

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 817**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/79** (2006.01)

**C07D 307/82** (2006.01)

**A61K 31/343** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2017 PCT/EP2017/069933**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.02.2018 WO18029141**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2017 E 17749189 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3497089**

54 Título: **Método para la preparación de derivados de 4-sustituido-2,3-dihidro-1-benzofurano mediante la ciclación de sales de 2-(2-diazonio-6-sustituido fenil)-etanol**

30 Prioridad:

**12.08.2016 EP 16183949**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.03.2021**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 50  
42789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**GALLENKAMP, DANIEL y  
FORD, MARK, JAMES**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 812 817 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de derivados de 4-sustituido-2,3-dihidro-1-benzofurano mediante la ciclación de sales de 2-(2-diazonio-6-sustituido fenil)-etanol

La presente invención se refiere a un método para la preparación de derivados de 2,3-dihidro-1-benzofurano.

5 Los derivados de 2,3-dihidrobencofurano sustituido son intermediarios útiles en la preparación de los derivados de estireno sustituidos, los cuales a su vez son intermediarios útiles en la preparación de principios activos agroquímicas (véase, por ejemplo, WO 2012/025557). 4-Bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano se conoce por el documento WO 2014/091167.

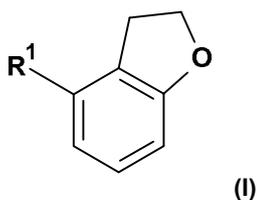
10 En la bibliografía se describe un posible método para la preparación de 4-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano. La preparación se efectúa mediante ciclación intramolecular de 2-(2,6-diclorofenil)etanol con el uso de 1,2 equivalentes de NaH en presencia de cantidades catalíticas de CuCl (Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4011) en tolueno a 100°C. Las desventajas de este método son que el 2-(2,6-diclorofenil)etanol como material de partida no se encuentra disponible a una escala industrial y tiene que prepararse mediante una secuencia de reacción de múltiples etapas económicamente intensa, el NaH no es apto como base a escala industrial y se produce desperdicio de metal pesado Cu.

15 Un método para la preparación de 4-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano se conoce a partir de la publicación WO 2009/062285. La preparación se efectúa mediante la ciclación de 2-bromo-1-(2-hidroxi-6-metilfenil)etanona para dar 4-metilbencofuran-3-ona y la posterior reducción para dar 4-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano. Las desventajas son que el material de partida para este método también tiene que prepararse mediante una secuencia de reacción compleja de múltiples etapas y el rendimiento en dos etapas es solamente del 42%.

20 Una posibilidad alternativa y general para preparar 2,3-dihidrobencofuranos consiste en ciclar compuestos de sal de diazonio de derivados de 2-(2-aminofenil)etanol. Por ejemplo, el tratamiento del 2-(2-aminofenil)etanol con NaNO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en solución acuosa a 0°C y el posterior calentamiento de la mezcla de reacción hasta 50°C produce 2,3-dihidrobencofurano en un rendimiento del 50% (J. Chem. Soc. 1941, 287). La reacción se describe en condiciones idénticas en *Acta Chem. Scand. B* 1980, B34, 73 con un rendimiento del 35% de 2,3-dihidrobencofurano y 50% de 2-(2-hidroxietil)fenol como componente secundario. La publicación WO 2004/052851 describe la reacción de 2-(2-amino-5-clorofenil)propan-1,3-diol para dar (5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)metanol en las condiciones de reacción que se describen más arriba sin informe de un rendimiento. Una desventaja de este método es que en la reacción de 2-(2-amino-6-clorofenil)etanol en estas condiciones de reacción, además del 4-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano, se forma 3-cloro-2-(2-hidroxietil)fenol como componente secundario. El rendimiento de 4-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano se reduce de esta manera y se requiere una etapa de purificación adicional. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 7086 describe la reacción de 2'-amino-3'-bromobifenil-2-ol con 1,2 equivalentes de NaNO<sub>2</sub> en una mezcla de TFA/agua 20:1 a 0°C y el posterior calentamiento de la mezcla de reacción hasta 70°C, tras lo cual puede aislarse el 4-bromodibenzo[b,d]furano en un rendimiento del 75%. Condiciones de reacción similares se describen en RSC Adv. 2015, 5, 44728 para la ciclación (y nitración simultánea) de, por ejemplo, 2'-amino-5-cloro-4'-metilbifenil-2-ol para dar 2-cloro-7-metil-4-nitrodibenzo[b,d]furano. Una desventaja de este método es que en la reacción de 2-(2-amino-6-clorofenil)etanol en estas condiciones de reacción, además del 4-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano, se forma trifluoroacetato de 3-cloro-2-(2-hidroxietil)fenilo como componente secundario. El rendimiento de 4-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano se reduce de esta manera y se requiere una etapa de purificación adicional.

30 Debido a la importancia de los derivados sustituidos de 2,3-dihidrobencofurano como unidad para la síntesis de novedosos agroquímicos activos, el problema abordado es el de hallar un método que pueda usarse a escala industrial y poco costoso y que supere las desventajas descritas más arriba. También se desea obtener los derivados de 2,3-dihidro-1-benzofurano específicos con alto rendimiento y alta pureza, de modo tal que el compuesto buscado preferentemente no tenga que someterse a ninguna purificación adicional potencialmente compleja.

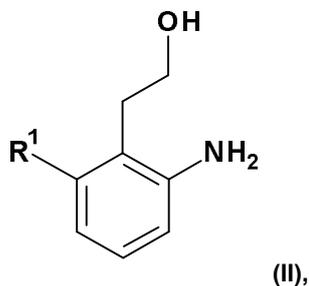
45 Este objetivo se logra mediante un método para preparar derivados de 2,3-dihidro-1-benzofurano sustituido de la fórmula (I):



donde

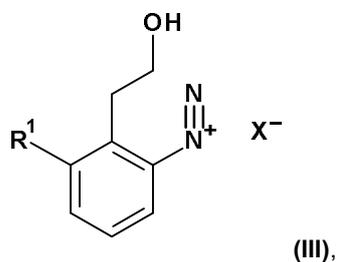
R<sup>1</sup> es Cl (Ia), Br (Ib) o metilo (Ic),

caracterizado porque una anilina de la fórmula (II),



en la cual

5 R<sup>1</sup> es Cl, Br o metilo, se hace reaccionar en presencia de nitrito orgánico y ácidos orgánicos o inorgánicos en solventes orgánicos para dar la sal de diazonio de la fórmula (III),



en la cual

R<sup>1</sup> es Cl, Br o metilo,  
X<sup>-</sup> es el contraión del ácido orgánico o inorgánico,

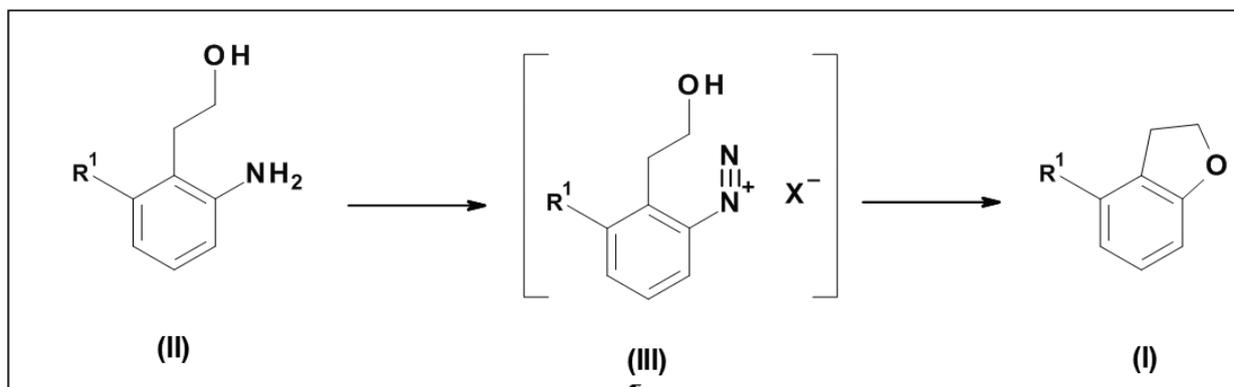
10 que reacciona de manera adicional mediante calentamiento para dar los compuestos de la fórmula (I).

Se da preferencia a un método de acuerdo con la invención en el cual las definiciones de radicales de las fórmulas (I), (II), y (III) son las siguientes:

R<sup>1</sup> es Cl,  
X<sup>-</sup> es Cl<sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Cl<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, F<sub>3</sub>CCOO<sup>-</sup>.

15 **Descripción del proceso**

La reacción de acuerdo con la invención se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

20 Los derivados de 2,3-dihidro-1-benzofurano deseados de la fórmula general (I) se obtienen en buenos rendimientos y en alta pureza con el método de acuerdo con la invención - reacción de la anilina de la fórmula (II) para dar los compuestos de la sal de diazonio de la fórmula (III) en presencia de nitrito orgánico o ácidos orgánicos y la posterior reacción adicional para dar compuestos de la fórmula (I) mediante calentamiento.

De manera sorprendente, se logran rendimientos y purezas superiores mediante el uso de nitritos orgánicos,

preferentemente nitritos de alquilo, en solventes orgánicos y la formación de componentes secundarios se suprime.

5 Los solventes útiles para el proceso de acuerdo con la invención en principio incluyen solventes orgánicos apróticos o mezclas de solventes que son inertes en las condiciones de reacción, que incluyen: nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo; hidrocarburos e hidrocarburos halogenados tales como hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1-clorobutano, anisol o nitrobenzono. Preferentemente, el solvente se selecciona del grupo de hidrocarburos e hidrocarburos halogenados: hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno, mesitileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1-clorobutano, anisol, nitrobenzono o mezclas de estos solventes, o los nitrilos: acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo. Se da particular preferencia al uso de 1,2-dicloroetano, 1-clorobutano, diclorometano, tolueno, xileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno y/o acetonitrilo.

Los ácidos inorgánicos adecuados son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

Los ácidos orgánicos adecuados son ácido trifluoroacético (TFA) y ácido tricloroacético (TCA).

15 Los nitritos orgánicos adecuados son nitritos de alquilo. Se da preferencia al uso de nitritos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (tales como nitrito de isopropilo, nitrito de n-butilo, nitrito de isobutilo, nitrito de ter-butilo, nitrito de pentilo o nitrito de isopentilo). Se da preferencia particular al uso de nitritos orgánicos seleccionados de nitrito de isopropilo, nitrito de n-butilo, nitrito de isobutilo, nitrito de ter-butilo, nitrito de pentilo y nitrito de isopentilo. Se da preferencia muy particular al uso de nitrito de n-butilo, nitrito de ter-butilo y/o nitrito de isopentilo.

20 Son particularmente preferidas las siguientes combinaciones de los grupos descritos más arriba de solventes, nitritos orgánicos y ácidos:

a) uno o más nitrilos como solvente, uno o más nitritos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo como nitrito orgánico y ácido sulfúrico o ácido clorhídrico como ácido;

b) hidrocarburos y/o hidrocarburos halogenados como solvente, uno o más nitritos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo como nitrito orgánico y ácido trifluoroacético o ácido tricloroacético como ácido.

25 Son muy particularmente preferidas las siguientes combinaciones de los grupos descritos más arriba de solventes, nitritos orgánicos y ácidos:

a) 1,2-dicloroetano, 1-clorobutano, diclorometano, clorobenceno, tolueno, xileno y/o 1,2-diclorobenceno como solvente en combinación con ácido trifluoroacético o ácido tricloroacético en combinación con nitrito de n-butilo, nitrito de ter-butilo y/o nitrito de isopentilo como nitrito;

30 b) acetonitrilo, propionitrilo y/o butironitrilo como solvente en combinación con ácido sulfúrico o ácido clorhídrico en combinación con nitrito de n-butilo, nitrito de ter-butilo y/o nitrito de isopentilo como nitrito.

35 La temperatura en el método de acuerdo con la invención puede variarse dentro de límites amplios. Normalmente, los compuestos de sal de diazonio de la fórmula (III) se forman a una temperatura de 0°C a 20°C, preferentemente 0°C a 10°C. Se da preferencia particular a conducir la reacción a una temperatura en el rango de 0°C a 5°C. Para la reacción adicional de los compuestos de la fórmula (III) para dar compuestos de la fórmula (I), normalmente se emplean temperaturas de 20°C a 80°C, preferentemente 60 a 80°C.

El método de acuerdo con la invención normalmente se conduce a presión estándar. También es posible conducir la reacción a presión reducida o a presión elevada (presión positiva).

40 Las proporciones molares del compuesto de la fórmula (II) a los ácidos del grupo descrito más arriba pueden variarse dentro de límites amplios. Normalmente, se emplean proporciones molares de 1:1 a 1:3, preferentemente de 1:2 a 1:3. Se da preferencia particular a una proporción molar de 1:2.

Las proporciones molares del compuesto de la fórmula (II) a los nitritos del grupo descrito más arriba pueden variarse dentro de límites amplios. Normalmente, se emplean proporciones molares de 1:1 a 1:2, preferentemente de 1:1 a 1:1,5. Se da preferencia particular a una proporción molar de 1:1,1.

45 Las anilinas de la fórmula (II) se conocen de la bibliografía y algunas están disponibles en cantidades industriales (véase, por ejemplo, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 6319; Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1057; J. Org. Chem. 1990, 55, 580).

50 El tiempo de reacción de la reacción para la formación de los compuestos de sal de diazonio de la fórmula (III) es corta y está en el rango de 0,5 a 2 horas. Es posible un tiempo de reacción más largo, pero no es económicamente valioso. El tiempo de reacción de la reacción adicional de los compuestos de la fórmula (III) para dar los compuestos de la fórmula (I) es corta y está en el rango de 0,5 a 2 horas. Es posible un tiempo de reacción más largo, pero no es económicamente valioso.

## Ejemplos

La presente invención se elucida en mayor detalle mediante los ejemplos que siguen, sin restringir la invención a estos ejemplos.

## 4-Cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano (Ia)

5 Se agregó ácido trifluoroacético (15,4 ml, 200,4 mmol) a una solución de 2-(2-amino-6-clorofenil)etanol (IIa) (17,2 g, 100,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (55 ml) a 0 – 5°C. Se midió nitrito de *n*-butilo (95%, 13,6 ml, 110,2 mmol) durante un período de 1h a una temperatura de 0 – 5°C y, después de que la reacción estuvo completa, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1h. La sal de diazonio resultante no se aisló y se hizo reaccionar directamente en forma adicional. Los datos analíticos para la sal de trifluoroacetato de diazonio (IIIa, X = F<sub>3</sub>CCOO<sup>-</sup>) son los siguientes: <sup>1</sup>H-RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 8,71 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); <sup>1</sup>H-RNM (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 8,70 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H). Los datos analíticos para la sal de tricloroacetato de diazonio (IIIa, X = Cl<sub>3</sub>CCOO<sup>-</sup>) son los siguientes: <sup>1</sup>H-RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 7,83 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,57 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H). Los datos analíticos para la sal de cloruro de diazonio (IIIa, X = Cl<sup>-</sup>) son los siguientes: <sup>1</sup>H-RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 8,81 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H). Los datos analíticos para la sal de sulfato ácido de diazonio (IIIa, X = HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>) son los siguientes: <sup>1</sup>H-RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 8,73 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

20 La solución anterior se midió en 1,2-dicloroetano (30 ml) durante un período de 1h a 70 - 80°C y, después de que la incorporación estuvo completa, la mezcla se agitó a esta temperatura durante un adicional de 30 min. La solución de reacción se enfrió hasta 20°C y se lavó con solución al 10% de HCl (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentraron bajo presión reducida. El residuo luego se destiló en forma fraccionada bajo presión reducida (punto de ebullición: 89 – 91°C/10 mbares, 11,9 g, 77% de la teoría). <sup>1</sup>H-RNM (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 7,04 (tt, *J* = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H).

## 4-Bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano (Ib)

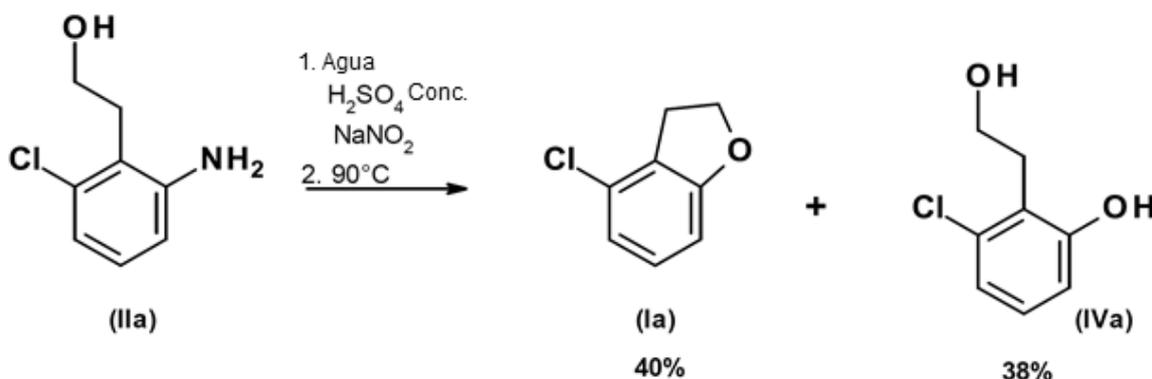
Punto de ebullición 106 – 108°C/10 mbar; <sup>1</sup>H-RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 7,05 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H).

## 4-Metil-2,3-dihidro-1-benzofurano (Ic)

Punto de ebullición 89 – 91°C/10 mbar; <sup>1</sup>H-RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 6,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,08 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

## Ejemplo comparativo:

35 Preparación de 4-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran (Ia) para obtener 3-cloro-2-(2-hidroxietil)fenol como componente secundario



40 Se absorbió 2-(2-amino-6-clorofenil)etanol (IIa) (10,0 g, 58,3 mmol) en una mezcla de agua (250 ml) y ácido sulfúrico concentrado (25,0 ml) y se enfrió hasta 0°C. Una solución de nitrito de sodio (7,24 g, 104,9 mmol) en agua (50,0 ml) se midió en un período de 1h a una temperatura de 0 – 5°C y, después de que la incorporación estuvo completa, la mezcla se agitó un adicional de 0°C durante 1h. La HPLC mostró la conversión completa a la sal de diazonio. La sal de diazonio resultante no se aisló y se hizo reaccionar directamente en forma adicional.

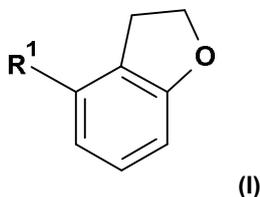
5 La solución anterior se midió en agua (50 ml) durante un período de 1h a 80 - 90°C y, después de que la incorporación estuvo completa, la mezcla se agitó a esta temperatura durante un adicional de 30 min. La HPLC muestra conversión completa de la sal de en 4-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano (**Ia**, 41% en área de HPLC)) y 3-cloro-2-(2-hidroxietil)fenol (**IVa**, 56% en área de HPLC). La mezcla de la reacción se enfrió hasta 20°C y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con NaOH al 5% (100 ml cada vez). La fase orgánica remanente se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró sobre un evaporador giratorio. Esto dio 4-cloro-2,3-dihidro-1-benzofurano (**Ia**) como aceite naranja-amarillento (4,0 g, pureza: 91% en área de HPLC, rendimiento: 40% de la teoría, datos analíticos: véase el ejemplo inventivo). Las fases acuosas combinadas de NaOH se llevaron a un pH de 1-2 mediante la incorporación de HCl al 20% y luego se extrajeron tres veces con EtOAc (100 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró sobre el evaporador giratorio. Esto dio 3-cloro-2-(2-hidroxietil)fenol (**IVa**) como aceite naranja-amarillento (4,0 g, pureza: 96% en área de HPLC, rendimiento: 38% de la teoría) con los siguientes datos analíticos: <sup>1</sup>H-RNM (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 7,07 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

10

15

REIVINDICACIONES

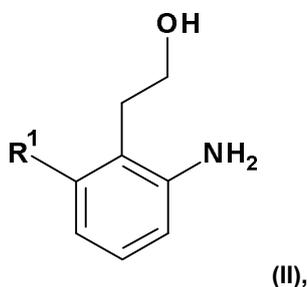
1. Método para preparar derivados de 2,3-dihidro-1-benzofurano sustituido de la fórmula (I):



en la cual

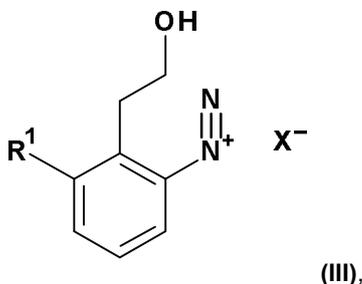
5 R<sup>1</sup> es Cl (Ia), Br (Ib) o metilo (Ic),

**caracterizado porque** una anilina de la fórmula (II)



en la cual

10 R<sup>1</sup> es Cl, Br o metilo, se hace reaccionar en presencia de nitrito orgánico y ácidos orgánicos o inorgánicos en solventes orgánicos para dar la sal de diazonio de la fórmula (III),



en la cual

R<sup>1</sup> es Cl, Br o metilo,  
X<sup>-</sup> es el contraión del ácido orgánico o inorgánico,

15 que reacciona de manera adicional mediante calentamiento para dar los compuestos de la fórmula (I).

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R<sup>1</sup> es Cl.

3. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** X<sup>-</sup> es Cl<sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Cl<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> o F<sub>3</sub>CCOO<sup>-</sup>.

20 4. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** los nitrilos, hidrocarburos y/o hidrocarburos halogenados se usan como solvente.

5. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** solventes usados son diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1-clorobutano, tolueno, xileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno y/o acetonitrilo.

25 6. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el nitrito orgánico usado es un nitrito de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo.

7. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** una de las siguientes combinaciones de solvente, nitrito orgánico y ácido se usa para la reacción:

- 5
- a) uno o más nitrilos como solvente, uno o más nitritos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo como nitrito orgánico y ácido sulfúrico o ácido clorhídrico como ácido;
  - b) hidrocarburos y/o hidrocarburos halogenados como solvente, uno o más nitritos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo como nitrito orgánico y ácido trifluoroacético o ácido tricloroacético como ácidos.

8. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** una de las siguientes combinaciones de solvente, nitrito orgánico y ácido se usa para la reacción:

- 10
- a) acetonitrilo, propionitrilo y/o butironitrilo en combinación con ácido sulfúrico o clorhídrico en combinación con nitrito de *n*-butilo, nitrito de *ter*-butilo y/o nitrito de isopentilo;
  - b) 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1-clorobutano, tolueno, xileno, clorobenceno y/o 1,2-diclorobenceno en combinación con ácido trifluoroacético o ácido tricloroacético en combinación con nitrito de *n*-butilo, nitrito de *ter*-butilo y/o nitrito de isopentilo.