

Kapitel 8

Dextromethorphan

8.1 Kristallisation und Messung

Dextromethorphan ist ein dem Morphin und Codein verwandter Hustenblocker. Es ist seit 1954 als hustenstillendes Mittel gegen trockenen Husten und Reizhusten zugelassen und hat eine dem Codein vergleichbare Wirkung, besitzt aber ein wesentlich geringeres Suchtpotential. In hohen Dosen kann Dextromethorphan Euphorie, Unruhe, Wahrnehmungsstörungen und Pseudohalluzinationen auslösen. Da es in vielen Ländern rezeptfrei erhältlich ist, wird Dextromethorphan unter der Bezeichnung DMX auch als Droge missbraucht. Dextromethorphan ist das rechtsdrehende Enantiomer des Levomethorphan, eines halbsynthetischen Opioides. Abbildung 8.1 zeigt die Strukturformel des Dextromethorphan.

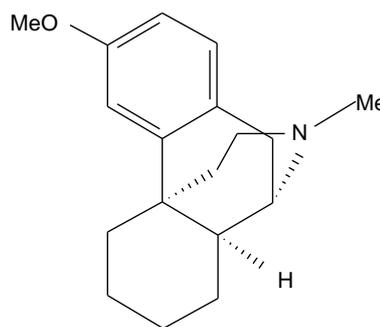


Abbildung 8.1: Dextromethorphan

Von der Verbindung sind bisher 2 Einträge in der CSD Datenbank vorhanden. 1977 untersuchten Gylbert und Carlström das Dextromethorphanhydrobromid Monohydrat [51]. Außerdem wurde 2005 die freie Base von Swamy, Ravikumar und Bhojanga Rao gemessen [52]. In dieser Arbeit wurde ebenfalls die freie Base untersucht. Die Kristalle wurden durch langsames Verdunsten einer wässrigen Ethanollösung des Dextromethorphan erhalten. Es kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Die Messung fand am AED 5 in Berlin statt. Gemessen wurde mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung der Wellenlänge (0.71073 \AA) und mit einer Temperatur von 20 K. Es wurden 84785 Reflexe bis zu einer Auflösung von 1.15 \AA^{-1} gemessen, davon waren 9773 symmetrieunabhängige Reflexe, was eine Redundanz von 8.4 ergibt. Die Abbildung 8.2 zeigt die ORTEP-Darstellung und die Nummerierung der Atome der untersuchten Substanzen. Das sphärische Modell wurde nach der Strukturlösung mit dem Programm SHELXL [25] erstellt. Die kristallographischen Daten der Messung sind in der Tabelle 8.1 dargestellt. Das Ringsystem

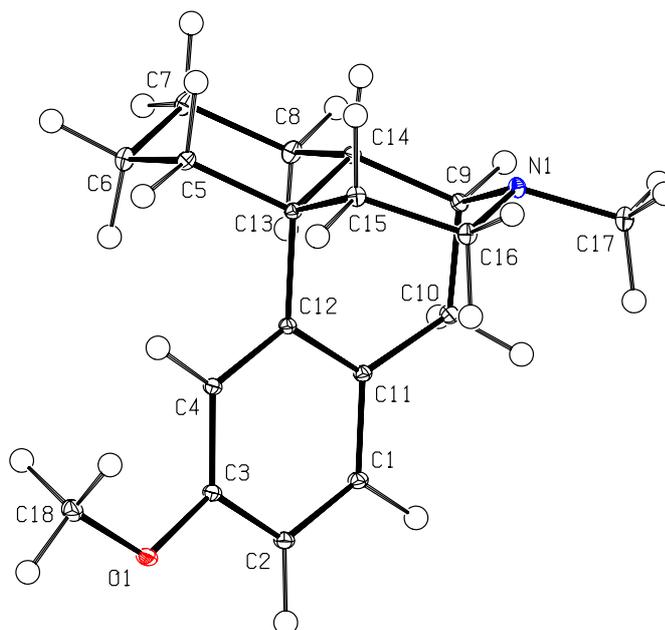


Abbildung 8.2: ORTEP-Plot von Dextromethorphan

von Dextromethorphan ist eng verwandt mit dem des Morphins, allerdings fehlt das Sauerstoffatom, welches im Morphin die Kohlenstoffatome C4 und C5 verbrückt (Ring B, siehe Abbildung 4.6). Die Bindung C7–C8 ist wie schon im Fall der Antagonisten Diprenorphin und Naltrexon eine Einfachbindung und das Kohlenstoffatom C6 ist im Dextromethorphan nicht an ein Sauerstoffatom gebunden.

8.2 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 der Methylengruppen sowie die Wasserstoffatome der Methylen- und Methylgruppen wurden chemisch *constraint*. Durch die Zuordnung von Spiegelsymmetrie (m) konnte die Parameterzahl der Kohlenstoffatome des Phenylringes verringert werden. In Tabelle A.18 des Anhangs sind die lokalen Koordinatensysteme angegeben. Dies führte zu 565 zu verfeinernden Parametern (davon 6 Kappaparameter, wovon derjenige für die Wasserstoffe konstant bei 1.2 blieb). Die Gütefaktoren der Multipolverfeinerungen sind in Tabelle 8.2 zusammengefasst.

Abbildung 8.3 zeigt die Auftragung des Verhältnisses der beobachteten Struktur-faktoren zu theoretischen Struktur-faktoren gegen die Auflösung. Neben der typischen

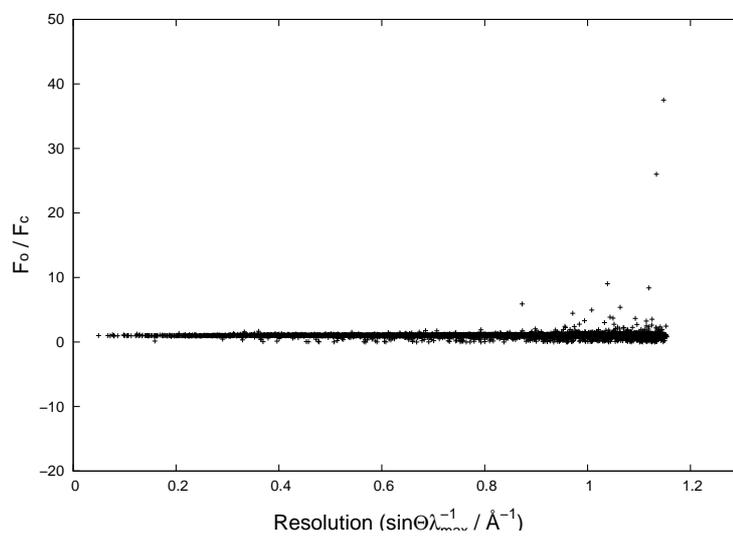
Summenformel	$C_{18}H_{25}NO$
Formelmasse / [$g \cdot mol^{-1}$]	271.39
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$ (Nr. 19)
Z	4
Meßtemperatur [$^{\circ}K$]	20
Gitterkonstanten:	
a / [\AA]	7.0476(4)
b / [\AA]	13.9335(7)
c / [\AA]	14.8248(8)
$\alpha = \beta = \gamma$ [$^{\circ}$]	90.0
V / [\AA^3]	1455.76(14)
Dichte / [$g \cdot cm^{-3}$]	1.2383(1)
$F(000)$	592
Absorptionskoeffizient μ / [mm^{-1}]	0.075
Kristallgröße / [mm]	$0.4 \cdot 0.4 \cdot 0.4$
Wellenlänge λ / [\AA]	0.71073
max. 2θ [$^{\circ}$]	85.40
$(\sin \theta / \lambda)_{max}$ / [\AA^{-1}]	1.15
Grenzreflexe (nach Mittelung)	$0 \leq h \leq 16,$ $0 \leq k \leq 31,$ $0 \leq l \leq 33$
Anzahl gemessener Reflexe	84785
davon symmetrieunabhängig	9773
davon mit $F_o > 3.0 \sigma (F_o)$	8717
Vollständigkeit	95.6%
Redundanz nach Integration	8.4
$R_{int}(F^2)$	0.039

Tabelle 8.1: Kristallographische Daten von Dextromethorphan

Verbreiterung bei hohen Beugungswinkel erkennt man nur vereinzelt Ausreißer. Diese sind zudem höheren Beugungswinkeln zuzuordnen, was für eine hohe Qualität des Datensatzes spricht.

Multipol	
Reflexe	8717
Parameter	565
Refl./Par.	15.45
$R_w(F)$	0.0195
$R_1(F)$	0.0182
$R_{all}(F)$	0.0221
Gütefaktor	0.8029

Tabelle 8.2: Gütefaktoren der Multipolverfeinerung

Abbildung 8.3: Verhältnis von F_O/F_C in Abhängigkeit der Auflösung

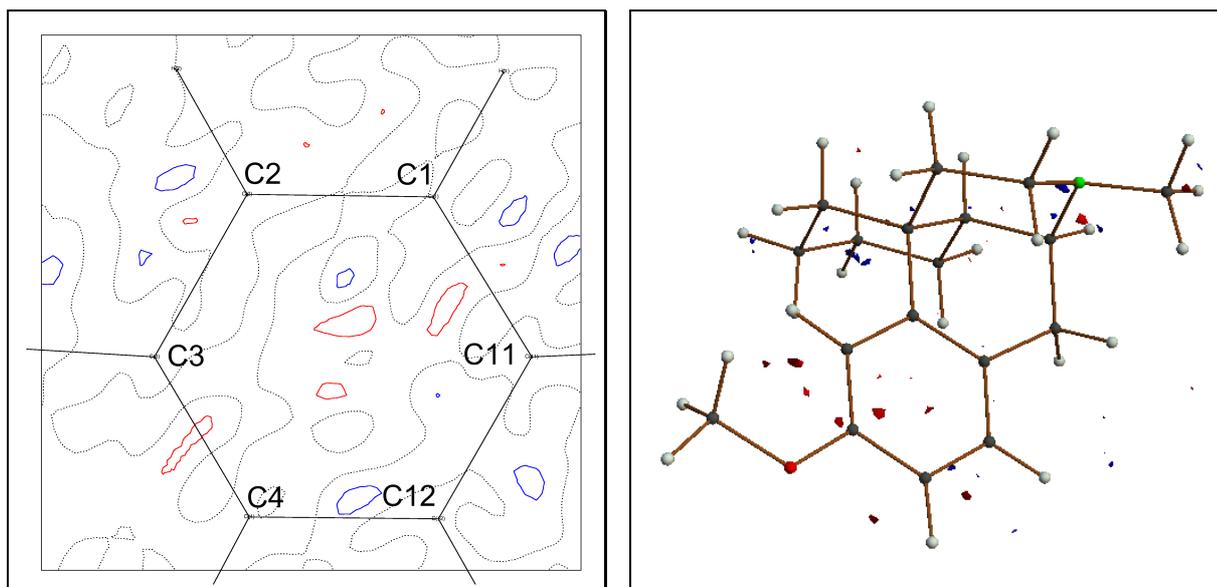


Abbildung 8.4: Restelektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links). Konturlinien im Abstand von 0.1 e/\AA^3 . Blaue bzw. rote Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gepunktet dargestellt. Rechts sind die Isoflächen der Restelektronendichte bei $\pm 0.15 \text{ e/\AA}^3$ (blau/rot) dargestellt.

8.3 Restelektronendichte

Um zu überprüfen, ob die gemessene Elektronendichte von dem Multipolmodell sinnvoll modelliert wurde, sind in Abbildung 8.4 die Restelektronendichte in der Ebene des Phenylringes (C1-C2-C3-C4-C12-C11) und rechts die Isoflächen bei $\pm 0.15 \text{ e/\AA}^3$ (blau/rot) dargestellt. In beiden Fällen sieht man keine gravierenden Restdichten. Besonders bei der 3-dimensionalen Darstellung der Restdichte fällt auf, dass die Restdichteakkumulation weniger an den Kernorten oder auf den Bindungen, als vielmehr in Regionen, in dem das Multipolmodell nicht mehr wirkt, zu finden ist. Auch die Untersuchung der Restelektronendichte in der gesamten Zelle liefert mit $\delta\rho_{max} = 0.19$ bzw. -0.17 e/\AA^{-3} sehr gute Werte.

8.4 Deformationsdichte

In Abbildung 8.5 ist links exemplarisch die Deformationsdichte des Phenylringes dargestellt. Dabei sind die charakteristischen Merkmale der Elektronenverteilung eines aromatischen Ringes zu sehen, die schon bei den anderen Molekülen besprochen wurden. Auf der rechten Seite sind die Isoflächen der Deformationsdichte bei $\pm 0.35 \text{ e/\AA}^3$ (blau/rot) dargestellt. Die ellipsoidartige Dichteakkumulation auf den Schweratombindungen ist deutlich erkennbar. Im Fall der C–O Bindungen zeigt die Deformationsdichte in beiden Abbildungen im Vergleich zu den C–C Einfachbindungen (0.6 e/\AA^3 für die Bindung

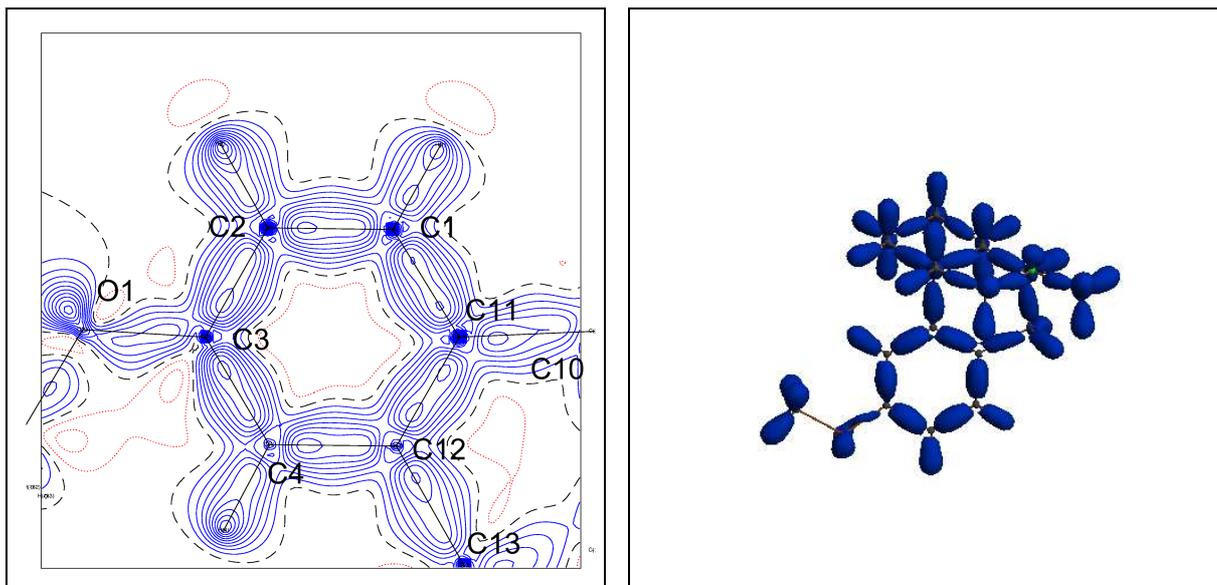


Abbildung 8.5: Experimentelle Deformationselektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links). Konturlinien im Abstand von 0.1 e/Å^3 . Blaue bzw. rote Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gestrichelt dargestellt. Rechts sind die Isoflächen der Deformationsdichte bei $\pm 0.35 \text{ e/Å}^3$ (blau/rot) dargestellt.

C10–C11) geringere Maxima (0.4 e/Å^3 für C3–O1 und 0.3 e/Å^3 für C18–O1). Dieser Trend wird bei der quantitativen topologischen Analyse nicht beobachtet. Dies deutet auf eine Schwäche des Promolekülmodells hin.

8.5 Topologische Analyse

8.5.1 Kritische Punkte

Für Dextromethorphan wurden die topologischen Parameter ρ , $\nabla^2\rho$ und ϵ untersucht, die zur Beschreibung der Bindungen dienen. Die Ergebnisse wurden mit denen einer quantenchemischen Berechnung (DFT/ B3LYP: 6-311++G(3df,3dp)) unter Verwendung der experimentellen Geometrie verglichen. In Tabelle 8.3 sind sowohl die theoretischen als auch die experimentellen topologischen Parameter aufgelistet. Die Übereinstimmung der Werte der theoretischen Rechnung und dem Experiment ist, verglichen mit den anderen Experimenten, sehr gut, was der R_ρ -Wert nach Gleichung 4.1 zeigt. Er beträgt $R_\rho=0.047$ für die Werte der Elektronendichte an den kritischen Punkten und 0.172 für die Werte der Laplacefunktion an den kritischen Punkten. Wie bereits bei den anderen Substanzen angesprochen kann der R-Wert verbessert werden, wenn man nur die un-

Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ	Bindung	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{bcp}$	ϵ
O1 –C3	1.96	-12.6	0.03	C6 –C7	1.65	-13.7	0.01
l=1.3673	2.17(5)	-18.6(2)	0.11	l=1.5317	1.7 (1)	-12.0(1)	0.01
O1 –C18	1.72	-11.2	0.02	C7 –C8	1.66	-13.9	0.01
l=1.4239	1.90(4)	-16.6(2)	0.09	l=1.5298	1.7 (1)	-12.2(1)	0.01
N1 –C9	1.79	-16.5	0.04	C8 –C14	1.65	-13.6	0.01
l=1.4750	1.91(4)	-12.7(1)	0.04	l=1.5341	1.68(3)	-10.9(1)	0.09
N1 –C16	1.82	-17.1	0.06	C9 –C10	1.64	-13.4	0.02
l=1.4637	1.96(4)	-14.9(2)	0.07	l=1.5416	1.69(4)	-10.6(1)	0.14
N1 –C17	1.83	-17.0	0.06	C9 –C14	1.69	-14.5	0.03
l=1.4543	1.99(4)	-14.7(2)	0.06	l=1.5289	1.74(4)	-13.4(1)	0.11
C1 –C2	2.16	-22.8	0.22	C10 –C11	1.71	-14.8	0.04
l=1.3856	2.27(3)	-21.2(1)	0.13	l=1.5122	1.75(4)	-11.5(1)	0.09
C1 –C11	2.09	-21.3	0.20	C11 –C12	2.10	-21.3	0.22
l=1.4052	2.2 (3)	-18.0(1)	0.14	l=1.4010	2.15(4)	-17.2(1)	0.31
C2 –C3	2.13	-22.6	0.22	C12 –C13	1.67	-14.0	0.04
l=1.4004	2.25(4)	-21.0(1)	0.16	l=1.5289	1.78(4)	-11.7(1)	0.05
C3 –C4	2.14	-22.3	0.25	C13 –C14	1.64	-13.2	0.01
l=1.3936	2.24(4)	-20.4(1)	0.28	l=1.5443	1.7 (3)	-12.4(1)	0.07
C4 –C12	2.07	-20.8	0.20	C13 –C15	1.60	-12.7	0.01
l=1.4071	2.14(4)	-16.9(1)	0.19	l=1.5485	1.68(3)	-11.9(1)	0.07
C5 –C6	1.65	-13.7	0.01	C15 –C16	1.68	-14.4	0.03
l=1.5313	1.7 (1)	-11.9(1)	0.01	l=1.5265	1.69(3)	-12.5(1)	0.06
C5 –C13	1.63	-13.3	0.01				
l=1.5403	1.74(3)	-12.5(1)	0.10				
6-Ring A	0.15	3.7		6-Ring C	0.14	2.9	
	0.16 (2)	2.9(1)			0.13(3)	2.3(1)	
6-Ring D	0.14	2.9		6-Ring E	0.13	2.8	
	0.14 (2)	2.4(1)			0.14(2)	2.5(1)	

Tabelle 8.3: 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. Erste Zeile: B3LYP/6-311++G(3df,3pd); Zweite Zeile: experimentelle Ergebnisse.

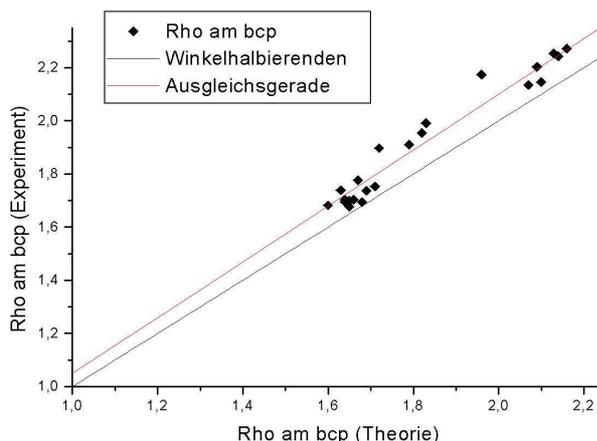


Abbildung 8.6: Rho am bcp: Experiment gegen Theorie

polaren C–C Bindungen betrachtet. Dann sinkt der Gütefaktor auf $R_\rho=0.037$ für ρ am bcp und für $\nabla^2\rho$ auf $R_{\nabla^2\rho}=0.147$. Auch die vier gefundenen ringkritischen Punkte stimmen sehr gut mit den theoretischen Werten überein. Insgesamt findet man eine mittlere Abweichung von $0.09(5) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ für die Elektronendichte und $2.5(14) \text{ e}\text{\AA}^{-5}$ für die Werte der Laplacefunktion am bcp. Bei der Auftragung der experimentellen Werte für ρ am bcp gegen die theoretischen Werte in Abbildung 8.6 erkennt man die übliche Überbestimmung der experimentellen Werte aus Sicht der Theorie. Diese zeigen eine Korrelation mit dem linearen *fit* (rote Linie) von 0.977.

8.5.2 Atomare Volumina und Ladungen

Die Resultate der Integration der atomaren Bereiche, Ladung und Volumen der einzelnen Atome befinden sich in Tabelle 8.4. Die Summe der Volumina ergibt mit $Z=4$ multipliziert 1447.28 \AA^3 , was einer Differenz von 0.59 % zum Volumen der Elementarzelle (1455.76 \AA^3) entspricht. Die Gesamtsumme der Ladungen aller Atome ergibt 0.03 e. Beides deutet auf eine zuverlässige Integration hin. Die atomaren Eigenschaften zeigen einen vergleichbaren Trend zu den Ergebnissen der Integration der anderen Substanzen. Das Sauerstoffatom und das Stickstoffatom besitzen eine stark negative Ladung ($O1=-1.11 \text{ e}$ und $N=-0.91 \text{ e}$), während die Kohlenstoffatome, die an das O- bzw. N-Atom gebunden sind, positive Ladungen aufzeigen. Da im Fall von Dextromethorphan keine Wasserstoffatome an Sauerstoff- oder Stickstoffatome gebunden sind, ist die Ladung der Wasserstoffatome im Vergleich zu Morphin geringer.

Atomname	V_{tot}	V_{001}	N	N_{001}	Q
O(1)	15.29	14.04	9.11	9.10	-1.11
N(1)	10.98	10.58	7.91	7.91	-0.91
C(1)	11.94	11.61	6.06	6.05	-0.06
C(2)	11.97	11.39	6.08	6.07	-0.08
C(3)	8.71	8.42	5.57	5.57	0.43
C(4)	11.21	10.57	6.03	6.02	-0.03
C(5)	8.18	8.09	6.07	6.07	-0.07
C(6)	9.39	8.74	6.08	6.07	-0.08
C(7)	8.90	8.69	6.08	6.08	-0.08
C(8)	8.39	8.33	6.07	6.07	-0.07
C(9)	6.29	6.28	5.78	5.78	0.22
C(10)	9.04	8.65	6.27	6.27	-0.27
C(11)	9.62	9.34	6.10	6.10	-0.10
C(12)	8.86	8.86	6.14	6.14	-0.14
C(13)	6.04	6.04	6.04	6.04	-0.04
C(14)	6.94	6.94	6.14	6.14	-0.14
C(15)	8.71	8.21	6.07	6.07	-0.07
C(16)	7.34	7.22	5.66	5.66	0.34
C(17)	10.10	9.54	5.97	5.96	0.03
C(18)	9.62	9.21	5.76	5.75	0.24
H(1)	6.82	5.58	0.80	0.79	0.20
H(2)	6.31	5.71	0.92	0.92	0.08
H(4)	6.28	5.46	0.94	0.93	0.06
H(9)	5.42	5.12	0.90	0.90	0.10
H(14)	6.24	5.21	0.91	0.90	0.09
H(51)	6.18	6.02	0.93	0.93	0.07
H(52)	6.76	6.18	0.93	0.92	0.07
H(61)	7.17	6.25	0.93	0.93	0.07
H(62)	8.57	6.37	0.93	0.92	0.07
H(71)	8.07	6.45	0.92	0.92	0.08
H(72)	8.63	6.24	0.93	0.92	0.07
H(81)	6.26	5.85	0.93	0.93	0.07
H(82)	7.61	6.45	0.93	0.93	0.07
H(101)	7.99	5.88	0.92	0.92	0.08
H(102)	6.41	5.80	0.91	0.91	0.09
H(151)	7.83	6.20	0.93	0.93	0.07
H(152)	8.11	5.93	0.92	0.91	0.08
H(161)	6.69	6.44	0.95	0.95	0.05
H(162)	7.20	6.09	0.95	0.95	0.05
H(171)	5.86	5.62	0.91	0.91	0.09
H(172)	6.96	5.83	0.90	0.90	0.10
H(173)	7.16	5.98	0.93	0.93	0.07
H(181)	6.09	5.81	0.92	0.92	0.08
H(182)	6.74	5.59	0.92	0.91	0.08
H(183)	6.92	5.87	0.94	0.93	0.06
Summe	361.82	328.67	147.97	147.84	0.03

Werte sind angegeben in \AA^3 und e.

Tabelle 8.4: Atomare Eigenschaften von Dextromethorphan

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}
C2-H2...N1	$1-x, \frac{1}{2}+y, \frac{3}{2}-z$	0.04(1)	0.6(1)	2.6015	3.4752(4)	1.0801	137.50	2.17
C18-H18...O1	$-\frac{1}{2}+x, \frac{3}{2}-y, 2-z$	0.04(1)	0.9(1)	2.4270	3.4176(5)	1.0806	151.78	4.06

Tabelle 8.5: Intermolekulare Wechselwirkung mit ihren bindungstopologischen Eigenschaften; $\rho(\mathbf{r}_{bcp})$ in $e/\text{\AA}^3$, $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{bcp})$ in $e/\text{\AA}^5$, Abstände in \AA und Winkel in $^\circ$

8.5.3 Wasserstoffbrücken

Dextromethorphan kristallisiert wie Codein und Diprenorphin ohne zusätzliche Lösungsmittelmoleküle. Durch das Fehlen stark polarer Gruppen ergibt die Untersuchung der Wasserstoffbrückenbindungen nur zwei intermolekulare Wechselwirkungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8.5 zusammengefasst. In beiden Fällen handelt es sich um sehr schwache Wechselwirkungen, was die Werte der Elektronendichte am kritischen Punkt und die Energien E_{HB} nach Espinosa belegen. Sowohl die Bindung vom Typ C-H...N als auch die vom Typ C-H...O besitzen einen sehr großen Donor-Akzeptorabstand und einen Winkel, der stark von 180° abweicht.

8.5.4 Elektrostatisches Potential

In Abbildung 8.7 ist das experimentelle elektrostatische Potential für Dextromethorphan gegeben. Um es mit den ESPs der anderen Substanzen vergleichen zu können, wurden die identischen Bereiche mit der gleichen Farbskala verwendet. Die negativen Bereiche des Potentials am Sauerstoffatom und am Stickstoffatom sind vergleichbar mit den entsprechenden Bereichen beim Codein (Abbildung 5.10).

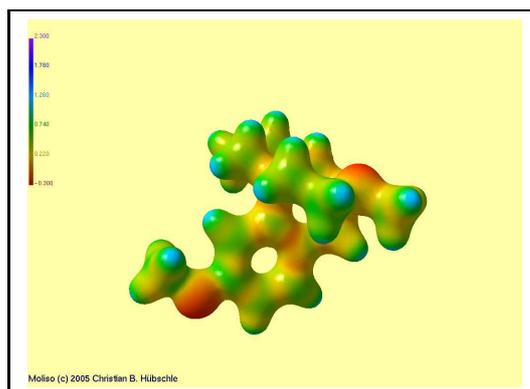


Abbildung 8.7: Elektrostatisches Potential von Dextromethorphan