



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

DOMANDA NUMERO	102006901381567
Data Deposito	02/02/2006
Data Pubblicazione	02/08/2007

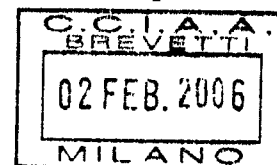
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA RISOLUZIONE DI MISCELE RACEMICHE E COMPLESSO  
DIASTEREOISOMERICO DI UN AGENTE RISOLVENTE E DI UN ENANTIOMERO DI INTERESSE.

Titolo: "Procedimento per la risoluzione di miscele racemiche e complesso diastereoisomerico di un agente risolvente e di un enantiomero di interesse"

Titolare: ABIOTEN PHARMA S.p.A.



5

### DESCRIZIONE

\*\*\*\*\*

MI 2006A 000179

La presente invenzione concerne un procedimento per la risoluzione di miscele racemiche. Particolarmente essa è relativa ad un procedimento per la separazione di una miscela racemica di acidi o basi organiche mediante la formazione di un complesso diastereoisomerico di un agente risolvente e di un enantiomero di interesse attraverso la tecnica di separazione della mezza mole.

La separazione degli enantiomeri costituenti una miscela racema è ancora oggi uno dei metodi più importanti per l'ottenimento di composti in forma enantiomericamente pura. Fra questi, la risoluzione tradizionale mediante la formazione di composti diastereoisomerici costituisce una parte preponderante (a-Sheldon, R.A.; "Chirotecnology", Marcel Dekker, New York, 1993. b-Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J. (Editors); "Chirality in Industry", John Wiley, New York, 1992. c- Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J. (Editors); "Chirality in Industry II", John Wiley, New York, 1997).

Come è noto, secondo questo approccio i due enantiomeri della miscela racema vengono coniugati con un composto enantiomericamente puro, che agisce come agente risolvente, in quantità pari a una mole per mole di racemo, ottenendo una miscela di diastereoisomeri; i due diastereoisomeri possono essere separati sfruttando le loro diverse proprietà di solubilità. Dalla decomposizione di ciascuno dei due diastereoisomeri separati, i singoli enantiomeri vengono ottenuti in forma enantiomericamente pura insieme all'agente risolvente che può essere eventualmente riciclato.

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
N. ISCRIZIONE 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

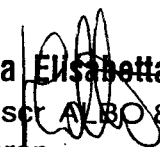
L'impiego efficiente di una risoluzione tradizionale è soggetto alla disponibilità di un agente risolvente appropriato. Questo deve dare con la miscela racema coniugati diastereoisomerici capaci di precipitare come fasi solide diastereoisomericamente pure. Inoltre, la differenza di solubilità fra i due coniugati diastereoisomerici deve essere sufficientemente elevata per consentire una resa elevata di un singolo diastereoisomero.

Una variante importante della risoluzione tradizionale è la risoluzione col "metodo della mezza mole" che differisce dalla risoluzione tradizionale per l'impiego del metodo della mezza mole per mole di composto racemo da risolvere (J.Jacques, A.Collet, S.H.Wilen "Enantiomers, racemates and resolutions", Wiley 1981).

Oltre al vantaggio di impiegare una quantità inferiore di agente risolvente, l'impiego di mezza mole di tale agente risolvente consente al limite di effettuare una precipitazione enantioselettiva dell'enantiomero che produce il diastereoisomero meno solubile, indipendentemente da quanto grande è la differenza di solubilità dei due diastereoisomeri, trasformando così la separazione degli enantiomeri nella separazione di due fasi: quella solida che contiene il coniugato meno solubile, e la soluzione contenente l'enantiomero non coniugato con l'agente risolvente.

Nella scelta o formulazione di un agente risolvente da impiegare in una particolare risoluzione, si tratti di una risoluzione tradizionale o di una in cui è adottato il "metodo della mezza mole", non esistono purtroppo criteri generali a cui far riferimento in modo sicuro.

Criteri razionali che possono servire da guida per la scelta dell'agente risolvente sono applicabili solo a determinate classi di composti; ad esempio, è stato visto che sostanze dotate di simmetria C<sub>2</sub> sono state risolte efficientemente con ausiliari chirali della stessa simmetria (Schanz, H.J.; Linseis, M.A.; Gilheany D.G. Tetrahedron : Asymmetry 2003, 14, 2763). Tale regola tuttavia non ha un valore assoluto e inoltre le sostanze

Dott.ssa  **ELISABETTA CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

interessanti dotate di tale simmetria costituiscono un numero esiguo.

Un diverso criterio per determinare gli agenti risolvanti (Kinbara, K.; Sakai, K.; Hashimoto, Y.; Nohira, H.; Saigo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7(6), 1539) è basato sulla selezione degli agenti risolvanti di modo che essi siano il più possibile isosterici con la sostanza da risolvere. Questo principio è stato applicato nella risoluzione di alfa-feniletilammine variamente sostituite in miscela racemica con acido mandelico. Si è  
5 mostrato che le ammine con sostituenti sull'anello venivano risolte più efficacemente con acidi mandelici con analoga sostituzione.

Purtroppo l'applicazione di tale principio richiederebbe la sintesi di un agente  
10 risolvante per ogni miscela racemica, il che sposterebbe, più che risolvere, il problema della separazione degli enantiomeri.

Esiste pertanto la necessità di incrementare il numero degli agenti risolvanti al fine di ampliare il campo di applicabilità della separazione di enantiomeri mediante la formazione di sali diastereoisomerici.

15 E' stato individuato un gruppo di agenti risolvanti, la cui struttura risulta dalla combinazione di tre elementi strutturali distinti: a) un centro chirale elaborabile da composti enantiomericamente puri disponibili commercialmente in ambedue le forme enantiomeriche e a basso costo; b) un gruppo funzionale (un gruppo acido o basico) capace di consentire la coniugazione con i componenti della miscela racemica; c) un  
20 raggruppamento capace di impartire cristallinità e di consentire la modulazione della solubilità dei coniugati diastereoisomerici.

Scopo della presente invenzione è pertanto determinare un gruppo di agenti risolvanti che permettano la separazione di enantiomeri di interesse.

Uno scopo ulteriore della presente invenzione è pertanto quello di fornire un  
25 procedimento per la risoluzione di miscele racemiche che permettano di ottenere

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

enantiomeri di interesse in elevata purezza.

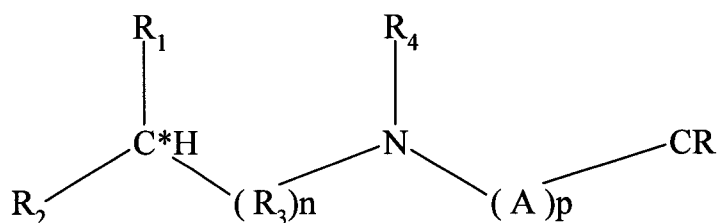
Gli scopi indicati più sopra sono stati raggiunti fornendo un procedimento per la risoluzione di miscele racemiche così come indicato in rivendicazione 1, il quale permette la formazione di un nuovo complesso diastereoisomerico dell'enantiomero di interesse così  
5 come indicato in rivendicazione 43.

Pertanto l'invenzione concerne un procedimento per la risoluzione di un composto in forma racemica comprendente le seguenti fasi:

- a) mettere a reagire un composto in forma racemica con un agente risolvente
- b) ottenere la formazione di un complesso diastereoisomerico di detto agente  
10 risolvente e di un enantiomero di interesse,

- c) separare l'enantiomero di interesse dal complesso diastereoisomerico ottenuto, caratterizzato dal fatto che

detto agente risolvente è un composto di formula I:



Formula I

in cui

C\* è un centro chirale

n è 0 o 1;

p è 0 o 1;

20 R<sub>1</sub> è un alchile C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> è scelto dal gruppo consistente in -COOH, -NH-, -NH<sub>2</sub>, fenile, CH<sub>2</sub>OH; o

R<sub>1</sub>, C\* e R<sub>2</sub> formano un anello azotato a cinque membri;

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

$R_3$  è scelto tra  $-C=O$  e  $-CH_2-$ ;

$R_4$  è idrogeno o  $-CH_2-$ ;

CR è un gruppo aromatico  $C_6-C_{12}$  facoltativamente sostituito con uno o più alogeni;

A è un sostituyente scelto dal gruppo consistente in  $-CH_2-$ ,  $-SO_2$  e  $-C=O$ ;

5 a condizione che

quando  $n$  è 0

$p=1$ ,  $R_1$  è un gruppo alchile  $C_1-C_3$ ,  $R_2$  è un sostituyente scelto dal gruppo consistente in  $CH_2OH$ , fenile,  $COOH$

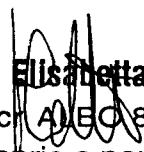
o  $R_1$ ,  $C^*$ , N e  $R_4$  formano un anello a 5 membri.

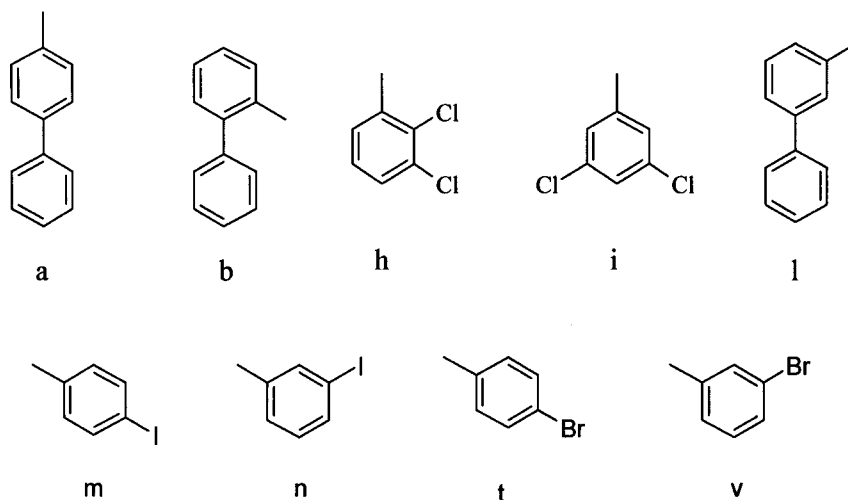
10 Sotto un ulteriore aspetto pertanto l'invenzione concerne un complesso diastereoisomerico di un enantiomero di interesse e di un agente risolvente consistente in un composto di formula I secondo la rivendicazione 43.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi della presente invenzione risulteranno dalla seguente descrizione dettagliata fatta in riferimento a esempi di realizzazione, dati a titolo  
15 esemplificativo e non limitativo e ad alcuni esempi di risoluzione di miscele racemiche mediante la tecnica della mezza mole.

Preferibilmente il gruppo CR è un residuo contenente il gruppo bifenile o fenile, sostituito con uno o più alogeni. Preferibilmente quando CR è un fenile sostituito con uno o più alogeni, esso è un fenile disostituito con cloro.

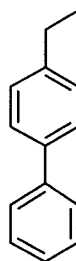
20 Preferibilmente il gruppo CR è un sostituyente scelto dal gruppo consistente in:

  
**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. AIECO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



Più preferibilmente CR è il residuo a, m, n, t e v.

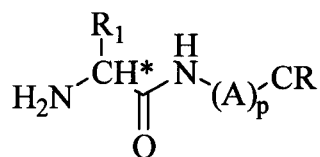
Secondo l'invenzione p può essere 0 o 1, quando p è 1, A è preferibilmente un gruppo metilenico  $-CH_2-$ . Ancor più preferibilmente quando A è un residuo metilenico, CR è un gruppo bifenile, cosicché all'atomo di azoto della formula I è legato un gruppo 4-fenilbenzile (c).



c

Preferibilmente  $R_1$  è metile o isopropile.

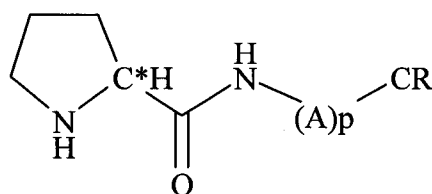
10 Secondo l'invenzione quando  $n=1$ ,  $R_3$  è preferibilmente CO,  $R_2$  è preferibilmente  $-NH_2$  ed  $R_4$  è idrogeno,



Formula II

oppure  $R_1$ , C\* e  $R_2$  formano un anello azotato a 5 membri ed  $R_4$  è idrogeno

Dott.ssa  CATTANEO  
N Isot. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

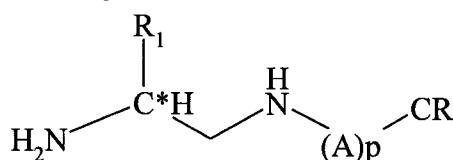


Formula III

dove R<sub>1</sub>, p, A e CR hanno il significato indicato in formula I.

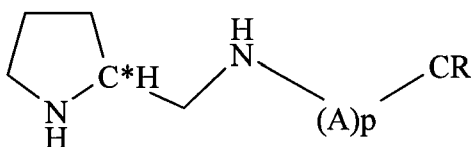
Alternativamente secondo l'invenzione quando n=1, R<sub>3</sub> è preferibilmente -CH<sub>2</sub>-,

- 5 R<sub>2</sub> è preferibilmente -NH<sub>2</sub> ed R<sub>4</sub> è idrogeno,



Formula IV

oppure R<sub>1</sub>, C\* e R<sub>2</sub> formano un anello azotato a 5 membri ed R<sub>4</sub> è idrogeno



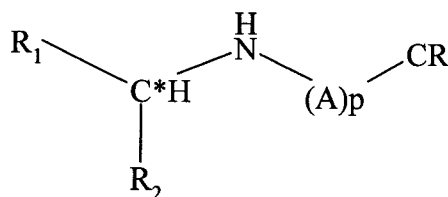
10

Formula V

dove p, A e CR hanno il significato indicato in formula I.


Secondo l'invenzione in una forma di realizzazione quando n=0, A è preferibilmente un residuo metilenico -CH<sub>2</sub>- o C=O, R<sub>4</sub> è idrogeno e CR è scelto da a,b, h,i,l,m,n,t e v.

- 15 R<sub>1</sub> può essere -CH<sub>3</sub> o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ed R<sub>2</sub> può essere CH<sub>2</sub>OH, fenile o COOH

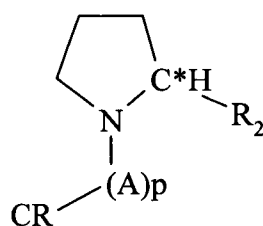


Formula VI

oppure R<sub>1</sub>, C\*, N e R<sub>4</sub> formano un anello a 5 membri

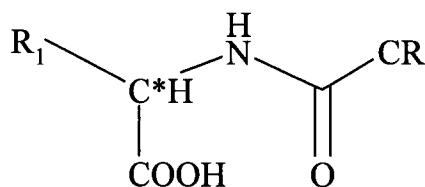
Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)





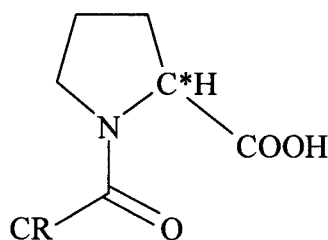
Formula VII.

Preferibilmente in questa forma di realizzazione quando  $n=0$ ,  $R_2$  è  $-\text{COOH}$  A è  $-\text{C}=\text{O}$ , CR è scelto da a,b, h,i,l, m,n,t e v e  $R_1$  può essere  $-\text{CH}_3$  o  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ :



Formula VIII

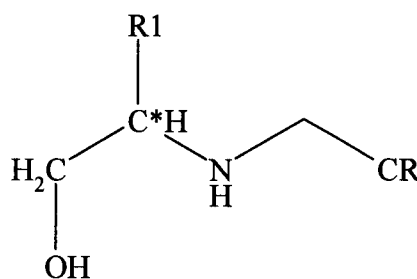
oppure  $R_1$ ,  $C^*$ , N e  $R_4$  formano un anello a 5 membri



Formula IX.

10 Più preferibilmente in questa forma di realizzazione CR è bifenile.

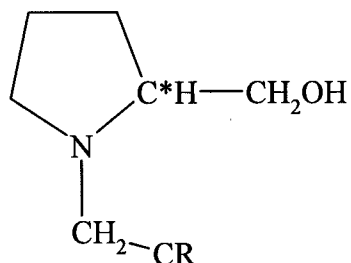
Preferibilmente in questa forma di realizzazione quando  $n=0$ ,  $R_2$  è  $\text{CH}_2\text{OH}$ , A è  $-\text{CH}_2$  e CR è scelto dal gruppo consistente in a, b, h, i, l, m, n, t, v ed  $R_1$  può essere  $-\text{CH}_3$  oppure  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$



Formula XII

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

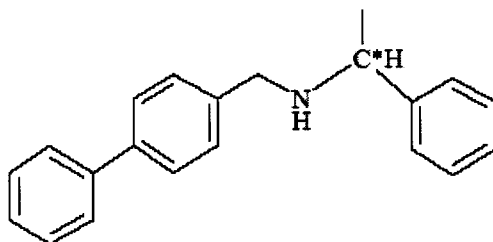
Oppure R1, C\*, N e R4 formano un anello a 5 membri



Formula XIII

Più preferibilmente in questa forma di realizzazione CR è bifenile.

- 5 In un aspetto ulteriore dell'invenzione, l'invenzione altresì concerne un nuovo composto di formula:



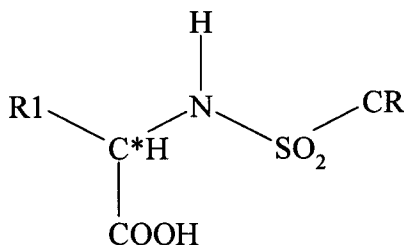
36a

N-(1-feniletil)-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]- ammina

che è una molecola di formula I in cui  $n = 0$ ,  $R_1 = -CH_3$ ,  $R_2 = \text{fenile}$ ,  $R_4 = H$ ,  $p = 1$  A

- 10  $= -CH_2-$ , CR = bifenile.

Secondo l'invenzione in una ancora ulteriore forma di realizzazione quando  $n=0$ ,  $R_2$  è preferibilmente  $-COOH$  ed A è preferibilmente  $-SO_2$ , CR è scelto da a, b, h, i, l, m, n, t e v, R1 può essere  $-CH_3$  o  $-C(CH_3)_2$

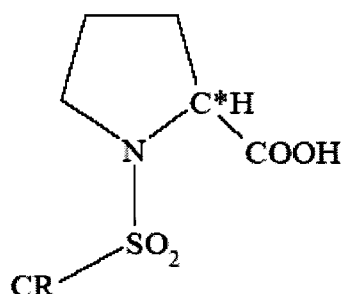


Formula X

- 15 oppure R1, C\*, N e R4 formano un anello a 5 membri

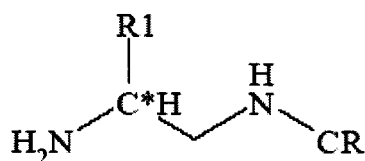
**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**

N. Iscr. ALBO 373 BM  
(in proprio e per gli altri)



Formula XI.

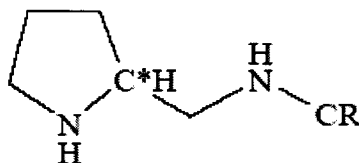
Secondo l'invenzione in una ancora ulteriore forma di realizzazione quando  $n=1$ ,  $R_3 = -CH_2-$ ,  $R_2 = NH_2$ ,  $p=0$ , CR è scelto dal gruppo consistente in a, b, h, i, l, m, n, t, v ad  $R_1$  può essere  $-CH_3$  oppure  $-C(CH_3)_2$ :



Formula XIV

5

oppure  $R_1$ ,  $C^*$ , N e  $R_4$  formano un anello a 5 membri

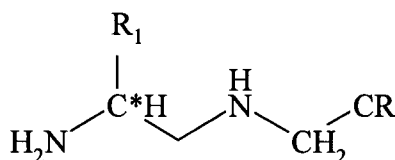


Formula XV

Più preferibilmente in questa forma di realizzazione CR è bifenile.

Secondo l'invenzione in una ulteriore forma di realizzazione quando  $n = 1$ ,  $R_3 = -CH_2-$ ,  $R_2 = -NH_2$ ,  $p = 1$ ,  $A = -CH_2$ , CR è scelto da a, b, h, i, l, m, n, t, v ed  $R_1$  può essere  $-CH_3$  oppure  $-C(CH_3)_2$ :

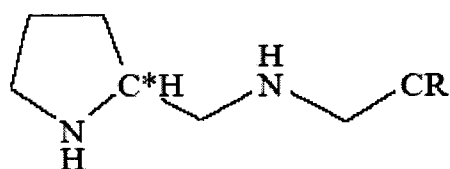
10



Formula XVI

oppure  $R_1$ ,  $C^*$ , N e  $R_4$  formano un anello a 5 membri

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

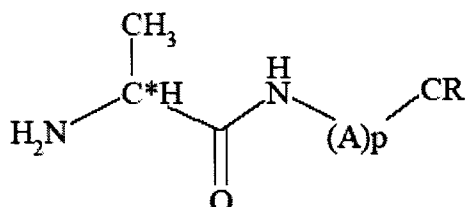


Formula XVII

Più preferibilmente in questa forma di realizzazione CR è bifenile.

Sotto un altro aspetto, l'invenzione pertanto concerne un diastereoisomero di un enantiomero di interesse e di un agente risolvente, che è un composto di formula II, in cui

5  $R_1$  è metile,  $p$  è 0 o 1, A è residuo metilenico e CR è un sostituyente 1a, b, h, i, l, m, n, t e v:



composti 33

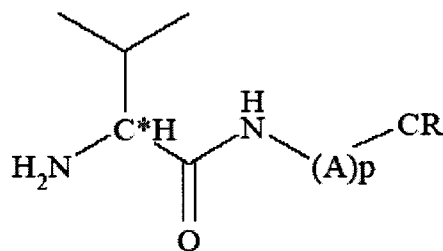
Preferibilmente l'agente risolvente è un composto 33 di formula:

- 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide (composto 33a);
- 10 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-2-il]-propionammide (composto 33b);
- 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-propionammide (composto 33c);
- 2-amino-N-[(2,3-diclorofenil)-1-il]-propionammide (composto 33h);
- 2-amino-N-[(3,5-diclorofenil)-1-il]-propionammide (composto 33i);
- 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-3-il]-propionammide (composto 33l);
- 15 2-amino-N-(4-iodo-fenil)-propionammide (composto 33m);
- 2-amino-N-(3-iodo-fenil)-propionammide (composto 33n);
- 2-amino-N-(4-bromo-fenil)-propionammide (composto 33t); e
- 2-amino-N-(3-bromo-fenil)-propionammide (composto 33v).

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, il diastereoisomero dell'invenzione è un  
20 complesso di un enantiomero di interesse e un agente risolvente che è un composto di

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

formula II in cui  $R_1 = -C(CH_3)_2$ ,  $p=0$  o  $1$ ,  $A = -CH_2$  e  $CR$  è scelto da  $a, b, h, i, l, m, n, t$  e  $v$ :

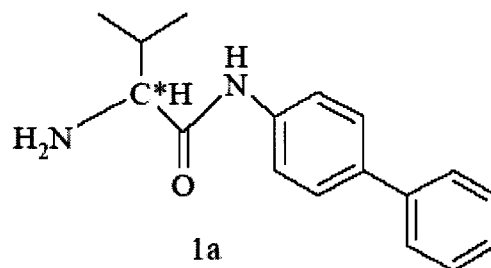


composti 1

Preferibilmente l'agente risolvente è un composto 1 di formula:

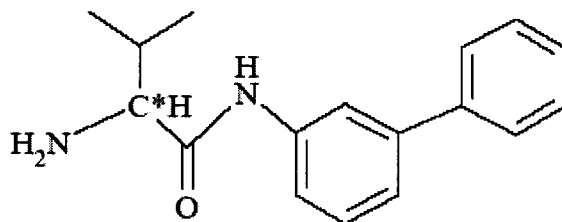
2-amino-3-metil-N-[(1, 1'-bifenil)-4-il]-butirramide (composto 1a);

5



1a

2-amino-3-metil-N-[(3,1'-bifenil)-4-il]-butirramide (composto 1l);

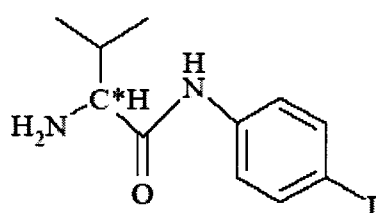


1l

2-amino-3-metil-N-(4-iodofenil)-butirramide (composto 1m);

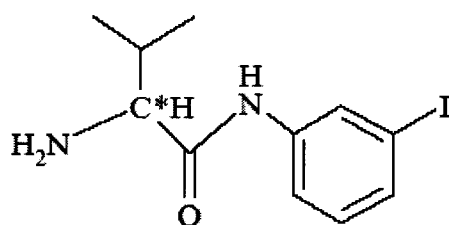
10

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873/BM  
(in proprio e per gli altri)



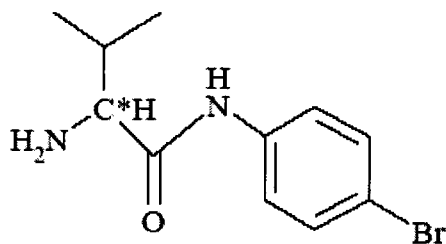
1m

2-amino-3-metil-N-(3-iodofenil)-butirramide (composto 1n);



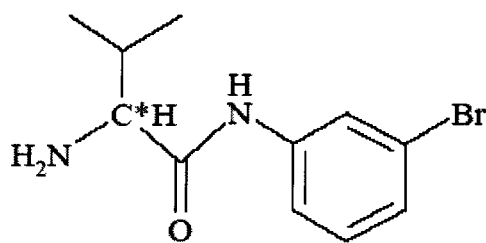
1n

5 2-amino-3-metil-N-(4-bromofenil)-butirramide (composto 1t);



1t

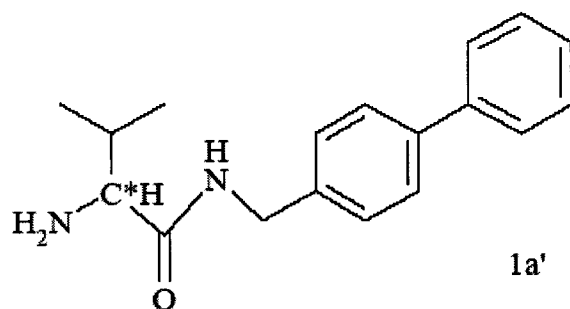
2-amino-3-metil-N-(3-bromofenil)-butirramide (composto 1v);



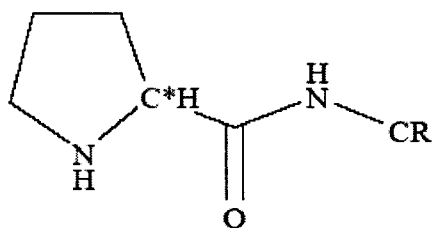
1v

2-amino-3-metil-N-[(1, 1'-bifenil)-4-ilmetil]-butirramide (composto 1a');

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

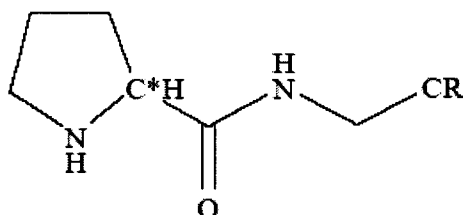


In un ulteriore aspetto dell'invenzione, il diastereoisomero dell'invenzione è un complesso di un enantiomero di interesse e di un agente risolvente, che è un composto di formula III, in cui  $R_1$ ,  $C^*$ ,  $N$  e  $R_2$  formano un anello azotato a 5 membri,  $CR$  è scelto dal gruppo consistente in a, b, h, i, l, m, n, t e v e  $p=0$



composti 3

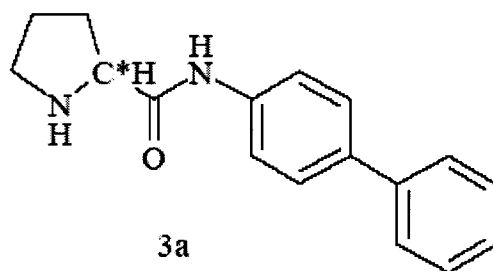
oppure alternativamente  $p=1$  e  $A=-CH_2$



composti 4

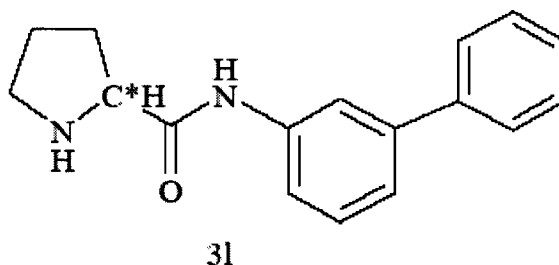
Preferibilmente l'agente risolvente è un composto 3 scelto dal gruppo consistente in:

10 [(1,1'-bifenil)-4-il]-ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 3a);

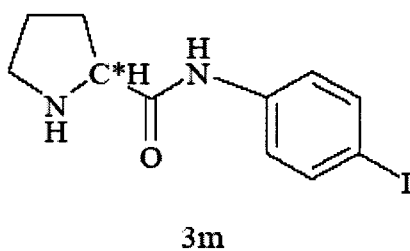


Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
 N Iscr ALBO 873 BM  
 (in proprio e per gli altri)

[(1,1'-bifenil)-3-il]-ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 3l);

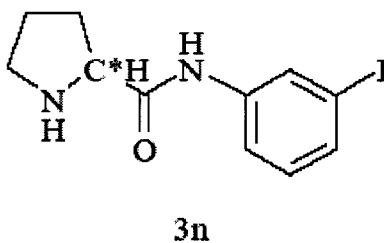


(4-iodofenil)-ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 3m);

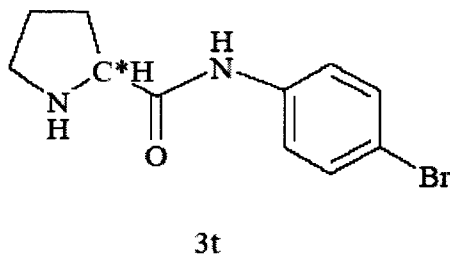


5

(3-iodofenil)-ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 3n);



(4-bromofenil)-ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 3t);

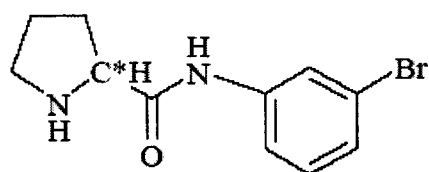


10

(3-bromofenil)-ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 3v);

Dott.ssa  **ELISABETTA CATTANEO**  
N. Iscr. Albo 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

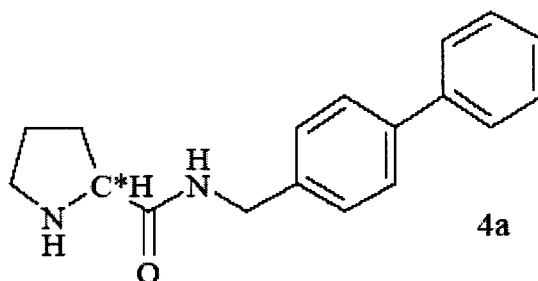




3v

Preferibilmente l'agente risolvente è un composto 4 di formula:

[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 4a);



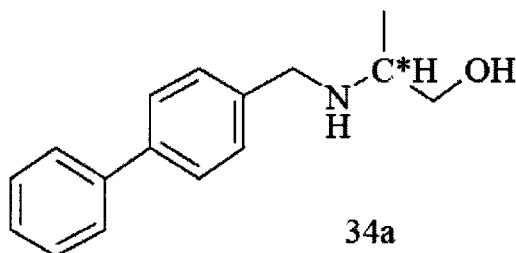
4a

- 5 In un ulteriore aspetto dell'invenzione, il diastereoisomero dell'invenzione è un complesso di un enantiomero di interesse e di un agente risolvente, che è un composto di formula XII o XIII, con  $R_2=CH_2OH$ ,  $p=1$  e  $A = -CH_2$ .

Preferibilmente tale agente risolvente sarà scelto dal gruppo consistente in:

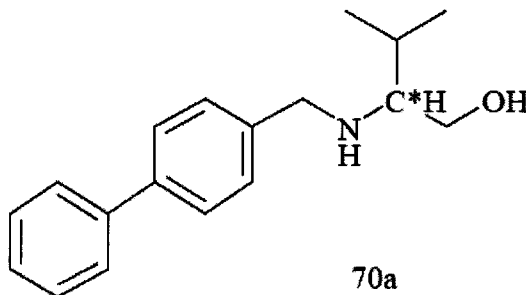
2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-propan-1-olo (composto 34a);

10



34a

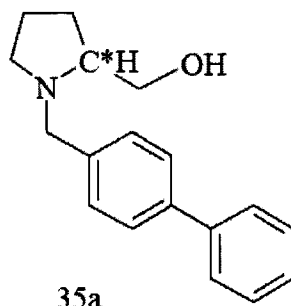
2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-3-metil-butan-1-olo (composto 70a);



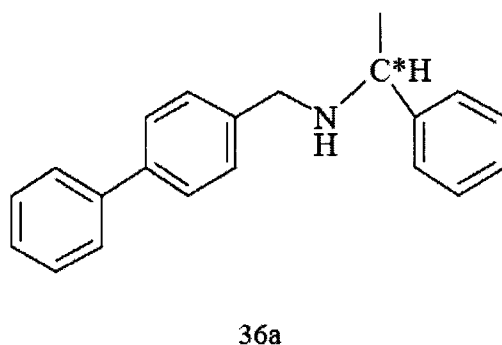
70a

Dott.ssa **Enrica CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

1-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-pirrolidin-2-il]-metanolo (composto 35a);

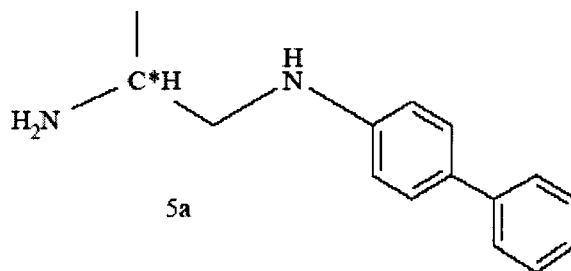


In un ulteriore aspetto dell'invenzione, il diastereoisomero dell'invenzione è un  
 5 complesso di un enantiomero di interesse e di un agente risolvente, che è un composto di  
 formula I, dove  $n=0$ ,  $R_1=-CH_3$ ,  $p=1$  ed  $A=-CH_2-$ . L'agente risolvente preferibilmente sarà:  
 N-(1-feniletil)-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammina (composto 36a);



In un ulteriore aspetto dell'invenzione, il diastereoisomero dell'invenzione è un  
 10 complesso di un enantiomero di interesse e di un agente risolvente, che è un composto di  
 formula XIV o XV. Tale agente risolvente preferibilmente sarà scelto dal gruppo  
 consistente in:

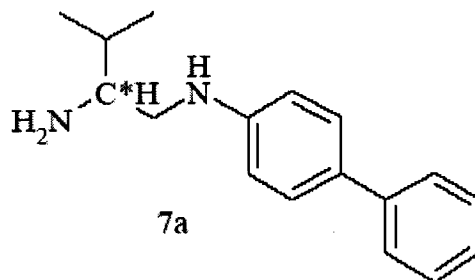
N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-metil-1,2-etilen-diammina (composto 5a);



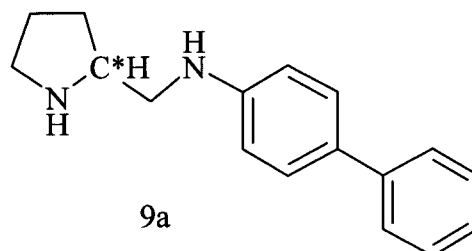
15

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
 N. Iscr. ALBO 873 BM  
 (in proprio e per gli altri)

N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-metil-1,2-butilen-diammina (composto 7a);

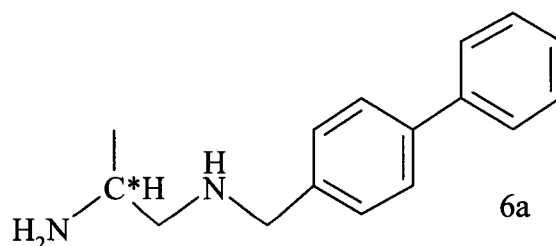


N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-aminometil-pirrolidina (composto 9a);



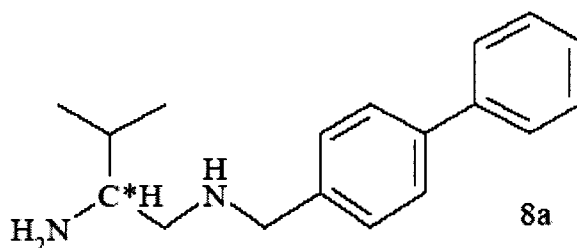
5            In un ulteriore aspetto dell'invenzione, il diastereoisomero dell'invenzione è un complesso dell'enantiomero di interesse e di un agente risolvente, che è un composto di Formula XVI o Formula XVII. Tale agente risolvente preferibilmente sarà scelto dal gruppo consistente in:

N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-metil-1,2-etilen-diammina (composto 6a)



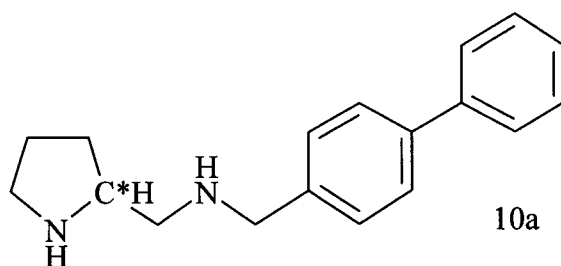
10

N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-3-metil-1,2-butilen-diammina (composto 8a);



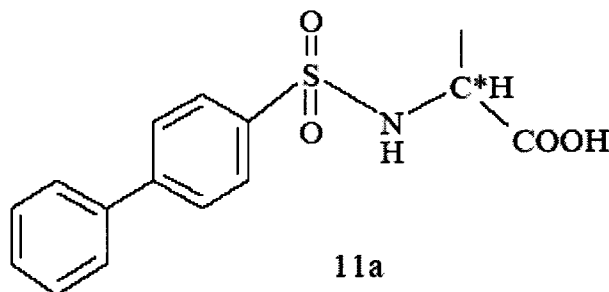
N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-aminometil-pirrolidina (composto 10a)

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

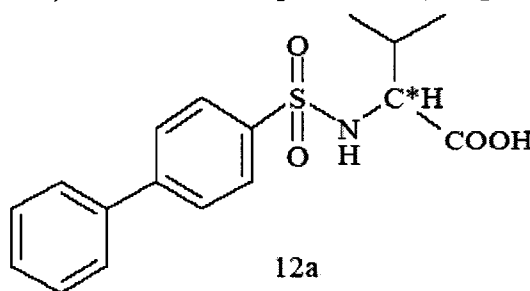


In un ulteriore aspetto dell'invenzione, il diastereoisomero dell'invenzione è un complesso dell'enantiomero di interesse e di un agente risolvente, che è un composto di formula X o XI, dove  $p=1$  e  $A=-SO_2$ . Tale agente risolvente sarà preferibilmente scelto dal gruppo consistente in:

acido 2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-propionico (composto 11a)

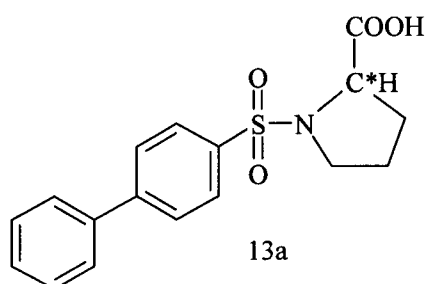


10 acido 3-metil-2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-butirrico (composto 12a)



acido 1-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonil]-pirrolidin-2-carbossilico (composto 13a);

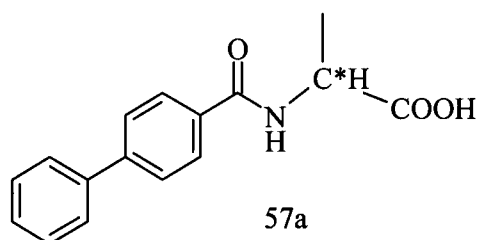
**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
 N. Iscr. ALBO 873 BM  
 (in proprio e per gli altri)



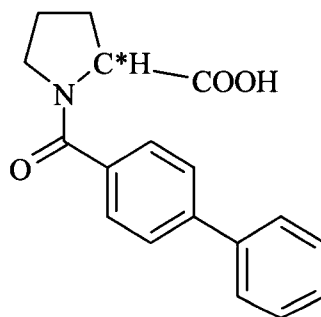
In un ulteriore aspetto dell'invenzione, il diastereoisomero dell'invenzione è un complesso di un enantiomero di interesse con un agente risolvente, che è un composto di formula VIII o IX, dove  $p=1$  ed  $A=-CO$ . Tale agente risolvente sarà preferibilmente scelto

5 dal gruppo consistente in:

acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-propionico (composto 57a)

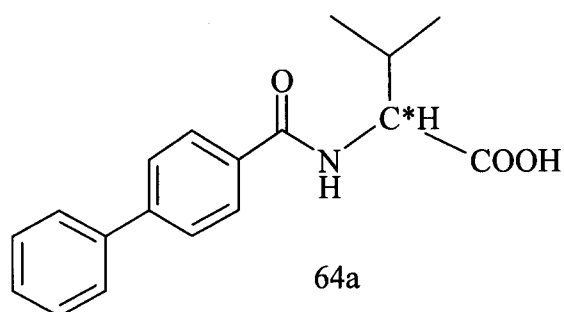


acido 2-[1-(1,1'-bifenil-4-carbonil)]-pirrolidin-carbossilico (composto 58a)



acido 3-metil-2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-butirrico (composto 64a)

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
 N. Iscr. ALBO 1573-BM  
 (in proprio e per gli altri)



Secondo la presente invenzione pertanto sono stati selezionati un gruppo di agenti  
 risolvanti così come indicato in rivendicazione 1 che sono in grado di formare composti  
 diastereoisomerici cristallini con enantiomeri di interesse così come indicato in  
 5 rivendicazione 43.

Senza voler essere legati ad alcuna teoria si ritiene che i composti indicati agiscano  
 come agenti risolvanti per la presenza nella struttura dei seguenti elementi: una fonte di  
 chiralità, una fonte di cristallinità, ossia un gruppo capace di impartire le desiderate  
 proprietà cristalline, e un gruppo funzionale in grado di stabilire un legame ionico con la  
 10 specie da risolvere.

Come fonte di cristallinità sono stati scelti gruppi aromatici di varia estensione,  
 orientazione e libertà conformazionale che, tramite interazioni di tipo  $\pi$ - $\pi$ , possono  
 stabilizzare la struttura del solido e modularne le proprietà di solubilità nelle miscele  
 necessarie per far avvenire la cristallizzazione sotto controllo termodinamico.

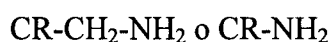
15 Come fonte di chiralità sono stati scelti preferibilmente gli amminoacidi naturali.  
 Gli amminoacidi sono fra le sostanze meno costose reperibili sul mercato nelle due forme  
 enantiomeriche; essi forniscono un centro chirale in cui uno dei sostituenti può variare in  
 un ampio intervallo di polarità e di ingombro sterico, a beneficio di un'ampia possibilità di  
 riconoscimento chirale. Presentano inoltre due gruppi funzionali impiegabili, in forma  
 20 diretta o modificata, rispettivamente per l'introduzione del raggruppamento incaricato di  
 modulare le proprietà di solubilità e di cristallinità e per la formazione del legame con il

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
 N. Iscr. AUBO 873-BM  
 (in proprio e per gli altri)

composto racemo da risolvere.

Preferibilmente l'invenzione concerne un procedimento in cui il complesso diastereoisomerico è formato tra un enantiomero di interesse e un agente risolvente, che è un composto formula I, in cui  $n=1$ ,  $R_3=CO$ ,  $R_4$  è idrogeno ed  $R_2$  è  $NH_2$  (composti di formula II) o  $R_1$ ,  $C^*$  e  $R_2$  fanno parte di un anello azotato a 5 membri ed  $R_4$  è idrogeno (composti di formula III) secondo la rivendicazione 10.

Per la preparazione di tali composti sono state impiegate le ammine  $CR-NH_2$  e  $CR-A-NH_2$ , dove A è un gruppo metilenico:



10 dove CR è scelto dal gruppo consistente in a,b,h,i,l,m,n,t e v,

preparate secondo i metodi noti nella sintesi organica, qualora non presenti in commercio.

Specificatamente per le ammine contenenti i sostituenti  $CR=a,b,h,i,l,m,n,t$  e v indicati più sopra:

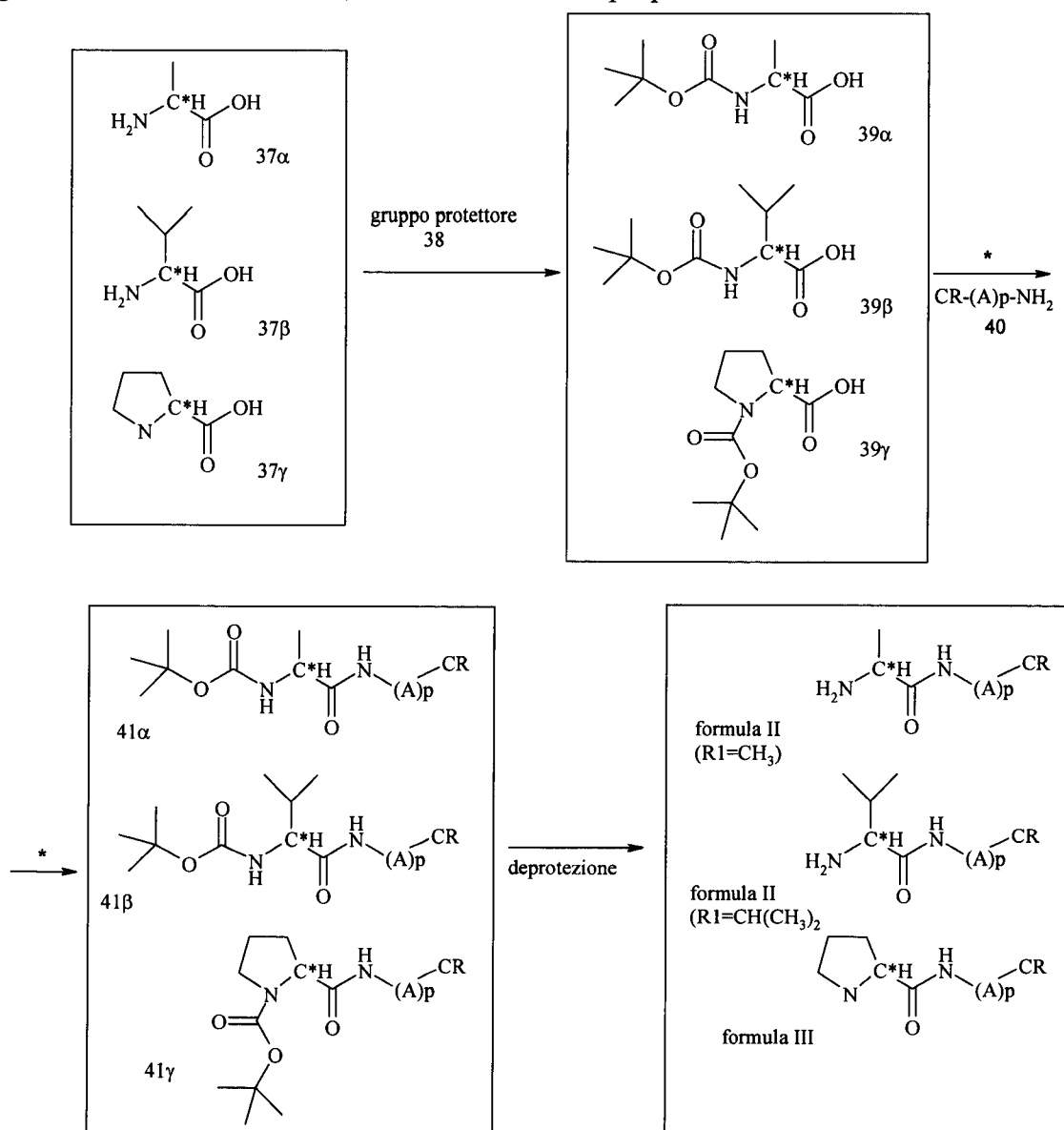
- 15 - le ammine 40b,40h,40i,40m,40n,40t e 40v rispettivamente del  $CR=b,h,i,m,n,t,v$  erano disponibili commercialmente;
- la ammine 40a, rispettivamente del  $CR=a$ , è stata preparata dal rispettivo bifenile per nitrurazione seguita da riduzione.
- la ammina 40l è stata sintetizzata con resa quantitativa e in forma chimicamente pura per condensazione palladio-catalizzata (reazione di Suzuki) dell'acido  
20 fenilboronico con la 3-bromoanilina
- la ammina  $CR-CH_2-NH_2$ , 40c, è stata sintetizzata a partire dal cloruro dell'acido bifenilcarbossilico per riduzione della corrispondente ammidine nell'ammina desiderata.

Facendo quindi riferimento allo schema di reazione SCHEMA 1 più sotto riportato, gli agenti risolventi per la formazione dei diastereoisomeri dell'invenzione così come  
25 indicato in rivendicazione 10 possono essere ottenuti partendo da una molecola di

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N Iscr ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

amminoacido, per esempio rispettivamente di alanina, valina, prolina di formula 37 $\alpha$ , 37 $\beta$  e 37 $\gamma$ , che viene protetta al gruppo amminico con un gruppo protettore 38, ad esempio con di-*t*-butildicarbonato, e quindi condensata con l'ammina CR-(A)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, in cui se p=1 A= -CH<sub>2</sub> e CR è un sostituito a,b,h,i,l,m,n,t,v in presenza di adatti solventi, preferibilmente dopo attivazione con i-butilcloroformiato e N-metilmorfolina.

Il derivato di formula 41 $\alpha$ , 41 $\beta$ , 41 $\gamma$  protetto viene quindi deproteetto per ottenere gli agenti risolvanti di formula II, in cui R1 è metile o propile e di formula III



SCHEMA1



da una molecola di bromoanilide di formula rispettivamente 41 $\alpha$ , 41 $\beta$  e 41 $\gamma$  in cui p=0 e CR = 4-Bromofenile e protetta con di-t-butildicarbonato (BOC). Le bromo anilidi protette possono essere convertite nei derivati 4-amminobifenile, rispettivamente di formula 33a, 1a e 3a per reazione di cross-coupling con l'acido fenilboronico in presenza di catalizzatore di palladio (reazione di Suzuki), seguita da deprotezione.

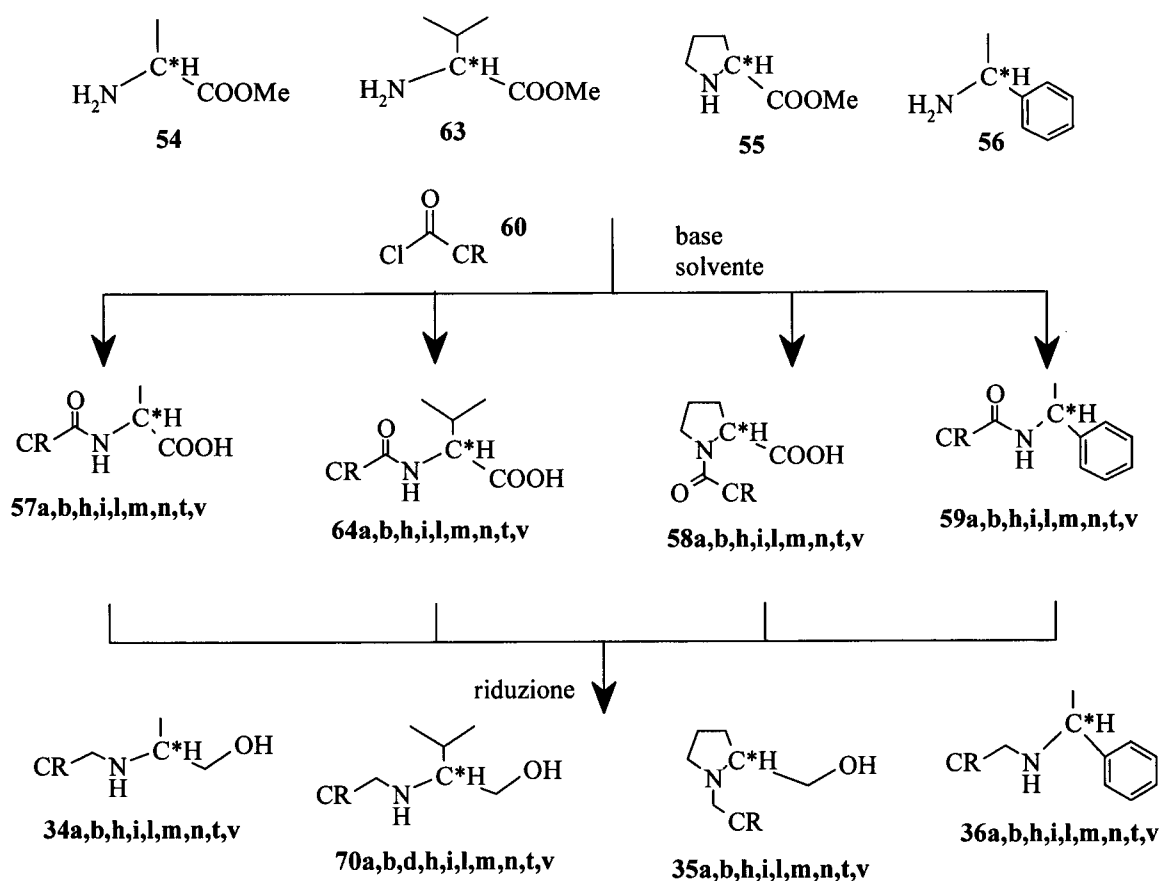
Alternativamente nel procedimento secondo l'invenzione l'agente risolvente, in cui n=1, è preferibilmente un composto in cui R<sub>3</sub>= -CH<sub>2</sub>-, R<sub>4</sub> è idrogeno ed R<sub>2</sub> è NH<sub>2</sub> (composti di formula IV) o R<sub>1</sub>, C\* e R<sub>2</sub> fanno parte di un anello azotato a 5 membri ed R<sub>4</sub> è idrogeno (composti di formula V) secondo la rivendicazione 11.

10 Tali composti possono essere ottenuti dai composti sintetizzati secondo lo schema di reazione SCHEMA 1 mediante riduzione con il complesso BH<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S.

L'invenzione concerne altresì la formazione di diastereoisomeri in cui l'agente risolvente è un composto di formula I in cui n=0, A è un residuo metilenico -CH<sub>2</sub>- o C=O ed R<sub>1</sub> è CH<sub>3</sub>, o CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> è CH<sub>2</sub>OH, fenile o COOH (composti di formula VI) oppure  
15 R<sub>1</sub>, C\*, N ed R<sub>4</sub> formano un anello 5 membri (composti di formula VII) secondo la rivendicazione 16.

Tali agenti risolventi vengono ottenuti secondo lo SCHEMA 2 più sotto riportato. I composti ottenuti sono quelli di formula VI e VII, e quando A è un residuo C=O e R<sub>2</sub> è COOH i composti di formula VIII e IX. Specificatamente la alanina metilestere 54, la  
20 valina metilestere 63, la prolina metilestere 55 e la feniletilammina 56 vengono condensate in presenza di adatti solventi con CR-CO-Cl, dove CR è un residuo a,b,h,i,l,m,n,t e v. I prodotti ottenuti vengono quindi ridotti agli amminoalcol o ai composti di formula generale VI con il complesso BH<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S.

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



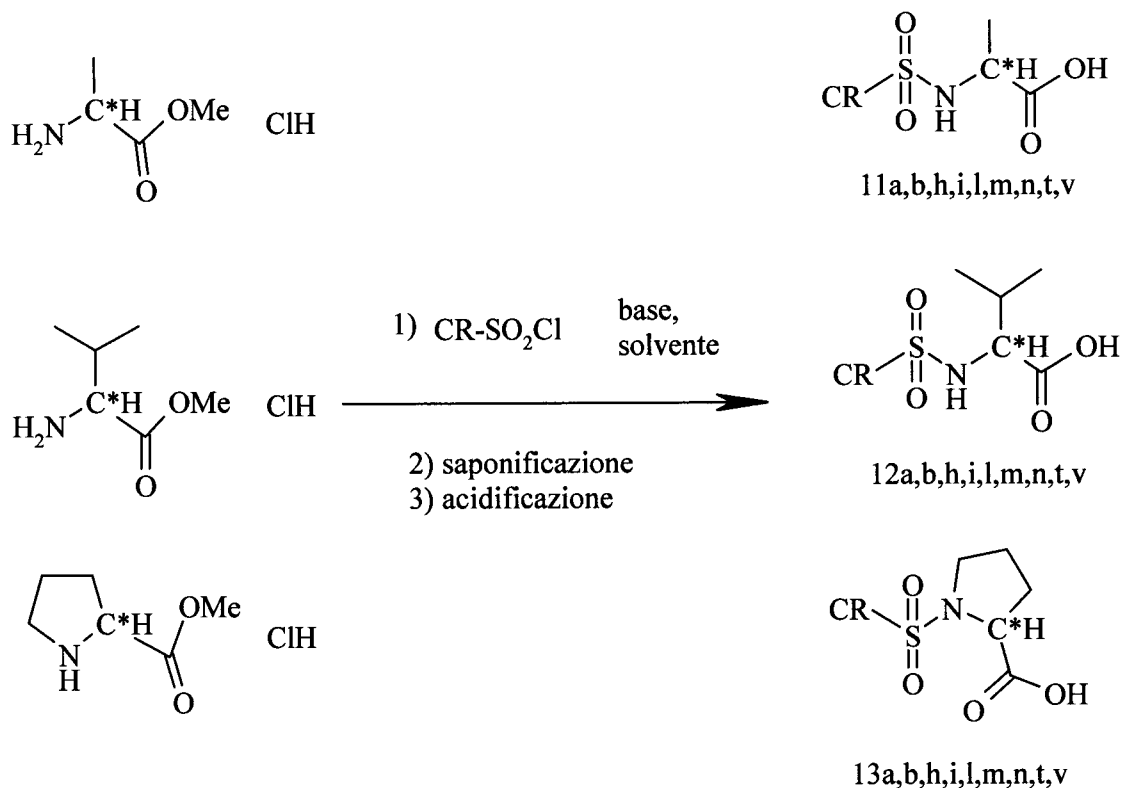
SCHEMA 2

In particolare quando CR è il sostituito a è stato preparato il composto 36a secondo la rivendicazione 17.

5 L'invenzione concerne altresì diastereoisomeri in cui l'agente risolvente è un composto di formula I in cui  $n=0$ , A è un residuo  $-\text{SO}_2$ ,  $\text{R}_2$  è  $\text{COOH}$ , ed  $\text{R}_1$  è  $\text{CH}_3$  o  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , (composti di formula X, in cui  $\text{R}_4$  è H) oppure  $\text{R}_1$ ,  $\text{C}^*$ , N ed  $\text{R}_4$  formano un anello 5 membri (composti di formula XI, in cui  $\text{R}_4$  è  $-\text{CH}_2-$ ) secondo la rivendicazione 22.

10 Tali composti vengono ottenuti secondo lo SCHEMA 3, più sotto riportato. Specificatamente la alanina metil estere cloridrato, la valina metil estere cloridrato e la prolina metilestere cloridrato vengono condensate con un cloruro di solfonile in un opportuno solvente, quindi saponificate e idrolizzate ai composti di formula X e XI.

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
 N. Iscr. ALBO 873 BM  
 (in proprio e per gli altri)



SCHEMA 3

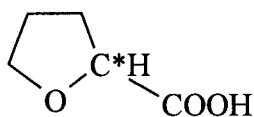
Il procedimento secondo l'invenzione e i complessi diastereoisomerici secondo l'invenzione, formati da un enantiomero di interesse e da un agente risolvente secondo formula I, è adatto alla separazione di miscele racemiche.

Preferibilmente il rapporto molare tra l'agente risolvente e la miscela racemica è minore o uguale a 1:2, ancor più preferibilmente è uguale a 1:2.

Secondo l'invenzione i composti racemici del procedimento possono essere sia acidi che basici.

In particolare secondo la presente invenzione è stato possibile risolvere l'acido 2-tetraidrofurancarbossilico secondo la rivendicazione 32.

L'acido (*R*)-tetraidrofuran-2-carbossilico (THFC)

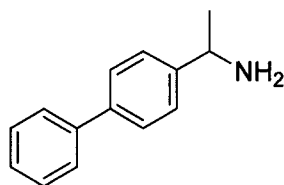


(*R*)-THCF 25

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iser ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

è una molecola di grande importanza in ambito chimico-farmaceutico. La sua struttura è incorporata in diversi farmaci quali ad esempio il *Fuopenem*, un beta-lattame non naturale con attività antibiotica e il *Terazosin*, un antiipertensivo. Il suo alcool corrispondente è inoltre presente nella struttura della *Furnidipine*, un potente inibitore del canale del calcio, utile farmaco nella prevenzione e nel trattamento di numerose patologie ischemiche cardiache. Fino ad oggi l'acido è stato ottenuto in forma enantiomericamente pura (e.e: 97,7%) mediante risoluzione con brucina. La resa chimica della risoluzione è tuttavia scadente (12%). A livello industriale il THFC è stato ottenuto con risoluzione cinetica enzimatica. Benché gli eccessi enantiomerici siano elevati con tale tecnica, le rese sono ancora piuttosto basse (al massimo 36%). Come sarà evidente dalla parte sperimentale che segue, secondo l'invenzione il diastereoisomero con l'acido (*R*)-tetraidrofuran-2-carbossilico può essere ottenuto con rese dell'85% ed eccesso enantiomerico del 95%.

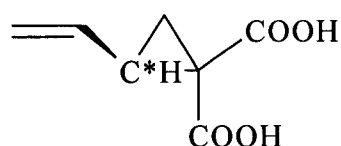
Il procedimento secondo l'invenzione è stato altresì impiegato per la risoluzione della 1-(1,1'-bifenil-4-il)-etil ammina così come recitato nella rivendicazione 35.



Tale ammina è un fenilogo della feniletilammina, uno degli agenti risolventi più diffusamente utilizzati. Come sarà evidente dalla parte sperimentale che segue, secondo l'invenzione il diastereoisomero con l'(*R*)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-etil ammina può essere ottenuto con rese dell'76% ed eccesso enantiomerico del 100%.

Un altro enantiomero di interesse separato con gli agenti risolventi dell'invenzione dalla miscela racemica è l'acido (*D*)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico (*Q*)

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



Q

L'acido 2-vinil-ciclopropano-1,1-bicarbossilico Q è stato usato come precursore di un aminoacido ciclico, in particolare dell'acido 2-vinil-1-ammino-ciclopropanocarbossilico che è presente in numerosi oligopeptidi di interesse farmaceutico. Sono noti infatti molti impieghi di tale acido come descritto in a) Goudreau, N.; Cameron, D. R.; Bonneau, P.; Gorys, V.; Plouffe, C.; Poirier, M.; La marre, D.; Llianas-Brunet, M. Journal of Medicinal Chemistry, 47, 2004, 123; b) nella domanda internazionale, numero di pubblicazione WO 2002060926, Cativiela, C.; Diaz-de-villages, M. D. Tetrahedron asymmetry, 11, 2000, 645); c) Beaulieu, P.L.; Gillard, J.; Bailey, M.D.; Boucher, C.; Duceppe, J.S.; Simoneau, B.; Wang, X.J.; Zhang, L.; Grozinger, K.; Houpis, I.; Farina, V.; Heimroth, H.; Krueger, T.; Schnaubelt, J.; J.Org. Chem. 2005, 70, 5869. Il biacido è altresì stato descritto come sintone chirale per la sintesi enantioselettiva dell'estrone (Quinkert, G.; Schwartz, U.; Stark, H.; Weber, W. D.; Adam, F.; Baier, H.; Frank, G.; Duerner, G.; Liebigs Annalen der Chemie, 11, 1982, 1999) e di derivati del 5-vinil-2-pirrolidinone, noto anche come inibitore della GABA-transaminasi: Gittos, M. W.; Gerard, J. BE 873766 19790516) o ancora per la sintesi di 2-oxo-3-ossabicyclo[3,1,0]esan-1-carbossammidi e -ammine (intermedi di sintesi di altri composti interessanti Kleemis, W. Ger.Offen., 1997 DE 19600034).

Pertanto l'invenzione concerne altresì la risoluzione dell'acido dicarbossilico Q secondo la rivendicazione 37.

L'enantiomero di interesse, ossia l'enantiomero Q, una volta ottenuto dal procedimento di separazione secondo l'invenzione, può essere riportato in soluzione basica, acidificato ed estratto da fase organica, ad esempio da etere e quindi convertito

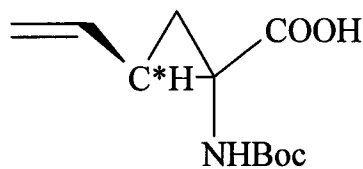
**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 373 BM  
(in proprio e per gli altri)

nell'amminoacido quaternario di interesse farmaceutico.

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, pertanto viene fornito un procedimento per la conversione dell'enantiomero destrogiro Q nell'amminoacido quaternario ammino protetto ossia l'acido (D)-2-vinil-1-ammino-ciclopropan carbossilico ammino-protetto secondo la rivendicazione 79. Tale procedimento dell'invenzione comprende le fasi di:

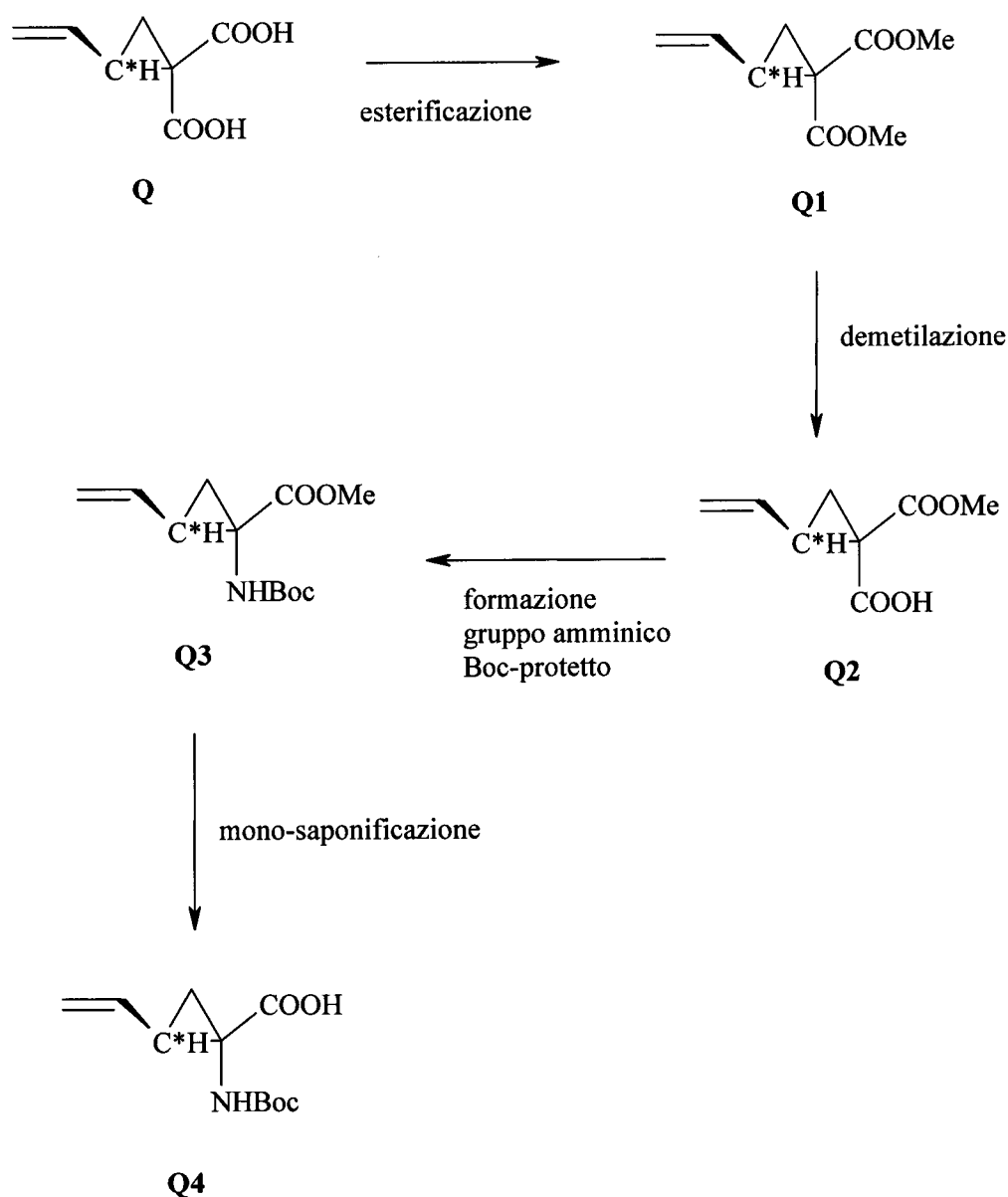
- i) esterificare un gruppo carbossilico dell'acido (D)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico;
- ii)- trasformare in amminoacido metil-estere ammino-protetto;
- iii)- liberare il gruppo acido ed ottenere l'acido (D)-2-vinil-1-ammino-ciclopropan carbossilico ammino-protetto.

Facendo riferimento allo Schema 4 più sotto la fase i) prevede due sottofasi: la prima consiste in una esterificazione dei gruppi carbossilici dell'acido (D)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico Q per dare il composto Q1 e la seconda consiste nella demetilazione di uno dei due gruppi esterei, per esempio mediante impiego di 1 equivalente di KOH in presenza di metanolo acquoso, ottenendo in questo modo il composto Q2; la fase ii) del procedimento di preparazione dell'amminoacido di interesse consiste nella trasformazione del gruppo carbossilico di Q2 nel gruppo amminico protetto, per esempio mediante la reazione del composto Q2 con trietilammina, successiva reazione con isobutil cloroformiato e, in seguito, con un'azide alcalina, per ottenere il composto Q3. La fase iii) consiste nella liberazione del gruppo acido per dare l'amminoacido Boc-protetto di interesse Q4:




Q4

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

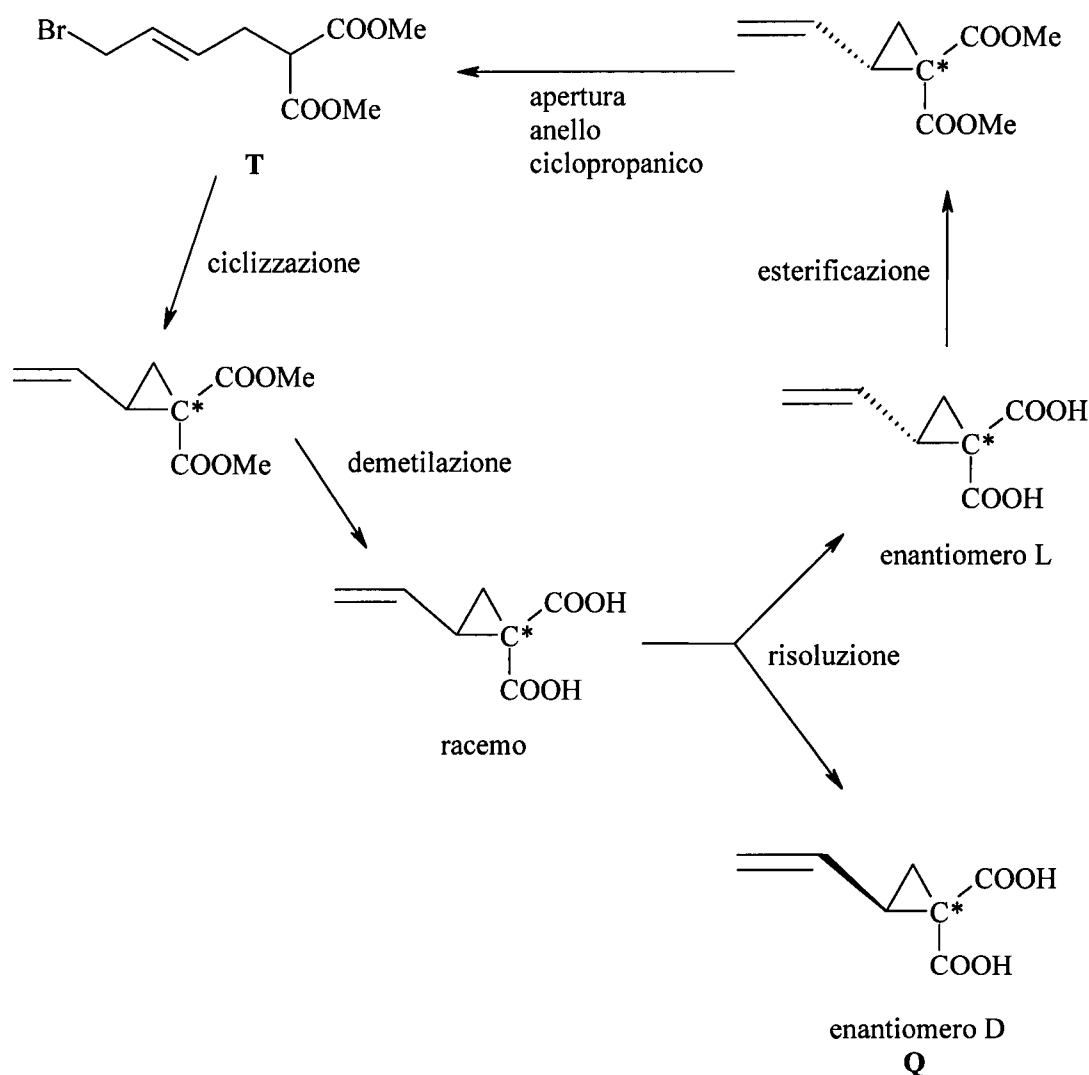


SCHEMA 4

Secondo un aspetto vantaggioso dell'invenzione l'enantiomero non di interesse separato mediante la risoluzione dell'invenzione può essere recuperato. In particolare  
 5 l'enantiomero levogiro L-2-vinil-ciclopropano-1,1-bicarbossilico può essere recuperato e racemizzato al racemo 2-vinil-ciclopropano-1,1-bicarbossilico secondo quanto indicato in rivendicazione 81, dal quale può essere ottenuto l'enantiomero Q destrogiro di interesse mediante la risoluzione dell'invenzione. Specificatamente e facendo riferimento allo Schema 5, i gruppi carbossilici dell'enantiomero L vengono entrambi esterificati e l'anello

Dott.ssa  CATTANEO  
 N Iscr. A.D. 0873 BM  
 (in proprio e per gli altri)

del ciclopropano viene aperto mediante opportuno trattamento, per esempio mediante acido bromidrico e acido acetico, producendo il composto T. Tale composto viene quindi nuovamente ciclizzato ottenendo il diestere racemo dell'acido 2-vinil-ciclopropano-1,1-bicarbossilico esterificato, che liberato dei gruppi esterei produce il racemo di interesse, il quale sottoposto a risoluzione fornisce l'enantiomero Q.



SCHEMA 5

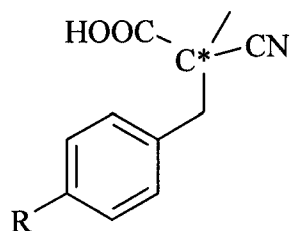
Sotto un altro aspetto l'invenzione concerne la separazione dell'enantiomero levogiro dell'acido 3-fenil-2-cian-2-metil-propionico, facoltativamente sostituito nella posizione para del fenile con un atomo di bromo. Tale enantiomero levogiro può

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
 N. Iscr. ALBO 873 BM  
 (in proprio e per gli altri)



vantaggiosamente essere separato dal racemo 3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico secondo l'invenzione e così come indicato nella rivendicazione 40.

L'enantiomero levogiro dell'acido 3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico di formula



5 in cui R può essere idrogeno o bromo, una volta risolto, può convenientemente essere convertito stereospecificamente in aminoacidi quaternari, che possono essere impiegati come componenti non proteinogenici in un numero di oligopeptidi di caratteristiche funzionali particolari, come descritto in Cativiela, C.; Diaz-de-villages, M. D. *Tetrahedron Asymmetry*, 9, 1998, 3517; Achard, D.; Jimonet, P.; Mailliet, P.; Sabuco, J. F.,  
10 WO2001009127; Kelly, T. A., Bormann, B. G., Frye, L. L., Wu J. P., US6355664; Kelly, T. A., Bormann B. G., Frye, L. L., Wu J. P., WO9839303 o ancora come componenti di sostanze non peptidiche, quali ad esempio l'idantoina ad attività antinfiammatoria Birt-377 (Yee N., Nummy L. J., Frutos R. P., Song J. J., Napolitano E., Byrne D. P., Jones P. J., Farina V., *Tetrahedron Asymmetry*, 14, 2003, 3495).

15 La risoluzione del derivato malonitrilico in miscela racema più sopra rappresentato e la conversione degli enantiomeri ottenuti negli amminoacidi quaternari di interesse sono state recentemente descritte in Badorrey, R.; Cavitiviela, C.; Diaz-de-Villegas, M.D.; Gálvez, J.A. *Tetrahedron Asymmetry*, 14, 2003, 2201.

20 Secondo tale metodo il derivato malonitrilico racemo è stato separato mediante risoluzione tradizionale nei suoi due enantiomeri. L'agente di separazione impiegato era specificamente la norefedrina chirale e dal diastereoisomero ottenuto, l'enantiomero levogiro è stato separato in resa del 41% dopo determinazione della composizione del diastereoisomero con spettroscopia NMR e ricristallizzazione in adatto solvente. Secondo

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

tale metodo i due enantiomeri ottenuti sono stati convertiti nell'amminoacido di interesse attraverso metodi tradizionali di sintesi organica.

L'impiego della (1R,2S)-(-)-norefedrina, quale ausiliario chirale della risoluzione, è tuttavia soggetto ad alcune restrizioni di tipo legale. Infatti la norefedrina o  
5 fenilpropanolamina appartiene alla classe delle sostanze stupefacenti ed è pertanto stata sottoposta agli obblighi di registrazione e a specifiche modalità di dispensazione tipiche delle sostanze stupefacenti.

Con il procedimento secondo la presente invenzione è stato possibile risolvere il derivato malonitrilico in elevato eccesso enantiomerico.

10 Vantaggiosamente secondo l'invenzione, l'enantiomero separato secondo l'invenzione, facoltativamente sostituito in posizione para con un atomo di bromo, può essere convertito in amminoacidi quaternari di interesse mediante metodi di sintesi organica. Secondo il procedimento qui impiegato, una volta che l'enantiomero levogiro è stato separato, esso viene trattato in ambiente basico per convertire il gruppo nitrilico in un  
15 gruppo ammidico, quindi segue un trattamento acido ed estrazione da fase organica, degradazione e apertura dell'anello in ambiente acido ed isolamento del composto amminoacidico risultante.

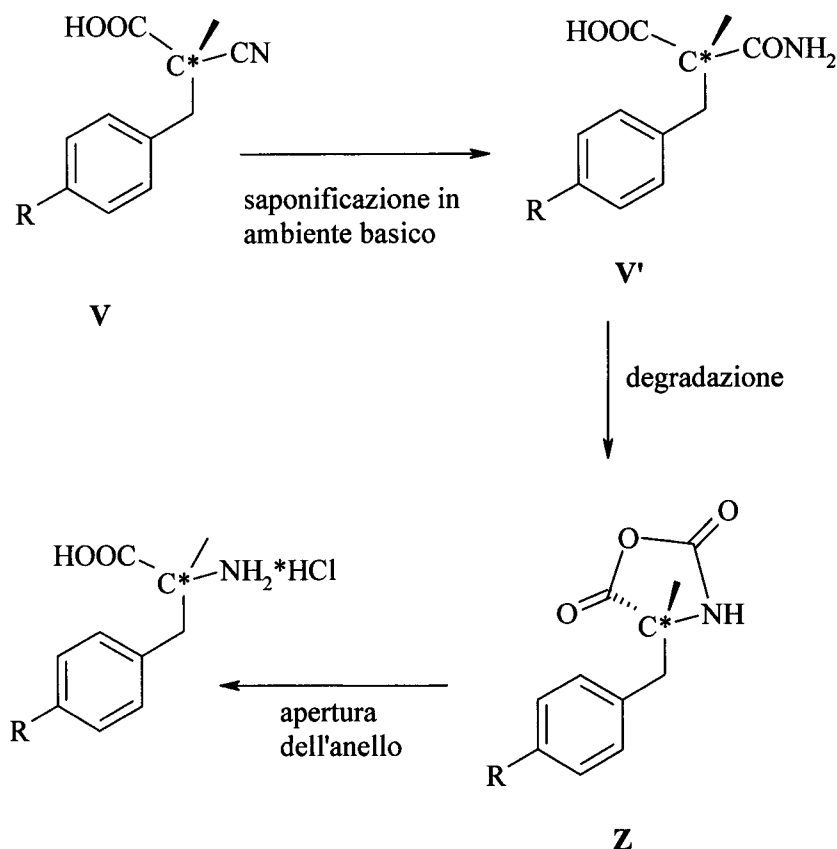
Facendo riferimento alla SCHEMA 6 più sotto, il composto levogiro V ((L)-3-(4-*sost*)-ciano-2-metil-propionico in cui *sost* può essere un atomo di idrogeno o di bromo),  
20 viene trattato con perossido di idrogeno in ambiente basico, ad esempio in presenza di NaOH, e, successivamente trattato con HCl, per ottenere l'ammide V', la quale viene estratta da fase organica, ad esempio da diclorometano.

Il composto V' viene quindi dissolto in un solvente e trattato con iodobenzene diacetato, che ne provoca la degradazione al composto eterociclico a cinque membri Z.

25 Il composto Z viene quindi portato in soluzione acida a riflusso e dopo separazione

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N Iscr ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

con diclorometano, la fase acquosa conteneva il prodotto di interesse, ossia l'amminoacido quaternario acido 2-amino-2-metil-3-fenilpropionico. Quest'ultimo viene isolato in forma di sale, preferibilmente come cloridrato.



SCHEMA 6

Secondo un aspetto vantaggioso dell'invenzione l'enantiomero non di interesse separato mediante la risoluzione dell'invenzione, e facoltativamente sostituito in posizione para del fenile con un atomo di bromo, può essere recuperato. In particolare l'enantiomero destrogiro dell'acido 3-(4-sost-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico può essere recuperato e racemizzato al racemo 3-(4-sost-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico secondo quanto indicato in rivendicazione 83, dal quale può essere ottenuto l'enantiomero levogiro di interesse mediante la risoluzione dell'invenzione.

Tale ciclo di ripristino del composto malonitrilico, precursore del procedimento dell'invenzione, comprende le fasi di:

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

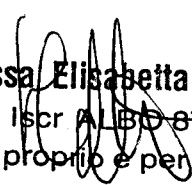
- decarbossilazione dell'enantiomero destrogiro (D)-3-(4-*sost*-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico;

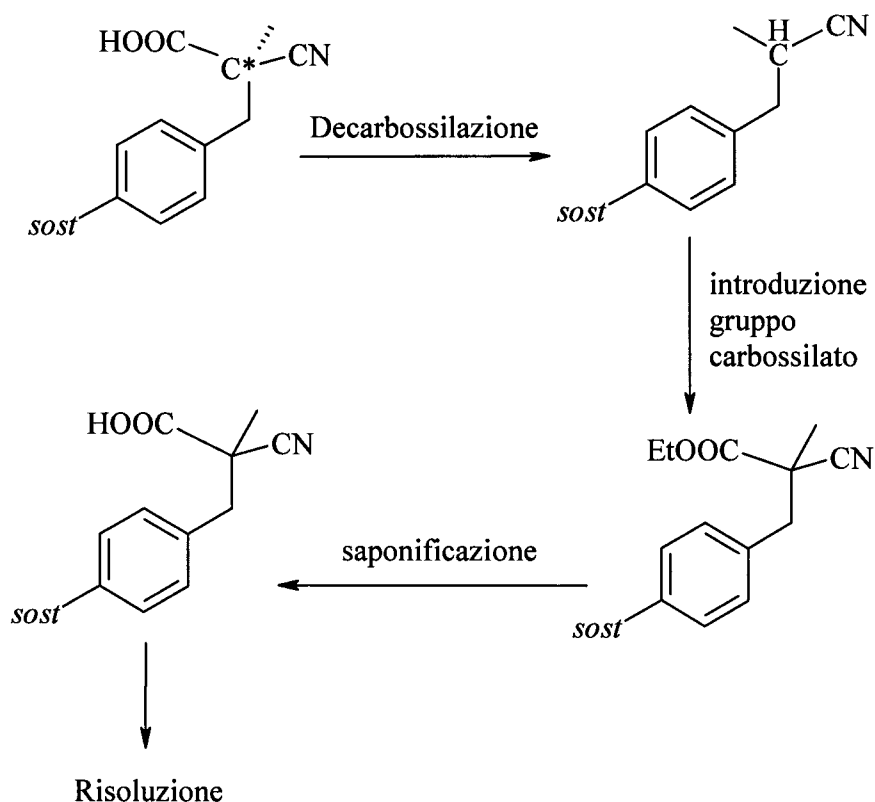
- ricarbossilazione del carbonio chirale;

- saponificazione del gruppo carbossilato per ottenere il racemo 3-(4-*sost*-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico,

in cui *sost* può essere un atomo di idrogeno o di bromo.

Facendo riferimento allo SCHEMA 7 più sotto, specificatamente la fase di decarbossilazione dell'enantiomero destrogiro avviene tramite riscaldamento, per esempio irradiazione con microonde, e la fase di ricarbossilazione avviene per trattamento con una base mediante, preferibilmente litio esametildisilazide (LiHMSiN), a temperature di circa -80°C, seguita da reazione con alchilcloroformiato, per esempio etilcloroformiato. Una volta a temperatura ambiente, il residuo ottenuto viene ripartito tra fase acquosa e fase organica, dalla quale si estrae il carbossilato desiderato, che dopo saponificazione e acidificazione, costituisce il racemo 3-(4-*sost*-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico.

  
Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N Iscr ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)



SCHEMA 7: Recupero enantiomero (D)-3-(4-*sost*-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico

L'invenzione verrà ora descritta in dettaglio in riferimento ad esempi di  
 5 procedimento per la preparazione per la risoluzione di derivati malonamici e loro  
 conversione in aminoacidi quaternari e di procedimento per la preparazione del derivato  
 malonitrilico utilizzato nel primo procedimento come composto precursore.

Seguono ora esempi di preparazione dei composti dell'invenzione secondo gli  
 schemi di reazione indicati più sopra.

10 Tutti gli spettri NMR sono stati effettuati su uno spettrometro Bruker-AC 200,  
 usando TMS (trimetilsilano) come standard interno. Come solventi deuterati sono stati  
 impiegati  $\text{CDCl}_3$  e DMSO. Tutti i composti commerciali sono stati utilizzati senza  
 purificazioni. Le analisi TLC sono state effettuate su lastre di gel di silice supportate su  
 alluminio (Merck 60 F<sub>254</sub>) contenenti indicatore di fluorescenza. Le cromatografie flash  
 15 sono state effettuate su Silica gel 60 (Merck, 230-400 mesh), utilizzando miscele di

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
 N. Iscr. ALBO 873 BM  
 (in proprio e per gli altri)

esano/acetato di etile (E /A) come eluenti. I punti di fusione sono stati misurati con un apparecchio Kofler. Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati per gas cromatografia su fase stazionaria chirale su colonna Astec Chiraldex GTA (gamma ciclodestrina, trifluoroacetile) o per HPLC su fase stazionaria chirale su colonna Chromatech Chiral AGT (glicoproteine supportate su silice).

### Esempio 1

#### Sintesi degli agenti risolvanti, composti 33, composti di formula II e formula III

##### 1) Procedura generale per la sintesi dei derivati aminoacidici *t*-butossicarbonil-(L)-alanina

##### 39 $\alpha$ , *t*-butossicarbonil-(L)-valina 39 $\beta$ , *t*-butossicarbonil-(L)-valina 39 $\gamma$

Ad una soluzione di NaOH (12 g, 300 mmoli) in 300 ml di H<sub>2</sub>O è stato aggiunto a temperatura ambiente l'opportuno aminoacido (300 mmoli) e la soluzione è stata diluita con 200 ml di *t*-BuOH. È stato aggiunto di-*t*-butildicarbonato 38 a porzioni (1,2 eq, 7,52g). Si sviluppa CO<sub>2</sub>. La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 48h poi acidificata con una soluzione 1M di KHSO<sub>4</sub> fino a pH=1-1,5. La soluzione acida è stata salata ed estratta con Et<sub>2</sub>O. La fase organica è stata seccata su MgSO<sub>4</sub> e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il residuo, un olio giallo pallido, cristallizza molto lentamente.

##### Sintesi di 39 $\alpha$ *t*-butossicarbonil-(L)-alanina

Sono stati ottenuti 50 g (resa 88%) seguendo la procedura generale 1) a partire da 26,7 g di (L)-alanina: m.p. 84°C. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 18,9, 28,8, 49,7, 50,8, 156,0, 178,0

##### Sintesi di 39 $\beta$ *t*-butossicarbonil-(L)-valina

Sono stati ottenuti 58,8 g (resa 90%) seguendo la procedura generale 1) a partire da 35,1 g di (L)-valina: m.p. 84°C. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 18,1, 19,7, 28,9, 31,6, 59,0, 80,6, 156,5, 177,2.

##### Sintesi di 39 $\gamma$ *t*-butossicarbonil-(L)-valina

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Sono stati ottenuti 56,4 g (resa 87%) seguendo la procedura generale 1) a partire da 34,5 g di (L)-prolina: m.p. 84°C. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 24,2, 28,8, 31,5, 46,9, 59,5, 80,8, 156,0, 177,9.

2) Procedura generale per la sintesi delle *t*-butossicarbonil ammidi 41 $\alpha$ , 41 $\beta$ , 41 $\gamma$

- 5 Ad una soluzione di *t*-butossicarbonil aminoacido (30 mmoli) in THF (100 ml) raffreddata a 0°C, sono stati aggiunti nell'ordine N-metilmorfolina (3,3 ml, 30 mmoli), *i*-butilcloroformiato (30 mmoli, 3,9 ml) e la sospensione è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore. Dopodiché è stata aggiunta a porzioni l'opportuna ammina (con CR=a,b,d-i)(4,7 g, 30 mmoli) e la sospensione così ottenuta è stata agitata per una notte a
- 10 temperatura ambiente. Il THF è stato allontanato a pressione ridotta, il residuo disciolto in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e la fase organica lavata con HCl diluito. La fase organica è stata seccata su MgSO<sub>4</sub> e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il residuo, che si presenta sempre come un solido cristallino, è stato triturato in esano.

Sintesi di 41 $\alpha$ , dove p=0 e CR=bifenile (a)

- 15 acido [1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere

Sono stati ottenuti 9 g (resa 95%) a partire da *t*-butossicarbonil alanina 39 $\alpha$  (5,7g) e (1,1'-bifenil-4-ammina 40a (4,7 g) seguendo la procedura generale indicata nell'esempio 1 punto 2). p.f. 174°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (12H, s), 4,51 (1H, quintetto, J=6,4Hz), 5,62 (1H, d, J=7,3Hz), 7,42 (9H, m), 9,13 (1H, bs). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 18,6, 28,9, 51,5, 120,7,

20 127,3, 127,5, 127,9, 129,3, 137,5, 137,9, 141,1, 172,2

Sintesi di 41 $\alpha$ , dove p=0 e CR=bifenile (b)

Acido [1-(1,1'-bifenil-2-ilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere

Sono stati ottenuti 7,9g (Resa 77%) a partire da *t*-butossicarbonil alanina 39 $\alpha$  (5,7g), 2-(1,1'-bifenil) ammina 40b (4,7g) seguendo la procedura generale indicata nell'esempio 1

25 punto 2). p.f. 167°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,23 (3H, d, J=6,5Hz), 1,30 (9H, s), 4,05 (1H,

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

quintetto,  $J=6,5\text{Hz}$ ), , 7,05-7,44 (9H, m), 7,89 (1H, bs), 8,22 (1H, d,  $J=8,1\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18,96, 28,84, 51,59, 121,87, 125,11, 128,58, 129,00, 129,69, 129,77, 130,71, 134,99, 138,56, 156,20, 171,34

Sintesi di 41 $\alpha$ , dove  $p=1$ ,  $A=-\text{CH}_2-$  e  $\text{CR}=\text{bifenile}$  (a) acido {1-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-carbammico *t*-butil estere


Sono stati ottenuti 8,3g (resa 78%) 41 $\alpha$  a partire da *t*-butossicarbonil alanina 39 $\alpha$  (5,7g), (1,1'-bifenil-4-ilmetil) ammina 40c (5,5g) seguendo la procedura generale indicata nell'esempio 1 punto 2). p.f. 165°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,28 (2H, d,  $J=6,5\text{Hz}$ ), 1,97 (9H, m), 4,15 (1H, quintetto,  $J=6,5\text{Hz}$ ), 4,37 (1H, d,  $J=13,5\text{Hz}$ ), 6,75 (b.s, 1H), 7,17-7,49 (9H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 19,04, 28,94, 43,71, 50,83, 127,70, 128,03, 128,66, 129,44, 137,81, 140,50, 141,00, 146,00, 155,50, 173,36

Sintesi di 41 $\alpha$ , dove  $p=0$  e  $\text{CR}=2,3\text{-diclorofenile}$  (h) acido [1-(2,3-diclorofenil-1-ilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere

Sono stati ottenuti 6,9g (resa 65,5%) di un solido cristallino giallo pallido a partire da *t*-butossicarbonil alanina 39 $\alpha$  (5,7g) e 2,3-dicloro-fenile ammina 40h (4,8g) seguendo la procedura generale indicata nell'esempio 1 punto 2). p.f. 134°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,35 (12H, m), 4,33 (1H, quintetto,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 7,14 (2H, m), 8,25 (1H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18,0, 28,9, 51,7, 120,1, 122,4, 125,9, 128,2, 133,3, 136,7, 156,2, 156,2, 171,8

Sintesi di 41 $\alpha$ , dove  $p=0$  e  $\text{CR}=3,5\text{-diclorofenile}$  (i) acido [1-(3,5-diclorofenil-1-ilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere

Sono stati ottenuti 6,8g di un solido cristallino giallo pallido (resa 64%) partire da *t*-butossicarbonil alanina 39 $\alpha$  (5,7g) e 3,5-dicloroanilina 40i (4,9g) seguendo la procedura generale indicata nell'esempio 1 punto 2). p.f. 133°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,39 (3H, d,  $J=6,4$ ), 1,42 (9H, s), 4,37 (1H, quintetto,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 6,93 (1H,s), 7,24 (2H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18,3, 28,9, 51,6, 118,3, 124,4, 135,4, 140,3, 157,0, 172,4.

  
Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 878 BM  
(in proprio e per gli altri)



Sintesi di 41 $\alpha$ , dove p=0 e CR= bifenile (I) acido [1-(1,1'-bifenil-3-ilcarbamoil)-etil]-  
carbammico *t*-butil estere

*i) Preparazione della 3-fenilanilina 40I*

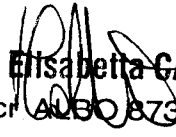
Ad una soluzione di acido fenilboronico (10,5 g, 86,4mmoli) in 100 mL di MeOH sono  
5 stati aggiunti nell'ordine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,3 g, 172,2mmoli) e 3-bromoanilina (14,9 g,  
86,4mmoli). Alla sospensione così ottenuta è stato aggiunto Pd(OAc)<sub>2</sub> (500mg,  
2,16mmoli) e la reazione scaldata a riflusso del solvente fino alla comparsa di una  
sospensione nera; la sospensione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con  
MeOH e il precipitato nero è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato a  
10 pressione ridotta e il residuo ripartito tra acqua e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase organica è stata seccata  
su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e concentrata a pressione ridotta per dare 3-fenilanilina come un olio marrone  
(14,6 g, resa 100%).

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>): 6,68-6,73 (1H, m), 6,93-6,95 (1H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 7,24-7,60  
(4H, m), 7,64-7,68 (2H, m).

15 <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>): 114,5, 114,7, 118,2, 127,7, 129,2, 130,3, 141,9, 143,0, 147,3.

*ii) Sintesi di 41 $\alpha$*

Ad una soluzione di *t*-butossicarbonil alanina 39 $\alpha$  (8,0g, 42,5mmoli) in THF (100 ml)  
raffreddata a 0°C, sono stati aggiunti nell'ordine *N*-metilmorfolina (4,7mL, 42,5mmoli), *i*-  
butilcloroformiato (5,5mL, 42,5 mmoli) a porzioni e la sospensione così ottenuta è stata  
20 agitata per 30 minuti a temperatura ambiente. E' stata aggiunta poi 3-fenilanilina 40I come  
più sopra preparata (7,2g, 42,5mmoli) e la reazione agitata a temperatura ambiente per 48h.  
Il THF è stato allontanato a pressione ridotta, il residuo disciolto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e la fase  
organica lavata con HCl diluito, H<sub>2</sub>O e NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase organica è stata seccata su  
MgSO<sub>4</sub> e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il residuo, dopo triturazione in Et<sub>2</sub>O, si  
25 presentava come un solido cristallino bianco (13,7g, resa 94,5%) che è stato utilizzato nello

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 124-125 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,27 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,36 (9H, s), 4,13 (1H, quintupletto, J=7,1 Hz), 7,11 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,29-7,49 (7H, m), 7,59 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,92 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 18,0, 28,2, 50,5, 78,1, 117,4, 118,2, 121,6, 126,6, 127,6, 129,0,  
5 129,4, 139,7, 140,2, 140,8, 155,2, 172,1.

Sintesi di 41α, dove p=0 e CR= 4-iodofenile (m) acido [1-(4-iodo-fenilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere


E' stata seguita la procedura della sintesi di 41α (CR=l) più sopra riportata a partire da 39α (9,5g, 50mmoli), *N*-metilmorfolina (5,5 mL, 50mmoli), *i*-butilcloroformiato (6,5mL, 44,3mmoli), 4-iodoanilina 40m (10,9g, 50mmoli). Il residuo, dopo triturazione in Et<sub>2</sub>O, si presentava come un solido cristallino bianco (17,9g, resa 91,8%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 165-167 C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,23 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,34 (9H, s), 4,08 (1H, quintupletto, J=7,1 Hz), 7,08 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,43 (2H d, J=8,7 Hz), 7,61 (2H, d, J=8,7 Hz).

15 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 17,9, 28,2, 50,5, 78,0, 86,5, 121,4, 137,3, 138,9, 155,2, 172,1.

Sintesi di 41α, dove p=0 e CR= 3-iodofenile (n) acido [1-(3-iodo-fenilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere

E' stata seguita la procedura della sintesi di 41α (CR=l) più sopra riportata a partire da 39α (6,9g, 36,5mmoli), *N*-metilmorfolina (4,0mL, 36,5mmoli), *i*-butilcloroformiato (4,7mL, 36,5mmoli), 3-iodoanilina 40n (8,0g, 36,5mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presentava come un solido cristallino bianco (12,3g, resa 86,9%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 129-130°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,23 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,35 (9H, s), 4,06 (1H, quintupletto, J=7,2 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,10 (1H, s).

25 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 17,9, 28,2, 50,5, 78,1, 94,6, 118,3, 127,3, 130,8, 131,7, 140,5,

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. AUBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

155,2, 172,2.

Sintesi di 41 $\alpha$ , dove p=0 e CR= 4-bromofenile (t) acido [1-(4-bromo-fenilcarbamoil)-etil]-  
carbammico *t*-butil estere

E' stata seguita la procedura della sintesi di 41 $\alpha$  (CR=l) più sopra riportata a partire da 39 $\alpha$   
5 (9,5g, 50mmoli), *N*-metilmorfolina (5,5mL, 50mmoli), *i*-butilcloroformiato (6,5mL, 50mmoli), 4-bromoanilina 40t (8,6g, 50mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presentava come un solido cristallino bianco (15,1g, resa 88,0%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p,160-161°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,23 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,35 (9H, s), 4,07 (1H, quintupletto, J=7,1 Hz), 7,11 (1H, d, J=7,1  
10 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,57 (2H, d, J=8,9Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 17,9, 28,2, 50,5, 78,0, 114,7, 121,1, 131,5, 138,5, 155,2, 172,1.

Sintesi di 41 $\alpha$ , dove p=0 e CR= 3-bromofenile (v) acido [1-(3-bromo-fenilcarbamoil)-etil]-  
carbammico *t*-butil estere

E' stata seguita la procedura della sintesi di 41 $\alpha$  (CR=l) più sopra riportata a partire da 39 $\alpha$   
15 (9,5g, 50mmoli), *N*-metilmorfolina (5,5mL, 50mmoli), *i*-butilcloroformiato (6,5mL, 50mmoli), 3-bromoanilina 40v (8,6g, 50mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presentava come un solido cristallino bianco (14,6g, resa 85,1%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 130-131°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,23 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,35 (9H, s), 4,06 (1H, quintupletto, J=7,2 Hz), 7,12-7,29 (3H, m),  
20 7,46-7,51 (1H, m), 7,95 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 17,8, 28,2, 50,5, 78,1, 117,9, 121,4, 125,8, 130,7, 140,7, 155,2, 172,3.

Sintesi di 41 $\beta$ , dove p=0 e CR= bifenile (a) acido [1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-metil-  
propil]-carbammico *t*-butil estere

25 Sono stati ottenuti 10,6 g di un solido bianco (resa 96%) a partire da 6,5 g di *t*-

Dott.ssa  Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

butossicarbonil valina 39 $\beta$  e (1,1')-bifenil-4-ammina 40a (4,7 g) seguendo la procedura generale indicata nell'esempio 1, punto 2). m.p. 174°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,05 (6H, m superimposed), 1,45 (9H, s), 2,20 (1H, m), 4,18 (1H, m), 5,50 (1H, d, J=7,3Hz), 7,24-7,58 (9H, m), 8,90 (1H, bs). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 19,0, 19,7, 28,6, 29,0, 31,5, 61,7, 80,9, 120,9, 127,4, 127,6, 128,0, 129,3, 137,7, 137,9, 141,1, 157,2, 171,4.

Sintesi di 41 $\beta$ , dove p=0 e CR= bifenile (l) acido [1-(1,1'-bifenil-3-ilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

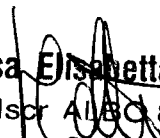
Ad una soluzione di t-butossicarbonil valina 39 $\beta$  (9,6g, 44,3mmoli) in THF (100 ml) raffreddata a 0°C, sono stati aggiunti nell'ordine N-metilmorfolina (4,9mL, 44,3mmoli), *i*-butilcloroformiato (5,7mL, 44,3 mmoli) a porzioni e la sospensione così ottenuta è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente. E' stata aggiunta poi 3-fenilnilina 40l (7,5g, 44,3 mmoli) e la reazione agitata a temperatura ambiente per 48h. Il THF è stato allontanato a pressione ridotta, il residuo disciolto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e la fase organica lavata con HCl diluito, H<sub>2</sub>O e NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase organica è stata seccata su MgSO<sub>4</sub> e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il residuo, dopo triturazione in Et<sub>2</sub>O, si presentava come un olio marrone (16,3g, resa 100%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione.

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,86 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,35 (9H, s), 1,93 (1H, m), 3,86 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,14-7,47 (5H, m), 7,51-7,64 (3H, m), 7,91 (1H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 17,1, 19,2, 28,5, 31,0, 59,9, 79,5, 119,9, 120,5, 123,5, 127,7, 127,9, 129,3, 129,5, 136,5, 136,7, 139,0, 156,0, 172,0.

Sintesi di 41 $\beta$ , dove p=0 e CR= 4-iodofenile (m) acido [1-(4-iodofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

E' stata seguita la procedura indicata per la sintesi di 41 $\beta$  (CR=l) riportata più sopra a partire da t-butossicarbonil valina 39 $\beta$  (10,9g, 50mmoli), N-metilmorfolina (5,5mL,

Dott.ssa  **CATTANEO**  
N Iscr AlBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

50mmoli), *i*-butilcloroformiato (6,5mL, 50mmoli), 4-iodoanilina 40m (10,9g, 50mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presentava come un solido cristallino bianco (17,5g, resa 83,7%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 174-177°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,86 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,35 (9H, s), 1,96 (1H, m), 3,88 (1H, t, J=8,5 Hz), 6,90 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,61 (2H, d, J=8,8 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 18,5, 19,2, 28,2, 30,3, 60,7, 78,1, 86,7, 121,4, 137,4, 138,7, 155,6, 171,0.

Sintesi di 41β, dove p=0 e CR= 3-iodofenile (n) acido [1-(3-iodofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

E' stata seguita la procedura indicata per la sintesi di 41β (CR=1) riportata più sopra a partire da t-butossicarbonil valina 39β (7,9g, 36,5mmoli), *N*-metilmorfolina (4,0mL, 36,5mmoli), *i*-butilcloroformiato (4,7mL, 36,5mmoli), 3-iodoanilina 40n (10,9g, 50mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presenta come un solido cristallino bianco (11,2g, resa 73,2%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 151-153°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,86 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,35 (9H, s), 1,93 (1H, m), 3,86 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,07 (1H, t, J=8,3), 7,37 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,11 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 18,5, 19,2, 28,2, 30,2, 60,7, 78,1, 94,6, 118,4, 127,3, 130,8, 131,8, 140,3, 155,6, 171,1.

Sintesi di 41β, dove p=0 e CR= 4-bromofenile (t) acido [1-(4-bromofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

E' stata seguita la procedura indicata per la sintesi di 41β (CR=1) riportata più sopra a partire da t-butossicarbonil valina 39β (10,9g, 50mmoli), *N*-metilmorfolina (5,5mL, 50mmoli), *i*-butilcloroformiato (6,5mL, 50mmoli), 4-bromoanilina 40t (8,6g, 50mmoli). Il

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEL**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

residuo, dopo triturazione in esano, si presenta come un solido cristallino bianco (14,0g, resa 75,4%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione.

m.p. 156-158°C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 0,86 (6H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,35 (9H, s), 1,97 (1H, m), 3,89 (1H, t,  $J=8,3$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J=8,3$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J=8,9$  Hz), 7,57 (2H, d,  $J=8,9$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 18,5, 19,2, 28,2, 30,3, 60,6, 78,1, 114,8, 121,1, 131,5, 138,2, 155,6, 171,0.

Sintesi di 41 $\beta$ , dove  $p=0$  e CR= 3-bromofenile (v) acido [1-(3-bromofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

10 E' stata seguita la procedura indicata per la sintesi di 41 $\beta$  (CR=l) riportata più sopra a partire da t-butossicarbonil valina 39 $\beta$  (10,9g, 50mmoli), *N*-metilmorfolina (5,5mL, 50mmoli), *i*-butilcloroformiato (6,5mL, 50mmoli), 3-bromoanilina 40v (10,9g, 50mmoli).

Il residuo, dopo triturazione in esano, si presenta come un solido cristallino bianco (10,5g, resa 56,6%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione.

15 m.p. 144-148°C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 0,87 (6H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,35 (9H, s), 1,96 (1H, m), 3,87 (1H, t,  $J=8,3$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J=8,3$  Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,96 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 18,5, 19,2, 28,2, 30,2, 60,7, 78,1, 117,9, 121,5, 121,6, 125,9, 130,8, 140,4, 155,6, 171,2.

20 Sintesi di 41 $\beta$ , dove  $p=1$  A=-CH<sub>2</sub>- e CR= bifenile (a) acido {1-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-carbamoil]-2-metil-propil}-carbammico t-butil estere

Sono stati ottenuti 10,7 g di un solido cristallino bianco (resa 80%) a partire da t-butossicarbonil valina 39 $\beta$  (7,6 g) e (1,1'-bifenil-4-ilmetil) ammina 40c (5,5g) seguendo la procedura generale indicata nell'esempio 1, punto 2). m.p. 165°C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO) 0,86

25 (6H, d,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 1,40 (9H, s), 1,96 (1H, m), 3,85 (1H, t  $J=7,9\text{Hz}$ ), 4,35 (1H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ),

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

6,71 (1H, d,  $j=8,8\text{Hz}$ ), 7,34-7,43 (6H, m) 7,47-7,64 (3H, m) 8,41 (1H, s broad).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18,2, 19,3, 28,1, 30,3, 41,7, 60,0, 77,9, 126,5, 127,2, 127,8, 128,2, 128,9, 138,7, 140,0, 155,5, 171,5.

Sintesi di 41 $\gamma$ , dove  $p=0$  e CR=bifenile (a)

5 acido 2-(1,1'-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere

Sono stati ottenuti 10,7 g di un solido cristallino bianco (resa 97%) a partire da 6,5 g di t-butossicarbonil prolina 39 $\gamma$  e (1,1')-bifenil-4-ammina 40a (4,7 g) seguendo la procedura generale indicata nell'esempio 1 punto 2). m.p.  $174^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,49 (9H, s), 1,93 (3H, m), 2,00 (1H, s broad), 3,36 (2H, m), 4,51 (1H, m), 5,62 (1H, d,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 7,24-  
10 7,58 (9H, m),  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 25,1, 28,3, 29,0, 47,8, 61,2, 81,5, 120,7, 127,3, 127,4, 128,0, 129,3, 141,2, 157,7, 170,9.

Sintesi di 41 $\gamma$ , dove  $p=0$  e CR= bifenile (l) acido [1-(1,1'-bifenil-3-ilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

Ad una soluzione di t-butossicarbonil prolina 39 $\gamma$  (9,5g, 44,3mmoli) in THF (100 ml)  
15 raffreddata a  $0^\circ\text{C}$ , sono stati aggiunti nell'ordine N-metilmorfolina (4,9mL, 44,3mmoli), *i*-butilcloroformiato (5,7mL, 44,3 mmoli) a porzioni e la sospensione così ottenuta è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente. E' stata aggiunta poi 3-fenilnilina 40l (7,5g, 44,3 mmoli) e la reazione agitata a temperatura ambiente per 48h. Il THF è stato allontanato a pressione ridotta, il residuo disciolto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e la fase organica lavata con  
20 HCl diluito,  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NaHCO}_3$  sat. La fase organica è stata seccato su  $\text{MgSO}_4$  e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il residuo, dopo triturazione in  $\text{Et}_2\text{O}$ , si presentava come un solido bianco cristallino (12,8g, resa 78,8%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p.  $141-142^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $70^\circ\text{C}$ ): 1,32 (9H, s), 1,70-2,00 (3H, m), 2,05-2,30 (1H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 4,10-4,35 (1H, m), 7,19-7,60  
25 (9H, m), 7,95 (1H, s).

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 70 °C): 23,7, 28,0, 30,6, 46,6, 60,3, 78,5, 117,5, 118,3, 121,6, 126,6, 127,6, 129,0, 129,4, 139,7, 140,1, 140,7, 153,4, 171,5.

Sintesi di 41 $\gamma$ , dove p=0 e CR= 4-iodofenile (m) acido [1-(4-iodofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

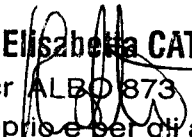
- 5 E' stata seguita la procedura indicata per la sintesi di 41 $\gamma$  (CR=l) riportata più sopra a partire da t-butossicarbonil prolina 39 $\gamma$  (9,5g, 44,3mmoli), *N*-metilmorfolina (5,5mL, 50mmoli), *i*-butilcloroformiato (6,5mL, 50mmoli), 4-iodoanilina 40m (10,9g, 50mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presenta come un solido cristallino bianco (19,8g, resa 95,1%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione.
- 10 m.p. 208-211 °C.  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 70 °C): 1,32 (9H, s), 1,78-1,90 (3H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 3,37-3,43 (2H, m), 4,19-4,23 (1H, m), 7,43 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,61 (2H, d, J=8,5 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 70 °C): 23,1, 27,7, 30,2, 46,3, 60,1, 78,3, 85,9, 121,3, 136,9, 138,6, 153,3, 171,1.

- 15 Sintesi di 41 $\gamma$ , dove p=0 e CR= 3-iodofenile (n) acido [1-(3-iodofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

- E' stata seguita la procedura indicata per la sintesi di 41 $\gamma$  (CR=l) riportata più sopra a partire da t-butossicarbonil prolina 39 $\gamma$  (7,9g, 36,5mmoli), *N*-metilmorfolina (4,0mL, 36,5mmoli), *i*-butilcloroformiato (4,7mL, 36,5mmoli), 3-iodoanilina 40n (10,9g, 50mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presenta come un solido cristallino bianco (12,9g, resa 84,9%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 211-213°C.  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 70 °C): 1,30 (9H, s), 1,80-1,84 (3H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 4,11-4,17 (1H, m), 7,08 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J=9,3 Hz), 8,11 (1H, d, J=9,3 Hz).
- 20

- 25  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 70 °C): 23,7, 28,0, 30,6, 46,6, 60,2, 78,6, 94,5, 118,4, 127,5, 130,8,

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



131,7, 140,5, 153,3, 171,6.

Sintesi di 41 $\gamma$ , dove p=0 e CR= 4-bromofenile (t) acido [1-(4-bromofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

E' stata seguita la procedura indicata per la sintesi di 41 $\gamma$  (CR=l) riportata più sopra a  
5 partire da t-butossicarbonil prolina 39 $\gamma$  (10,8g, 50mmoli), N-metilmorfolina (5,5mL, 50mmoli), *i*-butilcloroformiato (6,5mL, 50mmoli), 4-bromoanilina 40t (8,6g, 50mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presenta come un solido cristallino bianco (15,5g, resa 83,9%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 206-207 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C): 1,30 (9H, s), 1,68-2,00 (3H, m), 2,05-2,25  
10 (1H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 4,10-4,27 (1H, m), 7,45 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,57 (2H, d, J=8,7 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C): 23,7, 28,0, 30,6, 46,6, 60,2, 78,6, 114,8, 121,1, 131,5, 138,5, 153,3, 171,5.

Sintesi di 41 $\gamma$ , dove p=0 e CR= 3-bromofenile (v) acido [1-(3-bromofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere

E' stata seguita la procedura indicata per la sintesi di 41 $\gamma$  (CR=l) riportata più sopra a  
partire da t-butossicarbonil prolina 39 $\gamma$  (9,2g, 42,9mmoli), N-metilmorfolina (4,7mL, 42,9mmoli), *i*-butilcloroformiato (5,6mL, 42,9mmoli), 3-bromoanilina 40v (7,4g, 42,9mmoli). Il residuo, dopo triturazione in esano, si presenta come un solido cristallino  
20 bianco (14,0g, resa 88,4%) che è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore caratterizzazione. m.p. 213-217 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C): 1,30 (9H, s), 1,70-2,00 (3H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,23-3,523 (2H, m), 4,10-4,30 (1H, m), 7,17-7,28 (2H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,95-7,98 (1H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70 °C): 23,7, 28,0, 30,5, 46,5, 60,2, 78,6, 117,9, 121,5, 125,8, 130,7,  
25 140,6, 153,3, 171,7.

Dot.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Sintesi di 41 $\gamma$  dove p=1 A=-CH<sub>2</sub>- e CR= bifenile (a) acido 2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere

10,6 g di un solido cristallino bianco (resa 80%) a partire da t-butossicarbonil prolina 39 $\gamma$  7,6g e (1,1'-bifenil-4-ilmetil) ammina 40c (5,5g) seguendo la procedura generale indicata  
5 nell'empio 1 punot 2). m.p. 165°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,40 (11H, m superimposed), 1,80 (3H, m superimposed), 2,14 (1H, m), 3,40 (1H, sbroad), 3,70 (2H, m), 4,30 (1H, m, J=6,5Hz), 4,37 (1H, d, J=13,5Hz), 6,55 (b.s, 1H), 7,26-7,48 (9H, m). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 20,0, 28,9, 43,0, 47,1, 67,8, 80,9, 127,7, 128,0, 128,5, 129,4, 138,0, 140,5, 141,0, 146,0, 155,5, 172,9

10 3) Procedura generale per l'ottenimento degli agenti risolventi di formula II e III

- per CR=a, b, c, h, i

Ad una soluzione ottenuta aggiungendo a porzioni cloruro di acetile (0,41 moli, 30ml) a 300ml di MeOH raffreddato a 0°C, è stata aggiunta la boc-anilide opportuna 41 $\alpha$ , 41 $\beta$ , 41 $\gamma$  (0,14 moli) e la sospensione scaldata a riflusso fino a portare tutto in soluzione. La  
15 soluzione è stata poi lasciata a temperatura ambiente per una notte e il MeOH è stato poi allontanato a pressione ridotta. Il cloridrato dell'anilide di formula II e III così ottenuto è stato sospeso in THF e alla miscela agitata è stata aggiunta NaOH (6 g) in H<sub>2</sub>O (20 mL). Dopo 20 minuti la fase organica è stata lavata con salamoia, seccata su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro ed evaporata a pressione ridotta. Il residuo, ancora umido, è stato sospeso in esano e seccato  
20 mediante distillazione azeotropica di H<sub>2</sub>O-esano in un'apparecchiatura di Dean-Stark. Infine l'esano è stato allontanato a pressione ridotta e il residuo triturato in etere o esano.

Sintesi del composto 33a, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH<sub>3</sub>, p=0 e CR= bifenile (a) 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide

Sono stati ottenuti 32,3g (resa 95,9%), a partire da acido[1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-carbammico t-butil estere (47,7g).m.p. 145°C. <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,42 (d, 3H,

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

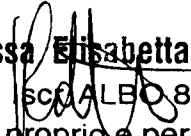
J=6,9Hz), 3,60 (q, 1H, J=6,9Hz), 7,09-7,47 (m, 9H), 8,40 (1H, d, J=8,3Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 22,2, 51,8, 120,3, 127,4, 127,6, 128,1, 129,4, 137,4, 137,7, 141,1, 174,5.

Una procedura alternativa per la sintesi del composto 33a è stata effettuata attraverso la reazione di Suzuki, partendo dalla bromoanilide 41α in cui p=0 e CR= 4-bromofenile (t), ossia l'acido [1-(4-bromo-fenilcarbamoil)-etil]-carbammico t-butil estere preparata come più sopra. Specificatamente una soluzione di bromoanilide (5 mmol) in MeOH è stata agitata a temperatura ambiente e quindi addizionata successivamente di acido fenilboronico (610 mg, 5 mmoli), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 g, 10 mmoli) e Pd(AcO)<sub>2</sub> (5 moli%, 60 mg). La miscela di reazione è stata quindi scaldata a riflusso fino alla comparsa di un precipitato nero. La sospensione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con MeOH e il precipitato nero è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta e il residuo ripartito tra acqua e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase organica è stata seccata su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e concentrata a pressione ridotta per dare un composto avente caratteristiche spettroscopiche identiche a quello ottenuto per condensazione degli amminoacidi boc-protetti con la 4-bifenilililina; il composto 33a è stata quindi ottenuto per deprotezione con prima HCl, MeOH e successivo trattamento di NaOH.

Sintesi del composto 33b, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH<sub>3</sub>, p=0 e CR= bifenile (b) 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-2-il]-propionammide

Sono stati ottenuti 30,9g come un solido cristallino bianco (Resa 92%) a partire da acido [1-(1,1'-bifenil-2-ilcarbamoil)-etil]-carbammico t-butil estere (47,6g). p.f. 153°C. <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,29 (3H, d, J=6,5Hz), 3,46 (1H, q, 6,5Hz), 7,28 (9H, m), 8,40 (1H, d, J=8,2Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 22,1, 51,9, 121,4, 124,6, 128,3, 128,9, 129,3, 129,9, 130,7, 133,1, 135,5, 138,9, 174,4.

Sintesi del composto 33c, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH<sub>3</sub>, p=1, A=-CH<sub>2</sub>- e CR= bifenile (a)

Dott.ssa  **ELISABETTA CATTANEO**  
N. SCALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-propionammide

Sono stati ottenuti 33,9g di un solido cristallino bianco (resa 100%), a partire da acido {1-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-carbammico

*t*-butil estere (48,5 g). p.f. 139°C. <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,29 (d, 3H, J=6,9Hz), 3,47 (q, 1H, J=6,9Hz), 4,39 (d, 2H, J=5,9Hz), 7,40 (m, 9H). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 22,41, 43,32, 51,35, 127,63, 127,94, 128,70, 129,37, 138,11, 140,92, 141,29, 158,87, 176,31.

Sintesi del composto 33h, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH<sub>3</sub>, p=0 e CR=

2,3-diclorofenile (h) 2-amino-N-[(2,3-diclorofenil)-1-il]-propionammide

Sono stati ottenuti 28,2g di un solido cristallino bianco (resa 91%) a partire da acido [1-(2,3-diclorofenil-1-ilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere (49,2g). p.f. 120-121°C. <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,30 (3H, d, J=7,3Hz), 3,49 (1H, q, J=7,3Hz), 6,95 (1H, s), 7,46 (2H, s). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 21,7, 51,5, 113,4, 118,0, 124,1, 128,7, 135,3, 140,1, 174,9

Sintesi del composto 33i, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH<sub>3</sub>, p=0 e CR=

3,5-diclorofenile (i) 2-amino-N-[(3,5-diclorofenil)-1-il]-propionammide

31,3g di un olio giallo pallido (resa 100%) a partire da acido [1-(3,5-diclorofenil-1-ilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere (49,2g). <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,35 (3H, d, J=6,8Hz), 3,56 (1H, q, J=6,8Hz), 6,81-7,28 (3H, m), 8,33 (1H, m). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 18,3, 28,9, 51,6, 118,3, 124,4, 135,4, 140,3, 157,0, 172,4.

Sintesi del composto 1a, un composto di formula II, in cui R1 è CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, p=0 e CR=

bifenile (a) 2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-butirramide

Sono stati ottenuti 49,9g (resa 96,1%), a partire da 51,6g di acido [1-(1,1'-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico *t*-butil estere. m.p. 145°C. <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 0,87 (d, 3H, J=6,8Hz), 1,03 (d, 3H, J=7,0Hz), 1,55 (s broad, 2H), 2,40-2,48 (m, 1H), 3,37 (d, 1H, J=2,95Hz), 7,17-7,46 (m, 3H), 7,51-7,59 (m, 4H), 7,67-7,71 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 16,5, 20,4, 31,4, 61,0, 120,3, 127,4, 127,6, 128,1, 129,3, 137,4, 137,7, 138,1,

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

141,1, 173,4.

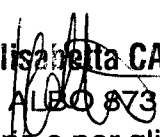
Una procedura alternativa per la sintesi del composto 1a è stata effettuata attraverso la reazione di Suzuki, partendo dalla bromoanilide 41 $\beta$  in cui p=0 e CR= 4-bromofenile (t), ossia acido [1-(4-bromofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere preparata  
5 come più sopra. Specificatamente una soluzione di bromoanilide (5 mmol) in MeOH è stata agitata a temperatura ambiente e quindi addizionata successivamente di acido fenilboronico (610 mg, 5 mmoli), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 g, 10 mmoli) e Pd(AcO)<sub>2</sub> (5 moli%, 60 mg). La miscela di reazione è stata quindi scaldata a riflusso fino alla comparsa di un precipitato nero. La sospensione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con  
10 MeOH e il precipitato nero è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta e il residuo ripartito tra acqua e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase organica è stata seccata su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e concentrata a pressione ridotta per dare un composto avente caratteristiche spettroscopiche identiche a quello ottenuto per condensazione degli amminoacidi boc-protetti con la 4-bifenilnilina; il composto 1a è stato quindi ottenuto per deprotezione con  
15 prima HCl, MeOH e successivo trattamento di NaOH.

Sintesi del composto 1a', un composto di formula II, in cui R1 è CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, p=1, A=-CH<sub>2</sub>- e CR= bifenile (a)

2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-butirramide:

38,4g (resa 97,0%) a partire da 53,5g di acido {1-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-carbamoil]-2-  
20 metil-propil}-carbammico t-butil estere. m.p. 145°C. <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 0,93 (d, 6H, J=6,8Hz), 2,08-2,18 (oct, 1H, J=6,6Hz), 4,37 (m, 1H), 7,29-7,47 (m, 5H), 7,59-7,65 (m, 4H) 8,36 (s broad, 2H), 9,26 (t broad, 1H, J=5,6Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 18,1, 18,4, 29,8, 42,0, 57,5, 126,6, 127,4, 128,2, 128,9, 137,9, 138,9, 139,9, 167,9.

Sintesi del composto 3a, un composto di formula III, in cui p=0, CR=bifenile (a) acido  
25 pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-4-il]-amide

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Sono stati ottenuti 36,0g resa (96,5%), a partire da 51,3g di acido 2-(1,1'-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere. m.p. 145°C. <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,65-1,79 (m, 2H), 1,94-2,29 (m, 3H), 2,89-3,11(m, 2H), 3,69-3,90(m, 2H), 7,22-7,69 (m, 9H). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 26,9, 31,4, 47,9, 61,6, 120,1, 127,4, 127,6, 128,1, 129,3, 137,3, 137,7, 157,7, 174,0.

Una procedura alternativa per la sintesi del composto 3a è stata effettuata attraverso la reazione di Suzuki, partendo dalla bromoanilide 41γ in cui p=0 e CR= 4-bromofenile (t), ossia acido [1-(4-bromofenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere preparata come più sopra. Specificatamente una soluzione di bromoanilide (5 mmol) in MeOH è stata agitata a temperatura ambiente e quindi addizionata succesivamente di acido fenilboronico (610 mg, 5 mmoli), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 g, 10 mmoli) e Pd(AcO)<sub>2</sub> (5 moli%, 60 mg). La miscela di reazione è stata quindi scaldata a riflusso fino alla comparsa di un precipitato nero. La sospensione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con MeOH e il precipitato nero è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta e il residuo ripartito tra acqua e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase organica è stata seccato su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e concentrata a pressione ridotta per dare un composto avente caratteristiche spettroscopiche identiche a quello ottenuto per condensazione degli amminoacidi boc-protetti con la 4-bifenilnilina; il composto 3a è stato quindi ottenuto per deprotezione con prima HCl, MeOH e successivo trattamento di NaOH.

Sintesi del composto 4a, un composto di formula III, in cui p=1, A=-CH<sub>2</sub>-, CR=bifenile (a) acido pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammide

Sono stati ottenuti 38,0g di un solido cristallino bianco (resa 96,9%) a partire da 53,3g di acido 2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere. m.p. 145°C. <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,51-1,88 (superimposed m, 3H), 1,91-2,05 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 7,29-7,57 (m, 5H), 7,61-7,65 (m, 4H), 8,44 (1H,

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

d,  $J=6,1\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 25,9, 30,6, 41,5, 46,8, 60,3, 126,6, 127,3, 127,7, 128,9, 138,6, 139,0, 140,0, 174,6.

**- per CR=l,m,n,t,v**

Ad una soluzione ottenuta aggiungendo a porzioni cloruro di acetile (10mL, 136,7 mmoli)  
5 a 100ml di MeOH raffreddato a  $0^\circ\text{C}$ , è stata aggiunta la boc-anilide opportuna 41 $\alpha$ , 41 $\beta$ , 41 $\gamma$  e la sospensione è stata scaldata a riflusso fino all'ottenimento di una soluzione omogenea. La soluzione è stata lasciata a temperatura ambiente per una notte e il MeOH è stato poi allontanato a pressione ridotta per dare il cloridrato dell'anilide di formula II e III. La sospensione del cloridrato dell'anilide di formula II e III così ottenuto in THF è stata  
10 trattata con 1,5 equivalenti di NaOH al 30%; dopo la completa dissoluzione del solido, la fase organica è stata lavata con salamoia, seccata su  $\text{NaCO}_3$  anidro e evaporata per dare un residuo dal quale. Il composto di interesse è stato ottenuto per triturazione in esano.

**Sintesi del composto 33l, ossia un composto di formula II, in cui R1 è  $\text{CH}_3$ ,  $p=0$  e CR= bifenile (l) 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-3-il]-propionammide**

15 Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 33l partendo da acido [1-(1,1'-bifenil-3-ilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere (13,7g, 42,2 mmoli). Il composto 33l è stato ottenuto come solido cristallino (8,9 g, resa 87,7%).  
m.p.  $89-90^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 1,41 (3H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 3,58 (1H, q,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 7,29-7,47 (5H, m), 7,56-  
20 7,62 (3H, m), 7,86 (1H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 22,2, 51,8, 120,27, 127,37, 118,9, 123,4, 127,8, 128,1, 129,3, 130,0, 138,9, 141,3, 142,6, 174,6

**Sintesi del composto 33m, ossia un composto di formula II, in cui R1 è  $\text{CH}_3$ ,  $p=0$  e CR= 4-iodofenile (m) 2-amino-N-[4-iodofenil]-propionammide**

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 33m partendo da acido [1-(4-  
25 iodofenilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere (15,8g). Il composto 33m è stato

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

ottenuto come solido cristallino (11,0 g , resa 82,7%). m.p. 116-121 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,38 (3H, d, *J*=7,0Hz), 3,56 (1H, q, *J*=7Hz), 7,36 (2H, d, *J*=8,8Hz), 7,58 (2H, d, *J*=8,8Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 22,1, 51,7, 87,6, 121,8, 138,4, 174,5.

Sintesi del composto 33n, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH<sub>3</sub>, p=0 e CR= 3-

5 iodofenile (n) 2-amino-N-[3-iodofenil]-propionammide

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 33n partendo da acido [1-(3-iodofenilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere (12,0g). Il composto 33n è stato ottenuto come olio marrone (8,0 g , resa 89,9%).

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>): 1,28 (3H, d, *J*=7,0 Hz), 3,47 (1H, quartetto, *J*=7,0 Hz), 6,91 (1H, t, *J*=7,8 Hz), 7,30 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 7,41 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 7,94 (1H, s), <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>): 22,1, 51,6, 94,8, 119,2, 128,6, 131,1, 133,4, 139,5, 174,9.

Sintesi del composto 33t, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH<sub>3</sub>, p=0 e CR= 4-

bromofenile (t) 2-amino-N-[4-bromofenil]-propionammide

15 Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 33t partendo da acido [1-(4-bromofenilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere (15,0g). Il composto 33t è stato ottenuto come solido bianco cristallino (10,2 g , resa 96,4%). m.p. 78-79 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,27 (3H, d, *J*=6,9Hz), 3,45 (1H, q, *J*=6,9Hz), 7,28 (2H, d, *J*=8,8Hz), 7,39 (2H, d, *J*=8,8Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 22,8, 51,4, 116,7, 121,4, 132,1, 137,3, 174,5.

Sintesi del composto 33v, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH<sub>3</sub>, p=0 e CR= 3-

20 bromofenile (v) 2-amino-N-[3-bromofenil]-propionammide

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 33t partendo da acido [1-(3-bromofenilcarbamoil)-etil]-carbammico *t*-butil estere (14,6g). Il composto 33t è stato ottenuto come olio marrone (10,0 g , resa 96,7%).

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,33 (3H, d, *J*=7,0Hz), 3,51 (1H, q, *J*=7,0Hz), 7,04-7,16 (2H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 8,81 (1H, m). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 21,9, 51,5, 118,3, 122,7, 122,9, 127,3,

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. **ALBO 873 BM**  
(in proprio e per gli altri)



139,6, 174,7.

Sintesi del composto 1l, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, p=0 e

CR= bifenile (l) 2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-3-il]-butirramide

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 1l partendo da acido [1-(1,1'-  
5 bifenil-4-ilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere (16,3g). Il composto 1l è  
stato ottenuto come olio marrone (10,9 g , resa 92,0%).

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 0,88 (3H, d, J=7,0Hz), 1,02 (3H, d, J=7,0Hz), 2,13-2,47 (1H, m), 3,35  
(1H, d, J=3,7Hz), 7,14-7,47 (5H, m), 7,51-7,64 (3H, m), 7,91 (1H, m). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>)

16,4, 20,2, 31,3, 60,9, 118,7, 122,8, 127,3, 127,6, 127,9, 128,8, 129,2, 129,8, 138,7, 141,2,

10 142,4, 173,5.

Sintesi del composto 1m, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, p=0 e

CR= 4-iodofenile (m) 2-amino-3-metil-N-[4-iodofenil]-butirramide

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 1m partendo da acido [1-(4-  
iodofenil)carbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere (17,5g). Il composto 1m è  
15 stato ottenuto come solido bianco cristallino (11,0 g , resa 83,1%). m.p. 101-105 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 0,82 (3H, d, J=6,9Hz), 1,00 (3H, d, J=6,9Hz), 2,6-2,44 (1H, m), 3,32  
(1H, d, J=3,5Hz), 7,37 (2H, d, J=8,8Hz), 7,58 (2H, d, J=8,8Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 16,5,

20,4, 31,3, 61,0, 87,6, 121,9, 138,4, 173,4.

Sintesi del composto 1n, ossia un composto di formula II, in cui R1 è CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, p=0 e

20 CR= 3-iodofenile (n) 2-amino-3-metil-N-[3-iodofenil]-butirramide

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 1n partendo da acido [1-(3-  
iodofenil)carbamoil)-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere (11,2g). Il composto 1n è  
stato ottenuto come solido bianco cristallino (6,2 g , resa 72,5%). m.p. 85-86 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>): 0,78 (3H, d, J=6,9 Hz), 0,94 (3H, d, J=6,9 Hz), 2,31 (1H, settupletto,

25 J=6,9Hz), 3,26 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,95 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,48 (1H,

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

d,  $J=8,0$  Hz), 7,97 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 16,6, 20,3, 31,3, 60,9, 94,7, 119,1, 128,6, 130,9, 133,4, 139,5, 173,5.

Sintesi del composto 1t, ossia un composto di formula II, in cui  $\text{R1}$  è  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $p=0$  e  $\text{CR}= 4\text{-bromofenile (t) 2-amino-3-metil-N-[4-bromofenil]-butirramide}$

- 5 Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 1t partendo da acido [1-(4-bromofenil)carbamoil]-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere (14,0g). Il composto 1t è stato ottenuto come solido bianco cristallino (9,4 g , resa 69,1%). m.p. 102-104°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 0,79 (3H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 0,96 (3H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 2,31-2,39 (1H, m), 3,28 (1H, d,  $J=3,6\text{Hz}$ ), 7,35 (2H, d,  $J=8,9\text{Hz}$ ), 7,45 (2H, d,  $J=8,9\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 16,3,

- 10 20,1, 31,1, 60,7, 116,7, 121,4, 132,2, 137,2, 173,2.

Sintesi del composto 1v, ossia un composto di formula II, in cui  $\text{R1}$  è  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $p=0$  e  $\text{CR}= 3\text{-bromofenile (v) 2-amino-3-metil-N-[3-bromofenil]-butirramide}$

- 15 Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 1v partendo da acido [1-(3-bromofenil)carbamoil]-2-metil-propil]-carbammico t-butil estere (10,5g). Il composto 1v è stato ottenuto come olio giallo scuro (7,7 g , resa 100%). m.p. 62-65°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 0,79 (3H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 0,96 (3H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 2,29-2,37 (1H, m), 3,28 (1H, d,  $J=3,8\text{Hz}$ ), 7,09-7,17 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,84 (1H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 16,4, 20,2, 31,2, 60,8, 118,4, 122,7, 123,0, 127,3, 128,8, 130,7, 139,5, 173,5.

- 20 Sintesi del composto 3l, un composto di formula III, in cui  $p=0$ ,  $\text{CR}=\text{bifenile (l) acido pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-3-il]-amide}$

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 3l partendo da acido 12,8g di acido 2-(1,1'-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere. Il composto 3l è stato ottenuto come olio marrone (9,3 g , resa 95,6%).

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 1,43-1,81 (2H, m), 1,83-2,26 (3H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 3,69-3,83 (2H, m), 7,28-7,45 (5H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,85-7,88 (1H, m),  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 26,7,

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

31,2, 47,7, 61,5, 118,4, 118,6, 127,9, 128,8, 129,1, 129,8, 138,8, 142,3, 174,2.

Sintesi del composto 3m, un composto di formula III, in cui p=0, CR=4-iodofenile acido pirrolidin-2-carbossilico [4-iodofenil]-amide

5 Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 3m partendo da acido 12,8g di acido 2-(4-iodofenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere. Il composto 3m è stato ottenuto come solido bianco cristallino (9,4 g , resa 69,1%). m.p. 84-87 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,42-1,50 (2H, m), 1,52-1,74 (1H, m), 1,86-2,00 (1H, m), 2,70-2,84 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 7,15 (2H, d, J=8,8Hz), 7,31 (2H, d, J=8,8Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 26,1, 30,7, 47,2, 60,9, 86,9, 121,3, 137,6, 137,8, 173,1.

10 Sintesi del composto 3n, un composto di formula III, in cui p=0, CR=3-iodofenile acido pirrolidin-2-carbossilico [3-iodofenil]-amide

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 3n partendo da acido 12,5g di acido 2-(3-iodofenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere. Il composto 3n è stato ottenuto come olio marrone (8,9 g , resa 93,7%). m.p. 68-71 °C.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>): 1,62-1,76 (2H, m), 1,87-2,25 (3H, m), 2,85-3,08 (2H, m), 3,78 (1H, dd, J<sub>1</sub>=5,2 Hz, J<sub>2</sub>=9,2 Hz), 6,98 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,36 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,96 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 26,8, 31,3, 47,9, 61,4, 94,7, 118,9, 128,4, 130,9, 133,3, 139,5, 174,2.

20 Sintesi del composto 3t, un composto di formula III, in cui p=0, CR=4-bromofenile acido pirrolidin-2-carbossilico [4-bromofenil]-amide

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 3t partendo da acido 15,5g di acido 2-(4-iodofenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere. Il composto 3t è stato ottenuto come solido bianco cristallino (11,1 g , resa 98,5%). m.p. 83-84°C.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 1,60-1,74 (2H, m), 1,86-2,22 (3H, m), 2,83-3,06 (2H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 7,34 (2H, d, J=8,9Hz), 7,45 (2H, d, J=8,9Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CHCl<sub>3</sub>) 26,1, 30,7,

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

47,2, 60,9, 86,9, 121,3, 137,6, 137,8, 173,1.

Sintesi del composto 3v, un composto di formula III, in cui  $p=0$ , CR=3-bromofenile acido pirrolidin-2-carbossilico [3-bromofenil]-amide

Seguendo la procedura più sopra è stato ottenuto il composto 3v partendo da acido 14,0g di  
5 acido 2-(3-bromofenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbossilico t-butil estere. Il composto 3v è stato ottenuto come olio marrone (9,7 g , resa 95%). m.p. 71-74°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 1,37-2,22 (5H, m), 2,83-3,06 (2H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 7,05-7,16 (2H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,82 (1H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 26,7, 31,2, 47,8, 61,4, 118,1, 122,5, 123,0, 127,2, 130,7, 139,6, 174,2.

## 10 **Esempio 2**

### **Procedura generale per la sintesi degli agenti risolvanti 5a-10a (formula IV e V)**

Ad una soluzione della opportuna ammina (33a, 33c, 1a-4a), (0,095 mol) in THF (100 mL), agitata in atmosfera di Argon, è stato aggiunto borano-dimetilsolfuro (0,28 mol, 27,1 mL) goccia a goccia (evoluzione di idrogeno) e la miscela di reazione è stata scaldata a  
15 riflusso una notte; MeOH è stato aggiunto cautamente fino a cessazione della produzione di idrogeno; il solvente è stato ridotto ad un terzo per distillazione a pressione ordinaria; al residuo della distillazione è stato aggiunto metanolo cloridrico ottenuto per dissoluzione di cloruro di acetile (20,4 mL) in MeOH (150 mL) ed il solvente distillato a pressione ordinaria. Il residuo della distillazione, triturato in etere, ha fornito un solido bianco che è  
20 stato ripartito fra NaOH acquoso (200 mL di una soluzione 1M) e diclorometano (200 mL). La fase organica, seccata su  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e evaporata a pressione ridotta, ha dato le diammine 5a-10a.

Sintesi del composto 5a, composto di formula IV, in cui  $\text{R1}$  è  $\text{CH}_3$ ,  $p=0$  e CR= bifenile (a)  
N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-metil-1,2-etilen-diammina

25 Sono stati ottenuti 21,4 g di 5 come olio, (100% resa), a partire da 2-amino-N-[(1,1'-

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

bifenil)-4-il]-propionammide 33a (22,8g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,09 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 2,81-2,90 (1H, m), 3,29 (1H, dd,  $J=6,9$  e  $10,6$  Hz), 3,61 (1H, dd,  $J=3,9$   $10,6$  Hz), 3,72, 3,78, 3,87, 3,93 (2H, ABq) 7,23-7,44 (3H, m), 7,45-7,59 (6H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 17,8, 51,4, 54,1, 66,2, 127,7, 127,8, 129,1, 129,4, 140,0, 140,7, 141,5

5 Sintesi del composto 6a, composto di formula IV, in cui R1 è  $\text{CH}_3$ ,  $p=1$ ,  $\text{A-CH}_2$ - e  $\text{CR=}$  bifenile (a) N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-metil-1,2-etilen-diammina


Sono stati ottenuti 22,8g (100% resa) come olio a partire dal composto 33c 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-propionammide (24,1g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,10 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 2,64 (1H, m), 2,84 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,81 (2H, s broad), 7,12 (2H, d,  $J=8,4$  Hz),  
10 7,22-7,32 (5H, m), 7,48 (2H, d,  $J=8,3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 17,8, 51,4, 54,1, 66,2, 127,7, 127,8, 129,1, 129,4, 140,0, 140,7, 141,5

Sintesi del composto 7a, composto di formula IV, in cui R1 è  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $p=0$  e  $\text{CR=}$  bifenile (a) N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-metil-1,2-butilen-diammina

Sono stati ottenuti 24,1 g (100% resa), come olio giallo che, con il tempo, solidifica per dare  
15 un solido giallo a partire dal composto 1a, 2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-butirramide (25,4g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,90-1,00 (6H, m), 1,45-1,92 (3H, superimposed multipletto), 2,72-2,95 (2H, m), 3,25-3,32 (1H, m) 3,52-3,67 (1H, m) 6,74 (2H, d,  $J=8,4$  Hz), 7,21-7,32 (1H, m), 7,24-7,53 (4H, m), 7,55-7,60 (2H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18,5, 20,0, 33,0, 48,5, 56,7, 113,8, 126,6, 126,9, 127,7, 128,5, 129,3, 130,7, 141,9, 148,7.

20 Sintesi del composto 8a, composto di formula IV, in cui R1 è  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $p=1$ ,  $\text{A=-CH}_2$ - e  $\text{CR=}$  bifenile (a) N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-3-metil-1,2-butilen-diammina

Sono stati ottenuti 25,4g (100% resa) come olio giallo, a partire dal composto 2a, 2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-butirramide (26,8g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,87-0,92 (6H, m), 1,51-1,67 (1H, m) 2,36-2,47 (1H, m), 2,58-2,64 (1H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 3,75-3,90  
25 (2H, m), 7,27-7,33 (5H, m), 7,34-7,61 (4H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18,2, 18,4, 32,9, 54,2,

Dott.ssa  Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 0873 BM  
(in proprio e per gli altri)

54,3, 127,7, 129,0, 129,3, 140,3, 140,4, 141,6

Sintesi del composto 9a, composto di formula V, in cui,  $p=0$ , e CR= bifenile (a) N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-aminometil-pirrolidina

Sono stati ottenuti 23,9 g (100% resa) come olio giallo che, con il tempo, solidifica per dare un solido giallo-arancio, a partire dal composto 3a, acido pirrolidin-2-carbossilico-[(1,1'-bifenil)-4-il]-amide (25,3g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,40-1,54 (1H, m), 1,64-2,00 (3H, m), 2,69 (1H, s broad) 2,85-3,04 (2H, m), 3,17-3,25 (1H, m), 3,32-3,45 (1H, m) 3,53-3,66 (1H, m) 4,32 (1H, s broad), 6,70 (2H, d,  $J=8,4$  Hz), 7,21-7,57 (6H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 26,3, 30,0, 47,0, 49,0, 58,3, 113,8, 126,6, 126,8, 127,6, 128,4, 129,2, 130,6, 141,8, 148,5.

10 Sintesi del composto 10a, composto di formula V, in cui  $p=1$ ,  $A=-\text{CH}_2-$  e CR= bifenile (a) N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-aminometil-pirrolidina

Sono stati ottenuti 25,3g (100% resa), a partire dal composto 4a, acido pirrolidin-2-carbossilico -[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammide (26,6g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,22-1,40 (1H, m), 1,62-1,93 (3H, m) 2,07 (2H, s broad), 2,48-2,69 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 7,27-7,45 (5H, m), 7,47-7,59 (4H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 26,3, 30,3, 54,4, 55,2, 58,9, 127,7, 129,1, 129,3, 140,2, 140,4, 141,6

### Esempio 3

**Procedura generale per la sintesi degli amminoalcoli (schema 2)**

20 2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-propan-1-olo composto 34a, composto della formula VI, in cui  $R_1$  è  $\text{CH}_3$ ,  $R_2$  è  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $p=1$ ,  $A=-\text{CH}_2-$  e CR=bifenile (a)

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-3-metil-butan-1-olo

composto 70a, composto della formula VI, in cui  $R_1$  è  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R_2$  è  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $p=1$ ,  $A=-\text{CH}_2-$  e CR=bifenile (a)

25 1-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-pirrolidin-2-il]-metanolo composto 35a, composto della formula VII, in cui  $R_2$  è fenile,  $p=1$ ,  $A=-\text{CH}_2-$  e CR=bifenile

Dott.ssa  **ELISABETTA CATTANEO**  
N. Iscr. A. B. 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

1) Preparazione del (1,1'-bifenil)-4-carbonil cloruro, composto 60a, in cui CR è bifenile

L'acido (1,1'-bifenil)-4-carbossilico (20g, 100,9 mmoli) è stato rifluito per una notte in 100 ml di  $\text{SOCl}_2$  in presenza di alcune gocce di DMF. Il cloruro di tionile è stato allontanato a pressione ordinaria e il residuo triturato in  $\text{Et}_2\text{O}$  e filtrato. Resa 100% di (1,1'-bifenil)-4-carbonil cloruro (21,9 g), solido bianco cristallino. p.f. 116-119°C.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CHCl}_3$ ) 7,41-7,73 (7H, m), 8,18 (2H, d,  $J=8,3\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CHCl}_3$ ) 128,0, 128,1, 129,5, 129,7, 132,4, 132,6, 139,6, 148,7, 168,6

2) Procedura generale per la sintesi della ammidine dell'acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-propionico, composto 57a (formula VIII) in cui CR=bifenile (a), A=-C=O,


10 R1=CH<sub>3</sub> ed R2=COOH;

della ammidine dell'acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-3-metil-butirrico composto 64a, (formula VIII) in cui CR=bifenile (a), p=1, A=-C=O, R1=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e R2=COOH;

dell'ammidine dell'acido 1-(1,1'-bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-carbossilico composto 58a (formula IX) in cui CR=bifenile (a), p=1, A=-C=O, R2=COOH

15 In una miscela dell'opportuno (*L*)-aminoacido metil estere cloridrato (0,14 mol) e (1,1'-bifenil)-4-carbonil cloruro (30 g, 0,14 mol) in diclorometano (300 ml), raffreddati precedentemente in bagno a ghiaccio, è stata aggiunta goccia a goccia trietilammina (51 g, 70 mL, 0,505 mol) e la reazione è stata agitata per una notte. La miscela è stata ripartita tra diclorometano ed acqua, la fase organica è stata lavata con una soluzione satura di  
20  $\text{NaHCO}_3$ , seccata su  $\text{MgSO}_4$  ed evaporata a pressione ridotta. Il residuo è stato sospeso nella soluzione ottenuta sciogliendo NaOH (14 g, 0,35 mol) in acqua (200 mL) e metanolo (10 mL); la miscela è stata mantenuta a riflusso fino ad ottenimento di una soluzione omogenea e quindi lasciata raffreddare durante una notte. L'acidificazione con HCl 36% ha prodotto un precipitato bianco che è stato ricristallizzato da etanolo

25 Sintesi del composto 57a

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

Acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-propionico

Sono stati ottenuti 34,6 g (resa 92%) di un solido cristallino bianco a partire (L)-alanina metil estere cloridrato 54 (19,5g). p.f. 160°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) 1,41 (3H, d, J=7,2 Hz), 4,47 (1H, m, J=7,2 Hz), 7,32-7,48 (3H, m), 7,67-7,77 (4H, m), 8,00 (2H, d), 8,73 (2H, d). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d6) 17,0, 48,3, 126,5, 126,9, 128,0, 128,2, 129,0, 132,8, 139,2, 142,9, 166,0, 174,3.

Sintesi del composto 64a

acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-3-metil-butirrico

Sono stati ottenuti 34,6 g (resa 92%) di un solido cristallino bianco a partire da (L)-valina metil estere cloridrato (23,4g). p.f. 168°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) 1,01 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,06 (3H, d, J=6,8 Hz), 2,31 (1H, ottetto, J=6,7 Hz), 4,33 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,34-7,51 (3H, m), 7,69-7,77 (4H, m), 8,00 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,49 (2H, d, J=8,1 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d6) 18,9, 19,4, 29,6, 58,6, 126,5, 126,9, 128,1, 128,4, 129,1, 133,0, 139,3, 142,9, 166,6, 173,3.

Sintesi del composto 58a

acido 1-(1,1'-bifenil-4-carbonil)-pirrolidine-2-carbossilico

Sono stati ottenuti 34,6g (resa 92%) di un solido bianco cristallino a partire da (L)-Prolina metil estere cloridrato (23,1g). p.f. 160°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) 1,84 (2H, m), 2,19 (1H, m), 3,44-3,74 (3H, m), 4,46 (1H, m), 7,34-7,50 (3H, m), 7,59-7,75 (6H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d6) 25,1, 28,9, 49,6, 59,0, 126,5, 126,8, 127,2, 128,0, 129,1, 134,9, 141,9, 145,2, 168,0, 172,4.

3) Procedura generale per la sintesi degli amminoalcoli

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-propan-1-olo composto 34a, formula VI in cui

CR=bifenile (a), A=-CH2-, R1=CH3 ed R2=CH2OH

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-3-metil-butan-1-olo

Dott.ssa  Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 879 BM  
(in proprio e per gli altri)



Composto 70a, formula VI in cui CR=bifenile (1a), A=-CH<sub>2</sub>-, R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ed R<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>OH

1-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-pirrolidin-2-il]-metanolo

composto 35a formula VII in cui CR=bifenile (a), A=-CH<sub>2</sub>-, R<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>OH

- 5 Ad una soluzione dell'opportuna ammido 57a, 64a, 58a (0,095 mol) in THF (100 mL), agitata in atmosfera di Argon, è stato aggiunto borano-dimetilsolfuro (0,28 mol, 27,1 mL) goccia a goccia (evoluzione di idrogeno) e la miscela di reazione è stata scaldata a riflusso una notte; MeOH è stato aggiunto cautamente fino a cessazione della produzione di idrogeno; il solvente è stato ridotto ad un terzo per distillazione a pressione ordinaria; al
- 10 residuo della distillazione è stato aggiunto metanolo cloridrico ottenuto per dissoluzione di cloruro di acetile (20,4 mL) in MeOH (150 mL) ed il solvente distillato a pressione ordinaria. Il residuo della distillazione, triturato in etere, ha fornito un solido bianco che è stato ripartito fra NaOH acquoso (200 mL di una soluzione 1M) e diclorometano (200 mL). La fase organica, seccata su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e evaporata a pressione ridotta, ha dato i
- 15 desiderati amminoalcooli.

Sintesi del composto 34a

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-propan-1-olo

- Sono stati ottenuti 22,9g (100% resa) di un solido cristallino a partire da 27 g di acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-propionico. p.f. 107°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,09 (3H, d, J=6,4 Hz), 2,81-2,90 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J=6,9 e 10,6 Hz), 3,61 (1H, dd, J=3,9 10,6 Hz), 3,72, 3,78, 3,87, 3,93 (2H, ABq) 7,23-7,44 (3H, m), 7,45-7,59 (6H, m). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 17,8, 51,4, 54,1, 66,2, 127,7, 127,8, 129,1, 129,4, 140,0, 140,7, 141,5
- 20

Sintesi del composto 70a

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-3-metil-butan-1-olo

- 25 Sono stati ottenuti 23,5g di ammina (92,0% resa) come olio, a partire da 28,2g di acido 2-

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-3-metil-butirrico.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,92 (3H, d,  $J=6,8$ ), 0,98 (3H, d,  $J=6,8$ ), 1,90 (1H, opt,  $J=6,8$  Hz), 2,45, 2,48, 2,49, 2,51, 2,52, 2,54 (1H, parte X di un ABX), 3,34, 3,37, 3,40, 3,43 (1H, parte B di un ABX), 3,62, 3,65, 3,68, 3,70 (1H, parte A di un ABX) 3,75-3,91 (2H, m), 7,33-7,45 (5H, m), 7,53-7,61 (4H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 19,0, 20,3, 29,4, 51,6, 54,1, 61,0, 64,5, 127,7, 127,9, 129,2, 129,4, 140,1, 140,7, 141,5

#### Sintesi del composto 35a

##### 1-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-pirrolidin-2-il]-metanolo

Sono stati ottenuti 23,5g (92,8% resa) di un olio giallo a partire da 28,0g di acido 1-(1,1'-bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-carbossilico.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,60-1,72 (2H, m), 1,77-1,99 (2H, m), 2,20, 2,24, 2,29, 2,33 (1H, AB q), 2,69 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,35 (1H, d,  $J=13,0$  Hz), 3,41 (1H, d,  $J=10,0$  Hz), 3,64 (1H, dd,  $J=3,3$  e 10,7 Hz), 7,19-7,56 (9H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 24,2, 28,5, 55,2, 58,9, 62,5, 65,0, 66,5, 127,7, 129,0, 129,4, 129,8, 139,0, 140,7, 141,6

#### **Esempio 4**

##### **Sintesi dell'agente risolvente 36a (SCHEMA 2)**

**Composto di formula VI, in cui  $\text{R}_1$  è  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2$  è fenile,  $p=1$ ,  $\text{A}=-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CR}=\text{bifenile}$**

**N-(1-feniletil)-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammina**

##### 1) Preparazione dell'1,1'-bifenil)-4-carbonil cloruro 60

L'1,1'-bifenil)-4-carbonil cloruro è stato preparato come nell'esempio 2.

##### 2) Sintesi dell'ammide, Composto 59a di formula VI, in cui $\text{R}_1$ è $\text{CH}_3$ , $\text{R}_2$ è fenile, $p=1$ , $\text{A}=-\text{CO}-$ , $\text{CR}=\text{bifenile}$

Opportune quantità di (*R*)-feniletilammina 56 (9,25 g, 0,07 mol), e (1,1'-bifenil)-4-carbonil cloruro (15 g, 0,07 mol) sono state aggiunte ad un sistema a due fasi di diclorometano (100 ml) ed NaOH acquoso (3 g in 25 mL), sotto agitazione. Dopo una notte, la fase organica,

Doct.ssa Elisabetta CATTANEO  
N Iscr ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

seccata su  $\text{MgSO}_4$ , é stata evaporata a pressione ridotta. Il grezzo triturato in etere/esano ha fornito il composto 59 puro (20,7 g, resa 99%). p.f.  $160^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,51 (3H, d,  $J=7,2$  Hz), 4,81 (1H, q,  $J=7,2$  Hz), 6,90 (1H, d broad), 7,34-7,47 (8H, m), 7,55-7,63 (4H, m) 7,86 (2H, d).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 23,3, 49,1, 54,1, 126,9, 127,8, 128,2, 128,6, 129,5, 133,1, 140,6, 145,1, 167,2

### 3) Sintesi del composto 36a

#### N-(1-feniletil)-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammina


Ad una soluzione del composto 59 (20,7 g, 0,095 mol), in THF (100 mL) agitata in atmosfera di Argon, é stato aggiunto borano-dimetilsolfuro (0,21 mol, 19,9 mL) goccia a goccia e la miscela di reazione é stata scaldata a riflusso una notte; MeOH (20mL) é stato aggiunto cautamente e poi la miscela evaporata fino ad un terzo del volume per distillazione a pressione ordinaria; al residuo della distillazione é stato aggiunto metanolo cloridrico ottenuto per dissoluzione di cloruro di acetile (15 mL) in MeOH (100 mL) ed il solvente distillato a pressione ordinaria. Il residuo della distillazione, triturato in etere, ha fornito un solido bianco che é stato ripartito fra NaOH acquoso (9 g di NaOH in 100 mL di acqua) e diclorometano (100 mL). La fase organica, seccata su  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e evaporata a pressione ridotta, ha dato N-(1-feniletil)-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammina 36a, (17,9 g; 91 % resa) olio incolore.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,48 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 3,70, 3,75, 3,77, 3,82 (2H, ABq), 3,93 (1H, q,  $J=6,6$  Hz), 7,24-7,55 (10H, m), 7,61-7,70 (4H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 25,1, 51,9, 58,1, 125,9, 127,3, 127,7, 128,8, 129,1, 129,3, 129,6, 140,3, 141,6 146,1.

### Esempio 5

#### **Procedura generale per la sintesi della**

**solfonammide dell'acido 2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-propionico composto 11a,**

**composto della formula VIII in cui  $\text{R}_1$  é  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_4$  é idrogeno,  $\text{CR}$ =bifenile (a)**

Dott.ssa  Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

della solfonammide dell'acido 2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-3-metil-butirrico  
composto 12a, composto della formula VIII in cui R1 è CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R4 è idrogeno,  
CR=bifenile (a)

della solfonammide dell'acido 1-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonil]-pirrolidin-2-carbossilico  
5 composto 13a, composto della formula IX in cui R4 è idrogeno, CR=bifenile (a)

### secondo lo SCHEMA 3

Ad una sospensione di (1,1'-bifenil)-4-sulfonil cloruro (20g, 79,2mmoli) ottenuto secondo la  
procedura di letteratura (Bassin, J.P.; Cremlyn, R.J.; Lynch, J.M.; Swinbourne, F.J.  
Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. **1993**, 78, 55) e dell'opportuno amminoacido  
10 metilestere cloridrato (79,2mmoli) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200mL) a temperatura ambiente, è stata  
aggiunta goccia a goccia trietilammina (158,4mmoli) e la soluzione così ottenuta è stata  
agitata per 12 ore a temperatura ambiente. La soluzione è stata poi lavata con NaHCO<sub>3</sub> sat. e  
con HCl al 10%. La fase organica è stata seccata su Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e il solvente allontanato a  
pressione ridotta per dare l'opportuno estere che è stato saponificato con NaOH al 20%  
15 (70mL) per 12 ore a refluxo e acidificato con HCl conc. per dare l'acido corrispondente come  
un solido bianco cristallino.

### Sintesi del composto 11a

#### Acido 2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-propionico

Sono stati ottenuti 20g (resa 82,6%) a partire da L-alanina metilestere cloridrato (11,5g,  
20 79,2mmoli).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,29 (3H, d, J=7,1Hz), 3,85 (1H, quintetto, J=7,1Hz), 6,97 (1H, d,  
J=8,0Hz), 7,33-7,88 (9H, m) <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 19,4, 51,5, 127,2, 127,4, 127,6, 128,5, 129,1,  
139,5, 140,0, 145,5, 173,2

### Sintesi del composto 12a

25 acido 2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-3-metil-butirrico

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Sono stati ottenuti 17,3g (resa 65,7%) a partire L-valina metilestere cloridrato (13,3g, 79,2mmoli). p.f. 164-166°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,79 (3H, d,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 0,82 (3H, d,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 1,92 (1H, multipletto), 3,56 (1H, dd,  $J=9,3\text{Hz}$ ,  $J=2,9\text{Hz}$ ), 7,40-7,84 (9H, m), 8,11 (1H, d,  $J=9,3\text{Hz}$ )  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 17,9, 19,1, 30,5, 61,4, 127,1, 127,3, 128,5, 129,2, 138,5, 140,0, 143,7, 172,3, 174,0.

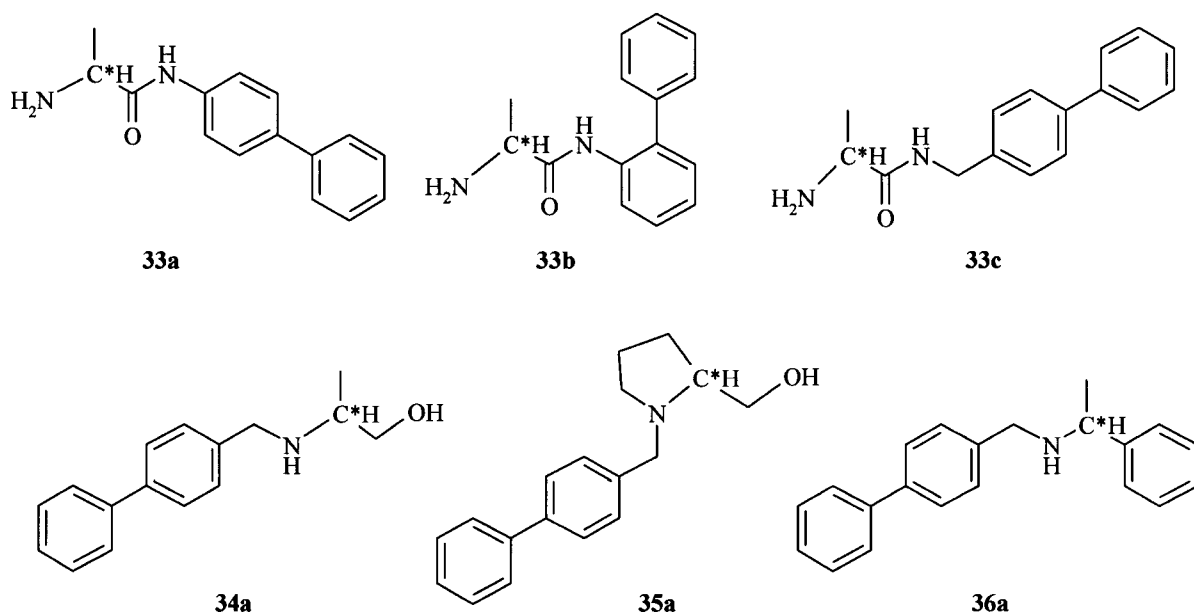
### Sintesi del composto 13a

#### acido 1-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonyl]-pirrolidin-2-carbossilico

Sono stati ottenuti 18,2g (resa 69,3%) da L-prolina metilestere cloridrato (13,3g, 79,2mmoli). p.f. 133-135°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,56 (1H, m), 1,79 (3H, m), 3,16 (1H, m), 3,36 (1H, m), 4,17 (1H, m), 7,38-7,92 (9H, m),  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 24,5, 30,7, 48,7, 60,7, 127,2, 127,7, 128,0, 128,8, 129,3, 136,4, 138,4, 144,6, 173,4

### Esempio 6

Secondo i metodi più sopra sono stati preparati i seguenti agenti risolventi basici secondo l'invenzione:



33a) 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide

33b) 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-2-il]-propionammide

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. Albo 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

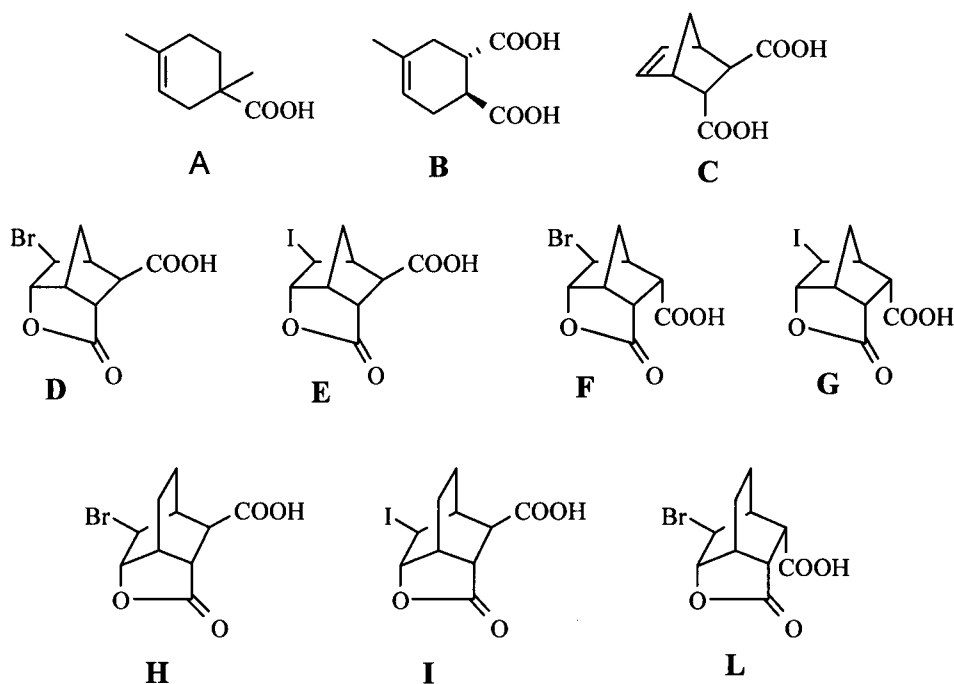
33c) 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-propionammide

34a) 2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-propan-1-olo

35a) 1-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-prrolidin-2-il]-metanolo

36a) (N-(1-feniletile)-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammina

- 5 Sono stati quindi selezionati i racemati dei seguenti acidi carbossilici che sono strutturalmente correlati, ma differenti per grado di dissimmetria:



A) acido 1,4-dimetil-cicloes-3-ene-1-carbossilico

B) acido *trans*-4-metil-cicloes-4-ene-1,2-dicarbossilico

- 10 C) acido *trans*-biciclo[2,2,2]ept-5-ene-2,3-dicarbossilico

D) acido *exo*-5-bromo-*endo*-6-idrossi-norbornene-*endo*-2-*exo*-3-dicarbossilico-2-lattone

E) acido *exo*-5-iodio-*endo*-6-idrossi-norbornene-*endo*-2-*exo*-3-dicarbossilico-2-lattone

F) acido *exo*-5-bromo-*endo*-6-idrossi-norbornene-*endo*-2-*endo*-3-dicarbossilico-2-lattone

G) acido *exo*-5-iodio-*endo*-6-idrossi-norbornene-*endo*-2-*endo*-3-dicarbossilico-2-lattone

- 15 H) *exo*-3-carboxy-*exo*-5-bromo-biciclo[2,2,2]ottan-2,6-carbolattone

I) *exo*-3-carboxy-*exo*-5-iodio-biciclo[2,2,2]ottan-2,6-carbolattone

Dott.ssa Elisabetta CATTANEU  
N. Iscr. ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

L) *endo*-3-carboxy-*exo*-5-bromo-biciclo[2,2,2]ottan-2,6-carbolattone

Per gli acidi A, B, C sono state impiegati tutti gli agenti risolventi più sopra indicati, mentre per gli acidi D-L sono stati impiegati gli agenti risolventi 33a e 36a.


In tutte le risoluzioni è stata impiegata mezza mole di agente risolvente per mole di  
5 acido racemo ed è stato adottato il seguente protocollo: alla soluzione del racemo (1 g) in un opportuno solvente (10 mL) è stato aggiunto l'agente risolvente (1/2 equivalente) e la miscela scaldata fino ad ottenere una soluzione omogenea che è stata fatta raffreddare a temperatura ambiente. Il solido precipitato è stato quindi filtrato, lavato con piccole  
10 quantità del solvente della ricristallizzazione e analizzato mediante NMR per analizzarne la costituzione. In tutti i casi il precipitato è risultato essere l'atteso sale nella composizione 1:1.

L'eccesso enantiomerico degli acidi A, B, C, è stato valutato mediante gas-  
cromatografia su colonna chirale (colonna Astec ChiralDEX GTA; gamma-ciclodestrina  
trifluoroacetile), previa conversione nel corrispondente estere metilico per trattamento con  
15 un eccesso di  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; per gli acidi D,F-I, l'eccesso enantiomerico è stato valutato mediante HPLC su fase stazionaria chirale (colonna Chromtec Chiral AGP; glicoproteine supportate su silice); per il lattoni E ed L, l'eccesso enantiomerico è stato determinato per  
condensazione con la (S)-feniletilammina, seguita da analisi NMR delle corrispondenti  
ammidi diastereoisomere che mostrano segnali distinti per gruppi metilici.

20 Sono stati quindi ottenuti sali diastereoisomerici, che sono stati caratterizzati con i dati NMR, calcolate le rese e infine sono stati valutati gli eccessi enantiomerici. I dati sono riportati di seguito per ciascun agente risolvente.

Agente risolvente 33a.

Sono stati ottenuti i seguenti sali diastereoisomerici che sono stati caratterizzati  
25 mediante spettroscopia NMR.

Dott.ssa  Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

**Sale 33a-B:**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,38 (3H, d,  $J=6,9$  Hz), 1,58 (3H, s), 1,82-2,44 (4H, m), 2,49-2,57 (2H, m), 3,90 (1H, d,  $J=6,9$  Hz), 5,31 (1H, bs), 7,25-7,77 (9H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 18,7, 23,0, 28,3, 32,8, 42,5, 42,8, 49,8, 119,5, 119,8, 126,3, 126,6, 127,0, 129,0, 132,3,  
5 135,3, 138,3, 139,7, 170,9, 177,2

**Sale 33a-C**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,34 (3H, d,  $J=6,9$  Hz), 1,30-1,42 (2H, m), 2,15 (1H, d,  $J=5,0$  Hz), 2,93 (3H, m), 3,26 (1H, m), 6,03 (1H, m), 6,20 (1H, m), 7,25-7,85 (9H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 19,6, 43,7, 44,6, 47,5, 49,4, 50,2, 119,6, 126,2, 126,9, 128,9, 134,7, 135,1,  
10 137,5, 138,2, 139,6, 172,2 175,1, 176,2.

**Sale 33a-D**

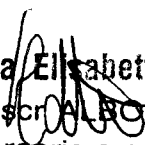
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,38 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,64, 1,70, 1,91, 1,97 (2H, AB q), 2,57 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,99 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,88 (1H, m), 5,07 (1H, m), 7,20-7,80 (9H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 18,4, 33,1, 41,4, 45,3, 49,5, 49,7,  
15 51,3, 54,7, 54,9, 86,8, 119,7, 126,2, 127,0, 128,9, 135,3, 138,0, 139,6, 170,4, 172,5, 178,5.

**Sale 33a-E**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,33 (3H, d,  $J=6,8$  Hz), 1,73, 1,78, 1,98, 2,03 (2H, AB q), 3,14 (1H, m), 4,09 (1H, m), 5,07 (1H, m), 7,20-7,45 (3H, m), 7,55-7,80 (6H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 17,6, 18,3, 31,1, 34,7, 45,9, 49,2, 50,9, 54,9, 88,0, 119,7, 127,0, 128,9,  
20 135,3, 138,0, 139,6, 168,4, 173,6, 178,4.

**Sale 33a-F**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,41 (3H, d,  $J=6,5$  Hz), 1,67, 1,72, 2,01, 2,06 (2H, AB q), 2,66 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,30 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,77 (1H, m), 4,90 (1H, m), 7,30-7,46 (3H, m), 7,61-7,76 (6H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 18,1, 34,8, 42,5, 45,7, 47,8,  
25 48,5, 49,4, 51,3, 52,4, 76,5, 86,8, 119,8, 126,3, 127,0, 129,0, 135,4, 138,0, 139,6, 169,9,

Doit.ssa  Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



173,0, 177,2.

#### Sale 33a-G

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,46 (3H, d, *J*=6,9 Hz), 1,76 (2H, m), 3,02 (2H, m), 3,32, (2H, m),  
4,05 (3H, d, *J*=6,9 Hz), 4,73 (2H, m), 7,27-7,46 (3H, m), 7,61-7,73 (6H, m). <sup>13</sup>C-NMR  
5 (DMSO-d<sub>6</sub>) 17,3, 18,5, 27,8, 45,7, 48,2, 48,7, 49,0, 56,0, 76,4, 119,8, 126,3, 127,1, 128,9,  
135,7, 137,5, 139,5, 168,3, 176,7.

#### Sale 33a-L

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,39 (3H, d, *J*=6,3 Hz), 1,30-2,10 (4H, m), 2,18 (1H, m) 2,60 (1H,  
m), 2,75 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,72 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 5,01 (1H, d, *J*=3,5 Hz), 7,20-7,50  
10 (3H, m), 7,60-7,80 (6H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14,5, 18,5, 21,2, 34,5, 36,9, 45,7, 49,6,  
52,6, 83,2, 119,8, 126,3, 127,0, 129,0, 135,3, 138,2, 139,7, 170,5, 174,6, 176,9.

Sono stati quindi calcolati rese ed eccessi enantiomerici, che sono di seguito  
riportati nella Tabella 1 seguente:

	B	C	D	E	F	G	L
Resa	71%	74%	65%	73%	82%	70%	68%
e.e.	(1)62% (2)75%	>20%	>95%	>95%	>87%	>95%	>95%

15

Tabella 1: risoluzione con agente risolvente 33a

Per il Composto B gli eccessi enantiomerici (1) e le rese sono state ottenute dopo  
una singola ricristallizzazione dall'opportuno solvente. Gli eccessi enantiomerici (2) sono  
ottenuti dopo una seconda ricristallizzazione in presenza di una seconda mole di racemo.

Come si vede dalla tabella più sopra l'agente risolvente 33a ha formato sali  
20 diastereoisomerici in elevata resa ed ha permesso una ottima separazione dei composti D,  
E, F, G ed L.

#### Agente risolvente 33c

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Sono stati ottenuti i seguenti sali diastereoisomerici che sono stati caratterizzati mediante spettroscopia NMR.

**Sale 33c-A:**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,06 (3H, s), 1,19 (3H, d, *J*=6,8 Hz), 1,57 (3H, s), 1,70-1,92 (4H, m), 2,07-2,42 (1H, m), 3,41 (1H, d, *J*=6,8 Hz), 4,32 (2H, d, *J*=5,9 Hz), 5,27 (1H, bs), 7,30-7,65 (9H, m), 8,50 (1H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 21,0, 23,2, 24,1, 27,3, 31,2, 34,3, 41,6, 50,0, 54,9, 119,5, 126,5, 127,3, 127,7, 128,8, 132,0, 138,6, 138,8, 140,0, 175,0, 179,0.

**Sale 33c-B**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,28 (3H, d, *J*=6,8 Hz), 1,59 (3H, s), 1,82-2,58 (6H, m), 3,66 (1H, d, *J*=6,9 Hz), 4,34 (2H, d, *J*=5,4 Hz), 5,31 (1H, bs), 7,29-7,73 (9H, m), 8,74 (1H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 19,2, 22,9, 28,3, 32,8, 41,7, 42,2, 49,2, 119,5, 126,6, 127,4, 127,8, 128,9, 132,3, 138,5, 138,8, 139,9, 172,4, 176,9

**Sale 33c-C**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,34 (3H, d, *J*=6,5 Hz), 1,26, 1,30, 1,37, 1,41 (2H, AB q), 2,17 (1H, m), 2,85-3,05 (3H, m), 3,78 (1H, q, *J*=6,5 Hz), 4,36 (2H, d, *J*=6,5 Hz), 6,01 (1H, m), 6,20 (1H, m), 7,30-7,50 (6H, m), 7,55-7,70 (3H, m), 8,89 (1H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 18,5, 41,9, 43,9, 45,0, 47,4, 48,8, 49,0, 126,6, 127,4, 129,0, 134,7, 137,5, 138,3, 138,9, 140,0, 171,3, 175,5, 176,6.

Sono stati quindi calcolati rese ed eccessi enantiomerici, che sono di seguito riportati nella Tabella 2 seguente:

	A	B	C
Resa	61%	45%	73%
e.e.	48%	51%	(1)22%
			(2)30%

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Tabella 2: risoluzione con agente risolvente 33c

Per il Composto C gli eccessi enantiomerici (1) e le rese sono state ottenute dopo una singola ricristallizzazione dall'opportuno solvente. Gli eccessi enantiomerici (2) sono ottenuti dopo una seconda ricristallizzazione in presenza di una seconda mole di racemo.

5 Come si vede dalla tabella più sopra l'agente risolvente 33C ha formato sali diastereoisomerici in buona resa ed ha permesso una buona separazione dei composti A e B.

Agente risolvente 34a

10 Sono stati ottenuti i seguenti sali diastereoisomerici che sono stati caratterizzati mediante spettroscopia NMR.

**Sale 34a-A:**

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 0,98 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,06 (3H, s), 1,38-1,47 (1H, m), 1,57 (3H, s), 1,71-1,87 (4H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,69 (1H, d,  $J=6,4$  Hz), 3,33 (2H, m), 3,71, 3,78, 3,82, 3,89 (2H, AB q), 5,27 (1H, bs), 7,29-7,65 (9H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 16,6, 23,2,  
15 24,1, 27,2, 31,2, 34,3, 39,7, 49,5, 53,8, 64,8, 119,5, 126,4, 126,5, 127,3, 128,8, 132,0, 139,3, 140,0, 179,0.

**Sale 34a-B**

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1,59 (3H, s), 1,91-2,40 (4H, m), 2,42-2,63 (2H, m), 2,90 (1H, q,  $J=6,4$  Hz), 3,47 (2H, m), 3,90, 3,97, 4,00, 4,06 (2H, AB q), 5,32 (1H, bs), 7,30-7,65 (9H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 15,9, 23,0, 28,1, 32,6, 41,7, 42,2, 48,2 53,9, 63,1, 119,4, 126,7,  
20 127,5, 128,9, 129,8, 132,3, 135,4, 139,6, 139,9, 177,0.

**Sale 34a-H**

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1,11 (3H, d,  $J=6,4$  Hz), 1,25-1,75 (4H, m), 2,12 (1H, m) 2,28 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,46, (1H, m), 3,98 (2H, m), 4,10 (2H, m), 7,30-7,70  
25 (9H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 9,2, 15,0, 17,8, 22,0, 35,9, 44,8, 48,4, 51,3, 54,0, 54,9,

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

63,2, 78,8, 126,6, 127,5, 128,9, 129,6, 135,7, 139,5, 139,8, 174,5, 174,9.

#### Sale 34a-I

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,23 (3H, d, *J*=6,5 Hz), 1,27-1,85 (4H, m), 2,18 (1H, m) 2,34 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,55, (1H, m), 3,97 (2H, m), 4,23 (2H, m), 7,25-7,78 (9H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,8, 18,1, 19,8, 21,2, 35,9, 46,6, 47,8, 52,3, 54,8, 55,9, 66,4, 79,8, 127,7, 128,6, 129,7, 129,9, 135,9, 139,8, 140,8, 177,6, 175,9.

Sono stati quindi calcolati rese ed eccessi enantiomerici, che sono di seguito riportati nella Tabella 3 seguente:

	A	B	H	I
Resa	45%	85%	75%	85%
e.e.	16%	(1)33% (2)74%	>95%	82%

10

Tabella 3: risoluzione con agente risolvente 34

Per il Composto B gli eccessi enantiomerici (1) e le rese sono state ottenute dopo una singola ricristallizzazione dall'opportuno solvente. Gli eccessi enantiomerici (2) sono ottenuti dopo una seconda ricristallizzazione in presenza di una seconda mole di racemo.

Come si vede dalla tabella più sopra l'agente risolvente 34a ha formato sali diastereoisomerici in buona resa ed ha permesso una ottima separazione dei composti H e I.

#### Agente risolvente 33b

E' stato ottenuto il seguente sale diastereoisomerico che è stato caratterizzato mediante spettroscopia NMR.

20 **Sale 33b-A:**

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,07 (3H, s), 1,14 (3H, d, *J*=6,9 Hz), 1,34-1,53 (1H, m), 1,57 (3H,

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. AlBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

s), 1,69-1,99 (4H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 3,41 (1H, d,  $J=6,8$  Hz), 3,38 (1H, q,  $J=6,9$  Hz), 5,27 (1H, bs), 7,18-7,46 (9H, m), 8,13 (1H, m).  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 20,5, 23,2, 24,1, 27,2, 31,2, 34,3, 119,5, 121,8, 124,3, 127,6, 128,0, 128,8, 129,1, 130,2, 132,1, 133,0, 134,9, 173,8, 178,9.

- 5 Sono stati quindi calcolati resa ed eccesso enantiomerici, che sono di seguito riportati nella Tabella 4 seguente:

	A
Resa	85%
e.e.	50%

Tabella 4: risoluzione con agente risolvente 33b

Agente risolvente 36a

- 10 Sono stati ottenuti i seguenti sali diastereoisomerici che sono stati caratterizzati mediante spettroscopia NMR.

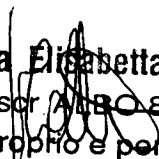
**Sale 36a-B:**

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 1,32 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,61 (3H, s), 1,93-2,33 (4H, m), 2,44-2,67 (2H, m), 3,59 (2H, s), 3,82 (1H, q,  $J=6,3$  Hz), 5,34 (1H, bs), 7,21-7,65 (14H, m).  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 22,9, 23,9, 27,9, 32,3, 41,0, 41,6, 49,9, 56,8, 119,2, 126,0, 126,5, 126,6, 126,8, 127,0, 127,3, 128,4, 128,9, 129,1, 132,1, 138,7, 138,8, 140,0, 144,5, 176,2, 176,3.

**Sale 36a-C**

15  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO) \_ 1,36 (3H, d,  $J=6,9$  Hz), 1,29, 1,33, 1,47, 1,51 (2H, AB q), 2,39 (1H, m), 3,01 (1H, bs), 3,15 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,90 (1H, q,  $J=6,9$  Hz), 6,04 (1H, m), 6,25 (1H, m), 7,26-7,65 (14H, m).  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 23,2, 40,4, 40,7, 44,8, 46,6, 47,2, 47,5, 48,0, 49,7, 126,1, 126,5, 127,0, 127,3, 127,4, 128,5, 129,0, 129,1, 134,9, 135,6, 137,5, 137,7, 139,1, 140,0, 143,6, 169,3, 174,6, 175,8.

Sono stati quindi calcolati rese ed eccessi enantiomerici, che sono di seguito

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. MBO 873- BM  
(in proprio e per gli altri)

riportati nella Tabella 5 seguente:

	B	C
Resa	59%	39%
e.e.	26%	(1)66,5% (2)90%

Tabella 5: risoluzione con agente risolvente 36a

Per il Composto C gli eccessi enantiomerici (1) e le rese sono state ottenute dopo una singola ricristallizzazione dall'opportuno solvente. Gli eccessi enantiomerici (2) sono ottenuti dopo una seconda ricristallizzazione in presenza di una seconda mole di racemo.

Come si vede dalla tabella più sopra l'agente risolvente 36a ha formato sali diastereoisomerici in buona resa ed ha permesso una ottima separazione in seguito alla seconda cristallizzazione del composto C.

## 10 Esempio 7

### Risoluzione dell'acido tetraidrofuran-2-carbossilico (THFC)

La risoluzione è stata effettuata con due degli agenti risolventi basici secondo l'invenzione, 33a e 33c

#### 1) Risoluzione con agente risolvente 33a

Ad una soluzione dell'acido racemo (1g, 9,6mmoli) in Et<sub>2</sub>O (10ml) è stata aggiunta l'ammina 33a (1,15g, 4,8mmoli) e la miscela è stata scaldata fino all'ottenimento di una soluzione, che è stata lasciata a equilibrarsi lentamente con la temperatura ambiente. Il precipitato formatosi è stato filtrato e lavato con piccole porzioni di etere (1,4g, resa 85%).  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,36 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,69-1,86 (3H, m), 2,04 (1H, m), 3,66-3,87 (3H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 7,25-7,75 (9H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 19,0, 25,0, 30,0, 49,9, 55,0, 67,9, 77,4, 126,3, 127,0, 129,0, 135,2, 138,4, 139,7, 171,3, 175,9.

#### 2) Risoluzione con agente risolvente 33c

Doit.ssa Elisabetta CATTANEO  
 N. Iscr. ALBO 873 BM  
 (in proprio e per gli altri)

Ad una soluzione dell'acido racemo (1g, 9,6mmoli) in Et<sub>2</sub>O (10ml) è stata aggiunta l'ammina (1,20g, 4,8mmoli) e la miscela è stata scaldata fino a completa dissoluzione del precipitato. La soluzione è stata raffreddata lentamente a temperatura ambiente e il precipitato che si formava è stato filtrato e lavato con piccole porzioni di etere (1,4g, resa 70%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,31 (3H, d, *J*=6,9 Hz), 1,66-1,83 (3H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 3,60-3,80 (3H, m), 4,07-4,13 (1H, m), 4,34 (2H, d, *J*=5,5 Hz), 7,30-7,70 (9H, m). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 18,9, 24,9, 29,9, 41,8, 49,0, 54,9, 126,6, 127,3, 127,8, 128,9, 138,5, 138,7, 140,0, 172,0, 175,9.

Un campione del sale ottenuto dalle due risoluzioni ottiche è stato disciolto in metanolo cloridrico e la miscela evaporata. Il residuo è stato estratto con etere; alla fase eterea, contenente l'acido libero, è stato aggiunto un eccesso di diazometano in etere e l'estere metilico così ottenuto è stato analizzato per GC su fase stazionaria chirale (colonna Astec Chiraldex GTA; Gamma-ciclodestrina trifluoroacetile).

I risultati sono riportati nella Tabella 6 seguente.

Agente risolvente	Resa diastereoisomero	e.e. acido libero	Solvente
<b>33a</b>	85%	95%	Et <sub>2</sub> O
<b>33c</b>	70%	80%	Et <sub>2</sub> O

Tabella 6. Risoluzione dell'acido tetraidrofuran-2-carbossilico

Gli alti valori degli eccessi enantiomerici e le rese elevate dimostrano che i due agenti risolvanti testati sono efficienti e pertanto la tecnica della mezza mole per la risoluzione dell'acido THFC è in grado di competere con le attuali tecniche enzimatiche di separazione.

### Esempio 8

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

### Risoluzione dell'1-(1,1'-bifenil-4-il)-etil ammina

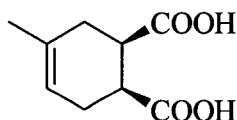
Ad una soluzione dell'acetato di 1-(1,1'-bifenil-4-il)-etilammina (1g, 3,9mmoli) in MeOH (10mL) è stato aggiunto il sale d'ammonio dell'agente risolvente 64a (611mg, 1,95mmoli) e la miscela è stata agitata a 50°C per 24h. Il solido diastereoisomerico è stato centrifugato, lavato una volta con metanolo e seccato all'aria (731mg, resa 76%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,90 (3H, d, J=2,5Hz), 0,93 (3H, d, J=2,5Hz), 1,46 (3H, d, J=6,7Hz), 2,20 (1H, eptetto, J=5,3H), 4,13 (1H, dd, J=5,3 e 7,7Hz), 4,31 (1H, q, J=6,7Hz), 7,34-7,77 (16H, m), 7,92 (2H, d, J=8,2Hz). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 18,6, 19,7, 22,2, 30,7, 49,7, 59,4, 126,6, 126,7, 126,8, 127,2, 127,5, 127,8, 128,0, 128,9, 129,0, 133,8, 133,2, 141,4, 165,4, 173,7.

L'eccesso enantiomerico dell'ammina liberata dal sale sopra descritto (e.e. 100%) e la sua configurazione assoluta (R) sono stati determinati mediante analisi NMR del prodotto di condensazione con l'anidride dell'acido dibenzoiltartarico (Kolasa, T.; Miller, M.J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3055).

### Esempio 9

#### Risoluzione del diacido carbossilico B in forma cis

E' stato sintetizzato l'acido *cis*-4-metil-cicloes-4-ene-1,2-dicarbossilico (composto B *cis*) ottenuta da reazione di Diels-Alder.

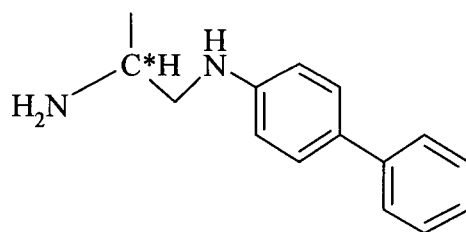


B*cis*

La risoluzione è stata effettuata con l'agente risolvente 5:

Dott.ssa  Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)





5a

Ad una soluzione di Bcis (500 mg) in 10 mL di una miscela di Et<sub>2</sub>O e i-PrOH (5:1) è stato aggiunto (mezzo equivalente) di agente risolvente 5 e la miscela scaldata fino a  
5 ottenimento di una soluzione omogenea, dalla quale precipita il sale 1:1 per lento raffreddamento. L'acido è stato liberato dal sale, convertito nell'estere metilico e analizzato come descritto per l'acido THFC.

Di seguito sono riportati i dati NMR del sale e nella tabella 7 sono riportati la resa e gli eccessi enantiomerici relativi a due cristallizzazioni.

#### 10 Valori di NMR del diastereoisomero

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,23 (3H, d, J=6,0Hz), 1,56 (3H, s), 1,96-2,17 (2H, m), 2,21-2,42 (2H, m), 2,61-2,80 (2H, m), 3,16-3,39 (3H, m), 5,27 (1H, bs), 6,09 (1H, bs), 6,70 (2H, d, J=8,6Hz), 7,16-7,58 (7H, m). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 16,6, 23,4, 27,6, 32,4, 42,3, 42,6, 45,9, 46,5, 112,7, 120,1, 125,5, 125,9, 127,3, 128,1, 128,8, 132,8, 140,5, 147,8, 176,8, 177,0.

15

SALE	Resa 1° crist. (%)	e.e. 1° crist. (%)	e.e. 2° crist.
5-Bcis	87,1	69,8	92,4

Tabella 7. Risoluzione del diacido carbossilico B in forma cis

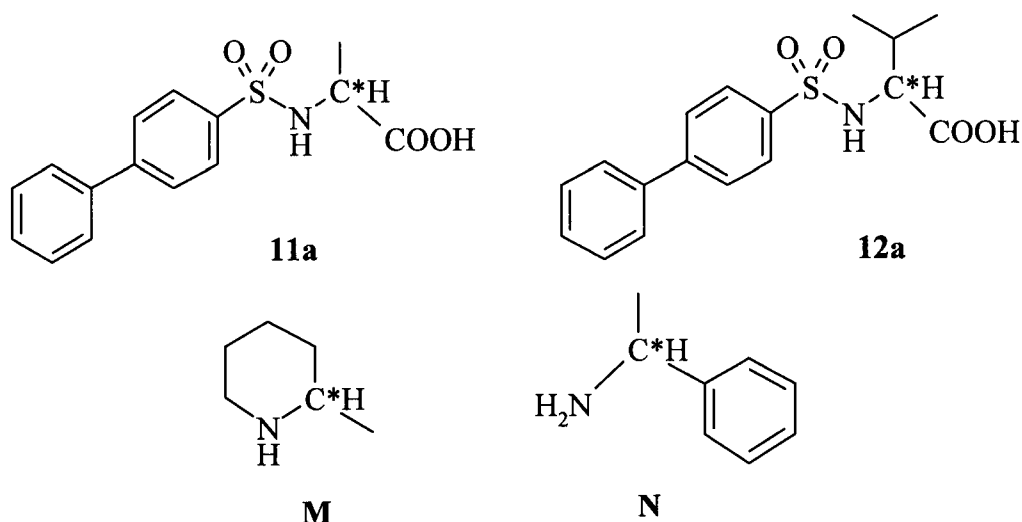
Come è evidente dalla tabella, già in seguito alla prima cristallizzazione l'eccesso enantiomerico è molto elevato a prova di una buona separazione del racemo iniziale.

#### Esempio 10

#### 20 Separazione delle ammine raceme 2-metilpiperidina e α-feniletilammina

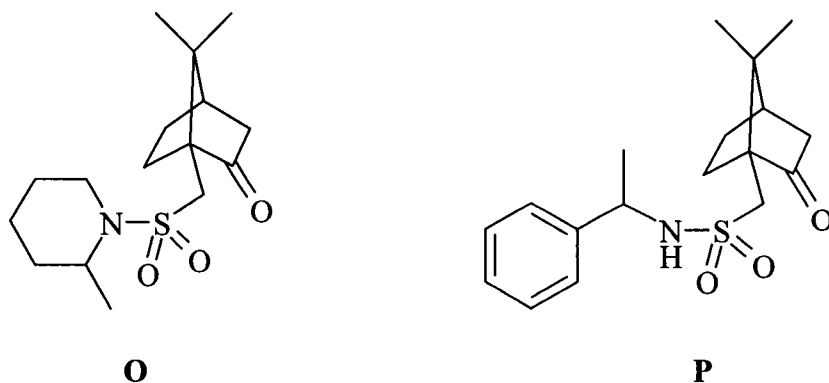
Dott.ssa *Elisabetta* CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Sono state impiegate le solfonammidi **11a,12a** nella risoluzione della 2-metilpiperidina **M** e della  $\alpha$ -feniletilammina **N**.



5 In tutti i casi la risoluzione è stata effettuata con mezzo equivalente di agente risolvente e in tutti i casi si sono ottenuti sali diastereoisomerici di buone proprietà cristalline. Tutte le risoluzioni sono state effettuate su 1g di racemo, utilizzando  $\text{Et}_2\text{O}$  come solvente (10ml).

10 Le ammine **M** e **N** sono state liberate dal loro sale diastereoisomerico sotto forma di cloridrato, trasformate nelle corrispondenti solfonammidi **O** e **P**



15 per valutare l'eccesso enantiomerico mediante spettroscopia NMR. Nello spettro  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  della solfonammide **O** i due doppietti dei protoni diastereotopici in  $\alpha$  al gruppo  $\text{SO}_2$  si sdoppiavano, mentre nello spettro  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  della solfonammide **P** si sdoppiavano i due singoletti corrispondenti ai due raggruppamenti metilici della porzione

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
N. Isc. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

canforsolfonica.

Di seguito sono riportati i dati NMR dei sali diastereoisomerici ottenuti e nella Tabella 8 le rese nel sale diastereoisomerico (calcolate sulla metà del racemo di partenza) e gli eccessi enantiomerici ottenuti.

5 **Sale M-11a**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,07 (3H, d,  $J=6,1\text{Hz}$ ), 1,19 (3H, d,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 1,26-1,57 (6H, m), 2,55-2,72 (1H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 2,98-3,15 (1H, m), 3,29 (1H, quartetto, 6,8 Hz), 7,39-7,84 (9H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18,9, 20,4, 21,7, 22,0, 30,1, 43,3, 51,3, 53,0, 127,0, 127,2, 127,0, 127,2, 127,4, 128,5, 129,1, 138,5, 139,4, 143,7, 173,9.

10 **Sale N-11a**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,18 (3H, d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 1,37 (3H, d,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 3,26 (1H, quartetto,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 4,25 (1H, quartetto,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 7,26-7,44 (8H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,68-7,88 (4H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 20,3, 21,4, 49,8, 52,7, 126,6, 127,1, 127,3, 128,0, 128,6, 129,1, 138,6, 139,4, 140,6, 143,7, 174,0

15 **Sale N-12a**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,76 (3H, d,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 0,87 (3H, d,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 1,33 (3H, d,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 2,01 (1H, m), 3,17 (1H, d,  $J=3,6\text{Hz}$ ), 7,25-7,86 (9H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 17,8, 19,5, 21,6, 31,0, 49,8, 62,6, 126,6, 127,0, 127,5, 127,9, 128,5, 138,6, 139,5, 141,1, 143,5, 172,4.

SALE	Resa 1 <sup>a</sup> cristallizzazione (%)	e.e 1 <sup>a</sup> cristallizzazione (%)	e.e 2 <sup>a</sup> cristallizzazione (%)
M-11a	83,3	50	91
N-11a	74,4	20,2	25
N-12a	71,1	56	90

20

Tabella 8: Risoluzione della 2-metilpiperidina M e della  $\alpha$ -feniletilammina N.

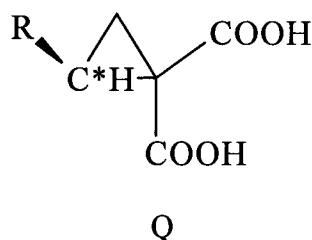
Dott.ssa Elisabetta GATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Come si vede dalla tabella più sopra la solfanammide 11 è un ottimo agente risolvente per la piperidina M e la solfanammide 12 per la  $\alpha$ -feniletilammina N.

### **Esempio 11**

#### **Risoluzione dell'acido 2-vinil-1,1-ciclopropandicarbossilico.**

- 5        Gli agenti risolventi 3a, 3m, 3n, 3t, 3v, 4a, 7a, 8a, 9a e 10a sono stati utilizzati per la risoluzione ottica dell'acido 2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico Q mediante il metodo della mezza mole.



#### **Preparazione e caratterizzazione dei sali Q-3m, Q-3n, Q-3t e Q-3v**

- 10        Ad una soluzione dell'acido racemo da risolvere (1g, 6,4 mmoli) disciolto in 10 mL dell'opportuno solvente (così come indicato nella Tabella 8) è stato aggiunto l'opportuno agente risolvente (0,5 equivalenti, 3,2 mmoli). La miscela è stata scaldata per ottenere una soluzione omogenea e raffreddata a temperatura ambiente o, dove necessario, a  $-18^{\circ}\text{C}$ . Il
- 15        solido precipitato è stato rimosso per centrifugazione, lavato con piccole quantità del solvente utilizzato per la cristallizzazione e analizzato mediante NMR. Una piccola quantità del sale diastereoisomerico è stata trattata con HCl dil. per liberare il diacido che è stato estratto in etere, convertito nel diestere per trattamento con un eccesso di diazometano e analizzato su una colonna Astec Chiraldex GTA (gamma-ciclodestrine
- 20        trifluoroacetilato) per la determinazione dell'eccesso enantiomerico.

#### **Sale Q-3m**

Solvente:  $\text{Et}_2\text{O}/i\text{PrOH}=95:5$

Resa 96% e.e. 78,0%

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,45 (1H, dd, J<sub>1</sub>=3,0 Hz, J<sub>2</sub>=7,4 Hz), 1,56 (1H, dd, J<sub>1</sub>=3,0 Hz, J<sub>2</sub>=8,9 Hz), 1,92 (3H, m), 2,5-2,35 (2H, sovrapposizione di multipletti), 3,26 (2H, m), 4,36 (1H, m), 4,96 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2,0 Hz, J<sub>2</sub>=10,3 Hz), 5,20 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2,0 Hz, J<sub>2</sub>=17,3 Hz), 5,82 (1H, m), 7,43 (2H, d, J=8,7Hz), 7,76 (2H, d, J=8,7Hz).

5        <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 21,4, 23,6, 29,6, 32,5, 34,6, 45,8, 59,8, 88,0, 116,5, 121,7  
167,1, 172,7, 174,7.

Sale Q-3n

Solvente: Et<sub>2</sub>O/iPrOH=95:5

Resa 100%, e.e. 66,4%

10        Due ricristallizzazioni successive del sale da acetone (1g di sale in 10ml di  
solvente) hanno consentito di ottenere in resa dell'82,8% un materiale di purezza  
diastereoisomerica maggiore del 95%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,44 (1H, dd, J<sub>1</sub>=3,0 Hz, J<sub>2</sub>=7,4 Hz), 1,54 (1H, dd, J<sub>1</sub>=3,0  
Hz, J<sub>2</sub>=8,9 Hz), 1,93 (3H, m), 2,13-2,37 (2H, sovrapposizione di multipletti), 3,26 (2H,  
15    m), 4,33 (1H, m), 4,96 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2,0 Hz, J<sub>2</sub>=10,3 Hz), 5,20 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2,0 Hz, J<sub>2</sub>=17,3  
Hz), 5,83 (1H, m), 7,15 (1H, t, J=8,1Hz), 7,44-7,55 (2H, sovrapposizione di multipletti)  
8,06 (1H, t, J=1,8 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 21,3, 25,6, 29,6, 32,5, 34,4, 45,9, 59,8, 94,7, 116,4, 118,8,  
127,8, 131,1, 132,8, 136,1, 139,5, 167,2, 172,6, 174,6.

20        Sale Q-3t

Solvente: Et<sub>2</sub>O/iPrOH=95:5

Resa: 82,0%; e.e. 50%

La ricristallizzazione del sale da acetone (1g di sale in 10mL di solvente) ha  
permesso di recuperare con resa dell'80% un sale di purezza enantiomerica dell'80,4%.

25        <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,45 (1H, dd, J<sub>1</sub>=3,0 Hz, J<sub>2</sub>=7,4 Hz), 1,56 (1H, dd, J<sub>1</sub>=3,0

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. Ab. B. 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Hz,  $J_2=8,9$  Hz), 1,92 (3H, m), 2,15-2,35 (2H, sovrapposizione di multipletti), 3,26 (2H, m), 4,36 (1H, m), 4,96 (1H, dd,  $J_1=2,0$  Hz,  $J_2=10,3$  Hz), 5,20 (1H, dd,  $J_1=2,0$  Hz,  $J_2=14,3$  Hz), 5,82 (1H, m), 7,54 (4H, m).

13C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 21,5, 23,6, 29,6, 32,3, 34,8, 45,9, 59,8, 115,9, 116,3, 121,5, 131,5,  
5 136,2, 137,5, 167,1, 172,9, 174,8.

#### Sale Q-3v

Solvente: Et<sub>2</sub>O/iPrOH=95:5

Resa 80,5%, e.e. 58%

1H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,446 (1H, dd,  $J_1=3,0$  Hz,  $J_2=7,4$  Hz), 1,57 (1H, dd,  $J_1=3,0$   
10 Hz,  $J_2=8,9$  Hz), 1,96 (3H, m), 2,15-2,39 (2H, sovrapposizione di multipletti), 3,24 (2H, m), 4,38 (1H, m), 4,98 (1H, dd,  $J_1=2,0$  Hz,  $J_2=10,3$  Hz), 5,23 (1H, dd,  $J_1=2,0$  Hz,  $J_2=17,3$  Hz), 5,87 (1H, m), 7,16 (1H, t,  $J=8,1$ Hz), 7,45-7,56 (2H, sovrapposizione di multipletti) 8,10 (1H, t,  $J=1,8$  Hz).

13C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 21,5, 25,7, 29,7, 32,8, 34,6, 46,1, 60,0, 94,8, 116,5, 119,0, 127,9,  
15 131,3, 132,9, 136,2, 139,7, 167,4, 172,7, 174,8.

#### Preparazione e caratterizzazione dei sali Q-3a, Q-4a, Q-7a e Q-8a

Ad una soluzione del composto racemo (0,5 g, 3,2 mmol) in 10 mL di un opportuno  
solvente è stato aggiunto a temperatura ambiente mezzo equivalente dell'agente risolvente  
opportuno. La miscela di reazione, dopo riscaldamento, è stata lasciata raffreddare  
20 lentamente fino alla temperatura ambiente. Il solido ottenuto è stato filtrato e lavato con  
piccole quantità del solvente della ricristallizzazione. L'acido è stato liberato per  
trattamento con HCl dil. ed estrazione con etere etilico. La fase eterea concentrata è stata  
trattata con un eccesso di diazometano in etere per convertire tutto il biacido nel  
corrispondente diestere e tale derivato è stato sottoposto all'analisi gas-cromatografica su  
25 fase stazionaria chirale, per la determinazione dell'eccesso enantiomerico (Astec Chiraldex

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO

N. Iscr. ALBO 873 BM

(in proprio e per gli altri)

GTA, 10 m, 95°C, tempo di ritenzione 16 min, 18 min). Di seguito sono riportati gli esempi riguardanti i complessi ottenuti nelle diverse risoluzioni effettuate utilizzando gli agenti risolventi 3a, 4a, 7a e 8a.

Sale Q-3a

5 Solvente: isopropanolo

Sono stati ottenuti 0,30 g di complesso diastereoisomerico come solido bianco.

Resa 45%, eccesso enantiomerico 46%

1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,43 (1H, dd J<sub>1</sub>=7,3 Hz, J<sub>2</sub>=2,8 Hz), 1,55 (1H, dd J<sub>1</sub>=7,3 Hz, J<sub>2</sub>=2,8 Hz), 1,90-2,11 (3H, m), 2,16 (1H, q, J=9,3 Hz), 2,24-2,42 (1H, m) 3,22-3,38 (1H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,96 (1H, d, J=10,2 Hz), 5,19 (1H, d, J=17,4 Hz), 5,88 (1H, ddd, J<sub>1</sub>=10,2 Hz J<sub>2</sub>=9,3 Hz, J<sub>3</sub>=17,4 Hz), 7,29-7,47 (3H, m), 7,63-7,69 (6H, m).

13C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 21,5, 23,6, 29,7, 32,1, 34,9, 45,8, 59,8, 116,1, 119,9, 126,3, 127,1, 128,9, 135,8, 136,3, 137,5, 139,4, 167,0, 173,0, 174,9.

Sale Q-4a

15 Solvente: etere etilico:isopropanolo (6:4)

Sono stati ottenuti 0,52 g di complesso diastereoisomerico come cristalli prismatici bianchi lucenti.

Resa 74%, eccesso enantiomerico 12,5%

1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,40 (1H, dd J<sub>1</sub>=7,3 Hz, J<sub>2</sub>=2,6 Hz), 1,52 (1H, dd J<sub>1</sub>=7,3 Hz, J<sub>2</sub>=2,6 Hz), 1,91 (3H, m), 2,09 (1H, q, J=9,3 Hz), 2,21-2,48 (1H, m) 3,18-3,39 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,39 (1H, d, J=5,6 Hz), 4,94 (1H, d, J=10,3 Hz), 5,17 (1H, d, J=17,5 Hz), 5,89 (1H, ddd, J<sub>1</sub>=10,3 Hz J<sub>2</sub>=9,3 Hz, J<sub>3</sub>=17,5 Hz), 7,31-7,49 (5H, m), 7,61-7,66 (4H, m).

13C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 21,3, 23,6, 29,4, 34,6, 42,2, 45,6, 59,2, 116,0, 126,6, 126,7, 127,4, 127,9, 128,9, 136,4, 137,7, 139,0, 139,8, 168,0, 172,8, 174,8.

25 Sale Q-7a

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 073 BM  
(in proprio e per gli altri)

Solvente: etere etilico:isopropanolo (7:3)

Sono stati ottenuti 0,33 g di complesso diastereoisomerico come cristalli marroni.

Resa 51%, eccesso enantiomerico 43%

1H-NMR (DMSO-d6) 0,98-1,08 (6H, m), 1,43 (1H, dd J1=7,3 Hz, J2=2,9 Hz), 1,55  
5 (1H, dd J1=8,9 Hz, J2=2,9 Hz), 1,83-2,09 (1H, m), 2,16 (1H, q, J=9,4 Hz), 3,14-3,35 (3H, m) 4,95 (1H, d, J=10,3 Hz), 5,18 (1H, d, J=17,3 Hz), 5,74-5,98 (1H, m), 6,71 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 7,33-7,56 (6H, m), 7,84 (2H, s broad).

13C-NMR (DMSO-d6) 17,7, 18,1, 21,3, 28,3, 32,1, 34,6, 42,9, 55,1, 112,9, 116,0, 125,5, 125,9, 127,3, 128,4, 128,8, 136,4, 140,3, 147,7, 174,7.

10 Sale Q-8a

Solvente: etere etilico:isopropanolo (7:3)

Sono stati ottenuti 0,57 g di complesso diastereoisomerico come polvere bianca.

Resa 83,5%, eccesso enantiomerico 10%

1H-NMR (DMSO-d6) 0,93 (6H, d J=6,8 Hz), 1,46 (1H, dd J1=7,4 Hz, J2=2,9 Hz),  
15 1,57 (1H, dd J1=8,9 Hz, J2=2,9 Hz), 1,90-1,97 (1H, m), 2,20 (1H, q, J=8,9 Hz), 2,79-2,95 (1H, m) 3,05-3,30 (1H, m), 4,06 (1H, q, J=13,2 Hz), 4,96 (1H, d, J=10,2 Hz), 5,19 (1H, d, J=17,3 Hz), 5,74-5,99 (1H, m), 7,32-7,49 (6H, m), 7,50-7,72 (3H, m).

13C-NMR (DMSO-d6) 17,7, 17,8, 21,5, 28,7, 32,2, 34,9, 47,1, 51,3, 54,2, 116,4, 126,7, 126,8, 127,6, 129,0, 129,8, 136,1, 139,6, 140,0, 173,0, 174,9.

20 I migliori risultati di risoluzione sono stati ottenuti utilizzando come agenti risolventi 3m, 3n e 3t.

In particolare, con l'agente risolvente 3n è possibile ottenere con resa del 83,4% un sale di purezza diastereoisomerica del 63%. La digestione di tale sale in presenza dell'acido racemo ha consentito di ottenere con resa del 100% un sale la cui purezza  
25 diastereoisomerica è il 90,0%. Una semplice ricristallizzazione di questo materiale da

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



acqua ha portato la purezza diastereoisomerica ad un valore superiore al 99% con resa dell'80%.

### **Esempio 12**

#### **Preparazione dell'amminoacido di formula Q4, seguendo lo schema 4 (acido D-2-vinil-1-ammino-ciclopropan-1-carbossilico ammino-protetto)**

i) fase di esterificazione di un gruppo carbossilico di Q (D)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico.

Una soluzione del di acido, ottenuto per liberazione del sale Q-3n (0,84g, 5,4mmoli) è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte in MeOH (25mL) in presenza di quantità catalitiche (0,5 mL) di acido metansolfonico. La soluzione è stata quindi trattata con un eccesso di Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro (1g) e tenuta a temperatura ambiente per 2h. La sospensione è stata filtrata e svaporata, ripresa con etere, filtrata nuovamente per eliminare ogni residuo di materiale inorganico, concentrata a pressione per dare il dimetilestere come un olio incolore con resa del 100% (1g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,44-1,50 (1H, m), 1,57-1,64 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 3,63 (6H, s), 5,00-5,06 (1H, m), 5,14-5,33 (2H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 21,0, 31,9, 36,2, 53,0, 53,2, 119,1, 133,5, 168,2, 170,4.

Una sospensione di dimetilestere dell'acido D-2-vinil-ciclopropan-1,1-dicarbossilico (1g, 5,4 mmoli) in una soluzione di KOH (0,31 g, 5,5mmoli) in metanolo (10mL) è stata tenuta sotto agitazione per una notte a temperatura ambiente. La soluzione risultante è stata acidificata con acido solforico 1M (6 mL), saturata con NaCl ed estratta con etere. La fase organica, seccata, e svaporata, ha lasciato il monoestere Q2 (0,87 g, resa 95%) in forma di olio.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,84-2,00 (2H, m), 2,57-2,71 (1H, m), 3,70 (3H, s), 5,12-5,34 (2H, m), 5,41-5,73 (1H, m).

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. AlBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 24,0, 34,5, 39,8, 53,9, 121,1, 132,8, 172,0, 173,1.

ii) fase di formazione di amminoacido estere ammino-protetto di un gruppo carbossilico di  
Q (D)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico.

Ad una soluzione di Q2 (1 g, 5,9 mmol) e trietilammina (0,82 mL, 5,9 mmol) in  
5 acetone anidro (10 mL), è stato aggiunto goccia a goccia a 0°C isobutil cloroformiato (0,76  
mL, 5,9 mmol); la miscela è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. Alla  
miscela di reazione raffreddata a 0°C è stata aggiunta una soluzione di NaN<sub>3</sub> (0,57 g in 1  
mL di acqua, 1,5 eq). Dopo 30 minuti la miscela è stata ripartita fra acqua ghiacciata  
saturata di cloruro di sodio ed etere. La fase eterea è stata seccata su MgSO<sub>4</sub> ed evaporata  
10 a pressione ridotta (temperatura del bagno 35°C). Il residuo è stato ripreso con t-BuOH (10  
mL) e la soluzione riscaldata a riflusso per una notte. L'evaporazione della miscela di  
reazione ha lasciato un olio dal quale Q4 (1,08g, resa 63%) è stato ottenuto per  
cromatografia flash, eluendo con esano:acetato di etile = 8:2.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (10H, s), 1,60-1,70 (1H, m), 1,97-2,10 (1H, q, J=8,9 Hz), 3,67 (3H,  
15 s) 4,97 (1H, d, J=10,3 Hz), 5,18 (1H, d, J=17,4 Hz) 5,62-5,81 (1H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 23,7, 28,8, 34,7, 41,3, 52,7, 80,5, 118,1, 134,3, 156,4, 171,4.

### **Esempio 13:**

#### **Racemizzazione del composto levogiro (L)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico (SCHEMA 5)**

20 Ad una soluzione del dimetilestere (1,0 g, 5,4 mmol) ottenuto secondo la procedura  
di cui all'esempio 12, a partire dall'acido liberato dalle acque madri della risoluzione Q-3n,  
in acido acetico anidro (9,5 mL) è stato aggiunto HBr al 33% in acido acetico (1,22 mL,  
5,7 M). Dopo 5 giorni, la miscela di reazione è stata ripartita fra acqua e diclorometano; la  
fase organica è stata lavata con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>, seccata su MgSO<sub>4</sub>,  
25 evaporata per dare il bromoderivato T (1,28 g, resa 89,5%).

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**

N. iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,45-2,62 (1H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,81 (2H, d, J=8,0Hz), 5,56-5,82 (2H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 31,7, 32,8, 51,5, 53,1, 130,1, 131,4, 169,4..

Ad una soluzione di T (1,28g, 4,8mmoli) in MeOH (20mL) è stato aggiunto  
5 NaOMe (0,259g, 4,8mmoli) e tale soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La sospensione risultante è stata concentrata a pressione ridotta, ripresa con Et<sub>2</sub>O e filtrata. Il filtrato è stato lavato con HCl dil., con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub> e con salamoia. La fase organica è stata seccata su MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrata a pressione ridotta per dare il dimetilestere racemo Q1, spettroscopicamente identico a quello ottenuto  
10 per esterificazione dell'acido racemo Q di cui all'esempio 12.

#### **Esempio 14**

##### **Risoluzione dell'acido 3-fenil-2-cian-2-metil-propionico**

**(ottenimento composto V in cui *sost* è uguale ad idrogeno).**

Gli agenti risolventi 33a, 33c, 34a sono stati utilizzati per la risoluzione ottica  
15 dell'acido 3-fenil-2-cian-2-metil-propionico mediante il metodo della mezza mole.

##### Sale del composto V (*sost*=H) con l'agente 33a

Ad una soluzione del racemo (5,3 mmol) in etere (10 mL) è stata aggiunto a temperatura ambiente mezzo equivalente dell'agente risolvente 33a. La miscela risultante è stata scaldata a 40°C fino a formazione di un solido dall'iniziale residuo oleoso. La miscela  
20 solido-soluzione è stata lasciata in un bagno termostato a 45°C per due giorni. Quindi, il solido è stato filtrato e lavato con piccole quantità del solvente della ricristallizzazione. E' stato quindi effettuato un trattamento con acido cloridrico diluito e successivamente il prodotto è stato estratto con etere etilico. La fase eterica, concentrata è stata analizzata tramite HPLC su fase stazionaria chirale su colonna Chromtech Chiral AGP (glicoproteine supportate su silice) eluendo con un opportuno tampone fosfato (tampone fosfato 0,08M a  
25

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**

N. Iscr. ALBO 873 BM

(in proprio e per gli altri)

pH=5,9).

Sono stati ottenuti 0,96 g di sale diastereoisomerico come solido bianco (resa 84,4%), eccesso enantiomerico 43,4%. Dopo ricristallizzazione di 500 mg in isopropanolo:etere = 4:9 sono stati ottenuti 0,40 g (resa 100%) di sale diastereoisomerico  
5 che, sottoposto a liberazione ed HPLC ha mostrato un e.e. del 98%.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1,52 (6H, m), 2,86 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,18 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,36-4,51 (1H, m), 7,07-7,49 (12H, m), 7,50-7,62 (4H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 18,4, 24,0, 44,1, 48,8, 51,0, 121,2, 124,1, 127,4, 127,9, 128,2, 129,0, 129,4, 130,8, 136,5, 137,3, 138,2, 140,8, 169,5, 175,1.

10      Sale del composto V (sost=H) con l'agente 33c

Seguendo la procedura e usando le medesime quantità per il sale ottenuto con il composto 33a sono stati ottenuti 1,00 g di sale diastereoisomerico come solido bianco (resa 85,2%), eccesso enantiomerico 5,8%, facendo reagire 5,3 mmol di acido 3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico con l'agente risolvente 33c.

15      <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1,21-1,30 (6H, m), 2,73\* (1H, d, J=13,6 Hz), 3,02 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,00-4,17 (1H, m), 4,18-4,40\* (2H, m), 7,07-7,49 (12H, m), 7,50-7,62 (4H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 18,2, 23,9, 43,8, 44,1, 48,6, 50,1, 124,0, 127,6, 127,9, 128,6, 128,9, 129,4, 130,7, 136,7, 137,2, 140,9, 141,0, 171,0, 174,6.

20      Sale del composto V (sost=H) con l'agente 34a

Seguendo la procedura e usando le medesime quantità per il sale ottenuto con il composto 33a e facendo reagire 5,3 mmol di acido 3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico con l'agente risolvente 34a sono stati ottenuti 1,00 g di sale diastereoisomerico come solido bianco (resa 87,7%), eccesso enantiomerico 4,4%.

25      <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1,33 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,47 (3H, s), 2,88 (1H, d, J=13,5 Hz),

Dott.ssa ~~Elisabetta~~ CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

3,22 (1H, d, J=13,4 Hz), 3,29-3,37 (1H, m sommerso dal solvente), 3,61 (1H, dd, J1=12,0 Hz, J2=5,7 Hz), 3,83 (1H, dd, J1=12,0 Hz, J2=3,8 Hz), 4,24 (2H, s), 7,15-7,74 (13H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 13,9, 24,3, 44,7, 56,2, 62,4, 119,8, 124,1, 128,0, 128,6, 128,8, 129,1, 130,0, 131,2, 131,5, 131,7, 137,9, 141,3, 143,5, 174,9.

## 5        **Esempio 15**

### **Risoluzione dell'acido 3-(4-bromo fenil)-2-cian-2-metil-propionico**

**(ottenimento composto V in cui *sost* è uguale a bromo).**

Gli agenti risolventi 33a, 33c, 34a sono stati utilizzati per la risoluzione ottica dell'acido 3-fenil-2-cian-2-metil-propionico mediante il metodo della mezza mole.

## 10        Sale del composto V (*sost*=Br) con l'agente 33a

Ad una soluzione del racemo (5,3 mmol) in etere (10 mL) è stata aggiunto a temperatura ambiente mezzo equivalente dell'agente risolvente 33a. La miscela risultante è stata scaldata a 40°C fino a formazione di un solido dall'iniziale residuo oleoso. La miscela solido-soluzione è stata lasciata in un bagno termostato a 45°C. Quindi, il precipitato è stato filtrato e lavato con piccole quantità del solvente della ricristallizzazione fornendo 1,22 g di sale diastereoisomerico come solido bianco (resa 90,7%), eccesso enantiometrico 68%. La determinazione dell'eccesso enantiomerico è avvenuta come segue: un campione di sale è stato trattato con acido cloridrico diluito e successivamente il prodotto è stato estratto con etere etilico. La fase eterea, concentrata è stata analizzata tramite HPLC su fase stazionaria chirale su colonna Chromtech Chiral AGP (glicoproteine supportate su silice) eluendo con un tampone fosfato (tampone fosfato 0,02M a pH=6,18). 500 mg sono stati ricristallizzati in isopropanolo:etere = 4:9 ottenendo 0,42 g di sale diastereoisomerico, che è stato decomposto e analizzato tramite HPLC come sopra descritto, fornendo il composto V con un e.e. del 100%.

25        <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1,50 (3H, s), 1,60 (3H, d, J=6,3 Hz), 2,79 (1H, d, J=13,6 Hz),

Dott.ssa ~~Elisabetta~~ CATTANEO  
N. Iscr. ~~ADBO~~ 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

3,20 (1H, q, J=13,6 Hz), 4,11 (1H, q, J=6,3 Hz), 7,24-7,46 (7H, m), 7,55-7,70 (6H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 17,7, 24,4, 44,1, 50,9, 121,4, 122,0, 127,7, 128,3, 128,4, 129,9, 132,2, 133,1, 137,2, 138,6, 141,6, 169,3, 174,8.

Sale del composto V (sost=Br) con l'agente 33c

- 5 Seguendo la procedura e usando le medesime quantità per il sale ottenuto con il composto 33a e facendo reagire 5,3 mmol di acido 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico con l'agente risolvente 33c sono stati ottenuti 1,24 g di sale diastereoisomerico come solido bianco (resa 89,3%), eccesso enantiomerico 16%.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1,50 (3H, s), 1,52 (3H, d, J=6,9 Hz), 2,87 (1H, d, J=13,4 Hz),  
10 3,19 (1H, d, J=13,4 Hz), 3,95 (1H, q, J=7,0 Hz), 4,46 (2H, s), 7,25 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32-7,46 (8H, m), 7,59 (3H, d, J=8,3 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 17,7, 24,4, 44,1, 50,3, 54,8, 122,1, 123,8, 127,9, 128,2, 128,4, 129,2, 129,9, 132,2, 133,1, 137,2, 138,5, 140,4, 141,8, 142,0, 170,9, 174,2.

Sale del composto V (sost=Br) con l'agente 34a

- 15 Seguendo la procedura e usando le medesime quantità per il sale ottenuto con il composto 33a e facendo reagire 5,3 mmol di acido 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico con l'agente risolvente 34a sono stati ottenuti 1,20 g di sale diastereoisomerico come solido bianco (resa 89,5%), eccesso enantiomerico 8%.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1,36 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,49 (3H, s), 2,85 (1H, d, J=13,5 Hz),  
20 3,18 (1H, d, J=13,5 Hz), 3,28-3,40 (1H, m sommerso dal solvente), 3,62 (1H, dd, J<sub>1</sub>=12,1 Hz, J<sub>2</sub>=5,7 Hz), 3,84 (1H, dd, J<sub>1</sub>=12,1 Hz, J<sub>2</sub>=3,9 Hz), 4,25 (2H, s), 7,24 (2H, d J=6,5 Hz), 7,26-7,54 (4H, m), 7,59-7,71 (7H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 13,9, 24,5, 44,0, 56,2, 62,4, 122,0, 124,0, 128,0, 128,6, 128,8, 130,0, 131,5, 131,7, 133,1, 137,3, 141,3, 141,8, 143,5, 174,2.

25 **Esempio 16**

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. A.C.C. 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

**Trasformazione dell'enantiomero levogiro (L)-3-fenil-2-cian-2-metil-propionico (V in cui *sost* è uguale ad idrogeno) nell'amminoacido quaternario acido 2-amino-2-metil-3-fenil propionico (Schema 6).**

Ad una soluzione del composto V (*sost*=H, ossia (L)-3-fenil-2-cian-2-metil-propionico) (5,3 mmol; 9,45 g) in NaOH 1N (63 mL) sono stati aggiunti perossido di idrogeno al 35% (116 mL) ed una soluzione al 10% di NaOH in acqua (90 mL). Dopo aver mantenuto la miscela di reazione sotto agitazione per una notte a temperatura ambiente, essa è stata acidificata con HCl 36% (35 mL), ed estratta con diclorometano (50 mL per 4 volte). Dagli estratti organici raccolti, seccati su MgSO<sub>4</sub> ed evaporati, è stato isolato il composto V' (acido (L)-3-fenil-2-ammido-2-metil-propionico) che può essere utilizzato nella fase successiva senza ulteriore purificazione. Sono stati ottenuti 9,17 g (resa 89%) di V', come solido cristallino giallo pallido (p.f.111°C), i cui dati spettroscopici erano:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,43 (3H, s), 3,13, 3,19, 3,21, 3,28 (2H, AB quartetto), 7,02 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,12-7,24 (5H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 21,6, 44,1, 55,3, 127,8, 129,0, 130,6, 136,6, 177,3, 177,7.

Ad una soluzione del composto V' (4,8 mmol; 1,00 g) in metanolo (16 mL) è stato aggiunto iodobenzene diacetato e la miscela di reazione è stata lasciata reagire a temperatura ambiente. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed il residuo è stato ripartito tra diclorometano ed acqua; la fase organica, seccata su MgSO<sub>4</sub> e evaporata a pressione ridotta ha dato il composto Z come olio (0,93 g (resa 95%)), il quale solidificava lentamente. Esso è stato utilizzato nella fase successiva senza ulteriori purificazioni.

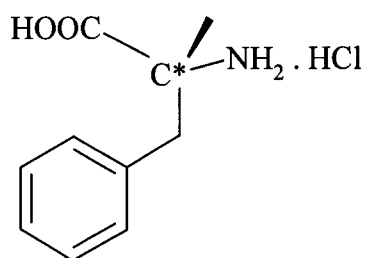
I dati spettroscopici di Z erano:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,54 (3H, s), 2,89 (1H, d, J=13,8 Hz), 3,13 (1H, d, J=13,8 Hz), 7,04-7,24 (3H, m) 7,25-7,29 (2H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 24,4, 44,4, 65,2, 128,6, 129,4, 130,6, 133,8, 138,0, 152,5, 172,9.

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. Albo 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

Il composto Z è stato quindi rifluito per 5 ore in una soluzione acquosa di HCl al 20%. La miscela di reazione è stata estratta ripartita tra fase organica in diclorometano e fase acquosa. Quest'ultima è stata evaporata a pressione ridotta per dare il composto acido 2-amino-2-metil-3-fenil propionico come cloridrato.



I dati spettroscopici del cloridrato sono in accordo con quelli riportati in letteratura (Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M.D.; Galvez, J.A. *Tetrahedron Asymm.* 1994, 5, 261. b) Napolitano, E.; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3231)

#### Esempio 17

**Trasformazione dell'enantiomero levogiro (L)-3-(4-bromofenil)-2-cian-2-metil-propionico (V in cui sost è uguale a bromo) nell'amminoacido quaternario acido 2-amino-2-metil-3-(4-bromo-fenil)-propionico (Schema 6).**

Ad una soluzione del composto V (sost=Br, ossia (L)-3-fenil-2-cian-2-metil-propionico) (5,3 mmol; 13,4 g) in NaOH 1N (63 mL) sono stati aggiunti perossido di idrogeno al 35% (116 mL) ed una soluzione al 10% di NaOH in acqua (90 mL). Dopo aver mantenuto la miscela di reazione sotto agitazione per una notte a temperatura ambiente, essa è stata acidificata con HCl 36% (35 mL), ed estratta con diclorometano (50 mL ´ 4 volte). Dagli estratti organici raccolti, seccati su MgSO<sub>4</sub> ed evaporati, è stato isolato il composto V' (acido (L)-3-fenil-2-amido-2-metil-propionico) che può essere utilizzato nella fase successiva senza ulteriore purificazione. Sono stati ottenuti 12,8 g (resa 90%) di V', come solido cristallino giallo pallido (p.f. 119°C), i cui dati spettroscopici erano:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (3H, s), 3,12, 3,18, 3,20, 3,26 (2H, AB quartetto), 7,01 (2H, d, J=8,3

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. ABO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



Hz), 7,07 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,38 (2H, d, J=8,3 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 21,9, 43,8, 55,1, 122,7, 129,0, 132,0, 135,8, 177,2, 179,7.

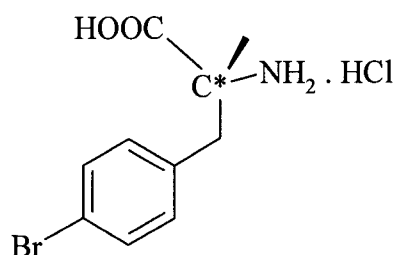
Ad una soluzione del composto V' (con *sost*=Br; 4,8 mmol; 1,37 g) in metanolo (16 mL) è stato aggiunto iodobenzene diacetato e la miscela di reazione è stata lasciata reagire a temperatura ambiente. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed il residuo è stato ripartito tra diclorometano ed acqua; la fase organica, seccata su  $\text{MgSO}_4$  e evaporata a pressione ridotta ha dato il composto Z come olio (1,28 g (resa 94%)), il quale solidificava lentamente. Esso è stato utilizzato nella fase successiva senza ulteriori purificazioni.

I dati spettroscopici di Z erano:

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,58 (3H, s), 2,88 (1H, d, J=13,8 Hz), 3,12 (1H, d, J=13,8 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,4 Hz) 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 23,9, 43,0, 64,9, 122,8, 128,9, 130,6, 133,5, 138,1, 152,8, 174,8.

Il composto Z è stato quindi riflussato per 5 ore in una soluzione acquosa di HCl al 20%. La miscela di reazione è stata estratta ripartita tra fase organica in diclorometano e fase acquosa. Quest'ultima è stata evaporata a pressione ridotta per dare il composto acido 2-amino-2-metil-3-(4-bromo-fenil) propionico come cloridrato.



I dati spettroscopici del cloridrato sono in accordo con quelli riportati in letteratura (Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz-de-Villega, M.D.; Galvez, J.A. *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 2201).

### Esempio 18

**Recupero enantiomero non di interesse (D)-3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico**

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO

N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

**(Schema 7)**

Il composto (D)-3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico (10,6 mmol; 2,00 g) è stato irradiato (3 min per 3 volte) in un microonde tradizionale ad una potenza di 700 Watt ottenendo il composto 3-fenil-2-ciano-propano grezzo (1,54g) in forma di olio di 3-fenil-2-ciano-propano (100% resa). Il prodotto è stato purificato per distillazione (P=20 torr, T=110°C). I dati spettroscopici erano:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,34 (3H, d, J=8,0 Hz), 2,73-3,20 (3H, sovrapposto m), 7,19-7,37 (5H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 18,2, 28,1, 40,6, 55,3, 119,8, 123,0, 127,8, 129,0, 130,6, 137,4.

Ad una soluzione del composto 3-fenil-2-ciano-propano (5 mmol; 0,725 g) in tetraidrofurano (THF) anidro (10 mL), raffreddata a -78°C, è stata aggiunta sotto argon una soluzione 1M di LiHMDS in THF (5,5 mL) e la miscela di reazione è stata agitata a -20°C per 2 ore. Alla miscela raffreddata a -78°C è stato aggiunto di etilcloroformiato (0,60 mL); successivamente il raffreddamento esterno è stato interrotto e la temperatura della miscela di reazione è stata lasciata risalire fino a temperatura ambiente. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed il residuo è stato ripartito tra etere (20 mL) ed acqua (20 mL); i vari lavaggi con etere della fase acquosa e gli estratti organici raccolti sono stati seccati su MgSO<sub>4</sub> ed evaporati a pressione ridotta per dare 1,09 g dell'estere etilico di acido 3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico (resa 100%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,22 (3H, d, J=7,1 Hz), 3,10-3,30 (2H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 4,18 (2H,q,J=7,1 Hz), 7,23-7,32 (5H,m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14,4,36,1, 40,1, 63,4 116,7, 128,2 129,3 135,8, 166,0.

Ad una soluzione di NaOH (4 g, 0,1 mol) in metanolo (20 mL) e acqua (70 mL), è stato aggiunto l'estere etilico di acido 3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico (0,091 mol; 21,30 g) e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per un'ora. La miscela di reazione,

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ABO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

una volta raffreddata, è stata diluita con acqua (100 mL) e lavata con etere (100 mL), acidificata con acido cloridrico 36% (10 mL) ed infine estratta con etere (200 mL ' 2 volte). Gli estratti organici raccolti sono stati lavati con salamoia, seccati su MgSO<sub>4</sub>, evaporati a pressione ridotta per dare 16,6 g di acido 3-fenil-2-ciano-2-metil-propionico (resa 90%) come solido cristallino giallo pallido, che può essere utilizzato nel procedimento dell'invenzione senza necessità di ulteriori purificazioni.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,64 (3H, s), 3,05 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,27 (1H, d, J=13,6 Hz), 7,32 (5H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 23,4, 43,8, 46,2, 119,6, 128,7, 129,3, 130,7, 134,3, 174,7.

#### 10            **Esempio 19**


##### **Recupero enantiomero non di interesse (D)-3-(4-bromo)-fenil-2-ciano-2-metil-propionico (Schema 7)**

Il composto (D)-3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico (10,6 mmol; 2,84 g) è stato irradiato (3 min per 3 volte) in un microonde tradizionale ad una potenza di 700 Watt ottenendo il composto 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-propano grezzo (2,37g) in forma di olio (100% resa). Il prodotto è stato purificato per distillazione (P=20 torr, T=110°C). I dati spettroscopici erano:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,30 (3H, d, J=8,0 Hz), 2,74-2,86 (3H, sovrapposto m), 7,07 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,3 Hz).

13C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 18,2, 28,0, 39,9, 55,3, 121,8, 122,8, 131,4, 132,4, 136,3.

Ad una soluzione del composto 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-propano (5 mmol; 1,45 g) in tetraidrofurano (THF) anidro (10 mL), raffreddata a -78°C, è stata aggiunta sotto argon una soluzione 1M di LiHMDS in THF (5,5 mL) e la miscela di reazione è stata agitata a -20°C per 2 ore. Alla miscela raffreddata a -78°C è stato aggiunto di etilcloroformiato (0,60 mL); successivamente il raffreddamento esterno è stato interrotto e la temperatura della miscela

Dott.ssa  **ELISABETTA CATTANEO**  
N. Iscr.  6630-873 BM  
(in proprio e per gli altri)

di reazione è stata lasciata risalire fino a temperatura ambiente. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed il residuo è stato ripartito tra etere (20 mL) ed acqua (20 mL); i vari lavaggi con etere della fase acquosa e gli estratti organici raccolti sono stati seccati su MgSO<sub>4</sub> ed evaporati a pressione ridotta per dare 1,12 g dell'estere etilico di acido 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico (resa 100%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,05-3,26 (2H, m), 3,65-3,74 (1H, m), 4,19 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,23-7,32 (5H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14,5, 39,9, 54,2, 63,7, 116,5, 122,4, 131,4, 132,6, 134,8, 165,8.

Ad una soluzione di NaOH (4 g, 0,1 mol) in metanolo (20 mL) e acqua (70 mL), è stato aggiunto l'estere etilico di acido 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico (0,091 mol; 26,90 g) e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per un'ora. La miscela di reazione, una volta raffreddata, è stata diluita con acqua (100 mL) e lavata con etere (100 mL), acidificata con acido cloridrico 36% (10 mL) ed infine estratta con etere (200 mL ' 2 volte). Gli estratti organici raccolti sono stati lavati con salamoia, seccati su MgSO<sub>4</sub>, evaporati a pressione ridotta per dare 22,5g di acido 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico (resa 92,4%) come solido cristallino giallo, che può essere utilizzato nel procedimento dell'invenzione senza necessità di ulteriori purificazioni.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,52 (3H, s), 2,87 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,10 (1H, d, J=13,6 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,4 Hz) 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 23,7, 43,0, 46,0, 119,6, 122,8, 128,9, 132,3, 133,5, 173,0.

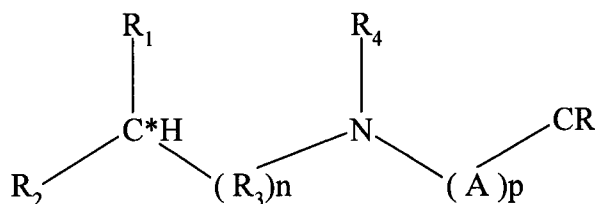
**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. Albo 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

## RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la risoluzione di un composto in forma racemica comprendente le seguenti fasi:

- a) mettere a reagire un composto in forma racemica con un agente risolvente,
- 5 b) ottenere la formazione di un complesso diastereoisomerico di un agente risolvente e di un enantiomero di interesse,
- c) separare l'enantiomero di interesse dal diastereoisomero ottenuto, caratterizzato dal fatto che

detto agente risolvente è un composto di formula I:



10

Formula I

in cui

C\* è un centro chirale

n è 0 o 1;

15 p è 0 o 1;

R<sub>1</sub> è un alchile C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> è scelto dal gruppo consistente in -COOH, -NH-, -NH<sub>2</sub>, fenile, CH<sub>2</sub>OH; o

R<sub>1</sub>, C\* e R<sub>2</sub> formano un anello azotato a cinque membri;

R<sub>3</sub> è scelto tra -C=O e -CH<sub>2</sub>-;

20 R<sub>4</sub> è idrogeno o -CH<sub>2</sub>-;

CR è un gruppo aromatico C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> facoltativamente sostituito con uno o più alogeni;

A è un sostituyente scelto dal gruppo consistente in -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub> e -C=O;

a condizione che

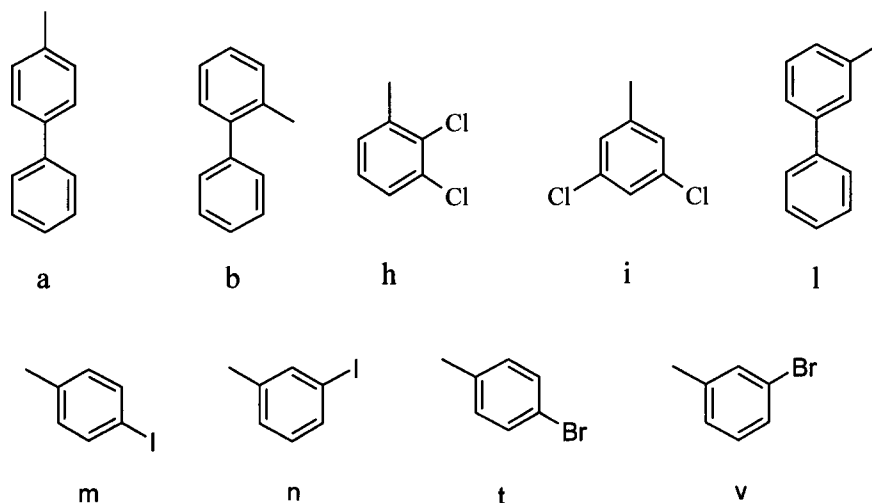
Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873-BM  
(in proprio e per gli altri)

quando  $n$  è 0

$p=1$ ,  $R_1$  è un gruppo alchile  $C_1-C_3$ ,  $R_2$  è un sostituito scelto dal gruppo consistente in  $CH_2OH$ , fenile,  $COOH$

o  $R_1$ ,  $C^*$ ,  $N$  e  $R_4$  formano un anello a 5 membri.

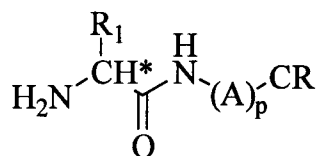
- 5 2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il rapporto molare tra agente risolvente e miscela racemica è minore o uguale a 1:2.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui CR è una molecola scelta dal gruppo consistente in bifenile e fenile sostituito con uno o più alogeni.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, in cui quando CR è un fenile sostituito con uno o più alogeni, esso è un fenile bisostituito con cloro.
- 10 5. Procedimento secondo la rivendicazione 3, in cui il gruppo CR è un sostituito scelto dal gruppo consistente in



6. Procedimento secondo la rivendicazione 5 in cui CR è il sostituito a,m,n,t e v.
- 15 7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 in cui  $p$  è 1 ed A è  $-CH_2-$ .
8. Procedimento secondo la rivendicazione 7 in cui CR è un sostituito a, m,n, t e v.
9. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 in cui  $R_1$  è metile o isopropile.

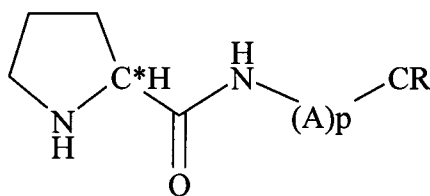
Dott.ssa Elisabetta GATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873/BM  
(in proprio e per gli altri)

10. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 in cui l'agente risolvente è un composto di formula II



Formula II

5 oppure un composto di formula III

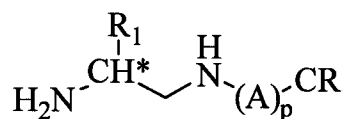


Formula III

in cui  $\text{R}_1$ , A, p e CR hanno il significato di formula I.

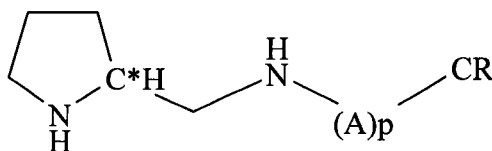
11. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 in cui l'agente

10 risolvente è un composto di formula IV



Formula IV

oppure un composto di formula V



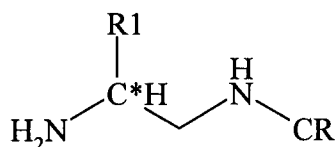
15

Formula V

in cui  $\text{R}_1$ , A, p e CR hanno il significato di formula I.

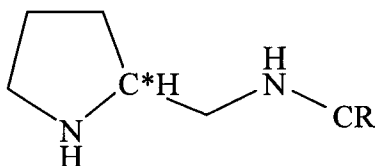
12. Procedimento secondo la rivendicazione 11 in cui l'agente risolvente è un composto di formula XIV

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



Formula XIV

o formula XV



Formula XV

in cui R<sub>1</sub> e CR hanno il significato di Formula I.

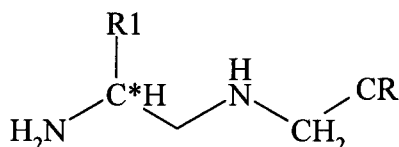
13. Procedimento secondo la rivendicazione 12 in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in:

N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-metil-1,2-etilen-diammina (composto 5a);

10 N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-metil-1,2-butilen-diammina (composto 7a); e

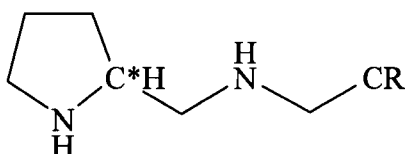
N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-aminometil-pirrolidina (composto 9a);

14. Procedimento secondo la rivendicazione 11 in cui l'agente risolvente è un composto di formula XVI



Formula XVI

o formula XVII



Formula XVII

in cui R<sub>1</sub> e CR hanno il significato di Formula I.

20 15. Procedimento secondo la rivendicazione 14, in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in:

Dott.ssa *Elisabetta* CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

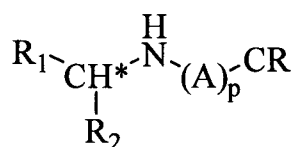


N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-3-metil-1,2-butilen-diammina (composto 8a);

N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-metil-1,2-etilen-diammina (composto 6a);

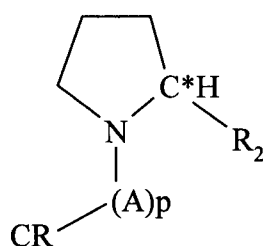
N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-aminometil-pirrolidina (composto 10a);

16. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui l'agente  
5 risolvente è un composto di formula VI



Formula VI

oppure un composto di formula VII



Formula VII

10

in cui p è 1

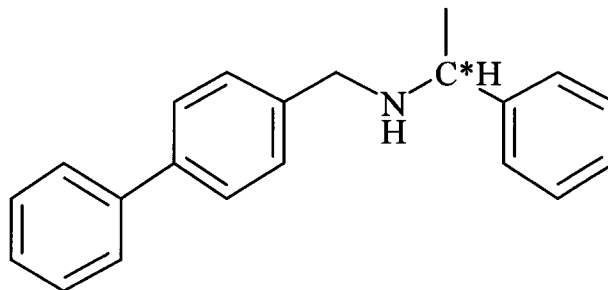
A è un residuo metilenico -CH<sub>2</sub>- oppure C=O,

R<sub>1</sub> è CH<sub>3</sub> o CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R<sub>2</sub> è -CH<sub>2</sub>OH, COOH o fenile e

- 15 CR ha il significato dato in formula I

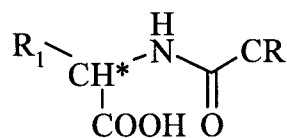
17. Composto di formula:



36a

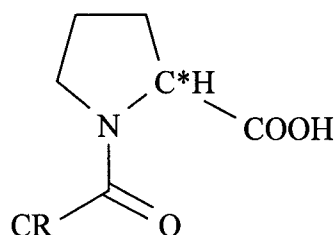
Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. AlBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

18. Procedimento secondo la rivendicazione 16 in cui l'agente risolvente è un composto di formula VIII



Formula VIII

5 oppure di formula IX



Formula IX

in cui R<sub>1</sub> è CH<sub>3</sub> o CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e CR ha il significato di Formula I.

19. Procedimento secondo la rivendicazione 18, in cui l'agente risolvente è un composto

10 scelto dal gruppo consistente in:

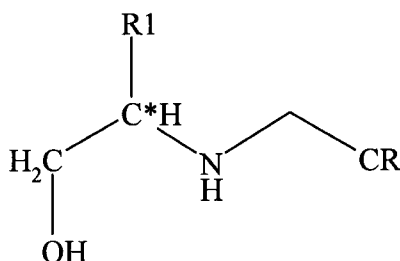
acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-propionico (composto 57a);

acido 2-(1,1'-bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-carbossilico (composto 58a); e

acido 3-metil-2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-butirrico (composto 64a).

20. Procedimento secondo la rivendicazione 16 in cui l'agente risolvente è un composto di

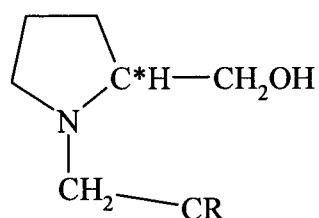
15 formula XII



Formula XII

o formula XIII

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



Formula XIII

in cui  $R_1$  è  $CH_3$  o  $CH(CH_3)_2$  e CR ha il significato di Formula I.

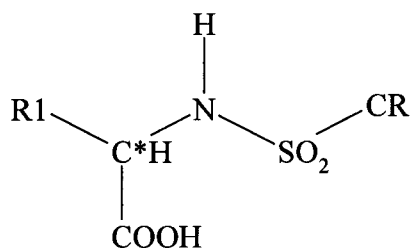
21. Procedimento secondo la rivendicazione 20, in cui l'agente risolvente è un composto  
5 scelto dal gruppo consistente in:

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-propan-1-olo (composto 34a);

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-3-metil-butan-1-olo (composto 70a); e

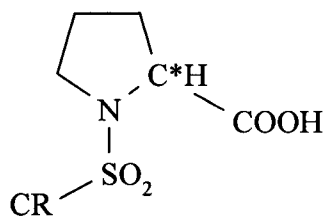
1-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-pirrolidin-2-il]-metanolo (composto 35a).

22. Procedimento secondo la rivendicazione 16 in cui l'agente risolvente è un composto di  
10 formula X



Formula X

oppure di Formula XI



Formula XI

- 15 in cui  $R_1$  è  $CH_3$  o  $CH(CH_3)_2$  e CR ha il significato di Formula I

23. Procedimento secondo la rivendicazione 22, in cui l'agente risolvente è un composto  
composto scelto dal gruppo consistente in:

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

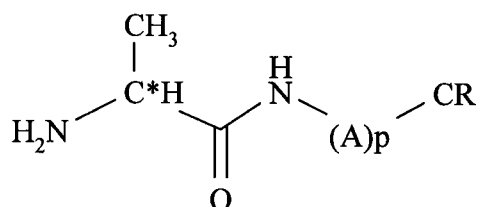
acido 2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-propionico (composto 11a);

acido 3-metil-2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-butirrico (composto 12a);

acido 1-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonil]-pirrolidin-2-carbossilico (composto 13a);

24. Procedimento secondo la rivendicazione 10 in cui l'agente risolvente è un composto

5 33:



composti 33

in cui p è 0 o 1,

A, se presente, è un residuo  $-\text{CH}_2-$  e

10 CR ha il significato di Formula I.

25. Procedimento secondo la rivendicazione 24 in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in

2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide (composto 33a);

2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-2-il]-propionammide (composto 33b);

15 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-propionammide (composto 33c);

2-amino-N-[(1,1':4',1''-terfenil)-4-il]-propionammide (composto 33d);

2-amino-N-(1-pirenil)-propionammide (composto 33e);

2-amino-N-(1-antraceni)-propionammide (composto 33f);

2-amino-N-(2-antraceni)-propionammide (composto 33g);

20 2-amino-N-[(2,3-diclorofenil)-1-il]-propionammide (composto 33h);

2-amino-N-[(3,5-diclorofenil)-1-il]-propionammide (composto 33i);

2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-3-il]-propionammide (composto 33l);

2-amino-N-(4-iodo-fenil)-propionammide (composto 33m);

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO

N. Iscr. ALBO 873 BM

(in proprio e per gli altri)

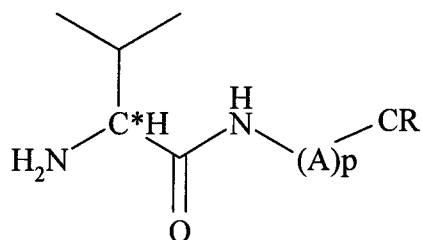
2-amino-N-(3-iodo-fenil)-propionammide (composto 33n);

2-amino-N-(4-bromo-fenil)-propionammide (composto 33t); e

2-amino-N-(3-bromo-fenil)-propionammide (composto 33v).

26. Procedimento secondo la rivendicazione 10 in cui l'agente risolvente è un composto 1

5 di formula



Composti 1

in cui p è 0 o 1,

A, se presente, è un residuo -CH<sub>2</sub>- e

10 CR ha il significato di Formula I.

27. Procedimento secondo la rivendicazione 26, in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in

2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-butirramide (composto 1a)

2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-butirramide (composto 1a');

15 2-amino-3-metil-N-(4-iodofenil)-butirramide (composto 1m);

2-amino-3-metil-N-(3-iodofenil)-butirramide (composto 1n);

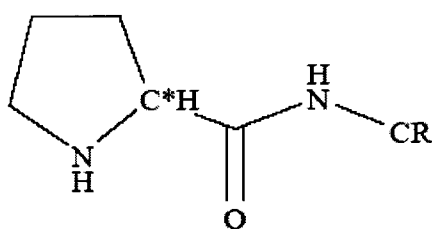
2-amino-3-metil-N-(4-bromofenil)-butirramide (composto 1t);

2-amino-3-metil-N-(3-iodofenil)-butirramide (composto 1v);

28. Procedimento secondo la rivendicazione 10 in cui l'agente risolvente è un composto 3

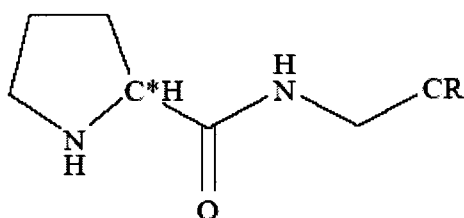
20 di formula

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 878 BM  
(in proprio e per gli altri)



composti 3

o un composto 4 di formula



composti 4

in cui CR ha il significato di Formula I.

- 5 29. Procedimento secondo la rivendicazione 28, in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in
  - acido pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-4-il]-ammide (composto 3a);
  - acido pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammide (composto 4a);
  - acido pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-3-il]-ammide (composto 3l);
- 10 acido pirrolidin-2-carbossilico (4-iodofenil)-ammide (composto 3m);
- acido pirrolidin-2-carbossilico (3-iodofenil)-ammide (composto 3n);
- acido pirrolidin-2-carbossilico (4-bromofenil)-ammide (composto 3t);
- acido pirrolidin-2-carbossilico (3-bromofenil)-ammide (composto 3v).
30. Procedimento secondo la rivendicazione 1 in cui il composto in forma racema è una
- 15 miscela racema acida o basica.
31. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 30, in cui il procedimento prevede una fase d) di recupero dell'enantiomero non di interesse.
32. Procedimento secondo la rivendicazione 1, 2 o 30 in cui il composto racemo da

Dot.ssa E. D. CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

risolvere è l'acido 4-tetraidrofuran-carbossilico.

33. Procedimento secondo la rivendicazione 32 in cui l'agente risolvente è il composto 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide (composto 33a).

34. Procedimento secondo la rivendicazione 32 in cui l'agente risolvente è il composto 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-propionammide (composto 33c).

35. Procedimento secondo la rivendicazione 1, 2 o 30 in cui il composto racemo da risolvere è 1-(1,1'-bifenil-4-il)-etil ammina.

36. Procedimento secondo la rivendicazione 35 in cui l'agente risolvente è l'acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-3-metil-butirrico (composto 64a).

37. Procedimento secondo la rivendicazione 1, 2 o 30 in cui il composto racemo da risolvere è l'acido 2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico.

38. Procedimento secondo la rivendicazione 37, in cui l'enantiomero di interesse è (D)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico e l'enantiomero non di interesse è (L)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico.

39. Procedimento secondo la rivendicazione 37 o 38, in cui l'agente risolvente è il (3-iodofenil)ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 3n).

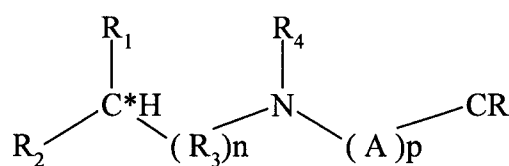
40. Procedimento secondo la rivendicazione 1, 2 o 30 in cui il composto racemo da risolvere è l'acido 3-(4-*sost*-fenil)-2-cian-2-metil-propionico, in cui *sost* è scelto da H e Br

41. Procedimento secondo la rivendicazione 40, in cui l'enantiomero di interesse è (L)-3-(4-*sost*-fenil)-2-cian-2-metil-propionico e l'enantiomero non di interesse è (D)-3-(4-*sost*-fenil)-2-cian-2-metil-propionico, in cui *sost* è scelto da H e Br.

42. Procedimento secondo la rivendicazione 40 o 41, in cui l'agente risolvente è il composto 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide (composto 33a).

43. Complesso diastereoisomerico di un enantiomero e di un agente risolvente, il quale è un composto di formula I:

Dott.ssa  Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 878 BM  
(in proprio e per gli altri)



Formula I

in cui

C\* è un centro chirale

5 n è 0 o 1;

p è 0 o 1;

R<sub>1</sub> è un alchile C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> è scelto dal gruppo consistente in -COOH, -NH-, -NH<sub>2</sub>, fenile, CH<sub>2</sub>OH; o

R<sub>1</sub>, C\* e R<sub>2</sub> formano un anello azotato a cinque membri;

10 R<sub>3</sub> è scelto tra -C=O e -CH<sub>2</sub>-;

R<sub>4</sub> è idrogeno o -CH<sub>2</sub>-;

CR è un gruppo aromatico C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> facoltativamente sostituito con uno o più alogeni;

A è un sostituyente scelto dal gruppo consistente in -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub> e -C=O;

a condizione che

15 quando n è 0

p=1, R<sub>1</sub> è un gruppo alchile C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> è un sostituyente scelto dal gruppo consistente in CH<sub>2</sub>OH, fenile, COOH

o R<sub>1</sub>, C\*, N e R<sub>4</sub> formano un anello a 5 membri.

44. Complesso diastereoisomerico della rivendicazione 43 in cui CR è una molecola scelta  
20 dal gruppo consistente in bifenile e fenile, sostituito con uno o più alogeni.

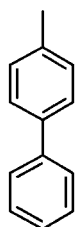
45. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 44, in cui quando CR è un fenile sostituito con uno o più alogeni, esso è un fenile sostituito con cloro o bromo.

46. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 44 in cui il gruppo CR è un

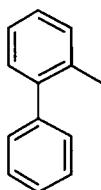
**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



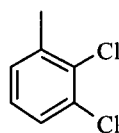
sostituente scelto dal gruppo consistente in



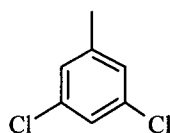
a



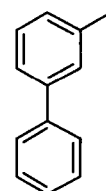
b



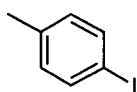
h



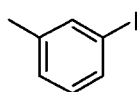
i



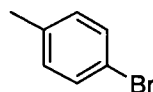
l



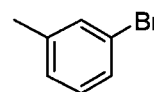
m



n



t



v

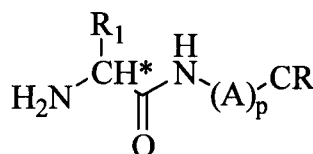
47. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 36 in cui CR è il sostituente a.

5 48. Complesso diastereoisomerico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 33 a 37 in cui p è 1 ed A è  $-\text{CH}_2-$ .

49. Complesso diastereoisomerico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 33 a 38 in cui  $R_1$  è metile o isopropile.

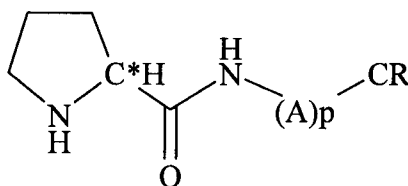
50. Complesso diastereoisomerico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 43 a 49 in

10 cui l'agente risolvente è un composto di formula II



Formula II

oppure un composto di formula III



Formula III

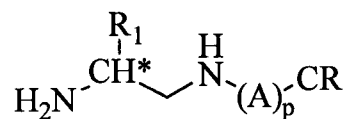
15

in cui  $R_1$ , A, p e CR hanno il significato di formula I.

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**

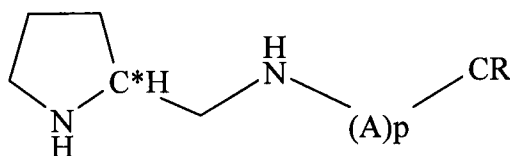
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

51. Complesso diastereoisomerico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 43 a 49 in cui l'agente risolvente è un composto di formula IV



Formula IV

5 oppure un composto di formula V

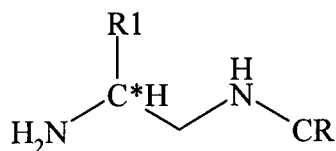


Formula V

in cui  $\text{R}_1$ , A, p e CR hanno il significato di formula I.

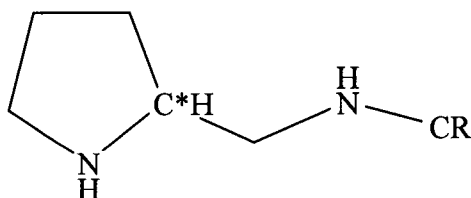
52. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 51 in cui l'agente risolvente

10 è un composto di formula XIV



Formula XIV

o formula XV



Formula XV

15 in cui  $\text{R}_1$  e CR hanno il significato di Formula I.

53. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 52 in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo coesistente in:

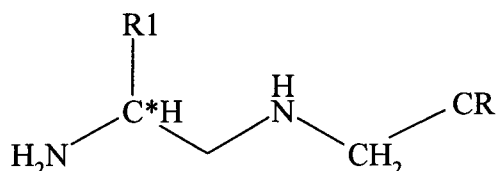
N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-metil-1,2-etilen-diammina (composto 5a);

20 N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-metil-1,2-butilen-diammina (composto 7a); e

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 073-BM  
(in proprio e per gli altri)

N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-aminometil-pirrolidina (composto 9a);

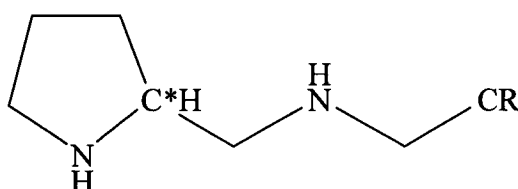
54. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 51 in cui l'agente risolvente è un composto di formula XVI



Formula XVI

5

o formula XVII



Formula XVII

in cui R<sub>1</sub> e CR hanno il significato di Formula I.

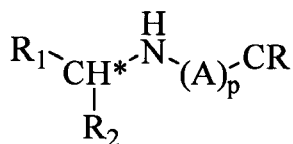
10 55. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 54, in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in:

N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-3-metil-1,2-butilen-diammina (composto 8a);

N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-metil-1,2-etilen-diammina (composto 6a);

N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-2-aminometil-pirrolidina (composto 10a);

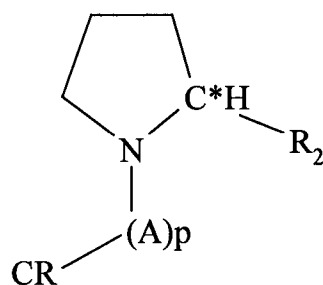
15 56. Complesso diastereoisomerico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 43 a 49, in cui l'agente risolvente è un composto di formula VI



Formula VI

oppure un composto di formula VII

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. Albo 873-BM  
(in proprio e per gli altri)



Formula VII

in cui p è 1

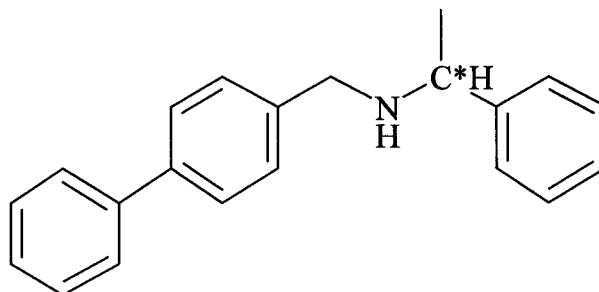
A è un residuo metilenico  $-\text{CH}_2-$  oppure  $\text{C}=\text{O}$ ,

5  $\text{R}_1$  è  $\text{CH}_3$  o  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,

$\text{R}_2$  è  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{COOH}$  o fenile e

CR ha il significato dato in formula I

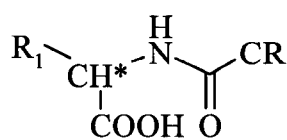
57. Composto di formula:



10

36a

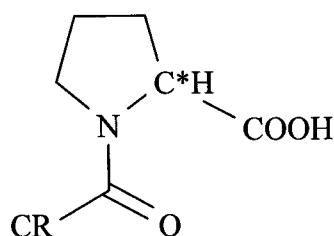
58. Complesso diastereoisomerico o secondo la rivendicazione 56 in cui l'agente risolvente è un composto di formula VIII



Formula VIII

15 oppure di formula IX

Dott.ssa **Elisabetta CATTANEO**  
N. Isc. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



Formula IX

in cui  $R_1$  è  $\text{CH}_3$  o  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  e CR ha il significato di Formula I.

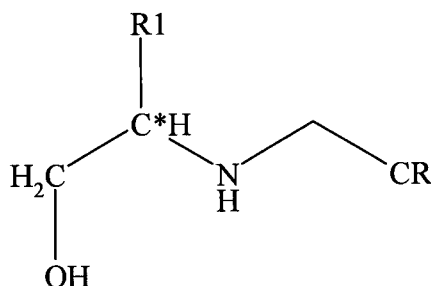
59. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 58, in cui l'agente risolvente  
5 è un composto scelto dal gruppo consistente in:

acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-propionico (composto 57a);

acido 2-(1,1'-bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-carbossilico (composto 58a); e

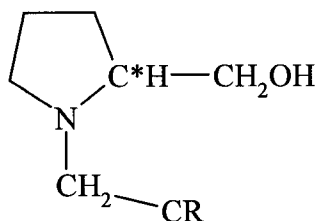
acido 3-metil-2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-butirrico (composto 64a).

60. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 56 in cui l'agente risolvente è  
10 un composto di formula XII



Formula XII

o formula XIII



Formula XIII

in cui  $R_1$  è  $\text{CH}_3$  o  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  e CR ha il significato di Formula I.

61. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 60, in cui l'agente risolvente

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO

N. Iscr. ALBO 873 BM

(in proprio e per gli altri)

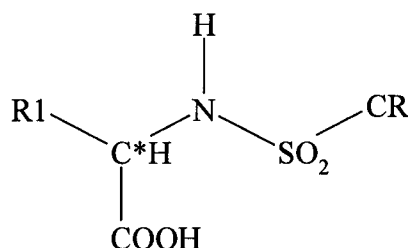
è un composto scelto dal gruppo consistente in:

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-propan-1-olo (composto 34a);

2-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-amino]-3-metil-butan-1-olo (composto 70a); e

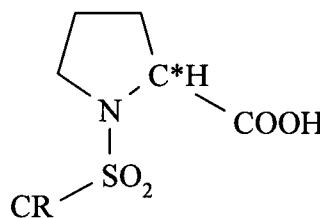
1-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-pirrolidin-2-il]-metanolo (composto 35a).

- 5 62. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 56 in cui l'agente risolvente è un composto di formula X



Formula X

oppure di Formula XI



Formula XI

10

in cui  $R_1$  è  $\text{CH}_3$  o  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  e CR ha il significato di Formula I

63. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 62, in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in:

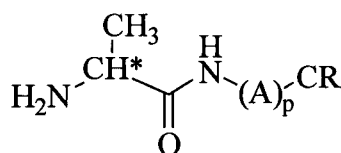
acido 2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-propionico (composto 11a);

- 15 acido 3-metil-2-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonilamino]-butirrico (composto 12a);

acido 1-[(1,1'-bifenil)-4-sulfonil]-pirrolidin-2-carbossilico (composto 13a);

64. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 50 in cui l'agente risolvente è un composto 33:

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



composti 33

in cui p è 0 o 1,

A, se presente, è un residuo -CH<sub>2</sub>- e

5 CR ha il significato di Formula I.

65. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 64 in cui l'agente risolvente è scelto dal gruppo consistente in

2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide (composto 33a);

2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-2-il]-propionammide (composto 33b);

10 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-propionammide (composto 33c);

2-amino-N-[(1,1':4',1''-terfenil)-4-il]-propionammide (composto 33d);

2-amino-N-(1-pirenil)-propionammide (composto 33e);

2-amino-N-(1-antracenil)-propionammide (composto 33f);

2-amino-N-(2-antracenil)-propionammide (composto 33g);

15 2-amino-N-[(2,3-diclorofenil)-1-il]-propionammide (composto 33h);

2-amino-N-[(3,5-diclorofenil)-1-il]-propionammide (composto 33i);

2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-3-il]-propionammide (composto 33l);

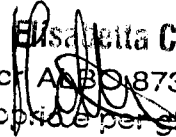
2-amino-N-(4-iodo-fenil)-propionammide (composto 33m);

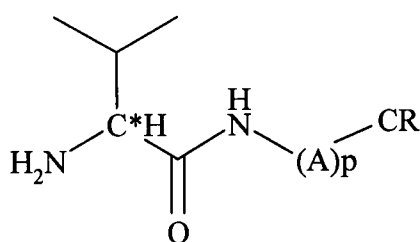
2-amino-N-(3-iodo-fenil)-propionammide (composto 33n);

20 2-amino-N-(4-bromo-fenil)-propionammide (composto 33t); e

2-amino-N-(3-bromo-fenil)-propionammide (composto 33v).

66. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 50 in cui l'agente risolvente è un composto 1 di formula

Dott.ssa  CATTANEO  
N. Iscr. A.B.O. 873 BM  
(in proprio e per gli altri)



Composti 1

in cui p è 0 o 1,

A, se presente, è un residuo  $-CH_2-$  e

5 CR ha il significato di Formula I.

67. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 66, in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in

2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-butirramide (composto 1a)

2-amino-3-metil-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-butirramide (composto 1a');

10 2-amino-3-metil-N-(4-iodofenil)-butirramide (composto 1m);

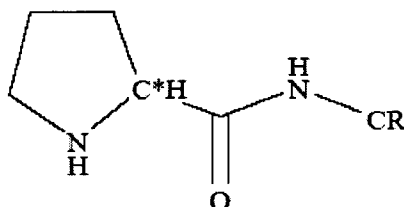
2-amino-3-metil-N-(3-iodofenil)-butirramide (composto 1n);

2-amino-3-metil-N-(4-bromofenil)-butirramide (composto 1t);

2-amino-3-metil-N-(3-iodofenil)-butirramide (composto 1v);

68. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 50 in cui l'agente risolvente è

15 un composto 3 di formula

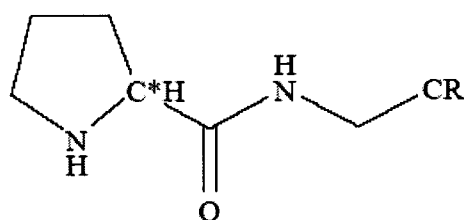


composti 3

o un composto 4 di formula

**Dott.ssa Elisabetta CATTANEO**  
 N. Iscr. Albo 873 BM  
 (in proprio e per gli altri)





composti 4

in cui CR ha il significato di Formula I.

69. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 68, in cui l'agente risolvente è un composto scelto dal gruppo consistente in

- 5 acido pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-4-il]-ammide (composto 3a);
- acido pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-ammide (composto 4a);
- acido pirrolidin-2-carbossilico [(1,1'-bifenil)-3-il]-ammide (composto 3l);
- acido pirrolidin-2-carbossilico (4-iodofenil)-ammide (composto 3m);
- acido pirrolidin-2-carbossilico (3-iodofenil)-ammide (composto 3n);
- 10 acido pirrolidin-2-carbossilico (4-bromofenil)-ammide (composto 3t);
- acido pirrolidin-2-carbossilico (3-bromofenil)-ammide (composto 3v).

70. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 43, in cui l'enantiomero è l'acido (D)-tetraidrofuran-2-carbossilico.

- 15 71. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 70 in cui l'agente risolvente è il composto 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide (composto 33a).

72. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 70 in cui l'agente risolvente è il composto 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-propionammide (composto 33c).

73. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 43 in cui l'enantiomero da risolvere è (R)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-etil ammina.

- 20 74. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 73 in cui l'agente risolvente è l'acido 2-[(1,1'-bifenil-4-carbonil)-amino]-3-metil-butirrico (composto 64a).

75. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 43, in cui l'enantiomero è

Dott.ssa **Enrica CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 873 BM  
(in proprio e per gli altri)

l'acido (D)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico.

76. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 75, in cui l'agente risolvente è (3-iodofenil)ammide dell'acido pirrolidin-2-carbossilico (composto 3n).

77. Complesso distereoisomerico secondo la rivendicazione 43, in cui l'enantiomero è  
5 l'acido (L)-3-(4-*sost*-fenil)-2-ciano-2-metil propionico, in cui *sost* è scelto da H e Br.

78. Complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 77, in cui l'agente risolvente è il composto 2-amino-N-[(1,1'-bifenil)-4-il]-propionammide (composto 33a).

79. Procedimento per la conversione dell'acido (D)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico, ottenuto dal complesso diastereoisomerico secondo la rivendicazione 75, nell'acido (D)-2-  
10 vinil-1-ammino-ciclopropan carbossilico ammino-protetto, comprendente le fasi di:

i) esterificare un gruppo carbossilico dell'acido (D)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico;

ii) trasformare in amminoacido metil-estere ammino-protetto;

iii) liberare il gruppo acido ed ottenere l'acido (D)-2-vinil-1-ammino-ciclopropan  
15 carbossilico ammino-protetto.

80. Procedimento secondo la rivendicazione 79, in cui la fase di trasformazione in amminoacido metil-estere ammino-protetto avviene per reazione dell'estere ottenuto dalla fase i) con trietilammina, isobutilcloroformiato e azide alcalina, ottenendo un metil estere BOC-ammino protetto.

20 81. Procedimento per il riciclo di (L)-2-vinil-ciclopropan-1,1-bicarbossilico secondo la rivendicazione 38 comprendente le fasi di:

- esterificare l'enantiomero levogiro (L)-2-vinil-1-ciclopropan-1,1 carbossilico;

- aprire l'anello ciclopropanico;

- richiudere ad anello ciclopropanico e demetilare ottenendo il racemo 2-vinil-

25 ciclopropan-1,1-carbossilico.

Dott.ssa Elisabetta CATTANEO  
N. Iscr. ALBO 873/BM  
(in proprio e per gli altri)

82. Procedimento secondo la rivendicazione 81, in cui l'apertura dell'anello avviene per trattamento con acido bromidrico e acido acetico.

83. Procedimento per il riciclo di (D)-3-(4-*sost*-fenil)-2-cian-2-metil-propionico secondo la rivendicazione 41 comprendente le fasi di:

- 5           - decarbossilazione dell'enantiomero destrogiro (D)-3-(4-*sost*-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico;
- ricarbossilazione del carbonio chirale;
- saponificazione del gruppo carbossilato per ottenere il racemo 3-(4-*sost*-fenil)-2-ciano-2-metil-propionico,

10           in cui *sost* può essere un atomo di idrogeno o di bromo.

Dott.ssa  **CATTANEO**  
N. Iscr. ALBO 673 BM  
(in proprio e per gli altri)

