

GIUSEPPE DEL RE - CARLO ADAMO (*)

Antranile 1882-1992: storia di una struttura ()**

Riassunto - La storia della chimica dalla metà del diciannovesimo secolo è stata caratterizzata dalla scoperta della struttura molecolare. Questa scoperta fu una realizzazione autonoma dei metodi tradizionali della chimica, anche se i metodi fisici ebbero una parte decisiva a partire dalla fine del secolo scorso. Questa evoluzione storica è illustrata qui, con riferimento alle ricerche per la definizione delle strutture dei composti eterociclici, sul caso dell'antranile (2,1 benzisossazolo), scoperto nel 1882, la cui struttura rimase in discussione per oltre un secolo.

Anthranil: story of a structure.

Abstract - The history of chemistry since the middle of the nineteenth century has been characterized by the discovery of molecular structure. This discovery was an autonomous achievement of the traditional methods of chemistry, even though physical methods played a decisive role starting with the end of last century. These historical developments are illustrated here, with reference to research devoted to the establishment of the structures of heterocyclic compounds, on the case of anthranil (2,1-benzisoxazole), discovered in 1882, whose structure remained a subject of discussion for over a century.

1. Introduzione

Importantissimo per la storia del pensiero scientifico è il fatto che alla concezione della molecola come edificio di atomi avente una precisa struttura spaziale si giunse gradualmente con i metodi tradizionali della chimica, basati su un concetto di legame già costituito, prima che i metodi della fisica, come la cristallografia a raggi X, consentissero di confermare per via «diretta» la validità del punto di vista stereochimico.

La storia di questa fase cruciale del pensiero chimico è ricchissima di aspetti molto istruttivi. Di solito si concentra l'attenzione sul benzene e sui suoi derivati; per una completa analisi storiografica è però necessario studiare anche il modo in cui la concezione nata con Kekulé fu applicata ai composti eterociclici. Un esempio che ci è parso particolarmente istruttivo è l'evoluzione delle ipotesi sulla struttura di un

(*) Cattedra di Chimica Teorica, Dipartimento di Chimica, Università di Napoli, Via Mezzocannone 4, 80134 Napoli.

(**) Lavoro dedicato al Professor G.B. Marini-Bettòlo, Uno dei XL, in occasione del 75° compleanno.

composto eterociclico con particolari caratteristiche di coniugazione e le relative accese discussioni (quali risultano dalla rivista tedesca *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*) che ebbero luogo proprio alla svolta del secolo 1882-1924).

Il nostro interesse per questa sostanza ha origine nella storia della chimica italiana, poichè la scuola di Adolfo Quilico [1] si occupò molto dell'isossazolo e dei suoi derivati, ed uno di noi (GDR) ebbe ad occuparsi delle differenze peculiari che ci sono nella coniugazione dell'antranile e dell'indossazene (fig. 1), differenze che ancora intorno al 1960 lasciavano aperta la possibilità di una struttura tricyclica con un legame C-N.

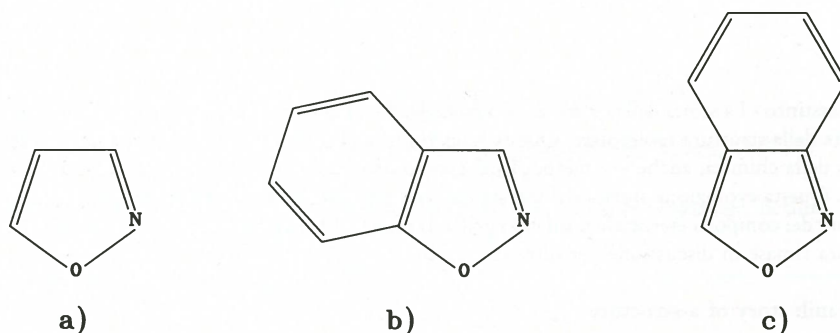


Fig. 1. a) Isossazolo, b) indossazene e c) antranile.

2. L'antranile

L'antranile, chiamato oggi 2,1-benzissossazolo, non è stato trovato in natura. Scoperto nel 1882 [2], ha richiamato l'attenzione della chimica applicata solo negli anni più recenti: una serie di brevetti ottenuti fra il 1982 e il 1986 attribuiscono all'antranile ed ad alcuni suoi derivati proprietà di analgesici, tranquillanti, antiipertensivi (beta bloccanti), diuretici, attivatori di fluorescenza per detersivi, materiali per fotoresistenze, insetticidi, e altre ancora. Questi brevetti non significano che si tratta di una molecola magica: non va dimenticato che per l'impiego farmacologico ed industriale una sostanza deve avere bassissima tossicità, minimi effetti collaterali, bassi costi di produzione, biodegradabilità, e così via; essi dimostrano però che si tratta di una molecola interessante anche da punto di vista pratico. Qui essa ci interessa non per le sue applicazioni industriali, ma perché è significativa per i problemi particolari che pone la definizione della sua struttura.

3. Nascita di una molecola

L'inizio della nostra storia risale al 1882, quando P. Friedländer e R. Henriques, ricercatori del laboratorio di chimica dell'Accademia delle Scienze di Monaco, iden-

tificano un nuovo composto, ottenuto per riduzione della *o*-nitro benzaldeide con stagno in acido acetico glaciale. Poiché in acqua il composto, dalla formula bruta C_7H_5NO , generava l'acido antranilico, le cui proprietà e la cui struttura erano ben note, Friedländer chiamò la nuova sostanza *Antranile* [2].

A quell'epoca i ricercatori erano già abituati da parecchi anni a porsi il problema della struttura molecolare delle sostanze che andavano scoprendo; a partire dagli anni 50 del secolo scorso si verifica un progressivo abbandono della semplice formula bruta, quale risulta da un'analisi ponderale, per l'identificazione di un composto, e vengono fatti i primi timidi tentativi per risolvere il problema della univoca determinazione delle sostanze per mezzo della formula di struttura.

Non c'è quindi da meravigliarsi se l'anno dopo (1883) [3], Friedländer, in collaborazione con S. Wleügel, propone sui *Berichte* la formula I (fig. 2), considerando l'antranile come il lattone dell'acido antranilico.

Per diversi anni la questione rimane a questo punto [4], ma nel 1901 E. Bamberger del laboratorio di analisi chimiche del Politecnico di Zurigo sintetizza l'antranile per disidratazione a partire dalla *o*-idrossilamminobenzaldeide e gli assegna la struttura II (fig. 2), sulla base di semplici considerazioni chimiche (fig. 3) [5].

Nel 1903 Otto Schmidt nel suo articolo nei *Berichte* [6], intitolato *Ricerche chimico-fisiche sugli amminocidi organici*, analizza 38 composti di varia natura per mezzo della rifrazione molecolare (cf. fig. 4), in particolare confronta il valore sperimentale della rifrazione dell'antranile con quello teorico, calcolato come somma delle diffrazioni atomiche. Dal raffronto dei risultati calcolati con quelli sperimen-

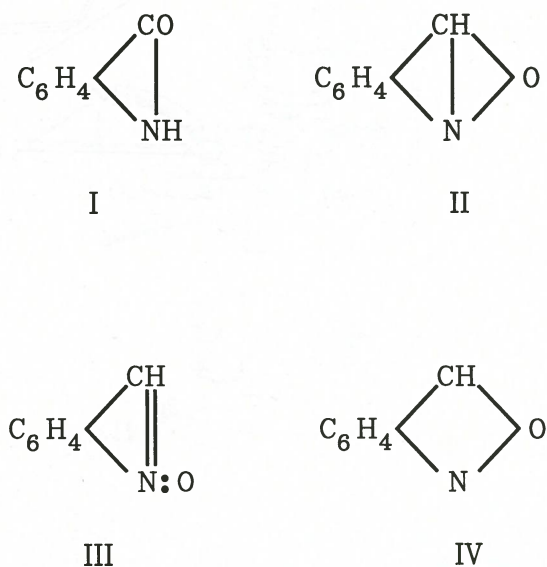


Fig. 2. Le strutture dell'antranile: I) Friedländer 1883, Schmidt 1903, II) Bamberger 1901, Bruhl 1903, III) Staudinger e Miescher 1919, IV) von Auwers 1924). Le rappresentazioni delle strutture delle molecole riportate in questa e nelle figure successive sono quelle dei lavori originali.

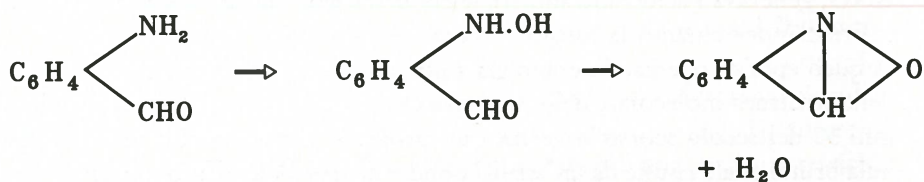


Fig. 3. Sintesi dell'antranile per disidratazione della o-didrossilammino benzaldeide (Bamberger 1901). L'intermedio idrossilamminico non fu isolato dall'autore.

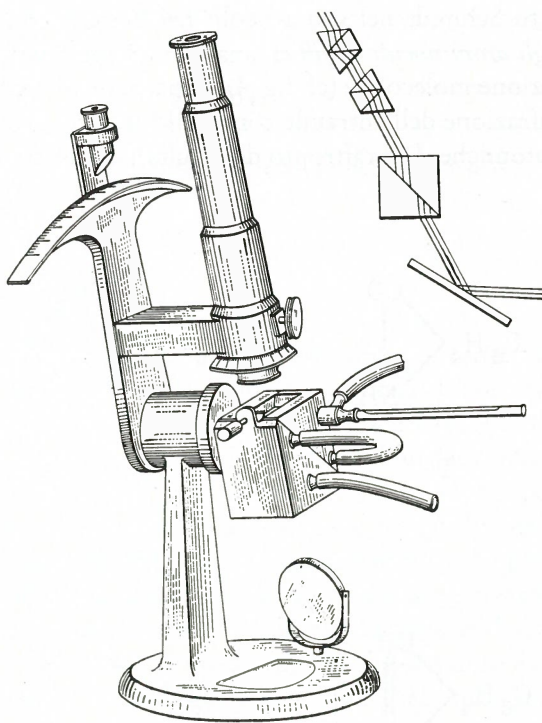


Fig. 4. Rifrattometro di Abbe. Questo strumento risale alla seconda metà dell'ottocento e sostituì rapidamente il precedente rifrattometro ad immersione (ref. F. Daniels, J.H. Mathews, J.W. Williams, *Experimental Physical Chemistry*, III ed., Mc-Graw Hill, New York (1941).

tali per varie strutture, Schmidt deduce che quella da assegnare all'antranile è la I, trattando la struttura II come una sorta di tautomero enolico (fig. 5a) [6].

4. La disputa sull'antranile

Bamberger, interessantissimo a questo problema, cerca di confutare la tesi di Schmidt ed incarica lo stesso anno un suo collaboratore, J.W. Brühl dell'Università di Heidelberg, di controllare i risultati di Schmidt.

Nel 1903 appare sui *Berichte* l'articolo di Brühl [7], in cui l'autore dichiara esplicitamente di volersi inserire «nella controversia tra Schmidt e Bamberger sulla costituzione dell'antranile». Brühl considera una presunta serie di omologhi strutturali dell'antranile, di cui determina, come Schmidt, la rifrazione molecolare. Nella sua serie, egli considera l'antranile strutturalmente simile ai derivati dell'acido β -ammino crotonico e dell'acido antranilico. Quindi registra i valori sperimentali di vari esteri dell'acido antranilico e dell'acido β -ammino crotonico, ed osserva una deviazione tra il valore osservato e quello calcolato. Paragona la deviazione media con quella ottenuta per l'antranile e deduce la struttura II, dando esplicitamente torto a Schmidt in quanto, sostiene, «gli stessi risultati sperimentali dovevano suggerire la struttura esatta».

Un fatto curioso in tutta la disputa tra Bamberger, Brühl e Schmidt è che nessuno dei tre metteva in dubbio la struttura del metil-antranile, che, per loro, era chiaramente individuata da considerazioni puramente chimiche (sintesi a partire dall'ortnitro acetofenone, cf. fig. 6). Ed è proprio il metil-antranile la base su cui Brühl,

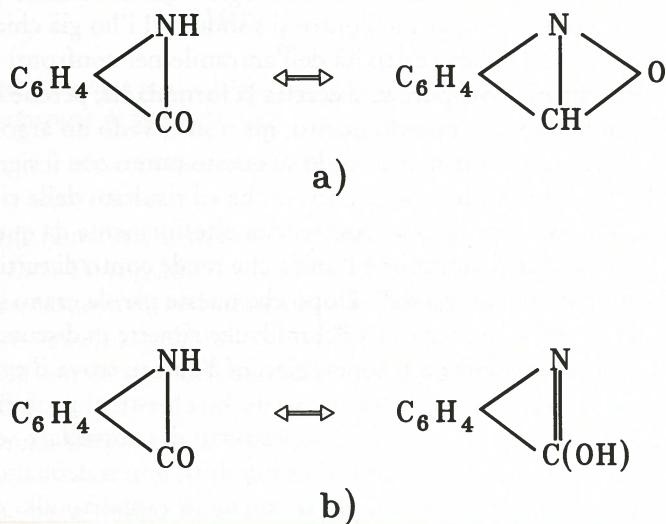


Fig. 5. Tautomerie dell'antranile: a) tautomeria «chetoenolica» di Schmidt (1903); b) tautomeria ossimica di Bamberger (1903).

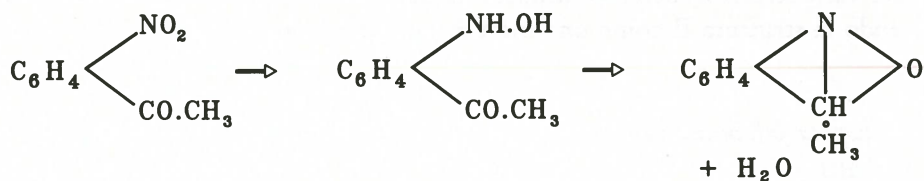


Fig. 6. Schema di sintesi del metil antranile a partire dal o-nitro acetofenone. La struttura del metil antranile, così come risultava da questa sintesi era generalmente accettata.

nella seconda parte del suo articolo, costruisce la sua difesa della struttura II. Infatti ottiene sperimentalmente la rifrazione molare per il metil antranile ed applica la «legge degli omologhi» per calcolare quella attesa per l'antranile. L'accordo tra il valore calcolato e quello sperimentale è eccellente e Brühl conclude a favore dell'amico Bamberger.

Lo stesso Bamberger riporta nell'articolo immediatamente successivo a quello di Brühl nello stesso volume dei Berichte [8] alcune considerazioni che val la pena di leggere per gustare il calore delle dispute e la serietà con cui gli scienziati di allora cercavano di raggiungere la verità.

«O. Schmidt», scrive Bamberger circa la scelta tra le strutture I e II, «ritiene che le due formule I e II si debbano considerare senz'altro chimicamente equivalenti ed esprimano una relazione analoga a quelle di formule tautomere (...). Io non sono d'accordo, per me le due formule in questione non rappresentano dei tautomeri, ma sostanze chimicamente del tutto diverse (non equivalenti): la tautomeria si esprimerebbe nelle formule I e III (fig. 5b)».

Quanto alla scelta tra II e III, scriveva Bamberger: «che le reazioni di acidificazione e di saponificazione non parlino contro il simbolo II l'ho già chiarito tempo fa. G. Heller “trova che la poca reattività dell'antranile nei confronti del benzoil cloruro non è sorprendente, neppure se si accetta la formula III, perché essa si ritrova in composti omologhi”. Io concedo questo, ma non ci vedo un'argomento contro il simbolo II e spero di trovarmi d'accordo su questo punto con il signor Heller».

Circa le ricerche di Brühl, Bamberger scrive che «il risultato delle ricerche fatte finora è culminato nella proposizione, confermata ulteriormente da questa convinzione: “che la formula II dell'antranile è l'unica che rende conto di tutti i fatti finora stabiliti nella chimica dell'antranile”. Dopo che queste parole erano state scritte, è apparso un lavoro ottico-chimico di O. Schmidt che rimette in discussione la validità della proposizione enunciata qui sopra, giacché l'autore trova il potere rifrangente dell'antranile in accordo con la formula I. Io ho chiesto al prof. Brühl di sottoporre a revisione i risultati di Schmidt e soprattutto di controllare se l'antranile e il metil-antranile, per i quali io ho dedotto i simboli II, non si debbano riconoscere come omologhi nel senso delle formule II, anche in rapporto alla dispersione. Il signor Brühl ha accolto questa richiesta con la consueta disponibilità ed ha stabilito numericamente per via ottica ed anche volumetrica la correttezza delle mie conclusioni chimiche».

Da notare che l'articolo di Bamberger sottolinea che la struttura di Schmidt non è in relazione tautomerica con la sua, ma piuttosto con quella di un'ossima (fig. 5b).

5. La soluzione: l'approccio fisico

Anche dopo queste dichiarazioni il problema restava in ogni caso aperto, tant'è che gli Annual Reports on the Progress of Chemistry del 1905 [5] riportano l'antranile come sostanza non classificata, ma con una struttura probabile uguale a quella proposta da Bamberger.

Nel 1919 Staudinger e Miescher, sempre del Politecnico di Zurigo, propongono una diversa struttura (fig. 2, III), in cui l'ossigeno è coordinato all'azoto tramite un doppietto solitario [10], ma tale proposta non viene recepita.

La soluzione al problema viene nel 1924, quando von Auwers, dell'Istituto di Chimica dell'Università di Maribor (Jugoslavia), chiude la questione in due lavori: nel primo (Liebigs Annalen [11]) stabilisce per mezzo di misure di rifrazione la struttura definitiva dell'antranile (fig. 2, IV), e nel secondo (Berichte [12]), sempre per via spettroscopica, la differenza tra l'antranile e indossazene (fig. 1). Le affermazioni di von Auwers convertirono anche lo scettico Bamberger che riportava nel 1924 su Helvetica Chimica Acta [13] una nuova sintesi dell'antranile per riscaldamento della o-azidobenzaldeide (fig. 7).

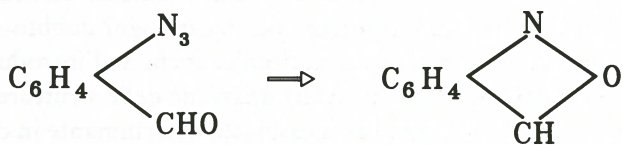


Fig. 7. Sintesi dell'antranile a partire dalla o-azido benzaldeide. Appare evidente l'impossibilità in questa sintesi di formazione di un legame C-N.

L'antranile (e naturalmente anche il metil-antranile) aveva assunto come struttura definitiva la IV (fig 2d).

Restavano tuttavia diversi strascichi alla disputa: negli anni 1930/40 Tanasescu, un ricercatore rumeno, pubblica sul bollettino della Società Chimica Francese diversi lavori [14] sui derivati dell'antranile, in cui riporta una struttura tipo la II. Ancora nel 1950 Grignard [15], lo scopritore dei composti organo-magnesiaci, nel suo *Traité de Chimie Organique* scriveva: «dalla 2-nitro benzaldeide si ottiene sovente l'antranile, composto al quale si attribuisce la formula a) o più raramente la c), ma che dovrebbe poter essere meglio formulato con la b)» (fig. 8).

Gli ultimi dubbi sulla struttura dell'antranile derivano dall'osservazione che sia l'antranile che l'indossazene, altro benzissossazolo, sono entrambi sensibili agli alcali [1, 16], e ciò non sembra in accordo con l'ipotesi che siano ambedue derivati

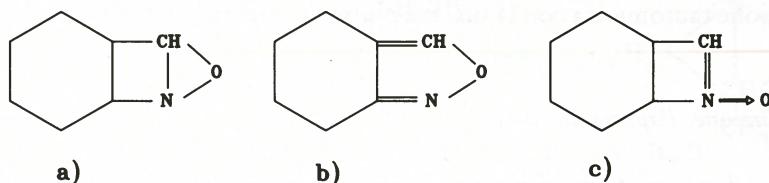


Fig. 8. Le possibili strutture dell'antranile secondo Grignard (1950).

dell'isossazolo. Infatti l'antranile, considerato come isossazolo sostituito in posizione 3, dovrebbe essere inerte verso le basi, mentre l'indossazene dà luogo, in ambiente alcalino, ad un nitrile, in accordo con l'ipotesi di una struttura isossazolica.

Tali dubbi vengono fugati intorno alla fine degli anni '50, quando con metodi teorici semi-empirici si dimostra che le differenze di comportamento tra indossazene ed antranile sono spiegabili in termini di caratteristiche del sistema π , ferma restando la presenza in ambedue i composti di un anello isossazolico [17].

6. Conclusione

A commento di questa disputa apertasi nel 1882 e chiusa nel 1960, vogliamo sottolineare come i ricercatori del secolo scorso giustamente considerassero la via chimica come la via maestra da percorrere per fugare ogni dubbio sulla composizione e sulla disposizione spaziale delle molecole, anche se l'introduzione intorno al 1900 dei metodi fisici applicati alla determinazione delle strutture molecolari e, quindi, il rafforzamento della chimica-fisica è stato determinante in casi speciali come questo.

Resta il fatto che protagonista di tutta la storia è la molecola come disposizione spaziale di atomi e legami.

Il problema della struttura e della rappresentazione delle molecole ha ripreso il suo posto centrale negli studi teorici con l'introduzione delle tecnologie CAD (Computer Assisted Design) per la modellistica chimica (programmi come Model, Macromodel, Pcmmodel, Sybill, Charme ed altri), come quelle riportata nelle figure 9 e 10 [18].

Con l'ausilio dell'informatica si è in una certa misura riscoperto, soprattutto da parte di molti chimici teorici, l'uso del modello «Stick and Ball» nella rappresentazione molecolare, modello che in un certo periodo dello sviluppo chimico qualcuno aveva pensato di poter sostituire con rappresentazioni più complesse, come le mappe di densità elettronica. Si sta quindi tornando, anche nel campo teorico, a quel concetto di legame più intuitivo e che era stato elaborato dai chimici del secolo scorso per via del tutto indipendente dall'evoluzione della fisica, ed è sopravvissuto fino ai giorni determinando scoperte fondamentali come la struttura delle proteine ed il codice genetico.

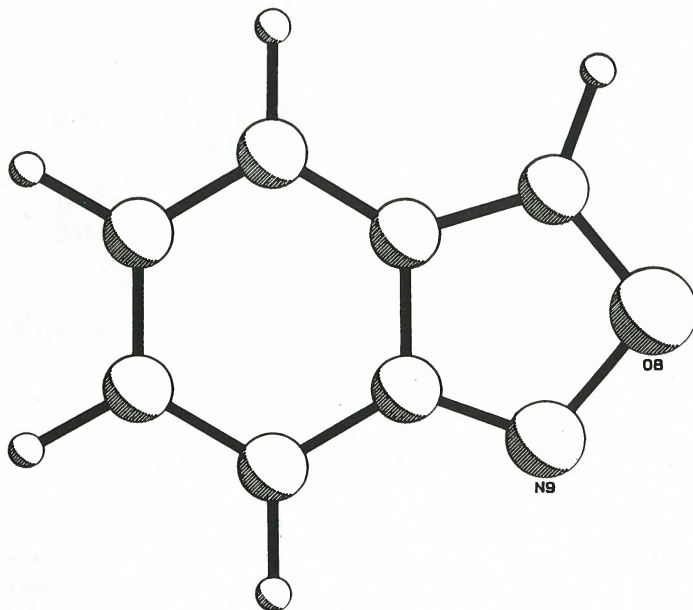


Fig. 9. Rappresentazione al calcolatore dell'antranile, secondo il programma Pluto.

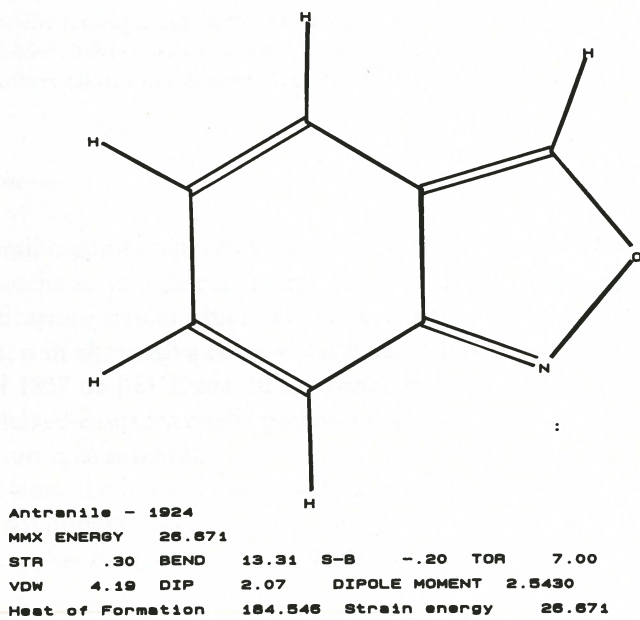


Fig. 10. Rappresentazione al calcolatore della struttura di minima energia dell'antranile, ottenuta utilizzando il campo di forza di Allinger [18] e il programma Pmodel (energie in Kcal/mol).

BIBLIOGRAFIA

- [1] Si veda ad esempio:
QUILICO A., PANIZZI L. e CAVAZZUTI U., «Gazz. Chim. Ital.», 68, 625 (1938).
QUILICO A. e SPERONI G., «Gazz. Chim. Ital.», 76, 148 (1946).
SPERONI G. e PINO P., «Gazz. Chim. Ital.», 80, 549 (1950).
QUILICO A., GAUDIANI G. e MERLINI L., «Gazz. Chim. Ital.», 89, 571 (1959).
- [2] FRIEDLÄNDER P., e HENRIQUES R., «Ber. Dtsch. Chem. Ges.», 15, 2105 (1882).
[3] FRIEDLÄNDER P. e WLEÜGEL S., «Ber. Dtsch. Chem. Ges.», 16, 2227 (1883).
[4] FRIEDLÄNDER P. e SCHREIBER W., «Ber. Dtsch. Chem.», 28, 1382 (1895).
[5] BAMBERGER E. e DEMUTH E., «Ber. Dtsch. Chem.», 34, 3874 (1901).
[6] SCHMIDT O., «Ber. Dtsch. Chem.», 36, 2459 (1903).
[7] BRÜHL J.W., «Ber. Dtsch. Chem.», 36, 3634 (1903).
[8] BAMBERGER E., «Ber. Dtsch. Chem.», 36, 3654 (1903).
[9] «Annual Reports on the Progress of Chemistry», 2, 159 (1905).
- [10] STAUDINGER H. e MIESCHER K., «Helv. Chim. Acta», 2, 554 (1919).
[11] VON AUWERS K., «Lieb. Ann. Chem.», 437, 63 (1924).
[12] VON AUWERS K., «Ber. Dtsch. Chem. Ges.», 46, 461 (1924).
[13] BAMBERGER E., «Helv. Chim. Acta», 7, 814 (1924).
- [14] Si veda ad esempio:
TANASESCU I. e SILBERG A., «Bull. Soc. Chim.», 51, 1357 (1932).
TANASESCU I. e SUCIU M., «Bull. Soc. Chim.», 61, 245 (1937).
- [15] GRINARD V., DUPONT G. e LOCQUIN R., *Traité de Chimie Organique*, p. 431 (1950).
[16] SPERONI G. e PINO P., «Atti Acc. Lincei», 6, 325 (1949).
[17] DEL RE G., «Tetrahedron», 10, 81 (1960).
[18] ALLINGER N.L., YUH Y.H., *MM2 force field*, 1980, QCPE programma n° 395.