

# Comparación del ataque nucleofílico a un éter versus a un tioéter mediante la metodología computacional Gaussian Hartree-Fock 6-21G

## *Comparison of nucleophilic attack to an ether versus a thioether through Gaussian Hartree Fock 6-21G computational methodology*

Alejandro L. Cavassa, Jorge Cappetta, César A. Micheli

Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad De Morón (Buenos Aires, Argentina)

Autor de correspondencia: Alejandro L. Cavassa

alejandrolcavassa@hotmail.com

Manuscrito recibido: 3 de agosto de 2017; aceptado para su publicación: 28 de noviembre de 2017

### Resumen

La química orgánica del azufre bivalente de aniones tiocarboxílicos, tioéteres, tioles, tiofenoles y tiolésteres abarca reacciones algunas de las cuales ocurren en los seres vivos o están con ellos relacionadas estructural y/o metabólicamente. Entre las mencionadas, muchas son de gran importancia en bioenergética además de participar en el mecanismo de acción de importantes enzimas y coenzimas, lo que justifica el estudio efectuado aquí sobre las cuatro reacciones que aquí se citan: (I) Bis-(2,4-dinitrofenil) tioéter con anión tioacetato; (II) Bis-(2,4-dinitrofenil) tioéter con anión tiobenzoato; (III) Bis-(2,4-dinitrofenil) éter con anión tioacetato; (IV) Bis-(2,4-dinitrofenil) éter con anión tiobenzoato. El análisis estereoquímico computacional que exponemos ha sido realizado para reforzar y ampliar resultados experimentales y simulados computacionalmente referentes a las cuatro reacciones citadas. Los principales efectos estéricos de las reactividades fueron mejorados, y confrontados exitosamente con los valores aproximados obtenidos, también por simulación, de las Energías de Activación, y con las velocidades medias de reacción experimentalmente obtenidas. Velocidades de Reacción Medias ( $V_{\text{media}} \times 10^{-7}$  (M/min)) obtenidas experimentalmente: (I), 31,00; (II), 17,70; (III), 4,44; (IV), 0. Para las determinaciones estereoquímicas se utilizó el programa Gaussian 09W utilizando su metodología de optimización geométrica Hartree Fock 6-21G y para las energéticas la metodología de optimización geométrica PM-3.

**Palabras clave:** sustitución nucleofílica aromática bimolecular, química orgánica computacional, reactividad comparada, modelización de la interacción nucleófilos, sustratos, impedimento estérico

### ABSTRACT

*The organic chemistry of bivalent sulfur of thiocarboxylic anions as, thioethers, thiols, thiophenols and thiol esters encompasses reactions some of which occur in living beings or are associated therewith structurally and / or metabolically. Among the aforementioned, many are of great importance in bioenergetics, besides participating in the mechanism of action of important enzymes and coenzymes, which justifies the study carried out here on the four reactions mentioned here (I) Bis-(2,4-dinitrophenyl) thioether with anion thioacetate; (II) Bis-(2,4-dinitrophenyl) thioether with anion thiobenzoate; (III) Bis-(2,4-dinitrophenyl) ether with anion thioacetate; (IV) Bis-(2,4-dinitrophenyl) ether with anion thiobenzoate. The computational stereochemical analysis presented has been carried out to reinforce and amplify*

experimental and simulated computational results concerning the four reactions mentioned. The main steric effects of the reactivities were improved and successfully confronted with the approximate values obtained, also by simulation, of the Activation Energies, and with the experimentally obtained average reaction rates. Experimental average reaction rates ( $V_{media} \times 10^{-7}$  (M/min)): (I), 31,00; (II), 17,70; (III), 4,44; (IV), 0. For the stereochemical determinations, Gaussian 09W program was used, implementing its geometric optimization methodology Hartree Fock 6-21G, for the energetics one, geometric optimization methodology PM-3 was implemented.

**Key Words:** nucleophilic aromatic bimolecular substitution, computational organic chemistry, compared reactivity, modeling of the interaction between the substrate and the nucleophile, steric impediment

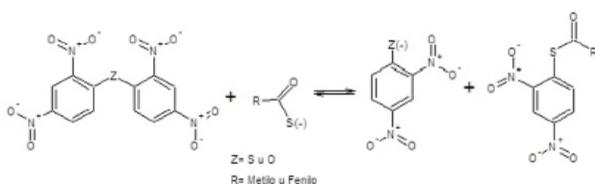
## Introducción

Las moléculas cuya reactividad estudiamos comparativamente en este trabajo pertenecen a algunas de las mencionadas familias de compuestos o presentan grupos funcionales análogos donde el oxígeno reemplaza al azufre. Entendemos que estas moléculas podrían ser de utilidad como "compuestos modelo", para extrapolar datos proporcionados por su estudio a casos más complejos que involucran también mecanismos bioorgánicos.

El propósito es comparar los resultados obtenidos entre sí y cotejarlos con las velocidades medias que fueron determinadas en un trabajo anterior (Gallo et al., 1985; Cappetta et al., 2000), a los efectos de verificar, si las metodologías computacionales empleadas pueden adaptarse para la realización de estudios de reactividad comparada de sistemas análogos a los aquí investigados.

En este trabajo que se desarrolla a continuación se cotejan e interpretan los datos estereoquímicos obtenidos mediante metodologías computacionales, empleando el software Gaussian 09W Revisión empleando los métodos Hartree-Fock 6-21G (HF/6-21G) y PM-3 (Rogers, 2003; Bachrach, 2007) con el objetivo de lograr los ítems descriptos debajo con la primera etapa de reacción (**Fig. 1**) comparando la reactividad de las siguientes cuatro combinaciones, evaluando los efectos estéricos que se producen:

a) Análisis comparado de los principales efectos de impedimento estérico.



**Figura 1.** Esquema de reacciones a estudiar.

b) Simulación energética relacionada con la velocidad de reacción.

## Gaussian 09W

Gaussian 09 es el último programa de la serie Gaussian. Proporciona capacidades de última generación para el modelado de estructuras electrónicas. Todas las versiones de Gaussian 09 contienen todas las características científicas / de modelado, y ninguna impone limitaciones artificiales a los cálculos que no sean sus recursos de computación y paciencia.

Dentro de todas sus funcionalidades se describen las de relevancia a nivel de optimización estructural y las empleadas para cálculos y mediciones: a) Algoritmos fundamentales; b) Model Chemistries; c) Mecánica Molecular; d) Semi-empírico; e) Campo Auto-consistente (SCF); f) Correlación Electrónica; g) Optimización geométrica y Modelización de reacciones; h) Análisis Vibracional; i) Propiedades Moleculares, y j) Modelos de solvatación de campo de reacción auto-consistente.

GAUSSIAN09 es operativo por sí solo, y funciona procesando un fichero de entrada que puede escribirse en cualquier editor de texto, para proporcionar un fichero de salida con los resultados de los cálculos requeridos.

## PM-3

Es un método semi-empírico, estos provienen de la Mecánica Cuántica, utilizan orbitales moleculares aplicados a las moléculas en estudio, para luego realizar el cálculo utilizando un Hamiltoniano más simple que el correcto (el que proviene de la ecuación de Schrödinger). Estos métodos emplean parámetros cuyos valores se ajustan para concordar con los datos experimentales o con los resultados de los cálculos ab initio o de los primeros principios. Debido a esto, estos

cálculos son menos laboriosos computacionalmente que los de los primeros principios.

Hay dos categorías de métodos semi-empíricos, los que usan un Hamiltoniano que es la suma de dos términos de un electrón (método de Hückel, se utiliza para moléculas planas), y aquellas que usan un Hamiltoniano que incluye tanto términos de repulsión de dos electrones como términos de un electrón (método de Pariser-Parr-Pople, se utiliza tanto para moléculas planas como las que no lo son).

### Hartree Fock 6-21G

Para el átomo de hidrógeno, se conoce la función de onda exacta. Para los átomos de helio y de litio, se han calculado funciones de onda muy precisas, incluyendo distancias interelectrónicas en las funciones variacionales. Para átomos con números atómicos más elevados, el mejor procedimiento para obtener una buena función de onda consiste en determinar, en primer lugar, una función de onda aproximada empleando el método de Hartree-Fock.

Este método es el punto de partida para la utilización de orbitales atómicos y moleculares en sistemas polielectrónicos, que se calcula en base al Hamiltoniano compuesto por los términos: operadores energía cinética para los  $n$  electrones, energía potencial para las atracciones entre los electrones y el núcleo de carga  $Z e'$  (para un átomo neutro,  $Z = n$ ) y la energía potencial para las repulsiones inter-electrónicas; la restricción  $j > i$  evita contar dos veces la misma repulsión inter-electrónica.

Las ecuaciones diferenciales para calcular los orbitales de Hartree-Fock toman forma generalmente a partir de los siguientes criterios:

- Función de onda en forma de producto.
- La carga infinitesimal que hay en el volumen infinitesimal  $dV$  es  $\rho dV$ , y, sumando las interacciones entre  $QI$  y los elementos infinitesimales de carga, tenemos.
- La energía potencial de interacción entre el electrón 1 y los restantes electrones y el núcleo.

El método SCF de Hartree aproxima la función de onda atómica como un producto de orbitales espaciales mono-electrónicos, y proporciona los mejores orbitales posibles de este tipo mediante un cálculo iterativo, en el que se supone que cada electrón se mueve en el campo producido por el núcleo y una nube de carga hipotética debida a los otros electrones.

El método de Hartree-Fock, más preciso, aproxima la

función de onda como un producto anti-simetrizado (determinante o determinantes de Slater) de espín-orbitales mono-electrónicos, y proporciona los mejores orbitales espaciales incluidos en los espín-orbitales. Los cálculos de Hartree-Fock se hacen generalmente desarrollando cada orbital como una combinación lineal de funciones de base, y resolviendo iterativamente las ecuaciones de Hartree-Fock. La diferencia entre la energía no relativista exacta y la energía de Hartree-Fock es la energía de correlación del átomo (o molécula).

### Relevancia de los cálculos de optimización de geometría

La optimización geométrica intenta localizar los mínimos en la superficie de energía potencial, prediciendo estructuras de equilibrio de sistemas moleculares. En estos mínimos la primera derivada de la energía conocida como gradiente, será cero.

Una optimización geométrica comienza con una estructura molecular de partida especificada en el fichero de entrada. Se calcula la energía y el gradiente en ese punto, y se determina en qué dirección y a qué distancia se moverá el sistema sobre la superficie de energía potencial.

El gradiente indicará la dirección sobre la superficie en la que la energía decrece más rápidamente a partir del punto actual. La mayoría de optimizaciones también estiman o calculan el valor de la segunda derivada de la energía respecto a las coordenadas moleculares, actualizando así la matriz de constantes de fuerza.

### Material y Métodos

Para esta investigación se utilizaron los siguientes programas de computación: Gaussian 09W Revisión – C.01 (para Windows) empleando metodologías mencionadas y Gauss View 5.0.9 (editor gráfico del programa Gaussian 09W) (Fig. 2).

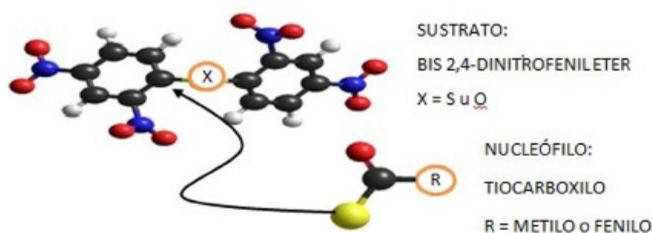


Figura 2. Modelado de reactivos y ataque nucleofílico.

Considerando la hipótesis del “efecto jaula” que se realiza en torno a los carbonos electrofílicos, se procede a tomar las distancias inter-atómicas entre los átomos del grupo nitró del carbono 2 y el hidrógeno del carbono 6 de anillo de enfrente, que rodean los carbonos mencionados, de manera de medir estas distancias, antes del ataque nucleofílico y durante la formación del Intermedio de Meisenheimer (I.M.) (Fig. 3), estableciendo estas medidas se comparará el movimiento estereoquímico que se genera a medida que procede la inserción del nucleófilo.

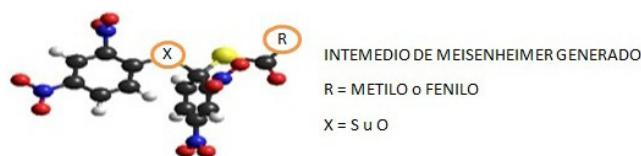


Figura 3. Modelado de I. M. resultantes.

### Resultados

En primera instancia se realizó el modelado molecular de todas las estructuras involucradas en las dos etapas de reacción es decir la estructura de los sustratos, reactivos, intermedios de reacción y productos (Bruice y Benkovic, 1966; Bunnett y Zahler, 2009).

Se optimizó inicialmente por medio del programa mecánica molecular MM+ y luego, para lograr una optimización geométrica paulatina, se optimizó con el programa HF/6-21G del paquete de software del Gaussian-09W. Se realizó el ajuste del tipo de átomos en cada estructura, según los conocimientos teóricos de química orgánica y se tomó en cuenta la misma precisión para obtener el modelado de todas las estructuras.

Además, asumimos el criterio generalmente aceptado de que el estado de transición que antecede la formación del Intermedio de Meisenheimer se considera como casi equivalente al intermedio en cuestión, estérica y energéticamente, consideraremos también, de aquí en adelante que el ordenamiento de los componentes entrópicos de las mencionadas reacciones pueda en parte asociarse a la estereoquímica de los modelos utilizados (intermedios y sustratos).

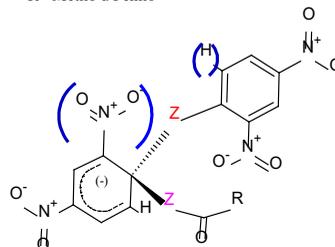
### Análisis comparativo de los efectos estéricos

En segunda instancia se procedió al análisis e interpretación de los principales efectos estéricos involucrados en las cuatro reacciones que se comparan. Los valores necesarios

para ellos se presentan en las siguientes tablas (Tablas I y II) (Fig. 4).

Tabla I. Tabla “efecto orto cercano”

Z= S u O  
R= Metilo u Fenilo



TESTIGOS	Distancia N(-)io – Ho (Å)	Distancia O(-)ico – Ho (Å)	Distancia O(-)ilo – Ho (Å)	Distancia N(-)io – Ndo (Å)
Ø2S	3.19090	2.20731	4.33740	6.23283
Ø20	3.14257	2.27987	4.30523	5.72432
(I)	3.42379	4.08234	3.94995	6.26585
(II)	3.41407	4.07627	3.93629	6.25663
(III)	3.53485	3.98896	4.21153	4.72683
(IV)	3.52574	3.98969	4.19743	4.76229

- N(-)io - Ho: es la distancia entre el No unido al anillo con carga (-) que está a la izquierda en el esquema y el Ho del otro anillo.
- O(-)ico - Ho: es la distancia entre el O cercano unido al No (unido al anillo con carga (-)) que está a la izquierda en el esquema y el Ho del otro anillo
- N(-)io - Ho: es la distancia entre el No unido al anillo con carga (-) que está a la izquierda en el esquema y el Ho del otro anillo
- O(-)ico - Ho: es la distancia entre el O lejano unido al No (unido al anillo con carga (-)) que está a la izquierda en el esquema y el Ho del otro anillo.

Z= S u O  
R= Metilo u Fenilo

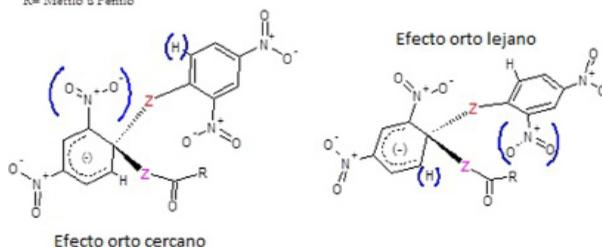
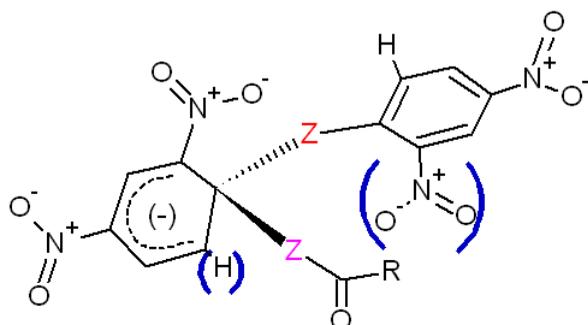
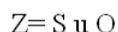


Figura 4. Esquema del “efecto Orto Cercano-Lejano”.

Tabla II. Tabla “efecto orto lejano”



TESTIGOS	Distancia Ndo - H(-)io (Å)	Distancia Odco - H(-)io (Å)	Distancia Odlo - H(-)io (Å)	Distancia Ndo - N(-)io (Å)
Ø2S	3.19090	2.20731	4.33740	6.23283
Ø2O	3.14257	2.27987	4.30523	5.72432
(I)	4.78592	4.94914	5.48978	6.26585
(II)	4.77235	4.93894	5.47492	6.25663
(III)	5.11897	4.57524	6.32100	4.72683
(IV)	5.09583	4.55282	6.29801	4.76229

- Ndo - H(-)io: distancia entre el No unido al anillo sin carga que está a la derecha en el esquema y el H(-)io unido anillo con carga (-).
- Odco - H(-)io: distancia entre el O cercano unido al No (unido al anillo sin carga) que está a la derecha en el esq. y el H(-)io unido al anillo con carga (-).
- Odlo - Ho: distancia entre el O lejano unido al No (unido al anillo sin carga) que está a la derecha en el esquema y el H(-)io anillo con carga (-).
- Ndo - N(-)io: distancia entre el No unido al anillo sin carga que está a la derecha en el esquema y el N(-)io unido al anillo con carga (-).

Estos resultados fueron obtenidos mediante el empleo de la metodología HF/6-21G que mejora datos obtenidos con los programas anteriores.

Las distancias interatómicas consideradas figuran en las **Tablas I y II**, y los promedios de distancia que surgen de la lectura horizontal de las mismas fueron reportados en las

columnas A y B de la **Tabla III**. Estas definen y cuantifican el “efecto orto cercano y lejano” indicado en la **Figura 4**.

Tabla III. Tabla de promedios.

REACCIÓN	COLUMNA (A)	COLUMNA (B)	COLUMNA (C)
	$\Sigma(\text{dist. Orto cercanos})/3$ (Å)	$\Sigma(\text{dist. orto lejanas})/3$ (Å)	Promedio filas de las columnas (A) y (B) (Å)
Ø <sub>2</sub> S	3,24520	3,24520	3,24520
Ø <sub>2</sub> O	3,24256	3,24256	3,24256
(I)	3,81869	5,07495	4,44682
(II)	3,80888	5,06207	4,43547
(III)	3,91178	5,33840	4,62509
(IV)	3,90429	5,31555	4,60992

Los promedios anteriores fueron a su vez promediados y los valores fueron informados en la columna C de la **Tabla III** y son los indicadores del “efecto jaula” que se genera en el entorno espacial cercano a los carbonos electrofílicos C<sub>1</sub> y C<sub>1</sub>’, sea del éter como del sulfuro, cuando estos interactúan por separado con el azufre nucleofílico en el correspondiente I.M. Relacionamos así, el “efecto jaula” con el concepto clásico de impedimento estérico en el mencionado entorno.

#### **Impedimento estérico que presentan el éter y el tioéter**

En primer lugar, se observa que las dos distancias (orto nitro- H orto) (columnas A y B de la **Tabla III**) son iguales entre sí en el éter y respectivamente también lo son en el tioéter, pero mayores en el sulfuro. Por lo tanto, en este análisis no hace falta distinguir entre “efecto orto cercano y lejano”.

Además, el impedimento estérico que presenta el éter respecto al sulfuro queda puesto en evidencia en la **Tabla III** donde los oxígenos del grupo orto nitro en C2 con el hidrógeno en C’6 y los oxígenos del grupo nitro en C’2 con el hidrógeno en C6 se hallan más cerca en el primer sustrato que en el segundo.

En efecto, el promedio de las distancias de los átomos constituyentes del grupo orto nitro de un anillo respecto al hidrógeno en orto del otro anillo es de 3,24520 Å para el sulfuro y de 3,24256 Å para el éter.

Esto, sugiere que los carbonos 1 y 1', se hallan estéricamente más impedidos en el éter que en el sulfuro, frente al ataque del nucleófilo, quedando un anillo más rotado respecto al otro en el éter, lo que lleva a que los carbonos electrofílicos resulten más desprotegidos en el sulfuro. A los efectos, téngase en cuenta también que la distancia C1-C1' en el

sulfuro es 2,82281 Å y en el éter es 2,44112 Å. Variación del “efecto jaula” durante el desarrollo de las reacciones y sus consecuencias  
 Como referencia se calcularon las diferencias entre el mencionado efecto en los I.M. y en los respectivos sustratos en la **Tabla IV**.

**Tabla IV. Sensibilidad de los  $\varnothing_2X$  y de los nucleófilos**

REACCION	Promedio filas de las columnas (A) y (B) (Å)	K correspondiente con $\varnothing_2S$ o $\varnothing_2O$ (Å)	$dfk$ (Å)	$d\omega$ (Å)
$\varnothing_2S$	3,24520	-	-	-
$\varnothing_2O$	3,24256	-	-	-
(I)	4,44682	1.20162	0.01135	0.18091
(II)	4,43547	1.19027	(I-II)	(III-I)
(III)	4,62509	1.38253	0.01517	0.22809
(IV)	4,60992	1.36736	(III-IV)	(IV-II)

- K correspondiente con  $\varnothing_2S$  o  $\varnothing_2O$ : distancia promedio del I.M. menos distancia promedio entre  $\varnothing_2X$
- $dfk$  : Sensibilidad del  $\varnothing_2X$  frente al cambio del anión
- $d\omega$ : Reactividad del nucleófilo frente al cambio de  $\varnothing_2X$

Estos valores indican en general una expansión promedio para las cuatro reacciones como consecuencia de la interacción nucleófilo-electrófilo.

El hecho puede interpretarse como que se requiere una mayor energía para la mencionada expansión cuando el nucleófilo se incorpora. Entonces con la mayor energía necesaria para la formación del correspondiente I.M. el orden de la reactividad sería  $II \approx I > III \approx IV$ .

Considerando ahora, los valores de  $dfk$  expuestos en la **Tabla IV**, estos indican una mayor “selectividad” del éter respecto al tioéter frente al ataque de los nucleófilos. Además, los valores de  $dfk$ , muestran una mayor sensibilidad del anión tiobenzoato cuando interacciona con los electrófilos de las reacciones que comparamos.

Nótese que puede aún observarse el concepto de “sensibilidad” introduciendo al de selectividad recordando

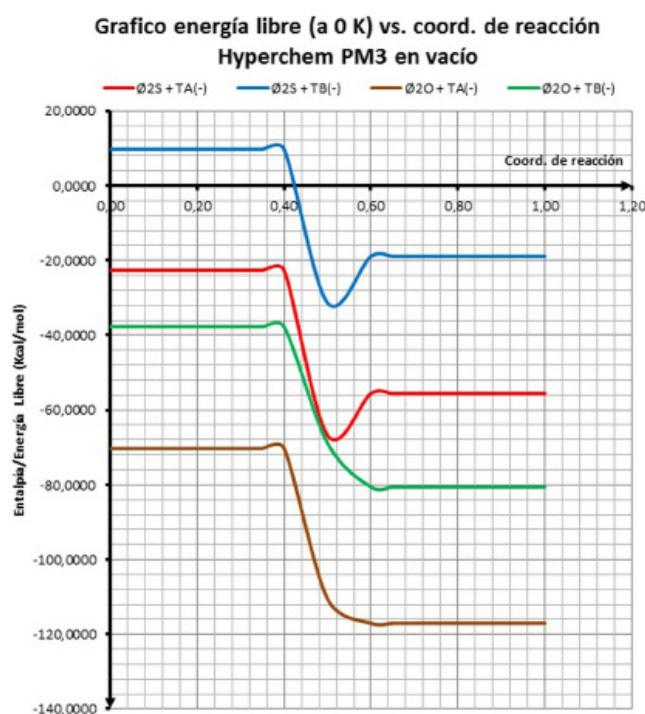
que a mayor selectividad corresponde una reactividad menor.

En tercera instancia para corroborar la importancia de los estudios anteriores se procedió a comparar con las velocidades medias de las cuatro reacciones investigadas y con las simulaciones energéticas asociables a las aproximaciones de las energías de activación de las mismas, calculadas mediante el modelado molecular.

La **Tabla V** resume lo antecedido y permite concluir que la comparación resultó exitosa. Entendemos que este presenta suficiente coherencia interna permite además poner en evidencia la importancia de la esteoquímica en el análisis mecanístico de las reacciones que comparamos (**Fig 5**).

**Tabla V. Determinación de las Energías de Activación estimadas tomando como referencia la diferencia entre la Energía de I.M. y  $\Sigma$  Energía de Reactivos (Vacío; 0 K)**

REACCION	$\Sigma$ REACTIVOS (kcal/mol)	INTERMEDIO M.I. (kcal/mol)	$\Delta E_c$ (kcal/mol)
(I) $\emptyset 2S + TA(-)$	-22,3922	-65,5859	-43,1937
(II) $\emptyset 2S + TB(-)$	9,5983	-31,0283	-40,6266
(III) $\emptyset 2O + TA(-)$	-71,1158	-111,0643	-39,9485
(IV) $\emptyset 2O + TB(-)$	-39,1253	-75,5590	-36,4337



**Figura 5.** Energía vs coordenada de reacción.

## Discusión y Conclusiones

a) Un breve resumen acerca del estudio del impedimento estérico nos indicará que los efectos estéricos analizados indican que el éter resulta más impedido estéricamente, en el entorno susceptible al ataque nucleofílico, que el tioéter correspondiente.

b) Haciendo referencia al “efecto jaula” el orden establecido de reactividad sugiere que el tioéter es más reactivo que el éter en el contexto de las cuatro reacciones; y además que los nucleófilos contribuyen, pero en segunda instancia, al

orden de reactividad.

c) El modelado molecular efectuado permitió comparar el mayor impedimento estérico (efecto jaula) que el éter presenta, respecto al tioéter análogo, en el entorno de los centros electrofílicos correspondientes.

d) Además, se pudo correlacionar el impedimento estérico en cuestión denotando los desplazamientos estereoquímicos más significativos que ocurren en la transición que ocurre, alrededor de los carbonos electrofílicos C1 y C1', de los reactivos hasta llegar al intermedio de reacción.

e) Los desplazamientos se asociaron a la energía requerida para que ocurran los mismos: a mayor desplazamiento mayor energía.

f) Se determinó así que, durante el desarrollo de las cuatro reacciones investigadas, el tioéter resulta menos impedido estereoquímicamente que el éter, y que el anión tioacetato presenta mejor capacidad de acomodación estérica que el anión tiobenzoato en el proceso de estructuración de los Intermedios de Meisenheimer en las cuatro reacciones.

g) Para estimar la importancia que los efectos estereoquímicos analizados tienen en el involucrado contexto, se cotejaron los valores promedio de las distancias interatómicas mencionadas, y sus variaciones respecto a las velocidades medias de las cuatro reacciones investigadas, en conjunto también a los valores aproximados de Energía de Activación obtenidos por simulación computacional, asumiendo que está puede aproximarse a la Energía (J) calculada por el software (en vacío; a 0 K), siendo esta la suma de la Energía electrónica y térmica de cada molécula.

$\Delta G_0^\ddagger = \Delta H_0^\ddagger - T\Delta S_0^\ddagger \sim \Delta A_0^\ddagger = \Delta U_0^\ddagger - T\Delta S_0^\ddagger \sim J$   
Esta expresión matemática es válida en este ejemplo ya que la reacción considerada tiene una variación de moles = 1 lo que hace que el término  $\Delta n=1$  y sea prescindible en la ecuación.

Entendemos que la correlación resulta coincidente en lo que hace al orden de reactividad que la interpretación de los datos estereoquímicos sugiere, como así también a la nucleofilia y electrofilia comparada de los reactivos.

h) Todo lo antecedido concuerda además con los conocimientos generales de que disponemos referente al mecanismo Sustitución nucleofílica Aromática Bimolecular, común a las cuatro reacciones aquí comparadas.

## Referencias bibliográficas

- Bachrach, SM (2007). *Computational Organic Chemistry*. San Antonio. Texas: Ed. Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc.
- Bruice, TC & Benkovic SJ (1966). *Bioorganic Mechanisms Vol. I*. New York: Ed. Benjamin, W. A., Inc.
- Bunnett, JF & Zahler, RE (2009). Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions. *Chem. Rev.*, 49(2), 273-412.
- Cappetta, JE, Caresana, AM, Gallo, IM, y Micheli, CA (2000). Reactividad del bis-(2,4-dinitrofenil)-éter y del análogo tioéter, frente a aniones carboxílicos y tiocarboxílicos. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 86(2), 114-137.
- Gallo, I, González, P, Sciarrotta, E, Micheli, CA y Wright, V (1985). Introducción al estudio de la reactividad del bis-(2,4-dinitrofenil)-éter y del bis-(2,4-dinitrofenil)-tioéter, frente al anión metóxido en acetona. *Revista de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales de la Universidad de Morón*, 22, 35-50.
- Patai, S (1974). *The chemistry of the thiol group*. New York: Ed John Wiley & Sons Ltd.
- Rogers, DW (2003). *Computational Chemistry using the PC 3<sup>o</sup> Edition*. New Jersey: Ed. Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc.