

REGIA UNIVERSITA' DI TORINO

TESI DI LAUREA IN CHIMICA PURA

L' INVERSIONE DI WALDEN

PRIMO LEVI

Visto prof. G. Ponzio

Prof. GIACOMO PONZIO

Anno 1941-

L' INVERSIONE DI WALDEN

I- SIGNIFICATO ED IMPORTANZA DELL'INVERSIONE DI WALDEN

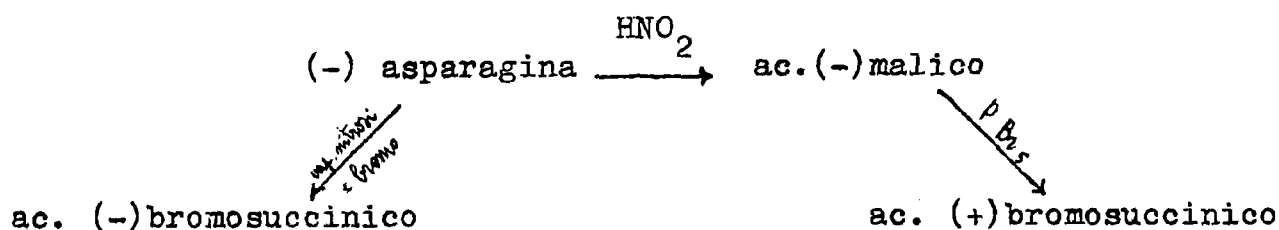
Quando si sostituisce uno dei gruppi legati ad un atomo di carbonio asimmetrico con un altro gruppo, tale da non annullare la asimmetria della molecola, si ottiene generalmente (e cioè se non si ha totale o parziale racemizzazione) un nuovo composto attivo, il cui potere rotatorio può differire in valore ed anche in segno da quello del composto iniziale. Questo comportamento fu inizialmente inquadrato entro gli schemi meccanici e sterici usuali, ammettendo che tali reazioni avvenissero interessando il minimo numero di legami e cioè per sostituzione semplice, ed affermando che nessuna relazione semplice legava la costituzione chimica con il potere rotatorio.

Mentre quest'ultima asserzione si trovò ampiamente convalidata dal materiale sperimentale successivo, e, ad eccezione di un ristretto numero di regolarità riscontrate empiricamente, vale tutt'ora, il principio della minima alterazione sterica si rivelò in aperta contraddizione con tutta una serie di reazioni, la prima delle quali venne casualmente scoperta da Paul Walden nel 1893.

Per il primo, Walden era riuscito ad ottenere, da composti ossidrilici otticamente attivi, composti alogenati

ancora attivi, in casi in cui i suoi predecessori non avevano ottenuto che racemi, grazie agli accorgimenti sperimentali da lui adottati (temperatura bassa, scelta accurata del solvente, breve durata della reazione). Ma, volendo preparare l'acido bromosuccinico attivo direttamente dall'acido malico attivo, Walden non ottenne buoni risultati; pensò allora di girare l'ostacolo partendo dall'asparagina⁽¹⁾. Era noto infatti che la (-)asparagina, trattata con acido nitroso, si trasforma in acido (-)malico; d'altra parte Walden stesso aveva preparato, dall'acido (-)malico, l'acido (+)bromosuccinico per mezzo di PBr_5 . Si poteva quindi prevedere che la (-)asparagina, trattata ad es. contemporaneamente con vapori nitrosi e bromo, avrebbe dato acido (-)bromosuccinico. Si ottenne invece acido bromosuccinico levogiro.

Dunque la medesima asparagina, a seconda del reattivo impiegato, può dare origine ad uno o all'altro degli antipodi dell'acido bromosuccinico, allo stato di purezza ottica:



Walden, al quale il fenomeno parve "veramente inaudito";

(1). Walden, Ber., 28 - 2766 - (1895)

così si esprime: "Partendo da un dato composto, otticamente attivo, contenente un solo atomo di carbonio asimmetrico, e servendosi di vari reattivi, otticamente inattivi, è possibile ottenere, a temperatura sufficientemente bassa, due diversi prodotti di sostituzione, otticamente entrambi attivi, che sono fra di loro antipodi."

La portata della scoperta di Walden è notevole: mentre nei primi anni della stereochimica si era creduto di poter dedurre immediatamente le relazioni di configurazione fra composti attivi di diverse serie mediante reazioni di sostituzione sul carbonio asimmetrico, si è ora costretti a dubitare che le rappresentazioni "statiche" dei modelli molecolari, rivelatesi adatte ad esempio a dedurre per via geometrica il numero dei possibili isomeri di determinati composti, si possano senz'altro applicare all'interpretazione di fenomeni dinamici, quali in particolare le reazioni di sostituzione e di addizione sui legami multipli; fenomeni per cui non si può escludere una perturbazione anche profonda dell'edificio molecolare. Che poco prudente fosse questa generalizzazione, avevano già sospettato Zincke (1879), Baeyer (1888), Michael (1888) ed altri: ma solo il moltiplicarsi di esempi di reazioni "stericamente anomale"⁽¹⁾ ne

(1). Pare oggi che il numero delle reazioni con inversione osservate sia circa uguale al numero delle reazioni analoghe che avvengono senza inversione

dimostrò il carattere tutt'altro che eccezionale; si dovette ammettere che in nessun caso, anche quando tutti i reagenti atti a compiere una certa sostituzione su di un centro di asimmetria conducono alla formazione dello stesso composto, questo si possa ritenere senz'altro derivante dal prodotto di partenza per "sostituzione semplice". Ancora: l'attività ottica delle sostanze qui considerate non è che un requisito per la osservabilità del decorso delle reazioni; pare estremamente improbabile che sia invece condizione necessaria per il verificarsi di reazioni stericamente anomale; ed infatti nessuna delle molte interpretazioni proposte si adatta esclusivamente ad un modello di molecola asimmetrica.

L'importanza teorica fondamentale dell'Inversione di Walden (nome proposto da E.Fischer⁽¹⁾ per tutte le reazioni che permettono il passaggio quantitativo di un composto attivo all'antipodo) sta appunto in questo; si deve ritenere che un numero grandissimo di reazioni⁽²⁾, non solo di sostituzione, e interessanti molecole sia simmetriche che asimmetriche, si svolgono secondo schemi per ora mal noti, ma certo meno semplici di quanto richieda il principio della minima modificazione strutturale, e verosimilmente molto diversi da caso a caso.

(1). Ber. 39 - 2894 - (1906)

(2). forse la totalità: Olson, J. Chem. Phys. 1 - 418 - (1933)

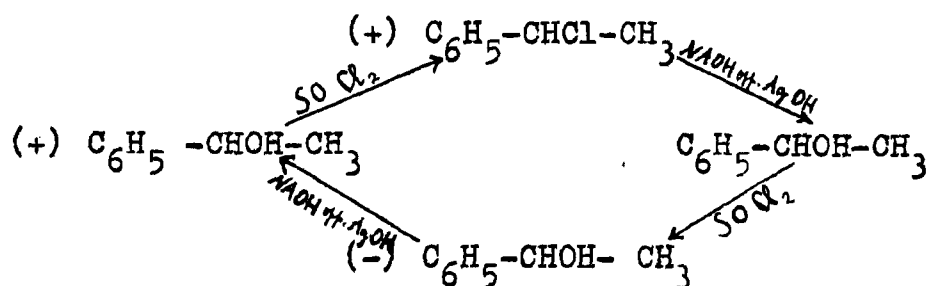
Inoltre, per quanto riguarda la tecnica di laboratorio, la inversione di Walden può talora costituire un comodo metodo per trasformare in composto attivo (ad es. naturale) nell'antipodo, evitando la scissione del racemo, che, oltre a non permettere una trasformazione completa è sovente di difficile esecuzione; E. Fischer e Warburg poterono ad esempio ottenere la (-)alanina partendo dall'alanina destrorotatoria naturale (reattivi impiegati: NOBr e NH_3).

II- FENOMENI DI INVERSIONE E PROPRIETA' CHIMICHE DELLE SOSTANZE CHE VI PARTECIPANO

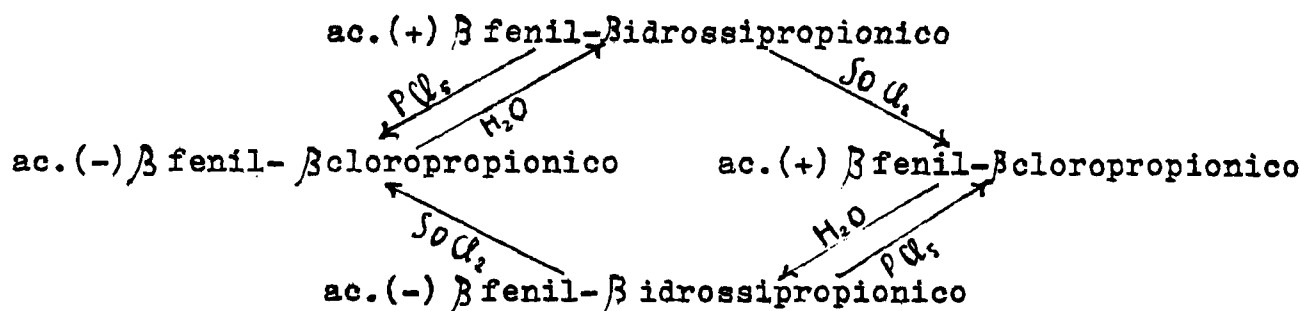
Il materiale sperimentale esistente in proposito è senza dubbio vasto; ma, data la oscurità del fenomeno, e la conseguente varietà degli indirizzi e delle ipotesi di lavoro che informarono le singole serie di ricerche, i risultati riportati dalla letteratura sono piuttosto incompleti, e mancano di omogeneità e di coordinazione.

Alla domanda ovvia, quali siano i composti che subiscono la inversione di Walden, non si può ancora rispondere esaurientemente. E' noto un gran numero di inversioni subite da acidi -sostituiti e da loro derivati (esteri, amidi, cloruri), anzi, queste appunto costituiscono la maggioranza delle reazioni citate; d'altra parte sono state osservate inversioni anche in composti la cui molecola non

contiene il carbossile e neppure il carbonile: ad es/



Quest'ultimo esempio dimostra anche che non è necessario che l'atomo di carbonio asimmetrico sia legato ad un atomo di idrogeno mobile; ed infatti si osservarono inversioni anche su acidi β -sostituiti:



Che la maggior parte delle esperienze riguardi una categoria non molto varia di composti e cioè acidi carbossili e loro derivati, non significa probabilmente che in questi piuttosto che in altri abbiano luogo di preferenza fenomeni di inversione; ma soltanto che si tratta delle sostanze otticamente attive più comuni, più facili ad ottenerse pure, e dal comportamento chimico più semplice e più conosciuto.

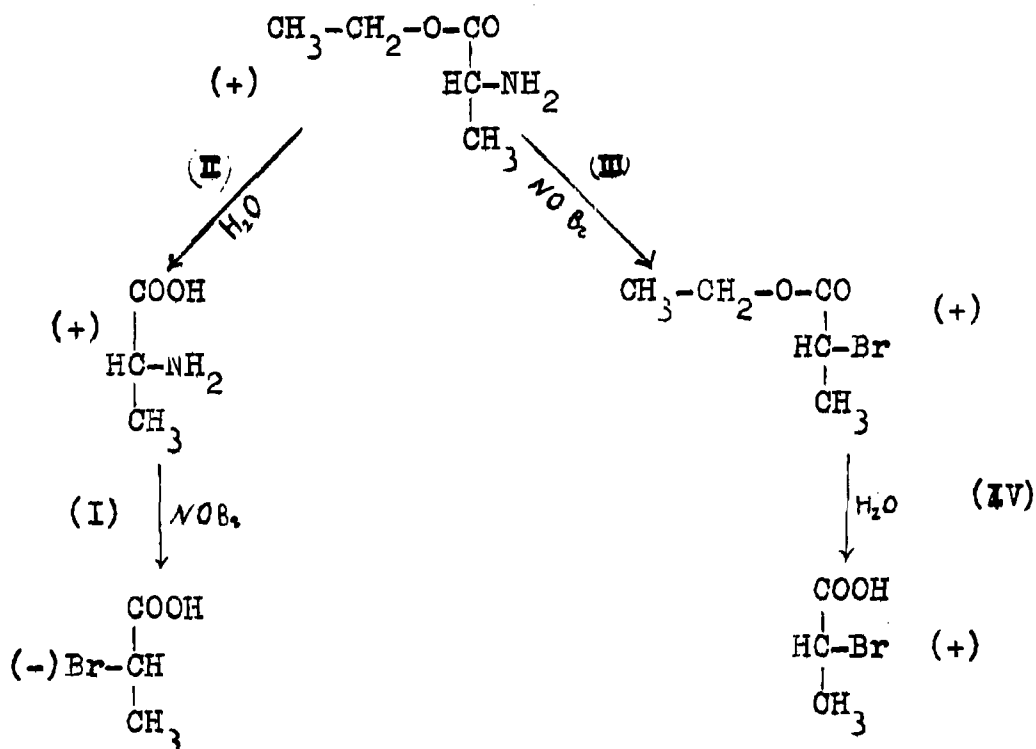
L'agente della sostituzione ha sull'esito dell'inversio-

ne un'influenza decisiva, ma straordinariamente irregolare.

PCl_5 e SOCl_2 (reattivi usati di solito per sostituire l'ossidrile con il cloro) si comportano in modo equivalente (e cioè danno origine a cloroderivati di ugual segno ottico) verso gli idrossiderivati alifatici, mentre trasformano gli idrossiacidi aromatici in cloroderivati rispettivamente antipodi (cfr. l'esempio sopra citato dell'ac. β fenil- β idrossipropionico).

L'ossido d'argento e gli idrossidi alcalini, che sostituiscono l'alogeno con l'OH, agiscono in modo diverso sugli acidi cloropropionico, clorosuccinico, clorofenilacetico; si comportano per contro in modo equivalente in molti altri casi, per es. (nella reazione citata a pag. 6) verso il fenilmetilclorometano. PBr_5 e PCl_5 danno in generale prodotti di sostituzione di ugual segno ottico (i quali, data la grande analogia fra i due alogeni, non è improbabile abbiano la stessa configurazione); ma il $(-)\alpha$ idrossibutirrato di isobutile dà con PCl_5 un derivato clorosostituito levogiro, ed un bromoderivato destrogiro con PBr_5 .

Lo stesso reattivo di solito agisce equivalentemente su un acido e sui suoi esteri; però il bromuro di nitrosile muta gli α -aminoacidi nei corrispondenti α -bromoacidi di segno ottico opposto; mentre non provoca cambiamenti di segno se lo si fa agire sugli acidi esterificati:



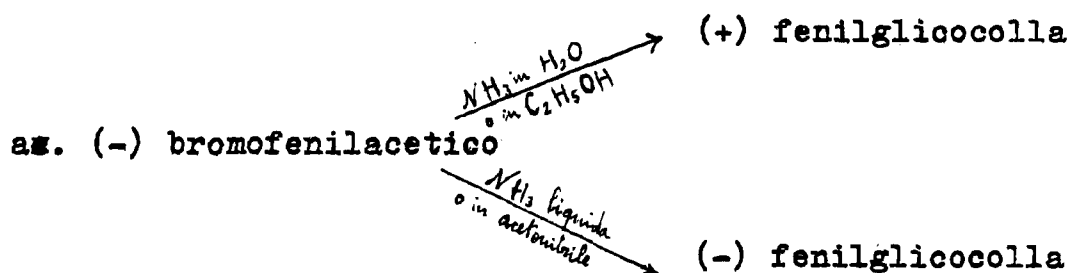
Poichè, come vedremo, si hanno buone ragioni di escludere che un cambiamento di configurazione si abbia nelle idrolisi degli esteri carbossilici, i due composti antipodici risultanti dimostrano che una ed una sola delle due reazioni provocate da NOBr è avvenuta con mutamento di configurazione; in modo puramente arbitrario, si è scelta nello schema come "stericamente anomala" la reazione (I), a scopo esclusivamente dimostrativo. Sulla possibilità di eseguire una scelta fondata in casi analoghi, diremo in seguito.

Si hanno infine casi in cui lo stesso reattivo agisce differentemente sui vari membri di una stessa serie omologa; mentre SOCl_2 reagisce senza cambiamenti di segno su metil-, etil-, propil-, isopropil-, n-butil-fenilcarbinolo,

con i primi due termini HBr reagisce con cambiamento di segno, senza cambiamento sugli altri.

A rendere ancora più delicato ogni tentativo di interpretazione si ha un buon numero di esempi in cui il solvente, ed in generale le sostanze che macroscopicamente non partecipano alla reazione, influenzano fortemente il decorso dell'inversione.

Trattando con ammoniac^{en}a l'acido bromofenilacetico, si ha fenilglicocol^{la} destro- o levogira a seconda del solvente impiegato:

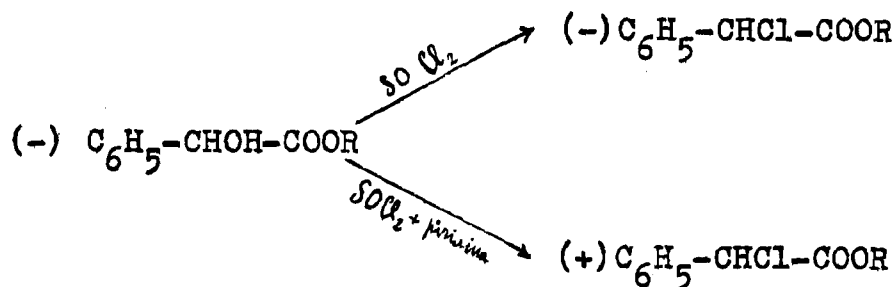


Invece l'omologo superiore dell'ac. bromofenilacetico, cioè l'ac. α -bromo- β fenilpropionico, fornisce la stessa fenilalanina se trattato con NH_3 in qualsiasi condizione d'esperienza⁽¹⁾.

In modo particolarmente marcato si dimostrano attive in questo senso certe basi amminiche terziarie: piridina, chinolina, isochinolina; ad es.:⁽²⁾

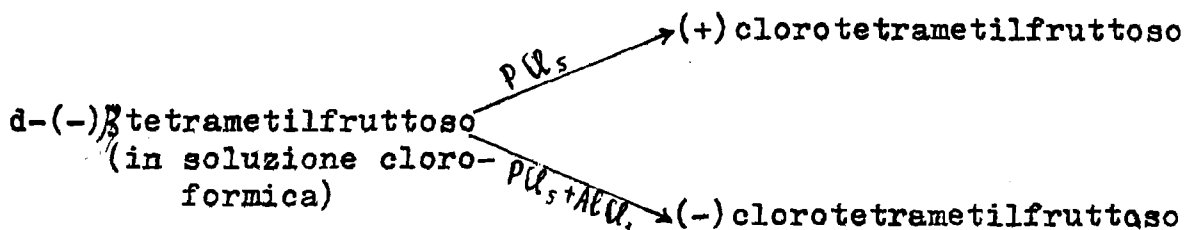
(1)-Senter e Drew - Journ. Chem. Soc. London 107, 638 e 908 (1915); 109 - 690 e 1091 (1916); 111 - 447 (1917).

(2)-Kenyon e collab. Journ. Chem. Soc. London, 415 (1930); 328 (1930).



La presenza di piridina influisce pure sulla reazione fra SOCl_2 e fenilmetilcarbinolo; invece l'analogia reazione fra idrossiderivati alifatici non ne risulta modificata. La maggior parte delle interpretazioni dell'effetto del solvente si fonda sulla formazione di complessi labili intermedi; la cosa non è però ancora stata confermata sperimentalmente in modo persuasivo, e (quantunque non sia facile intravedere una spiegazione molto diversa) anche questa questione, come molte che esamineremo, rimane ancora aperta.

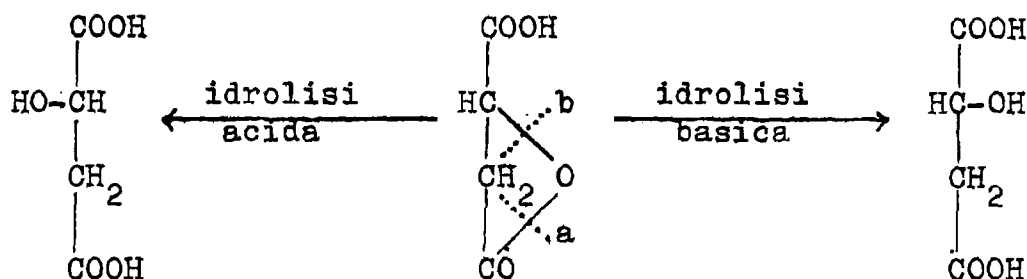
Nella chimica dei glucidi si hanno alcuni esempi di reazioni dalle quali si può risultare un determinato composto, ovvero un suo epimero, secondo che sono o no presenti certe specie chimiche; eccone un caso:



Formalmente, non si può negare che si tratti di una vera e propria inversione di Walden, limitata ad uno solo dei centri di asimmetria presenti nella molecola; non si deve però

dimenticare che in questi casi i due composti ~~ma~~ alternativamente risultanti sono epimeri e non antipodi, e quindi le loro energie di formazione sono diverse; può dunque trovarsi più probabile che si formi l'uno o l'altro di essi in dipendenza delle condizioni di esperienza: si pensi all'equilibrio α -glucopiranosio $\rightleftharpoons$ β -glucopiranosio, spostabile verso sinistra per cristallizzazione da acqua o da alcool, verso destra per cristallizzazione da piridina o da acido acetico glaciale. Nulla di simile avviene nell'inversione di Walden propriamente detta; i due composti risultanti, essendo antipodi, hanno identica energia di formazione; la causa per cui si forma di preferenza l'uno o l'altro di essi, non va più ricercata in questioni energetiche, ma in qualche particolarità nel meccanismo della reazione.

Degno di nota è il comportamento all'idrolisi del lattone dell'acido malico:

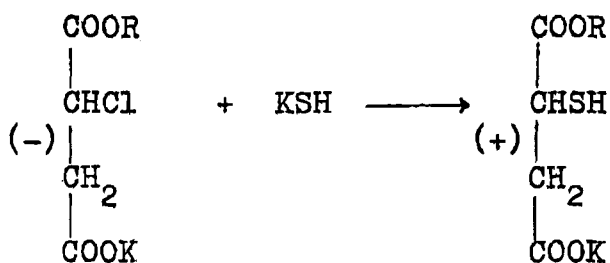


Poichè con queste reazioni si può passare quantitativamente dall'acido *d*-malico al suo antipodo, spetta loro il no-

me di inversione di Walden, benchè non si tratti di sostituzioni. Una spiegazione può essere la seguente (Wagner-Jauregg): in una delle due reazioni l'anello lattonico si aprirebbe in a, e cioè a distanza dal centro di asimmetria; nell'altra, la rottura avverrebbe in b, interessando quindi direttamente il carbonio asimmetrico, con possibilità di cambiamento di configurazione. Altri casi sono conosciuti in cui un composto a ponte ossidico si risolve per idrolisi acida o rispettivamente basica in due epimeri (in particolare in due antipodi). La formazione intermedia di un ciclo lattonico è stata dimostrata in una interessante reazione segnalata da MacKenzie e Clough⁽¹⁾.

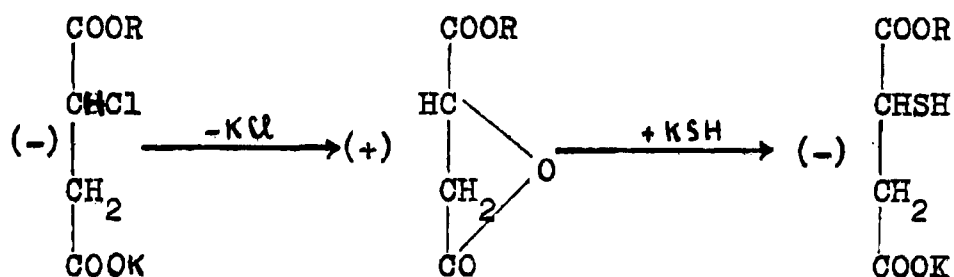
Se si tratta un acido alogenosuccinico ottivamente attivo con un solfidrato (o uno xantogenato) si ottiene una miscela dei due antipodi dell'acido solfidrato- (o xantogeno-) succinico, generalmente in proporzioni disuguali, e assai variabili con la temperatura, la concentrazione, la presenza di sali neutri, ecc. Si ammettono due meccanismi distinti per i due prodotti della sostituzione:

I



(1). Journ. Chem. Soc. London - 103 - 687 - (1913).

II



La I è una reazione di sostituzione diretta, bimolecolare e lenta; la II consiste di due fasi: 1) formazione del lattone; reazione monomolecolare lenta; 2) addizione del solfidrato; reazione bimolecolare rapida. E' sufficiente una piccola differenza ad es. nel coefficiente di temperatura delle due reazioni, per modificare la composizione della miscela risultante.

L'interpretazione è invero soddisfacente ma non si può certo applicare senza ulteriore esame a tutti i casi di reazioni stericamente anomale; l'esempio studiato si presenta con caratteri peculiari, e piuttosto eccezionali.

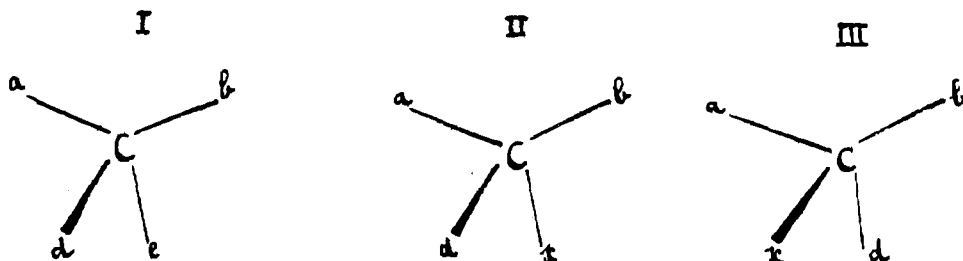
Citiamo ancora una interessante osservazione di Holmberg⁽¹⁾; sia con ~~Ag~~ Ag_2O che con gli alcali caustici, dall'acido (-) bromosuccinico si può ottenere acido sia (+) - che (-) malico variando solo la concentrazione relativa della base.

(1). Journ. prakt. Chem. 87 - 478 - (1913).

III- I CRITERI DI DISTINZIONE DELLE REAZIONI

IN STERICAMENTE NORMALI E ANOMALE

Qualunque ne sia l'intimo meccanismo, l'andamento di una reazione "con inversione" si può materializzare con questo schema:



si sostituisca il gruppo atomico e della molecola (I) $Cabde$ con un nuovo gruppo x; nella molecola $Cabdx$ risultante, x può occupare la posizione in cui si trovava prima e (reazione normale; modello II); oppure un'altra posizione (III), tale che il gruppo $[Cabd]^I$ vi si trovi ad avere configurazione opposta a quella che aveva nella molecola di partenza; la reazione è stata stericamente anomala: è avvenuta una inversione. Come già si è accennato, non si conoscono per ora altre maniere per accertarsi dell'anomalia di una reazione di sostituzione, se non quelle basate sull'attività ottica; è quindi necessario che i cinque gruppi a, b, d, e, x, siano fra loro differenti. Inoltre, poichè non conosciamo le relazioni fra costituzione chimica e potere rotatorio, il confronto fra le con-

figurazioni di due composti otticamente attivi sarà possibile solo nel caso in cui questi sono fra loro antipodi; per poter giudicare del decorso normale o meno di una sostituzione, occorrerebbe quindi fare seguire a questa una sostituzione inversa, e tale da essere sicuri della sua non-anomalia; e confrontare il segno ottico del composto risultante con quello del composto di partenza; oppure si potrebbe trattare questo con un reattivo che provochi la stessa sostituzione che si vuole studiare, ma con decorso certainamente normale.

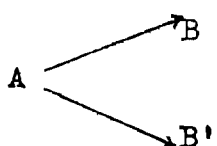
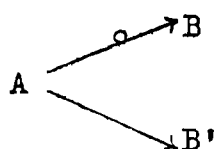
Adottando il primo procedimento: $A \longrightarrow B \longrightarrow A'$.

La sostituzione è stata normale, se A ed A' sono identici; è stata anomala se sono antipodi; adottando il secondo, avremo:

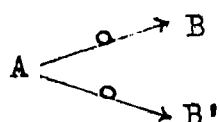
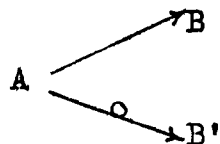
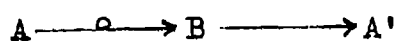
mo: $A \begin{matrix} \nearrow B \\ \searrow B \end{matrix}$, ; e si ragionerà analogamente su B e B'.

Orbene, i fatti sperimentali finora conosciuti non permettono che in pochi casi di affermare che una certa reazione è normale od anomala. Indicando con $\longrightarrow$ le reazioni normali e con $\longrightarrow^o$ le reazioni con inversione, ciò equivale a dire che in generale non si sa scegliere fra le possibilità 1) e le possibilità corrispondenti 2):

1)



2)



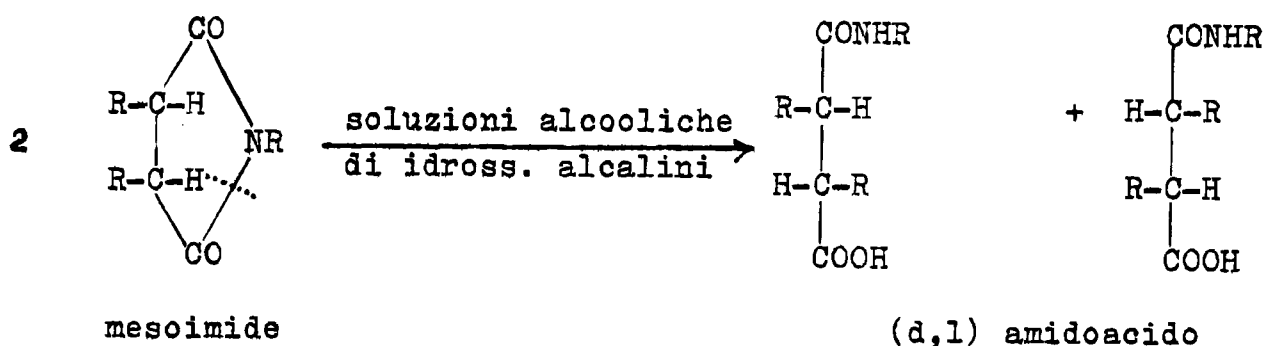
Si comprende quale ostacolo ciò costituisca per ogni tentativo di interpretazione del meccanismo delle reazioni stericamente anomale; si comprende quindi come gli sforzi di un gran numero di studiosi siano stati diretti a formulare un criterio che permetta il confronto delle configurazioni di composti attivi di serie differenti, rendendo così possibile la conoscenza del decorso sterico di qualunque reazione.

Di queste ricerche esporremo i risultati; occorre però premettere alcune considerazioni che contribuiscono alla fondatezza logica di quanto sarà esposto.

Già si è visto come gli ordinari esempi di inversioni di Walden (nei quali le sostituzioni si effettuano direttamente sul centro di asimmetria) si dimostrino in contraddizione col principio della minima modificazione strutturale; è lecito domandarsi se tale principio non si trovi in disaccordo anche con quelle reazioni di sostituzione che non interessano direttamente le valenze del carbonio asimmetrico; se cioè non si debba tener conto della possibilità che si inverta la configurazione di un atomo di carbonio anche soltanto in conseguenza di una sostituzione operata su di un altro atomo della stessa molecola. Quando ciò venisse dimostrato, i fondamenti su cui riposa buona parte della stereochimica verrebbero notevolmente indeboliti; si pensi alle ricerche che condussero ad includere nella stessa serie configurativa tutti gli

aminoacidi naturali, ed in genere alle indagini sulle relazioni strutturali fra i glucidi.

Ma, almeno fino ad oggi, ciò non è mai avvenuto; non si è riusciti a mettere in evidenza alcun fenomeno che debba essere interpretato per mezzo di un cambiamento di configurazione provocato da una sostituzione "lontana". Il seguente esempio:

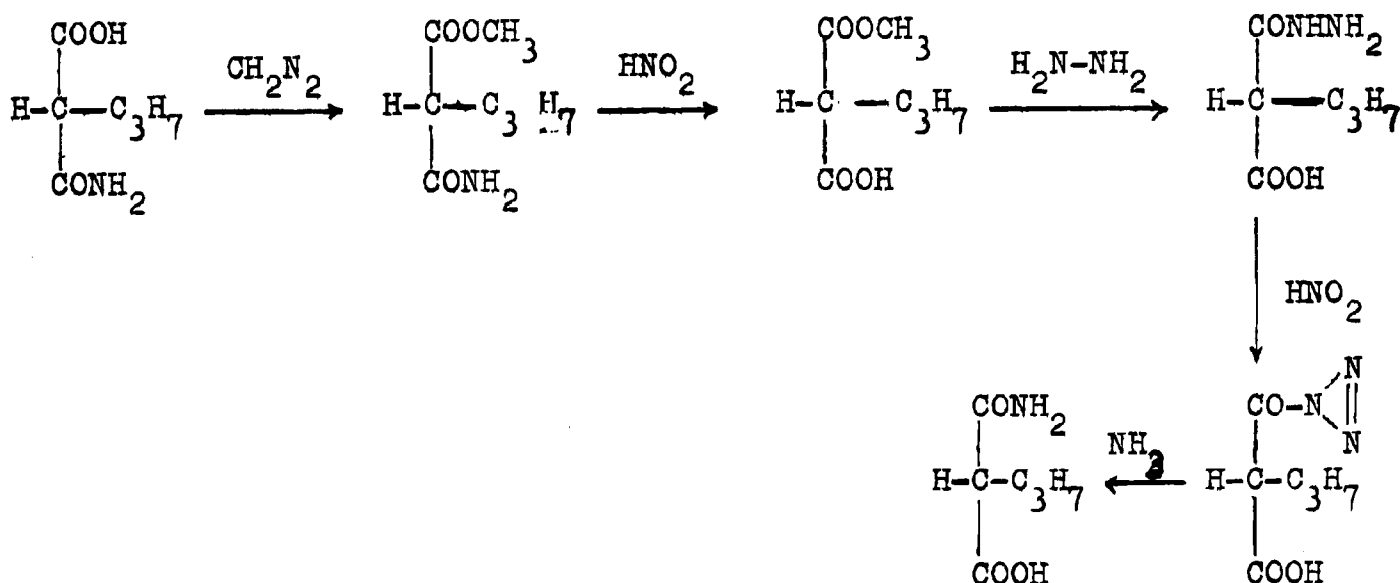


è stato interpretato da Auwers⁽¹⁾ come una parziale inversione di Walden dovuta all'apertura del legame C-N che è lontano da entrambi i centri di asimmetria; in realtà pare assai più corretto (fino a prova contraria) concludere che non si tratti d'altro che di una banale idrolisi seguita da una completa trasformazione della forma i- nella forma (d,l), più stabile nelle condizioni di esperienza; fenomeno questo assai simile ad una comune racemizzazione, e frequentemente riscontrato.

Per contro, una prova brillante (per quanto non definitiva) della mancanza di mutamenti di configurazione provocati

(1). A.- 309 - 316 - (1899).

da sostituzioni "lontane" è stata ottenuta da E.Fischer⁽¹⁾,
al quale riuscì di trasformare indirettamente un composto nel-
l'antipodo senza che si avesse alcun cambiamento di posizio-
ne nei 4 sostituenti del carbonio asimmetrico:



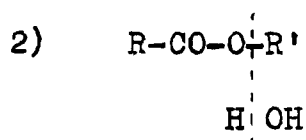
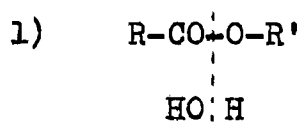
Nessuna delle reazioni indicate interessa infatti diret-
tamente il centro di asimmetria.

In conclusione, non v'è per ora ragione di ammettere che
mutamenti di configurazione avvengano, se non per sostituzio-
ne diretta sul carbonio asimmetrico.

Questo principio si è dimostrato fecondo di risultati.
Senza che occorresse compiere alcuna nuova esperienza, in ba-
ga soltanto a fatti già noti, si potè risolvere la questione
se l'idrolisi di un estere di acido carbossilico avvenga

(1). B. - 47 - 3181 - (1914).

secondo lo schema 1) o 2):

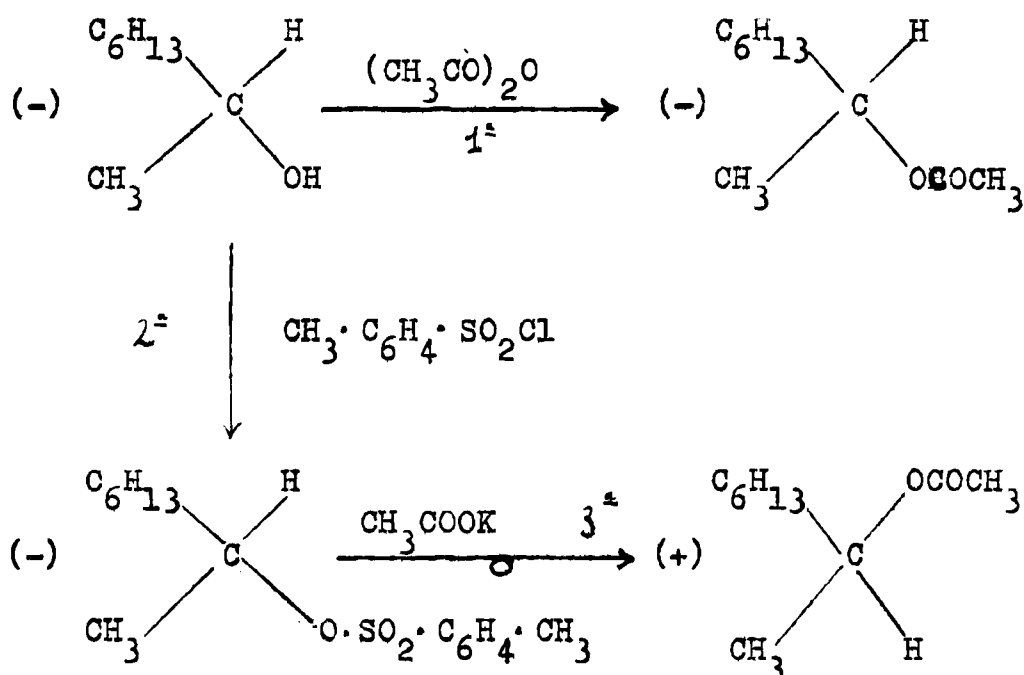


Poichè non si è mai riusciti a trasformare un alcool otticamente attivo (ed in cui il carbonio asimmetrico fosse quello ossidrurato) nell'antipodo per semplice esterificazione con un acido carbossilico e successiva saponificazione, si deduce che in questi due fenomeni non è coinvolto il legame C-O della molecola dell'alcool; di conseguenza, lo schema da scegliersi è il primo(1). Ricordiamo che allo stesso risultato giunse recentemente Polanyi servendosi del metodo (invero più generale e più attendibile) basato sull'impiego dell'isotopo 18 dell'ossigeno.

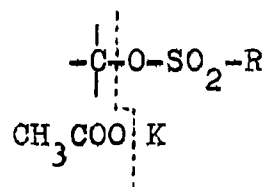
Quando poi si riesca a realizzare il passaggio da un composto attivo all'antipodo, per mezzo di due o più reazioni, alcune delle quali non interessino le valenze del carbonio asimmetrico, risulta in qualche caso possibile, in base al principio su esposto affermare quali di queste reazioni siano avvenute con inversione; un simile processo ciclico fu stu-

(1). Con analogo procedimento si è inoltre dimostrato che anche nella formazione e scissione degli acetali e dei semiacetali non è mai spezzato il legame fra l'ossidrile alcoolico e l'atomo di carbonio.

diato da Phillips⁽¹⁾:



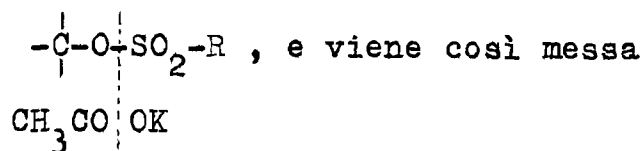
Delle tre reazioni, la seconda consiste nella eliminazione di una molecola di HCl fra il reattivo e l'idrogeno alcoolico, e non tocca quindi il carbonio asimmetrico; lo stesso si può ammettere per la prima, poichè, come si è visto, la configurazione di un alcool attivo si conserva nei suoi esteri carbossilici. Si ha così la sicurezza che la vera inversione si è avuta nella scissione dell'estere solfonico ad opera dell'acetato potassico. Tale scissione dovrà quindi venir rappresentata in questo modo :



(1). Journ. Chem. Soc. London - 127 - 2563 - (1925); e Kenyon e Phillips - Trans. Far. Soc. - 26 - 452 - (1930).

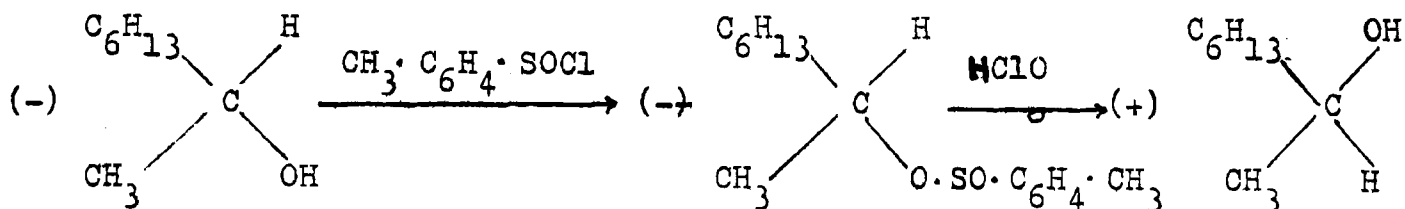
=21=

invece che in questo:



in luce una interessante differenza di comportamento fra esteri solfonici ed esteri carbossilici.

Ragionando in modo analogo si ha che nel processo



il mutamento di configurazione deve avvenire nella seconda reazione⁽¹⁾.

Gli stessi esempi citati dimostrano però che questo procedimento per stabilire la fase di un processo in cui si ha mutamento di configurazione, è di applicazione assai limitata, e non può venire esteso ai casi più comuni e più semplici di inversione di Walden; esso non permette quindi di ricavare le relazioni di configurazione che legano ad esempio un α-idrossiacido attivo con il corrispondente amino- o algenoacido.

Suscettibile di applicazione su un ben più vasto campo

(1). Houssa, Kenyon e Phillips - Journ. Chem. Soc. London -
- 128 - 2025 - (1926).

è il metodo che fu sviluppato da Freudenberg e collaboratori; esso si basa sull'osservazione che composti analoghi di serie chimiche diverse, quando posseggono ugual~~a~~ configurazione, subiscono variazioni di ugual segno nel potere rotatorio se uno dei gruppi costituenti comuni ad entrambe le serie viene a subire nei due composti una stessa sostituzione. Così se di un cloroacido attivo e del corrispondente aminoacido di ugual configurazione, si fa l'estere etilico, il segno ottico risulta aumentato (o rispettivamente diminuito) in entrambi i casi. Non pare lontano il tempo in cui di questa regola empirica (che è detta "Legge degli spostamenti ottici") verrà data una adeguata interpretazione teorica; frattanto, l'esame delle più comuni inversioni di Walden ha condotto ai risultati che qui riportiamo⁽¹⁾:

REATTIVI	ac. lattico ac. malico	ac. cloro-cromopropionico " " " " succinico	alanina ac. aspartico	esteri dell'alanina " dell'ac. aspartico
Ag_2O	←			
N_2O_5	←			
$NOCl, NOBr$		←	←	
$SOCl_2, POCl_3, PBr_5$	→	→	→	
NH_3			→	
$KOH, NaOH$	←			

(1). La tabella è stata dedotta dai lavori di : Freudenberg e Rhino (B.- 57 - 1551 - (1924); Freudenberg e Noë (B.- 58 - 2401 - (1925); Freudenberg e Markert (B. 60-2450-(1927); Freudenberg e Luchs (B.- 61- 1084 - (1928).

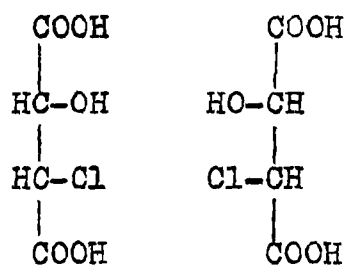
Forse più attendibile, ma valido in un numero assai minore di casi, è un metodo d'indagine che, sovente segnalato in precedenza, fu applicato da Timmermann⁽¹⁾ al confronto fra gli acidi (+)bromo- e clorosuccinici; Dall'esame dei punti di fusione delle varie miscele dei due composti si poté constatare che essi formano cristalli misti in tutte le porzioni, senza che il diagramma di fusione presenti punti singolari o comunque anomalie; per contro il diagramma di fusione delle miscele: ac. (+)clorosuccinico -ac.(-)bromosuccinico presenta caratteristiche assai simili a quelle del diagramma delle miscele per es. degli acidi (+)- e (-)clorosuccinici. Se ne deduce che, in questo caso, i composti di ugual segno posseggono ugual configurazione. Naturalmente assai più delicata sarebbe l'interpretazione dei diagrammi qualora i sostituenti fossero fra loro meno simili che gli alogeni.

Degni di nota sono poi i risultati conseguiti da ~~Kuhn~~ Kuhn e Wagner-Jauregg⁽²⁾, non tanto per la loro intrinseca importanza, quanto per la novità del principio da cui sono dedotti. Ci riferiremo, per semplicità, ad un esempio.

Esistono, come è noto, due acidi(d,l) cloromalici, dalle configurazioni:

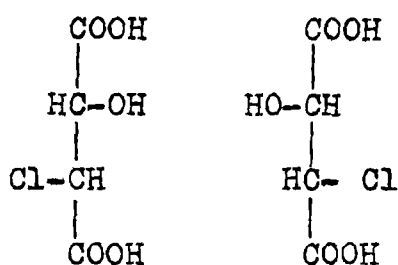
(1). Inst. Gén. Chém. Solvay - I4 Cons. 1931.

(2). B., 61 - 504 - (1928)



I (mesoide)

e



II (racemoide)

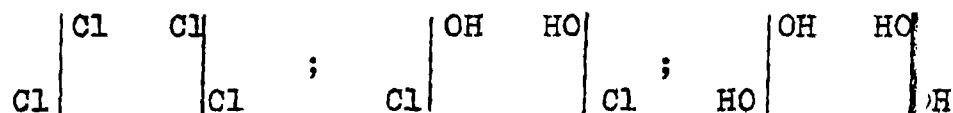
rappresentabili semplicemente con:

$$\begin{array}{|c|c|} \hline \text{OH} & \text{HO} \\ \hline \text{Cl} & \text{Cl} \\ \hline \end{array}
 \quad e \quad
 \begin{array}{|c|c|} \hline \text{OH} & \text{HO} \\ \hline \text{Cl} & \text{Cl} \\ \hline \end{array}$$

In accordo con lo schema:

$$\begin{array}{|c|c|} \hline \text{Cl} & \text{Cl} \\ \hline \text{Cl} & \text{Cl} \\ \hline \end{array}
 ; \quad
 \begin{array}{|c|c|} \hline \text{OH} & \text{HO} \\ \hline \text{Cl} & \text{Cl} \\ \hline \end{array}
 ; \quad
 \begin{array}{|c|c|} \hline \text{OH} & \text{HO} \\ \hline \text{OH} & \text{HO} \\ \hline \end{array}
 ,$$

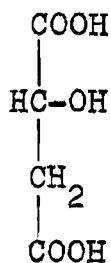
l'acido (d,l) cloromalico mesoide deve essere, per tutte le proprietà fisiche, intermedio fra l'ac. i-diclorosuccinico e l'acido i-tartrico, mentre l'acido (d,l) cloromalico racemoide deve potersi inserire analogamente fra l'acido



(d,l) diclorosuccinico e l'acido (d,l) tartrico.

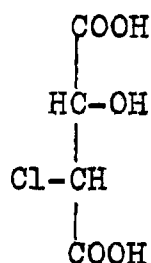
Queste previsioni sono in ottimo accordo con l'esperienza (per la loro particolare regolarità, servono bene per il confronto le costanti di dissociazione dei vari acidi). Si ha dunque così modo di sapere quale dei due acidi (d,l) cloromalici è il mesoide, e quale è il racemoide.

Si trasformi ora il componente destrogiro del racemoide in acido malico, ad esempio per riduzione con idrogeno nascente : risulta acido d(+)-malico (III);



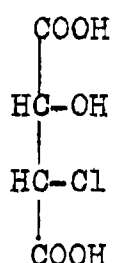
III

ac.d(+)-malico



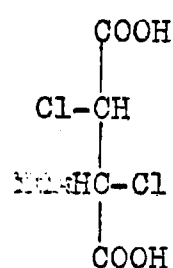
IV

ac.(+)-cloromalico
racemoide



V

ac.(-)-cloro-
malico mesoide



VI

ac.(-)-dicloro-
succinico

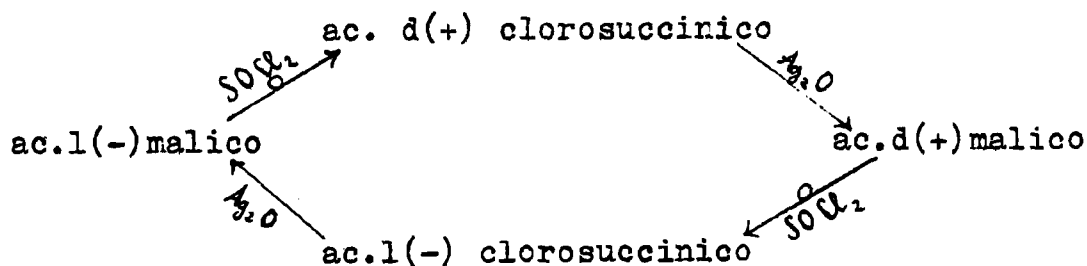
poichè questo passaggio non ha toccato direttamente il carbonio asimmetrico ossidrilato, al componente destrogiro del racemoide spetta la configurazione IV.

Il componente levogiro dell'ac. cloromalico mesoide ha la configurazione V , poichè esso pure dà per riduzione l'acido d-malico; se lo si tratta con cloruro di tionile, si ottiene l'acido (-)-clorosuccinico, a cui spetta quindi la configurazione VI e il prefisso l-. Se la sostituzione dell'ossidri-
le col cloro fosse avvenuta normalmente, si sarebbe dovuto ottenere l'acido diclorosuccinico inattivo. Si deduce che nell'ultima reazione si è avuto mutamento di configurazione.

Quanto alla relazione sterica fra acido l(-)-diclorosuccinico, e acido (-)-clorosuccinico, ricerche fisiche⁽¹⁾ (fondate sul

(1). (non si riesce in questo caso ad eliminare per idrogenazione uno solo dei due atomi del cloro).

principio di sovrapposizione ottica) dimostrano che essi posseggono uguale configurazione. Con questi passaggi si sono così messe in relazione strutturale le serie degli α -idrossiacidi e quella degli α -cloroacidi. Per l'"inversione" dell'acido-malico, si ricava lo schema:



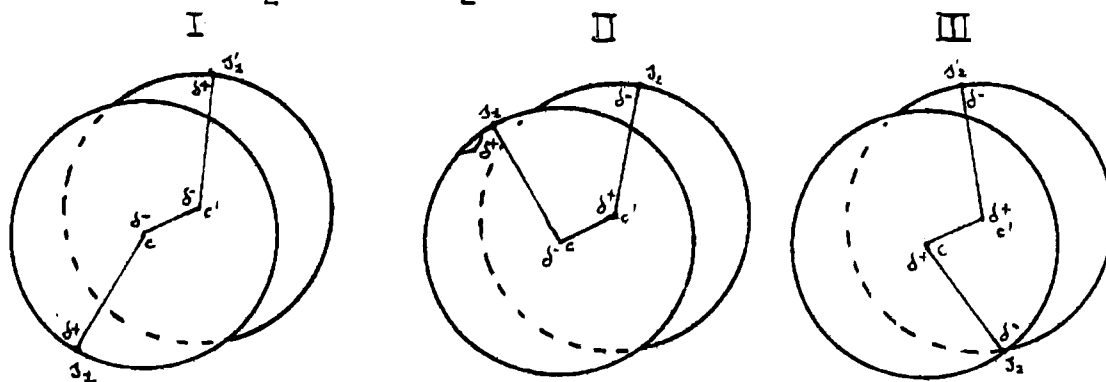
il quale concorda con quello deducibile dalla tabella a pag.22, e con le conclusioni di vari altri sperimentatori basate su altri procedimenti. Si ha invece contraddizione con i risultati di Gadamer⁽¹⁾.

La validità dell'ipotesi di Kuhn e Wagner Jauregg sulla configurazione dei composti a due atomi di carbonio asimmetrici non equivalenti è però legata alla condizione (Hückel) che le polarità dei gruppi per cui si differenziano i centri di asimmetria, non siano molto diverse.

Nell'esempio che abbiamo riportato, la posizione media

(1). Journ. Prakt. Chem. 2 88 - 553 - (1913).

mutua del cloro e dell'ossidrile nella molecola dell'acido cloromalico per es. masoide (quale si stabilisce nella libera rotazione delle due parti della molecola intorno al legame C-C) non è verosimilmente molto diversa da quella dei due atomi di cloro nell'ac. i-diclorosuccinico o dei due ossidrilici nell'ac. i-tartrico, poichè i gruppi C-OH e C-Cl hanno polarità abbastanza vicine; ma quando le polarità fossero assai differenti, o addirittura opposte, detti s_1 e s_2 i sostituenti, accadrà di solito che l'angolo fra la posizione media del piano C-C'- s_1 e quella del piano C-C'- s_2 sarà molto diverso dall'angolo fra le posizioni medie dei piani C-C'- s_1 e C-C'- s'_1 , e anche da quello fra le posizioni medie dei piani ~~C-C'- s_2 e C-C'- s'_2 :~~



ed in queste condizioni, quanto alle proprietà fisiche e chimiche che dipendono dalle distanze degli atomi nella molecola, il composto II non potrà venir inserito fra I e III.

IV- IL MECCANISMO DELL'INVERSIONE DI WALDEN

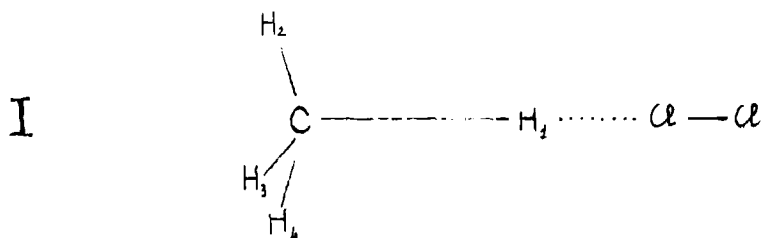
Si è visto quale aspetto di incoerenza presenti l'insieme delle attuali cognizioni sperimentali sull'inversione di Walden; non è quindi strano che le teorie proposte siano molto numerose: se ne contano più di venti. Alcune si limitano a descrivere un meccanismo possibile; altre tentano previsioni sul decorso normale o meno di una reazione di sostituzione. Per la maggior parte si tratta della costruzione di modelli meccanici, il cui funzionamento viene descritto fase per fase, talora con eccessiva precisione. Di recente sono anche state proposte interpretazioni basate sulle nuove concezioni sulla struttura dell'atomo e sulla natura dell'affinità chimica; ma nulla di veramente definitivo è stato detto anche in questo indirizzo, e nulla pare acquisito, se non forse una certa diffidenza verso un soverchio uso di modelli meccanici, talvolta comodi, ma spesso compromettenti nel loro ~~realismo~~ materialismo. Riportiamo qui alcune fra le recenti teorie.

Meißenheimer⁽¹⁾ applica ai fenomeni di inversione rappresentazioni affini a quelle introdotte da Werner e da Kossel, sviluppando alcuni concetti già esposti da Gadamer⁽²⁾. La direzione del legame di valenza si ammette determinata da forze

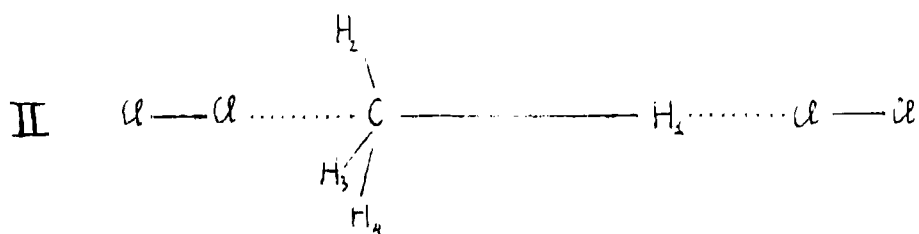
(1).A., 479 - 211 - (1930).

(2).Journ. Prakt. Chem. 2 87 - 334 - (1913).

di tipo classico, del resto non specificate. Si consideri ad esempio la reazione $\text{CH}_4 + \text{Cl}_2 \longrightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{HCl}$, e si immagini che in un primo istante venga addizionata una molecola di cloro da un atomo di idrogeno (schema I):

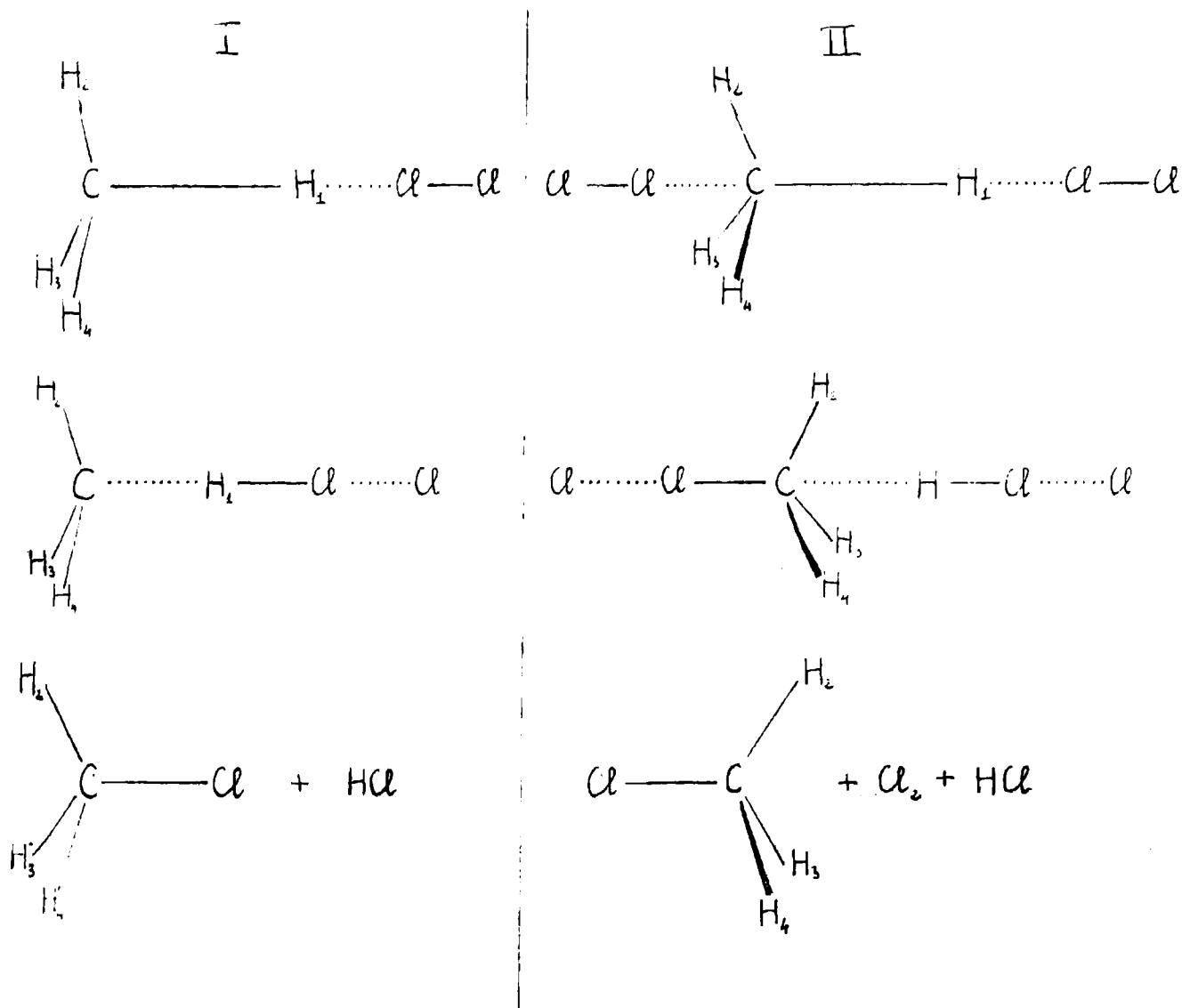


La formazione di questo complesso fa sì che parte della "affinità" che univa uno degli atomi di idrogeno al carbonio è ora impegnata nel legame labile $\text{H} \cdots \text{Cl}$; il legame $\text{C}-\text{H}$ ne risulta indebolito, e la distanza fra questi due ultimi atomi viene aumentata. La molecola del metano perde di conseguenza la simmetria tetraedica; i tre altri atomi di idrogeno ($\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4$), essendo diminuita la repulsione da parte di H_1 , assumono nuove posizioni, tali che le tre facce del triedro $\hat{\text{C}}\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_4$ si trovano ad essere aumentate. Nelle regioni centrali di questo triedro (e cioè in direzione opposta a $\text{C} \rightarrow \text{H}_1$) l'azione di schermo degli atomi di idrogeno viene ad essere indebolita: può quindi accadere (in adatte condizioni di esperienza) che la "affinità residua" dell'atomo di carbonio si espliciti con la coordinazione di una seconda molecola di cloro, che verrà a trovarsi diametralmente opposta alla prima (II):



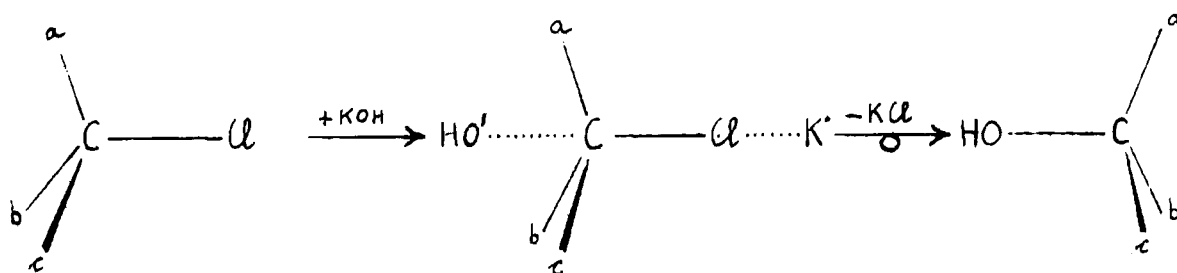
I e II sono i possibili prodotti intermedi della sostituzione; quale dei due si formi in prevalenza, dipende da variazioni anche piccole dei parametri.

La reazione così prosegue nei due casi:



Il processo I ha decorso normale; il II, come si vede, avviene con inversione..

Per il loro carattere decisamente qualitativo, le considerazioni esposte non si prestano a prevedere se in date condizioni si avrà o no inversione; esse possono spiegare però abbastanza bene ^ead esempio, le azioni del solvente di cui abbiamo parlato, ed alcuni casi di addizione stericamente anomala su legami etilenici. Particolarmente bene la teoria si adatta a reazioni del tipo:



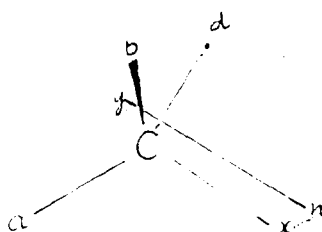
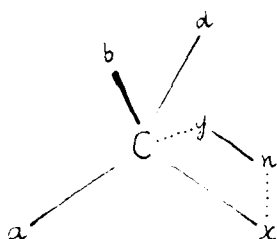
che sono state osservate in gran numero (ricordiamo la già citata reazione anomala degli acidi alogenosuccinici con gli alcali caustici).

Anche Holmberg⁽¹⁾ ammette la previa formazione di un com-

(1). B., 59 - 125 - (1926)✓

presso labile, ma introduce inoltre il concetto di "distanza di reazione".

Si consideri la reazione $Cabdx + ny \rightarrow Cabdy + nx$; si immagini inoltre che l'associazione avvenga in modo che l'asse n-y venga a trovarsi parallelo ad es. all'asse C-x. Il composto labile che si forma sarà rappresentabile con l'uno o l'altro dei due schemi



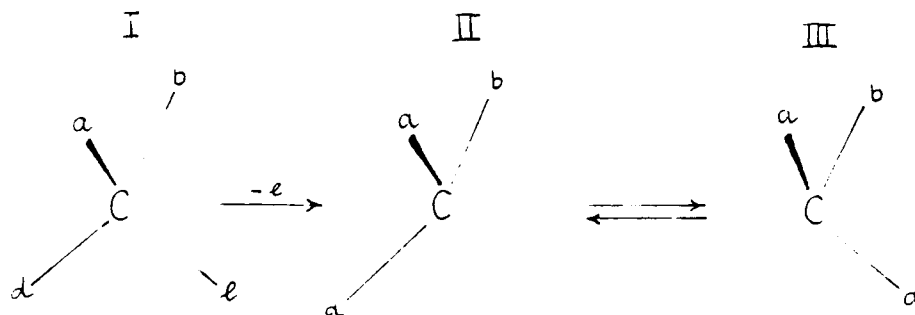
a seconda che la distanza C — x sarà maggiore o minore della distanza n — y. Se poi il complesso, da $\begin{array}{cc} y & n \\ \vdots & \vdots \\ C & x \end{array}$ passa a $\begin{array}{cc} y & n \\ \vdots & \vdots \\ C & x \end{array}$, si perviene ad uno od all'altro $Cabdy.x$ ^{degli antipodi}

Le distanze fra gli atomi nelle molecole sono in molti casi conosciute: si potrebbe quindi stabilire a priori se una certa sostituzione avviene o no con inversione; ma le previsioni tentate da ~~Ham~~berg sono risultate in contraddizione con l'esperienza.

Fondata su concetti diversi, e forse più fortunata, è la teoria elaborata da Rördam⁽¹⁾. Riprendendo alcune idee pro-

(1). Journ. Chem. Soc. London, 2447-(1928); 1282- (1928);
2017-(1930).

poste da Le Bel fin dal 1896, la questione viene impostata secondo modelli dinamici. Si ammette che la prima fase di una sostituzione consista nel semplice distacco del gruppo da sostituire (e) e che il radicale $[Cabd]^I$ risultante, per tutto il tempo in cui rimane libero, oscilli fra le due configurazioni antipode:



secondo se la saturazione della valenza libera da parte del nuovo sostituyente f avviene mentre ancora si conserva la configurazione iniziale, o quando questa già si è invertita, si ha reazione normale o anomala.

Rördam considera due tipi ben distinti di reazioni di sostituzione:

- 1)- la reazione avviene con (o senza) inversione per tutte le molecole
- 2)- si ha inversione solo per una certa percentuale delle molecole.

Eccone le interpretazioni:

1)- Nel momento che precede la sostituzione, le molecole I e le molecole del reattivo sono a due a due tutte equidistanti: ciò avviene quando si formano complessi labili da una molecola di reattivo ed una molecola Cabde. Grazie alla distanza costante, l'addizione di f al radicale II e III esige sempre lo stesso tempo; ammettendo che le oscillazioni del radicale siano sinusoidali, e chiamando t il tempo che intercorre fra il distacco di e ed il subentrare di f, si avrà o no inversione a seconda se il segno della funzione $\cos 2\pi \frac{t}{T}$ sarà negativo o positivo (T è il periodo di oscillazione del radicale).

2)- Molecole Cabde e molecole del reattivo hanno fra loro distanze diverse e variabili col tempo. Si ha racemizzazione se le distanze sono distribuite del tutto a caso; quando si formano invece complessi molto labili, si ha un limite alla variabilità delle distanze (e quindi di t): può aversi inversione parziale. Se si ammette che sia di solito $t < T$ (il che equivale ad ammettere che la sostituzione con inversione avvenga durante il primo capovolgimento del radicale), si dedurrà che il rendimento di una inversione parziale in molecole non invertite sarà accresciuto da tutti i fattori che accelerano la sostituzione, e da quelli che allungano il periodo d'oscillazione del radicale. Sarebbe quindi possibile stabilire la relazione fra le configurazioni degli antipodi di arrivo e del composto di partenza: la configurazione dell'antipodo che

risulta in quantità crescente al crescere della concentrazione del reattivo, deve corrispondere a quella del composto iniziale. Rørdam tentò una formulazione quantitativa della dipendenza fra concentraz. del reattivo e rendimento, pur essendo costretto ad alcune ipotesi semplificative a causa della difficoltà di un trattamento matematico rigoroso. La curva teorica che egli trova è in ottimo accordo con la curva sperimentale nel caso della reazione dell'acido clorosuccinico citata a pag. 12-13; mancano però ulteriori conferme, particolarmente desiderabili in quanto, come si è visto, tale reazione si distacca alquanto dalla norma.

Bonino⁽¹⁾ ha proposto una rappresentazione dell'inversione di Walden che, in ultima analisi, è una traduzione in termini quantomeccanici della teoria di Rørdam. Basandosi sugli studi di Slater⁽²⁾ e di Pauling⁽³⁾ sui possibili stati degli elettroni di valenza del carbonio, l'A. prende in considerazione la possibilità che, in una molecola CHabc l'intero gruppo CH oscilli fra due posizioni di equilibrio situate simmetricamente dalle due parti del piano abc (analogamente a quanto viene ammesso per l'atomo di azoto nella molecola NH_3); quando sia $a \neq b \neq c \neq \text{H}$, le due configurazioni di energia potenziale minima

(1). Gazz. Chim. It., 63 - 448 - (1933).

(2). Phys. Rev. - 37 - 481 - (1931).

(3). Jour. Am. Chem. Soc. - 53 - 3225 - (1931).

spettano a due antipodi: ed allora le condizioni steriche ed energetiche, le quali rendono possibile l'oscillazione, sarebbero quelle che provocano racemizzazione.

Se poi si ammette: a) che per una molecola CHabc l'oscillazione venga impedita dall'essere troppo elevata la "barriera di potenziale" che è interposta fra le due posizioni stabili; b) che si faccia avvenire la sostituzione di uno fra gli a, b, c, con un altro gruppo, e che, durante il processo, ad un certo istante la barriera si trovi ad essere notevolmente abbassata, per riacquistare un valore elevato a sostituzione compiuta:

allora esiste la possibilità che una mezza oscillazione abbia luogo mentre la barriera è bassa, e che il rialzarsi di questa impedisca il ritorno del gruppo CH alla posizione di partenza. Come si vede, ricompare qui la relazione di pag.34 fra T (periodo proprio di oscillazione) e t (durata della sostituzione; durata dell'abbassamento della barriera di potenziale; durata dell'intervallo in cui le oscillazioni si compiono liberamente)⁽¹⁾.

Da quanto precede si può rilevare che lo scopo principale dello studio dei fenomeni di inversione non è ancora rag-

(1). Sono in corso lavori dello stesso Bonino, tendenti a dimostrare, per i composti CHabc , l'effettiva possibilità delle oscillazioni in questione, e fondati sulla nuova tecnica degli spettri Raman e infrarossi.

giunto: il chimico non è in grado di prevedere l'esito di una reazione di sostituzione su di un atomo di carbonio asimmetrico; nè alcuna delle teorie esposte giustifica la speranza di una prossima risoluzione della questione (salvo impreveduti sviluppi delle attuali conoscenze sulla cinetica chimica).

Non è però fuori luogo mettere qui in rilievo una netta superiorità delle vedute di Rørdam sulle altre citate. In primo luogo, pare assai difficile che si possano conciliare con le recenti tendenze della fisica moderna concetti quali quelli di Meisenheim^{er} e Holmberg; mentre la teoria di Rørdam ha guadagnato in verosimiglianza ed attendibilità per la forza aggiornata datale da Bonino.

Inoltre solo quest'ultima spiega in modo soddisfacente alcuni dei fenomeni osservati. Si ricordino (pag.8-9) il differente comportamento verso NOBr dell'alanina e dei suoi esteri, e le irregolarità nella azione di SOCl₂ sulla serie omologa degli alchilfenilcarbinoli. Il passaggio da un composto agli omologhi superiori (o da un acido negli esteri alchilici) ha per conseguenza un aumento della massa delle parti oscillanti, quindi un aumento nel periodo di oscillazione: la variazione di T può allora provocare un cambiamento di segno nella funzione $\cos 2\pi - \frac{t}{T}$ (teoria di Rørdam; pag.34), quindi il passaggio da un tipo di reazione ^{con inversione ad un tipo di reazione} normale, o viceversa.

Su queste considerazioni potrebbe essere fondato un

esperimento cruciale: la teoria di K $\ddot{u}$ rdam-Bonino troverebbe valida conferma se, dato un qualunque composto che subisca in determinate condizioni l'inversione di Walden, trasformando questo negli omologhi superiori, si giungesse in tutti i casi ad un peso molecolare in cui l'inversione (immutate le condizioni ed in particolare il reattivo) non avvenisse pi $\grave{u}$; conferma ancora pi $\grave{u}$ convincente si avrebbe nel caso dei composti (quali l'alanina; cfr. tabella pag.22) i quali non si invertono in condizioni in cui si invertono i primi fra loro omologhi superiori; passando ad omologhi a peso molecolare ancora pi $\grave{u}$ elevato, la sostituzione dovrebbe ridiventare normale. Infatti, secondo la teoria di K $\ddot{u}$ rdam nel composto di partenza non si ha inversione perch $\acute{e}$ il radicale (Bonino: il gruppo CH) ha tempo di eseguire una intera oscillazione, mentre esso pu $\grave{o}$ compierne mezza (invertendosi) nel caso degli omologhi intermedi, e rimane nella configurazione iniziale per un peso molecolare sufficientemente elevato da rendere $T > -\frac{t}{4}$, e quindi $\cos 2\pi - \frac{t}{T} > \cos -\frac{\pi}{2} > 0$.

B I B L I O G R A F I A

- Walden = Berl. = 28 = 2766 = (1895)
- Auwers = A. = 502 = 316 = (1899)
- E. Fischer = Berl. = 50 = 2824 = (1906 =
- Holmberg = Journ. Prakt. Chem. = 57 = 478 = (1913)
- Gadamer = " " " 57 = 334 = (1913)
- McKenzie e Clough = Journ. Chem.Soc. London = 105 = 657 = (1915)
- Senter e Drew = " " " " = 107 = 633 = 998 (1915)
- Senter e Drew = 8 " " " = 109 = 620 = 1021 (1916)
- Senter e Drew = " " " " = 111 = 447 = (1917)
- E. Fischer = Berl. = 47 = 3181 = (1914)
- Freudenberg e Rhine = Berl. = 57 = 1551 = (1924)
- Freudenberg e Noe = Berl. = 58 = 2401 = (1925)
- Freudenberg e Markert = Berl. = 60 = 2450 = (1927)
- Freudenberg e Luchs = Berl. = 61 = 1934 = (1928)
- Phillips = Journ. Chem.Soc. London = 117 = 2563 = (1925)
- Houssa = Kenyon e Phillips = Journ. Chem. Soc. London = 128 = 2925 (1928)
- Holmberg = Berl. = 52 = 125 (1926)
- Kuhn = Wagner Jauregg = Berl. = 61 = 594 = (1926)
- Rördam = Journ. Chem.Soc. London = 1447 = (1928)
- Rördam = " " " " = 128 (1928)
- Rördam = " " " " = 2017 (1930)
- Kenyon e collab. = Journ.Chem.Soc. London = 415 (1930); 326 (1930)
- Kenyon e Philipp = " " " " Trans.Far. Soc. =
26 = 452 = (1930)
- Meisennelmer = A = 472 = 211 = (1930)

Timmermann - Inst. Gen. Chim. Tolvay -14^e cons. (1931)

Slater -Phys. Rev. - 37 -481 (1931)

Pauling -Journ.Am. Chem. Soc. 53 - 3225 (1931)

Olsen - J. Chem. Phys. 1 -418 (1933)

Bonino - Gazz. Chim. It. 63 -448 -(1933)
