

  
**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 307/92</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/15321</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 1995 (08.06.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03891</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1994 (24.11.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 41 272.6 3. December 1993 (03.12.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; D-40191 Düsseldorf (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KNÜBEL, Georg [DE/DE]; Karlsruher Strasse 19, D-40229 Düsseldorf (DE). BOMHARD, Andreas [DE/DE]; Max-Born-Strasse 41, D- 40591 Düsseldorf (DE). SCHAPER, Ulf-Armin [DE/DE]; Randstrasse 18a, D-47804 Krefeld (DE). STALBERG, Theo [DE/DE]; Robert-Koch-Strasse 43, D-40789 Monheim (DE). MARKERT, Thomas [DE/DE]; Gerberstrasse 9, D-40591 Düsseldorf (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 8ALPHA,12-OXIDO-13,14,15,16-TETRANORLABDANE</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 8α,12-OXIDO-13,14,15,16-TETRANORLABDAN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a process for producing 8α,12-oxido-13,14,15,16-tetranorlabdane through the cyclizing dehydration of 8α,12-dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdane in the presence of aluminophyllosilicates.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 8α,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan durch cyclisierende Dehydratisierung von 8α,12-Dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdan in Gegenwart von speziellen Aluminoschichtsilikaten.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## Verfahren zur Herstellung von 8 $\alpha$ ,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan

---

### Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 8 $\alpha$ ,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan sowie die Verwendung spezieller Aluminoschichtsilikate zur Herstellung von 8 $\alpha$ ,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan.

### Stand der Technik

8 $\alpha$ ,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan, fortan als **Ambroxan** bezeichnet, ist ein wertvoller Ambrarichstoff, der in der Ambra, einer Stoffwechsellausscheidung des Pottwals, enthalten ist (Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 20, Seite 283, Verlag Chemie Weinheim 1981). Synthetisch kann Ambroxan aus Sclareol durch oxidativen Seitenkettenabbau und nachfolgende Reduktion des gebildeten Lactons (Sclareolid) gemäß US 30 50 532 hergestellt werden. Die Überführung von Sclareolid in das geruchlose 8 $\alpha$ ,12-Dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdan, fortan kurz als **Diol** bezeichnet, er-

folgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (Helv. Chim. Acta 1950, 33, 1310), mit Natriumborhydrid (Chem. Abstr. 57, 7316a) oder mit Kaliumborhydrid/Lithiumchlorid-Mischungen (Chem. Abstr. 94, 15913q).

Die cyclisierende Dehydratisierung des Diols zu Ambroxan kann mit sauren Katalysatoren, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäurechlorid, katalytischen Mengen an Schwefelsäure sowie sauren Ionenaustauschern in verschiedenen Lösungsmitteln, beispielsweise Toluol, Hexan, Pyridin, Tetrahydrofuran oder Methanol, vorzugsweise bei Siedetemperatur, durchgeführt werden.

In US 3 029 255 wird die Verwendung von  $\beta$ -Naphthalinsulfonsäure oder Tonerde als Dehydratisierungskatalysatoren bei der Herstellung von Ambroxan beschrieben. Bei diesem Verfahren werden neben Verharzungsprodukten und Olefinen weitere Nebenprodukte erhalten, so daß die Ausbeute an Ambroxan weniger als 77 % beträgt.

JP-A-86/33184 (Takasago) beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Ambroxan, bei der die Cyclisierung der Diolvorstufe durch spezielle Katalysatoren induziert wird. Bei diesen Katalysatoren handelt es sich um säure-beladene aktive Weißerde, Tonerde oder Kieselserde. Als Säuren werden dabei insbesondere Schwefelsäure, Phosphorsäure und Polyphosphorsäure offenbart. Das Takasago-Verfahren hat jedoch Nachteile bezüglich

- a) des Umsatzes an Edukt, d. h. an eingesetztem Diol und/oder
- b) der Bildung an Dehydratisierungsprodukten (Nebenprodukten) und/oder
- c) der Stereoselektivität der Ringschlußreaktion (Ausmaß der iso-Ambrox-Bildung).

Die genannten Nachteile des Takasago-Verfahrens werden durch das in der jüngeren Anmeldung WO 90/12793 beschriebene Verfahren der Anmelderin vermieden. Das Verfahren gemäß WO 90/12793 erfordert jedoch relativ hohe Reaktionstemperaturen und relativ große Mengen an Katalysator. Darüber hinaus läßt sich der spezielle HCl-beladene Katalysator nicht ohne weiteres wiederverwenden.

### Beschreibung der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von Ambroxan durch cyclisierende Dehydratisierung der Diol-Vorstufe, das die Nachteile der aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren vermeidet.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Ambroxan mit hoher Reinheit und Ausbeute hergestellt werden kann, wenn man die Diol-Vorstufe in einem Lösungsmittel und in Gegenwart von Aluminoschichtsilikaten mit einer Säurebeladung von 100 bis 300 mval/100g cyclisierend dehydratisiert.

Unter dem Begriff "Säurebeladung" ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung derjenige Anteil des Gesamtsäuregehalts der Aluminoschichtsilikate zu verstehen, der nur locker an den Feststoff gebunden ist und sich nach Elution mit Wasser analytisch durch Titration erfassen läßt. In diesem Zusammenhang sei angemerkt, daß die K-Katalysatoren darüber hinaus einen Anteil an Säure enthalten, welcher ionisch an das Gerüst des Katalysators gebunden ist und in wäßriger Dispersion nicht abdissoziiert.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 8 $\alpha$ ,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan durch Dehydratisierung von 8 $\alpha$ ,12-Dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdan (Diol), wobei man 8 $\alpha$ ,12-

Dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdan in Gegenwart von Alumino-schichtsilikaten mit einer Säurebelastung von 100 bis 300 mval/100g in einem Lösungsmittel cyclisierend dehydratisiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, daß der Katalysator nur in relativ geringen Mengen eingesetzt wird und daß er weitgehend wiederverwendet werden kann. Darüber hinaus erfordert die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens nur sehr moderate Temperaturen, so daß durch diese besonders schonende Art der Herstellung die Gefahr der Bildung olfaktorisch unerwünschter Nebenprodukte vermindert ist. Die genannten Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens gehen nicht zu Lasten der aus der WO 90/12793 bekannten guten Stereoselektivität der Ringschlußreaktion. Dies bedeutet, daß der Anteil des Produkts an den Ambroxan-Isomeren 8-epi- bzw. 9-epi-Ambroxan in derselben Größenordnung liegt, wie bei dem Verfahren gemäß WO 90/12793.

Aluminoschichtsilikate sind Mineralien mit silikatischer Grundstruktur, in denen miteinander über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen verknüpfte Silikatschichten mit teilweise eingelagerten Aluminium<sup>3+</sup>-Ionen vorliegen, und wobei diese zweidimensional unendlichen anionischen Silikatschichten über Kationen einer Zwischenschicht elektrostatisch vernetzt sind. Struktur und Zusammensetzung derartiger Schichtsilikate sind aus dem Stand der Technik bekannt und können der einschlägigen Literatur entnommen werden. Beispiele für Aluminoschichtsilikate sind Talk sowie Tone mit Blattstruktur wie Kaolinit, Montmorillonit, Bentonite und Hectorite.

Die Menge des Dehydratisierungskatalysators, d. h. des säurebelasteten Aluminoschichtsilikates, ist an sich nicht kritisch. Üblicherweise wird der Katalysator in dem erfindungsgemäßen Verfahren je-

doch in einer Menge von - bezogen auf das Diol - 5 bis 80 Gew.-% eingesetzt. Die bevorzugte Menge liegt im Bereich von 15 bis 35 Gew.-%.

Die Ringschlußreaktion wird bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 110 °C durchgeführt. Dabei ist der Bereich von 40 bis 70 °C, insbesondere von 40 bis 50 °C, bevorzugt.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren setzt man als Dehydratisierungskatalysator säurebeladenes Aluminoschichtsilikat ein. Die Säurebeladung liegt erfindungsgemäß im Bereich von 100 bis 300 mval/100 g. Besonders bevorzugt ist jedoch eine Säurebeladung im Bereich von 130 bis 180 mval/100 g.

Die Art der Säure ist an sich keinen speziellen Einschränkungen unterworfen. Besonders bevorzugt sind jedoch Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere HCl, sowie Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Besonders bevorzugt als Dehydratisierungskatalysatoren sind im Sinne der vorliegenden Erfindung säurebeladene Montmorillonite. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden dabei sogenannte K-Katalysatoren, die dem Fachmann z. B. aus Nachr. Chem. Tech. Lab. 1985 (33) Nr. 3, S. 202, bekannt sind, mit der oben beschriebenen Säurebeladung eingesetzt. Erfindungsgemäß geeignet sind dabei insbesondere die kommerziell erhältlichen Typen KSF und KSF/O. Die K-Katalysatoren können dabei allein oder in Kombination miteinander eingesetzt werden.

Als Dehydratisierungskatalysatoren können im Rahmen der vorliegenden Erfindung einerseits solche Aluminoschichtsilikate eingesetzt werden, die herstellungsbedingt bereits die erforderliche kritische Säurebeladung im Bereich von 100 bis 300 mval/100 g aufweisen, wie

es z. B. für die K-Katalysatoren vom Typ KSF und KSF/0 der Fall ist. Es ist jedoch auch möglich, solche Aluminoschichtsilikate als Dehydratisierungskatalysatoren einzusetzen, die herstellungsbedingt zunächst eine geringere Säurebeladung aufweisen, die jedoch nachträglich mit soviel Säure beladen wurden, daß ihre Säurebeladung im obengenannten kritischen Bereich liegt.

Das Diol wird üblicherweise in wasserfreier Form eingesetzt. Es ist jedoch auch möglich, ein Diol technischer Qualität mit einem Wassergehalt bis zu ca. 2 Gew.-% einzusetzen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Aluminoschichtsilikaten mit einer Säurebeladung von 100 bis 300 mval/100 g, vorzugsweise 130 bis 180 mval/100 g, zur Herstellung von 8 $\alpha$ ,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan durch cyclisierende Dehydratisierung von 8 $\alpha$ ,12-Dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdan.

Geeignete Lösungsmittel für die cyclisierende Dehydratisierung des Diols sind beispielsweise Toluol und/oder Xylol.

Das während der Dehydratisierung gebildete Wasser kann beispielsweise durch azeotrope Destillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. Nach beendeter Dehydratisierung wird das Reaktionsgemisch in an sich bekannter Weise aufgearbeitet.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann batchweise oder kontinuierlich durchgeführt werden. Die kontinuierliche Arbeitsweise, z. B. in einem Festbettreaktor, bietet dabei den zusätzlichen Vorteil, daß es keiner speziellen Abtrennung des stückigen Katalysators bedarf.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung und sind nicht einschränkend zu verstehen.

## B e i s p i e l e

### 1. Allgemeines

#### 1.1. Verwendete Substanzen

**Diol:** 8 $\alpha$ ,12-Dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdan

**Kat-1:** Bentonit aktiv, Typ B (Fa. Erbsloh)

Säuregehalt: 80 mval H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/100 g

**Kat-2:** Siliciumdioxid ("Kieselgel 60", Korngröße < 0,063 mm; Fa.

Merck), beladen mit Schwefelsäure; Säuregehalt: 200 mval

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/100 g

**Kat-3:** Aluminiumoxid neutral (Fa. Riedel de Haen), beladen mit

Schwefelsäure; Säuregehalt: 200 mval H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/100 g

**Kat-4:** Aluminiumoxid neutral (Fa. ICN), beladen mit

Salzsäure; Säuregehalt: 14 mval HCl/100 g

**Kat-5:** Katalysator KSF/O (Fa. Süd-Chemie AG);

Säuregehalt: ca. 155 mval H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/100 g

#### 1.2. Analytik

Zur Quantifizierung der Produkte wurde die gaschromatographische Analyse herangezogen (50 m WG11- Quartz-Kapillare; Injektortemperatur: 220 °C; Detektortemperatur: 250 °C; Ofentemperatur: 80 -> 220 °C bei einer Aufheizgeschwindigkeit von 8 °C/min; Trägergas: Stickstoff; Druck: 20 psi).

## 2. Versuchsbeschreibungen

### 2.1. Herstellung von Ambroxan nach dem Verfahren gemäß JP-A-86/33184

#### a) Vergleichsbeispiel V1

51 g n-Heptanol sowie 2,54 g Diol wurden in einem 200-ml-Kolben vorgelegt und das Diol unter Rühren gelöst. Nach dem Zufügen von 0,13 g Katalysator Kat-1 wurde auf einen Druck von 10 mmHg evakuiert und das System bei diesem Druck langsam auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurde 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen, das n-Heptanol anschließend im Vakuum abdestilliert.

Die Ausbeute an Ambroxan war mit 7,7 % - bezogen auf eingesetztes Diol - sehr gering; der Anteil an Dehydrierungsprodukten wurde zu 2,5 % - bezogen auf Ambroxan - bestimmt (vergl. Tabelle 1).

#### b) Vergleichsbeispiel V2

In einem 2-l-Kolben wurde eine Lösung von 25,4 g Diol in 500 g Xylool zu einer Aufschlämmung von 5 g Katalysator Kat-1 in 200 ml Xylool gegeben. Es wurde auf einen Druck von 50 mmHg evakuiert und das System bei diesem Druck langsam erhitzt. Anschließend wurde 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wurde anschließend abfiltriert, das Filtrat mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und schließlich das Xylool abdestilliert.

Die Ausbeute an Ambroxan betrug 32,2 % - bezogen auf eingesetztes Diol; das Produkt enthielt 6,0 % - bezogen auf Ambroxan - an Dehydrierungsprodukten; der Anteil an iso-Ambroxan betrug 1,0 % - bezogen auf eingesetztes Diol (vergl. Tabelle 1).

### Vergleichsbeispiele V3 bis V5

Die für Vergleichsbeispiel V2 beschriebenen Operationen wurden wiederholt, wobei folgende Parameter variiert wurden: Temperatur sowie Art und Menge des Katalysators. Für Einzelheiten sei auf Tabelle 2 verwiesen.

Die bei den Versuchen V3 bis V5 ermittelten Daten können Tabelle 1 entnommen werden.

### 2.2. Herstellung von Ambroxan gemäß der Erfindung

#### Beispiel B1

600 g technisches Diol (Anteil an reinem Diol : 90 %) wurden in 600 ml Toluol gelöst und mit 120 g KSF/O versetzt. Unter Rühren wurde 4 Stunden auf 50 °C erwärmt. Im Anschluß filtrierte man die Reaktionslösung ab und extrahierte unter Rückfluß den Katalysator mit 300 ml Toluol. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit 1 %iger Salpetersäure, 1 %iger Natronlauge und abschließend 10 %iger Natriumsulfat-Lösung gewaschen. Im Anschluß wurde im Vakuum bis zur Trockene eingeengt.

Das Rohprodukt wurde gaschromatographisch analysiert. Die dabei ermittelten Daten können Tabelle 1 entnommen werden.

Der zurückgewonnene Katalysator wurde erneut zur Diol-Cyclisierung eingesetzt. Dabei konnten keinerlei Nachteile in Bezug auf Ausbeute bzw. Nebenproduktbildung festgestellt werden.

### 3. Diskussion

Der Vergleich des erfindungsgemäßen Beispiels B1 mit den Vergleichsbeispielen V1 bis V5 zeigt, daß in bezug auf Ausbeuten und Stereoselektivität deutliche Unterschiede bestehen. Der besseren Übersicht halber sind die o. g. Daten nochmals in Tabelle 1 zusammengestellt; wichtige Versuchsparameter der Beispiele V1 bis V5 und B1 sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 1**

Beispiel	Ambroxan <sup>a)</sup>	iso-Ambroxan <sup>a)</sup>		Dehydratisierungs- produkte <sup>b)</sup>
		8-epi	9-epi	
V1	7,7 %	n.b. <sup>c)</sup>	n.b.	2,5 %
V2	32,2 %	0,9 %	0,1 %	6,0 %
V3	68,1 %	3,0 %	0,1 %	17,3 %
V4	66,3 %	0,8 %	0,05 %	16,1 %
V5	k.U. <sup>d)</sup>	n.b.	n.b.	n.b.
B1	98,7 %	< 0,05 %	< 0,05 %	2,7 %

a) Gew.-% bezogen auf eingesetztes Diol

b) Gew.-% bezogen auf Ambroxan

c) n. b. = nicht bestimmt

d) k. U. = keine Umsetzung

Tabelle 2

Beispiel	Temperatur	Katalysator		
		Art	Menge <sup>e)</sup>	Säurebelastung <sup>f)</sup>
V1	40 °C	Kat-1	5 %	80
V2	130 °C	Kat-1	20 %	80
V3	130 °C	Kat-2	5 %	200
V4	130 °C	Kat-3	5 %	200
V5	50 °C	Kat-4	60 %	16
B1	50 °C	Kat-5	20 %	155

e) Gew.-% bezogen auf eingesetztes Diol

f) in mval/100 g Katalysator

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 8 $\alpha$ ,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan durch Dehydratisierung von 8 $\alpha$ ,12-Dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdan (Diol), dadurch gekennzeichnet, daß man das Diol in Gegenwart von Aluminoschichtsilikaten mit einer Säurebeladung von 100 bis 300 mval/100 g in einem Lösungsmittel cyclisierend dehydratisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei man den Dehydratisierungskatalysator in einer Menge von - bezogen auf das Diol - 5 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 35 Gew.-%, einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei man die Dehydratisierung des Diols bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 70 °C durchführt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei man ein Aluminoschichtsilikat mit einer Säurebeladung von 130 bis 180 mval/100 g einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei man Schwefelsäure-beladene Aluminoschichtsilikate einsetzt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei man als Dehydratisierungskatalysator säurebeladene Montmorillonite einsetzt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei man als Dehydratisierungskatalysator einen K-Katalysator, insbesondere KSF und/oder KSF/0, einsetzt.

8. Verwendung von Aluminoschichtsilikaten mit einer Säurebeladung von 100 bis 300 mval/100 g, vorzugsweise 130 bis 180 mval/100 g, zur Herstellung von 8 $\alpha$ ,12-Oxido-13,14,15,16-tetranorlabdan durch cyclisierende Dehydratisierung von 8 $\alpha$ ,12-Dihydroxy-13,14,15,16-tetranorlabdan.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 94/03891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D307/92

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 02073 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 4 February 1993 see claims ---	1-8
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 15, 13 October 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 134193k, page 703 ; see abstract & JP,A,61 033 184 (TAKASAGO PERFUMERY CO.,LTD.) 17 February 1986 cited in the application --- -/--	1-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 1995

Date of mailing of the international search report

24. 01. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No  
PCT/EP 94/03891

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,90 12793 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 1 November 1990 cited in the application see claims -----	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03891

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9302073	04-02-93	DE-A- 4123767	21-01-93
		EP-A- 0596923	18-05-94
		JP-T- 6509105	13-10-94
-----			
JP-A-61033184	17-02-86	JP-C- 1689075	11-08-92
		JP-B- 3058346	05-09-91
-----			
WO-A-9012793	01-11-90	DE-A- 3912318	18-10-90
		AT-T- 111090	15-09-94
		DE-D- 59007076	13-10-94
		EP-A- 0467905	29-01-92
		ES-T- 2058901	01-11-94
		JP-T- 4504578	13-08-92
		US-A- 5274134	28-12-93
-----			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D307/92		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,93 02073 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 4. Februar 1993 siehe Ansprüche ---	1-8
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 15, 13. Oktober 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 134193k, Seite 703 ; siehe Zusammenfassung & JP,A,61 033 184 (TAKASAGO PERFUMERY CO.,LTD.) 17. Februar 1986 in der Anmeldung erwähnt --- -/--	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
16. Januar 1995		24. 01. 95
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Chouly, J

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,90 12793 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 1. November 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -----	1-8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03891

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9302073	04-02-93	DE-A- 4123767	21-01-93
		EP-A- 0596923	18-05-94
		JP-T- 6509105	13-10-94
-----			
JP-A-61033184	17-02-86	JP-C- 1689075	11-08-92
		JP-B- 3058346	05-09-91
-----			
WO-A-9012793	01-11-90	DE-A- 3912318	18-10-90
		AT-T- 111090	15-09-94
		DE-D- 59007076	13-10-94
		EP-A- 0467905	29-01-92
		ES-T- 2058901	01-11-94
		JP-T- 4504578	13-08-92
		US-A- 5274134	28-12-93
-----			