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).

次に著者等は前報で 2,6-lutidine について行つたと同様にして quinaldine の接触気相酸化を行つた。原料 quinaldine は Doebner-Miller の方法に従いアニリンとパラアルデヒドから合成し、その bp₁₂ 115~120° で溜出する部分を使用した。触媒には Table I に記したように、V₂O₅, MoO₃, WO₃, Cr₂O₃ を種々に組合せたものを用いた。この結果からみると、実験番号 11, 12 に示されるように MoO₃ を主とした触媒が最良であつた。

反応生成物は暗赤色の粘調の液体であるが、これを実験の部に詳述せる如く処理して quinaldoin (III) (褐色柱状又は板状, mp 233° (decomp)) を分離した。quinaldoin は之をデオキサン、アルコール等から再結晶していると、その間に容易に自動酸化をうけて quinaldil (IV) (黄色長針状, mp 269°) になる。(III) はまた KMnO₄ 又は濃硝酸で酸化すると一層速かに (IV) になる。(IV) は之を Adams の酸化白金を触媒にして接触還元すると水素 1 mol に相当するだけ吸収して再び元の (III) にかえる。以上の変化は前報に於て述べた 6,6'-dimethyl- α -pyridoin (V, R=CH₃) の場合と全く同じであつた。

Kaplan⁵⁾氏は quinoline aldehyde (II) のベンゾイン縮合により quinaldoin を合成して、これを黄色結晶, mp 269~271° と記載しているが、これは著者等が証明した quinaldil (IV) の性質と一致するものである。Kaplan 氏は彼の実験に於て、生成した褐色沈澱(おそらくこれが quinaldoin ならん)をデオキシサンに溶かして 1 時間還流してから再結晶したと記しているから、その間に自動酸化によつて既に quinaldil に変化してしまつていないことに気付かなかつたものと思われる。尙、F. Linker と R. L. Evans⁶⁾氏等はこの Kaplan 氏の報告に従い、同じくデオキサン溶媒で quinaldine の SeO₂ 酸化を行い、褐色針状の quinaldil (mp 175°) を得、次に之を SnCl₂ と HCl で還元して quinaldoin をつくりその融点を mp 135° と記している。上記の如く quinaldoin 並に quinaldil の融点の記載は研究者によつて夫々違つている。次に一括して之を示す。

Substances	Formula	Kaplan	Linsker and Evans	Ishiguro and Utsumi
Quinaldoin	C ₂₀ H ₁₄ O ₂ N ₂	269~271°	135°	233° (decomp)
Quinaldil	C ₂₀ H ₁₂ O ₂ N ₂	—	175°	269°

C. Harries と G. H. Lénárt 氏等⁷⁾は pyridyl aldehyde から α -pyridoin (V, R=H) を合成し、アルコールから数回再結晶し、黄色針状, mp 156° の結晶を得ており、次にこの pyridoin を HNO₃ で酸化して淡澄黄色, mp 154~155° の α -pyridil (VI, R=H) を得ているが、自動酸化について何も述べていない。一般にベンゾイン型の化合物は容易に空気酸化をうけてベンデル型になる性質が強い。例えば furoin⁷⁾はそのアルカリ性アルコール溶液に空気を通じると酸素を吸収して定量的に furil を生成する。この際、溶液は一旦緑色になり、其後次第に褪色して黄色となる。benzoin もそのアルカリ性溶液に空気を通じると一旦強く紫色を呈し、その後次第に褪色して黄色となり、benzil を析出する。斯る通性は著者等の実験により窒素異項環を含むベンゾイン型化合物にも当てはまることを知つた。即ち 6,6'-dimethylpyridoin はアルコール溶液で容易に自動酸化をうけて 6,6'-dimethylpyridil になるが、その際に溶液の色は最初褐色のものが一旦濃赤色となつて其の後次第に褪色して黄色となり、放冷すると黄色の結晶を析出する。quinaldoin から quinaldil への変化も全く同様に行われる。何れの場合にも酸化の途中で一旦強く呈色することがこの種類の反応の特徴であることがわかつた。

著者等は前報⁸⁾に於て α -picoline の接触気相酸化によつて直接 pyridine の生成することを報告したが、今回更に quinaldine の接触酸化により quinoline が生成するか否かを確かめるために、反応生成液について種々

5) Linsker, Evans: J. Am. Chem. Soc. **68**, 947 (1946).

6) Harries, Lénárt: Ann. **410**, 95 (1915).

7) E. Fischer: Ann. **211**, 218 (1882).

8) 石黒: 本誌 **71**, 533, 571 (1951).

Table II R-CH(OH)-CO-R $\xrightarrow{\text{Autoxidation}}$ R-CO-CO-R

	Autoxidation	R	Colour change of solution
I	Furoin $\rightarrow$ Furil		green to yellow
II	Benzoin $\rightarrow$ Benzil		violet to yellow
III	α -Pyridoin $\rightarrow$ α -Pyridil
IV	6,6'-Dimethylpyridoin $\rightarrow$ 6,6'-Dimethylpyridil		red to yellow
V	Quinaldoin $\rightarrow$ Quinaldil		crimson to yellow

quinoline の確認試験を行つてみたが、然し、すべて陰性であつた。ただ留出液中から少量の quinoline aldehyde を phenylhydrazon として分離することができた。故に quinaldin の接触気相酸化では主として quinaldoin を生成し、quinoline も quinoline-2-carboxylic acid も生成しないことを知つた。

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茲に厚く感謝の意を表する。また本研究に際し種々御便宜を与えられた田辺製薬株式会社に深謝する。

実 験 の 部

Quinoline の接触気相酸化 触媒として V_2O_5 を主とし MoO_3 , WO_3 , CrO_3 を助触媒として加えたものを使用した。キノリン流速 0.07 cc/min, 空気流速 300 cc/min で反応温度を変化しつつ検討した。380° 以下では反応は殆んど進行せず、その酸素の消費状態も 10% 以下であるが、390° を越えると急に反応は激しくなり殆んど 100% 近くの酸素を消費する。400~500° の間で反応してみたが、その反応留出液は暗褐色を呈し、反応生成物としてはキノリン酸もニコチン酸を得られなかつた。

Quinaldine の接触気相酸化 先づ quinoline の場合と同じ触媒を用い、その酸素の消費状態を調べてみたところ、反応結果は quinoline の場合と全く異なり、反応温度 310° 以下では殆んど変化は認められないが 310° を越えると次第に酸素の消費状態は上昇し、340° では 50% の酸素を消費し、350° に於いては 70% の酸素を消費して、而かも、その反応生成液は 2,6-lutidine の場合と同様暗赤色を呈し非常に粘稠であつた。触媒は V_2O_5 よりも MoO_3 を主としたものの方が優れていた (Table I 参照)。この場合には反応温度は 450~480° で行うのがよく、ガス通導速度は α -picoline, 2,6-lutidine の場合よりも遅く、0.042 cc/min 位が適当で、0.05 cc/min より早くすると収率は低下する。従つて空気の導入も 200 cc/min 附近が良好であつた。

生成液はこれを放置するときは微量ながら褐色結晶が析出する。然し、之を減圧濃縮して未変化の quinaldine を回収すると残留物は完全に樹脂化して目的物を得ることは出来なかつた。次に反応生成液を直接水蒸気蒸留して未変化の quinaldine を分離し、同時に目的物を収得することに成功した。即ち、先づ暗赤色の生成液を水蒸気蒸留すると未変化の quinaldine が留出する。褐色の残渣は樹脂状物質と混在して熱水中に沈着する。熱水を直ちに汙過すると、汙液から黄色結晶 (mp 192°) が析出する。残渣をアルコールで洗滌すると樹脂状物が除去されて褐色の柱状又は板状の結晶, mp 233° (decomp) を得。 $C_{20}H_{14}O_2N_2$ (quinaldoin) 計算値 C 76.43, H 4.46, N 8.91, 分子量 314, 実験値 C 76.81, H 4.47, N 8.78, 分子量 308 (Rast 法)。前記 mp 192° の黄色結晶は温水に易溶、冷水に難溶、アルコール、アセトンに易溶、酸としての特性はない。この結晶は然し少量であつたのでそれ以上の検討はしなかつた。

Quinaldine の SeO_2 による液相酸化 アルコール又はデオキサン溶媒にして quinaldine の酸化を行つた。 SeO_2 は新たに製造したものを用いた。Table III はその結果を示す。特に No. 5 は新製 SeO_2 を更に昇華したものである。

Kaplan¹⁾ はデオキサンを溶媒にして、新製の SeO_2 を用いると quinoline aldehyde (収率 50%) のみ得られ、quinaldoin は得られないが、之に反し調製してから 1 年を経過した SeO_2 を用いるときは quinaldoin だけ得られ (収率 80%), quinoline aldehyde は得られなかつたと述べている。又 Linsker 等²⁾ は 7 年前に製し

Table III Oxidation of quinaldine with SeO_2

Exper. No.	Quinaldine (g.)	Solvents* (cc.)	SeO_2 (g.)	H_2O (cc.)	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Time (hr.)	Quinoline aldehyde		Quinaldoin	
							(g.)	(wt. %)	(g.)	(wt. %)
1	15.9	A. 145	13	5	50	6	1.5	9.4		
2	3.2	A. 29	2.6	1	80	3	0.01	0.3	0.34	10.6
3	3.2	D. 29	2.6	2	80	3	1.3	40.6	0.02	0.6
4	3.2	A. 31	2.6	2	80	3	—	—	0.45	14.0
5	12.3	D. 107	11	5	80	4	0.9	7.3	4.80	39.0

* A.=Alcohol; D.=Dioxane

た SeO_2 をそのまま使用したところ前述の如く mp 175° の quinaldil を得たと云っている。著者等は新製の SeO_2 を直に使用したが、Table III に示す如く、反応条件（主として時間と温度）により quinoline aldehyde を多く生成する場合と、quinaldoin を多く生成する場合とあることを知った。アルコール溶媒の場合には一般に quinaldoin を多く生成するが、収率はデオキサンの場合よりも低い。Table III No. 1 は quinaldoin の分離を行わなかつたもの、No. 5 は 4 時間、 $80\sim 90^{\circ}$ で反応した後 20 時間放置してから分離処理したものである。尚反応液から、気相酸化の場合に得られた mp 192° の黄色結晶を検索したが、これを認めることはできなかった。quinoline aldehyde を 50%アルコールにとかし KCN を加えてベンゾイン縮合を行う。理論値の 94%の収量で quinaldoin を得。

Quinaldoin から quinaldil の生成 (1) 自働酸化 quinaldoin 100 mg を 95%アルコール 80 cc に加温溶解する。最初茶褐色の溶液は数分後に深赤色となり、次第に褪色して黄色の溶液となる。之を放冷すると黄色結晶が析出する。収量 30 mg, mp 269° . $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ (quinaldil) 計算値 C 76.92, H 3.85, N 8.97, 分子量 312, 実験値 C 76.89, H 3.85, N 8.95, 分子量 305 (Rast 法)。

(2) KMnO_4 酸化 quinaldoin 200 mg をアセトン 80 cc にとかし、 KMnO_4 70 mg を加えて酸化する。quinaldil の黄色結晶 90 mg を得。

(3) 硝酸酸化 quinaldoin 200 mg を濃硝酸 1 g にとかし、1 時間水浴上で加熱した後、これに冷水を加え、更に K_2CO_3 を加えてアルカリ性になると黄色結晶が析出する。アルコールから再結晶し quinaldil 85 mg を得。

Quinaldil の接触還元 quinaldil 75 mg をピリジン 30 cc にとかし、Adams 氏の酸化白金 6 mg を加え、温度 31° で、水素還元を行う。30 分間で水素 8.2 cc だけ吸収し、それ以上は吸わなくなつた。quinaldoin に還元されるための計算値は H_2 7.4 cc である。褐色柱状, mp 233° (decomp) の結晶を得。

京都大学医学部薬学科

Summary

By passing a mixture of quinaldine (I) and air over a catalyst of V_2O_5 , MoO_3 and WO_3 , heated to $450\sim 480^{\circ}$, quinaldoin (III), $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$, was isolated from the product as brown microprisms, m.p. 233° (decomp.), with a very small amount of quinoline aldehyde (II). During its recrystallization from a mixture of dioxane and alcohol, (III) undergoes autoxidation to give quinaldil (IV), $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$, as yellow, long needles, m.p. 269° . Oxidation of (III) with potassium permanganate or conc. nitric acid easily changes it to (IV), which returns to (III) on catalytic hydrogenation with PtO_2 . This relationship is the same as that seen with 6,6'-dimethyl- α -pyridoin and 6,6'-dimethyl- α -pyridil. Catalytic vapor-phase oxidation of (I) failed to yield quinoline or quinoline-2-carboxylic acid. Oxidation of (I) with SeO_2 in dioxane or alcohol, chiefly gives (II) with a small amount of (III), or *vice versa*, according to the reaction conditions. The yield ratio of (II) and (III) was found to be independent of the freshness or age of SeO_2 .

(Received March 25, 1952)