(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110799491 B
(45)授权公告日 2022.10.28

(21)申请号 201880042720.0
(22)申请日 2018.06.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110799491 A
(43)申请公布日 2020.02.14
(30)优先权数据
17178090.1 2017.06.27 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.12.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/066396 2018.06.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/002042 EN 2019.01.03

(73)专利权人 拜耳公司
地址 德国勒沃库森
(72)发明人 S·帕斯诺克 C·萨曼
Y·舍尔莫洛维奇
(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 侯婧 熊小琴

(51)Int.Cl.
C07C 231/12(2006.01)
(56)对比文件
EP 0654464 A1,1995.05.24
WO 2010109301 A1,2010.09.30
审查员 黄晓丽

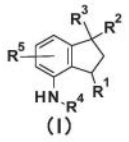
权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

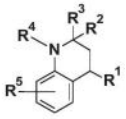
制备取代的4-氨基茚满衍生物的方法

(57)摘要

本发明涉及制备通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法,其通过使式(II)的化合物在HF中重排来进行,其中R^1、R^2、R^3、R^4和R^5具有说明书中指定的含义。

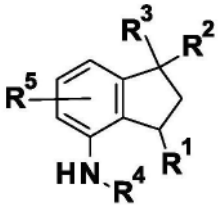


(I)



(II)

1.制备通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法



(I)

其中

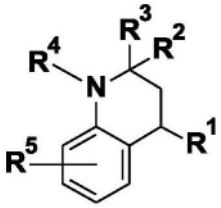
R^1为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基，

R^2、R^3各自相互独立地为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基，

R^4为CO-(C_1-C_4)-烷基，

R^5为氢、卤素或(C_1-C_4)-烷基，

其特征在于，使式(II)的化合物



(II)

与无水氟化氢反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

2.根据权利要求1的方法，其特征在于

R^1为氢或(C_1-C_4)-烷基

R^2和R^3各自相互独立地为氢或(C_1-C_4)-烷基，

R^4为CO-$(C_1-C_4$-烷基)，

R^5为氢或(C_1-C_4)-烷基。

3.根据权利要求1或2的方法，其特征在于

R^1为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

R^2和R^3各自相互独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

R^4为CO-CH_3，

R^5为氢或甲基。

4.根据权利要求3的方法，其特征在于

R^1、R^2和R^3各自为甲基，

R^4为CO-CH_3，

R^5为氢。

5.根据权利要求1或2的方法，其中所述方法在0℃至50℃的温度下进行。

6.根据权利要求5的方法，其中所述方法在0℃至40℃的温度下进行。

7.根据权利要求6的方法，其中所述方法在0℃至30℃的温度下进行。

8.根据权利要求7的方法，其中所述方法在10℃至20℃的温度下进行。

9.根据权利要求1或2的方法，其中所用的氟化氢的量为1至100摩尔当量，基于式(II)

的化合物的总量计。

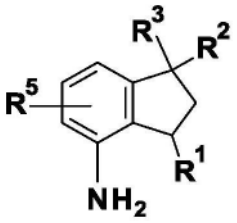
10.根据权利要求9的方法，其中所用的氟化氢的量为5至30摩尔当量，基于式(II)的化合物的总量计。

11.根据权利要求10的方法，其中所用的氟化氢的量为5至20摩尔当量，基于式(II)的化合物的总量计。

12.根据权利要求1或2的方法，其中氟化氢与式(II)的化合物的反应时间为1至24小时。

13.根据权利要求12的方法，其中氟化氢与式(II)的化合物的反应时间为10至22小时。

14.制备式(III)的化合物的方法



(III)，

其中在式(III)中，取代基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5各自具有如权利要求1至4中任一项中所定义的含义，所述方法包括权利要求1至13中任一项的方法，并且还包括使式(I)的化合物在水中水解以获得式(III)的化合物。

15.根据权利要求14的方法，其中所述方法在50℃至100℃的温度下进行。

制备取代的4-氨基茚满衍生物的方法

[0001] 本发明涉及通过使式(II)的化合物在无水HF中重排来制备取代的氨基茚满衍生物的方法。

[0002] 4-氨基茚满及其衍生物是制备生物活性化合物的重要中间体,所述生物活性化合物可专门用于防治作物保护中的有害微生物。

[0003] 例如,已知各种吡唑茚满基羧酰胺具有杀真菌活性(例如WO 1992/12970、WO 2012/065947、J.Org.Chem.1995,60,1626和WO 2012/084812)。

[0004] 还已知各种吡啶茚满基羧酰胺具有杀真菌活性(例如EP-A 0256503、JP-A 1117864、J.Pesticide Sci.1993,18,245)。

[0005] 另外,已知某些苯甲酰基茚满基酰胺具有杀真菌活性(WO 2010/109301)。

[0006] 在文献中已经记载了4-氨基茚满衍生物的化学合成,但是仅允许制备具有非常有限的取代方式的4-氨基茚满(WO 2010/109301、WO 2014/103811、EP 0654464、US 5521317)。例如,WO 2010/109301和WO 2014/103811中记载的方法仅允许通过与丙酮缩合并利用EP0654464和US 5521317中记载的重排反应由苯胺合成1,1,3-三甲基-4-氨基茚满衍生物。

[0007] 制备4-氨基茚满衍生物的另一可能的方法记载在WO 2013/167545和WO 2013/167549中。该合成基于Buchwald-Hartwig胺化反应,从而可以得到取代的4-氨基茚满的一般合成路线。该方法的缺点在于,首先是使用过渡金属催化剂,成本高;其次是对应的卤素取代的茚满前体的合成是有问题的。此外,氨基官能团不能直接由游离NH_3引入,而是需要使用成本高的受保护的氨衍生物。

[0008] EP 0654464公开了一种制备4-氨基-1,1,3-三甲基茚满的方法,其中将1-(2-乙酰氧基丙酰基)-1,1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(即1-氧代-1-(2,2,4-三甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)丙-2-基乙酸酯)在45分钟内于25-60℃下添加至98%H_2SO_4中(放热)。在60℃下再搅拌30分钟后,小心地逐滴加入含乙酸的水,并将混合物在100℃下加热3小时。加入汽油(60/80b.p.),并用35%氨水将混合物碱化至pH 9。分离有机层,干燥($MgSO_4$)和溶剂闪蒸,得到所需产物4-氨基-1,1,3-三甲基茚满,产率为69%(EP 0654464,实施例1.B(iii))。鉴于得到的产率,需要对该现有技术中4-氨基-1,1,3-三甲基茚满的制备方法进行改进。此外,EP 0654464的方法产生大量的液体废料,即硫酸铵水溶液:在该方法中使用的H_2SO_4需要用氨中和(如上所述:35%的氨水)以分离出所需的氨基茚满衍生物,因为氨基茚满衍生物很容易与H_2SO_4形成水溶性盐。这种废料的产生是不利的,因为它不环保。

[0009] Cliffe等人(J.Chem.Soc.(C),1966,514-517:“The Acid-catalyzed Rearrangement of Tetrahydroquinoline Derivatives”)公开了一种通过在H_2SO_4或HNO_3-H_2SO_4或多磷酸中使喹啉化合物或相关化合物重排来制备取代的氨基茚满衍生物的方法,其中反应在100℃下进行1小时。该方法对环境不友好,因为为了从H_2SO_4中分离出产物,H_2SO_4应当大概被完全中和,从而产生大量的如上所述的液体废料。

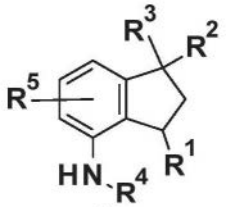
[0010] WO 2014/103811记载了通过N-乙酰基-2,2,4-三甲基四氢喹啉的异构化制备4-氨基-1,1,3-三甲基茚满,“将所述N-乙酰基-2,2,4-三甲基四氢喹啉加热至90℃,逐滴添加至

98重量%的硫酸(H_2SO_4)并保持在60℃下,然后将反应混合物加入至热水(98℃)中,将所得混合物在105℃下加热4小时,用27重量%的氢氧化钠水溶液(NaOH溶液)中和,并用甲苯萃取,得到4-氨基-1,1,3-三甲基茚满的甲苯溶液(190.4g甲苯溶液,其包含39.1重量%4-氨基-1,1,3-三甲基茚满,纯度为92.6%,产率为76.4%"(WO 2014/103811,参照实施例1-3)。该方法对环境不友好,因为为了从H_2SO_4中分离出产物,应通过添加NaOH将H_2SO_4完全中和,从而产生大量的废料。

[0011] 考虑到上述缺点,需要一种简化的方法,该方法可以在工业上且经济地实施,由可用的式(II)化合物一般性地制备取代的4-氨基茚满衍生物。在这种情况下,通过这种所期望的方法可获得的取代的4-氨基茚满衍生物应当优选以高产率和高纯度获得。特别地,所期望的方法应能够获得所需的目标化合物,而无需复杂的纯化方法,例如柱色谱法。特别地,所期望的方法应该使得能够获得所需目标化合物而在分离目标化合物的过程中不会产生大量的废料,特别是不用通过添加NaOH来中和H_2SO_4。

[0012] 现已发现,通过将式(II)的化合物在无水氟化氢(HF;CAS注册号:7664-39-3)中重排,可以高选择性并在非常温和的条件下制备4-氨基茚满衍生物。这是非常令人惊讶的,因为迄今尚未记载这种反应,并且本领域技术人员预期的是暴露于无水HF中将不会产生所需的4-氨基茚满,因为无水HF与例如硫酸相比是一种弱酸。另一个优点是,在该方法完成后,过量的HF只需在常压下简单蒸馏即可轻松地从产品中去除,最终甚至可将其回收和再循环。因此,本发明的新的制备方法防止了大量废料的产生。

[0013] 因此,本发明涉及新的制备通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法

[0014] 

(I)

[0015] 其中

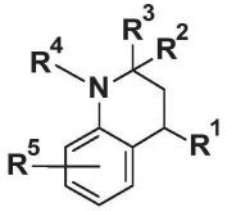
[0016] R^1为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基,

[0017] R^2、R^3各自相互独立地为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基,

[0018] R^4为CO-(C_1-C_4)-烷基,

[0019] R^5为氢、卤素或(C_1-C_4)-烷基,

[0020] 其特征在于使式(II)的化合物

[0021] 

(II)

[0022] 与无水HF反应,其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0023] 本发明还涉及新的制备如上述定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方

法,其中

[0024] R^1为甲基,

[0025] R^2、R^3各自相互独立地为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基,

[0026] R^4为CO-(C_1-C_4)-烷基,

[0027] R^5为氢、卤素或(C_1-C_4)-烷基。

[0028] 其特征在于使如上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应,其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0029] 另外,本发明还涉及新的制备如上述定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法,其中

[0030] R^1为(C_2-C_8)-烷基,

[0031] R^2、R^3各自相互独立地为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基,

[0032] R^4为CO-(C_1-C_4)-烷基,

[0033] R^5为氢、卤素或(C_1-C_4)-烷基,

[0034] 其特征在于使如上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应,其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0035] 在上述提及的式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的优选的、特别优选的以及尤其优选的定义在下文中说明。

[0036] 在式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的优选的定义为:

[0037] R^1为氢或(C_1-C_4)-烷基

[0038] R^2和R^3各自相互独立地为氢或(C_1-C_4)-烷基,

[0039] R^4为CO-$(C_1-C_4$-烷基),

[0040] R^5为氢或(C_1-C_4)-烷基。

[0041] 在式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的优选的定义还为:

[0042] R^1为甲基,

[0043] R^2和R^3各自相互独立地为氢或(C_1-C_4)-烷基,

[0044] R^4为CO-$(C_1-C_4$-烷基),

[0045] R^5为氢或(C_1-C_4)-烷基。

[0046] 在式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的优选的定义还为:

[0047] R^1为(C_2-C_4)-烷基,

[0048] R^2和R^3各自相互独立地为氢或(C_1-C_4)-烷基,

[0049] R^4为CO-$(C_1-C_4$-烷基),

[0050] R^5为氢或(C_1-C_4)-烷基。

[0051] 在式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的特别优选的定义为:

[0052] R^1为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基,

[0053] R^2和R^3各自相互独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基,

[0054] R^4为$CO-CH_3$(即乙酰基),

[0055] R^5为氢或甲基。

[0056] 在式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的特别优选的定义还为:

[0057] R^1为甲基,

[0058] R^2和R^3各自相互独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

[0059] R^4为CO-CH_3，

[0060] R^5为氢或甲基。

[0061] 在式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的特别优选的定义还为：

[0062] R^1为乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

[0063] R^2和R^3各自相互独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

[0064] R^4为CO-CH_3，

[0065] R^5为氢或甲基。

[0066] 在式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的尤其优选的定义为：

[0067] R^1、R^2和R^3各自为甲基，

[0068] R^4为CO-CH_3，

[0069] R^5为氢。

[0070] 在式(I)和(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的尤其优选的定义还为：

[0071] R^1为正丙基，

[0072] R^2和R^3各自为甲基，

[0073] R^4为CO-CH_3

[0074] R^5为氢。

[0075] 一般定义

[0076] 在上式给出的符号定义中，使用通常代表以下取代基的集合术语：

[0077] 卤素：氟、氯、溴和碘且优选氟、氯、溴，以及更优选氟、氯。

[0078] 烷基：具有1至8个、优选1至6个以及更优选1至4个碳原子的饱和的直链或支化的烃基，例如(但不限于)C_1-C_6-烷基，例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基。除非另有定义，否则所述定义也适用于作为复合取代基(例如环烷基烷基、羟基烷基等)的一部分的烷基。当烷基位于复合取代基的末端时，例如，如在烷基环烷基中时，位于起始端的复合取代基的部分，例如环烷基，可以独立地被烷基相同或不同地单取代或多取代。这同样还适用于其他基团(例如烯基、炔基、羟基、卤素、甲酰基等)位于末端的复合取代基。

[0079] 环烷基：具有3至8个、优选3至6个碳环成员的单环、饱和的烃基，例如(但不限于)环丙基、环戊基和环己基。除非另有定义，所述定义也适用于作为复合取代基(例如环烷基烷基等)的一部分的环烷基。

[0080] 方法的具体实施方式

[0081] 式(II)的1-酰基-三烷基-3,4-二氢-1H-喹啉是已知的并可根据WO 2014/103811制备(WO 2014/103811的参照实施例1-1)。

[0082] 本发明的方法通常在-10℃至80℃、优选0℃至50℃、更优选0℃至40℃、最优选0℃至30℃以及尤其优选10℃至20℃的温度下进行。

[0083] 所述方法通常在常压或在高压釜中高压下进行。

[0084] 无水HF的量可以在宽的范围内变化，但是优选为1至100摩尔当量，特别优选5至30摩尔当量，以及尤其优选5至20摩尔当量，在每种情况下，基于式(II)的化合物的总量计。

[0085] HF可以无水形式使用，作为在有机溶剂(醚，例如四氢呋喃(THF))中的溶液或作为水溶液使用。优选地，本发明的方法在无水HF中进行。

[0086] 所述方法优选不使用额外的有机溶剂，使用无水HF作为反应剂和溶剂进行。但是其可以用有机溶剂代替部分的无水HF，所述有机溶剂特别是醚，例如THF、二噁烷、乙醚、二甘醇二甲醚、甲基叔丁基醚(MTBE)、叔戊基甲基醚(TAME)、二甲醚、2-甲基-THF；腈，例如乙腈(ACN)或丁腈；酮，例如丙酮、甲基异丁基酮(MIBK)；芳香烃，例如甲苯、苯甲醚、二甲苯、均三甲苯；酯，例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯；醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇；碳酸酯，例如碳酸亚乙酯、碳酸亚丙酯；酰胺，例如N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮；卤代烃和卤代芳烃，特别是氯代烃，例如四氯乙烯、四氯乙烷、二氯丙烷、二氯甲烷(二氯甲烷，DCM)、二氯丁烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烷、三氯乙烯、五氯乙烷、二氟苯、1,2-二氯乙烷、氯苯、溴苯、二氯苯(尤其是1,2-二氯苯)、氯甲苯、三氯苯；氟化的脂族和芳族化合物，例如三氯三氟乙烷、三氟甲苯或4-氯三氟甲苯。

[0087] 优选地，HF以无水形式使用，任选地作为在有机溶剂中的溶液使用，更优选HF以具有20℃的沸点的无水形式使用(即，不含任何有机溶剂并不含水)。

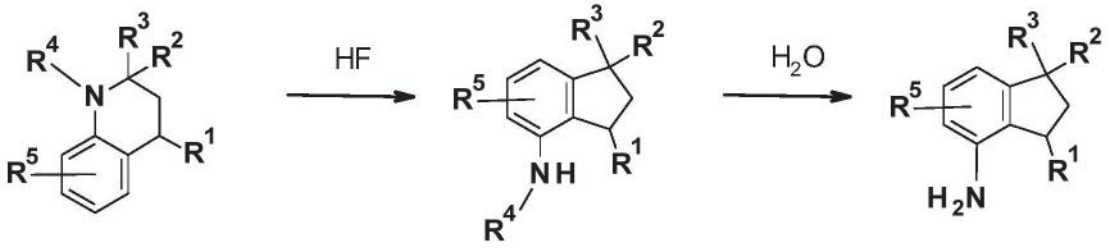
[0088] 在无水HF中的反应时间不是关键，通常可以在1至24小时(h)之间变化，优选在10至22h之间变化。

[0089] 根据本发明，将原料，即式(II)的化合物，与无水HF混合，并在上述定义的一定温度下搅拌一定的时间。为了分离产物，优选使用蒸馏除去过量的无水HF，得到(过滤出)式(I)的产物(沉淀物)。

[0090] 根据式(II)的化合物与无水HF反应后获得的反应混合物的后处理和分离方法，可以得到R^4为CO-(C_1-C_4-烷基)的式(I)的化合物或R^4为氢的式(III)的化合物，即游离胺(free amine)，如下文的方法方案以及制备实施例1和2所示。

[0091] 当通过蒸馏除去HF时，R^4为CO-(C_1-C_4-烷基)的式(I)的化合物作为固体从反应混合物中分离出。将固体用冷水(5-10℃)洗涤以除去痕量的HF并干燥。为了制备R^4为氢的式(III)的化合物，在除去HF后将水加入沉淀物中，并将该混合物加热至50℃至100℃的温度、优选60℃至100℃、特别优选80℃至100℃的温度并保持6至10小时。转换后，加入NaOH水溶液将介质的pH调节至8，将产物滤出或用有机溶剂萃取，并干燥。水的量可以在宽范围内变化，但优选为1至100摩尔当量，特别优选5至30摩尔当量，以及尤其优选5至20摩尔当量，在每种情况下基于式(I)的化合物的总量计。后处理和分离通常在常压下进行。

[0092] 方法方案

[0093] 

(Ⅱ) (Ⅰ) (Ⅲ)

[0094] 其中在式(I)、(II)和(III)中，取代基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5各自具有与式(I)、(II)和(III)的化合物的说明有关的这些取代基所提及的一般、优选、特别优选或尤其优选的含义。

[0095] 在下文中，描述本发明的优选的实施方案。

[0096] 第一个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0097] R^1为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基，

[0098] R^2、R^3各自相互独立地为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基，

[0099] R^4为CO-(C_1-C_4)-烷基，

[0100] R^5为氢、卤素或(C_1-C_4)-烷基，

[0101] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使如上所定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0102] 第二个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0103] R^1为甲基，

[0104] R^2、R^3各自相互独立地为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基，

[0105] R^4为CO-(C_1-C_4)-烷基，

[0106] R^5为氢、卤素或(C_1-C_4)-烷基，

[0107] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0108] 第三个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0109] R^1为(C_2-C_8)-烷基，

[0110] R^2、R^3各自相互独立地为氢、(C_1-C_8)-烷基或(C_3-C_8)-环烷基，

[0111] R^4为CO-(C_1-C_4)-烷基，

[0112] R^5为氢、卤素或(C_1-C_4)-烷基，

[0113] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0114] 第四个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0115] R^1为氢或(C_1-C_4)-烷基

[0116] R^2和R^3各自相互独立地为氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0117] R^4为CO-(C_1-C_4-烷基)，

[0118] R^5为氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0119] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0120] 第五个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0121] R^1为甲基，

[0122] R^2和R^3各自相互独立地为氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0123] R^4为CO-(C_1-C_4-烷基)，

[0124] R^5为氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0125] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0126] 第六个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0127] R^1为(C_2-C_4)-烷基，

[0128] R^2和R^3各自相互独立地为氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0129] R^4为CO-(C_1-C_4-烷基)，

[0130] R^5为氢或(C_1-C_4)-烷基，

[0131] 其特征在于式(II)的化合物在0℃至30℃的温度下使上述定义的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基的定义R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0132] 第七个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0133] R^1为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

[0134] R^2和R^3各自相互独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

[0135] R^4为CO-CH_3(即乙酰基)，

[0136] R^5为氢或甲基，

[0137] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0138] 第八个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0139] R^1为甲基，

[0140] R^2和R^3各自相互独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

[0141] R^4为CO-CH_3，

[0142] R^5为氢或甲基，

[0143] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0144] 第九个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0145] R^1为乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

[0146] R^2和R^3各自相互独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基，

[0147] R^4为CO-CH_3，

[0148] R^5为氢或甲基，

[0149] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0150] 第十个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0151] R^1、R^2和R^3各自为甲基，

[0152] R^4为CO-CH_3，

[0153] R^5为氢，

[0154] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0155] 第十一个优选的实施方案为制备如上所定义的通式(I)的取代的4-氨基茚满衍生物的方法，其中

[0156] R^1为正丙基，

[0157] R^2和R^3各自为甲基，

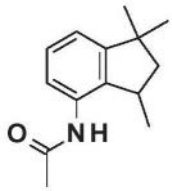
[0158] R^4为CO-CH_3

[0159] R^5为氢，

[0160] 其特征在于在0℃至30℃的温度下使上述定义的式(II)的化合物与无水HF反应，其中式(II)中所列的残基R^1、R^2、R^3、R^4和R^5的定义与式(I)中相同。

[0161] 制备实施例：

[0162] 实施例1：合成N-(1,1,3-三甲基茚满-4-基)乙酰胺(式(I)的化合物)

[0163] 

[0164] 首先将80g无水氟化氢(HF)加入到250mL聚四氟乙烯反应器中并冷却至0℃。加入21.7g(0.1mol)1-(2,2,4-三甲基-3,4-二氢喹啉-1-基)乙酮并使得反应混合物在1h内缓慢地升温至15℃。将反应混合物在该温度下搅拌20h，然后将70-75g HF蒸馏出并回收。将沉淀的固体滤出并用20ml的冷水洗涤三次，并干燥，得到21g熔点为115-116℃的呈浅黄色固体的N-(1,1,3-三甲基茚满-4-基)乙酰胺(产率97％)。

[0165] ^{1}H NMR(DMSO)δ:9.31(s,1H),7,22(d,1H),7,12(t,1H),6.95(d,1H),3,40(m,1H),2,13(dd,1H)2,03(s,3H),1,51(dd,1H),1,28(s,3H),1,18(d,3H),1,15(s,3H)ppm.

[0166] 同样，使用所述方法可获得化合物N-(1,1-二甲基-3-丙基茚满-4-基)乙酰胺，其中R^1为丙基。

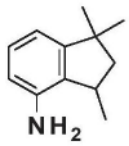
[0167] 与已知于EP 0654464和Cliffe等人(J.Chem.Soc.(C),1966,514-517:“The Acid-catalyzed Rearrangement of Tetrahydro喹啉Derivatives”)的方法相比，本发明的方法使得废料的量降低：

[0168] 根据EP 0654464,将55g的原料用于与50ml(即90g)浓H_2SO_4反应。为了分离出产物(4-氨基-1,1,3-三甲基茚满),加入50ml(即50g)水和150ml氨(35%水溶液;即150g)(以形成硫酸铵),并在萃取后分离出产物。总之,为了得到20g产物,则产生290g液体废料(硫酸铵的水溶液),这等于1g所需产物/13g液体废料。

[0169] Cliffe等人记载了通过用H_2SO_4加热使喹啉重排为氨基茚满衍生物。为了制备1g产物,需要10g H_2SO_4(浓),这在后处理后产生至少50-100g稀H_2SO_4。尽管未在文献中明确披露,但应完全中和该稀H_2SO_4,以分离出所需的氨基茚满衍生物,所述氨基茚满衍生物很容易与H_2SO_4形成水溶性盐。总之,据推测Cliffe等人的方法对于每单位产品而言也会产生更多的废料。

[0170] 与此相反,本发明的方法消耗最多1当量的无水HF,基于所用反应物的总量计,并且可完全回收用于重排的过量HF。

[0171] 实施例2(参照实施例):合成1,1,3-三甲基-茚满-4-胺(式(III)的化合物)

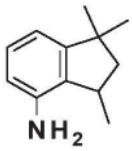
[0172] 

[0173] 首先将80g无水氟化氢加入到250mL聚四氟乙烯反应器中并冷却至0℃。加入21.7g(0.1mol)1-(2,2,4-三甲基-3,4-二氢喹啉-1-基)乙酮,并使得反应混合物缓慢地加热至19℃。将反应混合物在该温度下搅拌20h,然后将70-75g HF蒸馏出。加入60g水并将混合物在100℃下加热6h。然后用4-5ml的40%NaOH水溶液将溶液的pH调节至8,并将产物用乙酸乙酯萃取。蒸出有机溶剂,得到15.7g呈浅黄色油状的1,1,3-三甲基-茚满-4-胺(90%)。

[0174] 质谱:m/z 175。

[0175] 同样,使用所述方法可获得R^1为丙基的化合物1,1-二甲基-3-丙基-茚满-4-胺。

[0176] 实施例3(参照实施例):回收HF的1,1,3-三甲基-茚满-4-胺(式(1II)的化合物)的合成

[0177] 

[0178] 首先将80g无水氟化氢加入250mL聚四氟乙烯反应器中并冷却至0℃。加入21.7g(0.1mol)1-(2,2,4-三甲基-3,4-二氢喹啉-1-基)乙酮,并使得反应混合物缓慢地加热至19℃。将反应混合物在该温度下搅拌20h,并加入70ml甲苯。然后在常压下在30-40℃下蒸馏出HF,收集(75-78g)HF。加入60g水,并将两相混合物在100℃下加热6h。然后用2-3ml的40%NaOH水溶液将溶液的pH调节至8,分离出有机相,并在真空下除去甲苯,得到16g呈浅黄色油状的1,1,3-三甲基-茚满-4-胺。

[0179] 质谱:m/z175。