

# 羟甲芬太尼立体异构体的晶体结构

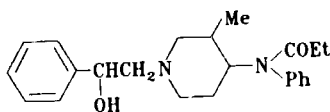
王智贤 朱友成 嵇汝运 吕扬\* 田之悦\* 郑启泰\*

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031; \*中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

**摘要** 对强效镇痛剂羟甲芬太尼的两个光学异构体 *cis*-(3*R*, 4*S*, 2' *R*)-羟甲芬太尼(I)和 *trans*-(3*R*, 4*R*, 2' *S*)-羟甲芬太尼(II)进行了 X-射线衍射晶体结构分析。两个异构体均有一个 sp<sup>3</sup> N(1)原子和一个 sp<sup>2</sup> N(7)原子。哌啶环呈椅式构象, 顺式异构体 I 的 3-甲基处于直立键, 4-*N*-苯基丙酰胺基处于平伏键; 反式异构体 II 的 3-甲基与 4-*N*-苯基丙酰胺基均处于平伏键。在 I 分子中, C(4)原子与 4-丙酰胺基组成的平面与 *N*-苯环平面近似相互垂直, 而在 II 中, 两平面的二面角近似为 100°。两异构体分子中均存在分子内氢键 O(1)–H…N(1), 反式异构体 II 还存在分子间氢键 O(1)–H(A)…O(2)(B)。

**关键词** 羟甲芬太尼; 立体异构体; X-射线晶体学; 晶体结构

羟甲芬太尼(ohmefentanyl, *N*-[1-(2-羟基-2-苯基乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-*N*-苯基丙酰胺)是我们实验室发现的一个新的强效麻醉性镇痛剂, 其顺式异构体在小白鼠上的镇痛效能是芬太尼的 28 倍, 吗啡的 7000 倍(ip, 热板法)<sup>(1)</sup>。受体结合研究表明, <sup>3</sup>H-羟甲芬太尼与小鼠和大鼠脑突触膜有很高的受体亲和力<sup>(2,3)</sup>, 对阿片 μ-受体选择性比 DAGO 更优<sup>(4)</sup>。该化合物正在进行临床前期的研究。



Ohmefentanyl

羟甲芬太尼分子中有三个手性中心, 故存在四组非对映异构体, 即八个光学异构体。以前的研究显示, 羟甲芬太尼的三个手性中心的构型对其生理活性有很大影响<sup>(5)</sup>, 故我们合成了羟甲芬太尼的 8 个光学异构体<sup>(6)</sup>。初步药理结果表明最强的异构体的 ED<sub>50</sub> 值为 0.00106 mg·kg<sup>-1</sup> (小白鼠, ip, 热板法), 是吗啡镇痛效能的近 15000 倍, 是在相同实验条件下发现的强效镇痛剂中作用最强的化合物。对羟甲芬太尼立体异构体进行晶体结构分析, 对深入了解羟甲芬太尼的立体化学和更好地研究该化合物的空间结构与生理活性之间的关系及药代动力学有很重要的意义。

## 实验部分

从八个光学异构体中挑选了一个顺式羟甲芬太尼的异构体 I 和一个反式羟甲芬太尼的异构体 II 进行晶体结构分析。用于 X-射线晶体学研究的单晶均从石油醚 (60~90℃) 中培养得

到,为无色长方体晶体。异构体 I: mp 135~137°C,  $[\alpha]_D^{25} - 31.91$  (c 4.7, MeOH); 异构体 II: mp 107~109°C,  $[\alpha]_D^{25} - 0.49$  (c 4.1, MeOH)。分子式  $C_{23}H_{30}N_2O_2$ , Mr = 366.5。强度数据用 R 3 m/E 四园衍射仪收集, CuK $\alpha$  辐射, 石墨单色器,  $\omega$  扫描,  $0 < \theta \leq 57^\circ$ 。

I 的单晶属正交晶系, 空间群为  $P_{2_1, 2_1, 2_1}$ , 晶胞参数  $a = 7.583(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.732(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 23.214(7) \text{ \AA}$ 。晶胞内分子数  $Z = 4$ , 晶胞体积  $\bar{V} = 2065.2(16) \text{ \AA}^3$ , 晶体计算密度  $D_x = 1.179 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。共收集到独立衍射点 1623 个, 可观察点 1284 个 [ $I \geq 3\sigma(I)$ ]。

II 的单晶亦属正交晶系, 空间群为  $P_{2_1, 2_1, 2_1}$ , 晶胞参数  $a = 8.398(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 12.712(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 20.064(5) \text{ \AA}$ 。晶胞内分子数  $Z = 4$ , 晶胞体积  $\bar{V} = 2142.23(.96) \text{ \AA}^3$ , 晶体计算密度  $D_x = 1.137 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。共收集到独立衍射点 1682 个, 可观察点 1369 个 [ $I \geq 3\sigma(I)$ ]。

在微机上用直接法 (SHELXS-86) 解析分子结构。对异构体 I, 从 E 图上只得到 26 个非氢原子坐标, 而对异构体 II, 从 E 图上得到 27 个全部非氢原子位置。使用最小二乘法 and 差值 Fourier 综合法得到全部 27 个 C, N, O 原子坐标位置。30 个氢原子坐标位置通过差值 Fourier 综合法和几何计算法得到。经最小二乘法修正, 最终可靠因子, I:  $R = 0.0722$ , II:  $R = 0.0822$ 。

## 结果与讨论

图 1 和图 2 分别为 I 和 II 的分子立体结构投影图和晶胞结构投影图。

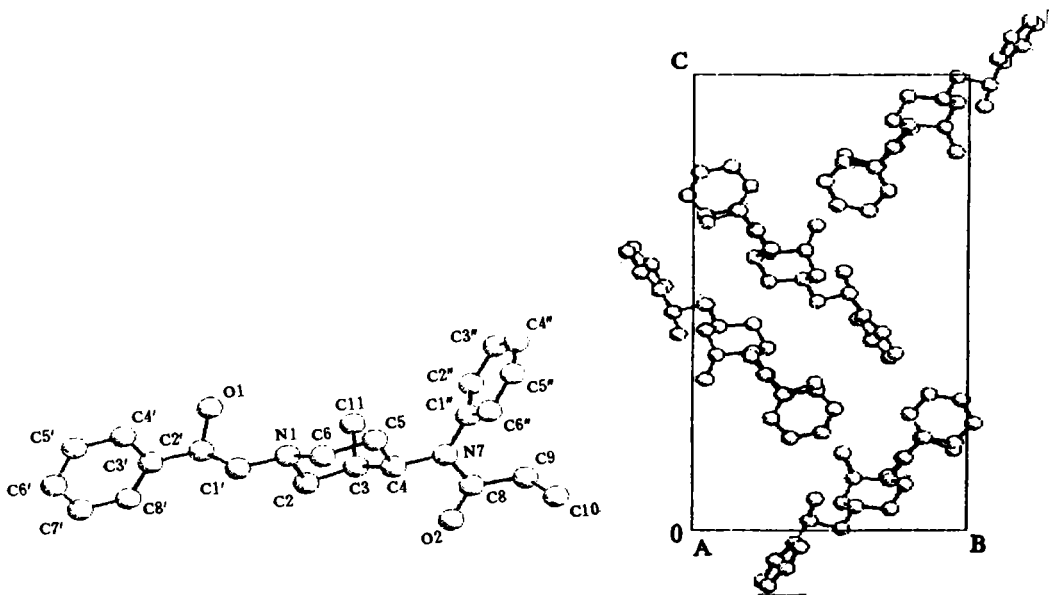


Fig 1 The stereoscopic views of *cis*-(3*R*, 4*S*, 2'*R*)-ohmefentanyl (I) and its cell-unit.

从分子立体结构投影图 1 可知, 异构体 I 哌啶环上 3-甲基处于直立键位置而 4-*N*-苯基丙酰胺基处于平伏键位置。该异构体由 *R*-(+)-苯乙烯环氧化物 (1) 和 *cis*-(+)-*N*-(3-甲基-4-哌啶基)-苯胺 (2) 反应后经酰化, 水解得到<sup>(6)</sup> (见图 3)。根据文献<sup>(7)</sup>, 手性苯乙烯环氧化物 (1) 与仲胺加成反应后保持构型不变, 所以化合物 3 和最终产物 I 2' 位碳原子构型仍为 *R*。再根据晶体分析得到的相对构型, 异构体 I 的绝对构型便可确定为 (3*R*, 4*S*, 2'*R*), 与我们推定的构型一致<sup>(6)</sup>。

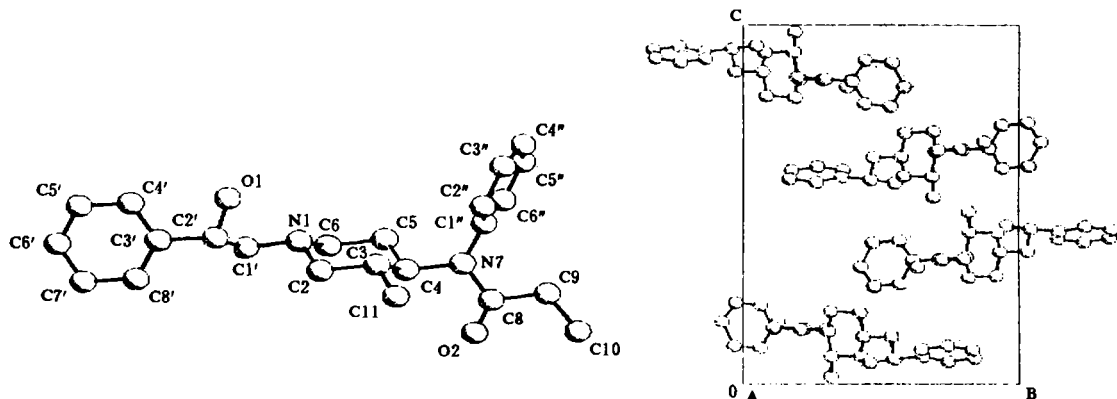


Fig 2 The stereoscopic views of *trans*-(3*R*,4*R*,2'*S*)-ohmefentanyl (II) and its cell-unit.

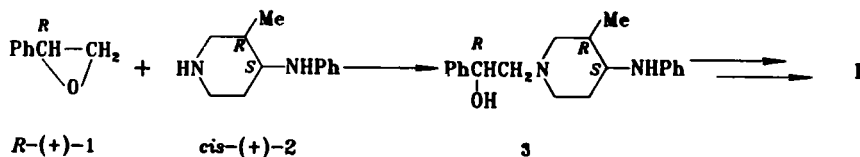


Fig 3 Route of synthesis of *cis*-(3*R*,4*S*,2'*R*)-ohmefentanyl (I).

Burke 等对中间体 *cis*-(—)-(3*S*,4*R*)-2·酒石酸盐的单晶衍射分析结果表明哌啶环上3-甲基处于平伏键,而4-苯胺基处于直立键<sup>(8)</sup>,与我们从 I 的 X-射线晶体学分析得到的哌啶环的构象相反。我们对中间产物 3 进行<sup>1</sup>HNMR 分析表明 3 哌啶环的构象与 Burke 得到的 2 的晶体构象相同,而 I 的<sup>1</sup>HNMR 分析显示的哌啶环构象与我们得到的 I 的晶体构象一致(图4)。故我们推测哌啶环构象的转变是由于4-*N*-丙酰化后因基团增大,能量增高,哌啶环发生振动所致。

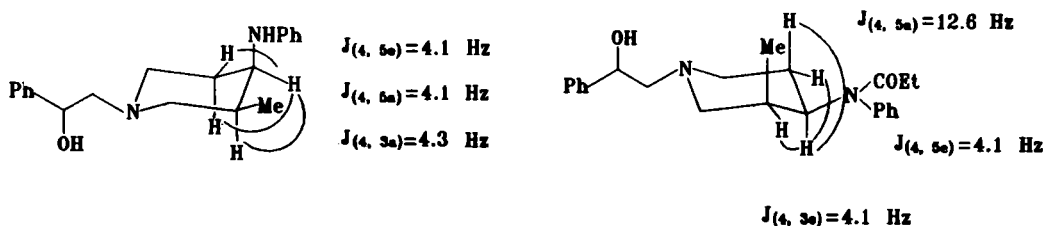


Fig 4 The splitting patterns of the 4-proton on the piperidine rings of *cis*-*N*-[1-(2-hydroxyl-2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]aniline and *cis*-ohmefentanyl.

在 I 分子中,键角 C(1')-N(1)-C(2)=114.4(7)°, C(1')-N(1)-C(6)=111.5(6)°, C(2)-N(1)-C(6)=108.9(7)°, 三键角之和为 331.8°, 小于 360°, 表明 N(1)为 sp<sup>3</sup>杂化, C(1'), C(2), C(6), N(1)分别处于一个四面体的四个顶点。C(4)-N(7)-C(8)=116.3(7)°, C(4)-N(7)-C(1'')=121.8(6)°, C(8)-N(7)-C(1'')=121.6(7)°, 三键角之和为 359.7°,

近似 $360^\circ$ , 表明 N(7) 为  $sp^2$  杂化, 相关的 C(4), C(1''), C(8), N(7) 四原子位于同一平面上。

扭转角  $C(1'')-N(7)-C(8)-C(9)=1.9(5)^\circ$ ,  $C(4)-N(7)-C(8)-O(2)=3.0(4)^\circ$ ,  $C(1'')-N(7)-C(8)-O(2)=176.6(10)^\circ$ , 表明 C(4) 原子与 4-丙酰胺基的五个原子近似处于同一平面。 $N(7)-C(1'')-C(2'')-C(3'')=178.2(11)^\circ$ ,  $N(7)-C(1'')-C(6'')-C(5'')=-177.4(11)^\circ$ , 则表明 N(7) 与 *N*-苯环共平面。 $C(8)-N(7)-C(1'')-C(2'')=-89.4(8)^\circ$ ,  $C(8)-N(7)-C(1'')-C(6'')=86.7(8)^\circ$ , 说明 C(4) 原子与 4-丙酰胺基组成的平面与 *N*-苯环平面近似相互垂直。

从分子的空间结构投影图 2 可知, 异构体 II 的哌啶环上 3-甲基和 4-*N*-苯基丙酰胺基均处于平伏键, 这与  $^1H$ NMR 的分析<sup>(6)</sup> 以及 Kim 等对中间体 *trans*-(+)-(3*S*, 4*S*)-2 的 X-射线单晶衍射分析<sup>(9)</sup> 的结果一致。同异构体 I 从立体定向反应确定 2' 位碳原子的构型为 *S*, 则根据晶体结构分析得出的相对构型可确定 II 的绝对构型为 (3*R*, 4*R*, 2' *S*), 与我们所推定的一致<sup>(6)</sup>。

反式异构体 II 的两个 N 原子的杂化方式与顺式异构体 I 一致。对 N(1), 键角  $C(2)-N(1)-C(6)=109.9(7)^\circ$ ,  $C(2)-N(1)-C(1')=112.7(7)^\circ$ ,  $C(6)-N(1)-C(1')=108.1(7)^\circ$ , 三键角之和  $330.7^\circ$ , 小于  $360^\circ$ , 表明 N(1) 为  $sp^3$  杂化。连结 N(7) 的三个键的键角:  $C(4)-N(7)-C(8)=114.9(8)^\circ$ ,  $C(4)-N(7)-C(1'')=121.5(7)^\circ$ ,  $C(8)-N(7)-C(1'')=123.5(8)^\circ$ , 三键角之和  $359.9^\circ$ , 近似  $360^\circ$ , N(7) 为  $sp^2$  杂化。

扭转角  $C(4)-N(7)-C(8)-O(2)=-0.8(5)^\circ$ ,  $C(1'')-N(7)-C(8)-O(2)=177.5(12)^\circ$ ,  $C(4)-N(7)-C(8)-C(9)=176.6(11)^\circ$ , 表明 C(4) 原子与 4-丙酰胺基的五个原子近似共平面。 $N(7)-C(1'')-C(2'')-C(3'')=179.0(12)^\circ$ ,  $N(7)-C(1'')-C(6'')-C(5'')=-179.6(13)^\circ$ , 表明 N(7) 与 *N*-苯环共平面。与顺式异构体不同的是, 扭转角  $C(4)-N(7)-C(1'')-C(2'')=-79.9(8)^\circ$ ,  $C(8)-N(7)-C(1'')-C(2'')=102.0(10)^\circ$ ,  $C(4)-N(7)-C(1'')-C(6'')=97.3(9)^\circ$ ,  $C(8)-N(7)-C(1'')-C(6'')=-80.9(9)^\circ$ , 说明 C(4) 原子与 4-丙酰胺基组成的平面与 *N*-苯环平面的二面角近似为  $100^\circ$ 。

晶体结构分析的结果显示异构体 I 存在分子内氢键联系  $O(1)-H\cdots N(1)$  ( $2.748 \text{ \AA}$ ); 异构体 II 分子除存在分子内氢键联系  $O(1)-H\cdots N(1)$  ( $2.8181 \text{ \AA}$ ) 外, 还存在分子间  $O(1)-H(A)\cdots O(2)(B)$  ( $2.818 \text{ \AA}$ ) 氢键联系。

## 参 考 文 献

- 1 朱友成, 等. 强效镇痛剂研究 II. 3-甲基芬太尼类衍生物的合成及镇痛活性. 药学报 1981;16:97.
- 2 徐珩, 等. 羟甲芬太尼 (ohmefentanyl): 一个新的  $\mu$  阿片受体激动剂. 中国科学(B 辑) 1984; (8):733.
- 3 Delay-Goyet P, et al. Two new enkephalin analogs with both a good selectivity and a high affinity toward  $\delta$ -opioid binding sites. *J Biol Chem* 1988;263:4124.
- 4 Goldstein A and Naidu A. Multiple opioid receptors; Ligand selectivity profiles and binding site signatures. *Mol Pharmacol* 1989;36:265.
- 5 朱友成, 等. 强效镇痛剂研究 VII. 1- $\beta$ -羟基-3-甲基芬太尼(7302)及有关化合物非对映异构体的合成及镇痛活性. 药学报 1983;18:900.
- 6 Wang ZX, et al. The synthesis of stereoisomers of ohmefentanyl. *The Second International Symposium for Chinese Organic Chemists*, Beijing, 1992:107.
- 7 Brown HC and Pai GC. Asymmetric reduction of prochiral  $\alpha$ -halo ketones with *B*-3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane. *J Org Chem* 1983;48:1784.

- 8 Burke TR, et al. Probes for narcotic receptor mediated phenomena 12. *cis*-(+)-3-methylfentanyl isothiocyanate, a potent site-directed acylating agent for  $\delta$  opioid receptors, synthesis, absolute configuration and receptor enantioselectivity. *J Med Chem* 1986;**29**:1087.
- 9 Kim CH, et al. Probes for narcotic receptor mediated phenomena 15. (3*S*,4*S*)-(+) - *trans*-3-methylfentanyl isothiocyanate, a potent site-directed acylating agent for the  $\delta$  opioid receptors *in vitro*. *J Med Chem* 1989;**32**:1392.

## CRYSTAL STRUCTURES OF OHMEFENTANYL STEREOISOMERS

ZX Wang, YC Zhu, RY Ji, Y Lu\*, ZY Tian\* and QT Zheng\*

(Shanghai Institute of Materna Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200031; \* Institute of Materna Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100050)

**ABSTRACT** Ohmefentanyl, *N*-[1-(2-hydroxyl-2-phenylethyl)-3-methyl-piperidyl]-*N*-phenylpropanamide, is a new and potent analgesic agent. Two stereoisomers: *cis*-(3*R*,4*S*,2'*R*)-ohmefentanyl (I) and *trans*-(3*R*,4*R*,2'*S*)-ohmefentanyl (II), were selected for X-Ray crystallographic study. The two isomers were shown to have an  $sp^3$  N(1) and an  $sp^2$  N(7) and the piperidine ring has a chair conformation. The *cis*-isomer I has an axial 3-methyl with an equatorial 4-*N*-phenylpropanamide group, while the two groups of the *trans*-isomer II are all equatorial. In I molecule, the plane formed by the 4-propanamide group and atom C(4) is almost perpendicular to the 4-*N*-phenyl ring plane; in II, the dihedral angle of the two planes is about 100°. Intramolecular hydrogen bond of O(1)—H $\cdots$ N(1) occurs in both the two isomers and isomer II is also involved in intermolecular hydrogen bond O(1)—H(A) $\cdots$ O(2) (B).

**Key words** Ohmefentanyl; Stereoisomers; X-Ray crystallography; Crystal structure