



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Licenciatura en Ciencias Químicas

**Diseño de agentes antiparasitarios dirigidos
al estudio de *Toxoplasma gondii***

Micaela Rocca

Director: Dr. Sergio Hernan Szajnman

Codirector: Dr. Hugo Sebastián Steingrüber

Lugar de trabajo: Laboratorio del Departamento de Química Orgánica,
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires

Buenos Aires, 2026

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me acompañaron y apoyaron a lo largo de este camino, haciendo posible la realización de este trabajo.

En primer lugar, agradezco profundamente a mis padres y mi hermano, por su amor incondicional, su esfuerzo constante y por haberme brindado siempre el apoyo y la confianza para alcanzar mis objetivos.

A mis abuelos, mi pareja y mi familia por el amor, los valores, el aliento y las enseñanzas que me transmitieron a lo largo de mi vida. En especial, a aquellos que ya no están físicamente conmigo, por dejar una huella imborrable que me acompaña cada día.

Quiero expresar un especial agradecimiento al Dr. Sergio Hernán Szajnman, por brindarme la oportunidad de formar parte de su grupo, por su guía, sus enseñanzas y la confianza depositada en mí durante el desarrollo de este trabajo. Asimismo, agradezco a Hugo por su ayuda, su disposición y su acompañamiento a lo largo de esta experiencia. Extiendo también mi agradecimiento al resto de los integrantes del laboratorio por el compañerismo que hicieron de esta etapa una experiencia enriquecedora profesionalmente.

Finalmente, agradezco a mis amigos, por su amistad, su comprensión, su apoyo y por estar siempre presentes a pesar de las ausencias. Gracias por escucharme, alentarme y acompañarme durante todos estos años.

A todas las personas mencionadas, gracias por formar parte de mi vida y de este recorrido. Este logro no es únicamente mío, sino también de quienes me acompañaron, alentaron y confiaron en mí a lo largo de todos estos años.

INDICE

ABREVIATURAS.....	3
Capítulo I: Introducción.....	5
1.1. Aspectos generales de <i>T. gondii</i>	6
1.2. Importancia de su estudio.....	7
1.3 Antecedentes.....	8
1.4. Etiología.....	9
1.5. Transmisión.....	11
1.6. Epidemiología.....	12
1.7. Patogénesis.....	13
1.8. Fases clínicas de la toxoplasmosis.....	14
1.9. Diagnóstico.....	15
1.10. Tratamiento.....	17
Capítulo II: Objetivos.....	20
Capítulo III: Resultados y Discusión.....	22
3.1. Desarrollo de una estrategia sintética alternativa para la obtención de derivados de WC-9.....	22
3.2. Puesta a punto de la etapa conducente a 2-alil-4-fenoxifenol (6). Reordenamiento de Claisen.....	24
3.3. Optimización de la etapa de síntesis conducente a la formación del compuesto 2-(iodometil)-5-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano (7).....	27
3.4. Mecanismo propuesto para la formación de 2-(iodometil)-6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano.....	29
3.5. Incorporación de azufre mediante sustitución nucleofílica y obtención del tiol derivado.....	30
3.6. Incorporación del grupo bisfosfonato mediante una reacción TEC.....	31
4.1. Síntesis de híbridos estructurales basados en WC-9Se.....	33
4.2. Síntesis de los selenocianatos.....	34
4.3. Selenofuncionalización de olefinas.....	35
4.4. Exploración y evaluación de las condiciones de selenofuncionalización fotoinducida.....	37

Capítulo IV: Conclusiones.....	41
Capítulo V: Parte experimental.....	43
5.1. Materiales y Métodos.....	43
5.2. Metodologías sintéticas.....	44
5.2.1. Síntesis de 1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (5).....	44
5.2.2. Síntesis de 2-alil-4-fenoxifenol (6).....	44
5.2.3. Síntesis de 2-(iodometil)-6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano (7).....	45
5.2.4. Síntesis de S-((6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano-2-il)metil) etanetioato (8)...	46
5.2.5. Síntesis de (6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano-2-il)metanotiol (9).....	47
5.2.6. Síntesis de tetraetil 2-(((6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano-2-il)metil)tio) etano- 1,1-difosfonato (10).....	47
5.2.7. Síntesis de tetraetil 2-(((6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano-2-il)metil)tio) etano- 1,1-difosfonato (11).....	48
5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de alilfenileteres.....	49
5.3.2. Procedimiento general para la síntesis de 2-fenoxietanoles.....	51
5.3.3. Procedimiento general para la síntesis de 2-iodoetoxibencenos.....	53
5.3.4. Procedimiento general para la síntesis de selenoscianatos.....	55
5.3.5. Síntesis de 1-fenil-2-(fenilselanil)etan-1-ol (26).....	57
5.3.6 Síntesis de benzoato de 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)selanil)-1-feniletil (28).....	57
Capítulo VI: Espectros de RMN de compuestos de relevancia.....	59
6. BIBLIOGRAFIA.....	80

ABREVIATURAS

AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo
CCD	cromatografía en capa delgada
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrilo
DEG	dietilenglicol
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ED ₅₀	dosis efectiva media
EtOH	etanol
GTPasa	guanosina trifosfatasa
IFN- γ	interferón gamma
IgG	inmunoglobulina G
IgM	inmunoglobulina M
IL-12	interleucina 12
IRGs	GTPasas relacionadas con la inmunidad
KOH	hidróxido de potasio
KSeCN	selenocianato de potasio
LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
MeOH	metanol
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
Net ₃	triethylamina
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
R.B.	rosa de bengala
RMN	resonancia magnética nuclear
SAR	relación estructura actividad
<i>T. gondii</i>	<i>toxoplasma gondii</i>
<i>T. cruzi</i>	<i>trypanosoma cruzi</i>
t.a.	temperatura ambiente
TEBP	tetraetil eteno-1,1-dilbis(fosfonato)
TEC	thiol ene click reaction
TgFPPS	farnesil difosfato sintasa de <i>Toxoplasma gondii</i>

TMSBr	bromotrimetilsilano
UV	ultravioleta
VIH	virus de la Inmunodeficiencia Humana

Abreviaturas utilizadas para RMN

J	constante de acoplamiento
c	cuarteto
d	doblete
dd	doble doblete
dt	doble triplete
m	multiplete
s	singulete
t	triplete

CAPÍTULO I

1. Introducción.

Las enfermedades desatendidas representan un importante problema de salud pública a nivel mundial, afectando principalmente a poblaciones vulnerables de países en desarrollo donde las condiciones socioeconómicas, sanitarias y ambientales favorecen la propagación de agentes infecciosos. Estas patologías generan una elevada carga de mortalidad, además de profundas consecuencias económicas y sociales, contribuyendo a perpetuar ciclos de pobreza y exclusión sanitaria.¹ En el caso específico de las enfermedades parasitarias, siguen constituyendo una amenaza debido a la limitada disponibilidad de tratamientos eficaces, accesibles y seguros, así como un reducido desarrollo de nuevos fármacos destinados a este tipo de infecciones.²

La toxoplasmosis causada por el protozoo intracelular obligatorio *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) representa una zoonosis de distribución mundial y elevada relevancia clínica. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial ha estado expuesta al parásito, aunque la prevalencia varía considerablemente entre regiones dependiendo de factores climáticos, hábitos alimentarios, condiciones higiénico-sanitarias y grado de exposición ambiental.³ La infección suele cursar de manera asintomática en individuos inmunocompetentes, sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos y durante el embarazo puede producir manifestaciones graves que pueden incluir encefalitis, toxoplasmosis ocular y toxoplasmosis congénita.⁴

Además, *T. gondii* comparte diversas características epidemiológicas y sanitarias con las enfermedades parasitarias desatendidas, particularmente en regiones con recursos limitados donde el acceso al diagnóstico y tratamiento adecuados resulta restringido. La persistencia de formas crónicas del parásito, la toxicidad asociada a los tratamientos convencionales y la aparición de efectos adversos durante terapias prolongadas evidencian la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas contra blancos moleculares específicos del metabolismo parasitario.⁵

Esto produjo que la química medicinal aplicada al diseño de agentes antiparasitarios adquiriera un interés creciente, particularmente, la identificación de

compuestos capaces de interferir en rutas biosintéticas esenciales. En particular, la vía de los isoprenoides y la biosíntesis de esteroides han permitido el desarrollo de nuevas moléculas con potencial actividad frente a *T. gondii*.⁶

En este contexto, el presente trabajo se desarrolló en el laboratorio del Dr. Sergio Hernán Szajnman, cuya línea de investigación se encuentra orientada al diseño y síntesis de nuevas entidades químicas bioactivas de interés en química medicinal antiparasitaria, por lo que, el grupo ha trabajado activamente en el desarrollo de compuestos dirigidos particularmente contra *T. cruzi* y *T. gondii*. En este contexto, la tesis doctoral de la Dra. María Noelia Chao, desarrollada en dicho laboratorio, estuvo orientada a la optimización estructural de tiocianato de 4-fenoxifenoxietilo (**WC-9**) mediante estudios de relación estructura–actividad (SAR), el diseño de análogos y la síntesis de derivados híbridos que incorporan grupos bisfosfonatos. Estos estudios permitieron identificar nuevos compuestos con potencial actividad antiparasitaria y aportar información valiosa acerca de la influencia de diversas modificaciones estructurales en su actividad biológica. En particular, se identificaron derivados prometedores frente a *Toxoplasma gondii*.

Sobre la base de estos antecedentes, la presente tesina se plantea como una continuación de esta línea de investigación, enfocada en el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas y en la obtención de compuestos relacionados. Se espera que estos estudios contribuyan a ampliar el conocimiento químico y biológico de esta familia de compuestos, así como a evaluar su potencial aplicación en el campo de la química medicinal orientada al desarrollo de agentes antiparasitarios contra *T. gondii*.

1.1. Aspectos generales de *T. gondii*.

El parásito *T. gondii* fue descubierto alrededor del año 1908 de manera simultánea por dos investigadores que trabajaban al Norte de África.

El primer hallazgo fue realizado por Charles Nicolle y L.H. Manceaux en Túnez, quienes identificaron el parásito en tejidos de un roedor africano parecido al hámster, denominado gundi (*Ctenodactylusgundi*). Los investigadores observaron un microorganismo intracelular con morfología arqueada y lo denominaron *Toxoplasma*,

en honor a su característica forma curvada por el griego *toxos* (arco) y *plasma* (forma), siendo *gondii* un derivado del nombre del roedor hospedador en el cual fue inicialmente identificado.

En el mismo año, el investigador italiano Alfonso Splendore, trabajando en Brasil, describió un organismo similar en conejos. Sin embargo, fue el trabajo de Nicolle y Manceaux el que estableció formalmente la denominación taxonómica de la especie.^{7, 8}

1.2. Importancia de su estudio.

Este protozoo intracelular obligado de distribución mundial constituye uno de los parásitos más prevalentes en humanos y animales. La relevancia de su estudio radica no solo en su impacto sanitario, sino también en la complejidad biológica y molecular que presenta, que lo convierte en un modelo de interés en múltiples áreas de investigación.

Desde el punto de vista clínico, la toxoplasmosis representa un problema de salud pública debido a su elevada incidencia global, ya que se estima que un tercio de la población mundial se encuentra infectada, y a la posibilidad de generar complicaciones graves en ciertas poblaciones vulnerables, tales como individuos inmunocomprometidos y recién nacidos afectados por infección congénita. Si bien la mayoría de las infecciones en personas inmunocompetentes son asintomáticas o leves, la capacidad del parásito para establecer infecciones crónicas y reactivarse en determinadas condiciones fisiopatológicas resalta la necesidad de profundizar en el conocimiento de sus mecanismos de persistencia y patogenicidad.³

Asimismo, encontramos limitaciones en terapias actualmente disponibles que están principalmente asociadas a efectos adversos y su escasa eficacia, lo que evidencia la importancia de desarrollar nuevas estrategias farmacológicas que sean más selectivas y seguras.⁴

Por otra parte, *T. gondii* se ha consolidado como un modelo experimental dentro del filo Apicomplexa, permitiendo el análisis de procesos fundamentales como la diferenciación celular, la regulación génica y la interacción entre el parásito y el hospedador.⁹

1.3. Antecedentes.

Los hitos históricos que destacan la relevancia de la toxoplasmosis a nivel mundial reflejan un proceso sostenido de investigación científica registrado desde comienzos del siglo XX, luego del descubrimiento de *T. gondii* en 1908, que con el transcurso del tiempo, el conocimiento sobre su biología, epidemiología y mecanismos de transmisión fue ampliándose progresivamente, especialmente luego de la identificación del gato doméstico como hospedador definitivo, lo que permitió esclarecer su ciclo biológico completo.¹⁰

A partir de la segunda mitad del siglo XX, el desarrollo de técnicas serológicas posibilitó dimensionar la elevada prevalencia mundial de la infección, estimándose que aproximadamente un tercio de la población global ha estado expuesta al parásito.³ Este reconocimiento consolidó la importancia médico-social de la toxoplasmosis, particularmente en relación con la infección congénita y su potencial impacto neurológico y ocular. La implementación de programas de tamizaje prenatal en diversos países ha contribuido a la detección temprana de la infección materna y a la reducción de secuelas en recién nacidos.¹¹

En cuanto al tratamiento, el esquema terapéutico estándar continúa basándose en la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, acompañada de ácido fólico para disminuir la toxicidad hematológica. Si bien esta terapia ha demostrado eficacia en la fase aguda y en casos de toxoplasmosis congénita, presenta limitaciones importantes relacionadas con efectos adversos, duración prolongada del tratamiento y falta de actividad frente a quistes tisulares en infecciones crónicas.^{3, 4}

Más recientemente, los investigadores se centraron en la identificación de nuevos blancos moleculares y en el desarrollo de compuestos dirigidos a rutas metabólicas específicas del parásito, tales como el metabolismo del folato, las vías biosintéticas del apicoplasto y enzimas reguladoras esenciales para la diferenciación celular. Estos avances han sido posibles gracias a la disponibilidad del genoma completo de *T. gondii* y al empleo de herramientas de biología molecular que han permitido profundizar en la caracterización estructural y funcional de proteínas parasitarias.^{4, 10}

Además, se ha ampliado el enfoque epidemiológico y terapéutico de *T. gondii*, como en el caso de un metaanálisis global que reportó una alta seroprevalencia de infección en mujeres embarazadas, con variaciones significativas entre regiones geográficas, lo que subraya el impacto sanitario de la toxoplasmosis en población vulnerable.¹² También hubo revisiones recientes que destacan el metabolismo de lípidos del parásito como un blanco potencial para el desarrollo de tratamientos más eficaces, debido a la falta de intervenciones farmacológicas óptimas.⁵ Desde el punto de vista molecular, se han identificado mecanismos de adaptación del parásito que sustentan su capacidad de infectar múltiples hospedadores y persistir crónicamente, factores que dificultan el control y la erradicación de la infección.¹³

Diversos autores coinciden en que a pesar de los avances logrados, los tratamientos actuales distan de ser ideales, lo que mantiene vigente la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más selectivas y eficaces, siendo fundamental para el diseño de inhibidores dirigidos a blancos moleculares específicos y para la optimización de nuevas entidades químicas con potencial actividad antiparasitaria.

1.4. Etiología.

El agente etiológico de la toxoplasmosis es el parásito oportunista *T. gondii* que es un protozoo intracelular obligado perteneciente al filo Apicomplexa, clase Conoidasida, subclase Coccidia, orden Eucoccidiorida y familia Sarcocystidae.¹⁴

Desde el punto de vista estructural, el parásito posee un complejo apical especializado compuesto por roptrias, micronemas y anillos polares, que le permite la invasión activa de células nucleadas del hospedador.

Además, el genoma de *T. gondii* (~65 Mb distribuidos en 14 cromosomas) ha sido ampliamente caracterizado y presenta una notable diversidad genética. En América del Sur, particularmente, predominan genotipos atípicos con mayor virulencia comparados con los linajes clonales tipo I, II y III predominantes en Europa y Norteamérica.¹⁵ Esta diversidad genética se asocia con diferencias en patogenicidad, tropismo tisular y severidad clínica.

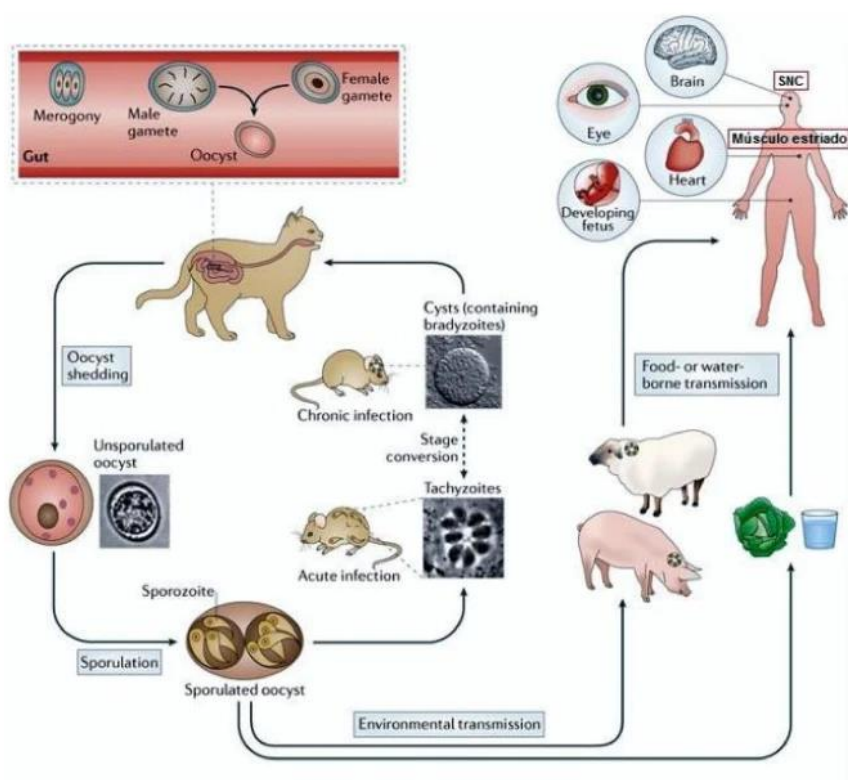


Figura 1: Ciclo biológico de *T. gondii*.⁹

El ciclo de vida de *T. gondii* comprende dos fases bien definidas: una fase sexual y una fase asexual. La fase sexual se desarrolla exclusivamente en el epitelio intestinal de los felinos, que constituyen los hospedadores definitivos del parásito. Estos se infectan mediante la ingestión de ooquistes esporulados presentes en el ambiente que son altamente resistentes a la desecación y a condiciones adversas, o por medio del consumo de quistes tisulares que contienen bradizoítos en la carne de hospedadores intermediarios, tales como aves y roedores.¹⁶

Tras la ingestión, las enzimas proteolíticas gástricas e intestinales degradan la pared de los quistes, liberando los bradizoítos. Estas formas parasitarias invaden las células epiteliales intestinales, donde se desarrollan diversas formas morfológicas del parásito que culminan en la diferenciación sexual. Como resultado del proceso de gametogonia, se forman ooquistes que son eliminados con las heces del felino.⁸ En el medio externo, y luego de aproximadamente 12 horas de exposición al oxígeno atmosférico, los ooquistes completan su esporulación y se vuelven infectivos al contener esporozoítos.

La fase asexual se inicia cuando hospedadores intermediarios, entre los que se incluyen el ser humano y múltiples especies animales, ingieren ooquistes esporulados, esporozoítos o quistes tisulares presentes en agua, suelo o alimentos contaminados. Una vez liberados, los esporozoítos invaden diversas células extraintestinales y se diferencian en taquizoítos dentro de las células del hospedador.¹⁷

Los taquizoítos se caracterizan por su rápida replicación intracelular, lo que provoca la lisis de la célula parasitada y la diseminación sistémica del parásito, fenómeno asociado con la fase aguda de la infección. Posteriormente, como consecuencia de la respuesta inmunitaria del hospedador, los taquizoítos se diferencian en bradizoítos, formas de crecimiento lento y larga persistencia, que se organizan en quistes tisulares. Estos quistes se establecen principalmente en tejidos musculares y nerviosos, dando lugar a la fase crónica de la enfermedad.¹⁶

1.5. Transmisión.

La transmisión de *T. gondii* ocurre mediante múltiples vías, que reflejan la complejidad de su ciclo biológico. Entre las principales vías se encuentra la ingesta de ooquistes esporulados presentes en suelo, agua o alimentos contaminados con heces de felinos, además del consumo de carne cruda o insuficientemente cocida que contiene quistes tisulares (principalmente carne porcina, ovina y caprina).

Si bien la transmisión congénita y la asociada al consumo de carne cruda explican una proporción significativa de los casos de infección por *T. gondii*, estos mecanismos no justifican por sí solos la amplia distribución del parásito entre individuos vegetarianos y animales herbívoros.

Los ooquistes eliminados con las heces de los felinos presentan baja densidad y pueden permanecer en la superficie del suelo o ser fácilmente dispersados por el agua. Esta característica favorece su persistencia en el ambiente y facilita la transmisión indirecta a través de la ingestión accidental de partículas contaminadas, ya sea por contacto mano-boca o por el consumo de frutas y verduras crudas que no han sido sometidas a un lavado adecuado.¹⁶ Además, la transmisión congénita ocurre vía intrauterina y sólo puede ocurrir en mujeres infectadas por primera vez durante el

embarazo. La transmisión vertical depende del momento gestacional de la infección materna: el riesgo de transmisión aumenta con la edad gestacional, mientras que la gravedad clínica fetal es mayor cuando la infección ocurre en el primer trimestre.¹⁸

Pero también hay otras vías de transmisión que son mucho menos frecuentes como el caso de transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos y accidentes de laboratorio.¹⁹

Los ooquistes presentan alta resistencia ambiental, pudiendo permanecer viables durante meses en condiciones favorables de humedad y temperatura, siendo que estudios han demostrado la importancia del agua como vehículo de transmisión en brotes epidémicos.²⁰

1.6. Epidemiología.

La distribución de *T. gondii* es prácticamente cosmopolita. Se han identificado distintos genotipos del parásito en todos los continentes, con excepción de la Antártida. Su ausencia sólo ha sido reportada en algunas islas del Pacífico y en determinadas zonas costeras de Centroamérica. La incidencia de la toxoplasmosis se encuentra influenciada por factores climáticos: las regiones templadas suelen presentar mayores tasas de infección en comparación con los climas cálidos y secos.

En diversos países tropicales de América Latina y África subsahariana, donde la población felina es abundante y las condiciones ambientales favorecen la supervivencia y dispersión de los ooquistes, la prevalencia puede alcanzar hasta el 90% de la población. En contraste, en regiones cálidas y áridas del norte de África, la prevalencia generalmente no supera el 20%.¹⁶

Los felinos desempeñan un papel central en la epidemiología de la enfermedad, dado que constituyen los hospedadores definitivos y principales responsables de la eliminación ambiental de ooquistes. Se estima que la prevalencia global de infección en gatos oscila entre el 30% y el 40%. Asimismo, los perros pueden contribuir indirectamente a la transmisión mecánica de ooquistes, al adquirirlos a partir del contacto con heces de gatos, ya sea por coprofagia o por el hábito de revolcarse sobre ellas, facilitando su dispersión en el entorno doméstico.²¹

Desde el punto de vista preventivo, la reducción del riesgo de exposición requiere la implementación de medidas higiénico-sanitarias adecuadas. Entre ellas se incluyen

el control responsable de los gatos domésticos, evitando alimentarlos con carne cruda y limitando el acceso a posibles hospedadores intermediarios como aves y roedores, el uso de guantes durante tareas de jardinería o limpieza de bandejas sanitarias, y la adopción de prácticas seguras de manipulación de alimentos. En este sentido, se recomienda el consumo de carnes completamente cocidas, el lavado exhaustivo de frutas y verduras, y la correcta higienización de utensilios y superficies de cocina tras su utilización.²¹

1.7. Patogénesis.

Una vez dentro del hombre *T. gondii* se disemina por la circulación sanguínea y linfática. Los ooquistes liberan esporozoítos en el intestino, que invaden células epiteliales y se diferencian en taquizoítos proliferando antes que tenga lugar la respuesta inmune. En el caso de una infección aguda, el parásito forma una vacuola parasitófora que evita la fusión con lisosomas, permitiendo su replicación intracelular. Estas destrucciones de las células que parasitan dan lugar a lesiones difusas en tejido conectivo y pulmones, o lesiones focales, como en el hígado y en el cerebro. La destrucción de células en la fase aguda de la enfermedad origina neumonía intersticial, hepatitis, encefalitis y miocarditis. La respuesta inmune innata, especialmente mediada por IL-12 e IFN- γ , es crucial para controlar la replicación parasitaria. El IFN- γ activa mecanismos microbicidas como la inducción de óxido nítrico y proteínas GTPasas relacionadas con inmunidad (IRGs).²²

En la fase crónica, sucede la transición a bradizoítos que ocurre bajo presión inmunológica, estableciendo infección crónica en tejidos como cerebro, retina y músculo. En el caso de pacientes inmunocomprometidos (VIH/SIDA, trasplantados), la reactivación de quistes tisulares puede producir encefalitis toxoplásmica grave.²³

Tanto la fase aguda como la crónica de la enfermedad son controladas por un delicado balance en las citoquinas producto de la respuesta inmune. Finalmente, las células del hospedador que están comprometidas con *T. gondii* establecen un balance entre la eliminación y facilitación de la infección.

1.8. Fases clínicas de la toxoplasmosis.

En la mayoría de los individuos inmunocompetentes, la infección por *T. gondii* cursa de manera asintomática. Cuando se manifiestan signos clínicos durante la fase aguda, la presentación más frecuente es la linfadenopatía cervical dolorosa, ocasionalmente acompañada de fiebre. También pueden observarse cuadros pseudomononucleósicos que aparecen entre una y tres semanas posteriores a la exposición al agente infeccioso, con síntomas que, en algunos casos, pueden persistir durante varios meses. Las complicaciones graves son infrecuentes en personas con un sistema inmune funcional, aunque se han descrito casos de neumonitis, miocarditis, meningoencefalitis, polimiositis y formas sistémicas potencialmente fatales.¹⁶

La toxoplasmosis congénita se produce cuando el parásito atraviesa la barrera placentaria e infecta al feto. La probabilidad de transmisión vertical está influenciada por los cambios anatómicos y fisiológicos de la placenta a lo largo de la gestación. Se estima una tasa global de transmisión cercana al 30%, aunque esta varía significativamente según la edad gestacional: aproximadamente 6% a las 13 semanas y hasta 72% hacia las 36 semanas. No obstante, las infecciones adquiridas en etapas tempranas del embarazo se asocian con mayor gravedad clínica fetal. La transmisión congénita es poco frecuente cuando la madre presenta inmunidad previa, evidenciada por la presencia de anticuerpos específicos o por antecedente de infección antes de la gestación.¹⁶

La mayoría de los recién nacidos con infección congénita son asintomáticos al momento del nacimiento o presentan signos clínicos no detectables en la evaluación neonatal inicial. Sin embargo, las infecciones contraídas durante el primer trimestre o al inicio del segundo pueden ocasionar aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina o enfermedad neonatal severa. El sistema nervioso central constituye el principal órgano afectado, con lesiones caracterizadas por necrosis focal, infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular y presencia de taquizoítos intra y extracelulares, así como quistes en formación. Aproximadamente el 75% de las manifestaciones clínicas congénitas incluyen compromiso ocular, principalmente retinocoroiditis bilateral con riesgo de deterioro visual permanente. En los casos más graves pueden observarse

manifestaciones sistémicas tales como fiebre, hipotermia, ictericia, hepatoesplenomegalia, trastornos gastrointestinales, linfadenopatía, neumonitis, miocarditis y erupciones cutáneas petequiales o purpúricas.¹⁶

El control de la infección crónica depende en gran medida de una respuesta inmunitaria celular eficaz. En individuos inmunosuprimidos puede producirse la reactivación de quistes tisulares latentes, fenómeno comparable al observado en otras infecciones parasitarias crónicas. Esta reactivación puede ocasionar compromiso neurológico severo e incluso resultar fatal. En pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la encefalitis toxoplásmica constituye la manifestación clínica más frecuente.¹⁹

Si bien la infección por *T. gondii* se considera de carácter persistente a lo largo de la vida, en sujetos inmunocompetentes que adquieren la infección fuera del período neonatal, las manifestaciones clínicas posteriores a la fase aguda son poco comunes. No obstante, diversos estudios epidemiológicos han señalado posibles asociaciones entre la seropositividad para *T. gondii* y la presencia de determinados trastornos neuropsiquiátricos, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar e ideación o conductas suicidas, aunque los mecanismos subyacentes a estas correlaciones continúan en investigación.¹⁹

1.9. Diagnóstico.

El diagnóstico de la toxoplasmosis puede resultar complejo tanto en individuos inmunocompetentes como en aquellos con inmunodepresión. En personas inmunocompetentes, la infección suele cursar con manifestaciones clínicas leves e inespecíficas, lo que puede dificultar la sospecha diagnóstica y conducir a su subestimación. En estos casos, el abordaje inicial se basa habitualmente en métodos indirectos, principalmente pruebas serológicas destinadas a detectar anticuerpos específicos de tipo IgM e IgG frente a *T. gondii*. Sin embargo, la interpretación de estos resultados requiere cautela, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con compromiso del sistema nervioso central, ya que la respuesta humoral puede estar disminuida o ausente y la presencia de IgG es frecuente en la población general, lo que

limita su valor diagnóstico aislado. En consecuencia, en este grupo de pacientes es necesario recurrir a estrategias diagnósticas más concluyentes.

La confirmación definitiva puede obtenerse mediante la biopsia del órgano afectado, procedimiento que permite la visualización directa del parásito en tejido. No obstante, debido a su carácter invasivo, no siempre es factible. En pacientes inmunodeprimidos con sospecha de toxoplasmosis cerebral, el diagnóstico suele establecerse a partir de la combinación de hallazgos clínicos compatibles, estudios por imágenes y métodos de detección directa del agente. Las técnicas de tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral suelen evidenciar múltiples lesiones focales hipodensas con realce en anillo, localizadas predominantemente en la corteza, regiones periventriculares, ganglios basales, tálamos y en la unión corticomedular. La identificación de ADN de *T. gondii* en líquido cefalorraquídeo mediante técnicas moleculares o la demostración del microorganismo en muestras de tejido aporta mayor especificidad diagnóstica.²⁴

Entre las herramientas no invasivas, las pruebas serológicas constituyen el método más ampliamente utilizado para establecer la infección. Los anticuerpos IgM suelen detectarse a partir de los primeros días posteriores a la infección y alcanzan su pico entre el primer y segundo mes, mientras que los anticuerpos IgG aparecen entre una y dos semanas después del contagio y alcanzan concentraciones máximas entre el tercer y sexto mes. No obstante, la determinación de IgM presenta limitaciones en cuanto a especificidad, y en pacientes inmunosuprimidos la producción de anticuerpos puede ser insuficiente, reduciendo la utilidad diagnóstica de estas pruebas.²⁴

Las técnicas moleculares, particularmente la reacción en cadena de la polimerasa, permiten la detección de ADN parasitario en sangre u otros fluidos biológicos y resultan especialmente valiosas en infecciones primarias, reactivaciones o cuadros diseminados en individuos con inmunodepresión severa. Aunque no existe una metodología de PCR universalmente estandarizada para toxoplasmosis, su aplicación es de gran utilidad en pacientes con sospecha de compromiso cerebral, pulmonar o sistémico.²⁵

El diagnóstico por imágenes desempeña un papel central en la evaluación del compromiso neurológico. La resonancia magnética es considerada la técnica de elección para la identificación de lesiones cerebrales, dado que permite detectar

alteraciones inflamatorias tempranas que pueden no ser evidentes en la tomografía computarizada. En algunos casos puede observarse el denominado “signo de la diana excéntrica”, caracterizado por un nódulo excéntrico en el borde de una lesión con realce en anillo, hallazgo considerado altamente sugestivo de toxoplasmosis cerebral. Métodos funcionales como la tomografía por emisión monofotónica o la tomografía por emisión de positrones pueden contribuir a descartar diagnósticos diferenciales.²⁴

Finalmente, la biopsia se reserva para situaciones en las que no se observa mejoría clínica o radiológica tras un período adecuado de tratamiento, generalmente de dos semanas, o cuando es necesario excluir otras etiologías.

1.10. Tratamiento.

El abordaje terapéutico de la infección por *T. gondii* comenzó a desarrollarse a partir de la década de 1940 con la introducción de las sulfonamidas. La actividad antiprotozoaria de estos compuestos se basa en la inhibición de la enzima dihidropteroato sintetasa, interfiriendo en la vía de biosíntesis del ácido fólico, un proceso esencial tanto en *T. gondii* como en otros parásitos del filo Apicomplexa, entre ellos *Plasmodium falciparum*. Esta similitud metabólica explica que numerosos fármacos antimaláricos presenten también eficacia frente a la toxoplasmosis.⁶

En este contexto, las diaminopirimidinas, como la pirimetamina (**1**), actúan inhibiendo la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa, enzimas igualmente involucradas en el metabolismo del folato. La combinación de pirimetamina con sulfonamidas, particularmente sulfadiazina (**2**), constituye el esquema terapéutico clásico, dado que ambos fármacos ejercen un efecto sinérgico al bloquear pasos consecutivos en la misma ruta biosintética. No obstante, este régimen presenta limitaciones relevantes, ya que las dosis elevadas requeridas de sulfonamidas pueden generar efectos adversos significativos, tales como alteraciones hematológicas, nefrotoxicidad y otros cuadros de intolerancia que comprometen la adherencia al tratamiento.¹⁷

Como alternativa se utiliza el macrólido espiramicina (**3**) especialmente en el tratamiento de la toxoplasmosis aguda y en mujeres embarazadas, debido a su perfil de seguridad y a la ausencia de efectos teratogénicos conocidos. Su mecanismo de acción

se asocia con la inhibición de la síntesis proteica parasitaria. Sin embargo, al igual que otros esquemas terapéuticos convencionales, su eficacia se dirige principalmente contra las formas proliferativas del parásito.¹⁷

En general, los tratamientos disponibles actúan de manera predominante sobre los taquizoítos, responsables de la fase aguda de la infección, pero muestran escasa actividad frente a los bradizoítos contenidos en quistes tisulares, característicos de la fase crónica. Entre los fármacos con potencial actividad sobre estas formas persistentes se destaca la atovacuona (**4**), que ha demostrado efectos sobre quistes tisulares en modelos experimentales y se utiliza también en toxoplasmosis ocular en combinación con corticosteroides para reducir la respuesta inflamatoria. Este compuesto, estructuralmente relacionado con la ubiquinona (coenzima Q), interfiere en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, mecanismo caracterizado inicialmente en *Plasmodium falciparum*. Aunque la atovacuona cuenta con aprobación regulatoria para el tratamiento de la toxoplasmosis, su uso no está indicado en el contexto materno-fetal.^{17, 26}

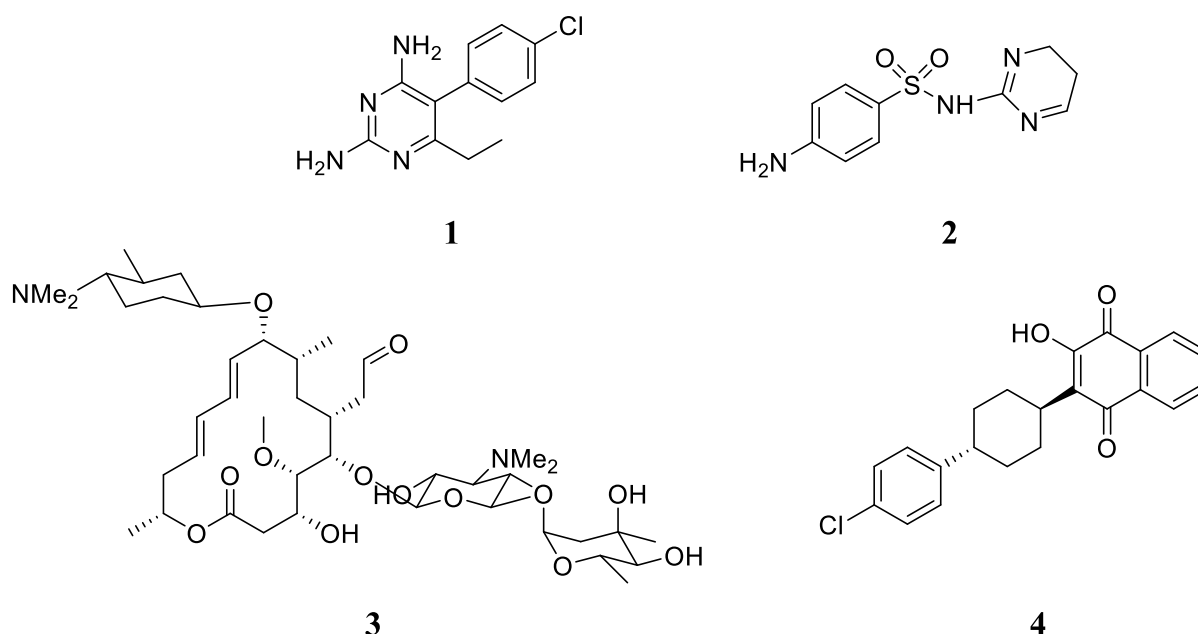


Figura 2: Estructuras químicas de las drogas empleadas para el tratamiento de la toxoplasmosis.

A pesar de los avances terapéuticos, la mayoría de los fármacos disponibles no logra erradicar los quistes tisulares en infecciones crónicas. Esta limitación resulta particularmente problemática en pacientes inmunosuprimidos, como aquellos coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, quienes presentan un mayor riesgo de reactivación y recurrencia, a menudo asociado a la interrupción del tratamiento debido a la toxicidad o intolerancia a los efectos adversos.

CAPÍTULO II

Objetivo general

El presente trabajo tiene como objetivo el diseño y desarrollo de nuevas entidades estructuralmente relacionadas con el tiocianato de 4-fenoxifenoxietilo (**WC-9**) y su congénere **WC-9Se**, compuestos previamente informados como inhibidores del crecimiento de *T. gondii*. En este contexto, se propone el desarrollo de rutas sintéticas alternativas orientadas a la obtención de derivados que incorporen modificaciones en la cadena lateral, heteroátomos como azufre y selenio, y variaciones en el grado de restricción conformacional, con el propósito de generar compuestos de potencial interés biológico y aportar nuevas herramientas para el estudio de la relación estructura–actividad en este tipo de sistemas.

Objetivos específicos

En la búsqueda de alcanzar dicho objetivo general, se plantea desarrollar y optimizar metodologías sintéticas que permitan acceder de manera eficiente a derivados estructuralmente relacionados con **WC-9** (5) y **WC-9Se** (7) mediante transformaciones químicas sobre sistemas alílicos y aromáticos funcionalizados. En este sentido, se propone evaluar distintas estrategias de transformación, incluyendo reordenamientos de Claisen, procesos de ozonólisis e iodociclaciones intramoleculares, con el propósito de comparar enfoques sintéticos que conduzcan tanto a estructuras conformacionalmente restringidas como a derivados lineales más flexibles.

Asimismo, se busca incorporar átomos de azufre y selenio mediante reacciones de sustitución nucleofílica y procesos radicalarios mediados por fotocátalisis, explorando el efecto de estas modificaciones sobre las propiedades estructurales y electrónicas de los compuestos obtenidos. De manera complementaria, se pretende optimizar las condiciones experimentales de cada etapa sintética, considerando variables como temperatura, solvente, tiempo de reacción y métodos de purificación, con el objetivo de mejorar la eficiencia global de las secuencias desarrolladas.

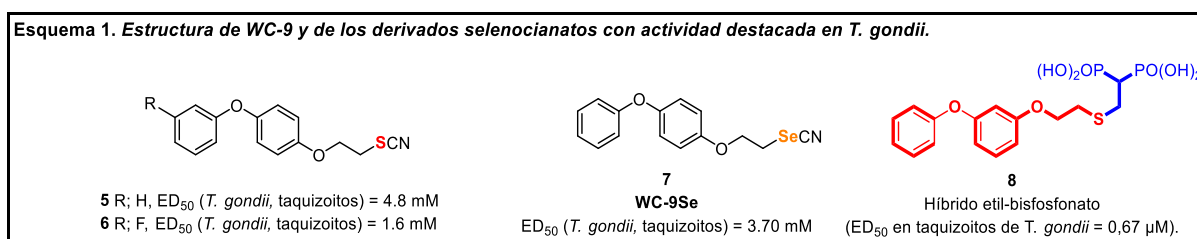
Por otra parte, se propone realizar un análisis comparativo entre las rutas sintéticas previamente reportadas en la literatura, particularmente las desarrolladas por Chao, y la estrategia implementada en el presente trabajo, considerando aspectos de los mecanismos, operativos y de economía en los pasos de la síntesis. Asimismo, se plantea la elucidación estructural de los nuevos compuestos sintetizados mediante la aplicación de técnicas analíticas y espectroscópicas, incluyendo RMN de ^1H , ^{13}C , ^{77}Se y ^{31}P , con el fin de corroborar las estructuras obtenidas y evaluar la identidad de los intermediarios y productos finales.

Finalmente, se pretende generar una base experimental y conceptual que contribuya al entendimiento de cómo las modificaciones estructurales introducidas pueden influir en las propiedades químicas y en el potencial comportamiento biológico de estos derivados frente a *T. gondii*.

CAPÍTULO III

3.1. Desarrollo de una estrategia sintética alternativa para la obtención de derivados de WC-9.

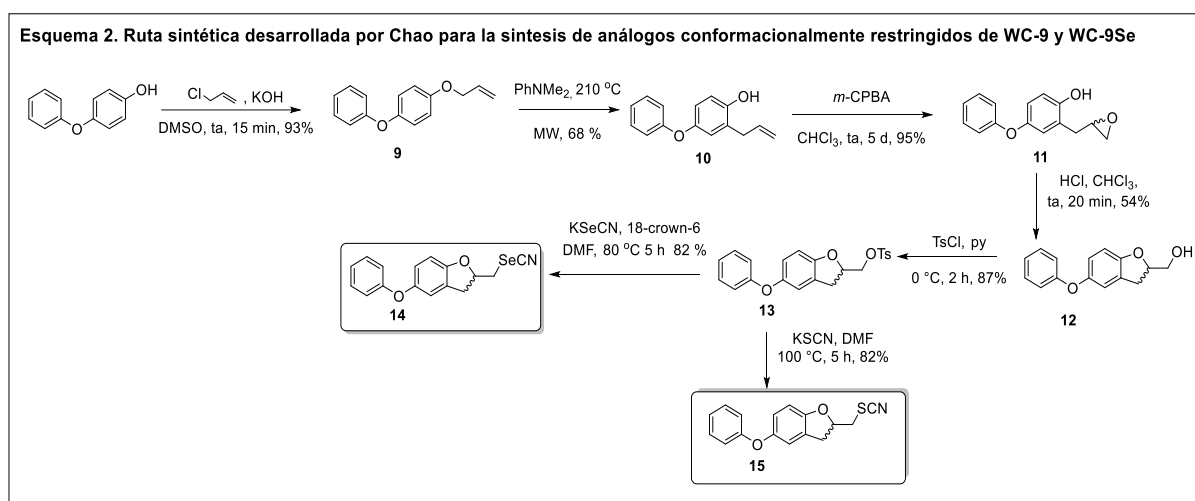
En este contexto, el grupo de investigación en el que se desarrolló el presente trabajo ha participado activamente en la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios relevantes para las enfermedades de Chagas y toxoplasmosis. En esta línea, tanto el tiocianato de 4-fenoxifenoxietilo (**5**, **WC-9**), su análogo fluorado **6** y el 1-fenoxi-4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (**7**, **WC-9Se**) demostraron inhibir de manera efectiva la proliferación de *T. gondii*. Asimismo, el desarrollo de drogas híbridas mediante una aproximación de superposición de un grupo etil bisfosfonato al extremo polar de **5** demostró ser un potente inhibidor del crecimiento de *T. gondii*. En particular, el compuesto **8** mostró una excelente selectividad hacia el parásito *T. gondii* (ED_{50} en taquizoitos de *T. gondii* = 0,67 μ M).²⁷



Se demostró que estos compuestos actúan mediante un doble mecanismo complementario: por un lado, inhiben la esqualeno sintasa del hospedador, disminuyendo la disponibilidad de colesterol e isoprenoides que el parásito requiere para su proliferación; y, por otro, ejercen una inhibición directa sobre la farnesil-difosfato sintasa del parásito (*TgFPPS*), bloqueando la síntesis de isoprenoides esenciales para la replicación de los taquizoitos.²⁷

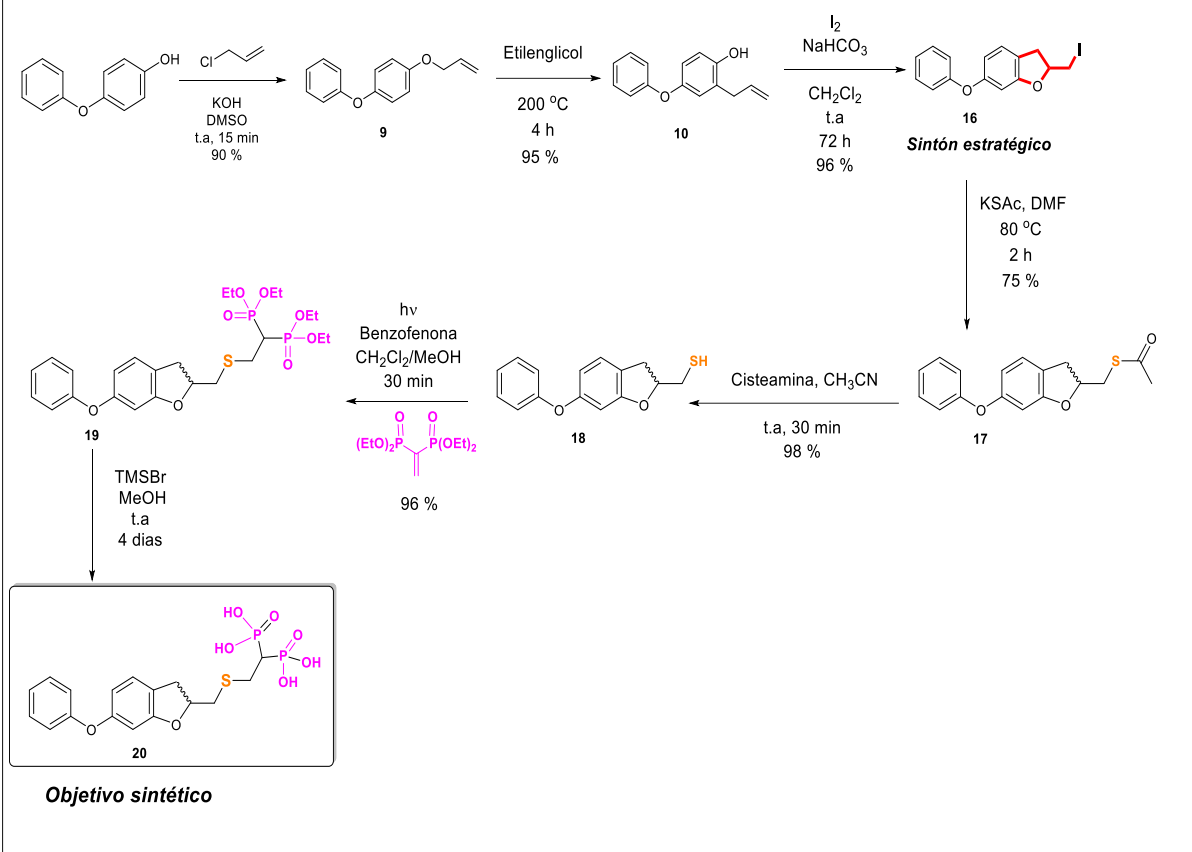
A partir de las actividades biológicas y del modo de acción de **WC-9**, sus derivados y su análogo isostérico **WC-9Se**, se desarrollaron modificaciones estructurales que incorporaron elementos de restricción conformacional, con el objetivo de definir los rasgos moleculares clave que optimizan la interacción con los blancos enzimáticos. En este sentido, el análisis de la influencia conformacional sobre la

actividad biológica constituye un eje fundamental en química medicinal. Este enfoque, ampliamente consolidado, busca limitar la flexibilidad intrínseca de moléculas dinámicas e imponer arquitecturas espaciales definidas, con el propósito de identificar la disposición tridimensional óptima para una interacción eficaz con el blanco biológico. En este contexto, Chao, en su trabajo de tesis doctoral, llevó a cabo la síntesis de análogos conformacionalmente restringidos de **WC-9** y **WC-9Se**, correspondientes a los compuestos **14** y **15**, respectivamente, representados en el Esquema 2. La ruta sintética lineal, compuesta por cinco etapas fundamentales hasta alcanzar el compuesto **13**, proporciona el precursor clave para la etapa final, en la cual se incorpora el grupo tiocianato o selenocianato que define la funcionalización característica de estos derivados.²⁷



Inspirados en dicha estrategia, en este trabajo se propone una ruta sintética alternativa que reduce el número de etapas, prescindiendo de la formación del epóxido **11**, del alcohol **12** y de su derivado tosilato **13**. En el Esquema 3 se presenta la estrategia propuesta, la cual resulta más directa permitiendo acceder de manera eficiente al *sintón estratégico* **16**, susceptible de posteriores transformaciones, orientadas a la incorporación del grupo etil bisfosfonato como objetivo sintético **20** y, en consecuencia, a la generación de nuevas estructuras híbridas de interés, cuyos pasos de síntesis y fundamentos se expondrán en detalle a lo largo de esta tesina.

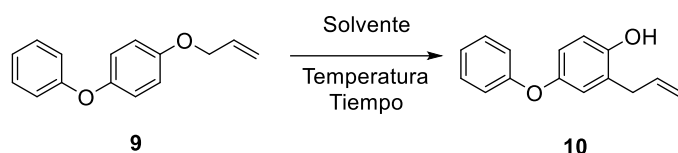
Esquema 3. Estrategia sintética para la formación de compuestos híbridos de analogos conformacionalmente restringidos conteniendo etil-bisfosfonato.



3.2. Puesta a punto de la etapa conducente a 2-alil-4-fenoxifenol (**13**). Reordenamiento de Claisen.

Como se mencionó en el apartado anterior, una de las etapas clave en la síntesis de los análogos conformacionalmente restringidos fue la obtención del alcohol **10** mediante un reordenamiento de Claisen. En una primera etapa, se sintetizó el precursor **9** mediante una reacción de Williamson empleando 4-fenoxifenol de origen comercial, cloruro de alilo e hidróxido de potasio en DMSO a temperatura ambiente, obteniéndose el éter correspondiente con un rendimiento del 90 %. La formación del compuesto **10** tiene lugar mediante un reordenamiento de Claisen, una reacción pericíclica sigmatrópica [3,3] inducida térmicamente, cuya eficiencia depende de manera crítica del medio de reacción. En el trabajo precedente se observó que la irradiación por microondas favorecía esta transformación; sin embargo, el solvente utilizado, la *N,N*-dimetanilina seguía siendo indispensable como solvente. Su uso resultaba poco práctico, ya que, además de ser difícil de manipular, su eliminación del medio era

difícil y, bajo las condiciones empleadas, tendía a descomponerse, lo que complicaba la purificación. Estas limitaciones motivaron la búsqueda de solventes alternativos más operativos que permitieran mejorar tanto el rendimiento como la manejabilidad del proceso. La Tabla 1 resume la evaluación de distintas condiciones, teniendo como variables tiempo, temperatura y solvente. Se seleccionaron solventes de punto de ebullición que permitieran el calentamiento sin la descomposición del mismo, incluyendo dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y *N,N*-dimetilacetamida (DMA). El empleo de DMSO a 200 °C condujo únicamente a un 20 % de rendimiento (Tabla 1, entrada 1). En contraste, ni el empleo de DMF y su análogo DMA promovieron el avance de la transformación: en ambos casos se recuperó el material de partida y se observó descomposición del solvente bajo las condiciones ensayadas. Asimismo, y en línea con informes previos, se ensayó clorobenceno como medio de reacción. No obstante, al igual que con los demás solventes evaluados, no se observó avance alguno del proceso, recuperándose íntegramente el material de partida (Tabla 1, entrada 4). Considerando el estado físico del precursor **9**, el cual es un óleo a temperatura ambiente y teniendo en cuenta los informes preliminares en torno al estudio del reordenamiento de alil éteres aromáticos, se llevó a cabo dicha transformación en presencia catalítica de etilenglicol (10 mol%).²⁸⁻³⁰ Al cabo de 4 h de reacción en tubo sellado bajo atmósfera de argón, se observó por cromatografía en capa delgada la desaparición del material de partida **9**. Seguidamente, se confirmó por espectroscopía de ¹H-RMN la formación del producto reordenado **10** con un 99 % de conversión y luego de su purificación un 95 % de rendimiento de producto aislado.

Tabla 1. Optimización de reacción de Claisen.^a

Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	DMSO	200	8 h	20
2	DMF	150	8 h	N.d
3	DMA	140	8h	N.d
4	clorobenceno	200	8 h	N.d
5	-	200	4 h	95

Condiciones de reacción: (a) (1.32 mmol), solvente (10 mL), tubo sellado, Ar. (b) rendimiento de producto aislado. (c) etilenglicol 10 mol %.

Con el objeto de confirmar la formación del producto reordenado **10**, se analizó el espectro de ¹H-RMN (Figura 2), donde cuatro señales resultaron determinantes para establecer la identidad estructural. En primer lugar, la señal correspondiente a **Hc**, centrada a 3.40 ppm como un doble triplete (dt) con constantes de acoplamiento de 6.3 y 1.6 Hz, es consistente con un metileno en posición alílica. En segundo término, la región olefínica del espectro resulta particularmente diagnóstica para confirmar la formación del sistema alílico reordenado. En primer lugar, los protones **Ha** e **Hb** aparecen como dos multipletes en el intervalo 5,13-5,17 (m, 1H, *Ha_{cis}* a H-a) y 5,19-5,21 (m, H-a_{trans} a H-b) respectivamente. Finalmente, el protón **Hb** se observa centrado en 6.00 ppm como un doble doble triplete con constantes de acoplamiento de 17.5, 9.7 y 6.4 Hz, un patrón característico de un protón vinílico interno. Los acoplamientos de 17 Hz (*J_{trans}*) y 10 Hz (*J_{cis}*) confirman que **Hb** se encuentra en un CH=CH₂ donde acopla simultáneamente con ambos protones del metileno vinílico (Ha). El tercer

acoplamiento, más pequeño (~ 6 Hz), corresponde a la interacción con el metileno alílico (Hc), completando el patrón característico de un sistema alílico.

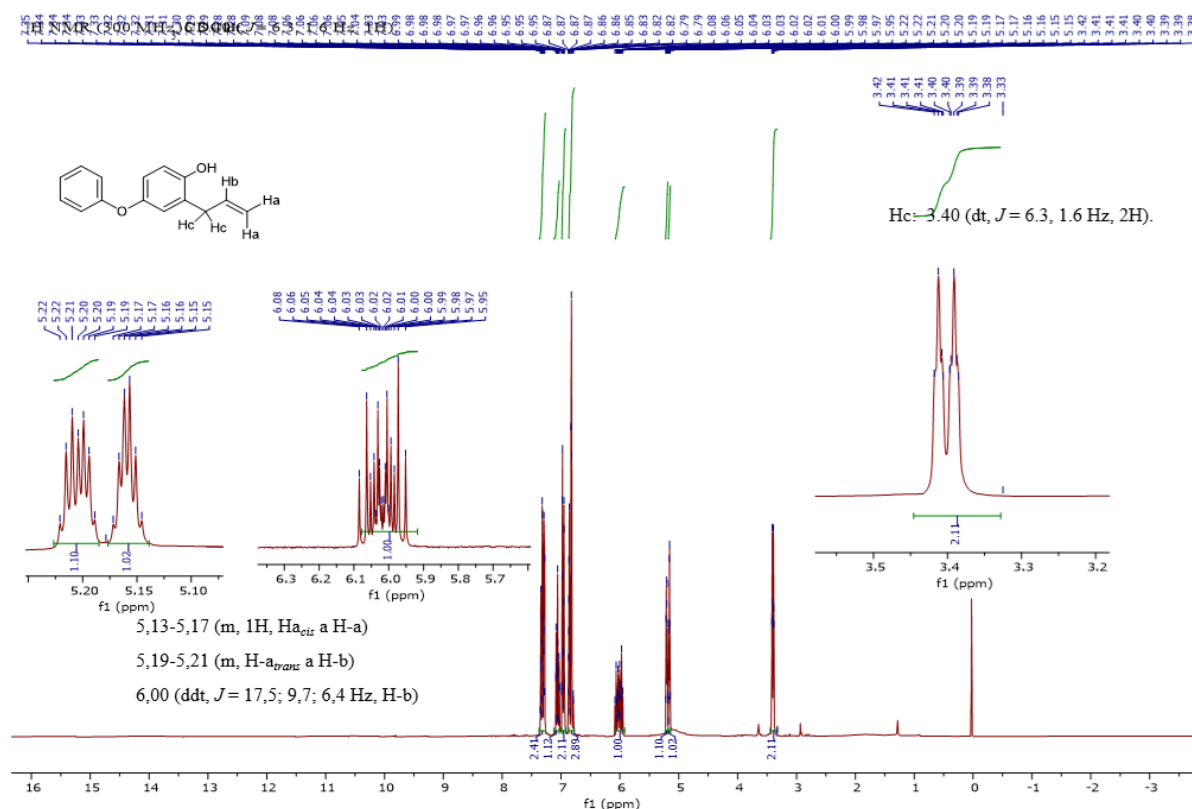


Figura 2. Espectro de ^1H -RMN(CDCl_3) del compuesto **10**.

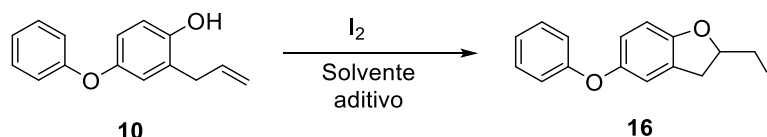
Establecidas entonces, las condiciones que permiten obtener el alcohol reordenado **10** en forma reproducible, procedimos a evaluar su conversión al intermediario iodado **16**, precursor clave para la generación de análogos conformacionalmente rígidos de WC-9.

3.3. Optimización de la etapa de síntesis conducente a la formación del compuesto 2-(iodometil)-5-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano (**16**).

En los últimos años, el yodo molecular ha recibido considerable atención como un reactivo económico, no tóxico y fácilmente disponible para llevar a cabo reacciones de iodociclación y ciclo-deshidriodación de sistemas alquénulos o alquínulos que contienen heteroátomos, permitiendo obtener compuestos heterocíclicos con numerosas

aplicaciones sintéticas y biológicas.³¹ La halociclación comprende un proceso en el cual un nucleófilo ataca de manera intramolecular a un doble o triple enlace carbono-carbono activado por un reactivo halogenante electrofílico, dando lugar a compuestos cíclicos. El resultado de esta estrategia de ciclación —que en los últimos años ha sido ampliamente empleada para la síntesis de furanos, pirroles, quinolinonas y sus análogos— se interpreta a la luz de las reglas desarrolladas por Baldwin para predecir la facilidad relativa de las reacciones orgánicas de formación de anillos. En este contexto, y a partir de la literatura consultada, se consideró que un precursor adecuado para la secuencia propuesta era el correspondiente producto de reordenamiento 2-alil-4-fenoxifenol. En la tabla 2 se resumen las condiciones que fueron evaluadas en función de la literatura consultada.^{32, 33, 34}

Tabla 2. Condiciones evaluadas para la formación de 16.^a



Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	I ₂ (equiv.)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	H ₂ O	50	2	24	n.d
2	EtOH/H ₂ O	50	2	24	n.d
3	CH ₂ Cl ₂	t.a	2	24	45
4	CH ₂ Cl ₂	t.a	2.5	72	96

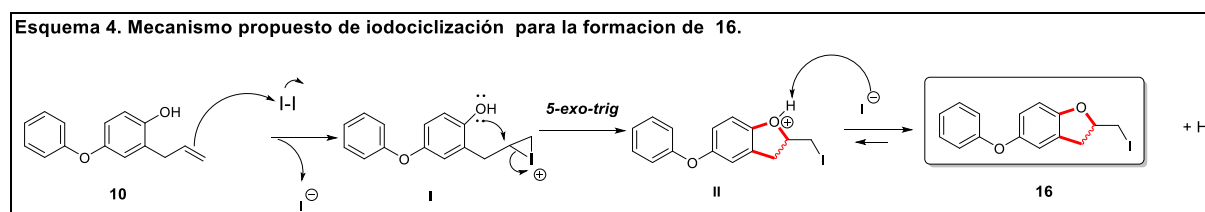
Condiciones de reacción : (a) (2.0 mmol), Solvente 15 mL, NaHCO₃ (2.0 mmol) (b) rendimiento de producto aislado. (c) NaHCO₃ (2.5 mmol).

No se observó avance de reacción cuando se empleó agua o mezclas H₂O/EtOH como medio de reacción a 50 °C (Tabla 2, entradas 1 y 2). En estas condiciones, se advirtió además la baja solubilidad del precursor, incluso a temperatura elevada, lo que explica la ausencia de conversión. A partir de este resultado, se evaluó la reacción en diclorometano, solvente en el cual el material de partida presenta solubilidad completa. Tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente, el seguimiento por ccd y el análisis

del crudo por RMN indicaron la formación del producto esperado en un 45 %. Asimismo, cuando el proceso se extendió hasta un máximo de 72 hs y se emplearon 2.5 mmol de NaHCO_3 como base, la conversión del material de partida, monitoreada por ccd, resultó total (Tabla 2, entrada 4).

3.4. Mecanismo propuesto para la formación de 2-(iodometil)-6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano.

El mecanismo propuesto para la formación del compuesto **16** a partir del precursor **7** se inicia con la activación electrofílica del doble enlace alílico por I_2 , generándose el intermediario yodonio cíclico **I**. Seguidamente, la apertura regioselectiva de este intermediario ocurre mediante un ataque nucleofílico intramolecular del oxígeno fenólico, promoviendo una ciclación 5-exo-trig, en concordancia con las reglas de Baldwin para procesos de cierre de anillo. La nucleofilicidad del oxígeno y la orientación del sistema alílico favorecen la formación del anillo de cinco miembros, conduciendo al intermedio cíclico iodado **II**. Posteriormente, la desprotonación de este intermedio, concomitante con la captura del protón por el I^- generado en la etapa inicial, da lugar a la formación de HI y permite la obtención del producto final **16**. La presencia de NaHCO_3 resulta fundamental, ya que neutraliza el HI formado y evita la acidificación del medio, favoreciendo así la evolución del proceso.

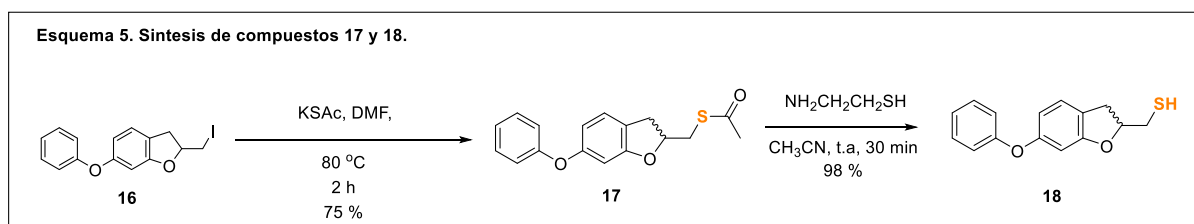


Esta transformación resulta particularmente relevante desde el punto de vista sintético, ya que permite llevar a cabo en una única etapa tanto el cierre del anillo como la introducción de un buen grupo saliente en la molécula. Esta estrategia representa una mejora sustancial respecto de la metodología previamente desarrollada por Chao, en la cual la obtención del mismo intermediario requería tres etapas sintéticas consecutivas.

En consecuencia, el nuevo enfoque no solo reduce el número de operaciones experimentales, sino que también incrementa la eficiencia global de la síntesis y mejora la economía del proceso.

3.5. Incorporación de azufre mediante sustitución nucleofílica y obtención del tiol derivado.

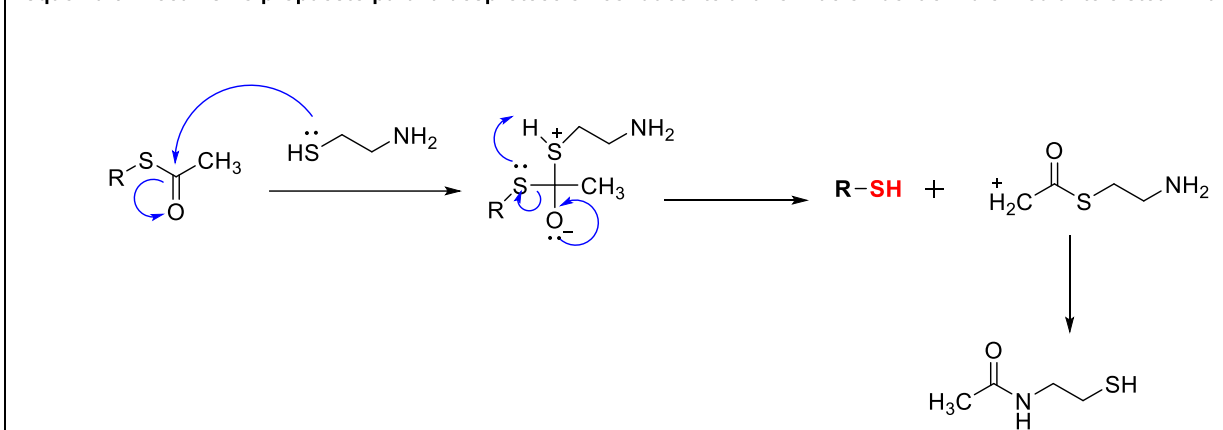
En esta etapa de la síntesis, la incorporación de azufre en su forma de tiol constituyó un punto clave para avanzar hacia el objetivo sintético. Inicialmente se consideró introducir dicho grupo funcional mediante el correspondiente tiocianato, siguiendo la estrategia propuesta por Chao, para luego reducirlo empleando un agente reductor fuerte como el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4). Sin embargo, la manipulación de este reductor presenta particularidades operativas dificultosas y, además, el aislamiento del producto en un medio básico podría favorecer la dimerización del tiol formado, comprometiendo tanto el rendimiento como la pureza del producto deseado. De esta manera, se decidió incorporar el átomo de azufre empleando tioacetato de potasio, cuya manipulación resulta más operativa. Además, el grupo tioacetato actúa como un precursor protegido del tiol, permitiendo llevar a cabo posteriormente una etapa de desprotección bajo condiciones suaves para generar el correspondiente grupo sulfhidrilo. En continuidad con la secuencia sintética, el compuesto iodociclado **16** se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) empleando tioacetato de potasio en DMF a 80 °C durante dos horas, obteniéndose el correspondiente derivado azufrado **17** con un rendimiento de 75 %. (Esquema 5)



Una vez obtenido este intermedio, se procedió a la desprotección del grupo tioacetato mediante el uso de cisteamina en acetonitrilo a temperatura ambiente. Esta

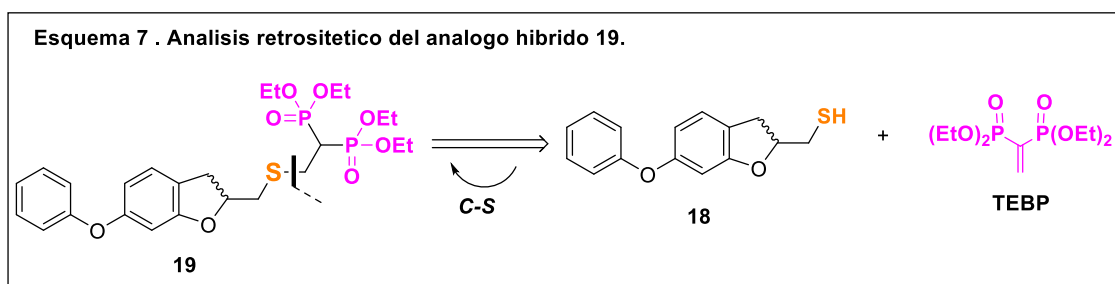
transformación resultó particularmente conveniente, dado que presentó una manipulación sencilla, un monitoreo claro por ccd y una alta eficiencia, permitiendo obtener el tiol libre en un 98 % de rendimiento. En el Esquema 6 se detalla el mecanismo que impera en la desprotección del grupo tioacetato.

Esquema 6 mecanismo propuesto para la desprotección conducente a la formación del tiol libre mediante cisteamina.



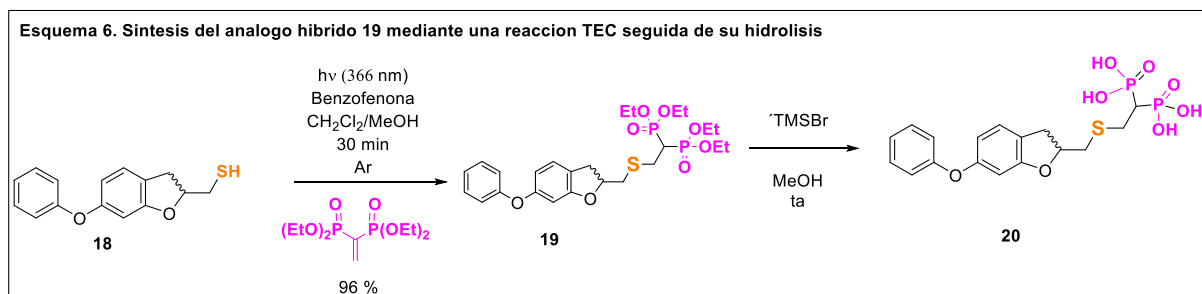
3.6. Incorporación del grupo bisfosfonato mediante una reacción TEC.

Con la obtención del azufrado **18**, la etapa siguiente consistió en la incorporación del grupo bisfosfonato. Tal como se aprecia en el análisis retrosintético presentado en el Esquema 7, la desconexión del enlace C–S conduce de manera directa al tiol **18** y al precursor tetraetil eteno-1,1-dilbisfosfonato (TEBP). Esta relación retrosintética no solo justifica la elección del tiol como punto de anclaje, sino que además posiciona al TEBP como un precursor ideal para la construcción del motivo híbrido deseado.



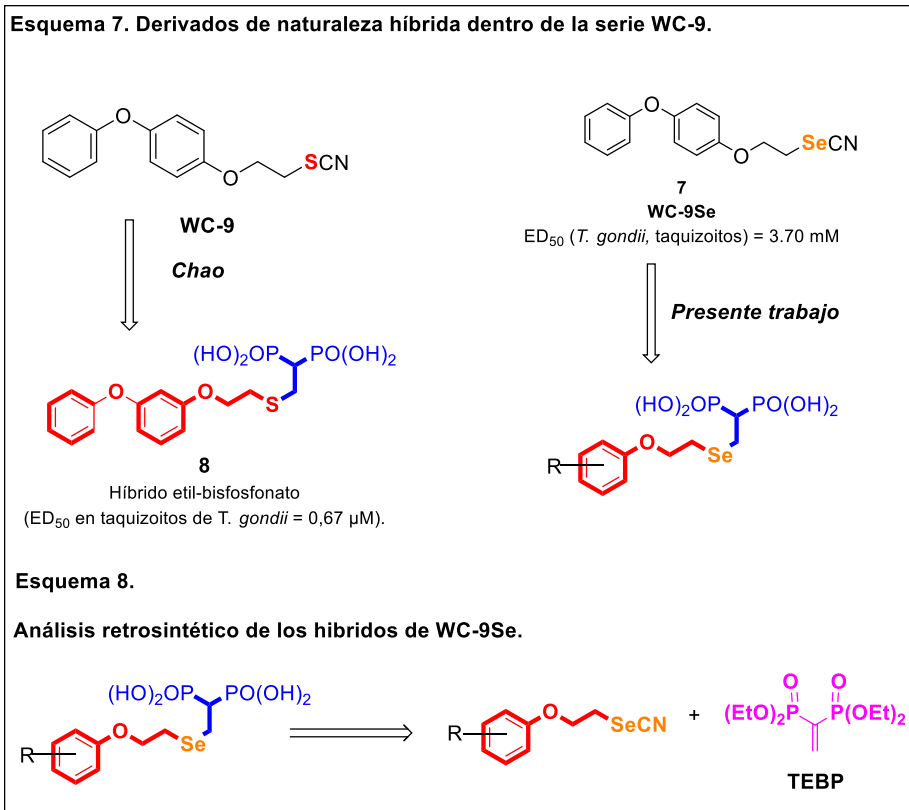
En términos sintéticos, se empleó una metodología recientemente desarrollada en el grupo de Fotoquímica del Dr. Sergio Bonesi, (FCEN-DQO). La solvencia metodológica y el rigor experimental de dicho grupo han permitido establecer

protocolos altamente eficientes, los cuales resultan particularmente pertinentes para abordar la transformación aquí propuesta. Recientemente, dicho grupo desarrolló una metodología práctica y de fácil operación para la hidrotiolación de alquenos arílicos y alquílicos, en la cual se prescinde del uso de metales y oxidantes. El proceso denominado TEC de sus siglas en inglés (thiol ene click reaction) se lleva a cabo a temperatura ambiente empleando benzofenona como fotocatalizador, permitiendo obtener una amplia variedad de tioéteres con rendimientos de buenos a excelentes en tan solo una hora. Inspirados por estos resultados, se decidió aplicar dicho protocolo a la construcción del híbrido **19**. Cabe destacar que la síntesis del TEBP se llevó a cabo siguiendo el procedimiento establecido en el grupo de Síntesis Orgánica del Dr. Szajnman, cuya reconocida trayectoria en el diseño y preparación de bifosfonatos confiere solidez metodológica a esta etapa.³⁶ Tal como se ilustra en el Esquema 6, la reacción avanza con una conversión prácticamente cuantitativa en apenas 30 minutos, destacándose por su notable simplicidad operativa y su excelente reproducibilidad. La formación del producto **19** fue corroborada mediante análisis por ccd y confirmada inequívocamente por espectroscopía de ^1H -RMN y ^{31}P -RMN. La etapa final del siguiente proceso consistió en la hidrólisis del bisfosfonato empleando TMSBr en metanol a temperatura ambiente por 4 días. Finalmente, ciertos aspectos operacionales, en particular, la eliminación del exceso de TMSBr y la posterior purificación mediante cromatografía en fase reversa, resultaron insuficientes para obtener un material con la pureza necesaria para corroborar inequívocamente la identidad del compuesto final.



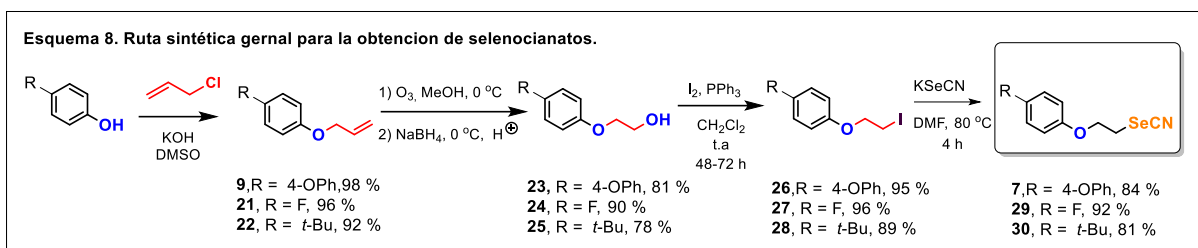
4.1. Síntesis de híbridos estructurales basados en WC-9Se.

La integración de dos entidades farmacológicas en una única arquitectura molecular constituye una estrategia de diseño particularmente atractiva y de creciente relevancia en química medicinal. Tal como se señaló previamente, la generación de híbridos que incorporan un grupo etil bisfosfonato en el extremo polar de **WC-9** condujo a derivados con marcada actividad frente a *T. gondii*. Dentro de esta serie, el compuesto **8** destacó por exhibir una selectividad particularmente elevada hacia el parásito, alcanzando un ED₅₀ de 0,67 µM en taquizoitos, lo que confirma la relevancia de esta modificación estructural en la optimización del perfil biológico. Teniendo en cuenta estos antecedentes, se propuso llevar a cabo la síntesis de análogos híbridos de **WC-9Se** que incorporasen en su extremo polar el grupo etil-bisfosfonato. Como se desprende del análisis retrosintético expuesto en el Esquema 7, la desconexión estratégica del enlace C–Se permite identificar de manera clara los bloques sintéticos fundamentales, a saber: los selenocianatos aromáticos y la unidad etil bisfosfonato que conforman la porción polar del híbrido. En correspondencia con este análisis, el Esquema 7 presenta la secuencia sintética efectivamente implementada en este trabajo para la obtención de los precursores selenocianatos, cuya preparación y particularidades experimentales serán descritas en detalle en la sección siguiente.



4.2. Síntesis de los selenocianatos.

La síntesis de los selenocianatos correspondientes se realizó mediante una secuencia lineal de cuatro transformaciones, representada en el Esquema 8. En la etapa inicial, se efectuó la *O*-alquilación de una serie de fenoles *para*-sustituídos (OPh, *tert*-Bu y F), mediante el empleo de cloruro de alilo e hidróxido de potasio en DMSO permitiendo acceder a los compuestos **9**, **21** y **22** con rendimientos superiores al 90 %. En la etapa subsiguiente, la ozonólisis de los respectivos éteres alílicos condujo a los 2 fenoxietanoles derivados **23**, **24** y **25**, con muy buenos rendimientos. Seguidamente, la transformación del grupo hidroxilo en un mejor grupo saliente como lo es un átomo de iodo, se llevó a cabo mediante una reacción de Appel operada bajo condiciones suaves, dando lugar a los iodados **26**, **27** y **28**, adecuados para las etapas posteriores. Finalmente, la síntesis de los selenocianatos objetivos se concretó mediante una reacción *S_N2* empleando selenocianato de potasio en DMF a 80 °C, dando lugar a los derivados **7**, **29** y **30** con muy buenos rendimientos.

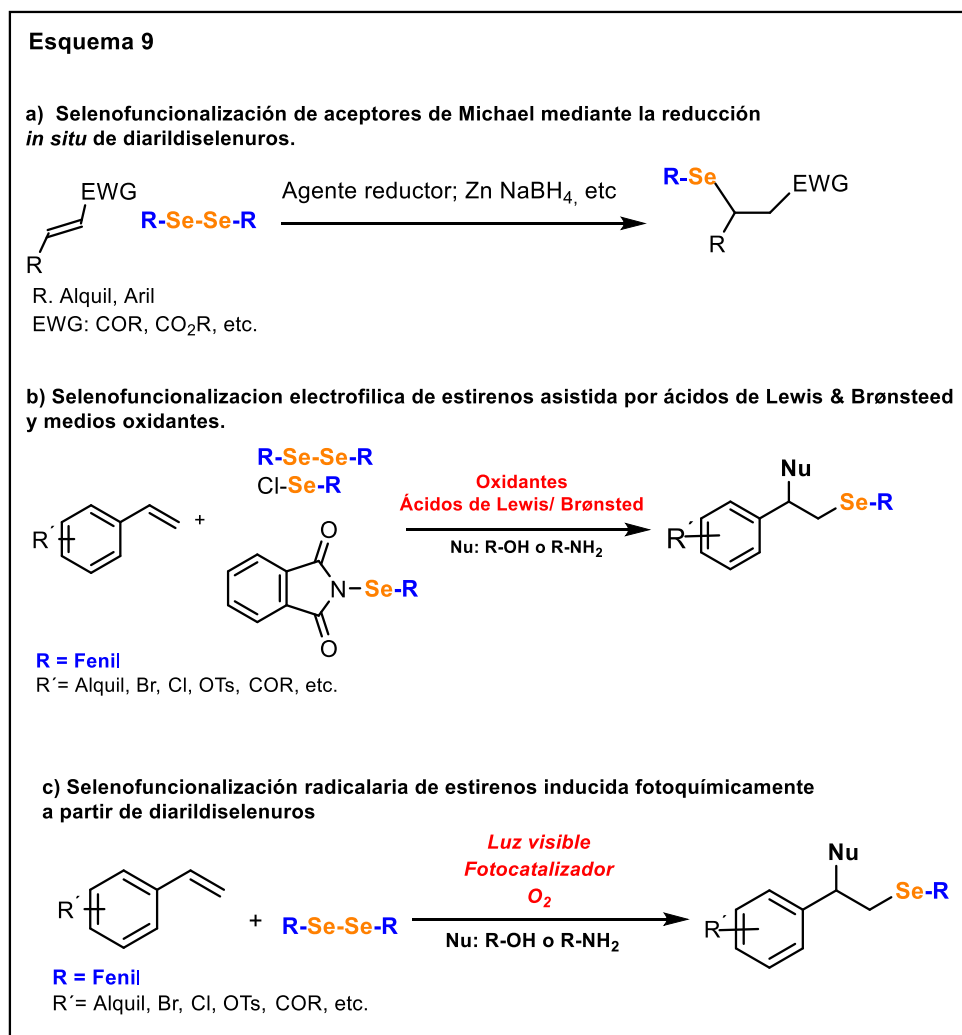


La caracterización y elucidación estructural de cada selenocianato mediante espectroscopía de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y ^{77}Se -RMN, junto con la determinación de sus respectivos puntos de fusión, permitió confirmar de manera inequívoca la identidad y pureza de los compuestos deseados. Todo el proceso descrito se desarrolló con alta reproducibilidad y sin complicaciones operativas, proporcionando a aquellos intermediarios clave la pureza y estabilidad requeridas; en particular, los derivados iodados, que se posicionaron como una alternativa sumamente eficaz frente al procedimiento tradicional basado en la obtención del correspondiente tosilo.

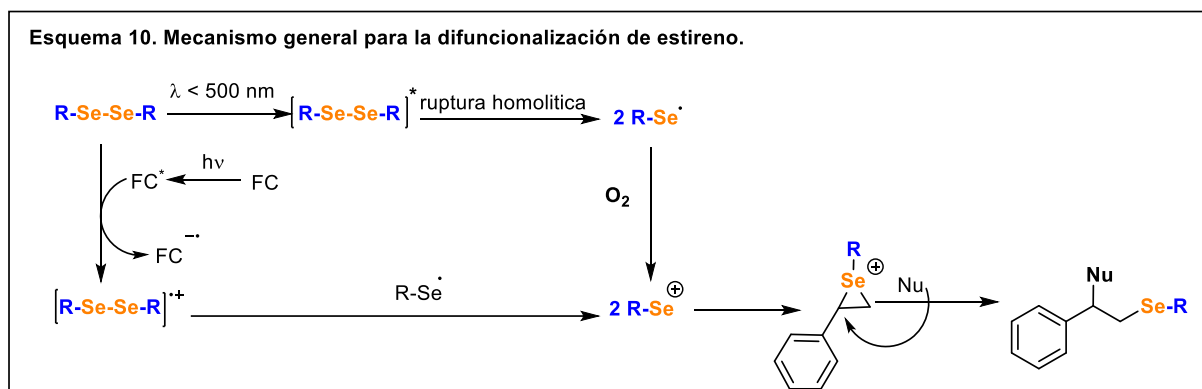
4.3. Selenofuncionalización de olefinas.

A diferencia de la incorporación de organozufrados a sistemas insaturados, un proceso generalmente directo y bien establecido desde el punto de vista operativo, la introducción de organoselenuros plantea un desafío sintético considerable. Entre los métodos descritos en la literatura, destacan aquellos orientados a la generación de los selenoles correspondientes a partir de selenocianatos. En este contexto, la generación *in situ* de selenoles mediante el empleo de reductores débiles, y su participación directa en reacciones tipo Michael dentro de un mismo proceso *one-pot*, constituye una aproximación sintética interesante (Esquema 9a). No obstante, la preparación y manipulación de alquil o aril selenoles presenta dificultades operativas significativas, dado que se trata de especies altamente sensibles que, incluso en presencia de trazas de oxígeno, experimentan una rápida conversión a los respectivos diselenuros.³⁷ La selenofuncionalización de alquenos se considera una transformación de notable relevancia tanto en contextos industriales como académicos, ya que permite instalar de manera eficiente grupos funcionales en posición vecinal mediante la activación selectiva de enlaces $\text{C}=\text{C}$. Este tipo de procesos no solo facilita el acceso a arquitecturas

moleculares más complejas, sino que además posibilita la generación de precursores versátiles, tales como β -selenoalcoholes, β -selenoaminas o derivados carbonílicos obtenidos por posteriores etapas de oxidación o eliminación. En conjunto, estas transformaciones amplían de forma significativa el repertorio de estrategias disponibles para la construcción de motivos estructurales de interés en síntesis orgánica, química medicinal y desarrollo de materiales funcionales.³⁸ Los primeros desarrollos en este campo se basaron en el empleo de nucleófilos, como por ejemplo alcóxidos o aminas, en combinación con reactivos selenenilantes como haluros de arilselenio, arilselenoftalimidas o *N*-fenilselenosuccinimida (Esquema 9b). No obstante, muchos de estos procedimientos requieren cantidades estequiométricas de agentes oxidantes, así como de ácidos de Lewis o Brønsted, para promover la oxiselenenilación, lo que a menudo da lugar a la formación de subproductos tóxicos e indeseados.



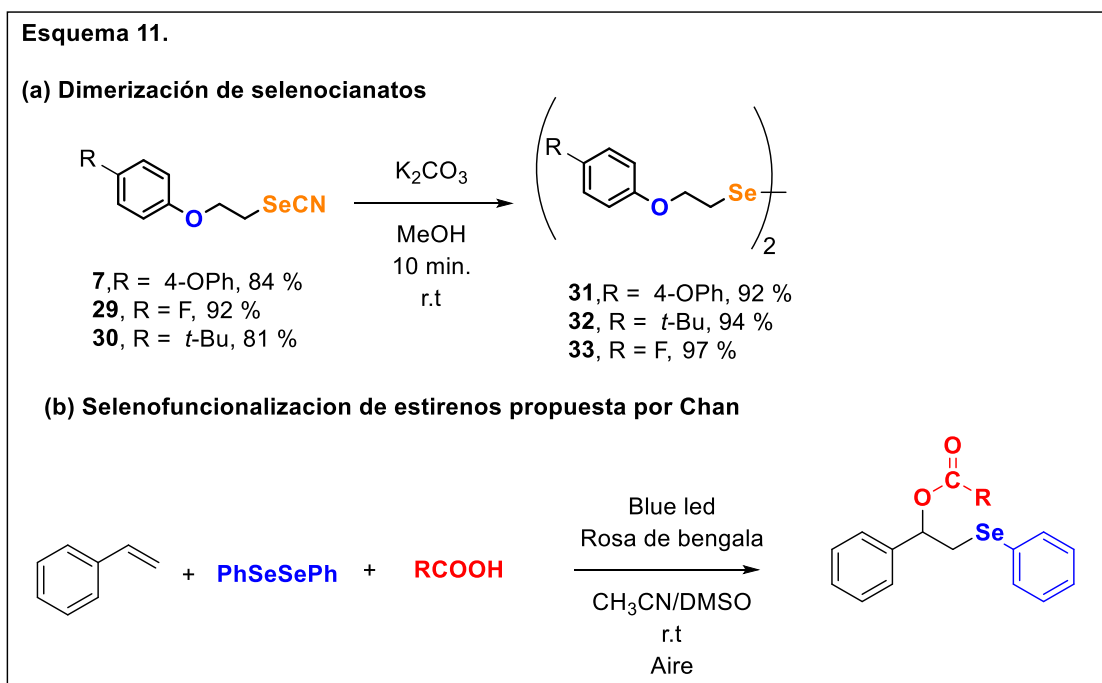
En contraste con las estrategias mencionadas, un avance significativo lo constituye la selenofuncionalización de estirenos mediada fotoquímicamente, en la cual se emplean fotocatalizadores bajo irradiación con luz visible. Estas metodologías permiten promover la difuncionalización de alquenos en condiciones particularmente suaves, aprovechando la generación *in situ* de especies reactivas de selenio sin necesidad de agentes oxidantes fuertes ni temperaturas elevadas (Esquema 9c).^{35, 39} La excitación de los diarildiselenuros puede llevarse a cabo empleando luz visible, puesto que la transición $n \rightarrow \sigma^*$ les confiere una cola de absorción en la región visible ($\lambda < 500$ nm) que permite su activación fotoquímica bajo irradiación suave. Dicho proceso de activación puede producirse mediante irradiación directa con luz visible o con la asistencia de un fotocatalizador, lo que provoca la ruptura homolítica del enlace Se–Se para formar el radical selenilo $RSe\cdot$, el cual puede ser fácilmente oxidado en presencia de oxígeno molecular para dar lugar a RSe^+ , especies altamente reactivas capaces de adicionarse tanto a sistemas insaturados (Esquema 10).³⁹



4.4. Exploración y evaluación de las condiciones de selenofuncionalización fotoinducida.

En este contexto, y motivados por los avances recientes en selenofuncionalizaciones mediadas por luz visible, particularmente aquellas que emplean diselenuros como precursores radicalarios bajo condiciones suaves, nos propusimos abordar la síntesis de los derivados híbridos de **WC-9Se** descritos en el

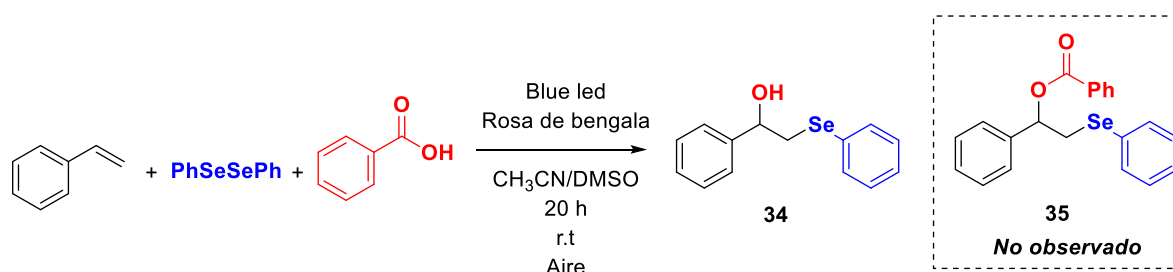
apartado 4.1. Una vez obtenidos los selenocianatos en las etapas anteriores, el siguiente paso consistió en generar los correspondientes diselenuros, requisito indispensable para su posterior activación fotoquímica. Para ello, los sustratos **7**, **29** y **30** se sometieron a condiciones básicas suaves (carbonato de potasio en metanol, 10 minutos a temperatura ambiente), lo que permitió su dimerización cuantitativa, dando acceso a los diselenuros **31**, **32** y **33** con conversiones completas (Esquema 11a).



Por su parte, Chen y colaboradores informaron la difuncionalización fotoinducida de estirenos, empleando un sistema de difenidiselenuro y ácidos carboxílicos activado por luz visible bajo condiciones suaves. Este trabajo, particularmente inspirador para nuestro enfoque, demostró que es posible generar especies selenilo radicalarias en presencia de aire y obtener β -aciloxiselenuros con amplia tolerancia funcional y buenos rendimientos (Esquema 11b). Teniendo en cuenta estos resultados, adaptamos dichos principios para el diseño de nuestra estrategia orientada a la síntesis de los derivados híbridos de **WC-9Se**, aprovechando la activación fotoquímica de diselenuros como punto de partida para su funcionalización selectiva. Como fase exploratoria, se llevó a cabo la reproducibilidad de la propuesta de Chan con el objeto de reproducir las condiciones experimentales informadas y luego extender dicha metodología a la síntesis

de los derivados híbridos de **WC-9Se**. Como se puede apreciar en el examen detallado de la Tabla 3, se obtuvo selectivamente el alcohol **34** revelando una notable consistencia en los rendimientos obtenidos (52–58 %), indicando que la transformación progresa de manera uniforme bajo todas las variantes ensayadas.³⁵

Tabla 3. Condiciones de reacción empleadas según el procedimiento original de Chan^a.

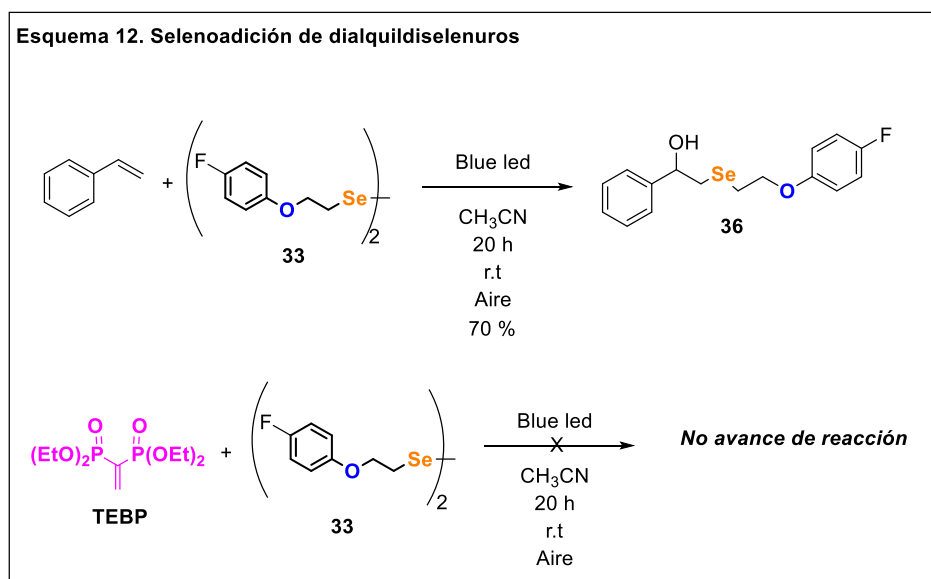


Entrada	Solvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	DMSO /CH ₃ CN	20	55
2	CH ₃ CN	20	52
3	CH ₃ CN	20	57 ^c
4	CH ₃ CN	20	58 ^d
5	CH ₃ CN	20	54

[a] Condiciones de reacción: estireno (0.48 mmol), PhSeSePh (0.24 mmol), RB (1 mol %), ácido benzoico (0.24 mmol), DMSO/CH₃CN 3 mL (2:1). 3 lámparas Led Azul 12 W cada una. [b] rendimiento de producto aislado [c] reacción llevada a cabo sin ácido benzoico [d] reacción llevada a cabo en ausencia de ácido benzoico y RB.

Esta uniformidad, observada tanto en la mezcla DMSO/CH₃CN (entrada 1) como en acetonitrilo anhidro (entradas 2–5), sugiere que la desviación respecto del resultado reportado por Chan, quien describe la formación del éster, podría deberse a un proceso competitivo no contemplado en el protocolo original. En particular, la obtención exclusiva del alcohol **34** en todas las condiciones apunta a que trazas de agua presentes en el medio estarían promoviendo la formación del alcohol por sobre el éster esperado. La ausencia de variaciones significativas al eliminar el ácido benzoico (entrada 3) o incluso el fotosensibilizador (entrada 4) refuerza la idea de que la etapa fotoinducida inicial ocurre con normalidad, pero que la evolución posterior del intermedio es altamente sensible a la presencia de agua residual. En conjunto, los datos de la tabla muestran que, si bien el procedimiento es reproducible en términos de conversión, la

naturaleza del producto final difiere sistemáticamente de la informada en la literatura. Teniendo en cuenta estos resultados, y determinándose que las condiciones de reacción corresponden al empleo de estireno (0.48 mmol), difenildiselenuro (0.24 mmol), acetonitrilo como solvente y bajo la irradiación con lámparas Led Azul (12 W cada una) por 20 h en aire, se realizó la selenoadición del diselenuro **33** a estireno (Esquema 12). Bajo las condiciones anteriormente descriptas se obtuvo el compuesto **36** con un 70 % de rendimiento.



Estos resultados demuestran que la metodología explorada en este trabajo no está limitada al empleo de difenildiselenuros como lo informa Chen.

Finalmente, y como uno de los objetivos de este trabajo se decidió extender las condiciones de reacción empleando como alqueno TEBP con el objeto de obtener los derivados híbridos de WC-9Se. Luego de varios ensayos que consistieron en evaluar los tiempos de reacción, cantidades estequiométricas de ambos sustratos, no se detectó avance de reacción y en todos los casos se recuperaron los materiales de partida. Estos resultados ponen de manifiesto las limitaciones del protocolo reportado por Chan. Experimentalmente, se comprobó que esta metodología presenta un alcance restringido, siendo efectiva principalmente para sistemas basados en estirenos y difenildiselenuros. En consecuencia, no fue posible extender exitosamente esta estrategia al doble enlace

de interés en este trabajo, lo que evidencia la necesidad de desarrollar enfoques alternativos para la funcionalización del sustrato objetivo.

CAPÍTULO IV

4.1. Conclusiones.

Se logró desarrollar una estrategia sintética alternativa para acceder a derivados conformacionalmente restringidos de **WC-9**, acortando el número de etapas previamente informados. La implementación de una secuencia basada en el reordenamiento de Claisen, seguida de una iodociclación intramolecular, permitió obtener de manera eficiente el precursor iodado 2-(iodometil)-5-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano, el cual demostró ser un síntón clave para posteriores transformaciones. Además, la incorporación de azufre mediante sustitución nucleofílica con tioacetato de potasio y la posterior desprotección mediada por cisteamina permitieron acceder al correspondiente tiol libre con buenos rendimientos y de forma sencilla. Posteriormente, la introducción de grupos dietilbisfosfonatos mediante una reacción tiol énica posibilitó la obtención de nuevos derivados híbridos de interés potencial en química medicinal.

Por otra parte, se desarrolló una secuencia sintética de forma eficiente para la obtención de selenocianatos derivados de **WC-9Se**. La metodología implementada se basó en *O*-alquilación de fenoles para-sustituídos, ozonólisis de éteres alílicos, reacción de Appel en condiciones suaves y posterior sustitución nucleofílica con selenocianato de potasio, secuencia que permitió acceder a los correspondientes selenocianatos con muy buenos rendimientos. La caracterización estructural mediante RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{77}Se) confirmó la identidad de todos los intermediarios y productos obtenidos, validando las estrategias sintéticas propuestas.

En cuanto a la incorporación fotoinducida de selenio a sistemas olefinicos, se exploraron metodologías basadas en activación radicalaria de diselenuros bajo irradiación con luz visible. La reproducción del protocolo informado en la literatura permitió establecer las condiciones experimentales adecuadas para la transformación, observándose de manera consistente la formación del correspondiente β -selenoalcohol en lugar del éster descrito originalmente en la literatura. Los resultados que se

obtuvieron sugieren que pequeñas cantidades de agua residual presentes en el medio de reacción pueden ejercer influencia, provocando el favorecimiento de la formación del alcohol. También se logró extender la metodología al empleo de dialquildiselenuros estructuralmente diferentes del difenildiselenuro, demostrando que el proceso no se encuentra restringido exclusivamente a este tipo de sustratos.

Sin embargo, cuando se intentó extrapolar esta estrategia fotoquímica al sistema TEBP con el objetivo de obtener nuevos derivados híbridos de **WC-9Se**, no se observó avance de reacción bajo ninguna de las condiciones evaluadas, recuperándose en todos los casos los materiales de partida. Estos resultados permitieron establecer experimentalmente importantes limitaciones asociadas al alcance de la metodología informada, particularmente en relación con la naturaleza electrónica y estructural de los alquenos participantes.

Los resultados obtenidos en este trabajo constituyen un avance significativo en la optimización de las rutas sintéticas empleadas para la obtención de ambas familias de compuestos. Las mejoras introducidas —tanto en la secuencia de pasos como en la selección de condiciones experimentales— permiten establecer procedimientos más eficientes y reproducibles, sentando así una base metodológica sólida para futuras etapas orientadas a la evaluación biológica y al eventual diseño de nuevos agentes antiparasitarios con potencial aplicación frente a *T. gondii*.

CAPÍTULO V

5.1. Materiales y Métodos.

Los reactivos y materiales de partida empleados en las síntesis fueron de grado analítico y de origen comercial, utilizándose en general sin purificación adicional, salvo indicación contraria, mientras que, cuando fue necesario, los compuestos líquidos se purificaron por destilación. Los solventes utilizados fueron de origen comercial y, en los casos requeridos, se secaron y purificaron mediante métodos habituales antes de su empleo. Los solventes anhidros destinados a reacciones sensibles a la humedad se manipularon bajo atmósfera inerte y se conservaron en condiciones adecuadas.

Las reacciones que requerían exclusión de humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco o argón, utilizando material previamente secado. La concentración de las mezclas de reacción y la eliminación de solventes se realizaron a presión reducida mediante rotavapor.

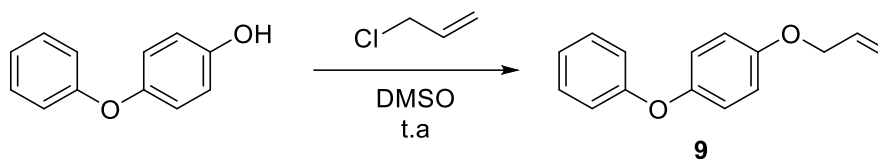
El seguimiento de las reacciones se efectuó mediante cromatografía en capa fina (CCD) y espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H , para corroborar la presencia o desaparición de grupos funcionales característicos. Las cromatografías en capa fina se realizaron utilizando silica gel 60 F254, y la visualización se efectuó bajo luz ultravioleta (254 y 366 nm).

Las purificaciones por cromatografía en columna se llevaron a cabo empleando silica gel 60 (tamaño de partícula entre 35–70 mesh) como fase estacionaria, compactando previamente una suspensión del adsorbente en el solvente correspondiente. La relación entre la cantidad de compuesto a purificar y la masa de silica utilizada varió entre 1:20 y 1:50, según el caso.

Los espectros de RMN fueron registrados con los equipos Bruker Fourier-300 (300 MHz) y Bruker Avance Neo 500 (500 MHz).

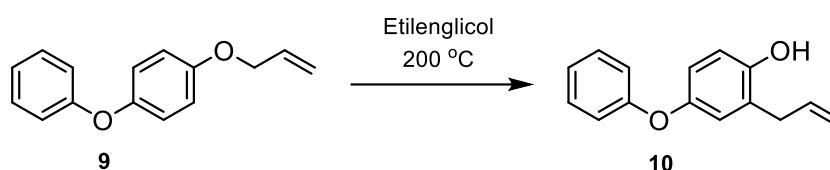
5.2. Metodologías sintéticas.

5.2.1. Síntesis de 1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (9).



En un balón de 100 mL se dispusieron 1 mmol de 4-fenoxifenol en 5 mL de DMSO y KOH (2 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo mencionado, se agregó gota a gota mediante jeringa 2 mmol de cloruro de alilo y se dejó evolucionar por 1 hora, monitoreando en cada caso mediante CCD. Luego, se agregó agua (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (3×20 ml). Posteriormente, la fase orgánica se secó empleando Na_2SO_4 y se evaporó el solvente de extracción a presión reducida. El producto obtenido se purificó por columna cromatográfica empleando sílica gel 60 (90%).

5.2.2. Síntesis de 2-alil-4-fenoxifenol (10).



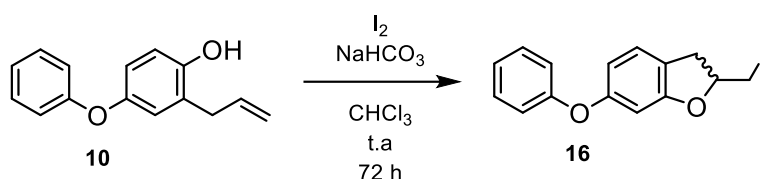
En un tubo de 100 mL provisto de agitador magnético y tapa a rosca, se dispuso 1 mmol de 1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (9) y 10 % m/m de etilenglicol y se burbujeó argón durante 5 minutos. Seguidamente, la mezcla se calentó a 200 °C por 4 horas. El progreso de la reacción se monitoreo por cromatografía en capa delgada empleando hexano:AcOEt 70:30. Una vez completada la reacción la misma se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transvasó a una ampolla de decantación y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3×15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (5×50 ml) y se secaron

mediante el empleo de Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica resultante se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (95%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.23 (m, 4H), 7.10 – 6.84 (m, 14H), 6.07 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.3 Hz, 2H), 5.42 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 2H), 5.35 – 5.24 (m, 3H), 4.53 (dt, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 4H), 3.57 (s, 1H), 2.62 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 150.5, 133.5, 129.7, 122.6, 120.9, 117.8, 117.8, 115.9, 77.6, 77.4, 77.2, 76.7, 69.5, 41.2.

5.2.3. Síntesis de 2-(iodometil)-6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano (**16**).

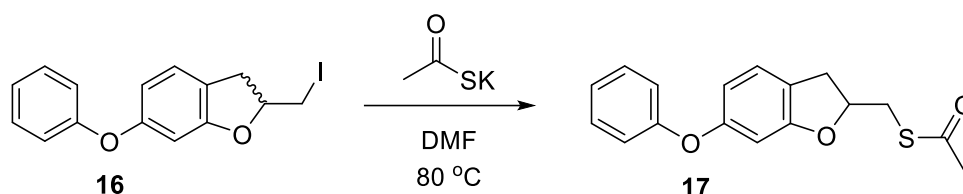


En un balón de una boca de 50,0 mL se disolvió 1.0 g (1.44 mmol) de 1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (**10**) en 25,0 mL de diclorometano destilado. Sobre dicha solución se agregó 2 equivalentes (0,24 g, 2.88 mmol) de NaHCO₃ y 2 equivalentes (0,72 g, 2,88 mmol) de I₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 72 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa delgada empleando hexano:AcOEt 90:10. Una vez completada la reacción, se agregó lentamente sobre la mezcla 10 mL de una solución saturada de tiosulfito de sodio, agitándose hasta la observar el cambio de color. Completado el proceso antes descrito, la mezcla de reacción se transvasó a una ampolla de decantación y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (5 × 50 ml) y se secaron mediante el empleo de Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica resultante se evaporó mediante presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y hexano como eluyente, obteniendo 2-(iodometil)-6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano (**16**) como un óleo marrón (1.32 mmol, 0,461 g, 96 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.10 – 6.77 (m, 6H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.91 (ddt, *J* = 9.3, 7.0, 6.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 3.03 (dd, *J* = 16.2, 6.6 Hz, 1H).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 155.6, 150.7, 136.0, 129.7, 129.7, 127.3, 122.8, 122.6, 122.6, 122.5, 121.9, 119.8, 119.5, 119.2, 117.7, 117.5, 117.3, 117.1, 117.0, 116.9, 116.6, 110.0, 82.3, 77.4, 44.2, 36.5, 35.3, 28.5, 27.7, 8.9.

5.2.4. Síntesis de S-((6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano-2-il)metil) etanetioato (17).

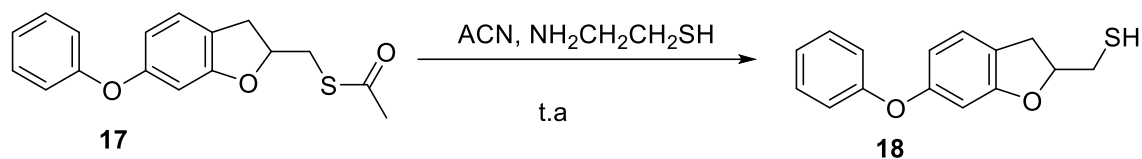


En un balón de dos bocas de 25,0 mL provisto de agitador magnético y refrigerante a reflujo se dispuso 0.5 g (1,4 mmol) del compuesto **16**, en 10,0 mL de DMF anhidra. Sobre dicha solución se agregó 2 equivalentes de tioacetato de potasio (0,3 g, 2,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C por 4 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa delgada empleando hexano:AcOEt 80:20. Una vez constatado la desaparición del material de partida, el balón de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se transvasó a una ampolla de decantación y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (5 × 50 ml) y se secaron mediante el empleo de Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica resultante se evaporó mediante presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y hexano como eluyente, obteniendo 2-(iodometil)-6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano (**17**) como un oleoamarillo (0,48 g, 1.4 mmol, 75 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 5H), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.76 – 6.70 (m, 1H), 4.91 (ddd, *J* = 9.2, 7.0, 5.3 Hz, 1H), 3.41 – 3.14 (m, 3H), 2.93 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 0.84 (s, 1H).

^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 129.7, 122.5, 119.8, 117.7, 117.1, 110.0, 81.7, 35.1, 34.0, 30.8.

5.2.5. Síntesis de (6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano-2-il)metanotiol (**18**).

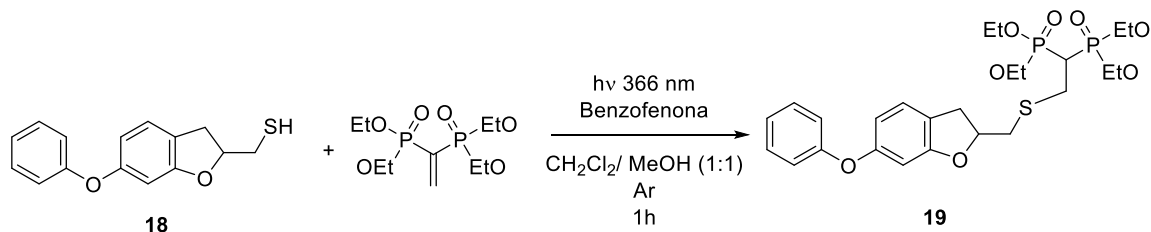


En un balón de 100 mL se disolvieron 0.2 g (0.7 mmol) de S-((6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil) etanotioato en 20 mL de acetonitrilo (**17**) previamente destilado sobre CaH_2 . A la solución se añadieron 2 equivalentes de cisteamina (0.1 g, 1.3 mmol) agitándose a temperatura ambiente durante 1 hora. El avance de la reacción se monitoreó por CCD empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 85:15. Finalizada la reacción, se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo se adsorbió sobre sílica gel 60 (15 g) para su purificación por cromatografía en columna. Se obtuvo el compuesto **18** como un óleo transparente (0.19 g, 0.6 mmol, 98 %).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.93 – 4.86 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 15.9, 9.0$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 129.7, 122.4, 119.7, 117.6, 117.1, 109.7, 83.9, 34.6, 29.6.

5.2.6. Síntesis de tetraetil-(6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofuran-etan)-1,1-difosfonato (**19**).



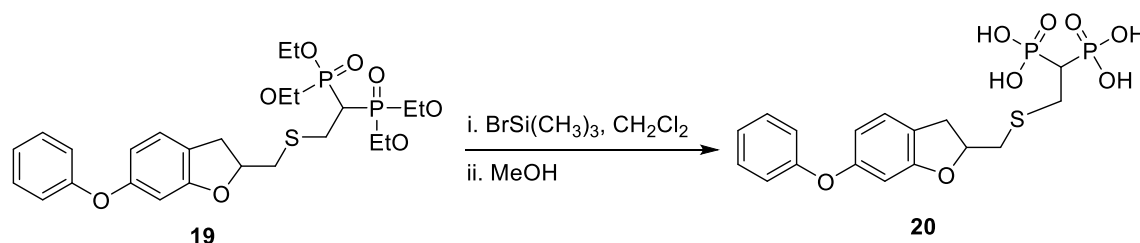
En un tubo de Pyrex de 10.0 mL se dispusieron 0.150 g (0.58 mmol) de (6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanetiol (**18**), 1.0 mg de benzofenona y 87 mg (0.29 mmol) de tetraetil eten-1,1-diylbis(fosfonato) en 6.0 mL de una solución CH₂Cl₂/MeOH (1:1). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando Ar durante 5 min. A continuación, el tubo se colocó en un reactor equipado con cuatro lámparas de 366 nm (18 W cada una) y se irradió durante 1 hora. Finalizada la transformación, la mezcla de reacción se transfirió a un balón de 100 mL y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel 60 empleando una mezcla AcOEt/MeOH 9:1 como eluyente, obteniéndose **19** como un óleo transparente (0,147 g, 0,56 mmol, 96 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (dq, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 5H), 3.32 (dd, *J* = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 3.17 (td, *J* = 16.2, 6.1 Hz, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 1H), 2.66 (tt, *J* = 24.0, 5.9 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 7H).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 129.7, 122.5, 119.7, 117.6, 117.2, 109.9, 82.6, 63.1, 62.9, 38.3, 35.3, 28.8, 16.5.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 21.51 (d, *J* = 4.7 Hz).

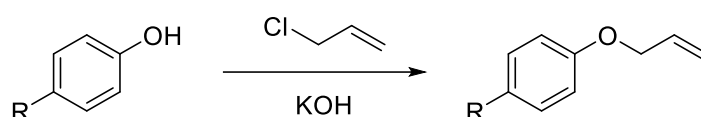
5.2.7. Síntesis de tetraetil 2-(((6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofurano-2-il)metil)tio)etano-1,1-difosfonato (**20**).



El bisfosfonato **19** (0,150 g; 0,2 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (10 mL) y la solución se mantuvo bajo atmósfera de argón. A continuación, se adicionó bromotrimetilsilano (0,4 g; 2,6 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 horas con agitación constante. Transcurrido el tiempo mencionado, se adiciono metanol (1 ml) y se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo

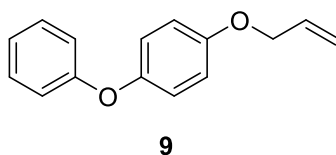
obtenido se redisolvió en metanol (8 mL) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, el solvente se evaporó y el residuo se sometió a cuatro ciclos sucesivos de redisolución y evaporación con metanol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase reversa, utilizando como eluyente una mezcla H₂O–MeOH (1:1), bajo estas condiciones no fue posible obtener el compuesto deseado.

5.3.1. Procedimiento general para la síntesis de alilfenileteres.



Se siguió el mismo procedimiento experimental detallado en el **apartado 5.2.1.**

Síntesis de 1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (**9**).

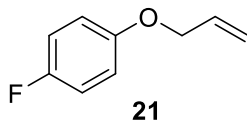


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el apartado **5.2.1.**, a partir (1,0 g, 5.4 mmol) de 4-fenoxifenol, 15,0 mL de DMSO, KOH (0,60 g 10.8 mmol) y (0,15 g, 0,16 mL, 10.8 mmol) de cloruro de alilo se obtuvo **9**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla Hexano:AcOEt (99:1) como eluyente para dar **9** como un aceite incoloro (4.9 mmol, 1.1 g, 98 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 6H), 6.08 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 5.47 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 2H), 4.54 (dt, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 150.3, 133.3, 129.6, 122.5, 120.7, 117.7, 117.7, 115.8, 77.4, 77.2, 77.0, 76.6, 69.3, 41.0.

Síntesis de 1-(aliloxi)-4-fluorobenceno (**21**).



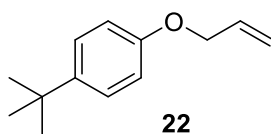
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el apartado **5.3.1.**, a partir de (1,0 g, 5.4 mmol) de 4-fluorfenol, 15,0 mL de DMSO, KOH (1,0 g 17.8 mmol) y (1,35 g, 1,4 mL, 17.8 mmol) de cloruro de alilo se obtuvo **21**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla Hexano:AcOEt (97:3) como eluyente para dar **21** como un aceite de color amarillo (4.9 mmol, 0.80 g, 96 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 7.3, 6.4 Hz, 2H).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 156.8, 154.2, 154.2, 116.2, 116.2, 116.2, 116.0, 77.4, 77.2, 76.9, 69.6, 1.2.

¹⁹F-RMN (470 MHz, CDCl₃) δ -122.91 (d, J = 3.2 Hz).

Síntesis de 1-(aliloxi)-4-(tert-butil)benceno (**22**).

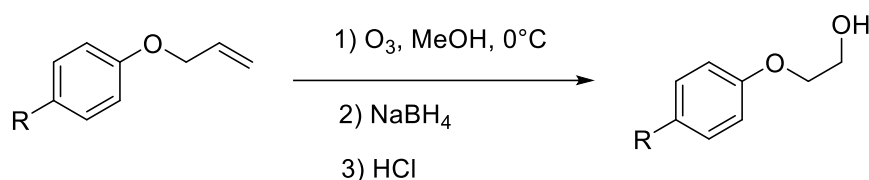


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el apartado **5.3.1.**, a partir de 4-(*tert*-butil)fenol (1,0 g, 6.6 mmol), 15,0 mL de DMSO, KOH (0,75 g 13.2 mmol) y (1,0 g, 1,1 mL, 13.2 mmol) de cloruro de alilo se obtuvo **22**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y hexano como eluyente para dar **22** como un aceite incoloro (5.7 mmol, 1,1 g, 92 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.23 (m, 4H), 7.10 – 6.84 (m, 14H), 6.07 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.3 Hz, 2H), 5.42 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 2H), 5.35 – 5.24 (m, 3H), 4.53 (dt, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 4H), 3.57 (s, 1H), 2.62 (s, 1H).

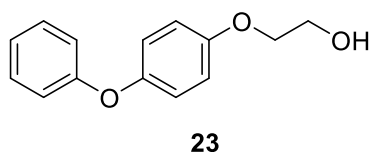
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 150.5, 133.5, 129.7, 122.6, 120.9, 117.8, 117.8, 115.9, 77.4, 69.5, 41.2.

5.3.2. Procedimiento general para la síntesis de 2-fenoxietanoles.



En un balón de dos bocas de 100 mL provisto de agitador magnético se dispuso bajo atmósfera de argón 1 mmol de los aliloxieteres en el volumen correspondiente de MeOH anhidro. Sobre la mezcla resultante a 0 °C se burbujeó ozono durante 1 hora, monitoreando el proceso por cromatografía en capa delgada. Una vez completada la reacción, se agregó lentamente a 0 °C 2 mmol de NaBH₄ y se dejó en agitación por 30 minutos. Seguidamente, se agregó con precaución HCl 2M gota a gota hasta el cese del burbujeo. Una vez completado el proceso anterior, la mezcla se transvasó a una ampolla de decantación y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (5 × 50 ml) y se secaron mediante el empleo de Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica resultante se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna.

Síntesis de 2-(4-fenoxifenoxi)etanol (23).



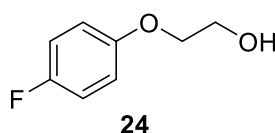
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el apartado 5.3.2., a partir de (1,0 g, 4,4 mmol) del correspondiente aliloxifenileterse obtuvo el

fenoxietanol **23**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla hexano:AcOEt (60:40) como eluyente para dar **23** como un sólido (3.91 mmol, 0,89 g, 81 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 1.4 Hz, 0H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.78 (dt, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 153.5, 151.0, 129.7, 124.5, 120.8, 118.9, 116.8, 69.8, 60.5.

Síntesis de 2-(4-fluorofenoxi)etanol (**24**).



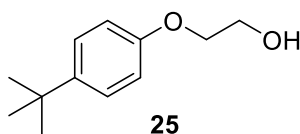
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el apartado 5.3.2., a partir de (1,0 g, 5,2 mmol) del correspondiente aliloxifenileterse se obtuvo el fenoxietanol **24**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla hexano:AcOEt (85:15) como eluyente para dar **24** como un sólido deliquescente (4,9 mmol, 0,95 g, 90 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 4.21 (dd, *J* = 7.3, 6.4 Hz, 2H), 3.40 (dd, *J* = 7.3, 6.3 Hz, 2H).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 156.8, 154.2, 154.2, 116.2, 116.2, 116.2, 116.0, 69.6, 1.2.

¹⁹F-RMN (470 MHz, CDCl₃) δ -122.92.

Síntesis de 2-(4-(*tert*-butil)fenoxi)etanol (**25**).



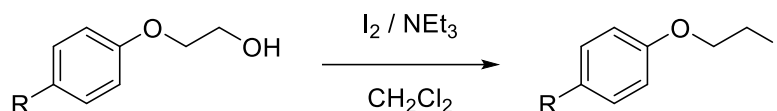
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el apartado 5.3.2., a partir de (1,0 g, 5.2 mmol) del correspondiente aliloxifenileterse obtuvo el fenoxietanol **25**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna,

empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla hexano:AcOEt (85:15) como eluyente para dar **25** como un sólido delicuescente (4.9 mmol, 0,95 g, 78%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.78 (dt, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

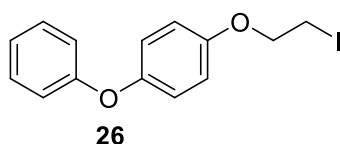
¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 143.2, 126.3, 115.1, 69.8, 60.5, 33.8, 31.2.

5.3.3. Procedimiento general para la síntesis de 2-iodoetoxibencenos.



En un balón de una boca de 100 mL provisto de agitador magnético se disolvieron (1.0 mmol) de los correspondientes alcoholes en 25 mL de CH₂Cl₂. Sobre la disolución resultante se agregó PPh₃ (2 mmol) y trietilamina previamente destilada (2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez completada la reacción, se agregó 15 mL de bisulfito de sodio al 20 %. Seguidamente, la mezcla se transvasó a una ampolla de decantación y se realizaron extracciones con agua destilada (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (5 × 20 ml) y se secaron mediante el empleo de Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica resultante se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna.

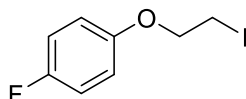
Síntesis de 1-(2-iodoetoxi)-4-fenoxibenceno (**26**).



Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el apartado **5.3.3.**, a partir de (1.0 g, 4.34 mmol) del alcohol, PPh₃ (1,25 g, 4.74 mmol) y trietilamina (0,70 mL, 0,56 g, 4.74 mmol) se obtuvo el compuesto iodado **26**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla hexano:AcOEt (97:3) como eluyente para dar **26** como un aceite marrón (4.2 mmol, 1.4 g, 95 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.06 (tt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 4H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 4.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).
¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 154.3, 151.0, 129.8, 122.8, 120.9, 117.9, 116.2, 69.4, 29.8, 1.3.

Síntesis de 1-fluoro-4-(2-iodoetoxi)benceno (27).



27

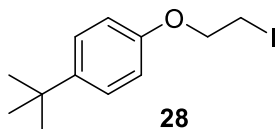
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el apartado **5.3.3.**, a partir de (1.0 g, 6.4 mmol) del alcohol, PPh₃ (3.3 g, 12.8 mmol) y trietilamina (1.89 mL, 1.51 g, 12.8 mmol) se obtuvo el compuesto iodado **27**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y hexano como eluyente para dar **27** como un aceite marrón (5.3 mmol, 1.34 g, 96 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 156.5, 154.8 (d, *J* = 2.2 Hz), 116.0, 115.8–115.5 (m), 69.9, 61.3.

¹⁹F-RMN (470 MHz, CDCl₃) δ -122.9.

Síntesis de 1-(*tert*-butil)-4-(2-iodoetoxi)benceno (28).



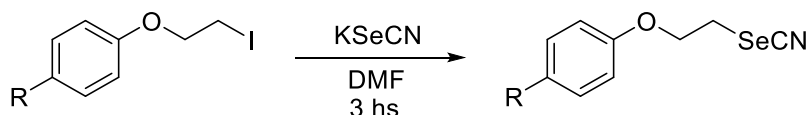
28

Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el apartado **5.3.3.**, a partir de (0.95 g, 9.8 mmol) del alcohol, PPh₃ (2.7 g, 9.8 mmol) y trietilamina (1.43 mL, 1.2 g, 9.8 mmol) se obtuvo el compuesto iodado **28**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y hexano como eluyente para dar **28** como un aceite marrón (4.3 mmol, 1.30 g, 89 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.85 – 6.79 (m, 1H), 4.39 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 4H).

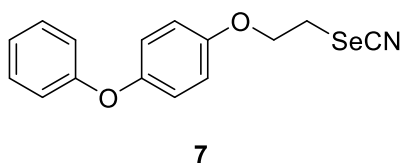
¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 143.2, 126.3, 114.8, 69.0, 33.8, 31.2, 4.1.

5.3.4. Procedimiento general para la síntesis de selenoscianatos.



Una solución del 2-fenoxiiodoetanol correspondiente (1 mmol), selenocianato de potasio (2 mmol), en DMF anhidra (3 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se particionó entre solución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron NaSO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna.

Síntesis de 1-fenoxi4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (7).



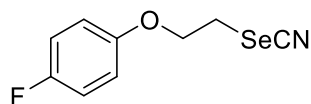
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el apartado 5.3.4., a partir de (1.0 g, 4.36 mmol) del iodado **26**, en DMF anhidra (10 ml) con KSeCN (0.82 g, 2 mmol), donde se obtuvo el compuesto selenocianato **7**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla Hexano:AcOEt (97:3) como eluyente para dar **7** como un aceite incoloro (4.1 mmol, 1.1 g, 84 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 3H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 7.03 – 6.84 (m, 6H), 4.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

^{13}C -RMN (125,77 MHz; CDCl_3) δ 158.1; 153.9; 151.2; 129.7; 122.7; 120.8; 117.9; 115.9; 101.2; 67.1; 28.2

^{77}Se -RMN (95,38 MHz; CDCl_3) δ 192,14 ppm

Síntesis de 1-fluoro-4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (**29**).



29

Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el apartado **5.3.4.**, a partir de (1.0 g, 6.47 mmol) del iodado **27**, en DMF anhidra (5 ml) con KSeCN (0.64 g, 2 mmol), donde se obtuvo el compuesto selenocianato **29**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una Hexano como eluyente para dar **29** como un aceite incoloro (5.1 mmol, 1.23 g, 92 %).

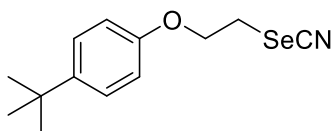
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 4.39 – 4.31 (m, 2H), 3.42 (td, $J = 6.0, 0.8$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 157.0, 154.1, 154.0, 116.3, 116.2, 116.1, 116.1, 116.0, 101.2, 77.4, 77.4, 77.2, 76.9, 67.4, 28.4, 28.2, 28.0.

^{19}F -RMN(470 MHz, CDCl_3) δ -114.35, -120.64, -120.85, -121.29, -122.19, -122.28, -122.36, -122.38, -122.40, -122.41, -122.70, -122.92, -123.12, -123.35.

^{77}Se -RMN (95 MHz, CDCl_3) δ 192.31.

Síntesis de 1-(tert-butyl)-4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (**30**).

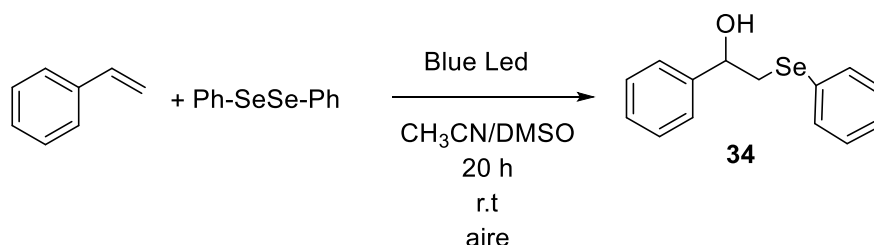


30

Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el apartado **5.3.4.**, a partir de (1.0 g, 9.47 mmol) del iodado **28**, en DMF anhidra (5 ml) con KSeCN (0.94 g, 2 mmol), donde se obtuvo el compuesto selenocianato **30**. El producto se

purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una Hexano como eluyente para dar **30** como un aceite incoloro (6.1 mmol, 1.12 g, 81 %).

5.3.5. Síntesis de 1-fenil-2-(fenilselanil)etan-1-ol (**34**).



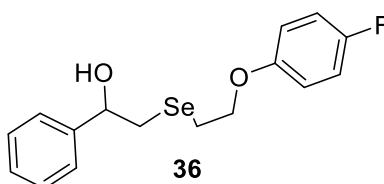
En un tubo de reacción provisto de un agitador magnético, se disolvió el estireno (0,050 g; 0,48 mmol) en una mezcla de acetonitrilo/DMSO (2:1). A la solución se le adicionó difenildiselenuro, (0,052 g, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de aire y se irradió con luz azul led por 20 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla Hexano:AcOEt (95:5) como eluyente para dar **34** como un óleo (0.13 mmol, 35 mg, 54 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (tq, *J* = 4.7, 2.9 Hz, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 9H), 4.76 (dd, *J* = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 12.8, 9.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 135.3, 133.8, 131.3, 129.9, 128.8, 127.6, 125.9, 77.4, 76.9, 72.4, 38.9, 29.9.

⁷⁷Se-NMR (95 MHz, CDCl₃) δ 249.57.

5.3.6 Síntesis de benzoato de 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)selanil)-1-feniletil (**36**).



En un tubo de reacción provisto de un agitador magnético, se disolvió el estireno (0,050 g; 0,48 mmol) en una mezcla de acetonitrilo/DMSO (2:1). A la solución se le adicionó 1,2-bis(2-(4-fluorofenoxi)etil)diselano (0,100 g, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de aire y se irradió con luz azul led por 20 h. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla Hexano:AcOEt (95:5) como eluyente para dar **36** como un oleo (0.17 mmol, 85 mg, 70 %).

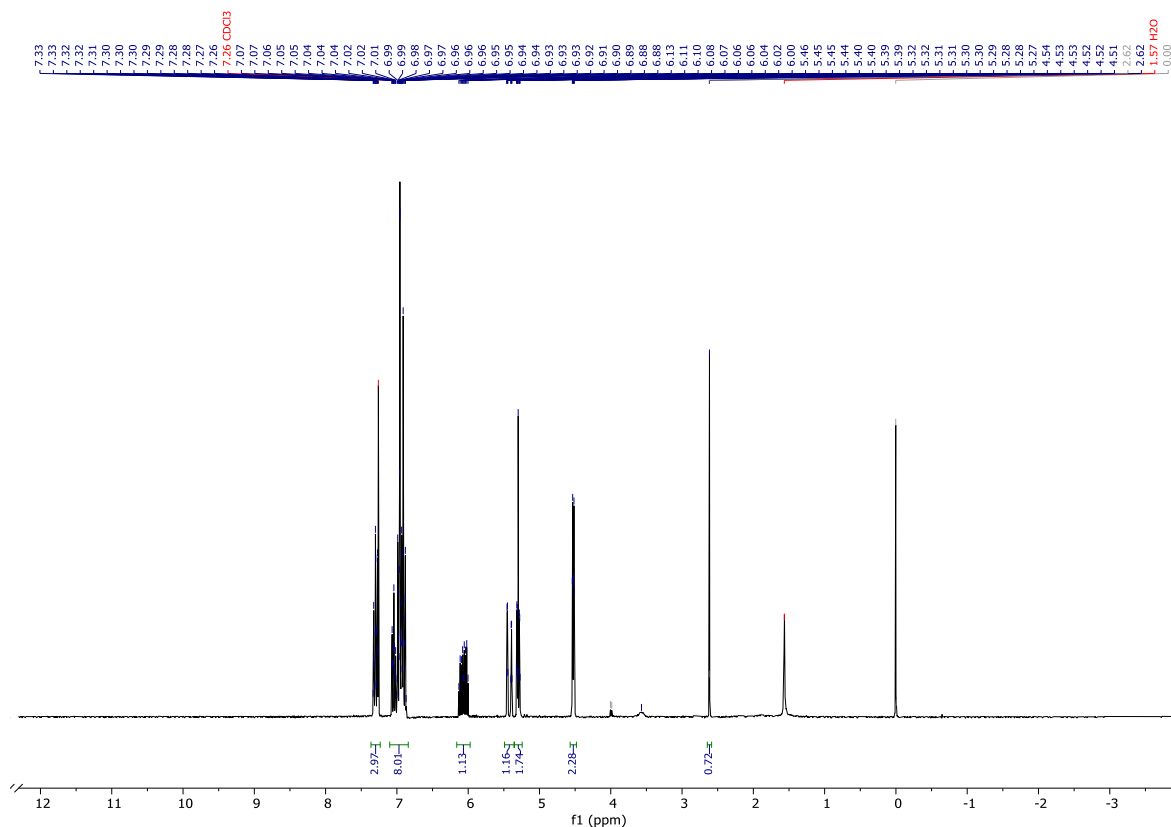
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (dt, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 4H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 6.89 – 6.75 (m, 2H), 4.87 (dd, $J = 8.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.16 (td, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 2H), 3.09 (ddd, $J = 13.0, 3.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 2H).
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 193.7, 171.9, 158.5, 154.5, 142.8, 140.7, 139.5, 134.5, 132.7, 130.3, 128.8, 116.4, 95.7, 88.9, 80.9, 79.5, 78.8, 77.4, 73.4, 71.2, 69.1, 35.4, 31.6, 30.7.

¹⁹F-NMR (470MHz,CDCl₃) δ -123.3

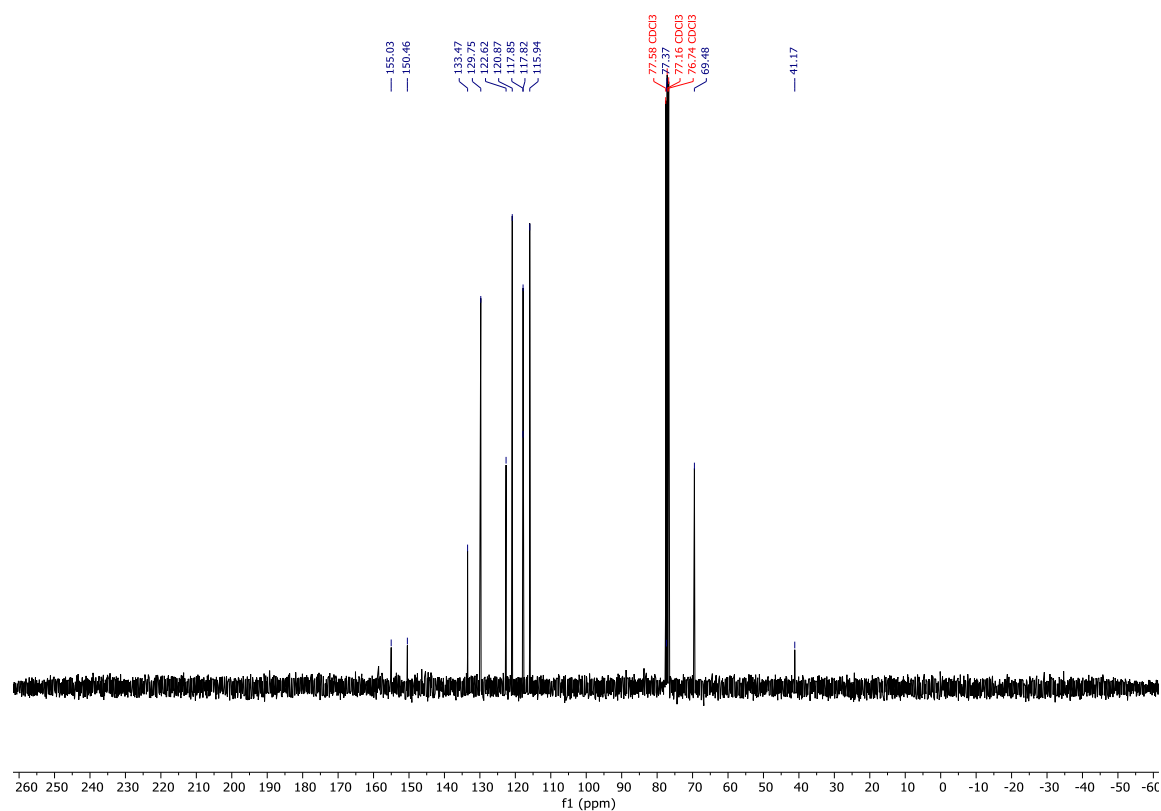
⁷⁷Se-NMR (95 MHz, CDCl₃) δ 106.68.

CAPÍTULO VI

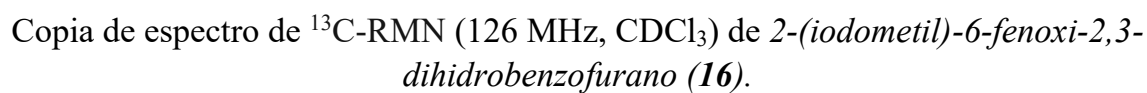
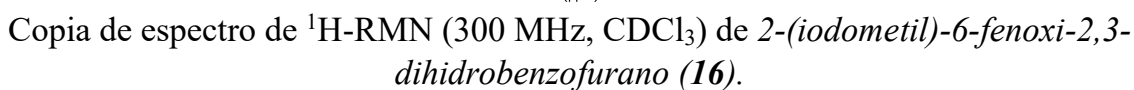
Espectros RMN de algunos compuestos de relevancia

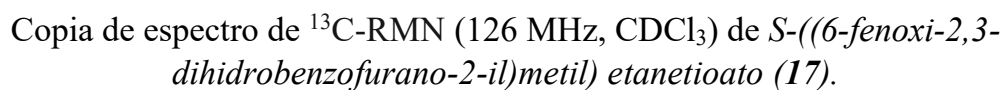
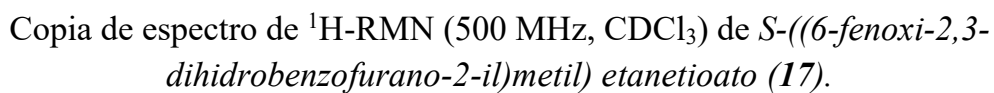


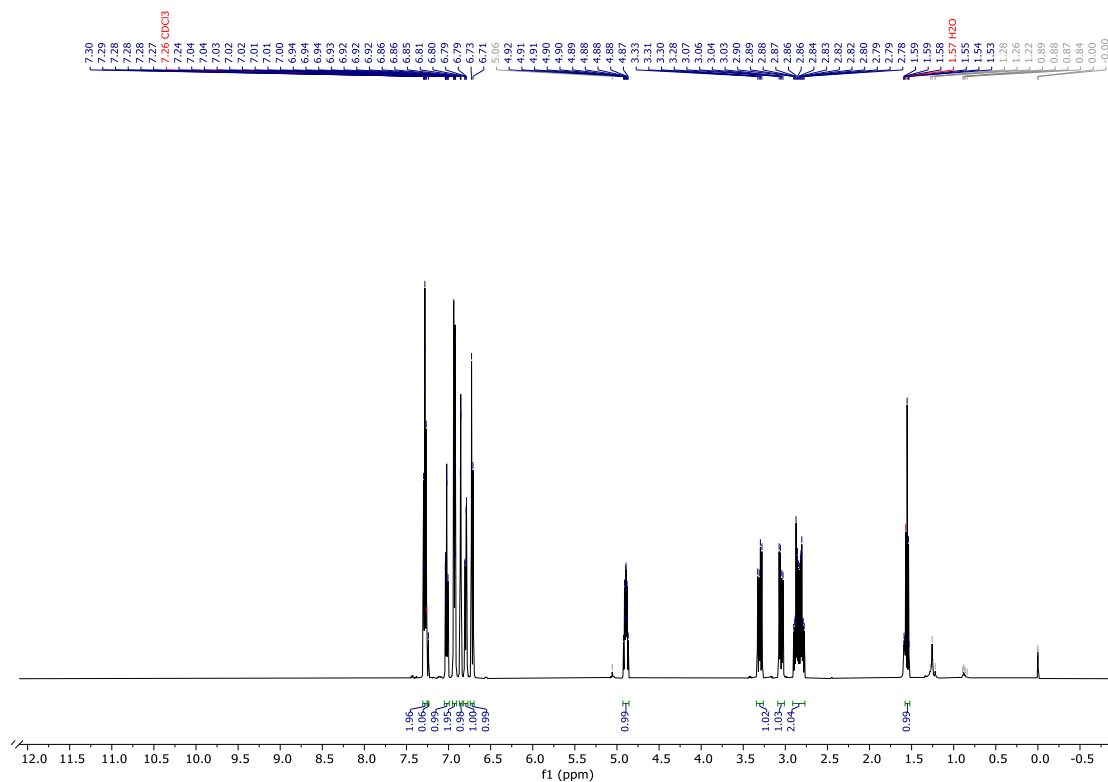
Copia de espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) de 1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (**10**).



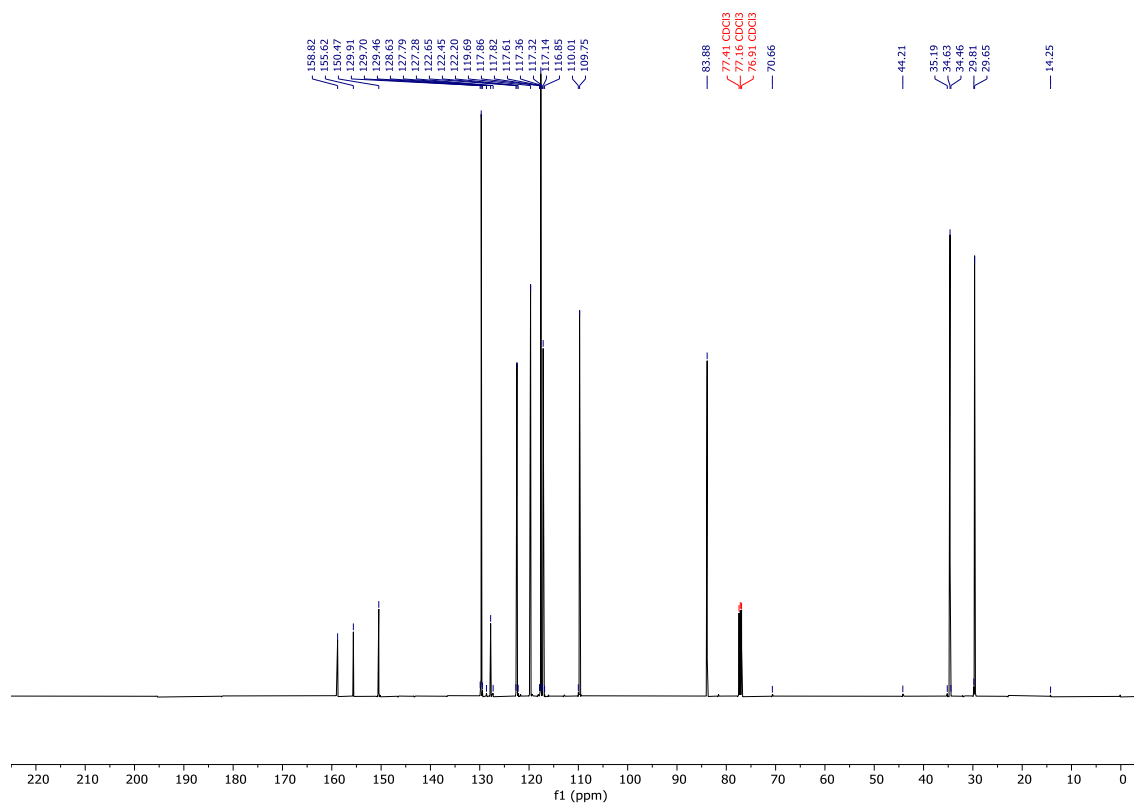
Copia de espectro de ¹³C-RMN(75 MHz, CDCl₃) de 1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (**10**).



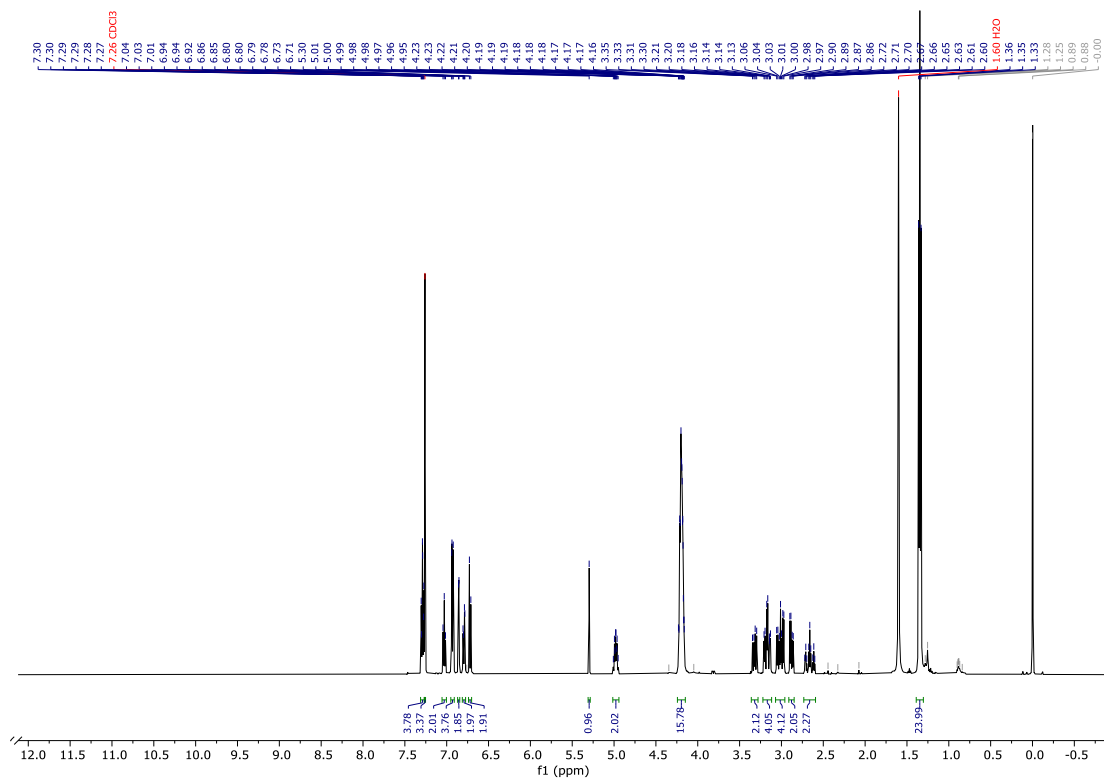




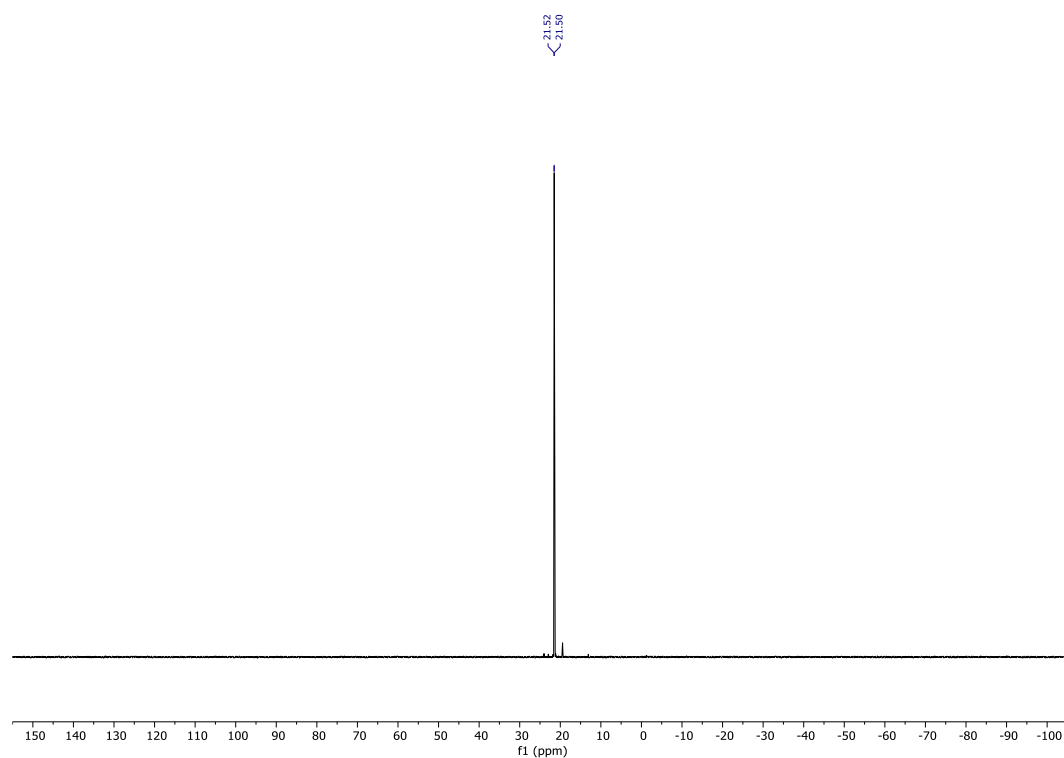
Copia de espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de (6-fenoxi-2,3-dihidrobencofurano-2-il)metanotiol (**18**).



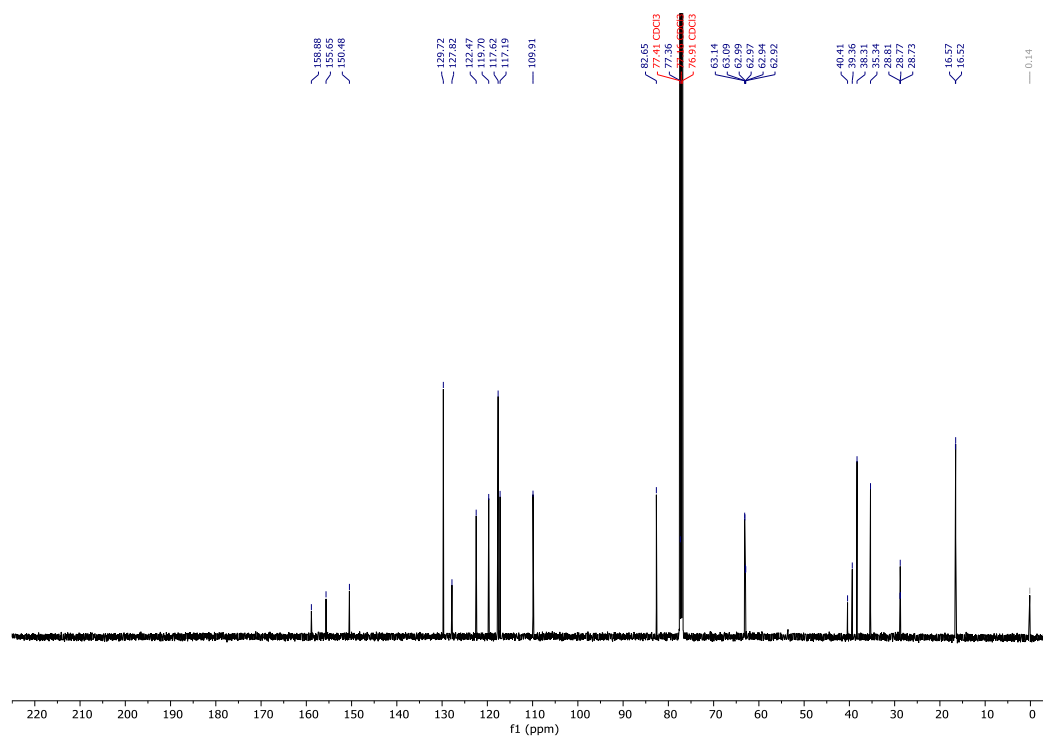
Copia de espectro de ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) de (6-fenoxi-2,3-dihidrobencofurano-2-il)metanotiol (**18**).



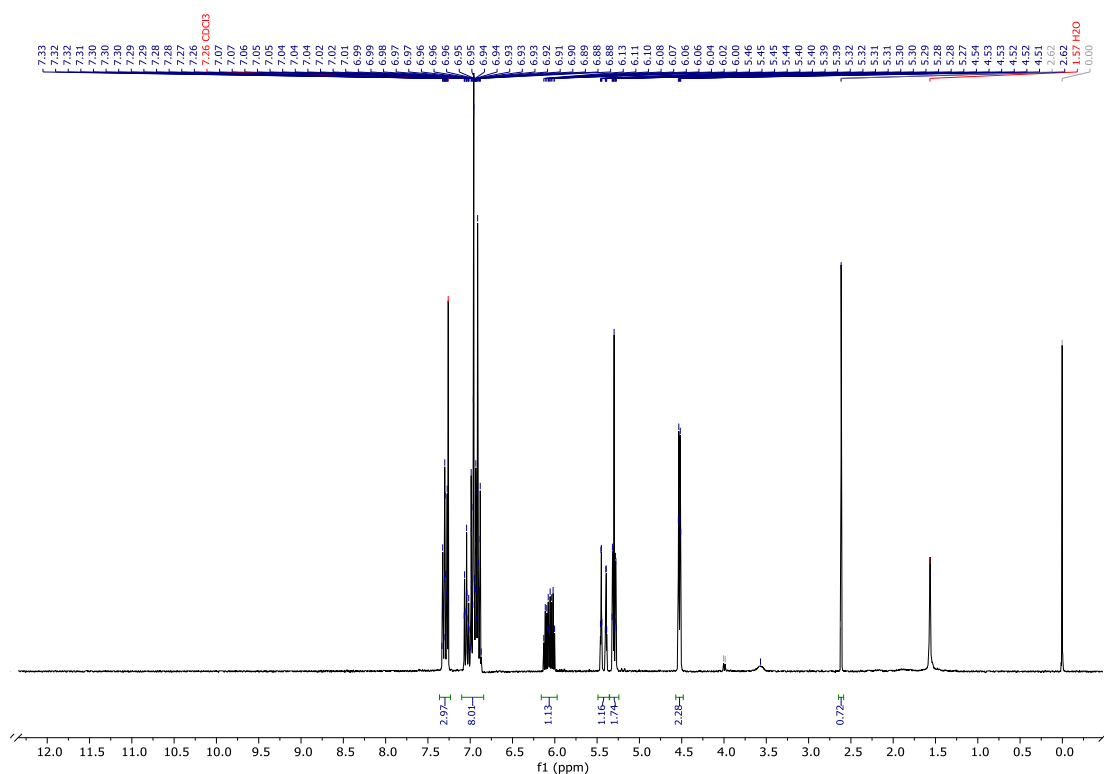
Copia de espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) de tetraetil-(6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofuran-etan)-1,1-difosfonato (19).



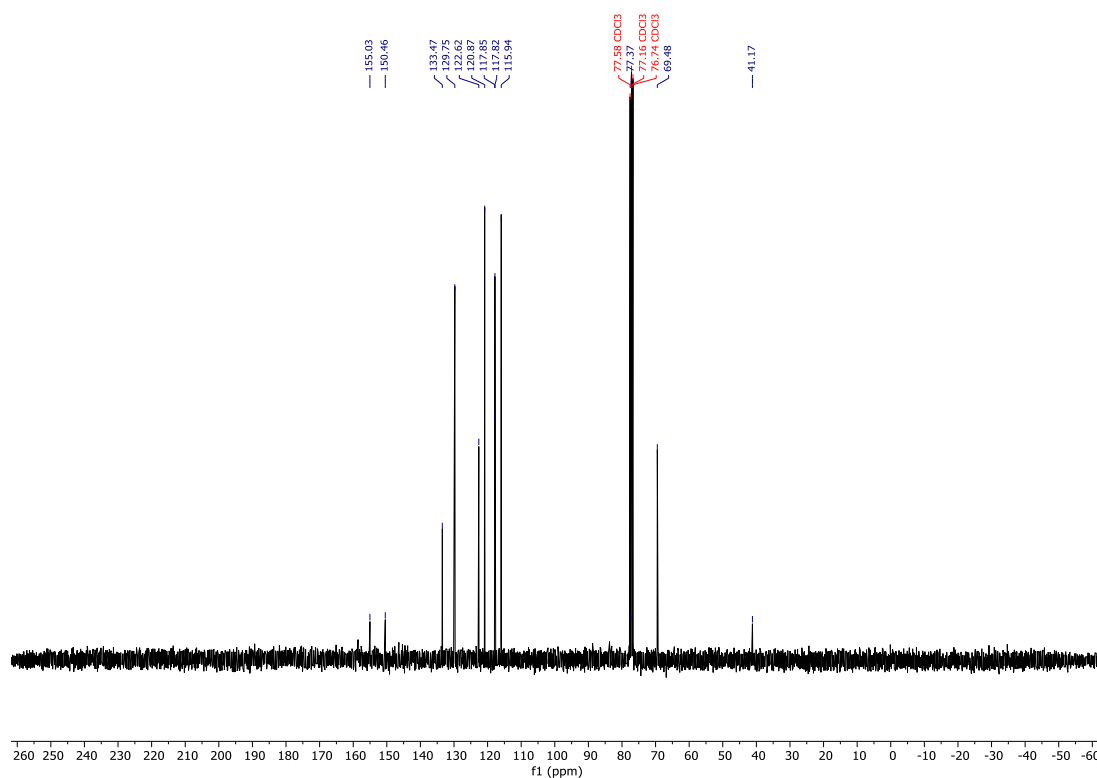
Copia de espectro de ³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃) de tetraetil-(6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofuran-etan)-1,1-difosfonato (19).



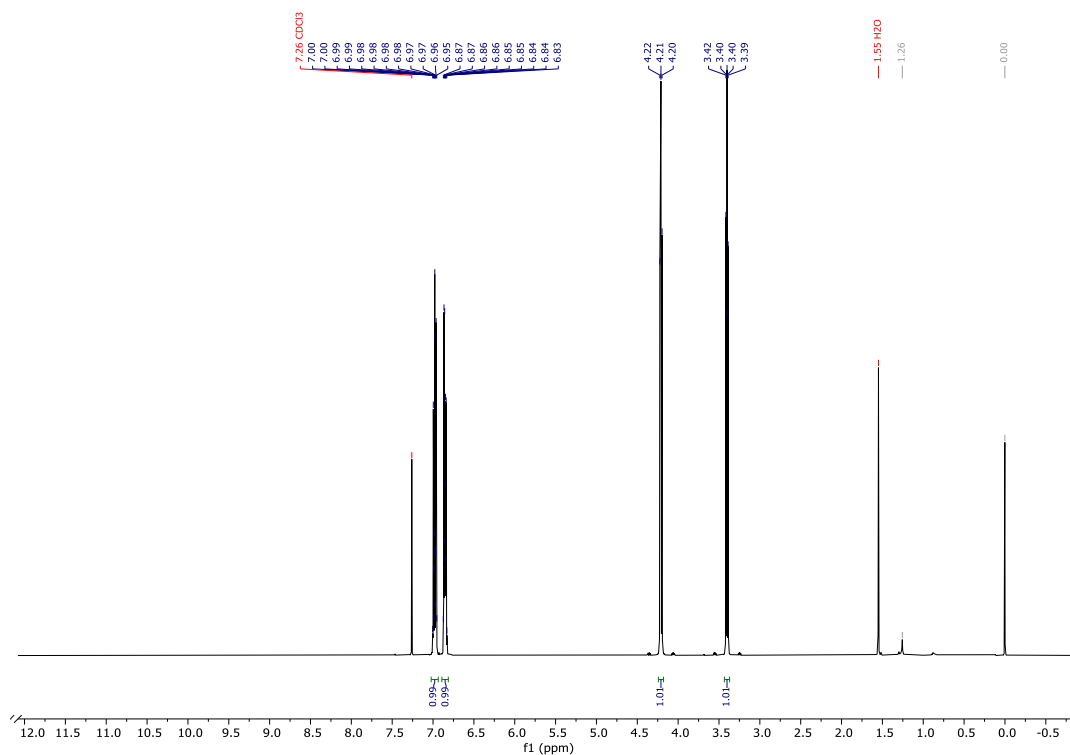
Copia de espectro de ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) de *tetraetil-(6-fenoxi-2,3-dihidrobenzofuran-etan)-1,1-difosfonato (19)*.



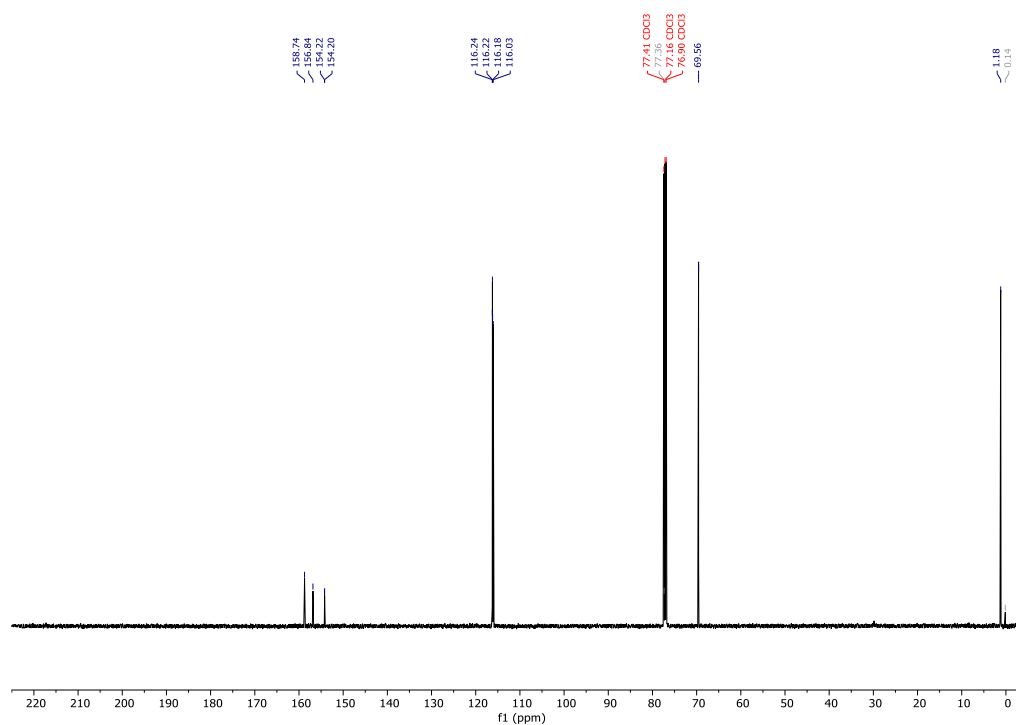
Copia de espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) de *1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (9)*.



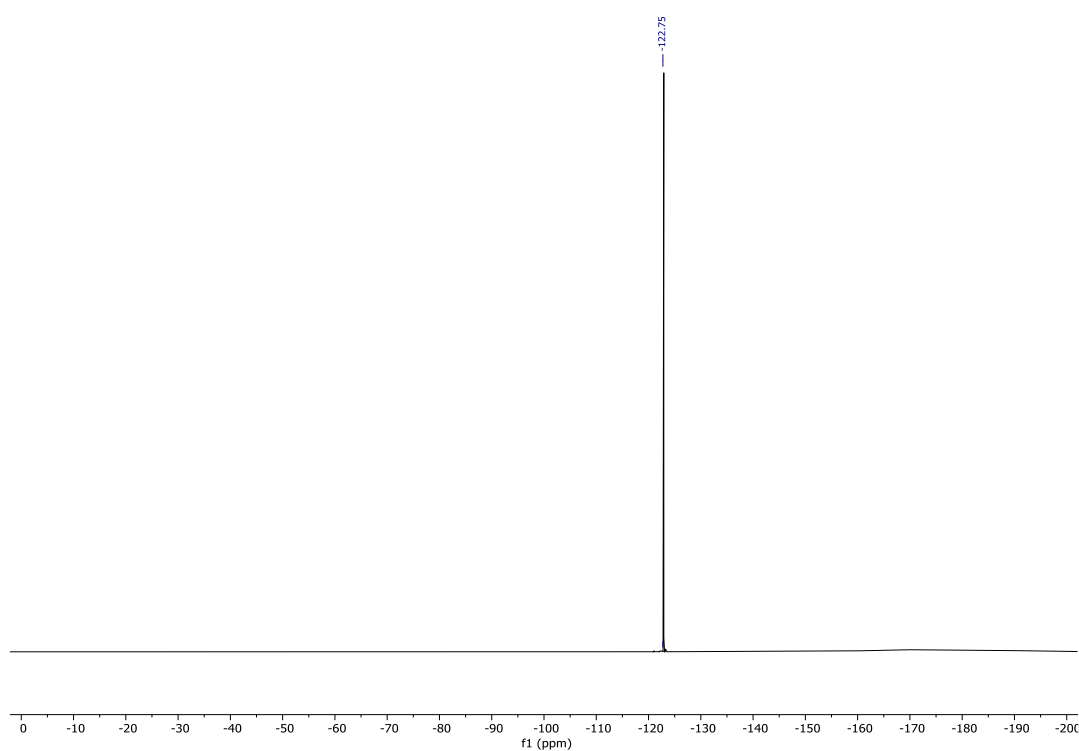
Copia de espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) de 1-(aliloxi)-4-fenonoxibenceno (9).



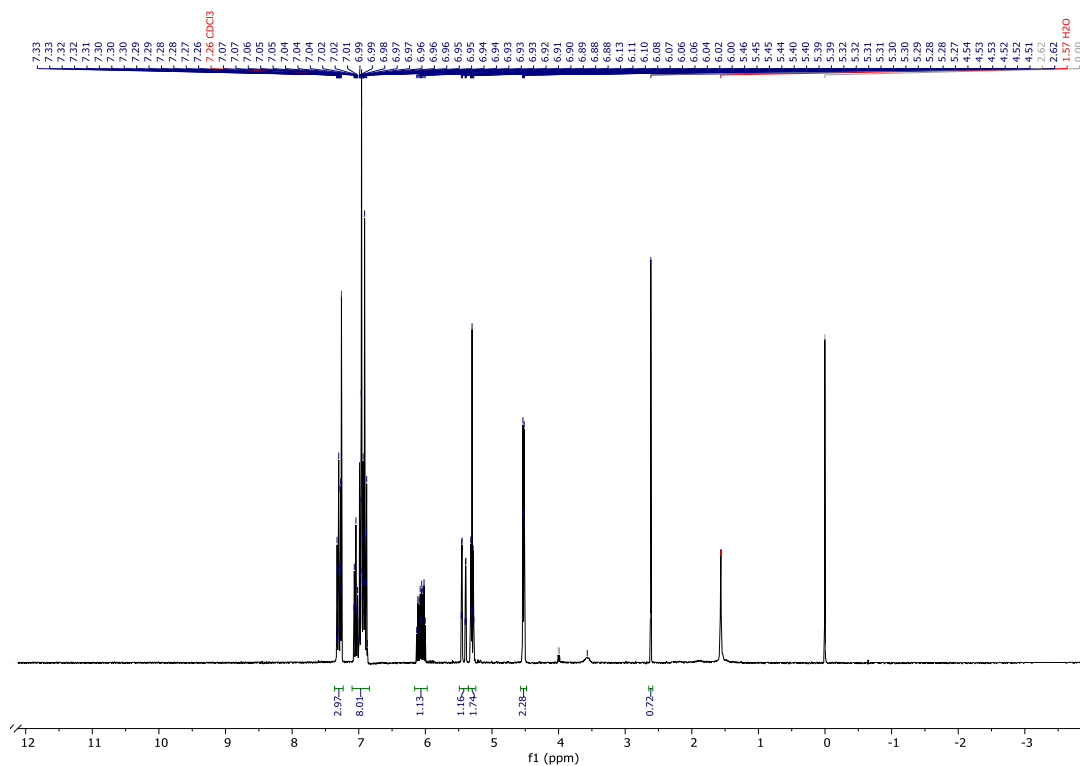
Copia de espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de 1-(aliloxi)-4-fluorobenceno (21).



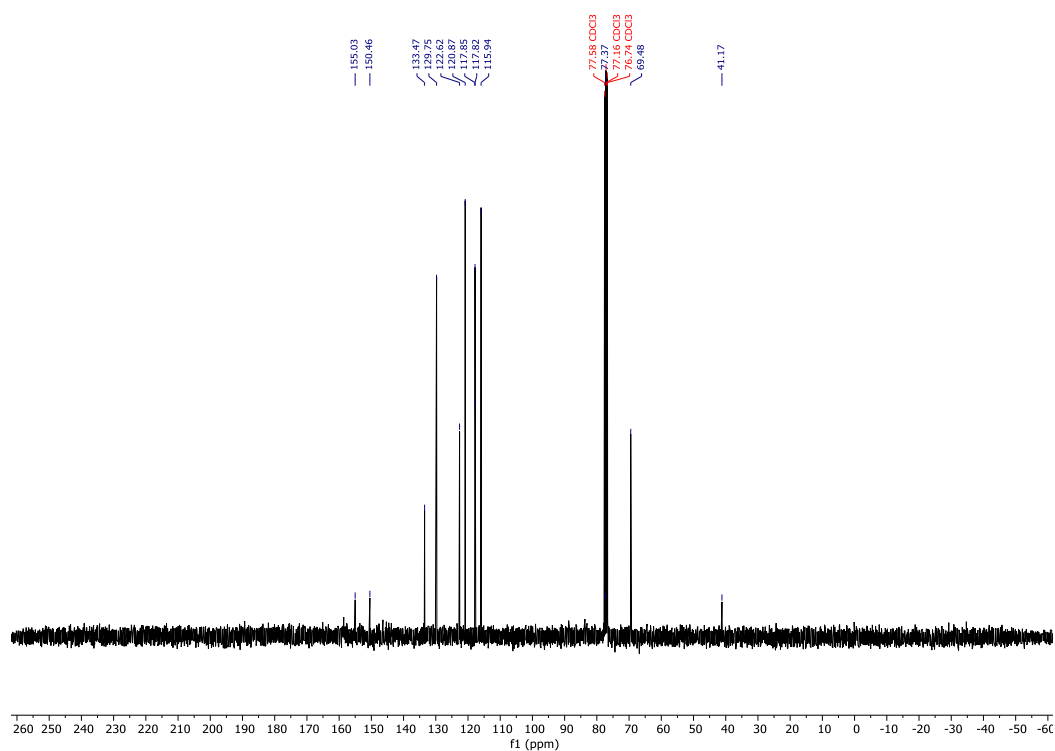
Copia de espectro de ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) de 1-(aliloxi)-4-fluorobenceno (21).



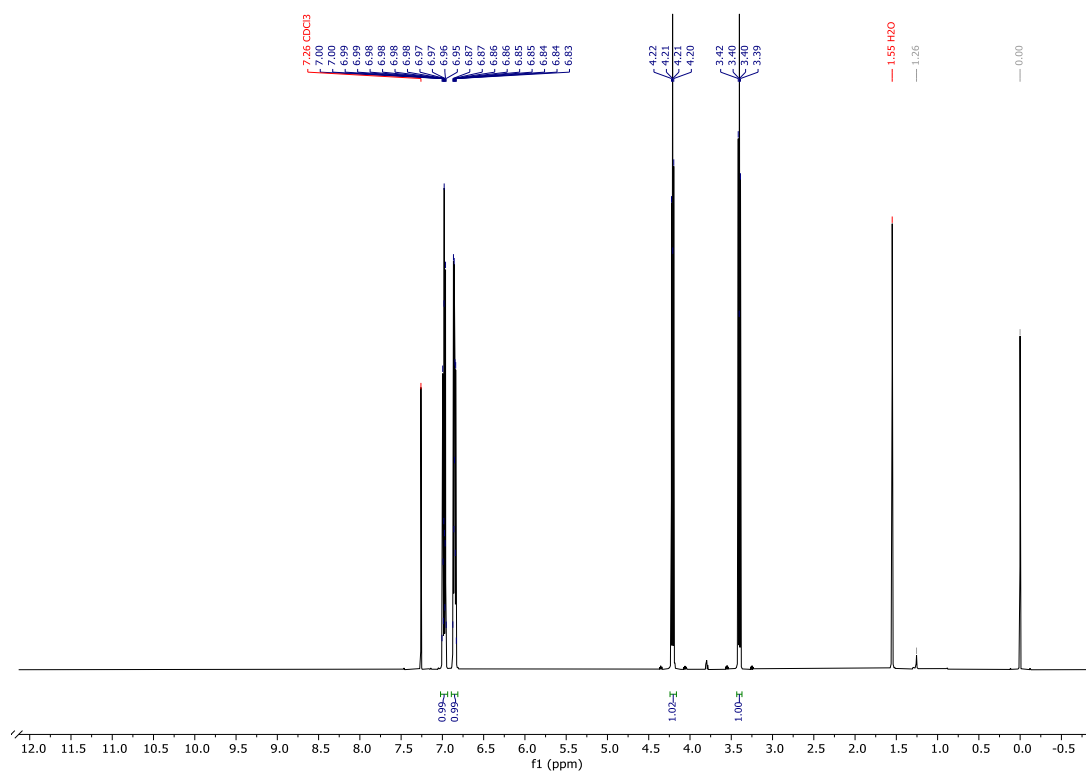
Copia de espectro de ¹⁹F-RMN (470 MHz, CDCl₃) de 1-(aliloxi)-4-fluorobenceno (21).



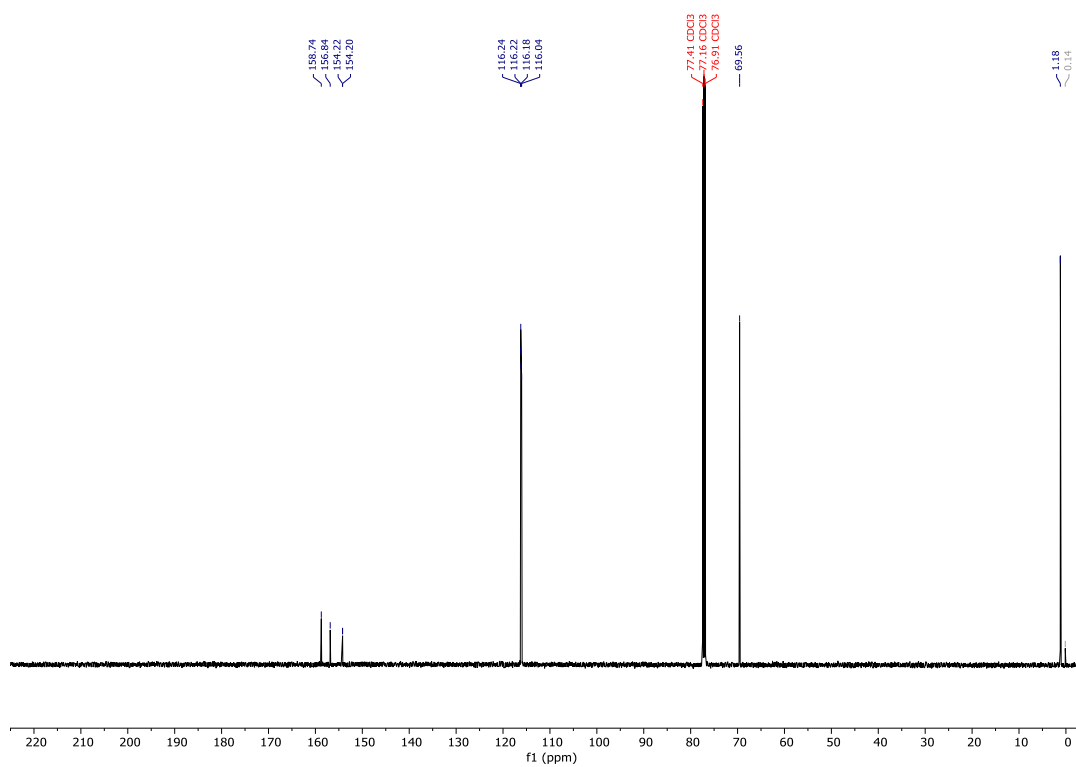
Copia de espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) de 1-(aliloxi)-4-(*tert*-butil)benceno (**22**).



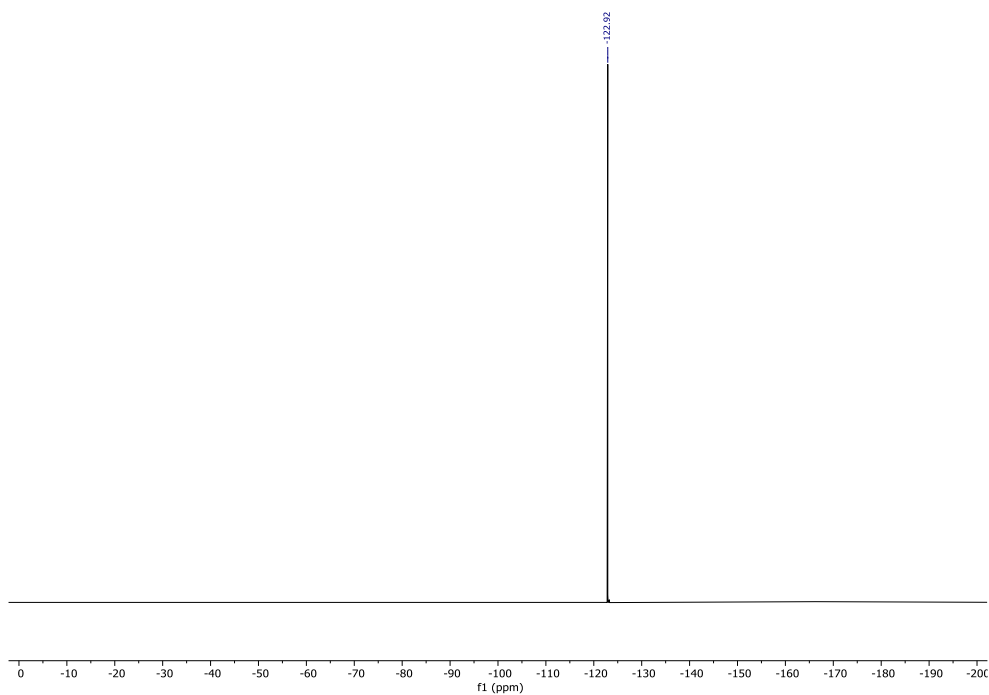
Copia de espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) de 1-(aliloxi)-4-(*tert*-butil)benceno (**22**).



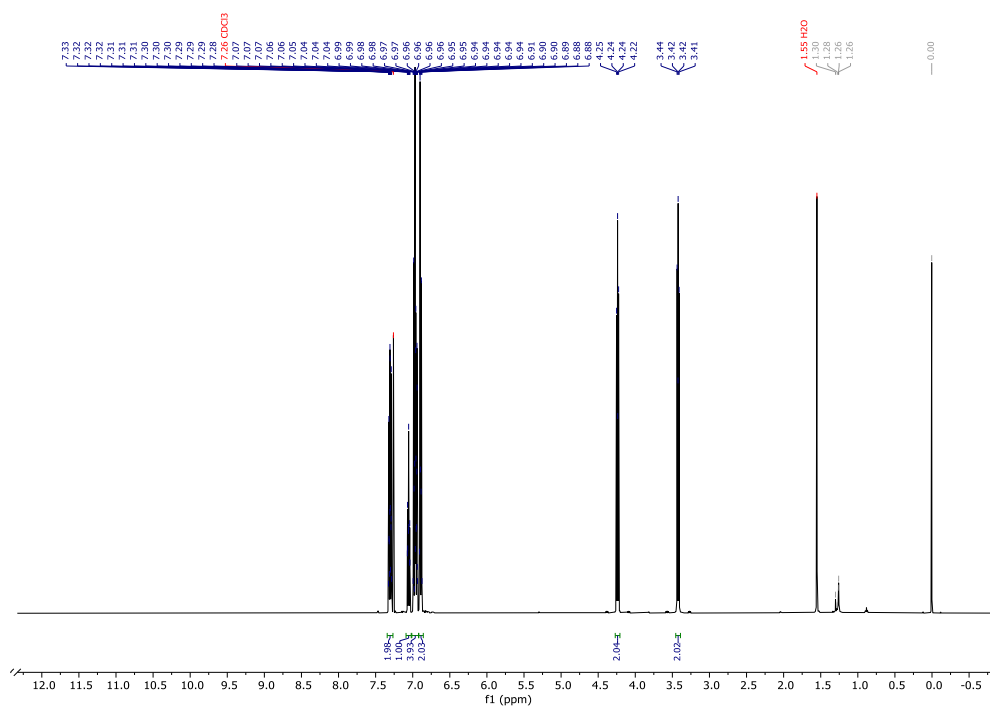
Copia de espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) de 2-(4-fluorofenoxi)etanol (24).



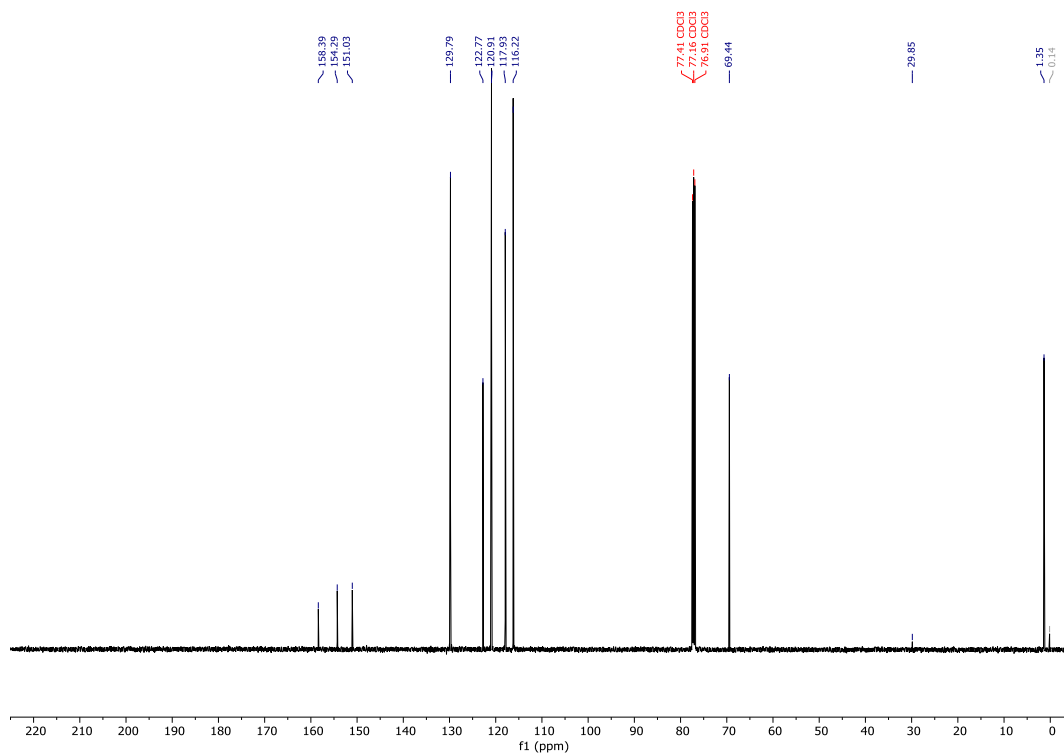
Copia de espectro de ¹³C-RMN(126 MHz, CDCl₃) de 2-(4-fluorofenoxi)etanol (24).



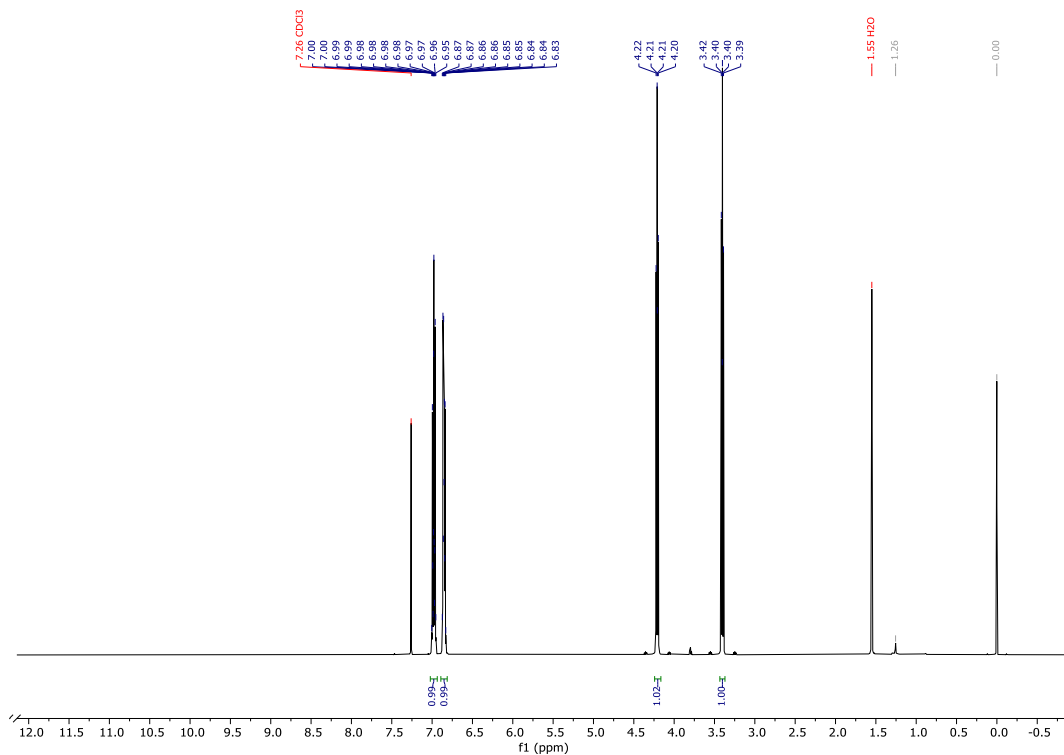
Copia de espectro de ^{19}F -RMN (470 MHz, CDCl_3) de 2-(4-*fluorofenoxi*)etanol (**24**).



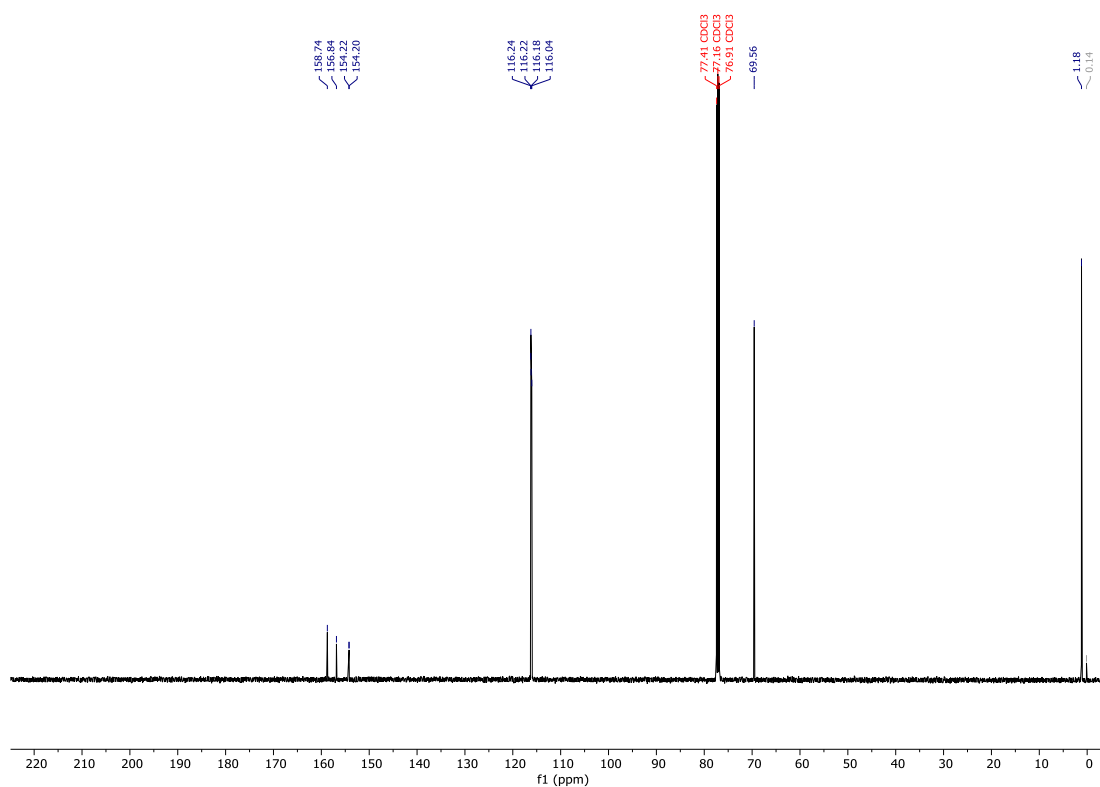
Copia de espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de 1-(2-iodoetoxi)-4-fenoxibenceno (**26**).



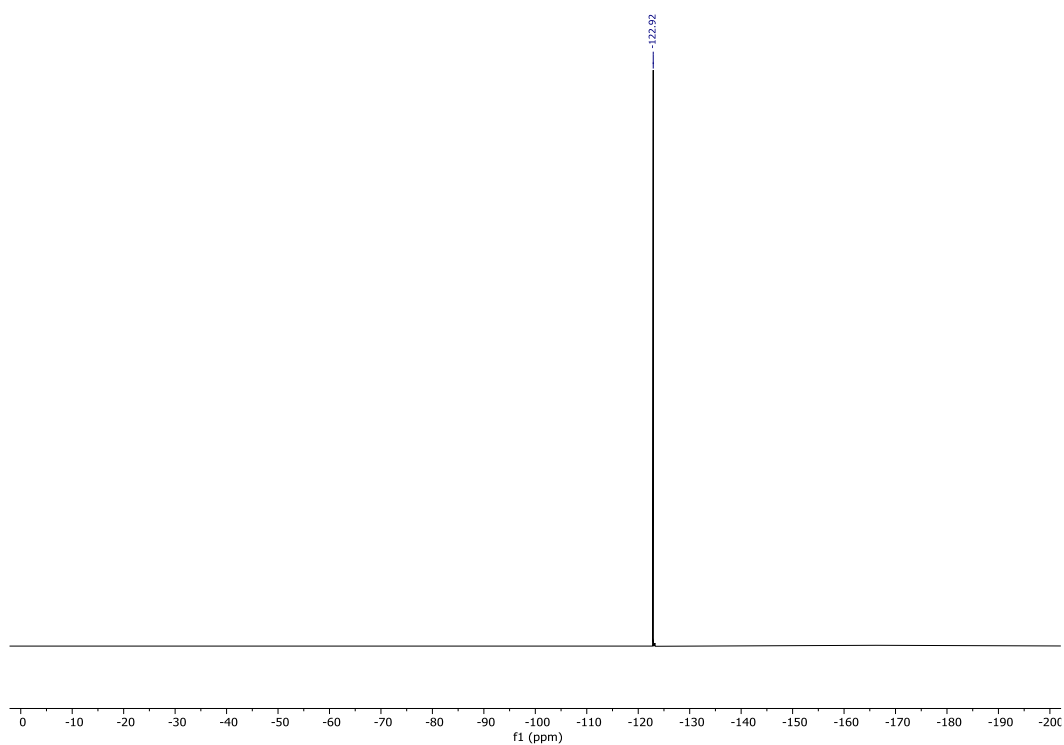
Copia de espectro de ¹³C-RMN(126 MHz, CDCl₃) de 1-(2-iodoetoxi)-4-fenoxibenceno (26).



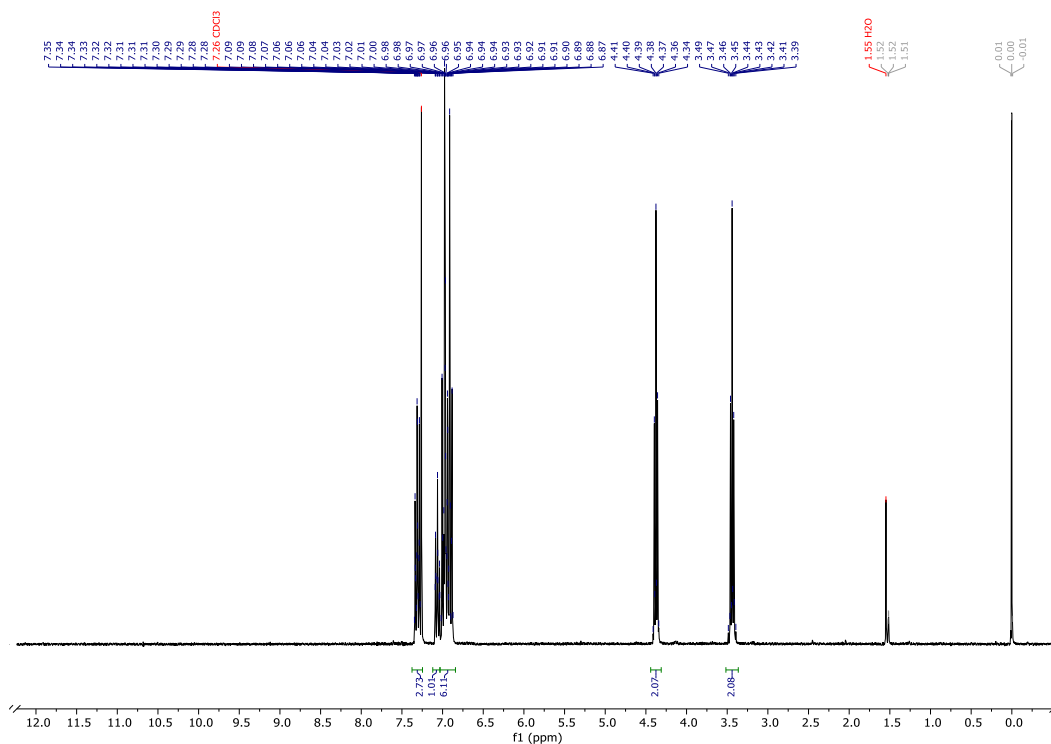
Copia de espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) de 1-fluoro-4-(2-iodoetoxi)benceno (27).



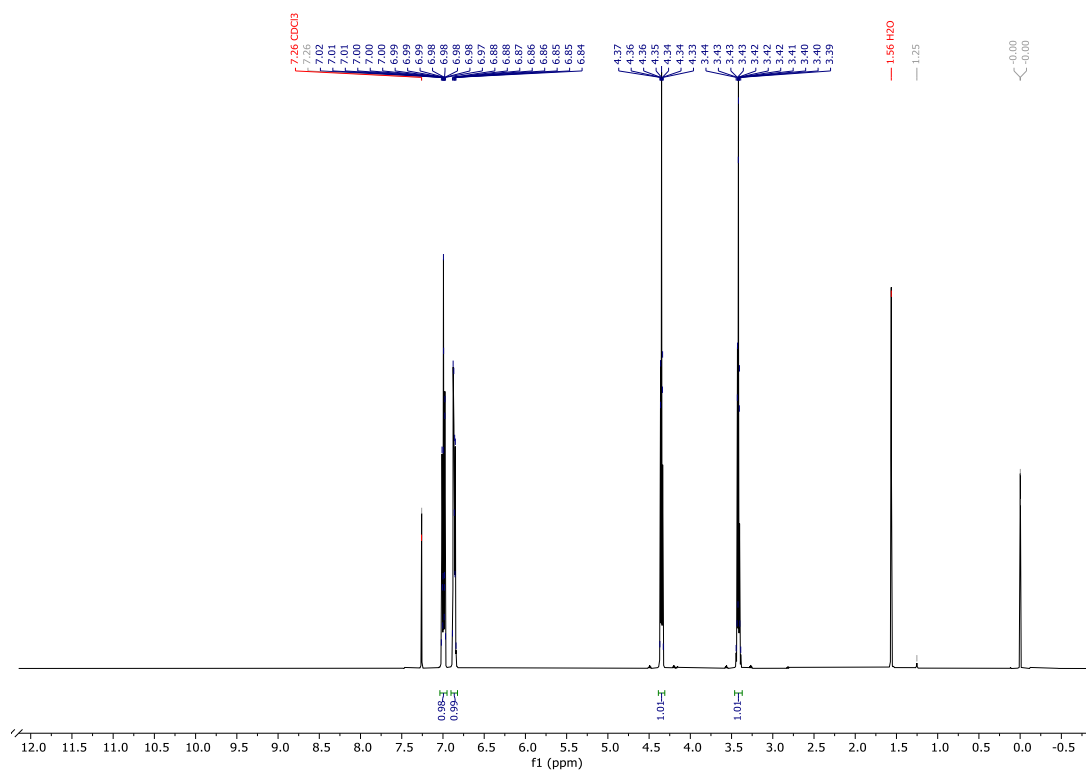
Copia de espectro de ¹³C-RMN(126 MHz, CDCl₃) de 1-fluoro-4-(2-iodoetoxi)benzeno (27).



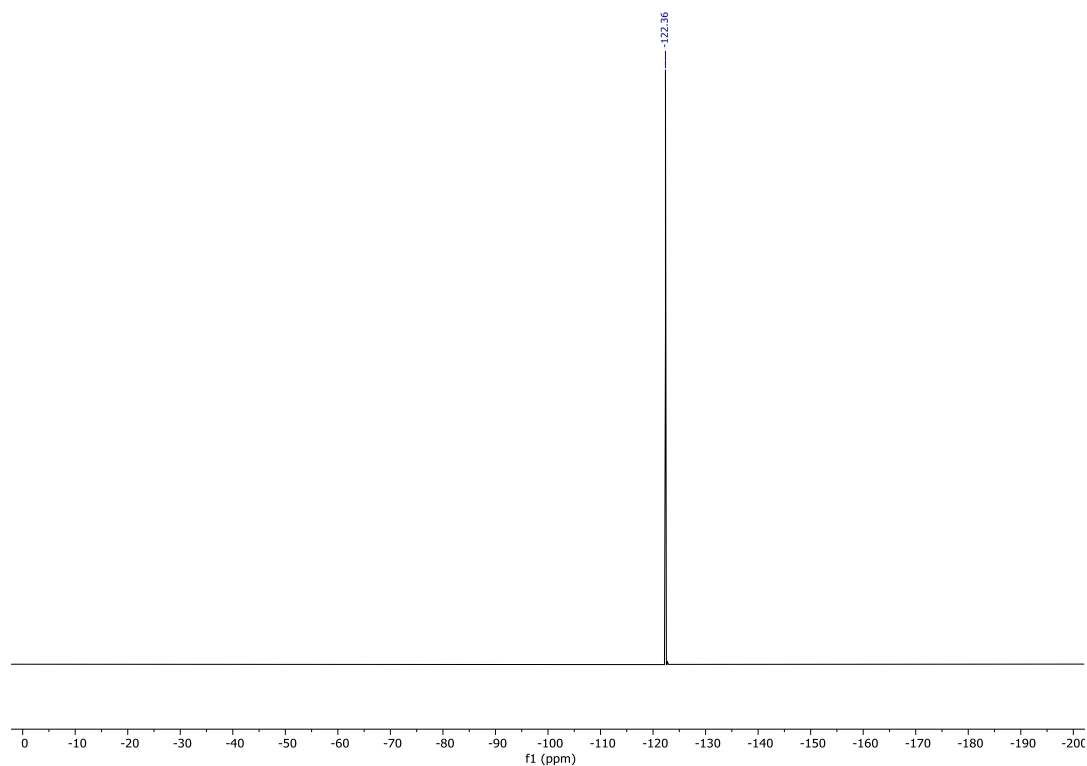
Copia de espectro de ¹⁹F-RMN (470 MHz, CDCl₃) de 1-fluoro-4-(2-iodoetoxi)benzeno (27).



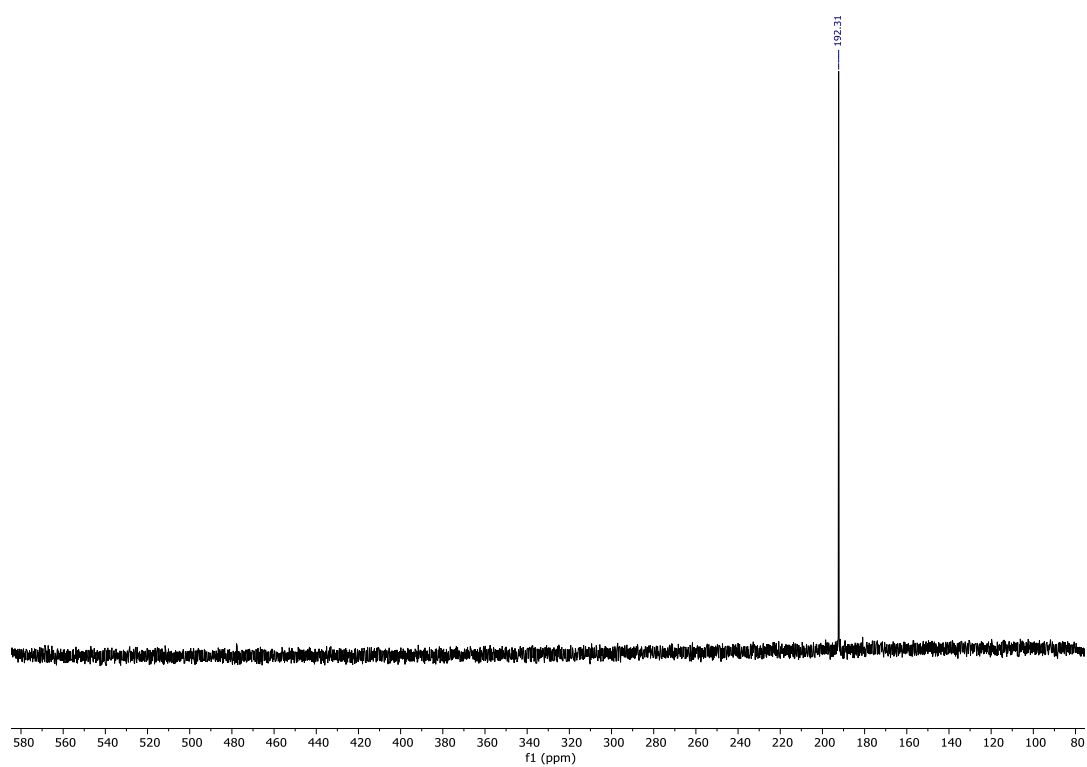
Copia de espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de *1*-fenoxi-4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (7).



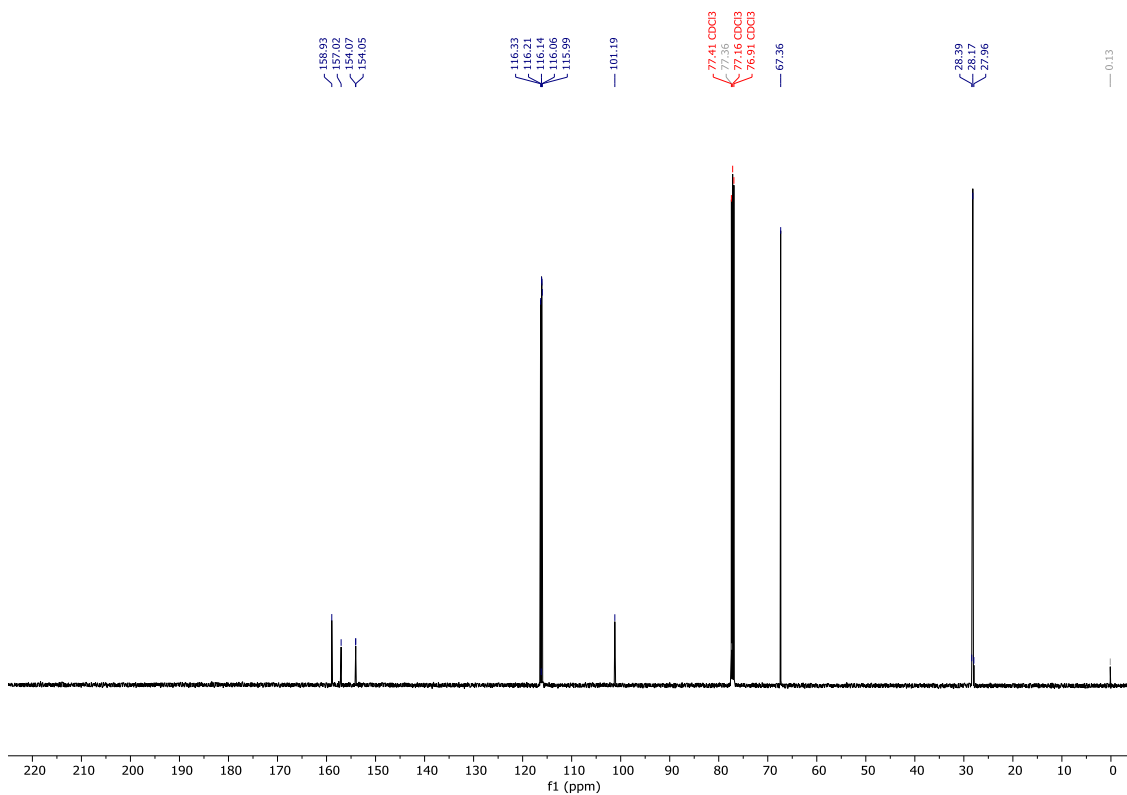
Copia de espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de *1*-fluoro-4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (29).



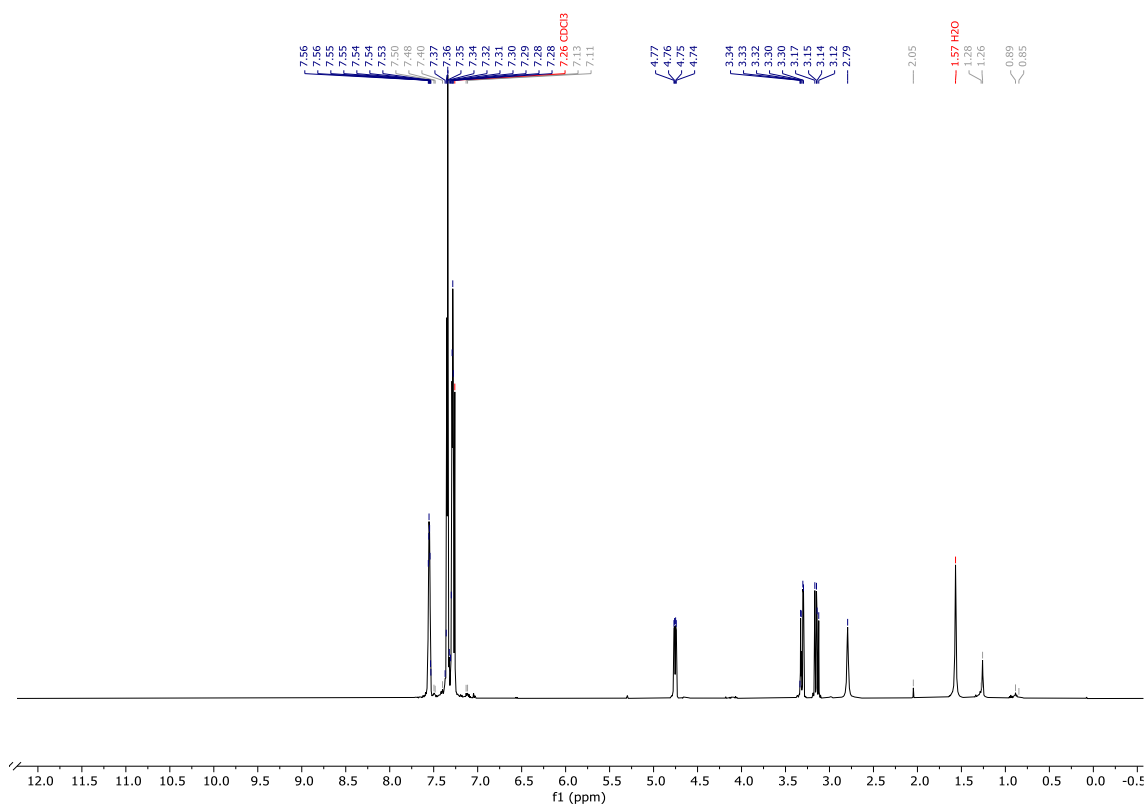
Copia de espectro de ^{19}F -RMN (470 MHz, CDCl_3) de *1-fluoro-4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (29)*.



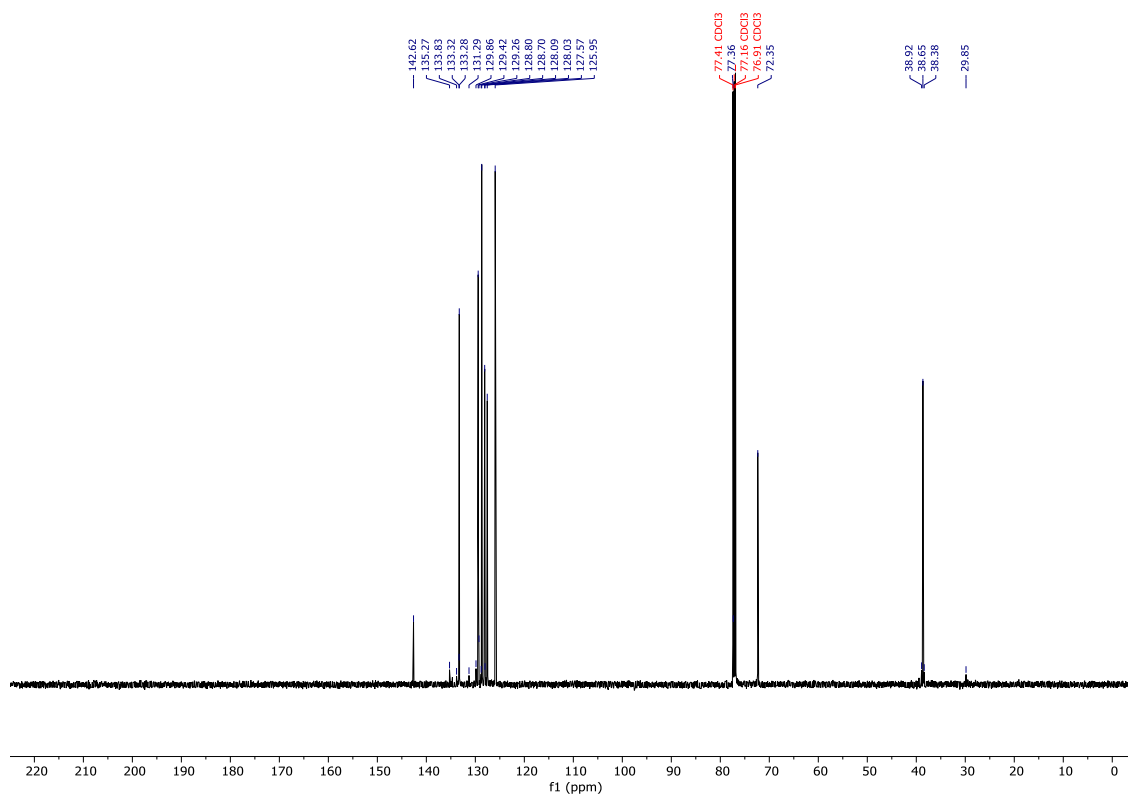
Copia de espectro de ^{77}Se -RMN (95 MHz, CDCl_3) de *1-fluoro-4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (29)*.



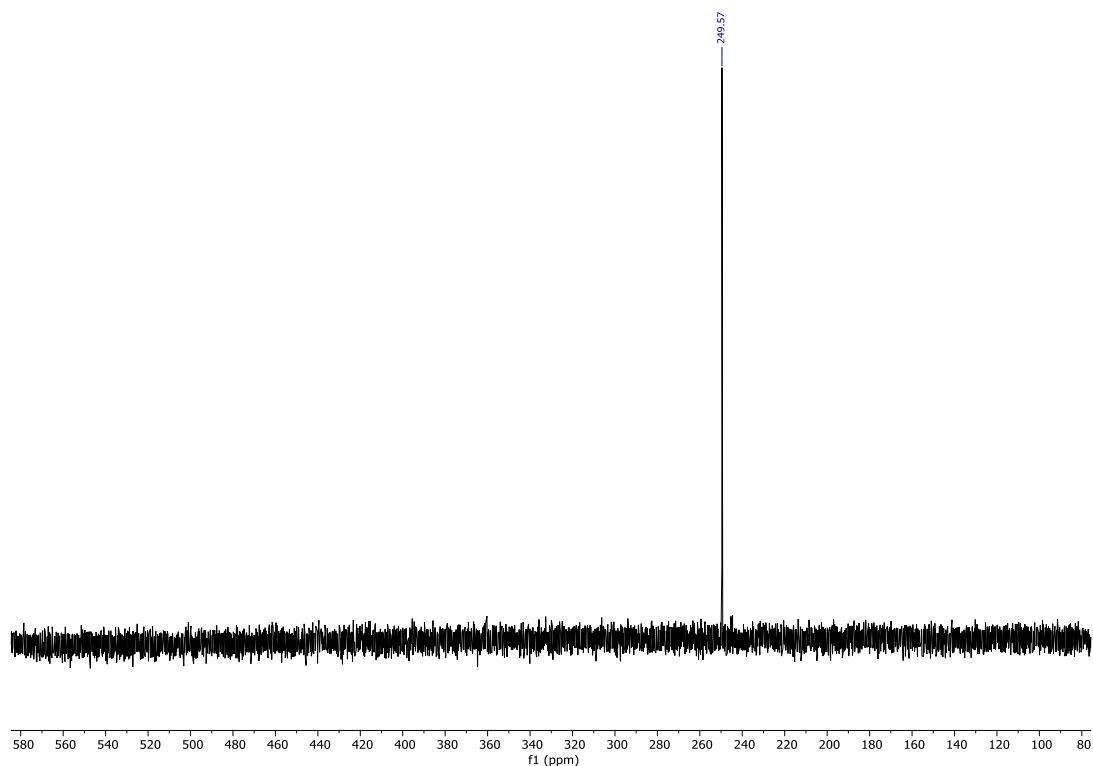
Copia de espectro de ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) de 1-fluoro-4-(2-selenocianatoetoxi)benceno (**29**).



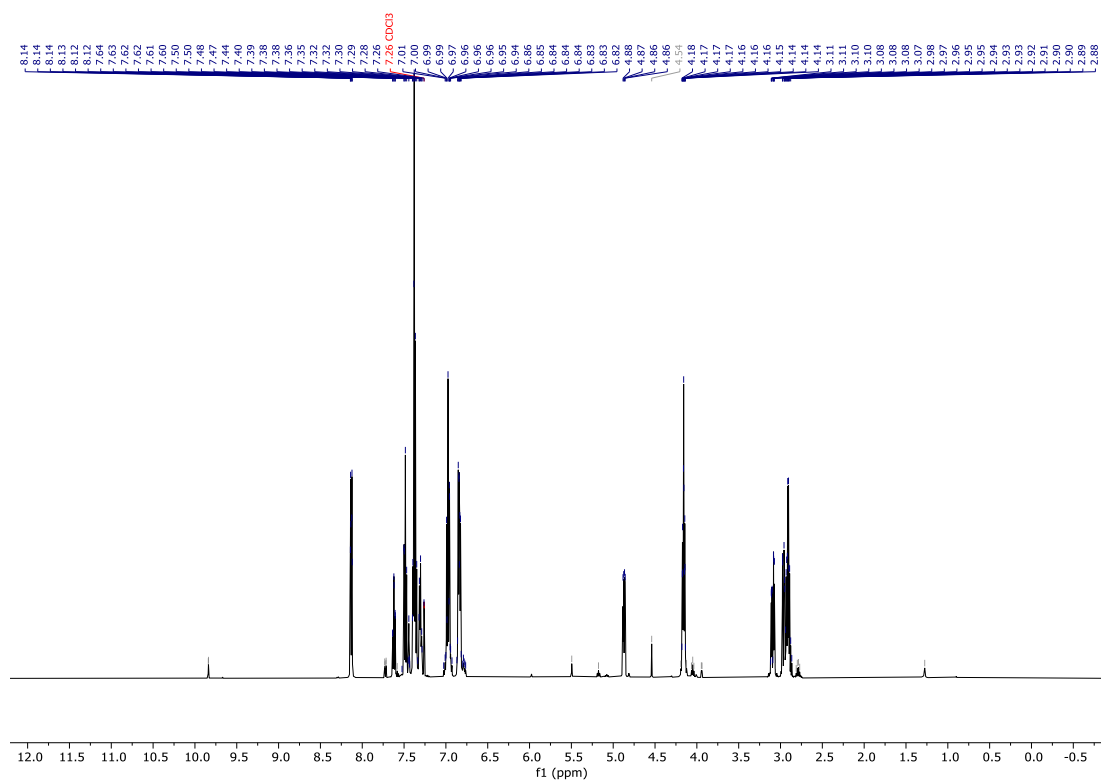
Copia de espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de *benzoato de 2-((fenilselanyl)metil)bencilo (31)*.



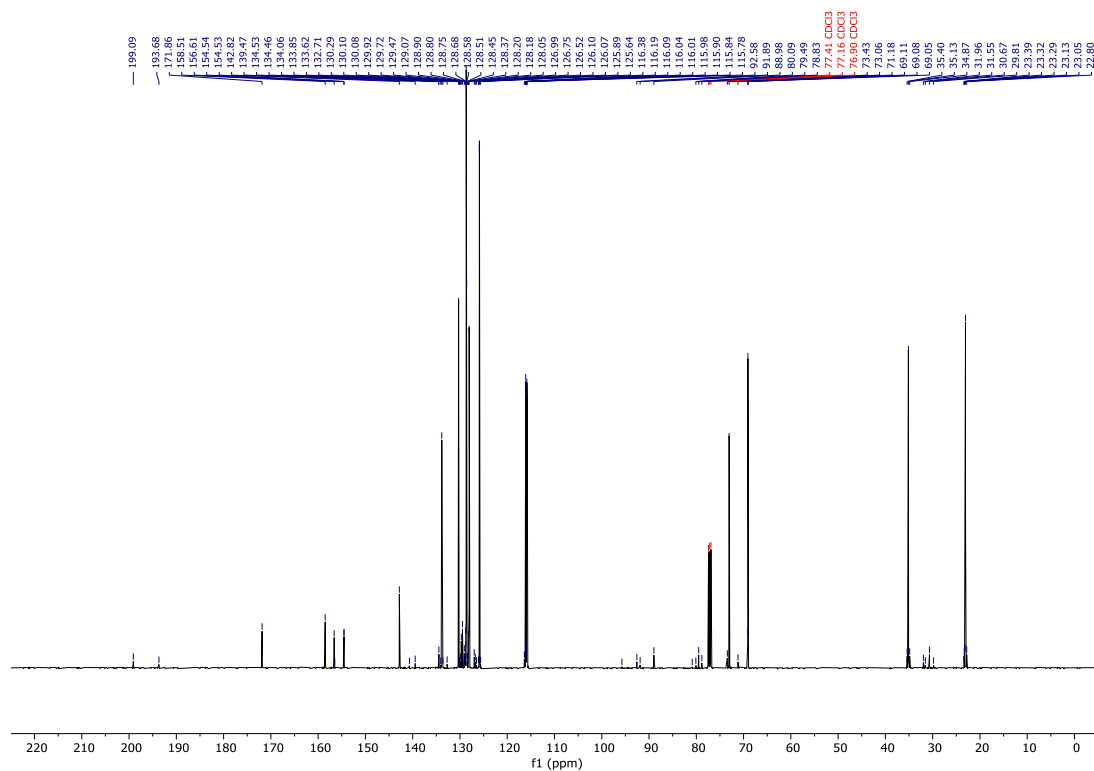
Copia de espectro de ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) de *benzoato de 2-((fenilselanyl)metil)bencilo (31)*.



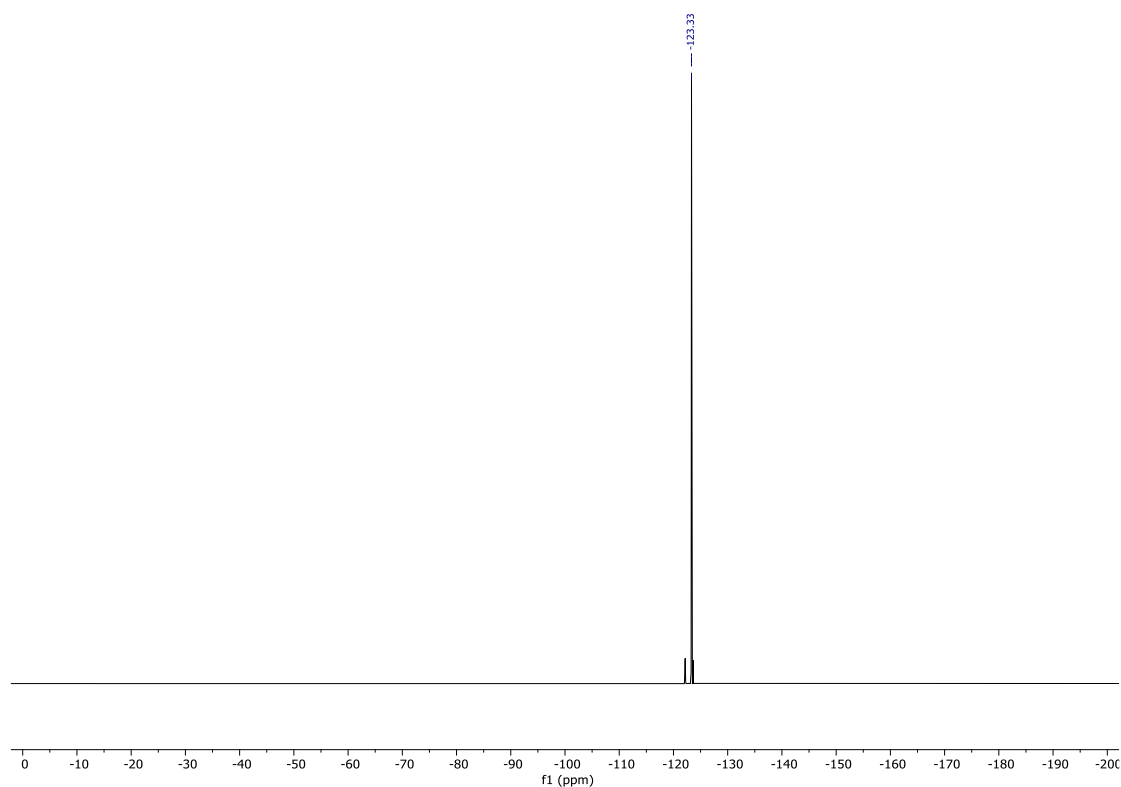
Copia de espectro de ^{77}Se -RMN (95 MHz, CDCl_3) de *benzoato de 2-((fenilselanyl)metil)bencilo (31)*.



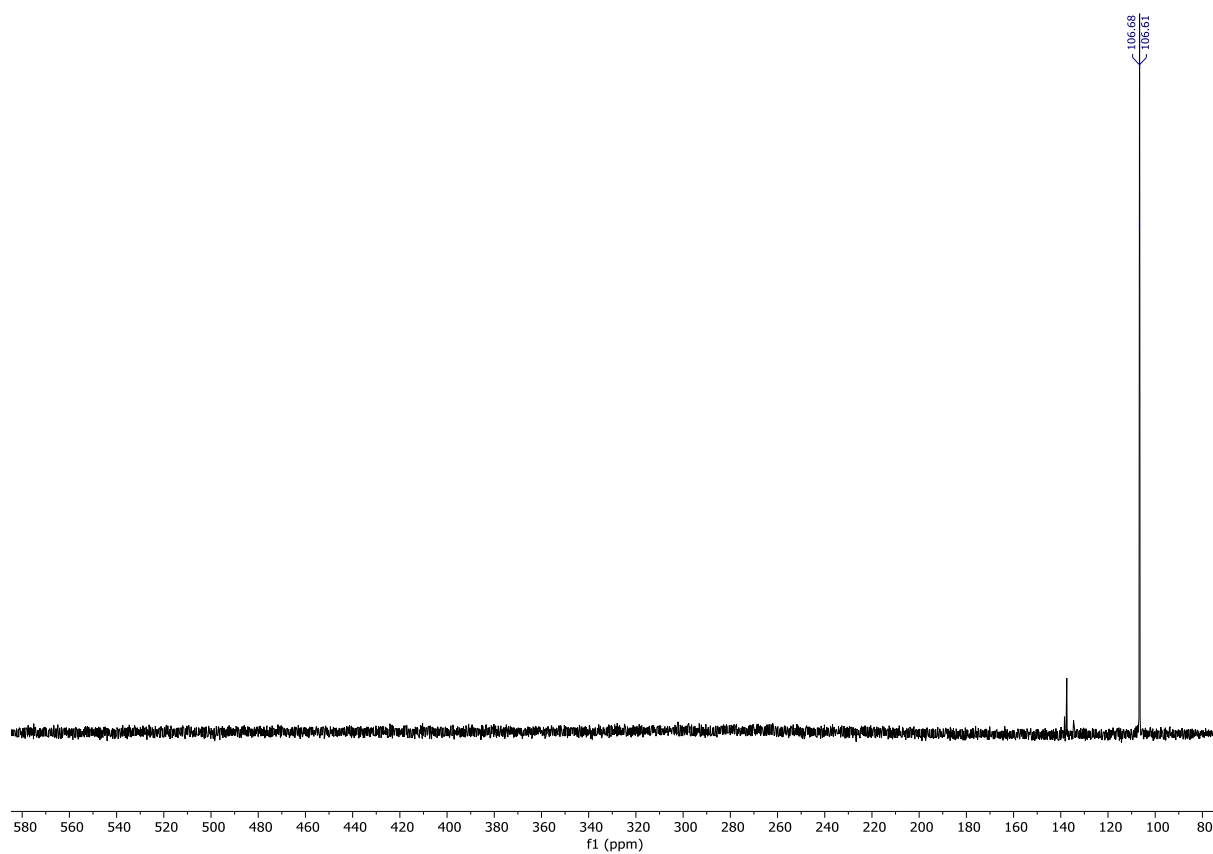
Copia de espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de *benzoato de 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)selanyl)-1-feniletíl (32)*.



Copia de espectro de ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) de benzoato de 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)selanil)-1-feniletil (**32**).



Copia de espectro de ^{19}F -RMN (470 MHz, CDCl_3) de benzoato de 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)selanil)-1-feniletil (**32**).



Copia de espectro de ^{77}Se -RMN (95 MHz, CDCl_3) de *benzoato de 2-((2-(4-fluorofenoxi)etil)selanil)-1-feniletil (32)*.

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Hotez, P. J., Molyneux, D. H., Fenwick, A., Ottesen, E., Ehrlich Sachs, S., & Sachs, J. D. (2007). Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *The New England Journal of Medicine*, 357(10), 1018–1027. <https://doi.org/10.1056/NEJMra064142>.
- (2) Pedrique, B., Strub-Wourgaft, N., Some, C., Olliaro, P., Trouiller, P., Ford, N., Pécou, B., & Bradol, J. H. (2013). The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): A systematic assessment. *The Lancet Global Health*, 1(6), e371–e379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61046-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61046-7).
- (3) Montoya, J. G.; Liesenfeld, O. Toxoplasmosis. *Lancet* **2004**, 363 (9425), 1965–1976. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15173-9).
- (4) Dunay, I. R.; Gajurel, K.; Dhakal, R.; Liesenfeld, O.; Montoya, J. G. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin. Microbiol. Rev.* **2018**, 31 (4), e00057-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-17>.
- (5) He, T. Y.; Li, Y. T.; Liu, Z. D.; et al. Lipid Metabolism: The Potential Targets for Toxoplasmosis Treatment. *Parasites Vectors* **2024**, 17, 111. <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06213-9>.
- (6) Rodriguez, J. B., & Szajnman, S. H. (2012). New antibacterials for the treatment of toxoplasmosis: A patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 22(3), 311–333. <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2012.668886>.
- (7) Dubey, J. P. The History of *Toxoplasma gondii*: The First 100 Years. *J. Eukaryot. Microbiol.* **2008**, 55 (6), 467–475. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2008.00345.x>.
- (8) Dubey, J. P. History of the Discovery of the Life Cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol.* **2009**, 39 (8), 877–882. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.01.005>.

-
- (9) Hunter, C. A.; Sibley, L. D. Modulation of Innate Immunity by *Toxoplasma gondii* Virulence Effectors. *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, 10 (11), 766–778. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2858>.
- (10) Weiss, L. M.; Dubey, J. P. Toxoplasmosis: A History of Clinical Observations. *Int. J. Parasitol.* **2009**, 39 (8), 895–901. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.02.004>.
- (11) Robert-Gangneux, F.; Dardé, M. L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin. Microbiol. Rev.* **2012**, 25 (2), 264–296. <https://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>.
- (12) Salari, N.; Rahimi, A.; Zarei, H.; et al. Global Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* **2025**, 25, 90. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07182-2>.
- (13) Angel, S. O.; Vanagas, L.; Alonso, A. M. Mechanisms of Adaptation and Evolution in *Toxoplasma gondii*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2024**, 258, 111615. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2024.111615>.
- (14) Dubey, J. P. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*, 3rd ed.; CRC Press, **2021**. <https://doi.org/10.1201/9781003199373>.
- (15) Brito, R. M. M.; de Lima Bessa, G.; Bastilho, A. L.; Dantas-Torres, F.; de Andrade-Neto, V. F.; Bueno, L. L.; Fujiwara, R. T.; Magalhães, L. M. D. Genetic Diversity of *Toxoplasma gondii* in South America: Occurrence, Immunity, and Fate of Infection. *Parasites Vectors* **2023**, 16 (1), 461. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-06080-w>.
- (16) Schwartzman, J. *Principles and Practice of Clinical Parasitology*; John Wiley & Sons, **2001**.
- (17) Mehlhorn, H. *Encyclopedia of Parasitology*; Springer, **2008**.
- (18) Peyron, F.; L'Ollivier, C.; Mandelbrot, L.; Wallon, M.; Piarroux, R.; Kieffer, F.; Hadjadj, E.; Paris, L.; Garcia-Méric, P. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* **2019**, 8.

- (19) Jones, J. L.; Parise, M. E.; Fiore, A. E. Neglected Parasitic Infections in the United States: Toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2014**, 90 (5), 794–799. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0722>.
- (20) Heukelbach, J.; Meyer-Cirkel, V.; Moura, R. C.; Gomide, M.; Queiroz, J. A.; Saweljew, P.; Liesenfeld, O. Waterborne Toxoplasmosis, Northeastern Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **2007**, 13 (2), 287–289. <https://doi.org/10.3201/eid1302.060686>.
- (21) Elmore, S. A.; Jones, J. L.; Conrad, P. A.; Patton, S.; Lindsay, D. S.; Dubey, J. P. *Toxoplasma gondii*: Epidemiology, Feline Clinical Aspects, and Prevention. *Trends Parasitol.* **2010**, 26 (4), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.01.009>.
- (22) Yarovinsky, F. Innate Immunity to *Toxoplasma gondii* Infection. *Nat. Rev. Immunol.* **2014**, 14 (2), 109–121. <https://doi.org/10.1038/nri3598>.
- (23) Luft, B. J.; Remington, J. S. Toxoplasmic Encephalitis in AIDS. *Clin. Infect. Dis.* **1992**, 15 (2), 211–222. <https://doi.org/10.1093/clinids/15.2.211>.
- (24) Elsheikha, H. M.; Marra, C. M.; Zhu, X. Q. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis. *Clin. Microbiol. Rev.* **2020**, 34 (1), e00115-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00115-19>.
- (25) Guitard, J.; Brenier-Pinchart, M. P.; Varlet-Marie, E.; Dalle, F.; Rouges, C.; Argy, N.; Bonhomme, J.; Capitaine, A.; Guégan, H.; Lavergne, R. A.; Dardé, M. L.; Pelloux, H.; Robert-Gangneux, F.; Yera, H.; Sterkers, Y. Multicenter Evaluation of the *Toxoplasma gondii* Real-TM (Sacace) Kit Performance for the Molecular Diagnosis of Toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* **2024**, 62 (4), e01428-23. <https://doi.org/10.1128/jcm.01428-23>.
- (26) Oz, H. S. Toxoplasmosis Complications and Novel Therapeutic Synergism Combination of Diclazuril plus Atovaquone. *Front. Microbiol.* **2014**, 5, 484. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00484>.
- (27) Chao, M. N. Diseño de agentes antiparasitarios: optimización estructural de WC-9; Tesis Doctoral, Universidad de Buenos Aires, Facultad de

- Ciencias Exactas y Naturales, **2018**.
https://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n6497_Chao.
- (28) Claisen, L., **1912**, Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allylphenole. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 45: 3157-3166.
<https://doi.org/10.1002/cber.19120450348>
- (29) Ganem, B., **1996**, The Mechanism of the Claisen Rearrangement: Déjà Vu All Over Again. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 35: 936-945.
<https://doi.org/10.1002/anie.199609361>
- (30) Chem. Rev. **2004**, 104, 6, 2939–3002. <https://doi.org/10.1021/cr020703u>
- (31) Mphahlele, M. J. Molecular Iodine-Mediated Cyclization of Tethered Heteroatom-Containing Alkenyl or Alkynyl Systems. Molecules **2009**, 14 (12), 4814–4837. <https://doi.org/10.3390/molecules14124814>.
- (32) Foustieris, M.; Chevrin, C.; Le Bras, J.; Muzart, J. Water-Promoted Iodocyclization of 2-Allylphenols. Green Chem. **2006**, 8 (6), 522–523.
<https://doi.org/10.1039/B602398C>.
- (33) Mahajan, V. A.; Shinde, P. D.; Gajare, A. S.; Karthikeyan, M.; Wakharkar, R. D. EPZ-10 Catalyzed Regioselective Transformation of Alkenes into β -Iodo Ethers, Iodohydrins and 2-Iodomethyl-2,3-Dihydrobenzofurans. Green Chem. **2002**, 4 (4), 325–327.
- (34) Orito, K.; Hatakeyama, T.; Takeo, M.; Suginome, H.; Tokuda, M. Synthesis of 5-Iodobenzofurans and 6-Iodobenzopyrans via Direct Iodination with Mercury(II) Oxide–Iodine Reagent. Synthesis **1997**, 1, 23–25.
- (35) Chen, J.; Chen, R.; Mei, L.; Yan, S.; Wu, Y.; Li, Q.; Yuan, B. Visible-Light-Induced Difunctionalization of Styrenes: An Efficient and Green Protocol for the Synthesis of β -Acyloxyselenides. Asian J. Org. Chem. **2020**, 9 (2), 181–184. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201900676>.
- (36) Rodriguez, J. B., Tetraethyl Vinylidenebisphosphonate: A Versatile Synthon for the Preparation of Bisphosphonates, **2014**. 10.1055/s-0033-1340952

- (37) Pacuła-Miszewska, A. J., Obieziurska-Fabisiak, M., & Ścianowski, J., **2025**. Organoselenium compounds derived from natural metabolites. *Pharmaceuticals*, 18(11), 1749. <https://doi.org/10.3390/ph18111749>
- (38) Bansal, C., Ruggles, O., Rowett, A. C., & Lennox, A. J. J., **2024**. Hypervalent iodine-mediated intramolecular alkene halocyclisation. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 20, 3113–3133. <https://doi.org/10.3762/bjoc.20.258>
- (39) Patil, D. V., Hong, Y. T., Kim, H. Y., & Oh, K., **2022**. Visible-light-induced three-component selenofunctionalization of alkenes: An aerobic selenol oxidation approach. *Organic Letters*, 24(46), 8465–8469. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03186>