

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4617687号

(P4617687)

(45) 発行日 平成23年1月26日(2011.1.26)

(24) 登録日 平成22年11月5日(2010.11.5)

(51) Int.Cl.

F 1

C O 7 D 213/26 (2006.01)

B O 1 D 9/02 (2006.01)

C O 7 D 213/26

B O 1 D 9/02 6 O 1 K

B O 1 D 9/02 6 O 2 E

B O 1 D 9/02 6 O 4

B O 1 D 9/02 6 O 8 A

請求項の数 7 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-69994 (P2004-69994)  
 (22) 出願日 平成16年3月12日(2004.3.12)  
 (65) 公開番号 特開2005-254144 (P2005-254144A)  
 (43) 公開日 平成17年9月22日(2005.9.22)  
 審査請求日 平成19年2月26日(2007.2.26)

(73) 特許権者 000252300  
 和光純薬工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番2号  
 (72) 発明者 佐野 武治  
 兵庫県赤穂市折方1543番地 和光純薬  
 工業株式会社 播磨工場内  
 (72) 発明者 名古屋 守  
 兵庫県赤穂市折方1543番地 和光純薬  
 工業株式会社 播磨工場内

審査官 齋藤 恵

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハロゲン化アルキルピリジニウム塩の晶析方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(1)ハロゲン化アルキルとピリジン化合物とを加熱反応させた後、(2)得られたハロゲン化アルキルピリジニウム塩を含む粗生成物を水溶性有機溶媒に加熱溶解させ、(3)得られた溶液を水溶性有機溶媒に加えることにより50 以下で晶析処理を行うことを特徴とする、ハロゲン化アルキルピリジニウム塩の製造方法。

【請求項 2】

(1)又は/及び(2)の工程を水の共存下に行う、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

(2)の工程を45～90 で行う、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 4】

水溶性有機溶媒が50～160 の沸点を有するものである、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 5】

(3)の工程を-20～50 で行う、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 6】

水溶性有機溶媒が、n-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、1,2-ジメトキシエタン又はアセトニトリルである、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 7】

ハロゲン化アルキルが塩化ヘキサデシルであり、ピリジン化合物がピリジンであり、ハロ

10

20

ゲン化アルキルピリジニウム塩が塩化ヘキサデシルピリジニウム又はその一水和物である、請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば殺菌剤、防カビ剤、清浄剤等として用いられるハロゲン化アルキルピリジニウム塩の工業的な晶析方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ハロゲン化アルキルピリジニウム塩は、例えば殺菌剤、防カビ剤、洗浄剤等に広く用いられている。 10

【0003】

ハロゲン化アルキルピリジニウム塩の合成法としては、例えばハロゲン化アルキルとピリジンとを無溶媒又は適当な溶媒中で加熱反応させた後、得られた反応液を冷却しながら目的物を晶析させる方法（例えば非特許文献 1、非特許文献 2 等参照。）等が知られている。

【0004】

しかしながら、得られた反応液そのものを冷却しながら晶析させる上記方法を工業的規模で行う場合、例えば結晶が反応容器壁面に厚く付着するため冷却効率が著しく低下する、付着した結晶を掻き落とす作業を反応容器の蓋を開口した状態で行うため異物が混入し易く医薬用途としては好ましくない、結晶の掻き落とし作業の後に再度加熱溶解させて晶析させる等の煩雑な作業を要するため作業効率が悪い等の問題を有している。 20

【0005】

このような状況下、晶析時に得られる結晶（ハロゲン化アルキルピリジニウム塩）が反応容器壁面に付着することなく効率よくハロゲン化アルキルピリジニウム塩を工業的に晶析する方法の開発が望まれている。

【0006】

【非特許文献 1】C. Lee Huyck, American Journal of Pharmacy and the Sciences Supporting Public Health, Vol.116, No.2 p.50-59 (1944)

【非特許文献 2】John W. Nelson and Stanley C. Lyster, Journal of the American pharmaceutical Association, Vol.35 p.89-94 (1946) 30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は上記した如き状況に鑑みなされたもので、反応容器壁面へ結晶が付着することなく、効率よく高純度のハロゲン化アルキルピリジニウム塩を工業的に晶析し得る方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、上記課題を解決する目的でなされたものであり、ハロゲン化アルキルとピリジン化合物とを加熱反応して得られるハロゲン化アルキルピリジニウム塩を含む粗生成物を水溶性有機溶媒に加熱溶解させ、得られた溶液を水溶性有機溶媒に加えることにより行う晶析処理を 50 以下で行うことを特徴とする、ハロゲン化アルキルピリジニウム塩の晶析方法、の発明である。 40

【発明の効果】

【0009】

本発明のハロゲン化アルキルピリジニウム塩の晶析方法は、ハロゲン化アルキルピリジニウム塩の粗生成物を水溶性有機溶媒に加熱溶解させた溶液を、水溶性有機溶媒に加えて晶析処理を 50 以下で行うことにより、従来法が有していた、例えば結晶が反応容器壁面に付着するため冷却効率が低下する、付着した結晶を掻き落とす作業を反応容器の蓋を開 50

口した状態で行うため異物が混入し易く医薬用途として好ましくない、結晶の掻き落とし作業の後に再度加熱溶解させて晶析させる等の煩雑な作業を要するため作業効率が悪い等の問題点を有することなく、効率よくハロゲン化アルキルピリジニウム塩を工業的に晶析し得る。

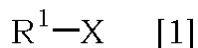
【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明に係るハロゲン化アルキルとしては、例えば一般式 [ 1 ]

【0011】

【化1】



10

【0012】

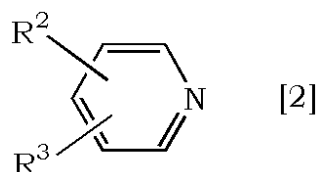
(式中、 $R^1$  は炭素数 12 ~ 20 のアルキル基を表し、 $X$  はハロゲン原子を表す。) で示されるもの等が挙げられる。

【0013】

本発明に係るピリジン化合物としては、例えば一般式 [ 2 ]

【0014】

【化2】



20

【0015】

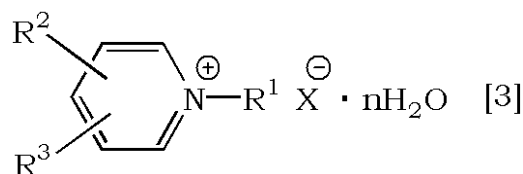
(式中、 $R^2$  及び  $R^3$  は夫々独立して、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表す。) で示されるもの等が挙げられる。

【0016】

本発明に係るハロゲン化アルキルピリジニウム塩としては、例えば一般式 [ 3 ]

【0017】

【化3】



30

【0018】

(式中、 $n$  は 0 又は 1 を表し、 $R^1 \sim R^3$  及び  $X$  は前記に同じ。) で示されるもの等が挙げられる。

【0019】

一般式 [ 1 ] 及び [ 3 ] に於いて、 $R^1$  で示されるアルキル基としては、直鎖状又は分枝状でもよく、中でも直鎖状が好ましく、通常炭素数 12 ~ 20、好ましくは 14 ~ 18、より好ましくは 16 のものが挙げられ、具体的には、例えば *n*-ドデシル基、イソドデシル基、*sec*-ドデシル基、*tert*-ドデシル基、ネオドデシル基、*n*-トリデシル基、イソトリデシル基、*sec*-トリデシル基、*tert*-トリデシル基、ネオトリデシル基、*n*-テトラデシル基、イソテトラデシル基、*sec*-テトラデシル基、*tert*-テトラデシル基、ネオテトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、イソペンタデシル基、*sec*-ペンタデシル基、*tert*-ペンタデシル基、ネオペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、イソヘキサデシル基、*sec*-ヘキサデシル基、*tert*-ヘキサデシル基、ネオヘキサデシル基、*n*-ヘプタデシル基、イソヘプタデシル基、*sec*-ヘプタデシル基、*tert*-ヘプタデシル基、ネオヘプタデシル基、*n*-オクタデシル基、イソオクタデシル基、*sec*-オクタデシル基、*tert*-オクタデシル基、ネオオクタデシ

40

50

ル基、*n*-ノナデシル基、イソノナデシル基、*sec*-ノナデシル基、*tert*-ノナデシル基、ネオノナデシル基、*n*-イコサニル基、イソイコサニル基、*sec*-イコサニル基、*tert*-イコサニル基、ネオイコサニル基等が挙げられ、中でも、例えば*n*-テトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、*n*-ヘプタデシル基、*n*-オクタデシル基等が好ましい。

【0020】

Xで示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素等が挙げられ、中でも、塩素原子又は臭素原子が好ましい。

【0021】

一般式[2]及び[3]に於いて、 $R^2$ 及び $R^3$ で示される炭素数1~3のアルキル基としては、直鎖状又は分枝状のものが挙げられ、具体的には、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

10

【0022】

一般式[3]に於いて、*n*は0又は1を表す。

【0023】

一般式[1]で示されるハロゲン化アルキルの具体例としては、例えばフッ化ドデシル、塩化ドデシル、臭化ドデシル、ヨウ化ドデシル、フッ化トリデシル、塩化トリデシル、臭化トリデシル、ヨウ化トリデシル、フッ化テトラデシル、塩化テトラデシル、臭化テトラデシル、ヨウ化テトラデシル、フッ化ペンタデシル、塩化ペンタデシル、臭化ペンタデシル、ヨウ化ペンタデシル、フッ化ヘキサデシル、塩化ヘキサデシル、臭化ヘキサデシル、ヨウ化ヘキサデシル、フッ化ヘプタデシル、塩化ヘプタデシル、臭化ヘプタデシル、ヨウ化ヘプタデシル、フッ化オクタデシル、塩化オクタデシル、臭化オクタデシル、ヨウ化オクタデシル、フッ化ノナデシル、塩化ノナデシル、臭化ノナデシル、ヨウ化ノナデシル、フッ化イコサニル、塩化イコサニル、臭化イコサニル、ヨウ化イコサニル等が挙げられ、中でも、例えば塩化テトラデシル、臭化テトラデシル、塩化ペンタデシル、臭化ペンタデシル、塩化ヘキサデシル、臭化ヘキサデシル、塩化ヘプタデシル、臭化ヘプタデシル、塩化オクタデシル、臭化オクタデシル等が好ましい。

20

【0024】

一般式[2]で示されるピリジン化合物の具体例としては、例えばピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、4-メチルピリジン、2-エチルピリジン、3-エチルピリジン、4-エチルピリジン、2-*n*-プロピルピリジン、3-*n*-プロピルピリジン、4-*n*-プロピルピリジン、2-イソプロピルピリジン、3-イソプロピルピリジン、4-イソプロピルピリジン、2,6-ジメチルピリジン、2,6-ジエチルピリジン、2,6-ジ-*n*-プロピルピリジン、2,6-ジイソプロピルピリジン、2,3-ジメチルピリジン、2,3-ジエチルピリジン、2,3-ジ-*n*-プロピルピリジン、2,3-ジイソプロピルピリジン、2,4-ジメチルピリジン、2,4-ジエチルピリジン、2,4-ジ-*n*-プロピルピリジン、2,4-ジイソプロピルピリジン、3,4-ジメチルピリジン、3,4-ジエチルピリジン、3,4-ジ-*n*-プロピルピリジン、3,4-ジイソプロピルピリジン、3,5-ジメチルピリジン、3,5-ジエチルピリジン、3,5-ジ-*n*-プロピルピリジン、3,5-ジイソプロピルピリジンが挙げられ、中でも、例えばピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、4-メチルピリジン、2,6-ジメチルピリジン、2,3-ジメチルピリジン、2,4-ジメチルピリジン、3,4-ジメチルピリジン、3,5-ジメチルピリジン等が好ましい。

30

40

【0025】

一般式[3]で示されるハロゲン化アルキルピリジニウム塩の具体例としては、例えばフッ化ドデシルピリジニウム、フッ化トリデシルピリジニウム、フッ化テトラデシルピリジニウム、フッ化テトラデシル-4-メチルピリジニウム、フッ化ヘキサデシルピリジニウム(フッ化セチルピリジニウム)、フッ化ヘプタデシルピリジニウム、フッ化オクタデシルピリジニウム、フッ化ノナデシルピリジニウム、フッ化イコシルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、塩化トリデシルピリジニウム、塩化テトラデシルピリジニウム、塩化テトラデシル-2-メチルピリジニウム、塩化テトラデシル-3-メチルピリジニウム、塩化テトラデシル-4-メチルピリジニウム、塩化テトラデシル-2,6-ジメチルピリジニウム、塩化テトラデシル-2,3-ジメチルピリジニウム、塩化テトラデシル-2,4-ジメチルピリジニウ

50

ム、塩化テトラデシル-3,4-ジメチルピリジニウム、塩化テトラデシル-3,5-ジメチルピリジニウム、塩化ヘキサデシルピリジニウム（塩化セチルピリジニウム）、塩化ヘキサデシル-2-メチルピリジニウム、塩化ヘキサデシル-3-メチルピリジニウム、塩化ヘキサデシル-4-メチルピリジニウム、塩化ヘキサデシル-2,6-ジメチルピリジニウム、塩化ヘキサデシル-2,3-ジメチルピリジニウム、塩化ヘキサデシル-2,4-ジメチルピリジニウム、塩化ヘキサデシル-3,4-ジメチルピリジニウム、塩化ヘキサデシル-3,5-ジメチルピリジニウム、塩化ヘプタデシルピリジニウム、塩化ヘプタデシル-2-メチルピリジニウム、塩化ヘプタデシル-3-メチルピリジニウム、塩化ヘプタデシル-4-メチルピリジニウム、塩化ヘプタデシル-2,6-ジメチルピリジニウム、塩化ヘプタデシル-2,3-ジメチルピリジニウム、塩化ヘプタデシル-2,4-ジメチルピリジニウム、塩化ヘプタデシル-3,4-ジメチルピリジニウム、塩化ヘプタデシル-3,5-ジメチルピリジニウム、塩化オクタデシルピリジニウム、塩化オクタデシル-2-メチルピリジニウム、塩化オクタデシル-3-メチルピリジニウム、塩化オクタデシル-4-メチルピリジニウム、塩化オクタデシル-2,6-ジメチルピリジニウム、塩化オクタデシル-2,3-ジメチルピリジニウム、塩化オクタデシル-2,4-ジメチルピリジニウム、塩化オクタデシル-3,4-ジメチルピリジニウム、塩化オクタデシル-3,5-ジメチルピリジニウム、塩化ノナデシルピリジニウム、塩化イコシルピリジニウム、臭化ドデシルピリジニウム、臭化トリデシルピリジニウム、臭化テトラデシルピリジニウム、臭化テトラデシル-2-メチルピリジニウム、臭化テトラデシル-3-メチルピリジニウム、臭化テトラデシル-4-メチルピリジニウム、臭化テトラデシル-2,6-ジメチルピリジニウム、臭化テトラデシル-2,3-ジメチルピリジニウム、臭化テトラデシル-2,4-ジメチルピリジニウム、臭化テトラデシル-3,4-ジメチルピリジニウム、臭化テトラデシル-3,5-ジメチルピリジニウム、臭化ヘキサデシルピリジニウム（臭化セチルピリジニウム）、臭化ヘキサデシル-2-メチルピリジニウム、臭化ヘキサデシル-3-メチルピリジニウム、臭化ヘキサデシル-4-メチルピリジニウム、臭化ヘキサデシル-2,6-ジメチルピリジニウム、臭化ヘキサデシル-2,3-ジメチルピリジニウム、臭化ヘキサデシル-2,4-ジメチルピリジニウム、臭化ヘキサデシル-3,4-ジメチルピリジニウム、臭化ヘキサデシル-3,5-ジメチルピリジニウム、臭化ヘプタデシルピリジニウム、臭化ヘプタデシル-2-メチルピリジニウム、臭化ヘプタデシル-3-メチルピリジニウム、臭化ヘプタデシル-4-メチルピリジニウム、臭化ヘプタデシル-2,6-ジメチルピリジニウム、臭化ヘプタデシル-2,3-ジメチルピリジニウム、臭化ヘプタデシル-2,4-ジメチルピリジニウム、臭化ヘプタデシル-3,4-ジメチルピリジニウム、臭化ヘプタデシル-3,5-ジメチルピリジニウム、臭化オクタデシルピリジニウム、臭化オクタデシル-2-メチルピリジニウム、臭化オクタデシル-3-メチルピリジニウム、臭化オクタデシル-4-メチルピリジニウム、臭化オクタデシル-2,6-ジメチルピリジニウム、臭化オクタデシル-2,3-ジメチルピリジニウム、臭化オクタデシル-2,4-ジメチルピリジニウム、臭化オクタデシル-3,4-ジメチルピリジニウム、臭化オクタデシル-3,5-ジメチルピリジニウム、臭化ノナデシルピリジニウム、臭化イコシルピリジニウム、ヨウ化ドデシルピリジニウム、ヨウ化トリデシルピリジニウム、ヨウ化テトラデシルピリジニウム、ヨウ化テトラデシル-4-メチルピリジニウム、ヨウ化ヘキサデシルピリジニウム（ヨウ化セチルピリジニウム）、ヨウ化ヘプタデシルピリジニウム、ヨウ化オクタデシルピリジニウム、ヨウ化ノナデシルピリジニウム、ヨウ化イコシルピリジニウム、又はこれらの一水和物等が挙げられ、中でも塩化テトラデシルピリジニウム、塩化テトラデシル-4-ピリジニウム、塩化ペンタデシルピリジニウム、塩化ヘキサデシルピリジニウム、塩化ヘプタデシルピリジニウム、塩化オクタデシルピリジニウム、臭化テトラデシルピリジニウム、臭化テトラデシル-4-メチルピリジニウム、臭化ペンタデシルピリジニウム、臭化ヘキサデシルピリジニウム、臭化ヘプタデシルピリジニウム、臭化オクタデシルピリジニウム、又はこれらの一水和物等が好ましく、就中、例えば臭化テトラデシル-4-メチルピリジニウム、塩化ヘキサデシルピリジニウム、塩化ヘプタデシルピリジニウム、塩化オクタデシルピリジニウム、又はこれらの一水和物等がより好ましい。

【 0 0 2 6 】

本発明に於けるハロゲン化アルキルピリジニウム塩の晶析方法は、（１）ハロゲン化ア

10

20

30

40

50

ルキルとピリジン化合物を加熱反応させた後、得られたハロゲン化アルキルピリジニウム塩化合物を含む粗生成物を水溶性有機溶媒に加熱溶解させる加熱溶解処理工程、次いで(2)得られた加熱溶解液を水溶性有機溶媒中に添加することによりハロゲン化アルキルピリジニウム塩を晶析させる晶析処理を50 以下で行う晶析処理工程、により行われる。

【0027】

本発明に於いて、ハロゲン化アルキルとピリジン化合物を加熱反応させてハロゲン化アルキルピリジニウム塩を合成する工程としては、常法により目的とするハロゲン化アルキルピリジニウム塩を製造すればよく、具体的にはハロゲン化アルキルとピリジン化合物を、無溶媒若しくは要すれば溶媒中、加熱反応させることによりハロゲン化アルキルピリジニウム塩を含む粗生成物が得られる。

10

【0028】

ピリジン化合物の使用量は、ハロゲン化アルキル1モルに対して通常0.5~10倍モル、好ましくは0.5~10倍モル、より好ましくは1~6倍モルである。

【0029】

必要に応じて使用される溶媒としては、例えばハロゲン化アルキル及びピリジン化合物を溶解し易く、反応温度を高く維持できる(即ち、沸点が高い)ものが好ましく、具体的には、例えばn-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール、シクロヘキサノール、エチレングリコール等のアルコール類、例えば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、例えば酢酸ブチル、イソ酪酸メチル等のエステル類、例えばプロピルエーテル、n-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばトルエン、キシレン等の炭化水素類等が挙げられ、中でも、例えばn-プロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、シクロヘキサノール、エチレングリコール等のアルコール類、例えば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、例えば酢酸ブチル、イソ酪酸メチル等のエステル類等が好ましい。これらは単独でも用いても二種以上を適宜組み合わせて用いてもよい。

20

【0030】

必要に応じて使用される溶媒の使用量は、ハロゲン化アルキル1モルに対して、通常0.5~5倍重量、好ましくは0.5~3倍重量である。

【0031】

尚、ハロゲン化アルキルピリジニウム塩の中でもその一水和物を得る場合には、合成処理工程中に最終生成物が一水和物となるのに足りる水の共存下で反応させればよい。

30

【0032】

この場合の水の使用量は、ハロゲン化アルキル1モルに対して、通常0.5~3倍モル、好ましくは0.5~1.5倍モルである。

【0033】

反応温度は、通常70~150、好ましくは80~130 である。

【0034】

反応時間は、反応が終了すれば特に制限はないが、通常1~20時間、好ましくは7~15時間である。

40

【0035】

当該合成処理工程は、加熱反応中の空気酸化を防ぐために例えば窒素、アルゴン等気流下で行ってもよい。

【0036】

次に、加熱溶解処理工程について述べる。

【0037】

本発明に於ける加熱溶解処理工程としては、得られたハロゲン化アルキルピリジニウム塩を含む粗生成物を水溶性有機溶媒に加熱溶解させることにより、加熱溶解液が得られる。

【0038】

50

尚、合成処理工程に於いて得られた粗生成物中に未反応の原料が多く存在する場合は、当該粗生成物を、加熱溶解処理する前に、例えば減圧濃縮等の濃縮操作を行ってもよい。

【0039】

加熱溶解処理時の温度（加熱溶解温度）は、ハロゲン化アルキルピリジニウム塩を含む粗生成物を溶解させ、次の晶析処理を効率よく行える温度であれば特に限定されないが、通常45～90、好ましくは55～75である。

【0040】

加熱溶解時に使用される水溶性有機溶媒としては、水に対する相溶性が高く且つ加熱溶解温度よりも高い沸点を有するものが挙げられ、通常50～160、好ましくは70～120の沸点を有するものが挙げられ、具体的には、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばアセトン、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、例えば1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、例えばアセトニトリル等のニトリル類等が挙げられ、中でも、例えばn-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル等が好ましい。これらは単独で用いても二種以上を適宜組み合わせ用いてもよい。

【0041】

加熱溶解時に使用する水溶性有機溶媒の使用量は、加温下で合成処理工程により得られる粗生成物を溶解し得る量であれば特に限定されないが、合成処理工程により得られる粗生成物に対して、通常1～10倍重量、好ましくは1～4倍重量である。

【0042】

また、ハロゲン化アルキルピリジニウム塩のうち、その一水和物を得る場合は、加熱溶解時に使用する水溶性有機溶媒中に水が含有されるもの（含水水溶性有機溶媒）を使用してもよく、当該含水水溶性有機溶媒中の含水量が目的物（ハロゲン化アルキルピリジニウム塩）を一水和物とするに足りる量である場合には、合成処理工程に於いて水を添加しなくてもよい。更に、合成処理工程中に添加する水分量と当該含水水溶性有機溶媒中の含水量を合わせた水分量が、目的物を一水和物とするに足りる量となるように適宜分配して水を加えてもよい。

【0043】

当該含水水溶性有機溶媒の使用量は、通常0.5～10重量%、好ましくは1～5重量%である。

【0044】

次いで、晶析処理工程について述べる。

【0045】

本発明に於ける晶析処理工程では、加熱溶解工程により得られた加熱溶解液を水溶性有機溶媒中に加えてハロゲン化アルキルピリジニウム塩を晶析させる工程を50以下に保持された状態で行う。この操作を行った後に、溶液中に晶析せずに残った目的物（ハロゲン化アルキルピリジニウム塩）を晶析させるために、この溶液を更に冷却してもよい。

【0046】

加熱溶解液を水溶性有機溶媒中に加えて晶析させる際の温度は、通常50以下、好ましくは-20～50、より好ましくは10～40に保たれる。

【0047】

晶析処理後の溶液中に残存する目的物を晶析させる際の冷却温度は、通常-20～25、好ましくは-10～20である。

【0048】

晶析処理時に使用される水溶性有機溶媒としては、水に対する相溶性が高く且つ加熱溶解温度よりも高い沸点を有するものが挙げられ、通常50～160、好ましくは70～120の沸点を有するものが挙げられ、具体的には、加熱溶解時に使用する水溶性有機溶媒の例示と同様のものが挙げられ、中でも、例えばn-プロパノール、イソプロパノール、tert-ブ

10

20

30

40

50

タノール、アセトン、メチルエチルケトン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル等が好ましい。これらは単独で用いても二種以上を適宜組み合わせ用いてもよい。

【0049】

晶析処理に使用される水溶性有機溶媒の使用量は、粗生成物中のハロゲン化アルキルピリジニウム塩を晶析し得る量であれば特に限定されないが、加熱溶解処理により得られた加熱溶解液に対して、通常0.1～2倍重量、好ましくは0.1～1倍重量、より好ましくは0.1～0.5倍重量である。

【0050】

尚、晶析処理工程に於いて、目的物であるハロゲン化アルキルピリジニウム塩を濾取した際に残った濾液を回収し、この濾液を、当該加熱溶解処理時に使用する水溶性有機溶媒の代わりに再利用してもよい。

10

【0051】

この濾液を回収・再利用することにより、濾液中に晶析せずに残っているハロゲン化アルキルピリジニウム塩を二度目の晶析処理に於いて晶析し得る為、合成から加熱溶解処理工程及び晶析処理工程を工業的に連続して行う場合は、例えばコストの削減、ハロゲン化アルキルピリジニウム塩の収率向上等の利点を有する。また、このように濾液を回収・再利用する場合、合成、加熱溶解処理及び晶析処理工程で使用する溶媒の種類を同一のもの（混合溶媒でも可能）とするのが好ましい。

【0052】

また、上記工程に於いて、ゴミや不純物を除去するために、例えば熱濾過処理、活性炭吸着処理等のその他の処理を通常この分野で行われる操作に準じてすることは任意である。

20

【0053】

本発明の晶析方法は、ハロゲン化アルキルピリジニウム塩を含む粗生成物を水溶性有機溶媒に加熱溶解させた後、得られた加熱溶解液を、50 以下の温度に保たれた水溶性有機溶媒中に加えることにより晶析処理を行う方法であり、従来法が有していた、加熱溶解液そのものを冷却し晶析させる為に例えば晶析物（ハロゲン化アルキルピリジニウム塩）が反応容器壁面に付着し冷却効率及び回収率を低下させる、壁面に付着した結晶を掻き落とす為に容器の蓋を開口しなければならず作業効率が悪いばかりか異物が混入し易く、医薬用途として好ましくない等の問題を有することなく、目的物（ハロゲン化アルキルピリジニウム塩）を反応容器壁面へ付着させることなく、効率よく高純度のハロゲン化アルキルピリジニウム塩を晶析し得る。

30

【0054】

以下、実施例及び比較例によって本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【実施例】

【0055】

実施例 1

反応容器に臭化テトラデシル 48.8kg（176モル）及び4-メチルピリジン 65.9kg（708モル）を入れ、窒素気流下100～120 で10時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、アセトニトリル 130kgを注入し、60 に加熱し溶解させた。得られた加熱溶解液を、アセトン 50kg中に攪拌しながら注入、晶析させた（この晶析時の溶液温度は25～35に保持した。）後、20 に冷却し脱液、減圧乾燥して臭化テトラデシル-4-メチルピリジニウム 60kgを白色鱗片状結晶として得た（収率：92%）。晶析時、容器壁面への結晶付着は認められなかった。

40

【0056】

実施例 2

反応容器に塩化ヘキサデシル 46.0kg（176.3モル）及びピリジン 56.0kg（708モル）を入れ、窒素気流下100～120 で10時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、5%含水アセトン/1,2-ジメトキシエタン（=1/1）混合液 130kgを注入し、55 に加熱し

50



溶解させた。得られた加熱溶解液を、アセトン 50kg中に攪拌しながら注入、晶析させた（温度は - 10 ~ 10 に保持した。）後、10 に冷却し脱液、減圧乾燥して塩化ヘキサデシルピリジニウム・一水和物 60kgを白色の微細な鱗片状結晶として得た（収率：95 %）。晶析時、容器壁面への結晶付着は認められなかった。

【 0 0 5 7 】

#### 実施例 3

反応容器に塩化ヘキサデシル 46.0kg（176.3mol）、ピリジン 56.0kg（708mol）、水 5kg及びエチレングリコール 50kgを入れ、窒素気流下100 ~ 120 で10時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、5 %含水アセトン / 1,2-ジメトキシエタン (=1/1) 混合液 130kgを注入し、55 に加熱し溶解させた。得られた加熱溶解液を、アセトン 50kg中に攪拌しながら注入、晶析させた（温度は - 10 ~ 10 に保持した。）後、10 に冷却し脱液、減圧乾燥して塩化ヘキサデシルピリジニウム・一水和物 60kgを白色の微細な鱗片状結晶として得た（収率：95 %）。晶析時、容器壁面への結晶付着は認められなかった。

【 0 0 5 8 】

#### 実施例 4

反応容器に塩化ヘキサデシル 46.0kg（176.3mol）、ピリジン 56.0kg（708mol）及び水 3kgを入れ、窒素気流下100 ~ 120 で12時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、5 %含水メチルエチルケトン 130kgを注入し、60 に加熱し溶解させた。得られた加熱溶解液を、メチルエチルケトン 50kg中に攪拌しながら注入、晶析させた（温度は20 ~ 35 に保持した。）後、20 で脱液、減圧乾燥して塩化ヘキサデシルピリジニウム・一水和物 60kgを白色鱗片状結晶として得た（収率：95 %）。晶析時、容器壁面への結晶付着は認められなかった。

【 0 0 5 9 】

#### 実施例 5

反応容器に塩化ヘキサデシル 46.0kg（176.3mol）、ピリジン 28.0kg（354mol）及び水 4kgを入れ、窒素気流下100 ~ 120 で12時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、5 %含水メチルエチルケトン130kgを注入し、60 に加熱し溶解させた。得られた加熱溶解液を、メチルエチルケトン 50kg中に攪拌しながら注入、晶析させた（温度は20 ~ 35 に保持した。）後、20 で脱液、減圧乾燥して塩化ヘキサデシルピリジニウム・一水和物 60kgを白色鱗片状結晶として得た（収率：95 %）。晶析時、容器壁面への結晶付着は認められなかった。

【 0 0 6 0 】

#### 実施例 6

反応容器に塩化ヘキサデシル 46.0kg（176.3mol）、ピリジン 56.0kg（708mol）及び水 3kgを入れ、窒素気流下100 ~ 120 で12時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、5 %含水メチルエチルケトン 130kgを注入し、60 に加熱し溶解させた。得られた加熱溶解液を、メチルエチルケトン 25kg中に攪拌しながら注入、晶析させた（温度は20 ~ 35 に保持した。）後、20 で脱液、減圧乾燥して塩化ヘキサデシルピリジニウム・一水和物 60kgを白色鱗片状結晶として得た（収率：95 %）。晶析時、容器壁面への結晶付着は認められなかった。

【 0 0 6 1 】

#### 実施例 7

反応容器に塩化ヘキサデシル 46.0kg（176.3mol）、ピリジン 28.0kg（354mol）及び水 3kgを入れ、窒素気流下100 ~ 120 で12時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、上記実施例 4 で得られた脱液（濾液）（主にメチルエチルケトン） 130kgを注入し、60 に加熱し溶解させた。得られた加熱溶解液を、メチルエチルケトン 50kg中に攪拌しながら注入、晶析させた（温度は20 ~ 35 に保持した。）後、20 で脱液、減圧乾燥して塩化ヘキサデシルピリジニウム・一水和物 62kgを白色鱗片状結晶として得た（収率：98 %）。晶析時、容器壁面への結晶付着は認められなかった。

## 【 0 0 6 2 】

## 比較例 1

反応容器に臭化テトラデシル 48.8kg (176mol) 及び4-メチルピリジン 65.9kg (708mol) を入れ、窒素気流下100～120 で10時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、アセトニトリル 130kgを注入し、60 に加熱し溶解させた。得られた加熱溶解液を冷却、晶析させ、20 で脱液、減圧乾燥して臭化テトラデシル-4-メチルピリジニウム 20kgを白色鱗片状結晶として得た(収率:31%)。晶析時、容器壁面へ結晶の付着が酷く容器開口による掻き落としを行い、最終的に乾燥品として38kgを回収した。

## 【 0 0 6 3 】

## 比較例 2

反応容器に塩化ヘキサデシル 46.0kg (176.3mol)、ピリジン 56.0kg (708mol) 及び水3kgを入れ、窒素気流下100～120 で12時間攪拌反応させ、得られた反応液を減圧濃縮した後、5%含水メチルエチルケトン 130kgを注入し、60 に加熱し溶解させた。この溶液を冷却、晶析させ、20 で脱液、減圧乾燥して塩化ヘキサデシルピリジニウム・一水和物 15kgを白色鱗片状結晶として得た(収率:24%)。晶析時、容器壁面へ結晶の付着が酷く容器開口による掻き落としを行い、最終的に乾燥品として43kgを回収した。

## 【 0 0 6 4 】

実施例 1 と比較例 1、実施例 4 及び実施例 6 と比較例 2 の比較から明らかなように、本発明の晶析方法によれば、容器壁面への付着もなく、掻き落とし作業をすることなく、高収率でハロゲン化アルキルピリジニウム塩が得られることが分かる。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

B 0 1 D	9/02	6 1 1 C
B 0 1 D	9/02	6 1 5 A
B 0 1 D	9/02	6 1 7
B 0 1 D	9/02	6 1 8 B
B 0 1 D	9/02	6 1 9 A
B 0 1 D	9/02	6 2 0
B 0 1 D	9/02	6 2 5 A

(56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 3 0 2 6 3 4 ( J P , A )  
特表 2 0 0 2 - 5 3 8 2 2 7 ( J P , A )  
特開平 0 7 - 1 2 4 4 0 1 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 2 1 3 / 2 6  
B 0 1 D 9 / 0 2