

Kapitel 6

Diprenorphin

6.1 Kristallisation und Messung

Diprenorphin ist im Gegensatz zu Morphin und Codein ein wirksamer Antagonist der Opioidrezeptoren und wird in der Veterinärmedizin verwendet, um die Wirkung von Etorphin zu neutralisieren. Dieser Verwandte des Morphins wird zur Immobilisierung von z.B. Elefanten und anderen großen Wildtieren eingesetzt. Abbildung 6.1 zeigt die Strukturformel des Diprenorphins. Von der Verbindung ist bisher ein Eintrag in der CSD Datenbank vorhanden. Die hier untersuchte freie Base ist noch nicht in der Literatur beschrieben. Diprenorphin kristallisiert wie das Codein und das Morphin-Monohydrat in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Die Messung fand am Messplatz D3 im HASY-LAB/DESY in Hamburg mit einer Wellenlänge von 0.56 \AA statt. Aufgrund der starken Intensität der Synchrotronstrahlung konnten 370413 Reflexe bis zu einer Auflösung von 1.21 \AA gemessen werden. Davon waren 17998 symmetrieunabhängige Reflexe, was einer Redundanz von 20.5 entspricht. Die Temperatur wurde für die Dauer des Experiments mit Hilfe einer Oxford Cryosystems Stickstoffkaltgasstromanlage bei 100 K gehalten. Die Messzeit betrug 24 Stunden. Abbildung 6.2 zeigt die ORTEP-Darstellung [27] und die Nummerierung der Atome der untersuchten Substanz. Die Strukturlösung von Diprenorphin (in Form von Diprenorphinhydrochlorid) erfolgte durch J. L. Flippen-Anderson und C. Georg [41].

Die Strukturlösung der im folgenden diskutierten freien Base fand mit dem Programm SHELXS [42] statt, die sphärische Verfeinerungen wurden mit SHELXL [25] durchgeführt. Die kristallographischen Daten sind in Tabelle 6.1 dargestellt. Neben dem morphinähnlichen Grundgerüst von fünf Ringsystemen besitzt das Diprenorphinmolekül einen zusätzlichen 6-Ring (C5-C6-C18-C19-C14-C13), wobei am C18 eine *iso*-Propanol-Gruppe gebunden ist. Im Gegensatz zu Morphin ist die C7-C8 Bindung eine Einfach-

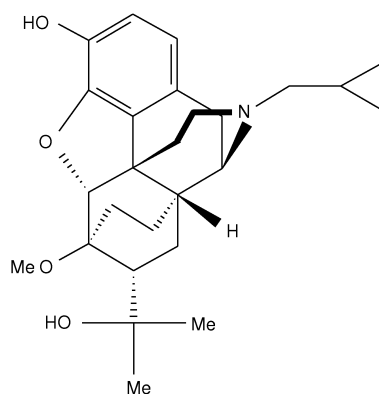


Abbildung 6.1: Diprenorphin

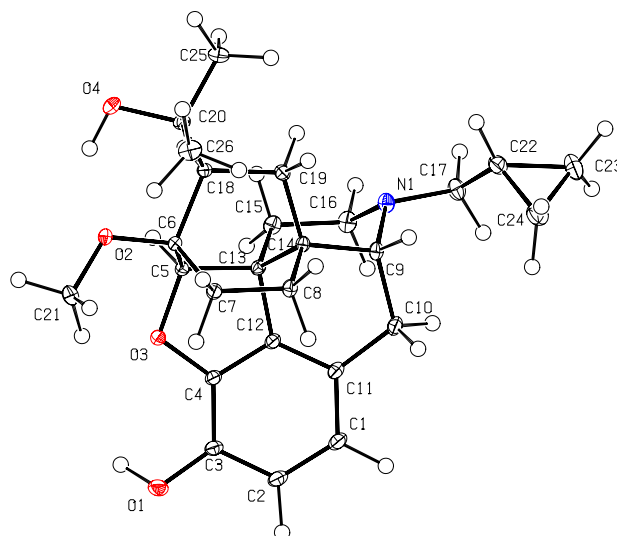


Abbildung 6.2: ORTEP-Plot von Diprenorphin

bindung und ein Cyclopropanring (C22-C23-C24) wurde an der Methylgruppe von N1 hinzugefügt. Des Weiteren wurde das Wasserstoffatom am O2 Atom durch eine Methylgruppe substituiert.

6.2 Multipolverfeinerung

Das Vorgehen bei der Multipolverfeinerung gleicht dem der anderen Substanzen und wird deshalb hier nicht genauer ausgeführt. Die Kohlenstoffatome C1 und C2 des Phenylringes und die dazugehörigen Wasserstoffatome H1 und H2 sowie C22 und C23 des Dreiringes wurden chemisch *constraint*. Durch die Zuordnung von Spiegelsymmetrie (m) konnte die Parameterzahl der Kohlenstoffatome des Phenylringes und des Dreiringes verringert werden. In Tabelle A.9 des Anhangs sind die lokalen atomaren Symmetrien angegeben. Die Wasserstoffatome der Methylgruppen und Methylengruppen wurden als gleich angenommen. Dies führte zu 976 Parametern (davon 6 Kappaparameter, wovon derjenige für die Wasserstoffatome konstant bei 1.2 blieb), die verfeinert wurden. In Tabelle 6.2 sind die Gütefaktoren der Multipolverfeinerungen zusammengefasst. Die Verfeinerungen des Datensatzes erfolgte gegen F^2 -Werte mit $I > 2\sigma(I)$. Der Hirshfeld-Test (Tabelle A.8) ist für das Multipolmodell erfüllt, kein Wert ist größer als 0.0010 \AA^2 . Um die Qualität der gemessenen Daten zu überprüfen, wurde das Verhältnis von beobachteten Strukturformfaktoren zu theoretischen Strukturformfaktoren gegen die Auflösung aufgetragen. Es zeigt sich die typische Streuung bei hohen Beugungswinkeln, aber die Zahl der Ausreißer ist bemerkenswert klein, gerade in Anbetracht der hohen Auflösung

Summenformel	$C_{26}H_{35}NO_4$
Formelmasse / [$g \cdot mol^{-1}$]	425.55
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$ (Nr. 19)
Z	4
Meßtemperatur [$^{\circ}K$]	100
Gitterkonstanten:	
a / [\AA]	11.9917(13)
b / [\AA]	12.0989(9)
c / [\AA]	15.7068(13)
$\alpha = \beta = \gamma$ [$^{\circ}$]	90.0
V / [\AA^3]	2278.8(4)
Dichte / [$g \cdot cm^{-3}$]	1.2404(2)
$F(000)$	920
Absorptionskoeffizient μ / [mm^{-1}]	0.053
Kristallgröße / [mm]	$0.4 \cdot 0.4 \cdot 0.3$
Wellenlänge λ / [\AA]	0.5500
max. 2θ [$^{\circ}$]	85.40
$(\sin \theta / \lambda)_{max}$ / [\AA^{-1}]	1.21
Grenzreflexe (nach Mittelung)	$0 \leq h \leq 28,$ $0 \leq k \leq 29,$ $0 \leq l \leq 37$
Anzahl gemessener Reflexe	370413
davon symmetrieunabhängig	17998
davon mit $F_o > 2.0 \sigma (F_o)$	11408
Vollständigkeit	99.4%
Redundanz nach Integration	20.5
$R_{int}(F^2)$	0.045

Tabelle 6.1: Kristallographische Daten von Diprenorphin

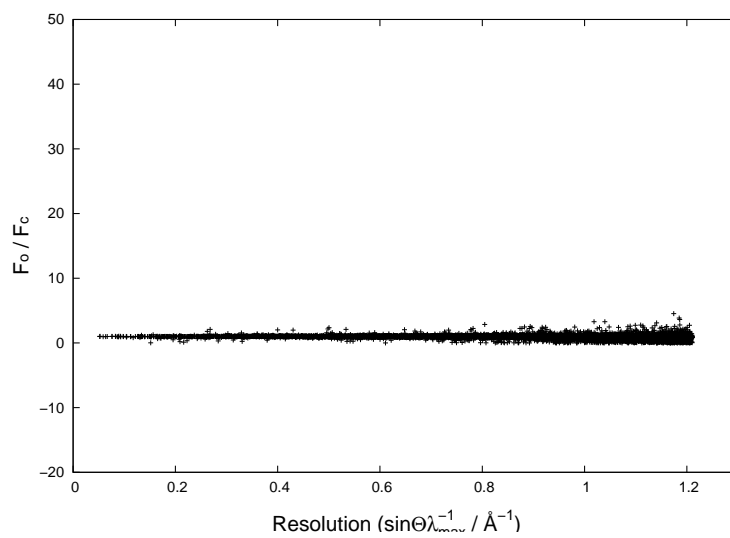
von $\sin \theta / \lambda = 1.21 \text{ \AA}^{-1}$ oder $d = 0.41 \text{ \AA}$.

6.3 Restelektronendichte

Abbildung 6.4 zeigt links die Restelektronendichte in der Ebene des Phenylringes (C1-C2-C3-C4-C12-C11) und rechts die des Dreiringes (C22-C23-C24). Für die Bestimmung wurden alle Strukturaktoren bis zu einer Auflösung von $\sin \theta / \lambda = 1.21 \text{ \AA}^{-1}$ verwendet,

Multipol	
Reflexe	11408
Parameter	976
Refl./Par.	11.70
$R_w(F)$	0.0120
$R_1(F)$	0.0256
$R_{all}(F)$	0.0281
Gütefaktor	2.492

Tabelle 6.2: Gütefaktoren der Multipolverfeinerung

Abbildung 6.3: Verhältnis von F_O/F_C in Abhängigkeit der Auflösung

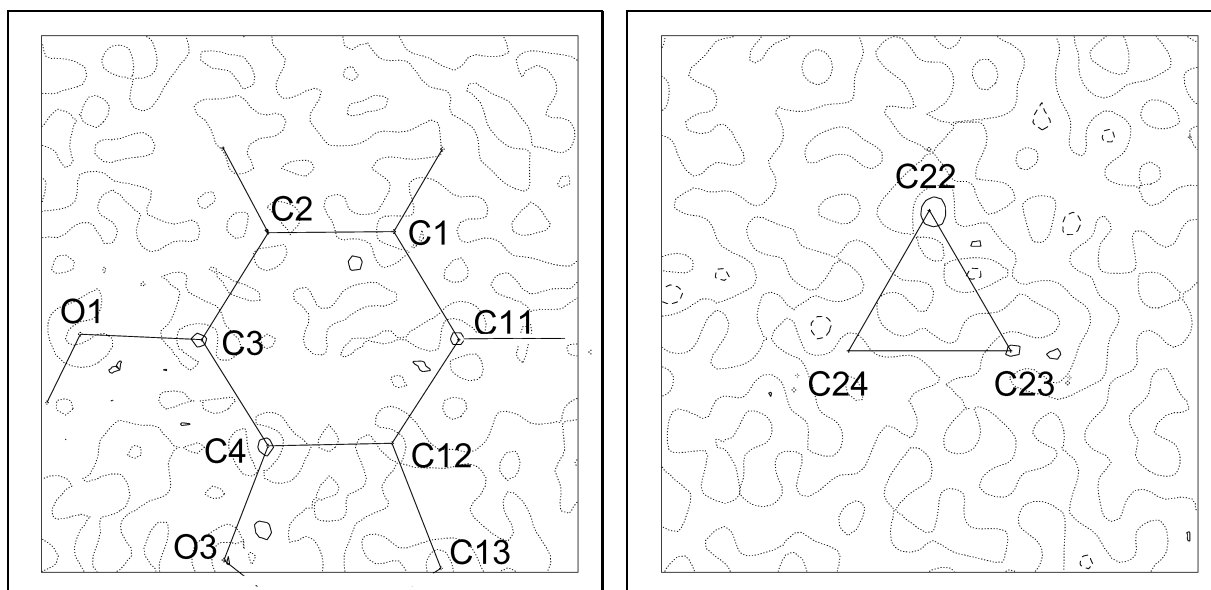


Abbildung 6.4: Restelektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene des Cyclopropanringes (rechts). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Durchgezogene bzw. gestrichelte Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gepunktet dargestellt.

d.h. es wurde nicht wie bei anderen Arbeiten bei einer Auflösung von $\sin \theta/\lambda < 0.9 \text{ \AA}^{-1}$ abgeschnitten. Begründet wird dieses Auflösungslimit mit dem vernachlässigbaren Anteil der Valenzelektronen zur Streuung bei einer Auflösung von $\sin \theta/\lambda > 1 \text{ \AA}^{-1}$. Was weniger auf Fehler im gewählten Modell deutet, als auf experimentelle Schwierigkeiten während der Messung. Hier zeigt die Restelektronendichte keine nennenswerten *features*, was für eine gute Reproduzierung der Elektronendichte durch das Multipolmodell spricht. Die Untersuchung der Restelektronendichte in der gesamten Zelle liefert mit $\delta\rho_{max} = 0.22$ bzw. $-0.13 \text{ e}/\text{\AA}^{-3}$ besonders in Hinblick auf eine Synchrotronmessung hervorragende Werte.

6.4 Deformationsdichte

Die Deformationsdichte, die aus dem Multipolmodell gewonnen wurde, ist in Abbildung 6.5 in zwei Molekülebenen dargestellt. Die linke Abbildung zeigt die Deformationsdichte des aromatischen Ringsystems mit den gleichen Eigenschaften wie sie bereits bei den anderen Molekülen berichtet wurden. Die auf den Bindungen C3-C4 und C12-C13 erkennbaren Doppelmaxima werden durch die entsprechenden Expansions/Kontraktionsparameter κ verursacht und können bei experimentellen Untersuchungen auftreten. Neben dem aromatischen Ring ist im rechten Teil der Abbildung 6.5 die Deformationsdichte des Cyclopropanringes (C22-C23-C24) gegeben. Man erkennt deutlich, dass die Maxima der Elektronendichte der drei Bindungen außerhalb der Kern-Kern Verbindungsachse lie-

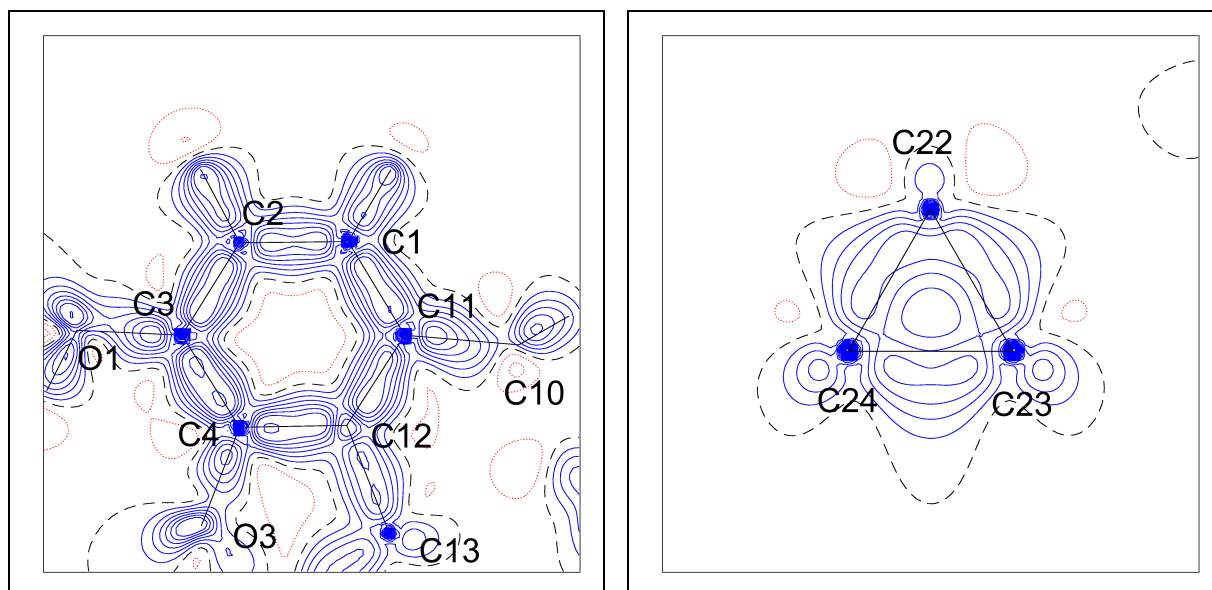


Abbildung 6.5: Experimentelle Deformationselektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene des Cyclopropanringes (rechts). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Blaue bzw. rote Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gestrichelt dargestellt.

gen, was den gebogenen Charakter der Bindungen beschreibt. Im Zentrum des Dreiringes nimmt die Elektronendichte wieder ab, was zu einem ringkritischen Punkt führt (siehe 6.4). Alle drei Bindungen besitzen ein Maximum bei $0.4 \text{ e}/\text{\AA}^{-3}$, wobei die quantitative Untersuchung der drei Bindungen leichte Unterschiede aufweist.

6.5 Topologische Analyse

6.5.1 Kritische Punkte

Für Diprenorphin wurden die bindungstopologischen Parameter (ρ , $\nabla^2 \rho$ und ϵ) der kovalenten Bindungen bestimmt und mit den Werten einer quantenchemischen Berechnung (DFT: 6-311++G(3df,3pd)) unter Verwendung der experimentellen Geometrie verglichen. Die Ergebnisse der topologischen Untersuchung sind in Tabelle 6.3 zusammengestellt. Da beim Diprenorphin im Gegensatz zu Morphin und Codein keine Doppelbindung vorliegt, ist die stärkste Bindung die C3–O1 Bindung, gefolgt von den aromatischen Bindungen C1–C2, C2–C3, C3–C4, C4–C12, C12–C11 und C11–C1 sowie der Bindung C4–O3. Die 6 aromatischen Bindungen ergeben einen Durchschnittswert für ρ von $2.16(4) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Bei den C–O–C Bindungen zeigt sich, dass die Bindung C4–O3 eine höhere Elektronendichte am bindungskritischen Punkt besitzt ($2.12 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$) als die anderen Ether-Bindungen (z.B. $1.68 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ für die Bindung C5–O3). Die C–N Bindungen zeigen mit einem Durchschnittswert von $1.85(5) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ einen etwas höheren Wert im Ver-

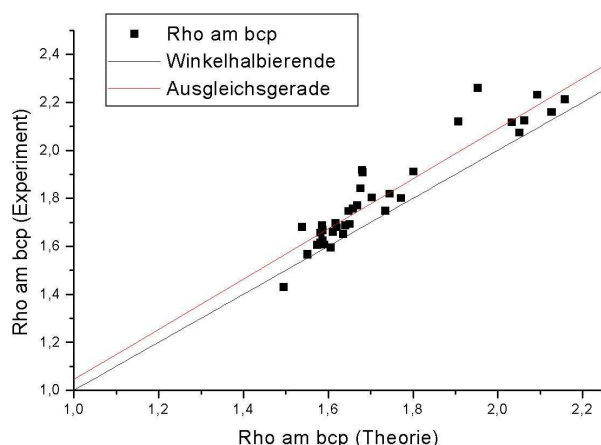


Abbildung 6.6: Rho am bcp: Experiment gegen Theorie

gleich zu den 22 C–C Einfachbindungen, die im Mittel einen Wert von $\rho=1.61(4)e\text{\AA}^{-3}$ am bindungskritischen Punkt besitzen. Die gemittelte Abweichung der Elektronendichte zwischen Theorie und den experimentellen Werten beträgt $R_\rho=0.022$. Für die Laplacefunktion ist die Abweichung mit $R_{\nabla^2\rho}=0.307$ deutlich größer. Gerade bei den polaren Bindungen, wie den C–N Bindungen, zeigt sich eine relativ große Abweichung zwischen Theorie und Experiment. A. Volkov konnte zeigen, dass ein Teil der Unterschiede auf zu unflexiblen Radialfunktionen des Multipolmodells zurückzuführen sind.[43][44]

Neben den bindungskritischen Punkten wurden auch 8 ringkritische und ein käfigkritischer Punkt gefunden. Sie sind in Tabelle 6.4 gezeigt und mit den entsprechenden theoretischen Werten aufgelistet. Der Dreiring hat im Vergleich zu dem Fünfring ($\rho=0.3 e\text{\AA}^{-3}$) oder den Sechsringen ($0.15\text{--}0.17 e\text{\AA}^{-3}$) mit einer Elektronendichte von $1.30(1) e\text{\AA}^{-3}$ einen deutlich höheren Wert für ρ am ringkritischen Punkt. Erstaunlich ist der hohe Wert des käfigkritischen Punktes, welcher mit $\rho=0.15 e\text{\AA}^{-3}$ nur geringfügig niedriger ist als die ringkritischen Punkte, was auf die unmittelbare Nähe des käfigkritischen zu den ringkritischen Punkten zurückzuführen ist. Bei der Untersuchung eines Barbaralan-Derivates [45] fand man einen käfigkritischen Punkt mit $\rho=0.10 e\text{\AA}^{-3}$.

Die Auftragung der experimentellen Werte für ρ am bcp gegen die theoretischen Werte in Abbildung 6.6 zeigt bekannte Eigenschaften, wie sie auch bei Morphin und Codein beschrieben wurden. Die Korrelation mit dem *linearen fit* (rote Linie) beträgt 0.942.

Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ	Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ
O1–C3	1.95	-13.5	0.06	C7–C8	1.55	-11.9	0.01
l=1.3714(6)	2.26(3)	-11.8(2)	0.09	l=1.5628(5)	1.57(2)	-8.9 (1)	0.08
O2–C6	1.68	-13.0	0.02	C7–C20	1.59	-12.6	0.03
l=1.4431(5)	1.84(3)	-10.1(1)	0.04	l=1.5662(5)	1.62(2)	-10.0(1)	0.04
O2–C21	1.68	-11.0	0.02	C8–C14	1.62	-13.0	0.01
l=1.4323(6)	1.92(3)	-12.8(2)	0.05	l=1.5458(6)	1.69 (2)	-11.0(1)	0.10
O3–C4	1.91	-13.6	0.05	C9–C10	1.50	-10.9	0.01
l=1.3855(5)	2.12(3)	-14.1(1)	0.12	l=1.5876(5)	1.43(2)	-6.0 (1)	0.05
O3–C5	1.54	-10.9	0.02	C9–C14	1.62	-13.1	0.04
l=1.4786(6)	1.68(3)	-6.4(1)	0.21	l=1.5528(6)	1.68(2)	-10.4(1)	0.00
O4–C20	1.68	-14.2	0.02	C10–C11	1.65	-13.7	0.04
l=1.4543(5)	1.91(3)	-12.3(1)	0.19	l=1.5277(5)	1.75(2)	-10.7(1)	0.10
N1–C9	1.75	-15.6	0.04	C12–C13	1.73	-15.0	0.03
l=1.4857(5)	1.82(3)	-7.4 (1)	0.10	l=1.5079(5)	1.75(2)	-10.6(1)	0.11
N1–C16	1.77	-16.2	0.06	C13–C14	1.59	-12.4	0.01
l=1.4760(6)	1.80(3)	-7.2(1)	0.21	l=1.5587(6)	1.61(2)	-8.7(1)	0.10
N1–C17	1.80	-16.8	0.07	C13–C15	1.58	-12.5	0.01
l=1.4680(5)	1.91(3)	-13.0(1)	0.11	l=1.5545(5)	1.62(2)	-8.8(1)	0.07
C1–C2	2.05	-20.4	0.22	C14–C19	1.61	-12.8	0.01
l=1.4082(6)	2.07(2)	-14.4(2)	0.19	l=1.5514(6)	1.59 (2)	-9.5(1)	0.07
C1–C11	2.03	-20.0	0.21	C15–C16	1.66	-14.0	0.03
l=1.4173(5)	2.12(3)	-15.3(1)	0.22	l=1.5328(5)	1.75(2)	-13.1(1)	0.02
C2–C3	2.06	-20.7	0.25	C17–C22	1.70	-14.7	0.04
l=1.4127(5)	2.12(3)	-16.4(1)	0.26	l=1.5181(6)	1.80 (3)	-12.0 (1)	0.24
C3–C4	2.09	-21.4	0.30	C18–C19	1.59	-12.6	0.00
l=1.4079(5)	2.23(2)	-18.9(1)	0.22	l=1.5487(5)	1.69(2)	-11.4(1)	0.14
C4–C12	2.16	-22.6	0.24	C20–C25	1.67	-14.2	0.03
l=1.3930(5)	2.21(3)	-16.7(1)	0.27	l=1.5365(5)	1.77(2)	-13.9(1)	0.14
C11–C12	2.13	-21.9	0.22	C20–C26	1.64	-13.6	0.04
l=1.3927(5)	2.16(3)	-18.5(1)	0.21	l=1.5432(5)	1.69(2)	-8.9 (1)	0.18
C5–C6	1.65	-13.7	0.03	C22–C23	1.59	-10.2	0.50
l=1.5570(5)	1.69(2)	-11.0(1)	0.07	l=1.5152(6)	1.67(2)	-6.7(1)	0.42
C5–C13	1.61	-12.9	0.02	C22–C24	1.58	-10.1	0.52
l=1.5580(6)	1.66(2)	-10.3 (1)	0.08	l=1.5184(7)	1.66(2)	-6.4(1)	0.44
C6–C7	1.55	-12.0	0.04	C23–C24	1.57	-10.0	0.53
l=1.5791(5)	1.56(2)	-8.7(1)	0.16	l=1.5162(8)	1.60 (1)	-5.7(1)	0.48
C6–C18	1.64	-13.3	0.04				
l=1.5458(6)	1.65(2)	-8.0 (1)	0.10				

Tabelle 6.3: Bindungstopologische Parameter für Bindungen ohne H-Atome. ρ_{bcp} [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$] und $\nabla^2 \rho_{bcp}$ [$\text{e}\text{\AA}^{-5}$] bezeichnen die Elektronendichte und Laplacefunktion am bindungskritischen Punkt, ϵ die Bindungselliptizität, $l[\text{\AA}]$ die Bindungslänge; je erste Zeile: B3LYP/6-311++G(3df,3pd); zweite Zeile: experimentelle Ergebnisse.

Ring	ρ_{rcp}	$\nabla^2 \rho_{rcp}$	Ring	ρ_{rcp}	$\nabla^2 \rho_{rcp}$
5-Ring	0.30	6.4	6-Ring	0.15	3.6
O3-C5-C13-C12-C4	0.30 (1)	5.6(1)	C1-C2-C3-C4-C12-C11	0.17(1)	2.9(1)
6-Ring	0.13	2.8	6-Ring	0.13	2.8
C5-C6-C7-C8-C14-C13	0.17 (1)	2.4(1)	C9-C10-C11-C12-C13-C14	0.15(1)	2.5(1)
6-Ring	0.13	2.8	6-Ring	0.15	2.9
N1-C9-C14-C13-C15-C16	0.17 (1)	2.4(1)	C6-C18-C19-C14-C13-C5	0.16 (1)	2.8(1)
6 Ring	0.14	2.8	3-Ring	1.32	2.3
C6-C18-C19-C14-C8-7	0.17 (1)	2.4(1)	C22-C23-C24	1.30(1)	7.2(1)
Käfig	0.13	2.8			
	0.15 (1)	2.4(1)			

Tabelle 6.4: Bindungstopologische Parameter für die ring- bzw. käfigkritischen Punkte. ρ_{cp} [$e\text{\AA}^{-3}$] und $\nabla^2 \rho_{cp}$ [$e\text{\AA}^{-5}$] bezeichnen die Elektronendichte und Laplacefunktion am kritischen Punkt. Je erste Zeile: B3LYP/6-311++G(3df,3pd); zweite Zeile: experimentelle Ergebnisse.

6.5.2 Atomare Volumina und Ladungen

Die Volumina und Ladungen der 66 in der asymmetrischen Einheit enthaltenen Atome sind in Tabelle 6.5 aufgelistet. Die Gesamtladung von 0.04 e und die Abweichung des vierfachen Gesamtvolumens ($Z=4$) zum Volumen der Elementarzelle von 0.51 % sprechen für eine gelungene Integration der atomaren Bereiche. Man beobachtet den gleichen Trend wie bei den anderen Substanzen, wobei die negativen Ladungen der Stickstoff-, Sauerstoffatome und einiger Methyl- bzw. Methylenkohlenstoffatome durch die Wasserstoffatome und den elektronegativeren Atomen benachbarten C-Atome ausgeglichen werden. Im Fall von Diprenorphin sind die beiden Hydroxylgruppen (O1-H11 und O4H-41) an Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt, daher beobachtet man im Vergleich zum Codein einen geringeren Unterschied zwischen V_{tot} und V_{001} der Wasserstoffatome. Eine ausführliche Diskussion und einen Vergleich mit den Werten der anderen gemessenen Substanzen liefert die Zusammenfassung (Kapitel 9).

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
O(1)	22.86	18.37	9.10	9.08	-1.10
O(2)	13.20	12.03	8.82	8.81	-0.82
O(3)	14.57	13.39	8.80	8.80	-0.80
O(4)	15.67	14.87	8.97	8.97	-0.97
N(1)	11.45	10.32	7.78	7.77	-0.78
C(1)	14.51	12.50	6.15	6.15	-0.15
C(2)	13.02	12.17	6.21	6.20	-0.21
C(3)	9.01	8.87	5.78	5.78	0.22
C(4)	8.96	8.65	5.79	5.79	0.21
C(5)	7.07	7.01	5.91	5.91	0.09
C(6)	5.61	5.61	5.80	5.80	0.20
C(7)	8.97	8.61	6.21	6.21	-0.21
C(8)	9.06	9.01	6.20	6.20	-0.20
C(9)	6.85	6.84	5.90	5.90	0.10
C(10)	9.62	9.25	6.17	6.17	-0.17
C(11)	10.43	9.87	6.17	6.17	-0.17
C(12)	8.77	8.74	6.17	6.17	-0.17
C(13)	6.31	6.30	6.12	6.12	-0.12
C(14)	5.92	5.92	6.02	6.02	-0.02
C(15)	9.45	8.78	6.21	6.21	-0.21
C(16)	8.59	8.00	5.86	5.86	0.14
C(17)	9.51	8.64	6.04	6.03	-0.04
C(18)	7.36	7.35	6.23	6.23	-0.23
C(19)	9.57	8.96	6.37	6.37	-0.37
C(20)	5.71	5.71	5.75	5.75	0.25
C(21)	11.33	10.45	5.88	5.88	0.12
C(22)	9.23	9.01	6.14	6.14	-0.14
C(23)	14.13	12.29	6.26	6.25	-0.26
C(24)	12.17	11.47	6.25	6.25	-0.25
C(25)	10.95	10.43	6.36	6.36	-0.36
C(26)	11.92	11.33	6.45	6.44	-0.45

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
H(1)	9.03	5.98	0.81	0.80	0.19
H(2)	7.40	5.20	0.82	0.82	0.18
H(5)	8.37	5.23	0.78	0.77	0.22
H(7)	6.84	5.57	0.81	0.81	0.19
H(9)	6.87	5.89	0.81	0.81	0.19
H(11)	1.21	1.19	0.29	0.29	0.71
H(22)	9.16	5.70	0.84	0.83	0.16
H(41)	1.96	1.64	0.42	0.42	0.58
H(81)	6.29	5.61	0.81	0.81	0.19
H(82)	8.53	5.71	0.83	0.83	0.17
H(101)	8.17	6.04	0.83	0.82	0.17
H(102)	5.93	5.71	0.85	0.85	0.15
H(121)	5.98	5.17	0.80	0.80	0.20
H(122)	11.01	5.52	0.83	0.82	0.17
H(123)	7.24	5.78	0.80	0.80	0.20
H(151)	9.13	6.60	0.87	0.86	0.13
H(152)	6.84	5.87	0.85	0.85	0.15
H(161)	6.76	5.87	0.87	0.86	0.13
H(162)	7.49	6.67	0.88	0.88	0.12
H(171)	5.88	5.74	0.86	0.86	0.14
H(172)	7.23	6.04	0.83	0.83	0.17
H(181)	6.77	5.63	0.83	0.83	0.17
H(182)	6.14	5.25	0.85	0.85	0.15
H(191)	5.77	5.65	0.84	0.84	0.16
H(192)	5.64	5.00	0.85	0.84	0.15
H(231)	11.80	6.24	0.85	0.84	0.15
H(232)	7.27	6.60	0.85	0.84	0.15
H(241)	7.72	6.34	0.85	0.84	0.15
H(242)	6.97	6.32	0.86	0.85	0.14
H(251)	7.71	5.37	0.80	0.80	0.20
H(252)	6.33	5.63	0.81	0.81	0.19
H(253)	5.95	5.39	0.80	0.80	0.20
H(261)	6.20	5.70	0.79	0.79	0.21
H(262)	6.66	5.25	0.79	0.79	0.21
H(263)	6.80	5.64	0.79	0.79	0.21
Summe	566.80	493.48	229.96	229.71	0.04

Werte sind angegeben in \AA^3 und e.

Tabelle 6.5: Atomare Eigenschaften von Diprenorphin

D-H ... A	symm.op.	$\rho(\mathbf{r}_{bcp})$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{bcp})$	H ... A	D ... A	D-H	D-H-A	E_{HB}
O1-H11...O4	$-\frac{1}{2}+x, -\frac{1}{2}-y, z$	0.11(2)	4.2(1)	1.7574	2.6929(7)	0.9700	161.47	45.24
O4-H41...O2		0.15(1)	3.4(1)	1.8324	2.6723(7)	0.9700	142.92	34.53
C21-H211...O3		0.06(1)	1.1(1)	2.3678	3.1615(7)	1.0800	128.91	5.03
C18-H182...O3		—	—	2.5685	2.9914(6)	1.0800	102.36	—

$\rho(\mathbf{r}_{bcp})$ in $e/\text{\AA}^3$, $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{bcp})$ in $e/\text{\AA}^5$, Abstände in \AA und Winkel in $^\circ$

Tabelle 6.6: Intra und Intermolekulare Wechselwirkungen mit ihren bindungstopologischen Eigenschaften

6.5.3 Wasserstoffbrücken

Das Ergebnis der quantitativen Analyse der intra- bzw. intermolekularen Wechselwirkungen ist in Tabelle 6.6 aufgelistet. Insgesamt bildet Diprenorphin drei Wasserstoffbrückenbindungen aus, wobei zwei von ihnen intramolekulare Wechselwirkungen darstellen. Nur eine intermolekulare Wechselwirkung O1-H11...O4 ist zu beobachten. Die zweite Hydroxylgruppe im Diprenorphin-Molekül O4-H41 bildet intramolekular mit dem Sauerstoffatom O2 eine relativ starke Wasserstoffbrückenbindung aus, während das Wasserstoffatom der Methylgruppe C21-H211 eine schwache Wechselwirkung mit dem Sauerstoffatom O3 des heteroatomaren Fünfringes eingeht. Das Programm PLATON [46] schlägt basierend auf geometrischen Abstandskriterien eine weitere C-H...O Wasserstoffbrückenbindung vor, für die jedoch kein bindungskritischer Punkt gefunden wurde. Ein Erklärung dafür liefert der Winkel von 102.36° , der deutlich von einer linearen Anordnung der beteiligten Atome abweicht. Die ρ -Werte für die O-H...O Wechselwirkungen sind deutlich höher (0.11 und $0.15 e/\text{\AA}^3$) im Vergleich zu der schwachen C-H...O Wasserstoffbrücke. Auch die Werte für die Laplacefunktion zeigen eine höhere Ladungskonzentration ($4.2, 3.5$ im Verhältnis zu $1.1 e/\text{\AA}^5$).

6.5.4 Elektrostatisches Potential

Das elektrostatische Potential für Diprenorphin ist in Abbildung 6.7 gegeben und berechnet sich aus den Multipolpopulationen nach der Methode von Su und Coppens [40]. Wie auch bei den anderen Abbildungen des elektrostatischen Potentials wurde die gleiche Farbskala verwendet, um das ESP auf der Isooberfläche abzubilden. Deutlich sichtbar sind Regionen negativen Potentials an den Sauerstoffatomen und dem Stickstoffatom, auch wenn sie deutlich weniger ausgeprägt sind im Vergleich zu dem elektrostatischen Potential von Morphin, Abbildung 4.8. Man erkennt jedoch Gemeinsamkeiten mit dem ESP von Codein Abbildung 5.10. So zeigen beide Potentiale leicht negative Ladungskumulationen an den Ether-Sauerstoffatomen und eine stärkere Ladungskonzentration

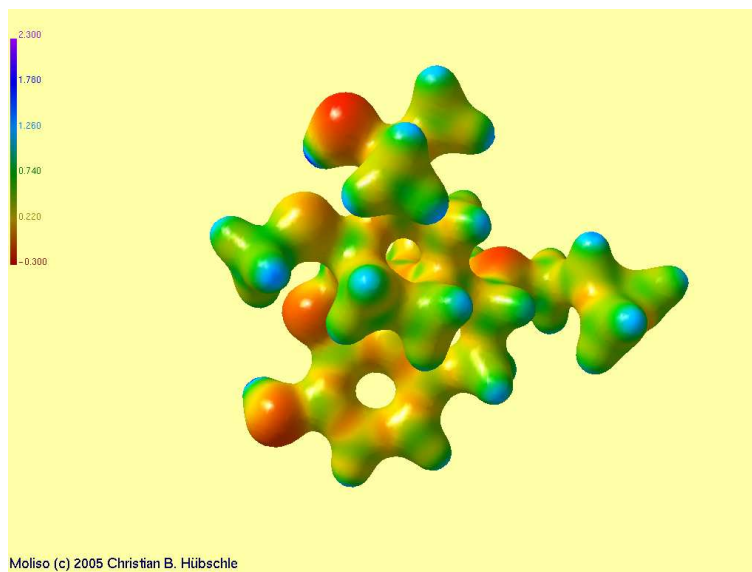


Abbildung 6.7: Elektrostatisches Potential von Diprenorphin

an den Sauerstoffatomen der Hydroxylgruppen. Dabei weisen die Hydroxylgruppen beim Diprenorphin unterschiedlich negative Potentiale auf. So zeigt die Gruppe O1–H11 am aromatischen System ein weniger ausgeprägtes negatives Potential als die Gruppe O4–H41.