

Kapitel 5

Codein

5.1 Kristallisation und Messung

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

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

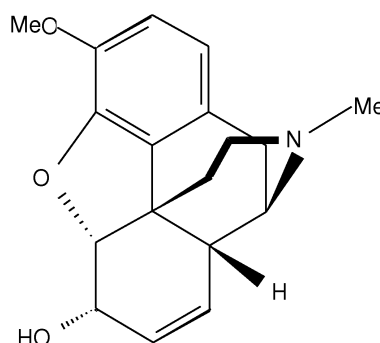


Abbildung 5.1: Codein

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

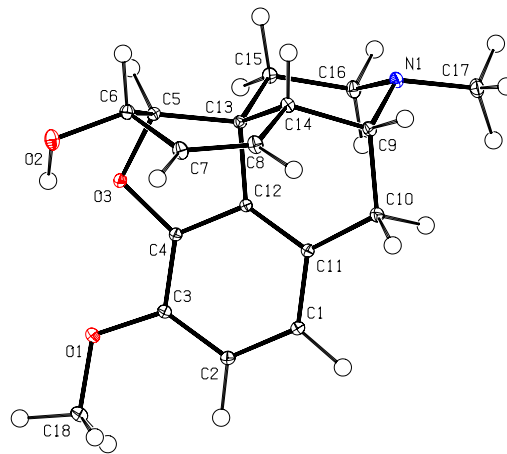


Abbildung 5.2: ORTEP[27]-Plot von Codein

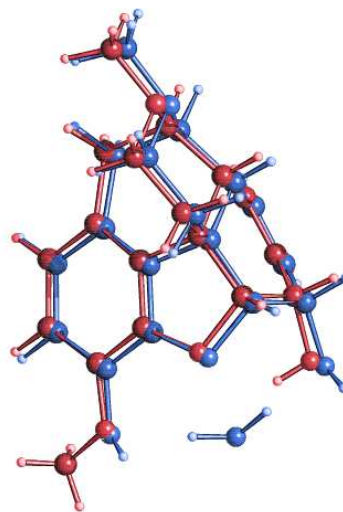


Abbildung 5.3: Überlagerung der beiden Kristallstrukturen von Morphin (blau) und Codein (rot)

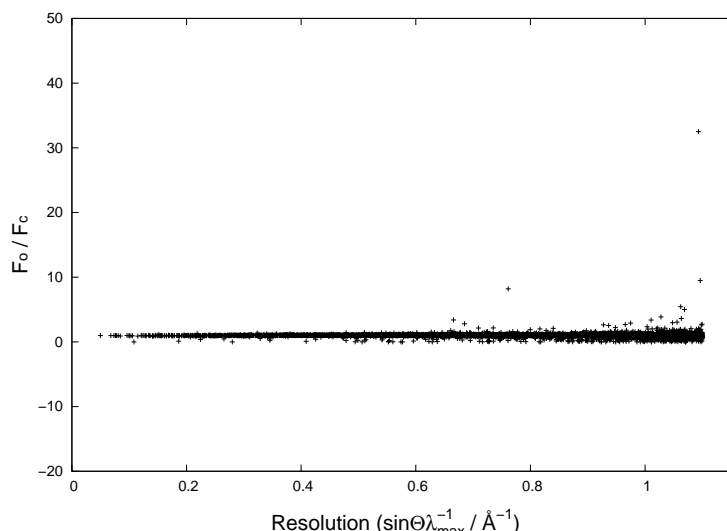


Abbildung 5.4: Verhältnis von F_o/F_c in Abhängigkeit der Auflösung

5.2 Multipolverfeinerung

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

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

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

Tabelle 5.1: Kristallographische Daten von Codein

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

Tabelle 5.2: Gütefaktoren der Multipolverfeinerung

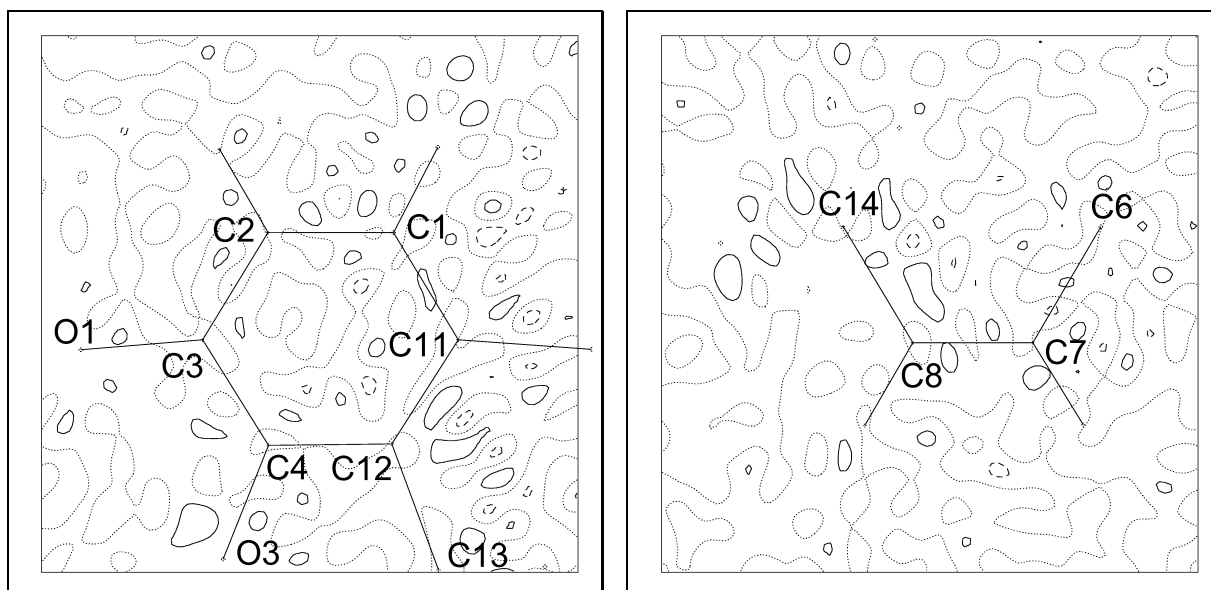


Abbildung 5.5: Restelektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene der C=C Doppelbindung (rechts). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Durchgezogene bzw. gestrichelte Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur ist gepunktet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

5.3 Restelektronendichte

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

5.4 Deformationsdichte

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

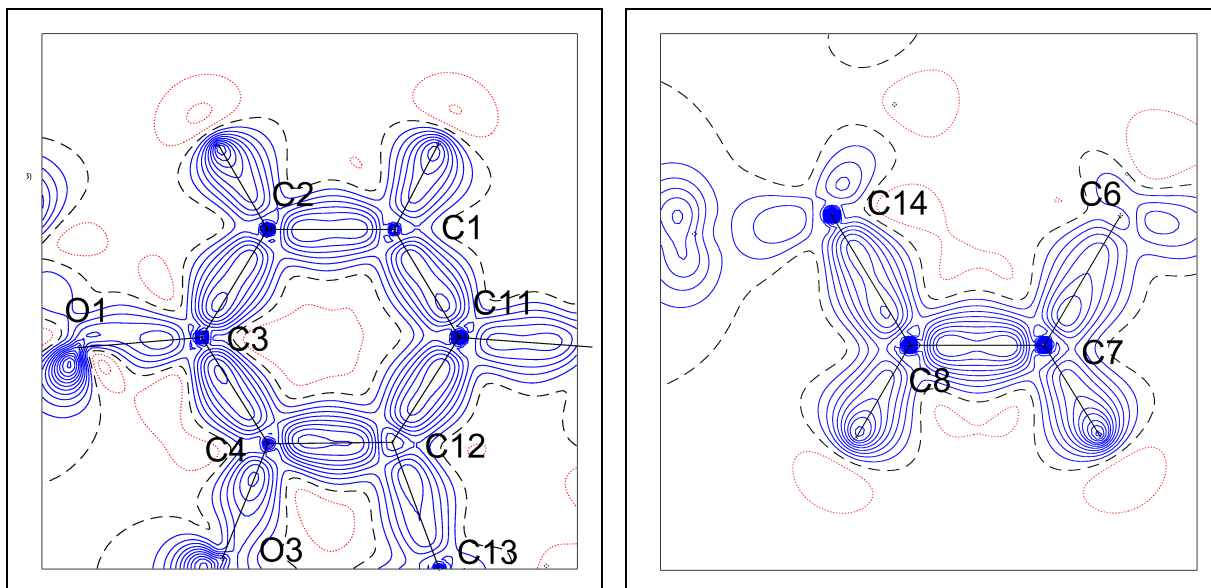


Abbildung 5.6: Experimentelle Deformationselektronendichte in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene der C=C Doppelbindung (rechts). Konturlinien im Abstand von $0.1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Blaue bzw. rote Linien entsprechen positiven bzw. negativen Konturen. Die Nullkontur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

5.5 Topologische Analyse

5.5.1 Kritische Punkte

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

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

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

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

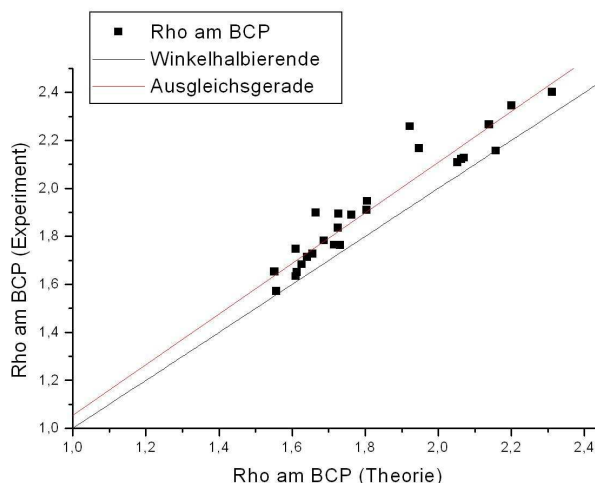


Abbildung 5.7: Rho am bcp Experiment gegen Theorie

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

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

5.5.2 Atomare Volumina und Ladungen

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

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

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

Werte sind angegeben in \AA^3 und e.

Tabelle 5.4: Atomare Eigenschaften von Codein

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

5.5.3 Wasserstoffbrückenbindung

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

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

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

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

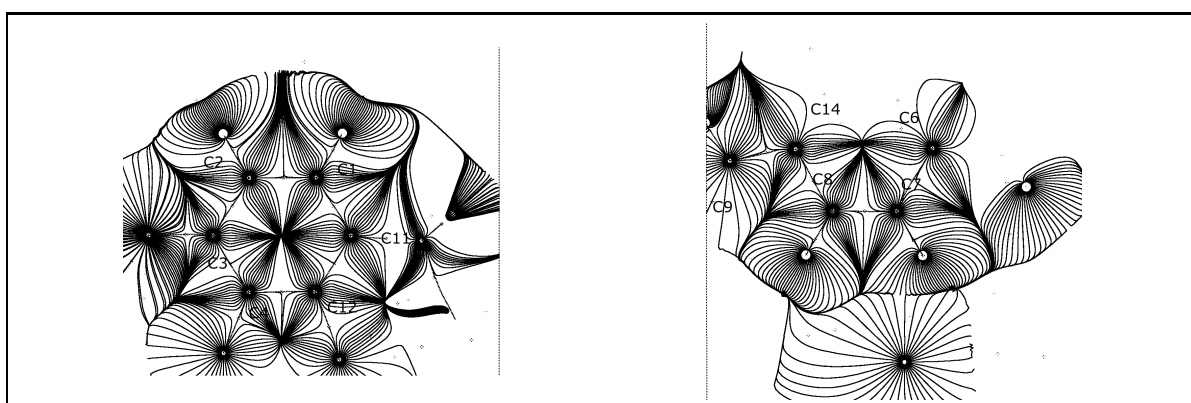


Abbildung 5.8: Gradientenvektorfelder in der Ebene des aromatischen Ringsystems (links) und in der Ebene der C=C Doppelbindung (rechts)

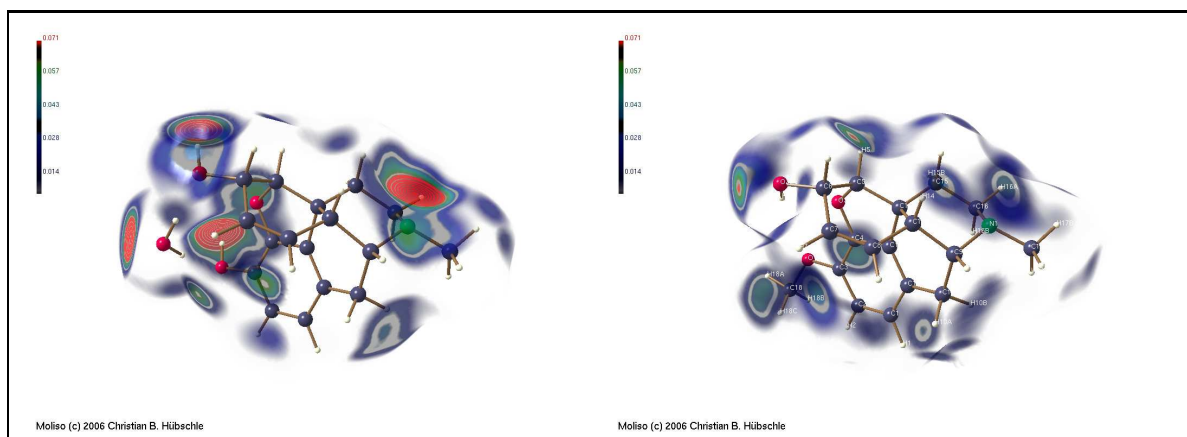


Abbildung 5.9: Hirshfeld-Oberflächen von Morphin und Codein. Auf den Oberflächen sind die interatomaren Wechselwirkung in Form Ringen aufgetragen. Zur Darstellung der Hirshfeld-Oberflächen wurde das Programm MOLISO [39] verwendet.

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

5.5.4 Elektrostatisches Potential

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

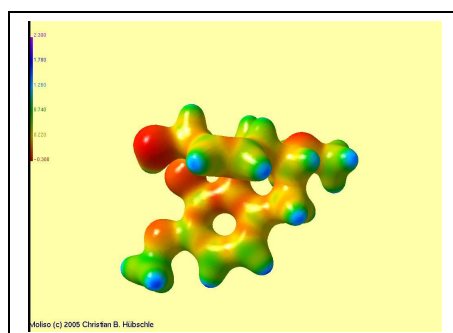


Abbildung 5.10: Elektrostatisches Potential von Codein