

N,N-ジメチルアニリンの陽極酸化反応による 4,4'-メチレンビス
(*N,N*-ジメチルアニリン) の生成機構

道田 隆,^{*,a,b} 大澤依里子,^a 山岡由美子^{a,b}
神戸学院大学薬学部,^a ハイテクリサーチセンター^b

**Formation Mechanism of 4,4'-Methylenebis(*N,N*-dimethylaniline) by the
Anodic Oxidation of *N,N*-Dimethylaniline**

Takashi MICHIDA,^{*,a,b} Eriko OSAWA^a, and Yumiko YAMAOKA^{a,b}
Faculty of Pharmaceutical Sciences^a and High-tech Research Center,^b Kobe-Gakuin University,
Ikawadani-cho, Nishi-ku, Kobe 651-2180, Japan

(Received August 9, 2001; Accepted September 6, 2001)

Preparative constant-current electrolysis of *N,N*-dimethylaniline (100 mM, DMA) was carried out in dry acetonitrile containing Et₄NClO₄ to give *N,N,N',N'*-tetra-methylbenzidine (TMB) and 4,4'-methylenebis(*N,N*-dimethylaniline) (MDMA). In the presence of HCl, DMA was quantitatively oxidized to TMB. Formation mechanism of MDMA was discussed using the results of semi-empirical calculations that were PM3 and AM1. The proposed mechanism by Hand and coworker was ruled out and an alternative one is suggested as follows. DMA undergoes one-electron oxidation at the anode and gives the corresponding *N,N*-dimethylaniline cation (A). A hydroxy ion, instead of DMA, abstracts a proton from A and gives H₂O and methyl(phenyl)aminomethyl radical (B). B reacts with DMA to give a 1-dimethylamino-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)methyl-2,5-cyclohexadienyl radical (I). The radical I decomposes to *N*-methylaniline and a 1-dimethylamino-4-methylene-2,5-cyclohexadienyl radical (J). The radical J reacts with DMA to give a 1-dimethylamino-4-(4-dimethylaminobenzyl)-2,5-cyclohexadienyl radical (K), which is oxidized to MDMA by the anode.

Key words—anode; oxidation; *N,N*-dimethylaniline; electrolysis; PM3; AM1

緒 言

N,N-ジメチルアニリン (DMA) の酸化反応は興味深く陽極酸化反応についても種々の条件下において検討が行われた。¹⁾ 多くの場合、一電子酸化により発生したカチオンラジカル (*N,N*-dimethylaniline cation (A)) の二量化により生成した *N,N,N',N'*-テトラメチルベンジジン (TMB) が主生成物として報告されている。

先の論文において分子軌道法による化学計算を用い TMB の生成機構を検討したところ、A は二量化することなく DMA を求電子的に攻撃することにより、最終生成物として TMB を与えると結論した。²⁾ また、その活性化エネルギーはわずか 1.31 kcal/mol と極めて高速な反応であることを明らかにした。

一方、Hand らはアセトニトリル中 DMA の陽極酸化反応を試み、10 mM 以下においては TMB が、

100 mM 以上においては MDMA が得られると報告している。³⁾ また、その反応機構としては DMA が A からプロトンを引き抜くことにより生成する methyl(phenyl)aminomethyl radical (B) の関与する機構を提唱している。そこでこの反応機構の妥当性を明らかにするためアセトニトリル中 100 mM DMA の陽極酸化反応の機構について再度検討した。

結 果

1. 定電流電解

電解条件は Hand らのものに近い条件を用いた。電解生成物がさらに酸化されることを避けるために 50 mA の定電流電解で消費電子数 0.2 (F/mol) まで電解を終了した。メチルセルロースプラグを隔膜とする H 型セルと白金電極を用いた。電解液には支持塩として 0.1 M Et₄NClO₄ のアセトニトリル溶液を 20 ml 用いた。電解終了液は直ちに希釈し、高速液体クロマトグラフィーで分析した。その結果は

Table 1 に示した.

無水アセトニトリル中で電解した場合は TMB と MDMA が生成物として得られた. 高濃度の DMA を含む無水溶媒は塩基性溶液となるので, 逆に含水

の酸性有機溶媒中の挙動を見るために濃塩酸 1 ml を電解液に添加した. この溶液を電解すると TMB のみが得られた.

塩酸の代わりに同量の水を添加すると, TMB の

Table 1. Results of HPLC of the Electrolyzed¹⁾ Solutions

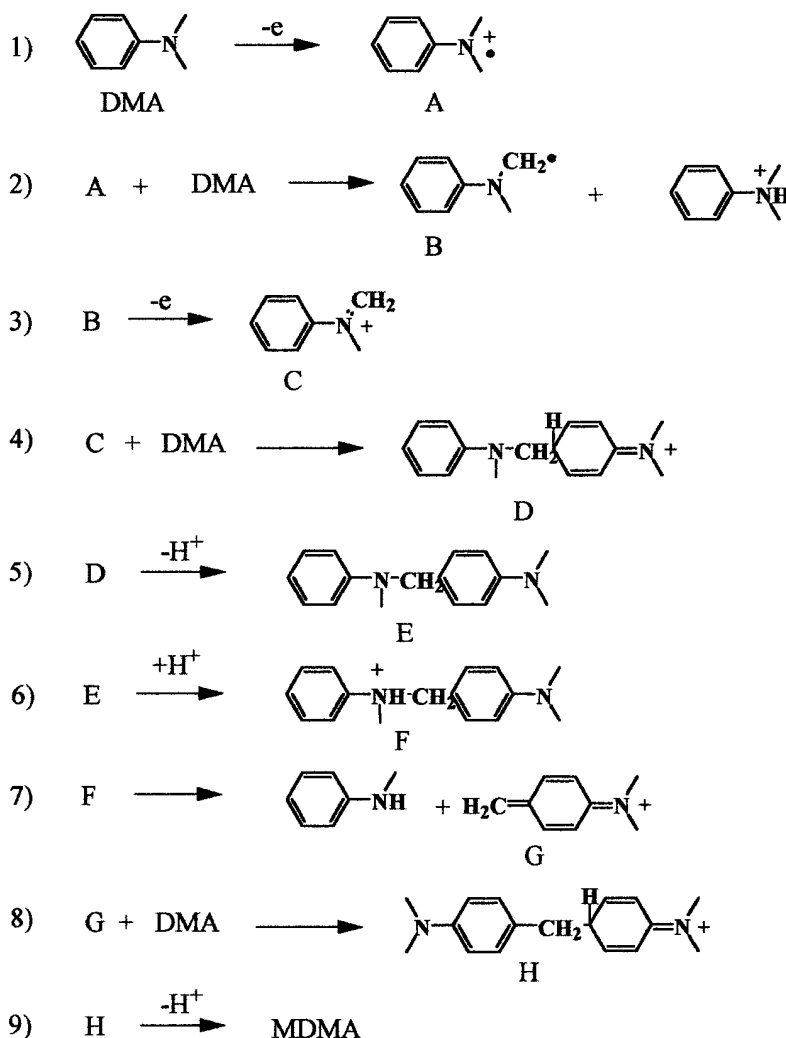
Condition	DMA ²⁾	TMB ³⁾	MDMA ⁴⁾	MMA ⁵⁾
Dry	74.6 mM	2.7 mM	2.9 mM	—
Acidic ⁶⁾	37.0 mM	32.9 mM	—	—
Wet ⁷⁾	84.6 mM	3.5 mM	—	—
Basic ⁸⁾	42.9 mM	—	—	1.2 mM

1) Constant-current electrolysis of *N,N*-dimethylaniline (100 mM) was carried out using a Pt anode and 50 mA current in acetonitrile containing 0.1 M Et₄NClO₄. 2) Recovered *N,N*-dimethylaniline. 3) *N,N,N',N'*-tetra methylbenzidine. 4) 4,4-methylenebis(*N,N*-dimethylaniline). 5) *N*-methylaniline. 6) c-HCl (1 ml) was added to acetonitrile (19 ml). 7) Water (1 ml) was added to acetonitrile (19 ml). 8) Acetonitrile was treated with 10% NaOH sol.

Table 2. Results of Constant Current Electrolysis (50 mA) of *N,N*-Dimethylaniline (100 mM) in Acetonitrile Containing Et₄NClO₄

Condition	TMB ^{1,2)}	MDMA ^{2,3)}	NMA ⁴⁾
Dry	21%	34%	—
Acidic ⁵⁾	104%	—	—
Wet ⁶⁾	45%	—	—
Basic ⁷⁾	—	—	2%

1) *N,N,N',N'*-tetra methylbenzidine. 2) Yield based on consumed *N,N*-dimethylaniline. 3) 4,4-methylenebis(*N,N*-dimethylaniline). 4) *N*-methylaniline. 5) c-HCl (1 ml) was added to acetonitrile (19 ml). 6) Water (1 ml) was added to acetonitrile (19 ml). 7) Acetonitrile was treated with 10% NaOH sol.



Scheme 1. Reaction Pathways for Anodic Oxidation of *N,N*-dimethylaniline in Acetonitrile Proposed by Hand et al.

収率は大幅に低下した。

含水の塩基性有機溶媒中の挙動を見るために 10% 水酸化ナトリウム水溶液で処理したアセトリルを用いて調製した。10% 水酸化ナトリウム水溶液とアセトニトリルを分液ロートに入れ振り混ぜた後有機層を分取し電解液を調製した。この液を用いた場合 TMB 及び MDMA は全く見られず微量の *N*-メチルアニリン (MMA) のみが見られた。

TMB 及び MDMA の生成にそれぞれ 2 分子及び 3 分子の DMA が用いられると考え、Table 1 のデータを、消費された DMA について補正し、Table 2 に示した。

無水アセトニトリル中では MDMA が主生成物で、酸性溶液中では TMB が定量的に生成していることが明らかになった。

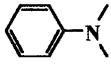
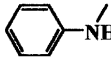
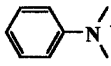
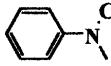
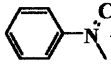

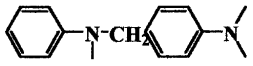

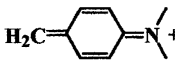
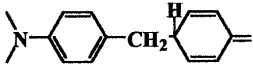
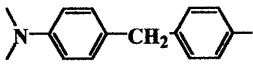
2. 分子軌道計算

半経験的計算法には、HyperChem release 5.01 を用いた。分子力学法であらかじめ構造最適化を行った後半経験法を用いた。Polak-Ribiere 法を最小化アルゴリズムとして、RMS gradient が 0.01 kcal/(Å mol) 以下になるまで UHF 法で構造最適化を行った後一点計算を行った。

Hand らの提唱した機構を Scheme 1 に示した。すなわち、DMA の一電子陽極酸化反応により A が生成し (反応 1)、DMA が A よりプロトンを引き抜くことにより B と *N,N*-dimethylanilinium が生成する (反応 2)。B は陽極酸化を受けて *N*-methyl-*N*-phenylmethylideniminium cation (C) となる (反応 3)。C は DMA の 4 位を攻撃し、*N,N*-dimethyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino) methyl-2,5-cyclohexadienylideniminium cation (D) (反応 4) を生成する。D の脱プロトン化反応により 4-(dimethylamino) benzylmethylphenylamine (E) が生成する (反応 5)。E はプロトン化して 4-(dimethylamino) benzylmethylphenylaminium となり、分解して MMA と *N,N*-dimethyl-4-methylene-2,5-cyclohexadienylideniminium cation (G) を与える (反応 6-7)。G は DMA と反応し、*N,N*-dimethyl-4-(4-dimethylaminobenzyl)-2,5-cyclohexadienylideniminium cation (H) となり、電極による酸化を受け脱プロトン化して MDMA となる (反応 8-9)。

これらの化合物及び反応中間体について全エネルギーを求めた。結果は Table 3 に示した。

Table 3. Total Energy of the Compounds and the Intermediates in the Reaction Pathway Proposed by Hands et al.

Compound formula	Abbreviation	Total energy (kcal/mol)	
		PM3	AM1
	DMA	-29505	-31870
	MMA	-26061	-28290
	A	-29334	-31703
	B	-29126	-31533
	C	-28971	-31381
	D	-58487	-63263
	E	-58299	-63105
	F	-58500	-63275
	G	-32412	-34962
	H	-61939	-66861
	MDMA	-61748	-66697

考 察

Scheme 1 に示した Hand らの提唱した反応機構の素反応について、Table 3 に基づいて反応熱 ($\Delta E = \Delta E_{\text{react}}$ (反応系の全エネルギーの合計) - ΔE_{prod} (生成系の全エネルギーの合計)) を求め結果を Table 4 に示した。反応 5, 6, 9 についてはプロトンの供与体及び受容体が示されていないので、計算できなかった。Table 4 より反応 2 及び 8 は吸熱反応であることが示された。とくに A と DMA が反応して B の生成する反応 2 の反応熱 (-11 kcal/mol) は A の DMA に対する求電子反応の活性化エネルギー (1.3 kcal/mol) よりも遥かに大きくこの反応により B の生じることは否定される。また反応系は、高濃度の DMA のために塩基性となっており [4-(dimethylamino) phenyl] methyl me-

Table 4. Heat of Reaction Proposed by Hand et al.

Reaction No.	Sum of total energy (kcal/mol)				Heat of formation (ΔE^1 , kcal/mol)	
	Reactants (E_{react})		Products (E_{prod})		PM3	AM1
	PM3	AM1	PM3	AM1		
2	-58839	-63573	-58828	-63566	11	7
4	-58476	-63251	-58487	-63263	-11	-12
7	-58500	-63275	-58473	-63257	-28	-18
8	-19176	-66837	-61939	-66861	22	24

1) $\Delta E = E_{\text{react}} - E_{\text{prod}}$.

thylphenylamine (E) のプロトン化が速やかに進むとは考えにくい。

上記の不合理を解消する新たな反応機構を検討した。また、その機構は電解実験からの知見をも満足すべきものでなければならない。すなわち、その機構は 1) 強酸性条件では進まない、2) 無水状態でなければ、進行しない、3) 強アルカリ性条件では進まない。電解液中に存在する種々の塩基の中で水酸イオンに注目し、新たな機構を Scheme 2 に示した。

まず、電極により DMA が一電子酸化され A となる (反応 1)。A の発生に関しては、サイクリックボルタンメトリーを用いたいくつかの研究により確認されている。⁴⁻⁶⁾ A はアセトニトリルに混在する微量の水が電離して生成する水酸イオンにより B と水を与える (反応 10)。⁷⁾ B は DMA と反応して 1-dimethylamino-4-(N-methyl-N-phenylamino)methyl-2,5-cyclohexadienyl radical (I) を与える (反応 11)。I は自発的に分解し MMA と 1-dimethylamino-4-methylene-2,5-cyclohexadienyl radical (J) を与える (反応 12)。J は DMA と反応して 1-dimethylamino-4-(4-dimethylaminobenzyl)-2,5-cyclohexadienyl radical (K) を与える (反応 13)。K は電極酸化により MDMA となる。

これらの素反応について分子軌道法を用いて検討した。ラジカル種、水分子、及び水酸イオンの全エネルギーを求め Table 5 に示した。

Table 3 及び Table 5 より反応熱を求め Table 6 に示した。一連の素反応については反応 12 以外は発熱反応であり、反応 12 もわずか数 kcal/mol を要する吸熱反応に過ぎない。

濃塩酸共存下においては、多量の水素イオンの存在により水酸イオンの濃度は著しく低下しているた

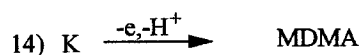
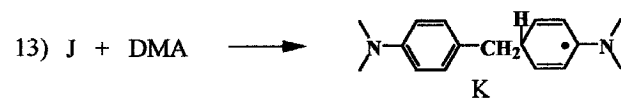
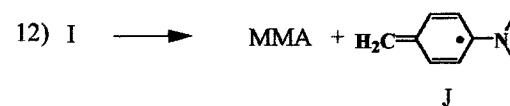
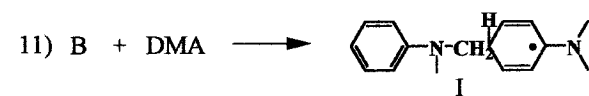
Scheme 2. Reaction Pathways for Anodic Oxidation of *N,N*-dimethylaniline in Acetonitrile Proposed by Us

Table 5. Results of Chemical Calculation

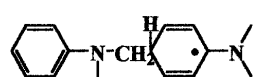
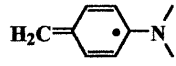
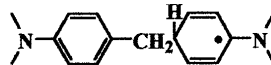
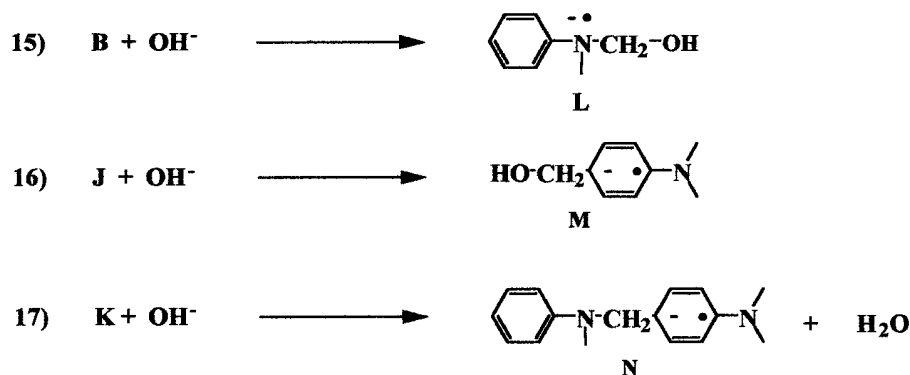
Compound formula	Abbreviation	Total energy (kcal/mol)	
		PM3	AM1
	I	-58641	-63412
	J	-32578	-35126
	K	-62090	-67006
H ₂ O		-7493	-8038
OH ⁻		-7103	-7678

Table 6. Heat of Reaction Proposed by Us

Reaction No.	Sum of total energy (kcal/mol)				Heat of formation (ΔE , kcal/mol)	
	Reactants		Products		PM3	AM1
	PM3	AM1	PM3	AM1		
10	-36437	-39381	-36619	-39571	187	190
11	-58631	-63236	-58641	-63412	10	176
12	-58641	-63412	-58639	-63416	-2	-4
13	-62083	-66996	-62090	-67006	7	10



Scheme 3.

Table 7. Total Energy of Anion Radicals

Anion radical	Abbreviation	Total energy (kcal/mol)	
		PM3	AM1
(methylphenylamino) methanol anion	L	-36240	-39276
4-(dimethylamino) phenylmethanol anion	M	-39741	-42863
4-(dimethylamino) benzylmethylphenylamine anion	N	-58311	-63115

Table 8. Heat of Reaction between Anion Radicals and Hydroxy Ion.

Reaction No.	Sum of total energy (kcal/mol)				Heat of formation (ΔE , kcal/mol)	
	Reactants		Products		PM3	AM1
	PM3	AM1	PM3	AM1		
15	-36229	-39211	-36240	-39276	11	65
16	-39681	-42804	-39741	-42863	60	59
17	-65744	-71090	-65804	-71153	60	63

め、反応 10 が起こらず MDMA の生成が阻害されている。したがって、電解実験より得られた知見の 1) を満たす。

電解液に水を添加した場合及び電解液をアルカリ処理した場合には過剰の水酸イオンが反応中間体を分解することにより、MDMA の生成を阻害してい

ると考えられる。他の反応の可能性も十分考えられるであろうが、若干の例を Scheme 3 に示した。

これらの反応において生成するアニオンラジカルの全エネルギーを Table 7, 反応熱を Table 8 に示した。

これらの反応は発熱反応であり速やかに進むもの

と考えられる。よって、この反応機構は電解実験より得られた知見の2)及び3)をも満たしている。

実験の部

試薬 アセトニトリルは既知の方法により精製した。⁸⁾ さらにモレキュラシーブスを加えて3日間放置したものを無水アセトニトリルとして用いた。*N,N*-ジメチルアニリンは既知の方法で精製した。⁹⁾ 過塩素酸テトラエチルアンモニウムは既知の方法により合成した。¹⁰⁾ その他の試薬は市販品を用いた。

装置 定電流電解にはクーロンメータ(北斗HF-102)を装備したガルバノスタット/ポテンシオスタット(北斗HA-501)を用いた。高速液体クロマトグラフィーには、ウォーターズM-45型ポンプ、ウォーターズ501型ポンプ、ウォーターズ680型自動グラジュエントコントローラ、島津M-10Aダイオードアレイ検出器より成る装置を用いた。半経験的計算にはエプソンNT-1200パーソナルコンピュータを用いた。

定電流電解 典型的な方法を述べる。20 mlのメスフラスコにDMA (0.23998 g, 1.983 mmol)を入れる。さらにEt₄NClO₄ (0.46 g, 2 mmol)を加え、無水アセトニトリルで全量20 mlとする。この液を、メチルセルロースプラグを隔膜とするH型セルに移し、白金電極(2.5 cm×3.5 cm)を挿入する。湿気の混入を防ぐために窒素ガス気流下で50 mAの電流を流す。38.6 Cの電気量が消費されたところで、電解を終了し、電解液を0.5 ml分取し、5 mlのメスフラスコに移し、内標準液(ピフェニール)を加えた後メタノールで全量5 mlとし、高速液体クロマトグラフィーで生成物を測定した。

DMAの定量については、電解液を10倍に希釈した溶液に同様の操作を行った。移動層には70%メタノールを固定相にはPuresil 5 μ C18 120A(ウォーターズ)を用いた。

化学計算 半経験的計算法はすでに報告したものと同様の方法で行った。¹¹⁾

REFERENCES

- 1) See the following book and reference cited therein: Ross S. D., Finkelstein M., Rudd E. T., "Anodic Oxidation," Academic Press, New York, 1975, pp. 203-207.
- 2) Michida T., Osawa E., Yamaoka Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1378-1379 (2000).
- 3) Hand R., Nelson R. F., *J. Electrochem. Soc.*, **117**, 1353-1357 (1970).
- 4) Mizoguchi T., Adams R. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2058-2061 (1962).
- 5) Galus Z., Adams R. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2061-2065 (1962).
- 6) Seo E. T., Nelson R. F., Fritsch J. M., Marcoux L. S., Leedy D. W., Adams R. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3498-3503 (1966).
- 7) 0.003 wt%, Merck Information Sheet No. 43.
- 8) Fujishima A., Aizawa M., Inoue T., "Denkikagakusokuteiho (jo)," Gihodoshuppan, Tokyo, 1984., p. 110 (method 2).
- 9) Ikegami S., "Jikkenotamenoyobai Hand Book," Maruzen, Tokyo, 1990, p. 68.
- 10) Fujishima A., Aizawa M., Inoue T., "Denkikagakusokuteiho (jo)," Gihodoshuppan, Tokyo, 1984., p. 117.
- 11) Michida T., Osawa E., Yamaoka Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1787-1789 (1999).