

PATENTSCHRIFT 143 612

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

			Int. Cl. ³		
(11)	143 612	(44)	03.09.80	3(51)	C 07 D 311/80 C 07 D 313/20
(21)	AP C 07 D / 211 919	(22)	30.03.79		
(31)	892 350	(32)	31.03.78	(33)	US

-
- (71) siehe (73)
(72) Ryan, Charles W., US
(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, US
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286
-

- (54) Verfahren zur Herstellung von Tetrahydrobenzoxocinen
und cis-Hexahydrodibenzopyranonen
-

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydrobenzoxocinen und cis-Hexahydrodibenzopyranonen, die Zwischenprodukte für die Herstellung von biologisch stark wirksamen 6a,10a-trans-Isomeren, z.B. von Nabilon, sind. Erfindungsgemäß wird hierzu ein in 5-Stellung substituiertes Resorcin, worin der Substituent eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, mit 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on in Gegenwart von Bortrifluorid oder Stannichlorid in einem nichtreaktiven organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von -30 bis 100 °C 0,5 bis 10 min zur Bildung eines 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-1-benzoxocins oder 0,5 bis 8 h zur Bildung eines 6a,10a-cis-Hexahydrodibenzo(b,d)pyran-9-ons umgesetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Umsetzung von 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on mit einem in 5-Stellung substituierten Resorcin in Gegenwart eines Katalysators führt je nach der Dauer der Umsetzung zu einem in 9-Stellung substituierten 2,7-Dihydroxy-5-isopropyliden-2,6-methano-3,4-5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin oder zu einem in 3-Stellung substituierten 6a,10a-cis-1-Hydroxy-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo/b,d/pyran-9-on.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Nabilone ist die allgemeine Kurzbezeichnung für 6a,10a-trans-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo/b,d/pyran-9-on und es gehört zu einer Gruppe von trans-Hexahydrodibenzopyranonen, von denen vor kurzem gefunden wurde, daß sie sich besonders gut zur Behandlung von Angstzuständen, Beklemmungen, Depressionen und verwandten Störungen des Zentralnervensystems eignen, vgl. US-PS 3 928 598, 3 944 673 und 3 953 603. Im Hinblick auf die sehr wahrscheinliche klinische Brauchbarkeit von Nabilon und verwandten Dibenzopyranonen ist der

Suche nach anderen verbesserten Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen große Bedeutung zuerkannt worden, und es werden große Anstrengungen in dieser Richtung aufgewendet.

Die ursprüngliche Synthese von 6a,10a-trans-Hexahydrodibenzopyranonen hat den Nachteil vieler Stufen und niedriger Gesamtausbeuten und außerdem den, daß sie zu Mischungen von 6a,10a-cis- und 6a,10a-trans-Isomeren führt, deren Trennung Schwierigkeiten bereitet (vgl. US-PS 3 507 885). In neuerer Zeit ist eine Reihe von verhältnismäßig einfachen einstufigen Synthesen für 6a,10a-cis-Hexahydrodibenzopyranone gefunden worden, die von Archer et al., J. Org. Chem., 42, 2277 (1977) zusammengefaßt sind. Eine einstufige Synthese von 6a,10a-trans-Hexahydrodibenzopyranonen aus verhältnismäßig einfachen und leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien ist zwar noch nicht gefunden worden, doch gibt es ein Verfahren zur Überführung der 6a,10a-cis-Isomeren in die entsprechenden 6a,10a-trans-Isomeren, vgl. US-PS 4 054 582.

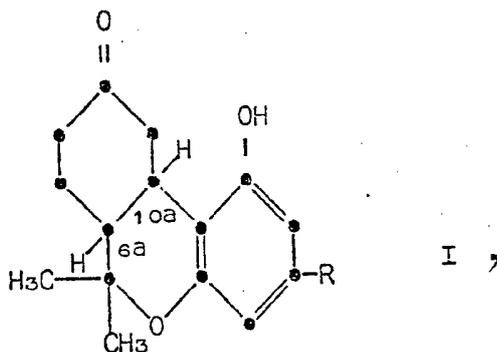
Die erfindungsgemäß erhältlichen Benzoxocine lassen sich gleichfalls leicht in 6a,10a-trans-Hexahydrodibenzopyranone überführen (vgl. BE-PS 856 409 und US-PS 4 054 583).

Ziel der Erfindung:

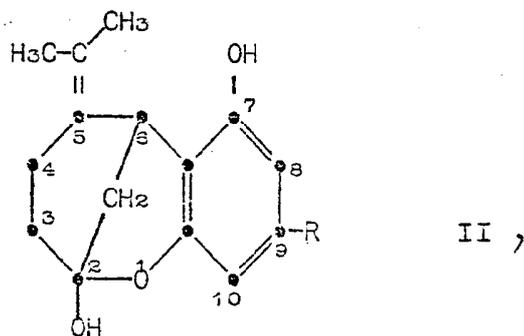
Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines neuen Verfahrens zur Herstellung von Benzoxocinen und 6a,10a-cis-Hexahydrodibenzopyranonen, die Zwischenprodukte für die Herstellung der biologisch stärker wirksamen 6a,10a-trans-Isomeren, zum Beispiel von Nabilon, sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

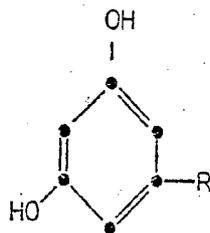
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 6a,10a-cis-Hexahydrodibenzo**/b,d/**pyran-9-onen der Formel



worin R eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet und worin die Wasserstoffatome in 6a- und 10a-Stellung zueinander in cis-Stellung angeordnet sind, oder von 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-1-benzoxocinen der Formel

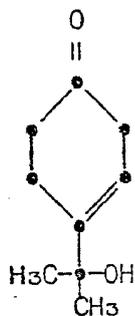


worin R die oben angegebenen Bedeutungen hat, dadurch gekennzeichnet, daß ein in 5-Stellung substituiertes Resorcin der Formel



III ,

worin R die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on der Formel



IV

in Gegenwart von Bortrifluorid oder Stannichlorid in einem nichtreaktiven organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von -30 bis 100 °C 0,5 bis 10 Minuten zur Bildung der Verbindung der Formel II oder 0,5 bis 8 Stunden zur Bildung der Verbindung der Formel I umgesetzt wird.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on mit 5-(1,1-Dimethylheptyl)resorcin in Gegenwart von Stannichlorid in Dichlormethan zu 6a,10a-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo**b,d**/pyran-9-on umgesetzt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on mit etwa einer äquimolaren Menge eines in 5-Stellung substituierten Resorcins der Formel III in Gegenwart eines Katalysators kondensiert. In den obigen Formeln ist R als Alkyl- oder Alkenylrest mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen oder als Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen definiert. Beispiele für Alkylgruppen mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen sind n-Pentyl, 1,1-Dimethylpentyl, n-Hexyl, 1-Ethylhexyl, 1,2-Dimethylheptyl, 1-Ethyl-2-methylhexyl, 1,2,3-Trimethylheptyl, n-Octyl, 1-Methylnonyl und n-Decyl. Beispiele für Alkenylgruppen mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen sind 3-Methyl-2-butenyl, 1-Pentenyl, 1,2-Dimethyl-1-hexenyl, 2-Heptenyl, 1-Ethyl-2-heptenyl, 1,1-Dimethyl-2-octenyl, 3-Nonenyl, 1,2-Dimethyl-1-heptenyl und 1-Methyl-1-nonenyl. Als Cycloalkylgruppen mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen kommen u.a. Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl und als Cycloalkenylgruppen mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen kommen u.a. 1-Cyclopentenyl, 1-Cyclohexenyl, 2-Cycloheptenyl und 3-Cyclooctenyl in Betracht.

Zu Beispielen für in 5-Stellung substituierte Resorcine, die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden können, gehören somit 5-(n-Pentyl)resorcin, 5-(1,2-Dimethylheptyl)-resorcin, 5-(1-Ethyl-2-methylbutyl)resorcin, 5-(n-Octyl)resorcin, 5-(1-Hexenyl)-resorcin, 5-(1,2-Dimethyl-1-heptenyl)-resorcin, 5-(1-Octenyl)-resorcin, 5-Cyclopentylresorcin, 5-Cycloheptylresorcin, 5-(1-Cyclohexenyl)-resorcin und 5-(2-Cyclooctenyl)-resorcin.

Das erfindungsgemäße Verfahren stellt einen zweckmäßigen Weg zur Herstellung eines dl-cis-Hexahydrodibenzo/b,d/-pyran-9-ons der Formel I dar. Der Ausdruck "cis", wie er

erfindungsgemäßen Verfahren verwendbaren nichtreaktiven organischen Lösungsmitteln gehören halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dibromethan, 1-Brom-2-chlorethan, 1,1-Dibromethan, 2-Chlorpropan, 1-Iodpropan, Chlorbenzol, Brombenzol und 1,2-Dichlorbenzol, aromatische Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol und Xylol, und Ether, wie Diethylether, Methyl-ethylether, Dimethylether und Diisopropylether. Bevorzugte nichtreaktive organische Lösungsmittel sind die halogenierten Kohlenwasserstoffe und die aromatischen Lösungsmittel.

Von den Katalysatoren ist Stannichlorid bevorzugt. Wird Bortrifluorid als Kondensationskatalysator verwendet, dann wird es im allgemeinen als der im Handel erhältliche Diethyletheratkomplex eingesetzt. Die verwendete Katalysatormenge liegt im allgemeinen zwischen einer in Bezug auf das als Reaktionsteilnehmer eingesetzte Resorcin und Cyclohexenon äquimolaren Menge und einem 0,1- bis 5-molaren Überschuß.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei einer Temperatur im Bereich von -30 bis 100 °C durchgeführt werden und wird zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von -25 bis 40 °C, insbesondere von -25 bis +25 °C durchgeführt. Zum Beispiel wird ein Resorcin, wie 5-(n-Pentyl)-resorcin, mit einer etwa äquimolaren Menge oder einem geringen Überschuß (0,1- bis 0,5-molarer Überschuß) 4-(1-Hydroxy-1-mehylethyl)-3-cyclohexen-1-on in einem Lösungsmittel, wie Benzol, vermischt. Ein Katalysator, wie Bortrifluoriddiethyletherat wird in einem etwa 0,1 bis 5-molaren Überschuß zugegeben. Die Reaktion wird bei einer Temperatur im Bereich von

hierin gebraucht wird, bezieht sich auf die Anordnung der Wasserstoffatome in 6a- und 10a-Stellung der Dibenzopyranonverbindung zueinander. Verbindungen, die mit "cis" bezeichnet werden, sind deshalb solche Dibenzopyranone der Formel I, worin sich die Wasserstoffatome in 6a- und 10a-Stellung auf der gleichen Seite der Molekülebene befinden. Wie ersichtlich, umfaßt die "cis"-Bezeichnung wenigstens zwei Isomere. So können beide Wasserstoffatome, das in 6a- und das in 10a-Stellung, oberhalb der Molekülebene angeordnet sein, in welchem Fall ihre absolute Konfiguration als 6a β und 10a β bezeichnet wird. Die beiden Wasserstoffatome in 6a- und 10a-Stellung können aber auch unterhalb der Molekülebene angeordnet sein, in welchem Fall sie als 6a α und 10a α bezeichnet werden. Die absolute Konfiguration der Wasserstoffatome in 6a- und 10a-Stellung wird im folgenden nicht angegeben, doch sei darauf hingewiesen, daß die Bezeichnung "cis" sowohl die getrennten Spiegelbildisomeren der Verbindungen der oben angegebenen Formel als auch die dl-Mischung solcher Spiegelbildisomeren umfaßt. Beispielsweise gehört zu einer nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen 6a,10a-cis-Verbindung das 6a α ,10a α -Isomere, das 6a β ,10a β -Isomere sowie eine Mischung dieser Spiegelbildisomeren. Eine derartige Mischung von Spiegelbildisomeren wird in der üblichen Weise als dl-Mischung bezeichnet und ist das übliche Produkt des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durchgeführt, indem etwa äquimolare Mengen eines in 5-Stellung substituierten Resorcins der Formel III und 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on in einem nichtreaktiven organischen Lösungsmittel in Gegenwart von Bortrifluorid oder Stannichlorid als Katalysator vermischt werden. Zu bei dem

-25 bis 50 °C durchgeführt und ist innerhalb von 0,5 bis 8 Stunden unter Bildung des 3-n-Pentyl-hexahydrodibenzopyranons der Formel I praktisch vollständig abgelaufen. Längere Reaktionszeiten sind offenbar für das Verfahren nicht schädlich und können, wenn erwünscht, angewandt werden. Wird das Verfahren nach einer Reaktionszeit von 0,5 bis 10 Minuten abgebrochen, dann wird als Produkt das n-Pentylbenzoxocin der Formel II erhalten.

Nach dem Ende der Umsetzung eines in 5-Stellung substituierten Resorcins mit dem oben genannten Cyclohexenonderivat unter den oben angegebenen Verfahrensbedingungen kann das Produkt, ein in 3-Stellung substituiertes dl-cis-1-Hydroxy-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo**b,d**/pyran-9-on, falls erwünscht, durch einfaches Waschen des Reaktionsgemisches mit einer wäßrigen Säure oder einer wäßrigen Base oder beiden nacheinander und anschließendes Waschen mit Wasser, Abtrennen der organischen Schicht und Entfernung des Lösungsmittels, beispielsweise durch Verdampfen, isoliert werden. Zu wäßrigen Säuren, die üblicherweise zum Waschen des Reaktionsgemisches verwendet werden, gehören verdünnte wäßrige Salzsäure und verdünnte wäßrige Schwefelsäure, beispielsweise 0,5 bis 6n wäßrige Säuren. Üblicherweise verwendete wäßrige Basen sind u.a. 0,1 bis 1,0n Natriumhydroxid und gesättigte Natriumbicarbonatlösung. Nach Isolierung des Reaktionsprodukts durch Entfernung des Lösungsmittels sind im allgemeinen keine weiteren Reinigungsmaßnahmen erforderlich, doch können die Produkte auch aus Lösungsmitteln, wie n-Hexan und Cyclohexan, umkristallisiert werden, wenn dies wünschenswert erscheint.

Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene Produkt besteht praktisch ausschließlich aus dem dl-cis-Isomeren eines in 3-Stellung substituierten 1-Hydroxy-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo/b,d/pyran-9-ons, doch lassen sich im allgemeinen geringe Mengen in der Größenordnung von 5 bis 15 Gewichtsprozent des entsprechenden dl-trans-Isomeren nachweisen. Eine Reinigung solcher Mischungen zur Entfernung der darin enthaltenen trans-Isomeren ist unnötig, da das Hauptprodukt, nämlich das dl-cis-Hexahydrodibenzopyranon der Formel I, durch Behandlung mit einem Aluminiumhalogenid im allgemeinen in das reine dl-trans-Isomere übergeführt wird, wie dies noch genauer beschrieben werden soll. Wenn erwünscht, kann eine derartige Überführung in situ durchgeführt werden, wodurch die Notwendigkeit der Isolierung der Verbindung der Formel I entfällt.

Es sei daraus hingewiesen, daß die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen cis-Hexahydrodibenzo/b,d/pyranone entstehen, wenn die Umsetzung zwischen einem Resorcin und dem Cyclohexanon während etwa 0,5 bis 8 Stunden ablaufen gelassen wird. Wird die Umsetzung nach 0,5 bis 10 Minuten abgebrochen, dann ist das Produkt ein Benzoxocin. So führt beispielsweise die Umsetzung von 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on mit einem Resorcin, wie 5-(1,2-Dimethylheptyl)resorcin in einem Lösungsmittel, wie Benzol, und in Gegenwart von Stannichlorid während etwa 2 Minuten zu einem Benzoxocin, nämlich 2,7-Dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,2-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin der Formel II.

Die Reaktion wird einfach durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser oder Eis abgebrochen, und das Produkt kann durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Benzol, isoliert werden.

Die Benzoxocinderivate, die auf diese Weise hergestellt werden können, sind in US-PS 4 054 583 beschrieben, worin auch die Überführung dieser Benzoxocinderivate in 6a,10a-trans-Hexahydrodibenzopyranone durch Umsetzung mit einem Aluminiumhalogenid angegeben ist. Die Benzoxocinderivate können auch durch Umsetzung mit einem Katalysator, wie Stannichlorid, in die entsprechenden 6a,10a-cis-Hexahydrodibenzopyranone übergeführt werden, und es ist offensichtlich, daß die Benzoxocinderivate bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zunächst gebildet werden. Wenn erwünscht, können diese Zwischenprodukte isoliert und für die spätere Umwandlung zu cis- oder trans-Hexahydrodibenzopyranonen gereinigt werden, aber es ist bevorzugt, einfach die cis-Hexahydrodibenzopyranone der Formel I erfindungsgemäß herzustellen und dann diese cis-Isomeren, wie in der US-PS 4 054 582 angegeben, in die entsprechenden trans-Isomeren überzuführen.

Durch die Umsetzung eines dl-cis-Hexahydrodibenzopyranons, das erfindungsgemäß hergestellt worden ist, mit einem Aluminiumhalogenid, wie Aluminiumbromid oder Aluminiumchlorid, in einem halogenierten Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Dichlormethan, wird vollständige Epimerisierung bewirkt, wodurch ausschließlich das entsprechende dl-trans-Hexahydrodibenzopyranon entsteht. Beispielsweise kann dl-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6-6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo**b,d**/pyran-9-on, das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in einer Ausbeute von etwa 80 bis 85 % erhalten wird, mit einem etwa 3- bis 4-molaren Überschuß Aluminiumchlorid in Dichlormethan bei einer Temperatur von etwa 25 °C zu ausschließlich dl-trans-1-Hydroxy-3-(1,1-dime-

thylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo/b,d/pyran-9-on, d.h. Nabilon, umgesetzt werden. Wie bereits erwähnt, eignen sich solche trans-Hexahydro-dibenzopyranone besonders gut für die Behandlung von Angstzuständen, Beklemmungen und Depressionen.

Ausführungsbeispiele:

Durch die folgenden Beispiele wird die Erfindung weiter erläutert.

Präparat 1

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on

Eine Lösung von 10,0 g 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-1-methoxy-1,4-cyclohexadien in 80 ml einer 2-prozentigen wäßrigen Essigsäure wird 2 Stunden bei 25 °C gerührt. Dann wird die saure Lösung mit Dichlormethan extrahiert, und die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Entfernung des Lösungsmittels durch Verdampfen unter vermindertem Druck werden 7,3 g 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on erhalten. NMR (CDCl₃): delta 5,8 (t, 1H), 1,9 (s, 1H, OH), 1,33 (s, 6H), m/e: 154 (M⁺).

B e i s p i e l 1

2,7-Dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin

Eine Lösung von 2,36 g 5-(1,1-Dimethylheptyl)-resorcin in 50 ml Dichlormethan mit einem Gehalt von 1,85 g 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on wird unter Rühren in einem Trockeneis-Ethanol-Bad auf -22 °C gekühlt. Die kalte Lösung wird unter Rühren tropfenweise innerhalb von

2 Minuten mit 2,5 ml Stannichlorid versetzt. Unmittelbar danach wird das Reaktionsgemisch auf 50 g Eis gegossen und auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen. Die abgetrennte organische Schicht wird mit 50 ml 1n Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels wird ein fester Rückstand erhalten, der mit 25 ml warmem Hexan gewaschen und dann getrocknet wird, wodurch 3,06 g (82 %) 2,7-Dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin vom F. = 158 bis 159 °C erhalten werden.

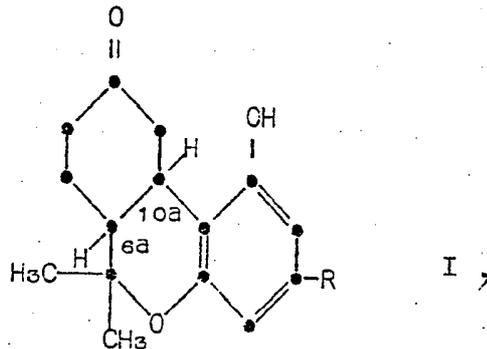
B e i s p i e l 2

dl-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a-7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo**b,d**/pyran-9-on

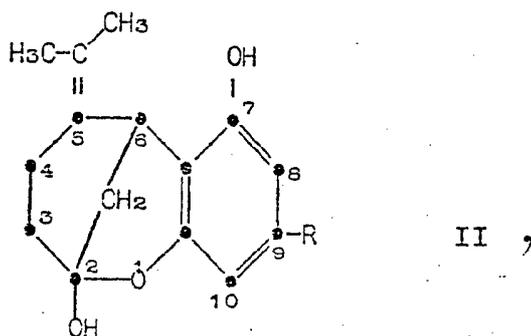
Eine Lösung von 2,36 g 5-(1,1-Dimethylheptyl)resorcin in 50 ml Dichlormethan mit einem Gehalt von 1,85 g 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on wird in einem Trockeneis-Ethanol-Bad unter Rühren auf -22 °C gekühlt. Die kalte Lösung wird unter Rühren tropfenweise innerhalb von 2 Minuten mit 2,5 ml Stannichlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe des Stannichlorids wird das Reaktionsgemisch 6,5 Stunden bei -10 °C gerührt, zu 50 g Eis gegeben und auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit 50 ml 1n Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck werden 3,1 g (83 %) dl-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo**b,d**/pyran-9-on vom F. = 154 bis 162 °C erhalten. Das Dünnschichtchromatogramm des Produkts zeigt, daß es etwa 10 % des 6a,10a-trans-Isomeren enthält.

Erfindungsanspruch:

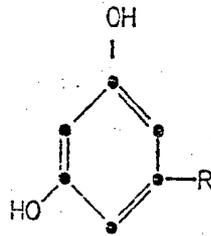
1. Verfahren zur Herstellung von 6a,10a-cis-Hexahydro-dibenzo/b,d/pyran-9-onen der Formel



worin R eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet und worin die Wasserstoffatome in 6a- und 10a-Stellung zueinander in cis-Stellung angeordnet sind, oder von 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-1-benzoxocinen der Formel

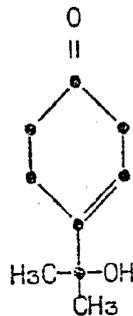


worin R die oben angegebenen Bedeutungen hat, da -
 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß ein
 in 5-Stellung substituiertes Resorcin der Formel



III ,

worin R die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on der Formel



IV

in Gegenwart von Bortrifluorid oder Stannichlorid in einem nichtreaktiven organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von -30 bis 100 °C 0,5 bis 10 Minuten zur Bildung der Verbindung der Formel II oder 0,5 bis 8 Stunden zur Bildung der Verbindung der Formel I umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart von Stannichlorid durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart von Bortrifluorid durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als nicht-reaktives organisches Lösungsmittel ein halogenierter Kohlenwasserstoff verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Reaktionszeit von 0,5 bis 10 Minuten angewandt und eine Verbindung der Formel II erzeugt wird.

6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Reaktionszeit von 0,5 bis 8 Stunden angewandt und eine Verbindung der Formel I erzeugt wird.

7. Verfahren nach Punkt 5, dadurch gekennzeichnet, daß 5-(1,1-Dimethylheptyl)resorcin mit 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on umgesetzt und 2,7-Dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin gewonnen wird.

8. Verfahren nach Punkt 6, dadurch gekennzeichnet, daß 5-(1,1-Dimethylheptyl)resorcin mit 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyclohexen-1-on umgesetzt und dl-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo**b**/**d**/pyran-9-on gewonnen wird.