



1874: Nasce la stereochimica

Renato Noto* 

Università di Palermo, Palermo, Italy

Riassunto

Centocinquanta anni fa, due giovani chimici, van't Hoff e Le Bel, con le loro pubblicazioni spiegavano quali caratteristiche strutturali dovevano soddisfare le molecole perché si manifestasse il fenomeno dell'attività ottica. In tal modo diedero il là a quella branca della chimica che conosciamo col nome di Stereochimica. Le ipotesi avanzate dai due ricercatori erano differenti ma, come presentato in questa esposizione, l'una non escludeva l'altra anzi si può affermare che i due punti di vista si completavano a vicenda.

Parole chiave: Carbonio asimmetrico; Enantiomorfismo; Stereochimica.

1874: Stereochemistry is born

Summary

One hundred and fifty years ago, two young chemists, van't Hoff and Le Bel, related the phenomenon of optical activity to the structural characteristics that molecules had to satisfy for said phenomenon to occur, giving rise to the branch of chemistry we know as stereochemistry. The hypotheses put forward by the two researchers were different but, as presented in this work, one did not exclude the other; on the contrary, it can be said that the two points of view complemented each other.

Keywords: Asymmetric carbon; Enantiomorfism; Stereochemistry.

* Professore Emerito; E-mail: renato.noto@unipa.it

1. Introduzione

Nel 1874 due giovani chimici, l'olandese Jakobus H. van't Hoff (1852-1911) e il francese Joseph A. Le Bel (1847-1930) (Fig. 1), pubblicarono quasi contemporaneamente ma separatamente due lavori (van't Hoff, 1874; Le Bel, 1874) che gettarono le basi di quella che da lì a qualche anno (1878) sarebbe stata battezzata come Stereochimica. I due lavori chiarivano quali erano le condizioni che dovevano soddisfare le molecole affinché potessero ruotare il piano della luce polarizzata, ovvero, potessero dar luogo al fenomeno dell'enantiomorfismo: esistere come oggetto e immagine speculare non sovrapponibile.

I due giovani chimici, per loro ammissione, si ispirarono a quanto aveva osservato nel 1848 Louis Pasteur (1822-1895), il quale si accorse che i cristalli di tartrato doppio di sodio e ammonio, otticamente inattivo, esistevano in due forme l'una immagine speculare dell'altra e non sovrapponibili (forme enantiomorfe). Le soluzioni relative ai due cristalli, separati meccanicamente, ruotavano il piano della luce polarizzata, una soluzione lo ruotava a destra, l'altra soluzione a sinistra. Pasteur pensò che ciò che aveva osservato a livello macroscopico dovesse in qualche modo essere vero anche a livello microscopico (Solov'ev, 1976).



Fig. 1. A sinistra Jakobus H. van't Hoff; a destra Joseph A. Le Bel.

Prima di vedere in dettaglio cosa proposero van't Hoff e Le Bel, è bene ricordare che in quegli anni si andava affermando la cosiddetta teoria strutturistica secondo la quale la natura chimica delle molecole era determinata, non solo, da quella degli atomi componenti e dal loro numero, ma dipendeva anche dalla struttura chimica, cioè dalla disposizione degli atomi (Solov'ev, 1976). I chimici strutturisti ci tenevano a sottolineare che queste rappresentazioni non intendevano essere visualizzazioni di una qualche struttura reale ma solo strumenti didattici per spiegare strutture teoriche in modo facile e accessibile.

2. Risultati e discussioni

2.1. Le ipotesi di van't Hoff e Le Bel

L'idea di van't Hoff nasceva dall'osservazione che tutti i composti del carbonio, allora noti, che allo stato liquido e in soluzione deviavano il piano della luce polarizzata, contenevano nella loro formula un atomo di carbonio legato a quattro atomi o gruppi tutti diversi fra loro. La disposizione tetraedrica delle quattro valenze comportava che quando all'atomo di carbonio erano legati quattro radicali o atomi differenti (R1, R2, R3 e R4) erano possibili due forme enantiomorfe, cioè immagini speculari non sovrapponibili. L'atomo di carbonio sostituito con quattro gruppi diversi fu definito, da van't Hoff, asimmetrico. Le molecole che ruotavano il piano della luce polarizzata avevano un atomo di carbonio asimmetrico, il reciproco non era necessariamente vero. La disposizione tetraedrica delle quattro valenze dell'atomo di carbonio permetteva, inoltre, di spiegare l'esistenza di isomeri nel caso di molecole insature. Due carboni tetraedrici uniti tramite un lato comportavano, ad esempio, che dovevano esserci tre isomeri nel caso di eteni disostituiti: il derivato 1,1-disostituito e i due isomeri geometrici 1,2-disostituiti come mostrato in Fig. 2.

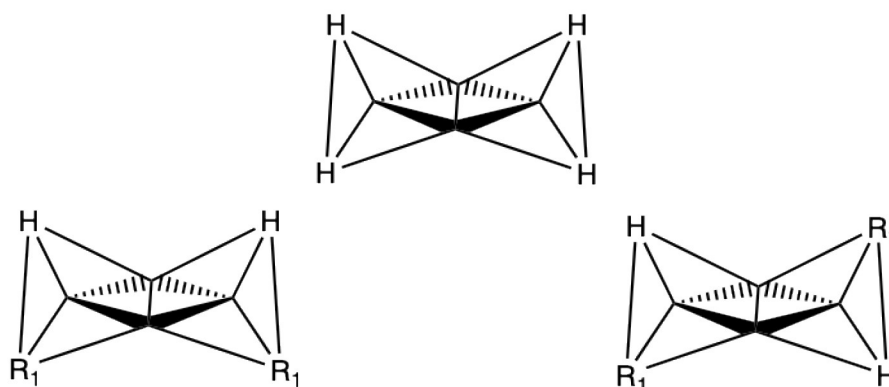


Fig. 2. Struttura dell'etene e dei due isomeri geometrici secondo van't Hoff.

L'isomeria riscontrata per gli acidi fumarico e maleico così trovava una sua spiegazione. Il successo dell'ipotesi di van't Hoff ha portato spesso ad attribuire a van't Hoff l'idea dell'atomo di carbonio tetraedrico, in realtà tale idea non era originale, prima di van't Hoff altri chimici, tra i quali spiccano, tra gli altri, i nomi di Alexander Butlerov (1828-1886), di Friederich August Kekulé (1829-1896) e di Emanuele Paternò (1847-1935), avevano indicato la disposizione delle quattro valenze del carbonio come dirette ai vertici di un tetraedro, ma nessuno aveva collegato una tale disposizione ad una proprietà molecolare. Una interessante esposizione del lavoro di Paternò in cui venivano mostrati i modelli molecolari costruiti con atomi di carbonio tetraedrici e utilizzati per dimostrare che nel caso in cui fossero stati trovati due isomeri dell'1,2-dibromoetano questi potevano essere ricondotti a due disposizioni conformazionalmente diverse, può essere trovata in un articolo pubblicato nel Bollettino Accademia Gioenia (Montaudo, 2010). Il merito di van't Hoff è di avere indicato un collegamento tra costituzione chimica delle sostanze e proprietà chimico-fisiche delle stesse.

È opportuno sottolineare che van't Hoff partì da un'ipotesi (modello), l'atomo di carbonio tetraedrico, con cui spiegò il fenomeno dell'enantiomorfismo nella serie grassa e dell'isomeria nei composti insaturi, anche se bisogna notare che quest'ultima spiegazione, come fu visto successivamente, quando fu chiara la natura del doppio legame, era solo casualmente esatta.

Diversamente da van't Hoff, Le Bel non assunse nessun modello strutturale per l'atomo di carbonio, probabilmente perché poco coinvolto con l'idea della

struttura molecolare, era altresì convinto della simmetria molecolare e che ci fosse congruenza tra struttura molecolare e struttura cristallina, uno degli assiomi su cui Auguste Bravais (1811-1863) aveva elaborato i suoi teoremi (Paoloni, 1992). Nell'articolo di Le Bel (Le Bel, 1874) si parla di una generica molecola di formula MA_4 , dove M è un radicale semplice (non necessariamente un atomo di carbonio!) o complesso. La molecola di una sostanza che deriva da MA_4 per sostituzione di tre A con tre differenti gruppi atomici sarà dissimmetrica e avrà potere rotatorio. Le Bel citava due eccezioni a questa regola: *la molecola tipo ha un piano di simmetria che contiene i quattro atomi A (disposizione planare, ndr); l'ultimo radicale A sostituito potrà essere composto dagli stessi atomi di tutto il resto del gruppo che sostituisce, l'effetto di questi due gruppi uguali sulla luce polarizzata può compensarsi (meso composti, ndr) o sommarsi: se questa compensazione ha luogo, il corpo sarà inattivo. "Se a seguito di una mono, di o tri sostituzione si ha un solo isomero (enantiomero escluso, ndr), allora siamo obbligati ad ammettere che gli atomi A occupano i vertici di un tetraedro regolare"* (Le Bel, 1874). Le Bel considerava, inoltre, che la sostituzione di solo due radicali nel sistema MA_4 poteva condurre o a una disposizione simmetrica o anche ad una disposizione dissimmetrica, a seconda della costituzione della molecola. Infatti, se MA_4 aveva un piano di simmetria passante per gli atomi A questo sarebbe rimasto piano di simmetria e la sostanza sarebbe stata inattiva (derivati dell'etene), in caso contrario la di sostituzione avrebbe portato a dissimmetria.

van't Hoff dopo aver letto il lavoro di Le Bel apportò alcune modifiche al suo lavoro originale, ad esempio, descrisse la situazione che si veniva a creare unendo tre tetraedri l'uno all'altro attraverso un lato, questa disposizione dava origine, nel caso di una disostituzione sugli atomi terminali, a due strutture immagini speculari non sovrapponibili (gli alleni otticamente attivi sarebbero stati sintetizzati alcune decine di anni dopo).

L'esistenza del potere rotatorio è una conseguenza necessaria della dissimmetria cioè della non sovrapponibilità delle immagini speculari. Una delle possibili disposizioni geometriche delle valenze che dal radicale M erano dirette ai gruppi A era quella tetraedrica. Le Bel riteneva, giustamente, che l'esistenza di un atomo di carbonio asimmetrico non fosse condizione necessaria e sufficiente per l'enantiomorfismo (Le Bel, 1890). Le Bel, come detto, ricondusse il fenomeno dell'enantiomorfismo a considerazioni geometriche: in assenza di alcuni elementi di simmetria (oggi diciamo elementi di rotoriflessione) le molecole danno luogo a due disposizioni l'una immagine

speculare dell'altra e non sovrapponibili. L'idea di Le Bel oggi possiamo considerarla più moderna in quanto spiega l'enantiomorfismo negli alleni, nei composti spiranici, di molecole elicoidali o di paraciclofani sostituiti e di tutte quelle disposizioni molecolari o supramolecolari prive di elementi di simmetria riflessiva. Le Bel nel suo articolo non si limitò all'aspetto strutturale ma affermò che: *"Quando in una reazione in cui si uniscono corpi simmetrici si forma un corpo asimmetrico, i due isomeri di simmetria inversa si formeranno nella stessa proporzione"* (Le Bel, 1874).

Anche se la posizione di Le Bel era più corretta, quella di van't Hoff aveva e ha il vantaggio di essere più semplice e poteva essere usata per predire l'esistenza o meno di isomeri, ciò spiega perché ancora oggi, spesso, nei libri di testo di Chimica Organica piuttosto che introdurre la chiralità come conseguenza dell'assenza di elementi di simmetria riflessiva (piani di simmetria o assi di rotoriflessione), si scrive che causa della chiralità è la presenza di un centro asimmetrico.

2.2 L'accoglienza da parte della comunità chimica

Nel 1875 la nuova teoria venne presentata in una seduta della Società chimica di Parigi. Marcellino Berthelot (1827-1907) che presiedeva la seduta, si mostrò critico, anche senza voler negare a priori alle formule nello spazio proposte da van 't Hoff e da Le Bel qualche vantaggio di fronte alle solite formule di struttura nel piano (Paoloni, 1992). Successivamente egli mosse altre obiezioni, per esempio trovò che lo stirene naturale ruotava il piano della luce polarizzata pur non avendo atomi di carbonio asimmetrici. A questa critica rispose van't Hoff dimostrando (van't Hoff, 1876) che i risultati di Berthelot erano sbagliati perché dovuti alla presenza, negli estratti naturali, come impurezza, di una sostanza di formula $C_{10}H_{18}O$ otticamente attiva.

La pretesa di un giovane chimico (van't Hoff), non accademico, di immaginare una disposizione spaziale degli atomi in una molecola provocò un violento attacco da parte di Adolph Wilhelm Hermann Kolbe (1818-1884), famoso chimico tedesco, il quale scrisse: *"In un saggio pubblicato di recente ho descritto come una delle cause dell'odierno declino (sic) della ricerca chimica in Germania sia la mancanza di una formazione chimica generale e allo stesso tempo approfondita. A chi questa preoccupazione sembra esagerata, legga, se può, la recente pubblicazione del signor van't Hoff. Il dott. van't Hoff della Scuola di Medicina Veterinaria di Utrecht, sembra non avere alcun gusto per la ricerca chimica esatta. Ha trovato più conveniente*

salire sul Pegaso, apparentemente preso in prestito dalla Thierarzneischule, e con un volo ardito proclamare nel suo "La chimie dans l'espace" come gli atomi fossero disposti nello spazio" (Kolbe, 1877). Per quel che riguarda l'accusa di ipotesi fantasiose senza basi sperimentali rivolta a lui da Kolbe, van't Hoff ebbe a dire qualche anno dopo: "Se la fantasia non si trova in contrasto con i fatti, essa diventa ipotesi; quando quest'ultima, direttamente studiata, si dimostra esatta, essa diventa verità" (Solov'ev, 1976).

Kolbe non fu un buon giudice né per quel che riguardava le "ipotesi fantasiose", né per l'atteggiamento di sufficienza e il sarcasmo nei confronti del giovane van't Hoff che alcuni anni dopo (1901) sarebbe stato insignito del premio Nobel per la chimica.

La posizione di Kolbe si rivelò, con gli anni, una posizione di minoranza così come era risultata di minoranza la sua posizione verso la chimica strutturistica. È doveroso notare che al di là delle critiche pretestuose, alcune perplessità, legate soprattutto, all'applicazione del carbonio tetraedrico ai composti non saturi, furono avanzate da varie parti a cominciare da Le Bel (Le Bel, 1890). Ad esempio, Ettore Molinari (1867-1926) trovava le "doppie legature qualcosa di materialmente rigido" e non adatte a spiegare il passaggio per riscaldamento dall'isomero *cis* al *trans* per riscaldamento (Molinari, 1893).

Inizialmente la maggioranza dei chimici si mostrò scettica o assunse un atteggiamento piuttosto tiepido verso le ipotesi espresse da van't Hoff e Le Bel. Probabilmente altri argomenti (la struttura del benzene e la sintesi di suoi derivati) attiravano maggiormente l'attenzione di molti ricercatori. Inoltre, non furono capite, dai più, le enormi potenzialità della Stereochimica. Due eminenti chimici, Johannes Wislicenus (1835-1902) e Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer (1835-1917) furono invece particolarmente attratti dalle idee di van't Hoff. Wislicenus si occupò della stereoisomeria nei composti insaturi, Baeyer si interessò della stereochimica degli idrocarburi ciclici.

A partire dal 1875 l'attenzione dei sostenitori delle nuove idee si rivolse verso i composti azotati, Arthur Hantzsch (1857-1935) e Alfred Werner (1866-1919), allievi di Wislicenus, mostrarono che in composti azotati non saturi, come le ossime, potevano intervenire isomerie del tipo *cis* e *trans*: nacque così la stereochimica dell'azoto (Hantzsch, e Werner, 1890). Nel 1891 Le Bel preparò il cloruro di *iso*-butiletilmetilpropilammonio e risolse la miscela racemica (Le Bel,

1891). Negli anni successivi furono sintetizzati composti otticamente attivi aventi come centro asimmetrico un atomo diverso dal (Pope e Peachey, 1900)

Forse i maggiori successi dell'applicazione dei concetti della nuova disciplina furono l'elaborazione della teoria della coordinazione dovuta a Werner con l'estensione dell'attività ottica ai composti inorganici (con geometria ottaedrica) (Werner, 1893) e la sintesi e l'attribuzione della configurazione relativa dei vari carboidrati ad opera di Hermann Emil Fischer (1852-1919) (Fisher, 1894).

Se fosse possibile misurare il successo di un'idea attraverso la grandezza dei suoi seguaci, allora non possiamo fare a meno di ricordare che furono insigniti del premio Nobel, Fischer nel 1902, Baeyer nel 1905 e Werner nel 1913. A van't Hoff nel 1901 fu assegnato il Nobel con la motivazione: "in riconoscimento dei servizi straordinari resi per la scoperta delle leggi della dinamica chimica e della pressione osmotica nelle soluzioni". Sebbene non gli sia stato conferito il Nobel per il suo contributo alla nascita della Stereochimica, bisogna sottolineare che per van't Hoff il problema fondamentale della chimica era scoprire le relazioni fra la costituzione chimica delle sostanze e le loro proprietà fisiche e chimiche (Bruni, 1911).

3. Conclusioni

La storia ci insegna che un'idea per avere successo non deve precorrere i tempi ma deve arrivare nel momento giusto quando il "terreno" è fertile, in modo da poter attecchire e crescere. Da questo punto di vista i lavori di van't Hoff e Le Bel furono pubblicati nel momento giusto. Le idee di van't Hoff e Le Bel costituirono l'ovvio sviluppo della teoria strutturalistica, diedero inizio a quella branca della chimica che fu battezzata Stereochimica e aprirono le porte a una disciplina che come scrisse Paul Walden (1863-1957) "ricca di problemi e promettente di successi" (Solov'ev, 1976). L'ipotesi di van't Hoff ebbe il vantaggio della semplicità e di poter essere usata in modo predittivo: conosciuta la composizione molecolare predire il numero delle strutture isomere. L'ipotesi di Le Bel aveva il limite di essere descrittiva: conosciuta l'esistenza di isomeria indicava le possibili disposizioni simmetricamente possibili.

Bibliografia

Bruni G. 1911. L'opera di J. H. van't Hoff. *Scientia* 10, 55-83.

Fisher E. 1894. Synthesen in der Zucherguppe II, *Berichte* 27, 3189-3232.

Kolbe H. 1877. *Zeichen der Zeit*, Journal für Praktische Chemie, 124, 473-477.

Hantzsch A. e Werner, A. 1890. Bemerkungen über stereochemisch isomere Stickstoffverbindungen, *Berichte* 23, 1243-1250.

Le Bel J. A. 1874. Sur les relations qui existent entre les formules atomiques des corps organiques et le pouvoir rotatoire de leurs dissolution. *Bulletin de la Société Chimique* 22, 337-347.

Le Bel J. A. 1890, Sur le conditions d'équilibre des composés saturés du carbone. *Bulletin de la Société Chimique* 38, 788-796.

Le Bel J.A., 1891. Sur la Dyssymétrie et la Création du Pouvoir Rotatoire dans les Dérivés Alcooлиques du Chlorure d'Ammonium. *Compt. Rendu* 112, 724-726.

Molinari E. 1893. Stereochimica o Motochimica? *Gazzetta Chimica Italiana* 23, 47-68.

Montaudou G. 2010. L'opera scientifica di Emanuele Paternò. *Bollettino Accademia Gioenia* 43, 41-50.

Paoloni L. 1992. Stereochemical models of benzene, 1869-1875. The Conflicting Views of Kekule, Koerner, Le Bel and van't Hoff. *Bulletin Hist. Chem.* 12, 10-24.

Pope W.J. e Peachey S.J. 1900. XCV.- Asymmetric optically active sulphur compounds d-Methylethylthetine platinichloride. *Journal of Chemical Society* 78, 1072-75.

Solov'ev J. 1976. *L'evoluzione del pensiero chimico dal '600 ai giorni nostri*, Mondadori EST, Milano 1976. In particolare, vedere pagine 239, 261 e 429.

van't Hoff J.H. 1874. Voorstel tot Uitbreiding der tegenwoordig in de scheikunde gebruikte Structuur-Formule in de ruimte; benevens een daarmee. Samenhangende opmerking omtrent het verband tusschen optisch actief Vermongen en Chemische Constitutie van Organische Verbindingen. *Archives de Néerlandaises des Sciences Exactes et Naturelles* 9, 445-454.

van't Hoff J.H. 1876. Sull'olio volatile dello stirene. *Gazzetta Chimica Italiana* 6, 201.

Werner A. 1893, Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen. *Zeitschrift für Anorganische Chemie*, 3, 267-330.