

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

陈常英

(中国人民解放军药物化学研究所, 北京)

黎乐民

(北京大学化学系)

继 Janssen^[1] 等人合成出新的强效镇痛剂芬太尼 (N-[1-(β -苯乙基)-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺) 之后, Riley^[2] 和 Van Bever^[3] 等人发现, 在芬太尼哌啶环 3-位上引入一个甲基, 可使其镇痛活性强度提高约二十倍. 近年来, 国内也发表了与该类化合物有关的文章^[4,5]. 我们对 3-甲基芬太尼 (N-[1-(β -苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-丙酰苯胺) 进行了量子化学计算, 并与用相同方法计算的芬太尼的计算结果进行比较, 拟从电子结构的变化中探究 3-甲基芬太尼生物活性强度提高的原因.

计算方法与结果

本文采用半经验的 CNDO/2 方法进行计算. 使用经改进的 CNDO/2 计算机程序, 在北京大学计算中心的 DJS-18 型计算机上进行计算. 图 1 给出 3-甲基芬太尼的分子结构简图和原子编号顺序. 键长、键角和二面角参考有关晶体结构数据获得^[6-8], 由于篇幅所限, 具体数据从略.

通过计算得到 3-甲基芬太尼的分子轨道的组成和能级, 电荷分布, Mulliken 键级和

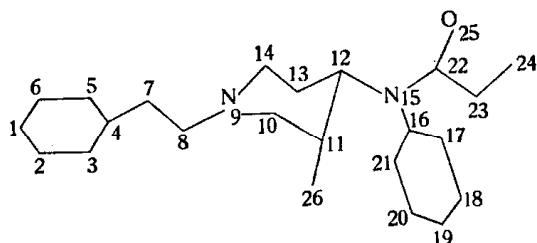


图 1 3-甲基芬太尼的分子结构简图及原子编号 (去掉 C_{25} 即为芬太尼分子结构. 其中氢原子省略)

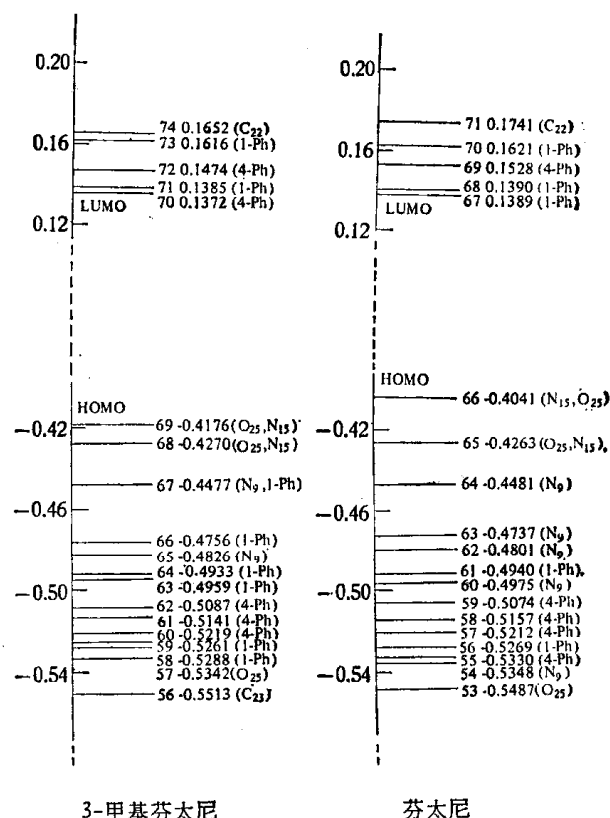


图 2 3-甲基芬太尼和芬太尼的前线轨道及其附近轨道能级

(标出了分子轨道编号, 轨道能量及该轨道主要成分. 其中 1-Ph 和 4-Ph 分别表示哌啶环 1-位苯乙基的苯环和哌啶环 4-位丙酰苯胺基的苯环)

本文 1983 年 1 月 17 日收到.

Wiberg 键级,偶极矩等量子化学数据. 图 2 给出 3-甲基芬太尼的前线轨道及其附近若干分子轨道能级,标出有关分子轨道编号及主要成分. 为了比较,图中同时画出芬太尼的前线轨道及其附近若干分子轨道能级.

3-甲基芬太尼和芬太尼电子结构的差异及其与生物活性强度的关系

计算结果表明, 3-甲基芬太尼和芬太尼的电子结构是很类似的. 例如, 两者的酰胺氧原子和酰胺氮原子都是分子的负电中心, 羰基碳原子 (C_{22}) 以及 C_{12} 、 C_{16} 都带有较多正电荷, HOMO 主要集中在酰胺氧原子和酰胺氮原子上, LUMO 的主要成分是两个苯环上的 π 轨道等. 两者的哌啶氮原子都带有一定数量的负电荷, 能接受一个质子成为季铵盐, 起正电中心的作用. 从 Mulliken 键级和 Wiberg 键级来看, 两个分子的成键情况也基本相同. 除酰胺氧原子和酰胺氮原子外, 两个分子的原子净电荷和前沿电子密度分布也很接近. 由于电子结构大体相同, 它们与受体的作用方式可能也相同.

那么两者的生物活性强度为什么有显著差别呢? 有人认为, 主要是由于甲基的引入使分子构象发生变化引起的^[9]. 也有人认为, 可能是哌啶环 3-位甲基与受体上的一个疏水性小穴结合, 增强了分子的生物活性强度^[5]. 他们都没有考虑引入甲基导致分子的电子结构发生变化这个重要因素. 我们发现, 3-甲基芬太尼和芬太尼的电子结构虽然大体相同, 但是在某些部位, 特别是在几个活性部位, 它们的某些量子化学指数存在着明显的差异. 表 1 列出了两者活性部位的某些电子结构特征比较. 可以看出 3-甲基芬太尼和芬太尼电子结构的几点差异: (1) 在主要位于哌啶氮原子的分子轨道中, 3-甲基芬太尼的哌啶氮原子电子密度总和比芬太尼的减少了. 对 3-甲基芬太尼系列化合物的研究表明, 哌啶氮原子总电子密度在一定范围内的减少, 可以增加分子的生物活性强度^[10]. (2) 3-甲基芬太尼的最高占据 π -分子轨道中 1-位苯环上的 π 电子密度比芬太尼的也有所减少. 1-位苯环上 π 电子密度减少, 可以降低电子排斥作用, 有利于与受体结合时接受电子. (3) 在集中于 4-位苯环上的占据 π 轨道中, 3-甲基芬太尼

表 1 3-甲基芬太尼和芬太尼部分电子结构特征比较

量子化学指数	化 合 物	
	芬 太 尼	3-甲基芬太尼
集中在哌啶氮原子上的分子轨道中的哌啶氮原子的电子密度总和	1.0613	0.7623
集中在酰胺氮原子上的分子轨道中的酰胺氮原子的电子密度总和	1.3190	0.6247
集中在酰胺氧原子上的分子轨道中的酰胺氧原子的电子密度总和	2.1258	3.1491
最高占据 π -分子轨道中的 1-位苯环上的 π 电子密度	0.6700	0.6291
集中在 4-位苯环上的 π -分子轨道中的 4-位苯环上的 π 电子密度总和	5.9089	4.4821
集中在 4-位苯环上的最低空 π -分子轨道能级	0.1528	0.1372
集中在羰基碳原子 (C_{22}) 上的最低空分子轨道的能级	0.1741	0.1652

的 4-位苯环 π 电子密度总和比芬太尼的明显减少。这样,当位于 4-位苯环上的 LUMO 从受体上接受电子时,斥力就较小。另外, 3-甲基芬太尼的位于 4-位苯环上的最低空 π 分子轨道能级比芬太尼的低,这使它的 4-位苯环更易于接受电子,有利于生物活性的增强。对芬太尼类化合物哌啶环 4-位取代衍生物的量子化学研究也证实了这一点。(4) 与芬太尼比较, 3-甲基芬太尼的酰胺氮原子上的电子密度减少,而酰胺氧原子上的电子密度显著增加。这将提高酰胺氧原子的供电子能力,加强它与受体的结合能力。(5) C_{22} 带正电荷,可以成为一个正电中心。3-甲基芬太尼的集中在 C_{22} 上的最低空分子轨道能级比芬太尼的明显低些,因此更易于接受电子。

综上所述,可以看出,在芬太尼的哌啶环 3-位上引入甲基使药物分子的活性部位的电子结构发生了有利的变化,导致生物活性强度的提高。

致谢: 本工作得到北京大学化学系徐光宪教授和中国人民解放军药物化学研究所陈冀胜研究员的支持和帮助,作者深表谢意。

参 考 文 献

- [1] Janssen, P. A. J., *Brit. J. Anaesth.*, **34**(1962), 260.
- [2] Riley, T. N., Hale, D. B. & Wilson, M. C., *J. Pharm. Sci.*, **62**(1973), 983.
- [3] Van Bever, W. F. M., Niemegeers, C. J. E. & Janssen, P. A. J., *J. Mem. Chem.*, **17**(1974), 1047.
- [4] 金文桥、徐珩、朱友成、方苏南、夏兴林、黄忠明、葛邦伦、池志强, *中国科学*, 1980, 12:1219.
- [5] Chih Zhi-qiang, Chen Chuan, Wang Chong-quan, Ge Banglun, Fang Su-nan, Jin Wen-qiao, Yang Yu-long, Zhu You-chen, Xu Heng & Lai Qing-hong, in *Studies on the Action of 3-Methyl Fentanyl Derivatives on the Opiate Receptors* (Burns, J. J. & Tsuchitani, P. J. eds.), Proc. U. S. -China Pharmacology Symposium, Washington, D. C., 1980, 253.
- [6] Peeters, O. M., Blaton, N. M., De Ranter, C. J., Van Herk, A. M. & Goubitz, K., *J. Cryst. Mol. Struct.*, **9**(1979), 153.
- [7] Koch, M. H. J., Evrard, G., *Acta Cryst.*, **B30**(1974), 237.
- [8] Koch, M. H. J., De Ranter, C. J., Rolies, M. & Dideberg, O., *Acta Cryst.*, **B32**(1976), 2529.
- [9] Portoghese, P. S., *Acc. Chem. Res.*, **11**(1978), 21.
- [10] Chen Chang-ying & Li Le-min, *Intern. J. Quantum Chem.*, **23**(1983), 1597.