

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-123748

(P2004-123748A)

(43) 公開日 平成16年4月22日(2004.4.22)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 319/20

C07D 321/10

F I

C O 7 D 319/20

C O 7 D 321/10

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 14 O L (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2003-342832 (P2003-342832)	(71) 出願人	000169466
(22) 出願日	平成15年10月1日 (2003.10.1)		高砂香料工業株式会社
(31) 優先権主張番号	02292421.1		東京都大田区蒲田五丁目37番1号
(32) 優先日	平成14年10月2日 (2002.10.2)	(74) 代理人	100102668
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 佐伯 憲生
		(72) 発明者	マニエル スサルテ ロヘル
			スペイン国 ムルシア エル パルマール
			30120 カレテラ デ マサロン
			49 アセイテス エセンシアレス イ
			デリバドス エス エー内
		(72) 発明者	ハビエル デ モラ ナバロ
			スペイン国 ムルシア エル パルマール
			30120 カレテラ デ マサロン
			49 アセイテス エセンシアレス イ
			デリバドス エス エー内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 7員環ジエーテル化合物の製造方法及びその中間体

## (57) 【要約】

## 【課題】

本発明は、マリンノートの香料成分などとして有用な 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン類を温和な反応条件で収率良く、かつ工業的に安価に製造する方法、及びそのための中間体を提供する。

## 【解決手段】

本発明は、炭酸ナトリウムの存在下、カテコール類と 1, 3 - ジハロアセトン を脱ハロゲン化水素反応させることにより、1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を製造し、これをさらに炭酸ナトリウムの存在下に反応させて 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン類を製造する方法に関する。本発明の方法は、中間体の 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を単離することなく 1 段階で行うこともできる。また、本発明は、中間体の 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体にも関する。

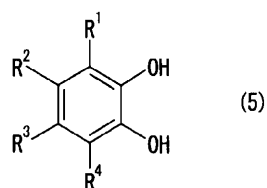
## 【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

次の一般式 (5)

## 【化 1】

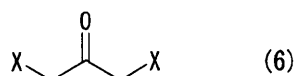


10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。)

で表されるカテコール類と、次の一般式 (6)

## 【化 2】

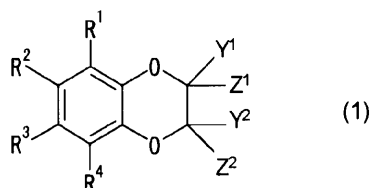


20

(式中、2つのXは同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。)

で表される1, 3 - ジハロアセトン類とを、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式 (1)

## 【化 3】



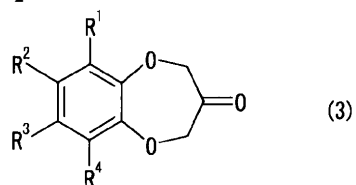
30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ は、 $Y^1$ が水素原子の場合は $Z^1$ は水素原子であり、 $Y^2$ は水酸基で $Z^2$ は $-CH_2-X$ 基であり、又は、 $Y^2$ が水素原子の場合は $Z^2$ は水素原子であり、 $Y^1$ は水酸基で $Z^1$ は $-CH_2-X$ 基である。Xは、ハロゲン原子を示す。)

で表される1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を製造し、次いで、前記一般式 (1) で表される1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式 (3)

40

## 【化 4】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は前記と同じ。)

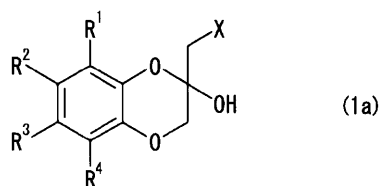
50

で表される 3, 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン類を製造する方法。

【請求項 2】

一般式 ( 1 ) で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体が、次の一般式 ( 1 a )

【化 5】

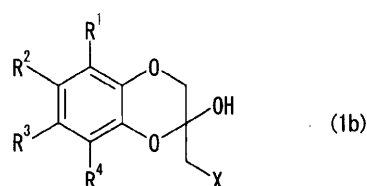


10

( 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び X は前記と同じ。 )

で表される 2 - ヒドロキシ - 2 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体、及び / 又は、次の一般式 ( 1 b )

【化 6】



20

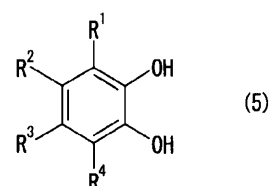
( 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び X は前記と同じ。 )

で表される 3 - ヒドロキシ - 3 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

次の一般式 ( 5 )

【化 7】



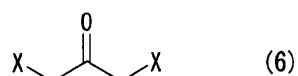
30

( 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  に含まれる炭素数の和は 10 を超えない。また、隣接する 2 つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。 )

で表されるカテコール類と、次の一般式 ( 6 )

40

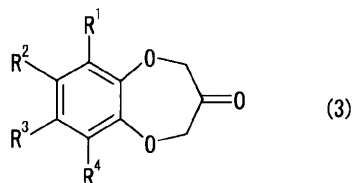
【化 8】



( 式中、2 つの X は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。 )

で表される 1, 3 - ジハロアセトン類とを、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式 ( 3 )

## 【化 9】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は前記と同じ。)

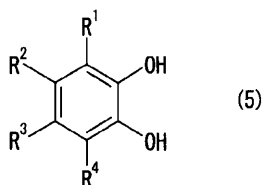
で表される3, 4-ジヒドロ(2H)-1, 5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を1ステップで製造する方法。

10

## 【請求項 4】

次の一般式(5)

## 【化 10】

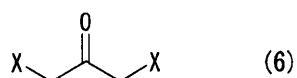


20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。)

で表されるカテコール類と、次の一般式(6)

## 【化 11】

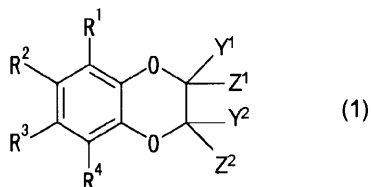


30

(式中、2つのXは同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。)

で表される1, 3-ジハロアセトン類とを、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式(1)

## 【化 12】



40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ は、 $Y^1$ が水素原子の場合は $Z^1$ は水素原子であり、 $Y^2$ は水酸基で $Z^2$ は $-CH_2-X$ 基であり、又は、 $Y^2$ が水素原子の場合は $Z^2$ は水素原子であり、 $Y^1$ は水酸基で $Z^1$ は $-CH_2-X$ 基である。 $X$ は、ハロゲン原子を示す。)

で表される1, 4-ベンゾジオキサン誘導体を製造する方法。

## 【請求項 5】

50

一般式(6)で表される1,3-ジハロアセトン類において、Xで示されるハロゲン原子が、塩素原子又は臭素原子である、請求項1~4のいずれかに記載の方法。

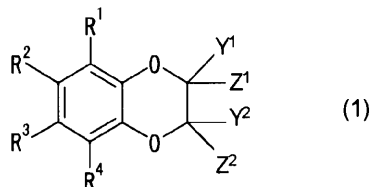
【請求項6】

一般式(5)で表されるカテコール類において、 $R^1$ と $R^4$ が水素原子であり、且つ、 $R^2$ と $R^3$ の何れか一方が水素原子で、他方がアルキル基又はアルケニル基である請求項1~5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

次の一般式(1)

【化13】



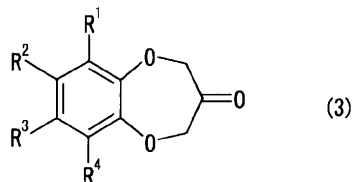
10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ は、 $Y^1$ が水素原子の場合は $Z^1$ は水素原子であり、 $Y^2$ は水酸基で $Z^2$ は $-CH_2-X$ 基であり、又は、 $Y^2$ が水素原子の場合は $Z^2$ は水素原子であり、 $Y^1$ は水酸基で $Z^1$ は $-CH_2-X$ 基である。Xは、ハロゲン原子を示す。)

20

で表される1,4-ベンゾジオキサン誘導体を、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式(3)

【化14】



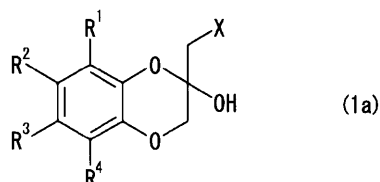
30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は前記と同じ。)で表される3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を製造する方法。

【請求項8】

一般式(1)で表される1,4-ベンゾジオキサン誘導体が、次の一般式(1a)

【化15】

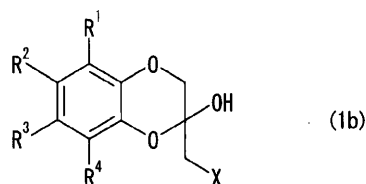


40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及びXは前記と同じ。)

で表される2-ヒドロキシ-2-ハロゲノメチル-1,4-ベンゾジオキサン誘導体、及び/又は、次の一般式(1b)

## 【化 1 6】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $X$  は前記と同じ。)

で表される 3 - ヒドロキシ - 3 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体である請求項 4 ~ 7 のいずれかに記載の方法。 10

## 【請求項 9】

一般式 (1 a) 又は一般式 (1 b) において、 $X$  で示されるハロゲン原子が、塩素原子又は臭素原子である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

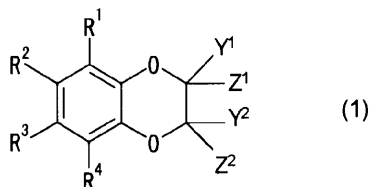
一般式 (1 a) 又は一般式 (1 b) において、 $R^1$  と  $R^4$  が水素原子であり、且つ、 $R^2$  と  $R^3$  の何れか一方が水素原子で、他方がアルキル基又はアルケニル基である請求項 7 又は 8 に記載の方法。

## 【請求項 11】

次の一般式 (1)

20

## 【化 1 7】



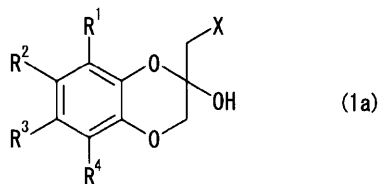
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  に含まれる炭素数の和は 10 を超えない。また、隣接する 2 つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は、 $Y^1$  が水素原子の場合は  $Z^1$  は水素原子であり、 $Y^2$  は水酸基で  $Z^2$  は  $-CH_2-X$  基であり、又は、 $Y^2$  が水素原子の場合は  $Z^2$  は水素原子であり、 $Y^1$  は水酸基で  $Z^1$  は  $-CH_2-X$  基である。 $X$  は、ハロゲン原子を示す。) 30

で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体。

## 【請求項 12】

一般式 (1) で表される化合物が、次の一般式 (1 a)

## 【化 1 8】

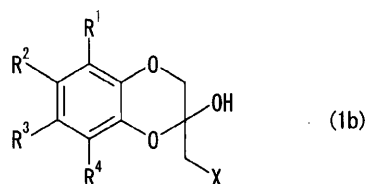


40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $X$  は前記と同じ。)

で表される 2 - ヒドロキシ - 2 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体、及び / 又は、次の一般式 (1 b)

## 【化 19】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $X$  は前記と同じ。)

で表される 3 - ヒドロキシ - 3 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体である請求項 11 に記載の 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体。 10

## 【請求項 13】

一般式 (1) における、 $X$  で示されるハロゲン原子が、塩素原子又は臭素原子である、請求項 11 又は 12 に記載の 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体。

## 【請求項 14】

一般式 (1) における、 $R^1$  と  $R^4$  が水素原子であり、且つ、 $R^2$  と  $R^3$  の何れか一方が水素原子で、他方がアルキル基又はアルケニル基である請求項 11 ~ 13 のいずれかに記載の 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

20

## 【0001】

本発明は、合成香料及び医薬品中間体等として有用な 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン類の製造方法、及びその製造中間体に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

古来から香りを楽しむ香料として、あるいは薬用や宗教的な目的などで、花、果物、麝香など、多くの天然物が使われてきた。

更に近世になって合成化学が発展するにつれて、多くの合成香料物質が提供され、香料として用いられてきた。これらの合成香料に関しては、たとえば非特許文献 1 には、多数の合成香料が記載されている。 30

近年の香りの嗜好性に対する多様化につれて、更に新しい香気の香料の開発が進められた。その中でも特に海のイメージを想起させる芳香を有するマリンノート、或いはオゾンノートと言われる香気もてはやされるようになってきた。

## 【0003】

マリンノートを有する香料の重要な成分として、7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンが特許文献 1 に報告され、種々の香粧品に継続して広く用いられている。

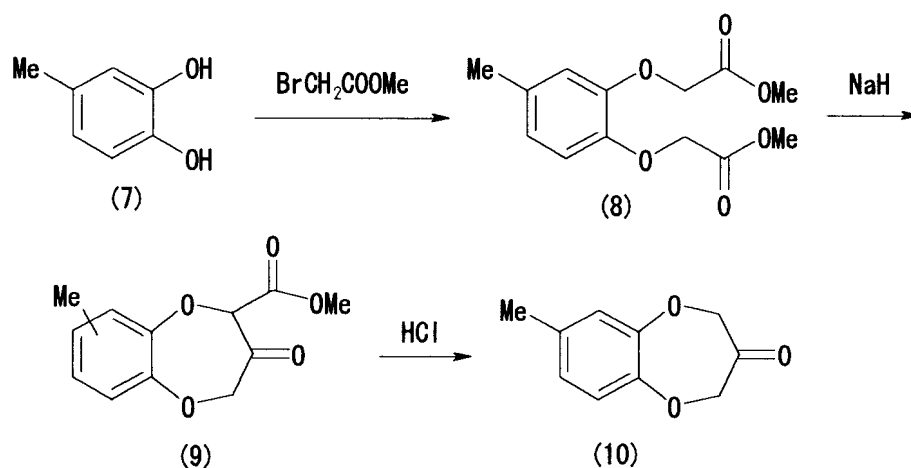
この 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンの合成法として、先ず、カテコールを 1, 3 - ジクロロ - 2 - プロパノールと水酸化カリウムの共存下で反応させて 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オールを得、次いで該化合物を酸化して目的物を合成した例が報告されている。しかし、この方法を用いて得られた目的物の通算収率は僅か 4 % でしかない (非特許文献 2)。更に、同文献には、カテコールと 1, 3 - ジクロロアセトンとの反応では目的物が得られなかったと報告されている。 40

## 【0004】

また、上記方法とは異なる下式で示される合成法が、特許文献 1 に報告されている。

## 【0005】

【化 2 0】



10

20

【0006】

即ち、4-メチルカテコール(7)とクロロ酢酸メチル又はブromo酢酸メチルとの反応でジ酢酸エステル体(8)を得た後、これを水素化ナトリウム又は他の強塩基性試薬の存在下にディックマン反応により2-カルボメトキシ体(9)とし、次いで、塩酸酸性のエタノール中で加熱することによって、目的の7-メチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン(10)を合成している。しかし、この合成法は水素化ナトリウムなど取り扱いに注意を要する試薬を使用するうえ、反応条件が過酷であり、収率が低いなど、工業的製造上の難点がある。

30

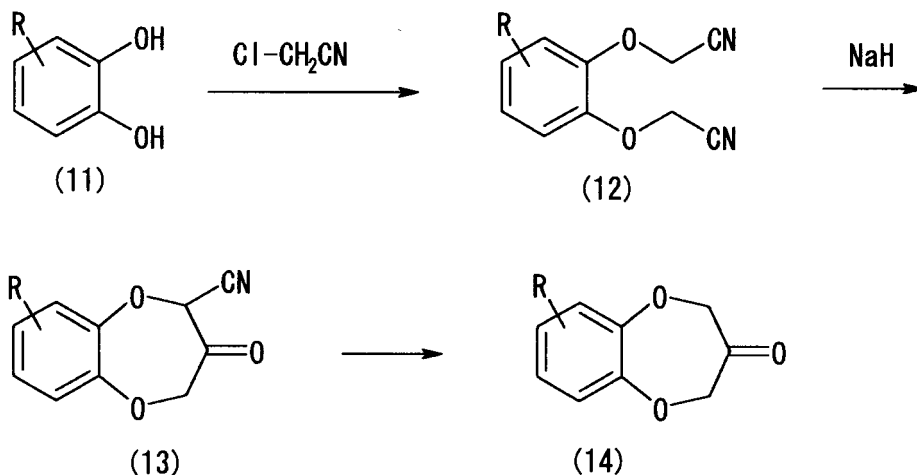
【0007】

また、上記合成法と異なる方法として、非特許文献3には、下式のような反応を経て3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オンを合成する方法が記載されている。

【0008】



## 【化 2 1】



10

20

## 【0009】

しかし、この合成法もまた、使用する試薬、反応条件、収率などの点において難点があり、工業的製造方法としては適当なものではない。

## 【0010】

【特許文献1】米国特許第3517031号明細書

【非特許文献1】パーヒューム・アンド・フレーバーケミストリー2巻（ステフェン  
 アークタンダー、1969年）（Perfume and Flavor Chemistry,  
 Steffen Archtander）

30

【非特許文献2】Tetrahedron, (18), 289 (1962)

【非特許文献3】カナディアン ジャーナル オブ ザ ケミストリー（Canadian J  
 ournal of the Chemistry）、53巻、15号、2279-93頁  
 （1975年）

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0011】

本発明は上記した現状に鑑みなされたものであり、従来法の上記問題点を解消した3, 4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オンの製造法、即ち3, 4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オンが温和な反応条件で収率良く製造でき、工業的に安価に製造できる方法を提供することを目的とする。

40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0012】

本発明者らは、上記課題を解決する為に鋭意研究を重ねた結果、炭酸ナトリウムの存在下、一般式(5)で表されるカテコール類と一般式(6)で表される1,3-ジハロアセトン類とを反応させることにより、一般式(1)で表される、2又は3-ヒドロキシ-2又は3-ハロメチル-ベンゾジオキサン誘導体（以下、2-ヒドロキシ-2-ハロメチル誘導体を化合物(1a)といい、3-ヒドロキシ-3-ハロメチル誘導体を化合物(1b

50

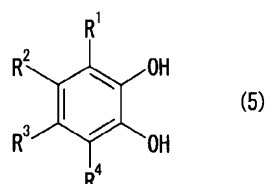
）という。）を生成すること、更に一般式（１）で表される１，４－ベンゾジオキサン誘導体は同様な反応条件下で効率良く一般式（３）で示される３，４－ジヒドロ（２Ｈ）－１，５－ベンゾジオキセピン－３－オン類に変換できることを見出した。更には、一般式（５）で示されるカテコール類と一般式（６）で示される１，３－ジハロアセトン類を反応させて、一般式（１）で表される１，４－ベンゾジオキサン誘導体を単離することなく、一段階で効率良く一般式（３）で示される３，４－ジヒドロ（２Ｈ）－１，５－ベンゾジオキセピン－３－オン類に変換できることを見出した。なお、一般式（１）で表される１，４－ベンゾジオキサン誘導体は文献未記載の新規化合物である。

即ち、本発明は、一般式（５）

【００１３】

10

【化２２】



【００１４】

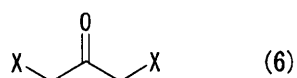
（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は１０を超えない。また、隣接する２つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。）

20

で表されるカテコール類と、一般式（６）

【００１５】

【化２３】



30

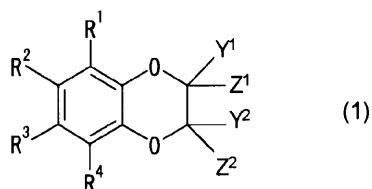
【００１６】

（式中、２つの $X$ は同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。）

で表される１，３－ジハロアセトン類とを、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式（１）

【００１７】

【化２４】



40

【００１８】

（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は１０を超えない。また、隣接する２つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ は、 $Y^1$ が水素原子の場合は $Z^1$ は水素原子であり、 $Y^2$ は水酸基で $Z^2$ は $-CH_2-X$ 基であり、又は、 $Y^2$ が水素原子の場合は $Z^2$ は水素原子であり、 $Y^1$ は水酸基で $Z^1$ は $-CH_2-X$ 基である。 $X$ は、ハロゲン原子を示

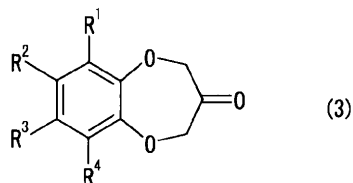
50

す。)

で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を製造し、次いで、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式 (3)

【0019】

【化25】



10

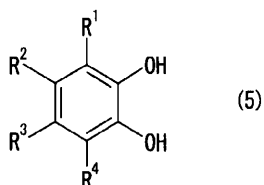
【0020】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は前記と同じ。)

で表される 3, 4 - ジヒドロ(2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン類を製造する方法に関する。本発明の製造方法は、途中で生成する一般式(1)で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を単離することなく一段階で行うこともできる。したがって、本発明は、次の一般式(5)

【0021】

【化26】



20

【0022】

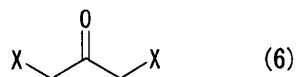
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。)

30

で表されるカテコール類と、次の一般式(6)

【0023】

【化27】



【0024】

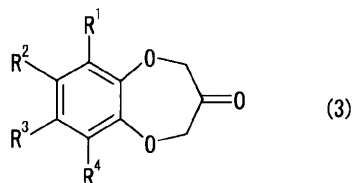
40

(式中、2つのXは同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。)

で表される 1, 3 - ジハロアセトン類とを、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式(3)

【0025】

## 【化 28】



## 【0026】

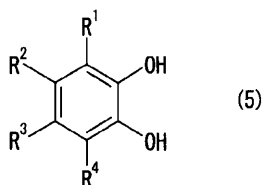
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は前記と同じ。)

で表される3, 4 - ジヒドロ(2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン類を製造 10  
する方法に関する。

また、本発明は、前記した本発明の製造方法の各工程を提供するものでもある。即ち、  
本発明は、次の一般式(5)

## 【0027】

## 【化 29】



20

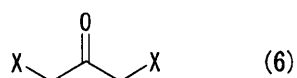
## 【0028】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。)

で表されるカテコール類と、一般式(6)

## 【0029】

## 【化 30】



30

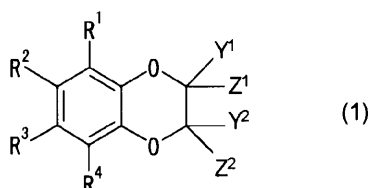
## 【0030】

(式中、2つのXは同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。)

で表される1, 3 - ジハロアセトン類とを、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の  
一般式(1)

## 【0031】

## 【化 31】



40

## 【0032】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及びXは前記と同じ。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ も前記と同じである。)

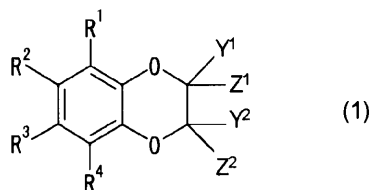
50

で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を製造する方法に関する。

更に、本発明は、次の一般式 (1)

【0033】

【化32】



10

【0034】

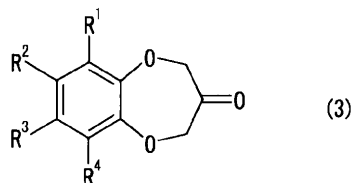
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ は、 $Y^1$ が水素原子の場合は $Z^1$ は水素原子であり、 $Y^2$ は水酸基で $Z^2$ は $-CH_2-X$ 基であり、又は、 $Y^2$ が水素原子の場合は $Z^2$ は水素原子であり、 $Y^1$ は水酸基で $Z^1$ は $-CH_2-X$ 基である。 $X$ は、ハロゲン原子を示す。)

で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体を、炭酸ナトリウムの存在下に反応させて、次の一般式 (3)

20

【0035】

【化33】



【0036】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は前記と同じ。)

30

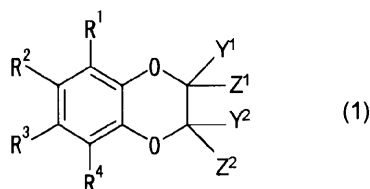
で表される 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン類を製造する方法に関する。

【0037】

本発明の前記一般式 (1) で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体は文献未記載の新規化合物であり、したがって、本発明は、次の一般式 (1)

【0038】

【化34】



40

【0039】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ は、 $Y^1$ が水素原子の場合は $Z^1$ は水素原子であり、 $Y^2$ は水酸基で $Z^2$ は $-CH_2-X$ 基であり、又は、 $Y^2$ が水素原子の場合は $Z^2$ は水素原子であり、 $Y^1$ は水酸基で $Z^1$ は $-CH_2-X$ 基である。 $X$ は、ハロゲン原子を示す。)

50

す。)

で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体に関する。

【0040】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の一般式(1)で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体は、ジオキサン環の 2 位に水酸基とハロメチル基が結合した化合物(以下、一般式(1a)で表される化合物という。 )と、ジオキサン環の 3 位に水酸基とハロメチル基が結合した 2 種類の化合物を包含するものである。これらの化合物は一般式(6)で表される 1, 3 - ジハロアセトン類が、一般式(5)で表されるカテコール類のどちら側の水酸基と反応と反応したかによるものであり、反応した水酸基の位置による異性体である。そして、これらの一般式(1a)で表される化合物も一般式(1b)で表される化合物も、いずれも一般式(3)で表される 3, 4 - ジヒドロ(2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン類の中間体として使用できるものであり、当該中間体としてはこれらの化合物をそれぞれ単独で使用してもよく、また両者の混合物をそれぞれを単離精製することなく使用することもできる。本発明の一般式(1)で表される 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体をより具体的に例示すれば、次の一般式(1a)と一般式(1b)の化合物として表すことができる。

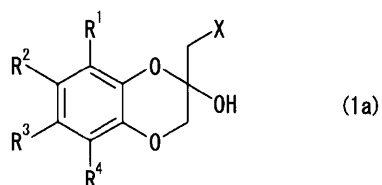
10

一般式(1a)で表される 2 - ヒドロキシ - 2 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体は、次の一般式(1a)

【0041】

【化35】

20



【0042】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示し、 $X$ はハロゲン原子を示す。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えない。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。)

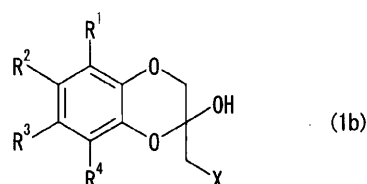
30

で表される化合物である。

また、一般式(1b)で表される 3 - ヒドロキシ - 3 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体は、次の一般式(1b)

【0043】

【化36】



40

【0044】

(式中、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は上記に同じ。)

で表される化合物である。

上記 2 - ヒドロキシ - 2 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体(1a)及び 3 - ヒドロキシ - 3 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体(1b)のベンゼン環上の置換基は、本反応の反応条件下において安定なものであれば何れの置換基でも構わないが、具体的には例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立に水素

50

原子、アルキル基又はアルケニル基であり、しかも、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えないものである。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して飽和又は不飽和の炭素環を形成していてもよい。

#### 【0045】

アルキル基としては、直鎖状でも、分岐状でもよい、例えば炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。アルキル基の具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*s*-ブチル基（以下、*s*-ブチルはセカンダリーブチルを表す。）、*t*-ブチル基（以下、*t*-ブチルはターシャリーブチルを表す。）、イソブチル基、ペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

10

アルケニル基としては、直鎖状でも分岐状でもよい、例えば炭素数2～6のアルケニル基が挙げられる。アルケニル基の具体例としては、例えば、2-プロペニル基、2-ブテニル基、3-ヘキセニル基等が挙げられる。

隣接する2つの基、例えば、 $R^1$ と $R^2$ 、及び/又は、 $R^3$ と $R^4$ 、或いは $R^2$ と $R^3$ が共に結合して炭素環を形成する場合としては、アルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成する場合が挙げられる。例えば、 $R^2$ と $R^3$ が結合して6員環等の環を形成する場合等が挙げられる。このような環の具体例としては、例えば、シクロヘキサン環、ベンゼン環等が挙げられる。

上記一般式(1)、(1a)、(1b)及び(6)中のXで示されるハロゲン原子としては、同一又は異なって、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも塩素原子又は臭素原子が好ましい。

20

#### 【0046】

上記一般式(1)、より具体的には一般式(1a)又は(1b)で表される化合物、即ち、2-ヒドロキシ-2-ハロゲノメチル-1,4-ベンゾジオキサン誘導体又は3-ヒドロキシ-3-ハロゲノメチル-1,4-ベンゾジオキサン誘導体の具体例としては、Xが塩素原子の場合には、例えば、

2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-8-メチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7-メチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-6-メチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-5-メチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7,8-ジメチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7-エチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-6-(イソプロピル)-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7-(イソプロピル)-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-6-プロピル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7-(2-プロペニル)-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-6-ブチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7-ブチル-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-6-(*s*-ブチル)-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7-(*s*-ブチル)-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-6-(*t*-ブチル)-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7-(*t*-ブチル)-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-7-(2-メチルブチル)-1,4-ベンゾジオキサン、  
 2-ヒドロキシ-2-クロロメチル-6-(3-メチルブチル)-1,4-ベンゾジオキサン、

30

40

50

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ペンチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - ( 2 - メチルペンチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオ  
 キサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ( 3 - メチルペンチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオ  
 キサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - ( 4 - メチルペンチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオ  
 キサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ヘキシル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン等、  
 及び上記化合物中の “ 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル ” を “ 3 - ヒドロキシ - 3 - ク  
 ロロメチル ” に置き換えた化合物等が挙げられる。

10

また、X が臭素原子の場合には上記例示された化合物において、塩素原子の代わりに臭  
 素原子に置き換えた化合物が例示される。

# 【 0 0 4 7 】

これら化合物の中では、 $R^1$  及び  $R^4$  が水素原子であり、 $R^2$  と  $R^3$  のどちらか一方が  
 水素原子で、他方がアルキル基である化合物がより好ましい。より好ましい上記一般式 (   
 1 ) で表される 1 , 4 - ベンゾジオキサン誘導体、即ち、2 - ヒドロキシ - 2 - ハロゲノ  
 メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン誘導体 ( 1 a ) 又は 3 - ヒドロキシ - 3 - ハロゲノメ  
 チル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン誘導体 ( 1 b ) としては、例えば、

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 7 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 6 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - エチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 7 - ( イソプロピル ) - 1 , 4 - ベンゾジオキサン  
 、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ( イソプロピル ) - 1 , 4 - ベンゾジオキサン  
 、

20

2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 7 - エチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - プロピル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 6 - プロピル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - ブチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 6 - ブチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ( 2 - メチルブチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオキ  
 サン、

30

2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 7 - ( 2 - メチルブチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオキ  
 サン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - ( 3 - メチルブチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオキ  
 サン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 6 - ( 3 - メチルブチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオキ  
 サン、

40

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ペンチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 7 - ペンチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - ( 2 - メチルペンチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオ  
 キサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 6 - ( 2 - メチルペンチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオ  
 キサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ( 3 - メチルペンチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオ  
 キサン、  
 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ( 3 - メチルペンチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオ  
 キサン、

50



2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 6 - ( 4 - メチルペンチル ) - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - ヘキシル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、

2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 7 - ヘキシル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、

等を例示することができる。更に好ましくは、

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 7 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、

2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 7 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン、

2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル - 6 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン等、

及び上記化合物中の “ 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル ” 又は “ 2 - ヒドロキシ - 2 - ブロムメチル ” を “ 3 - ヒドロキシ - 3 - クロロメチル ” 又は “ 3 - ヒドロキシ - 3 - ブロムメチル ” に置き換えた化合物等が挙げられる。

#### 【 0 0 4 8 】

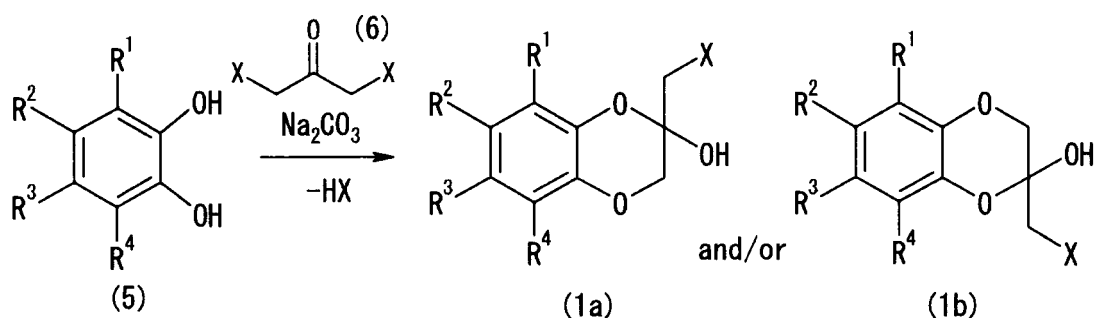
上記一般式 ( 1 ) で表される 1 , 4 - ベンゾジオキサン誘導体、より具体的には一般式 ( 1 a ) で表される化合物及び上記一般式 ( 1 b ) で表される化合物は、何れも、炭酸ナトリウム存在下に容易に、一般式 ( 3 ) で表される 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン誘導体へ導くことのできる重要な中間体である。

本発明の一般式 ( 1 ) で表される 2 又は 3 - ヒドロキシ - 2 又は 3 - ハロゲノメチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン誘導体は、例えば、一般式 ( 5 ) で表されるカテコール類と一般式 ( 6 ) で表される 1 , 3 - ジハロアセトン類とを反応させて、1分子のハロゲン化水素を脱離させることにより製造される。この反応式を次のスキーム 1 として示す。

< スキーム 1 >

#### 【 0 0 4 9 】

#### 【 化 3 7 】



30

40

#### 【 0 0 5 0 】

この反応においては、カテコール類の反応部位により、通常は、一般式 ( 1 a ) で表される 2 - ヒドロキシ - 2 - ハロゲノメチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン誘導体と一般式 ( 1 b ) で表される 3 - ヒドロキシ - 3 - ハロゲノメチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン誘導

50

体の混合物として一般式(1)で表される1,4-ベンゾジオキサン誘導体を得られる。

具体的には、一般式(5)で表されるカテコール類と一般式(6)で表される1,3-ジハロアセトン類とを炭酸ナトリウムが存在下、必要に応じて反応促進剤を加え、溶媒中で反応させることにより一般式(1a)で示される化合物と一般式(1b)で示される化合物を得ることができる。

一般式(5)で表されるカテコール類としては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ がそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、又はアルケニル基を表し、隣接するアルキル基又はアルケニル基が共に結合して新たな炭素環を形成してもよく、且つ、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えないものが挙げられる。

一般式(5)で表されるカテコール類の具体例としては、例えば、カテコール、3-メチルカテコール、4-メチルカテコール、3,4-ジメチルカテコール、3,5-ジメチルカテコール、4-エチルカテコール、4-プロピルカテコール、4-イソプロピルカテコール、4-(2-プロペニル)カテコール、4-ブチルカテコール、4-(2-メチルブチル)カテコール、4-(3-メチルブチル)カテコール、4-ペンチルカテコール、4-(2-メチルペンチル)カテコール、4-(3-メチルペンチル)カテコール、4-(4-メチルペンチル)カテコール、4-ヘキシルカテコールなどを例示することができる。

10

#### 【0051】

より好ましい上記一般式(5)で表されるカテコール類は、 $R^1$ と $R^4$ が水素原子であり、 $R^2$ と $R^3$ のどちらか一方が水素原子で、他方がアルキル基又はアルケニル基であり、隣接するアルキル基又はアルケニル基が共に結合して新たな炭素環を形成していてもよく、且つ、 $R^2$ 及び $R^3$ に含まれる炭素数の和は10を超えない化合物を挙げることができる。

20

より好ましい上記一般式(5)で表されるカテコール類としては、4-メチルカテコール、4-エチルカテコール、4-プロピルカテコール、4-イソプロピルカテコール、4-(2-プロペニル)カテコール、4-ブチルカテコール、4-(2-メチルブチル)カテコール、4-(3-メチルブチル)カテコール、4-ペンチルカテコール、4-(2-メチルペンチル)カテコール、4-(3-メチルペンチル)カテコール、4-(4-メチルペンチル)カテコール、4-ヘキシルカテコールなどを例示することができる。

更に好ましい上記一般式(5)で表されるカテコール類としては、4-メチルカテコールなどを例示することができる。

30

#### 【0052】

一般式(6)で表される1,3-ジハロアセトン類中の2個のXは、同一又は異なって、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表すが、塩素原子又は臭素原子がより好ましい。

一般式(6)で表される1,3-ジハロアセトン類の具体例としては、例えば、ジクロロアセトン、ジブromoアセトン、1-ブromo-3-クロロアセトンなどが挙げられ、好ましくは、ジクロロアセトン、ジブromoアセトンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0053】

本発明の製造方法において用いられる一般式(5)で表されるカテコール類の使用量と一般式(6)で表される1,3-ジハロアセトン類の使用量のモル比は1:1~1:1.5、好ましくは1:1.1~1:1.3の範囲から適宜選択される。

40

本発明の製造方法で用いられる炭酸ナトリウムとしては、無水炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム一水和物等を用いることができる。これら炭酸ナトリウムは、微細粉末などの形状のものを用いることが好ましい。炭酸ナトリウムの使用量は、一般式(5)で表されるカテコール類に対して約1~5当量、好ましくは約1.5~3当量程度である。モル比では、カテコール類1モルに対して約0.5~2.5モル、約0.5~1.6モル、好ましくは約0.7~1.5モル程度が用いられる。

必要に応じて用いられる反応促進剤としては、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウ

50

ム等のようなヨウ素塩類や相間移動触媒等を用いることができる。このような反応促進剤の使用量は、1, 3 - ジハロアセトン類に対して0.01 ~ 1.0当量、好ましくは0.05 ~ 0.25当量の範囲から適宜選択される。

【0054】

反応に用いられる溶媒は、反応に影響を及ぼさない溶媒であれば特に制限されるものではない。溶媒の具体例としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これら溶媒は、夫々単独で用いても2種以上適宜組み合わせ用いてもよい。好ましい溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類等を挙げることができる。用いる溶媒の量に特に制限はないが、工業的製造の観点から、溶媒と上記一般式(5)で表されるカテコール類との重量比で3:1 ~ 100:1、好ましくは5:1 ~ 50:1の範囲から適宜選択される。

10

反応温度は、通常約30 ~ 100、好ましくは約50 ~ 80の範囲から適宜選択される。反応時間は特に制限はないが、工業的製造の観点から、通常約1 ~ 15時間、好ましくは約3 ~ 10時間程度が望ましい。

上記反応は、空気中で行ってもよいが、不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。不活性ガスとしては窒素ガス、アルゴンガス等が挙げられる。

20

【0055】

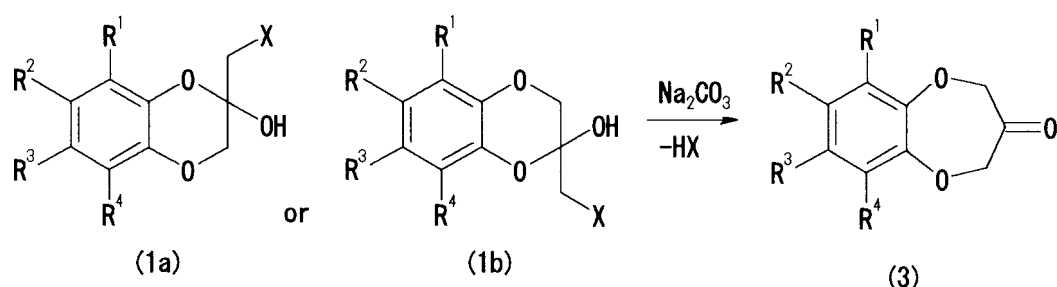
一般式(1)で表される化合物、より具体的には一般式(1a)で表される2 - ヒドロキシ - 2 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体及び/又は一般式(1b)で表される3 - ヒドロキシ - 3 - ハロゲノメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン誘導体から一般式(3)で表される3, 4 - ジヒドロ(2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 2 - オン誘導体を製造する方法は、溶媒中で一般式(1)で表される化合物、即ち一般式(1a)及び/又は一般式(1b)で表される化合物と炭酸ナトリウムとを反応させて脱ハロゲン化水素反応させることによって行うことができる。この反応式を次のスキーム2に示す。

< スキーム 2 >

30

【0056】

## 【化 3 8】



10

20

## 【0057】

炭酸ナトリウムとしては、上記したような無水炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウム一水和物等を用いることができるが、反応速度を向上させるためには、例えば微細粉末の形状のものを用いる方が好ましい。炭酸ナトリウムの使用量は、一般式(1)で表される化合物に対して、約0.2~8.0当量、約0.2~5.0当量、約1.5~8.0当量、約0.5~6.0当量、0.2~2.0当量、1.5~2.0当量程度であるが、過剰に使用することもできる。モル比では、一般式(1)で表される化合物1モルに対して0.5~5モル、好ましくは0.5~3モルの範囲から適宜選択される。

また、この脱ハロゲン化水素反応においても、必要に応じて反応促進剤を用いることができる。反応促進剤としては、上記したような、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のようなヨウ素塩類や相間移動触媒等が挙げられる。このような反応促進剤の使用量は、一般式(1)で表される化合物に対して0.01~1.0当量、好ましくは0.05~0.25当量の範囲から適宜選択される。

30

## 【0058】

反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさない溶媒であれば特に制限されるものではない。溶媒の具体例としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これら溶媒は、夫々単独で用いても2種以上適宜組み合わせ用いてもよい。好ましい溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類等を挙げることができる。用いる溶媒の量に特に制限はないが、工業的製造の観点からは溶媒と上記一般式(5)で表されるカテコール類に対して、重量比で3:1~100:1、好ましくは5:1~50:1の範囲から適宜選択される。

40

反応温度は約40~150、好ましくは約50~100の範囲から適宜選択される。反応時間は特に制限はないが、工業的製造の観点から約1~15時間、好ましくは約3~10時間程度が望ましい。

上記反応は、空気中に行ってもよいが、不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。不

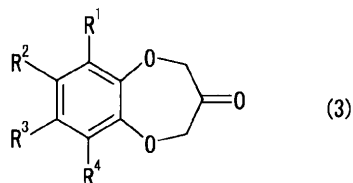
50

活性ガスとしては窒素ガス、アルゴンガス等が挙げられる。

本発明の製造方法の最終生成物である、3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類は、下記一般式(3)で表される。

【0059】

【化39】



10

【0060】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示し、且つ、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ に含まれる炭素数の和は10を超えないものが挙げられる。また、隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して炭素環を形成していてもよい。

好ましい $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び隣接する2つのアルキル基又はアルケニル基が共に結合して新たに形成される炭素環の具体例等は上記一般式(1a)又は(1b)と同様である。

【0061】

一般式(3)で表される化合物である3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類の具体例としては、例えば、

6-メチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、  
7-メチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、  
6,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-エチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-プロピル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-(2-プロペニル)-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-ブチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-(2-メチルブチル)-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-(3-メチルブチル)-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-ペンチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-(2-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-(3-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-(4-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-ヘキシル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン

等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0062】

好ましい一般式(3)で表される化合物としては、例えば、

7-メチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

7-エチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン、

50

7 - プロピル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン、  
 7 - イソプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン  
 、 7 - ( 2 - プロペニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン -  
 3 - オン、  
 7 - ブチル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン、  
 7 - ( 2 - メチルブチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン -  
 3 - オン、  
 7 - ( 3 - メチルブチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン -  
 3 - オン、  
 7 - ペンチル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン、  
 7 - ( 2 - メチルペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン  
 - 3 - オン、  
 7 - ( 3 - メチルペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン  
 - 3 - オン、  
 7 - ( 4 - メチルペンチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン  
 - 3 - オン、及び、  
 7 - ヘキシル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン  
 等が挙げられる。

10

# 【 0 0 6 3 】

更に好ましい一般式 ( 3 ) で表される化合物としては、例えば 7 - メチル - 3 , 4 - ジ  
 ヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン等が挙げられる。この化合物は  
 、海のイメージを想起させるマリンノートを構成することができる数少ない香料の一つと  
 して汎用されている化合物である。

20

# 【 0 0 6 4 】

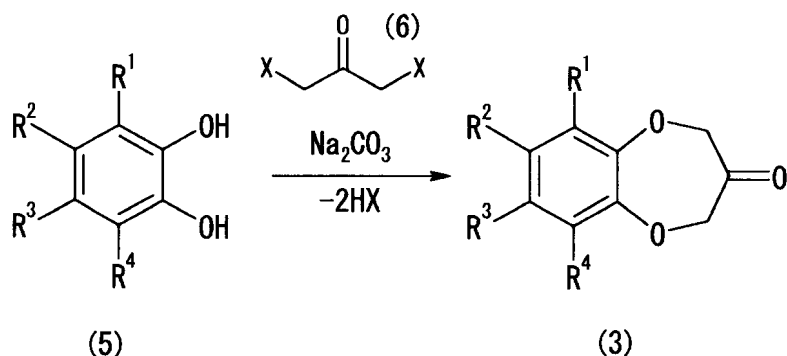
本発明は更に、上記一般式 ( 5 ) で表される化合物と上記一般式 ( 6 ) で表される化合  
 物とから、一般式 ( 3 ) で表される 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセ  
 ピン - 3 - オン類を 1 ステップで製造する方法を提供する。この反応式を次のスキーム 3  
 に示す。

< スキーム 3 >

# 【 0 0 6 5 】

30

## 【化 4 0】



10

20

## 【0066】

即ち、一般式(5)で表される化合物と一般式(6)で表される化合物とを、炭酸ナトリウムの存在下で反応させることによりステップで収率良く一般式(3)で表される環状化合物、即ち3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を合成する方法である。炭酸ナトリウムは、上記したように無水炭酸ナトリウムでも、水和物でもよいが、微細な粉末とする方が更に好ましい

炭酸ナトリウムの使用量は、一般式(5)で表される化合物に対して、モル比で約0.7~7倍、好ましくは約1.2~6倍の範囲から適宜選択されるが、通常は約1.2~3倍モル程度が好ましく用いられる。また、一般式(5)で表される化合物と一般式(6)で表される化合物の使用量は、モル比で通常、1:1~1:1.5の範囲から適宜選択される。本反応には、所望によっては公知の反応促進剤、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなヨウ素塩類や相間移動触媒等を添加することもできる。反応促進剤の使用量は、1,3-ジハロアセトン類に対して0.01~1.0モル、好ましくは0.05~0.25モルの範囲から適宜選択される。

30

## 【0067】

反応に用いられる溶媒としては、本反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限されないが、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これら溶媒は、夫々単独で用いても2種以上適宜組み合わせ用いてもよい。好ましい溶媒は、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類等を挙げることができる。

40

反応溶液の濃度は、希薄な方が分子間反応による鎖状ポリマーの生成を防げるが、工業的な見地からは、濃厚な方が経済的に有利である。通常は溶媒と基質の重量比で約3:1~約200:1、好ましくは、約5:1~約50:1の範囲から適宜選択される。

反応温度は、通常約30~160℃、好ましくは約40~100℃の範囲である。反応時間は、約1~20時間程度、好ましくは約5~10時間程度である。

50

本反応は空気中で行うこともできるが、不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。不活性ガスとしては窒素ガス、アルゴンガス等が挙げられる。

この方法で使用される一般式(5)で表されるカテコール類及び一般式(6)で表される1,3-ジハロアセトン類は、上記で説明したものと同一である。

#### 【0068】

以上のように、本発明によれば、

(1) 温和な反応条件で炭酸ナトリウムの存在下、カテコール類と1,3-ジハロアセトン類を反応させて、一般式(1)で表される新規なベンゾジオキサン誘導体を得、更にこの化合物を同様な反応条件下で反応させることにより、

或いは、

(2) 炭酸ナトリウムの存在下、カテコール類と1,3-ジハロアセトン類を反応させ、一般式(1)で表される中間化合物を単離精製すること無く、反応を継続することにより、1ステップで、

例えば、マリンノートを有する香料として有用な3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を製造することができる。即ち、本発明によれば、複数の反応工程を必要とする既存の方法と比較して、穏和な条件で1工程又は2工程で収率良く、香料成分として有用な3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を製造することができるので、既存の方法と比べて極めて有利であり、効率的且つ経済的に3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を製造することができる。

#### 【発明の効果】

#### 【0069】

本発明の製造方法によれば、香料成分として有用な3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を1工程若しくは2工程で製造することができるので、複数の反応工程を必要とする既存の製造方法と比較して極めて有利であり、効率的且つ経済的に3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を製造することができる点に顕著な効果を奏する。また、本発明は、香料成分として有用な3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を穏和な条件で効率的に製造するための有用な中間体を提供するものである。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0070】

以下に、実施例及び参考例によって本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。なお、実施例中において用いられる測定機器及び測定条件を以下に示す。

(1) 赤外線吸収スペクトル(IR): Nicolet FT-IR AVATAR 360

neat, NaCl, film

(2) 核磁気共鳴スペクトル(NMR)

機器1): AMX-500(500MHz)(ブルーカー社製)

内部標準物質: テトラメチルシラン(CDC1<sub>3</sub>)

(3) マススペクトル(MS)

機器: TRIO 1000(VG社製)

カラム: BC WAX (0.25mm×60m)

キャリアーガス: ヘリウム

測定温度: 70 - 220 (4 / 分昇温)

(4) ガスクロマトグラフィー(GC)

機器: HP 5890A(ヒューレットパッカード社製)

カラム: HP 20M (0.25mm×25m)

(ヒューレットパッカード社製)

キャリアーガス: ヘリウム



測定温度：55 - 215 (4 / 分昇温)

検出器：水素炎イオン検出器

【実施例 1】

【0071】

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサンの合成

炭酸ナトリウム 20.57 g (0.194 mol) 及びヨウ化カリウム 3.4 g (0.02 mol) をメチルエチルケトン 510 ml に懸濁した懸濁液に、窒素雰囲気下、激しい攪拌下で、1,3 - ジクロロアセトン 20.32 g (0.160 mol)、カテコール 15.0 g (0.136 mol) 及びメチルエチルケトン 80 ml を混合した溶液を 80 の加熱還流下で 1 時間かけて滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気下で 10 時間還流反応させた後、冷却した。反応混合物から沈殿した無機塩を濾去し、濾液を減圧蒸留して黒褐色油状物 3.5 g を得た。得られた油状物を溶離液としてジクロロメタンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン 1.7 g を得た (GC 純度：80%)。これを更に溶離液としてジクロロメタンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサンを得た。純粋な生成物のスペクトルデータは以下の通りである。

10

IR (neat, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3372, 2967, 1598, 1495, 1464, 1262, 1141, 1107, 1083, 1045, 947, 842, 752.

MS (m/e, 20 eV) : 200 ( $\text{M}^+$ ), 202 ( $\text{M}^+ + 2$ )  
52, 63, 65, 77, 81, 95, 109, 110, 121, 123, 151, 165, 183

20

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm) : 3.71(1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ),  
3.76(1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 4.08(1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ),  
4.16(1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 6.89-6.96(4H, m).

$^{13}\text{C}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm) : 46.19, 67.23, 92.86, 117.17,  
117.66, 122.3, 122.7, 140.97, 141.87.

【実施例 2】

【0072】

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサンからの 3 , 4 - ジヒドロ (2H) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンの合成

30

窒素雰囲気下、炭酸ナトリウム 3.0 g (0.0283 mol)、ヨウ化カリウム 0.48 g (0.003 mol)、及び実施例 1 で得られた 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン 4.0 g (0.016 mol; 純度 80%) をアセトン 87 ml に懸濁した。この懸濁液を窒素雰囲気中で激しく攪拌下、7 時間加熱還流反応させた。反応混合物を室温まで冷却し、沈殿した無機塩を濾去し、濾液を減圧蒸留して、粗生成物として赤褐色油状物を 3.72 g 得た。得られた粗生成物を bp : 74 / 0.15 torr (20 Pa) で真空蒸留して、3,4 - ジヒドロ (2H) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン 1.9 g を得た。

40

m.p. : 36 (ジイソプロピルエーテルから再結晶したもの)。

MS (20 eV, m/e) : 164 ( $\text{M}^+$ )  
52, 63, 80, 94, 108, 121, 136.

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 4.71(4H, s), 6.96-7.02(4H, m).

【実施例 3】

【0073】

2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサン及び 3 - ヒドロキシ - 3 - クロロメチル - 6 - メチル - 1 , 4 - ベンゾジオキサンの合成

炭酸ナトリウム 6.00 g (0.057 mol) 及びヨウ化カリウム 1.00 g (0.006 mol) をアセトン 150 ml に懸濁した懸濁液に、窒素雰囲気中、激しい攪拌下

50

で、1, 3 - ジクロロアセトン 5.95 g (0.047 mol)、4 - メチルカテコール 5.00 g (0.040 mol) 及びアセトン 25 ml を混合した溶液を 56 の加熱還流下に 3 時間かけて滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気下で 1 時間還流反応させた後、冷却した。反応混合物から沈殿した無機塩を濾去し、濾液を減圧蒸留して暗色油状物 8.92 g を得た。得られた暗色油状物を溶離液としてジクロロメタンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ほぼ等モルの 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン及び 3 - ヒドロキシ - 3 - クロロメチル - 6 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサンを 7.69 g (0.036 mol) 得た (収率: 88.95%)。

スペクトルデータから、これらは 2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル体及び 3 - ヒドロキシ - 3 - クロロメチル体の 1 : 1 混合物であり、分子内ヘミケタール構造を有する誘導体であった。

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 1600, 1509, 1425, 1275, 1200, 1075, 1050, 950, 810.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 2.26 及び 2.26\* (3H, s), 3.70 及び 3.71 (1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 3.76 及び 3.76\* (1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 3.81 及び 3.84 (1H, brs), 4.06 及び 4.06\* (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.13 及び 4.14 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 6.70 及び 6.72 (1H, dd,  $J=8.2, 1.8\text{Hz}$ )

, 6.74 及び 6.76 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.81 及び 6.83 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

(\*印は、これらの化学シフトの差が 0.01 ppm よりも小さいことを示す。)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 20.6 及び 20.7, 46.28 及び 46.3, 67.4, 92.7 及び 92.9, 116.8 及び 117.3, 117.5 及び 118.0, 122.8 及び 123.2, 132.0 及び 132.5, 138.7 及び 139.6, 140.6 及び 141.5.

MS  $m/e$  (%): 214 (100,  $\text{M}^+$ ), 216 (53,  $\text{M}^+ + 2$ ) 66(60), 77(54), 91(42), 95(44), 109(79), 123(100), 124(100), 135(44), 178(3).

#### 【実施例 4】

##### 【0074】

7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンの合成 30

炭酸ナトリウム 5.12 g (0.048 mol) 及びヨウ化カリウム 0.60 g (0.004 mol) をアセトン 60 ml に加えた。この混合物に窒素雰囲気下、激しい攪拌下で、2 - ヒドロキシ - 2 - クロロメチル - 6 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン及び 3 - ヒドロキシ - 3 - クロロメチル - 6 - メチル - 1, 4 - ベンゾジオキサンの混合物 3.68 g (0.017 mol) をアセトン 10 ml に溶解した溶液を 56 の加熱還流下で 4 時間かけて滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気下で 8 時間還流反応させた後、冷却した。反応混合物から沈殿した無機塩を濾去し、濾液を減圧蒸留して暗色油状物 3.69 g を得た。得られた暗色油状物を溶離液としてジクロロメタンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン 2.58 g (0.014 mol) を得た (収率: 84.45%)。

#### 【実施例 5】

##### 【0075】

7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ (2H) - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンの合成 40

炭酸ナトリウム 5.12 g (0.048 mol) 及びヨウ化カリウム 0.60 g (0.004 mol) をアセトン 60 ml に懸濁した懸濁液に、窒素雰囲気中、攪拌下で、1, 3 - ジクロロアセトン 3.68 g (0.029 mol)、4 - メチルカテコール 3.00 g (0.024 mol) 及びアセトン 10 ml を混合した溶液を 56 の加熱還流下、4 50

時間かけて滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気下で8時間還流反応させた後、冷却した。反応混合物から沈殿した無機塩を濾去し、濾液を減圧蒸留して暗色油状物3.69gを得た。得られた暗色油状物を溶離液としてジクロロメタンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-メチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン2.58g(0.014mol)を得た(収率=59.91%)。

【0076】

#### 比較例1～5

実施例5において、炭酸ナトリウムの代わりに下記表1に示す塩を用いた以外は実施例5と同様にして反応を行った。結果を表1に併せて示す。

10

【0077】

【表1】

	塩	使用量	収率
比較例1	炭酸リチウム	3.57g (0.048mol)	0%
比較例2	炭酸カリウム	6.68g (0.048mol)	10%
比較例3	炭酸セシウム	18.64g (0.048mol)	0%
比較例4	水酸化ナトリウム	1.93g (0.048mol)	0%
比較例5	炭酸水素ナトリウム	4.06g (0.048mol)	5%

20

【0078】

この結果、本発明の炭酸ナトリウムの使用が、この反応を極めて特異的に進行させるものであることがわかる。

30

【実施例6】

【0079】

#### 7-メチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オンの合成

無水炭酸ナトリウム69.58g(0.656mol, 200mesh)、ヨウ化カリウム8.17g(0.049mol)及び4-メチルカテコール40.74g(0.328mol)をメチルエチルケトン1804mlに懸濁した懸濁液に、窒素雰囲気中、撹拌下に、1,3-ジクロロアセトン50.0g(0.394mol)及びメチルエチルケトン164mlを混合した溶液を加熱還流下、150分かけて滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気下で100分間還流反応させ、反応混合物を10℃まで冷却した後、濾過助剤を通して濾過した。濾液を60/100torr(13332Pa)で減圧蒸留した。残渣に水100ml、トルエン200g、20%塩化ナトリウム溶液100ml及び酢酸5.0gを順次加えた。この混合物を撹拌して有機相を分離し、20%塩化ナトリウム溶液(100ml)で洗浄した。有機相を減圧下(30mmHg)で蒸留し、残渣94.0gを得た。残渣を更に蒸留し、粗生成物79.23gを得た。得られた粗生成物を更に77.5-84/0.3-0.15torr(40-20Pa)で蒸留し、7-メチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン49.48g(純度:90.11%、収率:76.24%)を得た。

40

【実施例7】

50

## 【0080】

7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンの合成

炭酸ナトリウム 2 . 1 2 g ( 0 . 0 2 m o l )、ヨウ化カリウム 0 . 2 4 9 g ( 0 . 0 0 1 5 m o l ) 及びシクロヘキサノン 8 0 m l を混合した溶液に、窒素雰囲気中、撹拌下に、1 , 3 - ジクロロアセトン 1 . 5 2 g ( 0 . 0 1 2 m o l )、4 - メチルカテコール 1 . 2 4 g ( 0 . 0 1 0 m o l ) 及びシクロヘキサノン 1 0 m l を混合した溶液を加熱還流下、9 5 分かけて滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気下で 4 時間還流反応させた後、室温まで冷却した。反応混合物から沈殿した無機塩を濾去し、以下実施例 6 と同様にして後処理を行ない、7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンを収率 7 5 . 2 5 % で得た。

10

## 【実施例 8】

## 【0081】

7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンの合成

炭酸ナトリウム 5 . 1 2 g ( 0 . 0 4 8 m o l )、ヨウ化カリウム 0 . 6 0 g ( 0 . 0 0 4 m o l ) 及びアセトン 9 7 . 5 m l を混合した溶液に、窒素雰囲気中、撹拌下に、1 , 3 - ジブromoアセトン 6 . 2 6 g ( 0 . 0 2 9 m o l ) 及び 4 - メチルカテコール 3 . 0 0 g ( 0 . 0 2 4 m o l ) をアセトン 1 0 m l に溶解した溶液を加熱還流下、4 時間かけて滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気中、撹拌下で 8 時間 5 6 で還流反応させた後、冷却した。反応混合物から沈殿した無機塩を濾去し、濾液を減圧蒸留して暗色油状物を得た。得られた暗色油状物を溶離液としてジクロロメタンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン 2 . 8 4 g を得た ( 収率 : 6 5 . 9 5 % )。

20

## 【実施例 9】

## 【0082】

3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オンの合成

炭酸ナトリウム 5 . 1 2 g ( 0 . 0 4 8 m o l )、ヨウ化カリウム 0 . 6 0 g ( 0 . 0 0 4 m o l ) 及びアセトン 6 0 m l を混合した溶液に、窒素雰囲気中、撹拌下に、1 , 3 - ジクロロアセトン 3 . 6 8 g ( 0 . 0 2 9 m o l ) 及びカテコール 2 . 6 4 g ( 0 . 0 2 4 m o l ) をアセトン 1 0 m l に溶解した溶液を還流下、4 時間かけて滴下した。滴下後、反応混合物を窒素雰囲気中で 8 時間還流反応させた後、冷却した。反応混合物から沈殿した無機塩を濾去し、濾液を減圧蒸留して暗色油状物を得た。得られた暗色油状物を溶離液としてジクロロメタンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3 , 4 - ジヒドロ ( 2 H ) - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 3 - オン 2 . 3 8 g ( 0 . 0 1 4 m o l ) を得た ( 収率 : 6 0 . 4 7 % )。

30

## 【実施例 10】

## 【0083】

実施例 9 において、カテコールの代わりに下記の表 2 に示すカテコール類を用いた以外は、実施例 9 と同様にして反応を行った結果を、実施例 10 の ( 1 )、実施例 10 の ( 2 )、及び実施例 10 の ( 3 ) として次の表 2 に示す。

40

## 【0084】

【表 2】

	カテコール類	使用量	収率
実施例10の(1)	4-プロピルカテコール	3.64 g (0.024mol)	58.40%
実施例10の(2)	4-アリルカテコール	3.60 g (0.024mol)	61.30%
実施例10の(3)	4-(3-メチルブチル)カテコール	4.32 g (0.024mol)	56.80%

10

## 【0085】

この結果、一般式(5)で表されるカテコール類として各種の置換基を有するカテコール誘導体を使用しても同等な結果が得られることがわかる。

20

## 【産業上の利用可能性】

## 【0086】

本発明によれば、合成香料や医薬品などの中間体等として有用な3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オン類を穏和な条件で1工程又は2工程で、効率的且つ経済的に製造することができる。特に、近時注目を集めているマリノートを有する香料として有用な7-メチル-3,4-ジヒドロ(2H)-1,5-ベンゾジオキセピン-3-オンを効率的且つ経済的に製造することができ、産業に貢献するところ極めて大である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 マテオ アラハリン セロン

スペイン国 ムルシア 30100 ムルシア大学 エスピナルドキャンパス内 化学部有機化学  
科

(72)発明者 天野 章

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号 高砂香料工業株式会社総合研究所内