



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**REACCIONES DOMINÓ DE LA SÍNTESIS DE
1,2,4 – TRIAZOLES CON ACTIVIDAD
FARMACOLÓGICA**

Autor: Beatriz Fernández Jaime

Tutor: Giorgio Giorgi

Convocatoria: junio, 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
3. OBJETIVOS.....	12
4. METODOLOGÍA.....	13
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. RESUMEN:

En la actualidad la estrategia sintética en el laboratorio prima cada vez más por la búsqueda de la sencillez y la reducción del número de recursos utilizados, esto se debe a que si no se recurriría a otras estrategias alternativas a la síntesis química.

La aplicación de las reacciones dominó en el mundo de la química farmacéutica ha permitido el desarrollo de reacciones complejas utilizando los recursos mínimos.

Es en esta búsqueda de ahorro cuando surgen técnicas como la reacción tándem aza-Wittig/ciclación intramolecular. Esta es la reacción por la que se sintetiza el esqueleto de los 1,2,4-triazoles, componente común de todos los principios activos de los que trata este estudio.

Además este trabajo también desarrolla todos los fármacos sintetizados por esta técnica con el fin de resaltar la importancia de disponer fácilmente de ellos.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Los sistemas heterocíclicos que contienen el núcleo de 1,2,4-triazol tienen una importancia considerable en química terapéutica porque muestran variadas actividades farmacológicas y, por esa razón, se han empleado como bactericidas, insecticidas, antitumorales y anti-inflamatorios. Ciertos sistemas fusionados de 1,2,4-triazol muestran además buena actividad antihistamínica y anti-reumática. Dentro de las aplicaciones más interesantes de estos sistemas, destaca su uso como antifúngicos, ya sea por su aplicación a nivel agrario como su capacidad de tratar infecciones por hongos en humanos.

Los derivados de 1,2,4-triazol más destacados por su utilidad terapéutica son el antifúngico fluconazol y el antiviral ribavirina. El alprazolam, un 1,2,4-triazol fusionado, es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la ansiedad. Y, por último, sitagliptina es un inhibidor DPP-4 recientemente aprobado FDA que es un potente y selectivo antidiabético oralmente activo y constituye una nueva opción para los pacientes de diabetes tipo 2.

En el grupo de 1,2,4-triazolo derivados biológicamente activos encontramos las 2-aril-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalin-1-onas que actúan como antagonistas de los receptores de adenosina humana A3 y son agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento del glaucoma y para actuar como antiasmáticos y antialérgicos.

Finalmente, otros 1,2,4-triazoles condensados pueden ser agonistas de los receptores de la hormona del crecimiento o activos sobre el virus de la hepatitis C.

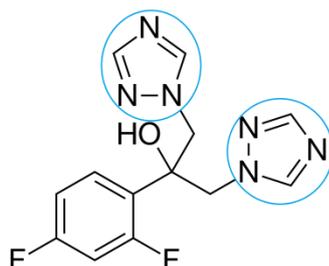
DIANA FARMACOLÓGICA, MECANISMO DE ACCIÓN Y APLICACIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE 1,2,4-TRIAZOLES

- FLUCONAZOL:

El fluconazol es un antifúngico sintético que se puede administrar por vía oral e intravenosa. Su espectro de actividad es mayor que el de otros antifúngicos imidazólicos incluyendo el miconazol, el ketoconazol o el clotrimazol. Además, el fluconazol es más resistente al metabolismo hepático de primer paso, es menos lipofílico y se une menos a las proteínas del plasma, por lo que tiene una mayor biodisponibilidad (>90 % no afectada por el pH gástrico). Alcanza unas concentraciones en LCR o SNC superiores al 70% en plasma.

Indicado para tratamiento y profilaxis de infecciones por hongos (*Candida*, *Criptococcus*, *Tinea* ...)

Las limitaciones más importantes de fluconazol están referidas a su falta de actividad contra hongos filamentosos, a la resistencia natural de algunas levaduras contra este compuesto (*C. krusei*), a la resistencia adquirida en ciertas especies de *Candida* o *C. neoformans*, a los ajustes de dosis necesarios en pacientes con fallo renal y a las interacciones con otros medicamentos. La actividad de fluconazol es universal contra aislados de *C. albicans* y *C. neoformans* en nuestro medio.¹⁰



MECANISMO DE ACCIÓN

El modo de acción de los antifúngicos triazólicos se basa en la inhibición de la tercera enzima del citocromo P450 micótico (CYP3A) lanosterol 14- α -desmetilasa, que es la responsable de convertir el lanosterol en ergosterol, el principal esteroide de la membrana celular micótica. Esta interrupción provoca la acumulación de esteroides inusuales en la célula, además de cambios estructurales en la membrana de la célula fúngica. El efecto neto es la inhibición de la reproducción celular.

Interactúan en cierta medida con el complejo P-450 de la especie humana, provocando interferencias metabólicas con ciertas hormonas o interacciones con fármacos metabolizados bajo este sistema.¹⁰

INDICACIONES PARA EL USO DE FLUCONAZOL EN INFECCIONES INVASORAS O DISEMINADAS:

Las indicaciones aprobadas para el uso de fluconazol en infecciones fúngicas sistémicas corresponden al tratamiento de pacientes con candidiasis sistémica sin neutropenia asociada y al manejo de algunos pacientes afectados por meningitis criptocócica.

- En el caso de la candidemia, la eficacia de fluconazol ha sido demostrada en al menos dos estudios randomizados controlados, comparativos, contra anfotericina B.

La terapia combinada de fluconazol con anfotericina B permitió un control más eficaz sobre la candidemia. Este estudio pone de relieve las dificultades para incrementar la respuesta terapéutica en infecciones asociadas a aislados habitualmente susceptibles a fluconazol, que no requieren estrictamente de un aumento de la dosis y donde la adición de anfotericina B no aporta un beneficio en pacientes con una enfermedad muy leve o muy grave.

- Para el tratamiento de meningitis criptocócica con fluconazol, contamos con que la mayor parte de los casos de meningitis criptocócica se asocia a pacientes con VIH con una fracción importante que recae después de la respuesta

inicial. El tratamiento inicial comprende una etapa de inducción, que habitualmente dura dos semanas y permite la estabilización o mejoría inicial del paciente, y una etapa de consolidación que dura varias semanas y permite la recuperación progresiva.

La aplicación de fluconazol se asocia a una menor frecuencia de reacciones adversas en comparación con anfotericina B. Representa por ello el compuesto de elección en la terapia de inducción en pacientes de bajo riesgo. Fluconazol también es el fármaco de elección en la fase de consolidación cuando los pacientes han respondido favorablemente o se han estabilizado en la fase de inducción. Esto se debe a la posibilidad de su administración oral, a la excelente biodisponibilidad oral, a la obtención de concentraciones apropiadas en el líquido cefalorraquídeo, a su dosificación diaria y a su excelente tolerancia. En estudios comparativos, fluconazol ha resultado superior a itraconazol en la fase de consolidación para lograr una esterilización más rápida del líquido cefalorraquídeo. Fluconazol también se ha convertido en el medicamento de elección en la quimioprofilaxis secundaria de pacientes recuperados de un evento de meningitis criptocócica. Una dosis diaria de 200 mg permite el control sobre el riesgo de recaída en más de 90% de los pacientes.

- Por último, este compuesto ha sido utilizado en una diversidad de infecciones diseminadas o profundas asociadas a levaduras. Por ejemplo endocarditis de válvula protésica, osteomielitis, infección urinaria, endoftalmitis, infecciones abdominales, etc. El conocimiento sobre la eficacia de este compuesto proviene mayoritariamente de los resultados observados en diferentes series de casos. Este compuesto acelera la esterilización de la orina en pacientes con infección urinaria por *Candida*.

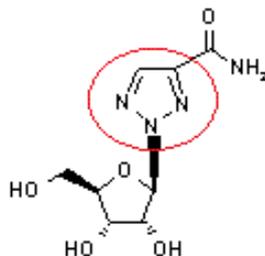
Dentro de sus datos de posología encontramos que las dosis habituales utilizadas en infecciones sistémicas varían entre 400 y 800 mg diarios. Fluconazol debe ser administrado con una dosis de carga equivalente al doble de la terapia a utilizar para asegurar concentraciones estacionarias desde el segundo día. El incremento de la dosis aumenta el riesgo de neurotoxicidad, la que es observada con

concentraciones plasmáticas valle $\geq 80 \mu\text{g/ml}$ y asociado a dosis $\geq 800 \text{ mg/día}$ o a dosis menores en presencia de fallo renal.

Fluconazol no puede ser utilizado cuando se sospeche o se haya comprobado la existencia de una infección invasora por hongos filamentosos (por ejemplo episodios de neutropenia y fiebre) o levaduras con resistencia natural o adquirida a fluconazol.⁹

- RIBAVIRINA

Está indicada en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos y pediátricos (niños a partir de 3 años) no tratados previamente y sin descompensación hepática.⁹



MECANISMO DE ACCIÓN

No se conoce por completo el efecto antiviral de la ribavirina. La ribavirina parece inhibir selectivamente la síntesis del ADN y del RNA virales en células huésped infectadas y aumentar la respuesta inmune mediada por citoquinas contra los virus. La ribavirina se fosforila intracelularmente a mono, di, y trifosfatos. Una vez fosforilada, la ribavirina altera el metabolismo celular de las purinas mediante la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que conduce a una disminución de trifosfato de guanosina. El resultado de esta acción de la ribavirina es la inhibición del ARN viral y de la síntesis de proteínas, interfiriendo con la capacidad del virus para propagarse a otras células. La actividad antiviral se puede revertir por la adenosina o guanosina. En concentraciones más altas a la requerida para inhibir la síntesis de ADN viral, la ribavirina muestra cierta citotoxicidad para las células huésped. La ribavirina también aumenta la producción de citoquinas

antivirales, tales como la interleukina-2, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón-gamma, por las células T CD4 y CD8. ¹¹

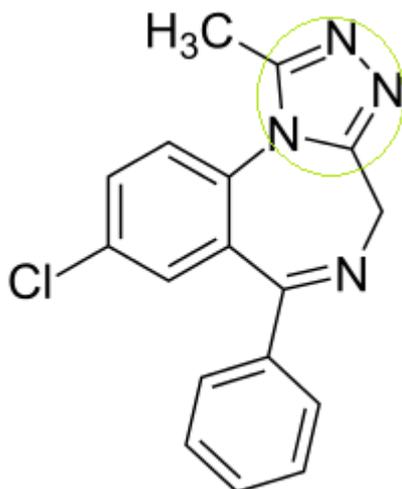
INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Los virus que generalmente se consideran susceptibles a la ribavirina "in vitro" son: *Adenovirus*, virus de la fiebre de Colorado por garrapatas, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, *Citomegalovirus*, Virus Hantaan, virus de la Hepatitis A, virus de la Hepatitis C, virus del herpes simple tipo 1, virus del herpes simple tipo 2, VIH, virus de influenza tipo A, virus de influenza tipo B, Virus Junín, Virus de la fiebre de Lassa, virus del sarampión, virus de las paperas, virus parainfluenza, reovirus, virus sincitial respiratorio (RSV), rinovirus, virus de la fiebre del Valle del Rift, rotavirus, virus de la panencefalitis esclerosante subaguda, virus vaccinia, virus de la fiebre amarilla.

En los casos en los que no se establezca ninguna recomendación de dosis específica, se debe utilizar la siguiente dosis: Peso del paciente: < 75 kg = 1.000 mg y > 75 kg = 1.200 mg. ⁹

- ALPRAZOLAM

Alprazolam es una triazolobenzodiazepina, es decir, presenta un triazol unido a anillo de benzodiazepina. Esto hace que se multiplique su potencia farmacológica.



MECANISMO DE ACCIÓN:

Se cree que alprazolam actúa a nivel de los receptores GABA en las regiones límbica, talámica, e hipotalámica del sistema nervioso central produciendo una depresión de su actividad que se traduce en sedación, hipnosis, relajación muscular y actividad anticonvulsivante.

Se une a un sitio específico del receptor gabaérgico y la consecuencia de esta unión es una mayor afinidad que GABA por su sitio de acción. Esto se traduce en un aumento de la frecuencia de la apertura del canal del ion cloruro y por lo tanto un incremento de la transmisión inhibitoria GABAérgica. Proporciona una activación inferior a la que lograría el propio GABA, lo que explica un índice terapéutico superior al tendríamos con otros fármacos que presentan la misma actividad farmacológica (por ejemplo, los barbitúricos).

Los receptores de GABA_A actúan como dianas farmacológicas de este compuesto. El receptor GABA_A es un miembro de la familia de receptores asociados a canales iónicos, formados por una combinación de subunidades proteicas. Las subunidades se unen formando canales iónicos con selectividad para el ion cloruro. La farmacología de un receptor GABA concreto depende de las isoformas de las subunidades proteicas que lo constituye. Se conocen hasta 7 clases distintas de subunidades con múltiples variantes, nombradas cada una con una letra en latín.

Se ha sugerido la existencia de subtipos de receptores benzodiazepínicos en función de la subunidad a la que se asocian:

- Receptores de benzodiazepinas 1 (ω 1) son los que contienen la subunidad α 1. Las posibles implicaciones de la subunidad α 1 son: sedación, convulsiones y amnesia anterógrada.
- Receptores de benzodiazepinas 2 (ω 2) son los que contienen las subunidades α 1, α 3 o α 5. Las posibles implicaciones de la subunidad α 2 son: ansiedad y sensibilidad conductual a cocaína
- La posible aplicación de la subunidad α 4 es la terapia electroconvulsiva.

En resumen, los efectos farmacológicos están mediados por la activación de subtipos de receptores tipo A del GABA, requiriéndose la activación de receptores que contengan la subunidad α 1 para conseguir el efecto sedante. Mientras que la

acción ansiolítica estará mediada por receptores que contengan la subunidad $\alpha 2$, pero no por receptores que contengan la subunidad $\alpha 3$.

Alprazolam interacciona de forma indiscriminada con todos los tipos de receptores, por lo que cabe esperar todo el abanico de efectos.¹²

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Alprazolam está indicado en el tratamiento de trastornos por ansiedad generalizada y en el tratamiento de trastornos por angustia con o sin agorafobia.

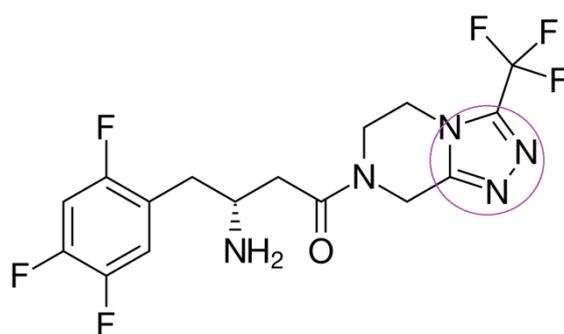
Al ser benzodiazepina solo está indicada para el tratamiento de un trastorno grave, que limita la actividad del paciente o le somete a una situación de estrés.

La dosis óptima de alprazolam debe determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta del paciente.⁹

- SITAGLIPTINA

MECANISMO DE ACCIÓN

La sitagliptina es un hipoglucemiante oral e inhibidor activo, muy selectivo y potente, de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2.



La DPP-4 es la enzima que inactiva las hormonas incretinas. Estas hormonas, incluidos el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. Si las

concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta-pancreáticas. Con niveles de insulina elevados, el GLP-1 aumenta la captación tisular de glucosa y reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. La actividad del GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4 que hidroliza rápidamente las incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis al inhibir la DPP-4 con lo que aumentan las formas activas de GLP-1 y GIP, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente.¹²

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- Como monoterapia en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Como terapia oral doble en combinación con:
 - metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
 - una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
 - un agonista de PPAR γ (receptor gamma de peroxisoma- proliferador activado) en los casos en los que la dieta y el ejercicio junto con la dosis máxima tolerada no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Como terapia oral triple en combinación con una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio junto con el tratamiento dual con estos medicamentos no proporcionen un control glucémico adecuado

- Sitagliptina está además indicada como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día.

Cuando se usa en combinación con otro fármaco debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR γ administrado de forma concomitante.

Cuando se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de estas.

Si se omite una dosis de sitagliptina, debe tomarse la dosis en cuanto el paciente se acuerde.⁹

3. OBJETIVOS:

El estudio realizado mediante la búsqueda bibliográfica de diferentes bases de datos da la posibilidad de concretar los siguientes objetivos:

- Desarrollo y clasificación de las rutas sintéticas que incluyen reacciones dominó realizadas en laboratorios.
- Relevancia de las reacciones dominó en el panorama actual, búsqueda de una síntesis ideal.
- Importancia de las reacciones dominó en la obtención sintética de 1,2,4-triazoles utilizando la estrategia sintética tándem aza-Wittig/ciclación intramolecular.
- Principales fármacos incluidos en el grupo de los 1,2,4-triazoles.
- Estructura molecular, mecanismos de acción, dianas terapéuticas, indicaciones farmacológicas y posologías de los derivados de 1,2,4- triazoles.

4. METODOLOGÍA:

Durante este estudio se han realizado búsquedas bibliográficas en bases de datos como son *Pubmed*, *Scifinder*, *Google Académico* y *AEMPS*. Para ello, se han introducido palabras clave como "reacciones dominó", "aza-Wittig", "síntesis", "tándem", "cascada", "1,2,4-triazoles" entre otras, empleando diferentes operadores técnicos para relacionar las palabras entre sí.

El procedimiento a seguir en el estudio ha consistido en identificar diferentes tipos de reacciones dominó que fueran más relevantes y se ha hecho un estudio de las diferentes características de las mismas. Esto se hizo utilizando *Google Académico* e introduciendo las palabras "reacciones dominó en la síntesis de fármacos". A partir de ahí se pudo acceder a los artículos que incluían a la información del concepto de las reacciones dominó y en los que se describían ejemplos entre los que se encontraba la síntesis de los fármacos de los que trata el trabajo.

Una vez seleccionadas, se ha elegido una reacción en concreto denominada reacción tándem aza-Wittig/ciclación intramolecular por la que se sintetizan diferentes heterociclos que contienen nitrógeno. Para ello, se introdujo en la base de datos *Scifinder* diferentes palabras como son "tandem aza-Wittig/intramolecular cyclization", "domino reactions of the synthesis of 1,2,4-triazoles" y "aza-Wittig AND 1,2,4-triazoles" y se leyeron todos los artículos que mostraban relación con el tema.

Por último, dentro de los fármacos sintetizados por esta técnica se seleccionaron en concreto artículos sobre los derivados de los 1,2,4-triazoles y a partir de estos se ha ido desarrollando toda la información acerca de su farmacología específica. Se utilizaron bases de datos como *AEMPS*, *Vademecum* y *Pubmed* y se introducían los nombres de los fármacos unidos mediante el operador técnico AND a las palabras "estructura", "mecanismo de acción", "diana farmacológica" e "indicación terapéutica".

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Dentro del contexto de este tipo de moléculas, encontramos que se utilizan reacciones dominó también conocidas como cascada o tándem para su síntesis. La “síntesis ideal” de un compuesto dado debería llevarse a cabo en una sola operación sintética con un rendimiento del 100%, a partir de sustancias de partida asequibles y sin generar residuos. Además, debería ser sencilla, segura, económicamente aceptable y respetuosa con el medio ambiente. Se trata, obviamente, de una visión idealista de la síntesis perfecta. Pese a que la síntesis total de productos naturales y de otros compuestos biológicamente activos ha alcanzado un elevado nivel de sofisticación, todavía estamos lejos de llegar a ese grado ideal de perfección.

En 1993, Tietze definió la reacción dominó como un proceso sintético que supone la formación de dos o más nuevos enlaces, bajo las mismas condiciones de reacción, sin adición de reactivos o catalizadores adicionales, en el que cada etapa individual es consecuencia de la creación de una nueva función en el paso anterior.⁶

Al plantearse la síntesis de una molécula compleja de manera “one-pot” en la búsqueda de un proceso global eficiente, el diseño sintético deberá basarse en el uso de reacciones tándem (de tipo dominó o en cascada). Los beneficios innegables de esas reacciones están bien establecidos e incluyen la economía atómica, de tiempo, trabajo, gestión de recursos y baja generación de residuos. Al llevar a cabo transformaciones múltiples en una sola reacción, se eliminan etapas de purificación que de otro modo deberían efectuarse en el transcurso de los pasos individuales.⁷

Las reacciones dominó permiten generar una elevada complejidad molecular de forma sencilla y controlada, por lo cual están encontrando numerosas aplicaciones en síntesis orgánica, incluyendo la síntesis total de productos naturales. Suelen clasificarse de acuerdo con el mecanismo de sus etapas principales en aniónicas, catiónicas, radicalarias, pericíclicas y catalizadas por metales de transición.⁸

REACCIONES TÁNDEM AZA-WITTIG/CICLACIÓN INTRAMOLECULAR

Incluidas en las reacciones de tipo dominó encontramos la reacción tándem aza-Wittig/ciclación intramolecular que es por la que se pueden sintetizar todas las moléculas de las que trata este trabajo. Utiliza reactivos de fósforo que son conocidos como 5λ-fosfacenos, iminofosforanos e iminas de fosfina o más comúnmente el grupo de los fosfacenos. Desde los trabajos llevados a cabo por Wittig en la década de los 70, estos compuestos han sido objeto de intensa investigación. Se han convertido en una útil herramienta en estrategias de síntesis dirigidas a la construcción de heterociclos nitrogenados debido, mayormente, a que la reacción transcurre en disolventes neutros sin necesidad de catalizador y, en general, en condiciones suaves y con alto rendimiento.

Este tipo de reacciones han sido utilizadas en la síntesis de heterociclos como pirimidinas, pirazinas, 1,2,4-triazoles y tienopirimidinas.

En el caso de la síntesis dominó de los 1,2,4-triazoles la aplicación de esta técnica se lleva a cabo de la siguiente forma:

Primero se produce la reacción aza-Wittig e inmediatamente después la ciclación intramolecular, dándose así la reacción dominó. Concretamente se produce una ciclación nucleofílica intramolecular de una amina o amida a un grupo iso(tio)cianato: el fosfaceno reacciona con isocianatos para formar los 3-amino-1,2,4- triazoles. Si la reacción aza-Wittig se lleva a cabo con aldehídos, el ataque nucleófilo se produce sobre la aldimina y se consigue el mismo heterociclo tras una aromatización oxidativa.¹

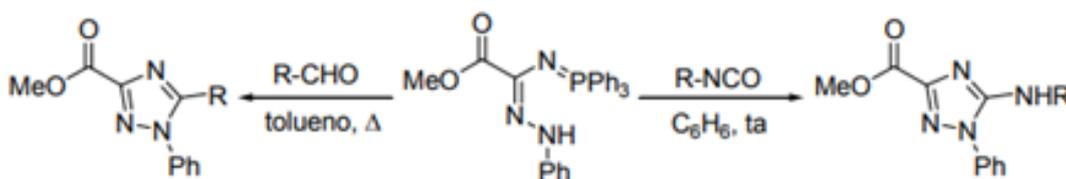


Imagen 1: Blanco Díaz, G. D. (2008). Fosfacenos en síntesis heterocíclica preparación de piridotienopirimidinas y ligandos polidentados relacionados mediante procesos tándem/dominó.

IMPORTANCIA DE LAS REACCIONES DOMINÓ EN LA OBTENCIÓN SINTÉTICA DE 1,2,4-TRIAZOLES UTILIZANDO LA ESTRATEGIA SINTÉTICA

En los últimos años, ha habido un interés significativo en la química de los iminofosforanos debido a su utilidad en la síntesis de una amplia variedad de heterociclos de nitrógeno. También se han revisado muchas reacciones de heterociclación interesantes que implican iminofosforanos funcionalizados. Además, se ha descubierto una nueva ruta para heterociclos fusionados con 1,2,4-triazol tales como 5,10-dihidro-1,2,4-triazolo [5,1-b] quinazolinas o 4H-1,2, 4-triazolo [1,5-c] [1,3,5] oxadiazinas, entre otros. ⁴

Las reacciones de aza-Wittig de azinoiminofosforanos con aldehídos aromáticos dan triazoles trisustituidos por reordenamiento térmico de azinoiminas intermedias a alta temperatura. Los iminofosforanos clave se prepararon fácilmente mediante la reacción de una mezcla de trifenilfosfina y yodo con una benzofenona o una acetofenona ambas sustituidas con 1-aminoetilidenedihidrazona.

Las reacciones de aza-Wittig de iminofosforanos **(4)** con dos cantidades equimoleculares de aldehídos en xileno a temperatura de reflujo condujeron directamente a **rendimientos del 43-82%** de los 1,3,5-tris-1,2-triazoles sustituidos. Un mecanismo razonable para la transformación de iminofosforanos **(4)** en 1,2,4- triazoles **(7)**.

Las presuntas azinoiminas intermedias **(5)** eran demasiado inestables para aislarse, por lo que las reacciones térmicas de **(5)** darían iminas azometinas **(6a-d)** estabilizadas por resonancia seguidas por abstracción protónica, y heteroaromatización para dar 1,2,4 -triazoles **(7)**.

La elucidación estructural de **(7)** se realizó sobre la base de datos espectrales y microanálisis. Todo el proceso se muestra en el siguiente esquema:

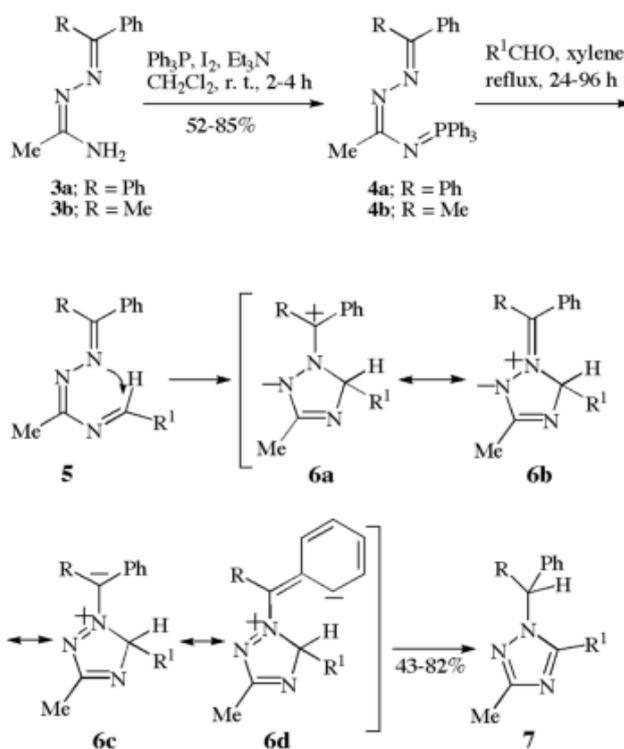


Imagen 2: Lee, C. H., & Lee, K. J. (2002). Azinoiminophosphorane mediated 1, 2, 4-triazole synthesis. *Journal of heterocyclic chemistry*, 39(4), 845-847

Así, hemos desarrollado un método simple para la síntesis de 1,3,5-trisustituidos-1,2,4-triazoles a partir de azinoiminofosforanos con aldehídos aromáticos.²

OTRAS APLICACIONES DE LA TÉCNICA DOMINÓ EN LAS QUE SE FORMA UN CICLO 1,2,4- TRIAZOL

Recientemente ha surgido cierto interés en la síntesis de quinazolinonas, tienopirimidinonas e imidazolinonas a través de la reacción de aza-Wittig de α o β etoxicarboniliminofosforano con isocianato aromático y posterior reacción con diversos nucleófilos en condiciones suaves.⁴

Esto hace que la técnica sea enormemente valorada por su aplicación en la síntesis de multitud de compuestos que contengan heterociclos con nitrógeno y porque además da unos elevados rendimientos en síntesis en el laboratorio.

Dentro de las aplicaciones de la reacción dominó aza-Wittig combinada en una reacción dominó cabe destacar que:

A partir de los fosfocenos se llevará a cabo la preparación de los sistemas poliazadentados deseados por diferentes procesos one pot:

- Mediante reacciones tándem azaWittig/electrociclación.
- Procesos dominó aza-Wittig/adición nucleofílica intermolecular.
- La reacción desarrollada anteriormente: aza-Wittig/ciclación intramolecular.¹

6. CONCLUSIONES:

El estudio basado en la búsqueda bibliográfica de la que se han extraído diferentes artículos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

- La importancia del uso de las reacciones dominó en el campo de la química farmacéutica, definiéndola como una herramienta de ahorro de recursos.
- La utilidad de esas reacciones porque proporcionan síntesis de elevados rendimientos.
- Se define paso a paso la síntesis del anillo común de todos los derivados del 1,2,4-triazol.
- Se exponen también otras aplicaciones de la técnica para dar una visualización de su elevada utilidad.
- Desde el punto de vista farmacológico se han expuesto los medicamentos derivados del anillo 1,2,4-triazol que se sintetiza mediante la reacción tándem aza-Wittig/ciclación intramolecular.

7. BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Blanco Díaz, G. D. (2008). Fosfacenos en síntesis heterocíclica preparación de piridotienopirimidinas y ligandos polidentados relacionados mediante procesos tándem/dominó. Pág. 1-31, 70-88.
- ² Lee, C. H., & Lee, K. J. (2002). Azinoiminophosphorane mediated 1, 2, 4-triazole synthesis. *Journal of heterocyclic chemistry*, 39(4), 845-847
- ³ M. W., & Xiao, W. J. (2006). Iminophosphorane-mediated efficient synthesis of new tricyclic 3, 5-dihydro-1, 2, 3-triazolo [4, 5-d]-1, 2, 4-triazolo [1, 5-a] pyrimidin-9-ones. *Organic & biomolecular chemistry*, 4(1), 130-134.
- ⁴ Ding, M. W., Shu, Y. L., Liu, X. P., & Liu, Z. J. (2002). Synthesis and fungicidal activities of 1-(2-imidazolonyl)-1, 2, 4-triazoles. *ACTA CHIMICA SINICA-CHINESE EDITION*-, 60(10), 1893-1898.
- ⁵ Palacios, F., Alonso, C., Aparicio, D., Rubiales, G., & Jesús, M. (2007). The aza-Wittig reaction: an efficient tool for the construction of carbon–nitrogen double bonds. *Tetrahedron*, 63(3), 523-575.
- ⁶ Granja, J. R. (2012, June). Aprendiendo de la naturaleza: reacciones en cascada en síntesis. In *Anales de Química* (Vol. 108, No. 2).
- ⁷ Bonjoch, J., & Bradshaw, B. (2015, December). Eficiencia en la síntesis total de productos naturales. In *Anales de Química* (Vol. 111, No. 4).
- ⁸ K. -J. Lee, S. H. Kim, S. Kim, H. Park, Y. R. Cho, B. Y. Chung and E. E. Schweizer, *Synthesis* 1057 (1994).
- ⁹ Fichas técnicas de Fluconazol, Ribavirina, Alprazolam y Sitagliptina de la AEMPS.
- ¹⁰ FICA, A. (2004). Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Revista chilena de infectología*, 21(1), 26-38.
- ¹¹ Sánchez Rodríguez, Y. A., Arús Soler, E., Grá Oramas, B., López Saura, P., & Nodarse Cuní, H. (2010). Interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C. *Revista Cubana de Medicina*, 49(2), 0-0.
- ¹² Monografías por principio activo en Vademécum 2018.