

Principio 8

Reducción de etapas de protección-desprotección de funcionalidades químicas.



GUÍA DE BOLSILLO DE LA QUÍMICA VERDE

Green Chemistry Pocket Guide

The 12 Principles of Green Chemistry

Provides a framework for learning about green chemistry and designing or improving materials, products, processes and systems.

1. Prevent waste
2. Atom Economy
3. Less Hazardous Synthesis
4. Design Benign Chemicals
5. Benign Solvents & Auxiliaries
6. Design for Energy Efficiency
7. Use of Renewable Feedstocks
8. Reduce Derivatives
9. Catalysis (vs. Stoichiometric)
10. Design for Degradation
11. Real-Time Analysis for Pollution Prevention
12. Inherently Benign Chemistry for Accident Prevention



www.acs.org/greenchemistry



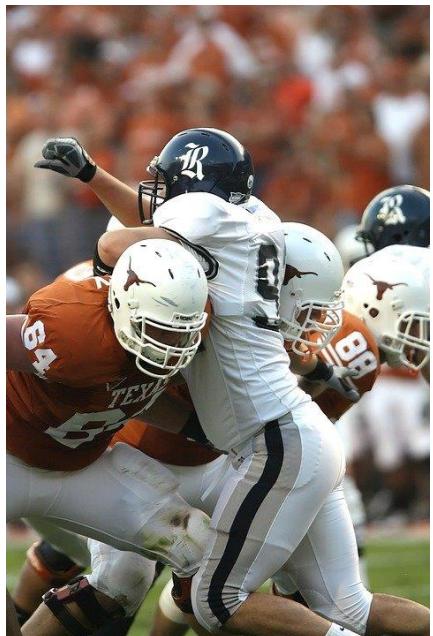
ACS
Chemistry for Life™



ACS
Green Chemistry
Institute™



QUÍMICA SINTÉTICA BLOQUEO Y TACLEO



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- ESTRATEGIAS DE DERIVATIZACIÓN

PROTECCIÓN-DESPROTECCIÓN

ESTAS SON LAS HERRAMIENTAS MÁS IMPORTANTES EN QUÍMICA SINTÉTICA



PRINCIPIO DE QUÍMICA VERDE No. 8

Debe minimizarse o evitarse, la derivatización innecesaria (por ejemplo, la instalación / eliminación de grupos protectores de uso común), si es posible, porque tales pasos requieren reactivos adicionales y pueden generar desechos.



MANIFIESTO:

EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

- Las estrategias de derivatización, protección / desprotección, bloqueo, etc. son competencia de los químicos orgánicos sintéticos.
- La síntesis total de moléculas complejas (no solo productos naturales) es una habilidad de la química orgánica, difícil y desafiante, que solo mejora con la experiencia y mucha práctica. Sin embargo, es importante que se comprendan los conceptos detrás de estas estrategias. Es una habilidad



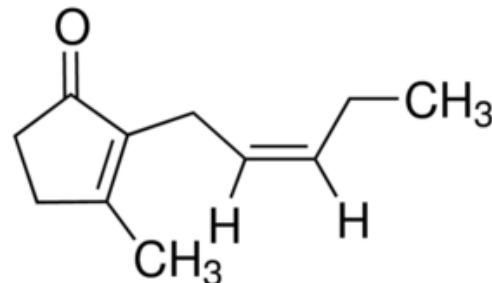
PROTECCIÓN –DEPROTECCIÓN

- No existe una ruta "correcta" única para la síntesis de una molécula, sin embargo, algunas rutas sintéticas serán, obviamente, mejores que otras
- Esta es un área en continuo cambio, constantemente se están buscando nuevas técnicas de protección-desprotección
- El análisis retrosintético considera diferentes opciones



CONSTRUYENDO UNA MOLÉCULA Z-JAZMONA

¿Cómo podríamos intentar la síntesis de la Z-jasmona, un componente importante de muchos perfumes?



De hecho, una síntesis utiliza lo siguiente como fuentes de carbono

Sin embargo, no queda claro cómo se podría hacer la química.

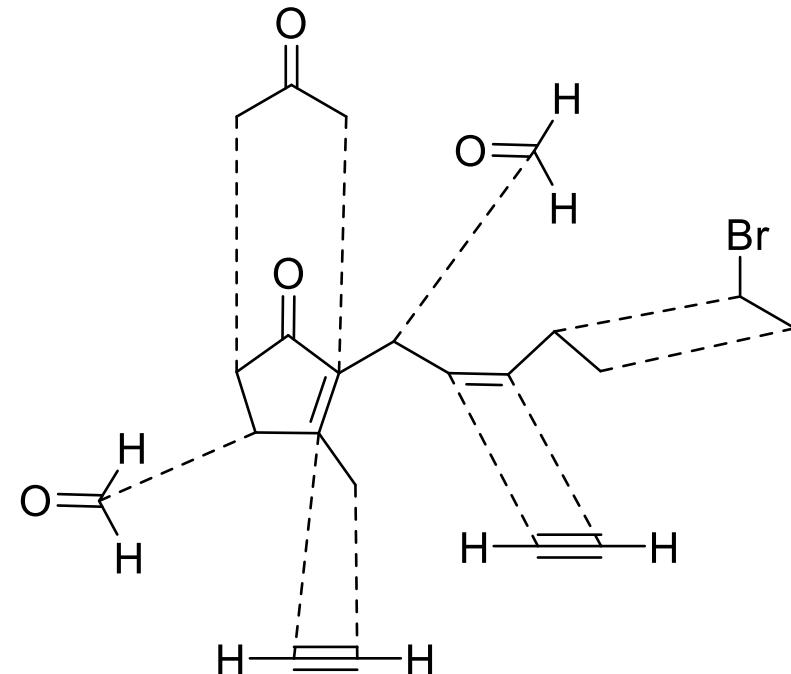
Por lo tanto, solo indicar las materias primas, no es suficiente para ayudar a planificar una síntesis.

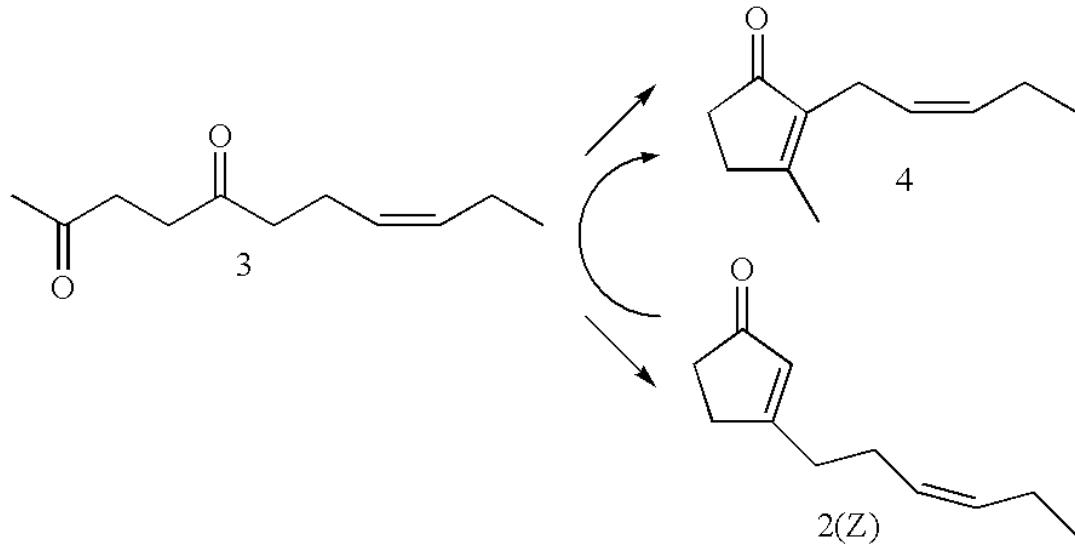
Tenga en cuenta la importancia de CCBFR. Necesitamos un método de planificación lógico.

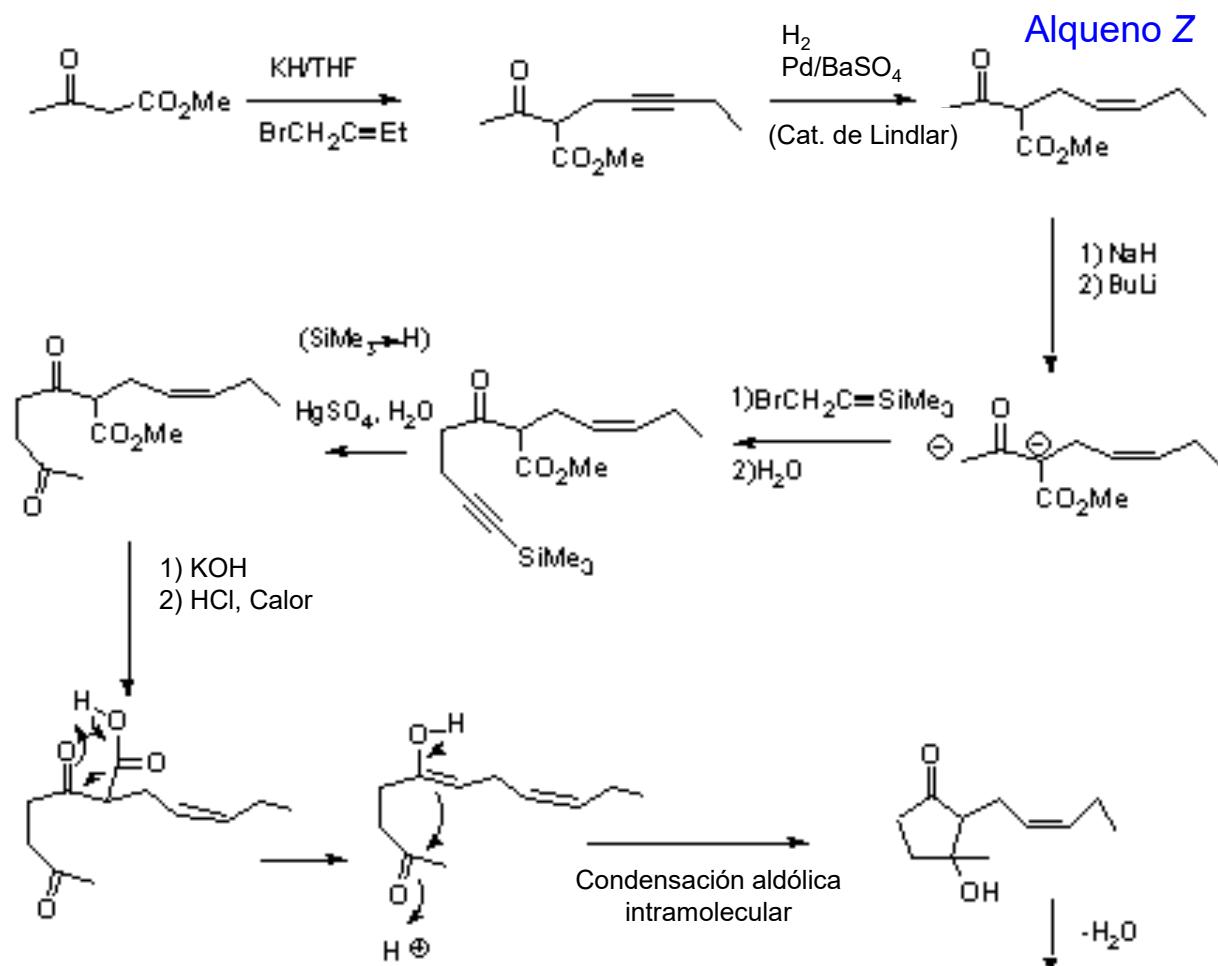
formación de enlaces carbono-carbono

Análisis retrosintético (el enfoque de desconexión) propuesto originalmente por E.J. Corey (Premio Nobel de Química, 1990)

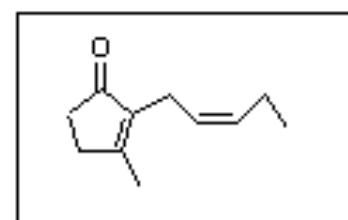
Es importante clasificar y ampliar las principales reacciones de formación de enlaces carbono-carbono (CCBFR)







Cis (Z) jasmone
(Can. J. Chem. 1978, 56, 2301)



¿QUÉ ES UN GRUPO PROTECTOR?

Un grupo protector es un reactivo que se usa para proteger a un átomo específico o grupo funcional de la reacción.

Los químicos sintéticos emplean estrategias de protección / desprotección para agregar funcionalidad a una molécula mientras se aseguran de que el bloque de construcción básico / molécula inicial permanezca intacto.

En pocas palabras, los grupos protectores permiten al químico superar problemas simples de quimioselectividad.

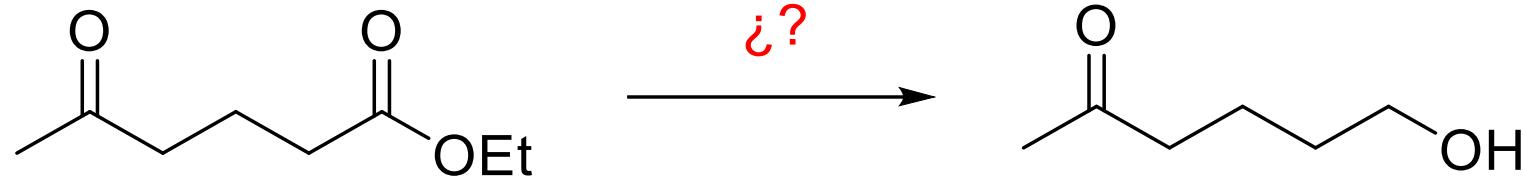


PROTECCION

- Los grupos protectores se utilizan en la síntesis para enmascarar temporalmente la química característica de un grupo funcional porque interfiere con otra reacción.
- Un buen grupo protector debe ser fácil de colocar, fácil de eliminar y en reacciones de alto rendimiento, e inerte a las condiciones de la reacción requerida.
- Se debe evitar el interferir con otra reacción



UN EJEMPLO SIMPLE REGIOSELECTIVIDAD

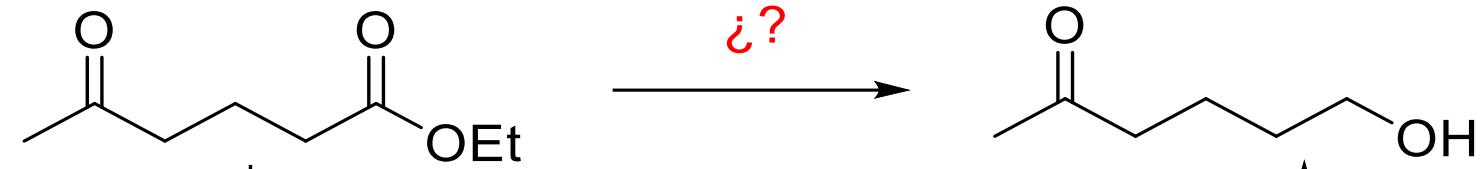
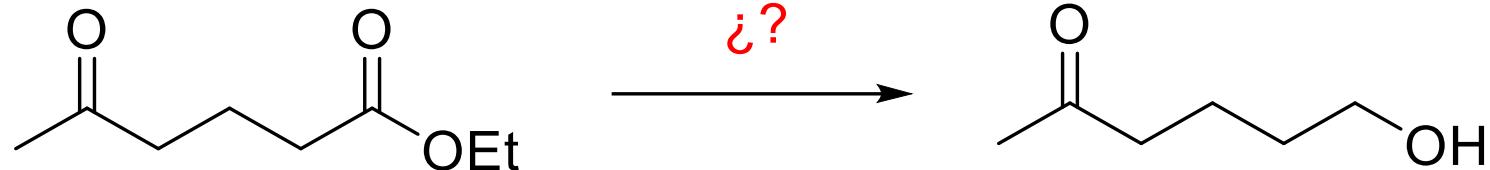


La transformación general requerida es convertir el éster en un alcohol primario. Esta reducción al éster se puede lograr con LiAlH_4 , pero eso reducirá la cetona y también una reacción no deseada.

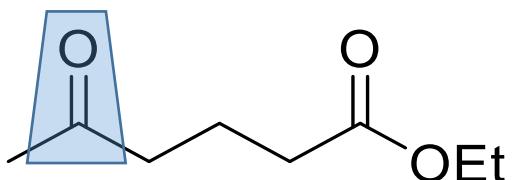
Podemos evitar este problema si "cambiamos" la cetona a un grupo funcional diferente primero.

Conceptualmente, esto es como poder poner una cubierta (se muestra a continuación) sobre la cetona mientras hacemos la reducción, luego retiramos la cubierta.

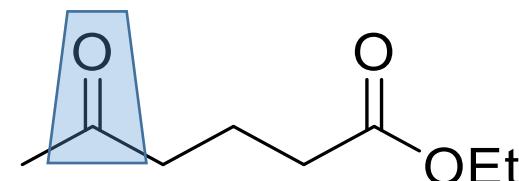




Poner una cubierta



LiAlH_4

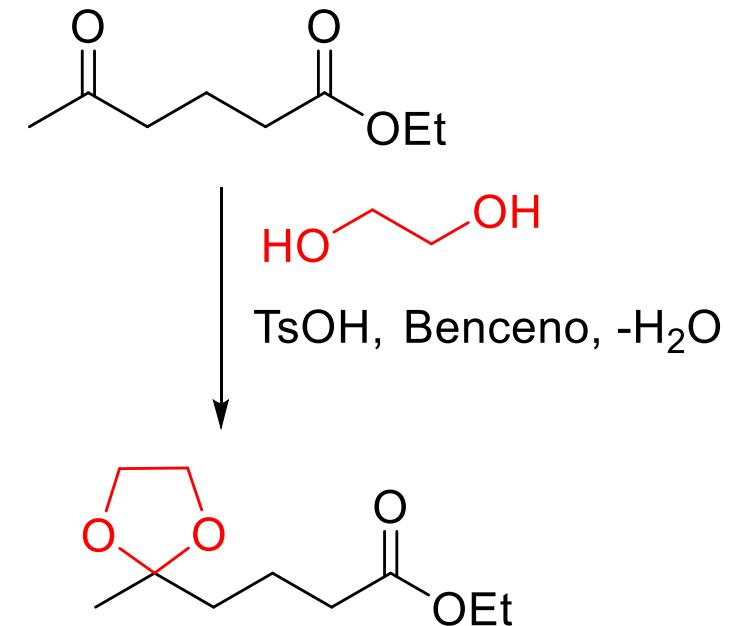


Quitar la cubierta



PROTECCIÓN

En realidad, la "cubierta de la molécula" es un grupo protector.



En este ejemplo, protegemos la cetona como un acetal (que es un éter y no reacciona con LiAlH_4). Hay muchas opciones para proteger al grupo. Hay muchas bibliotecas para proteger a un grupo. Elegimos lo mejor o más ecológico para proteger a un grupo



Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition

Peter G. M. Wuts

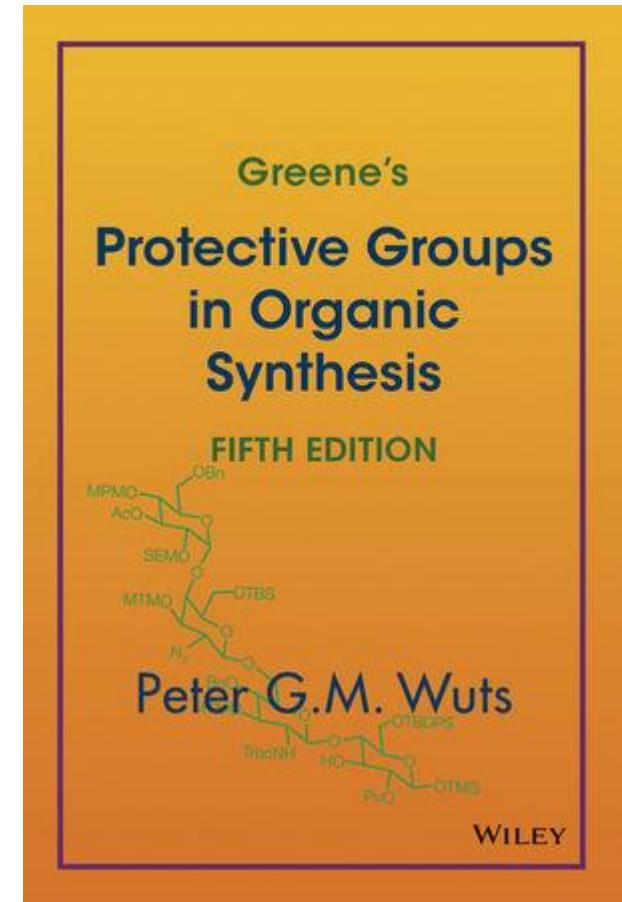
ISBN: 978-1-118-90512-8 August 2014 1400 Pages



Theodora Wharmough Greene
(1931- 2005)



Peter G. M. Wuts



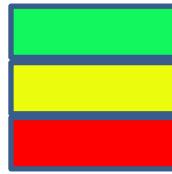


<https://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/>

Grupos protectores

- Datos de estabilidad para los grupos protectores que se usan con mayor frecuencia
- Métodos de protección y desprotección más utilizados
- Grupos funcionales:
 - Amino
 - Carbonilo
 - Carboxilo
 - Hidroxilo (1,2-; 1,3-dioles)



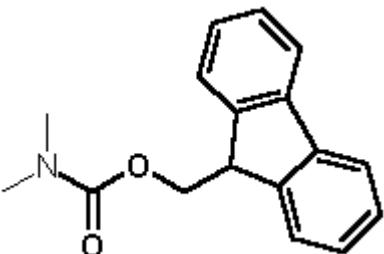


El grupo protector es estable bajo estas condiciones

El grupo protector presenta una estabilidad moderada, podría reaccionar

El grupo protector es lábil

Fmoc-NR₂

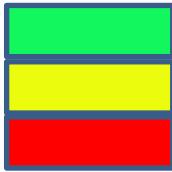


9-Fluorenylmethyl carbamate, FMOC amino, FMOC amine, FMOC amide

H₂O:	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ /CH ₂ C I ₂

T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 503-507, 736-739.





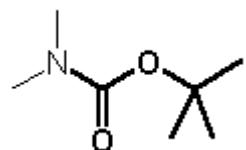
El grupo protector es estable bajo estas condiciones

El grupo protector presenta una estabilidad moderada, podría reaccionar

El grupo protector es lábil

BOC-NR₂

t-Butyl carbamate, BOC amine, BOC amino, BOC amide



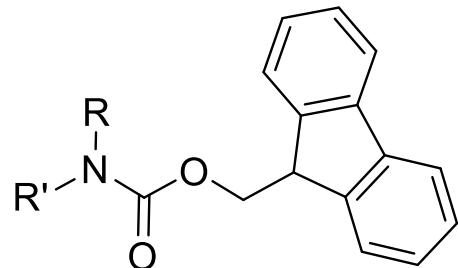
H ₂ O:	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂

T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 518-525, 736-739

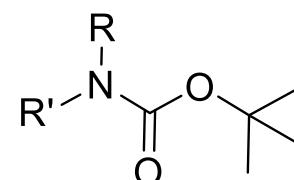


EJEMPLOS DE GRUPOS PROTECTORES COMÚNES

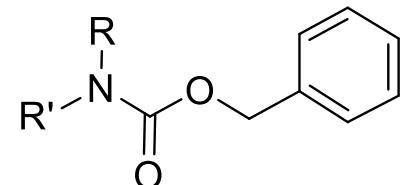
- GRUPO AMINO



5-Fluorenilmethylcarbamato (Fmoc-NRR')



t-Butilcarbamato (Boc-NRR')



Bencilcarbamato (Z-NRR', Cbz-NRR')

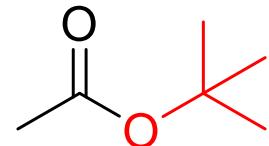
Consideraciones importantes:

- ¿Cuál cree usted que podría ser más ecológico?
- ¿Son pequeños o grandes?
Si son grandes, no reaccionan. Podría presentarse impedimento estérico
- Economía atómica

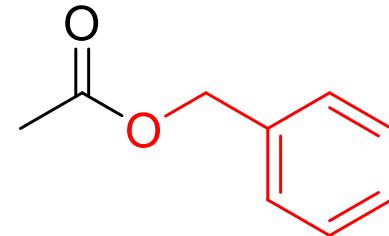


EJEMPLOS DE GRUPOS PROTECTORES COMÚNES

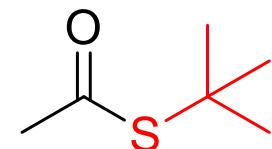
- GRUPO CARBOXILO



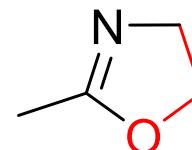
Éster *t*-butílico



Éster bencílico



Éster *S*-*t*-Butílico

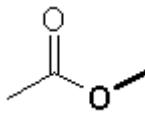


2-Alquil-1,3-oxazolina



Carboxilo. Estabilidad de los grupos protectores

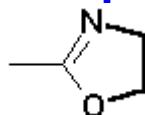
Éster metílico



H₂O:	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleófilos:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrófilos:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reducción:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidación:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂

T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 372-381, 383-387, 728-731

2-Alquil-1,3-oxazolina



H₂O:	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleófilos:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrófilos:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reducción:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidación:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂

T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 433-435, 728-731



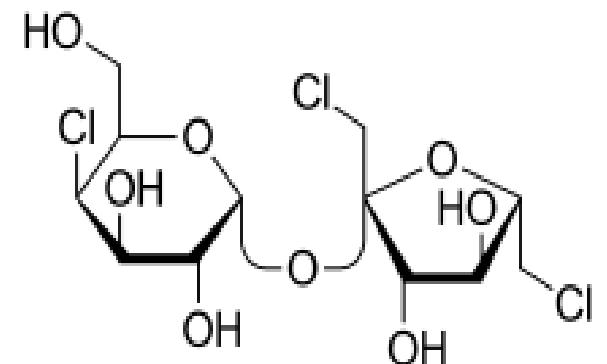
Diferentes grupos protectores dependiendo de los siguientes pasos de reacción.

FABRICACIÓN COMERCIAL DE LA SUCRALOSA

La **sucralosa** se fabrica a partir de caña natural de azúcar de remolacha mediante un proceso químico de varios pasos. Se utilizan varios pasos de protección y desprotección para garantizar que el paso clave, una cloración, dé un producto con la estereoquímica correcta. Una desprotección final, seguida de los pasos habituales de purificación, finalmente da como resultado **sucralosa cristalina**.

SPLENDA

EJEMPLO: ESQUEMA DE REACCIÓN PARA SUCRALOSA PRODUCIDA COMERCIALMENTE



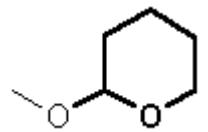
Hydroxyl Protecting Groups Stability



MOM-OR Methoxymethyl ether, MOM ether

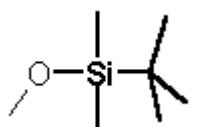
T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 27-33, 708-711

	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂



THP-OR Tetrahydropyranyl ether, THP ether

	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂



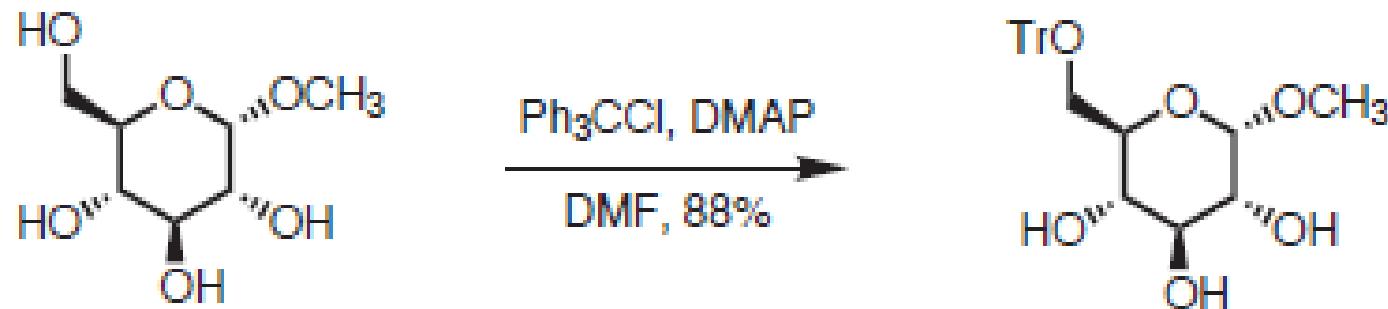
TBDMS-OR t-Butyldimethylsilyl ether, TBDMS ether

	pH < 1, 100°C	pH = 1, RT	pH = 4, RT	pH = 9, RT	pH = 12, RT	pH > 12, 100°C
Bases:	LDA	NEt ₃ , Py	t-BuOK	Others:	DCC	SOCl ₂
Nucleophiles:	RLi	RMgX	RCuLi	Enolates	NH ₃ , RNH ₂	NaOCH ₃
Electrophiles:	RCOCl	RCHO	CH ₃ I	Others:	:CCl ₂	Bu ₃ SnH
Reduction:	H ₂ / Ni	H ₂ / Rh	Zn / HCl	Na / NH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄
Oxidation:	KMnO ₄	OsO ₄	CrO ₃ / Py	RCOOOH	I ₂ , Br ₂ , Cl ₂	MnO ₂ / CH ₂ Cl ₂



Titryle as protective group

Formation of trityl ethers:



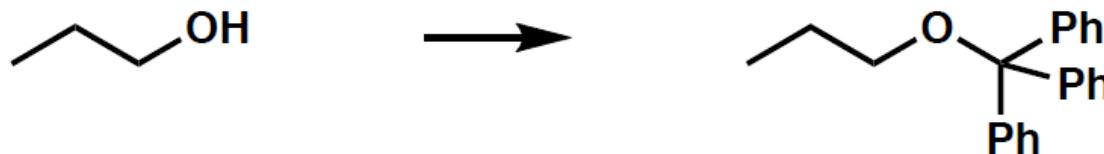
Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* 1979, 19, 95. In general, selective protection of primary alcohols can be achieved.

Cleavage of trityl ethers:

1. Amberlyst 15-H, MeOH. Malanga, C. *Chem. Ind.* 1987, 856.
2. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $t\text{-BuOH}$. MacCross, M.; Cameron, D. J. *Carbohydr. Res.* 1978, 60, 206.



Trityl Ethers



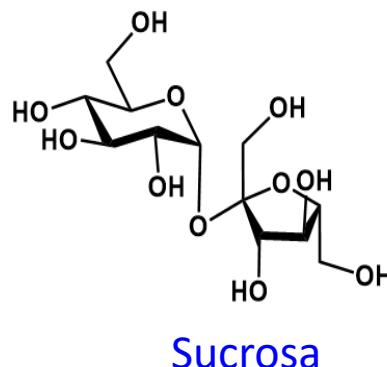
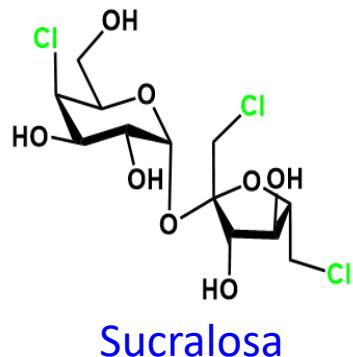
Formation: Ph_3CCl , pyridine, DMAP
 $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$

Stability: Stable to Base

Cleavage: Mild Acid (formic or acetic)

Adv./Disadv.: The trityl group usually goes on and comes off easily. In addition, its steric bulk allows for **good selectivity** in protecting primary over secondary alcohols.





SUCRALOSA

- Fue descubierta en 1976 por científicos de Tate & Lyle, trabajando con los investigadores Leslie Hough y Shashikant Phadnis en el Queen Elizabeth College (ahora parte del King's College de Londres).
- Mientras investigaba nuevos usos de la sacarosa y sus derivados sintéticos, se le dijo a Phadnis que "probara" un compuesto de azúcar clorado. Phadnis pensó que Hough le había pedido que lo "probara", así que lo hizo.
- Encontró que el compuesto era excepcionalmente dulce.
- Tate & Lyle patentó la sustancia en 1976; en 2008, las únicas patentes restantes se refieren a procesos de fabricación específicos

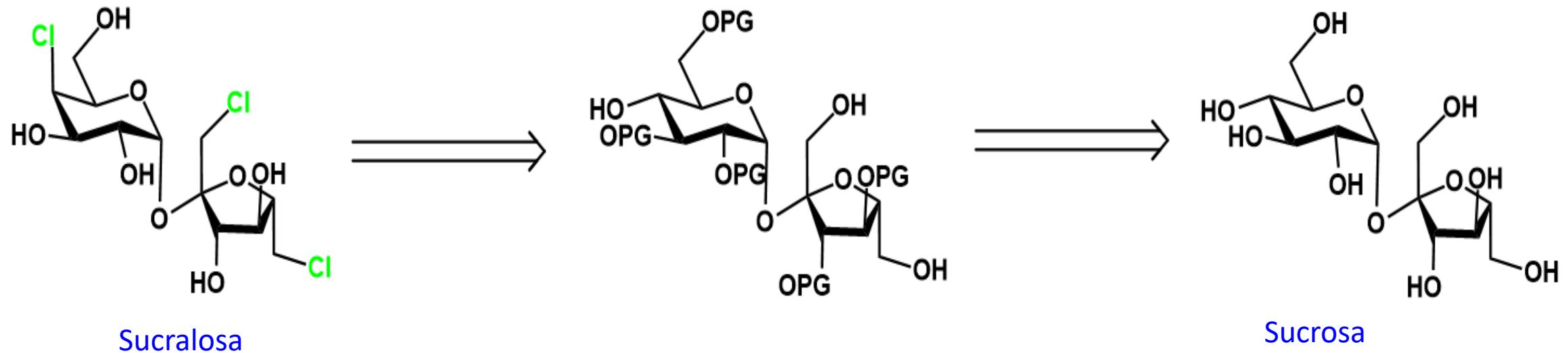
La Sucralosa es alrededor 320 a 1,000 veces más dulce que la sacrosa

**TATE & LYLE
SUGARS**



Tate & Lyle refinery along the Thames in Silvertown, London

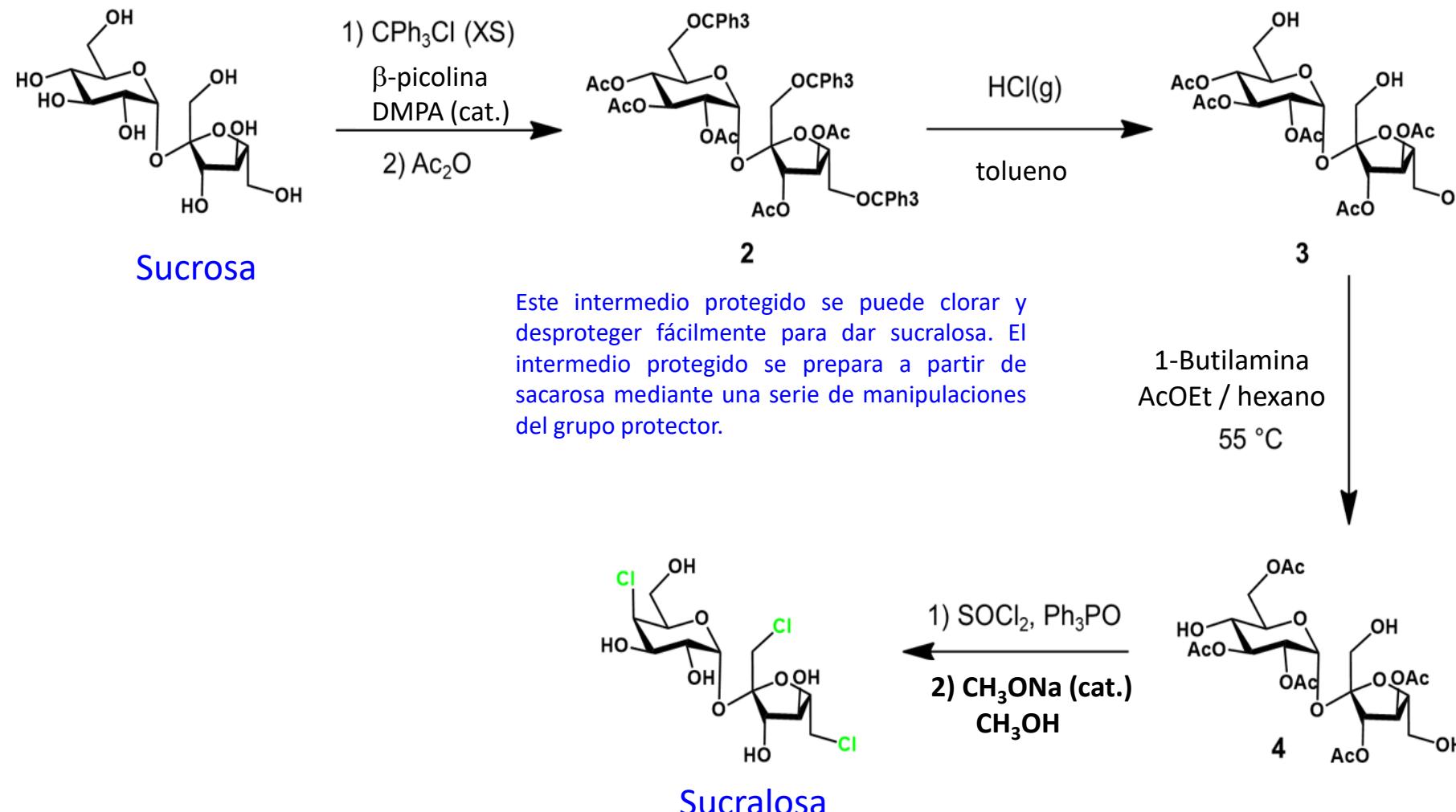




El intermediario protegido clave tiene grupos protectores (PG) en todas las posiciones, excepto C₄ en glucosa y C₁ / C₆ en fructosa.

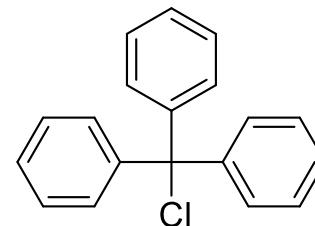


El grupo protector elegido debe ser estable a las condiciones de cloración y factible de eliminar sin pérdida de los sustituyentes de cloro.

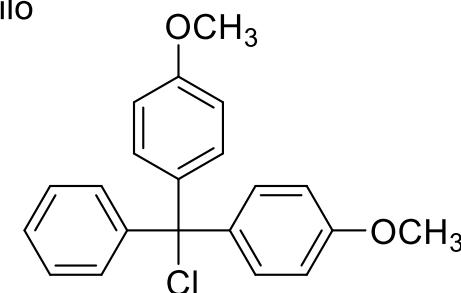
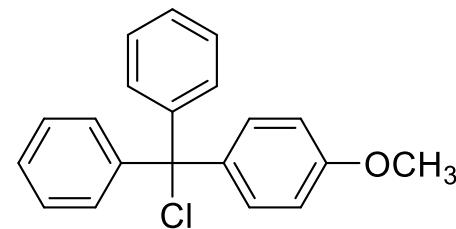


GRUPO PROTECTOR TRITILO

- Se introducen en condiciones básicas (piridina)
- Se eliminan (escinden) en condiciones ácidas suaves, por ejemplo, ácido mineral en éter

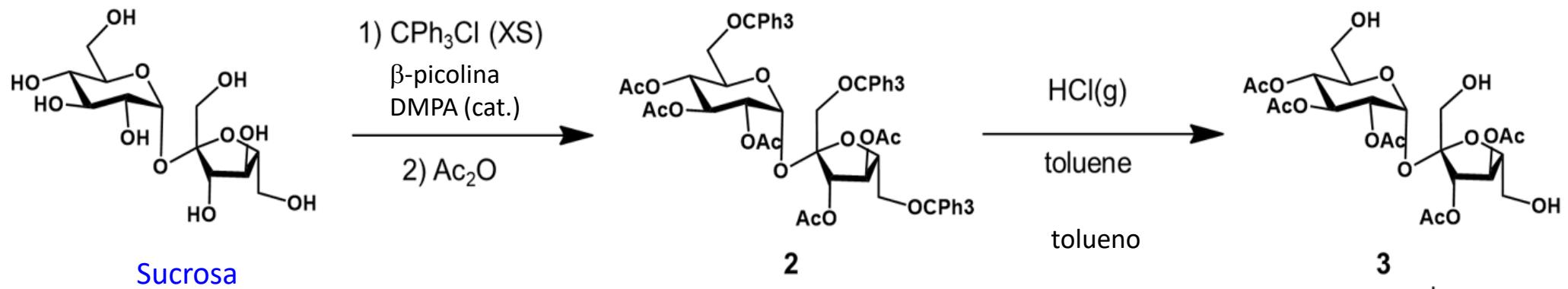


Cloruro de tritilo



Cloruro de Dimetoxitritilo
(Dmt)

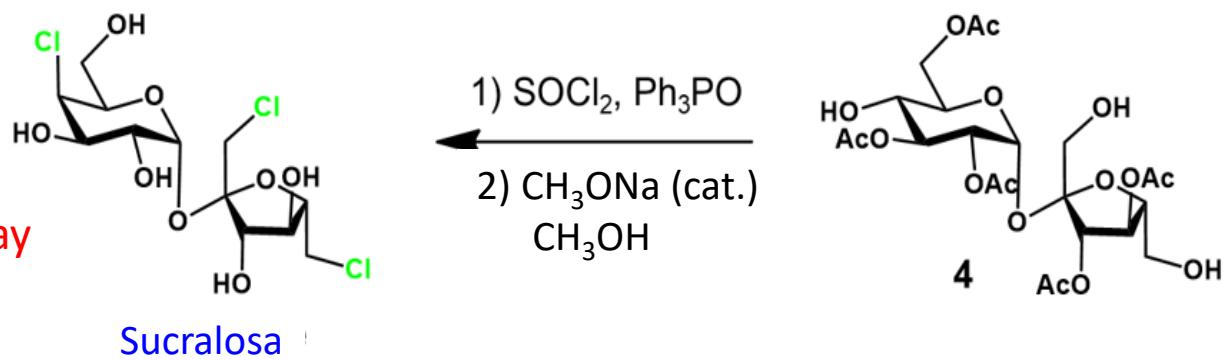


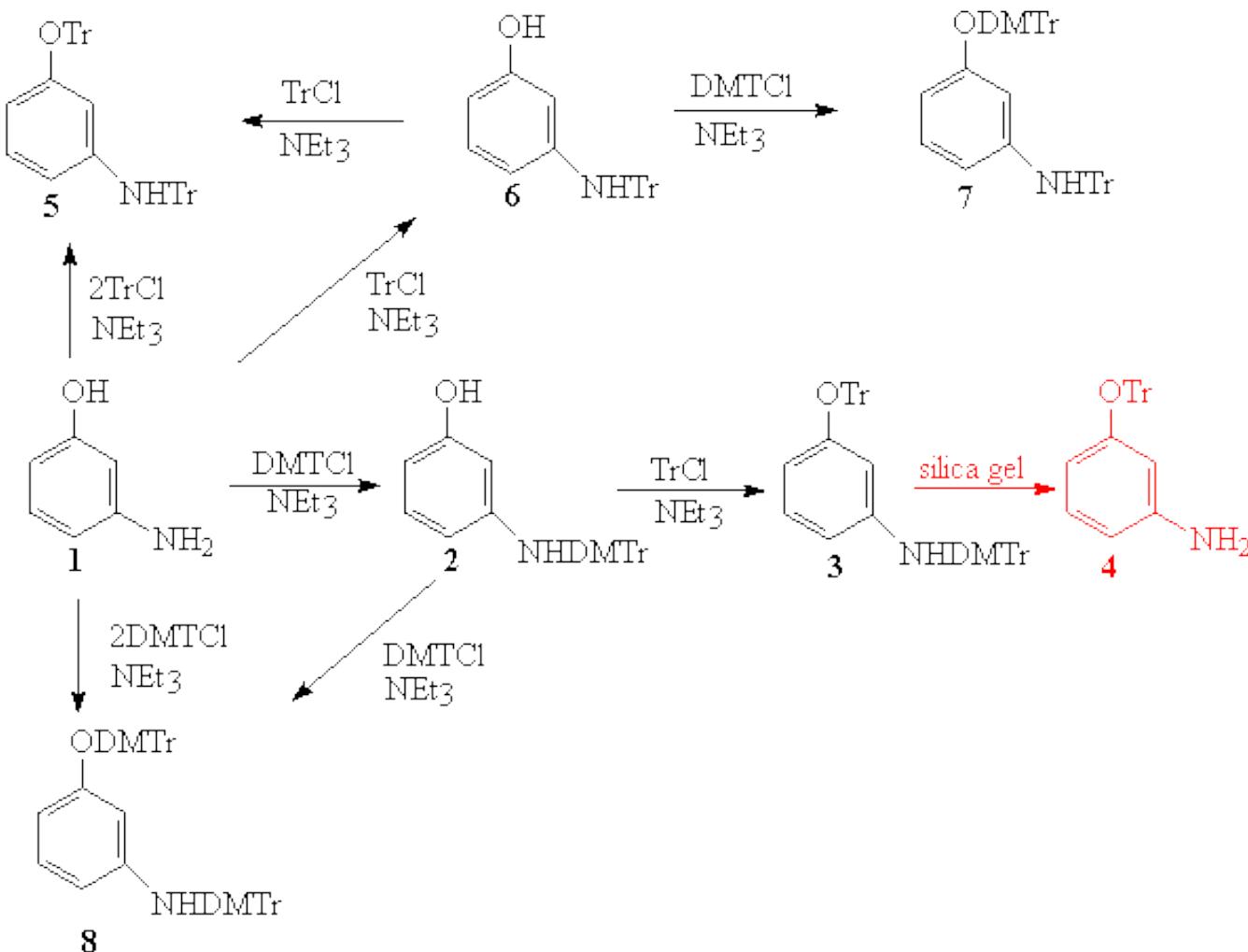


Hay tres grupos protectores trítilo por cada molécula de sucralosa

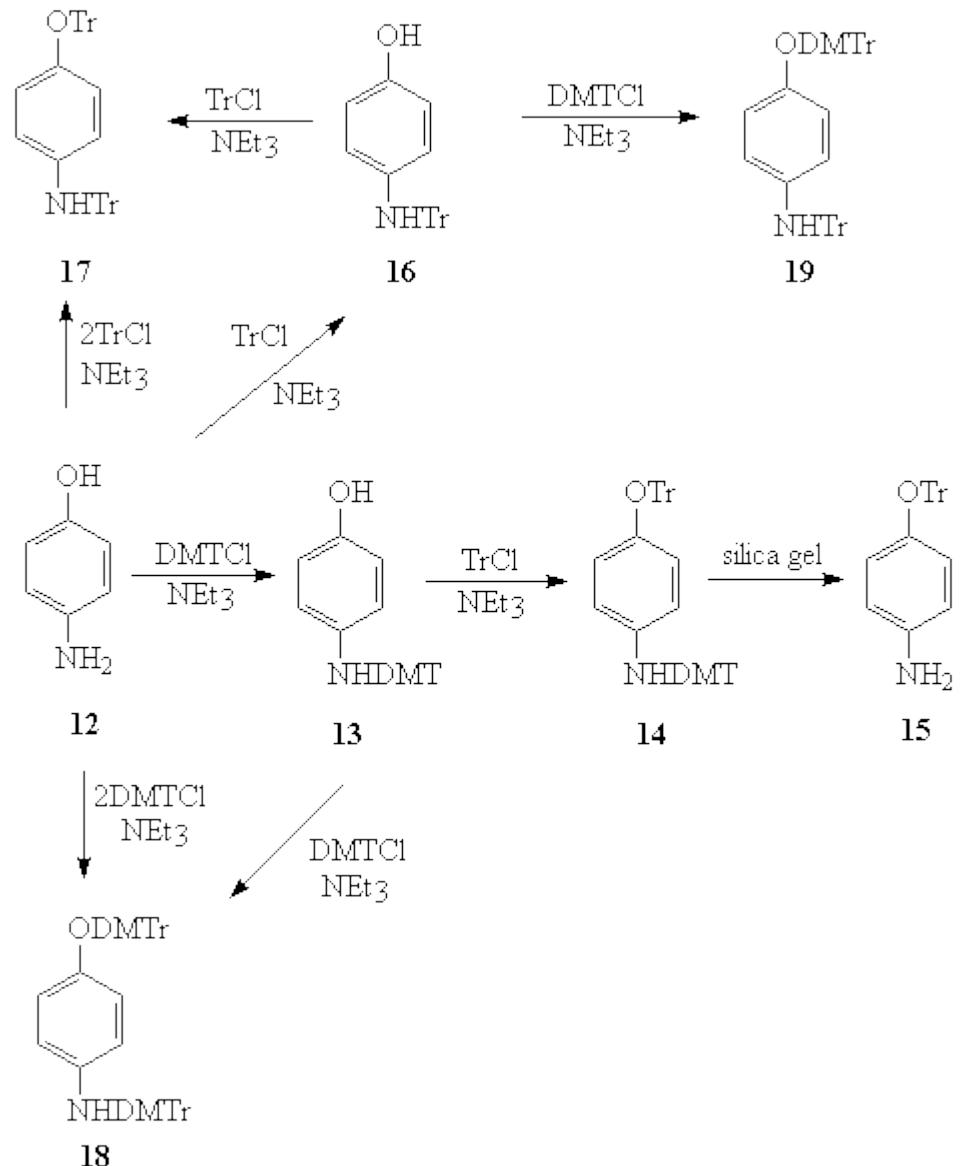
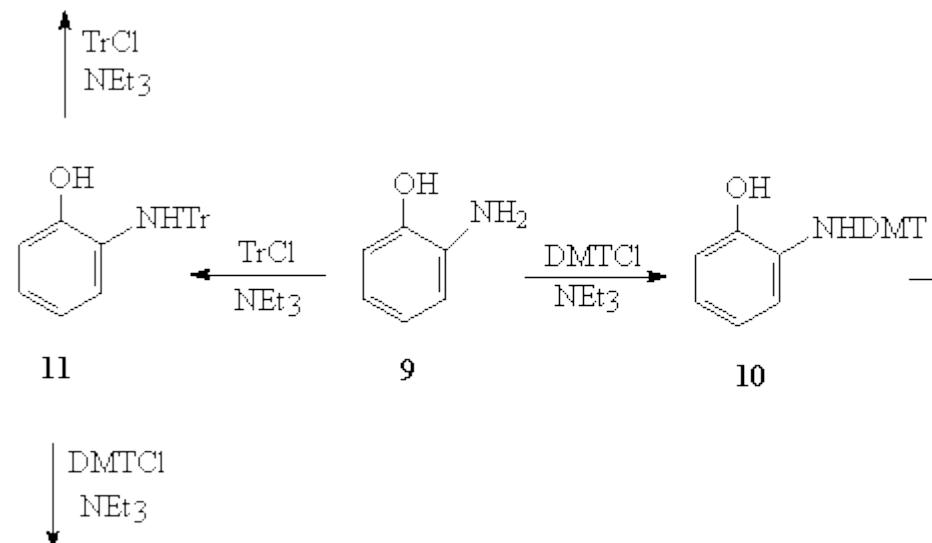
La β -picolina y DMPA no son compuestos inocuos.
 Se deben seguir las recomendaciones de seguridad para trabajar con ellos.

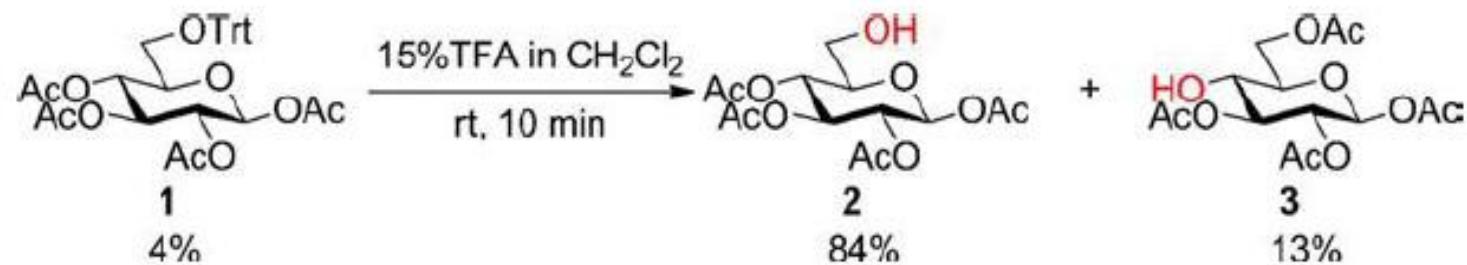
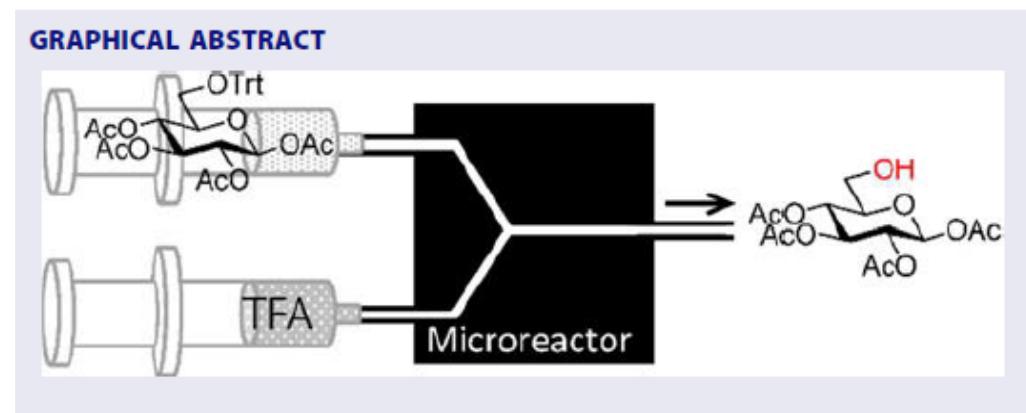
Problema de esta síntesis:
 hay una gran cantidad de desechos. Obviamente, hay otra forma de obtener sucralosa





No Reaction





Scheme 1. Deprotection of the trityl group of 1 in the flask.

Synthetic communications **2016**, **46**, [6], 556–562
<http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2016.1156703>



GRUPOS FUNCIONALES Y SU GRUPO PROTECTOR

GRUPO FUNCIONAL	GRUPO PROTECTOR
Alcoholes (carbohidratos, azúcares, R-OH)	<i>t</i> -butil ésteres
Aminas (1º y 2º, por ejemplo, R-NH ₂ , R-NH-R ')	acetamidas
Aldehídos Cetonas	Acetales cetales
Ácidos carboxílicos	<i>t</i> -butil ésteres



Importancia de los grupos protectores



47th



PREPARATORY PROBLEMS

Edited by Anton Sirota

**26 theoretical problems
8 practical problems**

2015

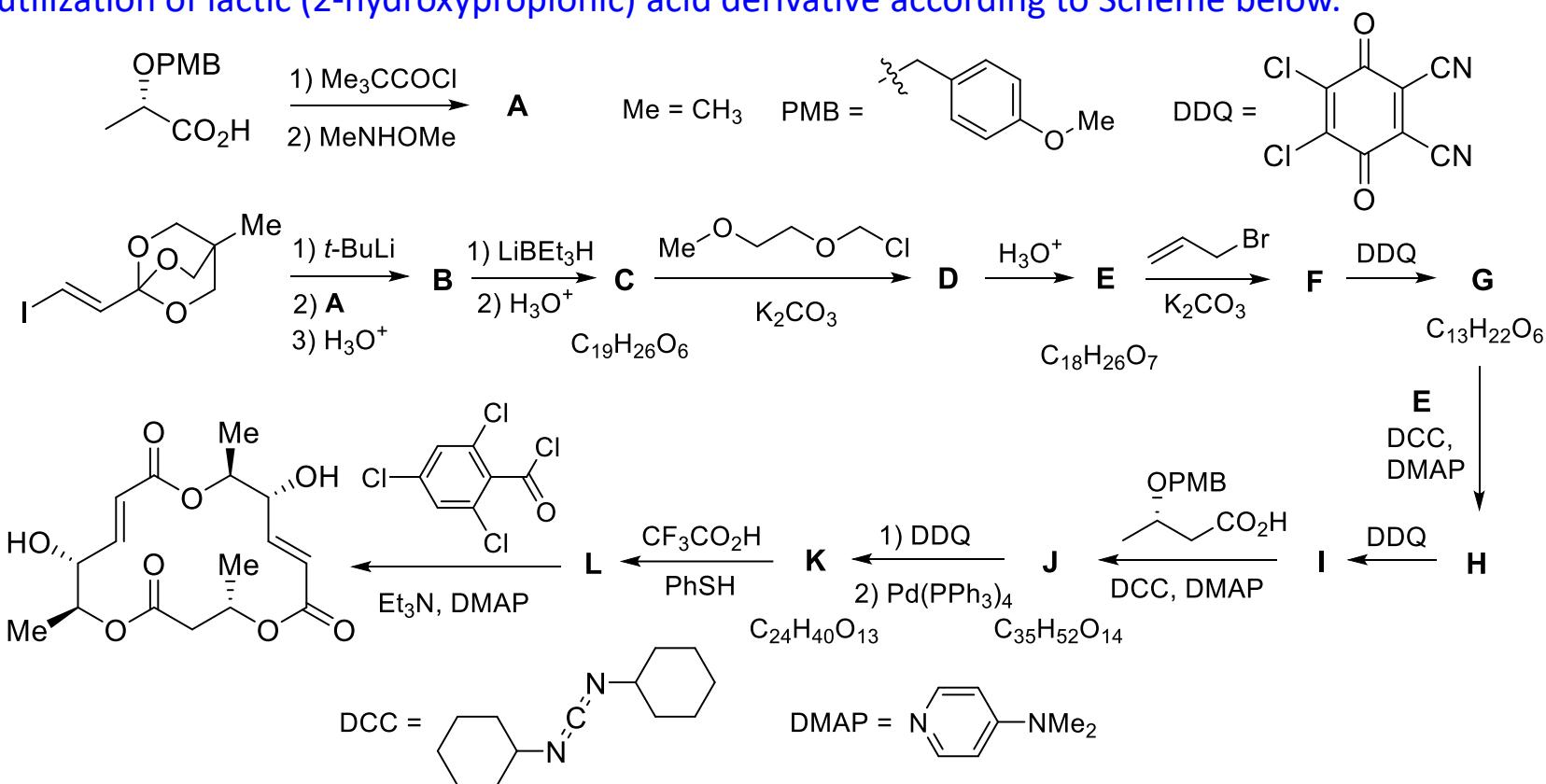


Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Problem 23. Synthesis of large rings. The magic or routine work?

The synthesis of large rings is a challenging problem of the synthetic organic chemistry. On the contrary, Nature solves this problem efficiently. Thus, various fungus produce macrolactone polyketides. One of them, Macrosphelide A, attracts attention as potent, orally bioavailable inhibitor of the interaction between cancer and endothelial cells. A number of syntheses of this molecule was reported. One of them was based on the utilization of lactic (2-hydroxypropionic) acid derivative according to Scheme below.



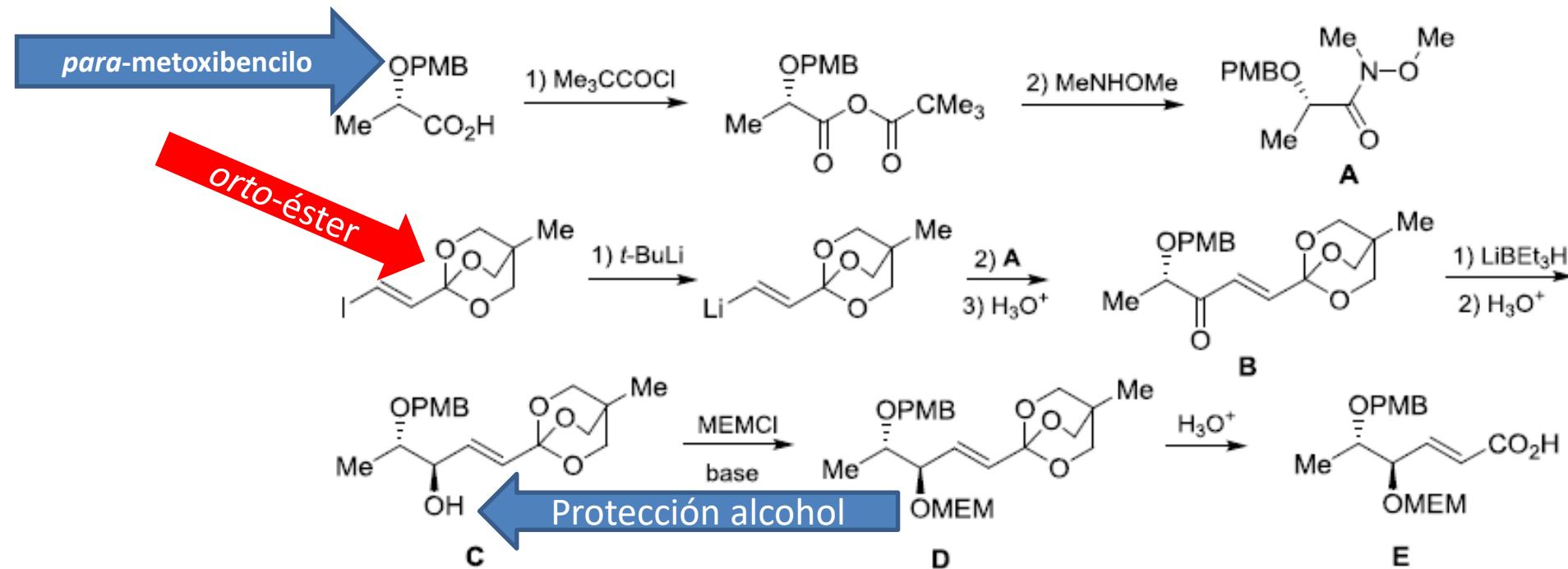
- Decipher this scheme. Write down the structural formulae of compounds A-L.
- Write down the IUPAC name of compound E.



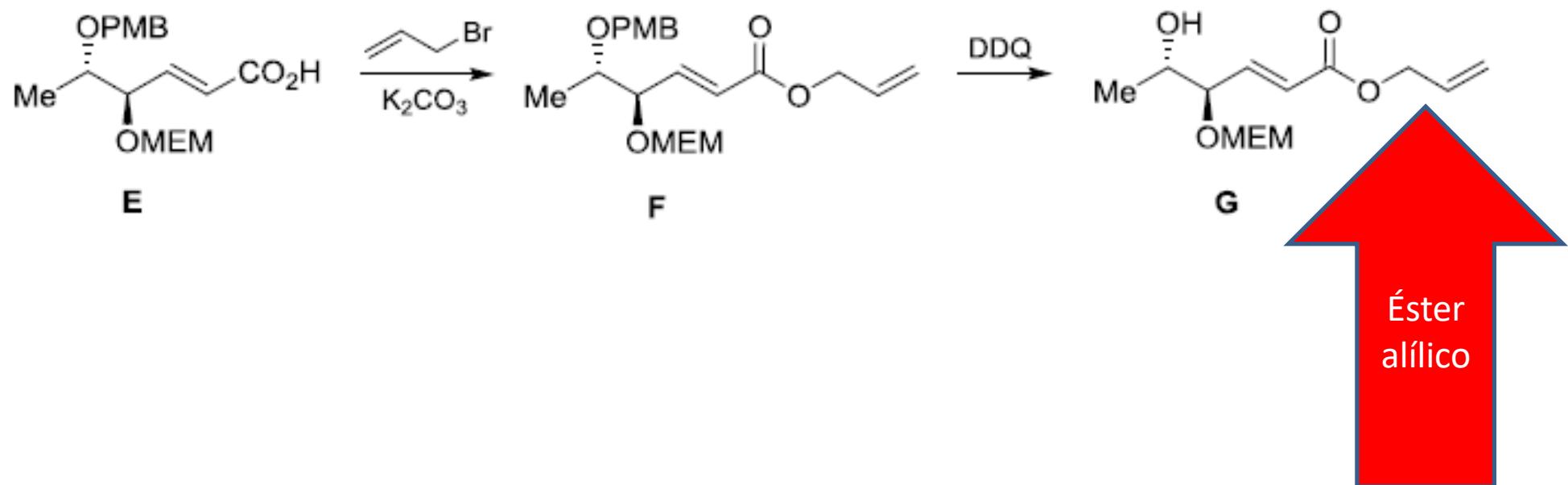
El **Macrosferólido A** consta de dos fragmentos de ácido 4,5-dihidroxi-2-hexenoico. La molécula E participa dos veces durante la síntesis del producto final. Se puede concluir que E es un derivado protegido del ácido anterior. Por otra parte, podemos suponer que el ácido (*p*-metoxibenciloxi)-2-propiónico (su fórmula molecular es $C_{11}H_{14}O_4$) es la fuente del fragmento $CH_3CH(OH)CH(OH)$ en E; otro compuesto de partida – el orto-éster con la fórmula molecular $C_8H_{11}IO_3$ - proporciona el fragmento $CH=CHC(O)-X$ para la formación de E. El análisis de las fórmulas moleculares de los compuestos C y E muestra que la transformación de C a E procede con la pérdida de 1 átomo de carbono, pero con la introducción de 1 átomo de oxígeno adicional. Durante la alquilación de C con cloruro de alquilo se introduce el sustituyente 2-metoxietoximetilo en lugar de un átomo de H, es decir, añadimos $C_4H_8O_2$. Por lo tanto, al-D-E intensificar la molécula perdido C_5H_8O . Es un paso de la hidrólisis orto-éster. A su vez, C, obtenido por la reducción del compuesto B, tiene 1 átomo de hidrógeno más, pero 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de yodo de menos de dos compuestos iniciales juntos. Si se toma en cuenta la presencia del fragmento dihidroxialquenilo en E se puede concluir que la transformación B a C es la reducción del fragmento de cetona en el correspondiente alcohol. Por lo tanto, B es un producto de la condensación de las moléculas de partida, el orto-éster del ácido 5-hidroxi-4-oxo-hex-2-enoico protegido En otras palabras, se puede escribir la estructura de B sin el conocimiento de las reacciones utilizadas para la síntesis B.



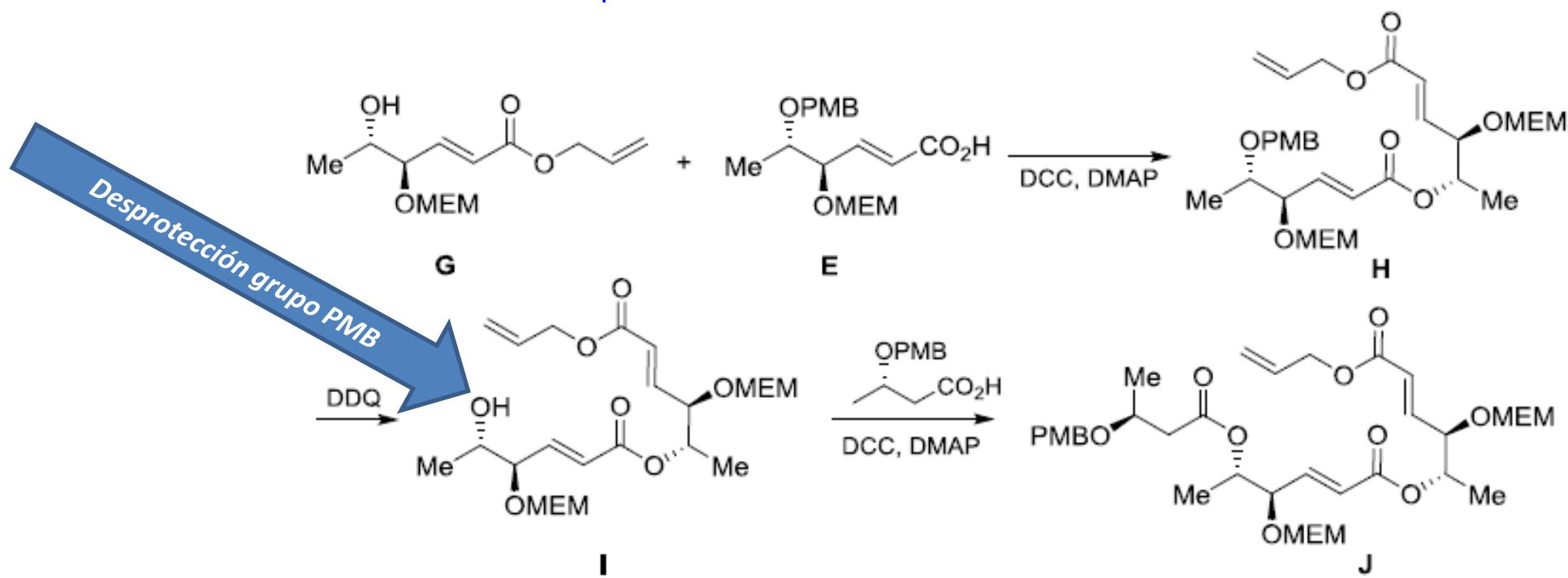
Estas reacciones son para la preparación de la amida de ácido láctico, protegido por la PMB (a través formación anhídrido mixto como intermediario) y el ataque de alquenil-litio generado a partir de yoduro de alquenilo por tratamiento con *ter*-BuLi, en esta amida. Este método de síntesis de cetonas fue propuesto por Weinreb y Nahm en 1981 (reacciones de ésteres con RLi o RMgX no producen cetonas con buen rendimiento, ya que las cetonas son más reactivas que los ésteres de partida; por el contrario las amidas de Weinreb forman quelatos estables que se descomponen después de sólo un tratamiento acuoso). Finalmente, el análisis de la estructura de **Macrosferólido A** permite concluir que la configuración absoluta del átomo quiral a partir de ácido láctico no cambió durante estas reacciones. Se tiene configuración (*S*). El segundo estereocentro tiene configuración (*R*)



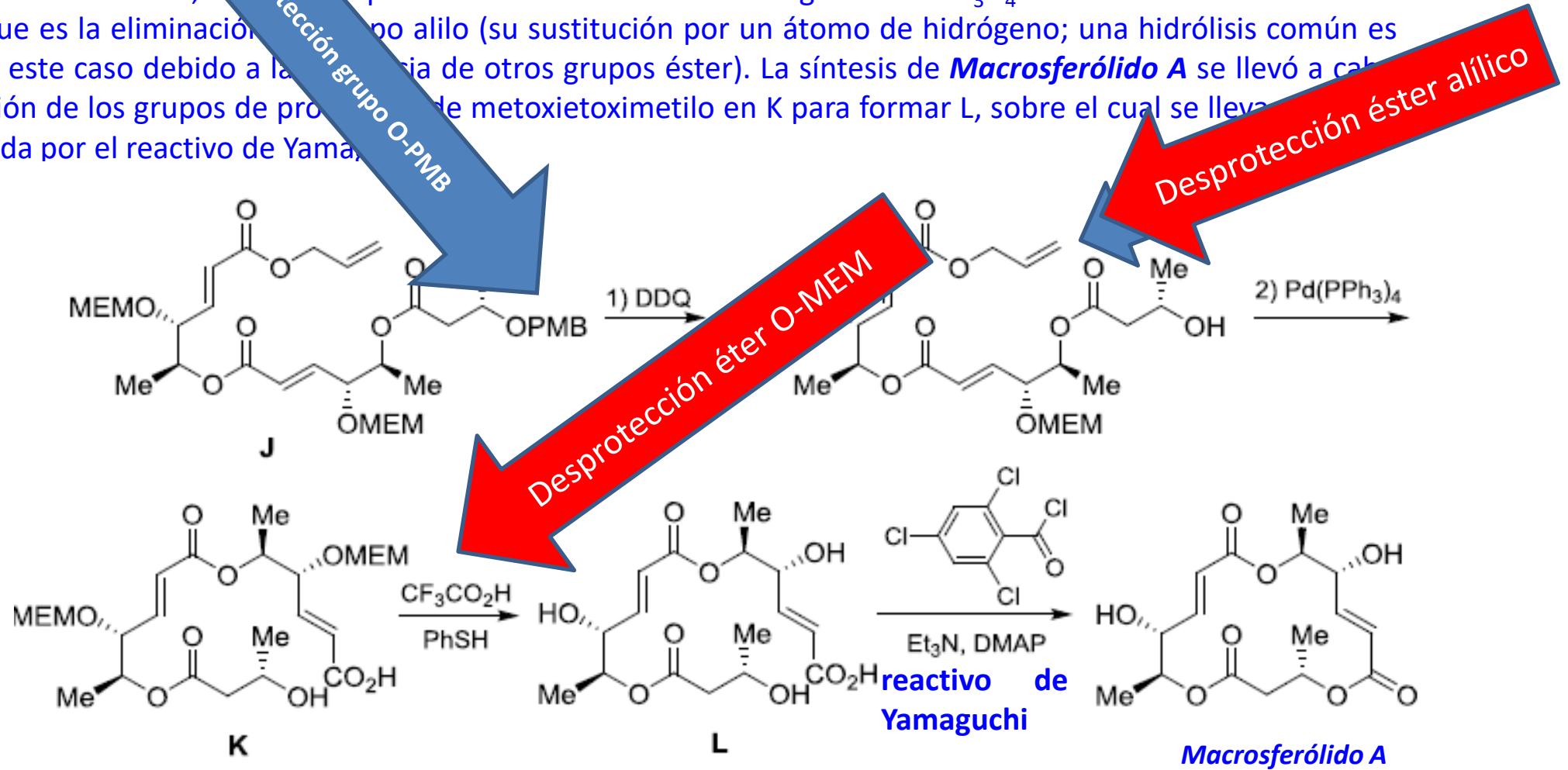
Las condiciones de reacción para la alquilación de E con bromuro de alilo muestra que es la formación de éster, pero no la alquilación de Friedel -Crafts del anillo de benceno activado. Por lo tanto, F es el éster alílico del ácido E. La comparación de su fórmula molecular ($C_{21}H_{30}O_7$) con el de G ($C_{13}H_{22}O_6$) muestra que la transformación F a G procede con la pérdida de 8 átomos de carbono, 8 átomos de hidrógeno y 1 átomo de oxígeno. Contabilizando para la estructura de F, se puede concluir que este paso es la eliminación de 4-metoxibencilo (su sustitución por un átomo de hidrógeno)



El siguiente paso es la reacción de G con E. La molécula de G tiene un grupo hidroxi; la molécula de E tiene una función de ácido carboxílico sin protección. El **Macrosferólido A** tiene el fragmento que corresponde al éster (sin la protección de los grupos). Incluso si uno no conoce el acoplamiento mostrado, se puede concluir que este paso es la formación de éster. Por otra parte, la comparación de las fórmulas moleculares confirma esta suposición. La formación del éster de G y E produce el compuesto H con la fórmula molecular de $C_{31}H_{46}O_{12}$. El tratamiento de H con DDQ conduce a la eliminación del 4- grupo metoxibencilo proporcionando un grupo hidroxilo libre. La condensación del alcohol I con ácido 3-(p-metoxibenciloxi)butírico produce el éter J con la fórmula molecular de $C_{35}H_{52}O_{14}$ ($C_{23}H_{38}O_{11} + C_{12}H_{16}O_4 - H_2O$). Esta fórmula coincide con la fórmula dada en el problema



La transformación de J a K es acompañada de la pérdida de 11 átomos de carbono, 12 átomos de hidrógeno y 1 átomo de oxígeno. El primer paso es la eliminación del grupo 4-metoxibencílo. Por lo tanto, el primer paso es la eliminación de un fragmento de C_3H_4 . El análisis de la estructura de J muestra que es la eliminación de un grupo alilo (su sustitución por un átomo de hidrógeno; una hidrólisis común es inapropiada en este caso debido a la presencia de otros grupos éster). La síntesis de **Macrosferólido A** se llevó a cabo por la eliminación de los grupos de protección de metoxietoximetilo en K para formar L, sobre el cual se llevó a cabo una ciclación inducida por el reactivo de Yamaguchi.



Molecules 2014, 19, 15572





Robert Bruce Merrifield

(1921 - 2006)

Fue un bioquímico estadounidense

Premio Nobel de Química en 1984 por la invención de la síntesis de péptidos en fase sólida.

R. B. Merrifield, "Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide"
Journal of the American Chemical Society, 1963, 85 (14): 2149–2154



Robert Bruce Merrifield (15 de julio de 1921-14 de mayo de 2006) fue un bioquímico estadounidense que ganó el

PROTECCIÓN ORTOGONAL

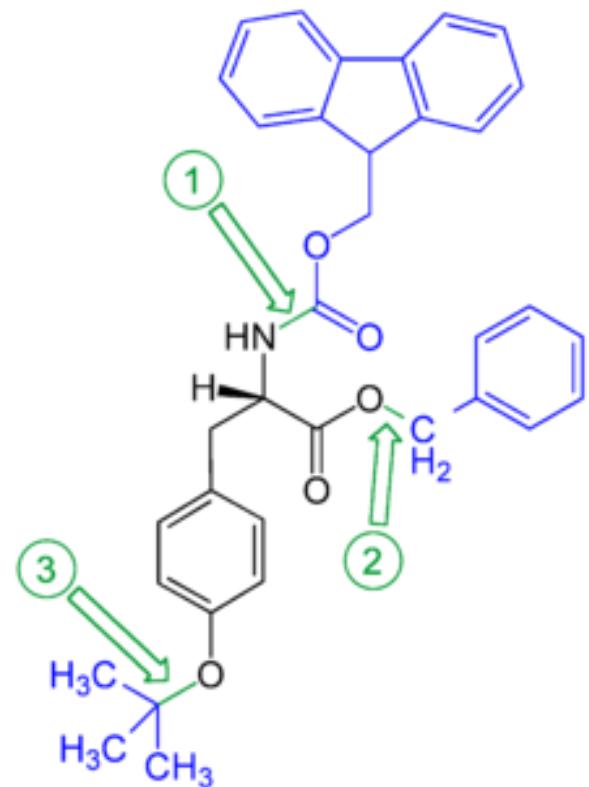
Protección ortogonal de L-tirosina (los grupos protectores están marcados en azul, el aminoácido se muestra en negro).

(1) grupo amino protegido con Fmoc

(2) grupo carboxilo protegido con éster bencílico

(3) grupo hidroxilo fenólico protegido con éter ter-butílico de tirosina.

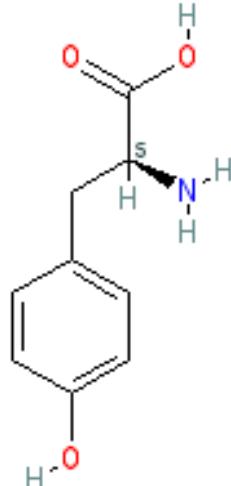
La protección ortogonal es una estrategia que permite la desprotección específica de un grupo protector en una estructura de protección múltiple sin afectar a los demás.



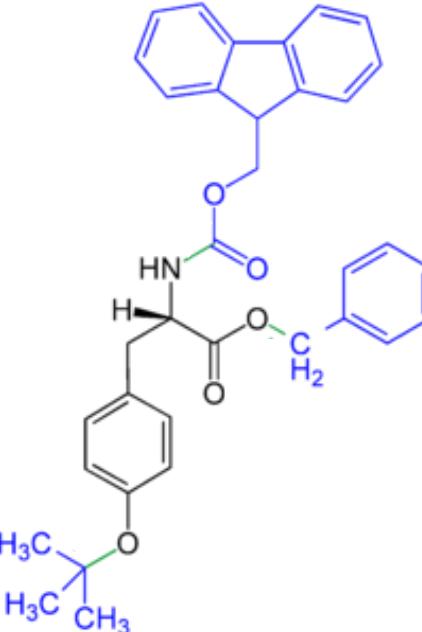
Merrifield, R. B.; Barany, G.; Cosand, W. L.; Engelhard, M.; Mojsov, S. "Proceedings of the 5th American Peptide Symposium". *Biochemical Education*. 1977, 7 (4): 93–94.



Por ejemplo, el aminoácido tirosina



Se podría proteger como un éster bencílico en el grupo carboxilo, un carbamato de fluorenilmelenoxi en el grupo amina y un éster *ter*-butílico en el grupo fenol.

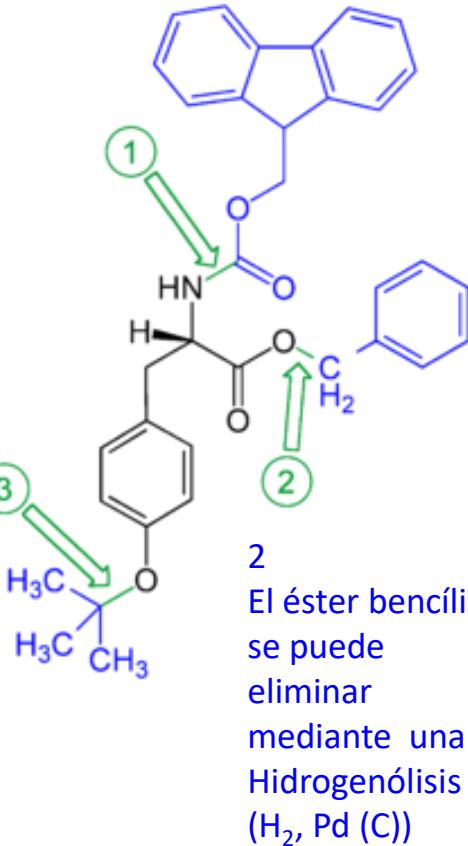


1

El grupo fluorenilmelenoxi (Fmoc) mediante bases (como piperidina)

3

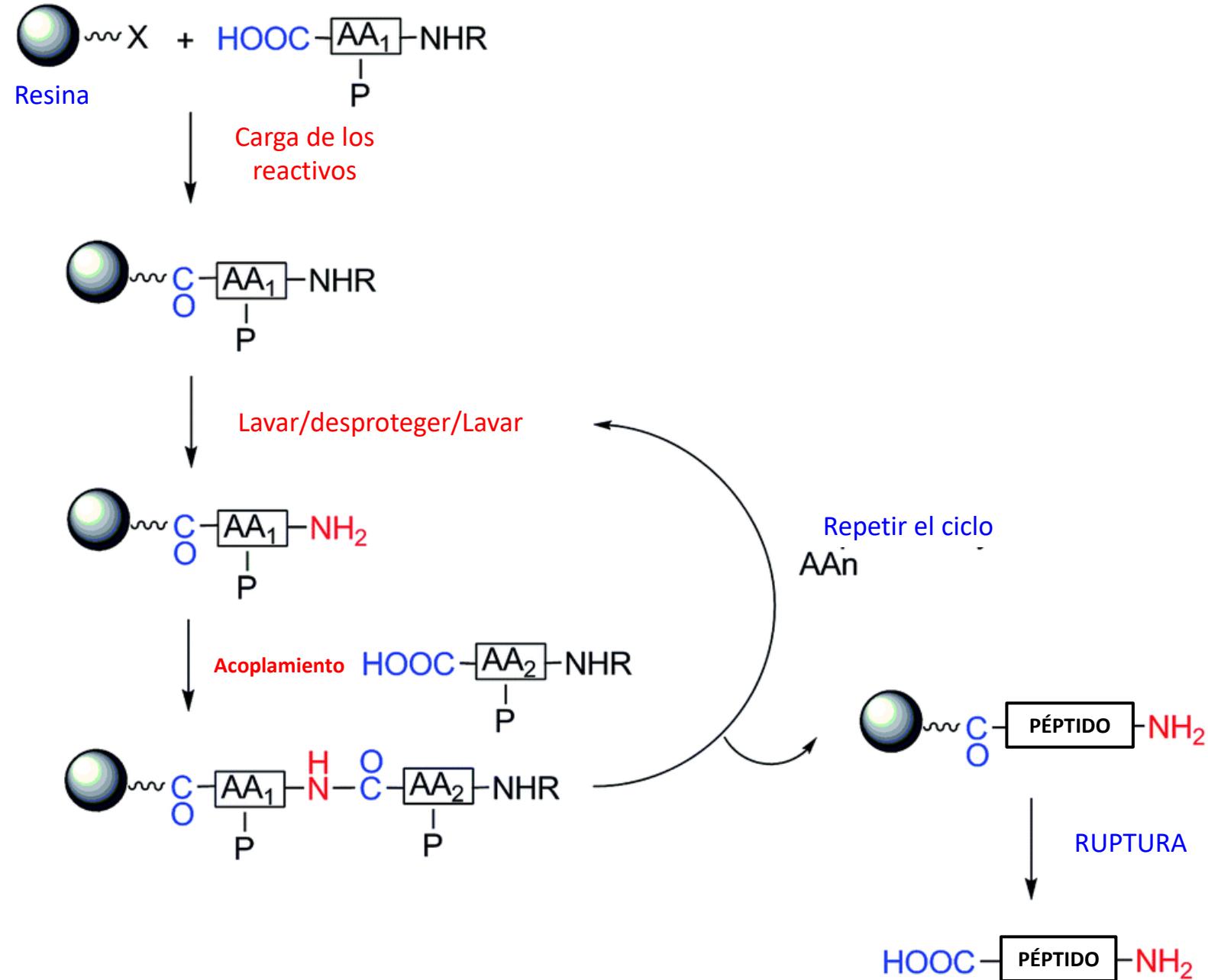
El éster *ter*-butílico se puede romper con ácidos (por ejemplo, con ácido trifluoroacético).



Un ejemplo importante de esta aplicación es la síntesis de péptidos Fmoc, en la que los péptidos se cultivan en disolución ó en fase sólida. Los grupos protectores en la síntesis en fase sólida con respecto a las condiciones de reacción como el tiempo de reacción, la temperatura y los reactivos se pueden estandarizar para que se lleven a cabo utilizando un sintetizador de péptidos se pueden alcanzar rendimientos por encima del 99%.



De lo contrario, la separación de la mezcla resultante de productos de reacción es prácticamente imposible. La técnica fue introducida en el campo de la síntesis de péptidos por Robert Bruce Merrifield en 1977.

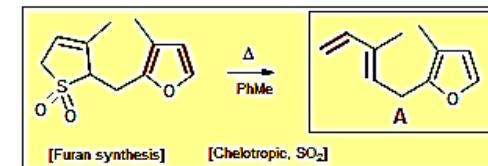
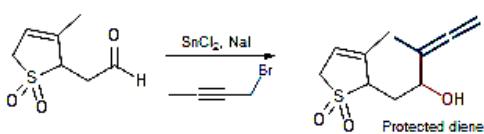


Eleutherobin Model

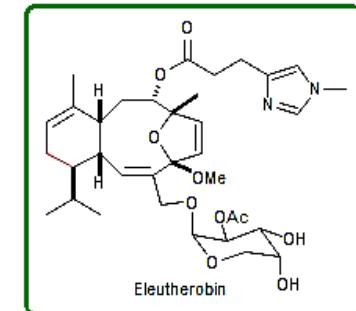
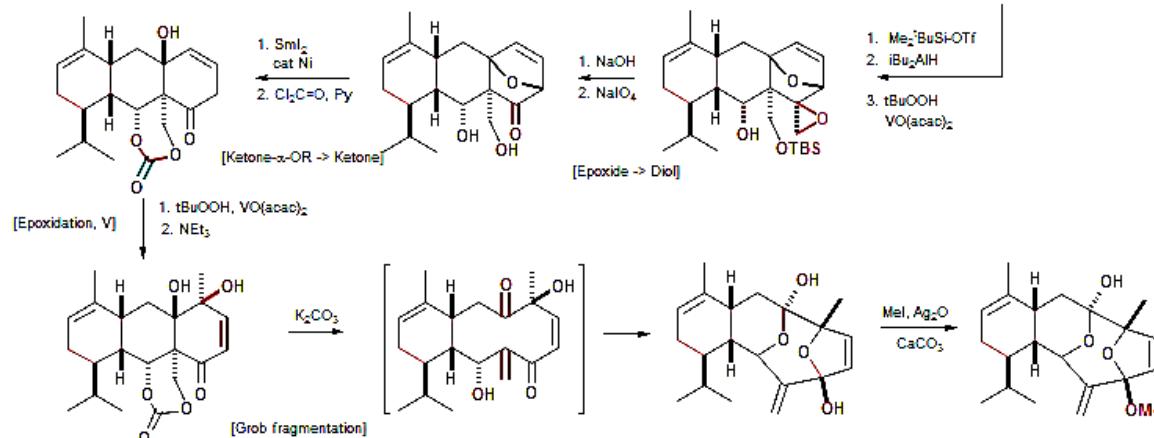
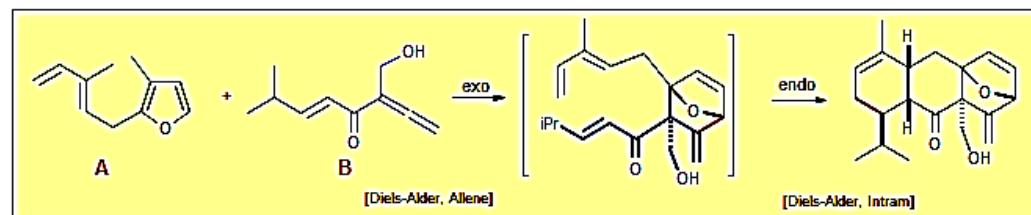
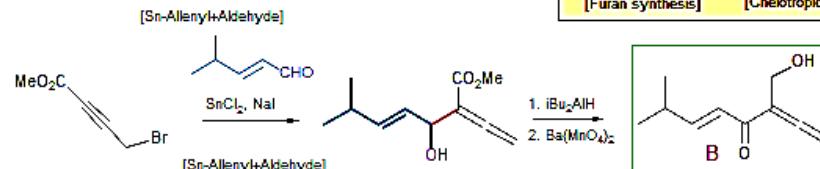
Winkler, J. D.; Quinn, K. J.; MacKinnon, C. H.; Hiscock, S. D.; McLaughlin, E. C. Org. Lett. 2003, 5, 1805.

03-18
Comm

Grupo protector dieno conjugado

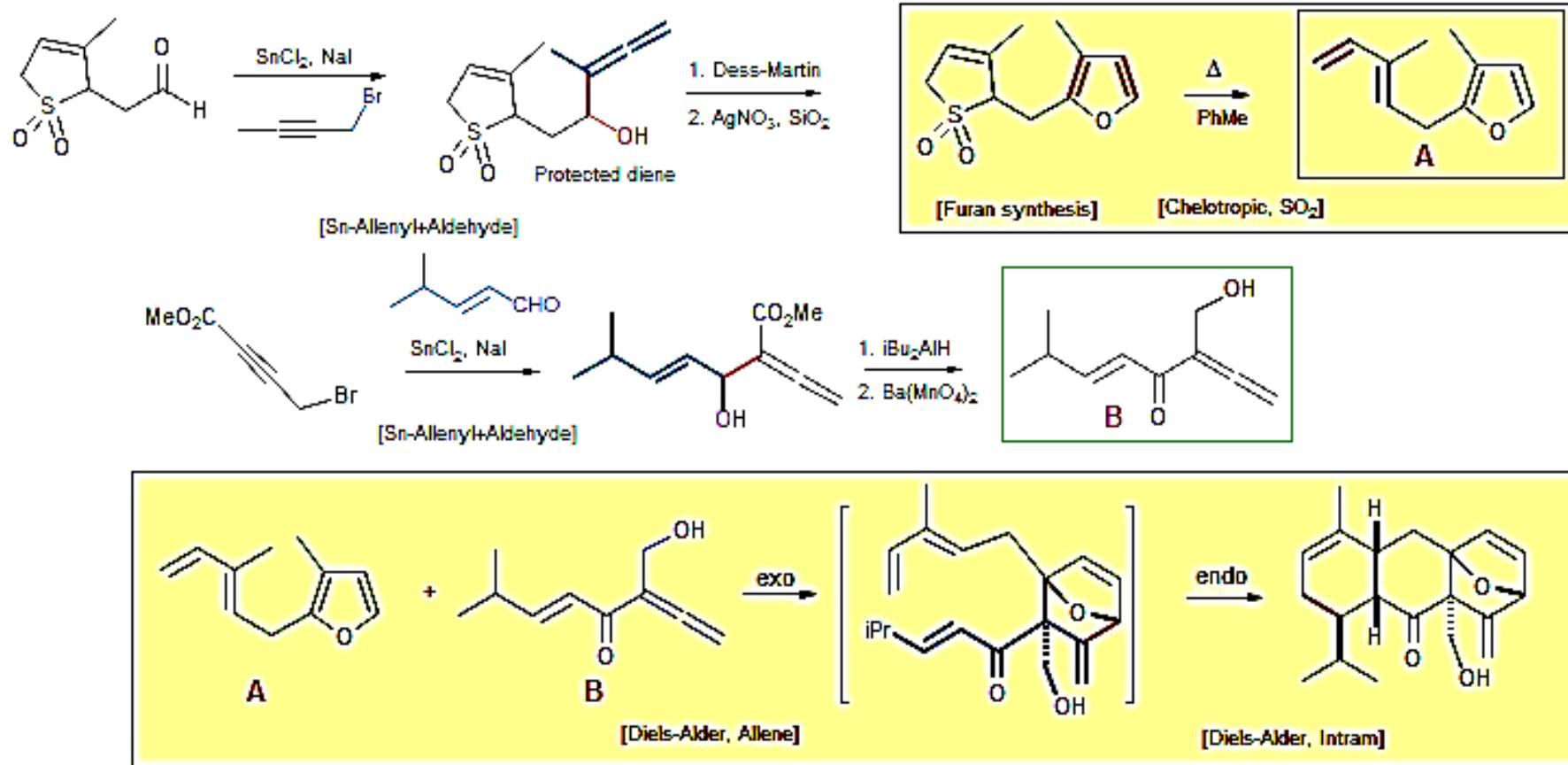


Desprotección dieno conjugado

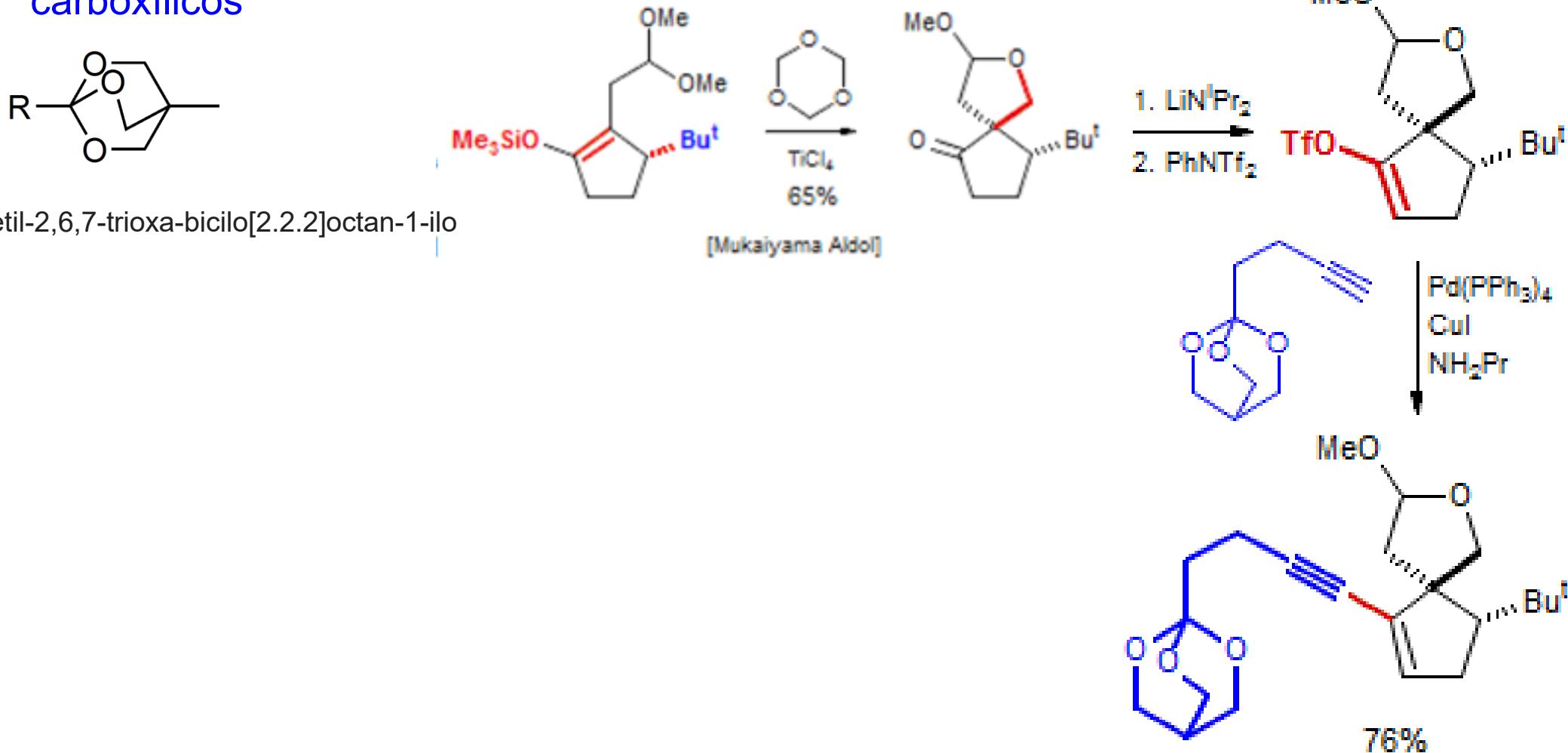


Eleutherobin Model

Winkler, J. D.; Quinn, K. J.; MacKinnon, C. H.; Hiscock, S. D.; McLaughlin, E. C. Org. Lett. 2003, 5, 1805.



Grupo protector de ácidos carboxílicos

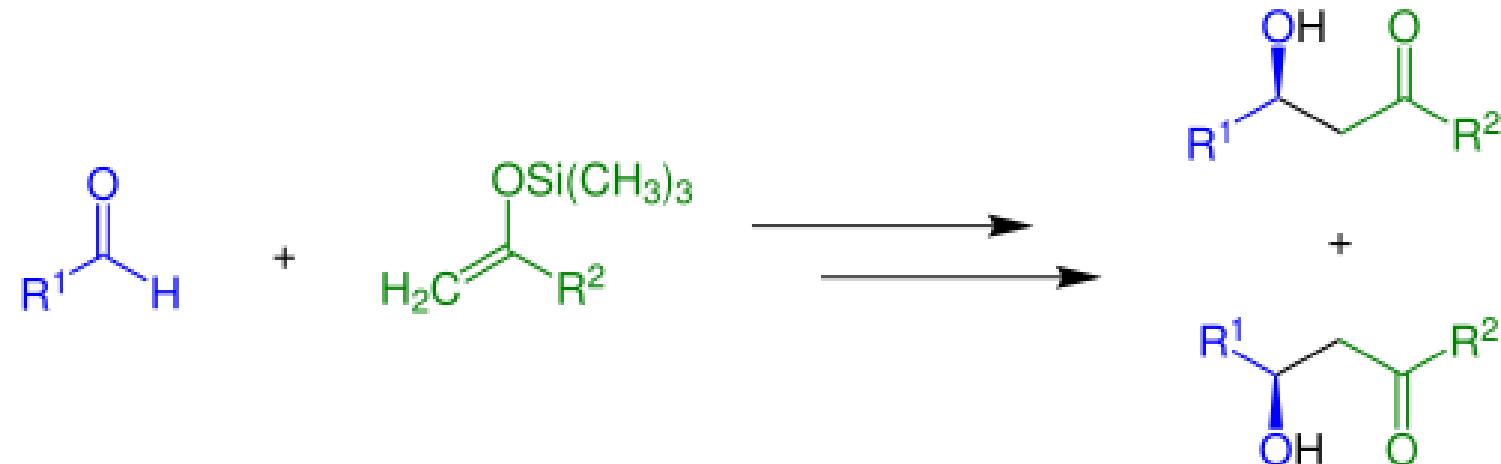


La adición de aldol de Mukaiyama es una reacción orgánica y un tipo de reacción aldólica entre un silil enol éter y un aldehído o formato. La reacción fue descubierta por Teruaki Mukaiyama en 1973. Su elección de reactivos permite una reacción aldólica cruzada entre un aldehído y una cetona o un aldehído diferente sin autocondensación del aldehído. Por esta razón, la reacción se usa ampliamente en síntesis orgánica.



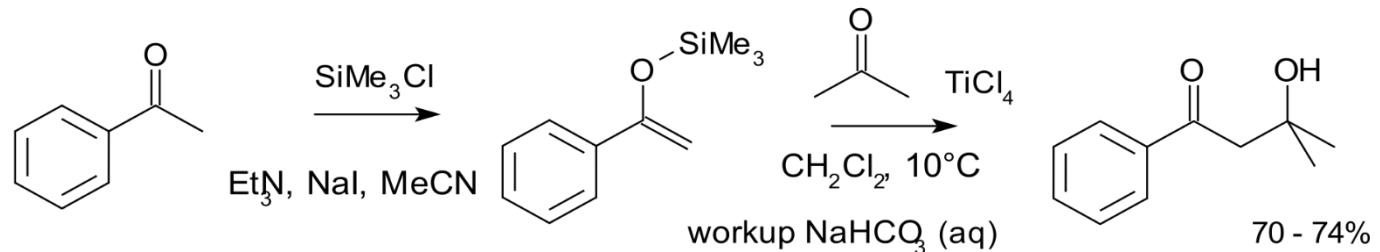
Teruaki Mukaiyama
(向山 光昭, *Mukaiyama Teruaki*)
(1927 – 2018)

Fue un químico orgánico japonés

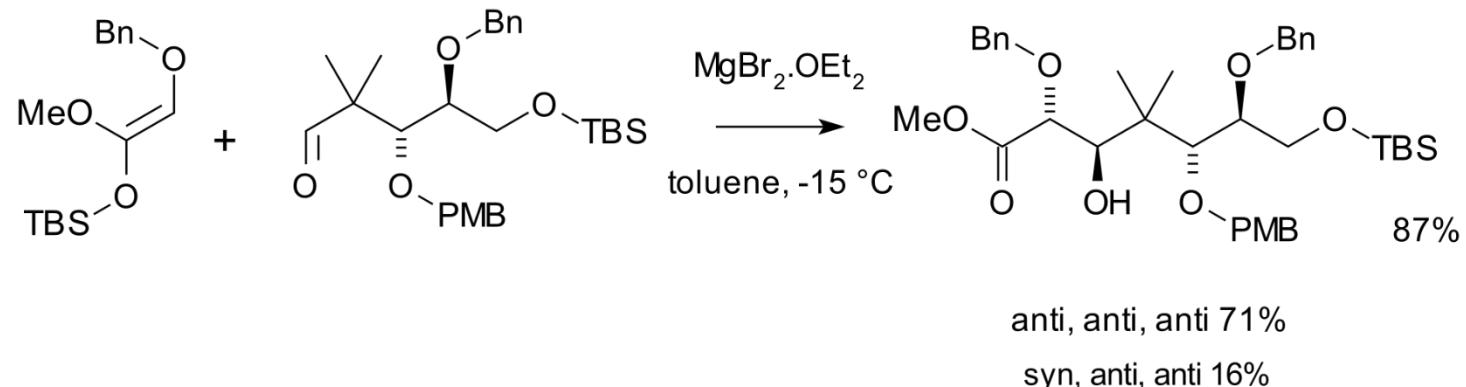


1. *Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. (1994). "Tin(II) Enolates in the Aldol, Michael, and Related Reactions". Org. React. 46: doi:10.1002/0471264180.or046.01. ISBN 0471264180.*
2. *Teruaki Mukaiyama, Koichi Narasaka and Kazuo Banno New aldol type reaction Chemistry Letters 1973, 2 ,[9]1011–1014 doi:10.1246/cl.1973.1011*





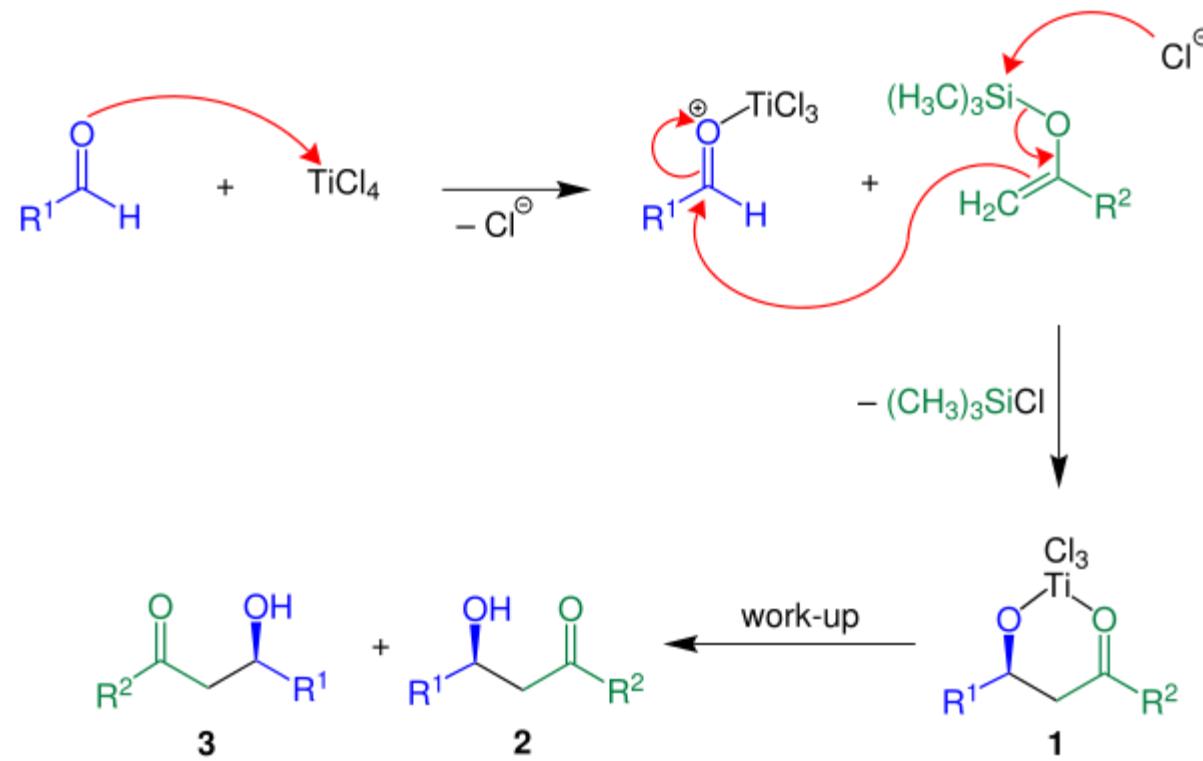
Organic Syntheses, Coll. Vol. 8, p.323 (1993); Vol. 65, p. 6 (1987). <http://www.orgsynth.org/orgsyn/pdfs/CV8P0323.pdf>



- Mukaiyama, Teruaki; Shiina, Isamu; Iwadare, Hayato; Saitoh, Masahiro; Nishimura, Toshihiro; Ohkawa, Naoto; Sakoh, Hiroki; Nishimura, Koji; Tani, Yu-ichirou; Hasegawa, Masatoshi; Yamada, Koji; Saitoh, Katsuyuki (4 January 1999). "Asymmetric Total Synthesis of Taxol R". *Chemistry - A European Journal.* 5 (1): 121–161. doi:[10.1002/\(SICI\)1521-3765\(19990104\)5:1<121::AID-CHEM121>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(19990104)5:1<121::AID-CHEM121>3.0.CO;2-O).
- TBS = t-butyldimethylsilyl, Bn = benzyl, PMB = p-methoxybenzyl ether



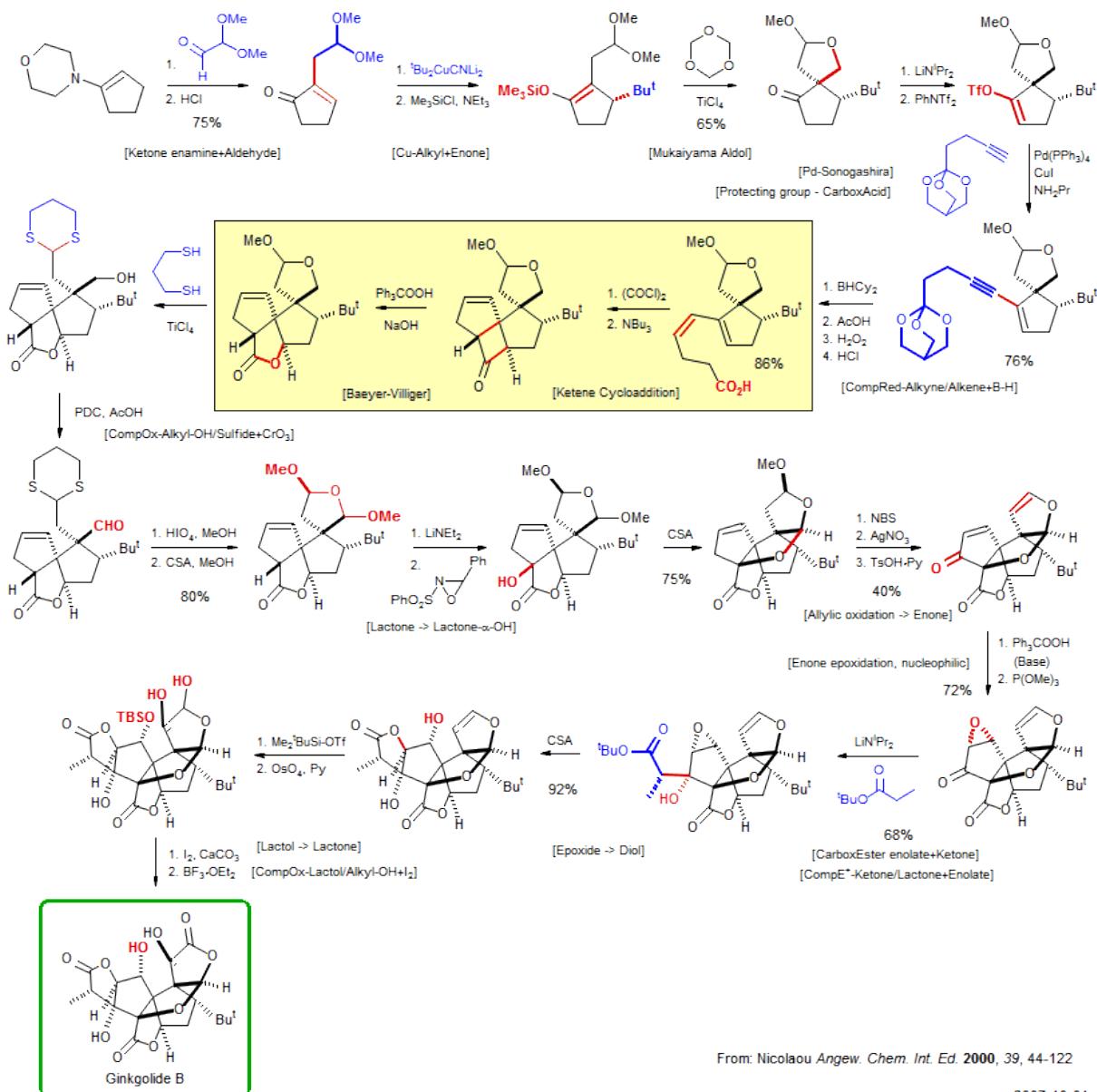
Mecanismo de la reacción aldólica de Mukaiyama, utilizando como catalizador el tetracloruro de titanio (ácido de Lewis)



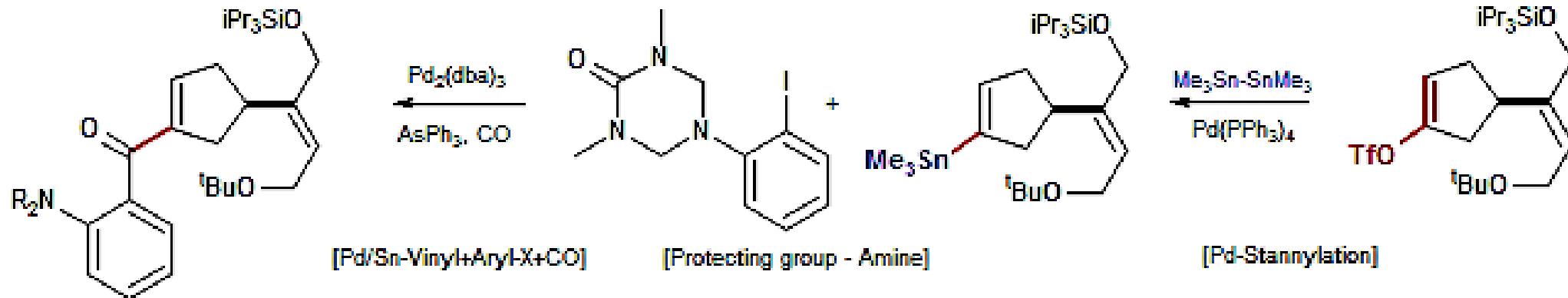
Ginkgolide B

Corey, E. J.; Kang, M. C.; Desai, M. C.; Ghosh, A. K.; Houpis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 649-651.

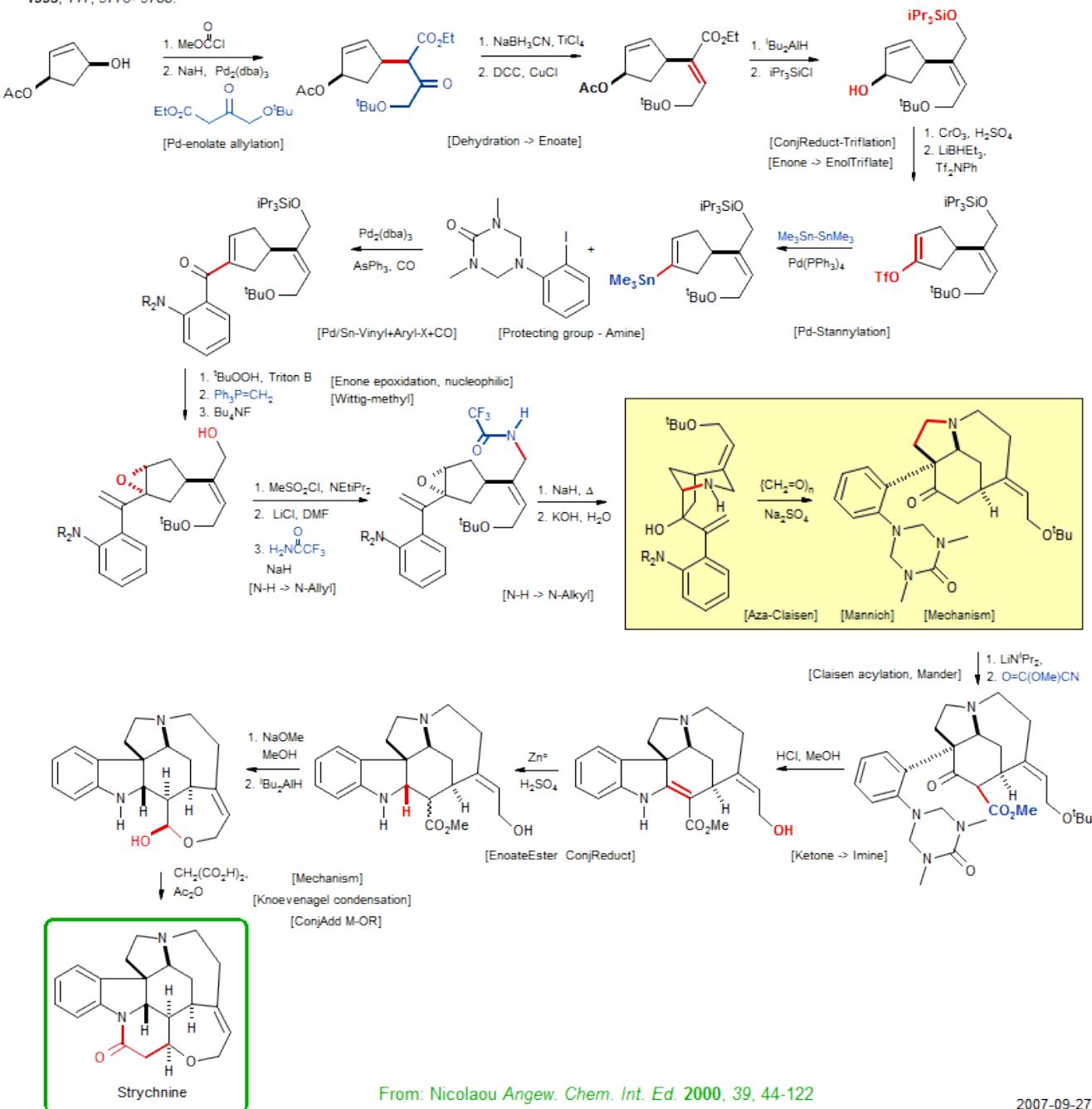
88-19



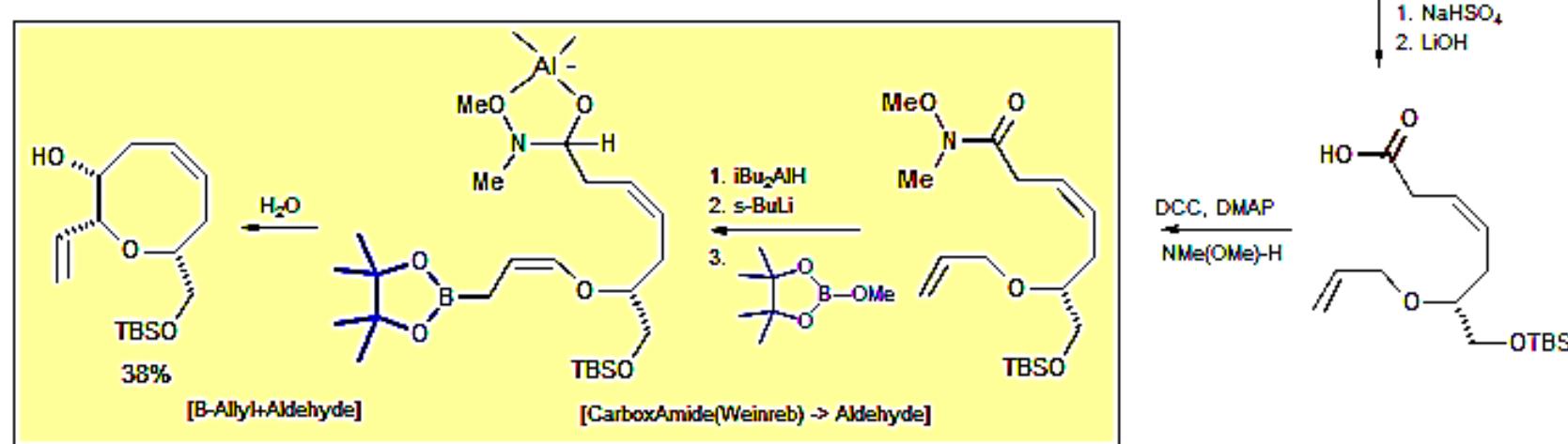
Grupo protector de aminas



Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293-9294; ; Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776- 5788.



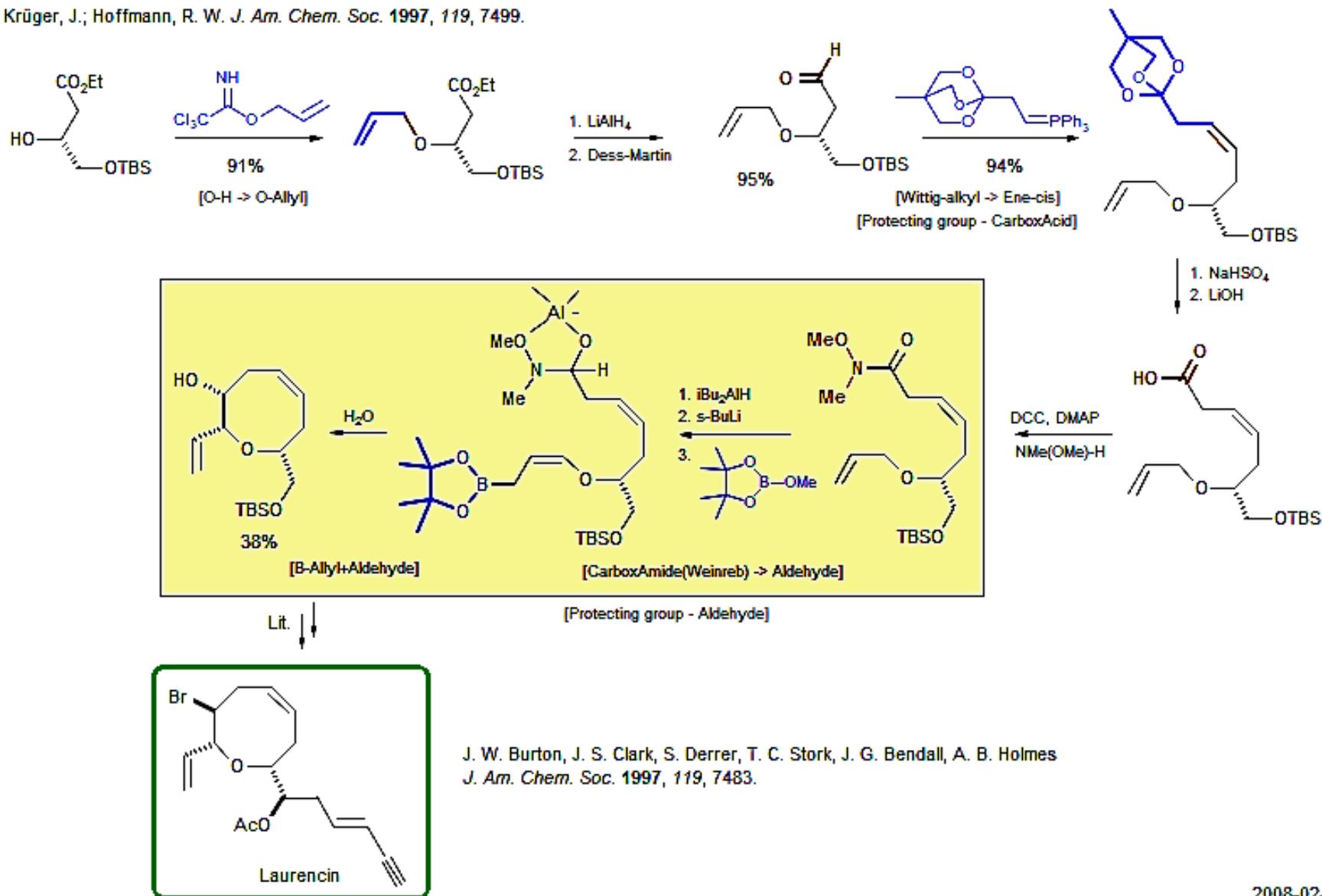
Grupo protector de aldehídos



Laurencin

97-18

Krüger, J.; Hoffmann, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7499.



2008-02-08



PROTECCIÓN –DESPROTECCIÓN

No existe una ruta "correcta" única para la síntesis de una molécula, sin embargo, algunas serán obviamente mejores que otras



PASOS QUE DEBERÍA TOMAR EN CUENTA UN QUÍMICO

1. Analizar la molécula
2. Hacer un modelo y evaluar el tamaño y la forma general, la conformación de los anillos, etc .; buscar elementos de simetría (o regiones que contengan pseudoasimetría)
3. Evaluar la conectividad de los enlaces (topología). Es particularmente importante comprender cómo están conectados los átomos en moléculas policíclicas (por ejemplo, alcaloides, ver licopodina)
4. Identificar grupos funcionales y su disposición relativa. Reconocer motivos estructurales clave (reconocimiento de patrones) –retrones, Claisen, aldol, Mannich, Diels-Alder. A menudo se convierten en las desconexiones estratégicas de los vínculos para
 - a) Formar y romper enlaces
 - b) Estrategia para formar enlaces
 - c) Grupos funcionales protegidos

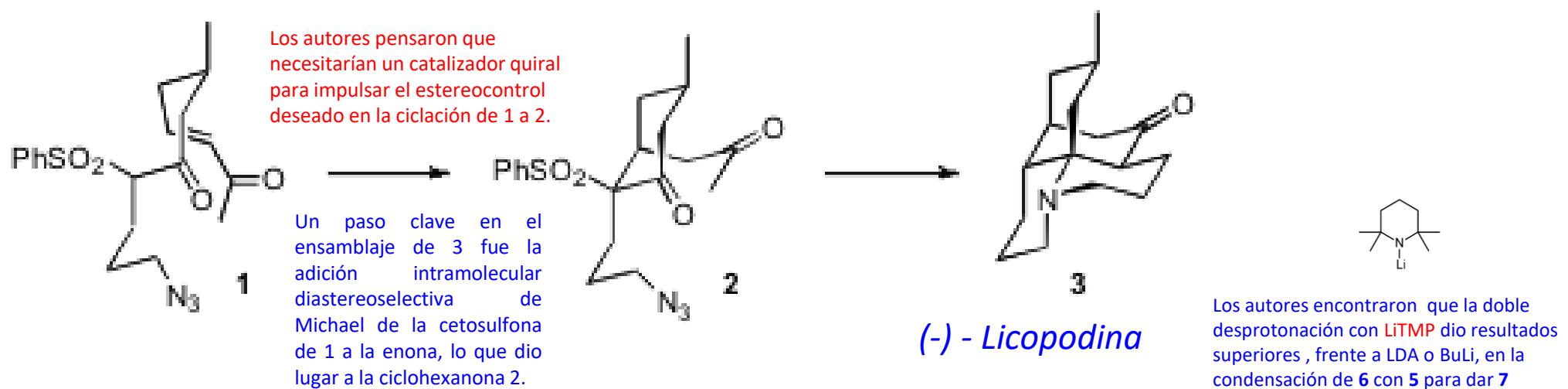


5. Buscar centros estereogénicos (evaluar la quiralidad)
 6. Si hay más de uno, evaluar si están relacionados y cómo. Esto determinará los enfoques disponibles para instalar estos centros.
¿Puede confiar en la forma del sustrato para dictar el resultado esteroquímico de la reacción (control del sustrato) o tendrá que depender de fuentes externas (control de reactivos)?
-
5. Evaluar la estabilidad general de la molécula.
 6. Identificar los grupos lábiles y pensar en incorporarlos en las últimas etapas de la síntesis.
¿Es la molécula propensa a reorganizarse o descomponerse en condiciones ácidas o básicas?
-
5. Dado que las etapas finales de una síntesis a menudo implican la eliminación de grupos protectores, la estabilidad del producto a las condiciones de desprotección es obviamente importante.



Síntesis de Carter de (-) – Lycopodine

Rich G. Carter de la Universidad Estatal de Oregon (J. Am. Chem. Soc. 2008,, 9238 DOI: 10.1021 / ja803613w)
Primera síntesis enantioselectiva del alcaloide Lycopodium (-) - lyopodine (3).



RETROSÍNTESIS

Una vez que el químico sintético tiene un buen conocimiento de la molécula objetivo, el desafío y el objetivo constante deben ser reducir la molécula a bloques de construcción de tamaño similar de complejidad aproximadamente similar (a menudo es más fácil decirlo que hacerlo).

Esta simplificación debe continuar hasta que el químico encuentre una molécula útil, materia prima, disponible comercialmente.

Tutorial: <http://www.uea.ac.uk/~c286/interactive/star.htm>

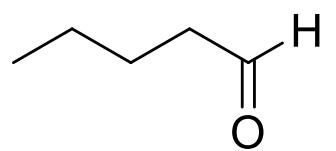


PUNTOS A CONSIDERAR

1. El químico observará la característica más complicada y analizará la primera
2. El siguiente paso sería analizar los estados de oxidación de los grupos funcionales.
 - ¿Pueden aprovecharse o será mejor introducir estos grupos en un estado de oxidación diferente y oxidar o reducir en una etapa posterior?
 - Alternativamente, estos grupos pueden presentarse mejor en forma enmascarada. Resolución en las primeras etapas de la síntesis



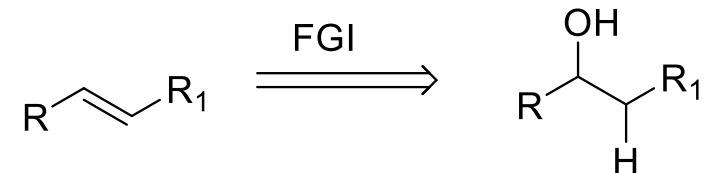
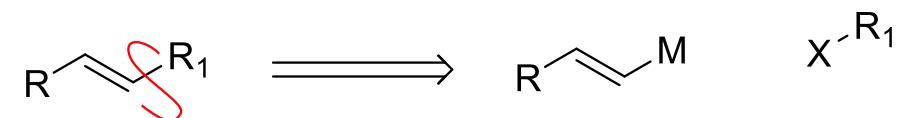
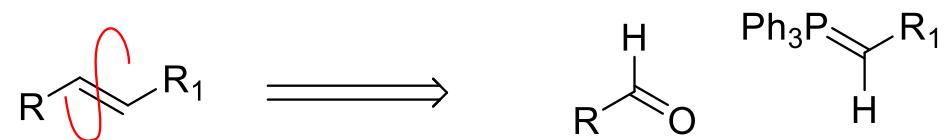
EJEMPLO



3. Se pueden aprovechar los elementos de simetría o pseudoasimetría identificados. Una buena desconexión es aquella que produce dos estructuras aproximadamente idénticas. Las desconexiones de dos enlaces también son buenas, ya que generalmente simplifican la molécula en componentes más pequeños como una como una desconexión de un enlace
4. Los enlaces a heteroátomos son relativamente fáciles de formar (C-O (N (S / P) y a menudo proporcionan desconexiones estratégicas. Los grupos carbonilos son MUY ÚTILES



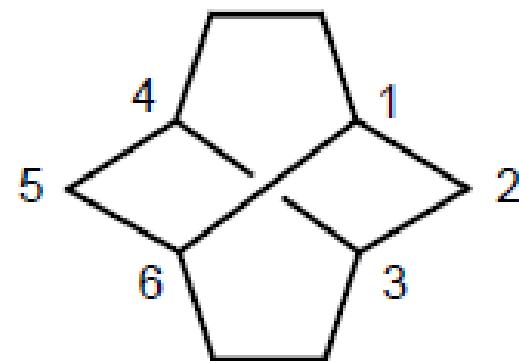
5. Los dobles enlaces pueden ser un sitio estratégico para la desconexión



alquenos renovables - es más fácil trabajar con ellos



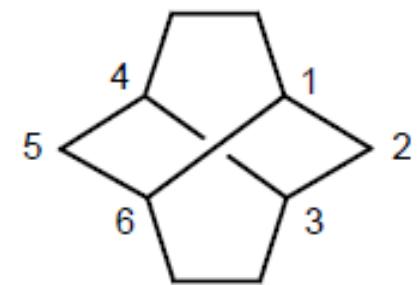
6. En sistemas policíclicos, la desconexión de un punto de ramificación puede ser estratégica para simplificar enormemente el problema.

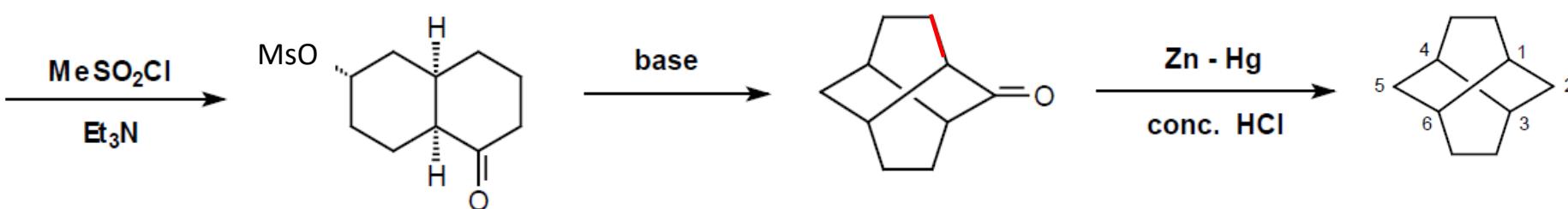
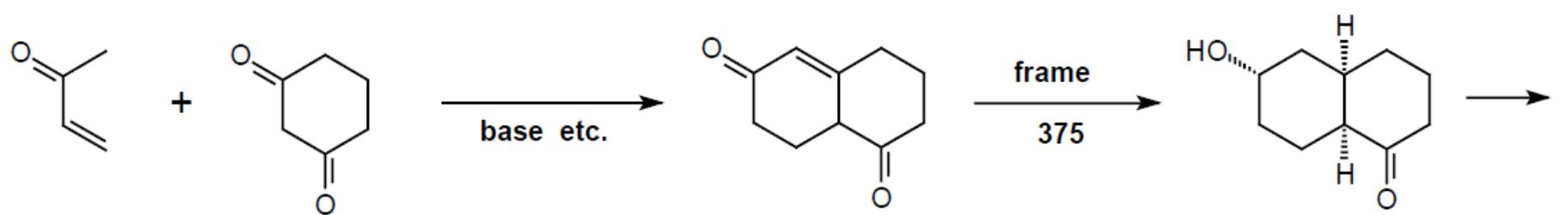
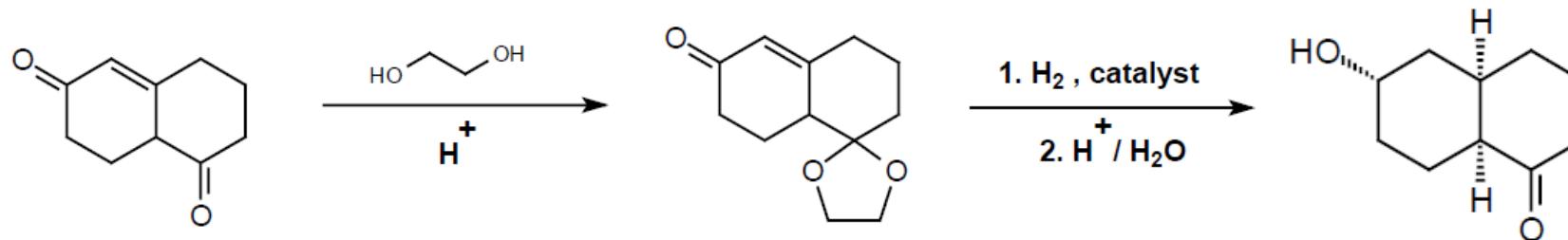


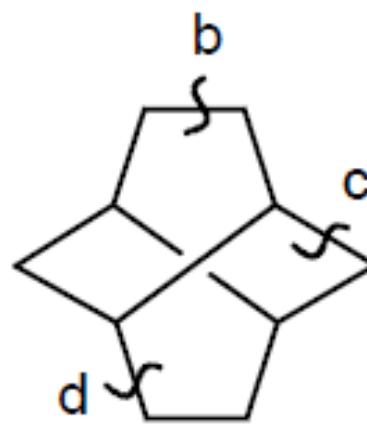
Twistano



ANÁLISIS RETROSINTÉTICO







Hamon, D.P.G.; Young, R.N.
The analytical approach to synthesis: Twistane.

Austral. J. Chem., **1976**, *29*, 145



¿CÓMO EVITA UN QUÍMICO LA PROTECCIÓN / DESPROTECCIÓN?

- Encuentre una molécula con funcionalidad preferida en su lugar: *e.g* de productos naturales.
Sin embargo, esto es muy difícil.
- Emplear biotransformaciones para transformaciones moleculares selectivas o dirigidas; *p.ej.*

CARBONILO → FORMACIÓN DE ESTER → HIDROLISIS DEL ÉSTER

AMINA → AMIDA → REDUCCIÓN

TIPOS DE REACCIÓN

La biología sintética como otra herramienta de síntesis
y se emplea en transformaciones



ESTEREOQUÍMICA Y QUÍMICA VERDE

- No existe una ruta "correcta" única para la síntesis de una molécula, sin embargo, algunas serán obviamente mejores que otras
- Una segunda área en la que los químicos emplean reacciones átomo ineficaces en gran medida es la creación y modificación de moléculas que contienen centros quirales.
 - Pero primero, un breve repaso sobre la quiralidad ...



ESTRATEGIAS BASADAS EN LA ESTEREOQUÍMICA

Por razones prácticas y estéticas, ahora es práctica común planificar la síntesis de tal manera con el fin de producir una OM (TGT) enantioméricamente pura (o enriquecida). Esto se ha convertido en una necesidad virtual en los laboratorios de investigación farmacéutica, en donde la estereoquímica es el denominador común entre la química y la biología.

Hanessian, S. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 1189.



Hay básicamente tres estrategias principales para adoptar cuando se considera la síntesis de un enantiómero puro de una molécula:

- 1) Resolución de un compuesto final racémico o bien un intermedio racémico
- 2) Uso de un material de partida enantioméricamente puro, que se puede obtener por resolución, o por un proceso asimétrico o bien haciendo uso de la "librería quiral"
- 3) A través de una síntesis asimétrica

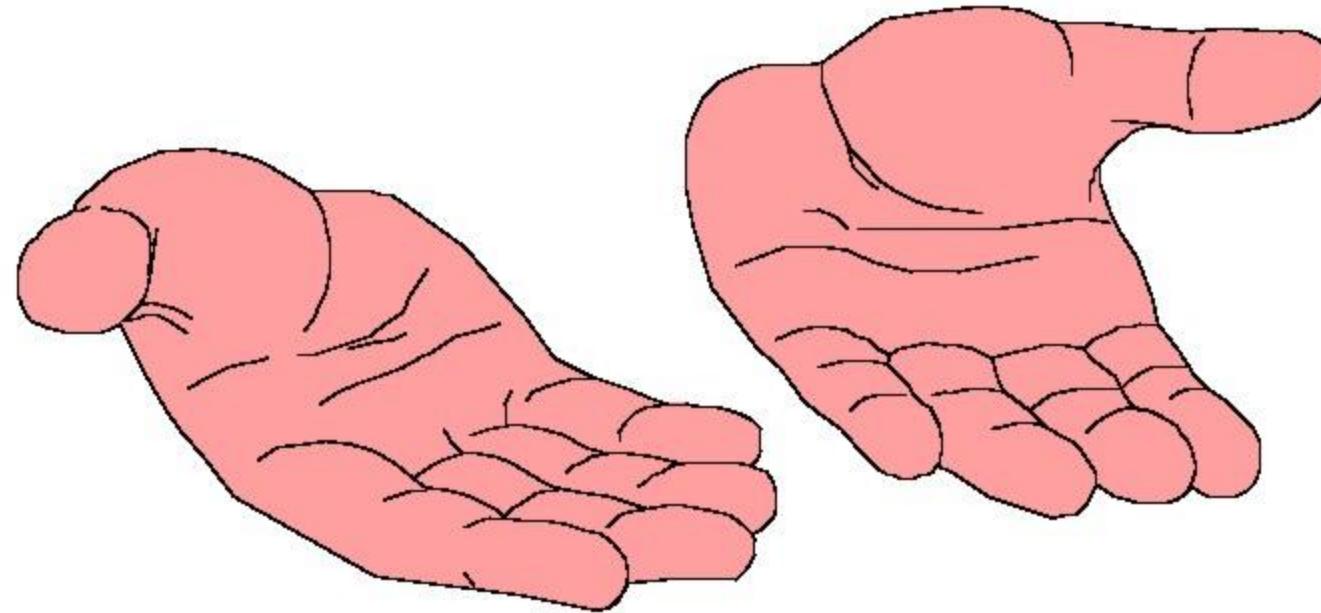


Estereoisómeros - isómeros que difieren sólo por la disposición de los sustituyentes en el espacio

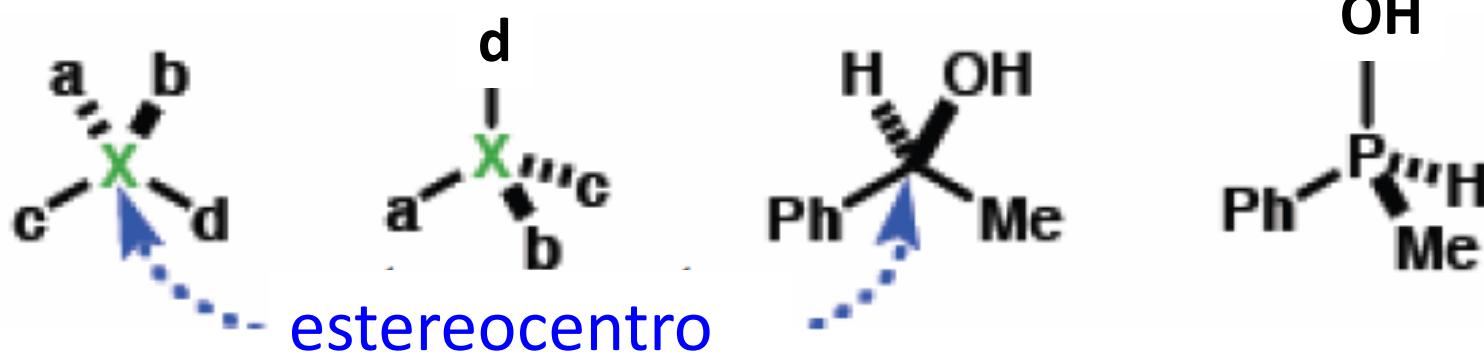
Elemento estereogénico- el origen de estereoisomerismo, ya sea un centro estereogénico, eje o plano, dentro de la molécula. El cambio de dos sustituyentes sobre este elemento conduce a diferentes estereoisómeros

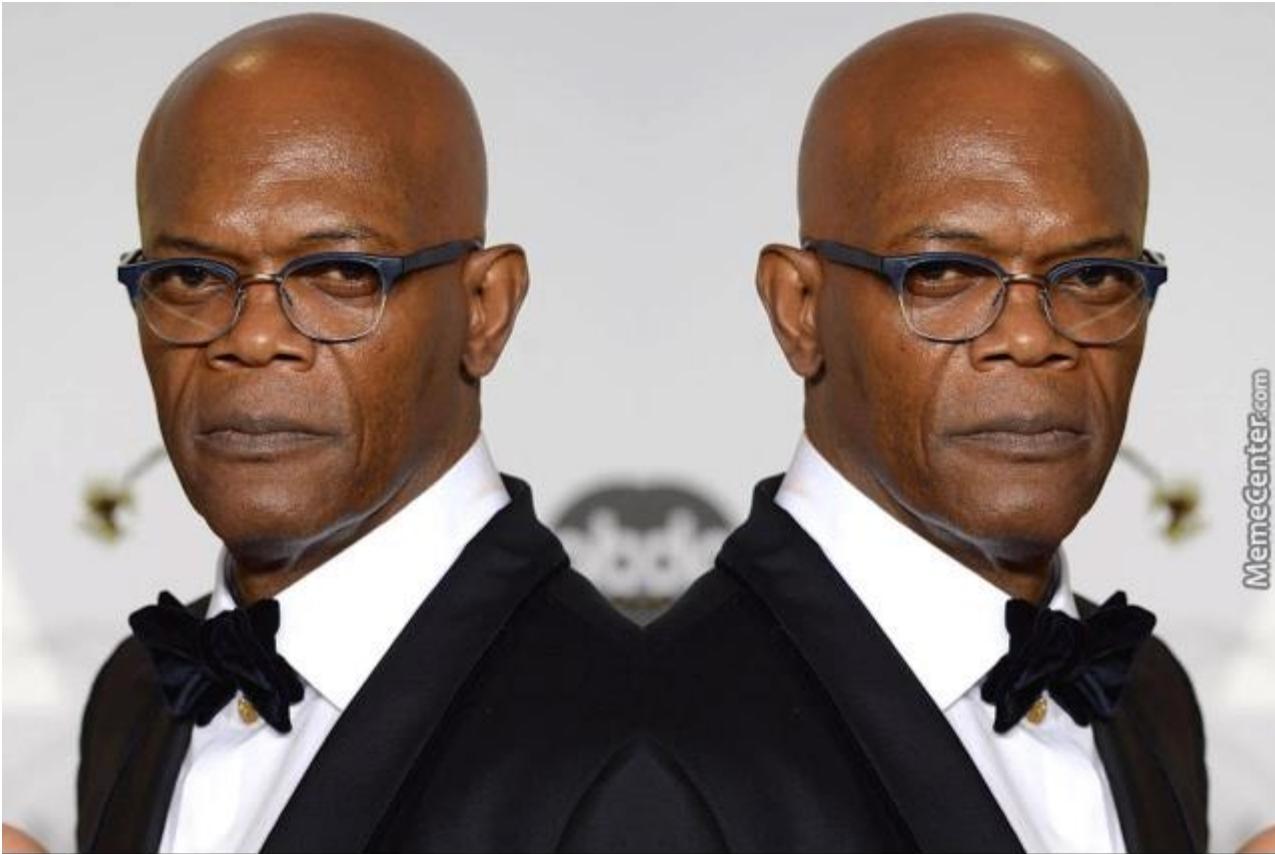
Compuesto quiral - simplemente una molécula (o un objeto) que no se pueden superponer sobre su imagen especular. La quiralidad es una propiedad de todo el objeto y no de una parte de ella. El ejemplo más obvio es nuestras manos





Molécula con un único estereocentro o estereounidad, se tolera la antigua definición de centro quiral. En una estructura tetraédrica ($Xabcd$) o piramidal trigonal ($Xabc$), el átomo X a la que los cuatro (o tres, respectivamente) abc(d) sustituyentes se unen. Los pares de electrones libres son considerados como un sustituyente con la más baja prioridad





Samuel L. Jackson

Samuel R. Jackson

MemeCenter.com



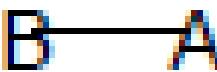
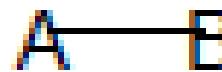
ESTEREOQUÍMICA - QUIRALIDAD

Todos los objetos pueden clasificarse con respecto a una propiedad que llamamos quiralidad (del griego *cheir* que significa mano) Un objeto quiral no es idéntico en todos los aspectos (es decir, superponible) con su imagen especular. Un objeto aquiral es idéntico (superponible en) su imagen especular

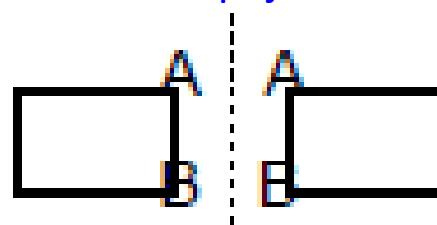
La quiralidad es una propiedad dimensional en el sentido de que se refiere a la orden de dimensión. Un objeto puede ser quiral en uno, dos y tres dimensiones del sistema. Un sistema quiral en una dimensión es aquiral o proquiral en una dimensión de orden superior .

espejo

espejo

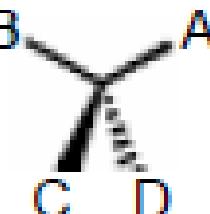
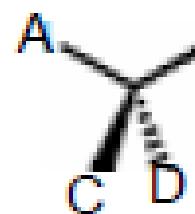


Objeto quiral en el sistema
unidimensional . aquiral en sistemas bi
o tridimensionales



Objeto quiral en el sistema bidimensional .
aquiral o proquiral en los sistemas
tridimensionales

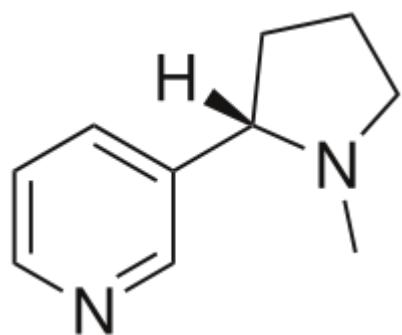
espejo



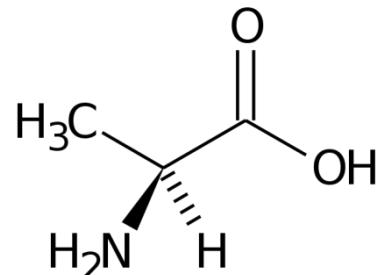
Objeto quiral en el sistema tridimensional . aquiral o
proquiral en sistemas de dimensiones superiores



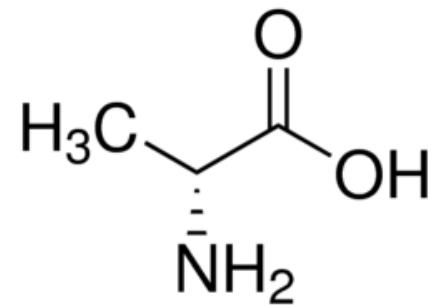
La Naturaleza produce una enorme variedad de compuestos quirales. A menudo cada enantiómero tiene muy diferentes efectos, propiedades y usos Se debe controlar la estereoquímica



Nicotina
Toxina / estimulante



L-alanina
Aminoácido esencial
en mamíferos



D-alanina
Aminoácido pared celular
de bacterias



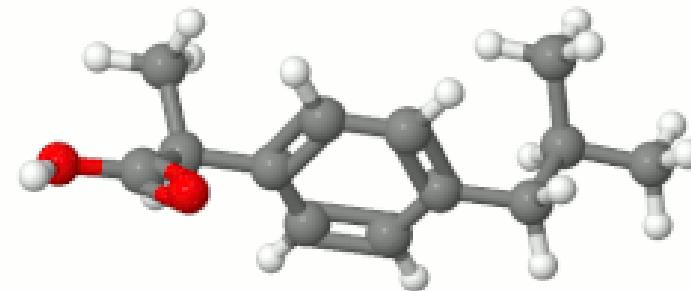
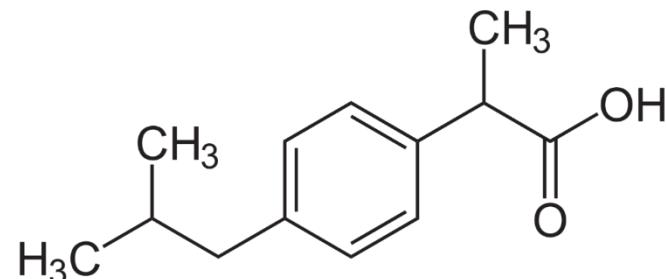
La estereoquímica puede parecer un tema trivial porque las diferencias entre los estereoisómeros suelen ser sutiles. Sin embargo, en la naturaleza, y lo más importante, en sistemas biológicos como el cuerpo humano, estas sutiles diferencias tienen amplias implicaciones. La mayoría de los fármacos, por ejemplo, a menudo se componen de un solo estereoisómero de un compuesto, y aunque un estereoisómero puede tener efectos positivos en el organismo, otro estereoisómero puede ser tóxico.

Debido a esto, una gran parte del trabajo realizado por los químicos orgánicos sintéticos en la actualidad consiste en diseñar métodos para sintetizar compuestos que son solo un estereoisómero

Por ejemplo, la unión del ibuprofeno, un analgésico común



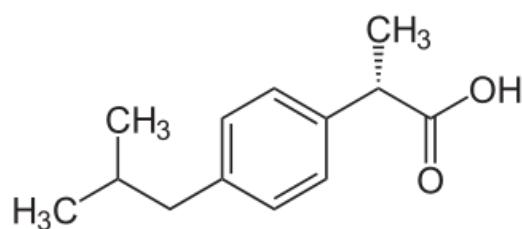
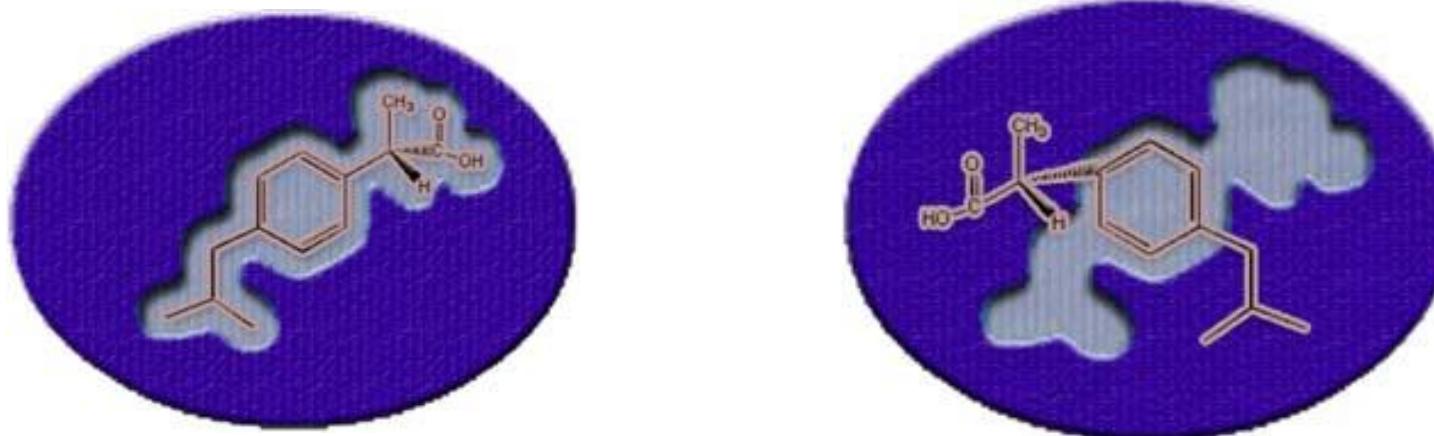
ácido **isobutilpropanoicofenólico**
(isobutilfenilpropanóico)



Inhibe la enzima ciclooxygenasa (COX), que convierte al ácido araquidónico en prostaglandinas

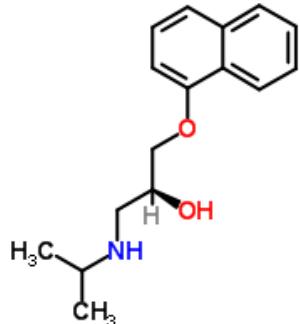


Mientras que un estereoisómero del compuesto tiene la forma tridimensional correcta para unirse al receptor de proteína, el otro no lo hace ni puede unirse y, por lo tanto, es ineficaz como analgésico. Como se muestra arriba: solo un estereoisómero de ibuprofeno tiene la forma tridimensional correcta para unirse al receptor, por lo que solo un isómero alivia activamente el dolor.

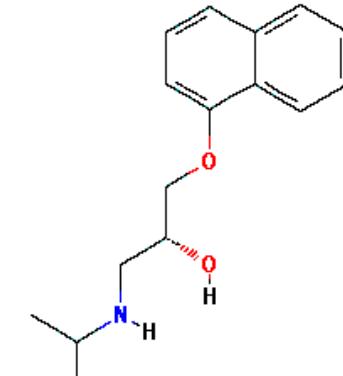


(*S*)-Ibuprofeno

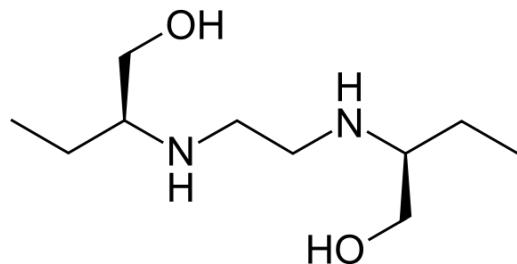




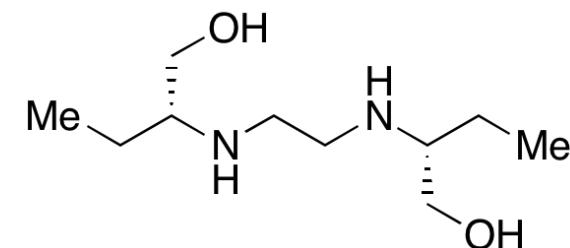
(-)-Propanolol
β-bloqueador para enfermedades del corazón



(+)-Propanolol
contraceptivo



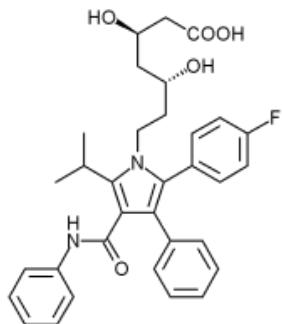
Etambutol
Tuberculostático (anti-TB)



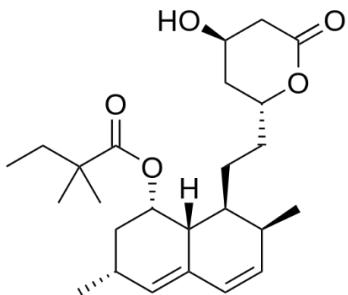
Enantiómero (R,R)
causa ceguera

- Aproximadamente un tercio de los productos farmacéuticos son quirales
- 90 % de los medicamentos que más se venden (top 10), el ingrediente activo es quiral

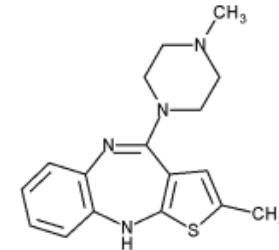




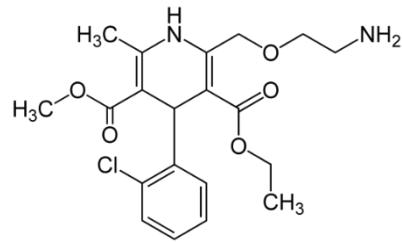
Atorvastatina



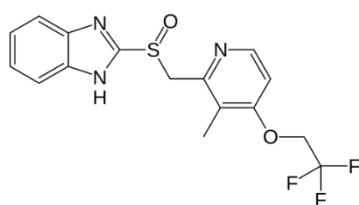
Simvastatina



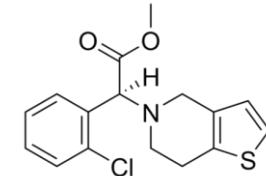
Olanzapina



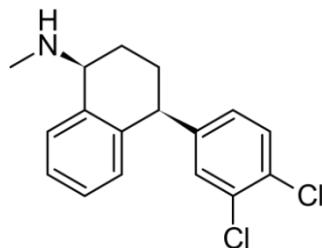
Amlodipina



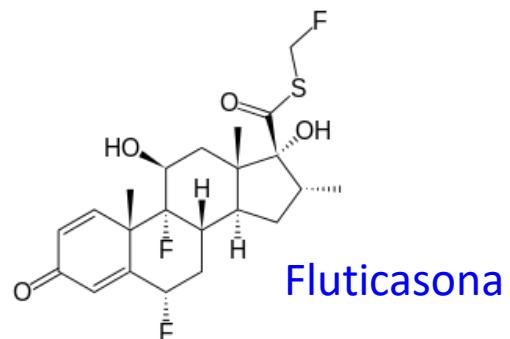
Lansoprazol



Clopidogrel



Sertralina



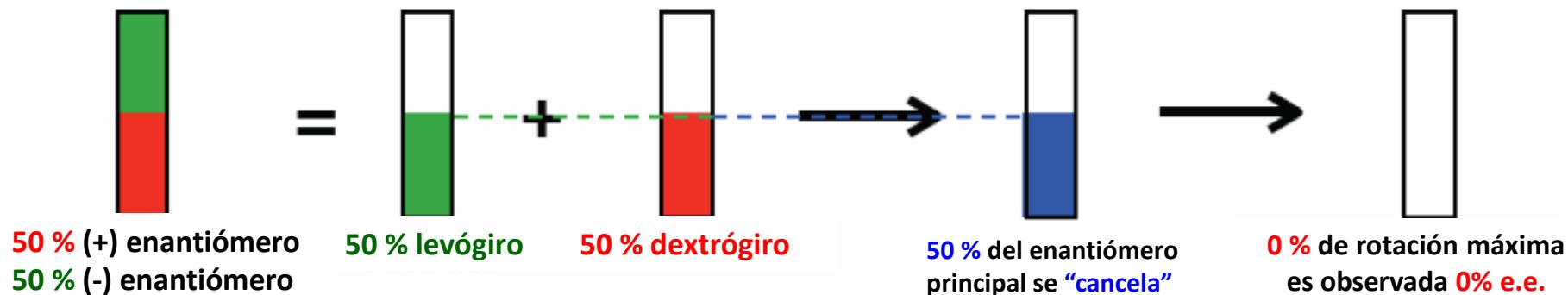
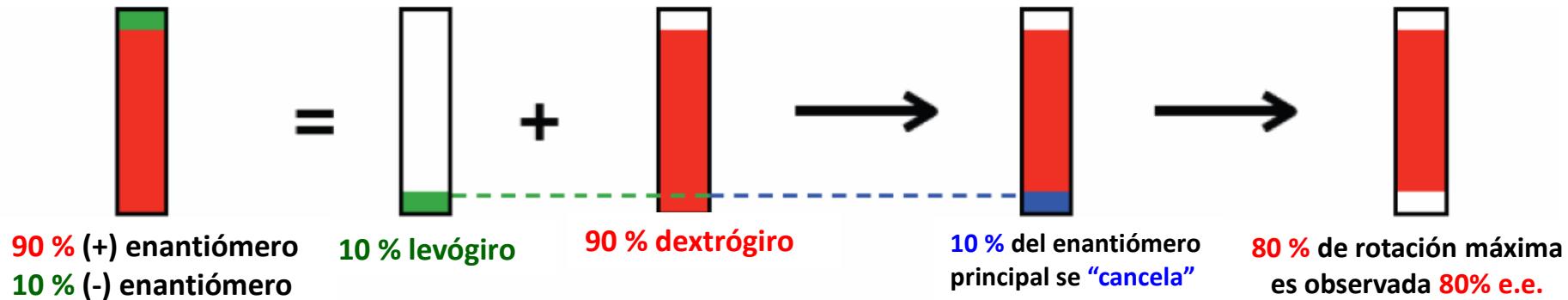
Fluticasona



Nombre	Ventas globales 2003 (Billones de \$ usa)	Ingrediente activo	Forma de los ingredientes activos	Efecto terapeútico
Lipitor	10.3	Astrovastatina	Enantiómero	Agente que disminuye lípidos
Zocor	6.1	Simvastatina	Enantiómero	Agente que disminuye lípidos
Ziprexa	4.8	Olanzapina	Aquiral	Agente sicotrópico
Norvaso	4.5	Amlodipina	Racemato	Bloqueador de los canales de calcio
Procrit	4.0	Epoetina	Proteína	Estimulante de la producción de células rojas
Prevacid	4.0	Lansoprazol	Racemato	Inhibidor de la secreción gástrica
Nexium	3.8	Esomeprazol	Enantiómero	Inhibidor de la secreción gástrica
Plavix	3.7	Clopidogrel	Enantiómero	Inhibidor de la agregación de plaquetas
Advair	3.7	Salmeterol	Racemato	Broncodilatador β -adrenérgico
		Fluticasona	Enantiómero	Agente antiinflamatorio
Zoloft	3.4	Sertalina	Enantiómero	Inhibidor de la retoma de serotonina
Total	46.3			



Exceso enantiomérico



Racemato (mezcla racémica) - mezcla 1 a 1 de enantiómeros (50 % de cada uno)

racemización - la conversión de 1 enantiómero de una mezcla 1: 1 de enantiómeros

Polarímetro mide diferencia en la cantidad de cada enantiómero.

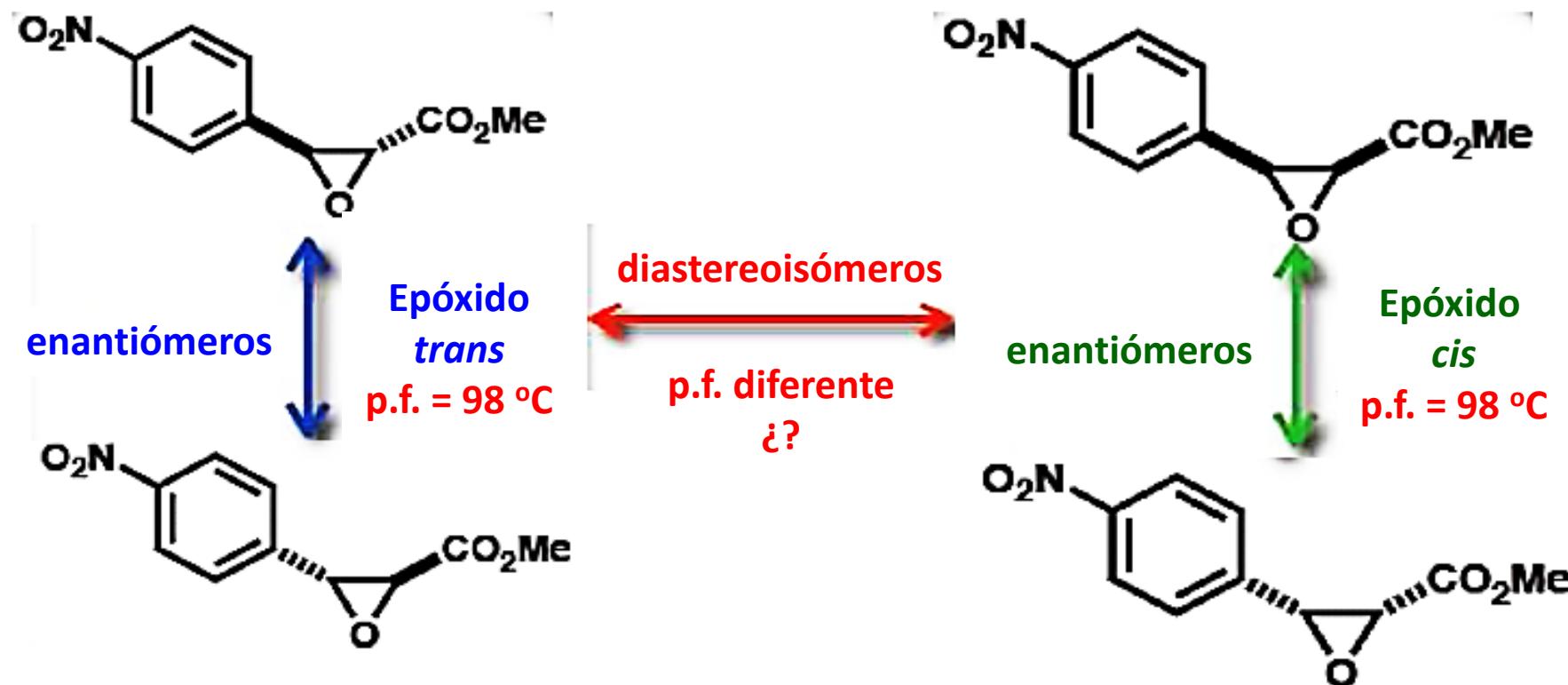
Nuevos métodos más fiables y pureza medidos en términos de exceso enantiomérico (e.e.)

$$\text{Exceso enantiomérico (\% ee)} = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} = \%R - \%S$$



Compuestos con dos centros estereogénicos

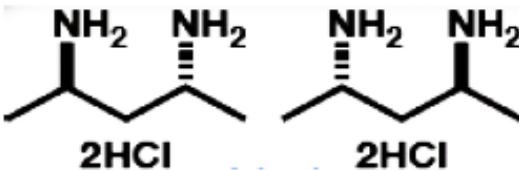
Una molécula con 1 centro estereogénico existe como 2 estereoisómeros o enantiómeros Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas en un entorno aquiral Una molécula con 2 o más centros estereogénicos puede existir como 4 o 2^n estereoisómeros Los enantiómeros (imágenes especulares) todavía tienen propiedades físicas idénticas. Los diastereoisómeros (imágenes no-especulares) tienen propiedades diferentes



COMPUESTOS CON DOS CENTROS ESTEREOGÉNICOS

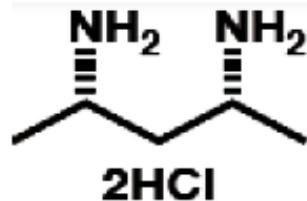
Los **enantiómeros** difieren sólo por su estereoquímica absoluta (R o S etc) y los **diastereoisómeros** difieren en su estereoquímica relativa.

Estereoquímica relativa - define la configuración con respecto a cualquier otro elemento estereogénico dentro de la molécula, pero no diferencia enantiómeros.



Quiral

Solubilidad 0.1 g/100 mL EtOH



Meso

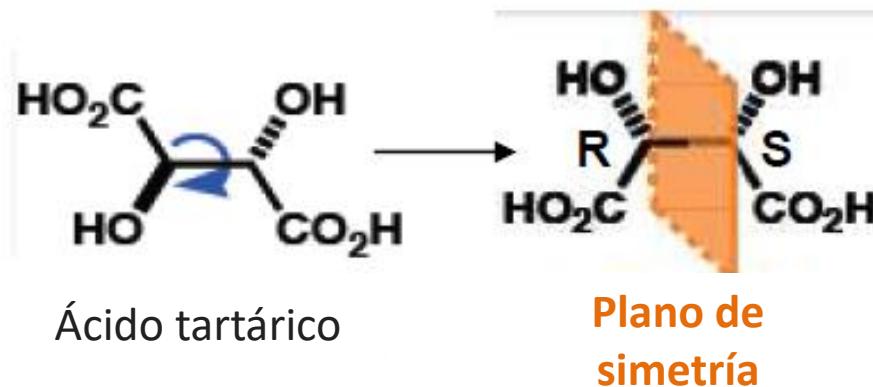
Solubilidad 3.3 g/100 mL EtOH

Una molécula sólo puede tener un enantiómero pero cualquier número de diastereoisómeros. Las propiedades físicas diferentes de los diastereoisómeros nos permiten purificarlos



Compuestos meso

La regla 2ⁿ da el número máximo de estereoisómeros pero en el caso especial de los compuestos *meso*, el número de posibles estereoisómeros es menor



Un **compuesto meso** es una estructura aquiral de una serie de diastereoisómeros que también incluye al menos un miembro quiral. En forma simplificada se puede decir que es una molécula que contiene al menos un centro estereogénico pero que tiene un elemento de simetría de segundo orden (plano de simetría) por lo que es aquiral

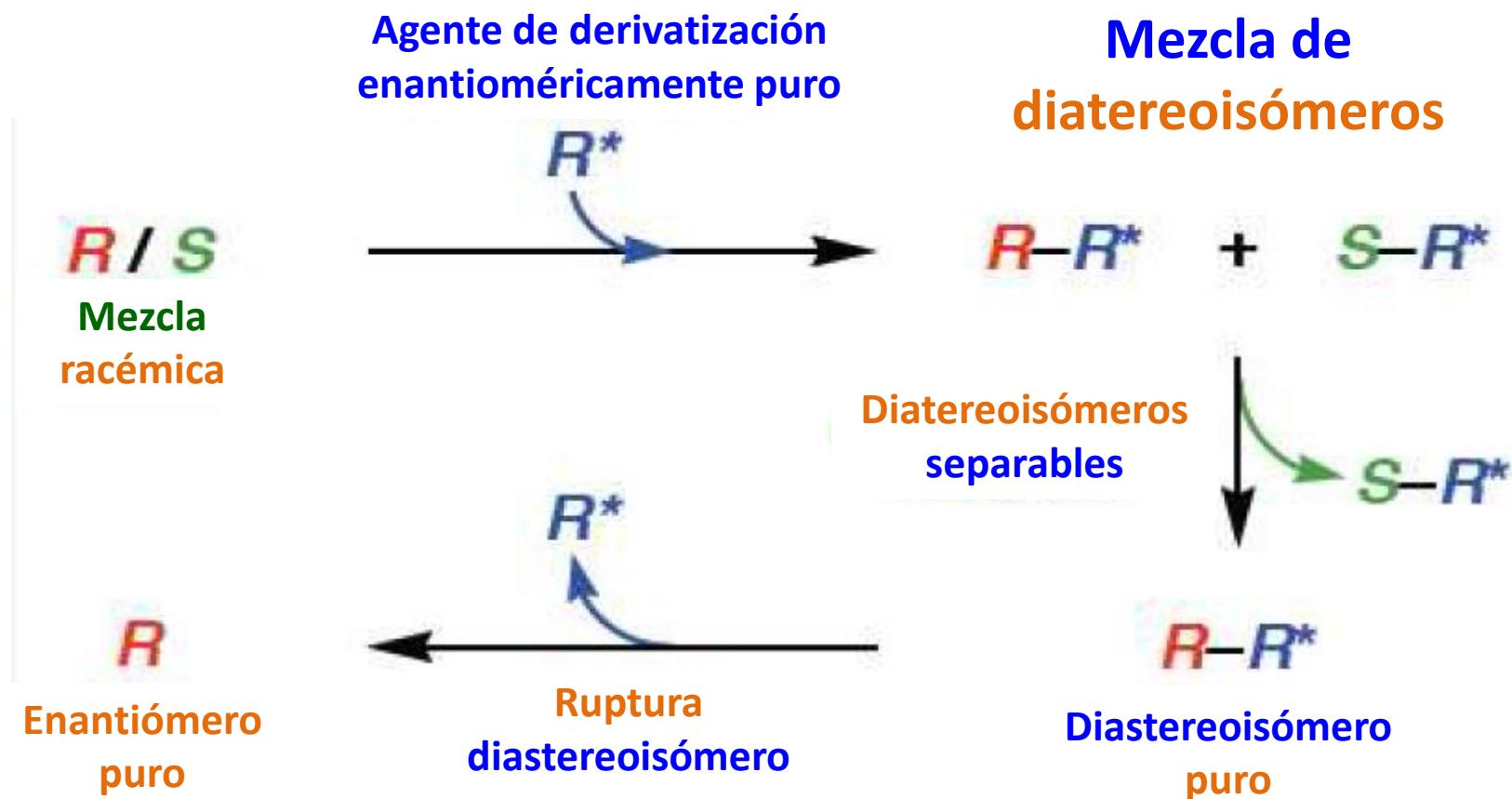


La diferencia en los diastereómeros permite que los agentes de derivatización quirales puedan resolver enantiómeros.

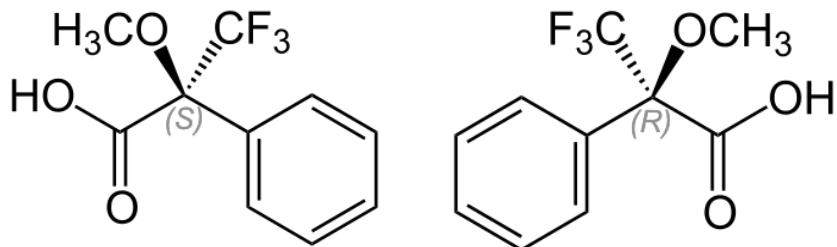
Recuerde que un buen agente quiral de derivatización deberá:

- Ser enantioméricamente puro (o no tendrá sentido usarlo, será inútil)
- La reacción de acoplamiento de ambos enantiómeros debe alcanzar el 100% (si está midiendo ee)
- Las condiciones de acoplamiento no deben epimerizar los centros estereogénicos Los enantiómeros deben contener punto de unión

La lista anterior es probable que este influenciada dependiendo de si usted está midiendo % ee o separando los enantiómeros a escala preparativa



Los agentes de derivatización más usados para alcoholes y aminas son el ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético (APTM) o ácido de Mosher



ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético
(MPTA) (ácido de Mosher)

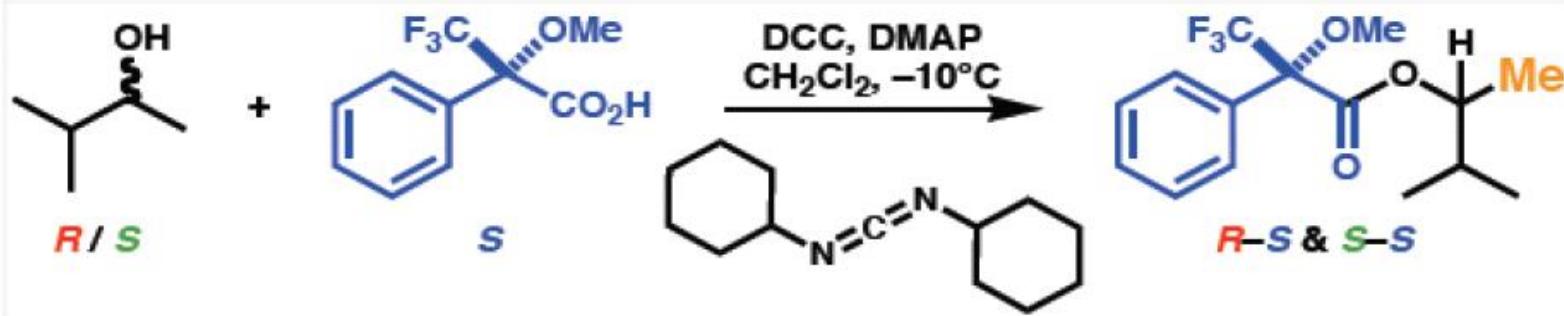
Una diferencia típica en los desplazamientos químicos de RMN- ^1H 0,15 ppm y RMN- ^{19}F da una señal para cada diastereoisómero

No poseen α -hidrógeno de modo que tienen una configuración estable

Los diastereoisómeros se pueden separar con frecuencia

En muchos casos el uso de ambos enantiómeros de MTPA se puede utilizar para determinar la configuración absoluta de un estereocentro





DCC = DICICLOHEXILCARBODIIMIDA

Diferencia en las señales de RMN entre los diastereoisómeros:

$\text{RMN}^{-1}\text{H } \Delta\delta = 0.08 (\text{CH}_3)$

$\text{RMN}^{-19}\text{F } \Delta\delta = 0.17 (\text{CF}_3)$

(JACS, 1973 , 512 , JOC 1973 , 2143 y JACS 1991 , 4092)

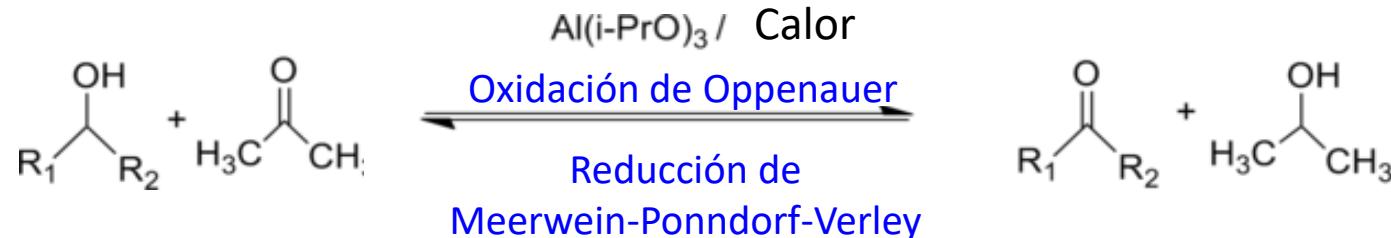


PUNTOS CLAVES DE APRENDIZAJE

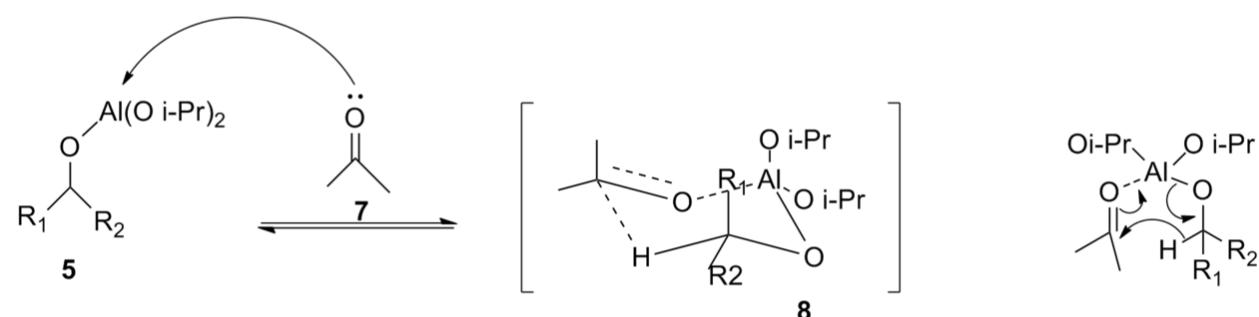
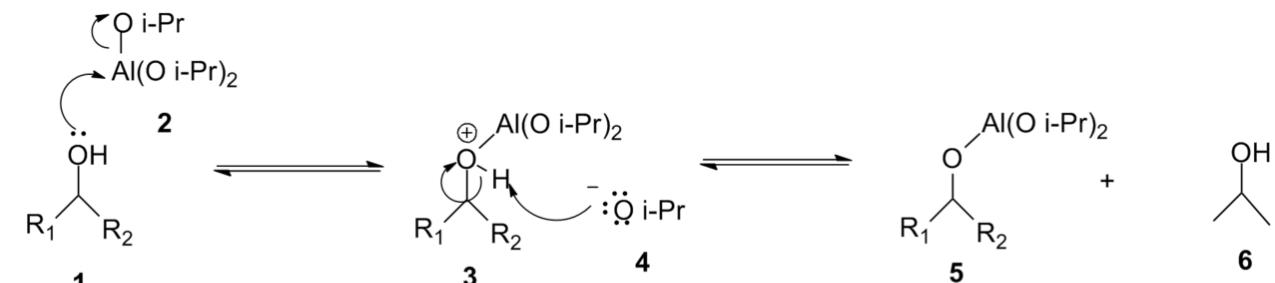
- La protección / desprotección son estrategias importantes en la síntesis química
- La retrosíntesis (análisis retrosintético) es una herramienta importante para diseñar síntesis más ecológicas
- La quiralidad tiene importantes implicaciones biológicas
- La resolución quiral no es del todo eficiente en masa (50 % de una a mezcla racémica se pierde en la resolución)
- Existen algunos enfoques no químicos para separar moléculas quirales



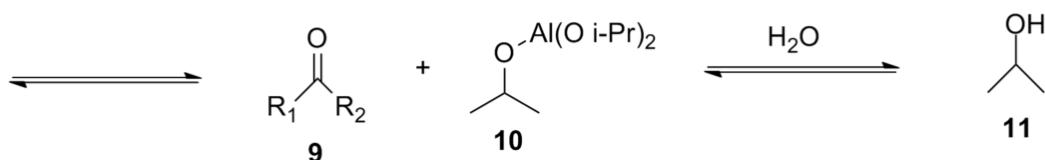
La oxidación de Oppenauer, llamada así por Rupert Viktor, es un método suave para oxidar selectivamente alcoholes secundarios a cetonas.



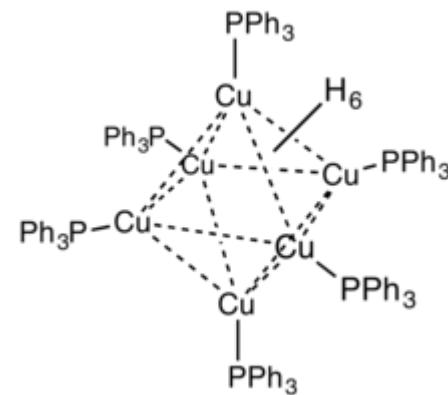
La reacción es la reducción opuesta de Meerwein-Ponndorf-Verley. El alcohol se oxida con isopropóxido de aluminio en exceso de acetona. Esto desplaza el equilibrio hacia el lado del producto. La oxidación es altamente selectiva para alcoholes secundarios y no oxida otros grupos funcionales sensibles como aminas y sulfuros.



Oppenauer, R. V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas (in German)*. **1937**, *56* (2): 137–144. doi:[10.1002/recl.19370560206](https://doi.org/10.1002/recl.19370560206).
Wilds, A. L. *Org. React.* **1944**, *2* (5): 178–223. doi:[10.1002/0471264180.or002.05](https://doi.org/10.1002/0471264180.or002.05).



El reactivo de Stryker ($[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$), también conocido como complejo de Osborn, es un hidruro de cobre hexamérico con trifenilfosfina como ligante. Es un sólido rojo ladrillo sensible al aire. El reactivo de Stryker es un reactivo ligeramente hidrídico, que se utiliza en la catálisis homogénea de reacciones de reducción conjugada de enonas, enolatos y sustratos relacionados.



Mahoney, W.S.; Brestensky, D.M.; Stryker, J.M. "Selective Hydride-mediated conjugate reduction of α,β -unsaturated Carbonyl Compounds Using $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ ". *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110: 291–293.

