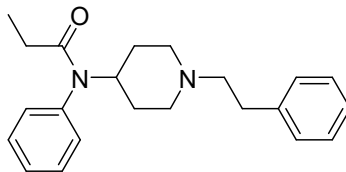


## SOLUCIONS MOLÈCULA Nº 1

**FENTANIL (CAS 437-38-7): C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O**  
*N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletíl)-piperidin-4-il]propanamida



1. *El grup funcional principal d'aquesta molècula és clarament identificable per una banda característica intensa al seu espectre d'infraroig, al voltant dels 1650-1630 cm<sup>-1</sup>, així com per l'absència de bandes a números d'ona superiors a 3100 cm<sup>-1</sup>*

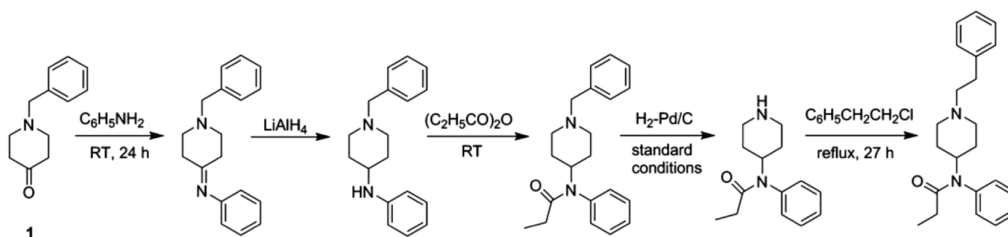
El grup funcional principal de la molècula és una amida, que té prioritat sobre les amines segons la nomenclatura IUPAC. Les amides presenten una banda característica a l'espectre d'IR associada a la vibració de tensió del grup carbonil (banda I d'amides), que apareix habitualment entre 1630 i 1695 cm<sup>-1</sup>. Aquesta banda és intensa a causa de l'elevada polaritat de l'enllaç C=O.

L'absència de bandes per damunt de 3100 cm<sup>-1</sup> permet confirmar que es tracta d'una amida disubstituïda al nitrogen, ja que, en cas contrari, s'observaria una banda entre 3300 i 3500 cm<sup>-1</sup> aproximadament, corresponent a la vibració de tensió de l'enllaç N–H. A més, l'absència de bandes en aquesta regió de l'espectre confirma que el compost no conté grups alcohol, àcids carboxílics ni amines primàries o secundàries.

2. *La primera estratègia sintètica proposada per a aquesta molècula utilitzava com a producte de partida un compost heterocíclic nitrogenat amb el nitrogen protegit. Mitjançant una seqüència d'aminació reductora, seguida d'una substitució nucleofílica acílica, una desprotecció per hidrogenació i una *N*-alquilació final, es va obtenir la molècula desitjada.*

El Fentanil va ser sintetitzat per primera vegada l'any 1960 pel Dr. Paul Janssen a Bèlgica, en un intent de fer un analgèsic més potent amb menys efectes secundaris no desitjats que la morfina. El rendiment en l'obtenció d'aquest compost s'ha anat millorant al llarg dels anys, però en aquesta primera síntesi (veure Esquema) es partia de la 1-benzilpiperidin-4-ona (**1**), que reaccionava amb anilina en presència d'àcid *p*-toluensulfònic per obtenir la corresponent imina, la qual era reduïda amb hidrur de liti i alumini. El procediment que engloba aquestes dues etapes es coneix com a aminació reductora i és un mètode habitual per obtenir amines a partir d'aldehids o cetones.

El producte resultant, la 1-benzil-4-anilinopiperidina, s'aceta amb anhidrid propanoic mitjançant una reacció que procedeix via substitució nucleofílica acílica. La desprotecció de l'amina, realitzada per debenzilació amb H<sub>2</sub> sobre pal·ladi/carboni, produeix el norfentanil, que finalment és *N*-alquilat amb clorur de 2-feniletíl per donar el producte desitjat.



3. *Aquest compost compleix la “regla de cinc” de Lipinski i de fet, les seves bones propietats en relació a aquests criteris contribueix a una activitat biològica notable respecte a altres compostos amb funció similar.*

El fentanil compleix la “**regla de cinc**” de Lipinski, que és un conjunt de criteris empírics que s'utilitza en química farmacèutica per predir si un compost químic tindrà bones propietats d'absorció oral en humans. Va ser proposada per Christopher Lipinski el 1997. La regla estableix que, en general, un compost tindrà més probabilitat de ser oralment actiu si compleix quatre criteris principals (de fet, no són cinc, el nom “rule of five” ve del fet que els valors implicats són múltiples de cinc):

**Massa molecular  $\leq 500$  daltons.** Com més gran sigui la molècula, més difícil serà que travessi membranes biològiques.

**LogP  $\leq 5$ .** LogP és el coeficient de partició octanol-aigua. Valors alts indiquen alta lipofília; massa alta pot reduir la solubilitat i la biodisponibilitat.

**Nombre d'acceptors d'hidrogen  $\leq 10$ .** Són els àtoms electronegatius que poden acceptar enllaços d'hidrogen (generalment O i N).

**Nombre de donadors d'hidrogen  $\leq 5$ .** Normalment H units a O ó N.

El fentanil compleix totes aquestes regles: no presenta grups donadors d'enllaços d'hidrogen, té dos grups acceptors d'enllaç d'hidrogen, un pes molecular baix ( $P_m = 336,47$ ) i un logP de 4,28. De fet, la major lipofília del compost, en comparació amb la de la morfina (logP 1,07), és responsable d'una millor biodisponibilitat central i d'una major potència, ja que s'equilibra ràpidament entre el plasma i el líquid cefalorraquídi, fet que provoca una aparició ràpida tant de l'analgèsia com de la depressió respiratòria.

4. *Aquest compost va començar la seva trajectòria en medicina dins del camp de l'anestèsia, en una època en què la validació reguladora era clau per a la seva aplicació clínica.*

El fentanil és un agonista d'alta potència del receptor  $\mu$ -opioide (MOR), utilitzat mèdicament en el tractament del dolor agut i crònic, així com a adjuvant anestèsic.

Va ser aprovat inicialment per la FDA (*Food and Drug Administration*) com a anestèsic intravenós als Estats Units sota el nom comercial *Sublimaze* l'any 1972. Després del venciment de la patent el 1981, les vendes de fentanil van augmentar de manera dràstica. Altres usos aprovats inclouen el tractament del dolor irruptiu en pacients amb càncer i per a pacients el dolor dels quals és crònic, greu i incontrolable amb teràpies alternatives. Actualment, el fentanil està disponible en una àmplia varietat de formes farmacèutiques, i Janssen Farmacèutica Products, L.P. continua sent un productor destacat de medicaments basats en aquest compost. Les formes de dosificació orals inclouen una pastilla transmucosa (Actiq), un comprimit bucal (Fentora), una pel·lícula bucal (Onsolis), un comprimit sublingual (Abstral) i un esprai sublingual (Subsys). El fentanil també es comercialitza en dues formulacions tòpiques: un dispositiu transdèrmic iontoforètic (Ionsys) i un pegat transdèrmic (Duragesic). A més, està disponible en formulacions intranasals (Lazanda) i en productes injectables per a administració intravascular, intramuscular i epidural.

5. *Durant l'última dècada, les morts per sobredosi i l'ús indegut d'aquest compost han experimentat un augment constant.*

La gran potència i efecte analgèsic del fentanil són avantatjosos en el tractament del dolor, però també són responsables de l'augment de les morts per sobredosi. De fet, l'addicció, el mal ús o l'abús és potser el risc més rellevant associat amb el fentanil actualment. En resposta a aquesta crisi, el fentanil, els seus anàlegs i fins i tot els precursors estan sota un major escrutini regulador. Malgrat aquesta història controvertida, la derivatització del fentanil ha donat lloc a nombrosos anàlegs sintètics que proporcionen informació valuosa sobre els esdeveniments d'unió i senyalització dels receptors opioïdes.

Per a més informació consultar: Burns, S.M.; Cunningham, C.W.; Mercer, S.L. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanyl. *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 2428–2437.