Accademia Gioenia di Catania
Anno di fondazione 1824

Boll. Accad. Gioenia Nat. Sci. (Catania)
58 (389), FP105–FP134 (2025)
doi:10.35352/gioenia.v58i389.117

L'importanza della forma: curiosità stereochimiche

Paolo Finocchiaro[1*], Salvatore Failla[2†]

[1]*Accademia Gioenia di Catania, Via Etnea, 29, I-95131 Catania, Italy*

[2] *Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Catania,*
Via A. Doria, 6, I-95125 Catania, Italy

Riassunto

La forma geometrica di molte molecole è responsabile delle loro proprietà chimico-fisiche. Analizzando la stereochimica di molecole isomere si riportano alcune curiosità inerenti le loro differenti caratteristiche e come ciò si riflette sui loro usi in tecnologia ed in campo biologico. In particolare si esamineranno isomeri geometrici (isomeria *cis-trans*), isomeri ottici (enantiomeri), isomeri rotazionali e molecole che modificano la loro forma in funzione di agenti esterni, riportando alcuni esempi di macchine molecolari.

Parole chiave: Stereochimica molecole organiche; Isomeria geometrica, ottica e rotazionale; Rilevanza biologica e tecnologica; Macchine molecolari.

* Professore Emerito dell'Università di Catania. Socio Emerito dell'Accademia Gioenia di Catania. E-mail: paolo.fino.42@gmail.com .

† Autore corrispondente. E-mail: sfailla@dii.unict.it .

The importance of shape: Stereochemical curiosities

Summary

The geometric shape of many molecules is responsible of their chemical and physical characteristics. Analysing the stereochemistry of isomeric molecules, we report some curiosity about their different characteristics and how this is reflected on their use in technology and in biology. In particular, we shall examine some geometrical isomers (cis-trans isometry), optical isomers (enantiomers), rotational isomers and molecules which can modify their shape by external stimulus. In this respect, the use of some molecular machinery are reported.

Keywords: Stereochemistry organic molecules; Geometrical, optical, and rotational isomerism; Biological and technological relevance; Molecular machines.

1. Introduzione

Le cose che tutti ammiriamo, quali ad esempio un tramonto sul mare, una vetta innevata, il cielo stellato, sono ancora più belle e addirittura stupefacenti se la nostra mente, con l'aiuto della scienza, riesce a penetrare nella profonda intimità della Natura. Nel caso di un fiore, di una scultura, di una gemma preziosa, e di altri tanti oggetti è spesso la loro forma che ci colpisce e rende essi ammirabili belli e funzionali.

Ma anche gli atomi e le loro combinazioni chimiche (le molecole) sono degli oggetti sebbene estremamente piccoli ed invisibili ad occhio nudo. Tanto è vero che dopo la formulazione della teoria atomica di Dalton i chimici, sebbene con riluttanza, decisero di assumerla come vera, senza dover necessariamente credere all'esistenza reale di questi atomi in quanto oggetti non osservabili (Montaudo, 2018). Goethe, ad esempio, diceva che la scienza deve essere a scala umana e si opponeva all'uso del microscopio affermando che ciò che non si può vedere ad occhio nudo non deve essere cercato, perché evidentemente è nascosto all'occhio umano per qualche buona ragione. Di conseguenza, si sviluppò in chimica uno "strumentalismo" che durò per tutto il secolo XIX, fino a quando si poté stabilire con sicurezza che gli atomi esistono veramente e che le loro combinazioni chimiche danno luogo alla formazione delle molecole più varie e complesse (Montaudo, 2018). Il risultato fu la rappresentazione in termini di formule brute e di struttura delle molecole ed ipotesi sulla loro geometria e sul loro legame chimico. Il risultato di questo procedimento si dimostrò assai utile per definire un composto, e le formule chimiche quindi non

sono simboli, sono rappresentazioni autentiche, fedeli ed accurate, della materia organica ed inorganica esistente nell'universo (Montaudo, 2018).

Quindi, anche se le molecole, prese singolarmente, non possono essere né viste, né pesate, né misurate, la letteratura si arricchì di notevoli studi sia sperimentali che teorici in grado di stabilire la connettività tra gli atomi legati, le loro distanze interatomiche ed in particolare la loro geometria molecolare. Così come dice Primo Levi (Levi, 1978) nel suo libro "La Chiave a stella" noi chimici *"montiamo e smontiamo delle costruzioni molto piccole. Ci dividiamo in due rami principali, quelli che montano e quelli che smontano, e gli uni e gli altri siamo come dei ciechi con le dita sensibili. Dico come dei ciechi, perché appunto, le cose che noi manipoliamo sono troppo piccole per essere viste; e allora abbiamo inventato diversi trucchi intelligenti per riconoscerle senza vederle."* Questi studi sia sperimentali che teorici, indubbiamente contribuirono efficacemente a delucidare parecchie caratteristiche dei composti chimici, ma per la loro conferma di esattezza necessitavano, secondo alcuni, che il singolo oggetto sia essa molecola o atomo si potesse "vedere" e "toccare".

Oggi, il sogno dei chimici si è finalmente realizzato; infatti, con i più recenti progressi della scienza, e grazie ai fisici, è infatti possibile "vedere" e persino "toccare" (con punte ultrasottili) singole molecole, e quindi siamo in grado di conoscere con esattezza, non solo la connettività e la sequenza di legami, ma anche la geometria di qualsiasi molecola sia essa solida, liquida o gassosa. Sebbene piccolissime ed invisibili ad occhio nudo, esse assumono una forma geometrica ben precisa e definita il cui modello iconografico può rappresentarsi come una forma planare (lineare o angolata), oppure come un solido geometrico regolare (cubo, tetraedro, ottaedro, piramide e bi- piramide, propellers, struttura elicoidale, nodo di Moebius, etc.).

2. Risultati e discussione

Isomeria

Molecole che posseggono lo stesso numero e tipo di atomi legati tra loro vengono definiti isomeri. Sotto questa condizione, ad esempio, per i composti organici, possono esistere migliaia, milioni di molecole che presentano proprietà fisiche e chimiche assai diverse a seconda dell'ordine con cui gli atomi si legano uno dopo l'altro, così come avviene nel linguaggio: ad esempio *mora* e *ramo*, *germano* e *marengo* sono parole formate dalle stesso numero e tipo di lettere; il loro significato, però, è molto diverso e lo è proprio in virtù del fatto che le lettere costituenti sono state ordinate in due differenti modi.

Nel caso delle molecole questo tipo di connettività origina la cosiddetta isomeria costituzionale.

Ma non è di questa isomeria che desideriamo trattare, in quanto gli isomeri, ovviamente di forma e geometria diversa, per convertirsi uno con l'altro, necessitano di processi chimici di rottura e ricombinazione dei legami chimici che richiedono generalmente energie molto alte.

Di conseguenza, focalizzeremo la nostra attenzione solo su parte della stereoisomeria riportando alcune curiosità inerenti la forma e la geometria molecolare di molecole isomere e come essa sia responsabile delle loro proprietà fisiche e chimiche e quindi delle loro applicazioni sia in tecnologia che in biologia. Ad esempio se la struttura della molecola d'acqua, fosse lineare anziché angolata, l'acqua non avrebbe quelle proprietà a noi note, in quanto gli scienziati hanno dimostrato che, se la molecola d'acqua avesse struttura lineare, sulla Terra non ci sarebbe né ghiaccio, né acqua liquida, ma solo vapor d'acqua, e quindi non si sarebbe potuta sviluppare la vita.

Nell'evidenziare le curiosità di seguito elencate è necessario che venga definito il sistema entro cui operiamo: per comodità il sistema scelto sono: temperatura e pressione ambientali ed una scala tempo "umana", ossia un tempo sufficiente per eseguire le nostre possibili esperienze (ore, giorni).

Molecole che presentano un doppio legame C=C

In molecole con questo tipo di connettività, la barriera energetica per la rotazione attorno al doppio legame è sufficientemente alta da permettere l'esistenza in condizioni normali di diastereoisomeri denominati: *cis* e *trans*. Le due strutture hanno forma differente, tant'è che spesso questo tipo di isomeria la denominiamo *isomeria geometrica*.

Vediamo alcune curiosità associate con queste differenti forme che, essendo diasteroisomeri, hanno sempre ed in qualsiasi mezzo proprietà chimiche e fisiche differenti.

1, 2-dicloroetene: $C_2H_2Cl_2$

Uno degli esempi più semplici e noti di isomeria geometrica. Come si vede dalla Fig. 1, i due isomeri hanno forme geometriche diverse e conseguentemente hanno caratteristiche diverse: ad esempio il *cis* è polare mentre il *trans* è apolare.

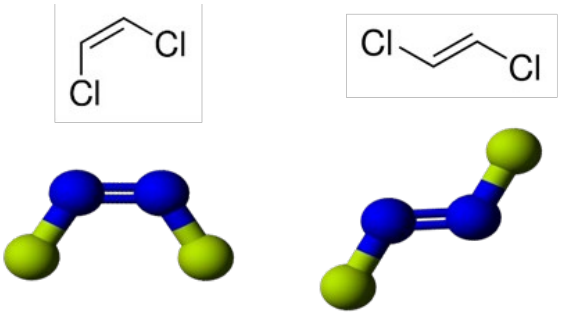

Fig. 1. I due isomeri del 1, 2 dicloroetene.

Acido maleico e fumarico: $C_4H_4O_4$

Rispetto all'isomero *trans* (Fig. 3) l'isomero *cis* (Fig. 2) è tossico. L'esposizione a questo acido è considerata gravemente pericolosa per la salute umana, in quanto può causare irritazione delle vie respiratorie e dermatite cutanea.

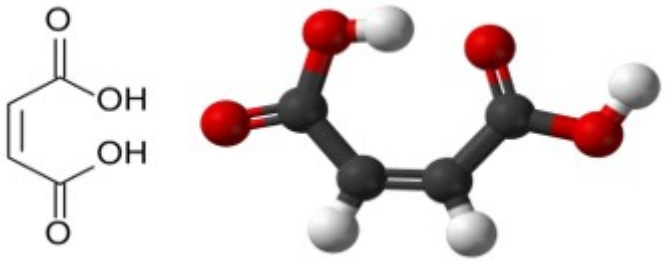

Fig. 2. Acido maleico: isomero *cis*.

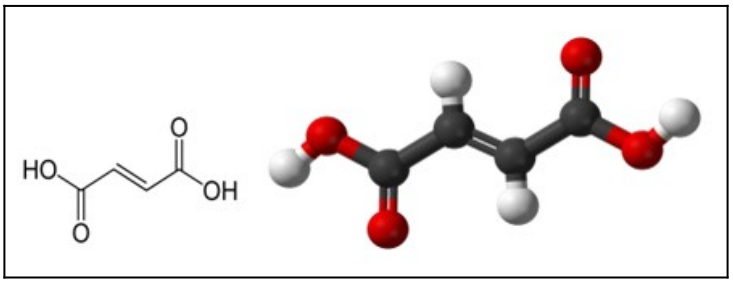

Fig. 3. Acido fumarico: isomero *trans*.

È usato come medicinale ed in prodotti alimentari. È utilizzato per il trattamento della psoriasi. Utilizzato nella fabbricazione di resine poliesteree e polialcoli e come mordente per coloranti.

Acido oleico ed elaidico: $C_{18}H_{34}O_2$

L'acido oleico (Fig. 4), isomero *cis*, contribuisce a prevenire le malattie cardiovascolari. Esercita anche un effetto anti-ipertensivo ed antiossidante. Abbassa il colesterolo totale e il colesterolo LDL, meglio conosciuto come "colesterolo cattivo", innalza il colesterolo HDL , meglio conosciuto come "colesterolo buono". L'acido elaidico: isomero *trans* è assai abbondante nella margarina. Favorisce ancor più l'innalzamento delle LDL riducendo parallelamente le HDL; una dieta ricca di acidi grassi *trans* può rappresentare un fattore di rischio per dislipidemie del colesterolo e complicanze cardio-vascolari.

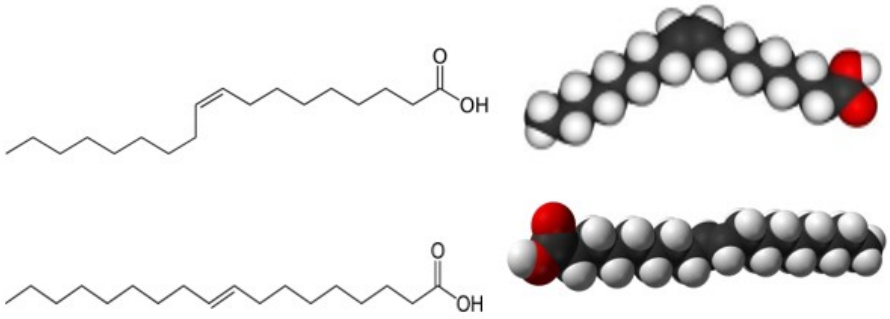

Fig. 4. Acidi grassi insaturi: Acido oleico (in alto) ed acido elaidico $C_{18}H_{34}O_2$ (in basso).

Polimerizzazione dell'isoprene: caucciù e guttaperga

La polimerizzazione dell'isoprene può generare due tipi di catene isomere (Fig. 5): se la polimerizzazione avviene in *cis* si ottiene il caucciù; per polimerizzazione tutta *trans* si ottiene la guttaperga.

Fig. 5. Unità ripetitiva *cis*; unità ripetitiva *trans*.

Poliisoprene 1,4-cis: caucciù

È la gomma naturale, un elastomero (Fig. 6). Per vulcanizzazione tramite il processo Goodyear si ottiene la gomma impiegata nelle applicazioni pratiche (copertoni auto, guarnizioni, etc.).

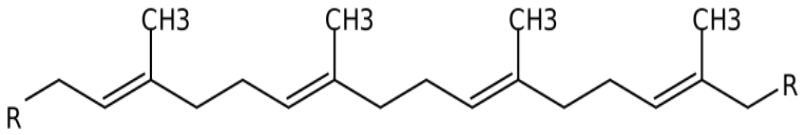

Fig. 6. Poliisoprene 1,4-cis: caucciù.

Poliisoprene 1,4-trans: guttaperga

Polimero semicristallino (Fig. 7). A partire dalla metà dell'800, è stato il primo materiale impiegato per rivestire cavi telegrafici e telefonici sommersi. Impiegata per fogli, tubi, abiti impermeabilizzati e altri oggetti, in particolare si usa in odontoiatria per chiudere i canali dopo la devitalizzazione della polpa, la parte più interna del dente. Fu introdotta in Italia per la prima volta nei primi del Novecento da Giovanni Battista Pirelli, fondatore dell'omonima ditta.

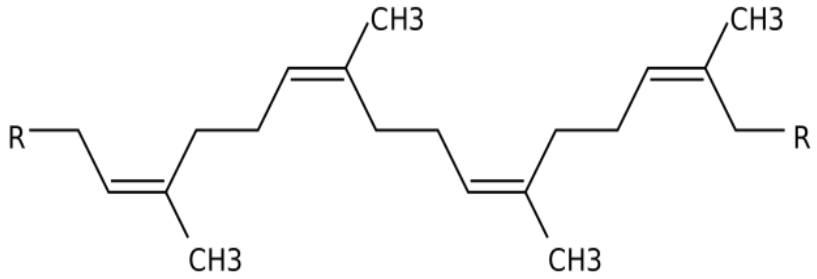

Fig. 7. Poliisoprene 1,4-trans: guttaperga.

Isomerizzazione *cis-trans* nel meccanismo della visione

Il modo in cui il nostro occhio vede è dovuto alla trasformazione, causata dalla luce, nella struttura geometrica della molecola di retinale che passa dalla sua forma piegata A (*cis*) alla sua forma allungata B (*trans*) (Fig. 8).

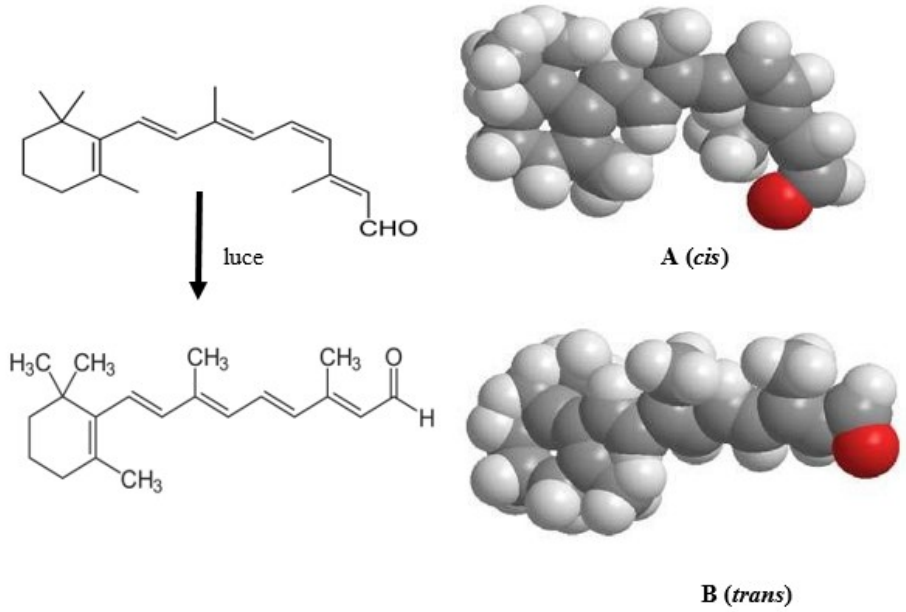

Fig. 8. Isomeri cis e trans del retinale.

Isomeria ottica

Nel 1875 van't Hoff pubblicò il suo celebre articolo "La Chemie dans l'espace" nel quale ipotizzava che il legame del carbonio con quattro gruppi monovalenti è rappresentato nello spazio da un tetraedro, al centro del quale è posto l'atomo di carbonio (il presente lavoro è un tributo a van't Hoff per i 150 anni dalla pubblicazione del famoso articolo). In particolare, se i quattro sostituenti sono tra loro diversi, definisce questo atomo di carbonio, carbonio asimmetrico, e scopre che in tal caso sono possibili due forme isomeriche immagine speculare una dell'altra.

Questo articolo, di importanza fondamentale per la stereochimica, sebbene fosse stato da alcuni eminenti scienziati del tempo assai criticato e considerato fantasioso (vedasi l'attacco di Kolbe in Ramsay 1981, sotto riportato) consentì ai chimici di spiegare le proprietà di tutti quei composti che presentano uno o più centri di asimmetria nella molecola e non a caso nel 1901 van't Hoff ricevette il premio Nobel per la Chimica, come riconoscimento dei suoi lavori nei campi della stereochimica della cinetica chimica e della termodinamica

Così scriveva Kolbe (in Ramsay, 1981) dopo aver letto l'articolo di van't Hoff:

"Se uno dovesse supporre che io descrivo in modo esagerato il diavolo, gli suggerisco di leggere, se ne ha la pazienza, la recente e fantasiosa pubblicazione di messer van't Hoff intitolata "Die lagerung der Atome in Raume". Questa pubblicazione che io l'avrei con

gioia completamente ignorata se non mi fosse stata raccomandata come altamente meritoria da un insigne chimico (Wislicenus).

Ebbene un certo dr. J. H. van't Hoff, del college di veterinaria di Utrecht, dimostra di non possedere alcuna predisposizione per la ricerca chimica quale scienza esatta. Quindi egli ritiene un compito molto meno arduo per lui montare sul suo Pegaso (evidentemente preso a prestito dalla scuola di veterinaria) e volare sul suo Parnaso chimico, dove per virtù dello spirito santo, gli viene rivelata la sua "Chimie dans l'espace" e quindi trova che gli atomi sono disposti in determinate regioni dello spazio ed hanno una loro geometria.

Non è possibile, seppure fugacemente, discutere criticamente questo lavoro, poiché il suo fantasioso nonsenso evita qualsiasi base sperimentale, ed è quindi del tutto incomprensibile al lettore che voglia, nonostante tutto, mantenersi calmo ed imparziale. Purtroppo ciò è un segno dei tempi moderni dove i chimici tendono ad unirsi tra loro per cercare di spiegare qualsiasi evento, e se la loro cultura è insufficiente allo scopo, non esitano a ricorrere a spiegazioni sovrannaturali.

Un tale approccio alla spiegazione di eventi scientifici, non è molto lontano dal continuare a credere alle streghe e nell'evocazione degli spiriti. E ciò che è ben più grave è la constatazione che anche Wislicenus tutto ciò lo considera ammissibile."

Ironia della sorte: Wislicenus nel 1885 succedette a Herman Kolbe (uno dei suoi più accaniti detrattori) sulla cattedra di Chimica presso l'Università di Lipsia.

Le molecole che presentano almeno un atomo di carbonio asimmetrico sono definite *chirali* ed i loro isomeri vengono denominati *enantiomeri*, e ciò vale per qualsiasi molecola che non abbia piani di simmetria e/o centri di inversione. Gli enantiomeri risultano quindi una coppia di entità molecolari immagini speculari ciascuna dell'altra e non sovrapponibili (Fig. 9).

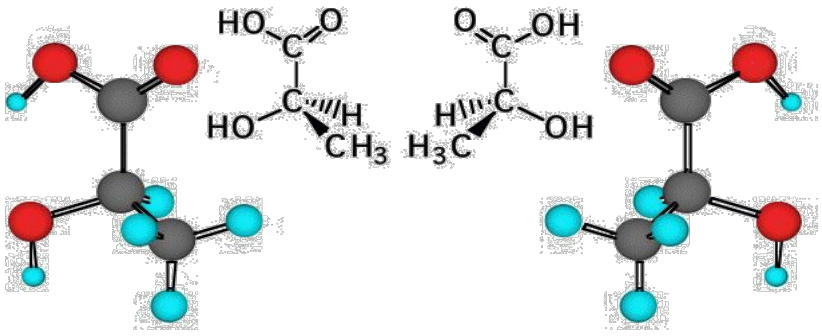

Fig. 9. I due enantiomeri dell'acido lattico

I singoli enantiomeri hanno proprietà fisiche e chimiche identiche in un mezzo simmetrico, ma si differenziano tra loro in sistemi asimmetrici. Quindi per conoscerne le loro differenze occorre operare in mezzi asimmetrici (luce polarizzata, solventi chirali, cromatografia su supporto chirale, recettori asimmetrici, etc.).

Nel seguito elenchiamo le differenti proprietà di alcuni enantiomeri con attività biologica e/o farmaceutica, evidenziando ancora come la forma della molecola può modificare drasticamente le loro caratteristiche.

Il *carvone* ($C_{10}H_{14}O$) è un terpenoide (Fig. 10). I suoi enantiomeri sono entrambi reperibili in natura: l'R(–)-Carvone, profuma come foglie di menta, mentre la sua immagine speculare S-(+)-Carvone, il quale odora di semi di cumino. Essendo il composto responsabile del profumo di cumino, aneto e menta, il carvone è usato da millenni nei cibi e per profumi ed aromi. L'S-(+)-Carvone è anche usato per prevenire che le patate germoglino spontaneamente durante il periodo di stoccaggio.

L'(R)-(–)Carvone è stato proposto anche come repellente per zanzare.

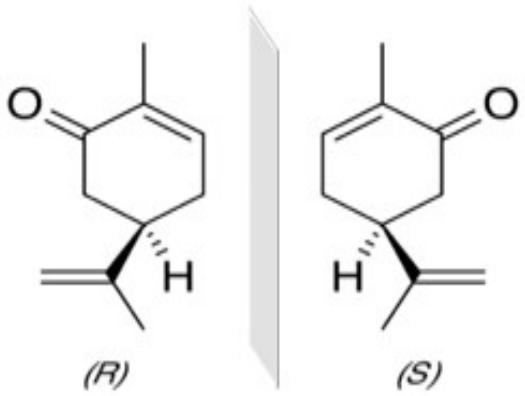

Fig. 10. I due enantiomeri del carvone.

L*'aspartame* ($C_{14}H_{18}N_2O_5$) è un edulcorante, dolcificante ed esaltatore di sapidità artificiale (Fig. 11). Pur avendo la stessa quantità di calorie del saccarosio il suo potere dolcificante è circa 200 volte maggiore, motivo per cui ne sono necessarie piccole quantità per dolcificare cibi e bevande. Al contrario, il suo enantiomero risulta amaro.

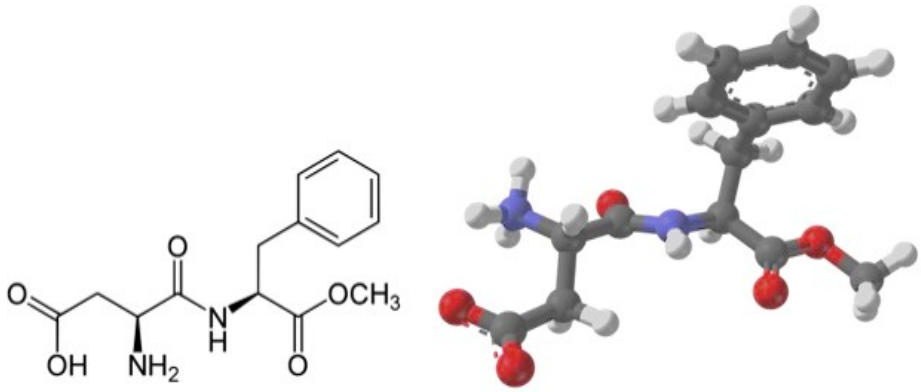

Fig. 11. Aspartame ($C_{14}H_{18}N_2O_5$). Solo l'enantiomero edulcorante è qui rappresentato.

La *talidomide* ($C_{13}H_{10}N_2O_4$) è un farmaco che fu venduto negli anni cinquanta e sessanta (anche durante la guerra come calmante per i soldati) come sedativo, anti-nausea e ipnotico, rivolto in particolar modo alle donne in gravidanza (Fig. 12). Si trattava di un farmaco che aveva un bilancio rischi/benefici estremamente favorevole rispetto agli altri medicinali disponibili all'epoca per lo stesso scopo (i barbiturici).

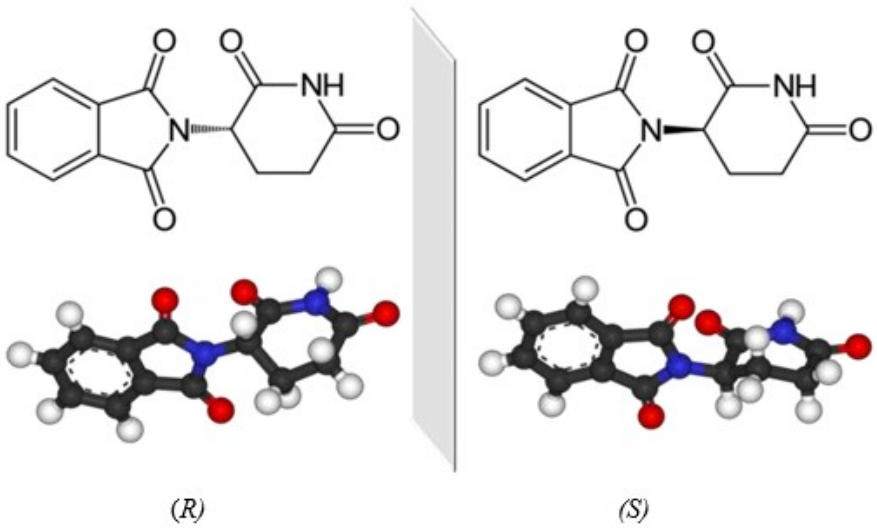

Fig. 12. I due enantiomeri del talidomide.

Prodotto in forma di racemo, venne ritirato dal commercio alla fine del 1961, perché uno dei suoi enantiomeri risultò essere teratogeno: le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello

sviluppo degli arti, ovvero amelia (assenza degli arti) o vari gradi di focomelia (riduzione delle ossa lunghe degli arti).

Il *naproxene* ($C_{14}H_{14}O_3$) appartiene alla famiglia degli arilpropionici o "profeni" quali ibuprofene, ketoprofene, fenoprofene, flurbiprofene (Fig. 13). L'enantiomero (S) è un farmaco non steroideo avente proprietà antinfiammatoria, analgesica e antipiretica. Di contro, il suo enantiomero (R) è tossico per il fegato.

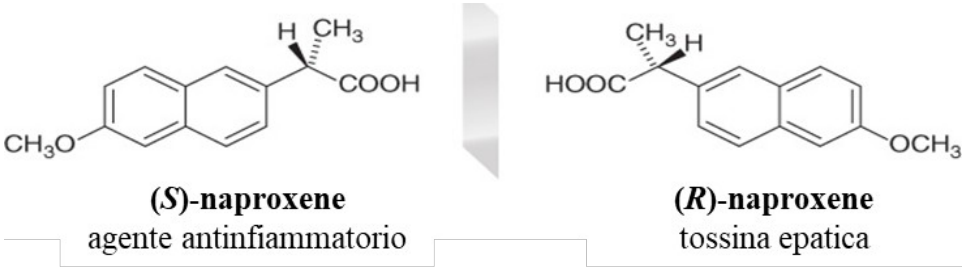

Fig. 13. I due enantiomeri del naproxene.

L'*ibuprofene* ($C_{13}H_{18}O_2$) è un principio attivo che rientra nella famiglia dei farmaci antinfiammatori non steroidei (Fig. 14). Il farmaco è dotato di proprietà analgesica, antinfiammatoria e antipiretica. Questa classe di farmaci rappresenta la categoria di più largo impiego nel trattamento delle malattie reumatiche. Nei farmaci commerciali (Moment®, MomentAct®, Cibalgina2Fast®, Antalgil®, OKI, etc.) l'ibuprofene è presente sotto forma di miscela racema (sotto sono rappresentati i suoi due enantiomeri). Tuttavia si è accertato che solo l'enatiomero S-(+) possiede l'attività antiinfiammatoria ed agisce quale inibitore dell'aggregazione piastrinica.

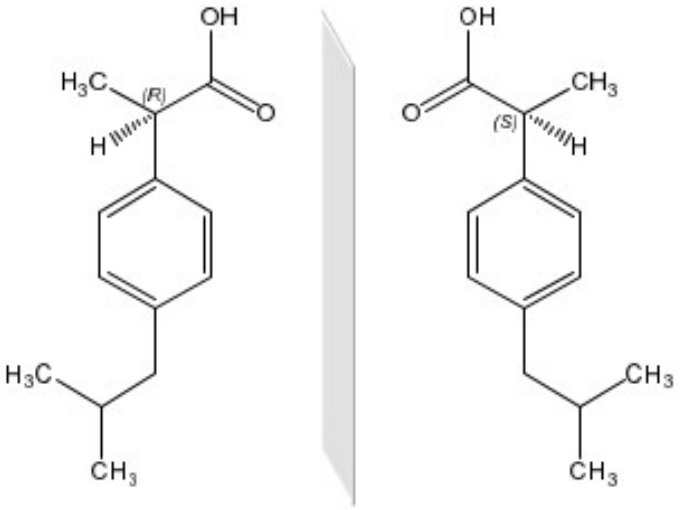

Fig. 14. I due enantiomeri dell'ibuprofene.

Tuttavia, in tal caso, la somministrazione della miscela racema non rappresenta un problema fisiologico perchè nell'organismo l'enantiomero R-(-) viene spontaneamente convertito nel S-(+).

La *ketamina* ($C_{13}H_{16}ClNO$) è un farmaco anestetico e una sostanza ricreativa usata anche contro l'alcolismo, la depressione, l'ansia, lo stress ed il disturbo da stress post-traumatico (Fig. 15).

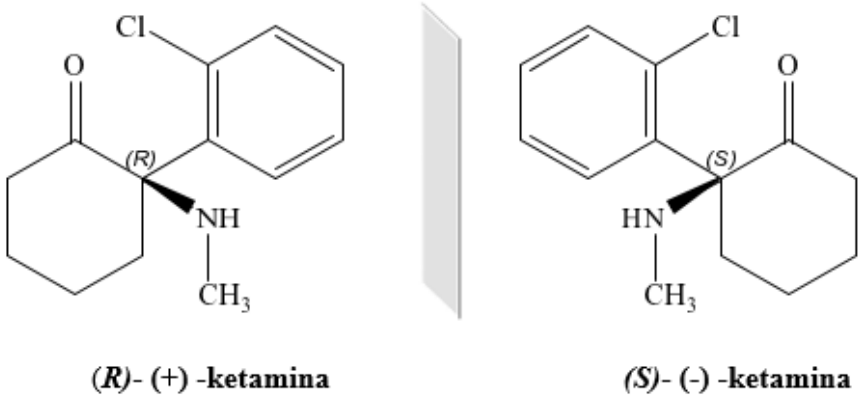

Fig. 15. I due enantiomeri della ketamina.

In anestesia l'enatiomero S-(+) è 2-4 volte più efficace del corrispondente R-(-) il quale provoca disturbi mentali dopo l'operazione e disagio psicologico. A

bassi dosaggi induce un rapido e deciso miglioramento del tono dell'umore in pazienti affetti da depressione, agendo nel giro di due ore contro le diverse settimane necessarie ad altri antidepressivi tipici per esercitare i propri effetti. La ketamina è ampiamente utilizzata per interventi chirurgici, in genere di breve durata, soprattutto in campo pediatrico, traumatologico e in ambito veterinario. Viene anche usata per indurre l'anestesia prima di somministrare altri anestetici generali, oppure come supplemento all'impiego di altri anestetici. Viene spesso impiegata in caso di medicazioni dolorose (ad esempio nei pazienti ustionati) e altri interventi chirurgici superficiali.

Sinora si sono elencate delle curiosità inerente molecole "piccole" e semplici. Cosa succede se esaminiamo molecole a lunga catena e pesi molecolari molto elevati? E' possibile che la forma abbia notevole rilevanza tecnologica anche in questi casi?

La risposta la possiamo trovare, ad esempio, nel caso del polipropilene e di altri polimeri ottenuti per poliaddizione dei monomeri vinilici del tipo CH2=CHX, dove X= -CH3, -Cl, -OH, etc.

Polipropilene

La polimerizzazione del propilene, genera un polimero termoplastico dall'aspetto gommoso e le catene del polimero sono orientate in modo disordinato con il gruppo metilico disposto casualmente a lato di esse (Fig. 16). Gli stereocentri, che portano il gruppo metile, sono disposti casualmente lungo l'asse della catena e presenti sia di configurazione (R) che (S) senza alcun ordine sequenziale. In questo caso si definisce il polimero come *atattico*. Esso ha scarso interesse commerciale.

Tuttavia, grazie agli studi di Natta (Natta et al., 1955), il polipropilene può essere polimerizzato in modo da mostrare diverso grado di ordine lungo la sua catena che risulta pertanto ordinata. Il polimero così ottenuto si definisce *tattico*, e se i gruppi metilici sono disposti tutti dallo stesso lato rispetto all'asse della catena polimerica, ossia la configurazione degli stereocentri sono tutti (R) o tutti (S) il polimero si definisce *isotattico*.

Nel corrispondente polimero, definito sindiotattico, le catene risultano ordinate ed in parte cristalline. I gruppi metilici sono disposti alternativamente e regolarmente da un lato e dall'altro rispetto all'asse della catena, ossia sia ha una alternanza regolare di stereocentri (R) ed (S), tipo … R, S, R, S, R, S ...

Il *polipropilene* sia isotattico che sindiotattico è caratterizzato da un elevato carico di rottura, una bassa densità, una buona resistenza termica e all'abrasione e le catene polimeriche assumono una conformazione elicoidale. Viene utilizzato sia come fibra (*meraklon*) e anche come isolante per cavi elettrici, in alternativa al cloruro di polivinile, per la produzione dei tubi per acqua e gas. Il polipropilene tattico ha conosciuto un grande successo nell'industria della

plastica: molti oggetti di uso comune, dagli zerbini agli scolapasta per fare alcuni esempi, sono fatti di polipropilene. Altri esempi di utilizzo del polipropilene sono: i cruscotti degli autoveicoli ed i paraurti, i tappi e le etichette delle bottiglie di plastica, le reti antigrandine, le custodie dei CD, le capsule del caffè, i bicchierini bianchi di plastica per il caffè, etc.

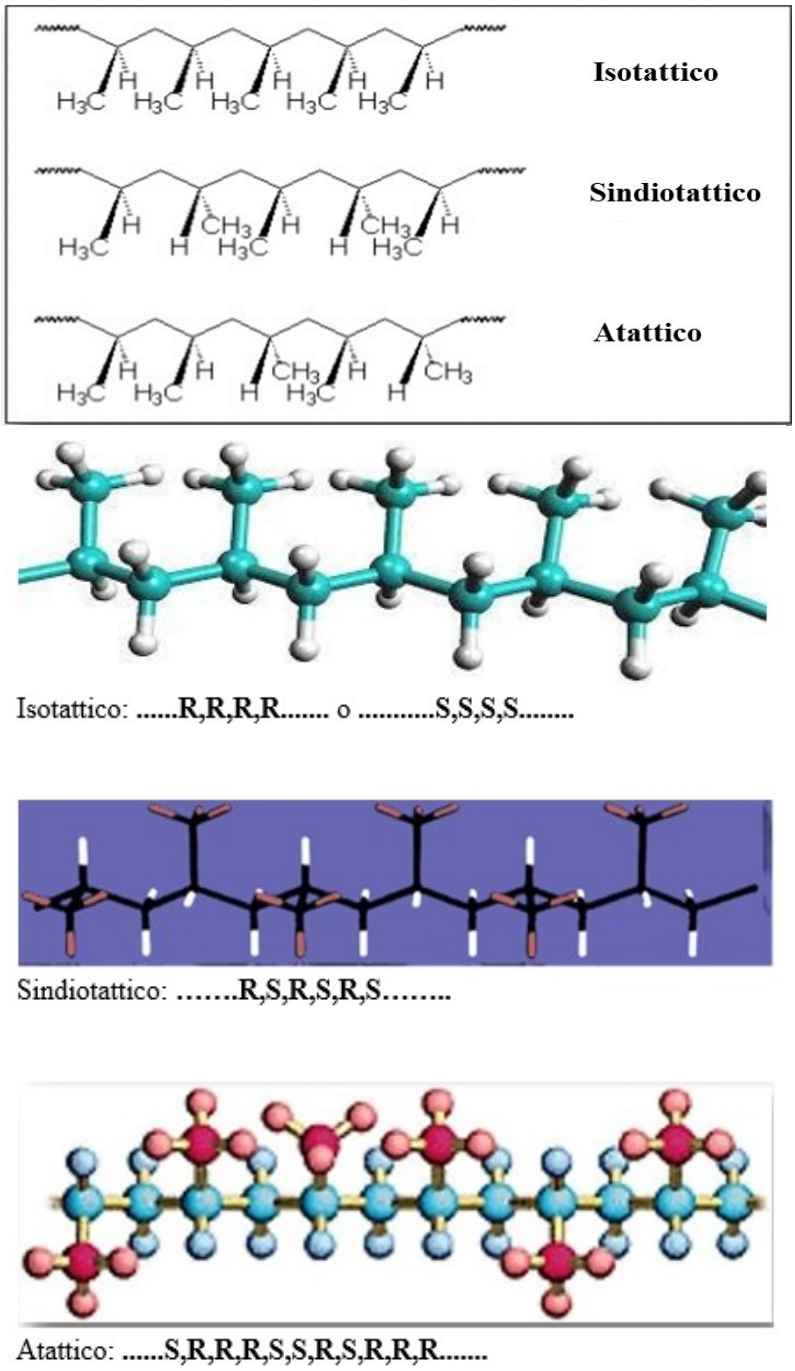

Fig. 16. Le configurazioni del polipropilene.

Conformeri con rotazione ristretta attorno al legame semplice Carbonio-Carbonio

La *conformazione* di una molecola è riferita alla sua forma ossia alla geometria o disposizione spaziale degli atomi della molecola, che cambia in genere attraverso la rotazione interna (o torsione) attorno ai legami semplici. Ogni particolare, distinta conformazione può essere immaginata e rappresentata come un singolo punto in una ipersuperficie a 3N dimensioni (N è il numero di atomi della molecola) detta (iper)superficie di energia potenziale. Le conformazioni o geometrie di equilibrio, ovvero i punti di minima energia, sono detti *isomeri conformazionali* o *conformeri*. Nella grande maggioranza dei casi, a temperatura ambiente i conformeri si interconvertono rapidamente l'uno nell'altro e non è possibile isolarli nella scala tempo umana. Tuttavia possono esservi casi in cui l'ingombro sterico è tale da bloccare la molecola in una delle conformazioni possibili, ad esempio nei bifenili tetrasostituiti in posizione orto. In tal caso si parla di *atropoisomeria*.

Negli esempi riportati in Fig. 17, l'ingombro sterico, impedisce alla molecola di assumere una struttura planare, e dato che la libera rotazione attorno al legame bifenilico richiede una elevata barriera energetica, ne consegue, che questi atropoisomeri posseggono una geometria tale da renderli chirali. Queste molecole sono quindi, a causa della loro forma, di notevole rilevanza per le sintesi asimmetriche o per la risoluzione di miscele raceme.

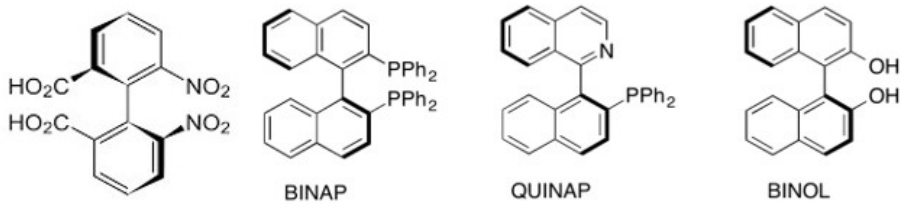

Fig. 17. Esempi di molecole stericamente congestionate.

Nel caso di diarilmetani e triarilmetani la rotazione attorno al legame semplice CH-C_{Arile} richiede, in genere, una bassa energia di attivazione e quindi non è possibile separare, a temperatura ambiente e nella scala tempo umana, i singoli conformeri. Per questi sistemi, si è potuto accertare che le forme a più bassa energia potenziale hanno gli anelli aromatici tutti ruotati nello stesso senso così da impartire una geometria elicodale (chirale) (Finocchiaro et al., 1974), il cui modello iconografico è una elica a due o tre lame, rispettivamente. Tuttavia, sintetizzando oppurtune molecole della classe dei triarilmetani con notevole ingrombo sterico, è plausibile che i possibili conformeri possano essere isolati e meglio studiati in merito alle loro proprietà.

Nel 1974 a Princeton uno di noi ebbe a sintetizzare il *trimesitilmetano* (Finocchiaro et al., 1974) molecola che risulta assai stericamente congestionata e la cui forma stabile è proprio un'elica (propeller) a tre lame (Fig. 18).

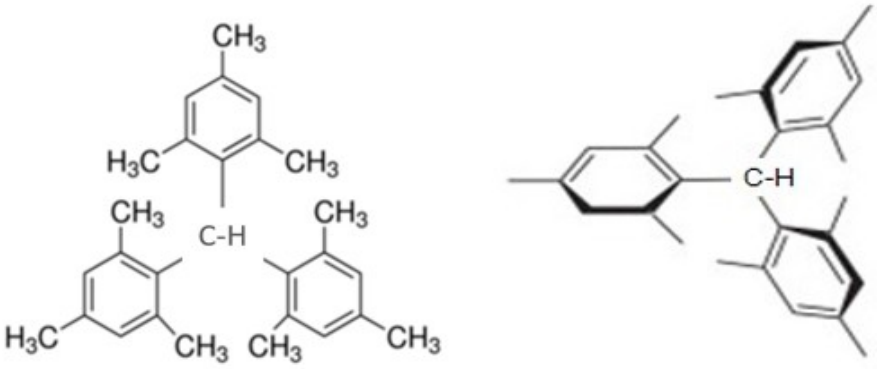

Fig. 18. Struttura del trimesitilmetano.

L'analisi rivela che questa molecola può esistere, nella sua conformazione a propeller, in due forme enantiomeriche che si differenziano una dall'altra solo in base all'elicità della struttura. Una è una elica destrogira, l'altra è sinistorsa, ossia essa è chirale ed il processo di enantiomerizzazione richiede solo l'inversione della elicità. Studi di dinamica molecolare ci hanno permesso di accertare che l'energia associata con questo cambio di elicità è sufficientemente alta per poter isolare nella scala tempo umana, per lo meno a temperature poco al di sotto di quella ambiente, i due enantiomeri (Finocchiaro et al., 1974). Il risultato implica una intressante considerazione tecnologica: questa molecola, a causa della sua forma elicodale, è il primo esempio di propeller che può servire per costruire macchine molecolari, esempio una trasmissione su ruota dentata, o una pompa molecolare, tipo quella mostrata in Fig. 19. Nel propeller sotto rappresentato ci sono quattro lame, formate da anelli aromatici, attaccati a un nanotubo di carbonio (Wang e Král, 2007). Simulazioni tramite dinamica molecolare mostrano che questo propeller può servire come una efficiente pompa molecolare. Infatti, le lame, essendo idrofobiche non consentono alle molecole di acqua di legarsi ad esse e quindi, nel movimento rotatorio l'acqua viene pompata.

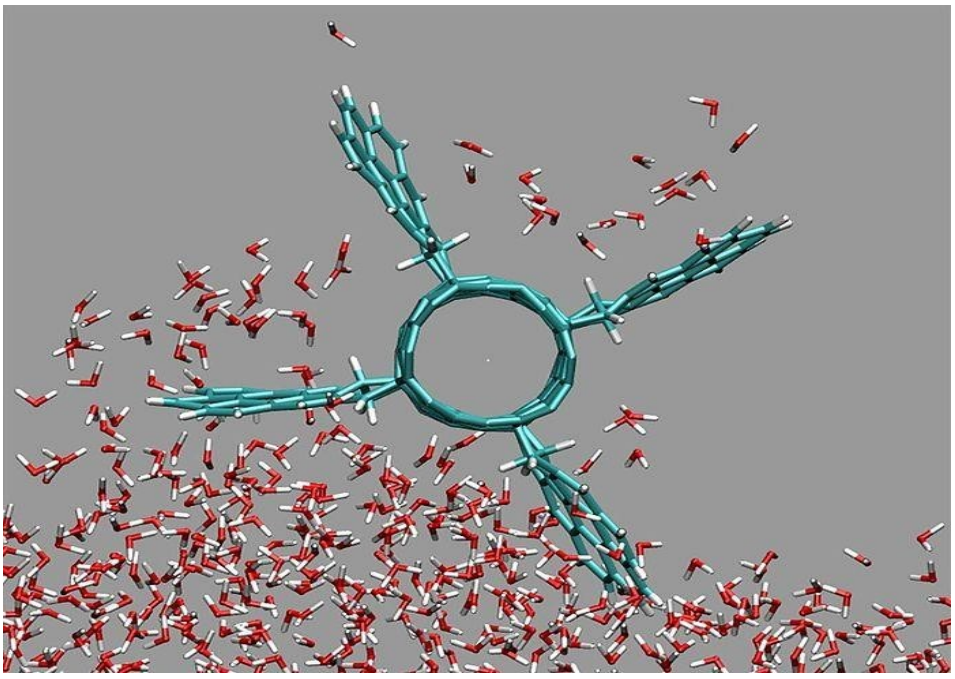

Fig. 19. Possibile esempio di macchina molecolare usando molecole elicoidali.

L'importanza della forma molecolare porta ad una interessante conclusione in merito a composti che pur essendo tra loro assai differenti dal punto di vista chimico, presentano una stretta corrispondenza stereochimica.

Ad esempio molecole del tipo Ar3Z (Fig. 20), tipo triarilborani e tris-chelati dei metalli di transizione, entrambi possiedono una conformazione elicodale, e ne consegue che per entrambi i sistemi l'analisi permutazionale prevede lo stesso numero e tipi di conformeri, in funzione della natura degli anelli aromatici in Ar3Z e del chelante nei tris-chelati (Mislow et al., 1974). Anche l'analisi dei possibli riarrangiamenti molecolari (ossia l'interconversione tra i vari stereoisomeri) può essere descritta matematicamente dallo stesso gruppo astratto, nonostante dal punto di vista meccanicistico essi differiscono notevolmente. Esiste pertanto una corrispondenza stereochimica ossia un comportamento stereochimicamente isomorfo (Mislow et al., 1974).

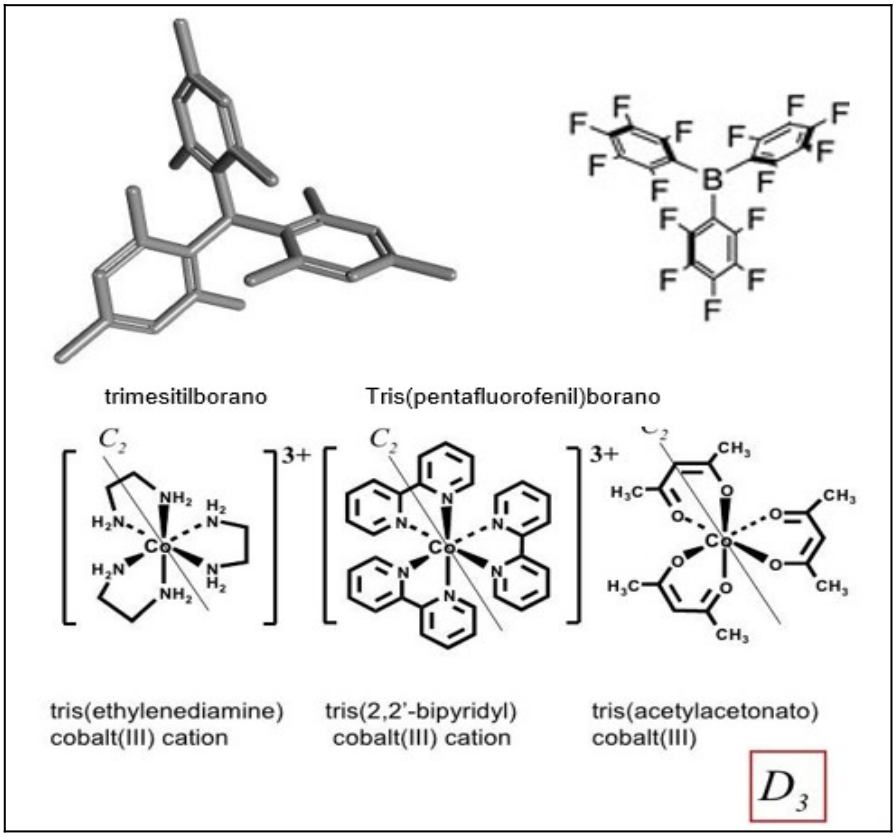

Fig. 20. Molecole a simmetria D_3 stereochimicamente corrispondenti.

Altro esempio di corrispondenza stereochimica riguarda molecole del tipo Ar2ZX (tipo benzofenone, dimesitil-metano, ect.) e molecole spirocicliche pentacoordinate (Gust et al., 1973), quali i fosforani spirociclici e similari (Fig. 21). Anche in questo esempio, la stereochimica statica (numero e tipo di possibili isomeri) ed il gruppo di riarrangiamenti molecolari nei due sistemi sono descritti dallo stesso gruppo astratto, ossia, in questo caso dal gruppo C_2xD_2.

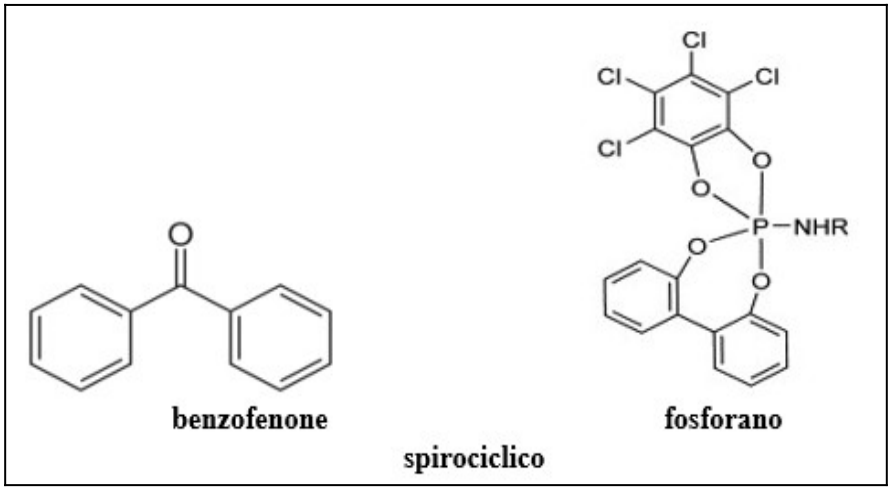

Fig. 21. Corrispondenza stereochimica tra due molecole chimicamente differenti.

Nel caso più generale, se gli anelli aromatici o il chelante sono differenti e non posseggono un asse di simmetria binaria, per entrambe le classi di molecole qui indicate, esistono 8 streoisomeri (4 paia *dl*). Le Figg. 22 e 23 (topologicamente trattasi di diagrammi di Cayley) mostrano i grafi di isomerizzazione per questi composti, così dissimili dal punto di vista chimico ma stereochimicamente analizzabili allo stesso modo (Mislow et al., 1973).

In altre parole, è possibile eseguire una mappatura isomorfa delle fondamentali proprietà stereochimiche di ciascuno dei due sistemi nello stesso modello e quindi la corrispondenza stereochimica è un concetto unificante che facilita di molto l'analisi e ci aiuta ad ampliare la nostra conoscenza circa i fenomeni dell'isomeria e dei processi di isomerizzazione. Tutto ciò è dovuto alla loro forma geometrica, adottata allo stato fondamentale.

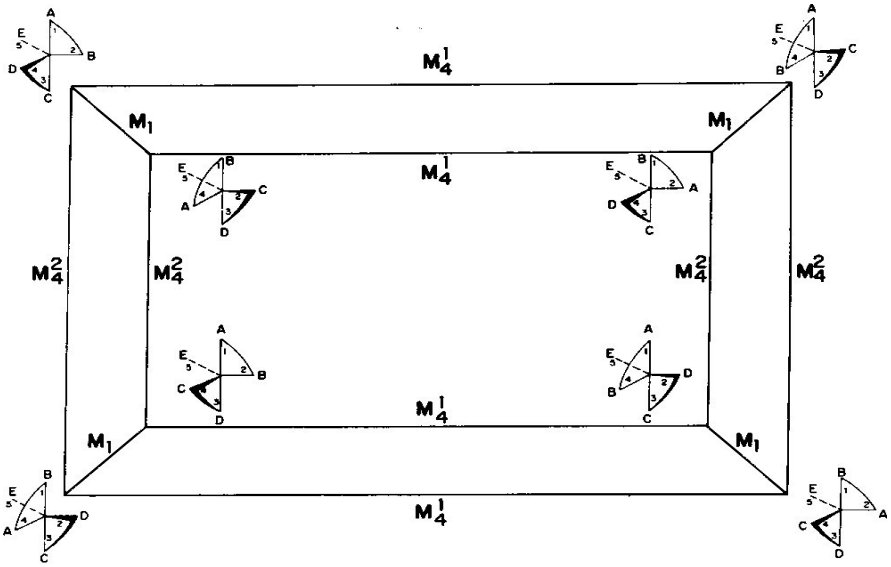

Fig. 22. Grafo dei processi di isomerizzazione dei fosforani spirociclici.

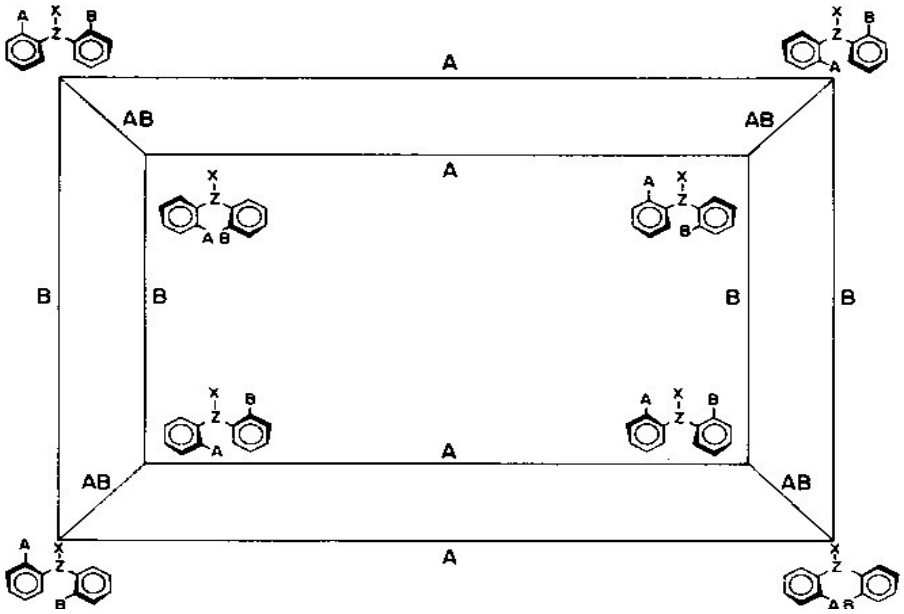

Fig. 23. Grafo dei processi di isomerizzazione in molecole del tipo Ar_2ZX.

Molecole che modificano la forma in funzione di agenti esterni. Macchine molecolari

Molte strutture molecolari, in soluzione, possono modificare la loro conformazione tramite piccolo e modesto mutamento delle condizioni ambientali in cui sono presenti (cambio del pH, inserimento di ioni, inclusione di molecole piccole, eccitazione luminosa, processi red-ox, etc.). Esempi in letteratura ce ne sono moltissimi. Basti pensare alla struttura delle proteine che da elicoidale (ordinata, α-elica) può modificarsi in gomitolo statistico (disordinato, random coil) per cambio del pH del mezzo, o alla struttura ordinata che assumono macrocicli quando complessano ioni o inglobano una molecola piccola nelle loro cavità, etc. Le Figg. 24 e 25 rendono un'idea della modifica della struttura molecolare negli esempi sopra descritti.

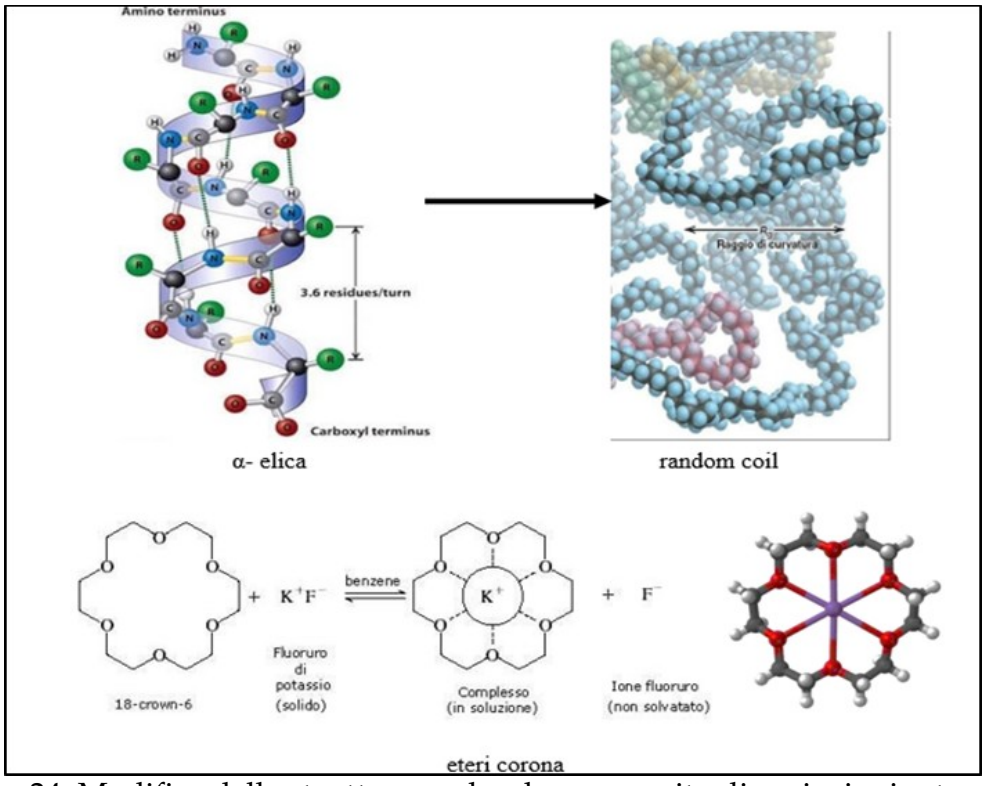

Fig. 24. Modifica della struttura molecolare a seguito di variazioni esterne.

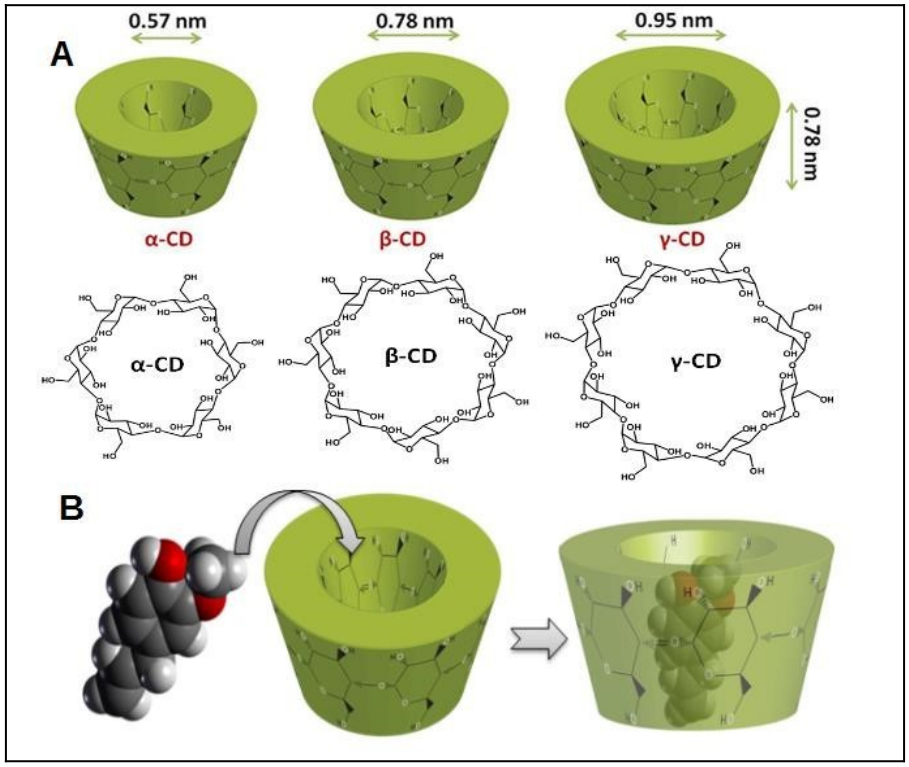

Fig. 25. Ciclodestrine che inglobano una molecola.

Altro esempio riguarda i *calixareni*.

Un *calixarene* è un macrociclo o un oligomero ciclico basato su un prodotto di idrossialchilazione di un fenolo e un'aldeide (Fig. 26). I calixareni sono caratterizzati da una forma a coppa o cestino. Nei calix[4]areni il volume interno è intorno ai 10 nanometri cubici. In soluzione esistono parecchi conformeri, a geometria diversa, e tra loro intercovertibili. I calixareni sono tipici esempi di composti di chimica ospite/ospitante e sono efficienti ionofori per il sodio e sono utilizzati per questo in sensori chimici, ed esibiscono una grande selettività verso altri cationi. Essi formano anche complessi con cadmio, piombo, lantanidi e attinidi.

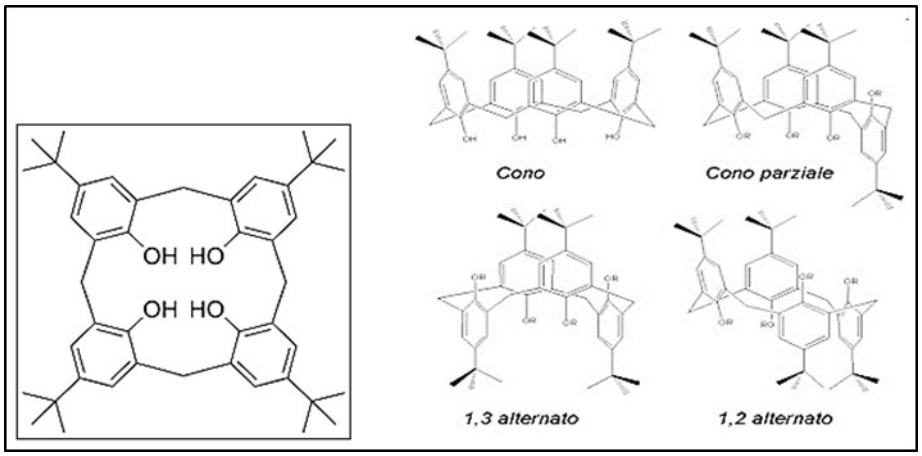

Fig. 26. Le diverse conformazioni di un calix[4]arene.

Tuttavia, quando il calix[4]arene complessa ioni o molecole piccole la conformazione si stabilizza solo nella forma a cono (Fig. 27).

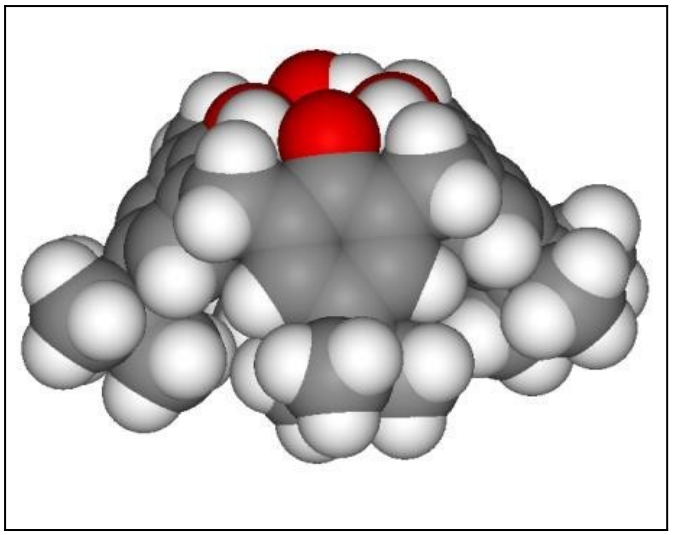

Fig. 27. Struttura stabile del calix[4]arene complessato.

Così come avviene nel linguaggio, che a seconda dove cade l'accento la parola può assumere significato diverso, vedasi *àncora* ed *ancòra*, *sùbito* e *subìto*, analogamente nel caso di strutture molecolari si possono presentare casi dove la posizione di determinate molecole o di opportuni gruppi funzionali nel contesto della sua architettura genera delle macchine molecolari di grande rilevanza per le nanotecnologie.

Alcuni esempi vengono di seguito qui elencati:

Pinze molecolari

Come si vede dalla Fig. 28 trattasi di una molecola formata da due anelli macrociclici collegati ad un'unità centrale che può cambiare struttura per assorbimento di luce di appropriata lunghezza d'onda. Quando una soluzione contenente questo sistema viene illuminata, il cambiamento di struttura dell'unità centrale (isomeria *cis-trans*) causa l'avvicinamento dei due anelli laterali (posizione cis della struttura), che possono così racchiudere uno ione di dimensioni opportune. Utilizzando luce di un'altra lunghezza d'onda si può ottenere il processo inverso (cis passa a trans) con conseguente rilascio dello ione. Questa azione meccanica è paragonabile a quella di una pinza di dimensioni nanometriche capace di "ripulire" l'organismo o l'ambiente da sostanze dannose (Balzani, 2002).

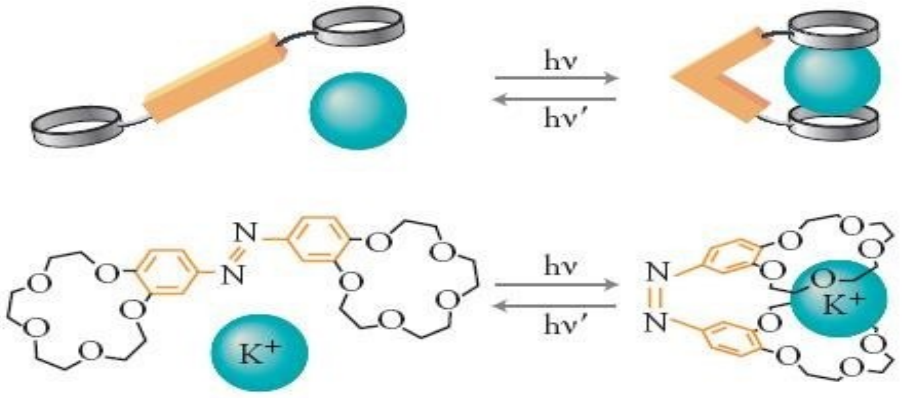

Fig. 28. Esempio di macrocicli che possono agire da pinza molecolare.

Shuttles molecolari

Nel *rotaxano* mostrato in Fig. 29, tramite impulsi esterni (in questo caso *hv* a 355 nm) il macrociclo può spostarsi da una posizione all'altra. Si genera così uno shuttle molecolare (Fig. 29). In particolare, quando il rotaxano è neutro il macrociclo risiede nella stazione succinammide (succ, in verde nella figura): per effetto della radiazione ultravioletta (*hv*) la stazione naftilamide (ni, in rosso nella figura) diventa un radicale anione, che presenta maggiore affinità per il macrociclo e quindi esso si sposta in questa posizione in tempi dell'ordine di microsecondi. Successivamente, dopo un tempo dell'ordine di ca. 100 microsecondi la stazione (ni) torna allo stato fondamentale e quindi il macrociclo ritorna alla stazione (succ) ed il processo può riavviarsi (Panman et al, 2012).

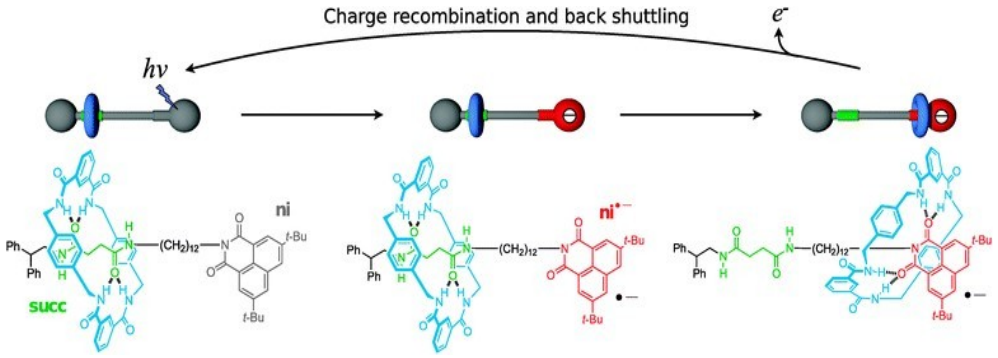

Fig. 29. Esempio di shuttle molecolare.

Interruttori molecolari

Si consideri la molecola rappresentata in Fig. 30: essa per eccitazione luminosa può trasferire elettroni dal complesso del rutenio a quello dell'osmio, tramite la catena centrale polifenilica (connettore) e si ottiene così un conduttore molecolare (Balzani, 2008).

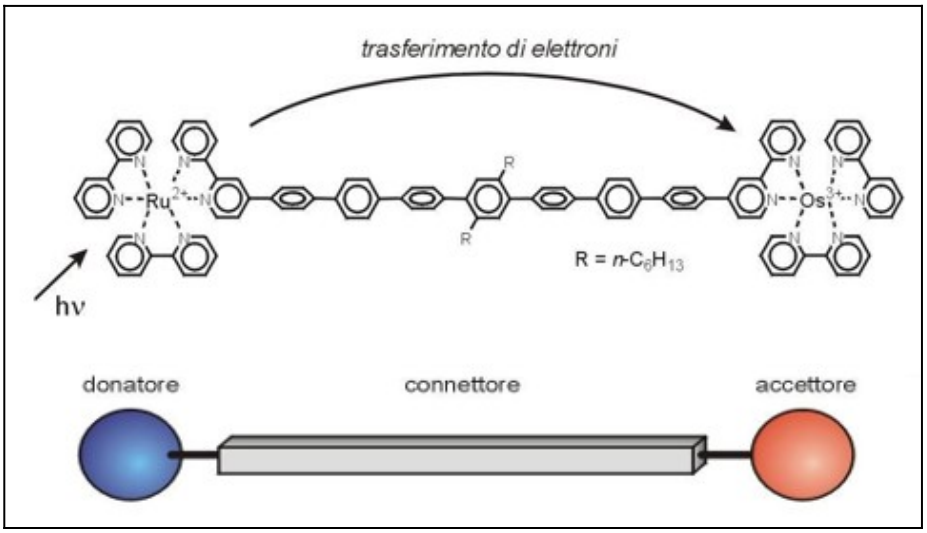

Fig. 30. Esempio di molecola che può funzionare da interruttore.

Se in questo conduttore si sostituisce il connettore centrale con un appropriato componente che può essere interconvertito fra due stati con caratteristiche chimiche molto diverse mediante stimoli esterni è possibile

permettere od impedire il passaggio di elettroni, come indicato schematicamente in Fig. 31. Si genera quindi un interruttore molecolare azionato dalla eccitazione luminosa o da stimoli elettrochimici, svolgendo quindi a livello molecolare la stessa funzione degli interruttori del mondo macroscopico.

Il componente centrale è una molecola che può esistere in due forme (stati) diverse, la prima delle quali permette, mentre la seconda impedisce, il passaggio di energia o di elettroni da A a C. L'interconversione delle due forme medianti stimoli esterni ha l'effetto di un interruttore.

Tramite la costruzione di molecole più complesse e/o sistemi molecolari con architettura predeterminata i chimici sono stati in grado di costruire vere e proprie macchine molecolari più complesse. Dato la limitazione insita nel titolo della nostra comunicazione, inerente solo forme di molecole isomere, non entreremo nel dettaglio di queste affascinanti ricerche. Ricordo solo che nel 2016 i chimici sir James Fraser Stoddart, Jean-Pierre Sauvage e Bernard L. Feringa ricevettero il Nobel per la chimica per aver inventato e costruito macchine molecolari, nelle quali le molecole possono eseguire un'azione specifica, tramite il controllo dei loro movimenti. Per il lettore che desidera maggiori informazioni e dettagli si rinvia alla bibliografia ivi citata (Balzani et al. 2002; 2008; Venturi et al. 2012; 2018; Floriano, 2008; Panman et al., 2012).

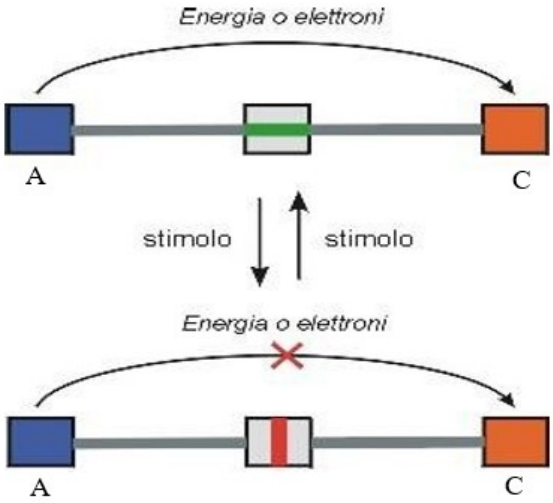

Fig 31. Rappresentazione schematica di un interruttore posto lungo un filo molecolare.

Infine, a titolo di curiosità, desideriamo fare notare come la fantasia sintetica dei chimici organici si manifesta anche nella costruzione di molecole con particolare architettura estetica.

Nei due esempi che seguono sono rappresentate due strutture molecolari, delle quali nella prima il suo modello iconografico è la coppa del mondo del calcio (Fig. 32) e nella seconda struttura il modello iconografico è quello di un "cheese burger" (Fig. 33), molecola che noi abbiamo recentemente sintetizzata (Caccamese et al., 2004) per avere maggiori delucidazioni sulla stereochimica di macrocicli.

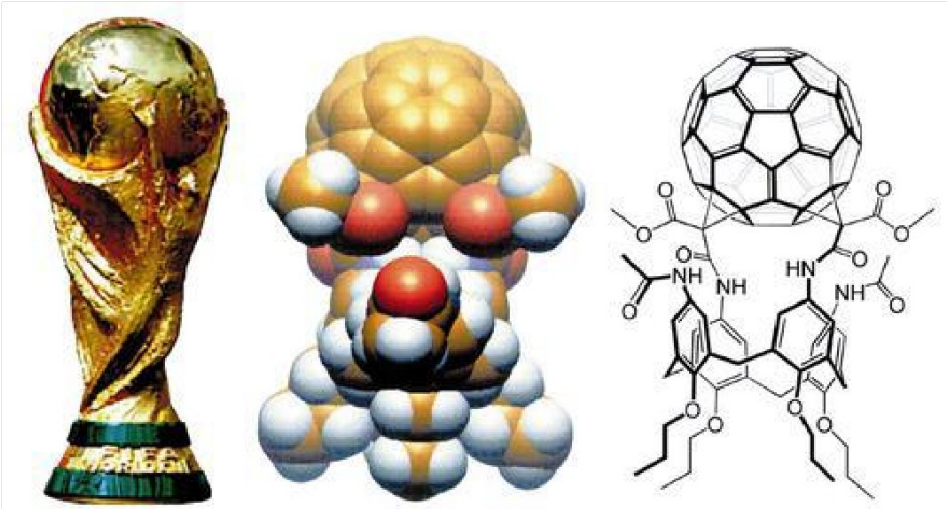

Fig. 32. Somiglianza di forma tra la coppa del mondo di calcio (a sinistra) ed il composto di inclusione fullarene-calix4arene. Modello a palle (nel centro) e rappresentazione schematica (a destra).

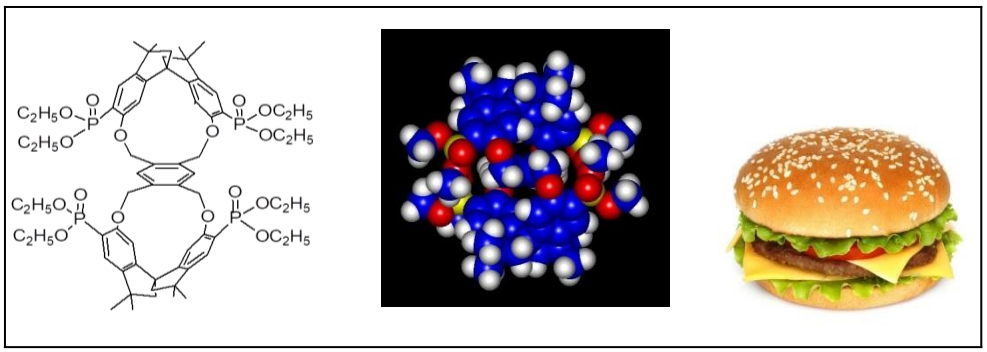

Fig. 33. Macrociclo e somiglianza con cheeseburger - l'anello benzenico nel centro del macrociclo ha la stessa disposizione del burger nel panino (Consiglio et al., 2004).

3. Conclusioni

Sono stati esaminati isomeri geometrici (isomeria cis-trans), isomeri ottici (enantiomeri), isomeri rotazionali e molecole che modificano la loro forma in funzione di agenti esterni, e riportati alcuni esempi di macchine molecolari.
E' stato osservato che le differenti caratteristiche stereochimiche di molecole isomere si riflette sui loro usi in tecnologia ed in campo biologico.

Bibliografia

Balzani V., Credi A., Venturi M., 2008. Molecular devices and machines: concepts and perspectives for the nanoworld, Wiley-VCH, 2nd edition (May 19, 2008) Weinhem, ISBN-10 3527318003.

Balzani V., Credi A., Venturi M., 2002. Nanomacchine azionate dalla luce. Le Scienze Dossier: Nanotecnologie, 11: 83-87:

Caccamese S., Parrinello N., Failla S., Consiglio G.A., Finocchiaro, P. 2004. Chiral HPLC Separation and CD Spectra of the Enantiomers of a Molecular 'Hamburger'. Mendeleev Commun., 237-239, DOI: 10.1070/MC2004v014n06ABEH001993

Consiglio G.A.; Failla S., Finocchiaro P. 2004. Synthesis and Spectroscopic Characterization of the First Chiral Molecular 'Hamburger'. Journal Physical. Organic Cheistry., 17, 760-768, DOI: 10.1002/poc.792

Credi A. e Balzani V. Le macchine molecolari, 1088 press, Bologna 2018, ISBN: 978-88-31926-02-7; DOI: 10.12878/1088PRESSBIT2018_1

Finocchiaro P., Gust D. e Mislow K. 1974. Structure and dynamic stereochemistry of trimesitylmethane. I. Synthesis and nuclear magnetic resonance studies. Journal American Chemical Society, 96, 2165. DOI: 10.1021/ja00814a028

Gust, D. Finocchiaro P. e Mislow K. 1973, Stereochemical Correspondence among Chemically Disparate Systems: Spirocyclic Phosphoranes, Diarylmethanes, and Cognates, Proceedings National Academy Science USA, 70, 3445-3449.

Levi P. 1978. La Chiave a stella, Torino, Einaudi. ("Supercoralli"; "Einaudi tascabili" n. 57), ISBN 9788806219529

Mislow K., Gust D., Finocchiaro P., e Boettcher R.J. 1974. Stereochemical correspondence among molecular propellers; Stereochemistry I, 47, 1-28, ISBN : 978-3-540-06648-4

Mislow K., Gust D., Finocchiaro P. 1973. Stereochemical Correspondence among Chemically Disparate Systems: Spirocyclic Phosphoranes, Diarylmethanes, and Cognates, Proceedings National Academy Science USA, 3445-9. DOI: 10.1073/pnas.70.12.3445.

Montaudo G. 2018. Appunti di storiografia chimica. Bollettino Accademia Gioenia, 51 (381), FP235-FP250.

Natta, G., Pino, P., Corradini, P., Danusso, F., Mantica, E., Mazzanti, G., Moraglio, G. (1955). Crystalline high polymers of α-olefins. Journal of the American Chemical Society, 77(6), 1708-1710; DOI: 10.1021/ja01611a109

Panman M.R., Bodis P, Shaw D.J., Woutersen S., Bakker B., Newton A.C., Kaj E., Leigh D.A., Buma W.J., Brouwer A.M., 2012. Time-Resolved Vibrational Spectroscopy of a Molecular Shuttle, Physical Chemistry Chemical Physics, 14, 1865–1875, DOI: 10.1039/C1CP22146A

Ramsay O.B. 1981. Stereochemistry, p. 93. Heyden & Son, Heyden, Ltd., London, ISBN 0855016825.

Venturi M., Marchi E., Balzani V. 2012. Traduzione del Capitolo "The Beauty of Chemistry in the Words of Writers and in Hands of Scientists" in Topics in Current Chemistry, Vol. 323 (ed. Fabbrizzi L.) DOI: 10.1007/128_2011_293

Wang B. e Král P. 2007. Chemically Tunable Nanoscale Propellers of Liquids. Phys. Rev. Lett. 98, 266102. DOI: 10.1103/PhysRevLett.98.266102