[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1097727A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94100624.7

[51]Int.Cl[5]

C07C 39/12

[43]公开日 1995 年 1 月 25 日

[22]申请日 94.1.13

[30]优先权

[32]93.1.15 [33]CH[31]123/93

[71]申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 T·格德尔

E·M·古特耐特

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标

代理人 黄革生

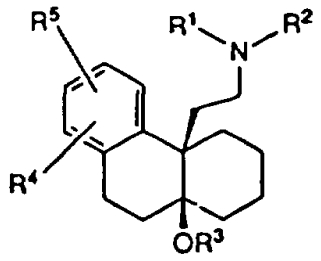
A61K 31/05

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 八氢菲衍生物

[57]摘要

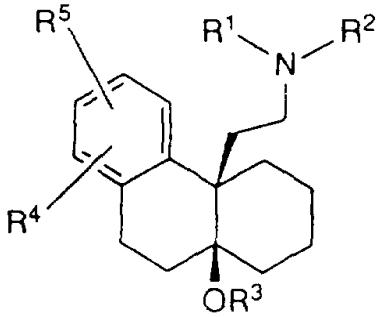
通式 I 化合物及其与酸形成的可作药用的盐具有有用的药效性质，可作为非竞争性 NMDA 拮抗剂，从而可作为神经保护剂。除外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚外，以上化合物均是新化合物。



I

权　利　要　求　书

1．通式I所示的化合物及其与酸形成的可作药用的盐，



I

其中

R^1和R^2各自代表氢原子或非限制性地被芳基或C_{3-6}环烷基取代的低级烷基；

R^4和R^5或者均代表氢原子，或者均代表卤素，或者一个代表氢原子，另一个代表卤素、羟基、低级烷氧基、芳氧基或氨基，且

R^3代表氢原子，或当不存在伯或仲氨基时为烷酰基；

但其中不包括外消旋－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10，－八氢－菲－8a－酚。

2．根据权利要求1的化合物，其中R^1和R^2各自独立地代表氢原子或非限制性地被C_{3-6}环烷基取代的低级烷基，R^3代表氢原子或烷酰基，且R^4和R^5均代表氢原子，或一个代表氢原子，另一个代表卤素、杂芳氧基、低级烷氧基或羟基。

3．根据权利要求1的化合物，其中R^1和R^2代表低级烷基，R^3代表氢，R^4和R^5均代表氢原子，或一个代表氢原子，另一个代表卤素或羟基。

1002
85.4

4．外消旋－顺式－4b－(2－二甲氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚。

5．外消旋－顺式－3－氯－4b－(2－二甲氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚。

6．(－)－顺式－3－氯－4b－(2－二甲氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚。

7．(＋)－顺式－3－氯－4b－(2－二甲氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚。

8．外消旋－顺式－4b－(2－二甲氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－3，8a－二酚。

9．外消旋－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－3－氟－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

外消旋－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－3－氯－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

外消旋－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－3－溴－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

外消旋－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚；

(＋)－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚；

(－)－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚；

外消旋－顺式－4b－(2－二甲氨基－乙基)－3－氟－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

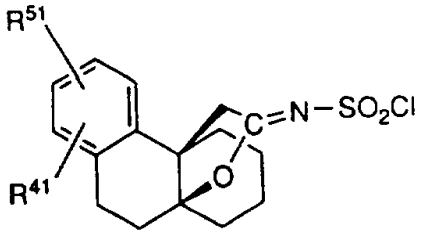
外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-甲氧基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚;

乙酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-氟-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-基酯;

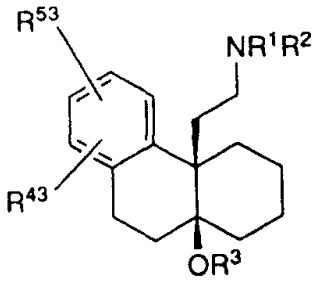
乙酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-氯-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-基酯;

外消旋-顺式-4b-(2-氨基-乙基)-3-氯-1-氟-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚。

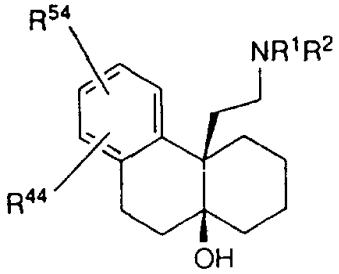
10. 以下通式所示的化合物



II



III



IV

其中R^1、R^2和R^3的定义同权利要求1，R^{41}和R^{51}均代表卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素，低级烷氧基或芳氧基，R^{43}和R^{53}之一代表氢，另一个代表芳甲氧基，R^{44}和R^{54}之一代表氢原子，另一

个代表芳基甲氧基；

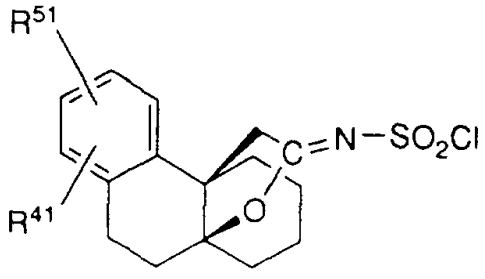
以及式Ⅱ化合物的类似物，其中R^{41}和R^{51}之一代表氢原子，另一个代表芳基甲氧基或芳基羰基氨基。

11．权利要求*1*－*9*中任一项所述的化合物和外消旋－顺式－*4*b－(*2*－氨基－乙基)－*4*b，*5*，*6*，*7*，*8*，*8*a，*9*，*10*－八氢－菲－*8*a－酚及其可作药用的盐作为治疗活性物质的应用。

12．权利要求*1*－*9*中任一项所述的化合物和外消旋－顺式－*4*b－(*2*－氨基－乙基)－*4*b，*5*，*6*，*7*，*8*，*8*a，*9*，*10*－八氢－菲－*8*a－酚及其可作药用的酸加成盐作为神经保护剂的应用，用于治疗或预防局部缺血、低血糖、缺氧、大脑血管痉挛、痉挛状态、外伤、出血、(病毒、细菌、阿米巴、锯齿刺科)感染、癫痫发作、自体免疫紊乱、脱癍症、阿尔茨海默病、帕金森疾病、肌萎缩性侧索硬化、享廷顿舞蹈病、中毒、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊柱损伤、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、依赖症、疼痛、孤独症以及精神发育不全。

13．一种制备权利要求*1*－*9*中任一项所述的化合物的方法，该方法包括：

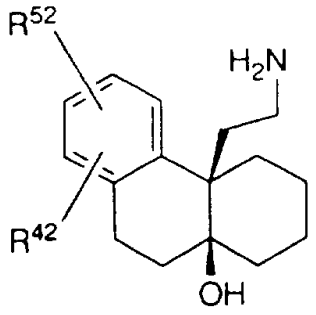
(a)为了制备其中R^1、R^2和R^3各自代表氢原子，R^4和R^5均代表卤素或一个代表氢原子，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式Ⅰ化合物，还原通式Ⅱ化合物



Ⅱ

其中R^{41}和R^{51}均代表卤素，或一个代表氢原子，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基，或

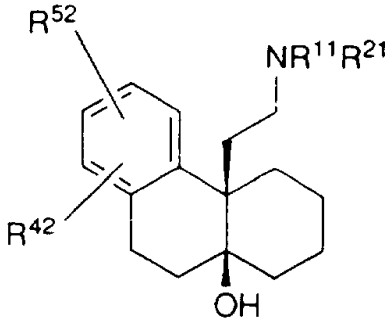
b）为了制备其中R^1和R^2之一代表氢原子，另一个代表可非限定性地被芳基或C_{3-6}环烷基取代的低级烷基，R^3代表氢原子，R^4和R^5均代表氢原子或卤素，或一个代表氢原子，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式I化合物，在伯氨基位置上对通式Ia的化合物进行相应地单取代或双取代



Ia

其中R^{42}和R^{52}均代表氢原子或卤原子，或一个代表氢原子，另一个代表卤原子、低级烷氧基或芳氧基；或

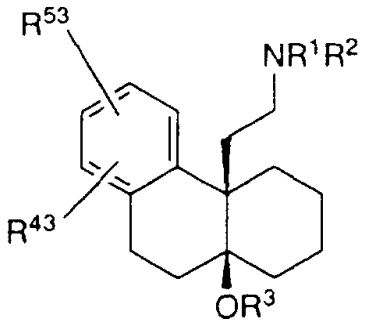
c）为了制备其中R^1和R^2代表非限定性地被芳基或C_{3-6}环烷基取代的低级烷基，R^3代表烷酰基，R^4和R^5均代表氢原子或卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式I化合物，用一种产生烷酰基的化合物处理通式Ib化合物，



Ib

其中R^{11}和R^{21}代表非限定性地被芳基或C_{3-6}环烷基取代的低级烷基，R^{42}和R^{52}的定义同上；或

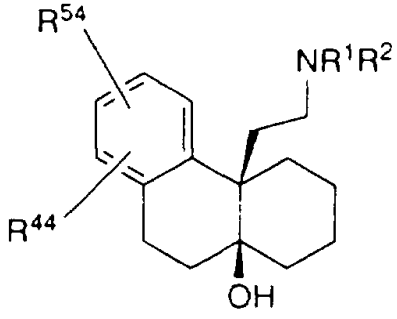
d）为了制备其中R^4和R^5之一代表氢，另一个代表羟基的式Ⅰ化合物，在催化剂存在下氢化通式Ⅲ化合物



III

其中R^1、R^2和R^3的定义同权利要求*1*，且R^{43}和R^{53}之一代表氢原子，另一个代表芳基甲氧基，或

e）为了制备其中R^1和R^2的定义同权利要求*1*，R^3代表氢，R^4和R^5之一代表氢，另一个代表氨基的式Ⅰ化合物，于催化剂存在下氢化通式*Ⅳ*化合物

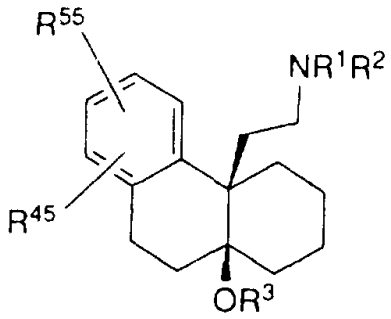


IV

其中R^1和R^2的定义同权利要求*1*，R^{44}和R^{54}之一代表氢原子，另一个代表芳基甲氨基，或

f）为了制备其中R^1、R^2和R^3的定义同权利要求*1*，R^4和

R^5之一代表氢，另一个代表杂芳氧基的式I化合物，用式X－Z化合物处理通式Ⅰc化合物



Ic

式Ⅰc中R^1、R^2和R^3的定义同权利要求*1*，R^{45}和R^{55}之一代表氢，另一个代表羟基，

Z代表离去基团，X代表杂芳基，

g）根据需要，分离所获得的非对映体混合物和／或解析所获得的外消旋混合物，和／或

h）根据需要，将式I化合物转化为可作药用的盐。

14．一种药物，尤其是用于治疗或预防局部缺血、低血糖、缺氧、大脑血管痉挛、痉挛、外伤、出血、（病毒、细菌、阿米巴、锯齿刺科）感染、癫痫发作、自体免疫紊乱、脱瘾征、阿尔茨海默病、帕金森疾病、肌萎缩性侧索硬化、享廷顿舞蹈病、中毒、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊柱损伤、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、依赖症、疼痛、孤独症以及精神发育不全的药物，它含有权利要求*1*－*9*中任一项所述的化合物或外消旋－顺式－*4*b－（*2*－氨基－乙基）－*4*b，*5*，*6*，*7*，*8*，*8*a，*9*，*10*－八氢－菲－*8*a－酚或其可作药用的盐和无治疗作用的载体物质。

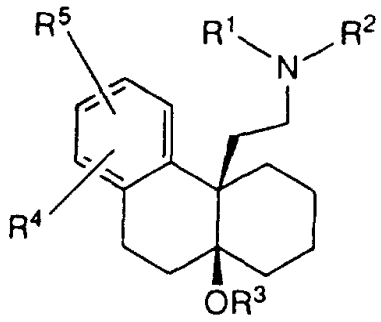
15．权利要求*1*－*9*中任一项的化合物和外消旋－顺式－*4*b

－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10，－八氢－菲－8a－酚及其可作药用的酸加成盐在治疗或预防疾病方面的应用，尤其是作为神经保护剂用于治疗或预防局部缺血、低血糖、缺氧、大脑血管痉挛、痉挛、外伤、出血、（病毒、细菌、阿米巴、锯齿刺科）感染、癫痫发作、自体免疫紊乱、脱瘾征、阿尔茨海默病、帕金森疾病、肌萎缩性侧索硬化、享廷顿舞蹈病、中毒、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊柱损伤、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、依赖症、疼痛、孤独症以及精神发育不全。

16．将权利要求1－9中任一项所述的化合物和外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚或其可作药用的酸加成盐用于制备具有神经保护作用的药物，该药物可用于治疗或预防局部缺血、低血糖、缺氧、大脑血管痉挛、痉挛、外伤、出血、（病毒、细菌、阿米巴、锯齿刺科）感染、癫痫发作、自体免疫紊乱、脱瘾征、阿尔茨海默病、帕金森疾病、肌萎缩性侧索硬化、享廷顿舞蹈病、中毒、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊柱损伤、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、依赖症、疼痛、孤独症以及精神发育不全。

八氢菲衍生物

本发明涉及三环的八氢菲衍生物，即具有如下通式 I 的化合物，以及该化合物与酸形成的可作药用的盐：



I

其中

R^1 和 R^2 各自独立地代表氢或非限制性地被芳基或 C_{3-6} 环烷基取代的低级烷基；

R^4 和 R^5 可同时代表氢原子或同时代表卤素或一个代表氢原子，另一个代表卤素、羟基、低级烷氧基、芳氧基或氨基，且

R^3 代表氢原子，或当不存在伯或仲氨基时代表烷酰基。

除外消旋－顺　－4b－(2－氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢菲－8a－酚外，以上化合物均是新的，而且已证实它们具有有用的药效性质，即作为非竞争性NMDA拮抗剂。因此，可将它们作为神经保护剂，尤其用于治疗或预防局部

缺血、低血糖、缺氧、大脑血管痉挛、痉挛状态、外伤、出血、（病毒、细菌、阿米巴、锯齿刺科）感染、癫痫发作、自体免疫紊乱、脱癒征、阿尔茨海默病、帕金森疾病、肌萎缩性侧索硬化、享廷顿舞蹈病、中毒、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊柱损伤、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、依赖症、疼痛、孤独症以及精神发育不全。

本发明的目的就是要提供作为治疗活性物质的如上所定义的化合物及其可作药用的盐，含有该化合物或盐的药物，如上所定义的化合物或盐作为神经保护剂的应用，尤其是用于治疗或预防局部缺血、低血糖、缺氧、大脑血管痉挛、痉挛状态、外伤、出血、（病毒、细菌、阿来巴、锯齿刺科）感染、癫痫发作、自体免疫紊乱、脱癒症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、享廷顿舞蹈病、中毒、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊柱损伤、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、依赖症、疼痛、孤独症以及精神发育不全，如上所定义的化合物或盐在制药中的应用，如上所定义的化合物中的新化合物及其盐，以及制备这些化合物及其盐的方法及中间体。

术语“低级”代表最多含7个碳原子，优选最多含4个碳原子的化合物或基团。

术语“烷基”代表直链或支链饱和烃基，如甲基、乙基、丙基等。

术语“烷氧基”代表与氧原子相连的上面所定义的烷基，如甲氧基。

术语“环烷基”代表环状饱和烃基，如环丙基或环丁基。

术语“芳基”代表六元、芳香、通过碳原子非限制性地取代的环基，如非限制性取代的苯基，其中可以低级烷基作为取代基；以及杂芳基，即含有1－3个氮原子且可被低级烷基、硝基、卤素或氨基取

代的或未取代的杂环基，如吡啶基。

术语“芳基甲氧基”代表被非限制性取代苯基取代的甲氧基，如苄氧基。

术语“烷酰基”代表与羰基相连的如上所定义的烷基，尤其包括低级烷酰基，如乙酰基或丙酰基。

术语“杂芳氧基”代表与氧原子相连的杂芳基。

术语“芳基甲氨基”代表被甲基取代的氨基，而其中甲基反过来又被芳基取代，如苄氨基。

术语“卤素”代表氟、氯、溴和碘。

术语“可作药用的酸加成盐”包括与如下无机酸和有机酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对－甲苯磺酸等。根据现有技术并结合所要转化为盐的化合物性质，可以很容易地制备出这些盐类。

当式I中符号R^1－R^5均不具有不对称中心时，本发明化合物可以对映体形式存在，否则可能出现各种非对映体。本发明包括所有可能的立体异构体及其混合物，尤其是外消旋混合物。

合适地，式I中R^1和R^2各自独立地代表氢或非限制性地被C_{3-6}环烷基取代的低级烷基，R^3代表氢或烷酰基，R^4和R^5各自代表氢，或一个代表氢，另一个代表卤素、杂芳氧基、低级烷氧基或羟基。

式I化合物中，优选其中R^1和R^2代表低级烷基、R^3代表氢且R^4和R^5各自代表氢或一个代表氢另一个代表卤素或羟基的化合物。

尤其优选的式I化合物是：

外消旋－顺 －4b－〔2－二甲氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

外消旋－顺 －3－氯－4b－〔2－二甲氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

(－)－顺－3－氯－4b－〔2－二甲氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

(＋)－顺－3－氯－4b－〔2－二甲氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚和

外消旋－顺－4b－〔2－二甲氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚。

其它优选的式I化合物是：

外消旋－顺－4b－〔2－氨基－乙基〕－3－氟－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

外消旋－顺－4b－〔2－氨基－乙基〕－3－氯－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

外消旋－顺－4b－〔2－氨基－乙基〕－3－溴－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

外消旋－顺－4b－〔2－氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚；

(＋)－顺－4b－〔2－氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚；

(－)－顺－4b－〔2－氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚；

外消旋－顺－4b－〔2－二甲氨基－乙基〕－3－氟－4b，

5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

外消旋－4b－（2－二甲氨基－乙基）－3－甲氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚；

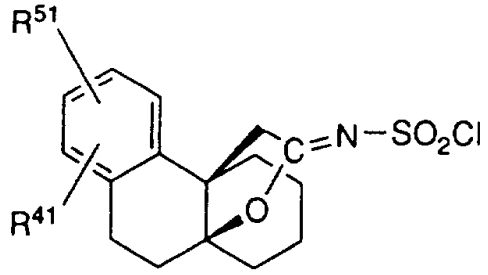
乙酸外消旋－顺－4b－（2－二甲氨基－乙基）－3－氟－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－基酚；

乙酸外消旋－顺－3－氯－4b－（2－二甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－基酚；

外消旋－顺－4b－（2－氨基－乙基）－3－氯－1－氟－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－基酚。

如上所定义的新的式I八氢菲衍生物及其盐可按照本发明的方法制得：

a）为了制备其中R^1、R^2和R^3均代表氢原子且R^4和R^5均代表卤素或一个代表氢原子，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式I化合物，还原下式化合物

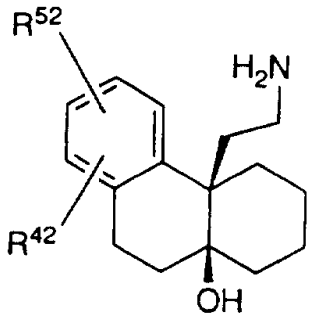


II

其中R^{41}和R^{51}均代表卤素，或一个代表氢原子，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基，或

b）为了制备其中R^1和R^2之一代表氢原子，另一个代表非限制性地被芳基或C_{3-6}环烷基取代的低级烷基，或R^1和R^2均代表非限制性地被芳基或C_{3-6}环烷基取代的低级烷基，R^3代表氢且R^4和R^5

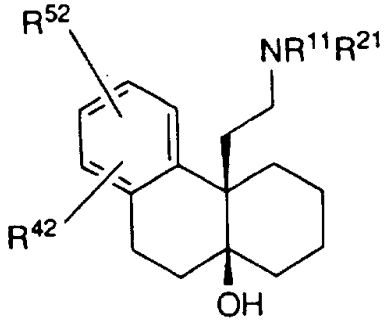
均代表氢原子或卤素或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式 I 化合物，在伯氨基上对式 I a 化合物进行相应的单取代或双取代：



Ia

其中 R^{42} 和 R^{52} 均代表氢或卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基；或

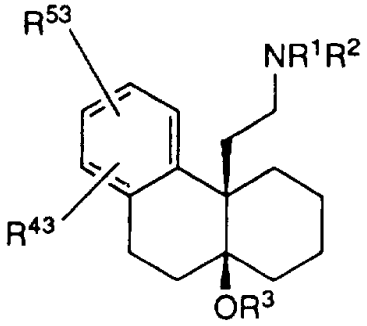
c ）为了制备其中 R^1 和 R^2 均代表非限制性地被芳基或 C_{3-6} 环烷基取代的低级烷基，R^3 代表烷酰基，且 R^4 和 R^5 均代表氢原子或卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式 I 化合物，用一种产生烷酰基的化合物处理通式 I b 化合物



Ib

其中 R^{11} 和 R^{21} 均代表被芳基或 C_{3-6} 环烷基非限制性取代的低级烷基，且 R^{42} 和 R^{52} 的定义同上；或

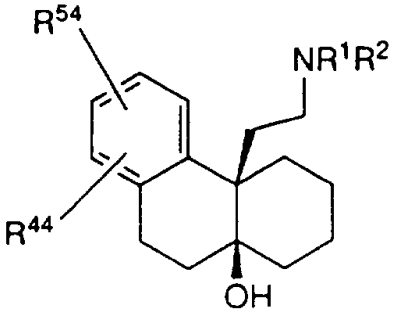
d ）为了制备其中 R^4 和 R^5 之一代表氢原子，另一个代表羟基的式 I 化合物，在催化剂存在下氢化通式 III 化合物，



III

其中 R^1 、R^2 和 R^3 的定义同上，且 R^{43} 和 R^{53} 之一代表氢，另一个代表芳基甲氧基，或

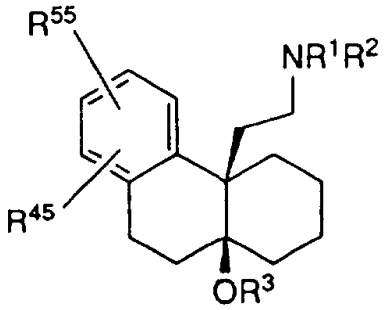
e ）为了制备其中 R^1 和 R^2 的定义同上，R^3 代表氢原子，R^4 和 R^5 之一代表氢原子，另一个代表氨基的式 I 化合物，在催化剂存在下氢化通式Ⅳ化合物



IV

其中 R^1 和 R^2 的定义同上，且 R^{44} 和 R^{54} 之一代表氢，另一个代表芳基甲氨基，或

f ）为了制备其中 R^1 、R^2 和 R^3 的定义同上，且 R^4 和 R^5 之一代表氢，另一个代表杂芳氧基的式 I 化合物，用式 x - Z 化合物处理通式 I c 化合物，其中 Z 代表离去基团，x 代表杂芳基，



Ic

其中R^1、R^2和R^3的定义同上，且R^{45}和R^{55}之一代表氢原子，另一个代表羟基，

g）根据需要，分离所获得的非对映混合物和/或解析所获得的外消旋混合物，和/或

h）根据需要，将所获得的式I化合物转化为可作药用的盐。

其中R^1、R^2和R^3的定义同上，且R^4和R^5均代表卤素或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式I化合物可按方法（a）制备。即在惰性溶剂（如二噁烷、THF或类似的惰性溶剂）存在下用氢化铝锂或氢硼化锂或类似的还原剂还原其中R^{41}和R^{42}均代表卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式II化合物，然后与碱性氢氧化物水溶液，如NaOH溶液反应。该还原反应优选在室温至反应混合物的回流温度范围内进行，尤其适宜的是回流温度。

可按方法（b）制备其中R^1和R^2之一代表氢，另一个代表被芳基或C_{3-6}环烷基非限制性地取代的低级烷基，或R^1和R^2均代表被芳基或C_{3-6}环烷基非限制性地取代的低级烷基，R^3代表氢且R^4和R^5均代表氢或卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式I化合物。

该方法可通过在伯氨基上对其中 R^{42} 和 R^{52} 均代表氢或卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式 I a 化合物进行相应地单取代或双取代而完成，例如可用产生烷酰基的化合物酰化式 I a 化合物，该产生酰基的化合物可被芳基或 C_{3-6} 环烷基、甲酰基或通过羰基相连的芳基或通过羰基相连的 C_{3-6} 环烷基非限制性地取代，然后还原产物，再根据需要用被芳基或 C_{3-6} 环烷基或甲酰基或通过羰基相连的芳基或通过羰基相连的 C_{3-6} 环烷基非限制性地取代的产生酰基的化合物再次酰化所得产物，然后还原。存在于式 Ia 化合物中的羟基同时被酰化，但在随后的还原过程中被释放。

相应羧酸的反应性衍生物，如羧酸氯化物尤其适用于酰化，该衍生物优选在少量 N，N－二甲基甲酰胺的甲苯溶液存在下利用亚硫酰氯制得。该酰化反应在碱存在下进行，合适的碱包括胺（如三乙胺）、吡啶等。该反应优选在室温至反应混合物回流温度下进行，尤其是室温下进行。

甲酰基可通过将式 I a 化合物与甲酸乙酯和甲酸的混合物反应而引入，该混合物同时也作为溶剂使用。该反应优选在反应混合物的回流温度下进行。

氢化铝锂是合适的还原剂。该还原反应在惰性有机溶剂如 T H F 或类似溶剂中进行。反应温度为室温至反应混合物回流温度之间，优选回流温度。

例如通过用甲酸水溶液和甲醛水溶液的混合物处理式 I a 化合物，也可使其一步双甲基化；该混合物同时也作为溶剂使用。该反应优选在反应混合物的回流温度下进行。

按照方法 c ）可制备出其中 R^1 和 R^2 代表被芳基或 C_{3-6} 环烷基

非限制性地取代的低级烷基，R^3代表烷酰基，R^4和R^5均代表氢或卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基的式Ⅰ化合物。例如，可通过将按已知方法制得的相应羧酸的反应性衍生物与其中R^{11}和R^{21}代表被芳基或C_{3-6}环烷基非限制性地取代的低级烷基，且R^{42}和R^{52}的定义同前的式Ⅰb化合物反应而完成。所用反应性羧酸衍生物的例子是相应羧酸的氯化物，它是通过在少量N，N－二甲基甲酰胺的甲苯溶液存在下将相应羧酸与亚硫酰氯反应而制得。在惰性溶剂（如N，N－二甲基甲酰胺）中用*1*，*1'*－羰基二咪唑处理羧酸也可制备出相应的咪唑化物。反应性羧酸衍生物与式Ⅰb化合物的反应在碱存在下进行。合适碱的例子有胺（如三乙胺）和吡啶等。反应温度优选在室温至反应混合物的回流温度之间，尤其适合的是室温。

按照方法d）可制备其中R^1、R^2和R^3的定义同前，且R^4和R^5之一代表氢，另一个代表羟基的式Ⅰ化合物。

在该反应中，其中R^1、R^2和R^3的定义同前，且R^{43}和R^{53}之一代表氢，另一个代表芳基甲氧基的式Ⅲ化合物在催化剂（如钯催化剂）存在下被氢化。尤其适用的溶剂是低级醇，如甲醇或乙醇。反应优选在室温下进行。

按照方法e）可制备其中R^1和R^2的定义同上，R^3代表氢，且R^4和R^5之一代表氢，另一个代表氨基的式Ⅰ化合物。即在一种催化剂（如钯催化剂）存在下氢化其中R^1和R^2的定义同上，且R^{44}和R^{54}之一代表氢，另一个代表芳基甲氨基的式Ⅳ化合物。尤其合适的溶剂是低级醇，如甲醇或乙醇。该反应优选在室温及约*50*巴压力下进行。

按照方法f）可制备其中R^1、R^2和R^3的定义同前，且R^4和

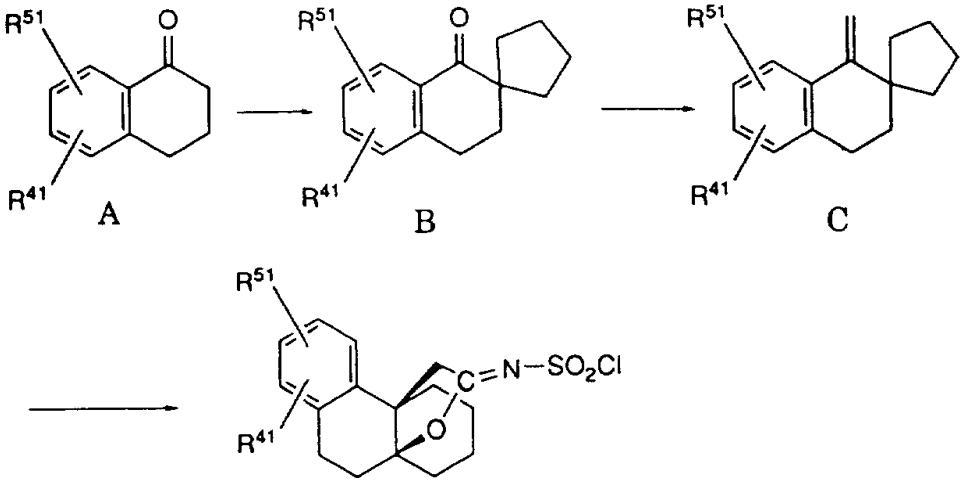
R^5之一代表氢，另一个代表杂芳氧基的式Ⅰ化合物。该方法优选通过用反应性杂芳基衍生物，如杂芳基卤化物（如2－溴吡啶）处理其中R^1、R^2和R^3的定义同上，R^{45}和R^{55}之一代表氢，另一个代表羟基的式Ⅰc化合物而完成。合适溶剂的例子有吡啶或在反应条件下为惰性的其它类似溶剂。反应优选在反应混合物的回流温度下进行。

方法g）所述的非对映混合物的分离和／或外消旋物的解析可按常规方法进行。这一步骤不仅可在式Ⅰ化合物上完成，而且也可在合成早期完成，如在式Ⅲ或Ⅳ化合物时期完成。

按照方法h），可将式Ⅰ化合物转化为可作药用的酸加成盐。这些盐不仅包括与无机酸形成的盐，而且还包括与有机酸形成的盐。这类盐的例子有盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、对－甲苯磺酸盐等。这些盐可按照本身已知、且本领域普通技术人员熟知的方法制得。

可按照以下的反应流程及随后的对各种反应的说明来制备作为起始物的式Ⅱ化合物

反应流程Ⅰ



Ⅱ

其中 R^{41} 和 R^{51} 均代表卤素，或一个代表氢，另一个代表卤素、低级烷氧基或芳氧基。

通式A四氢萘酮是已知的，或可按与已知合成途径类似方式制得。已按如下方法制备出新的四氢萘酮：

1）*8*－氯－*1*，*2*，*3*，*4*－四氢－萘－*1*－酮：

a）按照Synthesis *1981*, *59*中所述方法，利用丁基锂和N，N，N'，N'－四亚甲二胺（TMEDA）的已烷溶液使*1*，*2*，*3*，*4*－四氢萘－*1*－酚进行邻位金属取代；

b）按照V. Snieckus，Chem. Rev. *1990*，*90*，*879*中所述的方法用六氯乙烷终止反应；

c）进行Jones氧化。

2）*7*－氯－*5*－氟－*1*，*2*，*3*，*4*－四氢－萘－*1*－酮：

a）在催化量过氧化二苯甲酰存在下用溴代琥珀酰亚胺的四氯化碳溶液溴化*4*－氯－*2*－氟甲苯；

b）按照Tetr. Letters *1990*，*31*，*4825*中所述的方法将其氧化为醛；

c）与*2*－（*1*，*3*－二噁烷－*2*－基）－乙基－三苯基溴化鏻和叔丁酸钾在DMSO／THF中进行Wittig反应；

d）在室温及正常压力下，在THF中用pd－c催化剂（*10*%）氢化烯烃；

e）按照Synthesis，*1979*，*132*中所述的方法，在*4* N盐酸溶液中用氯化铬（Ⅲ）使缩酮断裂为醛；

f）按照Tetr. Letters *1986*，*27*，*4537*中所述的方法用高锰酸钾和磷酸二氢钠的叔丁醇进行氧化；

g）于约100℃用多磷酸环化。

3）5，7－二氯－1，2，3，4－四氢－萘－1－酮：

a）在DMSO／THF中将2，4－二氯苯甲醛与2－（1，3－二噁烷－2－基）－乙基－三苯基－溴化鏻反应；

b）在室温及正常压力下，于THF中用pd－c催化剂（10%）氢化烯烃；

c）按照Synthesis，1979，132中所述的方法在4 N盐酸中用氯化铬（Ⅲ）使缩酮断裂为醛；

d）按照Tetr. Letters 1986，27，4537中所述的方法用高锰酸钾和磷酸二氢钠在叔丁醇中进行氧化；

f）于100℃用多磷酸环化。

其中R^{41}和R^{51}均代表氢原子的通式Ⅱ化合物是已知的，见Tetr. Letters 1969，1889。其中R^{41}和R^{51}定义如上的通式Ⅱ化合物可按与其类似的方法制得：

式B化合物可通过将式A四氢萘酮与碱（如叔丁醇钾）在合适有机溶剂（优选THF）中反应后接着与1，4－二溴丁烷反应得到。该反应优选在保护性气体环境下于低温，优选约－50℃至约－80℃之间进行。

在保护性气体环境下用（三苯基磷鎓基）甲烷化物处理式B化合物后得到式C化合物。（三苯基磷鎓基）甲烷化物优选于室温下在惰性溶剂（如THF）中由甲基三苯基卤化鏻／碱性酰胺混合物就地产生。

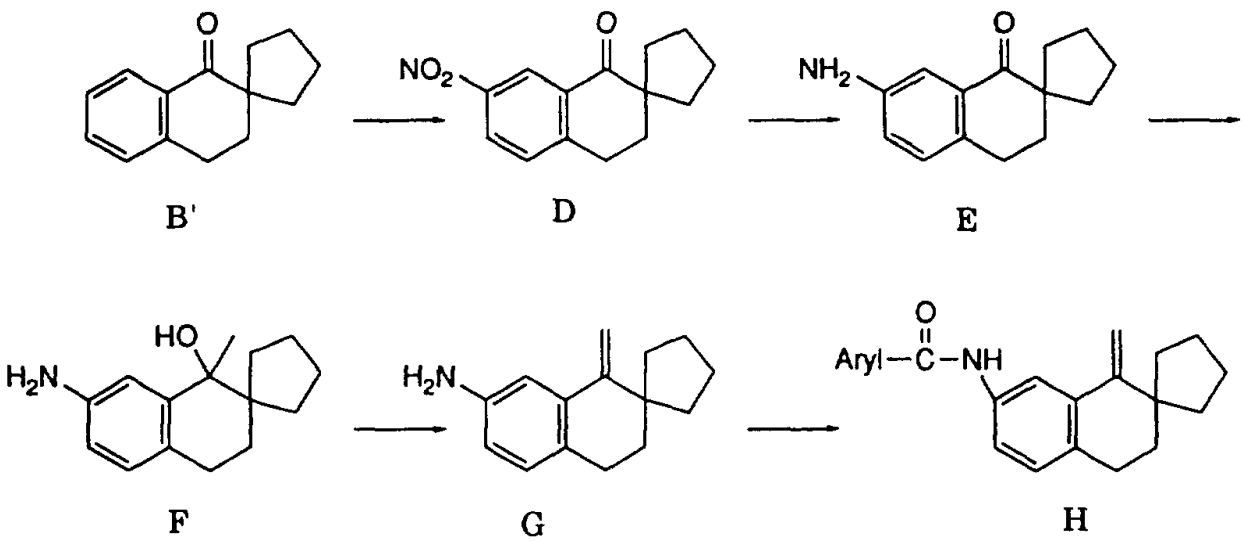
所需式Ⅱ化合物是通过在保护性气体环境下及低温（优选约－50℃至－80℃）下将式C化合物与异氰酸氯磺酰酯在合适溶剂（如醚）

中反应得到。

可按类似方法制备式Ⅲ化合物，所不同的是起始物为其中 R^{41} 和 R^{51} 之一代表氢，另一个代表芳基甲氧基的式A化合物的类似物；随后的步骤类似于方法a）和可能的b）及可能的c）。

与上述方法相反，式Ⅳ化合物的合成按如下流程进行：

反应流程Ⅱ



a）首先，用硝化剂（如硫酸／硝酸混合物）处理式B'化合物。通常利用硫酸作为溶剂，且该反应优选在反应混合物的回流温度下进行。

b）在合适催化剂（如pd／c催化剂）存在下及在反应混合物的回流温度下，于惰性溶剂（如THF）中氢化所获得的式D硝基-螺旋化合物。

c）在惰性溶剂（优选醚）中，用甲基锂处理式E氨基化合物。该反应优选在回流温度下进行。

d ）利用合适试剂（如碘）使式F化合物脱水为相应的式G亚甲基化合物。

e ）在碱（如三乙胺）存在下，在惰性溶剂（如THF）或类似溶剂中使式G化合物与芳基羧酸衍生物反应，得到式H化合物。相应的式Ⅳ化合物可通过与异氰酸氯磺酰酯反应后用氢化铝锂还原得到，并根据需要重复类似方法b ）的步骤。

作为中间产物的式Ⅱ化合物是新的，并且也是本发明的目的之一，其中R^{41}和R^{51}之一代表氢原子，另一个代表芳基甲氧基或芳基羰氨基的式Ⅱ化合物的类似物同样如此。而且，式Ⅲ和式Ⅳ中间产物也是新的，它们同样属于本发明的目的所在。

如前所述，式Ⅰ化合物以及外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚具有药理活性，可作为非竞争性NMDA拮抗剂。鉴于这一活性，式Ⅰ化合物或外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚以及它们可作药用的酸加成盐可用作神经保护剂，尤其是用于治疗或预防局部缺血、低血糖、缺氧、大脑血管痉挛、痉挛状态、外伤、出血、（病毒、细菌、阿米巴、锯齿刺科）感染、癫痫发作、自体免疫紊乱、脱瘾症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、享廷顿舞蹈病、中毒、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊柱损伤、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、依赖症、疼痛、孤独症以及精神发育不全。

可按照Europ. J. Pharmacol. 135，261（1987）所述的方法，在体内测定本发明部分化合物及外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢

－菲－8a－酚的药理活性。按照该方法〔即3H－MK801（dizocilpine）结合试验〕，测定了相应试验化合物对dizocilpine与大鼠皮质中特定结合位点结合的抑制作用。IC_{50}（“50%抑制浓度）是50%抑制dizocilpine与大鼠皮质中特异性结合位点特异结合的各个试验化合物的浓度。

从下表提供的IC_{50}值可得出由此测得的本发明部分化合物的活性；而且，该表中也包含与其毒性有关的数据（最低致死剂量＝LLD，于小鼠中，P.O.）

试验物质	〔3H〕－MK801结合，IC_{50}〔nM/l〕	毒性 LLD (mg/kg)
外消旋－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－3－氯－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐	84.7	500
外消旋－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－3－氯－1－氟－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐	107	1000
外消旋－顺式－4b－(2－氨基－乙基)－4b，5，6，7，8，	73.4	1000

9，10－八氢－菲－3，8a－二酚盐酸盐

外消旋－顺式－4b－〔2－二甲氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐	453	－
(－)－顺式－3－氯－4b－〔2－二甲氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐	254	375
外消旋－顺式－4b－〔2－氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐	93	250

式I和外消旋－顺式－4b－〔2－氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚以及它们可作药用的盐可作为药物使用，如作为药学制剂。该药学制剂可经肠给药，如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬明胶胶囊、软明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液等形式口服；经鼻给药，如以鼻喷雾剂形式；直肠给药，如以栓剂形式。也可经非肠道途径给药，如皮下、肌内或静脉内给药，

例如以注射液形式。为了制备片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊，可将上述化合物及其可作药用的盐与药学上惰性的无机或有机赋形剂一起加工。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等可用作片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的赋形剂。适用于软明胶胶囊的赋形剂是例如植物油、蜡、半固体、 液体多元醇。适用于制备溶液或喷雾剂的赋形剂是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。适用于注射溶液的赋形剂是例如水、醇、多元醇、乙二醇、植物油等。适用于栓剂的赋形剂是例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。而且，该药学制剂还可含有防腐剂、加溶剂、加粘剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜化剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、涂层剂或抗氧化剂。它们也可含有其它具有治疗作用的物质。

按照本发明，通式Ⅰ化合物和外消旋－顺式－4b－〔2－氨基－乙基〕－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚以及它们可作药用的酸加成盐可用作神经保护剂，尤其用于治疗或预防局部缺血、低血糖、缺氧、大脑血管痉挛、痉挛状态、外伤、出血、〔病毒、细菌、阿米巴、锯齿刺科〕感染、癫痫发作、自体免疫紊乱、脱瘾症、阿尔茨海默病、帕金森症、肌萎缩性侧索硬化、享廷顿舞蹈病、中毒、橄榄体脑桥小脑萎缩、脊柱损伤、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、依赖症、疼痛、孤独症以及精神发育不全。剂量可在很宽的范围内变化，并根据各种具体情况而加以确定。在口服给药的情况下，日剂量为约50－500mg，但这一上限也可被超过。

以下实施例用于更详细地说明本发明，但是它们并不是以任何方式限定本发明的保护范围，所有温度均为摄氏度。

实施例 1

1.1. 在通入氩气的情况下，于 -78℃将43.7 g叔丁酸钾（0.39 mol）分批加到32.0 g 7-氟-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.19 mol）的320 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加40 ml 1，4-二溴丁烷（73 g，0.338 mol）的40 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用甲苯在硅胶上层析残余物。通过-20Cm Vigreux柱蒸馏产物，得到：29.4 g（76%）7'-氟-3'，4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮，为无色液体；b. p. 98-102°/0.11 Torr。

1.2. 于室温及氩气条件下，将123 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.29 mol）在500 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加29.4 g 7'-氟-3' 4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮（0.13 mol）的50 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用甲苯层析，得到：26.3 g（90%）7'-氟-1'-亚甲基-3' 4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕，为无色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 216 ($C_{15}H_{17}F^+$, 20), 175 (100), 159 (24), 147 (16), 133 (15), 109(4).

1.3. 于-78℃及通入氩气的条件下，将12.9 ml异氰酸氯

磺酰酯（0.15 mol）的40 ml乙醚溶液滴加到26.3 g 7'-氟-1'-亚甲基-3' 4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕（0.12 mol）的250 ml乙醚溶液中。于-78℃搅拌混合物15 min，让其温热至室温，再搅拌15 h。抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：27.1 g（62%）外消旋-顺式-8-氟-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为黄色结晶；m. p. 161-162℃。

1.4. 于氩气环境下将14.4 g（0.38 mol）氢化铝锂悬浮于300 ml二噁烷中。向其中滴加27.1 g 8-氟-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.076 mol）的300 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸17 h。于室温下依次小心滴加15 ml水、15 ml 15% NaOH水溶液和45 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，9：1）。产物在乙腈中重结晶。得到：14.4 g（67%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 148-149℃。

1.5. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.81 g，0.003 mol）溶于10 ml甲醇。向其中滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（0.63 ml，0.003 mol），并浓缩混合物。从乙醚中重结晶残余物，得到：0.68 g（74%）外消旋-顺式-

4b-(2-氨基-乙基)-3-氟-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 233-235℃。

实施例2

2.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将39.4 g叔丁酸钾(0.35 mol)分批加到31.7 g 7-氯-1,2,3,4-四氢-萘-1-酮(0.17 mol)的500 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加35.8 ml 1,4-二溴丁烷(65.4 g, 0.3 mol)的100 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用己烷/甲苯(1:1)在硅胶上层析残余物。得到：29.8 g(86%)7'-氯-3',4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1,2'(1'H)-萘〕-1'-酮，为无色液体；

MS: m/e (% basic peak) = 234 ($C_{14}H_{15}ClO^+$, 22), 193 (100), 165 (12), 152 (19), 124 (19),89(18).

2.2. 于室温及氩气条件下，将116 g甲基三苯基溴化鏻/氨基化钠混合物(0.494 mol)在1 l THF中搅拌3/4 h，向所得黄色悬浮液中滴加29.8 g 7'-氯-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1,2'(1'H)-萘〕-1'-酮(0.127 mol)的100 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用甲苯层析，得到：26.1 g(88%)7'-氯-1'-亚甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1,2'(1'H)-萘〕，为无色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 232 ($C_{15}H_{17}Cl^+$, 21), 217 (5), 191 (100), 175 (12), 153 (8), 141(8),115(10).

2.3. 于-78℃及通入氩气的条件下，将11.9 ml异氰酸氯磺酰酯（0.13 mol）的30 ml乙醚溶液滴加到26.1 g 7'-氯-1'-亚甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕（0.11 mol）的260 ml乙醚溶液中。于-78℃搅拌混合物15 min，让其温热至室温，再搅拌15 h。抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：26.2 g（63%）外消旋-顺式-8-氯-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁异-萘异〔2，1-b〕呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为黄色结晶；m. p. 192-194℃。

2.4. 于氩气环境下将13.3 g（0.35 mol）氢化铝锂悬浮于350 ml二噁烷中。向其中滴加26.2 g外消旋-顺式-8-氯-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.070 mol）的800 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸16 h。于-40℃依次小心滴加70 ml乙酸乙酯、14 ml水、14 ml 15% NaOH水溶液和42 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，99：1）。产物悬浮于乙醚，抽滤，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：6.9 g（35%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 143-145℃。

2.5. 将外消旋-顺式-4b-(2-氨基-乙基)-3-氯-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚(1.54 g, 0.0055 mol)溶于50 ml甲醇。向其中滴加4.89 N乙醇的HCl溶液(1.12 ml, 0.0055 mol),并浓缩混合物。从乙醚中重结晶残余物,得到:1.56 g(90%)外消旋-顺式-4b-(2-氨基-乙基)-3-氯-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐,为白色晶体; m.p. 280-282℃。

实施例3

3.1. 在通入氩气的情况下,于-78℃将14.2 g叔丁酸钾(0.126 mol)分批加到14.2 g 7-溴-1,2,3,4-四氢-萘-1-酮(0.19 mol)的250 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h,然后滴加12.7 ml 1,4-二溴丁烷(23.1 g, 0.107 mol)的250 ml THF溶液。移去冷却浴,于室温搅拌混合物16 h。加水,用乙醚萃取混合物,有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤,于$MgSO_4$上干燥,过滤,浓缩,并利用甲苯在硅胶上层析残余物。得到:9.81 g(56%)7'-溴-3',4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1,2'(1'H)-萘〕-1'-酮,为黄色油状物;

MS: m/e (% basic peak) = 278, 280 ($C_{14}H_{15}BrO^+$, 21), 237, 239 (100), 196, 198 (17), 168, 170 (20), 128, 130 (18), 89 (34).

3.2. 于室温及氩气条件下,将38.1 g甲基三苯基溴化鏻/氨基化钠混合物(0.091 mol)在380 ml THF中搅拌3/4 h,向所得黄色悬浮液中滴加11.7 g 7'-溴-3'4'-二氢-螺旋

〔环戊烷－*1*，*2*'（*1*'H）－萘〕－*1*'－酮（*0.042* mol）的*140* ml THF 溶液，然后搅拌混合物*18* h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用石油醚层析，得到：*84.2* g（*77*%）*7*'－溴－*1*'－亚甲基－*3*' *4*'－二氢－螺旋〔环戊烷－*1*，*2*'（*1*'H）－萘〕，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 276, 278 ($C_{15}H_{17}Br^+$, 19), 235, 237 (100), 219, 221 (8), 156 (20), 141 (23), 128 (27), 115 (26).

3.3. 于－*78*℃及通入氩气的条件下，将*3.02* ml异氰酸氯磺酰酯（*0.034* mol）的*30* ml乙醚溶液滴加到*8.42* g *7*'－溴－*1*'－亚甲基－*3*' *4*'－二氢－螺旋〔环戊烷－*1*，*2*'－（*1*'H）－萘〕（*0.12* mol）的*85* ml乙醚溶液中。于－*78*℃搅拌混合物*15* min，让其温热至室温，再搅拌*16* h。抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：*5.08* g（*42*%）外消旋－顺式－*8*－溴－*1*，*2*，*4*，*5*－四氢－*3*a，*9*b－丁并－萘并（*2*，*1*－d〕呋喃－*2*－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为黄色结晶；m. p. *195*－*197*℃。

3.4. 于氩气环境下将*1.19* g（*0.054* mol）氢化铝锂悬浮于*95* ml二噁烷中。向其中滴加*5.08* g外消旋－顺式－*8*－溴－*1*，*2*，*4*，*5*－四氢－*3*a，*9*b－丁并－萘并〔*2*，*1*－b〕－呋喃－*2*－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（*0.012* mol）的*250* ml THF 溶液，并将混合物回流煮沸*16* h。于室温下依次小心滴加*1.2* ml水、*1.2* ml *15*% NaOH 水

溶液和3.6 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用异丙醇／氨，19：1）。产物在乙腈中重结晶。得到：1.29 g（33%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-溴-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m.p. 135-136℃。

3.5. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-溴-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.57 g，0.0017 mol）溶于20 ml甲醇。向其中滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（0.36 ml，0.0017 mol），并浓缩混合物。从乙醇／乙醚中重结晶残余物，得到：0.23 g（37%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-溴-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 283-286℃。

实施例4

4.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将10.2 g叔丁酸钾（0.090 mol）分批加到12.3 g 7-碘-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.045 mol）的200 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加9.25 ml 1，4-二溴丁烷（16.9 g，0.078 mol）的25 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用甲苯在硅胶上层析残余物。得到：8.67 g（59%）7'-碘-3'，4'-二氢-螺[环戊烷-1，2'（1'H）-萘]-1'-酮，为无色液体；

MS: m/e (% basic peak) = 326 ($C_{14}H_{15}IO^+$, 30), 285 (100), 243 (14), 21(12), 89 (14).

4.2. 于室温及氩气条件下，将24.4 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（ 0.058 mol ）在200 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加7.19 g 7'－碘－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（ 1'H ）－萘〕－1'－酮（ 0.13 mol ）的50 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用甲苯层析，得到：8.16 g（ 95% ）7'－碘－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（ 1'H ）－萘〕，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 324 ($C_{15}H_{17}I^+$, 25), 283 (100), 156 (11) 141 (15), 128 (16), 115 (15).

4.3. 于－78 ℃及通入氩气的条件下，将2.6 ml异氰酸氯磺酰酯（ 0.030 mol ）的20 ml乙醚溶液滴加到8.16 g 7'－碘－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（ 1'H ）－萘〕（ 0.025 mol ）的80 ml乙醚溶液中。于－78 ℃搅拌混合物15 min，让其温热至室温，再搅拌16 h。抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：6.64 g（ 57% ）外消旋－顺式－8－碘－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（ E ）或（ Z ）或（ E／Z ）混合物〕，为黄色结晶：m. p. 190－192 ℃。

4.4. 于氩气环境下将1.53 g（ 0.07 mol ）氢化铝锂悬浮于100 ml二噁烷中。向其中滴加6.38 g外消旋－顺式－8－碘－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕－呋喃

－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.014 mol）的100 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸2 h。于室温下依次小心滴加1.5 ml水、1.5 ml 15% NaOH水溶液和4.5 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，99：1）。产物悬浮于乙醚中，抽滤，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：1.43 g（28%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－碘－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体；m.p. 144－146℃。

4.5. 将外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－碘－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（1.39 g，0.0037 mol）溶于40 ml甲醇。向其中滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（0.78 ml，0.0037 mol），并浓缩混合物。从乙醇／乙醚中重结晶残余物，得到：1.26 g（83%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－碘－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 271－273℃。

实施例5

5.1. 在通入氩气的情况下，于－78℃将88.5 g叔丁酸钾（0.79 mol）分批加到99.5 g 7－苄氧基－1，2，3，4－四氢－萘－1－酮（0.39 mol）的1 l THF溶液中。于－78℃搅拌混合物2 h，然后滴加80 ml 1，4－二溴丁烷（146 g，0.67 mol）的100 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于

$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷／乙酸乙酯（9：1）在硅胶上层析残余物。剧烈搅拌后得到悬浮液，抽滤并真空干燥。得到：48.5 g（77%）7'－苄氧基－3'，4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮，为白色晶体；m. p. 61－63 ℃。

5.2. 于室温及氩气条件下，将84.9 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.2 mol）在840 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加28.6 g 7'－苄氧基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.093 mol）的100 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，利用泵管蒸馏产物，得到：28.7 g（100%）7'－苄氧基－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为无色液体。p. p. 230－250 ℃／0.04 Torr。

5.3. 于－78 ℃及通入氩气的条件下，将8.5 ml异氰酸氯磺酰酯（0.097 mol）的50 ml乙醚溶液滴加到25.7 g 7'－苄氧基－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.084 mol）的300 ml乙醚溶液中。于－78 ℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：26.6 g（70%）外消旋－顺式－8－苄氧基－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为黄色结晶；m. p. 191－192 ℃。

5.4. 于氩气环境下将22.4 g（0.59 mol）氢化铝锂悬浮于

800 ml二噁烷中。向其中滴加52.7 g外消旋-顺式-8-苄氧基-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕〔0.12 mol〕的2.2 l THF溶液，并将混合物回流煮沸24 h。于室温下依次小心滴加22.4 ml水、22.4 ml 15% NaOH水溶液和67.2 ml水形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇）。产物在乙腈中重结晶并真空干燥。得到：18.7 g（45%）外消旋-顺式-4b-〔2-氨基-乙基〕-3-苄氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 162-163℃。

5.5. 将29 g外消旋-顺式-4b-〔2-氨基乙基〕-3-苄氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.0825 mol）溶于550 ml甲酸乙酯和35 ml甲酸中。将混合物回流煮沸130 h，浓缩并在硅胶上层析（利用甲醇／氨19：1）。从THF／乙腈中结晶产物，得到：17.6 g（56%）外消旋-顺式-N-〔2-〔6-苄氧基-10a-羟基-1，2，3，4，4a，9，10，10a-八氢-菲-4a-基〕-乙基〕甲酰胺，为白色固体；m. p. 137-138℃。

5.6. 于氩气环境下将4.8 g（0.12 mol）氢化铝锂悬浮于600 ml THF中，向其中滴加77.6 g外消旋-顺式-N-〔2-〔6-苄氧基-10a-羟基-1，2，3，4，4a，9，10，10a-八氢-菲-4a-基〕-甲酰胺〔0.046 mol〕的200 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸5 h。小心滴加20 ml水和100 ml THF的混合物，以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，利

用CH_2Cl_2／甲醇／氨（90：9：1）在硅胶上层析残余物。从热已烷中结晶产物。得到：13.1g（77%）外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-（2-甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m.p. 107-109℃。

5.7. 将2.04g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-（2-甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.005mol）溶于150ml乙醇。加入0.55g 10% pd-c催化剂后，于1个大气压及室温下氢化混合物1h。过滤并浓缩滤液。由甲醇中结晶产物。得到：1.04g（68%）外消旋-顺式-4b-（2-甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚，为白色晶体；m.p. 200-201℃。

5.8. 将外消旋-顺式-（2-甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚（1g，0.0036mol）溶于25ml甲醇。向其中滴加1N乙醇的HCl溶液（3.65ml，0.0036mol），并浓缩混合物。由乙醇中结晶残余物。得到：0.58g（51%）外消旋-顺式-4b-（2-甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 215-216℃。

实施例6

6.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将38.2g叔丁酸钾（0.34mol）分批加到30g 7-甲氧基-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.17mol）的350ml THF溶液中。于-78℃搅

拌混合物2 h，然后滴加34.2 ml 1，4－二溴丁烷（62.4 g，0.289 mol）的150 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷／乙醚3：2在硅胶上层析残余物。通过－20Cm Vigreux柱蒸馏产物，得到：32 g（82%）7'－甲氧基－3'，4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮，为无色液体；b．p．140℃／5 Torr。

6.2. 于室温及氩气条件下，将100 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.24 mol）在500 ml THF搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加46 g 7'－甲氧基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.20 mol）的100 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用甲苯层析，将残余物悬浮于300 ml热已烷中，冷却至0℃，并过滤（滤饼由三苯基氧化膦组成）。产物在硅胶上层析（已烷／乙醚3：2），并通过20Cm Vigreux柱蒸馏。得到：33 g（72%）7'－甲氧基－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为无色液体。b．p．155℃／9 Torr。

6.3. 于－78℃及通入氩气的条件下，将15.2 ml异氰酸氯磺酰酯（0.173 mol）滴加到33 g 7'－甲氧基－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.145 mol）的300 ml乙醚溶液中。于－78℃搅拌混合物15 min，

让其在1 h内温热至室温，抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：24 g（45%）外消旋-顺式-8-甲氧基-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为黄色结晶；m. p. 152-153 ℃。

6.4. 于氩气环境下将2.57 g（0.068 mol）氢化铝锂悬浮于80 ml二噁烷中。向其中滴加5 g外消旋-顺式-8-甲氧基-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.014 mol）的80 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸11／2 h。于室温下依次小心滴加2.6 ml水、3.0 ml 15% NaOH水溶液和2.6 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，产物在已烷／乙醚中重结晶。得到：2.3 g（62%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-甲氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 103-106 ℃。

实施例7

7.1. 在通入氩气的情况下，于-78 ℃将20.3 g叔丁酸钾（0.181 mol）分批加到26.8 g 5-苄氧基-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.106 mol）的270 ml THF溶液中。于-78 ℃搅拌混合物2 h，然后滴加25.2 ml 1，4-二溴丁烷（45.9 g，0.212 mol）的60 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷／乙

酸乙酯9：1在硅胶上层析残余物。得到：11.8 g（36%）5'-苄氧基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮，为固体物质；m. p. 67-70℃。

7.2. 于室温及氩气条件下，将61.6 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.148 mol）在600 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加20.5 g 5'-苄氧基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮（0.0672 mol）的200 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用己烷／乙醚3：1层析，得到：19.8 g（97%）5'-苄氧-1'-亚甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 304 ($C_{22}H_{24}O^+$, 8,5), 263 (17), 212 (2), 171 (1), 115 (2), 91 (100).

7.3. 于-78℃及通入氩气的条件下，将0.62 ml异氰酸氯磺酰酯（0.0071 mol）的10 ml乙醚溶液滴加到1.80 g 5'-苄氧基-1'-亚甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕（0.0059 mol）的20 ml乙醚溶液中。于-78℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：1.2 g（46%）外消旋-顺式-6-苄氧基-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为灰白色结晶；m. p. 167-168℃。

7.4. 于氩气环境下将7.0 g（0.185 mol）氢化铝锂悬浮于185 ml二噁烷中。向其中滴加1.65 g外消旋-顺式-6-苄氧基-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.037 mol）的340 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸19 h。于～40℃依次小心滴加50 ml乙酸乙酯、7 ml水、14 ml 15%NaOH水溶液和7 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨）。产物悬浮于乙醚中，抽滤，用乙醚洗涤，真空干燥。得到：3.8 g（29%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-1-苄氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 164-165℃。

7.5. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-1-苄氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（3.8 g，0.0109 mol）溶于100 ml甲醇。加入0.6 g 10% pd-c催化剂后，于1个大气压及室温下氢化混合物16 h。过滤混合物并浓缩滤液。得到：2.9 g（90%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-1，8a-二酚，为白色泡沫状物。

7.6. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-1，8a-二酚（2.9 g，0.0097 mol）溶于60 ml乙醇，滴加5 N乙醇的HCl溶液（2.3 ml，11.6 mol），并浓缩混合物。于乙醚中剧烈搅拌后得到一悬浮液，抽滤并真空干燥。得到：2.85 g（88%）外消旋-

顺式－4b－（2－氨基乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－1，8a－二酚盐酸盐，为白色晶体（88%），m．p．244－246℃。

实施例8

8.1．在通入氩气的情况下，于－78℃将3.8g叔丁酸钾（0.0338 mol）分批加到5.0g 6－苄氧基－1，2，3，4－四氢－萘－1－酮（0.0198 mol）的50 ml THF溶液中。于－78℃搅拌混合物2 h，然后滴加4.7 ml 1，4－二溴丁烷（8.55 g，0.0396 mol）的50 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用甲苯在硅胶上层析残余物。经已烷／乙醚重结晶产物并真空干燥后得到：2.0 g（33%）6'－苄氧基－3'，4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮，为白色晶体；m．p．79－81℃。

8.2．于室温及氩气条件下，将5.9 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.0143 mol）在60 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加2.0 g 6'－苄氧基－3'4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.0065 mol）的20 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用已烷／乙醚9：1层析，得到：1.8 g（91%）6'－苄氧基－1'－亚甲基－3'4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为黄色固体。m．p．64－65℃。

8.3. 于－78℃及通入氩气的条件下，将0.62 ml异氰酸氯磺酰酯（0.0071 mol）的10 ml乙醚溶液滴加到1.8 g 6'－苄氧基－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.0059 mol）的60 ml乙醚溶液中。于－78℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，浓缩混合物，并将所得泡沫状物从乙醚中重结晶，得到：1.3 g（49%）外消旋－顺式－7－苄氧基－1，2，4，5－四氢－3 a，9 b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为白色结晶；m. p. 155－157℃。

8.4. 于氩气环境下将8.6 g（0.227 mol）氢化铝锂悬浮于230 ml二噁烷中。向其中滴加20.3 g外消旋－顺式－7－苄氧基－1，2，4，5－四氢－3 a，9 b－丁并－萘并〔2，1－b〕－呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（45.3 mol）的600 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸24 h。于～40℃依次小心滴加60 ml乙酸乙酯、9 ml水、9 ml 15% NaOH水溶液和18 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，9：1）。产物悬浮于乙醚中，抽滤，用乙醚洗涤，并真空干燥，得到：2.1 g（13%）外消旋－顺式－4 b－（2－氨基－乙基）－2－苄氧基－4 b，5，6，7，8，8 a，9，10－八氢－菲－8 a－酚，为白色晶体；m. p. 125－128℃。

8.5. 将2.8 g外消旋－顺式－4 b－（2－氨基－乙基）－2－苄氧基－4 b，5，6，7，8，8 a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.008 mol）溶于80 ml甲醇。加入0.28 g 10% pd－c

催化剂，于1个大气压及室温下氢化混合物16 h。过滤混合物，浓缩滤液。得到：2.0 g（96%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-2，8a-酚，为白色泡沫状物。

8.6. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-2，8a-酚（2.0 g，0.067 mol）溶于40 ml甲醇。向其中滴加5 N乙醇的HCl溶液（1.6 ml，0.028 mol），并浓缩混合物。得到：2.3 g（97%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-2，8a-二酚盐酸盐，为白色泡沫状物。

MS: m/e (% basic peak) = 261 ($C_{16}H_{23}NO_2^+$, 16), 217 (43), 199 (79), 187 (31), 173 (20), 157 (37), 133 (20), 107 (22), 45 (90), 30 (100).

实施例9

9.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将0.95 g叔丁酸钾（0.085 mol）分批加到1.3 g 8-苄氧基-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.005 mol）的15 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加1.2 ml 1，4-二溴丁烷（2.15 g，0.010 mol）的6 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用己烷／乙酸乙酯9：1在硅胶上层析残余物。得到：0.5 g（33%）8'-苄

氧基－3'，4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮，为黄色液体；

MS: m/e (% basic peak) = 306 ($C_{21}H_{22}O_2^+$, 10), 288 (1), 265 (2), 224 (6), 197 (3), 159 (6), 91(100).

9.2. 于室温及氩气条件下，将69 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.166 mol）在700 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加20.3 g 8'－苄氧基－3'4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.0663 mol）的200 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用已烷层析，得到：11.2 g（55%）8'－苄氧基－1'－亚甲基－3'4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为黄色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 304 ($C_{22}H_{24}O^+$, 5.6), 263 (3.2), 222 (39), 213 (27), 200 (10), 131, (79), 91, (100).

9.3. 于－78℃及通入氩气的条件下，将0.62 ml异氰酸氯磺酰酯（0.0071 mol）的6 ml乙醚溶液滴加到1.80 g 8'－苄氧基－1'－亚甲基－3'4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.0059 mol）的60 ml乙醚溶液中。于－78℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，抽滤所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：1.2 g（46%）外消旋－顺式－9－苄氧基－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1

－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为灰白色结晶；m．p．135－137℃。

9.4. 于氩气环境下将44 g（0.116 mol）氢化铝锂悬浮于115 ml二噁烷中。向其中滴加10.3 g外消旋－顺式－9－苄氧基－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.0231 mol）的200 ml二噁烷／THF（1：1）溶液，并将混合物回流煮沸20 h。于～40℃依次小心滴加50 ml乙酸乙酯、4 ml水、4 ml 15% NaOH水溶液和12 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，9：1）。产物于－20℃在乙醚／己烷中重结晶。得到：3.55 g（44%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体；m．p．106－108℃。

9.5. 将3.5 g外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.00995 mol）溶于100 ml甲醇。加入0.35 g 10% pd－c催化剂后，于室温及一个大气压下氢化混合物70 h。过滤混合物并浓缩滤液，得到：2.66 g（100%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－4，8a－二酚，为白色泡沫状物。

MS: m/e (% basic peak) = 261 ($C_{16}H_{23}NO_2^+$, 18), 244 (14), 226 (29), 199 (46), 187 (30), 173 (21), 157 (23), 145 (25), 133 (21), 30 (100).

9.6. 将外消旋-顺式-4b-(2-氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-4，8a-二酚(2.66 g，0.0101 mol)溶于60 ml乙醇。向其中滴加5 N乙醇的HCl溶液(2.5 ml，0.0125 mol)，并浓缩混合物。从乙醇中重结晶残余物，得到：2.62 g(87%)外消旋-顺式-4b-(2-氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-4，8a-二酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 248-249℃。

实施例10

10.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将93.8 g叔丁酸钾(0.837 mol)分批加到75.6 g 5-氯-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮(0.419 mol)的760 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加84 ml 1，4-二溴丁烷(134 g，0.711 mol)的350 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷/甲苯(1：1)在硅胶上层析残余物。得到：54.4 g(55%)5'-氯-3'，4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'(1'H)-萘〕-1'-酮，为无色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 234 ($C_{14}H_{15}ClO^+$, 21), 193 (100), 165 (13), 152 (21), 124 (14), 89 (14).

10.2. 于室温及氩气条件下，将211 g甲基三苯基溴化鏻/氨基化钠混合物(0.506 mol)在1 l THF中搅拌3/4 h，向所得

黄色悬浮液中滴加54.4 g 5'－氯－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.232 mol）的500 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用石油醚层析，得到：40.5 g（75%）5'－氯－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为无色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 232 ($C_{15}H_{17}Cl^+$, 18), 191 (100), 175 (13), 155 (8), 141 (10), 128 (10), 115 (11).

10.3. 于－78℃及通入氩气的条件下，将18.2 ml异氰酸氯磺酰酯（0.209 mol）的180 ml乙醚溶液滴加到40.5 g 5'－氯－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.173 mol）的300 ml乙醚溶液中。于－78℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：37.2 g（58%）外消旋－顺式－6－氯－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为黄色结晶；m. p. 179－181℃。

10.4. 于氩气环境下将9.7 g（0.0447 mol）氢化铝锂悬浮于200 ml二噁烷中。向其中滴加37.2 g外消旋－顺式－6－氯－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕－呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.099 mol）的550 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸

18 h。于～40 ℃依次小心滴加10 ml水、10 ml 15% NaOH水溶液和30 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，19:1）。产物在热乙腈中重结晶。得到：6.9 g（25%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-1-氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 161-162 ℃。

10.5. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-1-氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（6.9 g，0.0248 mol）溶于200 ml甲醇。向其中滴加5 N乙醇的HCl溶液（10 ml，0.05 mol），抽滤所得悬浮液。从乙醇／乙醚中重结晶产物，得到：6.7 g（85%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-1-氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 269-271 ℃。

实施例11

11.1. 在通入氩气的情况下，于-78 ℃将42.2 g叔丁酸钾（0.377 mol）分批加到40 g 6-氯-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.221 mol）的400 ml THF溶液中。于-78 ℃搅拌混合物2 h，然后滴加52.4 ml 1，4-二溴丁烷（95.6 g，0.443 mol）的260 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷／乙酸乙酯9：1在硅胶上层析残余物。于-50 ℃结晶产物，得到：15 g（29%）6'-氯-3'，4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕

－1'－酮，为白色晶体；m．p．31－33℃。

11.2．于室温及氩气条件下，将97.6g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.235mol）在1l THF中搅拌3／4h，向所得黄色悬浮液中滴加25g 6'－氯－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.107mol）的250ml THF溶液，然后搅拌混合物18h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，残余物悬浮于1l热已烷中，冷却至0℃，并过滤（滤饼由氧化三苯膦组成）。产物在硅胶上利用已烷层析，得到：22.7g（92%）6'－氯－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为黄色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 232 ($C_{15}H_{17}Cl^+$, 14), 191 (100), 175 (11), 153 (9), 141 (10), 128 (12), 115 (14).

11.3．于－78℃及通入氩气的条件下，将10.2ml异氰酸氯磺酰酯（0.117mol）的100ml乙醚溶液滴加到22.6g 6'－氯－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.12mol）的250ml乙醚溶液中。于－78℃搅拌混合物15min，让其在1h内温热至室温，抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：14.2g（39%）外消旋－顺式－7－氯－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为白色结晶；m．p．123－125℃。

11.4．于氩气环境下将7.2g（0.189mol）氢化铝锂悬浮

于190 ml二噁烷中。向其中滴加14.1 g外消旋-顺式-7-氯-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.0376 mol）的280 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸20 h。于～40℃依次小心滴加7 ml水、14 ml 15%NaOH水溶液和7 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨）。产物在热乙腈中结晶。得到：3.6 g（34%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-2-氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-四氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 119-120℃。

11.5. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-2-氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（3.6 g，0.0129 mol）溶于70 ml甲醇。向其中滴加5 N乙醇的HCl溶液（10 ml，0.05 mol），并浓缩混合物。从异丙醇／乙醚中结晶残余物，得到：3.9 g（96%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-2-氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 248-250℃。

实施例12

12.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将18.2 g叔丁酸钾（0.162 mol）分批加到17.2 g 8-氯-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.0952 mol）的170 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加22.5 ml 1，4-二溴丁烷（41.1 g，0.190 mol）的120 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌

混合物62 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷／乙醚4：1在硅胶上层析残余物。于－78℃从已烷中结晶产物，得到：6.6 g（30%）8'－氯－3'，4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮，为白色晶体；m. p. 26－27℃。

12.2. 于室温及氩气条件下，将52.3 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.126 mol）在500 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加13.4 g 8'－氯－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.057 mol）的130 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，残余物悬浮于300 ml热已烷中，冷却至0℃，并过滤（滤饼由氧化三苯膦组成）并将产物在硅胶上利用已烷层析，得到：4.9 g（71%）8'－氯－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为无色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 232 ($C_{15}H_{17}Cl^+$, 32), 217 (5), 191 (100), 175 (17), 164 (29), 141 (16), 129 (21), 115 (26).

12.3. 于－78℃及通入氩气的条件下，将4.2 ml异氰酸氯磺酰酯（0.0481 mol）的50 ml乙醚溶液滴加到9.8 g 8'－氯－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.12 mol）的100 ml乙醚溶液中。于－78℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，从乙醚中结晶副产物，并抽滤。然后从乙醚中的母液中结晶产物。得到：2.80 g（19%）外

消旋－顺式－9－氯－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为白色结晶；m．p．110－112℃。

12.4. 于氩气环境下将1.42g（0.0374mol）氢化铝锂悬浮于40ml二噁烷中。向其中滴加2.8g 9－氯－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕－呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.0748mol）的30ml THF溶液，并将混合物回流煮沸22h。于～40℃依次小心滴加1ml水、2ml 15%NaOH水溶液和4ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，9：1）。产物悬浮于乙醚中，抽滤，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：1.40g（67%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4－氯－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体；m．p．112－116℃。

12.5. 将外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－氟－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（1.35g，0.00482mol）溶于40ml甲醇。向其中滴加5N乙醇的HCl溶液（1.0ml，0.005mol），并浓缩混合物。从乙腈中结晶残余物，得到：1.25g（82%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4－氯－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐，为白色晶体；m．p．248－250℃。

实施例13

13.1. 在通入氩气的情况下，于－78℃将33.8g叔丁酸钾

（0.301 mol）分批加到35.2 g 7－氯－5－氟－1，2，3，4－四氢－萘－1－酮（0.177 mol）的350 ml THF溶液中。于－78℃搅拌混合物2 h，然后滴加41.9 ml 1，4－二溴丁烷（76.5 g，0.354 mol）的200 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷／甲苯（7：3）在硅胶上层析残余物。得到：18.4 g（42%）7'－氯－5'－氟－3'，4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'酮，为黄色液体；

MS: m/e (% basic peak) = 252 ($C_{14}H_{14}ClFO^+$, 19), 211 (100), 183 (14), 170 (15), 142 (22), 107 (19), 81 (16).

13.2. 于室温及氩气条件下，将36.5 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.0875 mol）在400 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加18.4 g 7'－氯－5'－氟－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.0729 mol）的180 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，残余物悬浮于300 ml热已烷中，冷却至0℃，并过滤（滤饼由氧化三苯膦组成）。浓缩产物，利用已烷在硅胶上层析。得到：17.4 g（95%）7'－氯－5'－氟－1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为无色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 250 ($C_{15}H_{16}ClF^+$, 20), 209 (100), 193 (20), 174 (10), 159 (13), 146(16),133(15).

13.3. 于-78℃及通入氩气的条件下，将1.9 ml异氰酸氯磺酰酯（0.0219 mol）的20 ml乙醚溶液滴加到5.0 g 7'-氯-5'-氟-1'-亚甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕（0.0199 mol）的50 ml乙醚溶液中。于-78℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，浓缩混合物，并从乙醚中结晶产物。得到：2.85 g（37%）外消旋-顺式-8-氯-6-氟-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为灰白色结晶；m. p. 195-200℃。

13.4. 于氩气环境下将1.3 g（0.0347 mol）氢化铝锂悬浮于35 ml二噁烷中。向其中滴加2.7 g外消旋-顺式-8-氯-6-氟-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.0069 mol）的100 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸16 h。于～40℃依次小心滴加1.3 ml水、2.6 ml 15% NaOH水溶液和3.9 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，49：1）。产物在乙腈中结晶。得到：0.6 g（29%）外消旋-顺式-4b-〔2-氨基-乙基〕-3-氯-1-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 158-162℃。

13.5. 将外消旋-顺式-4b-〔2-氨基-乙基〕-3-氯-1-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（3.7 g，0.0124 mol）溶于90 ml甲醇。向其中滴加5 N乙醇的HCl溶液（2.95 ml，0.0149 mol），并浓缩

混合物。从乙醇中结晶残余物，得到：3.83 g（92%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-氯-1-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 316-317℃。

实施例14

14.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将16 g叔丁酸钾（0.142 mol）分批加到18 g 5，7-二氯-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.0837 mol）的180 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加19.8 ml 1，4-二溴丁烷（36.1 g，0.167 mol）的100 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷／乙酸乙酯9：1在硅胶上层析残余物。得到：7.9 g（35%）5'，7'-二氯-3'，4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮，为黄色液体；

MS: m/e (% basic peak) = 268 ($C_{14}H_{14}Cl_2O^+$, 24), 227 (100), 186 (19), 158 (24), 123 (29), 81 (20).

14.2. 于室温及氩气条件下，将41.5 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.0997 mol）在410 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加12.2 g 5'，7'-二氯-3' 4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮（0.0453 mol）的60 ml THF溶液，然后搅拌混合物62 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，

过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用已烷层析，得到：9.75 g（81%）5'，7'－二氯－1'－亚甲基－3'4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为无色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 266 ($C_{15}H_{16}Cl_2^+$, 18), 225 (100), 209 (12), 190 (13), 175 (8), 163 (10), 152 (10)

14.3. 于－78℃及通入氩气的条件下，将5.84 ml异氰酸氯磺酰酯（0.0669 mol）的20 ml乙醚溶液滴加到14.9 g 5'，7'－二氯－1'－亚甲基－3'4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.0556 mol）的150 ml乙醚溶液中。于－78℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，抽滤出所得结晶（付产物），并将母液在乙醚中结晶。得到：4.82 g（21%）外消旋－顺式－6，8－二氯－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为黄色结晶；m. p. 180－184℃。

14.4. 于氩气环境下将2.06 g（0.0543 mol）氢化铝锂悬浮于50 ml二噁烷中。向其中滴加4.48 g外消旋－顺式－6，8－二氯－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕－呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.011 mol）的50 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸17 h。于～40℃依次小心滴加2.1 ml水、2.1 ml 15% NaOH水溶液和6.3 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，99：1）。将产物悬浮于

乙醚中，抽滤，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：1.08 g（31%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-1，3-二氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m.p. 169-171℃。

14.5. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-1，3-二氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（1.11 g，0.00353 mol）溶于30 ml甲醇。向其中滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（0.72 ml，0.00353 mol），并浓缩混合物。从甲醇／乙醚中结晶残余物，得到：1.09 g（88%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-1，3-二氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 303-305℃。

实施例15

15.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将24.7 g叔丁酸钾（0.22 mol）分批加到27.9 g 6，7-二氯-1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.13 mol）的280 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加30.7 ml 1，4-二溴丁烷（56 g，0.26 mol）的150 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并利用已烷／甲苯（3：2）在硅胶上层析残余物。得到：17.8 g（51%）6'，7'-二氯-3'，4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮，为黄色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 268 ($C_{14}H_{14}Cl_2O^+$, 18), 227 (100), 186 (15), 158 (12), 123 (11), 81 (11).

15.2. 于室温及氩气条件下，将*5.0* g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（*0.012* mol）在*50* ml THF中搅拌*3*／*4* h，向所得黄色悬浮液中滴加*2.7* g *6'*，*7'*－二氯－*3'4'*－二氢－螺旋〔环戊烷－*1*，*2'*（*1'*H）－萘〕－*1'*－酮（*0.010* mol）的*30* ml THF溶液，然后搅拌混合物*11*／*2* h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用己烷／CH_2Cl_2层析，得到：*2.4* g（*90*%）*6'*，*7'*－二氯－*1'*－亚甲基－*3'4'*－二氢－螺旋〔环戊烷－*1*，*2'*（*1'*H）－萘〕，为黄色液体。

MS: m/e (% basic peak) = 266 ($C_{15}H_{16}Cl_2^+$, 15), 225 (100), 209 (9), 190 (9), 175 (6), 162 (7), 152 (8), 139 (6).

15.3. 于－*78*℃及通入氩气的条件下，将*0.92* ml异氰酸氯磺酰酯（*0.0206* mol）的*10* ml乙醚溶液滴加到*2.3* g *6'*，*7'*－二氯－*1'*－亚甲基－*3'4'*－二氢－螺旋〔环戊烷－*1*，*2'*（*1'*H）－萘〕（*0.0088* mol）的*25* ml乙醚溶液中。于－*78*℃搅拌混合物*15* min，让其在*1* h内温热至室温，浓缩混合物并从乙醚中结晶产物。得到：*1.65* g（*46*%）外消旋－顺式－*7*，*8*－二氯－*1*，*2*，*4*，*5*－四氢－*3a*，*9b*－丁并－萘并〔*2*，*1*－*b*〕呋喃－*2*－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为灰白色结晶；m.p. *188*－*190*℃。

15.4. 于氩气环境下将0.74 g（0.0196 mol）氢化铝锂悬浮于20 ml二噁烷中。向其中滴加1.6 g外消旋-顺式-7，8-二氯-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.00391 mol）的16 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸22 h。于～40 ℃依次小心滴加0.8 ml水、1.6 ml 15 % NaOH水溶液和1.6 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇／氨，49：1）。产物悬浮于乙醚中，抽滤，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：0.64 g（52 %）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-2，3-二氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 189-191 ℃。

15.5. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-2，3-二氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（2.4 g，0.00763 mol）溶于75 ml甲醇。向其中滴加5 N乙醇的HCl溶液（2 ml，0.010 mol），并浓缩混合物。从乙醇／乙醚中结晶残余物，得到：2.3 g（86 %）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-2，3-二氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 290-295 ℃。

实施例16

16.1. 于25 ℃及氩气条件下将2.5 g外消旋-顺式-4b-（2-氨基乙基）-3-苄氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.0071 mol）溶于50 ml THF，并

滴加 5.07 ml 乙酰氯（ 0.071 mol ）的 10 ml THF 溶液。回流煮沸混合物 1 h 后将其倒入水中，并用乙醚萃取。于 $MgSO_4$ 上干燥有机相，过滤，浓缩，并将残余物进行硅胶层析（ 利用乙酸乙酯 ）。从乙醚中重结晶产物，得到： 1.56 g（ 56% ）外消旋－顺式－ N －〔 2 －（ 6 －苄氧基－ 10a －羟基－ 1，2，3，4，4a，9，10，10a －八氢－菲－ 4a －基 ）－乙基〕－乙酰胺，为白色晶体； m.p. 178－179℃。

16.2. 于氩气环境下，将 0.29 g（ 0.0077 mol ）氢化铝锂悬浮于 30 ml THF 中。向其中滴加 1.5 g 外消旋－顺式－ N －〔 2 －（ 6 －苄氧基－ 10a －羟基－ 1，2，3，4，4a，9，10，10a －八氢－菲－ 4a －基 ）－乙基〕－乙酰胺（ 0.0038 mol ）的 30 ml THF 溶液，并将混合物回流煮沸 3 h。于 5℃ 小心滴加 0.9 ml 2：1 的 NaOH 28%／水混合物，以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，硅胶层析残余物（ 利用乙腈 ）。从乙醚中结晶产物。得到： 0.98 g（ 68% ）外消旋－顺式－ 3 －苄氧基－ 4b －（ 2 －乙氨基乙基 ）－ 4b，5，6，7，8，8a，9，10 －八氢－菲－ 8a －酚，为白色晶体； m.p. 108－110℃。

16.3. 于 25℃ 及氩气环境下，将 1.63 g 外消旋－顺式－ 3 －苄氧基－ 4b －（ 2 －乙氨基乙基 ）－ 4b，5，6，7，8，8a，9，10 －八氢－菲－ 8a －酚（ 0.0043 mol ）溶于 80 ml THF，加入 0.64 ml（ 0.0046 mol ）三乙胺，并滴加 0.32 ml 乙酰氯（ 0.0045 mol ）的 5 ml THF 溶液。回流煮沸混合物 1 1／2 h 后将其倒入水中，并用乙醚萃取。有机相于 $MgSO_4$ 上干燥，过滤，浓缩，并利用 THF 硅胶层析残余物。得到： 2.09 g

〔100%〕外消旋-顺式-N-〔2-〔6-苄氧基-10a-羟基-1，2，3，4，4a，9，10，10a-八氢-菲-4a-基〕乙基〕-N-乙基-乙酰胺，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 421 ($C_{27}H_{35}NO_3^+$, 0.6), 312 (2.4), 290 (6.6), 225 (5.6), 199 (3.6), 115 (85), 100 (29), 91 (100), 58 (56).

16.4. 于氩气环境下将0.73 g（0.019 mol）氢化铝锂悬浮于50 ml THF。向其中滴加2.0 g外消旋-顺式-N-〔2-〔6-苄氧基-10a-羟基-1，2，3，4，4a，9，10，10a-八氢-菲-4a-基〕乙基〕-N-乙基-乙酰胺（0.0047 mol）的20 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸11／2 h。于室温下依次小心滴加20 ml乙酸乙酯、0.7 ml水、0.7 ml 15% NaOH水溶液和2.1 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，硅胶层析残余物（利用THF）。得到：1.56 g（81%）外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-〔2-二乙氨基-乙基〕-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 407 ($C_{27}H_{37}NO_2^+$, 0.42), 145 (33), 86 (77), 57 (100).

16.5. 将1.51 g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-〔2-二乙氨基-乙基〕-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.0037 mol）溶于150 ml乙醇。加入0.15 g 10% pd-C催化剂后将混合物于室温及一个大气压下氢化1 h。过滤混合物，浓缩滤液，并将特残余物进行硅胶层析（利用甲醇）。

从乙醚中结晶产物，得到：0.91 g（78%）外消旋-顺式-4b-（2-二乙氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚，为白色晶体；m.p. 197-199℃。

16.6. 将外消旋-顺式-4b-（2-乙氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚（0.96 g，0.003 mol）溶于25 ml甲醇。滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（0.61 ml，0.003 mol），并浓缩混合物。从乙腈中结晶残余物。得到：0.98 g（92%）外消旋-顺式-4b-（2-二乙氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 155-157℃。

实施例17

17.1. 将1.22 g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-（2-乙氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.003 mol）溶于100 ml甲醇。加入0.35 g 10% pd-C催化剂后，将混合物于室温及一个大气压下氢化2 h。过滤混合物，浓缩滤液，并将残余物在硅胶上层析（利用乙醇）。浓缩后得到一个白色固体。得到：0.80 g（86%）外消旋-顺式-4b-（2-乙氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚；m.p. 189-191℃。

17.2. 将外消旋-顺式-4b-（2-乙氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚（0.8 g，0.0027 mol）溶于40 ml甲醇。滴加4.89 N乙醇

的HCl溶液（0.56 ml，0.0027 mol），并浓缩混合物。从乙醇／乙醚中结晶残余物。得到：0.76 g（84%）外消旋－顺式－4b－（2－乙氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 219－221℃。

实施例18

18.1. 于25℃及氩气环境下，将2.5 g外消旋－顺式－4b－（2－氨乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－二酚（0.0071 mol）溶于50 ml THF，并滴加1.24 ml丙酰氯（0.014 mol）的5 ml THF。回流煮沸混合物1 h。浓缩混合物，并将残余物在硅胶上层析（利用乙酸乙酯）。从乙醚中重结晶产物，得到：1.75 g（60%）外消旋－顺式－N－〔2－（6－苄氧基－10a－羟基－1，2，3，4，4a，9，10，10a－八氢－菲－4a－基）－乙基〕丙酰胺，为白色晶体；m. p. 154－155℃。

18.2. 于氩气环境下将0.18 g（0.0047 mol）氢化铝锂悬浮于30 ml THF中。滴加0.5 g外消旋－顺式－N－〔2－（6－苄氧基－10a－羟基－1，2，3，4，4a，9，10，10a－八氢－菲－4a－基）－乙基〕－丙酰胺（0.0012 mol）的10 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸2 h。于25℃滴加0.9 ml 2：1 NaOH 28%／水混合物以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用乙醇）。于己烷中剧烈搅拌所得固体15 h，抽滤并真空干燥。得到：0.36g（81%）外消旋－顺式－

3－苄氧基－4b－（2－丙氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体；m．p．99－101℃。

18.3．将1.14g外消旋－顺式－3－苄氧基－4b－（2－丙氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0029mol）溶于100ml甲醇。加入0.25g10%pd－C催化剂后，将混合物在室温及1个大气压下氢化1h。过滤混合物，浓缩滤液，并将残余物在硅胶上层析（利用乙醇）。从乙醚中结晶产物，得到：0.66g（75%）外消旋－顺式－4b－（2－丙氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚，为白色晶体；m．p．185-187℃。

18.4．将外消旋－顺式－4b－（2－丙氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚（0.66g，0.0021mol）溶于30ml甲醇。滴加4.89N乙醇的HCl溶液（0.44ml，0.0021mol）并浓缩混合物。从乙腈中结晶残余物。得到：0.58g（78%）外消旋－顺式－4b－（2－丙氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚盐酸盐，为白色晶体；m．p．182-184℃。

实施例19

19.1．于25℃及氩气环境下，将2.5g外消旋－顺式－4b－（2－氨乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0071mol）溶于50ml THF，并滴加1.3ml环丙烷羧酰氯（0.0142mol）的5ml THF溶液。回

流煮沸混合物1 h后将其倒入水中并用乙醚萃取。于$MgSO_4$上干燥有机相，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上层析（用乙酸乙酯）。浓缩后得到一白色固体，得到：2.0 g（67%）外消旋-顺式-N-〔2-（6-苄氧基-10a-羟基-1，2，3，4，4a，9，10，10a-八氢-菲-4a-基）-乙基〕-环丙烷羧酰胺：m. p. 176-178℃。

19.2. 于氩气环境下将0.67 g（0.0178 mol）氢化铝锂悬浮于120 ml THF溶液中，滴加1.87 g外消旋-顺式-N-〔2-（6-苄氧基-10a-羟基-1，2，3，4，4a，9，10，10a-八氢-菲-4a-基）-乙基〕-环丙烷羧酰胺（0.0044 mol）的30 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸11／2 h。于室温下滴加3.6 ml 2：1 NaOH 28%／水混合物以形成完全的白色沉淀。过滤并浓缩，残余物在硅胶上层析（用乙醇）。从热已烷中结晶产物，得到：1.85 g（100%）外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-（2-环丙甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 405 ($C_{27}H_{35}NO_2^+$, 6.2), 349 (1.3), 296 (6.1) 290 (6.6), 217 (17), 199 (13), 98 (22), 91 (100), 84 (65), 55 (38).

19.3. 将1.73 g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-（2-环丙基甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.0042 mol）溶于40 ml甲醇。加入0.46 g 10% pd-C催化剂，将混合物于室温及一个大气压下氢

化1 h。过滤混合物，浓缩滤液，并将残余物进行硅胶层析（利用乙醇）。从乙醚中结晶产物。得到：0.59 g（44%）外消旋-顺式-4b-（2-环丙基甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚，为白色晶体；m.p. 167-169℃。

19.4. 将外消旋-顺式-4b-（2-环丙基甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚（1 g，0.003 mol）溶于40 ml甲醇。滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（0.65 ml，0.003 mol），并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物。得到：1.02 g（91%）外消旋-顺式-4b-（2-环丙甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 207-209℃。

实施例20

20.1. 于25℃及氩气环境下，将3.0 g外消旋-顺式-4b-（2-氨基乙基）-3-苄氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.0085 mol）溶于30 ml THF，加入1.3 ml（0.0094 mol）三乙胺，并滴加1.13 g环丁烷羧酰氯（0.0094 mol）的5 ml THF溶液。回流煮沸混合物1 h后将其倒入水中，并用CH_2Cl_3萃取。用$MgSO_4$干燥有机相，过滤，浓缩，并将残余物进行硅胶层析（利用乙酸乙酯）。将所得晶体物质悬浮于乙醚中，抽滤并真空干燥。得到：3.15 g（85%）外消旋-顺式-N-〔2-（6-苄氧基-10a-羟基-1，2，3，4，

4a，9，10，10a-八氢-菲-4a-基）-乙基〕-环丁烷羧酰胺，为白色晶体；m.p. 111-113℃。

20.2. 于氩气环境下将1.08 g（0.0286 mol）氢化铝锂悬浮于120 ml THF中。滴加3.1 g外消旋-顺式-N-〔2-（6-苄氧基-10a-羟基-1，2，3，4，4a，9，10，10a-八氢-菲-4a-基）-乙基〕-环丁烷羧酰胺（0.0071 mol）的20 ml THF溶液中，并将混合物回流煮沸11／2 h。于10℃小心滴加5.9 ml 2：1 NaOH 48%／水混合物以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后残余物进行硅胶层析（利用乙腈）。在球管中蒸馏产物，得到：3.16 g（100%）外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-（2-环丁基甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为黄色油状物；b.p. 250℃／0.04 Torr。

MS: m/e (% basic peak) = 419 ($C_{28}H_{37}NO_2^+$, 7.4), 363 (1.9), 346 (6.3), 308 (6.5), 290 (9), 217 (23), 199 (15), 157 (5.5), 112 (24), 98 (56), 91 (100).

20.3. 将3.1 g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-（2-环丁基甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.0074 mol）溶于100 ml乙醇。加入0.4 g 10% pd-C催化剂后，将混合物于室温及一个大气压下氢化1 h。过滤混合物，浓缩滤液，并将残余物进行硅胶层析（利用乙醇）。从乙醚中结晶产物。得到：1.56 g（69%）外消旋-顺式-4b-（2-环丁基甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，

10－八氢－菲－3，8a－二酚，为白色晶体：m．p．140－142℃。

20.4．外消旋－顺式－4b－（2－环丁基甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚（1.52g，0.0046mol）溶于50ml甲醇。滴加4.89N乙醇的HCl溶液（0.94ml，0.0046mol），并浓缩混合物。从乙醇／乙醚中结晶残余物。得到：1.62g（96%）外消旋－顺式－4b－（2－环丁基甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚盐酸盐，为白色晶体；m．p．210－212℃。

实施例21

21.1．于25℃及氩气环境下将2.0g外消旋－顺式－4b－（2－氨基乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0057mol）溶于50ml THF，并滴加1.5ml苯基乙酰氯（0.0113mol）的5ml THF溶液。回流煮沸混合物11／2h。浓缩混合物，并将残余物进行硅胶层析（利用CH_2Cl_2／乙酸乙酯1：1）。产物悬浮于乙醚中，过滤，并真空干燥。得到：1.5g（56%）外消旋－顺式－N－〔2－（6－苄氧基－10a－羟基－1，2，3，4，4a，9，10，10a－八氢－菲－4a－基）－乙基〕－苯基乙酰胺，为白色晶体；m．p．114－116℃。

21.2．在氩气环境下将0.5g（0.0013mol）氢化铝锂悬浮于40ml THF中。滴加1.55g外消旋－顺式－N－〔2－（6－苄氧基－10a－羟基－1，2，3，4，4a，9，10，10a

-八氢-菲-4a-基)-乙基]-苯基乙酰胺(0.0033 mol)的15 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸11／2 h。于室温下小心滴加1.8 ml 2：1 NaOH 28%／水混合物以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，硅胶层析残余物(利用乙醇)。得到0.66 g(44%)外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-苯乙氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 445 ($C_{31}H_{37}NO_2^+$, 1.75), 364 (26), 346 (48), 289 (11), 134 (13), 105 (24), 91 (100), 58 (19), 44 (20).

21.3. 将0.66 g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-苯乙氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚(0.0014 mol)溶于60 ml乙醇。加入0.16 g 10% pd-C催化剂，将混合物于室温及一个大气压下氢化11／2 h。过滤混合物，浓缩滤液，并将残余物进行硅胶层析(利用乙醇)。从已烷中结晶产物。得到：0.29 g(56%)外消旋-顺式-4b-(2-苯乙氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚，为白色晶体；m.p. 82-84℃。

21.4. 将外消旋-顺式-4b-(2-苯乙氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-二酚(0.15 g，0.004 mol)溶于10 ml甲醇。滴加4.89 N乙醇的HCl溶液(0.084 ml，0.0004 mol)，并浓缩混合物。从乙醚中结晶产物，得到：0.16 g(100%)外消旋-顺式-4b-(2-苯乙氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-

菲－8a－二酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 160－162℃。

实施例22

22.1. 于0℃及氩气环境下，将5.5 g外消旋－顺式－4b－（2－氨乙基）－3－甲氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.020 mol）溶于40 ml CH_2Cl_2，向其中加入3.35 ml三乙胺（0.024 mol）并滴加1.7 ml乙酰氯（0.024 mol）。回流煮沸混合物1 h后将其倒入水中，并用乙醚萃取。用$MgSO_4$干燥有机相，过滤，浓缩，并硅胶层析残余物（利用CH_2Cl_2／甲醇10：1）。从乙醚中重结晶产物，得到：2.7 g（43%）外消旋－顺式－N－〔2－（10a－羟基－6－甲氧基－1，2，3，4，4a，9，10，10a－八氢－菲－4a－基〕－乙酰胺，为白色晶体。

MS: m/e (% basic peak) = 317 ($C_{19}H_{27}NO_3^+$, 2.4), 299 (3.4), 240 (8), 213 (68), 171 (15), 121 (18), 87 (100).

22.2. 于氩气环境下将3.16 g（0.084 mol）氢化铝锂悬浮于60 ml二噁烷中。向其中滴加5.3 g外消旋－顺式－N－〔2－（10a－羟基－6－甲氧基－1，2，3，4，4a，9，10，10a－八氢－菲－4a－基）－乙基〕－乙酰胺（0.017 mol）的60 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸20 h。于室温下依次小心加入3.2 ml水，3.5 ml 15% NaOH水溶液及3.2 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，硅胶层析残余物（利用CH_2Cl_2／甲醇10：1）。从热己烷中结晶产物。得到：5.0 g（98%）外消旋－顺式－4b－（2－乙氨基－乙基）－3－甲氧

基－4b，5，6，7，8，8a，9，10，10a－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体。

MS: m/e (% basic peak) = 303 ($C_{19}H_{29}NO_2^+$, 13), 232 (39), 214 (16), 171 (6), 121 (5), 58 (100).

22.3. 将外消旋－顺式－4b－〔2－乙氨基－乙基〕－3－甲氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10，10a－八氢－菲－8a－酚（5.0g，0.016mol）溶于50ml乙醚。通入HCl气体并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物。得到：5.0g（88%）外消旋－顺式－4b－〔2－乙氨基－乙基〕－3－甲氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10，10a－八氢－菲－8a－酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 217－219℃。

实施例23

23.1. 于25℃及氩气条件下将8.2g外消旋－顺式－4b－〔2－氨乙基〕－3－甲氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0298mol）溶于60ml THF，向其中加入5ml三乙胺（0.0357mol）并滴加3.1ml环丙烷羧酰氯（0.0357mol）。回流煮沸混合物1h。将其倒入水中，用乙醚萃取，并用1N盐酸洗涤。于$MgSO_4$上干燥有机相，过滤并浓缩，得到：10g（97%）外消旋－顺式－N－〔2－〔10a－羟基－6－甲氧基－1，2，3，4，4a，9，10，10a－八氢－菲－4a－基）－乙基〕－环丙烷羧酰胺，为粗品。

MS: m/e (% basic peak) = 343 ($C_{21}H_{29}NO_3^+$, 2.6), 325 (4.3), 255 (16), 240 (14), 213 (100), 171 (41), 121 (31), 113 (100), 98 (76), 69 (79).

23.2. 于氩气环境下，将*1.1* g（*0.029* mol）氢化铝锂悬浮于*20* ml THF中。向其中滴加*2.0* g外消旋-顺式-N-〔*2*-（*10*a-羟基-*6*-甲氧基-*1*，*2*，*3*，*4*，*4*a，*9*，*10*，*10*a-八氢-菲-*4*a-基）-乙基〕-环丙烷羧酰胺（*0.006* mol）的*20* ml THF溶液，并将混合物回流煮沸*20* h。于室温下依次小心滴加*1.1* ml水、*1.5* ml *15*% NaOH水溶液和*1.1* ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，硅胶层析残余物（利用乙醇）。从热已烷中结晶产物，得到：*1.4* g（*73*%）外消旋-顺式-*4*b-（*2*-环丙基甲氨基-乙基）-*3*-甲氧基-*4*b，*5*，*6*，*7*，*8*，*8*a，*9*，*10*-八氢-菲-*8*a-酚，为白色晶体。

MS: m/e (% basic peak) = 329 ($C_{21}H_{31}NO_2^+$, 24), 232 (65), 214 (37), 171 (12), 121 (13), 99 (17), 84 (100), 55 (58).

23.3. 将外消旋-顺式-*4*b-（*2*-环丙基甲氨基-乙基）-*3*-甲氧基-*4*b，*5*，*6*，*7*，*8*，*8*a，*9*，*10*-八氢-菲-*8*a-酚（*6.4* g，*0.019* mol）溶于*70* ml乙醚中。通入HCl气体，并浓缩混合物。从CH_2Cl_2／乙醚中结晶残余物，得到：*4.6* g（*54*%）外消旋-顺式-*4*b-（*2*-环丙基甲氨基-乙基）-*3*-甲氧基-*4*b，*5*，*6*，*7*，*8*，*8*a，*9*，*10*-八氢-菲-*8*a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. *180-182* ℃。

实施例24

24.1. 于*0*℃及氩气环境下将*4.0* g外消旋－顺式－*4*b－（*2*－氨基乙基）－*3*－甲氧基－*4*b，*5*，*6*，*7*，*8*，*8*a，*9*，*10*－八氢－菲－*8*a－酚（*0.0145* mol）溶于*30* ml CH_2Cl_2，向其中加入*2.4* ml三乙胺（*0.0174* mol）并滴加*1.8* ml环丁烷羧酰氯（*0.0174* mol）。于室温下搅拌混合物*20* h后，将其倒入水中，用乙醚萃取并用*1* N盐酸洗涤。有机相于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩并硅胶层析残余物（利用CH_2Cl_2／甲醇*10*：*1*）。得到：*3.7* g（*70*%）外消旋－顺式－N－〔*2*－（*10*a－羟基－*6*－甲氧基－*1*，*2*，*3*，*4*，*4*a，*9*，*10*，*10*a－八氢－菲－*4*a－基）－乙基〕－环丁烷羧酰胺，为一油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 357 ($C_{22}H_{31}NO_3^+$, 4.9), 339 (2.6), 240 (14), 214 (30), 171 (11), 159 (9), 127 (100), 72 (48), 56 (61).

24.2. 于氩气环境下将*3.45* g（*0.091* mol）氢化铝锂悬浮于*70* ml二噁烷中。滴加*6.5* g外消旋－顺式－N－〔*2*－（*10*a－羟基－*6*－甲氧基－*1*，*2*，*3*，*4*，*4*a，*9*，*10*，*10*a－八氢－菲－*4*a－基）－乙基〕－环丁烷羧酰胺（*0.018* mol）的*80* ml THF溶液，并将混合物回流煮沸*20* h。于室温下依次滴加*3.5* ml水、*4.5* ml *15*% NaOH水溶液及*3.5* ml水以形成完全的白色沉淀。过滤混合物，并浓缩滤液。得到：*6.2* g（*98*%）外消旋－顺式－*4*b－（*2*－环丁基甲氨基－丁基）－*3*－甲氧基－*4*b，*5*，*6*，*7*，*8*，*8*a，*9*，*10*－八氢－菲－*8*a－酚，为无色油状物粗品。

MS: m/e (% basic peak) = 343 ($C_{22}H_{33}NO_2^+$, 33), 270 (17), 232 (81), 214 (40), 171 (16), 159 (12), 147 (9), 121 (17), 98 (100).

24.3. 将外消旋-顺式-4b-〔2-环丁基甲氨基-乙基〕-3-甲氧基-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-8a-酚（6.2g, 0.018 mol）溶于100 ml乙醚。通入HCl气体，并浓缩混合物。从CH_2Cl_2／乙醚中结晶残余物，得到：5.7g（83%）外消旋-顺式-4b-〔2-环丁基甲氨基-乙基〕-3-甲氧基-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 156-158℃。

实施例25

25.1. 将2.2g外消旋-顺式-4b-〔2-氨基乙基〕-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-8a-酚（0.009 mol）溶于10 ml 85%甲酸水溶液。向其中加入3 ml 37%甲醛水溶液，并将混合物回流煮沸16 h。冷却混合物至室温，倒入50 ml水中，用50 ml 4N NaOH碱化，用CH_2Cl_2萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液萃取，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并硅胶层析（乙酸乙酯／甲醇1：4）。得到：1.23（50%）外消旋-顺式-4b-〔2-二甲氨基-乙基〕-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-8a-酚，为黄色粘稠油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 273 ($C_{18}H_{27}NO^+$, 5.0), 217 (2.3), 184 (2.3), 129 (2.9), 128 (2.9), 91 (2.3), 72 (4), 58 (100).

25.2. 将外消旋-顺式-4b-〔2-二甲氨基-乙基〕-4b,

5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（1.2g，0.00439mol）溶于30ml乙酸乙酯。向其中滴加4.8N乙醇的HCl溶液（1.05ml，4.83mol），结晶出产物。得到：1.17g（86%）外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 161-164℃。

实施例26

26.1. 将10g外消旋-顺式-4b-（2-氨乙基）-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.038mol）溶于28ml85%甲酸水溶液中。加入5.6ml37%甲醛水溶液，并将混合物回流煮沸16h。冷却混合物至室温，倒入50ml水中，用2N NaOH碱化，用CH_2Cl_2萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩并在硅胶上层析（CH_2Cl_2／甲醇／氨90：9：1）。得到：2.34g（49%）外消旋-顺式-（2-二甲氨基-乙基）-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 291 ($C_{18}H_{26}FNO^+$, 2.3), 235 (0.4), 159 (1.9), 146 (1.4), 133 (1.55), 72 (4), 58 (100).

26.2. 将外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（2.81g，0.0096mol）溶于50ml乙醇中。滴加4.89N乙醇的HCl溶液（1.96ml，0.0096mol），并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物。得到：2.73g（86%）外消旋-顺式-

4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-氟-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 194-196℃。

实施例27

27.1. 将6.9g外消旋-顺式-4b-(2-氨乙基)-3-氯-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚(0.024 mol)溶于18.1ml 85%甲酸水溶液。加入3.63ml 37%甲醛水溶液，并将混合物回流煮沸16h。冷却混合物至室温，倒入50ml水中，用2N NaOH碱化，用CH_2Cl_2萃取，用饱和氯化钠水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩并在硅胶上层析(CH_2Cl_2/甲醇10:1)。在球管中蒸馏产物。得到：4.41g(58%)外消旋-顺式-3-氯-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚，为无色油状物(58%)；m.p. 220-230℃/0.01 Torr。

MS: m/e (% basic peak) = 307 ($C_{18}H_{26}ClNO^+$, 2.3), 251 (0.75), 128 (1.1), 115 (1), 72 (4.5), 58 (100).

27.2. 将外消旋-顺式-3-氯-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚(3.56g, 0.011 mol)溶于60ml甲醇。滴加4.89N乙醇的HCl溶液(2.36ml, 0.011 mol)，并浓缩混合物。从乙醇/乙醚中结晶残余物。得到：3.43g(86%)外消旋-顺式-3-氯-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b.5,6,7,8,

8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 240－242℃。

实施例28

28.1. 将2.0g外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0057 mol）溶于40ml乙醇中。加入0.4g 10% pd－C催化剂后，于室温及一个大气压下氢化混合物1h。过滤混合物并浓缩滤液。从乙腈中结晶产物。得到：1.31g（88.5%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚，为白色晶体；m.p. 141－143（分解）。

28.2. 将外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚（1.76g，0.0067 mol）溶于30ml THF。滴加4.89N乙醇的HCl溶液（1.38ml，0.0067 mol）并浓缩混合物。从THF／乙醚中结晶残余物，得到：1.74g（87%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 130－132℃。

实施例29

29.1. 将1.39g外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚（1.98g，0.015 mol）、1.05g碳酸钾（0.0076 mol）和125mg铜粉（0.00197 mol）的混合物于100ml吡啶中回流

煮沸48 h。浓缩后，在硅胶上层析（甲醇／氨19：1）。在乙腈中重结晶产物，得到：0.77 g（43%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-（吡啶-2-基氧）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为米色晶体；m. p. 157-159℃。

29.2. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-（吡啶-2-基氧）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-酚（1.0 g，0.00322 mol）溶于20 ml甲醇。滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（0.66 ml，0.00323 mol）并浓缩混合物。从乙醇／乙醚中结晶残余物，得到：1.04 g（86%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-（吡啶-2-基氧）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 170-172℃。

实施例30

30.1. 将1.8 g外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-（吡啶-2-基氧）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.00532 mol）溶于6 ml 85%甲酸水溶液。向其中加入1.8 ml 37%甲醛水溶液，并将混合物回流煮沸21／2 h。将混合物冷却至室温，倒入50 ml水中，用27 ml 4N NaOH碱化，用CH_2Cl_2萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩并进行硅胶层析（利用甲醇）。得到：1.6 g（82%）外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-3-（吡啶-2-基氧）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 366 ($C_{23}H_{30}N_2O_2^+$, 3.9), 295 (3.7), 278 (7.2), 141 (1.0), 128 (1.7), 115 (2.2), 72 (6.5), 58 (100).

30.2. 将外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-(吡啶-2-基氧)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚(*1.6* g, *0.00437* mol)溶于*30* ml乙酸乙酯。滴加*4.78* N乙醇的HCl溶液(*1.0* ml, *0.00478* mol),结晶出产物。得到: *1.62* g(*92*%)外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-(吡啶-2-基氧)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐,为白色晶体; m.p. *209-210*℃。

实施例*31*

31.1. 将*1.1* g外消旋-顺式-4b-(2-氨乙基)-3-苄氧基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚(*0.00284* mol)溶于*2* ml*85*%甲酸水溶液。向其中加入*0.4* ml*37*%甲醛水溶液,并将混合物回流煮沸4 h。冷却混合物至室温,倒入*20* ml水中,用2N NaOH碱化,用乙醚萃取,有机相用水萃取,于Na_2SO_4上干燥,过滤,浓缩并在硅胶上层析(利用甲醇和甲醇/氨*9*:*1*)。得到: *0.74* g(*69*%)外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚,为浅黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 379 ($C_{25}H_{33}NO_2^+$, 7.4), 308 (5.8), 288 (4.5), 217 (9), 91 (25), 58 (100)

31.2. 于25℃及氩气条件下将2.75 g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-8a-酚(0.0072 mol)溶于80 ml THF，向其中加入2.2 ml三乙胺(0.015 mol)，并滴加1.1 ml乙酰氯(0.015 mol)的5 ml THF溶液。回流煮沸混合物2 h，然后倒入水中，并用CH_2Cl_2萃取。有机相于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩并在硅胶上层析残余物(利用甲醇)。得到：2 g(66%)乙酸外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-8a-基酯，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 421 ($C_{27}H_{35}NO_3^+$, 0.9), 362 (1.4), 290 (3), 270 (2.8), 199 (7.1), 91 (26), 58 (100).

31.3. 将2.34 g乙酸外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-二乙氨基-乙基)-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-8a-基酯(0.0055 mol)溶于20 ml甲醇。加入0.23 g 10% pd-C催化剂后，将混合物于室温及一个大气压下氢化2 h。过滤混合物，浓缩滤液，并将残余物进行硅胶层析(甲醇/氨，19:1)。从乙醚中结晶产物。得到：1.84 g(90%)乙酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-羟基-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-8a-基酯，为白色晶体；m. p. 229-230℃。

31.4. 将乙酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-羟基-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-菲-

8a-基酯（0.95g，0.0029mol）溶于50ml甲醇。滴加4.89N乙醇的HCl溶液（0.6ml，0.0029mol）并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物。得到：0.97g（91%）乙酸外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-3-羟基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-基酯盐酸盐，为白色晶体；m.p.222-224℃。

实施例32

32.1. 将0.6g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.00158mol）溶于20ml甲醇。加入0.1g 10%pd-C催化剂后，将混合物于室温及一个大气压下氢化1h。过滤混合物，浓缩滤液，残余物进行硅胶层析（甲醇）。从乙醚中结晶；得到：0.33g（72%）外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-酚，为白色晶体；m.p.189-190℃。

32.2. 将外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚（2.2g，0.0076mol）溶于100ml甲醇。滴加4.89N乙醇的HCl溶液（1.55ml，0.076mol），并浓缩混合物。从甲醇／乙醚中结晶残余物。得到：2.4g（97%）外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚盐酸盐，为白色晶体；m.p.222-224℃。

实施例33

33.1. 于25℃及氩气环境下将1.4 g外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-二甲氧基-乙基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-酚(0.0037 mol)溶于20 ml THF，向其中加入1.11 ml三乙胺(0.0079 mol)并滴加0.86 ml丁酰氯(0.0082 mol)的5 ml THF溶液。回流煮沸3 h，然后倒入水中，并用CH_2Cl_2萃取。用$MgSO_4$干燥有机相，过滤并浓缩。得到：1.59 g(96%)丁酸外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-基酯，为棕色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 449 ($C_{29}H_{39}NO_3^+$, 1.2), 362 (3.1), 334 (1.5), 290 (6.6), 270 (4.9), 199 (9.5), 149 (3), 141 (4.5), 91 (39), 73 (13), 58 (100).

33.2. 将1.59 g丁酸外消旋-顺式-3-苄氧基-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-基酯(0.0035 mol)溶于20 ml甲醇。加入0.1610%pd-C催化剂后，于室温及一个大气压下氢化混合物1 h。过滤混合物，浓缩滤液，并将残余物硅胶层析(利用MeOH)。从乙醚中结晶产物。得到：0.87 g(70%)丁酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-羟基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-8a-基酯，为白色晶体；m.p. 158-160℃。

33.3. 将丁酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-羟基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-菲-

8a-基酯（0.9g，0.0025mol）溶于30ml甲醇。滴加4.89N乙醇的HCl溶液（0.51ml，0.0025mol）并浓缩混合物。从乙腈／乙醚中结晶残余物。得到：0.92g（95%）丁酸外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-3-羟基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-基酯盐酸盐，为白色晶体；m.p.210-212℃。

实施例34

34.1. 将2.0g外消旋-顺式-4b-（2-氨基乙基）-3-甲氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.0072mol）溶于5.1ml85%甲酸水溶液中。加入1ml37%甲醛水溶液，并将混合物回流煮沸16h。冷却混合物至室温，倒入5ml水中，用8ml2N NaOH碱化，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩并在硅胶上层析（使用乙酸乙酯／甲醇／氨90：9：1）。得到：0.99g（45%）外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-3-甲氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 303 ($C_{19}H_{29}NO_2^+$, 4), 232 (9), 214 (3.5), 58 (100).

34.2. 将外消旋-顺式-4b-（2-二甲氨基-乙基）-3-甲氧基-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.99g，0.0032mol）溶于10ml乙醇。滴加4.89N乙醇的HCl溶液（0.67ml，0.0032mol），并浓缩混合物。

从乙腈／乙醚中结晶残余物。得到：0.9 g（82%）外消旋－顺式－4b－（2－二甲氨基－乙基）－3－甲氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 159－161℃。

实施例35

35.1. 将4.5 g外消旋－顺式－4b－（2－氨乙基）－2，3－二氯－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0143 mol）溶于16 ml 85%甲酸水溶液。向其中加入3.0 ml 37%甲醛水溶液，并将混合物回流煮沸19 h。冷却混合物至室温，倒入100 ml水中，用120 ml 4N NaOH碱化，用CH_2Cl_2萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩并硅胶层析（异丙醇／乙酸乙酯3：1），得到：1.5 g（31%）外消旋－顺式－2，3－二氯－4b－（2－二甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 341 ($C_{18}H_{25}Cl_2NO^+$, 1.0), 117 (5.3), 72 (4), 58 (100).

35.2. 将外消旋－顺式－2，3－二氯－4b－（2－二甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（1.5 g，0.00438 mol）溶于30 ml乙醇。滴加5 N乙醇的HCl溶液（1.0 ml，0.005 mol），并浓缩混合物。从异丙醇／乙醚中结晶残余物。得到：1.22 g（74%）外消旋－顺式－2，3－二氯－4b－（2－二甲氨基－乙基）－4b，5，6，

7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m.p. 211-215℃。

实施例36

36.1. 于25℃及氩气环境下将2.34g外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚(0.008mol)溶于50ml THF，加入5ml三乙胺(0.036mol)并滴加2.5ml乙酰氯(0.035mol)的5ml THF溶液。回流煮沸混合物4h，然后倒入水中，并用CH_2Cl_2萃取。用$MgSO_4$干燥有机相，过滤，浓缩并进行硅胶层析(利用甲醇)。得到：1.69g(63%)乙酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-基酯，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 333 ($C_{20}H_{28}FNO_2^+$, 0.25), 274 (2.3), 202 (1.4), 159 (3.2), 146 (1.6), 133 (1.65), 109 (1.05), 73 (5), 71 (4) 58 (100).

36.2. 将乙酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-基酯(1.69g，0.005mol)溶于40ml乙醇。向其中滴加4.89N乙醇的HCl溶液(1.03ml，0.005mol)，并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物。得到：1.25g(67%)乙酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-3-氟-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-基酯盐酸盐，为白色结晶；m.p〃203-205℃。

实施例37

37.1. 于25℃及氩气环境下，将2.5 g外消旋-顺式-3-氯-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚(0.008 mol)溶于50 ml THF，向其中加入5 ml三乙胺(0.035 mol)，并滴加2.5 ml乙酰氯(0.035 mol)的10 ml THF溶液。于$MgSO_4$上干燥有机相，过滤，浓缩并进行硅胶层析(利用甲醇)。得到：1.62 g(57%)乙酸外消旋-顺式-3-氯-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-基酯，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 349 ($C_{20}H_{28}ClNO_2^+$, 0.35), 290 (2.8), 218 (2.1), 175 (2.2), 149 (3.5), 97 (6), 85 (7), 83 (8), 71 (16), 58 (100).

37.2. 将乙酸外消旋-顺式-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-基酯(1.76 g，0.005 mol)溶于30 ml乙醇。向其中滴加4.89 N乙醇的HCl溶液(1.02 ml，0.005 mol)，并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物。得到：1.57 g(81%)乙酸外消旋-顺式-3-氯-4b-(2-二甲氨基-乙基)-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-基酯盐酸盐，为白色晶体；m. p. 192-194℃。

实施例38

38.1. 于25℃及室温条件下，将2.0 g外消旋-顺式-3-

氯－4b－（2－二甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0065 mol）溶于50 ml THF，向其中加入2 ml三乙胺，并滴加1.5 ml丁酰氯（0.014 mol）的5 ml THF溶液。回流煮沸混合物3 h后将其倒入水中并用乙酸乙酯萃取。用$MgSO_4$干燥有机相，过滤，浓缩并硅胶层析残余物（甲醇）。得到：2.02 g（82%）丁酸外消旋－顺式－3－氯－4b－（2－二甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－基酯，为黄色油状物。

MS: m/e (% basic peak) = 377 ($C_{22}H_{32}ClNO_2^+$, 0.3), 290 (3.7), 218 (1.5), 183 (1.4), 73 (7.5), 71 (6.5), 58 (100).

38.2. 将丁酸外消旋－顺式－3－氯－4b－（2－二甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－基酯（2.47 g，0.0065 mol）溶于40 ml乙醇。滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（1.33 ml，0.0065 mol），并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物。得到：2.2 g（82%）丁酸外消旋－顺式－3－氯－4b－（2－二甲氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－基酯盐酸盐，为白色晶体；m.p. 164－166℃。

实施例39

39.1. 向7.14 g（－）－2，2'－（1，1'－联萘基）－磷酸（0.0205 mol）于900 ml丙酮的悬浮液中加入12 g外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0341 mol）的

500 ml丙酮溶液。回流加热后得到一无色溶液，它于室温下结晶。从甲醇／异丙醇（1：1）中三次重结晶后得到4.74 g白色晶体，m.p. 293－295℃。

将该晶体溶于200 ml水中，用28% NaOH水溶液碱化溶液，过滤，用CH_2Cl_2萃取，用水洗涤有机相，于Na_2SO_4上干燥，过滤并浓缩。从乙腈／乙醚中结晶残余物，得到：1.67 g（14%）（＋）－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体；m.p. 124－125℃，〔α〕$_D^{20}$＝＋13.5°（$CHCl_3$，c＝1%）。

39.2. 将1.57 g（＋）－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.00446 mol）溶于60 ml乙醇。加入0.35 g 10% pd－C催化剂后，于室温及一个大气压氢化混合物1 hr。过滤混合物，浓缩滤液。从乙腈中结晶产物。得到：1.0 g（86%）（＋）－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚，为白色晶体；m.p. 186－188℃，〔α〕$_D^{20}$＝＋38.4°（MeOH，c＝1%）。

39.3. 将（＋）－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚（0.96 g，0.0037 mol）溶于30 ml甲醇。滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（0.75 ml，0.0037 mol）并浓缩混合物。从乙醚中结晶产物。得到：1.07 g（98%）（＋）－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－

菲－3，8a－二酚盐酸盐，为白色晶体；m．p．109－111℃。〔α〕D^{20}＝－167°（MeOH，c＝1％）。

实施例40

40.1．将6.18g外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0176mol）的250ml丙酮溶液加至3.68g（＋）－2，2'－（1，1'－联萘基）－磷酸（0.0106mol）的460ml丙酮悬浮液。回流加热后得到一无色溶液，它于室温下结晶。从甲醇／异丙醇（1：1）中重结晶三次后，得到5.29g白色晶体，m．p．291－293℃。

将该晶体溶于300ml水中，用28％NaOH水溶液碱化，过滤，用CH_2Cl_2萃取，有机相用水洗涤，于Na_2SO_4上干燥，过滤并浓缩。于硅胶上层析（利用甲醇），从乙腈／乙醚中结晶残余物，得到：2.63g（42％）（－）顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体；m．p．124－125℃，〔α〕D^{20}＝＋11.9°（$CHCl_3$，c＝1％）。

40.2．将2.94g（－）－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氧基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.00758mol）溶于100ml甲醇。加入0.7g 10％pd－C催化剂，于室温及一个大气压下氢化混合物1h。过滤混合物，并浓缩滤液。从乙腈中结晶产物。得到：1.67g（84％）（－）－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－3，8a－二酚，为白色晶体

（84%）；m. p. 185-187℃，〔α〕D^{20} = -37.6°（MeOH，c = 1%）。

40.3. 将（-）-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚（1.84 g，0.007 mol）溶于20 ml甲醇。滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（1.44 ml，0.007 mol）并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物。得到：1.93 g（92%）（-）-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-3，8a-二酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 115-117℃。〔α〕D^{20} = -17.6°（MeOH，c = 1%）。

实施例41

41.1. 将14 ml硫酸／硝酸65% 1：1混合物缓慢滴加至20 g 3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮的60 ml硫酸溶液中。于室温下搅拌2 h后，将混合物倒入200 g水上，用乙醚萃取，用$NaHCO_3$饱和水溶液和水洗涤，于Na_2SO_4上干燥，过滤，浓缩并硅胶层析（环己烷／乙酸乙酯9：1）。得到：12.7 g（52%）。将样品从热异丙醚中重结晶，得到：7'-硝基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮，为白色晶体；m. p. 69-70℃。

41.2. 将7.04 g 7'-硝基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮（0.0287 mol）溶于100 ml THF。加入1 g 10% pd-C催化剂后，于室温及一个大气压下氢化混合物3／4 h。过滤混合物，浓缩滤液。并将残余物进行硅胶层析（CH_2Cl_2）。从正己烷中结晶产物，得到：4.95 g

（80%）7'-氨基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮，为米色晶体；m. p. 78-80℃。

41.3. 于0℃将100 ml 1，6N甲基锂的已烷（0.16 mol）溶液加至8.28 g 7'-氨基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酮（0.0385 mol）的100 ml无水乙醚溶液中，并将混合物于室温下搅拌2 h。将该悬浮液倒入200 g冰上，用乙醚萃取，用水洗涤，于Na_2SO_4上干燥，过滤，浓缩并硅胶层析（乙醚）。从异丙醚中重结晶产物。得到：4.47 g（50%）（RS）-7'-氨基-1'-甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酚，为米色晶体；m. p. 119-120℃。

41.4. 将4.27 g（RS）-7'-氨基-1'-甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-1'-酚（0.0185 mol）和0.47 g碘（0.00185 mol）的150 ml甲苯溶液回流煮沸1／4 h。冷却混合物，水洗，Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩并在硅胶上层析（CH_2Cl_2）。通过一10 Cm Vigreux柱蒸馏产物。得到：2.51 g 1'-亚甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-7'-胺，为无色油状物；b. p. 113-115℃／0.08 Torr。

41.5. 在冰冷却条件下将3.6 ml苯甲酰氯（4.35 g，0.0309 mol）加到6.0 g 1'-亚甲基-3'4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-7'-胺（0.0281 mol）和4.2 ml三乙胺（3.13 g，0.0309 mol）的150 ml甲苯于100 ml THF的溶液中，并回流煮沸2 h。将100 ml水倒入冷却

浴液中。用乙醚萃取混合物，用水洗涤，Na_2SO_4干燥，浓缩并进行硅胶层析（CH_2Cl_2）。于乙醚中剧烈搅拌所得固体2 h，抽滤并真空干燥。得到：6.98 g（78%）N-〔1'-亚甲基-3' 4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-7'-基〕-苯甲酰胺，为白色固体；m. p. 160-161℃。

41.6. 于-78℃及氩气环境下将2.3 ml异氰酸氯磺酰酯（3.73 g，0.0264 mol）的5 ml THF溶液滴加到6.98 g N-〔1'-亚甲基-3' 4'-二氢-螺旋〔环戊烷-1，2'（1'H）-萘〕-7'-基〕-苯甲酰胺（0.022 mol）的70 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物15 min，在1 h内温热至室温，36 h后浓缩溶液。得到：17.9 g外消旋-顺式-8-苯甲酰氨基-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕，为黄色油状物，它直接用于下一步骤。样品从乙酸乙酯／已烷中重结晶，得到白色晶体；m. p. 185-187℃。

41.7. 于氩气环境下将6.8 g（0.18 mol）氢化铝锂悬浮于250 ml二噁烷中。向其中滴加17.9 g外消旋-顺式-8-苯甲酰氨基-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯粗品〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.022 mol）的250 THF溶液，并将混合物回流煮沸24 h。于～40℃依次小心滴加70 ml乙酸乙酯、7 ml水、7 ml 15% NaOH水溶液和21 ml水以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后将残余物在硅胶上层析（利用甲醇和甲醇／氨，9：1）。将产物悬浮于乙醚中，抽滤，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：2.58g

（33%）外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氨基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体；m．p．152－154℃。

41.8. 将3.0g外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－苄氨基－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.00856 mol）溶于300 ml乙醇。加入1.5g 10% pd－C催化剂后，于室温及一个大气压下氢化混合物20 h。过滤混合物，浓缩滤液并硅胶层析残余物（利用甲醇／氨，9：1）。从乙醇／乙醚中重结晶产物。得到：1.5g外消旋－顺式－3－氨基－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚，为白色晶体；m．p．160－162℃。

41.9. 将外消旋－顺式－3－氨基－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（1.5g，0.00576 mol）溶于30 ml乙醇。向其中滴加4.89N乙醇的HCl溶液（1.18 ml，5.77 mol），于Norit上过滤混合物，并浓缩。于乙醚中剧烈振荡残余物18 h，抽滤并真空干燥。得到：1.32g（77%）外消旋－顺式－3－氨基－4b－（2－氨基－乙基）－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚盐酸盐，为米色无定形固体；m．p．105－107℃。

实施例42

42.1. 将9.37g外消旋－顺式－4b－（2－氨基－乙基）－3－氯－4b，5，6，7，8，8a，9，10－八氢－菲－8a－酚（0.0304 mol）的100 ml丙酮溶液加到7.0g（＋）－2，2'－（1，1'－联萘基）－磷酸（0.0201 mol）的500 ml丙

酮悬液中。微热后，得到一浅黄色溶液，将其浓缩。

将无定形残余物溶于1 h热乙酸乙酯中，倾折并于室温下结晶。自乙醇中三次重结晶后得到4.01 g白色晶体：m. p. 166-168 ℃。

将该晶体溶于150 ml水中，用2N NaOH水溶液碱化，过滤，用CH_2Cl_2萃取，有机相用水洗涤，于Na_2SO_4上干燥，过滤并浓缩。得到：1.86 g（20%）（-）-顺式-3-氯-4b-〔2-（二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为浅黄色油状物，〔α〕D^{20} = -15.2°（MeOH，c = 1%）。

42.2. 将（-）-顺式-3-氯-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（1.78 g，0.0058 mol）溶于50 ml乙醇中。向其中滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（1.18 ml，0.0058 mol），并浓缩混合物。从乙醇／乙醚中结晶残余物。得到：1.67 g（84%）（+）-顺式-3-氯-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 225-227 ℃。〔α〕D^{20} = +2.8°（MeOH，c = 1%）。

实施例43

43.1. 将10.4 g外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-3-氯-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（0.0337 mol）的100 ml丙酮溶液加到7.74 g（-）-2，2'-（1，1'-联萘基）-磷酸（0.0222 mol）的550

ml丙酮悬浮液中。微热后，得到一浅黄色溶液，将其浓缩。

将无定形残余物（18.8 g）溶于560 ml热乙酸乙酯中，倾折并于室温下结晶。自乙醇中三次重结晶后，得到5.01 g白色晶体；m. p. 166-168℃。将该晶体溶于200 ml水中，用2N NaOH水溶液碱化，过滤，用CH_2Cl_2萃取，有机相用水洗涤，于Na_2SO_4上干燥，过滤并浓缩。得到：2.3 g（22%）（+）-顺式-3-氯-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为浅黄色油状物，$[\alpha]_D^{20}=+16.2^0$（MeOH，c=1%）。

43.2.（+）-顺式-3-氯-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（2.22 g，0.007 mol）溶于50 ml乙醇中。滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（1.47 ml，0.007 mol），并浓缩混合物。从乙醇／乙醚中结晶中残余物。得到：2.11 g（85%）（-）-顺式-3-氯-4b-（2-二甲氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 225-226℃。$[\alpha]_D^{20}=+2.8^0$（MeOH，c=1%）。

实施例44

44.1. 在通入氩气的情况下，于-78℃将76.7 g叔丁酸钾（0.68 mol）分批加到50 g 1，2，3，4-四氢-萘-1-酮（0.34 mol）的700 ml THF溶液中。于-78℃搅拌混合物2 h，然后滴加70 ml 1，4-二溴丁烷（128 g，0.59 mol）的150 ml THF溶液。移去冷却浴，于室温搅拌混合物16 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干

燥，过滤，浓缩，并利用已烷／甲苯（2：1）在硅胶上层析残余物。通过一20Cm Vigreux柱蒸馏产物，得到：29.6g（76%）3'，4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮，为无色液体；b．p．92－94℃／0.08 Torr。

44.2. 于室温及氩气条件下，将134 g甲基三苯基溴化鏻／氨基化钠混合物（0.32 mol）在700 ml THF中搅拌3／4 h，向所得黄色悬浮液中滴加29.5 g 3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕－1'－酮（0.147 mol）的200 ml THF溶液，然后搅拌混合物18 h。加水，用乙醚萃取混合物，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，于$MgSO_4$上干燥，过滤，浓缩，并将残余物在硅胶上利用甲苯层析，通过一20Cm Vigreux柱蒸馏产物。得到：26.6 g（91%）1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕，为无色液体。b．p．78－78℃／0.09 Torr。

44.3. 于－78℃及通入氩气的条件下，将11.6 ml异氰酸氯磺酰酯（0.133 mol）的30 ml乙醚溶液滴加到22 g 1'－亚甲基－3' 4'－二氢－螺旋〔环戊烷－1，2'（1'H）－萘〕（0.111 mol）的200 ml乙醚溶液中。于－78℃搅拌混合物15 min，让其在1 h内温热至室温，抽滤出所得结晶，用乙醚洗涤并真空干燥。得到：31.7 g（84%）外消旋－顺式－1，2，4，5－四氢－3a，9b－丁并－萘并〔2，1－b〕呋喃－2－叉基－氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕．为黄色结晶；m．p．141－144℃。

44.4. 于氩气环境下将18.4 g（0.48 mol）氢化铝锂悬浮

于500 ml二噁烷中。向其中滴加32.9 g外消旋-顺式-1，2，4，5-四氢-3a，9b-丁并-萘并〔2，1-b〕-呋喃-2-叉基-氨基磺酰氯〔（E）或（Z）或（E／Z）混合物〕（0.097 mol）的300 ml THF溶液，并将混合物回流煮沸11／2 h。于室温下小心滴加60 ml 2：1 NaOH 28%／水混合物以形成完全的白色沉淀。过滤及浓缩后，将残余物在硅胶上层析（利用甲醇）。产物在乙腈中结晶。得到：9.9 g（42%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚，为白色晶体；m. p. 157-158℃。

44.5. 将外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚（5 g，0.024 mol）溶于100 ml甲醇。向其中滴加4.89 N乙醇的HCl溶液（4.9 ml，0.024 mol），并浓缩混合物。从乙醚中结晶残余物，得到：5.71 g（84%）外消旋-顺式-4b-（2-氨基-乙基）-4b，5，6，7，8，8a，9，10-八氢-菲-8a-酚盐酸盐，为白色晶体；m. p. 222-224℃。