



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Facultad de Ciencias

GRADO EN QUÍMICA

TRABAJO FIN DE GRADO

*“SÍNTESIS DE
SELENOPROPARGILAZÚCARES Y
SU APLICACIÓN EN “CLICK
CHEMISTRY”.*

Presentado por:

D^a. Laura Pérez Garrido

Curso académico 2018/2019

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Modalidad de TFG realizado.....	9
1.2. Antecedentes bibliográficos y justificación del estudio	9
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo general	13
2.2. Objetivos específicos	13
3. METODOLOGÍA: MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
3.1. MATERIAL	15
3.2. MÉTODOS GENERALES	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
5. CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS.....	39

ABREVIATURAS

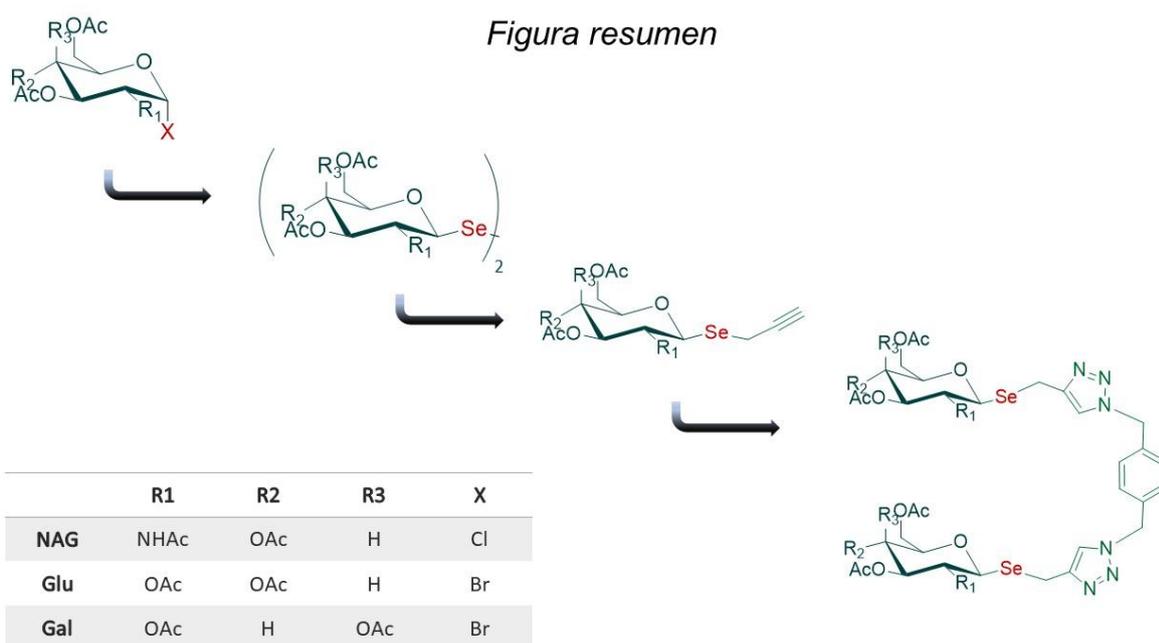
- Glu: D-Glucosa.
- Gal: D-Galactosa.
- NAG: N-acetil-D-glucosamina.
- GPx: Glutathionperoxidasa.
- ROS: Especies Reactivas Oxigenadas.
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
- Sn1: Sustitución nucleofílica unimolecular.
- TLC: Cromatografía en Capa Fina.
- TOF: Tiempo de vuelo.
- ESI: Ionización por Electrospray.
- EM-AR: Espectrometría de Masas de Alta Resolución.
- AcOEt: Acetato de etilo.
- THF: Tetrahidrofurano.
- MeOH: Metanol.
- PEG: Polietilenglicol.

RESUMEN

El selenio es un elemento semimetálico, descubierto en 1817, que en las últimas décadas ha cobrado importancia progresivamente hasta demostrar que desempeña un papel fundamental en la evolución de la vida y, sobre todo, en la salud humana, considerándose actualmente un micronutriente.

El descubrimiento de distintas selenoproteínas con importante actividad biológica y el importante papel que desempeña el selenio en sus centros activos, desencadenó en la investigación sobre la incorporación de este elemento en pequeñas moléculas orgánicas, para evaluar su capacidad biomimética, así como su farmacología y toxicología. Aunque se han obtenido importantes compuestos orgánicos sintéticos con selenio como es el caso de Ebselen (con prometedoras aplicaciones biomédicas), la falta de solubilidad de estas moléculas en el medio fisiológico llevó al planteamiento de sintetizar selenoderivados basados en azúcares, de manera que se obtengan los mismos beneficios y además puedan solubilizarse en medio acuoso.

Planteando todo lo mencionado hasta ahora, y destacando además la actividad que presentan los tioglicósidos como inhibidores enzimáticos, en este trabajo se estudia la posibilidad de sintetizar selenoglicósidos, que además de poder ser inhibidores de enzimas puedan beneficiarse de las propiedades que le confiere el selenio. En concreto, se han estudiado diferentes vías para la introducción de selenio en el carbono anomérico de diferentes azúcares. Aprovechando la metodología basada en usar Na_2Se_2 como nucleófilo para desplazar halógenos en el carbono anomérico, se han sintetizado diferentes selenopropargilazúcares. Se ha evaluado la compatibilidad de éstos en "Click Chemistry", en concreto en la reacción más destacable de este concepto, que es la cicloadición 1,3 dipolar entre un alquino y una azida en presencia de Cu(I) como catalizador. De esta forma, se han podido obtener sistemas multivalentes de azúcares que además de no ser hidrolizables por enzimas puedan tener las propiedades descritas para los compuestos orgánicos que contienen selenio.



1. INTRODUCCIÓN

1.1 *Modalidad de TFG realizado:*

Trabajo experimental. Se ha desarrollado en el grupo de investigación FQM 208 "Glicoquímica y Bioconjugación" del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada.

1.2. *Antecedentes bibliográficos y justificación del estudio:*

El selenio es un elemento semimetálico localizado en el grupo 16 de la Tabla Periódica. Fue descubierto por primera vez en 1817 por el químico sueco Jöns Jacob Berzelius, y debe su nombre al término griego "selene", que significa luna. A pesar de considerarse durante muchos años un elemento con una importante toxicidad, ya que una alta dosis de selenio puede provocar problemas de salud tales como pérdida de cabello y uñas, halitosis, trastornos en el sistema nervioso y la piel e incluso parálisis, actualmente está demostrado que es un elemento traza esencial para los mamíferos y se considera un micronutriente. Su deficiencia está asociada a la enfermedad de Keshan, cardiomiopatía progresiva aparecida en la región noreste de china, que genera dolor precordial, náuseas, vómitos, y finalmente la muerte de los afectados [1]. Recientemente se ha demostrado una estrecha relación entre los tres eventos principales de extinción masiva en la historia y el severo agotamiento de selenio en los océanos fanerozoicos [2]. De esta forma, se observa el papel fundamental que desempeña este elemento, no solo en la salud humana sino en la evolución de la vida.

Sin embargo, a pesar de su temprano descubrimiento, la importancia de este elemento no fue notable hasta 1970, cuando se detectó la presencia de selenio en enzimas como glutatiónperoxidasa (GPx), que tiene la función de prevenir ciertos riesgos celulares frente a especies reactivas oxigenadas (ROS como radicales hidroxilo o superóxidos de oxígeno). En la actualidad hay descritas 25 selenoproteínas que presentan selenocisteína en su centro activo[3]. Es conocido que el átomo de selenio desempeña un papel clave en el modo de acción de estas proteínas que no puede ser jugado por su pariente más cercano: el azufre. Se ha demostrado además que el selenio está involucrado en una serie de importantes procesos biológicos que van desde la prevención del cáncer, a la regulación redox, el envejecimiento o la inmunología en la reproducción masculina[4].

En las proteínas, el selenio se encuentra fundamentalmente en forma de selenocisteína o selenometionina, y tanto el papel que juegan como su metabolismo están solo parcialmente entendidos, pero la forma de excreción del selenio es más conocida y se produce sorprendentemente en forma de selenoazúcares[5], detectados en hígado y orina de ratas y humanos, y que presentan las siguientes estructuras[6]:

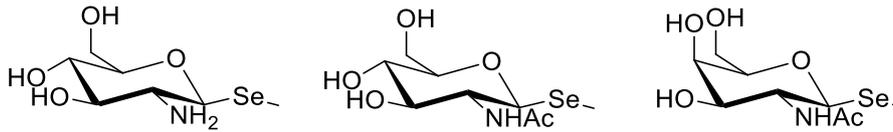


Figura 1.1: Selenoazúcares detectados en hígado y orina.

En vista de las importantes actividades biológicas en las que está involucrado el selenio, la incorporación de este elemento en pequeñas moléculas orgánicas ha recibido mucha atención en los últimos años, focalizándose especialmente en la toxicología y farmacología de estas moléculas así como en la posibilidad de actuar mimetizando la acción catalítica de las selenoproteínas, en especial la actividad de la glutatiónperoxidasa. Originalmente, las terapias basadas en selenio se limitaban a suplementos alimenticios basados en selenometionina y selenito sódico que conseguían incrementar los niveles de selenio en el organismo[7]. Posteriormente se han obtenidos numerosos compuestos orgánicos sintéticos que contienen selenio, y el mejor estudiado es el compuesto conocido como **Ebselen**, un agente antiinflamatorio no esteroideo con potente actividad antioxidante y actividad mimética de la glutatiónperoxidasa. En la *Figura 1.2* se representa el mecanismo propuesto para la actividad mimética de glutatiónperoxidasa de Ebselen[8]. Están siendo investigadas sus aplicaciones clínicas en eventos de isquemia-reperfusión, ictus, pérdidas de audición y más recientemente en trastornos bipolares como sustituto del litio[9].

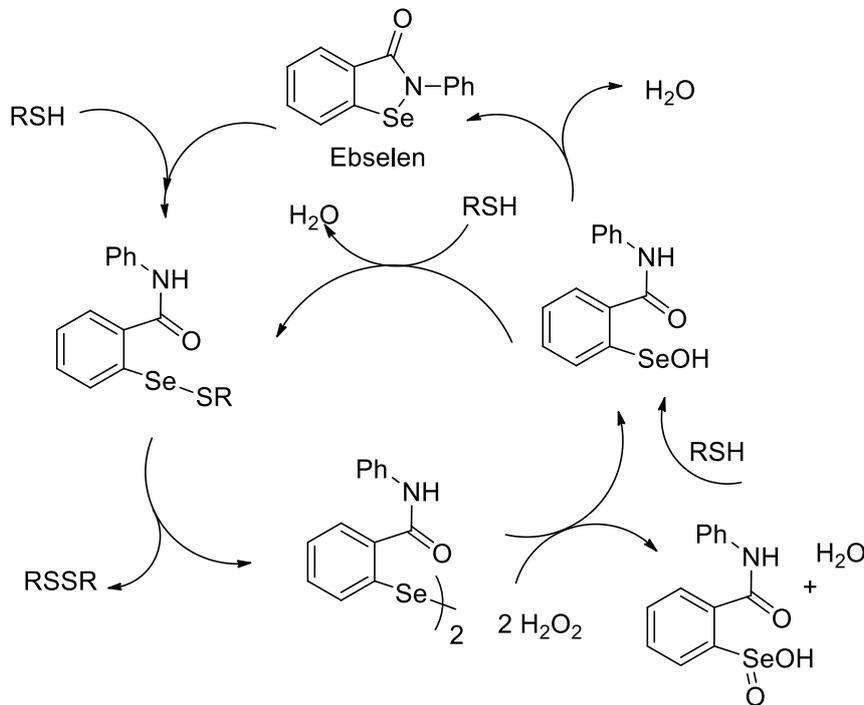


Figura 1.2: Mecanismo de la actividad mimética de GPx de Ebselen[8].

Uno de los principales problemas de las moléculas orgánicas que contienen selenio es su escasa solubilidad en medios acuosos. Por esta razón, la obtención de azúcares que contengan selenio se ha postulado como una vía interesante para obtener derivados selenados solubles en un ambiente fisiológico.

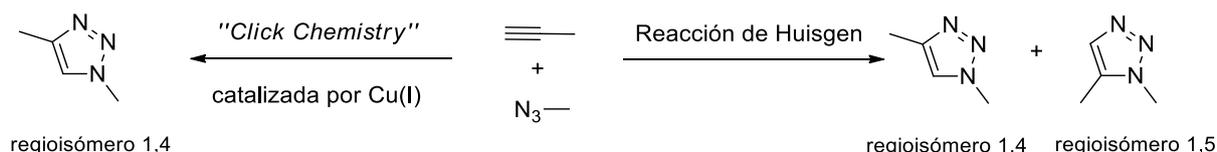
La introducción de selenio en azúcares se ha realizado desde diferentes puntos de vista, como intermedios de síntesis en reacciones de glicosilación[10], o en la obtención de selenoglicósidos con atractivas propiedades biológicas. Se han sintetizado diseleniuros de azúcares y evaluado su actividad frente a tripanosoma Africano, demostrándose que altera la homeostasis redox y el consumo de glucosa produciendo su muerte [11]. Otra estrategia ha consistido en formar 5-selenopiranosas [7] o 5-selenoxylofuranosidos [12] y evaluar su actividad antioxidante aprovechando su alta solubilidad en agua.

En los últimos años la obtención de "pseudoglicósidos", en particular los tioglicósidos, ha cobrado importancia, ya que al tener un enlace interglicosídico no hidrolizable por enzimas, tienen la posibilidad de actuar como inhibidores de estas enzimas[13]. Con la misma estrategia se puede plantear la posibilidad de sintetizar selenoglicósidos y sistemas multivalentes de azúcares utilizando "Click Chemistry", que además de no ser hidrolizables por enzimas puedan tener las propiedades descritas para los compuestos orgánicos que contienen selenio.

El concepto de metodología "Click Chemistry"[14] aparece en año 2001 de la mano del Premio Nobel en Química Karl Barry Sharpless, y se ha convertido en una de las estrategias sintéticas más ampliamente utilizada dentro de la química contemporánea. El concepto abarca toda una serie de reacciones modulares que permita unir dos moléculas, con altos rendimientos, reactivos y disolventes inocuos, conduciendo a productos únicos de forma estereoespecífica y con procesos sencillos de purificación.

Las Cicloadiciones 1,3-dipolares de azidas y alquinos terminales catalizadas por Cu(I), es la reacción más destacable dentro de este concepto, y en muchas ocasiones se utiliza el término "Click Chemistry" para referirse a esta reacción.

En el año 2002, los grupos de Meldal[15] y Sharpless[16] describieron simultáneamente que el empleo de una cantidad catalítica de Cu(I) reduce considerablemente los tiempos de reacción, y además conduce de forma regioespecífica a la obtención de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos con excelentes rendimientos en la reacción de Huisgen conocida desde los años 70 pero que conduce a mezcla de regioisómeros cuando se realiza sin catálisis (*Esquema 1.3*).



Esquema 1.3: Cicloadiciones 1,3-dipolares de alquinos y azidas, catalizada y sin catalizar.

La utilidad y versatilidad de la “Click Chemistry” se ha explotado en muy diversas aplicaciones y en diversos campos científicos incluyendo polímeros[17] y ciencias de materiales[18], superficies sólidas[19], bioconjugación[20], diseño de fármacos[21] y química médica[22].

Como fuente de Cu(I) se han utilizado diferentes estrategias: la más clásica consiste en la reducción *in situ* de sales de Cu(II): en medios acuosos se utiliza tradicionalmente $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ascorbato sódico[23] como agente reductor. Otra estrategia es el uso de complejos de Cu(I) por el aumento de la solubilidad en disolventes orgánicos, por ejemplo $(\text{EtO})_3\text{P} \cdot \text{CuI}$ [24].

Teniendo todo esto en cuenta, planteamos en el presente trabajo la posibilidad de obtener selenoazúcares con funciones adecuadas para dar “Click Chemistry” y evaluar así su utilidad en la síntesis de sistemas multivalentes de azúcares que contenga selenio por esta vía.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general:

En el presente trabajo se plantea el objetivo global de obtener sistemas multivalentes de azúcares que contengan selenio. Para ello, se pretende la síntesis de selenopropargilazúcares para construir glicoconjugados mediante "Click Chemistry".

2.2. Objetivos específico:

Los objetivos específicos para conseguir este objetivo global serán los siguientes:

1. Evaluar las diferentes estrategias para introducir selenio en el carbono anomérico que permita la posterior funcionalización para "Click Chemistry".
2. Obtención de selenopropargilazúcares de forma eficiente.
3. Comprobar la compatibilidad de los selenopropargilazúcares con la catálisis con Cu(I) de la "Click Chemistry" para la obtención de sistemas multivalentes de azúcares que contengan selenio.

3. METODOLOGÍA: MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

Los reactivos empleados fueron adquiridos en Sigma-Aldrich y Alfa Aesar.

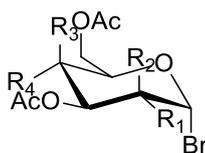
La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre hojas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck), empleando para el revelado una disolución de ácido sulfúrico al 10%. La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna, utilizando sílica gel (Merck, 0,040-0,063 mm, 230-400 mesh, ASTM).

Los espectros de RMN DE ¹H, ¹³C y ⁷⁷Se se realizaron a temperatura ambiente en un aparato BRUKER Nanobay Avance III HD (400 MHz). Los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se expresan en ppm, utilizando como referencia la señal residual del disolvente no deuterado ($\delta = 7.26$ ppm, $\delta = 77.0$ ppm respectivamente para CDCl₃). Los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ⁷⁷Se se expresan en ppm tomando como referencia externa difenildiseleniuro $\delta = 463$ ppm. Los valores de las constante de acoplamiento se dan en Hz. Las multiplicidades de cada señal vienen dadas por las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, dt = doble triplete, q = cuartete, p = pentete, m = multiplete.

La cromatografía y los espectros de masas de alta resolución han sido realizados en un espectrómetro Waters Synapt G2 con ionización por electrospray (ESI) y analizador de tiempo de vuelo (TOF).

3.2. MÉTODOS GENERALES:

3.2.1. Obtención de α 1-bromo-per-O-acetil-azúcares:



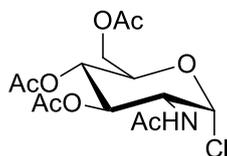
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Comp 1 (Glu)	OAc	H	H	OAc
Comp 2 (Mano)	H	OAc	H	OAc
Comp 3 (Gal)	OAc	H	OAc	H

PROCEDIMIENTO:

Se disuelve el correspondiente azúcar per-O-acetilado (1g, 2,56 mmol) en 15 mL de CH₂Cl₂, se añade 10 mL de disolución de HBr en AcOH al 33% y se deja reaccionar durante 24 horas. Posteriormente, la mezcla se vierte sobre 100 mL de disolución saturada de NaHCO₃, se agita vigorosamente y se añade

NaHCO₃ sólido hasta la completa neutralización. Se extrae en CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) y se lava con H₂O (3 x 30 mL). Finalmente, se seca con NaSO₄ anhidro, se filtra y se evapora, obteniendo el producto como un sirupo.

3.2.2. Obtención de α 1-cloro-per-O-acetil-N-acetil-D-glucosamina (Compuesto 4):



4

La N-acetil-D-glucosamina (10 g, 45 mmol) y cloruro de acetilo (30 ml) se hacen reaccionar a temperatura ambiente (utilizando un montaje de reflujo debido a la exotermia de la reacción) durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se adiciona CH₂Cl₂ (80 ml) a la reacción con agitación vigorosa, la mezcla se vierte en un vaso que contiene hielo (80 g) en 20 ml de agua y se transfiere a un embudo de decantación. Se extrae la fase orgánica, se lava con NaHCO₃ saturado (80 ml) y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Se concentra hasta aproximadamente 15 ml y se añade éter etílico (100 ml) rápidamente con agitación, y se deja durante 12 horas a temperatura ambiente. El producto cristaliza y se recupera mediante filtración a vacío.

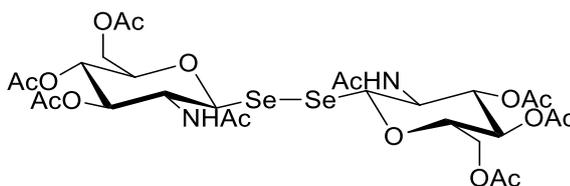
3.2.3. Obtención de diseleniuro sódico (Compuesto 5):



5

Bajo atmósfera inerte de argón, se disuelve selenio (395 mg, 5 mmol) en 10 mL de H₂O, y se añade NaBH₄ (378 mg, 10 mmol). Se deja reaccionar durante 20 minutos y se añade de nuevo selenio (395 mg, 5 mmol). Se deja reaccionar durante 10 minutos más, la formación de la sal conlleva la aparición de un color rojo intenso característico.

3.2.4. Síntesis del compuesto 6:



6

PROCEDIMIENTO 1:

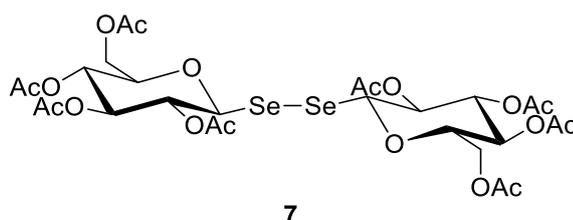
En primer lugar, se lleva a cabo la cloración de per-O-acetil-N-acetil-D-glucosamina (1 g, 2,57 mmol) mediante el procedimiento descrito **(3.2.2)**. Una vez procesada, se disuelve en acetona y se adiciona selenourea (316 mg, 2,57 mmol). Se calienta a reflujo durante 1 hora, y se sigue la reacción mediante TLC.

Una vez transcurrido el tiempo, se añade Et₃N (175 µL, 12,85 mmol) y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se evapora el disolvente, se extrae el producto en CH₂Cl₂ y se lava con H₂O, y finalmente se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt). El producto se obtiene como un sirupo y mezcla de isómeros α y β (752 mg, 71%).

PROCEDIMIENTO 2:

En primer lugar, se lleva a cabo la cloración de per-O-acetil-N-acetil-D-glucosamina (3,89 g, 10 mmol) mediante el procedimiento descrito **(3.2.2)**, y una vez procesada se disuelve en THF. Paralelamente, se prepara la sal de diseleniuro sódico partiendo de selenio (790 mg, 10 mmol) y NaBH₄ (380 mg, 10 mmol) mediante el procedimiento descrito **(3.2.3)**, y se adiciona sobre la disolución anterior. Se deja reaccionar durante 24 horas, se extrae en CH₂Cl₂, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:MeOH 20:1). El producto se obtiene como un sirupo y en configuración β exclusivamente pero mezcla de diseleniuro y selenoéter (3,20 g, 78%). **EM-AR** (ESI+) (diseleniuro): calculada para C₂₈H₄₁N₂O₁₆Se₂ [M+H]⁺ 821.0786 encontrada 821.0793. **EM-AR** (ESI+) (selenoéter): calculada para C₂₈H₄₁N₂O₁₆Se [M+H]⁺ 741.1621 encontrada 741.1628.

3.2.5. Síntesis del compuesto 7:



PROCEDIMIENTO 1:

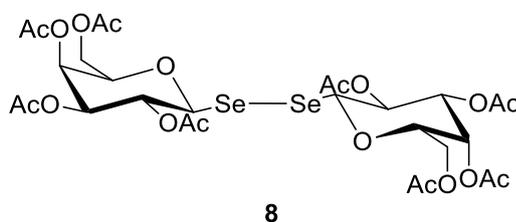
En primer lugar, se lleva a cabo la bromación de per-O-acetil-D-glucosa (540 mg, 1,38 mmol) mediante el procedimiento descrito **(3.2.1)**. Una vez procesada, se disuelve en acetona y se adiciona selenourea (170 mg, 1,38 mmol) y Et₃N (850 µL, 6,23 mmol). Se calienta a reflujo durante 1 hora, y se sigue la reacción mediante TLC.

Una vez transcurrido el tiempo, se evapora el disolvente, se extrae el producto en CH₂Cl₂ y se lava con H₂O, y finalmente se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hexano 1:1). El producto se obtiene como un sirupo y mezcla de isómeros α y β (302 mg, 53%).

PROCEDIMIENTO 2:

En primer lugar, se lleva a cabo la bromación de per-O-acetil-D-glucosa (2 g, 5,13 mmol) mediante el procedimiento descrito (3.2.1), y una vez procesada se disuelve en THF. Paralelamente, se prepara la sal de diseleniuro sódico partiendo de selenio (405 mg, 5,13 mmol) y NaBH₄ (194 mg, 5,13 mmol) mediante el procedimiento descrito (3.2.3), y se adiciona sobre la disolución anterior. Se deja reaccionar durante 24 horas, se extrae en CH₂Cl₂, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hexano1:1). El producto se obtiene como un sirupo y en configuración β exclusivamente pero mezcla de diseleniuro y selenoéter (1,34 g, 67%). **EM-AR** (ESI+) (diseleniuro): calculada para C₂₈H₄₂NO₁₈Se₂ [M+NH₄]⁺ 840.0732 encontrada 840.0744. **EM-AR** (ESI+) (selenoéter): calculada para C₂₈H₄₂NO₁₈Se [M+NH₄]⁺ 760.1567 encontrada 760.1576.

3.2.6. Síntesis del compuesto 8:



PROCEDIMIENTO 1:

En primer lugar, se lleva a cabo la bromación de per-O-acetil-D-galactosa (500 mg, 1,28 mmol) mediante el procedimiento descrito (3.2.1). Una vez procesada, se disuelve en acetona y se adiciona selenourea (158 mg, 1,28 mmol) y Et₃N (770 μL, 5,64 mmol). Se calienta a reflujo durante 1 hora, y se sigue la reacción mediante TLC.

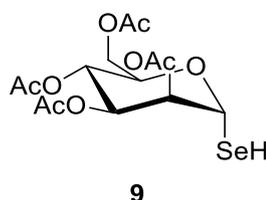
Una vez transcurrido el tiempo, se evapora el disolvente, se extrae el producto en CH₂Cl₂ y se lava con H₂O, y finalmente se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hexano 1:1). El producto se obtiene como un sirupo y mezcla de isómeros α y β (320 mg, 61%).

PROCEDIMIENTO 2:

En primer lugar, se lleva a cabo la bromación de per-O-acetil-D-galactosa (1 g, 2,56 mmol) mediante el procedimiento descrito (3.2.1), y una vez procesada se disuelve en THF. Paralelamente, se prepara la sal de diseleniuro sódico partiendo de selenio (203 mg, 2,56 mmol) y NaBH₄ (97 mg, 2,56 mmol) mediante el procedimiento descrito (3.2.3), y se adiciona sobre la disolución anterior. Se deja reaccionar durante 24 horas, se extrae en CH₂Cl₂, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hexano 1:1). El producto se obtiene como un sirupo y en configuración β exclusivamente y en configuración β exclusivamente, pero mezcla de diseleniuro y selenoéter (460 mg, 46%). **EM-AR** (ESI+) (diseleniuro): calculada para C₂₈H₄₂NO₁₈Se₂ [M+NH₄]⁺ 840.0732 encontrada

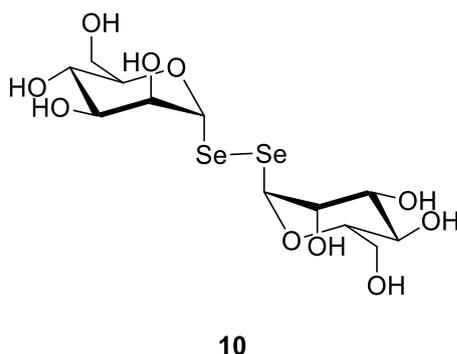
840.0754. **EM-AR** (ESI+) (selenoéter): calculada para $C_{28}H_{42}NO_{18}Se$ $[M+NH_4]^+$ 760.1567 encontrada 760.1564.

3.2.7. Síntesis del compuesto 9:



En primer lugar, se lleva a cabo la bromación de per-O-acetilmanosa (1,60g, 4,10 mmol) mediante el procedimiento descrito (3.2.1). Una vez procesada, se disuelve en THF. Paralelamente, se prepara la sal de diseleniuro sódico partiendo de selenio (324 mg, 4,10 mmol) y $NaBH_4$ (155 mg, 4,10 mmol) mediante el procedimiento descrito (3.2.3), y se adiciona sobre la disolución anterior. Se deja reaccionar durante 24 horas, se extrae en CH_2Cl_2 , se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hexano 2:1). El producto se obtiene como un sólido (1,09 g, 64%). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 5.35 – 5.27 (m, 2H), 5.24 (dd, $J = 4.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 3H), 3.94 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.83, 170.20, 170.02, 169.80, 92.20, 77.35, 77.03, 76.72, 70.02, 68.75, 68.50, 66.18, 62.58, 60.45, 20.92, 20.78, 20.72, 20.70.

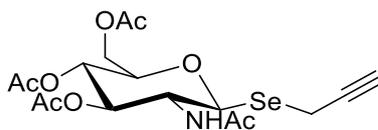
3.2.8. Síntesis del compuesto 10:



A una disolución del compuesto **9** (870 mg, 2,11 mmol) en MeOH, se adiciona Et_3N (1000 μL , 7,33 mmol) y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se evapora la Et_3N en exceso, se añaden 200 μL de una disolución de metóxido sódico 1M en MeOH y se deja reaccionar durante 24 horas.

Una vez transcurrido el tiempo, se neutraliza con amberlita, se filtra y se purifica mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH 2:1). El producto se obtiene como un sirupo (360 mg, 42%). **EM-AR** (ESI+): calculada para $C_{12}H_{23}O_{10}Se_2$ $[M+H]^+$ 486.9662 encontrada 486.9640.

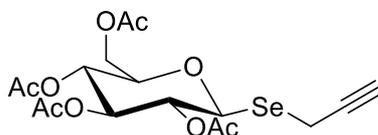
3.2.9. Síntesis del compuesto 11:



11

Bajo atmósfera inerte de argón, se disuelve el compuesto **6** (183,5 mg, 0,22 mmol) en metanol y se añade NaBH₄ (12,7 mg, 0,34 mmol) y, seguidamente, bromuro de propargilo (146 μL, 1,34 mmol). Se deja reaccionar durante 15 minutos, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt). El producto se obtiene como un sólido blanco (70 mg, 35%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 2H), 5.07 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.34 – 4.06 (m, 3H), 3.70 (ddd, *J* = 9.2, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.24, 170.71, 170.37, 169.29, 80.39, 78.72, 77.38, 77.11, 77.07, 76.75, 73.72, 71.56, 68.38, 62.19, 53.68, 23.20, 20.76, 20.70, 20.61, 7.14. **⁷⁷Se NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 382.66. **EM-AR** (ESI+): calculada para C₁₇H₂₄NO₈Se [M+H]⁺ 450.0667 encontrada 450.0660.

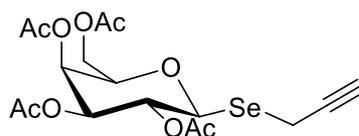
3.2.10. Síntesis del compuesto 12:



12

Bajo atmósfera inerte de argón, se disuelve el compuesto **7** (300 mg, 0,37 mmol) en metanol y se añade NaBH₄ (21 mg, 0,55 mmol) y, seguidamente, bromuro de propargilo (236 μL, 2,19 mmol). Se deja reaccionar durante 15 minutos y se adiciona una gota de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hexano 1:1). El producto se obtiene como un sólido blanco (295 mg, 90%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H3), 5.04 (dd, *J* = 10.1, 7.4 Hz, 1H, H2), 5.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H4), 4.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H, H6), 4.06 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1H, H6'), 3.65 (ddd, *J* = 10.1, 4.9, 2.3 Hz, 1H, H5), 3.39 (dd, *J* = 15.3, 2.7 Hz, 1H, CH₂Se), 3.20 (dd, *J* = 15.3, 2.7 Hz, 1H, CH₂Se), 2.23 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, C≡CH), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.92 (s, 3H) (4 CH₃CO). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.48, 170.02, 169.45, 169.30 (4 CH₃C=O), 79.79 (C≡CH), 77.11 (C1), 76.97 (C5), 73.59 (C3), 71.98 (C≡CH), 70.58 (C2), 68.20 (C4), 61.92 (C6), 20.67, 20.64, 20.54, 20.51 (4 CH₃CO), 7.24 (CH₂Se). **EM-AR** (ESI+): calculada para C₁₇H₂₆NO₉Se [M+NH₄]⁺ 468.0772 encontrada 468.0771.

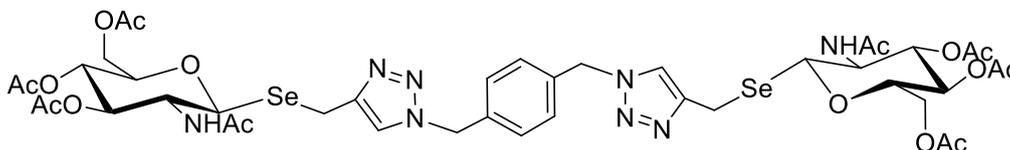
3.2.11. Síntesis del compuesto 13:



13

Bajo atmósfera inerte de argón, se disuelve el compuesto **8** (380 mg, 0,46 mmol) en metanol y se añade NaBH_4 (26 mg, 0,69 mmol) y, seguidamente, bromuro de propargilo (300 μL , 2,78 mmol). Se deja reaccionar durante 15 minutos y se adiciona una gota de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hexano 1:1). El producto se obtiene como un sólido blanco (206 mg, 50%). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.40 (dd, $J = 3.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.26 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 15.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 15.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.26, 170.10, 169.87, 169.70, 79.85, 77.68, 77.48, 77.16, 76.84, 75.60, 71.83, 71.50, 67.94, 67.87, 67.28, 61.35, 20.73, 20.60, 20.51, 7.20. **EM-AR** (ESI+): calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_9\text{Se}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 468.0772 encontrada 468.0762.

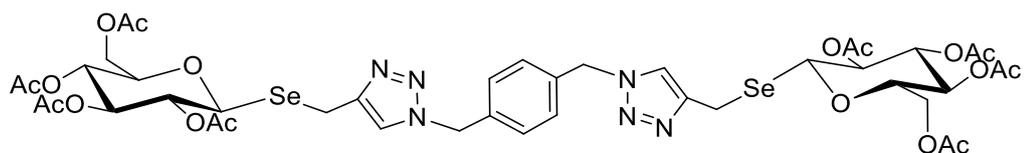
3.2.12. Síntesis del compuesto 14:



14

A una disolución del compuesto **11** (60 mg, 0,13 mmol) en tolueno, se añade para-bis(azidometil)benceno X (11,5 mg, 0,06 mmol) y $\text{CuI}(\text{EtO})_3\text{P}$ (5 mg, 0,006 mmol). Se calienta a reflujo durante 1 hora y se sigue la reacción mediante TLC. Una vez transcurrido el tiempo, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:MeOH, 10:1). El producto se obtiene como un sólido blanco (32 mg, 50%). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.03 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.96 – 4.79 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.08 – 3.84 (m, 5H), 3.76 (dd, $J = 10.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 10H), 1.74 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, DMSO) δ 170.50, 170.09, 169.73, 136.48, 128.79, 123.40, 78.45, 76.22, 73.90, 69.05, 62.39, 53.22, 52.87, 23.03, 20.90, 20.82, 15.24. **EM-AR** (ESI+): calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_{16}\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+$ 1087.2066 encontrada 1087.2115.

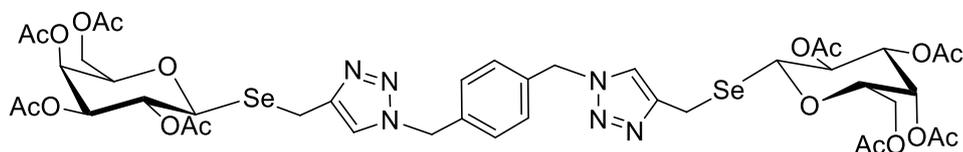
3.2.13. Síntesis del compuesto 15:



15

A una disolución del compuesto **12** (228 mg, 0,51 mmol) en tolueno, se añade para-bis(azidometil)benceno X (43,4 mg, 0,23 mmol) y $\text{CuI}(\text{EtO})_3\text{P}$ (8,2 mg, 0,023 mmol). Se calienta a reflujo durante 1 hora y se sigue la reacción mediante TLC. Una vez transcurrido el tiempo, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 25:1). El producto se obtiene como un sólido blanco (250 mg, 99%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 5.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 5.01 (td, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.59 (ddd, $J = 10.0, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.48, 170.00, 169.42, 169.35, 146.02, 135.39, 128.59, 122.05, 77.48, 77.16, 76.84, 76.78, 73.58, 70.57, 68.15, 61.84, 53.50, 20.70, 20.64, 20.55, 15.58. $^{77}\text{Se NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 364.67. **EM-AR** (ESI+): calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_{18}\text{Se}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$ 1089.1746 encontrada 1089.1776.

3.2.14. Síntesis del compuesto 16:



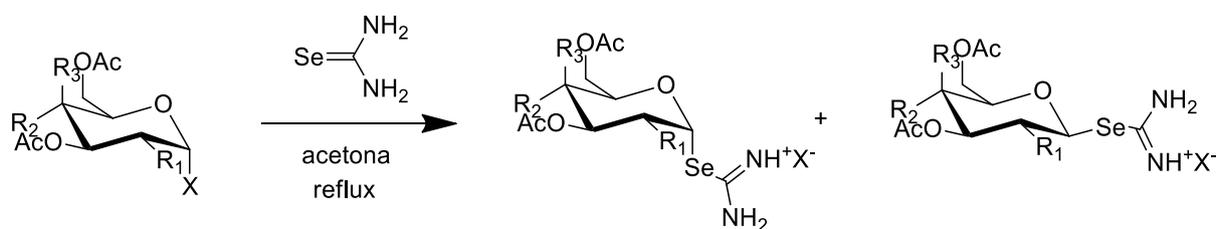
16

A una disolución del compuesto **13** (185 mg, 0,412 mmol) en tolueno, se añade para-bis(azidometil)benceno X (35 mg, 0,19mmol) y $\text{CuI}(\text{EtO})_3\text{P}$ (6,7 mg, 0,019 mmol). Se calienta a reflujo durante 1 hora y se sigue la reacción mediante TLC. Una vez transcurrido el tiempo, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 25:1). El producto se obtiene como un sólido blanco (182 mg, 90%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 5.50 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 3.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 9.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 6.6, 5.5$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.79 (td, $J = 6.6, 1.1$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.25, 170.09, 169.90, 169.64, 145.88, 135.46, 128.59, 122.03, 77.99, 77.48, 77.16, 76.84, 75.41, 71.48, 67.82, 67.24, 61.19, 53.51, 53.47, 20.74, 20.72, 20.64, 20.59, 20.53, 15.54. $^{77}\text{Se NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 365.39. **EM-AR** (ESI+): calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_{18}\text{Se}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$ 1089.1746 encontrada 1089.1776.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El estudio sobre la ruta sintética más óptima para la obtención de sacáridos con selenio en la posición anomérica se comenzó utilizando como nucleófilo selenourea frente a los correspondientes 1-haloazúcares. Esta ruta está basada en la formación de la sal de isoselenonio, de modo que su posterior descomposición, por ejemplo con trietilamina, permita de nuevo al selenio reaccionar con un electrófilo. A pesar de que esta metodología está descrita en bibliografía [25], en este estudio los resultados no fueron reproducibles en dos aspectos fundamentales:

En primer lugar, los distintos monosacáridos utilizados en este caso fueron: α -1-bromo-per-O-acetil-D-glucosa, α -1-bromo-per-O-acetil-D-galactosa y α -1-cloro-per-O-acetil-N-acetil-D-glucosamina, y al hacerlos reaccionar con selenourea en las condiciones descritas[25], la sal obtenida no se trata de un único anómero β , sino que se obtiene mezcla de anómeros α y β , observable por RMN pero imposible de separar por cromatografía en columna. Buscando una explicación en bibliografía, está descrita la posibilidad de que esta reacción siga un mecanismo S_N1 cuando los grupos protectores son benzoatos (muy voluminosos), por lo que sería posible que el mecanismo que sigue esta reacción sea parcialmente S_N1 , lo cual justifica la obtención de una mezcla en lugar de un único compuesto. La mezcla de anómeros α y β es un problema usual en la química de carbohidratos por la dificultad de separar estos isómeros. Como se puede observar en la Figura 4.1, la proporción en que se encuentra el anómero α (que tiene una constante de acoplamiento más pequeña) no es nada despreciable con respecto al β que es el mayoritario, lo que dificulta la obtención de productos puros en etapas posteriores.



Esquema 4.1: formación de la sal de isoselenonio.

Tabla 4.1: sustituyentes correspondientes al Esquema 4.1.

	R_1	R_2	R_3	X
NAG	NHAc	OAc	H	Cl
Glu	OAc	OAc	H	Br
Gal	OAc	H	OAc	Br

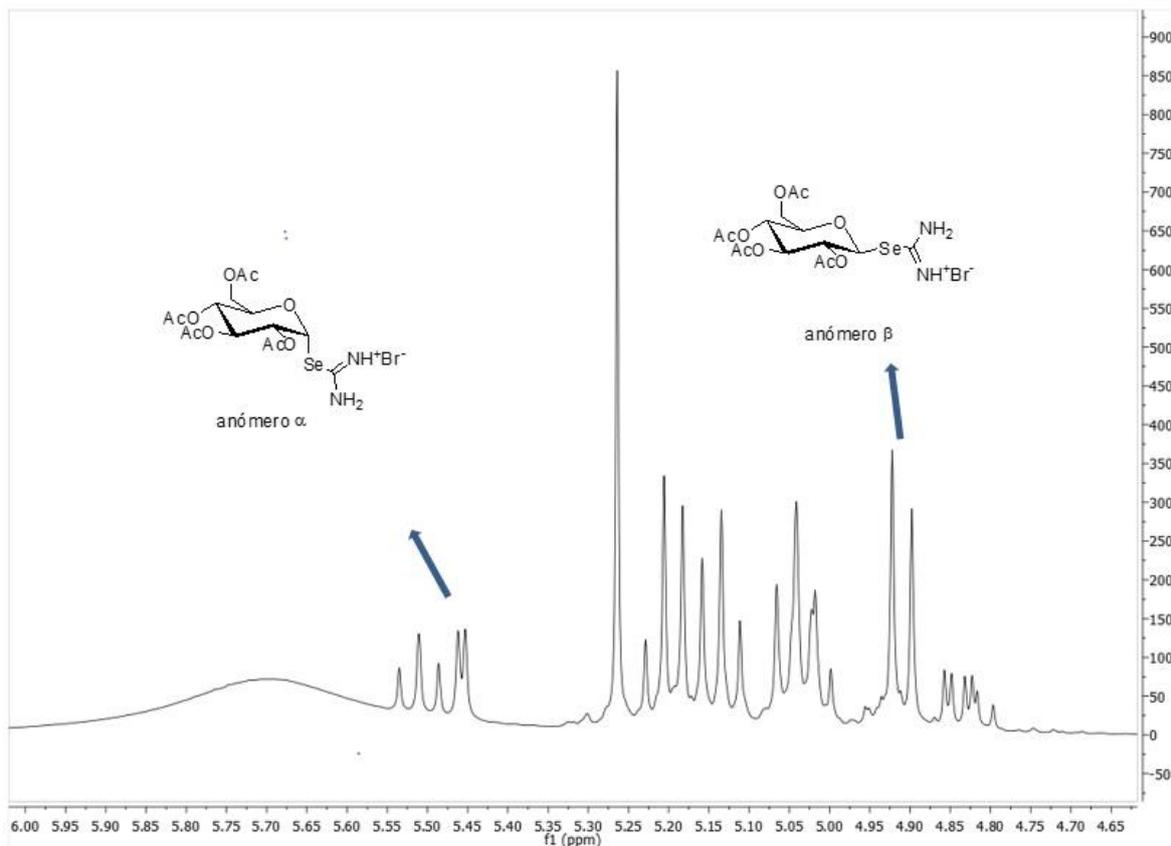


Figura 4.1: ^1H RMN mezcla de α y β de la sal de isoselenonio con D-glucosa.

Cabe destacar el caso concreto de la síntesis con α -1-cloro-per-O-acetil-N-acetil-D-glucosamina donde, una vez finalizada la reacción, se comprueba mediante RMN que el producto se obtiene en forma de mezcla de ambos anómeros. Sin embargo, uno de los isómeros formados cristaliza, lo que permite aislarlo y purificarlo para poder ser identificado mediante RMN (ver Figura 4.2), comprobando que se trata de un único isómero, en concreto el anómero β . Esto permite estudiar la posibilidad de obtener un glicósido puro, algo que no sería posible con el resto de azúcares mediante esta vía.

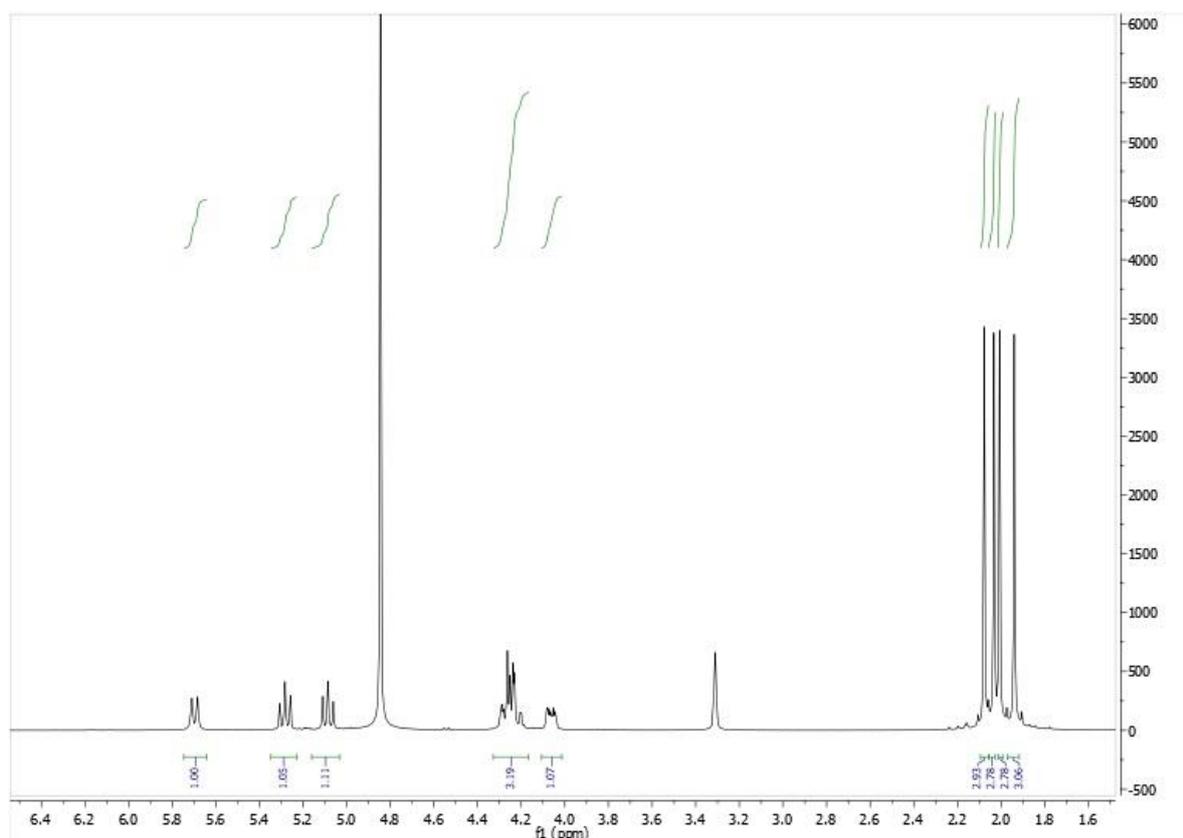
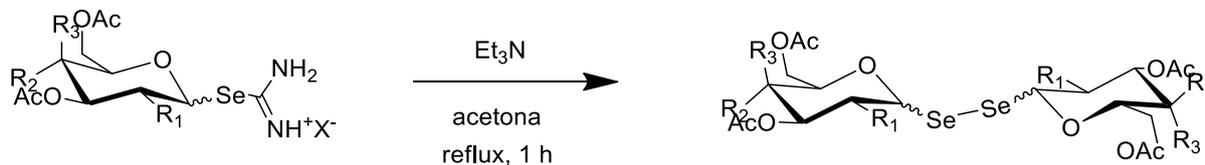


Figura 4.2: ^1H RMN del anómero β de la sal de isoselenio de *N*-acetil-*D*-glucosamina.

El otro aspecto no reproducible que encontramos surgió en la descomposición de la sal de isoselenio obtenida de cada azúcar mediante tratamiento con Et_3N y la reacción *in situ* con electrófilos que también estaba descrita[25]. Sin embargo, en este caso, cuando se probó con bromuro de propargilo se obtuvo exclusivamente la oxidación a los diseleniuros correspondientes sin reacción con el electrófilo, de forma que se optó por realizar la oxidación mediante la adición de Et_3N para obtener el diseleniuro. Sin embargo, debido a la mezcla de isómeros presentes en la sal de isoselenio, el diseleniuro se obtiene en forma de nuevas mezclas de isómeros muy complejos de separar, lo que dificulta su posterior caracterización y por tanto la optimización de esta vía.



Esquema 4.2: formación de diseleniuro a partir de la sal de isoselenio.

Tabla 4.2: sustituyentes correspondientes al Esquema 4.2.

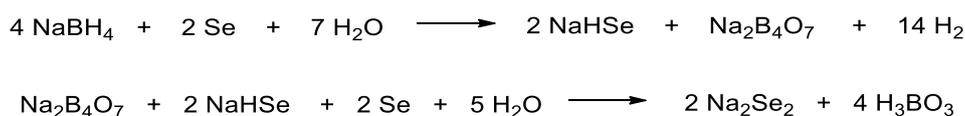
	R ₁	R ₂	R ₃	X
Comp 14 (NAG)	NHAc	OAc	H	Cl
Comp 15 (Glu)	OAc	OAc	H	Br
Comp 16 (Gal)	OAc	H	OAc	Br

Por esta razón, se plantean varias rutas alternativas para la formación del producto deseado:

Otro posible nucleófilo para introducir selenio en el carbono anomérico es el selenocianato potásico (KSeCN). A pesar de que las rutas descritas en bibliografía[26] con este reactivo no tratan en ningún caso con haloazúcares sino con haloalcanos, se llevó a cabo la síntesis para estudiar la posibilidad de introducir selenio en azúcares de formas regioselectiva. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron bastante complejos, con cambios en la configuración del azúcar en los carbonos 2, lo cual implicaría reacciones secundarias de manera que esta vía quedó descartada para este trabajo.

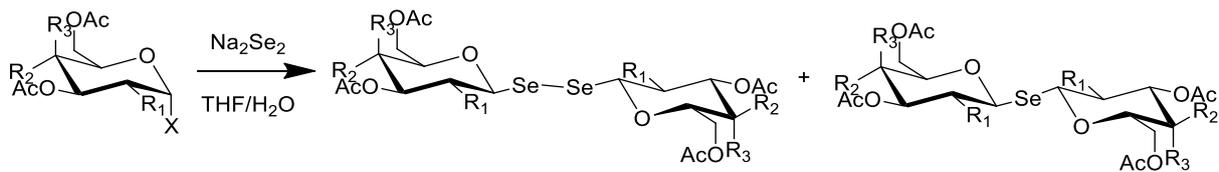
Llegado a este punto, se plantea una nueva ruta: en esta ocasión, se basa en el empleo de la sal de Na₂Se₂ para formar diseleniuros de forma directa. Aunque el tratamiento de Li₂Se₂ en azúcares es conocido[27], solo se ha descrito en el carbono 6 del azúcar y nunca en el carbono anomérico, el cual es de tipo hemiacetalico y presenta una reactividad singular.

En primer lugar, se lleva a cabo la formación de la sal de Na₂Se₂ a partir de Se⁰ y NaBH₄ siguiendo el procedimiento descrito[28]. Esta preparación se realiza in situ antes de cada reacción, y consiste en la reacción en H₂O de 1 equivalente de NaBH₄ con 0.5 equivalentes de selenio elemental, y pasados unos minutos, una segunda adición de otros 0.5 equivalentes de selenio. Esto se resume en el *Esquema 4.3*:



Esquema 4.3: formación de diseleniuro sódico.

Una vez formada la solución en agua de diseleniuro sódico, se hace reaccionar con el haloazúcar correspondiente disuelto en THF. El seguimiento mediante cromatografía en placa fina indica la desaparición de los haloazúcares y la obtención, aparentemente, de un solo producto. Sin embargo, tras procesarlo e identificarlo mediante RMN, se observa que realmente existe mezcla de dos compuestos. En una primera suposición, se planteó que ésta podría ser la mezcla de anómeros al igual que ocurre mediante vía selenourea. No obstante, las constantes de acoplamiento de los que parecían los carbonos anoméricos corresponderían a dos carbonos anoméricos β (ver *Figura 4.4*), lo cual descartaba esta posibilidad. Mediante cromatografía HPLC y espectrometría de masas, se comprueba que la mezcla corresponde a los siguientes productos:



Esquema 4.4: formación de diseleniuro a partir de Na_2Se_2 .

Tabla 4.3: sustituyentes correspondientes al Esquema 4.4.

	R_1	R_2	R_3	X
Comp 6 (NAG)	NHAc	OAc	H	Cl
Comp 7 (Glu)	OAc	OAc	H	Br
Comp 8 (Gal)	OAc	H	OAc	Br

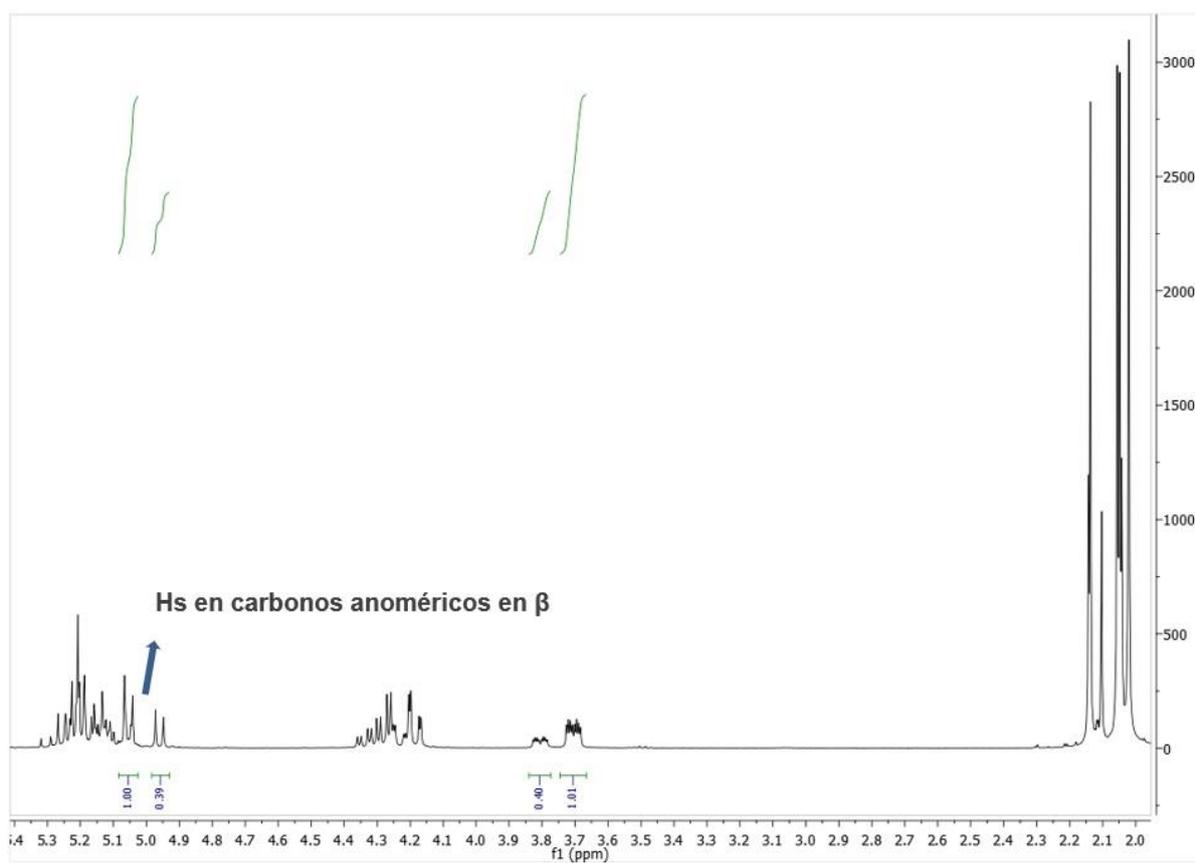


Figura 4.4: ^1H RMN del compuesto **7** vía Na_2Se_2 .

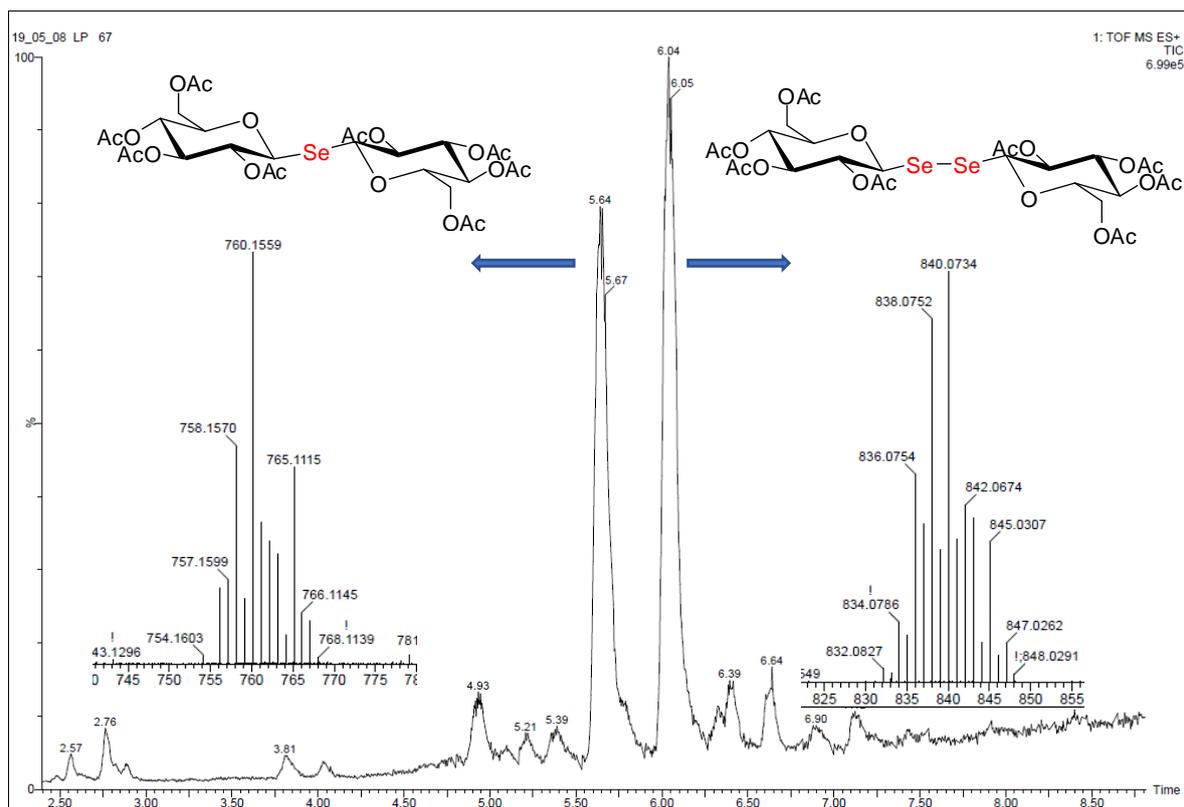
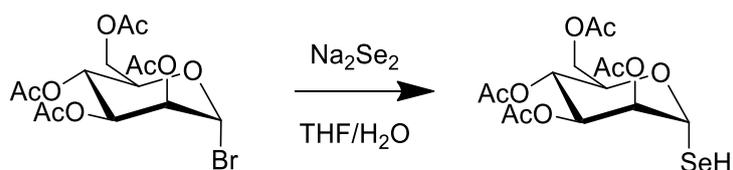


Figura 4.5: EM-AR del compuesto **7** vía Na_2Se_2 .

En espectrometría de masas (ver *Figura 4.5*) se observa que se obtienen dos compuestos diferentes, uno de ellos el producto de interés: el diseleniuro en configuración β , y otro segundo producto, el disacárido con selenio en el enlace glicosídico, análogo a la trehalosa pero en configuración β .

Hasta ahora, se ha visto que en esta síntesis todos los azúcares utilizados siguen una misma tendencia en cuanto a los productos formados. Sin embargo, se probó con α -1-bromo-per-O-acetil-manosa, y se observó que tiene un comportamiento muy distinto al ser tratado con Na_2Se_2 ya que no se forma el diseleniuro y el producto que se obtiene es el selenol en configuración α . En la *Figura 4.6* se muestra el espectro de ^1H RMN correspondiente a este producto: en él, aparece una señal de un protón más de los que corresponden al azúcar, a 3.94 ppm y con una constante de acoplamiento de 4.3 Hz, lo cual hace pensar que pertenece al protón del selenol. Para confirmar esto, vemos además que el protón sobre el carbono anomérico (que en la manosa habitualmente aparece como un singlete ancho debido a una constante pequeña de en torno a 1.9 Hz), en este compuesto aparece a 5.24 ppm como un doble doblete con constantes de acoplamientos de 4.3 y 1.9 Hz, lo que confirma la presencia del selenol. Además, el tratamiento con Et_3N hace desaparecer esta señal lo que indica que se oxida a diseleniuro.



Esquema 4.6: formación del compuesto 9.

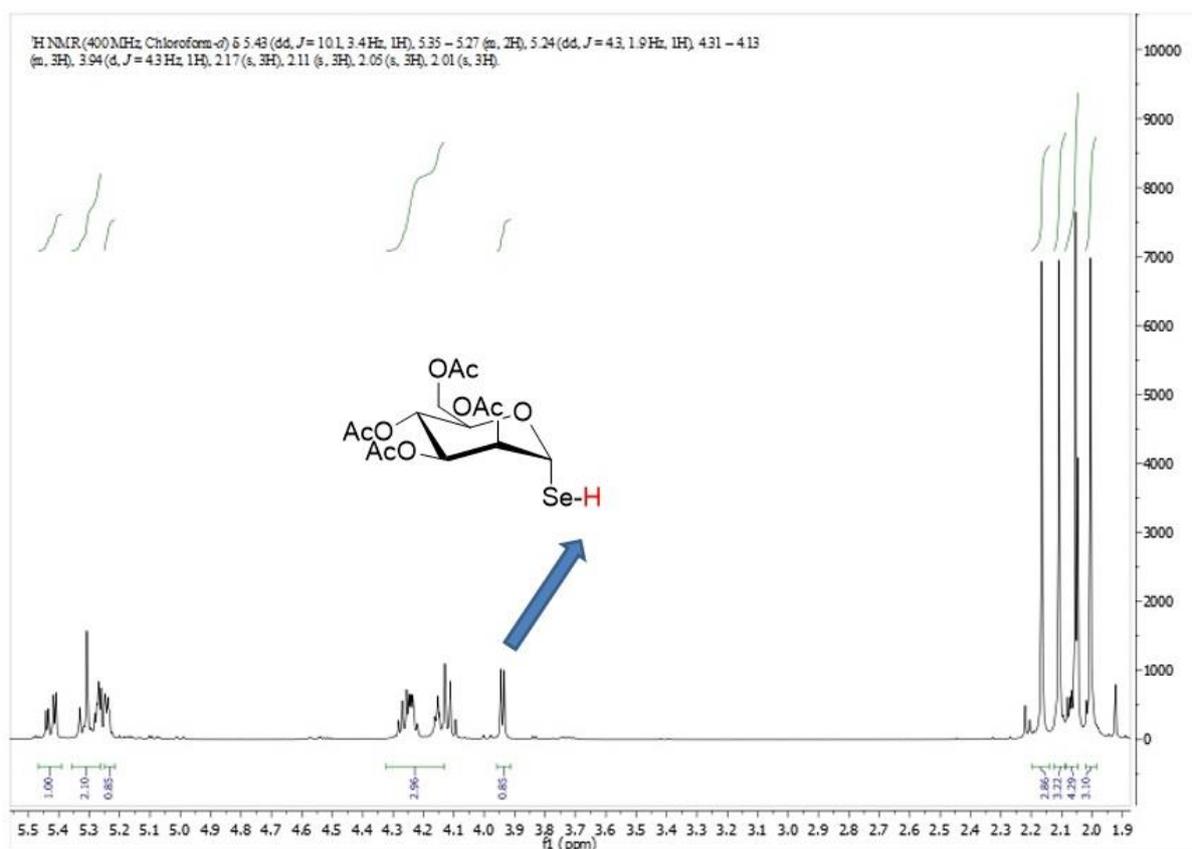


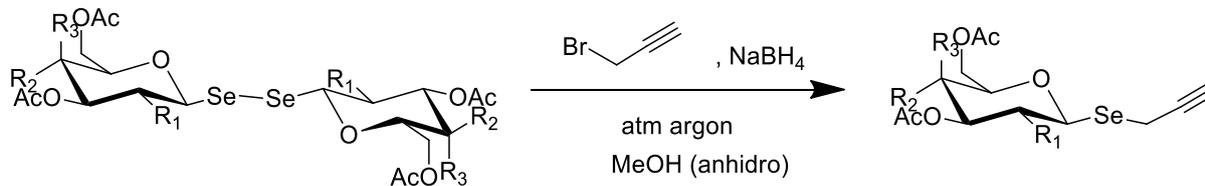
Figura 4.6: ^1H RMN del compuesto 9.

La singularidad que presenta este azúcar con respecto a los demás se ve reflejado no solo en este resultado sino en lo sucedido posteriormente: una vez formado el selenol, se intentó hacer reaccionar con bromuro de propargilo para formar el selenopropargilazúcar, pero éste no reaccionó y quedó inalterado.

A pesar de este caso particular, los resultados obtenidos con el resto de azúcares, y sobre todo, la obtención de un único anómero en el diseleniuro, permiten continuar con el siguiente objetivo planteado en este estudio: la obtención de selenopropargilazúcares.

Para ello, se utilizó como producto de partida la mezcla obtenida anteriormente (ver *Esquema 4.4*). Esta síntesis consiste en la reducción del diseleniuro correspondiente con NaBH_4 en presencia del electrófilo (bromuro de propargilo), usando MeOH como disolvente en lugar de PEG, como estaba recogido en bibliografía [29]. A pesar de ser una mezcla de diseleniuro y selenoéter, la única especie reducible es

el diseleniuro y por tanto el que permite la formación del selenopropargilazúcar. Tras esta reacción sí es posible separar ambos compuestos, para poder llevar a cabo su respectiva caracterización.



Esquema 4.7: formación de selenopropargilazúcares.

Tabla 4.4: sustituyentes correspondientes al Esquema 4.7.

	R ₁	R ₂	R ₃	X
Comp 11 (NAG)	NHAc	OAc	H	Cl
Comp 12 (Glu)	OAc	OAc	H	Br
Comp 13 (Gal)	OAc	H	OAc	Br

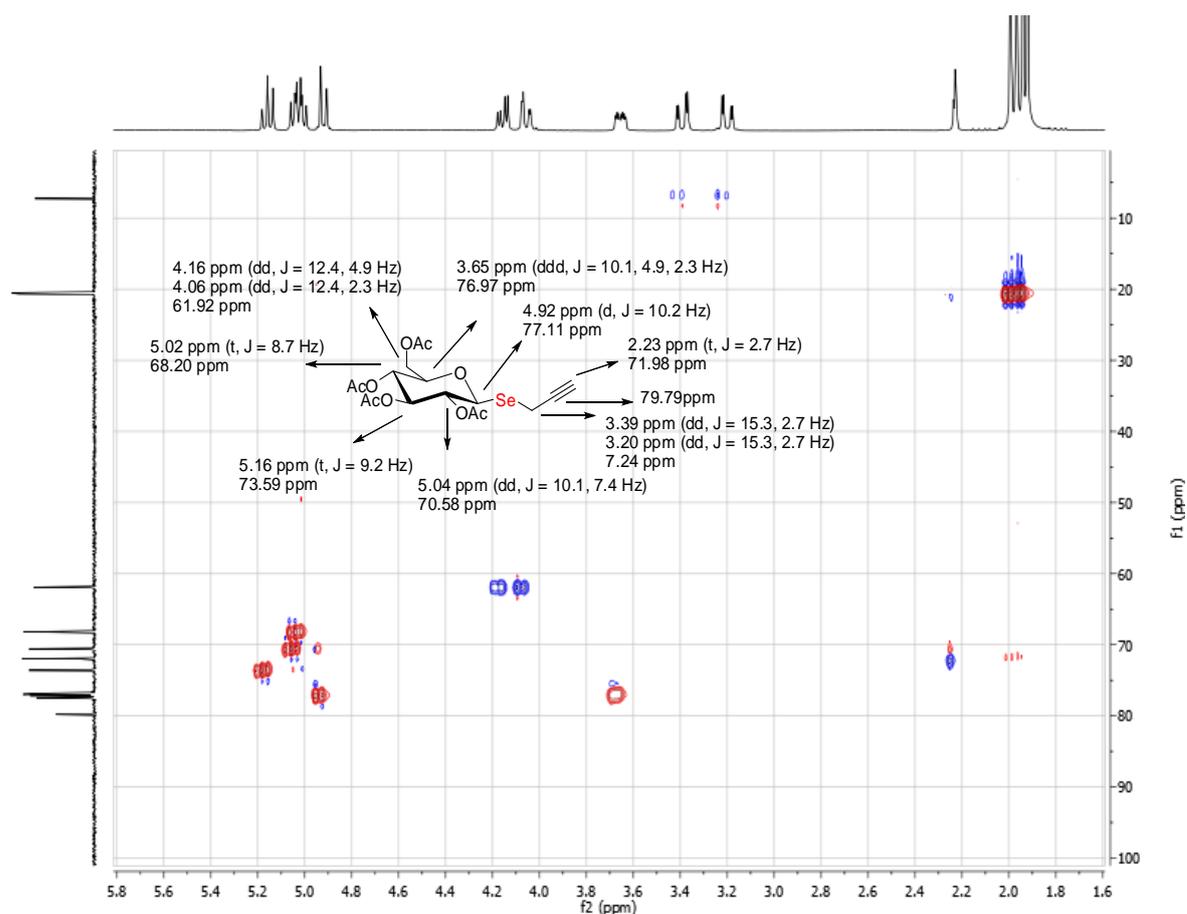
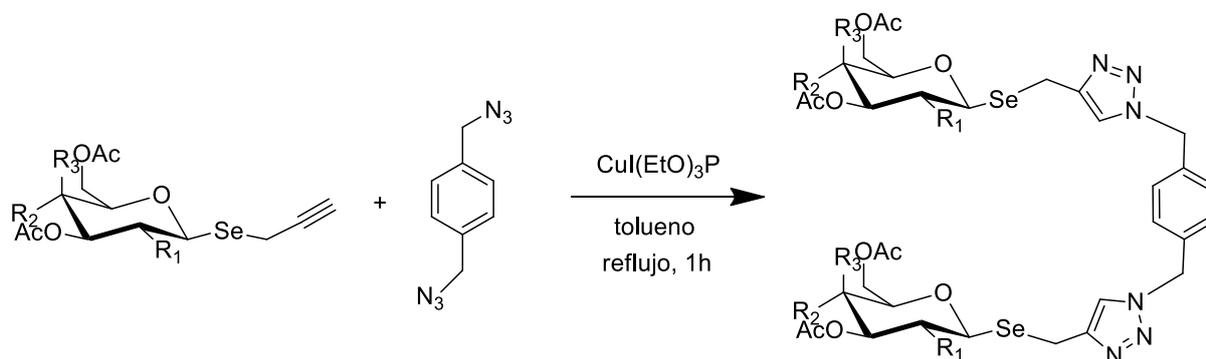


Figura 4.7: Espectro y asignación ¹H-¹³C HSQC del compuesto 12

Además de emplear los azúcares reflejados en la *Tabla 4.4*, hay que considerar de nuevo el caso particular de la manosa, con la cuál también se intentó obtener este derivado. Para ello, al ver que el selenol quedaba inalterado al tratarlo de forma directa con bromuro de propargilo, se intentó llevar a cabo mediante la oxidación de éste con Et₃N para formar el diseleniuro y posteriormente someterlo a las mismas condiciones que el resto de azúcares, pero el resultado fue de nuevo desfavorable ya que no se formó el selenopropargilazúcar sino que se obtuvo otra vez el diseleniuro. Planteando otras alternativas para formar el producto deseado, se llevó a cabo la desacetilación del diseleniuro con el objetivo de tratarlo con bromuro de propargilo en las mismas condiciones que el resto de azúcares, pero no hubo tiempo de realizarlo.

Una vez obtenido los selenopropargilazúcares mediante la metodología descrita anteriormente, se aborda el último objetivo, que trata sobre la evaluación de la compatibilidad de estos productos que contienen selenio con la reacción más destacable dentro del concepto de “Click Chemistry”, que es la cicloadición 1,3 dipolar entre un alquino y una azida en presencia de Cu(I) como catalizador, de lo que no existen antecedentes bibliográficos. En nuestro estudio, se llevó a cabo esta reacción empleando como productos de partida los selenopropargilazúcares obtenidos y 1,4 bis(azidometil)-benceno, en tolueno y catalizada por CuI(OEt)₃P [22], para poder acceder a los sistemas divalentes con excelentes rendimientos en los productos **15** y **16**, excepto en el caso del compuesto **14** por problemas en su purificación.



Esquema 4.8: formación de sistemas divalentes mediante “Click Chemistry”.

Tabla 4.5: sustituyentes correspondientes al Esquema 4.8.

	R ₁	R ₂	R ₃	X
Comp 14 (NAG)	NHAc	OAc	H	Cl
Comp 15 (Glu)	OAc	OAc	H	Br
Comp 16 (Gal)	OAc	H	OAc	Br

De esta forma, queda demostrada la compatibilidad de los selenopropargilazúcares con la estrategia sintética “Click Chemistry”, lo que nos permite acceder a sistemas multivalentes de azúcares que contengan selenio en su estructura.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha llevado a cabo un estudio de las posibles rutas para introducir selenio en el carbono anomérico de distintos azúcares, consiguiendo optimizar la metodología más adecuada basada en la sustitución nucleofílica de halo azúcares con Na_2Se_2 para dar lugar a disacáridos unidos por selenio en la posición anomérica.

Aprovechando esta metodología se ha puesto a punto la síntesis de selenopropargilazúcares de forma eficiente, productos que no habían sido descritos anteriormente.

Se ha evaluado la compatibilidad de estos compuestos con la reacción de 1,3 cicloadición de alquinos y azidas catalizada por Cu(I) , que constituye una de las estrategias sintéticas más destacables dentro del concepto de "Click Chemistry".

En conclusión, se ha alcanzado el objetivo global propuesto para este trabajo, que consistía en el desarrollo de una metodología que permitiera acceder a sistemas multivalentes de azúcares que contengan selenio en su estructura, de manera que éste les confiera unas actividades biológicas que serán evaluadas en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xi Zhang, In My Element: Selenium, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 2649 – 2650.
2. Long, J. A.; Large, R. R.; Lee, M. S. Y.; Benton, M. J.; Danyushevsky, L. V.; Chiappe, L. M.; Halpin, J. A.; Cantrill, D.; Lottermoser, B. Severe Selenium Depletion in the Phanerozoic Oceans as a Factor in Three Global Mass Extinction Events. *Gondwana Res.* **2016**, 36, 209–218.
3. Selenium and human health
4. Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, Flohé L.; Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation; *Science.* **1999**; 285(5432):1393-6.
5. Boutureira, O., Bernardes, G. J. L., Fernández-González, M., Anthony, D. C., Davis, B. G., Selenenylsulfide-Linked Homogeneous Glycopeptides and Glycoproteins: Synthesis of Human "Hepatic Se Metabolite A" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1432– 1436;
6. Kobayashi, Y.; Ogra, Y.; Ishiwata, K.; Takayama, H.; Aimi, N.; Suzuki, T. "Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range"; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 15932–15936.
7. Storkey C., Davies M.J., White J.M., Schiesser C.H.; Synthesis and antioxidant capacity of 5-selenopyranose derivatives. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9693–9695.
8. Satheeshkumar, K.; Mugesh, G.; "Synthesis and Antioxidant Activity of Peptide-Based Ebselen Analogues" ; *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 4849 – 4857.
9. Singh, N.; Halliday, A. C.; Thomas, J. M.; Kuznetsova, O. V.; Baldwin, R.; Woon, E. C. Y.; Aley, P. K.; Antoniadou, I.; Sharp, T.; Vasudevan, S. R.; Churchill, G. C.; "A safe lithium mimetic for bipolar disorder". *Nature Communications.*, **2013**, 4, 1332.
10. Jiaang, W.-T.; Chang, M.-Y.; Tseng, P.-H.; Chen, S.-T. "A concise synthesis of the O-glycosylated amino acid building block; using phenyl selenoglycoside as a glycosyl donor" *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3127–3130.
11. Franco, J., Sardi F., Szilágyi L., Kövér K.E., Fehér K., Comini M.A. "Diglycosyl diselenides alter redox homeostasis and glucose consumption of infective African trypanosomes" *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.*, **2017**, 7, 303-313.
12. Braga, H.C., Stefani, H.A., Paixao, M.W., Francielli W. Santos, F.W., Lüdtke, D.S.; "Synthesis of 5-seleno-xylofuranosides"; *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3441–3446.
13. Kawai, Y.; Ando, H.; Ozeki, H.; Koketsu, M.; Ishihara, H.; A Facile Method for β -Selenoglycoside Synthesis Using β -p-Methylbenzoyl Selenoglycoside as the Selenating Unit"; *Org. Lett.*, **2005**, Vol. 7, No. 21.
14. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, 40, (11), 2004.
15. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, (9), 3057-3064.

16. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., A stepwise Huisgencycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, 41, (14), 2596.
17. van Dijk, M.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J.; van Nostrum, C. F.; Hennink, W. E., Synthesis and Applications of Biomedical and Pharmaceutical Polymers via Click Chemistry Methodologies. *Bioconjugate Chemistry* **2009**, 20 (11), 2001-2016.
18. Lutz, J.-F., 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azides and Alkynes: A Universal Ligation Tool in Polymer and Materials Science. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46 (7), 1018-1025.; Binder, W. H.; Sachsenhofer, R., IsquoClickrsquo Chemistry in Polymer and Materials Science. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, 28 (1), 15-54.; Binder, W. H.; Sachsenhofer, R., IsquoClickrsquo Chemistry in Polymer and Material Science: An Update. *Macromolecular Rapid Communications* **2008**, 29 (12-13), 952-981.
19. Devaraj, Neal K.; Collman, James P., Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions on Solid Surfaces: Applications and Future Directions. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26 (11-12), 1253-1260
20. Lutz, J.-F.; Zarafshani, Z., Efficient construction of therapeutics, bioconjugates, biomaterials and bioactive surfaces using azide-alkyne "click" chemistry. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2008**, 60 (9), 958-970.; Nwe, K.; Brechbiel, M. W., Growing Applications of "Click Chemistry" for Bioconjugation in Contemporary Biomedical Research. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* **2009**, 24 (3), 289-302.
21. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B., The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today* **2003**, 8 (24), 1128-1137
22. Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A., Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Medicinal Research Reviews* **2008**, 28 (2), 278-308.
23. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., A stepwise Huisgencycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, 41, (14), 2596.
24. Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F., Multivalent Neoglycoconjugates by Regiospecific Cycloaddition of Alkynes and Azides Using Organic-Soluble Copper Catalysts. *Organic Letters* **2003**, 5 (11), 1951-1954.
25. Illyes, T.Z.; Balla S.; Benyei A.; Kumar A.A.; Timari I.; Köver K.E.; Szilagyí L., : Exploring the Syntheses of Novel Glycomimetics. Carbohydrate Derivatives with Se-S- or Se-Se- Glycosidic Linkages. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 2383–2388.
26. Krief A.; Dumont W.; Delmotte C., Reaction of Organic Selenocyanates with Hydroxides. The One-Pot Synthesis of Dialkyl Diselenides from Alkyl Bromides. *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, 39, No.9.
27. Braga H.C.; Wouters A.D.; Zerrillo F.B.; Lütke D.S., Synthesis of seleno-carbohydrates derived from D-galactosa. *Carbohydrate Research* 345, **2010**, 2328-2333.

28. Klayman D.L.; Griffin T.S., Reaction of Selenium with Sodium Borohydride in Protic Solvents. A Facile Method for the Introduction of Selenium into Organic Molecules. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, 95:1, 197-199.
29. Perin G.; Borges E.L.; Rosa P.C.; Carvalho P.N.; Lenardao E.J., Simple cleavage of diorganyl diselenides with NaBH₄/PEG-400 and direct Michael addition to electron-deficient alkenes. *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 1718-1721.

ANEXOS

