



# **SINTESIS OBAT**

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA 2025



- | Kalender Akademik Prodi Sarjana Farmasi STIKES Notokusumo Yogyakarta |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   |                                 |  |  |  |        |  |         |
|----------------------------------------------------------------------|----|----|--------|---|----|----|----|---|--------|----|----|---|----|----|--------|----|----|----|----|----|--------|----|----|----|---|---|---------------------------------|--|--|--|--------|--|---------|
| Semester Gasal TA. 2025/2026                                         |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   |                                 |  |  |  |        |  |         |
| SEMESTER GASAL                                                       |    |    | Sep-25 |   |    |    |    |   | Oct-25 |    |    |   |    |    | Nov-25 |    |    |    |    |    | Dec-25 |    |    |    |   |   | Jan-26                          |  |  |  | Feb-26 |  | Tanggal |
|                                                                      | 18 | 25 | 1      | 8 | 15 | 22 | 29 | 6 | 13     | 20 | 27 | 3 | 10 | 17 | 24     | 1  | 8  | 15 | 22 | 29 | 5      | 12 | 19 | 26 | 2 | 9 |                                 |  |  |  |        |  |         |
|                                                                      |    |    |        |   | 1  | 2  | 3  | 4 | 5      | 6  | 7  | 8 | 9  | 10 | 11     | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |        |    |    |    |   |   |                                 |  |  |  |        |  |         |
| Matrikulasi                                                          |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 19, 20, 21 Agustus 2025         |  |  |  |        |  |         |
| PKKMB                                                                |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 22, 25, 26 dan 28 Agustus 2025  |  |  |  |        |  |         |
| Pengarahan Awal Akademik                                             |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 1 September 2025                |  |  |  |        |  |         |
| Pengisian KRS                                                        |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 2 - 5 September 2025            |  |  |  |        |  |         |
| Perkuliahan                                                          |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 15 September - 26 Desember 2025 |  |  |  |        |  |         |
| Praktikum                                                            |    |    |        |   |    |    | AP | 1 | 2      |    |    | 3 | 4  | 5  | RP     |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 29 September - 26 Desember 2025 |  |  |  |        |  |         |
| Ujian Tengah Semester                                                |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 3 - 7 November 2025             |  |  |  |        |  |         |
| Minggu tenang                                                        |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 29 Desember - 2 Januari 2025    |  |  |  |        |  |         |
| Ujian Akhir Semester                                                 |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 5 - 16 Januari 2026             |  |  |  |        |  |         |
| Masa remidi                                                          |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 19 - 23 Januari 2026            |  |  |  |        |  |         |
| Yudisium                                                             |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 29 Januari 2026                 |  |  |  |        |  |         |
| Jeda semester                                                        |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   | 2 - 13 Februari 2026            |  |  |  |        |  |         |
| Ket :                                                                |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   |                                 |  |  |  |        |  |         |
| AP : Asistensi Praktikum                                             |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   |                                 |  |  |  |        |  |         |
| RP : Responsi Praktikum                                              |    |    |        |   |    |    |    |   |        |    |    |   |    |    |        |    |    |    |    |    |        |    |    |    |   |   |                                 |  |  |  |        |  |         |

# RPS MK Sintesis Obat

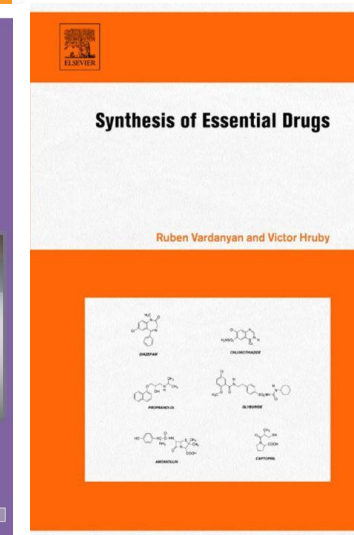
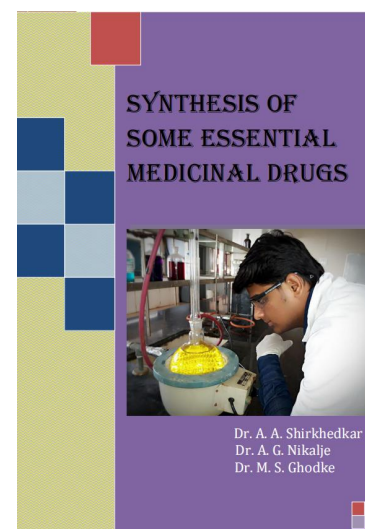
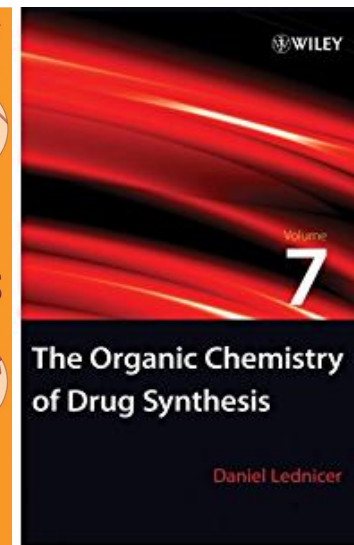
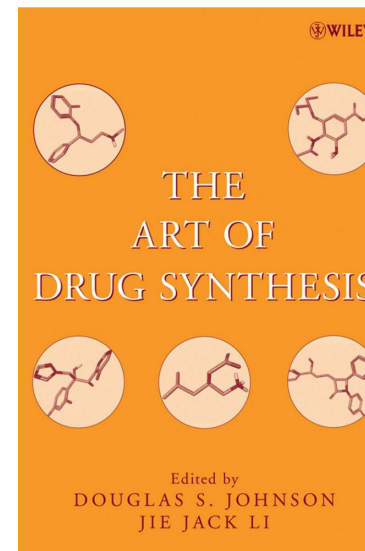


1. Pengantar
2. Pendahuluan Kimia Sintesis
3. Review mata kuliah Kimia Organik
4. Pengenalan dan Pendekatan Retrosintesis
5. Senyawa Penuntun
6. Analisis Diskoneksi C-C
7. Analisis Diskoneksi C-X
8. Sintesis Senyawa Aromatik
9. Sintesis Senyawa Amina
10. Regioselektifitas
11. Kemoselektifitas
12. Stereoselektifitas
13. Gugus Pelindung/Proteksi
14. Contoh-contoh sintesis bahan obat

# Pustaka/Referensi: Buku



- Buku pustaka teoritis, antara lain:
- Free e-book:
  - <https://rushim.ru/books/lekarstva/art-of-drugs-synthesis.pdf>
  - [https://www.academia.edu/22423138/The\\_Organic\\_Chemistry\\_of\\_Drug\\_Synthesis\\_VOLUME\\_2\\_DANIEL\\_LEDNICER](https://www.academia.edu/22423138/The_Organic_Chemistry_of_Drug_Synthesis_VOLUME_2_DANIEL_LEDNICER)
  - [http://aevnmont.free.fr/SACH-BOOKS/Organic%20Chemistry/The%20Organic%20Chemistry%20of%20Drug%20Synthesis,%20Volume%203%20\(D.%20Lednicer%20&%20L.%20A.%20Mitscher\).pdf](http://aevnmont.free.fr/SACH-BOOKS/Organic%20Chemistry/The%20Organic%20Chemistry%20of%20Drug%20Synthesis,%20Volume%203%20(D.%20Lednicer%20&%20L.%20A.%20Mitscher).pdf)
  - <https://www.mobt3ath.com/uplode/books/book-36191.pdf>
  - Sintesis organik : pendekatan diskoneksi / Stuart Warren ; penerjemah, Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo ; penyunting, Umar Anggara Jenie: <https://opac.perpusnas.go.id/DetailOpac.aspx?id=214526>
  - BUKU PEGANGAN MAHASISWA KIMIA ORGANIK SINTESIS: <http://repository.upy.ac.id/3490/>





# Tugas MK Sintesis Obat



## Tugas kelompok (21 mhs menjadi 3 kelompok):

- Tugas 1 (dengan bu Ipung): Mengumpulkan referensi mengenai sintesis senyawa obat.
- Tugas 2 (dengan bu Desy): Presentasi mengenai sintesis senyawa obat.
  - Sejarah penemuan obat
  - Pendekatan sintesis obat
  - Analisis retrosintesis
  - Bahan baku sintesis
  - Reaksi sintesis
  - Metode sintesis
- **Contoh:** penisilin, vitamin C, metil salisilat, vanilin, curcuminoid, cocaine, morfin, caffeine, etc.
- Presentasi bisa: (silakan berdiskusi dengan bu Desy)
  - di kelas, atau
  - dengan membuat rekaman yang diupload di youtube, publikasikan tayangan kepada rekan-rekan dan publik untuk disimak dan mendapat respon/tanggapan (komen, like).
- Batas waktu:
  - **kumpulan referensi: sebelum UTS, maks. 29 Oktober 2025**
  - **presentasi: silakan bersepakat dengan bu Desy.**

# MK Sintesis Obat



Penilaian, sesuai standard:

- Tugas : 40% (kelengkapan, kesesuaian, ketepatan, kedalaman)
- UTS : 20% (essay, menjelaskan dan menguraikan, analitik)
- UAS : 20% (essay, menjelaskan dan menguraikan, analitik)
- Aktifitas partisipatif: 20% (kehadiran, keaktifan)

Yang perlu diperhatikan, untuk mencapai penguasaan ilmu dan kompetensi:

- Memahami materi, bukan sekedar menghafal.
- Menekuni pengerjaan tugas dengan seksama
- Jika perlu mencari soal-soal latihan mandiri, dapat belajar kelompok.

## Penilaian Mata Kuliah:

- Nilai akhir dari tugas, UTS, UAS.
- Nilai D, E (C>50%) harus remidi.
- Remidi, 1x dalam semester.
- Kenaikan nilai maks 1 tingkat.
- Mengulang pada tahun berikutnya.

## Kelulusan:

- IP semester  $\geq 2,0$  (IPK  $> 2,50$ )
- Nilai D tidak boleh lebih dr 10%.
- Tidak ada nilai E
- Praktikum tidak boleh di bawah C.

7

|                                                            |    |   |
|------------------------------------------------------------|----|---|
| Wajib Minat-FSBA                                           |    |   |
| Sistem Informasi Manajemen Industri                        | 1  |   |
| Sistem Penghantaran Obat                                   | 2  |   |
| Bioteknologi                                               | 2  |   |
| Sintesis Obat                                              | 2  |   |
| Formulasi dan Teknologi Sediaan Obat Tradisional           | 2  |   |
| Praktikum Formulasi dan Teknologi Sediaan Obat Tradisional |    | 1 |
| Praktikum Kegiatan Lapangan                                |    | 1 |
| Mata Kuliah Pilihan II                                     | 2  |   |
| Jumlah                                                     | 11 | 2 |

| No | Nilai Absolut | Angka Huruf | Angka Mutu (Indeks) |
|----|---------------|-------------|---------------------|
| 1  | 79 - 100      | A           | 4,00                |
| 2  | 68 - 78       | B           | 3,00                |
| 3  | 58 - 67       | C           | 2,00                |
| 4  | 41 - 57       | D           | 1,00                |
| 5  | 0 - 40        | E           | 0,00                |

**THE END**  
**thank you**

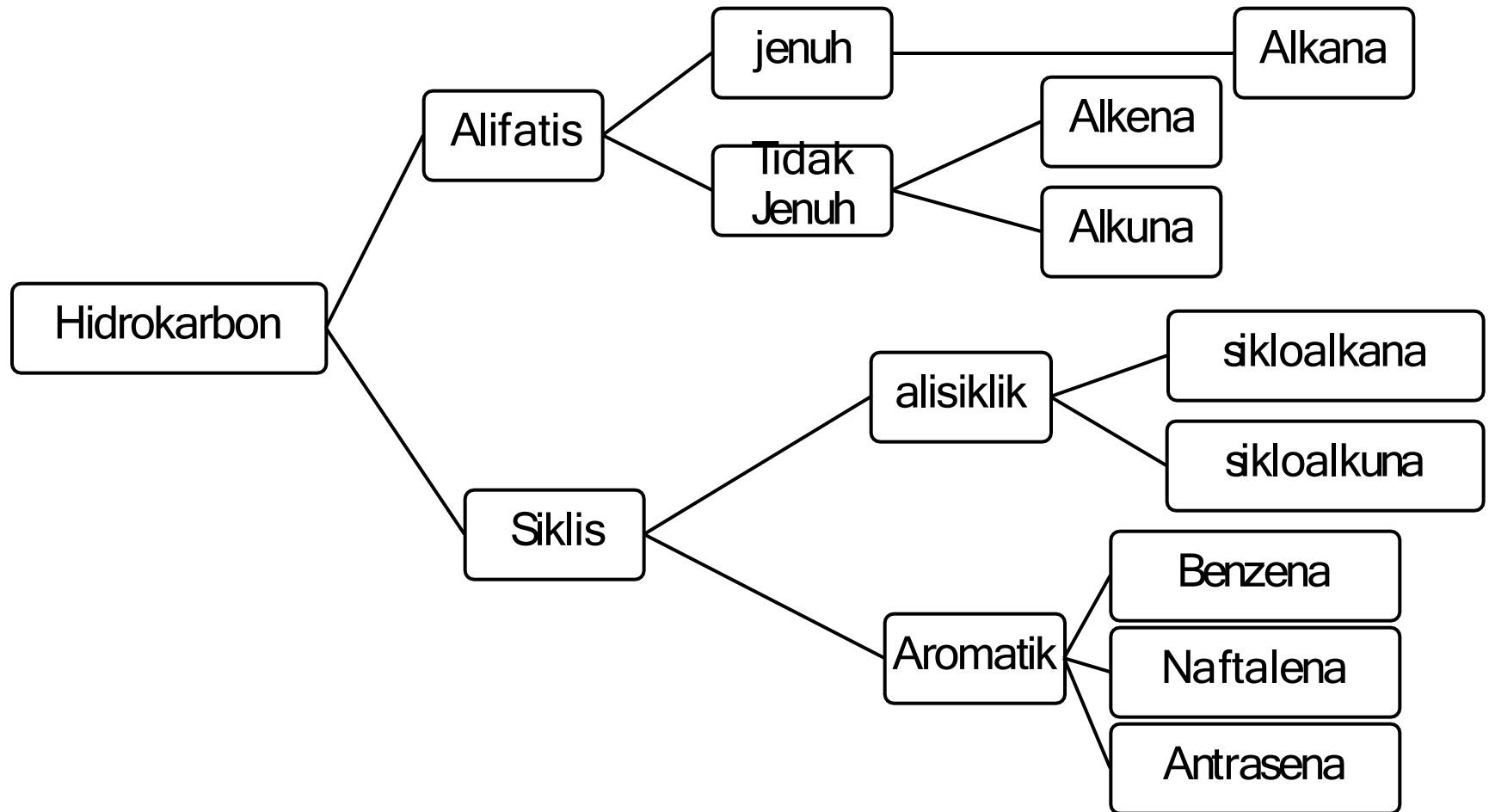


# REAKSI-REAKSI SENYAWA ORGANIK



# Senyawa Hidrokarbon

2



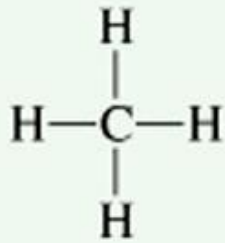
# Bagaimana menentukan apakah dua molekul adalah isomer struktur?

Hitung jumlah atom dari tiap ikatan untuk melihat apakah struktur memiliki rumus yang sama. (***Jika jumlah atom tidak sama, mereka bukanlah isomer !***)

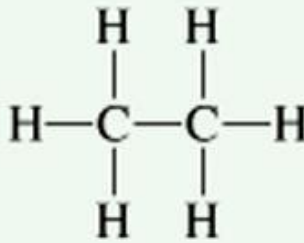
## 1. Perhatikan variasi struktur:

- Jika ditemukan perbedaan antara jumlah dan jenis ikatan pada masing2 molekul, dua struktur tsb adalah isomer untuk yang lainnya.
- Jika tidak ditemukan perbedaan jumlah dan jenis ikatan dari masing2 dua molekul tsb., dua struktur menyatakan molekul yang sama, dan bukan isomer untuk yang lainnya.

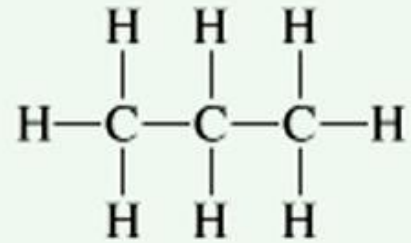
## 2. Pastikan perbedaan bukan hanya karena penggambaran strukturnya.



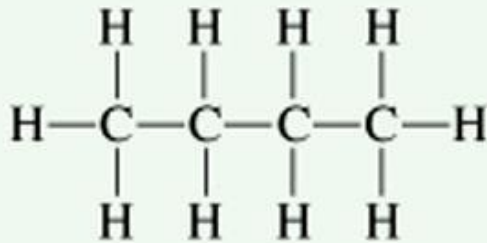
Methane



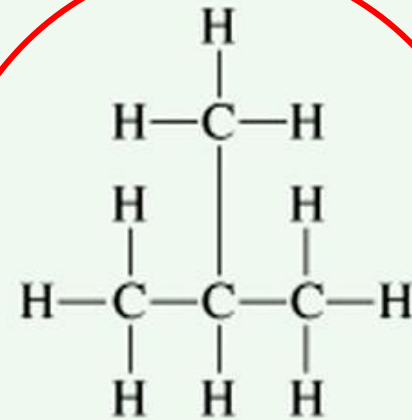
Ethane



Propane



*n*-Butane

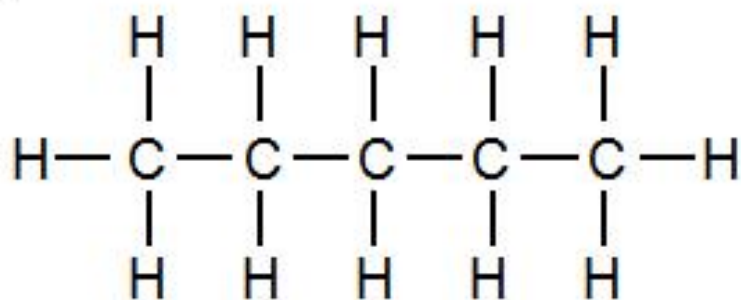


Isobutane

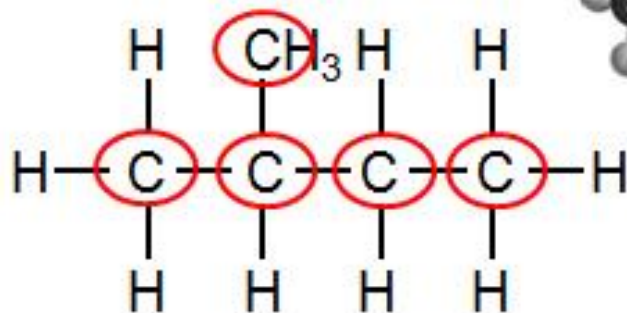
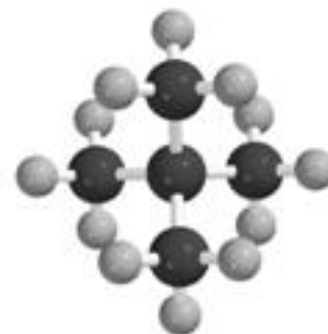
***Isomer struktur*** adalah molekul-molekul yang mempunyai rumus molekul yang sama, tetapi strukturnya berbeda



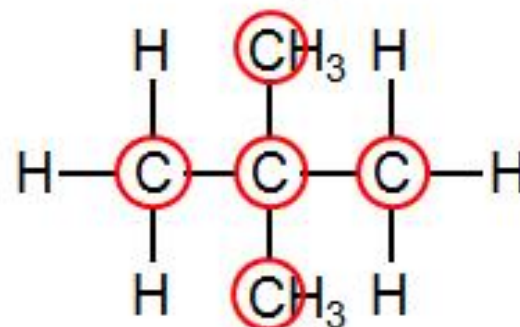
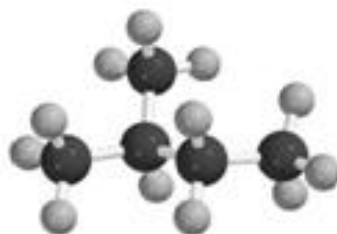
Berapa banyak isomer struktur yg dimiliki pentana,  $C_5H_{12}$ ?



*n*-pentana

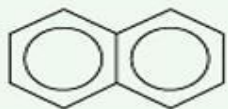


2-metilbutana

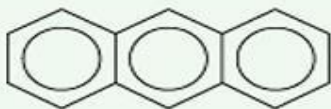


2,2-dimetilpropana

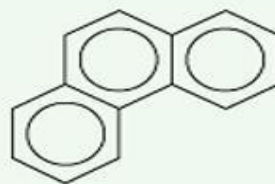
# Senyawa Hidrokarbon Aromatik Polisiklik



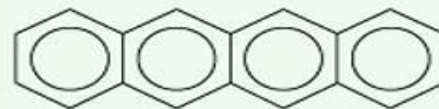
Naphthalene



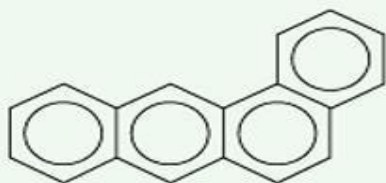
Anthracene



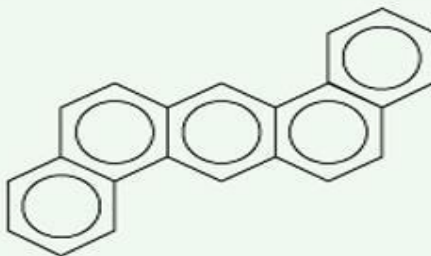
Phenanthrene



Naphthacene



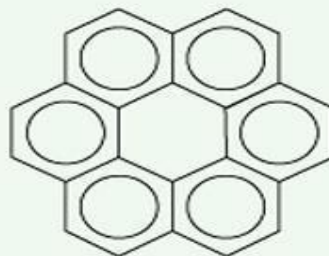
Benz(*a*)anthracene\*



Dibenz(*a,h*)anthracene\*



Benzo(*a*)pyrene

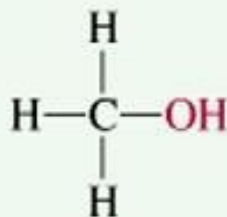


Coronene

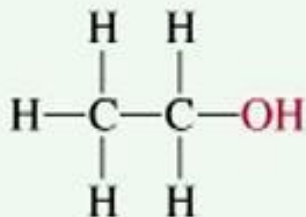
# Gugus Fungsi

7

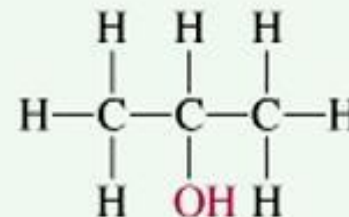
**Alkohol** mengandung gugus fungsi hidroksil, R-OH



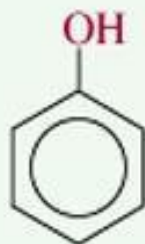
Methanol  
(methyl alcohol)



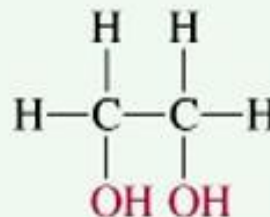
Ethanol  
(ethyl alcohol)



2-Propanol  
(isopropyl alcohol)



Phenol



Ethylene glycol

# Gugus Fungsi

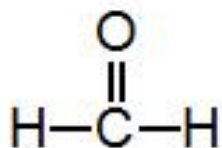
8

**Eter** memiliki rumus umum  $R-O-R$ .

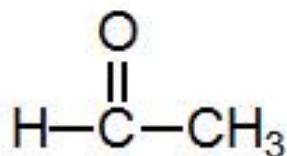
Aldehida dan keton memiliki gugus fungsi karbonil ( $>C=O$ ).

• **aldehida** memiliki rumus umum 
$$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$$

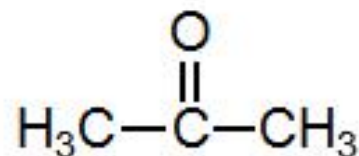
• **keton** memiliki rumus umum 
$$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R'$$



formaldehida



asetaldehida

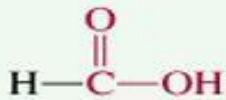


aseton

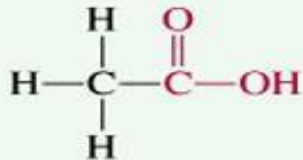
# Gugus Fungsi

9

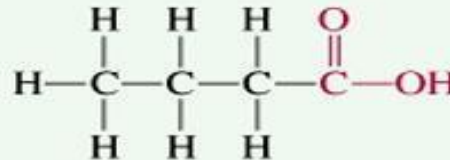
**Asam karboksilik** memiliki gugus fungsi karboksil (  $-\text{COOH}$  ).



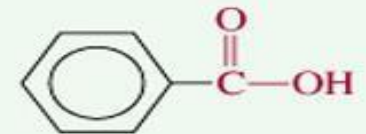
Formic acid



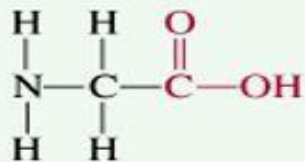
Acetic acid



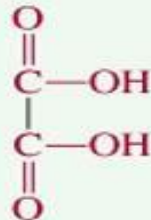
Butyric acid



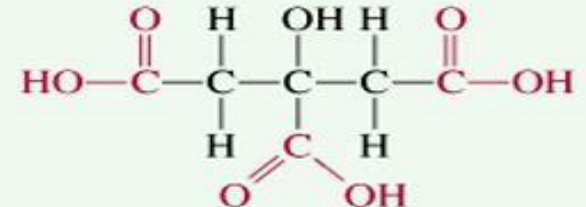
Benzoic acid



Glycine



Oxalic acid



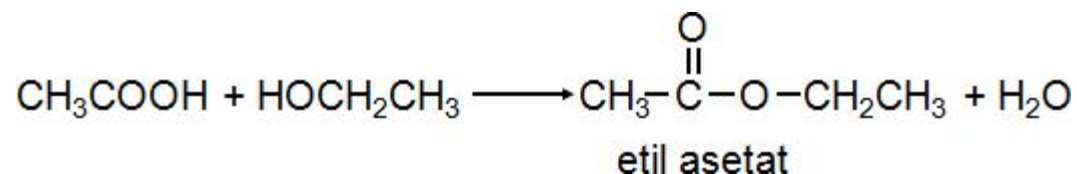
Citric acid

**Ester** memiliki rumus umum  $\text{RCOOR}$ , dimana R adalah kelompok hidrokarbon.

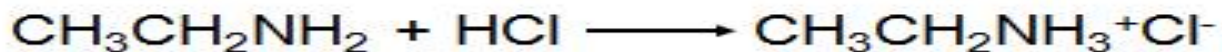


# Gugus Fungsi

**Ester** memiliki rumus umum  $R'COOR$ , dimana R adalah kelompok hidrokarbon.



**Amina** adalah basa organik dengan rumus rumus umum  $R-N$ .



| Functional Group                                                                                                    | Name                      | Typical Reactions                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | Carbon-carbon double bond | Addition reactions with halogens, hydrogen halides, and water; hydrogenation to yield alkanes                                    |
| $\text{—C}\equiv\text{C—}$                                                                                          | Carbon-carbon triple bond | Addition reactions with halogens, hydrogen halides; hydrogenation to yield alkenes and alkanes                                   |
| $\text{—}\ddot{\text{X}}\text{:}$<br>(X = F, Cl, Br, I)                                                             | Halogen                   | Exchange reactions:<br>$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} + \text{KI} \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{I} + \text{KBr}$ |
| $\text{—}\ddot{\text{O}}\text{—H}$                                                                                  | Hydroxyl                  | Esterification (formation of an ester) with carboxylic acids; oxidation to aldehydes, ketones, and carboxylic acids              |
|                                                                                                                     | Carbonyl                  | Reduction to yield alcohols; oxidation of aldehydes to yield carboxylic acids                                                    |
| $\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{—C—}\ddot{\text{O}}\text{—H} \end{array}$                        | Carboxyl                  | Esterification with alcohols; reaction with phosphorus pentachloride to yield acid chlorides                                     |
| $\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{—C—}\ddot{\text{O}}\text{—R} \end{array}$<br>(R = hydrocarbon)   | Ester                     | Hydrolysis to yield acids and alcohols                                                                                           |
| $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{—N—} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$<br>(R = H or hydrocarbon) | Amine                     | Formation of ammonium salts with acids                                                                                           |

# JENIS-JENIS REAKSI SENYAWA ORGANIK

12

## **BAGAIMANA SUATU REAKSI BISA TERJADI?**

Suatu reaksi terjadi karena satu molekul atau lebih memiliki energi yang cukup (energi aktivasi) untuk memutuskan ikatan.

Dalam reaksi organik, biasanya disertai dengan pembentukan atau pemutusan suatu ikatan kovalen.

Konsep pemutusan ikatan biasanya dibedakan menjadi dua jenis, yaitu pemecahan ikatan secara homolisis dan secara heterolisis.

Masing-masing pemecahan tersebut mempunyai proses dan produk yang berbeda. Perbedaan pemecahan homolitik dan heterolitik adalah sebagai berikut.

# JENIS-JENIS REAKSI SENYAWA ORGANIK

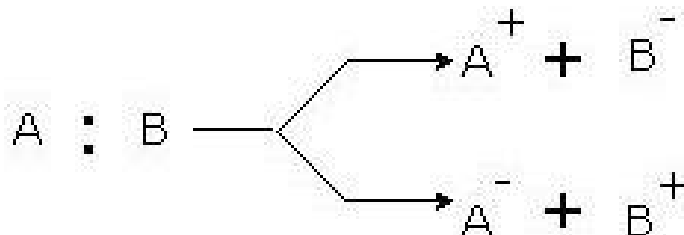
13

1. **Pemutusan heterolitik** : suatu pemutusan yang menghasilkan ion-ion.

Pemecahan/pemutusan heterolisis yaitu **pembelahan ikatan kovalen** dengan salah satu pecahan mengambil kedua elektron (sepasang), sedangkan yang lainnya tidak mendapatkan elektron.

Hasilnya adalah dua buah partikel yang bermuatan. Hasil pemecahan heterolisis adalah dua buah ion, yaitu anion (bermuatan negatif) dan kation (bermuatan positif).

Contoh :



# JENIS-JENIS REAKSI SENYAWA ORGANIK

14

2. **Pemutusan homolitik** : suatu pemutusan yang menghasilkan radikal bebas.

Pemecahan/pemutusan homolisis yaitu **pembelahan ikatan kovalen** antara dua atom terjadi dengan cara yang memungkinkan setiap atom mempertahankan satu elektron masing-masing. Pemecahan ini simetris dan mengarah pada pembentukan atom atau kelompok atom yang memiliki elektron tidak berpasangan, yang disebut radikal bebas.

Radikal bebas yang dilambangkan dengan menempatkan titik di atas lambang atom atau kelompok atom.

Contoh :



# Ikatan KOVALEN

15

Ikatan ion : antara logam - non  
logam antara non logam - non logam  
?....

( non logam, valensi 4, 5, 6, 7 )

Untuk mencapai struktur stabil valensi 0 ( struktur oktet/ elektron terakhir 8) maka atom akan cenderung menangkap elektron atau menggunakan elektron secara bersama. Ikatan ini disebut ikatan kovalen

# Ikatan KOVALEN

16

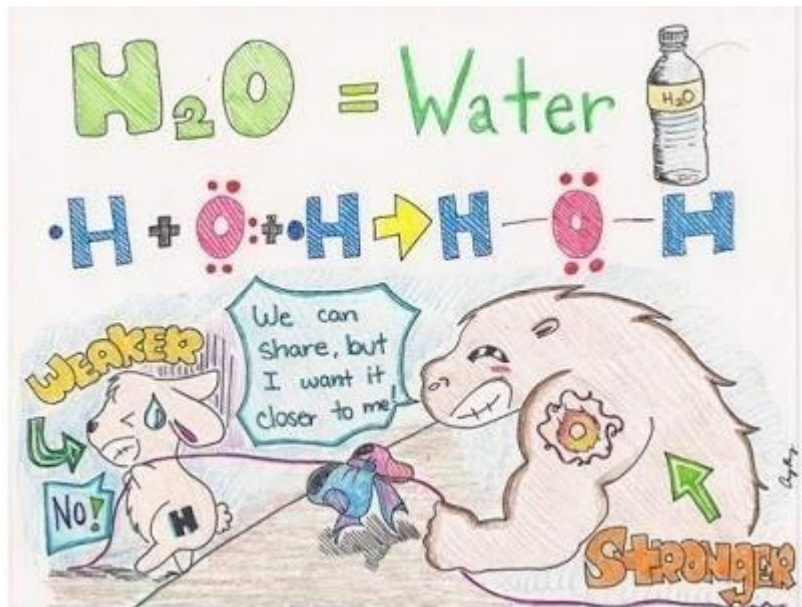
Jadi ikatan kovalen adalah:

- Ikatan terjadi karena penggunaan pasangan elektron bersama oleh dua atom atau lebih
- Ikatan 2 atom atau lebih dr atom non logam
- Ikatan antara atom-atom yg memp. Perbedaan Elektronegatifitas kecil

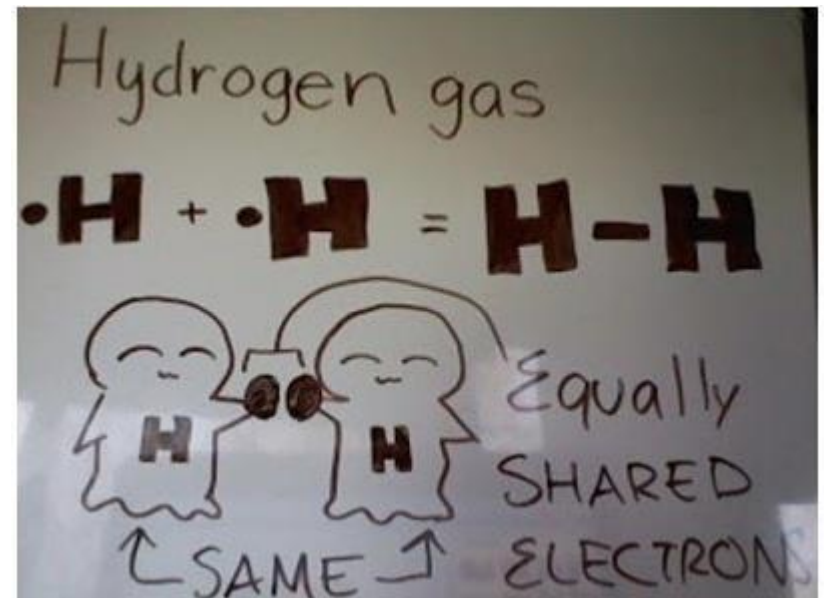
# Ikatan Kovalen

17

- Contoh senyawa kovalen polar: air, ozon, sulfida, dsb.



- Contoh senyawa kovalen Non polar: gas Hidrogen, gas Nitrogen





# PEREAKSI

18

Ada 2 hal yang diperhatikan pada suatu reaksi :

- Apa yang terjadi pada gugus fungsional
- Sifat pereaksi yang menyerang

## 3 JENIS PEREAKSI, YAITU :

- Pereaksi elektrofil** : pereaksi yang bermuatan positif, asam Lewis dan sebagai oksidator (penerima elektron).  
Contoh :  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HNO}_3$  /  $\text{H}_2\text{SO}_4$
- Pereaksi nukleofil** : pereaksi yang bermuatan negatif, basa Lewis dan reduktor (melepaskan elektron).  
Contoh :  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$
- Pereaksi radikal bebas** : pereaksi yg memiliki satu elektron tak berpasangan. Contoh :  $\text{Cl}\cdot$  dan  $\text{Br}\cdot$

# JENIS REAKSI DAN PEREAKSI DALAM KIMIA ORGANIK

19

## A. Reaksi Substitusi

1. Substitusi **Nukleofil** : reaksi penggantian suatu gugus dengan gugus lain, dimana gugus pengganti merupakan pereaksi nukleofil.

Contoh :  $\text{RX} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R-OH} + \text{HX}$  X : unsur halogen.

2. Substitusi **elektrofil** : gugus pengganti merupakan pereaksi elektrofil.

Contoh :  $\text{H Ar} + \text{E}^+ - \text{Y}^- \rightarrow \text{EAr} + \text{HY}$

3. Substitusi **radikal bebas**  $\rightarrow$  gugus pengganti berupa pereaksi radikal bebas.

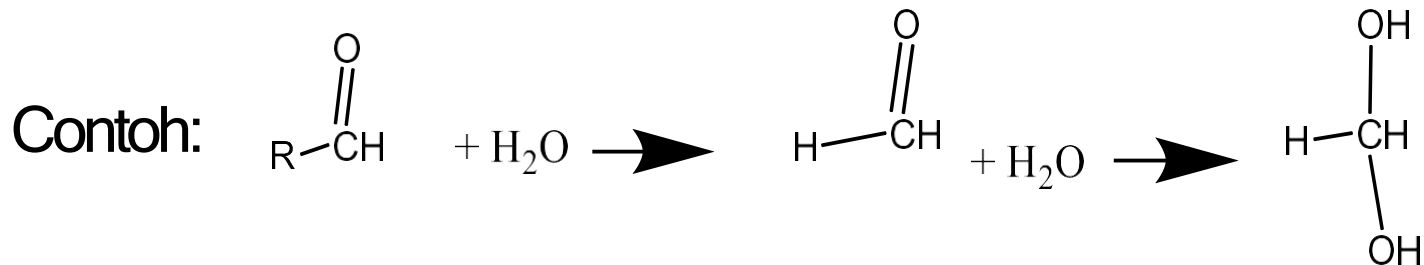
Contoh :  $\text{R-H} + \text{Cl} \cdot \rightarrow \text{RCl} + \text{H} \cdot$

# JENIS REAKSI .....

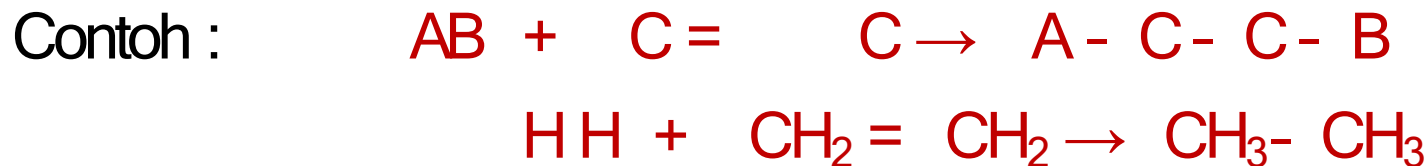
20

## B. Reaksi Adisi

1. **Adisi Nukleofil** : reaksi penambahan suatu gugus ke suatu ikatan rangkap dan hasilkan ikatan tunggal, dimana gugus yang menyerang pertama kali berupa pereaksi nukleofil.



2. **Adisi Elektrofil** gugus penyerang berupa pereaksi elektrofil.



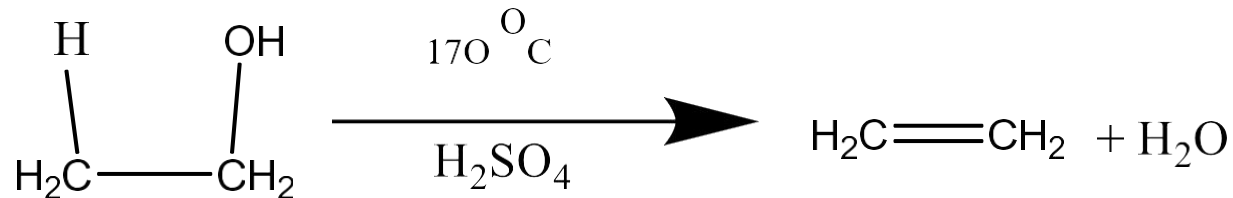
3. **Adisi Radikal** Bebas gugus penyerang merupakan radikal bebas.



# JENIS REAKSI .....

21

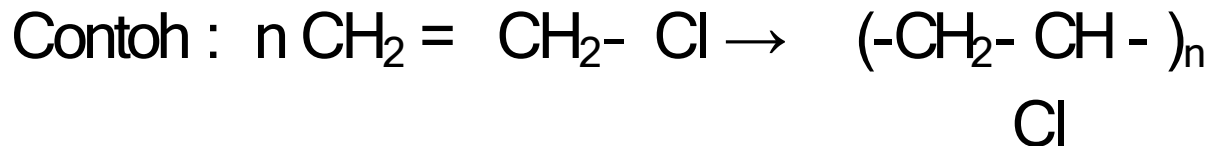
**C. Reaksi Eliminasi** : reaksi penggantian ikatan, dari ikatan tunggal menjadi rangkap.



**D. Reaksi Oksidasi**

**E. Reaksi Reduksi**

**F. Reaksi Polimerisasi** : Perubahan monomer menjadi polimer oleh cahaya, radikal bebas, kation atau anion.

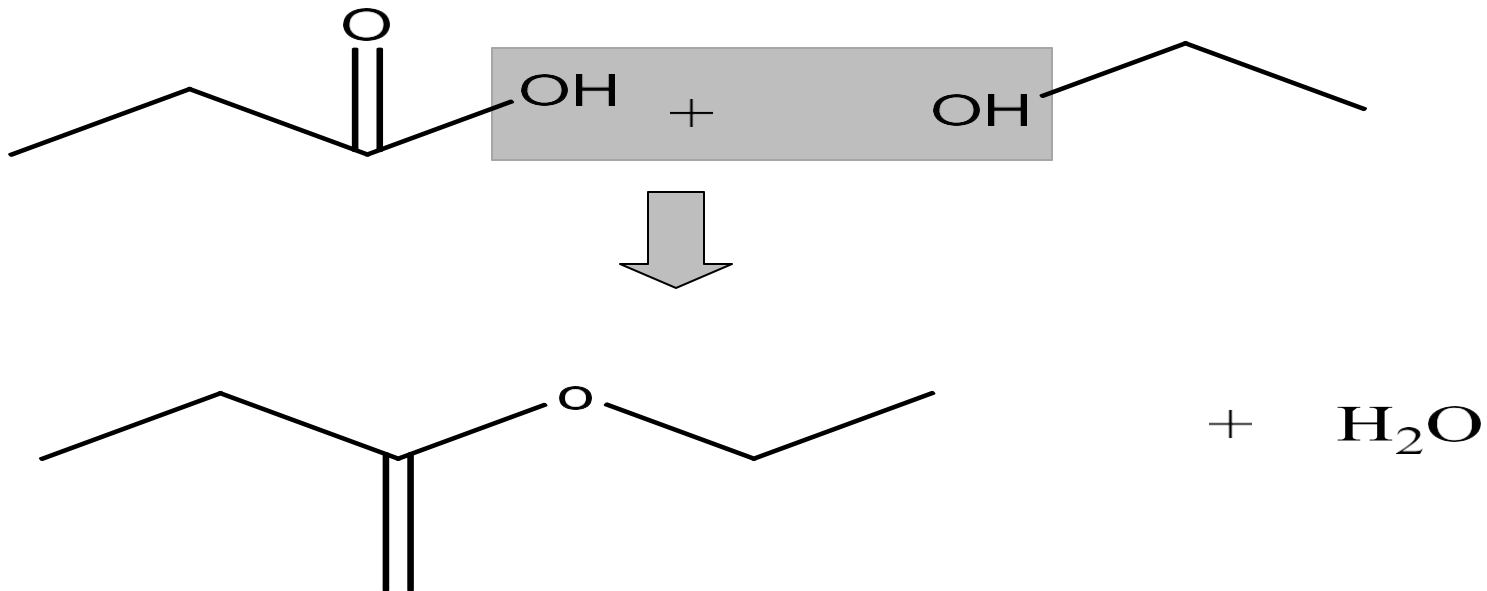


# JENIS REAKSI ..... (SUBSTITUSI)

22

- . **Reaksi Esterifikasi** → reaksi substitusi antara gugus - OH dari asam karboksilat dengan gugus - O - CH<sub>2</sub>- CH<sub>3</sub> dari etanol

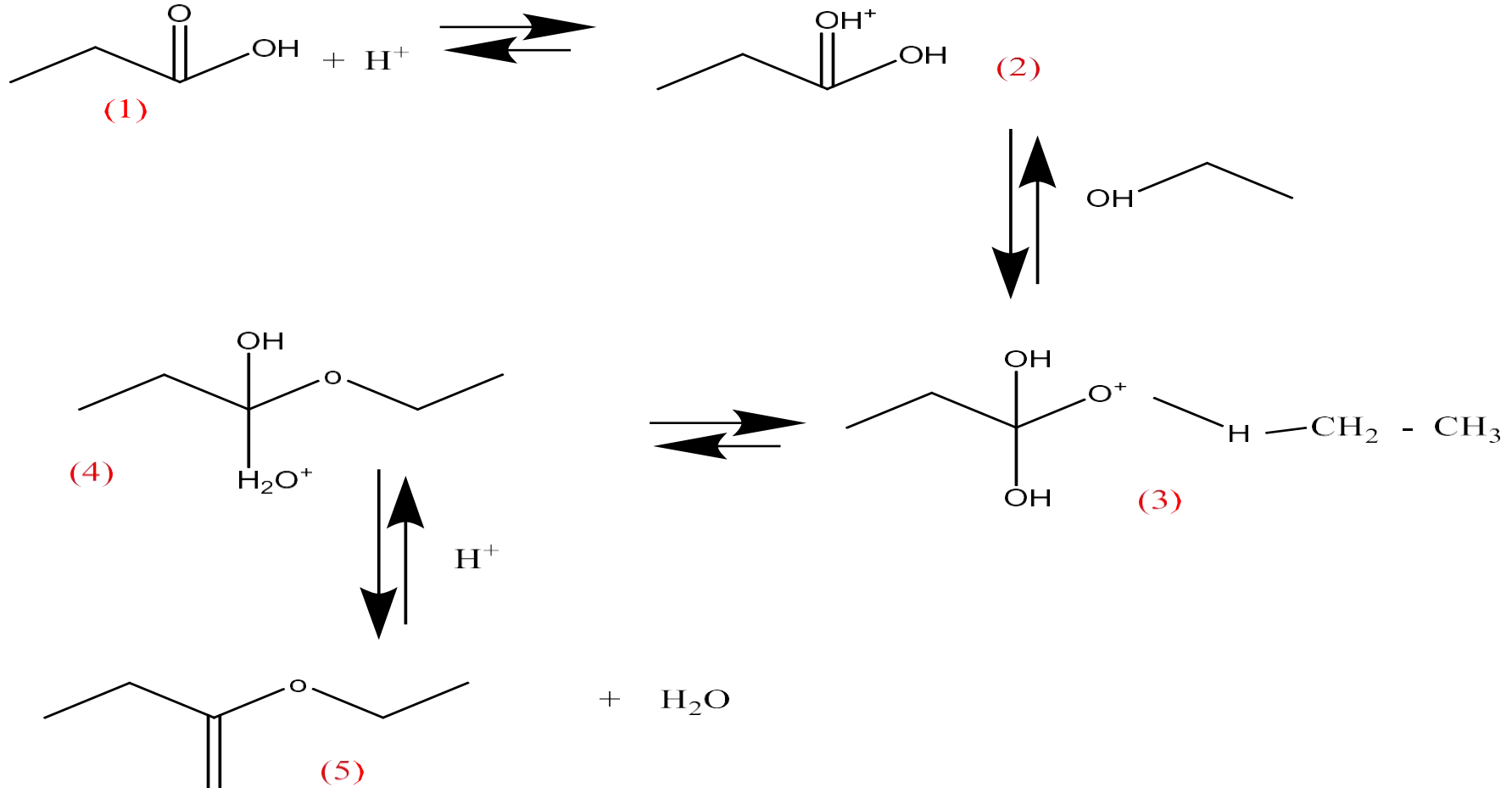
Contoh:



# JENIS REAKSI ..... (SUBSTITUSI)

23

Tahap-tahap :



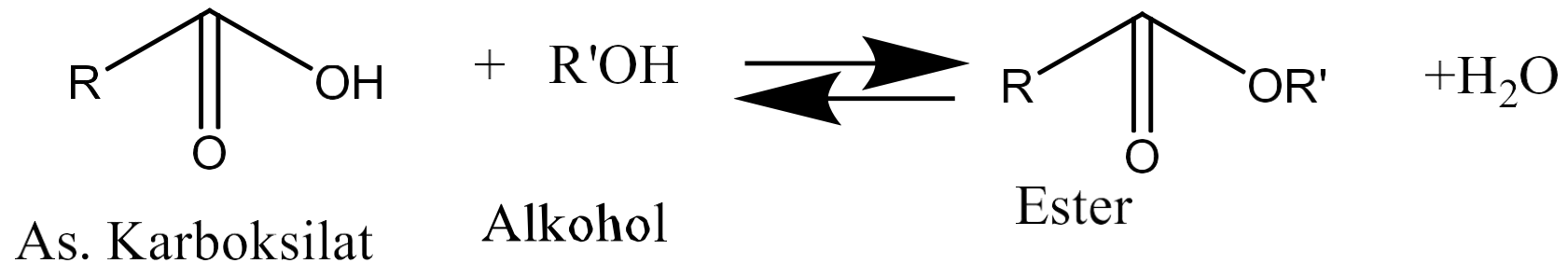
Etil Propanoat

# JENIS REAKSI ..... (SUBSTITUSI)

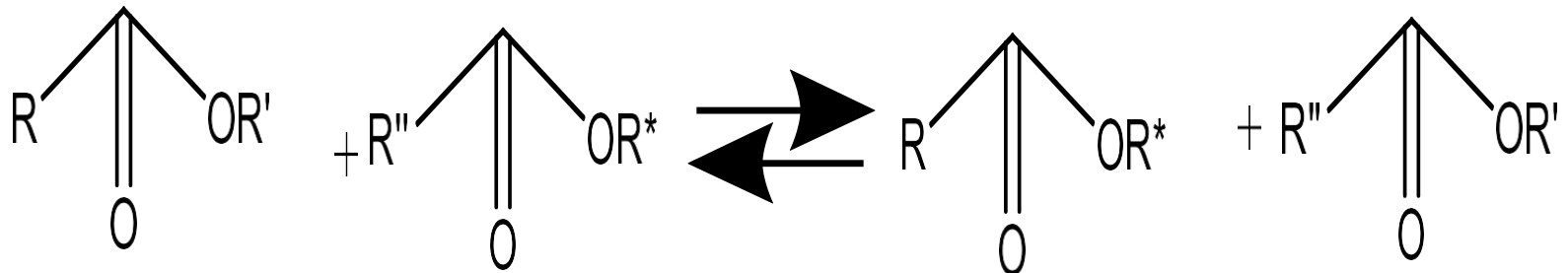
24

## Modifikasi Ester Asam Lemak

### a) Esterifikasi



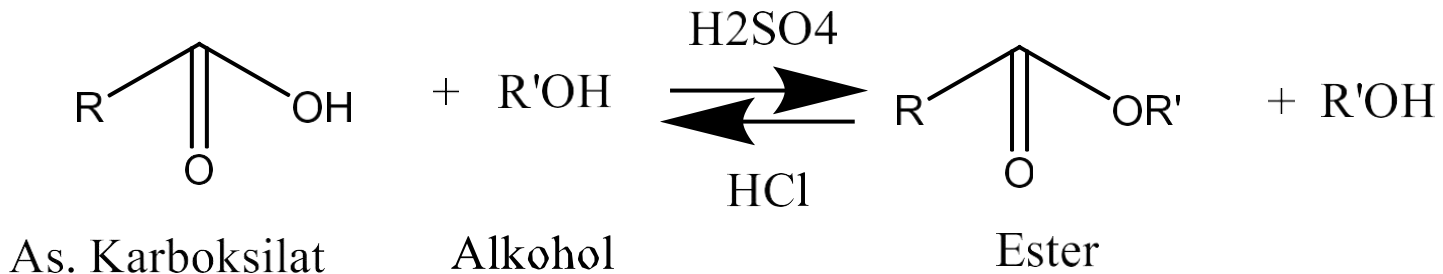
### b) Interesterifikasi



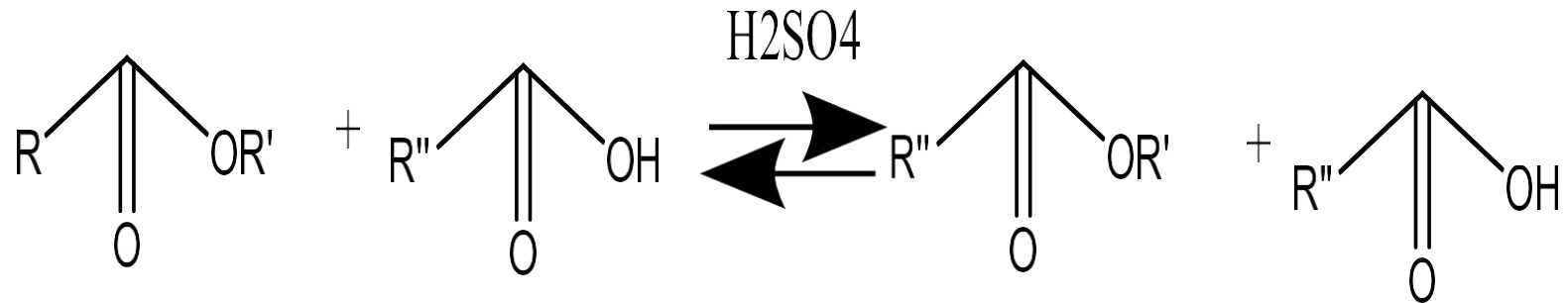
# JENIS REAKSI ..... (SUBSTITUSI)

25

## c) Alkoholisasi



## d) Asidolisis

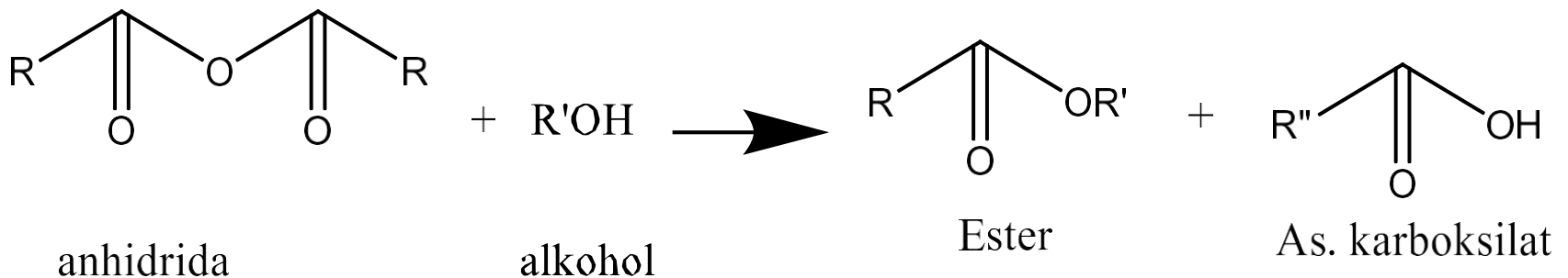
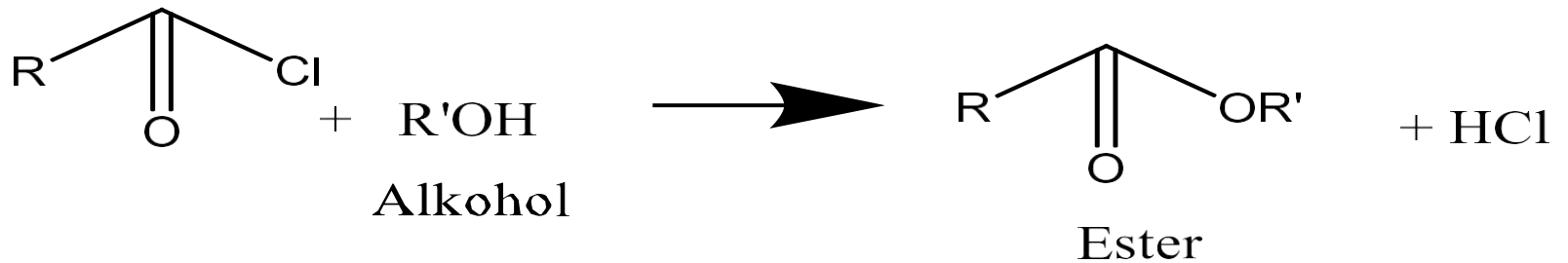




# JENIS REAKSI .....

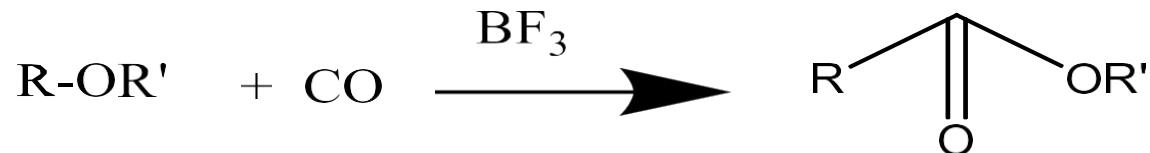
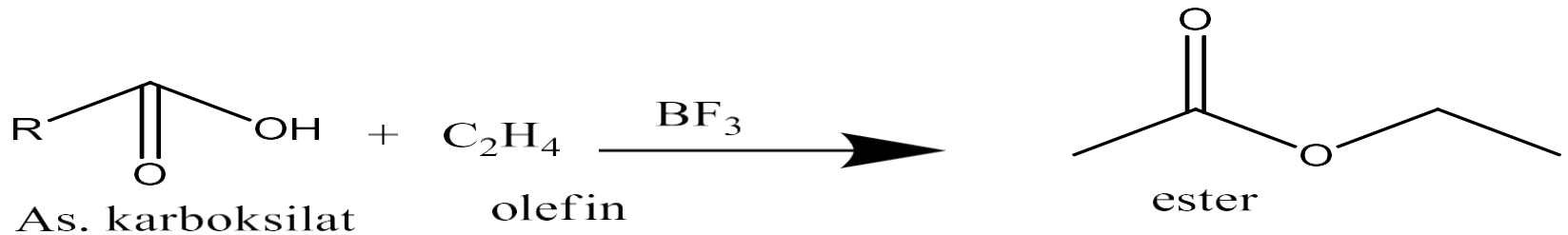
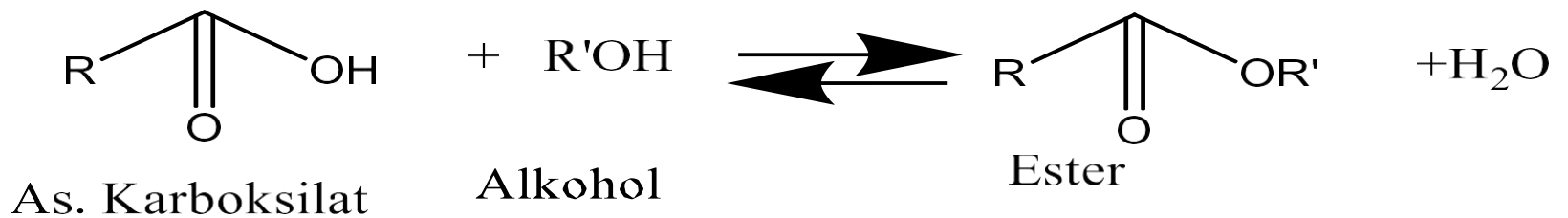
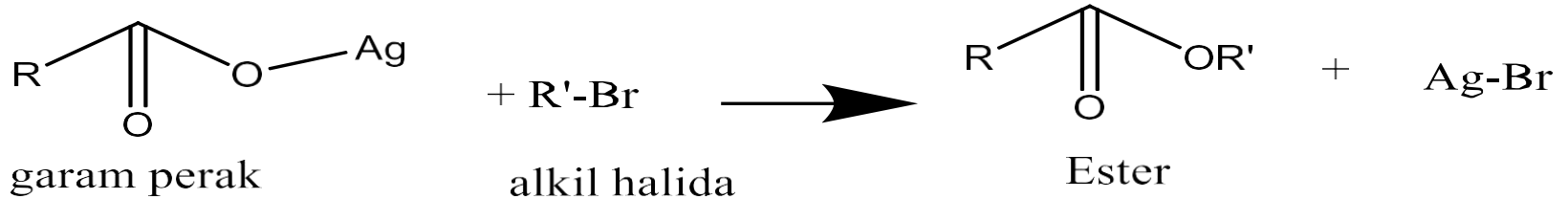
26

## □ Metode Esterifikasi Lain



# JENIS REAKSI .....

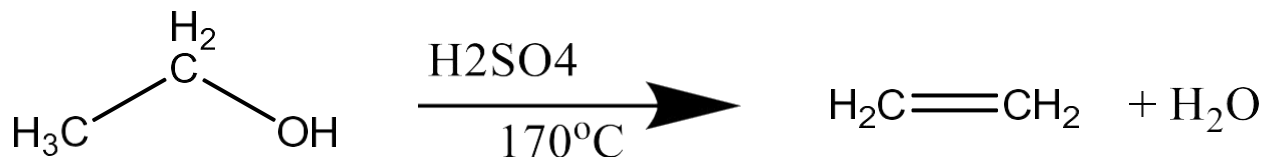
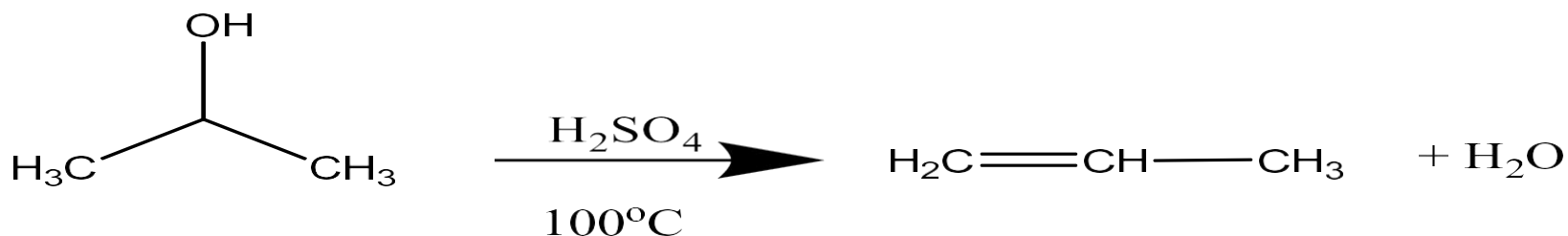
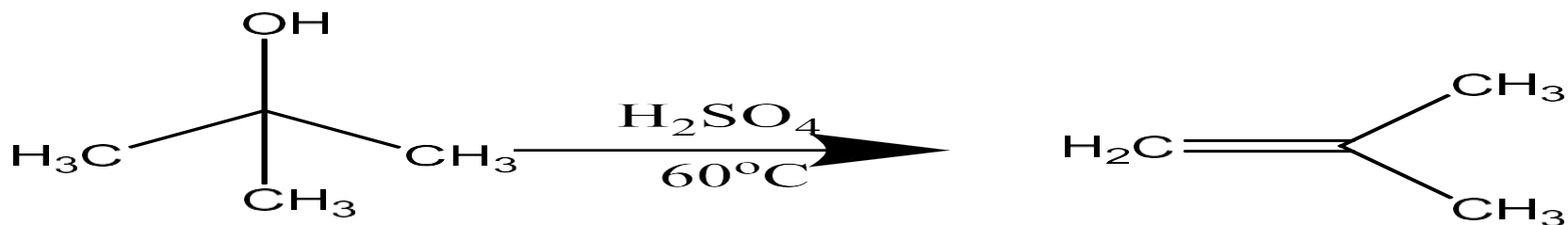
27



# REAKSI ELIMINASI

28

Pengertian : reaksi pengeluaran dua buah gugus dari ikatan tunggal membentuk ikatan rangkap. Contoh : dehidrasi alkohol

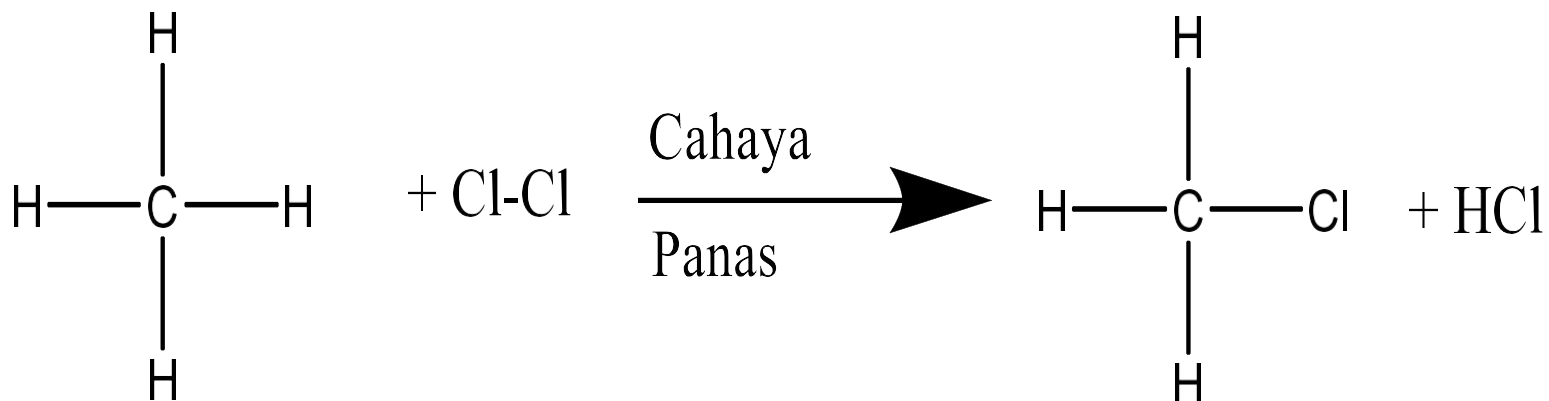


# HALOGENASI

29

Pengertian : Reaksi suatu senyawa dengan halogen  
(klorinasi/ Brominasi)

## A. Halogenasi Pada ALKANA



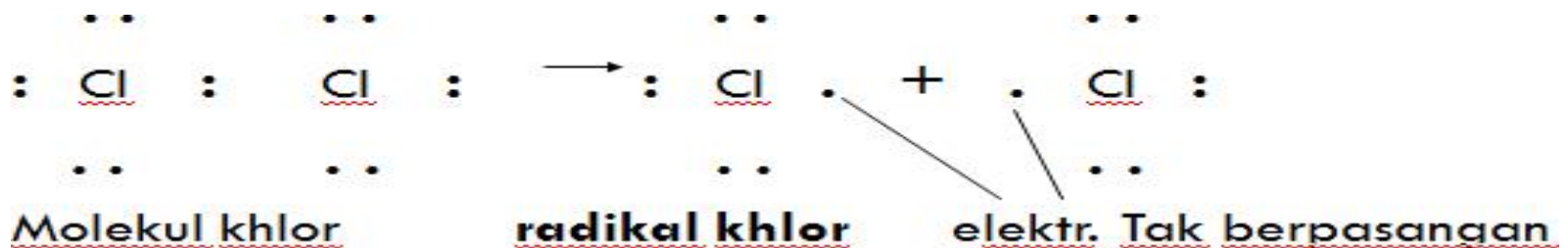
# HALOGENASI

30

Langkah Halogenasi :

**1. Halogen terbelah** menjadi dua partikel netral  
“radikal bebas” atau “radikal”.

Suatu radikal adalah sebuah atom atau kumpulan atom yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak memiliki Pasangan.



# HALOGENASI

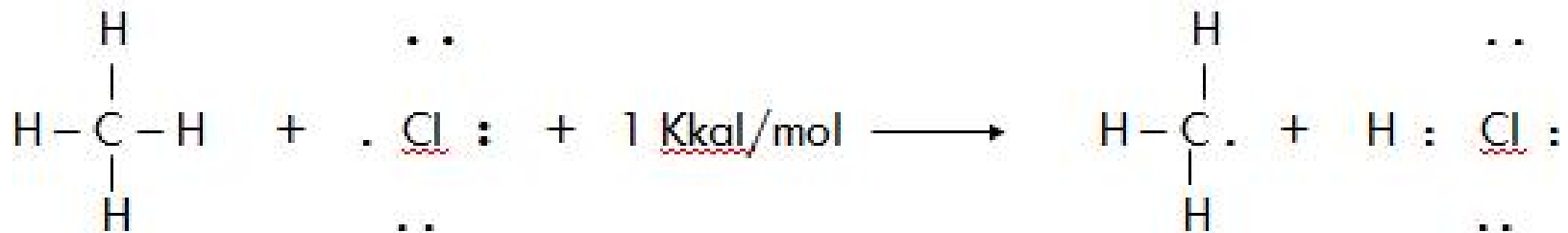
31



partikel reaktif energi tinggi

## 2. Langkah pengagandaan

### • Langkah 1



Metana

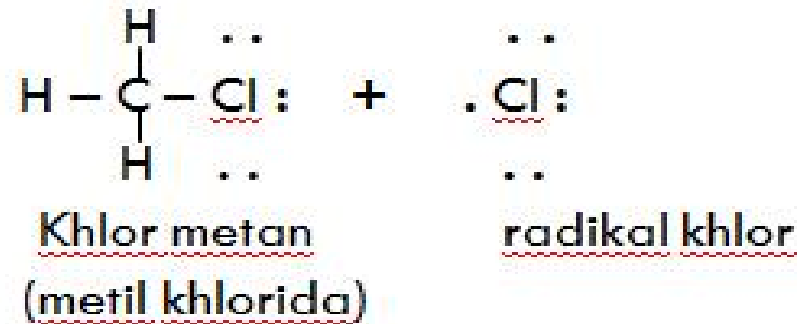
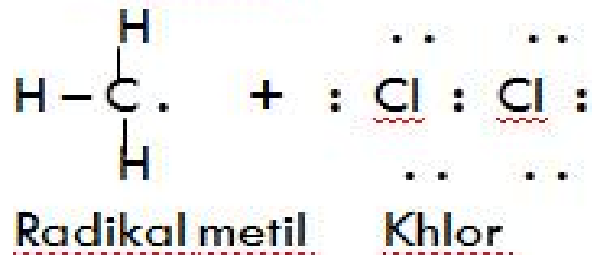
radikal khlor

radikal metil

# HALOGENASI

32

## □ Langkah 2



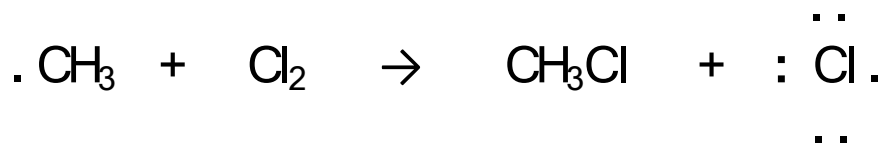
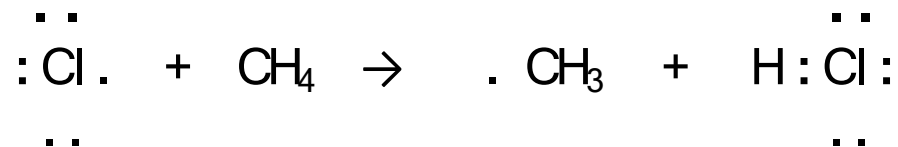
↓  
Gas pendingin

Radikal khlor yg baru akan bergabung dengan metana lain → siklus penggandaan terus berjalan → “reaksi Berantai radikal bebas”

# HALOGENASI

33

## Reaksi Rantai Radikal Bebas



Reaksi rantai akan berlangsung terus sampai semua reaktan terpakai atau sampai radikal dimusnahkan

### 3. Langkah akhir

Bagaimana memusnahkan radikal?

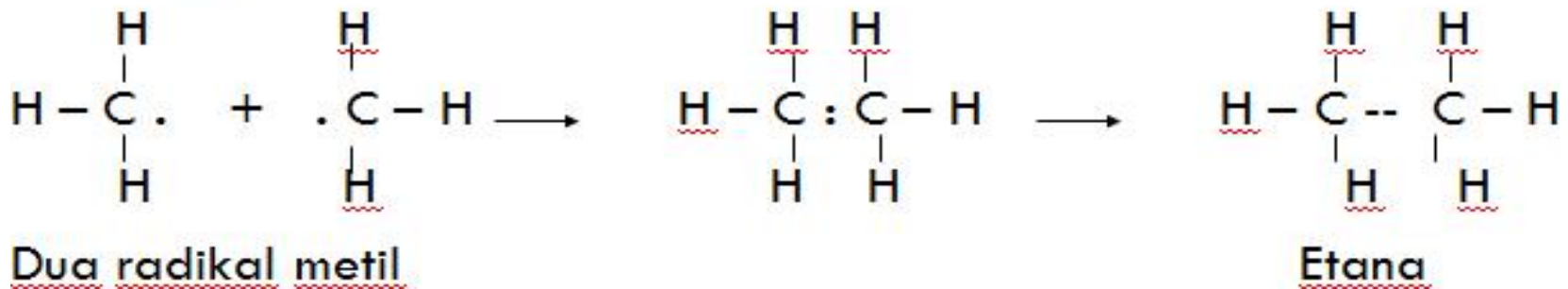
Cara : menggabungkan dua buah radikal → non radikal disebut :  
reaksi penggabungan (*coupling* → *reaction*)



# HALOGENASI

34

## Coupling Reaction



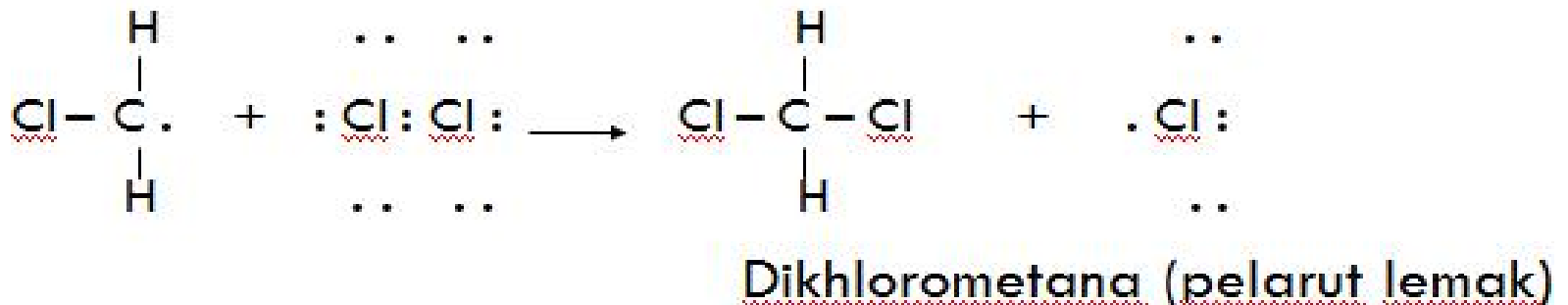
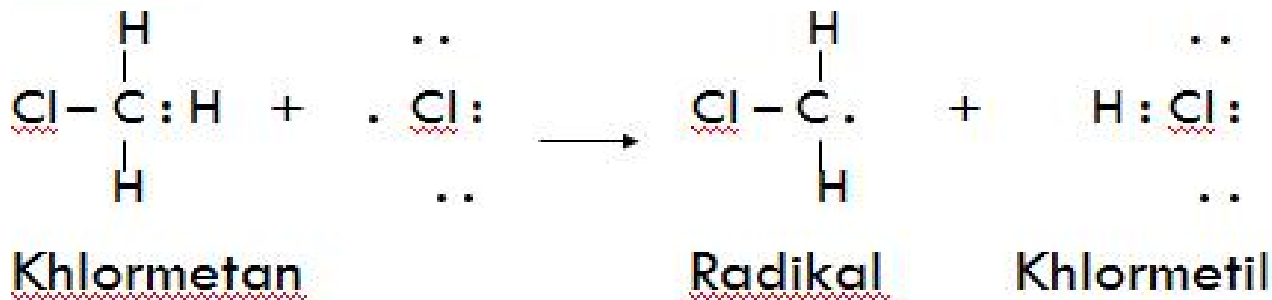
Permasalahan : **“ Reaksi Campuran ”**

Ketika klorinasi metana berlangsung → menurunkan Konsentrasi metana, tetapi meningkatkan konsentrasi khlormetan → tumbukan antara radikal klor dengan khlormetan, bukan dengan metana.

# HALOGENASI

35

Reaksi :



# HALOGENASI

36

**Reaksi Khlorinasi dari radikal bebas metan yang menghasilkan hasil campuran**

$\text{CH}_4 + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{CHCl}_3, \text{CCl}_4$  dan  
Hasil gabungan senyawa-senyawa hasil.

$\text{CHCl}_3$  : Khloroform senyawa beracun, pernah sebagai anestetik

$\text{CCl}_4$  : pelarut, reagen beracun

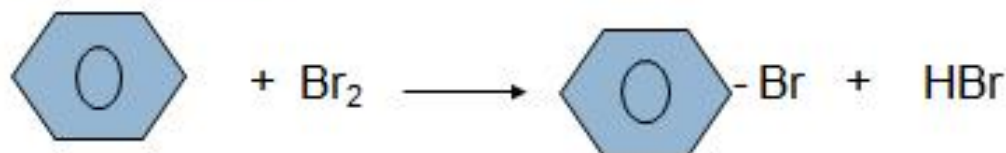
# B. Halogenasi Pada Senyawa Aromatik

37

- Reaksi benzen dengan Brom ( $\text{Br}_2$ ) atau Klor ( $\text{Cl}_2$ )

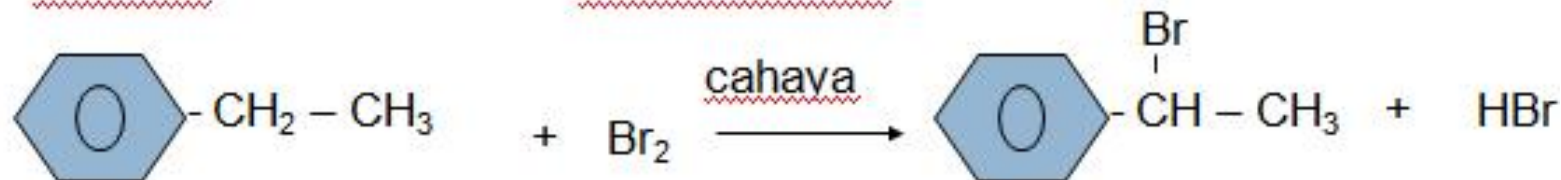
↓ Katalisator : Besi (Fe- III) Halida /  $\text{Fe Br}_3$

Halobenzena



Benzena

Bromobenzena



Etil benzena

1 - bromo- metil benzena

# REAKSI OKSIDASI

38

## 1. Oksidasi Pada Alkana

- Sulit dioksidasi dengan oksidator lemah/agak kuat, seperti :  $\text{KMnO}_4$
- Mudah dioksidasi oleh oksigen dari udara jika dibakar

↓  
keluar panas, cahaya (reaksi pembakaran)

percikan api



metana oksigen



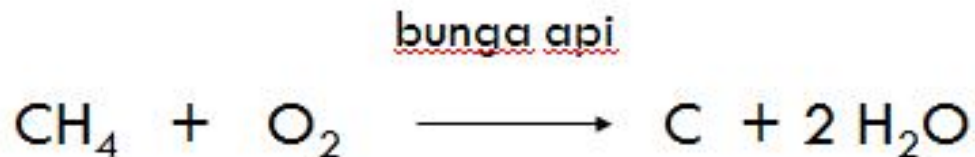
# REAKSI OKSIDASI

39

## Pembakaran Tidak Sempurna

- Pembakaran dengan jumlah oksigen yang kurang

Contoh

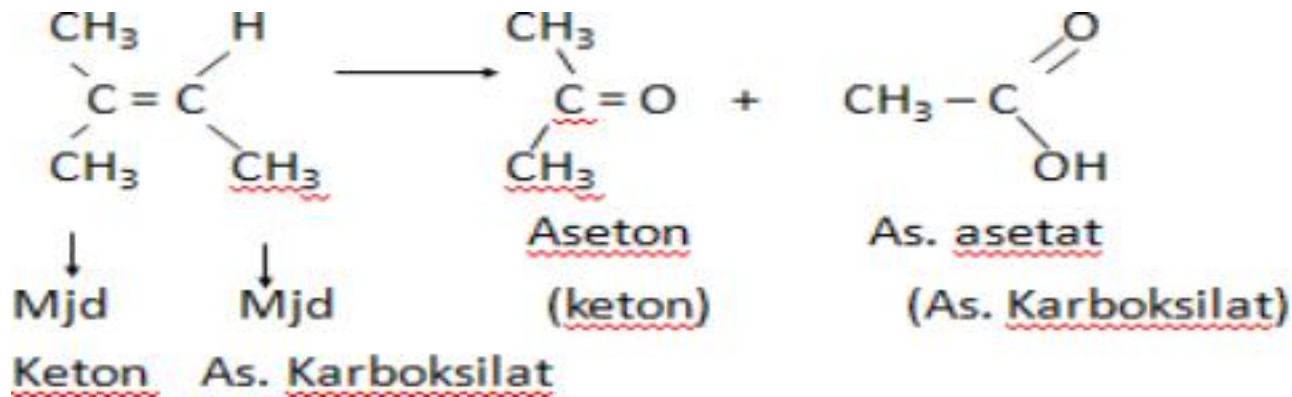


## 2. Oksidasi Pada Alkena

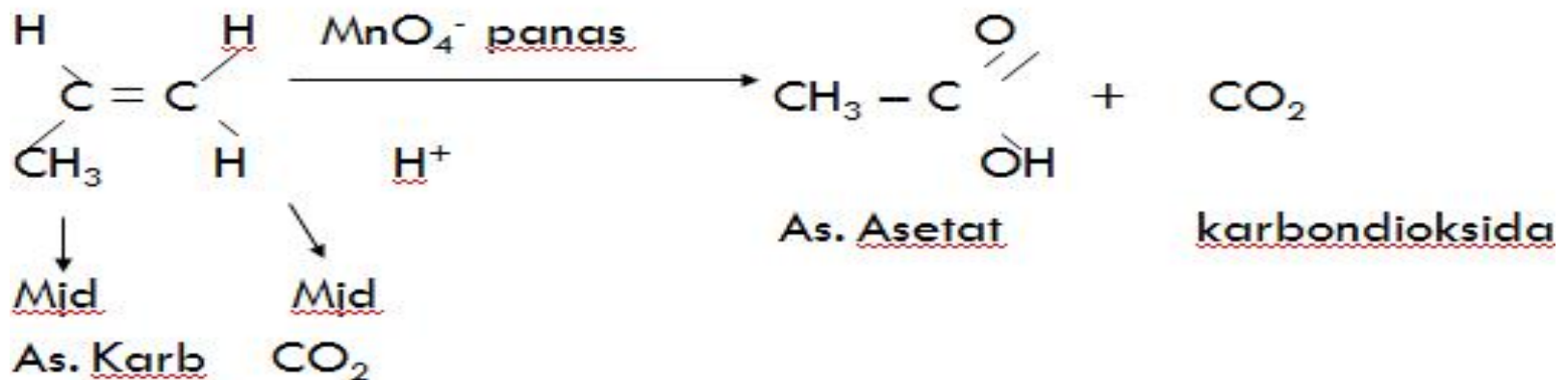
Hasil oksidasi : Keton dan asam karboksilat

# REAKSI OKSIDASI

40

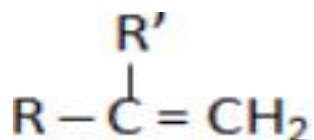


Reaksi diatas, diperlukan :  $\text{MnO}_4^-$  panas dan ion  $\text{H}^+$

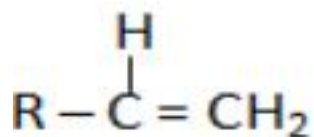
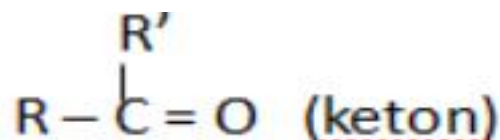


# REAKSI OKSIDASI

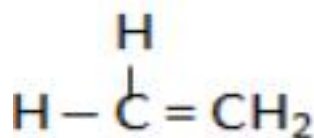
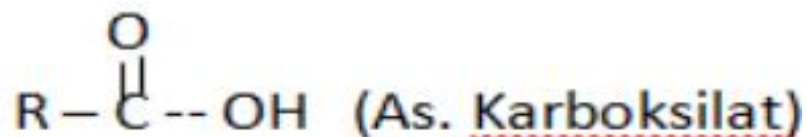
41



menghasilkan



menghasilkan



menghasilkan



## 3. Oksidasi Pada Alkohol

- Alkohol primer → aldehid
- Alkohol sekunder → keton



# REAKSI OKSIDASI

42

## a. Alkohol Primer :

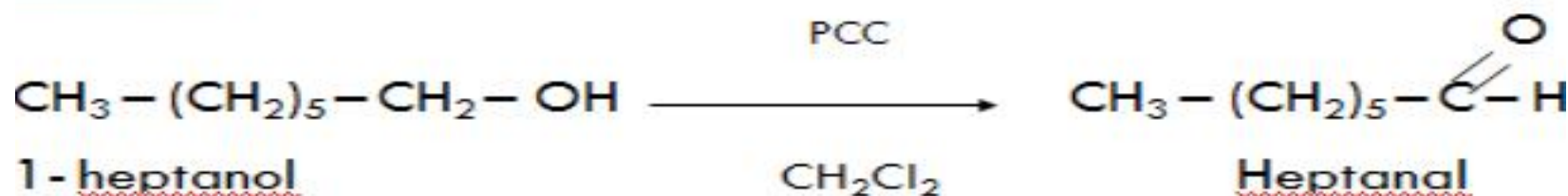
Dengan **oksidator kuat** :

Alkohol primer  $\rightarrow$  Aldehid  $\rightarrow$  As. Karboksilat

Di Lab : oksidatornya berupa PCC (Piridinium Chloro Chromat).

Alkohol primer  $\rightarrow$  Aldehid

Contoh :



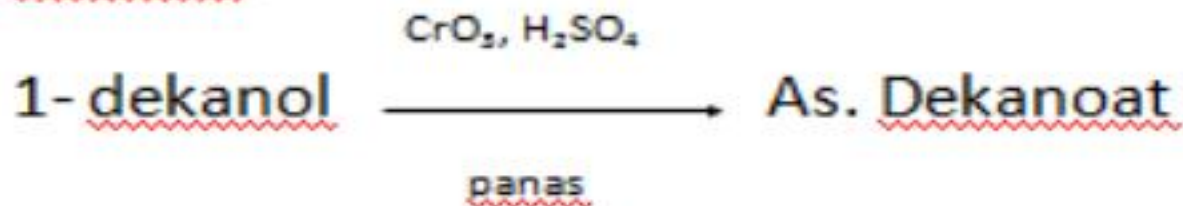
**Oksidator kuat** : Larutan panas  $\text{KMnO}_4 + \text{OH}^-$  , diikuti asidifikasi

Larutan panas  $\text{CrO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$  ( pereaksi Jones)

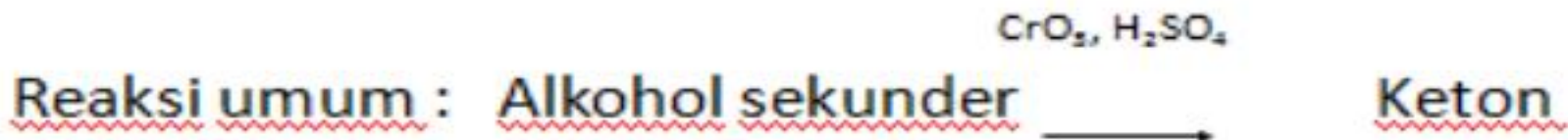
# REAKSI OKSIDASI

43

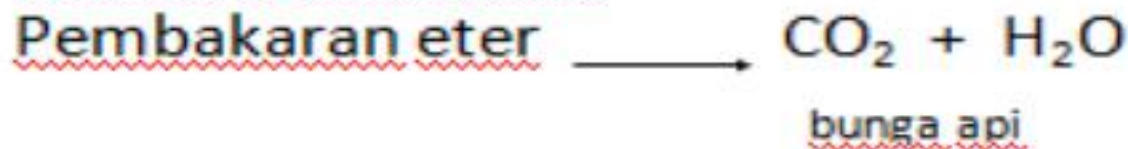
Contoh :



b. Alkohol Sekunder



**4. Oksidasi Pada Eter**



# REAKSI OKSIDASI

44

## 5. Oksidasi Pada Aldehid

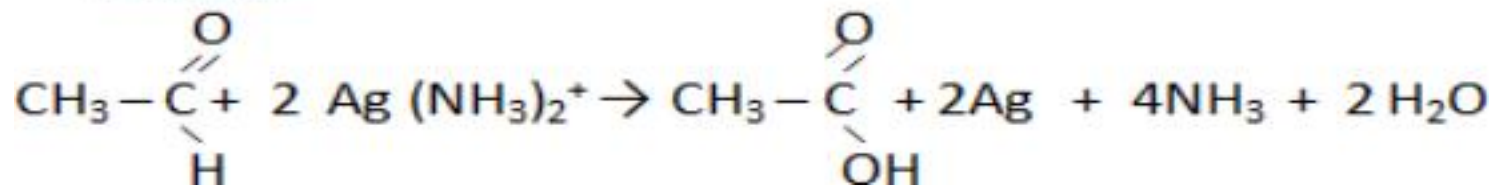
Oksidasi aldehid dengan pereaksi Tollens →

As. Karboksilat +  $\text{Ag}_{(\text{endapan})}$  +  $\text{NH}_3$  + air

Pereaksi Tollens :  $\text{Ag} (\text{NH}_3)_2^+$



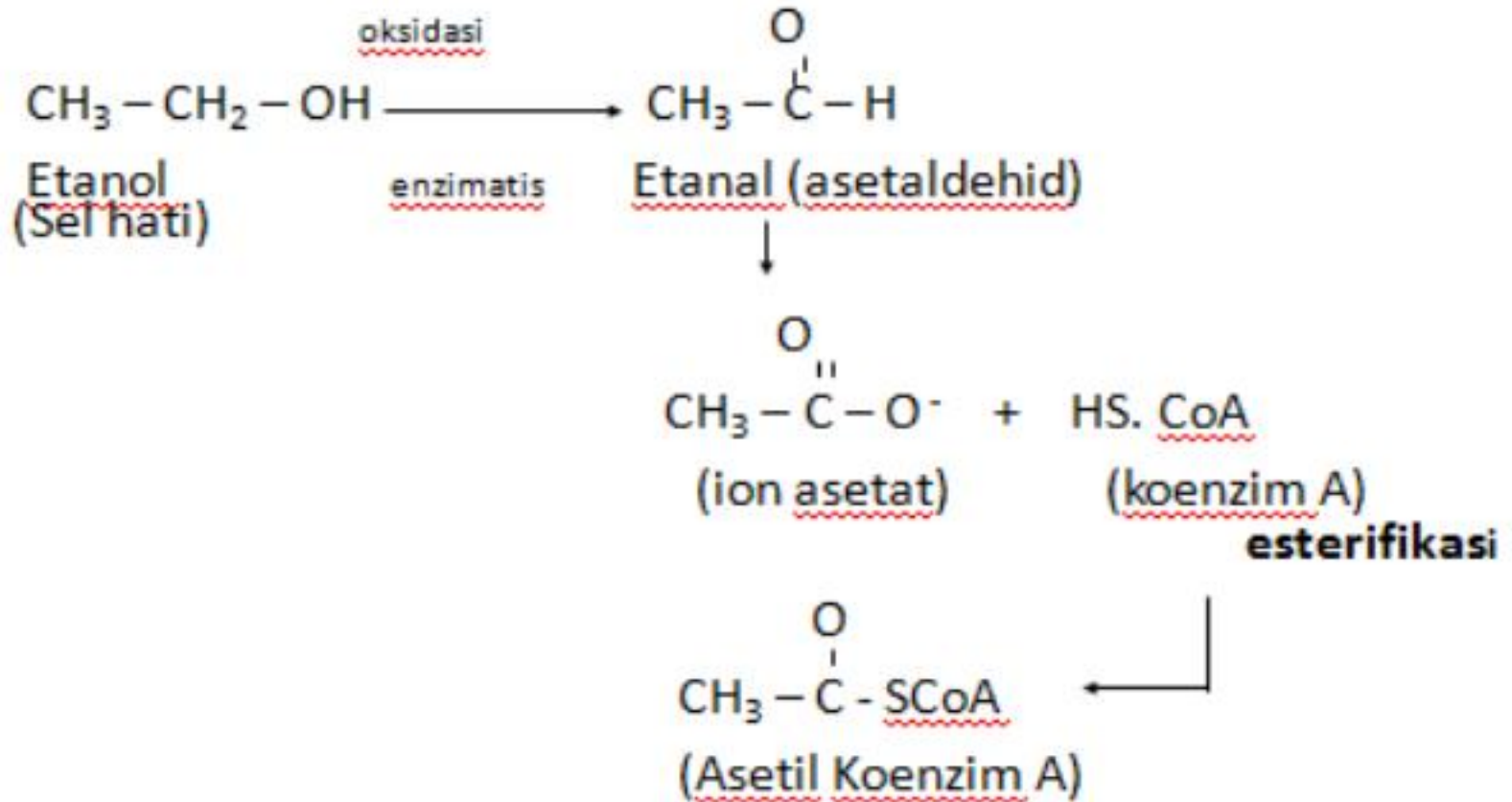
Contoh :



# REAKSI OKSIDASI

45

## □ OKSIDASI BIOLOGIS ETANOL



# REAKSI OKSIDASI

46

## H. S. CoA

- **CoA** adalah koenzim A (suatu kompleks)
- **.SH** adalah **-SH** : gugus sulfhidril

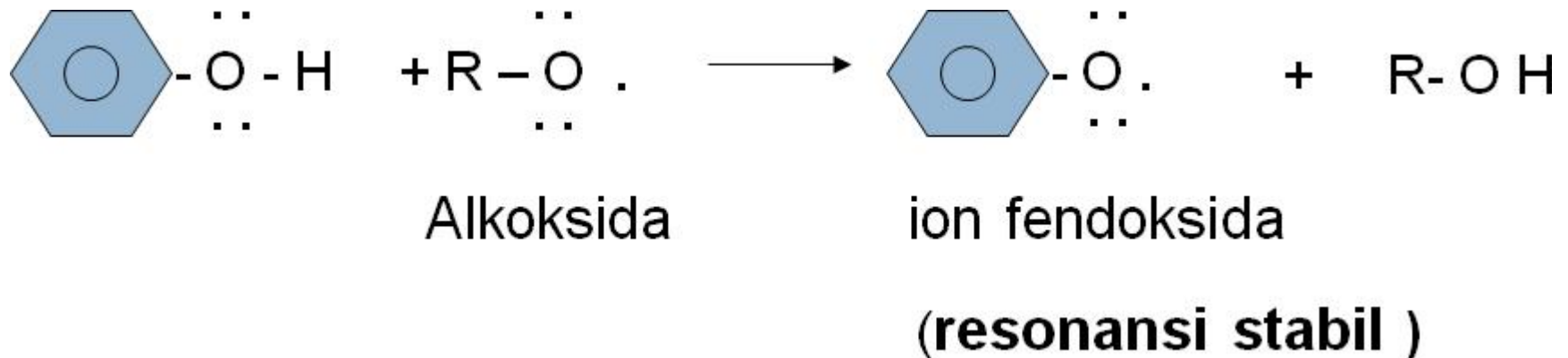
Gugusan asetil koenzim A di atas dapat dirubah menjadi senyawa lain yang diperlukan dalam sistim biologis, seperti :  $\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{CO}_2$  dan energi metabolis

# REAKSI OKSIDASI

47

## FENOL SEBAGAI ANTIOKSIDAN

Jika fenol bereaksi dengan radikal intermediet, maka akan menghasilkan radikal fenolik yang stabil dan tidak reaktif dan mengakhiri radikal yang tdk diinginkan

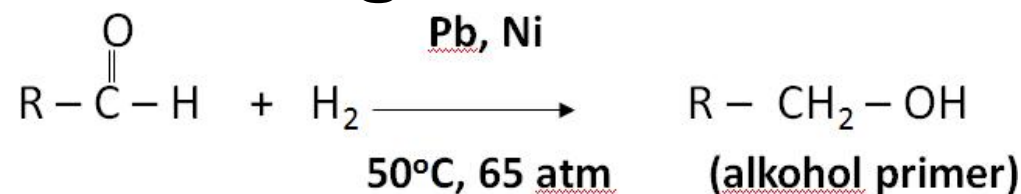


Fenol digunakan sebagai zat pengawet makanan karena bisa menangkap radikal bebas

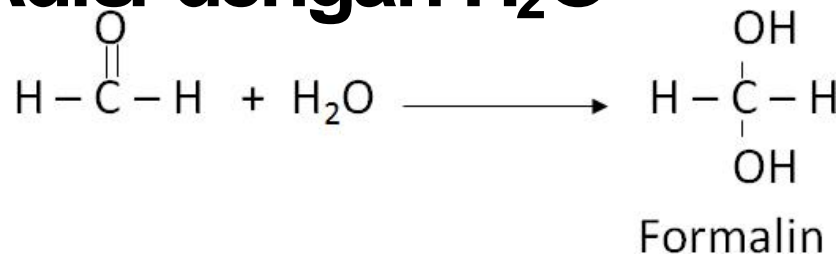
# REAKSI ADISI PADA ALDEHID

48

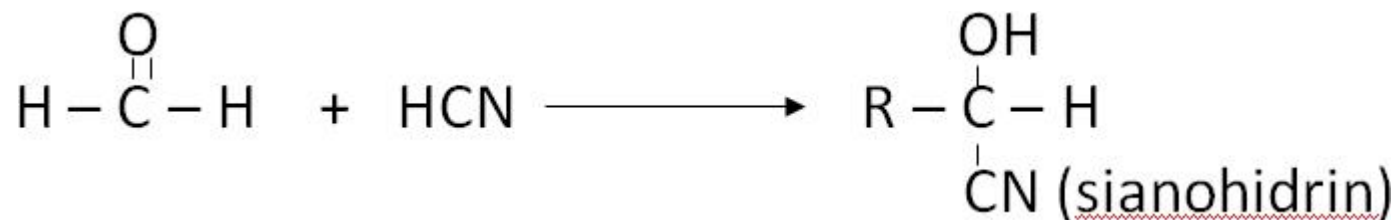
## 1. Adisi dengan H<sub>2</sub>



## 2. Adisi dengan H<sub>2</sub>O



## 3. Adisi dengan HCN



# REAKSI ADISI PADA ALDEHID

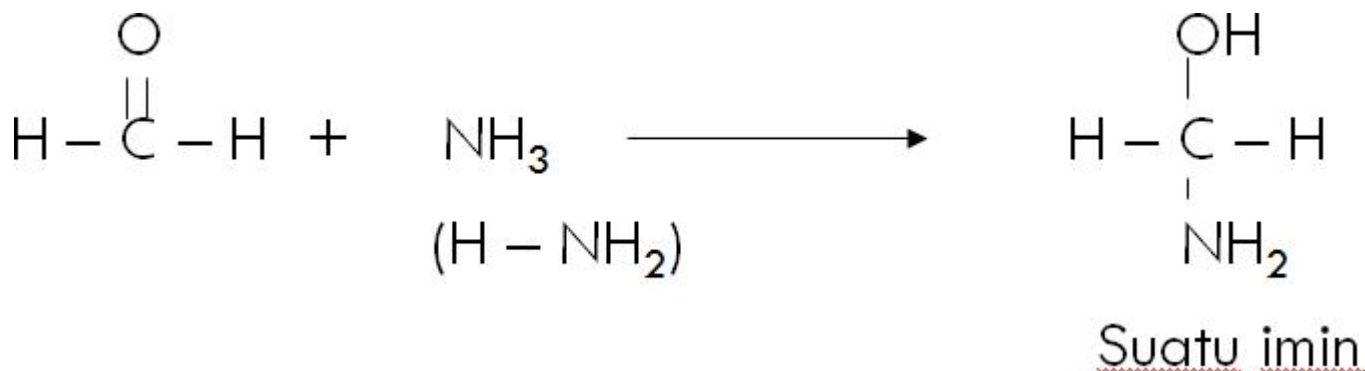
49

Sianohidrin : gugus OH- dan CN- pada atom C yang sama.

Contoh : mandelonitril, zat yang dihasilkan oleh lipan

(*Apheloria corrugata*)

## 4. Adisi dengan NH<sub>3</sub>

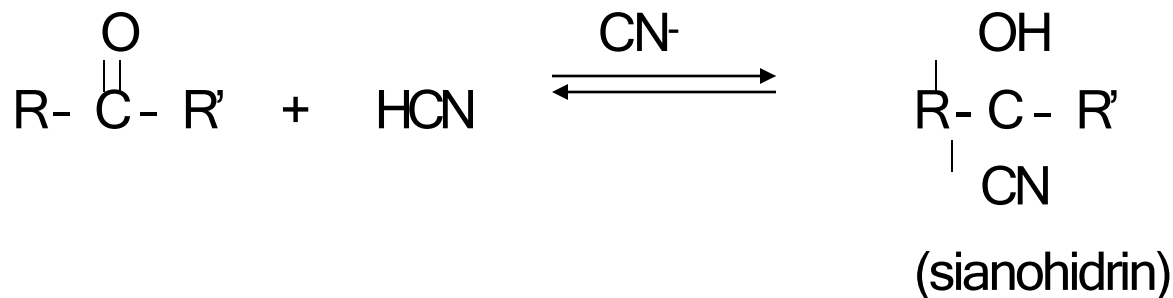




# REAKSI ADISI PADA KETON

50

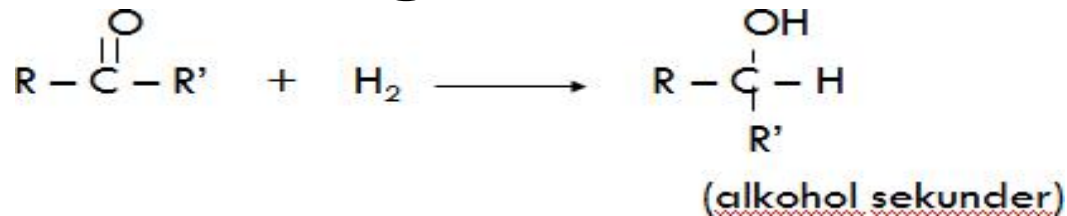
1. Adisi dengan  $\text{H}_2$
2. Adisi dengan  $\text{H}_2\text{O}$
3. Adisi dengan  $\text{HCN}$



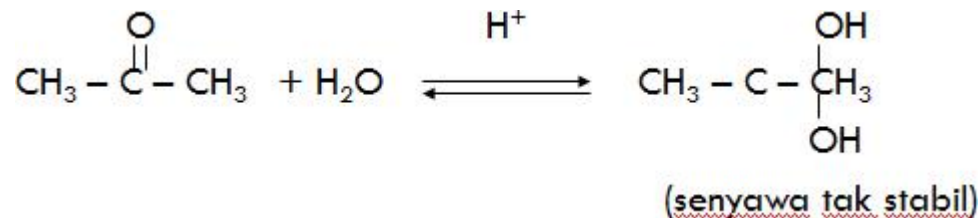
# ADISI PADA KETON

51

## 1. Adisi dengan H<sub>2</sub>



## 2. Adisi dengan H<sub>2</sub>O



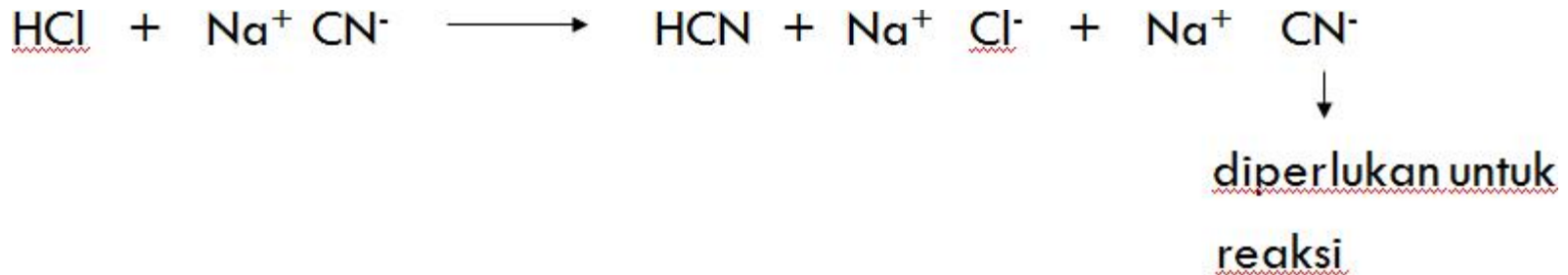
## 3. Adisi dengan HCN



# ADISI PADA KETON

52

Pada pembuatan HCN, karena toksisitasnya tinggi dan Td. Rendah, maka caranya : menambahkan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> atau HCl ke dalam NaCN atau KCN



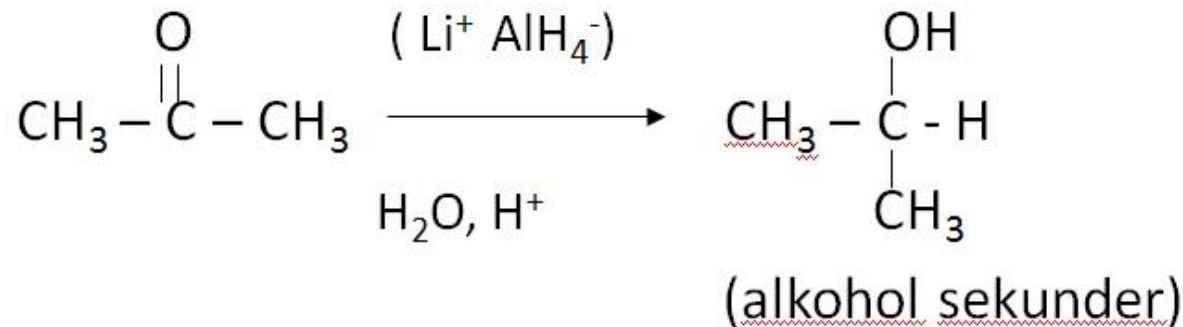
## REAKSI REDUKSI

### 1. Reduksi pada keton

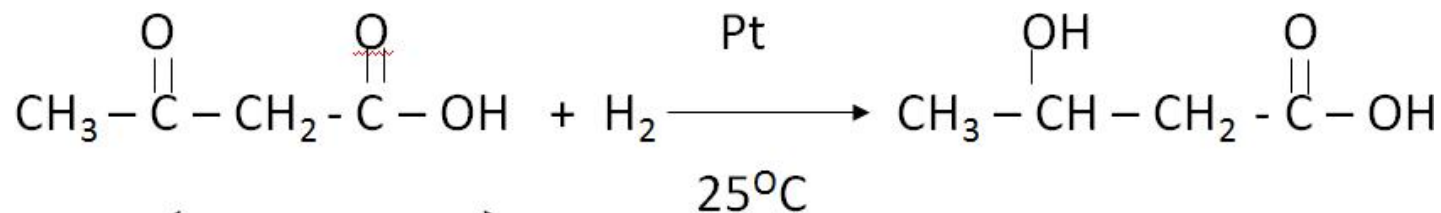
Reduksi keton menghasilkan alkohol sekunder. Reduktor : Natrium Borohibrida ( Na<sup>+</sup> BH<sub>4</sub><sup>-</sup>), Litium Alumunium Hibrida ( Li<sup>+</sup> AlH<sub>4</sub><sup>-</sup>)

# ADISI PADA KETON

53



## 2. Reduksi Pada karboksilat

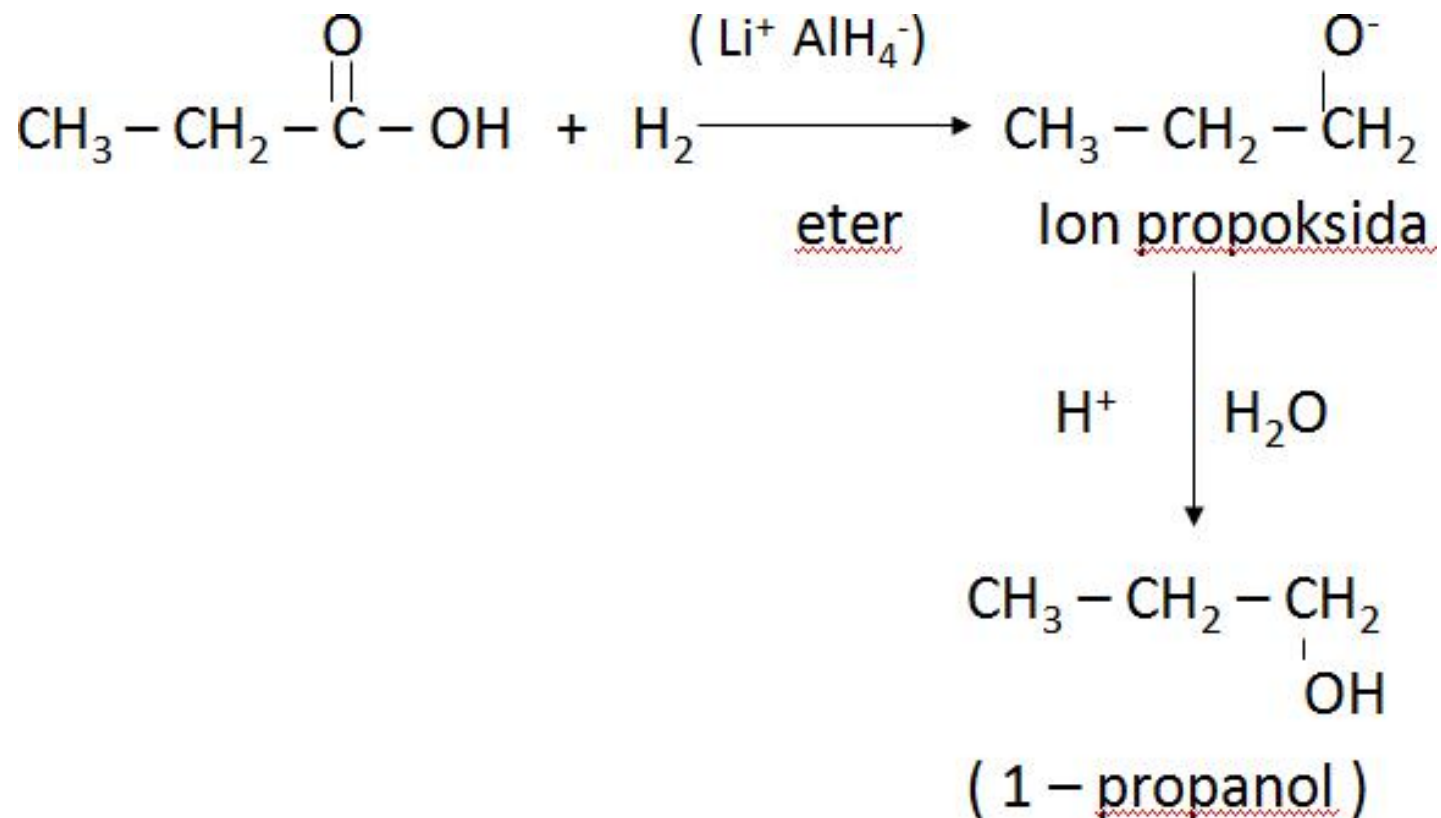


Gugus keton  
Yg tereduksi

Gugus karboksilat  
yg tidak tereduksi

# ADISI PADA KETON

54



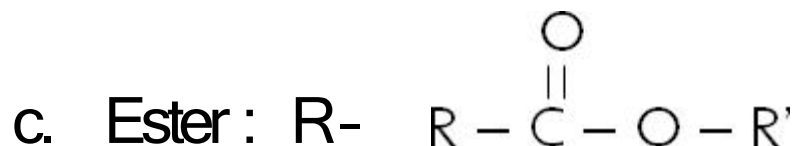
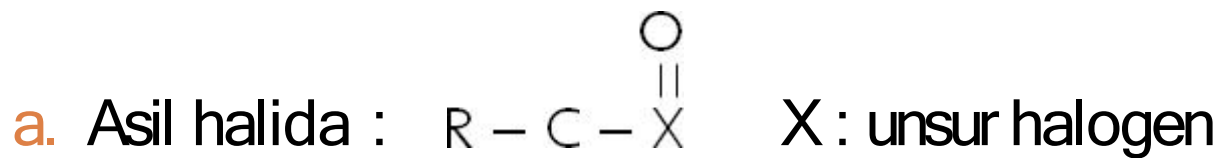
# REAKSI HIDROLISIS

55

## 1. Hidrolisis Turunan Asam Karboksilat

Turunan asam karboksilat : senyawa yang menghasilkan asam karboksilat apabila dihidrolisis.

Beberapa turunan karboksilat :



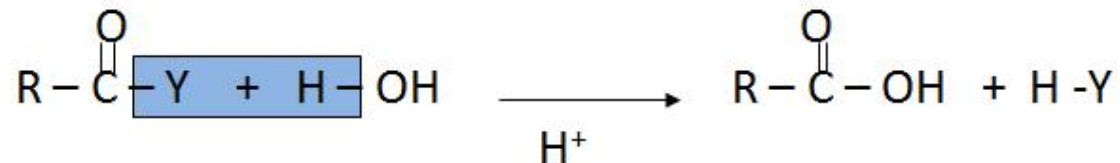
# REAKSI HIDROLISIS

56

d. Amida  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2$

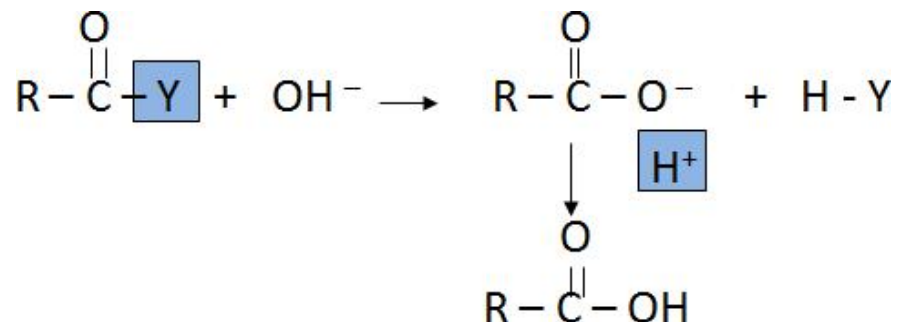
## Hidrolisis Asil halida

□ Hidrolisis dalam asam :



Y : halogen

□ Hidrolisis dalam basa :



# REAKSI HIDROLISIS

57



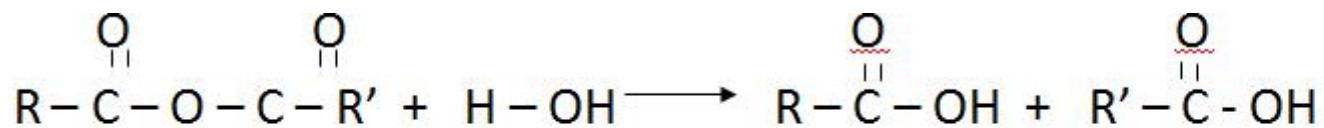
Benzoil  
Bromida

Asam  
benzoat



# Hidrolisis pada Anhidrida Asam Karboksilat

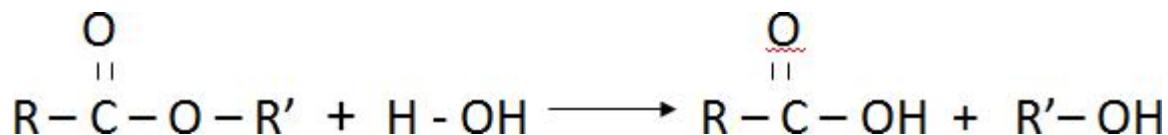
58



Contoh :



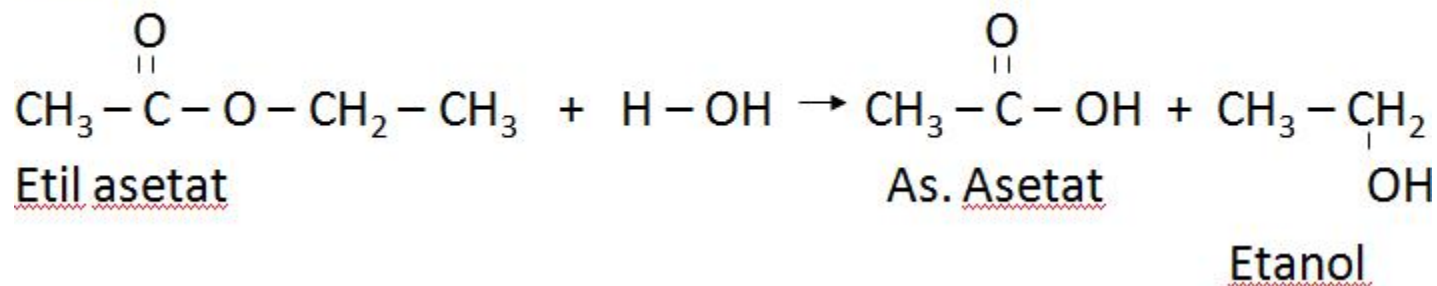
## □ Hidrolisis pada Ester



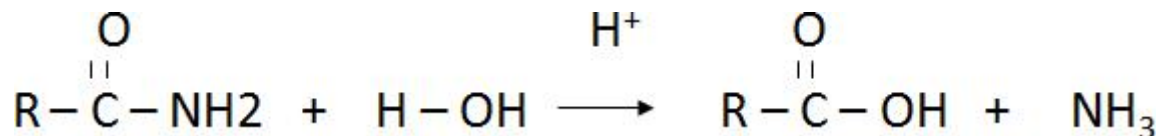
# Hidrolisis pada Anhidrida Asam Karboksilat

59

Contoh :

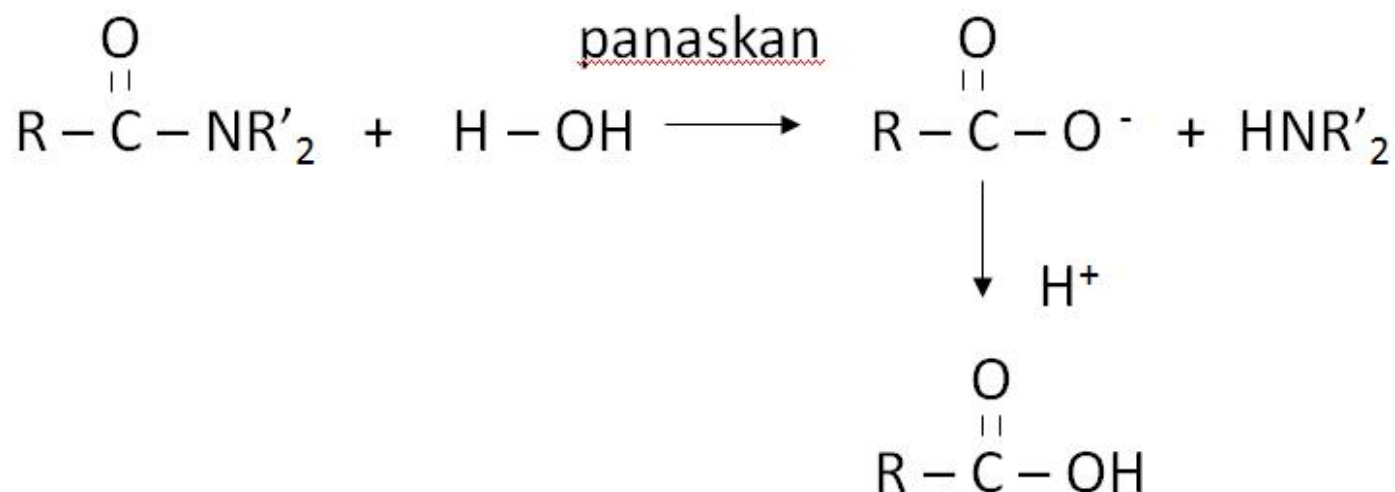


## □ Hidrolisis Amida dalam larutan asam

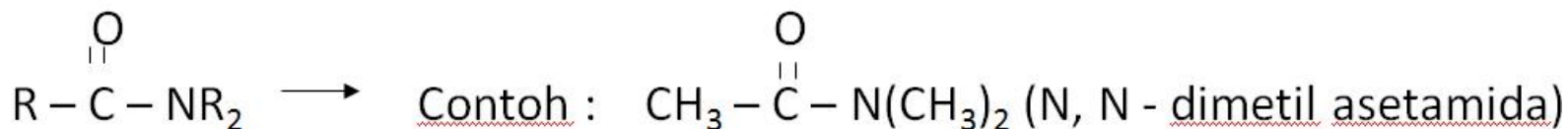
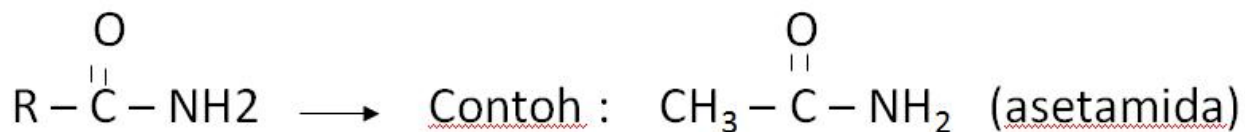


# Hidrolisis Amida dalam larutan basa

60



## Macam Amida



# Hidrolisis Amida dalam larutan basa

61

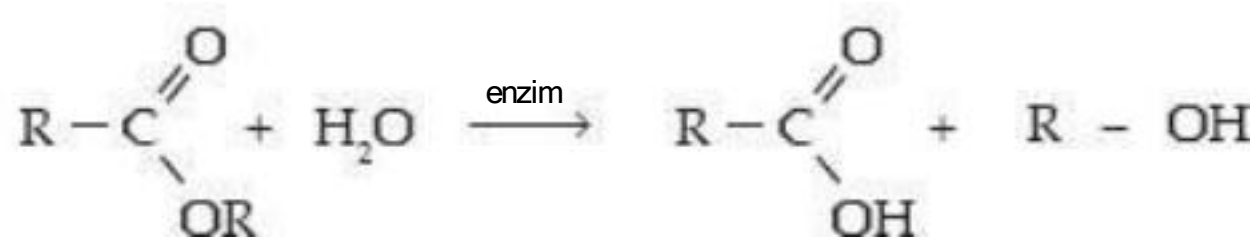
Titik lebur dan titik didih masing - masing amida berbeda

- Asetamida → TL : 82°C dan TD : 221°C
- N-Metil asetamida → TL : 28°C dan TD : 204°C
- N, N - dimetil asetamida → TL : -20°C dan TD : 165°C

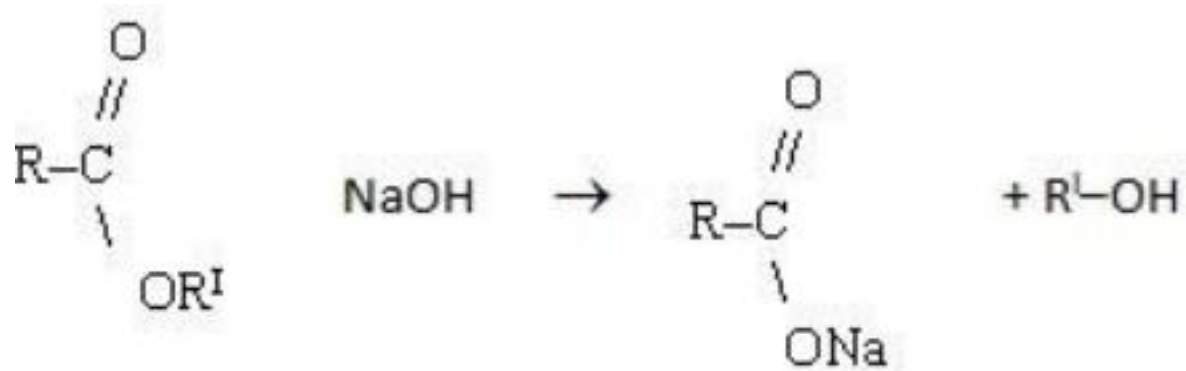
# Hidrolisis Triglicerida

62

**Hidrolisis** : ditambahkan enzim atau asam

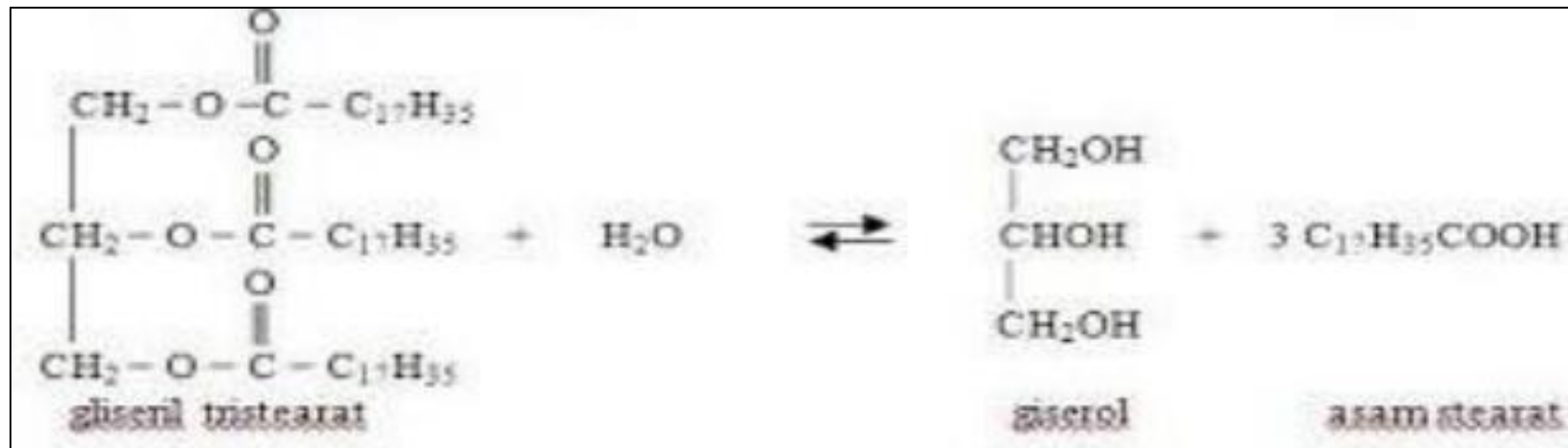
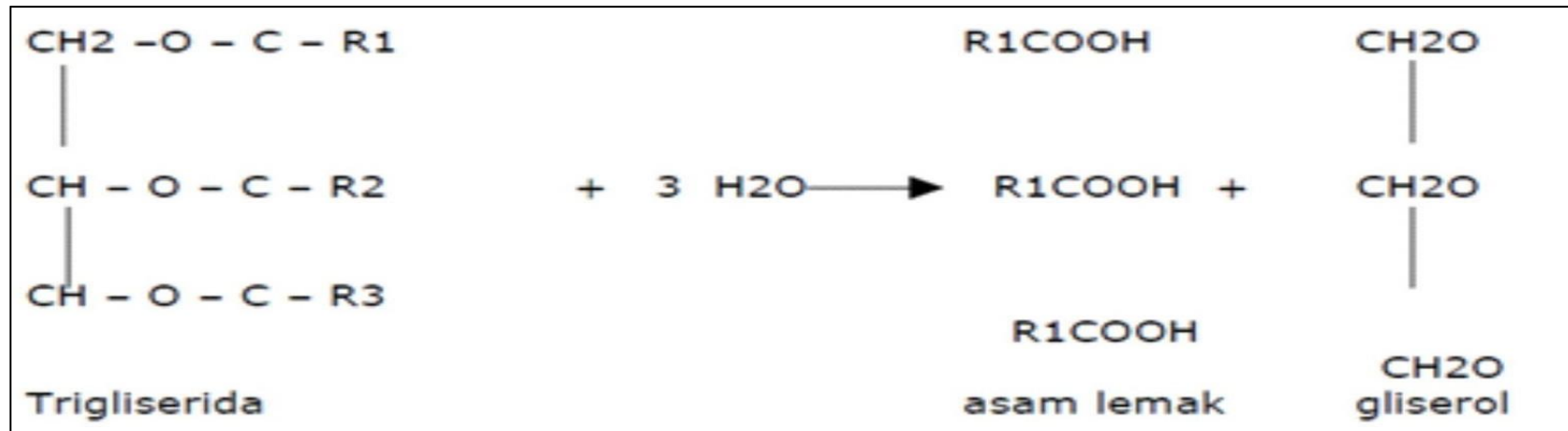


**Penyabunan** : ditambahkan alkali



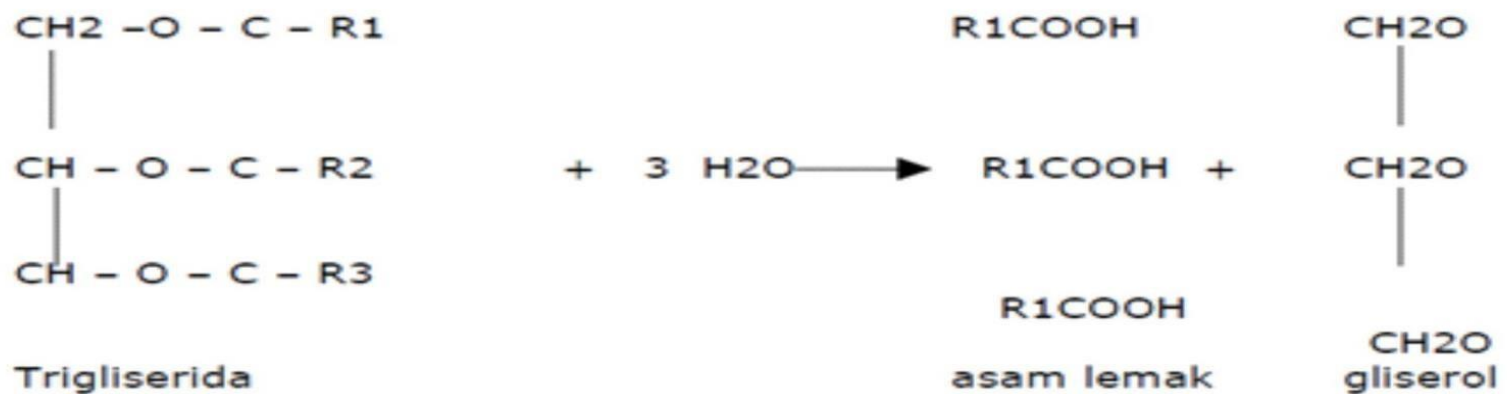
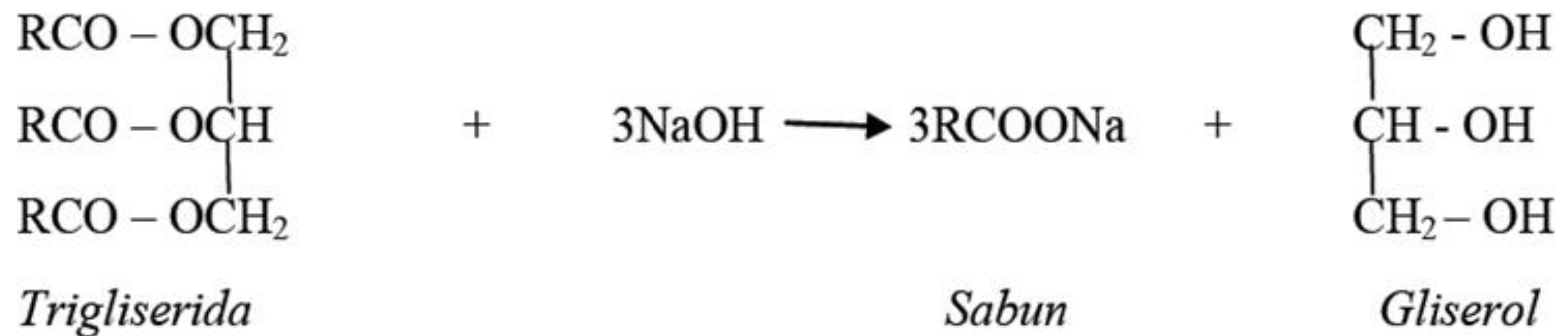
# hidrolisis

63



# penyabunan

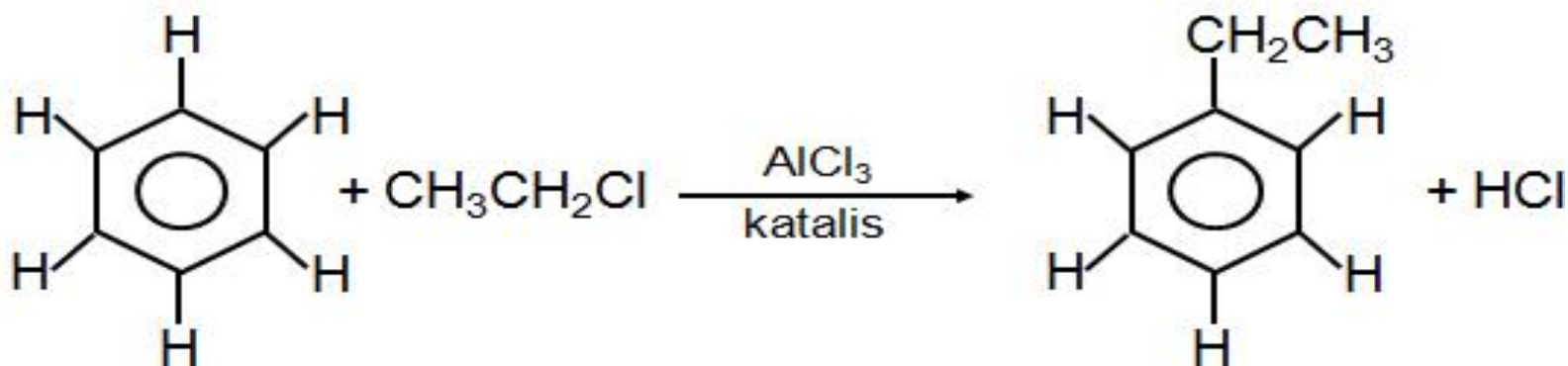
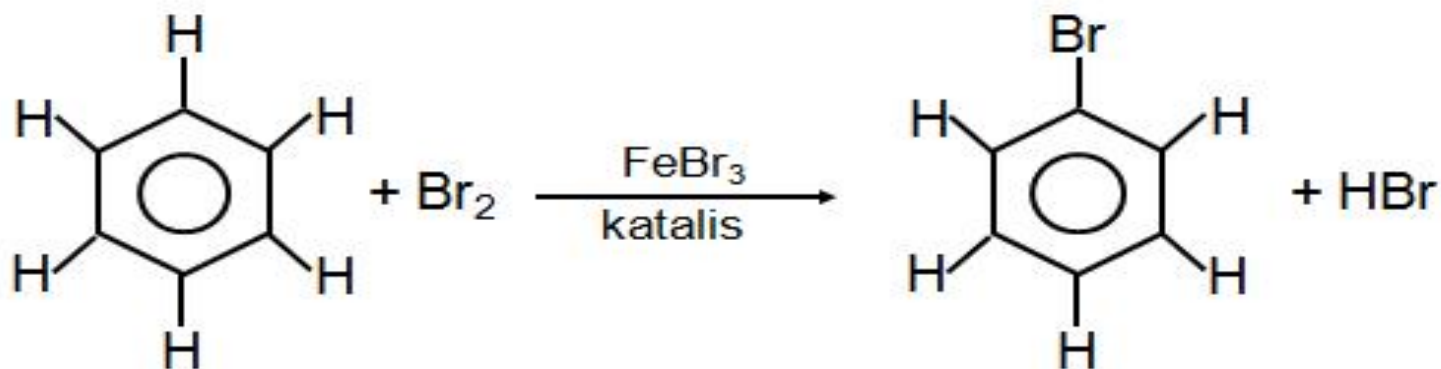
64



# Reaksi-reaksi Senyawa Aromatik

65

## Reaksi Substitusi





# Penamaan Senyawa Aromatik

66

## Benzena di-substitusi

- Dinamai menggunakan salah satu awalan berikut:

1. **ortho- (o-)**

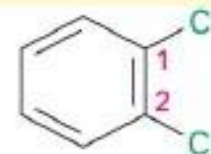
- Benzena ortho-disubstitusi mempunyai dua substituen pada posisi 1,2

2. **meta- (m-)**

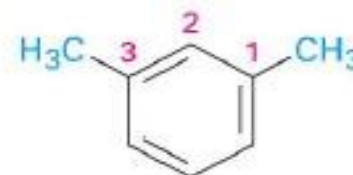
- Benzena meta-disubstitusi mempunyai dua substituen pada posisi 1,3

• **para- (p-)**

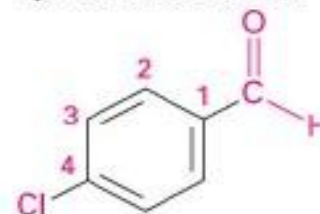
- Benzena para-disubstitusi mempunyai dua substituen pada posisi 1,4



**ortho-Dichlorobenzene**  
**1,2 disubstituted**



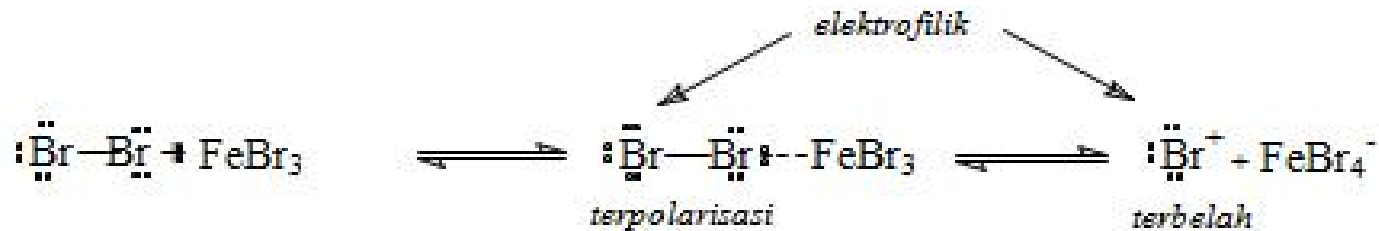
**meta-Dimethylbenzene**  
**(meta-xylene)**  
**1,3 disubstituted**



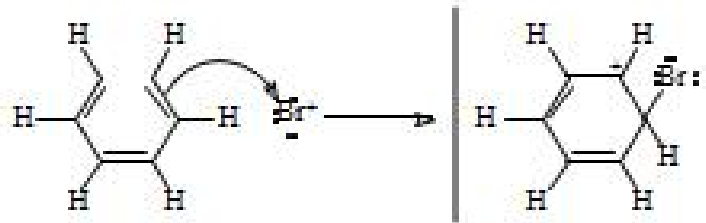
**para-Chlorobenzaldehyde**  
**1,4 disubstituted**

# a. Reaksi Halogenasi

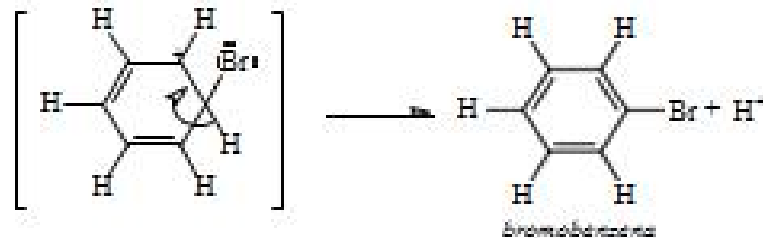
67



*Tahap 1 (lambat):*



*Tahap 2 (cepat)*

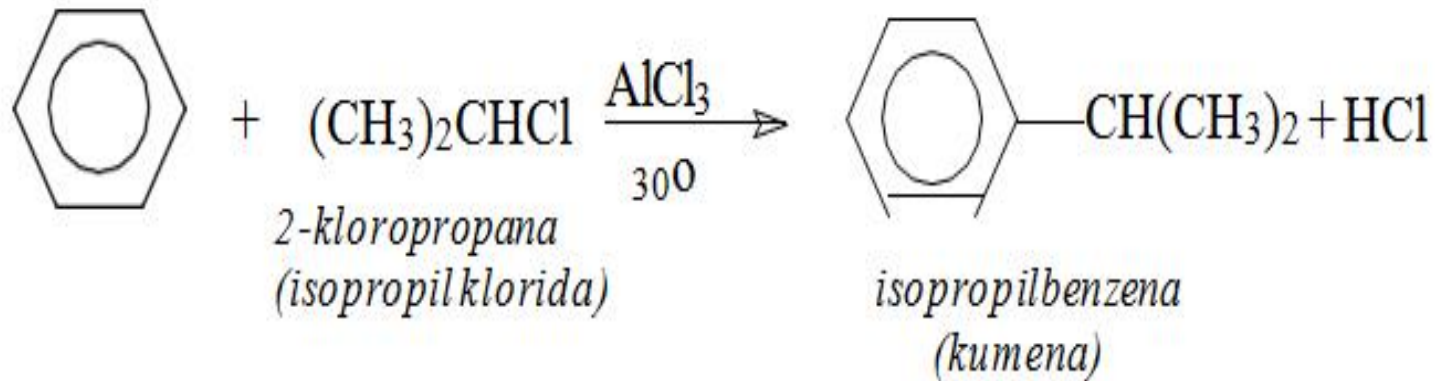


*Tahap 3 (cepat)*



## b. Alkilasi

68



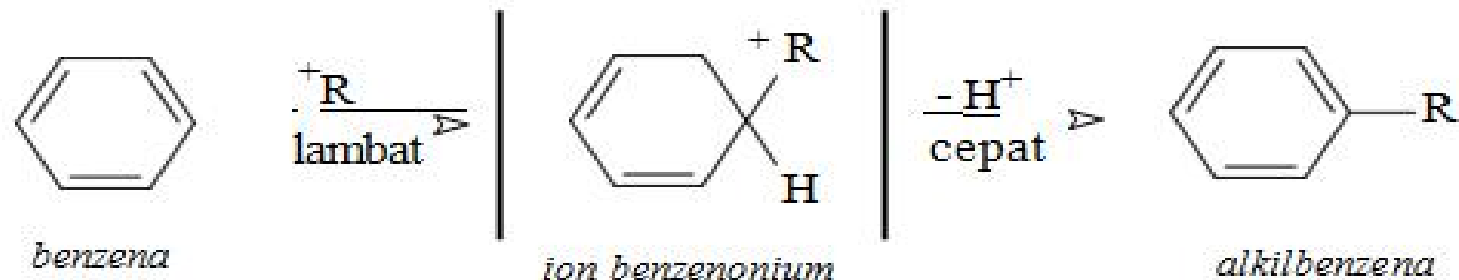
- Tahap pertama dalam alkilasi adalah pembentukan elektofil: suatu karbokation.



## b. Alkilasi

69

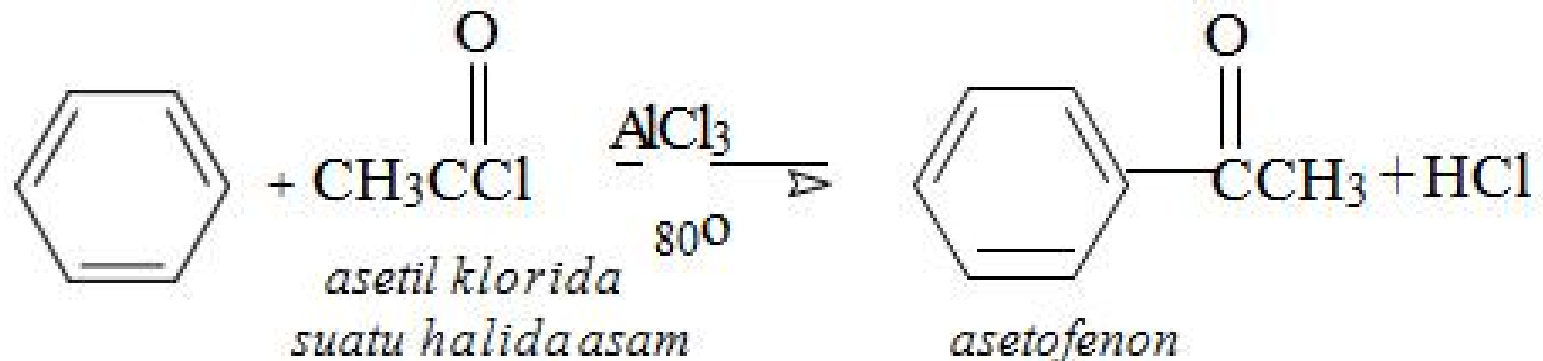
+ Tahap kedua adalah serangan elektrofilik pada benzena, sedangkan tahap ketiga eliminasi sebuah ion hidrogen. Hasilnya ialah sebuah alkil benzena.



## c. Asilasi

70

- + Gugus RCO- atau ArCO- disebut gugus asil (*acyl group*). Substitusi suatu gugus asil pada cincin aromatik oleh reaksi dengan suatu halida asam disebut *reaksi asilasi aromatik*, atau *asilasi Friedel- Crafts*.



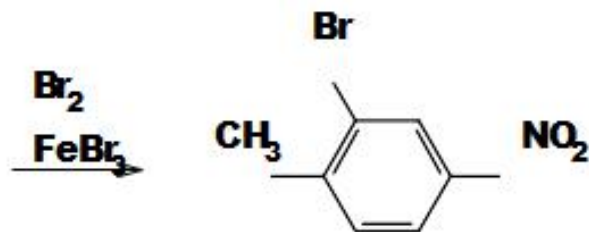
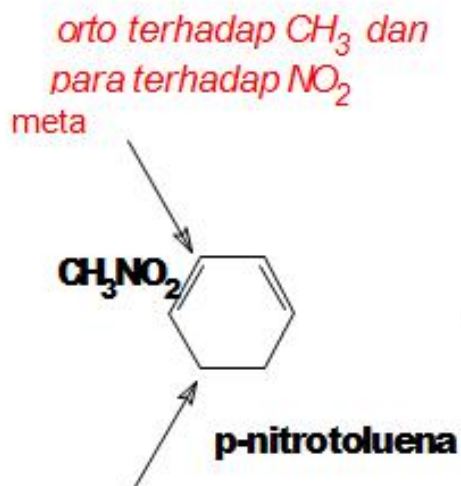
# 3. Substitusi ketiga

71

+ Aturan umum :

1. Jika dua substituen itu mengarahkan suatu gugus masuk ke satu posisi, maka posisi ini akan merupakan posisi utama dari substitusi ketiga.

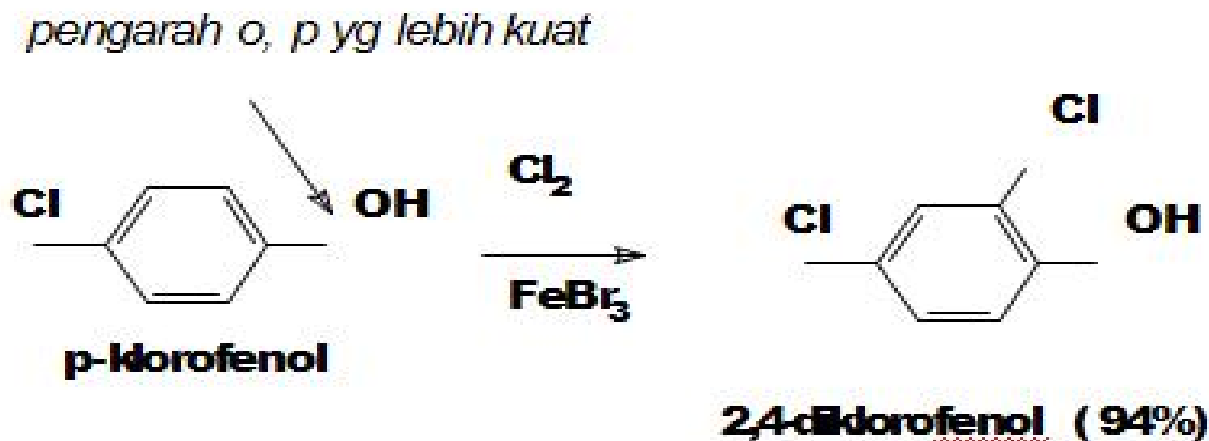
contoh :



**2- bromo, 4-nitro toluene**

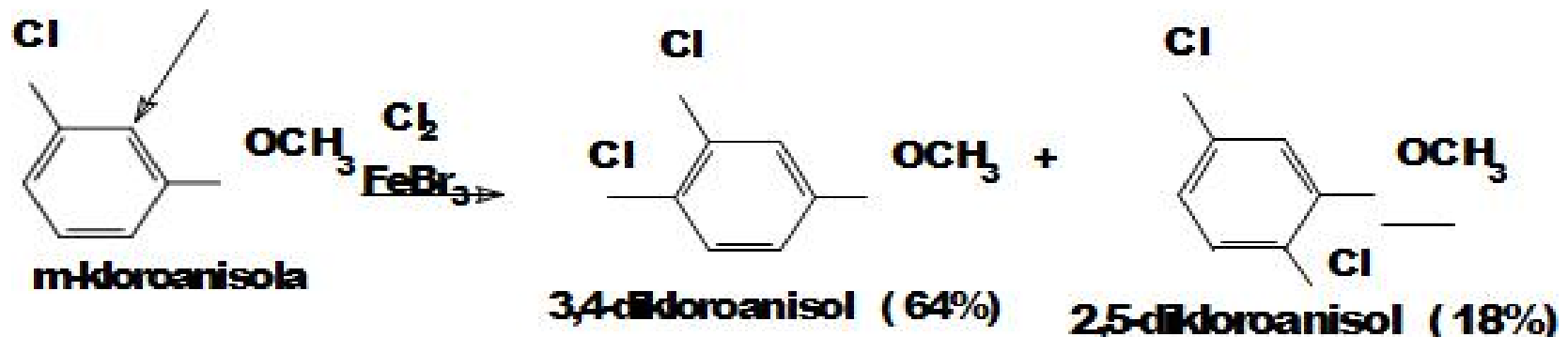
2. Jika dua gugus bertentangan dalam efek-efek pengarahan mereka, maka aktivator yang lebih kuat akan lebih diturut pengarahannya.

contoh :



3. Jika dua gugus pada cincin berposisi meta satu sama lain, biasanya cincin ini tidak menjalani substitusi pada posisi yg mereka apit, meskipun mungkin cincin ini teraktifkan (pada posisi itu). Tidak reaktifnya posisi ini disebabkan oleh halangan sterik. Contoh :

*tidak disukai*





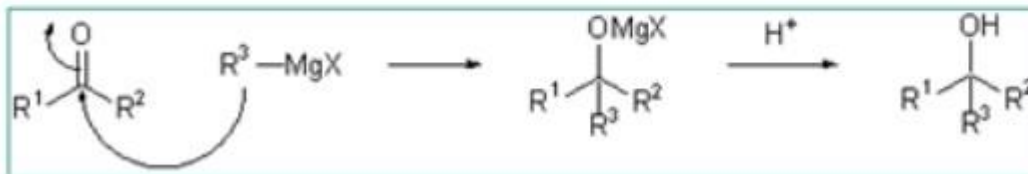
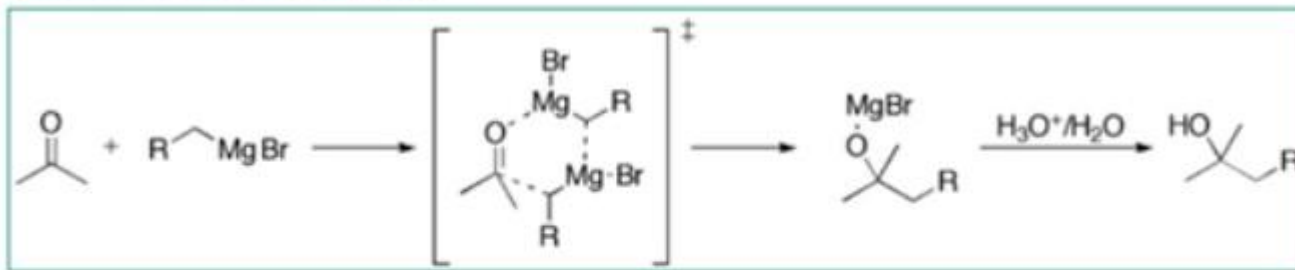
# Grignard reagent

74

- Reaksi Grignard adalah reaksi kimia **organologam** di mana **alkil - atau Aril-magnesium halides (reagen Grignard)** menambah gugus **karbonil** Aldehida atau keton.
- Reaksi ini adalah alat penting untuk pembentukan ikatan antar karbon. Reaksi Halida organik dengan magnesium bukan reaksi Grignard, tetapi menyediakan peraksi Grignard.
- Pereaksi Grignard memiliki rumus umum  $\text{RMgX}$  dimana X adalah sebuah halogen, dan R adalah sebuah gugus alkil atau aril (berdasarkan pada sebuah cincin benzen). Pereaksi Grignard sederhana bisa berupa  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ .

- **Reagen Grignard** berfungsi sebagai **nukleofil**, menyerang atom **karbon elektrofilik** yang hadir dalam ikatan polar gugus **karbonil**. Penambahan pereaksi Grignard untuk karbonil biasanya hasil melalui keadaan transisi enam-beranggota cincin.

Mekanisme dari reaksi Grignard:



- Namun, dengan pereaksi Grignard terhalang, reaksi dapat melanjutkan dengan transfer elektron tunggal. Jalur serupa diasumsikan untuk reaksi lain dari reagen Grignard, misalnya, dalam pembentukan ikatan antara karbon-fosfor, timah-karbon, karbon-silikon, boron-karbon dan karbon-heteroatom.

# Reaksi-Reaksi Dari Pereaksi Grignard

77

1. Reaksi pereaksi Grignard dengan air.  
Pereaksi Grignard bereaksi dengan air menghasilkan alkana. Inilah sebabnya mengapa segala sesuatunya harus menjadi kering selama pembuatan seperti dijelaskan di atas.  
Sebagai contoh:



Produk organik yang dihasilkan pada reaksi di atas,  $\text{Mg(OH)Br}$ , disebut sebagai sebuah "bromida basa". Anda bisa menganggap produk ini sebagai produk transisi antara magnesium bromida dan magnesium hidroksida.

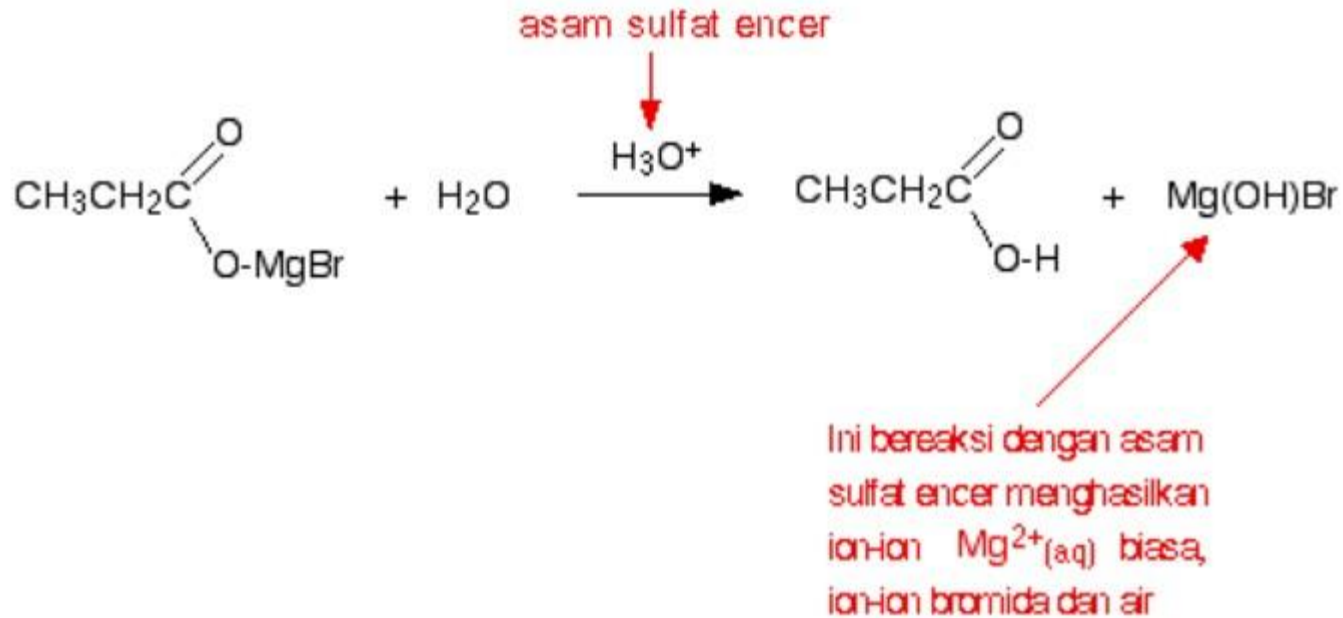
## 2. Reaksi pereaksi Grignard dengan karbon dioksida

78

- Pereaksi Grignard bereaksi dengan karbon dioksida dalam dua tahapan. Pada tahapan pertama, pereaksi Grignard diadisi ke karbon dioksida. Karbon dioksida kering digelembungkan melalui sebuah larutan pereaksi Grignard dalam etoksietana, yang dibuat seperti dijelaskan di atas. Sebagai contoh:



- Produk yang terbentuk ini selanjutnya dihidrolisis (direaksikan dengan air) dengan bantuan asam encer. Biasanya, anda bisa menambahkan asam sulfat encer atau asam hidroklorat encer ke dalam larutan yang dihasilkan oleh reaksi dengan  $\text{CO}_2$ . Jika ditambahkan satu atom karbon lagi, maka akan terbentuk asam karboksilat bukan pereaksi Grignard.  
Persamaan reaksinya bisa dituliskan sebagai berikut:

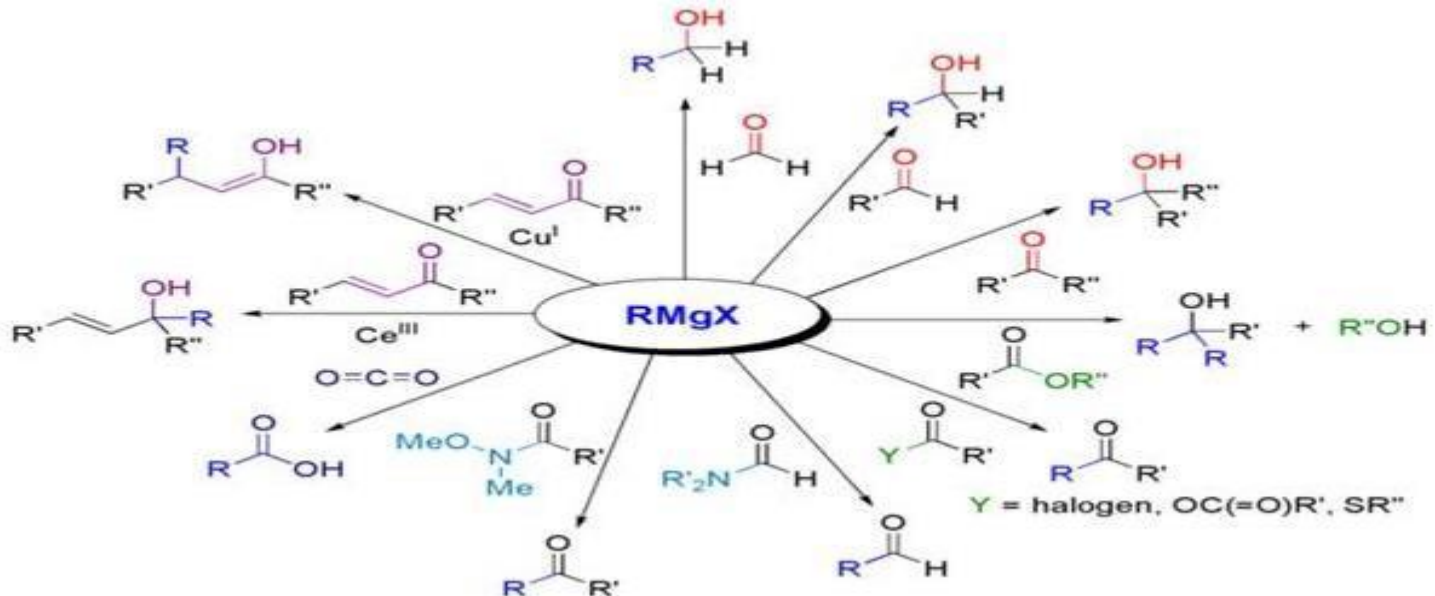


- Hampir semua sumber menyebutkan pembentukan sebuah halida basa seperti  $\text{Mg(OH)Br}$  sebagai produk lain dari reaksi ini. Anggapan ini tidak tepat karena senyawa-senyawa ini bereaksi dengan asam-asam encer. Hasil dari reaksi ini adalah campuran antara ion-ion magnesium terhidrasi biasa, ion-ion halida dan ion-ion sulfat atau klorida - tergantung pada asam encer apa yang ditambahkan.

# 3. Reaksi pereaksi Grignard dengan senyawa-senyawa karbonil

81

- Reaksi antara berbagai macam senyawa karbonil dengan pereaksi Grignard bisa terlihat sedikit rumit, walaupun pada kenyataannya semua senyawa karbonil bereaksi dengan cara yang sama- yang berbeda hanyalah gugus-gugus yang terikat pada ikatan rangkap C=O.

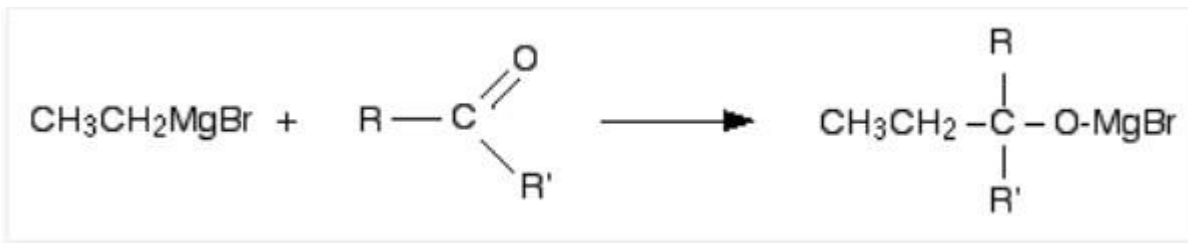




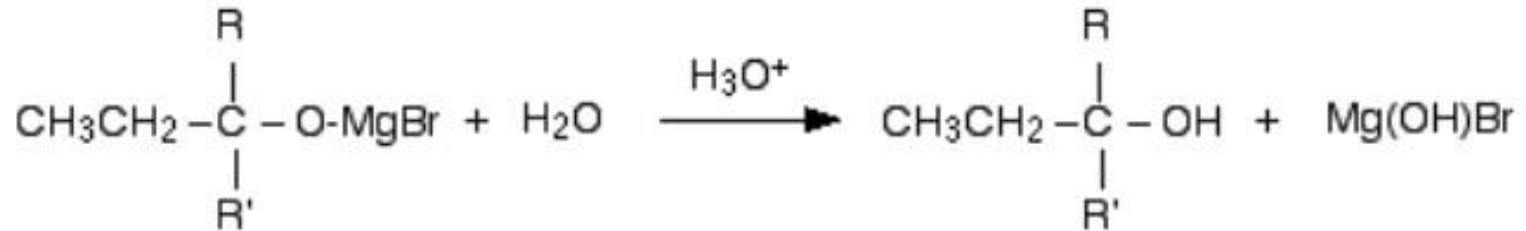
- Apa yang terjadi pada reaksi ini jauh lebih mudah dipahami dengan mencermati persamaan umumnya (menggunakan gugus "R" bukan gugus tertentu) - setelah anda memahami dengan gugus Rbarulah bisa diganti dengan gugus yang sesungguhnya jika diperlukan.

Reaksi-reaksi yang terjadi pada dasarnya sama untuk reaksi dengan karbon dioksida - yang membedakan hanya sifat-sifat produk organiknya.

Pada tahap pertama, pereaksi Grignard diadisi ke ikatan rangkap C=O:



Asam encer selanjutnya ditambahkan untuk menghidrolisisnya. (Pada persamaan berikut digunakan persamaan umum dengan tidak mempertimbangkan fakta bahwa  $\text{Mg}(\text{OH})\text{Br}$  akan bereaksi lebih lanjut dengan asam yang ditambahkan.)

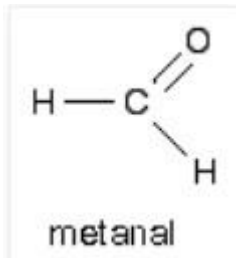


- Alkohol terbentuk. Salah satu kegunaan penting dari pereaksi Grignard adalah kemampuannya untuk membuat alkohol-alkohol kompleks dengan mudah. Jenis alkohol yang dihasilkan tergantung pada senyawa karbonil yang digunakan - dengan kata lain, gugus R dan R' yang dimiliki.

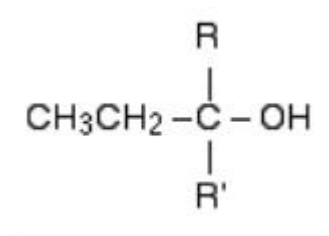
# 4. Reaksi antara pereaksi Grignard dengan metanal

85

Pada metanal, kedua gugus R adalah hidrogen. Metanal merupakan aldehid paling sederhana yang bisa terbentuk.



Dengan mengasumsikan bahwa anda memulai dengan  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$  dan menggunakan persamaan reaksi umum di atas, maka alkohol yang diperoleh akan selalu dalam bentuk berikut:



Karena kedua gugus R adalah atom hidrogen, maka produk akhirnya akan menjadi:

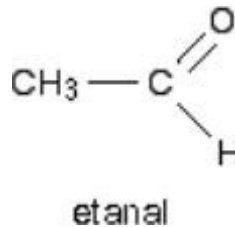


Sebuah **alkohol primer** terbentuk. Sebuah alkohol primer hanya memiliki satu gugus alkil terikat pada atom karbon yang mengikat gugus -OH. Jika anda menggunakan pereaksi Grignard yang berbeda, maka akan terbentuk alkohol primer yang berbeda pula.

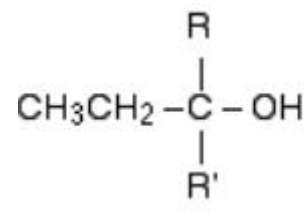
# 5. Reaksi antara pereaksi Grignard dengan aldehyd-aldehyd lain

87

- Aldehyd setelah metanal adalah etanal. Salah satu dari gugus Rnya adalah hidrogen dan yang lainnya adalah CH<sub>3</sub>.



- Untuk memudahkan, anggap kembali gugus-gugus ini sebagai gugus R dan R' pada persamaan umum. Alkohol yang terbentuk adalah:



Jika gugus R dan R' diganti masing-masing dengan hidrogen dan CH<sub>3</sub> (sebagaimana semestinya) maka produk tersebut akan menjadi:



Sebuah **alkohol sekunder** memiliki dua gugus alkil (bisa sama atau berbeda) terikat pada atom karbon yang mengikat gugus -OH.

Anda bisa merubah sifat dari alkohol sekunder ini dengan salah satu cara berikut:

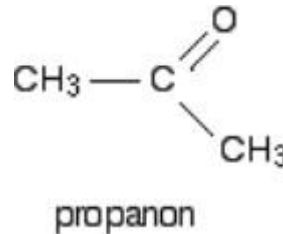
Mengubah sifat-sifat pereaksi Grignard - yang mana akan mengubah gugus CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> menjadi beberapa gugus alkil yang lain;

mengubah sifat-sifat aldehid - yang mana akan mengubah gugus CH<sub>3</sub> menjadi beberapa gugus alkil lainnya.

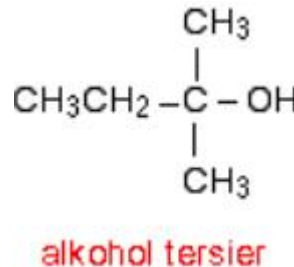
# 6. Reaksi antara pereaksi Grignard dengan keton

89

- Keton memiliki dua gugus alkil yang terikat pada ikatan rangkap C=O. Keton yang paling sederhana adalah propanon.



- Kali ini, jika gugus R diganti pada rumus umum untuk alkohol yang terbentuk, maka akan dihasilkan **alkohol tersier**.





Alkohol tersier memiliki tiga gugus alkil yang terikat pada atom karbon yang mengikat gugus -OH. Ketiga gugus alkil tersebut bisa sama atau berbeda.

Anda bisa mengatur perubahan pada produk dengan cara

mengubah sifat-sifat pereaksi Grignard - yang mana akan merubah gugus  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  menjadi beberapa gugus alkil yang lain;

mengubah sifat-sifat keton - yang mana akan mengubah gugus-gugus  $\text{CH}_3$  menjadi gugus-gugus alkil lain sesuai dengan gugus pada keton yang

# 7. Reaksi pereaksi Grignard dengan air

91

Pereaksi Grignard bereaksi dengan air menghasilkan alkana. Inilah sebabnya mengapa segala sesuatunya harus menjadi kering selama pembuatan seperti dijelaskan di atas. Sebagai contoh:



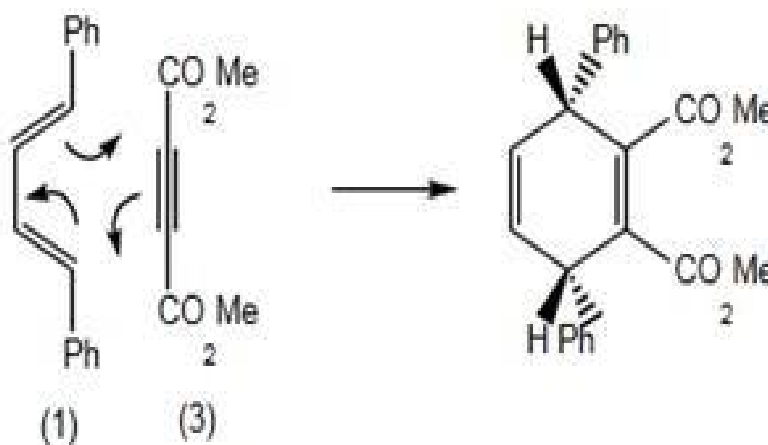
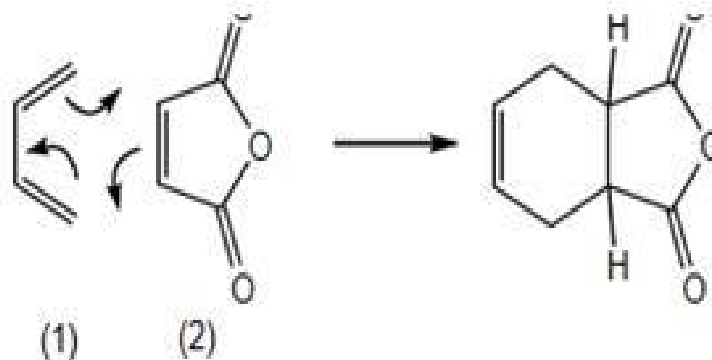
Produk organik yang dihasilkan pada reaksi di atas,  $\text{Mg(OH)Br}$ , disebut sebagai sebuah "bromida basa". Anda bisa menganggap produk ini sebagai produk transisi antara magnesium bromida dan magnesium hidroksida.

# Reaksi Diels-Alder

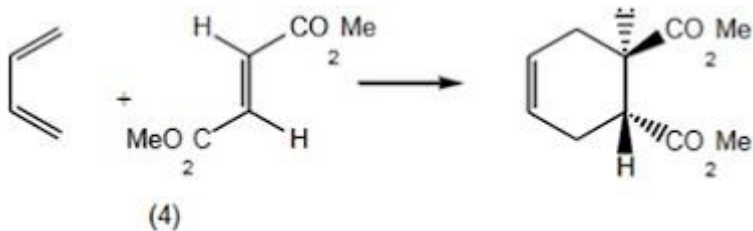
92

Reaksi Diels-Alder merupakan salah satu **cara membuat cincin** pada sintesis organik.

Reaksi Diels-Alder berlangsung antara **diena terkonjugasi** (1) dengan suatu **dienofil** (2). Selain alkena, alkuna (3) juga dapat bertindak sebagai dienofil.

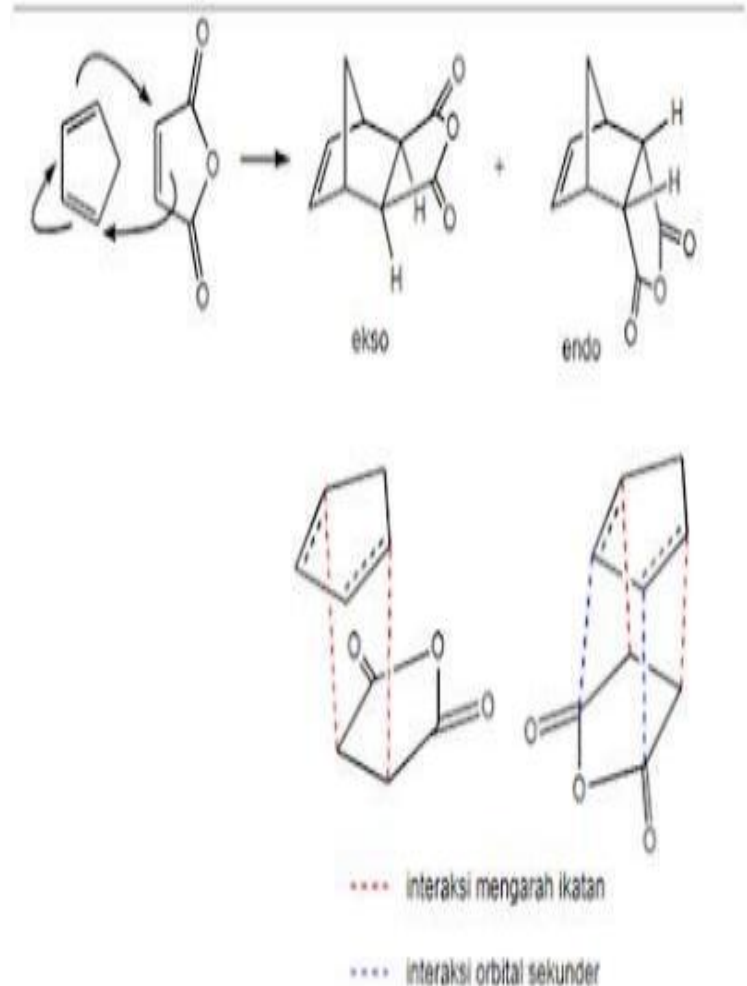


- Adanya **gugus penarik elektron** pada **dienofil** akan menyebabkan **reaksi semakin mudah berlangsung**. Reaksi ini bersifat regioselektif dan stereoselektif karena proses pembentukan cincin berlangsung dalam satu tahap sehingga tidak ada waktu untuk berotasi. Trans dienofil (4) akan memberikan produk trans, dan begitu sebaliknya untuk cis dienofil

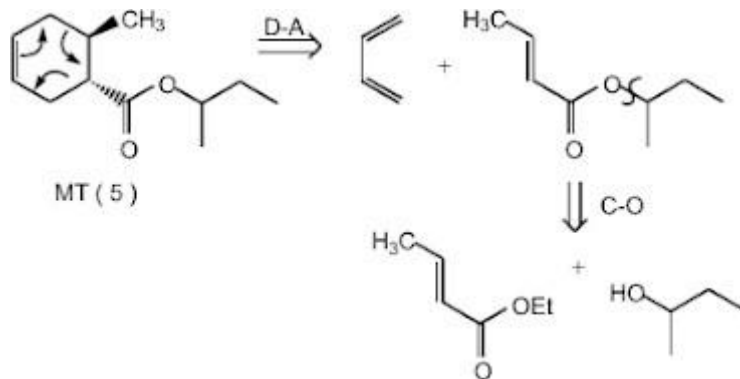


Pada reaksi Diels-Alder biasanya terdapat istilah produk **ekso** dan produk **endo**. Istilah ini mengacu pada hubungan antara gugus penarik elektron dan dienofil terhadap ikatan rangkap pada cincin sikloheksena yang baru terbentuk.

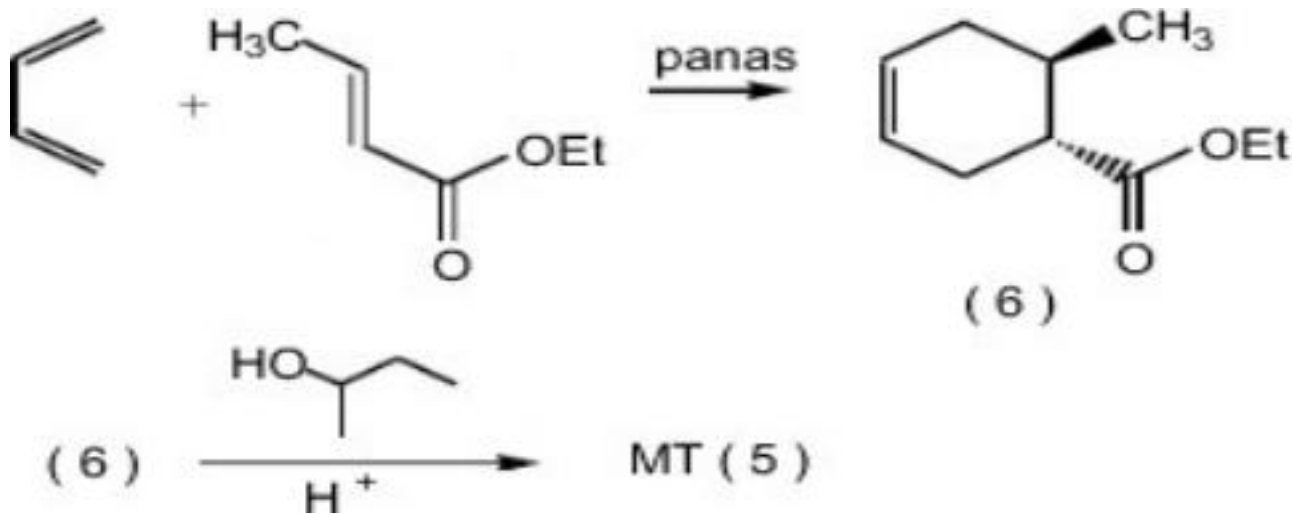
Dalam praktek, produk endo umumnya lebih dominan karena merupakan produk kinetik, sementara produk ekso yang lebih stabil merupakan produk termodinamik.



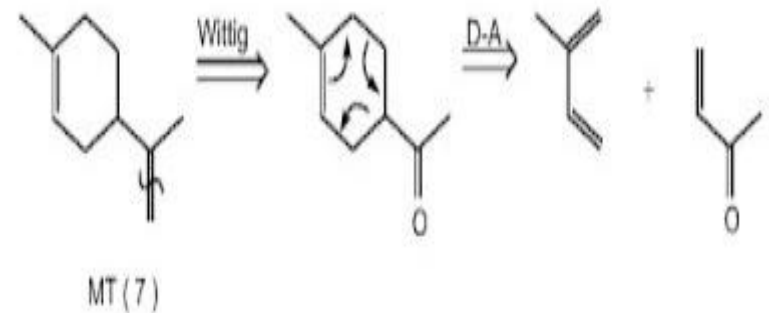
- Siglure (**5**) merupakan atraktan sintetis yang digunakan sebagai umpan untuk lalat buah Mediteranean. Senyawa ini memiliki hubungan *trans* dan dapat dibuat dari *trans* dienofil.



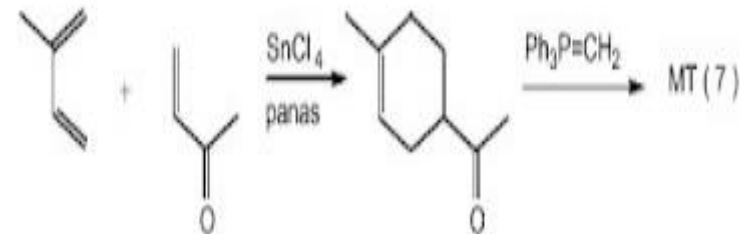
- Dalam pabrik etil ester lebih mudah digunakan dan baru diganti dengan alkohol yang lebih kompleks setelah reaksi Diels-Alder.



- Limonen (**7**), senyawa pemberi aroma pada buah jeruk adalah produk nyata dari reaksi Diels-Alder. Diskoneksi Diels-Alder akan memberikan diena dan dienofil yang berupa *trans* diena. Agar reaksi berlangsung sesuai dengan harapan, salah satu ikatan rangkap pada dienofil ditransformasi menjadi karbonil yang nantinya dapat dibuat melalui reaksi wittig.



Sintesis :









TERIMA KASIH.....!!!!

# Pengenalan & Pendekatan Retrosintesis

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

# SINTESIS ORGANIK

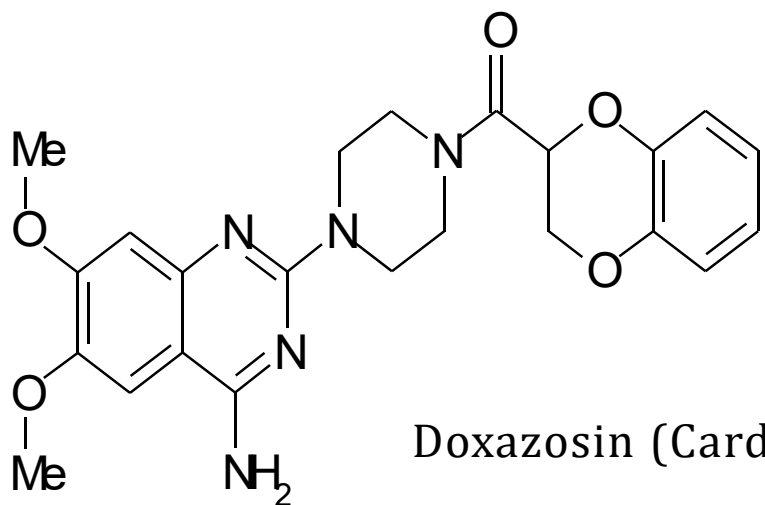
***“Pembuatan senyawa organik tertentu dari bahan awal yang tersedia secara komersial melalui beberapa prosedur multi-tahap”***

Digunakan dalam bidang :

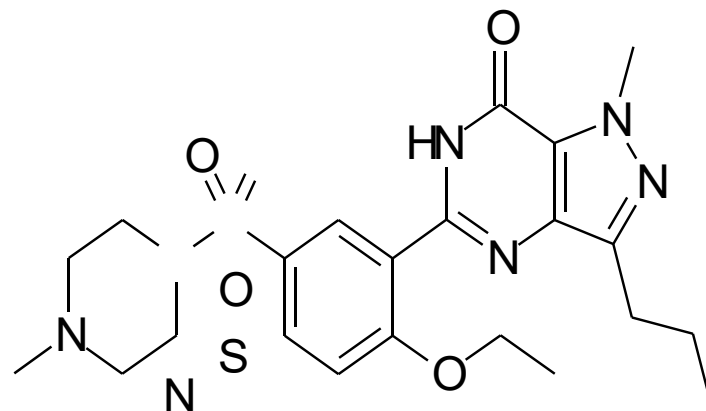
- 1) Farmasi
- 2) Agrokimia
- 3) Industri Parfum
- 4) Industri Pewarna
- 5) Industri Polimer
- 6) dst



# SINTESIS ORGANIK



Doxazosin (Cardura)



Sildenafil (Viagra)

- Dari mana memulai untuk mensintesis molekul kompleks ?
- Bekerja mundur, mulai dari produk



**RETROSINTESIS**

# RETROSINTESIS

*“Proses analitis dalam perancangan suatu rute pembuatan senyawa organik dari bahan awal yang tersedia.”*

Practice

makes

Perfect!

Retrosintesis seperti permainan catur:

- a. Teratur
- b. Gerakannya dapat dipelajari
- c. Mempunyai strategi



# PENGERTIAN

- **Analisis retrosintetik** adalah proses “menguraikan” atau “pembelahan” molekul target sampai didapat bahan awal yang tersedia.
- Retrosintesis merupakan teknik pemecahan masalah untuk mengubah struktur dari molekul target sintesis menjadi bahan-bahan yang lebih sederhana melalui jalur yang berakhir pada suatu material start yang sesuai dan mudah didapatkan untuk keperluan sintesis.



- Dengan cara Retrosintesis ini, struktur molekul yang akan disintesis ditentukan terlebih dahulu yang dikenal sebagai **molekul target (MT)**. selanjutnya MT dipecah/dipotong/diputus dengan seri diskoneksi.
- Caranya dengan melakukan pemutusan ikatan imajiner (**diskoneksi**) dan konversi satu gugus fungsi ke gugus fungsi yang lain melalui reaksi kimia yang efisien (**interkonversi gugus fungsi/tukar gugus fungsi**).

- Diskoneksi merupakan **operasi balik** suatu reaksi melalui suatu pembelahan yang dibayangkan dari suatu ikatan agar memutus molekul ke dalam material start yang mungkin.
- Diskoneksi seringkali tidak mudah dilaksanakan, tetapi **ikatan yang diputuskan haruslah berhubungan dengan reaksi-reaksi** yang dipercaya serta metodenya **dapat dikerjakan** di laboratorium.
- Dari hasil koneksi, akan didapatkan bahan awal (*Starting Material*) atau **sinton** yang tersedia atau disediakan melalui suatu **reaksi Interkonversi Gugus Fungsi (IGF)**.

- Dengan demikian hal yang mutlak harus dipahami agar sukses dalam melakukan sintesis dengan pendekatan diskoneksi adalah **memahami reaksi-reaksi senyawa organik maupun jenis-jenisnya serta mekanismenya.**
- Ada kalanya pada waktu melakukan analisis terhadap bahan awal (*Starting Material*) hasil diskoneksi harus diperoleh dari suatu hasil sintetik yang dikenal dengan IGF tadi, karena reaksi senyawa organik tidak lain dan tidak bukan adalah **transformasi gugus fungsional.**

- Dengan demikian jelaslah bahwa **diskoneksi** pada hakekatnya adalah **merupakan kebalikkan langkah sintetik (retrosintesis)**.
- Ikatan yang didiskoneksi adalah **ikatan** yang diyakini **reaksi** tersebut dapat **dapat berlangsung berdasarkan kaedah-kaedah dan jenis-jenis reaksi yang mungkin**.

# STRATEGI DAN PERENCANAAN

1. Pertimbangkan berbagai kemungkinan
2. Jika memungkinkan, pilihlah rute sintesis konvergen dari pada linier, karena akan memberikan rendemen yang lebih besar
3. Cobalah berbagai cara diskoneksi dan IGF
4. Arahkan ke penyederhanaan terbaik (diskoneksi di tengah atau di percabangan)
5. Manfaatkan simetri yang ada pada molekul target
6. Masukkan gugus fungsi pada posisi yang diperlukan untuk mempermudah pembentukan ikatan
7. Menggunakan gugus pelindung

# PERTIMBANGAN UTAMA DISKONEKSI

## Pembangunan Jaringan Karbon

- Memerlukan pengetahuan tentang reaksi pembentukan ikatan C-C
- Melibatkan keputusan tentang ikatan yang mana yang sebaiknya akan dibuat.

## Functional Group Interconversions (FGIs)

- Often require certain functional groups at certain stages in a synthesis . E.g. Oxidation, Reduction, Hydrolysis

## Stereocontrol

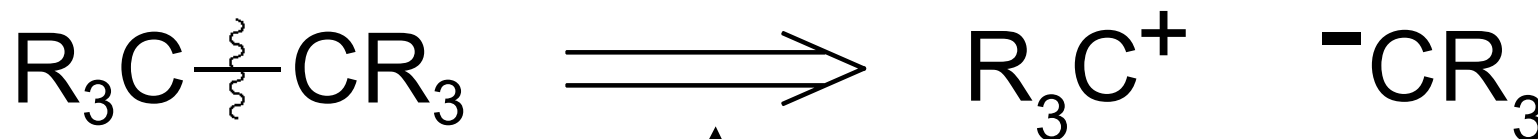
- Often need to synthesise only one of a number of possible stereoisomers
- Only briefly touched on in this course

## BEBERAPA ISTILAH RETROSINTESIS

- **Molekul Target (MT)** – Molekul yang akan dibuat atau yang akan disintesis
- **Diskoneksi** – operasi analitik pemutusan ikatan, kebalikkan reaksi kimia, untuk menghasilkan dua sinton

# BEBERAPA ISTILAH RETROSINTESIS

- **Sinton** – an imaginary idealised fragment, usually an ion, corresponding to nucleophilic or electrophilic species
- **Synthetic Equivalent** – a real reagent that is equivalent to a certain synthon
- **Functional Group Interconversion (FGI)** – the operation of replacing one functional group with another



Panah Retrosintesis

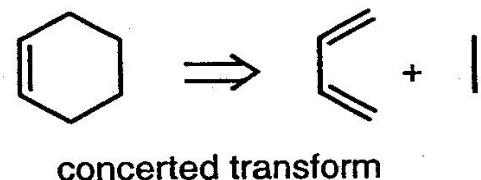
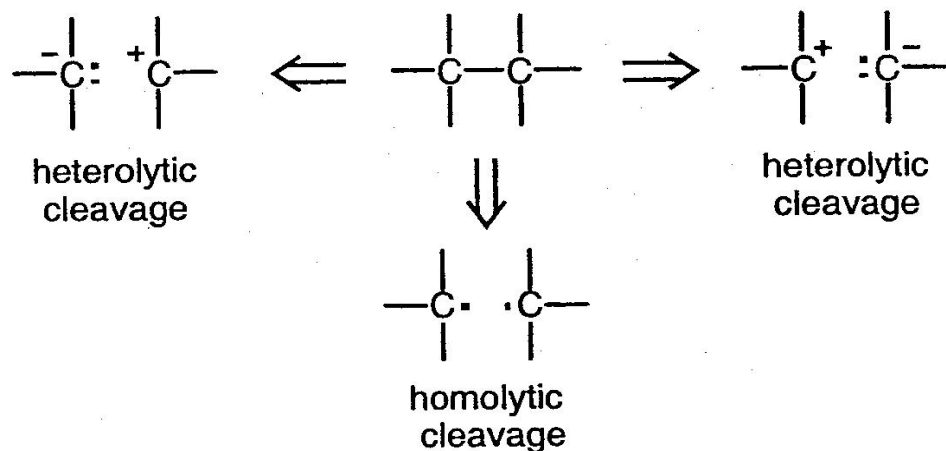


# SINTON DAN EKIVALEN SINTETIK

- **Sinton** adalah fragmen yang dihasilkan dari proses diskoneksi ikatan pada molekul target. Mungkin atau, mungkin juga tidak merupakan “**zat antara**” dalam reaksi bersangkutan, Ada sinton positif (+) dan sinton negatif (-).
- **interkonversi gugus fungsional (IGF)** adalah proses pengubahan suatu fungsional ke dalam gugus yang lain dengan substitusi, addisi, eliminasi, oksidasi, dan reduksi serta operasi balik yang digunakan dalam analisis

# SINTON DAN EKIVALEN SINTETIK

- **Synthetic Equivalent/reagent** adalah senyawa yang digunakan dalam praktek untuk suatu sinton. Misal: **MeI** merupakan reagen untuk sinton **Me<sup>+</sup>**.



Pedoman yang sangat penting untuk merancang suatu sintesis dengan pendekatan diskoneksi adalah sebagai berikut :

### 1. Analisis :

- a. Mengenal gugus fungsional dan molekul target (MT)
- b. Melakukan diskoneksi dengan metode yang berhubungan dengan reaksi-reaksi yang mungkin
- c. Memastikan bahwa reagen pereaksi hasil pemutusan (sinton) tersedia sebagai *starting Material*.

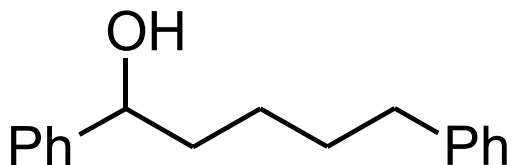
### 2. Sintesis :

- a. Membuat rencana berdasarkan analisis *Starting Material* dan kondisi sintesis.
- b. Bila tidak berhasil dalam sintesis dilakukan pengkajian ulang analisis.

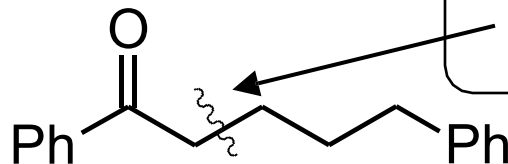
# RETROSINTESIS

Interkonversi Gugus Fungsi FGI

ditunjukkan oleh:  $\Rightarrow$



FGI

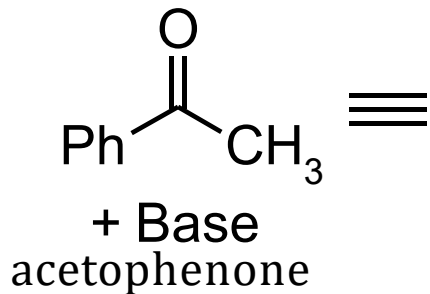


Tanda diskoneksi  
menunjukkan ikatan  
yang pecah

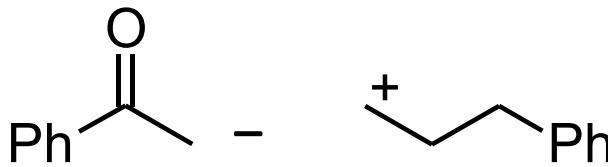
Molekul Target

1,5-diphenylpentan-1-ol

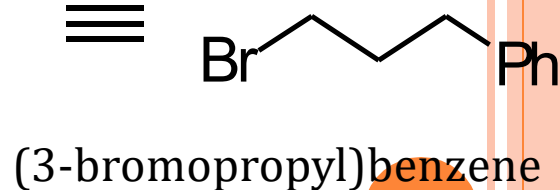
Diskoneksi  
ditunjukkan oleh:  $\Rightarrow$



Sintetik  
ekivalen



Sinton

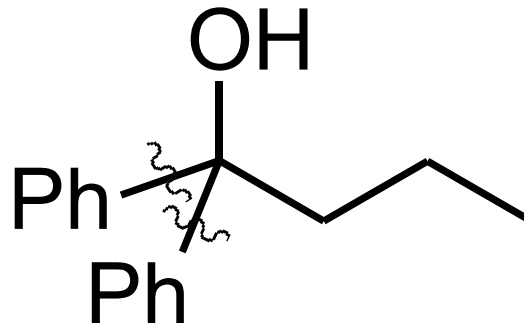
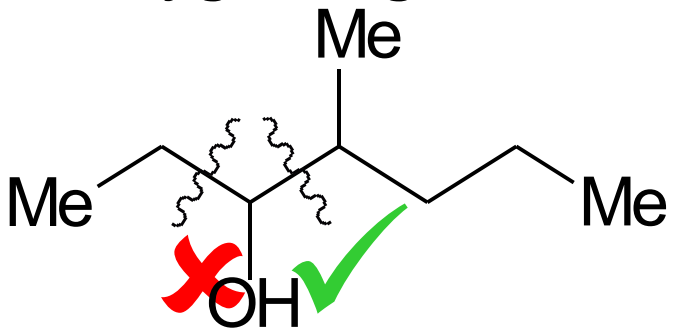


Sintetik ekivalen

# TAHAP-TAHAP PENTING

## 1. Pemilihan diskoneksi yang benar

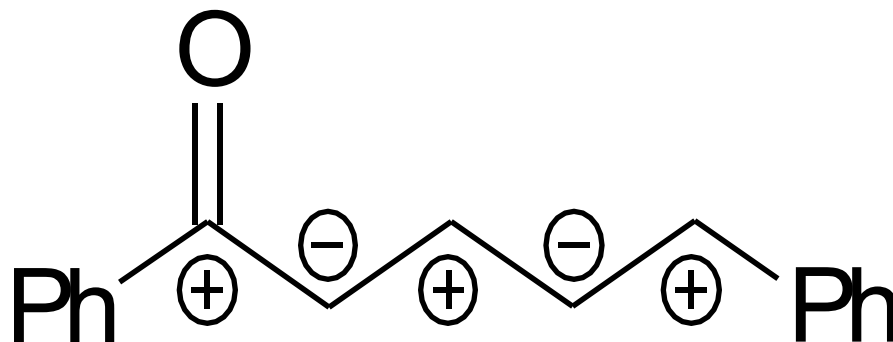
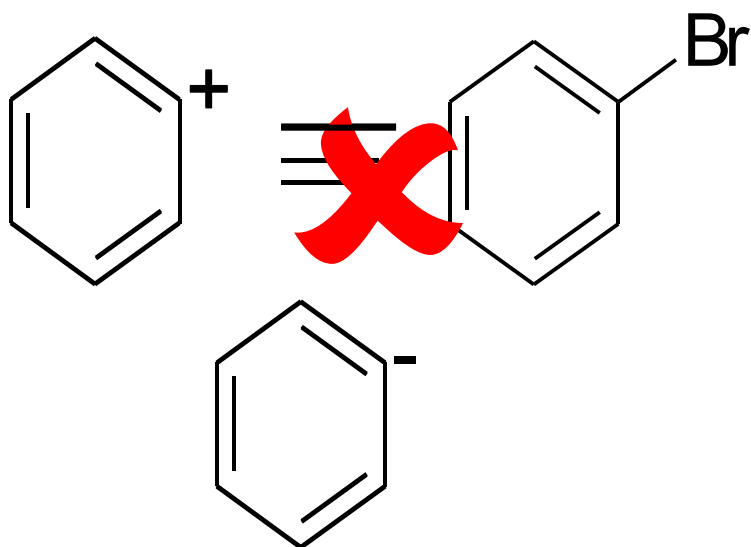
- Kaitkan dengan reaksi yang dapat dipercaya → Gunakan pengetahuan tentang reaksi gugus fungsional
- Lakukan penyederhanaan penting: → pusat molekul  
→ titik cabang  
→ simmetri
- Tunjukkan sinton yg mempunyai sintetik ekivalen yg mungkin.



# TAHAP-TAHAP PENTING

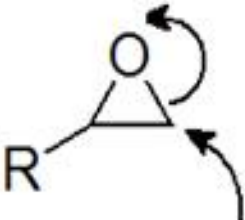
## 2. Tandai muatan kedua sinton

- Pertimbangkan kedua pilihan sinton
- Gunakan polaritas umum
- Must correspond to reactive and available synthetic equivalents
  - ❖ Available to buy
  - ❖ Can easily be prepared



# TOOLKIT – ELEKTROFIL KARBON

| Sinton                              | Sintetik<br>Ekivalen                                 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| $R^+$                               | $RX$ $X = Br, I$                                     |
| $R-\overset{OH}{\underset{+}{C}}-H$ | $R-\overset{O}{\parallel}C-H$                        |
| $R-\overset{OH}{\underset{+}{C}}-$  | $R-\overset{O}{\parallel}C-R$                        |
| $R-\overset{O}{\parallel}C^+$       | $R-\overset{O}{\parallel}C-LG$<br>LG = OR or Halogen |

| Sinton                              | Sintetik<br>Ekivalen                                                                |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| $R-\overset{OH}{\underset{+}{C}}-R$ |  |
| $R-\overset{O}{\parallel}C-CH_2^+$  | $R-\overset{O}{\parallel}C-CH=CH_2$                                                 |
| $HO-\overset{O}{\parallel}C^+$      | $CO_2$                                                                              |

# RETROSINTESIS

Retrosintesis, cara penyelesaian masalah transformasi struktur dari suatu target molekul melalui **serangkaian tahapan reaksi** yang akhirnya akan bermuara pada bahan awal yang sederhana atau yang dapat diperoleh dengan mudah

## 1. Analisis retrosintetik I

Dalam analisis retrosintesis, hal pertama yang dilakukan ialah melakukan **pemutusan (diskoneksi)** ikatan, sehingga akan menghasilkan **sinton (sinton positif dan negatif)** kemudian memberi muatan positif pada salah satu ujung ikatan yang diputuskan dan muatan negatif pada fragmen yang lain.

## 2. Analisis retrosintetik II

Analisis retrosintetik lain juga mungkin untuk senyawa melibatkan **diskoneksi ikatan karbon-karbon**





### 3. Analisis Retrosintetik III

Pada retrosintetik ini dan berikutnya, tidak lagi dimunculkan dua pasang sinton, namun tetap dipertimbangkan ketika **memilih jalur yang tepat untuk sintesis molekul target.**

### 4. Analisis Retrosintetik IV

**Interkonversi gugus fungsi (IGF)** adalah istilah yang digunakan dalam analisis retrosintetik untuk menggambarkan proses mengubah (mengonversi) satu gugus fungsi ke gugus fungsi lain, misalnya dengan **oksidasi atau reduksi.**

Proses ini dinyatakan menggunakan tanda dengan 'IGF' di atasnya

### 5. Analisis Retrosintetik V

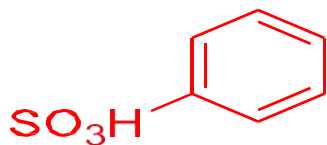
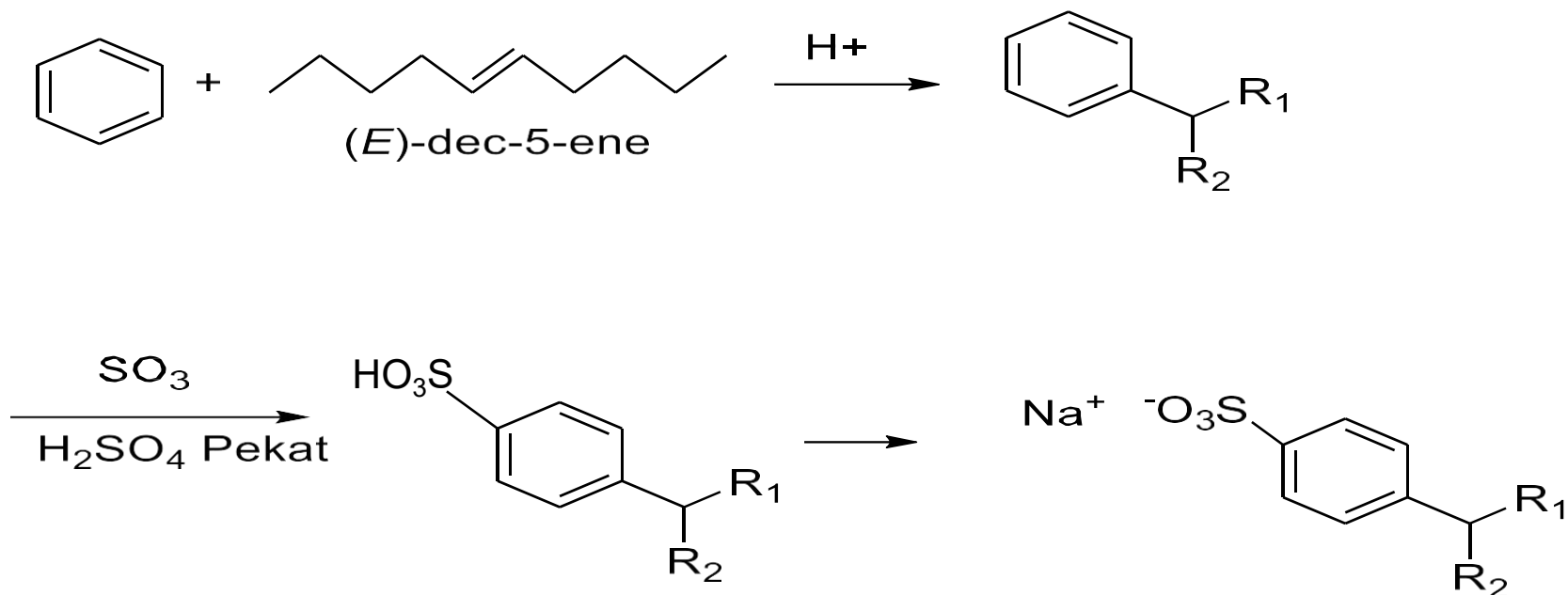
Analisis retrosintetik ini juga memerlukan **interkonversi gugus fungsi** misalkan dari alkohol ke keton diikuti IGF kedua untuk membentuk keton **tak jenuh- $\alpha,\beta$ .**

Contoh Adisi litium difenilkuprat pada dienon menghasilkan kerangka karbon yang diperlukan



# STRATEGI URUTAN LANGKAH SINTESIS

- Dalam bab ini kita menggunakan senyawa **aromatik** sebagai contoh.
- Dan kita akan mempelajari urutan reaksi yang harus dikerjakan.
- Pada contoh dengan dua langkah dari benzena melalui reaksi Friedel Craft dan sulfonasi
- Mengapa urutannya harus demikian?
- Jawabannya ada dua faktor.
  1. Gugus alkil merupakan gugus pemberi elektron dan membuat sulfonasi jadi lebih mudah
  2. Faktor kedua adalah gugus alkil pemberi elektron, merupakan pengarah -o,p.



benzenesulfonic acid

- Alternatif lain adalah dengan asam sulfonat, akan menjadi sulit karna terjadi deaktivasi. Karna sukarnya gugus  $\text{SO}_2\text{OH}$  merupakan penarik elektron yang sangat kuat.

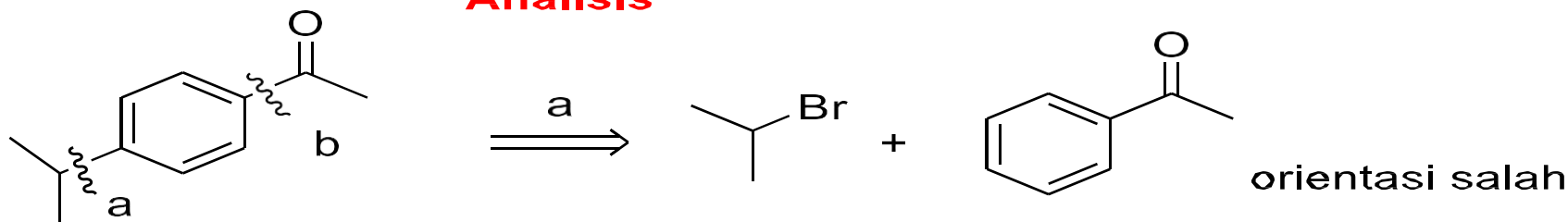
- Dalam memilih urutan langkah sintesa kita harus menerima kedua aspek yang saling terkait dalam pertimbangan dan kita dapat menempatkan beberapa garis penuntun.
- Arah dan aktivasi dalam substitusi elektrofilik aromatik. Gugus yang paling efektif ada pada puncak daftar.
- Umumnya gugus pengaktivasi yang lebih kuat mendominasi yang kurang mengaktivasi (dengan mengabaikan efek sterik) dan selektivitas akan lebih besar.

| Arah | Gugus            | Aktivasi                           |
|------|------------------|------------------------------------|
| o, p | $R_2N, NH_2$     | Aktivasi (pemberi donasi elektron) |
|      | $RO, OH$         |                                    |
|      | Alkenil          |                                    |
|      | Aril             |                                    |
|      | Alkil            |                                    |
|      | $CO_2H$          | Secara elektronik netral           |
|      | Halida           |                                    |
| m    | $CX_3$           |                                    |
|      | $X = F, Cl, dst$ | Deaktivasi (penarik elektron)      |
|      | $CO_2H$          |                                    |
|      | $COR, CHO$       |                                    |
|      | $SO_3H$          |                                    |
|      | $NO_3$           |                                    |

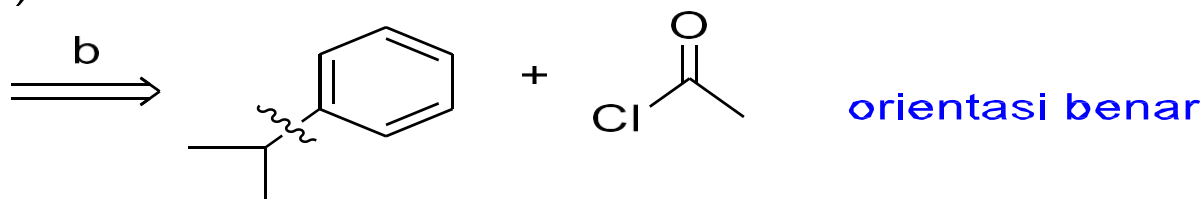
# GARIS PENUNTUN 1

- Analisis Keton yang berbau Orris dapat ditangani dengan 2 diskoneksi.
- Analisis “b” adalah orientasi yang benar.

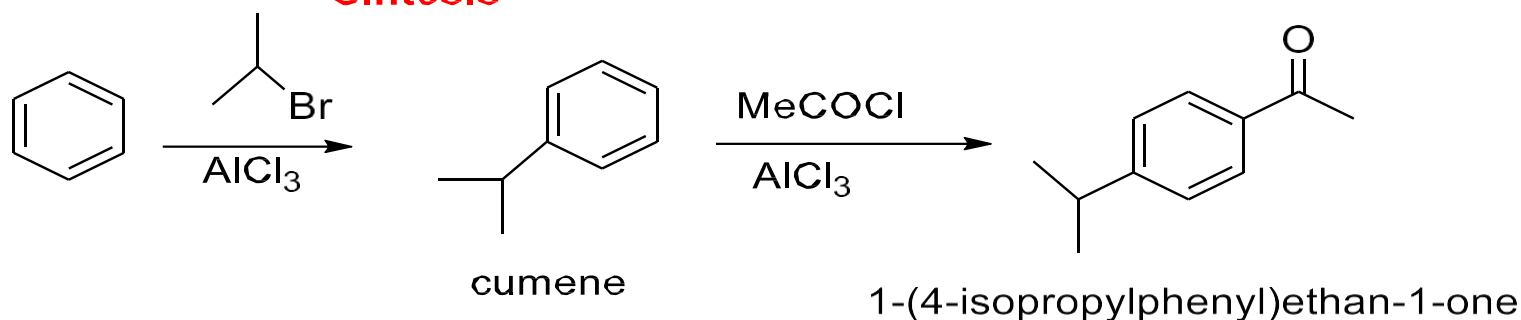
## Analisis



1-(4-isopropylphenyl)  
ethan-1-one



## Sintesis

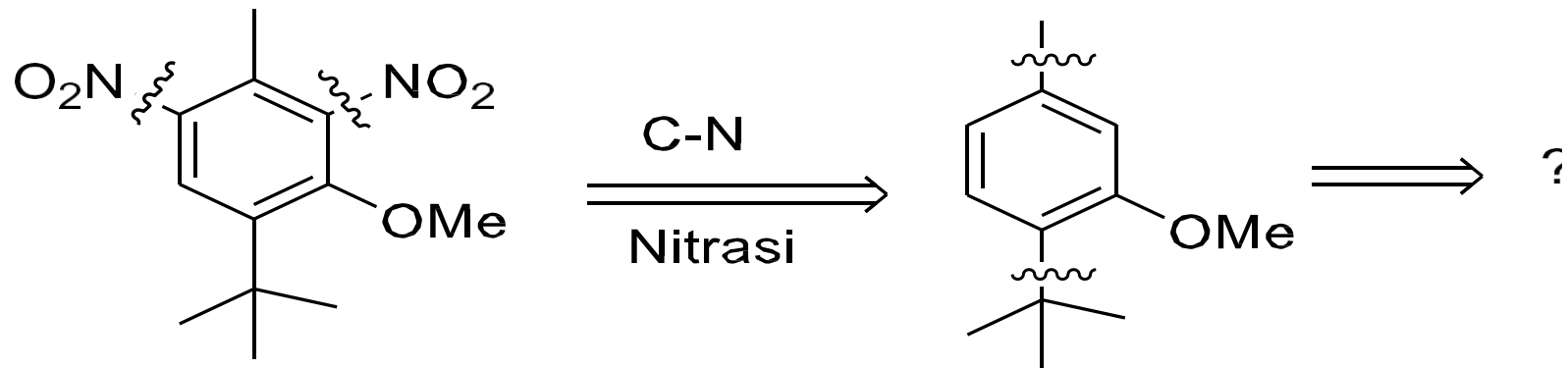


## GARIS PENUNTUN 2

- Apabila ada pilihan maka yang **pertama sekali didiskoneksi adalah substituen yang paling kuat menarik elektron**. Substituen ini akan mendeaktivasi, sehingga akan sulit terjadi addisi oleh gugus apapun.
- Pada sintesa **musk ambrette** (fragrance perfume) merupakan senyawa aromatik dengan 5 substituen di kelima cincin benzen
- Gugus **nitro** merupakan penarik elektron yang paling kuat, sehingga kita dapat mendiskoneksikanya pertama sekali



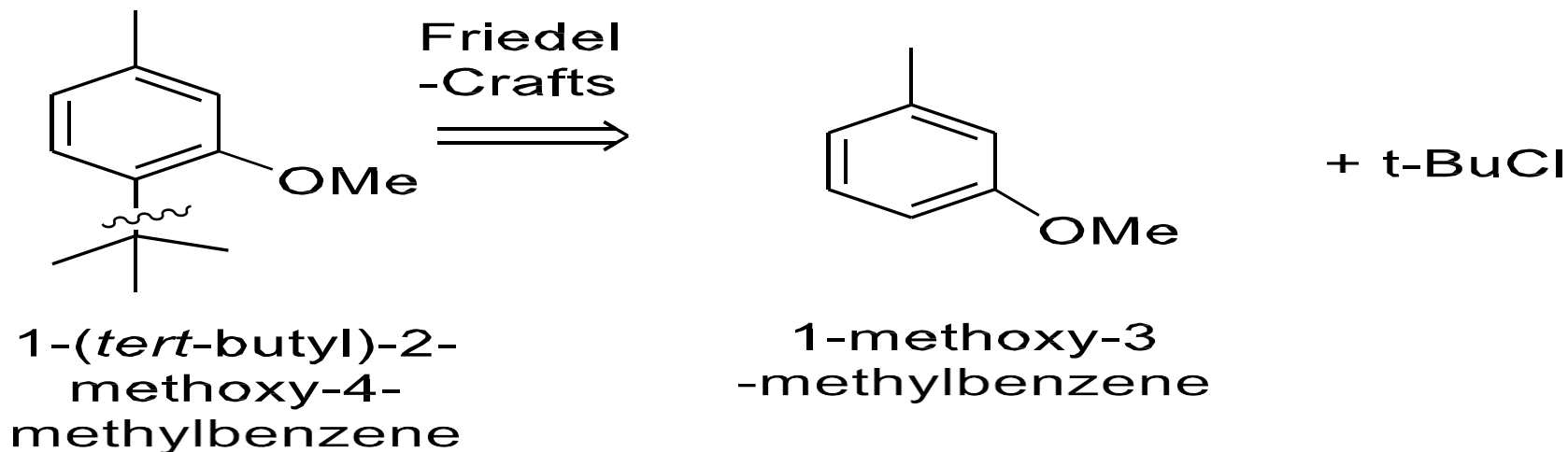
## Musk Ambrette: Analisis I



1-(*tert*-butyl)-2-methoxy-4-methyl-3,5-dinitrobenzene

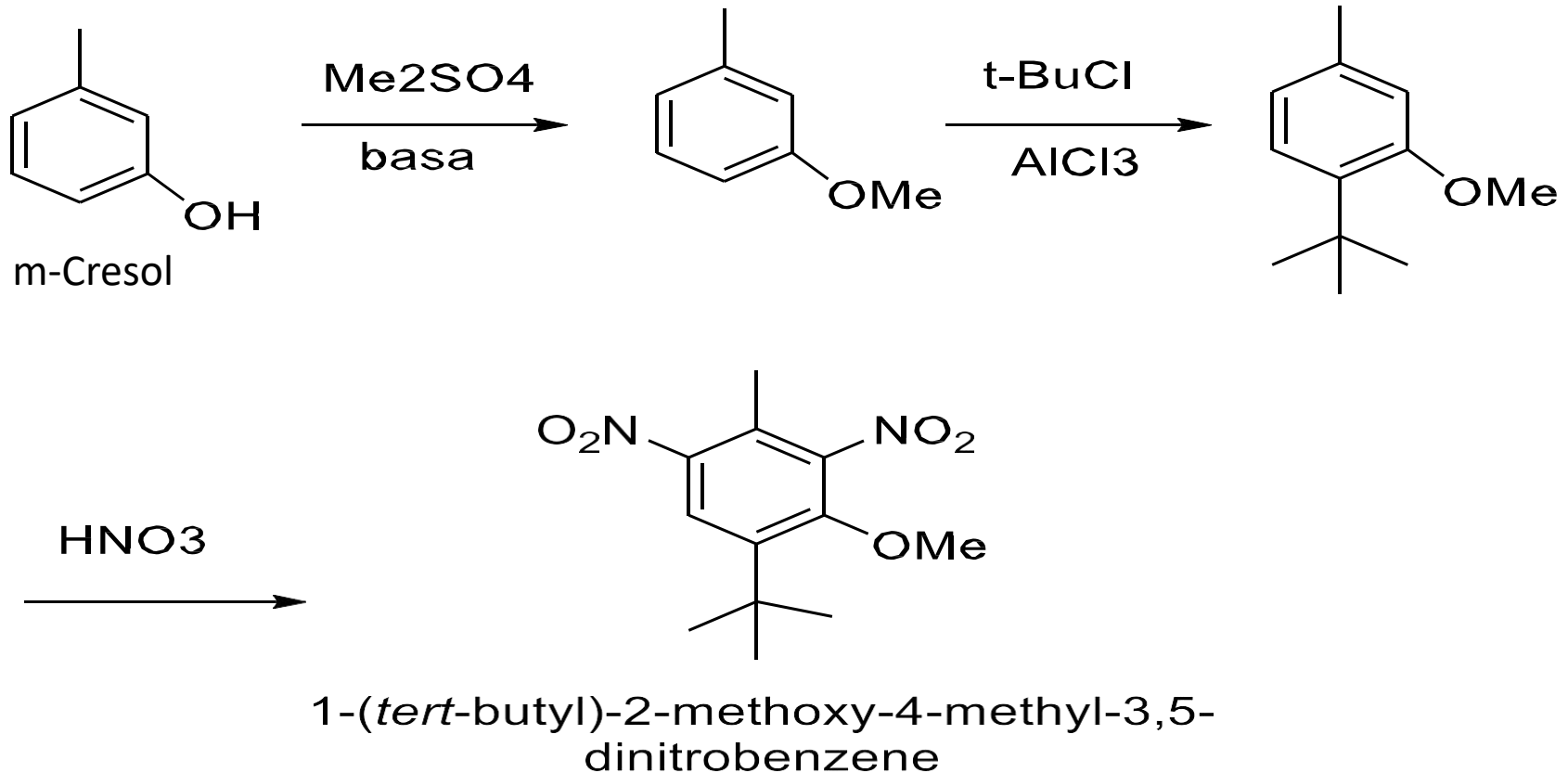
- Kita dapat menambahkan gugus Me atau *t*-Bu dengan alkilasi Friedel Crafts.
- Gugus Ome pengarah -o, p yang kuat sehingga hanya diskoneksi *t*-Bu yang masuk akal (garis penuntun 1).

## Analisis 2



- Material start 1-methoxy-3 -methylbenzene adalah meta-kresol yang telah tersedia, dan dapat dibuat dengan setiap agen metilasi, yang sering digunakan adalah Dimetil Sulfat.

## Sintesis



- Apakah alkilasi Friedel Crafts memberikan gugus *t*-butil pada orto atau para terhadap gugus metoksi

## GARIS PENUNTUN 3

- Bila **IGF** dibutuhkan pada waktu sintesis ia dapat mengubah efek pengarah dari gugus bersangkutan an oleh karena itu substituen lain dapat ditambahkan baik sebelum atau sesudah IGF.

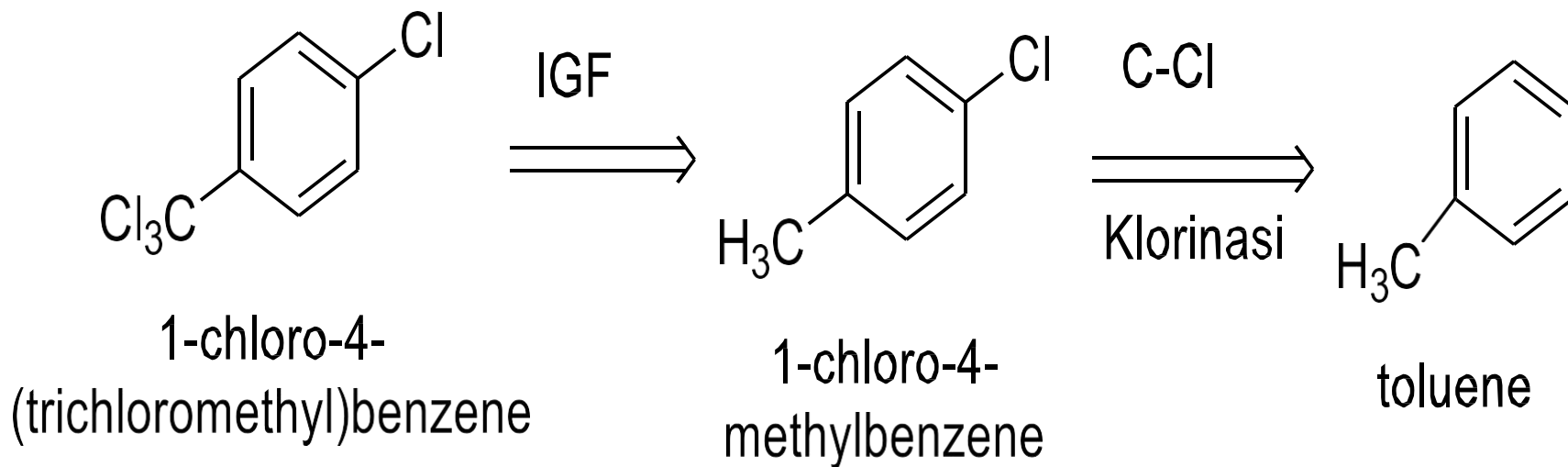
Me Pengarah -o,p       $\longrightarrow$       CO<sub>2</sub>H Pengarah -m

Me       $\longrightarrow$       CCl<sub>3</sub>/CF<sub>3</sub>

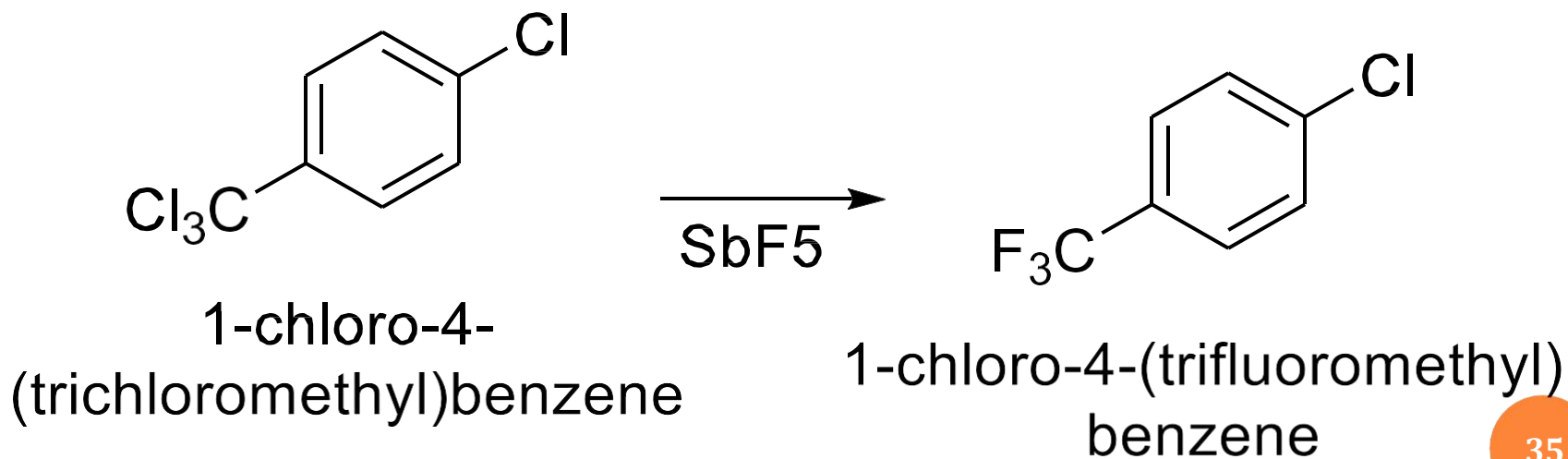
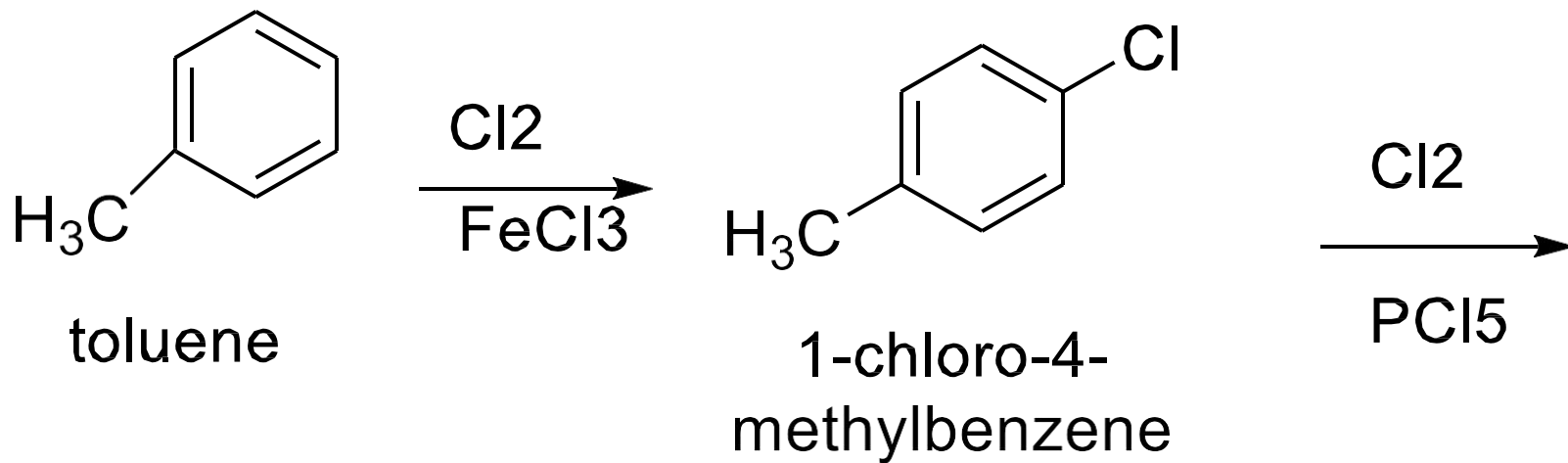
NO<sub>2</sub> Pengarah -m       $\longrightarrow$       NH<sub>2</sub> pengarah -o,p

- Sintesis senyawa 1-chloro-4-(trichloromethyl)benzene , melibatkan klorinasi baik pada cincin maupun gugus metil (IGF). CCl<sub>3</sub> pengarah meta, sehingga kita harus membalik IGF sebelum mendiskoneksi aril klorida.

## Analisis



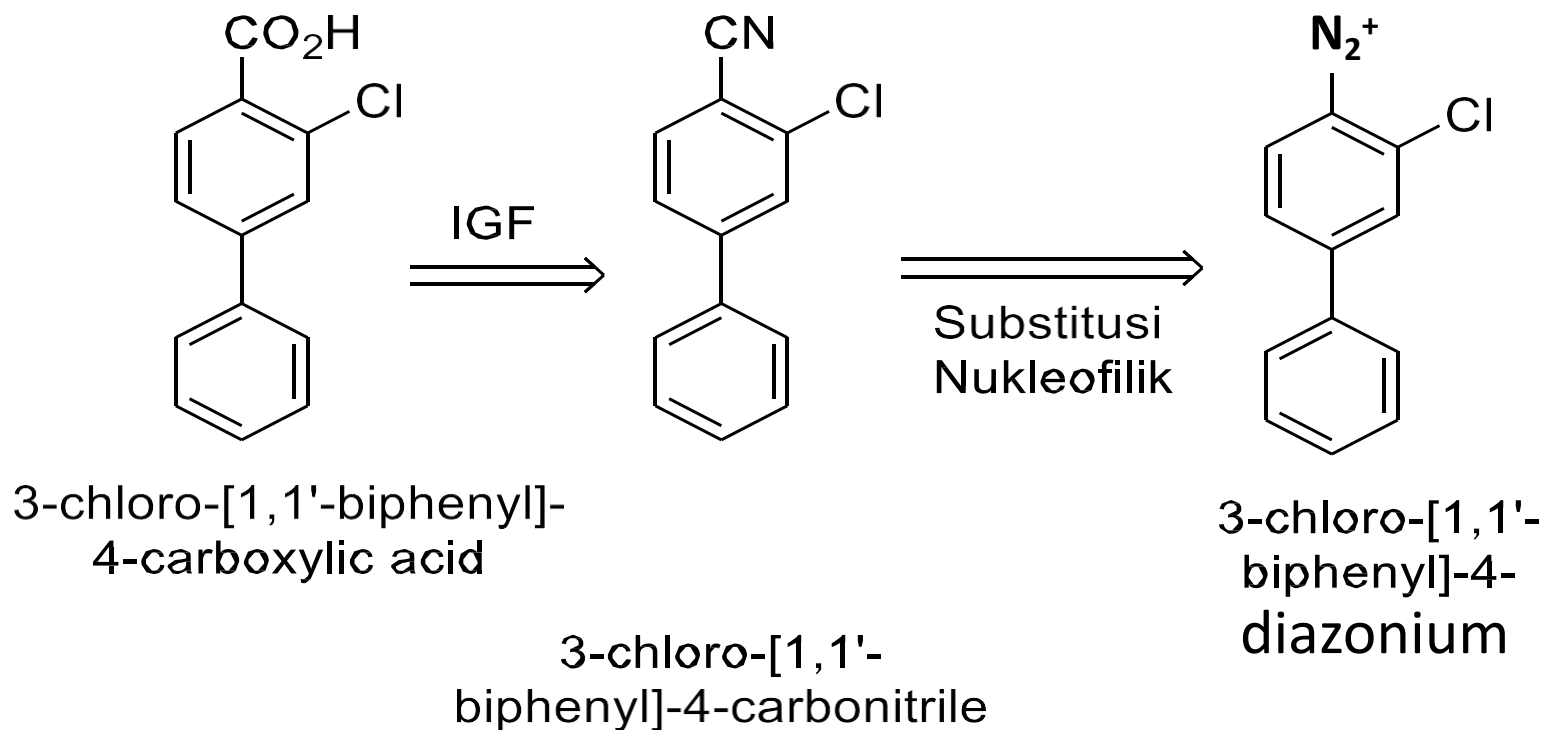
- Sintesis digunakan untuk membuat senyawa 1-chloro-4-(trifluoromethyl) benzene, akan mendapatkan hasil yang memuaskan

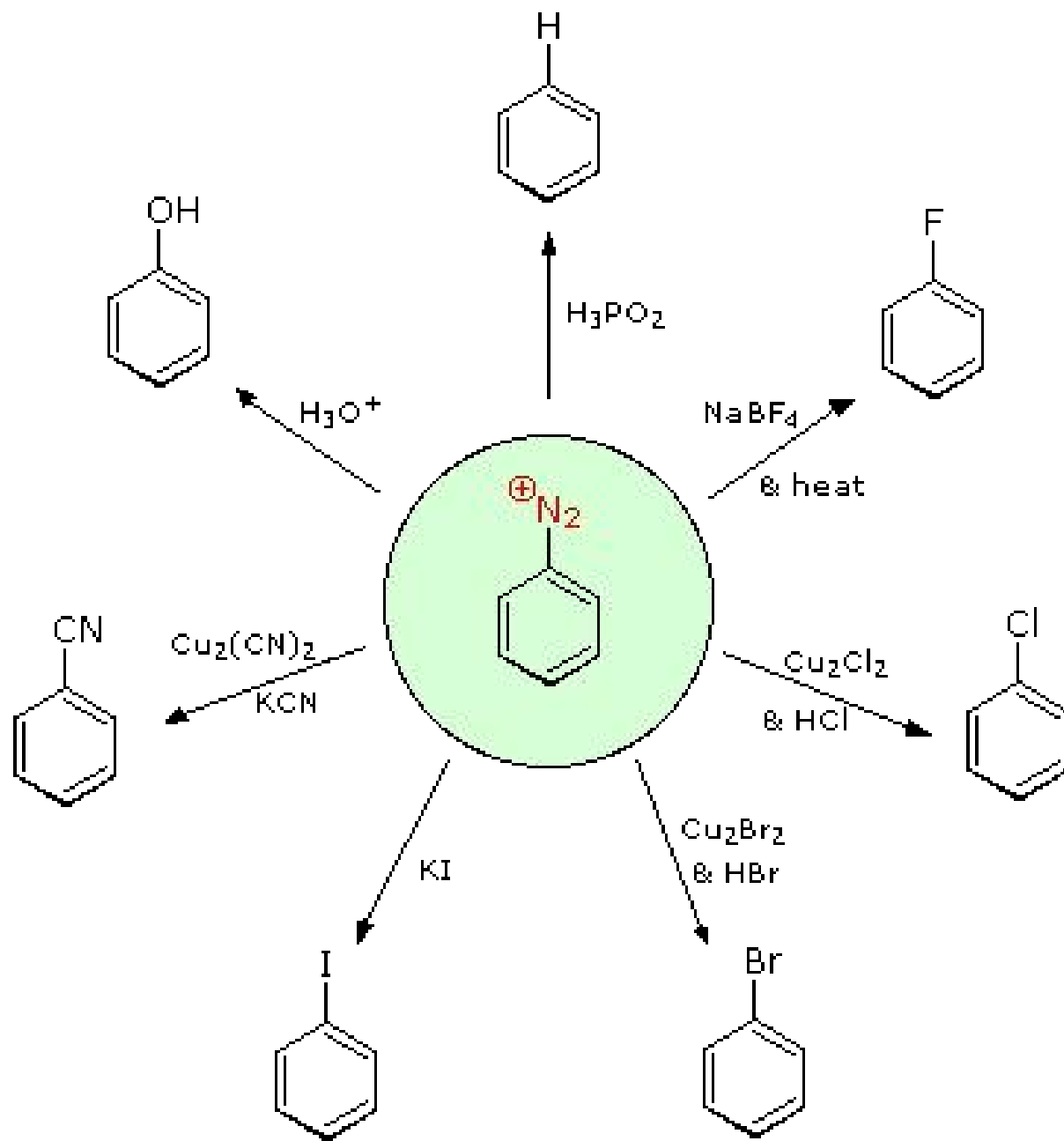


## GARIS PENUNTUN 4

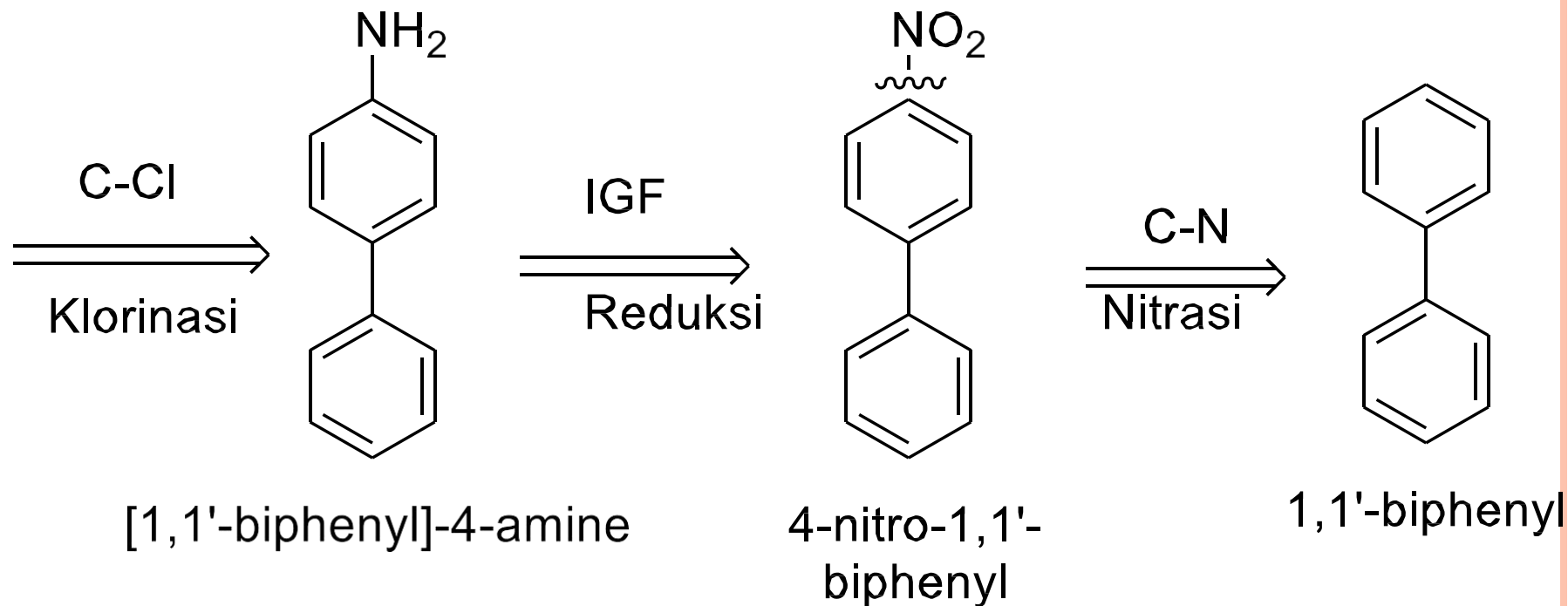
- Dapat dilakukan melalui **substitusi nukleofilik pada garam diazonium** dari suatu amina. Penambahan gugus lain pada amina dianjurkan, karena gugus amino adalah pengarah -o,p yang kuat.

### Analysis



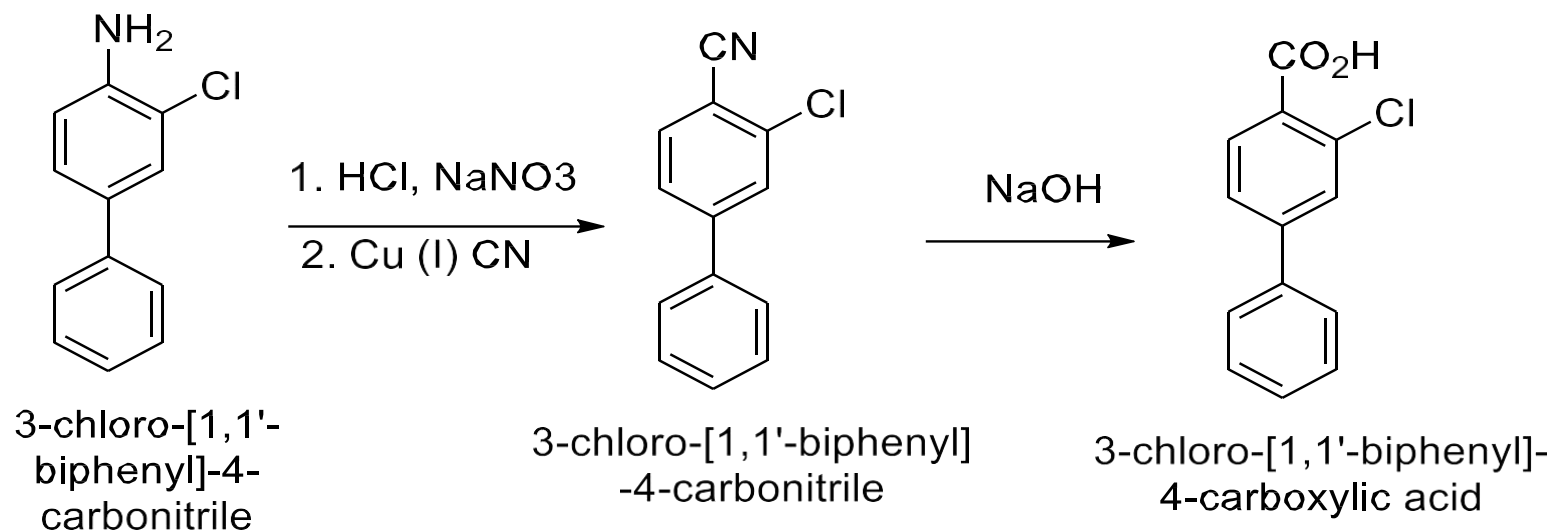
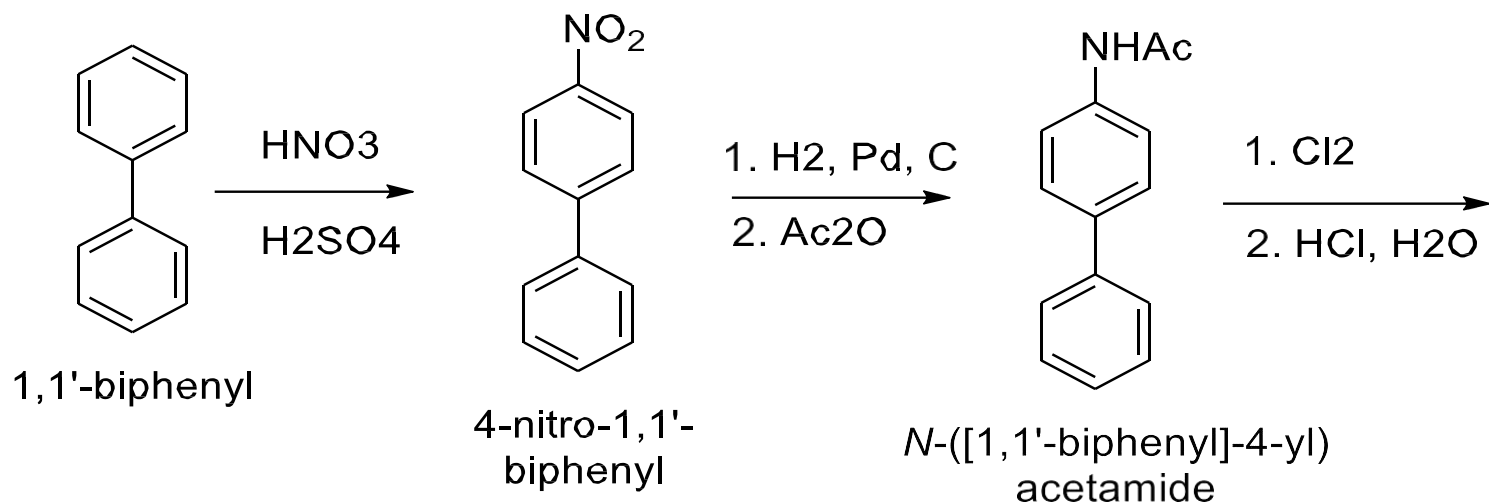






- Dalam sintesis diperlukan penghasil gugus amino untuk mencegah klorinasi yang berlebihan

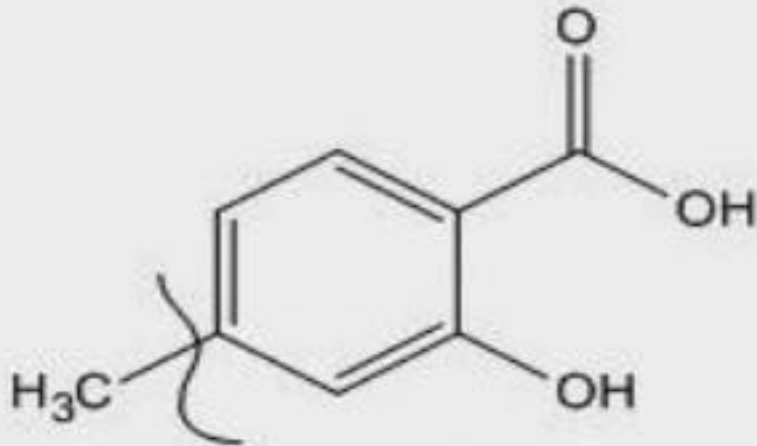
## Sintesis



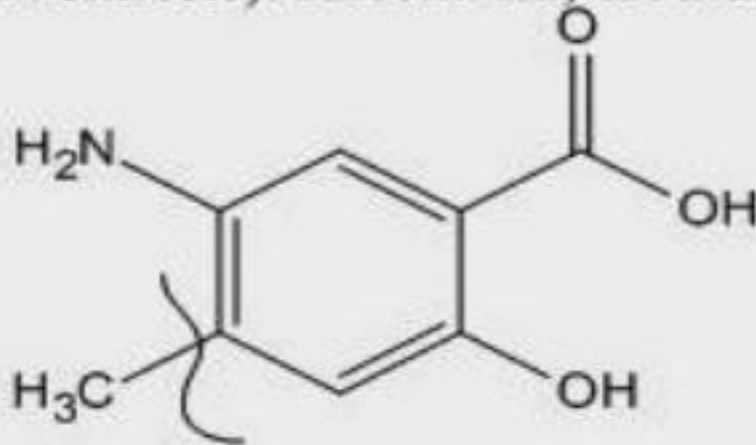
## GARIS PENUNTUN 5

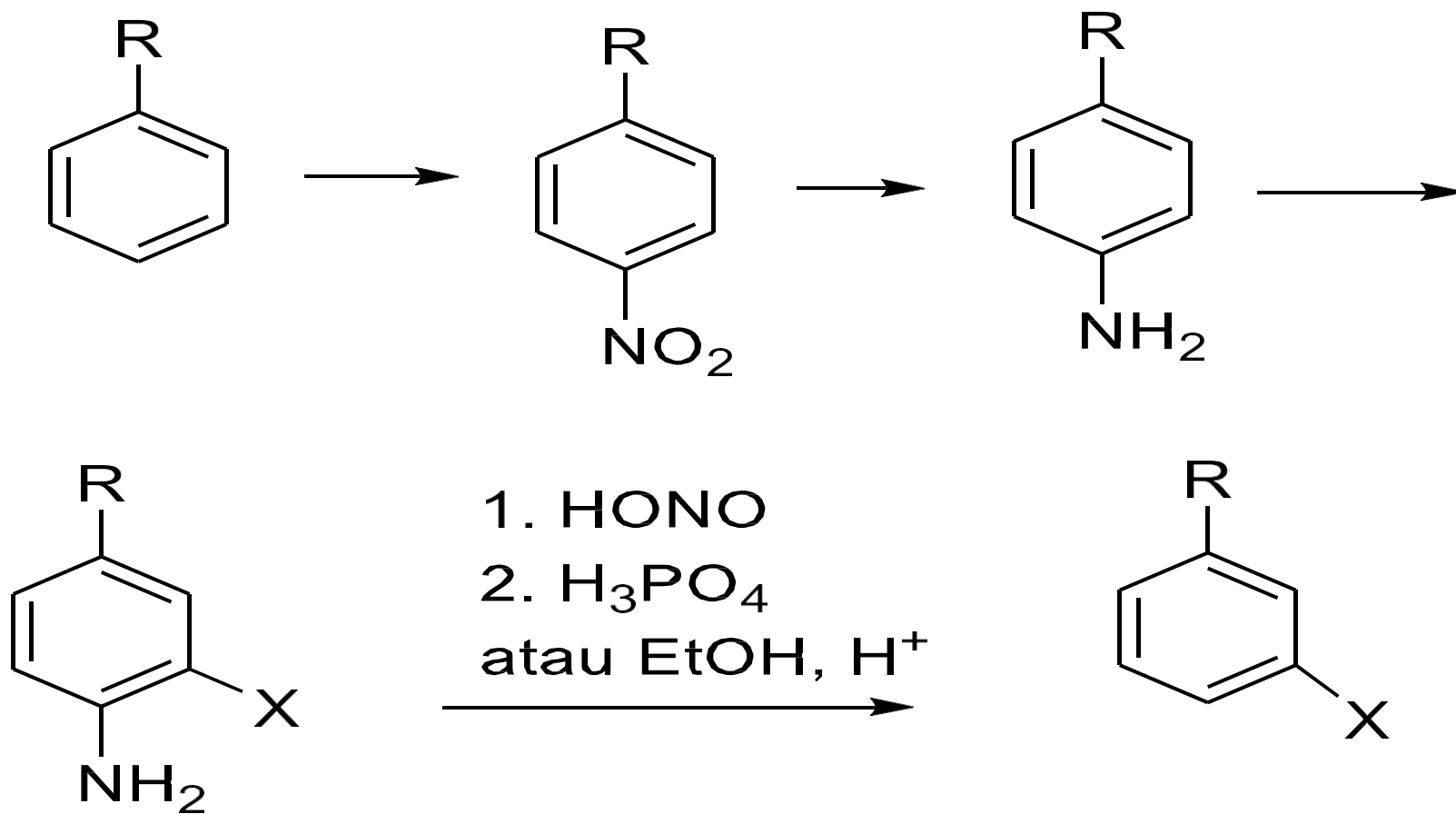
- Pilihan terakhir, dengan menambah 2 gugus pengarah -O, P yang terletak meta satu dengan lainnya
  - Gugus amino sebagai “dummy” ditambahkan digunakan untuk mengatur hubungan yang dibutuhkan
  - Kemudian dihilangkan dengan diazotasi dan reduksi.
- 
- “dummy” ditambahkan saat tidak ditemukan orientasi yang tepat untuk mengatur hubungan yang dibutuhkan dan kemudian diazotasi dan reduksi.
  - Syarat “dummy” adalah ketika dibutuhkan bisa dimasukkan, dan ketika tidak dibutuhkan bisa dikeluarkan atau dihilangkan. Contoh:  $\text{NH}_2$ , mudah dimasukkan melalui  $\text{NO}_2$  yaitu direduksi, dan mudah dihilangkan dengan pemanasan ion diazonium.

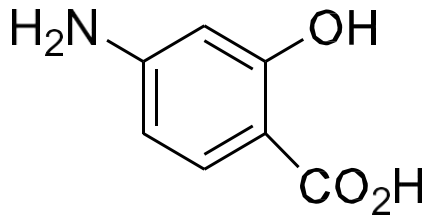
## Contoh penambahan “dummy”



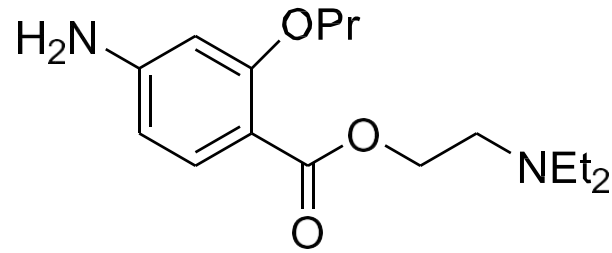
Posisi kacau (pengarah tidak sesuai), sehingga ketika diputus, CH<sub>3</sub> tidak bisa dikembalikan ke posisi yang diinginkan sesuai MT (saat sintesis). Karena itu, dibutuhkan 'dummy'.





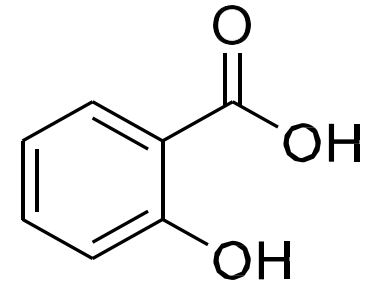


4-amino-2-hydroxybenzoic acid



2-(diethylamino)ethyl 4-amino-2-propoxybenzoate

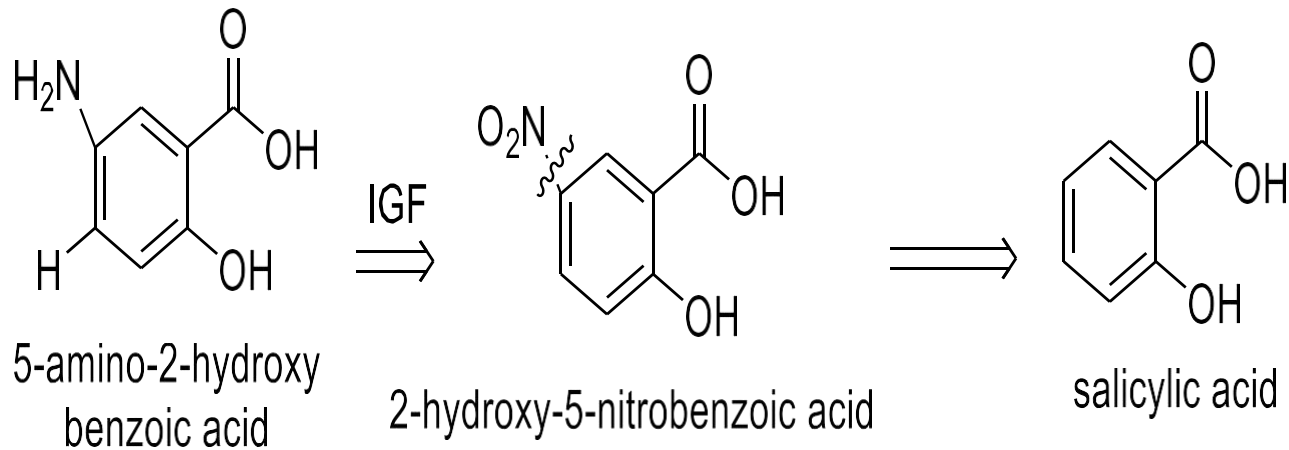
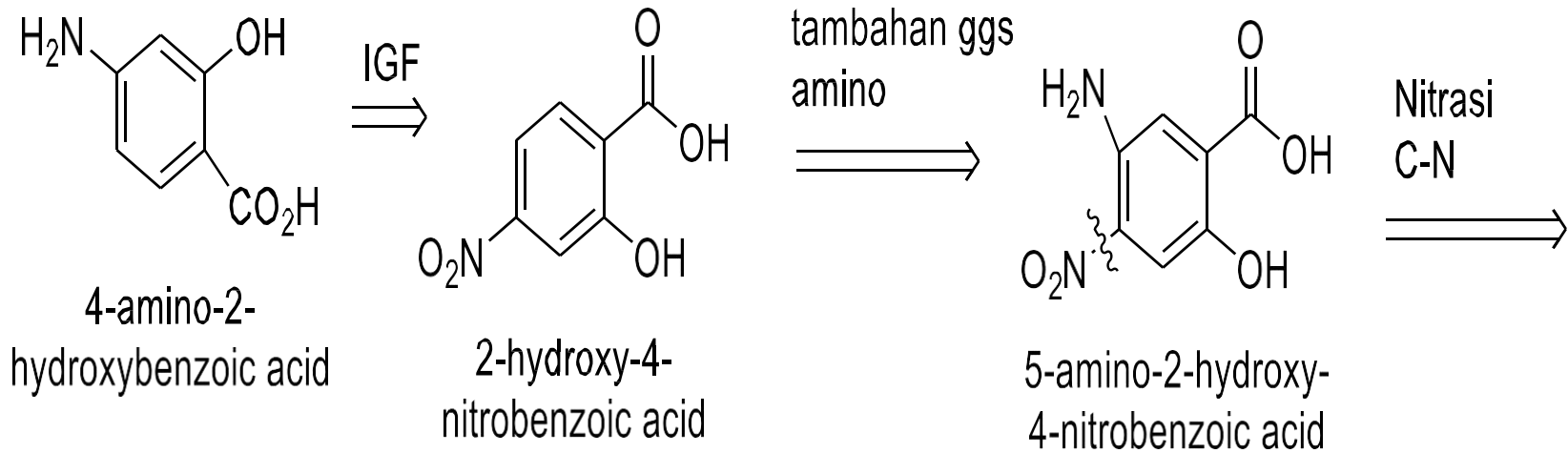
(PROPOKSIKAINA)



salicylic acid

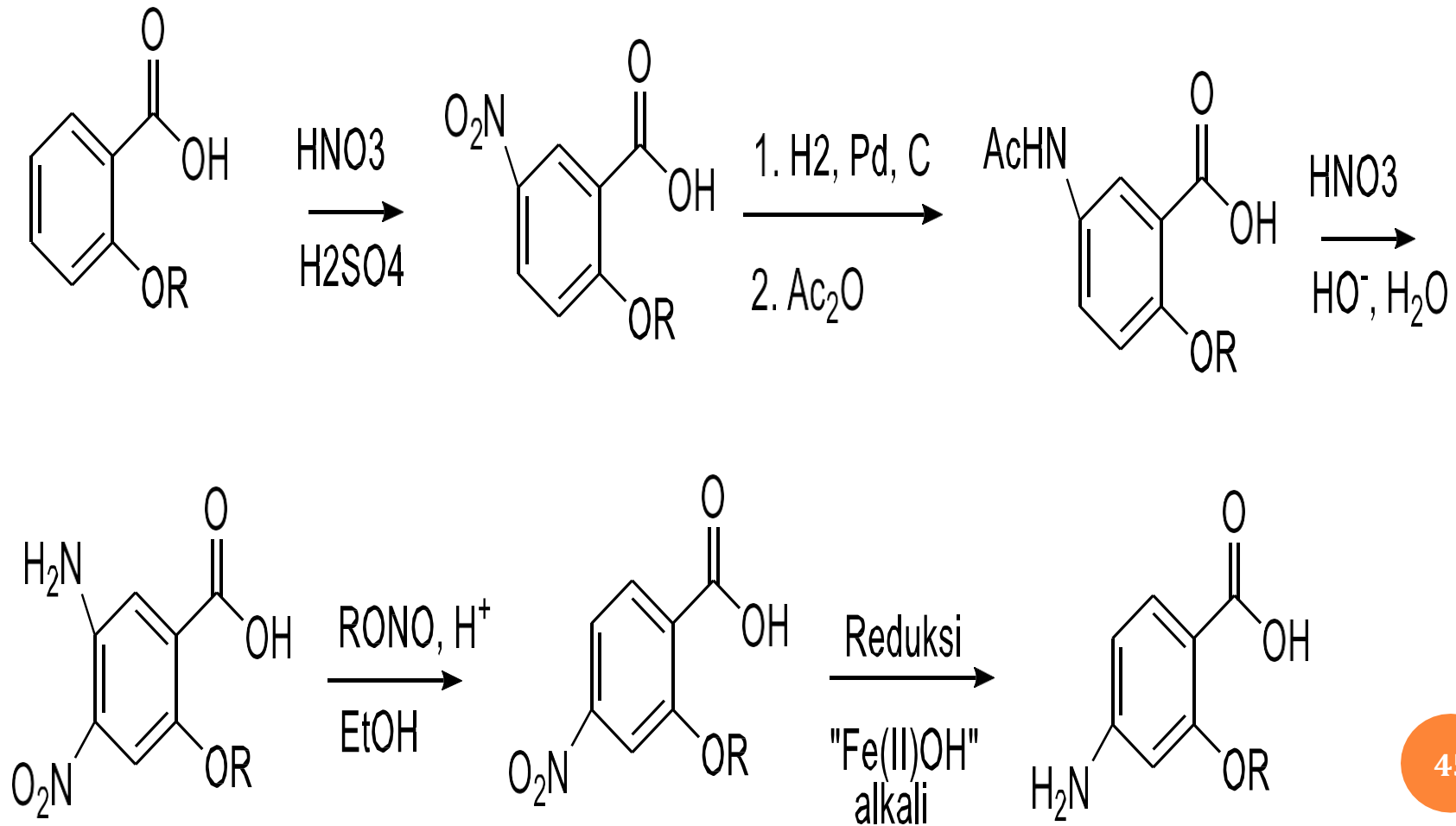
- Asam 4-amino-2-hydroxybenzoic acid digunakan dalam sintesis anestetika lokal seperti propoksikaina
- Gugus amino tidak dapat dimasukkan dengan nitrasi dari asam salisilat karena atom oksigen akan mengarah -o,p dan memberikan isomer yang salah.
- Problem ini dapat dipecahkan dengan sengaja membuat isomer yang salah dan kemudian menitrasinya.

## Analysis



- Dalam praktek ditambahkan gugus alkil pada awal reaksi untuk melindungi gugus hidroksil

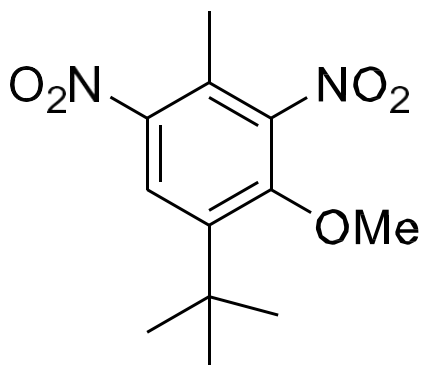
### Sintesis



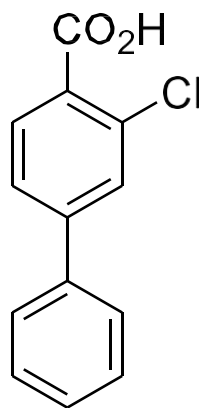


## GARIS PENUNTUN 6

- Cari **substituen yang sukar ditambahkan**, merupakan strategi yang baik untuk **tidak mendiskoneksi substituen ini sekaligus**, namun menggunakan starting material yang mengandung gugus OH dan OR.
- Garis penuntun ini dapat digunakan pada senyawa 1-(tert-butyl)-2-methoxy-4-methyl-3,5-dinitrobenzene (substituen OMe) Dan untuk senyawa 3-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid (substituen Ph)



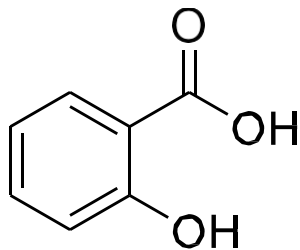
1-(*tert*-butyl)-2-methoxy-4-methyl-3,5-dinitrobenzene



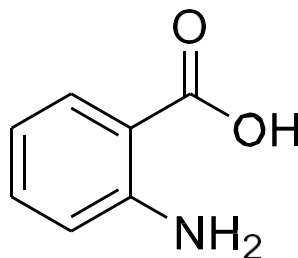
3-chloro-[1,1'-biphenyl]-  
4-carboxylic acid

## GARIS PENUNTUN 7

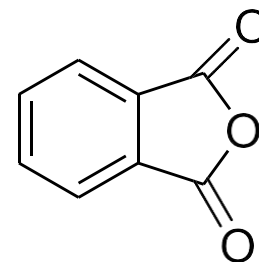
- Ini merupakan perluasan garis penuntun 6.
- Cari **substituen yang ada pada MT** dan **SM yang tersedia**.



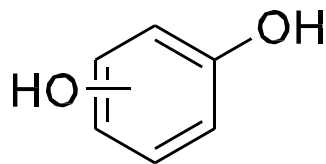
asam salisilat  
dan aldehida



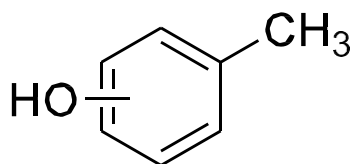
2-aminobenzoic acid  
(asam antranilat)



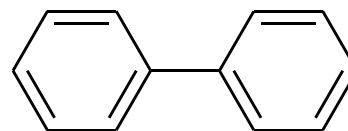
isobenzofuran-1,3-dione  
(anhidrida Ptalat)



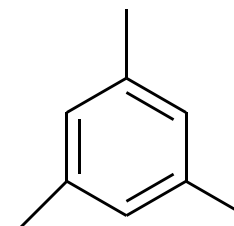
seny. -o, -m,  
dan -p



Kresol. -o, -m,  
dan -p

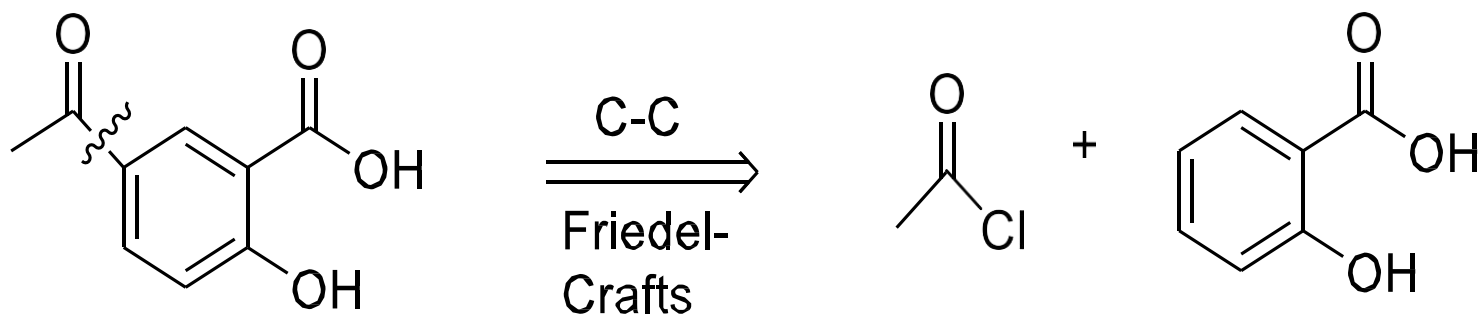


1,1'-biphenyl



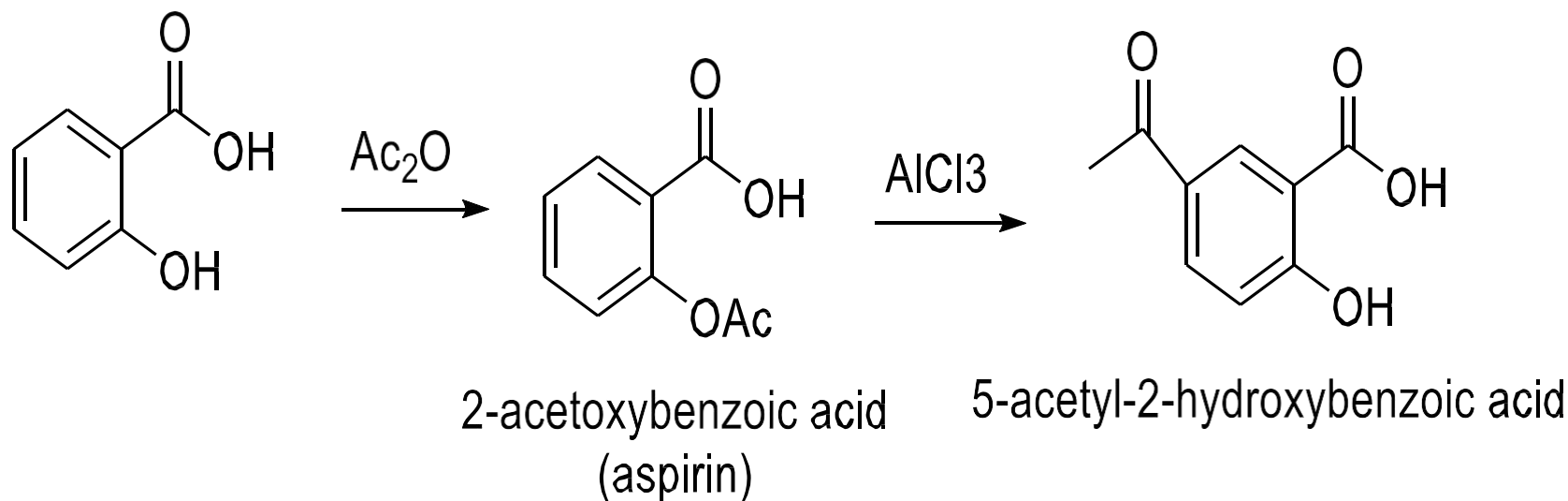
mesitylene

- Kita telah menggunakan garis penuntun ini dalam sintesis senyawa 1-(tert-butyl)-2-methoxy-4-methyl-3,5-dinitrobenzene / **musk ambrette** (dari **m-kresol**), **3-chloro-[1,1'-biphenyl]- 4-carboxylic acid** (dari **difenil**) dan Asam 4-amino-2- hydroxybenzoic acid / **propoksikaina** (dari **asam salisilat**).
- Pada sintesis obat asma **Salbutamol**. 5-acetyl-2- hydroxybenzoic acid dapat dibuat dengan reaksi Friedel-Crafts pada **asam salisilat**



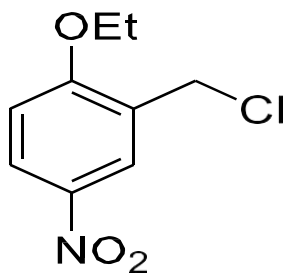
5-acetyl-2-hydroxybenzoic acid

- Asilasi Friedel-Crafts dr fenol paling baik dikerjakan diawali dengan membuat ester fenolat dan menata ulangannya dengan  $\text{AlCl}_3$ . Ester yang diperlukan adalah Aspirin.
- Sehingga sintesis **salbutamol** dibuat dengan SM yang murah yaitu **Aspirin**

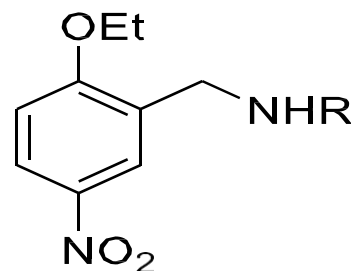


## GARIS PENUNTUN 8

- **Hindari urutan yang dapat menuju reaksi yang tidak dikehendaki pada molekul.**
- Benzaldehid hanya memberikan 50% m-nitro-benzaldehid karena asam nitrat mengoksidasi CHO menjadi CO<sub>2</sub>H
- Senyawa 2-(chloromethyl)-1-ethoxy-4-nitrobenzene dibutuhkan untuk membuat amina "A" sebagai obat malaria.
- Gugus OEt dibiarkan tinggal pada SM (mengikuti garis penuntun 6) sehingga kita mempunyai 2 strategi yang hanya berbeda langkah.

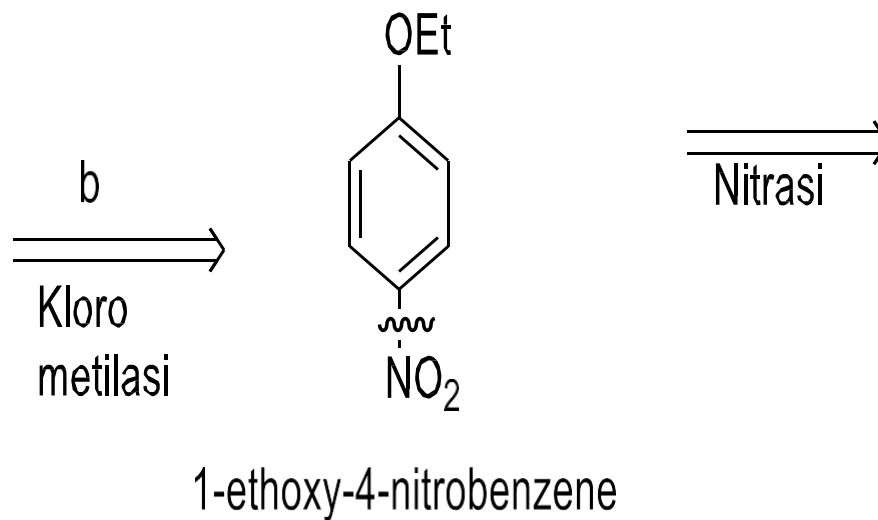
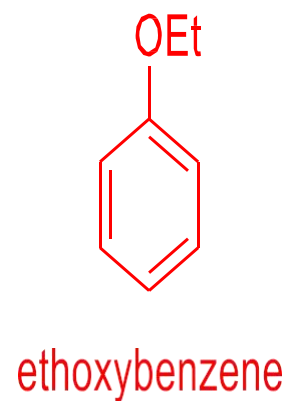
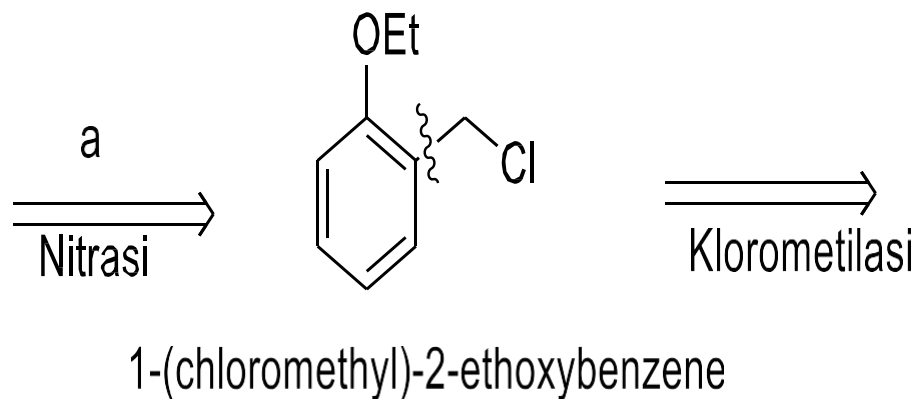
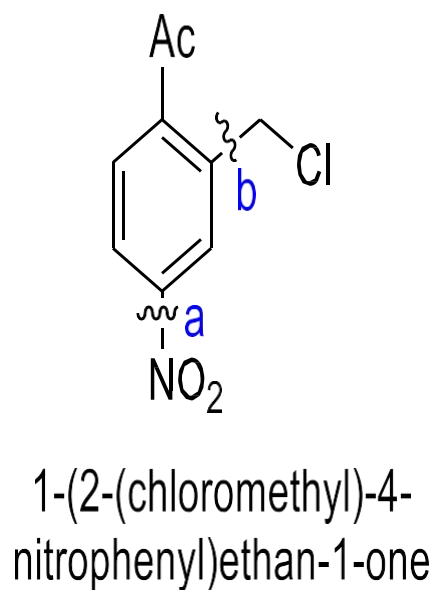


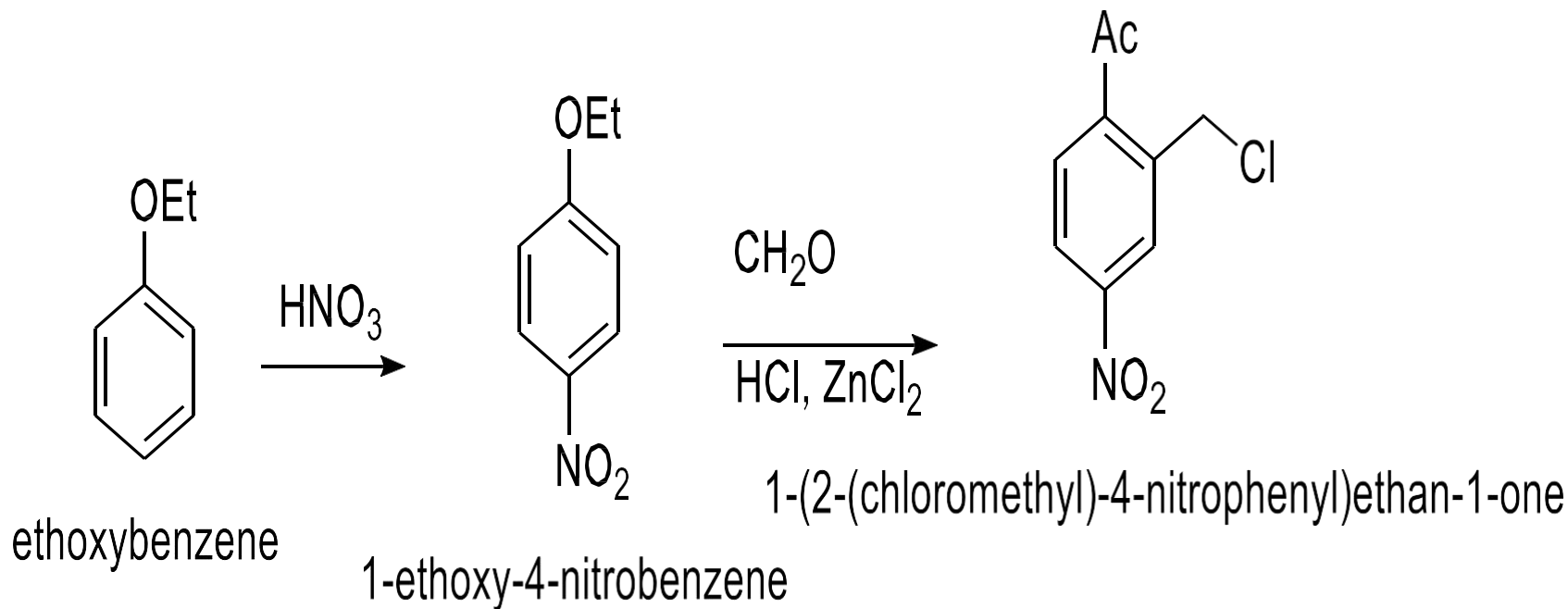
2-(chloromethyl)-1-ethoxy-4-nitrobenzene



(A)

## Analisis

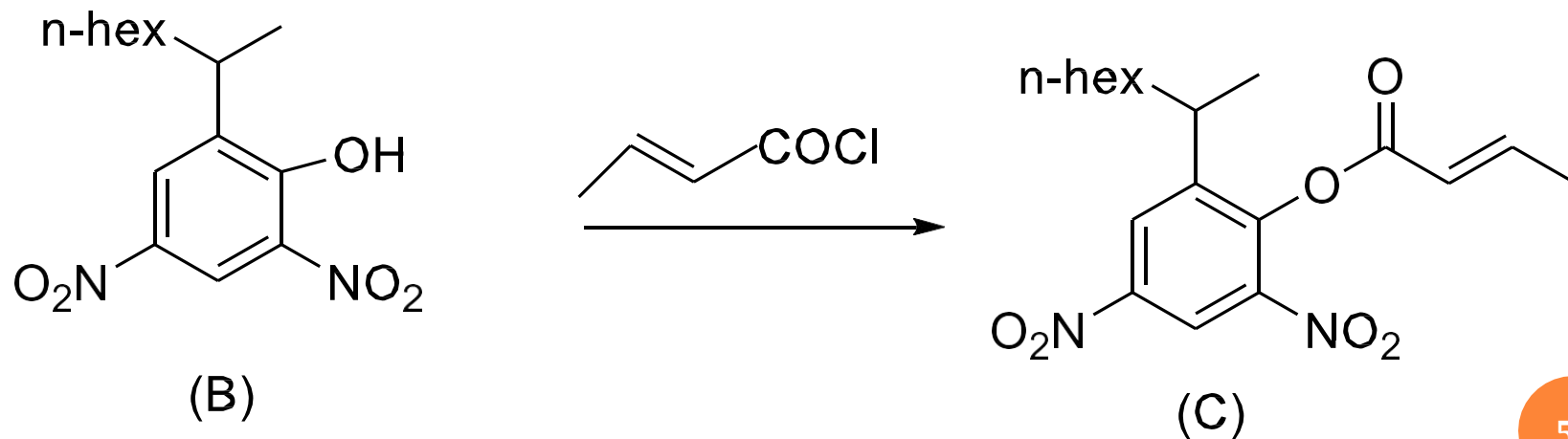




- Kedua pola substitusi ini cocok (OEt merupakan pemberi elektron yang lebih kuat daripada  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , strategi “a” sesuai dengan garis penuntun. Namun  $\text{CH}_2\text{Cl}$  lebih mudah dioksidasi.
- Strategi “b” memberikan hasil yang baik

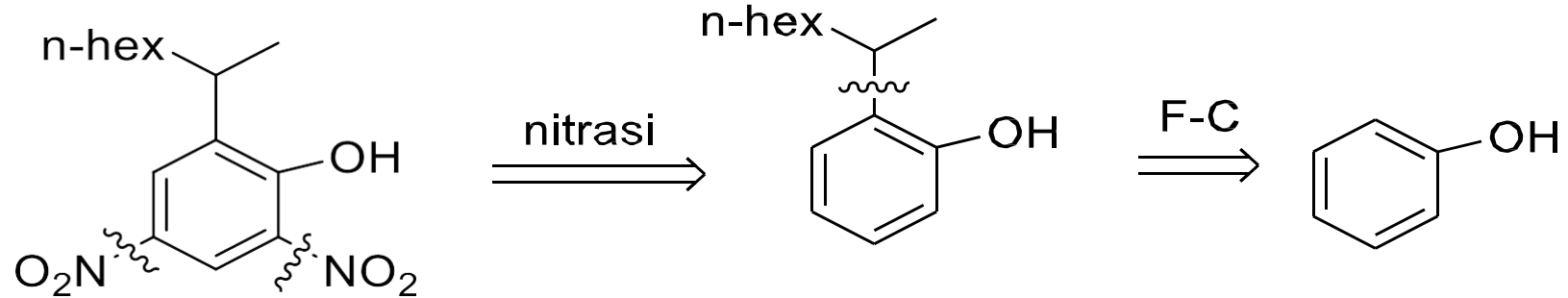
## GARIS PENUNTUN 9

- Bila substitusi -o,-p terlibat, cara mencegah pemisahan isomer adalah apabila posisi yang lainnya terhalang.
- Ester dari fenol "B" digunakan sebagai fungisida kebun, yaitu "C" adalah Dinokap.
- Diskoneksi pertama pada ggs Nitro (garis penuntun 2), namun reaksi Friedel -Crafts memberikan produk para karena elektrofil sedemikian besar.



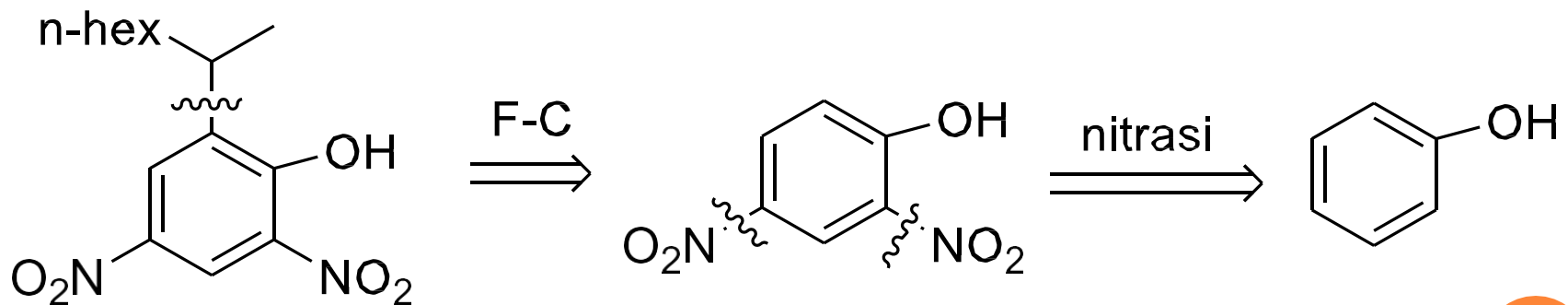


## Analisis 1



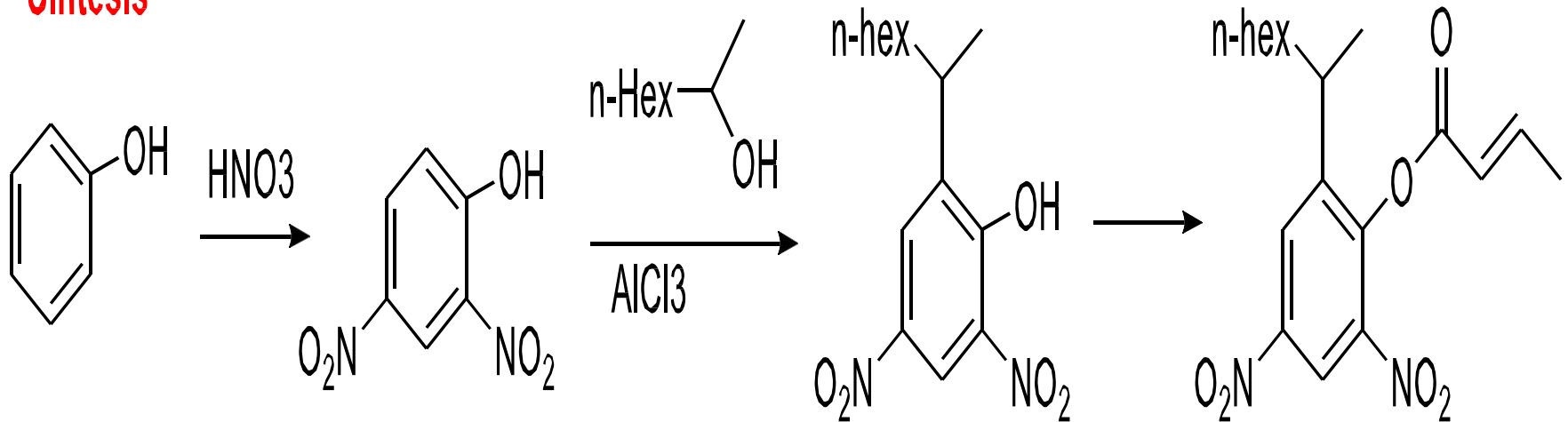
- Penggantian urutan langkah pertama dengan diskoneksi Friedel-Crafts adalah tidak biasa, namun dengan cara ini posisi para akan terhalang.

## Analisis 2

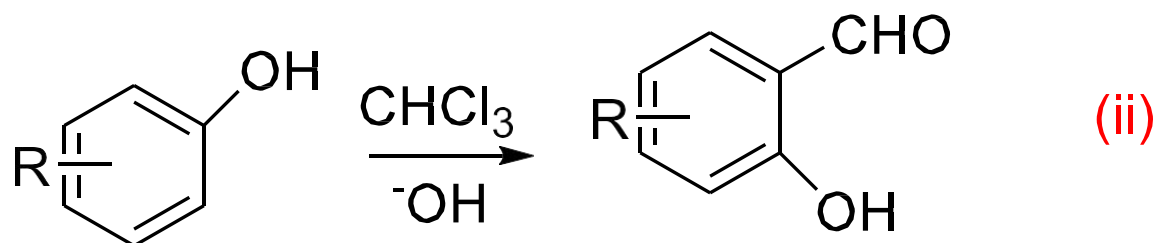
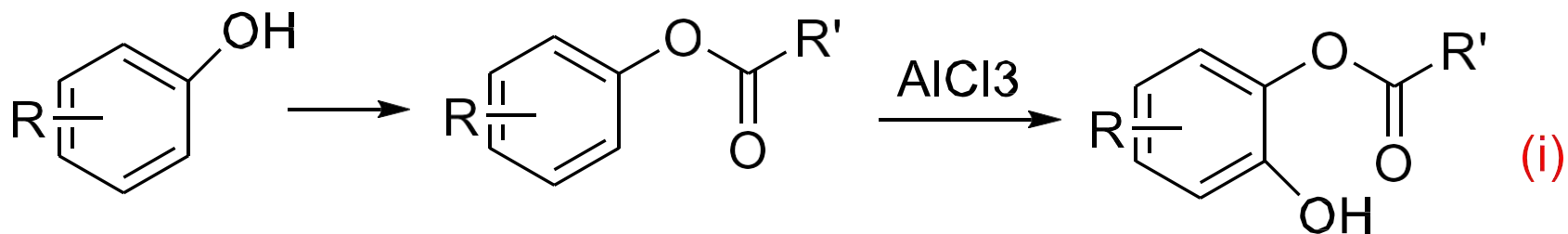


- Dinokap dibuat secara industrial melalui rute kedua

## Sintesis



- Ada 2 reaksi yang dapat memberikan sejumlah besar produksi orto: penataan ulang Fries (i) dan reaksi Reimer-Tiemann (ii).
- Dapat digunakan untuk menegaskan substituen orto dengan substituen lain yang ada namun ggs -OH diperlukan dalam molekul.



- Tidak semua sembilan garis penuntun ini dapat diterapkan.
- Oleh karena itu Trial dan error di laboratorium untuk menseleksi rute yang baik, sering dilakukan untuk mendapatkan strategi yang tepat

# Arah & aktivasi dalam substitusi elektrofil aromatik.

## Ggs paling efektif ada pada puncak daftar.

| Arah   | Gugus               | Aktivasi                           |
|--------|---------------------|------------------------------------|
| -o, -p | $R_2N$ , $NH_2$     | Aktivasi (pemberi donasi elektron) |
|        | $RO$ , $OH$         |                                    |
|        | Alkenil             |                                    |
|        | Aril                |                                    |
|        | Alkil               |                                    |
|        | $CO_2^-$ , $H$      | Secara elektronik netral           |
|        | Halida              |                                    |
|        |                     |                                    |
| m      | $CX_3$              | Deaktivasi (penarik elektron)      |
|        | ( $X=F$ , $Cl$ dst) |                                    |
|        | $CO_2H$             |                                    |
|        | $COR$ , $CHO$       |                                    |
|        | $SO_3H$             |                                    |
|        | $NO_3$              |                                    |

**TERIMA KASIH,  
BELAJARLAH  
DARI LITERATUR  
YANG  
BERKAITAN.**

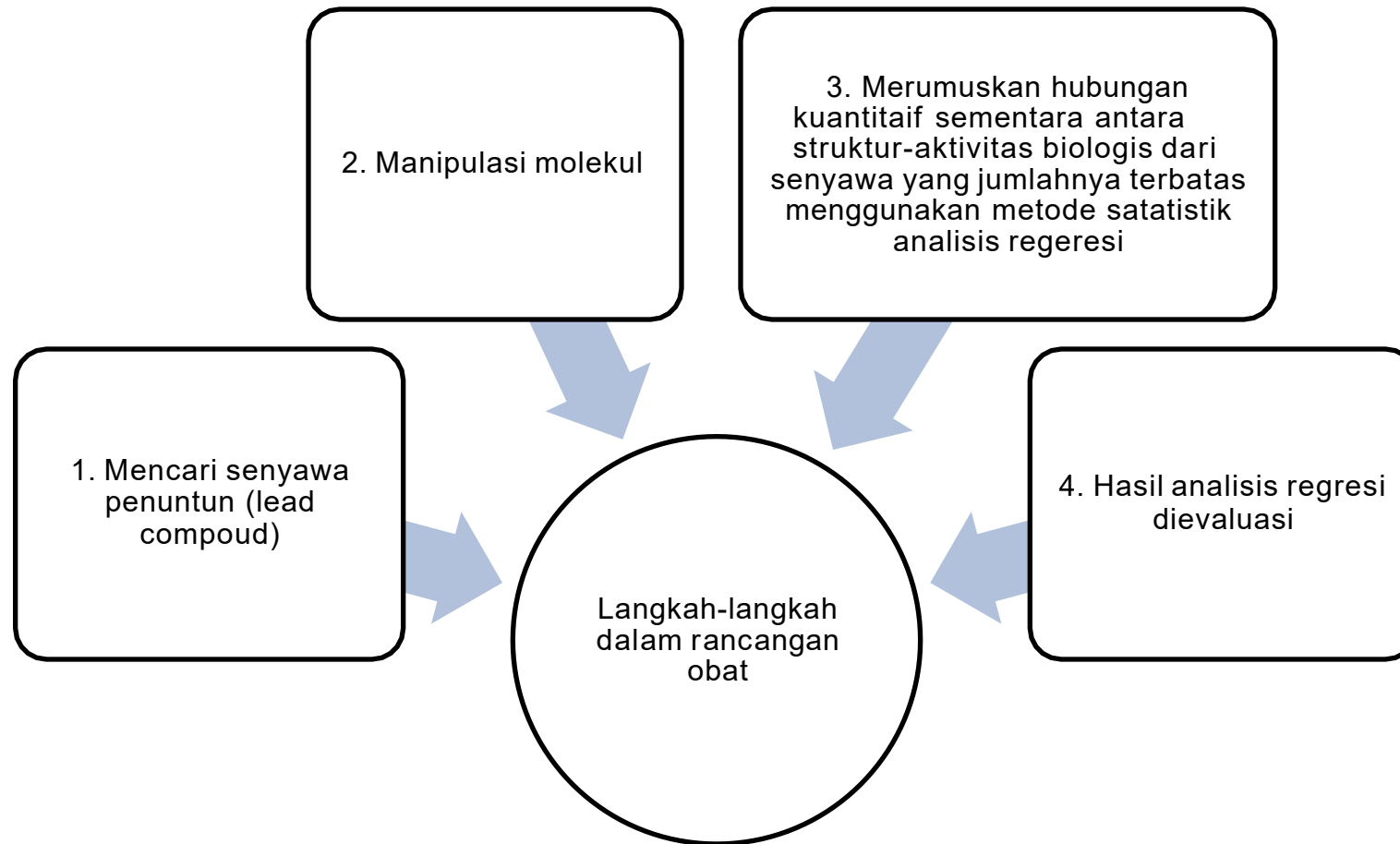
**SINTESIS OBAT**

# **SENYAWA PENUNTUN**

**apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.**

# Pengembangan obat

- Pada awal perkembangan obat: cara coba-coba (trial and error)
- Cara yang lebih rasional: Pendekatan melalui rancangan obat



# Mencari senyawa penuntun (lead compound)

- Senyawa penuntun: senyawa yang digunakan sebagai pangkal tolak modifikasi molekul.
- Senyawa yang dapat menimbulkan aktivitas biologis dan berpengaruh dalam proses biokimia dan patologi pada hewan dan tumbuh-tumbuhan

## Pendekatan mencari senyawa penuntun

1. **Penapisan acak senyawa produk alam:** penapisan secara massal dari bahan alam, diisolasi, dimurnikan senyawa yang terkandung, ditentukan struktur kimianya, diuji secara biologis dengan metode yang sesuai.  
contoh: penemuan antikoagulan dikumarol

2. **Senyawa kimia aktif dari kejadian secara tidak sengaja atau kebetulan**  
contoh: penemuan efek antipiretik dari asetanilid oleh Cahn dan Hepp (1886) akibat memberikan resep yang salah



Pendekatan mencari senyawa penuntun

### 3. Uji Metabolit Obat (*pro-drug*) yang Mungkin Memberikan Aktivitas dijadikan senyawa penuntun.

Contoh: Protosil rubrum (prodrug) direduksi → Sulfanilamid (antibakteri) → dijadikan sebagai senyawa penuntun dan dikembangkan → Sulfadiazin, Sulfaguanidin, Sulfametoksazol.

---

### 4. Studi Biomolekul dan Endokrinologi.

Proses biokimia, termasuk biologi molekul dan endokrinologi pada manusia dan mamalia dapat digunakan untuk mencari senyawa bioaktif yang dapat dijadikan senyawa penuntun. Contoh: hormon, vitamin, dan senyawa neurotransmitter.

# Pro drug, Metabolit aktif dan Aktivitas Biologisnya

| <b>Pro drug</b>   | <b>Proses metabolisme</b> | <b>Metabolit aktif</b> | <b>Aktivitas biologis</b> |
|-------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| Azatiopren        | Konjugasi glutation       | 6-merkaptopurin        | Antikanker                |
| Klorpromazin      | Hidroksilasi aromatik     | 7-hidroksiklorpromazin | Antipsikotik              |
| Kortison          | Reduksi keton             | Hidrokortison          | Antiradang                |
| Prednison         | Reduksi keton             | Prednisolon            | Antiradang                |
| Digitoksin        | Hidroksilasi alisiklik    | Digoksin               | Kardiotonik               |
| Propanolol        | Hidroksilasi aromatik     | 4-hidroksipropanolol   | Antihipertensi            |
| Metilfenobarbital | N-demetilasi              | Fenobarbital           | Sedatif                   |

## Pendekatan mencari senyawa penuntun

### 5. Studi Perbandingan Biokimia

Studi ini sangat penting karena dapat membantu untuk melihat adanya perbedaan proses biokimia antar species. Aksi yang selektif pada species tertentu mungkin didapat dengan mengembangkan penghambat **metabolik**. Contoh: Turunan penisilin mempunyai cincin  $\beta$ -laktam reaktif yang dapat mengikat transpeptidase, enzim yang mengkatalisis sintesis peptidoglikan, mukopolipeptida yang diperlukan untuk pemb. dinding sel bakteri dan hal tersebut tidak terjadi pada hewan dan manusia.

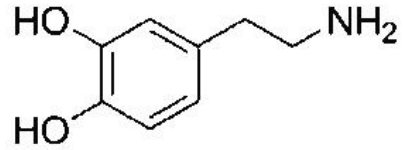
### 6. Analisis Mekanisme Aksi Senyawa Multipoten

Senyawa multipoten adalah senyawa yang mempunyai kemampuan untuk menyebabkan dua atau lebih tipe aktivitas yang berbeda, melalui mekanisme yang berbeda berbeda pula reseptornya.

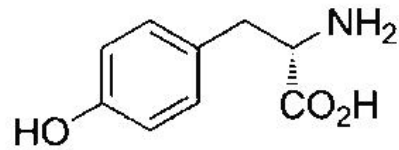
Contoh : Aktivitas alfa dan beta adrenergik turunan katekolamin, substitusi gugus yang terikat pada atom N rantai samping mempunyai hubungan yang bermakna dengan aktivitas alfa dan beta adrenergik.

Pemasukan gugus isopropil pada atom N rantai samping menyebabkan senyawa mempunyai aktivitas alfa adrenergik yang rendah dan aktivitas beta adrenergik yang tinggi.

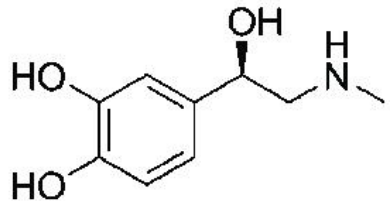
# Chemical structures of catecholamine neurotransmitters and catechin



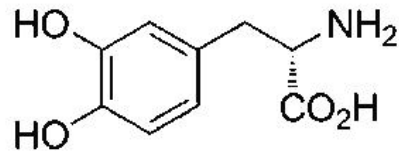
dopamine



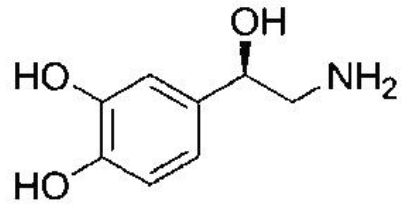
tyrosine



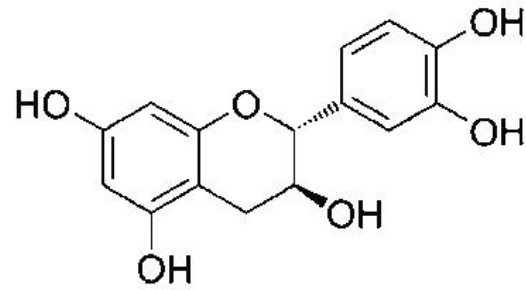
norepinephrine



L-DOPA

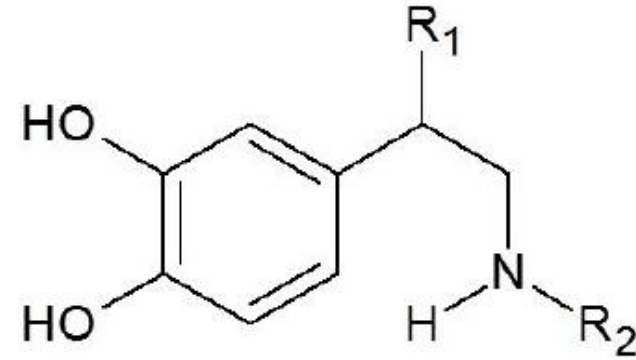


epinephrine

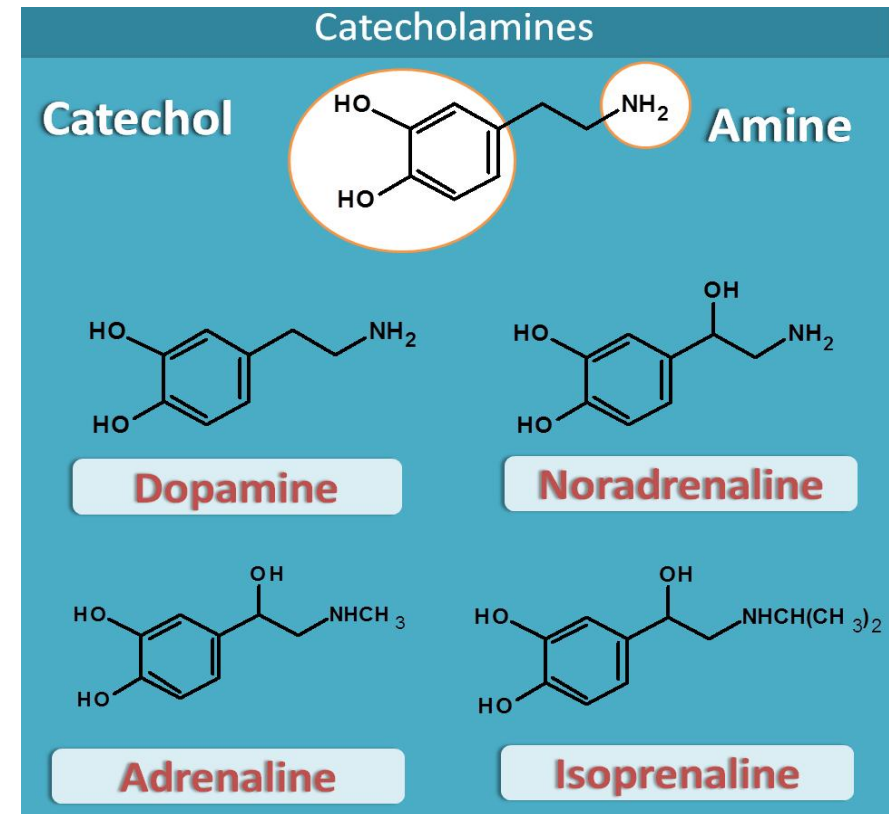


catechin

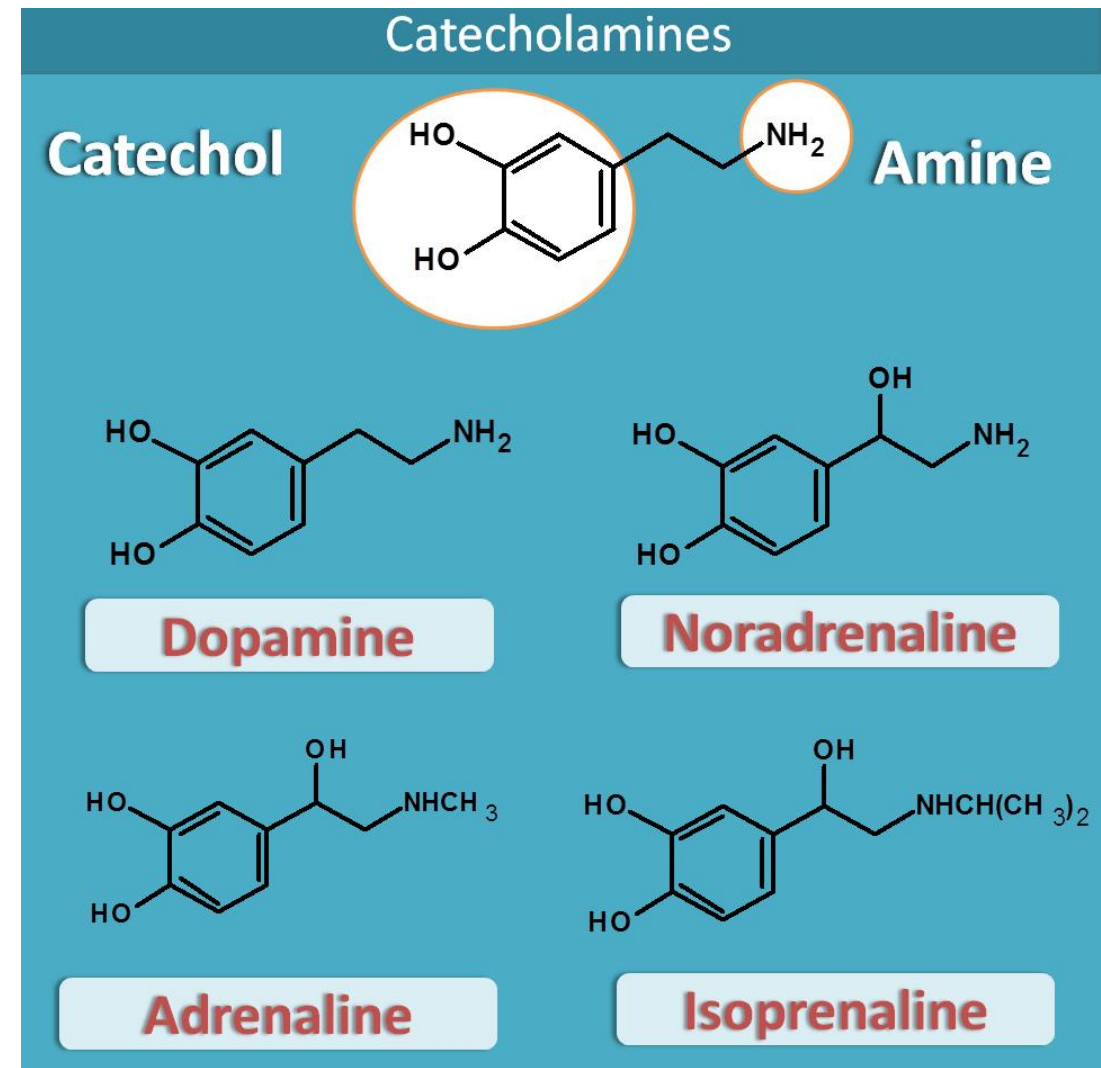
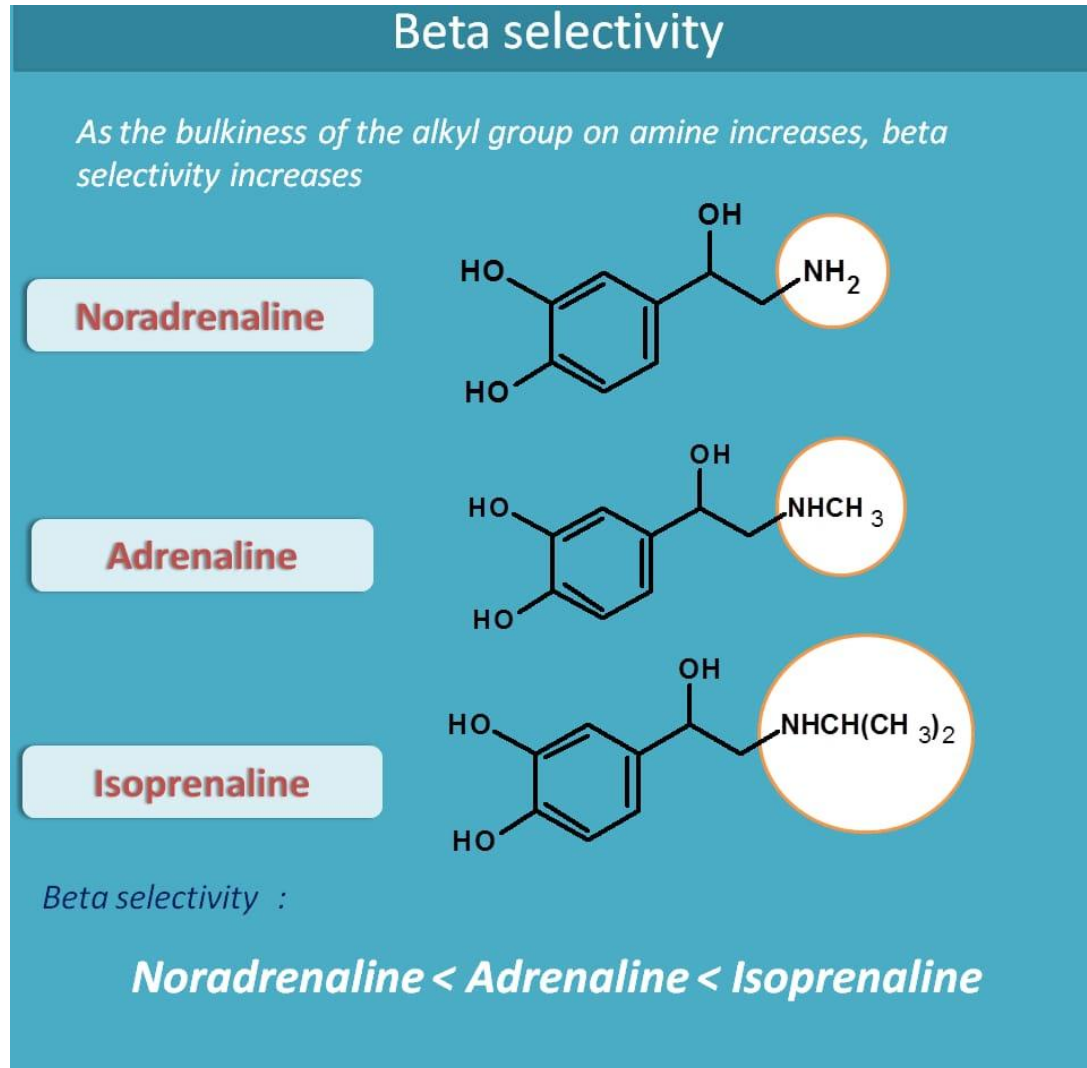
catecholamine



- $R_1 - H; R_2 - H$  Dopamine  
 $R_1 - OH; R_2 - H$  Noradrenaline  
 $R_1 - OH; R_2 - CH_3$  Adrenaline



Katekolamin: pemasukan gugus isopropil pada atom N rantai samping menyebabkan senyawa mempunyai aktivitas alfa adrenergik yang rendah dan aktivitas beta adrenergik yang tinggi.



agonis beta adrenoceptor: kardiovaskuler, bradikardi, lower blood pressure.

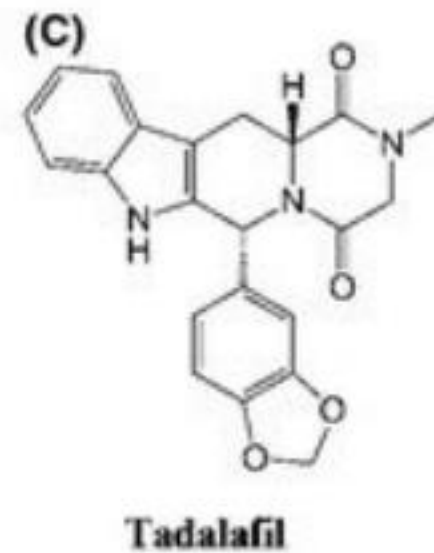
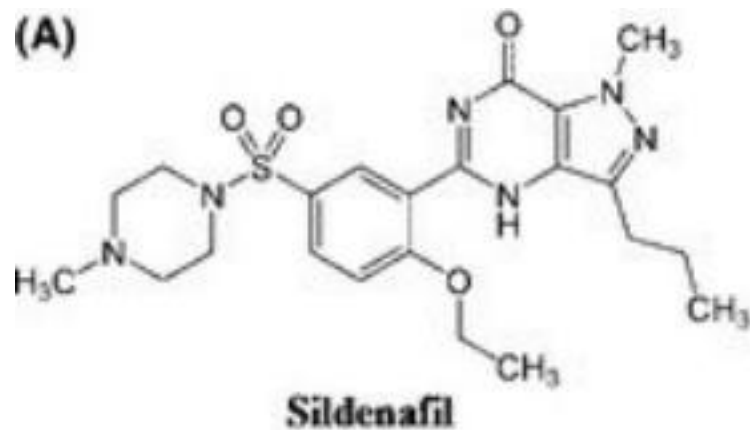
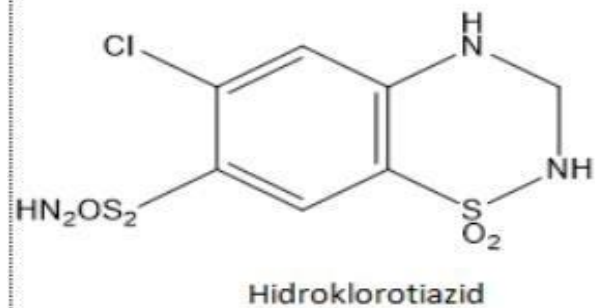
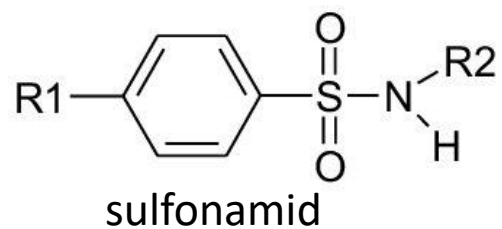
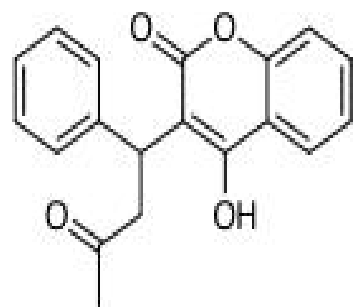
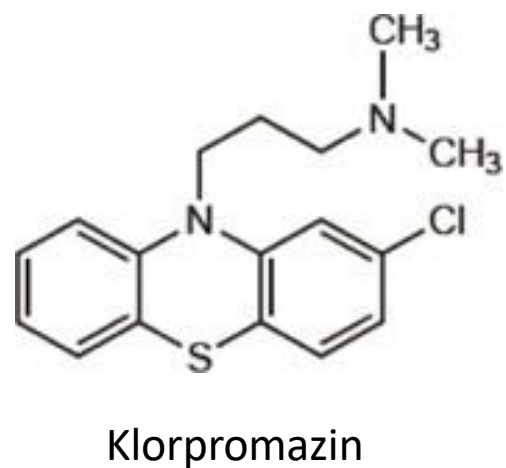
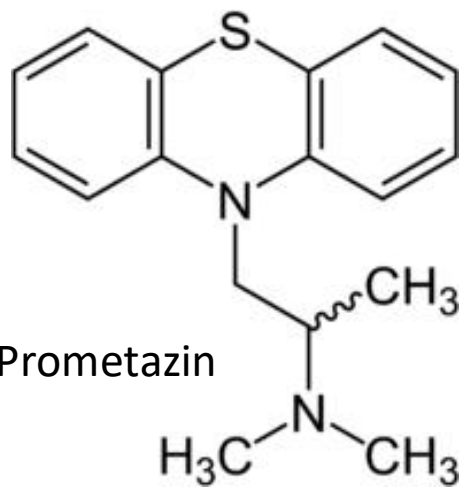
## 7. Efek samping obat

Efek samping mempunyai mekanisme aksi yang terpisah, dan pada banyak obat efek samping dipandang sebagai efek yang tidak diinginkan karena mempengaruhi kesehatan individu. Meskipun demikian **efek samping** dapat dikembangkan menjadi obat (**senyawa penuntun**) dengan efek yang diinginkan dan dapat berguna secara terapeutik.

Contoh :

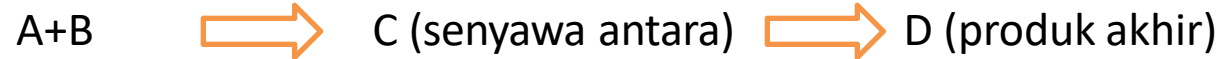
- a) Antihistamin yang menimbulkan **efek samping sedatif kuat**, seperti prometzin dapat dikembangkan lebih lanjut melalui rancangan obat menjadi senyawa **tranquilezer** yang poten, seperti klorpromazin.
- b) Beberapa turunan antibakteri sulfonamida, mempunyai **efek samping sebagai diuretik** lemah, dikembangkan menjadi senyawa **diuretik yang poten** seperti klortiazid dan hidroklortiazid.
- c) Antikoagulan warfarin, mempunyai **efek samping penghambat enzim** yang lemah, tetapi dikembangkan lebih lanjut memiliki aktivitas **antivirus** seperti tipranavir, obat yang poten sudah digunakan di klinik
- d) Sildenafil (viagra) penghambat enzim fosfodiesterase 5, dirancang sebagai **vasodilator** untuk pengobatan angina dan hipertensi, namun hingga sekarang digunakan untuk pengobatan disfungsi ereksi dan impotensi.





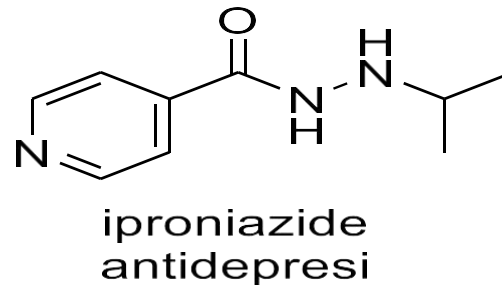
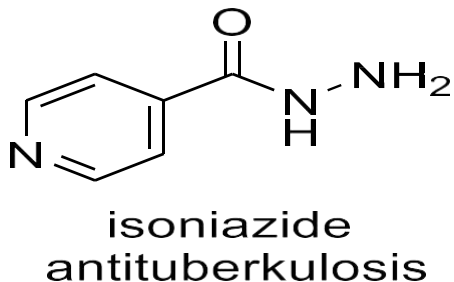
## 8. Uji hasil antara proses sintesis obat

Senyawa antara (intermediate) adalah senyawa lain di samping produk yang terjadi pada reaksi



Ciri –ciri senyawa antara adalah mengandung gugus tertentu yang sama dengan produk akhir dan mempunyai aktivitas biologis yang mirip. Senyawa antara di atas dapat dikembangkan sebagai senyawa penuntun.

Contoh : pada sintesis sulfametizol ditemukan **senyawa antara** turunan tiosemikarbon, yaitu **Isoniazid** (INH) pada uji biologis ternyata berkhasiat sebagai **antituberkulosis**. Pengembangan lebih lanjut dari INH didapatkan **iproniazid** yang pada uji lebih lanjut didapatkan mempunyai efek **antidepresi** karena dapat menghambat kerja enzim monoamin oksidase.





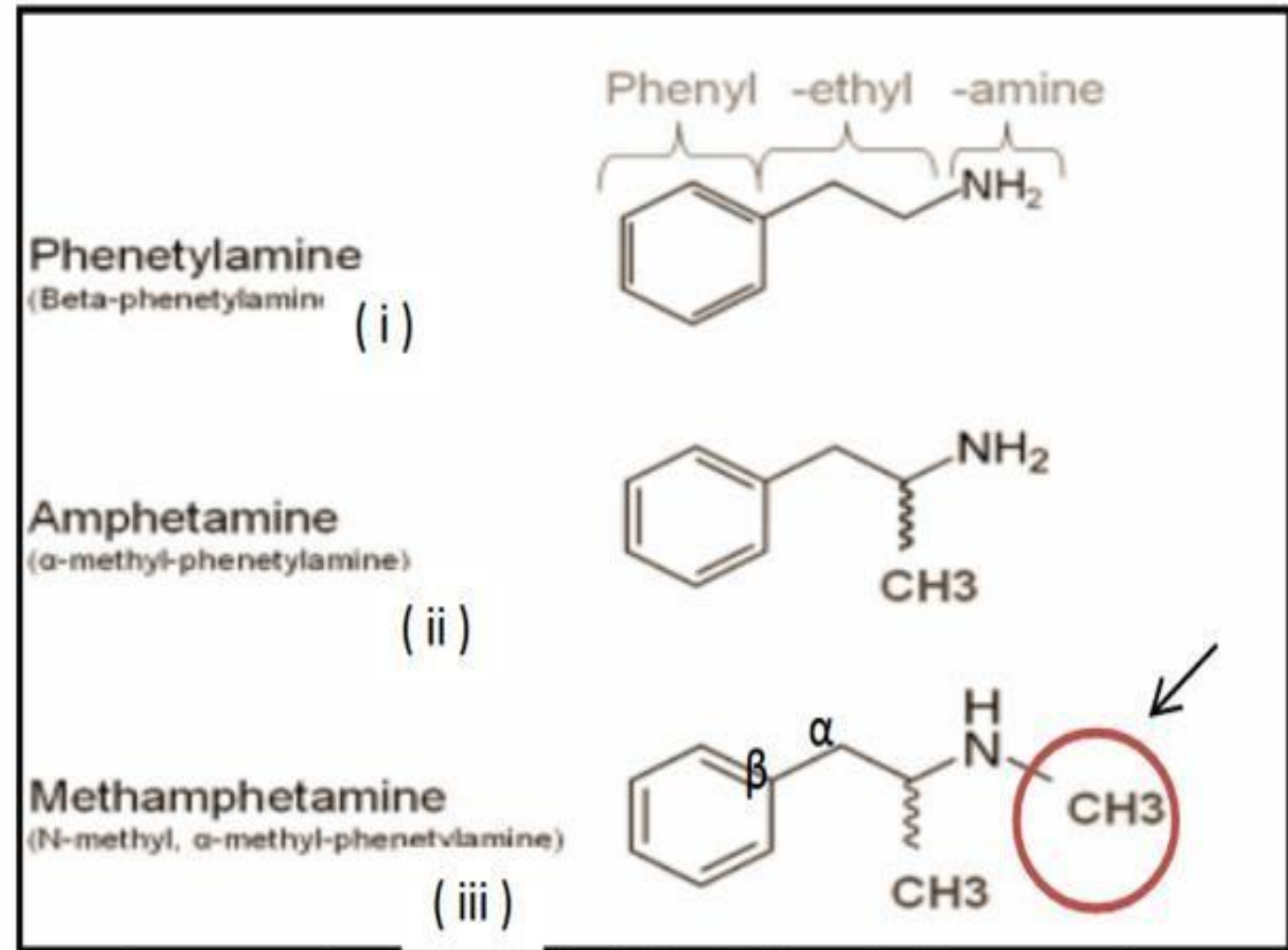
## 9. MERANCANG STRUKTUR BARU & PENAPISAN AKTIVITAS BIOLOGIS

- Melakukan sintesis senyawa secara kimia murni, kemudian dilakukan penapisan aktivitas biologisnya secara acak dengan harapan beberapa diantaranya mungkin menunjukkan aktivitas yang berguna.
- Senyawa yang menunjukkan aktivitas tertentu dikembangkan menjadi senyawa penuntun dan selanjutnya dirancang tipe molekul baru dalam usaha mendapatkan obat dengan aktivitas yang diinginkan.
- Cara ini bersifat coba-coba (*trial and error*) dan memerlukan biaya yang sangat besar.

# PENGEMBANGAN SENYAWA PENUNTUN

1. Pengembangan substitusi untuk mendapatkan senyawa yang lebih poten, spesifik, aman dan efek samping minimal, perubahan spektrum aktivitas dan tujuan modulasi farmakokinetik.

Contoh : Penggunaan amfetamin menjadi metamfetamin yang berkhasiat perangsang sistem saraf pusat lebih poten.



Gambar 3. Struktur kimia dari feniletilamin dan stereoisomers dari amfetamin dan metamfetamin.<sup>23</sup>

## 2. PENGUBAHAN STRUKTUR AKTIVITAS

a. Mengubah senyawa agonis menjadi antagonis aktif

Tujuannya adalah mengembangkan senyawa antagonis terhadap biokatalis utama atau metabolit endogen. Contoh: anti histamin bekerja dengan memblok aksi histamin endogen.

b. Memisahkan komponen utama dari spektrum aktivitas ke dalam molekul yang berbeda sehingga didapatkan senyawa dengan spektrum yang baru

c. Kombinasi aktivitas dari obat yang berbeda

d. Memperkecil efek samping obat

e. Modifikasi obat bertujuan untuk menghasilkan senyawa dengan spektrum aktivitas baru yang lebih spesifik dan mempunyai indeks terapi besar atau efek samping minimal.

Contoh : Antihistamin yang menimbulkan efek samping sedatif kuat, seperti prometazin, dapat dikembangkan lebih lanjut melalui rancangan obat, menjadi senyawa tranquilizer yang paten, seperti klorpromazin

f. Selektif terhadap spesies atau golongan tertentu

g. Selektivitas terhadap spesies atau organ tertentu dapat dikembangkan dengan mencari perbedaan proses biokimia dari spesies yang terlibat. Biasanya ada perbedaan kecil dari heteroisoenzim pada spesies atau organ yang berbeda.

### 3. MODULASI FARMAKOKINETIK

Yaitu mengatur ketersediaan biologis dan fisiologis senyawa bioaktif dengan melakukan modifikasi molekul.

a) Modulasi hubungan dosis-efek

mengatur hub. dosis obat dengan kadar dalam jaringan target sehingga terjadi perubahan potensi obat

b) Modulasi hubungan waktu-kadar

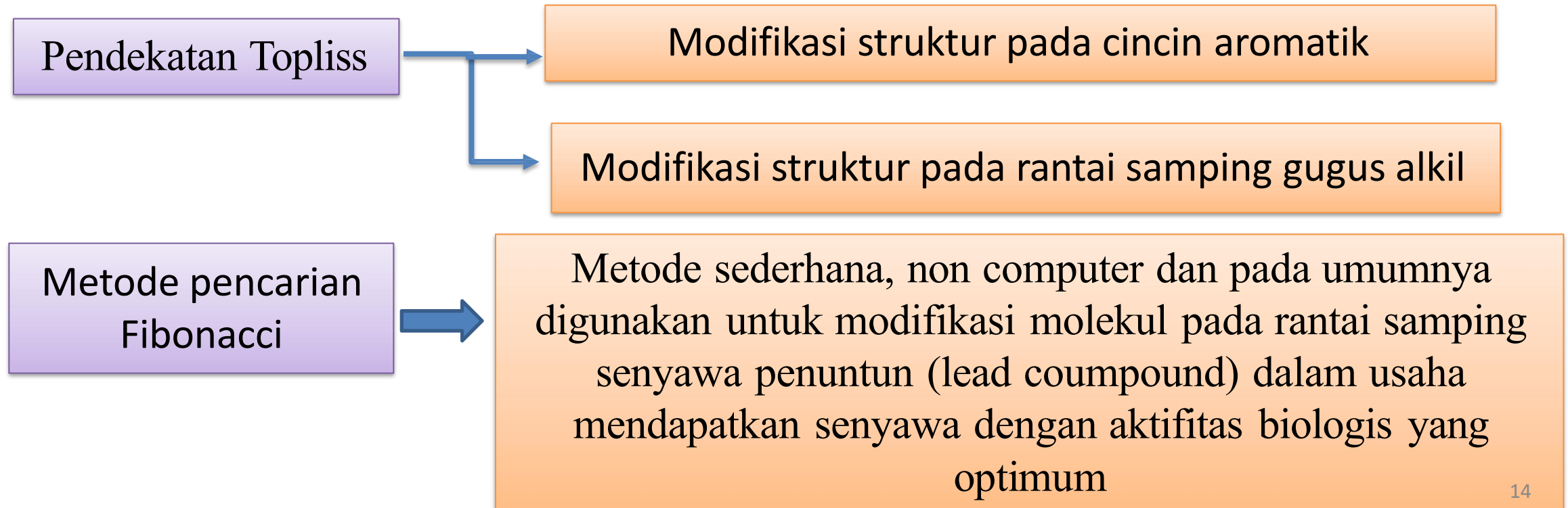
membuat sediaan depo atau sediaan lepas lambat bila efek yg diinginkan lebih lama atau dibuat sediaan intravena bila efek yg diinginkan lebih cepat

c) Modulasi distribusi obat pada berbagai kompartemen

misal obat dibuat hidrofilik kuat sehingga tidak dapat menembus membran biologis tertentu dan efektif pada kompartemen tertentu.

# METODE OPTIMASI SENYAWA PENUNTUN

Metode optimasi senyawa penuntun adalah cara modifikasi struktur senyawa penuntun atas dasar pemilihan gugus atau substituen secara rasional dengan tujuan mendapatkan senyawa dengan aktivitas yang lebih tinggi, mengurangi faktor coba-coba seminimal mungkin sehingga lebih ekonomis



## MODIFIKASI STRUKTUR PADA CINCIN AROMATIK

Perubahan aktifitas dipengaruhi oleh peningkatan sifat lipofilik dan elektronik, Substituen dikelompokkan berdasarkan  $\pi$ ,  $\sigma$ , atau  $\pi^2$  dan keragaman kombinasi  $x\pi$  atau  $y\pi$

Parameter sifat fisika kimia molekul

- $\pi$ : hidrofobik atau lipofilik
- $\sigma$ : elektronik
- $E_s$ : sterik

## MODIFIKASI STRUKTUR PADA RANTAI SAMPING GUGUS ALKIL

1. Ganti gugus metil dengan gugus isopropil lalu uji aktivitasnya
2. Bila aktivitas hasil sintesis lebih tinggi artinya nilai (+)  $\pi$  yang berpengaruh, jadi ganti dengan gugus yang nilai (+)  $\pi$  lebih besar tetapi nilai  $E_s$  hampir sama (gugus siklopentil)
3. Bila aktivitas hasil sintesis lebih aktif, lanjutkan modifikasi dengan turunan sikloheptil, benzil dan feniletal (karena akan meningkatkan nilai  $\pi$  sangat besar dan nilai  $E_s$  moderat).

# SKEMA FIBONACCI

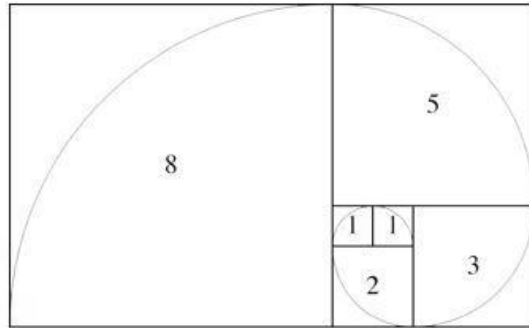
Modifikasi melibatkan senyawa seri homolog C-alkil, O-alkil, atau N-alkil

Metode kerja

1. Menentukan senyawa sesuai dengan atom C yang diinginkan, dibuat interval dan ditetapkan titik tengahnya
2. Selanjutnya dipilih 2 senyawa dekat titik tengah sesuai deret fibonacci
3. Senyawa tersebut disintesis dan dievaluasi
4. Kemudian diintervalkan kembali mulai dari senyawa kurang aktif, melewati senyawa yang teraktif sampai ujung urutan fibonacci
5. Interval baru diselidiki lagi sesuai proses 1-3 Dst sehingga didapatkan sisa 2 senyawa dan dievaluasi, didapatkan senyawa yang paling baik
6. Hanya diperlukan satu tambahan turunan untuk tiap langkah



# Fibonacci Series



|   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| 0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 5 | 8 | 13 | 20 | 33 |
|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|

## The Fibonacci Sequence

1,1,2,3,5,8,13,21,34,55,89,144,233,377...

$$1+1=2$$

$$1+2=3$$

$$2+3=5$$

$$3+5=8$$

$$5+8=13$$

$$8+13=21$$

$$13+21=34$$

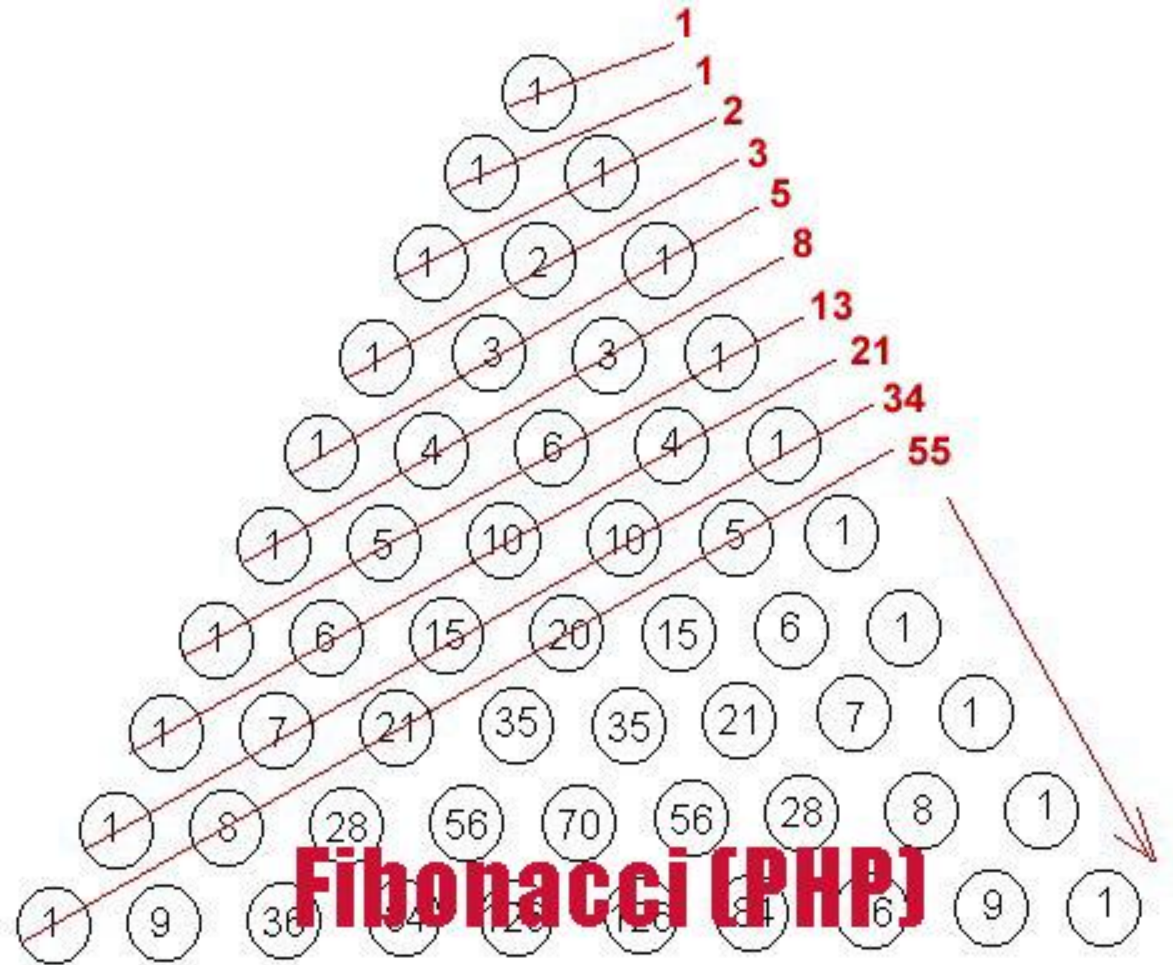
$$21+34=55$$

$$34+55=89$$

$$55+89=144$$

$$89+144=233$$

$$144+233=377$$



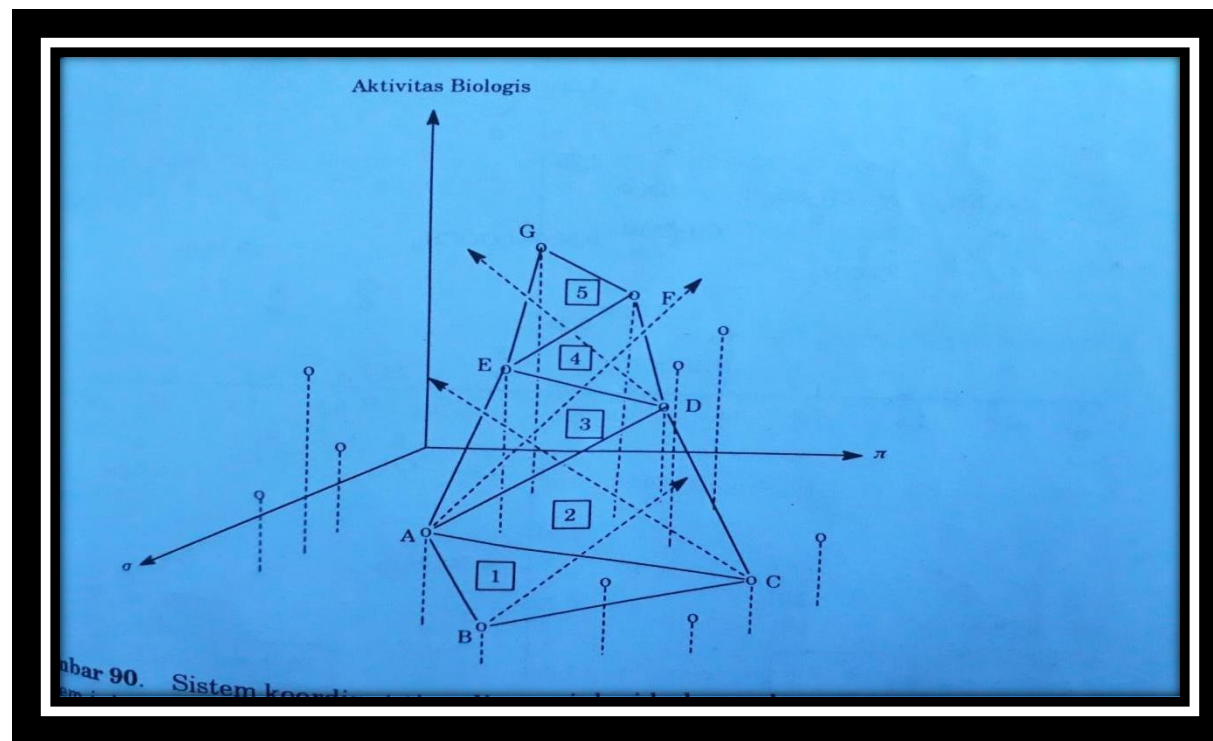


## Metode Simplex (merancang analog obat)

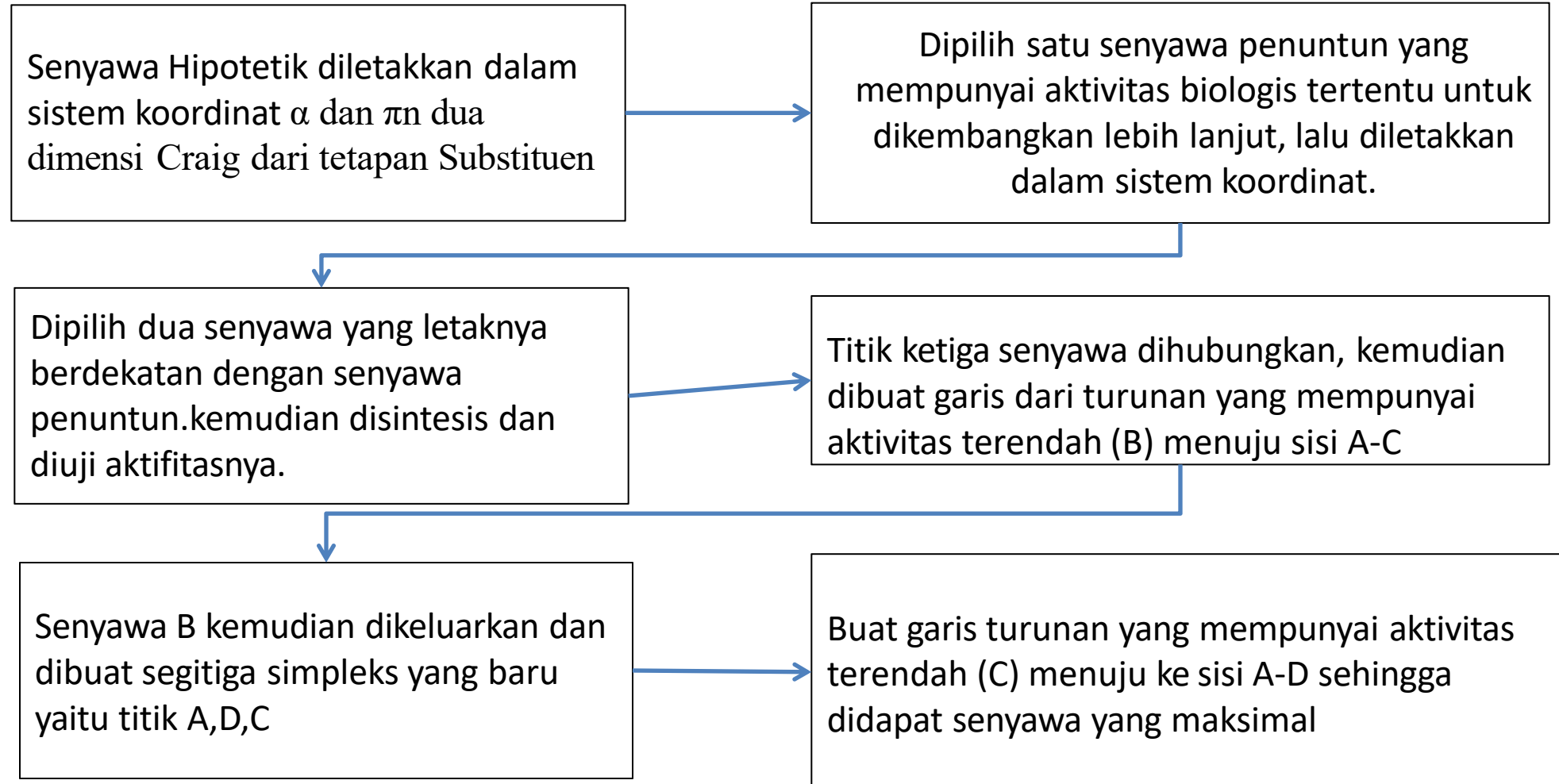
Metode simpleks cocok digunakan untuk modifikasi seri senyawa yang disintesisnya memerlukan waktu relatif lama sedang uji aktifitas biologisnya relatif cepat.

Dasar:  
“pengaturan tertentu dari struktur senyawa yang mempunyai aktivitas biologis sama”

Prinsip :  
“senyawa hipotetik diplot dalam sistem koordinat 3D”



## Langkah – langkah pada metode optimasi simpleks



Analisis klaster untuk mensintesis senyawa sesuai dengan substituen pada **klaster** yang ada. Pengembangan suatu senyawa penuntun dengan melalui langkah-langkah.

Memilih senyawa yang akan diteliti dengan memperhitungkan agar korelasi sifat – sifat kimia fisika dari masing-masing substituen yang terpilih minimum, sehingga ada perbedaan substansial dari variabel sifat-sifat kimia fisika masing-masing substituen

Untuk mengetahui korelasi sifat-sifat kimia fisika masing-masing variabel substituen dilakukan perhitungan matriks dengan bantuan komputer. Bila masih ada hubungan bermakna antar variabel, dilakukan analisis matriks lagi sehingga didapat korelasi sifat-sifat kimia fisika dari substituen

TERIMA KASIH



# **DISKONEKSI**

**apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.**

# PRINSIP DASAR PENDEKATAN DISKONEKSI

- Pendekatan diskoneksi adalah metode yang dapat memudahkan para kimiawan alam merekayasa dan menentukan bahan dasar apa saja yang dapat digunakan pada penelitian.
- Diskoneksi adalah pemotongan ikatan secara imajiner pemecah molekul yang diharapkan lebih sederhana.
- Diskoneksi bisa disebut kebalikan dari sintesis.
- Sintesis: mereaksikan senyawa starting material menjadi suatu produk senyawa baru.
- Proses dikoneksi dapat dilakukan beberapa tahap hingga mendapat senyawa yang diinginkan.



# 1. DISKONEKSI

Apabila suatu senyawa kimia memiliki ikatan lebih dari satu yang harus diputus, maka harus dipilih salah satu pertimbangan:

- a. **Sedapat mungkin** di sekitar bagian tengah molekul sehingga didapatkan dua molekul yang seimbang.
- b. Sebaiknya **pada titik cabang yang lebih memberikan fragmen berantai lurus** untuk meminimalkan gangguan sterik dalam reaksi.
- c. Diskoneksi untuk senyawa-senyawa aromati secara umum dilakukan pada **gugus/ substituenya**
- d. Memilih runtutan reaksi juga harus didasarkan **pada factor efisiensi dan kelayakan reaksi** serat bahan baku yang digunakan.
- e. Jika pada suatu senyawa aromatic terdapat **dua gugus yang berbeda**, maka pemotongan ikatan berdasarkan pada **reaktivitas relatifnya**. Gugus penarik elektron (deaktivasi) mendapat prioritas pertama dalam pemutusan ikatan dan seterusnya.



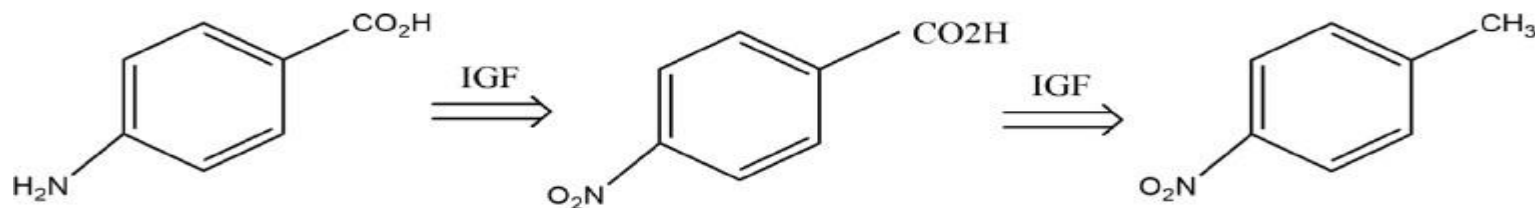
## 2. INTERKONVERSI GUGUS FUNGSI

- Tahapan analisis dilakukan mengenali **gugus fungsional** yang ada pada molekul target terkait dengan keelektronegatifannya, pengaruh pada sintesis dan penentuan diskoneksi secara langsung atau harus diubah terlebih dahulu melalui **interkonversi gugus fungsi** atau **IGF**.
- Diskoneksi dilakukan dengan cara demikian supaya senyawa dapat direaksikan kembali sesuai dengan metode reaksi-reaksi kimia organik yang dipercaya.
- Untuk mendapatkan hasil yang selektif kadang-kadang memerlukan senyawa pelindung gugus.





Berikut merupakan contoh interkonverensi gugus fungsional (Stuart: 1995).

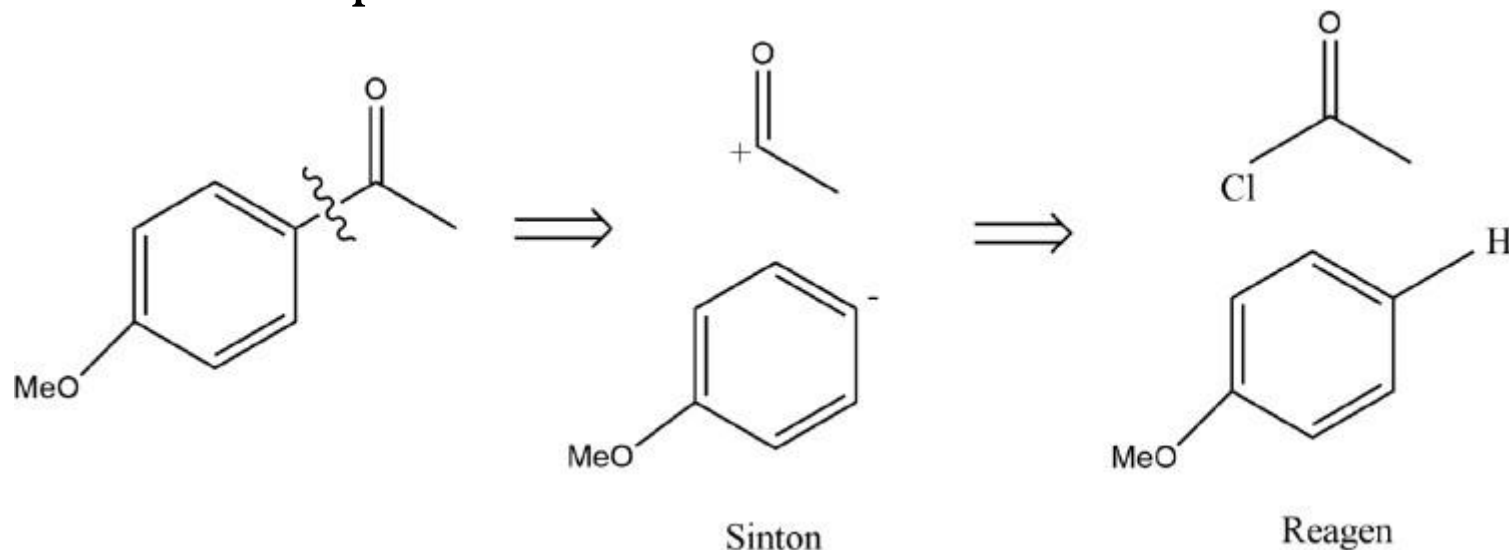


**Gambar 1. Proses Interkonversi Fungsional (Stuart: 1995).**

### 3. Sinton

- Diskoneksi aromatik yang berguna lainnya adalah **sinton**.
- Sinton merupakan **fragmen ideal yang dapat atau tidak dapat terlibat dalam reaksi**, tetapi yang membantu untuk menentukan reagen-reagen yang sesuai untuk digunakan.
- Reagen inilah yang disebut sebagai **material pemula**, yaitu senyawa yang digunakan dalam reaksi sintesis sebagai pengganti sinton (Stuart: 1995).
- Merupakan fragmen molekul yang ekuivalen dengan molekul real berdasarkan atas keidentikan reaktivitas kimianya.

Berikut merupakan mekanisme diskoneksi

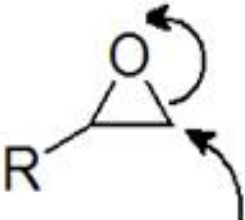


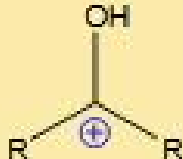
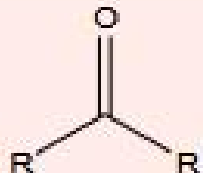
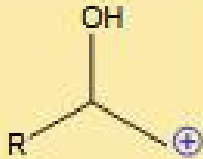
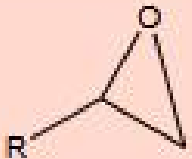
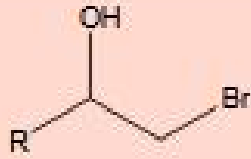
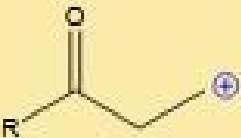
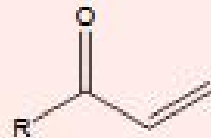
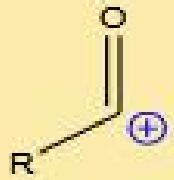
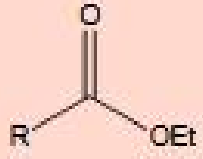
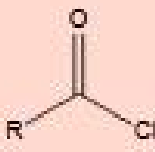
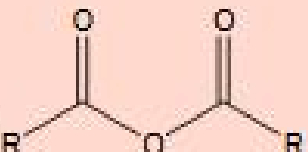
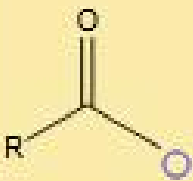
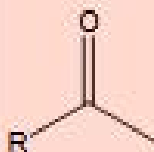
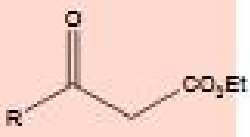
- Bila analisis lengkap, maka sinton harus digantikan oleh reagen untuk kegunaan praktis.
- Untuk **sinton anionic**, reagen yang sering digunakan adalah hidrokarbon yang bersangkutan, untuk sinton kationik reagen yang umum digunakan merupakan halide yang bersangkutan (Stuart: 1995).



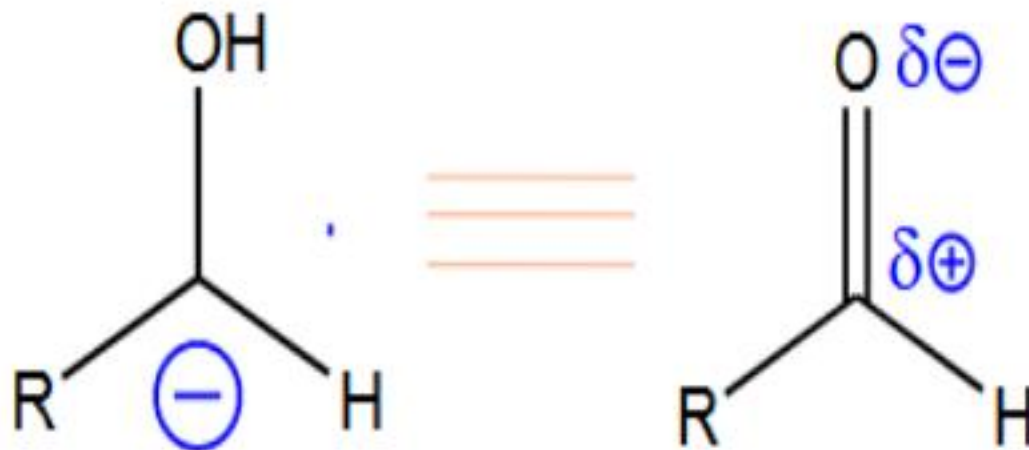
# TOOLKIT – ELEKTROFIL KARBON

| Sinton                              | <u>Sintetik</u><br><u>Ekivalen</u>                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| $R^+$                               | $RX$ $X = Br, I$                                            |
| $R-\overset{OH}{\underset{+}{C}}-H$ | $R-\overset{O}{\parallel}C-H$                               |
| $R-\overset{OH}{\underset{+}{C}}-R$ | $R-\overset{O}{\parallel}C-R$                               |
| $R-\overset{O}{\parallel}C^+$       | $R-\overset{O}{\parallel}C-LG$<br>LG = OR <u>or</u> Halogen |

| Sinton                              | <u>Sintetik</u><br><u>Ekivalen</u>                                                  |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| $R-\overset{OH}{\underset{+}{C}}-R$ |  |
| $R-\overset{O}{\parallel}C-CH_2^+$  | $R-\overset{O}{\parallel}C-CH=CH_2$                                                 |
| $HO-\overset{O}{\parallel}C^+$      | $CO_2$                                                                              |

| Sinton                                                                              | Ekivalen Sintetik                                                                                                                                                                                                                                            | Sinton                                                                                | Ekivalen Sintetik                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $R^+$                                                                               | $R-Br, R-I, R-OMs, R-Ots$<br>$R = \text{alkil, bukan aril}$                                                                                                                                                                                                  | $R\textcircled{O}$                                                                    | $RMgBr, RLi, R_2CuLi$                                                                                                                                                       |
|    |                                                                                                                                                                             |                                                                                       |                                                                                                                                                                             |
|    |                                                                                            |                                                                                       |                                                                                                                                                                             |
|   |                                                                                                                                                                            |                                                                                       |                                                                                                                                                                             |
|  |    |  |   |

Sinton harus mempunyai kepolaran laten yang sama dengan ekivalen sintetik



### 3. TERMINOLOGI PADA DISKONEKSI

1. Molekul Target (MT): molekul yang disintesis
2. Analisis atau analisis retrosintetik: proses pemotongan MT menjadi bahan awal (*material start*) yang tersedia, dilakukan dengan interkonversi gugus fungsional (IGF) dan diskoneksi.
3. Interkonversi Gugus Fungsional (IGF): proses pengubahan suatu gugus fungsional satu menjadi gugus fungsional yang lain dengan reaksi substitusi, adisi, eliminasi, oksidasi, dan reduksi serta operasi balik yang digunakan dalam langkah analisis.
4. Diskoneksi: operasi balik suatu reaksi. Proses pemotongan yang dibayangkan dari suatu ikatan untuk memutus molekul menjadi material start yang mungkin.



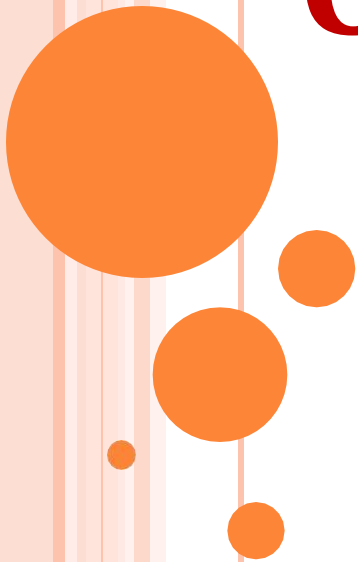
### 3. TERM TEKNIK PENDEKATAN DISKONEKSI

5.  $\implies$  simbol untuk diskoneksi atau IGF.
6. Sinton: fragmen ideal, biasanya suatu kation atau anion hasil dari diskoneksi. Sinton tersebut mungkin atau tidak mungkin merupakan zat antara dalam reaksi bersangkutan
7. Reagen: senyawa yang digunakan dalam praktek untuk suatu sinton. Misalnya MeI merupakan reagen untuk sinton  $\text{Me}^+$ .



# **DISKONEKSI SATU GUGUS C - C**

**apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.**





# Diskoneksi satu gugus C-C

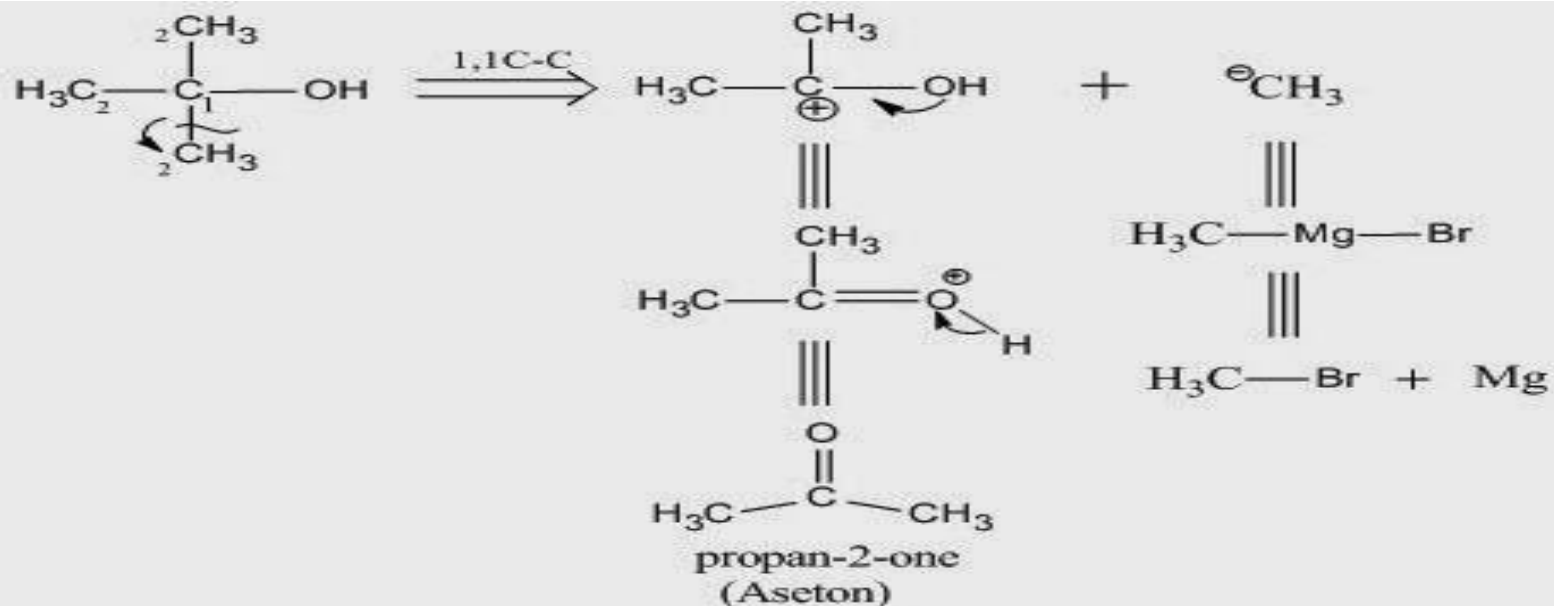
|     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,1 | (a) | $  \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ C(OH) \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{---} R \end{array} \Longrightarrow R^- + \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ C(OH) \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} = \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} =O  $ |
| 1,2 | (b) | $  \begin{array}{c} R \\ \text{---} \\   \\ R_1 \end{array} \begin{array}{c} \text{---} CH_2OH \end{array} \Longrightarrow R^- + \begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ C \end{array} \begin{array}{c} R_1 \end{array}  $                                                               |
|     | (c) | $  \begin{array}{c} R \\ \text{---} \\   \\ R_1 \end{array} \begin{array}{c} \text{---} C(=O) \end{array} \Longrightarrow R^- + \begin{array}{c} \text{---} C(=O) \\   \\ R_1 \end{array} = \begin{array}{c} \text{---} C(=O) \\   \\ R_1 \end{array}  $                                          |
| 1,3 | (d) | $  \begin{array}{c} R \\ \text{---} \\   \\ R_1 \end{array} \begin{array}{c} \text{---} CH_2CH_2C(=O) \end{array} \Longrightarrow R^- + \begin{array}{c} \text{---} CH=CHC(=O) \\   \\ R_1 \end{array}  $                                                                                         |

- Diskoneksi (a), (b) dan (c) pada tabel membutuhkan reagen untuk sinton karbanion R-



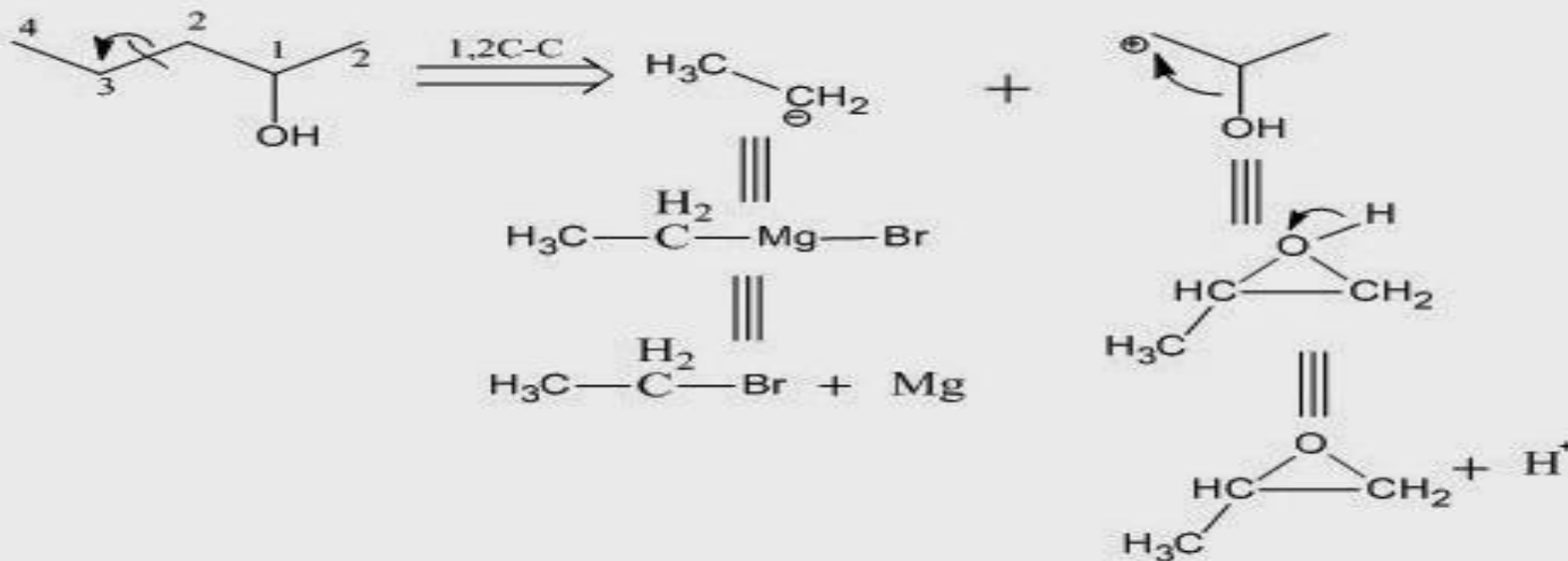
# 1. Diskoneksi C-C Pada alkohol

- Pada koneksi C-C gugus alkohol, kita bisa koneksi 1,1C-C atau 1,2C-C.
- Penomoran dimulai dari C yang mengikat OH
- Untuk koneksi 1,1 C-C maka yang didiskoneksi ialah ikatan antara C no 1 dan C no 2, sehingga akan menghasilkan suatu senyawa keton dan pereaksi Grignard.



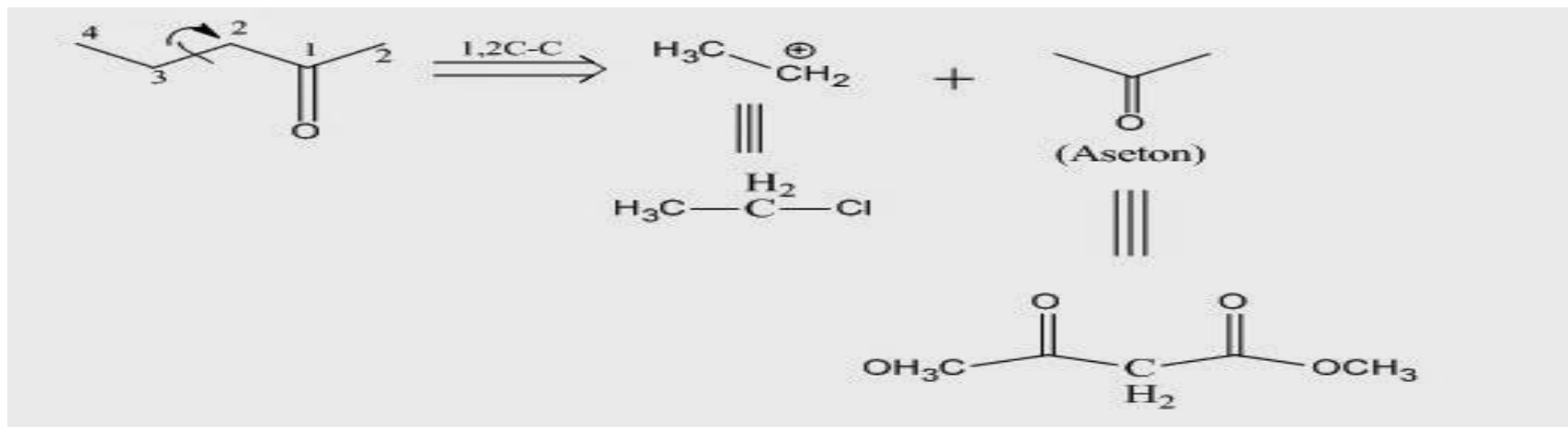
## Diskoneksi C-C Pada alkohol

- Untuk diskoneksi 1,2 C-C, maka yang diputus adalah ikatan antara C no 2 dengan C no 3, sehingga akan menghasilkan suatu epoksida dan pereaksi Grignard.
- Jadi ketika kita mendapat suatu senyawa alkohol maka kita bisa mendiskoneksi 1,1C-C atau 1,2C-C, semuanya kembali lagi pada bisa atau tidaknya disintesis kembali menjadi molekul target.
- Jika semuanya bisa didiskoneksi maka pilihlah **starting material** yang tersedia, apakah itu starting material dari hasil diskoneksi 1,1C-C atau 1,2C-C.



## 2. Pada senyawa karbonil

Untuk senyawa karbonil, berbeda sedikit dengan alkohol, disini kita tidak bisa diskoneksi **1,1C-C**, tapi kita bisa diskoneksi **1,2 C-C** atau **1,3 C-C**.

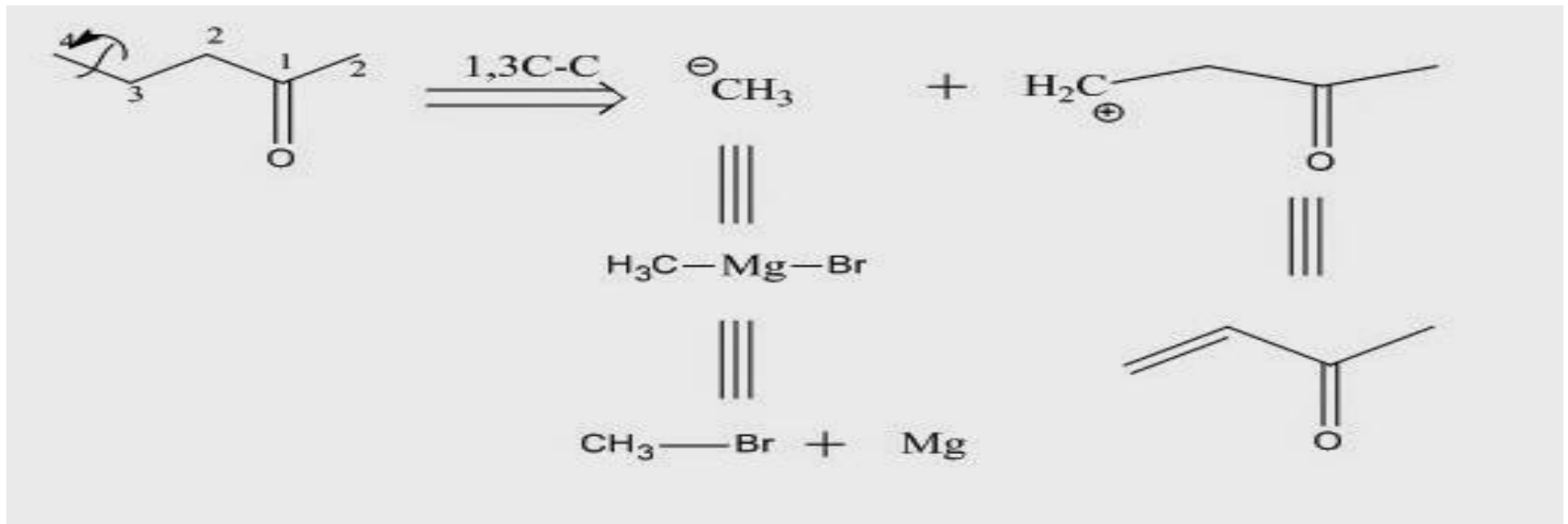


Untuk diskoneksi **1,2C-C**, akan menghasilkan suatu alkil halida dan senyawa malonat.

Alasan dibuat suatu senyawa malonat dapat dilihat pada gambar, **starting material berupa aseton** yang akan kita reaksi (saat sintesis) dengan alkil halida. Dikarenakan  $\text{CH}_3$  di kedua sisi karbonil bermuatan negatif maka kemungkinan keduanya akan bereaksi dengan alkil halida tersebut, sedangkan kita hanya menginginkan salah satunya saja.

- Maka harus dibuat salah satunya lebih negatif sehingga hanya salah satu saja yang bereaksi dengan alkil halida tersebut.
- Untuk itu dibuatlah suatu anhidrida, dimana salah satu gugus  $-\text{CH}_3$  nya diapit oleh dua gugus karbonil, sehingga lebih bermuatan negatif.

- Untuk diskoneksi 1,3C-C akan menghasilkan **starting material** berupa alkil halida dan suatu **senyawa  $\alpha,\beta$  unsaturated karbonil**



## RANGKUMAN:

- Pada diskoneksi C-C gugus **alkohol**, kita bisa diskoneksi **1,1 C-C** atau **1,2 C-C**. Penomoran dimulai dari C yang mengikat OH.
- Untuk diskoneksi **1,1C-C** maka yang didiskoneksi ialah ikatan antara C no 1 dan C no 2, sehingga akan menghasilkan suatu senyawa keton dan pereaksi Grignard.
- Untuk senyawa **karbonil**, berbeda sedikit dengan alkohol, dimana pada senyawa alkohol kita tidak bisa diskoneksi **1,1C-C**, tapi kita bisa diskoneksi **1,2 C-C** atau **1,3C-C**

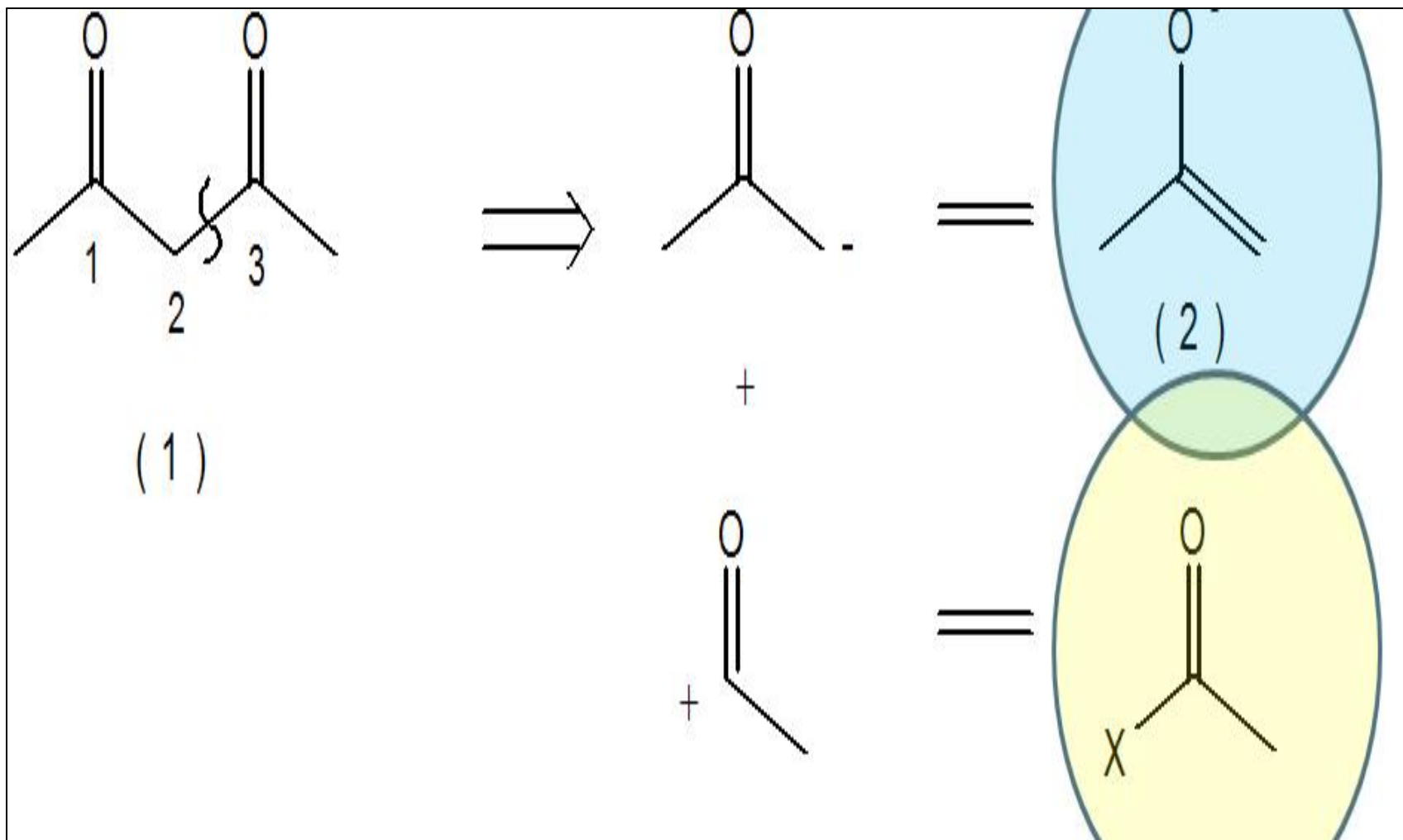




# **DISKONEKSI DUA GUGUS: SENYAWA KARBONIL**

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

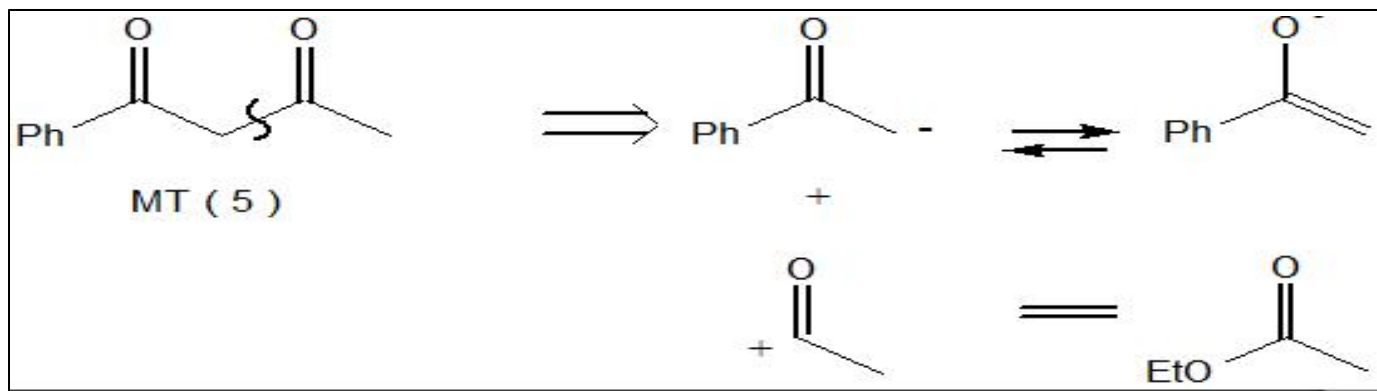
# CONTOH SENYAWA 1,3-DIKARBONIL



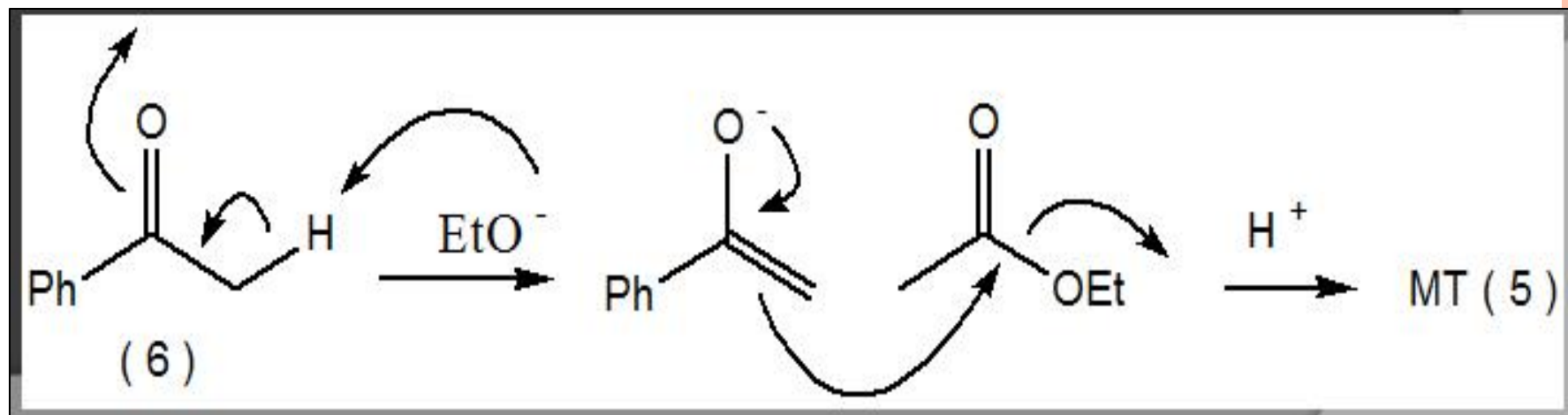


# Contoh Senyawa parfum (aroma balsamik)

Analisis:



sintesis:

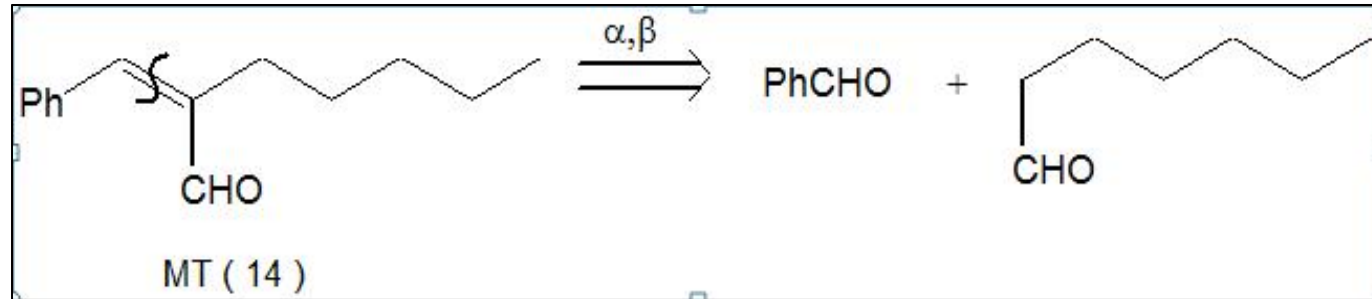


# SENYAWA KARBONIL $\alpha$ , $\beta$ -TAK JENUH

- Senyawa karbonil  $\alpha$ , $\beta$ -tak jenuh mudah dibuat melalui dehidrasi senyawa  $\beta$ -hidroksi karbonil. Atom hidrogen  $\alpha$  mudah dihilangkan membentuk ion enolat dan produk konjugasi.
- Dalam suasana asam reaksi diawali protonasi gugus OH kemudian diikuti dengan pelepasan molekul air. Sementara dalam suasana basa, reaksi melalui pengaktifan atom H $\alpha$ .



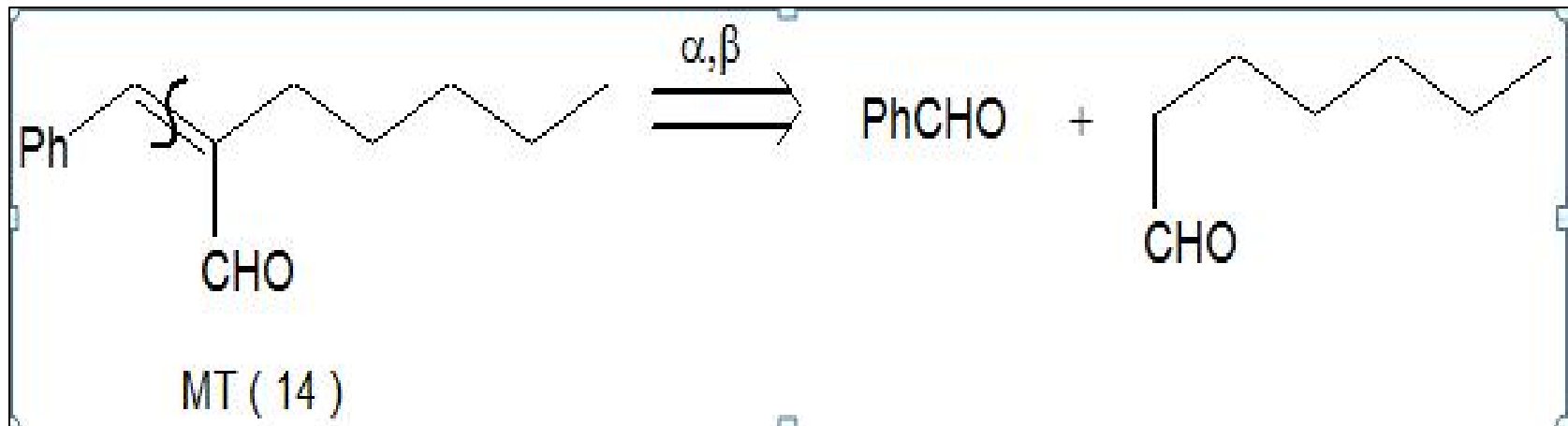
# SENYAWA KARBONIL $\alpha, \beta$ - TAK JENUH



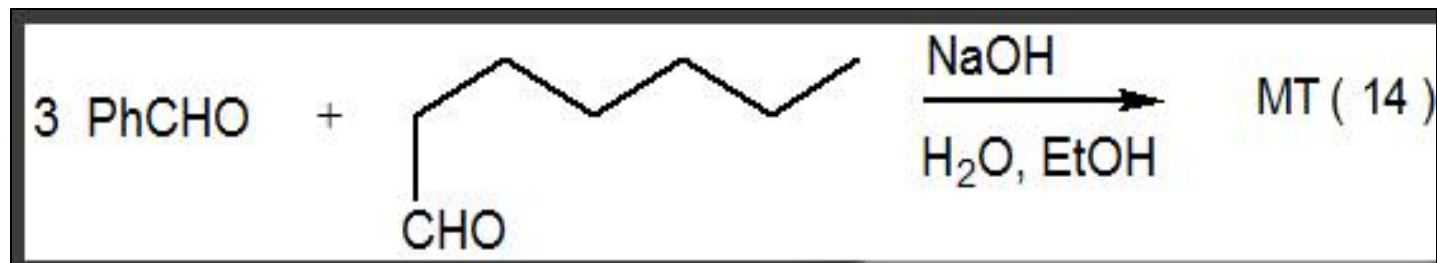
- Parfum Perancis yang terkenal dengan unsur Flosal adalah suatu enal ( $\alpha$ - $\beta$  unsaturated aldehyd).
- Diskoneksi pada ikatan rangkap akan memberikan bensaldehid dan suatu aldehid alifatik sebagai material start.
- Sintesis flosal berlangsung dalam suasana basa menggunakan bensaldehid berlebih untuk menghindari kondensasi sesama aldehid alifatik.

# Flosal : senyawa dalam parfum

Analisis:



Sintesis:



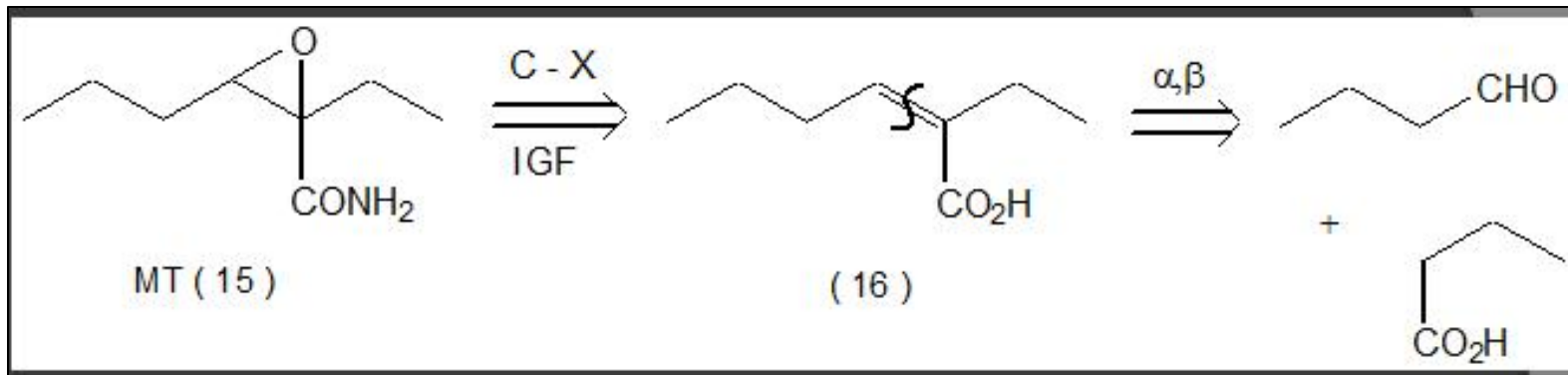
## OXANAMIDA (OBAT PENENANG)

- Oksanamida mengandung dua gugus fungsi, yaitu amida dan epoksida.
- Diskoneksi C – X dari epoksida memberikan suatu alkena, sedangkan amida dapat diperoleh dari gugus asam melalui proses IGF.
- Diskoneksi C – X dan IGF akan memberikan senyawa karbonil  $\alpha,\beta$ -tak jenuh, sehingga diskoneksi ikatan rangkap akan menghasilkan dua molekul dengan kerangka yang sama.

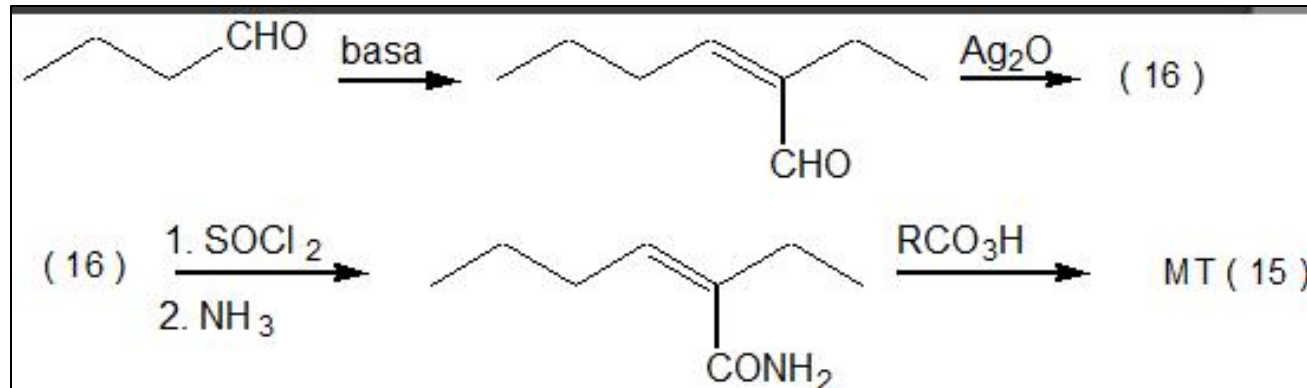
\*)Diskoneksi C-X adalah diskoneksi C dengan atom selain karbon dan hidrogen.

# Oxanamida (obat penenang)

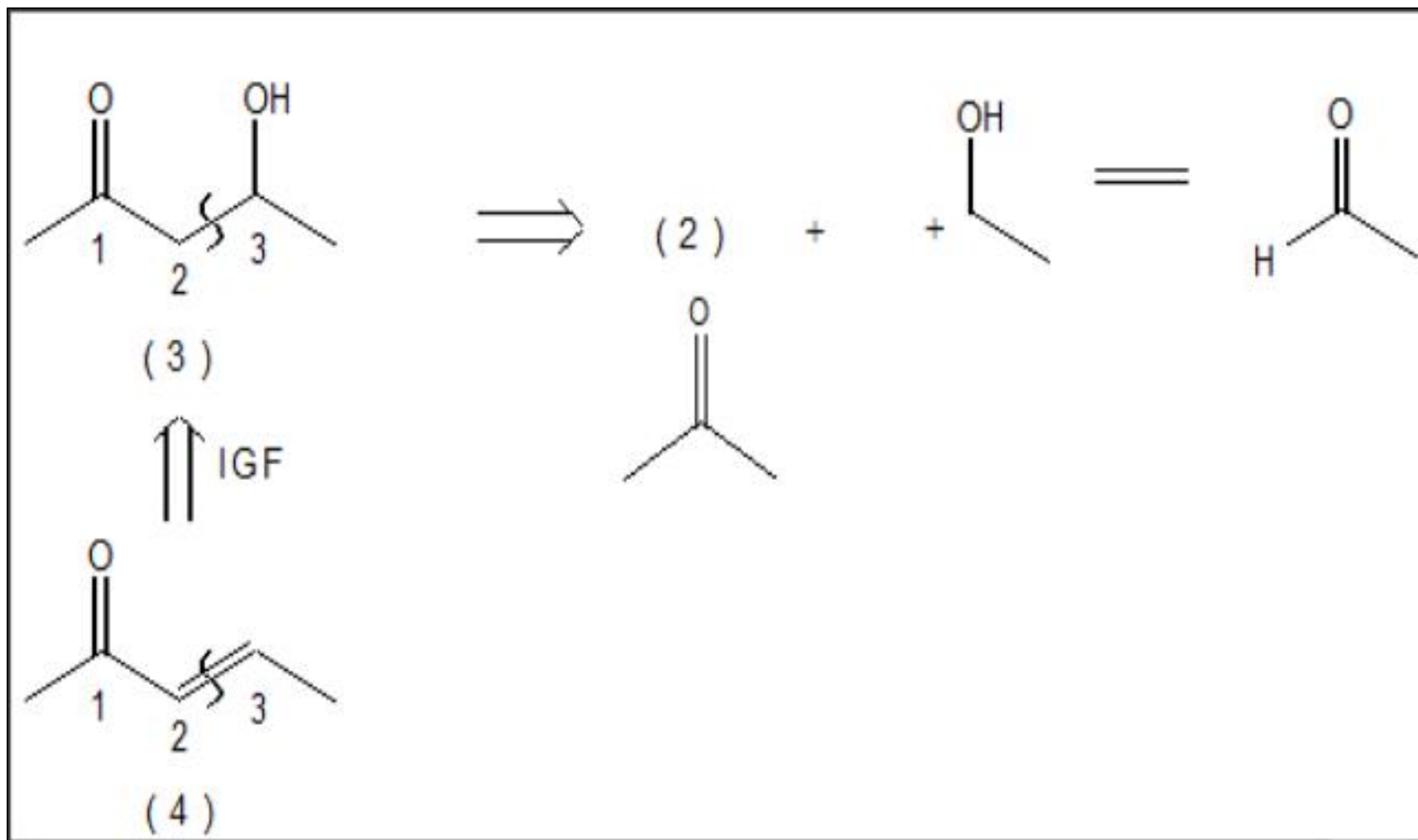
Analisis:



Sintesis:

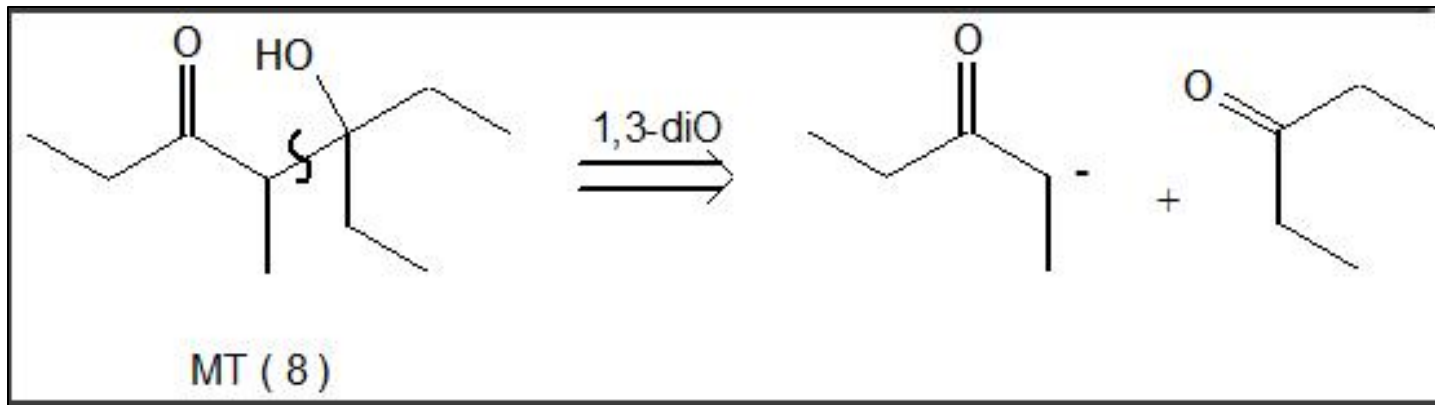


# SENYAWA $\beta$ -HIDROKSI KARBONIL



Senyawa kelihatannya rumit, tetapi satu diskoneksi yang tepat menunjukkan bahwa senyawa ini terbentuk dari dua molekul **material start** yang sama.

Analisis:

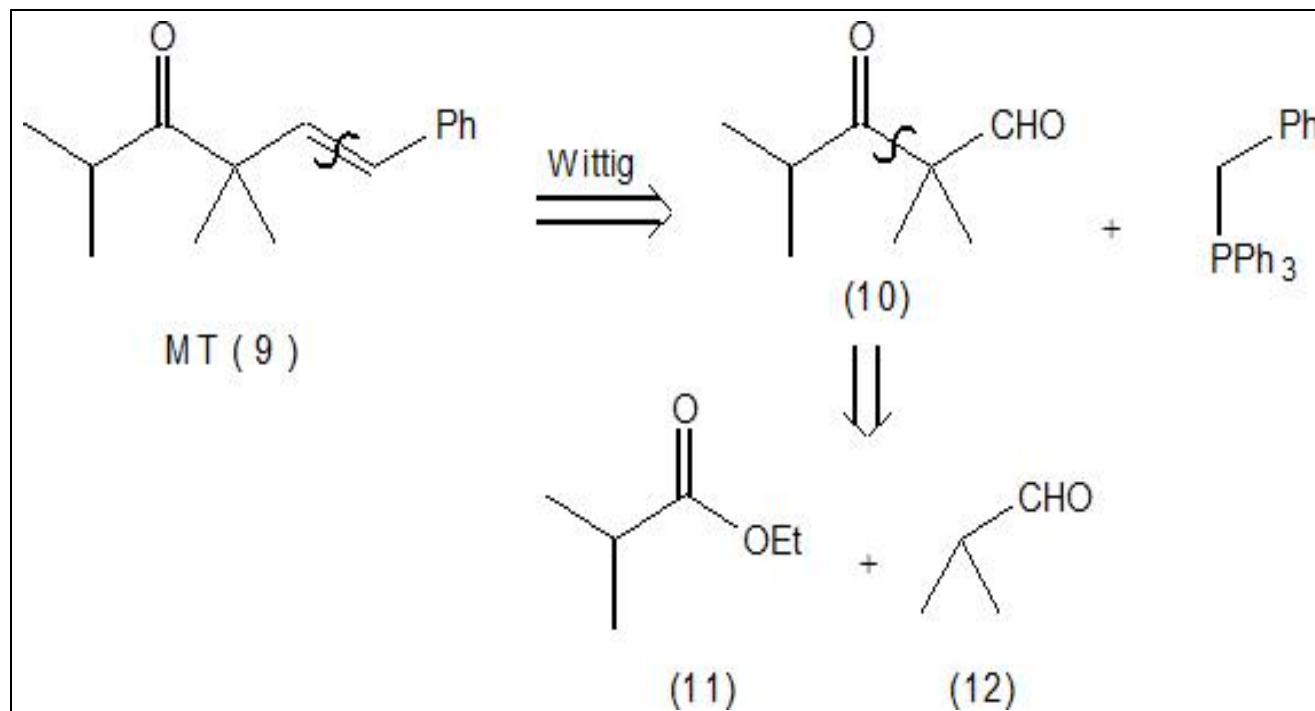


Sintesis:

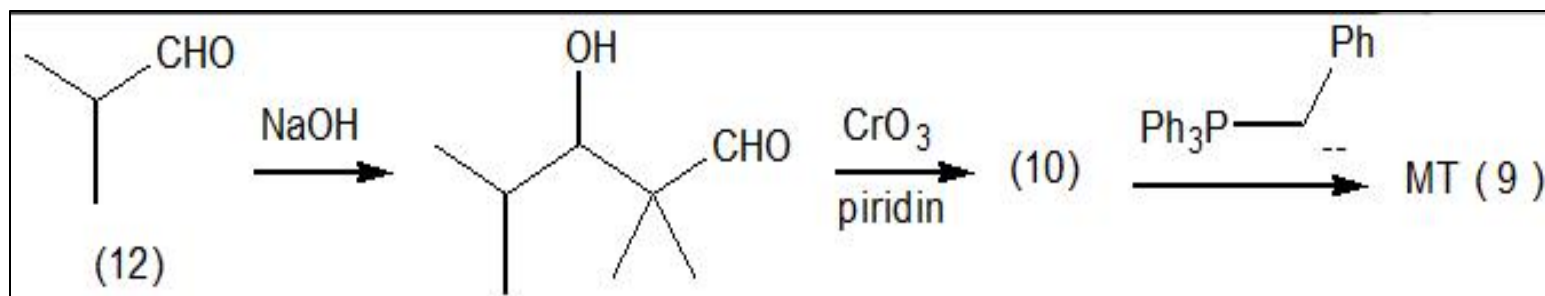




## Analysis:



## Sintesis:



- Senyawa MT (9) merupakan salah satu contoh senyawa enon ( $\beta$ - $\gamma$ ) yang tidak terkonjugasi.
- Dengan bantuan diskoneksi Wittig akan memberikan senyawa 1,3-dikarbonil, dan diskoneksinya lebih lanjut akan memberikan suatu ester dan aldehid dengan kerangka molekul yang sama.
- Karenanya, sintesis dapat dilakukan dengan mereaksikan dua molekul aldehid kemudian dioksidasi.

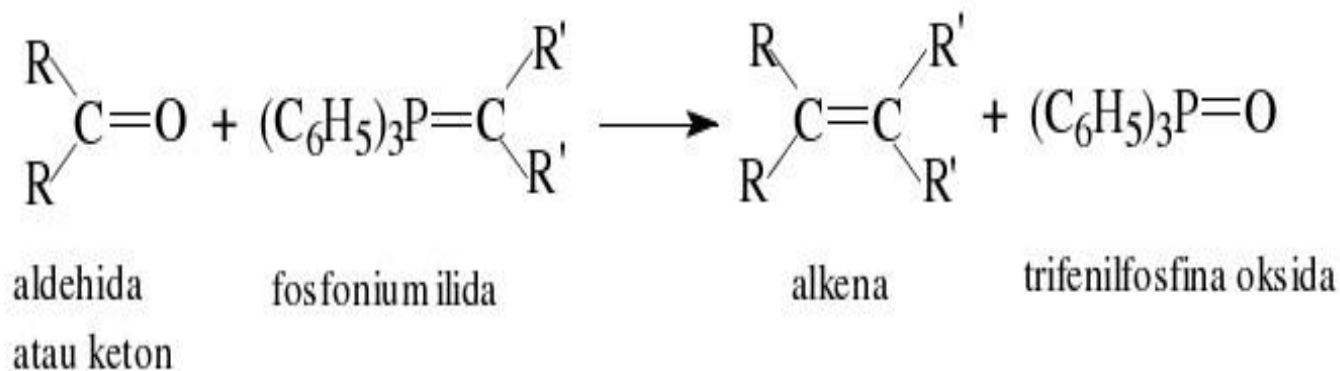
# REAKSI WITTIG

Pada tahun 1954, **George Wittig** mengemukakan sintesis umum senyawa **alkena** dari senyawa **karbonil** dengan menggunakan **fosfonium ilida**.

Sintesis ini disebut reaksi Wittig (Fessenden, 1992 : 27).

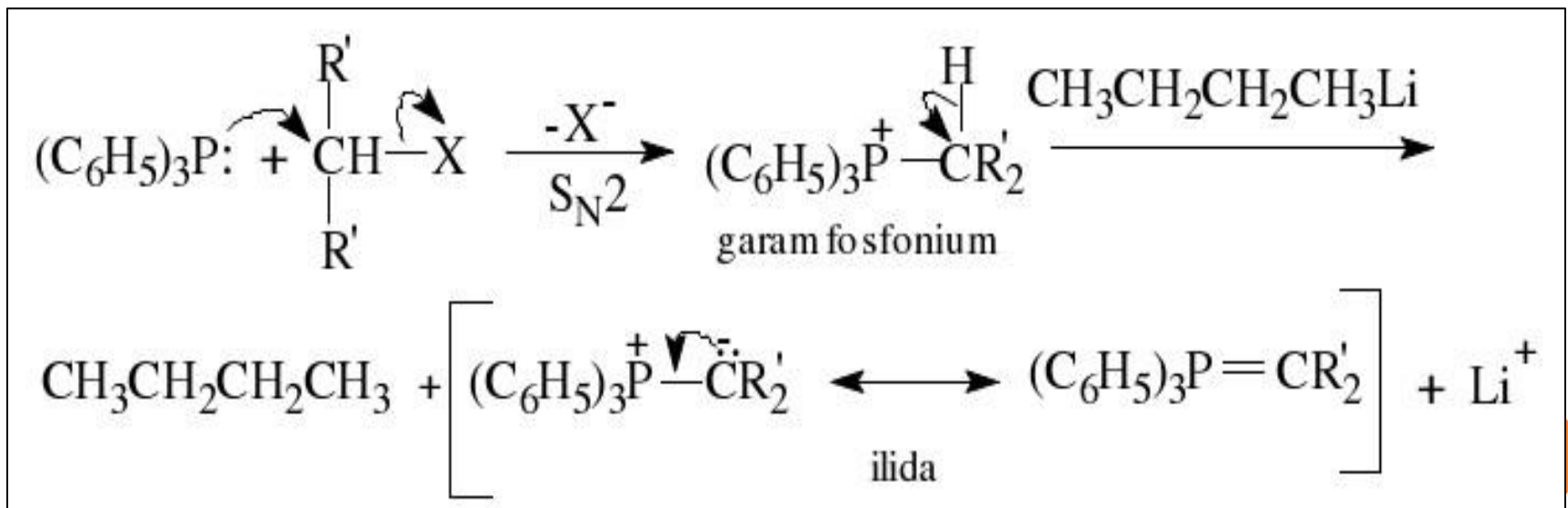
## Reaksi Wittig

Pada tahun 1954, George Wittig mengemukakan sintesis umum senyawa alkena dari senyawa karbonil dengan menggunakan fosfonium ilida. Sintesis ini disebut reaksi Wittig (Fessenden, 1992 : 27).



Suatu **ilida** adalah suatu molekul dengan **muatan + dan - berdampingan**. Suatu ilida terbentuk dengan terbuangnya sebuah proton dari dalam karbon yang berdampingan dengan suatu heteroatom yang bermuatan positif (misalnya  $P^+$ ,  $S^+$ , atau  $N^+$ ). Fosfonium ilida dibuat melalui reaksi substitusi nukleofilik ( $S_N2$ ) suatu alkil halida dengan suatu fosfina tersier, seperti trifenilfosfina yang akan menghasilkan garam fosfonium.

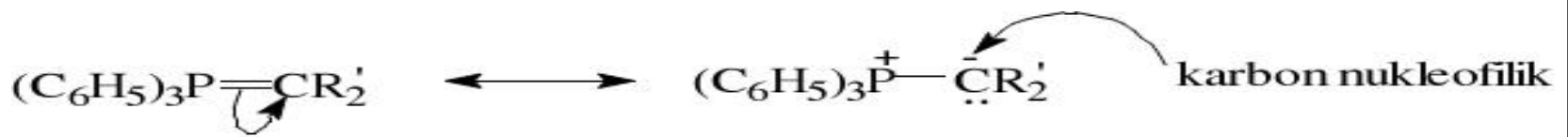
Garam fosfonium kemudian diubah menjadi ilida menggunakan basa-basa kuat n-butilitium, natrium amida, natrium hidrida.



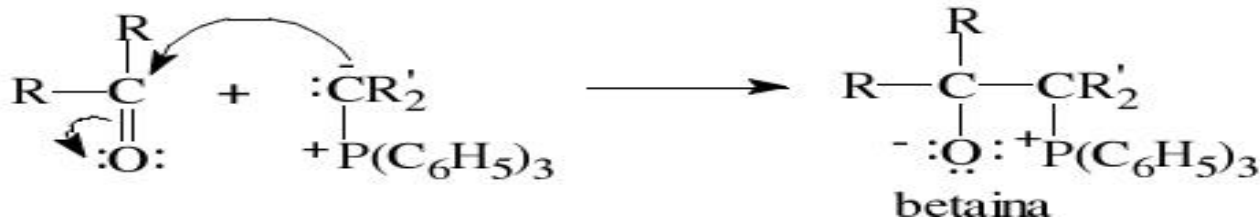
Reaksi Wittig dapat dilakukan terhadap aldehida dan keton, baik yang berstruktur alifatik, alisiklik, dan aromatik (termasuk diaril keton), mengandung ikatan rangkap dua atau tiga, mempunyai **gugus fungsi seperti OH, OR, NR<sub>2</sub>, nitro, haloaromatik, dan juga gugus-gugus ester.**

Fosfonium ilida dapat mengandung ikatan rangkap dua atau tiga, dan juga gugus-gugus fungsional tertentu. Ilida sederhana (R = hidrogen dan alkil) mempunyai sifat sangat reaktif, sehingga dapat bereaksi dengan oksigen, air, alkohol, senyawa karbonil, dan ester, sehingga untuk memperoleh hasil sesuai yang diinginkan maka reaksinya harus dilakukan pada kondisi dimana zat-zat tersebut tidak ada (March, 1985 : 865)

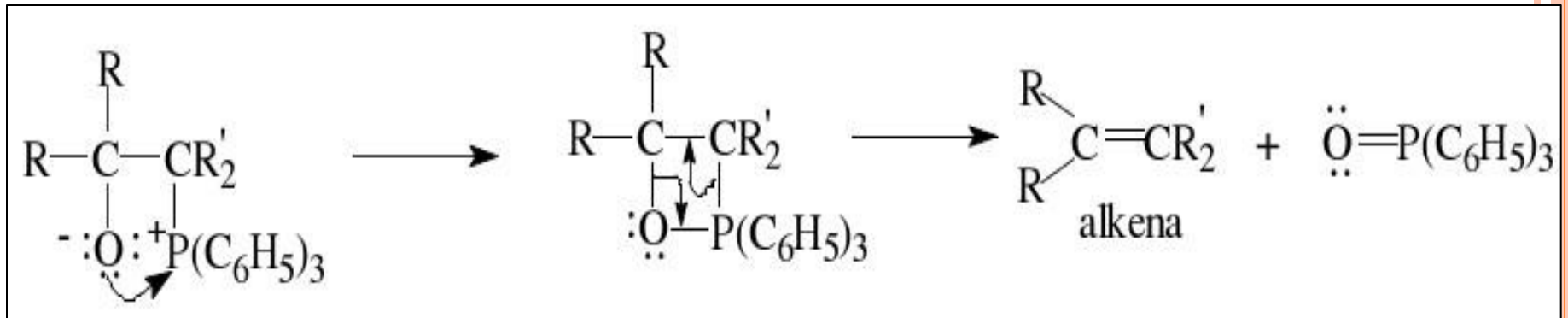
Mekanisme reaksi Wittig melibatkan serangan nukleofilik gugus karbonil oleh karbon negatif dari ilida (Fessenden, 1992 : 28).



Adisi pada karbonil:



Produk adisi antara ilida dengan aldehida atau keton adalah suatu betaina (suatu molekul yang memiliki muatan-muatan berlawanan yang tidak berdekatan). Betaina kemudian mengalami siklinasi dan eliminasi trifenilfosfina untuk membentuk alkena.



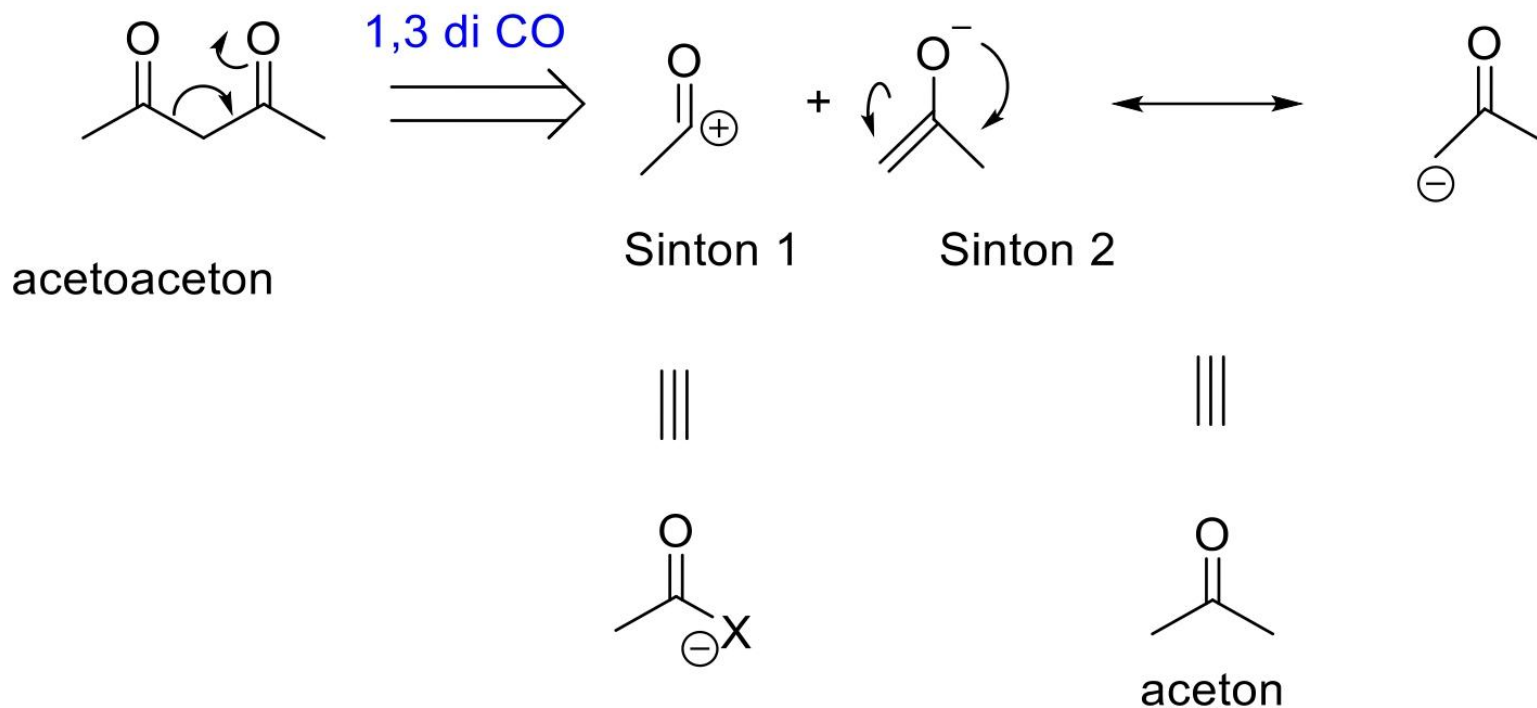
# DISKONEKSI 2 GUGUS

- I. Diskoneksi difungsional 1,3
  - a. Diskoneksi 1,3 (1,3-di CO)
  - b. Diskoneksi  $\beta$  hidroksi karbonil (1,3-di O)
  - c. Diskoneksi  $\alpha\beta$  unsaturated karbonil
- II. Diskoneksi difungsional 1,5
- III. Diskoneksi difungsional 1,6
- IV. Diskoneksi difungsional 1,2
- V. Diskoneksi difungsional 1,4



# 1,1 DISKONEKSI 1,3-DIKARBONIL (1,3-DI CO)

## Analisis Dasar



X= leaving Grup

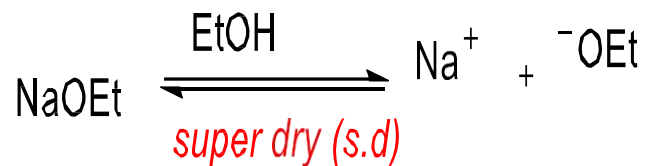
OH, OEt, OMe, Cl, Br, I



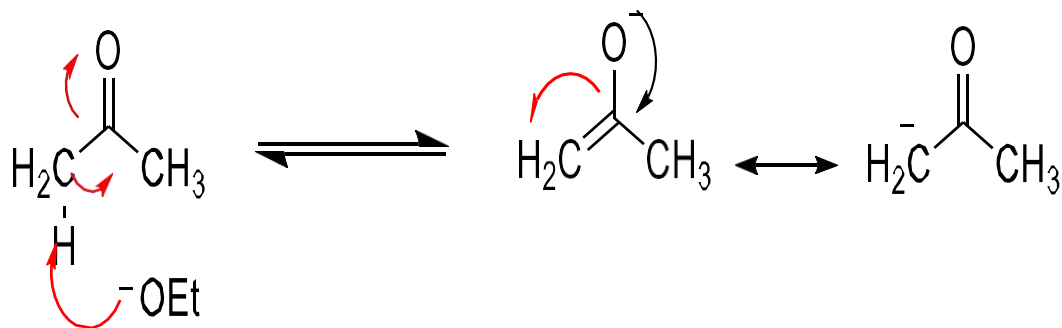


## Mekanisme Reaksi:

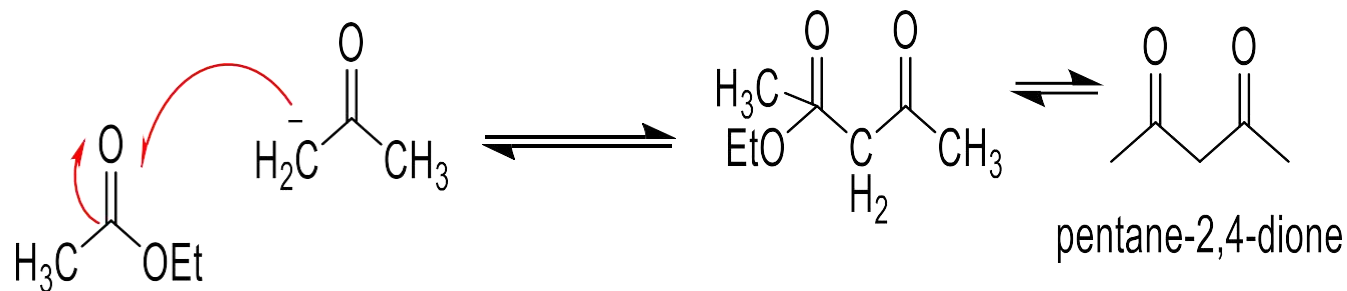
### 1. Ionisasi NaOEt (NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)



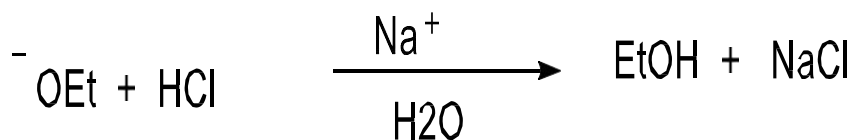
### 2. Pembentukan Karbanion

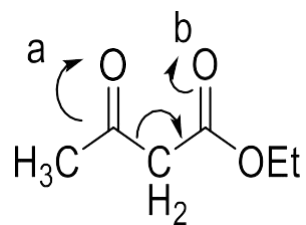


### 3. Substitusi Nukleofilik



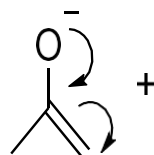
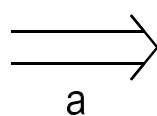
### 4. Netralisasi Katalis



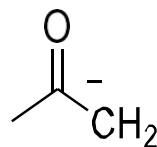


etil asetoasetat  
MT-1

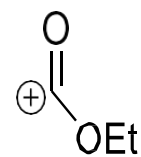
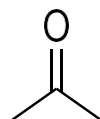
1,3 di CO



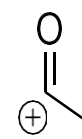
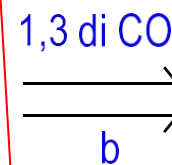
Sinton 1a



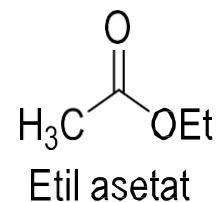
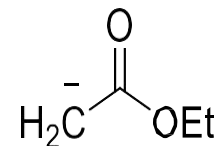
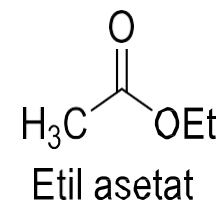
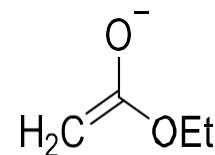
Aseton



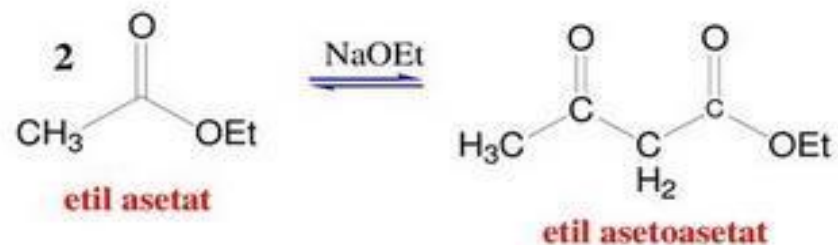
Sinton 2a



+

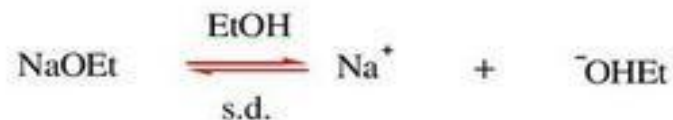


## Reaksi sintesis MT-1 (Kondensasi Claisen)

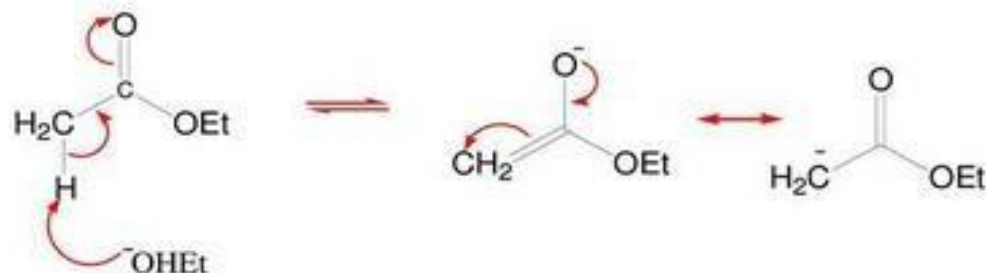


### Mekanisme reaksi:

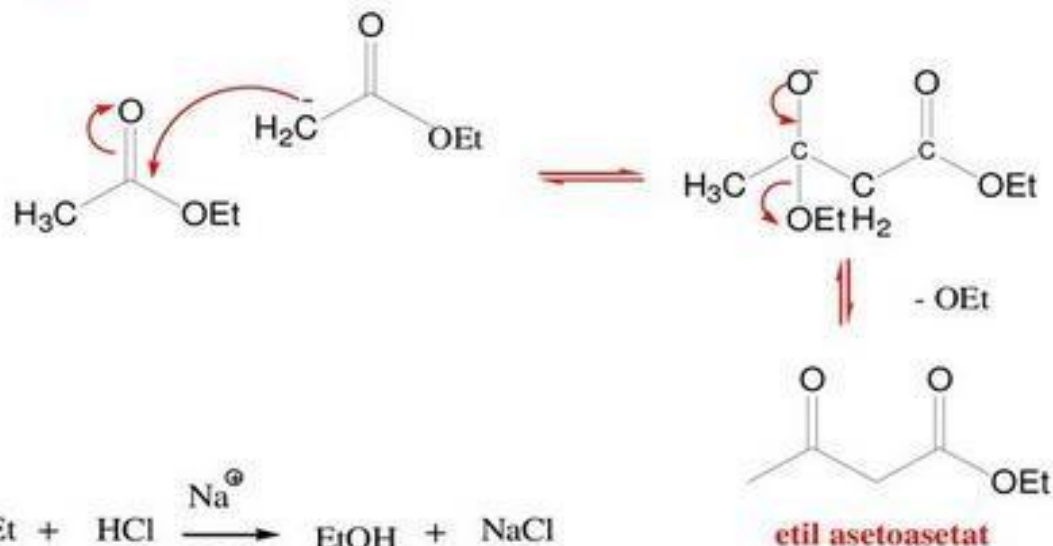
#### 1. Ionisasi NaOEt ( $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ )



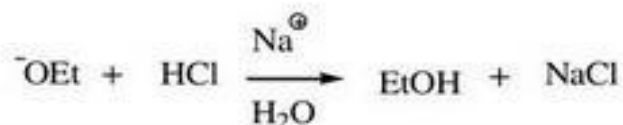
#### 2. Pembentukan karbanion

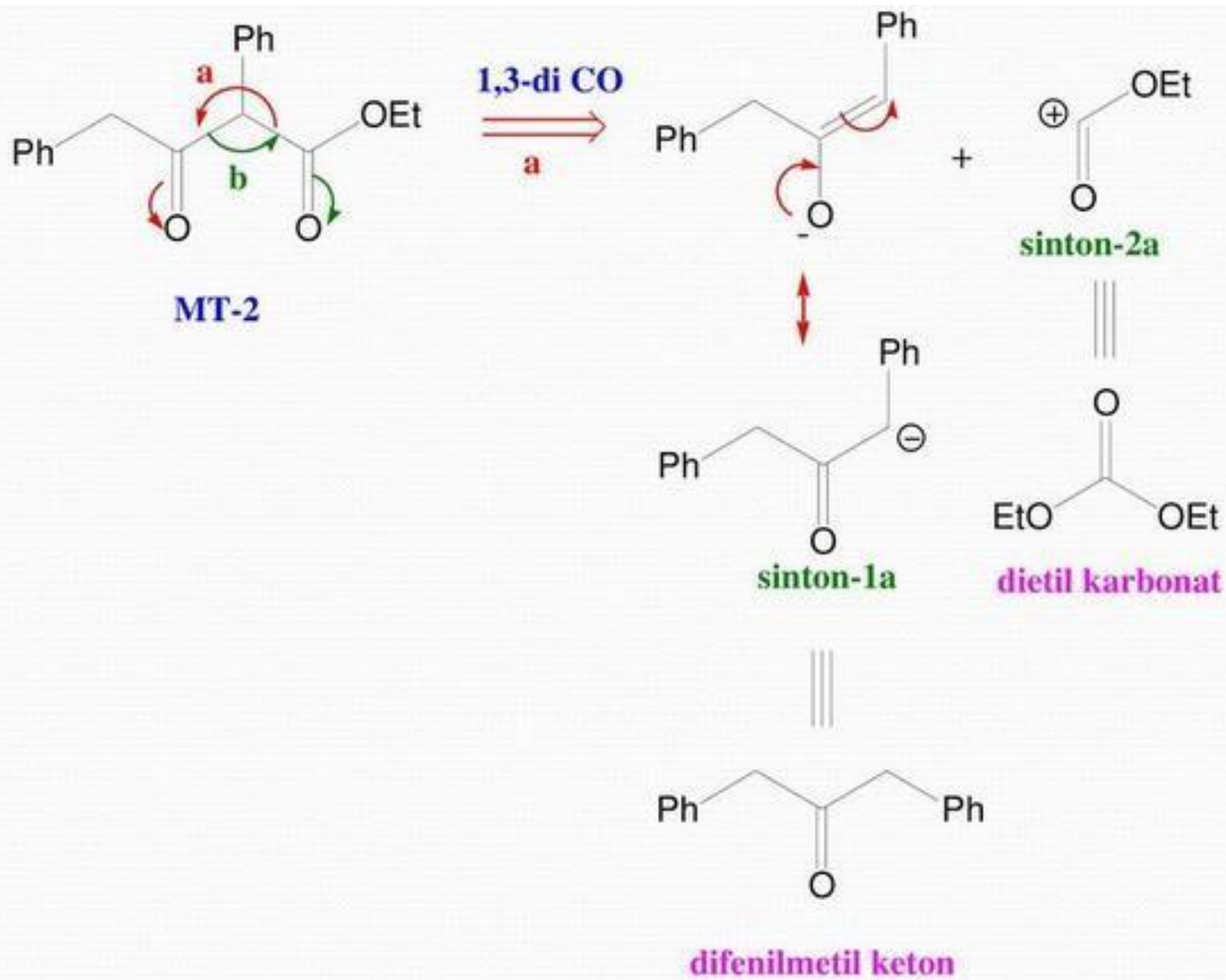


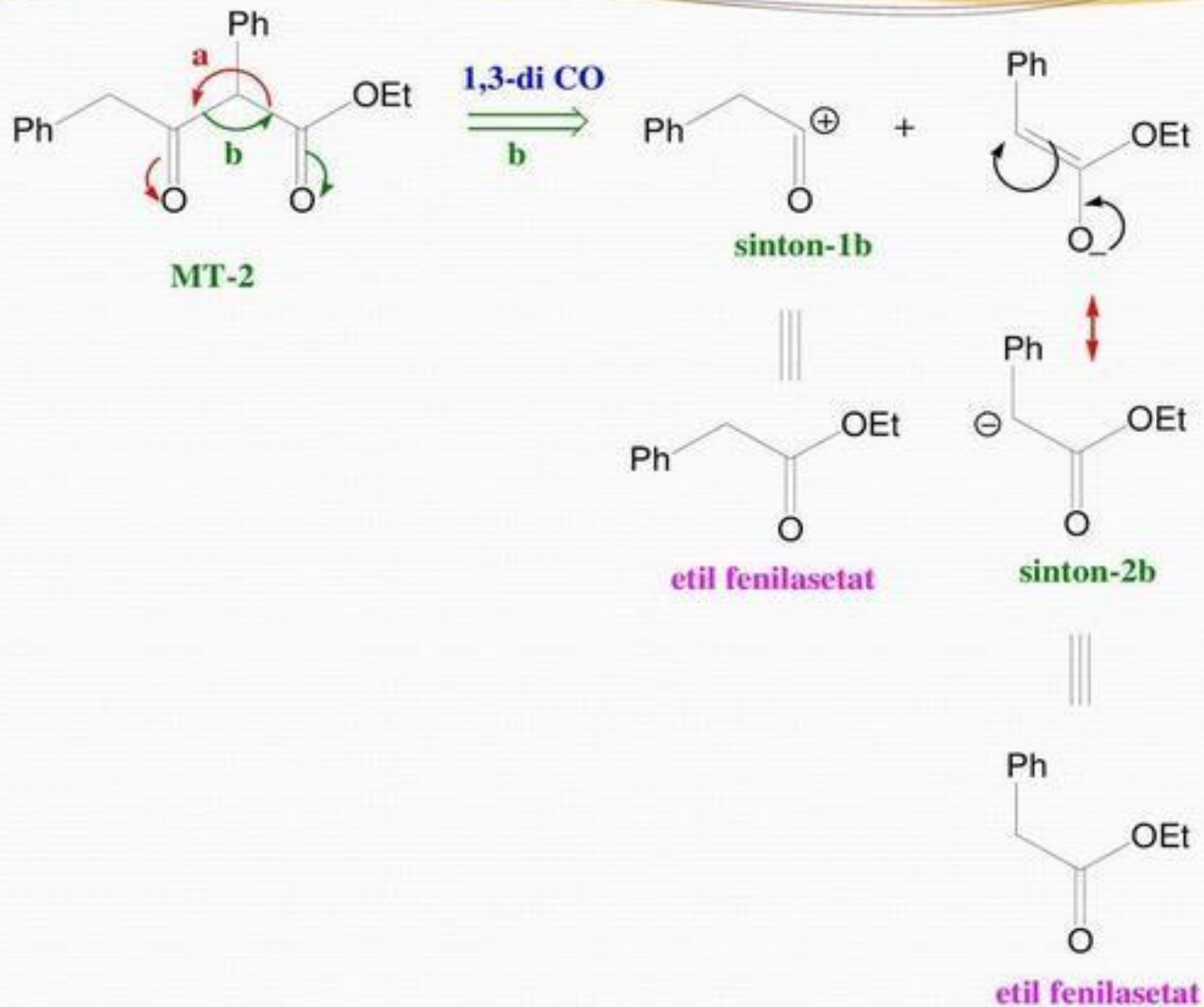
#### 3. Substitusi nukleofilik



#### 4. Netralisasi katalis

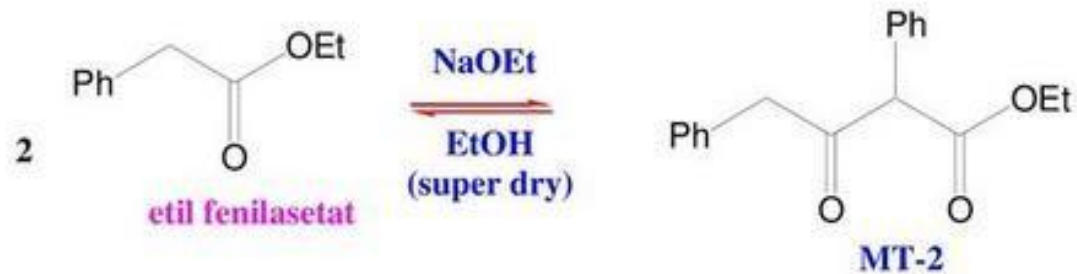






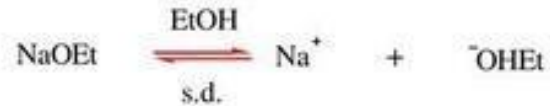
Alternatif b lebih menguntungkan, karena hanya menggunakan satu "starting material".

## Reaksi pembentukan MT-2

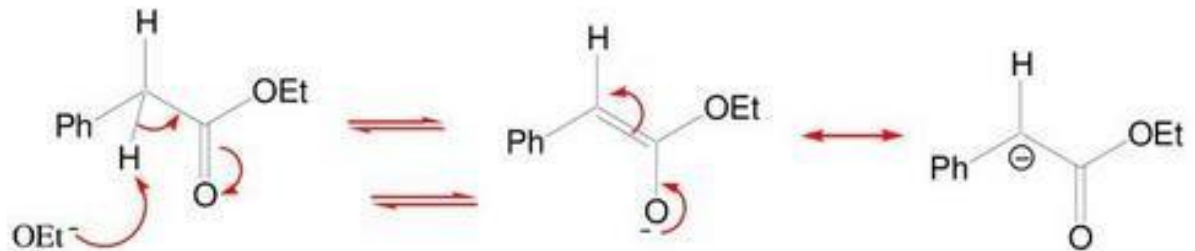


Mekanisme reaksi:

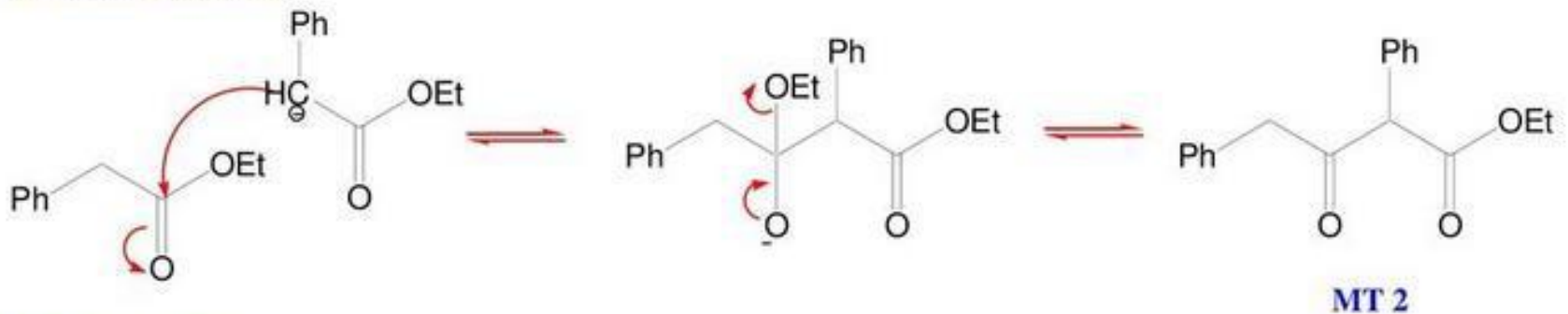
### 1. Ionisasi NaOEt ( $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ )



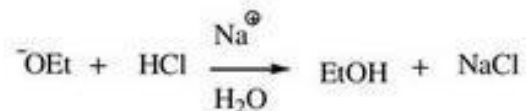
### 2. Pembentukan karbanion

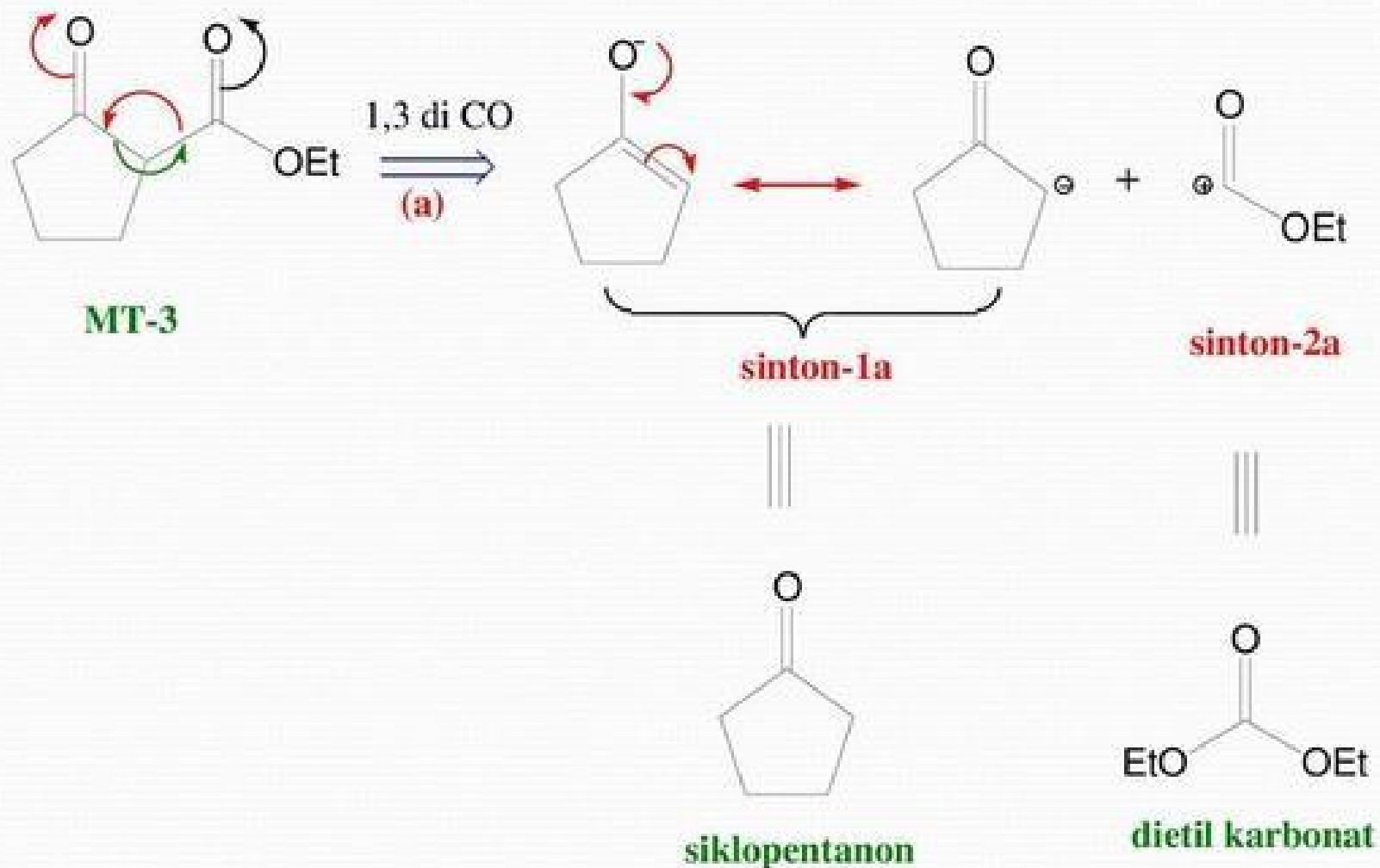


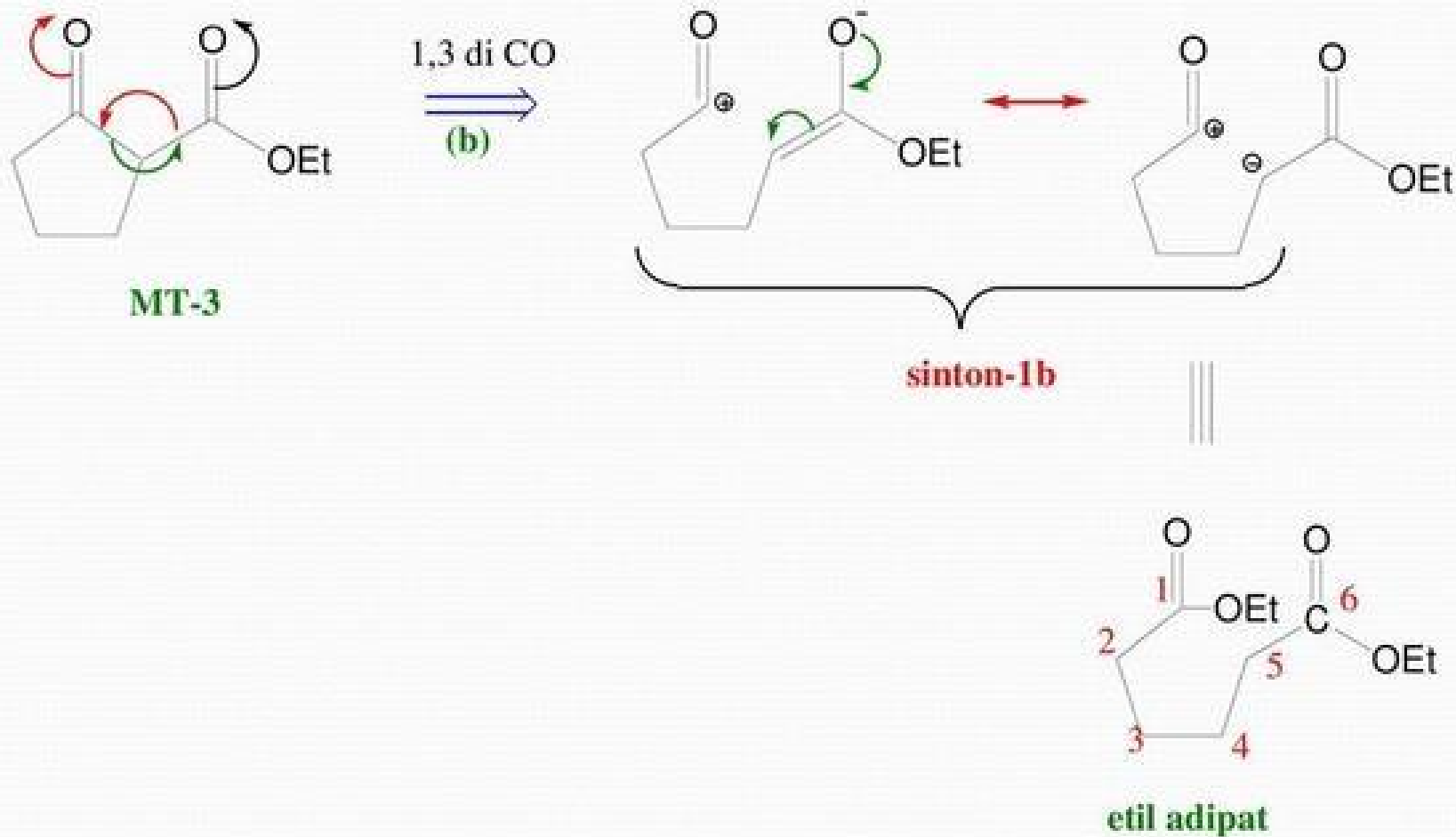
### 3. Substitusi nukleofilik



### 4. Netralisasi katalis



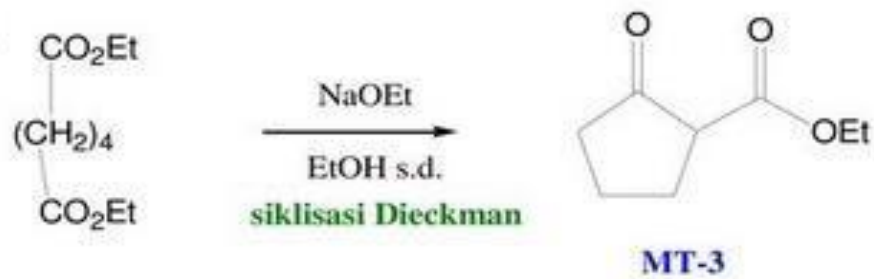




Alternatif b lebih terpilih karena menghasilkan 1 SM yang mudah didapat.

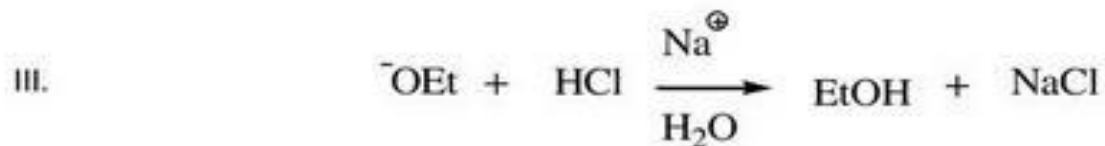
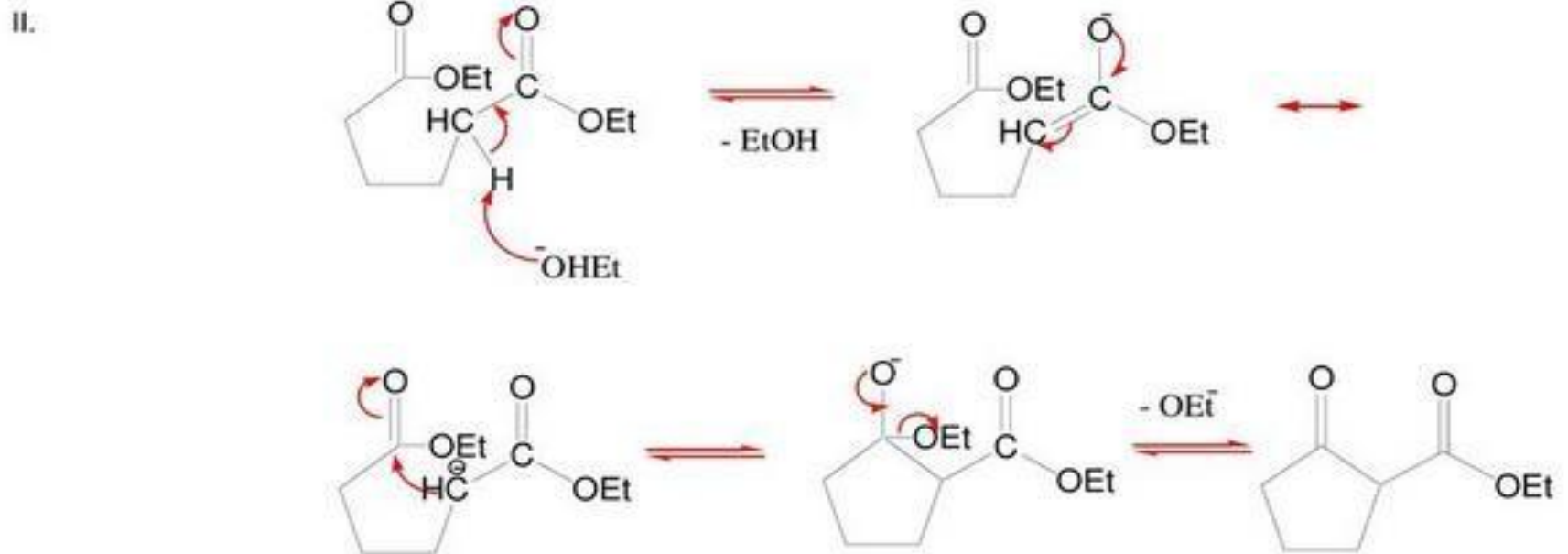
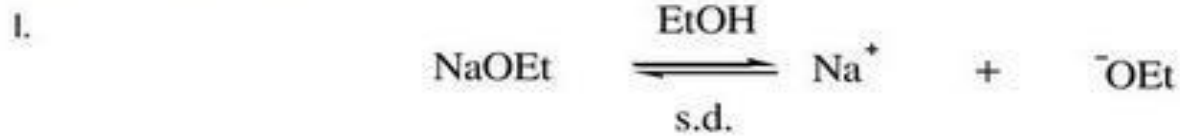


Reaksi sintesis MT-3

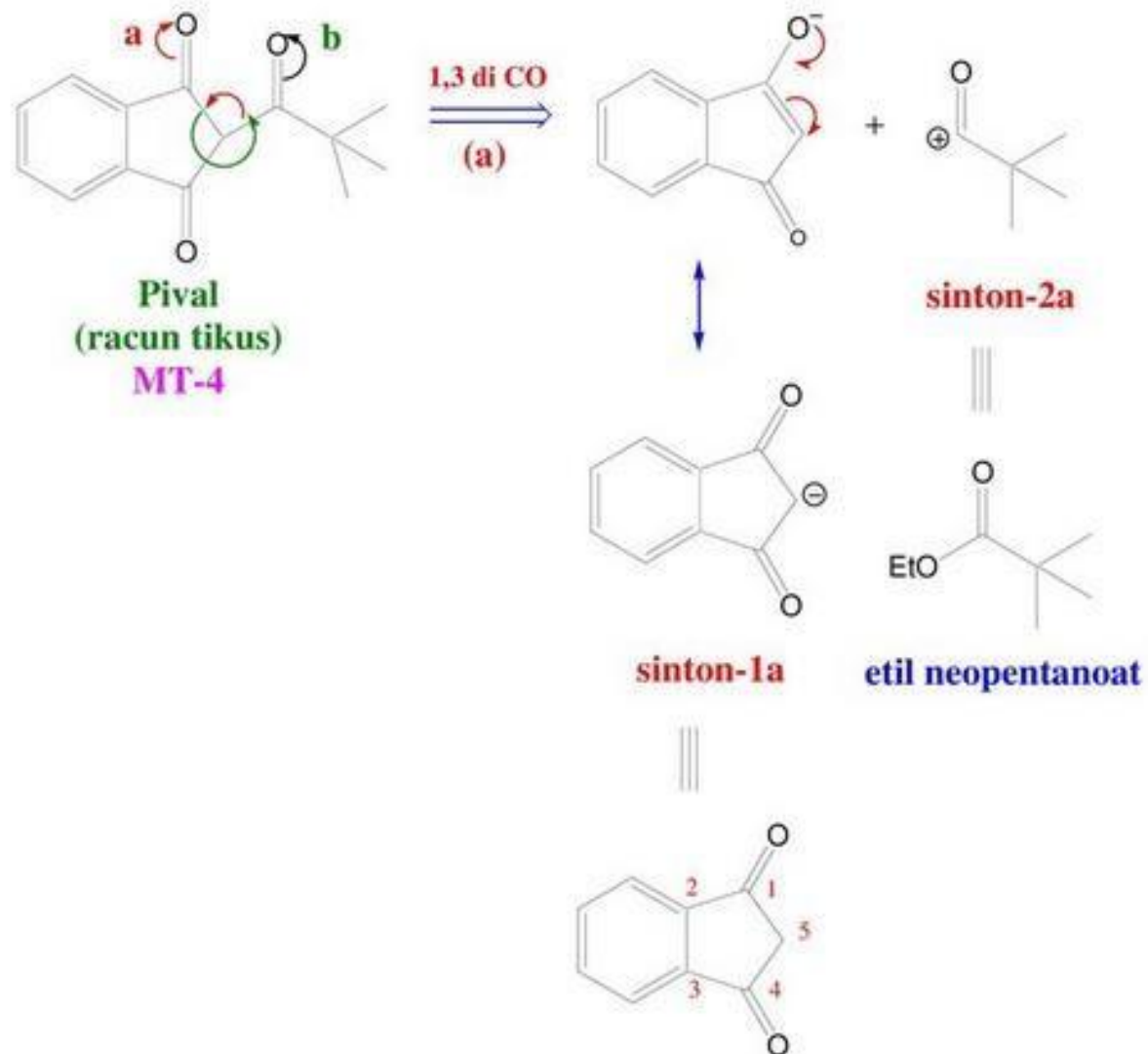


Mekanisme reaksi:

(Kondensasi Claisen Internal = Siklisasi Dieckman)



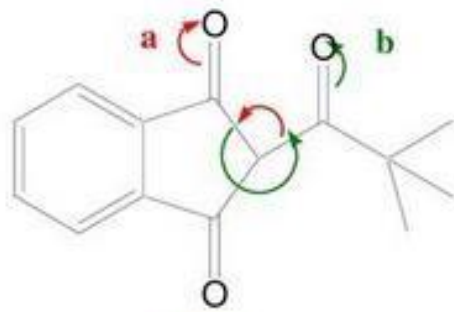
## Contoh lain



Jadi, alternatif (a) menghasilkan SM:

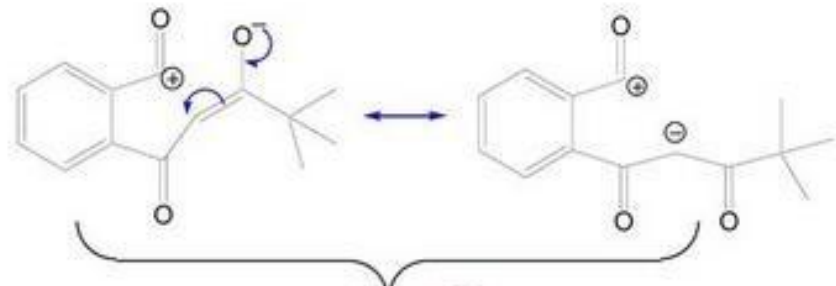
- etil neopentanoat
- [2,3]-benzo-siklopentana(1,4)dion

[2,3]-benzo-siklopentana(1,4)dion

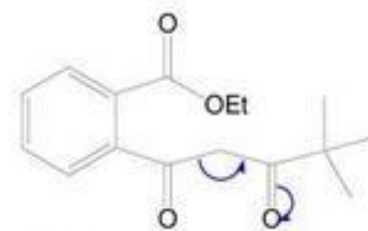


pival  
(racun tikus)  
**MT-4**

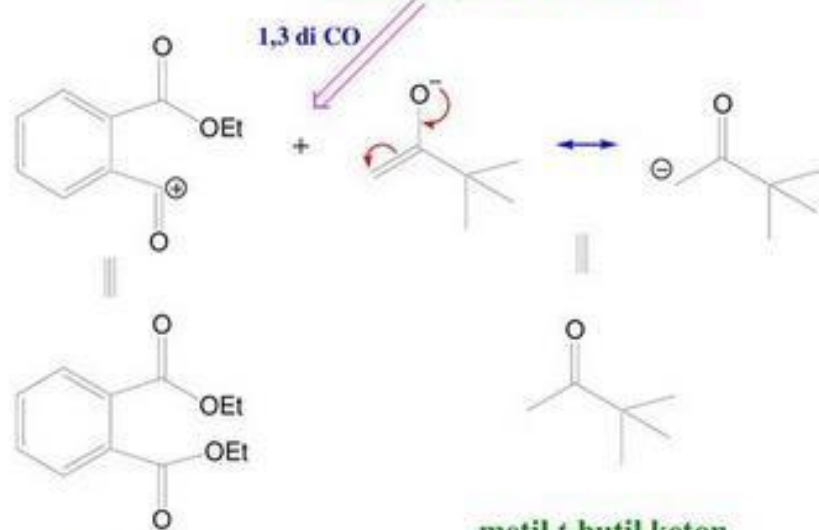
1,3 di CO  
 $\rightleftharpoons$   
 (b)



**sinton 1-b**



**SM hipotetik untuk sinton 1-b**  
 (suatu senyawa 1,3 di CO)



**etil ftalat**

**metil *t*-butil keton**

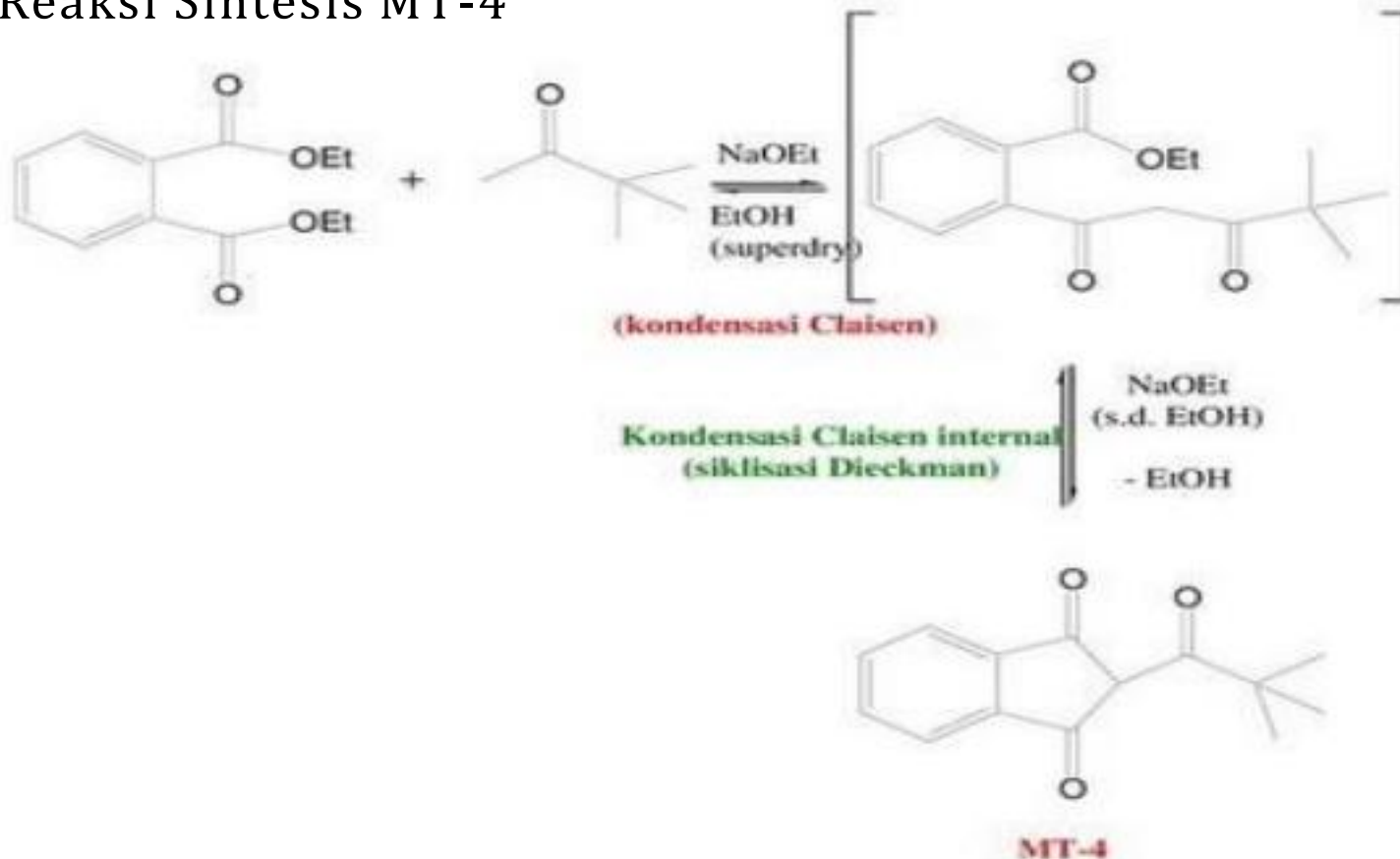
Jadi, alternatif b menghasilkan SM:

- etil ftalat
- metil *t*-butil keton

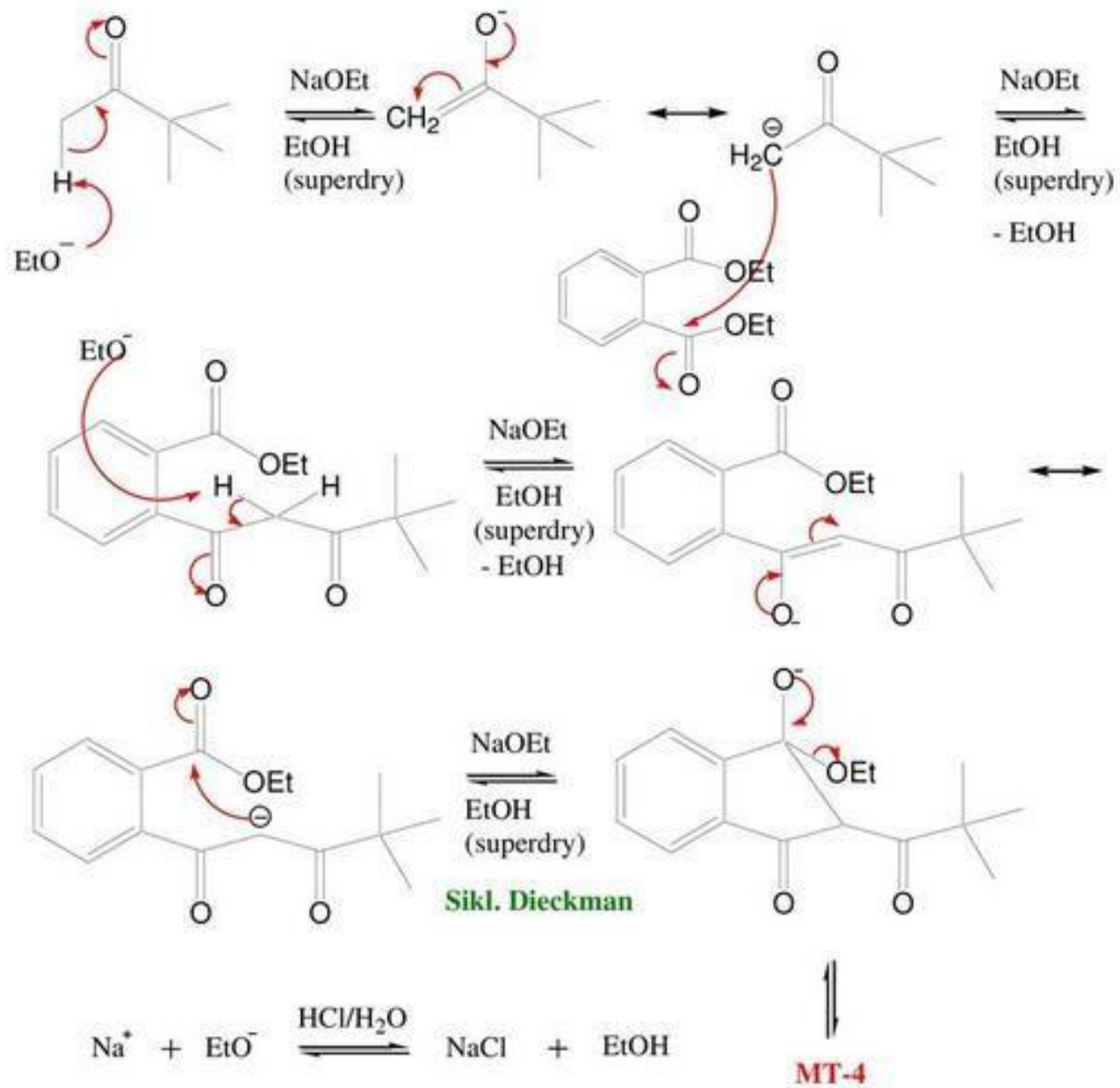
Alternatif mana lebih terpilih ???

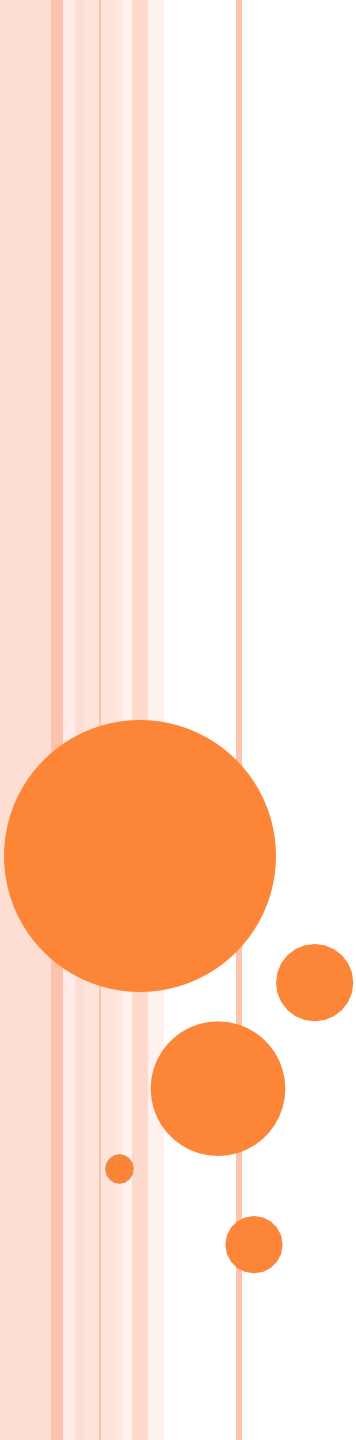
- Alternatif a menghasilkan SM yang masih cukup kompleks, meskipun mekanisme reaksinya secara teoritis lebih singkat
- Alternatif b walaupun mekanisme reaksinya cukup panjang, namun SM-nya lebih sederhana dan tersedia → TERPILIH

○ Reaksi Sintesis MT-4



## Mekanisme reaksi:





# **SENYAWA KARBONIL**

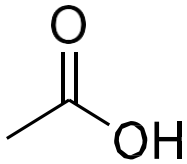
**apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.**

# SENYAWA KARBONIL

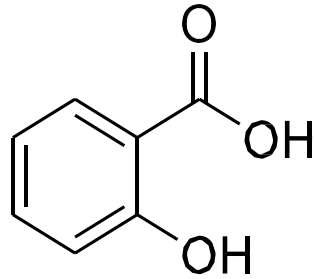
- Gugus karbonil merupakan gugus terpenting dalam kimia organik. Hampir setiap proses sintesis (obat maupun bukan obat) memanfaatkan gugus karbonil.
- Kebanyakan molekul bioaktif yang penting (termasuk obat-obat) mengandung gugus karbonil.
- Mekanisme-mekanisme biokimia fisiologis (misalnya mekanisme penglihatan) melibatkan reaksi gugus karbonil.
- Banyak senyawa-senyawa alami/sintetik yang penting dalam kehidupan sehari-hari mengandung gugus karbonil.



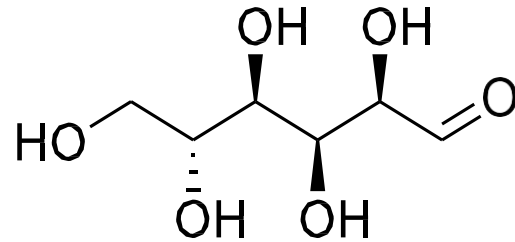
# CONTOH SENYAWA KARBONIL PENTING



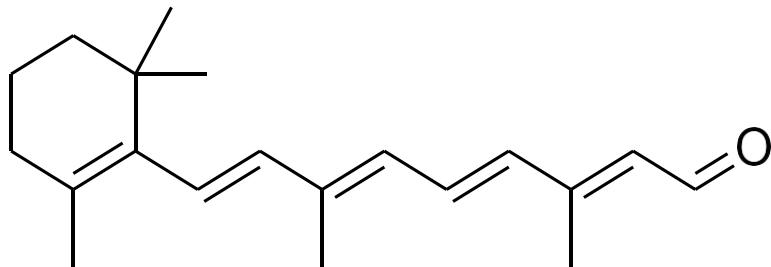
acetic acid



salicylic acid



glucose

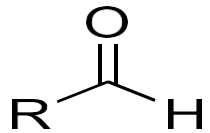


retinal

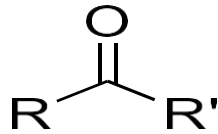




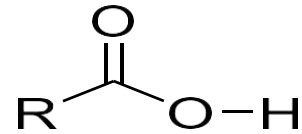
# JENIS-JENIS SENYAWA KARBONIL



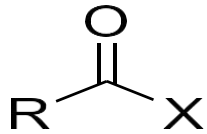
Aldehyde



Keton

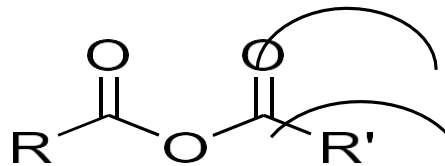


Asam Karboksilat

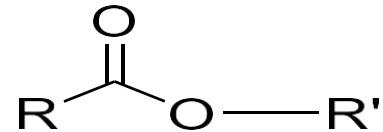


X= Halogen

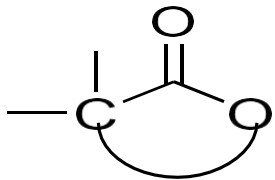
Halida Asam  
(asil Halida)



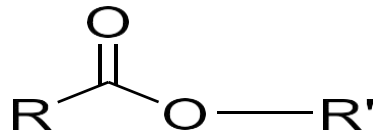
Anhidrida  
Asam



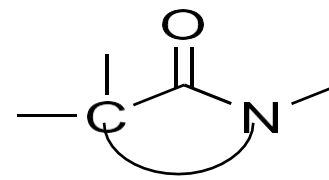
Ester



Lakton  
(ester Siklik)



Amida



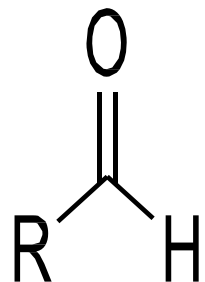
Laktam  
(amida Siklik)

# DUA KATEGORI UMUM SENYAWA KARBONIL

|                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aldehida ( $\text{RCHO}$ )<br>Keton ( $\text{RCOR}'$ )<br><br>KO                                                                                                                    | Gugus asil terikat pada substituen ( $-\text{H}$ atau $-\text{R}$ ) yang <i>tidak dapat menstabilkan muatan negatif sehingga tidak dapat bertindak sbg gugus pergi</i> . Sifat dan reaksi aldehida dan keton serupa. |
| Asam karboksilat ( $\text{RCOOH}$ )<br>Ester ( $\text{RCOOR}'$ )<br>Klorida asam ( $\text{RCOCl}$ )<br>Anhidrida asam ( $\text{RCOOCOR}'$ )<br>Amida ( $\text{RCONH}_2$ )<br><br>KO | Gugus asil terikat pada substituen yang <i>dapat menstabilkan muatan negatif sehingga dapat bertindak sbg gugus pergi</i> .<br><br>Sifat dan reaksi senyawa-senyawa ini serupa.                                      |



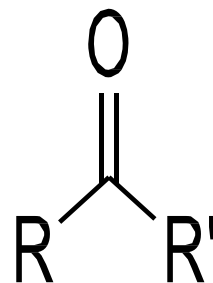
# RUMUS UMUM ALDEHIDA DAN KETON



atau RCHO

R = alkil, aril, H

Aldehyde



atau RCHO

R, R' = alkil, aril, H

Keton



# SIFAT-SIFAT ALDEHIDA DAN KETON

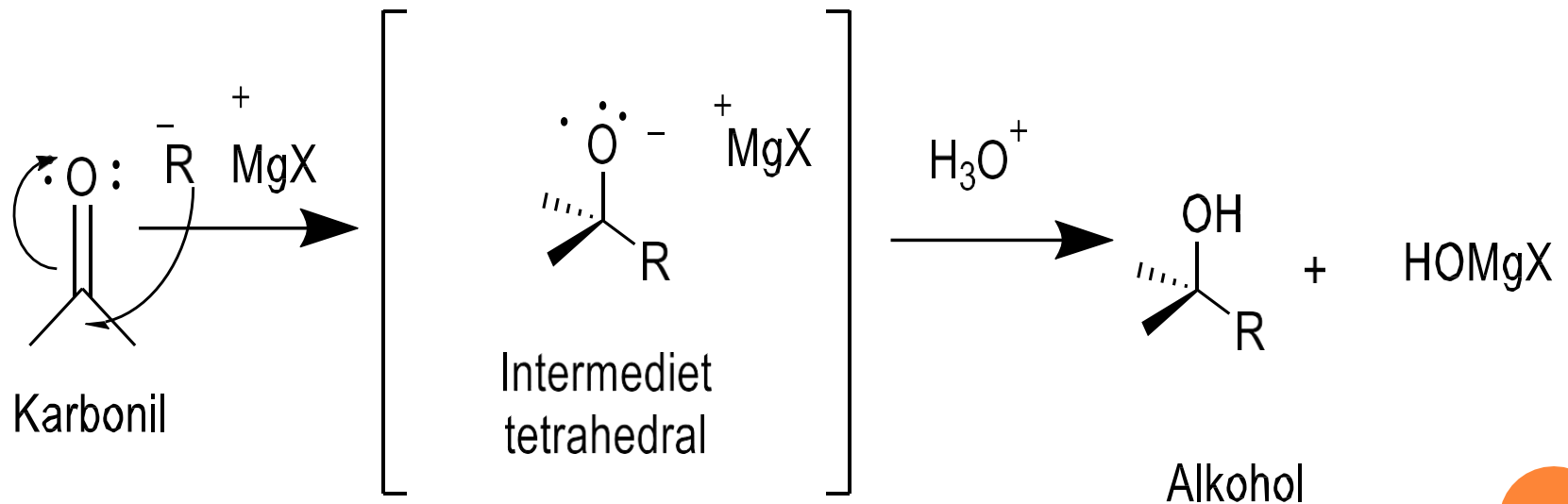
Gugus karbonil:

- satu atom C  $sp^2$  dan satu atom O yang dihubungkan dgn satu ikatan  $\sigma$  dan satu ikatan  $\pi$ .
- Ikatan-ikatan  $\sigma$  pada bidang datar, ikatan  $\pi$  di atas dan di bawah bidang tsb.
- Bersifat polar, elektron ikatan  $\sigma$  dan (terutama)  $\pi$  tertarik ke O.
- O memiliki dua pasang elektron bebas.
- Sifat-sifat struktural di atas (kedataran, ikatan  $\pi$ , kepolaran, pasangan elektron bebas) mempengaruhi sifat dan kereaktifan.

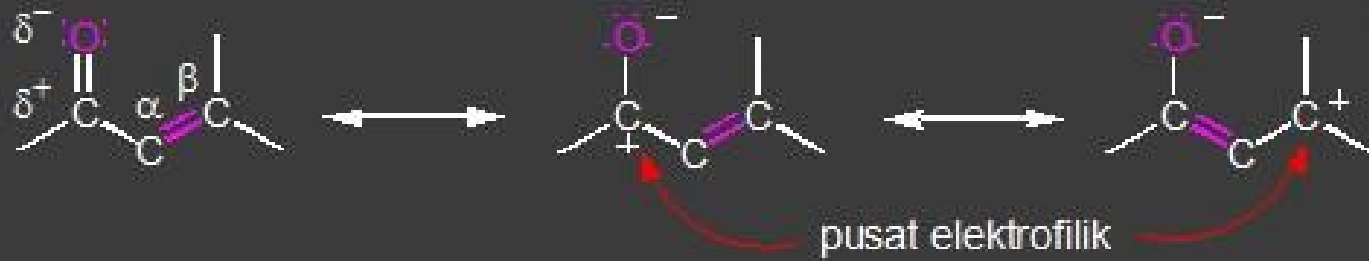


# ADISI NUKLEOFILIK PEREAKSI GRIGNARD: PEMBENTUKAN ALKOHOL

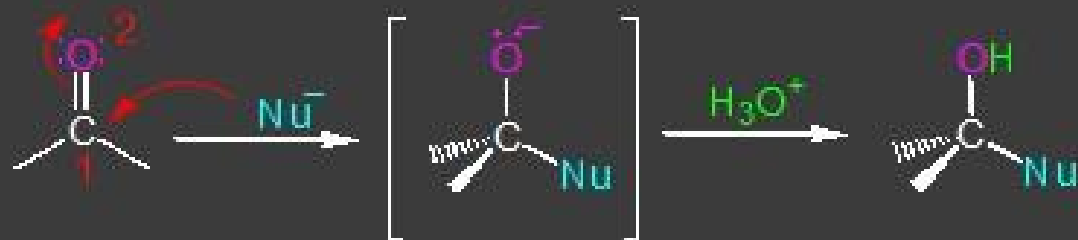
- Pereaksi Grignard adalah nukleofil karena ikatan karbon-magnesium sangat terpolarakan dengan kerapatan elektron yang tinggi pada karbon



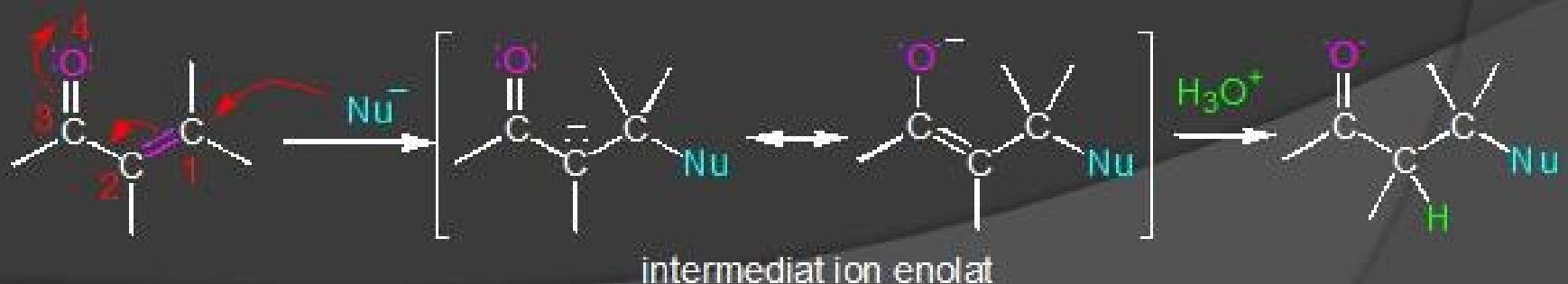
# Adisi Konjugat pada Gugus Karbonil $\alpha,\beta$ -Takjenuh



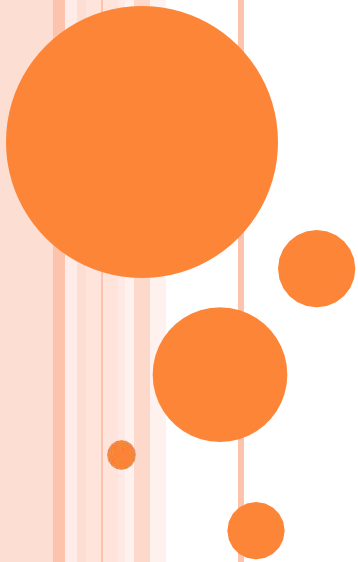
Adisi langsung (adisi 1,2):



Adisi konjugat (adisi 1,4):



**TERIMA  
KASIH**



# **DISKONEKSI SATU GUGUS C-X**

1

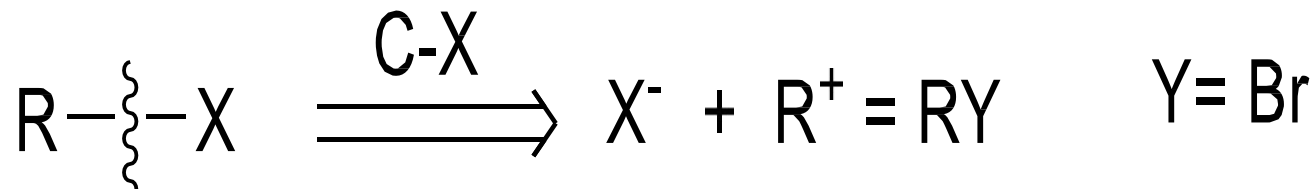
**apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.**



- Diskoneksi dimulai dari **aromatik**, karna ini yang paling mudah. **Kemudian diikuti dengan eter, amida dan sulfida.**
- Berikutnya Kita akan mendiskoneksi ikatan yang menghubungkan **Carbon** dengan **Heteroatom**.
- Pendekatan ini disebut dengan “**diskoneksi satu gugus**” oleh karna itu kita harus mengetahui satu gugus fungsional sehingga kita dapat melakukan diskoneksi
- Reaksi ini **hampir semua ionik** dan melibatkan heteroatom nukleofilik seperti Alkohol (ROH), Amino (RNH<sub>2</sub>) atau Tiol (RSH).

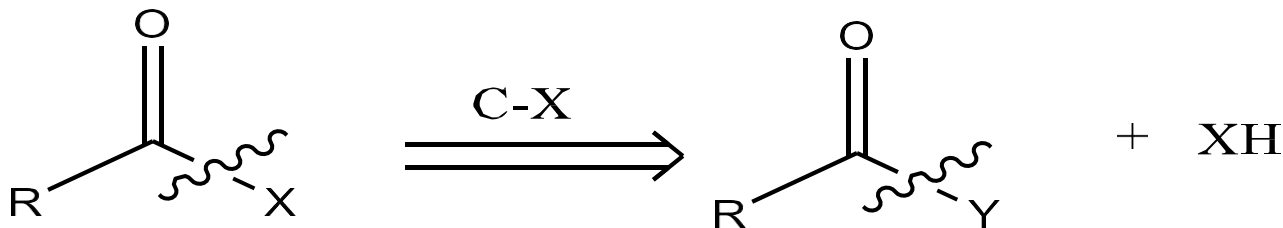
\*)In chemistry, a **heteroatom** is, strictly, any atom that is not carbon or hydrogen.

- Oleh karena itu diskoneksi akan menghasilkan **sinton Carbon Kationik**.
- Reaksi ini merupakan reaksi substitusi dan reagen akan merupakan suatu alkil halida, aril klorida dan sejenisnya
- Reagen yang paling baik adalah senyawa yang paling cepat mengalami substitusi



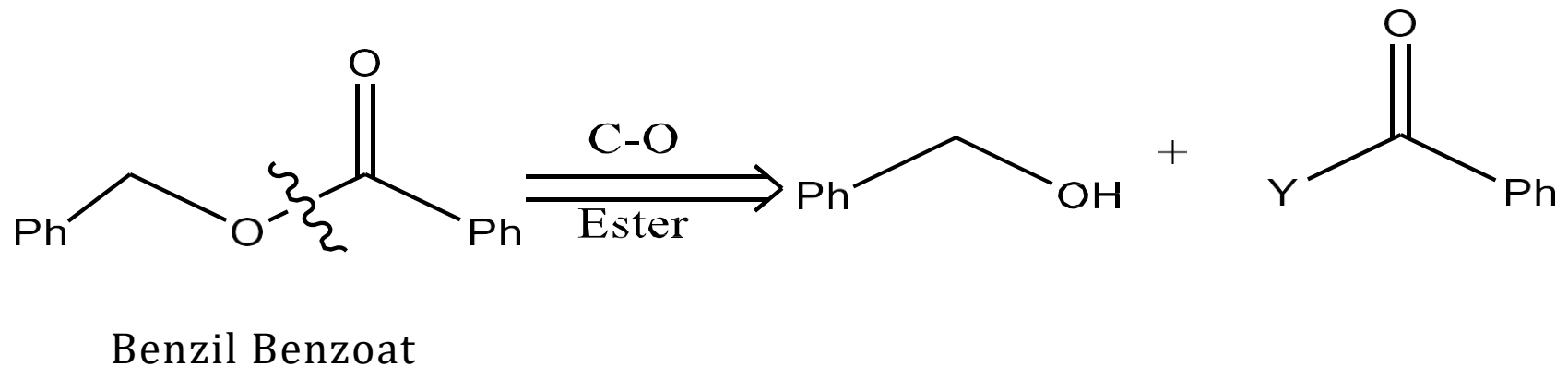
# DERIVAT KARBONIL RCO-X

- Derivat asam mudah didiskoneksi, oleh karena itu, kita selalu memilih ikatan **antara gugus karbonil dan heteroatom** untuk didiskoneksi pertama kali



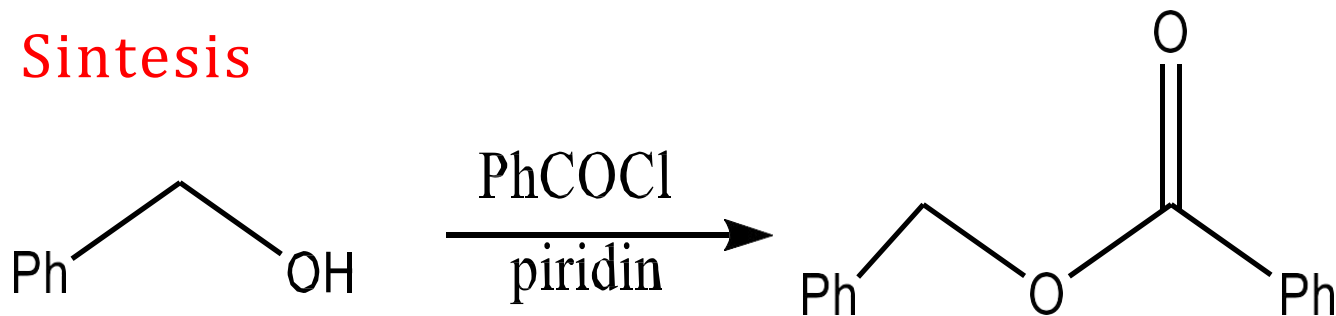
- Ester (Benzil Benzoat) pada umumnya digunakan sebagai pengusir serangga atau pelarut pada parfum. Dapat didiskoneksi sbb

### Analisis



- Sintesis dapat dilakukan dengan sejumlah cara, diantaranya yang mungkin dengan rute **asil klorida (Y=Cl) merupakan yang paling mudah**, dengan piridin sebagai katalis dan pelarut

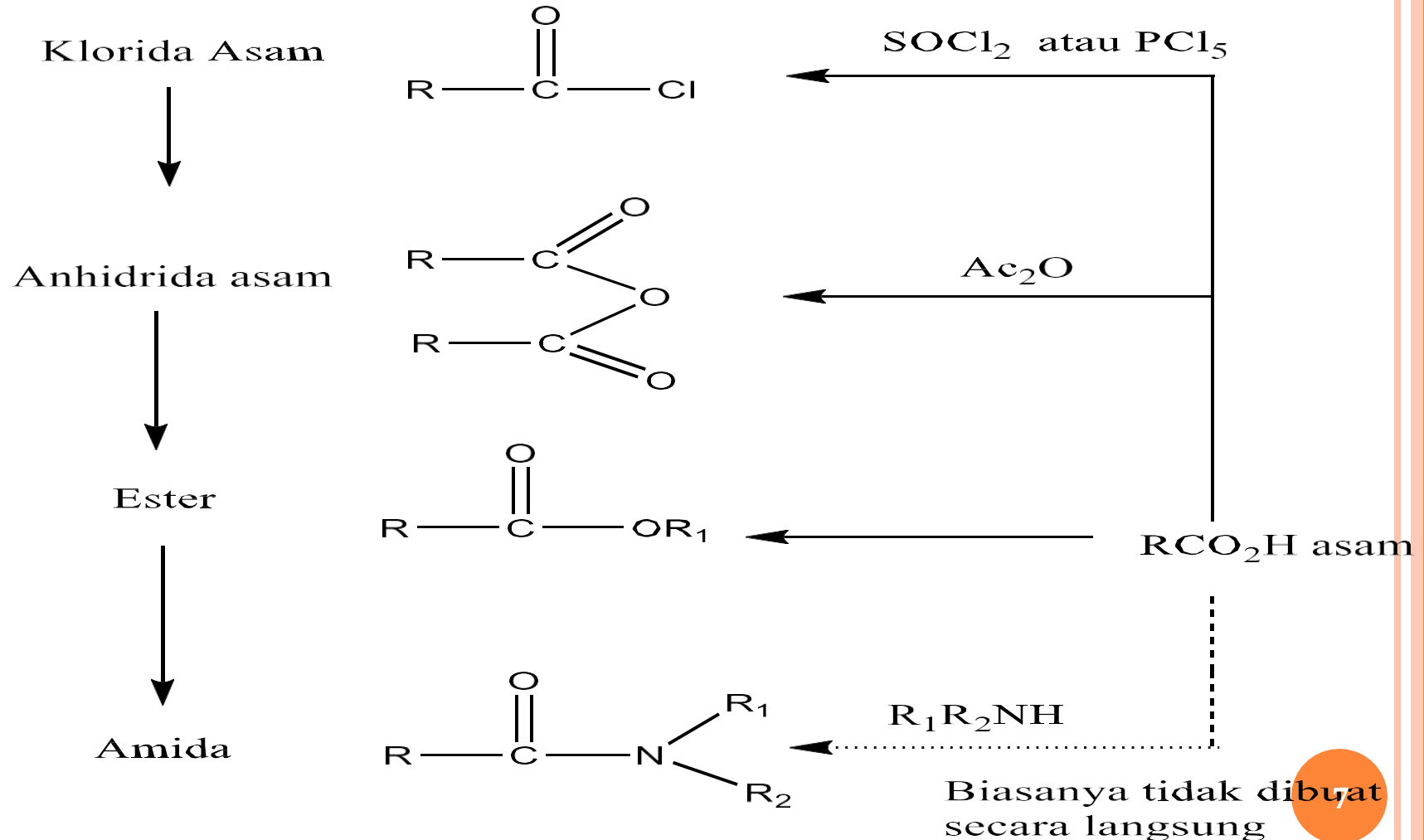
## Sintesis



- Asil klorida sering digunakan dalam sintesis ini dikarenakan merupakan derivat asam yang paling reaktif dan dapat dibuat dari asamnya sendiri pentachloro- $\lambda^5$ -phosphane ( $\text{PCl}_5$ ) atau sulfurous dichloride ( $\text{SOCl}_2$ )
- Lihat tabel berikut untuk melihat reaktivitas dari derivat asam. Ester dan amida merupakan senyawa yang dikehendaki dan merupakan derivat asam yang yang stabil

# URUTAN REAKTIVITAS UNTUK DERIVAT ASAM

**Paling Reaktif**

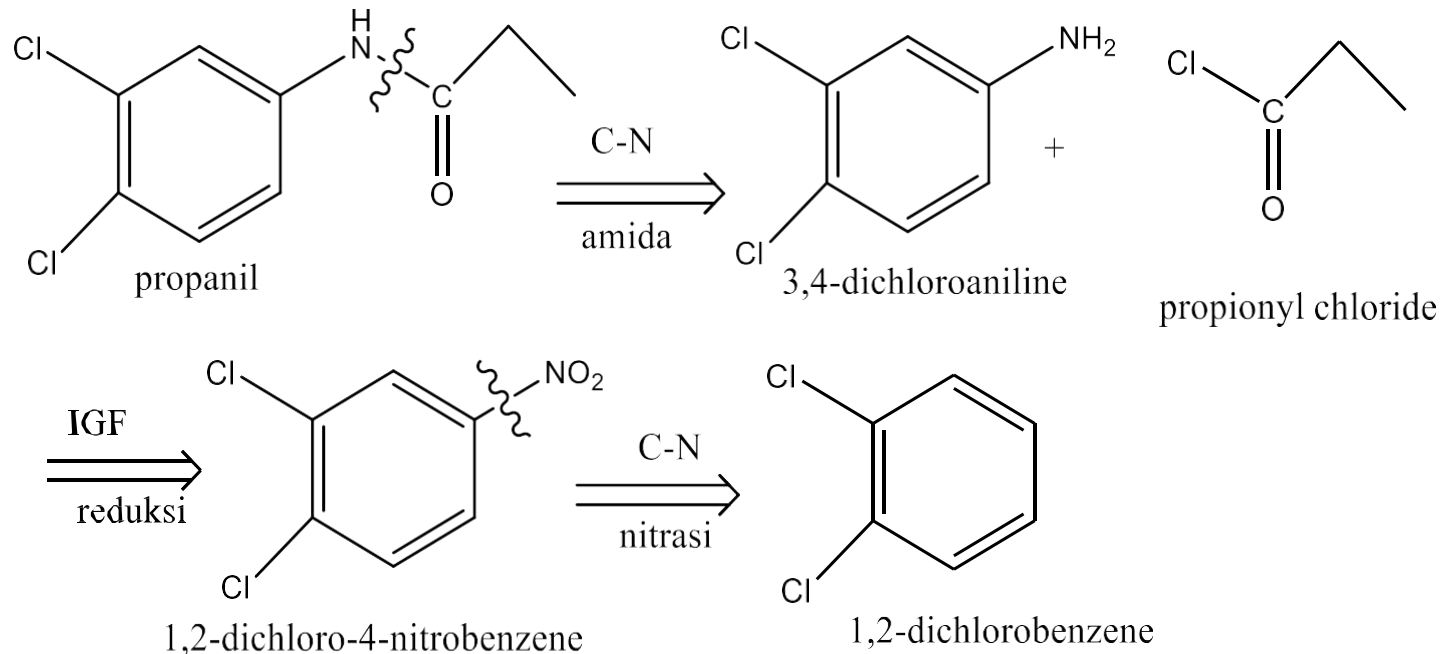
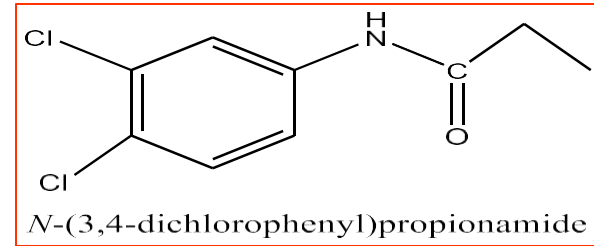


**Paling Stabil**

# Contoh

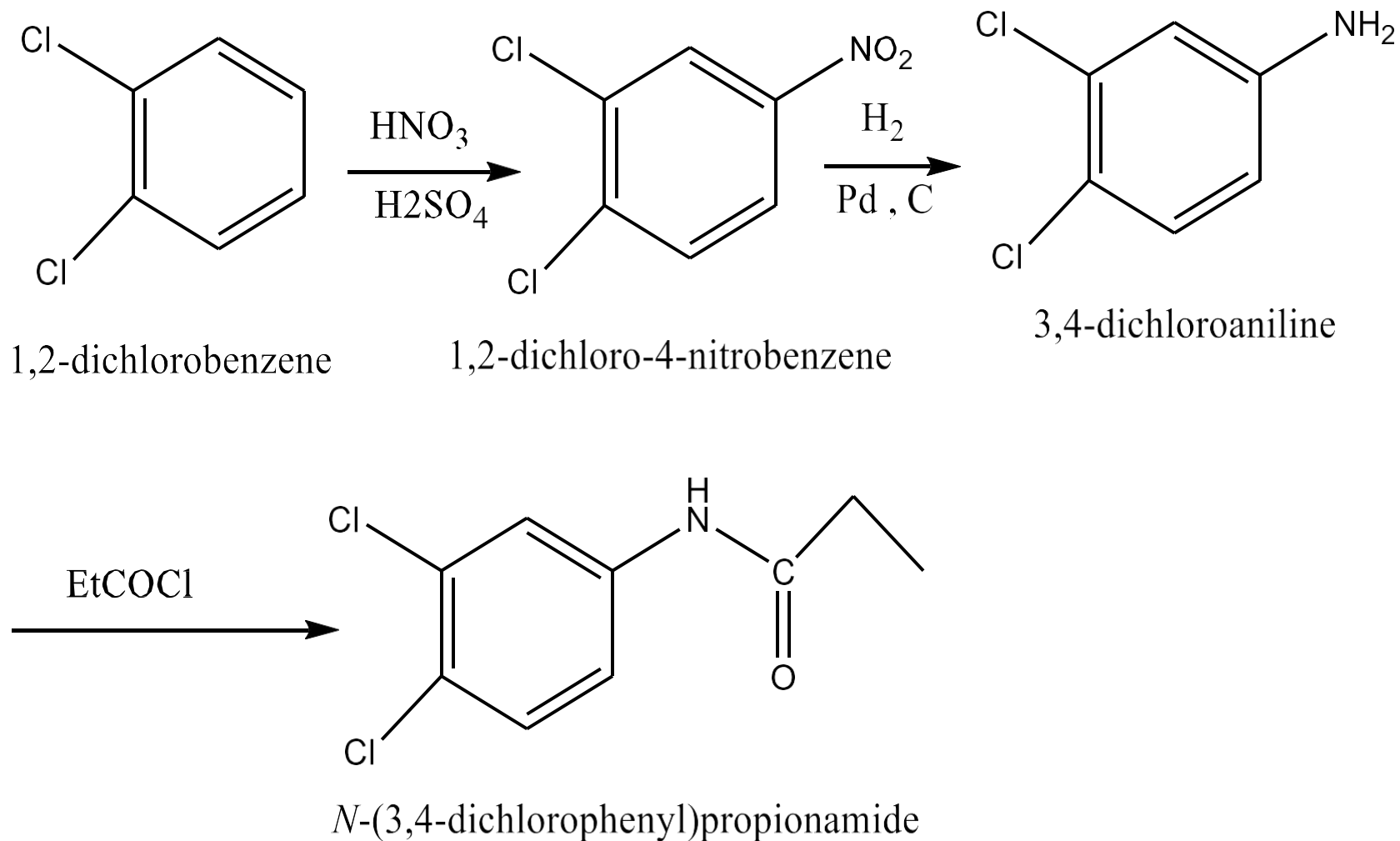
## Propanil (Pembersih Rumput)

### Analisis



- Cara nitration adalah orientasi yang tepat, hal ini akan mencegah terbentuknya senyawa **1,2,3-trisubstitusi** dalam jumlah besar.

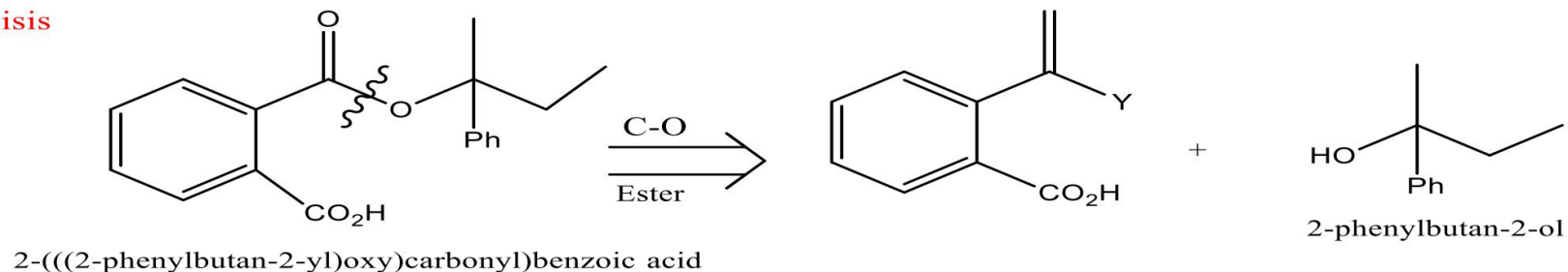
# SINTESIS



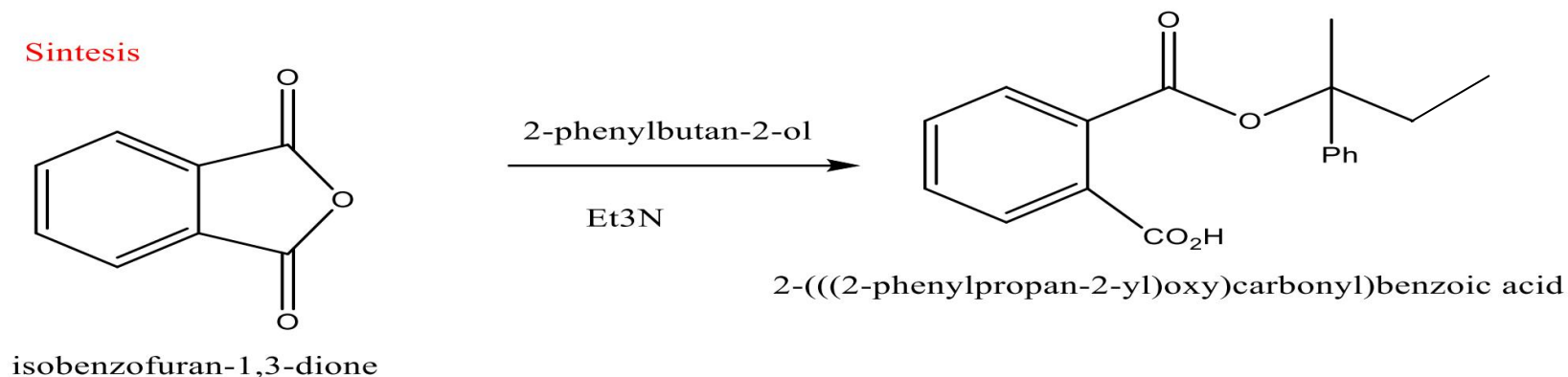


- 2-(((2-phenylpropan-2-yl)oxy)carbonyl)benzoic acid merupakan contoh yang lebih sukar didiskoneksi dengan cara biasa. Anhidrida ptalat (isobenzofuran-1,3-dione) merupakan derivat asam yang paling naik dan dengan cara sintesis alkohol (2-phenylbutan-2-ol)

#### Analisis



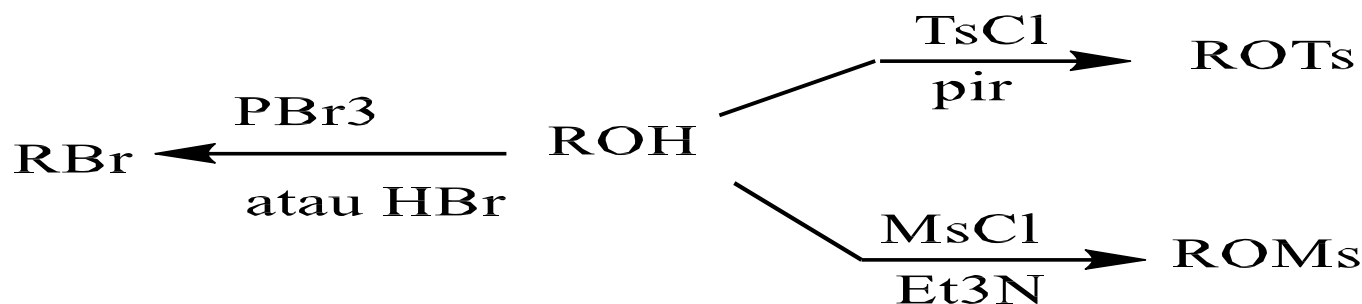
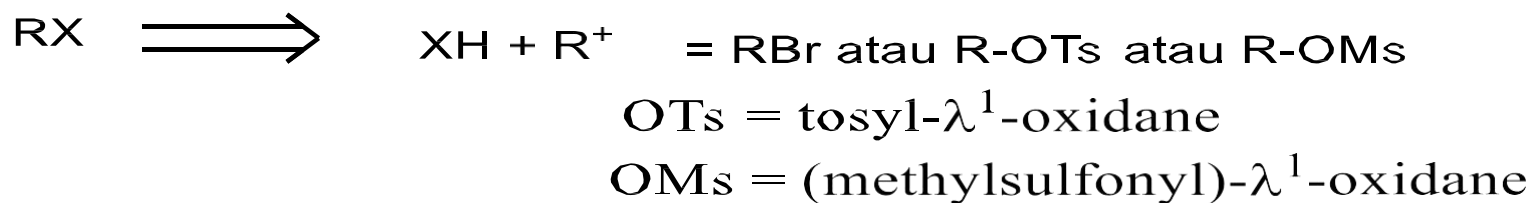
#### Sintesis



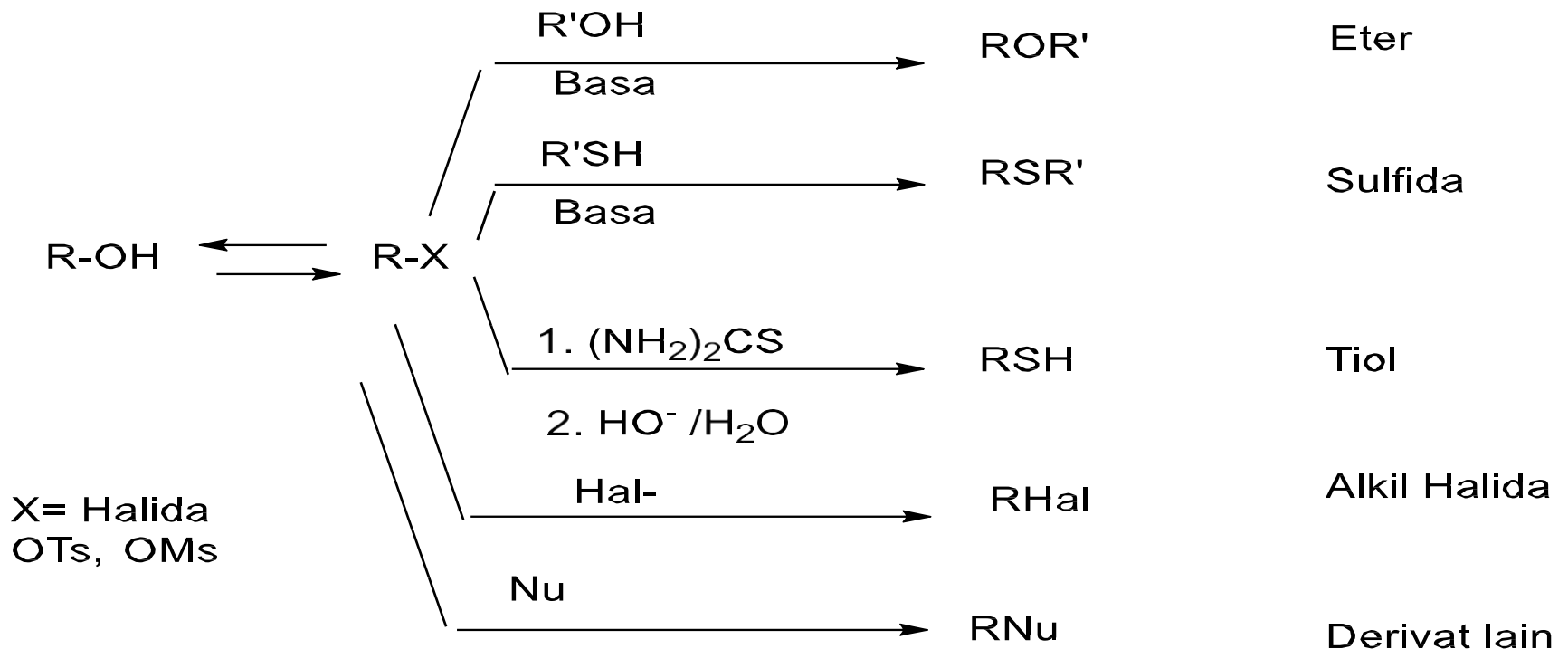
- 2-(((2-phenylpropan-2-yl)oxy)carbonyl) diperlukan untuk resolusi alkohol (2-phenylbutan-2-ol) ke dalam isomer optis, diperlukan gugus yang dapat terionkan (CO<sub>2</sub>H)

# ALKOHOL, ESTER, ALKIL HALIDA DAN SULFIDA

- Diskoneksi C-X pada seny. Alifatik akan memberikan nukleofilik  $XH$  dan seny. karbon Elektrofilik.
- Alkil halida.
- Senyawa ini dapat dibuat dari alkohol dengan membentuk C-C. Berikutnya kita akan memperlakukan alkohol sebagai gugus fungsional.

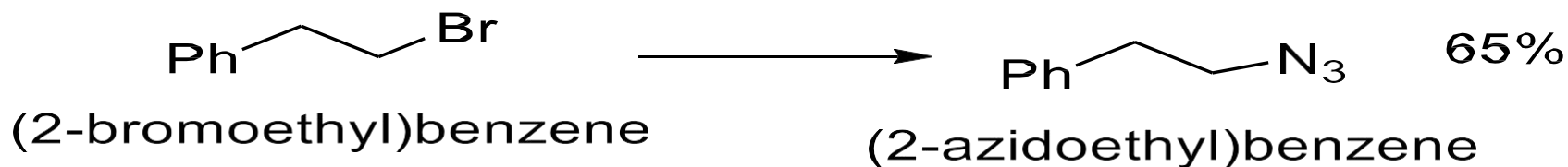
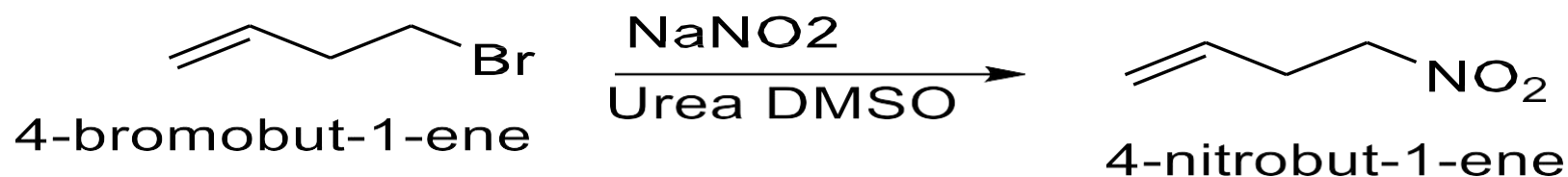


## SENY. ALIFATIK YANG DIPEROLEH DARI ALKOHOL

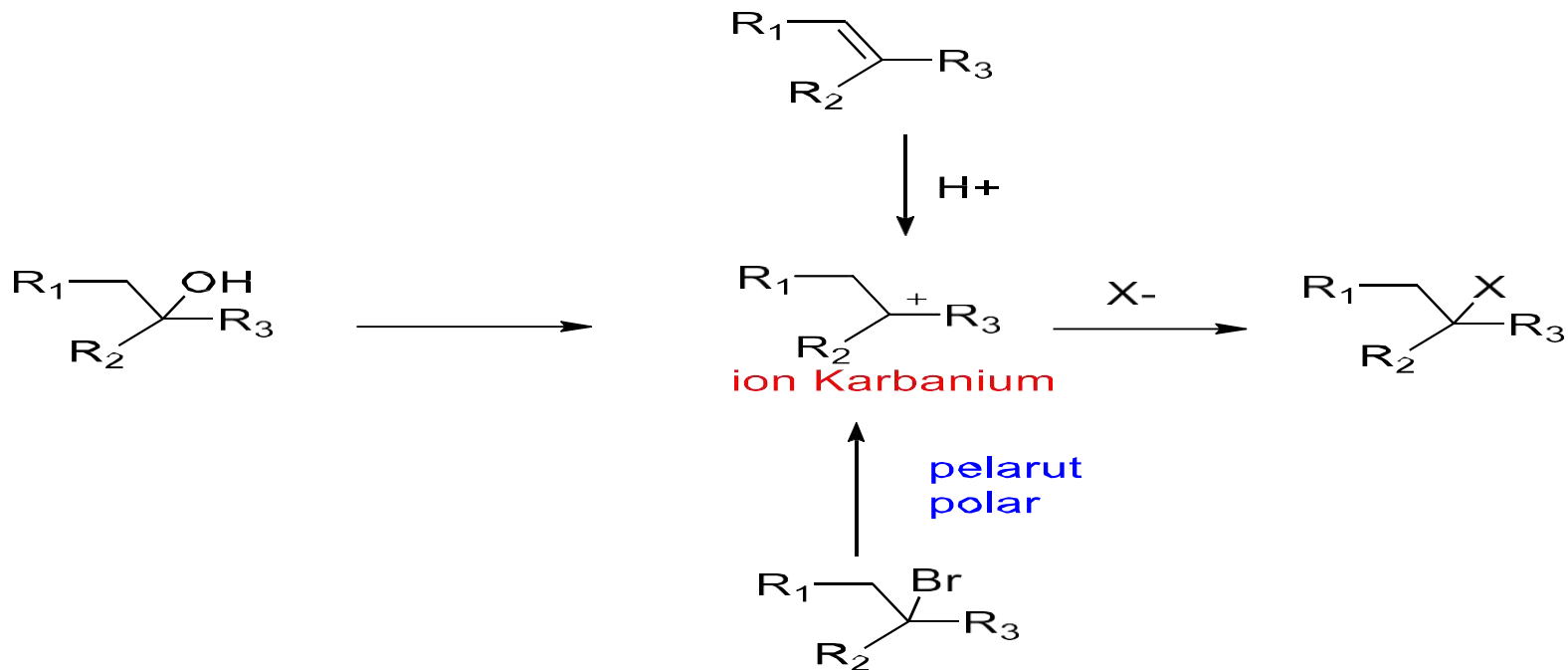


- Kondisi harus dipilih agar berpadan dengan struktur molekul.
- Derivat metil dan **alkil primer** bereaksi dengan mekanisme **SN2** sehingga nukleofilik kuat dan pelarut non polar adalah efektif.

- Senyawa nitro (4-nitrobut-1-ene) dan azida ((2-azidoethyl)benzene) merupakan contoh dari derivat lain dalam tabel **Seny. Alifatik yang diperoleh dari Alkohol** mudah dibuat dari bromida yang sesuai dengan reaksi SN2 karena merupakan senyawa alkil primer.

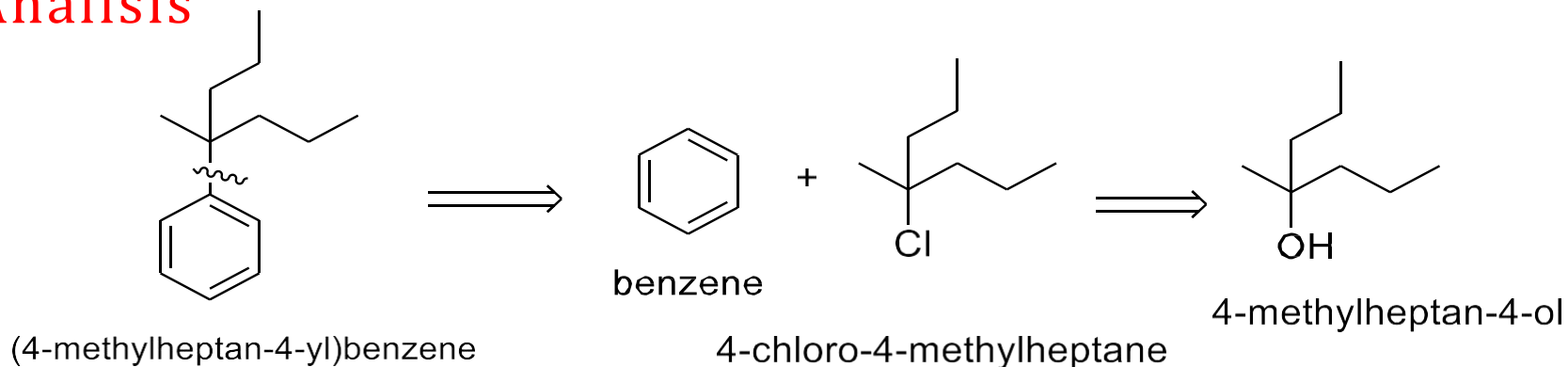


- senyawa **tersier** bereaksi lebih mudah dengan mekanisme **SN1** via **ion karbonium yang stabil** dihasilkan secara langsung dari alkohol, alkil halida atau bahkan alkena. Nukleofil yang kuat di sini tidak membantu tetapi pelarut polar dan katalis (biasanya asam dan basa lewis) membantu dengan membuat OH jadi gugus tinggal yang lebih baik.

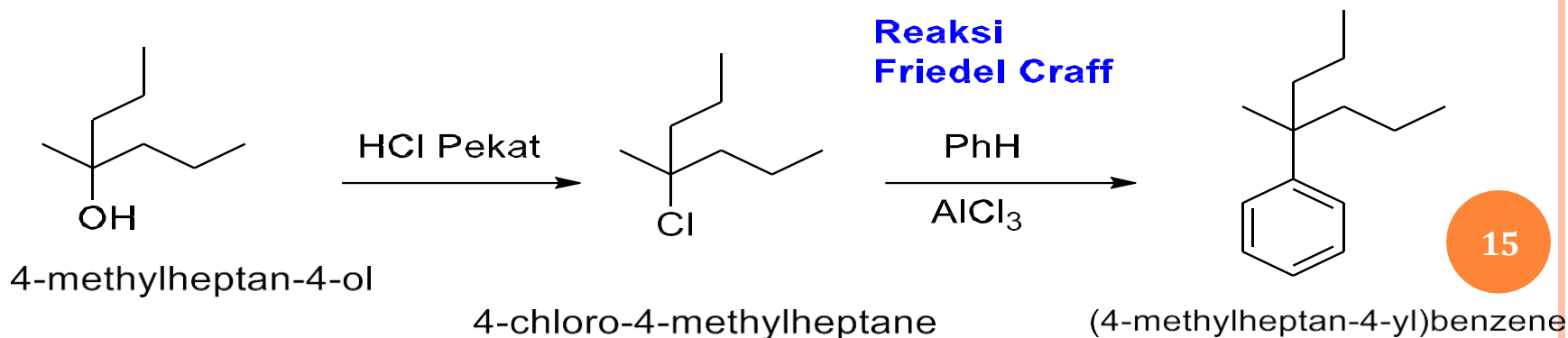


- Senyawa (4-methylheptan-4-yl)benzene dapat dibuat dengan reaksi Friedel Craff dari benzen dan klorida tersier 4-chloro-4-methylheptane dan kemudian didapat seny. Alkohol. *Reagen* yang diperlukan pada sintesis adalah HCl pekat

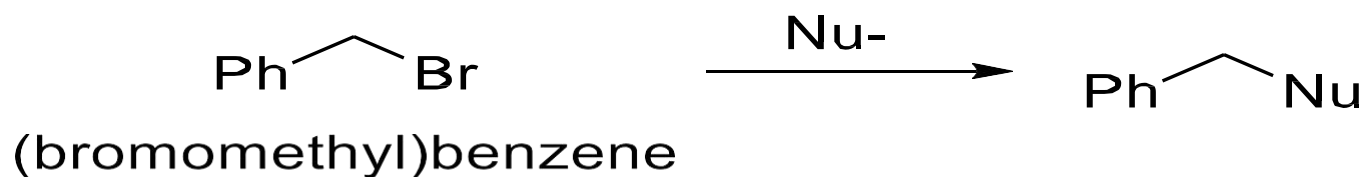
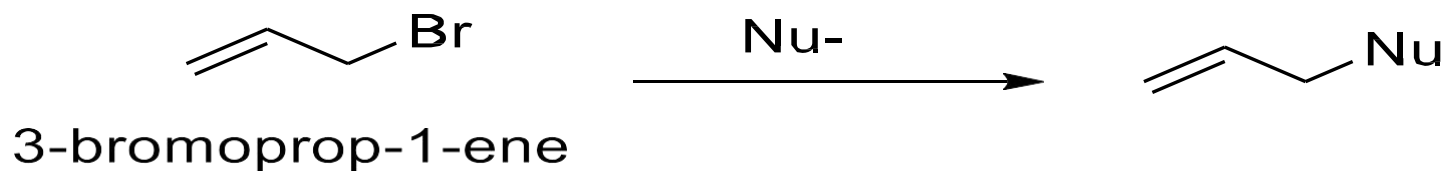
## Analisis



## Sintesis



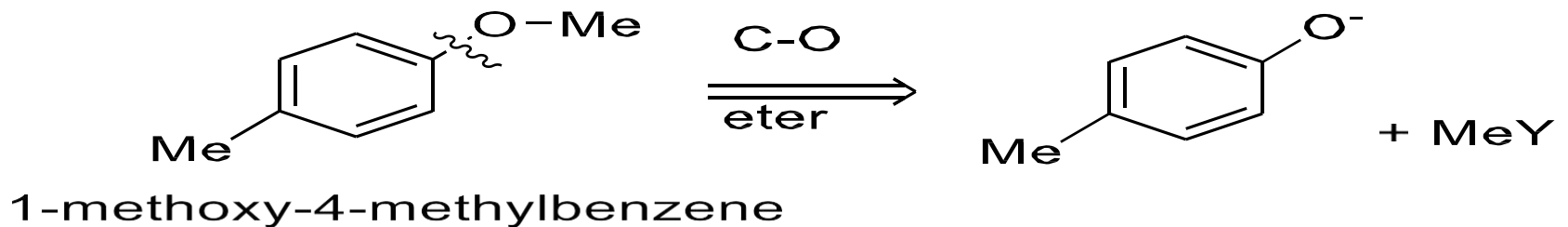
- Derivat alilik (3-bromoprop-1-ene) dan benzylik ((bromomethyl)benzene) mudah bereaksi baik dengan mekanisme  $S_N1$  dan  $S_N2$  sehingga kondisi secara relatif tidak penting.
- Sebaliknya derivat alkil sekunder merupakan peristiwa yang sukar dan perlu kondisi yang khusus.



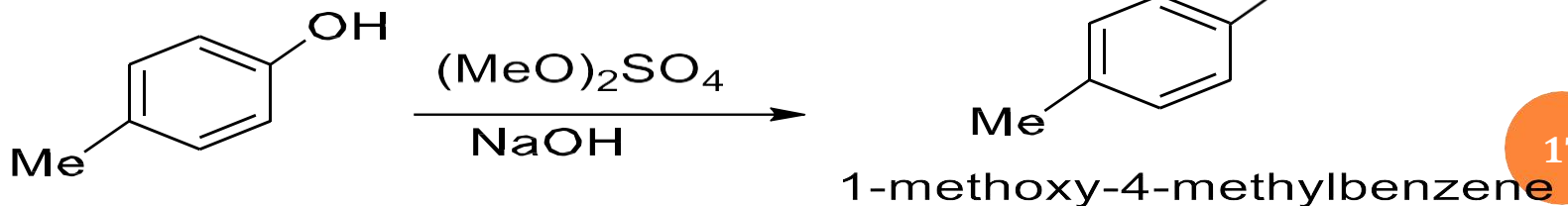
- Interkonversi, esensial untuk perencanaan sintetik.
- Senyawa dengan tipe  $R^1-X-R^2$  memberikan pilihan untuk diskoneksi pertama

# ETER

- Kita sering memilih diskoneksi berdasarkan reaktivitas dari MT. atom Oksigen dalam seny. parfum “wallflower” (1-methoxy-4-methylbenzene) mempunyai sisi aktif (Me) dan sisi tidak aktif (Ar) sehingga diskoneksinya mudah
- Analisis



Sintesis

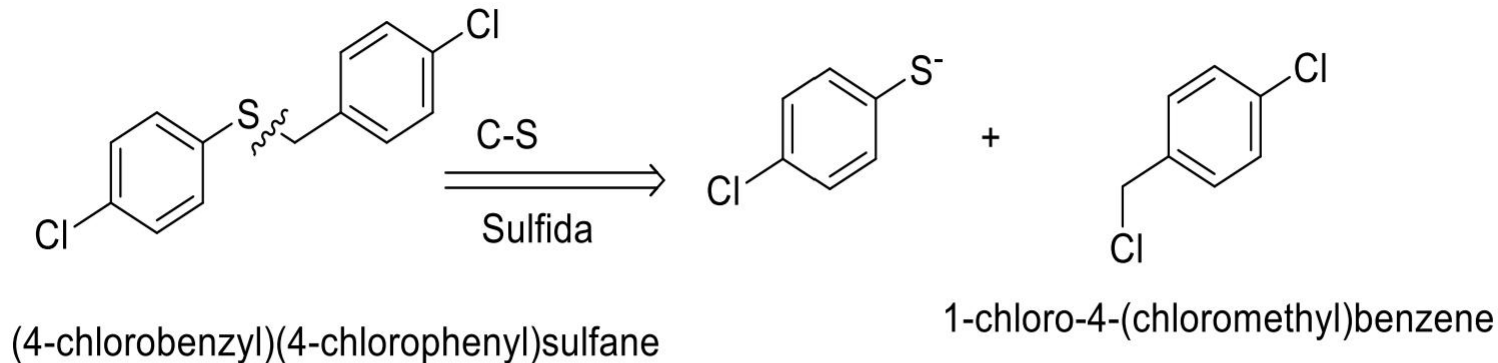




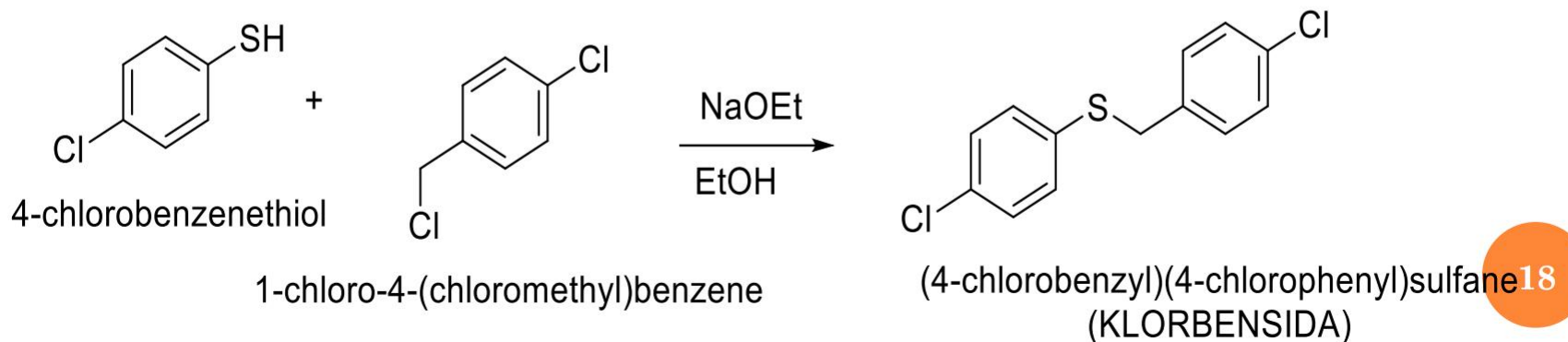
# SULFIDA

- Akarisida (pembasmi Kuman) Klorbensida lebih disukai didiskoneksi pada alkil dari pada aril.

## Analisis

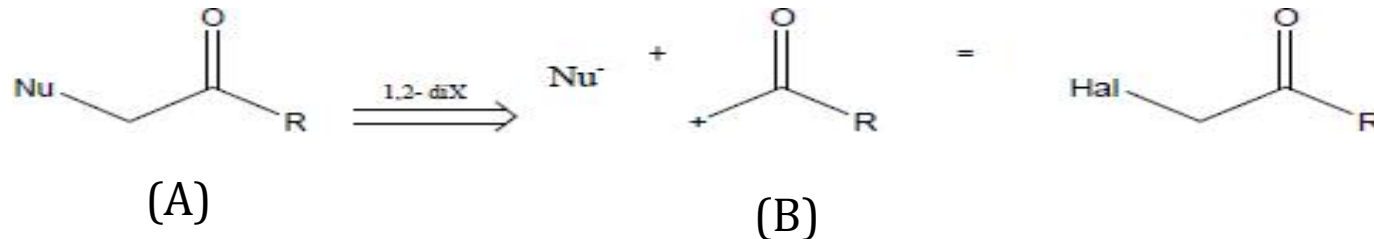


## Sintesis



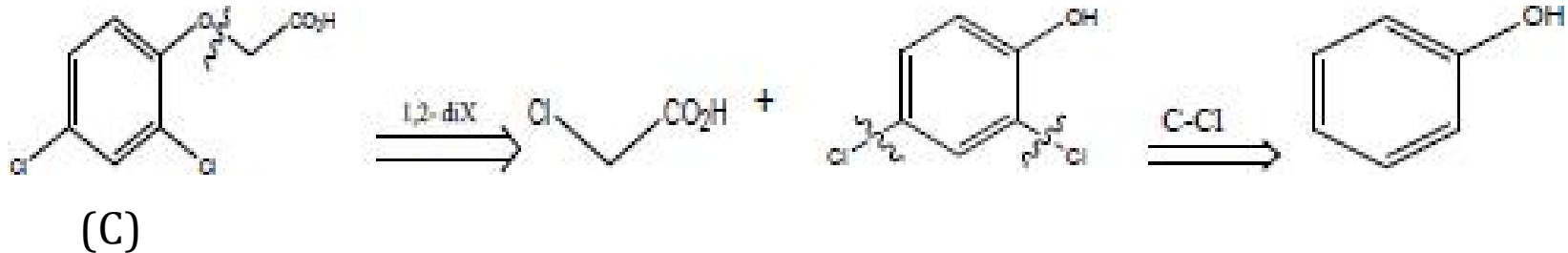
## ○ Senyawa Karbonil

- Senyawa Karbonil adalah senyawa yang memiliki tingkat oksidasi lebih tinggi dibanding alkohol. Pada diskoneksi senyawa seperti (A) akan menghasilkan sinton elektofilik yang berupa kation karbonil (B) suatu spesies yang tidak stabil. Reagen yang paling baik untuk sinton ini adalah senyawa  $\alpha$ -halo karbonil (mudah dibuat dan dapat diserang oleh nukleofil)



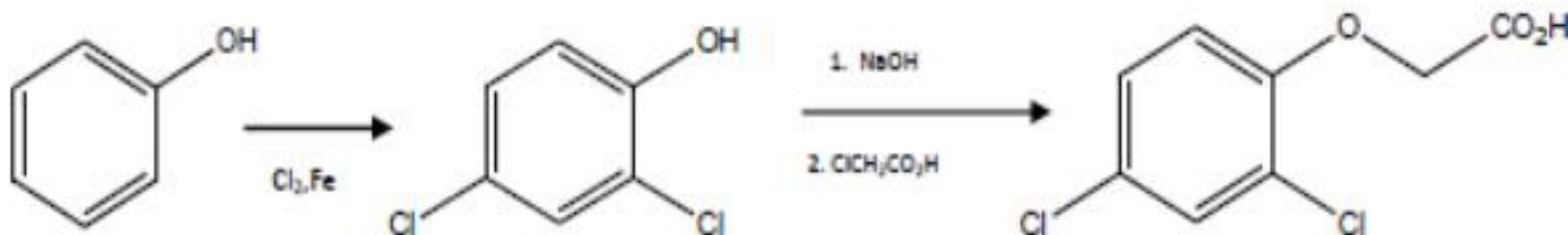
Senyawa herbisida (C) merupakan salah satu pestisida yang banyak digunakan, mempunyai diskoneksi yang jelas, dan dengan pendekatan ini akan diperoleh bahan awal senyawa fenol.

### ○ Analisis :

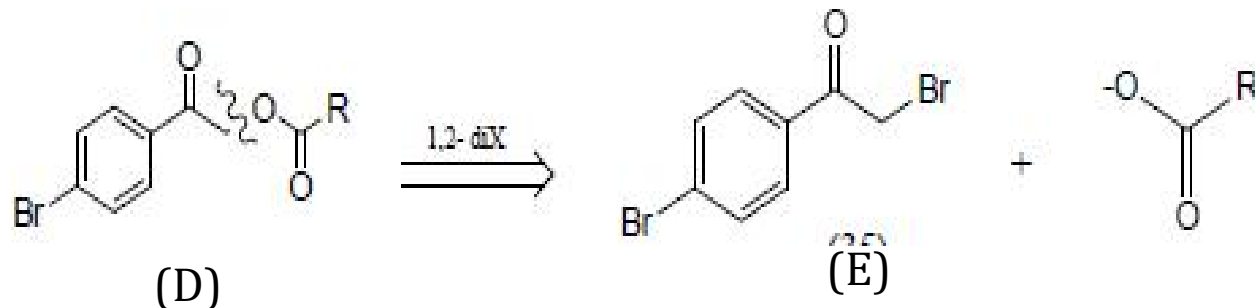


Pada langkah sintesis, pada tahap klorinasi fenol reaksi dikontrol sehingga akan di dapatkan paling banyak senyawa 2,4-diklorofenol, karena setiap atom klor dapat menurunkan reaktivitas molekul terhadap klorinasi lebih lanjut. Kemudian ditambahkan basa NaOH untuk membentuk anion fenol, dan selanjutnya terjadi reaksi substitusi.

### Sintesis :

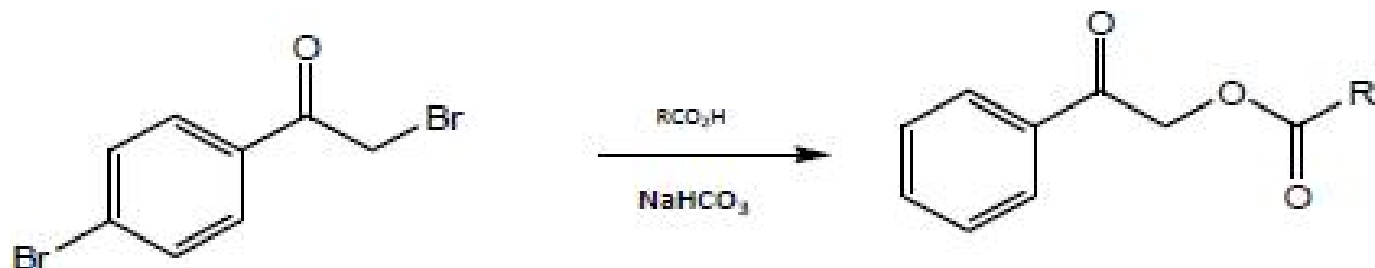


- Senyawa ester (D) dengan pendekatan diskoneksi ini akan memberikan senyawa  $\alpha$ -halokarbonil (E) yang cukup reaktif.
- Analisis :



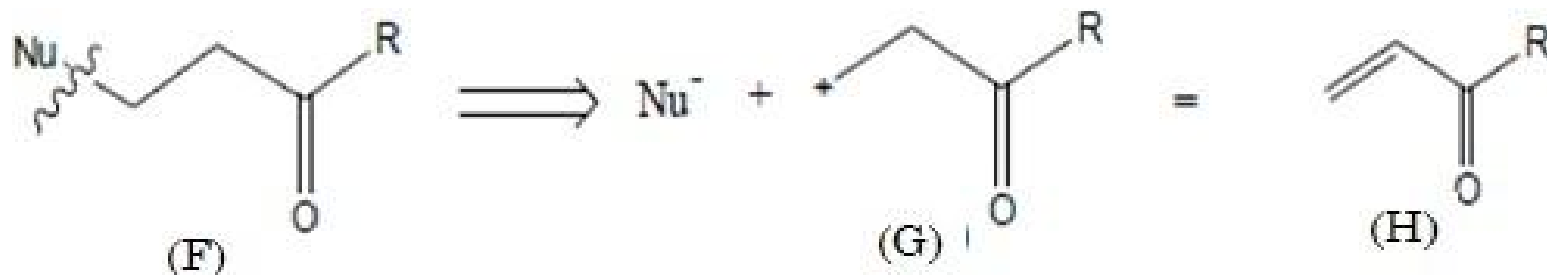
Reaksi pembentukan ester di atas adalah sederhana untuk dilakukan, dan merupakan cara membuat derivat kristal dari asam karboksilat cari.

Sintesis :

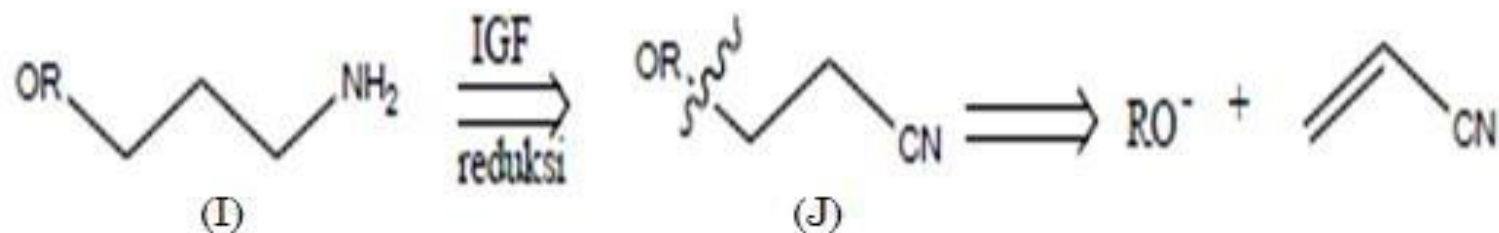


# SENYAWA 1,3-DISFUNGSIONAL

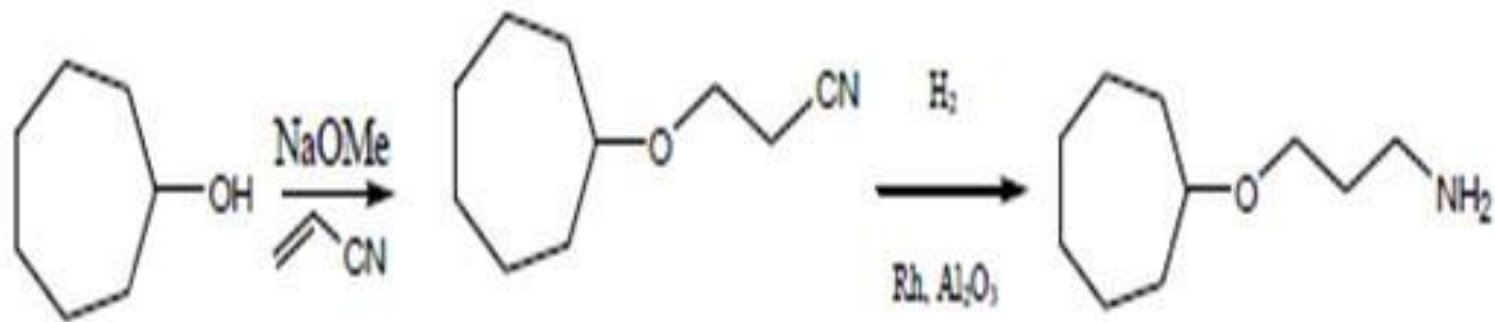
- Senyawa 1,3-disfungsional hanya dapat didiskoneksikan pada tingkat oksidasi karbonil. Diskoneksi senyawa 1,3-diX senyawa (F) akan menghasilkan sinton (G), reagensya adalah senyawa tidak jenuh (H). Reaksinya dikenal sebagai reaksi Michael, reaksi ini efektif untuk semua senyawa karbonil, sianida, senyawa nitro, dan sebagainya (hampir semua nukleofil).



- Senyawa amina (I) dapat dibuat dengan reduksi senyawa sianida (J), reaksinya disebut juga reaksi Michael. Dalam reaksi sintesis ini dipersyaratkan katalis basa, karena  $RO^-$  merupakan nukleofil yang lebih baik daripada  $ROH$ .



Contoh lain sebagai berikut :



Reaksi substitusi ini dibagi menjadi SN2 (Substitusi, Nukleofilik, Bimolekular) dan SN1 (Substitusi, Nukleofilik, Unimolekular).

Sedangkan reaksi eliminasi dibagi menjadi Eliminasi 1 (E1) dan Eliminasi 2 (E2).

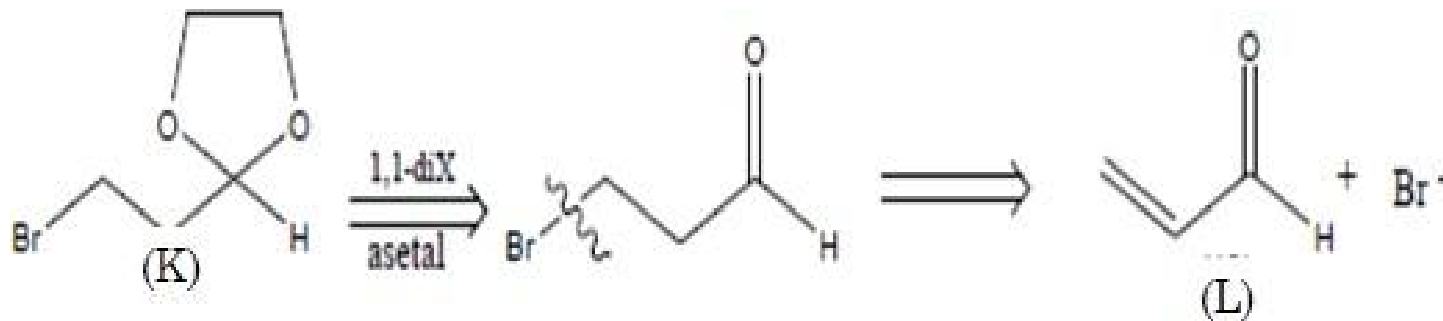
Pada tabel dibawah ini akan kita lihat perbedaan dari reaksi-reaksi tersebut.

| Reaksi Substitusi Senyawa Organik<br><b>SN2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>S<sub>N</sub><sup>1</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Reaksi serempak/ serangan dari belakang</li><li>• Bereaksi dengan nukleofilik (Nu) kuat/basa lewis, ex:</li><li>• OH, -OR, -CN</li><li>• Bereaksi baik dengan alkil halida primer dan sekunder, Halida anilik dan benzyl halida</li><li>• Pelarut non polar/polar aprotic</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• proses melalui 2 tahap</li><li>• Bereaksi dengan nukleofil lemah/basa lewis, ex: H<sub>2</sub>O, ROH</li><li>• Bereaksi baik dengan alkil Tersier &gt; sekunder (lambat), Halida anilik dan benzyl halida</li><li>• Pelarut polar/ polar protic</li></ul> |



# Diskoneksi dua gugus C-X

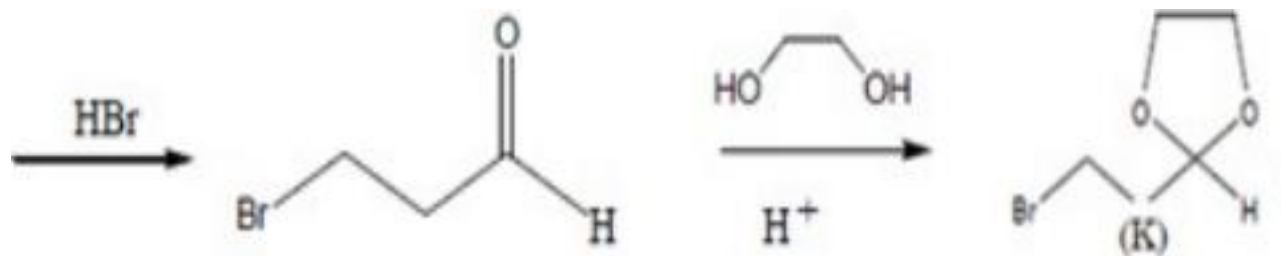
- Senyawa asetal (K) dengan diskoneksi 1,1-diX akan didapatkan senyawa  $\beta$ -bromo aldehida, dan senyawa  $\beta$ -bromo aldehida ini dapat diperoleh dengan reaksi adisi Michael dari  $\text{Br}^-$  pada akrolein (L).



Semua derivat akrilat yang sederhana  $\text{CH}_2=\text{CH}.\text{COR}$  ( $\text{R}=\text{OH}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{Me}$ ) tersedia secara komersial, karena mereka merupakan monomer dari polimer akrilik diperoleh.

Dalam sintesis senyawa asetal (K) diperlukan katalis asam, sebab  $\text{Br}^-$  merupakan nukleofil yang sangat lemah.





- Dalam diskoneksi senyawa 1,3-diX tidak pada tingkat oksidasi karbonil, pertama-tama yang harus dilakukan adalah mengubah tingkat oksidasi dengan IGIF.
- Apabila molekul target tidak mengandung substituen oksigen, maka harus diadakan atom oksigen dengan reaksi substitusi.

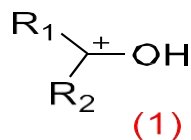
# **DISKONEKSI DUA GUGUS C-X**

# SINTON UNTUK SINTESIS 1,N -DI X

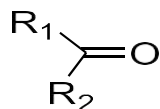
Hubungan  
2 gugus

1,1

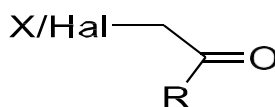
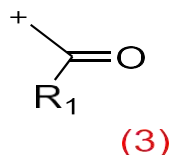
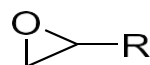
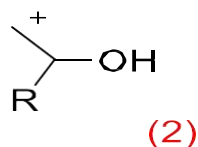
Sinton



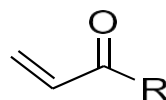
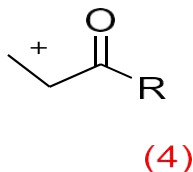
reagen



1,2



1,3



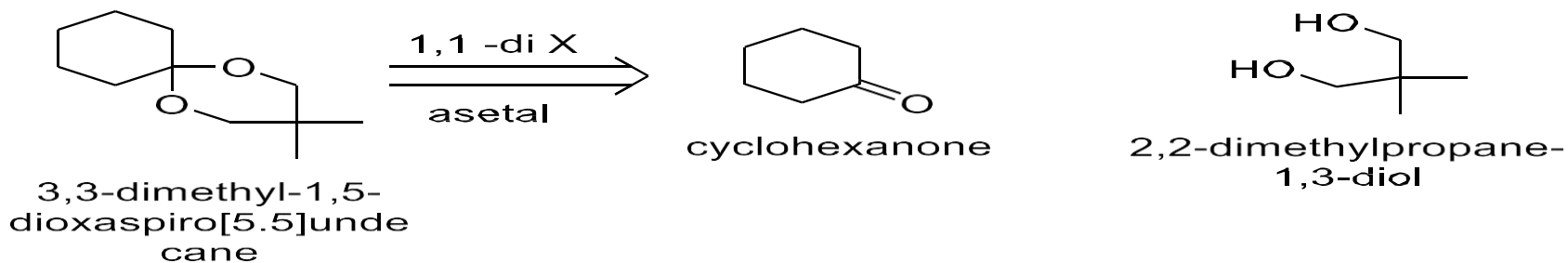
- Sinton untuk hubungan 1,1 dan 1,3 diX dapat diubah ke dalam reagen secara sederhana dgn menggunakan sifat elektrofilik alami dari keton dan enona atom yang ditandai “+” pada (1) dan (4)

- Sinton untuk (2) dan (3) tidak mudah dinyatakan sebagai reagen dua senyawa ini pada prinsipnya adalah sama, mudah dibuat nukleofil dengan cara enolisasi

## SENYAWA 1,1-DIFUNGSIONAL

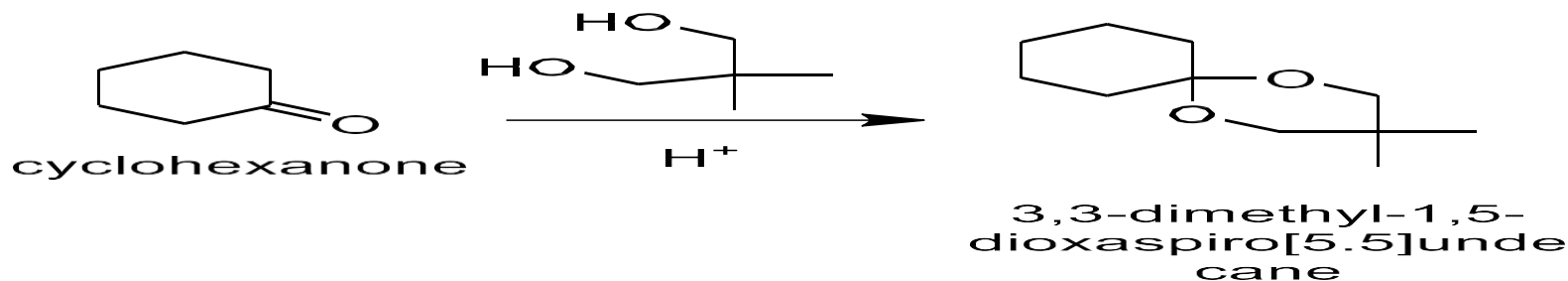
Asetal merupakan problem bagi ahli kimia dalam praktik. Molekul (3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane) jelas **suatu asetal dan diskoneksi pertama** adalah sebagai berikut :

### Analisis



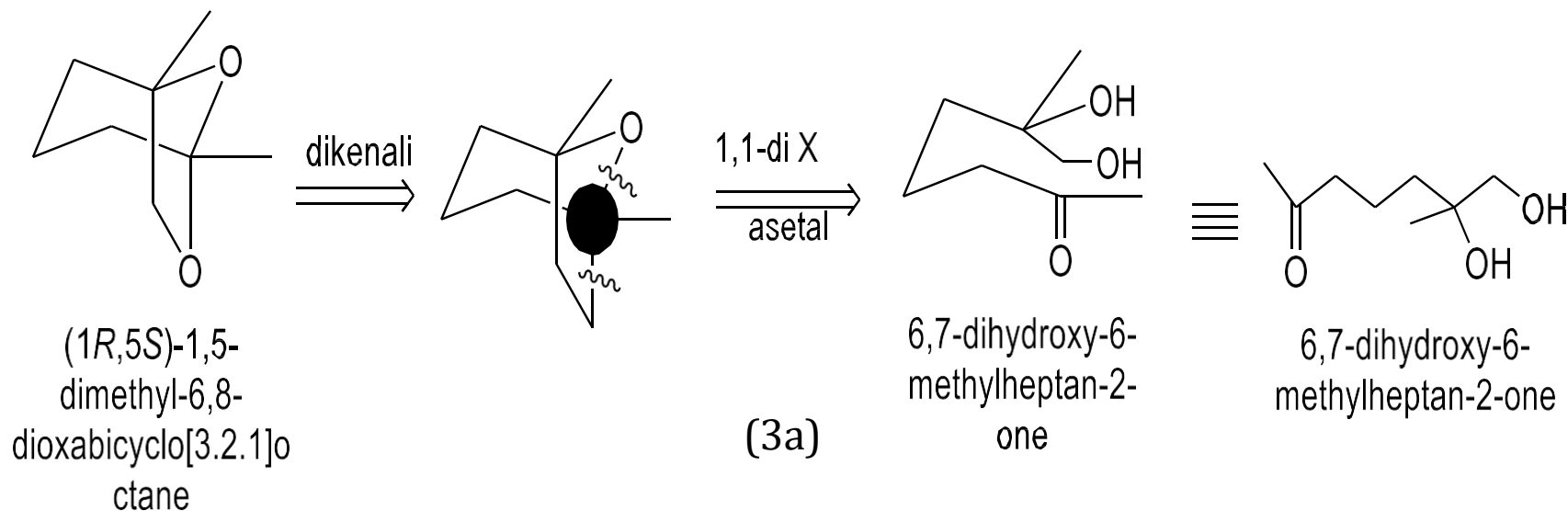
Kedua **material start tersedia, glikol** (2,2-dimethylpropane-1,3-diol) merupakan reagen **pembentuk asetal** yang efisien dan murah.

### Sintesis



Asetal dalam frontalin ((1R,5S)-1,5-dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane), merupakan suatu feromon dari kumbang cemara senyawa tersebut penting untuk dicari dua atom oksigen yang diikat pada atom karbo yang sama (•dalam 3a) dan asetal didiskoneksikan sebelum mempertimbangkan tiap langkah lain.

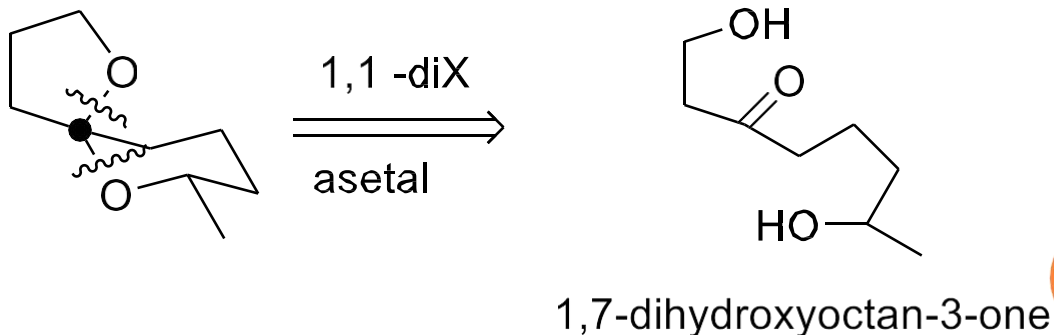
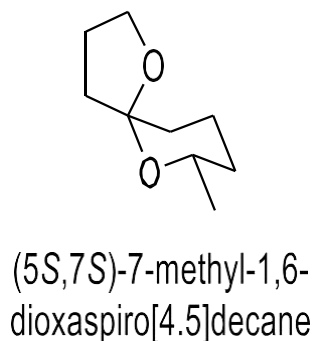
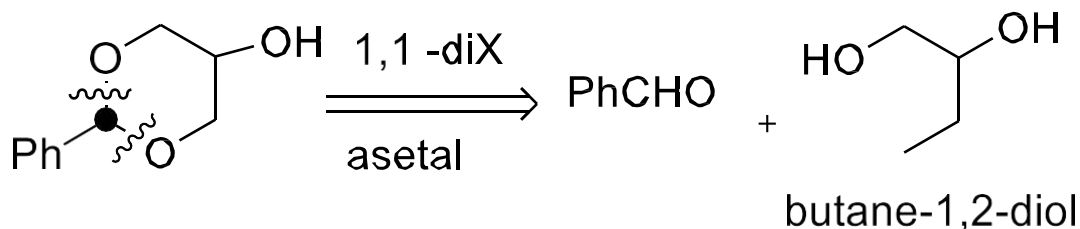
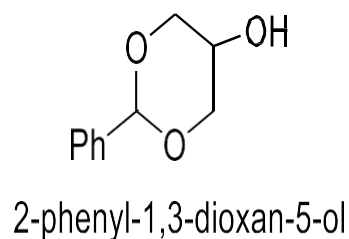
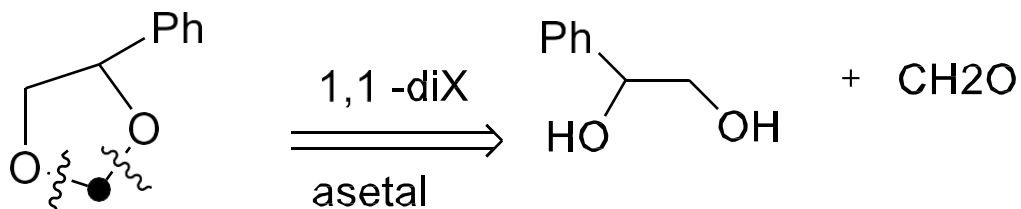
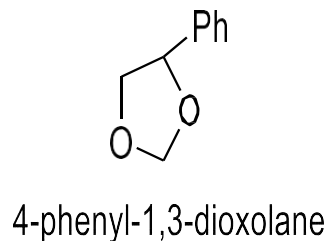
### Analisis



Pembentukan **asetal intramolekular** sedemikian menguntungkan sehingga setiap jalur yang dilakukan untuk membuat (6,7-dihydroxy-6-methylheptan-2-one) akan menuntun ke frontalin.

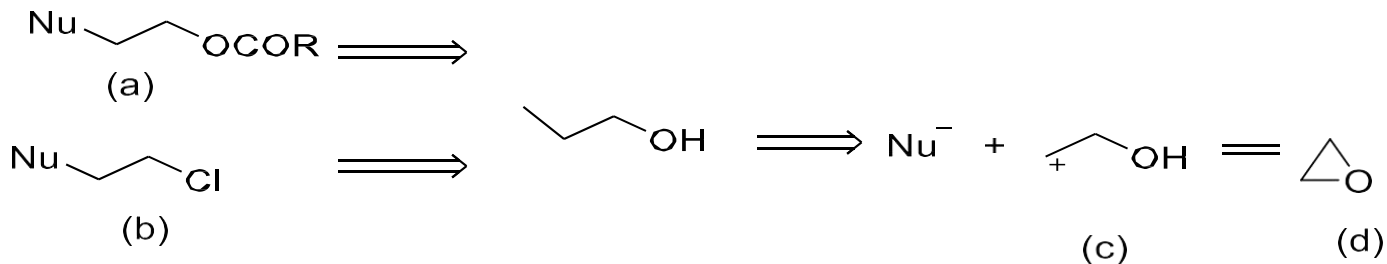
## Problema

Mengenal asetal dalam MTs berikut dan melakukan diskoneksi pertama.

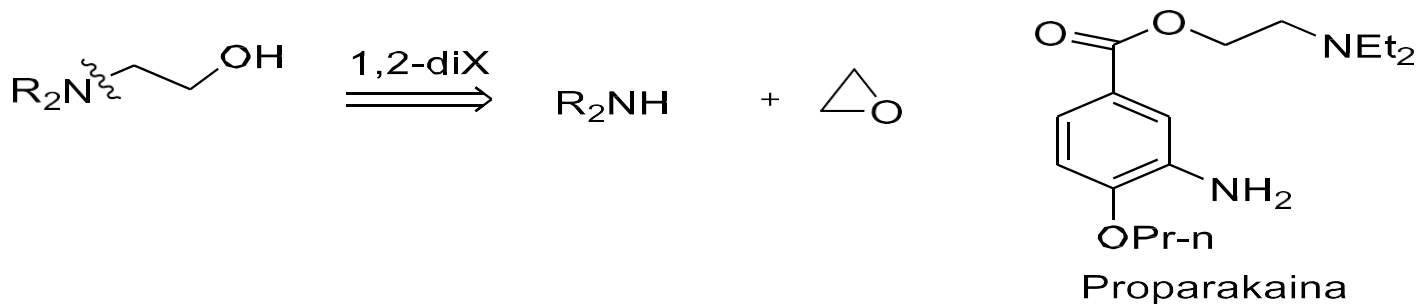


## SENYAWA 1,2-DIFUNGSIONAL

- Senyawa dengan heteroatom dekat atom-atom karbon contoh pada senyawa (a) dan (b) akan lebih mudah bila kita anggap sebagai derivat alkohol
- Diskoneksi akan memberikan sinton (c), dimana reagenya epoksida (d).

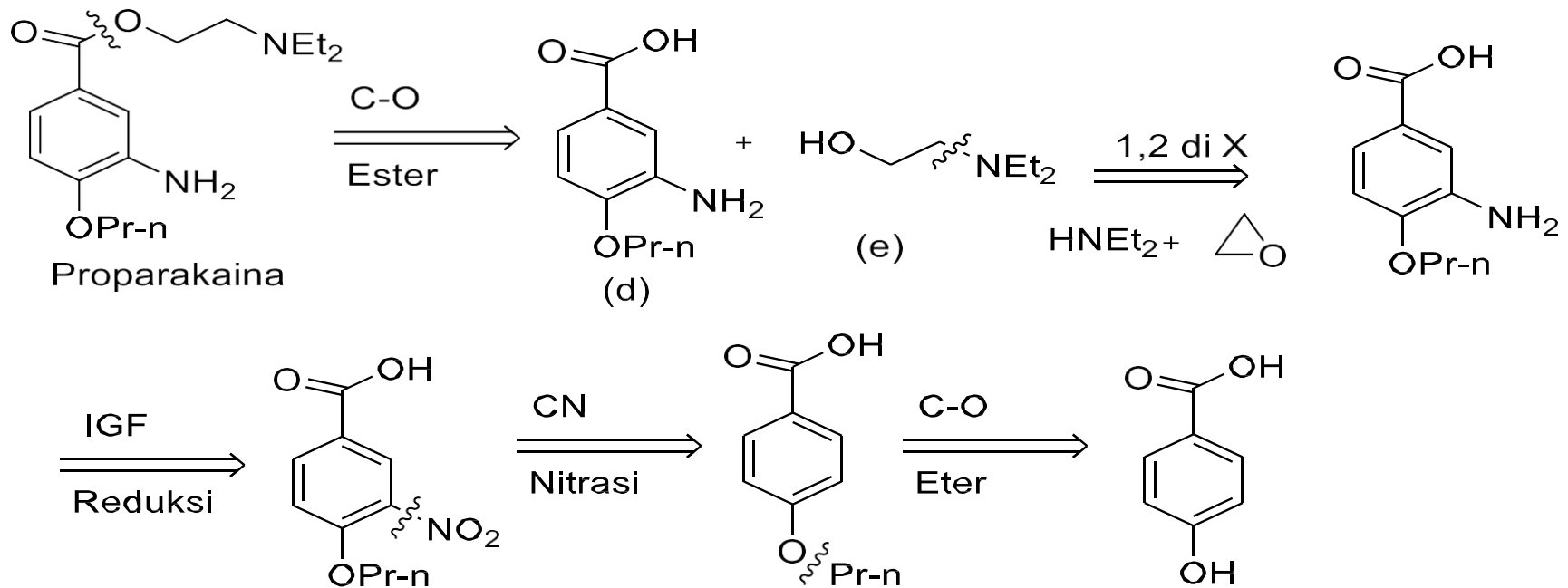


- Amina merupakan senyawa yang penting untuk sintesa banyak molekul obat, dikarenakan mempunyai keseimbangan yang tepat antara sifat hidrofilik dan hidropobik untuk membawa molekul obat dalam tubuh



## Propakaina : Analisis

- Asam (d) dapat dibuat dengan diskoneksi aromatik standar dan alkohol (e) yang merupakan senyawa 1,2 di-X

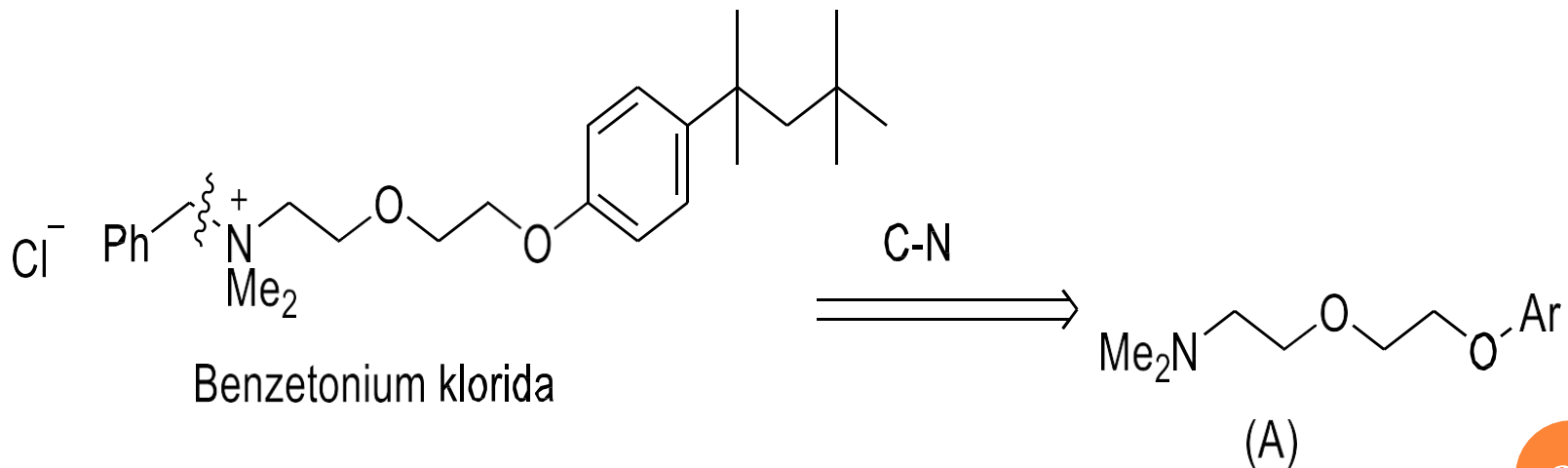


Urutan langkah sintesis, adanya gugus amino bebas pada senyawa (d) dapat mengganggu proses esterifikasi

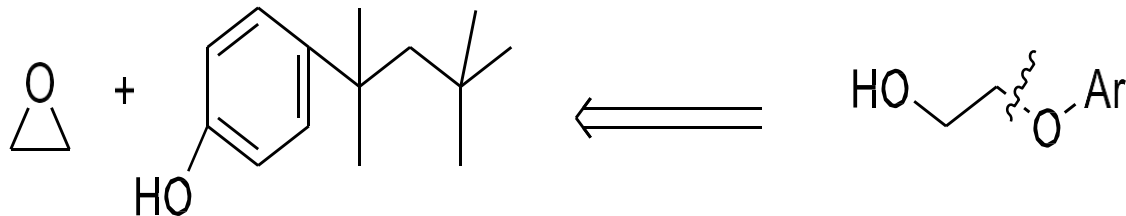
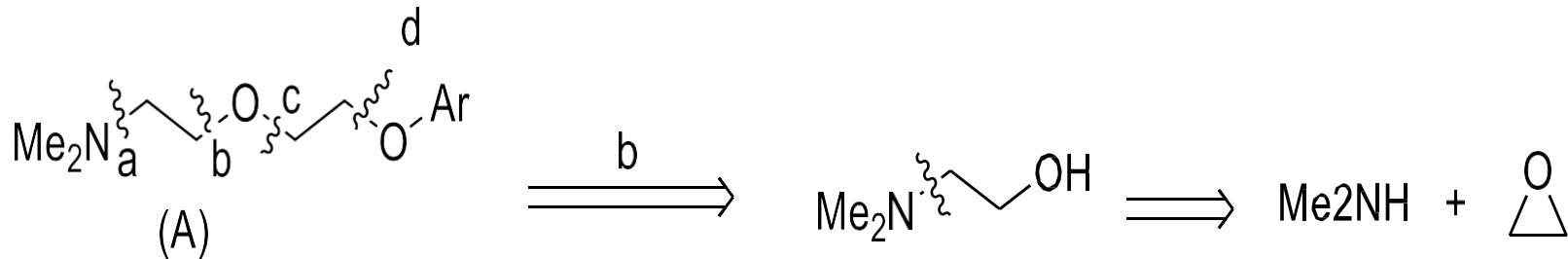


# SENYAWA 1,2-DIFUNGSIONAL

- Banyak antiseptik merupakan garam ammonium kuarterner dengan aksi seperti detergen dan Benzetonium klorida adalah sangat efisien.
- Gugus benzil dapat ditambahkan dengan alkilasi dari (A) yang mengandung dua set hubungan 1,2-diX.
- *Analisis 1*

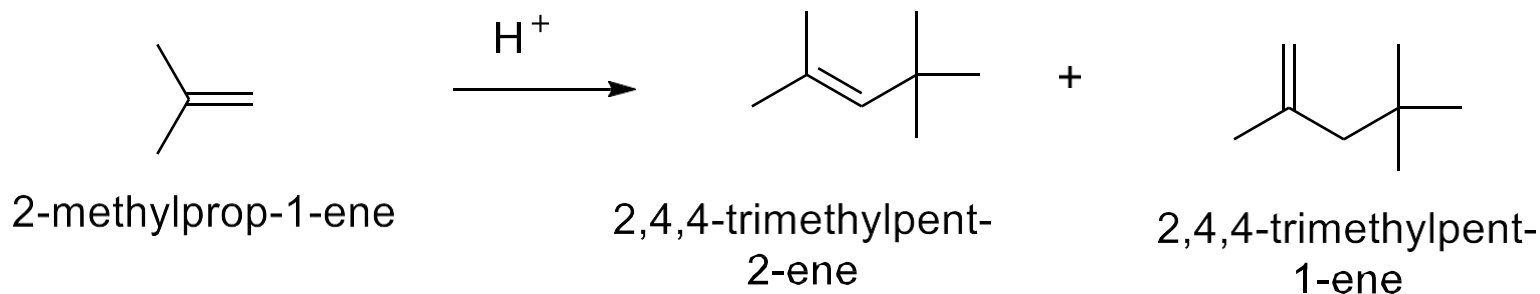
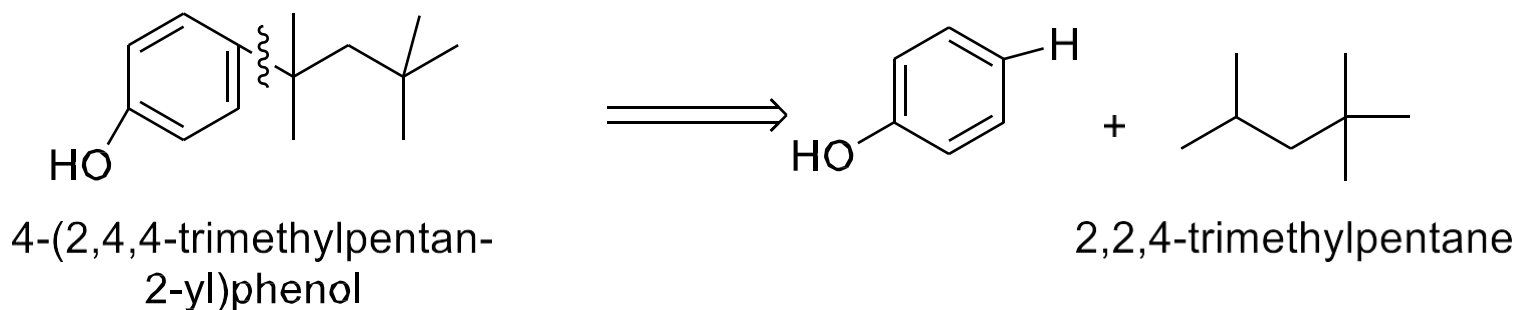


Diskoneksi pada setiap posisi ini dimungkinkan (A).  
Kemungkinan lebih disukai apabila didiskoneksi pertama di pusat (b atau c) tetapi akan berakhir dengan Me<sub>2</sub>NH, dua molekul etilena oksida, dan fenol 4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)phenol) sebagai **material start**.



4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)phenol

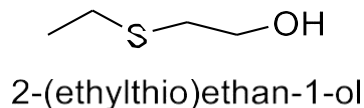
Fenol adalah produk **Friedel-Crefts** dan kation yang dikehendaki (2,2,4-trimethylpentane), paling memuaskan diperoleh dari “**diiso-butilena**” suatu campuran dari (2,4,4-trimethylpent-2-ene) dan (2,4,4-trimethylpent-1-ene) yang tersedia secara industri dari dimerisasi **Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>**.



# CONTOH

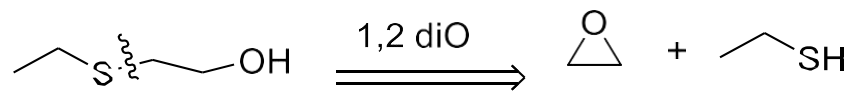
Contoh soal menggunakan nukleofil sulfur

1. Bagaimana sintesa Alkohol (2-(ethylthio)ethan-1-ol) digunakan dalam industri demetron, suatu keluarga insektisida sistemik.



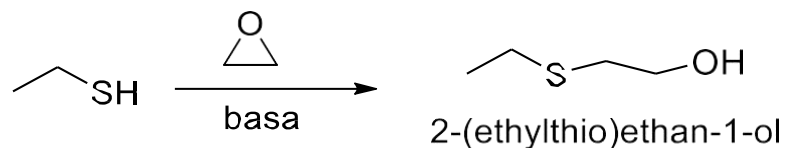
Jawab :

Analisis

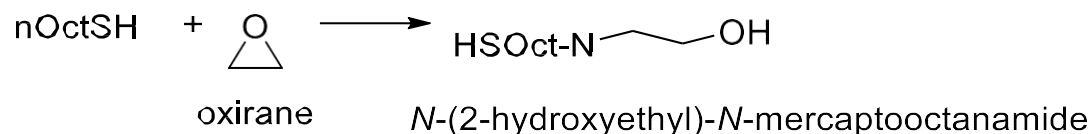


Etilena klorohidrin dalam basa dapat digunakakn sebagai ganti etilena oksida.

Sintesis

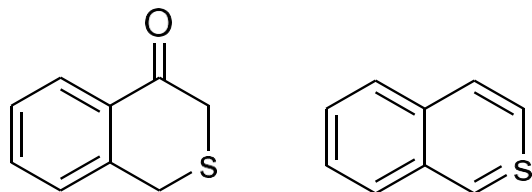


Anti kecoa (*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-mercaptooctanamide) dibuat dari tiol dengan etilena oksida (oxirane)



2. Intermediate (A1) dibutuhkan untuk sintesis tianaftalena (A2).

Bagaimana membuat (A1)

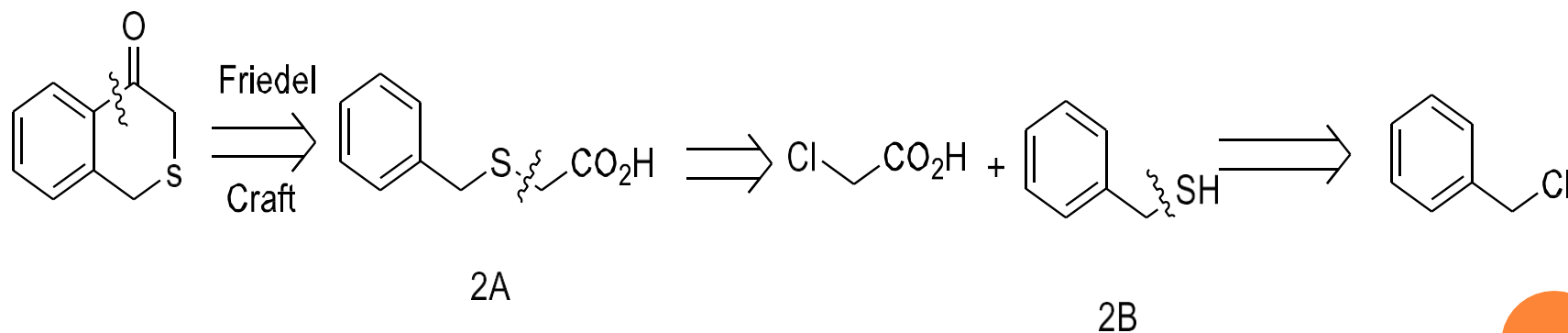


*Jawab :*

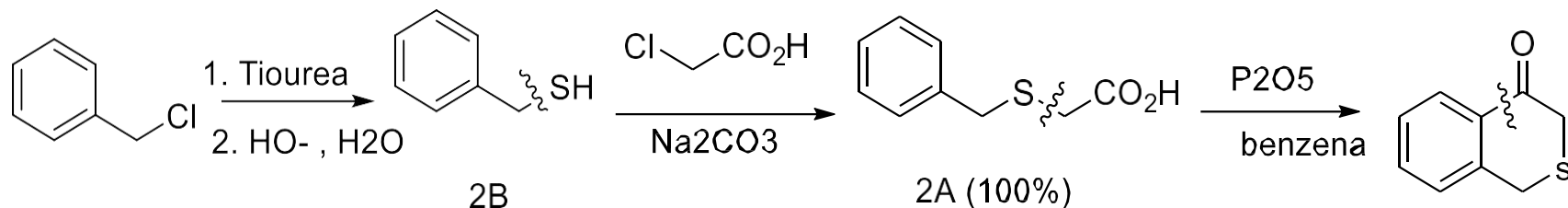
Diskoneksi Friedel-Crafts menampakkan senyawa 1,2-diX (2A) yang dibuat secara mudah dari tiol (2B) dan asam kloroasetat.

Tiol (2B) dapat dibuat dengan rute tio urea.

*Analisis*



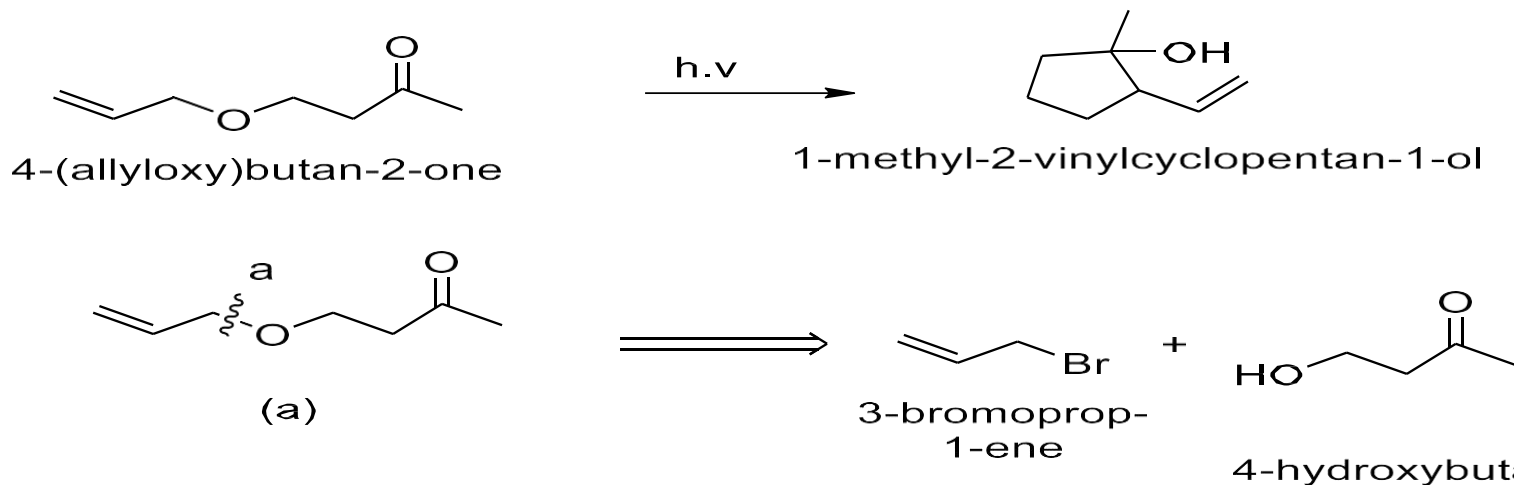
## Sintesis



## C. Senyawa 1,3-difungsional

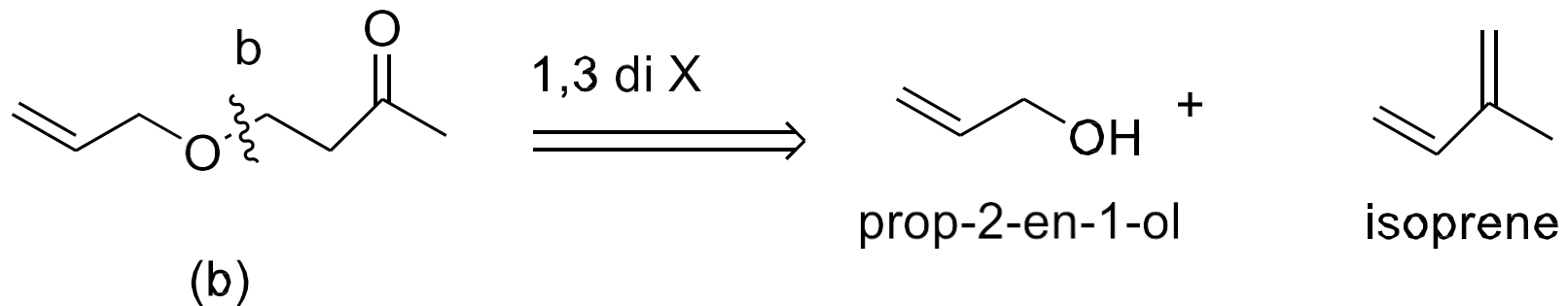
Senyawa (4-(allyloxy)butan-2-one) diperlukan untuk siklisasi secara fotokimia menjadi (1-methyl-2-vinylcyclopentan-1-ol). Diskoneksi eter yang jelas kelihatannya sangat memberi harapan tetapi eksperimen telah memperlihatkan bahwa sukar untuk mengalkilasi (4-hydroxybutan-2-one) tanpa polimerisasi.

### o Analisis 1

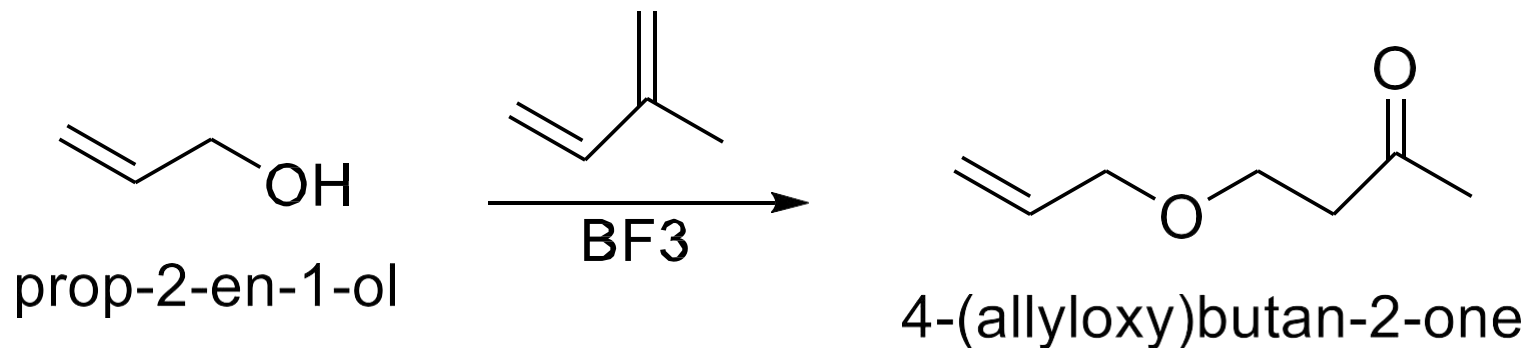


- Diskoneksi 1,3-diX sebagai pengganti (b) memerlukan adisi allil alkohol pada enona (isoprene) dan berlangsung dengan baik oleh katalis BF<sub>3</sub>.

### Analisis 2



### Sintesis 6



**Terima Kasih...**



# **SINTESIS SENYAWA AROMATIS**

**Desy Ayu Irma Permatasari, S.Si.,  
M.Pharm.Sci**

**PRODI S1 FARMASI**

# BENZENA

- Senyawa aromatis memiliki struktur yang relatif sederhana yaitu dengan enam unit atom karbon siklis sebagai struktur utama, yang memiliki rumus molekul  $C_6H_6$  dan merupakan senyawa aromatis yang paling penting.
- Benzena termasuk kelompok hidrokarbon tak jenuh.
- Benzena menunjukkan reaksi yang berbeda jika dibandingkan dengan senyawa tak jenuh umumnya seperti alkena dan alkuna.



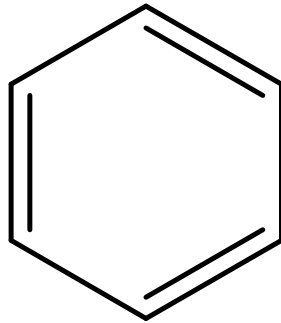
# **BEBERAPA PERBEDAAN SIFAT BENZENA DAN ALKENA**

| <b>PEREAKSI</b>                    | <b>ALKENA</b>                | <b>BENZENA</b>    |
|------------------------------------|------------------------------|-------------------|
| <b>BROM</b>                        | Terjadi perubahan warna brom | Warna brom tetap  |
| <b>K A L I U M<br/>PERMANGANAT</b> | Teroksidasi                  | Tak teroksidasi   |
| <b>H I D R O G E N<br/>KLORIDA</b> | Reaksi adisi                 | Reaksi substitusi |

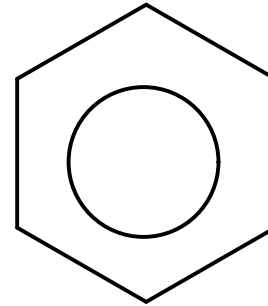


# LAMBANG UNTUK BENZENA

- Dua macam lambang digunakan untuk menggambarkan benzena. Yang pertama adalah struktur kekule baku, dan yang lain adalah heksagon dengan lingkaran di dalamnya, untuk menggambarkan delokalisasi elektron  $\pi$ .



Kekule

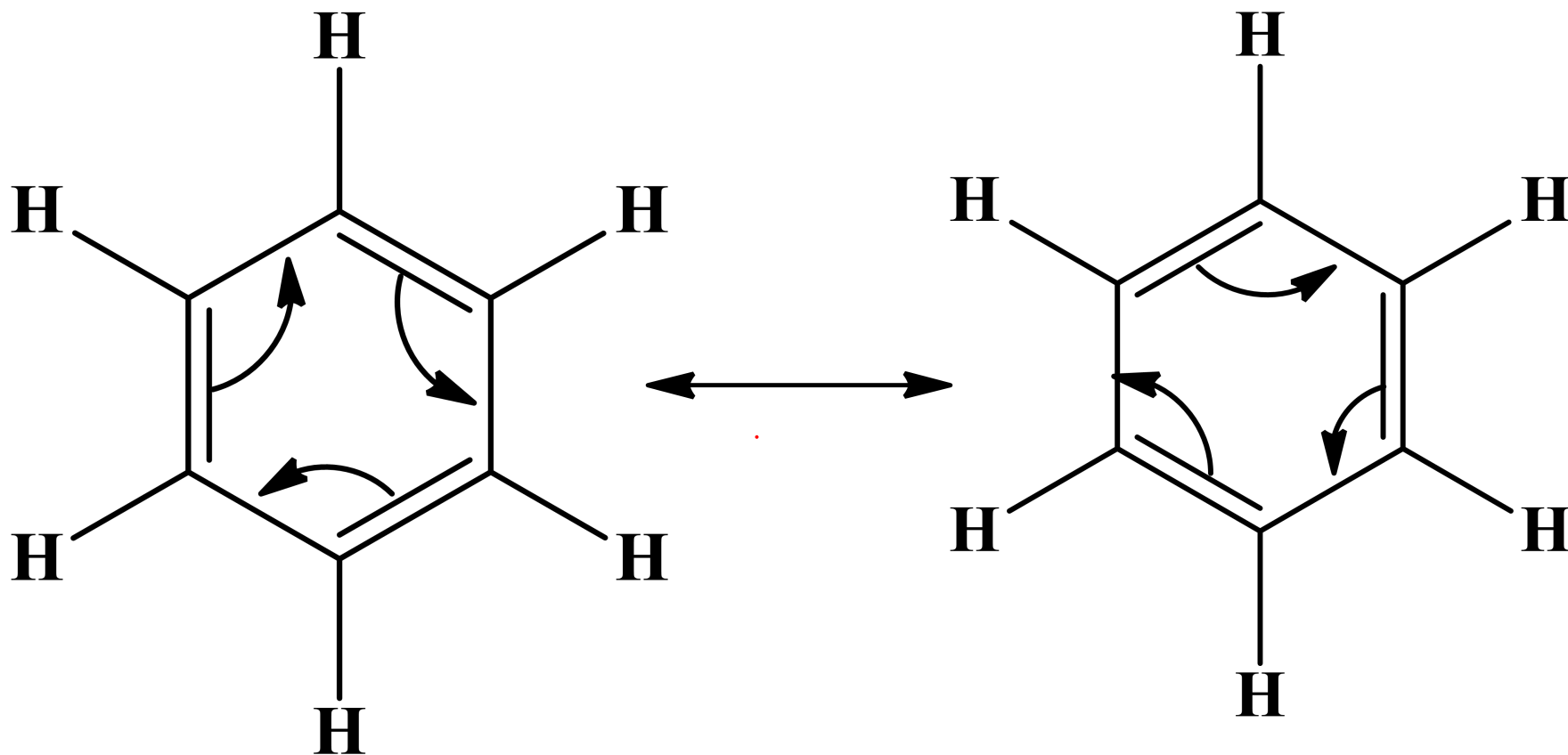


Delokalisasi

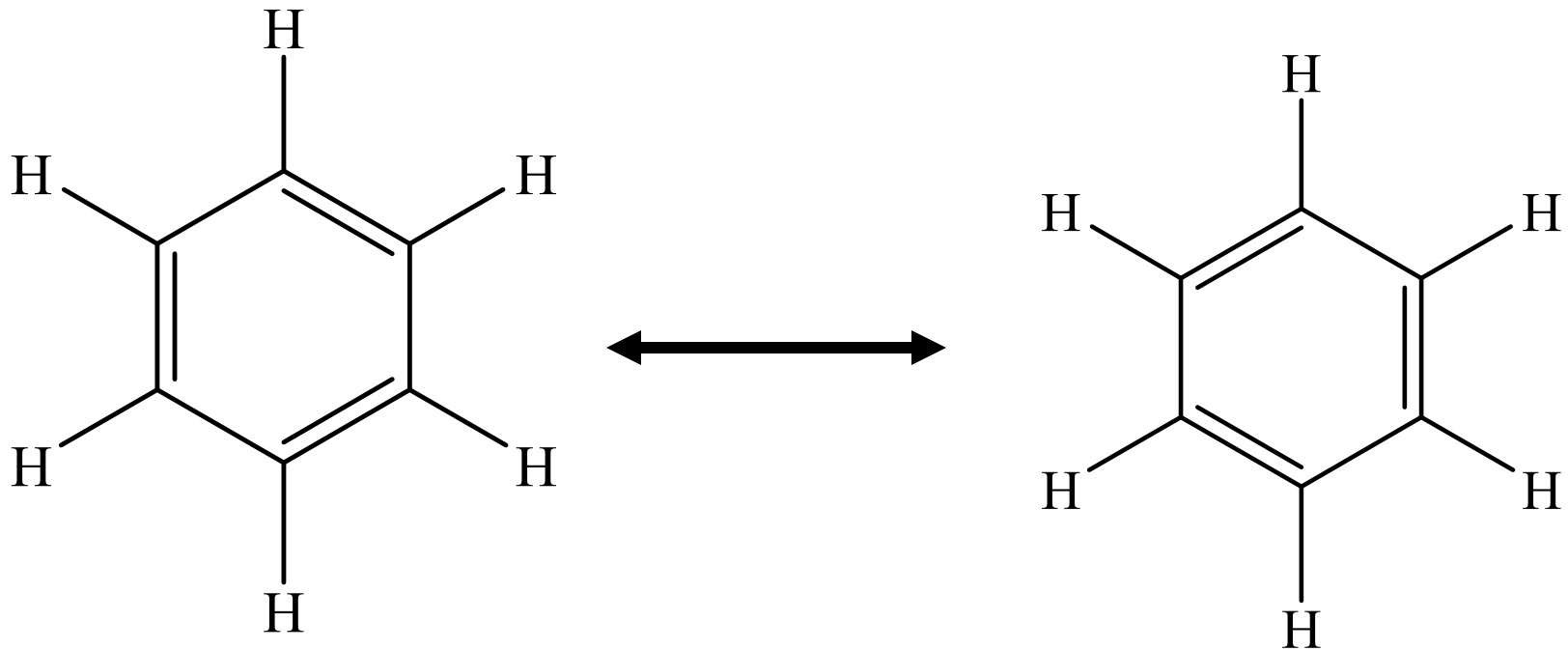
- Adapun lambang yang digunakan, hidrogen biasanya dituliskan secara eksplisit, tetapi kita harus ingat bahwa hanya ada satu hidrogen yang melekat pada karbon di setiap sudut heksagon.



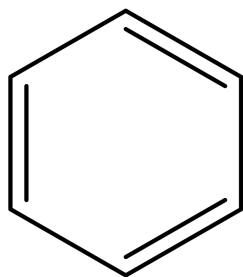
# MODEL RESONANSI BENZENA



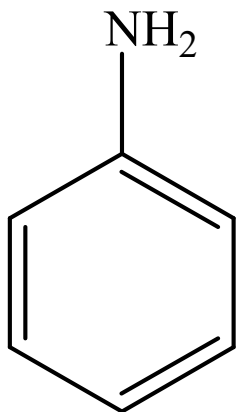
# KEKULE MENULISKAN STRUKTUR BENZENA SEBAGAI BERIKUT:



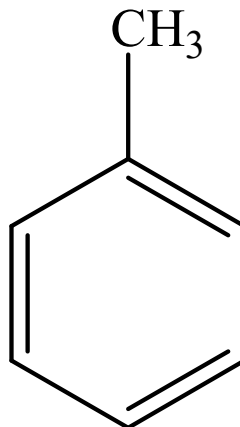
# TATA NAMA SENYAWA AROMATIK



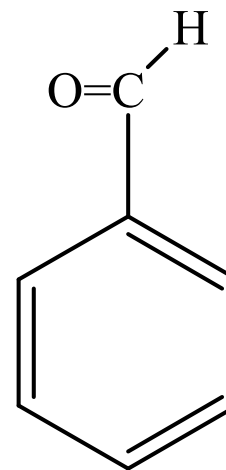
Benzena



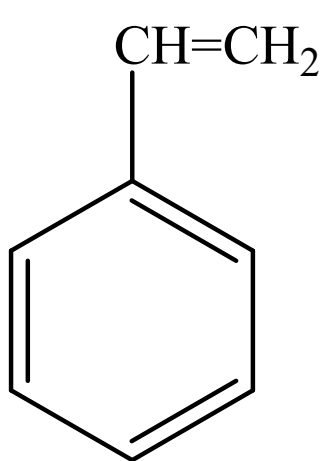
Anilina



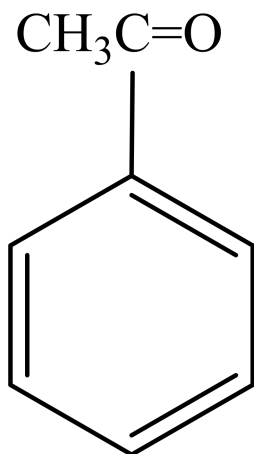
Toluena



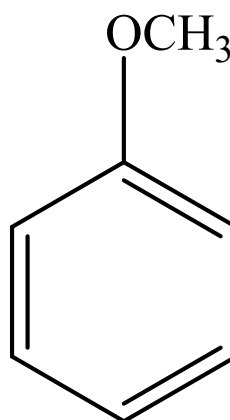
Benzaldehida



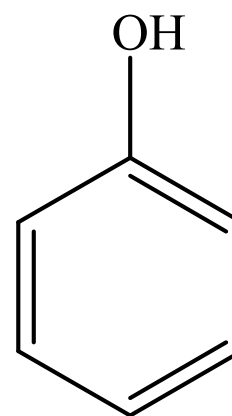
Stirena



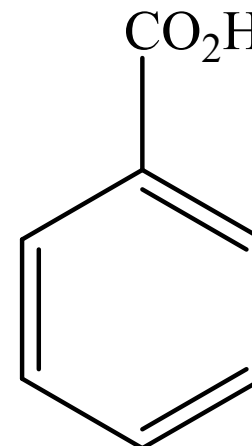
Asetofenon



Anisol



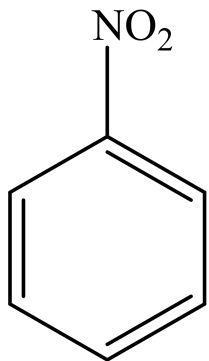
Fenol



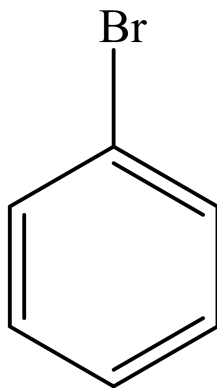
Asam benzoat



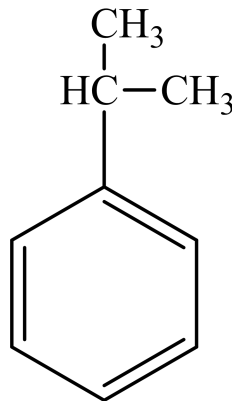
# **BENZENA MONO SUBSTITUSI DINAMAKAN SEBAGAI TURUNAN BENZENA**



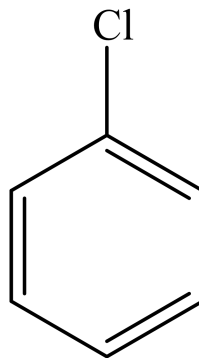
Nitro Benzena



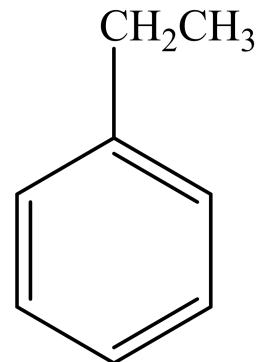
Bromo Benzena



Isopropil Benzena



Kloro Benzena

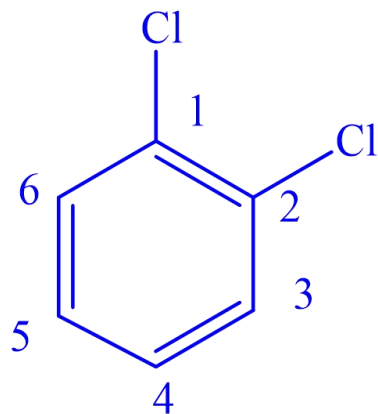


Etil Benzena

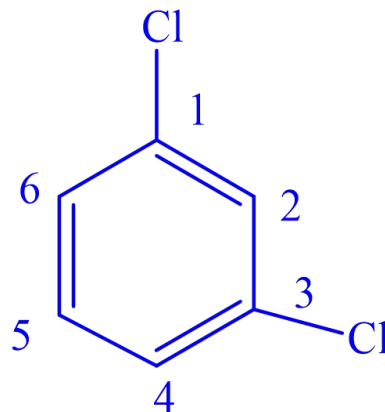




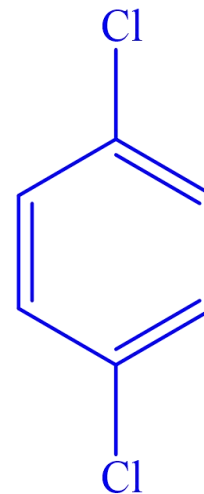
Dalam hal benzena tersubstitusi dua gugus, ada tiga kemungkinan isomer :  
isomer orto (o), meta (m), dan para (p)



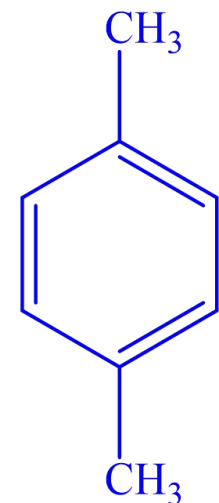
Orto-dikloro benzena



Meta-dikloro benzena



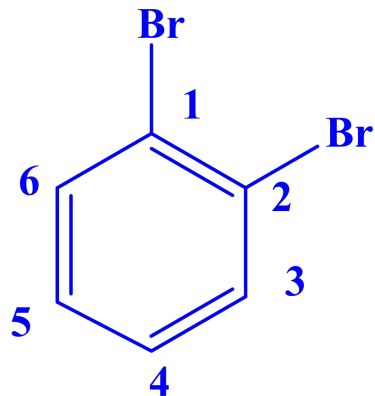
Para-dikloro benzena



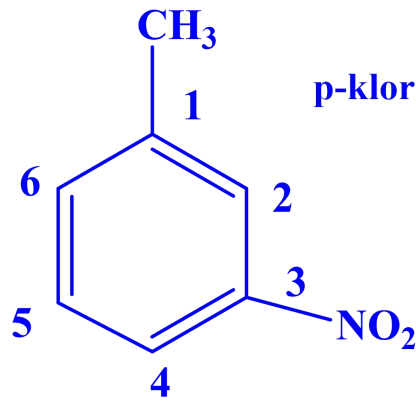
Para-silena



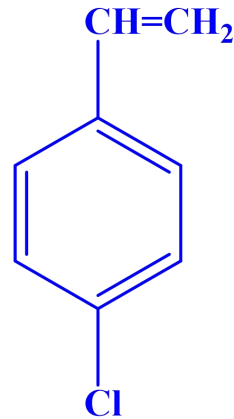
**Pada beberapa contoh di tadi,  
kedua substituen adalah sama.  
awalan orto, meta dan para  
tetap digunakan walaupun  
kedua substituenya berbeda,  
seperti**



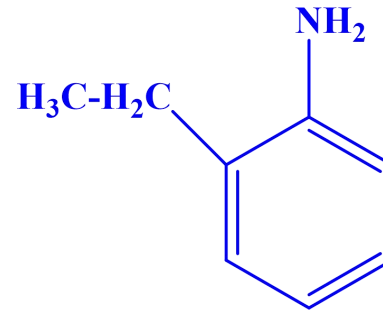
O-dibromo benzena



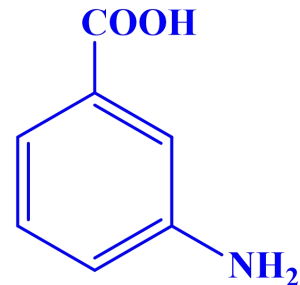
m-nitro toluena



p-kloro stirena



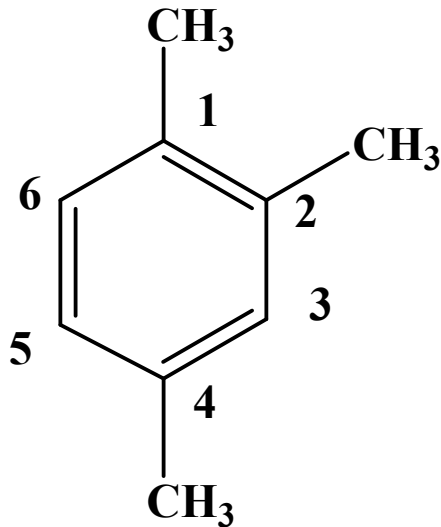
o-etil anilina



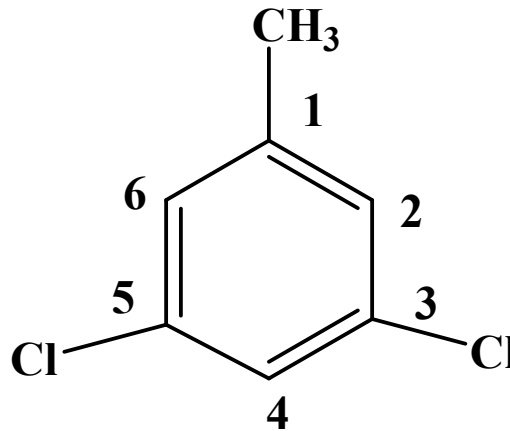
asam- m-amino  
benzoat



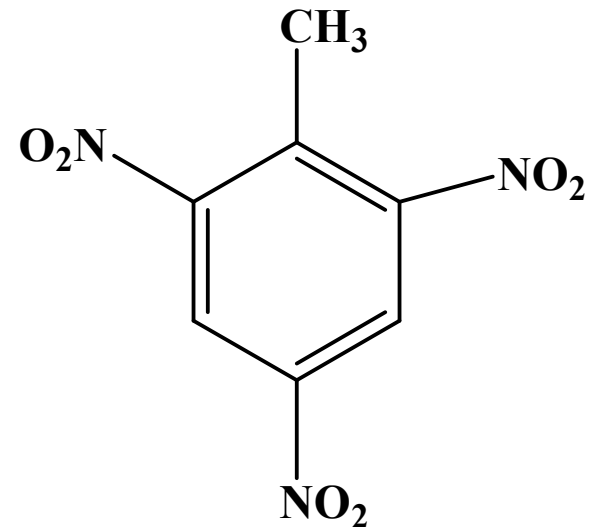
**CARA LAIN UNTUK MENGETAHUI  
LETAK SUBSTITUEN ADALAH DENGAN  
MEMBERIKAN NOMOR PADA ATOM  
KARBON PENYUSUN CINCIN. METODA  
PENOMORAN INI SANGAT BERGUNA  
JIKA TERDAPAT LEBIH DARI DUA  
SUBSTITUEN**



**1,2,4-trimetil benzena**



**3,5-dikloro toluena**

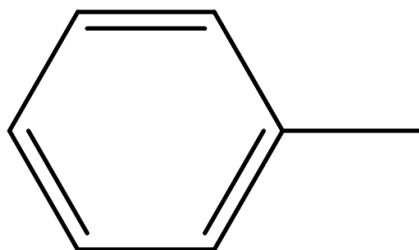


**2,4,6-trinitro toluena**



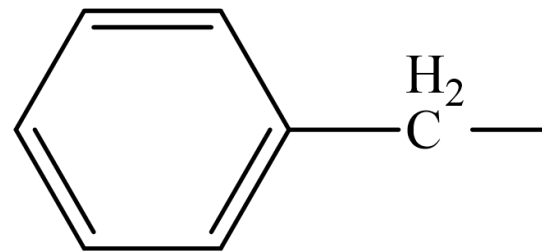
## GUGUS FENIL DAN BENZIL SERING DIGUNAKAN PADA PENAMAAN SENYAWA-SENYAWA AROMATIK

$C_6H_5$  atau



gugus fenil

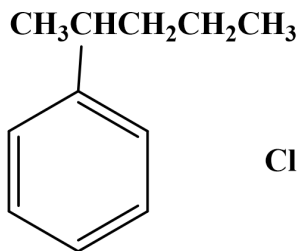
atau



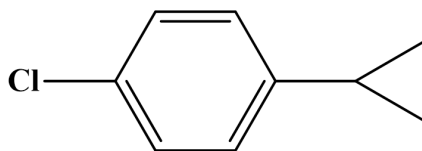
gugus benzil



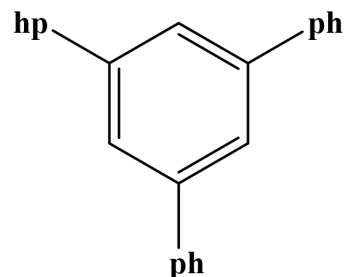
**GUGUS FENIL DITULISKAN DENGAN LAMBANG PH, ATAU PHI. SEDANGKAN LAMBANG AR DIGUNAKAN UNTUK GUGUS ARIL (AROMATIK). BEBERAPA CONTOH DISAJIKAN SEBAGAI BERIKUT:**



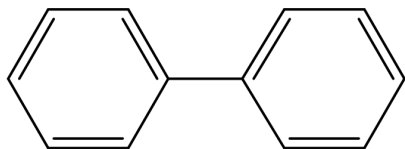
**2-fenil pentana**



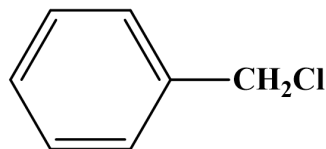
**para-kloro fenil siklo propana**



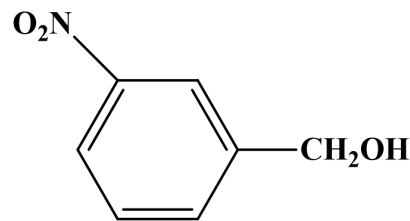
**1,3,5 trifenil benzena**



**Bifenil**



**Benzil klorida**



**m-nitro benzil alkohol**



# SOAL LATIHAN

Tulislah struktur senyawa-senyawa berikut:

1. orto-bromo fenol
2. 2,6-dibromo-4-kloro tolueen
3. p-amino fenol
4. asam-5-bromo-2-hidroksi benzoat
5. 4-kloro-2-nitro tolueen
6. asam-m-etil benzena sulfonat
7. o-bromo anilina
8. 3,5-dikloro nitro benzena

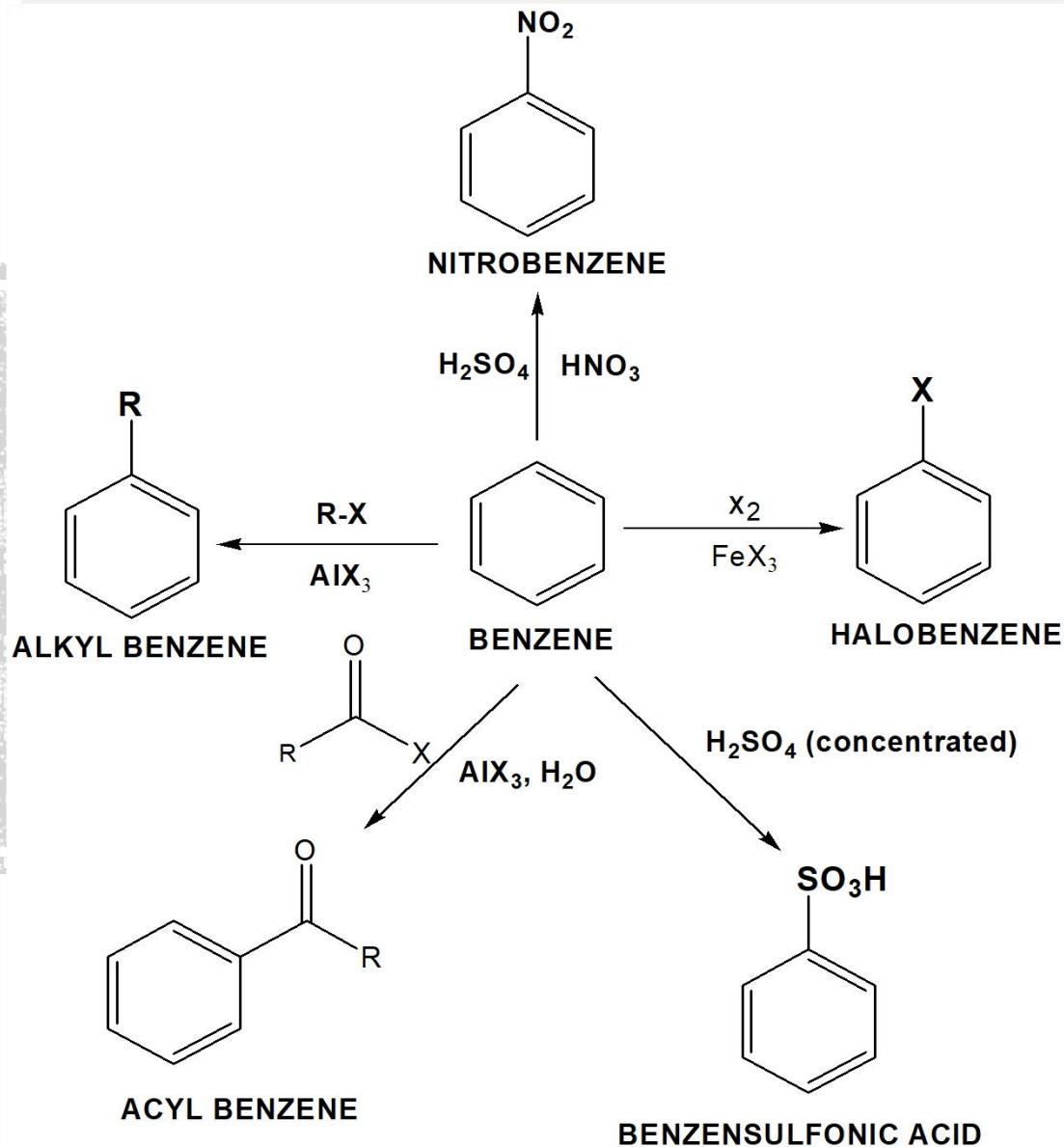


# **REAKSI KIMIA PADA BENZENA**

## **SINTESIS SENYAWA AROMATIS**

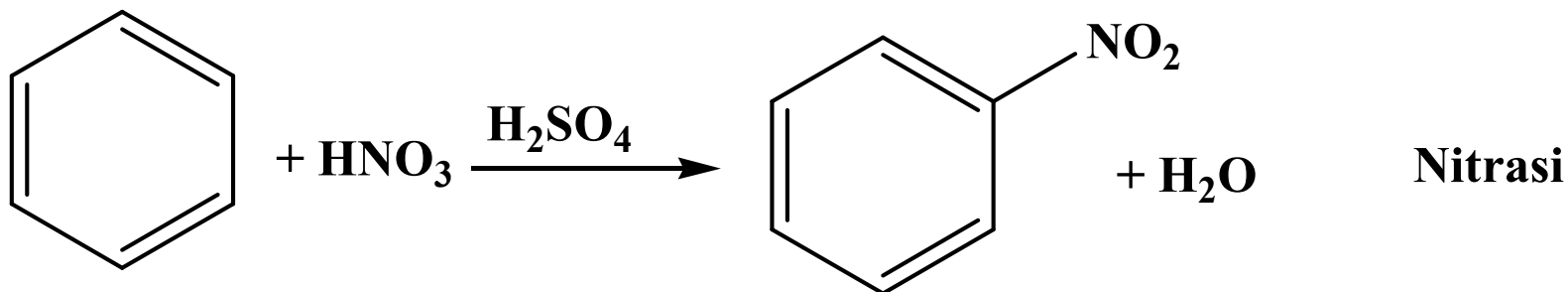
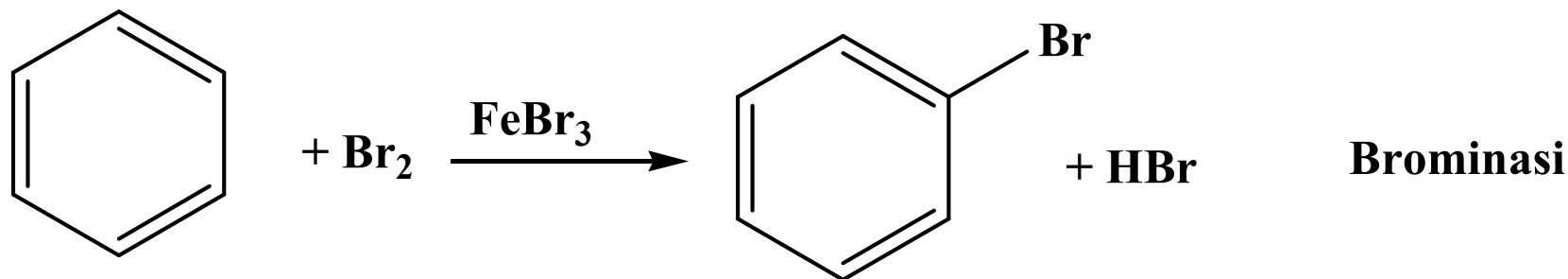
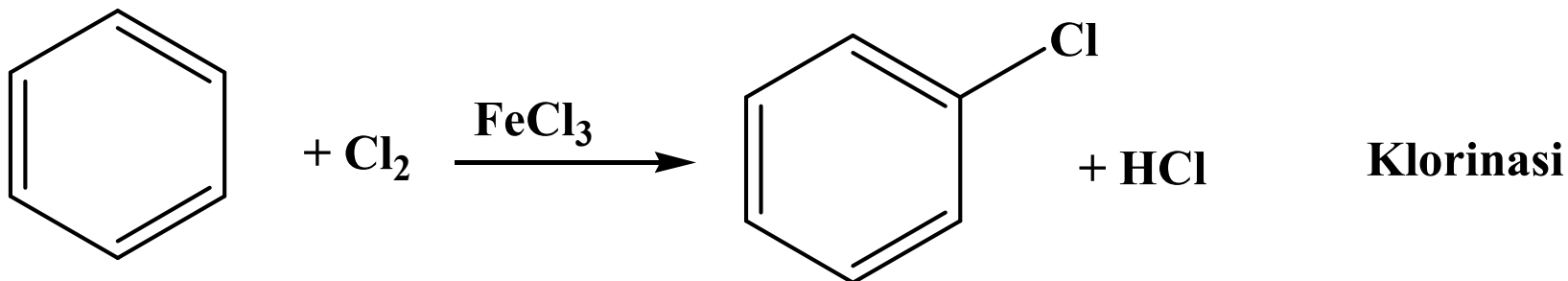


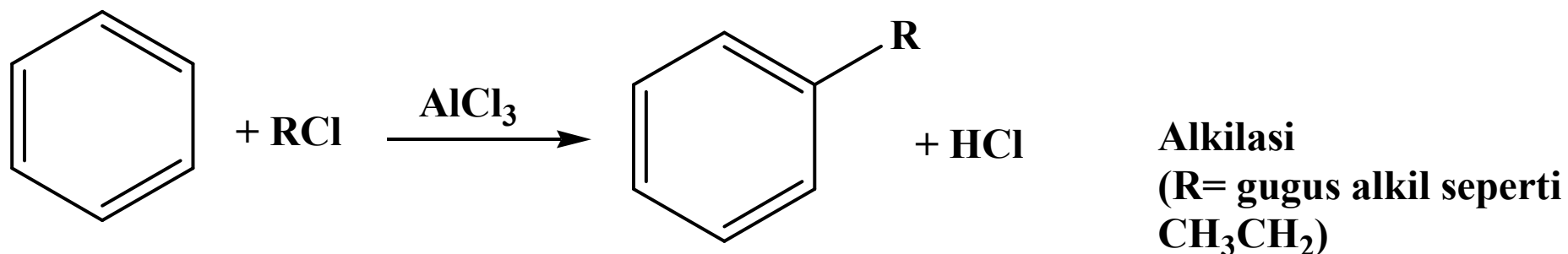
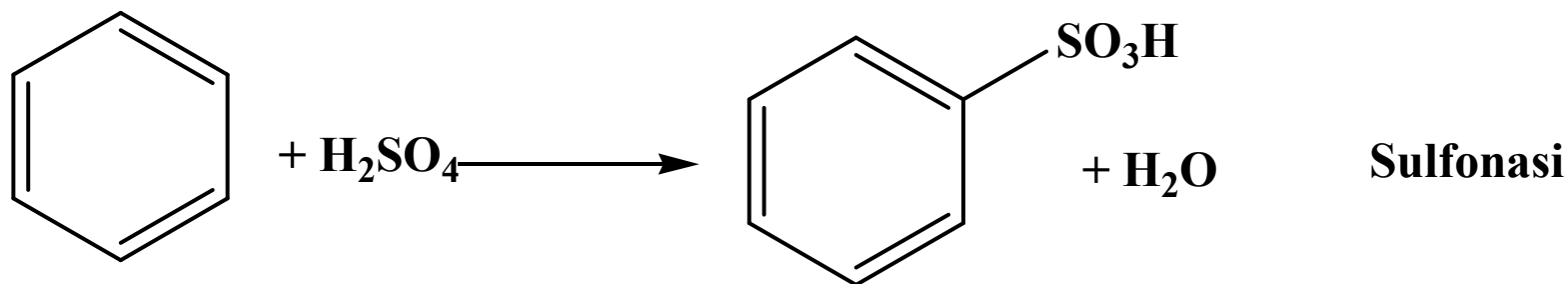
# REAKSI PEMBENTUKAN BENZENA MONOSUBSTITUSI





- Beberapa contoh reaksi substitusi terhadap benzena adalah sebagai berikut:

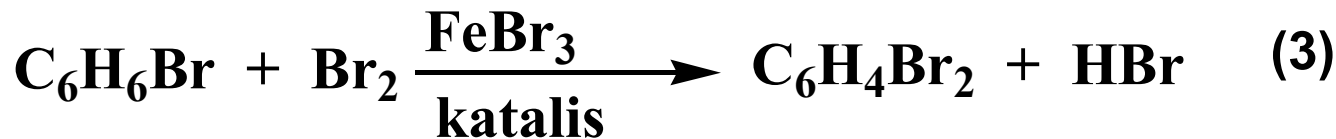
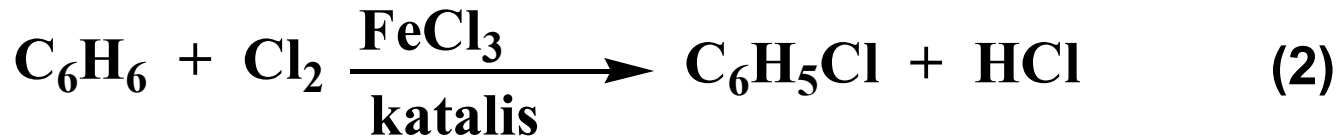
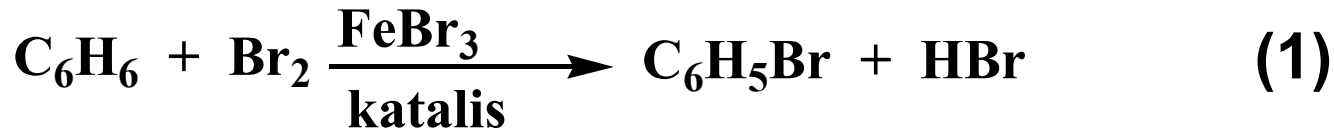




- Reaksi tersebut umumnya dikerjakan pada suhu 0-50°C.
- Selain kondisi reaksi, teramati pula bahwa adanya substituen yang terikat pada cincin benzena berpengaruh terhadap jumlah ataupun macam dari senyawa hasil reaksi.



# REAKSI BENZENA

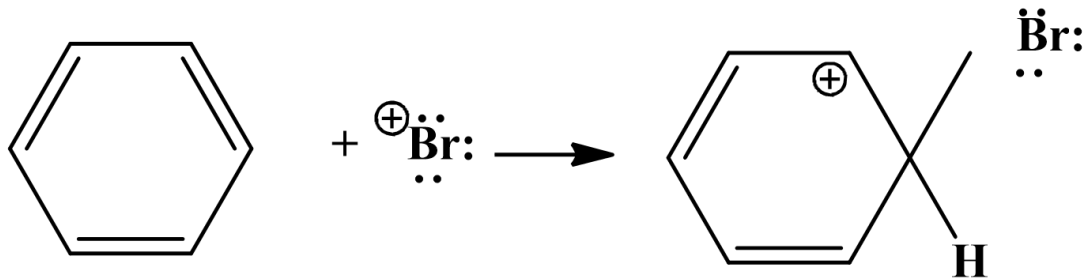
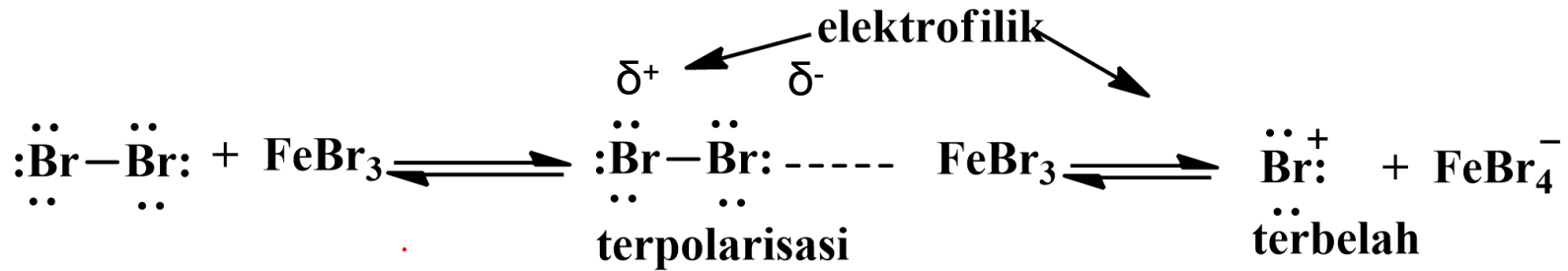


Reaksi pada persamaan (1) dan (2) memperlihatkan terjadinya mono substitusi pada benzena

Pada persamaan (3) terbentuk senyawa dibromo benzena sebagai hasil substitusi halogen terhadap molekul monobromo benzena



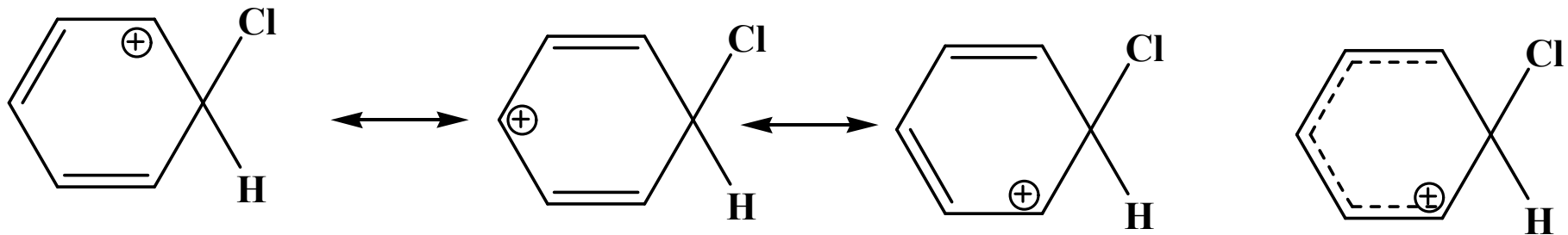
# MEKANISME SUBSTITUSI ELEKTROFILIK AROMATIK



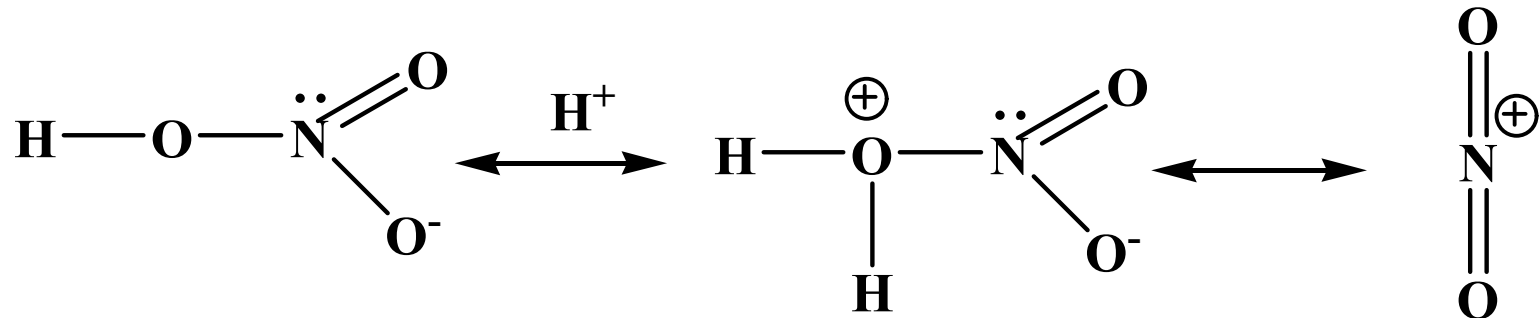
Ion benzenonium



- Ion karbonium yang dihasilkan dinamakan ion benzonium.
- Muatan positif ion karbonium di delokalisasi melalui resonansi pada atom-atom karbon yang kedudukannya orto dan para terhadap atom karbon tempat klor menempel



- Pada nitrasi, katalis asam sulfat memberikan proton pada asam nitrat dan menghasilkan ion nitronium.



Ion nitronium kemudian menyerang cincin aromatik.

Beberapa macam elektrofil disajikan dalam gambar di bawah ini:

$\text{E}^+=\text{Cl}^+$  atau  $\text{Br}^+$

= ion halonium (haligenasi)

$\text{NO}_2^+$

= ion nitronium (nitration)

$\text{SO}_3$  atau  $\text{SO}_3\text{H}^+$

= sulfur nitroksidabentuk terpropagasi  
(sulfonation)

$\text{R}^+$

= ion karbonium

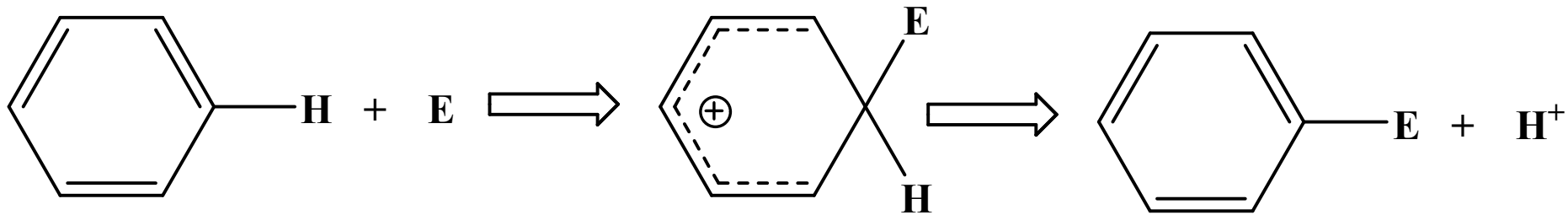


# SUBSTITUEN PENGAKTIF DAN PENDEAKTIF CINCIN AROMATIK

| Substituen Pengaktif<br>Cincin Aromatik<br>(Pengaruh Orto dan Para)                                                                                                                                              | Substituen Pendeaktif-<br>Cincin Aromatik<br>(Pengaruh Meta)                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>-NH<sub>2</sub>, -NHR-, -NR<sub>2</sub></li><li>-OH</li><li>-OR</li><li>-NHCOR</li><li>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (aril)</li><li>-R</li><li>- X (mendeaktivasi)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>-COR</li><li>-CO<sub>2</sub>R</li><li>-SO<sub>3</sub>H</li><li>-CHO</li><li>-CO<sub>2</sub>H</li><li>-CN</li><li>-NO<sub>2</sub></li><li>-NR<sub>3</sub><sup>+</sup></li></ul> |



- Mekanisme umum pada semua substitusi aromatik elektrofilik dapat dinyatakan melalui persamaan:

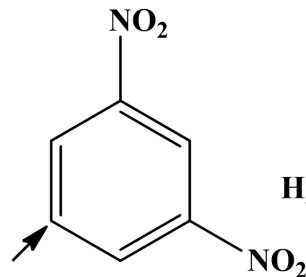
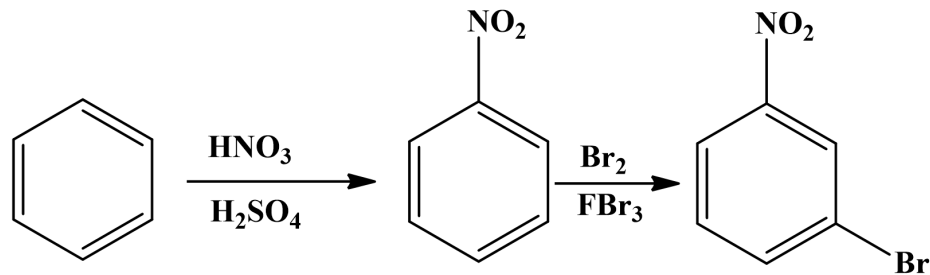


- Tetapi delokalisasi ini hanya mengurangi sebagian energi resonansi aromatik yang hilang selama pembentukan ion.
- Reaksi ini disempurnakan melalui lepasnya proton (dari karbon cincin tempatelektrofilik melekat) sehingga dihasilkan cincin aromatik, pada tahap kedua proton melepaskan diri dari ion benzonium perantara.

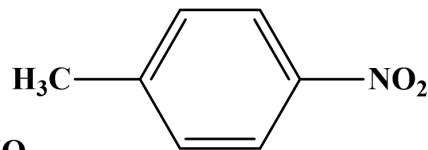




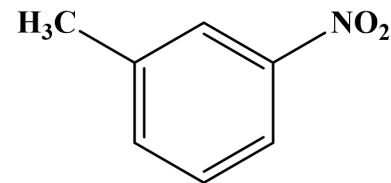
# PENTINGNYA FUNGSI PENGARAH DALAM SINTESIS



m-dinitro benzena



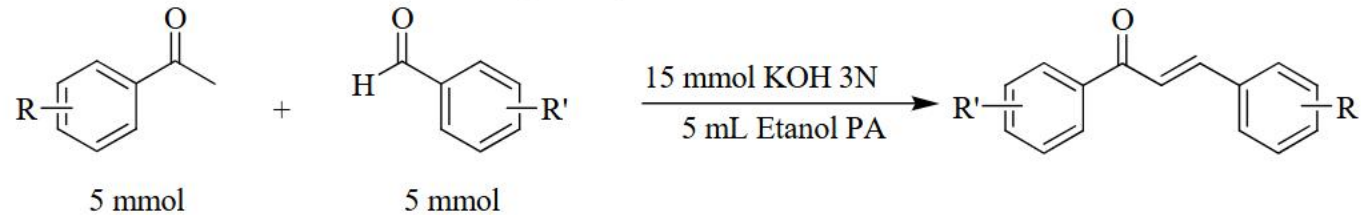
p-metil nitro benzena



m-nitro toluena



# ■ Contoh Sintesis Senyawa Aromatik



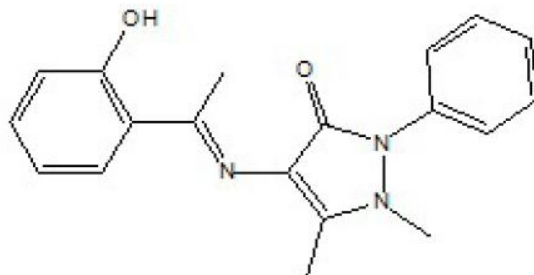
(RD<sub>1</sub>) R = 4-OMe, R' = 2-OMe

(RD<sub>2</sub>) R = 4-OMe, R' = 3-OMe

(RD<sub>4</sub>) R = 4-OMe, R' = 2-OMe

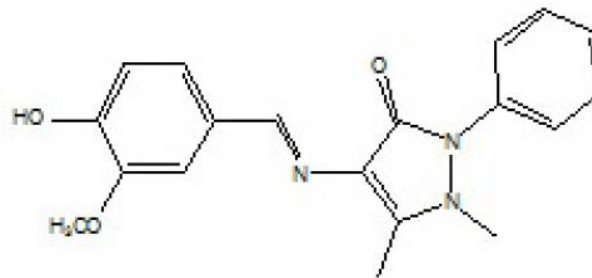
**Gambar. 7.** Reaksi sintesis senyawa analog kalkon RD<sub>1</sub>-RD<sub>3</sub>

produk **A** (turunan 2-hidroksi asetofenon)



(E)-4-(1-hydroxyphenyl) ethylideneamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one

produk **B** (turunan vanilin)

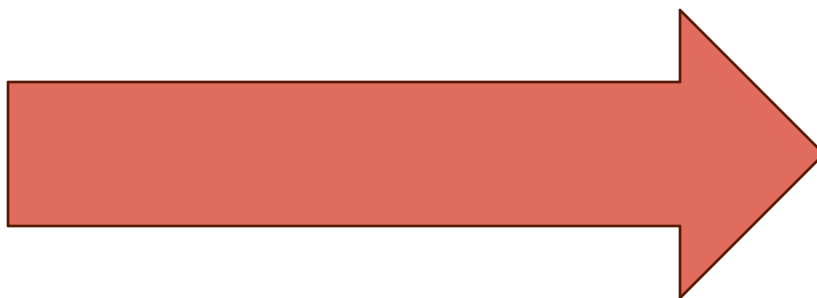


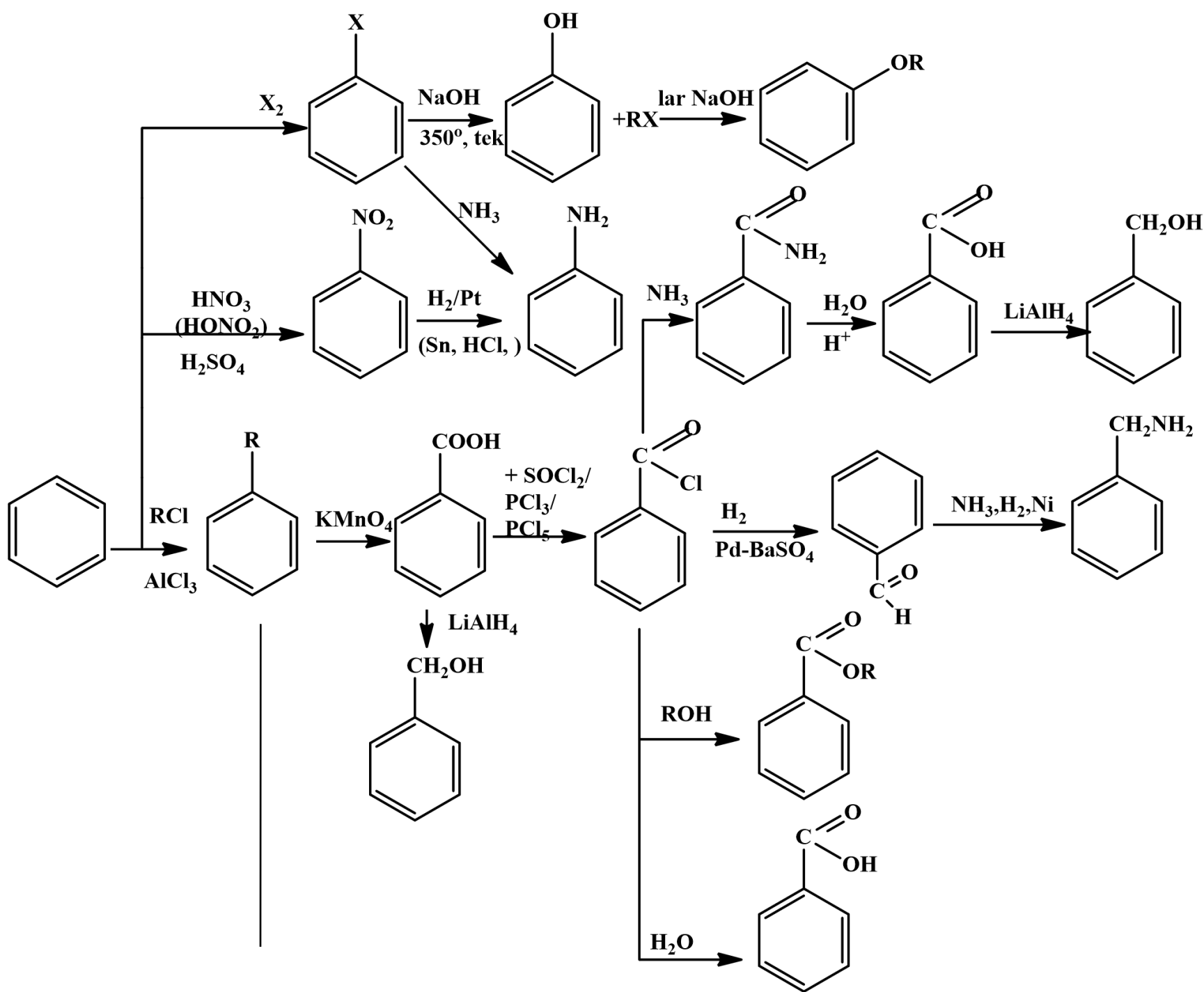
(E)-4-(4-hydroxy-3-methoxybenzylideneamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one

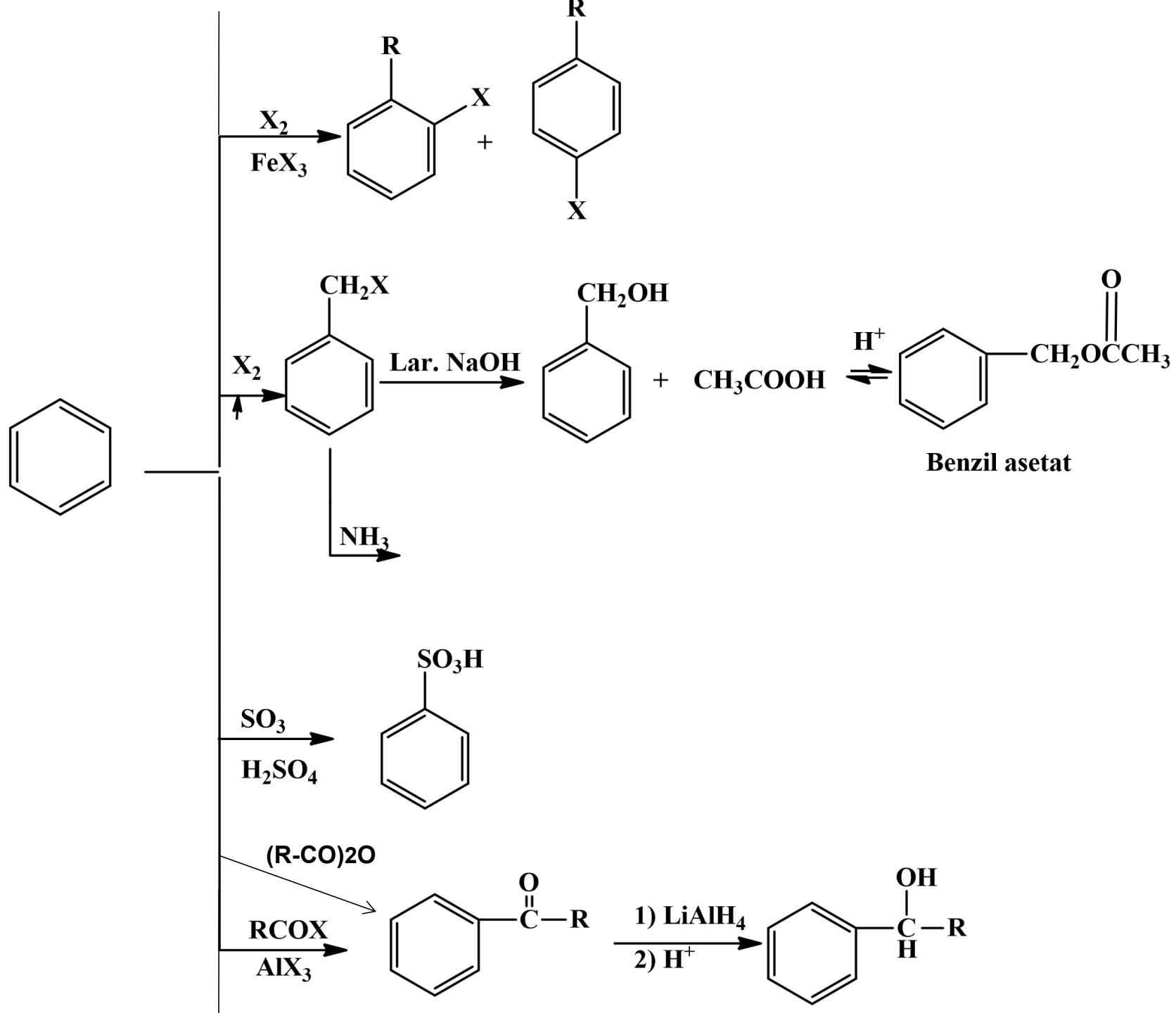
**Gambar 2.** Struktur kimia produk A dan B



# Ringkasan jalur reaksi sintesis senyawa aromatik







# SOAL LATIHAN

1. Rancanglah sintesis untuk senyawa berikut dari benzena:
  - a. m-chloro benzene sulfonate acid
  - b. p-nitro toluene
  - c. o-hidroxy benzoate acid
  - d. 2-bromo-4-chloro-aniline
  - e. m-nitro toluene
  - f. p-methyl aniline
2. Prediksikan produk brominasi utama dari senyawa berikut:
  - a. p-amino phenol
  - b. m-ethyl benzoate
  - c. O-chloro aniline
  - d. m-nitro benzene sulfonate acid
3. Prediksi hasil utama dari reaksi berikut:
  - a. Nitration of bromo benzene
  - b. Chlorination of phenol
  - c. Bromination of aniline



# SEMANGAT SELALU...!!!



# Sintesis Senyawa *amina*

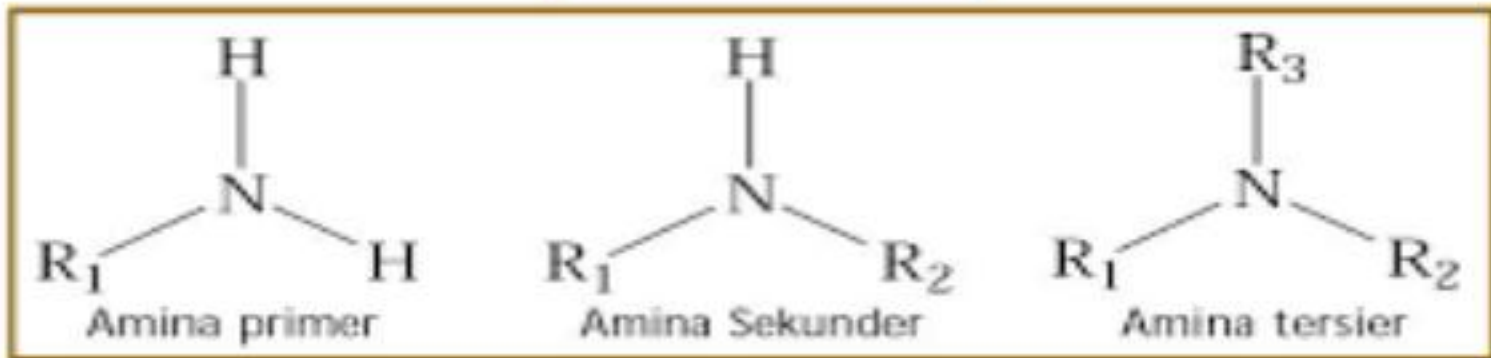
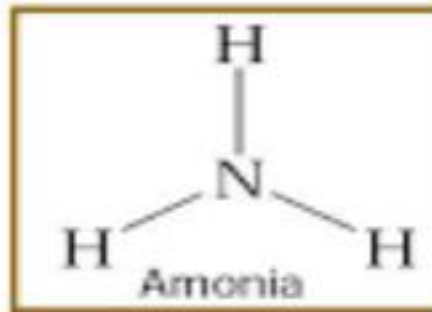
**Desy Ayu Irma Permatasari, S.Si., M.Pharm.Sci.**



## Definisi Amina

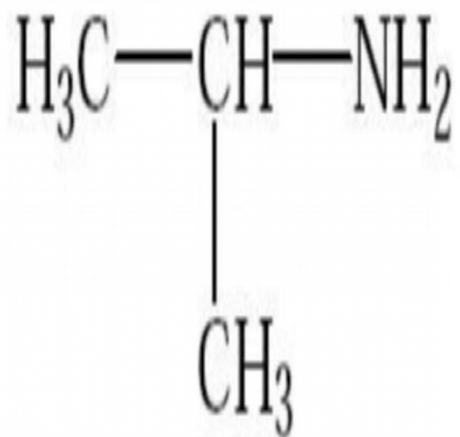
Amina adalah suatu senyawa yang mengandung gugusan amino. Gugusan amino mengandung nitrogen terikat kepada satu sampai tiga atom karbon (tetapi bukan gugusan karbonil) dan sejumlah atom hidrogen (tidak ada, satu atau dua).

# AMINA

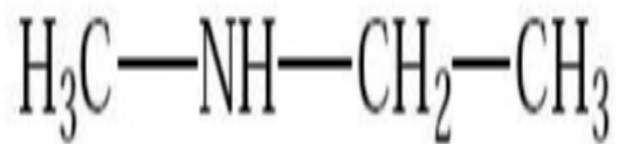


## Klasifikasi

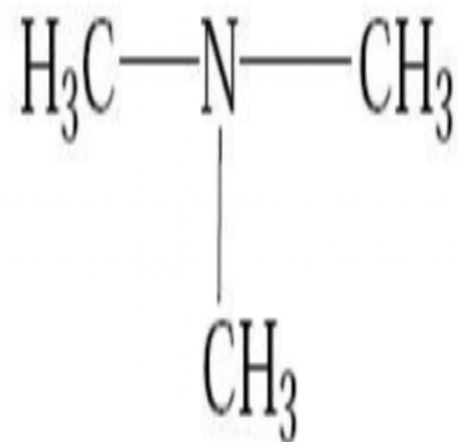
- Primer : N mengikat satu atom C ( $\text{RNH}_2$ )
- Sekunder : N mengikat dua atom C ( $\text{R}_2\text{NH}$ )
- Tersier : N mengikat tiga atom C ( $\text{R}_3\text{N}$ )



Isopropilamin  
(amina primer)



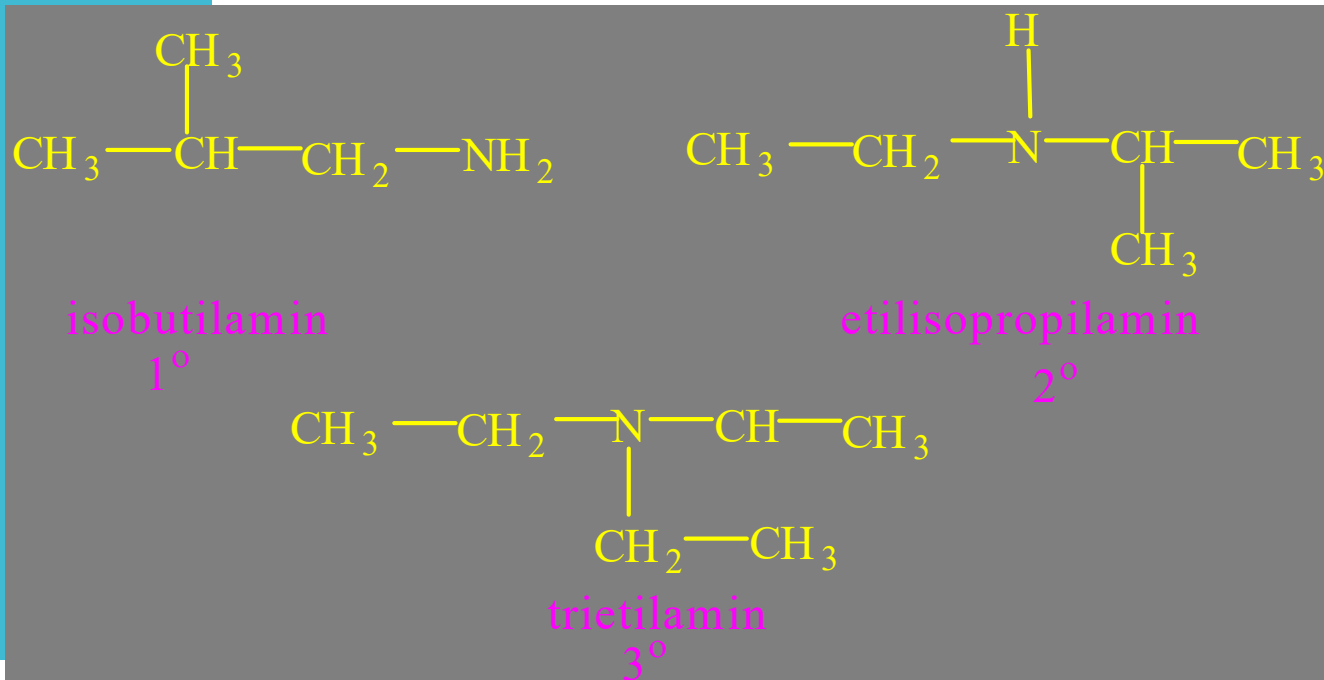
Etilmetilamin  
(amina sekunder)



Trimetilamin  
(amina tersier)

## Tata Nama

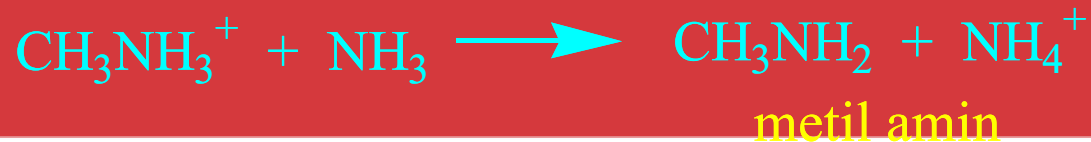
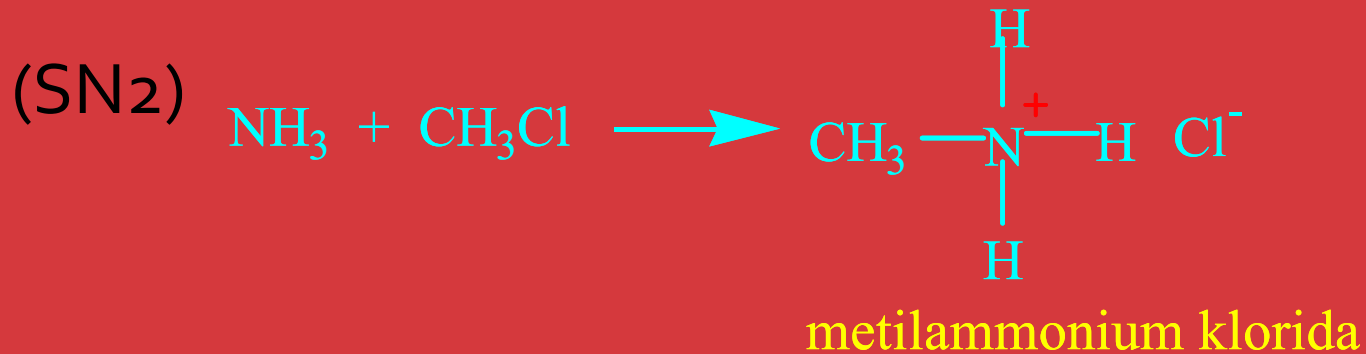
Amina alifatik sederhana dinamakan dengan gugus alkil yang terikat pada atom N dan diberi akhiran **amin**.



# Pembuatan Amina

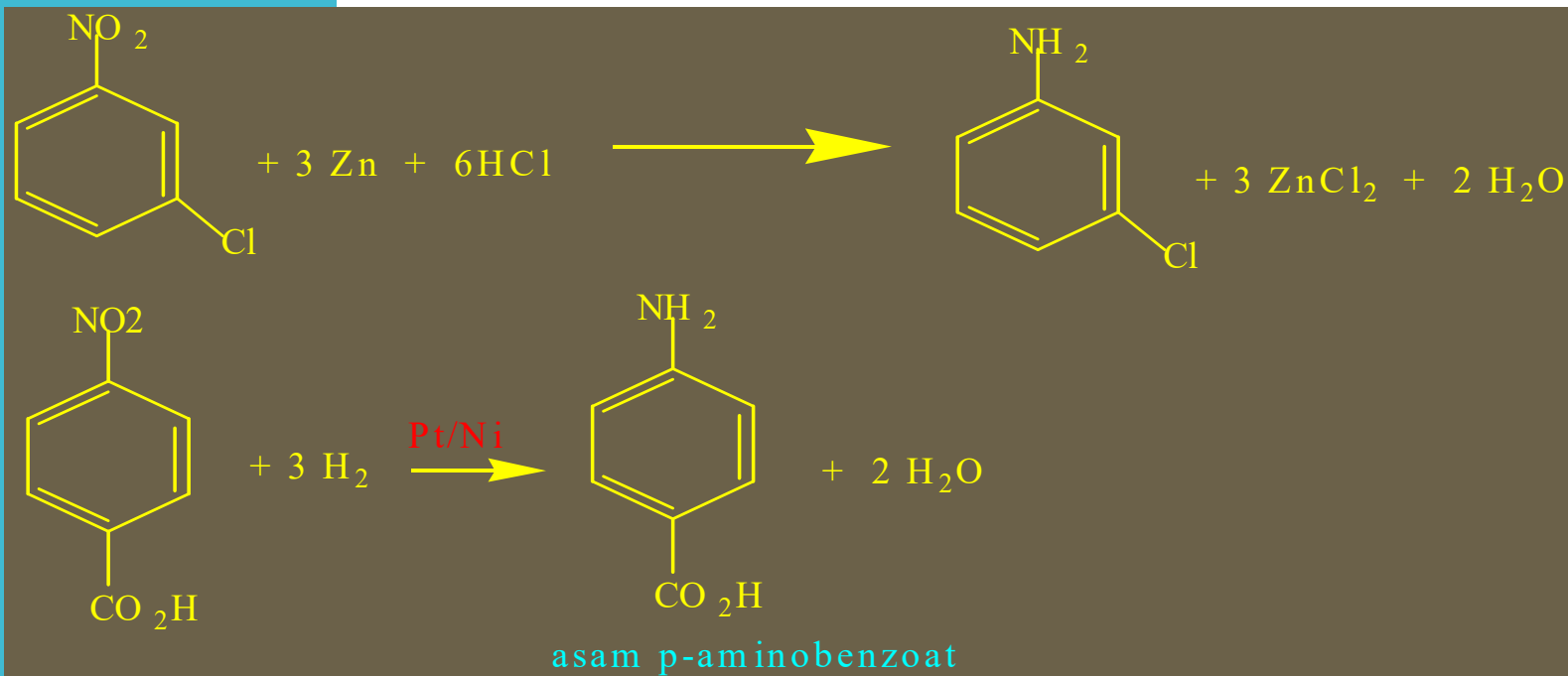
## 1. Alkilasi ammonia dan amina

Reaksinya adalah substitusi nukleofilik



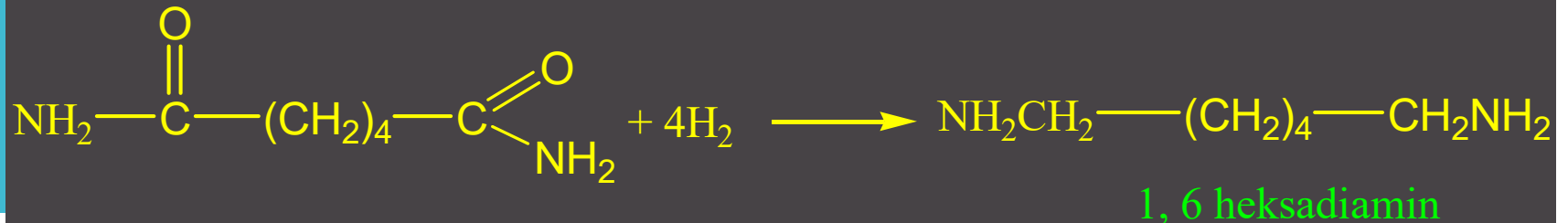
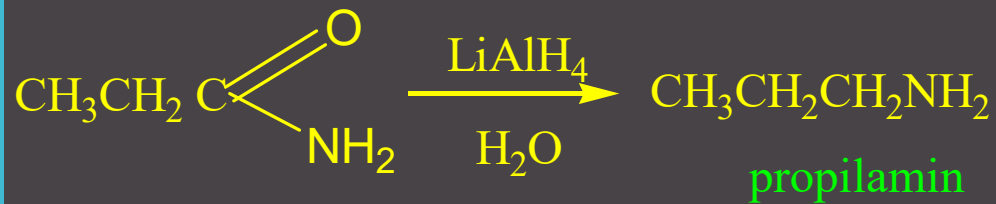
## 2. REDUKSI GUGUS NITRO

Amina aromatis dibuat dari reduksi nitro aromatis. Biasanya digunakan Fe/uap, Zn/HCl atau gas H<sub>2</sub>/Pt atau Ni.



### 3. REDUKSI AMIDA

❖ Amina 1°, 2°, dan 3° (alifatis) dibuat dengan cara mereduksi senyawa amida dengan katalis logam atau  $\text{LiAlH}_4$ .

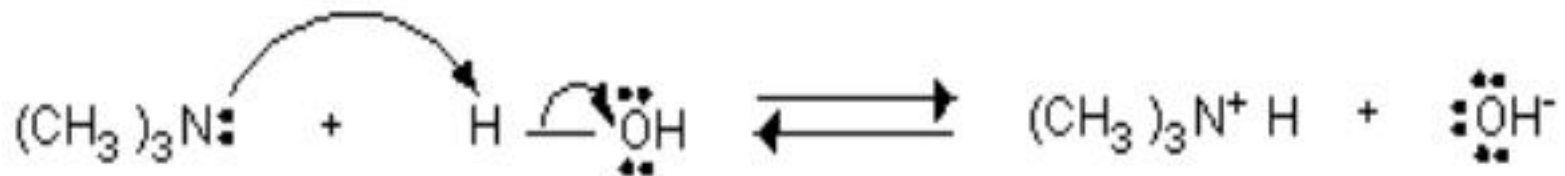




## Beberapa Reaksi Amina :

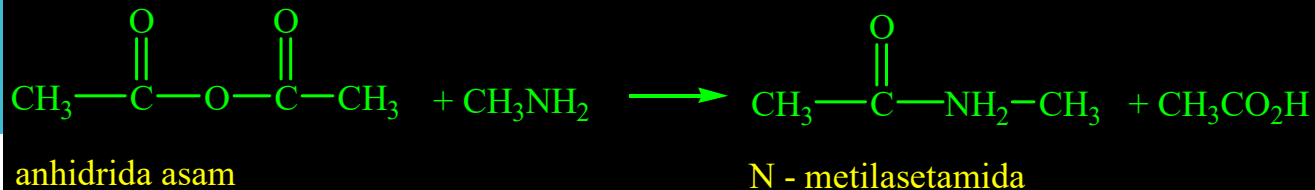
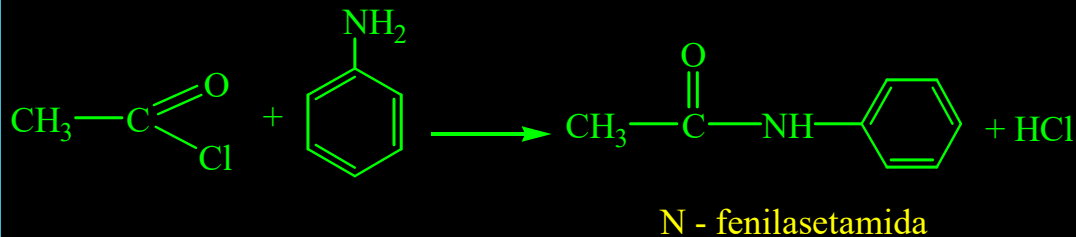
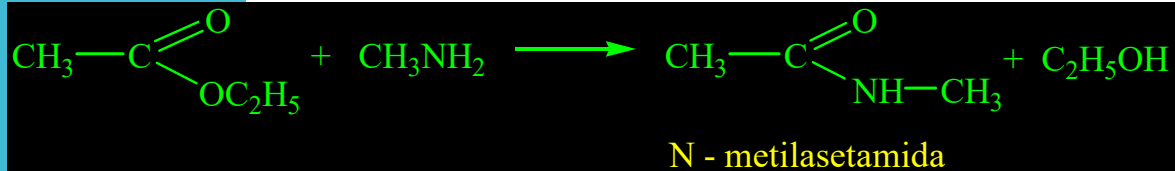
### 1. Kebasaan Amina

- Semua amina  $1^\circ$ ,  $2^\circ$ ,  $3^\circ$  bersifat basa lemah seperti ammonia. Di dalam larutan air, amina bersifat basa.



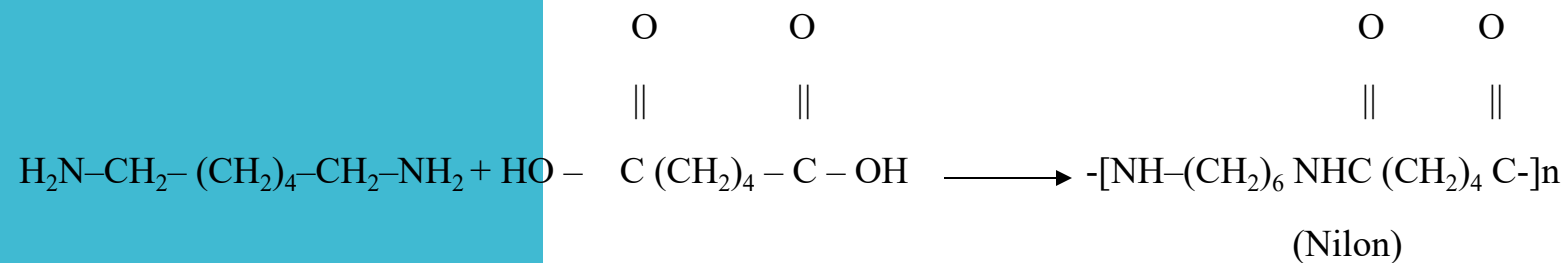
## 2. Reaksi dengan derivat asam karboksilat

Reaksi antara amina 1° dan 2° dengan ester, asam klorida, asam anhidrida menghasilkan amida.



### 3 . Polimerisasi kondensasi diamin

Polimer diamin khususnya 1,6 diaminoheksana dengan heksadioat(asam adipat) kan menghasilkan suatu nilon 6,6 yang dikemukakan oleh W.H Carothers dan diproduksi oleh perusahaan Dupont.

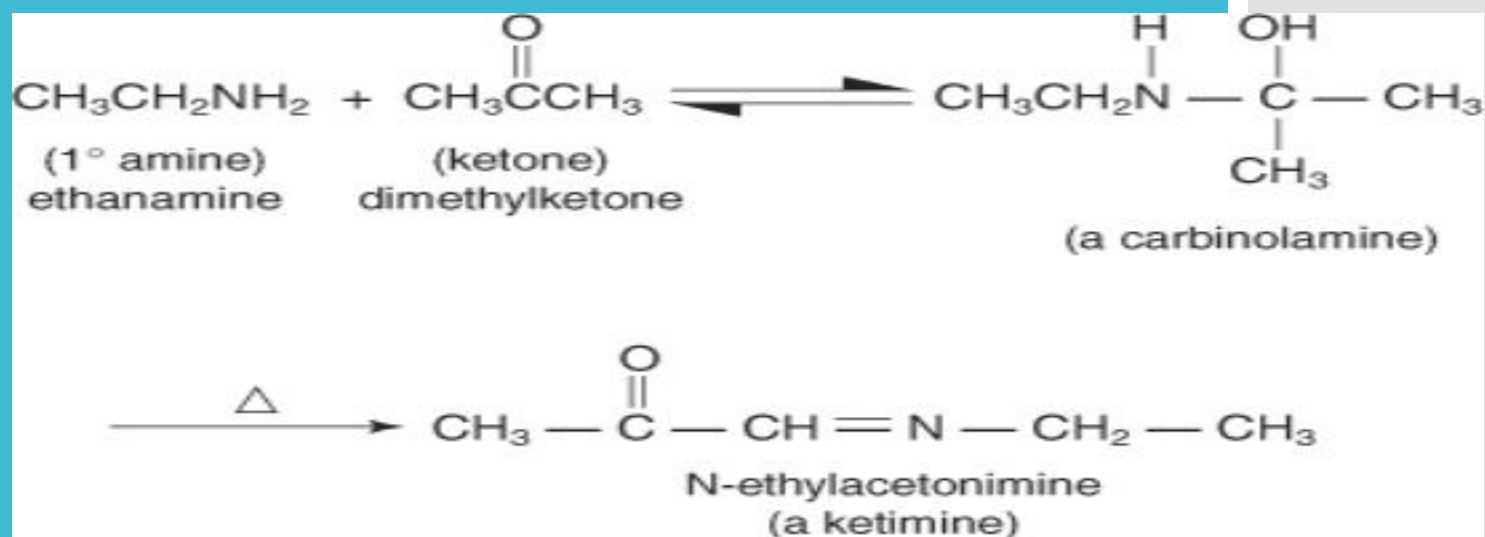


## ❑ Reaksi dengan aldehid dan keton

### A. Adisi Nukleofilik Amina:

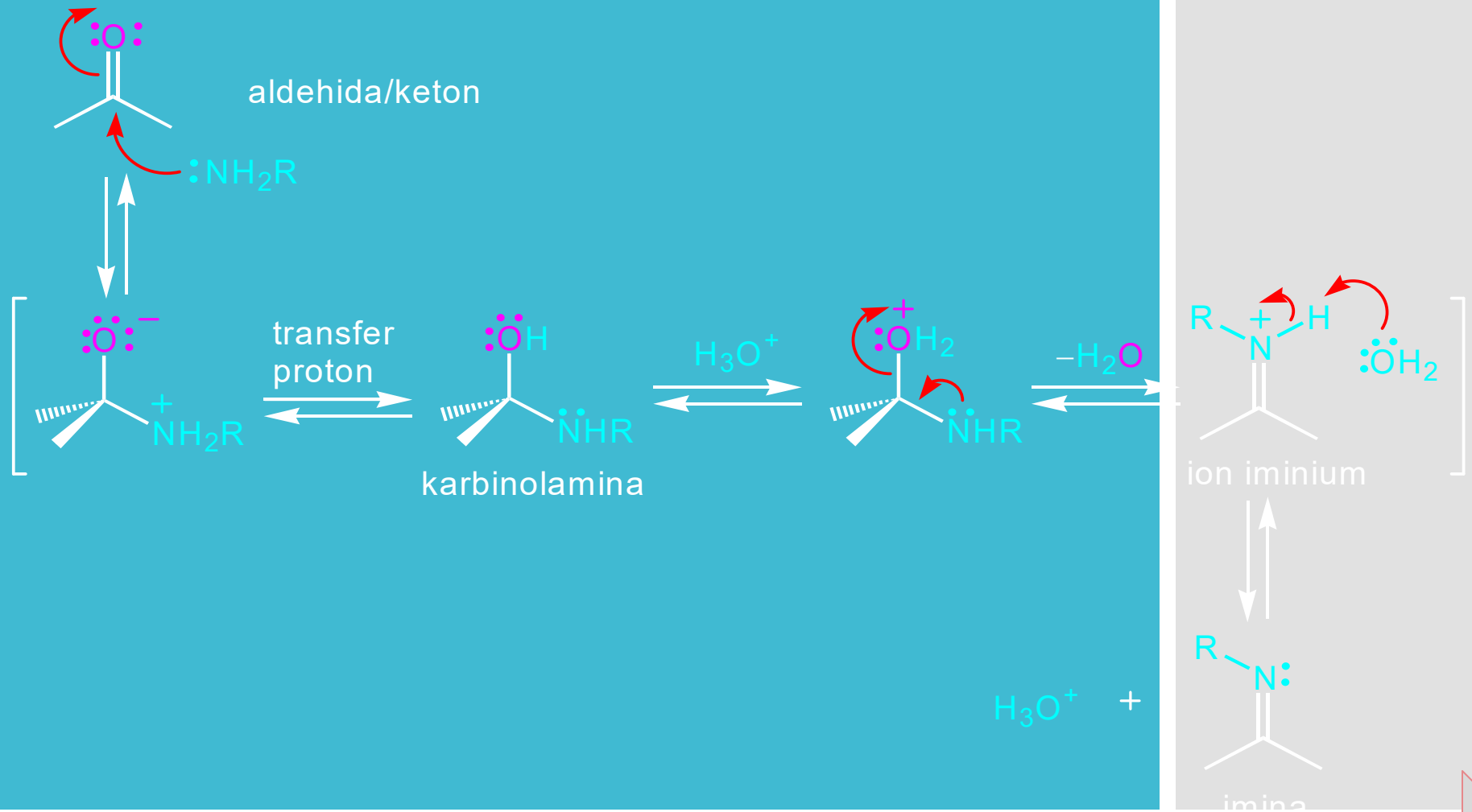
Pembentukan Imina dan Enamina

Jika amina primer direaksikan dengan aldehid/keton akan menghasilkan **Imina**.



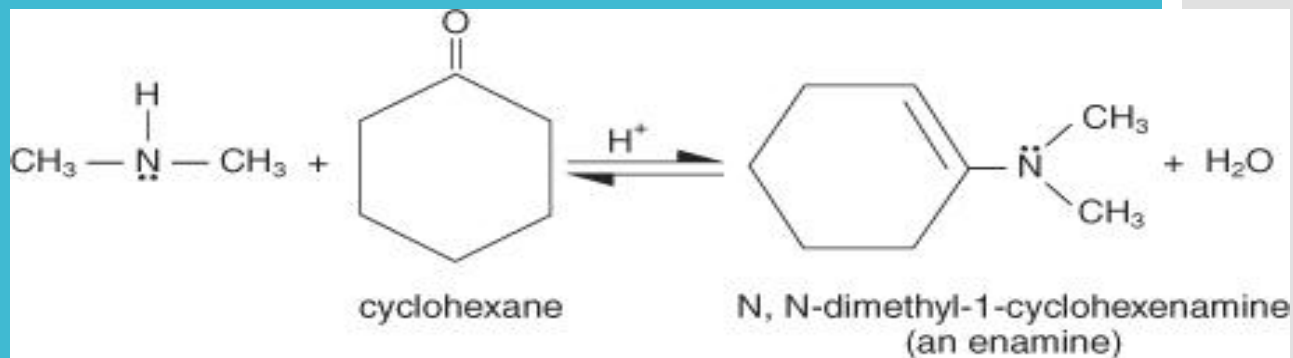
NEXT

## Mekanisme reaksi pembentukan imina

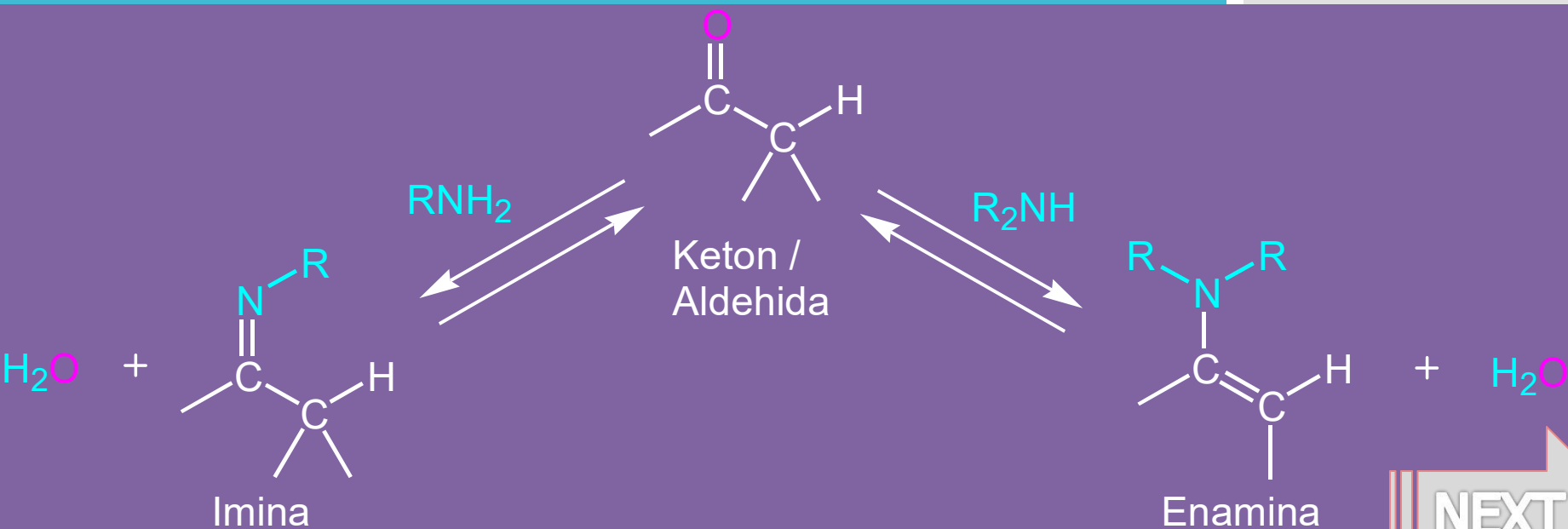


NEXT

Jika mereaksikan amina dengan keton sekunder maka akan terbentuk **enamina**

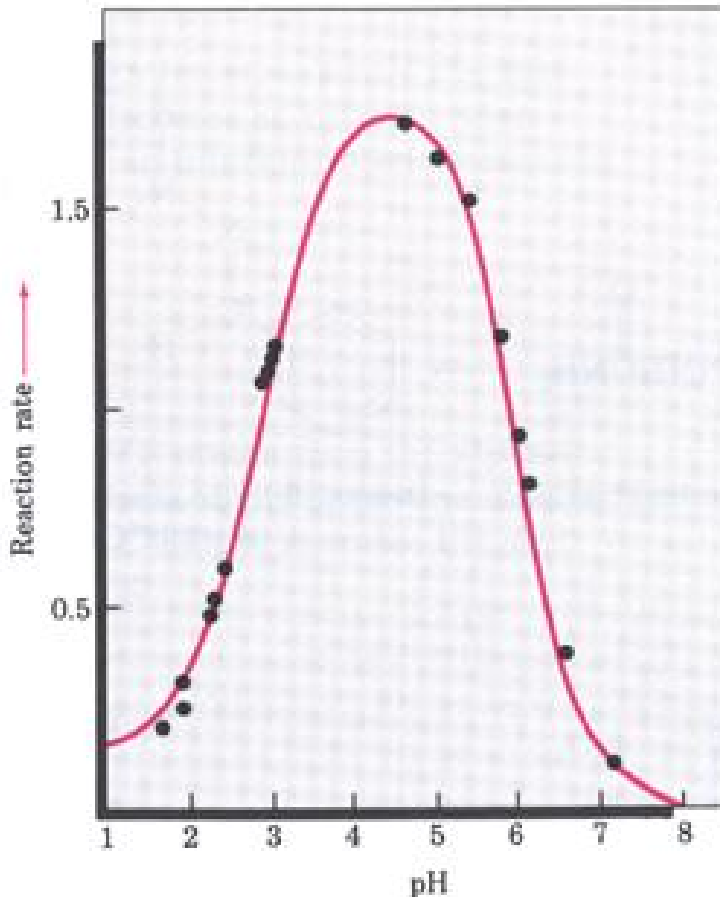


## Mekanisme reaksi



NEXT

## Kecepatan reaksi pembentukan imina → tergantung pH



pH tinggi (tidak ada asam): karbinolamina tidak terprotonasi → imina tak terbentuk

pH rendah (terlalu asam): amina terprotonasi → adisi nukleofilik tak terjadi

NEXT

# Aplikasi Penggunaan Amina

- Bidang Farmasi

1. Chlorpheniramin

CTM atau Chlorpheniramin itu termasuk golongan obat antihistamin, digunakan sebagai obat anti alergi. Dan CTM bekerja di Susunan Saraf Pusat kita. Ini menjelaskan kenapa CTM juga menimbulkan rasa kantuk yang kuat. Maka sangat tidak dianjurkan meminum obat ini jika kita hendak bepergian. Obat ini termasuk obat keras, jadi pemakaiannya harus berhati-hati. Dan dianjurkan untuk menggunakannya hanya jika memang diperlukan. Sistem eliminasi obat tubuh manusia tidak sama untuk tiap orangnya. Jika sistem eliminasi obat tubuh anda lambat, obat / zat ini akan terakumulasi / menumpuk sedikit demi sedikit dalam organ tubuh dalam. Obat yang menumpuk ini bisa menyebabkan kerusakan pada organ juga. Alergi sebenarnya adalah reaksi tubuh kita terhadap zat / sesuatu yang asing dan berbahaya bagi tubuh kita. Menangani alergi tidak hanya selalu dengan obat. Kita perlu kaji kembali apa penyebab munculnya reaksi alergi ini, misalnya suatu makanan atau minuman. Jika mengetahui penyebab, kita bisa melakukan tindakan preventif, sehingga alergi tidak muncul.



## 2. Amfetamin

- Amfetamin atau Amphetamine atau Alfa-Metil-Fenetilamin atau beta-fenil-isopropilamin, atau benzedrin, adalah obat golongan stimulansia (hanya dapat diperoleh dengan resep dokter) yang biasanya digunakan hanya untuk mengobati gangguan hiperaktif karena kurang perhatian atau Attention-deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) pada pasien dewasa dan anak-anak. Juga digunakan untuk mengobati gejala-gejala luka-luka traumatik pada otak dan gejala mengantuk pada siang hari pada kasus narkolepsi dan sindrom kelelahan kronis. Pada awalnya, amfetamin sangat populer digunakan untuk mengurangi nafsu makan dan mengontrol berat badan. Merek dagang Amfetamin (di AS) antara lain adderall, dan dexedrine. Sementara di Indonesia dijual dalam kemasan injeksi dengan merk dagang generik. Obat ini juga digunakan secara ilegal sebagai obat untuk kesenangan (Recreational Club Drug) dan sebagai peningkat penampilan (menambah percaya diri atau PD). Istilah "Amftamin" sering digunakan pada campuran-campuran yang diturunkan dari Amfetamin.

### 3. Ephedrine

adalah amina yang biasanya digunakan sebagai stimulan, penekan nafsu makan, bantuan konsentrasi dan untuk mengobati hipotensi berhubungan dengan anestesi, dan sebagai peluruh dahak pada obat batuk. Efedrin mirip dengan struktur (semi sintetis turunan) amfetamin dan metamfetamin. Ia bekerja terutama dengan meningkatkan aktivitas noradrenalin. Hal ini paling biasanya dipasarkan dalam *hidroklorida* dan bentuk *sulfat*.

### 4. Heroin

Heroin adalah hasil sintesis diasetilmorfin yang merupakan derivat senyawa morfin. Senyawa diasetilmorfin berbentuk kristal berwarna putih, tak berbau, dan berasa pahit adalah senyawa yang kemudian diketahui cukup berbahaya. Para ahli sains kemudian berlomba-lomba melakukan penelitian untuk mendapatkan obat.

# Synthesis of Secondary Amines via Self-Limiting Alkylation

Pritam Roychowdhury, Saim Waheed, Uddalak Sengupta, Roberto G. Herrera, and David C. Powers\*



Cite This: *Org. Lett.* 2024, 26, 4926–4931



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

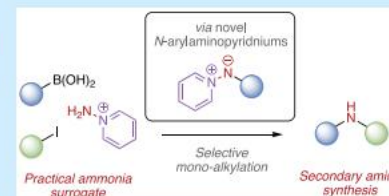


Article Recommendations



Supporting Information

**ABSTRACT:** *N*-centered nucleophilicity increases upon alkylation, and thus selective partial alkylation of ammonia and primary amines can be challenging: Poor selectivity and overalkylation are often observed. Here we introduce *N*-aminopyridinium salts as ammonia surrogates for the synthesis of secondary amines via self-limiting alkylation chemistry. Readily available *N*-aryl-*N*-aminopyridinium salts engage in *N*-alkylation and *in situ* depyridylation to afford secondary aryl-alkyl amines without any overalkylation products. The method overcomes classical challenges in selective amine alkylation by accomplishing alkylation via transient, highly nucleophilic pyridinium ylide intermediates and can be applied in the context of complex molecular scaffolds. These findings establish *N*-aminopyridinium salts as ammonia synthons in synthetic chemistry and a strategy to control the extent of amine alkylation.



*N*-alkylation chemistry,<sup>1–3</sup> which leverages the intrinsic *N*-centered nucleophilicity of trivalent nitrogen to forge new C–N bonds, is among the first reactions taught in introductory chemistry courses and comprises ~10% of all transformations

the scope of the C–N cross-coupling chemistry was broad, the initial C–H aminopyridylation exhibited significant limitations, notably working only with activated C–H bonds.

Motivated by the fundamental chemical challenges asso-



# REGIOSELEKTIVITAS

Desy Ayu Irma Permatasari

Sintesis senyawa organik



Menempatkan substituen atau gugus fungsi pada posisi yang diperlukan sesuai target senyawa yang diinginkan



REGIOKIMIA

Regioselektif



Reaksi di mana pembentukan satu isomer struktur (atau isomer posisi) yang lebih dominan dibandingkan lainnya dalam campuran

Isomer struktur



Senyawa yang memiliki berat molekul yang sama, namun letak/urutan atom atau gugus yang terikat pada struktur kimianya berbeda

Contoh :



Isomer senyawa aromatik orto, meta, dan para

Dengan prinsip regioselektif

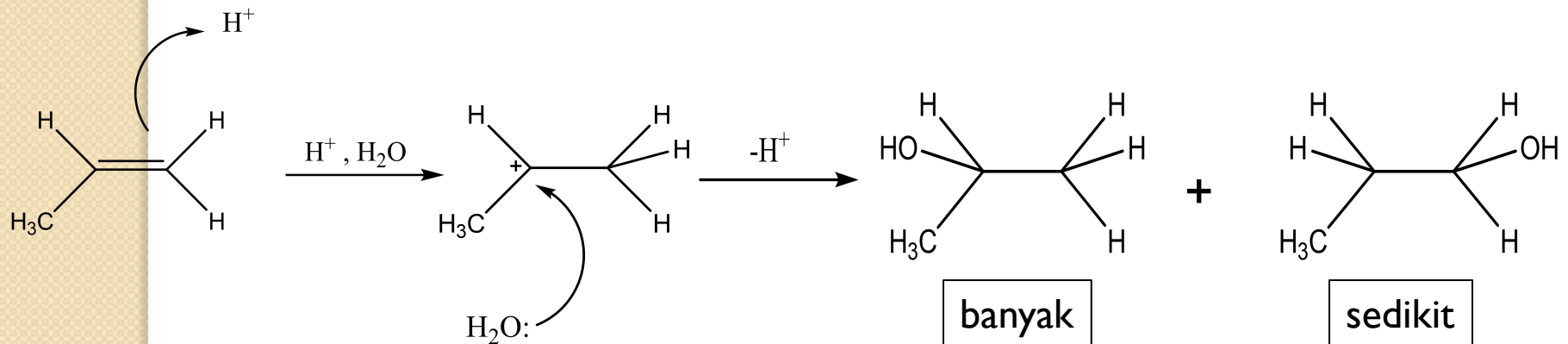


Dapat mengendalikan isomer yang ditergetkan dalam jumlah yang lebih dominan dari beberapa isomer senyawa yang bisa terbentuk

Beberapa reaksi yang dapat menghasilkan isomer senyawa dan regioselektifnya

### I. Adisi regioselektif pada alkena

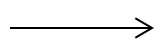
Alkena yang asimetris akan menghasilkan senyawa isomer yang lebih dominan sesuai aturan markovnikov, dalam campuran asam dan air



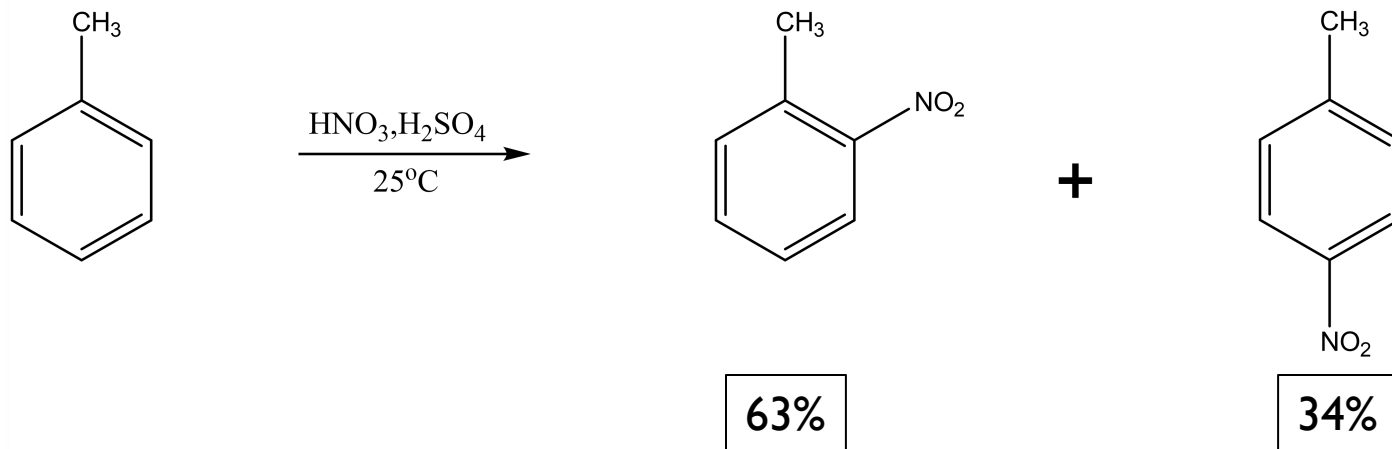
## 2. Substitusi Elektrofilik Aromatik

Substitusi elektrifil pada cincing aromatik tergantung pada substituen yang sudah ada pada cincing tersebut

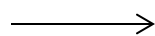
Substituen pengarah orto/para



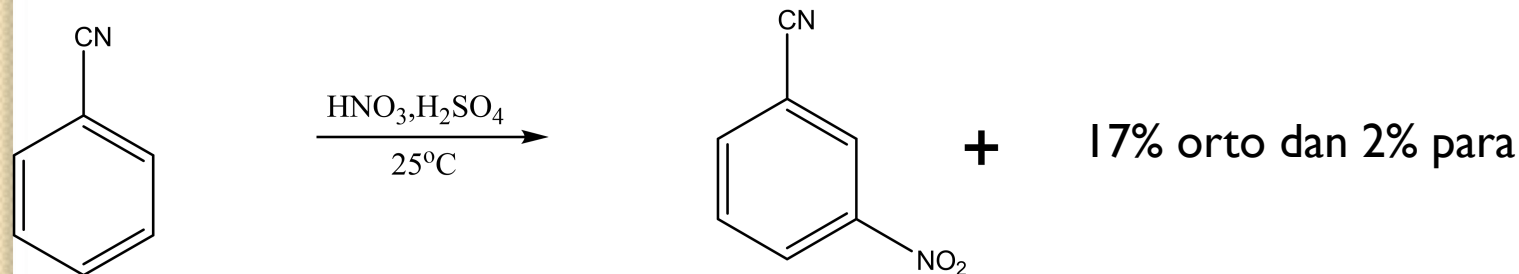
Alkil, NHCOR, OH, OR, dan Halogen



Substituen pengarah meta



$\text{NO}_2$ , CN, CHO,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ , dan COR



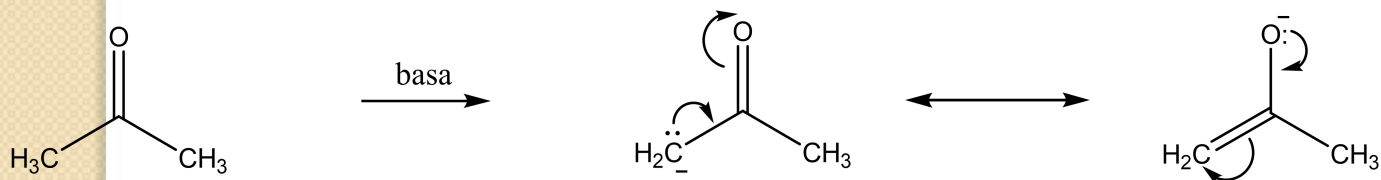


### 3. Alkilasi regioselektif pada keton

Keton simetris dalam suasana basa



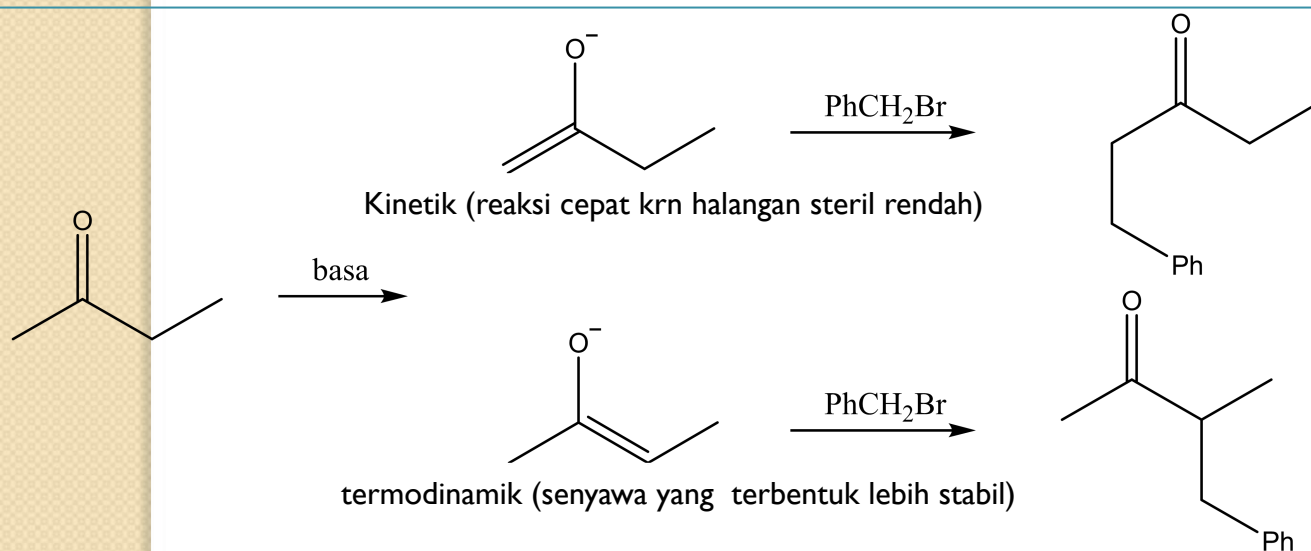
Enolat dengan pelepasan proton asam pada posisi  $\alpha$  dari karbonil



Posisi ini dikenal dengan istilah *ambident* (bertaring dua) artinya enolat yang terbentuk dapat mengalami reaksi pada karbon (alkilasi C) atau pada oksigen (alkilasi O)

Pada umumnya reaksi enolat dengan elektrofil (alkil) terjadi pada karbon (alkilasi C)

Lain halnya pada keton tak simetris memiliki masalah pengendalian posisi alkilasi





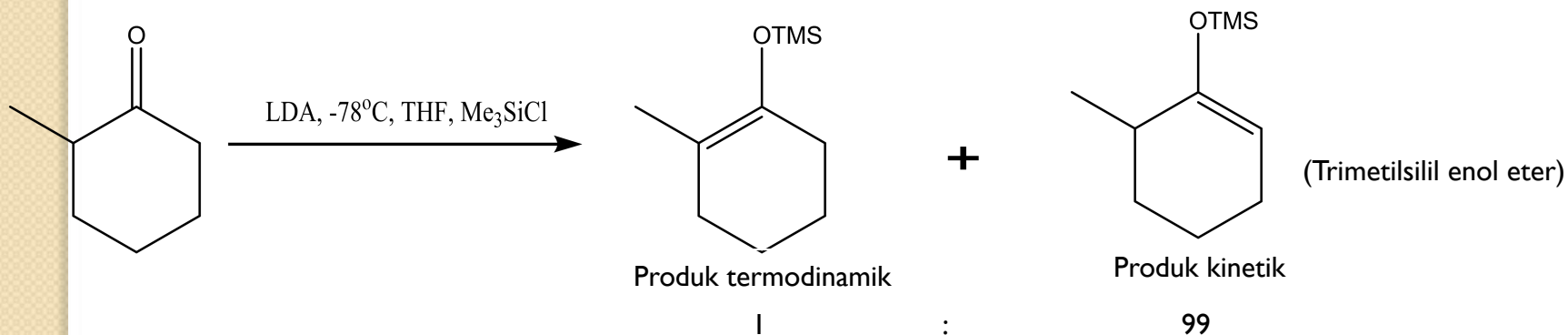
## Pembentukan enolat kinetik atau termodinamika secara selektif dan trimetilsilil enol eter

Pengaturan kondisi reaksi

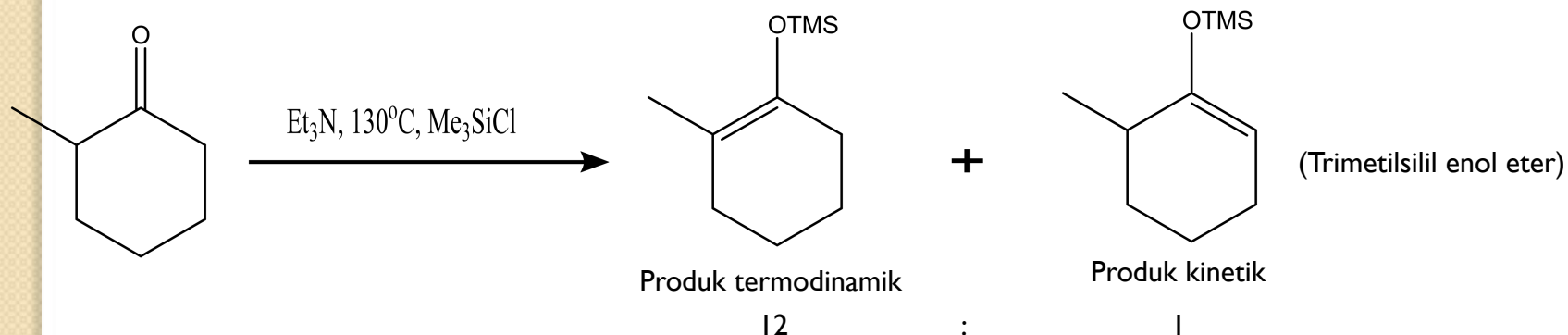


pembentukan ion enolat kinetik atau termodinamik

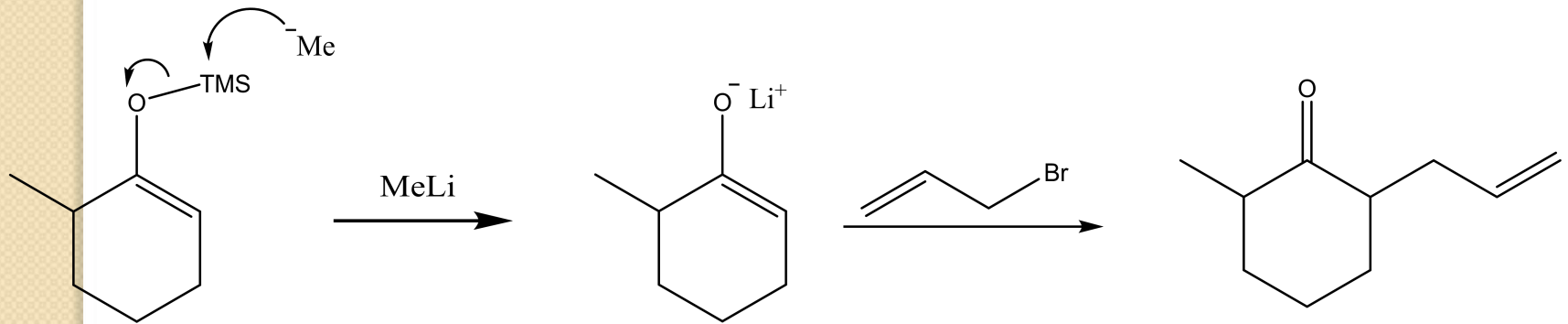
Penggunaan basa kuat dengan rintangan sterik besar LDA (Litium diisopropilamida) pada suhu rendah ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) dalam pelarut nonpolar (THF atau eter) yang direaksikan dengan trimetilsilil klorida (TMS)



Penggunaan basa lemah  $\text{Et}_3\text{N}$  (triethylamin) pada suhu  $130^{\circ}\text{C}$  yang direaksikan dengan TMS



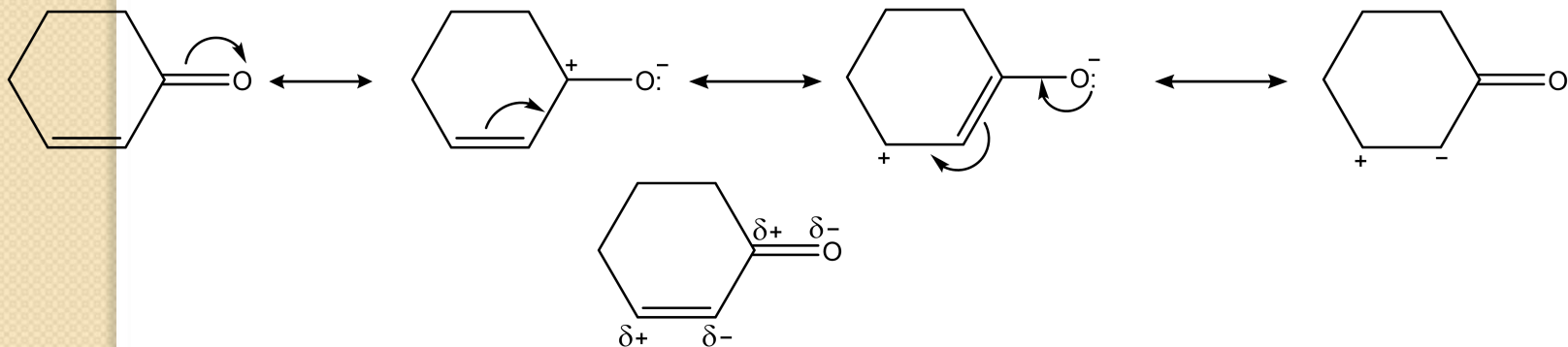
Trimetilsilil enol eter dapat dipisahkan dengan reaksi metil litium menghasilkan litium enolat bebas yang selanjutnya direaksikan dengan alkil halida



#### 4. Adisi regioselektif nukleofil pada senyawa karbonil tak jenuh- $\alpha,\beta$

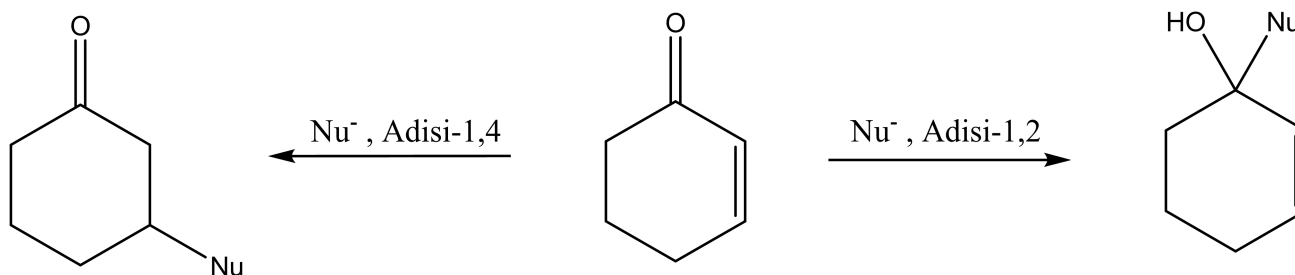
Senyawa karbonil tak jenuh- $\alpha,\beta$  dapat menghasilkan lebih dari satu produk regiokimia

Karena gugus fungsi terpolarkan sehingga terdapat dua sisi potensial untuk serangan nukleofil



Keseluruhan

Reaksi adisi pada karbon karbonil dikenal dengan nama adisi-1,2, dan serangan pada karbon alkena dikenal dengan adisi-1,4 atau adisi konjugat



Nukleofil basa kuat cenderung menyerang karbon karbonil (adisi-1,2) dan nukleofil basa lemah cenderung menjalani adisi-1,4

| Atom Nukleofil       | Nukleofil                             | Adisi-1,4 | Adisi-1,2 |
|----------------------|---------------------------------------|-----------|-----------|
| Nukleofil karbon     | $\text{RLi}$                          | x         | v         |
|                      | $\text{R}_2\text{CuLi}$               | v         | x         |
|                      | $\text{RMgBr}$                        | x         | v         |
|                      | $\text{RMgBr/CuI}$                    | v         | x         |
|                      | $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ | v         | x         |
| Nukleofil hidrogen   | $\text{LiAlH}_4$                      | x         | v         |
|                      | $\text{NaBH}_4/\text{CuI}$            | v         | x         |
|                      | $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$         | x         | v         |
| Nukleofil heteroatom | $\text{RNH}_2$                        | v         | x         |
|                      | $\text{RSNa}$                         | v         | x         |
|                      | $\text{RONa}$                         | v         | x         |

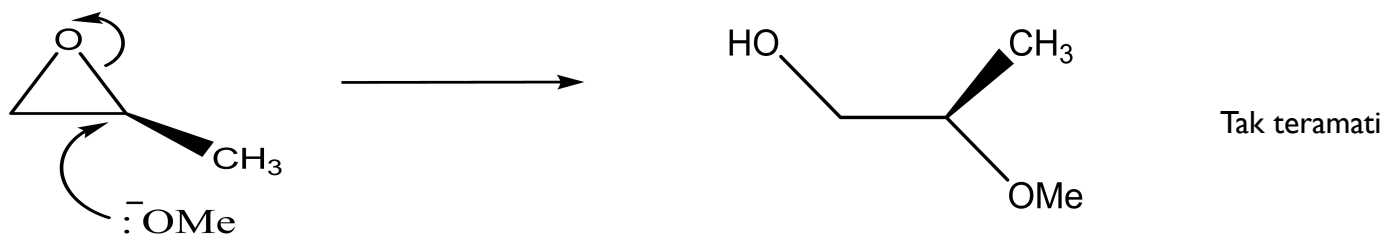
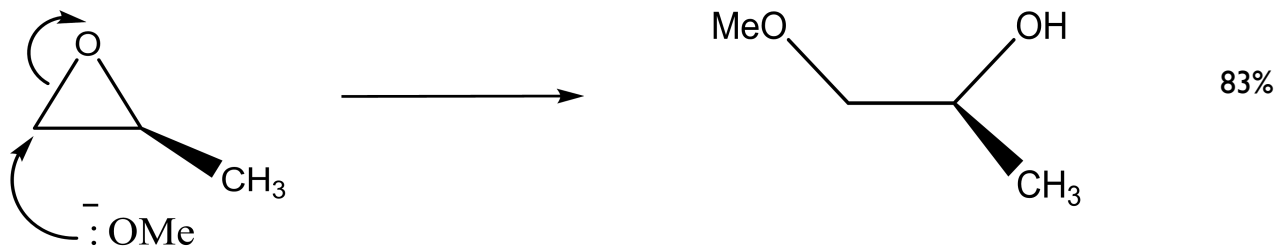
## 5. Adisi regioselektif nukleofil pada epoksida

Epoksida (Oksiran) rentan serangan nukleofil, baik suasana asam atau basa, menghasilkan pembukaan cincin

Epoksida (Oksiran) tak simetris, pada serangan Nu dapat menghasilkan dua produk

Pembentukan salah satu isomer yang dominan tergantung kondisi dan reagen reaksi

Natrium metoksida terjadi serangan  $S_N2$  secara regioselektif pada posisi yang rintangan steriknya lebih kecil yaitu pada atom karbon yang kurang tersubsitusi



## PAPER

[View Article Online](#)[View Journal](#) | [View Issue](#)Cite this: *RSC Adv.*, 2023, 13, 26581

## Regioselective synthesis of 3-nitroindoles under non-acidic and non-metallic conditions†

Hua Zhang,<sup>ab</sup> Rong-Chuan Su,<sup>ab</sup> Yu-Li Qin,<sup>ab</sup> Xiao-Juan Wang,<sup>c</sup> Dan Chen,<sup>ab</sup> Xiao-Rong Liu,<sup>ab</sup> Yu-Xin Jiang<sup>ab</sup> and Peng Zhao<sup>ab\*</sup>

An electrophilic substitution reaction, without acid and metal, of indole with ammonium tetramethylnitrate for accessing 3-nitroindole has been developed. In this protocol, trifluoroacetyl nitrate ( $\text{CF}_3\text{COONO}_2$ ) was produced by metathesis of ammonium tetramethyl nitrate and trifluoroacetic anhydride at sub-room temperature. Trifluoroacetyl nitrate ( $\text{CF}_3\text{COONO}_2$ ) is an electrophilic nitrating agent for a variety of indoles, aromatic and heterocyclic aromaticity. Meanwhile, this strategy could be applied to construct the skeleton structure of many kinds of bioactive molecules. Interestingly, 3-nitroindole can be further derivatized as a pyrrolo[2,3-*b*]indole.

Received 13th May 2023  
Accepted 26th July 2023

DOI: 10.1039/d3ra03193d

[rsc.li/rsc-advances](https://rsc.li/rsc-advances)





Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)

## Bioorganic Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bioorg](http://www.elsevier.com/locate/bioorg)



# An expeditious on-water regioselective synthesis of novel arylidene-hydrazinyl-thiazoles as DNA targeting agents

Ranjana Aggarwal<sup>a,b,\*</sup>, Mona Hooda<sup>a</sup>, Prince Kumar<sup>a</sup>, Suresh Kumar<sup>a</sup>, Snigdha Singh<sup>c</sup>,  
Ramesh Chandra<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Kurukshetra University, Kurukshetra, 136119 Haryana, India

<sup>b</sup> Council of Scientific and Industrial Research-National Institute of Science Communication and Policy Research, New Delhi 110012, India

<sup>c</sup> Department of Chemistry, University of Delhi, New Delhi 110007, India

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Multicomponent reaction  
Aqueous media  
Unsymmetrical-1  
3-diketones  
Hydrazinyl-thiazoles  
Multinuclear 2D NMR  
Calf-thymus DNA  
Quenching studies

### ABSTRACT

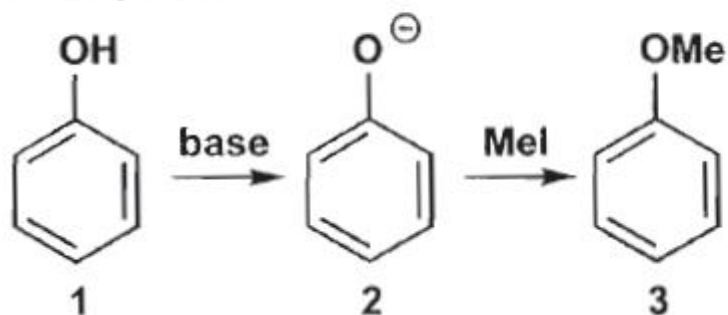
A series of twenty novel (*E*)-arylidene-hydrazinyl-thiazole derivatives has been synthesized employing  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -diketones, thiosemicarbazide, and aromatic/heteroaromatic aldehydes with a simple and facile one-pot multicomponent reaction passageway. This organic transformation proceeds efficiently in aqueous media and demonstrated a large functional group tolerance. The structures and stereochemistry of the regioisomeric product were rigorously characterized using heteronuclear 2D NMR experiments. The binding potential of the synthesized analogs with B-DNA dodecamer d(CGCGAATTCGCG)<sub>2</sub> was primarily screened using molecular modeling tools and further, mechanistic investigations (either groove or intercalation) were performed using various spectroscopic techniques such as UV-Visible, Fluorescence, and Circular dichroism. The absorption spectra showed a hyperchromic shift in the absorption maxima of ctDNA with successive addition of thiazole derivatives, implying groove binding mode of interactions, further supported by displacement assay and circular dichroism analysis. Furthermore, steady state fluorescence analysis revealed the static mode of quenching and



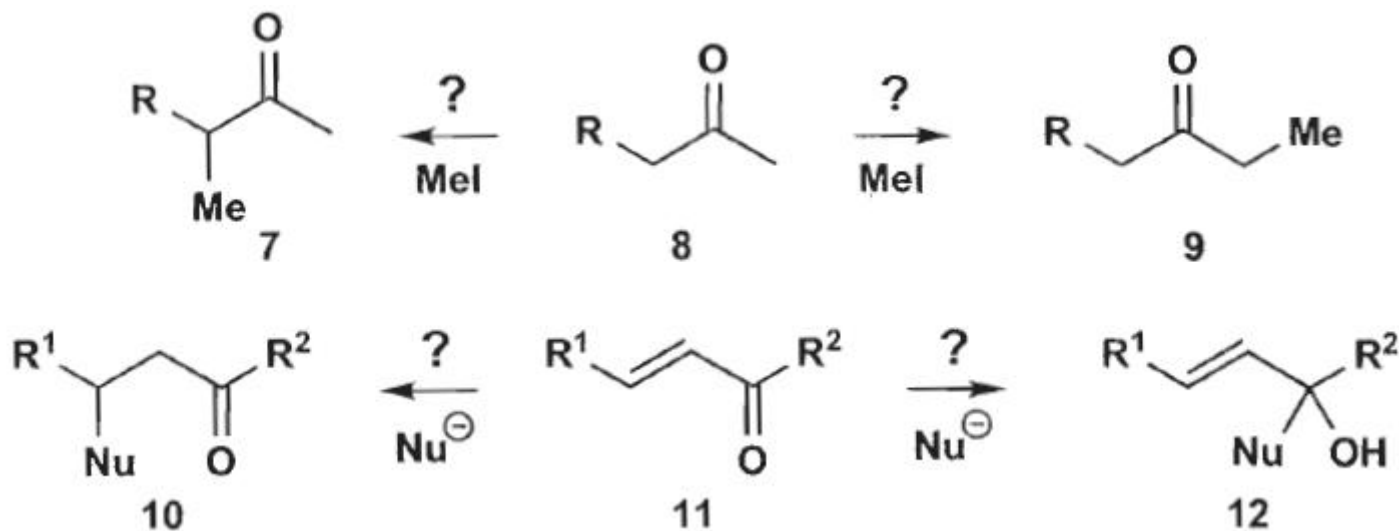
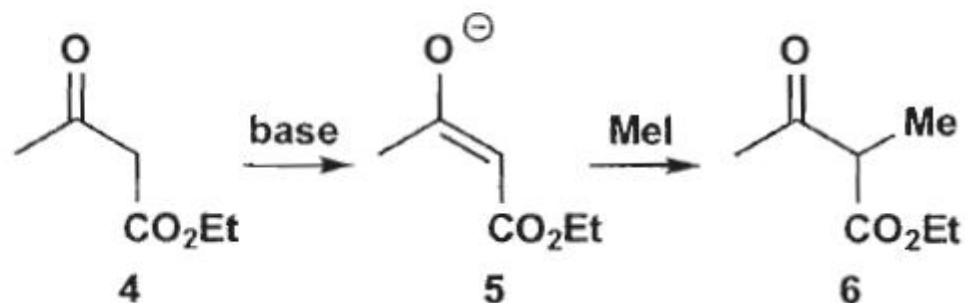
# CONTOH REAKSI REGIOSELEKTIVITAS

# Regioselektivitas

## O-Alkylation

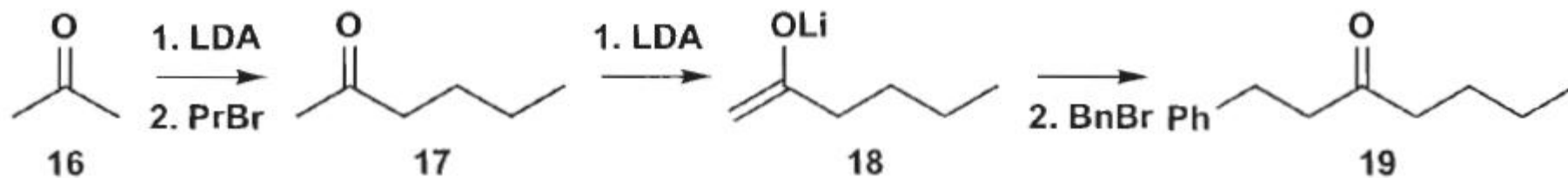
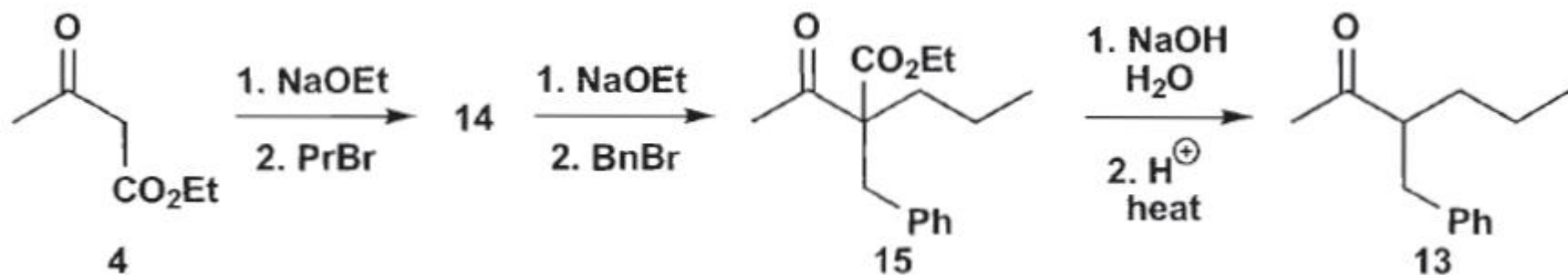
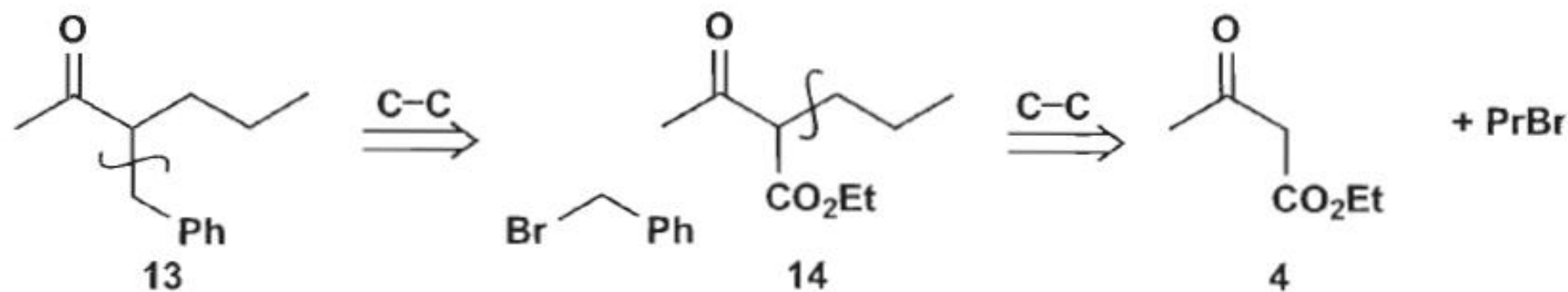


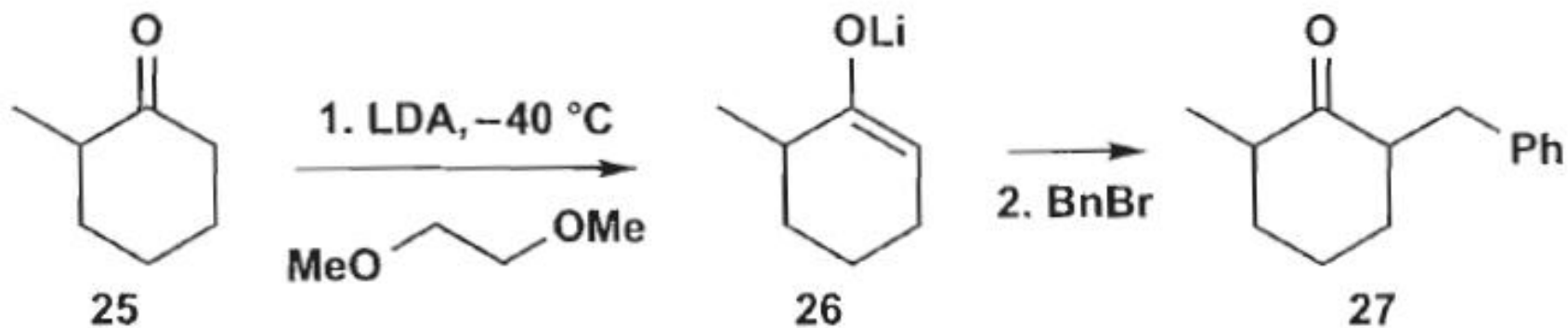
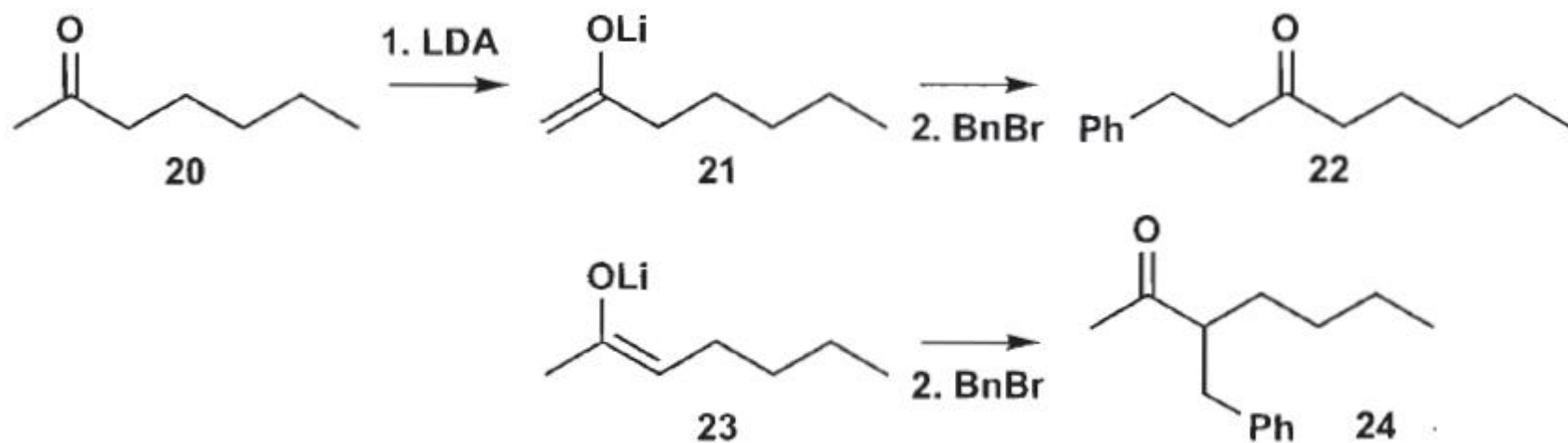
## C-Alkylation

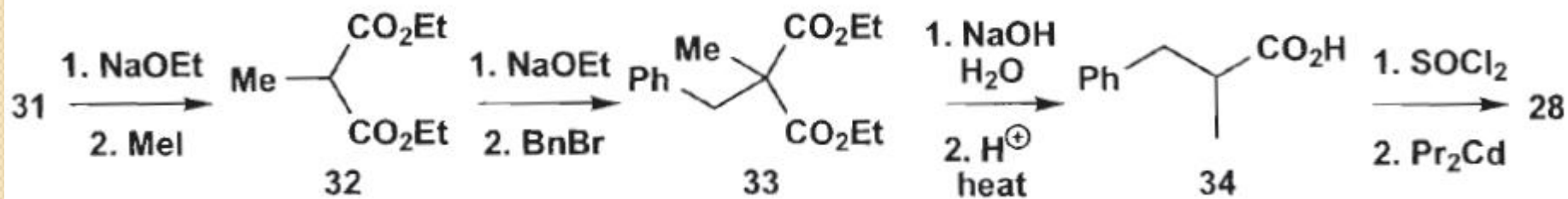
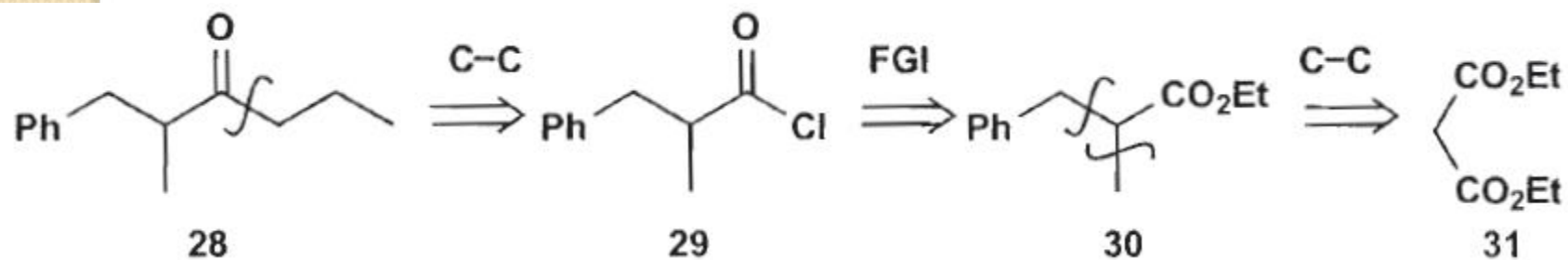




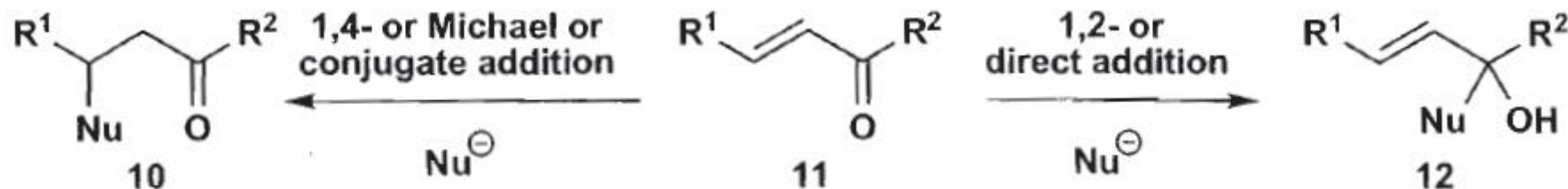
# Regioselektif pada Alkilasi Keton





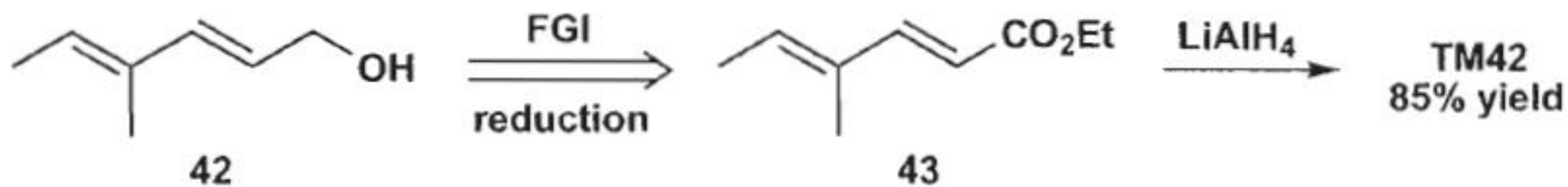
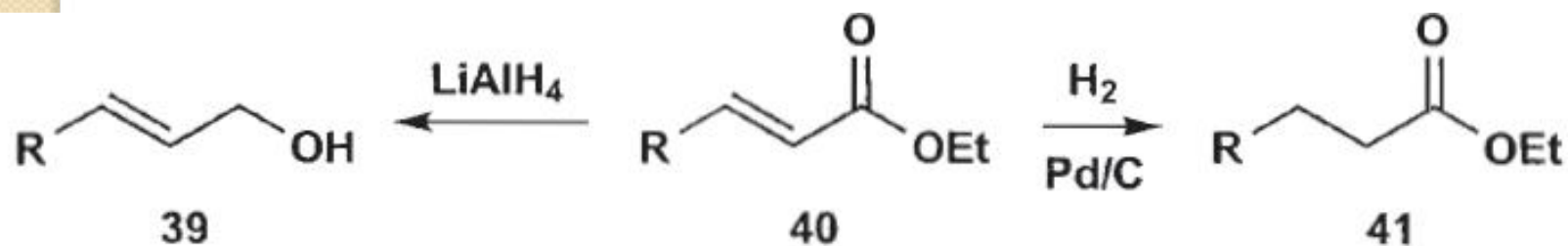
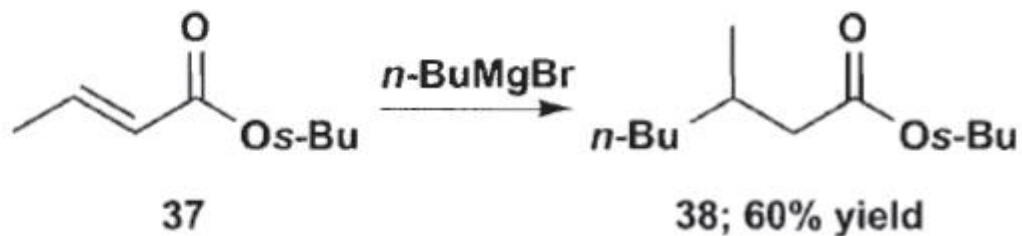


# Regioselektivitas Pada Adisi Nukleofilik Enon

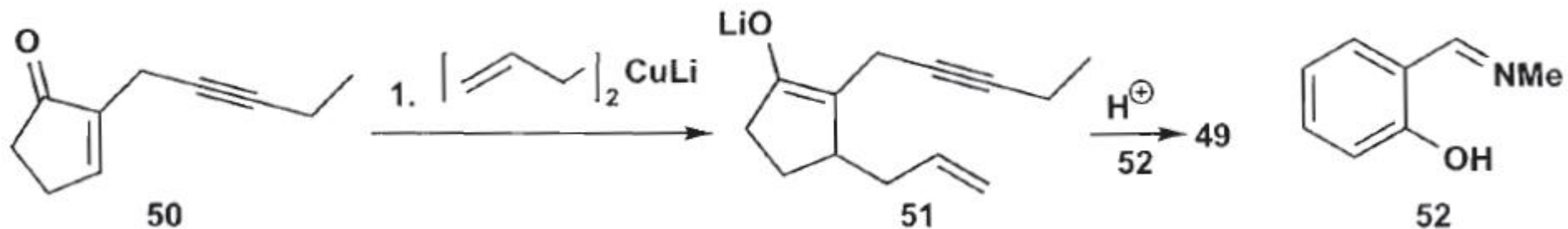
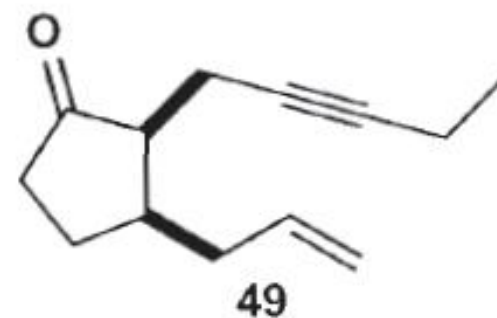
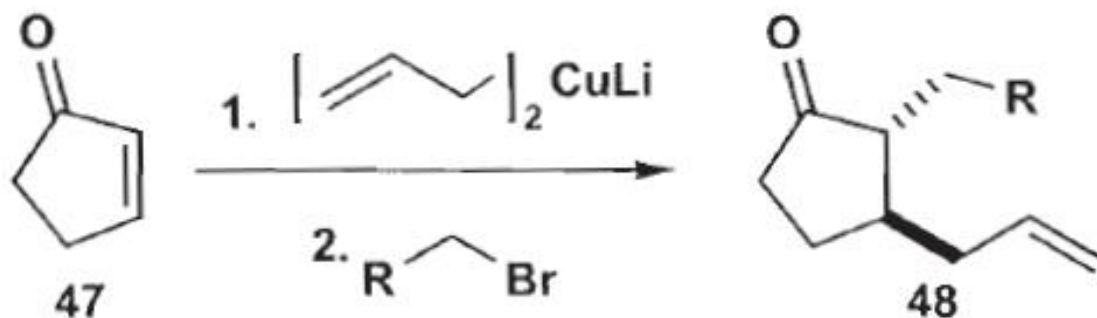
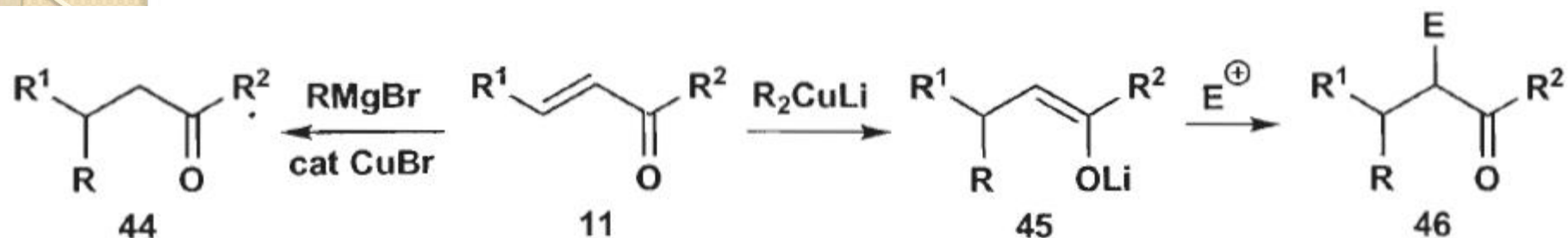


The general principles are:

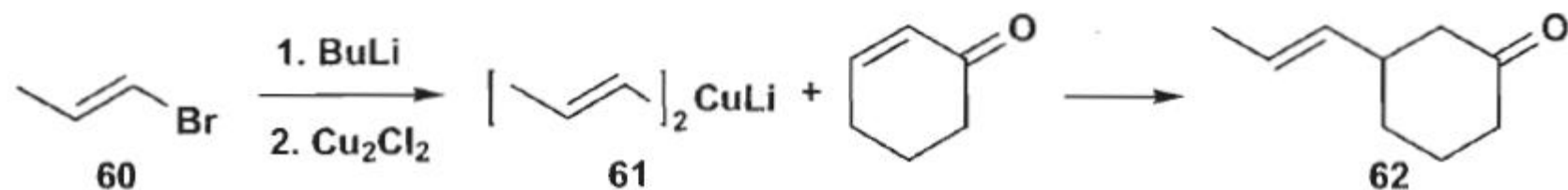
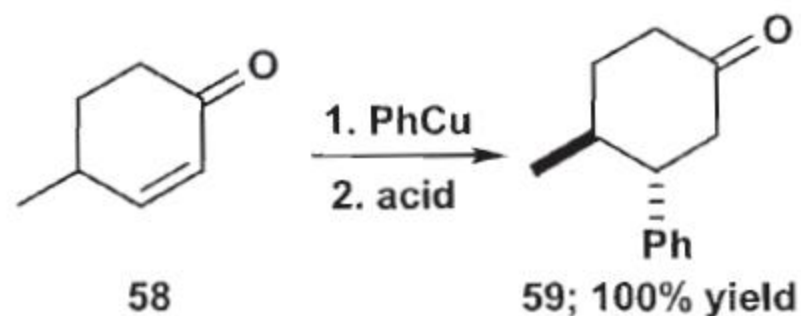
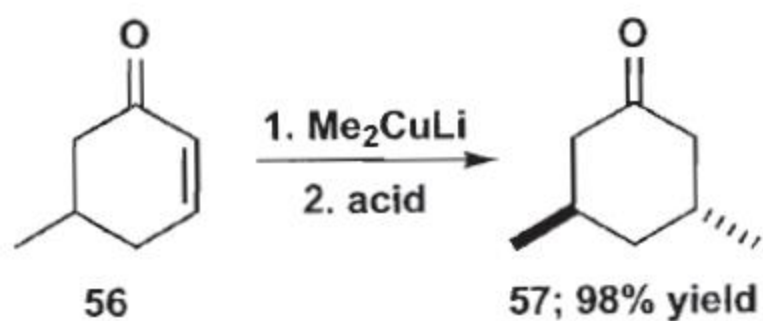
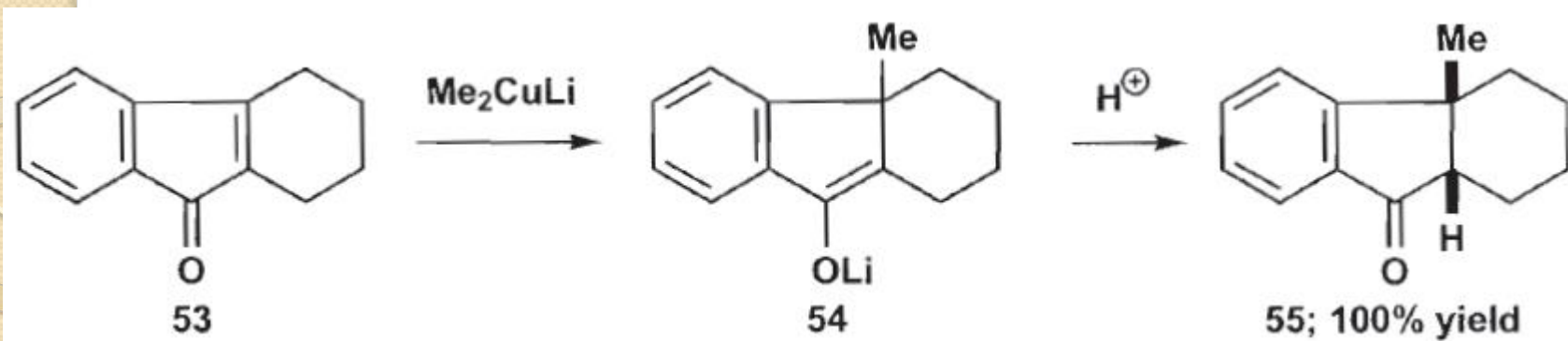
1. The conjugate addition product **10** is thermodynamically favoured as the weak C=C bond has been lost but the strong C=O bond retained. The direct addition product **12** is kinetically favoured.
2. Direct addition is more easily reversed than conjugate addition. So the more stable the nucleophile, the more reversible 1,2-addition becomes and the more 1,4-addition predominates.
3. The C=O site is the 'harder' and the site of conjugate addition the 'softer' electrophilic site so more basic nucleophiles tend to do 1,2-addition and less basic nucleophiles tend to prefer 1,4-addition.



# Nukleofil Karbon pada Adisi Konjugasi









# PEMILIHAN DISKONEKSI DAN STEREOSELEKTIVITAS

Desy Ayu Irma Permatasari, S.Si.,  
M.Pharm.Sci.



# Pemilihan Diskoneksi dan Stereoselektivitas

- Molekul Simetri
- Pemilihan langkah sintesis
- Pemilihan starting material yang mungkin
- Penuntun untuk diskoneksi
- Reaksi stereospesifik
- Penggunaan epoksida
- Reaksi stereoselektif
- Kontrol dalam reaksi stereoselektif

WHAT DO YOU THINK  
ABOUT  
STEREOSELEKTIVITAS?



# PENGERTIAN STEREOSELEKTIVITAS

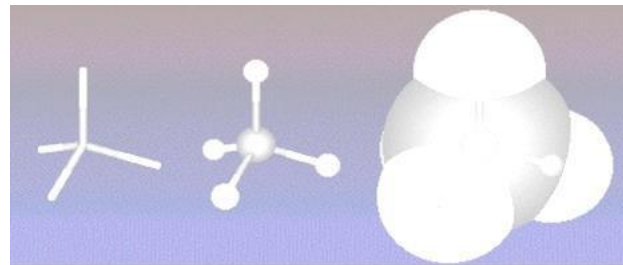
- Reaksi stereoselektivitas adalah reaksi dimana satu stereoisomer dari suatu produk terbentuk istimewa atas yang lain.
- Mekanisme ini tidak mencegah pembentukan dua atau lebih stereoisomer tetapi mencegah satu pradominasi.

WHY NEED  
Stereoselectivity?



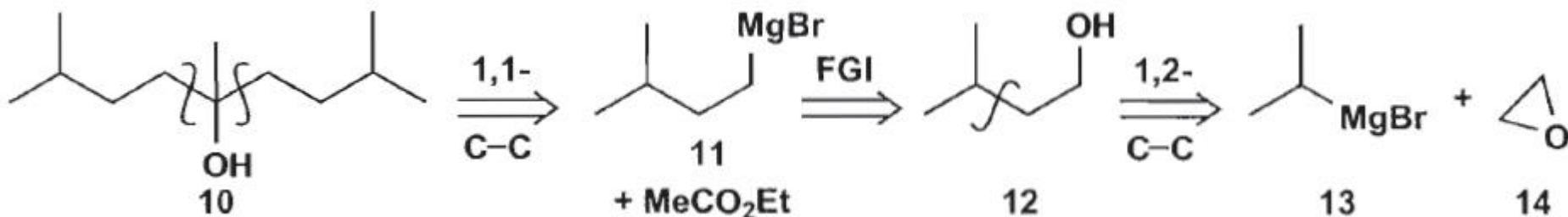
# DIPERLUKAN STEREOSELEKTIVITAS DISEBABKAN :

- Pada umumnya molekul organik mempunyai beberapa pusat reaktif sehingga jika dilakukan reaksi kerap kali menghasilkan produk lebih dari satu.
- Itulah yang menyebabkan industri organik tidak ada satu produk tetapi ada produk samping, sehingga harus dilakukan seleksi

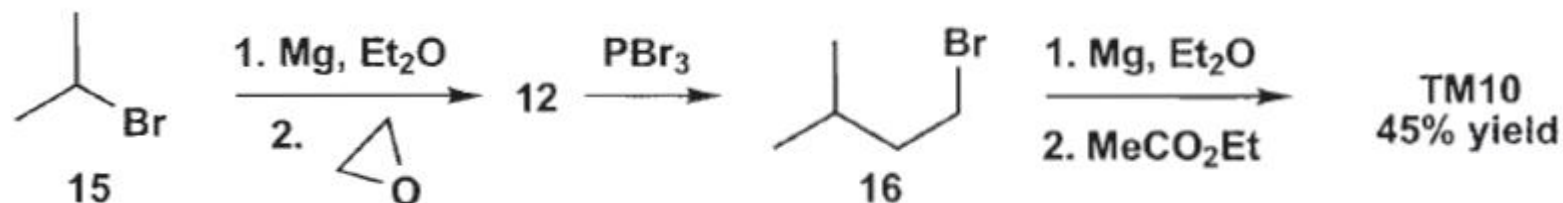


# Molekul Simetri

- Analisis Retrosintesis

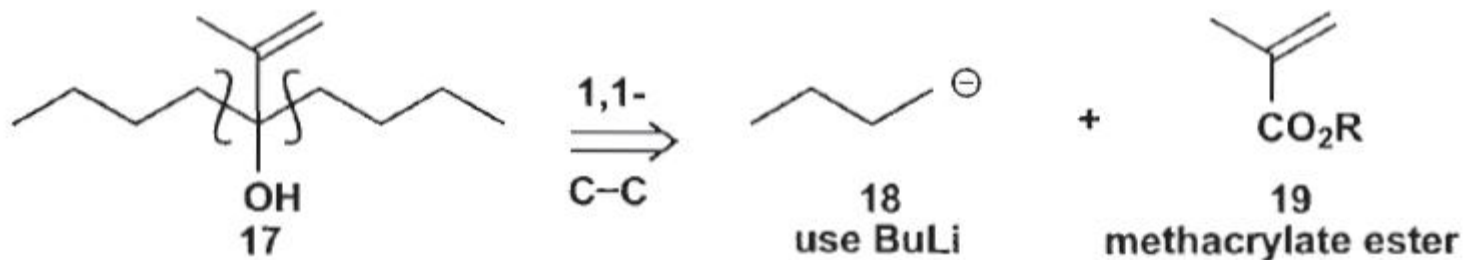


- Sintesis

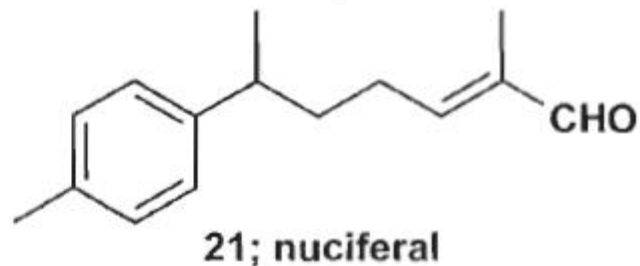
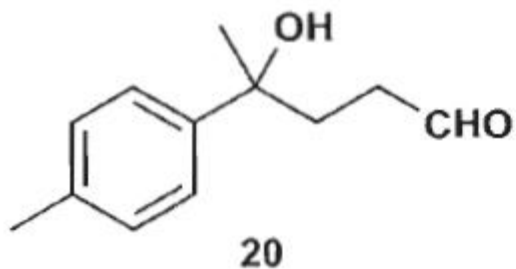


# Langkah Sintesis

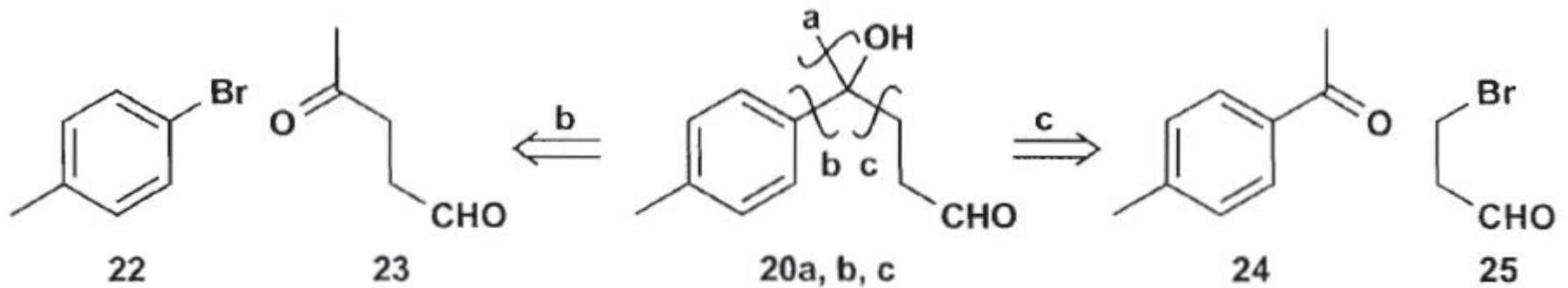
- Analisis Retrosintesis



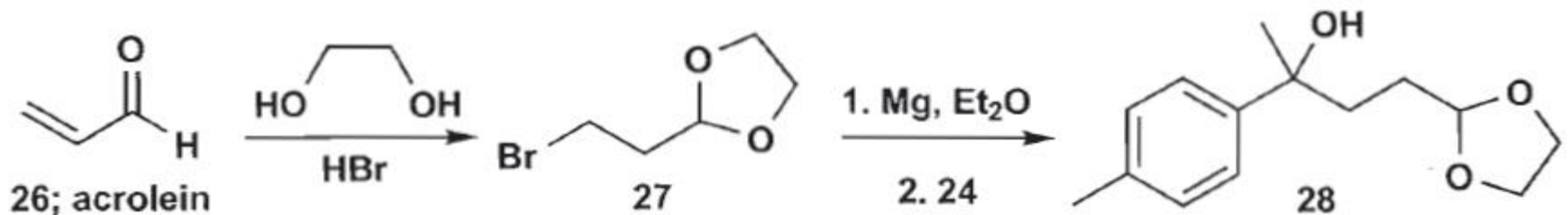
- Contoh :



- Analisis Retrosintesis



- Sintesis



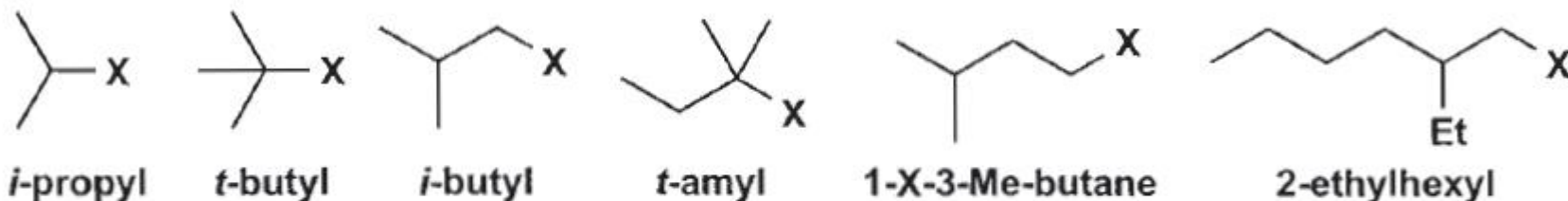


# Pemilihan Starting Material yang mungkin

*Straight Chain Compounds:*  $C_1$  to about  $C_{10}$  and more in many cases

Alcohols, alkyl halides, acids, aldehydes, amines, nitriles, ketones.

*Branched Chain Compounds:* as above based on these skeletons (and others):



*Cyclic Compounds:*  $C_4$  to  $C_{10}$  and others:

Ketones, alcohols, alkenes, halides, amines.

*Aromatic Compounds:* Very considerable variety—see catalogues.

*Heterocyclic Compounds:* Saturated and unsaturated in great variety.

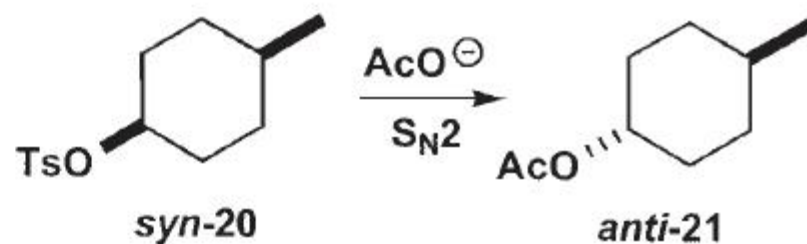
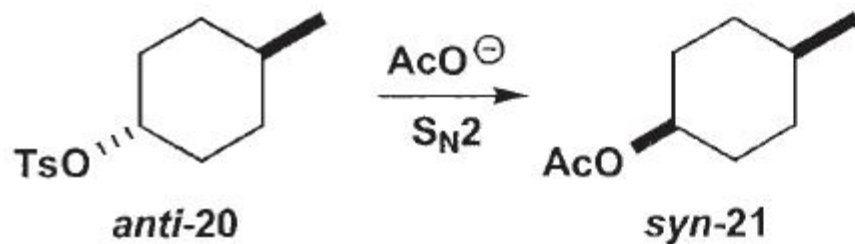
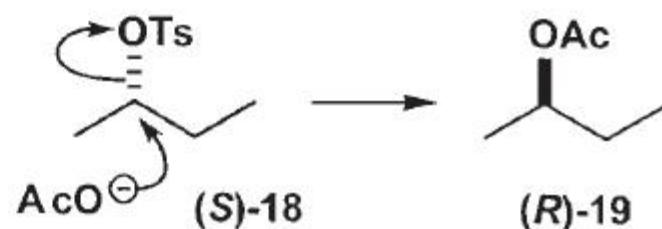
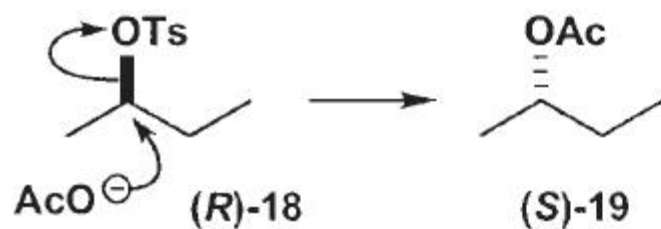
*Monomers for Polymers:* Butadiene, isoprene, styrene

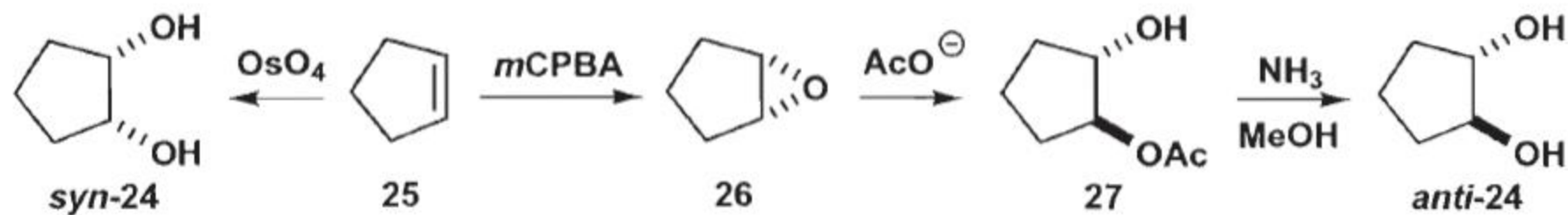
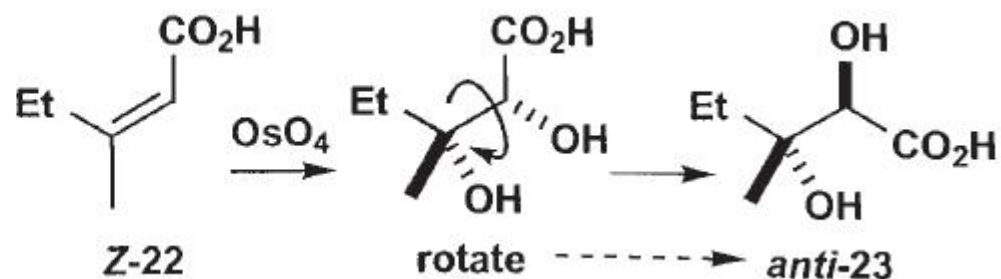
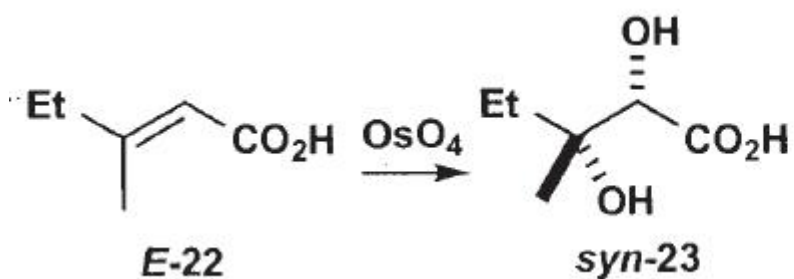
Acrylates, methacrylates, unsaturated nitriles, chlorides and aldehydes.

# Guidelines for good disconnection

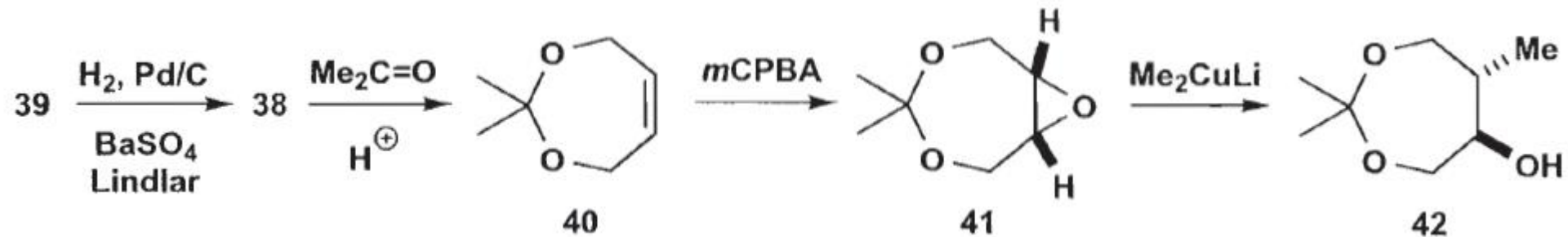
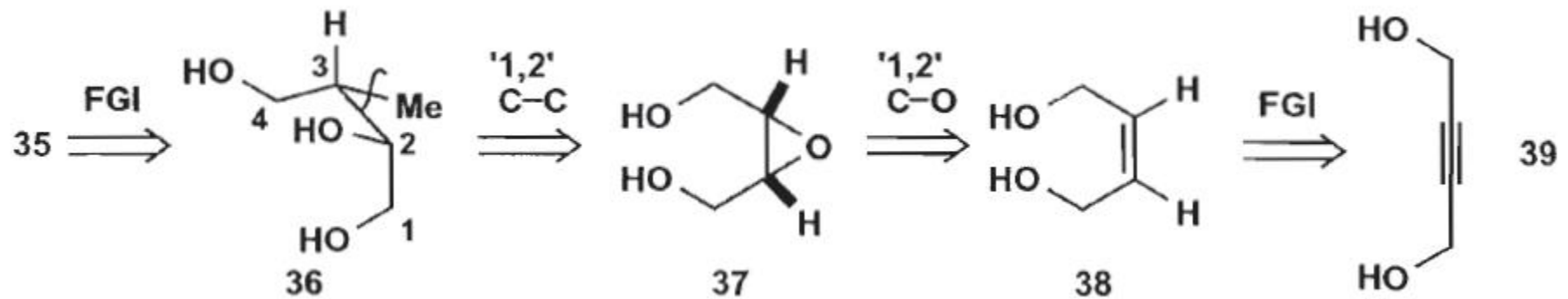
1. Make the synthesis as short as possible.
2. Use only disconnections corresponding to known reliable reactions.
3. Disconnect structural C–X bonds first and try to use two-group disconnections.
4. Disconnect C–C bonds using the FGs in the molecule.
  - (a) Aim for the greatest simplification. If possible
    - disconnect near the middle of the molecule
    - disconnect at a branch point
    - disconnect rings from chains
  - (b) Use symmetry (if any).
5. Use FGI to make disconnections easier.
6. Disconnect back to available starting materials or ones that can easily be made.

# Reaksi Stereospesifik

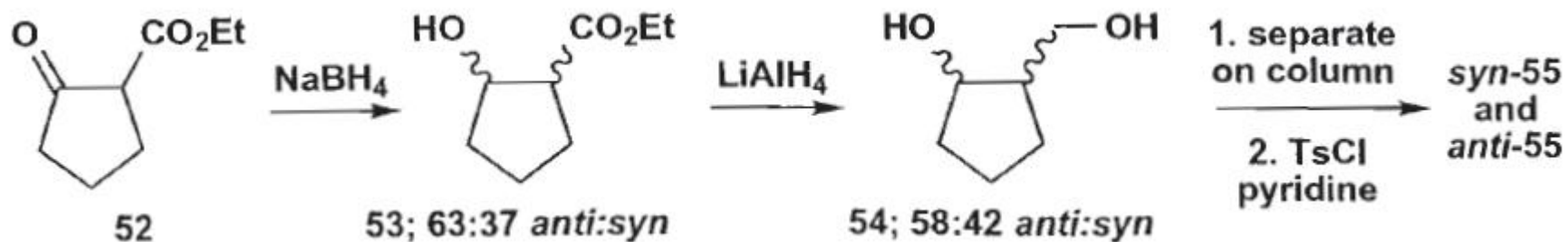
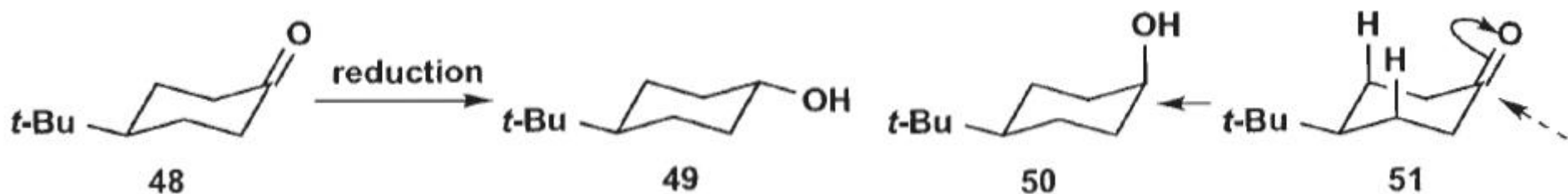




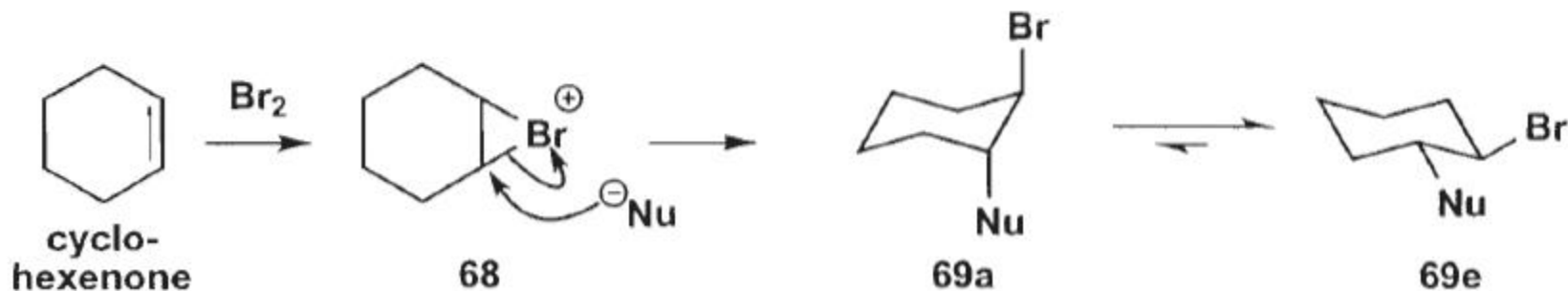
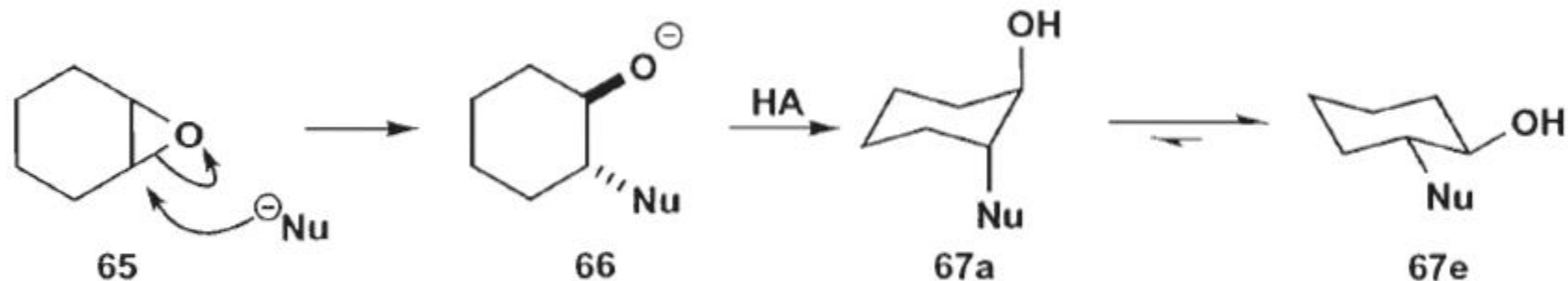
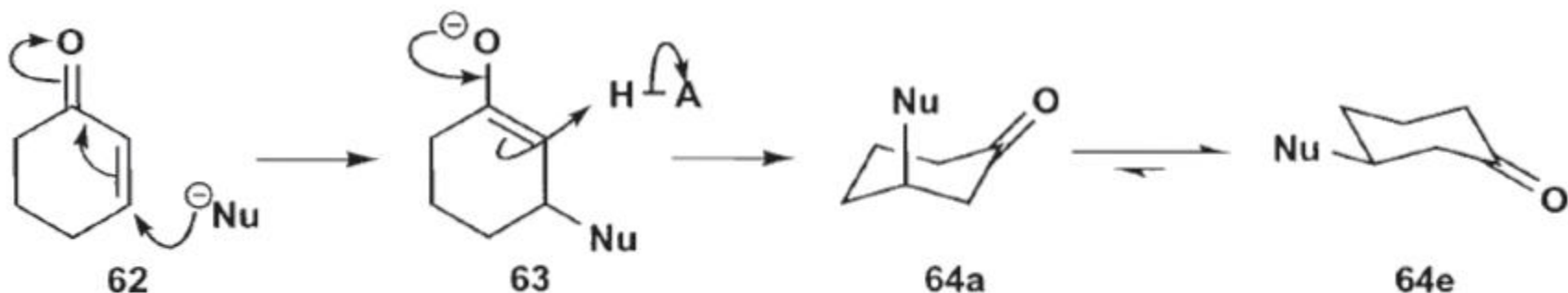
# Penggunaan Epoksida



# Reaksi Stereoselektif



# Kontrol dalam reaksi stereoselektif



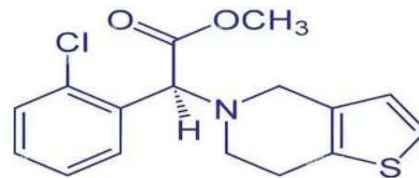


# Sintesis Stereoselektif pada Pembuatan Obat





# CLOPIDOGREL



## ► What is it?

- An **antiplatelet** drug that prevents blood clots and reduces the risk of heart attacks or strokes.

## ► How it works?

- It blocks a receptor on platelets **P2Y<sub>12</sub>**, stopping them from sticking together and forming clots.

## ► Prodrug:

- Clopidogrel is **inactive initially** and is converted to its active (S)-form in the body.

## ► Chiral Center:

- The active form is the **(S)-enantiomer**, which is responsible for its antiplatelet effect. The (R)-enantiomer is inactive.

## ► USES:

- It is used in the prevention of Heart attacks , strokes and Peripheral Artery Diseases[PAD] , etc.

# CLOPIDOGREL

## SYNTHESIS BY ASSYMMETRIC CATALYSIS

### 1. Starting Material:

Methyl  $\alpha$ -(2-chlorophenyl)acetate (prochiral compound). It doesn't have chirality initially but can be made chiral.

### 2. Catalyst:

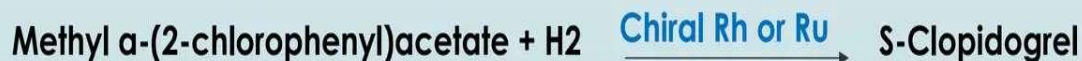
A chiral catalyst like **Rhodium (Rh)** or **Ruthenium (Ru)** with a **BINAP ligand**. This catalyst helps control the stereochemistry of the reaction.

### 3. Reaction:

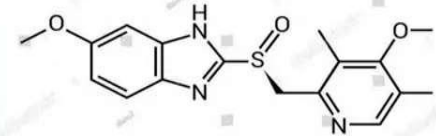
The prochiral compound undergoes hydrogenation in the presence of  $H_2$  under the chiral catalyst. The catalyst selectively adds hydrogen to one face of the molecule, forming the (S)-enantiomer, which is the active form of clopidogrel.

### 4. Outcome:

The reaction results in the (S)-Clopidogrel (active form), which is used to prevent blood clots.



# ESOMEPRAZOLE



**Esomeprazole**

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

## ► What is it?

- Esomeprazole is a proton pump inhibitor (PPI) used for treating acid reflux and stomach ulcers by reducing stomach acid.

## ► How it works?

- It blocks the proton pump ( $H^+/K^+$  ATPase), reducing acid production in the stomach.

## ► Chirality:

- Esomeprazole is the (S)-enantiomer of Omeprazole and is more effective at inhibiting stomach acid production.

## ► Uses:

- Used to treat GERD, Stomach ulcers, and H.Pylori infections, etc.

# ESOMEPRAZOLE

## SYNTHESIS BY CHIRAL POOL PRODUCTION

### ➤ 1. Starting Material:

- The process begins with **(S)-pantothenic acid**, a naturally chiral compound.

### ➤ 2. Cyclization:

- (S)-pantothenic acid undergoes cyclization to form a **pyridine ring**, a crucial part of the Esomeprazole structure.

### ➤ 3. Sulfoxidation:

- The intermediate undergoes sulfoxidation, where an oxidizing agent (e.g., **m-chloroperbenzoic acid**) adds a sulfoxide group to the structure.

### ➤ 4. Functional Group Addition:

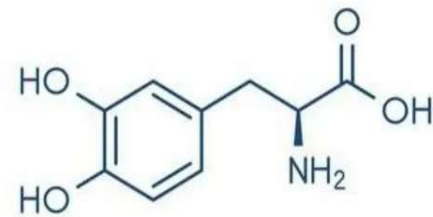
- Additional groups like **methyl** are introduced in the final steps to complete the structure.

### ➤ 5. Final Product:

- The result is **(S)-Esomeprazole**, the active enantiomer used to treat conditions like GERD.



# LEVO DOPA



levodopa

- **1. What is it?**
- L-Dopa (Levodopa) is a precursor to the neurotransmitter **dopamine**, which is vital for movement and coordination.
- **2. How it works:**
- Once L-Dopa crosses the blood-brain barrier, it is converted into dopamine in the brain, helping to restore the dopamine levels that are low in people with **Parkinson's disease**.
- **3. Chirality:**
- **L-Dopa** is chiral, with an **L-configuration** at the alpha-carbon. This specific chirality is important for its biological effectiveness in the brain.
- **4. Uses:**
- It is primarily used to **treat Parkinson's disease**, improving motor function, and reducing symptoms like tremors, stiffness, and slowness in movement.

# LEVO DOPA

## SYNTHESIS BY CHIRAL AUXILIARIES

### ► 1. Starting Material:

- The process starts with an achiral precursor like phenylalanine or a similar aromatic amino acid.

### ► 2. Chiral Auxiliary Addition:

- A chiral auxiliary, like (S)-Mandelic acid, is added to the precursor. The auxiliary helps introduce a specific chirality to the reaction, ensuring the desired stereochemistry is achieved.

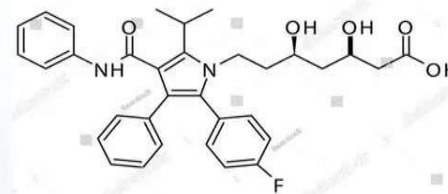
### ► 3. Reaction:

- The chiral auxiliary creates a chiral environment for the reaction, directing the formation of the (S)-enantiomer of L-Dopa in a stereoselective manner.

### ► 4. Removal of Chiral Auxiliary:

- Once the reaction is complete, the chiral auxiliary is removed using a mild chemical procedure, leaving behind L-Dopa.

# ATROVASTATIN



Atorvastatin

## ► 1. What is it?

- Atorvastatin is a statin drug used to lower cholesterol and reduce the risk of heart disease, stroke, and other cardiovascular issues.

## ► 2. How it works:

- It works by inhibiting HMG-CoA reductase, an enzyme involved in the production of cholesterol in the liver, leading to a decrease in blood cholesterol levels, especially LDL (bad cholesterol).

## ► 3. Chirality:

- Atorvastatin has chiral centers in its structure, and its effectiveness depends on the specific stereochemistry of the molecule.

## ► 4. Uses:

- It is primarily used to treat high cholesterol, high triglycerides, and to prevent cardiovascular diseases. It helps lower LDL cholesterol and raises HDL cholesterol (the "good" cholesterol).



# ATROVASTATIN

## SYNTHESIS BY ASSYMMETRIC HYDROGENATION

### ► **Starting Material:**

- Use a prochiral  $\beta$ -keto ester as the precursor, which can develop chirality during hydrogenation.

### ► **2. Asymmetric Hydrogenation:**

- Perform hydrogenation with a chiral catalyst, such as Rhodium-BINAP. This ensures selective hydrogen addition to one side of the prochiral molecule, forming a chiral alcohol with the desired stereochemistry.

### ► **3. Intermediate Formation:**

- The chiral alcohol is converted into a lactone ring, a vital part of the Atorvastatin structure, through a cyclization reaction.

### ► **4. Functional Group Introduction:**

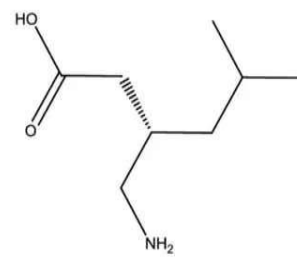
- Introduce additional groups like the fluorophenyl group, carboxylic acid, and hydroxyl groups to finalize the structure of Atorvastatin.

### ► **5. Final Product:**

- The resulting compound is Atorvastatin, with the correct stereochemistry required for its cholesterol-lowering activity.



# PREGABALIN



**Pregabalin**

## ► 1. What is it?

- An anticonvulsant and neuropathic pain reliever, derived from GABA, but it does not act on GABA receptors.

## ► 2. How it works:

- Binds to the  $\alpha 2\delta$  subunit of calcium channels, reducing neurotransmitter release, nerve signals, and pain perception.

## ► 3. Chirality:

- Has a chiral center; the (S)-enantiomer is biologically active and responsible for its therapeutic effects.

## ► 4. Uses:

- Treats neuropathic pain, partial seizures, and sometimes generalized anxiety disorder (GAD), depending on the region.

# PREGABALIN

## SYNTHESIS BY ASSYMMETRIC HYDROGENATION

### ► 1. Starting Material:

- Choose a compound with a double bond or imine group (like a special amino acid).

### ► 2. Chiral Catalyst:

- Add a chiral catalyst (like rhodium or ruthenium) to control the reaction and make only the desired (S)-pregabalin.

### ► 3. Hydrogenation:

- Add hydrogen ( $H_2$ ) under mild conditions to change the double bond into a single bond, forming (S)-pregabalin.

### ► 4. Purification:

- Clean the product using methods like crystallization or chromatography.

### ► 5. Final Product:

- Get the pure (S)-pregabalin, which is ready for use.

# KESIMPULAN

“Modern Chemistry bergantung pada proses manufaktur yang stereoselektif, yaitu pengaturan stereokimia untuk menghasilkan obat-obatan yang lebih aman dan lebih efektif. Efektivitas dan keberlanjutannya akan semakin ditingkatkan melalui pengembangan katalis inovatif, desain berbasis kecerdasan buatan, dan teknik ramah lingkungan, menjadikannya bidang yang menjanjikan untuk kemajuan di industri farmasi dan seterusnya.”