



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	101998900688469
Data Deposito	30/06/1998
Data Pubblicazione	30/12/1999

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

FASI STAZIONARIE CHIRALI PER LA SEPARAZIONE DI ENANTIOMERI E LORO PREPARAZIONE

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

FASI STAZIONARIE CHIRALI PER LA SEPARAZIONE DI
ENANTIOMERI E LORO PREPARAZIONE

a nome di SOCIETA' COOPERATIVA CENTRO RICERCHE POLY-
TECH A RESPONSABILITA' LIMITATA

con sede in TRIESTE

MI 98 A 1502

Inventori designati : SUNJIC Vitomir, KONTREC Darko, VINKOVIC

Vladimir

depositata il

con n.

30610.1998

STATO DELLA TECNICA

La separazione di enantiomeri mediante metodi di cromatografia liquida (LC) che utilizzano fasi stazionarie chirali è basata sull'associazione diastereomerica reversibile tra l'ambiente chirale nella colonna e gli enantiomeri nella soluzione (S. Allenmark, "Chromatographic Enantioseparation", 2nd Edition, Ellis Horwood, New York, 1991, pp. 1007-1008).

Le fasi stazionarie chirali per LC vengono normalmente classificate in base al tipo di struttura generale. Un primo gruppo si basa su polimeri sintetici o naturali ed è totalmente ed intrinsecamente chirale.

Un secondo gruppo è composto da selettori chirali a basso peso molecolare legati ad una matrice rigida, incomprimibile, generalmente silice. Quest'ultimo gruppo di fasi stazionarie chirali offre evidenti vantaggi rispetto al precedente in quanto i selettori chirali possono

essere progettati razionalmente (K.B. Lipkowitz, Modeling Enantiodifferentiation in Chiral Chromatography, in "A Practical Approach to Chiral Separation by Liquid Chromatography", G. Subramanian Editor, VCH, Weinheim, 1994, pp. 19 -55).

Ciò implica che essi possono essere selezionati su base razionale, dal momento che le loro proprietà enantioselettive possono essere spesso valutate mediante gli studi NMR oppure possono essere individuati grazie alla modellistica computazionale a seconda dei vari tipi di interazione chimica.

Tra i selettori chirali con supporto fisso maggiormente utilizzati si possono citare i "crown ethers" (E.P.Kyba *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 4555-4568), i complessi a trasferimento di carica (W.H. Pirkle *et al.*, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2935, W.H. Pirkle *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 352), i selettori chirali basati sui legami idrogeno (cfr. e.g. S.Hara *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1979, 186, 543) ed altri tipi di selettori chirali (P. Salvadori *et al.*, *Tetrahedron*, 1987, 43, 4969).

Tutti questi prodotti presentano dei limiti per quanto riguarda la loro capacità di enantioseparazione, dovuti all'elevato numero di gruppi funzionali o di sottounità strutturali che partecipano all'interazione con gli enantiomeri in soluzione.

E' dunque sentita la necessità di ampliare il campo di applicazione dei selettori chirali, aumentando così lo spettro di impiego e la versatilità della cromatografia basata su fase stazionarie chirali.

L'1,3-diciano-2,4,5,6-tetraclorobenzene è un fungicida ampiamente usato in agricoltura; alcuni suoi derivati con il glutatione sono stati

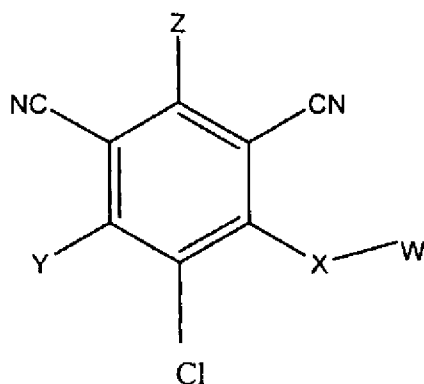
descritti in *Tetrahedron*, 1995, 51, 2331. Nessuno di questi derivati, che risultano difficilmente modificabili nel nucleo benzenico, risulta utilizzato in cromatografia.

CAMPO DELL'INVENZIONE

L'invenzione presenta nuovi derivati dell'1,3-diciano-2,4,5,6-tetraclorobenzene contenenti uno o più gruppi chirali ed un gruppo con funzione di braccio spaziatore. Le fasi stazionarie da essi ottenute hanno i necessari requisiti di stabilità e selettività, tali da permettere una efficiente separazione di enantiomeri.

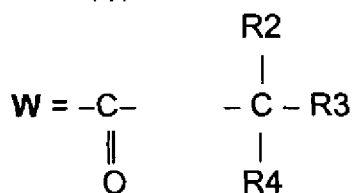
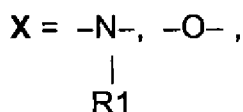
SOMMARIO

La presente invenzione descrive nuove fasi stazionarie chirali, composti otticamente attivi in esse contenuti, ed intermedi di sintesi utili per la produzione di detti composti otticamente attivi. I composti otticamente attivi contenuti nelle fasi stazionarie sono rappresentati dalla formula di struttura (I), contenente almeno un atomo di carbonio asimmetrico, ed un sostituente con funzione di gruppo spaziatore. Le fasi stazionarie della presente invenzione, sono utilizzabili nella preparazione di colonne cromatografiche utili per la separazione di enantiomeri.



Formula (I)

dove:



R1, R2 rappresentano indipendentemente l'uno dall'altro H, alchile C1-C6 lineare o ramificato, oppure R1 forma con R3 e l'atomo di azoto legato ad R1 un anello a 5-6 termini

R3 rappresenta H, alchile C1-C6 lineare o ramificato, un arile od aralchile, dove detti alchile, arile o aralchile, eventualmente contenenti un etroatomo, sono opzionalmente sostituiti con -OH; oppure R3 forma, con R1 e l'atomo di azoto legato ad R1, un anello a 5 o 6 termini.

R4 rappresenta un sostituente scelto tra: un gruppo alchile C1-C6 lineare o ramificato, $(CH_2)_p-COOH$, $(CH_2)_p-CONH_2$, $(CH_2)_p-CONHR_6$, $(CH_2)_p-NHCOR_6$, $(CH_2)_p-CON(R_6 R_7)$, dove p è un intero compreso tra 0 e 4, ed **R6** ed **R7** rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro: (a) un alchile C1-C4; (b) un arile; (c) un gruppo spaziatore di formula $-(CH_2)_n-Si-(OR_8)_3$ dove n è compreso tra 1 e 10 ed **R8** rappresenta un

alchile C1-C8; detti gruppi (a) e (b) essendo opzionalmente sostituiti con alchile C1-C4, arile, cicloalchile C5-C6; questi ultimi arile e cicloalchile C5-C6 possono a loro volta essere non sostituiti o sostituiti ad esempio con -CH₃, -OCH₃, NO₂.

Y rappresenta cloro, un gruppo X-W dove X e W hanno i significati sopra descritti, un gruppo spaziatore di formula A-(CH₂)_n-Si-(OR₈)₃ dove A, n ed R₈ hanno i significati sopra descritti;

Z rappresenta cloro o un gruppo spaziatore di formula A-(CH₂)_n-Si-(OR₈)₃, dove n, A ed R₈ hanno i significati sopra definiti,

e con la condizione che detta formula (I) contiene: (a) sempre almeno un gruppo X-W contenente almeno un atomo di carbonio chirale, e (b) sempre un solo gruppo spaziatore A-(CH₂)_n-Si-(OR₈)₃.

In generale, nella formula (I), il gruppo X-W rappresenta preferibilmente un α-aminoacido, α-aminoamide, α-arilalchil ammina.

I gruppi aralchile sopra citati sono preferibilmente rappresentati dal gruppo benzile.

I gruppi arile sono preferibilmente rappresentati da fenile o naftile.

I derivati di formula (I) contengono sempre almeno un atomo di carbonio chirale. Tale atomo di carbonio è sempre contenuto all'interno di un gruppo X-W, ed è normalmente costituito dal carbonio C* del gruppo C*(R₂R₃R₄), oppure è contenuto all'interno del sostituito R₄.

All'interno della formula (I) fin qui definita si possono individuare sottogruppi di prodotti particolarmente utili ai fini dell'invenzione.

Un primo gruppo di selettori preferiti è rappresentato dalla formula (I) in cui:

X = NH

W = CH(R3 R4)

R3 = arile o aralchile

R4 = alchile C1-5

Un secondo gruppo di selettori preferiti è rappresentato dalla formula (I)

in cui:

X = NH

W = CH(R3 R4)

R3 = arile o aralchile, o forma, con R1 e l'atomo di azoto legato ad R1,
un anello a 5 o 6 termini

R4 = COOH

Un terzo gruppo di selettori preferiti è rappresentato dalla formula (I) in

cui:

X = NH

W = CH(R3 R4)

R3 = arile o aralchile

R4 = CONHR6

Un quarto gruppo di selettori preferiti è rappresentato dalla formula (I) in

cui:

X = N(R1)

R1 = idrogeno o alchile C1-C6

W = CH₂- R4

R4 = CONHR6 o CON(R6 R7)

Un quinto gruppo di selettori preferiti è rappresentato dalla formula (I) in

cui:

X = NH

W = CH₂-R₄

R₄ = (CH₂)_p -NHCOR₆,

dove R₆ ed R₇ hanno i significati precedentemente descritti.

Tra i selettori preferiti di formula (I) si possono citare i seguenti composti

(le strutture di questi derivati sono riportate nella figura 3):

5-Cloro-4,6-di-(R-1-feniletil)ammino-2-(3-trietossisililpropil)ammino-1,3-dicianobenzene **(5)**

5-Cloro-4,6-di-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino-2-(3-trietossisililpropil)ammino-1,3-dicianobenzene **(6)**

4-[(3,5-dimetilanilido)-L-fenilalaninil]-6-(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene **(14)**

4-[(3,5-dimetilanilido)-L-fenilalaninil]-2-(3-trietossisililpropil)ammino-5,6-dicloro-1,3-dicianobenzene **(15)**

4-[N-[(naft-1-il)ammido-L-fenilalaninil]-2-(3-trietossililpropil)ammino-5,6-dicloro-1,3-dicianobenzene **(16)**

4-[N-[(naft-1-il)ammido-L-fenilalaninil]-6-(3-trietossililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene **(17)**

4-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino]-6-(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene **(19)**

4-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino]-2-(3-trietossisililpropil)ammino-5,6-dicloro-1,3-dicianobenzene **(20)**

4-{n-butyl-[R-1-(naft-1-il)etil]acetammido} ammino-6-(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro 1,3-dicianobenzene **(22)**

4-{n-butil-[R-1-(naft-1-il)etil]acetammido}ammino-2-(3-

trietossisililpropil)ammino-4,5-dicloro 1,3-dicianobenzene (23)

4-{n-butil-[N-(1-cicloesil)etil-N-R-(naft-1-il)-metil]acetammido}ammino-6-

(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (25)

6-{n-butil-[N-(1-cicloesil)etil-N-R-(naft-1-il)metil]acetammido}ammino-2-

(3-trietossisililpropil)ammino-4,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (26)

6-{n-butil-[N-(1-cicloesil)etil-N-3,5-dinitrobenzil]acetammido}ammino-2-

(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (28) e

4-{n-butil-[N-(1-cicloesil)etil-N-3,5-dinitrobenzil]acetammido}ammino-6-

(3-trietossisililpropil)ammino-4,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (29)

4-{2-[2-(6-metossi-naft-2il)propionammido]etil}ammino-6-(3-

trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (32)

4-{2-[2-(6-metossi-naft-2il)propionammido]etil}ammino-2-(3-

trietossisililpropil)ammino-4,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (33)

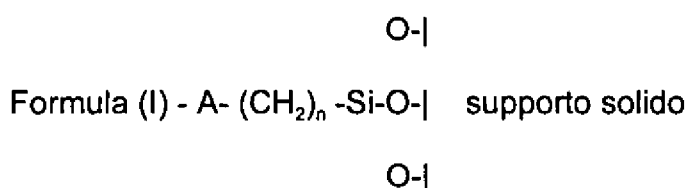
La formula (I) prevede la presenza di almeno un sostituyente chirale X-W legato in meta rispetto al gruppo Z. Nel caso in cui anche $Y = X-W$, la formula (I) può contenere due gruppi chirali in meta al gruppo Z, assumendo così particolari caratteri di simmetria: se il due sostituenti X-W sono tra loro strutturalmente e/o stereochimicamente diversi, la molecola acquisisce simmetria C1; se invece i due sostituenti X-W sono strutturalmente e stereochimicamente uguali, la molecola acquisisce simmetria C2.

La formula (I) contiene sempre un gruppo spaziatore di formula $A-(CH_2)_n-Si(OR)_3$ dove A, n ed R hanno i significati generali sopra definiti; preferibilmente R rappresenta etile, n è 3, A è un atomo di azoto.

Il (3-trietossisililpropil)ammino è il braccio spaziatore preferito.

Il gruppo spaziatore può essere indifferentemente presente come gruppo Y, Z, o come ulteriore sostituente di quest'ultimo.

Il gruppo spaziatore permette, mediante legame covalente che coinvolge gli ossidrili del gruppo $(OR)_3$, di ancorare la molecola di formula (I) ad un supporto solido e di formare fasi stazionari chirali per cromatografia. Il legame che si forma è così rappresentabile :



Il supporto solido può essere di tipo organico o, preferibilmente inorganico. Esempi opportuni di supporto solido inorganico sono gel di silice, allumina, caolino, ossido di titanio, magnesio e silicato. Il supporto solido preferito è la silice (ad es. gel di silice).

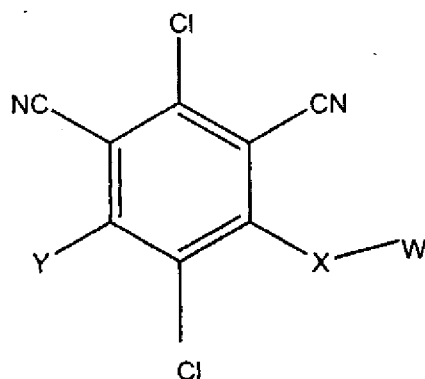
La presente invenzione riguarda anche un processo per la produzione di fasi stazionarie chirali. Il processo, che parte dall' 1,3-diciano-2,4,5,6-tetracloro-benzene permette di ottenere i sopra descritti selettori chirali di formula (I) passando attraverso un intermedio di formula (II) avente elevata reattività nelle posizioni 2 e 6. Un aspetto particolare della presente invenzione è dunque costituito dagli intermedi di formula (II) in quanto tali, che permettono inaspettatamente di ottenere facilmente ed in alte rese, selettori chirali a partire dall'1,3-diciano-2,4,5,6-tetracloro-benzene. Tali intermedi, che permettono l'ottenimento dei selettori chirali di formula (I), costituiscono di per se un ulteriore aspetto della presente invenzione.

Una volta ottenuti i selettori chirali di formula (I), questi vengono legati chimicamente al supporto solido ottenendo così le fasi stazionarie.

Il processo oggetto della presente invenzione è dunque così caratterizzato:

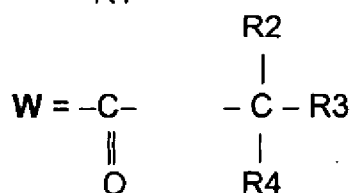
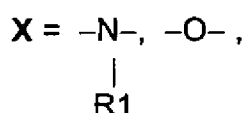
passaggio a):

sostituzione di uno o eventualmente entrambi gli atomi di cloro nelle posizioni 4 e 6 dell'1,3-diciano-2,4,5,6-tetracloro-benzene, con l'ottenimento dei derivati chirali di formula (II).



Formula II

dove:



R1, R2 rappresentano indipendentemente l'uno dall'altro H, alchile C1-C6 lineare o ramificato

R3 rappresenta H, alchile C1-C6 lineare o ramificato, un arile od aralchile, detti alchile, arile o aralchile essendo opzionalmente sostituiti con -OH; oppure R3 forma, con R1 e l'atomo di azoto legato ad R1, un

anello a 5 o 6 termini.

R4 rappresenta un sostituyente scelto tra: un gruppo alchile C1-C6 lineare o ramificato, $(CH_2)_p-COOH$, $(CH_2)_p-CONH_2$, $(CH_2)_p-CONHR_6$, $(CH_2)_p-NHCOR_6$, $(CH_2)_p-CON(R_6 R_7)$, dove p è un intero compreso tra 0 e 4, ed **R6** ed **R7** rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro: (a) un alchile C1-C4; (b) un arile; detti gruppi (a) e (b) essendo opzionalmente sostituiti con alchile C1-C4, arile, cicloalchile C5-C6.

Y rappresenta cloro, o un gruppo X-W dove X e W hanno i significati sopra descritti

Passaggio b) :

Introduzione di un gruppo spaziatore $A-(CH_2)_n-Si-(OR_8)_3$, in cui **A** è scelto tra NH e O, n è compreso tra 1 e 10 ed **R8** rappresenta un alchile C1-C8, dove detto gruppo spaziatore viene introdotto per sostituzione di un atomo di cloro in posizione 2 o 6, o come ulteriore sostituyente di un gruppo X-W, con l'ottenimento di un selettore chirale di formula (I).

Passaggio c):

c) Il selettore chirale di formula (I) viene legato chimicamente ad un supporto solido mediante il gruppo spaziatore, con l'ottenimento delle nuove fasi stazionarie chirali oggetto dell'invenzione.

I passaggi b) e c) possono venire sostituiti dal passaggio d):

d) I derivati di formula (II) vengono trasformati in fasi stazionarie chirali mediante sostituzione di un atomo di cloro in posizione 2 o 6 con il gruppo spaziatore già legato al supporto solido oppure mediante introduzione sul gruppo X-W del gruppo spaziatore già legato al supporto solido.

Come esempi di intermedi di formula (II) si possono citare i seguenti composti (rappresentati graficamente nella figura 3):

2,5,6-Tricloro-4-(R-1-feniletil)ammino-1,3-dicianobenzene (1)

2,5-Dicloro-4,6-di-(R-1-feniletil)ammino-1,3-dicianobenzene (2)

2,5,6-Tricloro-4-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino-1,3-dicianobenzene (3)

2,5-Dicloro-4,6-di-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino-1,3-dicianobenzene (4)

4-N-L-Prolinil-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (7)

4-N-L-fenilalaninil-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (8)

4,6-Di-N-L-fenilalaninil-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (9)

4,6-di-[(anilido)-L-fenilalaninil]-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (10)

4,6-Di-[(3,5-dimetilanilido)-L-fenilalaninil]-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (11)

4-[(3,5-dimetilanilido)-L-fenilalaninil]-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (12)

4-[(naft-1-il)ammido-L-fenilalaninil]-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (13)

4-N-L-fenilglicinil-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (18)

4-{n-butyl-[R-1-(naft-1-il)etil]acetammido} ammino-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (21)

6-{n-butyl-[N-(1-cicloesil)etil-N-R-(naft-1-il)metil]acetammido} ammino-2,4,5-tricloro-1,3-dicianobenzene (24)

6-{n-butyl-[N-R-(1-cicloesil)etil-N-3,5-dinitrobenzil]acetammido} ammino-2,4,5-tricloro-1,3-dicianobenzene (27)

4-{2-[2-(6-metossi-naft-2-il)propionammido]etil} ammino-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (31)

Le sostituzioni di cui ai punti a) e b) del processo sopra descritto si

effettuano con reagenti contenenti il gruppo X-W; esempi preferiti di tali reagenti sono α - amminoacidi, α - arilachil ammine, alcoli secondari, ammidi o esteri di acidi carbossilici chirali. I reagenti preferiti sono: 1-fenilettilammina, prolina, glicina, (1-naftil)etilammina, fenilalanina, fenilglicina, n-buttilammina, naftilettilammina 3,5-dimetilanilina, cicloesilettilammina.

Il gruppo spaziatore viene introdotto mediante reazione con un reagente di formula $A-(CH_2)_n-Si-(OR)_3$ dove $A=NH_2, OH$, e dove n ed R8 hanno le definizioni precedentemente descritte.

L'introduzione dei gruppi X-W e Y viene eseguita riscaldando i reagenti in opportuno solvente, eventualmente in presenza di un eccesso di tale solvente. La temperatura operativa è compresa tra 20°C e 150°C ed il tempo di reazione è compreso tra 60 minuti e 80 ore. Quando un solo gruppo X-W viene introdotto sull'anello, allora la reazione viene preferibilmente condotta in un solvente polare oppure in una miscela di solventi, inoltre i tempi sono più brevi, compresi tra 1 e 5 ore. Nel caso in cui si vogliano preparare derivati con due sostituenti X-W allora è preferibile usare un eccesso di reagente liquido (eccesso molare 50-100 volte) e prolungare il riscaldamento fino a 80 ore.

I gruppi chirali X-W presenti nelle fasi stazionarie oggetto dell'invenzione sono in forma otticamente pura, cioè hanno una configurazione stereochimica specifica. La sintesi dei prodotti di formula (II) e (I) oggetto dell'invenzione può essere effettuata utilizzando dei reagenti nucleofili contenenti il gruppo X-W già in forma otticamente pura, oppure in forma racemica. In quest'ultimo caso, i prodotti di formula (I) vengono

separati cromatograficamente, al fine di ottenere prodotti otticamente puri, tali da essere utilizzati come fasi stazionarie chirali.

La preparazione delle fasi stazionarie chirali basate sui selettori chirali di formula (I), le specifiche strutture di alcuni selettori chirali e le rispettive fasi stazionarie che ne derivano è presentata nelle Figure 1 e 2.

La figura 1 evidenzia la preparazione di una fase stazionaria chirale denominata FSC 6, mentre la figura 2 illustra la preparazione di FSC 9.

La parte sperimentale riporta la formazione di fasi stazionarie a partire da una varietà di selettori chirali di formula (I).

Le fasi stazionarie che costituiscono l'oggetto di questa invenzione permettono di risolvere varie miscele racemiche di importanza commerciale. L'uso di queste fasi stazionarie chirali per la separazione di enantiomeri mediante cromatografia, ed in particolare del loro uso per la preparazione di colonne per cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) costituisce un ulteriore aspetto della presente invenzione. Inoltre, la presente invenzione comprende un metodo di separazione di miscele di enantiomeri comprendente l'uso di tali fasi stazionarie chirali.

Esempi di separazione di isomeri mediante le fasi stazionarie oggetto dell'invenzione sono riportati nella parte sperimentale, esempi 39-40, 42-46.

Le fasi stazionarie chirali oggetto della presente invenzione permettono di separare analiticamente e preparativamente enantiomeri di composti strutturalmente diversi o di determinare la composizione enantiomerica ottenuta mediante varie sintesi asimmetriche (V. Vinkovic et al, *Tetrahedron*, 1997, 53, 689; E. Ljubovic, et al, *Tetrahedron: Asymm.*

1997, 8, 1).

Il processo di separazione si verifica mediante varie interazioni efficaci per l'enantioselezione e anche mediante nuovi tipi di interazione cumulativa che possono essere effettuati specificatamente e solo mediante i selettori di formula I rivendicati nella presente invenzione. In particolare, l'elevata elettronegatività dell'atomo di cloro ed il momento dipolare del gruppo CN del selettore chirale favoriscono l'instaurarsi di interazioni polari e la formazione di legami idrogeno con gli enantiomeri da separare.

Inoltre, la carenza di elettroni π sull'anello aromatico, che si misura con la somma delle costanti σ dei singoli sostituenti (cloro, ciano, ammino, amido, alcossi) è maggiore di quella calcolata per il derivato ammidico del N-(3,5-dinitrobenzoi)l aminoacido usato da Pirkle quale selettore chirale (Pirkle, J.Am. Chem. Soc. 1986, 108, 352). Le nuove fasi stazionarie sono quindi, decisamente più efficaci nella formazione di interazioni del tipo π - π con gruppi π -donatori forti presenti nei composti chirali da separare. In particolare, le fasi stazionarie rivendicate si sono rivelate efficaci nella separazione di un vasto numero di enantiomeri quali α -amminoacidi e dei loro derivati con protezione N- ed O-, acidi carbossilici e i loro esteri o ammidi aciclici o eterociclici, ammine, alcoli, tioli, epossidi ed aziridine.

Gli esempi elencati qui di seguito hanno lo scopo di illustrare l'invenzione senza limitarla in alcun modo.

Esempio n.1

2,5,6-Tricloro-4-(R-1-fenilettil)ammino-1,3-dicianobenzene (1)

Una soluzione di 2,4,5,6-tetracloro-1,3-dicianobenzene (2 g, 7.5 mmol) in acetonitrile (100 ml) è stata preriscaldata a 90°C ed ad essa è stata aggiunta (R-1-fenilettil)ammina (1.82 g, 15.0 mmol, Aldrich).

La miscela viene tenuta in agitazione per 4 ore alla stessa temperatura. L'eccesso di solvente e di reagente viene evaporato sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato cristallizzato da diisopropiletero/2-propanolo (3:1). Si ottengono quindi 2.4 g (91%) del composto cristallino di colorazione gialla.

IR (KBr): 3300, 2200, 1570, 1500, 1450, 1430, 1380, 1210, 1200, 1140, 1090 e 950 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 1.61 (d, 3 H, $J=6.7$ Hz), 4.30 (q, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 7.27-7.38 (m, 1 H) e 7.46 (d, 2 H, $J = 9.2$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 24.67, 54.07, 96.04, 104.00, 112.80, 113.83, 119.83, 125.69, 128.07, 129.07, 141.65 e 148.65 ppm.

Analisi calcolata per $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{Cl}_3$ (350.61); C 54.80, H 2.87, N 11.98, Trovato: C 54.77, H 2.99, N 11.90 %.

Esempio n. 2

2,5-Dicloro-4,6-di-(R-1-fenilettil)ammino-1,3-dicianobenzene (2)

2,4,5,6-Tetracloro-1,3-dicianobenzene (2 g, 7.52 mmol) ed (R-1-fenilettil)ammina (5 ml, 38.8 mmol), disciolti in metanolo (2 ml), vengono riscaldati a 90°C (bagno d'olio) per 24 ore. La miscela di reazione viene separata mediante cromatografia su colonna di gel di silice (100 g), utilizzando n-esano/toluene (1:1) come eluente.

Mediante evaporazione delle frazioni contenenti il prodotto puro sono stati ottenuti 3.15 g (96%) del composto 2.

IR (KBr): 3380, 3070, 3040, 2980, 2920, 2870, 2220, 1580, 1500, 1450, 1380, 1350, 1330, 1280, 1230, 1210, 1180, 1130, 1080, 1020, 1000, 950, 910, 830, 760, e 700 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 1.60 (d, 6 H, $J = 6.7$ Hz), 5.53 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz), 5.58-5.65 (m, 2 H), and 7.24-7.35 (m, 10 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 24.48, 53.98, 115.98, 125.81, 125.98, 126.05, 127.78, 128.83, 128.92, 142.73, e 148.23 ppm.

Analisi calcolata per: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Cl}_2$: C 66.21%, H 4.63% i N 12.87%.

Trovato: C 66.15%, H 4.68% i N 12.83 %.

Esempio n. 3

2,5,6-Tricloro-4-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino-1,3-dicianobenzene (3)

Una soluzione di 2,4,5,6-tetracloro-1,3-dicianobenzene (1 g, 3.75 mmol) in acetonitrile (50 ml) è stata riscaldata a 90°C e quindi sono stati aggiunti [R-1-(naft-1-il)etil]ammina (1.28 g, 7.5 mmol, Aldrich) e metanolo (10 ml). La miscela viene tenuta in agitazione per due ore alla stessa temperatura. L'eccesso di solvente e di reagente vengono poi evaporati sotto vuoto.

Il prodotto grezzo viene sospeso in acetonitrile (100 ml) e riscaldata per 1 ora sotto riflusso. Dalla soluzione raffreddata, mediante filtrazione è stato separato il precipitato di [R-1-(naft-1-il)etil]ammina cloridrato.

Il filtrato è stato poi evaporato ed il prodotto grezzo è stato disciolto in diossano (3 ml) e quindi purificato mediante cromatografia su colonna in gel di silice (10 g), utilizzando il diclorometano come eluente.

Dopo la cristallizzazione da diisopropil etero/acetonitrile (7:1) sono stati ottenuti 1.12 g (75%) del prodotto 3.

IR (KBr): 3400, 3060, 2980, 2920, 2220, 1580, 1510, 1430, 1380, 1360, 1340, 1260, 1240, 1210, 1170, 1130, 1080, 1050, 850, 840, 790, 770, 740 e 730 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 1.82 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz), 6.01 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 6.53-6.58 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 7.43 (t, 1 H), 7.50-7.60 (m, 5 H), 7.81 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz) e 8.04 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 23.36, 50.49, 95.58, 103.84, 112.89, 113.70, 119.61, 121.57, 122.62, 125.22, 126.16, 126.79, 129.03, 129.13, 129.83, 134.19, 137.07, 139.56, 142.26, e 148.35 ppm.

Analisi calcolata per $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}_3$ (400.67); C 59.94, H 3.01, N 10.48, Trovato; C 59.87, H 3.09, N 10.42 %.

Esempio n.4

2,5-Dicloro-4,6-di-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino-1,3-dicianobenzene (4)

La miscela di 2,4,5,6-tetracloro-1,3-dicianobenzene (2 g; 7.5 mmol) e [R-1-(naft-1-il)etil]ammina (5.13 g; 30 mmol) viene riscaldata a 100°C in DMF (30 ml) per 48 ore. Il solvente viene quindi evaporato, il prodotto grezzo **4** è stato disciolto e purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (100 g) utilizzando il toluene come eluente. Si sono quindi ottenuti 1.98 g (93%) di composto cristallino di colorazione gialla del prodotto puro **4**.

IR (KBr): 3400, 3060, 2980, 2920, 2880, 2220, 1720, 1580, 1500, 1450, 1400, 1380, 1360, 1340, 1290, 1260, 1230, 1220, 1200, 1100, 1070, 1010, 1000, 950, 830, 800, 780, 730, 710, e 690 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 1.72 (d, 6 H, $J = 6.5$ Hz), 5.46 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 6.43-6.52 (m, 2 H), 7.13-7.55 (m, 8 H), 7.77 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.85 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), e 8.09 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 23.44, 50.18, 89.96, 104.58, 115.08, 121.61, 122.87, 125.21, 125.95, 126.56, 128.12, 128.56, 128.94, 130.13, 134.05, 138.28, and 147.76 ppm.

Analisi calcolata per: $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{Cl}_2$: C 71.77%, H 4.51% i N 10.4%.

Trovato: C 71.72%, H 4.56% i N 10.42%.

Esempio n. 5

5-Cloro-4,6-di-(R-1-fenilettil)ammino-2-(3-trietossisililpropil)ammino-1,3-dicianobenzene (5)

Il composto (2) dall'Esempio 2 (2.6 g, 6 mmol) viene riscaldato per 24 ore a 110°C in presenza di un eccesso di 3-aminopropiltrirossilano (7.7 ml, 32 mmol). La soluzione viene raffreddata a temperatura ambiente, diluita con toluene, e quindi viene fatta passare su una colonna per cromatografia flash con gel di silice ed eluita con toluene. Il prodotto puro **5** (3.58 g; 96 %) è stato isolato sotto forma di olio dal colore rossiccio.

IR (KBr): 3400, 3100, 3060, 3040, 2980, 2930, 2920, 2890, 2860, 2200, 1590, 1500, 1450, 1390, 1380, 1350, 1330, 1310, 1280, 1210, 1180, 1160, 1080, 1020, 1000, 950, 910, 835, 760 e 700 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 0.55-0.60 (m, 2 H), 1.20 (t, 9 H, $J = 7.0$ Hz), 1.56 (d, 6 H, $J = 6.7$ Hz), 3.19-3.26 (m, 2 H), 3.38-3.49 (m, 2 H), 3.79 (q, 6 H, $J = 7.0$ Hz), 4.64 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 5.14 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 5.42-5.52 (m, 2 H) e 7.16-7.32 (m, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 6.94, 17.92, 23.36, 24.27, 48.98, 54.08, 58.11, 97.66, 117.44, 125.80, 127.32, 128.54, 128.84, 143.13, 149.77 and 155.98 ppm.

Analisi calcolata per $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{SiO}_3\text{Cl}$ (Mr 620.25); C 63.89, H 6.82, N 11.29, Trovato: C 63.86, H 6.85, N 11.28 %.

Esempio n. 6

5-Cloro-4,6-di-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino-2-(3-trietossipropil)ammino-1,3-dicianobenzene (6)

Il composto (4) dall'Esempio 4 (3.28 g, 6.13 mmol) in presenza di eccesso di 3-amminopropiltrirossilano (10.0 ml, 42.5 mmol) viene riscaldato a 110°C per 24 ore. La soluzione viene poi raffreddata a temperatura ambiente, diluita con toluene, applicata su una colonna per cromatografia flash con toluene, con gel di silice ed eluita con toluene. E' stato isolato il prodotto puro **6** (3.85 g; 87 %) sotto forma di olio di colore giallo chiaro.

IR (KBr): 3400, 3060, 2980, 2920, 2200, 1590, 1510, 1470, 1450, 1390, 1380, 1360, 1300, 1260, 1230, 1200, 1160, 1100, 1080, 1010, 950, 860, 800, 780, e 720 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 0.49-0.52 (m, 2 H), 1.16 (t, 9 H, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.71 (d, 6 H, $J = 6.5\text{ Hz}$), 3.09-3.21 (m, 2 H), 3.36-3.48 (m, 2 H), 3.76 (q, 6 H, $J = 4.7\text{ Hz}$), 4.61 (t, 1 H, $J = 5.3\text{ Hz}$), 5.29 (d, 2 H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.33-6.42 (m, 2 H), 7.12-7.87 (m, 8 H), 7.76 (d, 2 H, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.86 (d, 2 H, $J = 7.1\text{ Hz}$) and 8.16 (d, 2 H, $J = 8.4\text{ Hz}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 6.99, 17.99, 23.47, 29.47, 49.10, 50.26, 58.19, 97.07, 117.52, 121.87, 123.01, 125.33, 125.77, 126.34, 128.16, 128.87, 128.97, 130.40, 133.99, 139.00, 149.52 e 156.14 ppm.

Analisi calcolata per $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{SiO}_3\text{Cl}$ (Mr 720.36); C 68.35, H 6.43, N 9.72, Trovato: C 68.31, H 6.48, N 9.68 %.

Esempio n. 7

Fase stazionaria chirale FSC 1

Il selettore chirale (5) dall'esempio 5 (8.4 g; 13.5 mmol) e gel di silice LiChrospher Si 100 (4 g) vengono riscaldati a riflusso in toluene anidro per 72 ore. La fase stazionaria chirale FSC 1 (4.48 g) viene isolata sotto forma di materiale amorfo di colore giallo chiaro.

Analisi, trovato; C 11.60, H 1.70, N 1.36 %. In base all'analisi elementare si è calcolato che 0.115 g del selettore chirale erano legati su 1. g di gel di silice.

Esempio n.8

Fase stazionaria chirale FSC 2

Il composto chirale (6) (7.70 g; 10.6 mmol) dell' esempio 6 e gel di silice LiChrospher Si 100 (4.18 g) vengono riscaldati sotto riflusso in toluene disidratato per 72 ore. La fase stazionaria chirale FSC 2 (5.66 g) viene isolata sotto forma di materiale amorfo di colore giallo chiaro.

Analisi, trovato; C 17.81, H 2.00, N 2.77 %. In base all'analisi elementare, si è calcolato che 0.369 g (0.55 mmol) del selettore chirale sono legati su 1 g di gel di silice.

Esempio n. 9

4-N-L-Prolinil-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (7)

2,4,5,6-Tetracloro-1,3-dicianobenzene (0.100 g; 0.38 mmol) e L-prolina (1.731 g; 15.4 mmol) sono aggiunti in una soluzione di metanolo/acetonitrile (10 ml, 1:1). La miscela che ne risulta viene riscaldata sotto riflusso per 4 ore. Poi il solvente viene fatto evaporare. Il residuo solido viene disciolto in acqua (50 ml) e quindi estratto con dietiletere (3x20 ml). La combinazione degli estratti viene essiccata (Na_2SO_4), evaporata ed il prodotto (un olio di colore giallo, 0.14 g) essiccato sotto vuoto.

IR (KBr): 2970, 2920, 2880, 2220, 1720, 1550, 1500, 1440, 1380, 1350, 1300, 1250, 1210, 1170, 1130, 1100, 1060, 1030, 920, 750, 740, and 720 cm^{-1} .

^1H NMR(CDCl_3): 8.80 (s, 1 H), 5.24-5.29 (m, 1 H), 4.25-4.32 (m, 1 H), 3.32-3.38 (m, 1 H), 2.52-2.64 (m, 1 H), 2.14-2.27 (m, 1 H), 1.93-2.08 (m, 1 H), and 1.17-1.39 (m, 1 H) ppm.

^{13}C NMR(CDCl_3): 25.15, 30.12, 53.20, 61.67, 104.10, 109.02, 109.25, 112.37, 113.37, 128.16, 140.53, 141.65, 152.75, e 176.56 ppm.

Esempio n. 10

4-N-L-fenilalaninil-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (8)

Una soluzione calda di L-fenilalanina e di carbonato di sodio (3.19 g, 30.0 mmol) in acqua (100 ml) viene aggiunta a 2,4,5,6-tetracloro-1,3-dicianobenzene (4.0 g, 15.0 mmol) in MeOH (100 ml). La miscela di reazione viene riscaldata sotto riflusso per 1 ora, poi raffreddata e lavata con diclorometano (2 x 100 ml). La fase organica viene lavata con acqua -MeOH (2:1), poi filtrata ed evaporata lasciando 4.60 g (77%) di olio leggermente colorato.

IR (KBr): 3350, 2220, 1730, 1575, 1510, 1460, 1450, 1430, 1380, 1350, 1260, 1210, 1110, 1080, 1035, 920, 849, 750, 740, and 700 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 3.37 (d, 2 H, $J = 5.34$ Hz), 5.51-5.57 (m, 1 H), 6.01 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.15-7.24 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), and 8.45 (s, 1 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 38.48, 56.58, 95.53, 104.42, 112.56, 113.74, 120.23, 128.00, 128.96, 129.23, 133.41, 139.84, 141.77, 148.43 and 174.99 ppm.

Analisi calcolato per $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$: C 51.73%, H 2.55%, N 10.65%.

Trovato: C 51.84%, H 2.74%, N 10.72%.

Esempio n.11

4,6-Di-N-L-fenilalaninil-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (9)

2,4,5,6-Tetracloro-1,3-dicianobenzene (1 g; 3.75 mmol) e L-fenilalanina (12.42 g; 75.2 mmol) vengono miscelati in una soluzione di acqua/metanolo (150 ml, 2:1). All miscela si aggiunge bicarbonato di sodio (6.32 g, 75.2 mmol). Dopo 24 ore di riscaldamento sotto riflusso, la miscela di reazione viene estratta con diclorometano (3x80 ml). La soluzione viene acidificata ed il prodotto grezzo viene estratto con diclorometano (5x60 ml). Dopo essiccamento ed evaporazione, si ottengono 1.93 g del prodotto sotto forma di polvere incolore.

IR (KBr): 3360, 2220, 1720, 1580, 1500, 1450, 1200, 1090, 1030, 850, 820, 730, 700, e 610 cm^{-1} .

^1H NMR(CDCl_3): 3.31 (d, 4 H, $J = 8.98$ Hz), 5.39-5.45 (m, 2 H), 5.51 (d, 2 H, $J = 8.98$ Hz), 7.12-7.18 (m, 4 H), 7.27-7.32 (m, 6 H), e 8.27 (s, 2 H) ppm.

^{13}C NMR(CDCl_3): 38.74, 56.80, 90.01, 105.91, 114.91, 127.78, 128.87, 129.36, 133.93, 143.90, 147.65, ed 176.01 ppm.

Esempio n. 12

4,6-di-[(anilido)-L-fenilalaninil]-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (10)

Il composto chirale (9) (1 mmol) ed anilina (2 ml) vengono disciolti in tetraidrofurano (THF) anidro (5 ml) e si aggiungono 2 mmol di etossicarbonil-2-etossi-1,3-diidrochinolina (EEDQ) e 2 mmol di dicicloesilcarbodiimide (DCC). Dopo 1 ora sotto agitazione a temperatura ambiente, si aggiunge l'ammina (2 mmol) e si continua la reazione in atmosfera anidra. La reazione viene monitorata mediante TLC utilizzando una miscela di toluene/etilacetato (12:1) come eluente. Si ottengono 2.9 g di composto puro (10), in forma di olio giallo.

Esempio n. 13

4,6-Di-[(3,5-dimetilanilido)-L-fenilalaninil]-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (11)

N-*t*-butossicarbonil-L-fenilalanina (6.42 g, 24.2 mmol) viene sciolta in (100 ml) e si aggiunge DCC (5 g, 24.2 mmol). La miscela di reazione viene omogeneizzata in un bagno ad ultrasuoni, e quindi si aggiungono 2.93 g (24.2 mmol) di 3,5-dimetilanilina. La miscela di reazione viene tenuta in agitazione per 48 ore a temperatura ambiente. Il prodotto grezzo viene sciolto in etilacetato, il materiale non disciolto viene filtrato ed il filtrato viene estratto prima mediante acido cloridrico 1M (2x50 ml) e successivamente con una soluzione di carbonato acquoso, quindi con acqua. L'estratto organico viene essiccato e poi evaporato fino ad

ottenere: N-t-butossicarbonil-L-fenilalaninil-3,5-dimetilanilide di colore giallo chiaro. (6.77 g, 76%).

IR (KBr): 3320, 2930, 2920, 2850, 1810, 1770, 1720, 1690, 1650, 1600, 1590, 1540, 1520, 1420, 1400, 1360, 1320, 1230, 1200, 1170, 1040, 990, 900, 880, 850, and 830 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 1.39 (s, 9 H), 2.21 (s, 6 H), 3.10 (m, 2 H), 4.56 (m, 1 H), 5.40 (d, 1 H, $J = 7.95$ Hz), 6.70 (s, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 7.11-7.29 (m, 5 H), e 8.17 (s, 1 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 21.01, 24.69, 28.02, 33.68, 38.47, 48.91, 56.44, 80.25, 117.75, 126.07, 126.86, 128.61, 129.27, 136.70, 137.18, 138.44, 155.83, e 169.79 ppm.

N-Boc-L-fenilalaninil-3,5-dimetilanilide (6.77 g; 18.4 mmol), come preparato sopra, viene sciolto in acido trifluoroacetico (20 ml) e tenuto in agitazione a temperatura ambiente per 1 h. L'eccesso di acido trifluoroacetico viene eliminato sotto vuoto, e l'olio residuo viene miscelato con dietiletere (100 ml). Quindi si evapora lentamente il solvente, ottenendo 7g di L-fenilalaninil-3,5-dimetilanilide trifluoroacetato, prodotto grezzo.

2,4,5,6-Tetracloro-1,3-dicianobenzene (0.1 g, 0.37 mmol), L-fenilalaninil-3,5-dimetilanilide trifluoroacetato (0.72 g, 1.9 mmol) e bicarbonato di sodio (0.32 g; 3.76 mmol) vengono sciolti in acetonitrile (15 ml) e riscaldati sotto riflusso per 72 hr. Dopo evaporazione del solvente, il prodotto crudo viene purificato mediante colonna cromatografica (10 g gel di silice) utilizzando il toluene come eluente. Si ottengono 0.16 g (85%) di composto puro (11) sotto forma di olio giallo chiaro.

IR (KBr): 3320, 3180, 3100, 3010, 2920, 2850, 2220, 1660, 1620, 1570, 1510, 1460, 1440, 1420, 1380, 1340, 1300, 1280, 1260, 1230, 1200, 1100, 1080, 1040, 980, 920, 890, 840, 770, 740, 720, 700, e 690 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 2.13 (s, 6 H), 3.13 (dd, 1 H, $J_1 = 7.17$ Hz, $J_2 = 6.92$ Hz), 3.30 (dd, 1 H, $J_1 = 6.15$ Hz, $J_2 = 5.89$ Hz), 5.18-5.33 (m, 1 H), 6.65-7.16 (m, 8 H), e 7.76 (s, 1 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 21.03, 40.37, 58.32, 94.72, 103.81, 112.82, 114.71, 117.88, 120.63, 126.89, 127.72, 128.86, 129.47, 134.56, 136.24, 138.74, 139.74, 141.74, 148.48 e 167.50 ppm.

Esempio n. 14

Fase stazionaria chirale FSC 3.

Una miscela di gel di silice LiChrospher 100 NH_2 (2 g, 1.42 mmol of N_2), il composto chirale **8**, (0.628 g, 1.59 mmol) ed EEDQ (0.39 g, 1.59 mmol) vengono sottoposti ad agitazione in diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente per 16 ore. Dopo aver aggiunto metanolo (50 ml), la miscela viene tenuta in agitazione per altri 30 minuti. La fase stazionaria viene poi separata mediante filtrazione, lavata con metanolo e quindi asciugata a 70 °C per quattro ore. Sono stati ottenuti 2.132 gr della fase stazionaria FSC 3.

Esempio n. 15

4-[(3,5-dimetilanilido)-L-fenilalaninil]-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene

(12)

Il composto **2** come preparato all'Esempio 2, (3.46 g, 8.78 mmol) viene sciolto in diclorometano (100 ml). Viene quindi aggiunto dicicloesilcarbodiimide (DCC) (1.81 g, 8.78 mmol) in diclorometano (50

ml). Infine, una soluzione di 3,5-dimetilanilina (1.06 g, 8.78 mmol) in diclorometano (50 ml) viene aggiunta lentamente. La miscela viene tenuta in costante agitazione per 18 ore a temperatura ambiente. Dopo aver allontanato le impurezze solide mediante filtrazione, il filtrato viene portato a secco, il residuo disciolto in etilacetato (100 ml) e quindi si filtra. Il filtrato viene lavato con HCl 1M, con una soluzione acquosa di bicarbonato 1M e quindi con acqua. La fase organica viene essiccata, filtrata ed evaporata. Il prodotto grezzo viene disciolto in toluene (5ml) e purificato mediante cromatografia su gel di silice (70 g) utilizzando toluene come eluente. Le frazioni contenenti il prodotto vengono portate a secco ed il prodotto grezzo (2.51 g) cristallizzato da toluene (50 ml) con aggiunta di etere di petrolio (70 ml). Dopo averlo lasciato raffreddare durante la notte, si ottiene un prodotto puro (2.31 g, 52%).

IR (KBr): 3320, 3180, 3100, 3010, 2920, 2850, 2220, 1660, 1620, 1570, 1510, 1460, 1440, 1420, 1380, 1340, 1300, 1280, 1260, 1230, 1200, 1100, 1080, 1040, 980, 920, 890, 840, 770, 740, 720, 700, e 690 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 2.13 (s, 6 H), 3.13 (dd, 1 H, $J_1 = 7.17$ Hz, $J_2 = 6.92$ Hz), 3.30 (dd, 1 H, $J_1 = 6.15$ Hz, $J_2 = 5.89$ Hz), 5.18-5.33 (m, 1 H), 6.65-7.16 (m, 8 H), e 7.76 (s, 1 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 21.03, 40.37, 58.32, 94.72, 103.81, 112.82, 114.71, 117.88, 120.63, 126.89, 127.72, 128.86, 129.47, 134.56, 136.24, 138.74, 139.74, 141.74, 148.48, e 167.50 ppm.

Analisi calcolata per: $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OCl}_3$: C 60.31%, H 3.84%, N 11.25%.

Trovato: C 60.57%, H 3.96%, N 11.14%.

Esempio n. 16

4-[(naft-1-il)ammido-L-fenilalaninil]-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (13)

Il composto **2**, preparato come all'Esempio 2, (6.7 g, 17 mmol) ed etossicarbonil-2-etossi-1,3-diidrochinolina (EEDQ) (4.19 g, 17 mmol) vengono sciolti in diclorometano (100 ml). Si aggiunge poi 1-naftilammina (2.43 g, 17 mol). Dopo aver tenuto la miscela sotto agitazione per 18 ore a temperatura ambiente, la miscela di reazione viene versata in metanolo, tenuta sotto agitazione per 30 minuti, i cristalli vengono filtrati, e lavati con metanolo. Dopo essiccazione si ottengono 4.79 g (54%) del prodotto **13**.

IR (KBr): 3380, 3270, 3100, 3050, 2920, 2850, 2220, 1700, 1670, 1630, 1570, 1550, 1450, 1440, 1430, 1400, 1350, 1270, 1250, 1210, 1160, 1110, 1075, 1030, 950, 920, 880, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 730, e 700 cm^{-1} .

^1H NMR (DMF): 3.75 (dd, 1 H, $J_1 = 5.57$ Hz, $J_2 = 13.77$ Hz), 3.85 (dd, 1 H, $J_1 = 6.16$ Hz, $J_2 = 13.77$ Hz), 5.97 (dd, 1 H, $J_1 = 5.86$ Hz, $J_2 = 14.06$ Hz), 7.44-7.75 (m, 8 H), 7.91 (d, 1 H, $J = 7.32$ Hz), 8.00 (d, 1 H, $J = 8.21$ Hz), 8.12-8.23 (m, 3 H), e 10.89 (s, 1 H) ppm.

^{13}C NMR (DMF): 41.39, 60.41, 97.35, 115.08, 116.22, 122.05, 123.89, 124.48, 127.18, 127.71, 127.84, 128.87, 129.91, 129.98, 130.15, 131.70, 134.78, 135.93, 137.75, 140.41, 143.27, 151.14, e 170.89 ppm.

Analisi calcolata per: $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OCl}_3$: C 62.38%, H 3.29%, N 10.78%.

Trovato: C 62.59%, H 3.34%, N 10.69%.

Esempio n. 17

4-[(3,5-dimetilanilido)-L-fenilalaninil]-6-(3-trietossisilpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (14)

4-[(3,5-dimetilanilido)-L-fenilalaninil]-2-(3-trietossisilpropil)ammino-5,6-dicloro-1,3-dicianobenzene (15)

Il composto chirale **12** (1.25 g, 2.5 mmol) viene sciolto in 3-amminopropiltrirossisilano (3 ml). La soluzione che ne risulta viene tenuta in agitazione per 6 ore a temperatura ambiente. Il prodotto grezzo viene purificato mediante cromatografia su una colonna di gel di silice (25 g) utilizzando il toluene come eluente. Si sono quindi ottenuti 1.64 g (95%) di prodotto puro, un olio leggermente colorato, composto dai prodotti isomerici **14/15**.

IR (KBr): 3320, 3020, 2980, 2920, 2880, 2200, 1690, 1670, 1610, 1570, 1500, 1460, 1440, 1390, 1360, 1340, 1320, 1215, 1160, 1100, 950, 840, 790, 770, 740, 700, e 680 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 0.67-0.72 (m, 4 H), 1.22 (t, 9 H, $J = 6.92$ Hz), 1.23 (t, 9 H, $J = 7.17$ Hz), 1.76-1.85 (m, 4 H), 2.23 (s, 6 H), 2.34 (s, 6 H), 3.08-3.19 (m, 1 H), 3.32-3.42 (m, 1 H), 3.66-3.76 (m, 4 H), 3.82 (q, 6 H, $J = 6.92$ Hz), 3.83 (q, 6 H, $J = 6.92$ Hz), 5.10 (t, 1 H, $J = 5.89$ Hz), 5.16-5.29 (m, 1 H), 5.39 (t, 1 H, $J = 5.89$ Hz), 6.17 (d, 1 H, $J = 8.72$ Hz), 6.45 (d, 1 H, $J = 8.70$ Hz), 6.73 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.15-7.35 (m, 8 H), e 7.64 (s, 1 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 6.93, 18.03, 21.03, 23.75, 40.05, 40.57, 47.23, 48.05, 58.36, 58.93, 59.21, 88.61, 88.87, 104.64, 115.31, 115.54, 116.29, 116.77, 117.85, 125.20, 126.63, 126.73, 127.40, 127.55, 128.13, 128.73, 128.93, 129.47, 135.22, 136.50, 137.78, 138.61, 144.27, 147.39, 148.85, 149.40, 153.35, 167.87, and 168.35 ppm.

Analisi calcolata per: C₃₄H₄₁N₅O₄Cl₂Si: C 59.81%, H 6.05%, N 10.26%. Trovato: C 59.75%, H 6.15%, N 10.29%.

Esempio n. 18

4-[N-[(naft-1-il)ammido-L-fenilalaninil]-2-(3-trietossililpropil)ammino-5,6-dicloro-1,3-dicianobenzene (16)

4-[N-[(naft-1-il)ammido-L-fenilalaninil]-6-(3-trietossililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (17)

Il composto chirale (13) (0.9 g, 1.73 mmol) e 3-amminopropiltrietsililano (5.0 ml) vengono tenuti in agitazione a 100°C per 60 min. Il prodotto crudo viene purificato mediante cromatografia sul colonna di silicagel (25 g) utilizzando il toluene come eluente. Si ottengono 1.2 g (98%) di prodotto puro, un olio leggermente colorato, costituito dai prodotti isomerici 16/17.

IR (KBr): 3400, 3350, 3060, 3020, 2980, 2920, 2880, 2720, 2200, 2220, 1690, 1670, 1590, 1510, 1450, 1400, 1370, 1350, 1300, 1270, 1250, 1200, 1160, 1100, 1080, 950, 800, 770, 750, e 700 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): 0.62-0.67 (m, 4 H), 1.18 (t, 18 H, J = 6.92 Hz), 1.70-1.80 (m, 4 H), 3.38-3.69 (m, 4 H), 3.75 (q, 6 H, J = 6.92 Hz), 3.78 (q, 6 H, J = 6.92 Hz), 5.09 (t, 1 H, J = 5.38 Hz), 5.13-5.21 (m, 1 H), 5.33 (t, 1 H, J = 5.89 Hz), 5.39-5.43 (m, 1 H), 5.64 (d, 1 H, J = 8.97 Hz), 6.11 (d, 1 H, J = 8.46 Hz), 7.06-7.76 (m, 24 H), 7.96 (s, 1 H), e 8.06 (s, 1 H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): 6.94, 7.07, 18.03, 21.17, 23.75, 40.08, 40.63, 47.25, 47.85, 58.27, 58.32, 59.47, 61.06, 88.98, 97.18, 104.78, 115.31, 116.26, 117.49, 118.51, 120.77, 120.92, 121.15, 122.17, 123.40, 125.21, 125.34, 125.43, 125.89, 125.97, 126.10, 126.29, 127.01, 127.32,

127.47, 128.13, 128.32, 128.95, 129.55, 131.18, 131.35, 133.87, 135.42, 135.85, 137.79, 147.49, 148.86, 149.56, 150.55, 156.52, 169.36, e 169.76 ppm.

Analisi calcolata per: $C_{36}H_{39}N_5O_4Cl_2Si$: C 61.35%, H 5.57% i N 9.94%. Trovato: C 61.12%, H 5.75%, N 9.98%.

Esempio n. 19

Fase stazionaria chirale FSC 4

Una miscela di isomeri **14/15** (1.4 g, 2.05 mmol) e silicagel Hypersil (1.07 g, Machery-Nagel), vengono riscaldati in toluene (5 ml) sotto riflusso per 20 hr. La gel di silice così modificata viene filtrata, quindi lavata con toluene ed essiccata prima sotto vuoto a temperatura ambiente, poi per 4 hr a 70°C sempre sotto vuoto. Si ottengono 2.28 g di fase stazionaria chirale FSC 4.

Analisi calcolata: C 8.99%, H 0.98%, N 1.58%. Il % di N indica che 1 g della fase stazionaria contiene 0.133 g (0.225 mmol) di selettore chirale.

Esempio n. 20

Fase stazionaria chirale FSC 5

Una miscela di isomeri **16/17** (1.24 g, 1.75 mmol) e di gel di silice Hypersil (2.04 g, Machery-Nagel), viene riscaldata in toluene (5 ml) sotto riflusso per 20 hr. La gel di silice così modificata viene filtrata, lavata con toluene ed essiccata prima sotto vuoto a temperatura ambiente, poi per 4 h a 70°C sempre sotto vuoto. Si ottengono 2.07 g di fase stazionaria chirale FSC 5.

Anal. trovato: C 8.02%, H 1.03%, N 1.65%. La % di N sta per che 1 g della fase stazionaria contiene 0.1443 g (0.235 mmol) di selettore chirale.

Esempio n. 21

4-N-L-fenilglicinil-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (18)

Il 2,4,5,6-tetrachloro-1,3-dicianobenzene (4 g, 15 mmol) in MeOH (100 ml) viene aggiunta una soluzione calda di L-fenilglicina (4.55 g, 30.1 mmol) e di carbonato di sodio (3.18 g, 30.1 mmol) in acqua (100 ml). La miscela di reazione viene tenuta in agitazione, riscaldata sotto riflusso per 1.5 h, quindi raffreddata e filtrata. Il filtrato viene acidificato con l'aggiunta di HCl 1M (50 ml), ed il prodotto che precipita viene separato mediante filtrazione. Viene quindi lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto a temperatura ambiente. La cristallizzazione da etanolo permette di ottenere 1.4 g (25%) di prodotto **18** puro, sotto forma di polvere bianca.

IR (KBr): 3500, 3320, 2220, 1715, 1570, 1500, 1450, 1380, 1310, 1290, 1260, 1210, 1180, 1120, 1070, 1040, 1000, 960, 910, 860, 760, 720, and 690 cm^{-1} .

^1H NMR (acetone): 5.56 (2H, bs), 6.22 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.35-7.50 (5 H, m) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 59.89, 97.25, 104.66, 113.12, 114.19, 121.17, 127.94, 129.32, 129.48, 136.48, 139.69, 141.58, 148.98, e 171.41 ppm.

Analisi calcolata per: $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$: C 50.48%, H 2.11%, N 11.04%.

Found: C 50.53%, H 2.36% i N 10.86%.

Esempio n. 22

Fase stazionaria chirale FSC 6

Una miscela di gel di silice LiChrospher 100 NH₂ (2 g, 1.42 mmol of N₂) (APS) e del composto chirale **18** (0.6 g, 1.57 mmol) e etossicarbonil-2-etossi-1,3-diidrochinolone (EEDQ) (0.39 g, 1.57 mmol) viene tenuto in agitazione in diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente per 16 ore. Dopo aggiunta di metanolo (50 ml) si continua l'agitazione per altri 30 minuti, e quindi la fase stazionaria viene separata mediante filtrazione, lavata con metanolo, essiccata a 70°C fino ad ottenere 2.15 g di prodotto FSC 6.

Anal. calcolata: C 8.08%, H 1.05%, N 1.66%. La % di N sta per che 1 g della fase stazionaria contiene 0.44 g (0.39 mmol) di selettore chirale.

Example n. 23

4-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino}-6-(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (19) e

4-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino}-2-(3-trietossisililpropil)ammino-5,6-dicloro-1,3-dicianobenzene (20)

Il composto **3** (1.01 g, 2.52 mmol), ed il 3-amminopropiltrietsossisilano (5.0 ml) vengono tenuti in agitazione a temperatura ambiente per 60 min. Il prodotto grezzo viene purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (30 g) utilizzando il toluene come eluente. Si ottengono 0.7 g (47%) di prodotto puro, un olio leggermente colorato, composto da una miscela isomerica **19/20**.

IR (KBr): 3390, 3370, 2980, 2920, 2880, 2200, 1580, 1510, 1500, 1440, 1390, 1360, 1300, 1270, 1220, 1190, 1160, 1100, 1070, 950, 760, and 700 cm⁻¹.

^1H NMR (CDCl_3): 0.61-0.72 (2 H + 2 H, m), 1.22 (9 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.23 (9 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.61 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.63 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.65-1.85 (4 H + 4 H, m), 3.60 (1 H + 1 H, dq, $J = 6.0, J = 7.0$), 3.83 (6 H, q, $J = 7.0$), 5.00 (1 H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.28 (1 H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.59 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.61 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), and 7.12-7.38 (7 H + 7 H, m) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 6.93, 18.01, 23.52, 23.75, 24.44, 24.58, 29.44, 47.31, 48.00, 53.88, 53.97, 58.29, 58.35, 81.68, 87.01, 88.84, 90.09, 104.25, 109.56, 115.40, 115.66, 116.15, 125.21, 125.83, 125.86, 127.70, 127.78, 128.15, 128.87, 128.90, 140.85, 142.42, 142.84, 144.28, 148.00, 148.74, 149.54, and 153.45 ppm.

Esempio n. 24

Fase stazionaria chirale FSC 7

Una miscela di composti isomerici **19/20** (0.62 g, 1.05 mmol) e Nucleosil 100-5 (1.93 g) viene riscaldata sotto riflusso in toluene anidro per 20 ore. La gel di silice modificata viene filtrata, lavata con toluene freddo, ed essiccata sotto vuoto a 70°C per 4 ore. Si sono ottenuti 2.283 g della fase stazionaria chirale FSC 7.

Esempio n. 25

4,6-di-[R-1-(naft-1-il)etil]ammino-2-(3-trietossisililpropil)ammino-5-cloro-1,3-dicianobenzene (6bis)

Il composto **4** (1.01 g, 2.04 mmol), preparato come all'Esempio 4, ed il 3-amminopropiltrirossisilano (3 ml) vengono tenuti in agitazione a 100°C per 16 ore. Il prodotto grezzo viene purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (30 g) utilizzando il toluene

come eluente. Si ottengono 1.28 g (87%) di prodotto puro **6bis**, in forma di olio leggermente colorato.

Tutti i dati spettroscopici ed analitici equivalgono ai dati riportati all'Esempio 6.

Esempio n. 26

Fase stazionaria chirale FSC 2-bis

Il composto **6bis** (1.62 g, 1.74 mmol), preparato come descritto all'esempio 6, ed il Nucleosil 100-5 (1.96 g) vengono riscaldati sotto riflusso in toluene anidro (10 ml) per 20 ore. La gel di silice modificata viene filtrata, lavata con toluene freddo, ed asciugata sotto vuoto a 70°C per 4 ore. Si ottengono 2.08 g della fase stazionaria chirale FSC 2-bis.

Esempio n. 27

4-{n-butil-[R-1-(naft-1-il)etil]acetammido}ammino-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (21)

Il composto 2-cloro-N-[R-1-(naft-1-il)etil]acetammide (2.53 g, 10.2 mmol) viene sciolto in metanolo (20 ml). Vi si aggiunge *n*-butilammina (10 ml). La soluzione che ne risulta viene tenuta sotto riflusso per 5 ore. Il solvente viene poi evaporato fino ad ottenere un residuo oleoso. Quest'ultimo viene quindi sciolto in diclorometano (50 ml), lavato con bicarbonato di sodio 1M, e successivamente con acqua. La fase organica viene di nuovo filtrata attraverso un filtro di cotone e quindi portata a secco. Si ottengono 2.74 g di prodotto (94%).

Quest'ultimo prodotto (2.63 g, 9.25 mmol) ed il 2,4,5,6-tetracloro-1,3-dicianobenzene (0.98 g, 3.70 mmol) in acetonitrile (20 ml) vengono riscaldati sotto riflusso per 4 ore. Il solvente viene poi fatto evaporare ed

il residuo sciolto in diclorometano (50 ml). La miscela che ne risulta viene sonicata per alcuni minuti in un bagno ad ultrasuoni; il cloruro dell'ammina precipitato che non ha reagito viene raccolto mediante un filtro, sciolto in diclorometano (3 ml) e purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (30 g). L'eluizione viene eseguita dapprima con toluene, e poi con toluene/acetone (30:1); dall'evaporazione delle frazioni contenenti il prodotto puro si sono ottenuti 1.5 g (78%) del prodotto **21**, un olio denso con una colorazione giallo pallido.

IR (KBr): 3400, 3300, 2960, 2920, 2880, 2220, 1650, 1550, 1510, 1450, 1375, 1220, 1170, 1120, 1060, 1000, 930, 900, 800, 780, 730, and 700 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 0.75 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.03-1.15 (2 H, m), 1.28-1.42 (2 H, m), 1.70 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.03-3.22 (2 H, m), 3.92 (1 H, d, $J = 17.0$ Hz), 4.09 (1 H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.96 (1 H, dq, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz), 7.05 (1 H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.45-7.51 (1 H, m), 7.55 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.79 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.83-7.89 (1 H, m), e 7.98-8.06 (1 H, m) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 13.31, 19.58, 20.18, 29.75, 44.14, 55.17, 56.54, 111.82, 112.91, 113.36, 113.97, 122.74, 123.00, 125.21, 125.78, 126.35, 128.13, 128.47, 128.86, 128.93, 130.79, 132.39, 133.81, 137.59, 137.79, 139.84, 142.39, 155.45, e 166.90 ppm.

Esempio n. 28

4-(n-butyl-[R-1-(naft-1-il)etil]acetammido)ammino-6-(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro 1,3-dicianobenzene (22)

4-*(n*-butil-*[R*-1-(*naft*-1-*il*)etil]acetammido)ammino-2-(3-
trietossisililpropil)ammino-4,5-dicloro 1,3-dicianobenzene (23)

Il composto chirale **21** (0.9 g, 1.75 mmol ed 3-
amminopropiltrirossisilano (3 ml) vengono sottoposti ad agitazione a
temperatura ambiente per 3 ore. Il prodotto grezzo viene purificato
mediante cromatografia su gel di silice utilizzando toluene/acetone
come eluente. In seguito ad evaporazione delle frazioni, si ottengono
0.92 g (75%) di prodotto puro, come miscela degli isomeri **22/23**.

IR (KBr): 3390, 3100, 2980, 2920, 2880, 2220, 1670, 1575, 1520, 1460,
1420, 1390, 1360, 1340, 1310, 1290, 1240, 1210, 1190, 1160, 1100,
1080, 950, 800, and 780 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 0.68-0.77 (m, 5 H + 5 H), 0.97-1.09 (m, 2 H + 2 H),
1.24 (t, 9 H + 9 H, $J = 7.0$ Hz), 1.23-1.38 (m, 2 H + 2 H), 1.71 (d, 3 H, $J =$
6.5 Hz), 1.72 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz), 1.74-1.90 (m, 2 H + 2 H), 2.88-3.14
(m, 2 H + 2 H), 3.60-3.80 (m, 2 H + 2 H), 3.82 (q, 6 H, $J = 7.0$ Hz), 3.85
(q, 6 H, $J = 7.0$ Hz), 3.86-3.99 (m, 2 H + 2 H), 4.98 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz),
5.39 (dq, 1 H; $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 5.70 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 6.01 (dq,
1 H, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 7.18 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.23-7.30 (m, 1 H),
7.43-7.66 (m, 4 H), 7.45-7.66 (m, 5 H), 7.80 (d, 1 H, $J = 8.0$), 7.84-7.88
(m, 1 H), 7.87-7.96 (m, 1 H), 8.13 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), e 8.19 (d, 1 H, $J =$
8.5 Hz) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 6.94, 7.07, 13.32, 18.03, 19.71, 20.57, 20.81, 23.58,
29.70, 44.09, 47.12, 47.52, 48.29, 54.72, 57.29, 57.75, 58.29, 58.33,
58.38, 93.37, 103.08, 114.46, 115.36, 116.68, 118.71, 122.84, 123.20,
123.32, 125.26, 125.50, 125.60, 126.24, 127.89, 128.13, 128.63,

128.72, 130.89, 133.81, 138.21, 138.71, 142.48, 150.11, 151.00, 153.15, 154.51, 168.05, and 168.93 ppm.

Esempio n. 29

Fase stazionaria chirale FSC 8

Una miscela degli isomeri **22/23** (0.80 g, 1.14 mmol e Hypersil Hyp 5 mm (2.01 g) viene riscaldata sotto riflusso in toluene anidro (5 ml) per 20 ore. Il gel di silice viene filtrato, lavato con toluene freddo, ed essiccato sotto vuoto a 70°C per 4 ore. Si ottengono 2.16 g della fase stazionaria chirale FSC 8.

Esempio n. 30

6-{n-butyl-[N-(1-cicloesil)etil-N-R-(naft-1-il)metil]acetammido}ammino-2,4,5-tricloro-1,3-dicianobenzene (24)

R-(1-Cicloesil)etilammina (1.59 g, 12.5 mmol) (CEA) ed 1-clorometilnaftalene (2.45 g, 12.5 mmol) vengono sciolti in metanolo (5 ml). Alla miscela si aggiunge trietilammina (5 ml) (TEA). La miscela di reazione viene riscaldata per tre ore sotto riflusso, poi portata a secco. Il residuo solido viene sciolto in diclorometano (50 ml). La fase acquosa viene lavata con bicarbonato di sodio 1M, poi con acqua. Si filtra attraverso del cotone e si evapora. Si ottengono 2.23, g. 65% di N-(naft-1-il)-R-(1-cicloesil)etilammina in forma oleosa.

L'ammina (2.13 g, 8 mmol) viene sciolta in diclorometano (25 ml). Ad essa si aggiunge trietilammina (0.81 g, 8 mmol). A questa soluzione si aggiunge poco alla volta cloroacetil cloruro (0.9 g, 9 mmol) in diclorometano (25 ml). Dopo aver tenuto la miscela sotto agitazione per 1 ora a temperatura ambiente, la soluzione viene lavata con una

soluzione acqua/bicarbonato (1M). La fase organica viene filtrata attraverso del cotone e quindi evaporata ottenendo 2.70 g (98%) di N-cloroacetil-N-1-naftilmetil-R-cicloesiletilammina. Questo prodotto viene sciolto in metanolo (10 ml), vi si aggiunge *n*-butanolo (5 ml), e la miscela di reazione viene riscaldata sotto riflusso per 5 ore. Dopo evaporazione del solvente, l'olio residuo viene sciolto in diclorometano (50 ml), lavato con una soluzione acquosa di bicarbonato e acqua, si filtra ed evapora. Si ottengono quindi 3.01 g, 99% di composto chirale in forma oleosa.

L'ammina preparata come sopra (2.79 g, 7.33 mmol) ed il 2,4,5,6-tetracloro-1,3-dicianobenzene (0.97 g, 3.6.5 mmol) vengono riscaldati in acetonitrile (20 ml) sotto riflusso per 2 ore. Dopo evaporazione del solvente, il residuo viene sciolto in toluene e purificato mediante cromatografia su gel di silice (40 g), utilizzando dapprima toluene, poi toluene/acetone (30:1) come eluente. In seguito ad evaporazione delle frazioni che contengono il prodotto grezzo, si ottengono 1.70 g (76%) di prodotto **24** puro.

IR (KBr): 3030, 2920, 2850, 2220, 1650, 1600, 1550, 1510, 1450, 1410, 1375, 1310, 1220, 1200, 1175, 1125, 1065, 980, 910, 800, 770, 730, 695, 650, e 620 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): 0.72 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.09 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.02-1.30 (m, 6 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 1.60-1.85 (m, 6 H), 3.30-3.55 (m, 2 H), 4.02 (d, 1 H, $J = 6.5$ Hz), 4.28 (d, 1 H, $J = 6.5$ Hz), 4.55-4.64 (m, 1 H), 4.75 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 4.98 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), e 7.10-7.95 (m, 7 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): 13.29, 15.14, 19.40, 25.84, 29.61, 29.75, 30.16, 41.16, 43.93, 53.12, 54.66, 55.27, 58.52, 109.83, 111.23, 112.53, 113.53, 121.51, 122.75, 125.18, 126.21, 126.57, 127.53, 128.12, 128.93, 129.13, 129.90, 132.33, 133.58, 137.76, 140.13, 141.48, 156.38, e 169.45 ppm.

Esempio n.31

4-*{n-butil-[N-(1-cicloesil)etil-N-R-(naft-1-il)-metil]acetammido}ammino-6-(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (25)*

6-*{n-butil-[N-(1-cicloesil)etil-N-R-(naft-1-il)metil]acetammido}ammino-2-(3-trietossisililpropil)ammino-4,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (26)*

Il composto chirale **24** (1 g, 1.63 mmol) ed il 3-amminopropiltrirossisilano (3.0 ml) (APTES) vengono riscaldati a 100°C per 1 h. Il prodotto grezzo viene purificato su colonna di gel di silice (30 g) utilizzando prima toluene poi toluene/acetone (30:1) come eluente. In seguito ad evaporazione delle frazioni raccolte che contengono il prodotto, si ottengono 0.99 g (76%) di prodotto puro costituito dalla miscela di isomeri **25/26**.

IR (KBr): 3400, 3340, 2960, 2920, 2720, 2200, 1650, 1570, 1510, 1460, 1440, 1410, 1390, 1360, 1340, 1300, 1260, 1220, 1200, 1160, 1100, 950, 890, 840, 790, 770, e 680 cm^{-1} .

^{13}C NMR (CDCl_3): 7.02, 7.17, 7.25, 13.54, 15.05, 18.06, 19.58, 19.74, 23.73, 25.93, 26.00, 29.52, 29.62, 29.78, 41.25, 41.39, 43.94, 47.32, 47.80, 49.03, 53.08, 53.83, 54.83, 55.09, 55.75, 58.29, 58.33, 105.05, 115.16, 117.12, 117.49, 121.48, 121.61, 122.69, 125.12, 125.24, 125.94, 126.09, 126.43, 127.49, 127.87, 128.15, 128.75, 128.96,

130.04, 132.78, 133.16, 133.30, 142.76, 151.26, 155.17, 155.66, e 170.52 ppm.

Esempio n. 32

Fase stazionaria chirale FSC 9

Una miscela di isomeri **25/26** (0.9 g, 1.13 mmol) e Nucleosil 100-5 mm (2.03 g) vengono riscaldati sotto riflusso in toluene anidro (5 ml) per 20 h. La gel di silice modificata viene filtrata, lavata con toluene freddo ed essiccata sotto vuoto a 70°C per 4 hr. Si ottengono 2.26 g della fase stazionaria chirale FSC 9.

Esempio n. 33

*6-(*n*-butil-[*N*-*R*-(1-cicloesil)etil-*N*-3,5-dinitrobenzil]acetammido)ammino-2,4,5-tricloro-1,3-dicianobenzene (27)*

3,5-Dinitrobenzilcloruro (1.50 g, 6.93 mmol) e *R*-(1-cicloesil)etilammina (1.75 g, 13.9 mmol) vengono riscaldati sotto riflusso in toluene (5 ml) per 16 ore. La soluzione che ne risulta viene filtrata attraverso del cotone e quindi evaporata. Il prodotto oleoso [N-3,5-dinitrobenzil-*R*-(1-cicloesil)etil]ammina viene sciolto in toluene (3 ml) e purificato su una colonna di gel di silice (35 g), utilizzando prima lo stesso solvente come eluente e, successivamente una miscela di toluene/acetone (10:1). Il prodotto puro (2.10 g, 98.6%) si ottiene per evaporazione del solvente.

Il cloroacetilcloruro (0.59 g, 5.25 mmol) viene sciolto in diclorometano (50 ml). Alla soluzione si aggiungono quindi trietilammina (0.53 g) e [N-3,5-dinitrobenzil-*R*-(1-cicloesil)etil]ammina (1.85 g, 5.25 mmol). Dopo 60 minuti di agitazione a temperatura ambiente, la soluzione viene lavata con acqua (100 ml), la fase organica evaporata fino ad ottenere cloro

[N-R-(1-cicloesil)etil-N-3,5-dinitrobenzil]acetammide (2.00 g, 99%) in forma di olio.

Quest'ultimo prodotto (1.80 g, 4.68 mmol) viene addizionato con butilammina (5 ml) e metanolo (20 ml). Si riscalda a riflusso per 60 min. Dopo evaporazione del solvente, l'olio residuo viene sciolto in diclorometano (50 ml), lavato con acqua (2 x 50 ml), essiccato ottenendo 1.82 g (92.4%) di prodotto {n-butyl-[N-R-(1-cicloesil)etil-N-3,5-dinitrobenzil]acetammido}ammino.

L'intermedio di cui sopra (1.61 g, 3.82 mmol), il 2,4,5,6-tetracloro-1,3-dicianobenzene (1.02 g, 3.82 mmol) e la trietilammina (3.0 ml), vengono sciolti in acetonitrile (15 ml). Si riscalda sotto riflusso per 4 ore. Il solvente viene evaporato, il prodotto grezzo viene sciolto in toluene, filtrato attraverso del cotone e sciolto nuovamente in toluene (3 ml). La soluzione ottenuta viene fatta passare su una colonna di gel di silice (35 g). L'eluizione viene effettuata con toluene e poi con toluene/acetone (30:1). Dopo evaporazione si ottiene il composto puro **27** in forma di olio denso (2.2 g, 88%).

Esempio n. 34

6-{n-butyl-[N-(1-cicloesil)etil-N-3,5-dinitrobenzil]acetammido}ammino-2-(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (28) e 4-{n-butyl-[N-(1-cicloesil)etil-N-3,5-dinitrobenzil]acetammido}ammino-6-(3-trietossisililpropil)ammino-4,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (29)

Il composto **27** (0.75 g, 1.15 mmol) e 3-amminopropiltrirossisilano (3 ml) vengono riscaldati a temperatura di bagno 100°C per 60 min. La soluzione che ne risulta viene applicata su una colonna di gel di silice

(30 g) ed il prodotto viene eluito con toluene. Dopo evaporazione si ottiene una miscela di prodotto isomerico **28/29** (0.82 g, 85%).

Esempio n. 35

Fase stazionaria chirale FSC 10

Una miscela degli isomeri **28/29** (0.61 g, 0.72 mmol) e Nucleosil 100-5 (1.69 g) vengono riscaldati in toluene anidro (5 ml) a 100°C per 20 hr. La gel di silice modificata viene filtrata, lavata con toluene, ed essiccata sotto vuoto a 60°C per 5 h. Si ottengono 1.91 g di fase stazionaria chirale FSC 10.

Esempio n. 36

4-(2-Amminoetilammino)-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (30)

Ad una miscela di 2,4,5,6-tetracloro-1,3-dicianobenzene (5.00 g, 18.8 mmol) in metanolo (100 ml) si aggiungono 1,2-diamminoetano (5 ml), e la miscela di reazione viene sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 60 minuti. Il prodotto viene raccolto su un filtro, lavato con metanolo e successivamente con acetone. Si ne ricava un prodotto **30** puro (2.57 g, 47%), in forma di polvere di colore giallo chiaro.

Esempio n. 37

4-{2-[2-(6-metossi-naft-2-il)propionammido]etil}ammino-2,5,6-tricloro-1,3-dicianobenzene (31)

L'acido 2-(6-metossi-naft-2-il) propionico (0.50 g, 2.17 mmol) viene sciolto in THF (5 ml). Alla soluzione si aggiunge dicicloesilcarbodiimide (DCC, 0.45 g, 2.17 mmol) in THF (5 ml) anidro, e successivamente il composto **30** (0.63 g, 2.17 mmol) in THF anidro (10 ml). Dopo 2 ore di agitazione a temperatura ambiente, la soluzione di reazione viene filtrata

attraverso del cotone. Il filtrato viene diluito con 2-propanolo (50 ml) e la miscela di solvente evaporata parzialmente. Si ottengono circa 10 ml di soluzione da cui il prodotto viene fatto precipitare. Il prodotto viene poi filtrato, lavato con 2-propanolo, essiccato sotto vuoto a 60°C fino ad ottenere 0.85 g (78.0%) del prodotto **31**.

Esempio n.38

4-{2-[2-(6-metossi-naft-2il)propionammido]etil}ammino-6-(3-trietossisililpropil)ammino-2,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (32)

4-{2-[2-(6-metossi-naft-2il)propionammido]etil}ammino-2-(3-trietossisililpropil)ammino-4,5-dicloro-1,3-dicianobenzene (33)

Il composto **31** (0.7 g, 1.39 mmol) ed il 3-amminopropiltri-tietossisilano (3 ml) vengono riscaldati a temperatura di 100°C per 60 min. La soluzione che ne risulta viene fatta passare attraverso una colonna di gel di silice (30 g), ed il prodotto viene eluito con toluene. Dopo evaporazione si ottiene una miscela pura di prodotto isomerico **32/33** (0.92 g, 96.0%).

Esempio n.39

Separazione di enantiomeri mediante fase stazionaria FSC 6

La colonna cromatografica per HPLC viene riempita con FSC 6 . La separazione viene condotta per una miscela racemica di base di Tröger. La miscela viene separata utilizzando n-esano/2-propanol (9:1) come eluente. Due enantiomeri vengono risolti come picchi simmetrici con Rt₁ 7.87 min e Rt₂ 8.36 min.

Esempio n.40

Separazione di enantiomeri mediante fase stazionaria FSC 7

La colonna cromatografica per HPLC viene riempita con FSC 8. La separazione viene eseguita per una miscela racemica di isopropilestere di N-3,5-dinitrobenzoil-alanina. La miscela racemica viene separata utilizzando n-esano/2-propanol (9:1) come eluente. Due enantiomeri sono risolti come picchi simmetrici completamente separati con Rt_1 11.1 min ed Rt_2 20.1 min.

Esempio n.41

Fase stazionaria chirale FSC 11

Una miscela degli isomeri **32/33** (0.70 g, 1.01 mmol) e Nucleosil 100-5 (1.69 g) vengono riscaldati in toluene anidro (10 ml) a 100°C per 20 h. La gel di silice modificata viene filtrata, lavata con toluene, e poi con 2-propanolo ed esano, essiccata sotto vuoto a 60°C per 5 h. Si ottengono 2 g di fase chirale stazionaria FSC 11.

Esempio n. 42

Separazione di enantiomeri mediante fase stazionaria FSC 9

La colonna cromatografica per HPLC viene riempita con FSC 9. La separazione viene condotta su una miscela di racemi di isopropilestere di 3,5-dinitrobenzoil-fenilalanina. La miscela racemica viene separata utilizzando n-esano/2-propanol (9:1) come eluente. I due enantiomeri sono risolti come picchi simmetrici completamente separati con Rt_1 5.76 min e Rt_2 8.40 min.

Esempio n. 43

Separazione di enantiomeri mediante fase stazionaria FSC 10

La colonna cromatografica per HPLC viene riempita con FSC 10. La separazione viene condotta per una miscela racemica dell'anilide

dell'acido 1-(4'-isobutil)fenil- propionico, un ammido del noto farmaco antinfiammatorio ibuprofene. La miscela racemica viene separata utilizzando n-esano/2-propanol (9:1) come eluente. Ad una velocità di flusso di 0.5 mL/min, due enantiomeri vengono risolti come picchi simmetrici con Rt_1 7.42 min ed Rt_2 8.10 min.

Esempio n.44

Separazione di enantiomeri mediante fase stazionaria FSC 11

La colonna cromatografica per HPLC viene riempita con FSC 11. La separazione viene condotta per una miscela racemica di isopropilestere di N-3,5- dinitrobenzoil-leucina. La miscela racemica viene separata utilizzando n-esano/2-propanol (9:1) come eluente. Ad una velocità di flusso di 1.0 mL/min, due enantiomeri vengono risolti come picchi simmetrici con Rt_1 9.5 min ed Rt_2 13.52 min.

Esempio n. 45

Separazione di enantiomeri mediante fase stazionaria FSC 11

La colonna cromatografica per HPLC viene riempita con FSC 11. La separazione viene eseguita per una miscela racemica di isopropilestere di N-3,5-dinitrobenzoil-metionina. La miscela racemica viene separata utilizzando n-esano/2-propanolo (9:1) come eluente. Ad una velocità di flusso di 1.0 mL/min, i due enantiomeri vengono risolti come picchi simmetrici con Rt_1 20.05 min e Rt_2 32.12 min.

Esempio n. 46

Separazione di enantiomeri mediante fase stazionaria FSC 11

La colonna cromatografica per HPLC viene riempita con FSC 11. La separazione viene eseguita per una miscela racemica di 3-carbetossi-7-

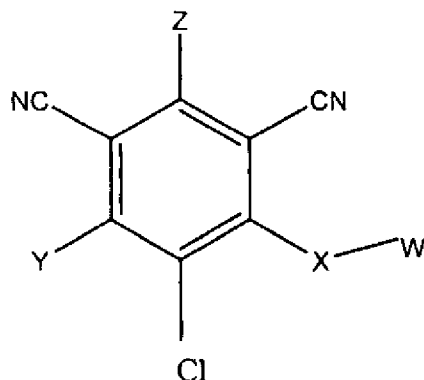
1550PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

cloro-5-fenil-1,4-benzodiazepina-2-one. La miscela racema viene separata utilizzando n-esano/2-propanol (9:1) come eluente. Ad una velocità di flusso di 1.0 mL/min, due enantiomeri vengono risolti come picchi simmetrici con Rt_1 9.08 min ed Rt_2 10.20 min.

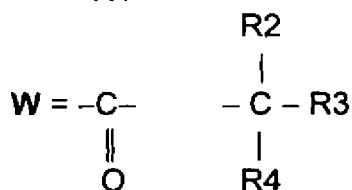
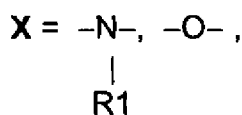
RIVENDICAZIONI

1. Selettore chirale di formula (I)



Formula (I)

dove:



R1, R2 rappresentano indipendentemente l'uno dall'altro H, alchile C1-C6 lineare o ramificato

R3 rappresenta H, alchile C1-C6 lineare o ramificato, un arile od aralchile, dove detti alchile, arile o aralchile, eventualmente contenenti un eteroatomo, sono opzionalmente sostituiti con -OH; oppure R3 forma, con R1 e l'atomo di azoto legato ad R1, un anello a 5 o 6 termini.

R4 rappresenta un sostituente scelto tra: un gruppo alchile C1-C6 lineare o ramificato, $(CH_2)_p-COOH$, $(CH_2)_p-CONH_2$, $(CH_2)_p-CONHR_6$, $(CH_2)_p-NHCOR_6$, $(CH_2)_p-CON(R_6 R_7)$, dove p è un intero compreso tra 0 e 4, ed **R6** ed **R7** rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro:

(a) un alchile C1-C4; (b) un arile; (c) un gruppo spaziatore di formula $(\text{CH}_2)_n\text{-Si-(OR}_8)_3$ dove n è compreso tra 1 e 10 ed R_8 rappresenta un alchile C1-C8; detti gruppi (a) e (b) essendo opzionalmente sostituiti con alchile C1-C4, arile, cicloalchile C5-C6.

Y rappresenta cloro, un gruppo X-W dove X e W hanno i significati sopra descritti, un gruppo spaziatore di formula $\text{A-(CH}_2)_n\text{-Si-(OR}_8)_3$ dove A rappresenta NH, O, e n ed R_8 hanno i significati sopra descritti;

Z rappresenta cloro o un gruppo spaziatore di formula $\text{A-(CH}_2)_n\text{-Si-(OR}_8)_3$, dove n , A ed R_8 hanno i significati sopra definiti, e con la condizione che detta formula (I) contiene: (a) sempre almeno un gruppo X-W contenente almeno un atomo di carbonio chirale, e (b) sempre un solo gruppo spaziatore $\text{A-(CH}_2)_n\text{-Si-(OR}_8)_3$.

2. Selettore chirale in accordo con la rivendicazione 1, dove

$\text{X} = \text{NR}_1$

$\text{R}_1 = \text{idrogeno o alchile C1-C6}$

$\text{W} = \text{CH(R}_3 \text{ R}_4)$

R_3 ed R_4 hanno i significati sopra definiti

3. Selettore chirale in accordo con la rivendicazione 1, dove

$\text{X} = \text{NH}$

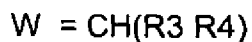
$\text{W} = \text{CH(R}_3 \text{ R}_4)$

$\text{R}_3 = \text{arile o aralchile}$

$\text{R}_4 = \text{alchile C1-5}$

4. Selettore chirale in accordo con la rivendicazione 1, dove

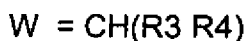
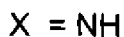
$\text{X} = \text{NH}$



R3 = arile o aralchile, o forma, con R1 e l'atomo di azoto legato ad R1,
un anello a 5 o 6 termini



5. Selettore chirale in accordo con la rivendicazione 1, dove

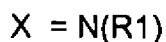


R3 = arile o aralchile

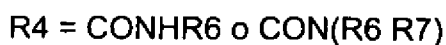


dove R6 ha i significati precedentemente descritti

6. Selettore chirale in accordo con la rivendicazione 1, dove

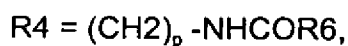
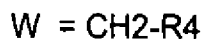
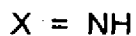


R1 = idrogeno o alchile C1-C6



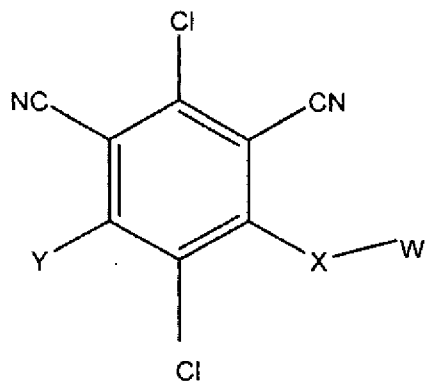
dove R6 ed R7 hanno i significati precedentemente descritti

7. Selettore chirale in accordo con la rivendicazione 1, dove



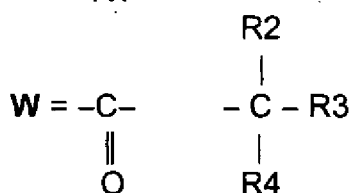
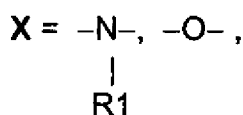
dove R6 ha i significati precedentemente descritti.

8. Intermedio per la sintesi dei selettori chirali descritti nelle rivendicazioni 1-7, caratterizzato dalla formula di struttura (II)



Formula (II)

dove:



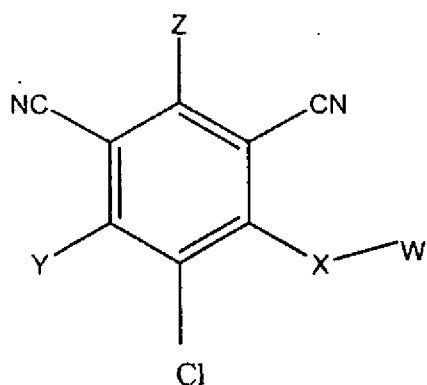
R1, R2 rappresentano indipendentemente l'uno dall'altro H, alchile C1-C6 lineare o ramificato

R3 rappresenta H, alchile C1-C6 lineare o ramificato, un arile od aralchile, dove detti alchile, arile o aralchile, eventualmente contenenti un eteroatomo, sono opzionalmente sostituiti con -OH; oppure R3 forma, con R1 e l'atomo di azoto legato ad R1, un anello a 5 o 6 termini.

R4 rappresenta un sostituito scelto tra: un gruppo alchile C1-C6 lineare o ramificato, $(CH_2)_p-COOH$, $(CH_2)_p-CONH_2$, $(CH_2)_p-CONHR_6$, $(CH_2)_p-NHCOR_6$, $(CH_2)_p-CON(R_6 R_7)$, dove p è un intero compreso tra 0 e 4, ed **R6** ed **R7** rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro: (a) un alchile C1-C4; (b) un arile; detti gruppi (a) e (b) essendo opzionalmente sostituiti con alchile C1-C4, arile, cicloalchile C5-C6.

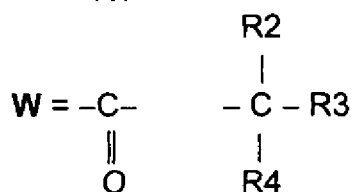
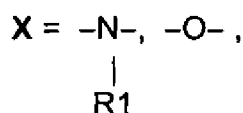
Y rappresenta cloro, o un gruppo X-W dove X e W hanno i significati sopra descritti.

9. Fase stazionaria chirale per cromatografia comprendente un derivato di formula (I)



Formula (I)

dove:



R1, R2 rappresentano indipendentemente l'uno dall'altro H, alchile C1-C6 lineare o ramificato

R3 rappresenta H, alchile C1-C6 lineare o ramificato, un arile od aralchile, dove detti alchile, arile o aralchile, eventualmente contenenti un eteroatomo, sono opzionalmente sostituiti con -OH; oppure R3 forma, con R1 e l'atomo di azoto legato ad R1, un anello a 5 o 6 termini.

R4 rappresenta un sostituyente scelto tra: un gruppo alchile C1-C6 lineare o ramificato, $(CH_2)_p-COOH$, $(CH_2)_p-CONH_2$, $(CH_2)_p-CONHR_6$, $(CH_2)_p-NHCOR_6$, $(CH_2)_p-CON(R_6 R_7)$, dove p è un intero compreso tra 0 e 4, ed **R6** ed **R7** rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro: (a) un alchile C1-C4; (b) un arile; (c) un gruppo spaziatore di formula -

$(CH_2)_n-Si-(OR)_3$ dove n è compreso tra 1 e 10 ed R_8 rappresenta un alchile C1-C8; detti gruppi (a) e (b) essendo opzionalmente sostituiti con alchile C1-C4, arile, cicloalchile C5-C6.

Y rappresenta cloro, un gruppo $X-W$ dove X e W hanno i significati sopra descritti, un gruppo spaziatore di formula $A-(CH_2)_n-Si-(OR)_3$ dove A rappresenta NH , O , e d n ed R_8 hanno i significati sopra descritti;

Z rappresenta cloro o un gruppo spaziatore di formula $A-(CH_2)_n-Si-(OR)_3$, dove n , A ed R_8 hanno i significati sopra definiti,

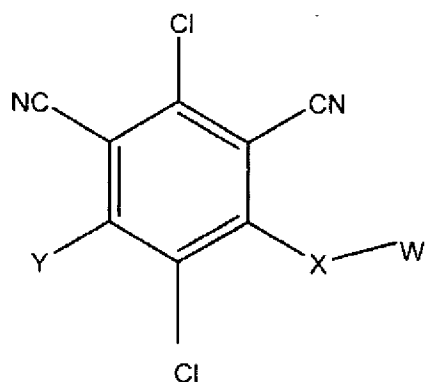
e con la condizione che detta formula (I) contiene: (a) sempre almeno un gruppo $X-W$ contenente almeno un atomo di carbonio chirale, e (b) sempre un solo gruppo spaziatore $A-(CH_2)_n-Si-(OR)_3$,

dove detto derivato di formula(I) è legato, tramite il detto gruppo spaziatore, ad un supporto solido di tipo organico o inorganico.

10. Fase stazionaria chirale secondo la rivendicazione 9, dove il supporto solido è scelto tra silice, gel di silice, allumina, caolino, ossido di titanio, magnesio e silicato.

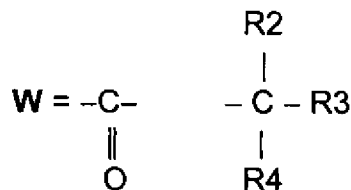
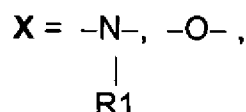
11. Processo per la preparazione di fasi stazionarie chirali descritte nella rivendicazione 9, comprendente i seguenti passaggi:

a) sostituzione di uno o eventualmente entrambi gli atomi di cloro nelle posizioni 4 e 6 dell'1,3-diciano-2,4,5,6-tetracloro-benzene, con l'ottenimento dei derivati chirali di formula (II).



Formula (II)

dove:



R1, R2 rappresentano indipendentemente l'uno dall'altro H, alchile C1-C6 lineare o ramificato

R3 rappresenta H, alchile C1-C6 lineare o ramificato, un arile od aralchile, dove detti alchile, arile o aralchile, opzionalmente sostituiti con un eteroatomo, sono opzionalmente sostituiti con -OH; oppure R3 forma, con R1 e l'atomo di azoto legato ad R1, un anello a 5 o 6 termini.

R4 rappresenta un sostituito scelto tra: un gruppo alchile C1-C6 lineare o ramificato, $(CH_2)_p$ -COOH, $(CH_2)_p$ -CONH₂, $(CH_2)_p$ -CONHR₆, $(CH_2)_p$ -NHCOR₆, $(CH_2)_p$ -CON(R₆ R₇), dove p è un intero compreso tra 0 e 4, ed **R6** ed **R7** rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro: (a) un alchile C1-C4; (b) un arile; detti gruppi (a) e (b) essendo opzionalmente sostituiti con alchile C1-C4, arile, cicloalchile C5-C6.

Y rappresenta cloro, o un gruppo X-W dove X e W hanno i significati sopra descritti

b) Introduzione nella molecola di formula (II), di un gruppo spaziatore A-(CH₂)_n-Si-(OR₈)₃, in cui A è scelto tra NH e O, n è compreso tra 1 e 10 ed R₈ rappresenta un alchile C₁-C₈, dove detto gruppo spaziatore viene introdotto per sostituzione di un atomo di cloro in posizione 2 o 6, o come ulteriore sostituente di un gruppo X-W, con l'ottenimento di un selettore chirale di formula (I).

c) legame mediante detto gruppo spaziatore, del selettore chirale di formula (I) ad un supporto solido di tipo organico o inorganico, con la formazione di una fase stazionaria chirale,

e dove i passaggi b) e c) possono venire sostituiti dal passaggio d):

d) I derivati di formula (II) vengono trasformati in fasi stazionarie chirali mediante sostituzione di un atomo di cloro in posizione 2 o 6 con il gruppo spaziatore già legato al supporto solido oppure mediante introduzione sul gruppo X-W del gruppo spaziatore già legato al supporto solido.

12. Processo secondo la rivendicazione 11, dove i reagenti utilizzabili per effettuare la sostituzione con il gruppo X-W sono scelti tra α -amminoacidi, α -arilachil ammine, alcoli secondari, ammidi o esteri di acidi carbossilici.

13. Processo secondo la rivendicazione 11, dove i reagenti utilizzabili per effettuare la sostituzione con il gruppo X-W sono scelti tra 1-fenilettilammina, prolina, glicina, (1-naftil)etilammina, fenilalanina, fenilglicina, n-butilammina, naftilettilammina 3,5-dimetilanilina,

cicloesiletilamina.

14. Processo secondo la rivendicazione 11, dove i reagenti che contengono il gruppo X-W sono in forma otticamente pura
15. Processo secondo la rivendicazione 11, dove i reagenti che contengono il gruppo X-W sono in forma racemica, e dove il passaggio c) è seguito da un ulteriore passaggio e), in cui i prodotti ottenuti in c) vengono separati cromatograficamente.
16. Uso delle fasi stazionarie chirali descritte nelle rivendicazioni 9-10 nella separazione cromatografica di enantiomeri o di miscele arricchite di racemi
17. Uso secondo la rivendicazione 16, dove la separazione avviene per mezzo di cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC).

(GER/OT/lm) *GG*.

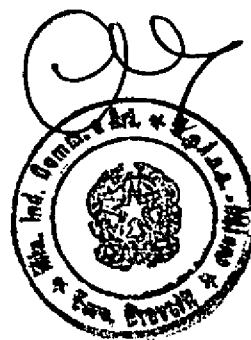
Milano, li 30.06.98

p. SOCIETA' COOPERATIVA CENTRO RICERCHE POLY-TECH A
RESPONSABILITA' LIMITATA

Il Mandatario

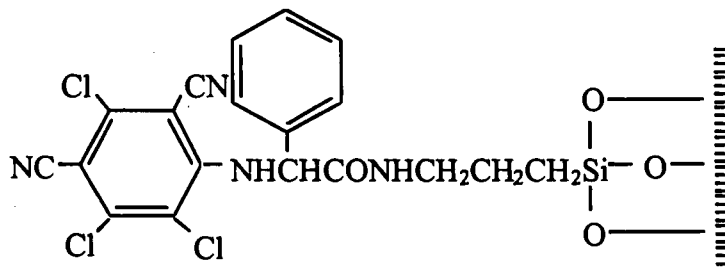
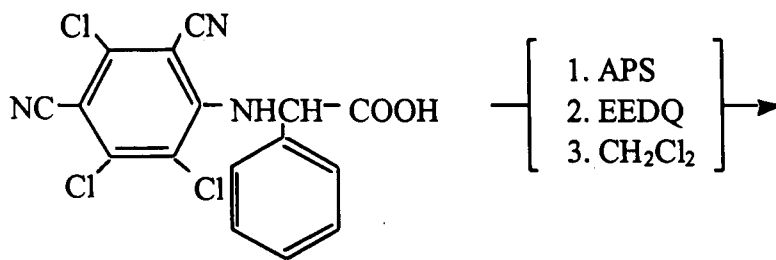
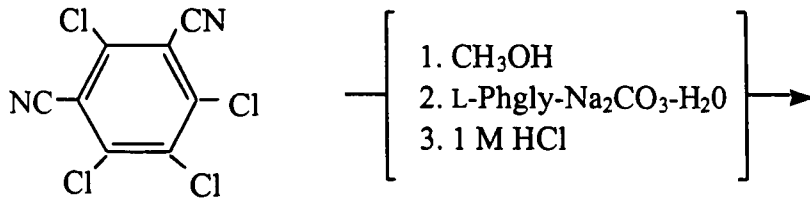
Gemma Gervasi
Dr.ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



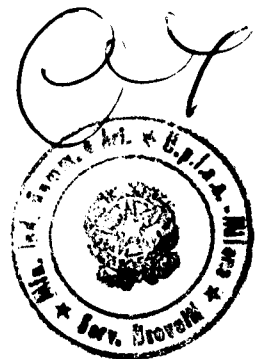
Handwritten signature

Figura 1.



FSC 6

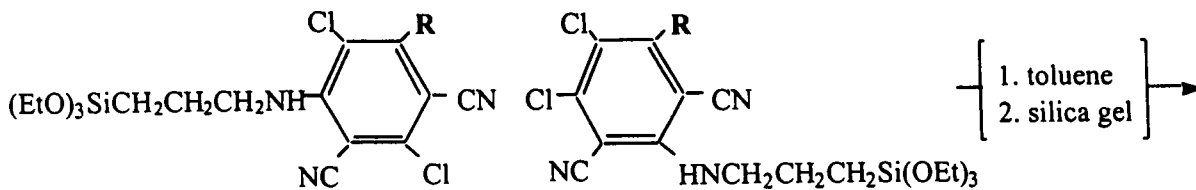
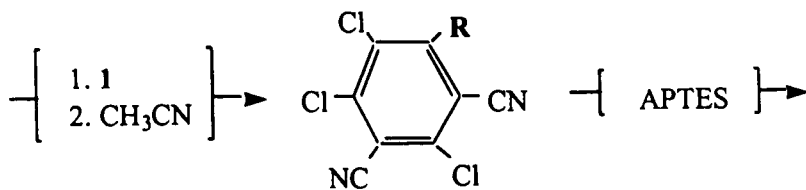
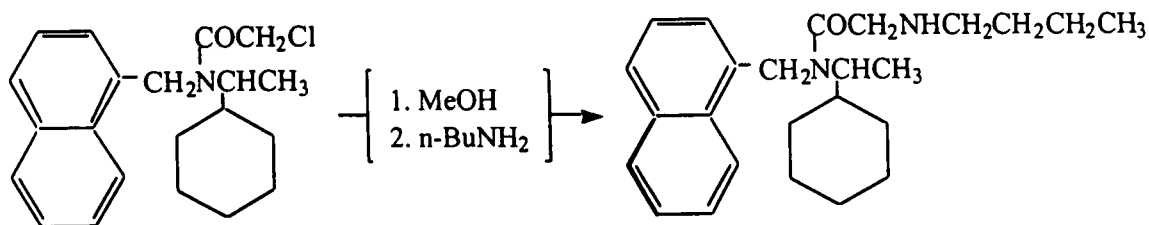
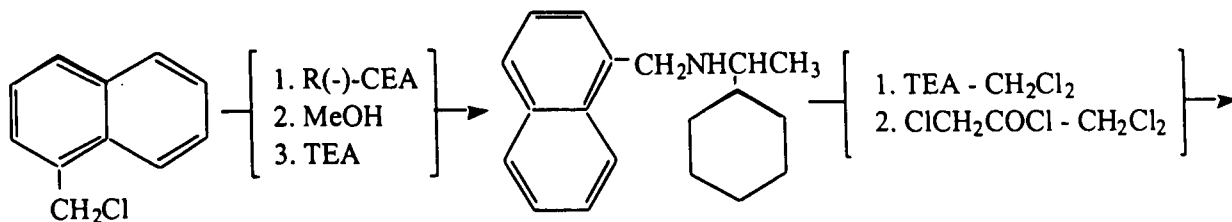
MI 98 A 1502



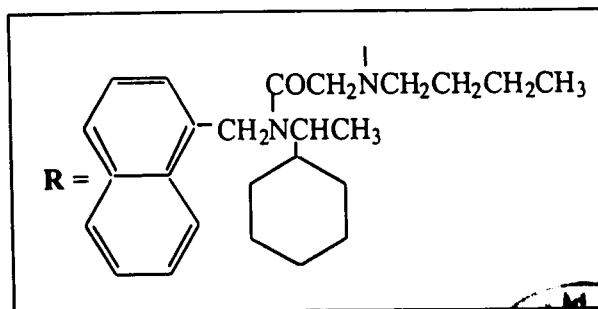
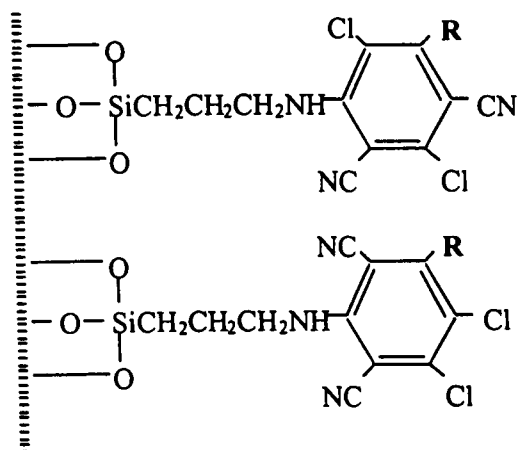
Handwritten initials

Leone

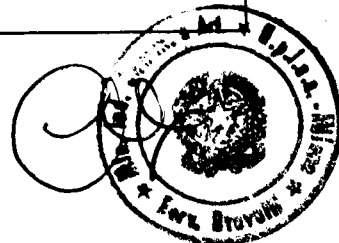
Figura 2.



MI 98 A 15 0 2








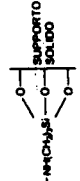


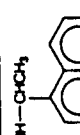
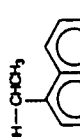
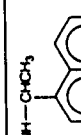
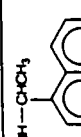
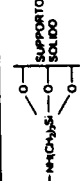
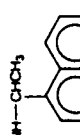
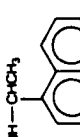
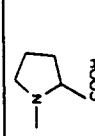

FSC 9



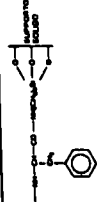









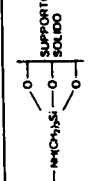

98

Luca Bartolo

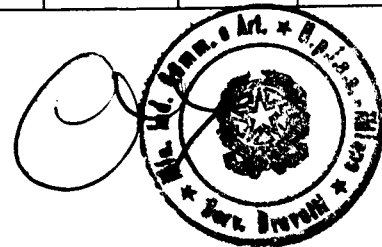
FIGURA 3

campione	Z	X-W	Y
(1)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)— 	—Cl
(2)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)— 	—NH—CH(CH ₃)— 
(5)	—NH(CH ₂) ₃ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—NH—CH(CH ₃)— 	—NH—CH(CH ₃)— 
FSC 1	—NH(CH ₂) ₃ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃ 	—NH—CH(CH ₃)— 	—NH—CH(CH ₃)— 
(4)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)— 	—NH—CH(CH ₃)— 
(6)	—NH(CH ₂) ₃ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—NH—CH(CH ₃)— 	—NH—CH(CH ₃)— 
FSC 2	—NH(CH ₂) ₃ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃ 	—NH—CH(CH ₃)— 	—NH—CH(CH ₃)— 
(7)	—Cl		—Cl
(8)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)—COOH 	—Cl

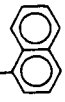
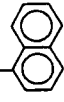
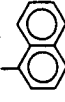

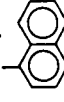
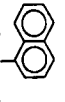
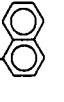
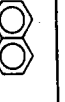
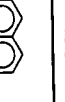


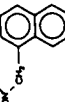
MI 98 A 15 0 2

FSC 3	—Cl		—Cl
(9)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)—COOH 	—NH—CH(CH ₃)—COOH 
(10)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)—COOH 	—NH—CH(CH ₃)—COOH 
(11)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)—COOH 	—NH—CH(CH ₃)—COOH 
(12)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)—COOH 	—Cl
(15)	—NH(CH ₂) ₃ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃ 2	—NH—CH(CH ₃)—COOH 	—Cl
(14)	—Cl	—NH—CH(CH ₃)—COOH 	—NH(CH ₂) ₃ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃
FSC 4		—NH—CH(CH ₃)—COOH 	—Cl

98


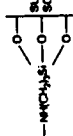








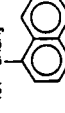


curve fine

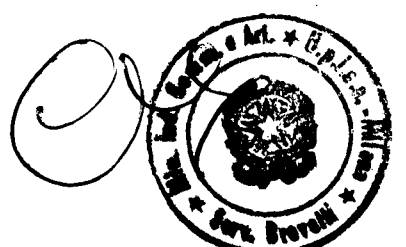
(19)	—Cl	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—NH-CH(OH)- 	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃
(20)	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—Cl	—NH-CH(OH)- 	—Cl
FSC 7	—Cl	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—NH-CH(OH)- 	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃ 
FSC 7	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—Cl	—NH-CH(OH)- 	—Cl
(21)	—Cl	—Cl	N-CH ₂ CONH-CH(OH)-  Ph Ph	—Cl
(22)	—Cl	—Cl	N-CH ₂ CONH-CH(OH)-  Ph Ph	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃
(23)	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—Cl	N-CH ₂ CONH-CH(OH)-  Ph Ph	—Cl
FSC 8	—Cl	—Cl	N-CH ₂ CONH-CH(OH)-  Ph Ph	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃ 
FSC 8	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—Cl	N-CH ₂ CONH-CH(OH)-  Ph Ph	—Cl
(24)	—Cl	—Cl	—Cl	 N-CH ₂ CONH-CH(OH)- Ph Ph

MI 98 A 15 0 2

FIGURA 3 A

FSC 4	—Cl	—NH-CH(CH ₃)-CONH-  CH ₃	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃ 
(13)	—Cl	—NH-CH(CH ₃)-CONH-  CH ₃	—Cl
(17)	—Cl	—NH-CH(CH ₃)-CONH-  CH ₃	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃
(16)	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—NH-CH(CH ₃)-CONH-  CH ₃	—Cl
FSC 5	—Cl	—NH-CH(CH ₃)-CONH-  CH ₃	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃ 
FSC 5	—NH(CH ₂) ₂ Si(OCH ₂ CH ₃) ₃	—NH-CH(CH ₃)-CONH-  CH ₃	—Cl
(18)	—Cl	—NH-CH(COOH)- 	—Cl
FSC 6	—Cl	—NH-CH(CH ₃)-CONH-  CH ₃	—Cl
(3)	—Cl	—NH-CH(CH ₃)- 	—Cl

26



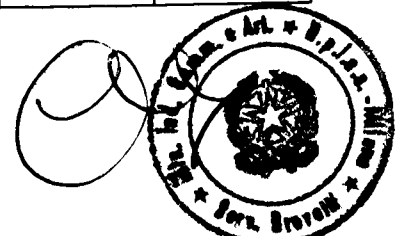
Handwritten signature

FIGURA 3 B

FSC 10			—Cl	
FSC 10			—Cl	
(31)			—Cl	
(32)			—Cl	
(33)			—Cl	
FSC 11			—Cl	
FSC 11			—Cl	

MI 98 A 15 0 2

(25)	—Cl			
(26)		—Cl		
FSC 9	—Cl			
FSC 9		—Cl		
(27)	—Cl			
(28)		—Cl		
(29)	—Cl			



Handwritten initials