

**Anexo II**

**TITULACIÓN: Grado en Química**

**MEMORIA INICIAL DEL TRABAJO FIN DE GRADO**

**CENTRO: Facultad de Ciencias Experimentales**

**CURSO ACADÉMICO: 2014-15**



UNIVERSIDAD DE JAÉN  
Facultad de Ciencias Experimentales

**Título del Trabajo Fin de Grado:**

**ESTUDIO DE REACCIONES DE CICLOADICIÓN DE DIENOS CON 5-NITROSOPIRIMIDINAS**

**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)**

Manuel Nogueras Montiel y Antonio Marchal Ingrain

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

**Específico:** Experimental con Revisión bibliográfica

**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**

**Competencias Específicas:**

**C13. Comprender las principales rutas sintéticas en química orgánica, incluyendo la interconversión de grupos funcionales y la formación de enlaces carbono-carbono y carbono heteroátomo.**

*\* Estas son las competencias mínimas. Añadir las competencias necesarias para cada Trabajo Fin de Grado propuesto*

**Resultados de aprendizaje**

<b>Resultado 311003D</b>	Capacidad de integrar creativamente sus conocimientos para resolver un problema químico real.
<b>Resultado 311003E</b>	Capacidad para estructurar una defensa sólida de los puntos de vista personales apoyándose en conocimientos científicos bien fundados.
<b>Resultado 311003F</b>	Destreza en la elaboración de informes científicos complejos, bien estructurados y bien redactados.
<b>Resultado 311003G</b>	Destreza en la presentación oral de un trabajo, utilizando los medios audiovisuales más habituales.

**5. ANTECEDENTES**

En los últimos años se ha puesto a punto un nuevo procedimiento para la nitrosación de pirimidinas que ha hecho posible disponer de nitroso derivados hasta el momento no accesibles [1-3]. Las nitroso pirimidinas son intermedios valiosísimos en la síntesis de otros heterociclos fusionados tales como purinas [4,5], pteridinas [6] etc., de importancia biológica y farmacológica. Adicionalmente, las nitroso pirimidinas en sí mismas son también sustratos útiles en el campo de la química médica: inhibidores de ciclinas dependientes de quinasas (CDKs) [7], de O<sup>6</sup>-alquilguanina DNA alquiltransferasa (AGT) [8], antifúngicos [9,10], etc.

Las 4,6-dialcoxi-2-amino-5-nitrosopirimidinas han demostrado ser especialmente útiles en la

preparación de 5-nitrosopirimidinas di o triamino sustituidas por aminolisis de los grupos alcoxi con diversos tipos de aminas [1-3].

Mediante el uso de alilamina, en las condiciones adecuadas, es posible obtener 6-alcoxi-4-alilamino-2-amino-5-nitrosopirimidina [2,3]. La presencia del doble enlace alílico permite llevar a cabo cicloadiciones [4+2] con dienos adecuados y transformar los aductos Diels-Alder en pirimidinas fusionadas con sustituyentes poco habituales con potencial actividad biológico [4,5].

Especialmente interesante será la posibilidad de obtener de forma rápida y eficiente purinas 8-sustituidas que no sean bibliográficas o que sean de difícil acceso.

## 6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Partiendo de procedimientos recientes y novedosos se preparará 4-Alilamino-6-metoxi-5-nitrosopirimidina con la intención de testar el grupo alilo exocíclico en reacciones de cicloadición [4+2] con dienófilos simétricos. Los posibles cicloaductos podrán ser convertidos en pirimidinas fusionadas con patrones de sustitución novedosos.

## 7. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR

1.- Análisis y Revisión de la bibliográfica relacionada con los antecedentes y la hipótesis de trabajo.

2.- Selección de materiales.

3.- Realización del trabajo experimental consistente en:

a) Preparación de 2-amino-4,6-dimetoxi-5-nitrosopirimidina (**II**) a partir de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina (**I**) comercial utilizando el procedimiento previamente publicado [1,2].

b) Preparación de 4-alilamino-2-amino-6-metoxi-5-nitrosopirimidina (**III**) mediante aminolisis con alilamina de la nitroso pirimidina (**II**) utilizando el procedimiento previamente publicado [1,2].

c) Estudio de la reactividad de la alilaminopirimidina (**III**) con ciclopentadieno (**a**) y con 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno (**b**) bajo diferentes condiciones y el empleo de metodologías respetuosas con el medio ambiente (ausencia de solvente, activación con microondas) [11] con el fin de conseguir productos (**IVa** y **IVb**) con alta pureza y en cantidades tales que permitan su caracterización mediante técnicas espectroscópicas (RMN, IR, EM, etc).

d) Estudio de las mejores condiciones para obtener purinas 8-sustituidas **V**, con alta pureza y en cantidades tales que permitan su caracterización mediante técnicas espectroscópicas (RMN, IR, EM, etc), a partir del nitrosoderivado (**III**) y de los nuevos derivados obtenidos en el apartado c), siguiendo algunos antecedentes bibliográficos [12-14].

4.- Análisis, interpretación y discusión de resultados

5.- Elaboración de la Memoria de Trabajo de Fin de Grado

6.- Defensa del Trabajo de Fin de Grado

## 8. DOCUMENTACIÓN/BIBLIOGRAFÍA

(1) M. Melguizo, A. Marchal, M. Nogueras, A. Sánchez, J.N. Low., *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 39, 97-103.

(2) A. Marchal, M. Nogueras, A. Sánchez, J.N. Low, L. Naesens, E. De Clercq, M. Melguizo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3823-3830.

(3) E.J. MacLean, J.N. Low, A. Quesada, M. Melguizo, M. Nogueras, C. Glidewell, *Acta Cryst.*, **2002**, C58, o442-0444.

(4) J. H. Lister (Ed.) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: The Purines. John Wiley and Sons, Inc.*,



New York, **1966** y suplementos posteriores.

- (5) M. Legraverend, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 8585–8603.
- (6) Sayed A. Ahmed, Ahmed H. Elghandour and Hussein S. Elgendy, *Der Pharma Chemica*, **2014**, 6, 194-219.
- (7) A. Ece, F. Sevin, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 5832-5843.
- (8) I. Terashima, K. Kohda, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 503-508.
- (9) M. Olivella, A. Marchal, M. Nogueras, A. Sánchez, M. Melguizo, M. Raimondi, S. Zacchino, F. Giannini, J. Cobo, R.D. Enriz, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 6109-6122.
- (10) M. Olivella, A. Marchal, M. Nogueras, M. Melguizo, G. Lima, A. Tapia, G. Feresin, O. Parravicini, S. Andujar, J. Cobo, R.D. Enriz, *aceptado para publicación en Archiv der Pharmazie*. **2015**.
- (11) P. Cabildo, P. Cornago, C. Escolástico, S. Esteban, M.A. Farrán, M. Pérez, D. Sanz, *Procesos Orgánicos de bajo impacto ambiental. Química verde*. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia, **2006**.
- (12) H. Fuchs, M. Gottlieb, W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.*, **1978**, 111, 982.
- (13) H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens, *Liebigs Ann. Chem.*, **1966**, 692, 134.
- (14) F. Yahioğlu, C.W. Pouton, M.D. Threadgill, *Bioconjugate Chem.*, **1997**, 8, 611-616.

## 9. CRONOGRAMA PROVISIONAL

Flexible. 10 horas semanales durante las 15 semanas del Segundo cuatrimestre. El alumno las distribuirá según su interés y los condicionamientos experimentales a lo largo de cada semana, pudiendo incluso acumular más horas en alguna semana a costa de otra.

## 10. IMPLICACIONES ÉTICAS

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.**

**Nota informativa:** Para completar este Anexo II se recomienda consultar la guía docente de la asignatura del Trabajo Fin de Grado que está disponible en el siguiente enlace:

[https://uvirtual.ujaen.es/pub/es/informacionacademica/catalogoguiasdocentes/p/2014-15/2/103A/10316001/es/2014-15-10316001\\_es.html](https://uvirtual.ujaen.es/pub/es/informacionacademica/catalogoguiasdocentes/p/2014-15/2/103A/10316001/es/2014-15-10316001_es.html)

**Más información:** <http://www10.ujaen.es/conocenos/centros/facexp/trabajofingrado>