

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D211/58



# [12] 发明专利说明书

A61K 31/4468 A61P 25/04

A61P 35/00 A61P 31/00

A61P 31/18

[21] ZL 专利号 01105491.3

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1156448C

[22] 申请日 2001.2.28 [21] 申请号 01105491.3

[71] 专利权人 中国科学院上海药物研究所

地址 200031 上海市太原路 294 号

[72] 发明人 朱友成 吴 颢 邹 永 袁伟芳

王智贤 金文桥 池志强

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 上海开祺专利代理有限公司

代理人 费开逵

权利要求书 4 页 说明书 22 页

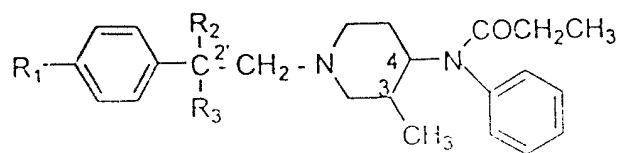
[54] 发明名称 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体、合成及它们镇痛活性

[57] 摘要

本发明提供了 3-甲基芬太尼衍生物的立体异构体，该类化合物经药理研究证明它们具有显著镇痛活性，是吗啡的上千倍，且作用时间长，是目前以知的作用时间最长的芬太尼衍生物，成瘾性低，可望开发成一类新药。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一类通式如下的 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体

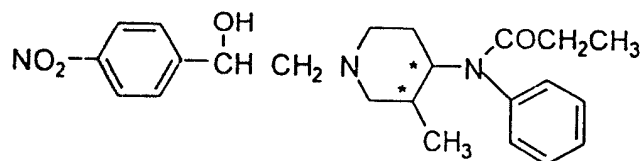


其中,  $R_1 = \text{F}, \text{Cl}, \text{NO}_2, \text{NH}_2$

$R_2 = \text{OH}$

$R_3 = \text{H}$  或  $R_2, R_3 = \text{O}$ 。

2、根据权利要求 1 所述的 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体, 其特征  
在于当  $R_1$  为  $\text{NO}_2$ ,  $R_2$  为  $\text{OH}$ ,  $R_3$  为  $\text{H}$  时, 为如下结构化合物



它的绝对构型为:

I-a-a cis-(-)-(3R,4S,2'R)

I-a-b cis-(+)-(3R,4S,2'S)

I-a-c cis-(-)-(3S,4R,2'R)

I-a-d cis-(+)-(3S,4R,2'S)

I-a-e trans-(+)-(3S,4S,2'S)

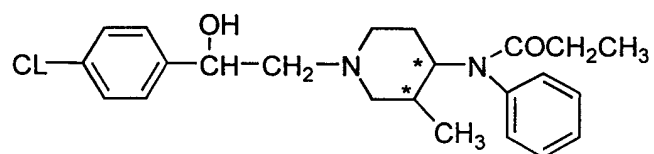
I-a-f trans -(-)-(3S,4S,2'R)

I-a-g trans -(+)-(3R,4R,2'S)

I-a-h trans -(-)-(3R,4R,2'R)。

3、根据权利要求 1 所述的 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体, 其特

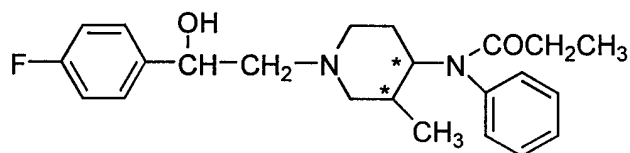
征在于当  $R_1$  为 Cl,  $R_2$  为 OH,  $R_3$  为 H 时, 为如下结构化合物



它的绝对构型为

- I-c-a** cis-(-)-(3R,4S,2'R)
- I-c-b** cis-(+)-(3R,4S,2'S)
- I-c-c** cis-(-)-(3S,4R,2'R)
- I-c-d** cis-(+)-(3S,4R,2'S)
- I-c-e** trans-(+)-(3S,4S,2'S)
- I-c-f** trans-(-)-(3S,4S,2'R)
- I-c-g** trans-(+)-(3R,4R,2'S)
- I-c-h** trans-(-)-(3R,4R,2'R)

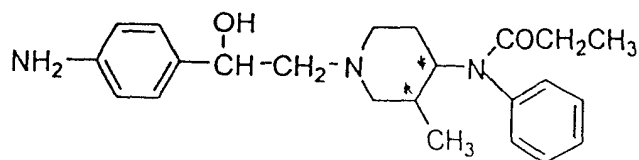
4、根据权利要求 1 所述的 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体, 其特征在于当  $R_1$  为 F,  $R_2$  为 OH,  $R_3$  为 H 时, 为如下结构化合物



它的绝对构型为

- I-e-a** cis-(-)-(3R,4S,2'R)
- I-e-b** cis-(+)-(3R,4S,2'S)
- I-e-c** cis-(-)-(3S,4R,2'R)
- I-e-d** cis-(+)-(3S,4R,2'S)
- I-e-e** trans-(+)-(3S,4S,2'S)
- I-e-f** trans-(+)-(3S,4S,2'R)
- I-e-g** trans-(-)-(3R,4R,2'S)
- I-e-h** trans-(-)-(3R,4R,2'R)

5、根据权利要求 1 所述的 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体，其特征在于当  $R_1$  为  $NH_2$ ， $R_2$  为  $OH$ ， $R_3$  为  $H$  时，为如下结构化合物



它的绝对构型为：

I-b-a cis-(-)-(3R,4S,2'R)

I-b-b cis-(+)-(3R,4S,2'S)

I-b-c cis-(-)-(3S,4R,2'R)

I-b-d cis-(+)-(3S,4R,2'S)

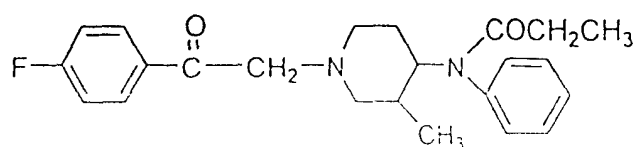
I-b-e trans -(+)-(3S,4S,2'S)

I-b-f trans -(-)-(3S,4S,2'R)

I-b-g trans -(+)-(3R,4R,2'S)

I-b-h trans -(-)-(3R,4R,2'R)。

6、根据权利要求 1 所述的 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体，其特征在于当  $R_1$  为  $F$ ， $R_2$ ， $R_3$  为  $O$  时，为如下结构化合物

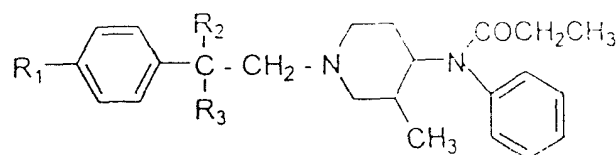


它的绝对构型为：

I-d-a cis-(-)-(3R,4S)

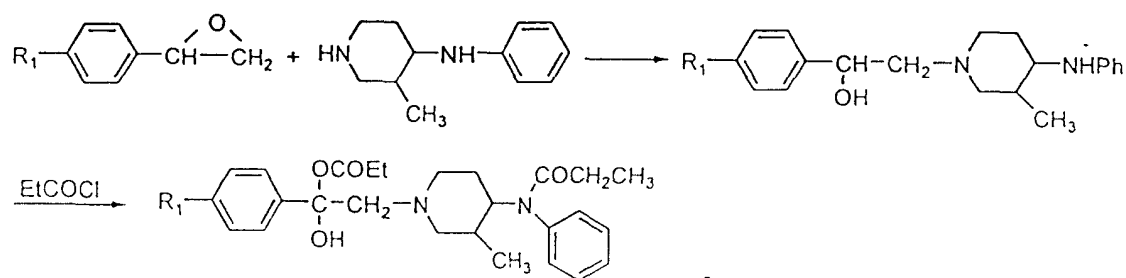
I-d-b cis-(+)-(3S,4R)。

7、如权利要求 1 所述的 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体的制备方法为



具有光学活性的对位取代的苯基环氧乙烷与具有光学活性的 3-甲基-4-苯胺基哌啶缩合得具有光学活性的缩合物，该缩合物在非质子溶剂中与丙酰氯

或丙酸酐反应，在含水甲醇、 $K_2CO_3$ 存在下反应，水解得到目标化合物



8、根据权利要求7所述的3-甲基芬太尼衍生物光学异构体的制备方法，其特征在于缩合反应在甲苯、氯仿、二氯甲烷非质子溶剂中或无溶剂条件下反应。

9、根据权利要求7所述的3-甲基芬太尼衍生物光学异构体的制备方法，其特征在于缩合物与丙酰氯或丙酸酐反应在甲苯、氯仿、二氯甲烷、苯非质子溶剂中进行。

10、根据权利要求7所述的3-甲基芬太尼衍生物光学异构体的制备方法，其特征在于具有光学活性的氟-乙溴代苯酮与具有光学活性的3-甲基-4-苯胺基哌啶缩合得目标化合物。

11、根据权利要求7所述的3-甲基芬太尼衍生物光学异构体的制备方法，其特征在于其缩合反应在甲苯、氯仿、二氯甲烷、苯非质子溶剂中或无溶剂的条件下反应。

12、如根据权利要求1所述的3-甲基芬太尼衍生物光学异构体，在制备镇痛剂药物中应用。

13、根据权利要求12所述的3-甲基芬太尼衍生物光学异构体在制备镇痛剂药物中的应用，其特征在于在制备抗肿瘤、艾滋病、抗炎症药物中应用。

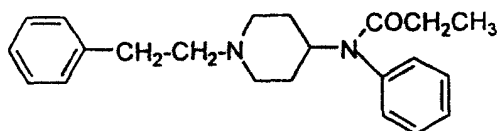
### 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体、合成及它们镇痛活性

#### 技术领域

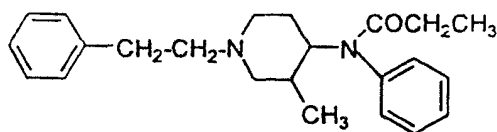
本发明涉及 3-甲基芬太尼衍生物的化学合成以及它们的生物活性，更具体地说是 3-甲基芬太尼衍生物光学异构体的合成及它们的镇痛作用。

#### 背景技术

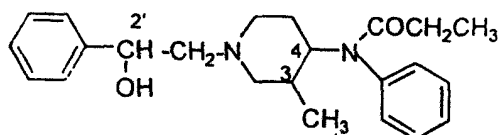
芬太尼是在二十世纪 60 年代初发现的著名强效麻醉镇痛药，镇痛起效快、作用时间短，镇痛强度为吗啡的 200 倍，现已广泛应用于临床。更深入的结构改造发现，芬太尼的哌啶环引入甲基得 3-甲基芬太尼，*c*-(±)-3-甲基芬太尼镇痛效能较芬太尼提高了 6 倍，3-甲基芬太尼有二对共 4 个光学异构体，它们的镇痛效能有很大的立体差异，作用最强的光学异构体 *cis*-(+)-(3*R*, 4*S*)-3-甲基芬太尼镇痛效能为吗啡的 2600 倍；在 3-甲基芬太尼的 1-苯乙基的 β-位再引入羟基得羟甲芬太尼，镇痛活性又有很大提高，羟甲芬太尼有三对共 8 个光学异构体，它们的镇痛效能也有很大的立体差异，顺-(+)-(3*R*, 4*S*, 2'*S*)-羟甲芬太尼的镇痛效能竟高达吗啡的 13000 倍，是目前公认的镇痛作用最强、选择性最好的 μ-阿片受体激动剂。



芬太尼



3-甲基芬太尼



羟甲芬太尼

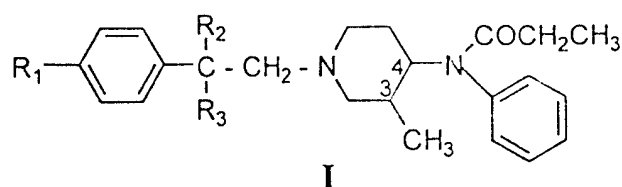
有关化合物合成的现有技术在下述文献中反映 J. Org. Chem 1995, 38, 3652-3659; Tetrahedron 1998, 54, 13059-13072; J. Am. Chem. Soc. 1987, 109,

5551-5553; Chem.Int.Ed.1998,37,1986-2012。

### 发明内容

本发明的目的是对 3-甲基芬太尼和羟甲芬太尼进行化学修饰，采用合成 3-甲基芬太尼衍生物的光学异构体进行镇痛药理筛选，寻找出效果佳且副作用小的化合物。

本发明 3-甲基芬太尼衍生物可用下列通式 (I) 表示：



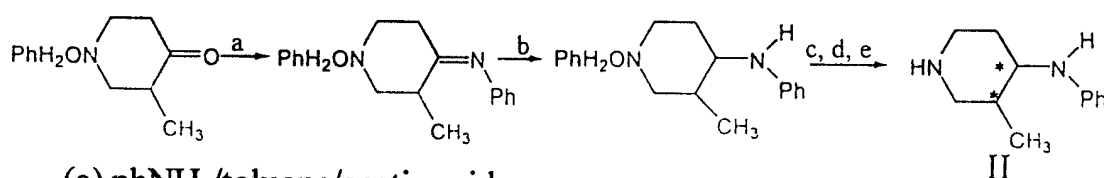
其中， $R_1 = \text{F}, \text{Cl}, \text{NO}_2, \text{NH}_2$  等

$R_2 = \text{OH}$

$R_3 = \text{H}$  或  $R_2, R_3 = \text{O}$

本发明通过下列步骤实施：

由苄基哌啶酮为原料，经缩合、还原、脱苄、拆分而得 3-甲基-4-苯胺基哌啶 (II) 四个光学异构体。合成路线如下：



(a)  $\text{PhNH}_2/\text{toluene}/\text{acetic acid}$ ;

(b)  $\text{KBH}_4/\text{MeOH}$ ;

(c)  $10\% \text{Pd-C}/\text{H}_2$ ;

(d) fractional crystallization of fumarate and oxalate;

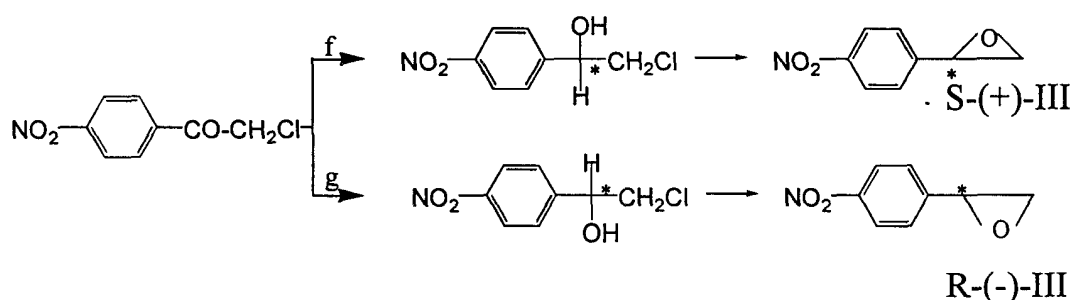
(e) tartaric acid resolution.

表 1: 3-甲基-4-苯胺基哌啶 (II) 四个光学异构体的物性常性

化合物	绝对构型	熔点 (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (MeOH)
Cis-(+)-II	(3R,4S)	97-98	+7.25° (c0.66)
Cis-(-)-II	(3R,4R)	96-98	-7.67° (c0.32)
Trans-(+)-II	(3R,4S)	淡黄色油	+112.91° (c0.86)
Trans-(-)-II	(3R,4R)	淡黄色油	-110.82° (c1.0)

3-甲基-4-苯胺基哌啶 (II) 的合成参考文献 (Zhi-Xian Wang, J.Med.Chem 1995, 38,3652~3659),

对-硝基苯基环氧乙烷(III, R=NO<sub>2</sub>)两个光学异构体的合成参考文献 ( Zhi-Liang Wei,Tetrahedron 1998,54,13059~13072 和 Marcia de Carvalho,Tetrahedron 1991,47,2073~2080) 以白地霉活性菌和酵母菌选择性还原 2-氯-4'-硝基苯乙酮, 然后在碱性条件下环合来制备。



(f) 白地霉活性菌 G38/培养液/r.t.18hr

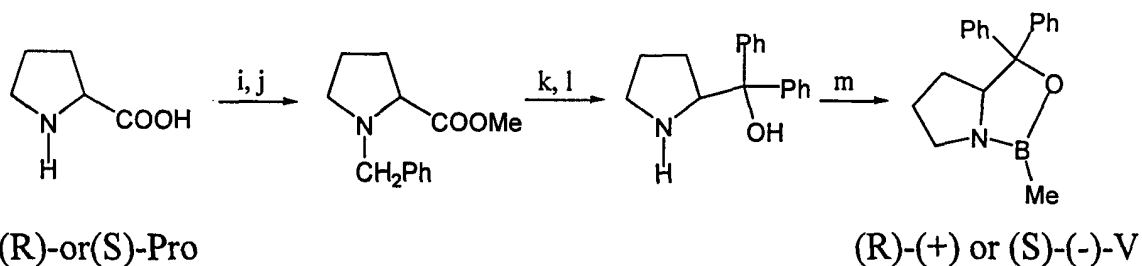
(g) 酵母菌/培养液/r.t.30hr

(h) 20%NaOH/r.t.

对-氯苯基环氧乙烷(IV, R=Cl)两个光学异构体的合成参照文献 (E.J.Corey, J.Am.Chem.Soc. 1987,109,5551~5553 和 C.J.Helal, Angew. Chem. Int. Ed. 1998,37,1986~2012)。

应用催化剂选择性还原对 2,4'-二氯苯乙酮, 然后在碱性条件下环合来制备。

催化剂为 R-(+)-或 S-(-)-四氢-1-甲基 3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并-[1,2,c][1,3,2] 噁唑硼烷(V), 由(R)-或(S)-脯氨酸为原料, 经苄基保护、酯化、格氏反应、脱苄环硼烷化而得到。



(R)-or(S)-Pro

(i) PhCH<sub>2</sub>Br/NaOH

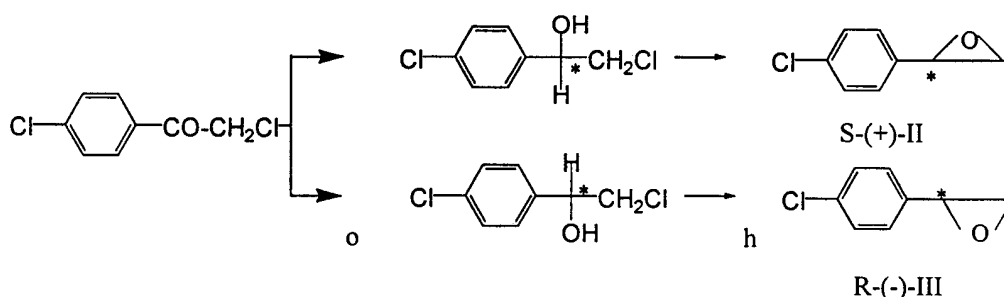


(j) MeOH/H<sup>+</sup>

(k) Mg/PhBr

(l) Pd-C/H<sub>2</sub>

(m) 三甲基环硼氧烷

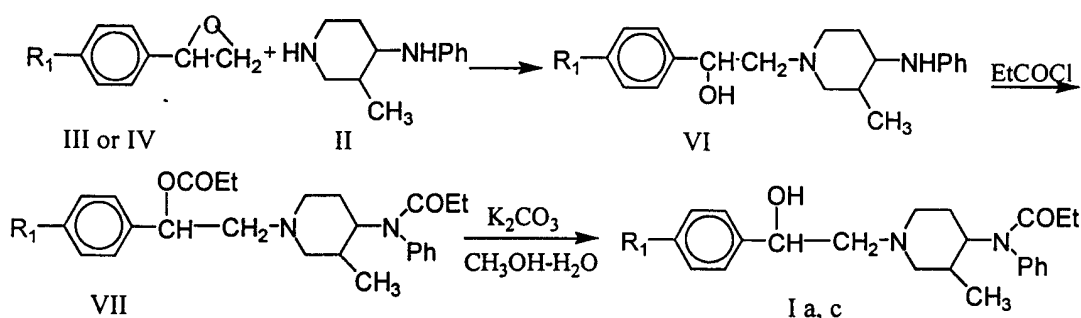
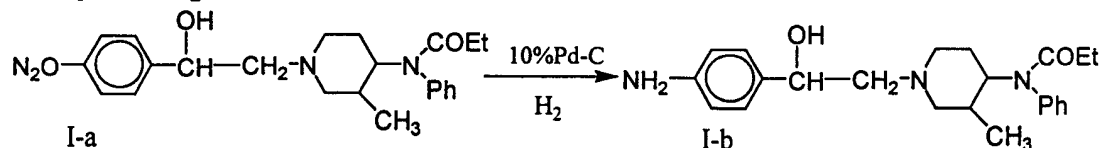
(n) S-(-)-V/THF.BH<sub>3</sub>/THF(o) R-(+)-V/THF.BH<sub>3</sub>/THF

(h) 20%NaOH/r.t.

从上述方法获得具有光学活性的化合物III或IV和具有光学活性的II化合物进行缩合得具有光学活性化合物VI。

化合物VI在氯仿、甲苯、苯、二氯甲烷等非质子溶剂的存在下与丙酰氯或丙酸酐反应得具有光学活性化合物VII，化合物VII在 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下含水甲醇为溶剂进行水解得 I a, b, c 化合物。

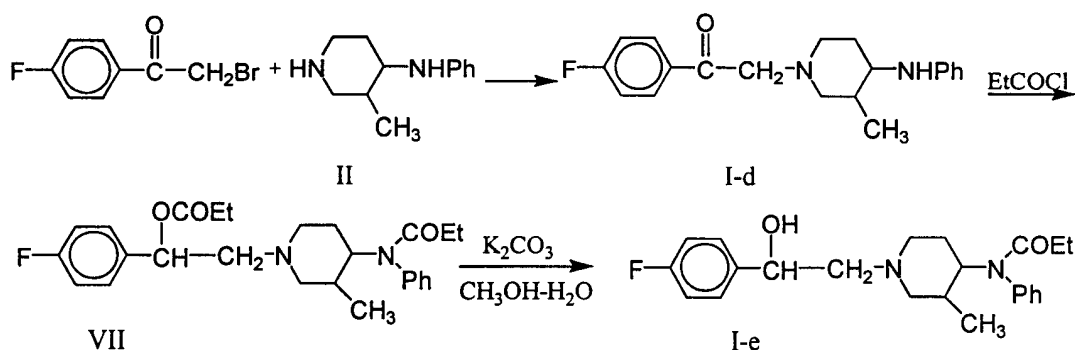
反应式如下：

R<sub>1</sub> 为 NO<sub>2</sub> , Cl, F当 R<sub>1</sub> 为 NO<sub>2</sub> 时, 再经还原得 I-b

还原时可用常用还原剂，例如钯-碳、Ranning 镍等还原。

#### I-d 化合物的制备

对-氟-乙溴代苯丙酮与光学活性的化合物 II 反应获得 I-d，再与丙酰氯或丙酸酐反应得化合物 VII，稀甲醇中  $K_2CO_3$  存在下水解、分步结晶得 I-e 化合物。



生物活性测定：

#### 1. 镇痛活性测定：两种方法测定

方法 1. 小白鼠热板法[见徐叔云等编：药理实验方法学（第二版），人民卫生出版社 1991 年 11 月]：体重 18~22g 的雌性成年小白鼠，放在预热至 55℃ 的金属板上，以舔后足为常用痛反应指标，皮下注射给予测试药物后痛反应时间延长 1 倍以上者作为有效镇痛作用，用 Finney 氏法计算半数小鼠镇痛有效量  $ED_{50}$ ，以吗啡为基准计算各异构体的镇痛强度比。

方法 2. 小鼠抗乙酸扭体法：选用 18~22 克雄性小鼠，每组 10 只，皮下给药后 12 分钟，腹腔注射 1% 乙酸 10ml/kg，观察 10~15 分钟内的扭体现象。完全抗扭体为阳性。用 Bliss 法计算  $ED_{50}$  值。以吗啡为基准计算各异构体的镇痛强度比。

#### 2. 镇痛作用时间：

小白鼠热板法：实验条件同镇痛活性测定方法 1，以  $ED_{95}$  为给药剂量，测定镇痛作用时间。

实验结果见下表：

表 1 I-a ( $R_1=NO_2$ ,  $R_2/R_3=OH/H$ ) 8 个立体异构体镇痛活性\*

化合物	绝对构型	ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/Kg}$ )	强效比 (吗啡=1)
I-a-a	cis-(-) -(3R,4S,2'R)	54.546(34.544-60.053)	14.8
I-a-b	cis-(+) -(3R,4S,2'S)	23.624(21.366-26.119)	34.1
I-a-c	cis-(-) -(3S,4R,2'R)	10.0mg/Kg(0/10)	—
I-a-d	cis-(+) -(3S,4R,2'S)	6609(4870-8967)	0.12
I-a-e	trans-(+) -(3S,4S,2'S)	1052(775-1428)	0.77
I-a-f	trans-(-) -(3S,4S,2'R)	6387(4974-8203)	0.13
I-a-g	trans-(+) -(3R,4R,2'S)	1391(1168-1657)	0.58
I-a-h	trans-(-) -(3R,4R,2'R)	9884(6765-14441)	0.08

表 2 I-b ( $R_1=NH_2$ ,  $R_2/R_3=OH/H$ ) 8 个立体异构体镇痛活性\*

化合物	绝对构型	ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/Kg}$ )	强效比 (吗啡=1)
I-b-a	cis-(-) -(3R,4S,2'R)	12.960(10.903-15.406)	62.2
I-b-b	cis-(+) -(3R,4S,2'S)	3.126(2.447-3.994)	258
I-b-c	cis-(-) -(3S,4R,2'R)	10.0mg/Kg(0/10)	—
I-b-d	cis-(+) -(3S,4R,2'S)	10.0mg/Kg(0/10)	—
I-b-e	trans-(+) -(3S,4S,2'S)	1323(945-1853)	0.61
I-b-f	trans-(-) -(3S,4S,2'R)	1097(833-1444)	0.73
I-b-g	trans-(+) -(3R,4R,2'S)	391.186(324.693-471.296)	2.06
I-b-h	trans-(-) -(3R,4R,2'R)	378.739(347.420-412.882)	2.12

表 3 I-c ( $R_1=Cl$ ,  $R_2/R_3=OH/H$ ) 8 个立体异构体镇痛活性\*

化合物	绝对构型	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/Kg)	强效比 (吗啡=1)
I-C-a	cis(-)- (3R,4S,2'R)	22.410(19.861-25.286)	27.1
I-C-b	cis(+)- (3R,4S,2'S)	6.028(4.783-8.060)	130
I-C-c	cis(-)- (3S,4R,2'R)	10.0mg/Kg(0/10)	-
I-C-d	cis(+)- (3S,4R,2'S)	10.0mg/Kg(0/10)	-
I-c-e	trans(+)- (3S,4S,2'S)	254.203(205.708-314.136)	3.17
I-C-f	trans(-)- (3S,4S,2'R)	680.126(586.175—789.134).	1.18
I-C-g	trans(+)- (3R,4R,2'S)	259.867(231.612-291.569)	3.10
I-C-h	trans(-)- (3R,4R,2'R)	1404(1216-1627)	0.57

表 4 I-d ( $R_1=F$ ,  $R_2, R_3=O$ ) 2 个立体异构体的镇痛活性和镇痛作用时间\*\*

化合物	绝对构型	ED <sub>50</sub> mg/Kg, (95% c,L)	强度比 吗啡=1	作用时间 min
I-d-a	cis(-)-(3R,4S)	0.0676 (0.0571~0.0800)	203	270
I-d-b	cis(+)- (3S,4R)	10.92 (9.89~12.06)	1.3	5

表 5 I-e ( $R_1=F$ ,  $R_2/R_3=OH/H$ ) 8 个立体异构体的镇痛活性和镇痛作用时间\*\*

化合物	绝对构型	ED <sub>50</sub> mg/Kg,(95% c,L)	强度比 吗啡=1	作用时间 min
I-e-a	cis(-)- (3R,4S,2'R)	0.00362(0.00243~0.00539)	3840	50
I-e-b	cis(+)- (3R,4S,2'S)	0.000774(0.000624~0.00142)	17958	40
I-e-c	cis(-)- (3S,4R,2'R)	10(4/10)	-	-
I-e-d	cis(+)- (3S,4R,2'S)	>10(0/10)	-	-
I-e-e	trans(+)- (3S,4S,2'S)	0.0275(0.0213~0.0353)	505	30
I-e-f	trans(+)- (3S,4S,2'R)	0.0469(0.0372~0.0590)	296	40
I-e-g	trans(-)- (3R,4R,2'S)	0.0403(0.0317-0.0531)	345	60
I-e-h	trans(-)- (3R,4R,2'R)	0.0314(0.0262~0.0376)	443	15

\*: 小鼠扭体法, 皮下给药, 吗啡镇痛 ED<sub>50</sub> 为 806 $\mu$ g/Kg;

\*\* : 小鼠板法, 皮下给药, 吗啡镇痛 ED<sub>50</sub> 为 13.9mg/Kg。

## 具体实施方式

### 实施例 1

#### S-(+)-4'-硝基苯环氧乙烷[S-(+)-III]

1000ml 自来水、100g 葡萄糖、10g 酵母膏和 1g 尿素组成培养液，高温灭菌后，冷却，接入白地霉 G38 菌种，振摇 48 小时，过滤得到白地霉活菌体。将 150g 湿的菌体加入 1000ml 5%葡萄糖溶液中，滴加 5g(0.025mol)2-氯-4'硝基苯乙酮的 3mlDMF 溶液，室温(24~30℃)振摇 18 小时，TLC 显示反应完毕，滤出菌体，菌体和滤液分别用乙酸乙酯萃取数次，用饱和食盐水洗，用 NaSO<sub>4</sub> 干燥后，于低于 35℃下除去溶剂，得淡黄色固体 4.5g(收率 89.5%)，取少量过硅胶柱(洗脱剂乙酸乙酯:石油醚:1:10)，得白色固体样 S-(+)-2-氯-1-(4-硝基苯基)乙醇，mp86-87℃， $[\alpha]_D^{15} + 37.4^\circ$  (c1.70CHCl<sub>3</sub>)，{lit.  $[\alpha]_D^{18} + 37.2^\circ$  (c2.0CHCl<sub>3</sub>)}，ee>99%，<sup>1</sup>HNMR 谱同消旋体。

将上述 S-(+)-2-氯-1-(4-硝基苯基)乙醇 4.0g(0.02mol)溶于尽量少的甲醇中，在冰浴下滴加 2ml 20%NaOH 水溶液。室温搅拌反应 2 小时，除去甲醇，残余物用乙酸乙酯萃取后用 NaCl 饱和水溶液洗涤，无水 MgSO<sub>4</sub>干燥，除去干燥剂及溶剂后得淡黄色固体，甲醇重结晶，得淡黄色针状晶体 S-(+)-4'-硝基苯环氧乙烷 3.0g (收率 91%)，mp84-85℃， $[\alpha]_D^{20} + 40.6^\circ$ ，ee>99%，{lit. <sup>[80]</sup> $[\alpha]_D^{18} + 38.4^\circ$  (c20 CHCl<sub>3</sub>)}。

#### R-(-)-4'-硝基苯环氧乙烷[R-(-)-III]

将啤酒酵母菌 100g 加入 1000 ml 自来水、50g 葡萄糖和 1g 尿素组成培养液中，滴加 4.0g(0.02mol)2-氯-4'硝基苯乙酮的 2ml DMF 溶液，室温(24~30℃)振摇 30 小时，TLC 显示反应完毕，滤出菌体，菌体和滤液分别用乙酸乙酯萃取数次，用饱和食盐水洗，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，在低于 35℃下除去溶剂，得淡黄色固体 2.5g(收率 62.5%)，取少量过硅胶柱(洗脱剂乙酸乙酯:石油醚=1:10)，得白色固体样 R-(-)-2-氯-1-(4-硝基苯基)乙醇，mp86-87℃， $[\alpha]_D^{20} - 37.6^\circ$  (c2.0CHCl<sub>3</sub>)。

取 2.0g(0.01mol) R-(-)-2-氯-1-(4-硝基苯基)乙醇溶于尽量少的甲醇中, 在冰浴搅拌下滴加 2ml20%NaOH 溶液, 室温搅拌至反应完全, 除去甲醇, 残余物用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。除去干燥剂及溶剂后, 得到淡黄色固体, 用甲醇重结晶, 得白色晶体 R-(-)- 4'-硝基苯环氧乙烷 1.32g(收率 89%), mp84~85°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -40.1^\circ$ , ee>99%, {lit.<sup>[76]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -39.31^\circ$  (c1.99,  $\text{CHCl}_3$ )}

### Cis-(-)-(3R,4S,2'R)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶

将 1.52g(8.0mmol) cis-(+)-(3R,4S)-II 加热至 100°C, 使其熔化, 在 0.5 小时内分批加入 1.32g (8.0mmol) R-(+)-苯基环氧乙烷, 继续搅拌反应 3 小时, 用石油醚-乙醇重结晶, 得淡黄色片状结晶 cis-(-)-(3R,4S,2'R)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶 2.62g, 收率 92.3%, mp148~149°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +17.34^\circ$  (c 0.25 MeOH), MS(m/z): 355( $\text{M}^+$ ), 337, 307, 203, 160(base), 132, 81;  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.03(3H, d, J=7.14 3-), 1.82(2H, m), 2.29(1H, m), 2.35-2.44(2H, m), 2.56(1H, dd, J=3.30, 12.5), 2.63(2H, m), 2.74 (1H, m), 3.54(1H, b), 4.81(H, dd, J=2.7, 10.3), 6.6~8.2(9H, m, Ar-H)。

### Cis-(-)-(3R,4S,2'R)-N-{1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺 (I-a-a)

1.07g(3.0mmol) cis-(-)-(3R,4S,2'R)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶溶于 15ml 氯仿, 在冰浴冷却下加入 3.5ml 三乙胺, 搅拌, 在 30 分钟内滴加 2.0ml 新蒸的丙酰氯的 10ml 氯仿溶液, 加毕加热至 50~60°C, 搅拌反应 1.5 小时, 冷却后, 用饱和食盐水洗 2-3 次, 无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  干燥, 除去干燥剂及溶剂, 得黄色油状液体。溶于 90%的甲醇水溶液, 加入 2.5g 粉末状碳酸钾, 室温搅拌反应, TCL 跟踪至水解完毕, 减压除去甲醇, 残余物溶解于 80ml 乙醚中, 用饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  干燥, 除去干燥剂及乙醚, 得淡黄色油状液体, 用乙醇-石油醚重结晶, 得淡黄色片状晶体 I-a-a

1.1g, mp166-168°C,  $[\alpha]_D^{25} -61.86^\circ$  (c 0.61, MeOH), 收率 89%。IR:3363.3, 2982, 1645.0, 1525.4, 1384.0, 1074.2, 856.3, 702; MS m/z:412(M<sup>+</sup>), 363, 259(base), 216, 203, 160, 132, 77; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.04(3H, t, J=7.42), 1.19(3H, d, J=7.13), 1.38(1H, b), 1.53(1H, bd, J=9.9), 1.98(2H, dq, J=7.5, 2.47), 2.32(1H, bt), 2.44(2H, m), 2.52(1H, b), 2.72(1H, b), 2.85(1H, b), 2.98(1H, d, J=10.12), 4.48(1H, dt, J=12.91, 4.4), 7-8.3 (9H, m, Ar-H)。元素分析 (%): C61.67, H6.45, N9.14, 理论值 C61.66, H6.75, N9.38。

其余化合物用同样方法制得:

**I-a-b:** Cis-(+)-(3R,4S,2'S)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶, 淡黄色针状晶体, 收率 90%, mp155-156°C,  $[\alpha]_D^{25} +27.02^\circ$  (c 0.19, MeOH)。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.04 (3H, d, J=6.79), 1.82 (2H, d, J=5.16), 2.24(1H, m), 2.33-2.42(2H, m), 2.58(1H dd, J=3.5, 12.5'), 2.72(1H, d, J=11.11), 2.92(1H, m), 3.56(H, b), 4.85(1H, dd J=3.3, 10.3), 6.6-8.2(9H, m, Ar-H)。

**I-a-c:** Cis-(-)-(3S,4R,2'R)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶, 淡黄色针状晶体, 收率 93%, mp155-156°C,  $[\alpha]_D^{25} -26.80^\circ$  (c 0.56, MeOH)。<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-a-b**。

**I-a-d:** Cis-(+)-(3S,4R,2'S)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶, 淡黄色片状晶体, 收率 90%, mp148-150°C,  $[\alpha]_D^{25} -17.50^\circ$  (c 0.82, MeOH)。<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-a-a**。

**I-a-e:** Trans-(+)-(3S,4S,2'S)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶, 淡黄色针状晶体, 收率 92%, mp133-135°C,  $[\alpha]_D^{25} +63.50^\circ$  (c 0.60, MeOH)。MS(m/z): 355(M<sup>+</sup>), 337, 307, 203(base), 160, 146, 132, 106; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.01(7H, d, J=6.6), 1.39 (1H, ddd, J=10.5, 4.2, 3.0), 1.75(1H, m), 2.16-2.25 (3H, m), 2.41(1H, t), 2.58(1H, dd, J=3.6, 12.3), 2.85(1H,

bd, J=10.2), 2.97(1H, td, J=3.5, 10.2), 3.16(1H, bd, J=12.5), 3.38 (1H, b) 4.81(1H, dd, J=3.6, 10.7), 6.6-8.2(9H, m, Ar-H)。

**I-a-f:** Trans-(+)-(3S,4S,2'R)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶, 淡黄色片状晶体, 收率 91%, mp135-136°C,  $[\alpha]_D^{25}+50.91^\circ$  (c 0.66, MeOH); MS(m/z): 355(M<sup>+</sup>), 337, 307, 203(base)160, 146, 132, 106; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.04(3H, d, J=6.6), 1.44(1H, ddd), 1.70(1H, m), 1.94(1H, t, J=11.0), 2.18(ddd, J=3.0, 3.3, 12.9), 2.34-2.5(2H, m), 2.59(1H, dd, J=3.2, 12.6), 2.83(1H, d, J=10.7), 2.96(1H, b), 3.18(1H, dd, J=10.1, 2.1), 3.37(1H, b), 4.90(1H, dd, J=3.3, 10.4), 6.6-8.2(9H, m, Ar-H)。

**I-a-g:** Trans-(-)-(3R,4R,2'S)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶, 淡黄色片状晶体, 收率 89%, mp135-136°C,  $[\alpha]_D^{25}-50.81^\circ$  (c 0.14, MeOH)。<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-a-f**

**I-a-h:** Trans-(-)-(3R,4R,2'R)-3-甲基-1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-苯胺基哌啶, 淡黄色针状晶体, 收率 92%, mp133-135°C,  $[\alpha]_D^{25}-63.40^\circ$  (c 0.26, MeOH)。<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-a-e**

**Cis-(-)-(3R,4S,2'R)-N-{1-[2-羟基-2-(4-氨基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺 (I-b-a)**

取 1.5g (3.64mmol) **I-a-a** 溶解于 80ml 无水乙醇中, 加入 0.2g10%Pd-C 催化剂, 在 40°C 下常压氢化 6 小时, 过滤后除去溶剂, 得无色的油状液体, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到无色的针状晶体 **I-b-a** 1.35g, mp108~110°C,  $[\alpha]_D^{25}-58.3^\circ$  (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>), 收率 77%, IR(KBr):3441(OH), 3410, 3340, (-NH<sub>2</sub>), 1650.5, 1598.9, 1520, 1499, 709.1; MS (m/z): 391(M<sup>+</sup>), 363(M-H<sub>2</sub>O), 259(base), 216, 203, 160, 145, 119, 94, 77; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.0(3H, t, J=7.4) 1.14(3H, d, J=6.8) 1.33(1H, b) 1.50(1H, b), 1.93(2H, dq, J=7.5, 2.0), 2.37(4H, B), 2.79(2H, b), 2.95(1H, b), 4.48(1H, dt, J=12.6,



4.26), 4.58(1H, b), 6.6-7.4(9H, m), 元素分析(%): C72.21, H8.23, N10.86, 理论值 C72.40, H8.19, N11.01。

其余化合物用同样方法制得:

**I-b-b:** Cis-(+)-(3R,4S,2'S)-N-{1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺, 淡黄色针状晶体 (收率 90%), mp111-112 °C,  $[\alpha]_D^{25} +67.65^\circ$  (c 0.93, MeOH).  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.00(3H, t, J=7.9) 1.16(3H, d, J=6.9), 1.42(1H, b) 1.48 (1H, b), 1.93 (2H, dq, J=7.5, 1.98), 2.16(1H, b), 2.34(1H, b), 2.52 (1-H, b) 2.70 (2H, m), 2.79(1H, b) 3.07(1H, b), 4.45 (1H, dt, J=12.0, 4.4), 4.78(1H, b), 7.0-8.2 (9H, m), 元素分析(%): C61.84, H6.37, N9.38。

**I-b-c:** Cis-(-)-(3S,4R,2'R)-N-{1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺, 淡黄色针状晶体 (收率 89%), mp110-112 °C,  $[\alpha]_D^{25} -68.34^\circ$  (c 0.61, MeOH), 元素分析(%): C61.80, H6.39, N9.21,  $^1\text{HNMR}$  谱同 **I-b-b**。

**I-b-d:** Cis-(+)-(3S,4R,2'S)-N-{1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺, 淡黄色片状晶体 (收率 91%), mp166-168 °C,  $[\alpha]_D^{25} +61.26^\circ$  (c 0.70, MeOH) 元素分析(%): C61.73, H6.42, N9.34;  $^1\text{HNMR}$  谱同 **I-b-a**。

**I-b-e · HCl:** trans-(+)-(3S,4S,2'S)-N-{1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色针状晶体, mp235-237 °C,  $[\alpha]_D^{25} +52.50^\circ$  (c 1.12, MeOH), 收率收率 93%。元素分析(%): C61.56, H6.72, N9.22, 理论值 C61.66, H6.75, N9.38。盐酸盐碱化后  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.01(3H, t, J=7.6), 1.02(3H, d, J=7.0), 1.52(1H, b), 1.76(1H, d, 3.48), 1.79(1H, d, J=3.5), 1.95(2H, q, J=7.61), 2.25(2H, dd, J=11.4, 22.5), 2.44(1H, t, J=7.7), 2.58(1H, dd, J=12.68, 3.17), 2.91(1H, bd, J=9.2), 3.20(1H, bd,

J=10.1), 4.56(1H, b), 4.81(1H, d, J=7.92), 7.0-8.2 (9H, m, Ar-H)。

**I-b-f** · HCl: trans-(+)-(3S,4S,2'R)-N-{1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色片状晶体, 收率 87%, mp239-242°C,  $[\alpha]_D^{25}$ -11.40° (c 0.87, MeOH)。元素分析(%): C61.62, H6.81, N9.26。盐酸盐碱化后  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.01 (3H, t, J=7.6) 1.07(3H, d, J=6.59), 1.57(1H, b), 1.71 (H, bd), 1.78 (1H, dJ=3.30), 1.92(2H, q, J=6.6) 2.08(1H, m, ), 2.32(1H, t, J=11.60), 2.45(1H, t, J=11.34), 2.53(1H, dd, J=12.3, 3.57), 2.80(1H, bd, J=10.5), 3.11(1H, bd, J=10.61), 4.58(1H, b), 4.74(1H, dd, J=3.6, 10.58), 7.0-8.2 (9H, m, Ar-H)。

**I-b-g** · HCl: trans-(-)-(3R,4R,2'S)-N-{1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色片状晶体, 收率 85%, mp239-242°C,  $[\alpha]_D^{25}$ +11.12° (c 0.99, MeOH), 元素分析(%): C61.78, H6.47, N9.20;  $^1\text{H}$ NMR 谱同 **I-b-f**。

**I-b-h** · HCl: trans-(-)-(3R,4R,2'R)-N-{1-[2-羟基-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基}-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色针状晶体, 收率 89%, mp235-237°C,  $[\alpha]_D^{25}$ -52.34° (c 1.50, MeOH), 元素分析(%): C61.91, H6.98, N9.34;  $^1\text{H}$ NMR 谱同 **I-b-e**。

## 实施例 2

### (S)-(-)-苄基脯氨酸

将 5g(0.043mol)(S)-(-)-脯氨酸、32 ml 水、22 ml 2N 的氢氧化钠水溶液和 0.65g(0.002mol)四丁基氯化铵依次加入 100ml 的圆底烧瓶中, 搅拌 5 分钟后滴加 6.3ml (0.045mol)苄基氯, 加热至 65°C, 搅拌反应 2 小时。再加入 5.5ml 2N 的氢氧化钠水溶液和 2.2ml 苄基氯, 继续于 65°C 下反应 1 小时, 冷却, 用约 6ml 1N 的稀盐酸将 pH 值调至中性, 减压除去水, 加入 50ml 乙醇, 有固体氯化钠析出, 过滤除去, 滤液减压除去溶剂, 得 12g 油状粗品(S)-(-)-苄基脯氨酸,

未作进一步纯化。

### (S)-(-)-苄基脯氨酸甲酯

将上述制备的 12g(以 0.043mol 计)(S)-(-)-苄基脯氨酸粗品溶解于 60ml 无水甲醇中, 加入 4ml 浓硫酸, 回流反应 18 小时, 减压除去甲醇, 残余物溶解于 100ml 乙酸乙酯中, 用 100ml 水、100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液、100ml 2N 的氢氧化钠水溶液、饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩, 得淡黄色油状液体 7.6g, 以(S)-(-)-脯氨酸计算收率为 80%。取少量过硅胶柱(洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯=6: 1), 得到无色油状液体,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -74.1$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.7-2.22(4H,m), 2.38(1H, dd,J=8.41,16.61), 3.05(1H,m), 3.24(1H,dd,J=6.3,8.60), 3.56(1H,d, J=12.7), 6.4(3H,s), 3.86(1H,d,J=12.7), 7.23-7.35 (5H,m)。

### (S)-(-)- N-苄基-2-(二苯基羟基甲基)-四氢吡咯

将 2.2g (92mmol) 镁屑和 14.1g(90mmol)溴苯在 100 ml 无水 THF 中制成格氏试剂, 冷却至 0℃, 滴加 6.6g(30mmol) (S)-(-)-苄基脯氨酸甲酯的 40ml 四氢呋喃溶液, 约 30 分钟滴加完毕, 室温搅拌反应 10 小时后加热至 35℃, 反应 2 小时。减压除去 THF, 加入 200ml 乙醚稀释后, 在冰浴冷却下加入 100ml 饱和氯化铵水溶液以分解反应物, 搅拌 20 分钟后, 分出乙醚层, 用饱和氯化钠水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 残留物用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得白色片状晶体 8.75g, mp114-116℃, 收率 86%。MS(m/z): 344 (M+1), 254, 206, 160, 70 (base)。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.62(2H,m), 1.76(1H,m), 1.96 (1H,m), 2.36(1H,dd,J=9.34,16.61), 2.92(1H, m), 3.03(1H,d,J=12.63), 3.23(1H,d,J=12.63), 3.98(1H,q, J=4.67), 4.95(1H,s), 7.0-7.80(15H,m)。

**(S)-(-)-2- (二苯基羟基甲基) -四氢吡咯**

1.0g(2.9mmol) (S)-(-)- N-苄基-2- (二苯基羟基甲基) -四氢吡咯溶于 50ml 乙醇，加入 0.2g 10%钯碳和 0.5ml 冰乙酸，于 40℃下常压氢化 12 小时，过滤除去钯碳，滤饼用热的甲醇洗涤，滤液减压除去溶剂，残留物加 30 ml 乙酸乙酯溶解后用 10%的氢氧化钠水溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，除去溶剂后得油状液体，用乙醇-水重结晶，得无色针状晶体 0.62g 收率 84.5%，mp78-79.5℃。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>-57.1° (c 1.1, MeOH), MS(m/z): 254[M+1], 236, 206, 166, 107, 79, 70 (base); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.57-1.75 (5H,m), 3.00(2H,m), 4.27(1H,t,J=7.55), 7.15-7.59(10H,m)。

**(S)-(-)-四氢-1-甲基-3, 3-二苯基-1H,3H-吡咯并-[1,2,c][1,3,2] 噁唑硼烷****[(S)-(-)-V]**

将 0.759g(3mmol)(S)-(-)-2- (二苯基羟基甲基) -四氢吡咯溶于 10ml 无水甲苯中，冷却至 5℃，在 N<sub>2</sub> 保护下加入 0.251g(2mmol)三甲基环硼氧烷，有白色固体析出，继续在 25℃搅拌反应 40 分钟。加入 50ml 无水甲苯后蒸馏（在 N<sub>2</sub> 保护下），以除去生成的水、甲基硼酸及过量的三甲基环硼氧烷。最后将反应液蒸馏至剩 3ml，此时催化剂[(S)-(-)-V]的浓度约为 1M，充入氮气，密闭保存。取 1ml 上述催化剂的甲苯溶液，减压除去甲苯得到 280mg 白色固体，mp80-82℃ [lit<sup>[18]</sup>.mp74-87℃], <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.40(3H,s), 0.74-0.95(1H,m), 1.54-1.99(3H,m), 3.00-3.16(1H,m), 3.33-3.45(1H,m), 4.41 (1H, dd, J=5.8, 10.0), 7.14-7.15(10H,m, Ar-H)。

**(R)-(+)- 四氢-1-甲基-3, 3-二苯基-1H,3H-吡咯并-[1,2,c][1,3,2] 噁唑硼烷****[R-(+)-V]**

以(R)-脯氨酸为原料，按照制备(S)-(-)-V 的方法制备得 1M R-(+)-V 的甲苯溶液，mp80-82℃, <sup>1</sup>HNMR 同(S)-(-)-V。

### S-(+)-4'-氯苯基环氧乙烷

将 0.5ml 1M (S)-(-)-V 的甲苯溶液和 4ml 无水 THF 在氮气保护下冷却至 -10°C，加 1ml THF · BH<sub>3</sub> (1M)后，滴加 570 mg (3mmol) 2, 4'-二氯苯基乙酮的 4ml 无水 THF 溶液，且同时滴加 2ml THF · BH<sub>3</sub> (1M) 溶液。加毕后在此温度搅拌反应 15 分钟，升温至 15°C 反应 10 分钟。将反应混合物冰冷到 -10°C，加入 1 ml 甲醇，搅拌 10 分钟，再加 0.5ml 的饱和氯化氢-乙醚溶液，减压下除去溶剂，加 15ml 无水乙醚，搅拌得固体，冷却至 0°C，滤去固体。滤液用水及饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，除去溶剂，得到无色油状液体。溶于 8ml 甲醇中，于 0°C 搅拌下滴加 1.5ml 20%的氢氧化钠水溶液，加毕搅拌 2.5 小时。TCL 跟踪反应完全，减压除去甲醇，用乙醚提取，饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，除去溶剂，得到无色油状液体，经硅胶柱层析（洗脱剂为二氯甲烷：石油醚=3：7），得无色油状液体 404mg，收率 87%， $[\alpha]_D^{20} + 21.00^\circ$  (c 1.433, CHCl<sub>3</sub>) (lit<sup>[21]</sup>,  $[\alpha]_D^{20} + 19.8^\circ$  (c 1.16, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.74(1H, dd, J=5.55, 2.61), 3.15(1H, dd, J=5.55, 4.12), 3.83(1H, dd, J=2.62, 4.12), 7.16-7.35(4H, m)。

### Cis-(+)-(3R,4S,2'R)-3-甲基-1-(2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基)-4-苯胺基哌啶

将 285mg (1.5mmol) cis-(+)-(3R,4S)-II 溶于 1ml 甲苯，加入 0.232g (1.5mmol)(S)-4'-氯苯基环氧乙烷，于 90°C 搅拌反应约 5 小时，TCL 跟踪反应完全，冷却后减压除去甲苯，残留物用乙酸乙酯-石油醚重结晶，得无色针状晶体 cis-(+)-(3R,4S,2'R)-3-甲基-1-(2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基)-4-苯胺基哌啶 380mg，mp 122-123°C，收率 92%。 $[\alpha]_D^{20} + 49.92^\circ$  (c 1.21, CHCl<sub>3</sub>), MS(m/z): 344.1[M+1], 326, 203, 160, 118, 84; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.03(2H, d, J=7.14), 1.82 (2H, m), 2.27 (1H, b), 2.42(3H, m), 2.61(2H, s), 2.72(1H, b), 3.58(2H, b), 4.70 (1H, d), 6.60-7.20(9H, m)。

**Cis-(+)-(3R,4S,2'S)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺 (I-c-a)**

将 0.55g cis-(+)-(3R,4S,2'R)-3-甲基-1-(2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基)-4-苯胺基哌啶溶于 50mL 无水甲苯，加入 1ml 新蒸丙酰氯，加热回流 4.5 小时。冷却，加 100 ml 水后用浓氨水碱化，水层用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，除去干燥剂及溶剂，残余物溶于 50ml 含 10%水的的甲醇溶液中，加 1 g 碳酸钾，室温搅拌反应 2 小时，TCL 跟踪反应完全，滤去碳酸钾，减压浓缩后残余物溶于 80mL 乙醚，用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水碳酸钾干燥，过滤，浓缩后残留物用乙酸乙酯-石油醚重结晶，得白色针状结晶 **I-c-a** 0.59g, mp132-133°C, 收率 92%。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>+61.2° (c 1.45, CHCl<sub>3</sub>)。MS(m/z): 401(M<sup>+</sup>), 369, 259 (base), 216, 203, 160, 132, 110; IR (cm<sup>-1</sup>): 3405.7, 2939.0, 2788.6, 1656.6, 1549.9, 1496.5, 1373.1, 707.8; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.98(3H,t,J=7.60), 1.15(3H,d,J=7.14), 1.47(2H,b) 1.92(2H,q, J=7.12), 2.17(1H,b), 2.42(2H,b), 2.71(1H,b), 2.77(2H,t,J=3.3), 3.06(1H,d, J=10.44), 4.41(1H,dt,J=12.14,4.53), 4.68(1H,b), 7.0-7.50(9H,m,Ar-H)。元素分析 (%): C68.89, H7.33, N6.90; 理论值 C68.89, H7.29, N6.99。

其余化合物用同样方法制得:

**I-c-b:** cis-(-)-(3R,4S,2'R)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺), 白色片状结晶, mp132-133 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-59.0° (c 1.295,CHCl<sub>3</sub>)。MS(m/z): 401(M<sup>+</sup>), 369, 259 (base), 216, 203, 160,132,110; IR (cm<sup>-1</sup>): 3403.8, 2939.0, 2804.0, 1643.1, 1594.9, 1494.6, 1384.7, 820.3, 708; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.01(3H,t,J=7.4),1.19(3H,d,J=7.14),1.43(1H,b), 1.62(1H,b), 1.95(2H,dq,J=7.14,1.65), 2.52(3H,b), 2.88(2H,b), 3.09(1H,b), 4.45(1H,dt, J=6.50, 5.0), 7.0-7.5(9H,m,Ar-H); 元素分析 (%): C69.01,H7.16,N6.96。

**I-c-c:** cis-(+)-(3S,4R,2'S)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺, 白色片状结晶, mp132-133°C,  $[\alpha]_D^{25}+59.80^\circ$  (c 0.66, CHCl<sub>3</sub>)。MS(m/z): 401(M<sup>+</sup>), 369, 259 (base), 216, 203, 160,132,110; IR (cm<sup>-1</sup>): 3403.8, 2939.0, 2804.0, 1643.1, 1594.9,1494.6,1384.7,820.3,70.8; <sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-c-b** ; 元素分析 (%): C68.80,H7.31,N6.90。

**I-c-d:** cis-(-)-(3S,4R,2'R)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺, 白色针状结晶, mp132-133°C,  $[\alpha]_D^{25}-59.2^\circ$  (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>)。MS(m/z): 401(M<sup>+</sup>), 369, 259 (base), 216, 203, 160,132,110; IR 谱及 <sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-c-a** ; 元素分析 (%): C69.06,H7.21,N6.98。

**I-c-e · HCl:** trans-(+)-(3S,4S,2'S)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色片状结晶, mp 220-222°C,  $[\alpha]_D^{25}+47.6^\circ$  (c 0.81,CHCl<sub>3</sub>)。MS(m/z): 401(M<sup>+</sup>), 369, 259(base), 216, 203, 160, 132, 110; IR (cm<sup>-1</sup>): 3533.0,3151.2,2971.8,2514.8, 1662.4, 1089.6, 703.9。盐酸盐碱化后 <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.03(3H,t,J=7.40), 1.04(3H, d,J=6.05), 1.63(1H,b), 1.80(1H,dd,12.9,3.02), 1.92(1H,t,6.15), 1.97(2H,q,J=7.42), 2.33(1H,t,J=11.25), 2.38(1H,dd,J=11.1,7.94), 2.58(2H,m), 3.07(1H,d,J=13.91), 3.31(1H,d,J=10.43), 4.81(1H,dd,J=7.55,3.02), 7.0-7.50(9H,m,Ar-H)。元素分析 (%): C63.09,H6.86,N6.30; 理论值: C63.15,H6.91,N6.40。

**I-c-f · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O:** trans-(+)-(3S,4S,2'R) -N-[1-[2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色针状晶体, mp180-182°C,  $[\alpha]_D^{25}+5.0^\circ$  (c 1.42, CHCl<sub>3</sub>)。IR (cm<sup>-1</sup>): 3241.8, 2793.1, 2515.3, 1652.7, 1089.6, 705.8。盐酸盐碱化后 MS: 401(M<sup>+</sup>),369, 259(base), 216,203,160, 132,110; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.03(3H,t,J=7.56),1.08(3H,d,J=6.32), 1.59(1H,b), 1.79(2H,db, J=9.61), 1.98(3H,q,J=7.40),2.30 (1H, b ), 3.00(1H,b),3.23(1H,b), 4.60(1H,b), 4.80(1H,b),7.0-7.5(9H,m, Ar-H)。元素分析 (%): C62.07, H7.08, N6.18; 理论值: C61.88, H7.00, N6.27。

**I-c-g · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O**: *trans*-(-)-(3R,4R,2'S)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色针状晶体, mp180-182°C,  $[\alpha]_D^{25}$ -4.70° (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>)。IR (cm<sup>-1</sup>): 3241.8, 2793.1, 2515.3, 1652.7, 1089.6, 705.8; 元素分析 (%): C62.13,H6.99N6.25; 理论值:C61.88, H7.00,N6.27。MS、<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-c-f**。

**I-c-h · HCl**: *trans*-(-)-(3R,4R,2'R)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氯苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色片状结晶, mp220-222°C,  $[\alpha]_D^{25}$ -45.0° (c 0.69,CHCl<sub>3</sub>)。MS、<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-c-e**, 元素分析 (%): C63.20,H6.89N6.31; 理论值: C63.15, H6.91,N6.40。

### 实施例 3

#### **Cis**-(-)-(3R,4S)-N-[1-[2-氧-2-(4-氟苯乙基)-3-甲基]-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺 (**I-d-a**)

将 1.0g *cis*-(+)-(3R,4S)-**II**、8.0g 无水碳酸钾和催化量的碘化钾加入 25ml 无水甲苯中, 搅拌数分钟后, 加入 1.14g 4'-氟-2-溴代苯乙酮, 室温反应 1 小时, 过滤, 固体物用无水甲苯洗涤数次, 滤液中加入 2.0ml 新鲜蒸馏的丙酰氯, 回流反应 5 小时, 冷却, 用饱和碳酸钾水溶液洗涤, 有机层用 1N 盐酸提取 3-4 次, 酸水层用碳酸钾固体碱化, 乙醚提取, 无水碳酸钾干燥, 过滤浓缩, 残留物制盐酸盐, 乙醇-乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得白色片状结晶 **I-d-a · HCl** 0.75g, mp236-238°C,  $[\alpha]_D^{25}$ -6.96(c 0.39, MeOH), 收率 34%。元素分析(%): C 65.88, H 6.85, N 6.74; 理论值 C 65.95, H 6.69, N 6.69。

其余化合物用同样方法制得:

**I-d-b · HCl**: *cis*-(+)-(3S,4R)-顺-N-[1-[2-氧-2-(4-氟苯乙基)]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, 白色片状结晶, mp236-238°C, 收率 36%,  $[\alpha]_D^{25}$ +6.73(c 0.52, MeOH)。元素分析(%): C 65.87, H 6.84, N 6.67; 理论值



C 65.95, H 6.69, N 6.69。

**cis-(-)-(3R,4S,2'R)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺(I-e-a)** 和 **Cis-(+)-(3R,4S,2'S)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺(I-e-b)**

将 1.0g **cis-(+)-(3R,4S)-II**、8.0g 无水碳酸钾和催化量的碘化钾加入 25ml 氯仿中，搅拌数分钟后，1.14g 加入 4'-氟-2-溴代苯乙酮，室温反应 1 小时，过滤，滤液减压浓缩至干，残留物用 60ml 甲醇溶解后加入 0.5g 硼氢化钠，回流反应 2 小时。减压去除溶剂，加水后用乙醚萃取数次，无水碳酸钾干燥，过滤，浓缩，残留物溶于甲苯，加入 3.0ml 丙酰氯，回流反应 5 小时。冷却后用碳酸钾水溶液洗涤，无水碳酸钾干燥，过滤，浓缩，得二丙酰化物的非对映异构混合物。混合物加入 2.5g 碳酸钾和 25ml 含 10%水的甲醇，室温搅拌反应 20 小时。抽滤，浓缩，加水后用乙醚萃取数次，无水碳酸钾干燥，过滤浓缩得 **I-e-a** 和 **I-e-b** 的混合物，用石油醚进行分步结晶，得 **I-e-b**（先析出）0.49g，mp124-126℃，**I-e-a**（后析出）0.41g，mp133-135℃，总收率 44.6%。

**I-e-a**: 质重无色针状晶体，mp133-135℃， $[\alpha]_D^{25}$ -29.78(c 0.45, MeOH)。元素分析(%): C 72.00, H 7.48, N 7.38; 理论值 C 71.88, H 7.55, N 7.29。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$ 1.01(3H,t,J=7.5Hz, 10-CH<sub>3</sub>), 1.16(3H,d,J=7.1Hz,11-CH<sub>3</sub>), 1.35(1H,d,5e-H,J=13.4Hz), 1.46(1H,dq,5a-H,J=13.3Hz,4.2Hz), 1.93(2H,q,9-CH<sub>2</sub>,J=7.5Hz), 2.36(4H,m,2a-H,6a-H,1'-CH<sub>2</sub>), 2.69(1H,d,6e-H,J=10.7Hz), 2.82(1H,br,3e-H), 2.94(1H,d, 2e-H,J=11.5Hz,), 4.44(1H,dt,J=12.9Hz, 4.3Hz), 4.63(1H,dd,J=7.1Hz,3.2Hz), 6.98-7.93(9H,m,Ph-H)。

**I-e-b**: 轻质絮状白色结晶，mp124-126℃， $[\alpha]_D^{25}$ +19.81(c 0.31, MeOH)。元素分析(%): C 71.90, H 7.85, N 7.32; 理论值 C 71.88, H 7.55, N 7.29。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$ 1.01(3H,t,J=7.4Hz, 10-CH<sub>3</sub>), 1.17(3H,d, J=7.1Hz, 11-CH<sub>3</sub>), 1.36(1H,br,5e-H), 1.43(1H,br,5a-H), 1.94(2H,q,J=7.6Hz,9-CH<sub>2</sub>), 2.11(1H,br,6a-H),

2.38(2H,br,1'-H), 2.66(2H,br,2e-H,2a-H), 2.76(1H,br,3e-H), 3.04(1H,br,6e-H), 3.99(1H,br,OH), 4.43(1H,dt,4a-H,J=12.6Hz,4.3Hz), 4.63(1H,br,2'-H), 6.97-7.93(9H,m,Ph-H)。

其余化合物用同样方法制得:

**I-e-c:** cis-(-)-(3S,4R,2'R)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺, 轻质絮状白色结晶, mp124-125°C,  $[\alpha]_D^{25}$ -19.53(c 0.83, MeOH), 元素分析(%): C 71.93, H 7.42, N 7.43; 理论值 C 71.88, H 7.55, N 7.29。<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-e-b**。

**I-e-d:** cis-(+)-(3S,4R,2'S)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺, 质重无色针状晶体, mp133-135°C,  $[\alpha]_D^{25}$ +27.77(c 0.66, MeOH), 收率 28.7%。元素分析(%): C 71.83, H 7.46, N 7.30; 理论值 C 71.88, H 7.55, N 7.29。<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-b-a**。

**I-e-e · HCl:** trans-(+)-(3S,4S,2'S)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, mp224-226°C,  $[\alpha]_D^{25}$ +29.58(c 0.41, MeOH), 元素分析(%): C 65.73, H 7.30, N 6.64; 理论值 C 65.64, H 7.13, N 6.66。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ0.98(3H,t,J=7.4Hz,10-CH<sub>3</sub>), 1.06(3H,dd, J=6.5Hz, 11-CH<sub>3</sub>), 1.85(1H,m,5a-H), 1.96(2H,q,J=7.4Hz,9-CH<sub>2</sub>), 2.08(1H,m, 5e-H), 2.34(1H,m, 3a-H), 2.68(1H,q,2a-H), 3.02(2H,m,6a-H,1'-H), 3.12(1H, m,1'-H), 3.75(2H,m,H-6e,H-2e), 4.77(1H,m,4a-H), 5.34(1H,t,J=9.6Hz,2'-H), 6.97-7.39(9H,m,Ph-H), 11.4(1H,s, ⊕ NH)。

**I-e-f · HCl:** trans-(+)-(3S,4S,2'R)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, mp223-224°C,  $[\alpha]_D^{25}$ +25.56(c 0.67, MeOH), 元素分析(%): C 65.60, H 7.28, N 6.66; 理论值 C 65.64, H 7.13, N 6.66。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ0.98(3H,t,J=7.4Hz,10-CH<sub>3</sub>), 1.06(3H,dd, J=6.5Hz,11-CH<sub>3</sub>), 1.86(1H,m,5a-H) , 1.96(2H,q,J=7.4Hz,9-CH<sub>2</sub>) , 2.06(1H,m, 5e-H) ,

2.37(1H,m,3a-H), 2.67(1H,q,2a-H), 3.02(2H,m,6a-H,1'-H), 3.13(1H,m, 1'-H), 3.75(2H,m,6e-H,2e-H), 4.77(1H,m,4a-H), 5.35(1H,t, J=7.8Hz,2'-H), 6.97-7.40(9H,m,Ph-H), 11.4(1H,s, ⊕ NH)。

**I-e-g** · HCl: trans-(-)-(3R,4R,2'S)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, mp223-224°C,  $[\alpha]_D^{25}$ -26.84(c 0.61, MeOH), 总收率 43.6%, 元素分析(%): C 65.63, H 7.21, N 6.67; 理论值 C 65.64, H 7.13, N 6.66。<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-e-f**。

**I-e-h** · HCl: trans-(-)-(3R,4R,2'R)-N-[1-[2-羟基-2-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺盐酸盐, mp224-226°C,  $[\alpha]_D^{25}$ -29.14(c 0.52, MeOH), 元素分析(%): C 65.67, H 7.26, N 6.75; 理论值 C 65.64, H 7.13, N 6.66。<sup>1</sup>HNMR 谱同 **I-e-e**。

硝基羟甲芬太尼和氟羟甲芬太尼的绝对构型经 x-衍射确证。