



Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
*Memorie e Rendiconti di Chimica, Fisica,
Matematica e Scienze Naturali*
141° (2023), Vol. IV, fasc. 1, pp. 29-48
ISSN 0392-4130 • ISBN 978-88-98075-55-3

Pionieri oltre che maestri: la Chimica di Ugo Schiff e Mario Betti*

GOFFREDO ROSINI*

* Dipartimento di Chimica Organica “A. Mangini” *Alma Mater Studiorum*, Università di Bologna, Viale del Risorgimento n. 4, 40136 Bologna
E.mail: goffredo.rosini@unibo.it • rosini.goffredo@gmail.com

Abstract – The activity of Ugo Schiff and Mario Betti, two distinguished Masters and important leading figures of chemical research in Italy, is retraced. The presentation of their main scientific achievements is followed by the demonstration, with documented examples, of how their ideas and intuitions have been, and continue to be, the starting point to extraordinary developments in multiple research sectors, such as: organic synthesis, innovative materials, the formation of metal-organic complexes, the synthesis of catalysts, the study of molecular stereochemistry, the separation of enantiomers, and more. A retrospective examination from which it follows that Ugo Schiff and Mario Betti were Pioneers in their research as well as Masters for subsequent generations.

Keywords: Ugo Schiff, Mario Betti, Schiff bases, enantioselective synthesis, Betti bases, Betti's reaction

Riassunto – Viene ripercorsa l'attività di Ugo Schiff e Mario Betti, due Maestri insigni e importanti protagonisti della ricerca chimica in Italia. La presentazione delle loro principali realizzazioni scientifiche è fatta seguire da una dimostrazione, con esempi documentati, di quanto le loro idee e intuizioni siano state, e continuano ad essere, spunto per straordinari sviluppi in più settori di ricerca quali: la sintesi organica, la scienza dei materiali, la formazione di complessi metallo-organici, la sintesi di catalizzatori, lo studio della stereochimica, la separazione di enantiomeri, la catalisi asimmetrica, ed altro. Un esame *a posteriori* da cui deriva che Ugo Schiff e Mario Betti sono stati Pionieri nelle loro ricerche oltre che Maestri per le generazioni successive.

Parole chiave: Ugo Schiff, Mario Betti, basi di Schiff, sintesi enantioselettiva, basi di Betti, reazione di Betti

* Conferenza tenuta al XX° Convegno Nazionale di Storia e Fondamenti della Chimica (GNFSC) - Lucca 10 Ottobre 2023.

Dedicato, con gratitudine, a tutti gli amici, gli studenti e i collaboratori che hanno accompagnato Goffredo Rosini nella sua vita professionale e accademica.

1. La Chimica Organica, una lunga storia

L'inizio del mio contributo è in questa lettera di Wöhler al suo Maestro Berzelius datata 1835. In essa Wöhler rivela: «*La chimica organica già ora è tale da far impazzire: Mi dà l'impressione di una foresta tropicale primitiva, piena di tante cose importanti; un folto mostruoso e sconfinato, con nessuna via di uscita, nel quale uno, a ragione, teme di entrare*».

È indubbiamente una descrizione efficace che invita a prendere atto dell'enorme distanza tra la chimica della materia vivente di allora, e la chimica organica dei nostri giorni, circa centonovanta anni dopo quella data. Di questi centonovanta anni una buona parte l'abbiamo vissuta come artefici e spettatori di imprese entusiasmanti di questa disciplina. Per il resto, dobbiamo affidarci alle testimonianze di chi ha affrontato il folto mostruoso e sconfinato di quella foresta e ha fatto progredire la chimica organica, e la chimica in generale, facendola diventare una scienza centrale, una scienza matura, una scienza creativa.

2. Ugo Schiff

Ugo Schiff [1] nacque un anno prima della succitata lettera, nel 1834, a Francoforte sul Meno. Fu allievo di Wöhler e si laureò a Göttingen nel 1857. Un esempio di nomadismo: dalla Germania, da profugo, ripara in Svizzera e da qui in Italia, o meglio a Pisa per un anno o due, quindi a Firenze, poi a Torino, e torna definitivamente a Firenze nel 1879.

Da ricordare la sua partecipazione al famoso congresso di Karlsruhe; il primo congresso di Chimica al quale parteciparono i grandi nomi della chimica di allora fra questi: Dimitrij Mendeleev, Friedrich August Kekulé, Carl Fresenius, Stanislao Cannizzaro, Charles Adolphe Wurtz, Julius Lothar Meyer, Robert Wilhelm Bunsen, e Alexander Borodin. Fu appunto il primo congresso Internazionale di Chimica e Cannizzaro presentò con successo la teoria dei pesi atomici argomentando le ipotesi di Avogadro. Nel 1860 Ugo Schiff, come anche Mendeleev, aveva solo 26 anni. Dieci anni dopo, Ugo Schiff fu tra i soci fondatori della Gazzetta Chimica Italiana e funse da Segretario in quella storica riunione.

Ma quali sono stati i suoi maggiori successi? Certa-

mente il *reattivo di Schiff* richiamato nelle lezioni di Chimica Organica del suo allievo Mario Betti [11]. Questo reattivo è ottenuto facendo reagire la fucsina basica con acido solforoso a pH acido ed è incolore; esso è usato nella reazione istochimica PAS (Periodic Acid-Schiff Reagent). L'acido periodico ossida selettivamente il legame 1,2-glicolico e altri simili per produrre una scissione e la formazione di due aldeidi contigue. Queste reagiscono con il reattivo di Schiff dando luogo ad una colorazione rosso-magenta intensa. Per questo è ampiamente usato in istologia e per la determinazione della sequenza di frammenti di DNA.

Altro successo fu l'*azotometro di Schiff* [57]. Un apparecchio come tanti altri strumenti di laboratorio da lui ideati all'insegna di "non si deve comprare ciò che si può fare da sé". La sua proverbiale parsimonia si traduceva in uno stimolo all'inventiva. L'azotometro permette di determinare il contenuto di azoto del prodotto sottoposto alla combustione. La buretta graduata è collegata alla canna di combustione e, più su, ad una boccia contenente KOH al 50%; il mercurio al fondo della buretta funziona da valvola.

Indubbiamente, il più grande successo di Ugo Schiff è stato l'aver sintetizzato le immine per reazione di aldeidi e chetoni con le ammine primarie (Fig. 1).

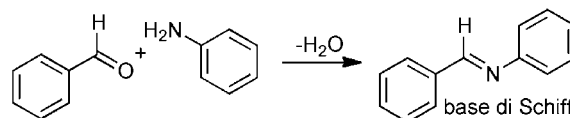


Fig. 1. Formazione della base di Schiff.

Questi composti furono denominati *basi di Schiff* da quando furono ben descritti in uno storico articolo del 1864 [55] poi seguito dalla monografia del 1867 [56].

A Firenze, Ugo Schiff fu un iniziatore come lo furono Cannizzaro a Palermo e Ciamician a Bologna. Il suo insegnamento e la sua fama presto si diffusero in tutta Italia e in tutto il mondo. Tenne contatti epistolari con numerosi studiosi di grande rilievo, pubblicò circa quattrocento articoli scientifici sulle maggiori riviste dell'epoca e molti dei suoi allievi occuparono cattedre importanti di chimica farmaceutica o di chimica organica: Mario Betti, Icilio Guareschi, Luigi Balbiano, Arnaldo Piutti, Pietro Saccardi, Guido Pellizzari, Guido Cusmano, Adriano Ostrogovich, ed altri ancora.

3. Gli zolfanelli di Ugo Schiff

Il Professor Schiff aveva una personalità complessa e un pessimo carattere. Nella commemorazione del Pro-

fessor Mario Betti fatta dal Professor Berlingozzi [3], a proposito di U. Schiff si legge: *Quando un laureando entra nel laboratorio di ricerche per iniziare il lavoro di tesi, riceveva dal Maestro l'omaggio di una scatola di fiammiferi «di seconda qualità» (che erano poi fiammiferi usati, contenenti ancora un po' di zolfo) e veniva subito apostrofato col seguente monito: «Si ricordi che Lei discende da Berzelius, perchè Berzelius insegnava la chimica al vecchio Wöhler e il vecchio Wöhler la insegnava a me. Una scuola può essere onorata dai suoi allievi, ma può anche essere macchiata: ci pensi bene!».* Considero questo passo una calzante metafora: Il fiammifero con un residuo di zolfo lo vedo come la torcia del passaggio di testimone fra generazioni, in questo caso dell'amore per la Scienza.

3.1. Zolfanelli che si riaccendono: i β -lattami e la penicillina

Uno dei primi grandi successi di utilizzazione delle basi di Schiff è stato quando Hermann Staudinger [65] ideò la preparazione dei cheteni e ottenne i β -lattami per cicloaddizione [2+2] della base di Schiff con i cheteni (Fig. 2).

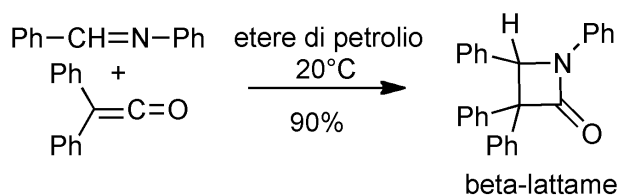


Fig. 2. La sintesi di Staudinger.

La sintesi di Staudinger non ebbe molto seguito finché non fu scoperta l'attività biologica della penicillina dotata di un caratteristico anello β -lattamico. Fu questo evento che portò alla ribalta la sintesi di Staudinger e quindi delle basi di Schiff, e Sheehan e coll. [59], fra i quali un giovane Corey, la applicarono proficuamente nel loro storico approccio (Fig. 3) per la sintesi della struttura base della penicillina nel 1950.

Ugo Schiff era già deceduto da 35 anni.

3.2. Le diimmine come catalizzatori in sintesi asimmetrica

Gli anni novanta del secolo passato hanno visto esplodere l'interesse per la sintesi enantioselettiva di composti chirali ed in particolare la ricerca di catalizzatori sempre più efficienti. La reazione di Schiff ha avuto un ruolo centrale nella sintesi delle diimmine chirali e queste hanno mostrato una notevole capacità legante

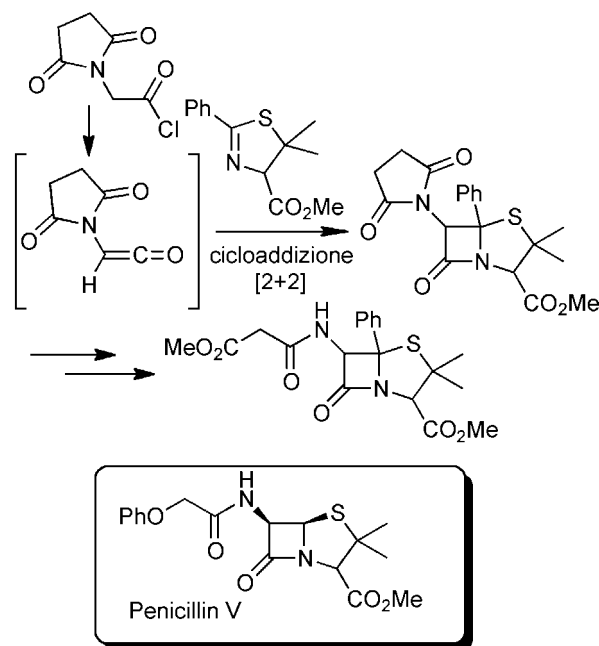


Fig. 3. La cicloaddizione [2+2] nella sintesi di penicilline.

con molti metalli di transizione, a diversi livelli di ossidazione, formando i cosiddetti *Metal Salen-complex*. Le diimmine chirali conferiscono chiralità ai metalli di transizione responsabili della specificità di reazione.

La Fig. 4 riporta un esempio di complesso Metal-Salen sviluppato da Zhang e Jacobsen [73] per effettuare

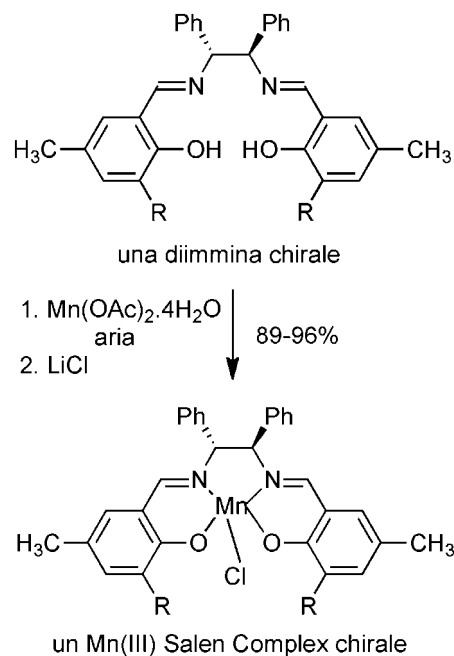


Fig. 4. Una diimmina chirale e il complesso Metal-Salen.

l'epossidazione enantioselettiva delle olefine, con ipoclorito di sodio. La sintesi delle aldeidi necessarie per la costruzione dei chelanti fu attuata tramite un procedimento ideato dal gruppo di Casiraghi, Casnati e coll. [24] a Parma nel 1980.

Ben presto i complessi Salen-Basi di Schiff chirali sono diventati *catalizzatori privilegiati* per svariate reazioni enantioselettive come si può rilevare in una rassegna di Yoon e Jacobsen [71] pubblicata su *Science*. Sono state rese possibili reazioni enantioselettive di epossidazione, ma anche di apertura di anelli ossiranici, di cicloaddizione di Diels Alder, di cianazione di immine e di addizioni coniugate; ecco giustificato l'appellativo. Un'altra rassegna importante su questo tema è quella pubblicata da Pier Giorgio Cozzi [26] dell'Università di Bologna.

3.3. L'anellazione di Robinson asimmetrica

Nel 1991 la famosa *anellazione di Robinson* [50], reazione strategica per la sintesi di ormoni steroidei, è stata resa enantioselettiva (Fig. 5) da M. Pfau e G. Reival [46] utilizzando una base di Schiff derivata da un chetone ciclico chirale racemo, l' β -metil-cicloesanoone, e una ammina otticamente attiva. Questa funziona da ausiliario chirale che viene recuperato alla fine della reazione. Si forma la base di Schiff come coppia diastereoisomerica **1**. I due diastereoisomeri competono cineticamente nell'attacco coniugato al metil-vinil chetone per dar luogo a una successiva ciclizzazione del dichetone **2**, che porta alla formazione del biciclochetone enantiomericamente pressoché puro.

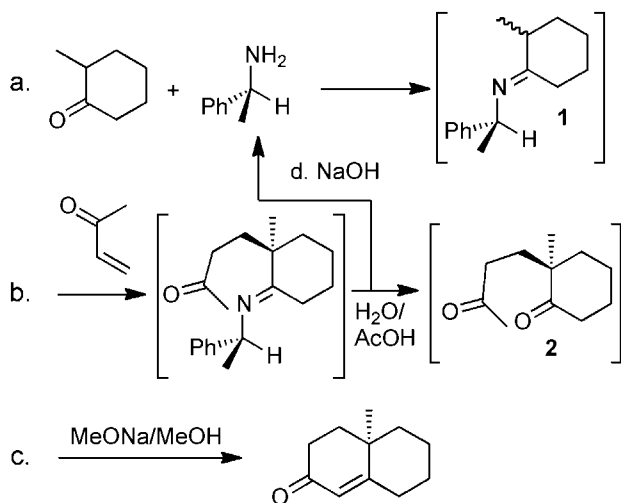


Fig. 5. L'anellazione di Robinson enantioselettiva.

3.4. L'organo-catalisi e le basi di Schiff

Di grande successo è anche la reazione di Mannich asimmetrica (Fig. 6) condotta da B. List e coll. [70] su una versione particolare di base di Schiff, ossia una immina Boc-protetta preparata secondo un procedimento ideato¹ nel 1999 da Mecozzi e Petrini [39] dell'Università di Camerino.

Il trattamento con la propionaldeide in presenza del 20% di (*S*)-Prolina conduce alla formazione di un prodotto in maniera diastereoselettiva e, come si può rilevare in questa reazione, si ha un processo ad elevata economia atomica. Questo è un eclatante esempio di *organo-catalisi asimmetrica* il cui autore, Benjamin List, è stato premiato con il conferimento del premio Nobel per la Chimica nel 2021, insieme a David MacMillan.

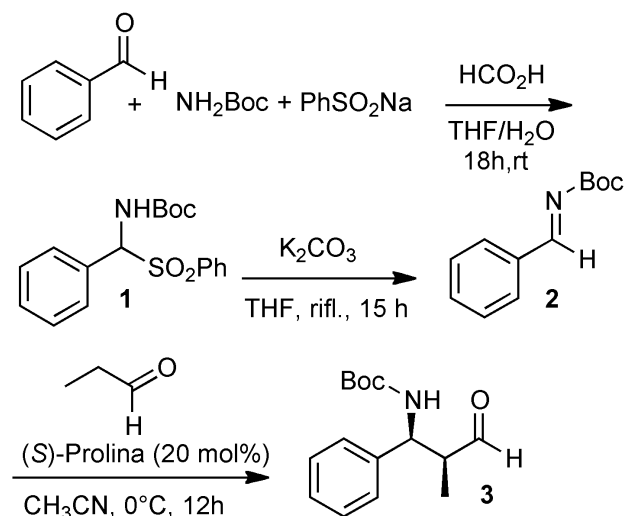


Fig. 6. Un esempio di *organo-catalisi* su una immina particolare.

¹ Invito a considerare con attenzione lo schema sintetico dell'*Organic Syntheses* riprodotto nella Fig. 6. Si ha la dimostrazione di quanto sia collettivo il lavoro di ricerca nella sintesi chimica; come si può osservare l'economia globale dell'intero processo è affidata anche alla preparazione del precursore, la base di Schiff Boc-protetta con un processo a tre componenti ideato da Mecozzi e Petrini. B. List del Max Plank Institute, Premio Nobel 2021, si avvale di quanto è stato realizzato dai due Autori di una piccola Università fra i monti marchigiani del centro Italia. Una reazione bella, elegante ed efficiente, acquista notorietà perché utile ad altri e per altre imprese oltre la propria iniziale: U. Schiff sintetizza le immine, M. Petrini un'immina dell'ammoniaca Boc-protetta, B. List applica su di questa la reazione enantioselettiva che viene catalizzata dalla (*S*)-prolina, tutto è legato da uno sforzo collettivo svolto nell'arco di circa 160 anni.

3.5. La formazione delle basi di Schiff per creare strutture mai viste in natura

Nel 2012 Sir Fraser Stoddard, Premio Nobel per la Chimica 2016, con Ben Feringa e Jean-Pierre Sauvage, ha pubblicato con M. Belowich una Tutorial Review [2] dal titolo *Dynamic Imine Chemistry*. Fraser Stoddard è noto per aver mostrato la sua abilità nel costruire molecole da lui stesso definite *esotiche*. Lo ha fatto sviluppando una delle potenzialità più accattivanti della chimica; quella di prestarsi alla realizzazione di strutture mai prima osservate. Una qualità della chimica messa in luce da Berthelot centottanta anni fa.

Nel costruire queste ardite strutture Stoddard si è spesso avvalso della formazione di immine, ne spiega il motivo e su questo tipo di reazioni basa la *Dynamic Covalent Chemistry* (DCC). La formazione delle basi di Schiff e le reazioni che le riguardano sono reazioni che possono essere condotte sotto controllo termodinamico e pertanto tutti gli equilibri cinetici convergono alla formazione del prodotto termodinamicamente più stabile. Sono tre le principali reazioni delle basi di Schiff usate nella DCC di Stoddard (Fig. 7): (a) le reazioni di *condensazione*, (b) le reazioni di *scambio* e le (c) *metatesi*, tutte

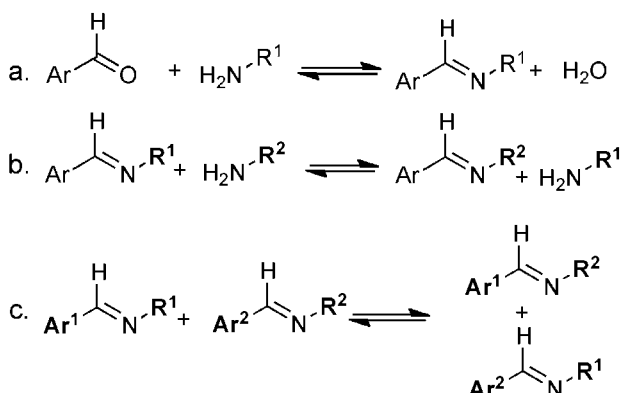


Fig. 7. Le principali reazioni delle basi di Schiff nella DCC.

reversibili e tutte conducibili sotto controllo termodinamico. Inoltre, queste reazioni sono dotate delle caratteristiche che connotano la *Click Chemistry* i cui fondatori, Sharpless, Bertozzi e Meldal, sono stati insigniti del Premio Nobel per la Chimica nel 2022.

3.6. Materiali organici porosi tramite le basi di Schiff

Il grande interesse per materiali dotati di una struttura ad elevata porosità al fine di permettere la separazione e/o l'immagazzinamento di gas e di accentuare l'efficacia dei catalizzatori che operano in fase eterogenea, ha

portato ad una intensa attività di ricerca per l'ottenimento di questo tipo di materiali che pur essendo di natura organica debbono essere dotati di elevata stabilità sia termica che chimica. Le basi di Schiff hanno avuto un'attenzione privilegiata anche in questo settore come è ben documentato da una rassegna di Wei Zhang e coll. [29]. Il ricorso alla formazione di basi di Schiff è stato ampiamente sfruttato con successo dando luogo alla formazione di **Covalent Organic Framework** bidimensionali e tridimensionali (COF-2D e COF-3D). Un esempio di COF-2D: con l'opportuna scelta dei materiali di partenza, e lavorando in condizioni di controllo termodinamico, è stato possibile preparare una rete con maglie di ampiezza costante di 18Å. Ancor più interessante è la costruzione di un COF-3D; un esempio è il COF-300, risultato termicamente stabile fino ai 490 °C e con una porosità permanente superficiale di circa 1360 mq g⁻¹.

Quelli presentati sono solo alcuni esempi scelti fra una moltitudine di usi delle basi di Schiff apparsi nel tempo. Pressoché in ogni settore si registrano interessanti utilizzazioni delle basi di Schiff. Rassegne di grande interesse nel campo dei materiali continuano ad essere pubblicate e danno chiara testimonianza di quanto sia sempre attuale la Chimica di Ugo Schiff a più di cento anni dalla morte.

Gli zolfanelli di Schiff si accendono ancora.

4. Mario Betti

Ugo Schiff è stato indubbiamente un Pioniere per i suoi indiscutibili contributi innovativi alla Chimica. Ugo Schiff è stato anche un Maestro. Questa foto (Foto 1) lo immortalava con il suo pupillo, un giovane Mario Betti all'opera fra lavagna e banco di lavoro. Maestro e allievo



Foto 1. Ugo Schiff e Mario Betti al lavoro.

con due temperamenti opposti, ma che si incontrano forse perché complementari.

Alcune tappe della vita del Prof. Mario Betti [3, 16]: nasce nel 1875 a Bagni di Lucca, si laurea a Pisa nel 1897 con Roberto Schiff, e dalla fine del 1898 è con Ugo Schiff a Firenze. Va in cattedra a Cagliari nel 1908, poi migra a Siena nel 1910, quindi a Genova nel 1921, ed infine a Bologna avendo vinto il famoso *Concorsissimo*, cento anni fa. Giunto a Bologna come successore di Giacomo Ciamician si occupò anche del completamento del nuovo Istituto di Chimica che poi assunse il nome del suo illustre predecessore.

Una avvincente e documentata biografia del Prof. Mario Betti è stata pubblicata nel 2017 da F. Naso [42] dell'Università di Bari che si è giovato della disponibilità della Famiglia Betti a fornire generosamente notizie e testimonianze documentali.

5. Date cruciali del progresso della Scienza

Riporto alcune date significative cui sono riconducibili eventi straordinariamente importanti del progresso della Scienza:

1815, scoperta dell'attività ottica (Biot) ... **1835**, concetto di catalizzatore (Berzelius) ... **1848**, prima risoluzione di un racemato (Pasteur) ... **1853**, prima risoluzione di un racemato via diastereoisomeri (Pasteur) ... **1858**, prima risoluzione di un racemato per fermentazione (Pasteur) ... **1875**, stereochimica dell'atomo di carbonio tetraedrico (van't Hoff, Le Bell).

La successione degli eventi qui rappresentati può risultare sorprendente; si consideri il fatto che la proposta dell'atomo di carbonio tetraedrico è solo del 1875 e negli anni successivi fu schernita e osteggiata come fosse una bestemmia. Van't Hoff e Le Bell [67], che la formularono indipendentemente, furono al centro di critiche velenose² da parte di alcuni grandi della Chimica di allora. Tuttavia, dall'affermarsi della loro ipotesi nacque la *stereochimica* e Mario Betti fu uno dei principali cultori di questa materia che lo appassionò e lo coinvolse fino agli ultimi giorni della sua esistenza.

² È memorabile la sarcastica reprimenda dal titolo "Zeichen der Zeit" di Hermann Kolbe in un rabbioso editoriale sul *Journal für Praktische Chemie*, (1877, 123 pp. 473-477) di cui era editore. Fu una sgraziata reazione alla pubblicazione di "Die Lagerung der Atome im Raume" (Braunschweig, Vieweg, 1877), traduzione in tedesco del "Chimie dans l'espace" di J. H. van't Hoff, fatta da F. Hermann e accolta con entusiasmo da Wislicenius.

5.1. La Chimica di Mario Betti: la reazione di Betti e la base di Betti

La *stereochimica*, ossia: La disposizione delle molecole nello spazio. Ebbene, uno dei più innovativi successi di Mario Betti è riassunto nella Fig. 8 che mostra nella prima linea la famosa *reazione di Betti* [5-6]. Si tratta di una reazione a tre componenti, una molecola di β -naftolo, una di ammoniaca e due di benzaldeide, che vengono assemblati a formare un'unica struttura. Attenzione! Si genera anche un centro di asimmetria. Ciò comporta che

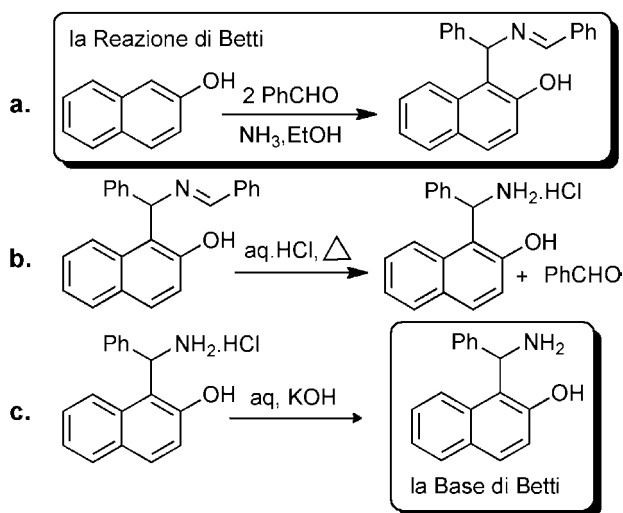


Fig. 8. La reazione di Betti per la preparazione della base di Betti.

il prodotto ottenuto sia una miscela racemica dei due enantiomeri. Quando condotta sotto controllo termodinamico, questa reazione permette di ottenere rese elevate, al di sopra del 90%, ed è una delle reazioni antesignane di diverse *categorie nobili* di reazioni:

- è una reazione *multicomponenti* che avviene a *cascata*, ossia gli eventi chimici si succedono spontaneamente a formare il prodotto finale;
- è una reazione ad elevata *economia atomica* ove tutti gli atomi dei reagenti, tranne i componenti di due molecole di acqua, si ritrovano nella struttura del prodotto;
- è una reazione utilizzabile per ottenere una vasta gamma di composti analoghi, una *Library* di prodotti incredibilmente ricca, variando la scelta dei tre componenti base.

Pertanto, è una delle reazioni predilette dalla *Green Chemistry* e dalla *Click Chemistry* per i suddetti connotati e perché l'acqua è un sottoprodotto innocuo e riciclabile.

Ma in cosa risiede l'importanza di questa reazione? La reazione di Betti costituisce il primo stadio della pre-

parazione della base di Betti. Infatti, per idrolisi acida da essa si ottiene il cloridrato che per trattamento basico fornisce la base di Betti in miscela racema. Tutto lo schema sintetico è bello di per sé ed è risultato utile a tal punto da procurare all'Autore l'invito a presentare un protocollo poi apparso su *Organic Syntheses*³ [8] al nono anno della sua fondazione negli Stati Uniti, e ristampato nel *Collective Volume* di questa collezione nel 1941.

La base di Betti fu sintetizzata nel 1900-1901 e dopo pochi anni l'Autore risolse la miscela racema nei due enantiomeri [7] utilizzando l'acido tartarico destrorotante come mezzo solvente. Con questo tipo di preparazione, quindi, si poteva finalmente disporre di un composto chirale enantiomericamente puro, ottenuto per sintesi chimica con estrema facilità e su scala apprezzabile. Uno strumento *artificiale*, da utilizzare nella separazione degli antipodi ottici di svariati composti racemi e iniziare quindi studi sistematici della stereochimica delle molecole organiche e accentuare le ricerche di correlazioni fra potere ottico e strutture molecolari. Successivamente, la reazione di Betti è stata estesa, con successo, ad altri naftoli [49] e quinolinoli [47-48] e a svariate aldeidi eteroaromatiche [40] mostrando la sua generalizzabilità.

Nel tempo la reazione di Betti è stata indicata come una variante della reazione di Mannich incorrendo in un errore madornale. La reazione di Mannich [37] può essere considerata una generalizzazione della reazione di Betti essendo stata pubblicata solo nel 1912, ossia in tempi decisamente successivi alle pubblicazioni di Mario Betti risalenti al quadriennio 1900-1903. Grande merito, comunque, va a Carl Mannich per la sua estensione.

La pubblicazione del protocollo su *Organic Syntheses* testimonia la grande attenzione internazionale attribuita alla Chimica di Mario Betti. Ritengo sia stato il primo autore italiano ad aver goduto di questo riconoscimento.

Mario Betti è stato fra i primi a far bruciare ancora gli zolfanelli usati del suo Maestro Ugo Schiff.

³ Questa collezione di protocolli di sintesi organica, verificati da due laboratori indipendenti, ha svolto nel tempo e continua a svolgere un ruolo encomiabile e non sufficientemente apprezzato. Il primo volume annuale dell'*Organic Syntheses*, è stato pubblicato nel 1921 ed il Board of Editors era costituito da Roger Adams dell'Università dell'Illinois, James B. Conant (Harvard), Hans T. Clarke (Eastman Kodak Co.) e Oliver Kamm (Parke Davis) con il coinvolgimento della John Wiley & Sons, Inc. per la pubblicazione. Una collaborazione fra Accademia e Industria che giunge fino ai nostri giorni. In questo anno 2023, viene pubblicato il 100° volume annuale dell'*Organic Syntheses*.

5.2. Gli enantiomeri della base di Betti come mezzi solventi artificiali di aldeidi chirali

La base di Betti è dotata di due gruppi funzionali, un gruppo amminico e un ossidrilico fenolico, in disposizione relativa 1,3. La Nota 7 della pubblicazione sull'*Organic Syntheses* dichiara: *This amine is of interest because it is readily resolved with tartaric acid to give the pure dextro and levo isomers. These optically active bases are very useful in the resolution of various types of racemic substances.* La base di Betti permise un'indagine sistematica mirata a risolvere aldeidi chirali e ottenerne gli enantiomeri puri. Questo è quanto Mario Betti fece, assistito da Pietro Pratesi [9].

5.3. La Correlazione di Betti tra potere ottico e struttura molecolare

Il passaggio successivo alla risoluzione fu conseguente: a quei tempi c'era un forte desiderio di capire come il potere ottico rotatorio, segno ed entità della rotazione di una molecola organica enantiomericamente pura, potesse essere influenzato dalla struttura molecolare. Esistevano teorie primitive, quali la teoria di Philippe A. Guye, che immaginava che i quattro sostituenti diversi di un carbonio chirale potessero influenzare il potere ottico della molecola per le loro dimensioni relative. Questa teoria fu presto superata e il campo si prestò a studi più raffinati che invece considerassero il movimento elettronico da e verso il centro di chiralità. Queste ricerche portarono, allora, alla pubblicazione di svariati lavori e, oltre questi, una monografia [10] sul *Transaction of Faraday Society* nel 1930, in un numero della rivista dedicato a questo tema. Lo strumento d'indagine è sempre quello: gli enantiomeri della base di Betti e la loro capacità di agganciare composti carbonilici.

Un lavoro sistematico condotto su benzaldeidi variamente sostituite portò a stabilire una buona correlazione del segno e del valore del potere ottico assoluto dei corrispondenti derivati con i valori di acidità dei relativi acidi carbossilici, come si può rilevare dalla Tabella 1.

La delocalizzazione elettronica sull'intera molecola dovuta ai vari gruppi sostituenti delle benzaldeidi usate era chiaramente manifesta, e l'acidità dei relativi acidi benzoici aveva trovato un altro metodo di determinazione tramite elaborazioni matematiche dei valori osservati al polarimetro.

L'intensa ricerca iniziata da Mario Betti con una efficace collaborazione con Giovanni Battista Bonino è stata poi proseguita negli anni '60 a Bologna da Bertoluzza e la Marinangeli [4].

Tab. 1 – Correlazione potere ottico assoluto e struttura molecolare.

[M] _D of the Aldehydic Compounds	Aldehydes	K x 10 ⁵ at 25° of the Corresponding Acids.	Autor
+ 2676,0°	<i>p</i> -dimethyl-amino-benzoic	0,94	Johnston
+ 1049,5°	<i>p</i> -oxy-benzoic	2,9	Ostwald
+ 648,0°	3-bromo- <i>p</i> -oxybenzoic	— —	— —
+ 588,8°	protocatechuic	3,3	Ostwald
+ 559,6°	3-nitro-anisic	— —	— —
+ 504,5°	<i>m</i> -toluic	5,6	White and Jones
+ 373,5°	benzoic	6,6	Euler, White, Jones
+ 362,6°	<i>m</i> -oxybenzoic	8,33	Euler
+ 311,8°	<i>p</i> -chloro-benzoic	9,3	Ostwald
+ 280,9°	<i>m</i> -bromo-benzoic	13,7	"
+ 255,9°	<i>m</i> -chlorobenzoic	15,5	"
+ 167,6°	<i>m</i> -nitro-benzoic	34,8	Ostwald, Euler
- 85,7°	salicylic	106	" "
- 128,4°	<i>o</i> -chloro-benzoic	132	Ostwald
- 308,2°	<i>o</i> -bromo-benzoic	145	"
- 990,7°	<i>o</i> -nitro-benzoic	657	Roth and Reyer

5.4. La catalisi asimmetrica: il progetto di Mario Betti per una proposta operativa

La stereochimica era indubbiamente al centro degli interessi scientifici del Professor Mario Betti e l'ultimo argomento di ricerca affrontato dal Maestro con il suo Assistente Elio Lucchi è stato la catalisi asimmetrica [13].

Il mistero avvolgeva la straordinaria capacità delle organizzazioni viventi di costruire in maniera enantiospecifica le molecole fondamentali della vita: gli amminoacidi della serie L e gli zuccheri della serie R, e quindi le proteine, gli enzimi e gli acidi nucleici. Questa esclusiva capacità costituiva ormai l'ultimo legame tra la chimica organica e il *vitalismo*. Le supposizioni erano all'ordine del giorno ma mancava un progetto chiaramente descritto di come fare per simulare il comportamento dei sistemi viventi.

Il Professor Betti si pose la domanda: "può un reattivo metallorganico quale il reattivo di Grignard essere condizionato dalla presenza di un solvente chirale che lo possa assistere nel realizzare un attacco a un carbonio prochirale quale quello di un gruppo carbonilico?" Da qui il progetto. [...] Ora impiegando un'ammina terziaria otticamente attiva ci è sembrato che si potessero ottenere composti otticamente attivi, cioè si potesse influenzare la formazione

del nuovo gruppo asimmetrico per mezzo del carattere asimmetrico della ammina impiegata come supporto dell'alogenuro di alchil-magnesio. Segue lo schema sintetico che vogliono realizzare, ossia i due approcci convergenti alla preparazione del metil-fenil-carbinolo utilizzando gli opportuni reattivi di Grignard e le relative aldeidi.

È evidente l'intento principale dell'Autore: rompere gli indugi, proporre un'idea e metterla alla prova. Un tentativo razionale esposto in uno stile limpido e convincente.

Le reazioni furono effettuate usando la N,N-dimetilbornilammina otticamente attiva preparata seguendo un protocollo noto. In entrambi gli schemi originali per i due percorsi sintetici si può osservare la forma immaginata di interazione del solvente otticamente attivo e il reattivo di Grignard (Fig. 9).

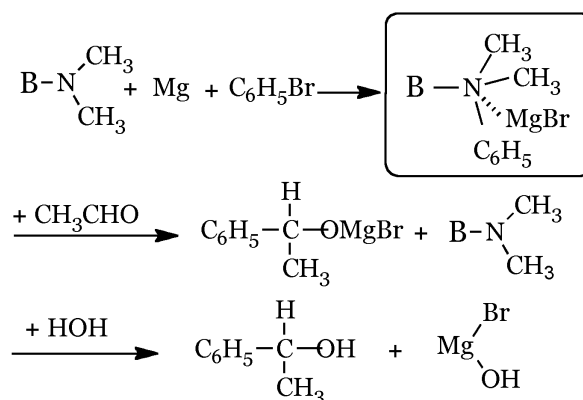


Fig. 9. L'ipotesi di Mario Betti sulla possibile interazione tra solvente chirale e reattivo di Grignard (B = bornile).

È su queste forme metallorganiche con B (bornile) che rappresenta il residuo chirale che si confidava. Trovare il carbinolo otticamente attivo avrebbe indicato il successo dell'operazione. Ciò avvenne, anche se in maniera esigua, nei tanti esperimenti ripetuti dagli Autori; ciò dichiararono, e ciò fu sufficiente a indurli ad annunciare il loro operato con una comunicazione su un giornale di scarsa diffusione. In chiusura dell'articolo venivano preannunciati altri studi. Tutto accadde a ridosso dell'entrata in guerra dell'Italia.

5.5. La Catalisi Asimmetrica Assoluta

Ancor prima, un altro annuncio di rilievo fu dato dal Professor Mario Betti al X° Congresso Internazionale di Chimica del 1938 tenutosi a Roma. Il titolo della comunicazione era: Ricerche sulla Catalisi Asimmetrica - Sintesi asimmetrica assoluta [12]. Nella sintesi asimmetrica

assoluta si utilizzano solo mezzi fisici asimmetrici ed erano già a quel tempo numerosi i tentativi riportati in letteratura, tutti effettuati irradiando reattivi liquidi o in soluzione e tutti risultati infruttuosi come processi di sintesi. Come di consueto i due Autori, Mario Betti e Elio Lucchi descrivono chiaramente l'intento del loro operare: attuare l'alogenazione del propilene in maniera stereoselettiva in fase gassosa sotto l'influenza di luce polarizzata circolarmente, ossia una radiazione chirale attiva che potesse trasferire la sua chiralità al prodotto in formazione.

Scelsero di operare in fase gassosa per evitare che le forze delle interazioni intermolecolari prodotte da un solvente fossero di ostacolo al trasferimento della chiralità del mezzo fisico al prodotto in formazione.

Il dispositivo al quale veniva affidato il compito di attuare il progetto è un apparecchio in vetro con i due ugelli per i gas che si incontrano con il fascio di luce polarizzata e, in fondo al pallone, la raccolta del prodotto liquido. Il principio ispiratore della ricerca era valido e apprezzabile alla luce delle conoscenze di quel tempo. Il successo del tentativo sarebbe stato rivelato dall'ottenimento di 1,2-dicloropropano otticamente attivo. Ciò avvenne sebbene fossero flebili le attività ottiche rilevate anche in questo caso.

In queste due ultime ricerche, fu il *Chemical Abstract* più che le riviste primarie a divulgare i risultati alla comunità internazionale.

Queste due ultime ricerche, a mia personale convinzione, hanno accompagnato il Professor Betti nei suoi ultimi giorni, in anni difficili.

5.6. Le Conferenze del Prof. Mario Betti

Il Professor Betti è stato anche un eccellente conferenziere e in più occasioni ha mostrato la lucidità del suo pensiero con magistrali conferenze scientifiche. In Mario Betti le due culture, la cultura umanistica e la cultura scientifica descritte da Charles P. Snow [61], ma anche la cultura biologica e quella chimica commentate da Arthur Kornberg [33] convivevano in lui e non avevano barriere né conflitti.

Desidero qui ricordare una sua stupenda conferenza tenuta in questa sede, l'Accademia Lucchese di Scienze, Lettere e Arti il 24 maggio 1941, un anno prima della sua morte: "*Chimica Organica e Vitalismo*" [14]. Si tratta di una autorevole rassegna sulle vicende della Chimica Organica dal suo nascere, e il continuo tendere a diventare Scienza svincolandosi dal passato, vincendo il timore di abbandonare vecchie credenze. In tutte le vicende

si rileva come in ogni ricercatore convivono due anime distinte e contrapposte: quella del conservatore e quella dell'innovatore in continua tensione.

Il Prof. Mario Betti cessò la sua esistenza terrena il 13 maggio 1942 a Bologna a 67 anni. Il 19 aprile 1942, neanche un mese prima, Il Professor Mario Betti e il Dott. Elio Lucchi avevano presentato una memoria all'Accademia delle Scienze di Bologna dal titolo "*Ricerche sulla sintesi asimmetrica assoluta*" [15]. L'anno successivo moriva anche il suo collaboratore Elio Lucchi.

6. Importanti rivelazioni

Le notizie si diffondono e innescano altre ricerche, anche altrove. Già nell'aprile 1930 era apparso un interessante lavoro di Littman e Brode [36] che estese la reazione di Betti alle ammine secondarie: la dimetilammina reagisce con la benzaldeide e il β -naftolo (Fig. 10). Era ritenuto impossibile ma il fatto è incontestabile... e si cominciò a discettare sui possibili meccanismi di reazione. Si allarga la già grande famiglia delle *basi di Betti*.

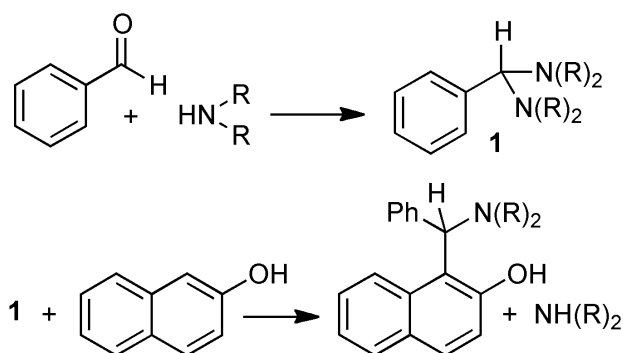


Fig. 10. La formazione della N,N-dimetil-base di Betti.

Il progresso incalza e investe ogni settore. Agli scarsi strumenti di indagine basati principalmente sulla microanalisi centesimale degli atomi componenti una molecola, su test analitici e su reazioni di derivatizzazione, subentrano vere e proprie apparecchiature e strumentazioni scientifiche che diventano essenziali nei laboratori di ricerca. La cromatografia su strato sottile, le colonne cromatografiche preparative, i supporti di allumina e di silice, la gas-cromatografia e la *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), le spettroscopie infrarossa (IR), di risonanza magnetica nucleare (¹H NMR e ¹³C NMR), la spettroscopia di massa (MS), la diffrazione dei raggi X e tanto, tanto ancora; tutte risorse straordinarie che si affermano come routinarie dagli anni '60 in poi ad assistere, sempre più efficacemente, le imprese della sin-

tesi organica di molecole complesse, la grande palestra della chimica organica.

Nel nostro caso si deve attendere il 1970, quindi settanta anni, perché la struttura di base di Schiff data al prodotto della reazione di Betti con la benzaldeide venisse riconsiderata. Smith e Cooper [60] misero in evidenza che lo spettro IR in fase solida del prodotto della reazione di Betti indicava una struttura ciclo-ossazinica (**1**) e non quella imminica (**2**), mentre in soluzione sia gli spettri IR che gli spettri ^1H NMR evidenziarono un *Ring-Chain Tautomerism* (Fig. 11) fra strutture isomere fra le quali l'imminica.

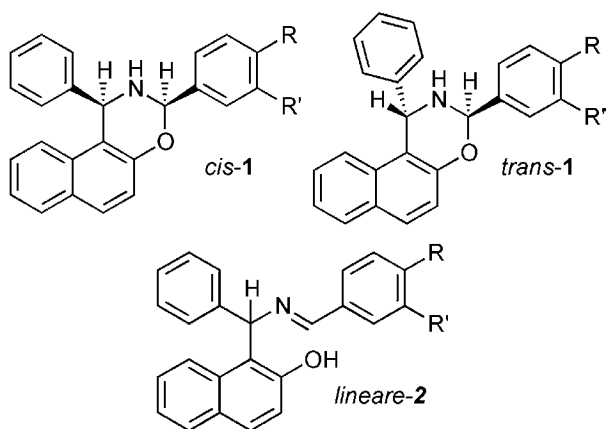


Fig. 11. Il *Ring-Chain Tautomerism* osservato in soluzione.

È da precisare che, a suo tempo, la struttura lineare imminica (base di Schiff) e quella ciclica erano state prese in considerazione entrambe e la prima fu preferita per l'intensa colorazione rilevata per trattamento di una soluzione alcolica con cloruro ferrico. Un test specifico per gli ossidrili fenolici che fu, in parte, ingannevole soprattutto per l'intensità della colorazione che produceva; in parte, perché le due strutture, in soluzione, convivono.

Cosa hanno messo in evidenza questi studi? In soluzione, le due strutture cicliche *cis*- e *trans*-ossaziniche convivono in equilibrio con la struttura lineare (base di Schiff) e questo equilibrio risente della natura dei sostituenti posti sull'anello benzenico. Tutto ciò fu evidenziato grazie alla spettroscopia IR e NMR.

Ma altre novità sopraggiunsero. Durante i primi anni '80, maturò una novità di rilievo che suscitò entusiasmi. Si scoprì [19] che la linearità dei dialchilzinco era responsabile della loro scarsa reattività per cui venivano preferiti i reattivi di Grignard, ma soprattutto si notò che la loro reattività veniva esaltata quando lo zinco interagiva con un gruppo amminico terziario: la coordinazione produceva una angolazione che accentuava la nu-

cleofilicità dei residui alchilici e quindi la loro reattività (Fig. 12). Risultato: la forma complessata diventava più reattiva di quella non complessata e i dialchilzinco si mostrarono come reattivi ideali per reazioni di alchilazione asimmetrica enantioselettiva qualora venissero usate come complessanti ammine terziarie chirali enantiomericamente pure (e.p.), con una chiara preferenza per gli 1,2-dimetilammino-alcoli stericamente impediti.

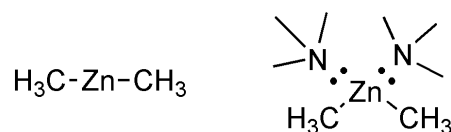


Fig. 12. L'attivazione dei dialchilzinco per interazione con ammine terziarie.

7. L'indagine di Mosher e Morrison

Uno sguardo ai tempi; è d'aiuto un articolo di Mosher e Morrison del 1983 su *Science* [41]. Si tratta di un rilevamento statistico sul crescente interesse della comunità chimica per la sintesi asimmetrica che fino al 1965 era considerata un *rather esoteric subject*. È impressionante la crescita esponenziale dell'interesse per questa area di ricerca negli anni successivi passando da un quinquennio al successivo: dalle 47 *entries* del *Chemical Abstract*, alla voce Asymmetric Synthesis, del quinquennio 1971/75 alle più di 940 del quinquennio 1976/81.

8. La realizzazione di Ryōji Noyori e il riconoscimento dell'idea di Mario Betti

In questa crescita esponenziale primeggia la scuola nipponica e, in particolare, Ryōji Noyori. Anche Mario Betti ha chi riaccende le sue idee; Noyori [30] nel 1986 fa reagire un'aldeide con dialchilzinco in un solvente inerte, ma *droga* la miscela di reazione con una minima quantità, il 2%, di Dimetilammino-Iso-Borneolo (DAIB) e.p. e così attiva a reagire, catalizza, il dialchilzinco a temperature accessibili (Fig. 13). Si ottengono rese elevate di carbinolo ma, soprattutto, il carbinolo ottenuto ha un eccesso enantiomerico (e.e.) che arriva anche al 99% e il processo catalitico avviene con un elevato *numero di turnover*. L'alchilazione asimmetrica catalitica si afferma come una realtà e trova molteplici applicazioni industriali.

Un riconoscimento dell'impresa di Betti e Lucchi del 1940 viene proprio da chi ha conseguito il pieno successo e verrà premiato con il conferimento del Premio Nobel nel 2001, insieme a William Knowles e Barry Shar-

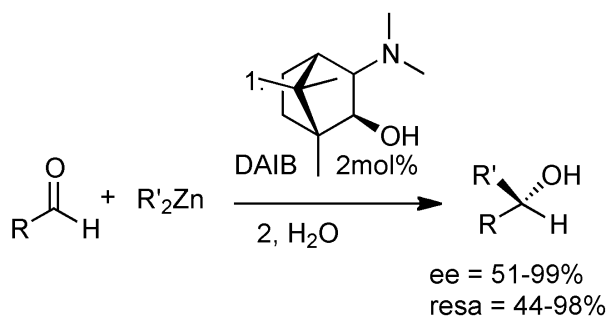


Fig. 13. L'alchilazione asimmetrica catalitica di R. Noyori.

pless, per le sue imprese nel campo della catalisi asimmetrica: Ryōji Noyori. In una sua rassegna [43] già aveva fatto questa esplicita dichiarazione: “*The curtain on enantioselective alkylation of aldehydes was raised in 1940 by Betti and Lucchi who claimed the first successful use of Grignard reagents and a chiral tertiary amine*”. Descrive l’esperienza dei chimici bolognesi e fa seguire: “Tuttavia, due anni più tardi Tarbell e Paulson, che si dichiararono incapaci di riprodurre il risultato, concludevano che l’alcol otticamente attivo non si produceva, sebbene si formasse una impurezza otticamente attiva”. E concludeva: “*The original concept remained valid, however: certain chiral complexing agents are able to effect enantioselective addition of organometallic compounds to aldehydes*”.

In questa frase di Noyori c’è il riconoscimento pieno a Betti e Lucchi di aver visto giusto; di aver avuto un’idea, un concetto da pioniere, forse troppo in anticipo.

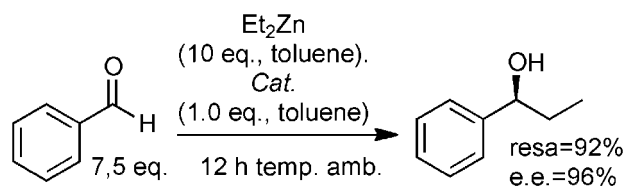
Venti anni fa, a ridosso della *Laurea ad honorem* attribuita a Noyori a Bologna nel 2002 dalla Facoltà di Chimica Industriale, fui colpito dalla mancanza di accenni all’esperienza di Betti e Lucchi nel suo discorso, in verità un’*acceptance speech* più che una *lectio magistralis*. Ciò mi spinse a fare delle indagini ed a trattare l’argomento delle varie vicende legate alle ricerche di M. Betti e Elio Lucchi sulla *Catalisi Asimmetrica* e sulla *Sintesi Asimmetrica Assoluta* in un articolo [53] del 2003.

In un libro del 1994, non un qualsiasi libro ma un testo fondamentale riguardante la sintesi asimmetrica, Noyori [44] mostra lo sviluppo cronologico della alchilazione enantioselettiva usando legandi chirali aprotici: Betti e Lucchi ottengono lo 0,7% di e.e. nel 1940 [13], Cohen e Wright il 5% nel 1953 [25]; il gruppo di Nozaki e Aratani il 22% nel 1971 [45], Seebach il 52% nel 1979 [58] ed infine Cram raggiunge il 95% nel 1981 [38]. I dati riportati riassumono tutta l’impresa nei tempi e nei risultati conseguiti e il riconoscimento della primogenitura dell’idea del Maestro: Mario Betti.

9. Francesco Naso e collaboratori riaccendono l’interesse per la chimica di Mario Betti

A volte accadono magie. Negli ultimi anni del precedente millennio Francesco Naso e i suoi collaboratori dell’Università di Bari fecero un’attenta disamina della letteratura chimica riguardante la reazione di Betti ed ebbero la capacità di collocarla nei tempi moderni in cui le sintesi asimmetriche erano in crescita esponenziale.

Ispirati da quanto realizzato da Noyori, sintetizzarono la *N,N*-dimetilammina di Betti perfezionando il procedimento di Littman e Brode; la risolsero nei due enantiomeri con acido tartarico destrorotante e utilizzarono gli enantiomeri puri nella alchilazione asimmetrica catalitica con alchilzinco ottenendo ottimi risultati [21-22]. La Fig. 14 riassume quanto F. Naso e collaboratori sono riusciti a fare. Pochi numeri, ma eloquenti, che denotano un successo: resa elevata, attività catalitica, temperatura ambiente della reazione, il solvente e, soprattutto, un eccesso enantiomerico fantastico. Il Pioniere Mario Betti sarebbe stato felice di leggere i lavori del gruppo di Bari.



Cat. = (*R*)-2-Naftol-Fenil-*N,N*-Dimetilamminometano

Fig. 14. L'alchilazione asimmetrica catalitica di F. Naso e coll.

Successivamente, nel 2005, un gruppo di ricerca cinese facente capo a Yueifei Hu [27] ideò un nuovo procedimento di risoluzione della base di Betti utilizzando sempre l’acido tartarico destrorotante come mezzo risolvente ma effettuando una risoluzione cinetica operando in acetone; un enantiomero viene chetalizzato mentre l’altro viene salificato. La diversa natura dei due componenti la miscela rende facile la separazione pressoché quantitativa e i due enantiomeri vengono ottenuti con rese ed e.e. molto elevati. L’ammina di Betti mantiene sempre il primato come *Chiral Pool* artificiale la cui *progressive importance* è documentata dai riferimenti bibliografici che fanno vetrina nella pubblicazione del gruppo cinese. Una vera e propria esplosione di interesse da parte di vari gruppi di ricerca, innescata dal lavoro di F. Naso e collaboratori. Cinque anni dopo, nel 2010, gli stessi autori di Bari hanno pubblicato [23] una rassegna sulla Base di Betti. Una rassegna completa e bellissima fin dal titolo indicante la base di Betti come la *bella*

addormentata della favola e il suo risveglio. Una elegante metafora che documenta il rifiorire della chimica di Mario Betti e delle sue idee.

10. La *Crystallization-Induced Diastereoisomer Transformation* (CIDT) e le basi di Betti

Nel 2003 Fülöp e coll. [66] tornano sullo studio del 1970 di Smith e Cooper riguardante la tautomeria. Lavorando con mezzi più potenti e metodologie NMR più raffinate mettono in evidenza il sistema ciclonaftossazinicico e imminico in soluzione (Fig. 15).

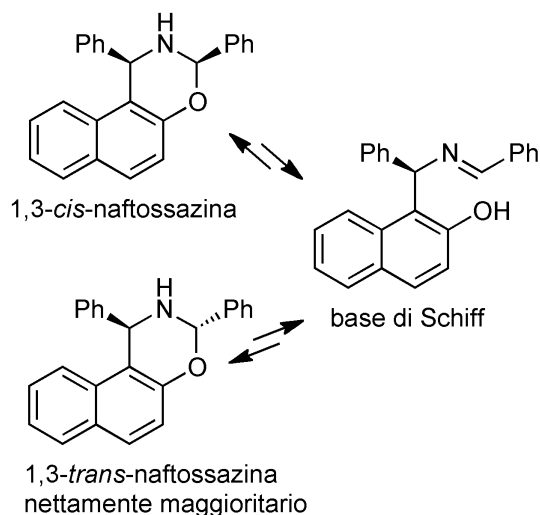


Fig. 15. Il ruolo chiave della forma imminica nel *Ring-Chain Tautomerism*.

I due centri chirali del sistema ciclonaftossazinicico genera quattro diastereoisomeri e i due con disposizione *trans*- risultano nettamente predominanti sui due con disposizione *cis*-. Ebbene, il ruolo che la forma aperta (base di Schiff) gioca nel favorire la naftossazina *trans*- ha spronato me ed i miei collaboratori a sfruttare questa proprietà.

Abbiamo lavorato per verificare la possibilità di effettuare una *Crystallization-Induced Diastereomer Transformation* (CIDT) ossia una trasformazione della miscela di diastereoisomeri in quello che risulta più facilmente sottraibile all'equilibrio per cristallizzazione.

Nelle Fig. 16 e 17 vengono rappresentate (a) la classica risoluzione in enantiomeri per separazione dei due diastereoisomeri e, (b) il procedimento che sfrutta gli equilibri e le differenze di solubilità dei vari stereoisomeri in modo da effettuare un progressivo arricchimento di uno di essi, il più insolubile. Il processo CIDT av-

Risoluzione classica

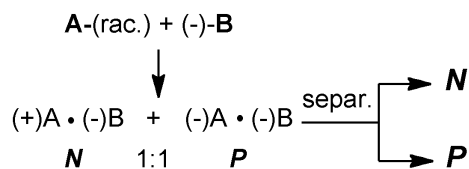
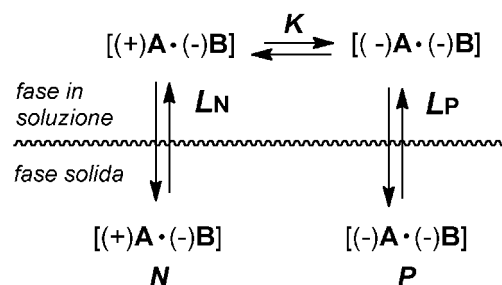


Fig. 16. La classica risoluzione.

viene [20, 32] operando in due fasi e i parametri principali a governare il processo sono le solubilità relative e le costanti di equilibrio.

Metodologia CIDT



quando $\text{LN} \cdot \text{K} > \text{LP}$ si avrà una netta conversione di **N** in **P**.

Fig. 17. La metodologia CIDT.

Le aldeidi α -alchildiidrocinamiche (Helional®, Cyclamal®, Lilial® ed altri ancora), fragranze di interesse industriale (Fig. 18), sono stati gli obiettivi della nostra indagine. Sono tutte molecole dotate di un valore commerciale elevato se ottenute enantiomericamente arricchite per le loro caratteristiche olfattive peculiari.

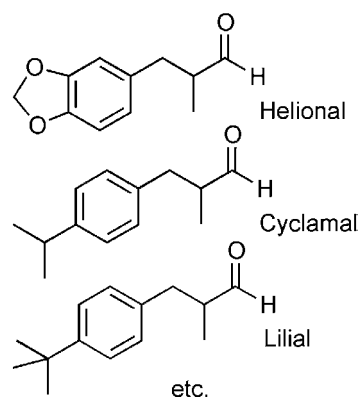


Fig. 18. Alcune aldeidi α -alchildiidrocinamiche di interesse industriale.

Ci siamo chiesti: è possibile usare gli enantiomeri della base di Betti in una CIDT? Il nostro progetto (Fig. 19) è stato basato su questo schema: la 1,3-naftossazina ottenuta da un'aldeide α -alchil-diidrocinnamica racema e l'(*S*)-Base di Betti ha tre centri stereogenici dei quali uno è definito, quindi può essere rappresentata da quattro diastereoisomeri. Due di questi sono predominanti per la dimostrata prevalenza di quelli con disposizione *trans*- dovuta alla cruciale equilibratura possibile tramite la forma *imminica*. Il nostro progetto [54] ha confidato su un concomitante equilibrio *immina-enammina* che può modificare la configurazione del centro chirale della aldeide di partenza favorendo la formazione del diastereoisomero meno solubile che può essere sottratto all'equilibrio per cristallizzazione. Ed ecco il risultato: la reazione della (*S*)-Base di Betti con un leggero eccesso di Helional® racemo in metanolo fornisce, a temperatura ambiente, i due diastereoisomeri *trans*- in rapporto 1:1.

Questi vengono isolati e di essi si determina la solubilità in metanolo; uno di essi è tre volte più solubile dell'altro. Se la miscela 1:1 di questi diastereoisomeri viene posta in sospensione agitata in metanolo acidificato con il 2,5% di acido acetico e si monitora l'evoluzione del pro-

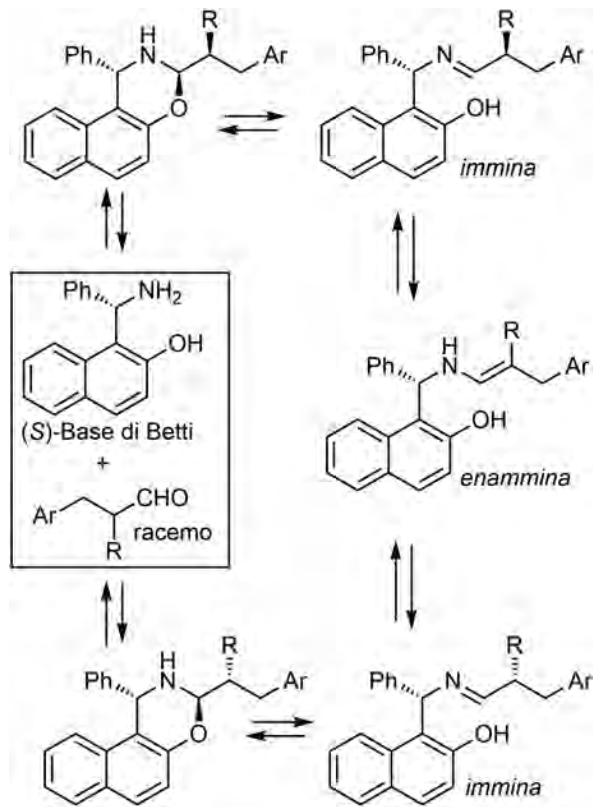


Fig. 19. Il progetto CIDT con la base di Betti.

cesso si può osservare una continua trasformazione del diastereoisomero più solubile in quello meno solubile (Fig. 20). Questo diventa nettamente predominante nel precipitato. Al termine del processo occorre solo una filtrazione per isolare il diastereoisomero pressoché puro.

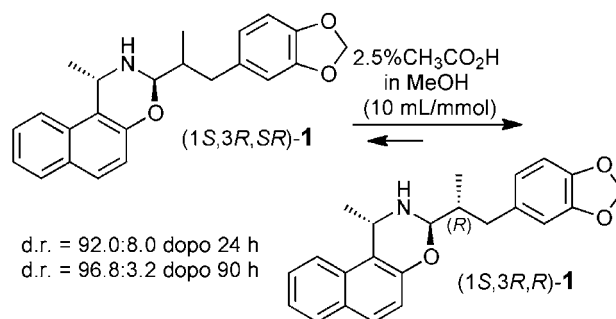


Fig. 20. La CIDT promossa da acido acetico.

Ne consegue che, se si parte dal diastereoisomero puro più solubile e lo si mette in sospensione nella miscela metanolo/acido acetico sopra indicata, nel tempo si rileva una progressiva trasformazione (Fig. 21) del primo diastereoisomero nel secondo con un profilo sigmoideo.

Ora, occorre riuscire a idrolizzare la forma naftossazinnica ottenuta, pressoché pura, per ottenere l'aldeide,

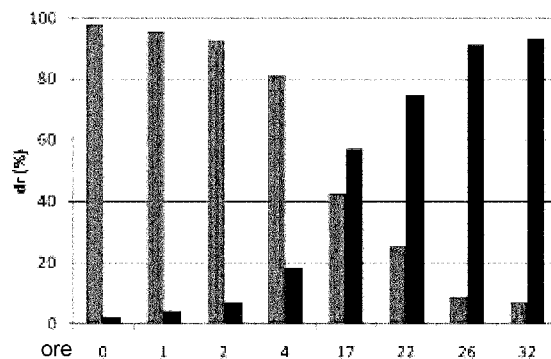
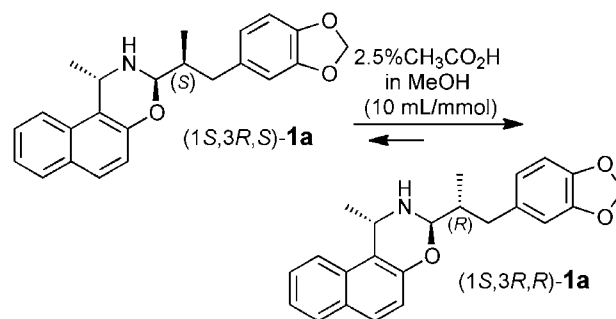


Fig. 21. Epimerizzazione a favore della forma meno solubile.

l'(*R*)-Helional®, senza indurre racemizzazione, ed al contempo recuperare l'ausiliario chirale in modo quantitativo e integro nella sua purezza enantiomerica per il suo riuso. L'operazione ha avuto successo usando una resina acida come sequestrante della base di Betti e le condizioni di reazione qui indicate (Fig. 22).

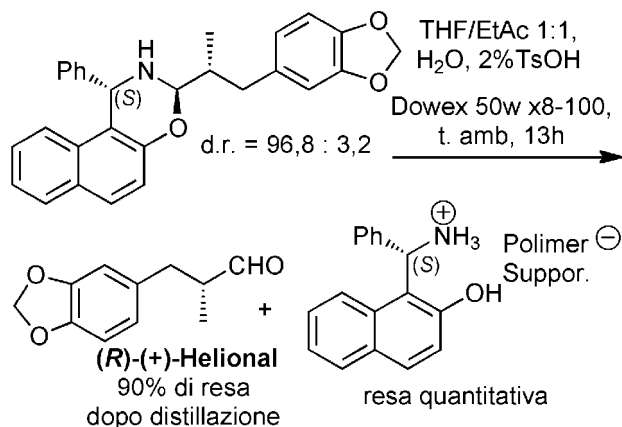


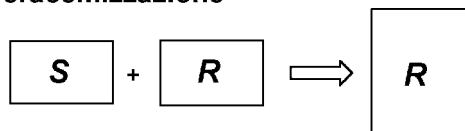
Fig. 22. L'idrolisi e il recupero dell'aldeide e della base di Betti.

Vengono riassunte (Fig. 23) le due operazioni attuate tramite la metodologia CIDT basata sull'uso degli enantiomeri delle basi di Betti:

- la deracemizzazione della miscela racema per ottenere un unico enantiomero con elevato eccesso enantiomerico, e
- la conversione di un enantiomero non desiderato in quello desiderato.

Fin dall'inizio di questa ricerca abbiamo mirato a realizzare un processo che avesse una fattibilità industriale e come parametri di valutazione abbiamo adottato gli stessi *critical success factors* indicati da Kosmrij e Weigel [34] per valutare un loro lavoro, ossia: (a) una resa superiore al 90%, (b) un eccesso enantiomerico del prodotto desiderato superiore al 90%, (c) un protocollo altrettanto

Deracemizzazione



Conversione

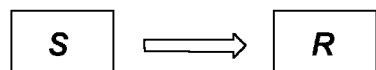


Fig. 23. La deracemizzazione e la conversione effettuate usando le basi di Betti.

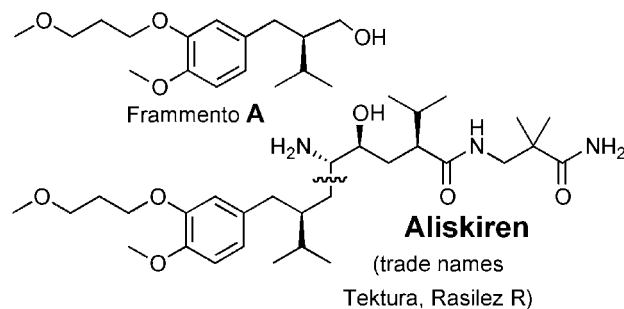


Fig. 24. Il frammento A dell'Aliskiren.

to semplice ad una risoluzione classica e, infine (d) un recupero dell'ausiliario chirale, l'enantiomero della base di Betti usato, superiore del 95%. I nostri risultati hanno sempre superato questo importante esame.

Mirando ad obiettivi più ambiziosi, abbiamo utilizzato con successo il procedimento per ottenere con elevata purezza ottica un frammento alcolico importante per la sintesi totale dell'Aliskiren⁴ (Fig. 24), un inibitore della renina [35] di straordinaria efficacia nel controllo della pressione arteriosa. Inoltre, il nostro protocollo è stato pedissequamente usato per la preparazione di un precursore chiave, il frammento A, nella sintesi della Artemisinina (Fig. 25) il più quotato agente antimalarico esistente.

Nel loro lavoro del 2020 gli Autori francesi [72], hanno seguito il nostro procedimento anche nei dettagli.

Quanto ho descritto indica la notevole adattabilità del CIDT basato sull'uso delle basi di Betti. Infatti, mol-

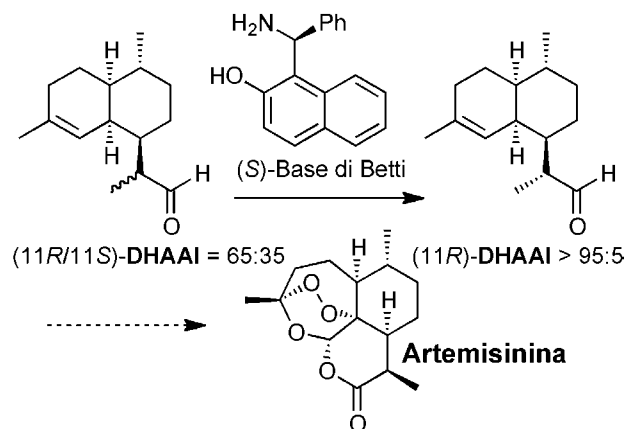


Fig. 25. La base di Betti nella CIDT dell'intermedio chiave della sintesi della Artemisinina.

⁴ Il gruppo di ricerca (Novartis Institutes of Biomedical Research, 120 NIBR) che ha inventato l'Aliskiren è stato nominato "Heroes of Chemistry 2009"; *Chem. Eng. News* September 21, 2009, 46.

teplici sono i parametri sui quali agire per l'ottimizzazione del processo: l'acido, il solvente, la concentrazione dell'acido, la temperatura. Soprattutto, ricordo ancora che il termine *base di Betti* esprime un'ampia famiglia di composti *artificiali* ottenuti da tre componenti che si aggregano nel costruirla ed i suoi enantiomeri sono facilmente ottenibili in forma enantiomericamente pura. È possibile, quindi, preparare una ricca *Library* da cui attingere per individuare la base di Betti più adatta al caso in esame. Inoltre, l'individuazione della base di Betti più efficace da adoperare nel caso specifico, può essere attuata lavorando sulle molecole raceme e monitorando il processo per HPLC con opportuna colonna chirale, senza dover preventivamente risolvere gli enantiomeri.

11. L'Autocatalisi Asimmetrica

La frequentazione pressoché quotidiana della letteratura chimica a volte ci fornisce l'opportunità di cogliere il germe di idee innovative e quindi di poterne seguire l'evoluzione e il loro affermarsi. A me è capitato spesso, e considero questi eventi fra i più felici della mia attività di ricercatore. Una opportunità [52] di questo genere ha riguardato due lavori di Hans Wynberg⁵ del 1989. Egli definì [69] come **autocatalisi asimmetrica** “*the process whereby a chiral reaction product is the catalyst in its own formation from achiral reactants*”. Questa definizione seguiva una sua precedente riflessione [68] sulle origini e la propagazione della omochiralità delle molecole della vita, e notava: “*Reviews, speculations, hypotheses are fine but not enough. What appears to be sorely lacking in the discussion on the origins of molecular chirality is a detailed experimental proposal which can be tested*”. Per fornire un contributo concreto decise di incentrare la sua attenzione su due argomenti: a. l'amplificazione della omochiralità e b. l'autocatalisi asimmetrica. L'obiettivo dichiarato era il dimostrare che era possibile progettare degli esperimenti ben definiti per verificarne la possibilità di attuazione⁶.

La posizione di Wynberg sembra ricalcare l'analogo atteggiamento assunto da M. Betti nell'ideare e proporre

⁵ Hans Wynberg (1922-2011) ha avuto una vita straordinaria. Invito a leggere il suo necrologio: Ben Feringa and Bert Meijer, Obituary Hans Wynberg, *Angew. Chemie Intern. Ed.* **2011**, *50*, 11288.; e a visitare anche la voce: “Operazione Greenup” Wikipedia, e “Bastardi Senza Gloria La Vera Storia Della Operazione Greenup” YouTube Fabri Fibra Faber 8 mag 2022.

⁶ Dopo oltre venticinque anni da quando lessi per la prima volta i due articoli di Hans Wynberg ho trovato immutata l'emozione nel rileggerli, consapevole di quanto è poi accaduto.

un modo efficace per attuare il trasferimento della chiralità nella alchilazione asimmetrica delle aldeidi.

Nel 1989 era stata fatta da poco una scoperta importante: la *non linearità* degli effetti di un catalizzatore enantioselettivo nella sintesi asimmetrica. Un catalizzatore come il DAIB, il dimetilammino-iso-borneolo di Noyori [31], seppur dotato di un basso valore di eccesso enantiomerico, solo il 15%, manteneva inalterata la sua capacità catalizzatrice e, cosa apparentemente miracolosa, produceva con rese elevate un prodotto dotato di un eccesso enantiomerico del 99%.

Questa indagine s'era protratta per anni e aveva visto la partecipazione di numerosi laboratori fra i più prestigiosi, quali quelli di A. Horeau, H. Wynberg, H. Kagan, B. Sharpless ed altri ancora. Furono formulate diverse ipotesi e fra queste la proposta di un meccanismo illustrato nella Fig. 26 risultò convincente. Nell'effettuare la reazione fra l'aldeide e il dialchilzinco, in soluzione ed in presenza di DAIB con solo il 15% di e.e. come catalizzatore, si osservava la formazione di due complessi monomeri distinti.

Quindi, nel caso specifico, un isomero minoritario ed uno maggioritario, di segno opposto. Si riuscì ad osserva-

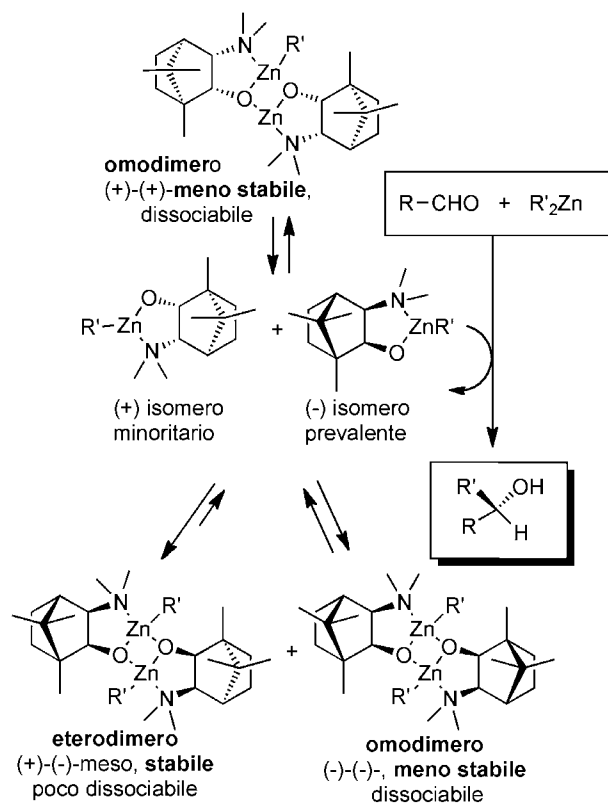


Fig. 26. Il meccanismo che spiega la non linearità della alchilazione enantioselettiva con DAIB.

re che entrambi i monomeri tendevano a dar luogo a interazioni molecolari per formare dei dimeri e questi si distinguono in *omodimeri* o *eterodimeri*. I due *omodimeri* sono costituiti da due molecole di DAIB dello stesso segno mentre l'*eterodimero* è formato da due molecole di complesso di segno opposto. Fu dimostrato che l'*eterodimero*, chiamato anche *meso*, è in genere il più stabile termodinamicamente, pertanto tramite la sua formazione si ha, di fatto, il sequestro dell'enantiomero minoritario.

L'eccesso dell'enantiomero prevalente diventa quindi il vero responsabile dell'attività catalitica e, ai fini della catalisi, la forma monomera di questo opera come se le altre forme non esistessero. Ciò spiega come si possono raggiungere valori così elevati di e.e. nel prodotto ottenuto pur partendo da una purezza enantiomerica del catalizzatore così bassa tanto da apparire irrilevante. Quindi, a partire da un catalizzatore a bassa purezza enantiomerica si può ottenere un prodotto enantiomericamente puro, purché si formi una specie dimerica *meso* termodinamicamente più stabile delle altre forme dimeriche.

11.1. L'iniziativa di Hans Wynberg, il modello matematico di Frederick C. Frank e la reazione di Mario Betti

Si era consapevole che i numerosi modelli matematici, basati essenzialmente sulla *rottura casuale della simmetria*, comportano, con l'espansione del processo, l'annullamento progressivo dell'eccesso enantiomerico occasionalmente formatosi all'origine. Hans Wynberg individuò in un lavoro, *a seminal paper*, di Frederick C. Frank un modello matematico, un *life model*, che prevedeva un meccanismo di contrasto dell'erosione dell'eccesso enantiomerico eventualmente acquisito.

Nel 1953, Sir Frederick C. Frank in un lavoro intitolato "On Spontaneous Asymmetric Synthesis" [28], aveva ipotizzato: "A simple and sufficient life model for the present purpose is a chemical substance which is a catalyst for its own production and an anti-catalyst for the production of its optical antimer".

Frank considerava questa duplice condizione, lo *specific mutual antagonism*, indispensabile per l'affermarsi della omochiralità per autocatalisi asimmetrica.

La Fig. 27 riporta un tentativo di schematizzazione del modello matematico di Frank per un processo di autocatalisi asimmetrica. A e B sono due reagenti *achirali* che forniscono un prodotto *chirale* (R)-C e un prodotto *chirale* (S)-C in egual quantità. Se per una qualsiasi *fluttuazione statistica* si dovesse avere un leggero eccesso di (R)-C, allora questo rafforzerebbe (R)-C che diventerebbe (R)-C + (R)-C. Di questo, la parte (R)-C verrebbe se-

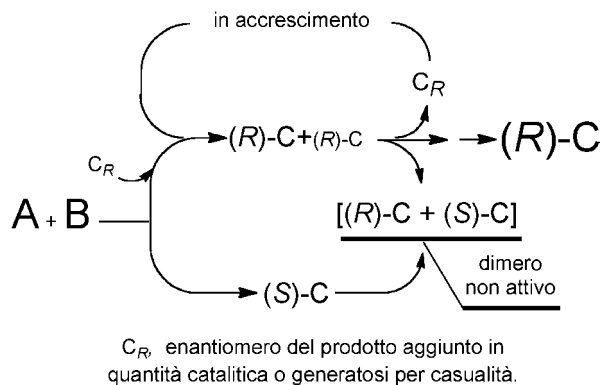


Fig. 27. Schematizzazione del modello matematico di F. C. Frank per l'amplificazione della omochiralità.

questrata da (S)-C formando un dimero non attivo mentre l'eccedenza di (R)-C continuerebbe a produrre sé stesso nel processo catalitico amplificando la sua formazione e reprimendo quella dell'altro enantiomero.

Frank concludeva il suo articolo con: "The main conclusion established is that spontaneous asymmetric synthesis is a natural property of life, which may be present in simpler autocatalytic systems. A laboratory demonstration may not be impossible".

I calcoli e la conclusione di Frank rimasero inascoltati per anni e anni; cose che capitano a chi anticipa troppo i tempi.

Wynberg accolse la sfida (*a challenge for every red-blooded synthetic organic chemist*) e si mise al lavoro [69]. Per prima cosa cercò di individuare una reazione che partendo da due reagenti non chirali desse luogo alla formazione di un composto chirale e fosse capace di accentuare la sua velocità di reazione con il suo procedere. Ciò avrebbe significato che il prodotto di una siffatta reazione avrebbe potuto funzionare da catalizzatore della formazione di sé stesso.

La sua attenzione fu rivolta alla reazione di Betti. Come mai?

Wynberg conosceva l'italiano e i lavori di Betti, e nella descrizione accurata che Betti fece [5] della "reazione fra quantità equimolecolari di beta-naftolo e benzalanilina in poco etere di petrolio a temperatura ambiente (stimati 30° a Firenze d'estate)" trovò importanti indizi (*clues*), che lo avevano colpito. In particolare la frase, riportata in italiano, in cui si sostiene che la reazione "lenta da prima, diventa a mano a mano più rapida". E, ancora più convincente, la frase: "per mezzo dell'aggiunta di una goccia di piperidina pare che la reazione si effettui più rapidamente ma non porta a risultati diversi".

Questi indizi fecero arguire che si trattasse di una rea-

zione di addizione base-catalizzata e che il prodotto della reazione potesse funzionare da catalizzatore.

La ripetizione del lavoro di Betti attuata da Wynberg novanta anni dopo la pubblicazione originale portò a riprodurre i risultati descritti da Betti e fatti nuovi furono acquisiti:

- La basicità dell'immina non era sufficiente ad accelerare la reazione.
- Effettivamente la piperidina agiva da catalizzatore. Ovviamente non si formava prodotto otticamente attivo.
- Adoperando una base otticamente attiva come la brucina, questa risultò attiva come catalizzatore e generò un prodotto 3 otticamente attivo⁷.
- L'addotto 3 preparato usando la brucina, quindi otticamente attivo, fu isolato e aggiunto come catalizzatore alla miscela di reazione. Il risultato fu deludente: non fu osservato alcun arricchimento in eccesso enantiomerico del prodotto ed inoltre non fu possibile ottenere alcuna prova definitiva di autocatalisi oltre che di induzione asimmetrica.

Wynberg era alle soglie del ritiro dalla vita accademica ed il suo articolo termina con un invito ai volenterosi a seguire la pista suggerendo altre reazioni dove la funzione basica fosse espressa in maniera più netta. Un passaggio del testimone, dunque, un testimone che fu raccolto da Kenso Soai [62] che nel 1995 realizzò il primo esempio, ed ancora, per quanto mi risulta, unico esempio di autocatalisi asimmetrica con una straordinaria amplificazione della chiralità [63-64].

Già nel 1999 Soai e coll. ottennero quella che fu chiamata la *practically perfect asymmetric autocatalysis* [60] lavorando con la 2-(alchinil)pirimidin-carbaldeide (1) e diisopropil-zinco (Fig. 28) ed innescando il processo con (2-alchinil-5-pirimidil)alcanoli (2). L'ottimizzazione, effettuata in tre cicli di arricchimento, portò ad ottenere una enantioselettività superiore al 99,5% ed una resa superiore al 99% con una amplificazione di circa 630.000 volte.

Gli studi effettuati da Soai, ma anche da svariati altri gruppi di ricerca, hanno permesso di delineare bene il processo ma anche la sua unicità per quanto riguarda la tipologia dei substrati (pirimidil alcanoli) e dei reagenti (dialchilzinco). Ricerche approfondite sono stati condotti sui possibili meccanismi di reazione che governano l'*autocatalisi asimmetrica di Soai*, in particolare dal grup-

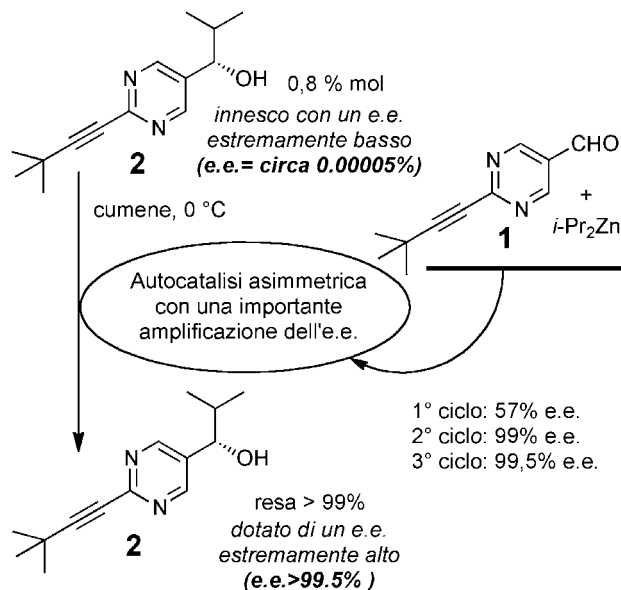


Fig. 28. La reazione di K. Soai. Autocatalisi asimmetrica con amplificazione dell'e.e.

po stesso di Soai [64] come anche dal gruppo di Donna Blackmond [17-18] e di Scott Denmark che hanno pubblicato recentemente approfondite rassegne sull'argomento. Nella sua rassegna del 2020 [18], Donna Blackmond fa una introduzione storica della autocatalisi asimmetrica e riporta in maniera chiara ed esauriente l'iniziativa pionieristica di Hans Wynberg con la reazione di Mario Betti.

Conclusioni

Concludo con questa immagine dell'atrio del Dipartimento di Chimica G. Ciamician di Bologna, uno storico Istituto del quale il Prof. Mario Betti fece portare a termine la costruzione (Foto 2). Qui visse ed operò per diciannove anni; fu Direttore e titolare della Cattedra di Chimica Generale come ricorda questa *memoria* in marmo.

Ho illustrato alcune delle ricerche a mio avviso più significative di due importanti protagonisti della Chimica in Italia. Nel mio contributo ho consapevolmente omesso molte realizzazioni legate a Mario Betti ed a Ugo Schiff. Di questo mi scuso.

Ugo Schiff e Mario Betti hanno saputo tracciare sentieri importanti nella foresta tropicale evocata da Wöhler nella sua lettera del 1835. Sentieri importanti che tanti hanno poi frequentato rendendoli sempre più praticabili. Le ricerche che ho presentato dimostrano che le

⁷ <This seems to be, inter alia, the first example of asymmetric catalysis in the reaction of a carbon nucleophile with an imine> [69].



Foto 2. Atrio del Dipartimento di Chimica G. Ciamician, già Istituto di Chimica dell'Università di Bologna.

loro idee sono state innovative, pertanto hanno avuto bisogno di tempo per diffondersi e dispiegare le loro potenzialità. Ugo Schiff e Mario Betti sono stati Pionieri oltre che Maestri.

Mi sono chiesto quale possa essere una *immagine letteraria* per descrivere il nascere di un'idea e il suo diffondersi e mi è tornato in mente questo brano: "Un sasso gettato in uno stagno suscita onde concentriche che si allargano sulla sua superficie, coinvolgendo nel loro moto, a distanze diverse, con diversi effetti la ninfea e la canna, la barchetta di carta e il galleggiante del pescatore.....Non diversamente una parola, (ma aggiungo: possiamo dire anche *un'idea*) gettata nella mente a caso, produce onde di superficie e di profondità, provoca una serie infinita di reazioni a catena, coinvolgendo nella sua caduta suoni ed immagini, analogie e ricordi, significati e sogni..." sono parole di Gianni Rodari [51].

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il Presidente Prof. Calascibetta, nonché i membri del Comitato Scientifico e del Comitato Organizzatore per l'invito e la generosa ospitalità, tutti i loro collaboratori per l'assistenza prestatami, e a voi un grazie sentito per l'attenzione.

Un ringraziamento va a: Dr.ssa Laura Peperoni, Analisa Corsini e Martina Donadoni della Biblioteca del Navile - *Alma Mater Studiorum* - Università di Bologna per l'assidua e gentile assistenza prestatami.

BIBLIOGRAFIA

- [1] AA.VV., 2017. *A cent'anni dalla scomparsa di Ugo Schiff. Un protagonista del sogno di Bettino Ricasoli per Firenze, Atene d'Italia*. A cura di Silvia Selleri e Marco Fontani. Regione Toscana, Consiglio Regionale. Centro Stampa del Consiglio Regionale della Toscana. ISBN 9788889365-81-6
- [2] BELOWICH Matthew E., J. Fraser STODDARD, 2012. *Dynamic Imine Chemistry (Tutorial Review)*. Chemical Society Reviews, 41, pp. 2003-2024. DOI:org/10.1039/C2CS15305
- [3] BERLINGOZZI Sergio, 1953. *Mario Betti*. Gazzetta Chimica Italiana, 83, 693.
- [4] BERTOLUZZA Alessandro, Anna Maria MARINANGELI, 1961. *Osservazioni sul potere rotatorio in relazione alla costituzione molecolare*. Annali di Chimica 51, pp. 322-335 e letteratura qui citata.
- [5] BETTI Mario, 1900. *Sulla addizione della benzil ammina al naftolo*. Gazzetta Chimica Italiana, 30 II, pp. 301-309.
- [6] BETTI Mario, 1900. *La condensazione generale tra β -naftolo, aldeidi e ammine*. Gazzetta Chimica Italiana, 30 II, pp. 310-316.
- [7] BETTI Mario, 1906. *Separazione della naftolbenzilammina nei suoi antipodi ottici*. Gazzetta Chimica Italiana, 36 II, pp. 392-394.
- [8] BETTI Mario, 1929, 1941. *β -Naphthol Phenylaminomethane*. Organic Syntheses, Vol. 9, pp 60-63,1929; Coll. Vol. 1, pp. 381-383, 1941. DOI:10.15227/orgsyn.009.0060
- [9] BETTI Mario, Pietro PRATESI, 1929. *Sdoppiamento delle aldeidi raceme nei loro antipodi ottici*. Memorie della Regia Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, 6, pp. 113-118.
- [10] BETTI Mario, 1930. *Optical Rotatory Power and Chemical Constitution*. Transaction of Faraday Society, 26, pp. 337-347.
- [11] BETTI Mario, 1935. *Riassunto delle lezioni di Chimica Organica tenute dal Prof. Mario Betti, compilate dal Dott. Elio Lucchi*, Regia Università di Bologna, Anno Accademico 1935-1936, Bologna.
- [12] BETTI Mario, Elio LUCCHI, 1938. *Ricerche sulla catalisi asimmetrica. Sintesi asimmetrica assoluta*. AA.VV. (a cura di), Atti del X° Congresso Internazionale di Chimica-Roma, 15-21 Maggio 1938-Roma. Tipografia Editrice Italia, 1938 (5 Voll), II, pp. 112-116.
- [13] BETTI Mario, Elio LUCCHI, 1940. *Ricerche sulla catalisi asimmetrica -Asimmetria indotta mediante il reattivo di Grignard*. Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 1/2, pp. 2-6. Chemical Abstract 1940, 34, 2354.
- [14] BETTI Mario, 1941. *Chimica Organica e Vitalismo*. R. Accademia Lucchese di Scienze, Lettere ed Arti di Lucca. Scuola Tipografica Artigianelli, Lucca.
- [15] BETTI Mario, 1942. *Ricerche sulla sintesi asimmetrica assoluta*. Atti dell'Accademia delle Scienze, Istituto di Bologna, IX, pp. 203-214.
- [16] BETTI Massimo, 2022. *Ricordo di Mario Betti a 80 anni dalla scomparsa*. Rendiconti Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL - Memorie di Chimica, Fisica, Matematica e Scienze Naturali, 140, 1, pp. 79-85. ISBN 978-88-98075-51-5
- [17] BLACKMOND Donna G., 2004. *Asymmetric autocatalysis and its implications for the origin of homochirality*. Proceedings of National Academy of Science (PNAS) 101, pp. 5732-5736.

- [18] BLACKMOND Donna G., 2020. *Autocatalytic Models for the Origin of Biological Homochirality*. Chemical Review 120, pp. 4831-4847. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00557
- [19] BOERSMA J. 1982. In "Comprehensive Organometallic Chemistry", Wilkinson, G. Ed.; Pergamon Press; New York; Chap. 16.
- [20] BRANDS Karel M.J., Antony J. DAVIES, 2006. *Crystallization-Induced Diastereomer Transformations*. Chemical Reviews 106, pp. 2711-2733. DOI:org/10.1021/cr0406864
- [21] CARDELLICCHIO Cosimo, Giuseppe CICCARELLA, Francesco NASO, Emanuela SCHINGARO, Fernando SCORDARI, 1998. *The Betti base: absolute configuration and routes to a family of related chiral nonracemic bases*. Tetrahedron: Asymmetry 9, pp. 3667-3675. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00379-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00379-6)
- [22] CARDELLICCHIO Cosimo, Giuseppe CICCARELLA, Francesco NASO, Filippo PERNA, Paolo TORTORELLA, 1999. *Use of readily available chiral compounds related to the Betti base in the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes*. Tetrahedron 55, pp. 14685-14692. DOI:org/10.1016/S0040-4020(99)00914-X
- [23] CARDELLICCHIO Cosimo, Maria Annunziata CAPOZZI, Francesco NASO, 2010. *The Betti base: the awakening of a sleeping beauty*. Tetrahedron: Asymmetry, Report Number 123, 21, pp. 507-517. DOI:org/10.1016/j.tetasy.2010.03.020
- [24] CASIRAGHI Giovanni, Giuseppe CASNATI, Giuseppe PUGLIA, Giovanni SARTORI e Giuliana TERENCEGGI, 1980. *Selective reactions between phenols and formaldehyde. A novel route to salicylaldehydes*. Journal of Chemical Society. Perkin Transaction I, pp. 1862-1865.
- [25] COHEN H. L., George F. WRICHT, 1953. *Reactions of Grignard reagents in optically active solvents*. Journal of Organic Chemistry 18, pp. 432-436. DOI:org/10.1021/jo01132a011
- [26] COZZI Pier Giorgio, 2004. *Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. (Tutorial Review)*. Chemical Society Reviews 33, pp. 414-421. DOI: 10.1039/B307853C
- [27] DONG Yammei, Rui LI, Jun LU, Xuenong XU, Xinyan WANG, Yuefei HU, 2005. *An Efficient Kinetic Resolution of Racemic Betti Base Based on an Enantioselective N,O-Deacetalization*. Journal Organic Chemistry 70, pp. 8617-8620. DOI:org/10.1021/jo051328j
- [28] FRANK Frederick C., 1953. *On Spontaneous Asymmetric Synthesis*. Biochimica et Biophysica Acta 11, pp. 459-463.
- [29] JIN Yinghua, Youlong ZHU and Wei ZHANG*, 2013. *Development of organic porous materials through Schiff-base chemistry*. CrystEngComm, 15, pp. 1484-1499.
- [30] KITAMURA Masato, Seiji SUGA, Koji KAWAI, Ryoji NOYORI, 1986. *Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes*. Journal of American Chemical Society 108, pp. 6071-6072.
- [31] KITAMURA Masato, Seiji SUGA, Hiromasa OKA, Ryoji NOYORI, 1998. *Quantitative Analysis of the Chiral Amplification in the Amino Alcohol Promoted Asymmetric Alkylation of Aldehydes with Dialkylzincs* 120, pp. 9800-9809 e letteratura qui citata. doi.org/10.1021/ja981740z
- [32] KOLAROVIC Andrej, Paul JAKUBEC, 2021. *State of art in Crystallization-Induced Diastereoisomer Transformations*. Advanced Synthesis and Catalysis 363, pp. 4110-4158. DOI:org/10.1002/adsc.202100473
- [33] KORBERG Arthur, 1987. *The two Cultures: Chemistry and Biology*. Biochemistry 26, pp. 6888-6891.
- [34] KOSMRLY Janez, Leland O. WEIGEL, David A. EVANS, C. Wade DOWNEY, Jimmy WU, 2003. *Unfunctionalized α -epimerizable nonracemic ketones and aldehydes can be accessed by crystallization-induced dynamic resolution of imines*. Journal of American Chemical Society 125, pp. 3208-3209. DOI:org/10.1021/ja029715n
- [35] LAM Sum, Mary CHOI, 2007. *Aliskiren. An Oral Renin Inhibitor for the Treatment of Hypertension*. Cardiology in Review 15, pp. 316-323. DOI:10.1097/CRD.0b013e31814852a4
- [36] LITTMAN Joseph B., Wallace R. BRODE, 1930. *Condensation of secondary amines with aldehydes and naphthols*. Journal of American Chemical Society 52, pp. 1655-1659.
- [37] MANNICH C., W. KRÖSCHE, 1912. *Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin*. Archiv der Pharmacie 250 I, pp. 647-667. DOI:10.1002/ardp.19122500151
- [38] MAZALEYRAT Jean-Paul, Donald J. CRAM, 1981. *Chiral catalysis of additions of alkylolithiums to aldehydes*. Journal of American Chemical Society 103, pp. 4585-4586. DOI:org/10.1021/ja00405a052
- [39] MECOZZI Tiziana, Marino PETRINI, 1999. *Synthesis of Allylic and Propargylic Primary Amines by Reaction of Organometallic Reagents with α -Amidoalkyl Sulfones*. Journal of Organic Chemistry 64, pp. 8970-8972.
- [40] METLUSHKA K. E., D. N. SADKOVA, K. A. NIKITINA et al., 2018. *Condensation products of Betti base and pyridinecarboxaldehydes*. Russian Chemical Bulletin, International Edition, 67, 12, pp. 2271-2274.
- [41] MOSHER Harry S., James D. MORRISON, 1983. *Current status of asymmetric synthesis*. Science 221, pp. 1013-1019. DOI:10.1126/science.221.4615.1013
- [42] NASO Francesco, 2017. *Mario Betti: a giant in the chemistry scenario of the twentieth century*. Substantia, An International Journal of the History of Chemistry, 1(2), pp. 111-121. DOI:10.13128/substantia-31
- [43] NOYORI Ryoji, Masato KITAMURA, 1991. *Enantioselective addition of organometallic reagents to carbonyl compounds: chirality transfer, multiplication and amplification*. Angewandte Chemie, International Edition English 30, pp. 49-69.
- [44] NOYORI Ryoji, 1994. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* - Chapter 5, pag. 255, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1994.
- [45] NOZAKI Hidetoshi, Tadatoshi ARATANI, T. TORAYA, Ryoji NOYORI, 1971. *Asymmetric synthesis by means of (-)-sparteine modified organometallic reagents*. Tetrahedron, 27, pp. 905-913.
- [46] PFAU Michel, Gilbert REVIAL, 1992. *(R)-10-Methyl-1(9)-octal-2-one*, Organic Syntheses, Vol. 70, pp. 35-43 (1992); Coll. Vol. 9, p. 610 (1998). DOI: 10.15227/orgsyn.070.0035
- [47] PHILLIPS J. P., Robert KEOWN, Quintus FERNANDO, 1953. *The reaction of aldehydes and aromatic amines with 8-quinolinol*. Journal of American Chemical Society, 75 17, pp. 4306-4307.
- [48] PHILLIPS J. P., 1956. *The reactions of 8-quinolinol*. Chemical Reviews 56, pp. 271-297.
- [49] PIRRONE Francesco, 1940. *Studio sulle ossichinoline. Nota V. Aminoderivati della 7-benzil-8-ossichinolina: 7-[α -(p-nitroanilin)-benzil]-8-ossichinolina*. Gazzetta Chimica Italiana 70, pp. 520-527 e lavori qui citati.

- [50] RAPSON William Sage; Robert ROBINSON, 1935. «307. *Experiments on the synthesis of substances related to the sterols. Part II. A new general method for the synthesis of substituted cyclohexenones*». Journal of the Chemical Society (Resumed): 1285. DOI:10.1039/JR9350001285.
- [51] RODARI Gianni, 1973. *Il sasso nello stagno*, da Grammatica della Fantasia, Giulio Einaudi Editore.
- [52] ROSINI Goffredo, 1999. *L'autocatalisi in sintesi asimmetrica: una vicenda di chimica organica seguita e raccontata da uno spettatore*. La Chimica e l'Industria, Milano. 81, pp. 231-238.
- [53] ROSINI Goffredo, 2003. *In margine al conferimento della Laurea ad honorem a Ryoji Noyori: un'escursione nel passato della chimica bolognese sulle orme di Mario Betti ed Elio Lucchi*. Rendiconti Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL-Memorie di Scienze Fisiche e Naturali, 121°, Vol. XXVII, pp. 1-35.
- [54] ROSINI Goffredo, Claudio PAOLUCCI, Francesca BOSCHI, Emanuela MAROTTA, Paolo RIGHI, Francesco TOZZI, 2010. *Acid promoted CDT for the deracemization of dihydrocinnamic aldehydes with Betti's base* Green Chemistry 12, pp. 1747-1757.
- [55] SCHIFF Hugo, 1864. *Mitteilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 131, pp. 118-119.
- [56] SCHIFF Hugo, 1867. *Sopra una nuova serie di basi organiche*. Palermo 1867.
- [57] SCHIFF Hugo, 1868. *Zur Azotometrie*, Zeitschrift für Analytische Chemie, 7, 430-432.
- [58] SEEBACH Dieter, Gerhard CRASS, Eva-Maria WILKA, Don HILVERT, Edi BRUNNER, 1979. *Three new chiral aminoethers from tartaric acid for improved asymmetric syntheses with organolithium reactions. Preliminary communication*. Helvetica Chimica Acta, 62, pp. 2695-2698. DOI.org/10.1002/hlca.19790620819
- [59] SHEEHAN, John C., Emmett L., BUHLE, Elias J. COREY, Gerald D. LAUBACH, James J. RYAN, 1950. *The Total Synthesis of 5-Phenyl Penicillin: Methyl 5-Phenyl-(2-carbomethoxy-ethyl)-penicillinate*. Journal American Chemical Society, 72, pp. 3828-3829.
- [60] SHIBATA Takanori, Shigeru YONEKUBO, Kenso SOAI, 1999. *Practically perfect asymmetric autocatalysis with (2-alkynyl-5-pyrimidyl)alkanols*. Angewandte Chemie, International Edition 38, pp. 659-661.
- [61] SMITH Howard E., Nancy E. COOPER, 1970. *Ring-chain Tautomerism of Derivatives of 1-(α -Aminobenzyl)-2-nabtol with Aromatic Aldehydes*. Journal of Organic Chemistry 35, pp. 2215-2215.
- [62] SNOW Charles P., 1965. *Le due culture*. Feltrinelli Editori, Milano.
- [63] SOAI Kenso, Takanori SHIBATA, Hiroshi MORIOKA, Kaori CHOJI, 1995. *Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule*. Nature 378, pp. 767-768.
- [64] SOAI Kenso, 2019. *Asymmetric Autocatalysis. Chiral symmetry breaking and the origin of homochirality of organic molecules*. Proceedings of the Japan Academy, Series B Physical and Biological Science 95, pp. 89-110.
- [65] a) STAUDINGER Hermann, 1907. *Zur Kenntnis der ketene. Diphenylketene*. Justus Liebig's Annalen der Chemie, 356(1-2), pp. 51-123. (b) Thomas T. TIDWELL, Hugo (Ugo) Schiff, 2008. *Schiff bases, and a century of β -lactam synthesis*, Angewandte Chemie International Edition, 47,(6), pp. 1016-1020.
- [66] SZATMÁRI István, Tamás A. MARTINEK, László LÁZAR, Ferenk FÜLÖP, 2003. *Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazines*. Tetrahedron 59, pp. 2877-2884. DOI.org/10.1016/S0040-4020(03)00331-4
- [67] VAN'T HOFF Jacobus H., 1875. *Chimie dans l'espace*, P.M. Edit. P.M. Bazendijk, Rotterdam, 1875.
- [68] WYNBERG Hans, 1989. *Autocatalysis- The Next Generation of Asymmetric Syntheses?*. Chimica 43, pp. 150-152.
- [69] WYNBERG Hans, 1989. *Asymmetric autocatalysis: facts and fancy*. Journal of Macromolecular Science, Part A: Chemistry 25A, pp. 1033-1041.
- [70] YANG Jung Woon, Subhas Chandra PAN, and Benjamin LIST, 2009. *Synthesis of tert-butyl(1S,2S)-2-methyl-3-oxo-1-phenyl-propylcarbamate by Asymmetric Mannich Reaction*. Organic Syntheses, 86, pp. 11-17. DOI: 10.15227/orgsyn.086.0011.
- [71] YOON Tehshik P., Eric N. JACOBSEN, 2003. *Privileged Chiral Catalysts*. Science, 299, pp. 1691-1693. DOI:10.1126/science.1083622
- [72] ZANETTI Andrea, Pauline CHAUMONT-OLIVE, Geoffrey SCHWERTZ *et al.*, 2020. *Crystallization-Induced Diastereoisomer Transformation of Dihydroartemisinin Aldehyde with the Betti Base*. Organic Process Research & Development 24, pp. 850-855. DOI.org/10.1021/acs.oprd.9b00481
- [73] ZHANG Wei, Eric N. JACOBSEN, 1991. *Asymmetric Olefin Epoxidation with Sodium Hypochlorite Catalyzed by Easily Prepared Chiral Mn(III) Salen Complexes*. Journal of Organic Chemistry, 56, pp. 2296-2298.