



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Anexo II

TITULACIÓN: Grado en QUIMICA

MEMORIA INICIAL DEL TRABAJO FIN DE GRADO

CENTRO: Facultad de Ciencias Experimentales

CURSO ACADÉMICO: 2015-16



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

Título del Trabajo Fin de Grado:

PREPARACIÓN DE DERIVADOS TRICÍCLICOS (6-7-6) FARMACOLÓGICAMENTE PRIVILEGIADOS. PIRIMIDO[4,5-*b*]BENZAZEPINAS.

1. DATOS BÁSICOS DE LA ASIGNATURA

NOMBRE: Trabajo Fin de Grado

CÓDIGO: 10316001

CARÁCTER: Obligatorio

Créditos ECTS: 15

CURSO: Cuarto

CUATRIMESTRE: Segundo

2. TUTOR/COTUTOR (en su caso)

Justo Cobo Domingo

DEPARTAMENTO: U128 - QUÍMICA INORGÁNICA Y ORGÁNICA

ÁREA: QUÍMICA ORGÁNICA

N. DESPACHO: B3 – 467

E-MAIL: jcobo@ujaen.es

TLF: 953212695

Manuel Nogueras Montiel

DEPARTAMENTO: U128 - QUÍMICA INORGÁNICA Y ORGÁNICA

ÁREA: QUÍMICA ORGÁNICA

N. DESPACHO: B3 – 447

E-MAIL: mmontiel@ujaen.es

TLF: 953212740

3. VARIANTE Y TIPO DE TRABAJO FIN DE GRADO (Artículo 8 del Reglamento de los Trabajos Fin de Grado)

Específico: Experimentación



UNIVERSIDAD DE JAÉN

4. COMPETENCIAS Y RESULTADOS DE APRENDIZAJE

Competencias transversales:

- B1. Capacidad de análisis y síntesis.
- B2. Capacidad de organización y planificación.
- B3. Comunicación oral y escrita en la lengua nativa.
- B4. Conocimiento de una lengua extranjera (preferiblemente inglés).
- B5. Capacidad para la gestión de datos y la generación de información/ conocimiento mediante el uso de las nuevas tecnologías de información y comunicación.
- B6. Resolución de problemas.
- B7. Capacidad de adaptarse a nuevas situaciones y toma de decisiones.
- B8. Trabajo en equipo.
- B9. Razonamiento crítico.
- B10. Capacidad de aprendizaje autónomo para el desarrollo continuo profesional.
- B11. Sensibilidad hacia temas medioambientales.
- B12. Compromiso ético.
- B13. Iniciativa y espíritu emprendedor.

Competencias Generales:

- P1. Habilidad para manipular con seguridad materiales químicos, teniendo en cuenta sus propiedades físicas y químicas, incluyendo cualquier peligro específico asociado con su uso.
- P2. Habilidad para llevar a cabo procedimientos estándares de laboratorio implicados en trabajos analíticos y sintéticos, en relación con sistemas orgánicos e inorgánicos.
- P3. Habilidad para la observación, seguimiento y medida de propiedades, eventos o cambios químicos, y el registro sistemático y fiable de la documentación correspondiente.
- P4. Habilidad para manejar instrumentación química estándar, como la que se utiliza para investigaciones estructurales y separaciones.
- P5. Interpretación de datos procedentes de observaciones y medidas en el laboratorio en términos de su significación y de las teorías que la sustentan.
- P6. Capacidad para realizar valoraciones de riesgos relativos al uso de sustancias químicas y procedimientos de laboratorio.
- Q1. Capacidad para demostrar el conocimiento y comprensión de los hechos esenciales, conceptos, principios y teorías relacionadas con la Química.
- Q2. Capacidad de aplicar dichos conocimientos a la resolución de problemas cualitativos y cuantitativos según modelos previamente desarrollados.
- Q3. Competencia para evaluar, interpretar y sintetizar datos e información Química.
- Q4. Capacidad para reconocer y llevar a cabo buenas prácticas en el trabajo científico.
- Q5. Competencia para presentar, tanto en forma escrita como oral, material y argumentación científica a una audiencia especializada.
- Q6. Destreza en el manejo y procesado informático de datos e información química

Resultados de aprendizaje

311003D	Capacidad de integrar creativamente sus conocimientos para resolver un problema químico real.
311003E	Capacidad para estructurar una defensa sólida de los puntos de vista personales apoyándose en conocimientos científicos bien fundados.



UNIVERSIDAD DE JAÉN

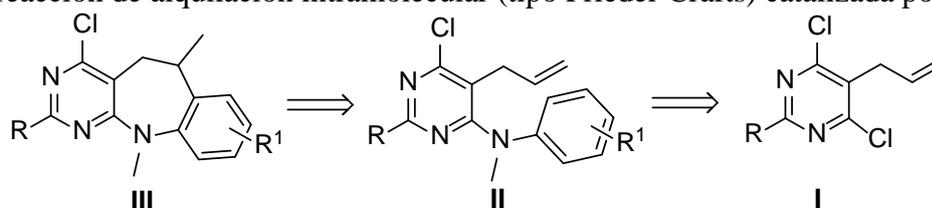
311003F	Destreza en la elaboración de informes científicos complejos, bien estructurados y bien redactados.
311003G	Destreza en la presentación oral de un trabajo, utilizando los medios audiovisuales más habituales.
5. ANTECEDENTES	



UNIVERSIDAD DE JAÉN

La dibenzo[*b,f*]azepina (DBA) es un sistema tricíclico privilegiado (desde un punto de vista biológico) con anillos fusionados de 6-7-6 que ha atraído una gran interés tanto en química orgánica como médica; Por ejemplo podemos encontrar este motivo estructural en antidepresivos como la imipramina (Tofranil; 3-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-il)-*N,N*-dimethylpropan-1-amina), o en fármacos antiepilépticos, como carbamazepina (Tegretol; 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina-5-carboxamida) y oxcarbazepina (Trileptal; 10,11-dihidro-10-oxo-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamida).

Por el contrario, los análogos de 1,3-diaza, es decir, benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas (BPAs), que también contienen un sistema de anillo privilegiado 6-7-6, han sido mucho menos estudiados, probablemente por la falta de métodos de síntesis sencillos y versátiles. Los pocos BPAs conocidos por lo general han sido preparados mediante metodologías que implican la construcción de: (i) el anillo de azepina, ya sea a través de la ciclación 7-endo catalizada por Pd de 5-bromo-2,6-dimetil-*N*-(2-vinilfenil)pirimidin-4-amina o a través de la ciclación de la sal de ácido fosfórico de la 5-(2-aminofenetil)pirimidin-4-amina a muy alta temperatura, o (ii) el anillo de pirimidina a través de la ciclocondensación de benz-1-azepinas adecuadamente funcionalizadas por reacción con formamida y distintos derivados nitrogenados 1,3-bis-nucleófilos tales como urea, tiourea, amidinas y guanidinas en presencia de cloruro de fosforilo. Sin embargo, estos métodos no son generales y emplean catalizadores caros, condiciones de reacción duras y productos de partida altamente funcionalizados (no accesibles comercialmente), y por lo tanto son de un alcance reducido. Recientemente se ha desarrollado un nuevo enfoque sintético simple y versátil (Acosta-Quintero et al., 2015) (véase el Esquema Retrosintético a continuación) basado en una secuencia que implica la preparación de 5-alil-4,6-dicloropirimidinas **I** como productos de partida, a los que se puede acceder fácilmente a partir de reactivos comerciales en un par de etapas, que se someten a aminólisis por reacción en condiciones básicas con *N*-metilanilinas, y posteriormente se procede a realizar una reacción de alquilación intramolecular (tipo Friedel-Crafts) catalizada por ácido.



6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La síntesis de compuestos heterocíclicos de pequeño tamaño molecular sigue siendo una herramienta básica en la búsqueda de nuevos fármacos, por la facilidad que presentan algunos sistemas para interactuar con los sistemas biológicos y modificar así la actividad de los mismos. En este sentido los sistemas pirimidínicos, y sus derivados policíclicos fusionados, son unos sistemas privilegiados desde el punto de vista biológico, y la búsqueda de nuevos métodos, simples y respetuosos con el medio ambiente, en la preparación de nuevos sistemas, o de optimización de los ya conocidos, sigue siendo de gran interés.

El desarrollo de sistemas tricíclicos tipo BPA es de un gran interés desde un punto de vista biológico, de hecho análisis biológicos realizados sobre estos derivados tipo III, preparados en los laboratorios de la UJA, han ofrecido unos resultados bastante alentadores para continuar con la

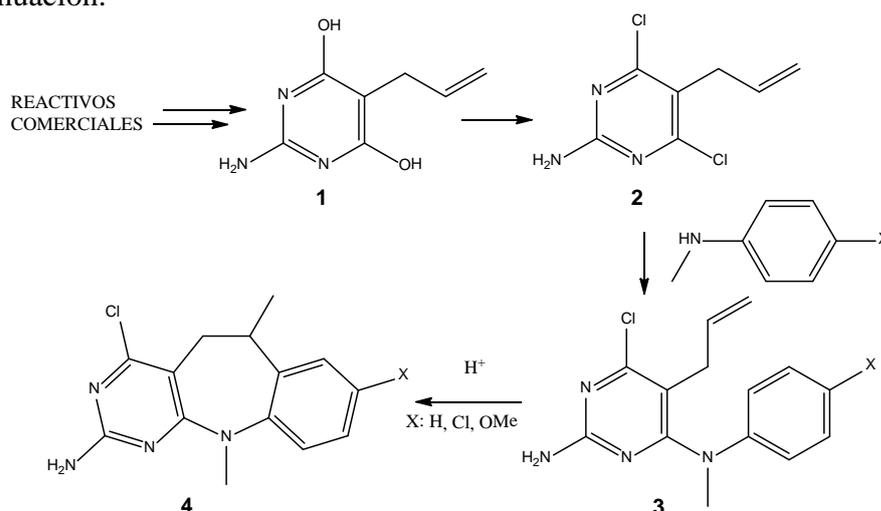


UNIVERSIDAD DE JAÉN

preparación de librerías que incorporen este motivo estructural aumentando la diversidad estructural para comprobar su efecto en la actividad biológica.

Hasta el momento sólo se han preparado derivados de BPA III con R=H, CH₃, Ph, debido a que el procedimiento usado para su preparación es mucho más simple en estos casos; ya que implica el uso de oxiclورو de fósforo, y para los compuestos con R=NH₂, OH se complica bastante la reacción, y de hecho no se ha llegado a poner a punto la síntesis de producto de partida tipo I para poder utilizarse en una síntesis multietapa.

Es evidente que la presencia del grupo amino en posición 2 de la pirimidina le aporta un mayor potencial biológico, al ser el fragmento de 2-aminopirimidina un farmacóforo reconocido en un gran número de derivados farmacológicos. Por ello, y aprovechando la publicación de un trabajo reciente en el que se describe una metodología mucho más suave para acceder a estos derivados tipo I con R=NH₂, en este trabajo se plantea la preparación utilizando metodologías descritas en bibliografía para llegar a los derivados tipo I, y utilizando como base el procedimiento descrito por (Acosta-Quintero et al., 2015) llegar a los sistemas 2-aminoBPAs III, según el esquema que se plantea a continuación.



7. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR

- 1- Realizar una búsqueda bibliográfica general sobre la química los sistema tricíclicos [6,7,6], y sus aplicaciones biológicas, y después centrarse en los sistemas BPAs.
- 2- Analizar la información bibliográfica y adaptarla a la propuesta realizada.
- 3- Búsqueda de metodologías para la obtención de los productos de partida I (R:NH₂) a partir de reactivos comerciales.
- 4- Sintetizar y caracterizar la 5-ailil-2-amino-4,6-dihidroxipirimidina **1**.
- 5- Sintetizar y caracterizar la 5-ailil-2-amino-4,6-cloropirimidina **2**.
- 6- Poner a punto la síntesis de tres compuestos tipo **3** a partir de **2** por reacción con las correspondientes N-metilánilinas sustituidas (X: H, Cl, OMe).
- 7- Poner a punto la ciclación de los derivados tipo **3** hasta las 2-aminoBPAs **4**. Analizar la influencia del grupo 2-amino.
- 8- Redacción del informe.
- 9- Preparación y defensa de la exposición.



UNIVERSIDAD DE JAÉN

8. DOCUMENTACIÓN/BIBLIOGRAFÍA

A recabar por el alumno, tomar como base

Acosta-Quintero, L. M., Jurado, J., Nogueras, M., Palma, A. & Cobo, J. (2015).
Eur. J. Org. Chem. 5360-5369; y la bibliografía incluida en este artículo

9. CRONOGRAMA PROVISIONAL

el alumno se deberá de organizar y distribuir las diferentes tareas reflejadas en el apartado 7 durante el segundo cuatrimestre dedicando aproximadamente 25-30 horas semanales; a continuación se detalla una posible temporización de las diferentes actividades indicadas a modo orientativo.

20 horas: actividad 1

1 hora tutorización: asesoración sobre fuentes a consultar y extracción de conclusiones

15 horas: actividad 2

1 hora tutorización: orientación sobre como analizar los datos y revisión del análisis final realizado

5 horas: actividad 3

1 hora tutorización: orientación sobre como analizar los datos y revisión del análisis final realizado

40 horas: actividad 4 y 5

½ hora tutorización: el tutor dirigirá al estudiante sobre las propuestas de síntesis y proceso experimental a seguir.

100 horas: actividad 6

½ hora tutorización: el tutor dirigirá al estudiante sobre el proceso experimental a seguir

130 horas en actividad 7

1 hora tutorización: El tutor guiará al estudiante en el proceso experimental, orientando en la búsqueda de soluciones ante problemas experimentales que puedan surgir.

50 horas: actividad 8

15 horas: actividad 9

1 hora tutorización: revisión de la memoria y redacción de informe de tutorización

10. IMPLICACIONES ÉTICAS



UNIVERSIDAD DE JAÉN

El TFG requiere autorización de la Comisión de Ética: Sí No

En caso afirmativo, es preceptivo adjuntar la autorización del Comité de Bioética de la Universidad de Jaén o, en su defecto, la solicitud realizada a dicha Comisión.