



Bella e potente

La chimica
dagli inizi del Novecento
ai giorni nostri

Editori Riuniti
university press

© 2016 Editori Riuniti university press - Roma
di Gruppo Editoriale Italiano S.r.l. - Roma
DTP: Anael s.a.s. - Capannori (Lu)

www.editoririunitiuniversitypress.it

Tutti i diritti sono riservati

È vietata la riproduzione, anche parziale o ad uso interno o didattico, con qualsiasi mezzo effettuata, compresa la fotocopia, non autorizzata.

Seconda edizione luglio 2016

ISBN 978-88-6473-166-7

Indice

Prefazione alla seconda edizione	13
I La situazione disciplinare all'inizio del Novecento	15
1.1. Le pratiche di laboratorio	000
1.2. Le procedure conoscitive dei chimici	000
1.3. Problemi aperti. E quali problemi ...	000
1.4. <i>L'ethos</i> dei chimici	000
PARTE I	
IL COMPIMENTO DELLA CHIMICA CLASSICA 1894-1918	
II. Chimica e fisica dell'atomo	37
2.1. La scoperta della radioattività	000
2.2. Un singolare 'cambiamento chimico'	000
2.3. Gli isotopi e il numero atomico	000
2.4. Gli elettroni e gli atomi: pochi, moltissimi, nessuno	000
2.5. Modelli di atomo, epistemologie modello	000
III. La nascita della biochimica moderna	65
3.1. Gli enzimi	000
3.2. Gli ormoni	000
3.3. Le vitamine	000
3.4. La cura del diabete	000
IV. <i>Ersatz!</i> Le grandi sintesi industriali	83
4.1. L'indaco: teorie intensive e divisione internazionale del lavoro scientifico	000
4.2. L'oleum, nome antico e processo novissimo	000


4.3. La fissazione dell'azoto: razzismo, duello scientifico e sfida tecnologica	000
4.4. L'inizio della sostituzione di materiali naturali	000
V. La chimica nella Grande Guerra	101
5.1. Morte in quantità: gli esplosivi ad alto potenziale	000
5.2. La fissazione dell'azoto e una visita ad Oppau nel 1918	000
5.3. Morte di qualità: gli aggressivi chimici	000
5.4. Le biotecnologie, l'acetone e il futuro sionista della Palestina	000
PARTE II	
NUOVI SUCCESSI, ORIZZONTI SCONOSCIUTI 1918-1945	
VI. La chimica organica e la biochimica, con e senza elettroni	123
6.1. I frutti copiosi di una diatriba accademica	000
6.2. Meccanismi & cicli	000
6.3. La chimica organica fisica	000
6.4. La struttura degli steroidi e gli ormoni sessuali	000
VII. Una strumentazione inedita, di laboratorio e teorica	151
7.1. Dagli spettri di massa nuove sfide per fisica e chimica	000
7.2. La diffrattometria con i raggi X. Inizi incerti di una grande carriera	000
7.3. La chimica quantistica, la natura del legame chimico e la reattività	000
7.4. Questioni di simmetria: le spettroscopie vibrazionali	000
VIII. Macromolecole, proteine e altri enigmi	181
8.1. La contrastata affermazione della chimica macromolecolare in Germania	000
8.2. Gli 'alti polimeri' negli Stati Uniti e il mercato per i nuovi materiali	000
8.3. La natura macromolecolare delle proteine	000
8.4. Qualche ulteriore enigma	000

IX. Verso e attraverso la seconda guerra mondiale	205
9.1. La gomma sintetica, alternative tecnologiche per un problema strategico	000
9.2. Di necessità virtù: combustibili liquidi e strumentazione chimico-fisica	000
9.3. Altri nemici: pidocchi e batteri	000
9.4. Prontosil e cortina, un prodigio e un depistaggio	000
PARTE III	
MUTAZIONI 1945-1975	
X. Un mondo di plastica, o quasi	233
10.1. Una mutazione profonda: dal carbone al petrolio	234
10.2. PVC e polietilene. I polimeri isotattici nel contesto italiano	238
10.3. Qualità e quantità nella produzione industriale. La questione ambientale	245
XI. Il superamento della chimica classica	253
11.1. I risultati eccellenti di tecniche povere	254
11.2. Tre o quattro spettroscopie, e il laboratorio si trasforma	262
11.3. L'arte della sintesi in chimica organica	272
XII. Profezie e rivoluzioni	281
12.1. La profezia: un gene, un enzima	281
12.2. La profezia si avvera: la rivoluzione elettroforetica	286
12.3. Il cortisone e la roulette strutturale	295
XIII. Biochimica <i>vs.</i> biologia molecolare	305
13.1. Biochimica, strutturistica e doppia elica	306
13.2. La struttura primaria delle proteine e l'evoluzione molecolare	314
13.3. Parto cesareo: la nascita politica della biologia molecolare	320
PARTE IV	
VERSO LA CHIMICA DELLA COMPLESSITÀ 1975-1995	
XIV. Forme di vita	333
14.1. Viaggio di scoperta: l'origine della vita	333

14.2. La vita come sistema chimico autoreplicante	338
14.3. Nuove forme di vita: Gaia e i sistemi ecologici	345
14.4. QSAR, una rete di modelli del vivente	354
XV. Altre chimiche	359
15.1. L'orizzonte della chimica supramolecolare	359
15.2. La diversità molecolare	371
15.3. <i>Ab initio</i> . Computazionale, ovviamente	377
15.4. In partenza da LHASA	382
XVI. Ricognizione sui confini	391
16.1. Biotecnologie Proteine e DNA, S.p.A.	391
16.2. I materiali superconduttori	406
16.3. Il caos e l'ordine: le reazioni oscillanti	412
16.4. Le macchine molecolari	425
INTERLUDIO	
XVII Nulla sarà piú come prima	437
17.1. Una mutazione nella base materiale della ricerca: i calcolatori elettronici	438
17.2. Internet, una rivoluzione nella comunicazione dopo mezzo millennio	444
17.3. Quantità, qualità e controllo della conoscenza scientifica	452
PARTE V	
LA COMPLESSITÀ DELLA CHIMICA 1995-2015	
XVIII Proteine, proteine, proteine!	
(Scritto in collaborazione con Elena Ghibaudi)	465
18.1. Una grande impresa: il Progetto Genoma Umano	466
18.2. Il paradosso di Levinthal e il ripiegamento proteico	479
18.3. La bioinformatica	488
XIX. Limiti	499
19.1. Il riscaldamento globale: diagnosi precoce, prognosi incerta	500
19.2. La 'natura in bottiglia' e la protezione dell'ambiente	509

19.3. Vedere per credere: i nanomateriali	516
19.4. Materiali intelligenti e metamateriali	521
XX. La chimica nel 2000, sfide e occasioni	533
20.1. <i>In silico</i> : la sfida della chimica teorica/computazionale	534
20.2. Non per filosofi: le ontologie chimiche come specchio della complessità	545
20.3. I cambiamenti climatici e la chimica verde	555
20.4. Futuro anteriore	562
Bibliografia	565
Indice dei nomi	591

tiva struttura-attività). La prima volta in cui questo acronimo compare nella letteratura scientifica risale – probabilmente – ad un articolo del 1974 a firma di Hansch e di Carlo Silipo, un chimico dell'Istituto di chimica farmaceutica e tossicologica di Napoli, che era *visiting professor* a Pomona (Hansch e Silipo, 1974). Negli anni seguenti gli studi QSAR si diffusero in tutti i campi della chimica, e per descriverne l'ampiezza è sufficiente riferirci all'impiego della costante idrofobica. Si tratta di un lungo elenco, la cui lettura permette di seguire nel tempo quanto diventasse sempre più utile tener conto del rapporto fra idrofobicità e lipofilità espresso attraverso la costante idrofobica. L'elenco è ricavato da (Hansch 1995), e riguarda la capacità di classi di composti organici a legarsi a proteine (1968); ad agire in funzione anti-tumorale (1972), nella complessazione *host-guest* (1977)³, come anti-malarici (1979) o pesticidi (1984); ad interagire con enzimi (1986) in modo enantioselettivo (1988), stabilizzandoli (1988) o denaturandoli (1989); a produrre effetti sedativi e anestetici (1989) o relativi alla resistenza ai farmaci (1990); a penetrare nella pelle (1990). Da questo elenco emerge anche che il massimo interesse verso le QSAR si è avuto nei settori farmaceutici e bio-medici della chimica.

La costante idrofobica è un *descrittore* delle sostanze fra i più importanti.  Roberto Todeschini, dell'Università di Milano-Bicocca, è uno dei massimi esperti mondiali dei *descrittori molecolari*, e con Viviana Consonni ne ha data questa definizione: «Un descrittore molecolare è un numero estratto mediante un algoritmo ben definito da una rappresentazione molecolare di un sistema complesso, cioè della molecola», e vi ha aggiunto un commento rivelatore: «Ci sono buone ragioni per credere che spesso le nostre difficoltà ad attribuire un significato a questo numero stanno nella mancanza di teorie chimiche più profonde e di linguaggi di più alto livello, e non da approcci esoterici alla definizione dei descrittori» (Todeschini e Consonni, 2000). Il dato quantitativo immediato è che nel 2000 Todeschini e Consonni avevano censito e commentato una collezione di 1800 descrittori e relativi termini tecnici; nel 2009, quando fu pubblicata la seconda edizione del loro manuale i descrittori erano diventati circa 3300. È evidente la 'funzione di servizio' di un'opera di questo livello, ma i ricercatori di Milano sono andati oltre l'offerta di conoscenza rendendola anche operativa in senso stretto con la messa a punto di un programma «concepito per fornire all'utente una varietà di descrittori molecolari derivati da differenti rappresentazioni molecolari, in modo da permettere all'utente di scegliere i descrittori molecolari più adatti alla propria particolare ricerca» (Mauri et al., 2006). La prima versione del programma con il nome

³ I complessi *host-guest* del chimico americano Donald Cram saranno trattati nel prossimo capitolo.

WHIM/3D QSAR fu sviluppata nel 1994, a cui seguì nel 1997 il programma DRAGON che utilizzava 600 descrittori, e in cui il gruppo di ricercatori di Milano ha riversato una summa impressionante di conoscenze, chemiometriche, statistiche e informatiche. La quarta versione del programma aveva un corredo di 1612 descrittori che possono essere impiegati per descrivere e correlare fra di loro fino a 10.000 strutture. Il numero massimo di atomi per molecola è 300, e i descrittori sono distribuiti in venti classi diverse, riferite ai descrittori costituzionali, topologici, geometrici e via di questo passo fino alle «proprietà» dove ovviamente ritroviamo il coefficiente di partizione $\log P$. In DRAGON 5.4 del 2006 è stato mantenuto stabile il numero di descrittori (1.664); nella versione per Windows si possono introdurre fino a 50.000 strutture con un massimo di 1.000 atomi per struttura. Nella versione Linux anche questi limiti, pur ampi, sono stati rimossi.

Negli anni il lavoro di Todeschini e Consonni ha fruito della crescente disponibilità di grandi potenze di calcolo e di nuovi approcci alla gestione informatica di grandi masse di dati, due temi che tratteremo nel Capitolo 17, e quindi essi hanno partecipato direttamente al passaggio dalla *chimica della complessità* alla *complessità della chimica*. Discuteremo a fondo questo mutamento di portata storica al termine della nostra ricerca, nel Capitolo 20. Intanto possiamo vedere che i due Autori hanno ritrovato nei ‘praticanti’ del settore la più consolidata polarizzazione di scelte epistemologiche: da una parte vi sono «parecchi scienziati che pensano che solo i descrittori molecolari derivati dalla chimica quantistica [...] possano essere legittimamente usati nei modelli QSAR», e dall'altra vi sono quelli che credono che si debba fare riferimento solo a «semplici proprietà sperimentali», intese come *la* «evidenza chimica». Per i ricercatori milanesi «un descrittore molecolare ha parecchi significati diversi, che dipendono dai punti di vista», ma nel loro insieme i «descrittori molecolari [...] sono al centro di una complessa rete di conoscenze». Infatti:

i descrittori molecolari sono basati su parecchie teorie diverse, come la chimica quantistica, la teoria dell'informazione, la chimica organica, la teoria dei grafi, e così via, e sono usati per modellare parecchie e diverse proprietà dei composti chimici in campi scientifici che vanno dalla tossicologia, la chimica analitica e la chimica fisica alla chimica medica, farmaceutica e ambientale (Todeschini e Consonni, 2009).

Le 959 pagine che i ricercatori milanesi dedicano ai descrittori e alle tecniche che li identificano sono la dimostrazione di due aspetti complementari delle proprietà della materia di interesse chimico: queste proprietà partecipano ad *un sistema di conoscenze ricchissimo e incompleto*, come è dimostrato dal fatto che il numero dei suoi elementi è sempre in crescita.

Abbiamo visto che nel 1997 il gruppo di Milano aveva reso pubblico un programma che utilizzava 600 descrittori, nello stesso anno Christopher Lipinski pubblicò una regola pratica che ebbe un enorme successo. L'autore aveva ottenuto un dottorato in chimica organica fisica a Berkeley nel 1968; dopo un post-dottorato al California Institute of Technology era entrato nella Pfizer, una grande multinazionale farmaceutica, in cui lavorerà fino al 2002. L'articolo di Lipinski e dei suoi collaboratori apparve su una rivista specializzata nell'ambito della ricerca sulla somministrazione dei medicinali, e fu una scelta ben mirata perché il tema trattato riguardava un problema cruciale della somministrazione per via orale: se la sostanza che si stava progettando sarebbe stata solubile e in grado di attraversare le pareti cellulari. I ricercatori della Pfizer utilizzarono i dati di circa 50.000 medicinali registrati in una banca dati denominata World Drug Index, e selezionarono "2245 composti con proprietà chimico-fisiche di grado superiore". L'analisi della massa di dati disponibili per questi composti aveva portato ad una drastica selezione dei dati di interesse e a formulare una proposta precisa:

la regola del 5 predice che è più probabile che assorbimento e permeazione siano scarsi quando vi sono più di 5 donatori di legami a idrogeno e più di 10 accettori di legami a idrogeno, il peso molecolare è maggiore di 500, e il log P calcolato è maggiore di 5 (Lipinski *et al.*, 1997).

La regola di Lipinski è di grande interesse epistemologico perché intende rispondere in modo semplice ad una domanda di biochimica fisiologica piuttosto complessa. Tutto il percorso della sostanza all'interno del corpo è descritto con solo due termini, assorbimento e permeazione; il percorso sarà più facile con una molecola di piccole dimensioni, e se ci sarà un certo equilibrio tra avere la capacità di dare legami a idrogeno (solubilità in acqua) e avere troppi di questi legami (un eccesso potrebbe rendere difficile il passaggio attraverso le membrane cellulari). Quanto a log P , abbiamo visto che ripartisce l'ambiente interno in due ambienti distinti, il debolmente polare dell'ottanolo e il polare dell'acqua. I quattro parametri scelti da Christopher Lipinski descrivono compiutamente l'ambiente interno al nostro corpo con un modello di una semplicità affascinante. L'interesse della proposta di Lipinski è anche accresciuto dal fatto che, malgrado sia stata sottoposta a diverse critiche, la 'regola del 5' è impiegata tuttora per lo scopo che le è assegnato, e cioè discriminare se una sostanza possa diventare o meno un medicinale.