

Kapitel 7

Naltrexon

7.1 Kristallisation und Messung

Naltrexon ist ein reiner Opioidantagonist und wirkt als kompetitiver Antagonist an allen Opioidrezeptoren. Es ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel und wird zur Entwöhnungsbehandlung ehemaliger Opiat- und Alkohol-Abhängiger verwendet. Der Einsatz von geringen Dosen Naltrexon (engl. *low dose naltrexone*, LDN) wird unter anderem zur Therapie von multipler Sklerose, HIV/Aids und Krebserkrankungen verwendet, auch wenn noch keine kontrollierten Studien vorliegen.

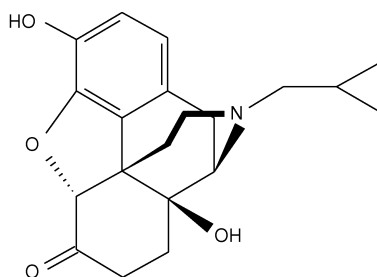


Abbildung 7.1: Naltrexon

Abbildung 7.1 zeigt die Strukturformel des Naltrexon. Von der Verbindung sind bisher 2 Einträge in der CSD Datenbank vorhanden. 1990 wurde Naltrexon Malonat von Amato, Bandoli, Grassi, Nicolini und Pappalardo [47] untersucht und 1992 als Naltrexon-Hydrochlorid-Tetrahydrat von Le Dain, Madsen, Skelton und White [48]. In der vorliegenden Arbeit wurde die freie Base in Form von Naltrexon Monohydrat untersucht, zusätzlich gelang es, eine am Stickstoff protonierte Variante zu kristallisieren (Naltrexon Formiat Tetrahydrat) und zu messen. Naltrexon besitzt ein dem Morphin ähnliches Grundgerüst von fünf Ringsystemen, wobei die Bindung C7–C8 wie schon beim Diprenorphin eine Einfachbindung ist und die Hydroxylgruppe am C6 durch ein doppeltgebundenes Sauerstoffatom O2 ersetzt wurde. Eine zusätzliche OH-Gruppe befindet sich am C14. Am C17 befindet sich zusätzlich ein Cyclopropanring (C18-C19-C20). Die Kristalle der freien Base wurden durch langsames Verdunsten einer wässrigen Ethanollösung des Naltrexons erhalten. Die gebildeten Kristalle sind monoklin in der Raumgruppe $P2_1$. In der asymmetrischen Einheit befinden sich jeweils zwei Naltrexon- und Wassermoleküle, so dass in diesem Fall ein Elektronendichteproblem mit mehr als 100 Atome zu bearbeiten war. Die Messung fand ebenfalls am Messplatz D3 im

HASYLAB/DESY in Hamburg bei einer Wellenlänge von 0.56 \AA und einer Temperatur von 100 K statt. Es konnten 170872 Reflexe bis zu einer Auflösung von 1.22 \AA^{-1} gemessen werden, davon waren 26780 symmetrieunabhängige Reflexe. Dies ergibt eine Redundanz von 6.3 . Die Kristalle für das protonierte Naltrexon wurden durch die Diffusionsmethode erhalten. Natrium-Formiat-Lösung diffundierte in eine wässrige Ethanollösung des Naltrexons und man erhielt sehr dünne Nadeln. Einer dieser Kristall wurde am Messplatz F1 im HASYLAB/DESY in Hamburg bei einer Wellenlänge von 0.56 \AA gemessen. Die Temperatur wurde während der Messung konstant bei 100 K gehalten. Trotz der intensiven Synchrotronstrahlung konnte aufgrund der extrem geringen Streukraft und dem geringen Volumen des Kristalls nur bis zu einer Auflösung von $\sin\theta/\lambda=1.11 \text{ \AA}^{-1}$ gemessen. Es wurden 292875 Reflexe gemessen, wovon 12430 symmetrieunabhängige Reflexe waren, was eine Redundanz von 7.2 ergibt. Die Abbildungen 7.2 und 7.3 zeigen ORTEP-Darstellung und Nummerierung der Atome der untersuchten Substanzen. Die sphärischen Modelle der beiden Strukturen wurden nach der Strukturlösung mit dem Programm SHELXL [25] erstellt. Die kristallographischen Daten der beiden Messungen sind in den Tabellen 7.1 und 7.2 dargestellt.

7.2 Multipolverfeinerung

Unter Verwendung der thermischen Parameter und der Positionsparameter aus der sphärischen Verfeinerung wurde das im Programmpaket XD implementierte Multipolmodell nach Hansen und Coppens verwendet. Dabei wurde eine schrittweise Verfeinerung der Multipolparameter durchgeführt. Im Anschluss wurden die radialen Expansions-/Kontraktionsparameter κ für die Nicht-Wasserstoffatome zusammen mit den Multipolparametern bis zur Konvergenz verfeinert. Für die Wasserstoffatome wurde der Standardwert von 1.2 verwendet und während der Verfeinerung konstant gehalten. Ihre Positionen wurden ausgehend von der sphärischen Verfeinerung auf die entsprechenden Neutronenabstände verschoben und deren Position im weiteren Verlauf nicht mehr verfeinert. Für die Schweratome wurde eine Multipolexpansion bis zu den Hexadekapolen, für die Wasserstoffe neben den Monopolen bindungsgerichtete Dipole angenommen. Im Fall von Naltrexon Monohydrat wurden beide Naltrexonmoleküle unabhängig voneinander betrachtet. Innerhalb eines Naltrexonmoleküls wurde für die C-Atome des aromatischen Ringsystems sowie des Dreiringes und für das C6 der Carbonylbindung Spiegelsymmetrie angenommen. Für die Kohlenstoffatome C1-C2 des Phenylringes und C19-C20 des Dreiringes wurden die gleichen Populationen angenommen. In Tabelle A.12 des Anhangs sind die lokalen atomaren Symmetrien angegeben. Insgesamt ergaben sich 1746 Parameter (davon 9 Kappaparameter), die verfeinert wurden. In Tabelle 7.3 sind die Gütefaktoren der Multipolverfeinerungen zusammengefasst. Bei der Verfeinerung von Naltrexon Formiat wurden neben den Annahmen, die bereits beim Naltrexon gemacht wurden, weitere festgelegt, da in diesem Fall eine deutlich geringere Zahl von Reflexen gemessen wurde und so die Anzahl der Parameter reduziert werden musste. Die Kohlenstoffatome der Methylengruppen C7, C8, C10, C15, C16 und die entsprechenden Wasserstoffatome wurden chemisch *constraint*. Zusätzlich wurde für die Sauerstoffatome der Lösungsmittelmoleküle und C21 des Formiats Spiegelsymmetrie angenommen. Bei der Behandlung der Fehlordnung eines Sauerstoffatoms in einem Wassermolekül wurden zwei Sauerstoffatome (O10, O11) mit einer Besetzungswahrscheinlichkeit von je 50 % eingeführt. Die Gewichtung ergab sich aus der Strukturverfeinerung mit dem Programm SHELXL. Die Multipolparameter der fehlgeordneten Atome wurden auf die eines nicht-fehlgeordneten Sauerstoffatoms *constraint*. Dies führte zu 831 Parametern, die bei der Multipolverfeinerung berücksichtigt wurden. Die zusammengefassten Ergebnisse zeigt Tabelle 7.4.

Bei der Auftragung der Verhältnisse der beobachteten Struktur Faktoren zu den theoretischen Struktur Faktoren gegen die Auflösung erkennt man bei beiden Messungen eine deutlich stärkere Streuung zu hohen Beugungswinkeln im Vergleich zu den anderen Datensätzen. Dies kann zum einem an einer möglichen Instabilität des Synchrotronstrahls, zum anderen an der nadelförmigen Gestalt der Kristalle liegen.

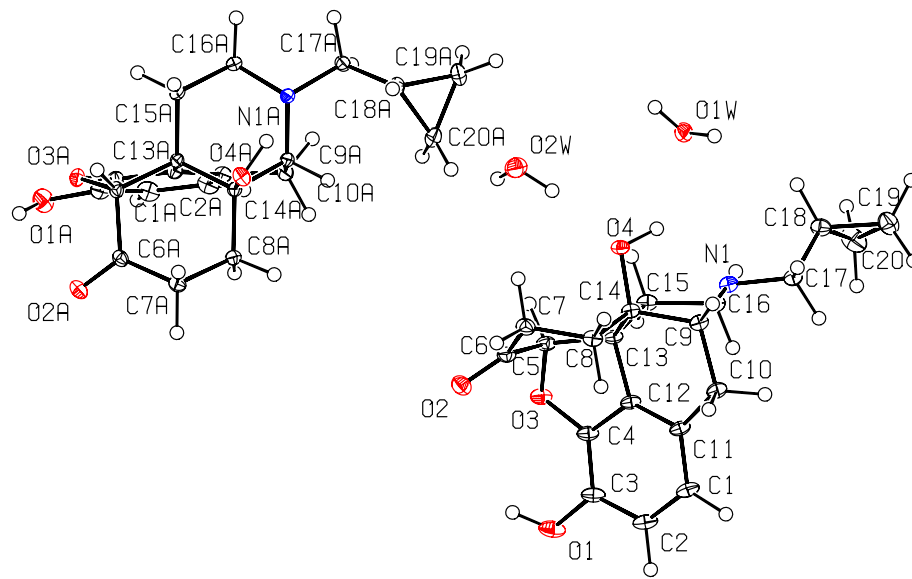


Abbildung 7.2: ORTEP-Darstellung von Naltrexon

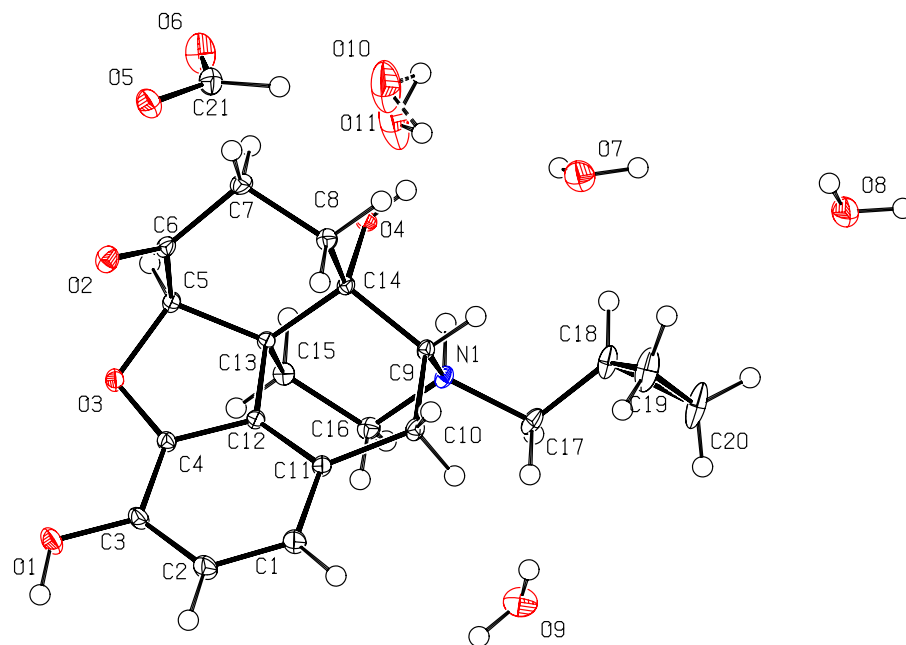


Abbildung 7.3: ORTEP-Darstellung von Naltrexon mit einem protonierten Stickstoffatom

Summenformel	$C_{20}H_{23}NO_4 \cdot H_2O$
Formelmasse / [$g \cdot mol^{-1}$]	359.41
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2_1$ (Nr. 4)
Z	4
Meßtemperatur [$^{\circ}K$]	100
Gitterkonstanten:	
a / [\AA]	14.494(17)
b / [\AA]	7.667(9)
c / [\AA]	16.672(13)
α [$^{\circ}$]	90
β [$^{\circ}$]	105.66(5)
γ [$^{\circ}$]	90
V / [\AA^3]	1783.69(4)
Dichte / [$g \cdot cm^{-3}$]	1.3382(30)
$F(000)$	768
Absorptionskoeffizient μ / [mm^{-1}]	0.06
Kristallgröße / [mm]	$0.4 \cdot 0.12 \cdot 0.12$
Wellenlänge λ / [\AA]	0.55
max. 2θ [$^{\circ}$]	86.20
$(\sin \theta / \lambda)_{max}$ / [\AA^{-1}]	1.22
Grenzreflexe (nach Mittelung)	$-35 \leq h \leq 34,$ $0 \leq k \leq 18,$ $0 \leq l \leq 40$
Anzahl gemessener Reflexe	170872
davon symmetrieunabhängig	26780
davon mit $F_o > 3.0 \sigma (F_o)$	22805
Vollständigkeit	94.8%
Redundanz nach Integration	6.3
$R_{int}(F^2)$	0.035

Tabelle 7.1: Kristallographische Daten von Naltrexon

7.3 Restelektronendichte

Die geringen Restelektronendichten in Abbildung 7.5 zeugen von einer erfolgreichen Anpassung der Elektronendichte durch die verwendeten Modelle. Abgebildet sind jeweils

Summenformel	$C_{20}H_{24}NO_4 \cdot 4H_2O \cdot CHO_2$
Formelmasse / [$g \cdot mol^{-1}$]	458.83
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$ (Nr. 19)
Z	4
Meßtemperatur [$^{\circ}K$]	100
Gitterkonstanten:	
a / [\AA]	7.9932(16)
b / [\AA]	15.339(9)
c / [\AA]	18.791(4)
$\alpha = \beta = \gamma$ [$^{\circ}$]	90.0
V / [\AA^3]	2303.9(4)
Dichte / [$g \cdot cm^{-3}$]	1.3228(5)
$F(000)$	983
Absorptionskoeffizient μ / [mm^{-1}]	0.06
Kristallgröße / [mm]	$0.4 \cdot 0.1 \cdot 0.1$
Wellenlänge λ / [\AA]	0.56
max. 2θ [$^{\circ}$]	76.96
$(\sin \theta / \lambda)_{max}$ / [\AA^{-1}]	1.11
Grenzreflexe (nach Mittelung)	$0 \leq h \leq 14,$ $0 \leq k \leq 34,$ $0 \leq l \leq 41$
Anzahl gemessener Reflexe	292875
davon symmetrieunabhängig	12430
davon mit $F_o > 3.0 \sigma (F_o)$	8382
Vollständigkeit	87.0%
Redundanz nach Integration	23
$R_{int}(F^2)$	0.072

Tabelle 7.2: Kristallographische Daten von Naltrexon Formiat

die Restelektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene des Cyclopropanringes (rechts) des Naltrexon (oben) und Naltrexon Formiats (unten). Die maximale Restelektronendichte in der gesamten Zelle beträgt bei der freien Base $\delta\rho_{max} = 0.13$ bzw. -0.22 e/\AA^{-3} und für das Naltrexon Formiat $\delta\rho_{max} = 0.53$ bzw. -0.23 e/\AA^{-3} , wobei sich der höchste Peak der Restelektronendichte nahe des fehlgeord-

	Multipol
Reflexe	22805
Parameter	1746
Refl./Par.	13.1
$R_w(F)$	0.0186
$R_1(F)$	0.0195
$R_{all}(F)$	0.0246
Gütefaktor	1.813

Tabelle 7.3: Gütefaktoren der Multipolverfeinerung für die freie Base

	Multipol
Reflexe	8382
Parameter	831
Refl./Par.	10.48
$R_w(F)$	0.0330
$R_1(F)$	0.0291
$R_{all}(F)$	0.0494
Gütefaktor	0.695

Tabelle 7.4: Gütefaktoren der Multipolverfeinerung für Naltrexon Formiat

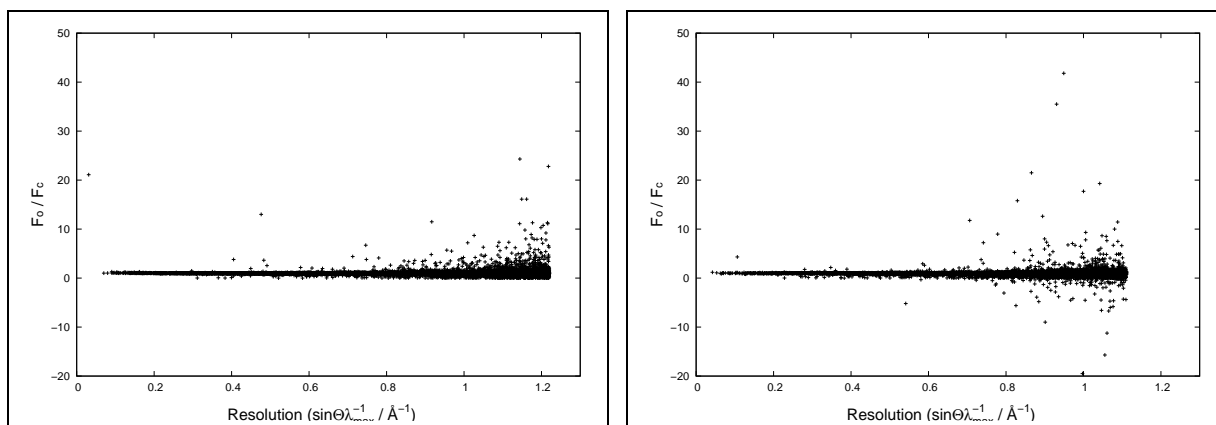


Abbildung 7.4: Verhältnis von F_o/F_c in Abhängigkeit zur Auflösung. Links für die freie Base, rechts für Naltrexon Formiat.

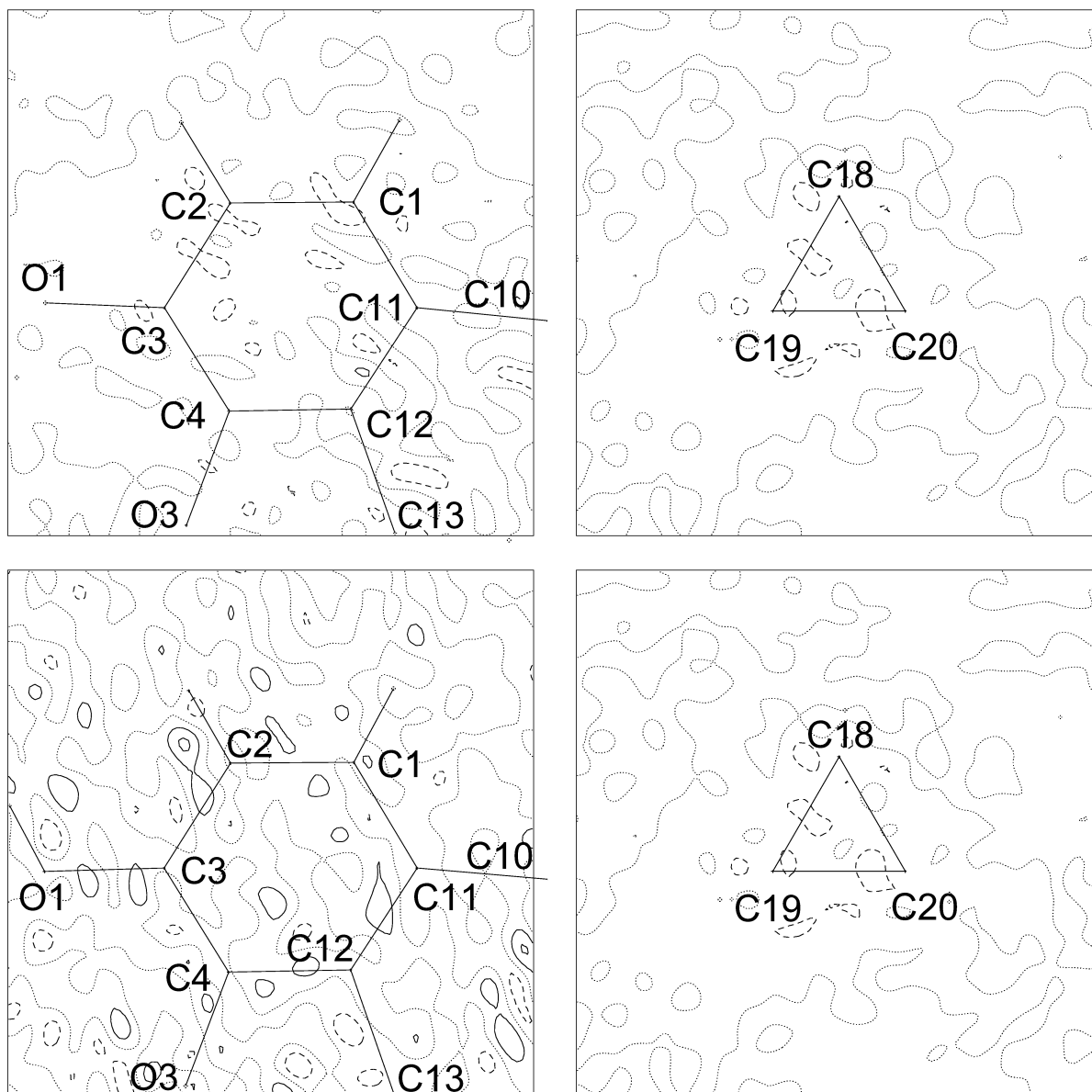


Abbildung 7.5: Restelextronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene des Cyclopropanrings (rechts) der freien Base (oben) und Naltrexon Formiat (unten). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$; Durchgezogene bzw. gestrichelte Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gepunktet dargestellt.

neten Lösungsmittelmoleküls befindet, was die Untersuchung des Hauptmoleküls nicht behindert.

7.4 Deformationsdichte

In den Abbildungen 7.6 und 7.7 sind die Deformationsdichten von Naltrexon und Naltrexon Formiat dargestellt. Jeweils links ist die Deformationsdichte des aromatischen Ring-systems, rechts die des Dreiringes und in der Mitte die der Carbonylbindung $C6=O2$ erkennbar. Die Deformationsdichtekarten der aromatischen Systeme zeigen die bei den anderen Molekülen besprochenen Details der Elektronendichteverteilung. Die Deformationsdichte des Cyclopropanringes (C18-C19-C20) erklärt in beiden Fällen den gebogenen Charakter der Bindungen. Die Maxima der Elektronendichte liegen außerhalb der Kern-Kern Verbindungsachse. Im Fall von Naltrexon Formiat zeigt das Maximum der Bindung C19-C20 eine wesentlich geringere Elektronendichte im Vergleich zu den anderen Bindungen an. In der Ebene der Carbonylgruppe (C7-C6O2-C5) sind die Maxima der Elektronendichte am Sauerstoffatom O2, die den freien Elektronenpaaren zugeordnet werden können, deutlich sichtbar.

7.5 Topologische Analyse

7.5.1 Kritische Punkte

Tabelle 7.5 und Tabelle 7.6 zeigen die topologischen Parameter der beiden Moleküle der freien Base, Tabelle 7.7 die des protonierten Naltrexons. Bei der Betrachtung der Elektronendichte zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der theoretischen Rechnungen. Die mittlere Standardabweichung im Fall des Naltrexons bzw. des protonierten Naltrexons beträgt 0.03 bzw. 0.04. Die Laplacewerte zeigen deutlich größere Unterschiede, so sind sie für polare C-OH Bindungen zu hoch, während die Bindungen C-OC und C-N wie auch die C-C Bindungen kleinere Werte im Experiment ergeben, was auf die bereits angesprochene geringe Flexibilität der Radialfunktionen zurückzuführen ist. Als mittlere Standardabweichung erhält man $2.5 \text{ e}\text{\AA}^{-5}$ bzw. $3.2 \text{ e}\text{\AA}^{-5}$ für die freie Base bzw. das Naltrexon Formiat. Die Eliptizität zeigt für C-C Einfachbindungen ungewöhnlich hohe Werte in den Bindungen des Dreiringes, was für eine deutliche Abweichung von einer zylinderförmigen Symmetrie der Bindung spricht, wie sie üblicherweise bei einer klassischen C-C Einfachbindung vorliegt[49][50]. Aufgrund der Protonierung des Stickstoffes beobachtet man eine Verlängerung der C-N Bindungen im Naltrexon Formiat. Die Durchschnittslänge beträgt 1.52 \AA im Vergleich zu 1.47 \AA im neutralen Molekül. Dies macht sich auch in der Elektronendichte am bindungskritischen Punkt bemerkbar. Der durchschnittliche Wert für ρ im Fall des protonierten Moleküls beträgt $1.63(5) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ im Gegensatz zu den Werten der freien Base ($1.84(1)$ und $1.81(1) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$). Die Bindungen im aromatischen Ringsystem unterscheiden sich dagegen kaum. Die Mittelwerte der Elektronendichte am bcp sind mit $2.06(5)\text{e}\text{\AA}^{-3}$ und $2.09(5)\text{e}\text{\AA}^{-3}$ innerhalb der Fehlergrenzen

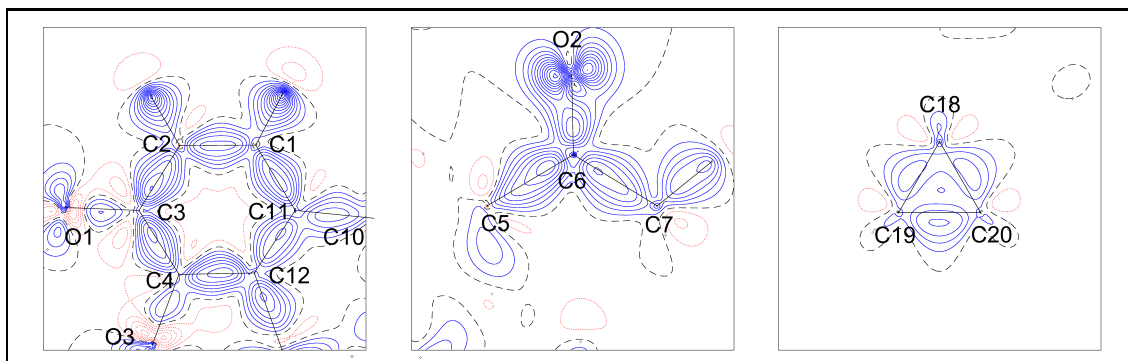


Abbildung 7.6: Experimentelle Deformationsdichtekarten von Naltrexon in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links), in der Ebene des Cyclopropanringes (rechts) und die Ebene der Carbonylgruppe (C5-C6O2-C7)(Mitte). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Blaue bzw. rote Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gestrichelt dargestellt.

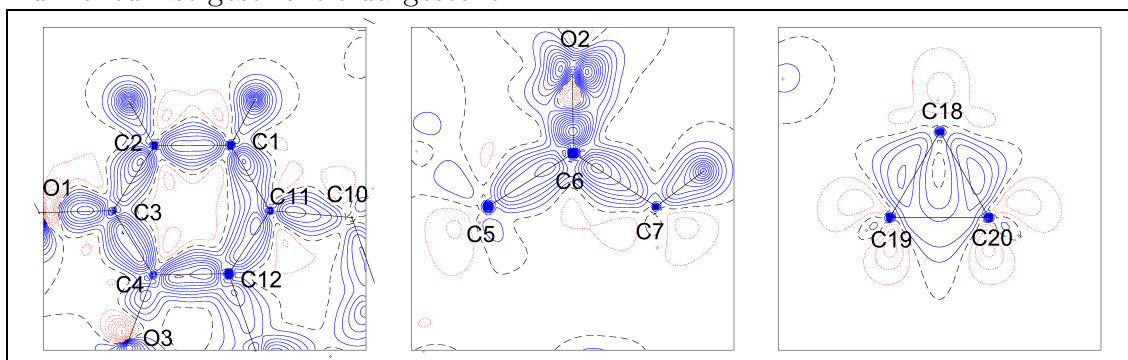


Abbildung 7.7: Experimentelle Deformationsdichtekarten von Naltrexon Formiat in den gleichen Ebenen wie oben (Abbildung 7.6).

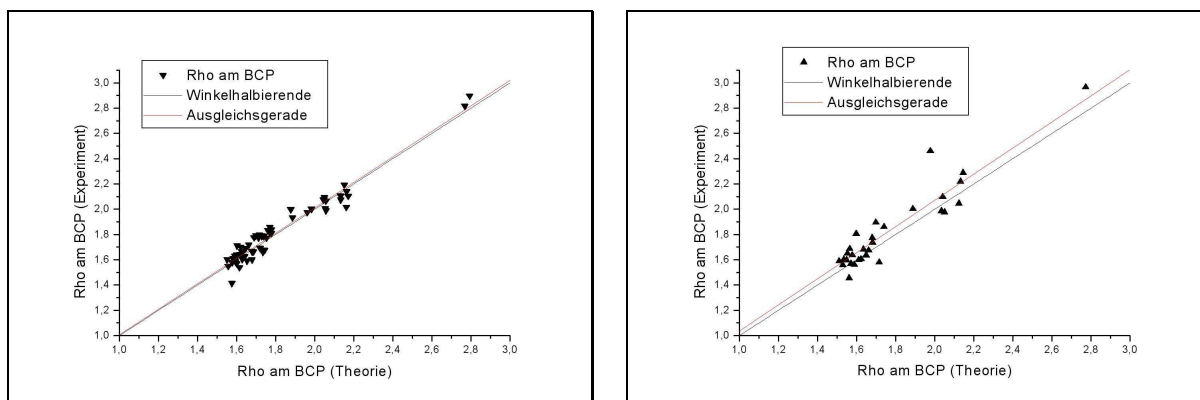


Abbildung 7.8: Rho am bcp: Experiment gegen Theorie Naltrexon (links) und Naltrexon Formiat (rechts)

gleich mit dem Wert des Naltrexon Formiats ($2.11(12)e\text{\AA}^{-3}$). Auch die C–C Einfachbindungen stimmen relativ gut überein. So ergibt sich für das protonierte Molekül ein Mittelwert von $1.63(9)e\text{\AA}^{-3}$ und für die C–C Bindungen der freien Base ein Wert von $1.67(8)e\text{\AA}^{-3}$ und $1.64(7)e\text{\AA}^{-3}$. Nach Gleichung 4.1 ergibt sich für die Elektronendichte am bcp der experimentellen Werte von Naltrexon und dem protonierten Molekül ein R-Wert von $R_\rho=0.059$ und $R_{\nabla^2\rho}=0.289$ für die Werte der Laplacefunktion, wobei die unterschiedlichen Bindungen, wie z.B. die C–N Bindungen, die Abweichungen erklären. Der Vergleich der beiden Moleküle des neutralen Naltrexons ergibt Werte von $R_\rho=0.032$ und $R_{\nabla^2\rho}=0.119$.

Die Auftragung der experimentellen Werte für ρ am bcp gegen die theoretischen Werte der Elektronendichte am bindungskritischen Punkt in Abbildung 7.8 zeigt, dass die Übereinstimmung im Fall von Naltrexon Monohydrat sehr gut ist und die Messpunkte um die Winkelhalbierende verteilt sind. Die Korrelation mit dem *linearen fit* (rote Linie) beträgt 0.976. Im Fall von Naltrexon Formiat liegen die meisten Werte über der Winkelhalbierenden, wie es bei den anderen Messungen ebenfalls beobachtet wurde. Die Korrelation mit dem *linearen fit* (rote Linie) beträgt 0.936.

7.5.2 Atomare Volumina und Ladungen

Die Möglichkeit, über atomare Bereiche im Kristall zu integrieren, erlaubt einen Vergleich der atomaren Eigenschaften beider Moleküle. Da im Naltrexon Formiat ein Lösungsmittelmolekül eine Fehlordnung aufweist, wurde in diesem Fall nur das Hauptmolekül integriert. Die Ergebnisse der Integration beider Substanzen sind in den Tabellen 7.8 und 7.9 gegeben. Vergleicht man die neutralen Moleküle mit dem protonierten Molekül, erkennt man deutliche Unterschiede am Stickstoffatom. So besitzt das Stickstoffatom des Naltrexon Formiats ein geringeres Volumen im Vergleich zu den beiden Moleküle der freien Base. Die Differenz beträgt 2.66\AA^3 bzw. 2.19\AA^3 . Zusätzlich findet man an dem protonierten N-Atom eine geringere negative Ladung. Die Kohlenstoffatome des neutralen Moleküls besitzen eine größere negative atomare Ladung, besonders die Ato-

Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ	Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ
O1 –C3	1.96	-13.7	0.05	C5 –C13	1.63	-13.2	0.02
l=1.3721(5)	1.97(3)	-20.3(2)	0.39	l=1.5508(4)	1.60(2)	-9.7 (1)	0.11
O2 –C6	2.77	-11.6	0.08	C6 –C7	1.75	-15.6	0.05
l=1.2278(6)	2.82(4)	-31.0(3)	0.04	l=1.5122(4)	1.77(3)	-12.2 (1)	0.05
O3 –C4	1.89	-14.0	0.05	C7 –C8	1.58	-12.4	0.02
l=1.3940(5)	1.93(3)	-14.5(2)	0.11	l=1.5488(5)	1.58(2)	-9.3 (1)	0.13
O3 –C5	1.62	-12.6	0.04	C8 –C14	1.69	-14.5	0.04
l=1.4640(5)	1.70(3)	-10.8(1)	0.18	l=1.5326(5)	1.77(2)	-13.5 (1)	0.19
O4 –C14	1.71	-13.9	0.02	C9 –C10	1.56	-12.0	0.01
l=1.4397(5)	1.77(3)	-14.6(1)	0.09	l=1.5680(4)	1.55(2)	-11.7(1)	0.07
N1 –C9	1.76	-15.6	0.04	C9 –C14	1.62	-13.1	0.05
l=1.4833(5)	1.83(3)	-11.4(1)	0.16	l=1.5624(4)	1.64(2)	-9.4(1)	0.18
N1 –C16	1.77	-16.3	0.05	C10 –C11	1.68	-14.2	0.04
l=1.4748(4)	1.86(3)	-12.6(1)	0.11	l=1.5209(5)	1.67(2)	-12.3(1)	0.12
N1 –C17	1.78	-16.5	0.05	C12 –C13	1.73	-14.9	0.03
l=1.4741(4)	1.84(3)	-13.8(1)	0.22	l=1.5093(5)	1.79(2)	-14.0(1)	0.05
C1 –C2	2.06	-20.5	0.22	C13 –C14	1.65	-13.4	0.04
l=1.4077(4)	1.99(3)	-15.6(1)	0.20	l=1.5499(4)	1.69(2)	-11.4(1)	0.17
C1 –C11	2.05	-20.4	0.21	C13 –C15	1.60	-12.7	0.01
l=1.4140(4)	2.08(3)	-19.5(1)	0.08	l=1.5488(4)	1.71(2)	-11.8(1)	0.25
C2 –C3	2.06	-20.7	0.25	C15 –C16	1.64	-13.6	0.02
l=1.4153(4)	2.07(3)	-16.4(1)	0.19	l=1.5388 (4)	1.63(2)	-9.2(1)	0.13
C3 –C4	2.13	-22.2	0.30	C17 –C18	1.72	-15.1	0.04
l=1.3997(5)	2.07(3)	-17.2(1)	0.39	l=1.5148(5)	1.69(2)	-11.4(1)	0.11
C4 –C12	2.16	-22.7	0.24	C18 –C19	1.59	-10.3	0.53
l=1.3933(4)	2.14(3)	-19.4(1)	0.38	l=1.5141(4)	1.58(2)	-6.0(1)	0.47
C11 –C12	2.16	-22.6	0.22	C18 –C20	1.60	-10.3	0.53
l=1.3854(4)	2.01(3)	-14.4(1)	0.29	l=1.5154(4)	1.57(2)	-5.5 (1)	0.55
C5 –C6	1.70	-14.6	0.08	C19 –C20	1.59	-10.2	0.54
l=1.5415(4)	1.79(2)	-13.2 (1)	0.17	l=1.5184(6)	1.63(2)	-7.9 (1)	0.40

Tabelle 7.5: Bindungstopologische Parameter für Bindungen von Naltrexon (1. Molekül) ohne H-Atome. $\rho(\mathbf{r}_{bcp})$ [$e\text{\AA}^{-3}$] und $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{bcp})$ [$e\text{\AA}^{-5}$] bezeichnen die Elektronendichte und Laplacefunktion am bindungskritischen Punkt, ϵ die Bindungselliptizität, l [\AA] die Bindungslänge. Ersten Zeile: B3LYP/6-311++G(3df,3pd); zweite Zeile: experimentelle Ergebnisse.

Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ	Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ
O1A –C3A	1.98	-13.5	0.05	C5A –C13A	1.63	-13.2	0.02
l=1.3678(5)	2.00(3)	-22.7(2)	0.17	l=1.5499(6)	1.66(2)	-10.6(1)	0.16
O2A –C6A	2.79	-11.1	0.08	C6A –C7A	1.74	-15.4	0.05
l=1.2241(5)	2.90(3)	-32.1(3)	0.18	l=1.5146(5)	1.68(2)	-11.9(1)	0.11
O3A –C4A	1.88	-13.9	0.05	C7A –C8A	1.58	-12.5	0.01
l=1.3958(4)	2.00(3)	-10.1(1)	0.17	l=1.5462(4)	1.61(2)	-10.1(1)	0.09
O3A –C5A	1.61	-12.5	0.04	C8A –C14A	1.68	-14.3	0.04
l=1.4669(5)	1.54(3)	-6.7(1)	0.29	l=1.5352(4)	1.66(2)	-12.5 (1)	0.17
O4A –C14A	1.72	-14.3	0.02	C9A –C10A	1.55	-11.9	0.01
l=1.4464(5)	1.80(3)	-12.6(1)	0.12	l=1.5686(5)	1.60(2)	-9.8 (1)	0.06
N1A –C9A	1.74	-15.4	0.04	C9A –C14A	1.63	-13.2	0.05
l=1.4871(4)	1.79(2)	-11.9(1)	0.13	l=1.5592(4)	1.66(2)	-10.1 (1)	0.23
N1A –C16A	1.78	-16.4	0.05	C10A –C11A	1.68	-14.3	0.04
l=1.4758(4)	1.81(2)	-11.3(1)	0.04	l=1.5202(4)	1.60(2)	-8.2 (1)	0.14
N1A –C17A	1.77	-16.3	0.05	C12A –C13A	1.73	-14.8	0.03
l=1.4752(4)	1.81(3)	-11.9(1)	0.23	l=1.5102(4)	1.79(2)	-13.5(1)	0.23
C1A –C2A	2.05	-20.5	0.23	C13A –C14A	1.65	-13.6	0.04
l=1.4081(5)	2.01(3)	-15.1(1)	0.22	l=1.5465(5)	1.59(2)	-10.1(1)	0.15
C1A –C11A	2.04	-20.3	0.21	C13A –C15A	1.60	-12.7	0.01
l=1.4138(4)	2.07(3)	-17.3(1)	0.25	l=1.5479(4)	1.64(2)	-11.9(1)	0.11
C2A –C3A	2.05	-20.5	0.24	C15A –C16A	1.66	-14.0	0.02
l=1.4173(5)	2.09(3)	-14.9(1)	0.16	l=1.5334(4)	1.72(2)	-11.3(1)	0.10
C3A –C4A	2.13	-22.2	0.30	C17A –C18A	1.74	-15.4	0.04
l=1.4014(4)	2.10(3)	-18.8(1)	0.23	l=1.5100 (4)	1.66(2)	-11.2(1)	0.05
C4A –C12A	2.17	-22.8	0.24	C18A –C19A	1.58	-10.2	0.52
l=1.3911(5)	2.10(3)	-19.9(1)	0.36	l=1.5156(6)	1.60(2)	-5.2(1)	0.57
C11A –C12A	2.15	-22.4	0.22	C18A –C20A	1.60	-10.4	0.50
l=1.3877(5)	2.19(3)	-13.6 (1)	0.28	l=1.5137(4)	1.62(2)	-6.2(1)	0.51
C5A –C6A	1.69	-14.4	0.08	C19A –C20A	1.58	-10.0	0.54
l=1.5474(4)	1.66(2)	-12.0(1)	0.22	l=1.5167(7)	1.41(1)	-1.8(1)	1.98

Tabelle 7.6: Bindungstopologische Parameter für Bindungen von Naltrexon (2. Molekül) 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. Erste Zeile: B3LYP/6-311++G(3df,3pd); zweite Zeile: experimentelle Ergebnisse.

Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ	Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ
O1-C3	1.98	-14.3	0.06	C5-C13	1.57	-12.2	0.03
l=1.3692(5)	2.46(8)	-32.1(4)	0.12	l=1.5648(4)	1.57(5)	-9.3(2)	0.12
O2-C6	2.77	-11.8	0.09	C6-C7	1.74	-15.4	0.04
l=1.2254(5)	2.97(9)	-11.7(5)	0.26	l=1.5149(4)	1.86(5)	-15.6(1)	0.04
O3-C4	1.89	-14.9	0.05	C7-C8	1.53	-11.6	0.01
l=1.3953(5)	2.00(7)	-8.2(3)	0.09	l=1.5562(4)	1.56(3)	-11.0(7)	0.08
O3-C5	1.60	-12.3	0.04	C8-C14	1.65	-13.6	0.03
l=1.4746(5)	1.81(7)	-11.0(3)	0.07	l=1.5411(4)	1.64(5)	-12.6(1)	0.07
O4-C14	1.70	-13.1	0.03	C9-C10	1.59	-12.7	0.01
l=1.4390(6)	1.90(7)	-16.3(3)	0.08	l=1.5499(5)	1.56(5)	-9.2(1)	0.11
N1-C9	1.51	-12.0	0.04	C9-C14	1.61	-12.9	0.06
l=1.5376(4)	1.59(6)	-6.1(2)	0.18	l=1.5662(4)	1.60(5)	-9.2(2)	0.09
N1-C16	1.53	-12.3	0.04	C10-C11	1.66	-14.0	0.05
l=1.5222(5)	1.60(4)	-5.8(1)	0.14	l=1.5231(4)	1.67(5)	-12.9(1)	0.05
N1-C17	1.56	-12.8	0.05	C12-C13	1.72	-14.6	0.03
l=1.5162(4)	1.69(4)	-8.1(1)	0.07	l=1.5148(5)	1.58(6)	-6.0(2)	0.11
C1-C2	2.04	-20.3	0.21	C13-C14	1.63	-13.4	0.04
l=1.4113(5)	2.10(3)	-18.3(1)	0.06	l=1.5546(5)	1.68(5)	-10.5(2)	0.13
C1-C11	2.05	-20.4	0.22	C13-C15	1.58	-12.3	0.02
l=1.4114(4)	1.98(6)	-14.1(3)	0.21	l=1.5563(4)	1.64(5)	-12.3(1)	0.15
C2-C3	2.03	-20.1	0.23	C15-C16	1.62	-13.4	0.02
l=1.4235(4)	1.99(9)	-15.1(3)	0.32	l=1.5370(4)	1.61(4)	-12.1(1)	0.05
C3-C4	2.13	-22.5	0.28	C17-C18	1.68	-14.3	0.03
l=1.4043(4)	2.22(6)	-21.5(2)	0.14	l=1.5220(4)	1.77(5)	-15.0(1)	0.14
C4-C12	2.14	-22.2	0.25	C18-C19	1.55	-9.4	0.58
l=1.3984(5)	2.29(6)	-21.3(2)	0.16	l=1.5361(4)	1.60(4)	-9.7(1)	0.24
C11-C12	2.12	-21.7	0.24	C18-C20	1.55	-9.6	0.54
l=1.3936(4)	2.05(6)	-14.4(2)	0.34	l=1.5261(4)	1.65(5)	-11.2(2)	0.27
C5-C6	1.68	-14.3	0.08	C19-C20	1.56	-9.9	0.50
l=1.5478(5)	1.74(5)	-11.9(2)	0.19	l=1.5234(4)	1.46(4)	-1.3(1)	0.65

Tabelle 7.7: Bindungstopologische Parameter für Bindungen von Naltrexon Formiat ohne H-Atome und Lösungsmittel. 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 [\AA] die Bindungslänge. Erste Zeile: B3LYP/6-311++G(3df,3pd); zweite Zeile: experimentelle Ergebnisse.

me, die sich in der Nähe des Stickstoffatoms befinden. Entsprechend sind die atomaren Volumina dieser C-Atome im Vergleich zum Naltrexon Formiat größer. Durch die Protonierung des Stickstoffatoms im Naltrexon Formiat sind die C–N Bindungen weniger stark polarisiert, da das N-Atom weniger stark negativ geladen ist, wodurch die Kohlenstoffatome wiederum weniger Elektronendichte von den Wasserstoffatomen abziehen. Das aromatische Ringsystem ist davon kaum betroffen. Im Fall der Wasserstoffatome beobachtet man ein kleineres Volumen für die freie Base und im Vergleich zu dem protonierten Molekül weniger negative atomare Ladungen. Ebenso zeigt das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe der freien Base ein um 1.85 \AA^3 größeres Volumen und eine um 0.18 e negativere Ladung als das Naltrexon Formiat.

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
O(1)	19.49	16.76	8.96	8.95	-0.96
O(2)	17.42	16.58	8.82	8.81	-0.82
O(3)	14.14	13.31	8.77	8.77	-0.77
O(4)	15.22	14.36	8.95	8.95	-0.95
O(1W)	22.31	19.11	8.90	8.89	-0.90
O(2W)	22.48	19.04	8.88	8.87	-0.88
N(1)	10.18	9.98	7.84	7.84	-0.84
C(1)	12.94	12.23	5.91	5.91	0.09
C(2)	12.44	11.71	5.89	5.88	0.11
C(3)	9.22	9.07	5.56	5.56	0.44
C(4)	10.04	9.42	5.66	5.66	0.34
C(5)	7.33	7.24	5.70	5.70	0.30
C(6)	7.49	7.49	5.24	5.24	0.76
C(7)	9.08	9.08	6.04	6.04	-0.04
C(8)	8.72	8.57	6.08	6.08	-0.08
C(9)	6.60	6.58	5.84	5.84	0.16
C(10)	8.79	8.51	5.90	5.90	0.10
C(11)	10.56	10.29	6.00	6.00	-0.00
C(12)	8.84	8.77	6.19	6.19	-0.19
C(13)	6.37	6.36	6.20	6.20	-0.20
C(14)	5.46	5.46	5.75	5.75	0.25
C(15)	8.30	8.07	6.11	6.11	-0.11
C(16)	7.88	7.51	5.75	5.75	0.25
C(17)	7.32	7.32	5.71	5.71	0.29
C(18)	9.21	8.93	6.10	6.10	-0.10
C(19)	11.78	11.15	6.00	5.99	0.00
C(20)	11.19	10.43	5.95	5.94	0.05
...					

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
O(1A)	20.68	17.07	8.87	8.86	-0.87
O(2A)	16.91	15.86	8.85	8.85	-0.85
O(3A)	12.65	12.53	8.69	8.69	-0.69
O(4A)	17.26	14.67	8.92	8.91	-0.92
N(1A)	9.71	9.57	7.70	7.70	-0.70
C(1A)	13.89	11.44	5.93	5.92	0.07
C(2A)	13.47	11.99	5.93	5.92	0.07
C(3A)	8.52	8.44	5.44	5.44	0.56
C(4A)	9.14	9.09	5.66	5.66	0.34
C(5A)	7.60	7.58	5.81	5.81	0.19
C(6A)	7.20	7.20	5.23	5.23	0.77
C(7A)	9.23	9.14	6.01	6.01	-0.01
C(8A)	9.54	8.77	6.08	6.08	-0.08
C(9A)	6.38	6.38	5.83	5.83	0.17
C(10A)	7.99	7.92	5.89	5.89	0.11
C(11A)	10.90	10.18	6.28	6.28	-0.28
C(12A)	8.25	8.19	5.86	5.86	0.14
C(13A)	6.30	6.29	6.10	6.10	-0.10
C(14A)	5.56	5.53	5.66	5.66	0.34
C(15A)	8.09	8.04	5.98	5.98	0.02
C(16A)	8.07	7.40	5.80	5.79	0.20
C(17A)	7.29	7.20	5.64	5.64	0.36
C(18A)	8.97	8.63	5.94	5.94	0.06
C(19A)	13.77	11.57	6.03	6.03	-0.03
C(20A)	11.58	10.62	6.02	6.01	-0.02
...					

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
H(1)	7.16	5.47	1.00	1.00	0.00
H(2)	8.43	6.21	0.99	0.98	0.01
H(41)	2.20	2.14	0.43	0.43	0.57
H(5)	5.47	5.11	0.94	0.94	0.06
H(71)	5.64	5.49	0.89	0.89	0.11
H(72)	6.06	5.67	0.81	0.81	0.19
H(81)	6.45	5.88	0.89	0.89	0.11
H(82)	5.83	5.66	1.00	1.00	-0.00
H(9)	7.30	5.94	0.97	0.96	0.03
H(101)	7.12	5.92	0.91	0.91	0.09
H(102)	9.24	6.62	0.98	0.97	0.02
H(11)	2.86	2.64	0.54	0.54	0.46
H(151)	8.48	6.03	1.05	1.05	-0.05
H(152)	7.16	5.68	1.01	1.00	-0.01
H(161)	9.48	6.26	1.07	1.06	-0.07
H(162)	6.31	5.92	1.08	1.08	-0.08
H(171)	7.04	6.50	1.13	1.13	-0.13
H(172)	5.64	5.21	0.90	0.90	0.10
H(18)	5.75	5.23	0.86	0.86	0.14
H(191)	8.96	5.76	0.93	0.93	0.07
H(192)	7.06	6.46	1.05	1.05	-0.05
H(201)	9.14	6.44	1.08	1.07	-0.08
H(202)	7.64	6.48	0.99	0.98	0.01
H(1W)	2.06	1.98	0.36	0.36	0.64
H(2W)	2.03	1.96	0.40	0.40	0.60
H(3W)	2.54	2.38	0.42	0.41	0.58
H(4W)	1.79	1.79	0.33	0.33	0.67
...					

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
H(1A)	9.07	7.27	1.18	1.17	-0.18
H(2A)	7.42	5.49	0.91	0.90	0.09
H(4A)	2.53	2.31	0.44	0.44	0.56
H(5A)	6.42	5.52	0.82	0.81	0.18
H(7A)	6.18	5.45	0.87	0.87	0.13
H(7B)	8.05	7.53	1.22	1.22	-0.22
H(8A)	7.48	5.91	0.92	0.92	0.08
H(8B)	9.34	6.11	1.01	1.00	-0.01
H(9A)	6.29	4.87	0.97	0.97	0.03
H(10A)	6.82	6.51	1.17	1.16	-0.17
H(10B)	7.60	6.17	1.10	1.09	-0.10
H(11A)	2.39	2.21	0.43	0.43	0.57
H(15A)	6.57	5.88	1.14	1.14	-0.14
H(15B)	7.22	6.15	1.10	1.10	-0.10
H(16A)	7.44	5.95	1.07	1.06	-0.07
H(16B)	8.71	5.87	0.96	0.95	0.04
H(17A)	6.95	6.38	1.14	1.13	-0.14
H(17B)	6.13	5.95	1.01	1.01	-0.01
H(18A)	6.05	5.65	0.93	0.93	0.07
H(19A)	9.67	6.14	1.00	0.99	0.00
H(19B)	8.77	6.04	0.87	0.87	0.13
H(20A)	7.88	6.42	0.98	0.97	0.02
H(20B)	6.55	5.56	0.85	0.84	0.15
Summe	886.09	792.90	383.78	383.6	0.09

Tabelle 7.8: Atomare Eigenschaften von Naltrexon Monohydrat

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
O(1)	18.12	16.90	8.98	8.98	-0.98
O(2)	15.57	15.40	8.64	8.63	-0.64
O(3)	13.49	13.12	8.92	8.92	-0.92
O(4)	14.34	14.26	8.97	8.97	-0.97
N(1)	7.52	7.52	7.62	7.62	-0.62
C(1)	13.00	11.35	5.84	5.83	0.16
C(2)	13.34	11.20	5.83	5.83	0.17
C(3)	8.86	8.45	5.46	5.46	0.54
C(4)	8.23	8.20	5.71	5.71	0.29
C(5)	6.57	6.57	5.67	5.67	0.33
C(6)	7.08	7.08	5.52	5.52	0.48
C(7)	7.33	7.33	5.58	5.58	0.42
C(8)	7.78	7.43	5.67	5.67	0.33
C(9)	6.47	6.47	5.86	5.86	0.14
C(10)	7.32	7.29	5.62	5.62	0.38
C(11)	10.08	9.70	5.90	5.90	0.10
C(12)	8.69	8.61	6.13	6.13	-0.13
C(13)	6.28	6.28	6.05	6.05	-0.05
C(14)	5.34	5.34	5.55	5.55	0.45
C(15)	7.43	7.37	5.65	5.65	0.35
C(16)	6.65	6.61	5.42	5.42	0.58
C(17)	6.67	6.66	5.42	5.42	0.58
C(18)	8.07	8.07	5.91	5.91	0.09
C(19)	9.14	8.92	5.58	5.58	0.42
C(20)	9.01	8.94	5.68	5.68	0.32
...					

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
H(1)	8.91	8.01	1.19	1.19	-0.19
H(2)	8.95	8.52	1.19	1.19	-0.19
H(5)	7.53	7.45	1.22	1.22	-0.22
H(9)	6.60	6.59	1.22	1.22	-0.22
H(11)	2.48	2.38	0.43	0.43	0.57
H(41)	1.89	1.89	0.39	0.39	0.61
H(71)	7.59	7.35	1.12	1.12	-0.12
H(72)	6.60	6.60	1.08	1.08	-0.08
H(81)	6.71	6.51	1.10	1.10	-0.10
H(82)	8.97	7.30	1.05	1.04	-0.05
H(101)	6.58	6.39	1.08	1.08	-0.08
H(102)	7.94	7.67	1.07	1.07	-0.07
H(111)	3.81	3.75	0.77	0.77	0.23
H(151)	7.14	7.01	1.11	1.11	-0.11
H(152)	7.06	7.06	1.05	1.05	-0.05
H(161)	8.59	7.02	1.13	1.12	-0.13
H(162)	7.30	7.10	1.09	1.09	-0.09
H(171)	6.53	6.27	1.09	1.09	-0.09
H(172)	6.11	6.11	1.09	1.09	-0.09
H(181)	8.20	7.52	1.15	1.15	-0.15
H(191)	10.94	8.39	1.08	1.07	-0.08
H(192)	8.13	7.71	1.21	1.21	-0.21
H(201)	9.25	7.43	1.11	1.11	-0.11
H(202)	8.73	8.08	1.09	1.09	-0.09
Summe	404.91	385.19	182.31	182.23	0.69

Tabelle 7.9: Atomare Eigenschaften von Naltrexon Formiat

7.5.3 Wasserstoffbrücken

Beide Naltrexonverbindungen kristallisieren mit zusätzlichen Lösungsmittelmolekülen. Dadurch finden sich in beiden Fällen deutlich mehr Wasserstoffbrückenbindungen im Vergleich zu Codein oder Diprenorphin. In der freien Base wurden 12 intermolekulare Wechselwirkungen gefunden. Im Naltrexon Formiat sogar 13 inter- und eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen. Die bindungstopologischen und geometrischen Parameter sind in Tabelle 7.10 aufgelistet. Die Sauerstoffatome der Wassermoleküle O1W und O2W sind bei der freien Base Akzeptoren für jeweils zwei H-Brücken ebenso das Sauerstoffatom O2A. O4 ist gleichzeitig Akzeptor einer Wasserstoffbrückenbindung (O2W–H4W···O3) und als Donor an einer weiteren (O4–H41···O1W) beteiligt. Die stärkste Wechselwirkung findet man am Sauerstoff O1W eines Wassermoleküls mit dem höchsten Wert der Elektronendichte und Laplacefunktion am kritischen Punkt und der Energie nach Espinosa. Fast ebenso stark ist die H-Brücke O1–H11···O2W, gefolgt von zwei mittelstarke Wechselwirkungen, bei denen O4 der beiden Naltrexonmoleküle als Akzeptor fungiert. Für beide findet man einen ähnlichen Wert für die Elektronendichte am kritischen Punkt (0.08, 0.09 eÅ⁻³). Die anderen Wechselwirkungen gehören mit H···A -Abständen von zum Teil deutlich größer als 2 Å zu den schwachen Wasserstoffbrückenbindungen. Im Naltrexon Formiat finden sich durch die 4 Wassermoleküle und das Formiat zahlreiche starke Wechselwirkungen. Zwischen den Wassermolekülen oder dem Formiat wurden allein 6 Wasserstoffbrückenbindungen gefunden, die bis auf eine Bindung (O11–H121···O7) Werte der Elektronendichte um 0.2 eÅ⁻¹ oder mehr am kritischen Punkt besitzen. Auch die Winkel D–H–A von 165.97° bis 177.69° liegen nahe am idealen Winkel von 180°. Die beiden Hydroxylgruppen des Naltrexonmoleküls sind an zwei H-Brücken beteiligt. Mit Werten von 0.28 eÅ⁻¹ und 0.19 eÅ⁻¹ für die Elektronendichte und 3.8 und 2.2 eÅ⁻³ für die Laplacefunktion am kritischen Punkt gehören die beiden O–H···O Wechselwirkungen zu den starken Wechselwirkungen. Die N–H···O Bindung besitzt mit 0.19 eÅ⁻³ für ρ am kritischen Punkt ebenfalls einen hohen Wert, allerdings weicht die Wechselwirkung mit einem Winkel von 116.27 ° stark von der Linearität ab.

	D-H ... A	symm.op.	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	H...A [Å]	D...A [Å]	D-H [Å]	D-H-A [°]	E_{HB}
Naltrexon	O1W-H1W ... O2A	1-x, $-\frac{1}{2}+y$, -z	0.04(1)	1.5(1)	2.1223	3.0518(7)	0.9564	163.61	12.16
	O1W-H1W ... O3A	1-x, $-\frac{1}{2}+y$, -z	0.06(1)	0.9(1)	2.4165	2.9948(5)	0.9564	118.63	4.22
	O1W-H2W ... O4A	-1+x, -1+y, z	0.08(2)	3.1(1)	1.9412	2.8854(6)	0.9571	168.46	23.34
	O2W-H3W ... O4		0.09(2)	2.6(1)	1.9989	2.9454(7)	0.9559	170.21	18.96
	O4A-H4A ... O2W	1+x, 1+y, z	0.04(1)	0.7(1)	2.5924	3.1126(6)	0.9684	113.84	2.24
	O2W-H4W ... O3	1-x, $-\frac{1}{2}+y$, 1-z	0.04(2)	0.8(1)	2.5004	3.0831(6)	0.9563	119.28	3.12
	O1-H11 ... O2W	1-x, $\frac{1}{2}+y$, 1-z	0.19(3)	3.7(1)	1.8403	2.8028(8)	0.9710	170.67	33.56
	O1A-H11A ... O1W	1-x, $\frac{1}{2}+y$, -z	0.21(3)	3.6(1)	1.8026	2.7562(7)	0.9725	165.95	38.44
	O4-H41 ... O1W		0.07(1)	1.3(1)	2.2401	2.9624(6)	0.9692	130.47	7.96
	C20A-H20B ... O1	2-x, $-\frac{1}{2}+y$, -z	0.04(1)	0.7(1)	2.5219	3.3964(6)	1.0943	136.11	2.89
	C8-H82 ... O2	1-x, $\frac{1}{2}+y$, 1-z	0.03(1)	0.7(1)	2.4636	3.4883(7)	1.0936	155.48	3.56
	C17-H172 ... O2A	1-x, $-\frac{1}{2}+y$, -z	0.05(1)	0.8(1)	2.4840	3.2496(5)	1.0939	125.98	3.31
		D-H ... A	symm.op.	$\rho(\mathbf{r}_{BCP})$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{BCP})$	H...A	D...A	D-H	D-H-A
Naltrexon	O1 - H11 ... O7	1-x, $\frac{1}{2}+y$, $\frac{3}{2}-z$	0.28(1)	3.8(1)	1.7577	2.715(3)	0.9703	169.43	45.19
Formiat	O4 - H41 ... O5	-1+x, y, z	0.19(1)	2.2(1)	1.8623	2.8104(18)	0.9693	166.53	31.01
	N1 - H111 ... O2	-1+x, y, z	0.14(1)	1.8(1)	2.1961	2.8612(16)	0.9289	127.88	9.32
	N1 - H111 ... O4		0.19(1)	2.5(1)	2.1229	2.6726(8)	0.9289	116.77	12.14
	O11 - H121 ... O7	$\frac{1}{2}+x$, $\frac{1}{2}-y$, 1-z	0.12(1)	1.7(1)	2.2018	2.968(3)	0.8696	147.34	9.13
	O11 - H122 ... O8	1+x, y, z	0.23(1)	3.1(1)	1.9117	2.838(2)	0.9310	171.41	25.96
	O7 - H772 ... O5	-1+x, y, z	0.31(1)	3.7(1)	1.7996	2.771(2)	0.9701	177.34	38.86
	O8 - H881 ... O9	-x, $-\frac{1}{2}+y$, $\frac{3}{2}-z$	0.29(1)	3.6(1)	1.8009	2.753(2)	0.9698	168.30	38.68
	O8 - H882 ... O6	$-\frac{1}{2}+x$, $\frac{1}{2}-y$, 1-z	0.25(1)	2.4(1)	1.8053	2.7790(3)	0.9700	177.69	38.07
	O9 - H991 ... O5	$\frac{3}{2}-x$, 1-y, $\frac{1}{2}+z$	0.18(1)	2.4(1)	1.9309	2.876(2)	0.9702	165.97	24.22
	O9 - H992 ... O3	1-x, $-\frac{1}{2}+y$, $\frac{3}{2}-z$	0.15(1)	2.1(1)	1.9908	2.914(18)	0.9697	159.65	19.52
	C7 - H71 ... O6		0.08(1)	1.1(1)	2.3830	3.4627(2)	1.0799	177.38	4.76
	C8 - H82 ... O5	-1+x, y, z	0.04(1)	0.7(1)	2.5700	3.3970(19)	1.0803	133.43	2.43
	C17 - H171 ... O8	-x, $\frac{1}{2}+y$, $\frac{3}{2}-z$	0.08(1)	1.2(1)	2.3236	3.3912(19)	1.0801	169.86	5.89

Tabelle 7.10: Intra- und Intermolekulare Wechselwirkungen mit ihren bindungstopologischen Eigenschaften. 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.

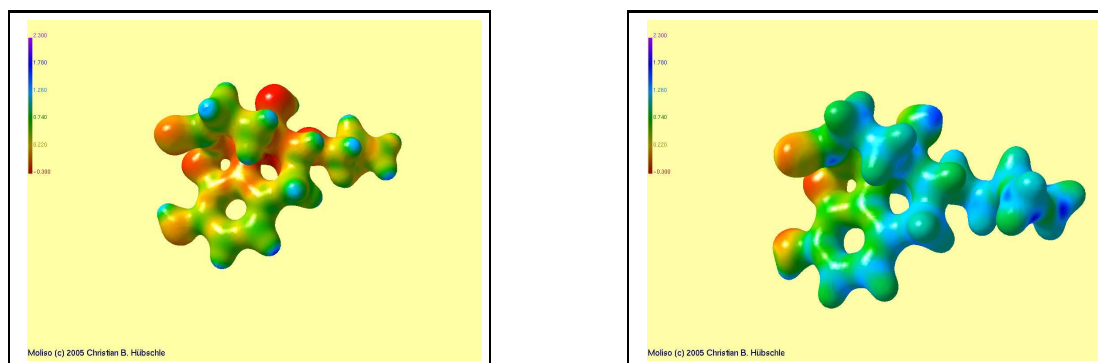


Abbildung 7.9: Elektrostatisches Potential von Naltrexon (links) und Naltrexon Formiat (rechts)

7.5.4 Elektrostatisches Potential

Abbildung 7.9 zeigt die elektrostatischen Potentiale der beiden Naltrexon Moleküle. Dabei ist die Isooberfläche des ESP auf die Elektronendichte bei $0.5 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ dargestellt. Das elektrostatische Potential der freien Base zeigt die typischen *features*, die ebenso bei Diprenorphin (Abbildung 6.7) und Codein (Abbildung 5.10) zu sehen sind. Man erkennt negative Regionen an den Sauerstoffatomen und am Stickstoffatom. Das ESP des Naltrexon Formiats zeigt dagegen im Bereich des protonierten Stickstoffatoms eine deutlich positive Region, die sich auch über die benachbarten Kohlenstoffatome erstreckt. Um die Unterschiede der beiden Potentiale deutlich hervorzuheben, ist in Abbildung 7.10 die Differenz der beiden ESP dargestellt. Zur besseren Übersicht zeigt die Darstellung die positive und negative Isooberfläche des ESP bei $0.8 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$ (blau) und $-0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$ (rot). Man erkennt an den Sauerstoffatomen O1, O2 und O3 eine kleine negative Region, während sich die Potentiale um das aromatische Ringsystem gegenseitig aufheben. Die positive Region um das Stickstoffatom und die benachbarten Kohlenstoffatome ist deutlich sichtbar.

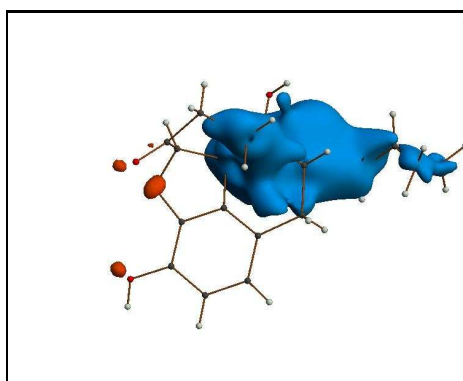


Abbildung 7.10: Differenz der beiden elektrostatischen Potentiale von Naltrexon/Naltrexon Formiat. Isooberflächen: $0.8 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$ (blau) und $-0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-1}$ (rot).