



Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie di Scienze Fisiche e Naturali
121° (2003), Vol. XXVII, t. I, pp. 99-133

GOFFREDO ROSINI *

**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 ****

A Luciano Caglioti, mio Mentore

Il conferimento della *Laurea ad honorem* in Chimica Industriale dell'Alma Mater Studiorum-Università di Bologna a Ryoji Noyori, Premio Nobel 2001 per la Chimica con K. Barry Sharpless e W. Knowles, ha innescato una cascata di ricordi e di ricerche inducendomi ad una indagine sulle vicende di alcuni rappresentanti della scuola chimica bolognese che meritano attenzione e considerazione da parte dei contemporanei, sia per le loro realizzazioni scientifiche che per il contesto in cui hanno operato. Il presente scritto è rivolto ai Dottorandi in Scienze Chimiche e vuole essere un incitamento a conoscere alcune radici alle quali siamo legati.

I

L'annuncio della visita del Professor Ryoji Noyori alla nostra Facoltà mi ha portato indietro con i ricordi alle tante imprese legate al suo nome ed in particolare ad una sua rassegna del 1990, ove il neo-laureato Premio Nobel per la Chimica riassume le ricerche da lui condotte sulla alchilazione asimmetrica di aldeidi catalizzate dal (2*S*)-(-)-DAIB.¹ Nell'introduzione Noyori indicava chiaramente, con una nota, che il primo esempio di catalisi asimmetrica era apparso in letteratura per

* Coordinatore del Dottorato di Ricerche in Scienze Chimiche dell'Università di Bologna (XV°-XVII° Ciclo) - Dipartimento di Chimica Organica «A. Mangini» dell'Università, Viale del Risorgimento n. 4 - 40136 Bologna (Italia). E-mail: rosini@ms.fci.unibo.it

** Memoria presentata dal Socio Alessandro Ballio.

¹ DAIB [3-*eso*-(Dimetilammino)isoborneolo]. L'alchilazione asimmetrica veniva condotta con zinco dialchile sfruttando l'attivazione come nucleofilo che derivava dalla interazione del metallo con il chelante. Questa interazione infatti modificava la geometria dello zinco dialchile accentuando la nucleofilicità dell'achile e facilitando la reazione con le aldeidi che quindi avveniva con induzione asimmetrica elevata. Anche questo è stato un campo di ricerche di grande successo di Noyori.

merito di Mario Betti e Elio Lucchi² e pubblicato nel 1940 sul Bollettino Scientifico della Facoltà di Chimica Industriale dell'Università di Bologna.

Per uno come me che è nato nel 1940 e che da svariati anni vive ed opera nella suddetta Facoltà, questa citazione suscitò emozione vedendo in esso anche un riconoscimento dei meriti dei nostri Autori. Da anni non sono immune al fascino che la sintesi asimmetrica, o comunque la produzione di sostanze enantiomericamente pure, esercita sui chimici sintetici ed ho seguito le appassionanti realizzazioni degli ultimi decenni in questo campo.

Fra i dediti alla ricerca scientifica il riconoscimento della paternità di un'idea nuova è ambitissimo, specie poi se si tratta di un'idea che ha marcato la storia ed è diventata progenitrice di una delle imprese più entusiasmanti della chimica. Anche se Mario Betti ed Elio Lucchi non erano docenti della Facoltà di Chimica Industriale appartenevano pur sempre all'*Alma Mater Studiorum*, all'Università di Bologna, e nel lontano 1940 avevano pubblicato sul Bollettino Scientifico della nostra Facoltà.

Questo fatto, in verità, mi lasciò perplesso. Come aveva fatto Noyori, in Giappone, a conoscere il lavoro di Betti e Lucchi, scritto in italiano e pubblicato su una rivista che ha visto alti e bassi ma non ha mai brillato per diffusione? E poi, come mai Betti e Lucchi avevano affidato i risultati di una ricerca da pionieri alle pagine di un giornale di Facoltà, come onestamente indicava la sua denominazione?

Alla prima domanda rispose la stessa citazione di Noyori che faceva seguire agli estremi della pubblicazione originale il volume e la colonna del *Chemical Abstract* che, in inglese e succintamente, riportava il succo del lavoro, oltre al titolo, al nome degli Autori, agli estremi della letteratura originale. Quindi, era verosimile che Noyori avesse appreso la notizia dell'impresa di Betti e Lucchi dal *Chemical Abstract*.³ Ciò non sorprende, anzi, ché fino a pochi anni fa la consultazione del *Chemical Abstract* per un chimico serio era d'obbligo, prima, durante e dopo una ricerca. È stato facile soddisfare la curiosità di conoscere come Noyori avesse appreso del lavoro di Betti e Lucchi, ed in che termini:

Asymmetrical catalysis. Asymmetry induced by means of Grignard's reagent. Mario Betti and Elio Lucchi. *Boll. sci. facoltà chim. ind., Bologna*, 1940, No. 1-2, 2-5; cf. *C.A.* 33, 7273¹. - The synthesis of compds contg. an asym. C atom by means of Grignard's reagent is described. Dimethylbornylamine (I) is prepd. in satisfactory yields by heating for 5 hrs at 220-30° HCO₂NH₄ with camphor in a sealed tube, using small amts. of the reagents, and treating the bornylamine formed with alc. MeI in the presence of NaOH. The reaction product from 12 g. I, 1.60 g. dry Mg filings and 9.45 g. MeI on condensation with BzH in dry benzene and

² M. Betti, E. Lucchi, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, 1/2, 2 (1940). *Chem. Abstr.*, 34, 2354 (1940).

³ È questa una magnifica istituzione che ha visto generazioni di chimici consultare i suoi volumi, arrampicarsi su scale non sempre sicure con l'entusiasmo delle grandi speranze e beccando, frequentemente, atroci delusioni quando si trovava che ciò che si stava cercando di fare altri lo avevano già realizzato e forse anche più brillantemente.



M. Beth

subsequent hydrolysis with dil. HCl gives 6 g. PhCH(OH)Me, b. 205°, which is optically active, 0.30°, and 24 hrs 0.18°. The same compd. is obtained by condensing the reaction product from PhBr, Mg and **I** with AcH. The optical rotation of this compd. is 1.33°, and 0.33° after 24 hrs. Dora Stern (*C.A.*, 34, (1940) 2354*).

Questo il messaggio integrale verosimilmente pervenuto a Noyori grazie al *Chemical Abstract*.

II

Il pomeriggio del 20 Settembre scorso (2002) l'Aula 5 della Facoltà di Chimica Industriale dell'Università di Bologna, adornata di piante disposte a simulare il gusto giapponese, si è riempita di docenti e studenti pronti a partecipare alla cerimonia del conferimento della *Laurea ad honorem* in Chimica Industriale al Prof. Ryoji Noyori. Con il cerimoniale classico è stato annunciato l'ingresso di una rappresentanza del corpo docente e delle autorità della Facoltà, quindi i componenti il Senato Accademico, tutti in toga, che si sono disposti all'ala destra e sinistra dell'aula. Tutti abbiamo atteso in piedi l'ingresso del corteo rettorale costituito dal Magnifico Rettore Prof. Pier Ugo Calzolari, il Preside della Facoltà Prof. Agostino Trombetti, il proponente la Laurea ad honorem Prof. Alfredo Marco Ricci ed infine il Prof. R. Noyori.

Seduti!

La cerimonia ha avuto inizio con una introduzione del Magnifico, quindi il Preside ha letto la delibera della Facoltà ed il Prof. Ricci ha delineato i meriti del Prof. Noyori. La cerimonia ha trovato il suo apice con il conferimento della laurea e l'attestato. Foto e flash, quindi il Prof. Noyori, neo laureato in Chimica Industriale, ha tenuto la sua lezione in inglese, dopo aver pronunciato apprezzamento e ringraziamento per l'ambito riconoscimento. Dopo una introduzione ad illustrare il concetto di chiralità con toni da divulgazione scientifica, adatti alla circostanza presupponendo un pubblico di varia formazione, si è addentrato sul tema centrale del suo intervento dal titolo: *Catalisi asimmetrica: Scienza ed Opportunità*. Qui preferisco affidarmi alla traduzione in italiano del testo del suo intervento, fatto in un inglese di perfetta comprensibilità.

«... Tuttavia, la sintesi chimica selettiva indirizzata verso le molecole sinistrorse o destrorse, nota come sintesi asimmetrica, per un lungo periodo ha incontrato enormi difficoltà nel realizzarsi. Nel 1851, Louis Pasteur dichiarò che “*La dissimmetria segna l'unico ben distinto confine tra la chimica biologica e non biologica. Le forze fisiche e chimiche di tipo simmetrico non possono generare dissimmetria molecolare*”. Considerando questa asserzione in un contesto strettamente scientifico, essa non corrisponde a verità. Tuttavia questo concetto rimase valido, perlomeno da un punto di vista pratico, fino a 20 anni fa. L'accesso a composti enantiomericamente puri ha infatti fatto assegnamento per lunghi anni sulla biotecnologia utilizzando microorganismi che contengono enzimi. Dal momento che i metodi di tipo biologico consentono l'accesso soltanto ad un limitato numero di classi di sostanze, lo sviluppo di una efficiente sintesi asimmetrica concepita in laboratorio da applicare in maniera estensiva, si è rivelato necessario.

Il nostro metodo fa uso di un catalizzatore molecolare chirale consistente in un elemento metallico a cui sono legati uno o più leganti chirali. Il sito metallico attivo genera una reattività di tipo catalitico, accelerando in maniera ripetitiva la reazione, mentre il legante chirale presente controlla la stereoselettività in senso assoluto. In questa situazione, è necessario ottenere un'elevata efficienza sintetica ed una sufficiente velocità di reazione. Inoltre è soprattutto il grado di enantioselettività, variabile da 50:50 (per reazioni non selettive) a 100:0 (nel caso di reazioni perfettamente selettive) che deve risultare soddisfacente.

Questo principio generale della catalisi asimmetrica, oggi ampiamente praticato nei laboratori di ricerca ed utilizzato in ambito industriale, fu scoperto nel 1966 nel periodo in cui io svolgevo la mia attività di ricerca presso l'Università di Kyoto con il Prof. Hitosi Nozaki ...».

(R. Noyori. Bologna 20 Settembre 2002).

Quindi ha continuato parlando delle ciclopropanazioni enantioselettive, ecc.

Il neo laureato ha ricordato doverosamente il suo Maestro, Nozaki, ed ha legato al suo nome l'affermarsi della catalisi asimmetrica con lavori che risalgono al 1966.⁴

La cerimonia finì.

III

Nella mia memoria frullava il ricordo che lo stesso Noyori nel 1990 aveva indicato la priorità del lavoro di Betti e Lucchi ed io avevo conosciuto questo precedente proprio tramite lui, la sua rassegna e la citazione che aveva fatto.⁵ Tutto ciò mi aveva lasciato immaginare un possibile richiamo di quell'opera italiana in una occasione così propizia. Nel 1990, quando riconobbe nel lavoro di Betti e Lucchi il primo *tentativo* di sintesi asimmetrica catalitica effettuato in maniera consapevole e dichiarata, Noyori era nel pieno delle sue splendide realizzazioni nella sintesi asimmetrica. La documentazione delle origini e del contesto in cui si opera è doverosa per un ricercatore. Il passare del tempo porta alle semplificazioni, alla concretezza, alla massima considerazione dei risultati più attuali e più brillanti, specie se si identificano con la propria ricerca. Le origini diventano distanti, cose più recenti sono accadute e meritano il proscenio. Indubbiamente il silenzio di Noyori su quel lavoro, nella sua conferenza, andava attribuito alla mancanza di tempo, forse anche alla mancanza di quelle opportunità che si creano incontrandosi e stabilendo un minimo di contatti interpersonali. A chi era presente restava il piacere di avere conosciuto, se già non lo conosceva, uno scienziato insigne, un chimico straordinario, il padre di molteplici realizzazioni su cui oggi poggiano grandi produzioni industriali di *fine chemicals*. C'è da rallegrarsene personalmente.

Tuttavia, questi fatti e quei ricordi avevano accresciuto la mia curiosità di conoscere nei dettagli la pubblicazione di Betti e Lucchi e cercare di rispondere ad

⁴ H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 5239 (1966).

⁵ R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, «Enantioselective addition of diorganozincs to aldehydes catalyzed by β -aminoalcohols», *J. Organometall. Chem.*, 382, 19 (1990).

un'altra domanda che diventava sempre più insistente: altri, oltre Noyori, avevano conosciuto il lavoro dei due Autori italiani? Quali le ricerche che i Nostri fecero seguire a quelle citate da Noyori? Pur avendo frequentato assiduamente la letteratura chimica non avevo percepito o avuto occasione di rilevare una diffusa attenzione per l'attività pionieristica dei nostri Autori e non avevo avuto la ventura di conoscere altri riferimenti a lavori successivi. Corrispondeva a verità questa mia percezione o era solo una sensazione? Avevo desiderio di sapere quale contributo Betti e Lucchi avevano dato alla grande impresa del realizzare la sintesi asimmetrica in condizioni catalitiche.

Passando in Biblioteca ho chiesto l'annata 1940 del *Bollettino Scientifico della Facoltà di Chimica Industriale*. Dopo pochi minuti avevo il volume giusto, con sotto gli occhi la nota originale di Betti e Lucchi.

Fuori testo, nell'appendice A, l'articolo riportato integralmente per entrare pienamente nella vicenda.

L'introduzione è molto bella, in un italiano lineare, semplice ed efficace, e sembra evocata dalle parole di Noyori già citate. C'è la sfida a tentare di simulare la Natura nel realizzare trasformazioni asimmetriche⁶ fino ad allora dominio esclusivo dei microrganismi e degli enzimi.⁷ L'intento originale degli Autori era quindi incentrato nel generare un intorno chirale non racemico su un composto organometallico, per coordinazione del centro metallico con un agente complessante aprotico chirale.

⁶ È utile richiamare alcune date: la scoperta dell'attività ottica è dovuta a J.B. Biot e risale al 1815. Il concetto di catalizzatore è stato presentato da Berzelius nel 1835. La prima separazione di un racemato è stata effettuata da Pasteur nel 1848 e lo stesso scienziato effettuò la prima separazione di diastereoisomeri nel 1853. Nel 1858 sempre Louis Pasteur realizzò la separazione di un racemato per fermentazione. A mio avviso è sbalorditivo che tutto sia avvenuto in assenza di una conoscenza consolidata della struttura dell'atomo di carbonio: si è dovuti giungere al 1874 per la definizione della stereochimica dell'atomo di carbonio tetraedrico fatta da van't Hoff e Le Bel. Jacobus Henricus van't Hoff è stato il primo chimico cui sia stato conferito il Premio Nobel (1901). A J.H. van't Hoff si è ispirata la grande scuola di stereochimica olandese (E.W. Meijer, *Ang. Chem. Int. Ed.*, 40, 3783 (2001)). A cento anni di distanza il Nobel a Noyori, Sharpless e Knowles celebra le realizzazioni nel campo della sintesi asimmetrica cui hanno contribuito meritevolmente tanti altri autori di grande merito e prestigio.

⁷ «I prodotti essenziali della vita sono asimmetrici e posseggono una asimmetria tale che essi non sono sovrapponibili con la loro immagine ..., questo fatto stabilisce l'unica linea di demarcazione ben definita che attualmente può essere tracciata tra la chimica della materia morta e la chimica della materia vivente» (Louis Pasteur, 1822-1895). Ed ancora: «L'Universo è dissimmetrico; per cui se l'insieme dei corpi che compongono il sistema solare venisse posto davanti ad uno specchio che si muove conformemente con i loro movimenti individuali, l'immagine che apparirebbe nello specchio non sarebbe sovrapponibile a quella reale ... La vita è dominata da azioni dissimmetriche. Uno può immaginare che tutte le specie viventi, nella loro struttura, nelle loro forme esterne, siano primordialmente funzioni di una dissimmetria cosmica» (Louis Pasteur, 1822-1895).

IV

La presentazione del principio e del progetto è molto chiara e ben posta come anche l'idea ispiratrice, ma alcuni aspetti lasciano perplessi un lettore attento e consapevole di oggi, ma forse anche di allora. La prima fase del lavoro consistette nel preparare la dimetilbornilammina, una ammina dotata di chiralità che veniva utilizzata poi per indurre asimmetria nel carbinolo ottenuto per reazione tra un reattivo di Grignard ed un'aldeide adeguata. Ebbene, con i mezzi di allora non fu un'impresa semplice ottenere la bornilammina da sottoporre a bismetilazione all'azoto. Una volta riusciti a disporne in quantità sufficiente partendo dalla canfora non si dice però quale stereoisomero esso fosse, l'*endo* o l'*eso*, oppure la miscela dei due e in che proporzioni. Tuttavia ancora più strano è il fatto che, volendo usare questa sostanza come induttore di chiralità e disponendo di un polarimetro, non si fosse provveduto a fornire alcun dato sulla sua attività ottica. Gli Autori riportano il procedimento seguito per la preparazione e la letteratura originale. In essa è indicata l'attività ottica della bornilammina quindi è verosimile che gli Autori abbiano trovato la bornilammina da loro ottenuta dotata della stessa attività ottica riportata nella letteratura che citano. Ma un simile comportamento resta alquanto inconsueto. Difficilmente si evita di evidenziare l'affidabilità e le caratteristiche di un composto dal quale poi deve dipendere l'efficacia della reazione che si vuole effettuare per convalidare un'ipotesi importante. Resta la convinzione che la dimetilbornilammina fosse una miscela di isomeri *eso* ed *endo*, quindi non una sola sostanza ma due.

Tutto il progetto del lavoro si basa sulla capacità chelante del gruppo amminico terziario nei confronti del magnesio del reattivo di Grignard. È verosimile che i termini usati nel presentare l'ipotesi di lavoro risentisse delle credenze in voga a quel tempo. È pur sempre abbastanza sorprendente leggere di una reazione di un composto carbonilico con un reattivo di Grignard che, utilizzando come solvente una ammina terziaria, procedesse così efficientemente. Generare poi un reattivo di Grignard con ioduro di metile in presenza di un'ammina terziaria avrebbe dovuto comportare la formazione del corrispondente sale di ammonio quaternario più che di un reattivo di Grignard chelato.

Oggi sappiamo che una trasformazione del tipo descritto non ha avuto diffusione, e non rientra tra le normali pratiche di un laboratorio di sintesi organica. Tuttavia, ciò che maggiormente sorprende è il fatto che l'esito positivo, la prova del successo, sia stata affidata solo ed esclusivamente ad un valore di rotazione del piano della luce polarizzata, numericamente esiguo, senza alcuna specificazione della lunghezza d'onda della radiazione usata, ma anche tacendo circa il grado di purezza del campione che avrebbe potuto contenere una *impurezza otticamente attiva*, la reale responsabile dell'esigua rotazione letta e riportata. Una evenienza del genere appare realistica, visto che si era fatto uso di una sostanza chirale non racema addirittura come solvente ed in condizioni certamente non blande.

È da ritenere che in quegli anni gli addetti ai lavori fossero ben consapevoli dell'importanza della sintesi asimmetrica ed ancor più della catalisi nella sintesi asimmetrica. Dico gli addetti ai lavori, perché chi percepiva il concetto di asimmetria, chi aveva chiara l'asimmetria delle molecole di origine naturale, chi osservava ammirato la selettività degli enzimi, possedeva la sensibilità necessaria per assaporare il fascino di una tale sfida posta al chimico di sintesi. Molti altri, seppur chimici, potevano ignorarla o considerare troppo ambizioso il tentare. Si era agli albori, scarse erano le realizzazioni significative apparse in letteratura, ma chiara era l'importanza dell'impresa.

È difficile immaginare che Betti e Lucchi non avessero preferito affidare le loro ricerche ad un giornale più «quotato» di quanto non fosse il *Bollettino Scientifico della Facoltà di Chimica Industriale* dell'Università di Bologna.⁸ Perché non *La Gazzetta Chimica Italiana*, un giornale rispettato quanto altri legati a Società Chimiche nazionali? Perché questo pubblicare, senza diffondere, i risultati della loro ricerca in un settore d'avanguardia? In assenza di una attività di servizio alla comunità dei Chimici quale quella legata al *Chemical Abstract* della Società Chimica Americana, non ci sarebbe stata divulgazione di quanto realizzato dagli Autori italiani.

V

Una magnifica rassegna di Noyori e Kitamura apparsa sull'*Angew. Chem.* nel 1991,⁹ ossia solo un anno dopo la *review* sul *J. Organomet. Chem.* del 1990, fornisce nuove informazioni. Si legge direttamente nel testo, e non più in una nota:

«The curtain on enantioselective alkylation of aldehydes was raised in 1940 by *Betti* and *Lucchi* who claimed the first successful use of Grignard reagents and a chiral tertiary amine.⁽²⁾ The Bologna chemists reported that the reaction of benzaldehyde and methylmagnesium iodide in the presence of N,N-dimethylbornylamine gave, in 73% yield, 1-phenylethanol showing an optical rotation of 0.30°. However, two years later Tarbell and Paulson,⁽¹⁰⁾ who were unable to reproduce this result, concluded that the optically active alcohol had not been produced although a neutral optically active impurity was formed by the reac-

⁸ In vero a quei tempi la divulgazione scientifica aveva percorsi accidentati e complessi dovuti specialmente all'ostacolo della lingua e alla lentezza delle comunicazioni. Il fenomeno si accentuò immediatamente prima, durante e dopo la seconda guerra mondiale e non fu un fatto esclusivamente italiano. Può essere significativo che nel 1954 Egberg Havinga (1909-1988) dell'Università di Leyden, il continuatore della scuola di van't Hoff, ritenesse necessario, per una pubblicazione efficace, raccogliere in una nota tutti i contributi di autori olandesi apparsi su giornali locali in lingua olandese sul tema della formazione spontanea delle sostanze otticamente attive (E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta*, 13, 171 (1954)).

⁹ R. Noyori, M. Kitamura, «Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication, and Amplification», *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30, 49 (1991).

¹⁰ D.S. Tarbell, M.C. Paulson, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 2842 (1942).

tion. The original concept remained valid, however: certain chiral complexing agents are able to effect enantioselective addition of organometallic compounds to aldehydes».

(*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30, 49 (1991)).

Subito dopo:

«Cohen and Wright⁽¹¹⁾ reported in 1953 that the reaction of ethyl 2-oxo-2-phenylacetate with 1.6 equivalents of ethylmagnesium chloride and (2*R*,3*R*)-dimethoxybutane in benzene yielded ethyl 2-hydroxybutanoate in 5% ee and in 37% yield».

La frase iniziale costituisce un grande riconoscimento. Al contrario, è deludente l'apprendere della non riproducibilità dei risultati riscontrata da Tarbell e Paulson. La lettura del loro articolo sul *J. Am. Chem. Soc.* giustificava le perplessità che l'articolo di Betti e Lucchi aveva generato in me. Questi Autori riportavano i loro risultati con estrema chiarezza rivelando una certa perseveranza nel cercare di riprodurre i risultati dei colleghi italiani.

L'articolo inizia:

«In a recent article,⁽²⁾ it was reported that the Grignard reaction between methylmagnesium iodide and benzaldehyde in dimethylbornylamine as solvent gave optically active methylphenylcarbinol. The same result was obtained using phenylmagnesium bromide and acetaldehyde. This reaction interested us as an example of a new type of asymmetric synthesis, and it suggested the possibility of obtaining optically active secondary and tertiary alcohols by a synthetic method».

(*J. Am. Chem. Soc.*, 64, 2842 (1942)).

Dopo una tale introduzione però:

«We have been unable, however, to obtain optically active carbinols by this reaction under a variety of conditions, using dimethylbornylamine, *d*-methyl *s*-butyl ether, or methyl menthyl ether as solvent for a Grignard reaction».

E qui i dubbi e le perplessità vengono sciolti in maniera categorica:

«Attempts to duplicate the preparation of methylmagnesium iodide using dimethylbornylamine as a solvent, as reported by Betti and Lucchi,⁽²⁾ failed. In all cases the quaternary ammonium salt precipitated almost immediately and the magnesium remained unattacked even after days of standing in the reaction mixture. When methyl magnesium iodide was prepared in ethyl ether, the displaceable ether removed by heating with benzene, and dimethylbornylamine and benzaldehyde added, a poor yield of inactive methylphenylcarbinol was produced. A similar run, (one-tenth mole) in which benzene was omitted and the ether was removed by a water pump, yielded 4 g. of inactive carbinol and 1.4 g. of a heavy straw-colored oil, b.p. 200-210° (20 mm.), m.p. 60-62° after solidification. The oil gave an observed reading of +0.75° at 25° in a polarimeter (0.44 g. diluted to 10 cc. with ethyl alcohol, 1-dm. tube) ... In some runs, the methylphenylcarbinol obtained showed a slight positive rotation. That this was due to an optically active by-product from the dimethylbornylamine was shown by blank runs carried out as before, except that the benzaldehyde was omitted; a neutral substance, an amorphous, soft, white solid with a marked terpene-like odor, m.p. ca. 110-120°, was isolated. The small quantity obtained from a one-tenth molar blank run produced a reading of +2.39° (diluted to 10 cc. with ether, 1-dm. tube). The amount isolated was so small that identification was not attempted ...».

Più praticabile risultò agli Autori americani la via che utilizzava il fenilmagnesiobromuro e l'acetaldeide:

«Phenylmagnesium bromide was successfully prepared by heating a flask containing magnesium turnings, dimethylbornylamine and bromobenzene in an oil-bath at 130-140° for four hours, as described by Betti and Lucchi. This was treated with paraldehyde and heated to 110-120° for one hour; fair yields of methylphenylcarbinol (45-60%) were obtained. Optical activity was not consistently produced; in some runs a positive rotation (as high as +0.26°, 4g. dil. to 10 cc. with 50-50 alcohol-benzene, 1-dm. tube), in others, no rotation was observed. Since purification of the product appeared to eliminate the activity, it is believed that the by-product above caused the rotation ...».

L'articolo continua illustrando altri insuccessi, da loro stessi sofferti, usando eteri otticamente attivi come solventi.

Andiamo dunque all'articolo di Cohen e Wright¹¹ del 1953. Questi Autori canadesi hanno titolato l'articolo «Reactions of Grignard Reagents in Optically Active Solvents» e nell'introduzione, dopo aver citato precedenti insuccessi di Boyd, Walden e Kipping nell'ottenere sostanze otticamente attive da reagenti inattivi usando solventi otticamente attivi come mezzo di reazione, proseguono:

«In none of these instances is the optically active substrate thought to be associated with the inactive reagent to the extent that a coordinative solvent is associated with an organomagnesium compound. This latter favorable type of reagent was examined in 1940 by Betti and Lucchi.⁽²⁾ They reported the isolation of an optically active phenylmethylcarbinol from the reaction between a methyl iodide Grignard reagent and benzaldehyde, using *dextro*-bornyldimethylamine as the solvent. Similar results were reported for the reaction between phenylmagnesium bromide and acetaldehyde in the same solvent.

Tarbell and Paulson, in attempting to repeat this work, were unable to prepare a methyl iodide Grignard reagent directly in *dextro*-bornyldimethylamine. By first preparing the Grignard reagent in diethyl ether, and then displacing the ether under vacuum with bornyldimethylamine, they obtained a suspension of the Grignard reagent in the active amine. While an optically active substance could subsequently be isolated, it evidently involved the solvent, since it was produced whether or not benzaldehyde was added to the suspension. Tarbell and Paulson therefore concluded that an optically active carbinol had not been produced. They reported also that the identical Grignard reaction carried out in a partially resolved *sec*-butyl ether also produced inactive carbinols.

We have succeeded in the preparation of 2,3-dimethoxybutane, which we believe to be enantiomerically pure, by methylation with sodium hydride and dimethyl sulfate of the optically active 2,3-butandiol, $[\alpha] -13.09^\circ$, which was kindly furnished to us by the National Research Council of Canada. The specific rotation of our ether at 23° is $+3.72^\circ \pm 0.02^\circ$. Helkamp and Lucas have recently reported the preparation of this ether with the specific rotation $+3.37^\circ$.
(*J. Org. Chem.*, 18, 432 (1953)).

L'introduzione sopra riportata non solo fa riferimento all'attività pregressa ma mette anche in evidenza l'aspetto innovativo che aveva mosso Betti e Lucchi, ossia l'immaginare una interazione che trasferisce la chiralità del legante ad un centro metallico di un reagente che quindi modifica enantioselettivamente un substrato. Oltre a riconoscere agli Autori italiani l'originalità dell'ispirazione al di là dei risultati, ci fornisce la possibilità di percepire quanto sia stato grande il progresso rea-

¹¹ H.L. Cohen, G.F. Wright, *J. Org. Chem.*, 18, 432 (1953).

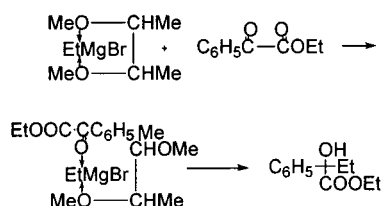
lizzato su queste tematiche nell'arco di 13 anni, dal 1940 al 1953. Progresso in termini di linguaggio, più che di risultati concreti, ma che riflette una crescente consapevolezza delle difficoltà dell'impresa e di quanto possa risultare ingannevole l'affidarsi esclusivamente ad una lettura al polarimetro per documentare un risultato positivo. In questo lavoro si usa il termine rotazione specifica e quindi lo si connota con quanto occorre, e si riporta anche l'errore sperimentale rilevato. Gli Autori verificano anche la purezza chimica e la purezza ottica del campione ottenuto a partire da una sostanza chirale ritenuta enantiomericamente pura. E viene precisato opportunamente:

«The higher rotation which we have obtained is not in itself a reliable criterion of higher purity, since rotation of this ether is strongly affected by solvent impurities. Thus the specific rotation of a 16.9% solution in benzene at 23° is -7.70°. We base our criterion of purity on a fractional crystallization at the freezing point of -84°. Each of our fractions comprising the whole sample gave rotations identical with the original. Our product is therefore chemically pure».

L'articolo di Cohen e Wright è molto interessante anche se è di difficile lettura. Si formulano varie congetture di interazioni tra magnesio, leganti e substrati, vengono invocati svariati equilibri, e si stabilisce la necessità di una doppia capacità chelante del legante per giungere ad un risultato apprezzabile:

«... Accordingly ethyl benzoylformate (IX) has been treated with a chloroethane Grignard reagent, in benzene-*dextro*-dimethoxybutane medium. The product, ethyl 2-hydroxy-2-phenylbutanoate (XI) obtained in 30% yield, has been hydrolyzed to the corresponding acid with specific *dextro* rotation of +1.18° ±0.03°. This represents asymmetric synthesis to the extent of about 5%. The 2-hydroxy-2-phenylbutanoic acid obtained by the comparable reaction with a bromoethane Grignard reagent shows a lower specific *dextro* rotation of +0.37° ±0.02°. This value is essentially the same when the reaction with a bromoethane Grignard reagent is carried out in pure *dextro*-2,3-dimethoxybutane.

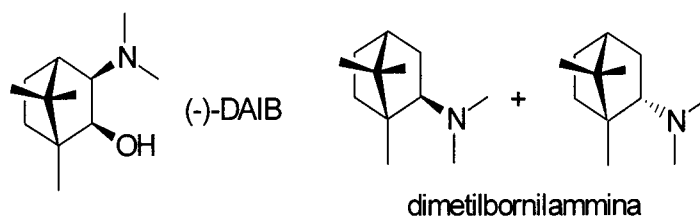
Since a single equivalent of the bifunctional ether is as effective in asymmetric synthesis as is a large excess, it must be acting as a coordination complex (VIII) with the organometallic compound rather than by interaction of the van der Waals type with ethyl benzoylformate. Since elements of asymmetry are absent in the organometallic compound as such, the presence of a Grignard reagent: dimethoxybutane: ethyl benzoylformate complex (X) is indicated.



Come si può vedere c'è stata una percepibile evoluzione anche nella maniera di rappresentare i concetti tramite formule. Dopo tredici anni dal lavoro degli Autori italiani si è pervenuti a questo risultato che si rivela come il primo riproducibile e non confutato, anche se certamente non si può dire esaltante. Il suo merito

è l'aver percepito la necessità di un *chelante con doppia capacità legante* che, in un gioco di equilibri, potesse interagire con il metallo di un reagente organometallico per associargli la sua chiralità lasciandogli una residua capacità coordinante da esercitare nei confronti del substrato in modo da poter realizzare un insieme dei tre componenti tale da portare a stati di transizione discriminanti le facce della funzione prochirale. La necessità di un legante chirale non racemo bidentato è stata poi messa in evidenza da Nozaki, Aratani e Toraya che effettuarono la sintesi asimmetrica di carbinoli utilizzando reattivi organometallici modificati dalla (-)-sparteina.¹²

Torniamo al lavoro di Noyori sulla alchilazione enantioselettiva delle aldeidi utilizzando il DAIB. Questa reazione enantioselettiva è fra i maggiori successi di Noyori. Essa funziona egregiamente sia con la benzaldeide, che serve sistematicamente da cavia, sia con altre aldeidi aromatiche ed alifatiche e genera alcoli secondari con eccessi enantiomerici molto elevati ($ee > 90\%$). Facciamo un confronto tra il tentativo di Betti e Lucchi ed il successo conseguito da Noyori. Entrambi adoperano le aldeidi come substrati; Betti e Lucchi hanno usato un reattivo di Grignard come reagente organometallico mentre Noyori ha usato gli zinco dialchili. Per quanto riguarda il legante Betti e Lucchi hanno usato la bornildimetilammina, Noyori il DAIB^{13,14} ossia il dimetilamminoisoborneolo.



I due leganti hanno la medesima origine strutturale, la canfora, ma mentre il primo è mono funzionale avendo solo il gruppo dimetilammino posizionato su un centro stereogenico, il DAIB è bifunzionale, ha il gruppo dimetilamminico ed un gruppo ossidrilico su due carboni stereogenici adiacenti, ossia due funzioni che possono cooperare nel complessare il metallo del reagente metallorganico. La necessità di una siffatta cooperazione era stata suggerita, anche se non esplicitamente, da Cohen e Wright e sarà quella che determinerà la formazione di forme

¹² H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, *Tetrahedron Lett.*, 4097 (1968). Successivamente R. Noyori ha contribuito a queste ricerche ed alla stesura di un articolo definitivo sull'argomento: H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya and R. Noyori, *Tetrahedron*, 27, 905 (1971).

¹³ L'accessibilità del (2*S*)-(-)-DAIB non è un'impresa banale. Recentemente un procedimento collaudato è apparso su *Organic Syntheses*: J.D. White, D.J. Wardrop, K.F. Sundermann, *Org. Synth.*, 79, 125 (2002); *Org. Synth.*, 79, 130 (2002).

¹⁴ Per un procedimento collaudato di utilizzazione del (2*S*)-(-)-DAIB nell'alchilazione della benzaldeide con dietilzinco, vedere: M. Kitamura, H. Oka, R. Noyori, *Org. Synth.*, 79, 139 (2002).

discrete di reagenti chirali anche in presenza di solventi apolari aprotici, come appunto avviene nella reazione di Noyori con il DAIB. Possiamo dire che Betti e Lucchi nel 1940 ci sono andati proprio molto vicini al successo.¹⁵

In una rassegna¹⁶ del 1996 si legge:

«... In 1940 Betty e Luchi reported the first enantioselective Grignard addition to aldehydes in the presence of chiral ligands. Thus, benzaldehyde and ethylmagnesium iodide were reacted in the presence of *N,N*-dimethylbornylamine to form phenylethanol. Although the reported selectivity was low and the results could not be reproduced, this type of “stereoinduction” with the aid of chiral ligands has been realized by many different groups since this preliminary report ...». (*Synthesis*, 793, 1996).

Nel testo si possono rilevare degli errori ameni ma si riconosce l'idea innovativa degli Autori italiani.

Vale sempre la pena qualificare i tempi di qualsiasi vicenda. Gli anni intercorsi fra i due articoli, quello di Betti e Lucchi e quello di Cohen e Wright, hanno visto la seconda Guerra Mondiale, la Guerra di Corea, accendersi la Guerra Fredda. Per quanto ci riguarda più direttamente: la fine del Fascismo, l'inizio della Ricostruzione, ecc. Vicende analoghe ha vissuto il Giappone ed il suo popolo. Là, nel 1966, il Prof. Nozaki ha dato inizio a quella attività di ricerca menzionata da Noyori, suo allievo, che ha generato una Scuola, fucina di straordinari successi. Oggi si possono realizzare tante reazioni per catalisi asimmetrica sviluppando i concetti base, ovviamente affinati e resi efficienti, che hanno costituito il germe di una enorme produzione scientifica sviluppata nei laboratori di tutto il mondo. Attualmente le sintesi asimmetriche catalitiche si rappresentano e si descrivono in termini di eccessi enantiomerici (ee), in termini di *produttività del catalizzatore* (TON, TurnOver Number al 100% della conversione: $\text{Sustrato}[\text{mol}]/\text{Catalizzatore}[\text{mol}]$), di *attività del catalizzatore* (TOF, TurnOver Frequency(h^{-1}) per la conversione di almeno il 95% del substrato), di *Volume-Tempo-Resa* (STY espresso in Litri/grammi/giorni), di tollerabilità di altri gruppi funzionali, di recupero di catalizzatore, di ancoraggio dei leganti a matrici polimeriche solubili o insolubili, ecc. Si è giunti ad evidenziare la non linearità di alcune catalisi asimmetriche ed anche fenomeni di autocatalisi, che lasciano sbalorditi per i risultati conseguiti anche se in pochi casi specifici.^{17,18}

¹⁵ In un affascinante articolo dal titolo «Discoveries missed, discoveries made: Creativity, Influence, and Fame in Chemistry» (*Tetrahedron Perspective N. 1 – Tetrahedron*, 48, 3 (1992)). Jerome A. Berson ha raccontato le basi storiche di alcune scoperte di grande risonanza ed importanza per la chimica organica, quali la sintesi dienica e le regole di conservazione della simmetria degli orbitali. È molto interessante conoscere quanti sono stati prossimi alla scoperta e non hanno saputo vedere. Ritengo che questo sia un articolo molto formativo.

¹⁶ A. Studer, «Amino Acids and Their Derivatives as Stoichiometric Auxiliaries in Asymmetric Synthesis», *Synthesis*, 793 (1996).

¹⁷ G. Rosini, *La Chim. e l'Ind. (Milano)*, 81, 231 (1999) e riferimenti qui indicati. Anche gli studi sulla autocatalisi asimmetrica sono stati ispirati dalle ricerche condotte da Mario Betti all'inizio del secolo ventesimo (H. Wynberg, *J. Macromol. Sci.-Chem.*, A26, 1033 (1989)). Per una ras-

Quella che era una prerogativa degli enzimi e dei sistemi viventi, è stata estesa a molecole molto più semplici utilizzando leganti e metalli di coordinazione associati a forme reattive. Un eccesso enantiomerico del 98% non fa più notizia se non è accompagnato da qualche altro vantaggio concreto.

E sono trascorsi 62 anni dal lavoro di Betti e Lucchi del 1940. Può sembrare che Betti e Lucchi abbiano prodotto solo fantasie, congetture, tanto era labile il risultato concreto della loro ricerca. Forse hanno accondisceso alle apparenze, indubbiamente non c'è stata una rigorosa disamina dei risultati e della loro veridicità. Molto probabilmente sono stati felici di essere abbagliati da quei flebili segnali di rotazione. Pensiamo però anche ai tempi in cui vivevano ed ai mezzi disponibili per indagini così raffinate! Pensiamo ai metodi di purificazione di allora, alle analisi strutturali possibili, alle condizioni di lavoro e di comunicazione che caratterizzavano quei tempi in Italia ma anche altrove, e forse si può comprendere, si possono scusare quelle ingenuità.

Resta, apprezzata e riconosciuta, la percezione del problema, l'intuizione, l'aver progettato una ricerca per verificarne la validità. I due Autori italiani hanno lavorato benissimo di fantasia e d'immaginazione, sono stati carenti nell'attuazione del progetto e nella verifica dei risultati. Loro hanno comunque dato il là a questo campo di ricerche. Il pudore, derivante dalla consapevolezza di quanto fossero misere le prove raccolte a documentare i loro risultati, li ha forse consigliati a pubblicare sul *Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna*. Il *Chemical Abstract* ha però provveduto a fare il resto¹⁹ in un tempo in cui il *Chemical Abstract* era uno straordinario canale di diffusione e di comunicazione per la comunità chimica internazionale.

VI

Mario Betti, chimico organico di sintesi di apprezzate qualità, aveva grande dimestichezza con la sintesi di molecole chirali, un argomento che aveva coltivato fin dal 1901 quando sintetizzò la cosiddetta «ammina di Betti», ossia il β -naftol fenilamminometano, una molecola chirale che risolse in enantiomeri usando l'acido tartarico come mezzo risolvente.²⁰ Questo composto bifunzionale, un amminoalcol con un ossidrilico fenolico, fu usato per risolvere a sua volta svariati composti racemi.

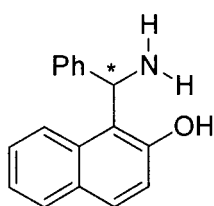
segna scientifica completa su questo argomento: K. Soai, T. Shibata, *Asymmetric Amplification and Autocatalysis*, in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima Edt., Second Edition, Wiley-VCH, Inc., 2000 Cap. 9, pg 699. Questo libro monografico costituisce una miniera di conoscenze sullo stato dell'arte dei vari tipi di reazioni che attualmente possono essere condotte in condizioni di catalisi asimmetrica. Tutto fa pensare che presto sarà ... superato.

¹⁸ Per una rassegna aggiornata ed esauriente sull'alchilazione asimmetrica con zinco dialchili, vedi: Lin Pu, Hong-Bin Yu, *Chem. Rev.*, 101, 757 (2001).

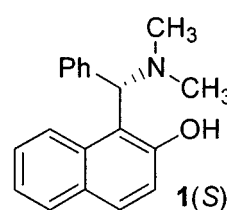
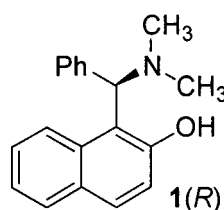
¹⁹ L'essere recensito dal *Chemical Abstract* è sempre stato un titolo di merito e di valore per ogni rivista o giornale di chimica.

²⁰ M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.*, 31, 385 (1901); *ibid.*, 36, 392 (1906).

Per valutare a pieno questa sintesi va ricordato che l'articolo originale suscitò l'interesse dei chimici organici del tempo a tal punto da comportare l'invito a pubblicare nel 1929 il protocollo di sintesi sull'*Organic Syntheses*,²¹ una collana nata nel 1920 il cui ruolo, valore e prestigio per un chimico non può essere ignorato. Editor-in-chief del volume era James Bryant Conant e l'anno prima Roger Adams. «Chekers» del protocollo furono C.S. Marvel e G.S. Hiers. Per quanto mi risulta Mario Betti è stato il primo chimico italiano che abbia ricevuto l'invito a pubblicare su tale collezione. Gli Autori italiani sull'*Org. Syntheses* sono una dozzina.

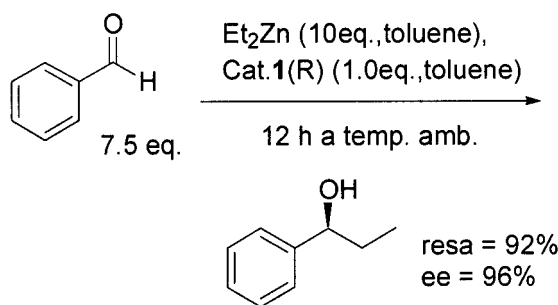


"ammina di Betti"



i catalizzatori di F. Naso e collaboratori

L'aspetto più interessante è nel fatto che i lavori di Mario Betti su questo argomento sono stati ripresi recentemente da Francesco Naso^{22,23} e collaboratori dell'Università di Bari. Con il lodevole e dichiarato intento di riportare l'attenzione dei più sugli studi pionieristici della scuola bolognese, questi Autori hanno preparato ed utilizzato alcuni derivati enantiomericamente puri dell'«ammina di Betti», ed hanno realizzato con essi il progetto di Mario Betti a distanza di circa sessanta anni: l'alchilazione catalitica enantioselectiva di arilaldeidi. Gli eccessi enantiomerici rilevati in reazioni effettuate con dietilzinco sono molto soddisfacenti (>96%) come anche le rese (70-96%).

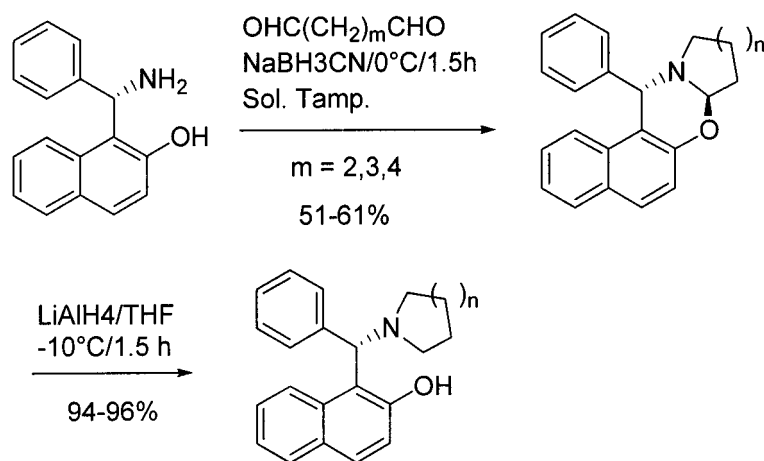


²¹ M. Betti, *Organic Synth.*, 9, 60 (1929); CV 1, 381.

²² F. Naso et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 3667 (1998); *Tetrahedron*, 55, 14685 (1999).

²³ In una nota del primo articolo di Francesco Naso e collaboratori vengono succintamente riportati gli studi che fanno di M. Betti «a pioneer of asymmetric synthesis» che qui vengono considerati in altro contesto e maggiore dettaglio.

È bello soffermarsi su questa ricerca e collocarla nel contesto storico. Ne discende che tramite l'intelligente applicazione dei risultati dello studio compiuto da Mario Betti giovane, ad appena 4 anni dalla laurea e agli inizi del secolo scorso (1901), Francesco Naso e collaboratori hanno saputo realizzare nel 1999, con grande efficienza, il progetto delineato da Mario Betti nel 1940 per attuare la catalisi nella sintesi asimmetrica. C'è fascino in questa vicenda. Ma c'è dell'altro. Proprio mentre davvo corpo a queste riflessioni è apparsa una comunicazione da parte di Autori cinesi²⁴ riguardante un nuovo approccio alla preparazione di derivati enantiomericamente puri dell'ammina di Betti ed i lusinghieri risultati (rese = 93-96%, ee = 73-99%), conseguiti con questi catalizzatori, nella alchilazione asimmetrica di aldeidi aromatiche con dietilzinco in toluene.



Altri lavori molto interessanti sono comparsi in letteratura su argomenti molto vicini.²⁵

VII

Torniamo a quell'estratto del *Chemical Abstract* citato da Noyori e che riferiva del lavoro di Betti e Lucchi. In esso c'è anche un riferimento ad un altro *Abstract*, e precisamente il C.A. 1939, 7273¹, che richiama una comunicazione dei nostri Autori al X° Congresso Internazionale di Chimica tenutosi a Roma nel 1938 ed indica gli estremi della comunicazione sugli Atti del Congresso. Anche in questo caso vale la pena riportare integralmente la voce del C.A.:

²⁴ J. Lu, X. Xu, C. Wang, J. He, Y. Hu, H. Hu, *Tetrahedron Lett.*, 43, 8367 (2002).

²⁵ (a) S. Vyskočil, S. Jaracz, M. Smrčina, M. Šticha, V. Hanuš, M. Polašek, P. Kočovský, *J. Org. Chem.*, 63, 7727 (1998). (b) G. Palmieri, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11, 3361 (2000).

Asymmetric catalysis: absolute asymmetric synthesis. Mario Betti and Elio Lucchi. *Atti X° Congr. intern. chim.* 2, 112-16 (1938).- Expts. on abs. asym. synthesis with gases: $\text{CH}_2:\text{CHMe} + \text{Cl}_2 = \text{CH}_2\text{ClCHClMe}$; $\text{MeCH}:\text{CHMe} + \text{HCl} = \text{MeCHClCH}_2\text{Me}$; $\text{CH}_2:\text{CHCH}:\text{CH}_2 + 2\text{Cl}_2 = \text{CH}_2\text{ClCHClCHClCH}_2\text{Cl}$, etc., led to optically active products, *d*-rotatory with *d*-light, *l*-rotatory with *l*-light, and inactive with linearly polarized light. The rotations noted were small, not exceeding $0.04\text{-}0.05^\circ$ with tubes 100 mm. long.

A.H. Krappe (*C.A.* 33 (1939), 7273¹).

Il termine *sintesi asimmetrica assoluta* è usato per indicare la generazione di prodotti otticamente attivi senza l'uso di alcun altro reagente chimico chirale e pertanto è riferito a quei processi che si basano su forze fisiche chirali, quali la luce polarizzata ellitticamente o circolarmente. I tentativi di indurre asimmetria tramite mezzi fisici risalgono ai tempi di Pasteur²⁶ e sono stati numerosi. Le Bell nel 1874 fu il primo ad ipotizzare la possibilità di utilizzare la luce polarizzata circolarmente per indurre asimmetria nella sintesi di molecole e questa possibilità fu resa più esplicita da van't Hoff²⁷ nel 1894 e la scoperta del dicroismo circolare isotropico (CD) da parte di Cotton²⁸ fu subito visto come corollario. Lo stesso Cotton²⁹ aveva effettuato un tentativo di fotolisi enantiodifferenziante su una soluzione alcalina di tartrato di rame con luce polarizzata circolarmente. Questo tentativo non ebbe successo, non fu osservata alcuna enantiodifferenziazione e l'esito negativo fu attribuito³⁰ alla insufficiente energia dei fotoni utilizzati.³¹

Per saperne di più sul contributo di Betti e Lucchi sono tornato in Biblioteca ed ho chiesto se avevamo gli Atti del X° Congresso Internazionale di Chimica del 1938.

Dopo poco, mi sono stati scodellati ben cinque volumi di Atti che alla prima sommaria visione mi hanno fatto immergere in quei tempi. Uno sciame di sensazioni mi hanno distratto e coinvolto. Immagini del tempo, nomi illustri, celebrità, cerimonie, ed una panoramica della chimica di allora, una panoramica internazionale, con la presenza di ben 29 delegazioni dei vari paesi. Tema centrale del Congresso «La Chimica al servizio dell'Uomo». Americani, inglesi, francesi, tedeschi, polacchi, olandesi ed altri ed altri si incontrarono a Roma dal 15 al 21 Maggio del

²⁶ L. Pasteur, *Rev. Scientifique*, 7, 3 (1884).

²⁷ J.H. van't Hoff, «Lagerung der Atome im Raume», Braunschweig, 1894.

²⁸ A. Cotton, *C.R. Hebd. Seanc. Acad. Sci., Paris*, 120, 989; 1044 (1895).

²⁹ A. Cotton, *Ann. Chim. Phys.*, 8, 347 (1896).

³⁰ A. Byk, *Z. Phys. Chem.*, 49, 641 (1904).

³¹ Risulta ovvio che in condizioni ottimali per ogni esperimento di questo genere, la forza fisica chirale debba essere indispensabile per far procedere la reazione esaminata, ossia in assenza della forza fisica chirale la reazione non deve avvenire. Prescindendo da questa condizione verrebbe a mancare tutta la base razionale su cui poggia la presunzione che la reazione debba avere un percorso che generi chiralità nella molecola. È altresì verosimile che se i fotoni sono altamente energetici, possono generare forme altamente reattive quali i radicali che difficilmente possono conservare «memoria» di una chiralità indotta nella formazione dalla forza fisica asimmetrica impiegata.

1938 e si dettero appuntamento a Londra per il 1941 ed a Berlino per il 1942. Tutti sappiamo cose accadde poco dopo quel Congresso.

Al secondo volume degli Atti, a pagina 112 l'articolo: *Atti X^o Congr. Intern. Chim.*, 2, 112-16 (1938).

Il valore di questa ricerca (vedi nell'allegato B fuori testo l'articolo originale), ed anche l'ingegnosità con la quale è stato impostato il problema e si è proceduto sperimentalmente, è percepibile dalla lettura del testo. Se si considera l'anno in cui questa attività è stata svolta non può derivarne che un maggiore apprezzamento per quanto si è cercato di realizzare. Anche in questo settore i mezzi di indagine erano limitati e la purificazione e la caratterizzazione dei prodotti può apparire ad un lettore di oggi, inadeguata. Ancora i risultati non sono entusiasmanti ma è stato rilevato l'effetto di un agente fisico asimmetrico, una radiazione asimmetrica, su una operazione di sintesi in stato gassoso, e soprattutto è importante che l'1,2-dicloropropano³² conservava la sua capacità rotante. Occorre tener presente che si trattava di una comunicazione ad un Congresso internazionale ove veniva portata «la novità», ed illustrata con dati la fattibilità di una ricerca. Era quindi il luogo giusto per indicare le linee di sviluppo del progetto, come si intendeva migliorare quei risultati ed anche quali altri mezzi fisici dissimmetrici usare e in che condizioni, per poterne osservare la loro capacità di induzione dell'asimmetria nel generare strutture chimiche chirali non raceme.

Nel lavoro vengono citate le varie ricerche condotte da Kuhn, da Mitchell, da Karaganis e Drigos, Davies e Heggie. I primi due, come anche Tsuchida,³³ avevano riportato le prime reazioni inequivocabili di fotolisi asimmetrica. Era stata quindi messa in evidenza una capacità differenziata di demolire gli enantiomeri di alcune molecole chirali raceme da parte di radiazione circolarmente polarizzata. Questi successi erano stati preceduti da numerosi insuccessi da parte di Freundler,³⁴ Guye e Drouginine,³⁵ Henle e Haakh,³⁶ Bredig,³⁷ Padoa,³⁸ Pirak³⁹ e forse altri ancora, tutti determinati a raccogliere le indicazioni di Le Bel e di van't Hoff. La demolizione enantioselettiva delle molecole chirali raceme per opera di agenti fisici quali la luce polarizzata circolarmente aveva portato a credere che fosse essa stessa la responsabile della formazione primordiale delle forme asimmetriche così diffuse in natura o meglio così caratteristiche dei processi legati alle organizzazioni viventi. Un enantiomero, subendo una trasformazione degradativa con maggiore velocità,

³² $L[\alpha]_D$ dell'(S)-1,2-dicloropropano è noto ed è di -5.89° (liquido puro) a 25°C (*J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5063 (1951)).

³³ R. Tsuchida, A. Nakamura, M. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Jpn.*, 56, 1335 (1935).

³⁴ P. Freundler, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1, 657 (1907); *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 42, 233 (1908).

³⁵ P. Guye, G. Drouginine, *J. Chim. Phys.*, 7, 97 (1909).

³⁶ F. Henle, H. Haakh, *Ber. Deu. Chem. Ges.*, 41, 4261 (1908).

³⁷ G. Bredig, *Z. Phys. Chem.*, 36, 456 (1923).

³⁸ M. Padoa, *Gazz. Chim. Ital.*, 41, 469 (1911).

³⁹ J. Pirak, *Biochem. Z.*, 130, 76 (1922).

avrebbe lasciato il campo all'altra forma enantiomera, ed era facile poi farne derivare l'affermazione di questa sui processi successivi delle organizzazioni viventi.

Dopo quel Congresso internazionale di Chimica a Roma il Mondo fu sconvolto, come ho già detto e tutti sappiamo. Altri, drammatici e tragici, furono i problemi da affrontare. Nella letteratura chimica primaria non esiste traccia di alcun proseguimento delle ricerche preannunciate dagli Autori italiani. Il tema fu coltivato da altri gruppi di ricerca. Nel 1943 apparve sul Chemical Abstract la recensione di un lavoro di Radulescu e Moga pubblicato nel 1939, quindi nel 1945 T. L. Davis,⁴⁰ ben dieci anni dopo i due lavori del 1935 con Heggie, pubblicava con J. Ackerman un terzo lavoro che riguardava la sintesi asimmetrica assoluta dell'acido tartarico, ossia di un composto naturale, una sostanza appartenente al novero delle sostanze che, in base al *vitalismo* ancora non completamente sconfitto, solo le organizzazioni viventi potevano produrre conferendo loro la tipica capacità di ruotare il piano della luce polarizzata. Il lavoro di Betti e Lucchi venne citato in questo lavoro ed in altri, verosimilmente grazie ancora alla recensione del Chemical Abstract degli Atti del Congresso di Roma.

Nel 1957 accadde un fatto molto rilevante di per sé e pertinente la sintesi asimmetrica assoluta: il conferimento del Premio Nobel per la Fisica a Chen Ning Yang e Tsung-Dao Lee, entrambi di origine cinese, per gli studi condotti sul principio della conservazione della parità,⁴¹ ricerche che avevano avuto importanti ricadute sullo studio delle particelle elementari. L'affermarsi delle teorie dei ricercatori cinesi nel campo della fisica fu presto tradotto in tentativi per risolvere problemi squisitamente chimici⁴² e quindi orientato alla sintesi asimmetrica assoluta, ridando vigore agli sforzi mirati a conseguire un risultato così ambito. Nel 1971 fu pubblicato un articolo dal titolo: «Sind absolute asymmetrische Photosynthesen möglich?»⁴³ In esso gli Autori, rifacendosi ai lavori precedentemente pubblicati, incluso il lavoro di Betti e Lucchi, riportavano i risultati negativi di un loro tentativo di effettuare una reazione di ciclopropanazione tra diazoalcani e trimetiletilene per azione di luce polarizzata circolarmente. La delusione provata nell'ottenere ciclopropani assolutamente racemi li indusse a ripetere le esperienze di alcuni degli Autori che li avevano preceduti con reazioni diverse. I tentativi effettuati per riprodurre i risultati di Davis e Ackerman (sintesi dell'acido tartarico) e di Betti e Lucchi (sintesi di 2,3-dicloropropano) ebbero esito negativo e questo plurimo insuccesso condusse gli Autori a formulare quella domanda che costituisce il titolo del loro lavoro che concludono con la seguente considerazione:

⁴⁰ T.L. Davies, J. Ackerman, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 486 (1945).

⁴¹ T.-D. Lee, C.-N. Yang, «Question of parity conservation in weak interactions», *Phys. Rev.*, 104, 254 (1956). È questo il loro lavoro considerato un classico sull'argomento.

⁴² T.L.V. Ulbricht, «Asymmetry: the non conservation of parity and optical activity». *Quart. Rev.*, 13, 48 (1959).

⁴³ P. Boldt, W. Thielecke, H. Luthe, *Chem. Ber.*, 104, 353 (1971). Le condizioni in cui si tentò di riprodurre i risultati dei due gruppi di ricerca sono state descritte molto accuratamente in questo lavoro facendo ricorso a metodologie analitiche più moderne quali la gascromatografia.

«Auch bei großer experimenteller Sorgfalt besitzen Experimente mit negativen Resultaten nur geringe Signifikanz. In Anbetracht der Schwierigkeit, die früher beschriebenen positiven Versuchsergebnisse zu rationalisieren, meinen wir aber, daß absolute asymmetrische Photosynthesen erst nach weiteren, positiv verlaufenden, reproduzierbaren Versuchen als gesichert angesehen werden können».
(*Chem. Ber.*, 104, 23 (1971)).

Nei primi anni 70 fu realizzata la sintesi di alcuni epta- ed octa-eliceni⁴⁴ sfruttando la luce polarizzata circolarmente ottenendo eccessi enantiomerici fino a 7.3%.

Fu nel 1975 che il gruppo di P. Gerike⁴⁵ annunciò di aver realizzato la sintesi di ossirani, l'alchilazione di chetoni con reattivi di Grignard e la bromurazione di doppi legami operando in campi elettrici ai quali venivano sovrapposti campi magnetici alternanti ortogonali, paralleli ed antiparalleli. Appunto una delle linee di ricerche che Betti e Lucchi avevano preannunciato nella loro Comunicazione al Congresso di Roma: «... queste sintesi verranno effettuate anche sotto l'influenza di un campo elettrico e di un campo magnetico sovrapposti e di altri agenti fisici dissimmetrici. Verranno pure fatte prove con la luce solare».

Gli eccessi enantiomerici non superavano lo 0.94% e non poteva essere stabilita una correlazione tra condizioni di reazione e la formazione dell'enantiomero prevalente. In assenza dei campi, o in presenza di solo uno di essi, non veniva rilevato alcuna attività ottica dei prodotti.

I risultati di Gerike produssero reazioni e controversie. Pochi anni prima De Gennes⁴⁶ aveva dimostrato teoricamente che era impossibile attuare la sintesi asimmetrica in presenza di campi elettrici statici e di campi magnetici. Seguirono le critiche di Mead e collaboratori.⁴⁷ Quindi Rhodes e Dougherty⁴⁸ puntualizzarono che la sintesi asimmetrica non è possibile solo se i sistemi reagenti sono pervenuti ad un equilibrio termodinamico completo. Successivamente Barron ha sostenuto la validità di quanto ipotizzato da Rhodes e Dougherty mostrando che una influenza «falsamente chirale» può indurre la formazione di eccessi enantiomerici in condizioni cinetiche. Queste vicende sono state argomento di una magnifica rassegna⁴⁹ che

⁴⁴ W.J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 494 (1972); *ibid.*, 95, 527 (1973); *Tetrahedron Lett.*, 2195 (1972). H. Kagan, A. Moradpour, J.F. Nicoud, G. Balavoine, R.H. Martin, J.P. Cosyn, *Tetrahedron Lett.*, 2479 (1971).

⁴⁵ P. Gerike, *Naturwissenschaften*, 62, 38 (1975).

⁴⁶ P.G. De Gennes, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 270B, 891 (1970).

⁴⁷ C.A. Mead, A. Moskowitz, H. Wymberg, F. Meuwese, *Tetrahedron Lett.*, 1063 (1977).

⁴⁸ W. Rhodes, R.C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6247 (1978).

⁴⁹ M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jimenez, J.C. Palacios, L.D. Barron, «Absolute Asymmetric Synthesis under Physical Fields: Facts and Fictions», *Chem. Rev.*, 98, 2391 (1998). In questa rassegna viene anche presentata l'ipotesi di Barron basata sul controllo cinetico delle reazioni che può permettere agli stati di transizione enantiomerici di avere differenti energie. Vedi anche: (a) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jimenez, J.C. Palacios, «From parity to chirality: chemical implications revisited», *Tetrahedron: Asymmetry*, 11, 2845 (2000). (b) A.G. Griesbeck, U.J. Meierhenrich, «Asymmetric Photochemistry and Photochirogenesis», *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.*, 41, 3147 (2002).

mette anche in evidenza che mentre il lavoro di Gerike ha generato una discussione feconda, altra cosa si è verificata all'apparire di un recente lavoro di un gruppo tedesco. La vicenda è ben nota. Questi ultimi autori⁵⁰ hanno infatti annunciato di aver effettuato la sintesi asimmetrica assoluta per effetto di un campo magnetico statico, realizzando reazioni di Grignard con anche il 98% di ee, e la riduzione di acetofenone con litio alluminio idruro con un ee del 67%. Non fu possibile riprodurre questi risultati⁵¹ ed il lavoro fu miseramente ritirato.^{52,53} Nonostante questi fatti, la discussione sulla possibile influenza di campi magnetici sull'induzione asimmetrica sono tuttora, nel 2002, al centro dell'attenzione e di dibattito. La possibilità di *sintesi asimmetrica assoluta* è strettamente legata all'origine della chiralità in Natura, ossia a giustificare l'omochiralità delle molecole biologiche.⁵⁴

VIII

Ritengo che senza grandi tentennamenti si possa convenire che i due ricercatori italiani siano stati dei pionieri nello studio dei problemi connessi alla asimmetria mirando a realizzare la sintesi asimmetrica, che come ho già indicato era ritenuta una prerogativa esclusiva delle organizzazioni viventi e costituiva ancora un baluardo del *vitalismo*.⁵⁵ I tempi cui si fa riferimento erano caratterizzati da credenze divenute dominanti e che venivano intese come «paradigma» nel senso dato a questo termine da Kuhn.⁵⁶ A volte erano credenze che si ammantavano di scienza, ma il credere corrente è stato sempre sorgente di dispiaceri per gli innovatori o per chi si muovesse per primo a far nuova luce, a «falsificare» le teorie affermate,

⁵⁰ G. Zadel, C. Eisenbraun, G.-J. Wolf, E. Breitmaier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 454 (1994).

⁵¹ B.L. Feringa, R.M. Kellog, R. Hulst, C. Zondervan, W.H. Kruizinga, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1458 (1994). G. Kraup, T. Marquardt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1459 (1994).

⁵² E. Breitmaier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1461 (1994).

⁵³ Riguardo questa vicenda, ma anche in generale, vale la pena ricordare il monito di Carl Sagan: «*The more extraordinary the claim, the more extraordinarily well-tested the evidence must be. The person making the extraordinary claim has the burden of proving to the experts at large that his or her belief has more validity than the one almost everyone else accepts*».

⁵⁴ (a) J. Podlech, «Origin of organic molecules and biomolecular homochirality», *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences*, **58**, 44 (2001); (b) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jimenez, J.C. Palacios, «Chiral autocatalysis: where stereochemistry meets the origin of life», *Chem. Commun.*, 887 (2000). (c) H. Buschmann, R. Thede, D. Heller, «New Developments in the Origins of the Homochirality of Biologically Relevant Molecules», *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **39**, 4033 (2000). (d) J. Podlech, «New Insight into the Source of Biomolecular Homochirality: An Extraterrestrial Origin for Molecules of Life?», *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **38**, 477 (1999).

⁵⁵ F.R. Japp, «Stereochemistry and Vitalism», *Nature*, **58**, 482 (1898). La lettura di questa conferenza fornisce un'idea delle credenze del tempo. In essa si asserisce: «Only the living organism with its asymmetric tissue, or the asymmetric products of living organisms, or the living organism with its concept of asymmetry can produce this result. Only asymmetry can beget asymmetry».

⁵⁶ Thomas Kuhn, *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*, Einaudi, 1969, 1978, 1995.

seguendo il percorso indicato da Popper.⁵⁷ La storia della scienza è colma di esempi. È sempre stato necessario coraggio e grande perseveranza per sostenere e documentare idee nuove in campo scientifico e convivere, se non vincere, le avversità derivate dal non essere in sintonia con il pensiero accreditato. Per avere una dimensione più compiuta di quanto i Nostri abbiano percorso i tempi, può essere d'aiuto un articolo del 1983 di H.S. Mosher e J.D. Morrison,⁵⁸ due autorità indiscusse in questo settore. Nel loro articolo sostenevano:

«Before 1965, asymmetric synthesis was generally considered a rather esoteric subject; recently it has undergone an exponential growth as reflected by publications and patents. In the 5-year period 1971 to 1976, *Chemical Abstracts* listed 47 entries under "Asymmetric synthesis." In the 5-year period, 1976 to 1981, there were more than 940 such entries. This is more than the total number of references found in the monograph⁵⁹ on asymmetric synthesis covering the literature from the turn of the century to 1970.

We believe that few recent basic breakthroughs have been made in the principles governing the stereochemistry of asymmetric synthesis. These principles were present in an embryonic form in the early 1950's with the contribution of Barton,⁶⁰ Doering,⁶¹ Mosher,⁶² Cram,⁶³ Prelog,⁶⁴ and others. However, spectacular progress has been made in the application of stereochemical principles to organic synthesis. The most innovative advancements have been in the applications of metallo-organic chemistry in which the central metal atom, along with a coordinated chiral ligand or ligands, is used to guide and closely orient the stereochemical course of the reaction».

(*Science*, 221, 1013 (1983)).

L'articolo richiama una rassegna degli stessi Autori, diventata poi famosa tanto da essere per lungo tempo un riferimento importantissimo per chi si è interessato di sintesi asimmetrica. Mette anche in risalto la presenza sporadica di recensioni sul *Chemical Abstracts* di lavori sull'argomento.

Viene quindi da chiedersi quali fossero ai tempi di Betti e Lucchi, ossia oltre trenta anni prima della situazione descritta così efficacemente dall'articolo di Mosher e Morrison, i canali di informazione e quali le opere più significative che avevano sollecitato la loro curiosità per la sintesi asimmetrica trasformandola in

⁵⁷ Il tema dominante della filosofia della scienza di Sir Karl Popper consiste nel legare il «progresso» ad una serie di «*conjectures and refutations*». Secondo Popper, poiché nessuna teoria può essere provata corretta, il lavoro più rilevante dello sperimentatore è quello del «falsificare», ossia di dimostrare come incorrette le congetture dei teorici (K.R. Popper, *The Logic of Scientific Discovery*, Routledge, Londra 1959, versione inglese dell'originale *Logik der Forschung*, Springer, Vienna 1935. Vedi anche K.R. Popper, *Conjecture and Refutations: The Growth of Scientific Knowledge*, Routledge and Kegan Paul, Londra 1993).

⁵⁸ H.S. Mosher, J.D. Morrison, «Current Status of Asymmetric Synthesis», *Science*, 221, 1013 (1983).

⁵⁹ J.D. Morrison and H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions* (Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1971; American Chemical Society, 1976).

⁶⁰ D.H.R. Barton, *Experientia*, 6, 316 (1950).

⁶¹ W. Dering and R.W. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 631 (1950).

⁶² H.S. Mosher and E. La Combe, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 3994, 4991 (1950).

⁶³ D.J. Cram and F.A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5828, 5851 (1952).

⁶⁴ V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, 36, 308 (1953).

interesse scientifico. Ed ancora: perché quegli studi di cui abbiamo riferito non sono stati proseguiti? È mai possibile che due magnifiche intuizioni si siano esaurite in due note, o più precisamente in una nota su un giornale di diffusione limitata ed una comunicazione ad un congresso internazionale di chimica? Quali i motivi di un tale abbandono, oltre all'enorme impresa umana di sopravvivere ad una guerra mondiale che ha prodotto tante devastazioni materiali e morali?

L'Istituto di Chimica Generale della Regia Università di Bologna aveva buona reputazione ed un'ottima tradizione accresciuta ed affermata nel tempo grazie all'attività di Giacomo Ciamician e alle sue ricerche sulla fotochimica in particolare. Lo stesso Ciamician aveva curato con il massimo impegno la dotazione di attrezzature ed apparecchi dei laboratori, vincendo una secolare ritrosità, mai debellata, delle istituzioni italiane a finanziare imprese scientifiche ma anche attività didattiche. Mario Betti era succeduto a Ciamician nella direzione dell'Istituto. Vivendo a Bologna ho potuto svolgere qualche ricerca ed ho trovato testimonianze del grande interesse dei due Autori bolognesi per i problemi connessi con la sintesi asimmetrica. Sono conservati con amore gli strumenti usati compreso il polarimetro Karl Zeis menzionato in nota nell'articolo.⁶⁵ Fra i vecchi libri della Biblioteca del Dipartimento di Chimica «G. Ciamician» ho trovato un libricino di 150 pagine intitolato: *Asymmetric Synthesis and Asymmetric Induction*, by Patrick D. Ritchie, B.Sc., Ph.D., St. Andrews University Publication, Oxford University Press che risale al 1933.⁶⁶ Nel risvolto dell'occhiello, in basso a sinistra, è scritto a mano, con un lapis: *Studio del Direttore n. 124*. In quel periodo Mario Betti, il Professor Mario Betti, era Direttore dell'allora Istituto di Chimica Generale della Regia Università di Bologna. Una storia cela sempre altre storie o almeno altri aspetti interessanti. Ebbene è interessante notare che questa opera che può essere considerata l'antesignana di altre ben più corpose, compreso il libro già citato di Mosher e Morrison, sia *Based on a Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy Presented to the University of S. Andrews in March 1932*.

La breve prefazione dell'Autore recita:

«Although the existing literature on asymmetric synthesis is fairly extensive, it is for the most part confined to short and isolated publications in the various scientific journals. No really comprehensive account of the problem in all its phases appears to have been published: and the literature on the allied problem of asymmetry induction is even more scanty. It is hoped that the present monograph will serve to fill this gap. It is based on a thesis for the degree of Doctor of Philosophy, submitted by the writer to the University of St. Andrews

⁶⁵ Notizie interessantissime sul Dipartimento di Chimica «G. Ciamician» dell'Università di Bologna sono riportate in alcune pubblicazioni che l'attuale Direttore Prof. Norberto Roveri mi ha gentilmente messo a disposizione e che ringrazio per la cortesia e la disponibilità. Immagini molto belle oltre ad interessantissime notizie storiche sono contenute nella pubblicazione degli *Atti del Simposio su l'eredità di Giacomo Ciamician a Bologna*, Bologna, 25 Ottobre 1996.

⁶⁶ P.D. Ritchie diventerà una delle figure più rilevanti negli studi delle reazioni asimmetriche di quel tempo. Oltre a lui altri importanti ricercatori del periodo 1900-1930 che si dedicarono a queste tematiche furono W. Marckwald, E. Erlenmeyer, Jr., A. McKenzie.

in march 1932. The treatment of certain sections has been modified, and a good many recent results incorporated. Essentially, however, the scheme remains the same, with the omission of the experimental details recorded in the thesis.

The writer's very grateful thanks are due to Professor Alex. McKenzie, F.R.S., for many helpful and stimulating criticism, and to Dr. Robert Roger for invaluable help in the work on rotatory dispersion». P.D.R., Saltcoats, October 1933 (dal libro di P.D. Richtie: Author's Preface).

A pag. 44 il Capitolo IV è dedicato alla *sintesi asimmetrica assoluta*. Non intendo trasferire qui tutto il capitolo anche se non nascondo di essere stato tentato a farlo. A pag. 56 c'è comunque una chiosa, sempre a matita, ben netta per quanto sia discreta, che viene chiusa alla fine della pagina 59:

«... This opinion was, of course, strikingly confirmed by the photochemical decomposition of Kuhn, and of Mitchell, previously described: but an alternative suggestion has quite recently been put forward. In his address to the Chemistry Section at the 1932 meeting of the British Association, W.H. Mills discussed the origin of optical activity in living matter, and expressed a certain scepticism of any explanation based on the action of circularly polarised light. His objections were founded, not without some justice, on "the minuteness of the proportion of the total illumination received by an organism under natural conditions that can be circularly polarised, and the difficulty that has been experienced in demonstrating the optically activating effect of this form of light, even under the favourable conditions of the laboratory". He put forward the novel suggestion that *the optical activity of living matter is an inevitable consequence of its property of growth*. His argument is built up in three stages:

(i) If we consider the known stereo-specificity of the reactions of living matter, the conclusion is justified that such reactions are far more efficient than they would be if only racemic reagents were involved. By cautious application of the law of mass action to enzymic processes, it can, for example, be shown that the inactivation of living matter by the instantaneous replacement of half of each of its optically active components by their enantiomorphs would suddenly diminish the rates of all the stereo-specific reactions proceeding in it to rates approximating more or less, in the case of reactions of bimolecular type, to one-half of their former magnitudes.

(ii) It follows, therefore, that if a growing tissue were not *completely* optically inactive, the slightest departure from exact equality of the (+)- and (-)-components "would increase with growth continually, according to a compound interest law until, eventually, the system originally in slight defect was completely swamped by its enantiomorph". An optically inactive growing tissue would therefore be, as regards its optical inactivity, in a state of unstable equilibrium.

(iii) The above arguments have no particular novelty: they have been put forward more than once in the past, in varying forms. Mills, however, pushed the matter further. He suggested that when large numbers of molecules of a racemic compound are synthesised under undirected conditions, the probability that exactly equal numbers of the two antipodal molecules will be produced is very small—that, indeed, such an exact distribution between the (+)- and (-)-forms will practically never occur. Calculations were put forward, whereby it was concluded that when (to take a concrete example) ten million dissymmetric molecules are produced under symmetrical reaction conditions, "there is an even chance that the product will contain an excess of more than 0.021 per cent of one enantiomorph or the other. It is practically impossible for the product to be absolutely optically inactive... If we could assume, therefore, that the first portion of living matter which arose on this planet was of microscopic dimensions, we might account on the basis of the laws of probability for the existence of a minute initial bias towards one optical system or the other; and this would then, if the principles which I have endeavoured to explain are justified, eventually lead to the complete optical activity of the molecularly dissymmetric components of all living matter.

The development of the organic kingdom from a single germ would provide a simple explanation of the configurational relationship which appears to exist between the optically active components of the most diverse forms of life, as is illustrated by the occurrence in Nature of glucose in its dextro-rotatory form only. The mystery of living matter seems to lie in its power of growth. Given this, the optical activity of its components appears to follow as a necessary consequence of the law of mass action and the stereo-specificity of interactions between dissymmetric compounds”.

The whole conception is extremely interesting, and well worthy of close consideration, although Mills continually emphasises the tentative nature of his suggestions, which are advanced with considerable caution and reserve. To the present author, however, it seems a little unconvincing to attribute the asymmetry of natural products to such a purely fortuitous initial bias. If, for example, several microscopic portions of living matter arose independently, at different portions of this planet, surely the (say) dextro-system initiated by chance in one of these primitive complexes would be balanced by a laevo-system in another. Though the existence of the initial bias could probably be explained on Mills’ hypothesis, there is no reason why its asymmetric *sense* should not vary haphazard in passing from one to another of several minute living and growing complexes, perhaps separated from one another by thousands of miles. It is difficult, therefore, to explain the almost entirely one-sided picture which is present to-day by natural products in all parts of the world.

It seems to the writer more rational, and more convincing, to attribute the one-sided system of nature to the influence of some such physical agency as circularly polarised light: for this, at least, has presented a constant and unvarying asymmetric directing influence throughout untold ages of evolution. This latter theory has, too, a certain experimental backing: whereas it would appear almost out of the question to verify the alternative hypothesis by direct experiment».

(dal libro di P. D. Richtie: pag. 56-59).

Tutto questo brano sembra sia stato meditato profondamente dal Professor Betti, e mi piace pensare che il ragionamento svolto e le conclusioni tratte siano state convincenti, e a tal punto condivise, da indurlo ad ideare quegli esperimenti (direct experiment) per verificare sperimentalmente la possibilità di realizzare una sintesi asimmetrica assoluta in fase gassosa indotta da una radiazione circolarmente polarizzata.

IX

La mia insistenza nel voler conoscere le vicende successive alla pubblicazione delle due note ha portato ad una risposta definitiva al perché il Professor Betti ed il Dottor Lucchi avevano interrotto le loro ricerche. Non è stato difficile apprendere che il 13 Maggio del 1942 il Professor Mario Betti moriva a Bologna, a 67 anni, lasciando un folto stuolo di allievi e ammiratori che gli tributarono solenni onoranze nel generale cordoglio.⁶⁷

⁶⁷ Il Prof. Mario Betti fu commemorato dal Prof. Giovan Battista Bonino a Bologna e quindi a Lucca. Il 18 Gennaio 1953 il Prof. Sergio Berlingozzi commemorò il Prof. Betti alla sezione emiliana della Società Chimica Italiana in Bologna in occasione del decennale della scomparsa. Il testo della commemorazione (*Gazz. Chim. Ital.*, 83, 693 (1953)) costituisce un documento unico non solo in quanto delinea la figura dello scienziato e del docente, ma anche perché ricorda tratti della vita di un accademico insigne nel panorama delle vicende nazionali. Di seguito viene

Il giorno 19 Aprile 1942, neanche un mese prima della sua morte, il Professor Mario Betti ed il Dott. Elio Lucchi⁶⁸ avevano presentato una memoria⁶⁹ all'Accademia delle Scienze, Istituto di Bologna, dal titolo *Ricerche sulla sintesi asimmetrica assoluta*. L'anno successivo⁷⁰ moriva anche il suo collaboratore Elio Lucchi.

Accadeva sessanta anni fa.⁷¹

Ringraziamenti

Questa escursione nella storia della chimica bolognese è stata possibile per la grande disponibilità, professionalità e collaborazione del personale della Biblioteca della Facoltà di Chimica Industriale dell'Università di Bologna. A loro un sentito ringraziamento.

riportato il “medaglione” del Prof. Mario BETTI così come apparso nell'annuario dell'Università di Bologna nel 1941-1942:

BETTI MARIO, Senatore del Regno, uff., comm., __, , Accademico benedettino e presidente della R. Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Socio nazionale della R. Accademia dei Lincei aggregato alla Reale Accademia d'Italia, Uno dei XL della Società italiana delle Scienze, accademico ordinario della Reale Accademia di Agricoltura di Bologna, socio della R. Accademia delle Scienze di Torino, della R. Accademia di scienze, lettere ed arti di Lucca, della R. Accademia dei Fisiocritici di Siena, della R. Accademia Valdarnese del Poggio, accademico della R. Acc. Di Urbino, della R. Accademia Ligure di scienze e lettere, ecc., socio della Société Chimique de France, della Deutsche Chemische Gesellschaft, della Deutsche Bunsen Gesellschaft e della Société de Chimie physique di Parigi, membro del Consiglio dell'Union Internationale de Chimie, rappresentante dell'Italia nella Commissione internazionale per la riforma della nomenclatura della chimica organica, Presidente del Reparto di Idrologia del Consiglio Nazionale delle Ricerche, membro della Commissione permanente per lo studio delle acque minerali italiane, vicepresidente generale dell'Associazione italiana di chimica, rappresentante del Consiglio nazionale delle Ricerche nel Comitato per il gas metano, professore ordinario di Chimica generale ed inorganica, *Preside della Facoltà di scienze matematiche, fisiche e naturali*.

⁶⁸ Dagli Annuari dell'Università di Bologna risulta che il Dr Elio Lucchi viene indicato come Assistente dell'Istituto di Chimica Generale negli anni 1934-1939. Negli Annuari degli anni accademici successivi il Dr Elio Lucchi viene indicato come Assistente e Professore Incaricato di svariate materie (Chimica, Chimica Organica I quindi di Chimica Biologica). Nell'Annuario cumulativo apparso nel 1946 e riguardanti i tre anni precedenti, viene indicato come Libero Docente di Chimica Generale ed Inorganica e già incaricato di Chimica Biologica ed altri insegnamenti. Nell'anno accademico 1943-44 Elio Lucchi avrebbe dovuto tenere per incarico gli insegnamenti di Chimica Organica I e di Chimica Biologica, insegnamenti che nell'anno accademico successivo vennero conferiti, per incarico, a Elisa Ghigi e Martino Colonna.

⁶⁹ M. Betti, E. Lucchi, *Memorie Accad. Sci. Istituto di Bologna*, [9], 9, 203 (1941-42).

⁷⁰ S. Berlingozzi, *Gazz. Chim. Ital.*, 83, 693 (1953). Vedi a pag 707.

⁷¹ Sono trascorsi svariati anni. Per lungo tempo le ricerche sulla sintesi asimmetrica non hanno fatto parte degli interessi scientifici predominanti nelle attività dei gruppi di ricerca dell'attuale Dipartimento di Chimica «G. Ciamician». Tuttavia, negli anni 80 e 90 l'interesse per queste tematiche si è riaperto e gli studi condotti, in particolare dal gruppo del Prof. Achille Umami Ronchi, hanno suscitato grande interesse anche in ambito internazionale recuperando una meritata attenzione su una delle attività di ricerca storicamente legate alla chimica dell'*Alma Mater Studiorum*, Università di Bologna.

Ricerche sulla catalisi asimmetrica

Asimmetria indotta mediante il reattivo del Grignard

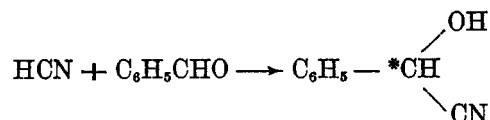
Nota di MARIO BETTI ed ELIO LUCCHI

Riassunto: *Con le presenti ricerche viene dimostrato che effettuando per mezzo della reazione del Grignard una sintesi che dia origine ad un carbonio asimmetrico, ed impiegando come supporto del reattivo alchil-magnesiaco invece dell'etere etilico una base terziaria otticamente attiva, il composto che si forma risulta otticamente attivo, in seguito ad asimmetria molecolare indotta dalla base stessa. Ciò che costituisce un esempio finora non noto di sintesi asimmetrica indotta.*

È noto che quando, *in vitro*, si effettua una sintesi organica che dia origine, ad un carbonio asimmetrico, il composto che in tal modo si ottiene è sempre quello racemico, quello costituito dalla forma destrogira e da quella levogira in proporzione assolutamente eguale.

Se però la sintesi si fa avvenire sotto l'influenza di un composto otticamente attivo, allora questo orienta la sintesi stessa verso la formazione (esclusiva o per lo meno prevalente) di quello dei due antipodi ottici che ha configurazione corrispondente alla sua.

Classico esempio di ciò è la sintesi della cianidrina benzoica per azione dell'acido cianidrico sulla benzaldeide:



che in condizioni ordinarie conduce alla cianidrina racemica, ma che se si effettua in presenza di un catalizzatore enzimatico a molecola asimmetrica, come per es. l'emulsina, dà invece luogo ad un composto rotatorio, identico con quello che si trova in Natura, per es. nel glucoside amigdalina ⁽¹⁾. Il carbonio asimmetrico della cianidrina benzoica originandosi sotto l'influenza dissimmetrica dell'emulsina (otticamente attiva), riceve da questa l'impronta di una corrispondente asimmetria molecolare. È per tal modo che l'asimmetria molecolare si propaga da una molecola all'altra, fenomeno che rispecchia nel campo delle trasformazioni chimiche il carattere dell'ereditarietà, che è il più tipico ed il più significativo fra quelli che contraddistinguono la materia vivente.

Ora, oltre all'emulsina, anche altri composti otticamente attivi sono stati impiegati in modo analogo per raggiungere queste così dette *sintesi asimmetriche parziali* (o indotte), sulle quali esiste una assai estesa letteratura scientifica. Da tutte queste ricerche è risultato che la ragione per la quale nelle sintesi che si effettuano in Natura si forma sempre, selettivamente, uno solo dei due antipodi ottici teoricamente prevedibili, risiede nel fatto che le sintesi biochimiche avvengono sotto l'influenza di sostanze a molecola asimmetrica, già preesistenti negli organismi, le quali imprimono alle nuove sostanze che si vanno a mano a mano originando il suggello della loro peculiare asimmetria molecolare.

⁽¹⁾ *Bioch. Zeitschr.*, **14**, 238 (1908).

Abbiamo voluto affrontare da un punto di vista del tutto nuovo lo studio di questa asimmetria molecolare indotta. Abbiamo cioè voluto vedere se effettuando la sintesi di sostanze a carbonio asimmetrico mediante la nota reazione del GRIGNARD e servendoci come supporto del reattivo stesso di una base terziaria otticamente attiva, invece che dell'etere etilico che comunemente impiega, si potesse giungere anche in tal modo, ad ottenere dei composti otticamente attivi.

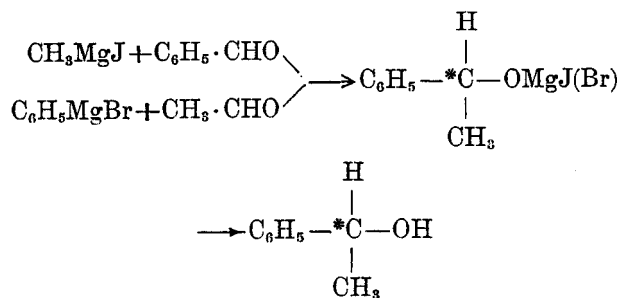
Come è noto, gli alogenuri di alchilmagnesio (RMgX), nella forma usuale della reazione del GRIGNARD, si fanno agire in presenza di etere etilico, col quale essi per il passaggio dell'ossigeno da bivalente a tetravalente, si uniscono in un complesso della forma:



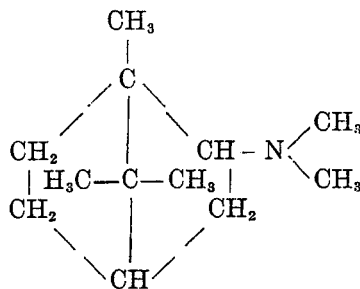
È parimente noto ⁽²⁾ che anche l'azoto delle amine terziarie, passando da trivalente a pentavalente, può agire, nella sintesi secondo il GRIGNARD, in modo analogo all'etere.

Ora impiegando un'amina terziaria otticamente attiva ci è sembrato che si potessero ottenere composti otticamente attivi, cioè si potesse influenzare la formazione del nuovo gruppo asimmetrico per mezzo del carattere asimmetrico della amina impiegata come supporto dell'alogenuro di alchilmagnesio.

La sintesi da noi scelta per questa ricerca è stata quella del metil-fenil-carbinolo, che si può conseguire sia facendo reagire lo ioduro di metil-magnesio coll'aldeide benzoica sia da bromuro di fenilmagnesio ed aldeide acetica:



Come amina terziaria otticamente attiva, in luogo dell'etere etilico, abbiamo impiegato la dimetil-bornilamina:



(2) *Tschelinzeff. Ber.*, 1904, 37, p. 2084 e 4534.

avendo prima constatato che questa base si presta a sostituire l'etere etilico nella reazione del GRIGNARD. I risultati hanno corrisposto all'aspettativa e specialmente se la reazione si fa trattando il bromuro di fenil-magnesio (accoppiato con la dimetil-bornilamina) con aldeide acetica, in queste condizioni si ottiene un metil-fenil-carbinolo nettamente rotatorio ($\alpha = 1^{\circ},33$).

Questo risultato ci sembra non privo di interesse poiché, data la frequente presenza di basi terziarie otticamente attive fra i prodotti del regno organico, specialmente vegetale, non è impossibile che in qualche sintesi esse possano spiegare, con un meccanismo del genere di quello descritto, una qualche particolare azione catalitica dissimmetrica.

Parte sperimentale Preparazione della dimetil-bornilamina

Per ottenere la bornilamina, (da sottoporre poi a metilazione), fu prima tentata la riduzione della canforossima sia con zinco e acido cloridrico, sia con sodio e alcool amilico ed anche col così detto «nichel di Raney», ma con rendimenti assai scarsi. Fu allora tentato di preparare direttamente la dimetil-bornilamina da cloridrato di pinene e dimetilamina, tanto agendo in soluzione alcoolica, quanto senza solventi ed operando a 250° in tubo chiuso in presenza di ossido di torio come catalizzatore, ma in tutti i casi si ebbe scarso risultato. Anche l'azione del borneolo sulla dimetilamina non dette risultati migliori.

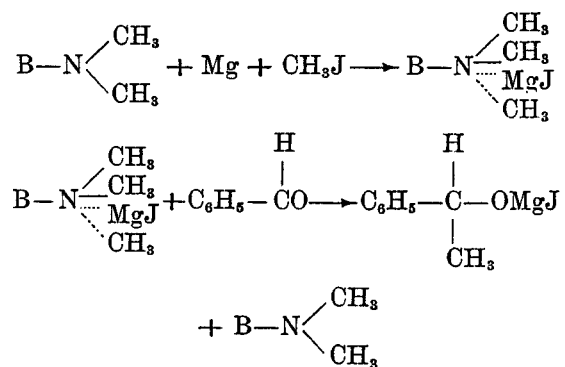
Rendimenti soddisfacenti furono invece ottenuti scaldando in tubo chiuso, a piccole porzioni per volta, il formiato di ammonio con la canfora, a $220-230^{\circ}$ per 5 ore ⁽³⁾. La bornilamina così ottenuta fu metilata con ioduro di metile in soluzione alcoolica, in presenza di idrato sodico.

Reazione fra CH_3J , Mg e dimetilbornilamina e successiva condensazione con la benzaldeide

A gr. 12 di dimetil-bornilamina, introdotti in un palloncino munito di refrigerante a ricadere, furono aggiunti gr. 1,60 di trucioli di magnesio ben secchi e gr. 9,45 di ioduro di metile. La reazione si effettua prontamente. Quando la temperatura del bagno raggiunge gli $80^{\circ}-85^{\circ}$, il contenuto del pallone incomincia a bollire, si fa opaco e si trasforma in una poltiglia. Per evitare che la massa si solidifichi si aggiunge allora un po' di benzene anidro.

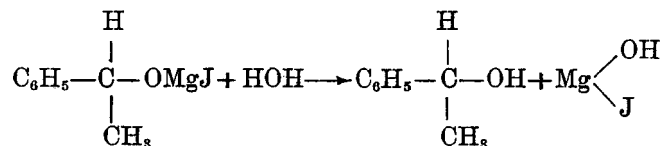
Terminata la reazione si aggiungono alla massa fredda gr. 7 di benzaldeide sciolta in benzene anidro.

Le reazioni che avvengono sono le seguenti (con B si indica il radicale bornile):



⁽³⁾ R. LEUCKART, E. BACH - *Ber.* **20**, 104, 1887; O. WALLACH, J. GRIEPENKERL - *Ann.*, **269**, 347, 1892; J. PIRSCH - *Ber.*, **65**, 1227, 1932.

Idrolizzando ora con poca acqua acida per acido cloridico, si ha:



Distillato il carbinolo in corrente di vapore ed estratto con etere il liquido distillato, si sbatte l'etere per 5 volte con acido cloridrico diluito, onde asportare le eventuali tracce di base, si lava poi con Na_2CO_3 , per togliere le tracce di jodio e si ottengono così 6 gr. di prodotto puro. P. E. 205° .

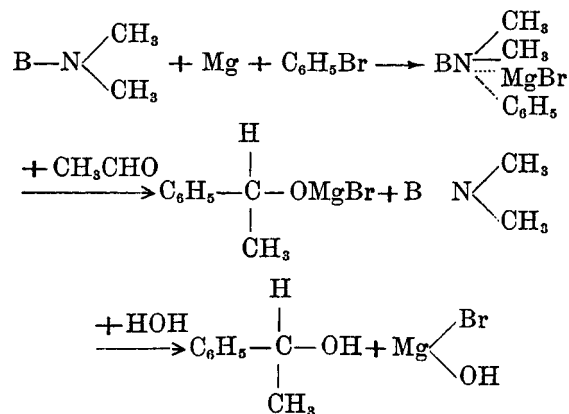
Il liquido esaminato al polarimetro in tubo lungo 10 cm. presenta una rotazione di $+0^\circ,30$ che dopo 24 ore scende a $+0^\circ,18$. (Il metil, fenil-carbinolo lasciato a se si racemizza, come è noto) ⁽⁴⁾.

Reazione fra $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$, Mg e dimetil-bornilamina e successiva condensazione con acetaldeide.

In palloncino munito di refrigerante a ricadere furono introdotti gr. 7 di dimetil-bornilamina anidra, gr. 0,92 di magnesio ben secco e gr. 6,07 di $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ anidro.

Scaldando in bagno di paraffina fino a 130° - 140° la reazione stenta a iniziarsi. Si aggiungono allora nel palloncino poche gocce di $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$, e introdotto quindi anche un po' di benzolo anidro, la reazione ha subito inizio. Quando tutto il magnesio si è sciolto, si fa raffreddare la soluzione. Si aggiungono allora, a goccia a goccia, gr. 1,70 di paraldeide e si scalda per un'ora a 110 - 120° . Infine si idrolizza con poca acqua calda acida per acido cloridico.

Le reazioni sono le seguenti:



Distillato il carbinolo in corrente di vapore, si procede come nel caso precedente. Si hanno 4 gr. di carbinolo puro. P. E. 205° .

Per la lettura al polarimetro il carbinolo fu lasciato per 12 ore sul Na_2SO_4 secco, poi gr. 1,13 di prodotto furono portati al volume di 50 cc. mediante aggiunta di una soluzione al 50% di alcool assoluto e benzene anidro. Tale soluzione esaminata in tubo lungo 10 cm. presentò una rotazione di $+1^\circ,33$, che dopo 24 ore scese a $+0^\circ,33$.

⁽⁴⁾ MC KENZIE-CLOUGH - *Soc.*, **103**, 696, 1913.

Il miglior risultato ottenuto in questo secondo esperimento dipende verosimilmente dal fatto che la paraldeide reagisce più lentamente della benzaldeide e permette quindi all'azione orientatrice asimmetrica della base otticamente attiva di esplicarsi in misura maggiore.

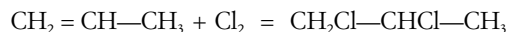
Bologna, Istituto di Chimica Generale della R. Università.

Novembre 1939-XVIII.

Ricerche sulla catalisi asimmetrica. Sintesi asimmetrica assoluta

MARIO BETTI E ELIO LUCCHI (ITALIA)

Già in una breve notizia pubblicata ne «La Ricerca Scientifica» ⁽¹⁾ furono annunziati esperimenti sulla sintesi asimmetrica assoluta effettuata facendo reagire il propilene col cloro:



sotto l'influenza della luce polarizzata circolarmente

Questa reazione si presentava come particolarmente adatta allo scopo. Essa avviene infatti fra corpi esclusivamente gassosi, nei quali non si verificano le considerevoli forze intermolecolari che si stabiliscono invece fra le molecole in soluzione e che si può prevedere siano di ostacolo all'effetto dell'azione fotochimica dissimmetrica. Oltre a ciò il composto che si forma, essendo liquido e praticamente incolore, permette di apprezzare facilmente rotazioni anche assai piccole.

Quanto alla luce polarizzata circolarmente, le interessanti demolizioni selettive di alcuni racemati, raggiunte per mezzo di essa ⁽²⁾, rendevano interessante ricercare se per tal modo si potessero effettuare anche vere e proprie sintesi di composti dotati stabilmente di attività ottica, poiché da quanto era stato fatto finora sembrava che tale agente si prestasse per la demolizione ma non per la sintesi asimmetrica ⁽³⁾.

E per vero Karagunis e Drikos ⁽⁴⁾, che sotto l'influenza della luce polarizzata circolarmente avevano fatto agire il cloro sul radicale libero $-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \leftarrow \text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_{10}\text{H}_7 \end{array}$, in modo da conse-

guire la formazione di un composto a carbonio asimmetrico, avevano bensì osservato, durante il compiersi della reazione, la comparsa di una debole rotazione ottica, ma questa, passando per un massimo, diminuiva e scompariva ben presto. Questa reazione veniva effettuata direttamente nel tubo polarimetrico facendo arrivare il cloro nella soluzione del radicale, sottoposta all'azione luminosa e la rotazione risultava di segno opposto, se si operava avendo invertito il senso del raggio circolare.

Successivamente Davis ed Heggie ⁽⁵⁾ facendo fissare il bromo al doppio legame del trinitro 2.4.6-stilbene, sotto l'azione della luce polarizzata circolarmente, avevano anche essi veduto comparire una debole rotazione ottica, ma che pure scompariva ben presto.

Ora, effettuando nelle condizioni che sono descritte più avanti, la sopracordata reazione fra cloro e propilene, si è potuto ottenere del bicloro propano $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHCl}-\text{CH}_3$, dotato di attività ottica, che a differenza dei prodotti sopracordati conserva stabilmente il

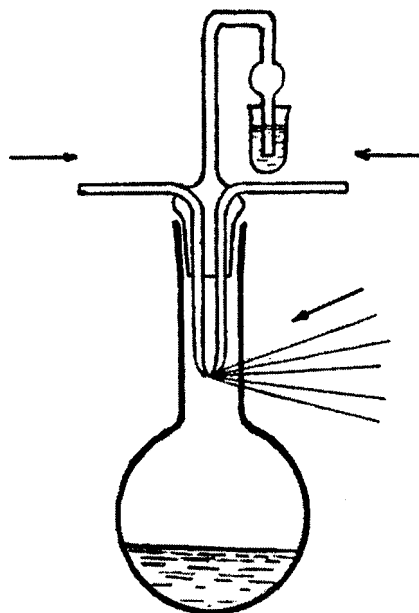
⁽¹⁾ Ric. Scient., 2, VIII, II, 136 (1937); Chem. C. Bl., 295 (1938).

⁽²⁾ W. KUHN e E. BRAUN, Naturwiss., 17, 227 (1929); W. KUHN e E. KNOPE, Zeitschr. f. physikal. Chem., 7, 203 (1930); S. MITCHELL, Jour. of Chem. Soc., 1930, p. 1829.

⁽³⁾ Cfr. anche «La Chimica e l'Industria», conferenza di G. BRUNI, 19, 623 (1937).

⁽⁴⁾ Zeitschr. für Physikal. Ch., B, 26, 428 (1934).

⁽⁵⁾ Am. Chem. Soc., 57, 377 (1935).



suo potere rotatorio. Anche qui il segno della rotazione si inverte se si cambia il senso della luce polarizzata fatta intervenire nella sintesi. Con la luce polarizzata linearmente il composto che si forma è invece inattivo.

È questo il primo composto otticamente attivo, stabile e ben definito, ottenuto per sintesi, senza l'intervento diretto o indiretto di organismi viventi o di sostanze già dotate di attività ottica. Il risultato sembra non privo di interesse, sia per la semplicità della reazione impiegata, sia perché non sarà difficile passare dal bicloropropano ad altri composti, eventualmente anche di interesse biochimico. D'altra parte, la luce polarizzata circolarmente è l'agente fisico dissimmetrico al quale è stata da alcuni ricollegata la origine primordiale dell'enantiomorfismo dei composti che si trovano in natura.

Invece che col cloro il propilene è stato fatto reagire anche col bromo, con risultati analoghi. Queste ricerche saranno estese ad altri composti come il butilene, il butadiene, ecc.; così pure, invece che con la luce polarizzata circolarmente, queste sintesi verranno effettuate anche sotto l'influenza di un campo elettrico e di un campo magnetico sovrapposti e di altri agenti fisici dissimmetrici. Verranno pure fatte prove direttamente con la luce solare.

Il propilene impiegato per la sintesi fu preparato disidratando l'alcool propilico primario in presenza di solfato di alluminio anidro ⁽⁶⁾; prima di giungere al recipiente nel quale avveniva la reazione il gas si faceva gorgogliare in una bolla di lavaggio contenente potassa caustica al 50%. Il cloro, ottenuto da ipoclorito di calcio e acido cloridrico, gorgogliava in una bolla contenente acido solforico concentrato.

La sintesi veniva effettuata in un palloncino di quarzo, nel quale si facevano giungere con velocità circa uguale i due gas, mediante tubi di vetro (saldati al tappo del palloncino stesso) le cui estremità capillari terminavano in prossimità l'una dell'altra (vedi figura). In questo punto d'incontro del cloro col propilene veniva concentrato il fascio della luce pola-

(6) Cfr. J. B. SENDERENS, Bull. soc. Chim., [4], 9, 373 (1911).

rizzata circolarmente, che entrava per una piccola finestra praticata nell'involucro di stagnola che rivestiva tutto il resto del palloncino.

Il fascio di luce proveniente da una lampada a tungsteno puntiforme (Osram), da 1000 candele (o da una lampada ad arco), condensato mediante una lente, attraversava prima un prisma di Glan e quindi una lamina di mica 1/4 d'onda e veniva poi concentrato nel punto di incontro dei due gas. Quasi subito si notava il formarsi di piccole goccioline di liquido che a mano a mano si raccoglievano nel fondo del palloncino raffreddato con ghiaccio. In capo ad alcune ore si potevano così ottenere alcuni centimetri cubi di prodotto.

Il liquido incolore, leggermente giallo paglierino, di odore grato, bolliva a circa 99°, punto di ebollizione assai vicino a quello che per l'1.2-bicloropropano viene riportato nella letteratura (97°,5-98°,5).

Il prodotto ottenuto impiegando la lampada a tungsteno e la luce polarizzata circolarmente destrogira, esaminato in un tubo polarimetrico lungo un decimetro e del diametro interno di 28 decimi di millimetro (7), dette delle rotazioni destrogire comprese fra +0°,040 e +0°,050. Con la luce sinistrogira si ebbero rotazioni comprese fra -0°,035 e -0°,045.

Gli esperimenti col bromo fornirono pure un liquido, di colore leggermente giallo paglierino, di punto di ebollizione 141°,5 (nella letteratura per l'1.2-bibromopropano si ha il p. di eboll. 141°,9). Questo prodotto, ottenuto illuminando con la lampada ad arco e con la luce destrogira, esaminato, anche esso nelle condizioni sopra accennate, dette valori polarimetrici sinistrogiri, compresi fra -0°,035 e -0°,040. Con la luce sinistrogira si ebbe un prodotto destrogiro da +0°,040 a +0°,055.

Nelle condizioni delle precedenti esperienze, ma con la lamina 1/4 d'onda orientata in modo da ottenere la luce polarizzata linearmente, si ottennero tanto col cloro che col bromo prodotti sprovvisti di qualsiasi attività ottica.

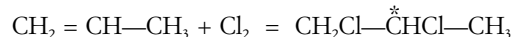
RIASSUNTO.

L'impiego della luce polarizzata circolarmente per realizzare delle sintesi asimmetriche assolute ha dato luogo a numerosissimi tentativi rimasti per lungo tempo del tutto infruttuosi.

Soltanto qualche anno fa si poterono ottenere alcune interessanti demolizioni selettive di composti racemici, ma i tentativi anche più recenti per conseguire delle *vere e proprie sintesi* hanno condotto a risultati o incerti o per lo meno corrispondenti a rotazioni ottiche estremamente piccole: di appena qualche centesimo o addirittura di millesimi di grado.

Era interessante vedere se si giungeva a risultati più significativi con reazioni effettuate esclusivamente con sostanze gassose, per le quali non si verificano le considerevoli forze intermolecolari che si hanno invece nelle soluzioni e che si può presumere siano di impedimento all'effetto dell'azione fotochimica disimmetrica.

Particolarmente adatta per questo studio parve la reazione fra cloro (o bromo) e propilene:



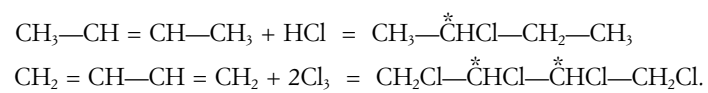
anche perché dà luogo ad un composto liquido e praticamente incolore, bene adatto quindi all'esame polarimetrico.

Infatti, nelle condizioni sperimentali che saranno a suo tempo descritte, tanto impiegando il cloro quanto il bromo, sono stati ottenuti prodotti otticamente attivi: destrorotatori con la luce destrogira, levogiri con quella sinistrogira ed invece inattivi con la luce polarizzata linearmente. Le rotazioni osservate finora sono state anche qui assai piccole, non avendo

(7) Le misure polarimetriche furono fatte con un Polarimetro Zeiss, sensibile a 0°,005.

superato 0°,04-0°,05 con tubi lunghi 100 mm.; ma impiegando sorgenti luminose esclusivamente della lunghezza d'onda efficace per le dette sintesi, come ora si sta facendo, sono da attendersi risultati migliori.

Queste ricerche sono state estese anche ad altre reazioni analoghe, come per es. alle seguenti:



Bologna. – Istituto di Chimica Generale della R. Università, 1938.