



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **312363**

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup> C 07 C 67/31, 209/52, C 07 B 53/00

## Patentstyret

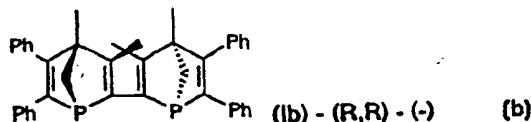
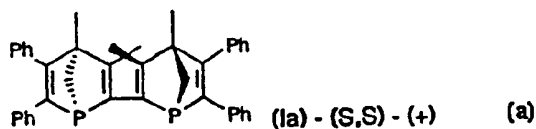
(21) Søknadsnr.	19986124	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.06.27, PCT/FR97/01154
(22) Inng. dag	1998.12.23	(85) Videreføringsdag	1998.12.23
(24) Løpedag	1997.06.27	(30) Prioritet	1996.06.28, FR, 9608060
(41) Alm. tilgj.	1999.03.01		
(45) Meddelt dato	2002.04.29		

(71) Patenthaver	Rhodia Chimie, 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cédex, FR
(72) Oppfinner	François Mathey, Paris, FR Frédéric Robin, Montrouge, FR François Mercier, Versailles, FR Michel Spagnol, Lyon, FR
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, 0134 Oslo

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for asymmetrisk hydrogenering av en ketonforbindelse og derivat

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

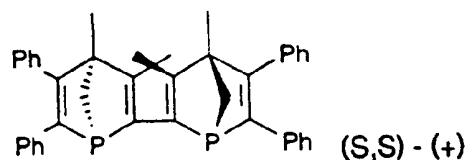
(57) **Sammendrag** En asymmetrisk hydrogeneringsmetode av en ketonforbindelse og derivat. Anvendelse av optisk aktive metallkomplekser som asymmetriske hydrogeneringskatalysatorer av ketonforbindelsen og derivatet. Den asymmetriske hydrogeneringsmetode av en ketonforbindelse og derivat er kjennetegnet ved at en asymmetrisk hydrogenering av den nevnte forbindelse gjennomføres i nærvær av en effektiv mengde av et metallkompleks omfattende, som ligand, et optisk aktivt difosfin med en av formlene (a) eller (b).



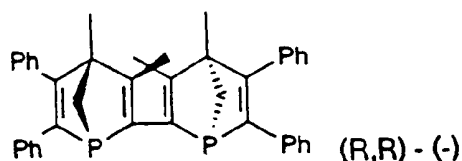
Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for asymmetrisk hydrogenering av en ketonforbindelse og derivat.

Optisk aktive metallkomplekser anvendes som katalysatorer for den asymmetriske hydrogenering av nevnte ketonforbindelse og derivat.

Fransk patentsøknad nr. 94/15757 og PCT/FR95/01716 beskriver nye optisk aktive difosfiner av bis[1-fosfa-2,3-difenyl-4,5-dimetylnorbornadien] med følgende formler:



15



20

De nye fosfiner oppnås ved en fremgangsmåte for oppløsning av den racemiske blanding av bis[1-fosfa-2,3-difenyl-4,5-dimetylnorbornadien], som omfatter reaksjon derav med et palladium- eller platinakompleks som en chiral hjelpesubstans, i et organisk løsningsmiddel, til å danne diastereoisomere komplekser, og deretter oppløse de nevnte optisk rene komplekser.

Blandingen av de to utgangdiastereoisomerer (på den ene side et mesokompleks og på den annen side et racemisk kompleks) kan oppnås i henhold til læren som beskrevet av F. Mathey et al. i Bull. Soc. Chim. Fr. 129, side 1 til 8 (1992).

I fremgangsmåten i henhold til den oppfinnelse som er beskrevet i FR nr. 94/15757 oppløses den racemiske blanding av bis[1-fosfa-2,3-difenyl-4,5-dimetylnorbornadien] ved at den reageres med et palladium- eller platinakompleks som en chiral hjelper.

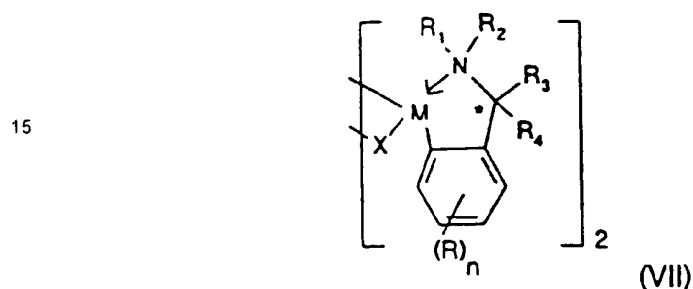
35

Det er mulig å anvende et palladiumkompleks. Denne type av chiral hjelper er omfattende beskrevet i litteraturen, særlig av Sei Otsuka et al. i Journal of the American Chemical Society 93, side 4301 (1971).

5

Det er også mulig å anvende et platinakompleks og det vises mere spesielt til arbeidet av A.C. Cope [Journal of the American Chemical Society 90, side 909 (1968)].

10 Mere spesielt har det anvendte chirale kompleks den generelle formel (VII):

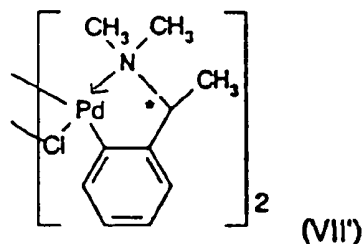


20 hvor

- M er palladium og/eller platina,
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  er et hydrogenatom, et alkylradikal med fra 1 til 10 karbonatomer eller et cykloalkylradikal med fra 3 til 10 karbonatomer,
- 25 -  $R_3$  og  $R_4$  er forskjellige og minst en av dem er et hydrogenatom,
- R er som definert for  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$ ,
- X er et halogenatom, og
- n er et tall fra 0 til 4, og
- 30 - dersom n er større enn 1, kan to radikaler R og de 2 atomer i nabostilling på benzenringen sammen danne en ring med fra 5 til 7 karbonatomer.

Mere foretrukket har det anvendte kompleks den ovennevnte formel hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  er et hydrogenatom eller et metylradikal, X er et kloratom og n er lik 0. Dersom n er lik 2, danner to radikaler R en benzenring.

Det etterfølgende skal nevnes som et mere spesifikt eksempel på et palladiumkompleks som er egnet for den foreliggende oppfinnelse, oppnådd vilkårlig fra (R)-(+) - eller (S)-(-) - N,N-dimetylfenyletylamin:



Mengden av kompleks av de ovennevnte metaller, uttrykt med hensyn til metall, er generelt fra 0,5 til 1 metallatom pr. fosforatom.

15 Et organisk løsningsmiddel som solubiliserer alle reaktantene anvendes. Det må være inert overfor difosfinet.

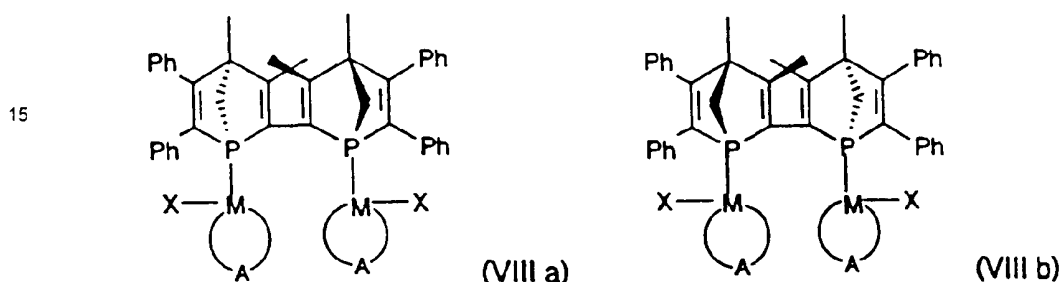
Det etterfølgende skal nevnes som eksempler på løsningsmidler som er egnet i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen:

20 - alifatiske hydrokarboner og mere spesielt paraffiner som særlig pentan, heksan, heptan, oktan, isooktan, nonan, dekan, undekan, tetradekan, petroleumseter og cykloheksan, og aromatiske hydrokarboner som særlig benzen, toluen, xylener, 25 etylbenzen, dietylbenzener, trimetylbenzener, kumen, pseudo-kumen og petroleumfraksjoner omfattende en blanding av alkylbenzener, særlig fraksjoner av Solvesso typen, og - alifatiske eller aromatiske halogenerte hydrokarboner, f.eks. perklorerte hydrokarboner som særlig triklormetan og 30 tetrakloretylen, og delvis klorerte hydrokarboner som diklor-metan, dikloreten, tetrakloreten, trikloretylen, 1-klorbutan, 1,2-diklorbutan, monoklorbenzen, 1,2-diklorbenzen, 1,3-diklorbenzen, 1,4-diklorbenzen eller blandinger av forskjellige klorbenzener.

35 Blant alle disse løsningsmidler er benzen og toluen foretrukne.

Konsentrasjonen av difosfinet i reaksjonsløsningsmiddelet er foretrukket mellom 0,05 og 1 mol/l og særlig foretrukket mellom 0,05 og 0,2 mol/l.

- 5 Separasjonen gjennomføres fordelaktig ved romtemperatur, generelt mellom 15°C og 25°C. Den finner foretrukket sted under en styrt atmosfære av inert gass. Det er mulig å etablere en atmosfære av edelgasser, foretrukket argon, men det er mere økonomisk å anvende nitrogen. Dette gir en blanding  
10 av komplekser av palladium eller platina og difosfin svarende til hver enantiomer. Mere spesielt har de nevnte komplekser følgende formler:



20

hvor M er palladium eller platina, X er et halogenatom, foretrukket klor og A symboliserer en chiral metallkompleksrest med formel (VII) eller foretrukket (VII'). De to rene enantiomerer utvinnes i et etterfølgende trinn. Løsningsmiddelet  
25 konsentreres ved avdamping og separasjonen gjennomføres på kjent måte [A. Bertheillier - Dunod Paris (1972)] ved væskrokromatografi på en kolonne, foretrukket med en silikabærer. Kolonnen elueres med en blanding av passende løsningsmidler, foretrukket en toluen/etylacetatblanding, foretrukket omfattende  
30 80 volum% toluen og 20 volum% etylacetat. De to rene enantiomerer som isoleres utvinnes i form av to diastereo-isomere komplekser med følgende egenskaper:

35

$$^{31}\text{P NMR: } \delta(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 55,9 \text{ ppm}$$

$$^{31}\text{P NMR: } \delta(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 53,6 \text{ ppm}$$

De to rene enantiomerer av difosfinet utvinnes ved hjelp av de-kompleksdannelse. Dette gjennomføres særlig ved anvendelse av et blåsyresalt, særlig et alkalimetallsalt og særlig

foretrukket natriumsaltet, idet det nevnte salt er oppløst i den minste nødvendige mengde vann.

Kompleksene solubiliseres i et organisk løsningsmiddel, som for eksempel diklormetan, og blåsyresaltet, som generelt anvendes i et overskudd på 2 til 5 mol pr. metallatom, innføres deretter med omrøring. Operasjonen gjennomføres igjen under en styrt atmosfære og ved romtemperatur. Enantiomeren utvinnes fra den organiske fase som avsepareres, vaskes med vann og tørkes over for eksempel natriumsulfat. Dette gir to enantiomerer av bis[1-fosfa-2,3-difenyl-4,5-dimetylnorbornadien], isolert i ren form med ovennevnte formler [(Ia)-(S,S)-(+)] og [(Ib)-(R,R)-(-)], som har følgende egenskaper:

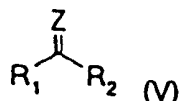
$^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 13,2 \text{ ppm} - [\alpha]_D = +231^\circ$  (C = 1,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

$^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 13,2 \text{ ppm} - [\alpha]_D = -198^\circ$  (C = 1,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

( $[\alpha]_D$  bestemmes fra en konsentrasjon på 10 mg/ml og ved romtemperatur).

Ved fortsatt undersøkelser har man funnet at de nye optiske aktive difosfiner som nevnt i det foregående, i form av metallkomplekser, vil kunne anvendes som katalysatorer for den asymmetriske hydrogenering av ketonforbindelser og derivater. De optiske aktive difosfiner med formel (Ia) eller (Ib) virker som ligander i dannelsen av komplekser med overgangsmetaller.

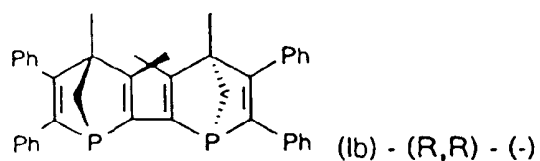
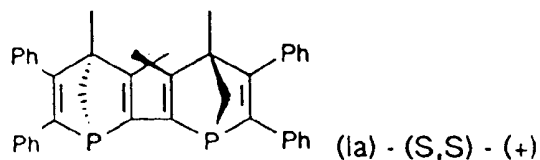
Foreliggende oppfinnelse vedrører således en fremgangsmåte for asymmetrisk hydrogenering av en ketonforbindelse og derivat med den generelle formel (V):



hvor

- $\text{R}_1$  er forskjellig fra  $\text{R}_2$ ,
- $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  er et hydrokarbonradikal med fra 1 til 30 karbonatomer og eventuelt omfattende en eller flere funksjonelle grupper, eller

-  $R_1$  og  $R_2$  kan danne en eventuelt substituert ring som eventuelt omfatter et annet heteroatom, og  
 -  $Z$  er eller omfatter et oksygen- eller nitrogenheteroatom eller en funksjonell gruppe omfattende minst ett av disse heteroatomer, som er kjennetegnet ved at den asymmetriske hydrogeneringen av den nevnte forbindelse gjennomføres i nærvær av en effektiv mengde av et metallkompleks omfattende, som liganden, et optisk aktivt difosfin med en av de følgende formler:

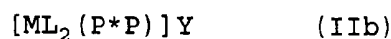
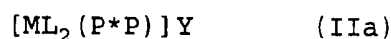


20 og et overgangsmetall valgt fra rhodium, ruthenium, rhenium, iridium, kobolt, nikkel, platina og palladium.

Blant de ovennevnte metaller er rhodium, ruthenium og iridium foretrukne.

25 Spesifikke eksempler på de nevnte komplekser er gitt i det etterfølgende. I de nevnte formler representerer (P\*P) difosfinet med formel (Ia) eller (Ib).

30 Rhodium- og iridiumkompleksene kan representeres ved følgende formler:



hvor

- 35 - (P\*P) i formel (IIa) er difosfinet med formel (Ia) og (P\*P) i formel (IIb) er difosfinet formel (Ib),  
 - M er rhodium eller iridium,  
 - Y er en anionisk koordineringsligand, og  
 - L er en nøytral ligand.

De foretrukne rhodium- eller iridiumkomplekser har formler (IIa) eller (IIb) hvori:

- L er et olefin med fra 2 til 12 karbonatomer og to ligander L kan være bundet sammen til å danne en poly-umettet, rett-  
5 kjedet eller cyklisk hydrokarbonkjede, idet L foretrukket er 1,5-cyklooktadien, norbornadien eller etylen, og
- Y er anionet  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{PCl}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{BCl}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  $\text{BPh}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{CN}^-$  eller  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , halogen, foretrukket  $\text{Cl}^-$  eller  $\text{Br}^-$ ,  
10 et 1,3-diketonat-, alkylkarboksylat- eller halogenalkylkarboksylatanion med et lavere alkylradikal, eller et fenylkarboksylat- eller fenolatanion hvis benzenring kan være substi-  
tuert med lavere alkylradikaler og/eller halogenatomer.

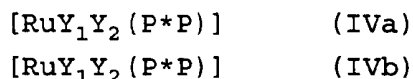
Med lavere alkylradikaler forstås generelt rettkjedede eller  
15 forgrenede alkylradikaler med fra 1 til 4 karbonatomer.

Andre iridiumkomplekser kan være representert ved formlene:



hvor (P\*P), L og Y er som definert for formel (IIa) og (IIb).

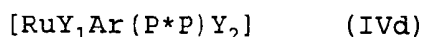
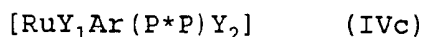
Med hensyn til rutheniumkompleksene, har de foretrukket følg-  
25 ende formler:



hvor

- (P\*P) i formel (IVa) er difosfinet med formel (Ia) og (P\*P) i  
30 formel (IVb) er difosfinet med formel (Ib), og
- $\text{Y}_1$  og  $\text{Y}_2$  som er like eller forskjellige er foretrukket ani-  
onet  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{PCl}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{BCl}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  $\text{BPh}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  
eller  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , et halogenatom, mere spesielt klor eller brom,  
35 eller et karboksylatanion, foretrukket acetat eller trifluor-  
acetat.

Andre rutheniumkomplekser som kan anvendes ved fremgangsmåten  
ifølge oppfinnelsen har de etterfølgende formler:



hvor

- (P\*P) i formel (IVc) er difosfinet med formel (Ia) og (P\*P) i formel (IVd) er difosfinet med formel (Ib),
- Ar er benzen, p-metylisopropylbenzen eller heksametylbenzen,
- Y<sub>1</sub> er et halogenatom, foretrukket klor eller brom, og
- Y<sub>2</sub> er et anion, foretrukket anionet PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, PCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, BCl<sub>4</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, SbCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, eller CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Komplekser basert på palladium og platina anvendes også ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Mere spesifikke eksempler på de nevnte komplekser som skal nevnes er blant annet PdCl<sub>2</sub>(P\*P) og PtCl<sub>2</sub>(P\*P) hvor (P\*P) er difosfinet med formel (Ia) eller (Ib).

Kompleksene som omfatter det ovennevnte difosfin og overgangsmetallet kan fremstilles ved kjente prosesser beskrevet i litteraturen. For fremstilling av rutheniumkompleksene, skal man vise spesielt til publikasjonen etter J.-P. Genêt [Acros Organics Acta 1, nr. 1, side 1 til 8 (1994)], og for de andre komplekser skal man særlig nevne artikkelen etter Schrock R. og Osborn J.A. [Journal of the American Chemical Society 93, side 2397 (1971)].

De kan fremstilles ved spesielt å reagere difosfinet med formel (Ia) eller (Ib) med overgangsmetallforbindelsen i et passende organisk løsningsmiddel. Reaksjonen gjennomføres ved en temperatur mellom omgivelsestemperatur (fra 15 til 25°C) og tilbakeløpstemperaturen for reaksjonens løsningsmiddel.

Eksempler på organiske løsningsmidler som kan nevnes er blant annet halogenerte eller ikke-halogenerte alifatiske hydrokarboner, mere spesielt heksan, heptan, isooktan, dekan, benzen, toluen, metylenklorid og kloroform, løsningsmidler av eter- eller ketontypen, særlig dietyleter, tetrahydrofuran, aceton

og metyleterketon, og løsningsmidler av alkoholtypen, foretrukket metanol eller etanol.

Metallkompleksene som utvunnet ved konvensjonelle teknikker  
5 (filtrering eller krystallisering), anvendes i reaksjoner for den asymmetriske hydrogenering av substrater som spesifisert i det etterfølgende.

I ovennevnte formel (V) er  $R_1$  og  $R_2$  et substituert eller usubstituert, monovalent hydrokarbonradikal som kan være et rettkjedet eller forgrenet, mettet eller umettet, acyklisk alifatisk radikal eller et monocyklisk eller polycyklisk, mettet, umettet eller aromatisk karbocyklisk eller heterocyklisk radikal.

15

$R_1$  og  $R_2$  kan ha en rekke betydninger og forskjellige eksempler er gitt i det etterfølgende.

I forbindelsene med formel (V) er  $R_1$  og  $R_2$  et rettkjedet eller  
20 forgrenet, mettet eller umettet, acyklisk alifatisk radikal.

Mere spesielt er  $R_1$  og  $R_2$  et rettkjedet eller forgrenet, acyklisk alifatisk radikal som foretrukket har fra 1 til 12 karbonatomer, som er mettet eller omfatter en eller flere enheter av umettethet i kjeden, generelt fra 1 til 3 enheter av umettethet, som kan være enkle eller konjugerte dobbeltbindinger, eller trippelbindinger.

Hydrokarbonkjeden kan eventuelt:

30 - være avbrutt med en av de følgende grupper W:

-O-; -CO-; -COO-; -NT-; -CO-NT-; -S-; -SO<sub>2</sub>-; -NT-CO-;

hvor T er et hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, foretrukket et metyl- eller etylradikal,

35 - og/eller bære en av de følgende substituenten:

-OH; -COOH; -COOX; -CO-N(T)(T); -COOT; -CHO; -COT; -NO<sub>2</sub>; -X;  
-CF<sub>3</sub>;

hvor radikalene T er like eller forskjellige og X er et halogenatom.

$R_1$  og  $R_2$  kan også være et rettkjedet eller forgrenet, mettet eller umettet, acyklisk alifatisk radikal som eventuelt bærer en cyklisk substituent. Med ring forstås en mettet, umettet eller aromatisk karbocyklisk eller heterocyklisk ring.

5

Det acykliske alifatiske radikal kan være festet til ringen ved hjelp av en valensbinding eller ved hjelp av en av gruppene  $W$  som nevnt i det foregående.

10 Eksempler på cykliske substituent er cykloalifatiske, aromatiske eller heterocykliske substituent, særlig cykloalifatiske substituent omfattende 6 karbonatomer i ringen, eller benzensubstituent, idet disse cykliske substituent selv eventuelt bærer en eller flere substituent.

15

Benzylradikalet kan blant annet nevnes som et eksempel på slike radikaler.

I den generelle formel (V), kan  $R_1$  og  $R_2$  også være et monocyklisk karbocyklisk radikal som er mettet eller omfatter 1 eller 2 enheter av umettethet i ringen og som generelt har fra 3 til 7 karbonatomer, foretrukket 5 eller 6 karbonatomer i ringen.

25 Cyklopentyl- eller cyklopentenyl- og cykloheksyl- eller cykloheksenylradikaler kan også nevnes som foretrukne eksempler på radikaler  $R$ .

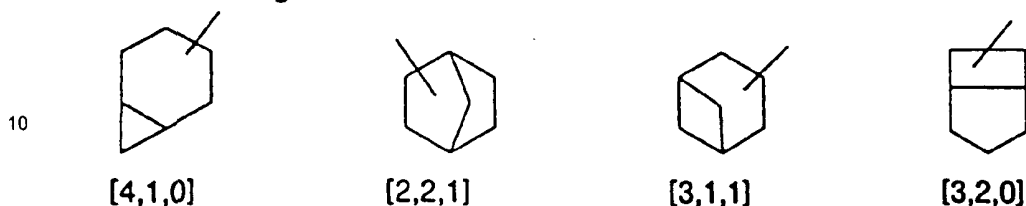
I det tilfellet hvor  $R_1$  og  $R_2$  er et mettet eller umettet, monocyklisk karbocyklisk radikal, kan ett eller flere av ringkarbonatomene erstattes med et heteroatom, foretrukket oksygen, nitrogen eller svovel, eller med en funksjonell gruppe, foretrukket karbonyl eller ester, til å gi en monocyklisk heterocyklisk forbindelse. Antallet atomer i ringen kan variere fra 3 til 8, men er foretrukket lik 5 eller 6 atomer.

Radikalene  $R_1$  og  $R_2$  kan også være polycykliske, foretrukket bicykliske karbocykliske radikaler, noe som betyr at minst to

ringer deler to karbonatomer. I tilfellet av polycykliske radikaler, varierer antallet karbonatomer i hver ring mellom 3 og 6, idet det totale antall karbonatomer foretrukket er lik 7.

5

Eksempler på vanlig anvendte bicykliske strukturer er gitt i det etterfølgende:



Radikalene  $R_1$  og  $R_2$  kan også være polycykliske, foretrukket bicykliske heterocykliske radikaler, noe som betyr at minst to ringer deler to atomer. I dette tilfellet varierer antallet karbonatomer i hver ring mellom 3 og 6 og er mere foretrukket lik 5 eller 6.

Radikalene  $R_1$  og  $R_2$  kan foretrukket være aromatiske karbocykliske radikaler, særlig benzenradikaler med den generelle formel



hvor

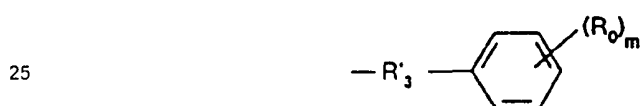
-  $n$  er et helt tall fra 0 til 5, foretrukket fra 0 til 3, og  
 -  $Q$  er  $R$  eller en av de følgende grupper eller funksjonelle grupper:

- 30
- et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer, som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,
  - 35 • et rettkjedet eller forgrenet alkenylradikal med fra 2 til 6 karbonatomer, foretrukket fra 2 til 4 karbonatomer, som vinyl eller allyl, eller
  - et radikal med formel:  
 $-R_3-OH$

- R<sub>3</sub>-O-R<sub>4</sub>
- R<sub>3</sub>-CO-R<sub>4</sub>
- R<sub>3</sub>-COOR<sub>4</sub>
- R<sub>3</sub>-CHO
- 5 -R<sub>3</sub>-NO<sub>2</sub>
- R<sub>3</sub>-CN
- R<sub>3</sub>-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>
- R<sub>3</sub>-CO-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>
- R<sub>3</sub>-PO-(OR<sub>4</sub>)<sub>2</sub>
- 10 -R<sub>3</sub>-SH
- R<sub>3</sub>-X
- R<sub>3</sub>-CF<sub>3</sub>

hvor R<sub>3</sub> er en valensbinding eller et mettet eller umettet, rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, som for eksempel metylen, etylen, propylen, isopropylen, eller isopropyliden, radikalene R<sub>4</sub> som er like eller forskjellige er et hydrogenatom, et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, et benzyradikal eller et fenylradikal, og X representerer et halogenatom, foretrukket et klor-, brom- eller fluoratom, eller

- Q er R' eller en av de følgende mere komplekse radikaler:



hvor

- m er et helt tall fra 0 til 5, foretrukket fra 0 til 3,
  - R<sub>0</sub> er som definert i det foregående for R, og
  - 30 • R'<sub>3</sub> er en valensbinding, en mettet eller umettet, rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbongruppe med fra 1 til 6 karbonatomer som for eksempel metylen, etylen, propylen, isopropylen eller isopropyliden, eller en av de følgende grupper:
  - 35 -O-; -CO-; -COO-; -NR<sub>4</sub>-; -CO-NR<sub>4</sub>-; -S-; -SO<sub>2</sub>-; -NR<sub>4</sub>-CO-;
- hvor R<sub>4</sub> er som definert i det foregående.

Mere spesielle eksempler som skal nevnes for radikaler R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er fenyl, tolyl, xylyl, 1-metoksyfenyl og

2-nitrofenylradikaler og bifenyl, 1,1'-metylenbifenyl, 1,1'-isopropylidenbifenyl, 1,1'-karboksybifenyl, 1,1'-oksybifenyl og 1,1'-iminobifenylradikaler, idet de nevnte radikaler kan være substituert med ett eller flere radikaler R som definert  
5 i det foregående.

$R_1$  og  $R_2$  kan også være et polycyklisk aromatisk hydrokarbonradikal idet det er mulig at ringene sammen kan danne orto-kondensert eller orto- og peri-kondenserte systemer. En  
10 naftalenrest kan særlig nevnes.

I den generelle formel (V) kan  $R_1$  og  $R_2$  også være et mettet, umettet eller aromatisk heterocyklisk radikal inneholdende særlig 5 eller 6 atomer i ringen, omfattende 1 eller 2 hete-  
15 roatomer som nitrogen, svovel og oksygenatomer.

$R_1$  og  $R_2$  kan også være et polycyklisk aromatisk heterocyklisk radikal som definert til enten å være et radikal omfattende minst 2 aromatiske eller ikke-aromatiske heterosykluser inne-  
20 holdende minst ett heteroatom i hver ring og som sammen danner orto-kondenserte eller orto- og peri-kondenserte systemer, eller et radikal omfattende minst en aromatisk eller ikke-aromatisk hydrokarbonring og minst en aromatisk eller ikke-aromatisk heterosyklus som sammen danner orto-konden-  
25 serte eller orto- og peri-kondenserte systemer.

Det skal bemerkes at dersom radikalene  $R_1$  og  $R_2$  omfatter en hvilken som helst ringtype, kan denne ring bære en substituent. Substituenten er av valgfri natur med den betingelse  
30 at den ikke interfererer med det ønskede produkt. R viser typer av vanlig gjeldende substituent. Substituentene som oftest bæres av ringen er ett eller flere alkyl- eller alkoksyradikaler som foretrukket har fra 1 til 4 karbonatomer, eller et halogenatom.

35

De foretrukne forbindelser med formel (V) har et fenylnradikal som radikalet  $R_1$  eller  $R_2$ .

I formel (V) kan  $R_1$  og  $R_2$  sammen med karbonatomet som bærer den funksjonelle gruppe danne et monocyklisk eller polycyklisk ringsystem.

5 Således kan forbindelsen med formel (V) være:

- en mettet eller umettet, monocyklisk karbocyklisk forbindelse,

- en polycyklisk forbindelse omfattende minst to mettede og/eller umettede karbosykluser,

10 - en forbindelse omfattende minst to mettede og/eller umettede ringer, idet ett eller flere av karbonatomene kan erstattes med et heteroatom, eller

- en polycyklisk forbindelse omfattende minst to karbosykluser, hvorav en er aromatisk.

15

I tilfellet med en monocyklisk forbindelse kan antallet karbonatomer i ringen variere fra 3 til 20 karbonatomer, men er foretrukket 5 eller 6 karbonatomer.

20 Karbosyklusen kan være mettet eller omfatte 1 eller 2 enheter av umettethet i ringen, foretrukket 1 eller 2 dobbeltbindinger som oftest er i  $\alpha$ -stillingen til den funksjonelle gruppen.

Forbindelsen kan også være polycyklisk, foretrukket bicyk-

25 lisk, noe som betyr at minst to ringer deler to karbonatomer.

I tilfellet av polycykliske forbindelser er antallet karboner i hver ring mindre, generelt fra 3 til 8, men foretrukket lik 5 eller 6 karbonatomer. Den polycykliske forbindelse kan omfatte minst to mettede og/eller umettede ringer, idet det

30 er mulig at ett eller flere (foretrukket to) av karbonatomene kan være erstattet med et heteroatom, foretrukket et oksygen- eller nitrogenatom.

Den polycykliske forbindelse kan omfatte minst to karbosyk-

35 luser, hvorav en er aromatisk, idet den aromatiske ring foretrukket er en benzenring.

Ringene eller ringene kan bære en eller flere substituenten.

Antallet substituenten som er til stede på ringen avhenger av

antallet karboner i ringen og av tilstedeværelsen eller fraværet av enheter av umettethet i ringen. Det maksimale antall substituenten som en ring er i stand til å bære kan lett bestemmes av fagkyndige på området.

5

Når det gjelder naturen av substituentene, er eksempler på substituenten gitt i det foregående for R, men denne liste skal ikke virke begrensende.

10 Mere spesielt, dersom forbindelsen med formel (V) er en mettet, monocyklisk karbocyklisk forbindelse, kan antallet karbonatomer i ringen variere fra 3 til 20 karbonatomer, men er foretrukket 5 eller 6 karbonatomer. En eller to funksjonelle grupper (C=Z) kan være til stede på ringen. Den funksjonelle gruppe bæres foretrukket av en mettet karbocyklus med 5 eller 6 karbonatomer.

Den mettede karbocyklus kan bære substituenten. Antallet substituenten på hver ring kan variere fra 1 til 5. Det er generelt 1 eller 2.

Karbocyklusen kan være umettet og omfatte 1 eller 2 enheter av umettethet i ringen, foretrukket 1 eller 2 dobbeltbindinger som oftest er i  $\alpha$ -stillingen til den funksjonelle gruppen. Den omfatter fra 4 til 20 karbonatomer. En eller to funksjonelle grupper kan være til stede på ringen. Den funksjonelle gruppe bæres foretrukket av en umettet karbocyklus med 5 eller 6 karbonatomer.

30 Den umettede karbocyklus kan bære substituenten. Antallet substituenten på hver ring kan variere fra 1 til 5. Det er generelt 1 eller 2.

Forbindelsen kan også være polycyklisk, foretrukket bicyklisk. Den polycykliske forbindelse kan omfatte minst to mettede og/eller umettede ringer, idet det er mulig at ett eller to (foretrukket to) av karbonatomene erstattes med et heteroatom, foretrukket et oksygen- eller nitrogenatom.

Den polycykliske, foretrukket bicykliske, karbocykliske forbindelse kan omfatte to mettede karbosykluser, som hver foretrukket har fra 4 til 8 karbonatomer. En funksjonell gruppe kan være til stede på en av eller begge ringer. Der kan også  
5 være to funksjonelle grupper på den samme ring. Den funksjonelle gruppe bæres foretrukket av en eller to mettede karbosykluser med 5 eller 6 karbonatomer. I disse polycykliske forbindelser kan ett eller to karbonatomer (foretrukket to) erstattes med et heteroatom, foretrukket et nitrogen- eller  
10 oksygenatom.

Ringene eller ringene i disse polycykliske forbindelser kan bære substituenten. Antallet substituenten på hver ring er generelt 1 til 4, foretrukket 1 eller 2.

15

Den cykliske forbindelse kan være en bicyklisk karbocyklisk forbindelse omfattende to karbosykluser, som hver foretrukket har fra 4 til 7 karbonatomer og hvor den ene er mettet og den andre er umettet, generelt med kun en dobbeltbinding. Den  
20 funksjonelle gruppe kan være til stede enten på den mettede ring eller på den umettede ring eller på begge. Den funksjonelle gruppe bæres foretrukket av en mettet eller umettet karbocyklus med 5 eller 6 karbonatomer.

25 Ringene eller ringene i disse polycykliske forbindelser kan bære substituenten. Antallet substituenten på hver ring er generelt fra 1 til 3, foretrukket 1 eller 2.

Den polycykliske, foretrukket bicykliske karbocykliske forbindelse kan omfatte to umettede karbosykluser, som hver foretrukket har 5 eller 6 karbonatomer. En funksjonell gruppe kan være til stede på en av de to ringene. I disse polycykliske forbindelser kan ett eller flere karbonatomer (foretrukket to) erstattes med et heteroatom, foretrukket et  
35 nitrogen- eller oksygenatom.

Ringene eller ringene i disse polycykliske forbindelser kan bære substituenten. Antallet substituenten på hver ring er generelt 1 til 4, foretrukket 1 eller 2.

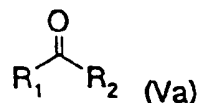
Den polycykliske karbocykliske forbindelse kan omfatte minst en aromatisk karbocyklus, foretrukket en benzenring og en karbocyklus som foretrukket har fra 4 til 7 karbonatomer og omfatter en eller to funksjonelle grupper.

5

Den polycykliske forbindelse er foretrukket en bicyklisk forbindelse omfattende en benzenring og en karbocyklus med 5 eller 6 karbonatomer, omfattende en eller to funksjonelle grupper. De to ringene i dette bicykliske radikal kan bære  
10 substituenten. Antallet substituenten på hver ring er generelt fra 1 til 4, foretrukket 1 eller 2.

Mere spesielt svarer forbindelsen med formel (V) til en ketonforbindelse med formel (Va):

15

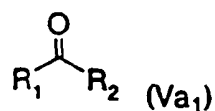


hvor

- 20 -  $\text{R}_1$  er forskjellig fra  $\text{R}_2$ , og radikalene  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  er et hydrokarbonradikal med fra 1 til 30 karbonatomer og omfatter eventuelt en annen ketongruppe og/eller en syre-, ester-, tiosyre- og tioestergruppe, eller
- 25 -  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  kan danne en substituert eller usubstituert karbocyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer.

En første klasse av substrater som fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen mere spesielt er anvendbar for omfatter eventuelt funksjonaliserte ketoner. Den sistnevnte betegnelse skal forstås til å bety tilstedeværelsen av en hvilken  
30 som helst funksjonell gruppe i  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - eller  $\delta$ -posisjon, med unntak av enhver gruppe som omfatter en karbonylgruppe.

De nevnte ketoner kan være symbolisert ved følgende kjemiske  
35 formel:



hvor

-  $R_1$  og  $R_2$  er

- et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer, som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,
- et alkenylradikal med fra 2 til 12 karbonatomer, foretrukket et allylradikal,
- et eventuelt substituert fenyl-, naftyl- eller benzyllradikal,
- et trifenylmetylradikal, eller
- et radikal med formelen

- $R_3$ -OH
- $R_3$ -O- $R_4$
- $R_3$ -CO- $R_4$
- $R_3$ -COOR $_4$
- $R_3$ -CHO
- $R_3$ -NO $_2$
- $R_3$ -CN
- $R_3$ -N( $R_4$ ) $_2$
- $R_3$ -CO-N( $R_4$ ) $_2$
- $R_3$ -PO-(OR $_4$ ) $_2$
- $R_3$ -SH
- $R_3$ -X
- $R_3$ -CF $_3$

hvor  $R_3$  er en valensbinding eller et mettet eller umettet, rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, som for eksempel metylen, etylen, propylen, isopropylen, eller isopropyliden, radikalene  $R_4$  som er like eller forskjellige er et hydrogenatom, et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, et benzyllradikal eller et fenylradikal, og X symboliserer et halogenatom, foretrukket et klor-, brom- eller fluoratom, eller

-  $R_1$  og  $R_2$  kan danne en substituert eller usubstituert, karbo-cyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer.

Dersom radikalet eller radikalene  $R_1$  og  $R_2$  har en hydrokarbon-kjede, kan denne eventuelt være avbrutt med et heteroatom

(for eksempel oksygen eller nitrogen) eller med en funksjonell gruppe, og/eller kan eventuelt bære en substituent (for eksempel et halogen, en trifluormetylgruppe eller en estergruppe).

5

I det tilfelle hvor radikalet eller radikalene  $R_1$  og  $R_2$  har en ring som en benzenring eller lignende, kan der være substituent-  
enter på denne ring. Substituentene som er til stede kan  
være av en hvilken som helst type og det kan vises til betyd-  
ningene av R. Den er oftest et lavere alkyldradikal, et lave-  
re alkoksylradikal, en hydroksylgruppe og/eller et halogen-  
atom, særlig et fluor- eller kloratom.

Som eksempler på ketoner med formel  $(Va_1)$  skal følgende blant  
15 annet nevnes:

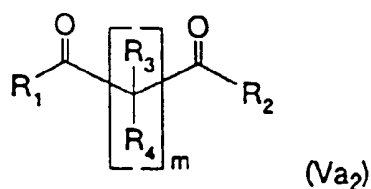
- metylfenylketon,
- isopropylfenylketon,
- cyklopropylfenylketon,
- allylfenylketon,
- 20 - p-metylfenylmetylketon,
- benzylfenylketon,
- fenyltrifenylmetylketon,
- o-bromacetofenon,
- $\alpha$ -bromacetone,
- 25 -  $\alpha$ -dibromacetone,
- $\alpha$ -kloracetone,
- $\alpha$ -dikloracetone,
- $\alpha$ -trikloracetone,
- 1-klor-3,3-dikloracetone,
- 30 - 1-klor-2-oksobutan,
- 1-fluor-2-oksobutan,
- 1-klor-3-metyl-2-butanon,
- $\alpha$ -kloracetofenon,
- 1-klor-3-fenylacetone,
- 35 -  $\alpha$ -metylaminoacetone,
- $\alpha$ -dimetylaminoacetone,
- 1-butylamino-2-oksopropan,
- 1-dibutylamino-2-oksopropan,
- 1-metylamino-2-oksobutan,

- 1-dimetylamino-2-oksobutan,
- 1-dimetylamino-3-metyl-2-oksobutan,
- 1-dimetylamino-2-oksopentan,
- $\alpha$ -dimetylaminoacetofenon,
- 5 -  $\alpha$ -hydroksyaceton,
- 1-hydroksy-3-metyl-2-butanon,
- 1-hydroksy-2-oksobutan,
- 1-hydroksy-2-oksopentan,
- 1-hydroksy-2-oksoheksan,
- 10 - 1-hydroksy-2-okso-3-metylbutan,
- $\alpha$ -hydroksyacetofenon,
- 1-hydroksy-3-fenylaceton,
- $\alpha$ -metoksyaceton,
- $\alpha$ -metoksyacetofenon,
- 15 -  $\alpha$ -etoksyaceton,
- $\alpha$ -butoksyacetofenon,
- $\alpha$ -klor-p-metoksyacetofenon,
- $\alpha$ -naftenon,
- 1-etoksy-2-oksobutan,
- 20 - 1-butoksy-2-oksobutan,
- $\alpha$ -dimetoksyfosforylaceton,
- 3-oksotetrahydrotiofen.

Oppfinnelsen er også anvendbar for hydrogeneringen av dike-  
 25 tonforbindelser som har en karbonylgruppe i  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - eller  
 $\delta$ -stillingen i forhold til en første karbonylgruppe.

Mere spesielt har diketonforbindelsene formel ( $Va_2$ ):

30



35 hvor

- m er lik 0, 1, 2 eller 3 og er foretrukket lik 0 eller 1,
- radikalene  $R_1$  og  $R_2$  som er forskjellige er:
  - et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, eventuelt substituert med et halogenatom,

foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,

- et alkenylradikal med fra 2 til 12 karbonatomer, foretrukket et allylradikal,
- et eventuelt substituert fenyl-, naftyl- eller benzyllradikal, eller
- et radikal med formelen

- R<sub>5</sub>-OH
- R<sub>5</sub>-O-R<sub>6</sub>
- R<sub>5</sub>-CO-R<sub>6</sub>
- R<sub>5</sub>-COOR<sub>6</sub>
- R<sub>5</sub>-N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>
- R<sub>5</sub>-CO-N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>
- R<sub>5</sub>-PO-(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>
- R<sub>5</sub>-SH
- R<sub>5</sub>-X
- R<sub>5</sub>-CF<sub>3</sub>

hvor R<sub>5</sub> er en valensbinding eller et mettet eller umettet, rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, som for eksempel metylen, etylen, propylen, isopropylen, eller isopropyliden, radikalene R<sub>6</sub> som er like eller forskjellige er et hydrogenatom, et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, et benzyllradikal eller et fenylradikal, og X symboliserer et halogenatom, foretrukket et klor-, brom- eller fluoratom, eller

- ett av radikalene R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> kan være et hydrogenatom, og
- radikalene R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> som er like eller forskjellige er:
  - et hydrogenatom,
  - et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,
  - et halogenatom, eller
  - en gruppe av typen -R<sub>5</sub>-COOR<sub>6</sub> hvor R<sub>5</sub> og R<sub>6</sub> er som definert i det foregående, eller

-  $R_1$  eller  $R_2$  og  $R_3$  eller  $R_4$  kan danne en substituert eller unsubstituert karbocyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer.

- 5 Dersom radikalet eller radikalene  $R_1$  og  $R_2$  har en hydrokarbonkjede, kan denne eventuelt være avbrutt av et heteroatom (for eksempel oksygen eller nitrogen) eller av en funksjonell gruppe, og/eller den kan eventuelt bære en substituent (for eksempel et halogen, en trifluormetylgruppe eller en ester-
- 10 gruppe).

I det tilfellet hvor radikalet eller radikalene  $R_1$  og  $R_2$  har en ring, kan de være substituert som beskrevet for formelen ( $Va_1$ ).

15

Det følgende skal spesielt nevnes som eksempler på diketonforbindelser med formel ( $Va_2$ ):

- $\alpha$ -formylaceton,
- diacetyl,

20

- 3,4-dioksoheksan,
- 4,5-dioksooktan,
- 1-fenyl-1,2-dioksopropan,
- 1-fenyl-2,3-dioksobutan,
- dibenzoyl,

25

- p-metoksydibenzoyl,
- 1,2-cyklopentandion,,
- 1,2-cykloheksandion,
- acetylaceton,
- 3,5-heptandion,

30

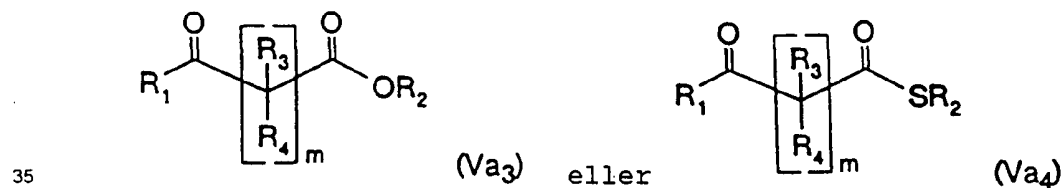
- 4,6-nonandion,
- 5,7-undekandion,
- 2,4-heksandion,
- 2,4-heptandion,
- 2,4-oktandion,

35

- 2,4-nonandion,
- 3,5-nonandion,
- 3,5-dekandion,
- 2,4-dodekandion,
- 1-fenyl-1,3-butandion,

- 1-fenyl-1,3-pentandion,
- 1-fenyl-1,3-heksandion,
- 1-fenyl-1,3-heptandion,
- 3-metyl-2,4-pentandion,
- 5 - 1,3-difenyl-1,3-propandion,
- 1,5-difenyl-2,4-pentandion,
- 1,3-di(trifluormetyl)1,3-propandion,
- 3-klor-2,4-pentandion
- 1,5-diklor-2,4-pentandion,
- 10 - 1,5-dihydroksy-2,4-pentandion,
- 1,5-dibenzyloksi-2,4-pentandion,
- 1,5-diamino-2,4-pentandion,
- 1,5-di(metylamino)-2,4-pentandion,
- 1,5-di(dimetylamino)-2,4-pentandion,
- 15 - metyl-3,5-dioksoheksanoat,
- 3-karbometoksy-2,4-pentandion,
- 3-karboetoksy-2,4-pentandion,
- 1,3-cyklopentandion,
- 1,3-cykloheksandion,
- 20 - 1,3-cykloheptandion,
- 5-karboetoksy-1,3-cyklopentandion,
- 2-acetyl-1-cyklopentanon,
- 2-acetyl-1-cykloheksanon.

25 Oppfinnelsen er også anvendbar for hydrogeneringen av keto-syrer eller derivater og ketotiosyrer eller derivater med en funksjonell gruppe (syre, ester, tiosyre eller tioester) i  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - eller  $\delta$ -stillingen i forhold til karbonylgruppen. Oppfinnelsen er egnet for hydrogenering av forbindelsene med  
30 formel (Va<sub>3</sub>) eller (Va<sub>4</sub>):



hvor

- m er lik 0, 1, 2 eller 3 og er foretrukket lik 0 eller 1,
- radikalet R<sub>1</sub> er:

- et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,
- 5 • et alkenylradikal med fra 2 til 12 karbonatomer, foretrukket et allylradikal,
- et eventuelt substituert fenyl-, naftyl- eller benzyllradikal, eller
- et radikal med formelen
- 10      $-R_5-OH$
- $-R_5-O-R_6$
- $-R_5-CO-R_6$
- $-R_5-COOR_6$
- $-R_5-N(R_6)_2$
- 15      $-R_5-CO-N(R_6)_2$
- $-R_5-PO-(OR_6)_2$
- $-R_5-SH$
- $-R_5-X$
- $-R_5-CF_3$
- 20 hvor  $R_5$  er en valensbinding eller et mettet eller umettet, rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, som for eksempel metylen, etylen, propylen, isopropylen, eller isopropyliden, radikalene  $R_6$  som er like eller forskjellige er et hydrogenatom, et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, et benzyllradikal eller et fenylradikal, og X symboliserer et halogenatom, foretrukket et klor-, brom- eller fluoratom,
- radikalet  $R_2$  er
- 30 • et hydrogenatom,
- et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,
- 35 • et benzyllradikal, eller
- et fenylradikal, og
- radikalene  $R_3$  og  $R_4$  som er like eller forskjellige er:
  - et hydrogenatom,

- et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,
- 5 • et halogenatom,
- en gruppe av typen  $-R_5-COOR_6$  hvor  $R_5$  og  $R_6$  er som definert i det foregående, eller
- en gruppe av typen  $-R_5-CO-N(R_6)_2$  hvor  $R_5$  og  $R_6$  er som definert i det foregående, eller
- 10 -  $R_1$  og  $R_2$  eller  $R_1$  og  $R_3$  eller  $R_1$  og  $R_4$  eller  $R_2$  og  $R_4$  kan danne en substituert eller usubstituert karbocyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer.

Dersom radikalet eller radikalene  $R_1$  og  $R_2$  har en hydrokarbon-  
 15 kjede, kan denne eventuelt være avbrutt med et heteroatom (for eksempel oksygen eller nitrogen) eller med en funksjonell gruppe, og/eller den kan eventuelt bære en substituent (for eksempel et halogen, en trifluormetylgruppe eller en estergruppe).

20

I det tilfellet hvor radikalet eller radikalene  $R_1$  og  $R_2$  har en ring, kan de være substituert som beskrevet for formel  $(Va_1)$ .

25 Det følgende skal spesielt nevnes som eksempler på forbindelser med formel  $(Va_3)$  eller  $(Va_4)$ :

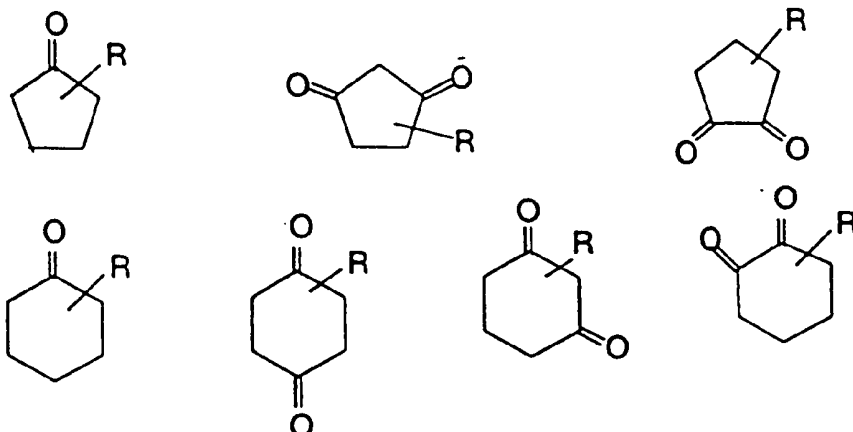
- 2-acetylbenzosyre,
- druesyre,
- 2-oksobutansyre,
- 30 - 3-metyl-2-oksobutansyre,
- fenylglyoksylsyre,
- fenyl druesyre,
- p-metoksyfenyl druesyre,
- 3,4-dimetoksyfenyl druesyre,
- 35 - metylacetoacetat,
- etylacetoacetat,
- n-propylacetoacetat,
- isopropylacetoacetat,
- n-butylacetoacetat,

- t-butylacetoacetat,
- n-pentylacetoacetat,
- n-heksylacetoacetat,
- n-heptylacetoacetat,
- 5 - n-oktylacetoacetat,
- metyl-3-oksopentanoat,
- metyl-3-oksoheksanoat,
- metyl-3-oksoheptanoat,
- etyl-3-oksooktanoat,
- 10 - etyl-3-oksononanoat,
- etyl-3-oksodekanoat,
- etyl-3-oksoundekanoat,
- etyl-3-okso-3-fenylpropionat,
- etyl-4-fenyl-3-oksobutanoat,
- 15 - metyl-5-fenyl-3-oksopentanoat,
- etyl-3-okso-3-p-metoksyfenylpropionat,
- metyl-4-kloracetoacetat,
- etyl-4-kloracetoacetat,
- metyl-4-fluoracetoacetat,
- 20 - etyl-3-trifluormetyl-3-oksopropionat,
- etyl-4-hidroksy-3-oksobutanoat,
- metyl-4-metoksyacetoacetat,
- metyl-4-tertbutoksyacetoacetat,
- metyl-4-benzyloksi-3-oksobutanoat,
- 25 - etyl-4-benzyloksi-3-oksobutanoat,
- metyl-4-amino-3-oksobutanoat,
- etyl-3-metylamino-3-oksobutanoat,
- metyl-4-dimetylamino-3-oksobutanoat,
- etyl-4-dimetylamino-3-oksobutanoat,
- 30 - metyl-2-metylacetoacetat,
- etyl-2-metylacetoacetat,
- etyl-2-kloracetoacetat,
- dietyl-2-acetylsuccinat,
- dietyl-2-acetylglutarat,
- 35 - dimetylacetylmalonat,
- tiometylacetoacetat,
- tioetylacetoacetat,
- tiofenylacetoacetat,
- metylpyruvat,

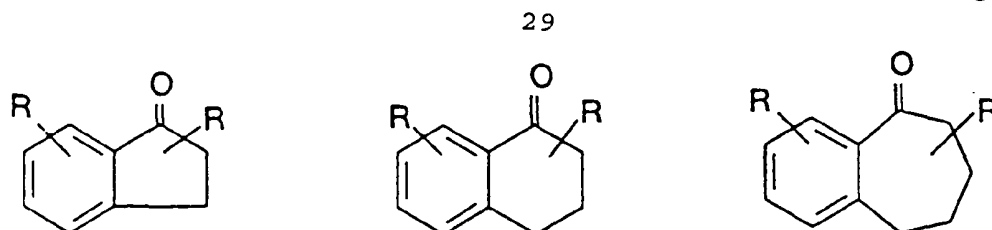
- etyl-3-metyl-2-oksobutanoat,
- etylfenylglyoksyilat,
- metylfenylpyruvat,
- etylfenylpyruvat,
- 5 - 3-oksobutansyredimetylamid,
- 3-oksobutansyrebenzylamid,
- 2-karboetoksyklopentanon,
- 2-karboetoksykloheksanon,
- ketopentalakton,
- 10 - 4-oksopentansyre,
- 4-oksoheksansyre,
- 4-oksoheptansyre,
- 4-oksodekansyre,
- 4-oksododekansyre,
- 15 - 4-fenyl-4-oksosmørsyre,
- 4-p-metoksyfenyl-4-oksosmørsyre,
- 4-(3,4-dimetoksyfenyl)-4-oksosmørsyre,
- 4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-4-oksosmørsyre,
- 4-p-klorfenyl-4-oksosmørsyre,
- 20 - 4-fenyl-4-oksosmørsyre.

Det skal bemerkes at dersom den asymmetriske hydrogenering gjennomføres på en  $\gamma$ -ketosyre eller derivat, er det oppnådde produkt generelt et  $\gamma$ -butyrolaktonderivat eller i tilfellet  
25 av en  $\delta$ -ketosyre, et valerolaktonderivat.

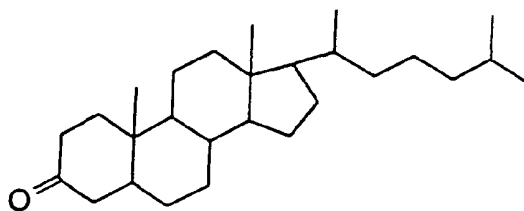
Andre eksempler på ketoner som kan nevnes er blant annet de etterfølgende mettede eller umettede, monocykliske eller polycykliske ketonforbindelser:





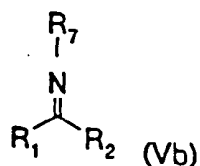


Det er også mulig å anvende ketoner av steroidtypen (for eksempel 3-cholestanon, 5-cholesten-3-on):



En annen substratklasse som fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen kan anvendes for omfatter forbindelsene med formel (V) hvor Z symboliserer et nitrogenatom eller en funksjonell gruppe omfattende et nitrogenatom, og med formel (Vb):

5

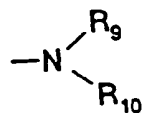


hvor:

- 10 -  $R_1$  og  $R_2$  som er forskjellige er som definert i det foregående, og  
 -  $R_7$  er:

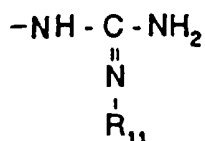
- 15 • et hydrogenatom,  
 • en hydroksylgruppe,  
 • en gruppe  $OR_8$ ,  
 • et hydrokarbonradikal  $R_8$ ,  
 • en gruppe med formelen:

20



- eller en gruppe med formelen

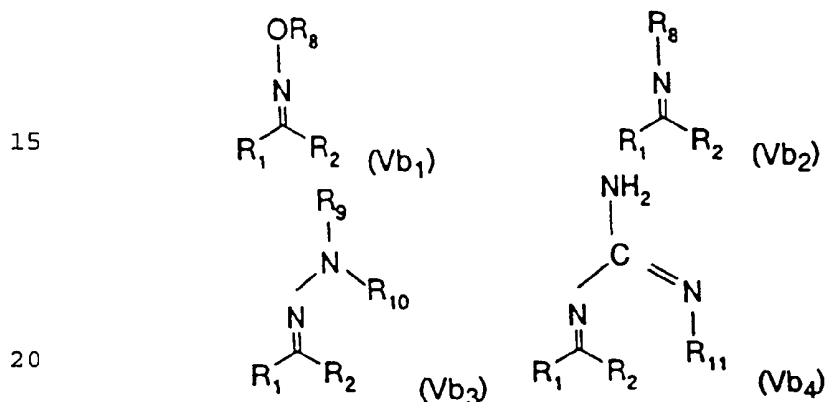
25



hvor  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  og  $R_{11}$  er et hydrogenatom eller en hydrokarbongruppe med fra 1 til 30 karbonatomer.

Det skal bemerkes at fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen også kan omfatte substrater som inneholder en rekke funksjonelle grupper som definert i det foregående og som kan være derivater av diketonforbindelser, idet de funksjonelle grupper er i  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - eller  $\delta$ -stilling.

Mere spesielt har forbindelsene som anvendes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen følgende formler:



hvor:

- radikalene  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_8$  til  $R_{11}$  er:

- et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 25 12 karbonatomer,
  - et cykloalkylradikal med fra 5 til 12 karbonatomer,
  - et arylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer,
  - et aralkylradikal med fra 7 til 12 karbonatomer,
  - et arylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer, som bærer 30 substituenten som et alkyl- eller alkoksyradikal med fra 1 til 4 karbonatomer, en aminogruppe,  $(C_1-C_4)$ -alkylamino- eller  $di(C_1-C_4)$ -alkylaminogruppe, en nitrogruppe, et halogenatom eller en  $(C_1-C_4)$ -alkoksykarbonylgruppe,
  - et arylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer,
  - et mettet eller umettet heterocyklisk radikal,
  - et alkanoylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer,
  - et arylkarbonylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer,
- eller

- et arylalkanoylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer, eller
- $R_1$  og  $R_2$ ,  $R_1$  og  $R_8$ ,  $R_2$  og  $R_8$ ,  $R_1$  og  $R_9$ ,  $R_2$  og  $R_{10}$ ,  $R_1$  og  $R_{11}$  eller  $R_2$  og  $R_{11}$  kan danne en substituert eller usubstituert, 5 monocyklisk eller polycyklisk karbocyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer i hver ring.

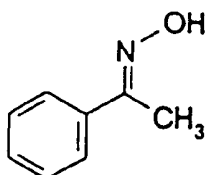
I formler ( $Vb_1$ ) til ( $Vb_4$ ) er radikalene  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_8$  til  $R_{11}$  som er like eller forskjellige foretrukket:

- 10 •et rettkjedet eller forgrenet alkyllradikal med fra 1 til 4 karbonatomer,
  - et cyklopentyl- eller cykloheksylradikal
  - et fenylradikal,
  - et benzyl- eller fenyletylradikal,
- 15 •et fenylradikal som bærer substituenten som et alkyl- eller alkoksylradikal med fra 1 til 4 karbonatomer, en aminogruppe, ( $C_1$ - $C_4$ )-alkylamino- eller di( $C_1$ - $C_4$ )-alkylaminogruppe, en nitrogruppe, et halogenatom eller en ( $C_1$ - $C_4$ )-alkoksykarbonylgruppe,
- 20 •et naftylradikal,
  - et mettet eller umettet, oxygenholdig eller nitrogenholdig heterocyklisk radikal med 5 eller 6 atomer,
  - et acetylradikal eller et benzoylradikal, eller
  - et arylalkanoylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer.

25

Forbindelsene med formel ( $Vb_1$ ) er av oksimtypen. Et eksempel som skal nevnes er blant annet acetofenonoksim:

30



Forbindelsene med formel ( $Vb_2$ ) er iminer. De følgende skal nevnes som mere spesifikke eksempler:

- 35 •som N-alkylketoiminer
  - N-isobutyl-2-iminopropan,
  - N-isobutyl-1-metoksy-2-iminopropan,
- som N-arylalkylketoiminer
  - N-benzyl-1-imino-1-(fenyl)etan,

- N-benzyl-1-imino-1-(4-metoksyfenyl)etan,
- N-benzyl-1-imino-1-(2-metoksyfenyl)etan,
- som N-arylketoiminer
- N-fenyl-2-iminopentan,
- 5 - N-(2,6-dimetylfenyl)-2-iminopentan,
- N-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-iminopentan,
- N-fenyl-1-imino-1-fenyletan,
- N-fenyl-1-metoksy-2-iminopropan,
- N-(2,6-dimetylfenyl)-1-metoksy-2-iminopropan,
- 10 - N-(2-metyl-6-etylfenyl)-1-metoksy-2-iminopropan.

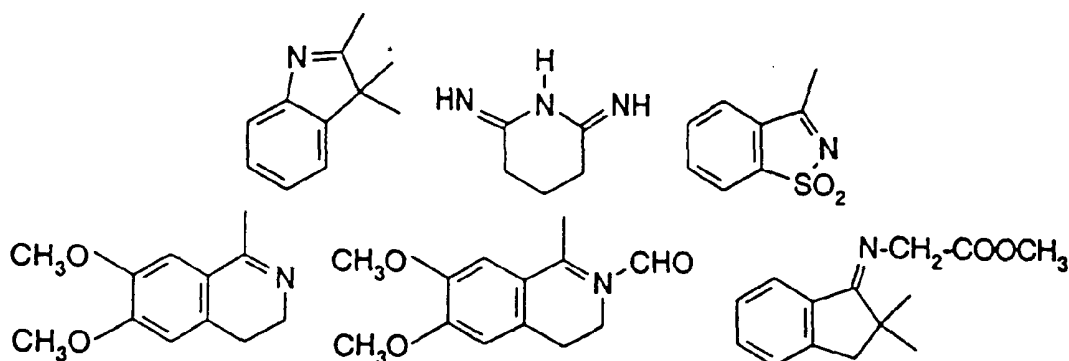
Med hensyn til forbindelsene med formel (Vb<sub>3</sub>) er disse forbindelser av hydrazontypen som eventuelt er N-acylert eller N-benzoylert og følgende skal spesielt nevnes:

- 15 - 1-cykloheksyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 1-fenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 1-p-metoksyfenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 1-p-etoksyfenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 1-p-nitrofenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 20 - 1-p-bromfenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 1-p-karboetoksyfenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 1,2-difenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 3-metyl-2-(2-p-dimetylaminobenzoylhydrazon)butan,
- 1-fenyl-1-(2-p-metoksybenzoylhydrazon)etan,
- 25 - 1-fenyl-1-(2-p-dimetylaminobenzoylhydrazon)etan,
- etyl-2-(2-benzoylhydrazon)propionat,
- metyl-2-(2-benzoylhydrazon)butyrat,
- metyl-2-(2-benzoylhydrazon)valerat,
- metyl-2-fenyl-2-(2-benzoylhydrazon)acetat.

30

Utgangssubstrater som også skal nevnes er cycliske ketoiminer med en endocyclisk eller eksocyclisk binding, mere spesielt:

35



I fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen blir den selektive asymmetriske hydrogenering gjennomført ved anvendelse av, som katalysatorer, metallkompleksene som inneholder de optiske aktive difosfiner med generell formel (Ia) eller (Ib) som  
5 ligander.

Når oppfinnelsen mere spesielt anvendes for ketonforbindelsene med formel (Va), er det foretrukne valg å anvende difosfin/rutheniumkomplekser. I det tilfellet hvor  
10 substratet er av den nitrogenholdige type (Vb), særlig et imin, anvendes difosfin/rhodium- eller iridiumkomplekser og mere foretrukket fosfin/iridiumkomplekser.

Ved å velge en av de optiske isomerer av difosfinet med (+) eller (-) optisk rotasjon og ved anvendelse av et difosfin/overgangsmetallkompleks omfattende den valgte isomer, hydrogeneres ketonforbindelsen og derivat til å gi en forbindelse med den ønskede absolutte konfigurasjon.

20 Hydrogeneringen gjennomføres generelt ved en temperatur mellom 20 og 100°C.

Hydrogentrykket kan være mellom 0,1 og 200 bar og mere foretrukket mellom 1 og 150 bar.

25

Difosfin/overgangsmetallkomplekset anvendes på en slik måte at forholdet mellom antallet metallatomer til stede i komplekset og antallet mol av forbindelsen som skal hydrogeneres er mellom 0,1 og 0,0001.

30

Hydrogeneringsprosedyren gjennomføres foretrukket i et organisk løsningsmiddel. Ethvert løsningsmiddel kan anvendes med den betingelse at det er stabilt under reaksjonsbetingelsene.

35 Det er foretrukket å anvende et polart organisk løsningsmiddel og mere spesielt følgende løsningsmidler:

- alifatiske, cykloalifatiske eller aromatiske etere og mere spesielt dietyleter, dipropyleter, diisopropyleter, dibutyleter, metyl-tert-butyleter, di-tert-butyleter, etylenglykol-

dimetyleter, dietylenglykoldimetyleter, difenyleter, dibenzyleter, anisol, fenetol, 1,4-dimetoksybenzen, veratrol, 1,4-dioksan og tetrahydrofuran (THF),

- enverdige eller flerverdige alkoholer og mere spesielt
- 5 alifatiske monoalkoholer som metanol, etanol, propanol, butanol, sec-butanol, tert-butanol, pentanol og heksanol, alifatiske dialkoholer som etylenglykol, dietylenglykol og propylenglykol, og cykloalifatiske alkoholer som cyklopentanol og cykloheksanol,
- 10 - alifatiske ketoner som aceton, metyletylketon og dietylketon, og
- alifatiske estere som særlig metylacetat, etylacetat og propylacetat.

- 15 Konsentrasjonen av substratet i det organiske løsningsmiddel varierer fordelaktig mellom 0,01 og 1 mol/l.

En basisk forbindelse kan eventuelt tilsettes etter dannelsen av hydrogeneringskomplekset.

20

Denne basiske forbindelse kan være en alkalimetallbase som natrium- eller kaliumhydroksyd, eller et primært, sekundært eller tertiært amin og mere spesielt pyridin, piperidin eller trietylamin, foretrukket trietylamin.

25

Mengden av base som tilsettes er slik at forholdet mellom antall mol base og antall mol metallatomer til stede i difosfin/overgangsmetallkomplekset er mellom 0 og 25, foretrukket mellom 0 og 12.

30

I det tilfellet hvor det anvendes et enkelt keton kan det være ønskelig å øke reaktiviteten derav ved å tilsette et chiralt amin, foretrukket et primært diamin, og en base som nevnt i det foregående, mere spesielt kaliumhydroksyd. Mere

35 spesifikke eksempler på diaminer som kan nevnes er 1,1-difenyl-1,2-diaminoetan, 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-2-metyl-1,2-diaminoetan, 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-2-isopropyl-1,2-diaminoetan og 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-2-isobutyl-1,2-diaminoetan.

Det skal vises til en artikkel av Ryoji Noyori et al. [J. Am. Chem. Soc. 117, side 2675 (1995)].

Mengden av base representerer generelt 0,5 mol% av substratet og mengden av diamin representerer generelt fra 0,2 til 0,5 mol%.

En foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er gitt i det etterfølgende. Den nevnte fremgangsmåte gjennomføres i en autoklav som spyles med en inert gass, foretrukket nitrogen. Det er foretrukket å innføre substratet i oppløsning i det organiske løsningsmiddel, etterfulgt av katalysatoren, også i oppløsning i det organiske løsningsmiddel. Nitrogenet erstattes med hydrogen. Hydrogeneringen er ferdig når hydrogentrykket blir stabilt. Hydrogeneringsprosessen i henhold til den foreliggende oppfinnelse gir tilgang til de ulike enantiomerer av en rekke derivater. Således, avhengig av substratet, oppnås forskjellige produkter, som alkoholer fra forbindelsene med formel (Va) og hydroksylaminer, aminer, hydraziner eller semikarbaziner fra forbindelsene med formler (Vb<sub>1</sub>), (Vb<sub>2</sub>), (Vb<sub>3</sub>) og (Vb<sub>4</sub>).

De etterfølgende eksempler skal illustrere den foreliggende oppfinnelse.

25

#### EKSEMPLER

Liganden som anvendes i metallkompleksene fremstilles ved følgende prosedyre:

#### 30 Fosfolyllitium:

11,3 g (0,06 mol) 1-fenyl-3,4-dimetylfosfol, 0,8 g litiummetall og 100 ml destillert tetrahydrofuran innføres i en 250 ml rundbunnet kolbe. Blandingen omrøres under argon i 2 timer i et kaldt vannbad. Oppløsningen blir brun. Tilstedeværelsen av fosfolyllitiumet måles ved <sup>31</sup>P NMR. <sup>31</sup>P NMR: δ(THF) = 55,8 ppm. 2,7 g aluminiumklorid tilsettes ved 0°C for å fange fenyllitiumet. Reaksjonen får fortsette i 30 minutter ved 0°C.

1,1'-bisfosfol:

6 g (0,025 mol) diiod i oppløsning i 25 ml tetrahydrofuran tilsettes dråpevis til den ovennevnte blanding ved romtemperatur. Når 90% av denne oppløsning er blitt innført under-  
5 søkes forsvinningen av fosfolyllitium ved  $^{31}\text{P}$  NMR.  $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{THF}) = -22,4$  ppm. 1,1'-bisfosfol ekstraheres fra mediet under nitrogen ved anvendelse av heksan.

Bis[1-fosfa-2,3-difenyl-4,5-dimetylnorbornadien]: (Im) og (Ir)

10 Den ovennevnte oppløsning avdampes til tørrhet i fravær av luft og oppvarmes til  $140^\circ\text{C}$ . 8 g difenylacetylen innføres deretter og reaksjonen får fortsette i 15 til 20 minutter. Forsvinningen av 1,1'-bisfosfol følges igjen ved hjelp av  $^{31}\text{P}$  NMR. Spektrumet utgjøres av to singletter svarende til de to  
15 diastereoisomerer. Produktet ekstrahere med eter og vaskes med vann. De organiske faser kombineres og avdampes deretter til tørrhet. Resten renses deretter ved kromatografi på en silikakolonne (eluering med heksan for å fjerne overskuddet av difenylacetylen og deretter med en heksan/diklormetan-  
20 blanding: 80/20 uttrykt i volum). Det totale utbytte er 30%.

Palladium(II) komplekser med (Im) og (Ir), betegnet (VIm) og (VIR)

25 5 g (8,25 mmol) av (Im) og (Ir) innføres i en 500 ml rundbunnet kolbe og oppløses i 200 ml diklormetan. 3 g (8,25 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  i 100 ml diklormetan innføres deretter dråpevis. Reaksjonen som gjennomføres under argon er øyeblikkelig. Oppløsningen avdampes til tørrhet og resten  
30 kromatograferes på silika for å separere de to diastereoisomerer. Eluering gjennomføres med diklormetan for å fjerne forurensningene, deretter med en diklormetan/etylacetatblanding: 95/5 uttrykt i volum for å separere racematet, og endelig med en diklormetan/etylacetatblanding: 80/20 uttrykt  
35 i volum, for å separere mesoproduktet.

$^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 81,9$  ppm - minoritetsisomer svarende til racematet.

$^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 88,1$  ppm - majoritetsisomer svarende til mesoproduktet.

Dekompleksdannelse av (VIr)

1,5 g (0,002 mol) racemisk (VIr) og 20 ml diklormetan innføres i en 100 ml rundbunnet kolbe. 0,5 g natriumcyanid og noen få milliliter vann (3 ml) tilsettes deretter. Blandingen omrøres kraftig under argon i 10 til 15 minutter. Bis[1-fosfa-2,3-difenyl-4,5-dimetylnorbornadien] (Ir) ekstraheres deretter med diklormetan. Den organiske fase vaskes med vann og tørkes over natriumsulfat. Ren (Ir) utvinnes således. Det totale utbyttet av separasjonen av diastereoisomerene er 90%. Den racemiske blanding (Ir) er kjennetegnet som følger:

$^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = -13,2$  ppm.

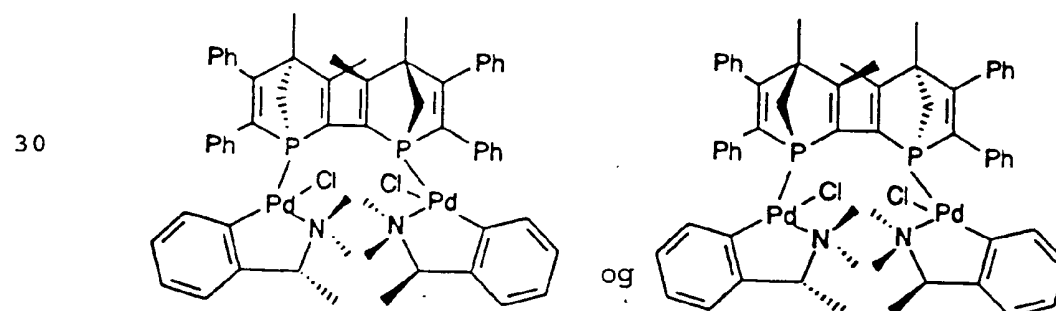
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 1,31$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 1,69 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2,02-2,20 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  bro); 6,86-7,29 (m, 20H, fenyl).

15

Binukleært palladium(II) kompleks:

290 mg (0,5 mmol) racemisk (Ir) og 300 mg (0,5 mmol) (+)-di- $\mu$ -klorbis[(S)-N,N-dimetyl- $\alpha$ -fenyletylamin-2C,N]dipalladium(II) innføres i 12 ml benzen under nitrogen. Kompleksdannelsen er hurtig og etterfølges av  $^{31}\text{P}$  NMR. Den brune oppløsningen avdampes til tørrhet og resten kromatograferes for å separere de to diastereoisomerer (eluering med toluen/etylacetat: 80/20 uttrykt i volum).

25 De to enantiomerer utvinnes således, idet de renses i form av to diastereoisomere komplekser med formler



35 Disse enantiomerer renutvinnes ved dekompleksdannelse som for (Vr). Difosfinene med formel (Ia) og (Ib) identifiseres henholdsvis som følger:

$^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = -13,2$  ppm -  $[\alpha]_D = +231^\circ$  (c = 1,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

$^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = -13,2$  ppm -  $[\alpha]_D = -198^\circ$  (c = 1,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

( $[\alpha]_D$  bestemmes for en konsentrasjon på 10 mg/ml og ved romtemperatur). Difosfinene anvendes som ligander i de etterfølgende eksempler.

#### 5 Eksempel 1

Dette eksempel beskriver fremstillingen av et kompleks med formel  $[\text{RuBr}_2(\text{P}^*\text{P})]$ .

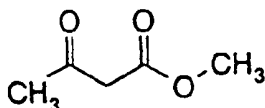
7,5 mg av fosfinet med formel (Ia) (0,013 mmol) og 4 mg av det kommersielt tilgjengelige kompleks  $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{me-allyl})_2]$  (0,013 mmol) oppløses i 2 ml aceton i et 10 ml Schlenk rør under argon og ved romtemperatur. 0,11 ml av en 0,29 M oppløsning av hydrobromsyre i metanol (0,026 mmol) tilsettes deretter dråpevis. Blandingen omrøres i 30 minutter. Den opprinnelige fargeløse oppløsningen blir brun. Forbindelsen som oppnås etter avdamping av løsningsmiddelet anvendes uten rensing.

$^{31}\text{P}$  NMR (aceton):  $\delta_A = 97,0$  ppm  $\delta_B = 87,0$  ppm  
 $^3J_{AB} = 21,0$  Hz.

20

#### Eksempel 2

I dette eksempel blir følgende forbindelse:



25

underkastet asymmetrisk hydrogenering ved hjelp av katalysatoren i eksempel 1. 0,1 ml av den nevnte forbindelse oppløses i 3 ml metanol i et Schlenk rør. Komplekset i eksempel 1 fremstilles deretter som foreslått i det foregående. Acetonet avdampes og resten oppløses i 2 ml metanol. De to oppløsningene innføres deretter i en autoklav som først er blitt spylt og holdt under en nitrogenatmosfære. Hydrogen innføres deretter opp til et trykk på 4 atmosfærer. Blandingen omrøres ved 20°C i 48 timer. Hydrogenoverskuddet evakueres og reaksjonsoppløsningen utvinnes. Løsningsmiddelet avdampes og resten analyseres ved hjelp av  $^1\text{H}$  NMR for å undersøke reaksjonens utvikling. Metyl-3-hydroksybutanoat oppnås. Reaksjonen er kvantitativ. Det enantiomere over-

35

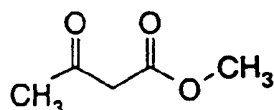
skudd bestemmes ved chiral gasskromatografi. Med difosfinet (Ia): ee = 80%.

### Eksempel 3

5 Dette eksempel beskriver fremstillingen av et kompleks med formel  $[\text{RuBr}_2(\text{P}^*\text{P})]$  hvor (P\*P) representerer difosfinet med formel (Ib). Det nevnte kompleks fremstilles ved hjelp av prosedyren i eksempel 1.

### 10 Eksempel 4

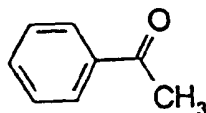
I dette eksempel blir følgende forbindelse:



15 underkastet asymmetrisk hydrogenering ved hjelp av katalysatoren i eksempel 3. Prosedyren er den samme som i eksempel 2. Med difosfinet (Ib): ee = 81%.

### Eksempel 5

20 I dette eksempel underkastes følgende forbindelse:



for asymmetrisk hydrogenering ved hjelp av katalysatoren i  
 25 eksempel 1. 780 mg (6,5 mmol) keton oppløses i 7 ml isopropanol i 10 ml metanol i et Schlenk rør under argon. 2,75 mg av det kommersielt tilgjengelige chirale diaminet (S,S)-1,2-difenyl-1,2-etandiamin og 1,45 mg kaliumhydroksyd tilsettes. Oppløsningen omrøres inngående inntil blandingen  
 30 er homogen. Likeledes oppløses katalysatoren i eksempel 1 i 2 ml isopropanol. De to oppløsningene innføres i autoklaven ved hjelp av en sprøyte. Hydrogen tilsettes opp til et trykk på 5 atmosfærer. Blandingene omrøres i 15 timer ved 25°C. Overskuddet av hydrogen evakueres og reaksjonsoppløsningen  
 35 utvinnes. Etter avdamping av løsningsmiddelet måles reaksjonsutviklingen ved hjelp av  $^1\text{H}$  NMR av det urene produkt. Omdannelsesgrad = 45%. Alkoholens renses deretter ved vakuumbestillasjon i et kulerørapparat (Kugelrohr). Konfigurasjonen av alkoholen bestemmes ved tegnet på optisk rotasjon  $[\alpha]_D$

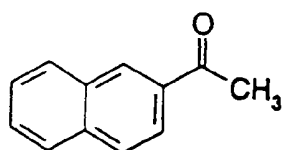
> 0 (C = 1, eter). Det enantiomere overskudd bestemmes ved chiral HPLC på en Daicel Chiracel OD kolonne (n-heksan/etanol - 95/5, 0,5 ml/min):

- $t_R$ (S)-1-fenyletanol = 14,6 min ( $t_R$  = retensjonstid)
- 5 -  $t_R$ (R)-1-fenyletanol = 17,0 min
- ee = 57% (R).

#### Eksempel 6

I dette eksempel underkastes følgende forbindelse:

10



15 for asymmetrisk hydrogenering ved hjelp av katalysatoren i eksempel 1. 1,098 g av den nevnte forbindelse oppløses i 7 ml isopropanol i et Schlenk rør. Den etterfølgende prosedyre er som i eksempel 5. Hydrogenering gjennomføres i 10 timer. Utbyttet som beregnet ved  $^1\text{H}$  NMR er 60%. Det

20 enantiomere overskudd bestemmes ved  $^1\text{H}$  NMR av esteren dannet med den kommersielt tilgjengelige (R)-(+)- $\alpha$ -metoksytrifluor-metylfenyleddiksyren (MTPA). I fravær av luft, blir 70 mg MTPA, 0,3 ml av en kommersielt tilgjengelig 1 M oppløsning av

25 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (DCC) i diklormetan og 50 mg p-dimetylaminopyridin tilsatt til 50 mg av alkoholen oppløst i 4 ml diklormetan. Denne blanding omrøres over natten ved romtemperatur. Etter avdamping av løsningsmiddelet ekstraheres esteren med eter. ee = 81% (R).

#### 30 Eksempel 7

Dette eksempel beskriver fremstillingen av et kompleks med formelen  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{P}^*\text{P})]^+\text{X}^-$  hvor COD er 1,5-cyklooktadien, P\*P representerer difosfinet Ib og  $\text{X}^-$  er anionet  $\text{BPh}_4^-$ .

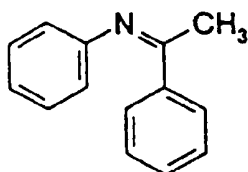
35

4,35 mg av den kommersielt tilgjengelige forløper  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  oppløses i 1 ml av en benzen/MeOH blanding (1:1 uttrykt i volum) i et 10 ml Schlenk rør under argon. En oppløsning av 7,5 mg av difosfinet Ib i 1 ml av denne samme løsnings-

middelblanding tilsettes deretter dråpevis. Etter omrøring i 15 minutter oppnås det forventede kompleks. Løsningsmiddelet avdampes. Det røde pulver som ble oppnådd vaskes to ganger med isopropanol og oppløses igjen i 1 ml diklormetan. 1,5 ekvivalenter av kommersielt tilgjengelig  $\text{NaBPh}_4$  (7,2 mg) tilsettes deretter. Oppløsningen konsentreres på en vakuumpumpe (0,2 mm kvikksølv) og komplekset presipiterer.  $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta(\text{CD}_2\text{Cl}_2) = 64,5$  ppm.

#### 10 Eksempel 8

I dette eksempel underkastes følgende forbindelse:

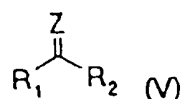


15

for asymmetrisk hydrogenering ved hjelp av katalysatoren i eksempel 7. 506 mg av den nevnte forbindelse oppløses i 3 ml av en toluen/metanolblanding (1:1 uttrykt i volum) i et Schlenk rør under argon. En oppløsning av 3 ml av katalysatoren i eksempel 7 i den samme løsningsmiddelblanding fremstilles i et annet Schlenk rør. Den kommersielt tilgjengelige kokatalysator  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$  (10 mg) tilsettes deretter. De to oppløsninger innføres fortløpende ved hjelp av en sprøyte i en autoklav som først er blitt spylt og holdt under en nitrogenatmosfære. Hydrogen innføres deretter to ganger opp til et trykk på 3 atmosfærer for å spyle autoklaven. Trykket økes til slutt til 20 atmosfærer. Blandingen omrøres i 48 timer ved  $25^\circ\text{C}$ . Etter avdamping av løsningsmiddelet måles 50% reaksjonsutviklingen ved  $^1\text{H}$  NMR av råproduktet. Det sistnevnte renses ved destillasjon og det enantiomere overskudd evalueres ved å måle den optiske rotasjon:  $ee = 20\%$  (S).

#### 35 PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for asymmetrisk hydrogenering av en ketonforbindelse og derivat med den generelle formel (V):



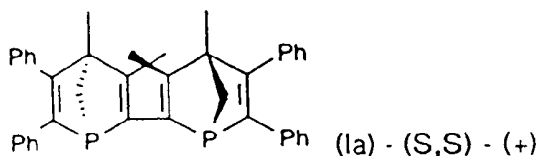
5 hvor

- $\text{R}_1$  er forskjellig fra  $\text{R}_2$ ,
- $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  er et hydrokarbonradikal med fra 1 til 30 karbonatomer og eventuelt omfattende en eller flere funksjonelle grupper, eller

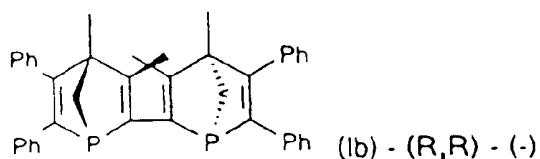
- 10 -  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  kan danne en eventuelt substituert ring som eventuelt omfatter et annet heteroatom, og
- $\text{Z}$  er eller omfatter et oksygen- eller nitrogenheteroatom eller en funksjonell gruppe omfattende minst ett av disse heteroatomer,

- 15 k a r a k t e r i s e r t v e d at den asymmetriske hydrogeneringen av den nevnte forbindelse gjennomføres i nærvær av en effektiv mengde av et metallkompleks omfattende, som liganden, et optisk aktivt difosfin med en av de følgende formler:

20



25

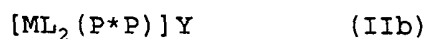


- 30 og et overgangsmetall valgt fra rhodium, ruthenium, rhenium, iridium, kobolt, nikkel, platina og palladium.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at metallkomplekset har

- 35 en av de følgende formler:



hvor

- (P\*P) i formel (IIa) er difosfinet med formel (Ia) og hvor
- (P\*P) i formel (IIb) er difosfinet med formel (Ib),
- M er rhodium eller iridium,
- Y er en anionisk koordineringsligand, og
- 5 - L er en nøytral ligand.

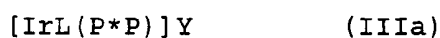
3. Fremgangsmåte som angitt i krav 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at komplekset har formel (IIa) eller (IIb) hvor:

- 10 - L er et olefin med fra 2 til 12 karbonatomer og to ligander L kan være bundet sammen til å danne en polyumettet, rettkjedet eller cyklisk hydrokarbonkjede, idet L foretrukket er 1,5-cykllooktadien, norbornadien eller etylen, og
- 15 - Y er anionet  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{PCl}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{BCl}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  $\text{BPh}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{CN}^-$  eller  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , halogen, foretrukket  $\text{Cl}^-$  eller  $\text{Br}^-$ , et 1,3-diketonat-, alkylkarboksylat- eller halogenalkylkarboksylatanion med et lavere alkylradikal, eller et fenylkarboksylat- eller fenolatanion hvis benzenring kan være
- 20 substituert med lavere alkylradikaler og/eller halogenatomer.

4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,

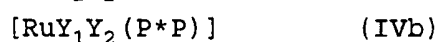
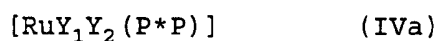
- k a r a k t e r i s e r t v e d at metallkomplekset har
- 25 en av de følgende formler:



- 30 hvor (P\*P), L og Y er som definert for formel (IIa) og (IIb) i krav 2 og 3.

5. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,

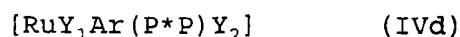
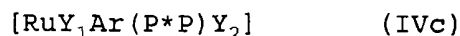
- k a r a k t e r i s e r t v e d at metallkomplekset har
- 35 en av de følgende formler:



hvor

- (P\*P) i formel (IVa) er difosfinet med formel (Ia) og hvor  
 (P\*P) i formel (IVb) er difosfinet med formel (Ib), og  
 -  $Y_1$  og  $Y_2$  som er like eller forskjellige er foretrukket  
 anionet  $PF_6^-$ ,  $PCL_6^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $BCL_4^-$ ,  $SbF_6^-$ ,  $SbCl_6^-$ ,  $BPh_4^-$ ,  $ClO_4^-$ ,  
 5 eller  $CF_3SO_3^-$ , et halogenatom, mere spesielt klor eller brom,  
 eller et karboksylatanion, foretrukket acetat eller  
 trifluoracetat.

6. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,  
 10 k a r a k t e r i s e r t v e d at metallkomplekset har  
 en av de følgende formler:



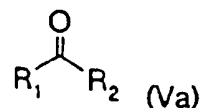
15

hvor:

- (P\*P) i formel (IVc) er difosfinet med formel (Ia) og hvor  
 (P\*P) i formel (IVd) er difosfinet med formel (Ib),  
 - Ar er benzen, p-metylisopropylbenzen eller heksametyl-  
 20 benzen,  
 -  $Y_1$  er et halogenatom, foretrukket klor eller brom, og  
 -  $Y_2$  er et anion, foretrukket  $PF_6^-$ ,  $PCL_6^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $BCL_4^-$ ,  $SbF_6^-$ ,  
 $SbCl_6^-$ ,  $BPh_4^-$ ,  $ClO_4^-$ , eller  $CF_3SO_3^-$ .

25 7. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d at ketonforbindelsen og  
 derivatet har den generelle formel (V) hvor radikalene  $R_1$  og  
 $R_2$  er et substituert eller usubstituert monovalent  
 hydrokarbonradikal som kan være et rettkjedet eller  
 30 forgrenet, mettet eller umettet acyklisk alifatisk radikal  
 eller et monocyklisk eller polycyklisk, mettet, umettet  
 eller aromatisk karbocyklisk eller heterocyklisk radikal.

8. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 7,  
 35 k a r a k t e r i s e r t v e d at ketonforbindelsen og  
 derivatet har formel (Va):

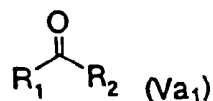


hvor:

- $R_1$  er forskjellig fra  $R_2$ , og radikalene  $R_1$  og  $R_2$  er et hydrokarbonradikal med fra 1 til 30 karbonatomer og omfatter eventuelt en annen ketongruppe og/eller en syre-, ester-, tiosyre- eller tioestergruppe, eller
- $R_1$  og  $R_2$  kan danne en substituert eller usubstituert karbocyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer.

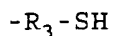
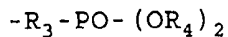
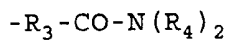
9. Fremgangsmåte som angitt i krav 8, karakterisert ved at ketonforbindelsen er et enkelt keton.

10. Fremgangsmåte som angitt i krav 8 eller 9, karakterisert ved at ketonforbindelsen har formel ( $Va_1$ ):



20 hvor:

- $R_1$  og  $R_2$  er
  - et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer, som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,
  - et alkenylradikal med fra 2 til 12 karbonatomer, foretrukket et allylradikal,
  - et eventuelt substituert fenyl-, naftyl- eller benzylradikal,
  - et trifenylmetylradikal, eller
  - et radikal med formelen
    - $R_3$ -OH
    - $R_3$ -O- $R_4$
    - $R_3$ -CO- $R_4$
    - $R_3$ -COOR $_4$
    - $R_3$ -CHO
    - $R_3$ -NO $_2$
    - $R_3$ -CN
    - $R_3$ -N( $R_4$ ) $_2$



hvor  $R_3$  er en valensbinding eller er et mettet eller umettet, rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbonradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, som for eksempel metylen, etylen, propylen, isopropylen, eller isopropyl-

10 iden, radikalene  $R_4$  som er like eller forskjellige er et hydrogenatom, et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, et benzyradikal eller et fenylradikal, og X symboliserer et halogenatom, foretrukket et klor-, brom- eller fluoratom, eller

15 -  $R_1$  og  $R_2$  kan danne en substituert eller usubstituert, karbocyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer.

11. Fremgangsmåte som angitt i krav 10,

k a r a k t e r i s e r t v e d at ketonforbindelsen med

20 formel ( $Va_1$ ) er valgt fra:

- metylfenylketon,

- isopropylfenylketon,

- cyklopropylfenylketon,

- allylfenylketon,

25 - p-metylfenylmetylketon,

- benzylfenylketon,

- fenyltrifenylmetylketon,

- o-bromacetofenon,

-  $\alpha$ -bromaceton,

30 -  $\alpha$ -dibromaceton,

-  $\alpha$ -kloraceton,

-  $\alpha$ -dikloraceton,

-  $\alpha$ -trikloraceton,

- 1-klor-3,3-dikloraceton,

35 - 1-klor-2-oksobutan,

- 1-fluor-2-oksobutan,

- 1-klor-3-metyl-2-butanon,

-  $\alpha$ -kloracetofenon,

- 1-klor-3-fenylaceton,

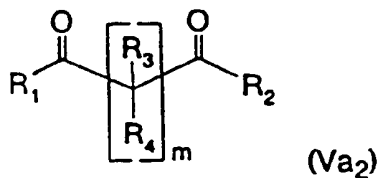
- $\alpha$ -metylaminoaceton,
- $\alpha$ -dimetylaminoaceton,
- 1-butylamino-2-oksopropan,
- 1-dibutylamino-2-oksopropan,
- 5 - 1-metylamino-2-oksobutan,
- 1-dimetylamino-2-oksobutan,
- 1-dimetylamino-3-metyl-2-oksobutan,
- 1-dimetylamino-2-oksopentan,
- $\alpha$ -dimetylaminoacetofenon,
- 10 -  $\alpha$ -hydroksyaceton,
- 1-hydroksy-3-metyl-2-butanon,
- 1-hydroksy-2-oksobutan,
- 1-hydroksy-2-oksopentan,
- 1-hydroksy-2-oksoheksan,
- 15 - 1-hydroksy-2-okso-3-metylbutan,
- $\alpha$ -hydroksyacetofenon,
- 1-hydroksy-3-fenylaceton,
- $\alpha$ -metoksyaceton,
- $\alpha$ -metoksyacetofenon,
- 20 -  $\alpha$ -etoksyaceton,
- $\alpha$ -butoksyacetofenon,
- $\alpha$ -klor-p-metoksyacetofenon,
- $\alpha$ -naftenon,
- 1-etoksy-2-oksobutan,
- 25 - 1-butoksy-2-oksobutan,
- $\alpha$ -dimetoksyfosforylaceton,
- 3-oksotetrahydrotiofen.

12. Fremgangsmåte som angitt i krav 8,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d at ketonforbindelsen er et diketon.

13. Fremgangsmåte som angitt i krav 8 eller 12,

k a r a k t e r i s e r t v e d at ketonforbindelsen har  
35 formel (Va<sub>2</sub>):



hvor:

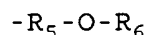
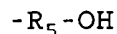
- m er lik 0, 1, 2 eller 3 og er foretrukket lik 0 eller 1,
- radikalene  $R_1$  og  $R_2$  som er forskjellige er:

5 •et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,

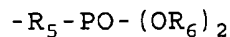
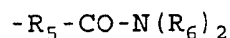
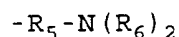
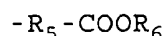
•et alkenylradikal med fra 2 til 12 karbonatomer, foretrukket et allylradikal,

10 •et eventuelt substituert fenyl-, naftyl- eller benzylradikal, eller

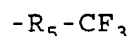
•et radikal med formelen



15 - $R_5$ -CO- $R_6$



20 - $R_5$ -SH



hvor  $R_5$  er en valensbinding eller et mettet eller umettet, rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbonradikal med  
 25 fra 1 til 6 karbonatomer, som for eksempel metylen, etylen, propylen, isopropylen, eller isopropyliden, idet radikalene  $R_6$  som er like eller forskjellige er et hydrogenatom, et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer, et benzylradikal eller et fenylradikal, og X  
 30 symboliserer et halogenatom, foretrukket et klor-, brom- eller fluoratom, eller

- ett av radikalene  $R_1$  og  $R_2$  kan være et hydrogenatom, og

- radikalene  $R_3$  og  $R_4$  som er like eller forskjellige er:

•et hydrogenatom,

35 •et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,

•et halogenatom, eller

• en gruppe av typen  $-R_5-COOR_6$  hvor  $R_5$  og  $R_6$  er som definert i det foregående, eller

- $R_1$  eller  $R_2$  og  $R_3$  eller  $R_4$  kan danne en substituert eller usubstituert karbocyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer.

14. Fremgangsmåte som angitt i krav 13, karakterisert ved at ketonforbindelsen med formel (Va<sub>2</sub>) er valgt fra:

- 10 -  $\alpha$ -formylaceton,
- diacetyl,
- 3,4-dioksoheksan,
- 4,5-dioksoheksan,
- 1-fenyl-1,2-dioksopropan,
- 15 - 1-fenyl-2,3-dioksobutan,
- dibenzoyl,
- p-metoksydibenzoyl,
- 1,2-cyklopentandion,,
- 1,2-cykloheksandion,
- 20 - acetylaceton,
- 3,5-heptandion,
- 4,6-nonandion,
- 5,7-undekandion,
- 2,4-heksandion,
- 25 - 2,4-heptandion,
- 2,4-oktandion,
- 2,4-nonandion,
- 3,5-nonandion,
- 3,5-dekandion,
- 30 - 2,4-dodekandion,
- 1-fenyl-1,3-butandion,
- 1-fenyl-1,3-pentandion,
- 1-fenyl-1,3-heksandion,
- 1-fenyl-1,3-heptandion,
- 35 - 3-metyl-2,4-pentandion,
- 1,3-difenyl-1,3-propandion,
- 1,5-difenyl-2,4-pentandion,
- 1,3-di(trifluormetyl)1,3-propandion,
- 3-klor-2,4-pentandion

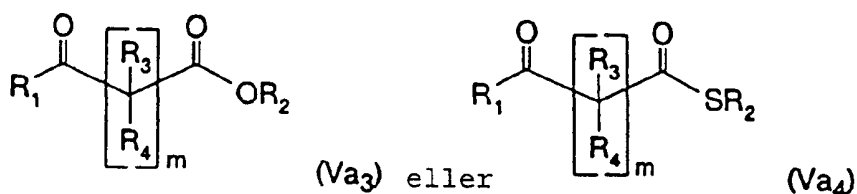
- 1,5-diklor-2,4-pentandion,
- 1,5-dihydroksy-2,4-pentandion,
- 1,5-dibenzyloksi-2,4-pentandion,
- 1,5-diamino-2,4-pentandion,
- 5 - 1,5-di(metylamino)-2,4-pentandion,
- 1,5-di(dimetylamino)-2,4-pentandion,
- metyl-3,5-dioksoheksanoat,
- 3-karbometoksy-2,4-pentandion,
- 3-karboetoksy-2,4-pentandion,
- 10 - 1,3-cyklopentandion,
- 1,3-cykloheksandion,
- 1,3-cykloheptandion,
- 5-karboetoksy-1,3-cyklopentandion,
- 2-acetyl-1-cyklopentanon,
- 15 - 2-acetyl-1-cykloheksanon.

15. Fremgangsmåte som angitt i krav 8, karakterisert ved at ketonforbindelsen er en ketosyre, ketotiosyre eller derivat.

20

16. Fremgangsmåte som angitt i krav 8 eller 15, karakterisert ved at ketonforbindelsen har formel (Va<sub>3</sub>) eller (Va<sub>4</sub>):

25



30 hvor:

- m er lik 0, 1, 2 eller 3 og er foretrukket lik 0 eller 1,
- radikalet R<sub>1</sub> er:

- et rettkjedet eller forgrenet alkyllradikal med fra 1 til 12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som
- 35 metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl eller tert-butyl,
- et alkenyllradikal med fra 2 til 12 karbonatomer, foretrukket et allyllradikal,

•et eventuelt substituert fenyl-, naftyl- eller benzylradikal, eller

•et radikal med formelen

-R<sub>5</sub>-OH

5 -R<sub>5</sub>-O-R<sub>6</sub>

-R<sub>5</sub>-CO-R<sub>6</sub>

-R<sub>5</sub>-COOR<sub>6</sub>

-R<sub>5</sub>-N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>

-R<sub>5</sub>-CO-N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>

10 -R<sub>5</sub>-PO-(OR<sub>6</sub>)<sub>2</sub>

-R<sub>5</sub>-SH

-R<sub>5</sub>-X

-R<sub>5</sub>-CF<sub>3</sub>

hvor R<sub>5</sub> er en valensbinding eller er et mettet eller

15 umettet, rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbon-

radikal med fra 1 til 6 karbonatomer, som for eksempel

metylen, etylen, propylen, isopropylen, eller isopropyl-

iden, radikalene R<sub>6</sub> som er like eller forskjellige er et

hydrogenatom, et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal

20 med fra 1 til 6 karbonatomer, et benzylradikal eller et

fenylradikal, og X symboliserer et halogenatom, foretrukket

et klor-, brom- eller fluoratom,

- radikalet R<sub>2</sub> er:

•et hydrogenatom,

25 •et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6

karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som

metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl

eller tert-butyl,

•et benzylradikal, eller

30 •et fenylradikal, og

- radikalene R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> som er like eller forskjellige er:

•et hydrogenatom,

•et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til

12 karbonatomer, foretrukket fra 1 til 4 karbonatomer som

35 metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl

eller tert-butyl,

•et halogenatom,

•en gruppe av typen -R<sub>5</sub>-COOR<sub>6</sub> hvor R<sub>5</sub> og R<sub>6</sub> er som definert i det foregående, eller

•en gruppe av typen  $-R_5-CO-N(R_6)_2$  hvor  $R_5$  og  $R_6$  er som definert i det foregående, eller

- $R_1$  og  $R_2$  eller  $R_1$  og  $R_3$  eller  $R_1$  og  $R_4$  eller  $R_2$  og  $R_4$  kan danne en substituert eller usubstituert karbocyklisk eller
- 5 heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer.

17. Fremgangsmåte som angitt i krav 16,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t ketonforbindelsen med formel (Va<sub>3</sub>) eller (Va<sub>4</sub>) er valgt fra:

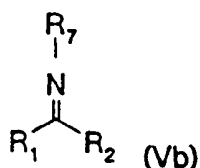
- 10 - 2-acetylbenzosyre,
- druesyre,
- 2-oksobutansyre,
- 3-metyl-2-oksobutansyre,
- fenylglyoksylsyre,
- 15 - fenyldruesyre,
- p-metoksyfenyldruesyre,
- 3,4-dimetoksyfenyldruesyre,
- metylacetoacetat,
- etylacetoacetat,
- 20 - n-propylacetoacetat,
- isopropylacetoacetat,
- n-butylacetoacetat,
- t-butylacetoacetat,
- n-pentylacetoacetat,
- 25 - n-heksylacetoacetat,
- n-heptylacetoacetat,
- n-oktylacetoacetat,
- metyl-3-oksopentanoat,
- metyl-3-oksoheksanoat,
- 30 - metyl-3-oksoheptanoat,
- etyl-3-oksooktanoat,
- etyl-3-oksononanoat,
- etyl-3-oksodekanoat,
- etyl-3-oksoundekanoat,
- 35 - etyl-3-okso-3-fenylpropionat,
- etyl-4-fenyl-3-oksobutanoat,
- metyl-5-fenyl-3-oksopentanoat,
- etyl-3-okso-3-p-metoksyfenylpropionat,
- metyl-4-kloracetoacetat,

- etyl-4-kloracetoacetat,
- metyl-4-fluoracetoacetat,
- etyl-3-trifluormetyl-3-oksopropionat,
- etyl-4-hydroksy-3-oksobutanoat,
- 5 - metyl-4-metoksyacetoacetat,
- metyl-4-tertbutoksyacetoacetat,
- metyl-4-benzyloksy-3-oksobutanoat,
- etyl-4-benzyloksy-3-oksobutanoat,
- metyl-4-amino-3-oksobutanoat,
- 10 - etyl-3-metylamino-3-oksobutanoat,
- metyl-4-dimetylamino-3-oksobutanoat,
- etyl-4-dimetylamino-3-oksobutanoat,
- metyl-2-metylacetoacetat,
- etyl-2-metylacetoacetat,
- 15 - etyl-2-kloracetoacetat,
- dietyl-2-acetylsuccinat,
- dietyl-2-acetylglutarat,
- dimetylacetylmalonat,
- tiometylacetoacetat,
- 20 - tioetylacetoacetat,
- tiofenylacetoacetat,
- metylpyruvat,
- etyl-3-metyl-2-oksobutanoat,
- etylfenylglyoksylat,
- 25 - metylfenylpyruvat,
- etylfenylpyruvat,
- 3-oksobutansyredimetylamid,
- 3-oksobutansyrebenzylamid,
- 2-karboetoksyklopentanon,
- 30 - 2-karboetoksykloheksanon,
- ketopentalakton,
- 4-oksopentansyre,
- 4-oksoheksansyre,
- 4-oksoheptansyre,
- 35 - 4-oksodekansyre,
- 4-oksododekansyre,
- 4-fenyl-4-oksosmørsyre,
- 4-p-metoksyfenyl-4-oksosmørsyre,
- 4-(3,4-dimetoksyfenyl)-4-oksosmørsyre,

- 4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-4-oksosmørsyre,
- 4-p-klorfenyl-4-oksosmørsyre,
- 4-fenyl-4-oksosmørsyre.

5 18. Fremgangsmåte som angitt i krav 8,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d at ketonforbindelsen har  
 formel (Va) hvor radikalene  $R_1$  og  $R_2$  danner med karbonatomet  
 som bærer karbonylgruppen en eller flere mettede og/eller  
 umettede eller eventuelt aromatiske ringer, foretrukket to  
 10 ringer, omfattende 5 eller 6 karbonatomer i hver ring og som  
 eventuelt bærer en annen karbonylgruppe og/eller en  
 substituent.

19. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 7,  
 15 k a r a k t e r i s e r t v e d at ketonderivatet har  
 formel (Vb):



20 hvor:

-  $R_1$  og  $R_2$  som er forskjellige er som definert i det fore-  
 gående, og

-  $R_7$  er:

- et hydrogenatom,
- 25 • en hydroksylgruppe,
- en gruppe  $OR_8$ ,
- et hydrokarbonradikal  $R_8$ ,
- en gruppe med formelen:

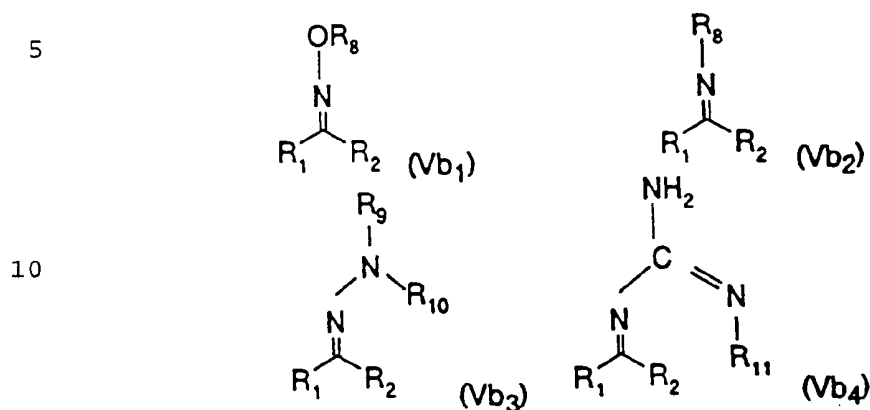


• eller en gruppe med formelen



hvor  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  og  $R_{11}$  er et hydrogenatom eller en hydro-  
 karbongruppe med fra 1 til 30 karbonatomer.

20. Fremgangsmåte som angitt i krav 19, karakterisert ved at ketonderivatet har en av de følgende formler:



hvor:

- 15 - radikalene  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_8$  til  $R_{11}$  er:
- et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer,
  - et cykloalkylradikal med fra 5 til 12 karbonatomer,
  - et arylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer,
  - 20 • et aralkylradikal med fra 7 til 12 karbonatomer,
  - et arylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer som bærer substituenten som et alkyl- eller alkoksylradikal med fra 1 til 4 karbonatomer, en aminogruppe,  $(C_1-C_4)$ -alkylamino- eller  $di(C_1-C_4)$ -alkylaminogruppe, en nitrogruppe, et
  - 25 halogenatom eller en  $(C_1-C_4)$ -alkoksykarbonylgruppe,
  - et arylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer,
  - et mettet eller umettet heterocyklisk radikal,
  - et alkanoylradikal med fra 1 til 12 karbonatomer,
  - et arylkarbonylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer,
  - 30 eller
  - et arylalkanoylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer,
  - eller
  - $R_1$  og  $R_2$ ,  $R_1$  og  $R_8$ ,  $R_2$  og  $R_8$ ,  $R_1$  og  $R_9$ ,  $R_2$  og  $R_{10}$ ,  $R_1$  og  $R_{11}$  eller  $R_2$  og  $R_{11}$  kan danne en substituert eller usubstituert,
  - 35 monocyklisk eller polycyklisk karbocyklisk eller heterocyklisk ring med 5 eller 6 atomer i hver ring.

21. Fremgangsmåte som angitt i krav 19 eller 20,

k a r a k t e r i s e r t v e d at keton derivatet har en av formlene (Vb<sub>1</sub>) til (Vb<sub>4</sub>) hvor radikalene R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>8</sub> til R<sub>11</sub> som er like eller forskjellige er:

- et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 4 karbonatomer,
- et cyklopentyl- eller cykloheksylradikal
- et fenylradikal,
- et benzyl- eller fenyletylradikal,
- et fenylradikal som bærer substituenten som et alkyl- eller alkoksylradikal med fra 1 til 4 karbonatomer, en aminogruppe, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino- eller di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminogruppe, en nitrogruppe, et halogenatom eller en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksykarbonylgruppe,
- et naftylradikal,
- et mettet eller umettet, oksygenholdig eller nitrogenholdig heterocyklisk radikal med 5 eller 6 atomer,
- et acetylradikal eller et benzoylradikal, eller
- et arylalkanoylradikal med fra 6 til 12 karbonatomer.

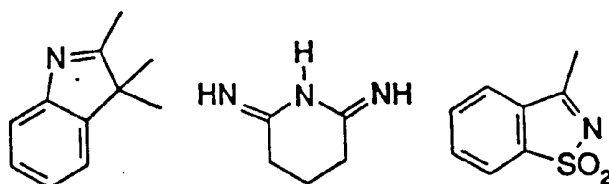
22. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene 19 til 21,

k a r a k t e r i s e r t v e d at ketonderivatet er valgt fra:

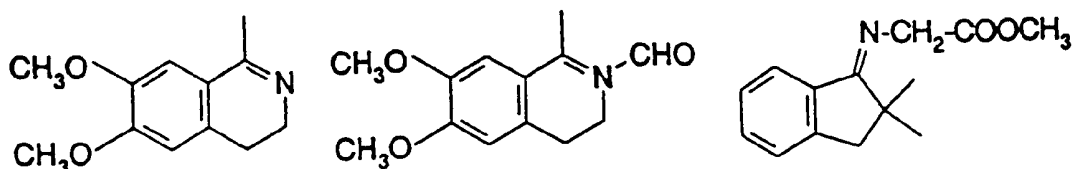
- acetofenonoksim
- N-isobutyl-2-iminopropan,
- N-isobutyl-1-metoksy-2-iminopropan,
- N-benzyl-1-imino-1-(fenyl)etan,
- N-benzyl-1-imino-1-(4-metoksyfenyl)etan,
- N-benzyl-1-imino-1-(2-metoksyfenyl)etan,
- N-fenyl-2-iminopentan,
- N-(2,6-dimetylfenyl)-2-iminopentan,
- N-(2,4,6-trimetylfenyl)-2-iminopentan,
- N-fenyl-1-imino-1-fenyletan,
- N-fenyl-1-metoksy-2-iminopropan,
- N-(2,6-dimetylfenyl)-1-metoksy-2-iminopropan,
- N-(2-metyl-6-etylfenyl)-1-metoksy-2-iminopropan,
- 1-cykloheksyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 1-fenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,
- 1-p-metoksyfenyl-1-(2-benzoylhydrazon)etan,

- 1-p-etoksyfenyl-1-(2-benzoylhydrazon) etan,
- 1-p-nitrofenyl-1-(2-benzoylhydrazon) etan,
- 1-p-bromfenyl-1-(2-benzoylhydrazon) etan,
- 1-p-karboetoksyfenyl-1-(2-benzoylhydrazon) etan,
- 5 - 1,2-difenyl-1-(2-benzoylhydrazon) etan,
- 3-metyl-2-(2-p-dimetylaminobenzoylhydrazon) butan,
- 1-fenyl-1-(2-p-metoksybenzoylhydrazon) etan,
- 1-fenyl-1-(2-p-dimetylaminobenzoylhydrazon) etan,
- etyl-2-(2-benzoylhydrazon) propionat,
- 10 - metyl-2-(2-benzoylhydrazon) butyrat,
- metyl-2-(2-benzoylhydrazon) valerat,
- metyl-2-fenyl-2-(2-benzoylhydrazon) acetat,
- følgende cykliske ketoiminer med en endocyklisk eller eksocyklisk binding:

15



20



25

23. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 22, karakterisert ved at hydrogeneringen generelt gjennomføres ved en temperatur mellom 20 og 100°C.

30

24. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 23, karakterisert ved at hydrogentrykket kan være mellom 0,1 og 200 bar og mere foretrukket mellom 1 og 35 150 bar.

25. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 24,

k a r a k t e r i s e r t v e d at minst ett kompleks i henhold til ett av kravene 1 til 6 anvendes.

26. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene  
5 1 til 25,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at forholdet mellom antallet metallatomer til stede i komplekset og antallet mol av forbindelsen som skal hydrogeneres er mellom 0,1 og 0,0001.

10  
27. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 26,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at en basisk forbindelse, foretrukket kaliumhydroksyd, tilsettes etter  
15 dannelsen av hydrogeneringskomplekset.

28. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 27,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at et primært diamin,  
20 foretrukket 1,1-difenyl-1,2-diaminoetan, 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-2-metyl-1,2-diaminoetan, 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-2-isopropyl-1,2-diaminoetan eller 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-2-isobutyl-1,2-diaminoetan tilsettes.