Rendiconti Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie di Scienze Fisiche e Naturali
ISBN 978-88-548-xxxx-x
DOI 10.4399/97888548xxxxx5
pag. 83–94

Mario Torquato Passerini: l'Uomo dietro la Reazione

Marco Fontani, Silvia Selleri

Summary

Mario Torquato Passerini (1891–1962) was probably the last of Hugo Schiff's (1834–1915) students to become university professor. Out of respect for history is it worth mentioning also Pietro Saccardi (1891–1981), a contemporary of Passerini, professor of Chemistry and later Rector of the University of Camerino. Passerini's synthesis is one of the most important and oldest multicomponent reactions (chronologically preceded by Biginelli's reaction and followed by the equally famous reaction of Ugi), currently widely studied for its originality, application and mechanism. Surprisingly, little information is available on its discoverer.

Key words

Mario Passerini, Biografie, Reazione Passerini, Reazioni multicomponente.

Riassunto

Mario Torquato Passerini (1891–1962) fu probabilmente l'ultimo allievo di Hugo Schiff (1834–1915) a diventare professore universitario. Per correttezza vale la pena menzionare che anche Pietro Saccardi (1891–1981), contemporaneo di Passerini, divenne professore di chimica e poi Rettore dell'Università di Camerino. La sintesi di Passerini è uno delle più

importanti e più antiche reazioni multicomponente (cronologicamente preceduta dalla reazione di Biginelli e seguita dall'altrettanto nota reazione di Ugi), attualmente ampiamente studiata per la sua originalità in termini di applicazione e di meccanismo. Sorprendentemente, poche informazioni sono disponibili sul suo scopritore, il chimico fiorentino Mario Passerini. Le ragioni della mancanza di una biografia di questo uomo di scienza possono essere fatte risalire solo in parte al suo carattere schivo, riservato a tal punto da esser erroneamente definito ombratile. Questo aspetto, combinato alla scarsa visibilità a livello internazionale delle riviste sulle quali Passerini pubblicava i suoi lavori e unito al fatto di non aver saputo vivacemente divulgare la sua scoperta, ma al contrario abbandonare quasi subito questo filone di indagine, ha determinato una situazione quasi paradossale, la quale ha portato il nostro uomo a scivolare in una sorta di oblio.

Una Famiglia Comitale con Tradizioni Scientifiche

Mario Torquato Passerini nacque il 29 agosto 1891 nel comune di Casellina e Torri, oggi comune di Scandicci, confinante a settentrione col capoluogo toscano.

Mario Torquato fu il terzogenito dei cinque figli del conte Napoleone Pio Passerini (1862–1951) e della sua prima moglie, Vittoria Matilde Ghetti (1865–1908). Di nobilissima stirpe cortonese il padre fu un agronomo celebre e celebrato in patria per aver selezionato la razza Chianina nelle sue fattorie in Val di Chiana. Passò quasi la totalità della sua lunga esistenza a Scandicci, dove all'interno della splendida villa di sua proprietà fondò, giovanissimo, il primo Istituto tecnico di Agraria del paese (1884), scuola alla quale si formarono i primi tecnici agrari. Napoleone Passerini, oltre alle scienze agrarie, coltivò due altre grandi passioni: la caccia e la pesca. Tiratore famoso, in numerose gare di tiro a volo, conquistò oltre quaranta medaglie d'oro.

Compiuti gli studi in scienze naturali per i quali dimostrò sempre particolare inclinazione, frequentò i gabinetti di botanica e zoologia dell'Università di Firenze. Fu allievo prediletto di Adolfo Targioni Tozzetti (1823–1902). Appassionato zoologo e botanico, preparò personalmente le collezioni che sono di corredo alla Scuola di Agraria da lui fondata. Fino al 1894, anno in cui ottenne la libera docenza

in "industrie agrarie" all'Istituto superiore Agrario dell'Università di Pisa, Passerini svolse un privato insegnamento nella sua Scuola di Agraria di Scandicci. Dovette attendere fino al 1923 quando, ormai ultrasessantenne, fu nominato ordinario di Agronomia e Agricoltura; successivamente per un breve periodo resse la direzione di tale Istituto superiore. Raramente uno studioso ha potuto mostrare tanta versatilità ed in questo era favorito dal vasto materiale che egli stesso aveva creato intorno a sé: una scuola, poderi sperimentali, un laboratorio di chimica agraria attrezzatissimo, un osservatorio meteorologico e sismografico ed una importantissima biblioteca. Fra le sue pubblicazioni figurano libri di testo di agronomia e di agricoltura sulle piante erbacee e legnose; manuali pratici di viticoltura, olivicoltura e di bachicoltura, nonché un numero cospicuo di memorie originali su argomenti più disparati: meteorologia, chimica, agronomia, agricoltura e patologia vegetale. Molti di questi interessi scientifici furono argomento di studio e di diletto del figlio Mario Passerini (1891–1962), il quale in età relativamente avanzata abbandonò una ricerca non applicativa a favore di studi tecnologici.

Napoleone Passerini era l'unico figlio del ricchissimo conte Pietro Passerini da Cortona, discendente a sua volta del famoso Cardinal Silvio Passerini (1469–1529), mecenate rinascimentale di origine fiorentina. Egli trasmise ai figli Onorina, Lina, Gino, Mario e Lapo un grande amore per lo studio in generale e le scienze in particolare: il fratello maggiore, Gino Passerini (1889–1961) divenne un insigne professore di idraulica, Mario docente di chimica ed anche l'ultimogenito, forse il meno noto, Lapo Passerini (1900–1966), si addottorò all'Università di Firenze.

L'anno della nascita di Mario Torquato, Napoleone Passerini divenne socio dell'Accademia dei Georgofili, pochi anni dopo sindaco di Casellina e Torri e infine, il 26 gennaio 1910, con regio decreto, fu eletto senatore del regno, ma una volta occupato lo scranno non volle afferire a nessun schieramento politico.

Mario Torquato interruppe gli studi universitari per partecipare alla prima guerra mondiale; si laureò in Chimica e Farmacia durante una licenza nel 1916. Nel 1919 ricevette la croce al merito di guerra e fu congedato con il grado di tenente per meriti di guerra.

La Reazione di Passerini

Forse la più celebre scoperta di Mario Passerini fu la generalizzazione della reazione con la quale egli avrebbe voluto caratterizzare un prodotto appena sintetizzato, il p–isonitrilazobenzene, trattandolo, in soluzione acetonica, con acqua ossigenata e acido acetico. Questa osservazione avvenne quasi per caso nel 1920, quando egli era poco più che studente [5]. La "generalità" di questa reazione non fu subito correttamente interpretata e ci vollero quattro anni prima che venisse da Passerini stesso riconosciuta tale: egli venne a capo del problema, inquadrandolo prima e risolvendolo poi; questo, ci piace sottolineare, è ciò che distingue un semplice esecutore di una serie di processi da un acuto sperimentatore.

Nel 1921 pubblicò il primo articolo su quella che sarà più tardi chiamata "reazione di Passerini" [6]. Questa reazione a tre componenti, un acido carbossilico, un residuo carbonilico — quale un chetone o un'aldeide — e un isocianuro, aprì la via alla sintesi diretta dei carbossamidi–idrossilati. La reazione di Passerini segue la reazione di Pietro Biginelli (1860–1937) che già nel 1891 aveva avanzato l'idea di una reazione multi–componente.

Già pochi mesi dopo l'annuncio della scoperta Passerini si preoccupò di inviare all'organo della Società Chimica Italiana una seconda nota riguardante la stessa reazione multicomponente. Allo scopo di accertarsi se la suddetta reazione potesse considerarsi di carattere generale per le tre classi di compositi coinvolti, egli ritenne opportuno ripeterla con isonitrili e chetoni del tutto differenti da quelli utilizzati in precedenza. Con grande sorpresa e soddisfazione il prodotto che ottenne fu sempre l'addizione di una molecola di isonitrile ad una di chetone e ad una di acido.

Passerini, dopo aver accertato la natura della reazione passò a cercare di stabilirne il meccanismo. In un primo momento avanzò l'ipotesi che fosse trimolecolare, ma poco dopo propese per un meccanismo più tradizionale, ossia che la reazione procedesse con la formazione di un intermedio, non isolabile, generato dall'addizione del chetone all'acido [7]. Secondo il suo ragionamento, non ancora supportato da evidenze chimiche o fisiche, l'intermedio labile si sarebbe addizionato in un secondo tempo con gli isonitrili per formare l'ammide corrispondente. Risulta evidente dagli scritti di Passerini come egli

ritenesse fin da subito che la sua reazione avesse carattere generale non come reazione multicomponente, ma nel più ristretto ambito di una addizione degli isonitrili con i prodotti di condensazione tra un acido organico monobasico e un chetone o un'aldeide.

Soltanto due anni più tardi Passerini ebbe la possibilità di tornare su questo lavoro e pubblicare una seconda nota più ampia e dettagliata [8]. In essa il trentaduenne chimico aggiunse molto poco sul piano concettuale salvo qualche piccola modifica alla tipologia dei reagenti: la sottoclasse dei chetoni ciclici furono addizionati alla lista dei reagenti e osservò che anch'essi ben si prestavano alla reazione multicomponente, anzi il loro impiego in queste ricerche faceva sì che la resa crescesse notevolmente e la cinetica di reazione ne traesse giovamento.

Questi dati avrebbero potuto fornire un aiuto, seppur in maniera limitata, allo studio del meccanicismo di reazione, ma tale lavoro non verrà più ripreso fino alla quarta ed ultima nota [9] che vide la luce nel marzo 1924.

In questo lavoro Passerini descrisse in maniera inequivocabile e schematica la sua reazione conferendole così la certificazione di assoluta "generalizzazione": isonitrili aromatici, aldeidi o chetoni in presenza di acidi organici. Dopo aver ripreso ad esaminare il meccanismo basato sulla formazione dell'intermedio, Passerini si dispiacque che anche in questa pubblicazione dovesse riportare l'insuccesso nell'isolamento di tale prodotto, sebbene riferisse di alcune non meglio precisate esperienze chimico–fisiche le quali lo avrebbero indotto "a sperare [. . .] che se ne potesse accertare l'esistenza" [9].

Due addizionali ricerche completarono il lavoro: l'una, l'impiego di due sostanze quali la canfora e la santonina che, nonostante la loro funzione chetonica non reagirono con l'isonitrile, rendendo così la sua reazione un po' meno generale; l'altra, la constatazione che anche i dichetoni e i chetoni alogenati erano in grado di reagire con gli isonitrili e che la reazione da lui descritta aveva luogo anche utilizzando contemporaneamente una miscela di aldeidi o chetoni, nonché una miscela di acidi organici.

Questa reazione organica, scoperta da Mario Passerini a Firenze, è la prima reazione multicomponente basata sugli isocianuri (o isonitrili) ed essa attualmente svolge un ruolo centrale nella chimica combinatoria [3]. Recentemente S. E. Denmark e Y. Fan hanno sviluppato un

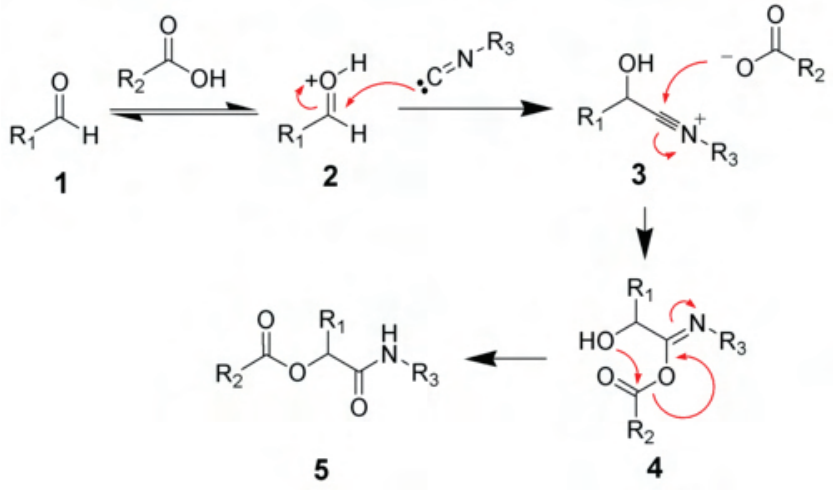

Figura 2. Reazione Passerini: meccanismo ionico.

catalizzatore enantioselettivo per reazioni di Passerini asimmetriche [2]. A dimostrazione dell'attualità della ricerca del chimico fiorentino, il meccanismo della reazione di Passerini è tutt'oggi argomento di discussione e non è ancora ben chiarito. Esso prevede due possibili percorsi: il primo ionico e il secondo concertato. In solventi polari come metanolo o acqua, la reazione procede per protonazione del carbonile seguita da addizione nucleofila (Figura 1) dell'isocianuro per dare lo ione nitrilio (3). L'aggiunta di un carbossilato fornisce come prodotto intermedio la molecola (4). Il trasferimento del gruppo acilico e la tautomerizzazione dell'ammide porta infine alla formazione dell'estere desiderato (5). Il meccanismo appena riportato fu in parte descritto ed in parte ipotizzato da Passerini negli anni venti. Per quanto riguarda l'ipotesi del secondo meccanismo (Figura 2), ossia quello concertato, è stato osservato, a supporto di tale congettura, che la reazione procede rapidamente se condotta in solventi aprotici e a temperatura ambiente. Inoltre si ottengono rese elevate con alta concentrazione dei reagenti di partenza nella miscela di reazione. Da queste osservazioni è stato assunto che in tali circostante la reazione di Passerini segua un cammino concertato. Infatti si ritiene che il legame a idrogeno giochi un ruolo cruciale nella formazione dello stato di transizione ciclico proposto per questa reazione [1]:

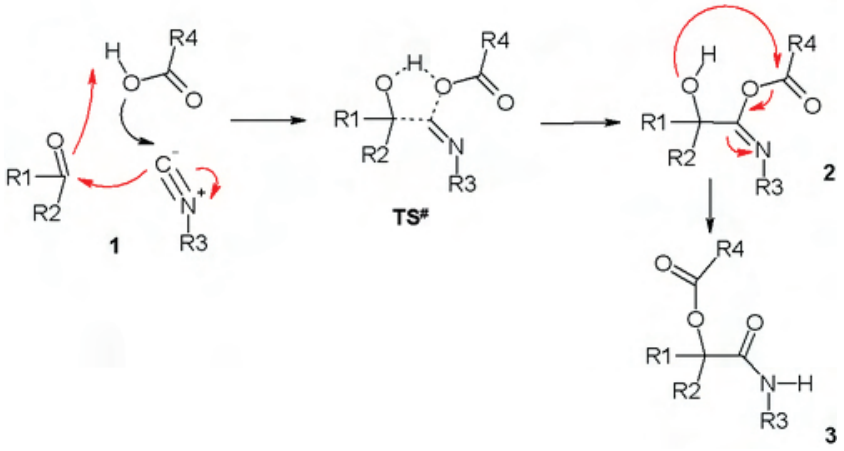

Figura 3. Reazione Passerini: meccanismo concertato.

Il meccanismo concertato (Figura 2) vede coinvolte tre molecole: l'isocianuro (R–NC), l'acido carbossilico e il carbonile aldeidico o chetonico in una sequenza di addizioni nucleofile. Lo stato di transizione (TS) è identificabile nella formazione di un anello a 5 termini. La seconda fase della reazione consiste nel trasferimento dell'acile al gruppo ossidrilico. La reazione di Passerini è inoltre da considerarsi un buon esempio di sintesi convergente e la rinnovata notorietà di questi ultimi anni risiede nel suo ampio campo applicativo che spazia dalla sintesi di peptidomimetici [4] alla preparazione di nuovi materiali polimerici rinnovabili [14].

La Carriera Accademica

Nel 1924 Mario Passerini ottenne la libera docenza e nel 1930 divenne incaricato di Chimica Farmaceutica presso la regia Università di Siena. In età relativamente avanzata ebbe un figlio, Pietro Passerini (1932–2008), il quale diventerà a sua volta professore — di geologia — presso l'Università di Firenze. Nel 1933 si trasferì a Firenze, dove tre anni più tardi risultando vincitore di pubblico concorso divenne ordinario di Chimica Farmaceutica.

Figura 4. In prima fila da destra, il Direttore della Scuola di Farmacia, Mario Passerini, riceve il Magnifico Rettore dell'Università di Firenze, Arrigo Serpieri (1877–1960), 1940 circa. Cortese dono della nuora del Professor Mario Passerini.

Dopo il 1937 Passerini non si interessò più di isonitrili e delle reazioni ad essi legate [10], forse anche per il crescente impegno accademico: infatti nel 1935 era subentrato a Giusto Coronedi (1863–1941) alla direzione della Scuola di Farmacia. La parentesi della seconda guerra mondiale portò una lunga stasi nella ricerca e come conseguenza la produzione scientifica decrebbe in quantità e qualità. Egli si dedicò alla stesura di alcune brevi note in lingua italiana, aventi come argomento la caratterizzazione di numerose sostanze naturali [13] presenti nelle foglie dell'*olea europea*, del *lygustrum japonicum* [12] e nei fiori di *helichrysum italicum* [11]. Dopo il 1954 più nessuna pubblicazione scientifica attesta il suo impegno di ricerca sperimentale.

Gli Ultimi Anni

Per quanto poco si addicesse alla sua indole di uomo di studio, scienziato dal carattere riservato — Mario Passerini sentì sempre i doveri e le responsabilità del cittadino e del docente universitario — ricoprì numerose cariche amministrative e accademiche con semplicità

e dedizione. Dopo la morte di Napoleone Pio Passerini, avvenuta a Scandicci l'undici maggio 1951, assieme ai fratelli Gino, Lapo, Onorina e Lina, si assunse il gravoso impegno gestionale della Scuola Agraria. Tuttavia, entro non molti anni, a causa della dispendiosità del progetto, non fu più possibile tenere in vita l'Istituto. La villa di famiglia (detta Le Rondini) fu in seguito venduta a porte chiuse, con molti degli arredi originali, ad una società immobiliare di Empoli. In tempi recenti, trasformata in un grande condominio di lusso, è stata divisa in diverse unità abitative ad eccezione della cinquecentesca cappella di famiglia la quale ritornò, per atto privato d'acquisto, di proprietà dell'ultimo discendente del dottor Lapo Passerini (1900–1966), Alessandro il quale, assieme ai due figli Lapo Lorenzo e Federico Guelfo, ha provveduto con propri mezzi all'impegnativo restauro conservativo.

Proprio Mario Passerini che ben conosceva i rischi legati al fumo e alla tossicità della nicotina fu per anni un accanito fumatore di sigari toscani; questa sfrenata passione deteriorò precocemente la sua salute, anche se apparentemente nessun sintomo della nascente patologia si manifestò apertamente. A tal proposito nel dipartimento di chimica si ricordano aneddoti capaci di suscitare ancora oggi ilarità tra gli auditori e questo episodio offre una perfetta sintesi dei riti di un passato ormai svanito e al tempo stesso ci testimonia i disastrosi effetti di un vizio che stenta a scomparire.

Mario Passerini convinto com'era di dover fissare, anche per le cose meno importanti, delle regole di comportamento da rispettare in maniera ferrea, ma anche spinto dai rigidi orari impostigli dal proprio impiego, aveva pianificato in maniera molto precisa la sua giornata. Poiché l'Università di Siena aveva programmato uno dei suoi corsi al mattino, prese l'abitudine di svegliarsi prestissimo e ogni mattina prendeva il treno che con comoda lentezza da Firenze attraversava mezza Toscana prima di giungere nella città del Palio. Arrivava prestissimo in stazione e individuato il primo scompartimento vuoto vi si precipitava all'interno; accendeva il primo sigaro e con rapide boccate saturava il locale, nel quale aveva avuto la premura di sigillarsi, di un denso e dolciastro fumo. A tal proposito — si dice — che fumasse con impulsiva voracità un numero esorbitante di sigari. Quando un malcapitato pendolare, adocchiato lo scompartimento vuoto, faceva per aprire la porta scorrevole di accesso per sedersi accanto al professore, l'acre odore lo faceva desistere da oltrepassare la soglia e dopo l'ini-

ziale indugio, tra un colpo di tosse, una scusa o talvolta una benevola imprecazione, richiudeva lo scompartimento lasciando Passerini nel suo splendido isolamento, trionfante nel "suo regno di solitudine e fumo" come San Giorgio dopo l'uccisione del drago.

A settanta anni di età venne collocato fuori ruolo, ma la passione per la ricerca, il desiderio di stare accanto ai colleghi e ai giovani frequentatori del laboratorio fecero sì che egli si recasse con regolarità nell'Istituto di Farmacia. Mario Passerini usava spostarsi in bicicletta che lasciava ogni mattina nel sottoscala vicino all'ingresso dei locali dell'Università. La puntualità e la metodicità nell'organizzazione delle sue giornate rendevano Passerini quasi prevedibile: alle 19 riprendeva la via di casa. Una sera di aprile, volle il caso, che egli non si accorgesse che la botola di accesso alla cantina fosse aperta ed inavvertitamente rovinò giù per le scale. Fu un incidente grave che compromise seriamente la salute dell'anziano professore; fu ricoverato in ospedale e contro ogni previsione, dopo una lunga degenza, parve completamente ristabilito. Purtroppo, niente avrebbe fatto presagire cosa sarebbe successo di lì a breve. Il 16 novembre 1962, all'età di settantun anni Mario Passerini, sofferente di aterosclerosi asintomatica, fu colpito da ischemia acuta e morì nella sua abitazione di Firenze.

Conclusioni

Quando Passerini arrivò a Firenze, "ereditò" una cattedra scomoda che un tempo era stata occupata da due veri e propri personaggi, fin da subito considerati tali e assurti alle cronache scientifiche per il loro contributo essenziale nella sintesi organica. Entrambi di una statura scientifica probabilmente maggiore della sua, avevano rispetto al nostro uomo una diversità caratteriale evidentissima: il primo, Hugo Schiff, era di un temperamento sanguigno e scostante, con una certa dose di cattiveria che alternava a sprazzi di rara umanità. Il secondo, Angelo Angeli, al contrario, era un vero gentiluomo, mite, indulgente con i suoi allievi, ma ostacolato da una patologica timidezza ed una vera e propria riluttanza verso qualsiasi forma di vita pubblica. La terza generazione era rappresentata da Passerini, il quale incarnava il fiorentino sobrio e di buon carattere, appartenente all'alta borghesia cittadina. Era sicuramente un uomo di talento e un valente chimico

ma si potrebbe facilmente azzardare che, se la sua infanzia avesse preso una piega diversa, avrebbe potuto ugualmente essere un valente diplomatico o un uomo d'affari di successo.

Bibliografia

[1] Banfi L., Riva R., 2005. *The Passerini Reaction*, in: *Organic Reactions*, L.E. Overman ed., vol. 65, Wiley.

[2] Denmark S. E., Fan Y., 2005. *Catalytic, Enantioselective α-Additions of Isocyanides: Lewis Base Catalyzed Passerini–Type Reactions*, «Journal of Organic Chemistry», 70, 9667–9676.

[3] Dömling A., Ugi I., 2000. *Multicomponent Reactions with Isocyanides*, Angewandte Chemie International Edition, 39, 3168–3210.

[4] Paravidino M., Scheffelaar R., Schmitz R.F., de Kanter F.J.J., Groen M.B., Ruijter E., Orru R.V.A., 2007. *A Flexible Six–Component Reaction To Access Constrained Depsipeptides Based on a Dihydropyridinone Core*, «Journal of Organic Chemistry», 72, 10239–10242.

[5] Passerini M., 1920. *p–Isonitrileazobenzene*, «Gazzetta Chimica Italiana», 50, 340–344.

[6] ——, 1921. *Isonitrili. I. Composti del p–isonitrileazobenzene con acetone e acido acetico*, «Gazzetta Chimica Italiana», 51, 126–129.

[7] ——, 1921. *Isonitrili. II. Composti con aldeidi o chetoni acidi organici monobasici*, «Gazzetta Chimica Italiana», 51, 181–189.

[8] ——, 1923. *Gli Isonitrili. VI. Reazione con ciclochetoni in presenza di acidi organici*, «Gazzetta Chimica Italiana», 53, 410–417.

[9] ——, 1924. *Gli Isonitrili. VIII. Ancora sulla reazione di aldeidi o chetoni in presenza di acidi organici*, «Gazzetta Chimica Italiana», 54, 529–540.

[10] ——, Casini, V., 1937. *Gli Isonitrili. XXI. Reazione con 1–fenil–3–metil–5–pirazolone*, «Gazzetta Chimica Italiana», 67, 332–336.

[11] ——, Ridi, M., Papini, P., 1953. *Le foglie dell'*Olea europea, «Annali di Chimica», 43, 201–203.

[12] ——, 1953. *L'estratto dei frutti e delle foglie del* Lygustrum japonicum, «Annali di Chimica», 43, 204–207.

[13] ——, 1954. *Alcune sostanze isolate da estratti di piante*, «Annali di Chimica», 44, 783–786.

[14] Tóth T., Meier M., Kreye O., 2011. *Introducing Multicomponent Reactions to Polymer Science: Passerini Reactions of Renewable Monomers*, «Journal of the American Chemical Society», 133(6), 1790–1792.

Marco Fontani[1]; Silvia Selleri[2]
[1]Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff"
[2]Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino
Università di Firenze
marco.fontani@unifi.it; silvia.selleri@unifi.it