

53. Stefano CHIAVARELLI. — Sulla clorometilazione delle ammine aril-alifatiche (*).

Riassunto. — Viene descritta la clorometilazione di alcune ammine aril-alifatiche normali e ramificate quali ad es. la benzil-ammina, la β -fenilettilammina, e la fenilisopropilammina, come pure i derivati amminici della tetraidronaftalina.

Viene messo in evidenza come questa reazione consenta la preparazione di numerosi derivati che possono presentare interesse per le loro applicazioni nel campo farmaceutico.

Résumé. — L'A. décrit la chloromethylation de quelques amines aryle-aliphatiques normales et ramifiées, telles que, par exemple, la benzylamine, la β -phényléthylamine et la phénylisopropylamine, ainsi que les dérivés aminés du tétrahydronaphtalène.

Il demontre que la chlorométhylation permet la préparation de nombreux dérivés pouvant présenter un certain intérêt pharmacologique.

Summary. — The chloromethylation of some aliphatic normal and branched aryl-amines is described, such as benzylamine, β phenylethylamine, phenylisopropylamine and amino-derivates of tetrahydronaphtaline.

It is pointed out that this reaction allows the preparation of various derivates, which are particularly important for the pharmaceutical industry.

Zusammenfassung. — Es wird die Darstellung von Chlormethylderivaten von einigen normalen und verzweigten aliphatischen Aryl-aminen, wie zum Beispiel Benzylamin, β -Phenylamin, Phenylisopropylamin und Derivaten des Tetrahydronaphtalins beschrieben.

Es wird gezeigt, dass diese Reaktion zahlreiche, auch von Gesichtspunkt der Pharmakologie interessante Verbindungen herzustellen gestattet.

La reazione di clorometilazione, basata come è noto sulla sostituzione di un idrogeno dell'anello aromatico con un gruppo $-\text{CH}_2\text{Cl}$, ad opera di formaldeide e d'acido cloridrico oppure degli eteri dell'alcol clorometilico, si può considerare oggi uno dei metodi più convenienti per introdurre in un anello aromatico non solo i gruppi alogeno-metili,

(*) Presentato al VI Congresso Nazionale di Chimica e XXIII Congrès de Chimie Industrielle - Milano, 17-23 settembre 1950.

ma indirettamente anche i gruppi $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Questa permette anche di effettuare numerose ciclizzazioni (1).

Questa reazione proposta la prima volta nel 1898 da GRASSI e MASELLI come metodo di preparazione del cloruro di benzile, oggi ha trovato numerosissime applicazioni (2).

Cionostante, malgrado l'interesse teorico e pratico che tale reazione presenta, ancor oggi si sa relativamente poco sui suoi limiti di applicabilità, e cioè se sia impiegabile ed in quali condizioni con i derivati sostituiti contenenti funzioni nelle catene laterali degli idrocarburi aromatici, quali ad esempio gli alcoli, le ammine e gli acidi arilalifatici.

Come è noto per le ammine aromatiche, la clorometilazione non porta a prodotti ben definiti bensì a miscele di composti di polimerizzazione come d'altra parte era logico pensare, per la somiglianza di questa reazione con quella dei fenoli con formaldeide. Poco risulta invece sulla letteratura del comportamento degli agenti clorometilanti rispetto alle ammine arilalifatiche, cioè di quelle ammine che contengono il gruppo amminico unito ad una catena alifatica e non direttamente legato all'anello aromatico.

In questo caso era prevedibile che queste ammine reagissero in modo diverso da quelle aromatiche, comportandosi rispetto all'orientamento piuttosto come gli idrocarburi aromatici da cui derivano, ad esempio la benzilammina come il toluolo, pur rimanendo presente la possibilità di ulteriori reazioni tra i gruppi clorometilico ed amminico alifatico coesistenti nella molecola.

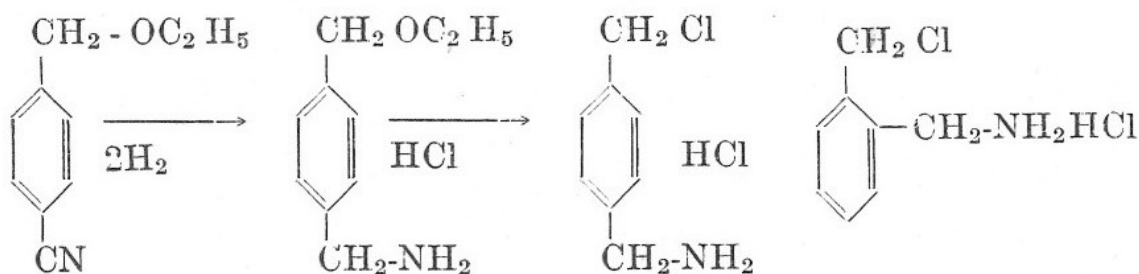
La formaldeide, come è noto, ha tendenza a reagire con le ammine per dare composti di condensazione di tipo diverso, a seconda delle condizioni nelle quali si effettua la reazione stessa. Generalmente i composti della formaldeide con le ammine alifatiche sono instabili in ambiente acido per cui si può pensare che il gruppo amminico a bassa temperatura non disturbi la reazione di clorometilazione, in quanto se si formasse un prodotto di condensazione, questo non avrebbe possibilità di sussistere.

Mi è sembrato pertanto interessante approfondire questa reazione sottoponendo alla clorometilazione alcune ammine arilalifatiche quali la benzilammina, la β -fenil-etilammina, la fenil-isopropilammina, in quanto, oltre a chiarire un aspetto teorico della clorometilazione, si poteva prevedere che alcune di queste basi presentassero una particolare azione farmacologica.

Effettuando la clorometilazione della più semplice ammina arilalifatica, la benzilammina, si può osservare che per azione della formaldeide e dell'acido cloridrico si forma con rese non elevate anche poco costanti, un composto che contiene una funzione amminica e un gruppo clorome-

tilico libero che dai dati analitici risulta corrispondere alla x-clorometilbenzilammina.

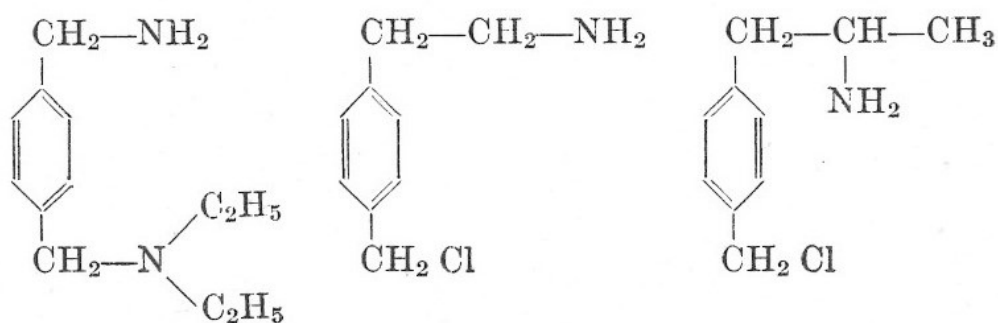
Il basso rendimento della reazione si può spiegare con le numerose reazioni secondarie e parassite che in diverse condizioni possono manifestarsi tra le aldeide formica e benzilammina che oltre a condurre alla formazione di aldeide benzoica, danno origine a numerosi prodotti secondari quali la metilbenzilammina, la metilendibenzilammina, metilammina, ammoniaca, ecc. (3), (4). Il prodotto che si forma dalla clorometilazione della benzilammina è poco stabile ed è costituita dai due isomeri orto e para, infatti essi si possono identificare colle sostanze ottenute da von BRAUN e REICH a partire dal para ed orto etossimetilbenzonitrile (5).



Per ossidazione permanganica si ottiene principalmente un acido bibasico che è stato riconosciuto per acido tereftalico.

Inoltre dalla para-clorometilbenzilammina si ottiene per azione della dietilammina della N-N-dietilxililen-diammina, identica a quella preparata dalla Rhône Poulenc (6).

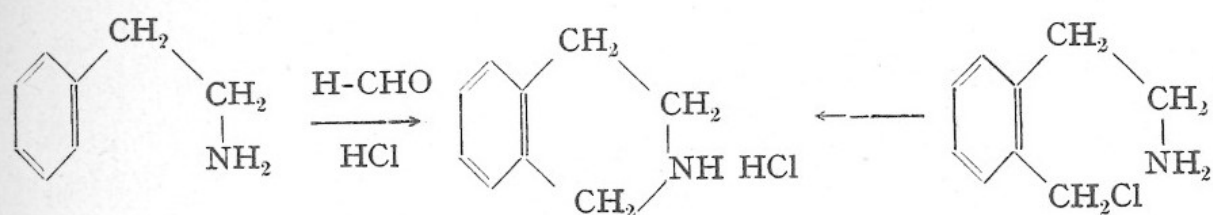
La β -fenilettilammina e la β -fenilisopropilammina si comportano nel medesimo modo dando luogo anch'esse rispettivamente una miscela di para ed orto derivati.



Anche in questo caso i bassi rendimenti sono dovuti a reazioni secondarie. La formazione di clorometilati consente anche di interpretare il comportamento di queste basi ed in special modo quello delle fenilettilammine che danno luogo alla formazione di isochinoline.

E' noto infatti che in condizioni simili a quelle da me seguite per ottenere clorometilderivati, cioè con formaldeide in presenza di acido clo-

ridrico acquoso, ma a temperatura più elevata, si ottiene tetraidroisochinolina da fenilettilammina secondo lo schema generale della reazione di PICTET (7).

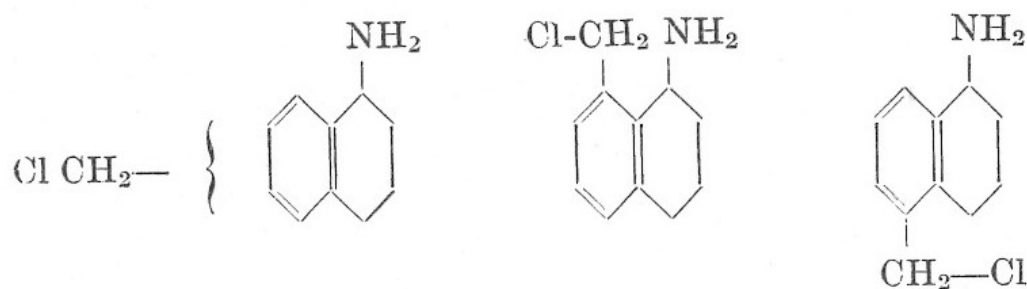


In questo caso, dato che in condizioni più blande dalla fenilettilammina ed aldeide formica in presenza di acido cloridrico si hanno i clorometilati, non si può escludere che dalla orto-clorometilfenilettilammina formatasi in un primo tempo si possa giungere in seguito, elevando la temperatura, alla ciclizzazione di questo prodotto a tetraidro-isochinolina.

In modo analogo si comportano le amminotetraline, nelle quali il gruppo amminico non è unito ad una catena alifatica bensì ad un anello aliciclico.

Così se si effettua la clorometilazione della 1-amminotetralina (ac-tetraidro-1-naftilammina) si ottiene un derivato clorometilato che contiene il gruppo amminico e quello clorometilico liberi e che si può considerare x-clorometil-1-ammino-tetralina.

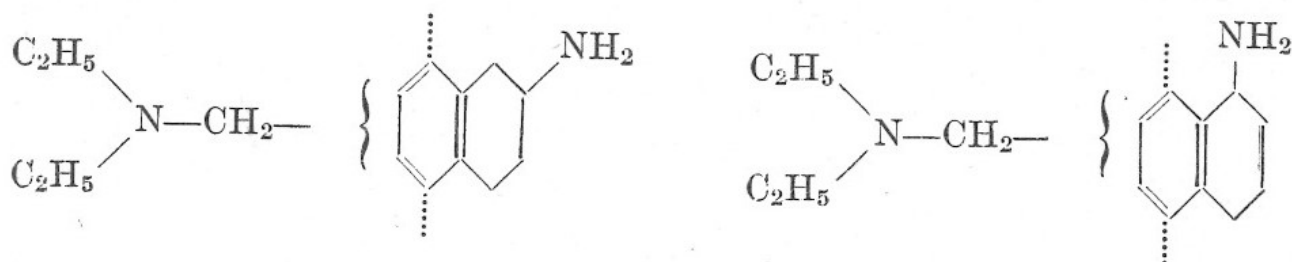
Per stabilire la posizione dove è avvenuta la sostituzione, il prodotto alogenato è stato ossidato con permanganato di potassio in ambiente alcalino: si ottiene in tal modo acido emimellitico, cioè l'acido 1,2,3 benzoltricarbossilico, il che sta ad indicare che la sostituzione è avvenuta in posizione α (cioè in 5 od in 8) dell'anello aromatico.



In modo analogo si svolge la clorometilazione della 2-amminotetralina. Si ottiene anche in questo caso un x-clorometilderivato.

Anche questo composto dà per ossidazione permanganica origine ad acido emimellitico, il che permette di stabilire che pure in questo caso la sostituzione è avvenuta nella posizione α dell'anello aromatico.

Dal clorometilato della 2-amminotetralina è stata ottenuta con dietilammina la corrispondente diammina così pure per la 1-amminotetralina.



La elegante esecuzione di questo tipo di clorometilazione, il fatto che i prodotti ottenuti costituiscono interessanti intermedi per la sintesi di composti farmaceutici, rendono queste reazioni particolarmente indicate come metodo generale di sintesi nel campo dei derivati arilalifatici.

Roma, Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica Terapeutica, 5 luglio 1950.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) FUSON e MCKEEVER, *Organic Reactions*, Wiley New York, 1, 63 (1942).
- (²) *Gazzetta Chimica Italiana*, 28, II, 477 (1989).
- (³) SOMMELET, *C. R. Ac. Sc.*, 157, 852 (1913).
- (⁴) S. J. ANGYAL, R. C. RASSACK, *Nature*, 161, 623 (1948).
- (⁵) *Ann.*, 445, 235 (1925).
- (⁶) *Brit. Pat.*, 593921, *C. A.* 4, 2281 (1948).
- (⁷) PICTET e SPENGLER, *Ber.* 44, 2035 (1911).