



Rendiconti

Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL

Memorie di Scienze Fisiche e Naturali

137° (2019), Vol. XLIII, Parte II, Tomo II, pp. 225-234

MAURIZIO D'AURIA*

La chiralità in reazioni fotochimiche. Un caso di falso?

Abstract – Some results obtained at the beginning of the last century on the possibility to obtain chiral photochemical reaction by using circularly polarized light have been discussed.

Keywords: Photochemistry; stereoselective reactions; chiral photochemistry; circularly polarized light; propene; chlorine.

Riassunto – Vengono discussi alcuni risultati ottenuti nei primi anni del secolo scorso relativamente alla possibilità di ottenere reazioni fotochimiche chirali utilizzando luce circolarmente polarizzata.

Parole chiave: Fotochimica; reazioni stereoselettive; fotochimica chirale; luce circolarmente polarizzata; propene; cloro.

Nella vita di un ricercatore sperimentale come me è capitato spesso di trovarsi di fronte a risultati apparentemente sconcertanti, ad esperimenti non riproducibili. Questo poteva accadere essenzialmente per due diverse ragioni: o perché la descrizione sperimentale dell'esperimento era sommaria e quindi non metteva chi leggeva nelle condizioni di ripetere l'esperimento con successo, o perché si trattava di un esperimento falso. I falsi esistono nella scienza e talvolta, come ci è stato spiegato [Di Trocchio 1993], si annidano anche all'interno di cose che riteniamo assodate. In tempi recenti, per me che ormai sono «vecchio», sono risultati emblematici i casi degli studi sulla memoria dell'acqua, uno studio commissionato da una ditta di prodotti omeopatici, e che voleva dimostrare come un determinato messaggio biologico continuasse ad essere trasmesso anche in situazioni di diluizione molto spinte, tipiche di quella pseudoscienza che è l'omeopatia, e quello studio che dimostrava un effetto

* Dipartimento di Scienze, Università della Basilicata, Viale dell'Ateneo Lucano 10, 85100 Potenza, Italy. E-mail: maurizio.dauria@unibas.it

dei campi magnetici sulla stereoselettività di una reazione chimica. In questo caso, quando venne dimostrato che il dato riportato era totalmente falso, il docente responsabile dell'articolo non ha saputo fare altro che scaricare la colpa su un suo dottorando, che gli aveva mentito.

La pubblicazione di dati falsi può avere diverse motivazioni: in un ambito fortemente competitivo, come il mondo scientifico, è facile che si possa cadere nella scorciatoia di pubblicare un dato alterato rispetto a quello reale, ma tale da rendere il risultato molto più appetibile, letto, citato. Malgrado però le tante esperienze che ognuno di noi ha fatto nella sua vita, mai mi sarei aspettato di trovarmi di fronte a qualcosa che assomiglia tanto a un falso esaminando la storia della fotochimica in Italia.

Descriviamo i fatti. Prima, però, devo premettere alcune considerazioni. La fotochimica organica si è sviluppata nel mondo e in Italia verso la fine dell'ottocento. I ricercatori italiani, Cannizzaro, Ciamician, Paternò, hanno ottenuto, sfruttando l'interazione della luce con le sostanze organiche, risultati importanti, che hanno permesso di fare a questa disciplina passi importanti (D'Auria 2017). In tutti i casi, l'uso della luce ha permesso di mettere «in luce» nuovi metodi per formare legami carbonio-carbonio che non potrebbero essere formati utilizzando metodologie «termiche». Tuttavia, la ricerca più moderna in sintesi organica non si accontenta più di avere nuove reazioni per formare scheletri molecolari anche molto complessi, ma vuole che le reazioni siano stereoselettive, che, cioè, la disposizione dei legami nello spazio sia ben definita.

Un caso particolare lo abbiamo quando la molecola che stiamo sintetizzando è chirale, quando, cioè, una molecola non è sovrapponibile alla sua immagine speculare. Questo fenomeno ha luogo quando la molecola è asimmetrica, quando, cioè, manca di piani di simmetria (Fig. 1).

I due composti immagini speculari l'uno dell'altro e non sovrapponibili sono detti enantiomeri. Il caso più semplice in cui osserviamo la possibilità di avere enantiomeri si ha quando nella molecola in questione abbiamo un atomo di carbonio asimmetrico, sostituito, cioè, con quattro sostituenti diversi. In questo modo la molecola non può avere piani di simmetria e sarà chirale. Questo fatto non avrebbe una grande importanza, se non fosse che molto spesso i due enantiomeri hanno proprietà biologiche molto diverse, in qualche caso particolarmente eclatante drammaticamente diverse.

La moderna sintesi organica tende a trovare nuovi metodi che permettano di avere solo uno dei due enantiomeri, quello desiderato, in modo tale da risparmiare tempo, danaro e danni all'ambiente. È quindi evidente che oggi gli studi più avanzati in fotochimica organica sono quelli che permettono di avere sintesi stereoselettive di composti organici.

La natura di questo problema era nota anche ai fotochimici dell'inizio del novecento. Anche se Ciamician aveva espresso perplessità sulla natura tetraedrica dell'atomo di carbonio (D'Auria 2007 pp. 99-102), un suo assistente, Maurizio Leone

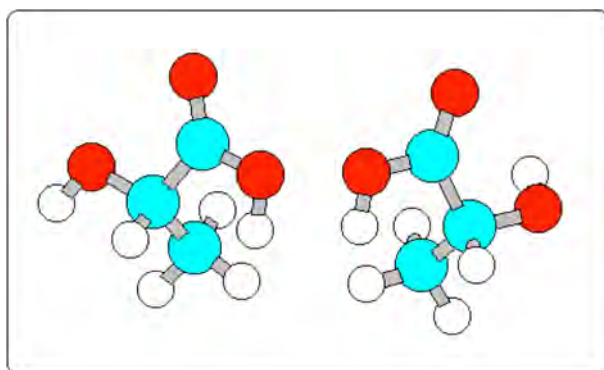


Fig. 1. Due composti uno l'immagine speculare dell'altro e non sovrapponibili.

Padoa (Fig. 2) (Citti *et al.* 2004), tentò di realizzare una reazione fotochimica chirale utilizzando una luce chirale. Una delle strategie più utilizzate ancora oggi per ottenere una reazione stereoselettiva è quella di far avvenire la reazione in un ambiente chirale, introducendo oggetti chirali che fungono da catalizzatori nell'ambiente di reazione. Questi catalizzatori normalmente formano aggregati transienti con uno dei reagenti della reazione, formando un complesso chirale che espone solo una delle



Fig. 2. Maurizio Leone Padoa.

due facce enantiotopiche del complesso al secondo reagente della reazione. Anche la luce può essere resa chirale, utilizzando una luce circolarmente polarizzata. Infatti, un qualsiasi oggetto può essere chirale anche se assume una forma a spirale. In questo caso la spirale può avvolgersi in un verso e nel verso opposto facendo sì che i due oggetti siano immagini speculari non sovrapponibili. Nella Fig. 3 abbiamo fatto l'esempio di una conchiglia.

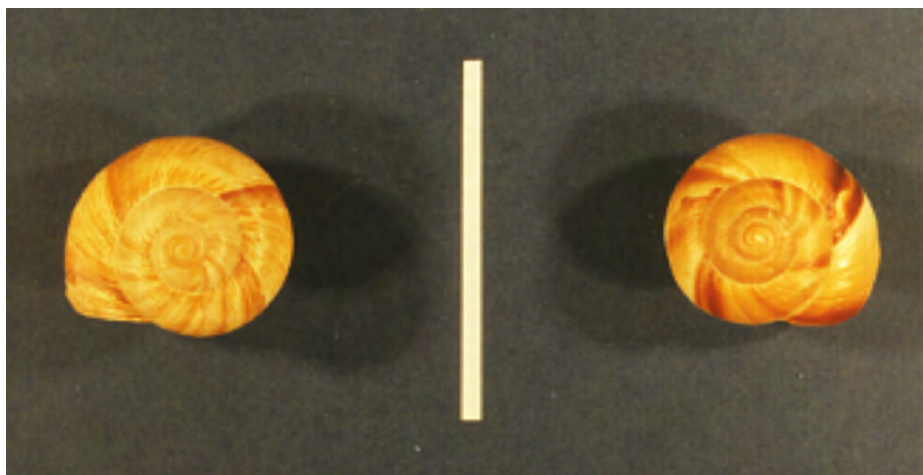


Fig. 3. Due conchiglie chirali.

Si consideri una radiazione monocromatica in senso classico come costituita da campi elettrici e magnetici oscillanti che si propagano nello spazio in modo che il vettore del campo elettrico E e del campo magnetico H siano perpendicolari tra loro e alla direzione di propagazione. I due vettori E e H vibrano in tutti gli infiniti piani passanti per la direzione di propagazione. In una radiazione polarizzata circolarmente il vettore E e naturalmente anche il vettore H vibrano ruotando contemporaneamente alla direzione di propagazione in modo da formare un'elica (Fig. 4).

In questo caso la forma della vibrazione è un cerchio il cui centro è la proiezione della direzione di propagazione. Una radiazione può essere polarizzata circolarmente in senso orario o destrorso d , e in senso antiorario o sinistrorso l . La luce così diventa chirale. La luce in questo modo potrebbe a rigore essere utilizzata per indurre una sintesi asimmetrica assoluta in cui l'asimmetria della reazione non è indotta dall'uso di reagenti chirali ma dall'uso di luce chirale.

La possibilità di usare una fonte di luce chirale per ottenere reazioni fotochimiche stereoselettive era stata messa in evidenza fin da subito. Le Bel nel 1874 aveva ipotizzato che la luce circolarmente polarizzata, essendo chirale, potesse indurre chiralità in reazioni fotochimiche, creando un ambito chirale in cui fare avvenire la reazione (Le Bel 1874 pp. 337-347). Questa ipotesi è stata utilizzata per giustificare la

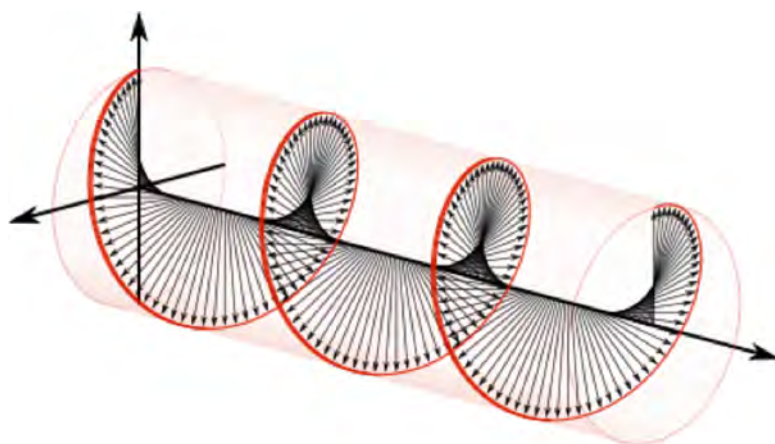
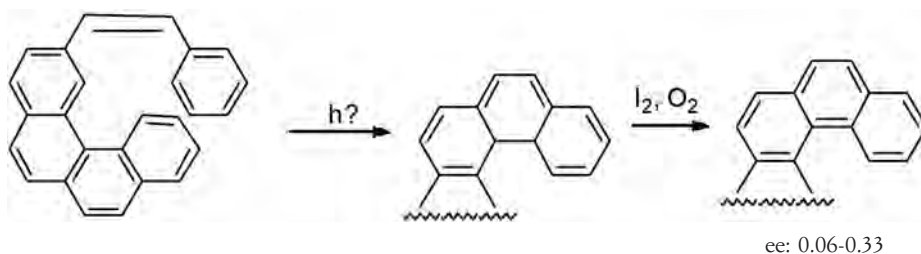


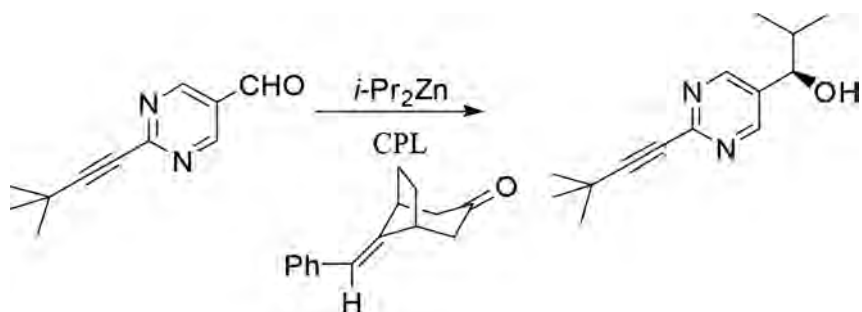
Fig. 4. Radiazione polarizzata circolarmente.

nascita della chiralità in molecole primordiali (Popa 1997 pp. 121-127). Tuttavia, non ha portato a risultati con un grande successo. Solo nel 1929 viene descritto un primo risultato positivo (Kuhn *et al.* 1929 pp. 227-228). In questo esperimento, una miscela racemica di 2-bromopropionato di etile, sottoposto ad irradiazione, mostra che un enantiomero viene distrutto più rapidamente dell'altro. Infatti, il residuo della reazione mostra un eccesso di uno degli enantiomeri della molecola. Successivamente, tentativi di utilizzare questo metodo a fini sintetici non ha dato risultati eclatanti, con l'eccezione di un caso. Per esempio, la reazione descritta nello Schema 1, che porta alla formazione di un elicene, avviene sì, se viene realizzata in presenza di luce circolarmente polarizzata, ma gli eccessi enantiomerici riportati sono estremamente bassi (Bernstein *et al.* 1973 pp. 527-532).



Schema 1. Sintesi chirale di eliceni.

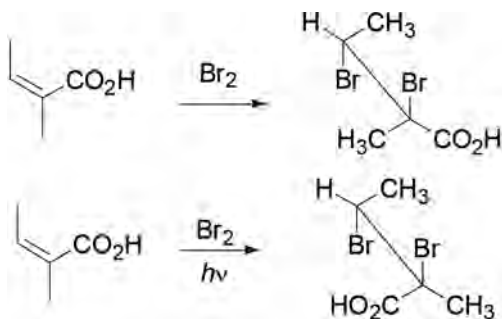
Al contrario la reazione di un dialchilzinco con un aldeide fotocatalizzata, da un risultato inaspettatamente positivo. Gli autori proposero a suo tempo l'esistenza di un processo autocatalitico in cui il prodotto chirale funge da catalizzatore della reazione stessa (Schema 2) (Sato *et al.* 2004 pp. 4490-4492).



ee: 98

Schema 2. Reazione di un dialchizinc con un aldeide.

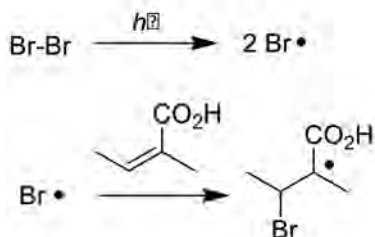
Bene, Maurizio Padoa a Bologna tentò nel 1911 di effettuare una sintesi asimmetrica utilizzando luce circolarmente polarizzata (Padoa 1911 pp. 469-472). La reazione studiata da Padoa fu la bromurazione dell'acido angelico e non ebbe successo (Schema 3). Padoa effettuò quest'ultima reazione in presenza di luce ma il prodotto della reazione non mostrava in alcun modo un eccesso di un enantiometro rispetto all'altro. Il prodotto della reazione infatti è chirale. Nel prodotto della reazione fotochimica ci sono due atomi carbonio asimmetrico. In teoria si potrebbero formare due coppie di enantiomeri fra loro diastereoisomere (composti diversi, in questo caso i prodotti delle due reazioni sono i due diastereoisomeri). Già così il prodotto prevalente deriva da un solo diastereoisomero, ma è stato trovato come miscela di due enantiomeri.



Schema 3. Le reazioni effettuate da Padoa.

La ragione di questo comportamento è molto semplice: la luce interviene non nella reazione di addizione del bromo al doppio legame, in cui una luce chirale poteva svolgere un ruolo, ma in una reazione precedente, che Padoa non poteva conoscere, cioè nella scissione del bromo molecolare in due radicali bromo. È poi questo radicale che si addiziona al doppio legame dando un radicale che reagirà con un'altra molecola di bromo per dare il prodotto termodinamicamente più stabile,

quello effettivamente osservato. L'attacco del bromo radicale sul doppio legame non può seguire una via preferenziale di attacco per cui non si ha nessuna selettività (Schema 4).



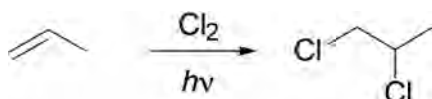
Schema 4. La reazione effettuata da Padoa.

L'insuccesso era dovuto al fatto che la luce interveniva nel processo solo per generare l'atomo di bromo per scissione omolitica del bromo, ma poi non aveva nessun ruolo nella successiva addizione di bromo all'acido angelico.

Si tratta in questo caso dell'onesta ammissione di un insuccesso. Cosa che non avviene facilmente in ambito scientifico. Qualche tempo fa trovai, però, un riferimento bibliografico che mi lasciò perplesso. Si tratta di un lavoro di Mario Betti.

Mario Betti è una figura importante di chimico del primo novecento italiano (Fig. 5). Nato a Bagni di Lucca nel 1875, si laurea in chimica e farmacia a Pisa e fu assistente di U. Schiff a Pisa e poi a Firenze. Divenne professore di chimica generale a Cagliari e poi di chimica farmaceutica a Siena e a Genova. Nel 1923, subentrò nella cattedra di chimica organica di Bologna alla morte di Ciamician. A Betti si devono dei contributi importanti nella chimica dei composti eterociclici e proprio nel campo della stereoisomeria. Nel 1939 fu nominato senatore del Regno. Morì nel 1942 (Gaudio 2008). Mario Betti rappresenta certamente una delle figure più importanti nel panorama scientifico italiano fra le due guerre. A lui sono dovuti risultati particolarmente importanti come lo studio della correlazione fra il potere rotatorio e la natura dei gruppi legati al centro stereogenico. Per queste ed altre considerazioni rimandiamo all'articolo scritto da Naso nel 2017 (Naso 2017).

Nel 1938 al X Congresso Internazionale di Chimica che si tenne a Roma, Betti e un suo collaboratore, Elio Lucchi, fecero una comunicazione in cui annunciavano di aver ottenuto un certo eccesso enantiomerico nella reazione fra propene e cloro in presenza di luce circolarmente polarizzata (Schema 5) (Betti *et al.* 1938 pp. 112-116). Gli stessi risultati, messi in forma completa, furono poi pubblicati sugli atti dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna nel 1942, a ridosso della sua morte (Betti *et al.* 1942 pp. 203-214).



Schema 5. La reazione descritta da Betti.

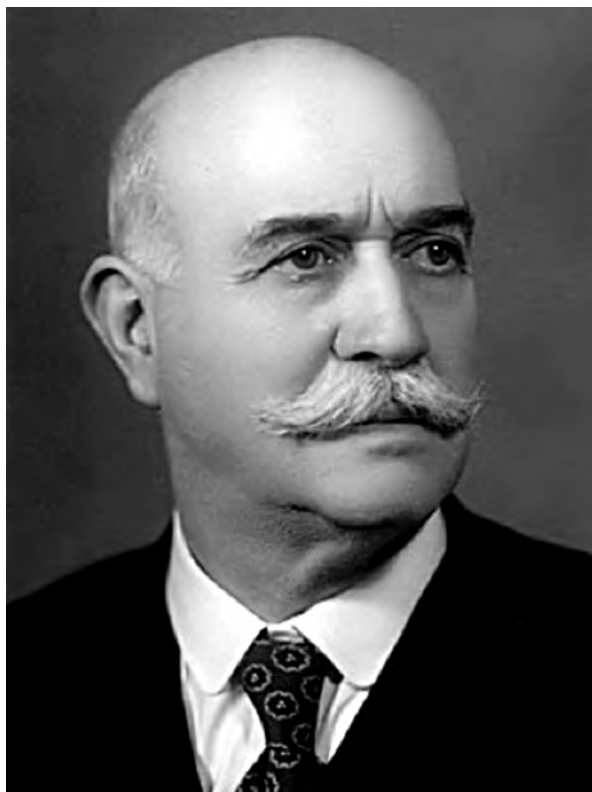


Figura 5. Mario Betti.

I due gas vengono convogliati verso un punto di incontro dove vengono irradiati. Il prodotto liquido che si forma viene raccolto nel recipiente M (Fig. 6).

Anche in questo caso l'addizione di cloro al doppio legame porta alla formazione di una molecola chirale, dato che il carbonio centrale risulta essere sostituito a quattro sostituenti diversi. Betti osserva dei discreti eccessi enantiomerici (prevalenza di un enantiomero sull'altro). Betti dichiara di trovare una certa asimmetria. Arriva a determinare valori di α fino a 0.22. Se consideriamo che il (-)-1,2-dicloropropano liquido mostra una rotazione ottica di -4.33, il risultato indica una relativamente buona (ottima per l'epoca) induzione asimmetrica.

Il problema in questo caso è lo stesso incontrato da Padoa. La luce in questo caso ha la sola funzione di eccitare la molecola di cloro permettendo la scissione omolitica del legame cloro-cloro e formazione di due atomi di cloro. Questi atomi sono molto reattivi e reagiscono immediatamente con il propene dando un radicale intermedio. Questo radicale reagisce poi con un'altra molecola di cloro dando il prodotto finale. In tutti questi passaggi la luce non ha più alcun ruolo e non si capisce perché dovrebbe indurre un attacco asimmetrico al propene.

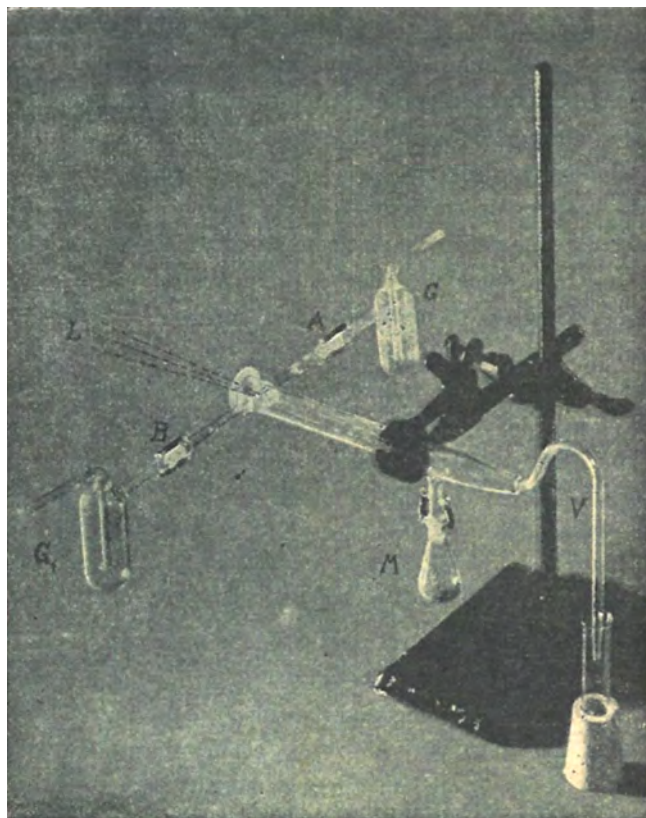


Fig. 6. L'apparato utilizzato da Betti.

Che questo sia il problema se ne rende conto anche Goffredo Rosini nel suo articolo citato in precedenza. Citando i lavori che negli anni successivi hanno ripreso l'articolo di Betti, cita un articolo pubblicato su *Chemische Berichte* del 1971 in cui gli autori tentarono di riprodurre i risultati di Betti senza alcun risultato apparente (Boldt *et al.* 1971 pp. 353-359). In letteratura quindi appariva chiaro che quegli esperimenti non erano riproducibili.

A questo punto siamo quasi certi che i dati riportati da Betti siano un falso. Rimane da capire cosa possa essere successo: due sono le ipotesi che mi sento di fare: la prima possibilità è che il collaboratore di Betti, Lucchi, abbia prodotto dei risultati in cui erano presenti risultati «addomesticati». La seconda, che spero più probabile, è che la procedura di sintesi abbia mostrato una falla. Il prodotto della reazione si doveva formare nel punto di incontro dei due gas reagenti, diventare un liquido e poi accumularsi in un recipiente separato, uscendo dall'ambiente di reazione. È pensabile, invece, che il liquido sia rimasto sulle pareti di vetro del reattore, subendo una reazione di fotodistruzione enantioselettiva, come quelle descritte in

precedenza, tale da permettere di ottenere i risultati descritti? Potrebbe essere una spiegazione plausibile, anche se non giustifica il fatto che nessuno sia stato in grado di riprodurre l'esperimento.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Bernstein, William J., Calvin, Melvin, Buchardt Ole. 1973. *Absolute asymmetric synthesis. III. Hindered rotation about aryl-ethylene bonds in the excited states of diaryl ethylenes. Structural effects on the asymmetric synthesis of 2- and 4-substituted hexahelicenes.* «Journal of American Chemical Society», 95, 527-532.
- Betti, Mario, Lucchi, Elio 1938. *Ricerche sulla catalisi asimmetrica. Sintesi asimmetrica assoluta*, «Atti del X Congresso Internazionale di Chimica», 2, 112-116. La comunicazione al congresso è stata ripubblicata come appendice B ad un articolo di Rosini, Goffredo 2003. *In margine al conferimento della Laurea ad honorem a Ryoji Noyori: un'escursione nel passato della chimica bolognese sulle orme di Mario Betti ed Elio Lucchi*, «Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Memorie di Scienze Fisiche e Naturali», 23(I), 99-133.
- Betti, Mario, Lucchi, Elio 1942. *Ricerche sulla sintesi asimmetrica assoluta.* «Atti dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna», 9, 203-214.
- Boldt, Peter, Thielecke, Wilfried, Luthe Hilmar 1971. *Sind absolute asymmetrische Photosynthesen möglich?*, «Chemische Berichte» 104, 353-359.
- Citti, Alessandra, Trombetti, Agostino (a cura di) 2004. *Un ricordo ed un tributo al professor Maurizio Leone Padoa: atti della Giornata della memoria, 27 gennaio 2004.* Clueb, Bologna.
- D'Auria, Maurizio 2007. *Partendo da Giacomo Ciamician.* «CnS, La Chimica nella Scuola», 29, 99-102.
- D'Auria, Maurizio 2017. *Nascita della fotochimica in Italia.* Aracne, Roma.
- Di Trocchio, Federico 1993. *Le bugie della scienza.* Mondadori, Milano.
- Gaudiano, Aldo 2008. *Storia della chimica e della farmacia in Italia dalle più lontane origini ai primi anni del duemila*, Aracne, Roma.
- Kuhn, Werner, Braun E. 1929. *Photochemische Erzeugung optisch aktiver Stoffe.* «Naturwissenschaften», 17, 227-228.
- Le Bel, Joseph Achille 1874. *Sur les relations qui existent entre les formules atomiques des corps organiques et le pouvoir rotatoire de leurs dissolutions.* «Bulletin de la Société Chimique de Paris», 22, 337-347.
- Naso, Francesco 2017. *Mario Betti: a giant in the chemistry scenario of the twentieth century.* «Substantia», 1, 111-121.
- Padoa, Maurizio 1911. *Tentativo di sintesi asimmetrica con la luce polarizzata circolarmente*, «Gazzetta Chimica Italiana» 41(I), 469-472.
- Popa, Radu 1997. *A sequential scenario for the origin of biological chirality.* «Journal of Molecular Evolution», 44, 121-127.
- Sato, Itaru, Sugie, Rie, Matsueda, Yohei, Furumura, Yuri, Soai, Kenso 2004. *Asymmetric synthesis utilizing circularly polarized light mediated by the photoequilibrium of chiral olefins in conjunction with asymmetric autocatalysis.* «Angewandte Chemie International Edition», 43, 4490-4492.