



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 11 603 T2 2004.07.29**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 089 976 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 217/00**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 11 603.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK99/00347**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 927 733.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/067218**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.06.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **29.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(30) Unionspriorität:

88498 22.06.1998 DK

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

NeuroSearch A/S, Ballerup, DK

(72) Erfinder:

**GOULIAEV, Alex Haahr, 2750 Ballerup, DK;
BROWN, William Dalby, 2750 Ballerup, DK**

(74) Vertreter:

**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München**

(54) Bezeichnung: **SYNTHESE VON 5- ODER 8-BROMOISOQUINOLIN DERIVATEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Bromisochinolin und seinem 8-Nitroderivat. Bromisochinolin-derivate und insbesondere 5-Bromisochinolin und das 5-Brom-8-nitroisochinolin-derivat sind Leitzwischenprodukte bei der Synthese von pharmazeutischen Verbindungen.

Stand der Technik

[0002] Bromisochinolin-derivate und insbesondere 5-Bromisochinolin und 5-Brom-8-nitroisochinolin-derivate sind Leitzwischenprodukte bei der Synthese von pharmazeutischen Verbindungen. Direkte Bromierung des eher elektronenarmen Isochinolinsystems unter Verwendung von elementarem Brom kann nur durch die gleichzeitige Verwendung von Katalysatoren erreicht werden. Ein solches Verfahren wurde von Gordon und Pearson beschrieben [siehe Gordon M. & Pearson D. E., J. Org. Chem. 1964 29 329], wobei dieses Verfahren Aluminiumchlorid als Katalysator und gasförmiges Brom als Bromierungsmittel verwendet. Ein weiteres Verfahren wurde von Butler et al. beschrieben [Butler J. L., Bayer F. L. & Gordon M., Trans K. Y. Acad. Sci., 1977 38 15], wobei Aluminiumchlorid als Katalysator und flüssiges Brom als Bromierungsmittel verwendet wird. Das Verfahren wurde von Mathison und Morgan modifiziert [Mathison I. W. & Morgan P. H., J. Org. Chem., 1974 39 3210], die flüssiges Brom verwendeten und eine Ausbeute von 44% erhielten. Ein ähnliches Verfahren unter Verwendung von flüssigem Brom und AlBr_3 wurde von Rey et al. beschrieben [siehe Rey M., Vergnani T. & Dreiding A. S., Helv. Chim. Acta., 1985 68 1828], was eine Ausbeute von 59% ergab. Bromierung unter Verwendung von Br_2 und Ag_2SO_4 in H_2SO_4 konnte auch erreicht werden, jedoch ergab dies nur eine Ausbeute von 23% [siehe Rey M., Vergnani T. & Dreiding A. S., Helv. Chim. Acta., 1985 68 1828; De La Mare P. B. D. Kiamud-din M. & Ridd J. H., J. Chem. Soc., 1960 561; und De La Mare P. B. D. Kiamud-din M. & Ridd J. H., Chem. Ind. (London), 1958 361].

[0003] Ein indirektes Verfahren zur Synthese von 5-Bromisochinolin nutzt die Tatsache aus, dass die Nitrierung viel einfacher erreicht wird, d. h., Nitrierung, Reduktion und zuletzt Diazotisierung ergibt 5-Bromisochinolin [siehe Butler J. L., Bayer F. L. & Gordon M., Trans K. Y. Acad. Sci., 1977 38 15; Glyde E. & Talor R., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1975 1783; Robinson R. A., J. Am. Chem. Soc., 1947 69 1942; und Osburn A. R., Schofield K. & Short L. N., J. Chem. Soc., 1956 4191].

[0004] Das direkte Bromierungsverfahren neigt dazu, Gemische von brominierten Produkten und in einer unzureichenden Ausbeute zu ergeben und keines der beschriebenen Verfahren sind für einen großen Maßstab gut geeignet. Das indirekte Verfahren ist nicht besonders für das Arbeiten in einem großen Maßstab geeignet, insbesondere wegen des Diazotisierungsschritts.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] In der vorliegenden Erfindung beschreiben wir ein Verfahren zur Synthese von 5-Bromisochinolin und seinem 8-Nitroderivat mit einer hohen Ausbeute unter Verwendung von billigen Ausgangsmaterialien. Das erfindungsgemäße Verfahren ist insbesondere gut für Arbeitsvorgänge in einem großen Maßstab und zum Erreichen einer Eintopfsynthese geeignet.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

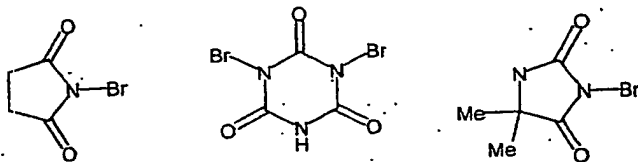
[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Bromisochinolin und 5-Brom-8-nitroisochinolin.

[0007] Demgemäß stellt die Erfindung in seiner allgemeinsten Fassung ein Verfahren zur Herstellung von 5-Bromisochinolin oder einem 8-Nitroderivat davon zur Verfügung, wobei das Verfahren den Schritt des Reagierens des Isochinolins mit einem Bromierungsmittel in Gegenwart eines Katalysators umfasst.

Bromierungsmittel

[0008] Das Bromierungsmittel, das gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann ein beliebiges Bromierungsmittel sein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist jedoch ein geeignetes Bromierungsmittel ein Mittel der allgemeinen Formel Z-Br , wobei Z eine geeignete Abgangsgruppe darstellt.

[0009] In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform kann die Abgangsgruppe eine sekundäre Aminogruppe der allgemeinen Formel $\text{R}_2\text{N-Br}$ sein, wobei R Alkyl, Aryl, Acyl oder Sulfonyl ist, oder $\text{R}_2\text{N-Br}$ eine cyclische Struktur beschreibt [z. B. N-Bromsuccinimid (NBS), N,N'-Dibromisocyanursäure (DBI) oder N,N'-Dibromhydantoin (DBH)]:



Katalysator und katalytische Lösungsmittel

[0010] Der Katalysator, der bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erwogen wird, kann jedes geeignete H^+ oder eine Lewisäure sein. Die Lewisäure kann insbesondere eine Verbindung der Formel M'_mX_n sein, wobei M' ein Metall darstellt und X ein Halogen darstellt. Bevorzugte Lewisäuren sind z. B. BF_3 , AlX_3 , TiX_4 , ZnX_2 , MnX_2 , FeX_3 , FeX_2 , SnX_2 , PbX_2 , SbX_3 und SbX_5 .

[0011] Das Lösungsmittel ist eine Säure mit oder ohne H_2O , z. B. FSO_3H , $ClSO_3H$, CF_3SO_3H , H_2SO_4 , CH_3SO_3H , HP_3O_4 , Polyphosphorsäure, HP_3O_3 , HXO_4 , HXO_3 , HXO_2 , HXO , HX , CF_3COOH , CH_3COOH und weitere, wobei X Halogen darstellt.

[0012] In einem bevorzugten Aspekt der Erfindung ist das Lösungsmittel eine Säure mit oder ohne H_2O , d. h., HCl (0,1 N bis konzentrierte HCl), CF_3SO_3H , N_2SO_4 , CH_3SO_3H , CF_3COOH oder CH_3COOH .

[0013] In einem weiteren bevorzugten Aspekt der Erfindung agiert das Lösungsmittel als ein Katalysator.

Nitrierungsmittel

[0014] MNO_3 ist ein Nitrierungsmittel, das auf dem Gebiet bekannt ist, wobei M ein Metall oder H^+ darstellt. Die aktive Komponente ist dabei NO_2^+ , das vor Ort in dem Reaktionsgemisch gebildet wird.

Verfahrensbedingungen

[0015] Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei Temperaturen im Bereich von $-50^\circ C$ bis $200^\circ C$ durchgeführt werden, wobei ein Temperaturbereich zwischen $-30^\circ C$ bis $-15^\circ C$ zur Herstellung der 5- oder 8-Bromisochinoline bevorzugt ist.

[0016] Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einem 0,1 g- bis 500 kg-Maßstab durchgeführt werden, wobei ein bevorzugter Maßstab 1 g bis 50 kg ist. Schließlich kann die Reaktion bei einer Konzentration von 0,1 M bis 5 M durchgeführt werden, wobei eine Konzentration von 0,5 bis 1 M bevorzugt ist.

[0017] Das erfindungsgemäße Verfahren kann nach der Bromierung gequenchet werden, um 5-Bromisochinolin zu erhalten oder kann fortgesetzt werden durch Zugabe des Metallnitrats, wobei 5-Brom-8-nitroisochinolin in einer Eintopfreaktion isoliert werden kann.

[0018] Die Synthese von 5-Bromisochinolin und 5-Brom-8-nitroisochinolin kann im Allgemeinen als eine Umwandlung von Isochinolin zu 5-Bromisochinolin unter Verwendung von starker Säure, vorzugsweise konzentrierter N_2SO_4 , und einem Bromierungsmittel, vorzugsweise NBS, beschrieben werden. Die Bromierung wird vorzugsweise in einem Maßstab von 0,5 bis 1 M und bei einer Temperatur von $-30^\circ C$ bis $-15^\circ C$ durchgeführt. Das 5-Bromisochinolin kann aufgearbeitet und als das reine Material isoliert werden oder es kann ohne vorherige Isolierung weiter zu 5-Brom-8-nitroisochinolin durch Zugabe von Kaliumnitrat in dem Reaktionsgemisch umgewandelt werden. Die Aufarbeitung und Umkristallisation ergibt reines 5-Brom-8-nitroisochinolin.

Beispiele

[0019] Die Erfindung wird weiter erläutert mit Bezug auf die folgenden Beispiele, die nicht in irgendeiner Weise als beschränkend für den Schutzzumfang der beanspruchten Verbindung angesehen werden sollen.

[0020] Im Folgenden beschreiben wir eine ausgewählte Serie von optimierten Reaktionsbedingungen sowohl für die Herstellung im Labormaßstab als auch im großen Maßstab, wobei ein Kompromiss zwischen der Ausbeute (der Reaktion), den Kosten (des Lösungsmittels und des Bromierungsmittels) und der Verfügbarkeit (des Bromierungsmittels) gemacht wird.

5-Bromisochinolin.

[0021] Isochinolin (15 ml; 128 mmol) wurde langsam zu einer mechanisch gerührten Lösung von konzentrierter H_2SO_4 (130 ml) (Bemerkung 1) bei $-20^\circ C$ mit einer solchen Geschwindigkeit zugefügt, so dass die Temperatur nicht $+8^\circ C$ überstieg. Das Reaktionsgemisch wurde danach wieder auf $-20^\circ C$ gekühlt und festes N-Bromsuccinimid (27,29 g; 153 mmol) (Bemerkung 2 und 3) wurde mit einer solchen Geschwindigkeit zugefügt, dass die Reaktionstemperatur nicht $-15^\circ C$ überstieg (Bemerkung 4). Das Reaktionsgemisch wurde bei $-20^\circ C$ gerührt, bis das gesamte Isochinolin verbraucht worden war (Bemerkung 5). Die Reaktion wurde danach auf $-9^\circ C$

über einen Zeitraum von 20 Minuten erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in 300 g gestoßenes Eis geschüttet und der pH-Wert wurde auf 10 unter Verwendung von 50%-igem NH_3 (wässrig) eingestellt, während die Temperatur unterhalb von 50–60°C gehalten wurde. Die Extraktion mit Diethylether (2 × 250 ml), Filtration durch Kieselgur und Eindampfen zur Trockne ergaben ein rotbraunes Öl, das bei Abkühlung kristallisiert. Der Niederschlag wurde in siedendes Heptan (300 ml) unter starkem Rühren suspendiert und während es warm war, dekantiert. Dieses Verfahren wurde mit Hexan (2 × 100 ml) wiederholt. Die verbundenen organischen Fraktionen wurden zur Trockne eingedampft, um 18,2 g Rohprodukt als leicht gelbes Pulver zu erhalten. Die Umkristallisierung aus Heptan ergab 15,2 g (59% von 97% Isochinolin) des reinen Produkts als leicht gelbes Pulver.

Schmp. 82–83°C (Lit. 82–83°C⁴, 79,5–80,5°C¹, 82–84°C^{3,9}, 83,0–83,5°C², 83–85°C⁵)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,38 (d, J = 0,9 Hz); 8,67 (d, J = 5,9 Hz); 8,21 (d, J = 8,2 Hz); 8,16 (dd, J_A = 0,9 Hz, J_B = 7,5 Hz); 7,94 (d, J = 5,9 Hz); 7,64 (t[†], J = 7,8 Hz). †Ein dd mit J_A = 8,2 Hz und J_B = 7,5 Hz wurde erwartet.

5-Brom-8-nitroisochinolin.

[0022] Isochinolin (15 ml; 128 mmol) wurde langsam zu einer mechanisch gerührten Lösung von konzentrierter H_2SO_4 (130 ml) (Bemerkung 1) bei –20°C mit einer solchen Geschwindigkeit zugefügt, so dass die Temperatur nicht +8°C überstieg. Das Reaktionsgemisch wurde danach wieder auf –20°C gekühlt und festes N-Bromsuccinimid (27,29 g; 153 mmol) (Bemerkungen 2 und 3) wurde mit einer solchen Geschwindigkeit zugefügt, dass die Reaktionstemperatur nicht –15°C überstieg (Bemerkung 4). Das Reaktionsgemisch wurde bei –20°C gerührt, bis das gesamte Isochinolin verbraucht worden war (Bemerkung 5). Festes KNO_3 (13 g; 128 mmol) wurde auf einmal zugegeben, wobei sich die Reaktionstemperatur auf –12°C bis –10°C erwärmte. Die Reaktion wurde bei –10°C bis –20°C 2 Stunden lang gerührt und danach auf Zimmertemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 650 g gestoßenes Eis geschüttet und der pH-Wert auf 7,0 (Bemerkung 6) unter Verwendung von 25%-igem NH_3 (wässrig) eingestellt, während die Temperatur unterhalb von +30°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde 1 Std. lang bei Zimmertemperatur zur Ausfällung stehen gelassen. Der gelbe Niederschlag wurde durch Filtration isoliert, auf dem Filter mit H_2O (3 × 500 ml) gewaschen und danach durch Absaugung getrocknet, gefolgt von Lufttrocknung, um 27,1 g Rohprodukt zu erhalten (Bemerkung 7).

[0023] Die Reinigung wurde erreicht entweder durch Umkristallisierung von Heptan (A) oder Heptan/Toluol (B).

A. Das Rohprodukt wurde in Heptan (1500 ml) suspendiert, unter Rückfluss erhitzt und danach warm durch Kieselgur gefiltert. Das Filtrat wurde abgedampft, bis ein Niederschlag stattfand (ungefähr als 900 ml übrig waren). Es wurde danach wieder unter Rückfluss erhitzt und Heptan (250 ml) wurde zugefügt, um eine klare Lösung zu ergeben, die langsam gekühlt wurde und über Nacht zur Ausfällung stehen gelassen wurde. Filtration und Lufttrocknen zu einem konstanten Gewicht ergaben 22,8 g (73% von 97% reinem Isochinolin) reines 5-Brom-8-nitroisochinolin als hellgelbe Nadeln (Bemerkung 8).

B. Das Rohprodukt wurde in Heptan/Toluol (300 ml/150 ml) suspendiert, unter Rückfluss erhitzt und danach warm durch Kieselgur gefiltert. Das Filtrat wurde verdampft, bis ungefähr 250 ml übrig waren. Die klare Lösung wurde langsam gekühlt und über Nacht zur Ausfällung stehen gelassen. Filtration und Lufttrocknen zu einem konstanten Gewicht ergaben 21,7 g (69% von 97% reinem Isochinolin) reines 5-Brom-8-nitroisochinolin als hellgelbe Nadeln (Bemerkung 8).

[0024] Schmp. 137,5–139,5°C (Lit. 138–139°C⁴, 138–140°C⁹, 139–141°C³)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,81 (d, J = 0,6 Hz); 8,87 (d, J = 5,9 Hz); 8,39[†] (d, 8,1 Hz); 8,36[†] (d, 8,1 Hz); 8,16 (dd, J_A = 0,6 Hz, J_B = 5,9 Hz). †AB-System.

Bemerkungen

1. Verschiedene Säuren [HCl , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4 , $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, CF_3COOH , CH_3COOH] wurden als Lösungsmittel mit oder ohne Zugabe von H_2O getestet. Die Reaktionsgeschwindigkeit und die 5- gegenüber der 8-Selektivität erhöht sich mit der Azidität des Lösungsmittels. NBS zersetzte sich in $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Dies war nicht der Fall mit DBI. Die Isochinolinzersetzung erhöht sich mit der Menge an Wasser, die vorliegt.

2. N-Bromsuccinimid wurde umkristallisiert (10 g in 100 ml H_2O) und über Nacht luftgetrocknet, bevor es verwendet wurde. Sonst war ein beträchtlicher Überschuss an NBS notwendig, um eine vollständige Umwandlung von Isochinolin mit einer gleichzeitigen Erhöhung der Menge von 5,8-Dibromisochinolin zu erreichen.

3. Die relative Reaktivität und Selektivität der Bromierungsmittel war $\text{DBI} > \text{NBS} > \text{DBH}$. NBS und DBH sind handelsüblich erhältlich und DBI ist sehr leicht aus elementarem Brom, Lithiumhydroxid und Cyanursäure gemäß dem Verfahren von Gottardi¹⁰ herzustellen.

4. Die Reaktionstemperatur ist sehr wichtig, um eine hohe 5- gegenüber 8-Selektivität zu erreichen und soll-

te während der Bromierung nicht höher als -15°C sein.

5. Die Reaktion wurde mit DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 9/1$) verfolgt. Isochinolin war fast oder vollständig nach 4–5 Std. verbraucht.

6. Wenn der pH-Wert über 7,0 erhöht wurde, fing das Reaktionsgemisch an, dunkel zu werden.

7. Das Rohprodukt besaß üblicherweise die folgende Zusammensetzung: 5-Brom-8-nitroisochinolin/5,8-Dibromisochinolin/5-Nitroisochinolin/8-Brom-5-nitroisochinolin: 90–94%/2–5%/2–4%/0–1%.

8. Das gereinigte Produkt besaß üblicherweise die folgende Zusammensetzung:

5-Brom-8-nitroisochinolin/5,8-Dibromisochinolin/5-Nitroisochinolin/8-Brom-5-nitroisochinolin:

>97%/<1%/<1%/<1%.

Literaturnachweise:

1. Gordon M. und Pearson D. E., J. Org. Chem., 29 (1964) 329.
2. Butler J. L., Bayer F. L. und Gordon M., Trans K. Y. Acad. Sci., 38 (1977) 15.
3. Mathison I. W. und Margan P. H., J. Org. Chem., 39 (1974) 3210.
4. Rey M., Vergnani T. und Dreiding A. S., Helv. Chim. Acta., 68 (1985) 1828.
5. Glyde E. und Talor R., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, (1975) 1783.
6. Robinson R. A., J. Am. Chem. Soc., 69 (1947) 1942.
7. De La Mare P. B. D. Kiamud-din M. und Ridd J. H., J. Chem. Soc., (1960) 561.
8. De La Mare P. B. D. Kiamud-din M. und Ridd J. H. Chem. Ind. (London), (1958) 361.
9. Osburn A. R., Schofield K. und Short L. N., J. Chem. Soc., (1956) 4191.
10. Gottardi W., Monat. Chem, 99 (1968) 815–822.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Bromisochinolin oder einem 8-Nitroderivat davon, wobei das Verfahren den folgenden Schritt umfasst

(i) Reagieren von Isochinolin mit einem Bromierungsmittel, Z-Br, wobei Z eine Abgangsgruppe darstellt, die nicht Brom ist, in Gegenwart eines Katalysators;

wahlweise gefolgt von einem Nitrierungsschritt und gefolgt von der Isolierung des erwünschten Produkts.

2. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei das 5-Bromisochinolin im Nitrierungsschritt der Einwirkung von NO_2^+ , das von einem Nitrierungsmittel der Formel MNO_3 abgeleitet ist, ausgesetzt wird, wobei M ein Metall oder H^+ darstellt, um 5-Brom-8-nitroisochinolin zu erhalten.

3. Das Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von 5-Brom-8-nitroisochinolin, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst

(i) Reagieren des Isochinolins mit einem Bromierungsmittel, Z-Br, wobei Z eine Abgangsgruppe darstellt, die nicht Brom ist, in Gegenwart eines Katalysators, um 5-Bromisochinolin zu bilden; und

(ii) Reagieren des 5-Bromisochinolins, das gemäß Schritt (i) erhalten wurde, mit einem Nitrierungsmittel; gefolgt von der Isolierung des Endprodukts.

4. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1–3, wobei die Abgangsgruppe Z eine sekundäre Aminogruppe der allgemeinen Formel $\text{R}_2\text{N}-\text{Br}$ ist,

wobei R Alkyl, Aryl, Acyl oder Sulfonyl ist,

oder $\text{R}_2\text{N}-\text{Bi}$ eine cyclische Struktur beschreibt, die ausgewählt wird von N-Bromsuccinimid (NBS), N,N'-Dibromisocyanursäure (DBI) und N,N'-Dibromhydantoin (DBH).

5. Das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1–4, wobei der Katalysator H^+ oder eine Lewisäure ist.

6. Das Verfahren nach Anspruch 5, wobei der Katalysator eine Säure mit oder ohne H_2O ist, ausgewählt von FSO_3H , ClSO_3H , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4 , $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, HP_3O_4 , Polyphosphorsäure, HP_3O_3 , HXO_4 , HXO_3 , HXO_2 , HXO , HX , CF_3COOH und CH_3COOH , wobei X Halogen darstellt.

7. Das Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei der Katalysator eine Lewisäure der Formel $\text{M}'_m\text{X}_n$ ist, wobei M' ein Metall darstellt und X ein Halogen darstellt.

8. Das Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Lewisäure BF_3 , AlX_3 , TiX_4 , ZnX_2 , MnX_2 , FeX_3 , FeX_2 , SnX_2 , PbX_2 , SbX_3 oder SbX_5 darstellt, wobei X Halogen darstellt.

9. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, das als ein Eintopfverfahren durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen