



Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
*Memorie e Rendiconti di Chimica, Fisica,
Matematica e Scienze Naturali*
142° (2024), Vol. V, fasc. 1, pp. 63-71
ISSN 0392-4130 • ISBN 978-88-98075-59-1

Come è stata interpretata la reattività dei composti aromatici da Koerner ai giorni nostri

MAURIZIO D'AURIA – ROCCO RACIOPPI

Dipartimento di Scienze di Base ed Applicate, Università della Basilicata, 85100 Potenza, Italia
E.mail: maurizio.dauria53@gmail.com • E.mail: rocco.racioppi@unibas.it
ORCID: 0000-0002-1222-6408

Abstract – Koerner was the first to describe precisely the effect of substituents on the regiochemistry of electrophilic aromatic substitution reactions. Koerner attempted to explain this on the basis of an unrealistic hypothesis regarding the structure of the benzene ring. For many years, texts reported only the description of the effect of substituents on the distribution of the reaction products while not advancing any justifying hypothesis. Only in the 1920s was the principle of alternating polarity introduced, which allowed an explanation of the observed chemical behavior. This theory, although incorrect in this specific case, had a great success that remained unchanged until the 1950s. It was not until 1942, when Wheland hypothesized the formation of the σ complex, that a different hypothesis was proposed, the one that is still taught in current textbooks today. However, this justification for the reactivity of aromatic compounds also has limits that can be overcome by admitting, at least in some cases, the participation of the frontier orbitals in the definition of the reactivity of aromatic compounds. The case of pyridine is described, which, if reacted under extremely severe conditions, gives very low yields of the expected β substitution product. In the case of pyridine, as in all hexatomic heterocyclic compounds, the HOMO of the molecule is not a π orbital. It is necessary to use the next orbital (HOMO-1) to find an orbital capable of giving a reaction, but this involves a significant increase in the energy involved in the process.

Keywords: Aromatic compounds, electrophilic aromatic substitution, principle of induced alternate polarities, Wheland intermediate, Klopman-Salem equation, frontier orbitals.

Riassunto – Koerner descrisse per la prima volta in maniera precisa l'effetto dei sostituenti sulla regiochimica della reazione di sostituzione elettrofila aromatica. Koerner riporta come sostituenti come un ossidrilico, un gruppo amminico o un gruppo alchilico portano alla formazione del composto *para* sostituito come prodotto principale e del composto *orto* sostituito come prodotto secondario. La stessa cosa avveniva con benzeni alogeno sostituiti. Utilizzando invece benzeni recanti gruppi carbossilici o il gruppo nitro, il composto principale che si otteneva era quello sostituito in *meta*. Koerner ne tentò una spiegazione sulla base di un'ipotesi irrealistica relativa alla struttura dell'anello benzenico. Per molti anni i testi riportano solo la descrizione dell'effetto dei sostituenti sulla distribuzione dei prodotti di reazione mentre non avanzano alcuna ipotesi giustificativa. Solo negli anni Venti del XX secolo viene introdotto il principio della polarità alternante che permette di fornire una spiegazione del comportamento chimico osservato. Questa teoria si basava sul fatto che un sostituyente elettronattrattore induces-

se una carica positiva sul carbonio a cui è legato. Questa carica positiva indurrà una carica negativa sul carbonio adiacente e così via. Effetto contrario si avrà se il sostituito è elettrondatore. Questa teoria applicata alla sostituzione elettrofila aromatica permetteva di spiegare perché un gruppo amminico, elettrondatore, orientasse in *orto* e in *para*: infatti che posizioni in *orto* e in *para* avevano una parziale carica negativa. Al contrario, nel caso del nitrobenzene, dove il sostituito era elettronnattratore, solo le posizioni in *meta* sull'anello aromatico avevano una carica negativa che permetteva l'attacco della specie elettrofila. Questa teoria, peraltro errata nel caso specifico, ebbe un grande successo che rimase invariato fino agli anni '50. Il testo pubblicato da Karrer in tedesco nel 1942, verrà pubblicato in italiano fino al 1965, e questo testo utilizza la teoria della polarità alternante per giustificare il comportamento regiochimico della reazione di sostituzione elettrofila aromatica. Bisogna attendere il 1942, quando Wheland ipotizza la formazione del complesso σ , perché si passi ad un'ipotesi differente, quella che viene insegnata anche oggi nei testi in uso. Utilizzando l'ipotesi della formazione del complesso σ come intermedio di reazione, il comportamento regiochimico viene spiegato sulla base degli effetti (stabilizzanti o destabilizzanti) che un sostituito può esercitare sulla stabilità di tale intermedio e, quindi, sulla base del postulato di Hammond, sulla velocità di formazione di un determinato intermedio. Anche questa giustificazione della reattività dei composti aromatici ha, però, dei limiti, limiti (non tiene conto dell'effetto dell'elettrofilo e non è in grado di giustificare la reattività osservata in alcuni composti, soprattutto nella serie eterociclica) che possono essere superati ammettendo, almeno in alcuni casi, la partecipazione degli orbitali di frontiera alla definizione della reattività dei composti aromatici. Viene descritto il caso della piridina che dà, se messo a reagire in condizioni estremamente severe, rese bassissime dell'atteso prodotto di sostituzione in β . Questa mancanza di reattività non può essere giustificata sulla base della teoria di Wheland, mentre lo studio degli orbitali di frontiera coinvolti nella reazione fornisce una spiegazione credibile. Di fatti, nel caso della piridina, come anche in tutti i composti eterociclici esatomici, l'HOMO della molecola non è un orbitale π . Bisogna utilizzare l'orbitale successivo (HOMO-1) per trovare un orbitale in grado di dare una reazione, ma questo comporta un incremento notevole dell'energia coinvolta nel processo.

Parole chiave: Composti aromatici, sostituzione elettrofila aromatica, principio della polarità alternate indotta, intermedio di Wheland, equazione di Klopman-Salem, orbitali di frontiera

Introduzione

La mia generazione (io mi sono iscritto all'Università nell'Anno Accademico 1972/73) ha studiato i primi rudimenti della chimica organica utilizzando come testo quello di Morrison e Boyd [12]. In quel testo la reazione di sostituzione elettrofila aromatica veniva descritta esattamente allo stesso modo che utilizziamo ora per in-

segnarla. Viene descritta la formazione di un intermedio di reazione, dovuto all'attacco dell'elettrofilo sull'anello aromatico. La regiochimica dell'attacco dell'elettrofilo su uno specifico atomo di carbonio dell'anello aromatico dipende dalla sua stabilizzazione per effetto dei sostituenti presenti sull'anello. Quanto più è stabile l'intermedio, tanto più, velocemente sulla base del postulato di Hammond, esso si forma e questo giustifica l'andamento della reazione.

Non mi sono mai posto per molto tempo la domanda se fosse stato sempre così nella storia della chimica. Qualche anno fa sono stato costretto a pormi questa domanda quando mi è venuto in mano in libro di testo scritto dal Prof. Luigi Panizzi negli anni '50 del secolo scorso [16]. In questo testo, la reazione di sostituzione elettrofila aromatica veniva spiegata utilizzando la teoria della polarità alternate. Che cosa era? Era un approccio completamente diverso da quello che io avevo imparato a considerare come «il meccanismo» della reazione in oggetto.

Valeva quindi la pena di cercare di capirne di più e l'evento proposto dall'Accademia Nazionale delle Scienze, detta dei XL, insieme al Gruppo Nazionale di Fondamenti e Storia della Chimica, mi offre la possibilità di discutere in dettaglio questa questione, partendo dalle sue origini, cioè dalle sperimentazioni Koerner.

Koerner

Koerner (Fig. 1), allievo di Cannizzaro a Palermo, studiò in dettaglio la reazione di sostituzione elettrofila aromatica. Già in un primo articolo pubblicato nel 1869 [9], Koerner identifica l'equivalenza degli atomi di carbonio presenti nell'anello benzenico (Fig. 2).



Fig. 1. Wilhelm Koerner.

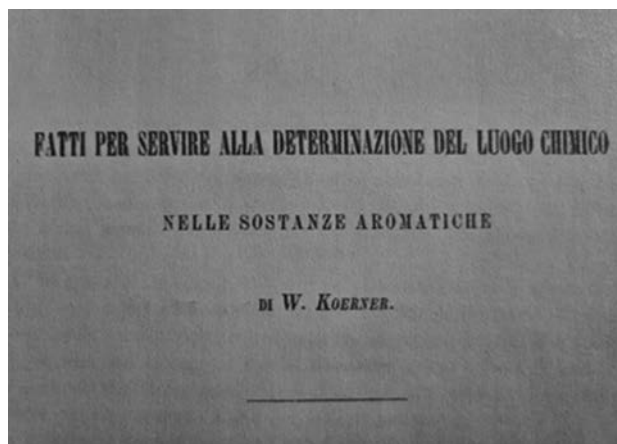


Fig. 2. Frontespizio dell'articolo di Koerner sul Giornale di Scienze Naturali ed Economiche del 1869.

Questo lavoro troverà la sua massima espressione qualche anno dopo in un articolo monumentale pubblicato da Koerner sulla Gazzetta Chimica Italiana (Fig. 3)

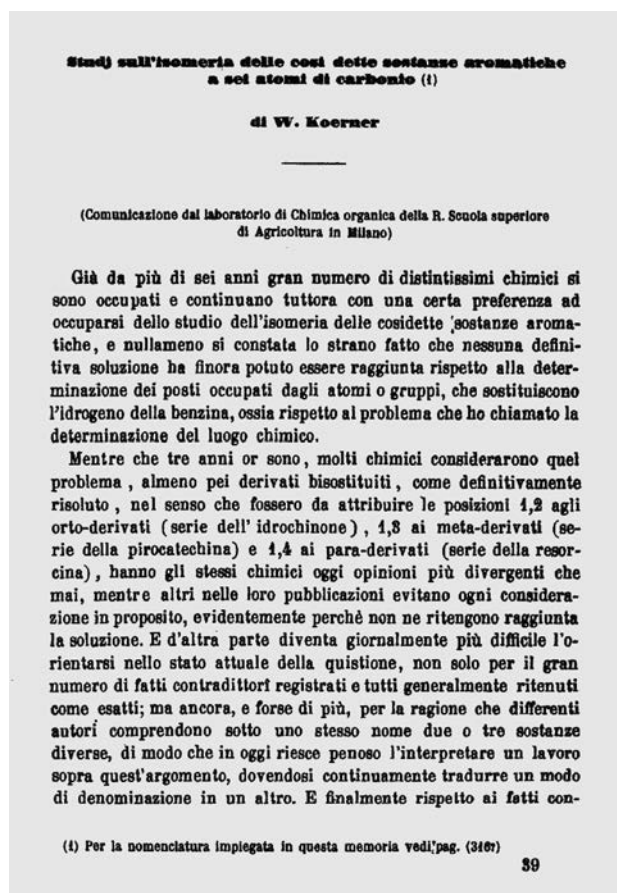


Fig. 3. Prima pagina dell'articolo di Koerner sulla Gazzetta Chimica Italiana del 1874.

[10]. In quest'articolo Koerner prepara centinaia di composti aromatici derivati del benzene a diversi gradi di sostituzione. Al di là dell'aspetto preparativo, di per sé rilevante, Koerner alla fine dell'articolo cerca di trarre alcune conclusioni. Ripercorriamole utilizzando le sue parole: «1. Se del cloro, bromo, jodio o dell'acido nitrico agiscono su della cloro-, bromo-, o jodobenzina, su dell'anilina, del fenol o del toluene, in modo da sostituire un solo atomo d'idrogeno nei nominati corpi, generando cioè un derivato bisostituito, formasi sempre qual derivato principale un derivato appartenente alla serie 1,4 e contemporaneamente prende origine come prodotto secondario un derivato della serie 1,2. 2. Ove il gruppo già esistente nella benzina è di natura acida, essendo costituito dai residui COOH ; NO_2 ; SO_3H , risulta per l'azione degli stessi agenti [...] qual derivato principale un corpo appartenente alla serie 1,3 [...]» [10]. Koerner identifica quindi il corretto effetto orientante dei sostituenti. Non si limita a questo. Cerca di spiegare le ragioni di questa reattività. Per farlo Koerner utilizza un modello della molecola di benzene non planare, una struttura da lui già proposta nell'articolo del 1869 (Fig. 4) [9, 10]. In questa struttura l'atomo di carbonio 1 è direttamente legato ai carboni 2,4 e 6. Quando il carbonio 1 è sostituito, il sostituito influenzerà la reattività dei carboni in *orto* e in *para*. Meno chiara la motivazione dell'orientazione in *meta*.

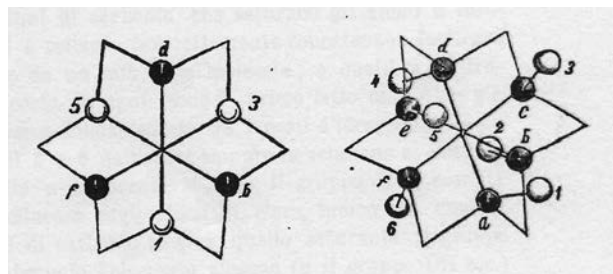


Fig. 4. Struttura del benzene proposta da Koerner.

È ovvio notare che la struttura proposta da Koerner non ebbe un grande futuro, anche perché sappiamo che non è realistica.

Dal 1874 agli anni Venti del XX secolo

Cosa rimane di questo grande lavoro nel corso degli anni successivi? Ho potuto consultare solo alcuni testi didattici databili intorno agli anni Venti del XX secolo. Il primo sono le lezioni di Parravano di Chimica Generale [17]. C'è in queste lezioni una parte dedicata alla

chimica organica. Viene descritto l'effetto orientante dei sostituenti nella reazione di sostituzione elettrofila aromatica ma non si azzarda nessuna ipotesi interpretativa.

Un altro testo che ho potuto consultare, il trattato di chimica organica di Holleman, tradotto in italiano da Plancher sulla base di un testo dell'inizio del novecento, con prefazione di Ciamician (del 1905), è del 1927 [5].

Anche in questo caso vengono descritti gli effetti orientanti dei sostituenti nella reazione di sostituzione elettrofila aromatica. Tuttavia, anche in questo caso, non viene riportata alcuna ipotesi interpretativa della reattività dei composti aromatici.

In quegli stessi anni le cose sembrano cambiare radicalmente. Intorno agli anni Venti del XX secolo viene formulata da Lapworth e Robinson una prima teoria utilizzata per giustificare l'andamento delle reazioni chimiche: la teoria della polarità alternante [7, 11, 19]. Questa teoria segna la nascita degli studi sui meccanismi di reazione. Quali sono le basi di questa teoria? L'atomo più elettronegativo induce una polarizzazione del legame che si propaga agli atomi adiacenti (Fig. 5).

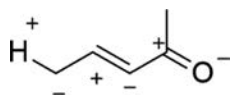


Fig. 5. Esempio di applicazione della teoria della polarità alternante.

Questo tipo di approccio è stato utilizzato anche nel caso delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, come descritto nelle lezioni di Panizzi di cui abbiamo parlato all'inizio [16], ma soprattutto in un libro di chimica organica scritto da Paolo Karrer nel 1942 ma che ebbe un certo successo anche negli anni successivi (Fig. 6) [6]. La



Fig. 6. Frontespizio del trattato di Karrer.

traduzione italiana in mio possesso è del 1965; possiamo ragionevolmente pensare che questo testo abbia avuto ampia diffusione negli anni Cinquanta del XX secolo.

In accordo con questa teoria gli atomi di carbonio dell'anello benzenico sono carichi positivamente e negativamente in alternanza in funzione dell'elettronegatività degli atomi ad esso legati.

Se l'anello benzenico contiene sostituenti *orto-para* orientanti gli atomi di carbonio in *orto* e in *para* sono carichi negativamente: questo farà sì che l'elettrofilo attaccherà principalmente in quelle posizioni (Fig. 7a).

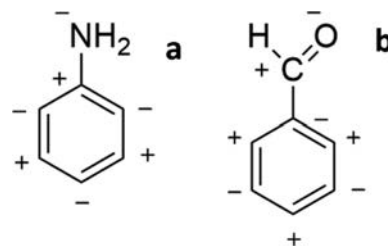


Fig. 7. Applicazione del principio della polarità alternante alle sostituzioni elettrofile aromatiche. (a): molecola con sostituente elettron-donatore; (b): molecola con sostituente elettron-attrattore.

Se l'anello contiene sostituenti *meta* orientanti, la carica negativa si troverà essenzialmente sugli atomi di carbonio in *meta* (Fig. 7b). In questo caso quindi, l'elettrofilo attaccherà principalmente in posizione *meta*.

È bene notare che non c'è corrispondenza con i risultati che si ottengono utilizzando moderne tecniche computazionali (Fig. 8). Prendiamo come esempio la benzaldeide. La teoria richiede un'alternanza di cariche positive e negative come descritto nella figura mentre, se calcoliamo (CASSCF(6,6)/6-31G) la distribuzione delle cariche vediamo che tutti gli atomi di carbonio hanno una leggera carica negativa e che questa carica è pressoché identica in quasi tutti gli atomi sull'anello.

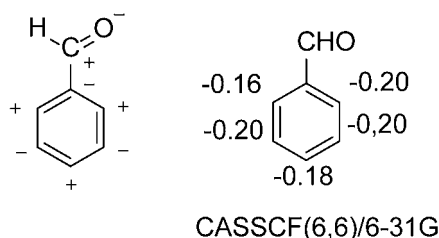


Fig. 8. Confronto fra la teoria della polarità alternante e la distribuzione di carica calcolata sulla benzaldeide.

Inoltre, questa teoria non è in grado di spiegare la natura attivante o disattivante dei sostituenti. D'altronde gli studi di cinetica delle reazioni all'epoca non erano

ancora stati fatti. È per certi versi sconcertante che questa teoria sia stata ancora descritta per spiegare le reazioni di sostituzioni elettrofila in alcuni testi russi pubblicati nel 1970 [18].

Lo ione arenio

Nel 1942 Wheland propone, sulla base di calcoli quantomeccanici, la formazione di uno ione arenio come intermedio nelle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (Fig. 9) [22]. Sulla base della diversa stabilità di questo intermedio, preceduto o meno dalla formazione di complessi π e/o da trasferimenti monoelettronici, in relazione al modello di sostituzione presente nella molecola si è riuscito ad interpretare la reattività di diversi composti aromatici. La formazione dello ione arenio è stata dimostrata in alcuni casi sia via NMR [13-15], sia mediante reazioni di intrappolamento [2, 4].

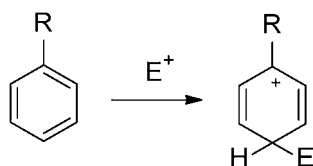


Fig. 9. Formazione dello ione arenio.

Si passa da una teoria «statica» a una «dinamica». La formazione dello ione arenio (o complesso σ) è generalmente lo stadio lento della reazione. Questa specie ha un'alta energia rispetto ai reagenti, dato che non è aromatica. Si può pensare, sulla base del postulato di Hammond, che i fattori che stabilizzano il complesso σ stabilizzano anche lo stato di transizione dello stadio lento della reazione. Quindi tutti gli isomeri si possono formare e le rispettive reazioni sono in competizione fra loro: i fattori che stabilizzano preferenzialmente uno stato di transizione rendono questa reazione più veloce rispetto alle altre. I gruppi -OH, -OR, -NR₂ sono tutti gruppi attivanti. L'atomo legato all'anello è più elettronegativo del carbonio: questo fa sì che questi sostituenti siano elettronnattrattori, e quindi, disattivanti, per effetto induttivo. Hanno anche un effetto coniugativo (Fig. 10), che, invece, è elettrondonatore e, quindi, attivante. Tutti questi sostituenti, di fatti, hanno un doppietto solitario che possono condividere con l'anello. I due effetti sono in contrasto fra di loro; tuttavia, l'effetto coniugativo è molto più importante dell'effetto induttivo; complessivamente, quindi, questi sostituenti sono elettrondonatori ed attivanti della sostituzione elettrofila aromatica.

Come possiamo vedere nella Fig. 10 l'attacco nelle posizioni *orto* e *para* porta ad intermedi che possono essere stabilizzati per risonanza, attraverso la formazione di una struttura di risonanza aggiuntiva. Questi sostituenti sono, quindi, tutti attivanti ed *orto-para* orientanti.

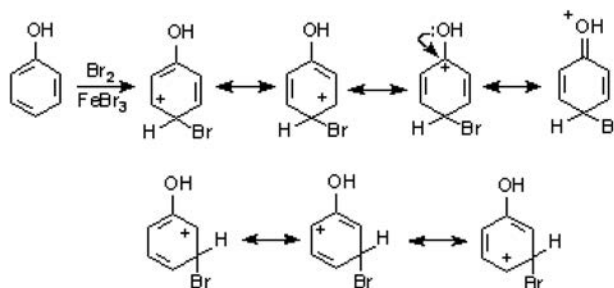


Fig. 10. Effetto coniugativo sui complessi σ derivanti da substrati con sostituenti attivanti *orto-para* orientanti.

Un caso ancora diverso si ha quando il sostituito è un alogeno. L'alogeno è chiaramente più elettronegativo del carbonio: per effetto induttivo l'alogeno è elettronnattrattore. Dato che, però, tutti gli alogeni possiedono doppietti solitari, sono elettrondonatori per effetto coniugativo. Anche in questo caso abbiamo due effetti contrastanti: al contrario del gruppo -OH, però, negli alogeni prevale l'effetto induttivo. Complessivamente gli alogeni sono elettronnattrattori e, quindi, disattivanti nei confronti della sostituzione elettrofila aromatica. Dato che l'effetto coniugativo può stabilizzare di più gli intermedi complesso σ derivanti dall'attacco in *orto-para* rispetto a quello derivanti dall'attacco in *meta*, questi sostituenti sono *orto-para* orientanti (Fig. 11).

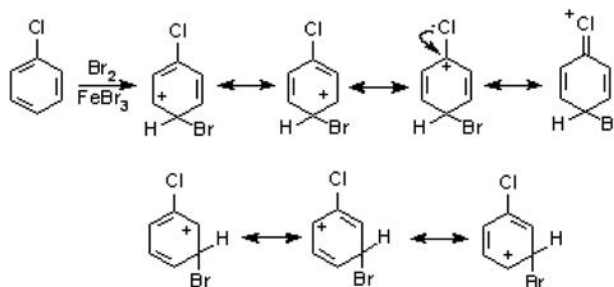


Fig. 11. Effetto coniugativo sui complessi σ derivanti da substrati alogenati.

Altri sostituenti come -CONR₂, -CO₂R, -SO₃H, -NO₂ hanno come caratteristica che l'atomo direttamente legato all'anello ha perlomeno una parziale carica positiva. Questi sostituenti sono induttivamente elettronnattrattori; anche l'effetto coniugativo è elettronnattrattore, dato

che questi sostituenti, essendo carenti di elettroni sull'atomo legato all'anello, tenderanno ad attrarli dall'anello e sono in grado, data la loro struttura di ospitare l'eccesso di elettroni (Fig. 12). I due effetti sono concordi e ambedue definiscono questi sostituenti come elettronattrattori e disattivanti della sostituzione elettrofila aromatica.

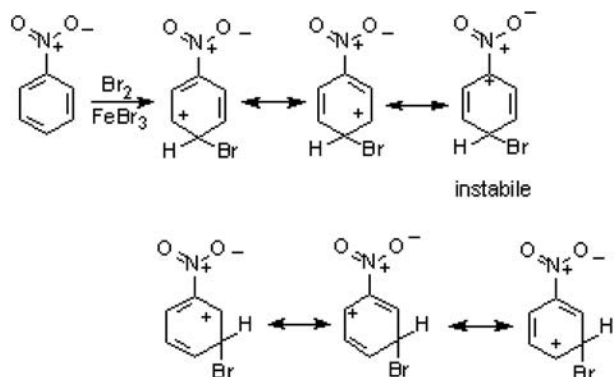


Fig. 12. Effetto coniugativo sui complessi σ derivati da substrati recanti sostituenti disattivanti meta orientanti.

Limiti dell'approccio che utilizza il complesso σ

Questa descrizione della reattività dei composti aromatici non è esente da limitazioni. Non permette di distinguere la reattività del benzofurano e dell'indolo (Fig. 13). Se si scrivono le strutture di risonanza dei rispettivi complessi σ non si osserva nessuna differenza sostanziale fra i due composti ed ambedue dovrebbero orientare la sostituzione elettrofila nella posizione α , mentre l'indolo dà essenzialmente il prodotto di β sostituzione.

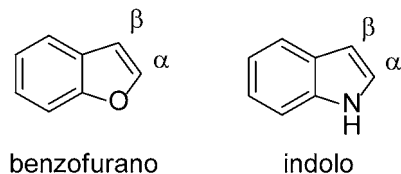


Fig. 13. Benzofurano ed indolo.

Inoltre, l'approccio seguito per descrivere la sostituzione elettrofila aromatica non assegna nessun ruolo

all'elettrofilo: spesso nella grafica non si specifica affatto quale elettrofilo si sta usando e, in ogni caso, non si ipotizza nessun ruolo del gruppo entrante nella stabilizzazione del complesso σ : questo assunto è difforme dalla realtà dove si possono osservare anche variazioni notevoli in funzione del tipo di reazione cui si sottopone il substrato. Il ruolo dell'elettrofilo è stato spiegato, più recentemente, ammettendo che, con elettrofili reattivi, lo stato di transizione venga raggiunto in uno stato iniziale (early). In questo modo lo stato di transizione non presenterà una vera carica positiva sull'anello e quindi non risentirà della presenza dei sostituenti: il risultato sarà una scarsa selettività nella reazione. Al contrario, quando l'elettrofilo sarà poco reattivo, lo stato di transizione verrà raggiunto quando il legame dell'elettrofilo sull'anello aromatico sarà quasi formato, la carica positiva sull'anello sarà netta, e la reazione risentirà molto della presenza di sostituenti, con conseguente aumento della selettività [1].

Il contributo degli orbitali di frontiera

Qualche decennio fa è stata formulata un'ipotesi teorica che permette di descrivere la variazione di energia di una reazione lungo la coordinata di reazione. L'equazione che descrive la variazione di energia prende il nome di equazione di Klopman-Salem (Fig. 14) [8, 20, 21].

Questa equazione descrive la variazione di energia basandosi su due fenomenologie diverse: l'interazione fra i due reagenti può essere influenzata dalle interazioni elettrostatiche, cioè dalle cariche, oppure dall'interazione fra gli orbitali di frontiera. Per orbitali di frontiera si intendono l'orbitale molecolare più alto occupato (HOMO – highest occupied molecular orbital) di un reagente e l'orbitale molecolare vuoto più basso (LUMO – lowest unoccupied molecular orbital) dell'altro. Questa interazione è tanto maggiore quanto minore è la differenza di energia fra i due orbitali, e quanto più sono simili i coefficienti atomici dei rispettivi orbitali.

Prendiamo l'anisolo, che presenta un sostituito attivante *orto-para* orientante. Se esaminiamo l'HOMO dell'anisolo, calcolato in DFT/B3LYP/3-311G++(d,p), troveremo l'immagine descritta nella Figura 15. È evidente

$$\Delta E = - \sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{kl} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \sum_r \sum_s^{\text{occ}} \sum_s^{\text{nonocc}} - \sum_s \sum_r^{\text{occ}} \sum_r^{\text{nonocc}} \frac{2(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}$$

Fig. 14. Equazione di Klopman-Salem.

che i coefficienti atomici maggiori sono quelli nelle posizioni *orto* e *para*, in accordo con il decorso sperimentale osservato.

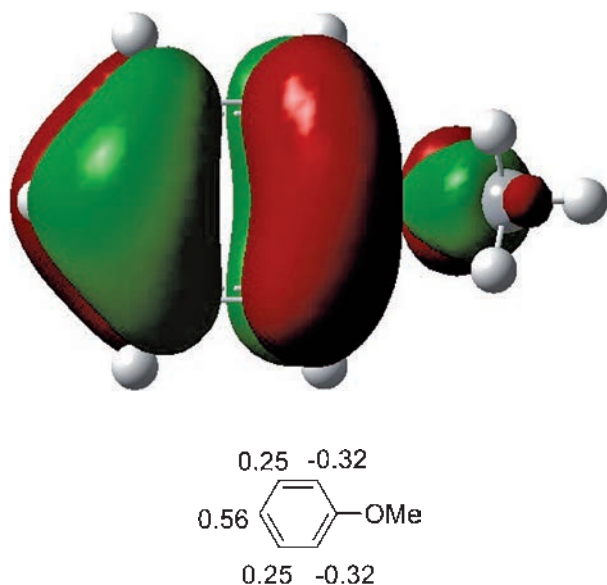


Fig. 15. HOMO dell'anisolo.

Prendiamo in considerazione il bromobenzene ed esaminiamo anche in questo caso l'HOMO di questa molecola (Fig. 16).

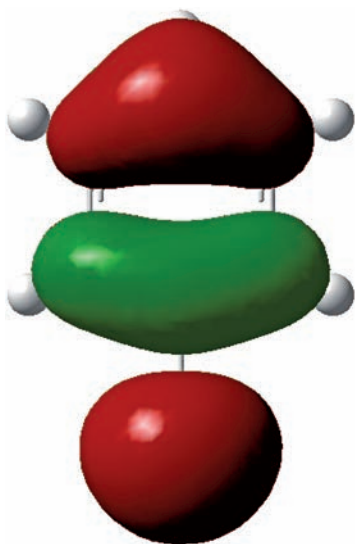


Fig. 16. HOMO del bromobenzene.

Il sostituito, anche se disattivante, è *orto-para* orientante e i coefficienti atomici dell'HOMO sono in accordo con questo andamento. I coefficienti in *orto* sono uguali a -0.08 H, quelli in *meta* sono uguali a 0.05 H, mentre quello in *para* è -0.13 H.

Infine, se consideriamo il nitrobenzene, con un sostituito disattivante *meta* orientante, l'HOMO del substrato non permette di prevedere l'orientamento della reazione di sostituzione elettrofila. In questo caso prevale il primo termine dell'equazione di Klopman-Salem e la reazione è governata dalle cariche. Gli atomi di carbonio in *orto* hanno carica 0.62, mentre quelli in *meta* -0.60; quello in *para* 0.03. La reazione avviene sull'atomo con maggiore carica negativa.

Consideriamo poi un altro caso significativo. La piridina risulta particolarmente refrattaria verso le reazioni di sostituzione elettrofila aromatica. Basti pensare che la reazione viene effettuata con nitrato di potassio e di sodio in acido solforico fumante a 370 °C, per dare una resa del 4.5% del prodotto di sostituzione in β . Questo comportamento viene giustificato sui testi didattici sulla base dell'azione elettronattrattrice dell'azoto nei confronti della nuvola elettronica aromatica. Tuttavia, è stato visto anche che piridina, pirazina, pirimidina e pirazina hanno un HOMO che non è un orbitale π , e che quindi questo orbitale non può partecipare alla reazione (Fig. 17) [3].

Altra cosa che questo approccio permette di interpretare sono le differenze di comportamento osservate quando uno stesso substrato viene trattato con diversi elettrofili. Il fenolo, sottoposto a nitratura, dà il 40.0% dell'*o*-nitrofenolo e il 60.0% del *p*-nitrofenolo; lo stesso substrato, sottoposto a bromurazione, dà il 9.8% dell'*o*-bromofenolo e il 90.2% dell'isomero *para*. In tutte e due le reazioni si ottengono come previsto solo i prodotti di sostituzione in *orto* e *para*, ma come giustificare il fatto che la bromurazione è molto più selettiva della nitratura? Nelle due reazioni vengono usati elettrofili diversi: nella nitratura NO_2^+ ha una netta carica positiva; la reazione risentirà notevolmente del termine legato alla carica, mentre, nella bromurazione, dove veri elettrofili carichi probabilmente non si formano, prevarrà nettamente l'interazione fra gli orbitali di frontiera. Nel fenolo la distribuzione della carica è massima nelle posizioni in *orto* e in *para* con prevalenza nella posizione *orto*. Al contrario, i coefficienti atomici delle posizioni *orto* e *para* nell'HOMO sono rispettivamente 0.33 e -0.53.

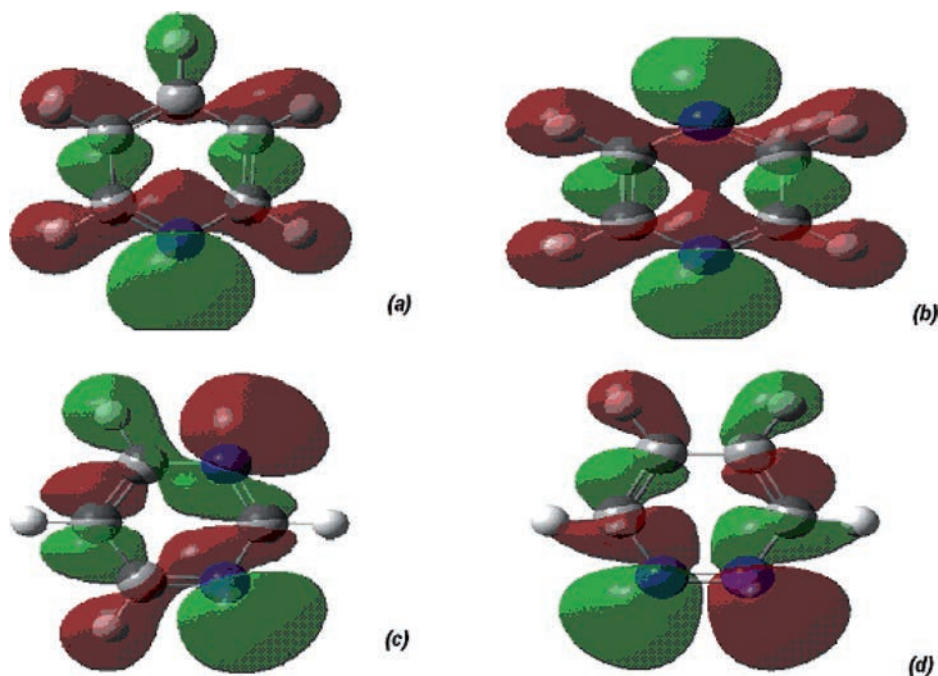


Fig. 17. HOMO di a) piridina, b) pirazina, c) pirimidina, d) piridazina.

Conclusioni

Abbiamo visto nelle pagine precedenti come sia evoluto nel corso del tempo il modo in cui i chimici hanno interpretato la reattività dei composti aromatici nelle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica. Tutto è stato chiarito? Il problema può essere considerato risolto? Neanche per sogno. Ci sono ancora cose che non riusciamo a spiegare e che metteranno alla prova la creatività e le competenze dei ricercatori nel prossimo futuro.

BIBLIOGRAFIA

- [1] CAREY Francis A., Richard J. SUNDBERG, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, New York, 2008.
- [2] COREY Elias J., Sandor BARCZA, Georg KLOTMANN, Directed conversion of the phenoxy grouping into a variety of cyclic polyfunctional systems. *Journal of the American Chemical Society* 91, 4782-4786 (1969).
- [3] D'AURIA Maurizio, Electrophilic substitutions and HOMOs in azines and purines, *Tetrahedron Letters*, 46, 6333-6336 (2005).
- [4] HAHN Roger C., David L. STRACK, Ipso nitration. II. Novel products and true positional selectivities in nitration of p-cymene. *Journal of the American Chemical Society* 96, 4335-4337 (1974).
- [5] HOLLEMAN Arnold Frederick, *Trattato di Chimica Organica*, Società Editrice Libreria, Milano, 1927.
- [6] KARRER Paolo, *Trattato di Chimica Organica*, Sansoni, Firenze, 1965.
- [7] KERMACK William Ogilvy, Robert ROBINSON, An explanation of the property of induced polarity of atoms and an interpretation of the theory of partial valencies on an electronic basis. *Journal of Chemical Society Transactions* 121, 427-440 (1922).
- [8] KLOPMAN Gilles, Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions. *Journal of the American Chemical Society* 90, 223-234 (1968).
- [9] KOERNER Wilhelm, Fatti per servire alla determinazione del luogo chimico nelle sostanze aromatiche. *Giornale di Scienze Naturali ed Economiche*, 5, 212-256 (1869).
- [10] KOERNER Wilhelm, Studj sull'isomeria delle così dette sostanze aromatiche a sei atomi di carbonio. *Gazzetta Chimica Italiana* 4, 305-446 (1874).
- [11] LAPWORTH Arthur, A theoretical derivation of the principle of induced alternate polarities. *Journal of Chemical Society Transactions* 121, 416-427 (1922).
- [12] MORRISON Robert Thornton, Roberto Neilson BOYD, *Chimica Organica*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1970.
- [13] OLAH George A., Stable Carbonium Ions. IX. Methylbenzenonium Hexafluoroantimonates. *Journal of the American Chemical Society* 87, 1103-1108 (1965).
- [14] OLAH George A., Thomas E. KIOVSKY, Stable carbonium ions. LI. Fluorobenzenonium ions. *Journal of the American Chemical Society* 89, 5692-5694 (1967).
- [15] OLAH, George A., Richard H. SCHLOSBERG, Richard D. PORTER, *et al.*, Stable carbocations. CXXIV. Benzenium ion

- and monoalkylbenzenium ions. *Journal of the American Chemical Society* 94, 2034-2043 (1972).
- [16] PANIZZI Luigi, *Lezioni di Chimica Organica II*, La Goliardica, Roma, 1958.
- [17] PARRAVANO Nicola, *Lezioni di Chimica Generale*, Dispense del Corso, Università di Roma, anno non presente sul testo.
- [18] REUTOV Oleg, *Theoretical Principles of Organic Chemistry*, Mir Publishers, Moscow, 1970.
- [19] SALTZMAN Martin, Arthur Lapworth. *Journal of Chemical Education* 49, 750-752 (1972).
- [20] SALEM Lionel, Intermolecular orbital theory of the interaction between conjugated systems. I. General theory. *Journal of the American Chemical Society* 90, 543-552 (1968).
- [21] SALEM Lionel, Intermolecular orbital theory of the interaction between conjugated systems. II. Thermal and photochemical cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society* 90, 553-566 (1968).
- [22] WHELAND George Willard, A quantum mechanical investigation of the orientation of substitution in aromatic molecules. *Journal of the American Chemical Society* 64, 900-908 (1942).