

芬太尼类化合物 4-*N*-环己基类似物的合成 与镇痛活性及构效关系研究

杨玉龙 兰 奋¹ 陈常英¹

(南京军区南京总医院, 南京 210002; ¹ 中国人民解放军药物化学研究所, 北京 102205)

摘 要 以环己基取代芬太尼、顺-3-甲基芬太尼和 4-乙酰基芬太尼中的 4-*N*-苯基合成了三个化合物(化合物 1~3)。镇痛试验结果表明, 环己基取代苯基导致镇痛活性显著降低。对于 4 位带有活性取代基(COMe, COOMe)的化合物, 其活性降低的程度显著小于 4 位不带有活性取代基的化合物。应用半经验的 INDO 法对化合物 1~4 及其相应的 4-*N*-苯基类似物进行了量子化学计算, 讨论了电子结构与镇痛活性的关系。证实了在芬太尼类化合物中某些 4 位活性取代基的存在对产生镇痛活性有重要作用。

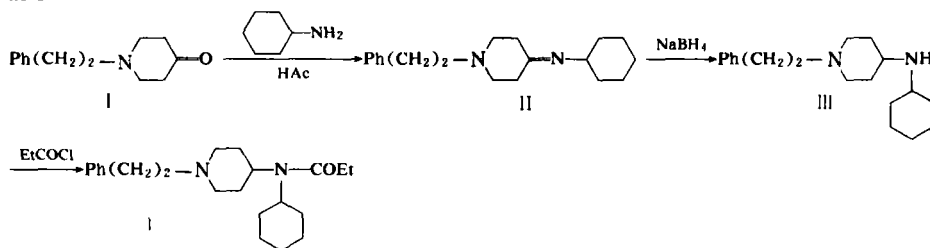
关键词 芬太尼衍生物; 麻醉性镇痛活性; 量子化学计算; 构效关系

我们早先的研究^[1]发现, 在化合物 4-甲氧羰基芬太尼中, 4-*N*-苯基被非芳基团环己基替代后镇痛活性虽有降低但仍保持很强的镇痛活性, 其镇痛活性强度是吗啡的 535 倍。为了解上述结构变化对镇痛活性的影响在各类芬太尼化合物中是否具有普遍意义, 深入探讨芬太尼系列化合物的构效关系, 我们进一步合成了芬太尼、顺-3-甲基芬太尼和 4-乙酰基芬太尼三个代表化合物的 4-*N*-环己基

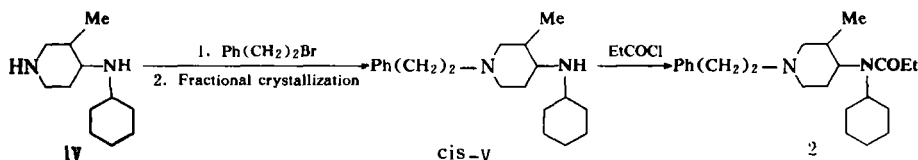
类似物; 测定了它们的镇痛活性; 并应用半经验的 INDO 法进行了量子化学计算; 分析了以环己基取代 4-*N*-苯基导致活性降低及活性降低的程度在 4 位取代芬太尼化合物与非 4 位取代芬太尼化合物之间存在显著差异的原因。

化合物 1~3 分别按下述路线合成, 结构及理化常数列于表 1。中间体 IV 参照文献方法制备^[2]。

Scheme 1

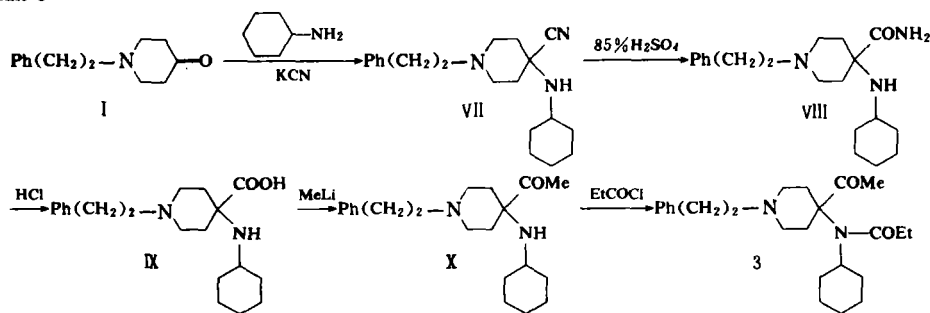


Scheme 2



收稿日期 1993-03-31

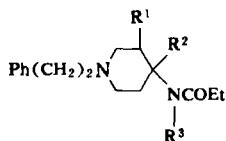
Scheme 3



选择 18~22 g 的健康成年雌性小鼠进行药理试验。腹腔给药,用热板法测定了各化合物的镇痛活性,并用李威氏法^[3]计算产生镇痛作用的半数有效剂量 ED₅₀。结果见 1。

采用 Fortran 语言在 SIEMENS 计算机上进行半经验 INDO 计算,得到化合物 1~4 和相应 4-N-苯基类似物 5~8 的多种量化指数。结果列于表 2,3,4。

Tab 1. Structure, physical properties, spectra data and analgesic activities of the compounds



Compd. No	R ¹	R ²	R ³	mp °C	Formula	MS, m/z	ED ₅₀ mg/kg	Anal. potency ratio (morphine = 1)
1	H	H	c-hexyl	180.5-2.5	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O · HCl	342(M ⁺)	13.6	1.02
2	Me(cis)	H	c-hexyl	188-9	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O · C ₂ H ₂ O ₄ · H ₂ O	356(M ⁺)	17.1	0.81
3	H	COMe	c-hexyl	212-3	C ₂₄ H ₃₈ N ₂ O ₂ · C ₂ H ₂ O ₄	384(M ⁺)	0.046	302
4 ^a	H	COOMe	c-hexyl				0.026 ⁽¹⁾	535
5 ^a	H	H	Ph				0.062 ⁽⁴⁾	224
6 ^a	Me(cis)	H	Ph				0.011 ⁽⁶⁾	1263
7 ^a	H	COMe	Ph				0.00376 ^c	3697
8 ^a	H	COOMe	Ph				0.0063 ⁽⁶⁾	2206

^aKnown compound. ^bMouse hot plate test, ip. ^cYX Li, Unpublished data.

Tab 2. The energy levels(a. u.) and main compositions of frontier molecular orbitals of compound 1~8

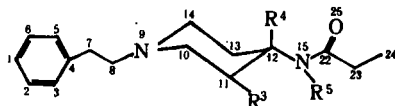
No	LUMO (+4)	LUMO (+3)	LUMO (+2)	LUMO (+1)	LUMO	HOMO (-1)	HOMO (-2)	HOMO (-3)	HOMO (-4)
5	0.1840 ^a C(22)	0.1822 1-Ph	0.1683 N-Ph	0.1561 1-Ph	0.1560 N-Ph	-0.3839 N(15) O(25)	-0.4015 O(25)	-0.4123 N(9)	-0.4568 1-Ph
1	0.2238 N(9) C(8) C(10)	0.2111 N(15)	0.1824 1-Ph	0.1818 C(22)	0.1562 1-Ph	-0.3797 N(15) O(25)	-0.4016 N(9)	-0.4173 O(25)	-0.4566 1-Ph
6	0.1910 C(22)	0.1857 1-Ph	0.1710 N-Ph	0.1616 1-Ph	0.1401 N-Ph	-0.3842 N(15) O(25)	-0.4101 O(25)	-0.4156 N(9)	-0.4493 1-Ph
2	0.2261 N(9) C(14) C(8)	0.2103 N(15)	0.1860 C(22)	0.1823 1-Ph	0.1564 1-Ph	-0.3825 N(15) O(25)	-0.4111 O(25)	-0.4186 N(9)	-0.4397 1-Ph

Continued Tab 2.

No	LUMO (+4)	LUMO (+3)	LUMO (+2)	LUMO (+1)	LUMO	HOMO	HOMO (-1)	HOMO (-2)	HOMO (-3)	HOMO (-4)
7	0.1734 1-Ph	0.1695 N-Ph	0.1612 1-Ph	0.1556 N-Ph C(26)	0.1359 N-Ph	-0.3771 N(15) O(25)	-0.4040 O(25)	-0.4138 O(28) N(9)	-0.4291 N(9)	-0.4517 1-Ph
3	0.2110 N(15) C(12) C(16)	0.1843 C(22)	0.1798 1-Ph	0.1594 C(26)	0.1539 1-Ph	-0.3688 N(15) O(25) O(28)	-0.4096 N(9) O(25)	-0.4128 O(25)	-0.4261 O(28)	-0.4469 1-Ph
8	0.1890 C(26)	0.1745 1-Ph	0.1696 1-Ph	0.1626 N-Ph	0.1561 N-Ph	-0.3826 N(15) O(25)	-0.4098 O(25)	-0.4167 N(9)	-0.4430 O(29)	-0.4547 1-Ph
4	0.2028 C(26) C(28)	0.1932 C(22)	0.1827 1-Ph	0.1632 C(26)	0.1601 1-Ph	-0.3822 N(15) O(25) O(29)	-0.4131 O(25)	-0.4186 N(9)	-0.4400 1-Ph O(29)	-0.4546 O(29)

*The upper parts and the lower parts express the energy levels and main compositions respectively

Tab 3. Net change on main atoms in compounds 1~8



Compd. No	R ³	R ⁴	R ⁵	Net atomic change						
				N(9)	N(15)	O(25)	O(27)	O(28)	O(29)	C(22) C(26)
5*	H	H	Ph	-0.27	-0.30	-0.48	—	—	—	0.52 —
1	H	H	c-hexyl	-0.27	-0.30	-0.47	—	—	—	0.52 —
6*	CH ₃ (26)	H	Ph	-0.27	-0.28	-0.49	—	—	—	0.52 —
2	CH ₃ (26)	H	c-hexyl	-0.27	-0.29	-0.48	—	—	—	0.52 —
7*	H		Ph	-0.26	-0.25	-0.51	—	-0.37	—	0.52 0.40
3	H		c-hexyl	-0.26	-0.26	-0.50	—	-0.39	—	0.53 0.41
8*	H		Ph	-0.27	-0.26	-0.49	-0.34	—	-0.45	0.52 0.61
4	H		c-hexyl	-0.26	-0.26	-0.48	-0.33	—	-0.45	0.51 0.60

*Known compound

Tab 4. Electron density or orbit index on some atoms in compounds 1~8

	Compd. No							
	5	1	6	2	7	3	8	4
D O(25)	4.4578	4.3415	4.7104	4.2039	4.7226	4.4680	4.5111	4.4676
D (R ⁴ -O)					2.2355	2.6111	4.9791	5.0920
I C(26)					4.2433	5.8242	5.7458	6.6802

D O(25), Electron density on O(25) atom in HOMO-HOMO(-9)

D (R⁴-O), Electron density on oxygen atoms of R⁴ in HOMO-HOMO(-9)I C(26), Orbit index on C(26) atom of R⁴ in LUMO-LUMO(+9)

药物分子与生物受体之间的作用是一种立体有序的多点作用过程。分子的空间排列和电子结构是产生药效的决定性因素。我们早先的研究结果表明,在芬太尼类化合物中 4-*N*-苯基和 4 位酰胺基上的羰基对产生镇痛活性有重要作用^[7,8]。量化研究的结果指出该羰基上的氧原子是分子中最重要的负电中心,并指出 4-*N*-苯基具有接受电子的作用^[8-12];它们作用于受体上相应的部位,对生物活性产生重要的影响。

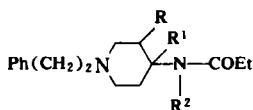
从表 1 中可见,与在 4-甲氧羰基芬太尼中的情况相类似,在芬太尼、顺-3-甲基芬太尼和 4-乙酰基芬太尼中,4-*N*-苯基被环己基取代后镇痛活性均明显降低。量化研究结果对此给予了一定解释。

前线轨道(HOMO,LUMO)及其附近分子轨道的性质对化合物的生物活性有极大影响^[13]。从表 2 中可见,在化合物 5~8 中 4-*N*-苯基构成 LUMO 及其附近分子轨道的主要成分,在与受体结合时具有接受电子的重要作用。而环己基取代 4-*N*-苯基后,它在这些

轨道中没有位置,表明其不能发挥苯基那样的接受电子的作用。这可能是 4-*N*-环己基化合物的镇痛活性显著低于相应的 4-*N*-苯基化合物的一个重要原因。此外,环己基的取代破坏了原来苯基通过 N₁₅与羰基的共轭作用,导致羰基氧原子(O₂₅)上的净电荷减少和电子密度降低(表 3 和 4),从而减弱了 O₂₅的供电子能力,这可能也是 4-*N*-环己基化合物活性低于相应 4-*N*-苯基化合物的一个原因。

进一步比较两组化合物中 O₂₅上的电子密度和镇痛活性之间的关系,发现在 4 位未带活性取代基的化合物 5 和 6 中 4-*N*-苯基被环己基取代后,O₂₅上的电子密度分别降低了 2.6% 和 10.8%,镇痛活性分别降低了 219 倍和 1555 倍,二者降低呈现一致的关系(表 4 和 5)。在 4 位带有活性取代基的化合物中也存在类似的情况。与化合物 7 和 8 相比,化合物 3 和 4 中 O₂₅上的电子密度分别降低了 5.5% 和 0.96%,镇痛活性分别降低了 12.2 倍和 4.1 倍。

Tab 5. Comparison of analgesic activities of some 4-*N*-Ph and 4-*N*-c-hexyl fentanyl analogs



R	R'	Analgesic ED ₅₀ , mg/kg		Anal. potency ratio (4- <i>N</i> -Ph compd. / 4- <i>N</i> -c-hexyl compd.)
		R ² =Ph	R ² =c-hexyl	
H	H	0.062 ⁽⁴⁾	13.6	219
Me(cis)	H	0.011 ⁽⁵⁾	17.1	1555
H	COMe	0.0036 ^a	0.046	12.2
H	COOMe	0.0063 ⁽⁶⁾	0.026 ⁽¹⁾	4.1

^aYX Li. Unpublished data

值得注意的是,环己基取代 4-*N*-苯基导致镇痛活性降低的程度,在 4 位带有活性取代基的化合物中显著地小于在 4 位未带活性取代基的化合物中。从表 2 中可见,在化合物 3 和 4 中 4 位活性取代基 COMe 和 COOMe 上的羰基氧原子(O₂₈,O₂₉)构成了前线轨道 HOMO 的主要成分之一;羰基碳原子(C₂₆)成为 LUMO(+1)的主要成分。因而可能通过电性

作用直接参与受体结合,从而部分地补偿了由于失去苯基对活性产生的不利影响。此外,从表 4 中可见,在化合物 7 和 8 中的 4-*N*-苯基被环己基取代后,4 位活性取代基(R')上的氧原子电子密度增高,增强其供电子能力;R' 上 C₂₆的轨道指数也增大,增强了其接受电子的能力。这些可能也部分地补偿了因失去 4-*N*-苯基对活性带来的不利影响。化合物

1 和 2 缺乏上述补偿作用,这可能是它们活性降低的程度显著大于 3 和 4 的原因。这些结果与我们早先报道的结果相一致^[12],进一步说明某些 4 位极性取代基对于产生强效镇痛活性有重要作用。

实验部分

熔点使用 FP-52 型显微熔点测定仪,未经校正。红外光谱仪为 SP200 型。质谱仪为 JMS-D300 型。核磁共振谱仪为 FI-80 型。

1-(2-苯乙基)-4-环己亚胺基哌啶(I)

将 1-(2-苯乙基)-4-哌啶酮(I) 10 g 溶于甲苯 170 ml 中,加入环己胺 9 g 和冰醋酸 0.2 ml。回流 10 h 并不断分出生成的水。冷却, K_2CO_3 溶液洗涤后用无水 K_2CO_3 干燥。蒸去溶剂,残留物减压下蒸馏,收集 158 C / 26.7 Pa 馏份,得 I 10.5 g (75%); n_D^{25} 1.5438; IR ν 1660 cm^{-1} ($\begin{smallmatrix} \diagup \\ C=N- \end{smallmatrix}$)。

1-(2-苯乙基)-4-环己胺基哌啶(II)

将 II 10.3 g 溶于无水甲醇 60 ml 中,分次加入 $NaBH_4$ 2.8 g,回流 3 h。减压下蒸去甲醇,残留物加水 50 ml 溶解,用氯仿 25 ml \times 3 提取。提取液干燥后蒸去氯仿,再在减压下蒸馏,收集 154—8 C / 26.7 Pa 馏份,得 II 9.8 g (94.2%); n_D^{25} 1.5300; MS m/z 286 (M^+)。

N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-N-丙酰基环己胺(1)

将 II 2.86 g 溶于无水甲苯 25 ml 中,加入丙酰氯 1.85 g,回流 6 h, NH_4OH 溶液碱化。分出有机层,无水 K_2CO_3 干燥后蒸去溶剂,残留物做成草酸盐,重结晶(乙酸乙酯-甲醇),得 1 (1.2 g, 32%), mp 180.5

—2.5 C; IR (KBr) ν 1620 ($\begin{smallmatrix} O \\ \parallel \\ N-C- \end{smallmatrix}$) cm^{-1} ; MS m/z 342 (M^+); Anal $C_{22}H_{34}N_2O \cdot HCl$ C 66.38, H 9.44, N 6.77 (Req C 66.58, H 9.23, N 7.06)。

顺-1-(2-苯乙基)-3-甲基-4-环己胺基哌啶(cis-V)

将 3-甲基-4-环己胺基哌啶(IV) 4 g 溶于无水甲苯 150 ml 中,加入 2-苯乙基溴 4 g 和三乙胺 7 g,回流 12 h,冷却,过滤,滤液水洗后用稀盐酸溶液提取。碱化,用乙醚提取。提取液干燥后蒸去乙醚,残留物减压下蒸馏,收集 136—52 C / 10 Pa 馏份,得 V (mix) 3.2 g (52.3%); n_D^{25} 1.5272; 1H NMR (D_2O) δ 1.0 (d, 3H, *trans*-3- CH_3); 1.15 (d, 3H, *cis*-3- CH_3) ppm。将 V (mix) 溶于甲醇 15 ml 中做成草酸盐,滤出,置于绝对

乙醚 30 ml 中加热至溶解。于 -30 C 下静置 3 d。过滤,固体用甲醇-乙醚(1:2)重结晶,样品中 1H NMR 1.0 ppm 处峰消失。用 $NaOH$ 溶液碱化,经处理后得黄色油状物 *cis*-V 0.8 g。硅胶薄板层析为单一斑点。顺-N-[1-(2-苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰基环己胺(2)

将 V (*cis*) 0.8 g 溶于无水甲苯中,加入丙酰氯 0.4 g,三乙胺 0.5 g,于 100 C 搅拌 5 h。冷却后用 NH_4OH 溶液处理,水洗二次。有机层干燥后蒸去溶剂,残留物溶于无水甲醇中做成草酸盐,重结晶(无水甲醇)得白色结晶 0.8 g (67.2%), mp 188—9 C; MS m/z 356 (M^+); Anal $C_{23}H_{36}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \cdot H_2O$ C 64.98, H 8.48, N 5.80 (Req C 64.94, H 8.23, N 6.06)。

N-[1-(2-苯乙基)-4-氟基-4-哌啶基]环己胺(VI)

将环己胺 15.6 g、无水甲醇 150 ml 和 120.3 g 混合,冰冷却,搅拌下滴加入 KCN 7.5 g 和水 15 ml 的溶液。然后再慢慢加入 18 ml 含冰醋酸 8.5 g 的水溶液。加毕于 30 C 反应 48 h。静置过夜,过滤,得 VI 29.3 g (94.2%), mp 52.5—4.5 C。

N-[1-(2-苯乙基)-4-甲酰氨基-4-哌啶基]环己胺(VII)

将 VII 29 g 加入至 85% H_2SO_4 370 g 中。搅拌下于 37 C 反应 34 h。冷却后,内容物倾至碎冰 700 g 中, NH_4OH 碱化,过滤。滤饼溶于氯仿 150 ml 中。水层用氯仿提取,合并有机层,水洗后干燥,蒸去溶剂,得 VII 27.3 g (89.2%), mp 151.5—2 C。

1-(2-苯乙基)-4-环己胺基-4-哌啶甲酸(IX)

将 VII 27.3 g 加至浓盐酸 300 ml 中,搅拌下回流 6 h,再于 100 C 保温 2 h,室温放置过夜,过滤得 IX 21.8 g (79.6%), mp 263—5 C。

N-[1-(2-苯乙基)-4-乙酰基-4-哌啶基]环己胺(X)

将锂 3.2 g 置于绝对乙醚 120 ml 中,回流搅拌下滴加入 MeI 30 g 和绝对乙醚 25 ml 的混合液。滴加 1 h 毕。继续回流 0.5 h 后分数次加入 X 3 g。加毕再回流 1.5 h,冷却,过滤,滤液倾至碎冰 100 g 中。分出乙醚层,水层用乙醚提取二次。合并有机层,干燥后蒸去溶剂,得黄色半固体状物 2 g (62.9%); MS m/z 328 (M^+)。

N-[1-(2-苯乙基)-4-乙酰基-4-哌啶基]-N-丙酰基环己胺(3)

将 IX 2 g 溶于氯仿 30 ml 中,加入丙酰氯 0.8 g 和三乙胺 1 g,回流搅拌 10 h,冷却后用 NH_4OH 溶液

处理,水洗,分出有机层,干燥后蒸去溶剂。残留物用硅胶柱色谱分离(洗脱液:乙酸乙酯-甲醇,4:1)。收集第一组份,做成草酸盐,过滤,固体重结晶(甲醇-乙醚),得 3 (1 g, 34.6%), mp 212—3°C; MS m/z 384 (M^+); IR (KBr) ν 1620 (—CON—), 1720 (—CO—) cm^{-1} ; Anal $C_{24}H_{36}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$, C 65.71, H 8.01, N 5.77 (Req C 65.82, H 8.01, N 5.90)。

致谢 元素分析和光谱及镇痛活性分别由中国人民解放军药物化学研究所分析室和测试中心及药理实验室测定。

参考文献

- 1 温素姐,杨玉龙,邹华宙等. 4-甲氧羰基芬太尼非芳基类似物的合成及镇痛活性. 药学学报, 1993, 28: 181
- 2 朱友成,方苏南,葛邦翰等. 强效镇痛剂研究 I. 3-甲基芬太尼类衍生物的合成与镇痛活性. 药学学报, 1981, 16: 97
- 3 Woofe G. The evaluation of the analgesic action of demerol. *J Pharmacol Exp Ther*, 1944, 80: 300
- 4 朱应麒,葛邦翰,方苏南等. 强效镇痛剂研究 I. 芬太尼类衍生物的合成及其镇痛作用. 药学学报, 1981, 16: 199
- 5 Chih ZQ, Chen JS, Wang CQ, et al. Studies on the action of 3-methyl fentanyl derivatives on the opiate receptors. In: Burns JJ and Tsuchitani PJ Pj eds. Proc US-China Pharmacology Symposium Washington DC, 1980; 253
- 6 杨玉龙,朱新文,朱国政等. 4-甲氧羰基-4-N-丙酰苯胺基哌啶 1 位衍生物的合成及其镇痛作用. 药学学报, 1990, 25: 253
- 7 杨玉龙,卢志英,杨志杰等. 4-甲氧甲基芬太尼类似物的合成及其镇痛作用. 药学学报, 1991, 26: 493
- 8 陈常英,许振华,王秀珍等. 芬太尼及其哌啶季铵离子的电子结构研究. 化学学报, 1984, 42: 205
- 9 Chen CY and Li LM. Structure-activity relationship and the mechanism of analgesia of the analgesic drug 3-methyl fentanyl and its analogs. *Int J Quantum Chem*, 1983, 23: 1597
- 10 陈常英,黎乐民. 3-甲基芬太尼和芬太尼的电子结构与生物活性强度比较研究. 科学通报, 1984, (7): 411
- 11 陈常英,李玉林,陈冀胜. 芬太尼类化合物的分子静电势研究. 化学学报, 1990, 48: 660
- 12 陈常英,李玉林,陈冀胜. 4-取代 Fentanyl 类化合物电子结构及构效关系研究. 化学学报, 1988, 46: 734
- 13 福田谦一著,李荣森译. 化学反应与电子轨道. 北京: 科学出版社, 1985

Synthesis, Analgesic Activity and Structure-Activity Relationship of 4-N-Cyclohexyl Analogs of Some Fentanyl Derivatives

Yang Yulong, Lan Fen¹, Chen Changying¹

Nanjing General Hospital of Nanjing Command, Nanjing 210002

¹Institute of Pharmaceutical Chemistry, PLA, Beijing 102205

The synthesis of 4-N-cyclohexyl analogs of fentanyl, *cis*-3-methylfentanyl and 4-acetyl fentanyl was reported. Results in mouse hot plate test showed that the substitution of 4-N-phenyl by cyclohexyl caused decrease of analgesic activity, and the degree of decrease of analgesic activity in 4-substituted compounds was remarkably lower than that in non-4-substituted compounds. Semiempirical INDO calculations have been undertaken for 8 compounds. The relationship between analgesic activity and the electronic structure of these compounds was discussed. Results showed that the active substitute group in 4-site of piperidyl is very important to analgesic activity.

Key words Fentanyl derivatives; Narcotic analgesic activity; Quantum chemical calculation; Structure-activity relationship