



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. 49-54
ISSN 0392-4130 • ISBN 978-88-98075-55-3

L'attualità delle ricerche di Mario Betti (1875-1942)

COSIMO CARDELLICCHIO¹ – MARIA ANNUNZIATA M. CAPOZZI²

¹ CNR ICCOM, Dipartimento di Chimica, Università di Bari, via Orabona 4, 70125 Bari, Italy.
E.mail: cardellicchio@ba.iccom.cnr.it • ORCID 0000-0002-6830-1091

² Dipartimento di Chimica, Università di Bari, via Orabona 4, 70125 Bari, Italy.
E.mail: maria.capozzi@uniba.it • ORCID 0000-0002-5661-3792

Abstract – Mario Betti was a distinguished Italian chemist of the early 20th century. He investigated many research fields, but he is particularly known for innovative synthetic reactions and for his research in asymmetric synthesis. However, his work was almost forgotten until the end of the 20th century, when the group of Naso and Cardellicchio in Bari brought to the attention of the organic chemistry community a new research, inspired from the work of Betti. Since then, many research groups around the world have applied this old chemistry, that is still interesting and abreast of contemporary synthetic problems.

Keywords: Multicomponent reaction; Betti Reaction; Asymmetric synthesis; Bioactivity; Crystal structures.

Riassunto – Mario Betti è stato un illustre chimico italiano dell'inizio del 20° secolo. Si è interessato di molti campi di ricerca, ma è particolarmente noto per le reazioni sintetiche innovative e per i suoi studi in sintesi asimmetrica. Nonostante ciò, il suo lavoro è stato quasi dimenticato fino alla fine del 20° secolo, quando il gruppo di ricerca di Naso e Cardellicchio a Bari portò all'attenzione della comunità dei chimici organici una nuova ricerca, ispirata al lavoro di Betti. Da allora, molti gruppi di ricerca in tutto il mondo hanno applicato questa vecchia chimica, che è ancora interessante e al passo con i problemi sintetici contemporanei.

Parole chiave: Reazione multicomponente; Reazione di Betti; Sintesi asimmetrica; Bioattività; Strutture cristalline

Mario Betti (1875-1942) fu un famoso chimico italiano, attivo fra la fine del 19° e l'inizio del 20° secolo [2, 32, 35]. È famoso per la reazione multicomponente che porta ancora oggi il suo nome, e per numerosi altri studi, rivolti in particolare verso la stereochimica [2, 32, 35]. Infatti, si è interessato delle separazioni ottiche, delle reazioni bio-catalizzate, delle risoluzioni cinetiche, della sintesi asimmetrica assoluta e della sintesi asimmetrica con leganti chirali. Ha dedicato un lungo periodo della sua vita scientifica (1907-1939) allo studio delle correlazioni fra la struttura delle molecole e il loro potere ottico rotatorio [2, 32].

Era nato a Bagni di Lucca, città in cui la famiglia Betti gestiva una storica farmacia, ancora oggi attiva. Si laureò nel 1897 all'Università di Pisa, lavorando con Roberto Schiff, nipote di Ugo Schiff. Passò quindi all'Università di Firenze, dove lavorò proprio con Ugo Schiff, che si può considerare il suo maestro [2, 32].

Va detto, però, che il giovane Betti conquistò molto presto la sua indipendenza scientifica, e presentava il suo primo lavoro di sintesi organica nel 1898, a soli 23 anni [3].

Ne aveva 25, quando pubblicava la reazione che gli avrebbe dato fama [4-6]. Aveva letto che Goldstein aveva fatto reagire il dietil malonato con l'immina (o base di Schiff) che si ottiene dalla reazione fra anilina e benzaldeide [26]. Esprimendosi in termini moderni, Goldstein aveva effettuato l'addizione di un nucleofilo (il malonato) all'immina.

Betti ipotizzò che anche il carbonio in posizione 1 del 2-naftolo potesse avere carattere nucleofilo. Nel 1900, egli pubblicò l'addizione di 2-naftolo alla stessa immina che aveva usato Goldstein [4]. Il passo successivo fu quello di far reagire il 2-naftolo con altre immine, preparate *in situ* per reazione di ammoniacca, o ammine, con benzaldeide, o più in generale con aril aldeidi. Betti pubblicò allora due articoli sulle reazioni multicomponente fra 2-naftolo, aldeidi e ammoniacca (o ammine) [5-6].

La prima reazione pubblicata fu quella fra 2-naftolo, benzaldeide e ammoniacca con formazione di quell'amminobenzilnaftolo, che da allora in poi fu indicato come la "Base di Betti" per antonomasia (Figura 1). Per completezza di informazione, questa reazione prevede alcuni stadi intermedi che abbiamo ommesso per semplicità.

In queste reazioni multicomponente i reagenti sembrano incastrarsi fra loro al giusto posto per la sintesi di una molecola più complessa.

Alcuni anni dopo, Betti pubblicava la risoluzione della "Base di Betti" nei suoi enantiomeri, usando l'acido tartarico come agente di risoluzione [7].

Nel 1993, il Prof. Francesco Naso, del Dipartimento di Chimica dell'Università di Bari, e il Dott. Cosimo Car-

dellicchio, del Centro di Studio "Metodologie Innovative di Sintesi Organiche" del Consiglio Nazionale delle Ricerche, iniziarono un'opera di rivalutazione del lavoro di Betti [9-21, 30]. Essi intuirono che queste ricerche, che erano state quasi dimenticate nel corso dei decenni, potevano ancora avere una loro attualità anche nella chimica del terzo millennio.

La reazione di Betti produce agevolmente una struttura complessa, quale quella degli amminobenzilnaftoli, a partire da componenti semplici e poco costosi [18-19]. Gli amminobenzilnaftoli hanno anche un centro stereogenico, che si può risolvere [18-20].

La prima parte del lavoro svolto a Bari fu il recupero del lavoro sintetico di Betti, standardizzando le procedure secondo moderni canoni e sintetizzando nuovi amminobenzilnaftoli per reazione di Betti, o partendo da intermedi sintetizzati con questa procedura [18-19].

In seguito, alcuni amminobenzilnaftoli così ottenuti furono soggetti alla scissione nei rispettivi enantiomeri, seguendo e migliorando la procedura di Betti [18-19].

Avendo a disposizione una famiglia di amminobenzilnaftoli enantiopuri, fu studiata la reazione di addizione enantioselettiva del dietilzinco ad aldeidi ariliche in presenza di amminobenzilnaftoli enantiopuri sintetizzati con la chimica di Betti, con produzione di arilpropanoli di elevata purezza enantiomerica [19].

La reazione di dietilzinco ad aldeidi ariliche, in presenza di leganti stereopuri, è considerata oggi uno standard per mettere alla prova i nuovi leganti sintetizzati. Bisogna riconoscere, però, che fu proprio Betti, negli ultimi anni della sua vita, a studiare l'addizione dello ioduro di metilmagnesio alla benzaldeide in presenza di dimetilbornilammina [35]. Proprio quella reazione non ebbe un grande successo ma, come riconobbe in seguito il premio Nobel Ryoji Noyori, era l'idea originale da cui poi sono derivate tante altre reazioni di addizione enantioselettiva di reattivi organometallici a composti carbonilici in presenza di leganti chirali [35].

Nel 1998 e nel 1999, il gruppo di Naso e Cardellicchio pubblicava i risultati delle ricerche di quegli anni.

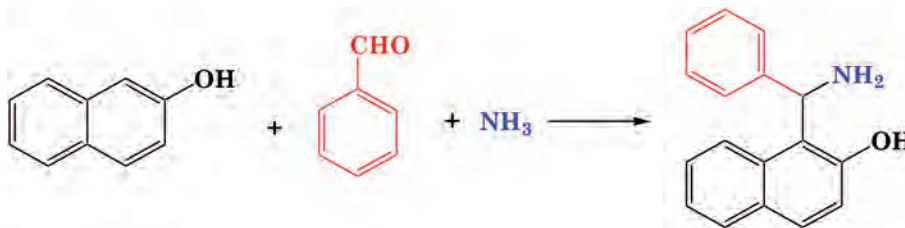


Fig. 1. Reazione fra 2-naftolo, benzaldeide e ammoniacca. Sintesi della "Base di Betti".

Quei due lavori sono stati molto citati, ed ebbero un grande riscontro da parte di vari gruppi di ricerca nel mondo [20, 37]. Vari lavori hanno passato in rassegna quanto fatto in quest'ultimo quarto di secolo, tra cui segnaliamo alcuni più recenti [27, 31]. Essi fecero nascere un giusto interesse verso la chimica di Betti. Numerosi gruppi di ricerca applicarono le idee sintetiche del chimico italiano [20, 27, 31, 37].

Un primo tema di ricerca fu studiato nel 2001, appena 2 anni dopo queste prime pubblicazioni, da parte di tre gruppi di ricerca in contemporanea, quello di Gianni Palmieri [23] a Camerino, quello di Luciano Forlani [8] a Bologna e quello di Albert Chan [29] a Hong Kong.

Invece di sintetizzare gli amminobenzilnaftoli e poi risolverli nei loro enantiomeri, ad esempio con l'ausilio di acido tartarico, essi realizzarono la reazione di 2-naftolo, benzaldeide e ammine chirali, come ad esempio la (*R*)- o la (*S*)-fenetilammina [8, 23, 29]. Fu anche proposto di realizzare la reazione di Betti senza solvente, una scelta che ebbe notevoli conseguenze [23].

La reazione di 2-naftolo, benzaldeide e, ad esempio, la (*S*)-fenetilammina dovrebbe produrre, in linea di principio 2 stereoisomeri, l'(*R*, *S*)- e l'(*S*, *S*)-. Operando, però senza solvente, a 60 °C, si osservò che la reazione produceva un grezzo da cui, per raffreddamento e aggiunta di etanolo, si otteneva solo l'isomero (*S*, *S*) [21, 23] (Figura 2).

Questo decorso stereochimico fu studiato dal gruppo di Palmieri [23]. Fu concluso che la formazione quasi esclusiva di un diastereoisomero era dovuta a una cristallizzazione preferenziale di quella specie nelle condizioni di reazione impiegate.

Questa spiegazione fu analizzata a Bari. Furono sintetizzati molti amminobenzilnaftoli e ne furono studiate le strutture cristalline [12, 21].

Fu trovato che le strutture cristalline aventi configurazione assoluta (*S*, *S*) risultavano più stabili nei confronti di quelle del diastereoisomero (*R*, *S*), perché negli stereoisomeri (*S*, *S*) agiva una rete di interazioni C-H... π

[33], deboli, ma che cooperavano fra loro, e che conferivano maggiore stabilità.

Le ricerche sulle basi di Betti continuarono a Bari con la sintesi di ciclofosfonammidi, ottenute per reazione di amminobenzilnaftoli con il dicloruro dell'acido clorometilfosfonico [10, 13]. In particolare, quando la reazione era condotta usando stereoisomeri (*S*, *S*), questi due centri stereogenici inducevano chiralità nella formazione del terzo centro al fosforo, tanto da ottenere agevolmente ciclofosfonammidi aventi configurazione (*S*, *S*, *S*) [10, 13]. Sono state studiate le strutture cristalline anche di questi composti ed è stata data una convincente spiegazione dell'induzione asimmetrica osservata con uno studio multidisciplinare, basato su calcoli avanzati, spettroscopia NMR ed esperimenti di diffrazione a Raggi X [10, 13].

Un altro interessante tema di ricerca connesso con la reazione di Betti si ebbe quando fu studiata la reazione del 2-naftolo con aldeidi ariliche e il metil estere della (*S*)-valina [11, 16]. Partendo dal derivato della valina naturale, si osservava un'estesa racemizzazione e l'amminobenzilnaftolo risultante consisteva di una miscela dei 4 stereoisomeri (e cioè l'(*R*, *R*)-, l'(*R*, *S*)-, l'(*S*, *R*)- e l'(*S*, *S*)), come se la valina di partenza fosse completamente racemica [11, 16].

Le cause di questa completa perdita di chiralità non sembravano facilmente comprensibili. Solo in seguito a un lungo e complesso studio si trovò che la racemizzazione era dovuta a una tautomeria aza-allilica nell'immina derivante dalla reazione fra benzaldeide e valina metil estere, e che coinvolge direttamente il centro stereogenico [11, 14, 16]. Appurate le cause, sono stati proposti nuove condizioni di reazione che hanno consentito di ottenere l'(*S*, *S*)-amminobenzilnaftolo corrispondente [11, 14, 16] (Figura 3).

L'attività biologica dell'amminobenzilnaftolo derivante dalla valina metil estere è stata studiata a Bari [30]. In un recentissimo articolo sono state sintetizzati numerosi amminobenzilnaftoli ottenuti da vari aminoacidi [28]

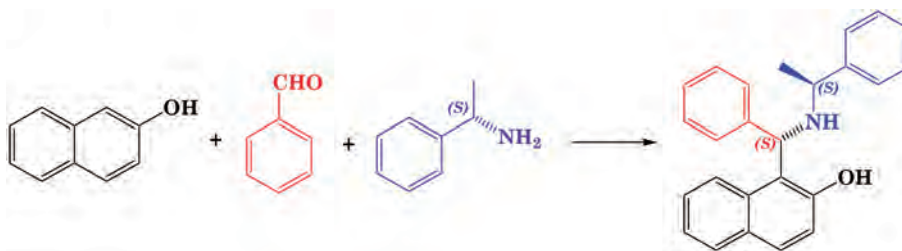


Fig. 2. Reazione di Betti fra 2-naftolo, benzaldeide ed (*S*)-fenetilammina.

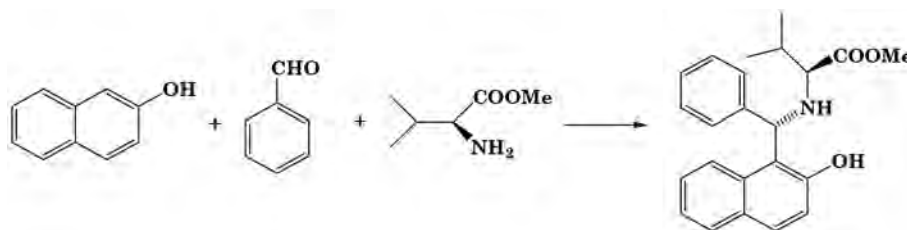


Fig. 3. Reazione di Betti fra 2-naftolo, benzaldeide e valina metil estere.

e ne sono state valutate le bio-attività. È stato osservato che alcuni fra i composti sintetizzati mostrano interessanti proprietà citotossiche e sono in grado di indurre apoptosi. Un'analisi *in silico* ipotizza anche quali enzimi possano essere coinvolti per ottenere questa azione [28].

Gli amminobenzilnaftoli sono stati impiegati con successo in numerosi altri campi. Per limitarsi solo a quelli che sembrano più interessanti, vanno citati i lavori di Hu [25] e Alfonsov [1], riguardanti l'ulteriore miglioramento dei metodi di separazione degli enantiomeri delle basi di Betti, interessanti sia da un punto di vista meccanicistico, sia per le immediate conseguenze pratiche su metodologie ancora più semplici per ottenere gli enantiomeri delle basi di Betti. Questa disponibilità degli enantiomeri ha portato il già citato gruppo di Hu a realizzare un'interessante addizione di reattivi di Grignard all'immina della base di Betti, un intermedio cruciale nella sintesi di due prodotti naturali [38].

Il gruppo di Goffredo Rosini a Bologna ha invece usato basi di Betti per realizzare la deracemizzazione di aldeidi, ottenendo intermedi usati per la sintesi di altri prodotti naturali [22, 36].

Un altro interessante sviluppo del lavoro dei chimici di Bari si ebbe ad opera di Ferenc Fulop (1952-2021) e Istvan Sztatmari [37]. Innanzi tutto, essi hanno dato vari contributi all'analisi spettroscopica degli equilibri in soluzione delle varie specie, connesse con le immine originate dall'ammina di Betti [37].

Come ulteriore tema di ricerca, essi hanno realizzato la reazione di Betti con eterocicli: ad esempio, è stato sostituito il 2-naftolo con chinolinoli, oppure morfoline, quali reattivi in sostituzione di ammine. La presenza di gruppi eterociclici negli amminobenzilnaftoli sintetizzati con reazione di Betti ha aperto un'ulteriore possibilità di ottenimento di potenziali farmaci, che sono stati anche studiati per la loro bio-attività [24].

Di recente, è stata pubblicato un lavoro a carattere di rassegna [27] riguardante nuove metodologie sintetiche per effettuare la reazione di Betti, analizzando in maggiori dettagli proprio le molecole potenzialmente bio-attive.

Colpisce il fatto che sono stati riportati numerosi nuovi intermedi di potenziale applicazione come antitumorali, antiossidanti, antinfiammatori, antibatterici, antitubercolari, anti-Alzheimer e così via, solo limitandosi anni 2019-2022 [27]. La "vecchia" e dimenticata reazione di Betti si rivela essere ancora oggi utile e attuale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] ALFONSOV Vladimir A., Kirill E. METLUSHKA, Charles E. MCKENNA, Boris A. KASHEMIROV, Olga N. KATAEVA, Viktor F. ZHELTUKHIN, Dilyara N. SADKOVA, Alexey B. DOBRYNIN. A New Approach to the Enantioseparation of Betti Bases. *Synlett* 2007, 488-490. DOI 10.1055/s-2007-967941.
- [2] BERLINGOZZI Sergio. Mario Betti (1875-1942). *Gazzetta Chimica Italiana* 1953, 83, 693-719.
- [3] BETTI Mario. Di alcuni derivati dell'amminoazobenzina. *Gazzetta Chimica Italiana* 1898, 28 I, 241-245.
- [4] BETTI Mario. Sull'addizione di basi aldeido-aminiche ai naftoli. *Gazzetta Chimica Italiana* 1900, 30 II, 301-309.
- [5] BETTI Mario. Reazione generale di condensazione tra β -naftolo, aldeidi e amine. Nota I. *Gazzetta Chimica Italiana* 1900, 30 II, 310-316.
- [6] BETTI Mario. Reazione generale di condensazione tra β -naftolo, aldeidi e amine. Nota II. *Gazzetta Chimica Italiana* 1901, 31 II, 377-393.
- [7] BETTI Mario. Scissione della Naftolbenzilamina nei suoi antipodi ottici. *Gazzetta Chimica Italiana* 1906, 36 II, 392-394.
- [8] BOGA Carla, Emanuela DI MARTINO, Luciano FORLANI, Federica TORRI. Mechanism and diastereoselectivity of the reactions between naphthols and imines. *Journal Chemical Research (S)*, 2001, 43-45.
- [9] CAPOZZI Maria Annunziata M., Cosimo CARDELLICCHIO, Angela MAGALETTI, Antonio BEVILACQUA, Marianne PERRICONE, Maria Rosaria CORBO. Bioactivity of a Family of Chiral Nonracemic Aminobenzyl naphthols towards *Candida albicans*. *Molecules* 2014, 19, 5219-5230. DOI: 10.3390/molecules19045219.
- [10] CAPOZZI Maria Annunziata M., Francesco CAPITELLI, Andrea BOTTONI, Matteo CALVARESI, Cosimo CARDELLICCHIO. Stacked Naphthyl and Weak Hydrogen-bond Interactions Govern the Conformational Behavior of *P*-Resolved Cyclic Phosphonamides: A Combined Experimental and Computational Study. *Journal of Organic Chemistry* 2014, 79, 11101-11109. DOI: 10.1021/jo502094g.

- [11] CAPOZZI Maria Annunziata M., Cosimo CARDELLICCHIO. Stereoselection in the Betti reaction of valine methyl esters. *Tetrahedron: Asymmetry* 2017, 28, 1792–1796. DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.10.026.
- [12] CAPOZZI Maria Annunziata M., Giancarlo TERRANE, Cosimo CARDELLICCHIO. Structural insights into methyl- or methoxy-substituted 1-(α -aminobenzyl)-2-naphthol structures: The role of C-H $\cdots\pi$ interactions. *Acta Crystallographica* 2019, C75, 189–195. DOI: 10.1107/S2053229619001050.
- [13] CAPOZZI Maria Annunziata M., Claudia PIGLIACELLI, Giancarlo TERRANE, Cosimo CARDELLICCHIO. Stacked aryl groups in *P*-resolved cyclic phosphoramides as a new conformational constraint. *CrystEngComm* 2019, 21, 7224–7232. DOI: 10.1039/c9ce01382b.
- [14] CAPOZZI Maria Annunziata M., Angel ALVAREZ-LARENA, Joan F. PINIELLA FEBRER, Cosimo CARDELLICCHIO. A combined structural and computational investigation of aminobenzyl-naphthol compounds derived from the Betti reaction using valine methyl ester. *New Journal of Chemistry* 2021, 45, 20735–20742. DOI: 10.1039/D1NJ03538J.
- [15] CAPOZZI Maria Annunziata M., Cosimo CARDELLICCHIO. (*S,S*)-1-(phenyl((1-(4-nitrophenyl)ethyl)amino)methyl)-2-naphthol. *Molbank* 2022, 2022, M1522. DOI 10.3390/M1522.
- [16] CAPOZZI Maria Annunziata M., Cosimo CARDELLICCHIO. (*S,S*)-2-(((Hydroxynaphth-1-yl)(4'-nitrophenyl)methyl)amino)-3-methylbutanoic acid Methyl Ester. *Molbank* 2022, 2022, M1528. DOI 10.3390/M1528.
- [17] CAPOZZI Maria Annunziata M., Cosimo CARDELLICCHIO. [(1*S*)-(4-Fluorophenyl)-((1'*S*)-1'-naphthalen-1-yl-ethylamino)-methyl]-naphthalen-2-trifluoromethanesulfonate. *Molbank* 2023, 2023, M1695. DOI 10.3390/M1695.
- [18] CARDELLICCHIO Cosimo, Giuseppe CICCARELLA, Francesco NASO, Emanuela SCHINGARO, Fernando SCORDARI. The Betti base: absolute configuration and routes to a family of related chiral nonracemic bases. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 3667–3675. DOI: 10.1016/S0957-4166(98)00379-6.
- [19] CARDELLICCHIO Cosimo, Giuseppe CICCARELLA, Francesco NASO, Filippo PERNA, Paolo TORTORELLA. Use of Readily Available Chiral Compounds Related to the Betti Base in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aryl Aldehydes. *Tetrahedron* 1999, 55, 14685–14692. DOI: 10.1016/S0040-4020(99)00914-X.
- [20] CARDELLICCHIO Cosimo, Maria Annunziata M. CAPOZZI, Francesco NASO. The Betti base: the awakening of a sleeping beauty. *Tetrahedron: Asymmetry* 2010, 21, 507–517. DOI: 10.1016/j.tetasy.2010.03.020.
- [21] CARDELLICCHIO Cosimo, Maria Annunziata M. CAPOZZI, Angel ALVAREZ-LARENA, Joan F. PINIELLA, Francesco CAPITELLI. Investigation on the weak interactions assembling the crystal structures of Betti bases. *CrystEngComm* 2012, 14, 3972–3981. DOI: 10.1039/c2ce06295j.
- [22] CARELLA Andrea, Gabriel Ramos FERRONATTO, Emanuela MAROTTA, Andrea MAZZANTI, Paolo RIGHI, Claudio PAOLUCCI. Betti's base for crystallization-induced deracemization of substituted aldehydes: synthesis of enantiopure amorolfine and fenpropimorph. *Organic and Biomolecular Chemistry* 2017, 15, 2968–2978. DOI 10.1039/c6ob02765b.
- [23] CIMARELLI Cristina, Andrea MAZZANTI, Gianni PALMIERI, Emanuela VOLPINI. Solvent-Free Asymmetric Aminoalkylation of Electron-Rich Aromatic Compounds: Stereoselective Synthesis of Aminoalkyl-naphthols by Crystallization-Induced Asymmetric Transformations. *Journal of Organic Chemistry* 2001, 66, 4759–4765. DOI 10.1021/jo0101205.
- [24] CSUVIK Oszkár, István SZATMARI. Synthesis of Bioactive Aminomethylated 8-Hydroxyquinoline via the Modified Mannich Reaction. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24, 7915. DOI 10.3390/ijms24097915.
- [25] DONG Yanmei, Rui LI, Jun LU, Xuenong XU, Xinyan WANG, Yuefei HU. An Efficient Kinetic Resolution of Racemic Betti Bases Based on Enantioselective *N,O*-deketalization. *Journal of Organic Chemistry* 2005, 70, 8617–8620. DOI 10.1021/jo513228j.
- [26] GOLDSTEIN I. Ueber die Addition von aromatischen Basen an Benzal- und Furfuralmalonsäureester. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1895, 28, 1450–1455.
- [27] IFTIKHAR Ramsha, Muhammad KAMRAN, Aleesha IFTIKHAR, Sadia PARVEEN, Naila NAEEM, Nazia JAMIL. Recent advances in the green synthesis of Betti bases and their application: a review. *Molecular Diversity* 2023, 27, 543–569. DOI 10.1007/s11030-022-10427-3.
- [28] KCIUK Mateusz, Martyna MALINOWSKA, Adrianna GIELECINSKA, Rajamanikandan SUNDARAJ, Somdutt MUJWAR, Anna ZAWISZA, Renata KONTEK. Synthesis, Computational, and Anticancer In Vitro Investigations of Aminobenzyl-naphthols Derived from 2-Naphthol, Benzaldehydes, and Aminoacids via the Betti Reaction. *Molecules* 2023, 28, 7230. DOI 10.3390/molecules28207230.
- [29] LIU Da-Xue, Li-Cheng ZHANG, Quan WANG, Chao-Shan DA, Zhuo-Qun XIN, Rui WANG, Michael C.K. CHOI, Albert S.C. CHAN. The Application of Chiral Aminonaphthols in the Enantioselective Addition of diethylzinc to aryl Aldehydes. *Organic Letters* 2001, 3, 2733–2735. DOI 10.1021/ol016341e.
- [30] MALLAMACI Rosanna, Maria Annunziata M. CAPOZZI, Cosimo CARDELLICCHIO. Antiproliferative Activity of Aminobenzyl-naphthols Deriving from the Betti Reaction. *Applied Sciences* 2022, 12, 7779. DOI 10.3390/app12157779.
- [31] MUSHTAQ Aqsa, Ameer Fawad ZAHOOR, Sajjad AHMAD, Bushra PARVEEN, Kulsoom Ghulam ALI. Novel synthetic methods toward the synthesis of Betti bases: An update. *Chemical Papers* 2023. DOI 10.1007/s11696-023-02825-0.
- [32] NASO Francesco. Mario Betti: A Giant in the Chemistry Scenario of the Twentieth Century. *Substantia* 2017, 1, 111–121. DOI 10.13128/substantia-31.
- [33] NISHIO Motohiro. The CH/ π hydrogen bond in chemistry. Conformation, supramolecules, optical resolution and interactions involving carbohydrates. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011, 13, 13873–13900. DOI 10.1039/c1cp20404a.
- [34] PUERTA Adrian, Alexis R. GALÁN, Roderick ABDILLA, Kaylie DEMANUELE, Miguel X. FERNANDES, Giovanna BASICA, José M. PADRÓN. Naphthol-derived Betti bases as potential CSC6A14 blockers. *Journal of Molecular and Clinical Medicine* 2019, 2, 35–40. DOI 10.31083/j.jmcm.2019.02.7181.
- [35] ROSINI Goffredo. 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* 2003, 27, 1-35. <https://media.accademiaxl.it/memorie/S5-VXXVII-P1-2-2003/Rosini99-133.pdf>
- [36] ROSINI Goffredo, CLAUDIO PAOLUCCI, FRANCESCA BOSCHI, EMANUELA MAROTTA, PAOLO RIGHI, FRANCESCO TOZZI. Acid promoted CIDT for the deracemization of dihydrocinnamic aldehydes with Betti's base. *Green Chemistry* 2010, 12, 1747-1757. DOI 10.1039/c0gc00013b.
- [37] SZATMARI Istvan, FERENC FULOP. Syntheses, transformations and applications of aminonaphthol derivatives prepared via modified Mannich reactions. *Tetrahedron* 2013, 69, 1255-1278. DOI 10.1016/j.tet.2012.11.055.
- [38] WANG Xinyan, YANMEI DONG, JIANWEI SUN, XUENONG XU, RUI LI, YUEFEI HU. Nonracemic Betti Base as a New Chiral Auxiliary: Application to Total Syntheses of Enantiopure (2*S*, 6*R*)-Dihydropinidine and (2*S*, 6*R*)-Isosolenopsins. *Journal of Organic Chemistry* 2005, 70, 1897-1900. DOI 10.1021/jo0480444.