

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 10 月 30 日(30.10.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/175022 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 17/42 (2006.01) C07C 25/13 (2006.01)
C07C 17/383 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/059730
- (22) 国際出願日: 2014 年 4 月 2 日(02.04.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-091910 2013 年 4 月 25 日(25.04.2013) JP
- (71) 出願人: セントラル硝子株式会社(CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒7550001 山口県宇部市大字沖宇部 5 2 5 3 番地 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者: 渡辺 峰男(WATANABE, Mineo); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 西宮 孝之(NISHIMIYA, Takayuki); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 石井 章央(ISHII, Akihiro); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 山崎 たか子(YAMAZAKI, Takako); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 奥川 翔太(OKUGAWA, Shota); 〒3501159 埼玉県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 小林 博通, 外(KOBAYASHI, Hiromichi et al.); 〒1040044 東京都中央区明石町 1 番 2 9 号 掖済会ビル SHIGA 内外特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR IMPROVING STORAGE STABILITY OF α,α -DIFLUORO AROMATIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称: α,α -ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性の向上方法

(57) Abstract: The invention makes it possible to vastly improve the storage stability of α,α -difluoro aromatic compounds and to enable long-term storage at high purity as an industrial raw material, by adding an organic or inorganic basic compound to α,α -difluoro aromatic compounds (CF_2 group bonded directly to an aromatic ring) useful as intermediates of pharmaceuticals and agricultural chemicals.

(57) 要約: 本発明によれば、医薬・農薬の中間体として有用な、 α,α -ジフルオロ芳香族化合物 (CF_2 基が芳香環に直接結合) に無機または有機塩基性化合物を添加することにより、 α,α -ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性を飛躍的に向上し、工業原料として高純度での長期保存を可能にする。



WO 2014/175022 A1

明 細 書

発明の名称：

α ， α －ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性の向上方法

技術分野

[0001] 本発明は、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物の熱安定性および保存安定性の向上方法に関する。

背景技術

[0002] α ， α －ジフルオロ芳香族化合物は、医薬、農薬の中間体として極めて重要な化合物であるため、これまで多くの製造方法が報告されてきた（特許文献1）。該化合物の代表的な製造方法として、DASTまたはDeoxo-Fluorを用いる芳香族カルボニル化合物の脱オキシジフッ素化反応が挙げられる（非特許文献1、2）。一方、本発明に関連する技術として、 α －クロロスチレンのビニルクロリド部位をフッ化水素と反応（付加、置換）させる α ， α －ジフルオロエチルベンゼンの製造方法（非特許文献3）が開示されている。

[0003] しかし、これら公知の文献においては、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性の向上方法に関する記述はない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開2011/154298号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：J.Org.Chem.（米国），1975年，第40巻，p.574.

非特許文献2：J.Org.Chem.（米国），1999年，第64巻，p.7048.

非特許文献3：J.Org.Chem.（米国），1962年，第27巻，p.4015-4019.

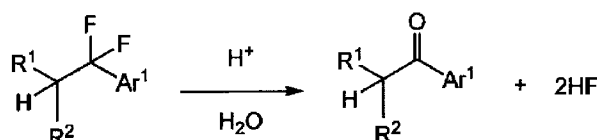
発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 従来、本発明にて用いる α , α -ジフルオロ芳香族化合物が、それ自身、必ずしも安定な化合物ではなく、非特許文献3で開示されているように、酸または水分の存在下では容易に分解反応を生じやすく、アセトフェノン体が生成する問題があった（下記スキーム1及び後述の表1～2参照。Ar¹、R¹およびR²は後述の一般式[1]と同じ）。

[化1]

<スキーム1>

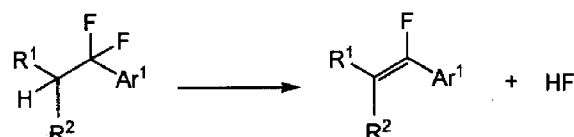


[0007] この結果に鑑み、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物を保存する際、酸分を十分取り除く必要があるが、そのためには精製工程に非常に負荷がかかることが想定される。また、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物の長期間の保存の際、系内の残存する水分により加水分解が進行することも考えられ、このことにより、加水分解に起因する品質の低下は避けられない。機能性材料の製造原料や合成中間体として採用するには極めて不利な状況である。

[0008] また、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物は、脱ハロゲン化水素反応を生じてオレフィン化合物が発生することも想定される（下記スキーム2参照。Ar¹、R¹およびR²は後述の一般式[1]と同じ）。また、このことで、副生するフッ化水素によりスキーム1のような分解が促進することも考えられる。

[化2]

<スキーム2>



[0009] 一方、冷蔵保存など低温下での保存方法も考えられるが、工業的に使用されるには大量に低温保存する必要がある。このような場合、低温に保てる大きな設備が必要となり、また常に低温の状態に保つ必要があることから、経

済的に問題がある。

[0010] このことから、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物を工業原料として大量に使用するために、室温にて安定かつ長期間の保存に耐え得る方法が必要であった。

課題を解決するための手段

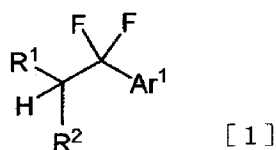
[0011] 本発明者らは、このような保存中の品質劣化を回避するため、鋭意検討を行った。その結果、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物に塩基性化合物を添加することで、保存安定性が飛躍的に向上することを見だし、上記課題が解決することを見出した。

[0012] すなわち、本発明は、[発明1]～[発明7]を骨子とする、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性の向上方法を提供する。

[0013] [発明1]

一般式[1]で示される α ， α －ジフルオロ芳香族化合物に、塩基性化合物を添加することを含む、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性の向上方法。

[化3]



[式中、Ar¹は芳香環基または置換芳香環基を表し、R¹およびR²はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、置換アルキル基、芳香環基または置換芳香環基を表す。]

[0014] [発明2]

塩基性化合物が、無機塩基性化合物または有機塩基性化合物である、発明1に記載の方法。

[0015] [発明3]

無機塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、磷酸水素二ナ

トリウム、燐酸水素二カリウム、燐酸三ナトリウム、燐酸カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、または酸化マグネシウムである、発明 2 に記載の方法。

[0016] [発明 4]

有機塩基性化合物が、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、*n*-ブチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-*n*-ブチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、テトラメチルエチレンジアミン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、ピリジン、ルチジン、2-メチルピリジン、*N*-メチルモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ジブチルアミン、ジイソプロピルアミン、アニリン、キノリン、トルイジン、オクチルアミン、酢酸ナトリウム、または酢酸カリウムである、発明 2 に記載の方法。

[0017] [発明 5]

塩基性化合物の量が、一般式 [1] で表される α , α -ジフルオロ芳香族化合物に対し、10 ppm ~ 100000 ppmであることを特徴とする、発明 1 乃至 4 の何れかに記載の方法。

[0018] [発明 6]

塩基性化合物を添加した後、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物を含む反応混合物を、そのまま反応器を密閉して保存する工程を更に含む、発明 1 乃至 5 の何れかに記載の方法。

[0019] [発明 7]

塩基性化合物を添加した後、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物を含む反応混合物を蒸留する工程を更に含む、発明 1 乃至 6 の何れかに記載の方法。

[0020] 本発明では、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物に塩基性化合物を添加することで、長時間保存しても高い化学純度で保存可能であることを見出した。また、本発明における特徴として、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物を含む混合物に仮にフッ化水素や水が存在していたとしても、塩基性化合物を添加

することで、前述のスキーム 1 で述べた、アセトフェノン体の生成がごく微妙で留まり、結果として長期の保存に耐えうる知見も得た。このことは、原料を必ずしも高い化学純度で精製しておく必要がないことを意味する。

[0021] 本発明の方法を採用することで、 α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物を長期間、高純度で保つことが可能である。工業原料としての保存及び流通を可能にする極めて有用な方法である。

[0022] 本発明の方法によれば、医薬品中間体として有用性の高い α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物に無機および有機塩基性化合物を添加することにより、 α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性を飛躍的に向上し、長期間保存しても高純度で保つことが可能となる。このことにより α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物の工業的な使用を容易にするという効果を奏する。

[0023] さらに、本発明は蒸留操作のような加熱状態あるいは分解の発生の恐れが想定される状態（加温された系）においても、分解を抑制する方法として適用できる。

発明を実施するための形態

[0024] 以下、本発明につき、詳細に説明する。本発明の範囲は、これらの説明に拘束されることはなく、以下の例示以外についても、本発明の趣旨を損なわない範囲で適宜変更し実施することができる。また、本明細書において引用された全ての刊行物、例えば先行技術文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込まれる。

[0025] 本発明は、 α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物に、塩基性化合物を添加することを特徴とする、 α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性の向上方法である。

[0026] 本発明において反応原料として用いる、式 [1] で表される α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物は、前述した特許文献、非特許文献に記載の従来公知の方法により得ることができる。

[0027] 本発明では、塩基性化合物として無機塩基性化合物または有機塩基性化合物を用いる。本発明において用いる塩基性化合物とは、特別な制限はないが

、pHが8以上となる強度を有する塩基性化合物が好ましい。

[0028] 無機塩基性化合物の種類としては、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属の炭酸水素塩、アルカリ金属の燐酸塩、アルカリ金属の燐酸水素塩、アルカリ金属のフッ化物、アルカリ土類金属の酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の炭酸水素塩等の無機塩基性化合物である。

[0029] これらの無機塩基性化合物の具体的な種類としては、アルカリ金属の水酸化物として、水酸化リチウム (LiOH)、水酸化カリウム (KOH)、水酸化ルビジウム (RbOH)、水酸化セシウム (CsOH) が、アルカリ金属の炭酸塩として、炭酸リチウム (Li_2CO_3)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、炭酸ルビジウム (Rb_2CO_3)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3) が、アルカリ金属の炭酸水素塩として、炭酸水素リチウム (LiHCO_3)、炭酸水素カリウム (KHCO_3)、炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3)、炭酸水素ルビジウム (RbHCO_3)、炭酸水素セシウム (CsHCO_3) が、アルカリ金属の燐酸塩として燐酸カリウム、燐酸ナトリウムが、アルカリ金属の燐酸水素塩として燐酸水素二ナトリウム、燐酸水素二カリウムが、アルカリ金属のフッ化物としてフッ化ナトリウム、フッ化カリウムが、アルカリ土類金属の酸化物として酸化マグネシウムが、アルカリ土類金属の水酸化物として、水酸化マグネシウム (Mg(OH)_2)、水酸化カルシウム (Ca(OH)_2)、水酸化バリウム (Ba(OH)_2)、水酸化ストロンチウム (Sr(OH)_2) が、アルカリ土類金属の炭酸塩として、炭酸マグネシウム (MgCO_3)、炭酸カルシウム (CaCO_3)、炭酸バリウム (BaCO_3)、炭酸ストロンチウム (SrCO_3) が、アルカリ金属の炭酸水素塩として、炭酸水素バリウム ($\text{Ba(HCO}_3)_2$)、炭酸水素マグネシウム ($\text{Mg(HCO}_3)_2$)、炭酸水素カルシウム ($\text{Ca(HCO}_3)_2$)、炭酸水素ストロンチウム ($\text{Sr(HCO}_3)_2$) が挙げられる。

[0030] これらのうち、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、燐酸水素二ナトリウム、燐酸水素二カリウム、燐酸三ナト

リウム、燐酸カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、または酸化マグネシウムが好ましく、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、酸化マグネシウム、フッ化ナトリウム、または炭酸水素カリウムが特に好ましい。

[0031] 一方、有機塩基性化合物としては、(a) 一級アミン、(b) 二級アミン、(c) 三級アミン、(d) 含窒素芳香族複素環式化合物、(e) イミン骨格 $-C=N-C-$ を有する有機塩基（「イミン系塩基」）、(f) アルカリ金属の酢酸塩からなる群より選ばれる有機塩基性化合物である。

[0032] 「含窒素芳香族複素環式化合物」としては、単環化合物の他に、環集合化合物、縮合環化合物も含まれる。芳香環を構成する原子数は、通常 5 ～ 30 であり、5 ～ 18 が好ましく、入手が容易で性能も優れることから原子数が 6 ～ 10 のものが特に好ましい。これらの単環化合物、環集合化合物、縮合環化合物の環上には、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、水酸基、ハロゲン (F, Cl, Br, I)、ハロゲン置換アルキル基などがさらに置換していてもよい。

[0033] これらの有機塩基の具体例は次の通りである。

[0034] (a) 一級アミン：メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、*n*-ブチルアミン、オクチルアミン、アニリン、グアニジン、トルイジンなど。

[0035] (b) 二級アミン：ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-*n*-ブチルアミン、ジブチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリンなど。

[0036] (c) 三級アミン：トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*-エチルジイソプロピルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、トリ-*n*-プロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、トリオクチルアミン、トリデシルアミン、トリフェニルアミン、トリベンジルアミン、トリス(2-エチルヘキシル)アミン、*N,N*-ジメチルデシルアミン、*N*-ベンジルジメチルアミン、*N*-ブチルジメチルアミン、*N,N*-ジメチルシクロヘキシルアミン、*N,N,N'*, *N'*-テトラメチルエチレンジアミン

、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N、N'-ジメチルピペラジン、N-メチルピペコリン、N-メチルピロリドン、N-ビニル-ピロリドン、ビス(2-ジメチルアミノ-エチル)エーテル、N、N、N、N', N''-ペンタメチル-ジエチレントリアミン、トリエタノールアミン、トリプロパノールアミン、ジメチルエタノールアミン、ジメチルアミノエトキシエタノール、N、N-ジメチルアミノプロピルアミン、N、N、N', N', N''-ペンタメチルジプロピレントリアミン、トリス(3-ジメチルアミノプロピル)アミン、テトラメチルイミノ-ビス(プロピルアミン)、N-ジエチル-エタノールアミンなど。

[0037] (d) 含窒素芳香族複素環式化合物：ピリジン、2-メチルピリジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、2, 6-ルチジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、1, 2-ジメチルイミダゾール、3-(ジメチルアミノ)プロピルイミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、プリン、1H-インダゾール、キナゾリン、シンノリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、フェナントリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、2, 2'-ビピリジン、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジル、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジル、5, 5'-ジメチル-2, 2'-ビピリジル、6, 6'-tert-ブチル-2, 2'-ジピリジル、4, 4'-ジフェニル-2, 2'-ビピリジル、1, 10-フェナントロリン、2, 7-ジメチル-1, 10-フェナントロリン、5, 6-ジメチル-1, 10-フェナントロリン、4, 7-ジフェニル-1, 10-フェナントロリンなど。

[0038] (e) イミン系塩基：1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エンなど。

[0039] (f) アルカリ金属の酢酸塩：酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど。

[0040] これらの有機塩基性化合物の中でも、メチルアミン、エチルアミン、オクチルアミン、トルイジン、アニリン、イソプロピルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-*n*-ブチルアミン、ジブチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*-エチルジイソプロピルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、トリイソプロピルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、*N*, *N*, *N*' , *N*' -テトラメチルエチレンジアミン、キノリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、*N*, *N*-ジメチルベンジルアミン、ピリジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、4-メチルピリジン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、および1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エンから選ばれるものが好ましく、これらの中でも経済性及び取り扱いの容易さから、トリエチルアミン、アニリン、キノリン、ピリジン、トルイジン、トリオクチルアミン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが特に好ましい。

[0041] なお、無機および有機塩基性化合物は、通常は単体（1種類）で使用するが、2種以上混合して使用してもよい。その際、無機塩基性化合物同士、あるいは有機塩基性化合物同士を混合するのが良く、無機塩基性化合物を2種以上を用いる場合、同一のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基を用いることが好ましい。

[0042] 無機および有機塩基性化合物の添加量は、式[1]で表される α , α -ジフルオロ芳香族化合物に対し、通常10ppm~100000ppmであり、好ましくは、100ppm~10000ppmである。10ppmより少ない場合には、十分な安定化効果が得られないので好ましくない。また、100000ppmを超える量の無機および有機塩基性化合物を加えても安定化の効果は問題ないが、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物を医薬農薬の原料として使用する場合には不純物として取り扱われるため、品質管理上好ましくない。また、長期の保存においては、その期間、状態によっては追加することもできる。

[0043] 本発明では、 α , α -ジフルオロ芳香族化合物に対し、塩基性化合物を添

加した後、反応器内にて空気もしくは窒素雰囲気下にて保存するが、後述するように、蒸留工程を取り入れることも可能である（実施例参照）。例えば、公知の方法で得られた α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物に対し、塩基性化合物を適量添加後、蒸留操作を行い、蒸留後の α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物を保存することも可能である。

[0044] 蒸留装置に関しては特に制限はなく、当業者が適宜選択することができる。また、蒸留する温度及び圧力について、常圧もしくは減圧条件等、当業者が適宜選択できる。ここでは、常圧下、 α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物が留出する温度以上に加熱するか、または減圧下、対応する温度まで加熱することができるが、 α 、 α -ジフルオロ芳香族化合物の沸点が低いことや操作の簡便さなどから、常圧下にて行うことが好ましい。

[0045] 本発明において用いる保存温度は 0°C ～ 100°C が好ましく、 0°C より低い温度でも無機および有機塩基性化合物を加えても安定化の効果は問題ないが、 0°C 未満の温度に保つには前述したように、低温に保つ設備が必要となる。また、 100°C を超える温度においても添加する無機および有機塩基性化合物を調整することにより安定化の効果は問題ないが、実際には 100°C 以上に設定しなくても本発明は十分達成できるため、エネルギーの観点からも、積極的にこの温度を設定するメリットはない。

実施例

[0046] 以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、これらの実施態様に限られない。ここで、組成分析値の「%」とは、生成物を直接ガスクロマトグラフィー（GC）によって測定して得られた組成の「面積%」を表す。また、「N. D.」とは、未検出であることを示す。

[0047] [実施例1]

20 ml の PFA 製のサンプル瓶に 4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼン 99.1%、4-ブromoアセトフェノン 0.1%、その他未確認不純物の合計が 0.8% の組成からなる試料を 10 g 入れ、HF を 0.2 g (2000 ppm) および水を 0.1 g (1000 ppm) 添加したもの

を試験体とした。これに炭酸水素ナトリウムを0.1 g (1000 ppm) 添加後、密閉し室温にて放置した。20日間経過後、このサンプルを再分析したところ、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.2%、4-ブロモアセトフェノンが0.1%、その他未確認不純物の合計が0.8%であった。

[0048] [実施例2]

20 ml のPFA製のサンプル瓶に4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼン 99.1%、4-ブロモアセトフェノン 0.1%、その他未確認不純物の合計が0.8%の組成からなる試料を10 g 入れ、HFを0.2 g (2000 ppm) および水を0.1 g (1000 ppm) 添加したものを試験体とした。これにフッ化ナトリウムを0.1 g (1000 ppm) 添加後、密閉し室温にて放置した。20日間経過後、このサンプルを再分析したところ、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.2%、4-ブロモアセトフェノンが0.1%、その他未確認不純物の合計が0.8%であった。

[0049] [実施例3]

20 ml のPFA製のサンプル瓶に4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼン 99.1%、4-ブロモアセトフェノン 0.1%、その他未確認不純物の合計が0.8%の組成からなる試料を10 g 入れ、HFを0.2 g (2000 ppm) および水を0.1 g (1000 ppm) 添加したものを試験体とした。これに酸化マグネシウムを0.1 g (1000 ppm) 添加後、密閉し室温にて放置した。20日間経過後、このサンプルを再分析したところ、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.1%、4-ブロモアセトフェノンが0.1%、その他未確認不純物の合計が0.8%であった。

[0050] [実施例4]

20 ml のPFA製のサンプル瓶に4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼン 99.1%、4-ブロモアセトフェノン 0.1%、その他未確

認不純物の合計が0.8%の組成からなる試料を10g入れ、HFを0.2g(2000ppm)および水を0.1g(1000ppm)添加したものを試験体とした。これにオクチルアミンを0.1g(1000ppm)添加後、密閉し室温にて放置した。20日間経過後、このサンプルを再分析したところ、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.1%、4-ブロモアセトフェノンが0.1%、その他未確認不純物の合計が0.8%であった。

[0051] [実施例5]

20mlのPFA製のサンプル瓶に4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼン 69.9%、4-ブロモアセトフェノン 16.2%、その他未確認不純物の合計が13.9%の組成からなるサンプルを10g入れ、これに炭酸水素ナトリウムを1g(1.0%)添加後、密閉し80℃にて放置した。8時間経過後、このサンプルを再分析したところ、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが69.8%、4-ブロモアセトフェノンが16.2%、その他未確認不純物の合計が14.0%であった。

[0052] なお、比較として、添加剤を加えない実験も行い(条件は実施例1-5と同様)、実施例1-5の結果と併せ、以下、表1に示す。

[表1]

試験体 (GC Area%)	BDFEB Br-アセトフェン その他 HF (ppm) H ₂ O (ppm)	99.09						69.87 16.19 13.94		
		実施例1		実施例2		実施例3		実施例4		実施例5
		添加剤無し		NaF		MgO		オクチルアミン		
		NaHCO ₃								
添加剤	種類	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.0	
	量	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
試験量 (g)		20~25	20~25	20~25	20~25	20~25	20~25	20~25	80	
試験温度 (°C)		—	—	—	—	—	—	—	69.80 16.22 13.98	
8時間 (GC Area%)	BDFEB Br-アセトフェン その他	98.71	99.12	99.14	99.14	99.14	99.10	—	—	
		0.37	0.09	0.10	0.10	0.10	0.09	0.09	—	
10日 (GC Area%)	BDFEB Br-アセトフェン その他	0.92	0.79	0.77	0.77	0.76	0.81	—	—	
		97.95	99.16	99.14	99.14	99.14	99.14	—	—	
20日 (GC Area%)	BDFEB Br-アセトフェン その他	1.23	0.09	0.09	0.09	0.10	0.09	—	—	
		0.82	0.75	0.77	0.77	0.77	0.77	—	—	

BDFEB : 4-ブロモ- α,α -ジフルオロエチルベンゼン
Br-アセトフェン : 4-ブロモアセトフェン

[0053] [比較例1]

4-ブロモアセトフェノンを原料にして、以下に示す方法を行った。

従来公知の方法により、4-ブロモ- α , α -ジフルオロエチルベンゼンが99.1%、4-ブロモアセトフェンが0.1%、その他未確認不純物が0.8%の組成物を調製した。これを基準とし、無添加の場合（添加剤を加えない場合）、水を1000ppm添加した場合、またはHFを1500ppm添加した場合の実験を準備し、室温にてそれぞれ放置した。3日後にそれぞれを再度分析した結果、無添加および水を添加した場合の組成は4-

ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.1%、4-ブロモアセトフェノンが0.1%、その他未確認不純物が0.8%で変化は見られなかったが、HFを添加した場合の組成は4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが98.9%、4-ブロモアセトフェノンが0.3%、その他未確認不純物が0.8%の変化が生じた。

[0054] 以上、比較例1の結果を、表2に示す。

[表2]

時間	組成(GC%)	無添加	HF添加	水を添加
		HF=0ppm H ₂ O=0ppm	HF=1500ppm	H ₂ O=1000ppm
0時間	BDFEB	99.09%	99.09%	99.09%
	Br-アセトフェン	0.10%	0.10%	0.10%
	その他不純物	0.90%	0.90%	0.90%
3時間	BDFEB	—	98.52%	99.09%
	Br-アセトフェン	—	0.40%	0.10%
	その他不純物	—	1.09%	0.81%
3日後	BDFEB	99.17%	98.87%	99.08%
	Br-アセトフェン	0.09%	0.32%	0.09%
	その他不純物	0.74%	0.81%	0.82%

BDFEB : 4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼン

Br-アセトフェン : 4-ブロモアセトフェン

[0055] [比較例2]

20mlのPFA製のサンプル瓶に4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼン 99.1%、4-ブロモアセトフェノン 0.1%、その他未確認不純物の合計が0.8%の組成からなる試料を10g入れ、HFを0.2g (2000ppm) および水を0.1g (1000ppm) 添加したものを試験体とし密閉し室温にて放置した。20日間経過後、このサンプルを再分析したところ、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが98.0%、4-ブロモアセトフェノンが1.2%、その他未確認不純物の合計が0.8%であった。

[0056] 以上のように、酸分が存在する場合は4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンの分解が顕著に進行することがわかる。また、塩基性化合物を添加しない場合、短期間ではそれほど差は大きくないものの、長期間保存した場合には、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンの分解が顕著に見られることが確認できる。

[0057] [実施例6]

内径20mm、高さ190mmのガラス分留管に、ヘリパックを高さ170mmまで充填した蒸留装置に、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼン 102.28gを仕込み、オクチルアミン 8.07gを加え蒸留精製した。蒸留前の組成はガスクロマトグラフィーの分析から、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが57.65%、4-ブロモ-アセトフェノンが15.48%、オクチルアミンが17.30%であった。その他の不純物は9.57%であった。

[0058] この蒸留によって300Pa、温度40℃の留分を分取したところ、36.07gが得られた。得られた留分の組成は4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.58%、4-ブロモ-アセトフェノンがN.D.、オクチルアミンがN.D.、その他の不純物は0.42%であった。蒸留収率は58%であった。

[0059] また、この蒸留によって得られた 留分をおよそ20℃の温度で保存したところ、3日後において、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.57%、4-ブロモ-アセトフェノンがN.D.、オクチルアミンがN.D.、その他の不純物は0.43%で、30日後においては、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.67%、4-ブロモ-アセトフェノンがN.D.、オクチルアミンがN.D.、その他の不純物は0.33%の組成であった。

[0060] [比較例3]

オクチルアミンを加えない他は、実施例6と同様の条件で、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンを蒸留精製した。蒸留によって得られた成分は、ガスクロマトグラフィーの分析より、4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが99.1%、4-ブロモアセトフェノンが0.5%、その他未確認不純物が0.4%の組成の無色透明な液体であった。これを室温にて5日ほど放置していたところ、茶色に変色し組成を再分析したところ4-ブロモ- α 、 α -ジフルオロエチルベンゼンが95.6%、4-ブロモ

アセトフェノンが2.5%、その他未確認不純物が1.8%であり。また、0.4%のHFの発生が検出された。

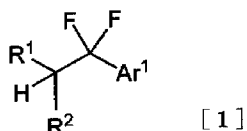
産業上の利用可能性

[0061] 本発明で対象とする α , α -ジフルオロ芳香族化合物は、医薬品中間体として利用できる。

請求の範囲

〔請求項1〕 一般式〔1〕で示される α ， α －ジフルオロ芳香族化合物に、塩基性化合物を添加することを含む、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物の保存安定性の向上方法。

〔化4〕



〔式中、 Ar^1 は芳香環基または置換芳香環基を表し、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、置換アルキル基、芳香環基または置換芳香環基を表す。〕

〔請求項2〕 塩基性化合物が、無機塩基性化合物または有機塩基性化合物である、請求項1に記載の方法。

〔請求項3〕 無機塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、磷酸水素二ナトリウム、磷酸水素二カリウム、磷酸三ナトリウム、磷酸カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、または酸化マグネシウムである、請求項2に記載の方法。

〔請求項4〕 有機塩基性化合物が、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、 n －ブチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ－ n －ブチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジ－イソプロピルエチルアミン、トリ－ n －ブチルアミン、テトラメチルエチレンジアミン、 N ， N －ジメチルアニリン、 N ， N －ジエチルアニリン、ピリジン、ルチジン、2－メチルピリジン、 N －メチルモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ジブチルアミン、ジイソプロピルアミン、アニリン、キノリン、トルイジン、オクチルアミン、酢酸ナトリウム、または酢酸カリウムである、請求項2に記載の方法。

。

- [請求項5] 塩基性化合物の量が、一般式〔1〕で表される α ， α －ジフルオロ芳香族化合物に対し、10 ppm～100000 ppmであることを特徴とする、請求項1乃至4の何れかに記載の方法。
- [請求項6] 塩基性化合物を添加した後、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物を含む反応混合物を、そのまま反応器を密閉して保存する工程を更に含む、請求項1乃至5の何れかに記載の方法。
- [請求項7] 塩基性化合物を添加した後、 α ， α －ジフルオロ芳香族化合物を含む反応混合物を蒸留する工程を更に含む、請求項1乃至6の何れかに記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C17/42(2006.01)i, C07C17/383(2006.01)i, C07C25/13(2006.01)i

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)

C07C17/42, C07C17/383, C07C25/13

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ken MATSUDA et al., The Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol.27, 4015-4020	1-7
Y		1-7
Y	JP 2012-528089 A (Bayer Pharma AG), 12 November 2012 (12.11.2012), paragraphs [0255] to [0257] & US 2010/0305111 A1 & US 2012/0135985 A1 & US 2013/0252948 A1 & EP 2435431 A1 & WO 2010/136138 A1 & DE 102009022894 A & TW 201107319 A & CN 102482270 A & KR 10-2012-0024652 A	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent 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
03 June, 2014 (03.06.14)

Date of mailing of the international search report
17 June, 2014 (17.06.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059730

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/154298 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 15 December 2011 (15.12.2011), examples & JP 2013-528192 A & US 2013/0085136 A1 & EP 2576557 A1 & AU 2011263946 A & CA 2799634 A & SG 185650 A & CN 102947307 A & EA 201291401 A & MX 2012014271 A & TW 201211045 A & AR 81642 A & AP 201206502 D	1-7
P,A	JP 2013-180975 A (Central Glass Co., Ltd.), 12 September 2013 (12.09.2013), entire text (Family: none)	1-7
P,A	JP 2013-180976 A (Central Glass Co., Ltd.), 12 September 2013 (12.09.2013), entire text (Family: none)	1-7
P,A	JP 2014-5213 A (Central Glass Co., Ltd.), 16 January 2014 (16.01.2014), entire text (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C17/42(2006.01)i, C07C17/383(2006.01)i, C07C25/13(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C17/42, C07C17/383, C07C25/13

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	Ken MATSUDA et al., The Journal of Organic Chemistry, 1962, Vol. 27, 4015-4020	1-7 1-7
Y	JP 2012-528089 A (バイエル・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト) 2012.11.12, 段落【0255】～【0257】 & US 2010/0305111 A1 & US 2012/0135985 A1 & US 2013/0252948 A1 & EP 2435431 A1 & WO 2010/136138 A1 & DE 102009022894 A & TW 201107319 A & CN 102482270 A & KR 10-2012-0024652 A	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.06.2014

国際調査報告の発送日

17.06.2014

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

水島 英一郎

4H

3968

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2011/154298 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2011.12.15, 実施例 & JP 2013-528192 A & US 2013/0085136 A1 & EP 2576557 A1 & AU 2011263946 A & CA 2799634 A & SG 185650 A & CN 102947307 A & EA 201291401 A & MX 2012014271 A & TW 201211045 A & AR 81642 A & AP 201206502 D	1-7
P, A	JP 2013-180975 A (セントラル硝子株式会社) 2013.09.12, 全文 (ファミリーなし)	1-7
P, A	JP 2013-180976 A (セントラル硝子株式会社) 2013.09.12, 全文 (ファミリーなし)	1-7
P, A	JP 2014-5213 A (セントラル硝子株式会社) 2014.01.16, 全文 (ファミリーなし)	1-7