



Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
*Memorie e Rendiconti di Chimica, Fisica,
Matematica e Scienze Naturali*
142° (2024), Vol. V, fasc. 1, pp. 9-14
ISSN 0392-4130 • ISBN 978-88-98075-59-1

1874: le molecole conquistano lo spazio. Nasce la Stereochimica

RENATO NOTO

Università degli Studi di Palermo
E.mail: renato.noto@unipa.it

Abstract – One hundred and fifty years ago, two young chemists, the Dutchman van't Hoff and the French-Alsatian Le Bel, published, almost simultaneously but independently, two articles in which they indicated what structural characteristics molecules had to have in order to show optical activity. In doing so, they initiated the branch of chemistry that we know as stereochemistry. The hypotheses put forward by the two researchers were different but not mutually exclusive; on the contrary, it can be said that the two points of view complemented each other. In this exposition, the salient points of the two papers are compared and, in addition, how van't Hoff modified some of his statements or omissions in the light of what Le Bel wrote. Finally, the impact that the new ideas had on the scientific community of the time is taken into consideration.

Keywords: Asymmetric carbon, Enantiomorphism, Stereochemistry

Riassunto – Centocinquanta anni fa, due giovani chimici, l'olandese van't Hoff e il franco-alsaziano 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 la a quella branca della chimica che conosciamo col nome di Stereochimica. Le ipotesi avanzate dai due ricercatori erano differenti ma l'una non escludeva l'altra, anzi si può affermare che i due punti di vista si completavano a vicenda. In questa esposizione sono confrontati i punti salienti dei due lavori e, inoltre, come van't Hoff modificò alcune sue affermazioni o omissioni alla luce di quanto scritto da Le Bel. Infine, è considerato l'impatto che le nuove idee ebbero sulla comunità scientifica dell'epoca.

Parole chiave: Carbonio asimmetrico, Enantiomorfismo, Stereochimica

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), pubblicarono quasi contemporaneamente ma separatamente due articoli [1, 2] che gettarono le basi di quella che da lì a qualche anno (1878) sarebbe stata battezzata come Stereochimica. I due lavori correlavano, per la prima volta, una proprietà fisica delle molecole, il potere rotatorio, alla struttura spaziale delle stesse. Il fatto che alcune molecole, in soluzione o in fase vapore, potessero ruotare il piano della luce polarizzata era noto già da diversi anni, tuttavia, non era noto perché alcu-

ne molecole possedessero questa proprietà mentre altre no. I lavori dei due giovani chimici 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.

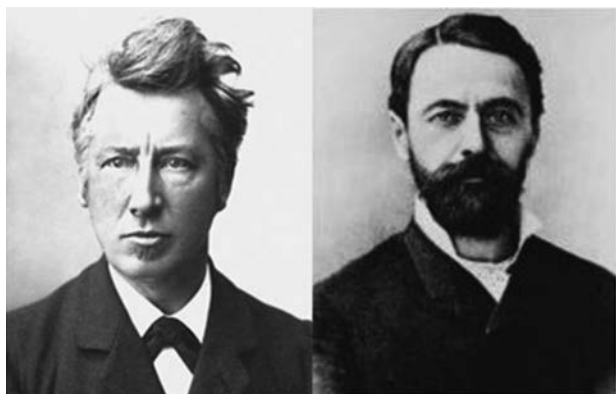


Fig. 1. A sinistra Jakobus H. van't Hoff, a destra Joseph A. Le Bel.

I due giovani chimici, per loro stessa 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, ottenuti per cristallizzazione da una soluzione otticamente inattiva, esistevano in due forme non sovrapponibili: una immagine speculare dell'altra (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 [3].

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 e da come questi si influenzassero reciprocamente [4]. I chimici strutturisti ci tenevano a sottolineare che le loro rappresentazioni non intendevano essere visualizzazioni di una qualche struttura reale ma solo strumenti didattici per spiegare, in modo semplice e accessibile, strutture teoriche. La strutturistica chimica permetteva di prevedere, ad esempio, il numero di isomeri possibili in base alla formula molecolare di una sostanza. Tuttavia, si cono-

scevano casi per i quali esistevano più isomeri di quanti predetti, questo era il caso degli acidi fumarico e maleico, ovvero dell'acido lattico di sintesi (otticamente inattivo) e naturale (destrogiro). Erano noti anche casi per cui le strutture proposte lasciavano prevedere un numero di possibili isomeri maggiore di quanto sperimentalmente trovato, questo era il caso, ad esempio, del benzene, per il quale si conosceva un solo benzene monosostituito e tre benzeni bisostituiti malgrado la struttura di Kekulé ne facesse prevedere quattro.

2. 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 (R_1 , R_2 , R_3 e R_4) 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, **carbonio asimmetrico**. Le molecole che ruotavano il piano della luce polarizzata avevano un atomo di carbonio asimmetrico, ma il reciproco non era necessariamente vero. Le molecole per ruotare il piano della luce polarizzata dovevano avere un atomo di carbonio asimmetrico, tale condizione (necessaria) non era sufficiente, infatti, il *composto* poteva essere costituito dall'insieme dei due enantiomeri (miscela racemica). Questo, ad esempio, era il caso dell'acido lattico di sintesi.

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 bisostituiti: il derivato 1,1-bisostituito e i due isomeri geometrici 1,2-bisostituiti come mostrato in Figura 2.

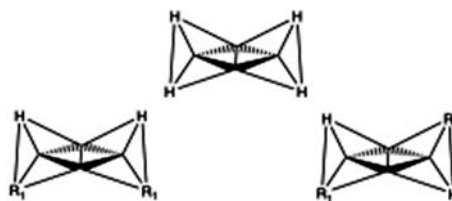


Fig. 2. Struttura dell'etene e dei due isomeri geometrici secondo van't Hoff.

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 i nomi di Alexander Butlerov (1828-1886), di Friederich August Kekulé (1829-1896) 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. Il merito di van't Hoff è stato quello di avere indicato un collegamento tra costituzione chimica delle sostanze e proprietà chimico-fisiche delle stesse.

È opportuno ribadire 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.

È doveroso sottolineare che un grande merito di van't Hoff fu quello di inviare copia del suo lavoro a molti eminenti chimici suoi contemporanei insieme a modellini in cartone rappresentanti il carbonio tetraedrico che avrebbero permesso, a chi avesse voluto, di verificare le sue idee.

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 [5]. Nell'articolo [2] Le Bel 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 cita due eccezioni a questa regola, la prima: *la molecola tipo ha un piano di simmetria che contiene i quattro atomi A* (disposizione planare, ndr). La seconda eccezione: *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*. Inoltre, Le Bel scrive che: *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 ver-*

tici di un tetraedro regolare [2]. Le Bel considera, inoltre, che la sostituzione di solo due radicali nel sistema MA_4 può condurre o a una disposizione simmetrica o anche ad una disposizione dissimmetrica, a seconda della costituzione della molecola. Infatti, se MA_4 ha 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 bisostituzione avrebbe portato a dissimmetria. Pertanto, la presenza di un carbonio asimmetrico non è condizione necessaria affinché una molecola ruoti il piano della luce polarizzata.



Fig. 3. A sinistra una struttura in cui vi è un piano di simmetria su cui giacciono i quattro atomi di idrogeno.

Un'altra importante affermazione riportata nel lavoro di Le Bel è: *Quando un corpo asimmetrico si forma in una reazione in cui si uniscono corpi simmetrici, i due isomeri di simmetria opposta si formeranno nella stessa proporzione*. Le Bel afferma che, in condizioni simmetriche, per sintesi si ottengono solamente miscele racemiche come, ad esempio, nel caso dell'acido lattico sintetico.

Le Bel diversamente da van't Hoff, che nel suo articolo non ha preso in esame i composti aromatici, si occupa anche della serie aromatica anche se *mostra una inadeguata comprensione delle ipotesi fatte da Kekulé del benzene* [5]. Le Bel scrive: *... le ipotesi geometriche che rendono conto degli isomeri nella serie aromatica ... consistono nel collocare i sei atomi di idrogeno sui sei vertici equivalenti di un romboedro (rhomboèdre) o su quelli di una piramide verticale (pyramide droite) con un triangolo equilatero come base* [2]. Una discussione geometrica molto semplice mostra che, in ogni caso, due sostituzioni diverse daranno un isomero **asimmetrico** e due simmetrici [2]. Se ci si basa sull'interpretazione di Paoloni circa il romboedro [5] e se consideriamo un mero errore l'ipotesi di piramide verticale e immaginiamo che Le Bel intendesse prisma a base triangolare, le strutture del benzene a cui farebbe riferimento Le Bel sono quelle riportate in Figura 4.



Fig. 4. A sinistra la struttura del cicloesano a sedia ricavabile dal romboedro eliminando due vertici contrapposti e a destra la struttura del benzene di Ladenburg.

In realtà le due strutture riportate, per bisostituzione, prevedono un isomero asimmetrico e due simmetrici.

van't Hoff dopo aver letto il lavoro di Le Bel apportò alcune modifiche al suo lavoro originale. Ad esempio, la frase: *Tutti i composti del carbonio i quali in soluzione ruotano il piano della luce polarizzata posseggono un atomo di carbonio asimmetrico. Venne cambiata con: Tutti i composti del carbonio saturi ...* [6]. Questo perché si era reso conto che si potevano avere composti chirali anche nella serie insatura, infatti, 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 di sostituzione sugli atomi terminali, a due strutture immagini speculari non sovrapponibili (gli alleni otticamente attivi sarebbero stati sintetizzati alcune decine di anni dopo). Descrisse tutta una serie di strutture meso in composti con più centri chirali equivalenti. Considerando un tetraedro bisostituito scriveva: *Non c'è motivo per cui un idrogeno venga sostituito più facilmente dell'altro* [6]. Per quanto riguarda i composti aromatici, che aveva ignorato nel lavoro del 1874, osservò che sia la struttura proposta da Kekulé sia quella prismatica prevedevano lo stesso numero di isomeri (quattro) senza sottolineare che in quella prismatica due isomeri sarebbero stati enantiomeri e questo avrebbe permesso di scegliere fra le due strutture.

Confrontando i lavori di van't Hoff e di Le Bel, la posizione di quest'ultimo era la più corretta: una molecola, derivato del carbonio o no, presenta attività ottica se essa è dissimmetrica, ciò si ha in assenza di alcuni elementi di simmetria (oggi diciamo elementi di rotoriflessione). Le molecole dissimmetriche danno luogo a due disposizioni l'una immagine speculare dell'altra e non sovrapponibili. L'idea di Le Bel oggi possiamo considerarla non solo più corretta ma anche più moderna in quanto spiega l'enantiomorfismo degli alleni, dei composti spiranici, di molecole elicoidali, di paraciclofani sostituiti e di tutte quelle disposizioni molecolari o supramolecolari, organiche o no, prive di elementi di simmetria riflessiva.

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.

Dal 1877 l'attività di ricerca di van't Hoff si indirizzò ad altri settori della chimica pur continuando a interes-

sarsi dei nuovi sviluppi del settore [7]. Le Bel, a differenza di van't Hoff, continuò a interessarsi di problemi relativi alla Stereochimica: cercò, senza successo, isomeri ottici dei derivati bisostituiti del benzene, sintetizzò nuovi composti chirali e affrontò il problema della risoluzione delle miscele racemiche.

3. L'accoglienza da parte della comunità chimica

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 nascente disciplina. Colpisce, ad esempio, l'indifferenza con cui Butlerov e Kekulé, sostenitori della strutturalistica chimica, accolsero le nuove idee che possono essere considerate la naturale estensione della loro teoria. La posizione di Kekulé forse era dovuta al fatto che egli considerava che: *La scienza chimica aveva raggiunto un punto morto, senza visibile prospettiva di nuovo avanzamento* [8].

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 [5]. 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 [9] 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), fra l'altro 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 [10]. 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* [11].

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 strutturalistica. 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 [12]. 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 [13].

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 e contribuirono all'affermazione delle stesse. Wislicenus si adoperò per far tradurre il lavoro di van't Hoff in tedesco e scrisse la prefazione del libro *«La chimie dans l'espace»*, inoltre, 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 [14]. Nel 1891 Le Bel preparò il cloruro di isobutilettilmetilpropilammonio e risolse la miscela racemica [15]. Negli anni successivi furono sintetizzati composti otticamente attivi aventi come centro asimmetrico un atomo diverso dal carbonio o dall'azoto [16].

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) [17] e la sintesi e l'attribuzione della

configurazione relativa dei vari carboidrati ad opera di Hermann Emil Fischer (1852-1919) [18].

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 [7].

4. Conclusioni

La storia ci insegna che un'idea per avere successo non deve percorrere i tempi ma deve arrivare nel momento giusto quando il "terreno" è stato arato, 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.

Possiamo affermare che il grande merito di van't Hoff e Le Bel sia stato quello di trovare il collegamento fra una proprietà molecolare misurabile (l'attività ottica) e la struttura molecolare.

Le trattazioni di van't Hoff e di Le Bel seppur differenti avevano in comune l'idea «rivoluzionaria» della tridimensionalità delle molecole che era dimostrata dall'attività ottica delle molecole chirali.

Il successo dell'ipotesi di van't Hoff fu senz'altro legato alla semplicità del modello proposto, al contrario, l'idea di Le Bel che la dissimmetria delle molecole risiede nell'assenza di elementi di simmetria riflessiva aveva e ha il difetto di non essere di immediata comprensione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] VAN'T HOFF Jakobus H., *Archives Néerlandaises des Sciences Exactes et Naturelles*, 1874, **9**, 445-454.
- [2] LE BEL Joseph A., *Bulletin de la Société Chimique*, 1874, **22**, 337-347.
- [3] SOLOV'EV Jurij I., *L'evoluzione del pensiero chimico dal '600 ai giorni nostri*, Mondadori EST, Milano 1976. Pagina 239.
- [4] Riferimento 3, pagina 225.
- [5] PAOLONI Leonello, *Bulletin History Chemistry*, 1992, **12**, 10-24.

-
- [6] VAN'T HOFF Jakobus H., *La chimie dans l'espace*, Bazendijk, Rotterdam, 1875.
- [7] BRUNI Giuseppe, *Scientia*, 1911, **10**, 55-83.
- [8] CERVELLATI Rinaldo, *Rendiconti Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL*, 2013, **131**, 197-209.
- [9] VAN'T HOFF Jakobus H., *Gazzetta Chimica Italiana*, 1876, **6**, 201.
- [10] KOLBE Adolph W. H., *Journal für Praktische Chemie*, 1877, **124**, 473-477.
- [11] Riferimento 3, pagina 429.
- [12] LE BEL Joseph A., *Bulletin de la Société Chimique*, 1890, **38**, 788-796.
- [13] MOLINARI Ettore, *Gazzetta Chimica Italiana*, 1893, **23**, 47-68.
- [14] HANTZSCH Arthur, Alfred WERNER, A., *Berichte*, 1890 **23**, 1243-50.
- [15] LE BEL Joseph A., *C. R.*, 1891, **112**, 724-726.
- [16] Riferimento 3, pagina 261.
- [17] WERNER Alfred, *Zeitschrift für Anorganische Chemie*, 1893, **3**, 267.
- [18] FISCHER Emil., *Berichte*, 1894, **27**, 3189-3232.