

# Kapitel 9

## Diskussion

### 9.1 Vergleich der Experimente

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Substanzen am Deutschen Synchrotron (DE-SY/HASYLAB) gemessen. Besonders im Fall von Naltrexon Formiat war die Nutzung von Synchrotronstrahlung essentiell, da sie eine experimentelle Ladungsdichtestudie überhaupt erst ermöglichte. Eine hochaufgelöste Messung mit einer konventionellen Röntgenröhre wäre aufgrund der unzureichenden Kristallqualität und des geringen Streuvermögens der Substanz nicht möglich gewesen. Eine Übersicht der Experimente und ihrer Gütefaktoren befindet sich in Tabelle 9.1. Die Ergebnisse der anderen Naltrexonverbindung (freie Base) können als Beispiel für eine ausgezeichnete Messung am Synchrotron herangezogen werden. Die Gütefaktoren der Diprenorphin-Messungen können als gut bezeichnet werden. Im Gegensatz zu den Messungen am Labormessplatz (AED 5) war es am Synchrotron möglich, bis zu einer Auflösung von  $\sin\Theta/\lambda=1.22 \text{ \AA}^{-1}$  zu messen. Grund dafür ist zum einem die kürzere Wellenlänge (0.55-0.56  $\text{\AA}$ ), zum anderen die größere geometrische Flexibilität des Diffraktometers durch die *open-flow* Kaltgaskühlung und durch die wesentlich höhere Primärintensität der Synchrotronstrahlung. Durch die Verwendung des Kapton-Vakuumzylinders und des geschlossenen He-Kryostaten am AED 5 kommt es zwar zu tieferen Messtemperaturen (20-25 K), aber auch zu stärkeren geometrischen Limitierungen. Durch optimierte Messstrategien sind Ladungsdichtestudien an monoklinen oder orthorombischen Verbindungen jedoch problemlos möglich. Seit kurzem steht am Messplatz D3 auch eine *open-flow* He-Kühlung zur Verfügung. Damit können Tieftemperaturmessungen bei ca. 9K und Synchrotronstrahlung durchgeführt werden [53]. Der Vorteil der Messungen am Labormessplatz (AED 5) liegt sicherlich in den konstanten Messbedingungen. Neben der stabilen Strahlage konnte auch die Temperatur während der Messung konstant auf 20 bzw. 25 K gehalten werden. Die Qualität dieser Messungen zeigt sich u.a. in den sehr guten Gütefaktoren und den niedrigen Restdichten. Sollte die Kristallgröße und die Streukraft eine Messung mit konventioneller Mo-K $_{\alpha}$ -Strahlung erlauben, ist dies zu bevorzugen.

Substanz	Morphin	Codein	Diprenorphin	Naltrexon (freie Base)	Naltrexon Formiat	Dextromethorphan
Summenformel	$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot H_2O$	$C_{18}H_{21}NO_3$	$C_{26}H_{35}NO_4$	$C_{20}H_{23}NO_4 \cdot H_2O$	$C_{20}H_{24}NO_4 \cdot 4H_2O \cdot CHO_2$	$C_{18}H_{25}NO$
Kristallsystem	orthorhombisch	orthorhombisch	orthorhombisch	monoklin	orthorhombisch	orthorhombisch
Raumgruppe, Z	$P2_12_12_1, 4$	$P2_12_12_1, 4$	$P2_12_12_1, 4$	$P2_1, 4$	$P2_12_12_1, 4$	$P2_12_12_1, 4$
$a$ / [Å]	7.431(6)	7.335(13)	11.991(2)	14.494(17)	7.993(2)	7.0476 (4)
$b$ / [Å]	13.769(9)	13.647(9)	12.099(9)	7.666(9)	15.339(9)	13.934(7)
$c$ / [Å]	14.944(13)	14.735(13)	15.707(4)	16.672(13)	18.791(4)	14.825(8)
$\alpha$ [°]	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
$\beta$ [°]	90.0	90.0	90.0	105.659(6)	90.0	90.0
$\gamma$ [°]	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
Zellvolumen [Å <sup>3</sup> ]	1529.19(2)	1474.97(5)	2278.84(8)	1783.69(3)	2303.90(8)	1455.76(14)
Dichte [g·cm <sup>-3</sup> ]	1.318	1.348	1.240	1.339	1.323	1.238
Kristallgröße / [mm]	0.5 · 0.35 · 0.35	0.6 · 0.4 · 0.3	0.4 · 0.4 · 0.3	0.4 · 0.12 · 0.12	0.4 · 0.1 · 0.1	0.4 · 0.4 · 0.4
Strahlung/Beamline	MoK $\alpha$ / AED5	MoK $\alpha$ / AED5	Sy / D3	Sy / D3	Sy / F1	MoK $\alpha$ / AED5
Wellenlänge [Å]	0.71073	0.71073	0.5500	0.5600	0.5600	0.71073
Temperatur / [K]	25	20	100	100	100	20
Auflösung (sin $\theta$ / $\lambda$ ) [Å <sup>-1</sup> ]	1.15	1.10	1.21	1.22	1.11	1.15
Reflexe insgesamt	67606	68674	370413	170872	292875	84785
davon unabhängig	9968	8217	17998	26780	12430	9773
davon beobachtet	8069	7525	11408	22805	8382	8717
Vollständigkeit [%]	95.0	91.6	99.4	94.8	87.0	95.6
Redundanz	6.8	8.4	20.5	6.3	23.6	8.4
$R_{int}(F^2)$	0.0410	0.0361	0.0450	0.0350	0.0721	0.0392
$R_{all}(F)$	0.0331	0.0238	0.0281	0.0246	0.0494	0.0221
$R(F)$	0.0219	0.0204	0.0256	0.0195	0.0294	0.0182
$R_w(F)$	0.0195	0.0180	0.0120	0.0186	0.0330	0.0195
GOF	0.63	0.95	2.45	1.81	0.70	0.80

Tabelle 9.1: Zusammenstellung der verschiedenen Beugungsexperimente, Messbedingungen und Gütefaktoren

## 9.2 Vergleich der topologischen Parameter

Abbildung 9.1 zeigt die Werte der Elektronendichte und der Laplacefunktion am bindungskritischen Punkt, wobei jedes Diagramm einen Ring des oligocyclischen Ringsystems des Morphingrundgerüsts darstellt. Die unteren Balken (dunkelgrau) geben die  $\rho$ -Werte am bcp an, während die oberen Balken (hellgrau) die Werte der Laplacefunktion am bcp darstellen. Die Reihenfolge der Balken für jede Bindung entspricht der Reihenfolge, in der die Substanzen in dieser Arbeit vorgestellt wurden (Morphin, Codein, Diprenorphin, Naltrexon, Naltrexon Formiat und Dextromethorphan). Eine Ausnahme stellt das Ringsystem B dar (obere Reihe, in der Mitte). Da das verbrückende Sauerstoffatom im Fall von Dextromethorphan fehlt, sind in diesem Diagramm nur fünf Werte für jede Bindung gegeben. Für die Werte von Naltrexon wurden die Mittelwerte der Bindungen der beiden Moleküle in der asymmetrischen Einheit angegeben. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung für die Werte der Elektronendichte am bcp und eine moderate Übereinstimmung für die Werte der Laplacefunktion. Für das aromatische Ringsystem (Ring A, obere Reihe links) beobachtet man erhöhte Werte für  $\rho_{bcp}$  und  $\nabla^2\rho$  im Vergleich zu den C–C Einfachbindungen. Deutlich wird dies bei dem direkten Vergleich der unterschiedlichen Bindungen in den Ringsystemen B und C (obere Reihe Mitte und rechts). Für die Bindungen im Ring A ergibt sich ein Mittelwert von  $\rho_{bcp}=2.15(8) \text{ e}/\text{\AA}^3$  und  $\nabla^2\rho=-17.6(21) \text{ e}/\text{\AA}^5$ . Die in dieser Arbeit untersuchten 93 C–C Einfachbindungen ergeben einen Mittelwert von  $\rho_{bcp}=1.68(7) \text{ e}/\text{\AA}^3$  und  $\nabla^2\rho=-11.7(25) \text{ e}/\text{\AA}^5$ . Stärker ist erwartungsgemäß der Unterschied zwischen den Einfachbindungen und den beiden Doppelbindungen im Ring D (untere Reihe links). Mit  $\rho_{bcp}=2.42(2) \text{ e}/\text{\AA}^3$  und  $\nabla^2\rho=-21.1(16) \text{ e}/\text{\AA}^5$  zeigen sie die größten Werte für C–C Bindungen. Bei den C–N Bindungen beobachtet man bei den Werten für  $\rho_{bcp}$  zwischen den Bindungen der freien Basen und protonierten Stickstoff des Naltrexon Formiats einen Unterschied von 15%.

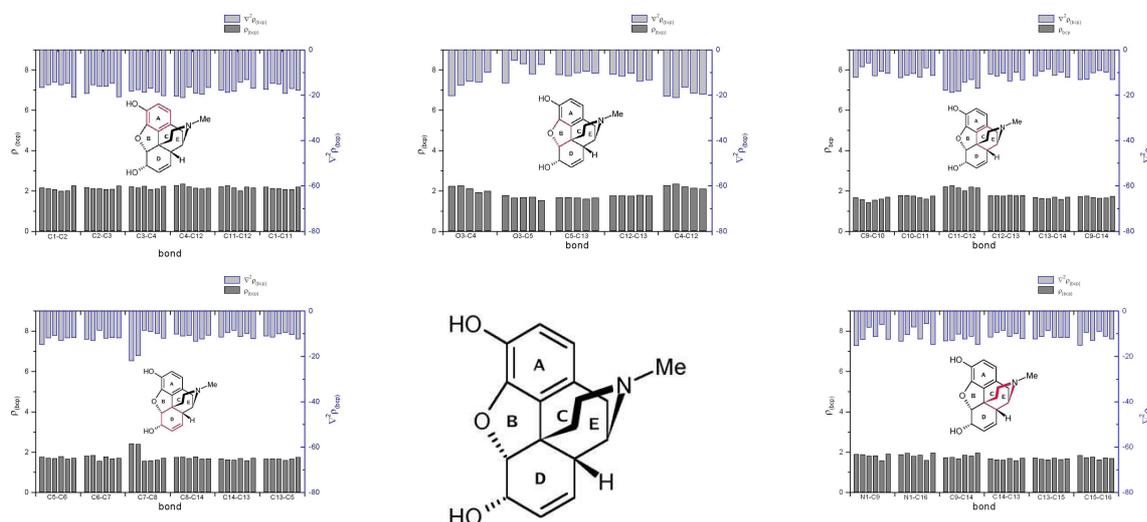


Abbildung 9.1: Bindungskritische Punkte im Morphingrundgerüst.

Verbindung	Ring A		Ring B		Ring C		Ring D		Ring E	
	$\rho$	$\nabla^2\rho$								
Morphin	0.20(1)	3.0(1)	0.37(1)	5.5(1)	0.17(1)	2.5(1)	0.16(1)	2.3(1)	0.15(1)	2.4(1)
Codein	0.19(3)	3.0(1)	0.32(2)	5.8(1)	0.15(2)	2.5(1)	0.13(2)	2.5(1)	0.15(3)	2.4(1)
Diprenorphin	0.17(2)	3.0(1)	0.30(2)	5.4(1)	0.15(1)	2.4(1)	0.17(2)	2.4(1)	0.17(2)	2.4(1)
Naltrexon	0.19(1)	2.8(1)	0.35(2)	5.7(1)	0.17(2)	2.3(1)	0.16(3)	2.3(1)	0.16(2)	2.3(1)
Naltrexon Formiat	0.16(2)	2.8(1)	0.37(2)	6.0(1)	0.17(3)	2.3(1)	0.14(2)	2.3(1)	0.15(2)	2.3(1)
Dextro- methorphan	0.16(2)	2.9(1)	–	–	0.13(3)	2.3(1)	0.14(2)	2.4(1)	0.14(2)	2.5(1)

Tabelle 9.2: Kritische Ringpunkte im Morphingrundgerüst. Alle Werte sind angegeben in  $[e/\text{\AA}^3]$  und  $[e/\text{\AA}^5]$ .

Die 18 Bindungen der unprotonierten Stickstoffbindungen ergeben einen Mittelwert von  $\rho_{bcp}=1.87(6)e/\text{\AA}^3$ , die drei Bindungen des Naltrexon Formiats dagegen  $\rho_{bcp}=1.63(4)e/\text{\AA}^3$ . Bei den Laplacewerten sind die Unterschiede mit  $-12.5(23) e/\text{\AA}^5$  bzw.  $-6.7(13) e/\text{\AA}^5$  deutlicher. Bei den polaren C–O Bindungen beobachtet man eine etwas größere Abweichung von den Mittelwerten. So ergeben sich für die Bindungen C4–O3 und C5–O3 im Ringsystem B (obere Reihe, Mitte) Mittelwerte von  $2.11(14) e/\text{\AA}^5$  und  $1.67(9) e/\text{\AA}^5$  für  $\rho_{bcp}$  und  $-15.0(37) e/\text{\AA}^5 / -8.7(41) e/\text{\AA}^5$  für die Werte der Laplacefunktion. Dieser Trend setzt sich auch bei den Bindungen außerhalb des Morphingrundgerüsts fort. Für die Bindung C3–O1 findet man ein Durchschnittswert von  $\rho_{bcp}=2.19(17) e/\text{\AA}^3$  und  $\nabla^2\rho=-22.1(62) e/\text{\AA}^5$ . Die Werte für  $\rho_{bcp}$  und  $\nabla^2\rho$  nehmen stark ab, wenn das Kohlenstoffatom der C–O Bindung nicht im aromatischen System liegt. So wird für die Bindungen C6–O2, C14–O4 bei den Naltrexonverbindungen und C20–O4 beim Diprenorphin ein gemittelter Wert von  $\rho_{bcp}=1.87(5)e/\text{\AA}^3$  und  $\nabla^2\rho=-13.2(20) e/\text{\AA}^5$  gefunden. Die geringste Elektronendichte besitzen die Bindungen der Cyclopropanring-systeme. Sie ist mit durchschnittlich  $1.59(8) e/\text{\AA}^3$  für  $\rho$  und  $-6.1(28) e/\text{\AA}^5$  für  $\nabla^2\rho$  deutlich kleiner im Vergleich zu den C–C Einfachbindungen. Auffällig ist auch die Elliptizität an den bindungskritischen Punkten. Mit 0.58 ist  $\epsilon$  deutlich von  $\epsilon=0$  für eine klassische C–C Einfachbindung entfernt und typisch für stark gespannte Ringsysteme [45][68]. Ebenso typisch für gebogene Bindungen ist die Verlängerung des Bindungspfades. Bei den nichtgebogenen Bindungen ist die Länge des Bindungspfades fast identisch mit der Länge des Kern-Kern-Abstandes. Im Fall der Bindungen im Cyclopropanring sind die Bindungen jedoch bis zu  $0.0127\text{\AA}$  länger und die bindungskritischen Punkte bis zu  $0.08\text{\AA}$  gegenüber der Kern-Kern-Verbindungsachse verschoben. Tabelle 9.2 zeigt zusammengefasst die charakteristischen Daten für die ringkritischen Punkte des Morphingrundgerüsts. Die Kongruenz zwischen den verschiedenen Experimenten zeigt, dass die Elektronendichte auch weitab der Kerne adäquat beschrieben wird. Durch die zum Teil sehr gute Übereinstimmung der topologischen Parameter könnte man auf die von Bader postulierte Transferierbarkeit schließen. Um die Übertragbarkeit deutlich zu zeigen, wurden daher ebenfalls die experimentell berechneten atomaren Eigenschaften der verschiedenen Substanzen untersucht.

## 9.3 Vergleich der atomaren Eigenschaften

Die in dieser Arbeit untersuchten Opioide haben das für die typische T-Form verantwortliche oligocyclische Grundgerüst gemeinsam. Die Abbildungen 9.2 und 9.3 zeigen den Vergleich der atomaren Eigenschaften der Atome, die Teil dieses Grundgerüsts sind. In Abbildung 9.2 sind die atomaren Volumina der einzelnen Substanzen gegeben. Eine große Streuung beobachtet man für das Sauerstoffatom O1 der einzelnen Verbindungen, wobei Codein und Dextromethorphan die kleinsten Volumina zeigen, da in beiden Fällen eine Methylgruppe an dem Sauerstoffatom gebunden ist, während in den anderen Molekülen das O1 Atom Teil einer Hydroxylgruppe ist. Den gleichen Trend beobachtet man für O2, wo das Volumen für das etherverbrückende Sauerstoffatom im Diprenorphinmolekül, verglichen mit den anderen Verbindungen, ein deutlich kleineres Volumen besitzt. Die Volumina der Hydroxyl- und der Carbonyl-Sauerstoffatome sind annähernd gleich. Die Werte für O3 in dem heterocyclischen Fünfring sind nahezu identisch. Bei der Betrachtung der Volumina des Stickstoffatoms N1 erkennt man deutlich den Unterschied zwischen dem protonierten N-Atom des Naltrexon Formiat und dem der freien Basen. Das kleinere Volumen des vierfach gebundenen Stickstoffatoms erklärt sich durch den zusätzlichen Substituenten. Die aromatischen Kohlenstoffatome zeigen in allen Verbindungen die gleichen Werte mit einer Abweichung für C4 im Dextromethorphan. In letzterem Fall beobachtet man ein größeres Volumen, da das Kohlenstoffatom an ein Wasserstoffatom und nicht wie in den anderen Verbindungen an ein Sauerstoffatom (O3) gebunden ist. Das Gleiche gilt für die Atome C5 und C6. Das Kohlenstoffatom C6 im Diprenorphin zeigt mit  $5.61 \text{ \AA}^3$  das kleinste Volumen, da es durch das zusätzliche Ringsystem mit vier Nichtwasserstoffatomen verbunden ist.

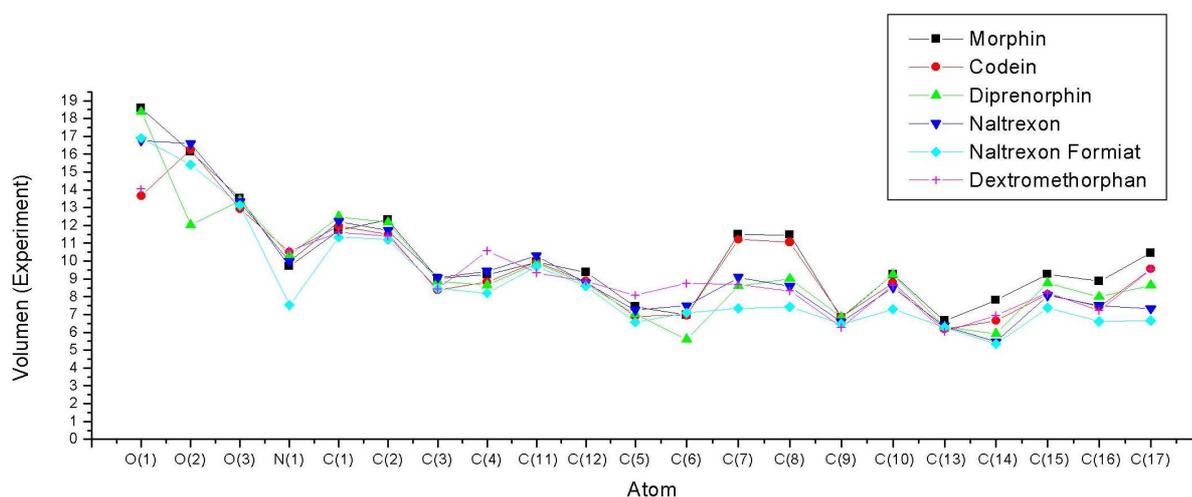


Abbildung 9.2: Volumina der Atome im oligocyclische Grundgerüst. Die Werte sind in  $\text{\AA}^3$  angegeben.

Bei den Atomen C7 und C8 erkennt man ein größeres Volumen bei den Verbindungen, die eine C=C Doppelbindung enthalten (Morphin und Codein) im Gegensatz zu Molekülen, die an dieser Stelle eine C-C Einfachbindung besitzen. Bei C14 unterscheidet man zwischen den Verbindungen, die an dieser Stelle mit zwei Wasserstoffatomen verbunden sind (Morphin, Codein und Dextromethorphan) und denjenigen, die mit drei Nichtwasserstoffatomen verknüpft sind (Diprenorphin, Naltrexon und Naltrexon Formiat). Die letzteren zeigen ein geringfügig kleineres Volumen gegenüber den anderen. Im Allgemeinen zeigt sich eine größere Streuung bei den Kohlenstoffatomen um das Stickstoffatom, wobei C17 bei einigen Verbindungen wie Morphin, Codein und Dextromethorphan ein Teil der Methylgruppe ist, bei Diprenorphin, Naltrexon und Naltrexon Formiat dagegen zur Methylengruppe gehört. Auffällig sind die generell etwas kleineren Volumina der Kohlenstoffatome für die Ringsysteme D und E für das Naltrexon Formiat. Die Ergebnisse der Integration bezüglich der atomaren Ladungen sind in Abbildung 9.3 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die experimentelle Ladung der Atome von der Stärke der Wechselwirkung abhängt, in die das Atom involviert ist. So führen die starken Wechselwirkungen der Atome O1, O2 und N1 des Morphinmoleküls zu stark negativen Ladungen an diesen Atomen. Die mit Sauerstoffatomen verknüpften Kohlenstoffatome C6 (bis auf Dextromethorphan) und C14 von Naltrexon und Naltrexonformiat zeigen deutliche Unterschiede. So sind die Kohlenstoffatome der Carbonylgruppen stärker positiv geladen als die mit Hydroxyl- oder Ethergruppen verknüpften Kohlenstoffatome (C6). Im Fall von Naltrexon und Naltrexon Formiat ist jeweils eine OH-Gruppe am Atom C14 gebunden, daher zeigen die beiden Kohlenstoffatome eine höhere Ladung. Im Gegensatz zu den atomaren Volumina zeigen die atomaren Ladungen des protonierten Naltrexonderivates größere Werte im Gegensatz zu den neutralen Molekülen, sodass sich die formale Ladung +1 e auf weite Bereiche des Moleküls verteilt. Dabei ist der aromatische Teil des Moleküls kaum betroffen.

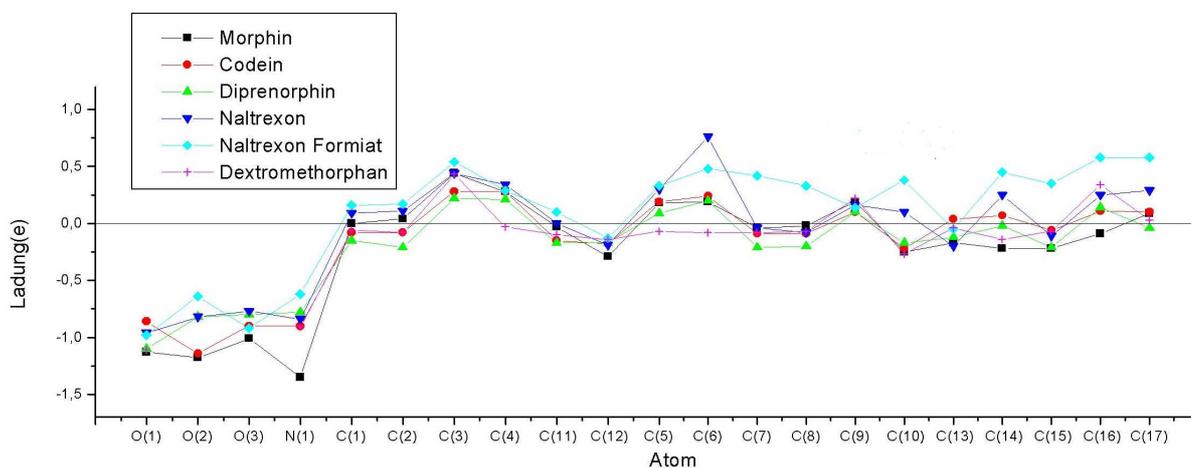


Abbildung 9.3: Atomaren Ladungen im oligocyclischen Grundgerüst

Um die Additivität der atomaren Eigenschaften zu untersuchen, wurden jeweils die

atomaren Volumina und elektronischen Populationen der Kohlenstoffatome der Ringsysteme A-E aufsummiert und mit den Werten einer theoretischen Rechnung (siehe Kapitel 4.5) verglichen. Die Werte sind in den Tabellen 9.3 aufgelistet. Wie bereits erwähnt, fallen die Werte für Naltrexon Formiat aufgrund der positiven Ladung des Gesamtmoleküls ein wenig aus der Rolle. Betrachtet man nur die Werte der freien Basen, findet sich eine gute Übereinstimmung sowohl zwischen den Werten der unterschiedlichen Experimente, als auch zwischen den experimentellen und theoretischen Werten. Die größten Abweichungen beobachtet man bei dem Volumen des Ringes D. So ergibt sich für dieses Ringsystem ein Mittelwert von 46.6 (41) Å<sup>3</sup> und zeigt damit eine Abweichung von 7.6% zu dem berechneten Wert (50.44 Å<sup>3</sup>). Dieser Unterschied kann auf die bereits besprochenen unterschiedlichen Bindungssituationen der Kohlenstoffatome C6 und C14 im Diprenorphin oder Naltrexon zurückgeführt werden. Die größte Abweichung der elektronischen Populationen liegt bei 3.3% und zeigt die gute Reproduzierbarkeit der atomaren Eigenschaften von chemisch ähnlichen Atomen. Dies trifft auch auf den Cyclopropanring im Diprenorphin und Naltrexon zu. So ergibt sich ein durchschnittliches Volumen von 61.8(18)Å<sup>3</sup> und eine Ladung nahe Null (0.08(3)e). Vergleicht man die Methylgruppen der einzelnen Verbindungen, so zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung in den einzelnen Volumina (durchschnittlich 26.5(9) Å<sup>3</sup>). In Bezug auf die Ladung spielen die Atome, an denen die Methylgruppe gebunden ist, eine Rolle. So ist die Ladung der beiden Methylgruppen im Diprenorphin, die an dem C20 Kohlenstoff gebunden sind, viel kleiner (0.21(3)e) im Vergleich zu den an den elektronegativeren Stickstoff oder Sauerstoffatomen gebundenen Methylgruppen (0.45(16)e). Auch bei der Betrachtung der Hydroxylgruppen finden sich Unterschiede zwischen den OH-Gruppen am aromatischen System und denen an sp<sup>3</sup>-hybridisierten Kohlenstoffatome gebundenen OH-Gruppen. So ergibt sich für die Ersten ein mittleres Volumen von 19.0(8) Å<sup>3</sup> sowie eine Ladung q=-46(8)e und für die zweite Gruppe ein Volumen von 16.9(6)Å<sup>3</sup> sowie eine Ladung von q=-40(8)e. Damit können kleine Unterschiede sichtbar gemacht werden.

Verbindung	Ring A	Ring B	Ring C	Ring D	Ring E
Morphin	35.53	33.01	36.07	36.77	38.86
Codein	35.93	32.57	35.63	35.34	37.64
Diprenorphin	36.25	32.79	36.45	36.55	37.88
Naltrexon	35.20	32.52	35.01	35.88	37.49
Naltrexon Formiat	34.86	32.48	35.11	34.04	36.15
Dextromethorphan	35.95	—	36.47	36.47	37.60
Theorie	34.86	32.14	34.76	35.35	37.03

Verbindung	Ring A	Ring B	Ring C	Ring D	Ring E
Morphin	61.60	46.21	49.82	51.85	49.09
Codein	59.56	43.71	47.30	48.96	45.78
Diprenorphin	60.80	44.09	46.43	41.15	46.16
Naltrexon	61.49	45.10	45.97	44.20	43.96
Naltrexon Formiat	57.51	42.78	43.69	40.03	39.53
Dextromethorphan	60.19	—	46.11	46.83	45.27
Theorie	61.21	47.24	49.35	50.44	47.83

Tabelle 9.3: Elektronische Population (oben) und Volumen (unten) der Ringsysteme im Grundgerüst. Alle Werte sind angegeben in [e] und [Å<sup>3</sup>].

## 9.4 Bindungsordnung

Neben der Bestimmung von Bindungsordnungen nach Bader sind u.a. die Methode von Pauling[54], in Abhängigkeit der Bindungslänge, und seit kurzem die Methode nach Howard und Lamarche[55] bekannt. Bei der letzteren werden neben der Elektronendichte noch weitere topologische Parameter verwendet. Die Gleichung lautet:

$$n = a + b\lambda_3 + c(\lambda_1 + \lambda_2) + d\rho_{bcp} \quad (9.1)$$

mit  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ , den Eigenwerten der Hesse-Matrix und den Parametern a,b,c und d, die für unterschiedliche Bindungsarten optimiert wurden. In Tabelle 9.4 sind die Bindungsordnungen der gemittelten Bindungen gegeben. Die Spalten Bader I und Bader II unterscheiden sich in dem Basissatz, der zur Berechnung der theoretischen  $\rho$ -Werte zur Bestimmung der Parameter A und B (siehe 10.1) verwendet wurde (Bader I:B3LYP 6-31G\*, Bader II:B3LYP 6-311++G(3df,3pd)[56]). Der Vergleich der Bindungsordnungen nach Bader zeigt, dass die Werte für den niedrigeren Basissatz höher sind. Die Werte für C–O Bindungen müssen kritisch betrachtet werden, da zur Bestimmung der Parameter A und B nur zwei theoretische Werte für die Bindungsdichte verwendet wurden. Dennoch sind diese Werte ungewöhnlich hoch. Passender sind die Werte nach Pauling. Gehen zusätzlich zu  $\rho$  noch die Eigenwerte der Hesse-Matrix bei der Berechnung ein, erhält man für C–C Bindungen stets kleinere Bindungsordnungen. Diese Diskrepanz ist nicht überraschend, da es bekannt ist, dass sich die gemessenen Werte für  $\lambda_3$  von den theoretischen bis zu 50% unterscheiden[57][58][59]. Betrachtet man die Quotienten der Bindungsordnungen zueinander, zeigt sich, dass es im Fall der C–C Bindungen eine gute Übereinstimmung der unterschiedlichen Methoden gibt. So ergibt z.B. die Methode von Howard und Lamarche ein Verhältnis zwischen C=C Doppelbindung und C–C Einfachbindung von 2.17:1. Bei den C–N Bindungen stimmen die Verhältnisse ebenso gut überein. Für C–C Bindungen eignet sich die Methode nach Bader (bevorzugt mit hohem Basissatz) zur Bestimmung der Bindungsordnung. Werden weitere topologische Parameter verwendet, kommt es zu deutlichen Unterschieden, da die Parameter a,b,c und d mit theoretisch berechneten  $\lambda_3$ -Werten optimiert wurden. Betrachtet man jedoch die Quotienten, so erhält man annähernd die erwarteten Werte.

Bindung	Bader I	Bader II	Pauling	Howard/Lamarche
C–C	1.05(8)	1.06(7)	0.94(6)	0.71(10)
C=C	2.23(10)	2.02(8)	1.80(3)	1.54(11)
$C_{arom}-C_{arom}$	1.71(15)	1.61(12)	1.49(5)	1.23(12)
C–C <i>Dreiring</i>	0.94(7)	0.97(6)	1.00(2)	0.60(11)
C=O	3.10(1)	2.85(12)	1.36(1)	1.05(6)
$C_{arom}-O$	2.62(9)	1.90(16)	0.94(2)	0.98(4)
C–O	2.40(5)	1.52(2)	0.79(4)	0.96(4)
C–N	1.26(2)	1.10(4)	0.87(3)	1.08(6)
C–N <sup>+</sup>	1.17(1)	0.94(3)	0.75(3)	0.99(4)

Tabelle 9.4: Bindungsordnungen nach verschiedenen Methoden