

Thermodynamische Untersuchungen und quantenchemische Berechnungen zum Lösungsverhalten von Phenylethylaminen

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von

Claudia Raffauf

aus Koblenz

Würzburg 2011

Eingereicht bei der Fakultät
für Chemie und Pharmazie am: 07.02.2011

1. Gutachter: Prof. Dr. I. Zimmermann
2. Gutachter: Prof. Dr. C. Sotriffer
der Dissertation

1. Prüfer: Prof. Dr. I. Zimmermann
2. Prüfer: Prof. Dr. C. Sotriffer
3. Prüfer: Prof. Dr. Dr. L. Meinel
des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums: 01.04.2011
Datum der Aushändigung der Doktorurkunde:

*Die Lösung ist immer einfach,
man muss sie nur finden.*

Alexander Solschenizyn

Publikationen

RAFFAUF, C., ZIMMERMANN, I.: An analysis of the dissolution process based on the thermodynamic cycle and the influence of the energy contribution. *7th Worldmeeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Valletta (Malta), 8.-11.3.2010

RAFFAUF, C., ZIMMERMANN, I.: Beschreibung des Löseprozesses auf thermodynamischer Ebene am Beispiel von Phenylalkylaminen. *Chemie Symposium der Studierenden Mainfrankens 2008*, Würzburg, 02.12.2008

RAFFAUF, C., ZIMMERMANN, I.: Thermodynamical aspects of the dissolution process exemplified by phenylalkylamines. *6th Worldmeeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Barcelona (Spanien), 7.-10.4.2008

RAFFAUF, C., ZIMMERMANN, I.: Thermodynamische Untersuchung schwerlöslicher Arzneistoffe. *Chemie Symposium der Studierenden Mainfrankens 2007*, Würzburg, 04.12.2007

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. I. Zimmermann am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Julius-Maximilians Universität Würzburg. Ich danke herzlichst all denen, die mich während meiner Promotionszeit auf vielfältigste Weise unterstützt und damit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere danke ich:

- ❁ meinem Doktorvater Prof. Dr. Ingfried Zimmermann für die sehr interessante Aufgabenstellung. Sehr zu schätzen wusste ich die mir überlassene Freiheit in der Planung und Durchführung der Arbeit sowie die Möglichkeit, an internationalen Kongressen teilnehmen zu können.
- ❁ Dr. Sascha Zügner, Doris Moret und Christine Schneider für die Unterstützung in jeglicher Hinsicht (Strukturierung der Praktika, (organisatorische) Probleme des Uni-alltags, usw.) und das angenehme Arbeitsklima.
- ❁ den ehemaligen und aktuellen Kollegen am Lehrstuhl: Silke Heydt, Dr. Wehad Ibrahim, Dr. Anne-Kathrin Müller, Dr. Dirk Leutner, Dr. Joanna Ruppel, Christoph Schlee, Stefanie Schauer und Dr. Stefanie Weber für das stets freundschaftliche Verhältnis und die zahlreichen auch außeruniversitären Aktivitäten. Wehad, Dir danke ich außerdem für den interkulturellen Austausch und unsere gemeinsamen Städtetrips. Silke sei zudem noch für die gemeinsame Mensazeit und die vielen fachlichen und privaten Gespräche und Diskussionen gedankt.
- ❁ Daniel Cappel für die großartige Unterstützung bei der MD-Simulation, ohne die die Durchführung nicht möglich gewesen wäre. Weiter möchte ich Herrn Prof. Dr. Christoph Sotriffer danken, der diese Arbeit in seinem Arbeitskreis erst ermöglicht und in vielen Diskussionen zur Umsetzung beigetragen hat.
- ❁ Prof. Dr. Sergey Verevkin vom Institut für Physikalische Chemie der Universität Rostock für die Durchführung der Sublimationsdruckmessungen.
- ❁ Dr. Andreas Klamt für die Möglichkeit der Teilnahme an der Blockvorlesung *Molekulares Verständnis und Berechnung wichtiger physikalisch-chemischer Eigenschaften* vom 5.10. - 9.10.2010 an der Universität Regensburg, um so die Grundlagen und den Umgang mit dem Programm *COSMOTHERM* zu erlernen.
- ❁ Herrn Prof. Dr. Bernd Engels und Alexander Paasche für die Nutzungsmöglichkeit von *COSMOTHERM* am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg.
- ❁ Prof. Dr. Dr. Lorenz Meinel für die Möglichkeit, die Arbeit am Lehrstuhl beenden zu können und die wertvollen Ratschläge bei der Stellensuche.
- ❁ meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld und das mir erbrachte Vertrauen, diese Arbeit erfolgreich abzuschließen. Meinen Eltern ein besondere Dank für Ihre immerwährende Unterstützung und dafür, dass sie als einzige nie gefragt haben, wie weit ich bin und wann ich fertig werde.
- ❁ meinem Freund Stefan für die stets ermunternden Worte, für die großen und kleinen Hilfen und Freuden im Alltag, für das Korrekturlesen der Arbeit, einfach für alles...

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	xi
Kapitel 1. Einleitung	1
Kapitel 2. Theoretische Grundlagen	3
2.1 Lösungen und Löslichkeitsvorhersage	3
2.1.1 Ideale Lösungen	4
2.1.2 Reguläre und irreguläre Lösungen	5
2.1.3 General Solubility Equation	6
2.1.4 QSAR / QSPR	7
2.1.5 Gruppenbeitragsmethoden	8
2.2 Grundlagen der Thermodynamik	10
2.2.1 Statistische Thermodynamik	11
2.2.2 Thermodynamik des Löseprozesses	11
2.2.3 Temperaturabhängigkeit thermodynamischer Größen	13
2.3 Grundlagen der theoretischen Chemie	15
2.3.1 Ab-initio und semi-empirische Methoden	16
2.3.2 Dichtefunktionaltheorie	19
2.3.3 Kraftfeldmethoden	20
2.3.4 Solvatationsmodelle	23
2.3.5 Grundlagen der verwendeten Programme	26
2.3.6 Konformationsanalyse	35
Kapitel 3. Arbeitshypothese und Zielsetzung	37
Kapitel 4. Materialien und Methoden	39
4.1 Verwendete Substanzen	39
4.1.1 Phenylethylamine	40
4.1.2 Lösungsmittel	41
4.1.3 Referenzsubstanzen	42
4.2 Methoden	42
4.2.1 UV-spektroskopische Messungen	42

4.2.2	Bestimmung der Sättigungslöslichkeit	42
4.2.3	Bestimmung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten	43
4.2.4	Kalorimetrische Messungen	43
4.2.5	Bestimmung der Lösungsenthalpien	46
4.2.6	Bestimmung der Schmelztemperatur und der Schmelzenthalpie	47
4.2.7	Bestimmung der Wärmekapazitäten	47
4.2.8	Bestimmung des Sublimationsdrucks	48
4.2.9	Konformationsanalyse	49
4.2.10	Berechnung der freien Solvatationsenthalpie mit AMSOL	50
4.2.11	Berechnungen mit COSMOtherm	50
4.2.12	MD-Simulation mit AMBER	52
4.2.13	Thermodynamische Integration	53
Kapitel 5. Ergebnisse und Diskussion		55
5.1	Sättigungskonzentration	56
5.2	Hydrophile/Lipophile Eigenschaften	57
5.2.1	Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten	57
5.2.2	Moleküloberfläche und -volumen	62
5.3	Lösungsprozess	66
5.4	Schmelzen	70
5.4.1	Schmelztemperatur und Schmelzenthalpie	71
5.4.2	Wärmekapazitäten	71
5.4.3	Thermodynamische Größen des Schmelzprozesses	72
5.5	Mischen	74
5.6	Sublimation - Verdampfen	76
5.6.1	Dampfdrücke	77
5.6.2	Thermodynamische Größen des Sublimationsprozesses	78
5.6.3	Thermodynamische Größen des Verdampfungsprozesses	79
5.7	Solvatation	80
5.7.1	Konformationsanalyse	81
5.7.2	AMSOL -Berechnung	82
5.7.3	Teilschritte der Solvatation	87
5.8	Ersatzprozesse	89
5.8.1	Ersatzprozess I - Sublimation/Solvatation	89
5.8.2	Ersatzprozess II - Schmelzen/Mischen	93
5.9	MD-Simulation	95
5.9.1	Intramolekulare Wechselwirkungen	96
5.9.2	Radiale Dichteverteilungsfunktionen (RDF)	101
5.10	Thermodynamische Integration	107
Kapitel 6. Zusammenfassung		113

Kapitel 7. Summary	117
Anhang	121
A Absorptionsmaxima und Kalibriergeraden	121
B Methodenprüfung	122
C Einzelmessergebnisse	127
D AMSOL-Berechnungen	134
E MD-Simulation	136
F Thermodynamische Integration	138
Literaturverzeichnis	144
Strukturformeln zum Ausklappen	155

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abschn.	Abschnitt
Adn	Adrenalin
AM1	Austin Model 1
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement
Ami	Aminophenylethanol
BCS	Biopharmaceutical Classification System
CM	Charge Model
COSMO(-RS)	COnductorlike Screening MOdel (for Real Solvents)
CPU	Central Processing Unit
DIN	Deutsches Institut für Normung
DFT	Dichte-Funktional-Theorie (<i>Density Functional Theory</i>)
fcmof	Force field parameter modification file
gaff	General amber force file
GB	Generalized Born
GCM	Group Contribution Method
Gl.	Gleichung
GSE	General Solubility Equation
Hal	Halostachin
HF	Hartree-Fock (Formalismus)
LCAO	Linear Combination of Atomic orbitals
LFER	Linear Free-Energy Relationship
MD	Molecular Dynamics
MLR	Multiple Lineare Regression
MM	Molecular Mechanic
MNDO	Modified neglect of diatomic overlap
MO	Molekül Orbitale
MOE	Molecular Operating Environment

MUE	Mean Unsigned Error
NDDO	Neclect of diatomic differential overlap
NMR	Nuclear magnetic resonance
NPT-Ensemble	konstante Stoffmenge (N), Druck (P), Temperatur (T)
NVT-Ensemble	konstante Stoffmenge (N), Volumen (V), Temperatur (T)
Nor	Noradrenalin
PCM	Polarizable Continuum Method, Point Charge Method
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
Phn	Phenylephrin
PME	Particle-mesh Ewald
QM	Quantenmechanik
QSPR / QSAR	Quantitative Structure Property/Activity Relation
PM3	Parametric method 3
(T)PSA	(Topological) Polar Surface Area
RESP	Restrained electrostatic potential
RDF	Radial Distribution Function, Radiale Verteilungs/Dichte Funktionen
RMS	Root Mean Square
(S)ASA	(Solvent) accesible surface arrea
SC(R)F	Self-Consistent (Reaction) Field
SM	Solvation Model
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry Specification
Syn	Synephrin
Tab.	Tabelle
TDDFT	Zeitabhängige Dichte-Funktional-Theorie (<i>Time Dependence DFT</i>)
TI	Thermodynamische Integration
Tyr	Tyramin
TZVP	Triple Zeta Valence Polarisation
UNIFAC	Universal quasichemical functional group activity contribution
UNIQUAC	Universal quasichemical (Method)
vdW	van-der-Waals (Kräfte)
WBB	Wasserstoff-Brücken-Bindungen

Formelzeichen / Einheiten

c	Konzentration	$g \text{ mol}^{-1}$
cal	Kalorie	$1 \text{ cal} = 4,184 \text{ J}$
C _p	Wärmekapazität	$J \text{ mol}^{-1} K^{-1}$
ε	Dielektrizitätskonstante	-
G	Gibbs'sche (Freie) Energie, Freie Enthalpie	$J \text{ mol}^{-1} K^{-1}$
H	Enthalpie	$J \text{ mol}^{-1} K^{-1}$
k	Boltzmannkonstante	$1,381 \cdot 10^{-23} JK^{-1}$
log	dekadischer Logarithmus	-
ln	natürlicher Logarithmus	-
logP	logarith. Verteilungskoeffizient	-
m	Masse	g
M _r	molare Masse	$g \text{ mol}^{-1}$
p	Druck	Pa
P	Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient	-
r	Heizrate	$K \text{ min}^{-1}$
R	allgemeine Gaskonstante	$8,314 \text{ J mol}^{-1} K^{-1}$
logS	Löslichkeit	-
S	Entropie	$J \text{ mol}^{-1} K^{-1}$
T	Temperatur	K
X	Molenbruch	-

Indices

lös	Lösen
melt	Schmelzen (melting)
mix	Mischen
O	Octanol
satt	Sättigung
sub	Sublimation
solv	Solvatation
vap	Verdampfen (vaporization)
W	Wasser

Einleitung

Die Wasserlöslichkeit von pharmazeutisch verwendeten Substanzen spielt eine sehr große Rolle. Die meisten Arzneistoffe müssen sich nach peroraler Applikation erst im Magen-Darm-Trakt lösen, bevor sie vom Körper aufgenommen und mit dem Blut an den eigentlichen Wirkort transportiert werden können. In flüssigen Arzneiformen muss der Wirkstoff bereits vor Anwendung in gelöster Form vorliegen, da Infusions- und Injektionslösungen ansonsten nicht appliziert werden können. Die Löslichkeit ist somit oft der limitierende Faktor, aufgrund dessen viele in-vitro gut wirksame Arzneistoffe therapeutisch nicht verwendet werden können. Erst nach löslichkeitsverbessernden Maßnahmen können diese Arzneistoffe ihre Wirkung auch in-vivo entfalten. Für schwerlösliche Stoffe eine geeignete Formulierung mit ausreichender Bioverfügbarkeit zu entwickeln, ist jedoch oft recht aufwendig.

Eine Verbesserung der Löslichkeit kann z.B. durch chemische Veränderung des Wirkstoffmoleküls erreicht werden [Ingendoh, 1988]. Hydrophile Gruppen sowie saure oder basische Reste, deren Salze sich gut in Wasser lösen, können zusätzlich in das Molekül eingebracht werden. Ebenso ist die Synthese eines besser löslichen Prodrugs möglich. Nachteil einer chemischen Modifikation ist, dass der Einfluss der Veränderung erst nach Entwicklung eines geeigneten Synthesewegs und erfolgter Synthese bestimmt werden kann. Zudem kann nicht vorausgesagt werden, ob die Modifikation die Löslichkeit auch tatsächlich verbessert. So können zusätzliche hydrophile Gruppen durch Bildung intermolekularer Wechselwirkungen die Löslichkeit aufgrund beständigerer Kristallgitter auch wieder verschlechtern. Ein weiteres Problem liegt in der möglichen Beeinflussung der wirkungsbestimmenden Strukturen.

Somit ist es von großem Vorteil, den Einfluss einer Veränderung theoretisch voraussagen zu können. Dazu gilt es zunächst zu klären, welche Eigenschaften für gutes oder schlechtes Lösungsverhalten verantwortlich sind. Lipinski et al. [1997] untersuchten dazu bereits auf dem Markt erhältliche Arzneistoffe und stellten die *Rule of Five* auf. Die von ihnen definierten globalen, mit der Löslichkeit verbundenen Eigenschaften sind darin mit ihren Grenzwerten nahe fünf oder einem Vielfachen von fünf zusammengefasst ($M_r < 500$, $\log P < 5$, Anzahl der WBB-Akzeptoren < 10 , Anzahl der WBB-Donatoren < 5). Diese groben Anhaltspunkte zeigen, worauf bei der Wirkstofffindung und -synthese geachtet werden sollte. Natürlich können die Wirkstoffe diesen nicht immer entsprechen, schließlich ist der pharmakologische Effekt das für die Wirkstoffsuche wesentliche Kriterium.

In späteren Entwicklungsphasen kann die Löslichkeit noch mit pharmazeutisch-technologischen Maßnahmen verbessert werden. Diese beruhen auf Veränderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs sowie des Lösungsmediums [Zimmermann, 1989; Pouton, 2006]. Da die Löslichkeitsverbesserung mithilfe der galenischen Formulierung allein auf Erfahrungswerten basiert, ist das Finden einer für einen bestimmten Wirkstoff geeigneten Methode oft zeit- und kostenintensiv. Zu den technologischen Maßnahmen gehören:

- Verkleinerung der Partikelgröße (z.B. Mikronisierung, Nanosuspensionen)
- Modifizierung der Kristalleigenschaften (z.B. über Polymorphie)
- Verwendung von Solubilisatoren (z.B. Mizellbildung, Mikroemulsionen)
- Komplexbildung (z.B. Cyclodextrine)
- Wirkstoffdispersion in Carriern (Gefrierrocknung, feste Dispersionen/Lösung)
- Verwendung von Kosolventien (z.B. Ethanol)

Um die Löslichkeitsverbesserung effizient zu gestalten, sollte die genaue Löslichkeit bekannt sein. Zu deren experimenteller Bestimmung wird eine gewisse Mindestmenge der Substanz benötigt, die jedoch am Anfang der Entwicklung oft noch nicht zur Verfügung steht. Daher wurden zum einen Screening-Methoden, die mit minimalsten Probenmengen auskommen [Alsenz und Kansy, 2007] und zum anderen mathematische und quantenchemische Modelle zur Löslichkeitsberechnung [Huuskonen, 2001; Faller und Ertl, 2007] entwickelt. Gerade bei der heutigen modernen computerbasierten Wirkstoffforschung sind die in-silico Methoden von entscheidender Wichtigkeit. Die mit Hilfe von Simulationen und Modelling-Verfahren gefundenen Wirkstoffe sind zwar sehr wirksam, da sie spezifisch mit einzelnen Rezeptoren oder Enzymen interagieren, weisen aber oft auch höhere Molekulargewichte und Lipophilien als Wirkstoffe herkömmlicher Synthesemethoden auf [Livingstone, 2003]. Daher können nicht alle potentiellen Wirkstoffe später auch in-vivo dieselbe Wirksamkeit entfalten oder in eine geeignete Darreichungsform überführt werden. Um die aufwendige Synthese ungeeigneter und schlecht löslicher Stoffe zu vermeiden, ist eine Vorauswahl anhand berechneter Parameter notwendig.

Es sind bereits einige, auf unterschiedlichen Ansätzen basierende Methoden zur Vorhersage von Löslichkeiten entwickelt worden. Aus der Kenntnis des reinen Zahlenwertes der Löslichkeit kann jedoch noch keine löslichkeitsverbessernde Maßnahme abgeleitet werden. Dazu muss der Lösungsprozess an sich in allen Einzelschritten verstanden werden und in die Löslichkeitsbestimmung mit einfließen. Da das Lösen einer Substanz immer mit einem Energieumsatz verbunden ist, wird in dieser Arbeit die Thermodynamik des Löseprozesses als Grundlage der Lösungsbeurteilung verwendet. Wie bereits Kempf [2000] und Machon [2003] anhand einfacher Modellsubstanzen zeigen konnten, bietet dieser thermodynamische Ansatz die Möglichkeit, das Lösungsverhalten zu beurteilen. Dafür werden die Energiebeiträge der einzelnen Teilschritte des Lösungsprozesses, soweit zugänglich, experimentell bestimmt oder mit quantenchemischen Methoden berechnet. In dieser Arbeit soll der Ansatz von einfachen Modellmolekülen auf *drug-like-molecules* (Def. nach Ghose et al. [1999]) übertragen werden. Anhand der Phenylethylamine, darunter auch der bekannteste Vertreter, dem Adrenalin, soll versucht werden, deren mäßige bis schlechte Wasserlöslichkeit sowie den Einfluss der Position von funktionellen Gruppen im Molekül zu erklären.

Theoretische Grundlagen

Im Folgenden werden die wissenschaftlichen Grundlagen, auf denen diese Arbeit aufbaut, dargestellt. Dies umfasst im ersten Teil die Definition der Löslichkeit und einige Ansätze zur Löslichkeitsberechnung basierend auf physikalisch-chemischen Stoffeigenschaften. Der zweite Teil befasst sich zum einen mit den thermodynamischen Grundlagen des Lösungsprozesses und zum anderen mit der Temperaturabhängigkeit thermodynamischer Größen. Im letzten Teil wird auf die Grundlagen der theoretischen Chemie eingegangen, auf denen die quantenchemischen Programme zur Berechnung physikalisch-chemischer Stoffeigenschaften basieren. Die verwendeten Programme AMSOL, AMBER und COSMO werden mit ihrem, für diese Arbeit relevanten Anwendungsbereich vorgestellt.

2.1 Lösungen und Löslichkeitsvorhersage

Unter einer Lösung versteht man ein einphasiges System, in dem ein fester, flüssiger oder gasförmiger Stoff in einem Lösungsmittel (meistens flüssig) atomar oder molekular dispers verteilt ist [Ammon, 2004]. Im Folgenden bezieht sich der Begriff Lösung ausschließlich auf in Wasser gelöste Feststoffe.

Die Löslichkeit selbst bezeichnet in quantitativer Hinsicht die Konzentration eines gelösten Stoffs in einer gesättigten Lösung bei einer bestimmten Temperatur [Leuenberger et al., 2002]. Die Angabe der Löslichkeit kann allerdings in den unterschiedlichsten Einheiten erfolgen. So können nach DIN 1310.6 Konzentrationen als Stoffmenge, Masse, Volumen, als Teilchenanzahl pro Volumeneinheit des Lösungsmittels oder als Stoffmengen-, Massen-, Volumen- oder Teilchenzahlanteil angegeben werden. Am besten vergleichbar ist jedoch die Angabe der Stoffmenge oder Teilchenanzahl pro Volumeneinheit, so dass diese Angabe auch für diese Arbeit gewählt wurde.

Nach dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur. 6) wird die Löslichkeit in Volumenanteilen [ml] des Lösungsmittels je Gramm zu lösender Substanz angegeben. Dieses eher qualitative Maß dient hauptsächlich der Einteilung der Substanzen in Gruppen wie z.B. leicht löslich (1-10 ml/g), schwer löslich (100-1000 ml/g) oder praktisch unlöslich (>10.000 ml/g).

Ob eine Substanz als gut oder schlecht löslich bezeichnet werden kann, ist aber auch abhängig vom jeweiligen Bezugspunkt. Daher wird für pharmazeutische Substanzen häufig das Biopharmaceutical Classification System (BCS) herangezogen [Amidon et al., 1995]. Danach wird ein Arzneistoff als gut löslich bezeichnet, wenn sich die für einen pharmakologischen

Effekt notwendige höchste Dosis in 250 ml Wasser über einen pH-Bereich von 1-7,5 löst [FDA, 2000]. Damit kann eine nach Ph.Eur. schwer lösliche Substanz nach BCS gut löslich sein, wenn die zu applizierende Dosis entsprechend klein ist.

Sowie schon der Löslichkeitsbegriff unterschiedlich aufgefasst werden kann, gibt es auch die verschiedensten Herangehensweisen, eine Lösung zu beschreiben und die Wasserlöslichkeit zu bestimmen, zu berechnen und vorauszusagen. Das liegt unter anderem an der Komplexität des Wassers selbst. Als sehr polare Verbindung kann es pro Molekül zwei Wasserstoffbrücken ausbilden, so dass das Wasser eine sog. Clusterstruktur einnimmt. Die sich bildenden Ketten und Ringe unterliegen einer ständigen Fluktuation [Keutsch und Saykally, 2001; Head-Gordon und Johnson, 2006]. Die Cluster verändern sich außerdem, sobald eine weitere Substanz ins Wasser eingebracht wird. Zur Beschreibung dieser komplexen Vorgänge gibt es verschiedene Ansätze. Eine alle zusammenhängende Vorgänge erklärende Theorie konnte allerdings noch nicht geschaffen werden.

Die Ansätze zur Löslichkeitsberechnung basieren auf den verschiedensten Grundlagen. Dazu zählen z.B:

- Physikochemische Eigenschaften (z.B. Schmelzpunkt, Verteilungskoeffizient)
- Molekulare Strukturen (z.B. Molekylvolumen, -oberfläche, Dipol)
- Molekülgruppenbeiträge
- Quantenchemische Berechnungsverfahren

Im Folgenden werden einige Ansätze mit ihren physikalisch-chemischen Hintergründen und Unterschieden genauer beschrieben. Auf die Grundlagen der quantenchemischen Verfahren wird in Abschn. 2.3 eingegangen.

2.1.1 Ideale Lösungen

Das ideale Verhalten von Lösungen setzt voraus, dass die Wechselwirkungen zwischen Substanz und Lösungsmittel identisch sind mit denen, die zwischen der reinen Substanz und zwischen dem reinen Lösungsmittel herrschen. Es wird weiterhin angenommen, dass die gelösten Teilchen so weit voneinander entfernt sind, dass ihre artspezifischen Wechselwirkungskräfte vernachlässigt werden können. Damit folgt eine ideale Lösung dem Raoult'schen Gesetz. Die Löslichkeit ist somit nur von der Temperatur T , dem Schmelzpunkt T_{melt} und der molaren Schmelzwärme ΔH_{melt} abhängig.

$$-\ln X_2 = \frac{\Delta H_{melt}}{R} \cdot \left(\frac{T_{melt} - T}{T_{melt} \cdot T} \right) \quad (2.1)$$

In einer idealen Lösung ist die Lösungswärme gleich der Schmelzwärme, die Auflösungsentropie wird vernachlässigt. Bei Verdünnungen treten außerdem keine Wärmeeffekte auf. Des Weiteren wird die Löslichkeit nicht durch die Art des Lösungsmittels beeinträchtigt. Es gilt Gl. 2.1 für die ideale Löslichkeit eines Feststoffs ausgedrückt als Molenbruch X_2 .

2.1.2 Reguläre und irreguläre Lösungen

Die meisten realen Lösungen weichen positiv oder negativ vom Raoultischen Gesetz und damit vom idealen Lösungsverhalten ab. Bei diesem realen Lösungsverhalten sind die Kohäsions- und Adhäsionskräfte ungleich der Lösungsmittelwechselwirkungen. Ursachen dafür können z.B. van-der-Waals-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen oder Dipol-Dipol-Wechselwirkungen sein.

Sind die Abweichung gering, so werden die entsprechenden Lösungen nach Hildebrand [1929] als reguläre Lösungen bezeichnet. Die Solvatmoleküle sind aufgrund ihrer thermischen Bewegung zufällig verteilt, so dass sich die Mischungsentropie weiterhin ideal verhält. Die Löslichkeit einer regulären Lösung lässt sich durch die Summe zweier Terme darstellen; der Löslichkeit der idealen Lösung korrigiert um die Aktivität der Lösung gemäß den auftretenden Wechselwirkungen:

$$-\ln X_2 = \frac{\Delta H_{melt}}{R} \cdot \left(\frac{T_{melt} - T}{T_{melt} \cdot T} \right) + \frac{V_2 \cdot \Phi_1^2}{2,303 \cdot R \cdot T} \cdot (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (2.2)$$

In der Hildebrand-Scatchard-Gleichung steht V_2 für das molare Volumen des gelösten Stoffes, Φ_1^2 für den Volumenanteil des Lösungsmittels und δ_1 und δ_2 für die Löslichkeitsparameter des Lösungsmittels und der zu lösenden Substanz [Barton, 1975]. Die Löslichkeitsparameter stellen ein Maß für die Kohäsion zwischen ähnlichen Molekülen dar. Für viele Substanzen liegen sie bereits tabelliert vor, können aber auch z.B. nach experimenteller Bestimmung der Verdampfungsenthalpie berechnet werden. Anhand Gl. 2.2 lässt sich erkennen, dass die Löslichkeit zunimmt, je näher die Löslichkeitsparameter von Solvat und Solvens beieinander liegen und bei gleichen δ -Werten der einer idealen Lösung entspricht. Zur Löslichkeitsberechnung werden, ebenso wie zur Berechnung der Löslichkeit einer idealen Lösung, die Schmelztemperatur T_{melt} und die Schmelzenthalpie ΔH_{melt} benötigt, die experimentell bestimmt werden müssen.

Lösungen mit größeren Abweichungen vom Raoultischen Gesetz, die auf zusätzliche polare Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen oder Selbstassoziatbildungen schließen lassen, werden als irreguläre Lösungen bezeichnet. Um sie beschreiben zu können, muss die Hildebrand-Scatchard-Gleichung, die nur das geometrische Mittel der Kohäsionen der beiden Stoffe betrachtet, erweitert werden [Martin et al., 1980].

$$-\ln X_2 = \frac{\Delta H_{melt}}{R} \cdot \left(\frac{T_{melt} - T}{T_{melt} \cdot T} \right) + \frac{V_2 \cdot \Phi_1^2}{2,303 \cdot R \cdot T} \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad (2.3)$$

Der zusätzliche Parameter W in Gl. 2.3 steht für die Wechselwirkungsenergie zwischen Solvat und Solvens in einer irregulären Lösung. Es ist möglich, diese Wechselwirkungsenergie zu berechnen, was jedoch die Kenntnis der Löslichkeitsparameter und des Aktivitätskoeffizienten voraussetzt. Die Bestimmung von Löslichkeitsparametern ist jedoch recht aufwendig und erfordert experimentelle Daten. Für Substanzen, deren Löslichkeitsparameter noch nicht tabelliert sind, ist die Berechnung demnach schwierig.

2.1.3 General Solubility Equation

Die als *General Solubility Equation* (GSE) bekannte allgemeine Gleichung zur Berechnung von Löslichkeiten wurde von Yalkowsky und Valvani [1980] eingeführt. Es werden drei Faktoren beschrieben, die die Wasserlöslichkeit beeinflussen:

- Die Mischungsentropie
- Die Differenz zwischen der Substanz-Wasser-Adhäsionskraft und der Summe der Kohäsionskräfte von Substanz und Wasser
- Substanz-Substanz-Wechselwirkungen, die durch die Gitterenergie der kristallinen Substanz hervorgerufen werden

Bei der Herleitung der revidierten Form der Gleichung [Jain und Yalkowsky, 2001] werden diese drei Faktoren zu zweien zusammengefasst. Demnach ist die Löslichkeit von festen Substanzen in Wasser ($c_{satt,w}^s$) abhängig von der Kristallinität der Substanz und deren Fähigkeit, Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel eingehen zu können. Wie Gl. 2.4 zeigt, gehen diese beiden Aspekte als Schmelzpunkt ϑ_{melt} [°C] und Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient $\lg K_{OW}$ in die Gleichung ein. Bei dieser aktuellen Form wurde die Konstante von bisher 0,8 auf 0,5 korrigiert. Der alte Wert leitete sich aus der Abschätzung des Aktivitätskoeffizienten aus dem Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten ab. Die korrigierte Konstante ist der Logarithmus von 3,15; der Hälfte der molaren Konzentration von reinem Octanol.

$$\lg c_{satt,w}^s = 0,5 - 0,01 \cdot (\vartheta_{melt} - 25) - \lg K_{OW} \quad (2.4)$$

Der erste Term der Gleichung leitet sich vom idealen Lösungsverhalten ab. Da die Gibbs'sche Energie bei einem Phasenübergang immer gleich Null ist, kann der Ausdruck $\Delta H_{melt}/T_{melt}$ aus Gl. 2.1 durch die Schmelzentropie ΔS_{melt} ersetzt werden (Gl. 2.5). Bei 298 K ist nach der Walden [1908] Regel ΔS_{melt} für alle Substanzen gleich $56,5 \frac{kJ}{K \cdot mol}$. Damit berechnet sich der Molenbruch der idealen Löslichkeit X^{ideal} nach Gl. 2.6.

$$\lg X^{ideal} = \frac{-\Delta S_{melt}}{2,303 \cdot R \cdot T} \cdot (T_{melt} - T) \quad (2.5)$$

$$\lg X^{ideal} = -0,01 \cdot (T_{melt} - 298) = -0,01 \cdot (\vartheta_{melt} - 25) \quad (2.6)$$

Der zweite Term leitet sich von dem regulären Lösungsansatz nach Hildebrand ab (Abschn. 2.1.2), so dass zusätzlich Aktivitätskoeffizienten bzw. Löslichkeitsparameter bestimmt werden müssen. Da die Löslichkeitsparameter der meisten pharmazeutisch verwendeten Substanzen ähnlich der Löslichkeitsparameter von Octanol sind, kann von nahezu idealen Lösungen der Substanzen mit Octanol ausgegangen werden. Flüssig könnte man die Substanzen dann als mit Octanol vollständig mischbar betrachten [Jain und Yalkowsky, 2001].

Der Ansatz nach Yalkowsky besticht durch seine Einfachheit. Zur Berechnung der Wasserlöslichkeit werden lediglich die Schmelztemperatur sowie der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient benötigt. Diese müssen allerdings entweder experimentell bestimmt oder ihrerseits wieder mit anderen Methoden berechnet werden. Auch trägt der Ansatz nicht zum Verständnis des Löseprozesses bei, obwohl als Grundlage die Kristallinität und die Wechselwirkungen mit Wasser verwendet werden. Man erhält jedoch schnell eine recht gute Vorhersage der

Löslichkeit. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass diese einfache Methode vielen komplexeren Methoden in der Vorhersagegenauigkeit überlegen ist [Ran et al., 2001; Ran und Yalkowsky, 2001; Peterson und Yalkowsky, 2001].

2.1.4 QSAR / QSPR

Die chemisch-physikalischen Eigenschaften einer Substanz sind eng verknüpft mit der molekularen Struktur des Moleküls. Dennoch gibt es bisher keine Methode die Verbindungseigenschaften unmittelbar aus der Molekülstruktur abzuleiten. QSAR-Methoden (*Quantitative Structure Activity Relationship*) oder auch QSPR genannt (*quantitative structure property relationship*) bieten eine indirekte Möglichkeit der mathematischen Darstellung eines Moleküls über sog. Strukturdeskriptoren. Diese numerischen Deskriptoren codieren die Informationen der molekularen Struktur und stellen den quantitativen Zusammenhang zwischen Struktur und Zielgröße dar [Leach, 2001]. Als Deskriptoren können die unterschiedlichsten Moleküleigenschaften verwendet werden. So kommen u.a. geometrische und topologische Deskriptoren (z.B. Moleküllänge, -volumen und -oberfläche), Deskriptoren zur Beschreibung von Polaritäten (z.B. Partiaalladungen und Dipole) oder thermodynamische und quantenchemische Deskriptoren zum Einsatz.

Für die Entwicklung einer QSAR-Methode wird eine Auswahl an Deskriptoren für eine Reihe von Verbindungen mit bekannter Zielgröße (dem sog. Trainings-Set) berechnet und anschließend in statistische Methoden (z.B. Multiple Lineare Regression - MLR) oder künstliche neuronale Netze (NN) eingesetzt, um Modelle zur Vorhersage dieser Zielgröße entwickeln zu können. Prinzipiell können QSAR-Methoden für die verschiedensten physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften (wie z.B. Wasserlöslichkeit, Verteilungskoeffizienten oder Wirkung als Antibiotikum) eingesetzt werden [Dearden, 2006]. Entscheidend ist in jedem Fall die Auswahl geeigneter Deskriptoren. Sie sollten in kausalem Zusammenhang mit der zu berechnenden Zielgröße stehen. Viele QSAR-Methoden sind dahingehend kritisch zu beurteilen, ob tatsächlich ein physikalisch-chemischer Zusammenhang besteht oder ob die gewählten Deskriptoren nur zufällig mit der Zielgröße korrelieren [Johnson, 2008]. Zur Überprüfung der Genauigkeit der Methode wird ein Test-Set verwendet. Von einem unabhängigen Test spricht man, wenn die Testsubstanzen nicht dem Trainings-Set entstammen (ca. 10-50% der zur Verfügung stehenden Daten). Bei geringer Datenlage wird häufig jedoch nur eine Cross-Validierung durchgeführt. Dabei wird jeweils eine Substanz vom Trainings-Set ausgeschlossen und mit dieser anschließend getestet [Delaney, 2005].

Bei den einfachsten Methoden existiert ein linearer Zusammenhang der Deskriptoren (LFER - *Linear Free-Energy Relationship*). Eine der ersten dieser Methoden wurden von Hansch et al. [1968] entwickelt und stellt einmal den Zusammenhang zwischen dem Verteilungskoeffizient und der Wasserlöslichkeit von organischen Flüssigkeiten sowie zwischen den hydrophoben Eigenschaften und der biologischen Aktivität von Molekülen her [Hansch, 1969]. Eigentlich können auch die Lösungstheorie nach Hildebrandt (vgl. Abschn. 2.1.2) und die GSE (Abschn. 2.1.3) als QSAR bezeichnet werden.

Eine neuere lineare Methode ist die Abrahams LSER-Methode (*Linear Solvation Energy Relationship*). Für die Berechnung der Wasserlöslichkeit werden lediglich fünf Deskriptoren

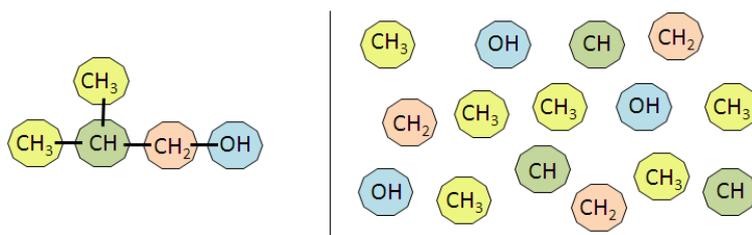


Abb. 2.1: Prinzip der Gruppenbeitragsmethode am Beispiel von Isopropanol

benötigt. Die Konstanten der entsprechenden Gl. 2.7 sind mithilfe einer MLR eines Trainings-Set mit bekannten Deskriptoren ermittelt worden [Abraham und Le Corre, 1999]. Für die Berechnung der Löslichkeit neuer Substanzen können die Deskriptoren entweder aus der Molekülstruktur berechnet (R_2 : molarer Brechungsindex [cm^3/mol], V_x : McGowan Volumen¹ [$cm^3/100 mol$]) oder aus experimentellen Daten abgeleitet werden ($\sum \alpha_2^H$: Gesamt-WBB-Azidität, $\sum \beta_2^H$: Gesamt-WBB-Basizität, π_2^H : Polarisierbarkeit). Die Genauigkeit dieser Methode ist mit 0,56 log Einheiten angegeben.

$$\log S = c + rR_2 + s\pi_2^H + a \sum \alpha_2^H + b \sum \beta_2^H + vV_x \quad (2.7)$$

Insgesamt sind viele QSAR-Ansätze speziell für die Berechnung von Wasserlöslichkeiten entwickelt worden (siehe z.B. Gao et al. [2002]; Chen et al. [2002]). Die Unterschiede der einzelnen Methoden liegen in der Auswahl der Deskriptoren, des mathematischen Modells sowie der Art und Anzahl der Molekülstrukturen, die für das Trainings-Set verwendet werden.

2.1.5 Gruppenbeitragsmethoden

Die Vorhersage von Löslichkeiten mit Gruppenbeitragsmethoden (*group contribution method* GCM) beruht auf der Annahme, dass Moleküleigenschaften vollständig auf den Molekülstrukturen basieren. Die Abschätzung der jeweiligen Eigenschaften erfolgt über die Zerlegung des Moleküls in einzelne funktionelle Gruppen oder Fragmente und der Berechnung der Summe der einzelnen Beiträge [Huuskonen, 2001].

Eine Substanz wird dann nicht mehr als Verbund einzelner Moleküle betrachtet, sondern nur noch, wie Abb. 2.1 darstellt, als Gemisch einzelner Strukturgruppen. Bei einer Mischung werden analog nur die Strukturgruppengemische untersucht. Der Vorteil besteht darin, dass die Anzahl der Strukturgruppen im Verhältnis zur Anzahl der Moleküle sehr viel geringer ist und man keine weiteren experimentellen Daten benötigt. Bei der Gruppenzerlegung ist lediglich darauf zu achten, dass jedes Atom eindeutig einer Gruppe zugeordnet wird. Die Schwäche der Methode liegt allerdings ebenfalls in der Gruppenzerlegung begründet, da die Verknüpfungen und Wechselwirkungen der einzelnen Gruppen untereinander nicht mehr berücksichtigt werden. Stellungsisomere, Nachbargruppeneffekte sowie intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen werden demnach nicht beachtet [Faller und Ertl, 2007]. Ein weiterer Nachteil ist, dass man zum Erstellen (im Trainings-Set) und Testen einer solchen Methode sehr viele Moleküle benötigt, für die die Löslichkeit bekannt sein muss. Die Vorhersage ist dann am genauesten, wenn die Strukturen der neu zu untersuchenden Substanz im Trainings-Set vorhanden waren.

¹Definiert nach Abraham und McGowan [1987]

Eine reine Gruppenbeitragsmethode stellt der Ansatz von Klopman und Zhu [2001] dar, für den keine weiteren experimentellen Daten benötigt werden. Die Löslichkeit von einfachen organischen Molekülen kann damit recht gut bestimmt werden. Die Moleküle werden als SMILES-Code [Weininger, 1988] eingegeben und mit dem eigens entwickelten Programm in unterschiedlich lange lineare Struktureinheiten zerlegt. Mittels multivariater Regressionsanalyse wird getestet, welche Parameter am besten mit der Löslichkeit korrelieren. Diese werden in das Programm übernommen, so dass für die Löslichkeitsberechnung neuer Moleküle der SMILES-Code ausreicht. Der Logarithmus der Löslichkeit $\log S$ berechnet sich dann nach Gl. 2.8 aus der Konstanten C_0 , dem Beitragskoeffizienten der i -ten Strukturgruppe C_i und der Anzahl n_i einer Strukturgruppe im Molekül, wobei sich C_0 und C_i aus der Regressionsanalyse ergeben.

$$\log S = C_0 + \sum_{i=1}^N C_i n_i \quad (2.8)$$

Bei dem erweiterten Ansatz nach Huuskonen [2000] werden nicht nur die reinen Strukturgruppen zur Löslichkeitsberechnung herangezogen, sondern es werden einige Parameter direkt ausgehend von der Molekülstruktur berechnet. Dazu zählen u.a. topologische Indizes, das Molekülvolumen und die Moleküloberfläche. Der Einfluss dieser Parameter auf die Löslichkeit wird wieder mit multivariater Regressionsanalyse geprüft. Die Berechnung der Löslichkeit erfolgt durch die Simulation eines künstlichen neuronalen Netzes.

Die bisher vorgestellten Gruppenbeitragsmethoden können ausschließlich für die Berechnung der Wasserlöslichkeit von Molekülen verwendet werden. Allgemein formuliert dienen die eindimensionalen Gruppenbeitragsmethoden hauptsächlich zur Beschreibung von Reinstoffeigenschaften, denn in die Berechnung gehen nur die Gruppenbeiträge des zu betrachtenden Moleküls ein. Bei Modellen, die die Eigenschaften von Mischungen abschätzen, werden häufig zu den Gruppenbeiträgen noch Gruppenwechselwirkungsparameter verwendet. Dafür müssen die Gruppen aller in der Mischung vorhandenen Komponenten berücksichtigt werden. Eine Eigenschaft, die z.B. durch ein Gruppenwechselwirkungsmodell wie UNIFAC berechnet wird, ist der Aktivitätskoeffizient γ . Aus diesem lassen sich dann verschiedene thermodynamische Parameter berechnen.

UNIFAC leitet sich von der UNIQUAC-Methode ab und bedeutet *UNI*versal *quasi-chemical Functional group Activity Contribution*. Bei dieser zweidimensionalen Gruppenbeitragsmethode können auch Wechselwirkungen mit verschiedenen Lösungsmitteln berechnet werden, wenn die Gruppenwechselwirkungsparameter für die verschiedenen Gruppen der Substanzen und Lösungsmittel bekannt sind.

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (2.9)$$

Die Berechnung des Aktivitätskoeffizienten erfolgt additiv nach der UNIQUAC-Gleichung (2.9) aus dem kombinatorischen Anteil γ^C und dem Restanteil γ^R [Abrams und Prausnitz, 1975]. Der kombinatorische Anteil ist temperaturunabhängig und berücksichtigt entropische Beiträge, die von Molekülform und -größe abhängen. Die Berechnung erfolgt aus den Größen, den relativen van-der-Waals Volumina und Oberflächen. Der temperaturabhängige Restanteil stellt die Wechselwirkungskräfte zwischen den Molekülen und damit den enthalpischen

Anteil dar. Für die ursprüngliche UNIQUAC-Methode mussten die verwendeten Parameter an experimentelle Daten angepasst werden. Die Weiterentwicklung zu UNIFAC [Fredenslund et al., 1975] erlaubt das Abschätzen der Volumina und Oberflächen über die Gruppenbeiträge sowie der Wechselwirkungsparameter. Diese werden an experimentelle Phasengleichgewichtsdaten mit nichtlinearen Optimierungsverfahren angepasst. Bestehende Gruppen werden beständig neu parametrisiert und neue Gruppen hinzugefügt.

2.2 Grundlagen der Thermodynamik

Die Thermodynamik beschreibt die physikalischen Eigenschaften von makroskopischen Systemen. Die dafür verwendeten Zustandsgrößen können in intensive (von der Größe des Systems unabhängig) und extensive (von der Masse abhängige) Größen unterteilt werden. Zustandsgleichungen stellen den Zusammenhang dieser Größen in speziellen Systemen dar [Atkins, 1996]. Die fundamentalen Grundlagen bilden die vier Hauptsätze der Thermodynamik:

- 0. Hauptsatz:** Sind zwei Systeme mit einem dritten System im Gleichgewicht, so sind diese auch miteinander im thermodynamischen Gleichgewicht.
- 1. Hauptsatz:** Die Änderung der Inneren Energie ist gleich der Summe aus zugeführter Arbeit und Wärme. Energie kann weder erzeugt noch vernichtet werden.
- 2. Hauptsatz:** Thermische Energie ist nicht im beliebigen Maße in andere Energien umwandelbar. Die Entropie eines geschlossenen Systems nimmt nie ab.
- 3. Hauptsatz:** Jedes System hat eine positive Entropie, die am absoluten Nullpunkt den Wert Null annimmt.

Aus dem ersten Hauptsatz der Thermodynamik kann abgeleitet werden, dass die Änderung der Enthalpie unabhängig vom Weg einer Zustandsänderung ist. Mit den Worten von Hess [1840], der den Satz schon vor der Formulierung des Hauptsatzes aufstellte, bedeutet dies: "Die Summe der Reaktionswärmen ist vom Reaktionsweg unabhängig". Energetisch gesehen sind also nur der Anfangs- und Endzustand einer Reaktion wichtig, der Weg dazwischen kann frei gewählt und ausgetauscht werden. Ein Beispiel für einen thermodynamischen Kreisprozess wäre der Übergang einer Substanz vom festen in den gasförmigen Zustand. Dieser kann direkt über die Sublimation erfolgen oder über den Zwischenschritt der Schmelze, wobei die Summe der Schmelzenthalpie und Verdampfungsenthalpie der Sublimationsenthalpie entspricht.

Die Triebkraft einer chemischen Reaktion z.B. der eben beschriebenen Sublimation setzt sich aus einem energetischen und einem entropischen Beitrag zusammen. Diese werden in der Gibbs-Helmholtz-Gleichung zusammengefasst:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \tag{2.10}$$

Nur wenn die Änderung der Freien Enthalpie ΔG negativ ist, kann ein Prozess spontan ablaufen. Dies ist der Fall bei freiwerdender Wärme ΔH oder wenn der entropische Beitrag $T\Delta S$ den energetischen kompensiert. Ist $\Delta G = 0$ befindet sich das System im thermodynamischen Gleichgewicht.

Im Folgenden wird ausschließlich auf die für diese Arbeit relevanten thermodynamischen Grundlagen kurz eingegangen.

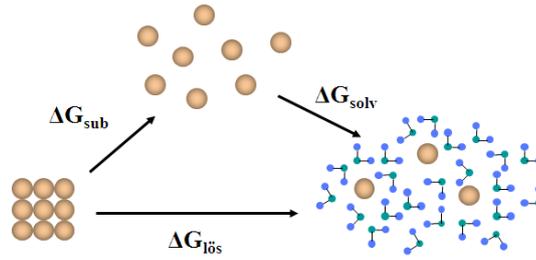


Abb. 2.2: Darstellung der thermodynamischen Teilschritte des Lösungsprozesses

2.2.1 Statistische Thermodynamik

Die klassische Thermodynamik liefert Gesetze zur Beschreibung von makroskopischen Phänomenen und stellt Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Größen dar. Sie kann aber keine Aussage über absolute Werte der Größen machen. Den Zusammenhang dieser allgemeingültigen Beziehungen mit den mikroskopischen, molekularen Zuständen liefert die statistische Thermodynamik. Das Ziel der statistischen Thermodynamik ist demnach die Berechnung thermodynamischer Eigenschaften aus molekularen Eigenschaften.

Betrachtet man ein System auf molekularer Ebene, so kann es viele verschiedene Zustände einnehmen. Um thermodynamische Eigenschaften ableiten zu können, muss bekannt sein, welche dieser Zustände genau besetzt sind. Aufgrund der Vielzahl der möglichen Zustände ist dies nur statistisch möglich. Eine Aussage über die Zustände der einzelnen Moleküle kann nicht gemacht werden.

$$F(A) = \frac{n_A}{N} = \frac{e^{-\frac{E_A}{RT}}}{\sum_i e^{-\frac{E_i}{RT}}} \quad (2.11)$$

Die Besetzungswahrscheinlichkeit der einzelnen Energiezustände kann mit dem Boltzmannschen e-Satz angegeben werden [Reich, 1993]. Der Boltzmannfaktor $F(A)$ gibt die Anzahl n_A der Moleküle im Zustand A dividiert durch die Gesamtzahl N der Moleküle an. Er berechnet sich nach Gl. 2.11 aus der Energie E_A des Zustands A und aus der Summe der Energien E_i aller möglichen Zustände i . Die Summe im Nenner der Boltzmann-Gleichung wird auch als Zustandssumme bezeichnet.

2.2.2 Thermodynamik des Löseprozesses

Um den Lösungsprozess thermodynamisch beschreiben zu können, wird er nach dem Satz von Hess sinnvollerweise in zwei Teilprozesse gesplittet. Der Lösungsvorgang eines Feststoffs kann so beschrieben werden, dass zunächst die Moleküle aus dem Kristallgitterverband des Feststoffs herausgelöst werden müssen. Dies entspricht formal der Freien Sublimationsenthalpie ΔG_{sub} , die zur Überwindung der Gitterenergie aufgebracht werden muss. Anschließend werden die einzelnen Moleküle in das Lösungsmittel eingebracht. Die einzelnen Schritte sind auch in Abb. 2.2 dargestellt. Durch die Wechselwirkungen von Molekül und Lösungsmittel kann eine Solvathülle, im Fall von Wasser auch Hydrathülle genannt, ausgebildet werden. Durch die höhere räumliche Ordnung wird dabei Energie frei. Ist die Solvatationsenergie größer als die Gitterenergie, läuft der Prozess freiwillig ab.

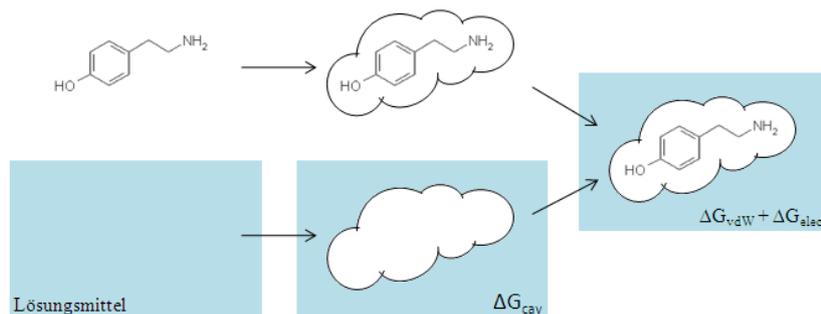


Abb. 2.3: Vorgänge bei der Solvatation am Beispiel des Tyramins

Im Lösungsmittel muss eine Kavität der Molekülgröße entsprechend erzeugt werden, in die das Molekül dann aus dem Vakuum eingebracht werden kann.

Solvatation

Die Freie Solvatationsenthalpie ΔG_{solv} ist die entscheidende Größe zur Beschreibung des Lösungsprozesses. Sie drückt den Unterschied der Freien Enthalpie eines Moleküls aus, das aus der Gasphase in die kondensierte Phase übertritt.

Der Solvatationsprozess kann nach Ben-Naim [1987] als Übergang eines Moleküls von einer festen Position aus der Gasphase in eine feste Position der flüssigen Phase bei konstanter Temperatur und konstantem Druck definiert werden. Es gibt keine Konzentrationsbeschränkungen wie bei chemischen Lösungsdefinitionen, die üblicherweise nur für stark verdünnte Lösungen gelten. Es können auch stark konzentrierte Lösungen und die Lösung einer Substanz in sich selbst mit dieser Definition betrachtet werden. Die Änderung der Gibbs'schen Energie teilt sich in zwei Schritte: (1) Einfügen eines Moleküls an eine feste Position im Lösungsmittel und (2) Aufhebung der Positionsbeschränkung. Demnach kann das chemische Potential μ_i einer Substanz i wie folgt formuliert werden:

$$\mu_i = \mu_i^* + kT \ln \rho_i \Lambda_i^3 \quad (2.12)$$

Das Pseudochemische Potential μ_i^* ist dadurch gekennzeichnet, dass die Teilchen in ihrer Position fixiert sind. Der zweite Term der Gl. 2.12 repräsentiert den zweiten Schritt. Er stammt aus der klassischen statistischen Mechanik und gibt die Potential-Differenz der „freien“ Teilchen zu den fixierten Teilchen an. Es gehen die Teilchenzahldichte ρ_i , die Boltzmann-Konstante k , die Temperatur T und thermische Wellenlänge² Λ_i ein. In der Thermodynamik von Lösungsvorgängen hat sich die Definition von Ben-Naim und die damit verbundene Energieänderung durchgesetzt [Tomasi und Persico, 1994].

Die Freie Solvatationsenthalpie ΔG_{solv} ist der oben genannten Definition folgend der Energiebeitrag, der beim Transfer eines Moleküls aus dem Vakuum in das Lösungsmittel umgesetzt wird. Man kann diesen Energiebeitrag nach Leach [2001] in verschiedene Teilbeiträge aufsplitten:

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{cav} + \Delta G_{vdw} + \Delta G_{elec} \quad (2.13)$$

²Die thermische Wellenlänge beschreibt in der statistischen Thermodynamik die mittlere de-Broglie-Wellenlänge eines Teilchens zu einer bestimmten Temperatur. Λ_i^3 charakterisiert die Translation eines Moleküls im Raum [Atkins, 1996].

Dabei beschreibt ΔG_{cav} den Anteil an Freier Enthalpie, der zur Bildung von Hohlräumen im Lösungsmittel benötigt wird, um dort das zu lösende Molekül einlagern zu können. Die auftretenden van-der-Waals Wechselwirkungen werden mit dem Term ΔG_{vdw} berücksichtigt. Sie können weiter in einen repulsiven Anteil ΔG_{rep} und einen attraktiven Dispersionsanteil ΔG_{disp} unterteilt werden. Die Änderung der Gibbs'schen Freien Energie aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen wird mit dem Term ΔG_{elec} der Gl. 2.13 angegeben. In Abb. 2.3 sind die einzelnen Teilschritte der Solvatation schematisch dargestellt.

Sublimation

Die direkte kalorimetrische Bestimmung von Sublimationsenthalpien ΔH_{sub} ist aufgrund oft sehr geringer Sublimationsdrücke p_{sub} und der damit verbundenen geringen Wärmeumsätze schwierig. Für reproduktive Ergebnisse müsste die Messung mit sehr empfindlichen Kalorimetern und unter Vakuum stattfinden. Mit indirekten Bestimmungsmethoden können diese Schwierigkeiten umgangen werden.

Die Berechnung der Sublimationsenthalpien erfolgt aus den einfacher zu bestimmenden Sublimationsdampfdrücken. Die Grundlage dazu bietet die Clausius-Clapeyron Gleichung (2.14), die den Zusammenhang zwischen Druck und Temperatur auf der Grenzkurve zweier Phasen (hier fest und gasförmig) liefert [Reich, 1993].

$$\frac{\partial p}{\partial T} = \frac{\Delta H}{T \cdot \Delta V} \quad (2.14)$$

Bei Verdampfungs- und Sublimationsgleichgewichten kann das Molvolumen V_{kond} der flüssigen oder festen Phase gegenüber dem Molvolumen der Gasphase V_g vernachlässigt [Reich, 1993] und für das Volumen die ideale Gasgleichung eingesetzt werden:

$$\Delta V = V_g - V_{kond} \approx V_g = \frac{R \cdot T}{p} \quad \Rightarrow \quad \frac{\partial p}{\partial T} = \frac{\Delta H \cdot p}{R \cdot T^2} \quad (2.15)$$

Unter der Annahme, dass die Enthalpie ΔH über den betrachteten Temperaturbereich konstant ist, erhält man nach Trennung der Variablen p und T und anschließender Integration:

$$\ln \frac{p_1}{p_2} = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T_1} + \frac{\Delta H}{R \cdot T_2} \quad (2.16)$$

Die Sublimationsenthalpie ergibt sich nach dem Auftragen von $\ln \frac{p_1}{p_2}$ gegen $\frac{1}{T}$ aus der Steigung der entstehenden Geraden [Engel und Reid, 2006].

2.2.3 Temperaturabhängigkeit thermodynamischer Größen

Beim Vergleich thermodynamischer Größen wie z.B. Gleichgewichtskonstanten oder Enthalpien muss deren Temperaturabhängigkeit beachtet werden. So können z.B. Phasenumwandlungsenthalpien wie bei unterschiedlichen Temperaturen gemessene Schmelzenthalpien nur miteinander verglichen werden, wenn sie auf einen Referenzzustand bezogen werden. Dieser Referenzzustand bezieht sich auf die Standardwerte von 1 bar Druck, einer Temperatur von 298,15 K und einer Stoffmenge von 1 mol und wird mit dem Symbol $^\circ$ gekennzeichnet.

Reaktionsenthalpien

Die Änderung der Enthalpie mit der Temperatur ist durch die molare Wärmekapazität c_p gegeben (Gl. 2.17). Bei mehreren beteiligten Substanzen setzt sich die Wärmekapazität aus der Summe der Einzelwärmekapazitäten zusammen.

$$\frac{\partial \Delta H}{\partial T} = c_p \quad (2.17)$$

Für die Umrechnung der Enthalpie ΔH_1 von der Temperatur T_1 auf eine andere Temperatur T_2 muss die aus dem Kirchhoff'schen Gesetz stammende Gl. 2.18 integriert werden. Die Größe Δc_p ist dabei die Differenz der molaren Wärmekapazitäten der Edukte und Produkte [Atkins, 1996]. Die Gleichung vereinfacht sich, falls die Wärmekapazität für den betrachteten Temperaturbereich als konstant angesehen werden kann.

$$\Delta H_2 = \Delta H_1 - \int_{T_1}^{T_2} \Delta c_p \cdot dT \quad (2.18)$$

$$\Delta H_2 = \Delta H_1 - \left[\Delta a \cdot (T_2 - T_1) + \frac{1}{2} \cdot \Delta b \cdot (T_2^2 - T_1^2) \right] \quad (2.19)$$

Über größere Temperaturbereiche ist die Wärmekapazität selbst allerdings auch temperaturabhängig. Für einen abgegrenzten Temperaturbereich kann sie als Gerade der Form $c_p = a + b \cdot T$ angegeben werden. Für die Berechnung des Integrals ergibt sich dann Gl. 2.19.

Gleichgewichtskonstanten

Aus dem Massenwirkungsgesetz kann folgende Darstellung der thermodynamischen Gleichgewichtskonstante K hergeleitet werden:

$$\ln K = \frac{-\Delta G^\circ}{R \cdot T^\circ} \quad (2.20)$$

Die Umrechnung von K auf beliebige Temperaturen kann entweder über ΔG° erfolgen, oder über die van't Hoff'sche Gleichung, die den direkten Zusammenhang zwischen der Gleichgewichtskonstanten und der Temperatur darstellt. Diese leitet sich aus Gl. 2.20 durch Differenzierung nach T her:

$$\frac{d \ln K}{dT} = -\frac{1}{R} \cdot \frac{d}{dT} \left[\frac{\Delta G^\circ(T)}{T} \right] = -\frac{1}{R} \cdot \frac{-\Delta S^\circ - 1 \cdot \Delta G^\circ}{T^2} \quad (2.21)$$

Durch das Einsetzen der Gibbs-Helmholtz-Gleichung (2.10) erhält man die van't Hoff'sche Gleichung:

$$\frac{d \ln K}{dT} = \frac{\Delta H^\circ}{R \cdot T^2} \quad (2.22)$$

Oft wird zur besseren Beurteilung dieser Zusammenhang graphisch dargestellt. Dazu werden experimentell bei verschiedenen Temperaturen Gleichgewichtskonstanten ermittelt. Aufgetragen gegen die Temperatur ergeben sie in guter Näherung eine Gerade, aus deren Steigung die Reaktionsenthalpie abgelesen werden kann.

2.3 Grundlagen der theoretischen Chemie

Die Quantenchemie wird angewendet, um das elektronische Verhalten von Atomen und Molekülen und dessen Wirkung auf deren Reaktionsfähigkeit zu beschreiben. Allgemein wird unter dem Begriff der Quantenchemie die Anwendung der Quantenmechanik auf chemische Probleme verstanden. In der klassischen Mechanik werden beobachtbare Größen (Observablen) mit Funktionen beschrieben, in der Quantenmechanik mit Operatoren. Ein Operator ist eine Rechenvorschrift, die auf eine Funktion angewendet wird. Als Ergebnis der Operation erhält man wieder eine Funktion. Ist diese Funktion dieselbe Funktion multipliziert mit einer i.-allg. Konstanten, so spricht man von einer Eigenwertgleichung. Die Funktion ist dann die Eigenfunktion des Operators und die Konstante der Eigenwert.

Die Lösung der allgemeinen, zeitunabhängigen Schrödinger-Gleichung (2.23) ist das zentrale Anliegen der Quantenchemie [Schrödinger, 1926]. Diese Eigenwertgleichung ist die Grundlage der exakten Beschreibung molekularer Systeme und dient als Ausgangspunkt vieler Näherungsverfahren.

$$\mathbf{H} |\Psi\rangle = E |\Psi\rangle \quad (2.23)$$

Die zentrale Größe ist die Wellen- oder Zustandsfunktion Ψ . In der zumeist verwendeten sog. Ortsraumdarstellung ist dies eine Funktion der Koordinaten der Atomkerne und der Elektronen ($\Psi(r)$). Der Zustand eines Systems ist vollständig durch die Wellenfunktion beschrieben. Der Hamilton-Operator \mathbf{H} enthält die potentielle und kinetische Energie des Systems:

$$\mathbf{H} = E_{kin,A} + E_{kin,e} + E_{pot,AA} + E_{pot,ee} + E_{pot,Ae} \quad (2.24)$$

In die Berechnung gehen die kinetische Energie E_{kin} der Elektronen e und der Atomkerne A sowie die Wechselwirkungsenergien E_{pot} zwischen Elektronen und Atomkernen ein. Das Quadrat der Wellenfunktion kann als Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Teilchens in einem bestimmten Volumenelement (z.B. in einem Orbital) aufgefasst werden.

Die Lösung der Schrödinger-Gleichung ergibt alle möglichen Energiewerte E , die das betrachtete System annehmen kann. Allerdings ist das nicht ganz trivial. Die Wellenfunktion kann nicht direkt experimentell beobachtet werden. Bei der Bestimmung muss außerdem auf einige Kriterien geachtet werden: Sie muss eine Eigenfunktion des Hamiltonoperators sein, zudem kontinuierlich, stetig, eindeutig und endlich. Das Problem bei der Findung von exakten Wellenfunktionen ist, dass keine Teilchenbewegung unabhängig von anderen Teilchen betrachtet werden kann.

Eine wesentliche Vereinfachung der Schrödinger-Gleichung wurde von Born und Oppenheimer [1927] eingeführt und beruht auf dem Massenunterschied zwischen Atomkernen und Elektronen. Die Elektronen bewegen sich sehr viel schneller als die Kerne und passen sich quasi sofort einer neuen Kernanordnung an. Daher wird in der sog. Born-Oppenheimer-Näherung die Kernbewegung von der Elektronenbewegung getrennt und vernachlässigt. Daraus leitet sich die elektronische Schrödinger-Gleichung ab. Sie beinhaltet den elektronischen Hamilton-Operator, der neben den reinen Elektronenanteilen auch die Elektronen-Kern-Wechselwirkungen enthält, und die aus der Vernachlässigung der Kernbewegung resultierende Konstante der Kernabstoßungsenergie. Das Hauptaugenmerk liegt somit auf der Lösung

des elektronischen Hamilton-Operators [Szabo und Ostlund, 1996], der Grundlage der meisten quantenchemischen Rechenverfahren ist. Eine exakte Lösung ist allerdings nur für sehr einfache Systeme möglich. Für größere Moleküle benötigt man aus praktischen Gründen geeignete Näherungsverfahren.

2.3.1 Ab-initio und semi-empirische Methoden

Je nach Tiefe und Art der Näherung unterscheidet man zwischen ab-initio und semi-empirischen Näherungsverfahren. Werden zur Lösung der Schrödinger-Gleichung alle Elektronenwechselwirkungsintegrale und effektiven Rumpfpotentiale der beteiligten Atome explizit berechnet, so spricht man von ab-initio Methoden [Reinhold, 2006]. Das erfordert jedoch schon bei recht kleinen Molekülen sehr große Rechenkapazitäten. Um Rechenleistung und -zeit sowie Speicherkapazität zu sparen, wurden semi-empirische Verfahren entwickelt. Bei ihnen werden bei der Berechnung nur die Valenzelektronen berücksichtigt und zusätzlich experimentelle Daten in das Lösungsverfahren mit einbezogen.

Ab-initio

Um die Energie eines Moleküls mit einem ab-initio Verfahren berechnen zu können, müssen die Wellenfunktionen für dieses Molekül gefunden werden. Dies kann nur näherungsweise erreicht werden, z.B. mit Hilfe der Variationsrechnung. Dabei wird die zu ermittelnde Wellenfunktion Ψ als Linearkombination von Näherungsfunktionen ξ angenommen ($\bar{\Psi} = \sum c_i \xi_i$ und somit $H\bar{\Psi} = \bar{E} \bar{\Psi}$). Das Variationsprinzip basiert darauf, dass die Energie einer Näherungsfunktion immer größer ist als die Energie der wahren Wellenfunktion. Die beste Näherung wird dadurch gefunden, dass die Koeffizienten c_i der Näherungsfunktion so variiert werden, dass die Energie \bar{E} minimal wird [Pople und Beveridge, 1970]. Die linear unabhängigen Funktionen ξ_i werden auch als Basisfunktionen bezeichnet.

Zur Beschreibung der Gesamtenergie eines Atoms muss dessen Elektronenstruktur bekannt sein. Diese erhält man nach dem quantenchemischen Aufbauprinzip. Die Elektronen eines Atoms nehmen immer Zustände mit möglichst geringen Energiewerten an. Nach dem Pauli-Prinzip darf jedes Elektronenorbital maximal mit zwei Elektronen besetzt werden, die zudem gepaarten Spin aufweisen müssen. Neben den Raumkoordinaten müssen daher auch die Spinkoordinaten berücksichtigt werden. Daraus ergeben sich die verschiedenen Orbitale, die von den Elektronen besetzt werden. Ein (Spin-)Orbital ist demnach eine Ein-Elektronen-Wellenfunktion. Zur Beschreibung der elektronischen Struktur eines ganzen Moleküls, werden die Molekülorbitale (MO) als Linearkombination der einzelnen Atomorbitale (LCAO-Ansatz) dargestellt:

$$\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) & \dots & \chi_N(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) & \dots & \chi_N(x_2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi_i(x_N) & \chi_j(x_N) & \dots & \chi_N(x_N) \end{vmatrix} \quad (2.25)$$

Für eine korrekte Darstellung der Molekülorbitale benötigt man unendlich viele Funktionen, so dass mit endlicher Anzahl die Wellenfunktion nur näherungsweise beschrieben wird. In der

sog. Slater-Determinanten (Gl. 2.25) steht der Zeilenindex für die Elektronen (x_1, x_2, \dots) und der Spaltenindex für die Spinorbitale (χ_i, χ_j, \dots) ; dabei besetzen N Elektronen N Spinbahnfunktionen χ_N [Szabo und Ostlund, 1996]. Die beschriebene Elektronenkonfiguration sieht so aus, dass sich ein Elektron im Spinorbital χ_1 und ein anderes in χ_2 befindet, wobei die Elektronen nicht unterschieden werden können. Der Erwartungswert, also die Gesamtenergie des Systems, muss dem Variationsprinzip folgend durch Veränderung der Slater-Determinanten minimiert werden. Dies erfolgt durch die Optimierung der Orbitale χ .

Eine geeignete Methode zur Orbitaloptimierung ist das Hartree-Fock (HF) Verfahren. Die Grundidee besteht darin, die Energie durch Variation der Spinorbitale in der Slater-Determinanten zu minimieren. Dabei wird von einem Eindeterminanten-Ansatz ausgegangen. Der Einfluss weiterer Determinanten kann nachträglich z.B. durch das *Configuration Interaction* Verfahren (CI) berücksichtigt werden. Der errechnete Energiewert wird auch Hartree-Fock-Limit genannt. Aufgrund der Vernachlässigung der Elektronen-Korrelation unterscheidet sich das Ergebnis vom korrekten Wert um die sog. Korrelationsenergie.

Im Rahmen der Hartree-Fock-Näherung wird die Bewegung eines Elektrons im gemittelten Feld aller übrigen Elektronen betrachtet. Dabei bleibt die Elektronenbewegung unbeeinflusst von der Bewegung der übrigen Elektronen. Dies wird auch als Modell der unabhängigen Teilchen bezeichnet. Die Orbitalfunktionen, mit denen die Slaterdeterminante minimiert wird, gehorchen der Hartree-Fock-Eigenwertgleichung:

$$F_i(\Psi_i) = \epsilon_i \Psi_i \quad (2.26)$$

Der Fock-Operator F setzt sich zusammen aus einem Ein-Elektronen-Term und zwei Zwei-Elektronen-Operatoren (Gl. 2.27). Der Ein-Elektronen-Term H_i beschreibt die kinetische Energie des i -ten Elektrons und die Anziehung zwischen diesem Elektron und dem Kern. Der Coulomb-Operator J_i entspricht der klassischen elektrostatischen Wechselwirkung zwischen dem Elektron und der durchschnittlichen Ladungsdichte. Der Austausch-Operator K_i lässt sich physikalisch nicht so einfach erklären. Er entspricht einer leicht attraktiven Wechselwirkung beim Vertauschen von zwei Elektronen.

$$F_i = \sum_i^N H_i + \sum_i^N J_i - K_i \quad (2.27)$$

Der Fock-Operator ist somit für jedes Orbital abhängig von den Orbitalen aller anderen Elektronen. Das bedingt, dass die Lösung der Hartree-Fock-Gleichung nur mit iterativen Schritten erfolgen kann. Mit der SCF-Procedure (*self-consistent-field*) wird die Berechnung der Orbitale so lange wiederholt, bis sich die Orbitale nicht mehr ändern und selbstkonsistent sind. Aus den konvergierten Orbitalen wird dann die Slater-Determinante gebildet, die letztendlich die approximierete Wellenfunktion darstellt.

Für die Richtigkeit einer ab-initio Rechnung ist die Wahl der Basisfunktionen entscheidend. Es werden zwei unterschiedliche Ansätze verwendet. Gaußfunktionen geben die Wellenfunktion zwar nicht so gut wieder wie die korrekt darstellenden Slaterfunktionen, sind aber wesentlich einfacher zu integrieren (insbesondere bei Mehrzentrenintegralen). Daher

werden für Molekülrechnungen Gaußfunktionen bevorzugt, auch wenn zur richtigen Darstellung der Wellenfunktion mehrere Funktionen (sog. kontrahierte Gaußfunktionen) benötigt werden [Szabo und Ostlund, 1996].

Des Weiteren wird versucht die Zahl der benötigten Basisfunktionen für eine Rechnung so klein wie möglich zu halten. Im einfachsten Fall wird ein sog. minimaler Basissatz verwendet. Er enthält genauso viele Basisfunktionen wie Molekülorbitale. Basissätze sind im Allgemeinen umso geeigneter, je niedriger die berechnete Grundzustandsenergie ist [Reinhold, 2006]. Erweiterte Basissätze enthalten für die einzelnen Molekülorbitale mehrere Gaußfunktionen. Man spricht dann z.B. von Double-Zeta (DZ) oder Triple-Zeta (TZ) Basis Sets. Eine weitere Variante sind die *valence-split*-Basissätze. Dabei werden die inneren Orbitale mit *single-zeta*-die Valenzorbitale mit *double-zeta*-Qualität beschrieben. Standardvarianten sind 3-21G- sowie 6-31G-Basissätze.

Semi-empirische Methoden

Bei diesen Valenzelektronenmethoden werden die inneren Elektronen nicht einzeln betrachtet, sondern nur als Teil eines nicht polarisierbaren Rumpfes. Für die Valenzorbitale wird nur eine Basisfunktion (Slater-Funktion) pro Orbital verwendet. Zudem werden bestimmte Integrale, die bei der Ausformulierung der Hartree-Fock-Gleichung auftreten, vernachlässigt. Bei diesen Integralen handelt es sich um komplizierte Mehrzentren-Elektronenwechselwirkungsintegrale. Die einzelnen semi-empirischen Verfahren unterscheiden sich in der Art der Umsetzung von Zweielektronenteilen.

Der älteste semi-empirische Ansatz ist die Hückel-Theorie [Kutzelnigg, 2007]. Sie arbeitet ohne explizit formulierten Hamilton-Operator, so dass Elektronenwechselwirkungen über eine Parametrisierung nur implizit erfasst werden. Daher zählt diese Methode zu den einfachsten aber universellsten quantenchemischen Methoden. Bei den meisten anderen semi-empirischen Ansätzen werden die Elektronenwechselwirkungen, wenn auch stark genähert, durch entsprechende Integrale explizit berücksichtigt. Die Grundlage bildet das ZDO-Verfahren (*zero differential overlap*) bei dem alle Produkte von Basisfunktionen, die zwei unterschiedlichen Atomen zugeordnet werden können, vernachlässigt werden. Diese „Vernachlässigung der differentiellen Überlappung“ kann in verschiedenen Varianten auf die Elektronenwechselwirkungsintegrale angewendet werden. Werden Überlappungsintegrale konsequent vernachlässigt und nur Einzentrenintegrale berücksichtigt, so spricht man vom *complete neglect of differential overlap* (CNDO-Verfahren). Betrifft die Vernachlässigung nur die differentiellen Zweizentrenüberlappungen, dann handelt es sich um das NDDO-Verfahren (*neglect of diatomic differential overlap*). In die Berechnung werden dann alle Ein- und Zweizentrenintegrale bei denen die Spinorbitale zum selben Zentrum gehören mit einbezogen.

Um die durch die drastische Integralnäherung entstehenden Fehler wieder zu kompensieren, wurden empirische Parameter eingeführt. Diese Parameter unterscheiden sich je nach Methode, beinhalten aber als wesentliche Kenngrößen das Ionisierungspotential und die Elektronegativität der jeweiligen Atomorbitale. Weitere Parameter sind an experimentelle Strukturdaten angepasst. Die Genauigkeit dieser auf NDDO basierenden Methoden wird demnach durch die Genauigkeit der experimentellen Daten limitiert [Stewart, 1989b].

Die erste parametrisierte Methode ist von Dewar und Thiel [1977] mit der MNDO-Methode (*modified neglect of diatomic overlap*) eingeführt worden. Einige Nachteile dieser Methode, wie z.B. die Vernachlässigung von Wasserstoffbrückenbindungen und die Berechnung von zu starken Abstößungen zwischen Atomrümpfen, haben zur Entwicklung der Methoden AM1 (*austin model 1*) und PM3 (*parametric method 3*) geführt. AM1 [Dewar et al., 1985] und PM3 [Stewart, 1989a] unterscheiden sich in der Art der Parametrisierung. Bei AM1 wurden weit weniger Strukturen zur Parametrisierung verwendet als bei PM3. Außerdem beschränkten sich die Verbindungen bei AM1 auf die Atome C, H, N und O, wohingegen bei PM3 zusätzlich noch Verbindungen mit F, Al, Si, P, S, Cl, Br und I einbezogen wurden. Des Weiteren optimiert AM1 über Bildungsenergie, PM3 jedoch gleichwertig über Bildungsenergie, Ionisationspotentiale, Dipolmomente und Molekülgeometrien.

Die Grenzen der semi-empirischen Methoden liegen in der Parametrisierung. Es gilt wie bei den Gruppenbeitragsmethoden: Je mehr sich die zu untersuchenden Strukturen von denen des Parametrisierungsdatensatzes unterscheiden, desto ungenauer wird die Vorhersage.

2.3.2 Dichtefunktionaltheorie

Wie in den vorangegangenen Abschnitten gezeigt wurde, basieren quantenchemische Berechnungen vor allem auf der jeweiligen Wellenfunktion. Zur Beschreibung von beobachtbaren Größen wird die Wellenfunktion oft in Form ihres Quadrates, einem Erwartungswert oder einer Wahrscheinlichkeitsdichte verwendet. So berechnet sich auch die Elektronendichte aus dem Quadrat der Wellenfunktion (Gl. 2.28). Sie entspricht der Aufenthaltswahrscheinlichkeit aller N Elektronen am Raumpunkt \vec{r}_1 und gibt somit die Anzahl der Elektronen pro Volumeneinheit an. Dieser Ansatz wird in der Dichtefunktionaltheorie (DFT) verwendet. Die Elektronendichte $p(r)$ stellt die zentrale Größe der DFT dar, die sich somit von anderen quantenchemischen Methoden, bei denen die Wellenfunktion im Mittelpunkt steht, unterscheidet.

$$p(\vec{r}_1) = N \int \cdots \int |\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)|^2 ds_1 dx_2 \dots dx_N \quad (2.28)$$

Die Grundlage bilden die von Hohenberg und Kohn [1964] entwickelten Theoreme. Das erste Theorem begründet den Einsatz der Elektronendichte als Basisvariable. Die Energie eines quantenchemischen Systems ist exakt aus der Elektronendichte eines Atoms oder Moleküls im Grundzustand berechenbar. Anders formuliert kann sie als Funktional³ der Elektronendichte ausgedrückt werden. Die Gesamtenergie des Systems kann in einen systemabhängigen und einen universellen Anteil, dem Hohenberg-Kohn-Funktional F_{HK} , wie folgt unterteilt werden [Koch und Holzhausen, 2001]:

$$E_0[p] = \underbrace{E_{A,e}[p]}_{\text{systemabhängig}} + \underbrace{T[p] + E_{e,e}[p]}_{\text{universal, } F_{HK}} \quad (2.29)$$

Dabei ist $E_{A,e}[p]$ das Funktional der potentiellen Energie der Elektron-Atomkern-Anziehung, $T[p]$ das Funktional der durchschnittlichen kinetischen Energie der Elektronen und $E_{e,e}[p]$

³Ein Funktional ist mathematisch gesehen die Funktion einer Funktion; eine Vorschrift, die eine Funktion auf einen skalaren Wert abbildet. So kann z.B. die Grundzustandsenergie als Funktional der Wellenfunktion aufgefasst werden: $E = E[\Psi]$.

das Funktional der potentiellen Energie der Elektron-Elektron-Abstoßung. Das zweite Hohenberg-Kohn-Theorem besagt, dass die Elektronendichte des Grundzustands mittels Variationsrechnung exakt berechnet werden kann.

Eine Möglichkeit das unbekannte Hohenberg-Kohn-Funktional zu bestimmen, bietet der Kohn-Sham-Ansatz [Parr und Yang, 1994]. Da die Beschreibung der kinetischen Energie $T[p]$ mit einem expliziten Funktional nicht möglich ist, wird ein nicht-wechselwirkendes Referenzsystem verwendet. Dieses kann mit einem Orbitalfunktional und einem Korrekturterm (für die Unterschiede zum realen System) beschrieben werden. Die Elektron-Elektron-Wechselwirkungen $E_{e,e}$ können ebenfalls in bekannte und unbekannte Anteile zerlegt werden. Setzt man diese in Gl. 2.29 ein und zieht die unbekanntenen Größen zu einer zusammen, so erhält man:

$$E[p(\vec{r})] = T_S[p] + J[p] + E_{XC}[p] + E_{A,e}[p] \quad (2.30)$$

Der erste Term $T_S[p]$ entspricht der kinetischen Energie der Elektronen. Der noch unbekannte Anteil kann mit Hilfe von HF-Methoden berechnet werden. Der zweite Term $J[p]$ gibt die Wechselwirkung der Elektronen wieder, wobei angenommen wird, dass sie sich im elektrischen Feld des Atomkerns unabhängig voneinander bewegen. Der dritte Term $E_{XC}[p]$ ist ein Korrekturterm, der die Austausch- und Korrelationsenergien berücksichtigt. Für diesen Term müssen geeignete Näherungen gefunden werden. Häufig verwendete Standards sind die Hybridfunktionale B3LYP oder B3PW91. Die darin enthaltenen Parameter werden auf semi-empirische Weise an kleine Moleküle angepasst [Reinhold, 2006]. Der vierte Term $E_{A,e}[p]$ stellt die Wechselwirkungsenergie der Elektronen und Atomkerne dar.

Eine Weiterentwicklung ist die zeitabhängige Dichte-Funktional-Theorie (TDDFT), die auch die Betrachtung von angeregten Atom- und Molekülzuständen ermöglicht. TDDFT wird auch in den meisten kommerziellen Programmen wie TURBOMOLE verwendet. Die Dichte-Funktional-Theorie stellt heute eine Standardmethode zur Berechnung von Molekülgeometrien und Elektronendichten von Molekülen dar. Ein Grund ist, dass nur wenige universelle Parameter benötigt werden. Der größte Vorteil jedoch ist der geringere Rechenaufwand: die Elektronendichte ist eine Funktion im dreidimensionalen Raum, während die Wellenfunktion 3N-dimensional ist.

2.3.3 Kraftfeldmethoden

Die bisher vorgestellten Methoden sind aufgrund der Verwendung der elektronischen Schrödinger-Gleichung sehr rechenintensiv. Daher wird bei den Kraftfeld- oder auch Molekular-Mechanik-Methoden auf den quantenchemischen Ansatz verzichtet. Bei dieser klassischen Betrachtungsweise werden die Moleküle als Ansammlung von Massepunkten beschrieben, die über Federkräfte zusammengehalten werden. Es wird angenommen, dass Atome die kleinsten Einheiten sind, aus denen sich Moleküle zusammensetzen; einzelne Elektronen werden nicht betrachtet. Das Verhalten einer Bindung wird für viele Moleküle als gleich angesehen, so dass die jeweiligen Parameter übertragen werden können. Die Gesamtenergie lässt

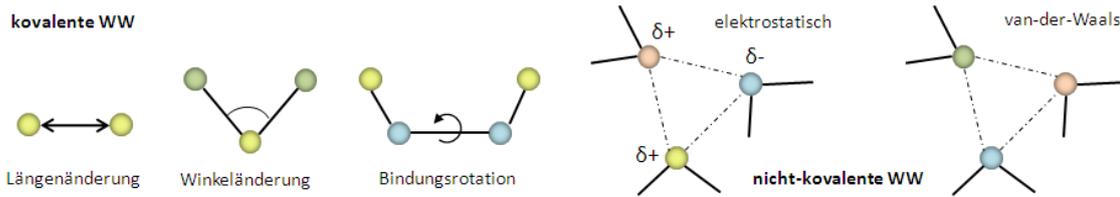


Abb. 2.4: Schematische Darstellung der Einzelgrößen, die zur Berechnung der Gesamtenergie in einem molekular mechanischen Kraftfeld beitragen (nach [Leach, 2001]).

sich als Funktion von Abständen, Winkeln, Diederwinkeln usw. darstellen. Das elektronische Potential V ergibt sich dann aus der Summe der Einzelgrößen [Leach, 2001]:

$$V_{total} = \sum V_{bonds} + \sum V_{angles} + \sum V_{torsions} + \sum V_{vdW} + \sum V_{elec} \quad (2.31)$$

In Abb. 2.4 sind die entsprechenden Beiträge zusätzlich graphisch dargestellt. Es werden die Kräfte zwischen kovalenten Atomen wie Bindungslängenänderungen, Winkeländerungen und Rotation (Torsion) von denen zwischen unverbundenen Atomen (elektrostatische und van-der-Waals Wechselwirkungen) unterschieden.

Bindungslänge Die Valenzbindungen zwischen zwei Atomen werden mit der Funktion 2.32 beschrieben. Sie gibt analog zum Hooke'schen Gesetz die Dehnung der Atombindung an. Diese variiert mit dem Quadrat der Delokation von der Referenzbindungslänge r_{ref} , die auch Equilibrierungslänge genannt wird. Den Wert dieser Referenzbindungslänge erhält man, wenn alle anderen Terme des Kraftfelds gleich Null sind. Entspricht der Atomabstand r genau dieser Idealbindungslänge, so ist der Beitrag des Bindungspotentials $V_{bonds} = 0$ kJ/mol.

$$V_{bonds}(r) = \frac{k_r}{2}(r - r_{ref})^2 \quad (2.32)$$

Werden die Atome aus der Idealstellung ausgelenkt, so steigt die Energie und der Zustand wird energetisch ungünstiger. Zusätzlich muss noch als zweiter Parameter die Kraftkonstante k_r festgelegt werden.

Bindungswinkel Analog zur Änderung der Bindungslänge wird die Auslenkung des Bindungswinkels θ zu einem Referenzbindungswinkel θ_{ref} mit einem harmonischen Potential beschrieben [Cramer, 2003]:

$$V_{angles}(\theta) = \frac{k_\theta}{2}(\theta - \theta_{ref})^2 \quad (2.33)$$

Da es weit weniger Kraft erfordert anstatt der Bindungslänge den Bindungswinkel zu verändern, sind die Kraftkonstanten k_θ hier wesentlich kleiner.

Torsionswinkel Mit der Drehung um Einfachbindungen entstehen meist mehrere Minima, so dass zur Beschreibung der Torsionswinkel eine trigonometrische Funktion verwendet wird (Gl. 2.34). Die Parameter sind von den Atomen abhängig, zwischen denen der Torsionswinkel definiert ist. V_n ist die Höhe der Torsionsbarriere, deren absoluter Wert durch die nicht-bindenden Wechselwirkungsterme des Kraftfelds mitbestimmt wird. Die Anzahl der Minima ist durch n gegeben. Sie ergibt sich aus der Potentialfunktion bei Variation des Torsionswinkels ω um 360° , wobei γ der Phasenfaktor ist.

$$V_{torsions}(\omega) = \frac{V_n}{2}[1 + \cos(n\omega - \gamma)] \quad (2.34)$$

Weiterhin kann es notwendig sein, *improper torsion*-Terme einzuführen. Zur korrekten Darstellung von Ringsystemen werden zusätzlich noch *out of plane*-Terme verwendet. So kann gewährleistet werden, dass Substituenten an Aromaten nicht aus der Ringebene herausstehen oder das ganze Ringsystem verdreht ist.

van-der-Waals-Wechselwirkungen Die nicht-kovalenten van-der-Waals-Kräfte bestehen aus attraktiven weitreichenden und repulsiven kurzwirksamen Kräften. Für deren Berechnung wird das Lennard-Jones Potential (auch 6,12er-Potential genannt) verwendet:

$$V_{vdW}(r) = -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (2.35)$$

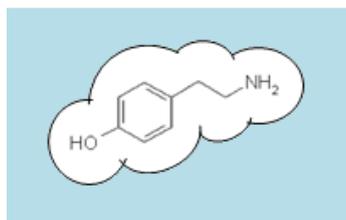
Dabei ist A_{ij} der Parameter für die anziehenden Kräfte und B_{ij} für die abstoßenden Kräfte der nicht gebundenen Atome i und j im Abstand r_{ij} . Mit diesem Grenzterm wird verhindert, dass sich Atome näher kommen, als es ihre van-der-Waals Radien zu lassen. Ab einem gewissen Abstand wird die vdW-Wechselwirkung gleich Null. Für alle Atompaare deren Abstand größer ist als der sog. „cut off“-Abstand, wird keine Wechselwirkung mehr berechnet.

elektrostatische Beiträge Die Wechselwirkungen von Partialladungen $\pm q_i$ und $\pm q_j$ werden mit dem Coulomb'schen Gesetz beschrieben:

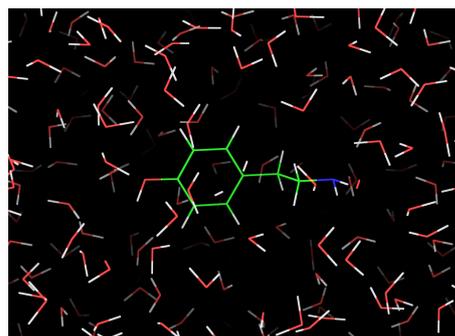
$$V_{elect}(r) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (2.36)$$

Der Abstand zwischen den Atomen i und j wird mit r_{ij} bezeichnet. Sind die Vorzeichen der beiden Ladungen q_i und q_j gleich, so beschreibt Gl. 2.36 ein abstoßendes, im Fall entgegengesetzter Ladung ein anziehendes Potential. In die Gleichung geht zudem die Dielektrizitätskonstante des Vakuums ϵ_0 ein.

Kraftfeldmethoden finden Anwendung bei der Bestimmung von Gleichgewichtsgeometrien und zur Berechnung relativer Energien bei unterschiedlichen Geometrien. Bei Kenntnis des Energieprofils kann auch die Kerndynamik (Schwingungsfrequenzen, Berechnung von Energiebeiträgen) dargestellt werden. Zudem können neue Verbindungen simuliert werden. Es ist allerdings nicht möglich, die elektronische Struktur von Molekülen mit Molekular-Mechanischen-Methoden zu untersuchen.



(a) Wasser als Kontinuum



(b) Simulation einzelner Wassermoleküle

Abb. 2.5: Implizites (a) und Explizites (b) Solvationsmodell im Vergleich

2.3.4 Solvationsmodelle

Um den Solvationsprozess hinreichend beschreiben zu können, muss neben dem Solvatomolekül vor allem auch das Lösungsmittel selbst betrachtet werden. Dazu gibt es mit den impliziten und den expliziten Solvationsmodellen zwei grundlegende Ansätze.

Die impliziten Solvationsmodelle stellen das zu lösende Molekül in den Vordergrund. Dabei werden prinzipielle Lösungsmiteleinflüsse berücksichtigt, ohne einzelne Lösungsmittelmoleküle explizit mit einzuschließen. Abb. 2.5(a) zeigt dies am Beispiel des Tyramins schematisch. Das Lösungsmittel (blau) umfließt das Molekül vollständig ohne dass noch einzelne Strukturen ausgemacht werden können. Daher wird auch der Begriff der Kontinuum-Modelle (CSM - *continuum solvation models*) verwendet [Tomasi und Persico, 1994].

Bei den expliziten Solvationsmodellen hingegen werden die einzelnen Lösungsmittelmoleküle mit ihren jeweiligen Wechselwirkungen mit dem zu lösenden Molekül berücksichtigt (Abb. 2.5(b)). Solch eine Simulation ist gegenüber einer Kontinuumsbetrachtung aufgrund der Vielzahl zu berücksichtigender Wechselwirkungen sehr viel anspruchsvoller und rechenzeitaufwendiger, gibt aber den experimentellen Sachverhalt genauer wieder.

Mit der Kombination der beiden Modelle lässt sich Rechenzeit sparen und es können trotzdem direkte Wechselwirkungen zwischen Molekül und Lösungsmittel berücksichtigt werden. Bei diesen sog. gemischten Solvationsmodellen wird die erste Lösungsmittelschicht auf der van-der-Waals Oberfläche⁴ explizit angenommen, das weitere Lösungsmittel als Kontinuum. Im Folgenden soll auf die einzelnen Modelle mit ihren unterschiedlichen Ansätzen näher eingegangen werden. Dabei werden ausschließlich Wassermodelle berücksichtigt, da nur diese für die vorliegende Arbeit relevant sind.

Explizite Wassermodelle

Um flüssiges Wasser zu simulieren, werden verschiedene Kraftfeld-Modelle verwendet. Prinzipiell werden Wassermoleküle in einem Kraftfeld durch Bindungen, Punktladungen und van-der-Waals Radien dargestellt. Wechselwirkungen ergeben sich aus elektrostatischen und

⁴Die van-der-Waals Oberfläche wird von van-der-Waals Radien und Volumen abgeleitet [Bondi, 1964]. Der vdW-Radius ist der Radius einer gedachten harten Kugel, die als Modell für das Atomverhalten dient.

van-der-Waals Kräften. Die Modelle unterscheiden sich anhand der Geometrien der einzelnen Wassermoleküle, Lennard-Jones-Parametern und Atomladungen [Leach, 2001].

Bei den sog. einfachen Wassermodellen wird das Wassermolekül als starr angenommen und es sind zwischen drei und fünf einfache Wechselwirkungspunkte definiert. Die Simulation der elektrostatischen Wechselwirkungen erfolgt auf Basis des Coulomb Gesetzes sowie der Dispersions- und Repulsions-Kräfte unter Verwendung von Lennard-Jones Potentialen. Es werden nur nicht-bindende Wechselwirkungen berücksichtigt. Bei den 3-site-Modellen wie z.B. TIP3P und SCP können elektrostatische Wechselwirkungen nur durch die drei Atome eingegangen werden. Bei den 4-site-Modellen (TIP4P) wird die negative Ladung vom Sauerstoff auf einen Punkt auf der Winkelhalbierenden des H-O-H Winkels übertragen. Dies führt zu einer besseren Aufteilung der elektrostatischen Wechselwirkung auf das gesamte Wassermolekül. Ein Vergleich der Modelle findet sich bei Jorgensen et al. [1983]. In den weiter aufsteigenden x-site-Modellen wird die negative Ladung weiter auf- und verteilt, um so optimiertere Verteilungsgeometrien zu erhalten.

Die Verwendung dieser rigiden Wassermodelle stellt allerdings nur eine vereinfachte Näherung dar, mit der einige Parameter gar nicht berechnet werden können. Weitere Wassermodelle berücksichtigen auch Konformationsänderungen in der Wassergeometrie und Polarisierungseffekte. Trotz allem können die Modelle nicht alle Eigenschaften des Wassers adäquat wiedergeben. Bei der Auswahl des geeigneten Wassermodells muss auch auf die aufzubringende Rechenleistung geachtet werden. Mit jeder zusätzlichen Interaktionsstelle oder gar flexiblen Molekülen steigt die CPU-Zeit deutlich. Es muss die Genauigkeit beziehungsweise der Mehrnutzen eines besseren Wassermodells für eine bestimmte Fragestellung gegen den zusätzlichen Rechenaufwand abgewogen werden.

Implizite Wassermodelle

Bei diesen Modellen ist das Solvatmolekül in ein Kontinuum mit der Dielektrizitätskonstante ϵ eingebettet. Dafür wird im Dielektrikum eine Kavität gebildet, in die das Solvatmolekül eingebracht werden kann. Die einzelnen Beiträge, aus denen sich die Solvatationsenergie zusammensetzt, sind nach Gl. 2.13: ΔG_{elec} , ΔG_{vdW} und ΔG_{cav} . In den verschiedenen Wassermodellen werden die einzelnen Beiträge auf unterschiedliche Art und Weise berücksichtigt.

In einfachen Modellen werden alle Beiträge in atomabhängigen Parametern zusammengefasst und nur die Kavitätsoberfläche explizit beschrieben. Die Kavitätsoberfläche bzw. die Grenzfläche zwischen Kavität und Dielektrikum wird auch als *accessible surface area* (ASA)⁵ bezeichnet. Diese für das Lösungsmittel zugängliche Oberfläche wird nach Lee und Richards [1971] wie in Abb. 2.6 dargestellt aus den van-der-Waals-Radien der im Molekül enthaltenen Atome und der Lösungsmittelatome berechnet.

Die meisten Ansätze gehen jedoch von den elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Solvatmolekül und Solvens aus. Von Born [1920] wird dafür eine Ladung in einer kugelförmigen Lösungsmittelkavität angenommen. ΔG_{elec} entspricht dabei der Arbeit, die benötigt wird, um ein Ion aus dem Vakuum in Lösung zu bringen. Dispersions- und Oberflächeneffekte werden nicht berücksichtigt, so dass die Freie Solvatationsenergie die Summe aus

⁵Synonym werden auch SAS *solvent accessible surface* und SASA *solvent accessible surface area* verwendet

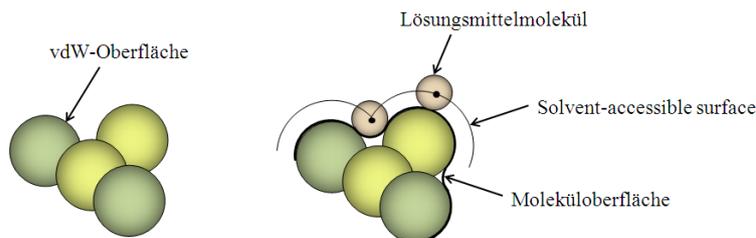


Abb. 2.6: Konstruktion der lösungsmittelzugänglichen Oberfläche nach Leach [2001]

Die van-der-Waals Oberfläche des Moleküls befindet sich im Abstand der van-der-Waals Radien der Atome im Molekül. Die Moleküloberfläche entsteht durch das Abrollen der van-der-Waals Oberfläche mit einem Lösungsmittelmolekül. Die durch den Mittelpunkt des Lösungsmittelmoleküls laufende Oberfläche ist die solvent accessible surface area (SASA).

Entladungsenergie im Vakuum und Ladungsenergie im Lösungsmittel ist [Rashin und Honig, 1985]. Die Berechnung erfolgt aus dem Radius a des als Kugel betrachteten Ions mit der Ladung q und der Dielektrizitätskonstanten ϵ .

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{elec} = -\frac{q^2}{2a} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \quad (2.37)$$

Dieser Ansatz wurde von Onsager [1936] erweitert, indem die Ladung durch einen Dipol ersetzt wurde. Der Dipol des gelösten Moleküls im Inneren der Kavität induziert ein Dipolmoment im umgebenden Lösungsmittel, was seinerseits ein elektrisches Feld in der Kavität hervorruft, das sog. Reaktionsfeld (*reaction field*). Dieses reagiert wieder mit dem Dipol des Solvats. Dieser Vorgang wiederholt sich so lange, bis sich die elektrostatischen Felder von Solvat und Solvens nicht mehr unterscheiden. Das Modell der Reaktionsfelder wird in der QM auch als *self-consistent reaction field* SCRF bezeichnet. Nachteil dieser Methode ist die Verwendung von kugelförmigen Kavitäten, da dies selten der Form von tatsächlichen Molekülen entspricht.

Um die Oberflächen der Kavitäten realistischer beschreiben zu können, werden die van-der-Waals Radien der Solvatatome verwendet. Diese Oberflächenbeschreibung wird bei den PCM Ansätzen (*Polarisable Continuum Method* oder *Point Charge Method*) verwendet. Für die Berechnung von ΔG_{elec} wird die Oberfläche in viele kleine Segmente zerlegt, die jeweils mit einer Punktladung versehen sind [Leach, 2001]. Diese Punktladungen spiegeln die Polarisierung des Lösungsmittels wieder.

Zur Berechnung des elektrostatischen Beitrags wird weithin der *Generalized Born* (GB) Ansatz verwendet. Dieser stellt eine Erweiterung der zuvor beschriebenen Born-Theorie dar. Anstelle von kugelförmigen Kavitäten werden Born-Radien verwendet wodurch der Ansatz auch für nichtionische Substanzen verwendbar ist. Die gesamte Freie Elektrostatische Energie in einem Medium mit der Dielektrizitätskonstanten ϵ ist dabei aus der Summe der Coulomb-Energie und der Born'schen Freien Solvatationsenergie gegeben:

$$G_{elec} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} - \frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \sum_{i=1}^N \frac{q_i^2}{a_i} \quad (2.38)$$

G_{elec} ist somit von den Ladungen q_i und q_j der Atome i und j sowie von dem zwischenatomaren Abstand r_{ij} und dem Radius a_i abhängig. Der erste Term kann als Summe der

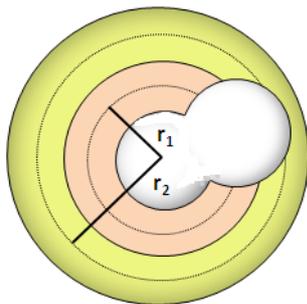


Abb. 2.7: Bestimmung des effektiven Born-Radius nach dem Generalized Born Modell (nach Still et al. [1990]). Um einen Atommittelpunkt werden kugelförmige Schalen mit empirisch festgelegten Radien gelegt. Die äußerste Schale umschließt die gesamte van-der-Waals Oberfläche des Moleküls. Der effektive Born-Radius berechnet sich aus der Summe der Beiträge der mittleren Schalenradien.

Coulomb-Wechselwirkungen im Vakuum und einem zweiten Term, der den Effekt des Dielektrikums auf die paarweise Wechselwirkung der geladenen Partikel berücksichtigt, beschrieben werden [Still et al., 1990]:

$$\sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{r_{ij}} - \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (2.39)$$

Zusammengefasst ergibt sich daraus die *Generalized Born* Gleichung 2.40. Die Gibbs'sche Freie Elektrostatische Energie ΔG_{elec} (auch Polarisationsenergie ΔG_P genannt) ist die Differenz aus G_{elec} und der Coulomb-Energie im Vakuum.

$$\Delta G_{elec} = - \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{a_{ij}} - \frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \sum_{i=1}^N \frac{q_i^2}{a_i} \quad (2.40)$$

Zur korrekten Berechnung von ΔG_{elec} nach dem GB-Ansatz wird für den Radius a der effektive Born-Radius verwendet. In Abb. 2.7 ist die Bestimmung des Born-Radius schematisch dargestellt. Sie wird für jedes Atom im Molekül, das eine Ladung oder Partialladung hat, durchgeführt.

2.3.5 Grundlagen der verwendeten Programme

Die theoretischen Grundlagen der in dieser Arbeit verwendeten quantenchemischen Programme AMSOL, COSMOTHERM und AMBER werden im Folgenden näher erläutert.

AMSOL

Das von Cramer und Truhlar [1991] entwickelte Programm AMSOL zur Berechnung freier Solvationsenergien basiert auf der semi-empirischen NDDO Molekülorbital-Theorie. Es handelt sich um ein SCF-Programm und kann mit AM1, PM3 oder MNDO Parametrisierung verwendet werden. Die Grundlage bildet ein gemischtes Solvationsmodell (vgl. Abschn. 2.3.4). Die thermodynamischen AMSOL-Berechnungen beziehen sich immer auf Standardzustände (vgl. Abschn. 2.2.3). Bezogen auf eine Lösung ist diese dann 1 molar.

Die Freie Solvatationsenthalpie ΔG_{solv}° ist die Differenz aus der Freien Enthalpie in der gelösten Phase $G_{lös}^{\circ}$ und der Freien Enthalpie in der Gasphase G_{gas}° :

$$\Delta G_{solv}^{\circ} = G_{lös}^{\circ} - G_{gas}^{\circ} \quad (2.41)$$

Für die Berechnung müssen demnach beide Einzelgrößen bestimmt werden. Die Freie Enthalpie in der Gasphase setzt sich zusammen aus der kinetischen Energie der Elektronen und der potentiellen Energie der Elektronen und Atomkerne. Im Folgenden wird sie mit $E_{EN(gas)}$ bezeichnet ($G_{gas}^{\circ} = E_{EN(gas)}$). In die Freie Enthalpie der gelösten Phase geht ebenfalls die kinetische und potentielle Energie der Elektronen und Atomkerne ein ($E_{EN(lös)}$), diesmal aber in Anwesenheit des Lösungsmittels (Gl. 2.42). Zusätzlich müssen noch die Polarisationsenergie G_P und der oberflächenabhängige Term G_{CDS} berücksichtigt werden.

$$G_{lös}^{\circ} = E_{EN(lös)} + G_P + G_{CDS} \quad (2.42)$$

Ersetzt man die Freien Enthalpien der Gasphase und der gelösten Phase der Gl. 2.41 durch deren neuen Definitionen, so erhält man für die Freie Solvatationsenthalpie:

$$\Delta G_{solv}^{\circ} = E_{EN(lös)} + G_P + G_{CDS} - E_{EN(gas)} = \Delta G_{ENP} + G_{CDS} - E_{EN(gas)} \quad (2.43)$$

Die zusammengefasste elektrostatische und induktive Größe ΔG_{ENP} beinhaltet die elektronische Energie E , die Kernabstoßung N und die Solvat-Solvens Polarisation. Der normale SCF-Formalismus ergibt E_{EN} , so dass noch der Polarisations- und der oberflächenabhängige Term bestimmt werden müssen.

Die Polarisationsenergie erhält man nach dem *Generalized Born* Modell (vgl. Abschn. 2.3.4). Bei dieser Anwendung werden die zwei Terme der Gl. 2.40 zusammengefasst:

$$G_P = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{q_i q_j}{f(r_{ij}, a_{ij})} \quad (2.44)$$

Die Funktion $f(r_{ij}, a_{ij})$ ist abhängig von dem zwischenatomaren Abstand r_{ij} und dem Born-Radius a_{ij} , der sich aus dem geometrischen Mittel der beiden Born-Radien a_i und a_j berechnet. Der Einfluss der Oberfläche auf die Solvatationsenergie zeigt sich im Term G_{CDS} . Nach Cramer und Truhlar [1992] steht C für die nötige Hohlräumgebung im Lösungsmittel (*cavitation*), D für die Dispersionswechselwirkungen (*dispersion*) und S für die durch Neuordnung der Lösungsmittelmoleküle verursachte Energieänderung (*solvent structure*). In die Berechnung gehen die SAS-Oberfläche A_i , die vom vdW-Radius des Moleküls und vom Lösungsmittelradius abhängig ist ($R_S^{CDS} = R_S^{vdw} + R_{solvent}$), sowie die mikroskopische Oberflächenspannung σ_i ein:

$$G_{CDS} = \sum_i \sigma_i \cdot A_i \left(R_S^{CDS}\right) \quad (2.45)$$

Das erste auf diesem Ansatz basierende Modell war SM1 (*solvation model 1*). Die nachfolgenden (fortlaufend nummerierten) Modelle unterscheiden sich in ihrer Parametrisierung [Hawkins et al., 2004b]. Bei SM1 bis SM3 handelt es sich um reine Wassermoleküle. Außerdem liegt ihnen entweder AM1 oder PM3 als Gasphasenmodell zugrunde. Erst ab SM4 gibt es unterschiedliche Parametersets, die je nach Bedarf verwendet werden können (SMx/AM1

Tab. 2.1: Einteilung der Ansätze zur Berechnung von Partialladungen nach Cramer [2003]

Klasse I	Experimentelle Ansätze, z.B. Berechnung der Partialladung für ein zweiatomiges Molekül durch Division des Dipolmoments und der Bindungslänge.
Klasse II	Direkte Analyse der quanten-mechanischen Wellenfunktion, z.B. mit Hilfe der Mulliken-Populationsanalyse.
Klasse III	Entnahme der Partialladung aus der Wellenfunktion durch Analyse von physikalischen Observablen, die mit der Wellenfunktion berechnet wurden.
Klasse IV	Semiempirische Verbesserung von Klasse II oder Klasse III Ladungen. Die verwendeten Parameter sind so optimiert, dass die physikalischen Observablen genauer sind als die mit Klasse II und III berechneten.

oder SMx/PM3). SM4 ist außerdem ein reines Alkan-Modell. Ein weiterer Unterschied besteht in der Art und Weise der Berechnung von Partialladungen. Diese werden sowohl für G_{CDS} als auch für G_P und E_{EN} benötigt. Die Atomladung ist zum einen Ausgangspunkt für die Berechnung der Born-Radien und beeinflusst zum anderen auch die Atomabstände im Molekül, die für die Berechnung der Moleküloberfläche relevant sind. Die Berechnung von E_{EN} erfolgt über den Fock-Operator, der definitionsgemäß von der Ladungsverteilung abhängig ist.

Die verschiedenen Ansätze zur Berechnung von Partialladungen sind in Tab. 2.1 zusammengefasst. Die Solvationsmodelle 1 - 3 basieren auf Partialladungen, die mit Klasse II berechnet werden. In den neueren SM werden die Ladungen mit dem Klasse IV Modell berechnet, was auch mit .4 im Namen gekennzeichnet ist. Die empirischen *charge model* (CM) der Klasse IV können für jedes Level einer ab initio oder semi-empirischen Wellenfunktion entwickelt werden. Die modifizierte Partialladung berechnet sich dann nach Storer et al. [1995] aus dem semi-empirischen Funktional f , der Ausgangs-Partialladung $q_i^{(0)}$ aus der Klasse II oder III Rechnung und verschiedenen Parametern (A, B, \dots). Diese werden so angepasst, dass die Übereinstimmung mit den physikalischen Observablen verbessert wird:

$$q_i^{CM} = f\left(q_i^{(0)}, A, B, \dots\right) \quad (2.46)$$

Das auch in dieser Arbeit verwendete SM5.4 Modell hat spezifische Parameter für die Berechnung von Wasser, Chloroform, Benzol und Toluol und ein generelles Parameterset, das für jedes beliebige organische Lösungsmittel verwendet werden kann. Geändert hat sich die Bestimmung der mikroskopischen Oberflächenspannung. Sie wird nun aus einem atomabhängigen Teil und einem bindungslängenabhängigen Anteil berechnet. Damit werden die Effekte der ersten Solvatschicht besser wiedergegeben und die elektrostatischen und nicht-elektrostatischen entsprechen eher den natürlichen Beiträgen [Chambers et al., 1996].

CosmoTherm

COSMO (*COnductor-like Screening MOdel*) gehört zu den PCM Ansätzen und wird manchmal auch als CPCM (*conductor-like polarizable continuum model*) bezeichnet. Bei dieser Methode wird für das Kontinuum ein unendlich starkes Dielektrikum in Form eines Konduktors ($\epsilon = \infty$) angenommen [Klamt und Schüürmann, 1993]. In dieser mathematischen Vereinfachung liegt die Effizienz dieses Ansatzes.

Mit der Vorstellung eines unendlichen dielektrischen Kontinuums ist für die Wechselwirkung zwischen einem Molekül und dem Kontinuum nur die Ladungsfläche an der Grenzfläche relevant. Die Berechnung der Oberflächenladungsdichte der Kavität (auch *screening charge density* genannt) erfolgt mit Gl. 2.47 [Klamt und Schüürmann, 1993]. Dabei ist die Ladungsdichte $\sigma(r)$ am Punkt/Segment r der Kavitätsoberfläche abhängig vom Oberflächen-Normalenvektor $n(r)$ und der dort herrschenden elektrischen Feldstärke $E(r)$ sowie von der Dielektrizitätskonstanten ϵ . Diese Ladungsverteilung an der Oberfläche der Moleküle erzeugt eine entgegengesetzte Abschirmladung des elektrischen Leiters. Bei dem Modell des unendlichen dielektrischen Kontinuums schirmt diese Abschirmladung die Oberflächenladung ideal ab, so dass sich die Ladungen gegenseitig aufheben.

$$4\pi\sigma(r) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon} \cdot n(r) \cdot E^-(r) \quad (2.47)$$

Die Abhängigkeit vom Normalenvektor zeigt, dass für die Berechnung der Abschirmladung Volumen und Form der Kavität benötigt werden. Diese werden in COSMO als frei geformte Kavitäten konstruiert. Dafür werden sich überlappende Sphären mit 1,2-fachen van-der-Waals Radien um die Atome gelegt. Die lösungsmittelzugängliche Oberfläche der so konstruierten Kavität wird dann in Segmente zerlegt und jedes Segment wird explizit einem Atom zugewiesen. Der Übergang zum realen Lösungsmittel bzw. dessen dielektrischer Ersatz wird durch die Skalierung der idealen Abschirmladung $\sigma^* = -\frac{q}{r}$ des perfekten elektrischen Leiters erreicht [Klamt, 1998]. Die Abschirmungsenergie eines homogenen Dielektrikums ändert sich nach Gl. 2.48 mit der Dielektrizitätskonstanten.

$$\sigma = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + \frac{1}{2}} \cdot \sigma^* \quad (2.48)$$

Das Ergebnis einer COSMO-Rechnung ist die selbstkonsistente Struktur des Solvatmoleküls in Gegenwart des abschirmenden Lösungsmittels und die Elektronendichte als über die einzelnen Segmentflächen gemittelte Ladungsdichten. Die Wechselwirkungen zwischen Solvat und Lösungsmittel können dann mit der Moleküloberfläche A und der dielektrischen Abschirmungsenergie Δ beschrieben werden. Die Moleküloberfläche ist ein Maß für die bei der Solvation auftretenden Dispersionswechselwirkungen. Die elektrostatischen Wechselwirkungen sind durch die Abschirmungsenergie gegeben, die sich aus der Differenz des Energiegehalts des Solvatmoleküls im idealen Leiter und im Vakuum berechnet.

Mit der Erweiterung COSMO-RS (*COSMO for Real Solvents*) kann das chemische Potential bzw. der Aktivitätskoeffizient eines Moleküls im Bezug zu anderen Molekülen berechnet werden. So können reale Flüssigkeitsgemische auf der Grundlage der statistischen Thermodynamik dargestellt werden. Der bisher betrachtete ideale Leiter schirmt jedes einzelne Molekül ideal ab. Damit die Wechselwirkungen der Moleküle untereinander beschrieben werden können, muss der Leiter entfernt werden. Die Kontaktflächen A_i der einzelnen Moleküle i werden in viele kleine Segmente zerlegt und es werden nur noch die Wechselwirkungen der Oberflächensegmente betrachtet. Die Moleküle werden demnach lediglich als dicht gepackte Ansammlung paarweise wechselwirkender Oberflächensegmente (Abb. 2.8) betrachtet.

Zwischen zwei Oberflächensegmenten bildet sich die effektive Kontakt-Fläche a_{eff} aus. Eine optimale Abschirmung wie bei einem idealen Leiter besteht, wenn die Ladungsdichten

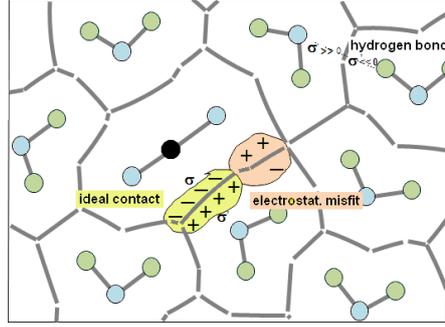


Abb. 2.8: COSMO Ladungsberechnung und Wechselwirkung der Moleküle (Klamt et al. [2001])
 Die paarweise wechselwirkenden Segmente können entweder ideal abgeschirmt sein (*ideal contact*) oder es kann eine Restladung zurückbleiben (*electrostatic misfit*), zusätzlich können Wasserstoffbrückenbindungen (*hydrogen bonds*) auftreten.

sich bei gleichem Betrag nur im Vorzeichen unterscheiden (*ideal contact*). Meistens steht jedoch bei realen Gemischen kein idealer Partner zur Verfügung, so dass die Wechselwirkung mit dem besten der zur Verfügung stehenden Partner eingegangen wird. Dabei bleibt eine Restladung erhalten (*electrostatic misfit*). Die Misfit-Energie kann nach Gl. 2.49 berechnet werden. Hierbei ist α' eine an experimentelle Daten angepasste Konstante.

$$E_{Misfit}(\sigma, \sigma') = a_{eff} \cdot \frac{\alpha'}{2} (\sigma + \sigma')^2 \quad (2.49)$$

Der elektrostatische Anteil der Wechselwirkungen wird, wie bisher dargestellt, durch COSMO-RS beschrieben. Kommen zu den Wechselwirkungen noch Wasserstoffbrückenbindungen (*hydrogen bonds*) hinzu muss dieser Energieanteil E_{hb} bei der Berechnung der Wechselwirkungsenergie $E(\sigma\sigma')$ zusätzlich berücksichtigt werden (Gl. 2.50). Zur Berechnung werden zwei weitere globale Konstanten (c_{hb} , σ_{hb}) benötigt, die als Schwellenwerte fungieren. Es wird von Wasserstoffbrücken ausgegangen, wenn zwei hinreichend polare Segmente miteinander in Wechselwirkung treten und den Wert σ_{hb} überschreiten.

$$E_{hb}(\sigma, \sigma') = a_{eff} c_{hb} \min [0; \max(0; \sigma_{acc} - \sigma_{hb}) \min(0; \sigma_{don} + \sigma_{hb})] \quad (2.50)$$

Zur vollständigen Beschreibung der Wechselwirkungsenergie werden noch die van-der-Waals-Wechselwirkungen berücksichtigt. Zu deren Berechnung werden die atomspezifischen van-der-Waals-Parameter verwendet [Klamt und Eckert, 2000].

Die statistische Thermodynamik liefert den Übergang von mikroskopischen Oberflächenwechselwirkungen zu makroskopischen thermodynamischen Eigenschaften einer Flüssigkeit. Da jede Komponente im Gemisch über die ausgebildeten Abschirmladungsdichten - berechnet mit DFT-COSMO - charakterisiert werden kann, erfolgt die statistische Mittelwertbildung in einem Ensemble von wechselwirkenden Oberflächensegmenten [Eckert, 2008].

Zur Beschreibung des Oberflächensegmente-Ensembles muss nur die wahrscheinlichste Verteilung der Oberflächenladung σ bekannt sein. Die Verteilungsfunktion $p(\sigma)$, in die die konstanten Ladungsdichten der einzelnen Oberflächensegmente eingehen, wird auch σ -Profil genannt. Abb. 2.9 zeigt die Entstehung des σ -Profils von Wasser aus der Molekülstruktur. Da die Abschirmladung komplementär zur Partialladung des Moleküls ist, werden im σ -Profil positive Molekülladungen als negative Oberflächensegmente dargestellt und umgekehrt. Für

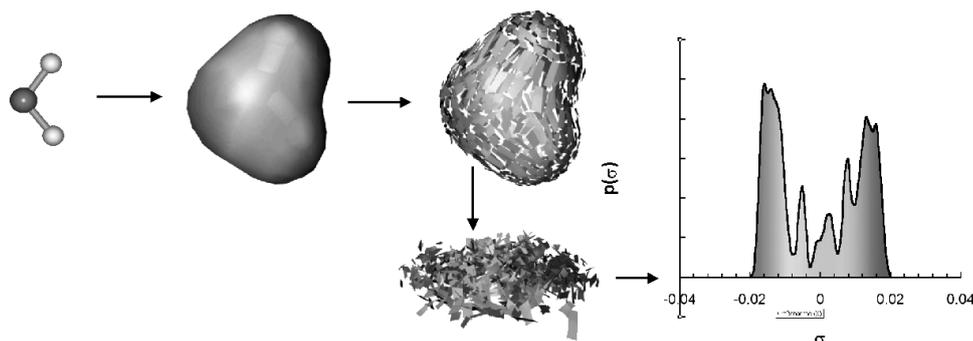


Abb. 2.9: Herleitung des σ -Profils aus der Molekülstruktur am Beispiel von Wasser (Spuhl [2006])
Die auf der Oberfläche entstehende Abschirmladung wird in Segmente mit konstanten Ladungsdichten zerlegt, für die eine Verteilungsfunktion erstellt wird.

das σ -Profil einer Mischung $p_m(\sigma)$ wird die mit dem Molenbruch gewichtete Summe der σ -Profile der reinen Komponenten berechnet.

Als Ergebnis liefert eine COSMO-RS-Rechnung das chemische Potential der Oberflächensegmente mit der Ladungsdichte σ in einem Ensemble beschrieben mit normalisierter Verteilungsdichte $p_s(\sigma)$:

$$\mu_s(\sigma) = -\frac{RT}{a_{eff}} \ln \left[\int p_s(\sigma') e^{\left(\frac{a_{eff}}{RT}(\mu_s(\sigma') - E(\sigma, \sigma'))\right)} d\sigma' \right] \quad (2.51)$$

Das pseudo-chemische Potential μ_i^s der Komponenten i einer Mischung kann dann mit Gl. 2.52 berechnet werden [Spuhl, 2006]. Darin sind der oberflächenproportionale Dispersionsanteil und der elektrostatische Anteil der Freien Enthalpie des Lösungsvorgangs explizit erfasst. Dazu kommt noch ein kombinatorischer Term μ_i^{comp} , der die unterschiedliche Gestalt und Größe der Moleküle berücksichtigt und für den Parameter durch Anpassung an experimentelle Gleichgewichtsdaten bestimmt wurden. Für die Umrechnung zum chemischen Potential wird der ideale Mischungsterm zum pseudochemischen Potential addiert (Gl. 2.53).

$$\mu_i^s = \Delta^i - \delta A_i + \mu_i(\sigma) + \mu_i^{comp} \quad (2.52)$$

$$\mu_i = \mu_i^s + R \cdot T \cdot \ln x_i \quad (2.53)$$

Aus den mit COSMO-RS berechneten chemischen Potentialen können dann diverse thermodynamische Größen für Flüssigphasen, wie z.B. Dampfdruck, Löslichkeit und Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient, berechnet werden.

AMBER

AMBER bezeichnet ein Programmpaket für die Durchführung und Auswertung von *Molecular Dynamics* (MD) Simulationen. Keines der darin eingebundenen Programme trägt den Namen AMBER (*Assisted Model Building with Energy Refinement*), z.T. wird jedoch das verwendete empirische Kraftfeld so bezeichnet [Case et al., 2005]. Die einzelnen Programme sind für eine optimale Nutzung aufeinander abgestimmt. Die drei Hauptfunktionen

sind die Systemvorbereitung (*Setup*), die Simulation und die anschließende Trajektorien⁶-Auswertung.

Zur Systemvorbereitung werden hauptsächlich die Programme ANTECHAMBER [Wang, 2008] und LEaP [Zhang et al., 2008] verwendet. Die Ergebnisse dieser Vorbereitungsphase werden in zwei Files zusammengefasst: Ein Koordinatenfile, das die kartesischen Koordinaten aller Atome des Systems enthält und ein Parameter-Topologie-File, das alle übrigen zur Berechnung von Energien und Kräften notwendigen Informationen (z.B. Kraftfeldparameter, Liste der Bindungen, Winkel und Diederwinkel) enthält.

Das Haupt-MD-Programm in AMBER ist das eigentliche Simulationsprogramm SANDER (für *simulated annealing with NMR-derived energy restraints*). Das dafür verwendete Kraftfeld *gaff* (*general Amber force field*) beschreibt die Bindungslängen und -winkel, die van-der-Waals-Wechselwirkungen und elektrostatischen Beiträge wie in Abschn. 2.3.3 allgemein vorgestellt. Um nichtkovalente Wechselwirkungen adäquat beschreiben zu können, werden zusätzlich noch geeignete atomare Partiaalladungen benötigt. Diese werden in AMBER mit der Resp-Methode berechnet [Bayly et al., 1993]. Das Akronym Resp steht für *restrained electrostatic potential*. Die benötigten Wellenfunktionen werden mit dem Basissatz 6-31G(d) in einer Hartree-Fock-Rechnung ermittelt.

Sollen bei der Simulation explizite Solvens Effekte untersucht werden, so stehen in AMBER verschiedene Solvensmodelle wie die Wassermodelle TIP3P und TIP4P oder auch organische Lösungsmittelmodelle zur Verfügung. Für die Simulation muss das zu untersuchende Molekül mit Lösungsmittelmolekülen (meist Wasser) umgeben werden. Dabei muss besonders auf den Rand der virtuellen Wasserbox geachtet werden, da dort nicht gleich ein Vakuum beginnen kann. Entweder kann der Rand mit impliziten Solvatationsmodellen beschrieben werden oder wie in AMBER meistens mit periodischen Randbedingungen. Die verwendete Lösungsmittelbox wird dabei in alle drei Raumrichtungen unendlich oft aneinander gereiht, so dass jedes Molekül, das im Laufe der Simulation auf einer Seite aus der Box heraustritt, auf der anderen Seite wieder in die Box hineingelangt. Wird eine Box mit periodischen Randbedingungen verwendet, so muss ein besonderes Augenmerk auf die nichtkovalenten Wechselwirkungen gelegt werden. Aufgrund der quasi immer wiederkehrenden Box muss darauf geachtet werden, dass die Moleküle nicht artifiziell mit sich selbst wechselwirken. Für die van-der-Waals-Wechselwirkungen, die mit größer werdendem Abstand r abnehmen, kann ein begrenzender Abstand (Distanz-Ausschlusskriterium) gewählt werden, bis zu dem diese zum Gesamtpotential beitragen. Bei den weiter reichenden elektrostatischen Wechselwirkungen hingegen kann keine Obergrenze festgelegt werden, sondern die Wechselwirkung muss vollständig erfasst werden. Damit aufgrund ungenügend großer Boxen keine Interaktionen der Moleküle mit sich selbst miterfasst werden, wird die PME (*particle-mesh Ewald*) Methode verwendet [Case et al., 2005].

Um bei der Simulation alle interessanten Molekülbewegungen erfassen zu können, müssen sehr kleine Zeitintervalle der Beobachtung gewählt werden. Die Schwingungen mit der höchsten Frequenz sind die Valenzschwingungen des Wasserstoffs. Da diese Schwingungen jedoch für die Simulation selbst nicht relevant sind, können die Wasserstoffbindungen (R-H)

⁶Trajektorien sind Ortsraumkurven, die den Aufenthaltsort der einzelnen Moleküle während der Simulation wiedergeben.

fixiert werden, so dass die Zeitschritte der Simulation verlängert und der rechnerische Aufwand somit verringert werden kann. In AMBER wird dafür der Shake-Algorithmus verwendet [Ryckaert et al., 1977].

Nach einer Simulation müssen die als Ergebnis erhaltenen Trajektorien ausgewertet werden. Dafür stehen die Programme mm-pbsa und PTRAJ [Cheatham, 2008] zur Verfügung. Es können z.B. Wasserstoffbrückenbindungen analysiert, Zeitkorrelationsfunktionen erstellt oder Bindungslängen und -winkel berechnet werden. Die bisher aufgeführten Funktionen stellen nur einen kleinen Anteil der Möglichkeiten von AMBER dar und sollen auch nur auf den für diese Arbeit relevanten Anteil beschränkt bleiben. Im Folgenden wird lediglich auf zwei Anwendungen näher eingegangen, zum einen die Berechnung von Energiedifferenzen mit der Thermodynamischen Integration und zum anderen die Auswertung von radialen Dichteverteilungsfunktionen.

Thermodynamische Integration (TI) Die Berechnung von absoluten Freien Enthalpien ausgehend von MD-Simulationen ist nicht ohne weiteres möglich. Es werden Methoden der statistischen Thermodynamik benötigt, um aus einem mit Hilfe der MD-Simulation generierten Ensemble eine makroskopische Größe (wie z.B. die Freie Solvatationsenthalpie) ableiten zu können. Dafür wird die Zustandssumme Z verwendet. Der Anteil, der von der potentiellen Energie des Realisierungszustandes des Systems abhängt, berechnet sich aus dem Potential $V(\vec{r})$ an den Koordinaten \vec{r} , der Boltzmannkonstanten k und der Temperatur T :

$$Z_{NVT} = \int e^{-\frac{V(\vec{r})}{kT}} d\vec{r} \quad (2.54)$$

Da jedoch mit der MD-Simulation nicht der gesamte Konfigurationsraum zugänglich ist (es werden nur Konfigurationen mit niedriger Energie durchsucht), kann die Zustandssumme nicht korrekt berechnet werden. Die hochenergetischen Konfigurationen, die auch exponentiell in die Berechnung eingehen, sind dafür ebenso von entscheidender Bedeutung.

Besser zugänglich als absolute Freie Enthalpien sind hingegen die Differenzen Freier Enthalpien. Falls sich zwei Systeme chemisch nicht stark voneinander unterscheiden, so wird davon ausgegangen, dass sie sich auch in ihrer Verteilung der hochenergetischen Konfigurationen nur wenig unterscheiden. Die Bestimmung der Differenz erfolgt, indem während der Simulation das eine System (Zustand '0') in das zweite System (Zustand '1') überführt wird. Damit der Übergang langsam erfolgt und nicht zu große Störungen im System auftreten, wird ein Parameter λ eingeführt [Frenkel und Smit, 1998]. Dieser ermöglicht eine lineare Variation von '0' nach '1' und sorgt somit dafür, dass sich die Systeme zu keiner Zeit zu stark voneinander unterscheiden. Die Berechnung der Differenz der Freien Enthalpie erfolgt dann nach:

$$\Delta G = G(\lambda = 1) - G(\lambda = 0) = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial V(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda \quad (2.55)$$

Aus einer Reihe von Simulationen für mehrere λ -Werte werden Konfigurationen generiert. Daraus kann der Mittelwert $\partial V(\lambda)/\partial \lambda$ berechnet werden. Das Integral wird anschließend numerisch gelöst.

Bei der Berechnung von Freien Solvatationsenergien tritt ein weiteres Problem auf. Für deren Simulation müsste ein Molekül in eine equilibrierte Wasserbox eingebracht werden.

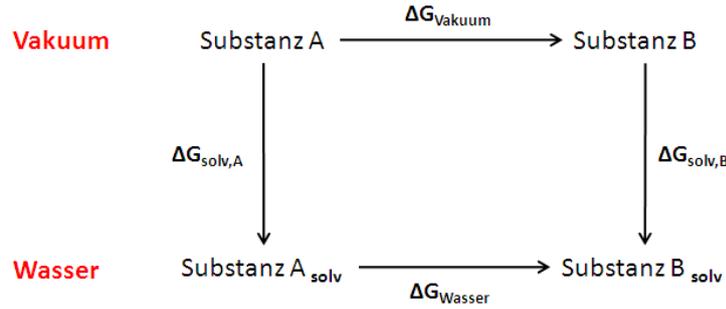


Abb. 2.10: Darstellung des thermodynamischen Kreisprozesses zur Berechnung relativer Freier Solvatationsenergien. ΔG_{Vakuum} bezeichnet die Differenz der Freien Enthalpie von den Substanzen A und B in Vakuum, ΔG_{Wasser} entsprechend in Wasser; $\Delta G_{\text{solv},A}$ und $\Delta G_{\text{solv},B}$ sind die Freien Solvatationsenthalpien der Substanzen A und B.

Egal wie klein jedoch der erste λ -Schritt gewählt würde, die Störungen des Systems wären zu groß, um sinnvolle Ergebnisse zu erhalten [Cramer, 2003]. Zur Berechnung der Differenzen von ΔG_{solv} bedient man sich daher eines Kreisprozesses, der in Abb. 2.10 dargestellt ist. Es wird sowohl im Vakuum als auch in Wasser eine alchemische⁷ Transformation von Molekül A (System 1) zu Molekül B (System 2) wie oben beschrieben durchgeführt. Der eigentliche Solvatationsschritt kann dann anhand des Kreisprozesses berechnet werden:

$$0 = \Delta G_{\text{solv},A} + \Delta G_{\text{Wasser}} - \Delta G_{\text{solv},B} - \Delta G_{\text{Vakuum}} \quad (2.56)$$

$$\Delta \Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{solv},B} - \Delta G_{\text{solv},A} = \Delta G_{\text{Wasser}} - \Delta G_{\text{Vakuum}} \quad (2.57)$$

Als Ergebnis erhält man die Differenzen der Freien Solvatationsenthalpien $\Delta \Delta G_{\text{solv}}$ zweier Moleküle. Damit können Aussagen über das Solvatationsverhalten der Moleküle relativ zueinander gemacht werden.

Radiale Dichteverteilungsfunktion (RDF) Um analysieren zu können, wie einzelne Moleküle vom Wasser solvatisiert werden, also wo genau und wie viele Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden, werden RDFs (*radial distribution function*) erstellt. Dabei beschreibt $g(r)$ das Verhältnis der tatsächlichen Dichte von Partikeln (hier Wassermolekülen) im Abstand r zum Bezugsatom zur durchschnittlichen Dichte $\rho = N/V$, wobei N die Anzahl der Partikel im Volumen V darstellt [Dill und Bromberg, 2003]. Ein Funktionswert von $g(r) > 1$ bedeutet, dass die Dichte der Partikel, in der betrachteten Schale, größer ist als die Durchschnittsdichte ($g(r) = 1$). Die wahre Dichte in einer Schale mit dem Radius r um den Testpartikel ist mit $\rho g(r)$ gegeben. In Abb. 2.11 ist einmal schematisch ein Bezugsatom mit einer Schale von koordinierten Molekülen sowie eine radiale Verteilungsdichte Funktion dargestellt. Aus der erhaltenen Dichteverteilung kann die Anzahl n der koordinierten Wassermoleküle (auch *number of the nearest neighbours*) um das jeweilige Bezugsatom nach Gl. 2.58 berechnet werden. Dabei steht die Integrationsgrenze B für das erste Minimum der Funktion und kennzeichnet das Ende der erste Bindungs-„Schale“.

$$n = \int_0^B \rho \cdot g(r) \cdot 4\pi r^2 dr \quad (2.58)$$

⁷Man spricht von einem alchemischen Prozess, da es sich bei der Transformation von Molekül A zu Molekül B um keine reale chemische Reaktion handelt.

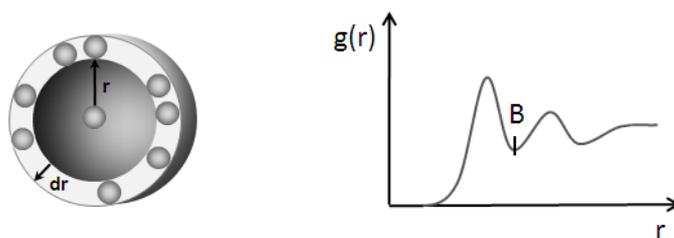


Abb. 2.11: Schematische Darstellung einer radialen Dichteverteilungsfunktion $g(r)$ zum Abstand r zwischen Wassermolekül und Substanz in [Å] (nach Dill und Bromberg [2003])

Die Länge einer Wasserstoffbrückenbindung⁸ wird nach Bissantz et al. [2010], die verschiedene Strukturdatenbanken daraufhin untersucht haben, mit $2,75 \pm 0,1$ Å für die O-H...O und mit $2,9 \pm 0,1$ Å für die H-N...H Brücke angenommen. Befindet sich die Spitze des Peaks der Verteilungsfunktion bei den genannten Abständen r , so kann von einer Wasserstoffbrückenbindung ausgegangen werden.

2.3.6 Konformationsanalyse

Die meisten organischen Moleküle können als Strukturisomere vorkommen. Die Moleküle haben die gleiche Konfiguration, unterscheiden sich jedoch in ihrer spezifischen Atomanordnung, genauer gesagt, in den Torsionswinkeln an den Einfachbindungen. Kommen verschiedene Konformere im Gleichgewicht nebeneinander vor, so ist ihr Mengenverhältnis durch die Boltzmann-Statistik (2.2.1) gegeben. Ziel der Konformationsanalyse ist es, zum einen die verschiedenen Konformere einer Substanz zu finden und zum anderen von diesen die relevanten, also die am häufigsten vorkommenden, zu identifizieren. Dafür können prinzipiell verschiedene Methoden verwendet werden [Höltje et al., 2003; Leach, 2001], wovon zwei hier vorgestellt werden:

Systematische Analyse Bei der systematischen Konformationsanalyse werden zunächst alle im Molekül frei drehbaren Bindungen ermittelt. Jede dieser Bindungen wird dann mit einer festgelegten Gradzahl rotiert. Jede mögliche Kombination ergibt ein Konformer. Die Anzahl richtet sich nach der Schrittweite und der Anzahl der frei drehbaren Bindungen. Sie berechnet sich nach:

$$\text{Anzahl der Konformere} = \left(\frac{360^\circ}{\text{Schrittweite}} \right)^{\text{Anzahl der Bindungen}} \quad (2.59)$$

Da die Zahl der möglichen Konformere sehr schnell steigt, muss versucht werden, diese mit anschließenden Filtern wieder zu minimieren. Dazu zählt z.B., dass Strukturen mit überlappenden van-der-Waals Radien zwischen nichtbindenden Atomen ausgeschlossen werden (sog. *bump check*). Danach können die potentiellen Energien der übriggebliebenen Konformere mit fixiertem Torsionswinkeln im Vakuum berechnet werden. Ein weiterer Filter kann eine Energie-Grenze darstellen. Konformere, deren Konformationsenergien stark von denen

⁸Allg. Definition WBB: Bildet ein kovalent gebundenes Wasserstoffatom eine zweite Bindung zu einem anderem Atom, so wird diese zweite Bindung Wasserstoffbrückenbindung genannt [Reichardt, 2003].

am Energieminimum abweichen, kommen sehr selten vor, so dass sie für viele Überlegungen vernachlässigt werden können.

Random Suche Die auch als Monte Carlo Methode bekannt Konformationsanalyse ist ein rein statistisches Verfahren. Es wird mit einer optimierten Struktur begonnen. Bei jeder Wiederholung werden dem Molekül zufällig neue Torsionswinkel oder neue kartesische Koordinaten zugewiesen. Die erhaltene Konformation wird mit MM-Methoden minimiert und mit zuvor generierten Konformeren verglichen. Sie wird nur gespeichert, falls sie noch nicht vorkam. Um sichergehen zu können, dass der gesamte Konformationsraum abgesucht wurde, müssen die Abbruchkriterien sorgfältig gewählt und der Suchlauf evtl. wiederholt werden.

Aufwendigere Methoden für größere Moleküle und Ringsysteme können z.B. mit MD-Simulationen durchgeführt werden, in deren Verlauf das Molekül einem Temperaturprogramm unterzogen wird.

Um die geeignete Methode zu finden, müssen die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden abgewogen werden. Mit der systematischen Suche kann man sicher sein, alle möglichen Konformere der gewählten Schrittweite gefunden zu haben, was je nach Molekülgröße enorm viele sein können. Die Random Methode kann lange Laufzeiten generieren, um die Suche nach allen möglichen Konformeren abzudecken. Allerdings ist diese Methode besser für größere Moleküle geeignet.

Arbeitshypothese und Zielsetzung

Diese Arbeit soll zur Klärung des Lösevorgangs von schwerlöslichen Arzneistoffen beitragen und Gründe für schlechte Wasserlöslichkeit aufzeigen. Ausgangspunkt der Lösungsbetrachtung sind die energetischen Zustände während des Lösungsprozesses. Die freie Standard Lösungsenthalpie $\Delta G_{\text{lös}}^{\circ}$ stellt die zentrale Größe bei der Betrachtung des Lösevorgangs dar. Von ihr ist abhängig, ob sich eine Substanz in Wasser löst, oder nicht.

Mit der Sättigungskonzentration und der Freien Standard Lösungsenthalpie kann nur eine Aussage darüber gemacht werden, ob und in welchem Ausmaß eine Substanz im betrachteten Lösungsmittel löslich ist. Um die Hintergründe zu verstehen und bestenfalls eine Löslichkeitsverbessernde Maßnahme ableiten zu können, müssen die genauen Vorgänge des Lösungsprozesses bekannt sein. Um den Einfluss der einzelnen Teilprozesse zu untersuchen, werden die entsprechenden Reaktionsenthalpien nach dem Satz von Hess aufgeteilt, wie in Abb. 3.1 dargestellt. Die so entstehenden einzelnen Ersatzprozesse lassen Rückschlüsse auf das Lösungsverhalten zu.

Der Lösungsprozess teilt sich, wie in Abschn. 2.2.2 beschrieben, in die Sublimation, dem Herauslösen eines Moleküls aus dem Kristallverband, und die Solvatation. Wobei diese beiden Einzelschritte wiederum durch Ersatzprozesse dargestellt werden können. Die freie Standardsublimationsenthalpie setzt sich zusammen aus der Schmelz- und der Verdampfungsenthalpie. Damit stellt die Schmelzenergie gewissermaßen auch ein Maß für die Kristallgitterenergie dar, was von einigen Methoden, wie der GSE auch zur Löslichkeitsberechnung genutzt wird. So kann der Weg Schmelzen und Mischen auch als Ersatzprozess für den Lösevorgang gelten [Buchowski und Ksiazczak, 1999]. Die Freie Solvatationsenthalpie kann desweiteren aufgeteilt werden in die Freie Transferenergie G_{CDS} und die Freie Polarisationsenergie.

Grundlage dieser Arbeit ist es, die genannten thermodynamischen Größen der verwendeten Substanzen vollständig zu ermitteln. Dafür müssen neben kalorimetrischen Bestimmungen z.T. weitere thermodynamische (z.B. Wärmekapazitäten) und physikalisch-chemische Daten (z.B. Dampfdrücke) ermitteln werden, um die gewünschten Größen berechnen zu können. Da nicht alle Parameter experimentell zugänglich sind, werden die freie Solvatationsenthalpie sowie die Transfer- und Polarisationsenergie mit quantenchemischen Rechenverfahren bestimmt.

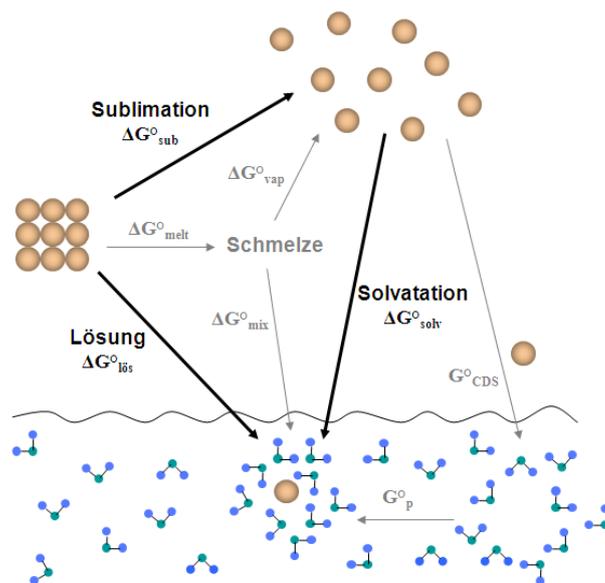


Abb. 3.1: Darstellung der Ersatzprozesse für den Lösungsvorgang

Mit diesem Ansatz sind von Kempf [2000] und Machon [2003] bereits einfache Naphthalinderivate untersucht worden. Diese Modellsubstanzen wurden zum einen aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit ausgewählt, zum anderen sollten die Substanzen einer homologen Reihe entsprechen, um Aussagen über eine Abhängigkeit der Löslichkeit von bestimmten funktionellen Gruppen und ihrer Position im Molekül machen zu können. Ein weiteres Kriterium war das Vorhandensein eines starren Molekülgerüsts. Dies ist für die quantenchemischen Berechnungen von Vorteil, da so die Anzahl der möglichen Strukturkonformere auf ein Minimum begrenzt ist.

Die guten Ergebnisse mit den Modellsubstanzen sollen nun auf *drug like molecules* übertragen werden. Die Strukturen von Arzneistoffen sind meist komplizierter als die idealer Modellsubstanzen und verfügen über diverse funktionelle Gruppen. Um dies für die Untersuchung erst einmal überschaubar zu halten, sind die Phenylethylamine ausgewählt worden. Sie besitzen einen aromatischen Ring mit einer Ethylamin-Seitenkette und sind z.T. am Ring und/oder der Seitenkette hydroxyliert. Es sind auch nicht alle verwendeten Substanzen als schwerlöslich zu bezeichnen. Um jedoch Aussagen über das Lösungsverhalten im Allgemeinen machen zu können, ist es auch sinnvoll, Substanzen mit besseren Lösungseigenschaften in die Untersuchungen mit einzubeziehen. Die Substanzstrukturen führen dazu, dass die quantenchemischen Berechnungen umfangreicher und die thermodynamischen Untersuchungen aufgrund von Instabilitäten komplizierter werden.

Desweiteren besteht die Aufgabe darin, das Lösungsverhalten mithilfe von Simulationsversuchen genauer zu untersuchen. Als Grund für die Schwerlöslichkeit der Phenylethylamine Adrenalin und Noradrenalin wird angegeben, dass sie aufgrund ihrer Brenzkatechin-Struktur und der Hydroxylgruppe in der Seitenkette sehr gut intramolekulare Wasserstoffbrücken ausbilden können. Diese sollen verhindern, dass die Moleküle im Wasser solvatisiert werden können. Mithilfe der ermittelten Daten wird überprüft, ob diese Theorie stimmt oder ob die schlechte Löslichkeit anderweitig bedingt ist.

Materialien und Methoden

In diesem Kapitel werden die verwendeten Substanzen und angewandten Methoden vorgestellt. Die Methoden für die experimentellen Untersuchungen werden kurz erläutert. Dabei wird zum Teil auch auf die Grundlagen und die Auswertungsmöglichkeiten eingegangen. Einige Geräte bzw. Methoden wurden mithilfe von Standardsubstanzen zunächst überprüft. Die Ergebnisse sind ebenfalls im Folgenden aufgeführt. Zum Schluss wird noch die Anwendung der verwendeten quantenchemischen Programme mit den jeweils verwendeten Parametern dargestellt.

4.1 Verwendete Substanzen

Bei bisherigen Löslichkeitsuntersuchungen von Kempf [2000] und Machon [2003] sind Naphthalinderivate als Modellsubstanzen verwendet worden. Diese wurden aufgrund ihrer schlechten Lösungseigenschaften sowie des aromatischen und damit starren Grundgerüsts ausgewählt. Um pharmazeutisch relevante Substanzen repräsentieren zu können, wurden in dieser Arbeit Phenylethylamine verwendet. Diese zur Gruppe der Sympathomimetika gehörenden Substanzen sind trotz vieler hydrophiler Gruppen schlecht wasserlöslich. Die letzte Seite dieser Arbeit ist ausklappbar, um sich die Strukturen der Phenylethylamine bei den folgenden Ausführungen vergegenwärtigen zu können.

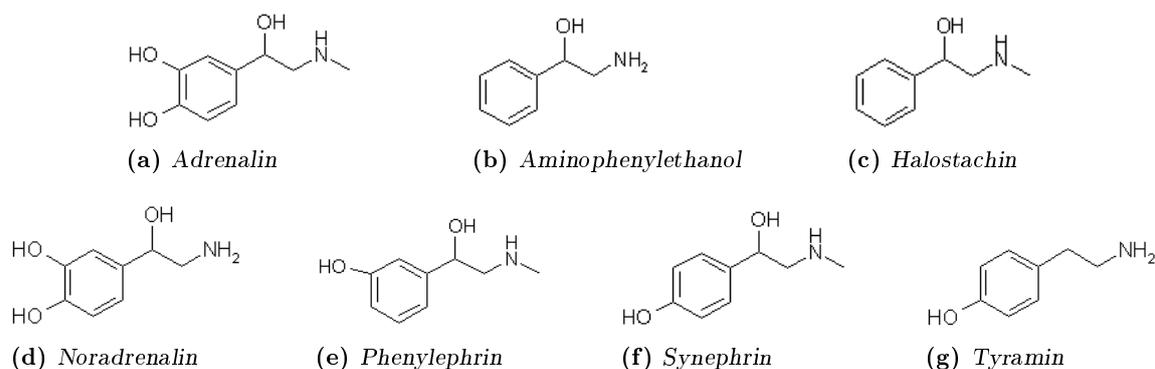


Abb. 4.1: Strukturformeln der verwendeten Phenylethylamine

4.1.1 Phenylethylamine

Die Phenylethylamine zeichnen sich durch mäßige bis schlechte Löslichkeit aus, obwohl sie z.T. mehrere hydrophile Gruppen besitzen. Eine Begründung für die schlechten Lösungseigenschaften liefern Eger et al. [1999]. Die Moleküle bilden demnach intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen aus, aufgrund derer die hydrophilen Gruppen keine Wechselwirkungen mehr mit Wassermolekülen eingehen können. Ob dem tatsächlich so ist, werden die weiteren Untersuchungen zeigen.

Tab. 4.1: *In der Arbeit verwendete Phenylethylamine*
Die verwendete stereoisomere Form ist angegeben, wobei R/S für das Racemat steht. Die pK_a -Werte stammen von Tuckerman et al. [1959].

Substanz	Stereochemie	CAS-Nr.	Hersteller	Charge	pK_a
Adrenalin	R/S	329-65-7	Sigma	017K0710	8,55
Aminophenylethanol	R	2549-14-6	Alfa Aesar	10110466	8,90
	S	56613-81-1	Alfa Aesar	10132533	–
	R/S	7568-93-6	Aldrich	13327ME	–
Halostachin	R/S	6589-55-5	Sigma Aldrich	03824BD	9,31
Noradrenalin	S	51-41-2	Fluka	WR10471	8,58
Phenylephrin	S	614-03-9	TCI europe	–	8,89
Synephrin	R/S	94-07-5	Sigma	057K1110	8,62
Tyramin	–	51-67-2	Aldrich	S39195-516	9,22

Chemische Eigenschaften

Struktur Die verwendeten Phenylalkylamine (Tab. 4.1) haben alle in Position 2 der Ethylamin-Seitenkette eine Aminogruppe. Strenggenommen könnten sie somit auch als Phenylethylamine bezeichnet werden. Bis auf Tyramin sind alle in Position 1 der Seitenkette hydroxyliert. Strukturelle Unterschiede finden sich desweiteren in der Hydroxylierung des Benzolrings und Methylierung des Stickstoffs, so dass primäre und sekundäre Amine unterschieden werden können. Die einzelnen Strukturformeln können Abb. 4.1 entnommen werden.

Stabilität Mit Zunahme der Zahl an Hydroxylgruppen sinkt die Stabilität der verwendeten Substanzen. Adrenalin und Noradrenalin sind aufgrund ihrer Brenzkatechin-Struktur extrem oxidationsempfindlich [Eger et al., 1999]. Die Aufbewahrung erfolgt daher luft- und lichtgeschützt unter Schutzgasatmosphäre in einem Exsikkator. Die Hauptoxidationsprodukte sind Adrenochrom und Noradrenochrom was anhand einer dunklen Färbung der ansonsten weiß bis schwach bräunlichen Pulver zu erkennen ist [Zink, 2009].

Basizität Je nach Substitutionsmuster haben die Verbindungen unterschiedliche Basizitäten (Tab. 4.1). Die Basizität sinkt im Vergleich zur komplett unsubstituierten Phenylethylamin-Stammverbindung mit jeder zusätzlichen Hydroxylgruppe. Eine Erklärung bieten Eger et al. [1999] mit der Ausbildung von zwitterionischen Strukturen, bei denen das freie Elektronenpaar des Stickstoffs nicht mehr vollständig zur Verfügung steht und die Möglichkeit der

Bildung von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der meta- und para-Hydroxygruppe des Benzolrings sowie zwischen der Amino-Gruppe und der benachbarten OH-Gruppe. Die unterschiedlichen pK_a -Werte finden Berücksichtigung beim Lösungsverhalten. Je nach eingestelltem pH-Wert der Lösung ist ein unterschiedlicher Anteil der Substanz protoniert. Die freie Base weist eine schlechtere Löslichkeit auf als die protonierte Form. Auch die Lösungsenthalpie wird sich entsprechend verändern, da bei der protonierten Form zusätzlich die Hydratation mitgemessen wird.

Pharmakologie

Die meisten der verwendeten Phenylethylamine werden pharmazeutisch als Sympathomimetika verwendet [Mutschler et al., 2008]. Adrenalin und Noradrenalin gehören zu den Catecholaminen und wirken direkt an den α - und β -Rezeptoren des Sympathischen Systems. Ihre pharmakologische Wirkung ist ähnlich, jedoch nicht identisch. Noradrenalin führt hauptsächlich zu einer Vasokonstriktion und erhöht so den Blutdruck. Daher wird es vor allem bei neurogenem und septischem Schock eingesetzt. Adrenalin wird bei anaphylaktischem und septischen Schock verwendet sowie intravenös bei Herz-Kreislauf-Stillstand. Die physiologische Bedeutung liegt in der Regulation der Blutverteilung. Desweiteren kann Synephrin systemisch zur Behandlung der Hypotonie verwendet werden, Phenylephrin ist als lokales α -Sympathomimetikum Bestandteil von abschwellenden Nasentropfen. Das biogene Amin Tyramin wirkt als indirektes Sympathomimetikum. Es führt zur Freisetzung von Noradrenalin aus den Speichergranula der sympathischen Nervenenden und verhindert dessen Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt.

4.1.2 Lösungsmittel

Wasser

Für die verschiedenen Untersuchungen wurde demineralisiertes und gefiltertes Wasser verwendet. Das vollentionisierte Wasser (VE-Wasser) wurde einer Milliporeanlage nach dem Filtrieren (Filter $0,22 \mu\text{m}$) entnommen. Der pH-Wert des Wasser liegt bei $6,6 \pm 0,2$ (pH-Meter FE20/EL20 Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland).

Octanol

Zur Bestimmung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten wurde n-Octanol (Merck Darmstadt, Deutschland) verwendet. Das Analysenzertifikat bestätigt einen Gehalt von $>99 \%$.

Octanolgesättigtes Wasser, wassergesättigter Octanol

Zur Sättigung der beiden Lösungsmittel miteinander werden in einem 1000 ml Kolben in etwa gleiche Teile Wasser und Octanol gegeben. Die Kolben werden 24 Stunden lang auf der Schüttelapparatur VWRTM S500 Orbital Shaker (VWR Darmstadt, Deutschland) auf Stufe 4 geschüttelt. Anschließend werden die beiden Phasen nach kurzem Ruhen mit einem Scheidetrichter getrennt.

4.1.3 Referenzsubstanzen

Zur Überprüfung und Kalibrierung der verwendeten Geräte wurden verschiedene in Tab. 4.2 aufgeführte Standardsubstanzen verwendet. Der genaue Verwendungszweck und die dazugehörigen Standardwerte sind bei den jeweiligen Methoden aufgeführt.

Tab. 4.2: *Verwendete Referenzsubstanzen für die Kalibrierung und Prüfung der Geräte*

Substanz	CAS-Nr.	Firma	Gehalt [%]
Aluminiumoxid	1344-28-1	Merck	> 99,5
Blei	7439-92-1	Fluka Chemie	99,999
Indium	7440-74-6	Fluka Chemie	99,999
Kaliumchlorid	7447-40-7	Grüssing	reinst 99
KupferII-sulfat Pentahydrat	7758-99-8	Grüssing	reinst 99
Zinn	7440-31-5	Fluka Chemie	99,999
Zink	7440-66-6	Merck	99,9

4.2 Methoden

4.2.1 UV-spektroskopische Messungen

Konzentrationsbestimmungen wurden mittels UV-Spektroskopie am UV/VIS Spektrometer Lambda 14 (Perkin Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland) mit der angeschlossenen Software UV-Winlab (ebenfalls Perkin Elmer) durchgeführt. Für die einzelnen Substanzen müssen dafür Kalibriergeraden am Absorptionsmaximum erstellt werden. Die Absorptionsmaxima selbst werden mittels Scannen des Wellenlängenbereichs von 200 bis 700 nm ermittelt. Dazu wird eine definierte Masse Substanz eingewogen (Waage AT 21 Comparator, Mettler Toledo, Deutschland) und so verdünnt, dass der zu messende Peak eine Absorption zwischen 0,2 und 1 aufweist. Am so bestimmten Absorptionsmaximum wird eine Fünf-Punkt-Kalibriergerade erstellt. Von jeder Substanz werden dafür 5 Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen vermessen, die den oben genannten Absorptionsbereich abdecken. Als Lösungsmittel werden Wasser, wassergesättigter Octanol und octanolgesättigtes Wasser verwendet. Die erzielten Absorptionsmaxima und Kalibriergeraden sind in Anhang A aufgelistet, die die Mittelwerte der durchgeführten Dreifachbestimmung darstellen.

4.2.2 Bestimmung der Sättigungslöslichkeit

Die Bestimmung der Sättigungskonzentration erfolgt nach der Bodensatzmethode. Eine ausreichende Menge an Substanz wird in ein 10 ml Vial gegeben. Anschließend werden 10 ml Wasser hinzugefügt. Die entstandene Suspension wird anschließend 3 mal für 5 Minuten in ein Ultraschallbad (Branson 3200, Branson[®]) gestellt. Nach Ablauf der Zeit wird jeweils kontrolliert, ob noch Bodensatz vorhanden ist; ansonsten wird Substanz nachgegeben. Ein vorhandener Bodensatz lässt auf eine gesättigte Lösung schließen. Die so hergestellten gesättigten Lösungen werden anschließend unter Lichtausschluss bei $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ gelagert.

Die Bestimmung der Konzentration erfolgt UV-spektrometrisch innerhalb von 3 Tagen je 2 mal in 24 Stunden. So kann kontrolliert werden, ab wann das thermodynamische Lösungsgleichgewicht erreicht ist und die Sättigungskonzentration vorliegt. Vor der UV-metrischen Bestimmung wurde der Überstand der Lösung mit einer Spritze abgenommen, mit einem Membranfilter filtriert (Schleicher & Schüll Meditron 30 / 0,2 μm) und gegebenenfalls verdünnt.

4.2.3 Bestimmung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten

Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ist das Verhältnis der Löslichkeit einer Substanz s in Octanol c_o^s zu seiner Löslichkeit in Wasser c_w^s . Häufig wird auch der dekadische Logarithmus ($\log P$) als Verteilungskoeffizient angegeben. Die Berechnung erfolgt nach:

$$P = \frac{c_o^s}{c_w^s} \quad (4.1)$$

Die Bestimmung richtet sich nach der *Shake Flask* Methode orientiert an den Richtlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD guidelines for the testing of chemicals, 107: partition coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method). Danach werden für jede Substanz 3 Ansätze untersucht. Für den ersten Ansatz wird das Volumenverhältnis Wasser : Octanol so gewählt, dass nach Einstellung des Phasengleichgewichts in jeder Phase die Konzentration geringer als 0,01 mol/l ist aber noch ausreichend hoch für die analytische Bestimmung. Die benötigte Konzentration kann anhand vorläufig berechneter Verteilungskoeffizienten abgeschätzt werden. Im zweiten Ansatz wird das Volumenverhältnis halbiert und im dritten Ansatz verdoppelt.

Für jeden Ansatz werden zwei 100 ml Messkolben vorbereitet mit exakt abgewogener aber unterschiedlicher Substanzmenge. Dabei wird die Substanz einmal zuerst in octanolgesättigtem Wasser und einmal in wassergesättigtem Octanol gelöst. Die Sättigung wird zuvor herbeigeführt, um Fehler durch die Löslichkeit von Wasser in Octanol zu vermeiden.

Die Kolben werden anschließend 24 Stunden lang geschüttelt. Eine Konzentrationsbestimmung mittels UV-Spektroskopie findet in beiden Phasen statt. Dazu wird die Wasserphase mithilfe einer Spritze und aufgesetzter Nadel entnommen, wobei sich zunächst Luft in der Spitze befindet. Diese wird beim Durchstechen der Octanolphase heraus gedrückt, um so eine Verunreinigung des Wassers mit Octanol zu vermeiden. Der Verteilungskoeffizient wird anschließend aus den sechs Parallelversuchen berechnet und die Werte für $\log P$ sollten in einem Bereich von $\pm 0,3$ log-Einheiten liegen.

4.2.4 Kalorimetrische Messungen

Wärmeumsätze können mithilfe der Kalorimetrie gemessen werden. In der vorliegenden Arbeit kamen zwei unterschiedliche Kalorimeter zum Einsatz. Zum einen das dynamische Wärmestrom-Differenz-Kalorimeter C80 II mit einem Zylinder-Messsystem nach Tian und Calvet und zum anderen das mit einer Differenz-Thermoanalyse gekoppelte Thermogravimeter TG DTA 92 (beide Setaram, Caluir, Frankreich). Beide Geräte werden im Folgenden mit ihren Einsatzgebieten und notwendigen Kalibrierungen kurz erläutert.

Kalorimeter C80 II

Bei einem dynamischen Wärmestrom-Differenz-Kalorimeter vom Tian-Calvet-Typ [Naumann, 1991] werden Proben- und Referenzzelle in einen Messblock (Thermostat) eingebracht. Die Thermosäulen zwischen der Probe und der Referenz sind in Differenz geschaltet, so dass während des Betriebs aufgrund der Kompensation von äußeren Einflüssen nur die tatsächlichen Vorgänge in der Probenzelle erfasst werden. Das führt zu einer hohen Empfindlichkeit (C80 II: 2-5 μW) aber auch Trägheit des Gerätes (Zeitkonstante des C80 II: bis 200 s). Aufgrund der Trägheit sind Heizraten von 0,1 bis max. 1 K/min realisierbar.

Von Vorteil ist die Möglichkeit einer genauen elektrischen Enthalpiekalibrierung über den gesamten Temperaturbereich (20 - 300 °C). Diese wurde bereits vom Hersteller mit speziellen Widerstandszellen werksseitig durchgeführt. Die Steuerung der Temperaturprogramme und die Auswertung erfolgen mit der dazugehörigen Software Setsoft 2000 (Setaram, Caluir - Frankreich). Es wurde lediglich die Genauigkeit der Temperaturmessung überprüft und dabei neue Temperaturkoeffizienten bestimmt. Als Standardsubstanzen wurden dafür Indium und Zinn verwendet. Die genaue Durchführung ist im Anhang B.1 erläutert, die Messergebnisse können Tab. B.1 entnommen werden.

$$T_{corr} = b_0 + b_1 \cdot T + b_2 \cdot R + b_3 \cdot R^2 \quad (4.2)$$

Aus den gemessenen Daten wird mithilfe der Software Setsoft 2000 eine Regressionsgleichung (4.2) erstellt. Die so erhaltenen Temperaturkoeffizienten b_0 - b_3 (Tab. 4.3) werden im Setsoft-Programm gespeichert. Die tatsächliche, korrigierte Temperatur T_{corr} [°C] errechnet sich dann aus den Koeffizienten, der experimentell gemessenen Temperatur T [°C] und der Heizrate R [K/min].

Tab. 4.3: Temperaturkoeffizienten des Kalorimeters C80 II

b_0	b_1	b_2	b_3
$3,24764 \cdot 10^{-1}$	$-4,50738 \cdot 10^{-3}$	$2,44848 \cdot 10^0$	$-9,62571 \cdot 10^{-1}$

TG DTA 92

Mit der Thermogravimetrie (TG) kann die Massenänderung einer Probe mit der Zeit in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen werden. Zusätzlich können Differenz-Thermo-Analysen (DTA) durchgeführt werden. Dabei werden Temperaturdifferenzen zwischen einer Substanz und einer Referenz als Funktion der Temperatur aufgenommen. Die eigentliche Messgröße stellt die Spannungsdifferenz [μV] zwischen zwei entgegengesetzt geschalteten Thermoelementen an Probe und Referenz dar. Die gemessenen Daten werden mit der Software Setsoft 2000 (Setaram, Caluir, Frankreich) ausgewertet.

Um exakte Messungen durchführen zu können, muss vor einer Messreihe die Funktion der Waage (für die thermogravimetrische Messung) überprüft werden. Für den sog. Waagentest wird als Referenzsubstanz Kupfersulfat-Pentahydrat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) verwendet. Gemessen wird der Gewichtsverlust, der durch die Entfernung des letzten Hydratwasser-Moleküls bei ca. 210 °C eintritt. Dies entspricht einer Gewichtsabnahme von 7,2 % und konnte mit den

experimentellen Versuchen mit einem Massenverlust von 7,12 % bestätigt werden (siehe Anhang B.2).

Für die genaue Messung der Temperaturen z.B. bei Phasenübergängen werden analog zum Kalorimeter C80 II die Temperaturkoeffizienten bestimmt. Als Referenzsubstanzen wurden Indium, Zinn, Zink und Blei verwendet. Die genaue Durchführung und die Ergebnisse der einzelnen Schmelzversuche sind im Anhang B.1 (Tab. B.1) zusammengestellt. Aus den experimentellen Daten wird mit der Software Setsoft 2000 die Regressionsgleichung (4.2) ermittelt. Die entsprechenden Koeffizienten b_0 - b_3 aus denen sich die korrigierte Temperatur berechnet, sind in Tab. 4.4 zusammengefasst.

Tab. 4.4: Temperaturkoeffizienten des Thermogravimeters TG DTA 92

b_0	b_1	b_2	b_3
$1,17304 \cdot 10^0$	$2,19128 \cdot 10^{-3}$	$1,47049 \cdot 10^{-1}$	$-7,10918 \cdot 10^{-3}$

Für die Auswertung der umgesetzten Wärmemengen muss zusätzlich eine Enthalpiekalibrierung, die aufgrund der Messmethode nicht wie beim Kalorimeter C80 II werksseitig erfolgen kann, durchgeführt werden. Die als Spannungsdifferenzen gemessenen Temperaturdifferenzen werden registriert und mit Enthalpiewerten von Standardsubstanzen in Zusammenhang gebracht. Dafür werden die Schmelzpeaks von Indium, Zinn, Zink und Blei ausgewertet (Durchführung und Ergebnisse der Messungen Anhang B.3). Die Flächen der Spannungs-Zeit-Kurven werden integriert und für jede Substanz wird ein spezieller Kalibrierfaktor K_i [$\mu\text{V}/\text{mW}$] berechnet (Gl. 4.3). In diesen gehen die experimentell gemessenen Spannungen Φ [μV], der Literaturwert der Schmelzenthalpie ΔH_{lit} [J/g] und die Masse der Probe m [mg] ein.

$$K_i = \frac{\int_{t_2}^{t_1} (\Delta\Phi - \Delta\Phi_{ref}) dt \cdot \frac{1}{m}}{\Delta H_{lit}} = \frac{\Delta H_{exp}}{\Delta H_{lit}} \quad (4.3)$$

Die Kalibrierfaktoren K_i der einzelnen Substanzen sind in Tab. B.2 aufgelistet. Aus ihnen wird anschließend mittels Regressionsanalyse der Software Setsoft nach Auftragen von K_i gegen die Schmelztemperatur T die eigentliche Kalibriergleichung (4.4) ermittelt.

$$K = A_0 + A_1 \cdot T + A_2 \cdot T^2 + A_3 \cdot T^3 \quad (4.4)$$

Mit den im Programm gespeicherten Sensitivitätskoeffizienten A_0 - A_3 (Tab. 4.5) wird für jede Temperatur T [$^\circ\text{C}$] der Korrekturfaktor K [$\mu\text{V}/\text{mW}$] berechnet, mit dem dann die Spannungsmesssignale in die jeweiligen Wärmestromsignale umgerechnet werden können.

Tab. 4.5: Sensitivitätskoeffizienten des Thermogravimeters TG DTA 92

A_0	A_1	A_2	A_3
$5,86145 \cdot 10^0$	$2,85374 \cdot 10^{-2}$	$-1,54921 \cdot 10^{-4}$	$1,91593 \cdot 10^{-7}$

4.2.5 Bestimmung der Lösungsenthalpien

Der Wärmeumsatz des Lösevorgangs kann mit zwei verschiedenen Methoden ermittelt werden. Zum einen direkt mithilfe eines Kalorimeters, zum anderen indirekt über die Temperaturabhängigkeit der Sättigungskonzentration. In dieser Arbeit erfolgte die Bestimmung direkt mit kalorimetrischer Messung. Zur Überprüfung der Methode wurde für eine Substanz (Tyramin) die Bestimmung mittels van't Hoff Plot durchgeführt.

Kalorimetrische Lösungsenthalpiebestimmung

Die Messung der Lösungsenthalpie erfolgt mit dem Kalorimeter C80 II in speziellen dafür vorgesehenen Zellen. Diese Edelstahlzellen (Seteram vessel S60/1419) sind so aufgebaut, dass Wasser und die zu messende Substanz getrennt voneinander dort eingebracht werden können. Wie in Abb. 4.2 zu sehen ist, wird die Substanz mit einem Edelstahldeckel verschlossen. Das

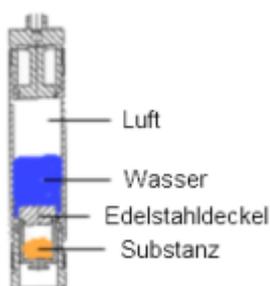


Abb. 4.2: Messzelle für Lösungsversuche

Wasser wird anschließend in den durch den Deckel von der Substanz abgetrennten Bereich eingebracht. Durch den Kippmechanismus des Kalorimeters können beide Substanzen nach Erreichen des thermischen Gleichgewichts gemischt werden.

Die Substanzmenge wird so bemessen, dass mit der Zugabe von 2-4 ml Wasser die Sättigungslöslichkeit überschritten und ein auswertbarer Lösungspik erreicht wird. Die Probenzelle wird zusammen mit einer Referenzzelle (keine Substanz, gleiche Menge Wasser) in das Kalorimeter gegeben und isotherm bei 25 °C so lange gelagert, bis das thermische Gleichgewicht erreicht ist. Anschließend wird der Kippmechanismus betätigt, durch Abheben des Deckels können sich Wasser und Substanz mischen. Der Messvorgang ist abgeschlossen, wenn keine Wärmeübertragung mehr stattfindet. Aus der Peakfläche kann mithilfe der Software die übertragene Wärme berechnet werden, die bezogen auf die Sättigungskonzentration die Lösungsenthalpie in [J/mol] ergibt. Bei schwerlöslichen Substanzen kann die Sättigungskonzentration allerdings nicht immer reproduzierbar innerhalb des Versuchszeitraums erreicht werden. Daher wird für eine genauere Auswertung nach der kalorimetrischen Messung mittels UV-Spektroskopie die Konzentration der tatsächlich gelösten Substanzmenge bestimmt und die Lösungsenthalpie wird auf die gemessene Menge bezogen berechnet. Für jede Substanz wird die Lösungsenthalpie sechsfach bestimmt.

Zur Überprüfung des Kalorimeters und der Methode wurden Messungen mit Kaliumchlorid (KCl) durchgeführt [Yff et al., 2004] und die gemessenen Werte mit Literaturwerten verglichen. Die Lösungsenthalpie von KCl beträgt 17,2 kJ/mol [Rychlý und Pekárek, 1977],

was mit $\Delta H_{\text{lös}} = 17,1 \pm 0,54 \text{ kJ/mol}$ bestätigt werden konnte. Die genauen Messwerte sind im Anhang B in Tab. B.4 zusammengefasst.

Van 't Hoff Plot

Für die Bestimmung der Lösungsenthalpie $\Delta H_{\text{lös}}$ mittels van 't Hoff Plot wird zunächst die Sättigungskonzentration der Substanz bei fünf unterschiedlichen Temperaturen bestimmt. Dies erfolgt mit je drei Ansätzen in Trockenschränken bei 30, 35, 45, 55 und 65 °C (je ± 1 °C) analog der in Abschn. 4.2.2 beschriebenen Methode. Die Gleichgewichtskonstante K der van 't Hoff'schen Gleichung (2.22) ist in diesem konkreten Fall die Sättigungskonzentration:

$$\ln c_{\text{satt}} = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta H}{R \cdot T^\circ} \quad (4.5)$$

Nach dem Auftragen des natürlichen Logarithmus der Sättigungskonzentration gegen die Temperatur (in $[1/K]$) erhält man die Lösungsenthalpie aus der Steigung der Geraden.

4.2.6 Bestimmung der Schmelztemperatur und der Schmelzenthalpie

Zur Charakterisierung des Phasenübergangs von fest nach flüssig werden die Schmelztemperatur und die Schmelzenthalpie verwendet. Die Bestimmung erfolgt mit dem Thermogravimeter TG DTA 92. Die Substanzen werden zur Feststellung des Schmelzbereichs zunächst mit 10 K/min aufgeheizt. Bei der anschließenden Dreifachbestimmung wird die Substanz mit 10 K/min von 30 °C bis ca. 25 °C unterhalb des zu erwarteten Schmelzpunktes erwärmt. Bei dieser Temperatur wird die Substanz 15 min isotherm gehalten, bis sie sich im thermischen Gleichgewicht befindet. Anschließend wird mit 2 K/min langsam weiter erwärmt bis ca. 20 °C oberhalb des Schmelzpunktes.

Die Schmelzenthalpie erhält man, indem der Schmelzpeak mit Hilfe der Software Setsoft 2000 integriert wird. Für die Bestimmung der Schmelztemperatur wird die Onset-Temperatur, die definiert ist als Schnittpunkt-Temperatur einer Tangenten an die Basislinie und einer Tangenten an den Wendepunkt des Schmelzpeaks [Hemminger und Cammenga, 1989], verwendet.

4.2.7 Bestimmung der Wärmekapazitäten

Die Messungen der Wärmekapazitäten C_p der Substanzen wurden sowohl mit dem Kalorimeter C80 II als auch mit dem TG DTA 92 durchgeführt. Es wurde jedoch das Kalorimeter C80 II bevorzugt, da damit Heizraten von 0,1 K/min realisierbar sind. Für eine exakte Bestimmung der Wärmekapazitäten ist eine möglichst kleine Heizrate anzustreben, damit sich die Substanz gleichmäßig erwärmt und zu jeder Zeit genauso warm ist, wie die vorgegebene Temperatur. Problematisch ist dies nur bei ungenügender thermischer Stabilität der Substanz. Um überhaupt eine Wärmekapazität bestimmen zu können, ist es in diesen Fällen ratsam, die Heizrate zu erhöhen und damit eine gewisse Ungenauigkeit in Kauf zu nehmen.

C_p-Bestimmung mit Kalorimeter C80 II

Eine ausreichende Menge Substanz (vollständige Bedeckung des Tiegelbodens) wird in einen Stahltiegel eingewogen (Setaram vessel S60/1413). Anschließend wird die Substanz kontinuierlich mit 0,1 K/min von 30 °C bis 250 °C zusammen mit einem leeren Referenztiegel erwärmt. Die Endtemperatur wurde so gewählt, dass alle Substanzen vorher schmelzen und mit einem Heizvorgang die Wärmekapazität der festen und der flüssigen Phase erfasst werden kann. Um nicht die Wärmekapazität des Tiegels mitzubestimmen, wird eine weitere Messung mit zwei leeren Tiegeln durchgeführt. Diese Messung muss vor der Auswertung von der Probenmessung subtrahiert werden.

$$C_p(T) = \frac{HF_{Probe} - HF_{leer}}{m_{Probe} \cdot \frac{dT}{dt}} \quad (4.6)$$

Die Wärmekapazität berechnet sich dann aus dem Wärmefluss der Probe HF_{Probe} und der Leermessung HF_{leer} , der Probenmasse sowie der Heizrate (Gl. 4.6).

C_p-Bestimmung mit TG DTA 92

Aufgrund der fehlenden Enthalpiekalibrierung gestaltet sich die Messung der Wärmekapazität mit der Differential-Thermoanalyse aufwendiger. Es muss zusätzlich zur Probe und Leermessung noch eine Referenzsubstanz mit bekannter Wärmekapazität vermessen werden. Die Berechnung der Wärmekapazität erfolgt dann nach Gl. 4.7. Von den Messdaten der Probe HF_{Probe} und der Referenz HF_{ref} wird jeweils die Leermessung HF_{leer} subtrahiert. Weiterhin werden die Massen von Probe und Referenz berücksichtigt sowie die bekannte Wärmekapazität der Referenz $C_{p,ref}$ bei der entsprechenden Temperatur.

$$C_p(T) = \frac{HF_{Probe} - HF_{leer}}{HF_{ref} - HF_{leer}} \cdot \frac{m_{ref}}{m_{Probe}} \cdot C_{p,ref}(T) \quad (4.7)$$

Referenz, Probe und Leermessung werden mit demselben Temperaturprogramm im gleichen Platintiegel vermessen. Dabei erfolgt die Erwärmung mit 2 K/min von 30 °C bis 250 °C. Es wird mit Stickstoffdurchfluss gearbeitet, wobei der Eingangsdruck 1 bar beträgt. Bei den sehr oxidationsempfindlichen Substanzen wird vor Messungsbeginn noch ein Vakuum erzeugt. Mit der Messung der Wärmekapazität von Indium und der Referenz Aluminiumoxid konnte die von Gronvold [1978] bestimmte Wärmekapazität von Indium bestätigt werden. Die einzelnen Messwerte können Anhang B.4 entnommen werden.

4.2.8 Bestimmung des Sublimationsdrucks

Die Sublimationsdrücke wurden mit der von Chickos et al. [1995] und Verevkin [1999] entwickelten *Transpiration Method* bestimmt. Die Messungen selbst wurden im Arbeitskreis von Prof. Verevkin am Institut für Physikalische Chemie der Universität Rostock durchgeführt. Die Methode basiert darauf, dass sublimierte Substanz mit einem Trägergas mitgetragen wird und deren Masse anschließend gewogen wird.

Dafür werden 0,5 g Substanz mit Glaskügelchen gemischt und in ein 10 cm langes U-Rohr (\varnothing 0,5 cm) gegeben. Durch dieses Rohr wird Stickstoff mit einer definierten Temperatur (\pm 0,1 K) geleitet. Die Durchflussrate wird mit einem *soap film bubble flow meter* (\pm 0,2-0,3 %)

gemessen und so eingestellt, dass das Sättigungsgleichgewicht des Transportgases während der Messung erreicht wird. Der sublimierte Anteil der Substanz wird dadurch kontinuierlich abtransportiert, in einer Kühlfalle kondensiert und anschließend gewogen ($\pm 0,0001$ g).

$$p_i^{sat} = \frac{m_i \cdot R \cdot T_i}{V \cdot M_{ri}} \quad (4.8)$$

Der Sättigungsdampfdruck p_i^{sat} bei der Temperatur T_i kann anschließend aus der Masse m_i der innerhalb einer bestimmten Zeit kondensierten Substanz berechnet werden. Dabei wird die Gültigkeit des Dalton Gesetzes vorausgesetzt, so dass das Volumen der mitgetragenen Substanz V_i gegenüber dem Volumen des Trägergases V_{N_2} (Gl. 4.9) vernachlässigt werden kann. In Gl. 4.8 kann dann das Volumen V durch das Stickstoffvolumen V_{N_2} ersetzt werden.

$$V = V_{N_2} + V_i, \quad (V_{N_2} \gg V_i) \quad (4.9)$$

Um den Sättigungsdampfdruck bei unterschiedlichen Temperaturen zu bestimmen, wird die Temperatur des Trägergases variiert.

4.2.9 Konformationsanalyse

Die für die quantenchemischen Berechnungen benötigte Konformere wurden mit dem Programm MOE (*molecular operating environment*) generiert und analysiert [Chemical Computing Group, 2008]. Dazu wurde die Systematische Suchfunktion verwendet. Der Vorteil dieser Methode ist, dass nahezu alle Konformere mit lokalen Minima erhalten werden. Für die Untersuchung der rotierenden Bindungen wurden zunächst die Standardeinstellungen verwendet. Dabei werden die Bindungen zu Randatomen sowie die aromatischen Ringbindungen von der Rotation ausgeschlossen. Die Schrittweiten der Drehung der übrigen Bindungen betragen bei X-X-Einfachbindungen 60° , im speziellen Fall von C-C-Einfachbindungen 120° und bei den aromatischen OH-Gruppen 90° . Zur Darstellung und Auswertung von protonierten Substanzen wird die Ladung des Amin-Stickstoffs manuell auf +1 gesetzt, indem ein Wasserstoffatom ergänzt wird.

Die Anzahl der so erzeugten Konformere ist recht hoch, da entsprechend der vorgegebenen Schrittweiten alle möglichen Drehungskombinationen erzeugt werden. Daher gilt es mit der weiteren Analyse, die Konformerenzahl zu verringern. Dies muss so erfolgen, dass einerseits die Anzahl genügend klein ist, dass der Rechenaufwand möglichst gering gehalten wird, andererseits müssen noch die relevanten Konformere korrekt repräsentiert werden. Daher werden zunächst die Konformere entfernt, bei denen sich die van-der-Waals Radien von nichtbindenden Atomen überlappen. Desweiteren erfolgt eine Energieminimierung, um die Konformere zu finden, die lokale Minima der molekularen Energiefunktion darstellen. In einem weiteren Versuch wurde zur Verringerung der Konformerenzahl die Drehbarkeit der aromatischen Hydroxylgruppen eingeschränkt. Für eine minimierte Molekülstruktur wurden diese OH-Gruppen fixiert und die systematische Suche erneut mit anschließender Minimierung durchgeführt.

4.2.10 Berechnung der freien Solvatationsenthalpie mit AMSOL

Die Berechnungen der freien Solvatationsenthalpien erfolgen mit dem Programm AMSOL in der Version 7.1 [Hawkins et al., 2004a]. Es wird das Solvatationsmodell SM5.4 verwendet. Für die Berechnungen müssen entsprechende Eingabedateien erstellt werden. Darin sind zum einen die Befehlszeilen und zum anderen die Molekülgeometrie in Form einer sog. Z-Matrix enthalten. Der Aufbau einer Z-Matrix ist in Anhang D.1 detailliert erläutert. Die verwendeten Befehlszeilen sind in Anhang D.2 zusammengefasst. Für jedes Konformer ergibt sich selbstverständlich eine eigene Molekülgeometrie, so dass die Berechnung der Freien Solvatationsenthalpie für jedes Konformer separat durchgeführt wird. Die Angabe der AMSOL-Ergebnisse erfolgt in [kcal/mol], so dass eine Umrechnung in [kJ/mol] notwendig ist.

Berechnung mit Lösungsmittel Wasser

Der Z-Matrix für das jeweilige Konformer wird die Befehlszeile vorangestellt. Diese beinhalten das Solvatationsmodell (SM5.4), die Parametrisierung (AM1 oder PM3) und das Lösungsmittel (SOLVNT=WATER). Außerdem wird dort bestimmt, dass vor der Berechnung eine Geometrieoptimierung (OPT) in der Gasphase stattfinden soll. Für die eigentliche Solvatationsberechnung wird eine neue Inputdatei mit dieser optimierten Struktur erzeugt (INPUT). Die Ausgabe der Freien Standard Solvatationsenthalpie erfolgt mit TRUES.

Berechnung mit Lösungsmittel Octanol

Die Berechnung von Solvatationsenergien in organischen Lösungsmittel erfolgt mit dem SM5.4 organic-Modell [Giesen et al., 1997] prinzipiell genauso wie in Wasser. Eigene Parameter-Sets gibt es für Chloroform, Benzol und Toluol. Jedes weitere Lösungsmittel (SOLVNT=GENORG) kann mit den folgenden fünf Parametern entsprechend definiert werden (die angegebenen Werte beziehen sich auf das verwendete n-Octanol):

- Brechungsindex: $n = 1,4295$ [Lide, 2006]
- Maß, für die Wirkung als Protonendonator: $\alpha = 0,37$ [Abraham, 1993]
- Maß, für die Wirkung als Protonenakzeptor: $\beta = 0,48$ [Abraham et al., 1994]
- makroskopische Oberflächenspannung: $\sigma = 39,0057 \frac{\text{cal}}{\text{mol}\cdot\text{Å}^2}$ [Jasper, 1972]
- Dielektrizitätskonstante: $\epsilon = 9,8629$ [Lide, 2006]

4.2.11 Berechnungen mit COSMOTHERM

Zur Berechnung von thermophysikalischen Eigenschaften von Flüssigphasen wird das Programm COSMOTHERM Vers. 2.1 Rev. 01.05 verwendet [Eckert und Klamt, 2006]. Die Berechnungen erfolgen auf der Basis sog. COSMO-Files, die zunächst mithilfe einer DFT-COSMO Rechnung erstellt werden müssen. Dafür wurde das Programmpaket TURBOMOLE [Ahlrichs et al., 1989] in der Version 5.9.1, 2007 verwendet. Auf der Dichte-Funktional-Theorie basierend werden die Molekülgeometrien optimiert sowie die Molekülenergien und Abschirmladungsdichten berechnet. Für die Input-Files der TURBOMOLE-Rechnung werden als Parameter für die DFT-Rechnung der Basissatz TZVP (*triple zeta valence polarisation*) [Schäfer

et al., 1994], die extended Hückel-Theorie (eht) sowie die die Coulomb-Wechselwirkung berücksichtigende RI-Näherung [Ahlrichs, 1998] verwendet. Die Berechnung der Abschirmladungsdichte beruht auf der Implementierung des Kontinuumsolvens-Modells COSMO [Schäfer et al., 2000] und berücksichtigt den angenommenen idealen Leiter. Aus dem als Ergebnis erhaltenden Cosmo-Files ergeben sich direkt die σ -Oberfläche und das σ -Profil einer Substanz. Desweiteren dienen sie als Input-Files für die COSMO-RS-Rechnungen. Dabei wurde mit der graphischen Oberfläche COSMOTHERM-X gearbeitet. Auch für COSMO-RS wurde die BP-TZVP Parametrisierung verwendet. Die verschiedenen Konformere einer Substanz können zusammengefasst werden, so dass das Ergebnis direkt entsprechend gewichtet wird.

Dampfdruck

Die Dampfdrücke über einer flüssigen Phase lassen sich mit der Funktion VAPOR PRESSURE für einen anzugebenden Temperaturbereich berechnen. Die Bestimmung erfolgte zwischen 25 und 250 °C (Schrittweite 2,25 K). Der Dampfdruck p_L^x einer flüssigen Substanz x berechnet sich dabei aus dem chemischen Potential der Substanz in der Gasphase μ_g^x und dem chemischen Potential der flüssigen Substanz μ_L^x [Nakajoh et al., 2009]:

$$p_L^x = e^{\frac{-(\mu_g^x - \mu_L^x)}{k \cdot T}} \quad (4.10)$$

Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient

Für die Berechnung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten wird das chemische Potential $\mu_j^{(1)}$ der Substanz j bei unendlicher Verdünnung in Lösungsmittel i_1 sowie das chemische Potential $\mu_j^{(2)}$ in Lösungsmittel i_2 bestimmt. Der Logarithmische Verteilungskoeffizient $\log P$ berechnet sich dann nach Gl. 4.11. Berücksichtigt man, dass die beiden Lösungsmittel partiell ineinander löslich sind so beträgt der Volumenquotient $\frac{V_1}{V_2}$ für das Lösungsmittelgemisch Octanol/Wasser 0,11415. Die Berechnung erfolgt mit LOGP.

$$\log_{10} P_j = \log_{10} \left(e^{\left[\frac{\mu_j^{(1)} - \mu_j^{(2)}}{R \cdot T} \right]} \cdot \frac{V_1}{V_2} \right) \quad (4.11)$$

Löslichkeit

Die Sättigungskonzentrationsberechnung erfolgt mit der Funktion SOLUBILITY. Für die Berechnung der Löslichkeit wird das chemische Potential μ_L^x der Komponente x im Lösungsmittel s benötigt. Da die meisten Substanzen bei Raumtemperatur fest sind, muss dies in Form der freien Schmelzenthalpie ΔG_{melt} berücksichtigt werden [Eckert, 2008]:

$$\log_{10} (x_L^x) = \frac{\mu_j^{(p)} - \mu_j^{(i)} - \max(0, \Delta G_{melt})}{R \cdot T \cdot \ln 10} \quad (4.12)$$

Sind experimentelle Daten für ΔG_{melt} vorhanden, können diese für die Rechnung verwendet werden. Falls nicht, wird ΔG_{melt} von COSMOTHERM mit Hilfe eines QSPR Ansatzes nach Gl. 4.13 abgeschätzt. Als Deskriptoren werden die Anzahl der Ringatome N_x^{Ring} , das chemische Potential der Substanz in Wasser $\mu_x^{H_2O}$, das Volumen der Substanz V_x und die Anzahl

der Stickstoffatome N_x^{Amino} verwendet. Die Konstanten c_1 bis c_5 stellen die Parameter des QSPR-Ansatzes dar.

$$-\Delta G_{melt} = c_1 \mu_x^{H_2O} + c_2 N_x^{Ring} + c_3 V_x + c_4 + c_5 N_x^{Amino} \quad (4.13)$$

4.2.12 MD-Simulation mit AMBER

Die MD-Simulationen wurden mit dem AMBER 10 Programmpaket [Case et al., 2008] durchgeführt. Die Simulation gliedert sich in drei Teile. Zunächst muss im Setup die Vorbereitung der Strukturdaten erfolgen [Wang et al., 2006]. Die Eingabedateien für die durchzuführende Simulation müssen die notwendigen Informationen enthalten und auf das verwendete Gaff-Kraftfeld (*General Amber Force Field*) abgestimmt sein. Für die abschließende Auswertung müssen die relevanten Informationen aus den erhaltenen Trajektorien analysiert werden. Im Folgenden wird die prinzipielle Vorgehensweise kurz dargestellt, die Programmcodes der jeweiligen Schritte sind im Anhang E nachzulesen.

Setup

Die mit MOE gewonnenen Strukturdateien im mol2-Format müssen für die Berechnung der elektrostatischen Potentiale mithilfe des AMBER Programmmoduls ANTECHAMBER [Wang, 2008] in GAUSSIAN Input-Files umgewandelt werden. Die durchgeführte GAUSSIAN Berechnung [Frisch et al., 2004] basiert auf der HF/6-31G*-Methode. Nach der Bestimmung der elektrostatischen Potentiale wird zur weiteren Berechnung wieder das mol2-Format benötigt. Bei der erneuten Wandlung mit ANTECHAMBER werden diese zusätzlich noch mit Respladungen versehen. Desweiteren müssen fehlende Kraftfeldparameter ergänzt werden. Das dazu zur Verfügung stehende ANTECHAMBER-Modul PARMCHK leitet automatisch die Bindungslängen, Bindungswinkel und Diederwinkel her und fasst diese im fcmo-File (*force field parameter modification file*) zusammen. Das AMBER Programm-Tool LEaP [Zhang et al., 2008] erstellt schließlich aus den resp.mol2-Files und den Kraftfeldparametern (fcmo) die AMBER-Koordinaten sowie die Parameter- und Topologie-Input-Files. Für die Simulation in Wasser müssen noch die Wassermoleküle ergänzt werden. Dazu wird mit LEaP eine Box mit periodischen Randbedingungen unter Verwendung des TIP3P Solvationsmodells erstellt. Die Größe dieser rechteckigen Wasserbox wird so festgelegt, dass der minimalste Abstand zwischen dem eingebrachten Molekül und dem Boxrand 12 Å beträgt. Abhängig vom jeweiligen Molekül befinden sich danach zwischen 1000 und 1200 Wassermoleküle in der Box.

Simulation

Für die eigentliche Simulation wird das Haupt-MD-Programm SANDER verwendet. Im ersten Schritt wurde das System zunächst von 100 K auf 300 K in 20 ps aufgeheizt und anschließend wieder auf 100 K in 5 ps bei konstantem Volumen abgekühlt. In diesem NVT-Ensemble wurde die Position der Atome des Moleküls festgehalten, nur die Wassermoleküle und Ionen waren frei beweglich. Im zweiten Schritt wurde das System mit konstantem Druck erneut innerhalb von 25 ps auf 300 K aufgeheizt, diesmal ohne Positionsbeschränkung. Die mit dem NPT-Ensemble erreichten Bedingungen sind mit Laborbedingungen vergleichbar. Mit

dieser Startgeometrie erfolgte im letzte Schritt die eigentliche Simulation mit periodischen Randbedingungen, konstantem Druck (1 atm) und konstanter Temperatur (300 K) sowie einem Zeitschritt von 2 fs unter Anwendung des Shake-Algorithmus, der PME-Methode und einem Distanz-Ausschlusskriterium für andere nicht-kovalente Wechselwirkungen von 8 Å. Die Gesamtdauer betrug 50 ps. Die Koordinaten der Trajektorien wurden alle 1 ps aufgezeichnet, die Energiewerte alle 10 Schritte (\cong 20 fs). Dieser Ansatz wurde 20 mal wiederholt, was einer Gesamtdauer von 1 ns entspricht.

Auswertung

Um den Simulationsversuch mit dem AMBER Programm PTRAJ [Cheatham, 2008] auswerten zu können, wurden zunächst die 20 simulierten Trajektorien pro Substanz eingelesen und zu einer zusammengefasst. Anschließend konnten daraus RMS-Grafiken von Temperatur, Druck und Energie erstellt werden. Aus den Koordinaten der Gesamt-Trajektorie kann die Radiale Dichteverteilung (RDF) von Wassermolekülen zu bestimmten Substituenten bestimmt werden. Diese müssen dafür explizit benannt werden (z.B. der Amin-Stickstoff oder eine aromatische OH-Gruppe). Der maximale Abstand der Wechselwirkung wurde mit 12 Å festgelegt, was gleichzeitig dem Mindestabstand des Wasserboxrandes entspricht. Die Schrittweite der Auswertung betrug 0,1 Å. Aus der erhaltenen Dichteverteilung kann die Anzahl n der koordinierten Wassermoleküle um das ausgewählte Atom nach Gl. 2.58 berechnet werden.

4.2.13 Thermodynamische Integration

Bei der Thermodynamischen Integration (TI) mit SANDER wird die Freie Enthalpieänderung in drei Einzelschritte aufgeteilt. Im ersten Schritt wird die Ladung der sich ändernden Atome entfernt. Anschließend werden die zu verändernden Atome in ihre Zielatome transformiert. Im letzten Schritt werden die zuvor entfernten Ladungen wieder hinzugefügt. Die einzelnen Parameter der Simulation sind in Anhang F aufgelistet.

Setup

Es werden zwei Sätze aus Topologie- und Koordinaten-Dateien mit LEaP erstellt, die den Start- und den Endzustand der alchemischen Transformation enthalten. Diese beiden Dateien dürfen sich nur in den zu transformierenden Atomen unterscheiden. Als Ausgangspunkt werden dafür die bereits bei 300 K equilibrierten Daten der MD-Simulation verwendet. Jeder der drei genannten Teilschritte wird wiederum in neun Prozesse aufgeteilt. Die dafür verwendeten λ -Werte mit den jeweiligen Wichtungsfaktoren stehen in folgender Tabelle:

Tab. 4.6: λ -Werte und Wichtungsfaktoren (w) für die Gauss-Integration
Nach AMBER 10 Users' Manual [Case et al., 2008].

i	1	2	3	4	5	6	7	8	9
λ_i	0,01592	0,08198	0,19331	0,33787	0,5	0,66213	0,80669	0,91802	0,98408
w_i	0,04064	0,09032	0,13031	0,15617	0,16512	0,15617	0,13031	0,09032	0,04064

Simulation

Die MD-Simulation wurde bei 300 K und einem Zeitschritt von 2 fs im *NPT*-Ensemble durchgeführt. Der Shake-Algorithmus findet nur bei den Atomen Anwendung, die von der Transformation nicht betroffen sind. Des Weiteren wird die PME-Methode verwendet und ein Distanz-Ausschlusskriterium von 8 Å. Die Datenspeicherung während der Simulation erfolgte bei den Koordinaten der Trajektorien alle 2 ps bei den Energie-Werten alle 10 Zeitschritte ($\cong 20$ fs). Die Gesamtdauer der Simulation betrug jeweils 500 ps. Für die Transformation des zweiten Teilschritts wurden *Soft-Core* Potentiale verwendet.

Für die Simulation im Vakuum mussten einige Parameter angepasst werden. Aufgrund der fehlenden Wassermoleküle konnte auf eine Box mit periodischen Randbedingungen verzichtet werden. Die Zeitschritte wurden auf 1 fs verringert, da die Molekülbeweglichkeit in Vakuum größer ist als in Wasser. Um jedoch auf die gleiche Simulationsdauer zu kommen, wurde die Schrittzahl verdoppelt. Auch das Distanz-Ausschlusskriterium wurde von 8 auf 12 Å erhöht.

Auswertung

Um die Energiewerte zu erhalten, wurden die Werte für $\frac{\partial V}{\partial \lambda}$ (siehe Abschn. 2.3.5) mit einem PYTHON-Skript von Cappel [2011] gemäß Gl. 4.14 integriert.

$$\Delta G = \int_0^1 \left(\frac{\partial V(\lambda)}{\partial \lambda} \right)_\lambda d\lambda \quad (4.14)$$

Die ersten 100 ps wurden jeweils als Equilibrierphase betrachtet und bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Fehlerberechnung erfolgte nach dem Gauß'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz, wobei Δ_{λ_i} die Standardabweichung innerhalb eines λ -Schrittes darstellt:

$$\Delta = \sqrt{\Delta_{\lambda_1}^2 + \Delta_{\lambda_2}^2 + \dots + \Delta_{\lambda_9}^2} \quad (4.15)$$

Zur Prüfung der gewählten Parameter und einer ausreichenden Simulationsdauer wird die Summe der Freien Enthalpieänderung innerhalb eines thermodynamischen Kreisprozesses gebildet. Dafür werden mehrere Molekültransformationen so hintereinander ausgeführt, dass am Ende wieder das Ausgangsmolekül vorliegt. Der theoretisch zu erwartende Wert liegt bei $\sum \Delta G = 0$ kJ/mol. Die eigentlichen Freien Solvatationsenergien, genauer die Solvatationsenergiedifferenzen erhält man, indem nach Gl. 2.57 die simulierten Werte der Gibbs'schen Freien Energie im Vakuum von denen der Gibbs'schen Freien Energie im Wasser subtrahiert werden.

Ergebnisse und Diskussion

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit bestand darin, die Löslichkeit der als Modellsubstanzen verwendeten Phenylethylamine zu bestimmen und den gesamten Lösungsprozess anhand von Ersatzprozessen darzustellen. Zunächst wurden die Sättigungskonzentrationen bestimmt und die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften der Substanzen untersucht. Dazu zählen strukturelle Eigenschaften wie Moleküloberfläche und -volumen sowie physikochemische Eigenschaften wie der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient. Zur Beschreibung des Lösungsprozesses selbst sind die einzelnen Teilschritte anhand des thermodynamischen Kreisprozesses bestimmt worden. Ein Teil dieser thermodynamischen Größen konnte experimentell bestimmt werden, die restlichen Daten wurden mithilfe von quantenchemischen Methoden berechnet. Die Energiewerte wurden zur besseren Vergleichbarkeit auf Standardbedingungen ($T = 298 \text{ K}$, $c = 1 \text{ mol/l}$ und $p = 10^5 \text{ Pa}$) umgerechnet.

Nachfolgend werden in den jeweiligen Abschnitten die einzelnen Teilprozesse wie z.B. Sublimieren, Schmelzen und Solvatisieren mit den dazugehörigen thermodynamischen Größen Enthalpie, Entropie und Gibbs'sche Freie Energie vorgestellt und zusammenfassend bewertet. Im Abschnitt Ersatzprozesse werden anschließend die einzelnen Teilschritte zum Kreisprozess zusammengefügt und der Lösungsprozess im Gesamten beurteilt.

Für ein besseres Verständnis des Solvatationsprozesses wurden MD-Simulationsversuche der Moleküle in Wasser durchgeführt. Aus den Ergebnissen der Simulationen sind dann Radiale-Dichte-Verteilungsfunktionen erstellt worden. Sie machen eine Aussage darüber, mit wie vielen Wassermolekülen und an welchen Positionen genau die einzelnen Substanzmoleküle assoziiert sind. Außerdem wurden anhand der Simulationsdaten intramolekulare Bindungs- und Wechselwirkungsabstände bestimmt, um so mögliche intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen feststellen zu können.

Die verwendeten Phenylethylamine haben mit Ausnahme von Tyramin ein chirales Kohlenstoffatom. Da nicht einheitlich ein bestimmtes Enantiomer oder das Racemat erhältlich war, wurde zum Vergleich von Aminophenylethanol sowohl das R- und S-Enantiomer als auch das Racemat untersucht. Die experimentellen Untersuchungen konnten für die Enantiomere und das Racemat separat durchgeführt werden. Für die quantenchemischen Berechnungen kann diese Unterscheidung jedoch nicht getroffen werden, da sich die einzelnen Moleküle bis auf ihre Spiegelbildlichkeit nicht unterscheiden.

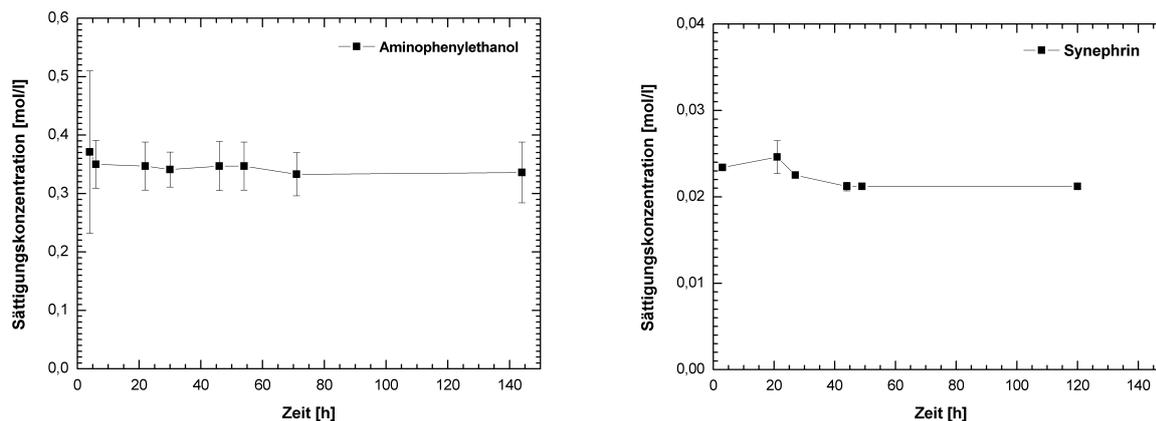


Abb. 5.1: Zeitlicher Verlauf der Sättigungskonzentration am Beispiel von Aminophenylethanol und Synephrin

5.1 Sättigungskonzentration

Bei der Bestimmung der Sättigungslöslichkeit, also der maximal löslichen Substanzmenge in Wasser bei 25 °C, ist es wichtig, die Konzentration erst dann zu erfassen, wenn sich ein thermodynamisches Gleichgewicht zwischen der festen und gelösten Phase eingestellt hat. Wird die zu untersuchende Substanz in Wasser gegeben, kann es einige Zeit dauern, bis die maximale Sättigungskonzentration erreicht ist. Durch den Einsatz eines Ultraschallbads zur Beschleunigung des Vorgangs kann zunächst eine übersättigte Lösung entstehen, die ebenfalls erst langsam ins Gleichgewicht übergeht. Um zu gewährleisten, dass die gemessene Löslichkeit weder zu hoch noch zu niedrig ist werden zeitabhängig mehrere Konzentrationsbestimmungen durchgeführt, um so das Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts feststellen zu können.

In Abb. 5.1 sind als Beispiel die Verläufe der Sättigungskonzentration mit der Zeit von Aminophenylethanol und Synephrin aufgeführt. Es ist zu erkennen, dass die Schwankungen zu Beginn der Messung noch recht groß sind, aber im Laufe der Zeit kleiner werden und sich die Sättigungskonzentration einer Konstanten nähert. Die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Sättigungskonzentrationen, die in Tab. 5.1 zusammengefasst sind, beziehen sich auf diese Gleichgewichtskonzentration. Die für diese Mittelwertbestimmung gemessenen Einzelwerte können dem Anhang C.1 entnommen werden. Lediglich bei den Substanzen Adrenalin und Noradrenalin konnte die Bestimmung nicht wie beschrieben durchgeführt werden. Aufgrund ihrer extremen Oxidationsempfindlichkeit kommt es zu einer allmählichen Umwandlung zu braunen Melanin, was eine weitere UV-metrische Bestimmung unmöglich macht. Daher wurden bei diesen Substanzen die Messwerte der ersten 24 Stunden zur Beurteilung herangezogen.

Für die im Arzneibuch (Ph.Eur. 6.0) aufgeführten Substanzen konnten die dort beschriebenen Löslichkeiten weitestgehend bestätigt werden. Adrenalin ist mit einer Löslichkeit von 1 g/1330 ml ebenso wie Noradrenalin (1 g/1163 ml) „sehr schwer löslich“ [Zink, 2009]. Für das als „wenig löslich“ beschriebene Tyramin konnte eine Löslichkeit von 1 g/112 ml festgestellt werden. Das experimentelle Ergebnis beschreibt Tyramin demnach als „schlecht löslich“. Die Löslichkeit von Phenylephrin ist mit 1 g/167 ml ebenfalls „schlecht löslich“. Die Löslichkeit

Tab. 5.1: Sättigungskonzentrationen der Phenylethylamine bei 25 °C

	$c_{satt} \left[\frac{g}{l} \right]$	$c_{satt} \left[\frac{mol}{l} \right]$	log S
Adrenalin	0,75 ± 0,13	0,0047 ± 6,8 · 10 ⁻⁴	-2,387
Aminophenylethanol	46,89 ± 4,77	0,342 ± 3,5 · 10 ⁻²	-0,466
R-Aminophenylethanol	72,13 ± 2,52	0,526 ± 1,8 · 10 ⁻²	-0,279
S-Aminophenylethanol	68,47 ± 2,01	0,499 ± 1,5 · 10 ⁻²	-0,302
Halostachin	70,12 ± 1,14	0,464 ± 7,5 · 10 ⁻³	-0,334
Noradrenalin	0,86 ± 0,07	0,0051 ± 4,3 · 10 ⁻⁴	-2,293
Phenylephrin	5,98 ± 0,13	0,0358 ± 7,8 · 10 ⁻⁴	-1,446
Synephrin	3,55 ± 0,04	0,0212 ± 2,6 · 10 ⁻⁴	-1,674
Tyramin	8,89 ± 0,36	0,0648 ± 2,6 · 10 ⁻³	-1,189

nimmt entgegen der Erwartung mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen ab. So zeigen von den untersuchten Substanzen Aminophenylethanol und Halostachin die größte Löslichkeit und können als „löslich“ bezeichnet werden, obwohl beide Substanzen einen frei vorliegenden lipophilen aromatischen Ring haben. Am schlechtesten löslich sind trotz der zweifach hydroxylierten Aromaten Adrenalin und Noradrenalin. Auch bei den dazwischenliegenden Substanzen sinkt die Löslichkeit mit der Hydroxylierung. Die Löslichkeit von Tyramin ist noch etwas besser als die von Synephrin und Phenylephrin.

5.2 Hydrophile/Lipophile Eigenschaften

Zur Charakterisierung des Lösungsverhaltens werden häufig hydrophile und lipophile Moleküleigenschaften herangezogen. Nach dem allgemeinen Grundsatz *similia similibus solvuntur* lösen sich polare Substanzen in polaren Lösungsmitteln und unpolare in unpolaren. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass sich die so getroffenen Aussagen mehr auf das Solvationsverhalten als auf das eigentliche Lösungsverhalten beziehen. Im Folgenden wird der Einfluss der polaren Moleküloberfläche auf das Lösungsverhalten und der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient zur Beschreibung von hydrophilen und lipophilen Moleküleigenschaften näher beschrieben.

5.2.1 Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten

Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ist ein Modellmaß für das Verhältnis von lipophilen und hydrophilen Eigenschaften einer Substanz. Dies beruht auf der Tatsache, dass sich ein Stoff in einem System von zwei nicht-mischbaren Phasen (lipophil und wässrig) in einem bestimmten Verhältnis gemäß seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften mischt [Langguth et al., 2004]. Die nach Gl. 4.1 berechneten Verteilungskoeffizienten entsprechen den tatsächlichen Werten unter der Annahme von idealen Bedingungen. Diese sog. Nernst-Bedingungen sind: (1) Die Phasen sind völlig unmischbar, (2) es findet keine Dissoziation statt, (3) die Stabilität der Substanz ist gewährleistet, (4) es handelt sich um verdünnte

Tab. 5.2: Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten

	P	$\log P$
Adrenalin	0,43 ± 0,043	-0,37
Aminophenylethanol	3,25 ± 0,148	0,51
R-Aminophenylethanol	2,78 ± 0,266	0,44
S-Aminophenylethanol	2,62 ± 0,270	0,42
Halostachin	6,51 ± 0,454	0,80
Noradrenalin	0,34 ± 0,092	-0,48
Phenylephrin	0,72 ± 0,011	-0,14
Synephrin	0,51 ± 0,054	-0,29
Tyramin	0,56 ± 0,041	-0,26

Lösungen und (5) die Temperatur ist konstant. Es werden jedoch bei den wenigsten experimentellen Bestimmungen alle idealen Bedingungen erfüllt sein. So ist bei der Bestimmung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten der Idealzustand, dass die Phasen völlig unmischbar sind, nicht gegeben. Über einen großen Mischbereich existiert zwar eine Mischungslücke, an den Rändern des Phasendiagramms ist jedoch eine gegenseitige Mischbarkeit möglich. Die Löslichkeit von Octanol in Wasser ist mit $X = 0,0000745 \frac{\text{mol}}{\text{mol}}$ [Apelblat, 1983] verschwindend gering und somit vernachlässigbar. Die Löslichkeit von Wasser in Octanol jedoch ist mit $X = 0,26 \frac{\text{mol}}{\text{mol}}$ [Apelblat, 1990] wesentlich größer und kann folglich nicht vernachlässigt werden. Wassergesättigter Octanol wird auch als *Wet-Octanol* bezeichnet. Das in Octanol gelöste Wasser wirkt als Co-Solvens [Bernazzani et al., 1995] und führt zu einer Umstrukturierung der Octanol-Phase, in der polare Substanzen besser gelöst werden können [Chen und Siepmann, 2006]. Obwohl die Voraussetzungen für ideale Bedingungen aufgrund der (eingeschränkten) Mischbarkeit von Octanol und Wasser nicht gegeben sind, wird der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient als Maß für lipophile Eigenschaften in der Biopharmazie verwendet [Langguth et al., 2004].

Experimentelle $\log P$ -Werte

Die durchgeführte Shake-Flask-Methode zur Bestimmung der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten wurde von Leo et al. [1971] eingeführt. Obwohl weitere Bestimmungsmethoden (wie z.B. die Chromatographische oder Potentiometrische Methode [Takács-Novák und Avdeef, 1996]) entwickelt wurden, ist sie weiterhin als Standardmethode anerkannt. Bei der experimentellen Bestimmung wird der Einfluss der gegenseitigen Löslichkeit der Lösungsmittel Octanol und Wasser methodenbedingt miterfasst. Um Fehler bei der Berechnung zu vermeiden, werden beide Phasen vor Beginn gesättigt. Die Messung der Konzentrationen erfolgte sowohl in der wässrigen als auch in der octanolischen Phase. Lediglich Adrenalin hat eine so geringe Löslichkeit in Octanol, dass eine UV-metrische Bestimmung aufgrund von Absorptionswerten $< 0,1$ nicht möglich war. Daher wurde die Konzentration von Adrenalin in Octanol ausgehend von der im Wässrigen gelösten Menge berechnet. Die Ergebnisse der experimentellen Bestimmung sind in Tab. 5.2 aufgeführt (Einzelmessergebnisse im Anhang C.2). An dem Wert des Verteilungskoeffizienten kann abgelesen werden, in welcher

Umgebung sich eine Substanz lieber aufhält. Bei $P = 1$ bzw. $\log P = 0$ liegt ein ausgewogenes Verhältnis der lipophilen und hydrophilen Eigenschaften vor, die Substanz löst sich in beiden Medien gleich gut. Je kleiner der Verteilungskoeffizient, desto besser löst sich die Substanz im Wässrigen ($P \leq 1$ bzw. $\log P \leq 0$).

Ein besseres Lösungsverhalten in Wasser als in Octanol zeigen Adrenalin, Noradrenalin, Phenylephrin, Synephrin und Tyramin. Besser in Octanol löslich sind Aminophenylethanol und Halostachin. Damit unterscheiden sich die monohydroxylierten Substanzen untereinander. Die aromatische OH-Gruppe des Tyramin führt zu einer verbesserten Verteilung in Wasser, obwohl die Löslichkeit an sich in Wasser geringer ist. Das zeigt auch der vergleichbare Verteilungskoeffizient von Synephrin. Die zusätzliche OH-Gruppe hat einen ähnlichen Beitrag wie ein primäres Amin. Sekundäre Amine zeigen eine etwas geringere Affinität zu Wasser. Beim Vergleich von Synephrin und Phenylephrin fällt auf, dass die OH-Gruppe in para-Position (Synephrin) stärker zu einer besseren Verteilung in Wasser beiträgt als die meta-positionierte OH-Gruppe (Phenylephrin). Ein unsubstituierter Benzolring fördert dagegen die bessere Solvataion in der lipophilen Phase. Die niedrigsten Werte und damit die beste Affinität zu Wasser zeigen die dreifach hydroxylierten Substanzen Adrenalin und Noradrenalin.

Berechnung von Verteilungskoeffizienten

Um die mit einem Berechnungsverfahren vorhergesagten $\log P$ -Werte mit experimentellen Werten vergleichen zu können, muss darauf geachtet werden, ob die Methode von wasserfreiem oder *Wet*-Octanol ausgeht. Verfahren, die auf Gruppenbeitragsmethoden oder QSAR beruhen beziehen sich meist auf wassergesättigten Octanol, da zur Erstellung der Methode experimentelle Daten verwendet wurden.

Die Berechnung des Verteilungskoeffizienten mit AMSOL beruht auf den Freien Solvationsenthalpien in Wasser und in Octanol. Da zur Beschreibung des Lösungsmittels keine Mischungen verwendet werden können, wird von reinem Octanol ausgegangen. Die Berechnung basiert auf Gl. 5.1. Diese kann zum einen aus der Beziehung von $\Delta G_{lös,W/O}^{\circ} = \Delta G_{sub}^{\circ} + \Delta G_{solv,W/O}^{\circ}$ für die Substanz in beiden Lösungsmitteln und anschließendem Gleichsetzen von ΔG_{sub}° als vom Lösungsmittel unabhängige Größe hergeleitet werden. $\Delta G_{lös}^{\circ}$ wird dann nach dem Zusammenhang der Freien Lösungsenthalpie und der Gleichgewichtskonstanten c_{satt} durch die Konzentration ersetzt.

$$\log P = \frac{\Delta G_{solv,W}^{\circ} - \Delta G_{solv,O}^{\circ}}{2,303 \cdot R \cdot T} \quad (5.1)$$

Zum anderen kann zusätzlich die Freie Transfer Enthalpie $\Delta G_{W \leftrightarrow O}^{\circ}$, die den Übergang der gelösten Substanz vom Lösungsmittel Wasser in das Lösungsmittel Octanol beschreibt, definiert werden. Die Berechnung dieser Transferenergie (Gl. 5.2) beruht ebenfalls auf dem Zusammenhang der Freien Enthalpie und der Gleichgewichtskonstanten (Abschn. 2.20), die in diesem Fall dem Verteilungskoeffizienten entspricht [Giesen et al., 1998].

$$\Delta G_{W \leftrightarrow O}^{\circ} = -R \cdot T \cdot \ln P \quad (5.2)$$

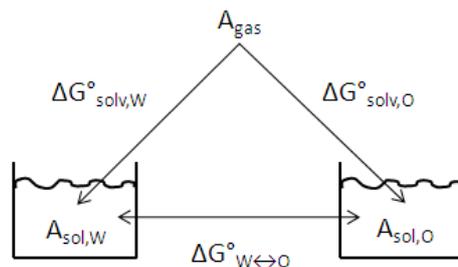


Abb. 5.2: Kreisprozess der Freien Enthalpie beim Übergang einer Substanz *A* aus der Gasphase in je ein Lösungsmittel (z.B. Wasser und Octanol) und der Transfer zwischen den beiden Lösungsmitteln (nach Giesen et al. [1998]).

Der Kreisprozess dieses Transfers, der in Abb. 5.2 schematisch dargestellt ist, ergibt in der Summe 0 kJ/mol, so dass daraus ebenfalls die Berechnungsgleichung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten hergeleitet werden kann. Die Freien Solvatationsenthalpien der Substanzen lassen sich mit AMSOL für Wasser und Octanol berechnen. Der zusätzliche Parameter der Transferenergie zeigt an, ob der Übergang von der wässrigen in die octanolische Phase energetisch begünstigt ist, oder nicht.

Die mit AMSOL berechneten Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten und Wasser-Octanol-Transferenergie sind Tab. 5.3 zu entnehmen. Die Werte geben den experimentellen Verteilungskoeffizienten nur mäßig wieder. Dies ist zusätzlich in Abb. 5.3 veranschaulicht. Die mit AM1 berechneten Werte überschätzen die Löslichkeit der Substanzen in Octanol, die mit PM3 berechneten die Löslichkeit in Wasser. Der Fehler der AM1-Rechnung liegt bei ~ 1 log-Einheit, der PM3 Fehler bei $\sim 0,6$ log-Einheiten. Für die Berechnung des Verteilungskoeffizienten mit AMSOL ist von Giesen et al. [1998] ein Fehler von 0,6 log-Einheiten angegeben, allerdings für den Chloroform/Wasser-Verteilungskoeffizient. Auch wenn die PM3-parametrisierten Werte dieser Größenordnung entsprechen, ist doch auffällig, dass alle Werte unterschätzt werden. Ein Grund für die ungenaue Abschätzung könnte in der vereinfacht an-

Tab. 5.3: Berechnete Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten und Freie Transferenergien in [kJ/mol] im Vergleich. Die Berechnungen erfolgten mit AMSOL in AM1- und PM3-Parametrisierung, mit COSMOtherm und mit der GCM MOLINSPIRATION.

	AMSOL AM1		AMSOL PM3		COSMO-RS	MOLINSPIR.
	log <i>P</i>	$\Delta G_{W \leftrightarrow O}^{\circ}$	log <i>P</i>	$\Delta G_{W \leftrightarrow O}^{\circ}$		
Adrenalin	0,70	-4	-1,40	8	1,66	-0,06
Aminophenylethanol	1,40	-8	-0,18	-1	1,13	-0,07
R-Aminophenylethanol	1,40	-8	-0,18	-1	1,13	-0,07
S-Aminophenylethanol	1,40	-8	-0,18	-1	1,13	-0,07
Halostachin	2,10	-12	-0,53	-3	2,15	0,91
Noradrenalin	-0,88	5	-1,05	6	0,60	-1,04
Phenylephrin	0,88	-5	-0,88	6	1,59	0,41
Synephrin	0,88	-5	-1,05	6	1,48	0,43
Tyramin	1,05	-6	-1,05	-6	1,20	0,44
MUE	1,01		0,61		1,28	0,50

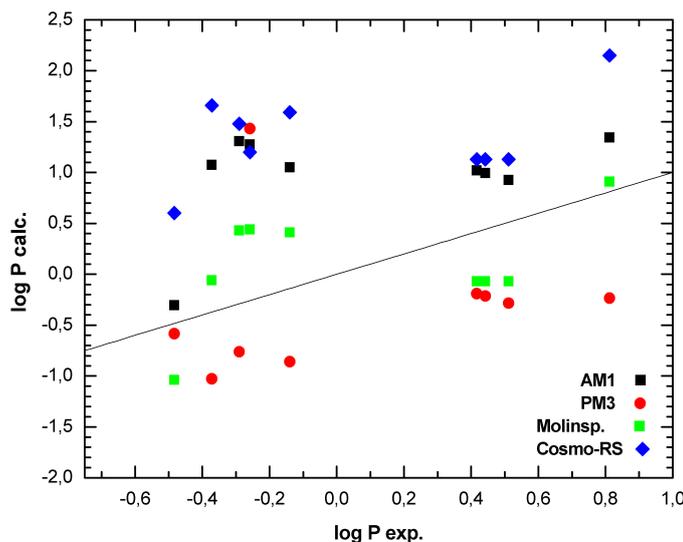


Abb. 5.3: Vergleich von experimentellen und berechneten Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten. Die Berechnung erfolgte mit AMSOL in AM1- und PM3-Parametrisierung, mit COSMOtherm und mit der GCM MOLINSPIRATION. Bei Übereinstimmung der berechneten Werte mit den experimentellen lägen die Werte auf der eingezeichneten Geraden $f(x) = x$.

genommenen wasserfreien Octanol-Phase liegen. Ein weiterer Grund könnte sein, dass bei diesem Modell das Gleichgewicht von neutralen und protonierten Aminen ungenügend berücksichtigt wird, was ebenfalls zu einer Gleichgewichtsverschiebung führen kann. Die Transferenergien stellen den Übergang von Wasser nach Octanol dar. Bei negativen Werten ist dieser Übergang begünstigt und die Substanz wird sich besser in Octanol lösen, bei positiven Freien Transferenthalpien wird die Substanz eher im Wasser bleiben. Da die berechneten Werte jedoch nicht exakt mit den experimentellen übereinstimmen, kann hier nicht von Absolutwerten ausgegangen werden.

Zusätzlich ist die Vorhersagegenauigkeit des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten von COSMOtherm und dem frei im Internet erhältlichen MOLINSPIRATION [2010] im Bezug auf die verwendeten Phenylethylamine untersucht worden. Die Berechnung des miLogP von MOLINSPIRATION basiert auf einer Gruppenbeitragsmethode. Für deren Erstellung wurden die zu berechnenden $\log P$ -Werte mit einem Trainings-Set mit >1000 experimentellen Daten gefittet. Es wird angegeben, dass 96,5 % aller Moleküle mit einem Fehler $< 1,0$ log Einheiten berechnet werden. Die mit MOLINSPIRATION vorhergesagten Werte haben im Durchschnitt eine Abweichung von 0,5 log-Einheiten, die höchste Abweichung zeigen Synephrin und Tyramin mit je 0,7. Die Methode ist aufgrund des großen Trainings-Sets sehr robust und da sich diese auf experimentelle Daten stützen ist die Vergleichbarkeit mit experimentellen Werten aufgrund der Berücksichtigung des *Wet*-Octanol am größten. Die Ergebnisse sind ebenso wie die der COSMOtherm-Rechnung in Tab. 5.3 aufgelistet und in Abb. 5.3 graphisch dargestellt.

Die COSMOtherm Berechnung zeigt mit einem $\text{MUE} \approx 1,3$ die größten Abweichung zu den experimentellen Daten. In dieser Methode kann die Sättigung des Octanols explizit ausgewählt werden, indem für die lipophile Phase eine Mischung aus Octanol und Wasser entsprechend dem Molenbruch vorgegeben wird. Dass die berechneten Verteilungskoeffizienten die lipophilen Eigenschaften überschätzen liegt wahrscheinlich daran, dass diese Methode ausschließlich von unprotonierten Molekülen ausgeht. Die Affinität zur wässrigen Phase ist

jedoch durch das Vorhandensein von protonierten Aminen um einiges erhöht. Um dies zu berücksichtigen müsste der Dissoziationskoeffizient bekannt sein und neutrale sowie protonierte Konformere entsprechend dem Verhältnis von Neutralform und protonierter Form zur Berechnung verwendet werden. Diese aufwändigen Zusatzinformationen fallen bei den an experimentelle Daten gefitteten Methoden wie AMSOL und MOLINSPIRATION weg, da diese Eigenschaften durch das tatsächliche Experiment bereits berücksichtigt wurden.

Bei der Verwendung von Berechnungsmethoden zur Vorhersage von substanzspezifischen Parametern wie dem Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient muss bei der Methodenwahl sehr darauf geachtet werden, inwieweit die experimentellen Verhältnisse tatsächlich wiedergegeben werden. Ein zunächst einfach aussehendes und anzuwendendes Verfahren liefert nicht immer ohne zusätzliche Parametereingabe das richtige, oder besser gesagt, das dem Experiment entsprechende Ergebnis. Eine Übersicht über die weiteren zahlreichen Methoden gibt Mannhold et al. [2009]. Beim Vergleich verschiedenster QSPR-Methoden haben Hughes et al. [2008] festgestellt, dass der Verteilungskoeffizient mit Abweichungen $\sim 0,7$ log-Einheiten der mit am besten vorauszusagende Parameter ist. Löslichkeitsvorhersagen sind noch um einiges ungenauer. Abweichungen einzelner Verbindungen die größer sind als die angegebenen Fehler, treten vor allem dann auf, wenn sich die Substanzen am Randbereich der Trainingsdaten befinden oder wenn es sich um polyfunktionale Moleküle, insbesondere mit aromatischen Substituenten, handelt.

5.2.2 Moleküloberfläche und -volumen

Es hat sich gezeigt, dass die Moleküloberfläche und das Molekülvolumen einen Einfluss auf die Löslichkeit bzw. die Solvatation eines Wirkstoffmoleküls haben. Daher werden diese Größen auch häufig als (topologische) Deskriptoren für Berechnungsansätze der QSAR-Methoden verwendet. Auch Machon [2003] stellte bei den von ihm aufgestellten Modellrechnungen eine Korrelation zwischen der Freien Sublimationsenergie und der Moleküloberfläche (SASA) und dem Molekülvolumen fest. Je größer die Oberfläche und das Volumen sind, desto größer sind auch die Wechselwirkungen, die zu trennen sind. Dieser Einfluss wird z.B. in der AMSOL -Rechnung über ΔG_{CDS} erfasst.

Ein direkter Rückschluss von Moleküloberfläche und -volumen auf das Solvatationsverhalten lässt sich jedoch nicht ziehen. Auch das Verhältnis von lösungsmittelzugänglicher Oberfläche zum Molekülvolumen erlaubt keine Aussage über das Solvatations- bzw. Lösungsverhalten. Das kann u.a. daran liegen, dass sich die Molekülstrukturen der Phenylethylamine zu ähnlich sind. Daher wurde zusätzlich die TPSA (*topological polar surface area*) mit dem in Internet frei verfügbaren Programm MOLINSPIRATION [2010] bestimmt. Die Berechnung basiert auf einer Gruppenbeitragsmethode und stellt die Summe der Oberflächen der polaren Atome eines Moleküls wie z.B. Sauerstoff oder Stickstoff mit den jeweils gebundenen Wasserstoffatomen dar [Ertl et al., 2000]. Die PSA (*polar surface area*) hat sich als ein wichtiger Deskriptor in der medizinischen Chemie zur Beurteilung von *drug-likeness* und Bioverfügbarkeitspotential entwickelt [Ertl, 2008]. Sie wird u.a. zur Beschreibung von Wirkstoff-Transport-Eigenschaften, Überwindungspotential der Blut-Hirn-Schranke und im virtuellen Wirkstoffscreening verwendet. Die bisher zur Beschreibung von hydrophilen und

Tab. 5.4: Moleküloberflächen und -volumina

SASA (solvent accessible surface area) berechnet mit AMSOL in AM1 und PM3 Parametrisierung, TPSA (topological polar surface area) und Molekülvolumen berechnet mit MOLINSPIRATION.

	SASA AM1 [\AA^2]	SASA PM3 [\AA^2]	TPSA [\AA^2]	Volumen AM1 [\AA^3]	$\frac{TPSA}{SASA}$ [-]	$\frac{TPSA}{Volumen}$ [\AA^{-1}]
Adrenalin	429,8	431,2	72,2	170,7	0,17	0,43
Aminophenylethanol	368,2	368,3	46,3	136,7	0,13	0,34
Halostachin	401,6	402,3	32,3	154,7	0,08	0,21
Noradrenalin	396,7	397,6	86,7	153,0	0,22	0,57
Phenylephrin	413,7	416,7	52,5	162,7	0,13	0,32
Synephrin	415,5	412,9	52,5	162,7	0,13	0,32
Tyramin	375,0	369,6	46,3	137,0	0,12	0,34

lipophilen Substanzeigenschaften etablierte *Rule of Five*, wie in Kapitel 1 beschrieben, kann um die PSA ergänzt werden. Die von Lipinski et al. [1997] entwickelten Regeln verwenden zur Charakterisierung der hydrophilen und lipophilen Eigenschaften den Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten. Mit der Angabe $\log P < 5$ wird lediglich eine Obergrenze für zu lipophiles Verhalten festgelegt. Dies reicht zwar zur Beschreibung von Lösungsaspekten aus, nicht jedoch für das Verteilungsverhalten von Wirkstoffen im Organismus und die Überwindung von Membranen, da dafür zu hydrophile Eigenschaften hinderlich sind. Daher wird als weiteres Kriterium ein PSA-Wert $< 140 \text{ \AA}^2$ festgelegt, für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke sogar von $< 100 \text{ \AA}^2$. Nach Veber et al. [2002] können sogar die PSA ($< 140 \text{ \AA}^2$) und die Anzahl an frei drehbaren Bindungen (< 10) die *Rule of Five* ersetzen, da die Berechnung der (T)PSA relativ einfach und schnell erfolgt.

Die berechneten Werte für die lösungsmittelzugängliche Oberfläche (SASA, berechnet mit AMSOL), den polaren Anteil der Oberfläche (TPSA) und das Molekülvolumen (ebenfalls berechnet mit MOLINSPIRATION [2010] basierend auf einer Gruppenbeitragsmethode und optimiert mit der semiempirischen AM1-Methode) sind in Tab. 5.4 zusammengefasst. Die TPSA-Werte aller untersuchten Phenylethylamine liegen unter 90 \AA^2 . Unterschiede zeigen sich zwischen primären und sekundären Aminen, wobei die primären Amine wie Aminophenylethanol und Noradrenalin erwartungsgemäß höhere polare Oberflächenanteile aufweisen (je $14,5 \text{ \AA}^2$). Da es sich um eine Gruppenbeitragsmethode handelt, macht es auch keinen Unterschied, ob sich die Hydroxylgruppe am Aromaten oder der Seitenkette befindet (jeweils $46,3 \text{ \AA}^2$ für Aminophenylethanol und Tyramin). Auf die gesamte lösungsmittelzugängliche Oberfläche macht sich die zusätzliche Methylgruppe der sekundären Amine mit $\sim 30 \text{ \AA}^2$ bemerkbar, eine weitere OH-Gruppe mit $\sim 15 \text{ \AA}^2$.

Bei den untersuchten Phenylethylaminen verhält sich die lösungsmittelbezogene Oberfläche im Verhältnis zum Molekülvolumen aufgrund der homologen Moleküle recht ähnlich. Die volumenbezogene Oberfläche liegt durchgängig zwischen $2,5$ und $2,7 \text{ \AA}^{-1}$, so dass die Unterschiede vernachlässigbar sind. Wird jedoch die TPSA auf das Molekülvolumen bezogen, so werden Unterschiede erkennbar. Noch deutlicher werden sie, wenn die TPSA pro SASA berechnet wird. Die in Tab. 5.4 dargestellten Werte zeigen, dass dieses Verhältnis

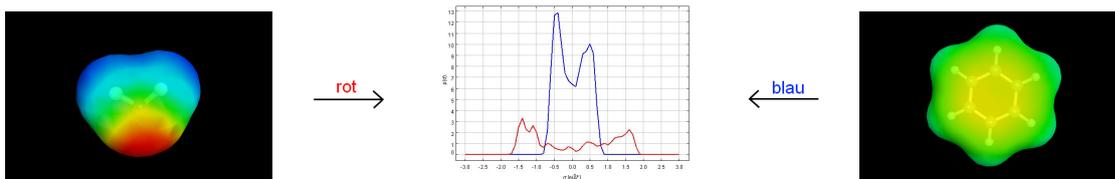


Abb. 5.4: σ -Oberflächen und σ -Profile von Wasser und Benzol erstellt mit COSMOTHERM
Aufgetragene Größen: Abszisse - Ladungsdichte σ [$e/\text{\AA}^2$], Ordinate - Verteilungsdichte $p(\sigma)$ [-]

die Reihenfolge der Freien Solvatationsenthalpien (Abschn. 5.7.2) widerspiegelt und dass so schnell das relative Solvatationsvermögen von Substanzen bestimmt werden kann.

Der Einfluss der polaren Oberfläche lässt sich graphisch sehr gut mit den σ -Oberflächen und σ -Profilen aus den COSMO-Rechnungen darstellen. Die σ -Oberflächen errechnen sich aus den paarweise wechselwirkenden Oberflächensegmenten (Abschn. 2.3.5), die die Abschirmladung darstellen. Das σ -Profil stellt die Verteilungsfunktion $p(\sigma)$ der Ladungsdichten je Oberflächeneinheit σ in [$e/\text{\AA}^2$] dar. In Abb. 5.4 sind als Beispiel die σ -Oberflächen und σ -Profile von Wasser und Benzol abgebildet. Da es sich bei der dargestellten Ladung um die Abschirmladung handelt, sind positive Molekülladungen als negative Oberflächensegmente dargestellt und umgekehrt. Die negativen Oberflächensegmente sind in der Abbildung blau und die positiven Oberflächensegmente rot. Je tiefer und dunkler der Farbton, desto ausgeprägter ist die Abschirmladung. Bereiche mit nahezu neutraler Ladung sind in grün gehalten. Dies betrifft nur einen kleinen Teilbereich des Wassers und fast das gesamte Benzolmolekül. Bei der Übertragung der Oberflächenladung in das σ -Profil finden sich die nahezu neutralen Bereiche in der Mitte des Profils annähernd $0 e/\text{\AA}^2$ wieder. Die polaren Bereiche sind entsprechend links und rechts außen. Aus dem Profil kann abgeleitet werden, welche Eigenschaften einzelne Substanzen und Lösungsmittel haben und ob diese so zusammenpassen, dass eine Lösung der Substanz in dem Lösungsmittel möglich ist. Aus dem Vergleich Wasser und Benzol geht hervor, dass Benzol ausschließlich apolare Oberflächen hat und damit über kein Wechselwirkungspotential mit Wasser verfügt. Wasser weist bekanntlich sowohl Wasserstoffbrückenbindungs-Donatoren sowie -Akzeptoren auf, erkennbar an der erhöhten Verteilungsdichte sowohl im negativen (WBB-Donatoren) als auch im positiven (WBB-Akzeptoren) Bereich [Klamt und Smith, 2008].

In Abb. 5.5 sind die σ -Profile der Phenylethylamine dargestellt. Die unterschiedlichen Kurven stellen die verschiedenen, zur COSMOTHERM-Rechnung verwendeten Konformere dar. Als Beispiel für die jeweils vorausgehende σ -Oberfläche sind je zwei Konformere abgebildet. Bei allen σ -Profilen kann dieselbe Verteilung im apolaren Bereich wie bei dem Beispiel Benzol wiedererkannt werden. Hinzu kommen, bedingt durch die verschiedenen Hydroxylgruppen, die zusätzlichen polaren Oberflächensegmente. Erst durch dieses Vorhandensein der entsprechenden WBB-Donatoren und WBB-Akzeptoren sind die Phenylethylamine in Wasser löslich. Der Einfluss der Hydroxylgruppen wird im Profil anhand des Kurvenabfalls der apolaren Benzolstruktur deutlich. Bei den Substanzen mit nur einer Hydroxylgruppe wie Aminophenylethanol, Halostachin und Tyramin fällt die Potentialkurve nahezu senkrecht ab bevor die Peaks der polaren Oberflächensegmente im positiven und negativen Bereich erscheinen. Mit zunehmender Anzahl an OH-Gruppen (über Phenylephrin und Synephrin hin

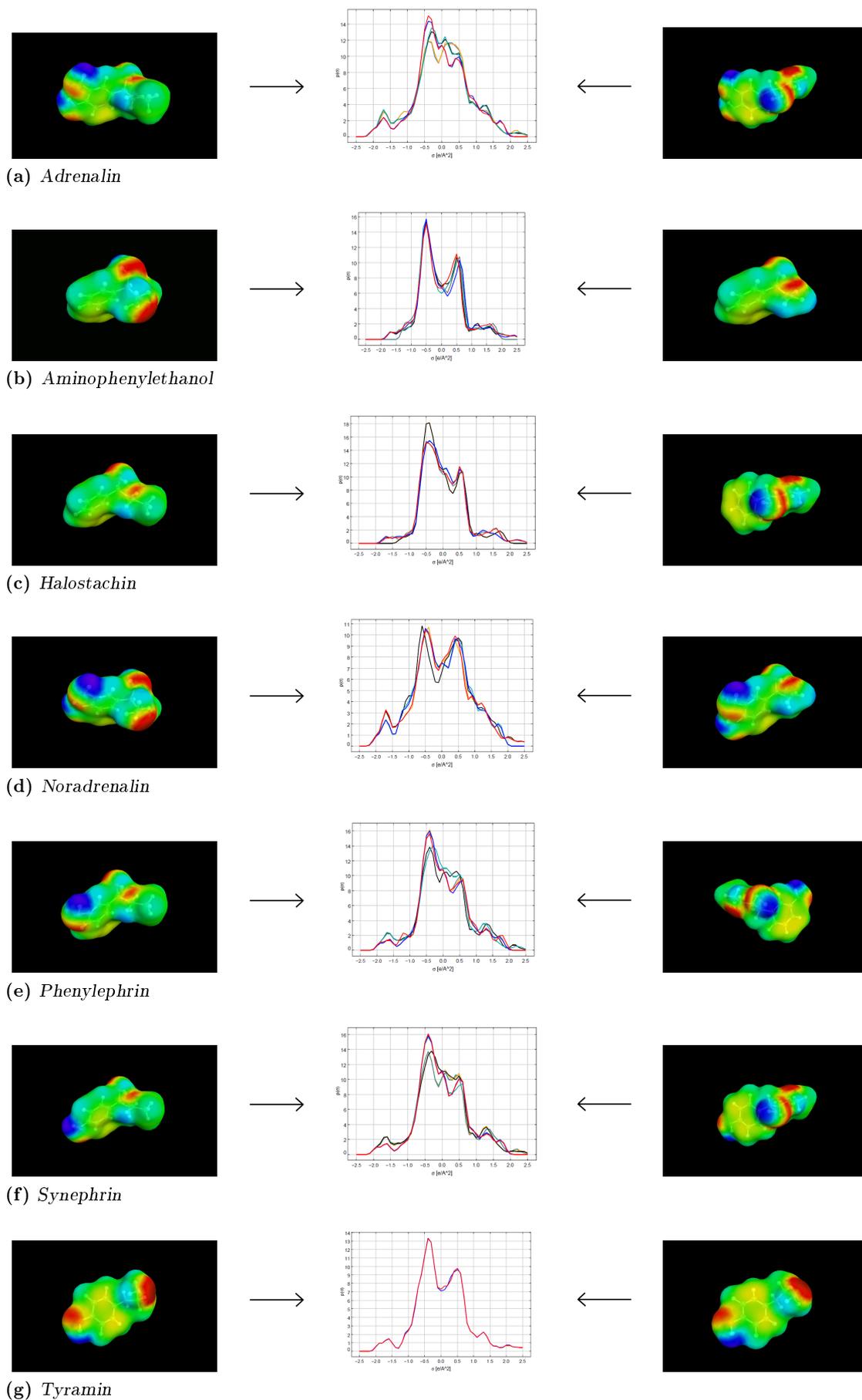


Abb. 5.5: σ -Oberflächen und σ -Profile der Phenylethylamine erstellt mit COSMOtherm.

zu Adrenalin und Noradrenalin) flacht der Abfall immer weiter ab. Des Weiteren können die primären Amine anhand der deutlicher ausgeprägten Benzol-Struktur erkannt werden. Das Vorhandensein der zusätzlichen Methylgruppe führt zu Abweichungen im Minimum bei $0 \text{ e}/\text{\AA}^2$, da die Methylgruppe noch weniger als die aromatische Struktur polarisierbar ist.

Interessant ist des Weiteren der Unterschied der Ladungsverteilung auf der Oberfläche der einzelnen Konformere. Dazu sind die Abbildungen der σ -Oberflächen entsprechend ausgewählt worden. Wie am Beispiel von Synephrin zu sehen ist, kommt es zu deutlich unterschiedlichen Ausprägungen der positiven sowie negativen Oberflächenladungen im Bereich von benachbarten OH-Gruppen bzw. zwischen Amin- und OH-Gruppe. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass das Molekül intramolekulare Wechselwirkungen ausbildet. Möglich sind dabei sowohl Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Amin-Stickstoff und der Hydroxylgruppe der Seitenkette als auch zwischen den aromatischen Hydroxylgruppen. Dieses Phänomen kann ebenso bei Phenylephrin, Halostachin, Adrenalin und Noradrenalin beobachtet werden. Aufgrund dieser intramolekularen Wechselwirkungen ist die polare Ladungsdichte an der Oberfläche geringer, so dass dort auch die Abschirmladungsdichte niedriger ist. Auch bei den zwei aromatischen Hydroxylgruppen von Adrenalin und Noradrenalin ist zu erkennen, dass die Abschirmladungsdichte bei den einander zugewandten Sauerstoff- und Wasserstoffatomen geringer ist als bei den mono-substituierten Benzolringen.

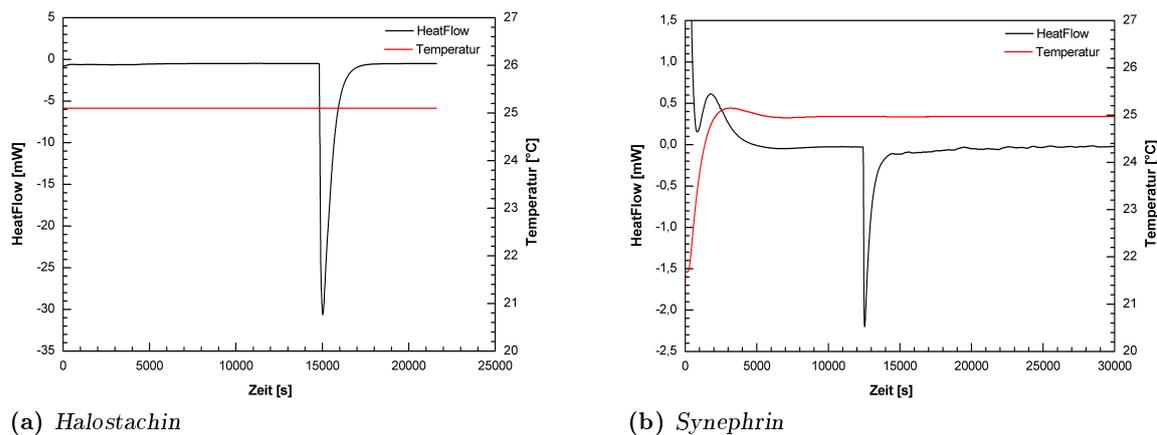
Die Darstellung der σ -Profile und σ -Oberflächen ist ein gutes Mittel, um sich die Wechselwirkungsmöglichkeiten von Substanzen und Lösungsmittel bildlich vorstellen zu können. Die σ -Oberflächen geben ein gutes Bild der polaren Anteile der Moleküloberflächen wieder. Anhand der σ -Profile kann direkt verglichen werden, ob für die Partner, bestehend aus Substanz und Lösungsmittel, die jeweils benötigten Gruppen zur Wechselwirkung im richtigen Ausmaß zur Verfügung stehen. Nur wenn sich die apolaren und polaren Anteile in Form von WBB-Donatoren und WBB-Akzeptoren decken, kann eine Substanz im jeweiligen Lösungsmittel "gelöst" werden. Leider kann mit dieser graphischen Darstellung nur das Solvationsvermögen dargestellt werden, dies aber auf sehr anschauliche Weise. Zur Berechnung von Löslichkeiten greift das Programm *COSMOtherm* auf eine QSAR-Methode zurück, da die Wechselwirkungen der Substanzen im festen Zustand quantenchemisch (noch) nicht anders erfasst werden können.

5.3 Lösungsprozess

Da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf dem Lösungsprozess liegt, soll dieser zunächst einmal als solcher charakterisiert werden. Dazu wurden die Lösungsenthalpien bestimmt, die Freie Lösungsenthalpie anhand der bestimmten Sättigungskonzentrationen berechnet und die Lösungsentropien ermittelt. Die weiteren Untersuchungen anhand des thermodynamischen Kreisprozesses sollen dann den Lösungsprozess besser verständlich machen.

Lösungsenthalpie

Die beim Lösen der Substanzen in Wasser umgesetzte Wärme wurde mit Hilfe der Kalorimetrie bestimmt. Typische Kurvenverläufe dieser Wärmemessungen zeigt Abb. 5.6. Die

(a) *Halostachin*(b) *Synephrin***Abb. 5.6:** Messverlauf von Lösungswärmemesungen mit Kalorimeter C80 II**Tab. 5.5:** Sättigungskonzentrationen von Tyramin mit zunehmender Temperatur ($T \pm 1K$)

Temperatur [°C]	$c_{satt} \left[\frac{mg}{ml} \right]$	$c_{satt} \left[\frac{mol}{l} \right]$
25	8,89 ± 0,36	0,0648 ± 1,52 · 10 ⁻⁴
30	9,26 ± 0,36	0,0676 ± 2,79 · 10 ⁻⁴
35	9,41 ± 0,59	0,0686 ± 4,55 · 10 ⁻⁴
45	10,52 ± 0,25	0,0766 ± 1,69 · 10 ⁻⁴
55	10,70 ± 0,21	0,0781 ± 1,41 · 10 ⁻⁴
65	12,96 ± 1,41	0,0946 ± 7,18 · 10 ⁻⁴

eigentliche Messung wird nach Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts, das durch eine konstante Basislinie gekennzeichnet ist, durch das Vermischen von Wasser und Substanz gestartet. Alle Versuche zeigten endotherme Peaks, die als Ausschläge nach unten zu erkennen sind. Erreicht die Kurve wieder die Basislinie, so ist der Versuch beendet. Das sich erneut einstellende Gleichgewicht zeigt entweder an, dass sich die Substanz komplett gelöst oder dass sich ein Sättigungsgleichgewicht zwischen Bodensatz und gelöster Substanz eingestellt hat. Je schlechter löslich eine Substanz ist, desto geringer ist der Wärmeumsatz und desto länger dauert die Gleichgewichtseinstellung. Als Beispiel ist Halostachin ($c_{satt}=0,464 \text{ mol/l}$, Abb. 5.6a) im Vergleich zu Synephrin ($c_{satt}=0,0212 \text{ mol/l}$, Abb. 5.6b) dargestellt.

Zur Enthalpiebestimmung werden die Peakflächen integriert. Die umgesetzte Wärmemenge in [J] wird anschließend auf die tatsächlich gelöste Substanzmenge bezogen. Diese wurde nach Beendigung der kalorimetrischen Messung UV-spektroskopisch bestimmt. Lediglich bei Adrenalin und Noradrenalin konnte diese in Abschn. 4.2.5 beschriebene Kontrolle nicht durchgeführt werden. Sind die Substanzen zu lange im Kalorimeter verblieben, trat bereits eine leichte Braunfärbung auf, was eine beginnende oxidative Zersetzung anzeigt und zu einer Verfälschung der UV-Messwerte führt. Die Berechnung der Enthalpie erfolgte daher auf Grundlage der Sättigungskonzentration. Die so erhaltenen Enthalpiewerte der einzelnen Substanzen sind in Tab. 5.6 zusammengefasst. Da die Messungen isotherm bei 25 °C durchgeführt wurden, entsprechen die gemessenen Enthalpiewerte zugleich den Standardwerten.

Zur Überprüfung der Messmethode wurde für Tyramin zusätzlich die Lösungsenthalpie

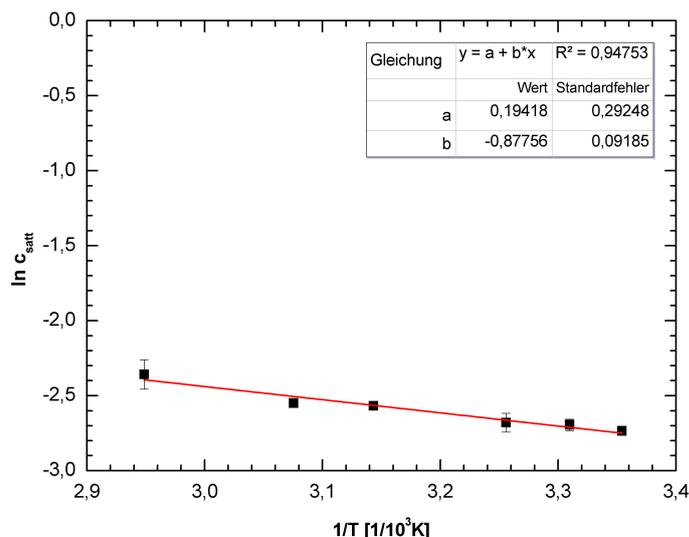


Abb. 5.7: Van 't Hoff Plot zur Bestimmung der Lösungsenthalpie von Tyramin

mit Hilfe eines van't Hoff Plots bestimmt. Die Ergebnisse der dazu gemessenen Sättigungskonzentrationen bei unterschiedlichen Temperaturen sind in Tab. 5.5 zusammengefasst. Wie bei einem endothermen Prozess zu erwarten, steigt die Löslichkeit von Tyramin mit der Temperatur. Für die Bestimmung der Lösungsenthalpie wird nach Gl. 4.5 der natürliche Logarithmus der Sättigungskonzentration gegen die reziproke Temperatur in [1/K], wie in Abb. 5.7 zu sehen, aufgetragen. Aus der Steigung der Regressionsgeraden kann die Lösungsenthalpie wie folgt berechnet werden (vgl. Abschn. 2.2.3):

$$-\frac{\Delta H_{\text{lös}}^{\circ}}{R} = -0,87756 \cdot 10^3 \quad \Rightarrow \quad \Delta H_{\text{lös}}^{\circ} = 7,3 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \quad (5.3)$$

Die mittels van't Hoff Plot ermittelte Standardlösungsenthalpie weicht von dem kalorimetrisch bestimmten Wert um 1,4 % ab und liegt damit im Bereich der Standardabweichung.

Freie Lösungsenthalpie

Die Freie Standardlösungsenthalpie wird aus der Sättigungskonzentration bei der Standardtemperatur von 298,15 K berechnet. Die Gleichgewichtskonstante K der Gl. 2.20 ist in diesem konkreten Fall die Sättigungslöslichkeit c_{satt} bezogen auf die Standardkonzentration $c^{\circ} = 1 \text{ mol/l}$. Die Berechnung erfolgt nach:

$$\Delta G_{\text{lös}}^{\circ} = -R \cdot T^{\circ} \cdot \ln \left(\frac{c_{\text{satt}}}{c^{\circ}} \right) \quad (5.4)$$

Die Werte der einzelnen Substanzen sind in Tab. 5.6 zusammengefasst. Es ergeben sich für alle Substanzen positive Freie Lösungsenthalpien. Der endergonische Lösungsprozess bestätigt die sehr schlechte Wasserlöslichkeit einiger Substanzen. Wie verschiedene andere Untersuchungen gezeigt haben, sind positive Freie Lösungsenthalpien nicht ungewöhnlich. So wurden für andere Arzneistoffe ebenfalls positive Freie Lösungsenthalpien bestimmt, wie z.B. für Flufenaminsäure ($c_{\text{satt}} = 0,0056 \text{ mol/l}$; $\Delta G_{\text{lös}}^{\circ} = 12,9 \text{ kJ/mol}$, [Perlovich et al., 2007]), Paracetamol ($c_{\text{satt}} = 0,096 \text{ mol/l}$; $\Delta G_{\text{lös}}^{\circ} = 5,8 \text{ kJ/mol}$, [Perlovich et al., 2006]) oder 5-Fluorouracil ($c_{\text{satt}} = 0,138 \text{ mol/l}$; $\Delta G_{\text{lös}}^{\circ} = 4,9 \text{ kJ/mol}$, [Szterner, 2008]).

Tab. 5.6: *Thermodynamische Größen des Lösungsprozesses*

	$\Delta H_{\text{lös}}^{\circ}$ [$\frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$]	$\Delta S_{\text{lös}}^{\circ}$ [$\frac{\text{kJ}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$]	$T\Delta S_{\text{lös}}^{\circ}$ [$\frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$]	$\Delta G_{\text{lös}}^{\circ}$ [$\frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$]
Adrenalin	5,1 ± 1,3	-0,028	-8,5	13,6
Aminophenylethanol	19,7 ± 1,3	0,057	17,0	2,7
R-Aminophenylethanol	20,5 ± 0,7	0,063	18,9	1,6
S-Aminophenylethanol	18,7 ± 1,0	0,057	17,0	1,7
Halostachin	10,0 ± 1,3	0,027	8,1	1,9
Noradrenalin	15,0 ± 2,7	0,006	1,9	13,1
Phenylephrin	16,7 ± 1,0	0,029	8,4	8,3
Synephrin	13,6 ± 1,7	0,013	4,0	9,6
Tyramin	7,4 ± 0,5	0,002	0,6	6,8

Es stellt sich die Frage, warum trotz positiver Gibbs'scher Energie ein Teil der Substanz in Lösung geht, wenn eine allgemeine Aussage der Thermodynamik lautet, dass Prozesse mit positiven Freien Enthalpien nicht freiwillig ablaufen. Aus Gl. 5.4 kann zudem hergeleitet werden, dass erst bei einer Löslichkeit von > 1 mol/l der Wert von $\Delta G_{\text{lös}}^{\circ}$ negativ wird und der Lösungsprozess spontan ablaufen kann. Bei der Berechnung der Freien Lösungsenthalpie mit der angegebenen Gleichung muss jedoch beachtet werden, dass die Werte der Freien Lösungsenthalpien Mittelwerte darstellen. Dieser Mittelwert steht für alle einzelnen Moleküle, die in unterschiedlichen Konformeren und mit unterschiedlicher thermischer Energie vorliegen. Somit ist es durchaus möglich, dass einzelne Moleküle genügend Hydratationsenergie aufbringen, um gelöst werden zu können. Die Energien der Moleküle liegen normalerweise gewichtet nach der Boltzmann-Verteilung vor. Je näher der Wert von $\Delta G_{\text{lös}}^{\circ}$ an 0 kJ/mol liegt, desto mehr Einzelmoleküle haben negative Freie Standard Lösungsenthalpien und können spontan in Lösung gehen.

Lösungsentropie

Um die Gibbs'sche Energie des Lösungsprozesses besser einordnen zu können, wird neben dem enthalpischen auch der entropische Beitrag betrachtet. Wie die einzelnen Lösungsenthalpien gezeigt haben, stellt das Lösen der untersuchten Substanzen einen endothermen Prozess dar. Um die Substanzen in Lösung zu bringen, muss Wärmeenergie aufgebracht werden. Zusätzlich kann der Lösungsprozess auch durch Erhöhung der Entropie gefördert werden. Die Freie Standard-Lösungsentropie berechnet sich aus der Gibbs-Helmholtz-Gleichung:

$$\Delta S_{\text{lös}}^{\circ} = \frac{\Delta G_{\text{lös}}^{\circ} - \Delta H_{\text{lös}}^{\circ}}{-298,15\text{K}} \quad (5.5)$$

Für den direkten Vergleich der entropischen und enthalpischen Beiträge zur Gibbs'schen Energie wurde die Entropie noch mit der Standardtemperatur multipliziert ($T\Delta S$). Beide Ergebnisse sind in Tab. 5.6 zusammengefasst. Die Entropie als Maß der Unordnung nimmt erwartungsgemäß beim Lösen der Phenylethylamine zu. Eine Ausnahme bildet Adrenalin. Die negative Lösungsentropie zeigt, dass der Ordnungszustand für gelöstes Adrenalin in Wasser



Abb. 5.8: Thermodynamische Größen des Lösungsprozesses im Vergleich

höher zu sein scheint als im festen Adrenalin. Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zum Lösungsmittel Wasser bringen die Substanzmoleküle wieder in einen geordneten Zustand.

Zusammenfassung Lösungsprozess

Wie bereits anhand der Einzeldaten aufgeführt, handelt es sich beim Lösen der Phenylethylamine in Wasser um einen endothermen und endergonischen Prozess. Die Entropie nimmt zwar beim Lösen mit Ausnahme von Adrenalin zu, jedoch reicht dieser entropische Beitrag nicht aus, um den enthalpischen zu übersteigen. Daraus resultieren letztendlich die positiven Werte der Freien Lösungsenthalpie. Dieser Zusammenhang ist in Abb. 5.8 graphisch dargestellt.

Die am besten löslichen Substanzen Aminophenylethanol und Halostachin zeigen die kleinsten Freien Lösungsenergien. Wohingegen Adrenalin und Noradrenalin mit den schlechtesten Löslichkeiten Werte von $\Delta G^\circ_{\text{lös}} = 13 \text{ kJ/mol}$ annehmen. Den höchsten Gesamtenergieumsatz zeigen jedoch nicht die Substanzen mit der schlechtesten Löslichkeit sondern Aminophenylethanol als Racemat und die beiden Enantiomere. Die hohen Lösungsenthalpien werden durch hohe Entropiezunahmen kompensiert, was letztendlich zu den geringen Freien Lösungsenthalpien und der besseren Löslichkeit führt. Der Einfluss der Entropie scheint mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen abzunehmen. Die Möglichkeit der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen vermindert die freie Beweglichkeit der Substanz im Wasser und führt zu einer höheren Raumordnung. Tyramin jedoch ist mit $0,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ eine Ausnahme. Eine mögliche Erklärung könnte in der Position der Hydroxylgruppe am Aromaten liegen.

5.4 Schmelzen

Der Schmelzprozess wird häufig zur Beschreibung von Löslichkeiten verwendet, da er als Maß für die intermolekularen Wechselwirkungen einer Substanz im festen Aggregatzustand angesehen werden kann. Die Schmelztemperaturen und -enthalpien sind mit Hilfe der Kalorimetrie bestimmt worden. Da ein Vergleich der Schmelzenthalpien gemessen bei den unterschiedlichen Schmelztemperaturen nicht möglich ist, müssen die Werte in Standardwerte

Tab. 5.7: Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien bestimmt mit TG DTA 92

	T_{melt} [°C]	ΔH_{melt} [$\frac{kJ}{mol}$]
Adrenalin	186,0 ± 4,7	37,7 ± 3,8
Aminophenylethanol	55,2 ± 0,3	19,4 ± 0,3
R-Aminophenylethanol	61,7 ± 2,5	18,9 ± 1,2
S-Aminophenylethanol	60,5 ± 1,5	16,5 ± 1,3
Halostachin	76,3 ± 0,3	17,7 ± 0,3
Noradrenalin	187,4 ± 3,2	33,5 ± 1,0
Phenylephrin	172,5 ± 0,4	44,5 ± 1,6
Synephrin	168,1 ± 0,7	33,4 ± 3,2
Tyramin	160,4 ± 0,8	28,1 ± 2,0

umgerechnet werden. Dazu wird die Wärmekapazität sowohl der festen als auch der flüssige Phase benötigt, da das Schmelzen diesen Phasenübergang darstellt. Die Wärmekapazitäten sind zu diesem Zweck ebenfalls kalorimetrisch bestimmt worden.

5.4.1 Schmelztemperatur und Schmelzenthalpie

Die mit dem TG DTA 92 gemessenen Schmelztemperaturen und -enthalpien sind in Tab. 5.7 aufgeführt. Die höchsten Schmelzpunkte haben Adrenalin und Noradrenalin. Es fällt auf, dass es bei den einfach hydroxylierten Verbindungen durchaus einen Unterschied macht, ob die Hydroxylgruppe am Ring oder der Seitenkette substituiert ist. Der Schmelzpunkt von Tyramin (-OH am Ring) liegt gut 100 K höher als der von Aminophenylethanol oder Halostachin (-OH an der Seitenkette). Eine zusätzliche OH-Gruppe an der Seitenkette bzw. die zweite OH-Gruppe am Ring erhöhen die Schmelztemperatur kaum noch (~ 10 K). Das Racemat Aminophenylethanol zeigt im Vergleich zu den Enantiomeren eine niedrigere Schmelztemperatur. R- und S-Aminophenylethanol hingegen haben erwartungsgemäß dieselbe Schmelztemperatur (im Rahmen des Standardfehlers). Die Schmelzenthalpien, die sich aus der Integration des Schmelzpeaks der kalorimetrischen Bestimmung ergeben, sind wie zu erwarten alle positiv, da zum Lösen der Wechselwirkungen der Moleküle in der festen Substanz Energie aufgebracht werden muss. Dabei kann die Höhe der Schmelztemperatur als ein Maß für die zu überwindenden Wechselwirkungskräfte angesehen werden. Für einen korrekten Vergleich muss jedoch weiterführend die Standard Schmelzenthalpie bestimmt werden.

5.4.2 Wärmekapazitäten

Die Wärmekapazitäten werden zur Umrechnung der gemessenen Schmelzenthalpien auf Standardwerte benötigt. Die Bestimmung erfolgte, sofern möglich, mit dem Kalorimeter C80 II mit einer Heizrate von 0,1 K/min. Eine optimale Wärmekapazitätsbestimmung setzt voraus, dass die zu untersuchende Substanz sehr langsam erhitzt wird. Dabei ist darauf zu achten, dass die Temperatur der Substanz zu jeder Zeit exakt der Umgebungstemperatur entspricht. Aufgrund der thermischen Instabilität der untersuchten Phenylethylamine konnte dem nicht

immer entsprochen werden. Lediglich für Halostachin und Aminophenylethanol konnten sowohl die Wärmekapazität der festen als auch der flüssigen Phase mit 0,1 K/min bestimmt werden. Für die anderen Substanzen wurde die Wärmekapazität der flüssigen Phase mit dem TG DTA 92 mit einer Heizrate von 2 K/min bestimmt. Dabei werden die Proben nur für eine kürzere Zeit thermisch belastet, so dass sie stabiler sind. Der dadurch möglicherweise auftretende Messfehler aufgrund des schnelleren Aufheizens und der damit verbundenen weniger optimalen thermischen Anpassung muss dabei toleriert werden. Die Temperaturabhängigkeit der Wärmekapazitäten kann in dem um den Schmelzpunkt betrachteten Messraum als linear angesehen werden. Daher ist die Darstellung der Wärmekapazitäten in Form einer Geradengleichung ($C_p = a \cdot T + b$) möglich. Die Wärmekapazität C_p wird im Folgenden in der Einheit [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$] mit der Temperatur in [K] angegeben. Im Anhang C.6 sind die Geradengleichungen der Einzelmessungen zusammen mit den Korrelationskoeffizienten angegeben. Die sich daraus ergebenden Mittelwerte der Dreifachbestimmungen stehen mit Angabe der jeweils verwendeten Methode in Tab. 5.8.

5.4.3 Thermodynamische Größen des Schmelzprozesses

Standardschmelzenthalpie

Da die Schmelzenthalpie eine temperaturabhängige Größe ist, wird sie mit der Wärmekapazität von der Schmelztemperatur, bei der sie gemessen wird, auf die Standardtemperatur von 298 K umgerechnet. Aus Gl. 2.19 wird in diesem konkreten Fall:

$$\Delta H_{melt}^{\circ} = \Delta H_{melt} - \left[\Delta a \cdot (T_{melt} - 298,15) + \frac{1}{2} \cdot \Delta b \cdot (T_{melt}^2 - 298,15^2) \right] \quad (5.6)$$

Die in die Gleichung eingehende Differenz der Wärmekapazitäten Δc_p stellt die Differenz der Wärmekapazität der festen und der flüssigen Phase dar, da beim Schmelzprozess die feste Phase als Edukt sowie die flüssige Phase als Produkt angesehen werden kann. Die Differenzen der Koeffizienten a und b der entsprechenden Geradengleichungen der Wärmekapazitäten fest und flüssig werden gebildet und in Gl. 5.6 eingesetzt. Die so berechneten Standardschmelzenthalpien stehen in Tab. 5.9.

Tab. 5.8: Wärmekapazitäten der festen und der flüssigen Phase mit T in [K]

	$C_{p, fest}$		$C_{p, flüssig}$	
	Methode	$\left[\frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}} \right]$	Methode	$\left[\frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}} \right]$
Adrenalin	C80 II	$-2,837 \cdot T + 1288,8$	TG DTA	$11,279 \cdot T - 4719,6$
Aminophenylethanol	C80 II	$5,665 \cdot T - 1480,1$	C80 II	$1,506 \cdot T - 198,1$
R-Aminophenylethanol	C80 II	$2,913 \cdot T - 703,3$	C80 II	$5,369 \cdot T - 1082,5$
S-Aminophenylethanol	C80 II	$5,061 \cdot T - 1347,3$	C80 II	$4,044 \cdot T - 702,0$
Halostachin	C80 II	$1,992 \cdot T - 395,2$	C80 II	$0,372 \cdot T + 250,2$
Noradrenalin	C80 II	$0,373 \cdot T + 240,0$	TG DTA	$2,455 \cdot T - 925,8$
Phenylephrin	C80 II	$0,459 \cdot T + 63,9$	TG DTA	$1,762 \cdot T - 522,0$
Synephrin	C80 II	$0,265 \cdot T + 137,5$	TG DTA	$8,074 \cdot T - 3722,2$
Tyramin	C80 II	$0,503 \cdot T + 51,0$	TG DTA	$3,016 \cdot T - 966,4$

Schmelzentropie

Die Entropieänderung bei einer Phasenumwandlung ist, sofern sie reversibel bei der Gleichgewichtstemperatur $T_{=}$ erfolgt, recht einfach zu berechnen. Beim Schmelzen stehen die feste und die flüssige Phase miteinander im Gleichgewicht, was $\Delta G = 0$ kJ/mol entspricht. Somit erfolgt die Berechnung der Phasenumwandlungsentropie nach Gl. 5.7. Die Gleichgewichtstemperatur entspricht dabei der Schmelztemperatur.

$$\Delta S = \frac{\Delta H_{(T_{=})}}{T_{=}} \quad (5.7)$$

Die so berechneten Schmelzentropien für die Schmelztemperaturen müssen ebenfalls noch auf die Standardtemperatur umgerechnet werden. Die Temperaturabhängigkeit der Entropie ist analog der Temperaturabhängigkeit von Reaktionsenthalpien (vgl. Abschn. 2.2.3) durch Gl. 5.8 gegeben.

$$\Delta S_{melt}^{\circ} = \Delta S_{melt} - \int_{T^{\circ}}^{T_{melt}} \frac{\Delta c_p}{T} dT \quad (5.8)$$

$$\Delta S_{melt}^{\circ} = \Delta S_{melt} - \left[\Delta a \cdot \left(\ln \frac{T_{melt}}{298,15} \right) + \Delta b \cdot (T_{melt} - 298,15) \right] \quad (5.9)$$

Durch Integration und Berücksichtigung der Temperaturabhängigkeit der Wärmekapazität entsteht Gl. 5.9. Wie bei der Berechnung der Standardenthalpien wird die Differenz der Koeffizienten a und b der Wärmekapazitäts-Geradengleichungen der festen und flüssigen Phase gebildet und eingesetzt. Die Ergebnisse der Standard Schmelzentropie Berechnung sind in Tab. 5.9 zusammengefasst. Wie zu erwarten steigt die Entropie beim Schmelzen bei allen Substanzen an, da die Moleküle in der flüssigen Phase mehr Freiheitsgrade haben als in der festen.

Freie Schmelzenthalpie

Die Berechnung der Freien Standard Schmelzenthalpie erfolgt nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung (2.10) aus der Standard Schmelzenthalpie, der Standard Schmelzentropie sowie der Standard Temperatur.

Zusammenfassung Schmelzprozess

Die Ergebnisse für die Standard Schmelzenthalpie ΔH_{melt}° , Entropie ΔS_{melt}° und Freie Enthalpie ΔG_{melt}° zeigen, dass es sich beim Schmelzen um einen endothermen, endergonischen Vorgang handelt. Es muss thermische Energie aufgebracht werden, damit die Wechselwirkungskräfte des festen Zustands überwunden werden können. Die höchsten Schmelzenthalpien zeigen Adrenalin und Synephrin. Obwohl sich Adrenalin und Noradrenalin in der Schmelztemperatur kaum unterscheiden, benötigt Adrenalin eine mehr als doppelt so hohe Schmelzenthalpie als Noradrenalin. Aber auch die Entropiezunahme ist wesentlich größer, so dass die Freie Schmelzenthalpie am Ende ebenfalls doppelt so groß ist als bei Noradrenalin. Eine weitere Unregelmäßigkeit zeigt Synephrin. Die Substanz unterscheidet sich lediglich in der Position der aromatischen OH-Gruppe von Phenylephrin. Auch die Schmelzpunkte

Tab. 5.9: *Thermodynamische Größen des Schmelzprozesses*

	ΔH_{melt}° [$\frac{kJ}{mol}$]	ΔS_{melt}° [$\frac{kJ}{mol \cdot K}$]	$T\Delta S_{melt}^{\circ}$ [$\frac{kJ}{mol}$]	ΔG_{melt}° [$\frac{kJ}{mol}$]
Adrenalin	219,3	0,600	178,8	40,5
Aminophenylethanol	20,1	0,061	18,2	1,8
R-Aminophenylethanol	4,3	0,010	3,0	1,2
S-Aminophenylethanol	5,0	0,013	3,9	1,1
Halostachin	11,5	0,032	9,5	2,2
Noradrenalin	93,5	0,239	71,3	22,2
Phenylephrin	59,5	0,143	42,7	16,8
Synephrin	172,7	0,471	140,6	32,1
Tyramin	41,4	0,106	31,5	9,9

unterscheiden sich nur um 4 K, dennoch hat Synephrin eine wesentlich höhere Schmelzenthalpie, die sogar die von Noradrenalin (mit einer weiteren OH-Gruppe) übertrifft. Die Entropiezunahme ist ebenso erheblich größer, so dass die Freie Schmelzenthalpie in etwa 20 kJ/mol höher ist als bei Phenylephrin. Beim Vergleich der mono-hydroxylierten Substanzen fällt Tyramin mit einer höheren Schmelzenthalpie, -entropie und Freien Enthalpie auf. Entsprechend der wesentlich höheren Schmelztemperatur wird wesentlich mehr Energie zum Lösen der Wechselwirkungskräfte der festen Substanz gebraucht. Doch auch die Werte für R/S-Aminophenylethanol heben sich ab. Zwar unterscheidet sich die Freie Schmelzenthalpie nicht zu stark von denen der Enantiomere, jedoch ist die Standard Schmelzenthalpie um ein Vielfaches höher und wird durch eine ebenfalls viel höhere Entropiezunahme kompensiert.

Allgemein kann festgehalten werden, dass mit zunehmender Schmelztemperatur die Freie Enthalpie steigt und mehr thermische Energie aufgebracht werden muss, um die Wechselwirkungen der Moleküle im Kristallgitter der festen Substanz überwinden zu können. Die Freie Enthalpie steigt mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen im Molekül. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Hydroxylierung am Aromaten einen größeren Einfluss auf die Schmelztemperatur und die Freie Schmelzenthalpie hat, als eine OH-Gruppe an der Seitenkette.

5.5 Mischen

Das Mischen bezeichnet in dem hier betrachteten Zusammenhang die wechselseitige Löslichkeit von Flüssigkeiten. Um die Mischungsenthalpie bestimmen zu können, müssen beide Substanzkomponenten in der flüssigen Phase vorliegen. Da die Schmelztemperaturen der meisten verwendeten Phenylethylamine oberhalb von 100 °C liegt, ist eine experimentelle Bestimmung der Mischungsenthalpie ausgeschlossen. Die thermodynamischen Größen des Mischungsprozesses können daher nur als theoretische Standardwerte, die sich aus dem thermodynamischen Kreisprozess ergeben, berechnet werden.

Lediglich bei Aminophenylethanol und Halostachin liegt die Schmelztemperatur unterhalb des Siedepunktes von Wasser. Es wurde dennoch auf die kalorimetrische Bestimmung

Tab. 5.10: *Thermodynamische Größen des Mischprozesses*

	ΔH_{mix}° [$\frac{kJ}{mol}$]	ΔS_{mix}° [$\frac{kJ}{mol \cdot K}$]	$T\Delta S_{mix}^{\circ}$ [$\frac{kJ}{mol}$]	ΔG_{mix}° [$\frac{kJ}{mol}$]
Adrenalin	-214,2	-0,628	-187,2	-26,9
Aminophenylethanol	-0,3	-0,004	-1,1	0,8
R-Aminophenylethanol	16,2	0,053	15,8	0,4
S-Aminophenylethanol	13,7	0,044	13,1	0,6
Halostachin	-1,6	-0,004	-1,2	-0,3
Noradrenalin	-78,5	-0,232	-69,4	-9,1
Phenylephrin	-42,8	-0,115	-34,3	-8,5
Synephrin	-159,1	-0,458	-136,6	-22,6
Tyramin	-34,0	-0,103	-30,7	-3,1

der Mischenthalpie ΔH_{mix} verzichtet. Auch wenn beide Substanzen in Wasser „löslich“ sind, kann nicht unbedingt auf vollständige Mischbarkeit der flüssigen Phase geschlossen werden. Sind die flüssigen Phasen nur teilweise mit Wasser mischbar, so wird die Bestimmung zusätzlich erschwert, da die wechselseitige Löslichkeit temperaturabhängig ist [Lorimer und Cohen-Adad, 2003]. Es müsste zunächst das flüssig-flüssig Phasendiagramm untersucht werden, um zu wissen, in welchem Konzentrations- und Temperaturbereich überhaupt eine Mischung möglich ist und wie sich die Mischungsenergie darauf auswirkt. Die Umrechnung der Mischungsenthalpie von der Messtemperatur auf die Standardtemperatur wäre unter Berücksichtigung des Phasenübergangs fest-flüssig möglich. Des Weiteren ist experimentell nur die Mischungsenthalpie, nicht aber die Gibbs'sche Energie oder Entropie zugänglich. Da die eigentlich interessante Größe zum Abschätzen des Mischungsprozesses die Gibbs'sche Freie Energie ist und diese weiterhin über den thermodynamischen Kreisprozess berechnet werden muss, wird auf eine experimentelle Untersuchung der Mischungsenthalpie im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

$$\Delta G_{mix}^{\circ} = \Delta G_{lös}^{\circ} - \Delta G_{melt}^{\circ} \quad (5.10)$$

Die Berechnung der Freien Standard Mischungsenthalpie ΔG_{mix}° erfolgt über den thermodynamischen Kreisprozess aus der Lösungsenthalpie $\Delta G_{lös}^{\circ}$ und der Schmelzenthalpie ΔG_{melt}° nach Gl. 5.10. Die Standard Mischungsenthalpie ΔH_{mix}° und die Standard Mischungsentropie ΔS_{mix}° werden analog berechnet. Die Ergebnisse finden sich in Tab. 5.10

Mit Ausnahme von Aminophenylethanol zeigen die einzelnen Mischungsparameter negative Werte. Eine negative Freie Mischungsenthalpie gibt an, dass beim Mischen Energie frei wird und der Mischungsprozess spontan abläuft, trotz der ebenfalls negativen Mischungsentropien. Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass sich beim Mischen von zwei flüssigen Phasen die Entropie erhöht, da sich die einzelnen Moleküle in einem größeren Volumen verteilen können. Hier scheint sich die Ordnung aufgrund von intermolekularen Wechselwirkungen jedoch zu erhöhen. Das spricht dafür, dass die Substanzen mit Wasser mehr Wechselwirkungen eingehen können, als mit sich selbst. Lediglich Aminophenylethanol zeigt eine positive Freie Mischungsenthalpie. Dabei kann aber noch zwischen dem Racemat

und den Enantiomeren unterschieden werden. Die Mischungsenthalpie und -entropie der Enantiomere sind ebenfalls positiv, für das Racemat jedoch negativ, obwohl sich ΔG_{mix}° kaum unterscheidet. Der Ordnungszustand der flüssigen Enantiomeren ist demnach höher als der des flüssigen Racemats.

5.6 Sublimation - Verdampfen

Der Teilschritt der Sublimation spielt eine entscheidende Rolle für den Lösungsprozess. Er entspricht formal der Gitterenergie des Feststoffs, also der Energie, die aufgebracht werden muss, um eine Substanz in Lösung bringen zu können. Die Berechnung von Sublimationsenergien ist allerdings nicht trivial. Zur exakten Berechnung werden Kenntnisse über die genaue Struktur des Kristallgitters benötigt. Es ist jedoch noch nicht allgemein geklärt, wie die Molekülstruktur die Kristallstruktur, bzw. im Falle von polymorphen Substanzen die verschiedenen Kristallstrukturen, festlegt [Dunitz und Gavezzotti, 2005]. Dieses Wissen wäre jedoch notwendig, um Kristallstrukturen und Gitterenergien basierend auf der reinen Molekülstruktur berechnen zu können.

Prinzipiell besteht die Möglichkeit, die Sublimationsenthalpie direkt kalorimetrisch zu messen, wie es z.B. von Knoblauch [2001] durchgeführt wurde. Da die Sublimationsdampfdrücke von organischen Feststoffen unter Standardbedingungen jedoch sehr gering sind, ist diese Methode recht ungenau. Durch Temperaturerhöhung und/oder Druckerniedrigung kann der Sublimationsdruck zwar erhöht und damit die Bestimmung verbessert werden, jedoch muss anschließend die Sublimationsenthalpie wieder auf Standardbedingungen umgerechnet werden. Dafür wird neben der Wärmekapazität der festen Phase auch die Wärmekapazität der gasförmigen Phase benötigt [Chickos et al., 1993b], die bei den verwendeten Phenylethylaminen aufgrund der thermischen Labilität nicht zu bestimmen ist.

Eine weitere Möglichkeit stellt die indirekte Bestimmung der Sublimationsenthalpie über die Sublimationsdampfdrücke dar. Zur Berechnung von Sublimationsdampfdrücken gibt es einige Ansätze, die zum Teil auf allgemeinen Zusammenhängen wie Molekülmasse und Schmelztemperatur, auf Gruppenbeitragsmethoden oder Neuronalen Netzen beruhen [Lazús, 2009]. Da diese schlecht zugänglich sind und zum Teil hauptsächlich für die zum Erstellen verwendeten Substanzen gute Ergebnisse liefern, sollte im Rahmen dieser Arbeit eine experimentelle Bestimmung vorgenommen werden.

Mit der verwendeten Transpirations Methode (Abschn. 4.2.8) werden die Sublimationsenthalpien indirekt über die Sublimations-Dampfdrücke bestimmt. Dabei hat sich gezeigt, dass die meisten der untersuchten Phenylethylamine so geringe Dampfdrücke aufweisen, dass eine experimentelle Bestimmung nicht möglich war. Lediglich für Tyramin, Halostachin und Aminophenylethanol konnten die Sublimations-Dampfdrücke bestimmt werden. Um den Lösungsprozess der übrigen Phenylethylamine beschreiben zu können, musste daher eine Alternative gefunden werden. Da wie beschrieben der Sublimationsschritt weder experimentell noch rechnerisch zugänglich ist, wurden mit dem Programm *COSMOTHERM* die Verdampfungsenthalpie und der Dampfdruck der flüssigen Phase bestimmt. Diese einfacher zugänglichen Flüssigphasen-Parameter können dann anhand des Kreisprozesses mithilfe der

Tab. 5.11: Sublimations- und Verdampfungs-Dampfdrücke in [Pa]

Experimentelle Bestimmung der Sublimationsdampfdrücke p_{sub}° mit der Transpirations Methode (TM) und Berechnung der Dampfdrücke über der flüssigen Phase p_{vap}° mit COSMOTHERM. Die angegebenen Dampfdrücke sind Standarddampfdrücke bei 25 °C.

	Methode	p_{sub}°	p_{vap}°
Adrenalin	COSMO -RS		$1,6 \cdot 10^{-6}$
Aminophenylethanol	TM	$1,2 \cdot 10^{-1}$	
	COSMO -RS		$8,1 \cdot 10^{-1}$
Halostachin	TM	$1,2 \cdot 10^{-1}$	
	COSMO -RS		$8,3 \cdot 10^{-2}$
Noradrenalin	COSMO -RS		$2,8 \cdot 10^{-5}$
Phenylephrin	COSMO -RS		$2,0 \cdot 10^{-4}$
Synephrin	COSMO -RS		$5,1 \cdot 10^{-5}$
Tyramin	TM	$1,6 \cdot 10^{-4}$	
	COSMO -RS		$7,0 \cdot 10^{-3}$

kalorimetrisch bestimmten Schmelzparameter in die Sublimationsgrößen umgerechnet werden. Für Verdampfungsdrucke konnte von Verevkin et al. [2007] anhand von Chlorobenzolen und Chlorphenolen gezeigt werden, dass die Transpirations Methode zur experimentellen Bestimmung der Dampfdrücke und COSMO-RS als Berechnungsmethode mit durchschnittlichen Differenzen < 2 kJ/mol relativ gut übereinstimmen.

5.6.1 Dampfdrücke

Die Sublimationsdampfdrücke von Aminophenylethanol, Halostachin und Tyramin wurden mit der Transpirations Methode (TM) bestimmt. Aus der bei unterschiedlichen Temperaturen sublimierten und kondensierten Masse berechnet sich der Sättigungsdampfdruck nach Gl. 4.8 in Abhängigkeit von der Mol-Masse der Substanz, des Trägergasvolumenstroms sowie der allg. Gaskonstanten und der jeweiligen Messtemperatur. Die Einzelmesswerte der im Arbeitskreis von Prof. Verevkin am Institut für Physikalische Chemie der Universität Rostock durchgeführten Messungen bei unterschiedlichen Temperaturen sind im Anhang Tab. C.7 aufgeführt. Aus den Werten wurde für jede Substanz der Standard-Sublimationsdampfdruck p_{sub}° bei 25 °C anhand der Geradengleichung, die sich aus dem Auftragen des Drucks $\ln p/p^{\circ}$ gegen den Kehrwert der Temperatur [1/K] nach Gl. 2.16 ergibt, berechnet. Die Werte sind in Tab. 5.11 zu finden. Die Dampfdruckmessung zeigt, dass sich der Sublimationsdampfdruck von Aminophenylethanol und Halostachin nicht unterscheidet. Ob es sich um ein primäres oder ein sekundäres Amin handelt, macht für den Sublimationsprozess anscheinend keinen Unterschied. Für Tyramin hingegen liegt der Sublimationsdampfdruck drei Zehnerpotenzen niedriger. Von größerer Bedeutung ist demnach die Position der Hydroxylgruppe. Handelt es sich um eine aromatische Hydroxylgruppe, so ist die Tendenz zu Sublimieren um ein vielfaches geringer als bei der OH-Gruppe an der Seitenkette.

Für die restlichen Substanzen wurde anstelle der experimentellen Bestimmung des Sublimationsdampfdruckes mit dem Programm COSMOTHERM der Dampfdruck der flüssigen Phase

berechnet. Dies geschah für verschiedene Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes. Analog der Auswertung der experimentellen Bestimmung wurde der Standarddampfdruck bei 25 °C berechnet. Die so berechneten Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit dem mit COSMOtherm berechneten Dampfdruck für 25 °C. Die Ergebnisse der Standarddampfdrücke der flüssigen Phase p_{vap}° berechnet für alle Phenylethylamine stehen in Tab. 5.11.

5.6.2 Thermodynamische Größen des Sublimationsprozesses

Sublimationsenthalpie

Ebenso wie die Bestimmung des Dampfdrucks bei 25 °C erfolgt die Berechnung der Standard Sublimationsenthalpie für Tyramin, Aminophenylethanol und Halostachin anhand des Plots Dampfdruck $\ln p/p^\circ$ gegen die reziproke Temperatur $1/T$. Die Steigung entspricht nach Gl 2.16 $\frac{\Delta H^\circ}{-R}$, so dass man die Sublimationsenthalpie durch die Multiplikation der Steigung der Geraden mit der allg. Gaskonstante erhält. Für die Substanzen Adrenalin, Noradrenalin, Phenylephrin und Synephrin, für die die Sublimationsdampfdrücke nicht experimentell bestimmt werden konnten, wird die Sublimationsenthalpie anhand des Thermodynamischen Kreisprozesses aus der Schmelzenthalpie und der Verdampfungsenthalpie berechnet:

$$\Delta H_{sub}^\circ = \Delta H_{melt}^\circ + \Delta H_{vap}^\circ \quad (5.11)$$

Die einzelnen Sublimationswerte sind mit der jeweils verwendeten Bestimmungsmethode in Tab. 5.12 zusammengefasst. Die Sublimationsenthalpie steigt mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen im Molekül.

Freie Sublimationsenthalpie

Für die Substanzen Tyramin, Aminophenylethanol und Halostachin berechnet sich die Freie Standard Sublimationsenthalpie ΔG_{sub}° aus dem Sublimationsdampfdruck bei 25 °C (p_{sub}°). Der Sublimationsdampfdruck stellt die Gleichgewichtskonstante zwischen der flüssigen und der gasförmigen Substanz dar, so dass Gl. 2.20 in diesem konkreten Fall zu Gl. 5.12 umgeformt werden kann.

$$\Delta G_{sub}^\circ = -R \cdot T^\circ \cdot \ln \left(\frac{p_{sub}^\circ}{p^\circ} \right) \quad (5.12)$$

Bei den übrigen Substanzen muss die Freie Sublimationsenthalpie anhand des thermodynamischen Kreisprozesses aus der Freien Standard Schmelzenthalpie und der Freien Standard Verdampfungsenthalpie analog der Berechnung der Sublimationsenthalpie berechnet werden.

Sublimationsentropie

Die Standard Sublimationsentropie berechnet sich nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung aus der Sublimationsenthalpie und der Freien Sublimationsenthalpie für 298,15 K. Die Ergebnisse stehen mit den Werten für den entropischen Beitrag $T\Delta S$ in Tab. 5.12.

Tab. 5.12: *Thermodynamische Größen des Sublimationsprozesses*
 Berechnung aus den mit der Transpirations Methode (TM) experimentell bestimmten Sublimationsdampfdruck bzw. Berechnung anhand des Thermodynamischen Kreisprozesses (TK) aus den jeweiligen Schmelz- und Verdampfungsgrößen.

	Methode	ΔH_{sub}°	ΔS_{sub}°	$T\Delta S_{sub}^{\circ}$	ΔG_{sub}°
		$[\frac{kJ}{mol}]$	$[\frac{kJ}{mol \cdot K}]$	$[\frac{kJ}{mol}]$	$[\frac{kJ}{mol}]$
Adrenalin	TK	300,3	0,664	198,1	102,2
Aminophenylethanol	TM	86,0	0,175	52,2	33,8
	TK	84,5	0,180	53,7	30,9
R-Aminophenylethanol	TK	68,7	0,129	38,8	30,3
S-Aminophenylethanol	TK	69,4	0,132	39,4	30,2
Halostachin	TM	90,1	0,189	56,4	33,8
	TK	92,3	0,193	57,5	36,7
Noradrenalin	TK	171,0	0,316	94,3	76,7
Phenylephrin	TK	128,6	0,209	62,3	66,4
Synephrin	TK	246,2	0,540	161,0	85,1
Tyramin	TM	113,0	0,211	62,9	50,2
	TK	111,3	0,203	60,5	50,7

Zusammenfassung Sublimationsprozess

Die thermodynamischen Größen für den Sublimationsprozess zeigen, dass die Ergebnisse der experimentellen und quantenchemischen Methoden eine gute Übereinstimmung aufweisen (Tab. 5.12). Für Aminophenylethanol, Halostachin und Tyramin wurden zum Vergleich die Werte mit beiden Methoden bestimmt. Die Differenzen der einzelnen Größen liegen im Bereich von ~ 2 kJ/mol, was eine gute Vergleichbarkeit beider Verfahren bestätigt. Leider kann selbst bei Verwendung der COSMO-RS Rechnung nicht auf experimentelle Daten verzichtet werden, da für die Gesamtbetrachtung des Sublimationsprozesses die Werte des Schmelzprozesses benötigt werden. Die Werte der Freien Sublimationsenergie steigen mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen. Etwas davon abweichende Ergebnisse zeigen Tyramin, Adrenalin und Synephrin. Die aromatische Hydroxylgruppe des Tyramins bewirkt höhere Wechselwirkungskräfte als die OH-Gruppen an der Seitenkette bei Halostachin und Aminophenylethanol, was anhand der höheren Enthalpie-, Entropie- und Freien Enthalpie-Werte zu erkennen ist. Adrenalin zeigt mit Abstand die höchsten Werte aller untersuchten Gruppen. Dabei ist jedoch nicht ganz klar, warum die Werte soviel höher liegen als bei Noradrenalin, obwohl sich die beiden Moleküle lediglich als prim. und sek. Amin unterscheiden. Ebenso zeigt Synephrin wesentlich höhere Werte als Phenylephrin, obwohl sich diese beiden Moleküle nur in der Position der aromatischen Hydroxylgruppe unterscheiden.

5.6.3 Thermodynamische Größen des Verdampfungsprozesses

Die Werte für die Verdampfungsenthalpie, Verdampfungsentropie und Freie Verdampfungsenthalpie werden analog der jeweiligen Sublimationswerte bestimmt. Es werden die Dampfdrücke über der flüssigen Phase mit COSMO-RS berechnet und gegen die reziproke Tempe-

Tab. 5.13: *Thermodynamische Größen des Verdampfungsprozesses*
 Berechnung aus den mit COSMO-RS bestimmten Dampfdrücken der flüssigen Phase sowie z.T. über den Thermodynamischen Kreisprozess (TK) aus den jeweiligen Schmelz- und Sublimationsgrößen.

	Methode	ΔH_{vap}° [$\frac{kJ}{mol}$]	ΔS_{vap}° [$\frac{kJ}{mol \cdot K}$]	$T\Delta S_{vap}^\circ$ [$\frac{kJ}{mol}$]	ΔG_{vap}° [$\frac{kJ}{mol}$]
Adrenalin	COSMO-RS	81,1	0,065	19,4	61,6
Aminophenylethanol	TK	65,9	0,114	34,0	31,9
	COSMO-RS	64,5	0,119	35,4	29,1
Halostachin	TK	78,6	0,158	47,1	31,6
	COSMO-RS	80,7	0,154	46,0	34,7
Noradrenalin	COSMO-RS	77,5	0,077	23,0	54,5
Phenylephrin	COSMO-RS	69,2	0,066	19,6	49,6
Synephrin	COSMO-RS	73,5	0,069	20,5	53,0
Tyramin	TK	71,6	0,105	31,3	40,3
	COSMO-RS	69,9	0,097	29,1	40,8

ratur aufgetragen. Aus der Steigung errechnet sich dann die Verdampfungsenthalpie. Für die mit der Transpirations Methode untersuchten Substanzen sind die thermodynamischen Größen ebenfalls über den thermodynamischen Kreisprozess aus den Schmelzwerten und den Sublimationswerten nach $\Delta H_{vap}^\circ = \Delta H_{sub}^\circ - \Delta H_{melt}^\circ$ berechnet worden. Die Freien Verdampfungsenthalpien werden aus den Dampfdrücken bei 25 °C analog Gl. 5.12 berechnet, die Verdampfungsentropien berechnen sich aus den Verdampfungsenthalpien und Freien Verdampfungsenthalpien.

Der Vergleich der thermodynamischen Größen des Verdampfungsprozesses fällt ähnlich aus wie der des Sublimationsprozesses. Die mit der Transpirations Methode bestimmten Werte unterscheiden sich kaum von den mit COSMOtherm berechneten. Mit Zunahme der Anzahl der Hydroxylgruppen steigt auch die umgesetzte Energie pro Mol Substanz. Jedoch sind die Betragswerte um einiges kleiner und auch die Differenzen zwischen den verschiedenen Molekülen sind geringer. Das liegt daran, dass die meiste Energie zum Überwinden der Kräfte in der festen Substanz gebraucht werden, die Wechselwirkungen zwischen den Molekülen der flüssigen Phase sind nicht mehr ganz so stark. Das zeigt sich auch an den recht ähnlichen Werten der Verdampfungsenthalpie. Die für den Sublimationsprozess genannte Reihenfolge der Freien Enthalpiewerte ist mit der für die Freie Verdampfungsenthalpie identisch. Mehrere polare Gruppen im Molekül erhöhen die intermolekularen Wechselwirkungskräfte. Die Substanzen benötigen folglich höhere Energien, um diese Wechselwirkungen zu überwinden.

5.7 Solvation

Für den Lösungsprozess ist der Teilschritt der Solvation entscheidend. Er beschreibt das Einbringen der einzelnen Moleküle aus der Gasphase in das Lösungsmittel und damit die Wechselwirkungen zwischen den Substanzmolekülen und dem Lösungsmittel. Experimentell ist die Solvation allerdings nicht zugänglich. Daher wird dieser Schritt mithilfe des semi-

empirischen Programms AMSOL berechnet. Dafür werden zunächst die Molekülstrukturen aller einzelnen Konformere benötigt. Im Folgenden wird zunächst die Analyse der Konformere beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse der AMSOL-Berechnung vorgestellt und mit den über den Kreisprozess berechneten experimentellen Werten verglichen.

5.7.1 Konformationsanalyse

Die Substanzen treten in unterschiedlichen Strukturisomeren auf. Bei experimentellen Untersuchungen werden alle zusammen erfasst und das Ergebnis stellt immer einen Durchschnittswert aller auftretenden Konformere dar. Bei quantenchemischen Berechnungen muss daher ebenfalls das Auftreten von Konformeren berücksichtigt werden. Alle Substanzen mit frei drehbaren Bindungen werden in den unterschiedlichsten Isomeren auftreten, wobei einzelne Strukturen aus energetischen Gründen wahrscheinlicher sind als andere. Daher sollen nach erfolgter Konformerensuche nur die wahrscheinlichsten weiter verwendet werden.

Tab. 5.14: Ergebnisse der Konformationsanalyse - Anzahl der jeweiligen Konformere *neutral-1*: systematische Suche; *neutral-2*: Fixierung der aromatischen OH-Gruppen; der Zusatz *-min* zeigt die Minimierung der Datensätze an

	neutral-1	neutral-1-min	neutral-2	neutral-2-min
Adrenalin	3169	56	89	28
Aminophenylethanol	130	30	-	-
Halostachin	86	29	-	-
Noradrenalin	4515	48	121	29
Phenylephrin	397	29	66	30
Synephrin	529	33	88	29
Tyramin	253	12	43	13

In Tab. 5.14 sind die Anzahlen der einzelnen Konformere, die mit dem Programm MOE untersucht wurden, nach den einzelnen Minimierungsschritten zusammengefasst. Die zunächst durchgeführte systematische Suche lieferte alle möglichen Strukturen mit den vorgegebenen Schrittweiten (*neutral-1*). Die Anzahl der so gesuchten Konformere steigt mit zunehmender Anzahl an frei drehbaren Bindungen exponentiell an. Als nächster Schritt ist es wichtig, die Konformere die am Wahrscheinlichsten sind herauszufiltern. Dafür werden die Datensätze minimiert und nur die Konformere behalten, die lokale Minima der Energiefunktion darstellen (*neutral-1-min*). In einem weiteren Versuch die Konformerenzahl zu verkleinern, wurden die aromatischen OH-Gruppen fixiert, um den Einfluss ihrer Rotation zu untersuchen (*neutral-2*). Dieser Datensatz wurde anschließend ebenfalls minimiert (*neutral-2-min*). Es wurde angenommen, dass Variationen in der Position der Seitenkette auf das Solvatationsverhalten einen größeren Einfluss haben als unterschiedliche Stellungen der aromatischen Hydroxylgruppen.

Wichtung der Konformere

Da nicht alle untersuchten Konformere mit der gleichen Wahrscheinlichkeit auftreten, werden die erhaltenen Energien nach dem klassischen Boltzmann Formalismus gewichtet [Cramer

und Truhlar, 1994; Reinwald und Zimmermann, 1998]. Die Berechnung der gewichteten Freien Enthalpie erfolgt allgemein nach:

$$\Delta G^\circ = -R \cdot T \cdot \ln \left[\sum_A F(A) \cdot e^{-\Delta G_A^\circ / RT} \right] \quad (5.13)$$

Dabei wird für jede Substanz der Boltzmannfaktor $F(A)$ verwendet (Abschn. 2.2.1). Nach Cramer und Truhlar [1994] kann die Wichtung entweder nach einem Gasphasen- oder einem Solvatationsparameter erfolgen. Daher wurde $F(A)$ zunächst für die Bildungsenergie in der Gasphase $E_{EN(gas)}$ berechnet. Damit erfolgt die Wichtung der Konformere nach ihrem Auftreten in der Gasphase. Je kleiner die Bildungsenergie ist (es handelt sich um einen neg. Wert), also je mehr Bildungsenergie frei wird, desto wahrscheinlicher ist auch ein Konformer.

Dabei wird jedoch nicht beachtet, dass die Konformere in der Gasphase eine andere Verteilung haben können als in solvatisiertem Zustand. Die Berechnung der Freien Solvatationsenergie mit AMSOL nach Gl. 2.43 basiert für jedes einzelne Konformer auf der Freien Enthalpie in der Gasphase und der Freien Enthalpie in Lösung. Erfolgt die Wichtung nun nach der Bildungsenergie in der Gasphase, so wird diese Konformeren-Verteilung auch bei Anwesenheit des Lösungsmittels angenommen. Wird ein Solvatationsparameter zur Wichtung verwendet, so verhält es sich genau andersherum, die Konformeren-Verteilung der Lösung wird auch für die Gasphase angenommen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es durch das Einbringen eines Moleküls aus der Gasphase in die Lösung zu einer Konformationsänderung kommen kann [Orozco et al., 1996]. Dies kann zum Beispiel durch das Ausbilden von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Molekül und dem Lösungsmittel bedingt sein. Eine unterschiedliche Konformationsverteilung in Gasphase und in Wasser wurde von Urban et al. [1992] für Dopamin, das ebenfalls eine Phenylethylamin-Grundstruktur besitzt, festgestellt.

Es wurde daher ein weiterer Wichtungsansatz untersucht, der die Konformerenverteilung sowohl in der Gasphase als auch in Lösung berücksichtigt. Jesus et al. [2006, 2007] berechnen die Freie Solvatationsenthalpie nach Gl. 5.14 aus der Summe der Freien Enthalpien in der Gasphase G_{gas} gewichtet nach ihrem Auftreten in der Gasphase p_{gas} und der Summe der Freien Enthalpien in Lösung G_{sol} gewichtet nach ihrem Vorkommen in Lösung p_{sol} .

$$\Delta G_{sol}^\circ = \sum p_{i,sol} G_{i,sol} - \sum p_{i,gas} G_{i,gas} \quad (5.14)$$

Die Wichtungsfaktoren p_{gas} und p_{sol} entsprechen dem Boltzmannfaktor $F(A)$ und sind für die Freien Enthalpien in der Gasphase sowie in der solvatisierten Phase berechnet.

5.7.2 AMSOL -Berechnung

Die Freie Solvatationsenergie wurde wie in Abschn. 4.2.10 beschrieben mit AMSOL für die strukturminimierten Konformere sowohl mit AM1- als auch mit PM3- Parametrisierung berechnet. Es wurden beide Parametrisierungen verwendet, da nicht genau vorhergesagt werden kann, welche von beiden für die verwendeten Substanzen am besten geeignet ist. Die Ergebnisse der Berechnung gewichtet nach der Bildungsenergie in der Gasphase stehen in Tab. 5.15, die Werte gewichtet nach dem jeweiligen Vorkommen in der Gas- und flüssigen Phase in Tab. 5.16. Die Werte der Freien Solvatationsenthalpie zeigen zwischen den Daten

Tab. 5.15: Freie Solvatationsenthalpien in [kJ/mol] berechnet mit AMSOL gewichtet nach der Bildungsenergie in der Gasphase

	neutral-1-min		neutral-2-min	
	AM1	PM3	AM1	PM3
Adrenalin	-64	-80	-62	-78
Aminophenylethanol	-35	-45	-	-
Halostachin	-31	-43	-	-
Noradrenalin	-74	-78	-73	-77
Phenylephrin	-53	-66	-53	-66
Synephrin	-52	-66	-53	-67
Tyramin	-45	-43	-45	-43

Tab. 5.16: Freie Solvatationsenthalpien in [kJ/mol] berechnet mit AMSOL gewichtet nach dem jeweiligen Vorkommen in Gasphase und Lösung

	neutral-1-min		neutral-2-min	
	AM1	PM3	AM1	PM3
Adrenalin	-62	-76	-61	-75
Aminophenylethanol	-32	-46	-	-
Halostachin	-31	-42	-	-
Noradrenalin	-67	-76	-67	-75
Phenylephrin	-50	-63	-50	-63
Synephrin	-57	-66	-56	-66
Tyramin	-44	-42	-45	-42

neutral-1-min und *neutral-2-min* für die jeweilige Parametrisierung unabhängig vom Wichtungsverfahren kaum einen Unterschied. Die maximale Abweichung beträgt 2 kJ/mol und liegt somit im Rahmen der Genauigkeit der Methode. Diese wird mit dem Mittelwert der Abweichungsbeträge vom berechneten zum tatsächlichen Wert (MUE, *mean unsigned error*) angegeben. Für das Solvatationsmodell SM5.4 liegt der MUE für die AM1-Parametrisierung allgemein bei 0,5 kcal/mol und für die PM3-Parametrisierung bei 0,4 kcal/mol [Hawkins et al., 2004b]. Das entspricht 2,1 kJ/mol für AM1 und 1,7 kJ/mol für PM3. Betrachtet man die Fehlergenauigkeit hinsichtlich der untersuchten funktionellen Gruppen genauer, so können bei den untersuchten Phenylethylaminen durchaus größere Fehler auftreten. Für aliphatische Amine wird der MUE für SM5.4A und SM5.4P mit je 3,1 kJ/mol angegeben [Chambers et al., 1996]. Für alkoholische Gruppen entspricht der MUE den oben genannten Mittelwerten. In der Testreihe befinden sich zwar bifunktionelle Moleküle, jedoch keine die sowohl Amin- als auch Hydroxylgruppen tragen. Auch in den Parameter-Sets, die für die AM1- bzw. PM3-Parametrisierung verwendet wurden, treten keine solchen bifunktionellen Moleküle auf.

Für die Phenylethylamine hat sich anhand der Berechnungen gezeigt, dass der Einfluss der Position der aromatischen Hydroxylgruppen auf das Solvatationsverhalten gering ist und sich die Freien Solvatationsenthalpien nur im Bereich der Fehlergenauigkeit unterscheiden.

Tab. 5.17: Thermodynamische Größen des Solvationsprozesses berechnet aus den experimentellen Daten des Lösungs- und Sublimationsprozesses

	ΔH_{solv}° [$\frac{kJ}{mol}$]	ΔS_{solv}° [$\frac{kJ}{mol \cdot K}$]	$T\Delta S_{solv}^{\circ}$ [$\frac{kJ}{mol}$]	ΔG_{solv}° [$\frac{kJ}{mol}$]
Adrenalin	-225,1	-0,510	-152,1	-73,1
Aminophenylethanol	-66,3	-0,118	-35,2	-31,1
R-Aminophenylethanol	-48,3	-0,066	-19,7	-28,7
S-Aminophenylethanol	-50,7	-0,075	-22,4	-28,5
Halostachin	-80,2	-0,162	-48,3	-31,9
Noradrenalin	-185,4	-0,389	-116,0	-69,5
Phenylephrin	-146,1	-0,278	-82,9	-63,3
Synephrin	-184,7	-0,397	-118,4	-66,3
Tyramin	-105,6	-0,208	-62,0	-43,4

Für die weiteren Überlegungen kann daher der kleinere Konformationsatz *neutral-2-min* verwendet werden, bei dem die aromatischen OH-Gruppen der Phenylethylamine fixiert wurden. Da Aminophenylethanol und Halostachin keine aromatischen Hydroxylgruppen tragen wird für sie weiterhin das Ergebnis von *neutral-1-min* verwendet.

Die Ergebnisse der Freien Solvationsberechnung zeigen weiterhin einen recht deutlichen Unterschied zwischen der AM1- und PM3-Parametrisierung sowie einen kleineren zwischen den verschiedenen Wichtungsverfahren. Um beurteilen zu können, welche der verwendeten Methoden der tatsächlichen Solvationsenergie am nächsten kommen, werden die berechneten Werte mit den experimentell bestimmten verglichen. Da die Freie Standard Solvationsenthalpie nicht direkt experimentell zugänglich ist, erfolgt die Berechnung aus der Freien Standard Lösungsenthalpie $\Delta G_{lös}^{\circ}$ und der Freien Standard Sublimationsenthalpie ΔG_{sub}° anhand des thermodynamischen Kreisprozesses nach:

$$\Delta G_{solv}^{\circ} = \Delta G_{lös}^{\circ} - \Delta G_{sub}^{\circ} \quad (5.15)$$

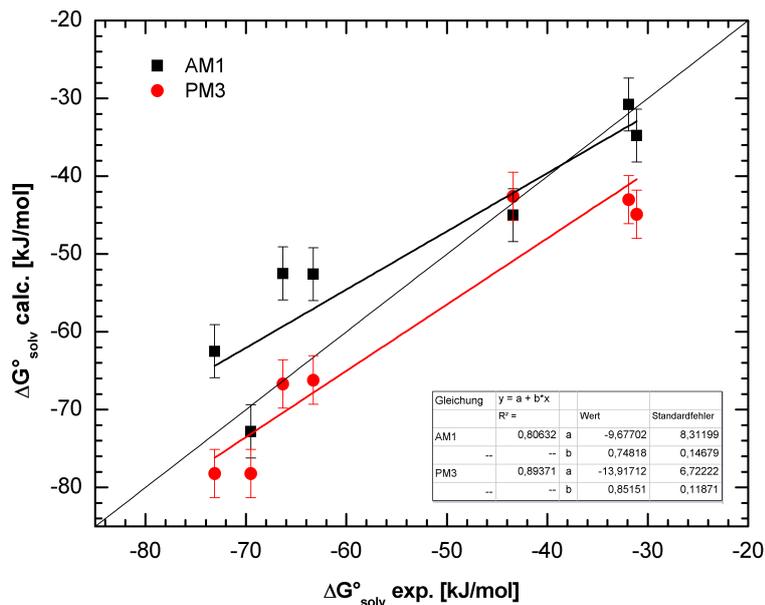
Zur vollständigen Beschreibung des Solvationsprozesses werden die Solvationsenthalpie und -entropie analog aus den Lösungs- und Sublimationsdaten berechnet. Die Ergebnisse sind in Tab. 5.17 aufgeführt. Betrachtet man die Einzelwerte, so ist der Einfluss der Solvationsentropie anhand von $T\Delta S$ gut erkennbar. Die freiwerdenden Solvationsenthalpien werden zu einem Großteil durch die abnehmenden Solvationsentropien kompensiert. Die Standard Solvationsentropien sind alle negativ und liegen zwischen -66 und -510 $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$. Das liegt daran, dass in der Lösung ein höherer Ordnungszustand als in der Gasphase herrscht. Die Wechselwirkungen zwischen den Substanz- und den Wassermolekülen nehmen eine Struktur an, die weniger Freiheitsgrade besitzt als der gasförmige Zustand. Die Entropie nimmt mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen und der damit verbundenen Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen ab. Die Methylgruppe am sek. Amin scheint auch die Solvationsentropie zu vermindern, da Noradrenalin und Halostachin im Vergleich zu Adrenalin und Aminophenylethanol kleinere Werte zeigen. Die beim Vergleich der Solvationsentropien gezeigten Tendenzen lassen sich auf die Stan-

dard Solvatationsenthalpie und Gibbs'sche Energie übertragen. In dem Maß, in dem die Solvatationsentropie sinkt, sinkt auch die Solvatationsenthalpie, so dass auch bei der Freien Standard Solvatationsenthalpie die Reihenfolge bestehen bleibt. Mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen wird dennoch erwartungsgemäß mehr Solvatationsenthalpie frei und das Molekül kann besser in Wasser solvatisiert werden.

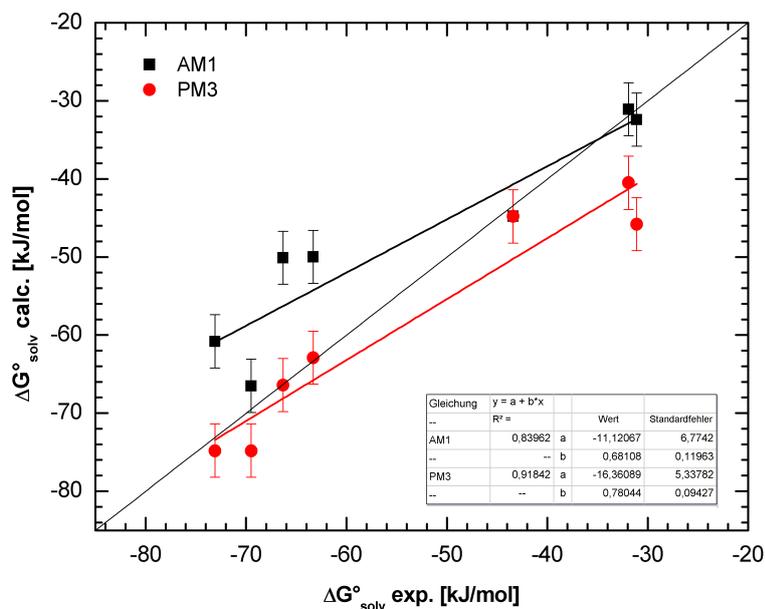
Um nun die berechneten Freien Solvatationsenthalpien mit den experimentellen zu vergleichen und um feststellen zu können, welches Wichtungs- und Parametrisierungsverfahren die tatsächlichen (experimentellen) Werten am besten vorhersagt, wurden die berechneten gegen die experimentellen Werte in einem Diagramm aufgetragen. Liefern die berechneten Werte exakt die experimentellen, so müssten die Werte alle auf einer Geraden der Funktion $f(x)=x$ liegen, die in die jeweiligen Diagramme eingetragen ist.

Grafik 5.9(a) zeigt die Freien Solvatationsenthalpien gewichtet nach der Bildungsenergie in der Gasphase, die sowohl mit AM1- als auch mit PM3-Parametrisierung berechnet wurden, Grafik 5.9(b) die entsprechenden Werte gewichtet nach dem jeweiligen Auftreten in wässriger Phase und in Gasphase. Für die jeweiligen Parametrisierungen sind lineare Regressionen durchgeführt worden. Als Fehlerbalken sind die von AMSOL angegebenen MUE für die entsprechende Parametrisierung verwendet worden. Es zeigt sich, dass die Unterschiede zwischen der Wichtung nach der Bildungsenergie in der Gasphase und der Wichtung nach den Freien Enthalpie in der Gasphase und der wässrigen Phase geringer sind als erwartet. Gerade für die PM3-Parametrisierung sind die Ergebnisse, gewichtet nach der Wahrscheinlichkeit in Lösung und Gasphase, jedoch für die meisten Substanzen genauer. Dahingegen kommt es zu größeren Unterschieden zwischen der AM1- und PM3-Parametrisierung. Keine von beiden vermag die Freien Solvatationsenthalpien aller untersuchten Phenylethylamine korrekt zu berechnen. Die Steigungen und Achsenabschnitte der Regressionsgeraden weichen zu stark voneinander ab. Ein statistischer Vergleich der Geradengleichungen ist leider nicht möglich, da die zugrundeliegenden x-Werte für die jeweils zu vergleichenden Geraden identisch sind [Storm, 1995].

Als Vergleichsgröße wird der MUE sowie der MSE (*mean signed error*) herangezogen, die speziell für die untersuchten Phenylethylamine berechnet wurden, um Abweichungen und Unterschiede besser erfassen zu können. Für die Berechnung mit AM1-Parametrisierung und Wichtung nach der Bildungsenergie in der Gasphase ergibt sich ein MUE von 6,4 kJ/mol; für die entsprechende PM3-Parametrisierung von 5,6 kJ/mol. Mit der Wichtung der Freien Solvatationswerte nach Vorkommen in Gasphase und Lösung erhält man für AM1 einen MUE von 7,4 kJ/mol und für PM3 von 4,0 kJ/mol. Danach kommt die PM3-Parametrisierung mit aufgeteilter Wichtung den experimentellen Werten am nächsten. Anhand der Werteverteilung in den Grafiken zeigt sich, dass solch eine pauschale Aussage unzureichend ist, da die Berechnung für einige Substanzen mit der AM1-Parametrisierung genauer ist, für andere eher mit PM3. Einzig für Tyramin deckt sich der experimentelle Wert mit beiden berechneten Ergebnissen. Tyramin stellt jedoch auch die einfachste Struktur dar, die keine intramolekularen Wechselwirkungen ausbilden kann und daher am ehesten den zur Methodenentwicklung und Parametrisierung verwendeten Molekülstrukturen ähnelt. Die Substanzen Aminophenylethanol und Halostachin, die jeweils nur eine OH-Gruppe in der Seitenkette tragen, werden mit der AM1-Parametrisierung am besten berechnet (MUE (AM1) für Tyramin, Halostachin und



(a) Wichtung nach der Bildungsenergie in der Gasphase



(b) Wichtung nach dem Vorkommen in Gasphase und Lösung

Abb. 5.9: Vergleich der experimentell (*exp.*) bestimmten und der mit AMSOL berechneten (*calc.*) Freien Standard Solvatationsenthalpien hinsichtlich der Parametrisierung und des Wichtungsverfahrens für neutral-2-min

Aminophenylethanol 2,7 kJ/mol). Die Substanzen mit zwei und drei Hydroxylgruppen wie Phenylephrin, Synephrin, Noradrenalin und Adrenalin werden mit PM3-Parametrisierung nahezu korrekt berechnet (MUE (PM3) 1,8 kJ/mol). So aufgeteilt liegen die Werte innerhalb der Fehlergrenzen der Methode. Die mit AM1 berechneten Werte der Freien Solvatationsenthalpie sind tendenziell zu niedrig (MSE (AM1) 6,6 kJ/mol) und mit PM3 zu hoch (MSE (PM3) -4,4 kJ/mol). Um herauszufinden, warum die berechneten Werte allgemein nicht optimal mit den experimentellen Werten übereinstimmen, ist die Freie Solvatationsenthalpie mit der am besten passenden Methode (Wichtung für Lösung und Gasphase getrennt) für

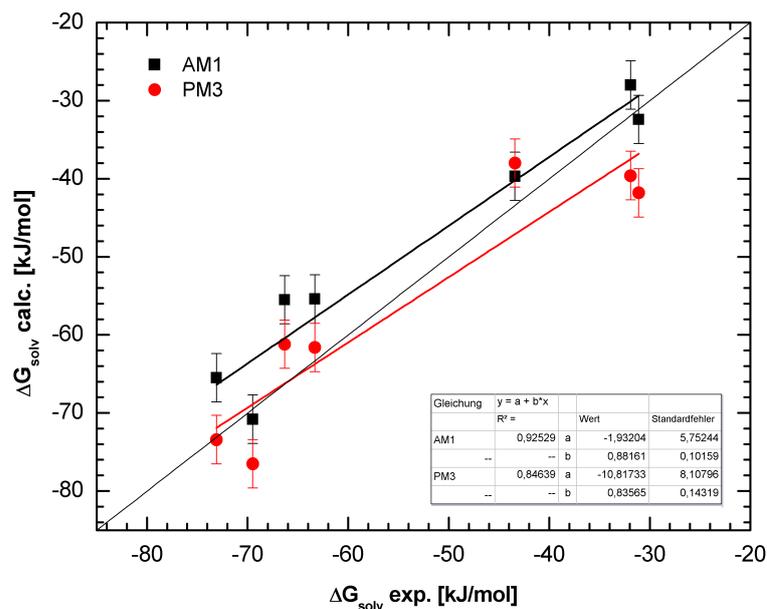


Abb. 5.10: Vergleich der experimentell bestimmten (exp.) und mit AMSOL berechneten (calc.) Freien Solvatationsenthalpien für den nicht minimierten Datensatz *neutral-2* hinsichtlich AM1- und PM3-Parametrisierung

alle gefundenen Konformere (mit OH-Gruppen-Fixierung: *neutral-2*) berechnet worden. Die Ergebnisse sind in Abb. 5.10 dargestellt. Wie der Vergleich der MUEs zeigt, ist der Wert für AM1 mit 4,6 kJ/mol geringer als bei dem minimierten Datensatz *neutral-2-min*, für PM3 ergibt sich mit einem MUE von 5,0 kJ/mol kaum eine Veränderung. Die graphische Auswertung zeigt eine engere Verteilung im Vergleich zum minimierten Datensatz (Abb. 5.9(b)). Eine Grund dafür kann in der Strukturminimierung bei der Konformerensuche liegen. Dabei wird die Konformation aufgrund von Gasphaseneigenschaften minimiert und diese werden später in der Lösung beibehalten. Es kann durchaus sein, dass bei diesem Minimierungsschritt Strukturen herausfallen, die eigentlich eine größere Wahrscheinlichkeit in der Lösung hätten. Allerdings ist fraglich, ob der beachtliche Mehraufwand zur Berechnung der hohen Anzahl an Konformeren das Ergebnis rechtfertigt. Prinzipiell ist man bestrebt, den Rechenaufwand so gering wie möglich zu halten und gezielt nur die relevanten Konformere zu verwenden. Dafür bedarf es einer Möglichkeit, die Strukturen in Anwesenheit eines Lösungsmittels hinsichtlich verschiedener Konformere zu minimieren.

5.7.3 Teilschritte der Solvation

Die Freie Standard Solvatationsenthalpie berechnet sich aus der Differenz der Gibbs'schen Energie in der flüssigen Phase G_s und der Gibbs'schen Energie in der Gasphase $E_{EN(gas)}$ (Gl. 2.41). Die Freie Enthalpie in der flüssigen Phase kann wiederum in einzelne Teilschritte untergliedert werden, die mit AMSOL auch als solche berechnet werden. Nach Gl. 2.43 sind das die Kavitätsbildungsenergie G_{CDS} , die Polarisationsenergie G_p und die kinetische und potentielle Energie der Elektronen und Atomkerne in Anwesenheit des Lösungsmittels $E_{EN(lös)}$. Die Werte der AM1 und PM3 Berechnung sind ebenfalls nach den entsprechenden Gasphasen und Lösungsparametern gewichtet in den Tabellen 5.18 und 5.19 aufgelistet.

Tab. 5.18: Energiewerte der einzelnen Teilschritte des Solvatationsprozesses
Berechnung mit AMSOL und AM1-Parametrisierung.

	$E_{EN(gas)}$	$E_{EN(lös)}$	G_p	G_{CDS}	G_s
	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$
Adrenalin	-494	-479	-60	-24	-555
Aminophenylethanol	-139	-135	-28	-10	-170
Halostachin	-125	-118	-28	-10	-156
Noradrenalin	-510	-492	-62	-24	-575
Phenylephrin	-310	-297	-47	-19	-360
Synephrin	-311	-298	-48	-18	-361
Tyramin	-140	-131	-40	-14	-184

Tab. 5.19: Energiewerte der einzelnen Teilschritte des Solvatationsprozesses
Berechnung mit AMSOL und PM3-Parametrisierung.

	$E_{EN(gas)}$	$E_{EN(lös)}$	G_p	G_{CDS}	G_s
	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$	$\left[\frac{kJ}{mol}\right]$
Adrenalin	-478	-468	-51	-39	-557
Aminophenylethanol	-99	-96	-26	-21	-144
Halostachin	-110	-106	-23	-23	-150
Noradrenalin	-476	-461	-54	-37	-549
Phenylephrin	-297	-290	-41	-32	-359
Synephrin	-298	-290	-43	-33	-363
Tyramin	-124	-117	-31	-20	-166

Die Polarisationsenergie entspricht der Freien Elektrostatischen Energie der Moleküle. In jedem Molekül können Partiaalladungen an Atomen polarisiert werden, wobei Energie frei wird. Je größer die Ladungsunterschiede in einem Molekül sind, desto größer ist die freiwerdende Polarisationsenergie. Sie steigt bei den betrachteten Phenylethylaminen von den einfach hydroxylierten Molekülen bis hin zu den dreifach hydroxylierten, da jedes zusätzliche Sauerstoffatom als elektronennegatives Atom Ladungen polarisieren kann. Die Werte liegen bei der AM1-Berechnung zwischen -28 und -62 kJ/mol und bei der PM3-Berechnung zwischen -21 und -54 kJ/mol. Die Reihenfolge ist jedoch bei beiden Parametrisierungen identisch. Es fällt weiterhin auf, dass kein Unterschied zwischen den primären und sekundären Aminen besteht, da die Methylgruppe keinen Einfluss auf die Polarisationsenergie hat. Einen Einfluss hat jedoch die Position der OH-Gruppe der einfach hydroxylierten Moleküle. Die Polarisationsenergie von Tyramin (aromatische OH-Gruppe) liegt durchschnittlich 10 kJ/mol höher als die von Halostachin und Aminophenylethanol (OH-Gruppe an der Seitenkette).

Die oberflächenabhängige Energie G_{CDS} , die die Kavitätsbildung, Dispersionswechselwirkungen und die durch Neuordnung der Lösungsmittelmoleküle verursachte Energieänderung beinhaltet, ist betragsmäßig kleiner als die Polarisationsenergie. Sie liegt zwischen -10 und -24 kJ/mol für AM1 und zwischen -20 und -39 kJ/mol für PM3. Für die Berechnung ist u.a.

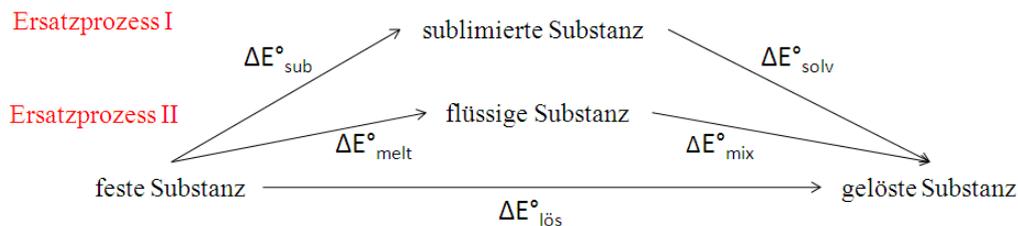


Abb. 5.11: Thermodynamische Ersatzprozesse für den Lösungsprozess
E steht stellvertretend für die Gibbs'sche Energie *G*, die Enthalpie *H* und die Entropie *S*

die lösungsmittelzugängliche Oberfläche SASA (Gl. 2.45) entscheidend. Diese mit AM1- und PM3-Parametrisierung berechneten Werte unterscheiden sich kaum (Tab. 5.4). Auf den Einfluss von Moleküloberfläche und -volumen ist in Abschn. 5.2.2 näher eingegangen worden. Mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen nimmt G_{CDS} ab. Eine größere Moleküloberfläche sowie eine höhere empirische mikroskopische Oberflächenspannung der Sauerstoffatome führen zu den höheren freiwerdenden Oberflächenenergien während der Solvataion. Der Beitrag von G_{CDS} ist von dessen Vorzeichen abhängig. Bei großem hydrophilen Anteil des Moleküls ist der Wert negativ und die Freie Solvationsenergie steigt somit auch bei allen untersuchten Substanzen. Bei großem lipophilen Anteil ist G_{CDS} positiv [Machon, 2003] und wirkt sich nachteilig auf die Solvataion aus.

5.8 Ersatzprozesse

Die Charakterisierung des Lösungsprozesses sollte so erfolgen, dass alle thermodynamischen Einzelgrößen, die sich aus der Aufteilung des Lösungsprozesses nach dem Satz von Hess ergeben, bestimmt werden. Zur Beurteilung, welchen Einfluss die einzelnen Größen auf die Löslichkeit einer Substanz haben, werden diese nun im Vergleich zueinander betrachtet. Daraus sollen möglichst Rückschlüsse über die Ursachen von Schwerlöslichkeit gezogen werden. Die einzelnen energetischen Standardgrößen, die zum Vergleich herangezogen werden, sind die Gibbs'sche Energie ΔG° , die Enthalpie ΔH° und die Entropie ΔS° . Es werden zwei Ersatzprozesse für den Lösungsprozess genauer analysiert (Abb. 5.11). Ersatzprozess I betrachtet zunächst die Sublimation der Substanzen und die anschließende Solvatisierung im Lösungsmittel. Ersatzprozess II steht für das Schmelzen der Substanzen und anschließendes Mischen mit dem Lösungsmittel.

5.8.1 Ersatzprozess I - Sublimation/Solvataion

Die Freie Standard Enthalpie zeigt an, ob ein Prozess exergonisch oder endergonisch ist, also freiwillig abläuft, oder nicht. Die Werte der in Abb. 5.12 dargestellten Größen $\Delta G^\circ_{\text{lös}}$ entstammen Tab. 5.6 und $\Delta G^\circ_{\text{sub}}$ aus Tab. 5.12. Die Werte für $\Delta G^\circ_{\text{solv}}$ sind die nach dem jeweiligen Vorkommen in Gasphase und Lösung gewichteten Ergebnisse des minimierten Datensatzes *neutral-2-min*, mit der bestmöglichen Anpassung in der AM1- und PM3-Parametrisierung. Die Freie Standard Solvationsenthalpie ist in Abb. 5.12 vorzeichenverkehrt aufgetragen. Obwohl beim Solvationsprozess Energie frei wird und den Werten ein negatives Vorzeichen vorsteht, sind diese hier aufgrund besserer Vergleichbarkeit mit positivem Vorzeichen

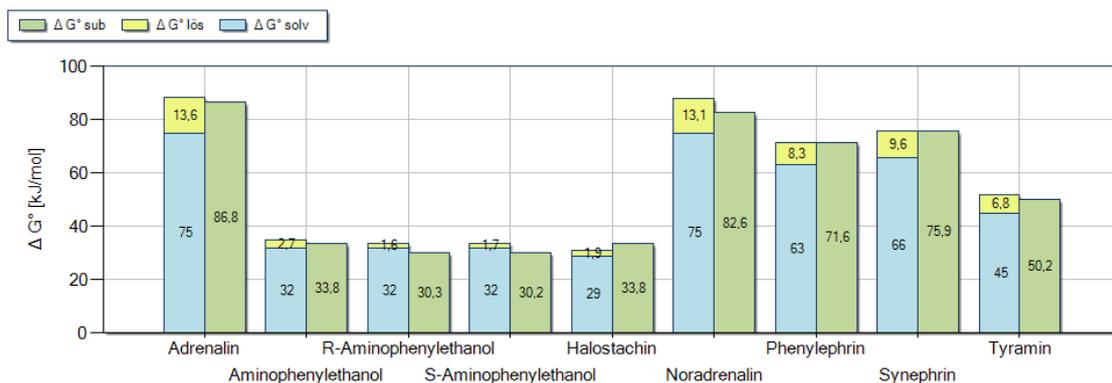


Abb. 5.12: Vergleich der Freien Standard Enthalpien ΔG° des Ersatzprozesses I

dargestellt. Das bietet den Vorteil, dass mit dieser Darstellung die Gültigkeit des thermodynamischen Kreisprozesses erkennbar ist. Alle drei Größen sind unabhängig voneinander bestimmt worden. Dies stellt einen entscheidenden Unterschied zu den folgenden Kreisprozessen dar, bei denen eine Größe immer aus dem Kreisprozess heraus berechnet wird.

Die Energieumsätze sind bei der Freien Standard Sublimationsenthalpie am größten. Zum Teil werden sie von den frei werdenden Solvatationsenergien ausgeglichen, der restliche Energiebeitrag muss von der Freien Lösungsenthalpie aufgebracht werden. Der Gesamtenergieumsatz steigt mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen. Die Zunahme der Freien Solvatationsenthalpie steigt allerdings nicht im selben Ausmaß wie die Freie Sublimationsenthalpie, so dass mit zunehmender OH-Gruppenanzahl auch die Freie Lösungsenthalpie zunimmt und die Substanzen schlechter löslich sind. Zusätzliche Hydroxyl-Substituenten am Molekül führen zu größeren zwischenmolekularen Kräften im Kristallgitter der Substanzen. Wasserstoffbrückenbindungen und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen bilden sich verstärkter aus, je mehr polare Substituenten wie Hydroxylgruppen oder Amine sich im Molekül befinden. Diese zu trennen erfordert die steigende Freie Sublimationsenthalpie. Der gleiche Grund bedingt umgekehrt auch die steigende Freie Solvatationsenthalpie. Die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel Wasser erhöht $\Delta G_{\text{solv}}^{\circ}$. Das hat sich auch in der Zunahme der freiwerdenden Polarisationsenergie G_P gezeigt (Tab. 5.18, 5.19).

An dieser Stelle soll nochmal kurz auf die bereits beschriebene Problematik der positiven Freien Lösungsenthalpien (Abschn. 5.3) eingegangen werden. Wie gezeigt wurde, reicht die frei werdende Solvatationsenergie nicht aus, um die Freie Sublimationsenthalpie zu kompensieren. Bei den zugrunde liegenden thermodynamischen Größen handelt es sich jedoch um nach dem Auftreten der Konformere gewichtete Werte. Für die mit AMSOL berechneten Konformere stehen zudem auch die Einzel-Solvatationsenergien der Konformere zur Verfügung. Wird die Freie Lösungsenthalpie aus dem Kreisprozess mit den minimalen $\Delta G_{\text{solv},\text{min}}^{\circ}$ -Werten, also den maximal frei werdenden Solvatationsenergien berechnet, so erhält man für fast alle Phenylethylamine negative $\Delta G_{\text{lös}}^{\circ}$ -Werte, z.B.:

$$\text{Noradrenalin } \Delta G_{\text{solv},\text{min}}^{\circ} = -90 \text{ kJ/mol} \rightarrow \Delta G_{\text{lös},\text{min}}^{\circ} = -7 \text{ kJ/mol}$$

$$\text{Phenylephrin } \Delta G_{\text{solv},\text{min}}^{\circ} = -73 \text{ kJ/mol} \rightarrow \Delta G_{\text{lös},\text{min}}^{\circ} = -1 \text{ kJ/mol}$$

$$\text{Halostachin } \Delta G_{\text{solv},\text{min}}^{\circ} = -51 \text{ kJ/mol} \rightarrow \Delta G_{\text{lös},\text{min}}^{\circ} = -17 \text{ kJ/mol}$$

Da die Freien Sublimationsenthalpien ebenfalls gewichtete Mittelwerte sind, deren Einzelwerte aufgrund der experimentellen Bestimmung allerdings nicht zur Verfügung stehen, können einzelne Konformere wahrscheinlich noch negativere Lösungsenthalpien aufweisen.

Ideal wäre es, aus dem beschriebenen Kreisprozess heraus die Löslichkeit einer Substanz berechnen zu können. Dies geschieht unter Beachtung der dem Lösungsvorgang zugrundeliegenden Teilaspekte des Sublimierens und Solvatisierens, so dass gleichzeitig Informationen über die Gründe von guten und schlechten Lösungsverhalten abgeleitet werden können. Die Berechnung der Löslichkeit erfolgt nach Gl. 5.16, die aus den bekannten Zusammenhängen $\Delta G_{lös}^{\circ} = -RT \cdot \ln(c_{satt}/c^{\circ})$ (Gl. 5.4) und $\Delta G_{lös}^{\circ} = \Delta G_{sub}^{\circ} + \Delta G_{solv}^{\circ}$ hergeleitet wurde. Die so berechneten Löslichkeiten sind in Tab. 5.20 zusammengefasst.

$$c_{satt} = e^{\frac{\Delta G_{sub}^{\circ} - \Delta G_{solv}^{\circ}}{-RT^{\circ}}} \quad (5.16)$$

Eine direkte Berechnung der Löslichkeit ist mit diesem Ansatz leider noch nicht möglich. Das liegt daran, dass die Freie Standard Sublimationsenthalpie aufgrund fehlender Berechnungsmöglichkeiten von Kristallstrukturen und Gitterenergien, wie in Abschn. 5.6 beschrieben, nicht problemlos berechnet werden kann. Es werden daher weiterhin experimentelle Daten zur Löslichkeitsberechnung benötigt. Wird allerdings der Weg über die COSMO-RS-Rechnung verwendet, so werden lediglich Informationen über die Schmelzenthalpie benötigt, die experimentell einfacher als die Sublimationsdampfdrücke bestimmt werden können. Diese Methode bietet daher eine sehr gute Möglichkeit, bei potentiellen Molekülvariationen zügig die physikalisch-chemischen Eigenschaften zu charakterisieren und gleichzeitig eine Aussage treffen zu können, auf welchen Teilschritt des Lösungsprozesses die Molekülveränderung einen Einfluss hat und ob die pharmakologische Wirkung verändert wird.

Weiterhin können die Freien Standard Enthalpien aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Teilbeträgen der Enthalpie (Abb. 5.13) und der Entropie (Abb. 5.14) betrachtet werden. Hierbei sind zur besseren Darstellung des thermodynamischen Kreisprozesses die jeweiligen Solvatationswerte wieder mit positivem Vorzeichen dargestellt. Das Ausmaß des Enthalpie- und Entropieumsatzes verhält sich analog zu dem der Freien Enthalpie, d.h. es steigt mit

Tab. 5.20: Sättigungskonzentrationen der Phenylethylamine
Vergleich der aus dem thermodynamischen Kreisprozess berechneten Konzentrationen mit den experimentell bestimmten.

	c_{satt} (AM1)		c_{satt} (exp.)		c_{satt} (PM3)	
	$[\frac{mol}{l}]$	log S	$[\frac{mol}{l}]$	log S	$[\frac{mol}{l}]$	log S
Adrenalin	0,0002	-3,73	0,0047	-2,38	0,008	-2,10
Aminophenylethanol	0,571	-0,24	0,342	-0,46	127,2	2,10
Halostachin	0,049	-1,31	0,464	-0,33	7,54	0,88
Noradrenalin	0,008	-2,07	0,0051	-2,29	0,043	-1,37
Phenylephrin	0,012	-1,93	0,036	-1,44	0,244	-0,61
Synephrin	0,0003	-3,57	0,021	-1,67	0,022	-1,66
Tyramin	0,014	-1,84	0,065	-1,18	0,113	-0,95
MUE		1,17				0,87

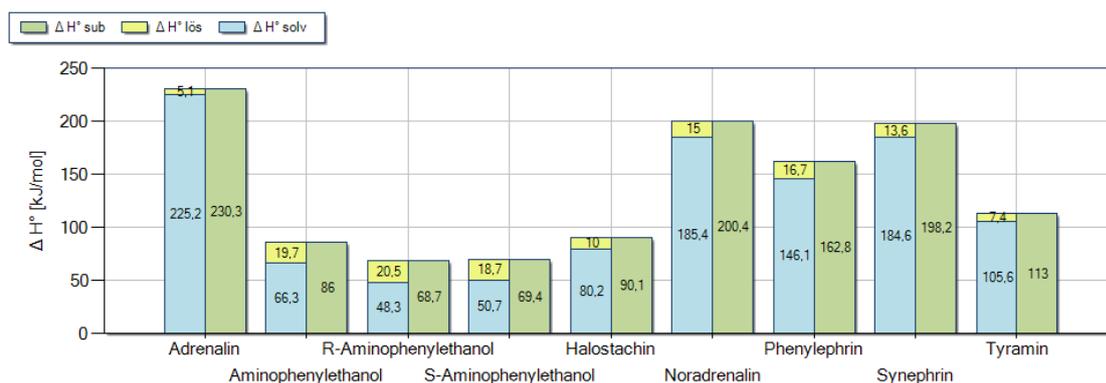


Abb. 5.13: Vergleich der Standard Enthalpien ΔH° des Ersatzprozesses I

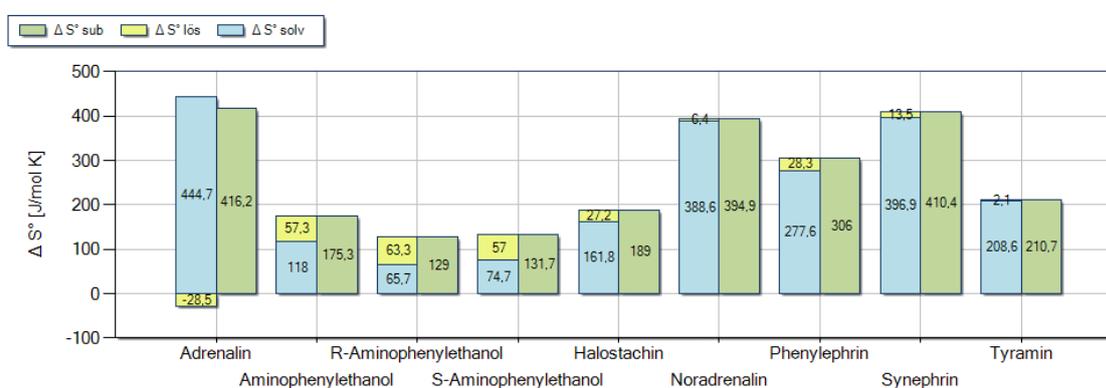


Abb. 5.14: Vergleich der Standard Entropien ΔS° des Ersatzprozesses I

zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen. Ein paar Besonderheiten fallen jedoch auf. Werden die Substanzen mit nur einer Hydroxylgruppe (Aminophenylethanol, Halostachin und Tyramin) miteinander verglichen, so zeigt sich, dass sich die Substanzen mit der OH-Gruppe in der Seitenkette (Halostachin, Aminophenylethanol) etwas anders verhalten als die Substanz mit der aromatischen Hydroxylgruppe (Tyramin). $\Delta G^\circ_{\text{solv}}$ zeigt, dass Tyramin deutlich besser solvatisiert werden kann. Das liegt vermutlich daran, dass durch die polare, aromatische Substitution die lipophile Wirkung des Benzolrings vermindert wird. Allerdings steigt damit auch die aufzubringende Freie Sublimationsenthalpie an. Betrachtet man jedoch die Enthalpien, so zeigt sich, dass Tyramin und Halostachin (beide prim. Amine) sich ähnlich verhalten und von Aminophenylethanol unterscheiden. Der Haupteinfluss ist in den Entropieänderungen zu finden. Die Entropiezunahme durch den Sublimationsprozess ist bei Tyramin geringer als bei Halostachin. Das wirkt sich bei gleicher abnehmender Entropie beim Solvatisieren positiv auf die Lösungsentropie und den gesamten Lösungsprozess aus. Daraus kann geschlossen werden, dass sich die aromatische Hydroxylgruppe zwar begünstigend auf die Solvataion auswirkt, jedoch den Lösungsprozess an sich nicht positiv beeinflusst, da die Löslichkeit von Tyramin geringer ist als von Halostachin und Aminophenylethanol.

Der Vergleich von Phenylephrin und Synephrin, die sich nur in der Position der aromatischen Hydroxylgruppe unterscheiden, zeigt, dass es bei Betrachtung der einzelnen Teilaspekte des Lösungsprozesses durchaus einen Unterschied macht, ob sich der Substituent in meta- oder para- Position befindet. Die Freien Enthalpien sind nahezu identisch, so dass dort nicht

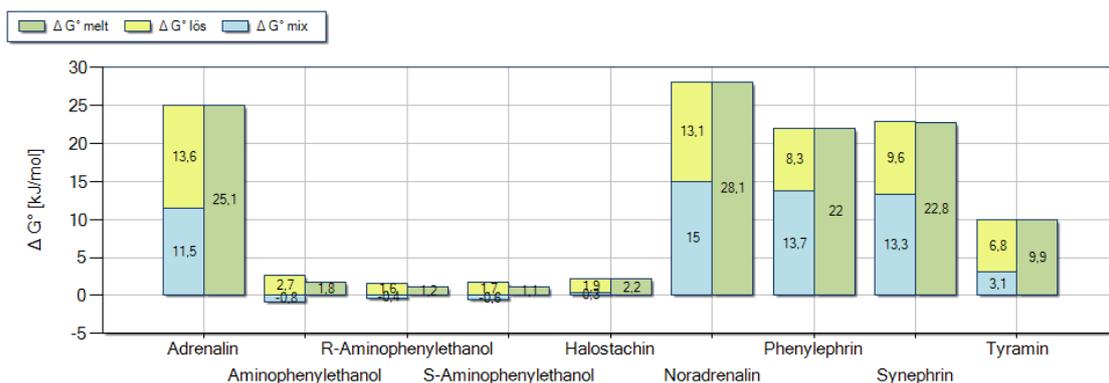


Abb. 5.15: Vergleich der Freien Standard Enthalpien ΔG° des Ersatzprozesses II

von unterschiedlichem Verhalten gesprochen werden kann. Synephrin jedoch zeigt sowohl in der Enthalpie als auch der Entropie ein abweichendes Verhalten. Die Sublimationsenthalpie ist knapp 30 kJ/mol höher als bei Phenylephrin, was bei ähnlicher Lösungsenthalpie durch die ebenfalls höhere Solvatationsenthalpie kompensiert wird. Ebenso sieht der Zusammenhang der Entropien aus, so dass die mehr aufzubringende Sublimationsenthalpie durch die höher freiwerdende Entropie kompensiert wird. Es kann sein, dass die aromatische Hydroxylgruppe in para-Position, wie bei Synephrin, eher in der Lage ist, Wechselwirkungen mit anderen Molekülen einzugehen.

Interessant ist des Weiteren das Verhalten von Aminophenylethanol. Sieht man sich die beiden Enantiomere R-Aminophenylethanol und S-Aminophenylethanol im Vergleich zum Racemat an, so können durchaus Unterschiede erkannt werden. Die Enantiomere verhalten sich wie zu erwarten gleich, das Racemat hingegen weist nicht dieselben Eigenschaften wie die einzelnen Enantiomere auf. Die Sublimationsenthalpie und -entropie der Enantiomere ist geringer als beim Racemat. Das spricht dafür, dass die Gitterenergie im Racemat höher ist als bei den reinen Enantiomeren. Es handelt sich daher vermutlich bei Aminophenylethanol um eine racemische Verbindung. Die beiden Enantiomere kristallisieren so miteinander aus, dass sie sich bevorzugt zusammenlagern. Dadurch, dass sowohl Enthalpie als auch Entropie steigen, ist das Ausmaß beim Lösungsprozess noch zu erkennen, allerdings weniger ausgeprägt. Im Solvatationsverhalten unterscheiden sich Enantiomere und Racemat nicht, da die spiegelbildliche Struktur keinen Einfluss auf die Hydratation hat. Das unterschiedliche Lösungsverhalten und die geringere Löslichkeit des Racemats gegenüber den Enantiomeren ist ausschließlich durch die Bindungskräfte in der Festsubstanz bedingt.

5.8.2 Ersatzprozess II - Schmelzen/Mischen

Im zweiten Ersatzprozess wird der Weg über die Schmelze betrachtet. In einigen Berechnungsansätzen zur Löslichkeit wird die Schmelztemperatur als Deskriptor für das Maß der Gitterenergie verwendet (z.B. GSE nach Yalkowsky, Abschn. 2.1.3). In Abb. 5.15 sind zunächst wieder die Freien Standard Enthalpien im Vergleich dargestellt. Die einzelnen Werte sind den bereits vorgestellten Einzelprozessen entnommen, $\Delta G^{\circ}_{\text{melt}}$ aus Tab. 5.9, $\Delta G^{\circ}_{\text{mix}}$ aus Tab. 5.10 sowie $\Delta G^{\circ}_{\text{lös}}$ aus Tab. 5.6. Zur Darstellung des thermodynamischen Kreisprozesses sind die Mischungsenergien und -entropien mit positivem Vorzeichen aufgetragen. Mit Aus-

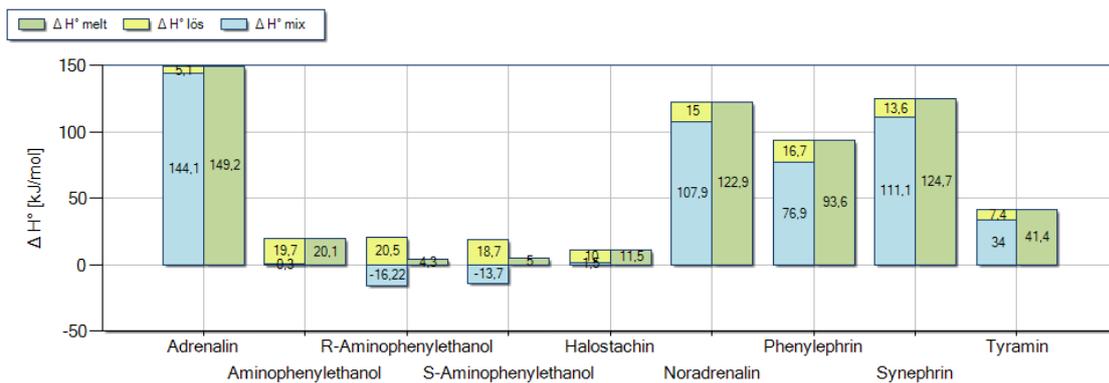


Abb. 5.16: Vergleich der Standard Enthalpien ΔH° des Ersatzprozesses II

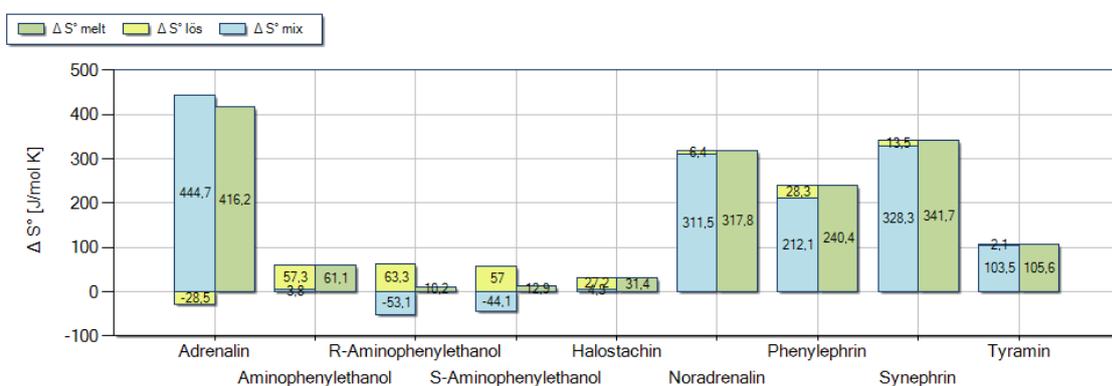


Abb. 5.17: Vergleich der Standard Entropien ΔS° des Ersatzprozesses II

nahme von Aminophenylethanol zeigen sich bei allen anderen Substanzen sowohl negative Mischungsenthalpien als auch -entropien. Im Prinzip ergeben sich ähnliche Zusammenhänge wie bei Ersatzprozess I, wobei das Ausmaß des Energieumsatzes geringer ist. Es muss nur soviel Energie zugeführt werden, dass die Substanzen schmelzen, die zusätzlich aufzubringende Energie bis hin zum Sieden wird gespart. Das Mischen von zwei Flüssigkeiten benötigt ebenso weniger Energie als das Solvatisieren aus der Gasphase. Dementsprechend verschiebt sich auch das Verhältnis im Kreisprozess und die Freie Lösungsenthalpie fällt mehr ins Gewicht.

Die Abbildungen 5.16 und 5.17 zeigen die Enthalpien und Entropien, die sich für die Prozesse Schmelzen und Mischen ergeben. Werden wieder die mono-hydroxylierten Substanzen verglichen, so zeigt Tyramin mit der aromatischen OH-Gruppe auch über die Schmelze einen höheren Energieumsatz als Halostachin und Aminophenylethanol. Dabei teilt sich die um ~ 20 kJ/mol erhöhte Freie Sublimationsenthalpie gleichmäßig auf die Freie Schmelzenthalpie und die Freie Verdampfungsenthalpie auf. Auch der Vergleich von Synephrin und Phenylephrin zeigt, dass sich beide Substanzen hauptsächlich in den Enthalpie- und Entropie-Anteilen unterscheiden und die Triebkraft ΔG fast identisch ist. Synephrin hat zwar den etwas niedrigeren Schmelzpunkt, die Standard Schmelzenthalpie ist jedoch etwas höher als bei Phenylephrin und ungefähr genauso groß wie bei Noradrenalin, dessen Schmelzpunkt ~ 20 K höher liegt. Das Racemat Aminophenylethanol hat zwar gegenüber den Enantiomeren die geringere Schmelztemperatur, dennoch wird mehr Schmelzenthalpie benötigt. Dieses Phänomen bestärkt weiter die Vermutung, dass es sich bei Aminophenylethanol um eine

Tab. 5.21: Dissoziationsgrad α der Phenylethylamine in Abhängigkeit vom pH-Wert

	α	c_{satt}	
	pH 7	pH-Wert	α
Adrenalin	0,82	8,5	0,51
Aminophenylethanol	0,87	10,6	0,15
R-Aminophenylethanol	0,87	10,3	0,19
S-Aminophenylethanol	0,87	10,7	0,14
Halostachin	0,91	9,7	0,40
Noradrenalin	0,83	8,7	0,47
Phenylephrin	0,87	9,5	0,35
Synephrin	0,83	9,7	0,25
Tyramin	0,90	10,0	0,31

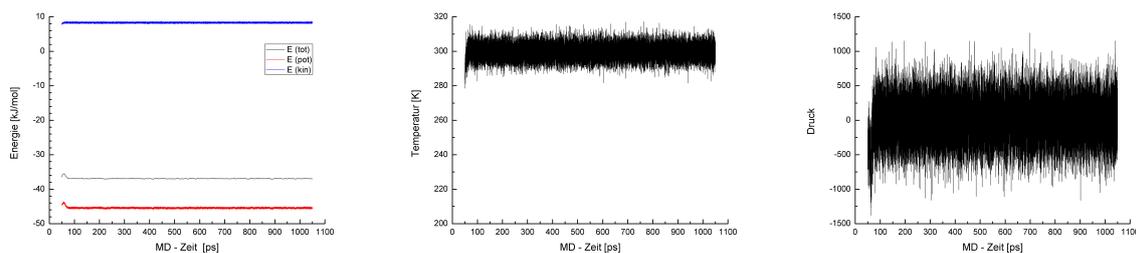
racemische Verbindung handelt. Ein ähnliches Verhalten konnte auch von Pranker und Elsabee [1995] für die Enantiomere des strukturverwandten Pseudo-Ephedrins festgestellt werden. Dort liegt der Schmelzpunkt der racemischen Verbindung ebenfalls niedriger als der Schmelzpunkt der einzelnen Enantiomere. Des Weiteren fällt auf, dass das Racemat eine geringe negative Mischungsentropie zeigt, die Entropie bei den Enantiomere jedoch zunimmt. Da die Solvatation in Wasser identisch ist, lässt das auf unterschiedliche Wechselwirkungen in der Schmelze schließen.

5.9 MD-Simulation

Um den Lösungsprozess der Substanzen besser verstehen und ihr Solvatationsverhalten analysieren zu können, wurde neben der Erfassung von thermodynamischen Daten, wie z.B. der Freien Solvatationsenthalpie, mit Hilfe der MD-Simulation die Solvatisierbarkeit der Substanzen in Wasser genauer untersucht. Für die MD-Simulation muss im voraus allerdings festgelegt werden, ob die zu verwendenden Substanzen in Lösung basisch oder protoniert vorliegen. Je nachdem muss das Molekül als Base oder als Proton mit Cl^- als Gegen-Ion für die Simulation vorbereitet werden. Für die AMSOL-Berechnung war das aufgrund der Anpassung an experimentelle Daten nicht relevant. Die Amine werden als Neutralsubstanzen behandelt, dadurch dass im Experiment die Amine z.T. protoniert vorlagen, wird dies auch in der Rechnung berücksichtigt. Lediglich zur Berechnung von Solvatationsenthalpien ausschließlich protonierter Substanzen, können mit AMSOL auch Kationen berechnet werden.

$$\alpha = \frac{1}{1 + 10^{pH - pKa}} \quad (5.17)$$

Geht man bei Wasser von einem pH-Wert von 7 aus, sind die Phenylethylamine zu $> 80\%$ protoniert. Wird der pH-Wert der gesättigten Lösungen gemessen, kann festgestellt werden, dass dieser aufgrund der hohen Konzentration ansteigt. Damit sinkt demzufolge auch der Dissoziationsgrad α . Dieser berechnet sich nach Gl. 5.17 aus dem pH-Wert der Lösung und dem pKa-Wert der Substanzen (Tab. 4.1). Da bei den Berechnungen immer von verdünnten Lösungen ausgegangen wird, wird der tatsächliche Dissoziationsgrad zwischen den beiden



(a) *Fluktuation der Energie* (b) *Fluktuation der Temperatur* (c) *Fluktuation des Drucks*

Abb. 5.18: RMS-Auswertung einer Gesamt-MD-Trajektorie am Beispiel von Tyramin

Grenzen pH 7 und dem pH-Wert der Sättigungskonzentration liegen. Da damit ein Großteil der Moleküle protoniert vorliegt, wird die MD-Simulation für beide Fälle durchgeführt, um so ein umfassendes Bild der Zusammenhänge in der Lösung zu erhalten.

Die Simulationsdauer erstreckte sich über 1 ns. Da die Koordinaten der Moleküle jede ps aufgezeichnet wurden, bestehen die Trajektorien aus 1000 Einzelbildern. Um zu erkennen, ob sich das gesamte System in einem equilibrierten Zustand befand, wurden zunächst die Temperatur, die kinetische, potentielle und die Gesamtenergie sowie der Druck gegen die Dauer der Simulation mit dem AMBER-Programm PTRAJ analysiert und anschließend graphisch aufgetragen. Als Beispiel sind die RMS-Grafiken von Tyramin in Wasser dargestellt (Abb. 5.18). Die entsprechenden Grafiken der übrigen Substanzen sind nahezu identisch. Es ist zu erkennen, dass sich die einzelnen Energiewerte bereits nach den ersten 50 ps im Gleichgewichtszustand befanden (5.18(a)). Die Temperatur schwankt um 300 K und befindet sich somit wie gewünscht nahe der Standardtemperatur (5.18(b)). Die Schwankungen des Drucks bewegen sich zwar um den Standarddruck von 1 atm, sind jedoch um einiges größer (5.18(c)). Dies liegt daran, dass es bei dem kleinen Simulationssystem mit einer Boxgröße von ca. $25 \times 35 \text{ \AA}^2$ durch Bewegung der Wassermoleküle sowie Austritte und Wiedereintritte von Wassermolekülen aus der Wasserbox sehr schnell zu Volumen- und damit zu Druckänderungen kommen kann. Zusammenfassend kann von einem equilibrierten Zustand ausgegangen werden, so dass eine weitere Analyse und Auswertung der Trajektorien möglich ist.

Untersucht wurde zum einen, inwieweit die einzelnen Substanzen von Wassermolekülen solvatisiert werden, genauer gesagt, an welchen funktionellen Gruppen des Moleküls wie viele Wassermoleküle koordiniert sind, die zum Solvatationseffekt beitragen. Zum anderen wurde untersucht, in welchem Maß die einzelnen Moleküle intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen (WBB) ausbilden, und ob dies zu weniger WBB zwischen Substanz und Wassermolekülen führt und damit zu einer verminderten Solvatation.

5.9.1 Intramolekulare Wechselwirkungen

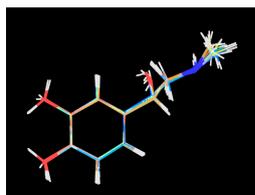
Als Grund für die schlechte Wasserlöslichkeit der Phenylethylamine wird von Eger et al. [1999] angegeben, dass die Moleküle intramolekulare Wechselwirkungen eingehen und daher die polaren Substituenten nicht zur Bildung von WBB mit den umgebenden Wassermolekülen zur Verfügung stehen. Da die einzelnen Substanzen recht hohe Freie Solvatationsenergien

gezeigt haben und diese auch mit zunehmender Anzahl der Substituenten (die möglicherweise miteinander wechselwirken können) steigen, sollte dies näher untersucht werden. Mögliche Stellen für eine intramolekulare Wechselwirkungen sind, falls vorhanden, die beiden aromatischen Hydroxylgruppen sowie der Amin-Stickstoff und die Hydroxylgruppe der Seitenkette, wie nochmal in Abb. 5.21 dargestellt. Um feststellen zu können, ob eine Wechselwirkung in Form von Wasserstoffbrückenbindungen besteht, wurden die Abstände der genannten Gruppen aus der Gesamt-Trajektorie mit der PTRAJ-Funktion *distance* bestimmt. Die in Tab. 5.22 aufgelisteten Ergebnisse stellen den Mittelwert der 1000 Einzel-Abstandswerte dar.

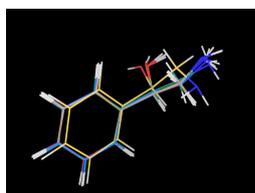
Es zeigt sich, dass bei den basischen Aminen keine eindeutige Präferenz für eine intramolekulare Wechselwirkung zwischen dem Amin-Stickstoff und der Seitenketten-OH-Gruppe vorliegt. Die Abstände liegen zwar zwischen 2,4 und 3,4 Å, weisen jedoch erhebliche Schwankungen auf. Die relative Standardabweichung liegt zwischen 20 und 30 %. Es kann allerdings noch zwischen primären und sekundären Aminen unterschieden werden. Der mittlere Abstand bei den primären Aminen Aminophenylethanol und Noradrenalin liegt mit 2,4 bzw. 2,9 Å niedriger als bei den sekundären Aminen (- 3,3 Å). Es könnte sein, dass die zusätzliche Methylgruppe die Molekülkonformation so beeinflusst, dass die Winkel im Molekül und damit der Abstand der Substituenten verändert ist. Betrachtet man bei Adrenalin und Noradrenalin die beiden aromatischen Hydroxylgruppen, so ist zu erkennen, dass zwischen einem Sauerstoff und dem benachbarten Wasserstoff eine Wechselwirkung bestehen kann. Der Abstand der beiden Atome beträgt ca. 2,8 Å. Die relativen Abweichungen dieses Abstandes sind jedoch beachtlich, so dass von keiner stabilen Wechselwirkung ausgegangen werden kann. Alagona und Ghio [1996] haben die intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen im Wasser von protoniertem Dopamin untersucht. Sie beschreiben, dass das Lösungsmittel die Struktur ohne intramolekulare WBB aufgrund der WBB zwischen den aromatischen OH-

Tab. 5.22: *Intramolekulare Abstände bestimmt mit dem AMBER Programm PTRAJ*
Die jeweils betrachtete Wechselwirkung (WW) ist mit einem \leftrightarrow gekennzeichnet, wobei N den basischen und N^+ den protonierten Amin-Stickstoff bezeichnet und die Abstände r zur OH-Gruppe der Seitenkette bestimmt sind. $O \leftrightarrow H$ steht für die WW zwischen den zwei aromatischen OH-Gruppen.

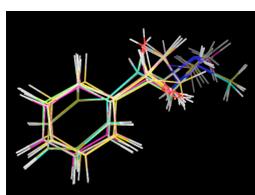
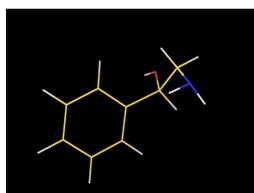
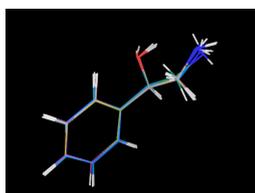
	Base			protoniert		
	WW	r [Å]	std	WW	r [Å]	std
Adrenalin	$N \leftrightarrow H$	3,18	0,74	$N^+ \leftrightarrow O$	2,85	0,24
	$O \leftrightarrow H$	3,24	0,67	$O \leftrightarrow H$	3,13	0,69
	$O \leftrightarrow H$	2,85	0,68	$O \leftrightarrow H$	2,97	0,68
Aminophenylethanol	$N \leftrightarrow H$	2,44	0,85	$N^+ \leftrightarrow O$	2,82	0,13
Halostachin	$N \leftrightarrow H$	3,21	0,68	$N^+ \leftrightarrow O$	2,87	0,26
Noradrenalin	$N \leftrightarrow H$	2,87	0,71	$N^+ \leftrightarrow O$	2,83	0,13
	$O \leftrightarrow H$	2,38	0,33	$O \leftrightarrow H$	2,67	0,59
	$O \leftrightarrow H$	3,64	0,30	$O \leftrightarrow H$	3,27	0,62
Phenylephrin	$N \leftrightarrow H$	3,32	0,48	$N^+ \leftrightarrow O$	2,81	0,13
Synephrin	$N \leftrightarrow H$	3,39	0,52	$N^+ \leftrightarrow O$	2,81	0,13
Tyramin	-	-	-	-	-	-



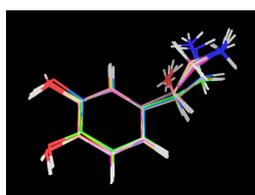
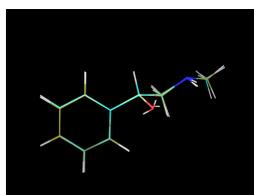
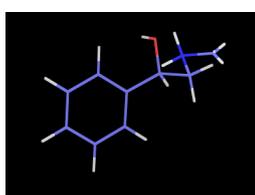
(a) Adrenalin



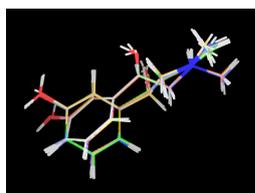
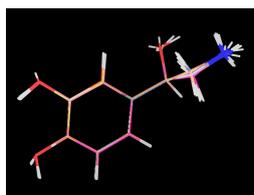
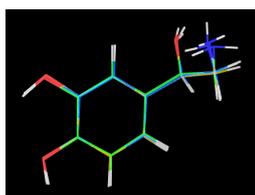
(b) Aminophenylethanol



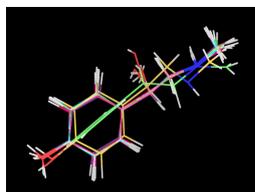
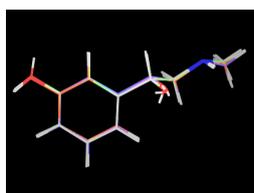
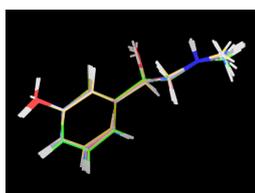
(c) Halostachin



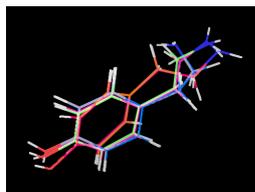
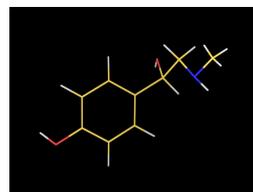
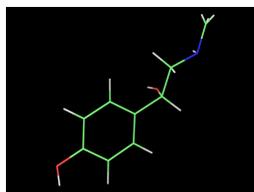
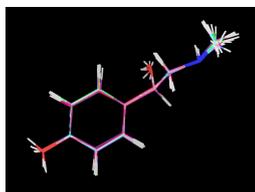
(d) Noradrenalin



(e) Phenylephrin



(f) Synephrin



(g) Tyramin

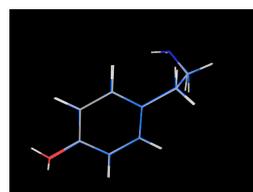
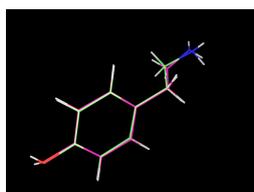
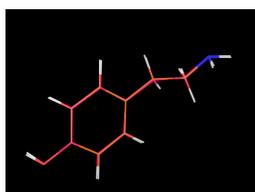


Abb. 5.19: Gemittelte Molekülgeometrien der basischen Phenylethylamine

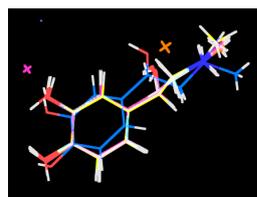
Gruppen und dem Lösungsmittel stabilisiert. Im Wasser besteht demnach keine Präferenz zur Ausbildung dieser intramolekularen WBB.

Um sich die Molekülstrukturen besser veranschaulichen zu können, wurden aus den Trajektorien die durchschnittlichen Molekülgeometrien ermittelt. Mit der PTRAJ-Funktion *average* können Mittelwerte der während der Simulation abgespeicherten Molekülkoordinaten berechnet werden. Bei allzu großen Beweglichkeiten und Abweichungen der Geometrien ist dies jedoch nicht möglich, da die gemittelten Geometrien basierend auf den xyz-Koordinaten berechnet werden. Bei großen Schwankungen führt diese Berechnung der gemittelten Koordinaten zu Nonsens-Molekülen. Daher kann die gemittelte Struktur nicht über die gesamte Trajektorie berechnet werden. Die Trajektorie wurde daher für die Geometriebestimmung in 20 Teile mit einer jeweiligen Schrittweite von 50 unterteilt. Die mittleren Strukturen konnten anschließend mit PyMOL [Schrödinger LLC., 2010] visualisiert werden. In Abb. 5.19 sind die Durchschnittsgeometrien der basischen Substanzen und in Abb. 5.20 die der protonierten Substanzen zusammengefasst. Die erste Abbildung in der Reihe zeigt alle Molekülgeometrien übereinander gelegt. In den weiteren Abbildungen sind zur besseren Übersicht die einzelnen Molekülgeometrien dargestellt. Dabei werden die meisten Geometrien von mehreren gemittelten Strukturen eingenommen und es können favorisierte Strukturen erkannt werden.

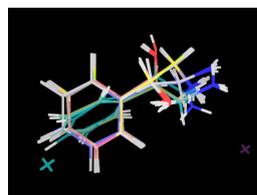
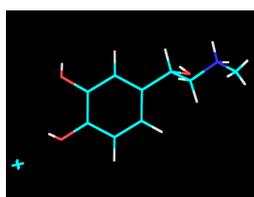
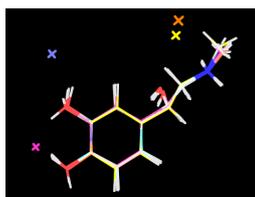
Zum einen fällt auf, dass die Seitenketten der basischen Amine hauptsächlich gestreckt sind, wohingegen die Seitenketten der protonierten Amine bevorzugt abgewinkelt sind. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen von Urban et al. [1997], die die Konformationen verschiedener Phenylethylamine, unter anderem auch Tyramin, in Vakuum und Wasser untersucht haben. Für das protonierte Amin wird eine Präferenz zur „gefalteten“ Konformation beschrieben, für die eine Wechselwirkung zwischen dem protonierten Stickstoff und dem aromatischen Ring verantwortlich gemacht wird. Dieses Phänomen ist in Vakuum noch ausgeprägter, da die Amin-Gruppe in gestrecktem Zustand besser von Wassermolekülen umgeben werden kann. Zusätzlich besteht bei den hier untersuchten Phenylethylaminen aufgrund der Seitenketten-OH-Gruppe die Möglichkeit der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung. Die stärkere Ion-Dipol-Wechselwirkung führt ebenfalls zur gefalteten Konformation. Die Bevorzugung zur gestreckten Konformation scheint bei den sekundären Aminen größer zu sein als bei den primären. Die Anzahl der unterschiedlichen Strukturen wird durch die zusätzliche Methylgruppe verringert.

Anders als bei den basischen Aminen können bei den protonierten Aminen größere Wechselwirkungen erkannt werden. Die Abstände aller Amin-Stickstoffe zur aromatischen OH-Gruppe liegen, unabhängig davon ob es sich um ein primäres oder sekundäres Amin handelt, bei 2,8 Å. Da auch die Standardabweichungen im Gegensatz zu den basischen Aminen viel geringer sind (die relative Abweichung beträgt nur ca. 5 %) ist hier von einer Wasserstoffbrückenbindung auszugehen, die maßgeblich auf den starken ionischen Einfluss zurückzuführen ist. Die beiden Seitenketten-OH-Gruppen bleiben jedoch davon unbetroffen, die Abstände entsprechen in etwa denen der unprotonierten Moleküle.

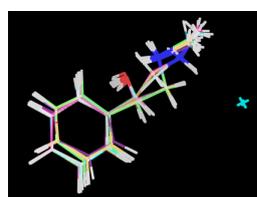
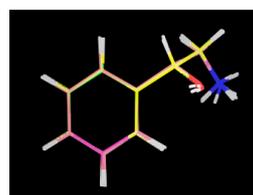
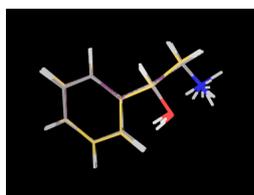
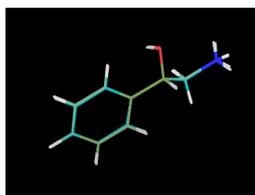
Ausgehend von den Abstandsbestimmungen der einzelnen Substituenten der Phenylethylamine kann nicht von starken intramolekularen Wechselwirkungen ausgegangen werden, aufgrund derer diese Substituenten für eine möglich Solvatation nicht mehr zur Verfügung stünden. Außer unter dem ionischen Einfluss der protonierten Amin-Stickstoffe scheint es



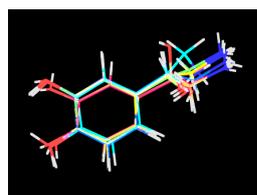
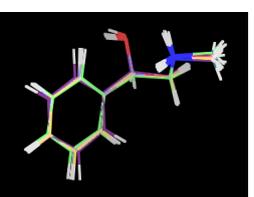
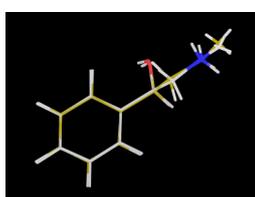
(a) Adrenalin



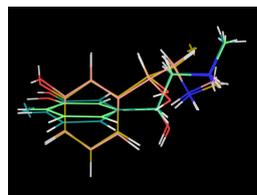
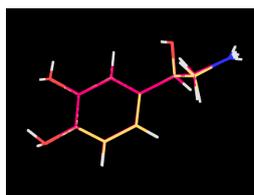
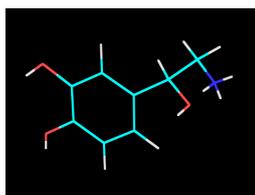
(b) Aminophenylethanol



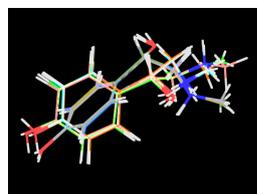
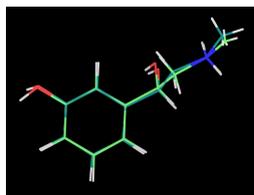
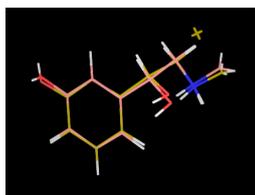
(c) Halostachin



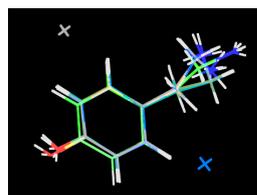
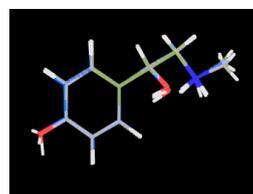
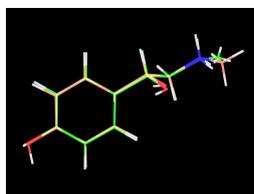
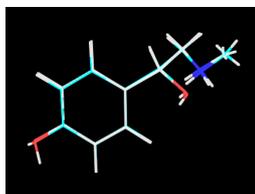
(d) Noradrenalin



(e) Phenylephrin



(f) Synephrin



(g) Tyramin

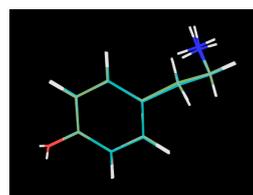
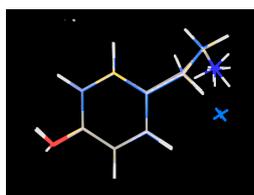
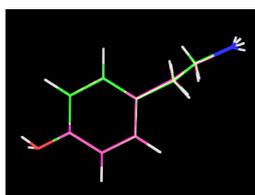


Abb. 5.20: Gemittelte Molekülgeometrien der protonierten Phenylethylamine

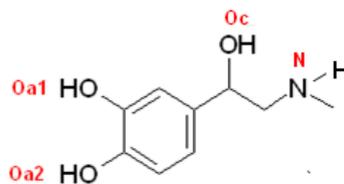


Abb. 5.21: Nummerierung der relevanten Substituenten der Phenylethylamine für die Erstellung der RDF: Oa_1 - aromatischer meta Sauerstoff, Oa_2 - aromatischer para-Sauerstoff, Oc - Sauerstoff der Alkylkette, N - primärer oder sekundärer Amin-Stickstoff.

keine direkte Präferenz für die Molekülgeometrie aufgrund von intramolekularen Wechselwirkungen zu geben. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von da Silva et al. [2007], die das Solvatationsverhalten von Ethanolamin untersuchten. Obwohl Ethanolamin selbst intramolekulare Wechselwirkungen zwischen dem Amin und der OH-Gruppe aufweist, treten diese kaum in wässriger Lösung auf, sondern die Substituenten sind vielmehr hydratisiert.

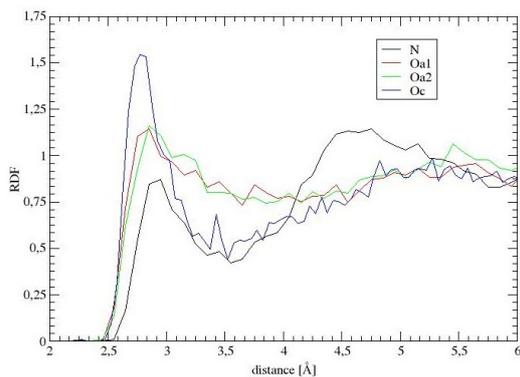
5.9.2 Radiale Dichteverteilungsfunktionen (RDF)

Um herauszufinden, in welcher Art die Wassermoleküle um die Substanzen koordiniert sind, wurden mit der PTRAJ-Funktion *radial* Radiale Verteilungsdichtefunktionen erstellt. Anhand der Maxima (schematische Darstellung siehe Abb. 2.11) der Verteilungsfunktion kann der Abstand abgelesen werden, den eine „Schale“ an Wassermolekülen um den jeweils betrachteten Substituenten einnimmt. Entspricht dieser Abstand der Länge einer Wasserstoffbrückenbindung, so kann davon ausgegangen werden, dass der entsprechende Substituent eine solche mit den Wassermolekülen eingeht. Um die jeweils betrachteten Substituenten eindeutig zu kennzeichnen, wurden diese wie in Abb. 5.21 dargestellt benannt.

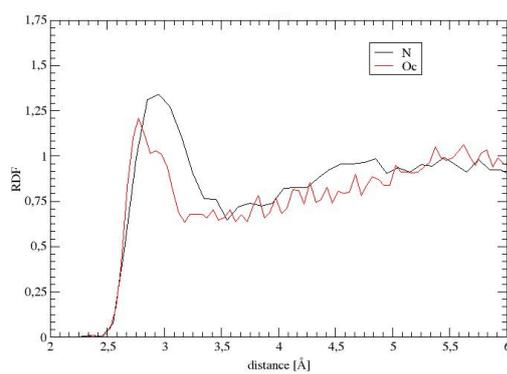
Die Auswertung wurde sowohl für die basischen Substanzen als auch für die am Amin-Stickstoff protonierten Substanzen vorgenommen und bezieht sich auf die Gesamtdauer der MD-Simulation von 1 ns. Der maximale Abstand der Wechselwirkungen war auf 12 Å beschränkt. Die graphische Darstellung der Verteilungsfunktionen (Abb. 5.22 der basischen Moleküle und Abb. 5.23 der protonierten Form) erfolgte nur bis zu einem Abstand von 6 Å, um den relevanten Bereich besser erkennbar zu machen. Darüber hinaus treten keine Wechselwirkungen auf und die normierte Funktion nähert sich $g(r) = 1$. Des Weiteren wurde das Maximum der Funktion und der dazugehörige Abstand r bestimmt sowie die Anzahl der in der jeweiligen Schale koordinierten Wassermoleküle, die sich nach Gl. 2.58 berechnen. Diese Ergebnisse sind in Tab. 5.23 (Base) und Tab. 5.24 (protoniert) für die einzelnen Substituenten zusammengefasst.

Das erste Maximum der Dichtefunktion liegt bei allen betrachteten Gruppen zwischen 2,75 und 2,95 Å, so dass hier von Wasserstoffbrücken ausgegangen werden kann. Unterschiede hinsichtlich der Abstände zeigen sich im Einklang mit den Ergebnissen von Bissantz et al. [2010]. Zum einen beim Vergleich der Wechselwirkungen am basischen Amin-Stickstoff (2,9-2,95 Å) und der Hydroxylgruppen (2,75 -2,85 Å) und zum anderen beim Vergleich basischer und protonierter (2,85 Å) Amin-Stickstoffe.

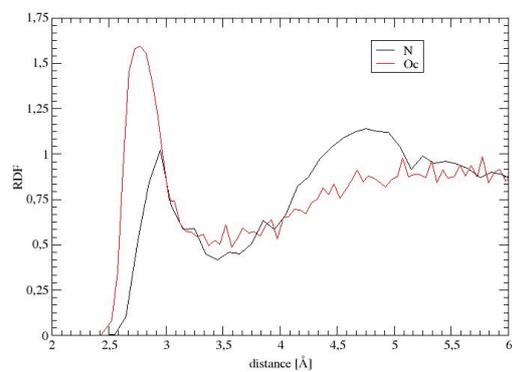
Betrachtet man den Amin-Stickstoff genauer, so können deutliche Unterschiede zwischen primären und sekundären Aminen festgestellt werden. Der RDF-Maximalwert ist bei den



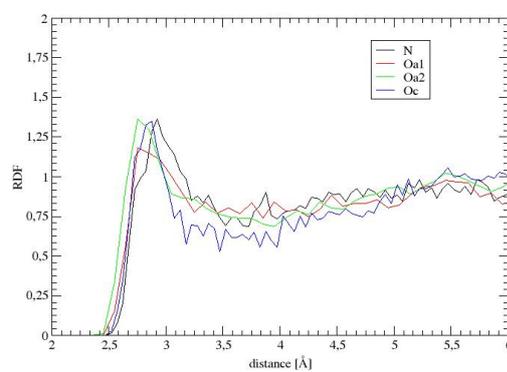
(a) Adrenalin



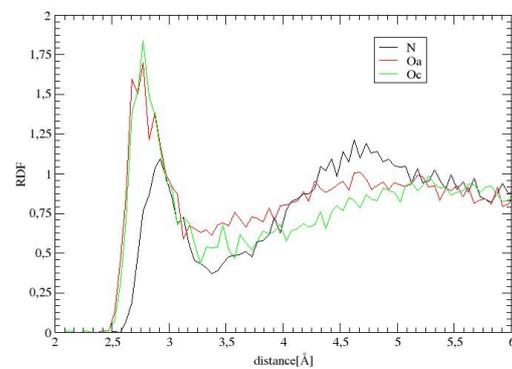
(b) Aminophenylethanol



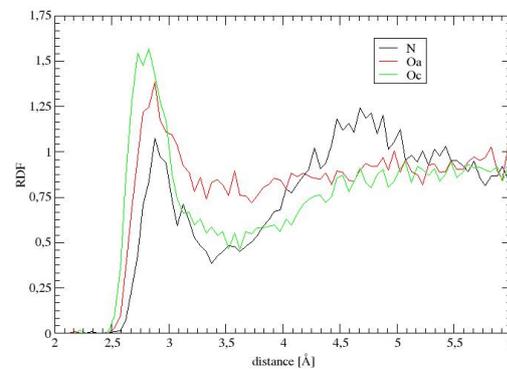
(c) Halostachin



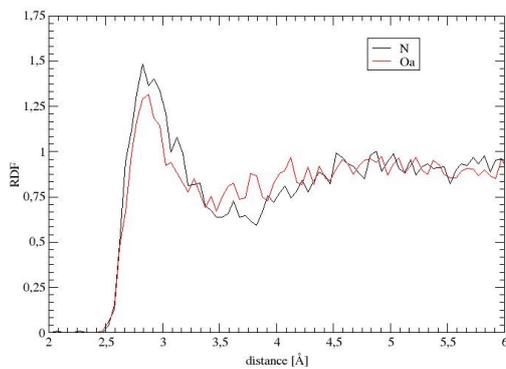
(d) Noradrenalin



(e) Phenylephrin



(f) Synephrin



(g) Tyramin

Abb. 5.22: RDF-Diagramme der basischen Phenylethylamine

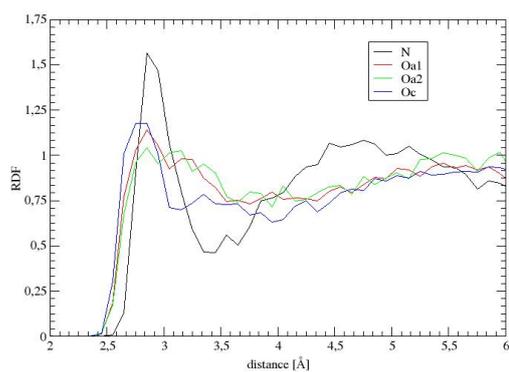
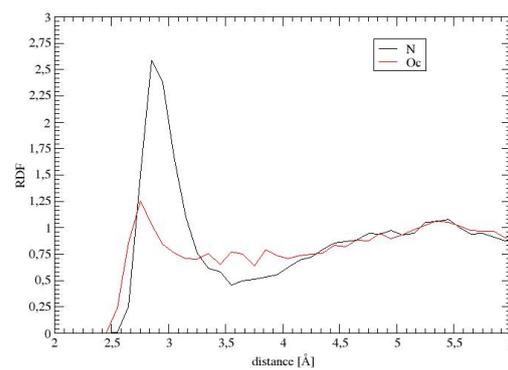
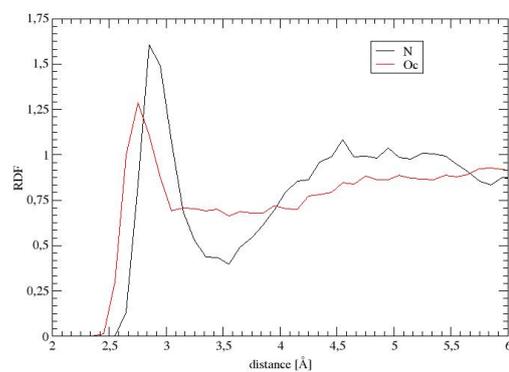
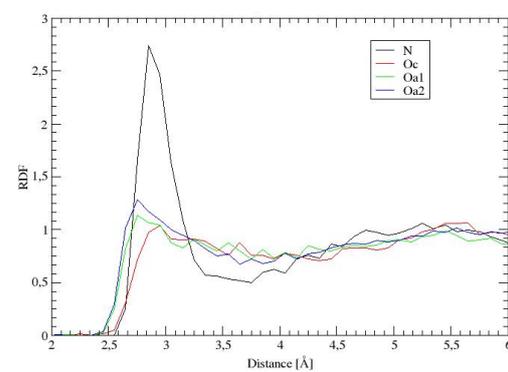
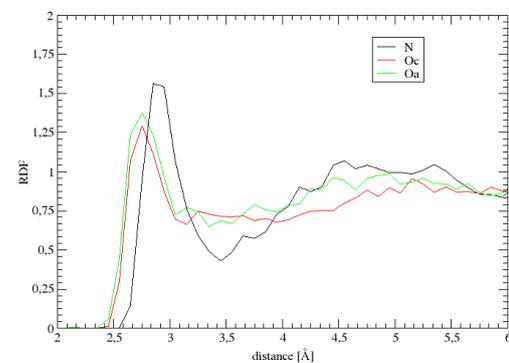
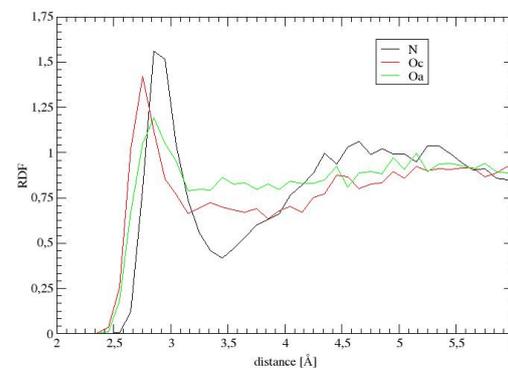
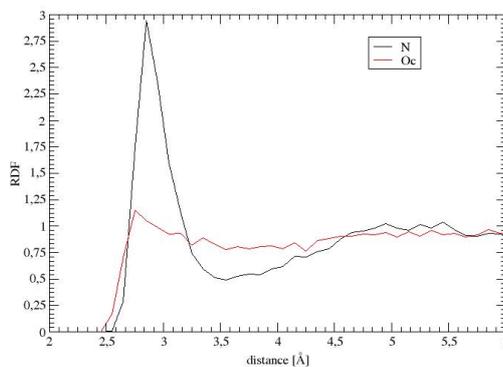
(a) *Adrenalin*(b) *Aminophenylethanol*(c) *Halostachin*(d) *Noradrenalin*(e) *Phenylephrin*(f) *Synephrin*(g) *Tyramin*

Abb. 5.23: RDF-Diagramme der protonierten Phenylethylamine

Tab. 5.23: Übersicht über die berechneten Radialen Dichte Verteilungs-Funktionen von Wassermolekülen zu basischen Phenylethylaminen
 Mit r : Länge der WBB in [Å], RDF: Maximalwert der normierten Verteilung und H_2O : Anzahl der um den betrachteten Substituenten koordinierten Wassermoleküle.

	N			Oc			Oa ₁			Oa ₂			
	r [Å]	RDF	H ₂ O	r [Å]	RDF	H ₂ O	r [Å]	RDF	H ₂ O	r [Å]	RDF	H ₂ O	
Adrenalin	sek.Amin	2,95	0,87	2,29	2,80	1,59	3,25	2,85	1,15	4,18	2,85	1,16	1,94
		4,55	1,13	22									
Aminophenylethanol	prim. Amin	2,95	1,34	3,86	2,80	1,21	1,94						
Halostachin	sek.Amin	2,95	1,02	2,06	2,80	1,59	2,86						
		4,75	1,14	16,73									
Noradrenalin	prim.Amin	2,90	1,36	2,37	2,90	1,35	2,01	2,75	1,18	2,50	2,75	1,37	5,64
Phenylephrin	sek.Amin	2,90	1,10	1,89	2,80	1,84	2,61	2,80	1,70	2,27			
		4,60	1,22	23,16									
Synephrin	sek.Amin	2,90	1,08	1,87	2,80	1,57	3,35				2,85	1,39	2,27
		4,70	1,24	22,03									
Tyramin	prim.Amin	2,85	1,48	4,82							2,85	1,32	3,19

primären Aminen größer als bei den sekundären. Damit verbunden ist, dass mehr Wassermoleküle um die primären Amine koordiniert sind. Dies kann sowohl bei den basischen als auch den protonierten Formen beobachtet werden. Gründe dafür könnten zum einen sein, dass die Wechselwirkung mit Wasser bei den sekundären Aminen aufgrund der zusätzlichen Methylgruppe sterisch eingeschränkter ist, als bei den primären Aminen. Dies ist auch eine mögliche Begründung dafür, dass die Basizität der Amine in Wasser nicht mit zunehmender Anzahl an Methylgruppen steigt [Maitland und Fleming, 2010; Eger et al., 1999]. Die Tatsache, dass sekundäre Amine basischer sind als primäre kann daran erkannt werden, dass bei ihnen ein zweites Maximum in der Verteilungsfunktion auftritt. Eine Abnahme des ersten Peaks und eine Verschiebung zu einem weiteren Maximum bei zunehmender Anzahl an Methylgruppen am Amin wird auch von Menge et al. [1996] beschrieben. Zum anderen stehen bei den protonierten Formen mit zunehmender Anzahl an Methylgruppen weniger Wasserstoffe als mögliche Wechselwirkungspartner für die Wassermoleküle zur Verfügung. Die primären Amine können drei Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, die sekundären nur zwei. Wird des Weiteren der basische mit dem protonierten Amin-Stickstoff verglichen, so ist wie erwartet der RDF-Wert des ersten Peaks und die Gesamtzahl der koordinierten Wassermoleküle in der ersten Schale am protonierten Amin-Stickstoff größer als am basischen. Die Ion-Dipol-Wechselwirkung ist stärker als die Dipol-Dipol-Wechselwirkung [Reichardt, 2003], dass sie auch weitreichender ist, kann hier nicht erkannt werden. Bei den protonierten Formen treten bei den primären Aminen keine zusätzlichen zweiten Koordinations-Schalen auf und bei den sekundären Aminen erhöht sich die Gesamtzahl der koordinierten Wassermoleküle zum Teil nur geringfügig.

Als nächstes soll die Hydroxylgruppe (Oc) der Seitenkette betrachtet werden. Bei den basischen Aminen fällt wieder ein Unterschied zwischen den primären und sekundären auf. Die Anzahl der Wassermoleküle ist diesmal bei den primären Aminen kleiner als bei den sekundären, wobei hinzukommt, dass mehr Wassermoleküle an die Seitenketten-OH-Gruppe koordiniert sind als an dem sekundären Amin-Stickstoff. Von da Silva et al. [2007] wurde für Ethanolamin ebenfalls festgestellt, dass die Wechselwirkungen zwischen der Hydroxylgruppe und den Wassermolekülen einen stärkeren Einfluss hat als die Wechselwirkung zwischen der Amin-Gruppe und den Wassermolekülen. Ein Grund für die geringere Anzahl an Wassermolekülen um die OH-Gruppe der Seitenkette bei den primären Aminen könnte eine sterische Hinderung sein. Für die primären Amine wurde bei der Bestimmung der Molekülabstände zwischen dem Amin-Stickstoff und der Seitenketten-Hydroxylgruppe ein geringerer Abstand (2,4 - 2,8 Å) gemessen als bei den sekundären Aminen (3,3 Å). Obwohl die Abstände bei den sekundären Aminen einheitlich sind und sich kaum verändern, variiert die Anzahl der Wassermoleküle. Warum es sich allerdings genau andersherum verhält und an den sekundären Aminen weniger Wassermoleküle koordiniert sind als an den primären kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eindeutig geklärt werden. Es könnte sein, dass durch die Nähe zum protonierten Amin-Stickstoff Wassermoleküle mitgezählt werden, die eigentlich mit dem Amin wechselwirken, da bei der RDF-Berechnung lediglich der reine Abstand berücksichtigt wird.

Zum Schluss können noch die aromatischen Hydroxylgruppen analysiert werden. Die Bestimmung der Abstände bei Adrenalin und Noradrenalin, die einzigen Moleküle die meta- und para-ständige OH-Gruppen besitzen, haben gezeigt, dass zwischen diesen beiden Gruppen

Tab. 5.24: Übersicht über die berechneten Radialen Dichte Verteilungs-Funktionen von Wassermolekülen zu den am Stickstoff protonierten Phenylethylaminen. Mit r : Länge der WBB in [Å], RDF: Maximalwert der normierten Verteilung und H_2O : Anzahl der um den betrachteten Substituenten koordinierten Wassermoleküle.

	N			Oc			Oa ₁			Oa ₂		
	r [Å]	RDF	H ₂ O	r [Å]	RDF	H ₂ O	r [Å]	RDF	H ₂ O	r [Å]	RDF	H ₂ O
Adrenalin	2,85	1,56	2,86	2,75	1,18	2,1	2,85	1,14	4,67	2,85	1,04	4,22
	4,75	1,08	22,60									
Aminophenylethanol	2,85	2,59	4,59	2,75	1,25	2,98						
Halostachin	2,85	1,61	2,97	2,75	1,29	1,76						
	4,55	1,09	23,24									
Noradrenalin	2,85	2,74	5,27	2,95	1,04	3,42	2,75	1,14	2,12	2,75	1,29	3,55
Phenylephrin	2,85	1,57	2,89	2,75	1,30	2,07	2,75	1,37	3,66			
	4,55	1,07	24,97									
Synephrin	2,85	1,56	2,77	2,75	1,42	2,10				2,85	1,20	2,08
	4,65	1,06	26,00									
Tyramin	2,85	2,94	4,74				2,75	1,15		2,75	1,15	2,46

eine Wechselwirkung möglich ist, diese aber, wie die hohen Standardabweichungen zeigen, ständig wechseln und somit nicht beständig sind. Die Anzahl der koordinierten Wassermoleküle ist hier auch höher als bei den Substanzen mit jeweils nur einer aromatischen Hydroxylgruppe. Das kann daran liegen, dass aufgrund der geringen Distanz einzelne Wassermoleküle mehrfach gezählt wurden. Ansonsten scheint es keine Präferenzen für die OH-Gruppe in meta- oder para-Stellung zu geben.

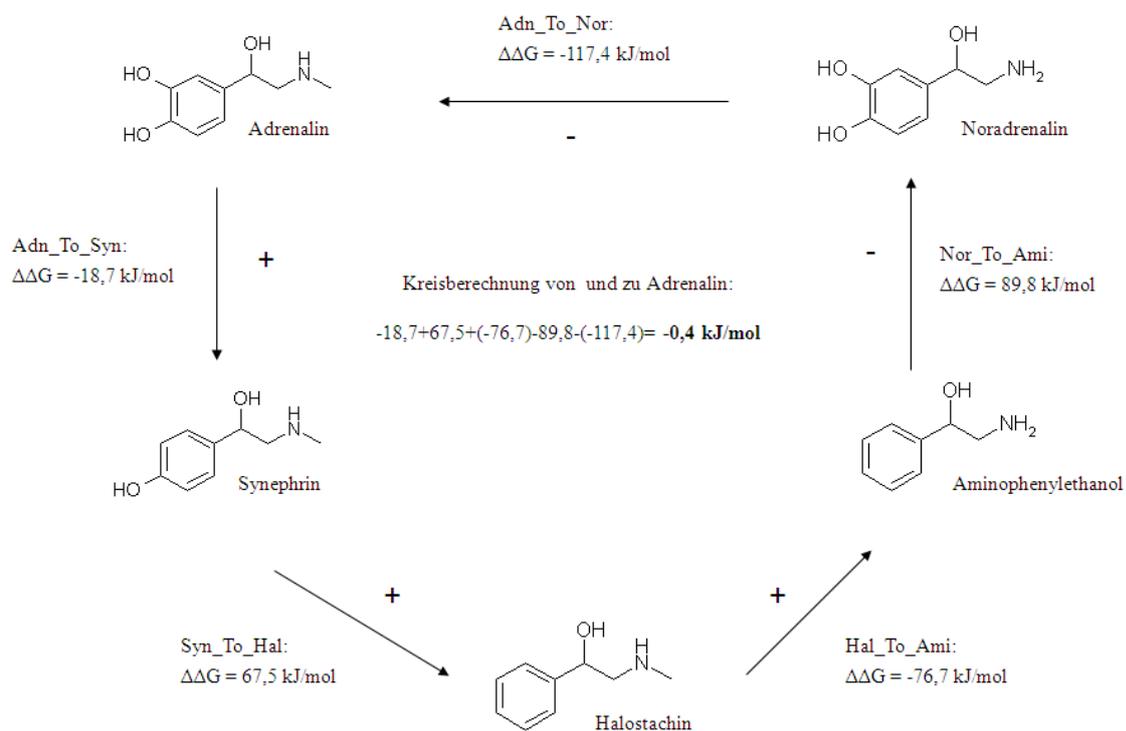
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Substituenten der Phenylethylamine für Wassermoleküle sehr gut zugänglich sind und auch Wechselwirkungen mit ihnen eingehen. Die Moleküle sind unter diesem Aspekt betrachtet sehr gut solvatisierbar. Damit kann die Hypothese, dass die Phenylethylamine aufgrund intramolekularer Wechselwirkungen nicht solvatisiert werden können [Eger et al., 1999], nicht bestätigt werden. Beim Vergleich der Substanzen mit Tyramin, dem einzigen der untersuchten Moleküle, das keine intramolekularen Wechselwirkungen aufgrund fehlender Hydroxylgruppen ausbilden kann, sieht man, dass hier der RDF-Wert am Maximum am größten ist und die meisten Wassermoleküle am Amin koordiniert sind. Demnach scheint das Solvationsvermögen aufgrund der Nähe der Substituenten zwar etwas eingeschränkt zu sein, verhindert die Solvation aber nicht.

5.10 Thermodynamische Integration

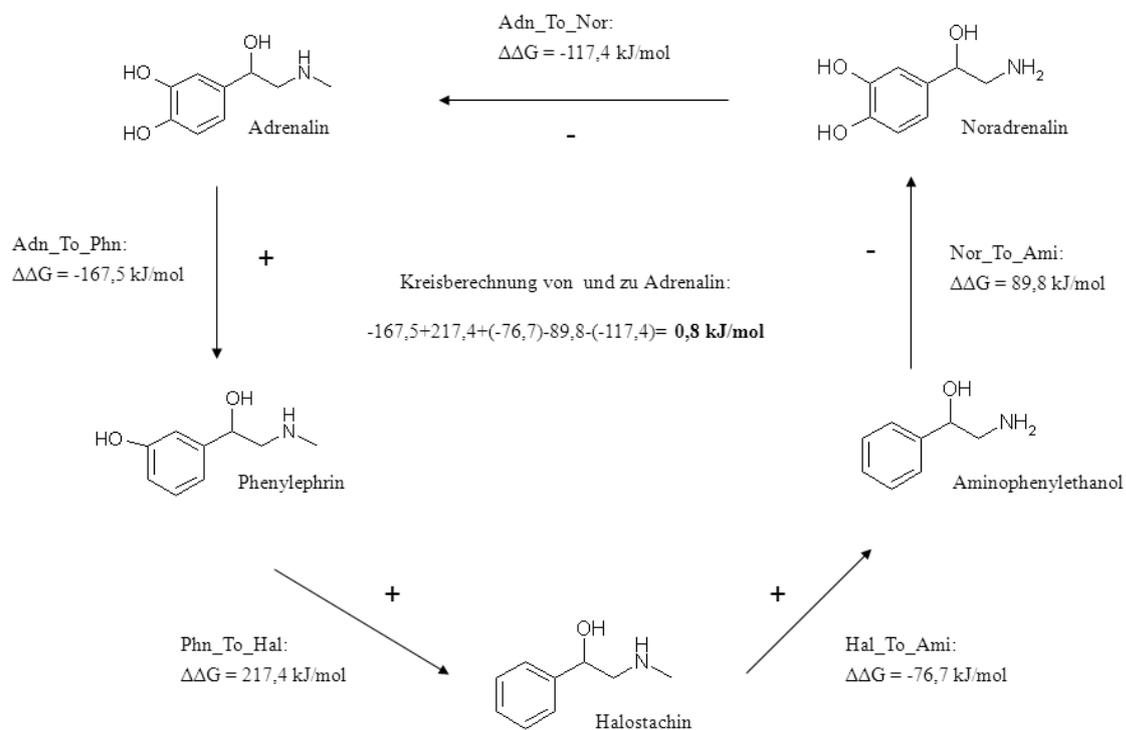
Bei der Berechnung der Freien Solvationsenergien mit AMSOL werden intramolekulare Wechselwirkungen der Moleküle unzureichend berücksichtigt. Die Parameter, die für die semi-empirische Berechnung des gemischten Solvationsmodells verwendet werden, zeigen keine Ansatzpunkte, die mögliche intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen in die Berechnung mit einbeziehen. Lediglich durch die Anpassung an experimentelle Daten wird dies indirekt berücksichtigt, wofür jedoch auch entsprechende Moleküle im Trainingsset vorhanden sein müssen. Da es sich bei den Trainings-Substanzen meist um mono-funktionelle Moleküle handelt, wird die Anpassung diesen Wechselwirkungen ebenfalls nicht gerecht. Wie die Untersuchungen der intramolekularen Abstände und der COSMO σ -Oberflächen jedoch gezeigt haben, bilden die untersuchten Phenylethylamine z.T. intramolekulare WBB aus. Daher sollten die mit AMSOL berechneten Freien Solvationsenergien mit einer weiteren Methode darauf hin geprüft werden, ob AMSOL das Solvationsvermögen aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der intramolekularen Wechselwirkungen überschätzt. Dazu wurde die Thermodynamische Integration (TI), die auf einer MD-Simulation mit explizitem Solvensmodell basiert, ausgewählt.

Wie im Abschn. 5.9 bereits geschildert, kann die MD-Simulation nur für neutrale oder protonierte Moleküle durchgeführt werden. Da die Ergebnisse der Thermodynamischen Integration mit denen der AMSOL-Rechnung verglichen werden sollen, wurde die Simulation mit den protonierten Molekülen durchgeführt. Die AMSOL-Werte der neutralen Moleküle stehen aufgrund der experimentellen Anpassung gleichermaßen für neutrale und protonierte Moleküle je nach pKa-Wert und pH-Wert der Lösung. Lediglich die AMSOL-Rechnung für protonierte Moleküle liefert auch Ergebnisse für die ausschließlich protonierte Substanz.

Für die Thermodynamische Integration wird jeweils eine Substanz in eine andere umgewandelt. Diese alchemische Transformation ist so vorgenommen worden, dass eine oder zwei

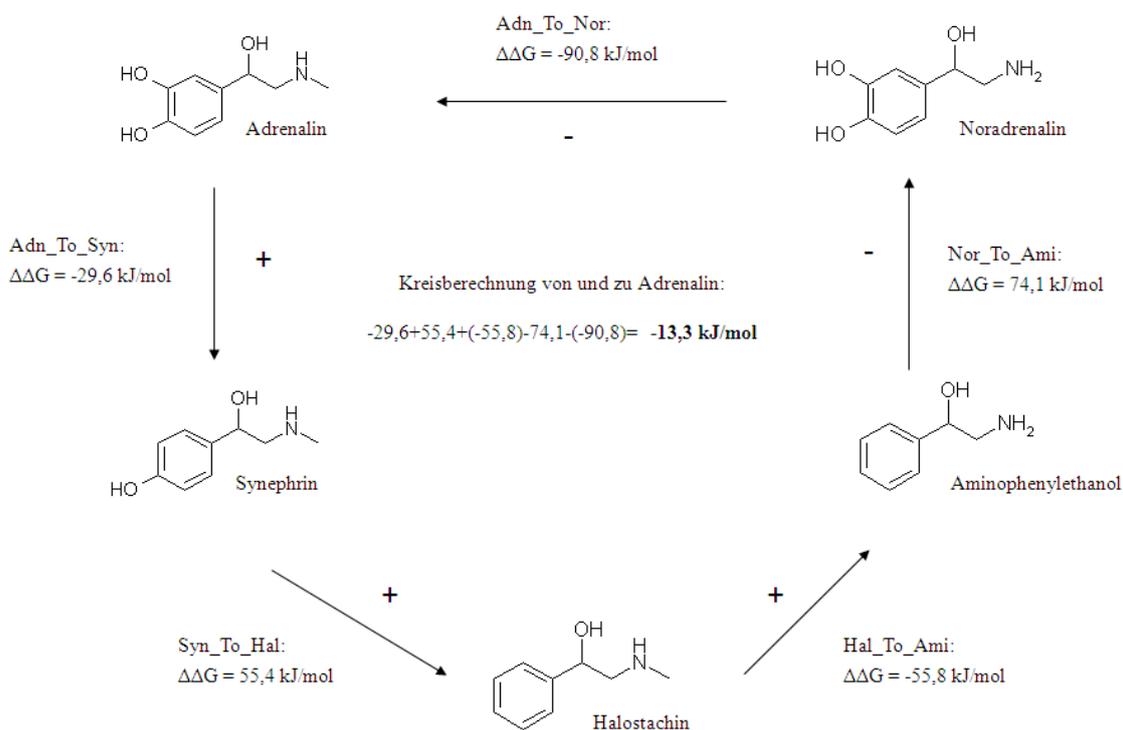


(a) unter Einbeziehung von Synephrin

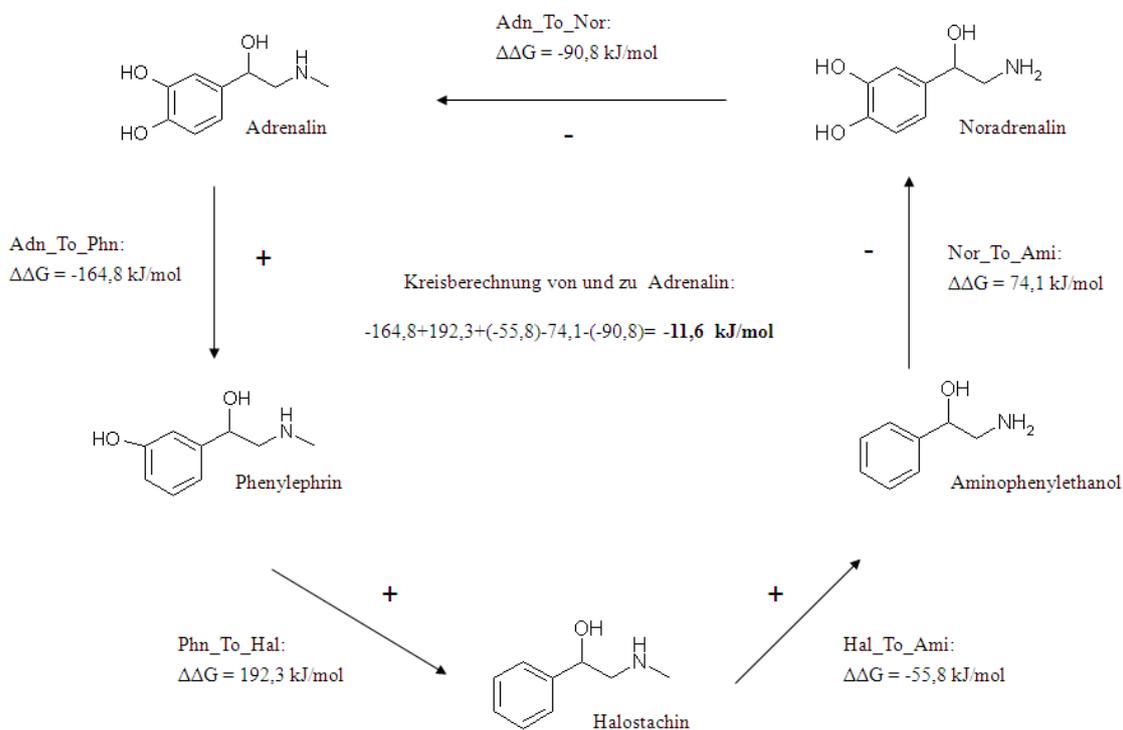


(b) unter Einbeziehung von Phenylephrin

Abb. 5.24: Ergebnisse der TI-Berechnungen der protonierten Phenylethylamine für den Kreisprozess in Wasser



(a) unter Einbeziehung von Synephrin



(b) unter Einbeziehung von Phenylephrin

Abb. 5.25: Ergebnisse der TI-Berechnungen der protonierten Phenylethylamine für den Kreisprozess im Vakuum

funktionelle Gruppen jeweils entfernt wurden. Dass die Umwandlungen in sich konsistent sind, kann anhand eines Kreisprozesses gezeigt werden. Dafür werden mehrere Transformationen so hintereinander ausgeführt, dass am Ende das Ausgangsmolekül wieder erhalten wird. Die Freie Enthalpie muss dann in der Summe 0 kJ/mol ergeben. Als Startmolekül wurde Adrenalin gewählt. Die Transformationen wurden in Wasser und in Vakuum durchgeführt, einmal mit Synephrin und einmal mit Phenylephrin als Übergangsmolekül.

Für die Simulation $Adrenalin \rightarrow Synephrin \rightarrow Adrenalin$ in Wasser erhält man $\sum \Delta G = -0,4$ kJ/mol (Abb. 5.24(a)). Wird anstelle von Synephrin Phenylephrin als Übergangsmolekül verwendet so ergibt sich $\sum \Delta G = 0,8$ kJ/mol (Abb. 5.24(b)). Beide Werte stehen in gutem Einklang mit dem theoretischen. In den Abbildungen ist die Reihenfolge der Transformation für den Kreisprozess mit einem Pfeil angegeben. Die tatsächlich durchgeführte Transformation entspricht diesem Weg jedoch nicht immer, da wie bereits beschrieben funktionelle Gruppen nur entfernt und nicht hinzugefügt wurden. Bei diesen Schritten wurde der berechnete Energiewert dementsprechend subtrahiert, was durch ein Minuszeichen am Pfeil kenntlich gemacht wurde. Der dazugehörige Simulationsschritt ist mit Start_To_Stopp bezeichnet, was für das Start- und das Zielmolekül steht.

Bei der Simulation im Vakuum konnten allerdings nicht gleichermaßen konsistente Ergebnisse erzielt werden. Hier ergibt die Berechnung des thermodynamischen Kreises unter Einbeziehung von Synephrin $\sum \Delta G = -13,3$ kJ/mol (Abb. 5.25(a)) und von Phenylephrin $\sum \Delta G = -11,6$ kJ/mol (Abb. 5.25(b)). Die einzelnen Teilschritte der Simulation für sich betrachtet scheinen aber jeweils zu konvergieren. Die Ergebnisse der drei Teilschritte (1) Entfernen der Ladung, (2) Entfernen der funktionellen Gruppe und (3) Wiederhinzufügen der Ladung an dem neuen Atom, sind im Anhang F aufgeführt.

Aus den Wasser- und Vakuum-Werten können dann die Differenzen der Freien Solvationsenthalpien $\Delta\Delta G_{solv}$ erhalten werden. Wie bereits in Abschn. 2.3.5 beschrieben, werden mit der Thermodynamischen Integration keine absoluten Energien berechnet, sondern nur Energiedifferenzen zwischen zwei transformierten Molekülen. Daher braucht auch keine Korrektur der Werte bezogen auf Standardbedingungen, wie von Gilson et al. [1997] beschrieben, vorgenommen werden. Die Einzelwerte der Freien Enthalpien in Vakuum und Wasser, sowie

Tab. 5.25: Freie Enthalpien in Vakuum (ΔG_{Vakuum}) und Wasser (ΔG_{Wasser}) berechnet mit der TI sowie die daraus resultierende Differenz der Freien Solvationsenergie ($\Delta\Delta G_{solv}$) für die Simulation vom Start- zum Stopp-Molekül.

Startmolekül	→	Stoppmolekül	ΔG_{Wasser} [kJ/mol]	ΔG_{Vakuum} [kJ/mol]	$\Delta\Delta G_{solv}$ [kJ/mol]
Adrenalin	→	Noradrenalin	-117 ± 2,7	-91 ± 1,1	-27
Adrenalin	→	Phenylephrin	-168 ± 2,9	-165 ± 3,2	-3
Adrenalin	→	Synephrin	-19 ± 2,8	-30 ± 3,2	11
Halostachin	→	Aminophenylethanol	-77 ± 2,4	-56 ± 1,4	-21
Noradrenalin	→	Aminophenylethanol	90 ± 4,0	-74 ± 4,2	16
Phenylephrin	→	Halostachin	217 ± 2,7	192 ± 1,5	25
Synephrin	→	Halostachin	68 ± 2,1	55 ± 0,8	12

Tab. 5.26: Freie Solvatationsenthalpien für die basischen und protonierten Substanzen berechnet mit AMSOL jeweils mit AM1- und PM3-Parametrisierung, gewichtet nach dem jeweiligen Auftreten in Gasphase und Wasserphase. Alle Angaben in [kJ/mol].

	$\Delta G_{solv,bas}$		$\Delta G_{solv,prot}$	
	AM1	PM3	AM1	PM3
Adrenalin	-61	-75	-276	-300
Aminophenylethanol	-32	-46	-280	-297
Halostachin	-31	-42	-244	-272
Noradrenalin	-67	-75	-317	-340
Phenylephrin	-50	-63	-272	-290
Synephrin	-56	-66	-263	-282
Tyramin	-45	-42	-310	-317

die daraus berechneten $\Delta\Delta G_{solv}$ -Werte stehen in Tab. 5.25. Ähnliche Werte wurden auch von Mordasini und McCammon [2000] bei der Berechnung relativer Freier Hydratationsenergien für Pyrogallol, Catechol, Phenol und Benzol erhalten. Für die Entfernung einer OH-Gruppe z.B. *Pyrogallol* \rightarrow *Catechol* oder *Catechol* \rightarrow *Phenol* wurde eine Differenz der Freien Solvatationsenthalpien von 13-23 kJ/mol berechnet. In diesem Rahmen finden sich auch die Werte der Phenylethylamine (z.B. $\Delta\Delta G_{solv} = 11$ kJ/mol für *Adrenalin* \rightarrow *Synephrin* oder $\Delta\Delta G_{solv} = 25$ kJ/mol für *Phenylephrin* \rightarrow *Halostachin*). Auch die Unterschiede in den ΔG_{Wasser} - und den ΔG_{Vakuum} -Werten sind ähnlich.

Die Differenzen der Freien Solvatationsenthalpien machen eine Aussage darüber, welches Molekül besser solvatisiert wird. Ist $\Delta\Delta G_{solv}$ wie im Beispiel der Entfernung einer OH-Gruppe positiv, so ist die Freie Solvatationsenthalpie des Ausgangsmolekül um diesen Betrag kleiner als die des Endmoleküls und das Ausgangsmolekül somit besser solvatisierbar. Betrachtet man die Entfernung der Methylgruppe wie bei *Adrenalin* \rightarrow *Noradrenalin* und *Halostachin* \rightarrow *Aminophenylethanol* so werden zwischen 21 und 27 kJ/mol frei, d.h., dass das Endmolekül als protoniertes primäres Amin besser solvatisiert werden kann. Das kann auch mit den bereits vorgestellten RDF-Werten in Einklang gebracht werden.

Zum Vergleich der TI-Ergebnisse mit den AMSOL-Werten müssen aus den Freien Solvatationsenthalpien für die protonierten Moleküle entsprechend der durchgeführten Transformation ebenfalls die Differenzen berechnet werden. Die Werte der Freien Solvatationsenthalpien der protonierten Moleküle berechnet mit AM1- und PM3-Parametrisierung stehen in Tab. 5.26. Die Werte sind nach dem Vorkommen der Konformere in der Gasphase und in Lösung gewichtet worden. Zum Vergleich sind zusätzlich die Werte der unprotonierten Moleküle nochmal mit aufgeführt. Die Differenzen der Freien Solvatationsenthalpien sind mit den Abweichungen zu den TI-Werten in Tab. 5.27 zusammengefasst.

Betrachtet man nun die Übereinstimmung der mit den verschiedenen Methoden ermittelten Freien Solvatationsenthalpien, so sind diese nur zum Teil gegeben. Die niedrigsten Differenzen zeigen mit durchschnittlich 3-7 kJ/mol die Paare *Adrenalin* - *Synephrin*, *Adrenalin* - *Phenylephrin*, *Phenylephrin* - *Halostachin* und *Synephrin* - *Halostachin*. Die größten Abweichungen können bei *Noradrenalin* - *Aminophenylethanol* beobachtet werden. Bei die-

Tab. 5.27: Differenzen der mit AMSOL berechneten Freien Solvatationsenergie entsprechend der TI-Transformation für protonierten Substanzen jeweils mit AM1 und PM3 Parametrisierung und Vergleich mit den TI-Werten. Alle Angaben in [kJ/mol].

Startmolekül	→	Stoppmolekül	$\Delta\Delta G_{solv,prot}$		$\Delta\Delta G_{solv}$	Diff	
			AM1	PM3		TI	AM1
Adrenalin	→	Noradrenalin	-41	-40	-27	-14	-13
Adrenalin	→	Synephrin	4	10	-3	7	13
Adrenalin	→	Phenylephrin	13	18	11	2	7
Halostachin	→	Aminophenylethanol	-36	-25	-21	-15	-4
Noradrenalin	→	Aminophenylethanol	37	42	16	21	27
Phenylephrin	→	Halostachin	28	18	25	3	7
Synephrin	→	Halostachin	19	19	12	7	2
MUE						9,9	10,4

ser Umwandlung sind zwei Hydroxylgruppen auf einmal entfernt worden. Dabei sind die $\Delta\Delta G_{solv}$ -Werte der TI-Rechnung schon geringer als erwartet und liegen in der selben Größenordnung wie die Werte der Entfernung einer OH-Gruppe. Nach Mordasini und McCammon [2000] nimmt die Freie Solvatationsenthalpie bei der Entfernung von zwei Hydroxylgruppen um fast doppelt so viel ab. Auch die Transformation vom sekundären zum primären Amin zeigt mit Differenzen von ~ 14 kJ/mol größere Abweichungen. Beim Vergleich der Differenzen kann keine Präferenz für die AM1- oder PM3-Parametrisierung erkannt werden. Der MUE beträgt für beide Parametrisierungen ~ 10 kJ/mol. Dabei ist auch die Fehlergenauigkeit der AMSOL-Rechnung an sich zu beachten. Sie ist im Vergleich zu den Berechnungen von neutralen Molekülen mit MUE = 4,3 kcal/mol (AM1) und MUE = 4,4 kcal/mol (PM3) um einiges höher [Hawkins et al., 2004b]. Dies entspricht ~ 18 kJ/mol. Die Berechnungsmethode ist jedoch für protonierte Moleküle deshalb nicht unbedingt ungenauer als für neutrale. Wie die Absolut-Werte der Freien Solvatationsenthalpien (Tab. 5.26) zeigen, sind die Werte der protonierten Moleküle um ein Vielfaches höher als die der neutralen. Damit ist der relative Fehler für beide Methoden in etwa gleich groß.

Die Abweichungen der TI- und AMSOL-Rechnung liegen in der Fehlergenauigkeit der Methoden. Abschließend kann daher nicht eindeutig geklärt werden, inwieweit intramolekulare Wechselwirkungen von AMSOL berücksichtigt werden im Vergleich zu einem expliziten Wassermodell. Es stellt sich die Frage, ob es sich nicht lohnt, diese Ungenauigkeit in Kauf zu nehmen, um mit der relativ einfach durchzuführenden semi-empirischen AMSOL-Rechnung schnell zu Ergebnissen zu kommen. Die MD-Simulation erfordert im Vergleich dazu ein viel aufwendigeres Molekül-Setup und die Berechnung an sich dauert vor allem bei der Simulation in Wasser mehrere Tage pro Molekül. Soll das Solvatationsverhalten verschiedener Moleküle im Vergleich eingeschätzt werden, so reicht die AMSOL-Methode mit ihrer Genauigkeit aus.

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Lösungsverhalten von Phenylethylaminen mithilfe von thermodynamischen Ersatzprozessen dargestellt. Einige dieser Prozesse konnten thermodynamisch untersucht, andere nur mittels quantenchemischer Berechnung charakterisiert werden. Ziel war es, somit ein besseres Verständnis des Lösungsprozesses selbst zu erhalten als auch zu klären, warum ein Teil der Substanzen trotz hydrophiler Substituenten schlecht wasserlöslich ist. Die Wasserlöslichkeit ist von entscheidender Bedeutung, damit ein Wirkstoff vom Körper aufgenommen und schließlich zum Wirkort gebracht werden kann. Damit spielt sie auch für die galenische Formulierung eine wichtige Rolle. In bisherigen Untersuchungen von Kempf [2000], Machon [2003] sowie Knoblauch und Zimmermann [2007] hat sich der thermodynamische Ansatz als geeignete Methode zur Beschreibung von Lösungsprozessen erwiesen. Allerdings wurden bisher hauptsächlich Naphthalinderivate als Modellsubstanzen verwendet. Mit der vorliegenden Arbeit sollte daher die Übertragbarkeit auf *drug like substances* untersucht werden.

Zuerst sind die Sättigungskonzentrationen der Phenylethylamine in Wasser experimentell bestimmt worden. Sie liegen zwischen 0,342 mol/l für Aminophenylethanol und 0,0047 mol/l für Adrenalin und erstrecken sich nach Ph.Eur. somit zwischen „löslich“ und „sehr schwer löslich“. Dabei zeigen die Substanzen mit nur einer Hydroxylgruppe und einem, bis auf die Seitenkette unsubstituierten Benzolring, eine größerer Löslichkeit als Substanzen mit zwei Hydroxylgruppen. Am schlechtesten löslich sind Adrenalin und Noradrenalin mit jeweils drei OH-Gruppen. Des weiteren wurden physikochemische Eigenschaften der Phenylethylamine und deren Einfluss auf die Löslichkeit untersucht. Dazu gehören der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient sowie Moleküloberfläche und -volumen. Der Verteilungskoeffizient $\log P$ erlaubt eine Aussage über die Solvatisierbarkeit einer Substanz in Wasser im Vergleich zu Octanol. Wie mit den experimentell bestimmten Werten gezeigt werden konnte, verteilen sich die Substanzen erwartungsgemäß dann umso mehr in Wasser, je mehr Hydroxylgruppen sie enthalten, so dass der Verteilungskoeffizient für Adrenalin und Noradrenalin mit $\log P = -0,4$ kleiner ist als z.B. für Halostachin ($\log P = 0,8$). Lediglich die Phenylethylamine mit einem unsubstituierten aromatischen Ring sind besser in Octanol als in Wasser solvatisierbar. Daher stellte sich die Frage, warum die Substanzen, die prinzipiell besser hydratisiert werden, schlechter löslich sind. Zunächst sind die Moleküloberflächen und -volumina mit den Programmen AMSOL und MOLINSPIRATION berechnet worden. Wie gezeigt werden konnte, liefert das Verhältnis aus TPSA (*topological polar surface area*) und

SASA (*solvent accessible surface area*) dieselbe Reihenfolge der Hydratationseigenschaften wie die Freien Solvatationsenthalpien. So können mit der einfachen Berechnung dieser beiden Parameter die Solvatationseigenschaften verschiedener Substanzen miteinander verglichen werden. Der Anteil der polaren Oberfläche konnte mithilfe der σ -Oberflächen aus der COSMO-Rechnung anschaulich dargestellt werden. Die polaren Anteile der Oberfläche geben die möglichen Interaktionsflächen zwischen den Molekülen und dem polaren Lösungsmittel Wasser wieder. Es konnte mit dieser graphischen Darstellung gezeigt werden, dass einige Substanzen intramolekulare Wechselwirkungen eingehen, so dass der Anteil an polarer Oberfläche verringert wird. Dies könnte ein Grund für die schlechte Wasserlöslichkeit sein, wie es auch von Eger et al. [1999] beschrieben wird.

Um genauere Aussagen machen zu können sind daraufhin die thermodynamischen Größen des Lösungsprozesses und seiner Ersatzprozesse untersucht worden. Als Ersatzprozess I wird nach dem Satz von Hess die *Sublimation* und *Solvatation* bezeichnet, Ersatzprozess II steht für das *Schmelzen* und *Mischen*. Die einzelnen Parameter konnten zum Teil kalorimetrisch bestimmt werden. Die nicht experimentell zugänglichen Größen wurden mithilfe von quantenchemischen Programmen oder aus dem Kreisprozess heraus berechnet.

Zunächst ist der Lösungsprozess selbst untersucht worden. Die Lösungsenthalpie $\Delta H_{lös}^{\circ}$ konnte kalorimetrisch bestimmt werden. Die Berechnung der Freien Lösungsenthalpie $\Delta G_{lös}^{\circ}$ erfolgte aus der Sättigungskonzentration. Entsprechend ihrer Löslichkeiten zeigen Adrenalin und Noradrenalin mit $\Delta G_{lös}^{\circ} \approx 13$ kJ/mol die höchsten Werte. Doch auch die gut löslichen Substanzen Halostachin und Aminophenylethanol haben positive Freie Lösungsenthalpien ($\Delta G_{lös}^{\circ} \approx 2$ kJ/mol). Dass trotz positiver Gibbs'scher Energie ein Teil der Substanz in Lösung geht, liegt an der unterschiedlichen energetischen Verteilung der einzelnen Konformere. Die experimentell bestimmten thermodynamischen Größen sind als gewichtete Mittelwerte zu verstehen. Die verschiedenen Konformere sind z.B. bei der Berechnung der Freien Solvatationsenthalpien ΔG_{sol}° mit dem Programm AMSOL berücksichtigt worden. Wird die Freie Lösungsenthalpie mit dem Ersatzprozess I aus der Freien Sublimationsenthalpie und der minimalen Freien Solvatationsenthalpie berechnet, so entstehen negative Werte. Demnach haben einzelne Moleküle durchaus genügend Energie, um in Lösung gehen zu können.

Für die Berechnung des Ersatzprozesses I sollte die Freie Sublimationsenthalpie ΔG_{sub}° der Phenylethylamine mithilfe der Transpirationsmethode experimentell bestimmt werden. Es hat sich aber herausgestellt, dass bis auf Aminophenylethanol, Halostachin und Tyramin die Substanzen zu geringe Dampfdrücke aufweisen, um diese experimentell bestimmen zu können. Daher musste eine Alternative gefunden werden. Diese bestand darin, die Dampfdrücke der flüssigen Phase mit COSMOTHERM zu berechnen und anschließend die daraus berechneten Verdampfungsenthalpien mithilfe des thermodynamischen Kreisprozesses in die Sublimationsenthalpien umzurechnen. Die Ergebnisse für die mit beiden Methoden bestimmten Substanzen Aminophenylethanol, Halostachin und Tyramin haben gezeigt, dass beide Verfahren äquivalent sind. Die Werte der Freien Sublimationsenthalpien steigen mit zunehmender Anzahl an Hydroxylgruppen im Molekül von $\Delta G_{sub}^{\circ} = 69$ kJ/mol für R- und S-Aminophenylethanol bis zu $\Delta G_{sub}^{\circ} = 300$ kJ/mol für Adrenalin. Außerdem konnte festgestellt werden, dass die Position der OH-Gruppe einen Einfluß auf die Freie Sublimationsenthalpie hat. Ist der Benzolring hydroxyliert wie bei Tyramin, so ist ΔG_{sub}° größer als bei

Aminophenylethanol und Halostachin, bei denen die OH-Gruppe an die Seitenkette substituiert ist. Die großen Freien Sublimationsenthalpien zeigen, dass sehr viel Energie benötigt wird, um die intermolekularen Wechselwirkungskräfte zu überwinden und ein Molekül aus dem Kristallverband der festen Substanz herauszulösen. Als Maß für die Gitterenergie kann ebenso die Schmelzenthalpie betrachtet werden. Daher sind auch die Schmelzenthalpien ΔH_{melt} der Phenylethylamine kalorimetrisch bestimmt worden.

Durch Auswertung der Ersatzprozesse konnte gezeigt werden, dass die Gitterkräfte der festen Substanzen durch die bei dem Solvatations- bzw. Mischprozess freiwerdende thermische Energie nicht kompensiert wird und daraus die schlechte Löslichkeit vieler Phenylethylamine resultiert. Die Solvatationswerte selbst sind mit dem Programm AMSOL berechnet worden. Dazu mussten zunächst die relevanten Konformere der einzelnen Substanzen bestimmt werden. Aufgrund der freibeweglichen Ethylamin-Seitenkette der Phenylethylamine sind eine Vielzahl an unterschiedlichen Strukturen denkbar. Mithilfe von geeigneten Minimierungsschritten wurde mit dem Programm MOE die Konformerenzahl reduziert, was folgend auch die Rechendauer und -leistung verminderte. Die AMSOL-Berechnung ist sowohl mit AM1- als auch mit PM3-Parametrisierung durchgeführt worden. Beim Vergleich mit den aus experimentellen Daten berechneten Freien Solvatationsenthalpien konnte keine direkte Präferenz für ein Parametrisierungsmodell festgestellt werden. Vielmehr sind die Substanzen mit nur einer Hydroxylgruppe mit AM1-Parametrisierung genauer berechnet worden, die Substanzen mit mehreren Hydroxylgruppen mit PM3-Parametrisierung.

Desweiteren wurde das Verfahren der Konformerenzichtung modifiziert. In den bisherigen Untersuchungen mit den Naphthalinderivate als Modellsubstanzen sind die einzelnen Konformere nach der Bildungsenergie in der Gasphase gewichtet worden. Es hat sich herausgestellt, dass diese Methode bei den Phenylethylaminen zu ungenauen Werten der Freien Solvatationsenthalpien im Vergleich zu den experimentellen Werten führte. Weniger starre Moleküle, als die bisher verwendeten planaren Naphthalinderivate, nehmen in der Lösung andere Konformationen an als in Vakuum. Das liegt daran, dass die funktionellen Gruppen Wechselwirkungen mit den Lösungsmittelmolekülen eingehen und dies zu einer Konformationsänderung führt. Daher ist es nicht ausreichend, zur Wichtung einen Gasphasen- oder Lösungs-Parameter zu verwenden, da die Konformere in der Gasphase und in der Lösung unterschiedlich wahrscheinlich sind. Die Freie Solvatationsenthalpie ist deshalb aus der Freien Enthalpie in Anwesenheit des Lösungsmittels, gewichtet nach dem Vorkommen der Konformere in der Lösung, und aus der Freien Enthalpie in der Gasphase, gewichtet nach der Bildungsenergie in der Gasphase, berechnet worden. Diese Ergebnisse zeigen die beste Übereinstimmung mit den experimentell ermittelten Werten.

Die thermodynamischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die schlechte Wasserlöslichkeit in den hohen Gitterkräften begründet liegt. In wieweit die ebenfalls festgestellten intramolekularen Wechselwirkungen und die damit verbundene mögliche schlechte Zugänglichkeit für Wassermoleküle einen Einfluss haben, wurde mithilfe von MD-Simulationen untersucht. Aus den erhaltenen Trajektorien sind Radiale-Dichte-Verteilungsfunktionen erstellt worden. Diese zeigen, dass alle polaren Substituenten mit Wassermolekülen Wechselwirkungen eingehen. Die Abstandsbestimmung der einzelnen Substituenten zeigt gerade für protonierte Substanzen eine Affinität zur Ausbildung von intramolekularen Wechselwirkungen.

Diese vermindern zwar die Assoziation mit Wassermolekülen, verhindern die Solvatation aber nicht. Daher können die intramolekularen Wechselwirkungen nicht der Grund für die schlechte Löslichkeit sein. Die abschließende Berechnung von Freien Solvatationsenthalpiedifferenzen mit der Thermodynamischen Integration konnte nicht zu Klärung beitragen, ob die intramolekularen Wechselwirkungen von AMSOL korrekt berücksichtigt werden. Dazu bedarf es noch intensiverer Beschäftigung mit der MD-Simulation und evtl. einer von den Standardparametern abweichenden Parameterauswahl, was im Rahmen dieser Arbeit leider nicht mehr durchgeführt werden konnte.

Mit vielen Methoden, wie z.B. der Bestimmung des Verteilungskoeffizienten oder der polaren Oberflächen, kann recht schnell eine Aussage über das Solvatationsverhalten von Substanzen gemacht werden. Das lässt sich oft schon aus dem allgemeinen Grundsatz *similia similibus solvuntur* herleiten. Über die Löslichkeit selbst kann damit jedoch keine Aussage getroffen werden. Der in dieser Arbeit gewählte thermodynamische Ansatz bietet die Möglichkeit, das Lösungsvermögen von Substanzen zu bestimmen und dabei gleichzeitig Informationen über den Lösungsprozess an sich zu erhalten. Dies ist ein entscheidender Vorteil im Gegensatz zu vielen anderen Methoden, mit denen Löslichkeiten berechnet werden. Die auf Gruppenbeiträgen, QSAR oder Neuronalen Netzen beruhenden Ansätze können zwar die Löslichkeit mit einer bestimmten Genauigkeit vorhersagen, aber nur so lange die untersuchten Moleküle Ähnlichkeit mit den Molekülen des Trainingsdatensets haben. Dazu kommt, dass diese Methoden einer sog. *Black Box* gleichen, d.h., es werden bestimmte Eingangsdaten eingegeben und man erhält ein Ergebnis ohne genaue Kenntnisse der Zwischenschritte.

Es konnte gezeigt werden, dass der vorgestellte thermodynamische Ansatz zur Darstellung des Lösungsprozesses auch für *drug like molecules* angewendet werden kann. Er bietet die Möglichkeit, die Teilschritte des Lösungsprozesses in Abhängigkeit von der Position einzelner Substituenten zu beurteilen. Es hat sich aber auch gezeigt, dass die Anwendung mit dem Übergang von planaren Modellsubstanzen zu beweglicheren Molekülen mit mehr funktionellen Gruppen komplizierter wird. Angefangen bei der gezielteren Konformationsuche, um die Anzahl der möglichen Konformere auf die relevanten zu beschränken, über alternative Verfahren der Dampfdruckbestimmung aufgrund der für die experimentelle Bestimmung zu geringen Drücke bis hin zu genaueren Wichtungsverfahren, die die unterschiedliche Konformationsverteilung in Wasser- und Gas-Phase berücksichtigen. Zum derzeitigen Stand der Forschung ist die Anwendung des thermodynamischen Ansatzes jedoch noch nicht ohne experimentelle Daten möglich. Dazu wird noch die Berechnung der Sublimationsenthalpie, für die genauere Kenntnisse über den Gitteraufbau von Molekülen gebraucht werden, benötigt. Sobald dies realisiert werden kann, ist auch die Berechnung von Sättigungskonzentration über den thermodynamischen Kreisprozess und die Anwendung beim computerbasierten Wirkstoffdesign möglich. Denn die Wasserlöslichkeit von Arzneistoffen wird immer ein limitierender Faktor für die pharmazeutische Wirkung sein und schlechte Lösungseigenschaften eine Herausforderung für die pharmazeutische Entwicklung. Bei genauer Kenntnis des Lösungsvorgangs und der die Löslichkeit limitierenden Faktoren wird diese Herausforderung künftig einfacher zu bewältigen sein.

Summary

The given thesis examines the dissolution process of phenylethylamines using thermodynamical methods and quantum chemical calculations. Thereby the dissolution process is split into substitution processes in accordance with the Hess theorem. The goal of the thesis is to gain a better understanding of the dissolution process itself and to find an explanation for the poor water solubility of some substances considering the presence of hydrophilic substituents. The water solubility is a key factor in allowing a drug to be absorbed by the human body and to be delivered to its desired target site. Hence the solubility plays a crucial role in the galenic development. In recent studies conducted by Kempf [2000], Machon [2003] as well as Knoblauch and Zimmermann [2007] it was demonstrated that the thermodynamical approach used within this thesis is a sound method to describe the dissolution processes. Naphthalene derivatives have been used as model substances so far. In the course of this thesis, the transferability and applicability of the approach onto drug like substances was examined.

Firstly the saturation concentration of the phenylethylamines in water was determined through experiment. All values are in the range between 0.342 mol/l for aminophenylethanol and 0.0047 mol/l for adrenaline and can thus be classified from „soluble“ to „very slightly soluble“ according to the Ph.Eur. Substances with only one hydroxyl group and one (apart from the side chain) unsubstituted benzene ring exhibit a higher degree of solubility than substances with two hydroxyl groups. The poorest solubility is observed with adrenaline and noradrenaline, both containing three OH-groups. In addition, the physicochemical properties of the substances and their effect on solubility were analysed. These properties include the octanol/water partition coefficient as well as the volume and surface of the molecules. The partition coefficient $\log P$ is a measure for the ratio of the concentration of a substance in water to its concentration in octanol. The experimental results illustrate, that the distribution of the substances in water is higher for molecules containing more OH-groups. Accordingly, the partition coefficient is smaller for adrenaline and noradrenaline ($\log P = -0.4$) than the value found for halostachine ($\log P = 0.8$). Only the phenylethylamines with an unsubstituted aromatic ring are more soluble in octanol than in water. This raises the question why substances which can be hydrated more easily on one hand are less soluble on the other hand. To address this question the volumes and surfaces of the molecules have been calculated using AMSOL and MOLINSPIRATION. It was shown that the ratio calculated from the TPSA (*topological polar surface area*) and SASA (*solvent accessible surface area*) describes the same order as the free solvation energies. Thus it is possible to compare the solvation

properties of different substances using these simple calculations. The fraction of the polar surface was visualized using the σ -surfaces from the COSMOtherm computation. The polar areas of the surface show potential interaction points between the molecules and the polar solvent water. Using this graphical presentation, it was possible to demonstrate that some of the substances have intramolecular interactions which decrease the visible polar surface. This is one possible reason for poor water solubility, which was also described by Eger et al. [1999].

To further qualify these basic observations, the substitution processes were used to describe and analyse the dissolution process. Substitution process I includes the sublimation as well as the solvation according to the Hess theorem. Substitution process II is composed of melting and mixing. Some of the parameters were analysed experimentally. The values not available by performing practical measurements were computed using quantum chemical software or were derived from the thermodynamic cycle.

First, the dissolution process itself was under examination. The dissolution enthalpy $\Delta H_{lös}$ was measured using calorimetric methods. The free dissolution enthalpy was calculated using the saturation concentration. According to their poor solubility adrenaline and noradrenaline exhibited the highest values with ≈ 13 kJ/mol. Even the well soluble substances, namely halostachine and aminophenylethanol, showed positive enthalpy values ($\Delta G_{lös}^{\circ} \approx 2,2$ kJ/mol). The fact, that the substances are still partially soluble despite positive free energies, can be attributed to the different energetic distribution of the conformers. All values obtained through experiment must thus be understood as averages. In all computational methods used, e.g. the calculation of free solvation energies ΔG_{solv}° in AMSOL, the different conformers have been taken into account. When the free solvation enthalpy is calculated using substitution process I from the free sublimation energy and the minimal free solvation energy, the result is negative. Subsequently, single molecules have sufficient energy to dissolve.

To facilitate the computation of substitution process I, the free sublimation energy ΔG_{sub}° of the phenylethylamines had to be measured using the transpiration method. However, it turned out that most of the substances (with the exception of aminophenylethanol, halostachine and tyramine) did not have sufficient vapour pressure of sublimation for the method to be applied. In turn an alternative had to be developed. Thus the vapour pressure in the liquid state was calculated using COSMOtherm and then the value was transformed using the cycle process. This method was successfully validated using the substances for which the transpiration method was applicable. The values for the free sublimation energy raise with an increasing number of hydroxyl groups from $\Delta G_{sub}^{\circ} = 69$ kJ/mol for R- and S-aminophenylethanol up to $\Delta G_{sub}^{\circ} = 300$ kJ/mol for adrenaline. It was also shown that the position of the hydroxyl group does indeed have an influence on the free sublimation enthalpy. If the benzol ring is monosubstituted, which is the case with tyramine, then ΔG_{sub}° is higher than it is for aminophenylethanol and halostachine which contain the OH-group within their side chains. The high sublimation enthalpies show that a lot of energy is required to extract a molecule from within the crystal lattice of the solid substance. The molecules have high intermolecular interactions which need to be compensated for. The free melting energy can be used as an alternative measure for the lattice energy. Accordingly the melting

enthalpies ΔH_{melt} have been measured using calorimetical methods.

Using the insights obtained by interpreting the results of the substitution processes it is shown that the lattices energies were not compensated for by the energies gained during the melting and mixing steps. The poor water solubility of many phenylethylamines is a direct result of this. The solvation values have been computed using the AMSOL calculation program. To facilitate this, the different conformers had to be identified first. Due to the freely moveable ethylamine side chain of the phenylethylamines, a multitude of structures is possible. Thus in order to reduce the computing time required, the number of conformers was reduced using the program MOE with appropriate minimization steps. The computation itself was performed using the AM1 as well as the PM3 parameter set. No strong bias for one of the sets could be determined when comparing the results with the data extracted from experimental measurements. In fact substances with only one hydroxyl group were calculated more precisely with AM1 while the PM3 parameters achieved better results for substances with a higher number of hydroxyl groups.

Additionally a modified method for the weighting of the conformers is proposed. In previous publications based on naphthalene derivates the conformers have been weighted by their heats of formation in the gas phase. As shown during the course of our analysis this leads to inaccurate results when used with phenylethylamines. Molecules less rigid than the planar naphthalenes tend to use other conformations in solution than in vacuum due to the formation of hydrogen bonds with the solvent. Therefore it is not sufficient to use only weighting factors based on gas phase or liquid phase parameters. Instead the free solvation enthalpy is weighted using the free energy in presence of a solvent while the free energy in the gas phase is weighted using the heat of formation in the gas phase. The results are in good agreement with the experimental methods.

The thermodynamic experiments have shown that high lattice energies are a root cause of poor water solubility. The additional influence of hydrogen bonds was examined next using MD simulations. Since these interactions may block the accessibility of the molecules for water molecules they are an essential factor to understand solubility. The radial distribution functions which have been derived from the trajectories show that all polar substituents do indeed do interact with the water molecules. Although the distance measurements of the substituents show mutual reactions especially for protonated amines, they only reduce the association with water but do not prevent it. Hence the intramolecular interactions are not a key cause for poor solubility. The computation of the differences in the free solvation enthalpies using the thermodynamic integration was in the end unable to decide whether intramolecular interactions are correctly accounted for in AMSOL. Intensive analysis of the MD simulation and modification of the standard parameters, both clearly being outside the scope of this work, will be necessary to cast a final vote.

Many methods presented here, such as the calculation of the partition coefficient and the polar surface areas are suitable to get a quick idea about the solvation behaviour of a substance. This can also be deduced from the common principle *similia similibus solvuntur*. This is however not sufficient to describe the solubility. The approach chosen in the course of this thesis allows the determination of the dissolution behaviour of the substances as well

as gaining an understanding of the dissolution process itself. This is a striking advantage compared to other methods available for the calculation of solubility. These methods based on group contribution methods, QSAR or neural networks can predict solubility within certain parameters but are limited to substances similar to the compounds within the respective training set. They only act as a *black box* and do not deliver an insight into why a substance is poorly soluble or not.

It was demonstrated that the presented thermodynamic approach describing the dissolution process can indeed be transferred to drug like molecules. It offers the possibility to judge the intermediate steps of the dissolution process regarding the influence of the substituents. However it also became apparent that the process becomes more complicated when it is transferred from simple planar substances to more complex molecules which allow for more functional groups and higher degrees of freedom. The more complex search for relevant conformers, the alternate methods developed to get the vapour pressure and finally the different weighting scenarios are only some consequences. Given the current progress in science the application of the thermodynamic method is not possible without experimental data. Additionally the lattice structure must be known in order to calculate the sublimation enthalpy. As soon as these preconditions are achieved, the calculation of saturation concentrations using the thermodynamical cycle becomes feasible and can be applied in the computer based design of agents. This is important, because the water solubility of drugs will always be a limiting factor regarding the pharmaceutical effectiveness. This makes poor water solubility a challenge for pharmaceutical development. With a better understanding of the dissolution process and its limiting factors in mind, it will be easier to master these problems in the future.

Anhang

A Absorptionsmaxima und Kalibriergeraden

Für die Konzentrationsbestimmungen mittels UV-spektroskopischer Messung wurden folgende Absorptionsmaxima A_{\max} und Kalibriergeraden nach der im Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Methoden erstellt und verwendet:

Tab. A.1: UV-Absorptionsmaxima und Kalibriergeraden der Phenylethylamine in Wasser

	A_{\max} [nm]	Geradengleichung	Korrelations- koeffizient r^2
Adrenalin	281,1	$y = 18,756 \cdot x + 0,0085$	0,9999
Aminophenylethanol	256,3	$y = 1,5729 \cdot x - 0,0041$	0,9999
R-Aminophenylethanol	256,3	$y = 1,5342 \cdot x + 0,0268$	0,9823
S-Aminophenylethanol	256,3	$y = 1,3586 \cdot x + 0,0097$	0,9999
Halostachin	256,2	$y = 1,2392 \cdot x + 0,0080$	0,9999
Noradrenalin	280,8	$y = 15,389 \cdot x - 0,0039$	0,9998
Phenylephrin	278,8	$y = 10,240 \cdot x + 0,0013$	0,9998
Synephrin	280,2	$y = 8,9467 \cdot x - 0,0171$	0,9999
Tyramin	283,3	$y = 11,248 \cdot x - 0,0204$	0,9999

Tab. A.2: UV-Absorptionsmaxima und Kalibriergeraden der Phenylethylamine in wassergesättigtem Octanol

	A_{\max} [nm]	Geradengleichung	Korrelations- koeffizient r^2
Adrenalin	—	—	—
Aminophenylethanol	257,8	$y = 1,4271 \cdot x + 0,0152$	0,9999
R-Aminophenylethanol	257,8	$y = 1,5485 \cdot x + 0,0551$	0,9998
S-Aminophenylethanol	257,8	$y = 1,2671 \cdot x + 0,0428$	0,9959
Halostachin	257,8	$y = 1,1862 \cdot x + 0,0005$	0,9999
Noradrenalin	280,0	$y = 4,8729 \cdot x - 0,0029$	0,9961
Phenylephrin	275,2	$y = 13,873 \cdot x + 0,0227$	0,9966
Synephrin	276,8	$y = 9,0791 \cdot x + 0,0536$	0,9923
Tyramin	278,8	$y = 13,829 \cdot x + 0,0572$	0,9966

Tab. A.3: UV-Absorptionsmaxima und Kalibriergeraden der Phenylethylamine in octanolgesättigtem Wasser

	A_{\max} [nm]	Geradengleichung	Korrelations- koeffizient r^2
Adrenalin	280,1	$y = 28,650 \cdot x - 0,0413$	0,9994
Aminophenylethanol	256,3	$y = 1,6311 \cdot x - 0,0035$	0,9998
R-Aminophenylethanol	256,3	$y = 1,5912 \cdot x + 0,0188$	0,9998
S-Aminophenylethanol	256,3	$y = 1,4141 \cdot x + 0,0095$	0,9999
Halostachin	256,3	$y = 1,2346 \cdot x + 0,0052$	0,9999
Noradrenalin	285,6	$y = 18,103 \cdot x + 0,0345$	0,9909
Phenylephrin	279,2	$y = 10,279 \cdot x - 0,0312$	0,9999
Synephrin	280,1	$y = 8,9752 \cdot x - 0,0354$	0,9999
Tyramin	281,7	$y = 10,533 \cdot x - 0,0897$	0,9998

B Methodenprüfung

Die im Abschnitt 4.2 beschriebenen Methoden wurden zum Teil mithilfe von in der Literatur beschriebenen Referenzsubstanzen dahingehend überprüft, ob mit der durchgeführten Methode die Referenzwerte der jeweiligen Standardsubstanzen reproduziert werden können.

B.1 Temperaturkoeffizienten für die Kalorimetrie

Für die Bestimmung der Temperaturkoeffizienten werden die jeweiligen Standardsubstanzen mit unterschiedlichen Heizraten aufgeschmolzen. Die genauen Heizraten und Temperaturen für die Bestimmung der Temperaturkoeffizienten für das Kalorimeter C80 II und für das Thermogravimeter TG DTA 92 stehen in Tab. B.1. Aufgrund des Arbeitens unter Stickstoffatmosphäre (Eingangsdruck 1 bar) mit dem TG DTA 92 werden diese Messungen um eine unter gleichen Bedingungen durchgeführte Leermessung korrigiert. Die Temperaturkoeffizienten selbst werden von dem Programm Setsoft 2000 nach Gl. 4.2 berechnet. Die Bestimmung der jeweiligen Schmelztemperatur erfolgt erst nach dem zweiten Aufschmelzen der Substanzprobe. Dafür ermittelt die Software die extrapolierte Onset-Temperatur.

Tab. B.1: Messwerte für die Bestimmung der Temperaturkoeffizienten des Kalorimeters C80 II und des Thermogravimeters TG DTA 92

	$T_{\text{melt Lit.}}$ [°C]	C80 II		TG DTA 92	
		Heizrate	$T_{\text{melt exp.}}$	Heizrate	$T_{\text{melt exp.}}$
		$[\frac{K}{\text{min}}]$	[°C]	$[\frac{K}{\text{min}}]$	[°C]
		-	-	2	329,64
Blei	327,43	-	-	5	329,57
		-	-	10	329,90

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung

		C80 II		TG DTA 92	
	T _{melt} soll	Heizrate	T _{melt} exp.	Heizrate	T _{melt} exp.
	[°C]	$[\frac{K}{min}]$	[°C]	$[\frac{K}{min}]$	[°C]
Indium	156,60	0,1	156,42	2	158,21
		0,2	156,64	5	158,29
		0,5	157,26	10	158,67
Zink	419,50	-	-	2	421,68
		-	-	5	422,09
		-	-	10	422,53
Zinn	231,94	0,1	231,49	2	234,19
		0,2	231,70	5	234,94
		0,5	232,14	10	234,60

B.2 Waagentest des TG DTA 92

Eine exakt abgewogene Masse Kupfersulfat-Pentahydrat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) wird mit 10 K/min von 30 °C bis 800 °C aufgeheizt. Während der Messung kommt es zur schrittweisen Freisetzung des Hydratwassers [Tanaka, 1981]:



Bei ca. 70 °C werden die ersten zwei Wassermoleküle entfernt, bei ca. 95 °C die nächsten zwei. Wie in der Darstellung des Messverlaufs in Abb. B.1 zu sehen, gehen diese beiden Peaks ineinander über, was eine gezielte Auswertung erschwert. Einen separaten, gut auswertbaren Peak zeigt jedoch die Abspaltung des letzten Hydratwassermoleküls bei ca. 210 °C. Nach dem Abkühlen auf 30 °C wird der Heizlauf wiederholt. Diese zweite Messung dient als Basislinie, die von der ersten Hauptmessung subtrahiert wird. Anschließend kann mit der Software Setsoft 2000 die Differenz der Masse des Kupfersulfats vor und nach der letzte Hydratwasserabspaltung bestimmt werden. Ein Wassermolekül trägt mit 18 g/mol zum Molekulargewicht bei. Der Massenverlust durch Abspaltung eines Wassermoleküls bezogen auf das Gesamtmolekulargewicht des $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ von 249,6 g/mol beträgt 7,2 %. Experimentell wurden 7,12 % gemessen, was eine korrekte Funktionsweise der Waage bestätigt.

B.3 Enthalpiekalibrierung des TG DTA 92

Für die Enthalpiekalibrierung wird die Schmelzenthalpie der Standardsubstanzen Indium, Zinn, Zink und Blei bestimmt. Die Substanzen werden in Platintiegeln unter Stickstoffatmosphäre (Durchflussdruck 1 bar) aufgeschmolzen. Jede Substanz wird jeweils mit 2, 5 und 10 K/min aufgeheizt. Für die Auswertung wird der zweite Aufheizgang verwendet, von dem

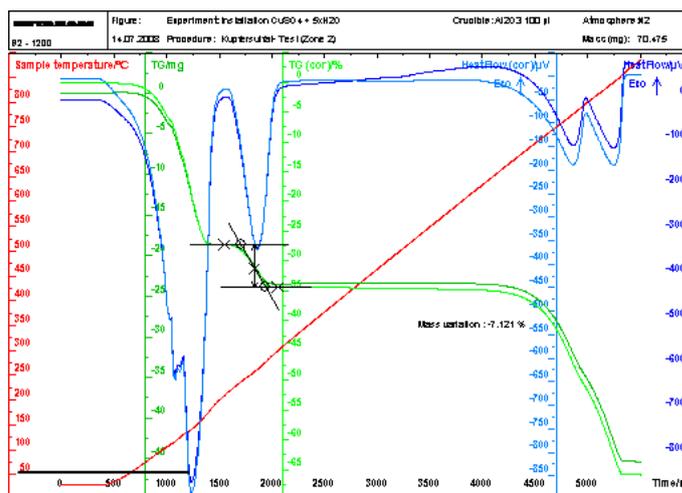


Abb. B.1: Messverlauf der Dehydratation des Kupfersulfat-Pentahydrats mit Auswertung der Massenabnahme der Dehydratation des fünften Hydratwassermoleküls

die mit gleichem Temperaturprogramm durchgeführte Leermessung abgezogen wird. Der Schmelzpeak wird integriert und die experimentelle Schmelzenthalpie in $[\mu\text{V} \cdot \text{s}/\text{mg}]$ bestimmt. In Tab. B.2 sind die Mittelwerte der Messungen mit den verschiedenen Heizraten aufgelistet, sowie die daraus errechneten Kalibrierfaktoren K_i (nach Gl. 4.3).

Tab. B.2: Messwerte für die Berechnung der Kalibrierfaktoren K_i der Standardsubstanzen für die Enthalpiekalibrierung des TG DTA 92

	$\Delta H_{\text{melt}} \text{ Lit.}$ $\left[\frac{\text{J}}{\text{g}} \right]$	Heizrate $\left[\frac{\text{K}}{\text{min}} \right]$	$\Delta H_{\text{melt}} \text{ exp.}$ $\left[\frac{\mu\text{V} \cdot \text{s}}{\text{mg}} \right]$	$\Delta H_{\text{melt}} \text{ exp.}$ $\ominus \left[\frac{\mu\text{V} \cdot \text{s}}{\text{mg}} \right]$	K_i $\left[\frac{\mu\text{V}}{\text{mW}} \right]$
Blei	23,0	2	122,253		
		5	121,935	$122,50 \pm 5,32$	5,322
		10	123,321		
Indium	28,6	2	209,883		
		5	209,426	$207,83 \pm 4,25$	7,267
		10	204,168		
Zinn	59,2	2	386,908		
		5	386,051	$387,05 \pm 7,50$	6,537
		10	388,200		
Zink	107,4	2	511,075		
		5	506,579	$506,43 \pm 12,12$	4,714
		10	501,622		

B.4 Wärmekapazitätsmessungen

Die Methoden zur Wärmekapazitätsbestimmung wurden mit den Referenzsubstanzen Aluminiumoxid (Al_2O_3) und Indium geprüft. Al_2O_3 wird auch vom *National Institute of Standards and Technology* (NIST) als Referenzsubstanz für kalorimetrische (Wärmekapazitäts-) Messungen mit entsprechenden Referenzwerten geführt. Zudem stehen viele übereinstimmende

Literaturwerte z.B. von Engel [1969] zur Verfügung. Die Wärmekapazität c_p [$\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$] von Al_2O_3 für den Temperaturbereich von 25 - 250 °C beträgt $c_p = 0,0014 \cdot T + 0,748$. Die Wärmekapazität von festem Indium ist im Bereich von 30 - 155 °C ebenfalls linear abhängig von der Temperatur. Für T in [°C] kann nach den Messergebnissen von Gronvold [1978] die Wärmekapazität mit $c_p = 0,0002 \cdot T + 0,229$ angegeben werden. Die Wärmekapazität von flüssigem Indium beträgt $c_p = -0,00008 \cdot T + 0,2679$ zwischen 158 °C und 270 °C.

Bestimmung mit Kalorimeter C80 II

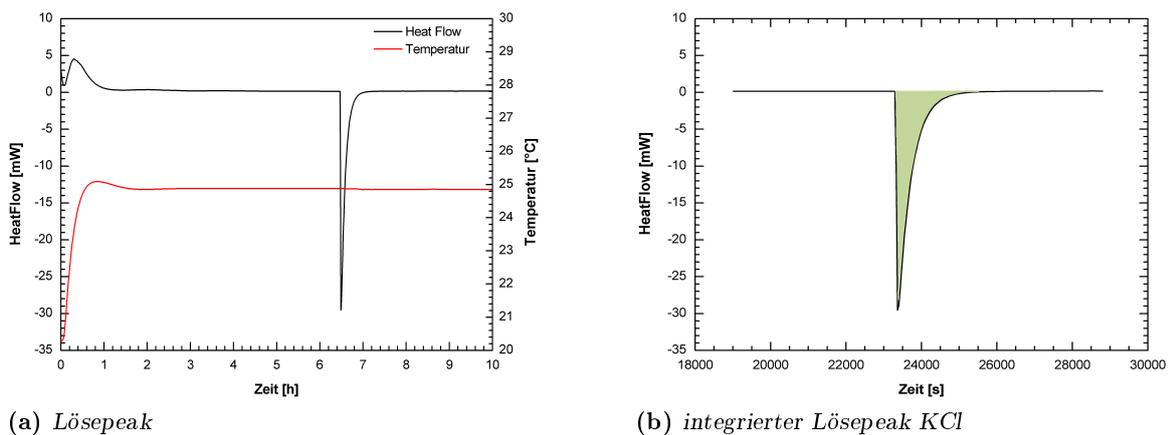
Zur Prüfung der Wärmekapazitätsbestimmung wurden Al_2O_3 und Indium mit 0,1 K/min von 25 - 250 °C aufgeheizt. Der Temperaturbereich wurde anhand der Schmelzpunkte der später zu vermessenden Phenylethylamine festgelegt. Die Messergebnisse stehen in Tab. B.3. Die mit dem Kalorimeter C80 II gemessenen Wärmekapazitäten für Al_2O_3 von $c_p = 0,0019 \cdot T + 0,7872$ und für Indium von $c_p = 0,00035 \cdot T + 0,2192$ stehen im Einklang mit den Literaturwerten.

Tab. B.3: Messergebnisse der Wärmekapazitätsbestimmung von Aluminiumoxid und Indium

Methode	Substanz	Einheit	Wärmekapazität
C 80	Al_2O_3	c_p in $\left[\frac{\text{J}}{\text{g}\cdot\text{K}}\right]$	$0,0013 \cdot T + 0,8050$
		T in [°C]	$0,0017 \cdot T + 0,7993$
			$0,0028 \cdot T + 0,7573$
	In (fest)	c_p in $\left[\frac{\text{J}}{\text{g}\cdot\text{K}}\right]$	$0,0004 \cdot T + 0,2256$
		T in [°C]	$0,00005 \cdot T + 0,2097$
			$0,0006 \cdot T + 0,2223$
TG DTA	In (fest)	c_p in $\left[\frac{\text{J}}{\text{g}\cdot\text{K}}\right]$	$0,0002 \cdot T + 0,1961$
		T in [°C]	$0,0002 \cdot T + 0,2104$
			$0,0003 \cdot T + 0,1824$
	In (flüssig)	c_p in $\left[\frac{\text{J}}{\text{g}\cdot\text{K}}\right]$	$-0,0002 \cdot T + 0,3127$
		T in [°C]	$-0,0009 \cdot T + 0,4549$
			$-0,0003 \cdot T + 0,2779$

Bestimmung mit TG TDA 92

Für die Wärmekapazitätsbestimmung mit dem TG DTA wird als Vergleichsgröße Indium verwendet. Es werden die Wärmekapazitäten sowohl für die feste als auch die flüssige Phase überprüft. Dafür wird Indium mit 2 K/min von 30 - 250 °C erhitzt. Die Auswertung von $c_p(\text{fest})$ erfolgt unterhalb des Schmelzpunktes von 156 °C; $c_p(\text{flüssig})$ wird oberhalb des Schmelzpunktes ausgewertet. Die für die Berechnung der Wärmekapazität benötigte Referenzsubstanz ist Aluminiumoxid. Das Ergebnis ist für festes Indium $c_p(\text{fest}) = 0,00023 \cdot T + 0,1963$ und für flüssiges Indium $c_p(\text{flüssig}) = -0,00047 \cdot T + 0,3485$. Die Werte sind mit den Literaturwerten vergleichbar. Es zeigt sich jedoch, dass die Genauigkeit des Kalorimeters C80 II nicht ganz erreicht werden kann, was auf die höhere Heizrate und die geringere Empfindlichkeit zurückzuführen ist.



(a) Lösepeak

(b) integrierter Lösepeak KCl

Abb. B.2: Messverlauf einer Lösungswärmemessung von Kaliumchlorid mit anschließender Peakintegration zur Auswertung

B.5 Bestimmung der Lösungsenthalpie

Als Referenzsubstanz wurde Kaliumchlorid (KCl) verwendet. Da KCl mit $c_{satt} = 330 \text{ g/l}$ leicht löslich ist, konnte nicht mit der Sättigungskonzentration gearbeitet werden, da die entsprechende Masse KCl nicht in die kleine Messzelle eingebracht werden konnte. Demnach löst sich die gesamte eingewogene Masse und die gemessene Wärmemenge konnte direkt mit der Setaram-Software als Lösungsenthalpie berechnet werden. Die Messung erfolgte isotherm bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Die Auswertung wird am Beispiel von KCl exemplarisch dargestellt. Während der Messung wird der Wärmeumsatz (HeatFlow) mit der Zeit aufgenommen. In Abb. B.2 ist ein typischer Lösepeak zu sehen. Vor und nach dem Lösevorgang befindet sich das System im thermodynamischen Gleichgewicht (B.2(a)). Zur Bestimmung der umgesetzten Wärmemenge wird der Lösepeak integriert (B.2(b)). Wie Gl. B.1 zeigt, erhält man die Lösungsenthalpie, indem diese Wärmemenge auf die umgesetzte Stoffmenge bezogen wird.

$$\Delta H_{\text{lös}} [\text{J/mol}] = \frac{\text{HeatFlow} [\text{W}] \cdot \text{Zeit} [\text{s}]}{n [\text{mol}]} \quad (\text{B.1})$$

Die Ergebnisse der Bestimmung der Lösungswärme von KCl sind in Tab. B.4 aufgeführt. Es hat sich gezeigt, dass mit der verwendeten Methode eine gute Übereinstimmung mit den Literaturwerten ($17,2 \text{ kJ/mol}$) erreicht werden konnte.

Tab. B.4: Einwaagen und Messwerte der Lösungsenthalpiebestimmung von KCl

Einwaage [mg]	Wasser [ml]	Temperatur [$^\circ\text{C}$]	$\Delta H_{\text{lös}}$ [$\frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$]
35,490	2	24,4	17,2
37,084	2	24,4	17,8
58,706	2	24,4	16,7
55,686	4	24,9	16,7
38,504	4	24,9	16,4
553,161	4	24,9	17,5
Mittelwert		24,6 \pm 0,26	17,1 \pm 0,54

C Einzelmessergebnisse

Die in Kapitel 5 angegebenen Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen stellen alle Mittelwerte von mindestens Dreifachbestimmungen dar. Im Folgenden sind die Einzelergebnisse aufgelistet, aus denen sich die jeweiligen Ergebnisse berechnen.

C.1 Sättigungskonzentration

Gemessen wurden Konzentrationen über einen Zeitraum von 3 Tagen. Die in Tab. C.1 angegebenen Messwerte entsprechen den Gleichgewichtskonzentrationen des Sättigungsgleichgewichts für die drei durchgeführten Parallelversuche.

Tab. C.1: Sättigungskonzentrationen bei 25 °C in $\left[\frac{mg}{ml}\right]$
In einer Zeile stehen die Ergebnisse der Dreifachbestimmung, in einer Spalte die Ergebnisse der Konzentrationen einer Probe über den Gleichgewichtszeitraum

Adrenalin			Aminophenylethanol			R-Aminophenylethanol		
0,652	0,610	0,653	53,8	42,8	46,1	73,2	65,6	72,8
0,865	0,869	0,861	45,6	50,7	40,6	73,1	71,9	74,3
			54,2	40,7	43,7	73,2	72,3	72,6
S-Aminophenylethanol			Halostachin			Noradrenalin		
60,1	60,1	63,8	69,5	71,1	67,9	0,772	0,777	0,918
68,1	67,7	64,7	70,3	70,7	71,1	0,905	0,858	0,939
66,2	67,5	69,6	71,0	70,8	71,4			
70,6	71,4	70,4	68,4	69,0	70,2			
Phenylephrin			Synephrin			Tyramin		
5,91	5,88	5,95	3,51	3,58	3,57	9,68	8,66	8,56
6,10	5,72	6,14	3,49	3,63	3,50	8,78	8,97	8,60
5,88	5,85	5,88	3,52	3,57	3,55	8,97	9,14	8,62
6,05	5,84	6,28	3,50	3,57	3,58			

C.2 Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte sowohl in Wasser (c_w) als auch in Octanol (c_o). Nur bei Adrenalin wurde die Konzentration in Octanol aus der Gesamteinwaage abzüglich der gelösten Menge in Wasser berechnet. Weiter angegeben ist das Verhältnis zwischen Wasser und Octanol (W:O). Für jedes Verhältnis wurden zwei parallele Ansätze untersucht.

Tab. C.2: Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient-Bestimmung, Konzentrationen in $\left[\frac{mg}{ml}\right]$

	W:O	c_w	c_o	P	c_w	c_o	P
Adrenalin	1 : 1	0,059	0,021	0,360	0,056	0,024	0,428
	1 : 2	0,091	0,042	0,463	0,096	0,038	0,393
	2 : 1	0,045	0,021	0,471	0,046	0,021	0,447

Fortsetzung nächste Seite

<i>Fortsetzung</i>							
	W:O	c_w	c_o	P	c_w	c_o	P
Aminophenylethanol	1 : 1	0,230	0,758	3,299	0,227	0,750	3,309
	1 : 2	0,234	0,727	3,110	0,238	0,719	3,020
	2 : 1	0,309	0,524	3,389	0,305	0,513	3,361
R-Aminophenylethanol	1 : 1	0,274	0,744	2,711	0,266	0,752	2,823
	1 : 2	0,163	0,428	2,625	0,173	0,422	2,439
	2 : 1	0,195	0,629	3,229	0,210	0,599	2,853
S-Aminophenylethanol	1 : 1	0,249	0,746	2,991	0,263	0,747	2,837
	1 : 2	0,096	0,249	2,587	0,099	0,249	2,513
	2 : 1	0,143	0,371	2,597	0,167	0,368	2,211
Halostachin	1 : 1	0,155	1,113	7,169	0,162	1,122	6,932
	1 : 2	0,160	0,943	5,901	0,160	0,949	5,942
	2 : 1	0,152	1,028	6,779	0,163	1,034	6,344
Noradrenalin	1 : 1	0,119	0,037	0,308	0,121	0,039	0,316
	1 : 2	0,228	0,052	0,226	0,207	0,059	0,282
	2 : 1	0,110	0,050	0,110	0,112	0,051	0,115
Phenylephrin	1 : 1	0,055	0,040	0,726	0,055	0,040	0,730
	1 : 2	0,062	0,045	0,716	0,063	0,045	0,704
	2 : 1	0,059	0,043	0,728	0,059	0,043	0,734
Synephrin	1 : 1	0,062	0,032	0,485	0,064	0,031	0,488
	1 : 2	0,082	0,038	0,464	0,082	0,039	0,477
	2 : 1	0,094	0,057	0,604	0,093	0,051	0,550
Tyramin	1 : 1	0,032	0,017	0,527	0,031	0,018	0,575
	1 : 2	0,044	0,019	0,439	0,036	0,023	0,657
	2 : 1	0,033	0,017	0,532	0,032	0,019	0,609

C.3 Lösungsenthalpie

Für die Lösungsenthalpiemessung wurden der Wärmeumsatz (Wärme) durch Integration des Lösepeaks und die Konzentration (Konz) der gelösten Substanz gemessen. Mit der verwendeten Wassermenge lässt sich daraus die Lösungsenthalpie $\Delta H_{\text{Lös}}^{\circ}$ berechnen (Ergebnisse Tab. C.3). Nur für Adrenalin und Noradrenalin wurde die Lösungsenthalpie aus der jeweiligen Sättigungskonzentration c_{satt} berechnet. Daher ist für diese Substanzen die Einwaage in [mg] und die gemessene Lösungsenthalpie in [J/mg] angegeben, aus denen dann die tatsächliche Lösungsenthalpie in [kJ/mol] berechnet wird (Tab. C.4).

Tab. C.3: Einzelwerte der Lösungsenthalpiebestimmung mit Durchführung einer Konzentrationsbestimmung

	Wärme [J]	Konz [$\frac{mg}{ml}$]	Wasser [ml]	$\Delta H_{lös}^{\circ}$ [$\frac{kJ}{mol}$]	Wärme [J]	Konz [$\frac{mg}{ml}$]	Wasser [ml]	$\Delta H_{lös}^{\circ}$ [$\frac{kJ}{mol}$]
Aminophenyl- ethanol	31,1	51,9	4	20,5	23,6	56,4	3	19,1
	26,0	57,8	3	20,5	28,6	49,5	4	19,8
	28,6	46,9	4	21,0	23,0	45,3	4	17,4
R-Aminophenyl- ethanol	19,0	60,3	2	21,6	21,5	70,4	2	20,9
	19,9	68,5	2	19,9	21,3	35,2	4	20,8
	15,6	35,9	3	19,9	27,8	64,2	3	19,8
S-Aminophenyl- ethanol	21,7	77,0	2	19,3	22,4	44,6	4	17,6
	44,1	75,1	4	20,2	21,8	52,8	3	18,9
	21,7	52,5	3	19,0	19,9	78,4	2	17,4
Halostachin	3,3	14,0	4	9,0	10,2	73,2	2	10,6
	8,4	48,1	3	8,8	15,9	70,5	3	11,3
	21,1	69,5	4	11,5	14,4	64,2	4	8,5
Phenylephrin	2,3	6,2	4	15,3	2,8	6,3	4	18,2
	2,5	6,2	4	16,8	2,6	6,3	4	17,1
	2,4	6,3	4	16,0	2,3	5,8	4	16,9
Synephrin	1,3	3,4	4	15,5	1,2	3,7	4	13,7
	1,1	3,2	4	15,1	1,1	3,2	4	13,9
	1,1	3,9	4	11,9	1,1	3,9	4	11,3
Tyramin	1,2	5,2	4	7,9	1,8	8,2	4	7,7
	1,9	8,3	4	7,9	1,5	8,0	4	6,6
	1,8	8,8	4	7,0	1,9	8,7	4	7,4

Tab. C.4: Einzelwerte der Lösungsenthalpiebestimmung mit Berechnung aus der Sättigungskonzentration

	Wärme [$\frac{J}{g}$]	Masse [mg]	Wasser [ml]	$\Delta H_{lös}^{\circ}$ [$\frac{kJ}{mol}$]	Wärme [$\frac{J}{g}$]	Masse [mg]	Wasser [ml]	$\Delta H_{lös}^{\circ}$ [$\frac{kJ}{mol}$]
Adrenalin	4,3	30,6	4	6,9	2,2	34,8	4	4,0
$c_{satt} =$	5,3	19,4	4	5,5	3,9	30,8	4	6,4
$0,865 \frac{mg}{ml}$	3,4	25,9	4	4,7	1,4	43,8	4	3,3
Noradrenalin	7,4	34,0	4	11,8	8,4	30,1	4	11,9
$c_{satt} =$	11,6	34,0	4	18,5	9,9	37,7	4	17,5
$0,900 \frac{mg}{ml}$	17,0	17,0	4	13,6	8,3	42,6	4	16,6

C.4 Schmelztemperatur, Schmelzenthalpie

Die Schmelzenthalpien wurden mittels Integration des Schmelzpeaks bestimmt.

Tab. C.5: Schmelztemperaturen T und Schmelzenthalpien ΔH_{melt} der Phenylethylamine

Masse [mg]	T [°C]	ΔH_{melt} [$\frac{kJ}{mol}$]	Masse [mg]	T [°C]	ΔH_{melt} [$\frac{kJ}{mol}$]	Masse [mg]	T [°C]	ΔH_{melt} [$\frac{kJ}{mol}$]
Adrenalin			Aminophenylethanol			R-Aminophenylethanol		
6,69	180,7	42,5	393,6	55,7	19,2	126,2	62,6	19,9
5,79	180,6	34,6	352,7	55,0	19,5	168,7	63,3	19,8
14,56	181,5	32,1	405,9	55,5	19,0	179,7	63,6	19,4
5,75	189,9	41,8	386,9	55,2	19,3	188,1	62,8	19,5
4,59	189,8	41,2	356,5	55,4	19,6	87,7	58,8	17,5
13,55	189,5	37,5	355,8	55,1	19,8	68,5	57,6	17,0
S-Aminophenylethanol			Halostachin			Noradrenalin		
177,8	63,2	18,3	8,91	75,8	17,4	3,93	189,0	30,8
173,9	60,4	15,2	14,02	76,3	17,9	3,63	183,0	31,5
155,7	59,2	16,0	11,89	76,5	17,6	4,99	183,6	32,1
193,2	59,7	16,0	14,72	76,3	17,6	5,57	189,6	31,1
99,4	59,2	17,8	18,31	76,6	18,2	3,42	189,5	29,5
130,9	61,4	15,7	8,24	76,2	17,8	4,50	189,8	30,9
Phenylephrin			Synephrin			Tyramin		
9,52	172,7	43,9	6,24	168,7	37,7	9,16	160,3	25,7
10,35	172,4	46,4	10,58	168,3	36,7	5,59	160,6	28,1
17,34	172,5	45,8	4,63	167,1	37,2	16,46	161,8	31,3
5,88	172,0	44,1	4,58	167,9	30,3	3,86	159,9	29,1
17,74	173,0	41,7	8,02	168,6	32,5	8,78	160,2	26,9
5,38	171,8	45,4	—	—	—	11,65	159,6	27,4

C.5 Wärmekapazitäten

Die Wärmekapazitäten der Substanzen wurden in Abhängigkeit von der Temperatur in [K] sowohl für die feste als auch für die flüssige Phase bestimmt.

Tab. C.6: Einzelwerte der Wärmekapazitätsbestimmungen

	$C_{p, fest}$		$C_{p, flüssig}$	
	Methode	[$\frac{J}{mol \cdot K}$]	Methode	[$\frac{J}{mol \cdot K}$]
Adrenalin		$-4,399 \cdot T + 1837,3$		$12,092 \cdot T - 4597,0$
	C80 II	$-2,121 \cdot T + 1036,3$	TG DTA	$10,466 \cdot T - 4842,2$
		$-1,992 \cdot T + 992,7$		-

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung

	$C_{p, fest}$		$C_{p, flüssig}$	
	Methode	$[\frac{J}{mol \cdot K}]$	Methode	$[\frac{J}{mol \cdot K}]$
Aminophenylethanol	C80 II	$5,036 \cdot T - 1275,4$	C80 II	$1,382 \cdot T - 154,2$
		$5,416 \cdot T - 1411,2$		$1,595 \cdot T - 229,9$
		$6,545 \cdot T - 1753,7$		$1,541 \cdot T - 210,3$
R-Aminophenylethanol	C80 II	$2,448 \cdot T - 576,4$	C80 II	$6,317 \cdot T - 1467,8$
		$1,506 \cdot T - 264,7$		$5,834 \cdot T - 1311,9$
		$1,875 \cdot T - 391,0$		$3,956 \cdot T - 467,9$
S-Aminophenylethanol	C80 II	$4,768 \cdot T - 1306,3$	C80 II	$4,258 \cdot T - 743,6$
		$4,716 \cdot T - 1294,1$		$3,982 \cdot T - 736,4$
		$5,698 \cdot T - 1441,5$		$3,879 \cdot T - 625,6$
Halostachin	C80 II	$1,916 \cdot T - 371,0$	C80 II	$0,376 \cdot T + 244,9$
		$1,782 \cdot T - 332,6$		$0,355 \cdot T + 251,4$
		$2,280 \cdot T - 481,9$		$0,385 \cdot T + 254,3$
Noradrenalin	C80 II	$0,333 \cdot T + 374,3$	TG DTA	$1,782 \cdot T - 655,8$
		$0,261 \cdot T + 202,1$		$2,404 \cdot T - 945,7$
		$0,409 \cdot T + 145,9$		$3,181 \cdot T - 1176,0$
Phenylephrin	C80 II	$0,489 \cdot T + 54,2$	TG DTA	$2,000 \cdot T - 591,8$
		$0,473 \cdot T + 57,1$		$1,837 \cdot T - 563,6$
		$0,414 \cdot T + 80,3$		$1,449 \cdot T - 410,8$
Synephrin	C80 II	$0,289 \cdot T + 137,0$	TG DTA	$8,840 \cdot T - 3812,2$
		$0,224 \cdot T + 146,4$		$8,092 \cdot T - 4350,4$
		$0,283 \cdot T + 129,2$		$7,308 \cdot T - 3161,7$
Tyramin	C80 II	$0,631 \cdot T + 45,5$	TG DTA	$3,106 \cdot T - 1027,9$
		$0,307 \cdot T + 82,5$		$3,156 \cdot T - 1054,2$
		$0,528 \cdot T + 25,0$		$2,784 \cdot T - 817,2$

C.6 Dampfdrücke

Die Sublimationsdampfdrücke wurden bei unterschiedlichen Temperaturen mit der Transpirations-Methode gemessen. Die einzelnen Ergebnisse für Tyramin, Aminophenylethanol und Halostachin, die im Arbeitskreis von Prof. Verevkin in Rostock gemessen wurden, sind in Tab. C.7 zusammengefasst. Es ist die bei der Temperatur T_i sublimierte und nach der Kondensation gewogene Masse der Substanz sowie der Volumenstrom des Trägergases angegeben. Der Sättigungsdampfdruck p^{satt} wurde anschließend nach Gl. 4.8 berechnet. Für die

Berechnung der Sublimationsenthalpie ΔH_{sub} wurde eine Gleichung der Form

$$R \cdot \ln p_i^{satt} = a + \frac{b}{T_i} + C_p \ln \left(\frac{T_i}{T^\circ} \right) \quad (C.1)$$

an die experimentellen Druck- und Temperatur-Werte mit den angepassten Parametern a und b gefittet, mit $T^\circ = 298,15^\circ C$. Hergeleitet aus Gl. C.1 gilt für die Berechnung der Verdampfungsenthalpie:

$$\Delta H_{sub} = -b + C_p \cdot T \quad (C.2)$$

Die Wärmekapazitäten C_p ist dabei die Differenz der molaren Wärmekapazitäten der festen und der flüssigen Phase bei konstantem Druck. Die Wärmekapazitäten sind nach dem Verfahren von Chickos et al. [1993a] berechnet worden. Die Gleichung und die daraus berechneten Sublimationsenthalpien sind ebenfalls in Tab. C.7 aufgeführt. Die mit dieser Methode berechneten Sublimationsenthalpien stimmen recht gut mit den Werten berechnet aus der Steigung des Plots $\ln \frac{p}{p^\circ}$ gegen $\frac{1}{T}$ überein.

Tab. C.7: Einzelwerte der Dampfdruckmessungen für Aminophenylethanol, Halostachin und Tyramin bestimmt mit der Transpirationsmethode

Temperatur [K]	Masse [mg]	N_2 -Volumen [dm ³]	N_2 -Durchfluss [$\frac{dm^3}{h}$]	Dampfdruck [Pa]	ΔH_{sub} [$\frac{kJ}{mol}$]
Aminophenylethanol				$\Delta H = 115996,12 - 86,3 \cdot T$	
333,0	0,82	3,101	5,31	4,75	87,26
335,5	0,69	2,116	5,31	5,80	87,05
338,1	1,08	2,660	5,31	7,30	86,82
343,0	0,99	1,529	5,31	11,58	86,40
348,0	1,09	1,167	5,31	16,77	85,97
350,6	1,48	1,236	5,31	21,50	85,47
353,0	1,24	0,826	5,31	27,30	85,54
355,5	20,50	1,147	5,31	31,97	85,32
358,0	1,43	0,630	5,31	40,48	85,11
360,5	1,38	0,489	5,31	50,53	84,89
363,1	1,82	0,525	5,31	62,15	84,66
Halostachin				$\Delta H = 115646,34 - 29,5 \cdot T$	
313,1	8,8	298,63	6,51	0,50	106,41
318,2	17,2	312,94	6,51	0,88	106,26
323,2	12,7	126,22	6,51	1,64	106,11
329,4	10,3	48,47	6,51	3,44	105,93
334,7	23,9	59,23	4,90	6,51	105,77
337,1	62,8	120,14	6,51	8,42	105,70

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung

Temperatur [K]	Masse [mg]	N ₂ -Volumen [dm ³]	N ₂ -Durchfluss [$\frac{dm^3}{h}$]	Dampfdruck [Pa]	ΔH_{sub}
340,4	27,2	34,72	4,90	12,61	105,61
345,5	12,7	9,30	4,29	21,97	105,46
Tyramin			$\Delta H = 124215,66 - 28,6 \cdot T$		
360,2	1,8	73,03	5,06	0,44	112,53
367,2	2,4	49,57	6,47	0,87	112,33
373,7	1,6	16,98	5,09	1,69	112,14
374,4	13,3	139,80	5,87	1,68	121,01
379,9	1,0	5,95	5,10	3,05	111,97
380,2	14,2	84,72	5,87	2,97	120,84
383,7	0,7	2,63	5,10	4,70	111,86
384,1	11,2	47,43	4,87	4,18	120,73
386,0	1,4	4,64	5,06	5,45	111,79
388,6	10,2	29,45	5,87	6,13	120,60
391,1	0,7	1,53	4,60	8,43	111,64
394,8	1,1	1,69	5,08	11,57	111,54
394,9	22,9	38,69	2,75	10,48	120,30
398,5	1,1	1,25	4,16	15,75	111,43
399,0	10,0	11,74	5,87	15,08	120,30
400,3	0,7	0,71	2,02	17,81	111,38
402,8	2,7	2,11	6,34	22,85	111,31
404,3	16,1	12,03	2,75	23,71	120,15
405,3	2,1	1,30	4,16	27,99	111,24
408,7	2,6	1,30	5,22	35,62	111,14
409,4	15,4	7,53	5,87	36,20	120,00
411,3	2,9	1,16	4,62	44,53	111,07
414,0	10,9	3,58	2,75	53,91	119,87
415,2	2,9	0,81	3,25	64,28	110,96
418,5	2,6	0,57	2,29	81,07	110,86
419,4	14,7	2,94	5,87	88,69	119,72
423,4	10,5	1,47	2,75	126,6	119,60
429,2	13,0	1,16	2,00	197,8	119,44

D AMSOL-Berechnungen

Für die Durchführung von quantenchemischen Berechnungen müssen die Molekülgeometrien der zu untersuchenden Substanzen eingegeben werden. Die Konformerensuche mit MOE ergibt die Molekülstrukturen in Form von kartesischen Koordinaten. Diese müssen für die AMSOL-Berechnung in interne Molekülkoordinaten umgewandelt und in einer sog. Z-Matrix zusammengefasst werden. Der Aufbau dieser Z-Matrix wird im Folgenden beschrieben.

D.1 Z-Matrix

Um die Lage der Atome zueinander bestimmen zu können, werden diese zunächst durchnummeriert. Vom ersten Atom ausgehend wird der Abstand, der Winkel und der Diederwinkel zum nächsten Atom bestimmt. Als Beispiel ist hier die Z-Matrix von Tyramin aufgeführt, die Nummerierung der Atome kann Abb. D.1 entnommen werden.

Tab. D.1: Z-Matrix von einem Tyraminkonformer

		Abstand [Å]	Winkel [°]	Diederwinkel [°]			
1	C	0,0	0	0	0	0	0
2	C	1,4	0	0	1	0	0
3	C	1,4	120	0	2	1	0
4	C	1,4	120	0	3	2	1
5	C	1,4	120	0	4	3	2
6	C	1,4	120	0	5	4	3
7	C	1,5	120	180	2	3	4
8	C	1,5	112	-90	7	2	3
9	N	1,5	110	180	8	7	2
10	O	1,4	120	180	5	4	3
11	H	1,0	109	180	9	8	7
12	H	1,0	110	60	9	8	7
13	H	1,1	110	60	8	7	2
14	H	1,1	110	-60	8	7	2
15	H	1,1	109	147	7	2	3
16	H	1,1	109	32	7	2	3
17	H	1,1	120	0	3	2	7
18	H	1,1	120	180	4	3	2
19	H	1,0	109	0	10	5	4
20	H	1,1	109	-180	6	5	4
21	H	1,1	120	0	1	2	7

Die letzten drei Spalten nennen die Atome, auf denen die geometrischen Angaben der

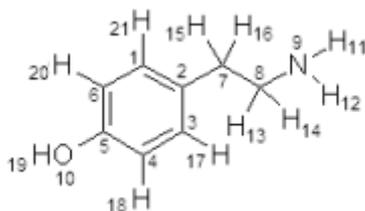


Abb. D.1: Nummerierung der Atome für die Erstellung der Z-Matrix von Tyramin

jeweiligen Zeile basieren. Der Atomabstand bezieht sich auf das Atom der Spalte 6, der Bindungswinkel auf das der Spalte 7. Unter dem Diederwinkel versteht man den Winkel, den das betrachtete Atom zu einer Ebene einnimmt, die von drei Atomen aufgespannt wird. Diese Atome stehen in den letzten drei Spalten. Für die Z-Matrix genügt eine grobe Näherung der geometrischen Daten, da während der Berechnung eine Geometrieoptimierung durchgeführt wird. Nach interner Umwandlung in kartesische Koordinaten erfolgt die quantenchemische Rechnung.

D.2 AMSOL Befehlszeilen

Der beschriebenen Z-Matrix werden zur Berechnung noch die Befehlszeilen vorangestellt. Darin werden die zur Berechnung der Freien Standard Solvatationsenthalpie zu verwendende Parameter wie das Solvatationsmodell, Lösungsmittel (Wasser oder definiertes org. Lösungsmittel) und der Parametrisierungssatz (AM1 oder PM3) festgelegt.

Berechnung der Freien Solvatationsenergie in Wasser mit AM1-Parametrisierung:

```
SM5.4A DERINU AM1 TRUES
& INPUT OPT SOLVNT=WATER
```

Berechnung der Freien Solvatationsenergie in Wasser mit PM3-Parametrisierung:

```
SM5.4P DERINU PM3 TRUES
& INPUT OPT SOLVNT=WATER
```

Berechnung der Freien Solvatationsenergie in Octanol mit AM1-Parametrisierung:

```
SM5.4A DERINU AM1 TRUES
& INPUT OPT SOLVNT=GENORG IOFR=1,4295 ALPHA=0,37
& BETA=0,48 GAMMA=39,0058 DIELEC=9,8629
```

Berechnung der Freien Solvatationsenergie in Octanol mit PM3-Parametrisierung:

```
SM5.4P DERINU PM3 TRUES
& INPUT OPT SOLVNT=GENORG IOFR=1,4295 ALPHA=0,37
& BETA=0,48 GAMMA=39,0058 DIELEC=9,8629
```

Für die Berechnung der protonierten Phenylethylamine muss die Ladung ergänzt werden:

Berechnung der Freien Solvatationsenergie in Wasser mit AM1-Parametrisierung:

```
SM5.4P DERINU PM3 TRUES CHARGE=1
& INPUT OPT SOLVNT=WATER
```

Berechnung der Freien Solvatationsenergie in Wasser mit PM3-Parametrisierung:

```
SM5.4P DERINU PM3 TRUES CHARGE=1
& INPUT OPT SOLVNT=WATER
```

D.3 Solvatationswerte zur Berechnung von logP

Für die Berechnung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten nach Gl. 5.1 wurden die Freien Solvatationsenthalpien in Wasser und in Octanol berechnet. Für den $\log P$ wurden die Energien aus dem Datensatz *neutral-2-min* gewichtet nach der Gasphasenenergie verwendet.

Tab. D.2: Freie Solvatationsenthalpie in Wasser $\Delta G_{solv,W}^{\circ}$ und Octanol $\Delta G_{solv,O}^{\circ}$ in [kJ/mol]

	AM1		PM3	
	$\Delta G_{solv,W}^{\circ}$	$\Delta G_{solv,O}^{\circ}$	$\Delta G_{solv,W}^{\circ}$	$\Delta G_{solv,O}^{\circ}$
Adrenalin	-62	-66	-78	-70
Aminophenylethanol	-35	-43	-45	-46
Halostachin	-31	-43	-43	-46
Noradrenalin	-73	-68	-77	-71
Phenylephrin	-53	-58	-66	-61
Synephrin	-53	-58	-67	-61
Tyramin	-45	-51	-43	-49

E MD-Simulation

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Simulation, wie das Setup, die eigentliche Durchführung und die Auswertung anhand der verwendeten Programmcodes dargestellt. Dafür sind die durchgeführten Schritte kurz umrissen und die verwendeten Befehlszeilen angegeben.

MD-Setup

Umwandeln des mol2-Files in ein GAUSSIAN Input-File mit ANTECHAMBER

```
antechamber -fi mol2 -i dateiname.mol2
-fo gzmat -o dateiname.gzmat -nc 1
```

GAUSSIAN-Berechnung des elektrostatischen Potentials

```
# HF/6-31G(d) pop=mk iop(6/33=2)
```

GAUSSIAN Output-File in mol2 umwandeln und mit der resp-Ladung versehen

```
antechamber -fi gout -i dateiname.gout
-fo mol2 -o dateiname.resp.mol2
-nc 1 -c resp -at gaff
```

Ergänzung fehlender Kraftfeldparameter mit PARMCHK

```
parmchk -i dateiname.resp.mol2 -f mol2
-o frcmod_DAT
```

Erstellung der AMBER-Koordinaten sowie der Parameter- und Topologie-Input-Files für das Einbringen des Moleküls in die Wasserbox

```

source leaprc.ff99SB
source leaprc.gaff
loadamberparams frcmod.DAT
ligand = loadmol2 dateiname.resp.mol2
addions ligand Cl -1
solvatebox ligand TIP3PBOX 12.0
saveamberparm ligand dateiname.prmtop dateiname.crd
savepdb ligand dateiname.pdb

```

Simulation

Die eigentliche Simulation erfolgt mit dem AMBER Programm SANDER.

Parameter für die Systemkalibrierung

```

&cntrl
imin=0, nmropt=1,
ntx=1,
ntpr=50, ntwr=500, ntwx=2500, ntwe=10,
ntf=2, ntb=1, cut=8.0,
ibelly=1, bellymask=':Na+,WAT,Cl-',
nstlim=12500, dt=0.002,
ntt=1, temp0=100.0, tempi=0.0, tautp=0.5,
ntc=2, /
&wt type='TEMPO', istep1=0, istep2=10000,
value1=100.0, value2=300.0, /
&wt type='TEMPO', istep1=10001, istep2=12500,
value1=300.0, value2=100.0, /
&wt type='END',

```

Parameter für das *NPT*-Ensemble mit Laborbedingungen

```

&cntrl
imin=0, nmropt=1,
ntx=1,
ntpr=50, ntwr=500, ntwx=500, ntwe=10,
ntf=2, ntb=1, cut=8.0,
nstlim=12500, dt=0.002,
ntt=1, temp0=100.0, tempi=0.0, tautp=0.5,
ntc=2, /
&wt type='TEMPO', istep1=0, istep2=12500,
value1=100.0, value2=300.0, /
&wt type='END', /

```

Parameter für die eigentliche Simulation

```

&cntrl
imin=0,
ntx=5, irect=1,
ntpr=50, ntwr=-2500, ntwx=500, ntwe=10,
ntf=2, ntb=2, cut=8.0,
nstlim=25000, dt=0.002,
ntt=1, temp0=300.0, tautp=1.0,
ntp=1, pres0=1.0, comp=44.6, taup=1.0,
ntc=2,

```

Auswertung

Die Auswertung der MD-Trajektorien erfolgt mit dem AMBER Programm PTRAJ.

Einlesen und Zusammenfassen der Einzel-Trajektorien

```
trajin dateiname.trj.crd (1-20)
trajout dateiname.ges-trj.crd
center :1
image
rms first mass out dateiname.dat :1
```

Erzeugung radialer Dichtefunktionen

```
trajin dateiname.ges-trj.crd
radial dateiname.rdf 0,1 12 :WAT@O :1@O2
```

Berechnung von Abständen

```
trajin dateiname.ges-trj.crd
distance dateiname.rdf :1@N :1@H2
```

Berechnung der mittleren Struktur

```
trajin dateiname.ges-trj.crd Start Stopp
average dateiname.rdf pdb
```

F Thermodynamische Integration

Die Parameter und Programm-Eingaben für die Thermodynamische Integration sind im Folgenden aufgeteilt nach dem Setup der Start- und Stoppmolekül-Dateien, der TI-Rechnung selbst und der Auswertung zusammengefasst.

Setup

Schreiben der Start- und Stopp-Koordinaten und Topologie-Files mit dem SANDER-Programm LEaP

Erstellen des .off-Files für das Startmolekül

```
source leaprc.ff99SB
source leaprc.gaff
loadamberparams frcmod.Start
MOL1 = loadmol2 dateiname.resp.mol2
saveroff MOL1 Start.off
```

Erstellen des .off-Files für das Stoppmolekül

```
source leaprc.ff99SB
source leaprc.gaff
loadamberparams frcmod.Stopp
MOL2 = loadmol2 dateiname.resp.mol2
saveroff MOL2 Stopp.off
```

Erstellen der Start- und Stopp-Molekülkoordinaten

```

source leaprc.ff99SB
source leaprc.gaff
loadoff TIP3PBOX.off
loadamberparams frcmod.Start
loadoff Start.off
ligand1 = loadpdb Startmolkül.pdb
setbox ligand1 vdw
saveamberparams ligand1 Mol1-to-Mol2.start.prmtop Mol1-to-Mol2.start.crd
savePDB ligand1 Mol1-to-Mol2.start.pdb
loadamberparams frcmod.Stopp
loadoff Stopp.off
ligand2 = loadpdb Stoppmolkül.pdb
setbox ligand2 vdw
saveamberparams ligand2 Mol1-to-Mol2.stopp.prmtop Mol1-to-Mol2.stopp.crd
savePDB ligand2 Mol1-to-Mol2.stopp.pdb

```

Simulation

Die Einzelschritte der thermodynamischen Integration erfolgten im AMBER-Programm SANDER sowohl in Wasser als auch in Vakuum.

Parameter für die TI in Wasser

```

&cntrl
imin=0,
ntx=1, irect =0
ntpr=50, ntwr=-25000, ntwx=500, ntwe=10, ntave=1000
ntf=1, ntb=2, cut=8.0,
nstlim=250000, dt=0.002,
ntt=1, temp0=300.0, tautp=1.0,
ntp=1, pres0=1.0, comp=44.6, taup=1.0
ntc=2,
icfe=1, clambda=""

```

Parameter für die TI in Vakuum

```

&cntrl
ntr=0,
nstlim=500000, ntave=1000,
ntx=1, irect=0, ntb=0, ntpr=50,
dt=0.0001, nrespa=2, cut=12,
ntt=1, temp0=300, tautp=1.0,
ntc=2, ntf=1, tol=0.000001,
ntwr=-25000, ntwx=500,
icfe=1, clambda=""

```

Auswertung der Einzeldaten

Im Folgenden sind die Einzelergebnisse der Thermodynamischen Integration aufgelistet. Die Energieberechnung gliedert sich in je drei Teilschritte, wobei Schritt A die Entfernung der Ladung an den zu verändernden Atomen wiedergibt, Schritt B die eigentlich Transformation

der Substituenten und Schritt C das erneute Hinzufügen der Ladung.

Die gesamte Simulationsdauer betrug 500 ps, von denen die ersten 100 ps als Equilibrierungsphase bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Zur Überprüfung des Konvergierens der Rechnung wurde der betrachtete Zeitraum jeweils um 100 ps erweitert. Als eigentliches Ergebnis wurde der Energiewert der Simulationsdauer 100 bis 500 ps verwendet.

Die Transformationen sind z.B. mit Adn_To_Nor abgekürzt. Dabei steht das erste Kürzel für die Startsubstanz (hier Adrenalin) und das zweite Kürzel für die Zielsubstanz (hier Noradrenalin). Die Auflistung der TI-Einzelwerte findet sich für die Simulation in Wasser in Tab. F.1 und für die Vakuumsimulation in Tab. F.2.

Tab. F.1: TI-Einzelwerte der Simulation in Wasser

	100-200 ps		100-300 ps		100-400 ps		100-500 ps	
	ΔG	\pm						
Adn_To_Nor in Wasser								
A	-4,01	0,17	-4,05	0,17	-4,17	0,17	-4,08	0,18
B	-1,82	0,52	-1,83	0,48	-1,84	0,48	-1,87	0,48
C	-22,13	0,38	-22,08	0,38	-22,07	0,38	-22,09	0,38
\sum [kcal/mol]	-27,96	0,67	-27,96	0,64	-27,97	0,64	-28,04	0,64
\sum [kJ/mol]	-117,1	2,8	-117,1	2,7	-117,1	2,7	-117,4	2,7
Adn_To_Phn in Wasser								
A	10,08	0,45	9,88	0,47	9,80	0,46	9,79	0,46
B	-53,40	0,44	-53,34	0,44	-53,39	0,46	-53,29	0,48
C	3,31	0,17	3,40	0,19	3,48	0,20	3,49	0,20
\sum [kcal/mol]	-40,01	0,65	-40,06	0,67	-40,11	0,68	-40,01	0,69
\sum [kJ/mol]	-167,5	2,7	-167,7	2,8	-167,9	2,8	-167,5	2,9
Adn_To_Syn in Wasser								
A	12,29	0,48	12,29	0,46	12,24	0,45	12,23	0,46
B	-20,80	0,43	-20,67	0,44	-20,68	0,44	-20,73	0,45
C	4,00	0,21	4,00	0,21	4,03	0,22	4,03	0,21
\sum [kcal/mol]	-4,51	0,68	-4,38	0,67	-4,41	0,67	-4,47	0,68
\sum [kJ/mol]	-18,9	2,8	-18,3	2,8	-18,5	2,8	-18,7	2,8
Hal_To_Ami in Wasser								
A	-6,76	0,16	-6,77	0,16	-6,80	0,17	-6,81	0,17
B	8,96	0,37	8,95	0,38	8,95	0,40	8,97	0,40

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung

	100-200 ps		100-300 ps		100-400 ps		100-500 ps	
	ΔG	\pm						
C	-20,48	0,35	-20,52	0,35	-20,52	0,36	-20,49	0,36
Σ [kcal/mol]	-18,28	0,53	-18,34	0,54	-18,37	0,56	-18,33	0,56
Σ [kJ/mol]	-76,5	2,2	-76,8	2,3	-76,9	2,2	-76,7	2,4

Nor_To_Ami in Wasser

A	16,29	0,66	15,97	0,71	15,85	0,70	15,99	0,70
B	-10,09	0,56	-10,13	0,59	-10,13	0,59	-10,20	0,59
C	15,60	0,30	15,64	0,29	15,65	0,29	15,65	0,29
Σ [kcal/mol]	21,80	0,92	21,48	0,97	21,37	0,96	21,44	0,96
Σ [kJ/mol]	91,3	3,8	89,9	4,1	89,5	4,0	89,8	4,0

Nor_To_Trn in Wasser

A	11,94	0,54	11,92	0,59	11,73	0,61	11,65	0,60
B	-26,74	0,49	-26,64	0,52	-26,62	0,54	-26,54	0,56
C	5,17	0,22	5,10	0,23	5,12	0,24	5,15	0,24
Σ [kcal/mol]	-9,63	0,76	-9,62	0,82	-9,77	0,85	-9,74	0,86
Σ [kJ/mol]	-40,3	3,2	-40,3	3,4	-40,9	3,6	-40,8	3,6

Phn_To_Hal in Wasser

A	27,23	0,52	27,13	0,52	27,15	0,51	27,15	0,51
B	17,56	0,36	17,50	0,36	17,50	0,37	17,50	0,36
C	7,21	0,15	7,24	0,15	7,26	0,16	7,27	0,16
Σ [kcal/mol]	52,00	0,65	51,87	0,65	51,91	0,65	51,92	0,64
Σ [kJ/mol]	217,7	2,7	217,2	2,7	217,3	2,7	217,4	2,7

Syn_To_Hal in Wasser

A	21,50	0,36	21,45	0,37	21,47	0,36	21,48	0,36
B	-12,72	0,32	-12,76	0,31	-12,72	0,31	-12,71	0,31
C	7,35	0,14	7,37	0,14	7,35	0,15	7,36	0,14
Σ [kcal/mol]	16,13	0,50	16,06	0,50	16,10	0,50	16,13	0,50
Σ [kJ/mol]	67,5	2,1	67,2	2,1	67,4	2,1	67,5	2,1

Tab. F.2: TI-Einzelergebnisse für die Simulation in Vakuum

	100-200 ps		100-300 ps		100-400 ps		100-500 ps	
	ΔG	\pm						
Adn_To_Nor Vakuum								
A	-20,20	0,04	-21,21	0,05	-20,21	0,07	-20,23	0,08
B	-6,51	0,04	6,52	0,04	-6,52	0,04	-6,52	0,04
C	4,96	0,22	4,94	0,22	4,99	0,24	5,06	0,25
Σ [kcal/mol]	-21,75	0,22	-21,79	0,23	-21,74	0,34	-21,69	0,38
Σ [kJ/mol]	-91,0	0,9	-91,2	1,0	-91,0	1,0	-90,8	1,1
Adn_To_Phn Vakuum								
A	-38,45	0,59	-38,67	0,58	-38,70	0,65	-38,70	0,64
B	-11,58	0,36	-11,42	0,62	-11,76	0,66	-12,01	0,66
C	11,33	0,08	11,30	0,10	11,33	0,11	11,31	0,10
Σ [kcal/mol]	-38,70	0,70	-38,79	0,85	-39,16	0,93	-39,40	0,92
Σ [kJ/mol]	-161,9	2,9	-162,3	3,6	-163,9	3,0	-164,8	3,2
Adn_To_Syn Vakuum								
A	17,06	0,40	17,21	0,35	17,17	0,37	17,06	0,45
B	-36,76	0,42	-36,87	0,51	-36,92	0,52	-36,92	0,52
C	12,88	0,32	12,86	0,34	12,81	0,34	12,79	0,34
Σ [kcal/mol]	-6,82	0,66	-6,80	0,71	-6,94	0,72	-7,07	0,76
Σ [kJ/mol]	-28,5	2,8	-28,5	3,0	-29,0	3,0	-29,6	3,2
Hal_To_Ami Vakuum								
A	-22,32	0,05	-22,30	0,05	-22,29	0,05	-22,29	0,05
B	3,51	0,02	3,53	0,03	3,53	0,03	3,53	0,03
C	5,79	0,19	5,57	0,32	5,43	0,34	5,43	0,34
Σ [kcal/mol]	-13,02	0,20	-13,20	0,32	-13,33	0,35	-13,33	0,34
Σ [kJ/mol]	-54,5	0,8	-55,2	1,4	-55,8	1,5	-55,8	1,4
Nor_To_Ami Vakuum								
A	26,50	0,36	26,39	0,49	26,35	0,51	26,24	0,48
B	-34,08	0,12	-34,11	0,19	-34,32	0,33	-42,44	64,59

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung

	100-200 ps		100-300 ps		100-400 ps		100-500 ps	
	ΔG	\pm						
C	25,74	0,19	25,69	0,19	25,74	0,17	25,75	0,17
Σ [kcal/mol]	18,16	0,43	17,97	0,56	17,77	0,63	-	-
Σ [kJ/mol]	76,0	2,8	75,2	3,6	74,3	4,2	-	-

Nor_To_Trn		Vakuum							
A	37,13	0,60	37,30	0,57	37,48	0,54	37,49	0,52	
B	-63,90	0,22	-64,14	0,26	-64,44	0,49	-64,46	0,69	
C	19,62	0,25	19,54	0,33	19,55	0,33	19,49	0,37	
Σ [kcal/mol]	-7,15	0,68	-7,30	0,71	-7,41	0,80	-7,48	0,94	
Σ [kJ/mol]	-29,9	2,9	-30,5	3,0	-31,0	3,3	-31,3	3,9	

Phn_To_Hal		Vakuum							
A	30,87	0,20	30,86	0,23	30,88	0,27	30,93	0,26	
B	1,24	0,03	1,21	0,11	1,07	0,21	1,00	0,22	
C	13,98	0,08	14,02	0,12	14,02	0,12	14,02	0,12	
Σ [kcal/mol]	46,09	0,22	46,09	0,28	45,97	0,36	45,95	0,36	
Σ [kJ/mol]	192,8	0,9	192,8	1,2	192,3	1,5	192,3	1,5	

Syn_To_Hal		Vakuum							
A	24,15	0,12	24,19	0,13	24,21	0,13	24,21	0,13	
B	-24,21	0,01	-24,12	0,12	-24,09	0,13	-24,09	0,13	
C	13,16	0,03	13,11	0,07	13,10	0,08	13,11	0,07	
Σ [kcal/mol]	13,10	0,12	13,18	0,19	13,22	0,20	13,23	0,19	
Σ [kJ/mol]	54,8	0,5	55,1	0,8	55,3	0,8	55,4	0,8	

Literaturverzeichnis

- ABRAHAM, M. H. (1993). Scales of solute hydrogen-bonding: Their construction and application to physicochemical and biochemical processes. *Chemical Society Reviews*, 22:73–83.
- ABRAHAM, M. H., CHADA, H. S., WHITING, G. S., UND MITCHEL, R. C. (1994). Hydrogen bonding 32: An analysis of water-octanol and water-alkane partitioning and the logP parameter of Seiler. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(8):1085–1100.
- ABRAHAM, M. H. UND LE CORRE, J. (1999). The correlation and prediction of the solubility of compounds in water using an amended solvation energy relationship. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(9):868–880.
- ABRAHAM, M. H. UND MCGOWAN, J. C. (1987). The use of characteristic volumes to measure cavity effects in reversed phase liquid chromatography. *Chromatographia*, 23(4):243–246.
- ABRAMS, D. S. UND PRAUSNITZ, J. M. (1975). Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess gibbs energy of partly or completely miscible systems. *AIChE Journal*, 21(1):116–128.
- AHLRICHS, R. (1998). Turbomole. In Schleyer, P., Hrsg., *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Band T-Z, 3123–3129. John Wiley and Sons, Chichester.
- AHLRICHS, R., BÄR, M., HÄSER, M., HORN, H., UND KÖLMEL, C. (1989). Electronic structure calculations on workstation computers: The program system Turbomole. *Chemical Physics Letters*, 162(3):165–169.
- ALAGONA, G. UND GHIO, C. (1996). The effect of intramolecular H-bonds on the aqueous solution continuum description of the N-protonated form of dopamine. *Chemical Physics*, 204(2-3):239–249.
- ALSENZ, J. UND KANSY, M. (2007). High throughput solubility measurement in drug discovery and development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7):546–567.
- AMIDON, G. L., LENNERNÄS, H., SHAB, V. P., UND CRISON, J. R. (1995). A theoretical basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3):413–420.
- AMMON, H. P., HRSG. (2004). Hunnius: pharmazeutisches Wörterbuch. *de Gruyter*, Berlin, 9. neu bearb. und erw. Aufl.
- APELBLAT, A. (1983). Correlation between activity and solubility of water in some aliphatic alcohols. *Bericht der Bunsengesellschaft für Physikalische Chemie*, 87:2–5.
- APELBLAT, A. (1990). Evaluation of the excess gibbs energy of mixing in binary alcohol-water mixtures from the liquid-liquid partition data in electrolyte-water-alcohol systems. *Bericht der Bunsengesellschaft für Physikalische Chemie*, 94:1128–1134.
- ATKINS, W. P. (1996). Physikalische Chemie. *VCH*, Weinheim, 2. Aufl.
- BARTON, A. F. M. (1975). Solubility parameters. *Chemical Reviews*, 75(6):731–753.
- BAYLY, C. I., CIEPLAK, P., CORNELL, W. D., UND KOLLMAN, P. A. (1993). A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: The RESP Model. *The Journal of Physical Chemistry*, 97(40):10269–10280.
- BEN-NAIM, A. (1987). Solvation Thermodynamics. *Plenum Press*, New York.

- BERNAZZANI, L., CABANI, S., CONTI, G., UND MOLLIKA, V. (1995). Effect of water as cosolvent in the organic phase on the partitioning of nonelectrolytes between aqueous solution and octan-1-ol. *Thermochimica Acta*, 269/270:361–369.
- BISSANTZ, C., KUHN, B., UND STAHL, M. (2010). A medicinal chemist's guide to molecular interactions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(14):5061–5084.
- BONDI, A. (1964). Van der Waals volumes and radii. *The Journal of Physical Chemistry*, 68(3):441–451.
- BORN, M. (1920). Volumen und Hydratationswärme der Ionen. *Zeitschrift für Physik*, 1:45–48.
- BORN, M. UND OPPENHEIMER, R. (1927). Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik*, 389(20):457–484.
- BUCHOWSKI, H. UND KSIAZCZAK, A. (1999). Thermodynamics of solubility of solids in liquids. *Polish Journal of Chemistry*, 73(10):1631–1663.
- CAPPEL, D. (voraussichtlich 2011). Computersimulationen zur Untersuchung von Wassermolekülen in Protein-Ligand-Komplexen am Beispiel einer Modellbindetasche: in Vorbereitung. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg.
- CASE, D. A., CHEATHAM, T. E., DARDEN, T., GOHLKE, H., LUO, R., MERZ, K. M., ONUFRIEV, A., SIMMERLING, H., WANG, B., UND WOODS, R. J. (2005). The Amber biomolecular simulation programs. *Journal of Computational Chemistry*, 26(16):1668–1688.
- CASE, D. A., DARDEN, T. A., CHEATHAM, T. E., SIMMERLING, C. L., WANG, J., DUKE, R. E., LUO, R., CROWLEY, M., WALKER, R. C., ZHANG, W., MERZ, K. M., WANG, B., HAYIK, S., ROITBERG, A., SEABRA, G., KOLLOSARY, I., WONG, K. F., PAESANI, F., VANICEK, J., WU, X., BROZELL, S. R., STEINBRECHER, T., GOHLKE, H., YANG, L., TAN, C., MONGAN, J., HORNAK, V., CUI, G., BEROZA, P., MATHEWS, D. H., SEETIN, M. G., SAGUI, C., BABIN, V., UND KOLLMAN, P. A. (2008). AMBER 10: University of California, San Francisco.
- CHAMBERS, C. C., HAWKINS, G. D., CRAMER, C. J., UND TRUHLAR, D. G. (1996). Model for aqueous solvation based on class IV charges and first solvation shell effects. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(40):16385–16398.
- CHEATHAM, T. E. (2008). Ptraj. In Case, A. D., Hrsg., *AmberTools Users' Manual*.
- CHEMICAL COMPUTING GROUP (2008). Molecular operating environment (MOE) 2008.10: Quebec, Kanada.
- CHEN, B. UND SIEPMANN, J. I. (2006). Microscopic structure and solvation in dry and wet octanol. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(8):3555–3563.
- CHEN, X. Q., CHO, S. J., LI, Y., UND VENKATESH, S. (2002). Prediction of aqueous solubility of organic compounds using a quantitative structure-property relationship. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(8):1838–1852.
- CHICKOS, J. S., HESSE, D. G., HOSSEINI, S., LIEBMAM, J. F., MENDENHALL, G. D., VEREVKIN, S. P., RAKUS, K., BECKHAUS, H.-D., UND RÜCHARDT, C. (1995). Enthalpies of vaporization of some highly branched hydrocarbons. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 27(6):693–705.
- CHICKOS, J. S., HESSE, D. G., UND LIEBMAN, J. F. (1993a). A group additivity approach for the estimation of heat capacities of organic liquids and solids at 298 K. *Structural Chemistry*, 4(4):261–269.
- CHICKOS, J. S., HOSSEINI, S., HESSE, D. G., UND LIEBMAM, J. F. (1993b). Heat capacity corrections to a standard State: A comparison of new and some literature methods for organic liquids and solids. *Structural Chemistry*, 4(4):271–278.
- CRAMER, C. J. (2003). Essentials of computational chemistry: Theories and models. Wiley, Chichester.
- CRAMER, C. J. UND TRUHLAR, D. G. (1991). General parameterized SCF model for free energies of solvation in aqueous solution. *Journal of the American Chemical Society*, 113(22):8305–8311.

- CRAMER, C. J. UND TRUHLAR, D. G. (1992). AM1-SM2 and PM3-SM3 parameterized SCF solvation models for free energies in aqueous solution. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 6(6):629–666.
- CRAMER, C. J. UND TRUHLAR, D. G. (1994). Quantum chemical conformational analysis of 1,2-ethanediol: Correlation and solvation effects on the tendency to form internal hydrogen bonds in the gas phase and the aqueous solution. *Journal of the American Chemical Society*, 116(9):3892–3900.
- DA SILVA, E. F., KUZNETSOVA, T., KVAMME, B., UND MERZ, K. M. (2007). Molecular dynamics study of ethanolamine as a pure liquid and in aqueous solution. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(14):3695–3703.
- DEARDEN, J. C. (2006). In silico prediction of aqueous solubility. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 1(1):31–52.
- DELANEY, J. S. (2005). Predicting aqueous solubility from structure. *Drug Discovery Today*, 10(4):289–295.
- DEWAR, M. J. UND THIEL, W. (1977). Ground states of molecules. 38. The MNDO Method. Approximations and Parameters. *Journal of the American Chemical Society*, 99(15):4899–4907.
- DEWAR, M. J., ZOEBSCH, E. G., HEALY, E. F., UND STEWART, J. P. (1985). AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*, 107(13):3902–3909.
- DILL, K. A. UND BROMBERG, S. (2003). Molecular driving forces: Statistical thermodynamics in chemistry and biology. *Garland Science*, New York, NY.
- DUNITZ, J. D. UND GAVEZZOTTI, A. (2005). Molekulare Erkennung in organischen Kristallen: Gerichtete intermolekulare oder nichtlokalisierte Bindungen? *Angewandte Chemie*, 117(2):1796–1819.
- ECKERT, F., HRSG. (2008). COSMOtherm Users Manual, C2.1_01.08. Leverkusen.
- ECKERT, F. UND KLAMT, A. (2006). COSMOtherm: 2.1_01.05, COSMOlogis GmbH & Co. KG, Leverkusen.
- EGER, K., TROSCHÜTZ, R., UND ROTH, H. J. (1999). Arzneistoffanalyse: Reaktivität - Stabilität - Analytik. *Deutscher Apotheker Verlag*, Stuttgart, 4. Aufl.
- ENGEL, T. UND REID, P. (2006). Physikalische Chemie. *Pearson Studium*, München.
- ENGEL, T. K. (1969). The heat capacities of Al_2O_3 , UO_2 and PuO_2 from 300 to 1100 K. *Journal of Nuclear Materials*, 31(2):211–214.
- ERTL, P. (2008). Polar surface area. In Mannhold, R., Hrsg., *Molecular drug properties: Measurement and prediction*, 111–126. WILEY-VCH, Weinheim.
- ERTL, P., ROHDE, B., UND SELZER, P. (2000). Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(20):3714–3717.
- FALLER, B. UND ERTL, P. (2007). Computational approaches to determine drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7):533–545.
- FDA (2000). FDA guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system.
- FREDENSLUND, A., JONES, R. L., UND PRAUSNITZ, J. M. (1975). Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChE Journal*, 21(6):1086–1099.
- FRENKEL, D. UND SMIT, B. (1998). Understanding molecular simulation: From algorithms to applications. *Academic Press*, San Diego.

- FRISCH, M. J., TRUCKS, G. W., SCHLEGEL, H. B., SCUSERIA, G. E., ROBB, M. A., CHEESEMAN, J. R., MONTGOMERY, J. A., VREVEN, T., KUDIN, K. N., BURANT, J. C., MILLAM, J. M., IYENGAR, S. S., TOMASI, J., BARONE, V., MENUCCI, B., COSSI, M., SCALMANI, G., REGA, N., PETERSSON, G. A., NAKATSUJI, H., HADA, M., EHARA, M., TOYOTA, K., FUKUDA, R., HASEGAWA, J., ISHIDA, M., NAKAJIMA, T., HONDA, Y., KITAO, O., NAKAI, H., KLENE, M., LI, X., KNOX, J. E., HRATCHIAN, H. P., CROSS, J. B., BAKKEN, V., ADAMO, C., JARAMILLO, J., GOMPERS, R., STRATMANN, R. E., YAZYEV, O., AUSTIN, A. J., CAMMI, R., POMELLI, C., OCHTERSKI, J. W., AYALA, P. Y., MOROKUMA, K., VOTH, G. A., SALVADOR, P., DANNENBERG, J. J., ZAKREZEWSKI, A. G., DAPPRICH, S., DANIELS, A. D., STRAIN, M. C., FARKAS, O., MALICK, D. K., RABUCK, A. D., RAGHAVACHARI, K., UND FORESMAN, J. B. (2004). Gaussian 03: Revision D.01, Gaussian Inc., Wallingford, CT.
- GAO, H., SHANMUGASUNDARAM, V., UND LEE, P. (2002). Estimation of aqueous solubility of organic compounds with QSPR approach. *Pharmaceutical Research*, 19(4):497–503.
- GHOSE, A. K., VISWANADHAN, V. N., UND WENDOLOWSKI, J. J. (1999). A Knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery: 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1):55–68.
- GIESEN, D. J., CHAMBERS, C. C., HAWKINS, G. D., CRAMER, C. J., UND TRUHLAR, D. G. (1998). Modeling free energies of solvation and transfer. In Irikura, K. K. und Frurip, D. J., Hrsg., *Computational thermochemistry: Prediction and estimation of molecular thermodynamics*, Band 677 der *ACS Symposium Series*, 285–300. American Chemical Society.
- GIESEN, D. J., HAWKINS, G. D., LIOTARD, D. A., CRAMER, C. J., UND TRUHLAR, D. G. (1997). A universal model for the quantum mechanical calculation of free energies of solvation in non-aqueous solvents. *Theoretical Chemistry Accounts*, 98(2-3):85–109.
- GILSON, M. K., GIVEN, J. A., BUSH, B. L., UND MCCAMMON, J. A. (1997). The statistical-thermodynamic basis for computation of binding affinities: A critical review. *Biophysical Journal*, 72(3):1047–1069.
- GRONVOLD, F. (1978). Heat Capacity of Indium from 300 to 1000 K: Enthalpy of Fusion. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 13(3):419–428.
- HANSCH, C. (1969). A quantitative approach to biochemical structure-activity relationships. *Accounts of Chemical Research*, 2(8):232–239.
- HANSCH, C., QUINLAN, J. E., UND LAWRENCE, G. L. (1968). The linear free-energy relationship between partition coefficient and the aqueous solubility of organic liquids. *The Journal of Organic Chemistry*, 33(1):347–350.
- HAWKINS, G. D., GIESEN, D. J., LYNCH, G. C., CHAMBERS, C. C., ROSSI, I., STORER, J. W., LI, J., ZHU, T., THOMPSON, J. D., WINGET, P., LYNCH, B. J., RINALDI, D., LIOTARD, D. A., CRAMER, C. J., UND TRUHLAR, D. G. (2004a). AMSOL 7.1: based in part on AMPAC-version 2.1 by Liotard, D.A., Healy, E.F., Ruiz, J.M., Dewar, M.J.S. und EF by Jensen, F.
- HAWKINS, G. D., GIESEN, D. J., LYNCH, G. C., CHAMBERS, C. C., ROSSI, I., STORER, J. W., LI, J., ZHU, T., THOMPSON, J. D., WINGET, P., LYNCH, B. J., RINALDI, D., LIOTARD, D. A., CRAMER, C. J., UND TRUHLAR, D. G. (2004b). AMSOL Manual - Version 7.1.
- HEAD-GORDON, T. UND JOHNSON, M. E. (2006). Tetrahedral structure or chains for liquid water. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(21):7973–7977.
- HEMMINGER, W. UND CAMMENGA, H. K. (1989). Methoden der thermischen Analyse. *Springer Verlag*, Berlin.
- HESS, G. H. (1840). Recherches thermo-chimiques. *Bulletin Scientifique*, 8:257–272.
- HILDEBRAND, J. H. (1929). Solubility. XII. Regular solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 51(1):66–80.
- HOHENBERG, P. UND KOHN, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review B*, 136:864–871.

- HÖLTJE, H.-D., SIPPL, W., ROGNAN, D., UND FOLKERS, G. (2003). Molecular Modeling: Basic principles and applications. *WILEY-VCH*, Weinheim, 2. Aufl.
- HUGHES, L. D., PALMER, D. S., NIGSCH, F., UND MITCHELL, J. B. (2008). Why are some properties more difficult to predict than others? A study of QSPR models of solubility, melting point and log P. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48(1):220–232.
- HUUSKONEN, J. (2000). Estimation of aqueous solubility for a diverse set of organic compounds based on molecular topology. *Journal of Chemical Information and Computer Science*, 40(3):773–777.
- HUUSKONEN, J. (2001). Estimation of aqueous solubility in drug design. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 4(3):311–316.
- INGENDOH, A. (1988). Änderung von Lösungseigenschaften durch Molekülvariation und Salzbildung. *Pharmazie in unsere Zeit*, 17(1):23–29.
- JAIN, N. UND YALKOWSKY, S. H. (2001). Estimation of the aqueous solubility I: application to organic nonelectrolytes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(2):234–252.
- JASPER, J. J. (1972). The surface tension of pure liquid compounds. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 1(4):841–1009.
- JESUS, A. J. L., TOMÉ, L. I. N., EUSÉBIO, M. E. S., UND REDINHA, J. S. (2006). Determination of the enthalpy of solute-solvent interaction from the enthalpy of solution: Aqueous solutions of erythritol and L-threitol. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(18):9280–9285.
- JESUS, A. J. L., TOMÉ, L. I. N., EUSÉBIO, M. E. S., ROSADO, M. T. S., UND REDINHA, J. S. (2007). Hydration of cyclohexylamines: CPCM calculation of hydration gibbs energy of the conformers. *The Journal of Physical Chemistry A*, 111(17):3432–3437.
- JOHNSON, S. R. (2008). The trouble with QSAR (or how I learned about to stop worrying and embrace fallacy). *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48(1):25–26.
- JORGENSEN, W. L., CHANDRASEKHAR, J., MADURA, J. D., IMPEY, R. W., UND KLEIN, M. L. (1983). Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, 79(2):926–935.
- KEMPF, G. (2000). Thermodynamische und semiempirische Untersuchungen schwerlöslicher organischer Substanzen. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg.
- KEUTSCH, F. N. UND SAYKALLY, R. J. (2001). Water clusters: Untangling the mysteries of the liquid, one molecule at a time. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(19):10533–10540.
- KLAMT, A. (1998). COSMO and COSMO-RS. In Schleyer, P., Hrsg., *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Band A-D, 604–615. John Wiley and Sons, Chichester.
- KLAMT, A. UND ECKERT, F. (2000). COSMO-RS: A novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids. *Fluid Phase Equilibria*, 172(1):43–72.
- KLAMT, A., ECKERT, F., UND HORNIG, M. (2001). COSMO-RS: A novel view to physiological solvation and partition questions - Figure 1, with kind permission from Springer Science + Business Media. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 15(4):355–365.
- KLAMT, A. UND SCHÜÜRMAN, G. (1993). COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (5):799–805.
- KLAMT, A. UND SMITH, B. J. (2008). Challenge of drug solubility prediction. In Mannhold, R., Hrsg., *Molecular drug properties: Measurement and prediction*, 283–314. WILEY-VCH, Weinheim.
- KLOPMAN, G. UND ZHU, H. (2001). Estimation of the aqueous solubility of organic molecules by the group contribution approach. *Journal of Chemical Information and Computer Science*, 41(2):439–445.
- KNOBLAUCH, J. (2001). Ein Beitrag zur Untersuchung von schwerlöslichen Arzneistoffen. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg.

- KNOBLAUCH, J. UND ZIMMERMANN, I. (2007). Thermochemical analysis of the dissolution process of griseofulvin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(3):743–751.
- KOCH, W. UND HOLZHAUSEN, M. C. (2001). A chemist's guide to density functional theory. *WILEY-VCH*, Weinheim, 2. Aufl.
- KUTZELNIGG, W. (2007). What I like about Hückel Theory. *Journal of Computational Chemistry*, 28(1):25–34.
- LANGGUTH, P., FRICKER, G., UND WUNDERLI-ALLENSPACH, H. (2004). Biopharmazie. *WILEY-VCH*, Weinheim.
- LAZZÚS, J. A. (2009). Prediction of solid vapor pressure for organic and inorganic compounds using a neural network. *Thermochimica Acta*, 489(1-2):53–62.
- LEACH, A. R. (2001). Molecular Modelling: Principles and application. *Pearson Education*, Harlow, England, 2. Aufl.
- LEE, B. UND RICHARDS, F. M. (1971). The interpretation of protein structure: Estimation of static accessibility. *Journal of Molecular Biology*, 55(3):379–400.
- LEO, A., HANSCH, C., UND ELKINS, D. (1971). Partition coefficients and their uses. *Chemical Reviews*, 71(6):525–616.
- LEUENBERGER, H., EICHHORST, O., UND LANZ, M. (2002). Martin Physikalische Pharmazie: Pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, Stuttgart, 4., völlig neu bearb. und erw. Aufl.
- LIDE, D. R. (2006). CRC handbook of chemistry and physics: A ready-reference book of chemical and physical data. *CRC Taylor & Francis*, Boca Raton, Fla., 87. Aufl.
- LIPINSKI, C. A., LOMBARDO, F., DOMINY, B. W., UND FEENEY, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1-3):3–25.
- LIVINGSTONE, D. J. (2003). Theoretical property predictions. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 3(10):1171–1192.
- LORIMER, J. W. UND COHEN-ADAD, R. (2003). Thermodynamics of solubility. In Hefter, G. T. und Tomkins, R. P. T., Hrsg., *The experimental determination of solubilities*, Band 6 der *Wiley series in solution chemistry*, 19–76. Wiley, Chichester.
- MACHON, C. (2003). Thermodynamische Untersuchungen und semiempirische Berechnungen an Dihydroxynaphthalinen und einfachen Naphthalinderivaten. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg.
- MAITLAND, J. UND FLEMING, S. A. (2010). Organic Chemistry. *W. W. Norton & Company*, New York, 4. Aufl.
- MANNHOLD, R., PODA, G. I., OSTERMANN, C., UND TETKO, I. V. (2009). Calculation of molecular lipophilicity: State-of-the-art and comparison of logP methods on more than 96,000 compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(3):861–893.
- MARTIN, A., NEWBURGER, J., UND ADJEI, A. (1980). Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of theophylline in polar binary solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(5):487–491.
- MENGE, E. C., CALDWELL, J. W., UND KOLLMAN, P. A. (1996). Investigating the anomalous solvation free energies of amines with polarizable potential. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(6):2367–2371.
- MOLINSPIRATION (2010). Molinspiration Property Calculation Service: www.molinspiration.de.
- MORDASINI, T. Z. UND MCCAMMON, J. A. (2000). Calculation of relative hydration free energies: A comparative study using thermodynamic integration and an extrapolation method based on a single reference state. *The Journal of Physical Chemistry*, 104(2):360–367.
- MUTSCHLER, H., GEISSLINGER, G., KROEMER, H. K., RUTH, G., UND SCHÄFER-KORTING, M. (2008). Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, Stuttgart, 9., vollst. neu bearbeitete und erweiterte Aufl.

- NAKAJOH, K., GRABDA, M., OLESZEK-KUDLAK, S., SHIBATA, E., ECKERT, F., UND NAKAMURA, T. (2009). Prediction of vapor pressure of chlorobenzenes and selected polychlorinated biphenyls using the COSMO-RS model. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 895(1-3):9–17.
- NAUMANN, R. (1991). Neue Möglichkeiten der Anwendung des TIAN-CALVET-Prinzips in der thermischen Analyse. *Chemie in Labor und Biotechnik*, 42(11):613–617.
- ONSAGER, L. (1936). Electric moments of molecules in liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 58:1486–1493.
- OROZCO, M., ALHAMBRA, C., BARRIL, X., LOPEZ, J. M., BUSQUETS, M. A., UND LUQUE, J. F. (1996). Theoretical methods for the representation of solvent. *Journal of Molecular Modeling*, 2(1-2):1–15.
- PARR, R. G. UND YANG, W. (1994). Density functional theory of atoms and molecules. *Oxford University Press*, New York.
- PERLOVICH, G. L., SUROV, A. O., UND BAUER-BRANDL, A. (2007). Thermodynamic properties of flufenamic and niflumic acids-specific and non-specific interactions in solution and in crystal lattices, mechanism of solvation, partitioning and distribution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45(4):679–687.
- PERLOVICH, G. L., VOLKOVA, T. V., UND BAUER-BRANDL, A. (2006). Towards an understanding of the molecular mechanism of solvation of drug molecules: A thermodynamic approach by crystal lattice energy, sublimation, and solubility exemplified by paracetamol, acetanilide, and phenacetin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(10):2158–2169.
- PETERSON, L. D. UND YALKOWSKY, S. H. (2001). Comparison of two methods for predicting aqueous solubility. *Journal of Chemical Information and Computer Science*, 41(6):1531–1534.
- POPLE, J. A. UND BEVERIDGE, D. L. (1970). Approximate Molecular Orbital Theory. *McGraw-Hill Book Company*, New York.
- POUTON, C. W. (2006). Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(3-4):278–287.
- PRANKERD, R. J. UND ELSABEE, M. Z. (1995). Thermal analysis of chiral drug mixtures: The DSC behavior of mixtures of ephedrine HCL and pseudoephedrine HCL enantiomers. *Thermochimica Acta*, 248:147–160.
- RAN, Y., JAIN, N., UND YALKOWSKY, S. H. (2001). Prediction of aqueous solubility of organic compounds by the general solubility equation (GSE). *Journal of Chemical Information and Computer Science*, 41(5):1208–1217.
- RAN, Y. UND YALKOWSKY, S. H. (2001). Prediction of drug solubility by the general solubility equation (GSE). *Journal of Chemical Information and Computer Science*, 41(2):354–357.
- RASHIN, A. A. UND HONIG, B. (1985). Reevaluation of the Born model of ion hydration. *The Journal of Physical Chemistry*, 89(26):5588–5593.
- REICH, R. (1993). Thermodynamik: Grundlagen und Anwendungen in der allgemeinen Chemie. *VCH*, Weinheim, 2., verb. Aufl.
- REICHARDT, C. (2003). Solvents and solvent effects in organic chemistry. *WILEY-VCH*, Weinheim, 3., erneuerte und erweiterte Aufl.
- REINHOLD, J. (2006). Quantentheorie der Moleküle: Eine Einführung. *Teubner*, Wiesbaden, 3., durchges. Aufl.
- REINWALD, G. UND ZIMMERMANN, I. (1998). A combined calorimetric and semiempirical quantum chemical approach to describe the solution thermodynamics of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(6):745–750.
- RYCHLÝ, R. UND PEKÁREK, V. (1977). The use of potassium chloride and tris(hydroxymethyl)aminomethane as standard substances for solution calorimetry. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 9(4):391–396.

- RYCKAERT, J.-P., CICCOTTI, G., UND BERENDSEN, H. J. C. (1977). Numerical integration of the cartesian equation of motion of a system with constraints: Molecular dynamics of n-alkanes. *Journal of Computational Physics*, 23(3):327–341.
- SCHÄFER, A., HUBER, C., UND AHLRICHS, R. (1994). Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. *The Journal of Chemical Physics*, 100(8):5829–5835.
- SCHÄFER, A., KLAMT, A., SATTE, D., LOHRENZ, J. C., UND ECKERT, F. (2000). COSMO Implementation in Turbomole: Extension of an efficient quantum chemical code towards liquid systems. *Physical Chemistry, Chemical Physics*, 2(10):2187–2193.
- SCHRÖDINGER, E. (1926). Quantisierung als Eigenwertproblem. *Annalen der Physik*, 384(4):361–376.
- SCHRÖDINGER LLC. (2010). The PyMOL Molecular Graphics System: 1.3, www.pymol.org.
- SPUHL, O. (2006). Anwendung quantenchemischer Methoden in der Thermodynamik der Stofftrennung. *Dissertation*, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg.
- STEWART, J. J. (1989a). Optimization of Parameters for Semiempirical Methods II: Applications. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2):221–264.
- STEWART, J. J. (1989b). Optimization of Parameters for Semiempirical Methods I: Methods. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2):209–220.
- STILL, W. C., TEMP CZYK, A., HAWLEY, R. C., UND HENDRICKSON, T. (1990). Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics. *Journal of the American Chemical Society*, 112(16):6127–6129.
- STORER, J. W., GIESEN, D. J., CRAMER, C. J., UND TRUHLAR, D. G. (1995). Class IV charge models: A new semiempirical approach in quantum chemistry. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 9(1):87–110.
- STORM, R. (1995). Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik und statistische Qualitätskontrolle. *Fachbuchverlag*, Leipzig, 10. völlig neubearb. Aufl.
- SZABO, A. UND OSTLUND, N. S. (1996). Modern quantum chemistry: Introduction to advanced electronic structure theory. *Dover Publ.*, Mineola, N.Y.
- SZTERNER, P. (2008). Solubilities in water of uracil and its halogenated derivatives. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 53(8):1738–1744.
- TAKÁCS-NOVÁK, K. UND AVDEEF, A. (1996). Interlaboratory study of logP determination by shake-flask and potentiometric methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14(11):1405–1413.
- TANAKA, H. (1981). Thermal stabilities and enthalpy changes in the thermal dehydration stages of $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ and $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{D}_2\text{O}$. *Thermochimica Acta*, 43(3):289–295.
- TOMASI, J. UND PERSICO, M. (1994). Molecular interactions in solution: An overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chemical Reviews*, 94(7):2027–2094.
- TUCKERMAN, M. M., MAYER, J. R., UND NACHOD, F. C. (1959). Anomalous pKa values of some substituted phenylethylamines. *Journal of the American Chemical Society*, 81(1):92–94.
- URBAN, J. J., CRAMER, C. J., UND FAMINI, G. R. (1992). A computational study of solvent effects on the conformation of dopamine. *Journal of the American Chemical Society*, 114(21):8226–8231.
- URBAN, J. J., CRONIN, C. W., ROBERTS, R. R., UND FAMINI, G. R. (1997). Conformational preferences of 2-phenethylamines. A computational study of substituent and solvent effects on the intramolecular amine-aryl interaction in charged and neutral 2-phenethylamines. *Journal of the American Chemical Society*, 119(50):12292–12299.
- VEBER, D. F., JOHNSON, S. R., CHENG, H.-Y., SMITH, B. R., WARD, K. W., UND KOPPLE, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12):2615–2623.

- VEREVKIN, S. P. (1999). Thermochemistry of phenols: quantification of the ortho-, para- and meta-interactions in tert-alkyl substituted phenols. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 31(5):559–585.
- VEREVKIN, S. P., EMEL'YANENKO, V. N., UND KLAMT, A. (2007). Thermochemistry of chlorobenzenes and chlorophenols: Ambient temperature vapor pressure and enthalpies of phase transition. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 52(2):499–510.
- WALDEN, P. (1908). Über die Schmelzwärme, spezifische Kohäsion und Molekulargröße bei der Schmelztemperatur. *Zeitschrift für Elektrochemie*, 14(43):713–724.
- WANG, J. (2008). Antechamber. In Case, D. A., Hrsg., *AmberTools Users' Manual*.
- WANG, J., WANG, W., KOLLMAN, P. A., UND CASE, D. A. (2006). Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, 25(2):247–260.
- WEININGER, D. (1988). SMILES, a chemical language and information system: 1. Introduction to methodology and encoding rules. *Journal of Chemical Information and Computer Science*, 28(1):31–36.
- YALKOWSKY, S. H. UND VALVANI, S. C. (1980). Solubility and partitioning I: Solubility of non-electrolytes in water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(8):912–922.
- YFF, B. T., ROYALL, P. G., BROWN, M. B., UND MARTIN, G. P. (2004). An investigation of calibration methods for solution calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics*, 269(2):361–372.
- ZHANG, W., HOU, T., SCHAFMEISTER, C., ROSS, W. S., UND CASE, D. A. (2008). LEaP and gLeap. In Case, D. A., Hrsg., *AmberTools Users' Manual*.
- ZIMMERMANN, I. (1989). Galenik oder wie aus einem Wirkstoff ein Arzneistoff wird: Teil I Einführung und chemische sowie physikalisch-chemische Prinzipien. *Chemie in unsere Zeit*, 23(4):114–120.
- ZINK, M. (2009). Monographie Epinephrine/Adrenalin. In Bracher, F., Heisig, P., Langguth, P., Mutschler, E., Rücker, G., Scriba, G., Stahl-Biskup, E., und Troschütz, R., Hrsg., *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch*, Band 33. Lfg. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Strukturformeln zum Ausklappen