



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102858749 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 02

(21) 申请号 201180019764. X

(22) 申请日 2011. 04. 14

(30) 优先权数据  
10160439. 5 2010. 04. 20 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2012. 10. 19

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2011/055870 2011. 04. 14

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02011/131544 EN 2011. 10. 27

(73) 专利权人 先正达参股股份有限公司  
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 F·施莱特 T·维蒂格 M·洛米尔  
H·托布勒

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 张敏

(51) Int. Cl.  
C07D 231/14 (2006. 01)  
C07C 23/38 (2006. 01)

(56) 对比文件  
WO 2007/068417 A2, 2007. 06. 21, 权利要求  
1-27. (续)

审查员 张瑶

权利要求书3页 说明书15页

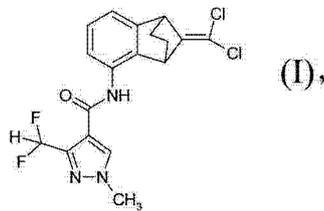
(54) 发明名称

吡唑羧酸酰胺的制备方法

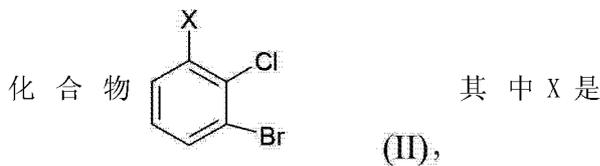
(57) 摘要

本发明涉及一种用于制备具有化学式 (I)

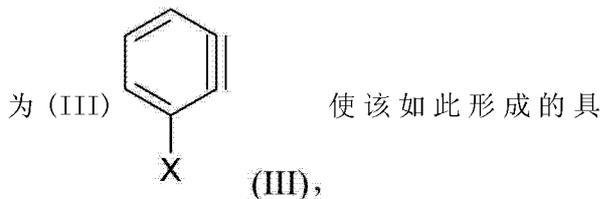
的化合物的方法



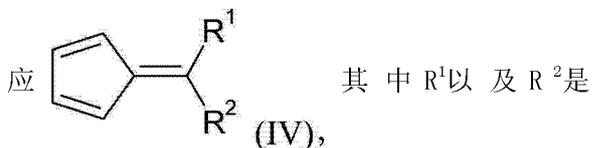
该方法包括:a)使一种具有化学式 (II) 的



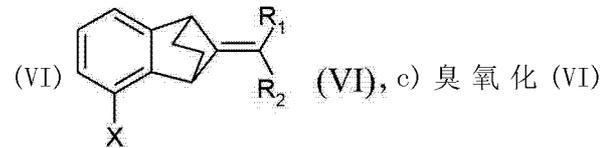
化合物与一种有机金属种类发生反应成



有化学式 (III) 的卤代苯炔与 (IV) 发生反



氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;成为 (V)b) 在一种金属催  
化剂的存在下,使 (V) 的化合物氢化成为



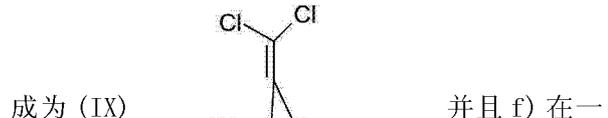
成为 (VII) d) 在一种



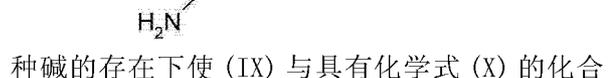
磷烷与 CCl<sub>4</sub>或 CHCl<sub>3</sub>的存在下,将 (VII) 转化成



为 (VIII) 并且 e) 在



一种催化剂的存在下,使 (VIII) 与 NH<sub>3</sub>发生反应



成为 (IX) 并且 f) 在一  
种碱的存在下使 (IX) 与具有化学式 (X) 的化合

CN 102858749 B

[ 接上页 ]

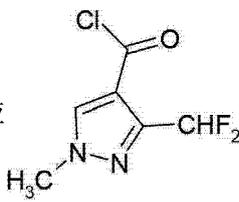
(56) 对比文件

1 - 14.

WO 2009/138375 A1, 2009. 11. 19, 权利要求

(57) 摘要

物发生反应

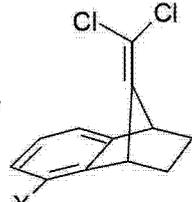


成为具

(X),

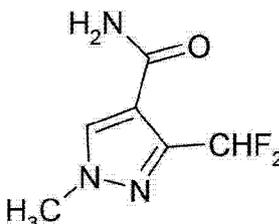
有化学式 (I) 的化合物 ;或者 e2) 使具有化学式

(VIII) 的化合物



(VIII),

在一种溶剂、一种碱、一种铜催化剂以及至少一种配体的存在下与 (Xa) 发生反应

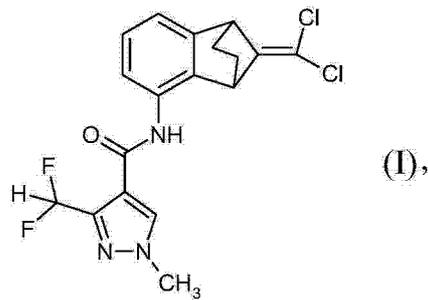


成为具有化学式

(Xa),

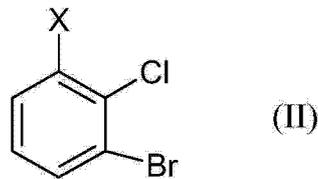
(I) 的化合物。

1. 一种用于制备具有以下化学式 I 的化合物的方法

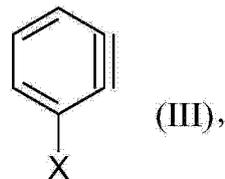


该方法包括：

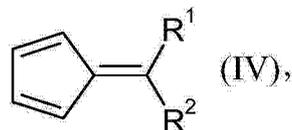
a) 使一种具有化学式 II 的化合物



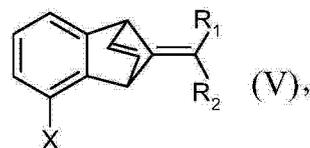
其中 X 是氯或溴，在一种惰性气氛中与一种 C<sub>1-6</sub> 烷基 - 或苯基锂或者 C<sub>1-6</sub> 烷基 - 或苯基镁卤化物发生反应成为具有化学式 III 的卤代苯炔



其中 X 是氯或溴；使该如此形成的具有化学式 III 的卤代苯炔与具有化学式 IV 的富烯发生反应

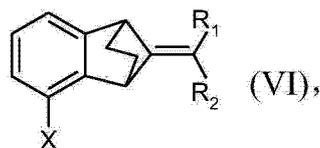


其中 R<sup>1</sup> 以及 R<sup>2</sup> 独立地是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基；产生一种具有化学式 V 的化合物



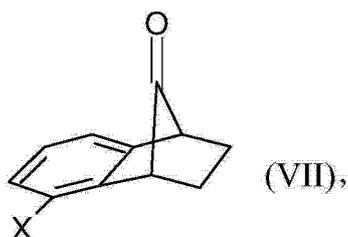
其中 R<sup>1</sup> 以及 R<sup>2</sup> 独立地是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基并且 X 是氯或溴；

b) 在威尔金森催化剂 ((RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)) 的存在下，使该具有化学式 V 的化合物氢化成为一种具有化学式 VI 的化合物



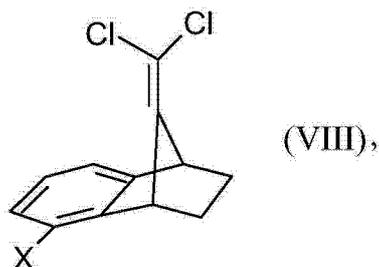
其中 R<sup>1</sup> 以及 R<sup>2</sup> 独立地是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基并且 X 是氯或溴；

c) 将具有化学 VI 的化合物臭氧化成为一种具有化学 VII 的化合物



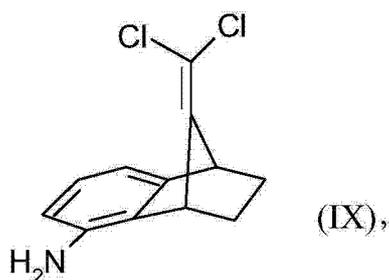
其中 X 是氯或溴；

d) 在一种磷烷与  $\text{CCl}_4$  或  $\text{CHCl}_3$  的存在下,将该具有化学式 VII 的化合物转化成为具有化学式 VIII 的化合物

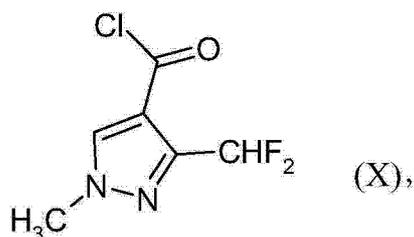


其中 X 是氯或溴；以及

e1) 在一种包含钯以及至少一种 Josiphos 配体的催化剂存在下,使该具有化学式 VIII 的化合物与  $\text{NH}_3$  发生反应成为具有化学式 IX 的化合物

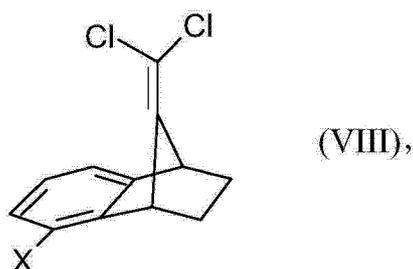


并且 f) 在一种碱的存在下使该具有化学式 IX 的化合物与一种具有化学式 X 的化合物发生反应

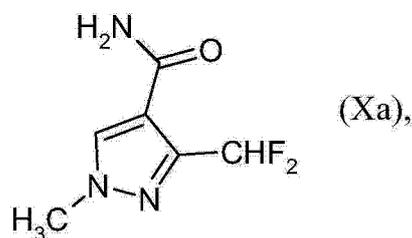


成为具有化学式 I 的化合物；或者

e2) 使具有化学式 VIII 的化合物



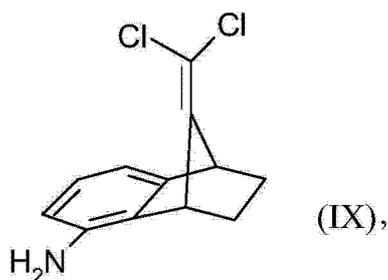
其中 X 是氯或溴 ; 在一种溶剂、一种碱、一种铜催化剂以及至少一种配体的存在下与具有化学式 Xa 的化合物发生反应, 其中所述配体选自 N,N' - 二甲基乙二胺、1,2- 双二甲基氨基环己烷、1,2- 二氨基环己烷、1,2- 苯二胺、4- 二甲基氨基吡啶、1,2- 双 (3- 氨基丙胺基) 乙烷、三亚乙基四胺、二亚乙基三胺和三 (2- 氨基基) 胺,



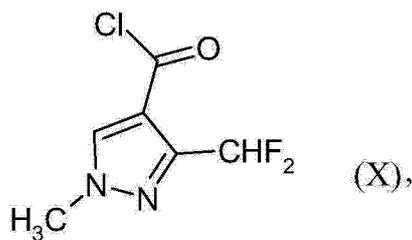
成为具有化学式 I 的化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中在步骤 d) 中, 在三苯基磷烷以及四氯化碳的存在下将具有化学式 VII 的化合物转化为具有化学式 VIII 的化合物。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 该方法包括在一种包含钼以及至少一种 Josiphos 配体的催化剂存在下, 使该具有化学式 VIII 的化合物与  $\text{NH}_3$  发生反应成为具有化学式 IX 的化合物



并且在一种碱的存在下使该具有化学式 IX 的化合物与一种具有化学式 X 的化合物发生反应



成为具有化学式 I 的化合物。

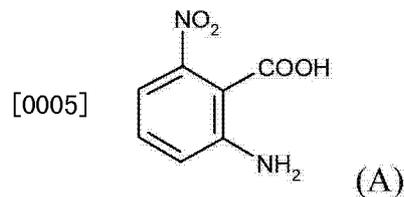
## 吡唑羧酸酰胺的制备方法

[0001] 本发明涉及用于制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺的方法以及对于这一方法有用的新颖中间物。

[0002] 该化合物 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺及其杀微生物特性描述于例如 WO 2007/048556 中。

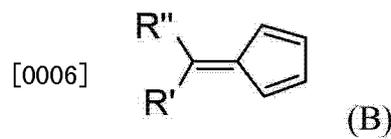
[0003] 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺的制备已知于 WO 2007/048556 中。所述化合物可以根据方案 1 和 4 通过以下来进行制备：

[0004] a) 使一种具有化学式 A 的化合物



在一种亚硝酸烷基酯的存在下与一种具有化学式 B 的化合物

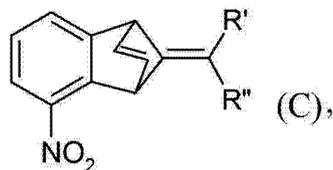
发生反应



其中 R' 以及 R'' 是例如 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, 成为一种具有化学式 C 的化

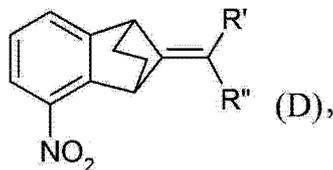
合物

[0007]



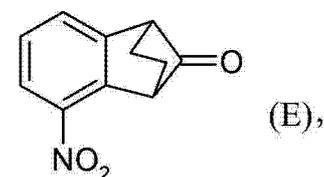
[0008] b) 在一种合适的金属催化剂的存在下, 使该具有化学式 C 的化合物氢化成为一种具有化学式 D 的化合物

[0009]



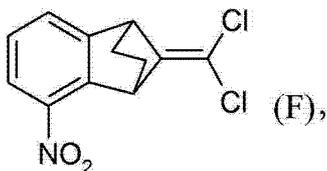
[0010] c) 将该具有化学式 D 的化合物进行臭氧化并且接着用一种还原剂进行处理成为一种具有化学式 E 的化合物

[0011]



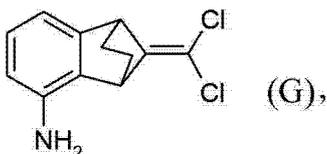
[0012] d) 在三苯基磷烷 / 四氯化碳的存在下, 使该具有化学式 E 的化合物发生反应成为具有化学式 F 的 2,9-二氯亚甲基-5-硝基-苯并降冰片烯

[0013]



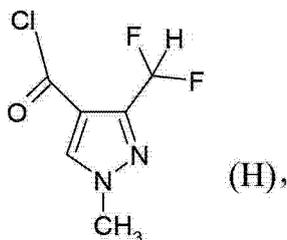
[0014] e) 在一种金属催化剂的存在下, 使该具有化学式 F 的化合物氢化成为具有化学式 G 的 2,9-二氯亚甲基-5-氨基-苯并降冰片烯

[0015]



[0016] f) 并且使该具有化学式 G 的化合物与一种具有化学式 H 的化合物发生反应

[0017]



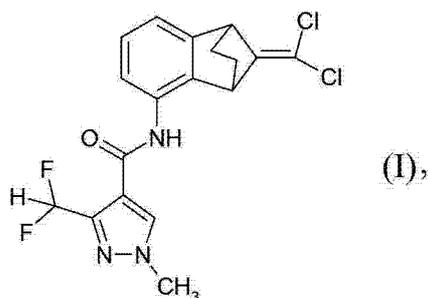
[0018] 成为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺。

[0019] 这一现有技术方法的一个显著缺点是高生产成本, 这使得这一方法不经济并且尤其不适合于大规模生产。

[0020] 因此本发明的目的是提供一种用于生产 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺的新颖方法, 该方法避免了该已知方法的缺点并且使之有可能以经济上有利的方式高产优质地制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺。

[0021] 因此, 根据本发明, 提供了一种用于制备具有化学式 I 的化合物的方法

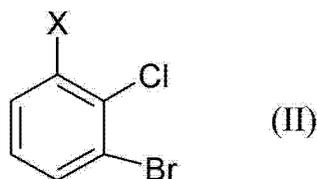
[0022]



[0023] 该方法包括:

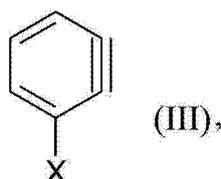
[0024] a) 使一种具有化学式 II 的化合物

[0025]



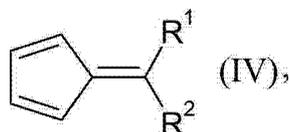
[0026] 其中 X 是氯或溴, 在一种惰性气氛下与一种有机金属种类(比如  $C_{1-6}$  烷基 - 或苯基锂或者  $C_{1-6}$  烷基 - 或苯基镁卤化物) 发生反应成为一种具有化学式 III 的卤代苯炔

[0027]



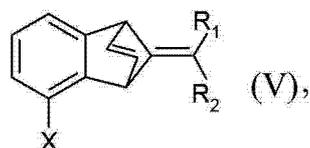
[0028] 其中 X 是氯或溴; 使该如此形成的具有化学式 III 的卤代苯炔与具有化学式 IV 的富烯发生反应

[0029]



[0030] 其中  $R^1$  以及  $R^2$  独立地是氢或  $C_1-C_6$  烷基; 成为一种具有化学式 V 的化合物

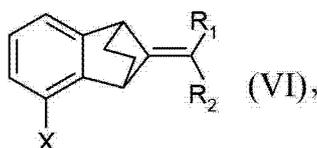
[0031]



[0032] 其中  $R^1$  以及  $R^2$  独立地是氢或  $C_1-C_6$  烷基并且 X 是氯或溴;

[0033] b) 在一种合适的金属催化剂的存在下, 使该具有化学式 V 的化合物氢化成为一种具有化学式 VI 的化合物

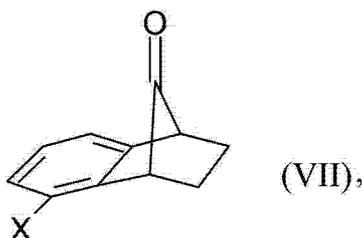
[0034]



[0035] 其中  $R^1$  以及  $R^2$  独立地是氢或  $C_1-C_6$  烷基并且 X 是氯或溴;

[0036] c) 将具有化学 VI 的化合物臭氧化成为一种具有化学 VII 的化合物

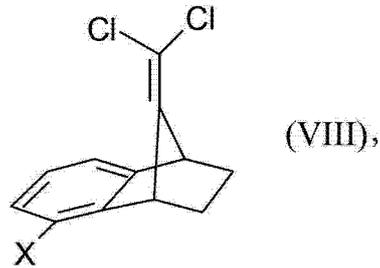
[0037]



[0038] 其中 X 是氯或溴;

[0039] d) 在一种磷烷与  $\text{CCl}_4$  或  $\text{CHCl}_3$  的存在下, 将该具有化学式 VII 的化合物转化成为具有化学式 VIII 的化合物

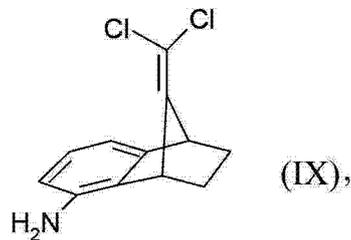
[0040]



[0041] 其中 X 是氯或溴; 并且

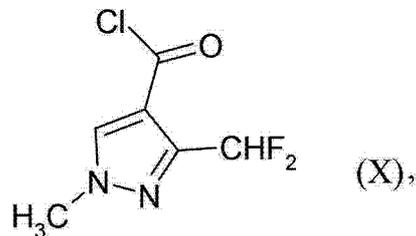
[0042] e1) 在一种包含钯以及至少一种配体的催化剂存在下, 使该具有化学式 VIII 的化合物与  $\text{NH}_3$  发生反应成为具有化学式 IX 的化合物

[0043]



[0044] 并且 f) 在一种碱的存在下使该具有化学式 IX 的化合物与一种具有化学式 X 的化合物发生反应

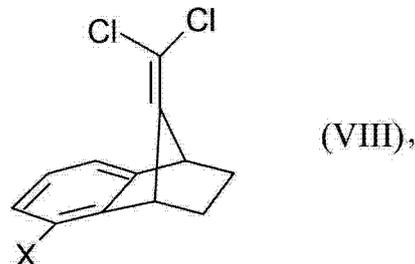
[0045]



[0046] 成为具有化学式 I 的化合物; 或者

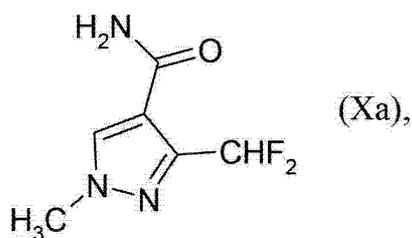
[0047] e2) 使一种具有化学式 VIII 的化合物

[0048]



[0049] 其中 X 是氯或溴(优选是溴); 在一种溶剂、一种碱、一种铜催化剂以及至少一种配体的存在下与具有化学式 Xa 的化合物发生反应

[0050]



[0051] 成为具有化学式 I 的化合物。

[0052] 本发明相对于现有技术方法的另一个显著优势是：不必使用不稳定的二氯富烯。

[0053]  $R^1$  以及  $R^2$  优选都是甲基。

[0054] 反应步骤 a)：

[0055] 具有化学式 II 的化合物(其中 X 是溴)是已知的并且披露于例如《荷兰皇家化学会志》(Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 81, 365(1962))中。具有化学式 II 的化合物(其中 X 是氯或溴)披露于例如 WO 2008/049507 中。

[0056] 可以通过所谓的桑德迈尔反应(Sandmeyer reaction)从 2,3-二氯-苯胺来制备 1-溴-2,3-二氯-苯。此类桑德迈尔反应可以通过在作为溴化试剂的溴化铜的存在下、在一种有机溶剂中(比如乙腈)、使用一种有机亚硝酸酯(比如亚硝酸叔丁酯或亚硝酸异戊酯)来进行(如描述于《有机化学杂志》(Journal of Organic Chemistry, 1977, 42, 2426-31)中的)或者通过一种两步反应来进行,该两步反应包括使用无机亚硝酸盐在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $15^{\circ}\text{C}$  的温度下在一种酸性水反应介质中进行重氮化并且然后将该反应混合物添加至溴化亚铜溶液中(如描述于 Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique, 1932, 51, 98-113 以及 JP-6-2114-921 中的)。

[0057] 具有化学式 IV 的化合物是已知的并且描述于例如 WO 2007/068417 中。取决于该具有化学式 III 的卤代苯炔的产生方式,该方法是在一种有机溶剂中(比如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙醚、叔丁基甲基醚、甲基-乙基-酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯或者芳香族烃或脂肪族烃(例如,甲苯、二甲苯、苯、己烷、戊烷)或石油醚)以及在从  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $+10^{\circ}\text{C}$  的温度下(该温度可以升至环境温度或更高的温度以完成该反应)进行。

[0058] 对于这一反应步骤而言,优选的有机金属种类是  $\text{C}_{1-6}$  烷基-或苯基锂或者  $\text{C}_{1-6}$  烷基-或苯基镁卤化物,具体是正丁基锂、异丙基镁溴化物或异丙基镁氯化物。

[0059] 具有化学式 (V) 的 5-氯-或 5-溴苯并降冰片二烯可以通过以下过程而得以分离:在一种水介质(例如在饱和氯化铵溶液中)中淬灭该反应混合物,在一种溶剂(比如乙酸乙酯)中对该产物进行萃取,用例如盐水以及水洗涤该溶剂萃取物,将其干燥并且蒸发溶剂以获得卤代苯并降冰片二烯 (V),可以通过溶剂(比如己烷)结晶作用对该卤代苯并降冰片二烯 (V) 进行进一步的纯化。这一反应描述在 WO 2007/068417 中。

[0060] 反应步骤 b)：

[0061] 对于相应的经硝基/胺取代的降冰片烯,可以使用描述在 WO 2007/068417 中的方法来进行反应 b)。氢化的程度可以例如通过使用威尔金森催化剂(Wilkinson's catalyst) ( $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ) 来进行控制。具有化学式 VI 的化合物可以在如描述在 PCT/EP2009/067283 中的第 30 页上的反应 a 或 b 的过程中产生。可以根据已知的程序(例如 HPLC)来分离这些化合物。

[0062] 反应步骤 c)：

[0063] 具有化学式 VII 的化合物可以这样获得：从具有化学式 VI 的 9-亚烷基-苯并降冰片烯，使用标准的臭氧分解条件（在二氯甲烷中在  $-70^{\circ}\text{C}$ ），接着是一种还原处理（work up），该处理包括比如以下的还原剂：三苯基磷烷（J. J. Pappas 等人，《有机化学杂志》（J. Org. Chem. 33, 787 (1968)））、二甲基硫（J. J. Pappas 等人，《四面体快讯》（Tetrahedron Letters, 7, 4273 (1966)））、亚磷酸三甲酯（W. S. Knowles 等人，《有机化学杂志》（J. Org. Chem. 25, 1031 (1960)））或锌 / 乙酸（R. Muneyuki 与 H. Tanida, 《有机化学杂志》（J. Org. Chem. 31, 1988 (1966)））。合适的溶剂是例如二氯甲烷、氯仿以及甲醇。

[0064] 反应步骤 d)：

[0065] 根据或类似于由 H-D. Martin 等人《化学报告》（Chem. Ber. 118, 2514 (1985)）、S. Hayashi 等人《化学快讯》（Chem. Lett. 1979, 983）或 M. Suda 《四面体快讯》（Tetrahedron Letters, 22, 1421 (1981)）所描述的程序，具有化学式 VIII 的化合物可以通过具有化学式 VII 的化合物与原位产生的二卤代亚甲基磷烷  $\text{RP}=\text{C}(\text{Cl})\text{Cl}$  的维蒂希烯化反应（Wittig olefination）来获得，其中 R 是三苯基、三  $\text{C}_{1-4}$  烷基或三二甲胺。

[0066] 合适的溶剂是例如乙腈或  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，优选是乙腈。

[0067] 该温度是在环境温度与  $60^{\circ}\text{C}$  之间变化，优选是  $50^{\circ}\text{C}$ – $60^{\circ}\text{C}$  的范围，特别是  $60^{\circ}\text{C}$ 。一种优选的磷烷是三苯基磷烷，能以 2.2–8 当量（优选是 2.2 当量）的量来使用。该四氯化碳能以 1.5–5 当量（优选是 1.5 当量）的量来使用。 $\text{CCl}_4:\text{PPh}_3$  的比率是从 1:2 一直到 1:1.7。该反应还可以用氯仿代替四氯化碳来进行。四氯化碳是优选的。

[0068] 该具有化学式 VIII 的化合物是新颖的，是特别研发用于根据本发明的方法并且因此构成本发明的另一个目的。

[0069] 反应步骤 e1)：

[0070] 对于两种方法变体步骤 e1) 至步骤 f) 以及步骤 e2)，变体步骤 e1) 至步骤 f) 是优选的。在该方法中使用的包含钯以及至少一种配体的催化剂总体上是从一种钯前体以及至少一种合适的配体来形成。在该方法于一种溶剂中进行的情况下，该络合物通常是溶于该溶剂。在这一方法的上下文中，钯络合物清楚地包括由环有机钯化合物（“钯环”）以及仲磷烷配体组成的那些。

[0071] 该钯复合体可以用作一种鲁棒性的（robust）、预形成的种类或可以在原位形成。典型地，它是通过使一种钯前体与至少一种合适的配体发生反应来制备。在不完全转化的情况下，残留量的该钯前体或配体在该反应混合物中可以不溶解地存在。

[0072] 有用的钯前体可以选择乙酸钯、氯化钯、氯化钯溶液、钯<sub>2</sub>-(二苯亚甲基丙酮)<sub>3</sub> 或钯-(二苯亚甲基丙酮)<sub>2</sub>、二苯亚甲基丙酮-四(三苯基磷烷)、钯/碳、钯二氯-双(苄腈)、钯-(三-叔-丁基磷烷)<sub>2</sub> 或钯<sub>2</sub>-(二苯亚甲基丙酮)<sub>3</sub> 和钯-(三-叔-丁基磷烷)<sub>2</sub> 的混合物。

[0073] 有用的配体是例如，叔磷烷配体、N-杂环碳烯配体以及磷烷酸（phosphanic acid）配体。叔磷烷配体总体上是两种类型：单齿与二齿配体。单齿配体可占据一个钯配位点而二齿配体占据两个配位点并且因此能够整合这些钯种类。

[0074] 以下是叔磷烷、N-杂环碳烯以及磷烷酸配体以及具有仲磷烷配体的钯环的实例。

[0075] (A) 单齿磷烷配体：

[0076] 三-叔-丁基磷烷、三-叔-丁基磷四氟硼酸盐（“ $\text{P}(\text{tBu})_3\text{HBF}_4$ ”）、三-邻-甲苯

基磷烷 (“P(oToI)<sub>3</sub>”)、三-环己基磷烷 (“P(Cy)<sub>3</sub>”)、2-二-叔-丁基-磷烷基-1,1'-联苯 (“P(tBu)<sub>2</sub>BiPh”)、2-二-环己基-磷烷并-1,1'-联苯 (“P(Cy)<sub>2</sub>BiPh”)、2-二环己基磷烷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯 (“x-Phos”) 以及叔-丁基-二-1-金刚烷基-磷烷 (“P(tBu)(Adam)<sub>2</sub>”)。

[0077] 在 US-2004-0171833 中可以找到关于单齿磷烷配体的更多信息。

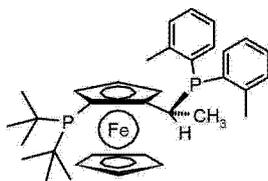
[0078] (B) 二齿叔磷烷配体：

[0079] (B1) 二磷烷配体：

[0080] (B1.1) 二茂铁基-二磷烷配体 (“Josiphos” 配体)：

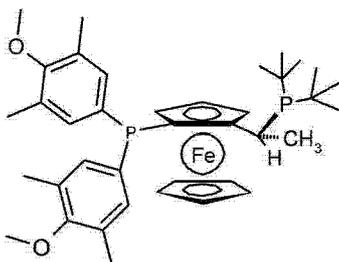
[0081] 1,1'-双(二苯基磷烷基)二茂铁 (dppf)、1,1'-双(二-叔-丁基磷烷基)-二茂铁、(R)-(-)-1-[(S)-2-(双(4-三氟甲基苯基)磷烷基)二茂铁基]乙基-二-叔-丁基磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二(3,5-双-三氟甲基苯基)磷烷基)二茂铁基]乙基二环己基磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二(3,5-双-三氟甲基苯基)磷烷基)二茂铁基]乙基二(3,5-二甲基苯基)磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二环己基磷烷、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二苯基磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)磷烷基)二茂铁基]乙基二环己基磷烷、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二-呋喃基磷烷基)二茂铁基]乙基二-3,5-二甲苯基磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二环己基磷烷、(R)-(+)-1-[(R)-2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二环己基磷烷、(S)-(+)-1-[(R)-2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二环己基磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二(3,5-二甲基苯基)磷烷、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二-叔-丁基-磷烷基)二茂铁基]乙基-二-o-甲苯基磷烷

[0082]

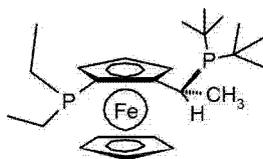


[0083] (R)-(-)-1-[(S)-2-(双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)磷烷基)二茂铁基]-乙基-二-叔-丁基磷烷

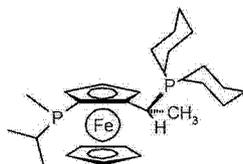
[0084]



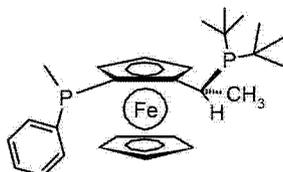
[0085] (R)-(-)-1-[2-(二乙基磷烷基)二茂铁基]-乙基-二-叔-丁基磷烷  
[0086]



[0087] (R)-(-)-1-[2-(P-甲基-P-异丙基-磷烷基)二茂铁基]-乙基二环己基磷烷  
[0088]



[0089] (R)-(-)-1-[2-(P-甲基-P-苯基-磷烷基)二茂铁基]-乙基-二-叔-丁基磷烷  
[0090]



[0091] 及其外消旋混合物,尤其是1-[2-(二-叔-丁基磷烷基)二茂铁基]-乙基-二-邻-甲苯基磷烷、1-[2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]-乙基二-叔-丁基磷烷以及1-[2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]-乙基二环己基磷烷的外消旋混合物。

[0092] (B1.2) 二萘基-双磷烷配体:

[0093] 2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-二萘基("BINAP")、R-(+)-2,2'-双(二-对-甲苯基磷烷基)-1,1'-二萘基("To1-BINAP")、外消旋2,2'-双(二-p-甲苯基磷烷基)-1,1'-二萘基("外消旋 To1-BINAP")。

[0094] (B 1.3) 9,9-二甲基-4,5-双(二苯基-磷烷基)-咕吨("Xantphos")。

[0095] (B2) 氨基磷烷基 2 配体:

[0096] (B2.1) 联苯基配体:

[0097] 2-二环己基磷烷基-(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯("PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh")

[0098] 2-二-叔-丁基磷烷基-(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯("P(tBu)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh")。

[0099] (C) N-杂环碳烯配体:

[0100] 1,3-双-(2,6-二异丙基苯基)-咪唑鎓氯化物("I-Pr")、1,2-双(1-金刚烷基)-咪唑鎓氯化物("I-Ad")以及1,3-双-(2,6-甲基苯基)-咪唑鎓氯化物("I-Me")。

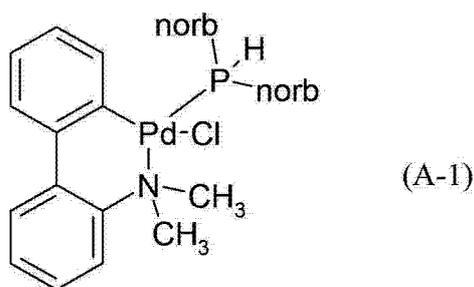
[0101] (D) 磷烷酸配体:

[0102] 二-叔-丁基-磷烷氧化物。

[0103] (E) 包含仲磷烷配体的钯环:

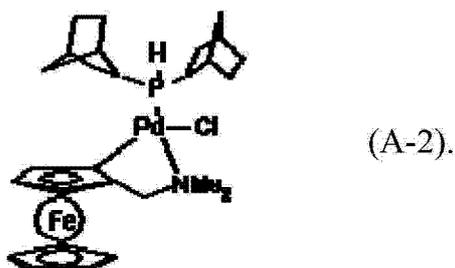
[0104] 具有化学式(A-1)的络合物

[0105]



[0106] 其中“norb”是降冰片基,以及具有化学式 (A-2) 的络合物

[0107]



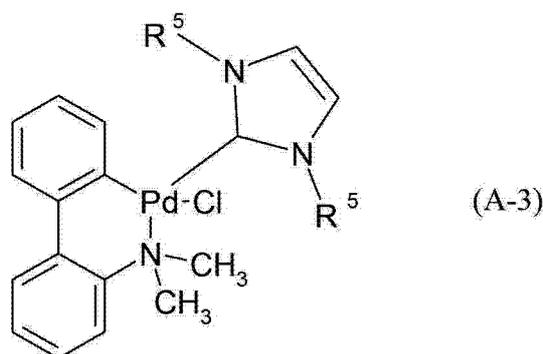
[0108] 该钯络合物 (A-1) 以代号“SK-CC01-A”描述于《合成快讯》(Synlett., 2549-2552(2004))中。该络合物 (A-2) 以代号“SK-CC02-A”描述于《合成快讯》(Synlett (同前))中。

[0109] 例如,包含磷烷酸配体的钯络合物的另外的例子以代号“POPd”、“POPd2”以及“POPd1”描述于《有机化学杂志》(J. Org. Chem. 66, 8677-8681)中。

[0110] 包含 N-杂环碳烯配体的钯络合物的其他实例是

[0111] 萘醌-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-钯([“Pd-NQ-IPr”]<sub>2</sub>)、二乙烯-四甲基硅氧烷-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-钯(“Pd-VTS-IPr”)、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-二氯化钯(“Pd-Cl-IPr”)、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-二乙酸钯(“Pd-OAc-IPr”)、烯丙基-1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基-氯化钯(“Pd-Al-Cl-IPr”)以及具有化学式 (A-3) 的化合物:

[0112]



[0113] 其中 R<sup>5</sup> 是 2,6-二异丙基苯基或 2,4,6-三甲基苯基。在《有机快讯》(Organic Letters, 4, 2229-2231(2002))以及《合成快讯》(Synlett., 275-278, (2005))可以发现有关 [Pd-NQ-IPr]<sub>2</sub>、Pd-VTS-IPr、Pd-Cl-IPr、Pd-OAc-IPr 以及 Pd-Al-Cl-IPr 的更多信息。在《有机快讯》(Organic Letters, 5, 1479-1482(2003))中可以发现有关具有化学式 (A-3) 的化合物的更多信息。

[0114] 单一的钯络合物或不同钯络合物的混合物可以用在该方法中以制备具有化学通

式 (XI) 的化合物。

[0115] 对于这些钯复合物的形成尤其有用的钯前体是选自乙酸钯、钯<sub>2</sub>-(二苯亚甲基丙酮)<sub>3</sub>、钯-(二苯亚甲基丙酮)<sub>2</sub>、氯化钯溶液或钯<sub>2</sub>-(二苯亚甲基丙酮)<sub>3</sub>和钯-(三-叔-丁基磷烷)<sub>2</sub>的混合物的那些。乙酸钯是尤其有用的,氯化钯也是。

[0116] 至少一种配体用于该钯络合物的形成。通常,该钯络合物具有至少一种选自以下的配体:一种单齿叔磷烷配体、二齿叔磷烷配体以及 N-杂环碳烯配体,并且典型地是至少一种选自以下的配体:一种二茂铁基-二磷烷配体、二萘基-二磷烷配体以及氨基磷烷配体。

[0117] 尤其适合的是包含至少一种选自以下的配体的钯络合物:三-叔-丁基磷、P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>、P(oTol)<sub>3</sub>、P(Cy)<sub>3</sub>、P(tBu)<sub>2</sub>BiPh、P(Cy)<sub>2</sub>BiPh、x-Phos、P(tBu)(Adam)<sub>2</sub>、(R)-(-)-1-[ (S)-2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷、外消旋 1-[2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷、(R)-(-)-1-[ (S)-2-(二-叔-丁基-磷烷基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基磷烷、外消旋 1-[2-(二-叔-丁基-磷烷基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基磷烷、dppf、1,1'-双(二-叔-丁基磷烷基)-二茂铁、(R)-(-)-1-[ (S)-2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二环己基磷烷、外消旋 1-[2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二环己基磷烷、(R)-(-)-1-[ (S)-2-(二苯基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷、BINAP、Tol-BINAP、外消旋 Tol-BINAP、Xantphos、PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh、P(tBu)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh、I-Pr、I-Ad 以及 I-Me,以及一种具有化学式 (A-3) 的钯络合物,其中 R<sup>5</sup> 是 2,6-二异丙基苯基或 2,4,6-三甲基苯基。

[0118] 优选的是具有至少一种选自以下的配体的钯络合物:三-叔-丁基磷、P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>、P(tBu)<sub>2</sub>BiPh、P(Cy)<sub>2</sub>BiPh、x-Phos、(R)-(-)-1-[ (S)-2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷、外消旋 1-[2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷、(R)-(-)-1-[ (S)-2-(二-叔-丁基-磷烷基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基磷烷、外消旋 1-[2-(二-叔-丁基-磷烷基)二茂铁基]乙基二-邻甲苯基磷烷、dppf、PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh 以及 I-Pr。

[0119] 尤其感兴趣的是包含至少一种选自以下组的配体的钯络合物:

[0120] (i) 三-叔-丁基磷、P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>、P(tBu)<sub>2</sub>BiPh、P(Cy)<sub>2</sub>BiPh、x-Phos、PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh 以及 I-Pr;

[0121] (ii) 三-叔-丁基磷、P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>、PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh 以及 I-Pr;

[0122] (iii) 三-叔-丁基磷以及 P(tBu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>; 以及

[0123] (iv) (R)-(-)-1-[ (S)-2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷以及外消旋 1-[2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷。

[0124] 优选的是包含配体 PCy<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>BiPh、I-Pr、(R)-(-)-1-[ (S)-2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷或外消旋 1-[2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷的钯络合物。

[0125] 一种优选的络合物是其中该前体是氯化钯并且该配体是 (R)-(-)-1-[ (S)-2-(二环己基磷烷基)二茂铁基]乙基二-叔-丁基磷烷。

[0126] 该钯络合物以一种催化量在具有化学式 (II) 的化合物的制备中使用,就具有化学式 (IV) 的化合物而言通常是以从 1:10 至 1:10000 的摩尔比,典型的是以 1:100 至 1:1000

的摩尔比,例如 1:500 至 1:700 或大约 1:600。该络合物可以预形成或者通过将该前体与配体混合在一起而原位形成,该前体与配体总体上是以等摩尔或大约等摩尔的量使用。

[0127] 对于反应步骤 f) 而言,一种尤其优选的钯催化剂是  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (优选的负载量是 3-5mol%, 尤其是 4mol%), 一种选自以下的配体: Josiphos、DavePhos (例如 2-二环己基磷烷基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯) 或 Xantphos (4,5-双(二苯基磷烷基)-9,9-二甲基咕吨) 类型, 优选的是 Josiphos 类型, 特别是 Josiphos SL-J009-1, 它是 (2R)-1-[(1R)-1-[双(1,1-二甲基乙基)磷烷基]乙基]-2-(二环己基磷烷基)二茂铁 (优选的量是 3-5mol%, 尤其是 4.4mol%)。

[0128] 在 0.9 至 1.1MPa (优选是 1 至 1.05MPa) 的压力下有利地添加  $\text{NH}_3$ 。

[0129] 该反应是优选是在从  $80^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$  (优选是  $100^\circ\text{C}$  至  $120^\circ\text{C}$ ) 的温度下、从 1.4 至 2.6MPa 的压力下 (优选是 1.5 至 2.2MPa, 尤其是 2.2MPa) 进行。优选的溶剂是醚, 比如二甲醚。

[0130] 反应步骤 f) :

[0131] 具有化学式 X 的化合物是已知的并且披露于例如 US-5,093,347 中。

[0132] 对于反应步骤 f) 而言, 优选的碱是胺, 比如三乙胺、或碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠、碳酸氢钾、或 NaOH, 优选是三乙胺或 NaOH。

[0133] 优选的溶剂是二甲苯、甲苯或氯苯。该反应优选是在从  $-10^\circ\text{C}$  至  $90^\circ\text{C}$  (优选是从  $70^\circ\text{C}$  至  $80^\circ\text{C}$ ) 的温度下进行。

[0134] 反应步骤 e2) :

[0135] 具有化学式 Xa 的化合物例如描述于 PCT/EP2009/067286 中。

[0136] 反应步骤 e2) 是在从  $100^\circ\text{C}$  至  $180^\circ\text{C}$  (优选是在  $130^\circ\text{C}$ ) 的温度下进行。加热有可能是在回流或在微波辐射下在一个密封瓶、开口烧瓶中, 优选是在一个密封瓶中。

[0137] 可以使用酰胺 (DMF、NMP)、醇 (环己醇)、醚 (二甘醇二甲醚、二噁烷)、亚砜 (DMSO)、烃 (均三甲苯、甲苯)、腈 (丁腈) 及其混合物 (甲苯 / 甲醇、甲苯 / 环己醇、二噁烷 / 甲醇、二噁烷 / 水) 作为溶剂, 优选是甲苯以及二噁烷。

[0138] 可以使用 Cu(0)、Cu(I) 或 Cu(II) 盐作为铜源。实例是 Cu(0) 粉、Cu(I) 碘化物、Cu(I) 噻吩羧酸盐、Cu(II) 酞菁、Cu(II) 乙酸盐、Cu(II) 氧化物、Cu(II) 氯化物、Cu(II) 溴化物、Cu(II) 五水合硫酸盐及其混合物, 优选是 Cu(II) 氧化物以及 Cu(II) 氯化物。

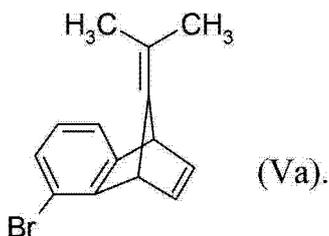
[0139] 该铜催化剂能以 2mol-% 与 330mol-% 之间的量使用, 优选是 8-12mol-%, 尤其是 10mol-%。如果使用 Cu(0), 则该量优选是  $>100\text{mol}\%$ 。

[0140] 对于有效的催化而言, 通常要求配体。实例是 N,N'-二甲基乙二胺、1,2-双二甲基氨基环己烷、1,2-二氨基环己烷、1,2-苯二胺、4-二甲基氨基吡啶、1,2-双(3-氨基丙胺基)乙烷、三亚乙基四胺、二亚乙基三胺、三(2-氨基乙基)胺。优选地, 使用 N,N'-二甲基乙二胺。可以使用碳酸盐作为碱, 例如碳酸铯并且优选是碳酸钾。该转化总体上是在 5-24 小时之后完成。

[0141] 制备实例:

[0142] 步骤 a): 具有化学式 Va 的 5-溴-9-异亚丙基-1,4-二氢-1,4-桥亚甲基-萘的制备

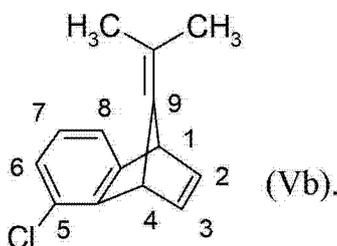
[0143]



[0144] 在  $-5^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$ ，在氮气氛下，在 10 分钟之内，向 1,2,3-三溴-苯(4.34g, 13.8mmol)和 6,6-二甲基富烯(2.38g, 测定 92.6%, 20.7mmol)在干甲苯(60ml)中的搅拌溶液里滴加 5.5ml 的 2.5M 的正-丁基锂(14.5mmol)的甲苯溶液。在  $0^{\circ}\text{C}$  下再 10 分钟并且在环境温度下 2 小时之后，将该反应混合物倾倒在饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯进行萃取，用盐水以及水洗涤，用硫酸钠进行干燥并进行蒸发。以己烷在硅胶上对该粗材料进行纯化给出 2.38g 呈黄色油状的所希望的产物(g. l. c 测定为 84%，产率 55%)。这一反应还披露在 WO 2007/068417 中。

[0145] 具有化学式 Vb 的 5-氯-9-异亚丙基-1,4-二氢-1,4-桥亚甲基-萘的制备

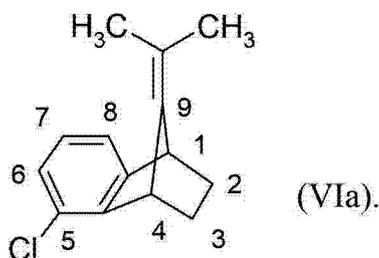
[0146]



[0147] 在  $-8^{\circ}\text{C}$  至  $-15^{\circ}\text{C}$ ，在氮气氛下，在四氢呋喃中(50ml, 0.1mol)，将 2-溴-1,3-二氯苯(22.59g, 0.1mol)在干甲苯(100ml)中的溶液与 2M 异丙基氯化镁反应 1 小时。接着在  $0^{\circ}\text{C}$  下添加 6,6-二甲基富烯(13.03g, 测定 97.8%, 0.12mol)，随后加热至回流温度持续 10 小时。用饱和氯化铵水溶液进行水性处理(work up)并且进行乙酸乙酯萃取，接着用盐水以及水进行洗涤并用硫酸钠进行干燥给出粗制材料，通过利用己烷的硅胶色谱法对该粗制材料进行纯化以给出呈黄色固体状的所希望的产物(19.03g, g. l. c 测定 95.2%，产率 83.6%)。这一反应还披露在 WO 2007/068417 中。

[0148] 步骤 b)：具有化学式 VIa 的 5-氯-9-异亚丙基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘的制备：

[0149]



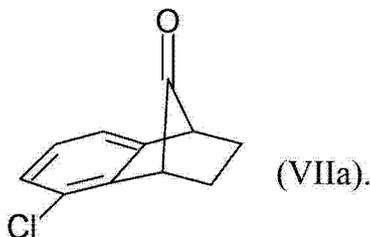
[0150] 将 170g 的 5-氯-9-异亚丙基-1,4-二氢-1,4-桥亚甲基-萘(0.785mol)、0.5g 的 Pd 10% (0.2mmol) 以及 1 升 THF 装入一个氢化反应器。在环境温度下加入 19 升氢气；在 0.05MPa 的压力下进行该反应。转化完成之后，将该反应混合物用 hyflo 进行过滤并且将产物溶液蒸发以给出 167g 产物(纯度：92%，产率：90%)。将该产物利用 MeOH 进行结晶、过

滤并且干燥。纯度 :97.54%

[0151] NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.0-7.1ppm(m, 3H, aromatic), 4.05ppm(m, 1H, CH), 3.85ppm(m, 1H, CH), 1.9-2ppm(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.7(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.65(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.2-1.3(m, 2H, CH<sub>2</sub>)。

[0152] 步骤 c): 具有化学式 VIIa 的 5-氯-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-9-酮的制备:

[0153]

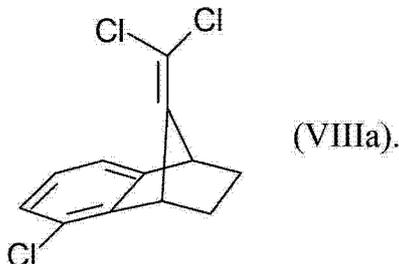


[0154] 在一个 20 升反应器中,将 600g 的 5-氯-9-异亚丙基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘(27.43mol)装入 13l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 0.5l 的 MeOH 的混合物中。将该反应混合物冷却降至 -40° C 并且加入臭氧流(55kg/h)直到颜色改变。该臭氧残余消除之后,添加 PPh<sub>3</sub> (23.83mol) 并且将反应混合物加热至环境温度。通过色谱法完成纯化。421g 白色固体产物得以分离,纯度 >98%。

[0155] NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.1-7.3ppm(m, 3H, 芳香族的), 3.6ppm(d, 1H, CH), 3.4ppm(d, 1H, CH), 2.1-2.3ppm(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.3-1.5ppm(m, 2H, CH<sub>2</sub>)。

[0156] 步骤 d): 具有化学式 VIIIa 的 5-氯-9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘的制备:

[0157]



[0158] 在环境温度下,向 50g 的 5-氯-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-9-酮和 520ml 乙腈的溶液中分部分添加 157g (2.2 当量) PPh<sub>3</sub>。然后经 40min 给予 60g 的 CCl<sub>4</sub> (1.5 当量)。将该反应混合物加热至 60° C 并且进行搅拌直到转化完成。将该反应混合物进行蒸馏以给出 259g 粗制油。

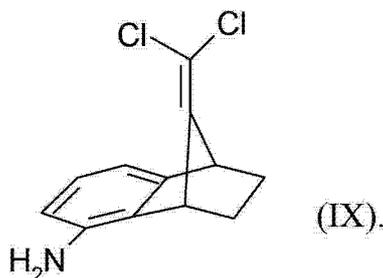
[0159] 添加 500g 冰水以及 500ml 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。在相分离以后,用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 对水相进行洗涤。用盐水洗涤合并的有机相并且将这些有机相蒸馏出。

[0160] 为了纯化该粗制油,添加 400ml 丙酮并且将该油在 50° C 进行溶解。通过添加 500ml 己烷,产物得以沉淀。将该产物滤出并且用 150ml 己烷进行洗涤。将该母液进行蒸发并且如先前描述地进行再结晶;重复这一操作两次。总计获得 66.1g 棕色油,将其在硅上进行纯化(AcOEt/ 环己烷 :1/9) 以给出 62.8g 具有化学式 VIIa 的化合物。产率 :93.2%。

[0161] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =7.13-7.03(m, 3H, Ar-H); 4.18-4.17(m, 1H); 3.97-3.96(m, 1H); 2.15-2.07(m, 2H); 1.45-1.32(m, 2H)。

[0162] 步骤 e1):从 5-溴-9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘起始制备具有化学式 IX 的 9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基胺:

[0163]



[0164] 催化剂的制备:将 8.98mg 乙酸钨(0.040mmol)以及 22mg 的 Josiphos 配体 (Josiphos SL-J009-1, (2R)-1-[(1R)-1-[双(1,1-二甲基乙基)磷烷基]乙基]-2-(二环己基磷烷基)二茂铁(Solvias AG),0.040mmol)放置入一个 5ml 的 Schlenk 管中并且用氩气/真空惰活化。添加 2.5ml 二甲醚并且将该催化剂保持搅拌 15min。

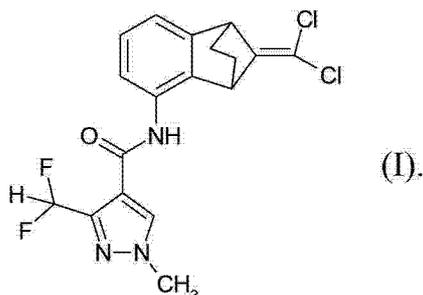
[0165] 起始材料溶液:将 608mg 的 5-溴-9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘(2mmol)放置入一个 5ml 的 Schlenk 管中并且用氩气/真空惰活化。然后向该搅拌中的材料中添加 2.5ml 脱气的二甲醚。

[0166] 反应:将 384mg 的 NaOtBu(4mmol)放置入 50ml 不锈钢高压灭菌器中。将该高压灭菌器旋上并且放置在氩气下。在一种恒定氩气流下,将该起始材料溶液转移进入该高压灭菌器,接着是该催化溶液。添加 NH<sub>3</sub>直到压力达到 1.05MPa。将该高压灭菌器加热至 105° C,压力升至 1.6MPa。32 小时反应之后,终止该反应。通过 HPLC 鉴定了 79% 产物。

[0167] 具有化学式 IX 的化合物可以利用 5-氯-9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘作为起始材料而类似地制备。

[0168] 步骤 f):具有化学式 I 的 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺的制备:

[0169]



[0170] 将 9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基胺(166g, 35%二甲苯溶液, 0.25mol)、三乙胺(28g, 0.275mol)以及二甲苯(13g)装入一个反应器中并且将该混合物加热至 80° C。经 2 小时添加 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-碳酰氯(182g, 26%二甲苯溶液, 0.25mol)。转化之后,在二甲苯/甲基环己烷混合物中对该产物进行萃取,进行浓缩并且进行结晶。83g 纯产物得以分离。(纯度:97%, 产率:82%)

[0171] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.12(bs, 1H, NH); 8.05(s, 1H, Pyr-H); 7.83-7.80(d, 1H, Ar-H); 7.19-7.15(t, 1H, Ar-H); 7.04(d, 1H, Ar-H); 7.02-6.76(t, 1H, CHF<sub>2</sub>); 4.1(s, 1H, CH); 3.95-4.0(bs, 4H, CH&CH<sub>3</sub>); 2.18-2.08(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.55-1.3(2m, 2H, CH<sub>2</sub>)。

[0172] 步骤 e2) :具有化学式 I 的 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺的制备

[0173] 将以下固体填充入 20ml 螺口小瓶中:CuO (0.05mmol, 4.0mg)、无水 CuCl<sub>2</sub> (0.05mmol, 6.7mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0mmol, 277mg)、3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸酰胺 (1.1mmol, 193mg) 以及 5-溴-9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘 (1.0mmol, 304mg)。添加一个磁力搅拌棒, 并且轻柔地用 N<sub>2</sub> 冲洗该开口小瓶。添加二噁烷 (2mL), 接着添加 N,N'-二甲基乙二胺 (0.45mmol, 48 μl) 将该小瓶密封并且放置进入在 130° C 预热的筛选块中。24 小时之后转化完成。具有化学式 I 的化合物的产率 (HPLC-分析) 是 70%。

[0174] 该反应可以利用 5,9,9-三氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘作为起始材料而类似地进行。