

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5684896号
(P5684896)

(45) 発行日 平成27年3月18日(2015.3.18)

(24) 登録日 平成27年1月23日(2015.1.23)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/14

C S P

C07D 303/06 (2006.01)

C07D 303/06

C07B 61/00 (2006.01)

C07B 61/00

300

請求項の数 8 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2013-505409 (P2013-505409)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月14日 (2011.4.14)
 (65) 公表番号 特表2013-525317 (P2013-525317A)
 (43) 公表日 平成25年6月20日 (2013.6.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2011/055871
 (87) 國際公開番号 WO2011/131545
 (87) 國際公開日 平成23年10月27日 (2011.10.27)
 審査請求日 平成26年1月27日 (2014.1.27)
 (31) 優先権主張番号 10160438.7
 (32) 優先日 平成22年4月20日 (2010.4.20)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500584309
 シンジエンタ パーティシペーションズ
 アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国, ツェーハー-4058 バーゼ
 ル, シュバルツバルトアレー 215
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

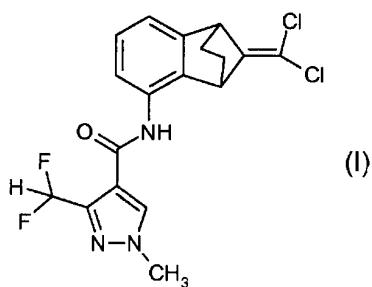
(54) 【発明の名称】ピラゾールカルボン酸アミドの調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

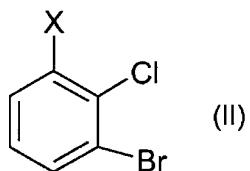


10

の化合物の調製方法であって、

a) 式 I I

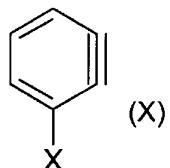
【化2】



10

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物を不活性雰囲気中で有機金属種と反応させて式X

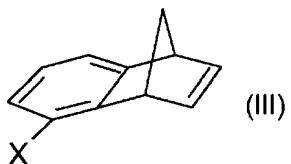
【化3】



20

(式中、Xはクロロまたはブロモである)のハロベンジンにし; そのように形成された前記式Xのハロベンジンをシクロペニタジエンと反応させて式III

【化4】

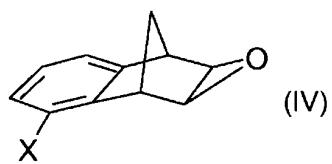


30

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物にする工程と;

b) 前記式IIIの化合物を不活性溶媒の存在下でオキシダントと反応させて式IV

【化5】

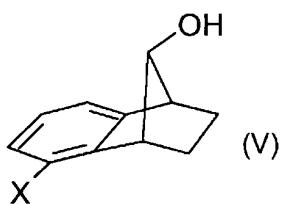


40

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物にする工程と;

c) 前記式IVの化合物をルイス酸および水素化物源の存在下で反応させて式V

【化6】

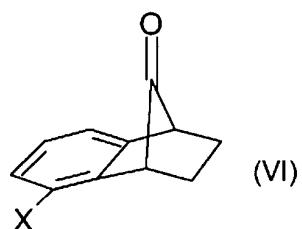


10

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物にする工程と;

d) 前記式Vの化合物を酸化剤、塩基および不活性溶媒の存在下で反応させて式VI

【化7】

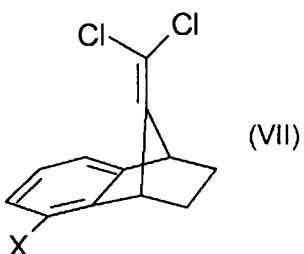


20

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物にする工程と;

e) 前記式VIの化合物をホスファンおよびCCl₄またはCHCl₃の存在下で式VII

【化8】



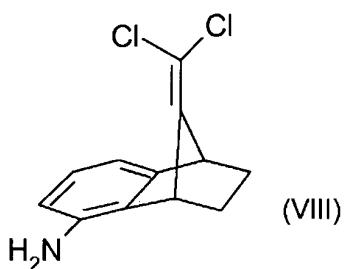
30

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物に転化する工程と;

f1) 前記式VIIの化合物をパラジウムと少なくとも1つの配位子とを含む触媒の存在下でNH₃と反応させて式VIII

40

【化9】

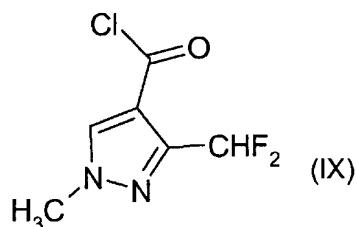


10

の化合物にする工程、および

g) 前記式V IIIの化合物を塩基の存在下で式IX

【化10】

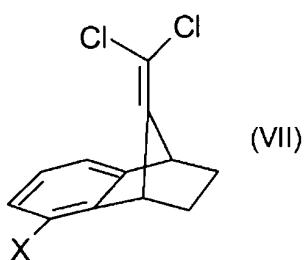


20

の化合物と反応させて前記式Iの化合物にする工程；または

f 2) 前記式V II

【化11】

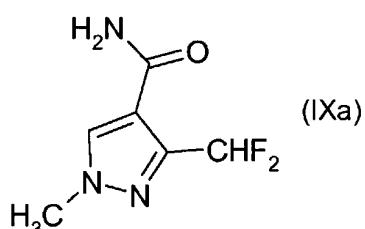


30

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物を溶媒、塩基、銅触媒および少なくとも1つの配位子の存在下で式IXa

【化12】

40



50

の化合物と反応させて前記式 I の化合物にする工程のいずれか一方とを包含する、方法。

【請求項 2】

a) X がプロモである請求項 1 に記載の式 I I の化合物を、式 I I I の化合物と反応させる工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

メタ - クロロ - 過安息香酸が工程 b) におけるオキシダントとして使用される、請求項 1 に記載の方法。

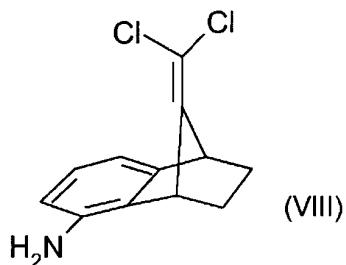
【請求項 4】

L i A l H₄ が工程 c) において前記水素化物源として使用される、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 5】

前記式 V I I の化合物をパラジウムと少なくとも 1 つの配位子とを含む触媒の存在下で N H₃ と反応させて前記式 V I I I

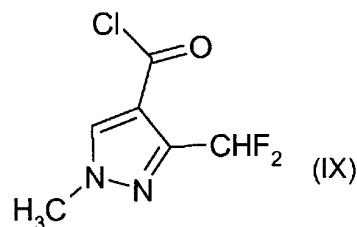
【化 1 3】



20

の化合物にする工程、および前記式 V I I I の化合物を塩基の存在下で式 I X

【化 1 4】



30

の化合物と反応させて前記式 I の化合物にする工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

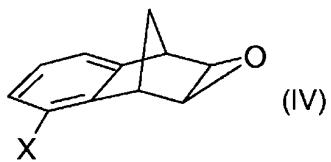
【請求項 6】

工程 e) において、前記式 V I の化合物が、トリフェニルホスファンおよび四塩化炭素の存在下で前記式 V I I の化合物に転化される、請求項 1 に記載の方法。 40

【請求項 7】

式 I V

【化15】



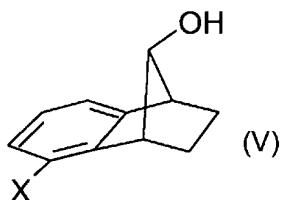
(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物。

10

【請求項8】

式V

【化16】



20

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミドの調製方法、およびこの方法に有用な新規中間体に関する。

【背景技術】

30

【0002】

化合物3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミドおよびその殺微生物特性については、例えば国際公開第2007/048556号パンフレットに記載されている。

【0003】

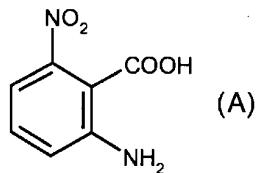
3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミドの調製は、国際公開第2007/048556号パンフレットから知られている。前記化合物は、スキーム1および4に従い、

a)式A

40

【0004】

【化1】



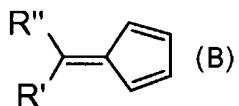
【0005】

10

の化合物を亜硝酸アルキルの存在下で式B

【0006】

【化2】



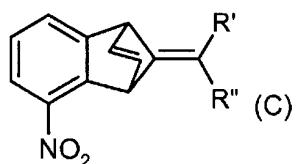
【0007】

20

(式中、R'およびR''は、例えばC₁～C₄アルキルである)の化合物と反応させて式C

【0008】

【化3】



30

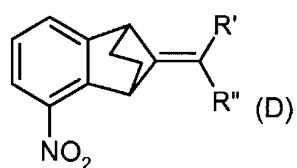
【0009】

の化合物にすることと、

b) 式Cの化合物を適切な金属触媒の存在下で水素化して式D

【0010】

【化4】



40

【0011】

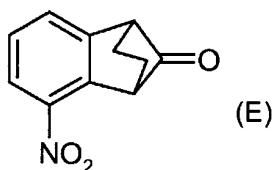
の化合物にすることと、

c) 式Dの化合物をオゾン化し、次に還元剤で処理して式E

【0012】

50

【化5】



10

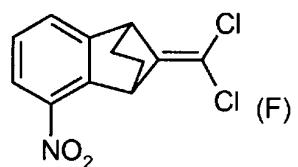
【0013】

の化合物にすることと、

d) 式Eの化合物をトリフェニルホスファン／四塩化炭素の存在下で反応させて式F

【0014】

【化6】



20

【0015】

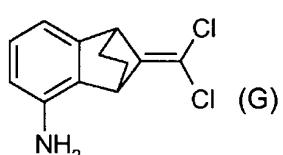
の2,9-ジクロロメチリデン-5-ニトロ-ベンゾノルボルネンにすることと、

e) 式Fの化合物を金属触媒の存在下で水素化して式G

【0016】

【化7】

30



【0017】

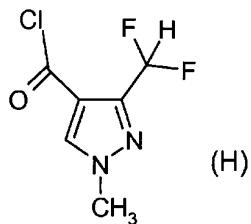
の2,9-ジクロロメチリデン-5-アミノ-ベンゾノルボルネンにすることと、

f) 式Gの化合物を式H

【0018】

40

【化 8】



10

【0019】

の化合物と反応させて 3 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (9 - ジクロロメチレン - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - メタノ - ナフタレン - 5 - イル) - アミドにすることと
によって調製され得る。

【0020】

この先行技術の方法の重大な欠点は、大規模に取り扱うことが困難なオゾン分解反応である。前記欠点のために、この方法は非経済的となり、特に大量生産に不向きとなつてゐる。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

したがつて、本発明の目的は、公知の方法の欠点を回避し、経済的に有利なやり方で、高収率で良質の 3 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (9 - ジクロロメチレン - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - メタノ - ナフタレン - 5 - イル) - アミドを調製することを可能にする、3 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (9 - ジクロロメチレン - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - メタノ - ナフタレン - 5 - イル) - アミドの製造のための新規方法を提供することである。

30

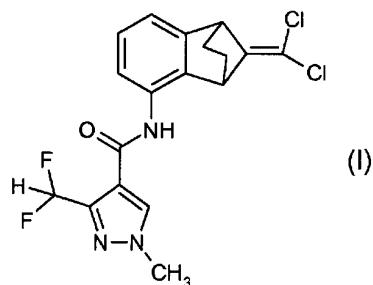
【課題を解決するための手段】

【0022】

したがつて、本発明によれば、式 I

【0023】

【化9】



40

【0024】

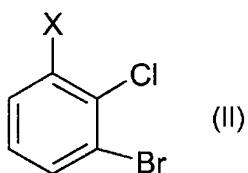
の化合物の調製方法であつて、

a) 式 I I

50

【0025】

【化10】



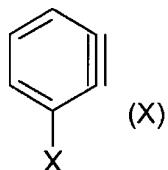
10

【0026】

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物を不活性雰囲気中で有機金属種(例えば、C_{1~6}アルキルリチウムもしくはフェニルリチウムのハロゲン化物またはC_{1~6}アルキルマグネシウムもしくはフェニルマグネシウムのハロゲン化物)と反応させて式X

【0027】

【化11】



20

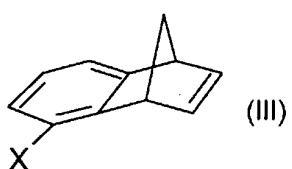
【0028】

(式中、Xはクロロまたはブロモである)のハロベンジンにし;そのように形成された式Xのハロベンジンをシクロペンタジエンと反応させて式III

【0029】

【化12】

30



【0030】

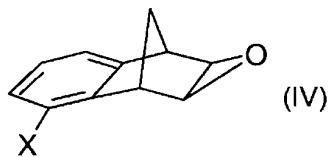
(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物にする工程と;

40

b) 式IIIの化合物を不活性溶媒の存在下でオキシダントと反応させて式IV

【0031】

【化13】



【0032】

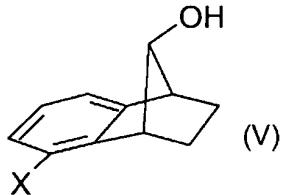
10

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物にする工程と;

c) 式IVの化合物をルイス酸および水素化物源の存在下で反応させて式V

【0033】

【化14】



20

【0034】

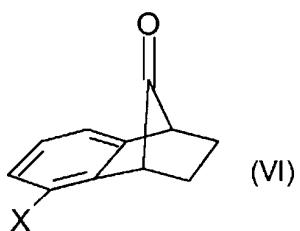
(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物にする工程と;

d) 式Vの化合物を酸化剤、塩基および不活性溶媒の存在下で反応させて式VI

【0035】

【化15】

30



【0036】

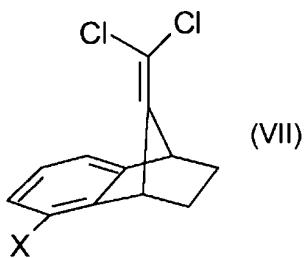
(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物にする工程と;

40

e) 式VIの化合物をホスファンおよびCCl₄またはCHCl₃の存在下で式VII

【0037】

【化16】

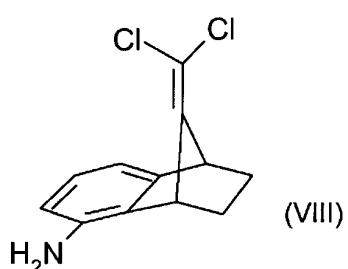


【0038】

(式中、Xはクロロまたはブロモである)の化合物に転化する工程と;
f 1) 式VIIの化合物をパラジウムと少なくとも1つの配位子とを含む触媒の存在下で
NH₃と反応させて式VIII

【0039】

【化17】

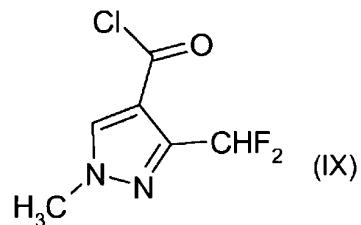


【0040】

の化合物にする工程、および
g) 式VIIの化合物を塩基の存在下で式IX

【0041】

【化18】



【0042】

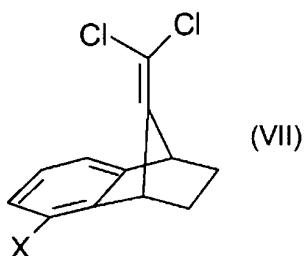
の化合物と反応させて式Iの化合物にする工程; または

f 2) 式VII

【0043】

40

【化19】



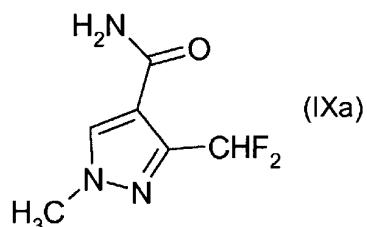
10

【0044】

(式中、Xはクロロまたはプロモ、好ましくはプロモである)の化合物を溶媒、塩基、銅触媒および少なくとも1つの配位子の存在下で式IXa

【0045】

【化20】



20

【0046】

の化合物と反応させて式Iの化合物にする工程のいずれか一方とを包含する方法が提供される。

【0047】

先行技術の方法に対する本発明のさらなる重要な利点は、不安定なジクロロフルベンの使用が不要であることである。

【発明を実施するための形態】

【0048】

反応工程a) :

Xがプロモである式IIの化合物は公知であり、例えばRecueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 81, 365 (1962)に開示されている。Xがクロロまたはプロモである式IIの化合物は、例えば国際公開第2008/049507号パンフレットに開示されている。1-プロモ-2,3-ジクロロ-ベンゼンは、いわゆるザンドマイヤー反応により2,3-ジクロロ-アニリンから調製され得る。そのようなザンドマイヤー反応は、臭素化剤としての臭化銅(II)の存在下で有機溶媒(例えば、アセトニトリル)中の有機亜硝酸エスチル(例えば、亜硝酸tert-ブチルまたは亜硝酸イソ-ペンチル)を使用することにより(Journal of Organic Chemistry, 1977, 42, 2426-31に記載のとおり)、または無機亜硝酸塩を使用して0~15の温度で酸性水性反応媒体中でジアゾ化し次いで反応混合物を臭化銅(I)溶液に添加することを含む二段反応によって(Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique, 1932, 51, 98-113および特開昭62-114921号公報に記載のとおり)行われ得る。

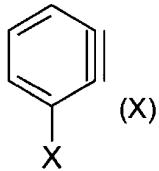
【0049】

30

40

50

式 I I I の化合物は、式 (X)
 【 0 0 5 0 】
 【 化 2 1 】



10

【 0 0 5 1 】

(式中、Xはクロロまたはブロモである)のハロベンジンを不活性有機溶媒中でシクロペンタジエンと反応させる工程を包含する処理によって調製され得る。

【 0 0 5 2 】

式 X のハロベンジンがどのように生成されるかに応じて、この処理は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、メチル-エチル-ケトン、酢酸エチル、酢酸メチルまたは芳香族もしくは脂肪族炭化水素(例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン、ヘキサン、ペンタンまたは石油エーテル)などの有機溶媒中で、-20 ~ +10 の温度で行われ、この温度は、反応を完結させるために、周囲温度またはそれより高い温度まで上げられ得る。

20

【 0 0 5 3 】

式 (I I I) の化合物は、この反応混合物を水性媒体中(例えば、飽和塩化アンモニウム溶液中)で急冷し、生成物を酢酸エチルなどの溶媒中で抽出し、その溶媒抽出物を例えばブラインおよび水で洗浄し、それを乾燥させ、溶媒を蒸発除去してハロベンゾノルボルナジエン(I I I)を得ることによって単離され得、このハロベンゾノルボルナジエン(I I I)は、ヘキサンなどの溶媒からの結晶化によってさらに精製され得る。

【 0 0 5 4 】

ハロベンジン(X)は、式 I I の化合物を不活性溶媒の存在下で有機金属種と反応させることによって得られ得る。

30

【 0 0 5 5 】

この反応工程のための好ましい有機金属種は、C_{1~6}アルキルリチウムもしくはフェニルリチウムのハロゲン化物またはC_{1~6}アルキルマグネシウムもしくはフェニルマグネシウムのハロゲン化物である。イソプロピルマグネシウムクロリドが好ましい。

【 0 0 5 6 】

式 I I I の化合物は、第1段階においてハロベンジン(X)が形成され、それに続くシクロペンタジエンの添加によって、またはそれに続くシクロペンタジエンへの添加によって、第2段階において式 I I I の化合物が形成されるという、段階的手順で形成され得る。ハロベンゼン(I I)と有機金属種との間の第1段階の反応は、-78 ~ 0 の温度で、典型的には-20 ~ -10 で、行われる。1つ目の場合の、後続のシクロペンタジエンの添加は、-20 ~ +10 の温度で、典型的には-10 ~ 0 で、行われる。この反応は、周囲温度まで、または好ましくは使用される溶媒の還流温度まで、混合物を温めることによって促進される。2つ目の場合の、後続のシクロペンタジエンへの添加は、20 ~ 100 で、典型的には70 ~ 95 で、行われる。この反応物は、さらに1時間攪拌されて転化を完了する。

40

【 0 0 5 7 】

好適な溶媒には、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ヘキサン、石油エーテル、ペンタン、ベンゼン、トルエンおよびキシレンが含まれ、好ましくは、トルエン、テトラヒドロフラ

50

ンまたはヘキサンである。5-クロロ-または5-プロモベンゾ-ノルボルナジエンは、次いで、上記のように水性媒体中で急冷することによって単離され得る。

【0058】

反応が行われる不活性雰囲気は、例えば、窒素雰囲気である。この種の変換は、Organic Letters, 6, 1589 (2004) においてJ. CoeによりまたはAngew. Chem. 116, 4464 (2004) においてP. Knochelにより、記載されている。

【0059】

反応工程b) :

好適なオキシダントは、過ギ酸、過酢酸、または有機酸（例えば、酢酸）と組み合わせた過酸化水素である。リン酸水素二ナトリウムおよび無水酢酸の存在下での過酸化カルバミドもまた、この酸化に適した系である。好ましいオキシダントは、メタ-クロロ-過安息香酸である。反応工程b) に適した溶媒は、例えば、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメトキシエタンまたはジオキサンである。ジクロロメタンが好ましい。この反応は、0 から溶媒の還流温度までの温度で、好ましくは20~30 で、行われ得る。

【0060】

式IVの化合物は新規であり、特に本発明に従う方法のために開発され、したがって、本発明のさらなる目的を構成する。

【0061】

反応工程c) :

このエポキシドを開環し、その開環により形成されるカルボカチオンを転位させ、還元するために、ルイス酸と水素化物源との組み合わせ（例えば、BH₃·DMS または BH₃·THF（ルイス酸の役割を果たす、1.2~1.4当量）とNaBH₄またはLiAlH₄（触媒的、0.1~0.2当量、これらは最初の段階の間に形成されるホウ素アルコキシドからインサイチューで再生され得るため））が使用され得る。別の方法は、同じくルイス酸である還元剤（例えば、DiBAL-H）を使用することである。別の実行可能な手段は、単独のLiAlH₄であり、なぜならこれは、ルイス酸性であるAl(III)種をインサイチューで生成するからである。

【0062】

好ましい溶媒は、使用される試薬に応じて、THF、Et₂O、トルエンである。温度は、-78 から還流温度（reflux）まで可変である。好ましい方法は、還流Et₂O中のLiAlH₄の使用である。

【0063】

式Vの化合物は新規であり、特に本発明に従う方法のために開発され、したがって、本発明のさらなる目的を構成する。

【0064】

反応工程d) :

第二級アルコールを酸化してケトンにする方法は、先行技術に記載されており、それらの方法の多くが、この特定の変換に適しているであろう。

【0065】

穏やかなSwern酸化は、酸化剤（特に、ジメチルスルホキシド）の活性化のために塩化オキサリルを使用して、有機塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で、第一級または第二級アルコールをアルデヒドまたはケトンに酸化する化学反応である。これは、不活性溶媒（例えば、塩素化アルカン）中で行われ得、温度は、好ましくは-78~-55 の間に最後の塩基の添加まで維持されなければならない。

【0066】

反応工程e) :

式VIIの化合物は、H-D. Martin et al., Chem. Ber. 118, 2514 (1985), S. Hayashi et al., Chem. Lett. 19

10

20

30

40

50

79, 983、またはM. Suda, Tetrahedron Letters, 22, 1421 (1981)により記載されている手順に従いまたはそれに類似の手順により、インサイチュー生成されるジハロメチリデンホスホランRP=C(C1)C1(ここでRは、トリフェニル、トリC₁₋₄アルキルまたはトリジメチルアミンである)を用いた式V Iの化合物のWittigオレフィン化によって得られる。

【0067】

適切な溶媒は、例えばアセトニトリルまたはCH₂Cl₂であり、好ましくはアセトニトリルである。

【0068】

温度は、周囲温度～60の間で可変であり、好ましいのは、50～60の範囲、特に60である。好ましいホスファンは、トリフェニルホスファンであり、これは、2.2～8当量、好ましくは2.2当量の量で使用され得る。四塩化炭素は、1.5～5当量、好ましくは1.5当量の量で使用され得る。CCl₄:PPh₃の比は、1:2から1:1.7までである。この反応はまた、四塩化炭素の代わりにクロロホルムを用いても行われ得る。四塩化炭素が好ましい。

【0069】

式VIIの化合物は新規であり、特に本発明に従う方法のために開発され、したがって、本発明のさらなる目的を構成する。

【0070】

反応工程f1) :

工程f1)～工程g)および工程f2)の2つの処理変形形態(process variant)の工程からは、変形工程f1)～g)が好ましい。この処理で使用されるパラジウムと少なくとも1つの配位子とを含む触媒は、概して、パラジウム前駆体および少なくとも1つの適切な配位子から形成される。この処理が溶媒中で行われる場合、錯体は通常、溶媒に可溶である。この処理の文脈において、パラジウム錯体は、環状有機パラジウム化合物(「パラダサイクル(palladacycle)」)および第二級ホスファン配位子からなるものを、明示的に包含する。

【0071】

パラジウム錯体は、ロバストな予備形成種として使用されても、インサイチューで形成されてもよい。典型的に、パラジウム錯体は、パラジウム前駆体を少なくとも1つの適切な配位子と反応させることによって作製される。不完全な変換の場合には、残りの量のパラジウム前駆体または配位子は、反応混合物に溶解せずに存在し得る。

【0072】

有用なパラジウム前駆体は、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、塩化パラジウム溶液、パラジウム₂-(ジベンジリデンアセトン)₃もしくはパラジウム-(ジベンジリデンアセトン)₂、パラジウム-テトラキス(トリフェニルホスファン)、パラジウム/炭素、パラジウムジクロロ-ビス(ベンゾニトリル)、パラジウム-(トリス-tert-ブチルホスファン)₂またはパラジウム₂-(ジベンジリデンアセトン)₃とパラジウム-(トリス-tert-ブチルホスファン)₂との混合物から選択され得る。

【0073】

有用な配位子は、例えば、第三級ホスファン配位子、N-複素環式カルベン配位子およびホスファン酸(phosphanic acid)配位子である。第三級ホスファン配位子には、一般的に、単座配位子および二座配位子の二種類がある。単座配位子は1つのパラジウム配位部位を占有し得るが、二座配位子は2つの配位部位を占有するものであり、したがってパラジウム種をキレート化することができる。

【0074】

以下は、第三級ホスファン配位子、N-複素環式カルベン配位子およびホスファン酸配位子の例、ならびに第二級ホスファン配位子を有するパラダサイクルの例である。

【0075】

(A) 単座ホスファン配位子 :

10

20

30

40

50

トリ - t e r t - ブチルホスファン、トリ - t e r t - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(「P(tBu)₃HF₄」)、トリス - オルト - トリルホスファン(「P(oTol)₃」)、トリス - シクロヘキシルホスファン(「P(Cy)₃」)、2 - ジ - t e r t - ブチル - ホスファン - 1,1' - ビスフェニル(「P(tBu)₂BiPh」)、2 - ジ - シクロヘキシル - ホスファン - 1,1' - ビスフェニル(「P(Cy)₂BiPh」)、2 - ジ - シクロヘキシルホスファン - 2',4',6' - トリ - イソプロピル - 1,1' - ビスフェニル(「x-Phos」)、および t e r t - ブチル - ジ - 1 - アダマンチル - ホスファン(「P(tBu)(Adam)₂」)。

【0076】

単座ホスファン配位子についてのさらなる情報は、米国特許出願公開第2004/011071833号明細書に見出され得る。

【0077】

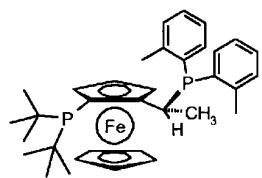
(B) 二座第三級ホスファン配位子：

(B1) ビホスファン配位子：

(B1.1) フェロセニル - ビホスファン配位子(「Josiphos」配位子)：
 1,1' - ビス(ジフェニルホスファン)フェロセン(dppf)、1,1' - ビス(ジ - t e r t - ブチルホスファン) - フェロセン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ビス(4 - トリフルオロメチルフェニル)ホスファン)フェロセニル]エチル - ジ - t e r t - ブチル - ホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジ(3,5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル)ホスファン)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジ(3,5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル)ホスファン)フェロセニル]エチルジ(3,5 - ジメチルフェニル)ホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスファン)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスファン、(S) - (+) - 1 - [(R) - 2 - (ジシクロヘキシルホスファン)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスファン、(S) - (+) - 1 - [(R) - 2 - (ジシクロヘキシルホスファン)フェロセニル]エチルジフェニルホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ビス(3,5 - ジメチル - 4 - メトキシフェニル)ホスファン)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスファン、(S) - (+) - 1 - [(R) - 2 - (ジ - フリルホスファン)フェロセニル]エチルジ - 3,5 - キシリルホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスファン)フェロセニル]エチルジ - t e r t - ブチルホスファン、(S) - (+) - 1 - [(R) - 2 - (ジフェニルホスファン)フェロセニル]エチルジ - t e r t - ブチルホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスファン)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスファン、(R) - (+) - 1 - [(R) - 2 - (ジフェニルホスファン)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスファン、(S) - (+) - 1 - [(R) - 2 - (ジフェニルホスファン)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスファン)フェロセニル]エチルジフェニルホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニル)ホスファン)フェロセニル]エチルジ(3,5 - ジメチルフェニル)ホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジ - t e r t - ブチル - ホスファン)フェロセニル]エチル - ジ - o - トリルホスファン

【0078】

【化22】



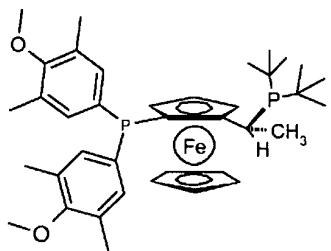
10

【0079】

(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ビス(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)ホスファノ)フェロセニル] - エチル-ジ-tert-ブチルホスファン

【0080】

【化23】



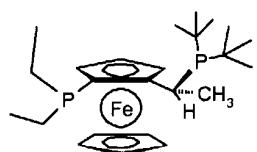
20

【0081】

(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジエチルホスファノ)フェロセニル] - エチル-ジ-tert-ブチルホスファン

【0082】

【化24】



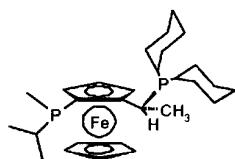
30

(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (P-メチル-P-イソプロピル-ホスファノ)フェロセニル] エチルジシクロヘキシルホスファン

40

【0083】

【化 25】



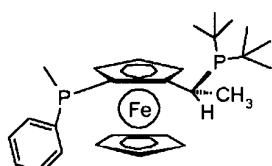
【0084】

10

(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (P - メチル - P - フェニル - ホスファノ) フェロセニル] エチル - ジ - t e r t - プチルホスファン

【0085】

【化 26】



20

【0086】

およびこれらのラセミ混合物、特に 1 - [2 - (ジ - t e r t - プチルホスファノ) フェロセニル] エチル - ジ - o - トリルホスファン、1 - [2 - (ジシクロヘキシルホスファノ) フェロセニル] エチルジ - t e r t - プチルホスファンおよび 1 - [2 - (ジフェニルホスファノ) フェロセニル] エチルジシクロヘキシルホスファンのラセミ混合物。

【0087】

(B1.2) ビナフチル - ビスホスファン配位子：

30

2, 2' - ビス (ジフェニルホスファノ) - 1, 1' - ビナフチル (「B I N A P」)、R - (+) - 2, 2' - ビス (ジ - p - トリルホスファノ) - 1, 1' - ビナフチル (「T o 1 - B I N A P」)、ラセミ 2, 2' - ビス (ジ - p - トリルホスファノ) - 1, 1' - ビナフチル (「ラセミ T o 1 - B I N A P」)。

【0088】

(B1.3) 9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニル - ホスファノ) - キサンテン (「X a n t p h o s」)。

【0089】

(B2) アミノホスファン 2 配位子：

(B2.1) ピフェニル配位子：

40

2 - ジシクロヘキシルホスファノ - (N, N - ジメチルアミノ) - 1, 1' - ピフェニル (「P C y₂ N M e₂ B i P h」)

2 - ジ - t e r t - プチルホスファノ - (N, N - ジメチルアミノ) - 1, 1' - ピフェニル (「P (t B u)₂ N M e₂ B i P h」)。

【0090】

(C) N - 複素環式カルベン配位子：

1, 3 - ビス - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - イミダゾリウムクロリド (「I - P r」)、1, 2 - ビス (1 - アダマンチル) - イミダゾリウムクロリド (「I - A d」) および 1, 3 - ビス - (2, 6 - メチルフェニル) - イミダゾリウムクロリド (「I - M e」)。

50

【0091】

(D) ホスファン酸配位子：

ジ-tert-ブチル-ホスファンオキシド。

【0092】

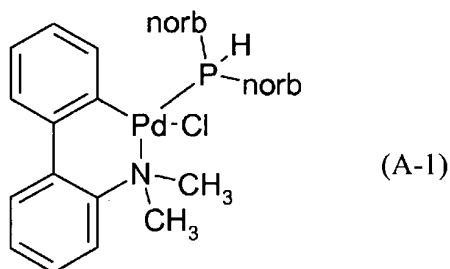
(E) 第二級ホスファン配位子を含有するパラダサイクル：

式(A-1)

【0093】

【化27】

10

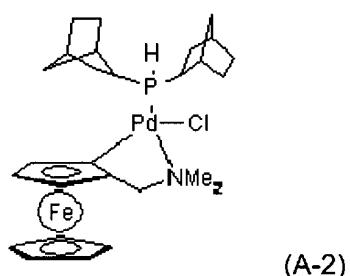


(式中、「norb」はノルボルニルである)の錯体、および式(A-2)

20

【0094】

【化28】



30

の錯体。

【0095】

パラジウム錯体(A-1)は、Synlett., 2549-2552(2004)に、コード名「SK-CC01-A」で記載されている。錯体(A-2)は、Synlett.(同書)に、コード名「SK-CC02-A」で記載されている。

【0096】

ホスファン酸配位子を含有するパラジウム錯体のさらなる例は、J. Org. Chem. 66, 8677-8681に、コード名「POPd」、「POPd2」および「POPd1」で記載されている。

【0097】

N-複素環式カルベン配位子を含有するパラジウム錯体のさらなる例は、ナフトキノン-1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン-パラジウム([「Pd-NQ-IPr」₂])、ジビニル-テトラメチルシロキサン-1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン-パラジウム(「Pd-VTS-IPr」)、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン-パラジウムジクロリド(「Pd-Cl-IPr」)、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン-パラジウムジアセ

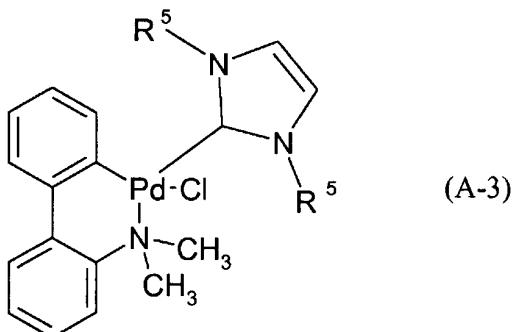
40

50

テート(「Pd-OAc-IPr」)、アリル-1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン-パラジウムクロリド(「Pd-Al-C1-IPr」)および式(A-3)：

【0098】

【化29】



10

【0099】

(式中、R⁵は、2,6-ジイソプロピルフェニルまたは2,4,6-トリメチルフェニルである)の化合物である。[Pd-NQ-IPr]₂、Pd-VTS-IPr、Pd-C1-IPr、Pd-OAc-IPrおよびPd-Al-C1-IPrについてのさらなる情報は、Organic Letters, 4, 2229-2231 (2002) およびSynlett., 275-278 (2005) に見出され得る。式(A-3)の化合物についてのさらなる情報は、Organic Letters, 5, 1479-1482 (2003) に見出され得る。

20

【0100】

単一のパラジウム錯体または異なるパラジウム錯体の混合物が、一般式(VIII)の化合物を調製するための方法において使用され得る。

【0101】

30

パラジウム錯体の形成に特に有用なパラジウム前駆体は、酢酸パラジウム、パラジウム₂-(ジベンジリデンアセトン)₃、パラジウム-(ジベンジリデンアセトン)₂、塩化パラジウム溶液、またはパラジウム₂-(ジベンジリデンアセトン)₃とパラジウム-(トリス-tert-ブチルホスファン)₂との混合物から選択される、パラジウム前駆体である。酢酸パラジウムは特に有用であり、塩化パラジウムも同様である。

【0102】

少なくとも1つの配位子が、パラジウム錯体の形成に使用される。通常、このパラジウム錯体は、単座第三級ホスファン配位子、二座第三級ホスファン配位子およびN-複素環式カルベン配位子から選択される少なくとも1つの配位子を有し、典型的には、フェロセニル-ビホスファン配位子、ビナフチル-ビスホスファン配位子およびアミノホスファン配位子から選択される少なくとも1つの配位子を有する。

40

【0103】

特に好適であるのは、トリ-tert-ブチルホスピン(buty1phospine)、P(tBu)₃HBF₄、P(oTol)₃、P(Cy)₃、P(tBu)₂BiPh、P(Cy)₂BiPh、x-Phos、P(tBu)(Adam)₂、(R)-(-)-1-[S]-2-(ジシクロヘキシルホスファノ)フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスファン、ラセミ1-[2-(ジシクロヘキシルホスファノ)フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスファン、(R)-(-)-1-[S]-2-(ジ-tert-ブチル-ホスファノ)フェロセニル]エチルジ-o-トリルホスファン、ラセミ1-[2-(ジ-tert-ブチル-ホスファノ)フェロセニル]エチルジ-o-トリルホ

50

スファン、d p p f、1, 1' - ビス(ジ-tert-ブチル-ホスファン) - フェロセン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスファン) フェロセニル] エチルジシクロヘキシルホスファン、ラセミ1 - [2 - (ジフェニルホスファン) フェロセニル] エチルジシクロヘキシルホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスファン) フェロセニル] エチルジ-tert-ブチルホスファン、BINAP、Tol-BINAP、ラセミTol-BINAP、Xantphos、 PCy_2NMe_2BiPh 、 $P(tBu)_2NMe_2BiPh$ 、I-Pr、I-Ad および I-Me から選択される少なくとも1つの配位子を含有するパラジウム錯体、ならびに式(A-3) (式中、R⁵は、2, 6-ジイソプロピルフェニルまたは2, 4, 6-トリメチルフェニルである) のパラジウム錯体である。

10

【0104】

好みいのは、トリ-tert-ブチルホスピン(butylphospine)、 $P(tBu)_3HBF_4$ 、 $P(tBu)_2BiPh$ 、 $P(Cy)_2BiPh$ 、x-Phos、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスファン) フェロセニル] エチルジ-tert-ブチルホスファン、ラセミ1 - [2 - (ジシクロヘキシルホスファン) フェロセニル] エチルジ-tert-ブチルホスファン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジ-tert-ブチルホスファン) フェロセニル] エチルジ-o-トリルホスファン、ラセミ1 - [2 - (ジ-tert-ブチルホスファン) フェロセニル] エチルジ-o-トリルホスファン、d p p f、 PCy_2NMe_2BiPh および I-Pr から選択される少なくとも1つの配位子を有するパラジウム錯体である。

20

【0105】

特に興味深いのは、以下の群から選択される少なくとも1つの配位子を含有するパラジウム錯体である。

(i) トリ-tert-ブチルホスピン(butylphospine)、 $P(tBu)_3HBF_4$ 、 $P(tBu)_2BiPh$ 、 $P(Cy)_2BiPh$ 、x-Phos、 PCy_2NMe_2BiPh および I-Pr；

(ii) トリ-tert-ブチルホスピン(butylphospine)、 $P(tBu)_3HBF_4$ 、 PCy_2NMe_2BiPh および I-Pr；

(iii) トリ-tert-ブチルホスピン(butylphospine) および $P(tBu)_3HBF_4$ ；ならびに

30

(iv) (R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスファン) フェロセニル] エチルジ-tert-ブチルホスファンおよびラセミ1 - [2 - (ジシクロヘキシルホスファン) フェロセニル] エチルジ-tert-ブチルホスファン。

【0106】

好みいのは、 PCy_2NMe_2BiPh 、I-Pr、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスファン) フェロセニル] エチルジ-tert-ブチルホスファンまたはラセミ1 - [2 - (ジシクロヘキシルホスファン) フェロセニル] エチルジ-tert-ブチルホスファンを配位子として含有するパラジウム錯体である。

【0107】

好みい錯体は、前駆体が塩化パラジウムであり、配位子が(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスファン) フェロセニル] エチルジ-tert-ブチルホスファンである、錯体である。

40

【0108】

パラジウム錯体は、触媒量で、通常は、式(IV)の化合物に対して1:10~1:1000のモル比で、典型的には、1:100~1:1000、例えば1:500~1:700または約1:600の比で、式(II)の化合物の調製において使用される。錯体は、予備形成されてもよく、前駆体および配位子と一緒に混合することによってインサイチューで形成されてもよく、その前駆体および配位子は、概しておよそ等モル量で使用される。

【0109】

50

反応工程 f) のための特に好ましいパラジウム触媒は、 $Pd(OAc)_2$ であり（好ましい添加量は、 3 ~ 5 mol %、特に 4 mol % である）、配位子は、 $Josiphos$ 型、 $DavePhos$ （例えば、 2 - ジシクロヘキシルホスファノ - 2 ' - (N, N - ジメチルアミノ) ビフェニル）型または $Xantphos$ 4, 5 - ビス (ジフェニルホスファノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン）型から選択され、好ましいのは、 $Josiphos$ 型、特に (2R) - 1 - [(1R) - 1 - [ビス (1, 1 - ジメチルエチル) ホスファノ] エチル] - 2 - (ジシクロヘキシルホスファノ) フェロセンである $Josiphos SL-J009-1$ である（好ましい量は、 3 ~ 5 mol %、特に 4 ~ 4 mol % である）。

【0110】

10

NH_3 は、有利には 0.9 ~ 1.1 MPa、好ましくは 1 ~ 1.05 MPa の圧力下で添加される。

【0111】

好ましくは、この反応工程は、 1.4 ~ 2.6 MPa、好ましくは 1.5 ~ 2.2 MPa の圧力、特に 2.2 MPa で、 80 ~ 150 、好ましくは 100 ~ 120 の温度で行われる。好ましい溶媒は、ジメチルエーテルなどのエーテルである。

【0112】

反応工程 g) :

式 IX の化合物は公知であり、例えば米国特許第 5,093,347 号明細書に、開示されている。反応工程 g) のための好ましい塩基は、トリエチルアミンなどのアミン、または炭酸もしくは重炭酸ナトリウムもしくはカリウム、または $NaOH$ であり、好ましくはトリエチルアミンまたは $NaOH$ である。

20

【0113】

好ましい溶媒は、キシレン、トルエンまたはクロロベンゼンである。好ましくは、この反応は、 -10 ~ 90 、好ましくは 70 ~ 80 の温度で行われる。

【0114】

反応工程 f 2) :

式 IXa の化合物は、例えば国際出願 PCT/EP2009/067286 号明細書に記載されている。

【0115】

30

反応工程 f 2) は、 100 ~ 180 の温度で、好ましくは 130 で行われ得る。加熱は、密封バイアル、開放フラスコ中で、還流下またはマイクロ波照射下で可能であり、好ましくは密封バイアル中である。

【0116】

溶媒としては、アミド (DMF、NMP)、アルコール (シクロヘキサノール)、エーテル (ジグリム、ジオキサン)、スルホキシド (DMSO)、炭化水素 (メシチレン、トルエン)、ニトリル (ブチロニトリル) およびそれらの混合物 (トルエン / メタノール、トルエン / シクロヘキサノール、ジオキサン / メタノール、ジオキサン / 水)、好ましくはトルエンおよびジオキサンが使用され得る。

【0117】

40

銅源としては、 $Cu(0)$ 、 $Cu(I)$ または $Cu(II)$ 塩が使用され得る。例は、 $Cu(0)$ 粉末、ヨウ化 $Cu(I)$ 、チオフェンカルボン酸 $Cu(I)$ 、 $Cu(II)$ フタロシアニン、酢酸 $Cu(II)$ 、酸化 $Cu(II)$ 、塩化 $Cu(II)$ 、臭化 $Cu(II)$ 、硫酸 $Cu(II)$ 五水和物およびそれらの混合物であり、好ましくは酸化 $Cu(II)$ および塩化 $Cu(II)$ である。

【0118】

銅触媒は、 2 ~ 330 mol % の間の量で、好ましくは 8 ~ 12 mol %、特に 10 mol % で使用され得る。 $Cu(0)$ が使用される場合、この量は、好ましくは > 100 モル % である。

【0119】

50

配位子は、概して、有効な触媒作用のために必要とされる。例は、N, N' -ジメチルエチレンジアミン、1, 2 - ビスジメチルアミノシクロヘキサン、1, 2 - ジアミノシクロヘキサン、1, 2 - フェニレンジアミン、4 - ジメチルアミノピリジン、1, 2 - ビス(3 - アミノプロピルアミノ)エタン、トリエチレンテトラミン、ジエチレントリアミン、トリス(2 - アミノエチル)アミンである。好ましくは、N, N' -ジメチルエチレンジアミンが使用される。炭酸塩、例えば、炭酸セシウムおよび好ましくは炭酸カリウムが、塩基として使用され得る。この転化は、概して5 ~ 24時間後に完了する。

【実施例】

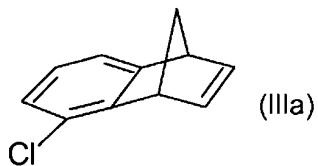
【0120】

調製実施例 :

工程a) : 式IIIaの5 - クロロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノ - ナフタレンの調製 :

【0121】

【化30】



10

20

【0122】

115 g の 1 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロベンゼンを、470 g のトルエンに溶解させ、この溶液を -10 ℃ まで冷却した。次いで、イソプロピルマグネシウムクロリドの 20 % THF 溶液 (309 g) を 30 分かけて添加し、この反応混合物を -10 ℃ で 1 時間攪拌した。新たに蒸留したシクロペンタジエン (44.5 g、1.3 当量) を、10 分かけて添加した。周囲温度での 1 時間の攪拌後、この混合物を加熱して還流させた。転化が完了すると、反応混合物を濾別し、トルエンで 2 回洗浄した。母液を蒸発させ、106 g の褐色の粗油を得た (収率: 91.5 %)。この物質は、蒸留によって、または C C (シリカゲル、溶離剤: ヘプタン / TBME 19/1) によって、精製され得る。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.08 - 6.97 (m, 3H, Ar - H) ; 7.00 - 6.96 (m, 2H, ビニル - H) ; 4.32 - 4.31 (m, 1H) ; 4.09 - 4.08 (m, 1H) ; 2.46 (dt, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H) ; 2.41 (dt, J = 7.0 Hz, 1.5 Hz, 1H) .

【0123】

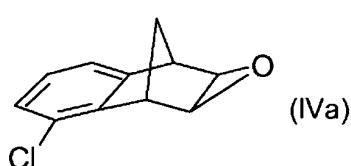
工程b) : 式IVaの化合物の調製 :

【0124】

【化31】

30

40



【0125】

10.6 g の 5 - クロロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノ - ナフタレンを 200 m

50

L の CH_2Cl_2 に溶解させ、0 まで冷却した。160 mL の CH_2Cl_2 中で希釈した 15 g のメタ - クロロ - 過安息香酸を 10 分かけて添加し、この反応混合物を、出発物質の完全な転化まで周囲温度で攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム溶液を反応混合物に添加し、有機相を分離した。この有機相を、 NaHCO_3 溶液で 2 回洗浄し、次いでブラインで洗浄した。溶媒蒸発後、12 g の粘性の黄色の粗生成物を得た（収率：定量的）。精製（CC、シリカゲル、溶離剤：19/1 ヘプタン / EA）後に、当該化合物を白色固体の形態で得ることができた。

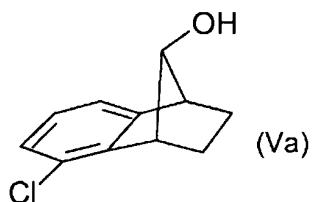
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.05 - 7.03 (m, 1H, Ar-H) ; 6.97 - 6.89 (m, 2H, Ar-H) ; 3.62 - 3.61 (m, 1H) ; 3.39 - 3.37 (m, 2H) ; 3.31 - 3.30 (m, 1H) ; 2.19 - 2.11 (m, 2H) ; 1.89 (dt, J = 9.2 Hz, 1.7 Hz, 1H) ; 1.47 (dt, J = 8.8 Hz, 1.1 Hz, 1H) .

【0126】

工程 c) : 式 V a の 5 - クロロ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1,4 - メタノ - ナフタレン - 9 - オールの調製：

【0127】

【化32】



20

【0128】

LiAlH_4 を用いた実施例：

乾燥バイアル中、周囲温度で、28 mg の LiAlH_4 (0.78 mmol、1 当量) を 1 mL の Et_2O 中で攪拌した。この混合物に、4 mL の Et_2O 中の式 IV a の化合物 (150 mg、0.78 mmol、1 当量) の溶液を、ゆっくりと添加した。結果として得られた混合物を加熱して 16 時間還流させ、次いでこれを周囲温度まで冷却させた。次いで、塩化アンモニウムの飽和水溶液を、注意深く添加した。次いで、2つの相を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し、合せた有機層を飽和塩化アンモニウム水で洗浄し、固体硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。次いで、粗生成物を、クロマトグラフィー - カラムでシリカゲルにより精製し、ヘプタン / 酢酸エチル 4/1 で溶出した。105 mg の式 V a の化合物を得た (70% 収率)。

【0129】

ジイソブチル - アルミニウムハイドライドを用いた実施例：

0.6 g の式 IV a の化合物をアルゴン雰囲気下で 5 g のトルエンに溶解させた。この混合物を 0 まで冷却し、2.5 g のジイソブチル - アルミニウムハイドライド (1 当量) を 0 で 1 時間かけて添加した。この反応混合物を、一定量の生成物が形成するまで攪拌した。この反応混合物を AcOEt で希釈し、次いで冷酸性水、水およびブラインで抽出した。得られた粗油を、クロマトグラフィー (ヘプタン / AcOEt : 4/1) で精製した。収率：50%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.13 - 7.05 ppm (3H, m) ; 3.87 ppm (1H, bs) ; 3.41 ppm (1H, bs) ; 3.19 ppm (1H, bs) ; 2.15 ppm (2H, m) ; 1.79 ppm (1H, d, J = 4 Hz) ; 1.32 - 1.15 ppm (2H, m) .

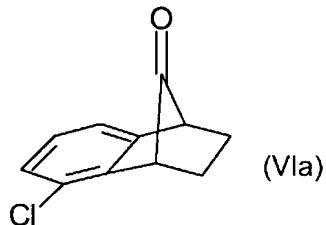
【0130】

50

工程d)：式V I aの5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-オンの調製：

【0131】

【化33】



【0132】

1.8 g の塩化オキサリル (6.1 当量) を 35 mL の CH_2Cl_2 に溶解させ、-60 まで冷却した。この溶液に、次の試薬を順々に添加した：1/ 10 mL の CH_2Cl_2 に溶解させた 2.2 g の DMSO (12.2 当量) を 5 分かけて添加；2/ 10 mL の CH_2Cl_2 に溶解させた 460 mg の式V a の化合物を 5 分かけて添加し、混合物を 15 分攪拌した；3/ 10 mL の CH_2Cl_2 中で希釈した 6.65 g のトリエチルアミン (27.8 当量) を添加し、混合物を 5 分攪拌した。添加の完了後、混合物を周囲温度まで自己加熱した。この反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、次いで水およびブラインで洗浄した。有機相を蒸留して、0.7 g の粗粘性油を得た。この生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / AcOEt : 95 / 5) により精製した。0.4 g の純粋な物質を得た 収率：88%。

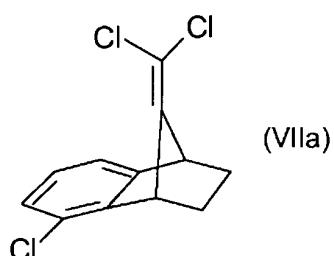
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.25 - 7.17 (m, 3 H, Ar-H) ; 3.61 - 3.60 (m, 1 H) ; 3.41 - 3.40 (m, 1 H) ; 2.27 - 2.21 (m, 2 H) ; 1.47 - 1.36 (m, 2 H) .

【0133】

工程e)：式V I I aの5-クロロ-9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレンの調製：

【0134】

【化34】



【0135】

50 g の 5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-オンおよび 520 mL のアセトニトリルの溶液に、157 g (2.2 当量) の PPh_3 を、周囲温度で少しづつ (in portion) 添加した。次いで、60 g の CCl_4 (1.5 当量) を 40 分かけて供給した。反応混合物を 60 で加熱し、完全な転化まで攪拌した。この反応混合物を蒸留して、259 g の粗油を得た。

50

【0136】

500 g の氷水および500 mL のCH₂Cl₂を添加した。相分離後、水相をCH₂Cl₂で洗浄した。合せた有機相をブラインで洗浄し、有機相を蒸留した。

【0137】

粗油を精製するために、400 mL のアセトンを添加し、その油を50 mL で溶解させた。500 mL のヘキサンを添加することによって、生成物を析出させた。この生成物を濾別し、150 mL のヘキサンで洗浄した。母液を蒸発させ、先に記載したように再び結晶させた；この操作を2回繰り返した。合計で66.1 g の褐色の油を得た。この得られた油をシリカ (AcOEt / シクロヘキサン : 1 / 9) で精製して、62.8 g の式VIIaの化合物を得た。収率：93.2%。

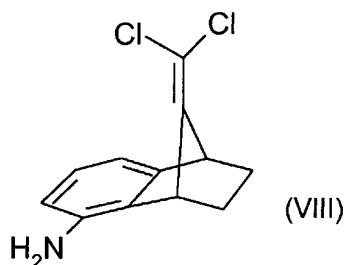
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.13 - 7.03 (m, 3H, Ar-H) ; 4.18 - 4.17 (m, 1H) ; 3.97 - 3.96 (m, 1H) ; 2.15 - 2.07 (m, 2H) ; 1.45 - 1.32 (m, 2H) .

【0138】

工程f1) : 5-ブロモ-9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレンから出発する式VIIの9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イルアミンの調製：

【0139】

【化35】



10

20

30

【0140】

触媒調製：8.98 mg の酢酸パラジウム (0.040 mmol) および22 mg のJosiphos配位子 (Josiphos SL-J009-1, (2R)-1-[(1R)-1-[ビス(1,1-ジメチルエチル)ホスファノ]エチル]-2-(ジシクロヘキシリホスファノ)フェロセン (Solvias AG)、0.040 mmol) を5 mL シュレンク管に入れ、アルゴン / 真空で不活性化 (inertize) した。2.5 mL のジメチルエーテルを添加し、この触媒を15分にわたり攪拌状態にしておいた。

【0141】

出発物質溶液：608 mg の5-ブロモ-9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン (2 mmol) を5 mL シュレンク管に入れ、アルゴン / 真空で不活性化した。次いで、この出発物質に、2.5 mL の脱ガスしたジメチルエーテルを添加した。

40

【0142】

反応：384 g のNaOtBu (4 mmol) を、ステンレス鋼の50 mL オートクレーブに入れた。このオートクレーブの蓋を締め (screwed on)、アルゴン下に置いた。アルゴンの絶え間ない流れの下で、出発物質溶液をオートクレーブに移し入れ、続いて触媒溶液を移し入れた。NH₃を、圧力が1.05 MPa に達するまで添加した。オートクレーブを105 °C まで加熱し、圧力を1.6 MPa まで上昇させた。32時間の反応後、反応を停止させた。79 % の生成物を、HPLC により同定した。

【0143】

50

式VIIの化合物は、5-クロロ-9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレンを出発物質として用いて同様に調製され得る。

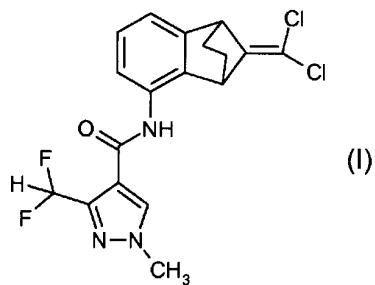
【0144】

工程g)：式Iの3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミドの調製：

【0145】

【化36】

10



20

【0146】

9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イルアミン(166 g、35%キシレン溶液、0.25 mol)、トリエチルアミン(28 g、0.275 mol)およびキシレン(13 g)を反応器中に投入し、混合物を80まで加熱した。3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド(182 g、26%キシレン溶液、0.25 mol)を2時間かけて添加した。転化後、生成物を抽出し、濃縮し、キシレン/メチシクロヘキサン(methylcyclohexane)の混合物中で結晶させた。83 gの純粋な生成物を単離した。(純度：97%、収率：82%)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)：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, CHF₂)；4.1 (s, 1H, CH)；3.95-4.0 (bs, 4H, CH & CH₃)；2.18-2.08 (m, 2H, CH₂)；1.55-1.3 (2m, 2H, CH₂)。

【0147】

工程f2)：式Iの3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミドの調製：

【0148】

20 mLねじ蓋バイアルに、次の固体を充填した：CuO(0.05 mmol、4.0 mg)、無水CuCl₂(0.05 mmol, 6.7 mg)、K₂CO₃(2.0 mmol、277 mg)、3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸アミド(1.1 mmol、193 mg)および5-ブロモ-9-ジクロロメチレン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン(1.0 mmol、304 mg)。磁気攪拌棒を加え、開けたままのバイアルをN₂で静かにフラッショード。ジオキサン(2 mL)を添加し、続いてN,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.45 mmol、48 μL)を添加した。このバイアルを密封し、余熱した130の遮蔽ブロック(screening block)の中に入れた。転化は24時間後に完了した。式Iの化合物の収率(HPLC分析)は、70%であった。

40

50

【 0 1 4 9 】

この反応は、5，9，9-トリクロロメチレン-1，2，3，4-テトラヒドロ-1，4-メタノ-ナフタレンを出発物質として使用して同様に行われ得る。

フロントページの続き

(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100164563
弁理士 佐々木 貴英
(72)発明者 ラファエル ドゥムニア
スイス国, ツェーハー - 4332 シュタイン, シャフハウザーシュトラーセ, シンジェンタ クロップ プロテクション ミュンヒビレン アクチングゼルシャフト
(72)発明者 フロリアン シュレト
スイス国, ツェーハー - 4333 ミュンヒビレン, ブライテンロー 5, シンジェンタ クロップ プロテクション ミュンヒビレン アクチングゼルシャフト
(72)発明者 トマス フェティガー
スイス国, ツェーハー - 4333 ミュンヒビレン, ブライテンロー 5, シンジェンタ クロップ プロテクション ミュンヒビレン アクチングゼルシャフト
(72)発明者 ミヒヤエル ロメル
スイス国, ツェーハー - 4333 ミュンヒビレン, ブライテンロー 5, シンジェンタ クロップ プロテクション ミュンヒビレン アクチングゼルシャフト
(72)発明者 シュテファン トラー
スイス国, ツェーハー - 4332 シュタイン, シャフハウザーシュトラーセ, シンジェンタ クロップ プロテクション ミュンヒビレン アクチングゼルシャフト

審査官 青鹿 喜芳

(56)参考文献 国際公開第2007/048556 (WO, A1)
国際公開第2007/124907 (WO, A2)
特公昭43-14459 (JP, B1)
国際公開第2010/072631 (WO, A1)
Hiroshi. Tanida et al, Substituent Effects and Homobenzyllic Conjugation in anti-7-Benzonorbornenyl p-Bromobenzenesulfonate Solvolyses1-4, Journal of the American Chemical Society, 1964年, Volume 86, Issue 22, 4904-4912
Jotham W. Coe et al, Formation of 3-Halobenzyne: Solvent Effects and Cycloaddition Adducts, Organic Letters, 2004年, Vol.6, No.10, 1589-1592
Thomas A. Spencer et al, Bridged aromatic alkenes for the study of carbocation- interaction, Tetrahedron, 2010年, Volume 66, Issue 25, 4441-4451

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)