

Teil II
Opioide

Kapitel 4

Morphin

4.1 Kristallisation und Messung

Morphin ist das wichtigste der Opium-Alkaloide und wurde in dieser Arbeit als Monohydrat untersucht. Abbildung 4.1 zeigt das reine Morphin. Es besteht aus 5 Ringsystemen, die miteinander verbunden sind und die opiattypische T-Form des Moleküls bilden. Von dieser Verbindung sind bisher 7 Einträge in der CSD Datenbank vorhanden. Die Kristalle wurden durch langsames Verdunsten einer wässrigen Ethanollösung des Morphins erhalten. Das Morphinhydrat kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Gemessen wurde diese Verbindung bis zu einer Auflösung von 1.15 \AA am Labormessplatz der AG Luger. Die 67606 gemessenen Reflexe ergaben nach der Datenreduktion 9986 unabhängige Intensitäten, was eine 6.8 fache Überbestimmung darstellt. Weitere Details der Messung finden sich in Tabelle 4.1.

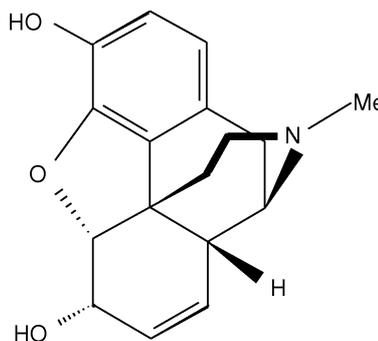


Abbildung 4.1: Morphin

Nach der Datenreduktion erfolgte eine erste Verfeinerung mit einem sphärischen Atommodell mit dem Programm SHELXL [25] wobei auf das Strukturmodell von Bye [26] zurückgegriffen wurde. Danach erfolgte die Multipolverfeinerung mit dem Programmpaket XD [13]. Die Gütefaktoren sind in Tabelle 4.2 notiert. Abbildung 4.2 zeigt die ORTEP-Darstellung [27] und die Nummerierung der Atome des untersuchten Morphinhydrates.

Die durchschnittliche C–N Bindungslänge von 1.4889 \AA ist typisch für unprotonierte Aminogruppen. Bei C–N⁺ Abständen, wie zum Beispiel beim protonierten Naltrexon (siehe Kapitel 7), findet man Werte um 1.5263 \AA . Für Ring C (Definition der Ringsysteme siehe Abbildung 4.6) beobachtet man eine halbsesselähnliche Konformation, während der Ring D eine Boot-Konformation einnimmt, aufgrund der Sauerstoffbrücke in Ring B. Die energetisch günstigere Sessel-Konfiguration ist im Falle von Ring E erhalten. Be-

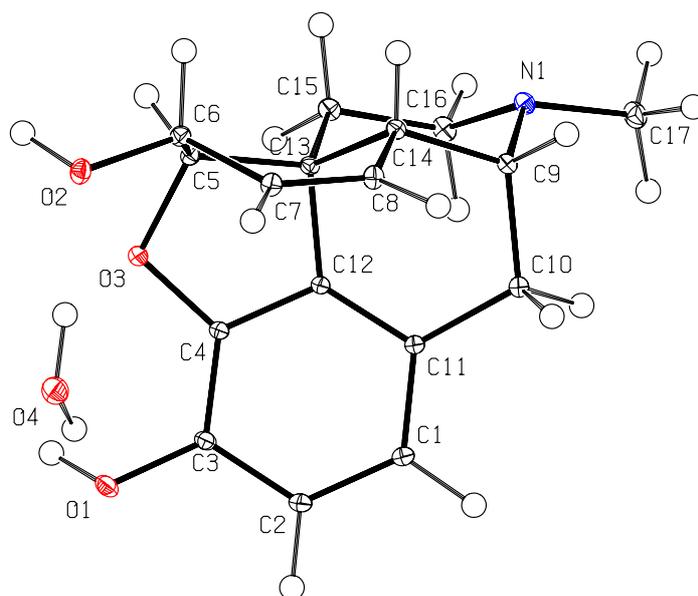


Abbildung 4.2: ORTEP[27]-Plot von Morphin-H₂O

trachtet man den Winkel zwischen zwei Ebenen, wobei die eine Ebene aus Atomen der Ringe A, B, C aufgespannt wird und die Zweite durch Atome der Ring D und E erkennt man die T-förmige Gestalt des Moleküls.

4.2 Multipolverfeinerung

Die Multipolverfeinerung erfolgte für die Nichtwasserstoffatome bis zum Hexadekapolmodell, während für die Wasserstoffatome neben den Monopol-Populationen auch die bindungsgerichteten Dipole verfeinert wurden. Für die H-X Abstände wurden gemittelte Werte aus Neutronenexperimenten angenommen [28] (C-H=1.08 Å und O-H=0.97 Å) und während der Verfeinerung beibehalten. Für die Kohlenstoffatome des Phenylringes (C1, C2, C3, C4, C11 und C12) wurde m-Symmetrie angenommen. Alle anderen Atome wurden frei verfeinert. Die lokalen Koordinatensysteme sind in der Tabelle A.3 im Anhang angegeben. Für die Sauerstoffatome O1, O2 und O4 wurde ein radialer Expansionsparameter κ angenommen, ein weiterer für alle Wasserstoffatome. Letzterer Wert wurde bei 1.2 festgehalten. Desweiteren wurde ein radialer Expansionsparameter für die aromatischen Kohlenstoffatome, die sp^2 hybridisierten Kohlenstoffatome C7 und C8 und die Methylen-Kohlenstoffatome angenommen. Je gleiche Multipolparameter, sogenannte *chemical constrains*, wurden für die Wasserstoffatome der Methylengruppen postuliert. Das gleiche Konzept wurde für die Wasserstoffatome des Wassers und der Methylgruppe angewendet, zusätzlich wurden die Wasserstoffatome an den sp^3 -hybridisierten Kohlen-

Summenformel	$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot H_2O$
Formelmasse / [$g \cdot mol^{-1}$]	303.35
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$ (Nr. 19)
Z	4
Meßtemperatur [$^{\circ}K$]	25
Gitterkonstanten:	
a / [\AA]	7.431(6)
b / [\AA]	13.769(9)
c / [\AA]	14.944(13)
$\alpha = \beta = \gamma$ [$^{\circ}$]	90.0
V / [\AA^3]	1529.19(2)
Dichte / [$g \cdot cm^{-3}$]	1.3178(17)
$F(000)$	648.0
Absorptionskoeffizient μ / [mm^{-1}]	0.094
Kristallgröße / [mm]	$0.5 \cdot 0.35 \cdot 0.35$
Wellenlänge λ / [\AA]	0.71073
max. 2θ [$^{\circ}$]	109.21
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ / [\AA^{-1}]	1.15
Grenzreflexe (nach Mittelung)	$0 \leq h \leq 17,$ $0 \leq k \leq 25,$ $0 \leq l \leq 33$
Anzahl gemessener Reflexe	67606
davon symmetrieunabhängig	9968
davon mit $F_o > 2.0 \sigma (F_o)$	8069
Vollständigkeit	95%
Redundanz nach Integration	6.8
$R_{int}(F^2)$	0.041

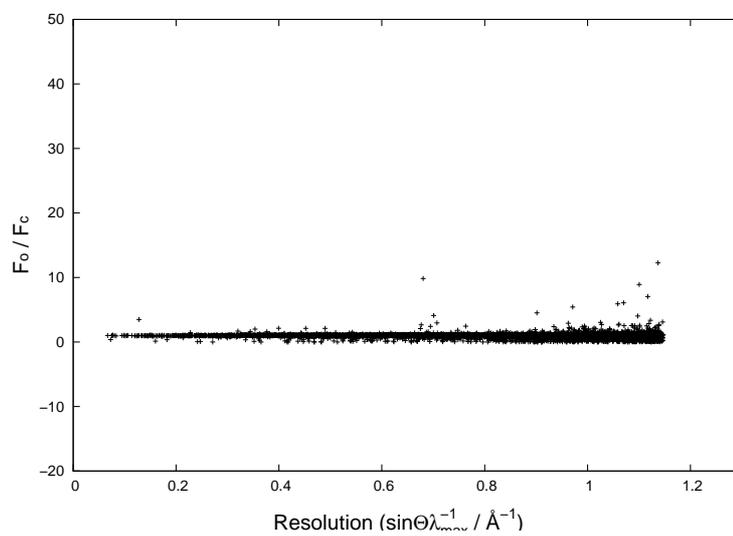
Tabelle 4.1: Kristallographische Daten von Morphin

stoffatomen aufeinander *constraint*.

8069 Reflexe mit $F_{Obs} > 2\sigma$ wurden in der Verfeinerung berücksichtigt. Insgesamt wurden 724 Parameter verfeinert, was zu einem Reflex/Parameterverhältnis von 11.2 führte. Die Gütefaktoren, die in Tabelle 4.2 angegeben sind und der Hirschfeld-Test im Anhang (Tabelle A.2) deuten auf ein sinnvoll gewähltes Modell hin.

Multipol	
Reflexe	8069
Parameter	724
Refl./Par.	11.16
$R_w(F)$	0.0195
$R_1(F)$	0.0219
$R_{all}(F)$	0.0331
Gütefaktor	0.6345

Tabelle 4.2: Gütefaktoren der Multipolverfeinerung

Abbildung 4.3: Verhältnis von F_O/F_C in Abhängigkeit der Auflösung

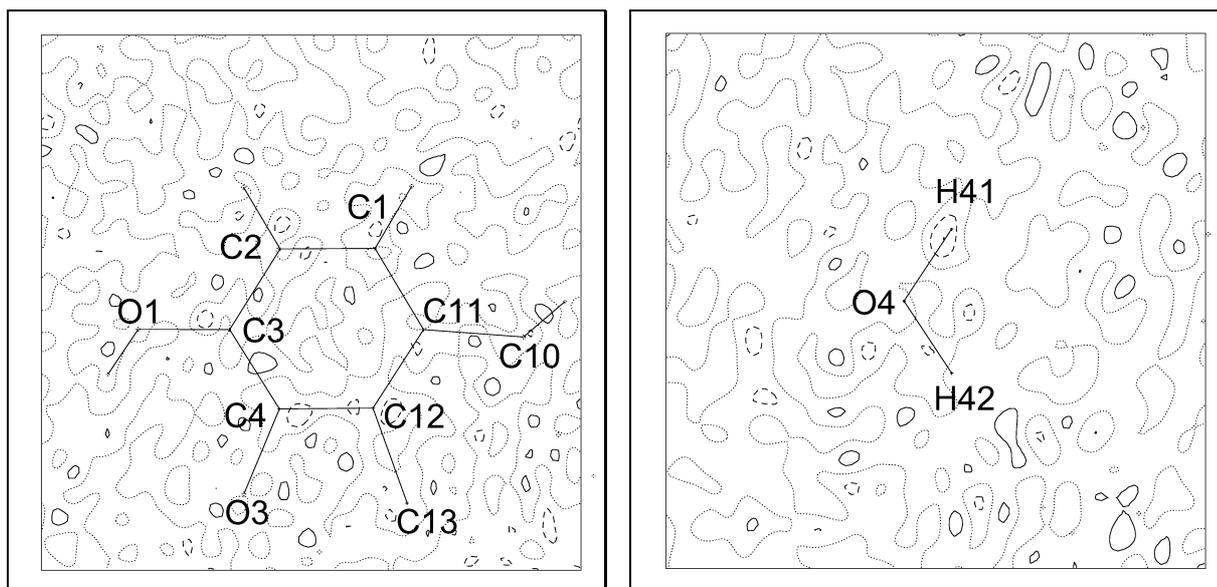


Abbildung 4.4: Restelektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene des Wassermoleküls (rechts). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}/\text{\AA}^{-3}$. Durchgezogene bzw. gestrichelte Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gepunktet dargestellt.

Eine weitere Möglichkeit die gemessenen Daten auf die Qualität hin zu überprüfen, ist die Auftragung des Verhältnisses der gemessenen Strukturfaktoren zu den theoretischen Strukturfaktoren in Abhängigkeit der Auflösung, wie es in Abbildung 4.3 der Fall ist. Im Idealfall sollte sich eine Linie bei 1 ergeben, tatsächlich muss mit geringen Abweichungen aufgrund systematischer Fehler gerechnet werden. Die Streuung sollte allerdings möglichst klein sein, ebenso wie die Zahl der Ausreißer. Die Verbreiterung gerade im Bereich der hohen Auflösung ist durch die Abnahme der Streukraft zu hohen Beugungswinkel zu erklären.

4.3 Restelektronendichte

Eine wesentliche Größe zur Beurteilung des Multipolmodells bietet die Restelektronendichte, da sie die nichtmodellerte Elektronendichte darstellt. Dadurch werden systematische Fehler der Messung oder Probleme im Multipolmodell sichtbar. Da keine signifikanten Maxima oder Minima in Abbildung 4.4 gefunden wurden, konnte die gemessene Elektronendichte gut durch das gewählte Multipolmodell beschrieben werden. Auch die dreidimensionale Fourierdifferenz für die gesamte Zelle lieferte keine deutlichen Restdichten ($\pm 0.2 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$)

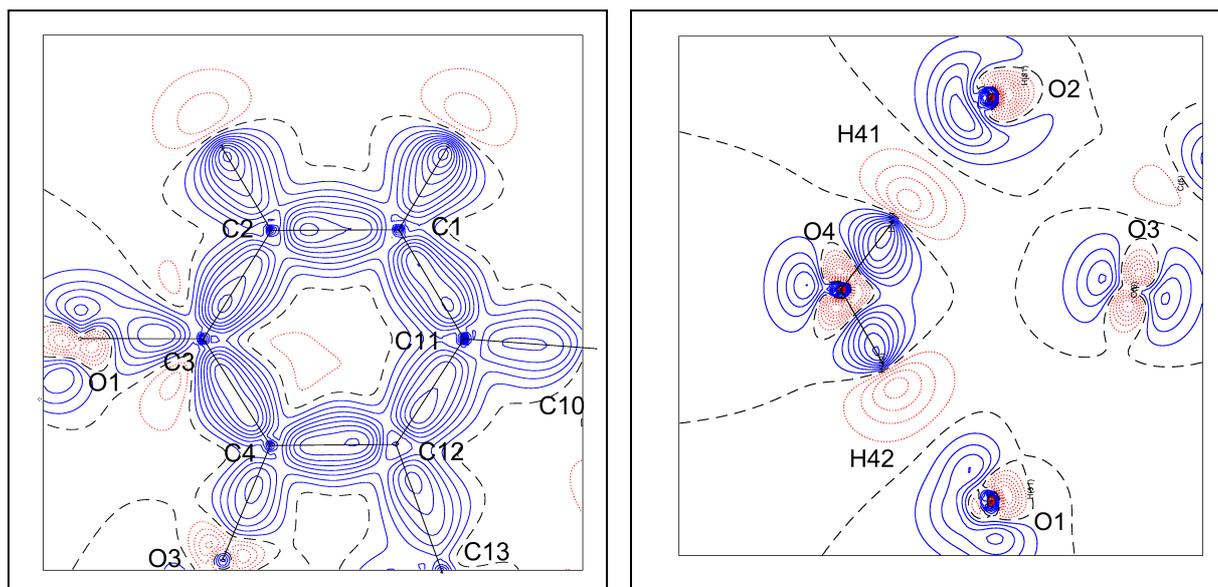


Abbildung 4.5: Experimentelle Deformationselektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene des Wassermoleküls (rechts). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}/\text{\AA}^{-3}$. Durchgezogene bzw. gepunktete Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gestrichelt dargestellt.

4.4 Deformationsdichte

Abbildung 4.5 zeigt zwei statische Deformationsdichtekarten. Zum einen in der Ebene des Phenylringes, die zweite Abbildung zeigt die Ebene, die durch das Wassermolekül aufgespannt wird. In der Ebene des Phenylringes ist die Bindungselektronendichte der kovalenten Bindungen gut zu erkennen. Deutlich sichtbar ist auch die deutlich höhere Elektronendichte der aromatischen Bindungen im Vergleich zu den Einfachbindungen C11-C10 und C12-C13. Dies ist in Übereinstimmung mit der quantitativen Analyse. Die freien Elektronenpaare des Sauerstoff Atoms O1 sind in diesem Fall nur angedeutet, da das Wasserstoffatom, das an dem O1 gebunden ist, an einer Wasserstoffbrückenbindung beteiligt ist und die freien Elektronenpaare daher nicht in der gezeigten Ebene liegen. Ein Beispiel für eine Wasserstoffbrückenbindung ist bei dem Wassermolekül gezeigt. Man erkennt jeweils ein freies Elektronenpaar der Atome O1 und O2, die sich in Richtung der Wasserstoffatome des Wassers ausrichten.

4.4.1 Kritische Punkte

Mit dem Multipolmodell wurde ausgehend von der statischen Elektronendichte eine topologische Analyse durchgeführt und mit der Analyse der Elektronendichte aus der theoretischen Rechnung mit experimenteller Geometrie verglichen. Für die Untersuchung der experimentellen Daten wurden XDPROP als Teil des Programmpaketes XD [13] verwendet, für die Analyse der theoretischen Rechnung wurde EXT94B als Teil des Pro-

grammpakets AIMPAC [22] verwendet. Ein quantitativer Vergleich der Bindungsstärke kann durch die topologische Analyse der bindungskritischen Punkte (bcp) erfolgen. In Tabelle 4.3 sind die Werte der Elektronendichte ρ und des Laplacians $\nabla^2\rho$ an den bcp's gegeben. Die stärkste Bindung ist die C7=C8 Doppelbindung mit $\rho_{bcp}=2.50 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Die aromatischen Bindungen haben einen gemittelten Wert von $\rho_{bcp}=2.19(5) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ was gut mit der Untersuchung von Strychnin, ebenfalls eine oligocyclische Verbindung, übereinstimmt ($\rho_{bcp}=2.22(11) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$) [29]. Für die 11 Einfachbindungen, für die Werte von 1.57 bis $1.84 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ gefunden wurden, ergibt sich ein Mittelwert von $1.69 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, der ebenfalls in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Untersuchung von Strychnin steht. Im Vergleich der beiden C–O(H) Bindungen zeigt sich, dass die Bindung C3–O1 am aromatischen Ring stärker ist als die Bindung C6–O2. Die C–N Bindungen sind nahezu gleich.

Vergleicht man die experimentellen und theoretischen Werte der 25 Nicht-Wasserstoffbindungen zeigt sich eine durchschnittliche Abweichung von $0.11 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ für ρ_{bcp} und $3.3 \text{ e}\text{\AA}^{-5}$ für $\nabla^2 \rho_{bcp}$. Diese Abweichung kann noch auf $0.09 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ und $2.7 \text{ e}\text{\AA}^{-5}$ reduziert werden, wenn man nur die 18 C–C Bindungen betrachtet

Durch Definition eines Gütefaktors (R_ρ) analog zu dem konventionellen R-Wert läßt sich die gemittelte Abweichung zwischen Theorie und Experiment der Elektronendichte einfach beschreiben:

$$R_\rho = \frac{\sum |\rho_{exp} - \rho_{th}|}{\sum \rho_{exp}} \quad (4.1)$$

Dabei zeigt sich eine Abweichung von $R_\rho=0.055$ für den Vergleich mit der quantenchemischen Rechnung. Am stärksten ist die Abweichung bei den polaren Bindungen zu beobachten. Für die Laplacefunktion sieht man einen ähnlichen Trend, wobei die Abweichung mit $R_{\nabla^2\rho}=0.25$ deutlich größer ist.

Zusätzlich wurden auch die fünf ringkritischen Punkte gefunden (siehe Tabelle 4.3, die Definition der Ringe zeigt Abbildung 4.6) die sehr gut mit den theoretischen Werten übereinstimmen. Interessant ist auch eine Betrachtung der Elliptizität, wobei man sich der hohen Empfindlichkeit dieser Größe bewußt sein sollte. Für die homonuklearen C–C Bindungen stimmen die Werte einigermaßen überein. Größer sind die Abweichungen bei den polaren Bindungen, da in diesen Fällen die Krümmungen besonders stark verändert werden.

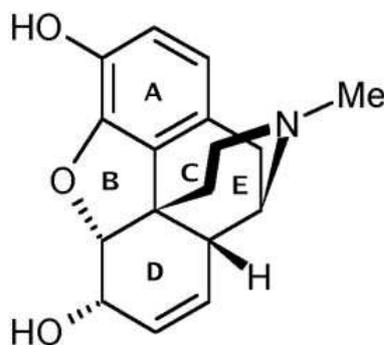


Abbildung 4.6: Definition der Ringe im oligocyclischen Morphin

Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ	Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ
O1-C3	1.94	-12.1	0.05	C5-C6	1.72	-13.2	0.03
l=1.3693(6)	2.31(6)	-24.5(3)	0.08	l=1.5628(6)	1.76(4)	-15.0(1)	0.11
O2-C6	1.72	-13.7	0.09	C6-C7	1.73	-15.3	0.07
l=1.4305(6)	1.90(5)	-12.8(2)	0.14	l=1.5169(6)	1.81(5)	-12.7(2)	0.25
O3-C4	1.89	-13.7	0.04	C7-C8	2.29	-24.3	0.35
l=1.3912(6)	2.23(6)	-20.4(2)	0.08	l=1.3531(6)	2.43(6)	-22.2(2)	0.43
O3-C5	1.59	-11.9	0.02	C8-C14	1.71	-14.9	0.04
l=1.4705(6)	1.77(5)	-14.6(2)	0.09	l=1.5124(6)	1.74(5)	-10.4(2)	0.12
N1-C9	1.72	-15.0	0.04	C9-C14	1.97	-12.3	0.03
l=1.4935(6)	1.90(5)	-15.4(2)	0.22	l=1.5644(6)	1.73(4)	-13.4(1)	0.13
N1-C16	1.74	-15.4	0.07	C9-C10	1.56	-12.0	0.01
l=1.4865(6)	1.89(5)	-13.5(2)	0.16	l=1.5665(6)	1.67(4)	-12.4(2)	0.02
N1-C17	1.73	-15.2	0.05	C10-C11	1.68	-14.3	0.04
l=1.4868(6)	1.83(6)	-12.1(2)	0.14	l=1.5202(6)	1.88(5)	-12.5(1)	0.06
C1-C2	2.04	-20.2	0.22	C5-C13	1.56	-12.0	0.01
l=1.4114(6)	2.16(2)	-16.9(2)	0.05	l=1.5730(6)	1.67(5)	-11.2(1)	0.15
C2-C3	2.01	-19.6	0.25	C12-C13	1.71	-14.4	0.03
l=1.4244(6)	2.17(1)	-19.5(2)	0.12	l=1.5177(6)	1.76(5)	-11.0(2)	0.03
C3-C4	2.13	-22.1	0.31	C13-C14	1.59	-12.4	0.01
l=1.4018(6)	2.21(5)	-18.4(2)	0.26	l=1.5524(5)	1.68(4)	-11.7(1)	0.08
C4-C12	2.16	-22.7	0.23	C13-C15	1.61	-13.0	0.01
l=1.3920(6)	2.28(5)	-20.7(2)	0.24	l=1.5454(6)	1.72(4)	-12.6(1)	0.09
C12-C11	2.09	-21.1	0.32	C15-C16	1.61	-13.2	0.02
l=1.4009(6)	2.21(5)	-18.0(2)	0.04	l=1.5458(7)	1.84(5)	-15.3(1)	0.11
C11-C1	2.04	-20.2	0.21				
l=1.4159(6)	2.19(5)	-17.7(2)	0.14				
5 Ring B	0.30	6.3		6 Ring A	0.14	3.5	
	0.37 (1)	5.5(1)			0.20(1)	3.0(1)	
6 Ring C	0.13	2.7		6 Ring D	0.13	2.8	
	0.17 (1)	2.5(1)			0.16(1)	2.3(1)	
6 Ring E	0.13	2.7					
	0.15 (1)	2.4(1)					

Tabelle 4.3: Bindungstopologische Parameter für Bindungen ohne H-Atome. $\rho(r_{bcp})$ [$e\text{\AA}^{-3}$] und $\nabla^2 \rho(r_{bcp})$ [$e\text{\AA}^{-5}$] bezeichnen die Elektronendichte und Laplacefunktion am bindungskritischen Punkt, ϵ die Bindungselliptizität, l [\AA] die Bindungslänge. In der ersten Zeile finden sich die Ergebnisse aus der B3LYP/6-311++G(3df,3pd) -Rechnung. Die zweite Zeile enthält die experimentellen Ergebnisse.

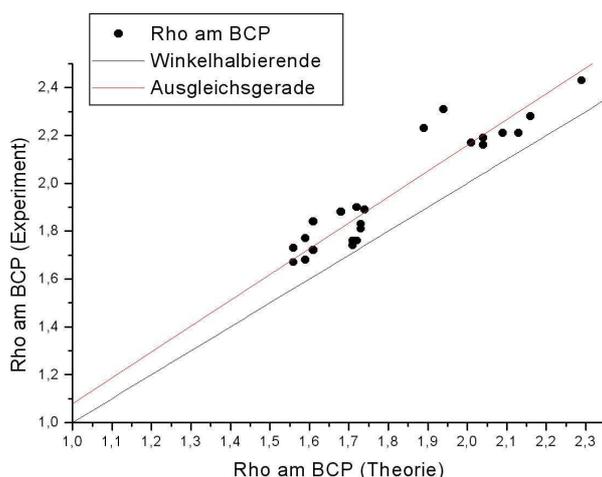


Abbildung 4.7: Elektronendichte am bcp: Experiment gegen Theorie

Zur besseren Visualisierung wurden in Abbildung 4.7 die experimentellen Werte für ρ am bcp gegen die theoretischen Werte aufgetragen. Bei exakter Übereinstimmung sollten alle Messpunkte auf der Winkelhalbierenden (schwarze Linie) liegen. Es zeigt sich aber, dass die experimentellen Werte alle größer sind und daher oberhalb der Winkelhalbierenden liegen. Die Korrelation mit dem linearen fit (rote Linie) beträgt 0.942.

4.4.2 Atomare Volumina und Ladungen

Nach Baders *Atoms In Molecules* Theorie [6] können Moleküle in submolekulare Fragmente und sogar in einzelne Atome aufgeteilt werden. Um die atomaren Volumen und Ladungen zu untersuchen, wurde das Programm TOPXD [30] verwendet. Als Zeichen einer gelungen Integration muss die Summe der Volumina (V_{tot}) multipliziert mit Z dem Volumen der Elementarzelle entsprechen und die Summe der Ladungen gleich $F(000)$ (siehe Tabelle 4.1) sein. Im Fall von Morphinhydrat konnte das Volumen der Elementarzelle mit einer Abweichung von $<1\%$ (0.8%) reproduziert werden. V_{001} und N_{001} beschreiben Volumina bzw. elektronische Populationen mit einer interatomaren Grenze von $\rho=0.001$ au (atomic units), wie es üblicherweise in der Theorie verwendet wird.

Die stärksten negativen Ladungen findet man erwartungsgemäß bei den Sauerstoffatomen und dem Stickstoffatom. Diese werden hauptsächlich durch die von den Sauerstoffatomen benachbarten Kohlenstoffatome und den Wasserstoffatomen kompensiert. Besonders die Wasserstoffatome, die in eine Wasserstoffbrückenbindung involviert sind, zeigen eine große positive Ladung, wie H11 (0.63 e), H21 (0.66 e) und die H-Atome des Wassermoleküls H41 und H42 (0.74 e und 0.74 e). Diese Wasserstoffatome haben auch sehr kleine Volumina (zwischen 0.9 und 1.49 \AA^3), während die anderen Wasserstoffatome ein Volumen von $5-7 \text{ \AA}^3$ besitzen. Bei den Kohlenstoffatomen haben die sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome der Doppelbindung C7=C8 und des Phenylrings

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
O(1)	18.16	16.27	9.21	9.21	-1.21
O(2)	17.84	16.25	9.23	9.22	-1.23
O(3)	14.86	13.90	9.03	9.03	-1.03
O(4)	20.81	17.03	9.24	9.23	-1.24
N(1)	9.58	9.56	8.26	8.26	-1.26
C(1)	13.53	12.00	6.06	6.06	-0.06
C(2)	15.48	12.99	6.09	6.08	-0.09
C(3)	9.98	8.62	5.48	5.48	0.52
C(4)	10.08	8.96	5.71	5.70	0.29
C(5)	7.58	7.47	5.89	5.89	0.11
C(6)	7.08	7.00	5.77	5.77	0.23
C(7)	14.28	12.31	6.21	6.21	-0.21
C(8)	15.47	12.31	6.18	6.17	-0.18
C(9)	6.99	6.98	5.93	5.93	0.07
C(10)	8.43	8.25	5.89	5.89	0.11
C(11)	10.88	10.16	6.07	6.07	-0.07
C(12)	10.61	9.32	6.29	6.29	-0.29
C(13)	6.71	6.68	6.20	6.20	-0.20
C(14)	7.52	7.38	6.12	6.12	-0.12
C(15)	9.54	9.27	6.19	6.19	-0.19
C(16)	9.50	9.14	6.14	6.14	-0.14
C(17)	14.43	12.47	6.29	6.28	-0.29
H(1)	7.69	4.83	0.86	0.85	0.14
H(2)	6.86	4.83	0.79	0.79	0.21
H(5)	6.55	5.93	0.78	0.78	0.22
H(6)	7.24	5.46	0.79	0.79	0.21
H(7)	5.57	4.46	0.66	0.66	0.34
H(8)	5.47	4.06	0.65	0.64	0.35
H(9)	5.94	5.15	0.79	0.79	0.21
H(10A)	7.48	5.85	0.91	0.91	0.09
H(10B)	6.40	5.47	0.86	0.86	0.14
H(11)	1.25	1.25	0.37	0.37	0.63
H(14)	7.09	5.41	0.84	0.83	0.16
H(15A)	7.59	6.24	0.84	0.83	0.16
H(15B)	9.26	6.47	0.84	0.83	0.16
H(16A)	7.39	6.52	0.83	0.83	0.17
H(16B)	7.54	6.13	0.83	0.83	0.17
H(17A)	5.66	4.44	0.68	0.68	0.32
H(17B)	5.35	4.36	0.67	0.67	0.33
H(17C)	6.16	4.28	0.66	0.65	0.34
H(21)	1.49	1.47	0.34	0.34	0.66
H(41)	0.90	0.88	0.26	0.26	0.74
H(42)	1.07	0.99	0.26	0.26	0.74
Summe	379.29	328.84	161.97	161.84	0.03

Werte sind angegeben in \AA^3 und e.

Tabelle 4.4: Atomare Eigenschaften von Morphin Monohydrat

D-H...A	symm.op.	ρ_{bcP}	$\nabla^2\rho_{bcP}$	H...A	D...A	D-H	D-H-A	E_{HB}
O1-H11...N1	2-x, $-\frac{1}{2}+y$, $\frac{1}{2}-z$	0.27(4)	6.0(1)	1.6743	2.6352(6)	0.9700	170.12	61.01
O2-H21...O4	$\frac{1}{2}+x$, $\frac{3}{2}-y$, 1-z	0.16(1)	5.0(1)	1.7364	2.7022(7)	0.9695	173.76	48.79
O4-H41...O2		0.20(4)	0.3(1)	1.8267	2.6723(7)	0.9685	178.32	35.25
O4-H42...O1		0.15(1)	0.9(1)	2.0064	2.9668(6)	0.9697	170.36	18.46
C8-H8...O1	1-x, $-\frac{1}{2}+y$, $\frac{1}{2}-z$	0.06(1)	1.2(1)	2.2690	3.1739(7)	1.0799	140.09	7.17
C9-H9...O3	2-x, $-\frac{1}{2}+y$, $\frac{1}{2}-z$	0.05(1)	0.9(1)	2.4791	3.3206(6)	1.0805	133.87	3.37

ρ_{bcP} in $e/\text{\AA}^3$, $\nabla^2\rho_{bcP}$ in $e/\text{\AA}^5$, Abstände in \AA und Winkel in $^\circ$.

Tabelle 4.5: Intra- und intermolekulare Wechselwirkung mit ihren bindungstopologischen Eigenschaften

größere Volumina im Vergleich zu den sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen, da mit jeder Koordination das Volumen sinkt. Nur C17 der endständigen Methylgruppe sticht mit 14.43\AA^3 aus dieser Gruppe heraus. Bei den Sauerstoffatomen erkennt man, dass das verbrückende Sauerstoffatom O3 (14.86\AA^3) kleiner ist als die Sauerstoffatome der Hydroxygruppen O1 und O2 (18.16\AA^3 und 17.84\AA^3). Diese wiederum sind kleiner als das Sauerstoffatom des Wassermoleküls O4 mit 20.81\AA^3 .

4.4.3 Wasserstoffbrücken

In Tabelle 4.5 wird eine Zusammenfassung der topologischen und geometrischen Parameter sowie der daraus resultierenden Energie der Wasserstoffbrückenbindungen nach Espinosa [31] ($E_{HB}=25300 \times \exp[-3.6 \times (H \cdots A)]$ in kJ mol^{-1}) aufgelistet. Wie bereits von Bye [26] berichtet, existiert ein umfangreiches Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen im Kristall. Darunter eine Kette von Morphinmolekülen parallel zur b-Achse, die durch kurze O-H...N Wasserstoffbrückenbindungen ($2.6352(6) \text{\AA}$) verbunden sind. Das Lösungsmittelmolekül ist Donor für zwei Wasserstoffbrückenkontakte zu O1 und O2. Die Deformationsdichte in Abbildung 4.5 (rechts) zeigt die Ausrichtung der freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome in Richtung der Wasserstoffatome. Das Sauerstoffatom des Wassermoleküls ist gleichzeitig Akzeptor einer mittelstarken O2-H21...O4 Wasserstoffbrückenbindung. Die Wechselwirkungen können in drei Gruppen eingeteilt werden[32]. Die erste Gruppe starker Wasserstoffbrückenbindungen mit $E_{HB} > 30 \text{ kJ mol}^{-1}$, die zweite Gruppe mit $30 > E_{HB} > 10 \text{ kJ mol}^{-1}$ und die schwachen Wechselwirkungen mit $E_{HB} < 10 \text{ kJ mol}^{-1}$.

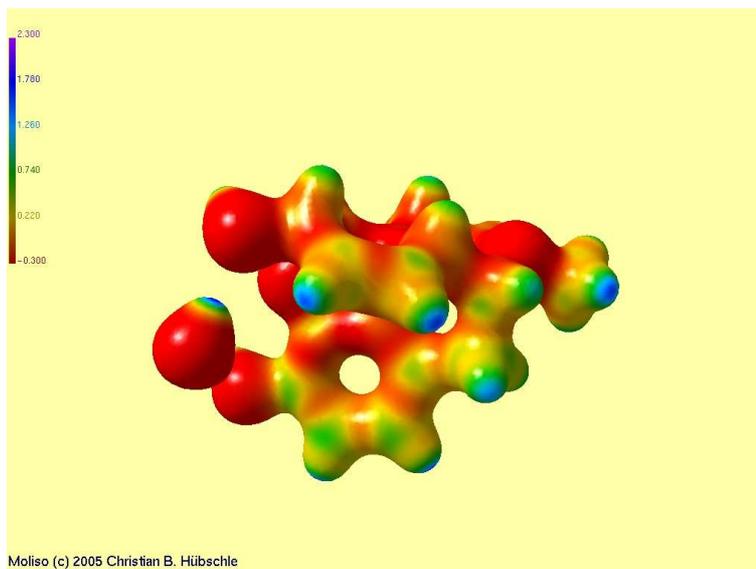


Abbildung 4.8: Elektrostatisches Potential von Morphin

4.4.4 Elektrostatisches Potential

Um die reaktiven Positionen von größeren organischen Molekülen abzuschätzen, kann man das elektrostatische Potential (ESP) betrachten. Regionen mit negativem elektrostatischem Potential sind leicht aufzufinden. Diese Regionen reichen oft weit in den Raum und können somit die Wechselwirkung mit anderen Substanzen dirigieren. Das ESP kann z.B. Hinweise auf die Orientierung von Molekülen zueinander geben, was speziell bei Rezeptor-Substrat Wechselwirkungen von großem Interesse ist. Stark negative Werte des elektrostatischen Potentials, also Positionen, an denen eine positive Ladung angezogen wird (nucleophile Stellen), werden rot wiedergegeben; stark positive Werte, also Stellen, an denen eine positive Ladung abgestoßen wird (elektrophile Stellen), sind blau bis violett.

4.5 Diskussion

Matta [7][33] zeigte anhand von theoretischen Rechnungen an einem Morphin verwandten Oripavin Derivat(PEO), dass durch die Transferierbarkeit und Additivität der atomaren Eigenschaften die Rekonstruktion eines großen komplizierten Moleküls aus kleineren Fragmenten eine gute Näherung darstellt. Dabei wurde das Molekül in kleinere Bruchstücke aufgeteilt. Die Eigenschaften der Atome der einzelnen Fragmente wurden aufsummiert um die Eigenschaften des großen Gesamtmoleküls zu erlangen. Gerade in Hinsicht darauf, dass die experimentelle Ladungsdichte für große Moleküle schwer zu bestimmen ist, da die Kristallqualität meist nicht für Ladungsdichteuntersuchungen ausreicht, bietet diese Methode eine gute Alternative. Zum Vergleich mit Matta's theoretischen Daten wurde das Morphinmolekül in drei Fragmente unterteilt (siehe Abbildung

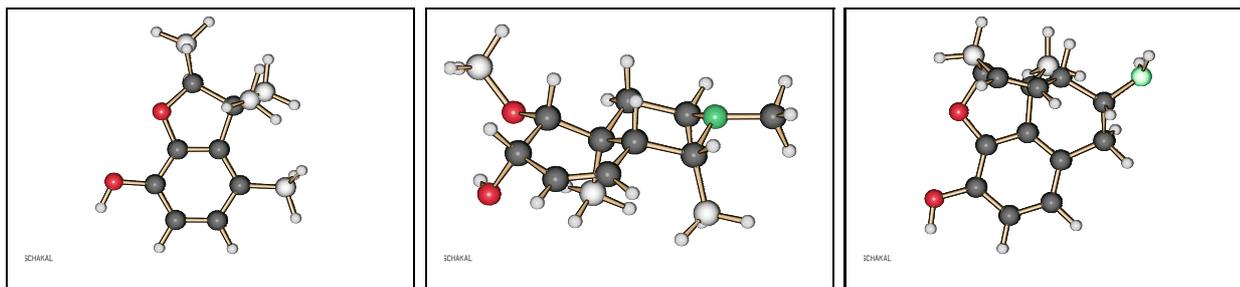


Abbildung 4.9: Die drei Fragment Moleküle aus denen man das Morphin-Molekül zusammensetzen kann. Fragment 1 (links) stellt die Elektronendichte eines Benzofuranols nach (Ring A und B, siehe Abbildung 4.6). Fragment 2 (mitte) simuliert die Elektronendichte der Ringe D und E und des Ethersauerstoffes. Und rechts (Fragment 3) ist die Elektronendichte der Ringe A, C, D und der C=C Doppelbindung dargestellt.

4.9) und die atomaren Eigenschaften der Fragmente den experimentellen Werten und denen von Matta gegenüber gestellt[34]. Tabelle 4.7 und 4.8 geben die Werte der Elektronenpopulation N bzw. die Volumina an. Die Bestimmung der atomaren Eigenschaften der Fragmente erfolgte durch theoretische Rechnungen, wobei für jedes Fragment erst eine Geometrieoptimierung mit kleinem Basissatz (HF/3-21G*) durchgeführt wurde. Im Anschluss folgte eine *single point*-Rechnung mit dem Basissatz, der auch von Matta verwendet wurde (HF/6-31G*). Für die Integration der Fragmente wurde das Programm MORPHY98 [36] verwendet. In Abbildung 4.10 wurden die experimentellen Volumina (links) bzw. die elektronischen Populationen (rechts) gegen die theoretischen Werte aufgetragen. Die Korrelation mit dem linearen Fit (rot) beträgt 0.979 für die Volumina und 0.998 für die elektronischen Populationen. Die Winkelhalbierende (schwarz) zeigt die Abweichungen zwischen experimentellen und theoretischen Werten an. Bei der Betrachtung der Volumina zeigen sich einige Unterschiede. Für die Sauerstoffatome (Volumen $> 13 \text{ \AA}^3$) erhält man aus den theoretischen Rechnungen größere Volumina im Vergleich zum Experiment, während die elektronische Population davon kaum betroffen ist.

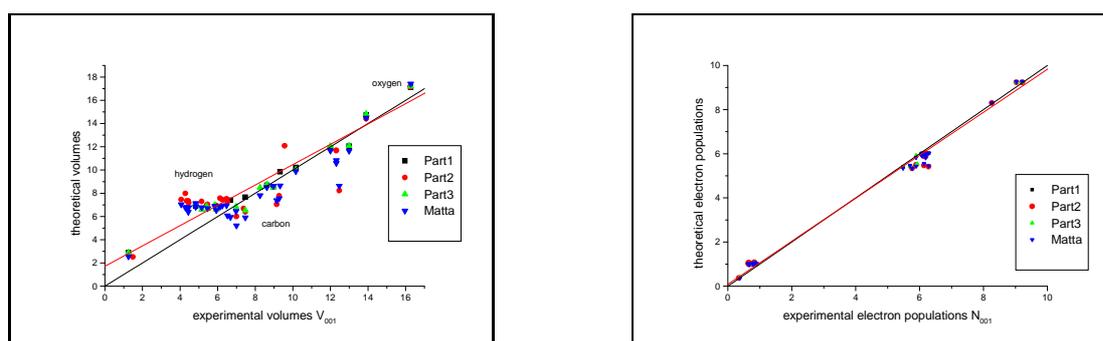


Abbildung 4.10: Auftragung der experimentellen Volumina der Schweratome gegen die Volumina der von Matta [7] berechneten Werte (links); sowie die experimentellen elektronischen Populationen mit den theoretischen Rechnungen nach Matta (rechts). Alle Angaben in \AA^3 bzw. e.

Die Mehrheit der Kohlenstoffatome (Volumina 6-10 Å³) liegt unterhalb der Winkelhalbierenden, die Volumina der Wasserstoffatome oberhalb, was auf erhöhte experimentelle Volumina besonders für die Methylen und Methyl-Kohlenstoffatome hinweist, während sich bei den H-Atomen das Gegenteil zeigt[35]. Die Verteilung der elektronischen Populationen ist deutlich näher an der Winkelhalbierenden orientiert, zeigt aber die gleichen Trends wie bei den Volumina, wenn auch in abgeschwächter Form. Eine Betrachtung der entsprechenden CH₂ oder CH₃ Gruppen zusammen, anstatt jeweils die der einzelnen Atome, zeigt eine gute Übereinstimmung (Tabelle 4.6). Das lässt darauf schließen, dass die Partitionierung der experimentellen Elektronendichte zu stärkerer Polarisierung der C–H Bindung führt, während die theoretischen C und H Atome annähernd neutral sind.

Gruppe	V ₀₀₁		N ₀₀₁	
	(exp.)	(th.) Matt	(exp.)	(th.)
C(10)H ₂	19.57	21.37	7.66	7.90
C(15)H ₂	21.98	21.38	7.85	7.88
C(16)H ₂	21.79	20.27	7.80	7.55
C(17)H ₃	25.55	28.54	8.28	8.39

Tabelle 4.6: Atomare Eigenschaften der CH₂/CH₃ Gruppen. Die Werte sind angegeben in Å³ und e.

Atomname	N_{001}	Exp.	Frag1	Frag2	Frag3	Matta
O(1)		9.12	9.24		9.24	9.28
O(2)		9.18		9.23		
O(3)		9.01	9.26	9.24	9.25	9.26
N(1)		8.35		8.30		8.30
C(1)		5.99	6.00		6.00	5.93
C(2)		5.95	6.00		6.00	5.90
C(3)		5.55	5.40		5.40	5.34
C(4)		5.72	5.43		5.42	5.47
C(5)		5.82	5.52	5.49	5.48	5.43
C(6)		5.81		5.34		5.33
C(7)		6.04		6.01		5.95
C(8)		6.01		6.02		6.00
C(9)		5.81			5.54	
C(10)		6.25			5.92	5.82
C(11)		6.03	6.00		6.01	6.03
C(12)		6.29	6.03			6.02
C(13)		6.17	5.95			5.95
C(14)		6.22		5.90		
C(15)		6.22		5.87		5.81
C(16)		6.09		5.47		5.55
C(17)		5.91		5.42		5.45
H(1)		0.90	0.99		0.99	1.03
H(2)		0.86	1.00		1.00	0.99
H(5)		0.80	1.01	1.01	1.00	1.02
H(6)		0.80		1.02		
H(7)		0.77		0.99		0.99
H(8)		0.76		1.02		1.02
H(9)		0.79		1.04	1.02	
H(10A)		0.81			1.01	1.02
H(10B)		0.80			1.02	1.06
H(11)		0.37	0.40		0.40	0.35
H(14)		0.82		1.04	1.03	
H(15A)		0.76		1.05		1.01
H(15B)		0.79		1.05		1.06
H(16A)		0.80		1.04		1.01
H(16B)		0.78		1.08		0.99
H(17A)		0.80		1.04		0.98
H(17B)		0.78		1.04		0.98
H(17C)		0.74		1.07		0.98
H(21)		0.35		0.37		

Tabelle 4.7: Atomare elektronische Populationen der Atome, wobei die experimentellen Werte den theoretischen der Fragmente (Frag) 1-3 und den Werten von Matta gegenüber gestellt sind. Alle Angaben in e.

Atomname	V_{001}	Exp.	Frag1	Frag2	Frag3	Matta
O(1)		15.57	17.13		17.20	17.41
O(2)		16.15		17.15		
O(3)		13.52	14.73	14.42	14.83	14.48
N(1)		9.70		12.09		
C(1)		11.73	11.91		12.06	11.65
C(2)		12.31	12.06		12.08	11.64
C(3)		9.02	8.68		8.76	8.50
C(4)		9.23	8.55		8.49	8.61
C(5)		7.44	7.66	6.40	6.52	5.89
C(6)		6.97		6.00		5.20
C(7)		11.51		11.67		10.82
C(8)		11.47		11.69		10.58
C(9)		6.80			6.84	6.45
C(10)		9.25			8.49	7.80
C(11)		9.94	10.22		10.03	9.88
C(12)		9.37	9.84			8.64
C(13)		6.65	7.40			5.93
C(14)		7.81		6.68		
C(15)		9.26		7.78		7.53
C(16)		8.87		7.04		7.38
C(17)		10.44		8.22		8.62
H(1)		4.87	6.89		6.98	7.12
H(2)		4.71	7.00		7.00	6.81
H(5)		6.17	6.83	6.95	6.61	6.52
H(6)		5.43		7.04		
H(7)		4.65		7.18		6.77
H(8)		4.35		7.45		7.02
H(9)		5.19		7.29	6.59	6.77
H(10A)		5.27			7.00	6.88
H(10B)		4.91			6.67	6.69
H(11)		1.26	2.90		2.90	2.54
H(14)		5.23		6.95	6.89	
H(15A)		5.36		7.45		6.91
H(15B)		5.72		7.52		6.94
H(16A)		5.82		7.27		6.07
H(16B)		5.40		7.57		6.82
H(17A)		4.78		7.34		6.38
H(17B)		4.59		7.34		6.79
H(17C)		4.04		7.98		6.75
H(21)		1.49		2.51		

Tabelle 4.8: Atomare Volumina der Atome, wobei die experimentellen Werte den theoretischen der Fragmente (Frag) 1-3 und den Werten von Matta gegenüber gestellt sind. Alle Angaben in \AA^3 .

Kapitel 5

Codein

5.1 Kristallisation und Messung

Codein ist der 3-Monomethylether des Morphins, der auch als Hustenstiller verabreicht wird. Abbildung 5.1 zeigt das Codein schematisch.

Von dieser Verbindung sind bisher 8 Einträge in der CSD Datenbank vorhanden. Die Kristalle wurden durch langsames Verdunsten einer wässrigen Ethanollösung der Substanz erhalten. Codein kristallisiert wie das Morphinhydrat in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Die Messung fand am AED 5 in Berlin statt. Es wurden 68674 Reflexe bis zu einer Auflösung von 1.1 Å gemessen. Davon waren 8217 symmetrieunabhängige Reflexe, was eine Redundanz von 8.4 ergibt. In Tabelle 5.1 sind weitere Details der Messung angegeben. Abbildung 5.2 zeigt die ORTEP-Darstellung [27]

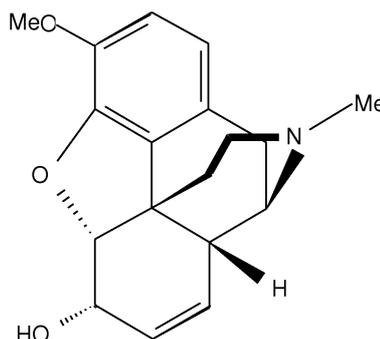


Abbildung 5.1: Codein

sowie die Nummerierung der Atome der untersuchten Substanz. Die erste Strukturlösung von Codein (ohne Lösungsmittel, bzw Gegenion) erfolgte im Jahre 1987 von Canfield, Barrick und Giessen [37]. Ausgehend von diesem Modell erfolgte die sphärische Verfeinerung mit dem Programm SHELXL [25], für die anschließende Multipolverfeinerung wurde XD [13] verwendet. Die Gütefaktoren sind in Tabelle 5.2 gegeben. Die Kristallstruktur von Codein ähnelt stark der von Morphin. Beide besitzen das gleiche, starre Grundgerüst, das aus 5 Ringsystemen besteht. Beide haben vergleichbare Zellparameter, wobei das Codein ohne ein Wassermolekül kristallisiert. Die Übereinstimmung der beiden Kristallstrukturen zeigt Abbildung 5.3. Dabei wurden beide Strukturen übereinander gelegt. Man erkennt, dass die Atome des jeweiligen Grundgerüsts sehr gut übereinstimmen, nur die Wasserstoffatome der endständigen Hydroxylgruppen weichen voneinander ab, was jedoch von den Wasserstoffbrückenbindungen herrührt.

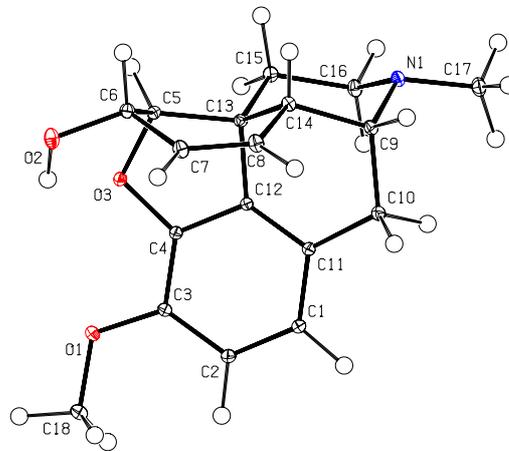


Abbildung 5.2: ORTEP[27]-Plot von Codein

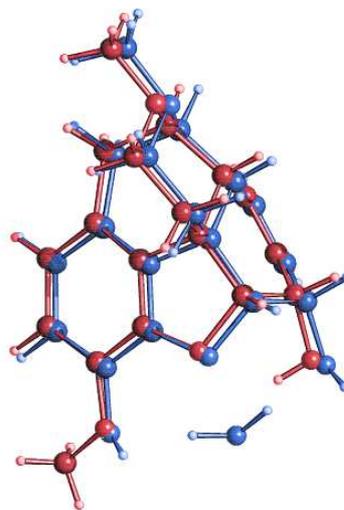


Abbildung 5.3: Überlagerung der beiden Kristallstrukturen von Morphin (blau) und Codein (rot)

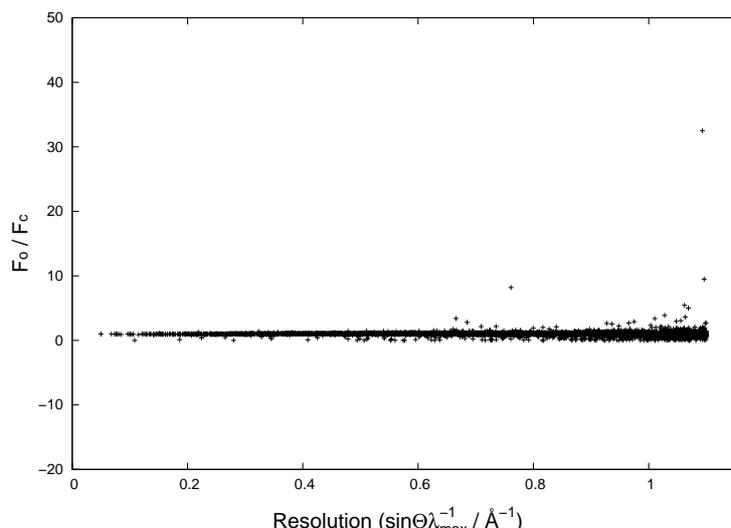


Abbildung 5.4: Verhältnis von F_o/F_c in Abhängigkeit der Auflösung

5.2 Multipolverfeinerung

Im Rahmen der Multipolverfeinerung wurden für die Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffatome die Populationen bis hin zum Hexadekapolmodell verfeinert. Für die Wasserstoffatome erfolgte die Verfeinerung für die Monopole und die bindungsgerichteten Dipole. Die Abstände der H-X Bindungen wurden wie bei der Verfeinerung von Morphin auf Neutronenabstände gesetzt und während der Verfeinerung beibehalten. Für die Kohlenstoffatome des Phenylringes wurde Spiegelsymmetrie (m) angenommen. Zusätzlich wurden die Kohlenstoffatome C1/C2 und C11/C12 aufeinander *constraint*, ebenso wie die Kohlenstoffatome der Doppelbindung C7/C8. In Tabelle A.6 im Anhang sind die lokalen Koordinatensysteme und die *chemical constraints* für die Wasserstoffe gegeben. So werden die gleichen Multipolparameter für H1/H2 am aromatischen Ring, für die Wasserstoffatome der Methylgruppen ebenso wie für die H-Atome der Methylengruppen angenommen. Es wurden 9 Kappaparameter eingeführt, wovon der Parameter für die Wasserstoffe bei 1.2 konstant gehalten wurde. In der Verfeinerung wurden 75229 Reflexe mit $F_{obs} > 2\sigma$ berücksichtigt. Zusammen mit den 419 Parametern ergab sich ein Reflex/Parameterverhältnis von 18.0. Das Modell lies sich bis zu einem R_1 -Wert von 2.04% verfeinern. Weitere Gütefaktoren, wie den Gütefaktor (engl. *Godness of fit*) und dem R_{all} zeigt Tabelle 5.2.

Wie bereits beim Morphin angedeutet, wurde auch bei dem Datensatz von Codein das Verhältnis beobachteten Strukturfaktoren zu theoretischen Strukturfaktoren gegen die Auflösung aufgetragen, um die Güte des Datensatzes zu überprüfen. Auch hier ist die Zahl der Reflexe, die stark von 1 abweichen, überschaubar bzw. vernachlässigbar.

Summenformel	$C_{18}H_{21}NO_3$
Formelmasse / $[g \cdot mol^{-1}]$	299.36
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$ (Nr. 19)
Z	4
Meßtemperatur [$^{\circ}K$]	20
Gitterkonstanten:	
a / [\AA]	7.315(13)
b / [\AA]	13.647(9)
c / [\AA]	14.735(13)
$\alpha = \beta = \gamma$ [$^{\circ}$]	90.0
V / [\AA^3]	1474.97(5)
Dichte / $[g \cdot cm^{-3}]$	1.3481(17)
$F(000)$	640.0
Absorptionskoeffizient μ / $[mm^{-1}]$	0.091
Kristallgröße / $[mm]$	$0.6 \cdot 0.4 \cdot 0.3$
Wellenlänge λ / [\AA]	0.71073
max. 2θ [$^{\circ}$]	102.85
$(\sin \theta / \lambda)_{max}$ / [\AA^{-1}]	1.1
Grenzreflexe (nach Mittelung)	$0 \leq h \leq 13,$ $0 \leq k \leq 30,$ $0 \leq l \leq 32$
Anzahl gemessener Reflexe	68674
davon symmetrieunabhängig	8217
davon mit $F_o > 2.0 \sigma(F_o)$	7529
Vollständigkeit	91.6%
Redundanz nach Integration	8.4
$R_{int}(F^2)$	0.036

Tabelle 5.1: Kristallographische Daten von Codein

	Multipol
Reflexe	7529
Parameter	419
Refl./Par.	18
$R_w(F)$	0.0180
$R_1(F)$	0.0204
$R_{all}(F)$	0.0238
Gütefaktor	0.9527

Tabelle 5.2: Gütefaktoren der Multipolverfeinerung

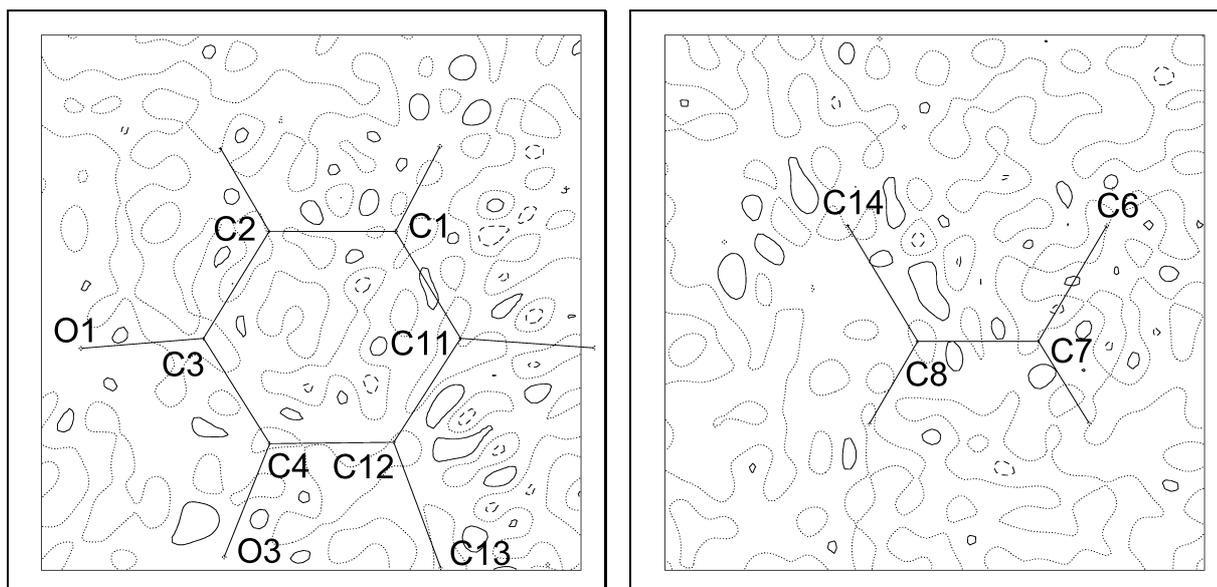


Abbildung 5.5: Restelektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene der C=C Doppelbindung (rechts). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Durchgezogene bzw. gestrichelte Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gepunktet dargestellt.

5.3 Restelektronendichte

Die Restelektronendichtekarten (Abbildung 5.5) zeigen keine gravierenden Maxima oder Minima, sodass das Multipolmodell die gemessene Elektronendichte gut wiedergibt. Neben der 2-dimensionalen Darstellung gibt es auch die Möglichkeit im dreidimensionalen Raum nach den höchsten/niedrigsten Peaks der Restelektronendichte zu suchen. Für die maximale Restelektronendichte $\delta\rho_{max}$ wurde 0.22 bzw. $-0.17 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ gefunden, was in Anbetracht der hohen Auflösung als sehr gut angesehen werden kann.

5.4 Deformationsdichte

Exemplarisch sind in Abbildung 5.6 die Deformationsdichten in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und der C=C Doppelbindung gezeigt. Die Bindungselektronendichte des Ringsystems ähnelt stark der Deformationsdichte von Morphin (Abbildung 4.5, links). Auch hier findet sich eine höhere Elektronendichte auf den aromatischen Bindungen im Vergleich zu den Einfachbindungen C11-C10. Allerdings ist ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffatoms O1, im Gegensatz zu Abbildung 4.5, deutlich sichtbar. Eine höhere Elektronendichte im Vergleich zu den aromatischen Bindungen zeigt sich bei der Doppelbindung C7=C8 (Abbildung 5.6, rechts). Dieser Befund konnte auch quantitativ bestätigt werden.

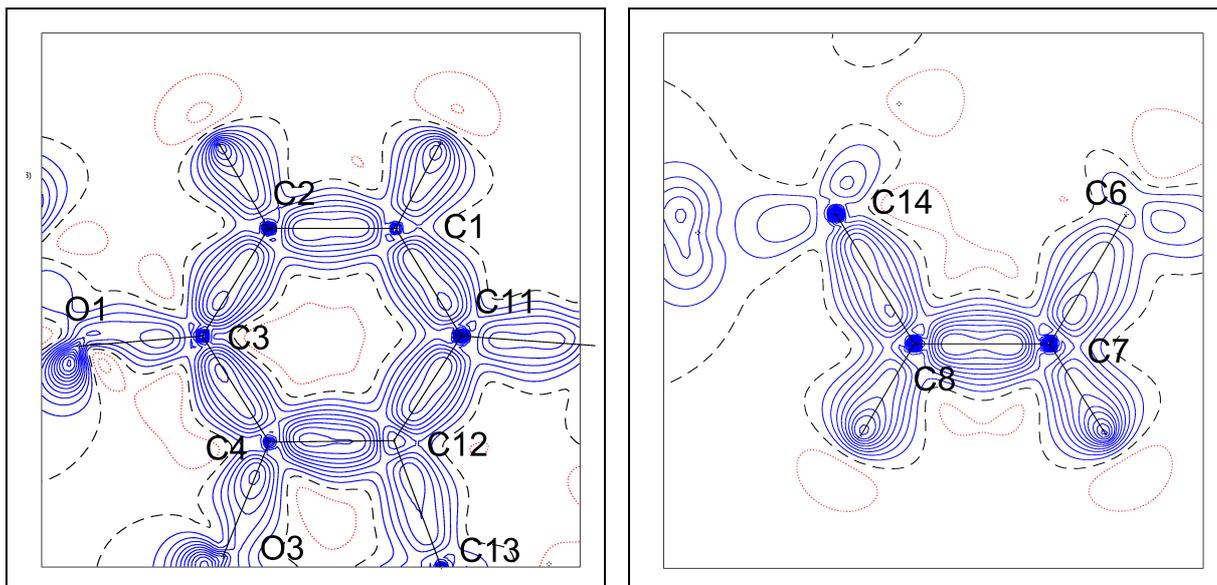


Abbildung 5.6: Experimentelle Deformationselektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene der C=C Doppelbindung (rechts). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Blaue bzw. rote Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist schwarz gestrichelt dargestellt.

5.5 Topologische Analyse

5.5.1 Kritische Punkte

Die Ergebnisse der topologischen Analyse der kovalenten Bindungen finden sich in Tabelle 5.3. Zur Bestimmung der topologischen Parameter wurde das Programm XDPROP des XD Programmpakets verwendet. Die Werte werden mit den Resultaten einer quantenchemischen Rechnung (DFT/ 6-311++G(3df,3dp)) verglichen, wobei die experimentelle Geometrie verwendet wurde. Erwartungsgemäß stellt im Codein die C7=C8 Doppelbindung die stärkste kovalente Bindung mit einer Elektronendichte am bindungskritischen Punkt von $2.40 \text{ e}/\text{\AA}^3$ dar. Der Vergleich mit der entsprechenden Bindung im Morphin-Monohydrat ($2.43 \text{ e}/\text{\AA}^3$) zeigt eine sehr gute Übereinstimmung, die sich auch in den anderen Bindungen fortsetzt. So ergeben die C–C Bindungen im aromatischen Ringsystem einen Mittelwert von $2.19 (10) \text{ e}/\text{\AA}^3$ für ρ_{bcp} . Die 11 Einfachbindungen ergeben einen Mittelwert von $1.71(7) \text{ e}/\text{\AA}^3$ und zeigen damit eine Differenz zu dem Mittelwert von Morphin von 1.18%. Bei den polaren C–O Bindungen zeigt sich, dass die Bindungen vom aromatischen System ausgehend C3–O1 und C4–O3 ($2.17 \text{ e}/\text{\AA}^3$, $2.26 \text{ e}/\text{\AA}^3$) stärker sind als die Bindungen C6–O2 ($1.90 \text{ e}/\text{\AA}^3$) und C5–O3 ($1.65 \text{ e}/\text{\AA}^3$). Die drei C–N Bindungen zeigen keine große Abweichung und können als gleichwertig angesehen werden. Der Mittelwert für die drei Bindungen beträgt $1.91(3) \text{ e}/\text{\AA}^3$. Die fünf ringkritischen Punkte stimmen sowohl in ρ als auch in $\nabla^2 \rho$ sehr gut mit den theoretischen Werten überein.

Auch der in Gleichung 4.1 eingeführte Gütefaktor R_ρ für die gemittelte Abweichung

Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ	Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ
O1-C3	1.95	-13.7	0.07	C5-C6	1.64	-13.7	0.05
l=1.3744(4)	2.17(4)	-16.5(2)	0.13	l=1.5514(6)	1.71(3)	-12.0(1)	0.06
O2-C6	1.73	-13.6	0.05	C6-C7	1.73	-15.3	0.08
l=1.4325(6)	1.90(4)	-11.2(2)	0.17	l=1.5182(6)	1.84(3)	-13.1(2)	0.16
O3-C4	1.92	-13.6	0.04	C7-C8	2.31	-25.1	0.33
l=1.3818(6)	2.26(4)	-15.8(2)	0.10	l=1.3461(6)	2.40(2)	-19.9(1)	0.19
O3-C5	1.55	-10.8	0.05	C8-C14	1.72	-15.0	0.03
l=1.4786(6)	1.65(3)	-4.8(2)	0.07	l=1.5116(4)	1.76(3)	-11.2(2)	0.03
N1-C9	1.76	-15.8	0.04	C9-C14	1.61	-13.1	0.04
l=1.4821(5)	1.89(4)	-12.8(2)	0.12	l=1.5510(5)	1.75(3)	-13.2(1)	0.11
N1-C16	1.80	-16.9	0.06	C9-C10	1.56	-12.0	0.01
l=1.4667(4)	1.95(3)	-10.6(2)	0.16	l=1.5633(6)	1.57(3)	-7.7(2)	0.11
N1-C17	1.80	-16.8	0.04	C10-C11	1.69	-14.5	0.05
l=1.4626(5)	1.91(4)	-9.8(2)	0.04	l=1.5155(6)	1.78(3)	-11.4(1)	0.05
C1-C2	2.05	-20.6	0.21	C5-C13	1.63	-13.2	0.01
l=1.4087(6)	2.11(3)	-15.6(2)	0.18	l=1.5519(6)	1.68(3)	-11.7(1)	0.05
C2-C3	2.06	-20.7	0.23	C12-C13	1.73	-14.9	0.03
l=1.4103(4)	2.12(4)	-15.6(2)	0.19	l=1.5092(6)	1.76(3)	-11.8(2)	0.05
C3-C4	2.16	-23.1	0.29	C13-C14	1.61	-12.8	0.02
l=1.3978(5)	2.16(3)	-17.8(1)	0.34	l=1.5460(5)	1.63(3)	-9.7(1)	0.05
C4-C12	2.20	-23.5	0.24	C13-C15	1.61	-13.0	0.01
l=1.3851(4)	2.34(4)	-21.3(1)	0.24	l=1.5434(4)	1.65(3)	-11.5(1)	0.08
C12-C11	2.14	-22.2	0.22	C15-C16	1.66	-14.0	0.02
l=1.3909(6)	2.27(2)	-19.0(2)	0.11	l=1.5310(5)	1.73(5)	-9.7(1)	0.11
C11-C1	2.13	-20.9	0.21	O1-C18	1.67	-8.4	0.03
l=1.4056(6)	2.13(3)	-15.0(2)	0.17	l=1.4307(5)	1.90(4)	-14.9	0.05
5-Ring B	0.31	6.6		6-Ring A	0.15	3.7	
	0.32 (2)	5.8(1)			0.19(3)	3.0(1)	
6-Ring C	0.14	2.9		6-Ring D	0.13	2.8	
	0.15 (2)	2.5(1)			0.13(2)	2.5(1)	
6-Ring E	0.13	2.8					
	0.15 (3)	2.4(1)					

Tabelle 5.3: Bindungstopologische Parameter für Bindungen ohne H-Atome. ρ_{bcp} [$e\text{\AA}^{-3}$] und $\nabla^2 \rho_{bcp}$ [$e\text{\AA}^{-5}$] bezeichnen die Elektronendichte und Laplacefunktion am bindungskritischen Punkt, ϵ die Bindungselliptizität, l [\AA] die Bindungslänge. In der ersten Zeile finden sich die Ergebnisse aus der B3LYP/6-311++G(3df,3pd) -Rechnung. Die zweite Zeile enthält die experimentellen Ergebnisse.

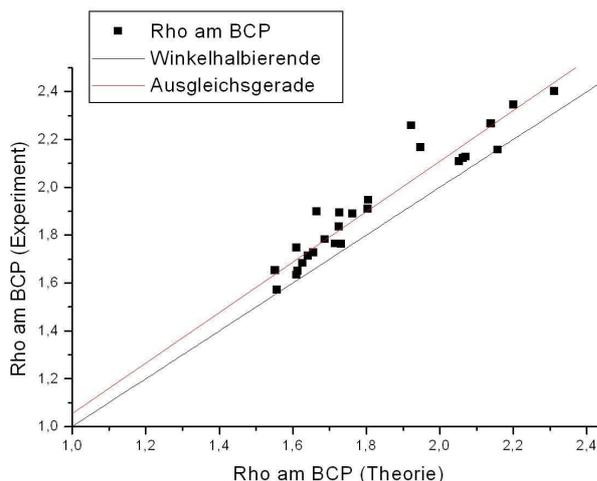


Abbildung 5.7: Rho am bcp Experiment gegen Theorie

zwischen Theorie und Experiment ist mit 0.053 für die Elektronendichte bzw. 0.28 für die Laplacefunktion nah an den Werten von Morphin. Das entspricht einer mittleren Abweichung von $0.10 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ für ρ und $3.7 \text{ e}\text{\AA}^{-5}$ für die Werte der Laplacefunktion. Abbildung 5.7 zeigt die graphische Auftragung der experimentellen Werte der Elektronendichte am bindungskritischen Punkt gegen die theoretischen Werte.

Wie schon bei der Messung von Morphin zeigt sich, dass die Werte von ρ bei der Theorie aus der Sicht des Experiments unterbestimmt sind. Alle experimentellen Bindungsdichten sind größer als in der Theorie, sodass alle Werte oberhalb der Winkelhalbierenden (schwarze Linie) liegen. Legt man durch die Punkte eine Ausgleichsgerade, so besitzt diese die Steigung von 1.055 und es ergibt sich eine Korrelation von 0.951. Die größten Unterschiede zeigen sich bei den polaren C–O Bindungen C6–O2 und C18–O1 wie auch in der Abbildung deutlich zu erkennen.

5.5.2 Atomare Volumina und Ladungen

Gradientenvektorfelder in den gleichen Ebenen des Moleküls, die auch schon für die Deformationselektronendichten gewählt wurden, zeigt Abbildung 5.8 Die Ergebnisse der Integration der atomaren Bereiche sind in Tabelle 5.4 gegeben. Die Gesamtsumme der Ladungen aller Atome ergibt 0.02 e und die Summe der Volumina ergibt mit $Z=4$ multipliziert 1466 \AA^3 , was einer Differenz zum Volumen der Elementarzelle (1474.97 \AA^3) von 0.61 % entspricht. Die atomaren Eigenschaften zeigen den gleichen Trend, wie er bereits beim Morphin (4.4.2) gefunden wurde. Einen Vergleich und eine Diskussion mit den Werten der anderen gemessenen Substanzen liefert die Zusammenfassung (Kapitel 9).

Interessant ist das Volumen von H21 mit 1.46 \AA^3 , da es einen der wenigen Fälle darstellt, in dem eine Hydroxylgruppe keine Wasserstoffbrückenbindung eingeht. Es ist

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
O(1)	15.48	13.66	8.86	8.86	-0.86
O(2)	17.66	16.24	9.14	9.14	-1.14
O(3)	14.24	12.92	8.90	8.90	-0.90
N(1)	10.83	10.51	7.90	7.90	-0.90
C(1)	12.72	11.96	6.08	6.08	-0.08
C(2)	12.31	11.49	6.08	6.08	-0.08
C(3)	8.47	8.37	5.72	5.72	0.28
C(4)	9.71	8.83	5.72	5.72	0.28
C(5)	6.94	6.89	5.81	5.81	0.19
C(6)	7.18	6.96	5.76	5.76	0.24
C(7)	13.13	11.21	6.09	6.08	-0.09
C(8)	13.07	11.06	6.09	6.09	-0.09
C(9)	6.90	6.86	5.90	5.90	0.10
C(10)	9.20	8.79	6.22	6.22	-0.22
C(11)	11.14	9.93	6.15	6.15	-0.15
C(12)	9.86	8.88	6.18	6.18	-0.18
C(13)	6.19	6.19	5.96	5.96	0.04
C(14)	6.75	6.65	5.93	5.93	0.07
C(15)	8.76	8.13	6.06	6.06	-0.06
C(16)	7.45	7.44	5.89	5.89	0.11
C(17)	10.02	9.56	5.90	5.90	0.10
C(18)	10.10	8.79	5.61	5.61	0.39
H(1)	6.57	5.07	0.81	0.80	0.19
H(2)	5.63	4.88	0.81	0.81	0.19
H(5)	7.35	5.97	0.88	0.87	0.12
H(6)	6.92	5.65	0.89	0.89	0.11
H(7)	7.28	5.71	0.91	0.91	0.09
H(8)	7.85	5.39	0.91	0.90	0.09
H(9)	6.56	5.74	0.88	0.87	0.12
H(10A)	5.92	5.08	0.84	0.84	0.16
H(10B)	6.67	4.76	0.86	0.86	0.14
H(14)	6.28	5.85	0.96	0.96	0.04
H(15A)	7.85	6.69	0.95	0.95	0.05
H(15B)	7.52	5.75	0.89	0.89	0.11
H(16A)	5.61	5.54	0.92	0.92	0.08
H(16B)	6.63	5.08	0.88	0.88	0.12
H(17A)	6.83	5.38	0.85	0.84	0.15
H(17B)	6.80	5.90	0.86	0.85	0.14
H(17C)	7.51	5.46	0.86	0.86	0.14
H(21)	1.46	1.06	0.36	0.36	0.64
H(18A)	6.12	5.25	0.89	0.88	0.11
H(18B)	7.44	5.45	0.89	0.88	0.11
H(18C)	7.59	5.45	0.90	0.89	0.10
Summe	366.50	322.41	159.98	159.89	0.02

Werte sind angegeben in \AA^3 und e.

Tabelle 5.4: Atomare Eigenschaften von Codein

damit vergleichbar mit dem Volumen von H21 im Morphin (1.49 Å, siehe Tabelle 4.4). Betrachtet man jedoch die Werte für V_{001} , so besitzt das an einer starken Wasserstoffbrücke beteiligte Wasserstoffatom des Morphins ein Volumen von $V_{001}=1.47 \text{ Å}^3$, während H21 im Codein ein deutlich geringeres Volumen von $V_{001}=1.06 \text{ Å}^3$ besitzt. In diesem Fall ist die atomare Ladung (0.64 e) auf ein geringeres Volumen konzentriert im Vergleich zu dem Morphin, wo aufgrund der Wasserstoffbrückenbindung die Ladung (0.66 e) durch die anziehende Wirkung des Akzeptors auf das gesamte Volumen verteilt ist.

5.5.3 Wasserstoffbrückenbindung

Vergleicht man die Elementarzelle von Codein mit der von Morphin-Hydrat findet man eine auffallende Übereinstimmung. Beide Verbindungen kristallisieren in der Raumgruppe $P2_12_12_1$ und keine der Gitterkonstanten unterscheidet sich um mehr als 1.6%. Bei der Ähnlichkeit der beiden Moleküle könnte man eine ähnliche Packung im Kristall vermuten. Doch während im Morphin-Monohydrat ein Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen die Packung beherrscht, gibt es nur zwei sehr schwache Wasserstoffbrückenbindungen im Codein. Ihre Eigenschaften sind in Tabelle 5.5 dargestellt. Im Gegensatz zum Morphin-Monohydrat fehlt beim Codein das Wassermolekül, das dort sowohl als Donor als auch als Akzeptor fungiert. Durch die Substitution des Wasserstoffatoms der Hydroxylgruppe durch eine Methylgruppe gibt es keine starke $\text{H}\cdots\text{N}$ Wechselwirkung wie beim Morphin.

D-H \cdots A	symm.op.	$\rho(\mathbf{r}_{bcp})$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{bcp})$	H \cdots A	D \cdots A	D-H	D-H-A	E_{HB}
C6-H6 \cdots O2	$-\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, 1-z$	0.03(1)	0.9(1)	2.3423	3.2434(6)	1.0800	139.85	5.51
C10-H10A \cdots O3	$\frac{3}{2}-x, -y, -\frac{1}{2}+z$	0.07(1)	1.2(1)	2.4167	3.4364(6)	1.0799	156.94	4.21

ρ_{bcp} in $e/\text{Å}^3$, $\nabla^2\rho_{bcp}$ in $e/\text{Å}^5$, Abstände in Å und Winkel in °

Tabelle 5.5: Intra- und intermolekulare Wechselwirkungen von Codein mit ihren bindungstopologischen Eigenschaften

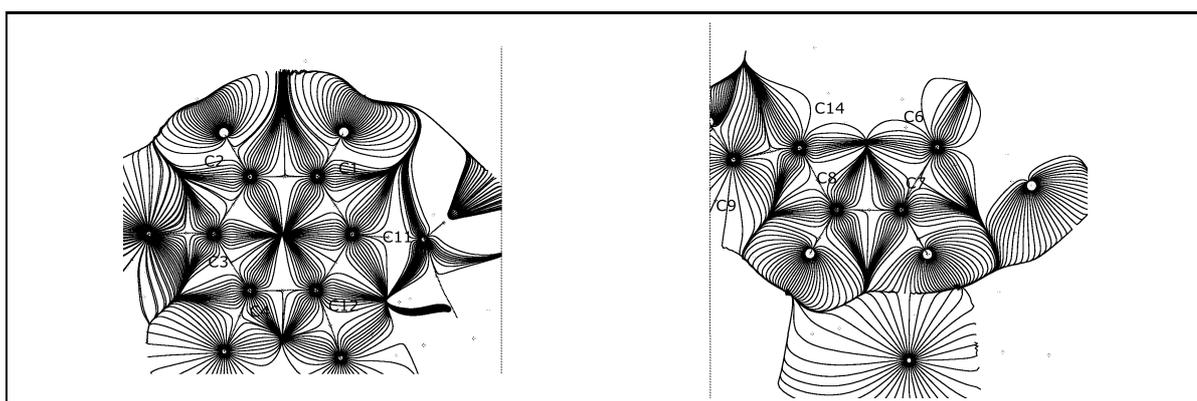


Abbildung 5.8: Gradientenvektorfelder in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene der C=C Doppelbindung (rechts)

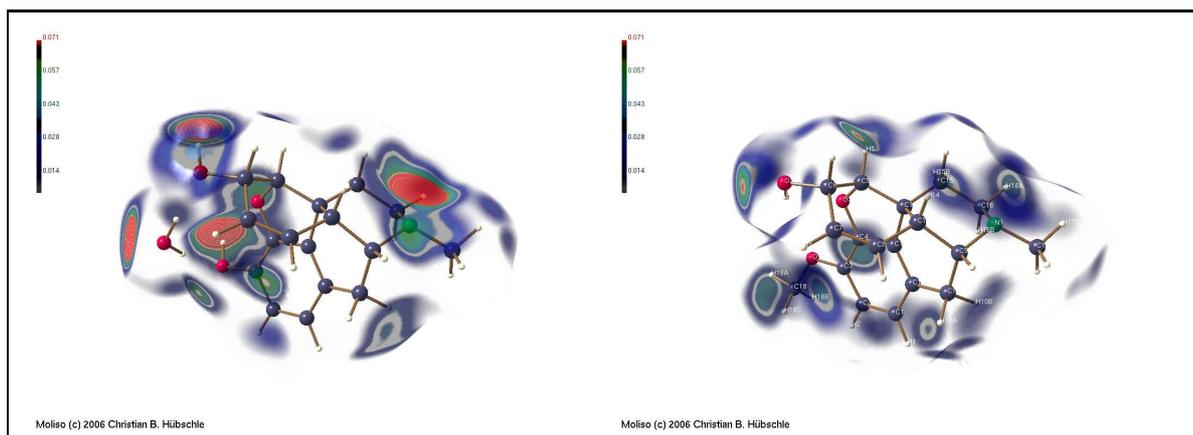


Abbildung 5.9: Hirshfeld-Oberflächen von Morphin und Codein. Auf den Oberflächen sind die interatomaren Wechselwirkung in Form Ringen aufgetragen. Zur Darstellung der Hirshfeld-Oberflächen wurde das Programm MOLISO [39] verwendet.

Abbildung 5.9 zeigt die Hirshfeld-Oberflächen[38] von Morphin (links) und Codein (rechts). Auf den Oberflächen sind die interatomaren Wechselwirkungen in Form von Ringen aufgetragen, wobei die Anzahl der Ringe und die Farbskalierung die Stärke der Wechselwirkung wiedergibt. Während man bei der linken Abbildung deutlich die Wechselwirkung am Stickstoff erkennen kann, ist beim Codein keine nennenswerte Wechselwirkung zu beobachten. Zum Erstellen der Abbildung 5.9 wurde das Programm MOLISO [39] verwendet.

5.5.4 Elektrostatisches Potential

Das elektrostatische Potential berechnet sich aus den Multipolpopulationen nach der Methode von Su und Coppens [40]. Zur Darstellung wurde das Programm MOLISO verwendet, wobei das elektrostatische Potential auf die Isooberfläche der Elektronendichte von $0.5 \text{ e}/\text{\AA}^3$ projiziert wurde. Das elektrostatische Potential von Codein (Abbildung 5.10) zeigt eine wesentlich schwächere negative Region um die Sauerstoffatome und das Stickstoffatom als im Falle des Morphins (Abbildung 4.8). Besonders deutlich wird dies am Beispiel des Sauerstoffatoms am aromatischen Ring.

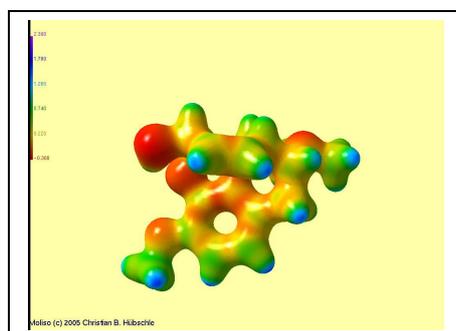


Abbildung 5.10: Elektrostatisches Potential von Codein