次ぎに文献²⁾に従つて作つた 4-エトオキシ-2-オキシ安息香酸 (XVII) をアルカリに溶かし大過剰 (1:20) のジメチル硫酸で熱時激しく作用させた後, 溶液をアルカリ性に保ち 3 時間水浴上で加熱した後, 冷却し, これに石灰乳を加えてよく攪拌した後濾過し濾液を酸性にすると沈澱が析出する故これをエーテルで抽出, エーテルを除きメタノールで再結晶し mp 104~106° の 4-エトオキシ-2-メトオキシ安息香酸 (XVII) の含水物を得. これを 42 時間常温で真空乾燥すれば 112~113° の融点を示しさらに 4-オクタリルレゾルシン-エチル-メチルエーテルのカメレオン酸化によつて得たエトオキシ-メトオキシ-安息香酸の無水物 mp 111~112° と混融しても融点降下せず.

京都大学医学部薬学科

Summary

Chlorination of 6-chloro-4-cyclohexylresorcinol with sulfuryl chloride gives an unstable intermediate (I), possessing one phenolic hydroxyl radical. Its methylation with diazomethane, followed by catalytic reduction results in the formation of a mono-methyl ether (V) of 6-chloro-4-cyclohexylresorcinol. In order to determine the relative positions of the phenolic hydroxyl and the methoxyl group in (V), various reactions were carried out from which (V) was assumed to be 6-chloro-4-cyclohexylresorcinol-3-methyl ether, showing the phenolic hydroxyl to be present in the 1-position and the methoxyl at 3-position.

(Received March 18, 1952)

244. 石黒武雄, 内海 勇: ピリデン同族体の接触気相酸化 (第5報*)

2,6-ルチデンから 6,6'-ジメチル- α -ピリドインの合成**

Takeo Ishiguro and Isamu Utsumi: On the Catalytic Vapor-phase
Oxidation of Pyridine Homologs. V. Synthesis of
6,6'-Dimethyl- α -pyridoin from 2,6-Lutidine.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto***)

Cislak 及び Wheeler¹⁾ は 2,6-ルチデンの接触気相酸化を行つたが, 反応生成物として何も取得出来なかつたと報告し, 又 Polyakova²⁾ はピリデン塩基の bp 140~145° の溜分を接触酸化したところ, 反応生成液には 2,6-ルチデンの大半が消失していたと報告しているだけで, 彼等はその酸化生成物に関しては何も記述していない.

著者等は始め α -ピコリン (VII) を接触気相酸化³⁾ してピリデン (VIII) を取得し, 又 γ -ピコリンの接触酸化によりイソニコチン酸*を得た経験から, 接触気相酸化によるピリデン同族体の脱メチル化反応は α 位のメチル基の特性であると考え, 2,6-ルチデン (I) の場合も同様に順次脱メチル化してピリデン (VIII) が生成するものと予想した. 然し, 2,6-ルチデンを含有する bp 142~143° の溜分を接触気相酸化した際, 期待に反してピリデンの生成は全く認められず, 又 2,6-ルチデンに対応するカルボン酸類 (V) も得られなかつたので, α, α' 位に 2 個のメチル基を有する場合は, 単に α 位に 1 個のメチル基を有する場合と異なることを知つた. 著者等は純粋の 2,6-ルチデン (I) に就き接触気相酸化を行い, その反応生成物から新化合物 6,6'-dimethyl- α -pyridoin (III) を分離証明し, 尚, 本物質は再結晶中に容易に自動酸化をうけて 6,6'-dimethyl- α -pyridil (IV) に変化し, 而かも此の化合物は興味ある phototropic substance (VI) であることを発見したので茲に報告する.

* 第4報: 本誌 72, 709 (1952).

** 日本薬学会近畿支部例会講演 Dec. 16, 1950; (同講演要旨) 薬学研究 23, 89 (1951).

*** Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) F. E. Cislak, W. R. Wheeler: C. A. 42, 4204 (1948).

2) C. A. 42, 5455 (1948).

3) 本誌 71, 533, 571, 1444 (1951).

本反応では原料の 2,6-ルチデンは特に純粋であることを必要とし、少しでも他の同族体が混在すると反応生成物は殆んど樹脂化して目的物は得られない。ピリジン塩基の bp 142~145° のものには 2,6-ルチデンの他に β -及び γ -ピコリン等が含まれるから、単に分溜によつて得た原料を使用したのでは成功しない。それ故著者等は Hanch の方法により 2,6-ルチデンを合成して之を接触酸化の原料とした。また一方でピリジン塩基から塩酸塩 (mp 232° を示すまで分別再結晶したもの) として分離精製した 2,6-ルチデンも合成品と同様に使用できることがわかり、本実験の終り頃には本品も使用した。実験方法は第 1 報³⁾ に記載した装置と滴下法に依り、また触媒は V_2O_5 (助触媒 CrO_3 , WO_3 , MoO_3)-軽石, MoO_3 (助触媒 WO_3 , V_2O_5)-軽石, MoO_3 -軽石の 3 種について行つた。そして MoO_3 を主とした触媒の方が V_2O_5 を主としたものより良い結果が得られた (Table I 参照)。従来、アルデヒド生成の目的には一般に V_2O_5 よりも MoO_3 触媒が良いとされているが、本反応に於ても 6,6'-dimethyl-pyridoin (III) がその中間体としてルチデン-アルデヒド (II) を経て生成されるものと考えらるならば、その実験結果とよく一致する。本接触気相酸化では樹脂様物質の副生が特に多く、条件の如何によつては全く樹脂化して何も結晶が得られないことが屢々あつた。 V_2O_5 触媒では反応温度は 340~360° の比較的狭い範囲で、それ以外では全く樹脂化するが、又は単に原料回収にとどまつた。然るに MoO_3 触媒の場合には 360~450° の広い温度範囲でも 6,6'-dimethyl-pyridoin の結晶が得られた。Parks 及び Allard⁴⁾ はキシレンの空気酸化を行い、無水フタル酸の収率は原料キシレンに対し空気の量を過剰にした場合に向上し、トリルアルデヒドの収率は空気とキシレンのモル比が理論値であるときに最も良好であると報告して居る。著者も本反応に於て中間体 (II) の生成を考慮し空気とルチデンの混合割合を種々に変えて検討してみた。即ち、温度 350°, ルチデン流速 0.05~0.166 cc/min の間で、それぞれ空気とルチデンの mol 比を変化した場合の収率への影響を調べた。その結果 Fig. 1 に示す如く原系の mol 比率が 2.2~4 の場合に良好な結果を示すことが分つた。尚ほ、理論値は 1.3 であるが本実験では 2.2 より以下にするときは収率の低下を示した。又原料ルチデンの導入速度は 0.166 cc/min より早くするときは

Fig. 1

4) W. G. Parks, Chauncey E. Allard: Ind. Eng. Chem. 31, 1162 (1939).

如何に空気量を調節しても, また mol 比を理論値に近づけても pyridoin を取得することができなかった。

反応生成液から分離された結晶は赤橙色柱状, mp 200° であるが, この結晶を溶媒に溶かしてゆつくり時間をかけて再結晶すると mp 173° の黄色柱状晶に変る。この変化は空気に触れるとき殊に顕著に進むことが知られた。分析の結果, 前者は $C_{14}H_{14}N_2O_2$ (III) で, 後者はこれより水素1分子だけ減少した $C_{14}H_{12}N_2O_2$ (IV) に相当することがわかった。又黄色結晶 (IV) を白金触媒で接触還元を行うと1分子に相当する量の水素ガスを吸収して再び元の赤橙色結晶 (III) に戻ることが知られた。(III) はまた之を過マンガン酸カリ或は硝酸で酸化するときにも容易に (IV) になることが確認された。それ故に (III) が再結晶中に容易に (IV) になるのは自動酸化現象によるものであることも明かになった。(IV) をデオキサンに溶解し過酸化水素で酸化すると65%以上の収率で6-methylpicolinic acid (V) が得られ, これは2,6-ルチデン (I) の $KMnO_4$ 酸化によつて得られた酸 (V) と一致した。尚 (III) からは無色柱状のモノアセチル誘導体 ($C_{16}H_{16}N_2O_3$, mp 130°) をつくることができた。

以上の事実から2,6-lutidine (I) の接触気相酸化により生成された赤橙色結晶は6,6'-dimethyl- α -pyridoin (III) であり, 黄色結晶は6,6'-dimethyl- α -pyridil (IV) であることが証明された。尚, (IV) なる黄色結晶を光線にあてると緑色に変わり, 之を暗所に置くときは再び元の黄色にかえる性質を有し, 所謂 phototropy 現象を示す珍しい物質であることを知った。

終りに臨み, 本研究費の一部は1949年度文部省科学試験研究費によつたので, こゝに厚く感謝の意を表する。又実験に協力された木村滋, 加久間元之助両学士並びに研究材料を提供された田辺製薬株式会社に対し厚く感謝する。

Table I

Exper. No.	Catalyst		Temp. (°C)	Velocity (cc./min.)		Mol. Ratio Air/Lutidine	Lutidine (cc.)		Yield	
	Main catalyst	Promoter		Lutidine	Air		Used	Unchanged	Product (mg.)	wt. %
5	V_2O_5	CrO_3, MoO_3, WO_3	350	0.05	280	5.08	10	4.5	220	4.3
10	"	" " "	350	0.05	280	5.08	10	8	trace	—
20	"	" " "	350	0.084	280	4.06	10	6.0	246	6.6
21	"	" " "	350	0.118	280	3.04	10	6.5	212	6.5
22	"	" " "	350	0.166	280	2.03	10	6.0	158	4.2
23	"	" " "	350	0.166	300	2.21	10	6.5	251	7.7
24	"	" " "	350	0.166	430	2.66	10	5.5	306	7.3
25	MoO_3	—	350	0.05	280	5.08	10	8	trace	—
26	"	—	370	0.166	430	2.66	10	6.2	262	7.4
28	"	—	390	0.066	310	5.3	10	5.2	377	8.4
29	MoO_3	V_2O_5, WO_3	350	0.066	310	5.3	10	8	trace	—
30	"	" "	360	0.100	310	4.5	8	5	270	9.7
40	"	" "	420	0.133	310	3.5	12	7	654	14.0
41	"	" "	430	0.400	310	1.1	10	4.7	40	0.8
42	"	" "	420	0.160	310	2.4	10	5	283	7.5

実 験 の 部

反応条件と収得率 触媒の種類, 反応温度, ガス通導速度, 2,6-ルチデンと空気の割合, 6,6'-dimethyl- α -pyridoin の収率等は一括して Table I にかゝげた。この収率欄で生成物とは粗製の6,6'-dimethyl- α -pyridoin の結晶をいう。先づ α -ピコリンの接触気相酸化の場合最も活性温度範囲が広く且つ最高の収率を示した V_2O_5 -(CrO_3 - MoO_3 - WO_3)-軽石を使用してみた。然し, その収率は最高7.7%程度であり活性温度範囲 (340~360°) も狭く, 寧ろ引続き実施した MoO_3 -軽石, MoO_3 -(V_2O_5 - WO_3)-軽石触媒の方が活性温度範囲広く (360~450°), dimethyl-pyridoin の収率も良好であつた。特に420°では14.0%という最高率を示した。温度が高い程変化率は上昇するが, 原料回収率は減少する。 MoO_3 の揮散をできるだけ少くし触媒の寿命を長く保つためには420°以下で反応した方がよい。反応留出液は反応が目的通り進行しているときは赤色を呈し, 粘稠な液となつて留出して来る。然し, 未だ活性温度に達しないときには留出液の粘性少く僅かに着色した液となつて留出。又温度が

高すぎるときは濃褐色を呈し、分解ガスの発生も甚だしく、留出液は2液層となる。従つて反應に慣れるに従ひ留出液の状態を観察しながら温度、ガス通導量などを調節。

6,6'-Dimethyl- α -pyridoin の分離 反應生成液は暗赤色の粘稠な液である。之を減圧濃縮すると未変化のルチヂン及び水が留出し、残渣として樹脂状物質に混在して結晶が析出。冷アルコールで洗滌すると赤橙色の結晶が分離。なお留出液を苛性カリで脱色し、更に精留して得られた比較的初留分のものについて過塩素酸によりピリヂンの生成を確認せんとしたが、全くその存在は認められなかつた。回収塩基は bp 143° で留出し、picrate にしてそれが未変化ルチヂンであることを確認。

分離された結晶はアセトンから出来るだけ速かに再結晶すると赤橙色柱状、mp 200° の結晶となる。然しこの再結晶の際に結晶析出を普通にゆつくりと行う時は mp 173° の黄色柱状結晶を得。これは再結晶中に空気酸化をうけて変化するためであるから、できるだけ速かに処理しなければならぬ。溶媒に対する性質は兩者とも冷水、温水に不溶、石油エーテル、ベンゼン、冷アルコール、冷アセトンに難溶、エーテル、ベンゼン、温アルコール、温アセトン、弱酸性溶液に易溶。赤橙色結晶の分析値は $C_{14}H_{14}N_2O_3$ 即ち 6,6'-dimethyl- α -pyridoin に一致した。計算値 C 69.38, H 5.83, N 11.57, 分子量 242, 実験値 C 69.24, H 5.68, N 11.38, 分子量 (Rast 法) 236。

6,6'-Dimethyl- α -acetylpyridoin 6,6'-dimethyl- α -pyridoin 200 mg, 無水酢酸ソーダ 200 mg, 無水酢酸 750 mg を弱火で 1~2 分還流した後、之を放置すると固化。冷水で洗滌すると褐色の不純な結晶が残る。之をアルコールに溶かしエーテルを加えると先づ混在した樹脂状物質が析出するからこれを汫去し、汫液より微かに着色した結晶を得。更にアセトンから再結晶。mp 130°, 無色プリズム晶 60 mg. $C_{16}H_{16}N_2O_3$ 計算値 C 67.6, H 5.6, 実験値 C 67.97, H 5.91。

6,6'-Dimethyl- α -pyridil (1) Autoxidation 6,6'-dimethyl- α -pyridoin 100 mg を 95% アルコール 20 cc にとかし湯浴上で加温。最初橙色の溶液は数分で深赤色となり、其の後次第に褪色して黄色となる。放冷すると mp 173° の黄色結晶 60 mg が析出。 $C_{14}H_{12}N_2O_2$ 計算値 C 70.0, H 5.0, N 11.7, 分子量 240, 実験値 C 69.98, H 5.03, N 11.41. 分子量 (Rast 法) 230。

(2) $KMnO_4$ 酸化 6,6'-dimethyl- α -pyridoin 180 mg をアセトン 25 cc に溶解し、 $KMnO_4$ 80 mg を含む水溶液 2 cc を徐々に滴下。 $KMnO_4$ の紫色は直ちに褪色して褐色の沈澱が出来、汫去すると汫液は黄色である。之に水を過剰に注加すると mp 173° の美麗な黄色柱状結晶 105 mg を得。上記自動酸化によつて得た 6,6'-dimethyl- α -pyridil と混融しても融点降下せず。

(3) 硝酸酸化 6,6'-Dimethyl- α -pyridoin 200 mg を濃硝酸 1 g の中に加えると直ちに激しく溶解して、次に器壁に白色結晶が析出。之を湯浴上で加熱還流した後少量の水を加えて稀釈し、炭酸カリ溶液を発泡しなくなる迄注加しアルカリ性になると黄色の無晶形物質が析出。アルコールから再結晶。mp 173° の黄色結晶 80 mg を得。上記 6,6'-dimethyl- α -pyridil と混融して融点降下せず。

6,6'-Dimethyl- α -pyridil の接触還元 6,6'-dimethyl- α -pyridil 80 mg, Adams 法によつて製した酸化白金 5 mg, 及び 95% エタノール約 30 cc と共に水素気流中温度 18° で振盪、開始後 90 分で 8.5 cc の水素を吸収し、これ以上の吸収は認められなかつた。pyridoin に還元されるための理論値は 8.8 cc である。反應終了後、水素気流中で汫過し、橙色の汫液に水を加えると赤橙色結晶が析出。mp 197~198° で 6,6'-dimethyl- α -pyridoin と混融しても融点降下せず。

6,6'-Dimethyl- α -pyridil の H_2O_2 による酸化分解 6,6'-dimethyl- α -pyridil 100 mg, デオキシサン 20 cc, 30% 過酸化水素水 1.5 cc を 50~60° の湯浴上で 1 時間攪拌すると最初黄色であつた溶液は全く無色となる。溶媒をとばすと白色針状結晶が析出。ベンゼンより再結晶。mp 128° の白色結晶 65 mg。別に 2,6-lutidine の $KMnO_4$ 酸化によつて製した 6-methyl-picolinic acid と混融しても融点降下しないから、本品は 6,6'-dimethyl- α -pyridil 分子が半分に分れて 6-methyl-picolinic acid になつたことが証明された。收得率は理論値の 55.8%。

京都大学医学部薬学部

Summary

By the passage of a mixture of 2,6-lutidine (I) and air over a catalyst, 6,6'-dimethyl- α -pyridoin (II), $C_{14}H_{14}O_2N_2$, was obtained as orange red prisms, m.p. 200°. Unless (I) used for this catalytic vapor-phase oxidation is pure, the yield of (II) becomes very poor. The catalyst $MoO_3(WO_3$ and V_2O_5 as promoters)-pumice stone was found to be better than $V_2O_5(WO_3$, MoO_3 and CrO_3 as promoters). (II), during its recrystallization, easily underwent autoxidation to 6,6'-dimethyl- α -pyridil (III), $C_{14}H_{12}O_2N_2$, as yellow prisms of m.p. 173°. (II) is also easily oxidized to (III) by potassium permanganate or conc. nitric acid. Reduction of (III) with Pt-catalyst returns it to (II). A monoacetyl derivative of (II) was obtained as colorless prisms, m.p. 130°. Oxidation

of (III) with hydrogen peroxide in dioxane gives, with a good yield, 6-methylpicolinic acid. 6,6'-Dimethyl- α -pyridil crystals are tinted green when exposed to light but the color changes back to the original yellow when allowed to stand in the dark.

(Received March 19, 1952)

245. 石黒武雄, 内海 勇: ピリデン同族体の接触気相酸化 (第6報)

キナルデンよりキナルドインの合成*

Takeo Ishiguro and Isamu Utsumi: On the Catalytic Vapor-phase Oxidation of Pyridine Homologs. VI. Synthesis of Quinaldoin from Quinaldine.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

著者等は前報で 2,6-lutidine の接触気相酸化により 6,6'-dimethyl- α -pyridoin (V, R=CH₃) を合成し、更にその自働酸化によつて得られる 6,6'-dimethyl- α -pyridil (VI, R=CH₃) は phototropy 現象を呈する興味ある新物質であることを報告した。そしてこの物質を液相反応により合成せんとしたが、接触反応の中間体と考えられる 6-methylpyridine aldehyde (文献未知) の合成が困難なために之を断念した。ピリドイン類似の構造を有する化合物については、H. Kaplan¹⁾氏は quinaldine (I) を SeO₂ で酸化して quinaldoin (III) を得、又 R. Scholl と H. D. Wallenstein 氏等²⁾は 1-methylantraquinone を MnO₂ で酸化してベンゾイン化合物を得ているほか、最近では著者等の研究とは全く独立に Mathes 氏等³⁾も亦ピリデン同族体の気相酸化を行い、化合物 (V) と (VI) (R=H, CH₃) を得たことを報告している。著者等は quinaldine を接触気相酸化する場合にも液相反応の場合と同様に quinaldoin を生成するか、或は α -picoline の場合の如く脱メチル化して quinoline が出来るかは興味ある問題であると考えたので、今回 quinaldine の接触気相酸化を実施してみた。尙 quinaldine の接触気相酸化に関しては、未だ一つの文献も報告されていない。ただ、Yu. S. Zal'kind と V. V. Késarev 氏等⁴⁾は quinoline の接触気相酸化を行い、V₂O₅ を触媒として、400° では不変、420~430° では CO₂, H₂O, NH₃, N 酸化物に分解すると報告しているだけである。著者等も亦予試験的に quinoline の接触酸化を試みてみたが何も結果は得られなかつた。

Table I Catalytic Vapor-phase Oxidation of Quinaldine.

Exper. No.	Catalyst	Promoter	Temp. (°C)	Velocity (cc./min.)		Quinaldine used (g.)	Quinaldine unchanged (g.)	Reaction Product (mg)		Yield (wt %)
				Quinaldine	Air			Quinaldoin	Yellow crystal	
4	V ₂ O ₅	MoO ₃ , WO ₃ , CrO ₃	480	0.06 ~0.13	250	12.3	8	55	80	3.1
6	V ₂ O ₅ , MoO ₃	CrO ₃	360~380	0.06 ~0.13	200~250	6.3	3.7	10	2	0.5
11	MoO ₃	V ₂ O ₅ , WO ₃	450	0.05 ~0.08	200	12.3	6	210	225	6.9
12	"	" "	470	0.03 ~0.04	170	10.6	5	210	250	8.0
13	WO ₃	MoO ₃ , V ₂ O ₅	480	0.02 ~0.03	110~150	5.5	3.3	15	25	1.8

* 日本薬学会近畿支部例会講演, Dec. 16, 1950; (同講演要旨) 薬学研究 24, 90 (1951).

1) Kaplan: J. Am. Chem. Soc. 63, 2654 (1941).

2) Scholl, Wallenstein: Ber. 69, 503 (1936).

3) Wilhelm Mathes, Walter Sauermilch, Theo Klein: Chem. Ber. 84, 452 (1951).

4) Zal'kind, Késarev: C. A. 31, 5790 (1937).