarisation beschrieben, während Schwefel durch negative Hyperkonjugation stabilisieren soll.<sup>60</sup> Die topologische Analyse bietet hier den Zugang zum Verständnis des Reaktionsverhaltens lithierter stereogener Zentren unter Inversion oder Retention.

Gleiches gilt für die Polyimido-Schwefelylid-Anionen wie  $[(\text{H}_2\text{C})\text{S}(\text{N}t\text{Bu})_2]^{2-}$ ,  $\{(\text{Me})(\text{Et})\text{C}\}\text{S}(\text{N}t\text{Bu})_2]^{2-}$  und  $[(\text{H}_2\text{C})\text{S}(\text{N}t\text{Bu})(\text{NSiMe}_3)]^{2-}$ .<sup>61</sup> Hier liegen formal doppelt gebundene S=CR<sub>2</sub> Methylenheiten und S=NR Imideinheiten nebeneinander vor, dennoch sind diese Moleküle in der Lage, Methylen- und Imidgruppen zu übertragen.<sup>62</sup> Dieses Reaktionsverhalten widerspricht der Interpretation als klassische Doppelbindung. Ziel der Untersuchungen in diesem Schwerpunktprogramm ist es, die Bindungssituation zu klären und die NR-Übertragung gegenüber der CR<sub>2</sub>-Übertragung zu steuern. Da diese Anionen mit Metallkationen molekulare Kontaktionenpaare bilden, kommt der Elektronendichteverteilung in der Metall-C-Bindung zentrale Bedeutung zu. Mit der topologischen Analyse lässt sich die Polarität der M-C-Bindung, der carbanionische Charakter (Nukleophilie) des Methylenkohlenstoffatoms und damit seine Reaktivität bestimmen.

Ebenso ist ein detailliertes Verständnis der Bindungssituation in Borylenkomplexen vom Typ L<sub>x</sub>M=BR die Voraussetzung sowohl für deren gezielte Synthese als auch für einen möglichen anwendungsorientierten Einsatz dieser neuen Substanzklasse, beispielsweise bei der Funktionalisierung von organischen oder metallorganischen Substraten. Erstes Ziel wird es sein, die Natur der Metall-Bor-Bindung in bereits bekannten Borylenkomplexen mit Hilfe experimenteller Elektronendichtebestimmungen zu erhellen. Hier gilt es, den potentiellen Doppelbindungscharakter und den ionischen Beitrag zu quantifizieren. Mittelfristig sollen sowohl der elektronische Einfluss des Übergangsmetalls und der Co-Liganden als auch der Bor-gebundenen Substituenten durch Elektronendichtebestimmungen systematisch untersucht werden. Als Ausgangspunkt bietet sich hier der Vergleich zwischen  $[(\text{OC})_5\text{Cr}=\text{B}=\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]^{63}$  und  $[(\text{OC})_5\text{Cr}=\text{B}-\text{Si}(\text{SiMe}_3)_3]^{64}$  an. Diese Arbeiten werden an erste Ergebnisse über Carbenkomplexe des Chroms wie z. B.  $[(\text{OC})_5\text{Cr}=\text{CN}_2\text{Me}_2\text{C}_2\text{H}_2]$  anknüpfen.<sup>65</sup>

Auf dem Gebiet der **Life Science** sind schwache intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen oder Charge-Transfer-Wechselwirkungen mindestens ebenso wichtig wie die kovalente Bindung, weil biologische Erkennung und Wirkungsmechanismen nicht nur stereochemisch sondern auch durch elektronische Wechselwirkungen gesteuert werden. Angesichts der oben beschriebenen technischen Entwicklungen ist die Molekülgröße kein prinzipielles Problem mehr für die Durchführung einer experimentellen Elektronendichtebestimmung, weil größere Reflexzahlen bei der Flächendetektion nur zu einer unwesentlichen Verlängerung der Messzeit führen. Deshalb wären

grundsätzlich biologische Makromoleküle der Methode zugänglich. Der limitierende Faktor ist zur Zeit jedoch, dass von großen Biomolekülen Kristalle gezogen werden müssen, von denen Reflexe bis zur Auflösungen von  $d \ll 1 \text{ \AA}$  gemessen werden können. Dies ist bisher nur in Ausnahmefällen gelungen, bekannte Beispiele sind Crambin<sup>66</sup> ( $d = 0.5 \text{ \AA}$ ) oder die Aldose-Reduktase<sup>67</sup> ( $d = 0.66 \text{ \AA}$ ). Ein alternativer Zugang zu diesem Problem ergibt sich aus *Baders* Konzept der Transferierbarkeit und Additivität atomarer bzw. submolekularer Fragmente, wonach die elektronische Struktur eines Makromoleküls bausteinartig aus seinen niedermolekularen Fragmenten zusammengesetzt werden kann. Kennt man die Eigenschaften transferierbarer submolekularer Bausteine aus Elektronendichteuntersuchungen, so sollten sie „wenn man sie zusammenfügt, ein Molekül der gewünschten Struktur ergeben, dessen Eigenschaften verstanden und vorhergesagt werden können“.<sup>68</sup> Auf der Grundlage dieses Ansatzes verfolgt das Schwerpunktprogramm das Ziel, atomare Transferierbarkeit an einer Reihe von Biomolekülen zu bestimmen, wobei schrittweise zu größeren Systemen übergegangen werden soll. Fernziel ist dann die Zusammensetzung der Elektronendichte biologischer Makromoleküle aus submolekularen Fragmenten. Dies stellt bei den in den Life-Sciences wichtigen Verbindungsklassen der Oligopeptide (Proteinen) und Polynucleotide (DNA, RNA), die nur aus wenigen einfachen Bausteinen aufgebaut sind und deren Verknüpfungsstellen identisch sind, eine beim derzeitigen Stand der Entwicklung lösbare Herausforderung dar.

Die Bestimmung der Elektronendichteverteilung in organischen Molekülen soll überdies im Rahmen des Schwerpunktes für die Wirkstoffentwicklung genutzt werden. Die Wechselwirkungen zwischen den meist niedermolekularen Liganden und ihren makromolekularen Zielmolekülen sind die prinzipielle Grundlage der Aktivität biologischer Wirkstoffe. Diese Interaktionen beruhen auf bestimmten topologischen, konformativen und physikalisch/chemischen Eigenschaften (z. B. elektrostatisches Potential) sowohl des Liganden als auch des Targetmoleküls. Die Charakterisierung der genannten Eigenschaften eines niedermolekularen Liganden und deren Korrelation mit biologischen Daten soll in Kombination mit etablierten Methoden der Analyse der makromolekularen Zielmoleküle zu einem besseren Verständnis der biologischen Wirkung auf molekularer Ebene führen, mit der Absicht, die Ligandstruktur zu optimieren.

Die hochaufgelöste Einkristall-Röntgenstrukturanalyse und die dadurch mögliche Bestimmung der Elektronendichteverteilung in Kombination mit spektroskopischen Analysemethoden, die zusätzliche Informationen über Konformation und Wasserstoffbrückenbindungen in Lösung liefern können (z. B. NMR- und Raman-Spektroskopie) stellt eine hervorragende neue Möglichkeit dar, die Wirkstoffentwicklung zu optimieren. Angesichts der hohen Kosten, die für die Entwicklung eines neuen Arzneistoffes immer noch mehrere 100 Millionen Euro betragen, ist jeder Ansatz zum rationalen Wirkstoffdesign, der zur Kostendämpfung beiträgt, wünschenswert.

Als **Materialklassen** wollen wir bereits in der ersten Arbeitsphase Verbindungen untersuchen, die nicht nur spannende bindungstheoretische Fragestellungen bieten, sondern auch im Fokus der aktuellen Materialforschung stehen: **(i)** (metall)organische und anorganische Hybridmaterialien, **(ii)** Zintl-Phasen und **(iii)** Seltenerd-Übergangsmetall-Carbide. Bei diesen Materialien steht das Verständnis und, darauf aufbauend, das gezielte Design der elektronischen Eigenschaften auf der Basis von kombinierten experimentellen und theoretischen Elektronendichtestudien im Vordergrund. Basierend auf diesen Pionierarbeiten kann dann die Auswahl der Materialklassen schrittweise auf andere Funktionsmaterialien, bei denen beispielweise magnetische, optische oder auch katalytische Fragestellungen im Vordergrund stehen, ausgeweitet werden.

Im Bereich der **Hybridmaterialien** sollen (metall)organische, molekulare Verbindungen im Verbund mit niedrig-dimensionalen anorganischen Strukturmaterialien untersucht werden. Bei diesen Systemen sind elektronische Eigenschaften wie die Größe der Bandlücke bei Halbleitern, chemisch induzierte Metall-Isolator-Übergänge oder die kritische Temperatur bei supraleitenden Systemen dieser Interkalationsverbindungen eng mit den Donoreigenschaften der interkalierten Gastmoleküle und der elektronischen Struktur des Wirtsgitters verbunden. So wird beispielsweise das Chloronitrid  $\beta$ -ZrNCl nach Interkalation mit Lithium supraleitendes ( $\text{Li}_{0.16}\text{ZrNCl}$ ). Bei zusätzlichem Einbau von THF im isotypen  $\text{Li}_x\text{THF}_y\text{HfNCl}$  kann selbst eine Sprungtemperatur oberhalb von 25K, einer der höchsten  $T_c$ -Werte für nichtoxidische Materialien, erreicht werden.<sup>69</sup> Im Gegensatz dazu zeigen die isotypen Lanthanoid-Oxychloride  $\text{Li}_x\text{THF}_y\text{LnOCl}$  ( $\text{Ln} = \text{Y}, \text{Lu}$ ) bislang keine Hinweise auf Supraleitung.<sup>70</sup>

Kombinierte experimentelle und theoretische Elektronendichtestudien an molekularen Gastmolekülen vor und nach dem Einbau in das Wirtsgitter sollten es ermöglichen, ein präziseres Bild vom Charge-Transfer-Mechanismus zwischen Wirt- und Gastmolekülen zu erhalten. Unter diesen Voraussetzungen könnten Hybridmaterialien künftig in nahezu idealer Weise alle Bedingungen erfüllen, die ein gezieltes Materialdesign im Hinblick auf elektronische Eigenschaften erfordert. Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, dass systematische Elektronendichtestudien an dieser Verbindungsklasse sehr ambitioniert sind. Gerade hier muss fundamentales Wissen aus verschiedenen Disziplinen wie der Organischen und Metallorganischen Chemie, Festkörperchemie und -physik und den Materialwissenschaften miteinander vernetzt werden. Hybridmaterialien bieten sich aber gerade deshalb dem geplanten Schwerpunktprogramm als präparative Klammer und Herausforderung an. In die Untersuchungen zu dieser Verbindungsklasse können Ergebnisse der beiden anderen Arbeitsgebiete (synthetischer Pool und Life Science) nahtlos integriert werden.

Wir werden im geplanten Schwerpunktprogramm ebenfalls **Zintl-Phasen** untersuchen. Obwohl diese Substanzklasse Gegenstand vieler Prüfungsfragen ist, fehlt in den meisten Fällen eine genaue experimentelle und theoretische Bindungsanalyse. Einige ausgewählte binäre Zintl-Phasen wie  $\text{CaSi}$ ,  $\text{Ca}_5\text{Si}_3$ ,  $\text{Na}_4\text{Si}_4$ ,  $\text{NaP}$  oder auch  $\text{NiP}_3$  sollen detailliert untersucht werden. Erste Routinestrukturbestimmungen an  $\text{NiP}_3$ - und  $\text{CoP}_3$ -Einkristallen weisen auf bananenartige P–P Bindungen in den  $\text{P}_4$ -Ringen hin.<sup>71</sup> Der Brückenschlag zur hochaktuell diskutierten Verbindung  $\text{LiBC}$  ist dann nicht mehr weit.<sup>72</sup> In diesem lithiuminterkalierten Heterographit bilden die Bor- und Kohlenstoffatome  $\text{B}_3\text{C}_3$ -Schichten mit einer Stapelabfolge wie in  $h$ -BN. Kürzlich erschienene Bandstrukturrechnungen<sup>73</sup> legen eine höhere Sprungtemperatur als für  $\text{MgB}_2$  nahe.<sup>54,74</sup> Ausgeweitet werden sollen die Untersuchungen dann auf ternäre Zintl-Phasen in den Systemen  $\text{Na}-T\text{-Sn}$  oder  $\text{Mg}-T\text{-Sn}$ . Dies ist zunächst eine präparative Aufgabe, um in den betreffenden Systemen Phasenanalytik zu betreiben und neue Verbindungen darstellen zu können. Neben den strukturanalytischen Untersuchungen bieten sich insbesondere  $^{23}\text{Na}$ -Festkörper-NMR- und  $^{119}\text{Sn}$ -Mössbauer-Spektroskopie an, um auch auf spektroskopischem Wege die Bindungseigenschaften zu untersuchen.

Bei den binären Seltenerd- und den ternären **Seltenerd-Übergangsmetall-Carbiden** stellen die Systeme mit Scandium als Seltenerdkomponente im Hinblick auf ihre Bindungseigenschaften ein interessante Herausforderung dar. In erster Linie bietet sich hier das binäre Carbide  $\text{Sc}_3\text{C}_4$  an, in dem neben isolierten Kohlenstoffatomen auch  $\text{C}_2$ -Paare und  $\text{C}_3$ -Einheiten vorkommen.<sup>75</sup> Diese Untersuchungen sollen dann auf ternäre Carbide ausgedehnt werden. Verbindungen wie  $\text{Sc}_3\text{FeC}_4$  oder  $\text{ScCrC}_2$  enthalten zwei- bzw. dreidimensionale Polyanionennetzwerke, in denen die Kohlenstoffeinheiten an das Übergangsmetallatom gebunden sind. Neben den experimentellen Elektronendichteuntersuchungen sollen vor allem detaillierte Bandstrukturrechnungen zum Verständnis der

chemischen Bindung beitragen. Die literaturbekannten Rechnungen basieren bislang alle nur auf extended-Hückel Niveau. Parallel werden  $^{13}\text{C}$ -Festkörper-NMR Untersuchungen angestrebt, die komplementäre Ergebnisse liefern sollen.

In der **Programmentwicklung** wird das Schwerpunktprogramm an neueste Entwicklungen in der Proteinkristallographie anknüpfen und versuchen, zur modellunabhängigen Elektronendichtebestimmung zu kommen. Während bei der Routine-Kleinmolekülstrukturbestimmung die experimentelle Elektronendichte so bald wie möglich durch Atome modelliert wird, spielt in der Proteinkristallographie die Interpretation der Elektronendichte bis zum Ende der Verfeinerung eine zentrale Rolle. Die Modellierung durch Atome kann zu starker Modellabhängigkeit führen, wenn z. B. ein Atomtyp falsch zugeordnet wird oder die Teile der Elektronendichte, die sich nicht durch Atome mit kugelsymmetrischen Elektronendichteverteilungen darstellen lassen, unterdrückt werden. In der Proteinstrukturbestimmung wird die experimentelle Elektronendichte (aus MAD-, SAD- oder SIRAS-Experimenten) erst mit Hilfe von *density modification* verbessert. In diesem iterativen Verfahren werden *pixels* (Gitterpunkte einer Elektronendichtekarte) den Protein- und Lösungsmittelbereichen zugeordnet und dann unter anderem die Elektronendichte im Lösungsmittelbereich (30-70% der *pixels*) geglättet (*solvent flattening*). Dieses Verfahren, das im Computerprogramm SHELXE<sup>76</sup> implementiert ist, liefert bei Proteinstrukturen von außergewöhnlich hoher Auflösung ( $d < 1.6 \text{ \AA}$ ) Elektronendichtekarten von verblüffend hoher Qualität.<sup>77</sup> Bei einer konventionellen Kleinmolekülstruktur mit erheblich höherer Auflösung sind ebenfalls etwa 50% der *pixels* zu weit von einem Atom entfernt, um eine signifikante Elektronendichte besitzen zu dürfen. Eine iterative Glättung dieser *pixels* nach einem der *density modification* von Proteinen ähnlichen Verfahren bietet eine interessante Möglichkeit, modellunabhängig Elektronendichte darzustellen. Die dafür erforderlichen Startphasen könnten aus den direkten Methoden stammen. Dieses Verfahren ist nicht als Konkurrenz für das viel aufwendigere *maximum entropy multipole refinement*<sup>78</sup> gedacht, sondern bietet die Möglichkeit einer objektiven, modellunabhängigen Interpretation der Elektronendichte.

Initiiert auf einer Gordon Conference im Jahre 1992 und gefördert als offizielles Projekt der International Union for Crystallography ist in der ersten Hälfte der 90er Jahre unter Federführung von Koritsanszky, der seinerzeit Mitarbeiter des AK Luger an der FU Berlin war, das Programmsystem XD<sup>9</sup> entwickelt worden, das eine weltweit führende Rolle in der Anwendung auf dem Gebiet der experimentellen Elektronendichtebestimmung spielt. Die methodischen Weiterentwicklungen, wie z. B. die Verbesserungen der Radialfunktion von Elementen höherer Ordnungszahlen, an denen der AK Koritsanszky arbeitet, (er hat inzwischen eine Professur an der Middle Tennessee State University, USA), sollen unmittelbar den übrigen Gruppen des Schwerpunktprogramms zur Verfügung gestellt werden.

Im Vergleich mit der experimentellen Elektronendichte und ausgehend von Systemen mit relativ leichten Elementen (z.B.  $\text{Al}_{0.9}\text{B}_2$ ) soll die Methode der **Elektronen-Lokalisierungs-Funktion** auf Verbindungen schwerer Übergangselemente und der f-Elemente ausgedehnt werden. Substitutionsreihen helfen dabei, die Modelle zu vervollkommen, und bieten daneben die Möglichkeit, subtile Trends in der jeweiligen Bindungssituation zu analysieren. Im Verbund mit anspruchsvollen theoretischen Methoden sollen u. a. die Atomformfaktoren schwerer Elemente optimiert werden.

An ausgewählten Leitstrukturen des synthetischen Pools<sup>19</sup> und biologisch relevanten Molekülen<sup>79</sup> wurden bereits Fourier-Transform (FT)-Infrarot- und FT-Raman-**spektroskopische Untersuchungen**

durchgeführt. Mit Hilfe linearer und nichtlinearer Raman-spektroskopischer Techniken unter variablen elektronischen Resonanzbedingungen, wie der Resonanz-Raman-(RR)-Spektroskopie und der resonanzverstärkten kohärenten anti-Stokes-Raman-Streuung (CARS), konnten selektiv die Moden von Molekülteilen verstärkt und umfassende Strukturinformationen über die Verbindung erhalten werden. In Kooperation mit den Strukturanalytikern und Synthetikern sollen an ausgewählten Leit-systemen detaillierte Elektronendichteverteilungsänderungen auf schwingungsspektroskopische Änderungen skaliert werden. Ein besonderer Vorteil der eingebundenen schwingungsspektroskopischen Methoden liegt in der Unabhängigkeit des Experimentes vom Aggregatzustand. Weder Raman- noch die IR-Spektroskopie sind auf feste, kristalline Proben angewiesen.<sup>80</sup>

### 3.5. Methodische und thematische Eingrenzung

Um einen hohen Grad an Fokussierung und Vernetzung zwischen den methodisch und präparativ arbeitenden Gruppen im geplanten Schwerpunktprogramm zu gewährleisten, sollen nur Projektanträge zugelassen werden, in die mindestens eine Gruppe integriert ist, die auf dem Gebiet der experimentellen Elektronendichtebestimmung aus Beugungsmethoden arbeitet. Die Daten mit der notwendigen hohen Auflösung lassen sich zur Zeit nur über Beugungsexperimente an Einkristallen erhalten. Beugungsexperimente an Pulvern oder Streuexperimente an Oberflächen oder dünnen Filmen sind nicht Gegenstand des geplanten Schwerpunktprogramms. Zumindest in der Anfangsphase werden sich die Arbeiten auf die Grundzustandsdichte in Einkristallen beschränken. Sollten später die methodischen Voraussetzungen gegeben sein, so werden auch Messungen an Einkristallen unter Nicht-Gleichgewichtsbedingungen (z. B. unter dem Einfluss äußerer Felder) durchgeführt. Bei den theoretischen Grundlagen der Methodenentwicklung werden Gruppen eingebunden, die Beiträge zur Beschreibung der Elektronendichte und zur topologischen Analyse nach dem Bader-Ansatz oder nach anderen Lokalisierungsmethoden leisten. Das Schwerpunktprogramm will dabei über die MO- oder DFT-Berechnung von Referenzstrukturen und -energien aus bereits in der Computational Chemistry etablierten Methoden hinaus gehen. Bei den eingebundenen spektroskopischen Methoden werden deren Messgrößen auf Elektronendichteänderungen, die durch Beugungsmethoden verifiziert wurden, skaliert, um auch dieses analytische Instrumentarium weiterzuentwickeln. So werden langfristig Informationen über Elektronendichteverteilungen in nicht-fester Phase zugänglich.

## 4. Verhältnis zu anderen laufenden Programmen

### 1. Würzburger Graduiertenkolleg 690 *Elektronendichte: Theorie und Experiment*

Zum 01. 04. 2001 nahm das Würzburger GK 690 seine Arbeit auf, die DFG sah sich jedoch nicht in der Lage, dieses GK über den 31. 03. 2004 hinaus zu fördern. Bei der Konzeption dieses Kollegs war es den Würzburger Theoretikern (Engel, Engels, Kaupp) ein wichtiges Anliegen, durch ein interdisziplinäres Ausbildungsprogramm die Postgraduierten-Ausbildung neu zu gestalten und theoretische Grundlagen über die Elektronendichte fest im Lehrplan der Fakultät zu verankern. Dadurch sind das Praktikum in Theoretischer Chemie, die Quantenchemie und die Ringvorlesung *Elektronendichte* wichtige Eckpfeiler in der Ausbildung geworden. In der Mitte der ersten Antragsperiode verschob die DFG die vormals ausbildungsorientierte Förderung der Graduiertenkollegs zu einer nunmehr

forschungszentrierten Förderung. Der Folgeantrag konnte diesen neuen Kriterien noch nicht genügen, die Antragsteller wurden jedoch ermutigt, einen fokussierten Neuantrag zu stellen. Gegenwärtig wird dieser Antrag unter Federführung des bisherigen Sprechers, Prof. B. Engels, erarbeitet. Im Gegensatz zum alten Konzept wird dieses neu ausgerichtete, stark theoriefokussierte Graduiertenkolleg zum beantragten Schwerpunktprogramm hochgradig komplementär, da es die theoretischen Grundlagen der Elektronendichteverteilung abdeckt. Die Gruppen des Schwerpunktprogramms könnten auf einen Pool gut ausgebildeter Nachwuchswissenschaftler zurückgreifen, während die Stipendiaten des GK an die Forschungsthemen des Schwerpunktes herangeführt würden. Nach unserer Einschätzung wäre diese Konstellation ein präzedenzloses Modell für einen effektiven Forschungscluster zwischen Theorie und Experiment.

2. Darmstädter Sonderforschungsbereich 595 *Elektrische Ermüdung von Funktionsmaterialien*  
Obwohl es bislang keinen direkten Bezug des geplanten Schwerpunktprogramms zum SFB 595 gibt, sehen wir beide Projekte komplementär. Eine Kooperation wäre in beiderseitigem Interesse. Der SFB könnte für die experimentelle Elektronendichtebestimmung interessante Fragestellungen liefern, deren Lösung zum tieferen Verständnis der dort untersuchten Phänomene beiträgt. Dies gilt in analoger Weise für drei weitere benachbarte SFBs:

3. Augsburger Sonderforschungsbereich 484 *Kooperative Phänomene im Festkörper: Metall-Isolator-Übergänge und Ordnung mikroskopischer Freiheitsgrade*

4. Münsteraner Sonderforschungsbereich 458 *Ionenbewegung in Materialien mit ungeordneten Strukturen*

5. Würzburger Sonderforschungsbereich 630 *Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten*

6. Sechstes Rahmenprogramm der Europäischen Union

Im FP6 der EU wird die hier bei der DFG beantragte Thematik nicht abgedeckt, da sich das Projekt unter den rigiden Vorgaben der EU wie *Advanced Genomics, Combating Major Diseases* und *Nanotechnologies and Nanosciences* nicht subsumieren lässt.

## 5. Internationale Zusammenarbeit

Die deutschen Gruppen, die auf dem Gebiet der Elektronendichte arbeiten, finden bereits beachtliches internationales Interesse. Die nächste European Charge Density Conference ist deshalb für 2006 nach Deutschland vergeben worden (AK Pietsch). Derzeit läuft ein Antrag im European Science Foundation PSCE-Programm, dessen Koordination federführend in Deutschland (AK Lehmann) verfolgt wird. Hieran sind mehr als 30 Gruppen aus 10 europäischen Ländern beteiligt. Die ESF würde hier zwar ein Austausch- und Begegnungsprogramm finanzieren, aber nicht zur Forschungsförderung beitragen.

Zwei internationale Gruppen sind in das geplante Schwerpunktprogramm bereits jetzt eingebunden. Die AKs Tsirelson (Humboldt-Forschungspreisträger 2002), Moskau, und Koritsanzky, Tennessee, sind wichtige Leistungsträger auf dem Gebiet der Programmentwicklung (WinXPRO und XD) und für

das Schwerpunktprogramm unverzichtbar. Darüber hinaus wird das geplante Schwerpunktprogramm so schnell wie möglich internationale Gruppen mit ähnlichen Interessen, aber national geförderten Projekten, integrieren. Hier sind besonders die Gruppen *Bader*, Kanada, *Coppens*, USA, *Howard*, Großbritannien, *Lecomte*, Frankreich, *Nesper*, Schweiz, *Petricek*, Tschechische Republik, und *van Koten*, Niederlande, zu nennen.

Neben den geplanten jährlichen Berichtskolloquien, die den Nachwuchswissenschaftlern zur Präsentation ihrer Ergebnisse, Planung der Zusammenarbeiten und dem Austausch von Erfahrungen dienen, wird das Schwerpunktprogramm im Turnus von zwei Jahren eine Tagung organisieren, um die Forschungsergebnisse vor einem internationalen Auditorium zu präsentieren.

## 6. Gründe für die Förderung dieses Programms

Die Gründe für die Förderung dieses Programms seien hier noch einmal stichwortartig zusammengefasst, ohne in Details zu gehen:

- Nutzung und Erweiterung der jüngsten methodischen Fortschritte der experimentellen Elektronendichtebestimmung als einem zukunftssträchtigen Forschungsgebiet auf einer gemeinsamen Plattform mit der präparativen Chemie und Theorie, um die Ergebnisse der topologischen Analyse verfügbarer zu machen
- Erweiterung der Methode auf schwerere Elemente und nicht-ideale Strukturen
- Der Zusammenhang zwischen Elektronendichteänderungen und etablierten spektroskopischen Methoden muss verstanden werden.
- Quantifizierung und Rationalisierung bislang nicht verstandener molekularer Organisationsprozesse in biologisch relevanten Strukturen und Materialien
- Erschließen neuer Anwendungsgebiete der experimentellen Elektronendichtebestimmung durch Methodenentwicklung an chemisch relevanten Beispielen
- Erschließung der Methode für die synthetische Chemie durch den synergetischen Austausch
- rationale Syntheseplanung auf der Grundlage der genauen Kenntnis der Elektronendichteverteilung in Leitstrukturen
- rationales Design neuer Materialien eines definierten Eigenschaftsprofils durch die Kenntnis der Elektronendichteverteilung im interatomaren und intermolekularen Bereich.
- Bündelung und flexible Förderung der nationalen Kompetenz zur Profilschärfung im internationalen Vergleich

## 7. Erklärung

7.1 Ein thematischer Zusammenhang zu einem anderen Forschungsbereich besteht nicht.

7.2 Ein Antrag zur Finanzierung dieses Vorhabens wurde bei keiner anderen Stelle eingereicht. Wenn ich einen solchen Antrag stelle, werde ich die Deutsche Forschungsgemeinschaft unverzüglich informieren.

## 8. Unterschrift

Würzburg, den 12.02.2004

Prof. Dr. Dietmar Stalke

## 9. Anlagen

die eingereichten und in Druck befindlichen Arbeiten des Literaturverzeichnisses als PDF-Dateien

- 1 P. Hohenberg, W. Kohn "Inhomogeneous Electron Gas" *Phys. Rev.* **1964**, *B136*, 864.
- 2 P. Coppens "Comparative X-Ray and Neutron Diffraction Study of Bonding Effects in s-Triazine" *Science* **1967**, *158*, 1577.
- 3 R. F. Stewart "Generalized X-Ray Scattering Factors" *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 4569.
- 4 F. L. Hirshfeld "Difference densities by least-squares refinement. Fumaramic acid" *Acta Crystallogr.* **1971**, *B27*, 769.
- 5 W. Phillips, M. Stanton, D. O'Mara, Y. Li, I. Naday, E. Westbrook "CCD-based detector for crystallographic application using laboratory X-ray sources" *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **1993**, *2009*, 133.
- 6 T. Koritsanszky, R. Flaig, D. Zobel, H.-G. Krane, W. Morgenroth, P. Luger "Accurate experimental electronic properties of DL-proline monohydrate obtained within 1 day" *Science* **1998**, *279*, 356.
- 7 (a) D. Stalke "Cryo Crystal Structure Determination and Application to Intermediates" *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 171. (b) T. Kottke, R. J. Lagow, D. Stalke "Low Cost Conversion of a Coaxial Nozzle Arrangement into a Stationary Low Temperature Attachment" *J. Appl. Crystallogr.* **1996**, *29*, 465. (c) T. Kottke, D. Stalke "Crystal Handling at low Temperature" *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 615.
- 8 (a) V. G. Tsirelson, R. P. Ozerov "Electron Density and Bonding in Crystals: Principles, Theory and X-Ray Diffraction Experiments in Solid State Physics and Chemistry" Institut of Physics Publ., Bristol and Philadelphia, **1996**. (b) P. Coppens "X-Ray Charge Densities and Chemical Bonding" Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- 9 T. Koritsanszky, S. Howard, P. R. Mallinson, Z. Su, T. Richter, N. K. Hansen "XD, A Computer Program Package for Multipole Refinement and Analysis of Electron Densities from Diffraction Data" Freie Universität Berlin, **1998**.
- 10 A. Stash, V. Tsirelson "WinXPRO: A Program for Calculating Crystal and Molecular Properties Using Multipole Parameters of the Electron Density" *J. Appl. Crystallogr.* **2002**, *35*, 371.
- 11 (a) G. M. Sheldrick "Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures" *Acta Crystallogr.* **1990**, *A46*, 467. (b) G. M. Sheldrick "Programm zur Kristallstrukturverfeinerung" Universität Göttingen, **2002**.
- 12 N. K. Hansen, P. Coppens "Testing aspherical atom refinements on small molecule data sets" *Acta Crystallogr.* **1978**, *A34*, 909.
- 13 R. F. W. Bader "Atoms in Molecules: A Quantum Theory" Oxford University Press, Oxford, **1990**.
- 14 (a) A. Savin, A. D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, H. G. v. Schnering "A new look at electron localization" *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 421; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 409. (b) B. Silvi, A. Savin "Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions" *Nature* **1994**, *371*, 683.
- 15 A. Savin, R. Nesper, S. Wengert, T. F. Fässler "ELF: The Electron Localization Function" *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1892; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1808.
- 16 N. Kocher, D. Leusser, K. A. Zachariasse, G. M. Sheldrick, D. Stalke "Experimental charge density study and topological analysis of a disordered structure" *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, eingereicht; als pdf-Datei im Anhang.
- 17 Übersicht: R. Fleischer, D. Stalke "A New Route to Sulfur Polyimido Anions  $S(NR)_n^{m-}$ : Reactivity and Coordination Behavior" *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *176*, 431.
- 18 D. Leusser, B. Walfort, D. Stalke "Charge Density Study of Methane-di(triimido)sulfonic Acid  $H_2C\{S(NtBu)_2(NHtBu)\}_2$  – The NR-analogue of  $H_2C\{S(O)_2-(OH)\}_2$ " *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2183; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2079.
- 19 R. Fleischer, B. Walfort, A. Gburek, P. Scholz, W. Kiefer, D. Stalke, "Raman Spectroscopic Investigation and Coordination Behavior of the S(VI) Polyimido Anions  $[RS(NR)_3]^-$  and  $[S(NR)_3]^{2-}$ " *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2266.
- 20 D. Leusser, J. Henn, N. Kocher, B. Engels, D. Stalke "S=N versus  $S^+-N^-$ : An Experimental and Theoretical Charge Density Study" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, asap Internet Version; als pdf-Datei im Anhang.

- 21 W. Scherer, M. Spiegler, B. Pedersen, M. Tafipolsky, W. Hieringer, B. Reinhard, A. J. Downs, G. S. McGrady "Molecular recognition in the solid state: topology of experimental and theoretical charge densities for tetrasulfur tetranitride" *Chem. Commun.* **2000**, 635.
- 22 Übersicht: W. Scherer, G. S. McGrady "Agostische Wechselwirkungen in  $d^0$ -Alkylmetallkomplexen" *Angew. Chem.*, im Druck; als pdf-Datei im Anhang.
- 23 W. Scherer, T. Priermeier, A. Haaland, H. V. Volden, G. S. McGrady, A. J. Downs, R. Boese, D. Bläser "Molecular Structures of  $\text{EtTiCl}_3$  and  $\text{EtTiCl}_3(\text{dmpe})$  ( $\text{dmpe} = \text{Me}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PMe}_2$ ): New Insights into  $\beta$ -Agostic Bonding" *Organometallics* **1998**, *17*, 4406.
- 24 W. Scherer, W. Hieringer, M. Spiegler, P. Sirsch, G. S. McGrady, A. J. Downs, A. Haaland, B. Pedersen "Characterization of agostic interactions by a topological analysis of experimental and theoretical charge densities in  $[\text{EtTiCl}_3(\text{dmpe})]$  [ $\text{dmpe} = 1,2\text{-bis}(\text{dimethylphosphino})\text{ethane}$ ]" *Chem. Commun.* **1998**, 2471.
- 25 A. Haaland, W. Scherer, K. Ruud, G. S. McGrady, A. J. Downs, O. Swang "On the Nature and Incidence of  $\beta$ -Agostic Interactions in Ethyl Derivatives of Early Transition Metals: Ethyltitanium Trichloride and Related Compounds" *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3762.
- 26 W. Scherer, P. Sirsch, D. Shorokhov, M. Tafipolsky, G. S. McGrady, E. Gullo "Valence charge concentrations, electron delocalization and  $\beta$ -agostic bonding in  $d^0$  metal alkyl complexes" *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6057.
- 27 D. C. McKean, G. S. McGrady, A. J. Downs, W. Scherer, A. Haaland "Experimental and density functional theory studies of ethyltrichlorotitanium,  $\text{EtTiCl}_3$  and of the ethyl group in  $\text{EtTiCl}_3$  complexes: Vibrational properties of a  $\beta$ -agostic ethyl ligand" *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 2781.
- 28 B. Dittrich, T. Koritsanszky, M. Grosche, W. Scherer, R. Flaig, A. Wagner, H.-G. Krane, H. Kessler, C. Riemer, A. M. M. Schreurs, P. Luger "Reproducibility and transferability of topological properties; experimental charge density of the hexapeptide cyclo-(D,L-Pro) $_2$ -(L-Ala) $_4$  monohydrate" *Acta Crystallogr.* **2002**, *B58*, 721.
- 29 R. Flaig, T. Koritsanszky, B. Dittrich, A. Wagner, P. Luger "Intra- and Intermolecular Topological Properties of Amino Acids: A Comparative Study of Experimental and Theoretical Results" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3407.
- 30 A. Volkov, C. Gatti, Yu. Abramov, P. Coppens "TOPXD: Evaluation of net atomic charges and atomic and molecular electrostatic moments through topological analysis of the experimental charge density" *Acta Crystallogr.* **2000**, *A56*, 252.
- 31 B. Dittrich, S. Scheins, C. Paulmann, P. Luger "Transferability of Atomic Volumes and Charges in the Peptide Bond Region in the Solid State" *J. Phys. Chem.* **2003**, *A107*, 7471.
- 32 R. Flaig, T. Koritsanszky, R. Soyka, L. Häming, P. Luger "Electronic insight into an antithrombotic agent by high-resolution X-ray crystallography" *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 368; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 355.
- 33 S. T. Howard, M. B. Hursthouse, C. W. Lehmann, E. A. Poyner "Experimental and theoretical determination of electronic properties in L-dopa" *Acta Crystallogr.* **1995**, *B51*, 328.
- 34 S. T. Howard, M. B. Hursthouse, C. W. Lehmann, P. R. Mallinson, C. S. Frampton "Experimental and theoretical study of the charge density in 2-methyl-4-nitroaniline" *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 5616.
- 35 J. Bernstein "Polymorphism in Molecular Crystals" Oxford University Press, Oxford, **2002**.
- 36 R. K. R. Jetti, R. Boese, J. A. R. P. Sarma, L. S. Reddy, P. Vishweshwar, G. R. Desiraju "Searching for a polymorph: Second crystal form of 6-amino-2-phenylsulfonylimino-1,2-dihydropyridine" *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1963.
- 37 P. K. Thallapally, R. K. R. Jetti, A. K. Katz, H. L. Carrell, K. Singh, K. Lahiri, S. Kotha, R. Boese, G. R. Desiraju "Polymorphism of 1,3,5-Trinitrobenzene Induced by a Trisindane Additive" *Angew. Chem.*, im Druck; als pdf-Datei im Anhang.
- 38 J.-O. Henck, J. Bernstein, A. Ellern, R. Boese "Disappearing and Reappearing Polymorphs. The Benzocaine: Picric Acid System" *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1834.

- 39 Übersicht: H. Fuess "The use of neutron diffraction in charge density analysis" In *NATO ASI Series B: Physics* **1991**, 250, 225.
- 40 Übersicht: H. Fuess "Structure determination by neutron and synchrotron X-ray scattering" In *NATO Science Series, Series C: Mathematical and Physical Science*, **1999**, 55.
- 41 Übersicht: H. Fuess "Phase transitions in ternary oxides" In *NATO Science Series, Series 3: High Technology* **1999**, 257.
- 42 K. G. Bramnik, H. Ehrenberg, R. Theissmann, H. Fuess, E. Moran "Preparation and crystal structure of a new high-pressure phase  $(V_{0.5}Re_{0.5})O_2$  with rutile-type structure" *Z. Kristallogr.* **2003**, 218, 455.
- 43 R. Boca, M. Gembicky, R. Herchel, W. Haase, L. Jäger, C. Wagner, H. Ehrenberg, H. Fuess "Ferromagnetism in a dinuclear nickel(II) complex containing triethylenetetramine and tricyanomethanide" *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 6965.
- 44 Übersicht: J. Stahn, U. Pietsch, P. Blaha, K. H. Schwarz "Electric-field-induced charge-density variations in covalently bonded binary compounds" *Phys. Rev.* **2001**, B65, 165205.
- 45 U. Pietsch, J. Stahn, J. Davaasambuu, A. Pucher "Electric field induced charge density variations in partially-ionic compounds" *J. Phys. Chem. Solids* **2001**, 62, 2129.
- 46 J. Davaasambuu, A. Pucher, V. Kochin, U. Pietsch "Atomistic origin of the inverse piezoelectric effect in  $\alpha$ -SiO<sub>2</sub> and  $\alpha$ -GaPO<sub>4</sub>" *Europhysics Lett.* **2003**, 62, 834.
- 47 V. G. Tsirelson, S. V. Gorfman, U. Pietsch "X-ray scattering amplitude of an atom in a permanent external electric field" *Acta Crystallogr.* **2003**, A59, 221.
- 48 A. Kirfel, H.-G. Krane, P. Blaha, K. Schwarz, T. Lippmann "Electron-density distribution in stishovite, SiO<sub>2</sub>: a new high-energy synchrotron-radiation study" *Acta Crystallogr.* **2001**, A57, 663.
- 49 A. Kirfel, T. Lippmann "Electron density distribution in forsterite, Mg<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub>: a redetermination" *Acta Crystallogr.* **2002**, A58, C165.
- 50 A. Kirfel, T. Lippmann, *Z. Kristallogr.* **2003**, Suppl. 20, 70.
- 51 N. Kocher, J. Henn, B. Gostevskii, D. Kost, I. Kalikhman, B. Engels, D. Stalke "Si-E (E = N, O, F) Bonding in a Hexa coordinated Silicon Complex – New Facts from Experimental and Theoretical Charge Density Studies" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, im Druck; als pdf-Datei im Anhang.
- 52 M. Messerschmidt, M. Meyer, P. Luger "Ultra-low-temperature X-ray data collection with a newly developed 0.1 mm Kapton-film cylinder for a closed-cycle helium cryostat" *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 1452.
- 53 V. Tsirelson, A. Stash "Determination of the electron localization function from electron density" *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 351, 142.
- 54 V. Tsirelson, A. Stash, M. Kohout, H. Rosner, H. Mori, S. Sato, S. Lee, A. Yamamoto, S. Tajima, Y. Grin "Features of the electron density in magnesium diboride: reconstruction from X-ray diffraction data and comparison with TB-LMTO and FPLO calculations" *Acta Crystallogr.* **2003**, B59, 575.
- 55 J. Popp, W. Kiefer "Fundamentals of Raman Spectroscopy" In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, Wiley & Sons, New York, **2000**, 13104.
- 56 Übersicht: T. Stey, D. Stalke "Lead structures in lithium organic chemistry" In *The Chemistry of Organolithium Compounds*, eds. Z. Rappoport, I. Marek, John Wiley & Sons, New York, **2004**, im Druck; als pdf-Datei im Anhang.
- 57 Übersicht: D. Röttger, G. Erker "Compounds containing planar-tetracoordinate carbon" *Angew. Chem.* **1997**, 109, 840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 812.
- 58 G. Erker, M. Albrecht, C. Krüger, S. Werner "Novel synthetic route to hydrocarbonyl-bridged dinuclear zirconium/aluminum complexes exhibiting a planar tetracoordinate carbon center" *Organometallics* **1991**, 10, 3791.
- 59 (a) C. Strohmann, T. Seibel, K. Strohfeldt "[t-BuLi(-)-sparteine]: Molecular structure of the first monomeric butyllithium compound" *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4531. (b) C. Strohmann, K. Strohfeldt, D. Schildbach "The Crystal Structures of the Chiral Alkylolithium Bases [n-BuLi(-)-Sparteine]<sub>2</sub> and [Et<sub>2</sub>O-(i-PrLi)<sub>2</sub>(-)-Sparteine]" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13672.

- 60 C. Strohmann, K. Lehmen, K. Wild, D. Schilbich "A Highly Diastereomerically Enriched Benzyl-lithium Compound: The Molecular Structure and the Stereochemical Course of Its Transformations" *Organometallics*. **2002**, *21*, 3079.
- 61 (a) B. Walfort, D. Stalke "Methylenetriimidofate  $H_2CS(NtBu)_3^{2-}$ -The First Dianionic Sulfur(VI)-Ylide" *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3965; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3846. (b) B. Walfort, R. Bertermann, D. Stalke "A New Class of Dianionic Sulfur-Ylides: Alkylidediazasulfites" *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1424.
- 62 R. Fleischer, D. Stalke "Formation and co-coordination of lithium azide via lithium triazasulfite" *Chem. Commun.* **1998**, 343.
- 63 H. Braunschweig, M. Colling, C. Kollann, H.-G. Stammler, B. Neumann "Terminal borylene complexes as a source for the borylene B-N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: alternative synthesis and structure of [(OC)<sub>5</sub>Cr=B=N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]" *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2359.
- 64 H. Braunschweig, M. Colling, C. Kollann, K. Merz, K. Radacki "[[(OC)<sub>5</sub>Cr=BSi(SiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: a terminal borylene complex with an electronically unsaturated boron atom" *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4198.
- 65 M. Tafipolsky, W. Scherer, K. Öfele, G. Artus, B. Pedersen, W. A. Herrmann, G. S. McGrady "Electron Delocalization in Acyclic and N-Heterocyclic Carbenes and Their Complexes: A Combined Experimental and Theoretical Charge-Density Study" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5865.
- 66 C. Jelsch, M. M. Teeter, V. Lamzin, V. Pichon-Pesme, R. H. Blessing, C. Lecomte "Accurate protein crystallography at ultra-high resolution: valence electron distribution in crambin" *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *7*, 3171.
- 67 R. Cachau, E. Howard, P. Barth, A. Mitschler, B. Chevrier, V. Lamour, A. Joachimiak, R. Sanishville, M. Van Zandt, E. Sibley, D. Moras, A. Podjarny "Model of the catalytic mechanism of human aldose reductase based on quantum chemical calculations" *J. de Phys.* **2000**, *10*, 3.
- 68 C. F. Matta, R. F. W. Bader "Atoms-in-molecules study of the genetically encoded amino acids. III. Bond and atomic properties and their correlations with experiment including mutation-induced changes in protein stability and genetic coding" *Proteins* **2003**, *52*, 360.
- 69 S. Yamanaka, K. Hohetama, H. Kawaji "Superconductivity at 25.5 K in electron-doped layered hafnium nitride" *Nature*, **1998**, 392, 580.
- 70 L. Cario, S. Delagrangé, F. Boucher, E. Faulques, P. Palvadeau "Synthesis and Physical Properties of Co-intercalated Layered Lanthanide Oxychlorides Li<sub>x</sub>THF<sub>y</sub>LnOCl (Ln = Y, Lu)" *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 4325.
- 71 M. H. Möller, M. V. Dewalsky, W. Jeitschko, *Acta Crystallogr.* **1990**, A46, C289.
- 72 M. Woerle, R. Nesper, G. Mair, M. Schwarz, H. G. von Schnering "LiBC - a completely intercalated heterographite" *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1995**, 621, 1153.
- 73 H. Rosner, A. Kitaigorodsky, W. E. Pickett "Prediction of high T<sub>(c)</sub> superconductivity in hole-doped LiBC" *Phys. Rev. Lett.* **2002**, 88, 127001.
- 74 D. G. Hinks, H. Claus, J. D. Jorgensen "The complex nature of superconductivity in MgB<sub>2</sub> as revealed by the reduced total isotope effect" *Nature* **2001**, 411, 457.
- 75 R. Pöttgen, W. Jeitschko "Scandium carbide, Sc<sub>3</sub>C<sub>4</sub>, a carbide with C<sub>3</sub> units derived from propadiene" *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 427.
- 76 G. M. Sheldrick "Macromolecular phasing with SHELXE" *Z. Kristallogr.* **2002**, 217, 644.
- 77 J. É. Debreczeni, G. Bunkóczi, Q. Ma, H. Blaser, G. M. Sheldrick "In-house measurement of the sulfur anomalous signal and its use for phasing" *Acta Crystallogr.* **2003**, D59, 688.
- 78 P. Roversi, J. J. Irwin, G. Bricogne "Accurate charge-density studies as an extension of Bayesian crystal structure determination" *Acta Crystallogr.* **1998**, A54, 971.
- 79 S. Schlücker, J. Koster, M. Nissum, J. Popp, W. Kiefer "Structural Investigations on Octaethylporphyrin using Density Functional Theory and Polarization-Sensitive CARS Spectroscopy" *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 9482.

- 80 (a) S. Schlücker, M. Heid, R. K. Singh, B. P. Asthana, J. Popp, W. Kiefer "Vibrational dynamics in hydrogen-bonded (pyridine + water) complexes studied by spectrally resolved femtosecond CARS" *Z. Phys. Chem.* **2002**, 216, 267. (b) S. Schlücker, R. K. Singh, B. P. Asthana, J. Popp, W. Kiefer "Hydrogen-Bonded Pyridine-Water Complexes Studied by Density Functional Theory and Raman Spectroscopy" *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 9983.