



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2819/83

(51) Int.Cl.5

C 07 F 9/54

(22) Indleveringsdag: 17 jun 1983

(41) Alm. tilgængelig: 17 jan 1984

(44) Fremlagt: 10 maj 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 jul 1982 CH 4359/82 16 maj 1983 CH 2637/83

(71) Ansøger: \*F. Hoffmann-La Roche AG; Grenzacherstrasse 124; Basel, CH

(72) Opfinder: Emil Albin \*Broger; CH

(74) Fuldmægtig: Plougmann &amp; Vingtoft A/S

## (54) Fremgangsmåde til fremstilling af polyen-phosponiumsalte ved katalytisk hydrogenering

## (56) Fremdragne publikationer

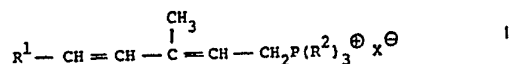
US pat. nr. 3408414

Andre publikationer: Angrew. Chem., nr. 22, 1960, side 811-819.

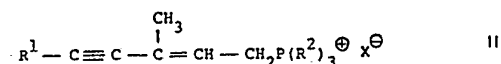
## (57) Sammendrag:

2819-83

Der fremstilles forbindelser med den almene formel I



hvor  $R^1$  betegner eventuelt med hydroxy eller beskyttet hydroxy substitueret 2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl eller 2,3,6-trimethylphenyl,  $R^2$  er aryl, og  $X^-$  er en i fosponiumsalte sædvanlig anion, ved, at en forbindelse med den almene formel II

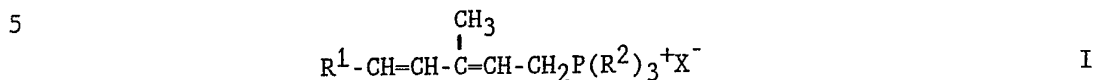


hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $X^-$  har den ovenfor anførte betydning, hydrogeneres partielt i et egnet organisk opløsningsmiddel eller i en vandig-organisk opløsningsmiddelblanding i nærværelse af en nikkel-, palladium-, platin-, cobalt-, rhodium-, iridium- eller rutheniumholdig katalysator.

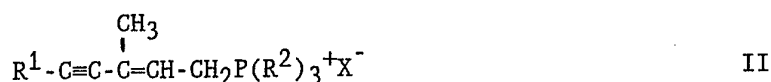
Fremgangsmåden egner sig som mellemtrin i carotinoid- og retinoid-synteser.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af polyen-phosphoniumsalte ud fra polyener, og som især er egnet som mellemtrin i carotinoid- og retinoidsynteser.

Ifølge opfindelsen fås forbindelser med den almene formel I



hvor  $\text{R}^1$  betegner 2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl eller 2,3,6-trimethylphenyl, hvilke grupper eventuelt er substitueret med hydroxy eller hydroxy, som er beskyttet med en ether-, ester- eller acetal-  
 10 gruppe;  $\text{R}^2$  er aryl, og  $\text{X}^-$  er en i phosphoniumsalte sædvanlig anion, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en forbindelse med den almene formel II



15 hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  og  $\text{X}^-$  har den ovenfor anførte betydning, hydrogeneres partielt i et egnet organisk opløsningsmiddel eller i en vandig-organisk opløsningsmiddelblanding i nærværelse af en nikkel-, palladium-, platin-, cobalt-, rhodium-, iridium- eller rutheniumholdig katalysator.

20 Foretrukne beskyttede hydroxygrupper er alkoxy-, acyloxy- og acetalgrupper med op til 7 carbonatomer, såsom fx methoxy, ethoxy, acetoxy, (2-methoxy-2-propyl)oxy og benzyloxy, især methoxy og acetoxy.

En eventuelt i  $\text{R}^1$  forekommende hydroxy eller beskyttet hydroxy sidder fortrinsvis i 4-stillingen af cyclohexenyl- eller phenylgruppen.

25 Særlig foretrukne grupper  $\text{R}^1$  er 2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl, 4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl, 2,3,6-trimethyl-phenyl og 4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl.

$\text{R}^2$  betegner en i phosphoniumsalte sædvanlig arylgruppe såsom phenyl, tolyl og lignende, især phenyl.

$X^-$  omfatter alle i fosphoniumsalte sædvanlige anioner såsom chlorid, bromid, perchlorat, hydrogensulfat og lignende. X betegner fortrinsvis chlor eller brom.

Partiel hydrogenering af en tredobbeltbinding, der sidder nabo til en  
5 cyklisk gruppe i acetyleniske carotenoider og carotenoidprecursorer, er sædvanligvis muligt, såfremt den cykliske gruppe indeholder en konjugeret carbonylgruppe. Sådanne reaktioner er beskrevet fx i US patentskrifterne Nr. 4.204.073 og 4.088.689, der går ud fra et dehydrocarotenoid (sidste trin) eller går ud fra en precursor, som har  
10 en terminal hydroxy- eller aldehydgruppe.

Selektiv hydrogenering af en tredobbeltbinding, der sidder nabo til en cyklisk gruppe uden nogen konjugeret carbonylgruppe, er sædvanligvis ikke mulig eller giver kun små mængder af det ønskede produkt. Således beskriver fx GB patentskrift nr. 1.173.063, eksempel 1, af-  
15 snit C, hydrogeneringen af 7,8,7',8'-bis-dehydro-zeaxanthin, hvilket kun gav et udbytte på 1,7% zeaxanthin.

Det har nu vist sig, at forbindelserne med den almene formel I kan fås i højt udbytte ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Dette er overraskende, eftersom tilsvarende forbindelser uden fosphoniumgrup-  
20 per og med en acetylenisk binding nabo til molekylets cykliske del - som ovenfor beskrevet - hidtil kun har kunnet hydrogeneres selektivt, såfremt molekylets cykliske del indeholdt en konjugeret carbonylgruppe, og eftersom det på den anden side hidtil ikke har været kendt at hydrogenere acetyleniske fosphoniumsalte.

25 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan udføres ved hjælp af almindelige homogene og heterogene hydrogeneringskatalysatorer. Heterogene katalysatorer foretrækkes. Den ovenstående definition omfatter såvel metalliske katalysatorer som forbindelser af de nævnte metaller som fx palladiumchlorid, palladiumoxid, platinoxid eller tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid (Wilkinson-katalysator). Heterogene katalysa-  
30 torer kan anvendes med eller uden bæreremateriale. Egnede bærerematerialer er fx kul, kieselgur, bariumsulfat, calciumcarbonat og lignende. Endvidere omfatter den ovenstående definition også blandingskatalysatorer og katalysatorer, der er doteret med fremmede metaller. Tung-

metaller såsom fx molybdæn, palladium, cobalt, ruthenium, vanadium, mangan, bly, kobber, chrom, jern, zirconium og lignende er især egne-  
de som fremmedmetaller. Endvidere kan selektiviteten af katalysatoren  
ofte forøges yderligere ved anvendelse af katalysatorgifte. Den oven-  
5 stående definition omfatter derfor også delvis forgiftede katalysato-  
rer. Som katalysatorgifte egner sig sådanne forbindelser, der sædvan-  
ligvis anvendes til forgiftning af hydrogeneringskatalysatorer, fx de  
sædvanlige svovlforbindelser. En særlig foretrukken katalysatorgift  
er 1,2-bis(2-hydroxyethylthio)ethan.

- 10 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes fortrinsvis metalliske  
katalysatorer, der eventuelt kan være doteret med fremmedmetaller  
og/eller delvis forgiftet med katalysatorgifte. Foretrukne metalliske  
katalysatorer er platin, nikkel, palladium og især Raney-nikkel. En  
specielt foretrukken katalysator er Raney-nikkel, der eventuelt kan  
15 være doteret med molybdæn, ruthenium, mangan, palladium, cobalt, bly,  
kobber eller vanadium, eller kan være delvis forgiftet med 1,2-bis(2-  
hydroxyethylthio)ethan.

Katalysatormængden er ikke kritisk og kan derfor variere inden for  
vide grænser. Desuden kan katalysatoren i almindelighed anvendes  
20 flere gange.

Hydrogeneringen ifølge opfindelsen udføres i et organisk opløsnings-  
middel eller i en vandig-organisk opløsningsmiddelblanding. Egnede  
organiske opløsningsmidler eller organiske komponenter i vandig-  
organiske opløsningsmiddelblandinger er fx alkoholer, estere, ethere,  
25 ketoner og lignende. I almindelighed reduceres ketoner dog også under  
de anvendte reaktionsbetingelser. Eksempler på foretrukne opløsnings-  
midler er methanol, ethanol og blandinger af methanol, ethanol, me-  
thylacetat, tetrahydrofuran eller acetone med vand. Særlig egnet er  
methanol, hvori hydrogeneringen forløber særlig hurtigt og selektivt,  
30 og som desuden er et fortræffeligt opløsningsmiddel for phosphonium-  
saltene.

Temperatur og tryk er ikke kritiske. De optimale betingelser varierer  
alt efter det anvendte edukt, katalysator og opløsningsmiddel. I  
almindelighed anvendes dog en temperatur på fra ca. 0°C til 100°C,

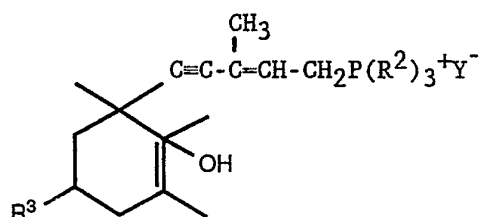
fortrinsvis fra ca. 20°C til 50°C, og et hydrogentryk på fra ca. 0,1 til 100 bar. Reaktionen kan især udføres ved stuetemperatur og under normalt tryk. Ved lavere temperaturer opnås i almindelighed et noget højere udbytte, hvorimod hydrogeneringstiden ved højere temperaturer i almindelighed kan forkortes betydeligt, medens selektiviteten af katalysatoren alligevel forbliver god.

Forbindelserne med den almene formel I kan opstå som en isomerblanding, især hvis der som udgangsmateriale allerede anvendes en isomerblanding. Rene isomerer kan, hvis det ønskes, opnås på i og for sig kendt måde, fx ved isomerisering (med tungmetalsalte, med et spor af syre eller ved opvarmning) og/eller omkrystallisation.

Udgangsmaterialerne med den almene formel II er kendte eller kan fremstilles på en måde i analogi med kendte forbindelser.

Forbindelserne med den almene formel III

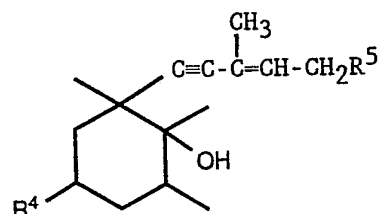
15



III

hvor Y er halogen,  $R^2$  har den ovenfor anførte betydning, og  $R^3$  er hydroxy eller beskyttet hydroxy, kan dog fremstilles på enkel måde ved, at en forbindelse med den almene formel IV

20



IV

hvor  $R^4$  og  $R^5$  er hydroxy eller beskyttet hydroxy, omsattes med hydrogenhalogenid og derefter med triarylphosphin.

25

Denne fremgangsmåde kan udføres under sådanne betingelser, der sædvanligvis anvendes til omsætning af en allylisk alkohol til et halogenid og den videre omdannelse til et fosphoniumsalt. Y betegner chlor, brom eller iod, fortrinsvis chlor eller brom. Omsætningen med hydrogenhalogenid foretages fortrinsvis ved tilsætning af vandig hydrogenhalogenidopløsning ved ca. 0-70°C. Omsætningen med triarylphosphin udføres fortrinsvis under tilbagesvalingsbetingelser. En foretrukken arylgruppe R<sup>2</sup> er phenyl.

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> betegner hydroxy eller én af de ovenfor definerede beskyttede hydroxygrupper. Med hensyn til R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> omfatter definitionen selvfølgelig også hydroxybeskyttelsesgrupper, der under reaktionsbetingelserne kan omdannes til hydroxygruppen.

Forbindelserne med den almene formel I kan på i og for sig kendt måde omdannes til carotinoider eller retinoider.

Opfindelsen anskueliggøres yderligere gennem følgende eksempler. HPLC betegner højtryksvæskechromatografi. Oparbejdningen af råprodukterne og isomeradskillelsen eller isomeriseringen blev i almindelighed ikke optimeret.

#### EKSEMPEL 1

I en hydrogeneringskolbe med beluftningsomrører blev der ved 22°C og 0,1 bar hydrogen foretaget hydrogenering af en opløsning af 56,0 g 90%'s (4R,2ZE)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold Z/E = 62,5:37,2) i 1 liter methanol i nærværelse af 15 g Raney-nikkel (fugtet med methanol), indtil hydrogenoptagelsen standsede, og der var mindre end 2% edukt til stede (7,5 timer; hydrogenoptagelse ca. 2,2 liter). Katalysatoren blev skilt fra opløsningen ved afsugning og blev i hydrogeneringskolben vasket med 250 ml methanol (ved opslæmning og dekantering) og blev efter tilsætning af 2 g frisk Raney-nikkel anvendt til endnu en hydrogenering (som beskrevet ovenfor). Den nødvendige hydrogeneringstid ved den genanvendte katalysator var 22 timer. Hydrogeneringsopløsningen fra begge portioner blev filtre-

ret og indampet til tørhed på rotationsfordamper (40°C/15 mbar), hvilket som remanens gav 96,4 g brunt fast skum af (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]-triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 84% ifølge HPLC). Til en opløsning af remanensen i 500 ml methylenchlorid blev under omrøring ved stuetemperatur tildryppet 1200 ml ethylacetat, hvorved produktet udkrystalliserede. Suspensionen blev omrørt i 2 timer ved stuetemperatur og henstod i 16 timer i køleskab for at gøre udkrystallisationen fuldstændig. De gulbrune krystaller blev filtreret fra, vasket med 200 ml methylenchlorid/ethylacetat (volumen 1:2) og blev tørret ved 60°C/15 mbar i 8 timer, hvilket gav 65,0 g (64,8%) (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid; smeltepunkt 188-190°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i chloroform}).$$

Ifølge HPLC indeholdt produktet 63,5% af (2Z,4Z)-isomeren og 31,0% af (2E,4Z)-isomeren.

## EKSEMPEL 2

I en sulfoneringskolbe med beluftningsomrører blev en opløsning af 3,09 g (4R,2ZE)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumchlorid (isomerforhold Z/E = 9:91) i 240 ml methanol hydrogeneret i nærværelse af 1,8 g vandfugt Raney-nikkel ved stuetemperatur og normaltryk i løbet af 2 timer (hydrogenoptagelse ca. 190 ml). Katalysatoren blev filtreret fra og vasket med 20 ml methanol. Filtratet blev på rotationsfordamper indampet ved 40°C/15 mbar. Det fremkomne råprodukt af (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid (kemisk udbytte 91,7%, isomerforhold (2E,4Z)/(2Z,4Z) = 80,2:11,5 ifølge HPLC) blev opløst i 20 ml methylenchlorid og udkrystalliseret ved tildrypning af 60 ml ethylacetat. Efter 16 timers henstand ved 0°C blev de lyst beige farvede krystaller filtreret fra, vasket med en smule methylenchlorid/ethylacetat (volumenforhold 1:2) og tørret, hvilket gav 2,27 g (73,2%) phosphoniumsalt, indeholdende 85,9% (4R,2E,4Z)-isomer og

11,4% (4R,2Z,4Z)-isomer; smeltepunkt 203-205°C. Omkrystallisation tre gange af methylenchlorid/ethylacetat gav 560 mg ren [5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid (bestående af 97,3% (4R,2E,4Z)-isomer og 2,7% (4R,2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC); smeltepunkt 210-212°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -25,4^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i chloroform}).$$

## EKSEMPEL 3

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af 7,72 g (4R,2Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumchlorid (indeholdende 0,4% af (4R,2E)-isomeren) i 480 ml methanol i nærværelse af 3,6 g vandfugtet Raney-nikkel. Inden for 4,5 time blev der optaget ca. 600 ml hydrogen. Det efter filtrering og inddampning opnåede råprodukt (7,28 g), som ifølge HPLC indeholdt 82,4% (4R,2Z,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid, blev opløst i 30 ml methylenchlorid og blev udkrystalliseret ved tildrypning af 75 ml ethylacetat ved stuetemperatur. Efter 16 timers henstand ved 0°C blev suspensionen filtreret, og produktet blev vasket med 20 ml methylenchlorid/ethylacetat (volumenforhold 1:2) og tørret, hvilket gav 5,31 g 92,9%'s ren (4R,2Z,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid som lysegrå krystaller med smeltepunkt 112-114°C; udbytte 68,4%. Endnu en omkrystallisation af methylenchlorid/ethylacetat gav 2,7 g farveløse krystaller med smeltepunkt 114-116°C,

$$[\alpha]_D^{20} = -18,3^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i chloroform}),$$

der indeholdt den rene (4R,2Z,4Z)-isomer og 10,6% methylenchlorid.

## EKSEMPEL 4

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af 3,26 g [5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-  
inyl]triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold E/Z = 3:1) i 240 ml  
5 methanol i nærværelse af 1,8 g vandfugtet Raney-nikkel. I løbet af 6 timer blev der optaget 198 ml hydrogen. Det efter filtrering og indampning opnåede råprodukt (3,2 g) af (2ZE,4Z)-[5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 86%, isomerforhold (2E,4Z)/(2Z,4Z) = 65:21 ifølge  
10 HPLC) blev omkrystalliseret ved 0°C af 30 ml tetrahydrofuran. De hvide krystaller blev vasket med to portioner af 10 ml kold tetrahydrofuran og tørret natten over ved 40°C/15 mbar, hvilket gav 1,9 g (58%) produkt (indeholdende 77% (2E,4Z)-isomer og 18% (2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC); smeltepunkt 180-182°C. Omkrystallisation to gange af  
15 methylenchlorid/tetrahydrofuran gav 1,2 g (2E,4Z)-isomeren som hvide krystaller med smeltepunkt 183-185°C.

## EKSEMPEL 5

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af 3,24 g [3-methyl-5-(2,3,6-trimethylphenyl)-2-penten-4-  
inyl]triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold Z/E = 1:2) i 240 ml methanol i nær-  
20 værelse af 1,8 g vandfugtet Raney-nikkel. I løbet af 7 timer blev der optaget 150 ml hydrogen. Det efter filtrering og indampning opnåede råprodukt (3,3 g) af (2E,4EZ)-[3-methyl-5-(2,3,6-trimethylphenyl)-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 98%, isomerforhold (2E,4Z)/(2E,4E) = 84:14 ifølge HPLC) blev taget op i 10 ml  
25 methylenchlorid og udkrystalliseret ved tilsætning af 60 ml ethylacetat og afdampning af methylenchloridet. Suspensionen blev omrørt i 4 timer ved stuetemperatur og derefter filtreret, og krystallerne blev vasket med en smule kold ethylacetat og tørret til konstant vægt ved  
30 stuetemperatur og 0,01 mbar, hvilket gav 1,60 g (50%) rent produkt (indeholdende 85,9% (2E,4Z)-isomer og 14,1% (2E,4E)-isomer ifølge HPLC) som beige farvede krystaller med smeltepunkt 85-86°C. Ved omkrystallisation to gange af methylenchlorid/ethylacetat kunne der opnås

ren (2E,4Z)-isomer som hvide krystaller; smeltepunkt 154-157°C (stærkt afhængigt af opvarmningshastigheden).

## EKSEMPEL 6

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af  
5 3,42 g (Z)-[5-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methyl-2-penten-4-  
inyl]triphenylphosphoniumbromid i 240 ml methanol i nærværelse af  
1,8 g vandfugtet Raney-nikkel. I løbet af 28 timer blev der optaget  
188 ml hydrogen. Det efter filtrering og inddampning vundne råprodukt  
(3,4 g), der indeholdt 89,4% (2Z,4Z)-[5-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-  
10 phenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (udbytte  
89%), blev opløst i 20 ml methylenchlorid og udkrystalliseret ved  
tildrypning af 50 ml ethylacetat under omrøring. Suspensionen henstod  
natten over ved 0°C og blev filtreret, og produktet, der blev vasket  
med en smule ethylacetat/metylenchlorid (volumenforhold 5:1), blev  
15 tørret ved 40°C/0,01 mbar. Dette gav 1,8 g 99,6%'s ren (2Z,4Z)-[5-(4-  
methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenyl-  
phosphoniumbromid som hvide krystaller med smeltepunkt 202-204°C.  
Udbytte 52,5%.

## EKSEMPEL 7

20 På en måde analog med eksempel 2 blev de i tabel 1 viste forsøg gen-  
nemført, i hvilke 3,36 g (4R,2ZE)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-  
cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-inyl]triphenylphosphoniumbromid  
(isomerforhold E/Z = 73:27) i 240 ml methanol under anvendelse af  
forskellige katalysatorer blev hydrogeneret til (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-  
25 hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]-  
triphenylphosphoniumbromid. I tabel 1 angiver p trykket, T temperatu-  
ren og t hydrogeneringstiden. Ved forsøg, der blev gennemført ved  
forhøjet tryk, var en måling af den forbrugte mængde hydrogen af tek-  
niske grunde ikke mulig. Sammensætningen af hydrogeneringsprodukterne  
30 blev bestemt ved hjælp af HPLC (arealprocenter).

TABEL 1

|    | Katalysator                                     | p     | T    | t   | H <sub>2</sub> -optagelse |
|----|-------------------------------------------------|-------|------|-----|---------------------------|
|    |                                                 | (bar) | (°C) | (h) | (mol-ækv.)                |
| 5  |                                                 |       |      |     |                           |
|    | 3,6 g Ni/kiselgur<br>(52%)                      | 90    | 50   | 22  |                           |
|    | 1,0 g Pd/C (5%)                                 | 1     | 22   | 25  | 1,2                       |
|    | 1,0 g Pd/BaSO <sub>4</sub> (5%)                 | 1     | 22   | 24  | 1,4                       |
| 10 | 1,0 g Pd/Kiselgur (5%)                          | 1     | 22   | 20  | 1,3                       |
|    | 0,3 g PdCl <sub>2</sub> /C<br>(forhydrogeneret) | 1     | 23   | 25  | 1,4                       |
|    | 4,0 g Pt/C (5%)                                 | 90    | 50   | 4   |                           |
|    | 2,0 g Ru/C (5%)                                 | 90    | 50   | 24  |                           |
| 15 | 2,0 g Ir/C (5%)                                 | 90    | 50   | 17  |                           |
|    | 1,0 g Rh/C (5%)                                 | 1     | 24   | 18  |                           |
|    | 3,6 g Raney-Co                                  | 90    | 50   | 6   |                           |

TABEL 1 FORTSAT

20

|    |                                                 | Sammensætning af hydrogeneringsproduktet (%) |      |         |         |       |
|----|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|------|---------|---------|-------|
|    |                                                 | Edukt                                        |      | Produkt |         | Total |
|    |                                                 | (2E)                                         | (2Z) | (2E,4Z) | (2Z,4Z) |       |
| 25 | 3,6 g Ni/kiselgur<br>(52%)                      | 2,3                                          | 0,4  | 62,3    | 21,1    | 83,4  |
|    | 1,0 g Pd/C (5%)                                 | 4,2                                          | 23,7 | 41,1    | 20,2    | 61,3  |
|    | 1,0 g Pd/BaSO <sub>4</sub>                      | 0,4                                          | 13,2 | 58,1    | 17,1    | 75,2  |
|    | 1,0 g Pd/Kiselgur (5%)                          | 2,3                                          | 19,5 | 54,2    | 15,0    | 69,2  |
| 30 | 0,3 g PdCl <sub>2</sub> /C<br>(forhydrogeneret) | 7,7                                          | 19,0 | 17,8    | 39,4    | 57,2  |
|    | 4,0 g Pt/C (5%)                                 | -                                            | 0,3  | 53,9    | 31,5    | 85,4  |

TABEL 1 FORTSAT

|   |                 |      |      |      |      |      |
|---|-----------------|------|------|------|------|------|
|   | 2,0 g Ru/C (5%) | 21,4 | 23,4 | 29,2 | 10,8 | 40,0 |
|   | 2,0 g Ir/C (5%) | 5,2  | 21,4 | 43,5 | 14,2 | 57,7 |
| 5 | 1,0 g Rh/C (5%) | 17,8 | 29,2 | 34,8 | 12,4 | 57,2 |
|   | 3,6 g Raney-Co  | 21,3 | 36,2 | 32,0 | 8,1  | 40,1 |

## EKSEMPEL 8

- På en måde analog med eksempel 2 blev de i tabel 2 viste forsøg gennemført. I forsøg (a) blev 3,09 g (4R,2ZE)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumchlorid (isomerforhold Z/E = 9:91) hydrogeneret til (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid, og i forsøgene (b)-(e) blev i alle tilfælde 3,36 g (4R,2ZE)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold Z/E = 27:73) hydrogeneret til (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid. Alle forsøg blev udført ved 20°C og under normalt tryk i nærværelse af 1,8 g Raney-nikkel. t betegner hydrogeneringstiden. Sammensætningen af hydrogeneringsprodukterne blev bestemt ved hjælp af HPLC (arealprocenter).

TABEL 2

| 25 | Forsøg | Opløsningsmiddel (ialt 240 ml) | t (h) |
|----|--------|--------------------------------|-------|
|    | a)     | Ethanol                        | 25    |
|    | b)     | Methanol + 100 ml vand         | 19    |
|    | c)     | Methylacetat + 20 ml vand      | 22    |
| 30 | d)     | Tetrahydrofuran + 35 ml vand   | 22    |
|    | e)     | Acetone + 35 ml vand           | 2     |

TABEL 2 FORTSAT

| Sammensætning af hydrogeneringsproduktet (%) |        |       |      |         |         |       |
|----------------------------------------------|--------|-------|------|---------|---------|-------|
|                                              |        | Edukt |      | Produkt |         | Total |
| 5                                            | Forsøg | (2E)  | (2Z) | (2E,4Z) | (2Z,4Z) |       |
|                                              | a)     | -     | 2,2  | 77,5    | 14,6    | 92,1  |
|                                              | b)     | -     | 8,7  | 59,6    | 23,8    | 83,4  |
|                                              | c)     | -     | 1,0  | 61,6    | 28,3    | 89,9  |
| 10                                           | d)     | -     | 0,2  | 61,8    | 28,3    | 90,1  |
|                                              | e)     | 1,2   | 8,7  | 59,5    | 23,8    | 84,3  |

## EKSEMPEL 9

På en måde analog med eksempel 2 foretoges hydrogenering under de i

15 tabel 3 angivne betingelser af 3,36 g (4R,2ZE)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold E/Z = 49,1:50,9) i 240 ml methanol til (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid. Alle forsøg blev

20 udført i nærværelse af 1,8 g Raney-nikkel, der var doteret med fremmedmetal, og under 1 bar hydrogen. T betegner reaktionstemperaturen, og t betegner hydrogeneringstiden. Sammensætningen af hydrogeneringsprodukterne blev bestemt ved hjælp af HPLC (arealprocenter), idet totalsummen omtrent svarer til det kemiske udbytte. Ved alle forsøg

25 indeholdt hydrogeneringsproduktet ifølge HPLC ikke mere (2E)-edukt. Oparbejdningen af hydrogeneringsprodukterne blev foretaget analogt med eksempel 2.

TABEL 3

| Katalysator       |             | T     | t    | H <sub>2</sub> -optagelse |
|-------------------|-------------|-------|------|---------------------------|
| 1,8 g Raney-Ni    |             |       |      |                           |
| 5                 | doteret med | (0°)  | (h)  | (mol-ækv.)                |
| 1,2% Mo           |             | 22    | 5    | 1,35                      |
| 1,0% Pd           |             | 23    | 3    | 1,40                      |
| 5,0% Co           |             | 22-23 | 17   | 1,45                      |
| 10                | 1,0% Ru     | 21-23 | 8    | 1,37                      |
| 1,0% V            |             | 22-24 | 12   | 1,37                      |
| 2,5% Co + 1,5% Mo |             | 22-23 | 24   | 1,22                      |
| 2% Mn             |             | 24    | 3,25 | 1,39                      |
| 2% Pb             |             | 24    | 3    | 1,35                      |
| 15                | 2% Cu       | 22-23 | 3    | 1,39                      |

TABEL 3 FORTSAT

|    |          | Sammensætning af hydrogenerings |         |         |       | Isoleret produkt |        |
|----|----------|---------------------------------|---------|---------|-------|------------------|--------|
|    |          | produktet (%)                   |         |         |       | udbytte          | renhed |
|    |          | Edukt                           | Produkt |         | Total |                  |        |
|    |          | (2Z)                            | (2E,4Z) | (2Z,4Z) |       | (%)              | (%)    |
| 25 | 1,2% Mo  | -                               | 39,1    | 48,8    | 87,9  | 54,7             | 100    |
|    | 1,0% Pd  | -                               | 39,5    | 45,6    | 85,1  | 59,0             | 93,8   |
|    | 5,0% Co  | 1,5                             | 40,1    | 44,5    | 84,6  | 62,1             | 98,1   |
|    | 1,0% Ru  | -                               | 38,3    | 47,3    | 85,6  | 68,3             | 89,0   |
|    | 1,0% V   | 0,4                             | 38,0    | 44,9    | 82,9  | 55,9             | 99,1   |
| 30 | 2,5% Co  |                                 |         |         |       |                  |        |
|    | +1,5% Mo | 14,2                            | 39,2    | 37,7    | 76,9  | 72,0             | 82,8   |
|    | 2% Mn    | 2,2                             | 40,0    | 45,3    | 85,3  | 57,5             | 97,3   |
|    | 2% Pb    | 1,4                             | 39,5    | 45,0    | 84,5  | 48,1             | 99,2   |
|    | 2% Cu    | -                               | 39,3    | 45,0    | 84,3  | 48,1             | 99,6   |
| 35 |          |                                 |         |         |       |                  |        |

## EKSEMPEL 10

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af 2,0 g [5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold E/Z = 3:1) i 150 ml methanol i nærværelse af 1,1 g Raney-nikkel, der var doteret med 1% palladium. I løbet af 2 timer blev der optaget 112 ml hydrogen. Det efter filtrering og indampning vundne råprodukt (2,0 g) af (2ZE,4Z)-[5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 71%, isomerforhold (2E,4Z)/(2Z,4Z) = 57:14 ifølge HPLC), der endnu indeholdt 17% edukt, blev omkrystalliseret af 40 ml tetrahydrofuran ved 0°C. De hvide krystaller blev vasket med 2 portioner à 10 ml kold tetrahydrofuran og tørret natten over ved 60°C/15 mbar, hvilket gav 0,9 g (44,8%) produkt (indeholdende 81% (2E,4Z)-isomer og 13,5% (2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC); smeltepunkt 182-184°C.

## EKSEMPEL 11

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af 3,26 g [5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]-triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold E/Z = 3:1) i 220 ml methylacetat og 20 ml vand i nærværelse af 1,8 g vandfugtet Raney-nikkel. I løbet af 24 timer blev der optaget 185 ml hydrogen. Det efter filtrering og indampning opnåede råprodukt (3,3 g) af (2ZE,4Z)-[5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]-triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 76%, isomerforhold (2E,4Z)/(2Z,4Z) = 61:15 ifølge HPLC), der endnu indeholdt 10,8% edukt, blev omkrystalliseret af 40 ml tetrahydrofuran ved 0°C. De hvide krystaller blev vasket med 2 portioner à 10 ml kold tetrahydrofuran og tørret natten over ved 60°C/15 mbar, hvilket gav 1,4 g (42,9%) produkt (indeholdende 79% (2E,4Z)-isomer og 16% (2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC); smeltepunkt 176-178°C.

## EKSEMPEL 12

I en sulfideringskolbe med luftningsomrører hydrogeneredes en opløsning af 2,0 g [5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold E/Z = 3:1) i 5 150 ml methanol i nærværelse af 2,5 g platin/kul (5%) ved 50°C under tryk (90 bar). Det efter filtrering og inddampning opnåede råprodukt (2,0 g) af (2ZE,4Z)-[5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 86%, isomerforhold (2E,4Z)/(2Z,4Z) = 65:21 ifølge HPLC), der endnu indeholdt 10 4% edukt, blev omkrystalliseret af 40 ml tetrahydrofuran ved 0°C. De hvide krystaller blev vasket med 2 portioner à 10 ml kold tetrahydrofuran og tørret natten over ved 60°C/15 mbar, hvilket gav 0,95 g (47,5%) produkt indeholdende 76% (2E,4Z)-isomer og 19% (2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC); smeltepunkt 177-179°C.

## 15 EKSEMPEL 13

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af 3,36 g (4R,2ZE)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid (isomerforhold Z/E = 2,8:97,2) i 240 ml methanol i nærværelse af 1,8 g fugtig Raney- 20 nikkel, der var doteret med 1,2% molybdæn. I løbet af 9 timer blev der optaget 168 ml hydrogen. Det efter filtrering og inddampning opnåede råprodukt af (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 93,3%, isomerforhold (2E,4Z)/(2Z,4Z) = 87,1:6,2 25 ifølge HPLC) blev opløst i 15 ml methylenchlorid og udkrystalliseret ved tildrypning af 40 ml ethylacetat. Efter 16 timers henstand ved 0°C blev de lyst beigefarvede krystaller filtreret fra, vasket med en smule methylenchlorid/ethylacetat (volumenforhold 1:2) og tørret, hvilket gav 2,55 g (75,7%) produkt (indeholdende 91,6% (2E,4Z)-isomer 30 og 5,5% (2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC); smeltepunkt 203-204°C.

## EKSEMPEL 14

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af 3,36 g (4R,2E)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid (indeholdende 0,6% (2Z)-isomer) i 240 ml methanol i nærværelse af 1 g palladium/bariumsulfat (5%). I løbet af 2 timer blev der optaget 200 ml hydrogen. Det efter filtrering og inddampning opnåede råprodukt af (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 90,3%, isomerforhold (2E,4Z)/(2Z,4Z) = 81,8:8,5 ifølge HPLC) blev opløst i 12 ml methylenchlorid og udkrystalliseret ved tildrypning af 20 ml ethylacetat. Efter 16 timers henstand ved 0°C blev de lyst beige farvede krystaller filtreret fra, vasket med en smule methylenchlorid/ethylacetat (volumenforhold 1:2) og tørret, hvilket gav 2,20 g (65,9%) produkt (indeholdende 89,6% (2E,4Z)-isomer og 9,8% (2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC); smeltepunkt 198-199°C.

## EKSEMPEL 15

I en hydrogeneringskolbe med beluftningsomrører hydrogeneredes en opløsning af 30,0 g (4R,2E)-[5-(4-hydroxy-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid i 1 liter methanol i nærværelse af 10 g Raney-nikkel ved 22°C og 0,1 bar hydrogen. I løbet af 3,5 timer blev der optaget 1,3 liter hydrogen. Det efter filtrering og inddampning opnåede råprodukt af (4R,2ZE,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 94,2%, isomerforhold (2E,4Z)/(2Z,4Z) = 87,2:7,0 ifølge HPLC) blev udkrystalliseret af 15 ml methanol og 190 ml ethylacetat. Efter 16 timers henstand ved 0°C blev krystallerne filtreret fra, vasket med en smule methanol/ethylacetat (volumenforhold 1:9) og tørret, hvilket gav 21,3 g (73,5%) rent produkt (bestående af 94,4% (2E,4Z)-isomer og 5,6% (2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC; smeltepunkt 207-208°C.

$[\alpha]_D^{20} = -23,4^\circ$  (c = 1,0 i chloroform).

## EKSEMPEL 16

På en måde analog med eksempel 2 hydrogeneredes en opløsning af 3,42 g (Z)-[5-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methyl-2-penten-4-  
inyl]triphenylphosphoniumbromid i 240 ml methanol i nærværelse af  
5 1,8 g palladium/bariumsulfat (5%). I løbet af 2 timer blev der optaget 188 ml hydrogen. Det efter filtrering og inddampning opnåede råprodukt (3,4 g) af (2Z,4Z)-[5-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (kemisk udbytte 54,6% ifølge HPLC) blev opløst i 20 ml methylenchlorid og udkrystalliseret ved tildrypning af 50 ml ethylacetat under omrøring. Suspensionen henstod natten over ved 0°C og filtreredes. Krystallerne blev vasket med en smule ethylacetat/metylenchlorid (volumenforhold 5:1) og blev tørret ved stuetemperatur/0,01 mbar. Dette gav 1,0 g 94,9%'s (2Z,4Z)-[5-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid; smeltepunkt 202-205°C.  
15

## EKSEMPEL 17

I en sulfideringskolbe med omrører, termometer, tildrypningstragt med trykudligning og argonopsats blev en suspension af 126,2 g (1RS,2R,4R,2E)-5-(1,4-dihydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexyl)-3-methyl-2-penten-4-in-1-ol i 1 liter methylenchlorid afkølet til 0°C og derefter under omrøring i løbet af 15 minutter tilsat 283 ml 48%'s vandig hydrogenbromidopløsning. Den sortviolette blanding blev videre kraftigt omrørt ved 0°C, indtil der ifølge tyndtlagschromatografi var opnået fuldstændig omsætning (ca. 1-1,5 time). Til oparbejdningen blev 3 skilletragte S<sub>1</sub>-S<sub>3</sub> fyldt med hver 250 ml halvmættet vandig kogsaltopløsning. Derefter blev successivt reaktionsblandingen og dernæst 3 gange 100 ml methylenchlorid trykket igennem skilletragtene S<sub>1</sub>-S<sub>3</sub> under grundig gennemblanding. Den fraskilte organiske fase blev tørret over 50 g natriumsulfat, suspensionen blev sugefiltreret, og  
30 filterremanensen blev eftervasket med 100 ml methylenchlorid. Filtraterne blev koncentreret til et volumen på ca. 1,2 liter i rotationsfordamper ved vandstrålevakuum og med det samme dryppet til 144,2 g krystallinsk triphenylphosphin, der på forhånd var anbragt i en sul-

foneringskolbe med omrører, termometer og tilbagesvaler med monterede beluftsstuds, således at den exotherme reaktion kunne holdes ved kontrolleret tilbagesvaling (doseringstid 1 time). Derefter blev der efteromrørt indtil afslutning af reaktionen (ca. 2 timer), hvorved produktet udkrystalliserede delvis. Suspensionen blev derefter ind-

5 dampet på rotationsfordamper i vandstrålevakuum (450 g brunt krystalliseret), opløst i 100 ml methanol under tilbagesvaling, og til opløsningen blev i løbet af 1 time sat 1,2 liter ethylacetat under mekanisk omrøring, men uden kuldebad. Produktudkrystallisationen

10 startede efter tilsætning af ca. 800 ml ethylacetat. Suspensionen blev nedkølet til  $-15^{\circ}\text{C}$  natten over og derefter sugefiltreret, og produktet blev vasket særdeles grundigt med 3 gange 500 ml ethylacetat, hvilket gav beigefarvede krystaller. Det endnu med opløsningsmiddel fugtige krystalliseret blev under tilbagesvaling opløst i

15 100 ml methanol, og til opløsningen blev i løbet af 30 minutter sat 1,2 liter ethylacetat under mekanisk omrøring, men uden kuldebad. Produktkrystallisationen begyndte nu efter tilsætning af ca. 270 ml ethylacetat. Suspensionen blev opbevaret natten over ved  $-15^{\circ}\text{C}$  og sugefiltreret, og produktet blev vasket meget grundigt med 3 gange

20 500 ml ethylacetat og tørret i tørreskab ved vandstrålevakuum og  $40^{\circ}\text{C}$  indtil konstant vægt. På denne måde opnåedes 151,6 g (54,2%) (4R, 2ZE)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid (bestående af 37,4% (2E)-isomer og 62,6% (2Z)-isomer) som et lyst beigefarvet pulver; smelte-

25 punkt  $199-200^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} = -47,2^{\circ}$  ( $c = 0,25$  i chloroform).

Moderluden fra begge de i det foregående omtalte omkrystallisationer blev oparbejdet og omkrystalliseret 3 gange, hver gang af 100 ml methanol og 1 liter ethylacetat på den ovenfor beskrevne måde. Herved

30 opnåedes 55,7 g (19,9%) (4R,2E)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid som et lyst beigefarvet pulver; smeltepunkt  $205-207^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} = -44,5^{\circ}$  ( $c = 1,0$  i chloroform).

Den sidste moderlud, der endnu indeholdt noget produkt, blev ikke oparbejdet. Totaludbytte 207,3 g (74,1%).

## EKSEMPEL 18

I en sulfoneringskolbe med beluftningsomrører anbragtes 12,0 g Raney-nikkel, 132,0 mg 1,2-bis(2-hydroxyethylthio)ethan og 200 ml methanol, 5 som forhydrogeneredes i 40 minutter ved stuetemperatur. Derefter blev en opløsning af 24,4 g (2E)-[5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumbromid i 400 ml methanol sat til, og blandingen blev hydrogenet i 15,5 timer ved stuetempe- 10 ratur og normalt tryk (hydrogenforbrug 1150 ml). Reaktionsblandingen blev filtreret, og remanensen blev vasket grundigt med methanol. Filtratet blev inddampet på rotationsfordamper i vakuum ved en badtemperatur på ca. 40°C, og remanensen blev tørret kort i højvakuum. Det fremkomne råprodukt (27,3 g) blev opløst i 20 ml methylenchlorid, 15 og til opløsningen blev under samtidig podning dråbevis sat 300 ml ethylacetat, og der omrørtes i 4 timer ved stuetemperatur. Bundfaldet blev suget fra, vasket grundigt med ethylacetat og tørret i højvakuum. Dette gav 19,5 g (79,6%) (2E,4Z)-[5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid som 20 hvide krystaller.

## EKSEMPEL 19

I en sulfoneringskolbe med beluftningsomrører forhydrogeneredes en suspension af 46,6 g vandfugtet Raney-nikkel og 518 mg 1,2-bis(2-hydroxyethylthio)ethan i 1 liter methanol ved 30°C og under normalt 25 tryk. Derefter blev en opløsning af 320 g (4R,2E)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumchlorid i 2,1 liter methanol sat til, og blandingen blev hydrogenet ved 40°C og 1,1 bar hydrogen. I løbet af 5 minutter blev der optaget 15,6 liter hydrogen. Katalysatoren blev filtreret fra, og 30 filtratet blev koncentreret til en vægt på 575 g. Ved langsom tilsætning af 9,6 liter ethylacetat blev produktet udkrystalliseret. Suspensionen blev omrørt i 2 timer ved stuetemperatur og filtreret.

Krystallerne blev vasket med en smule methanol/ethylacetat og tørret ved 60°C/0,01 mbar, hvilket gav 272,2 g (84,7%) [5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid (indeholdende 97% (4R,2E,4Z)-isomer og 2% (4R,2Z,4Z)-isomer ifølge HPLC) med smeltepunkt 211-212°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -26,2^\circ \quad (c = 1,0 \text{ i chloroform}).$$

## EKSEMPEL 20

På en måde analog med eksempel 19 blev 200 g (4R,2E)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumchlorid hydrogeneret ved 40°C og 1,1 bar hydrogen i nærværelse af 58 g vandfugtet Raney-nikkel, der var forbehandlet med 650 mg 1,2-bis(2-hydroxyethylthio)ethan. Efter afkøling blev opløsningen, der stod over en katalysator, suget fra, filtreret og oparbejdet som i eksempel 19. Denne fremgangsmåde blev gentaget endnu 2 gange, hvor katalysatorremanensen fra den forudgående cyklus hver gang blev anbragt i 2 liter methanol, 11 g frisk Raney-nikkel og 200 g edukt, og hydrogeneringen igen blev gennemført ved 40°C og 1,1 bar hydrogen. Den samtidige hydrogeneringstid t og udbyttet af krystallinsk [5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid såvel som dettes indhold af (4R,2E,4Z)-isomer ifølge HPLC og  $[\alpha]_D^{20}$ -værdien (c = 1,0 i chloroform) er vist i tabel 4.

TABEL 4

| 25 | t         | Udbytte   | (4R,2E,4Z)- $[\alpha]_D^{20}$ |                |
|----|-----------|-----------|-------------------------------|----------------|
|    |           |           | isomer                        |                |
|    | 1. cyklus | 1,5 time  | 143,4 g                       | 95,3%    26,2° |
|    | 2. cyklus | 1,5 time  | 167,5 g                       | 95,6%    26,1° |
| 30 | 3. cyklus | 2,5 timer | 188,7 g                       | 97,2%    26,3° |

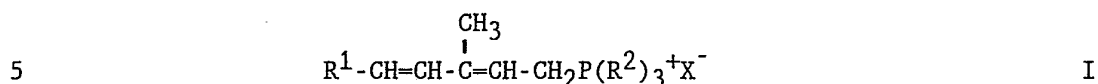
## EKSEMPEL 21

En opløsning af 200 g (4R,2Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-penten-4-ynyl]triphenylphosphoniumchlorid i 2 liter methanol blev hydrogeneret i 6 timer ved 19-28°C og derefter 11  
5 timer ved 40°C under normaltryk i nærværelse af 58 g af den ifølge eksempel 19 forbehandlede katalysator. Oparbejdning analogt med eksempel 19 gav 159,4 g (79,4%) hvide krystaller, der ud over (4R,2Z,4Z)-[5-(4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchlorid desuden indeholdt 5,6%  
10 methanol og 0,2% ethylacetat; smeltepunkt 123-127°C.

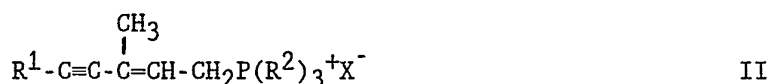
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,4^{\circ} \text{ (c = 1,0 i chloroform)}.$$

## PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af polyen-phosponiumsalte med den almene formel I



hvor R<sup>1</sup> betegner 2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl eller 2,3,6-trimethylphenyl, hvilke grupper eventuelt er substitueret med hydroxy eller hydroxy, som er beskyttet med en ether-, ester- eller acetal-gruppe; R<sup>2</sup> er aryl, og X<sup>-</sup> er en i fosponiumsalte sædvanlig anion,  
 10 k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel II



hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og X<sup>-</sup> har den ovenfor anførte betydning, hydrogeneres  
 15 partielt i et egnet organisk opløsningsmiddel eller i en vandig-organisk opløsningsmiddelblanding i nærværelse af en nikkel-, palladium-, platin-, cobalt-, rhodium-, iridium- eller rutheniumholdig katalysator.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
 20 k e n d e t e g n e t ved, at der hydrogeneres en forbindelse med den almene formel II, hvor R<sup>1</sup> er eventuelt med hydroxy, methoxy eller acetoxy substitueret 2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl eller 2,3,6-trimethylphenyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2,  
 25 k e n d e t e g n e t ved, at der hydrogeneres en forbindelse med den almene formel II, hvor R<sup>1</sup> er 2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl, 4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl, 2,3,6-trimethylphenyl eller 4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl.

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,  
 30 k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en heterogen katalysator.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4,  
k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en metallisk katalysator,  
der eventuelt er doteret med fremmedmetaller og/eller er delvis for-  
giftet med katalysatorgifte.
- 5 6. Fremgangsmåde ifølge krav 5,  
k e n d e t e g n e t ved, at der som metallisk katalysator anvendes  
platin, nikkel eller palladium, fortrinsvis Raney-nikkel.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 6,  
k e n d e t e g n e t ved, at der som katalysator anvendes Raney-  
10 nikkel, der eventuelt er doteret med molybdæn, ruthenium, mangan,  
palladium, cobalt, bly, kobber eller vanadium eller er delvis forgif-  
tet med 1,2-bis-(2-hydroxyethylthio)ethan.
8. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7,  
k e n d e t e g n e t ved, at der som organisk opløsningsmiddel  
15 eller som organisk komponent af en vandig-organisk opløsningsmiddel-  
blanding anvendes en alkohol, ester, ether eller keton.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 8,  
k e n d e t e g n e t ved, at der som opløsningsmiddel anvendes  
methanol, ethanol eller en blanding af methanol, ethanol, methylace-  
20 tat, tetrahydrofuran eller acetone med vand.
10. Fremgangsmåde ifølge krav 9,  
k e n d e t e g n e t ved, at der som opløsningsmiddel anvendes  
methanol.