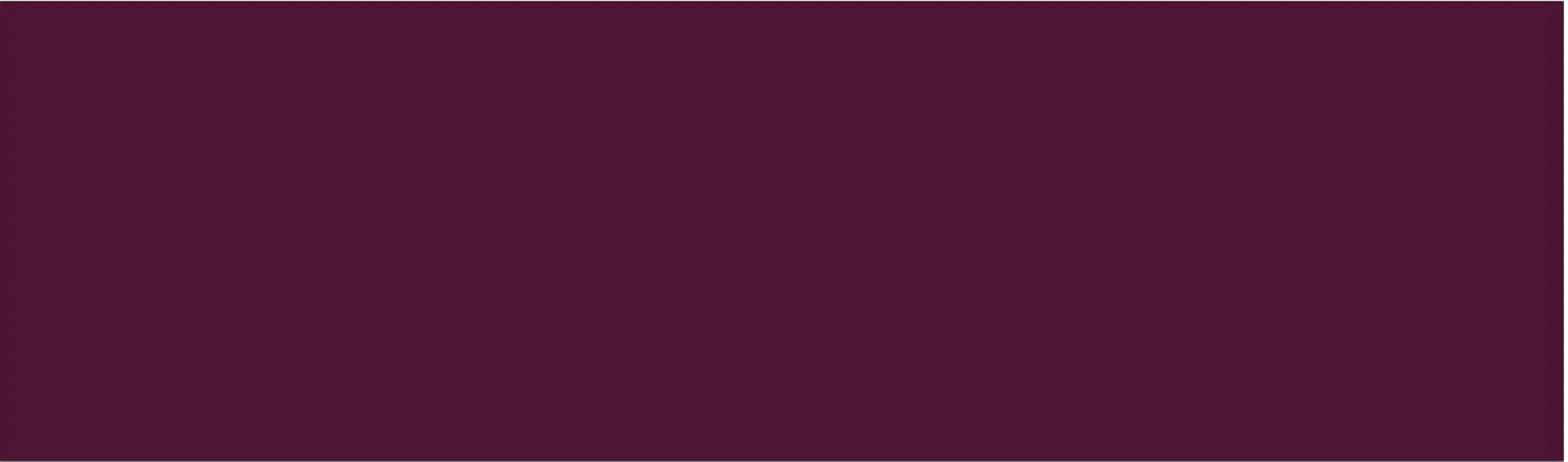




ELUSIDASI STRUKTUR – KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

ELUSIDASI STRUKTUR



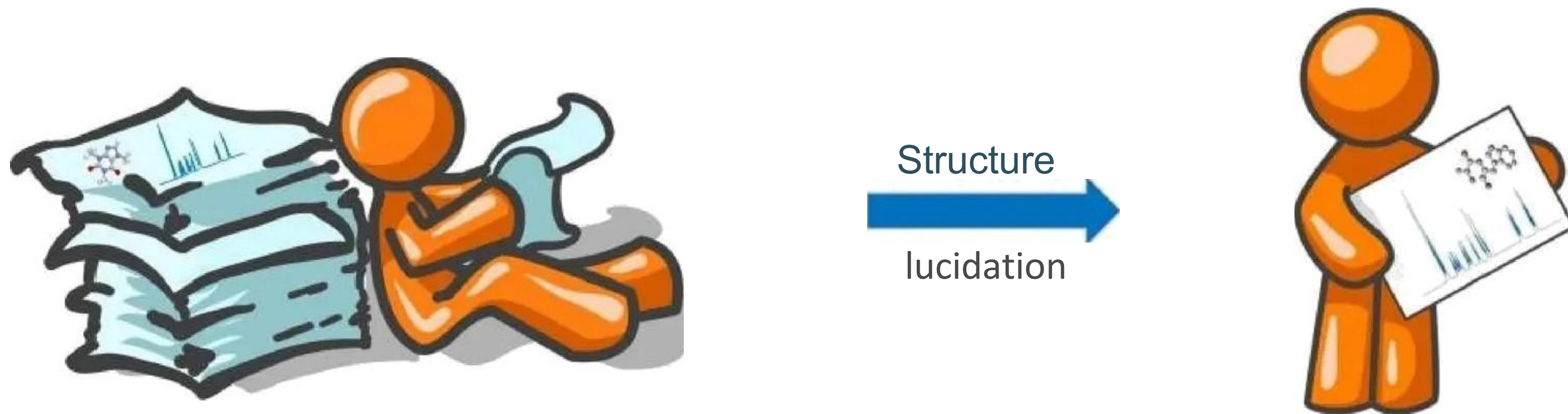
ELUSIDASI STRUKTUR

Proses untuk menentukan struktur kimia dari suatu senyawa.

- Senyawa organik adalah fokus pada pembicaraan ini
- Metode yang digunakan:
 1. Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR spectroscopy). Meliputi ^1H dan ^{13}C -NMR
 2. Mass spectrometry
 3. Infrared spectroscopy
 4. UV-Vis
 5. X-ray crystallography.

ELUSIDASI STRUKTUR

structure elucidation is a time-consuming and challenging task



ELUSIDASI STRUKTUR

Kenapa perlu melakukan elusidasi struktur ?

- Senyawa hasil sintesis
- Senyawa hasil isolasi bahan alam
- Senyawa hasil metabolisme oleh tubuh

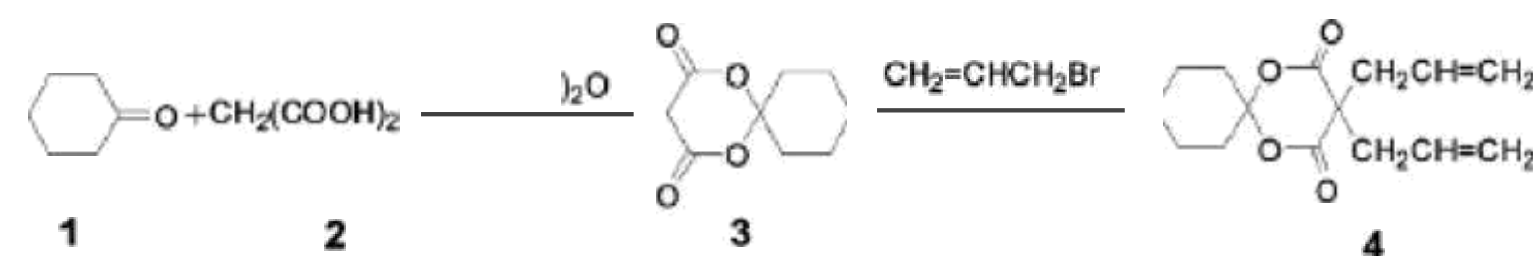
SENYAWA HASIL SINTESIS

Senyawa hasil sintesis

Synthesis and Source Elucidation of New
Spiro Compounds with α,β -Unsaturated
and Phosphonate Ester Groups

Zhijian Shi,^{1,2} Yang Zhao,¹ Weiguo Cao,^{1,2} Shunli Zhang,¹
and Xue-Feng

¹Department of Chemistry, Shanghai University, Shanghai, China
²Key Laboratory of Organosilicon Chemistry, Shanghai Institute of
Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China
shxygh@fudan.ac.cn



@ = CF, F, Ft, CFt, CF, F, Ft, ClCF, F, Ft

thema • / . Synthesis of polyfluorinated spiro compounds

SENYAWA HASIL SINTESIS

		IR (cm ⁻¹)
	HCO)*, 23 1•138 [(M H oO-CO)^, 52.0], 122 I<x-cai,,æco,>•, x>o; to> itxc, „o-oH- CH2 =CHP)“, 21.0], 98 [Lli»O“, 1 ti.0], 79 [(M-C JgWCO-OHWH CH—CH/^, 68.0]	3064.8 (ν _{CH}), 3002.5 (ν _{CH}), RÆ. (•C-H) .lf6#9(ν _{C=O}) . 1747.9 (ν _{C=O}), 1639.0 (ν _{C=C})
GB	335 [(-I- . Hjo I • 24. Up 291 [MW. Hi O- 2) t28 3J, IS<< i<x-i-c*,n,,o-co,-co>' . S.i; => [i)-. S 9l,ss i<cæ,æ+ N*.osl, æ t<cæ,æ>*, noi. ø (M-I-Rr- HiaO-CO CD) , 66 6], 55 [(M-I-Rø- H - 2CH2 —CHP-CO)^, 66.6J, S3 [(M-I-R C<-iioO- CHiCH CH CO- 2) s 23.]. 41 [(ÜH =CAT .	2947.5 (ν _{C-H}), 2871.0 (ν _{C-H}), 1770.2 (ν _{C=O}), 1733.7 (ν _{C=O}), t303.7 (^c-r). 332.9 (* .<)
5b	385 [(M-I- HJøO)^, 24.9J, 313 [M-I-C øO-CO-)“. 23.4 , 293 [(M-R -C O)^, 3.6J, 99 [(CgHJ H)*, 1tD.0], 55 [(M-I- C ipO- CHzCH—C>2 * 1 4 Î(z= HCHz)', 47.1)	2953.0 (ν _{C-H}), 2866.8 (ν _{C-H}), 1763.6 (ν _{C=O}), 1733.7 (ν _{C=O}), 1307.0 (ν _{C-F}), 530.9 (ν _{C-I})
5c	403 [(M-I-CnHioO)“ 8 6]. 401 (iM O) , 25 3), 3 [(M-I- JøO-COC , 8.6j, 357 [(M-I-C JøO-COC)“. 27.B], 331 [(M-I-C O-CO O)*, 8.6J, 329 [(M-I-CøHJøO- 2	2953.6 (ν _{C-H}), 2870.9 (ν _{C-H}), t762.9 (v): t13•3 (,rc)> 13Ø.3 (+•c.r), 795.0 (+*o<a),

SENYAWA HASIL SINTESIS

Compound	^1H NMR ($\delta \times 10^{-6}$) f (Hz)	^{13}C NMR ($\delta \times 10^{-6}$) f (Hz)
----------	---	--

Chemical Shift (ppm)	Assignment
29.24 (t, R ^F -CH ₂ , ² J _{F-C} =21.68), 46.81 (s, *CH-CH ₂ R ^F), 44.70 (s, CH ₂), 52.02 (s, C), 43.44 (s, CH ₂), 36.69 (s, CH), 4.68 (s, CH ₂ D), 171.43 (s, O=CO), 171.38 (s, O=CO), 105.90 (s, O-C-O), 37.74 (s, CH ₂), 21.94 (s, CH ₂), 23.79 (s, CH ₂), 37.57 (s, CH ₂), 117.64 (t-t, CF ₃ CF ₂ *CF ₂ , ² J _{F-C} =30.75, ¹ J _{F-C} =252.68), 108.58 (t-h, CF ₃ *CF ₂ , ² J _{F-C} =37.58, ¹ J _{F-C} =262.95), 117.71 (q-t, CF ₃ , ² J _{F-C} =33.00, ¹ J _{F-C} =285.75)	29.16 (t, R ^F -CH ₂ , ² J _{F-C} =21.68), 46.84 (s, *CH-CH ₂ R ^F), 44.73 (s, CH ₂), 52.05 (s, C), 43.50 (s, CH ₂), 36.72 (s, CH), 4.62 (s, CH ₂ D), 171.43 (s, O=CO), 171.38 (s, O=CO), 105.88 (s, O-C-O), 37.77 (s, CH ₂), 22.10 (s, CH ₂), 23.80 (s, CH ₂), 21.97 (s, CH ₂), 37.62 (s, CH ₂), 118.61 (t-t, CF ₃ CF ₂ *CF ₂ , ² J _{F-C} =31.90, ¹ J _{F-C} =253.80), 110.32 (t-p, CF ₃ CF ₂ *CF ₂ CF ₂ , ² J _{F-C} =31.90, ¹ J _{F-C} =265.40), 109.31 (t-h, CF ₃ *CF ₂ , ² J _{F-C} =31.90, ¹ J _{F-C} =265.40)

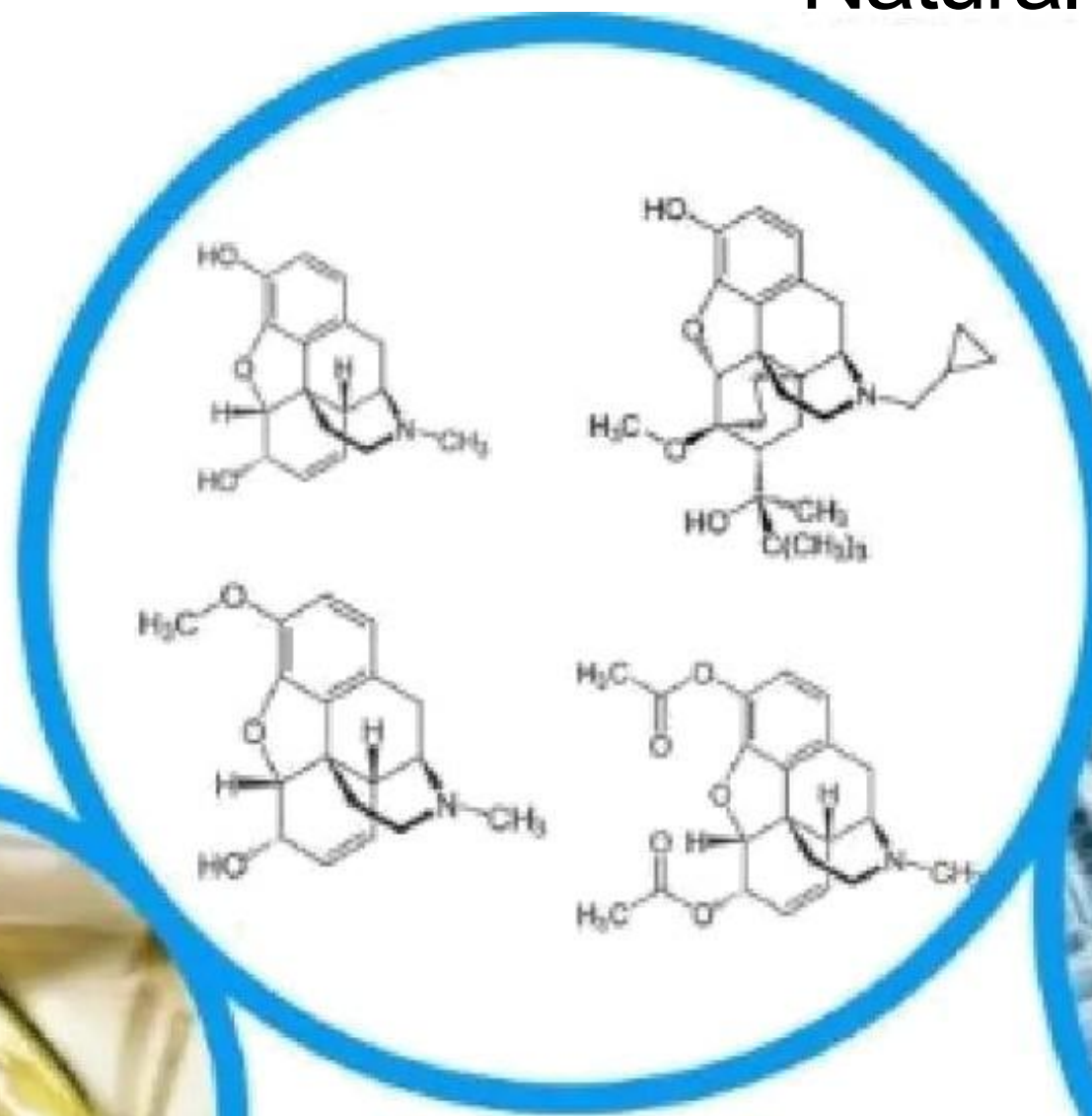
SENYAWA HASIL ISOLASI BAHAN ALAM

Natural Products

Organism

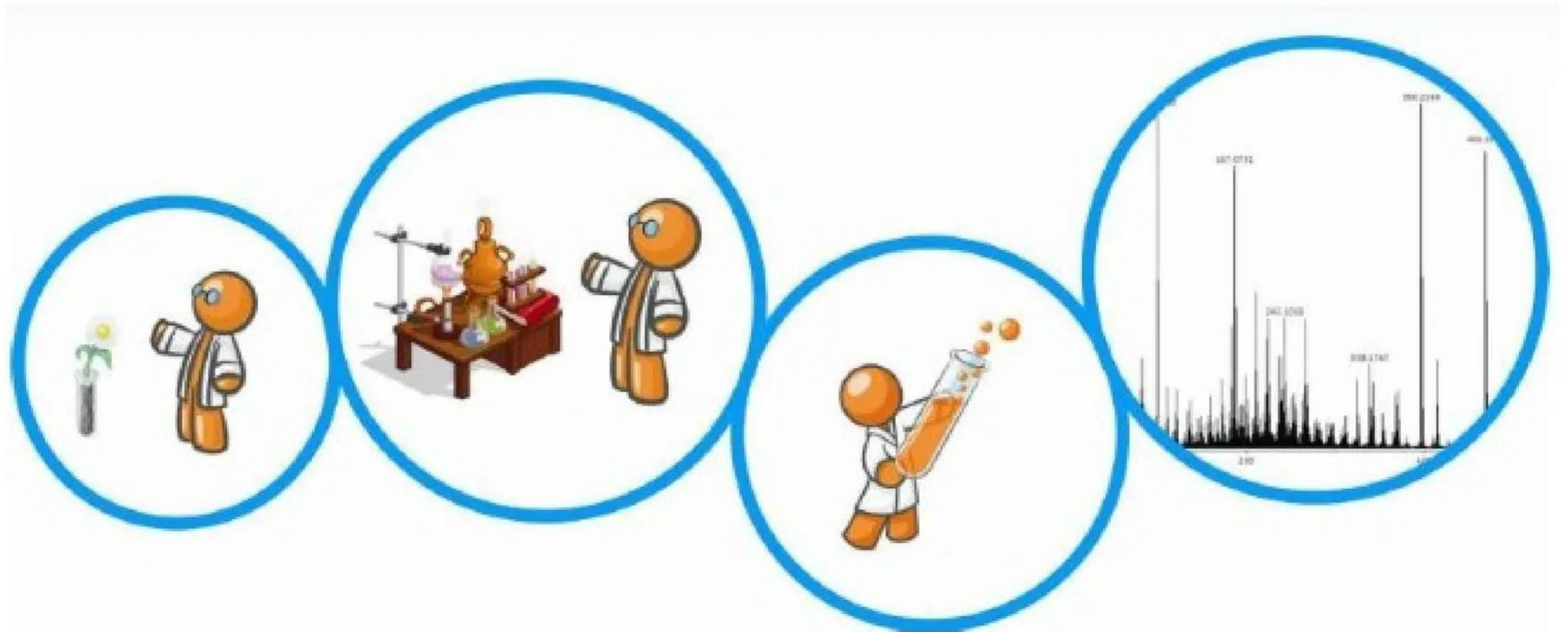


Extraction



Activity Assay

SENYAWA HASIL ISOLASI BAHAN ALAM



SENYAWA HASIL ISOLASI BAHAN ALAM

Senyawa hasil isolasi bahan alam

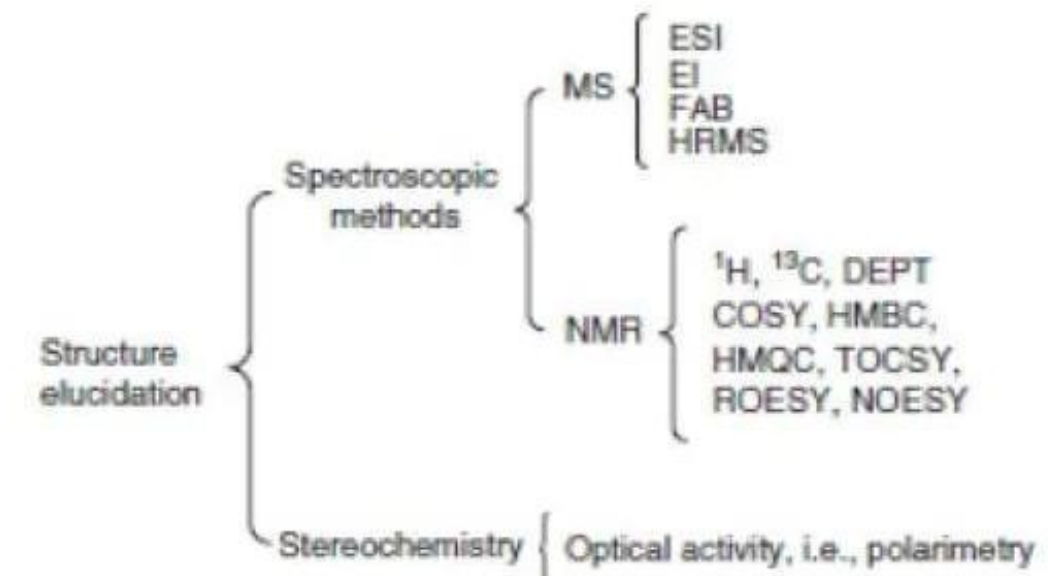
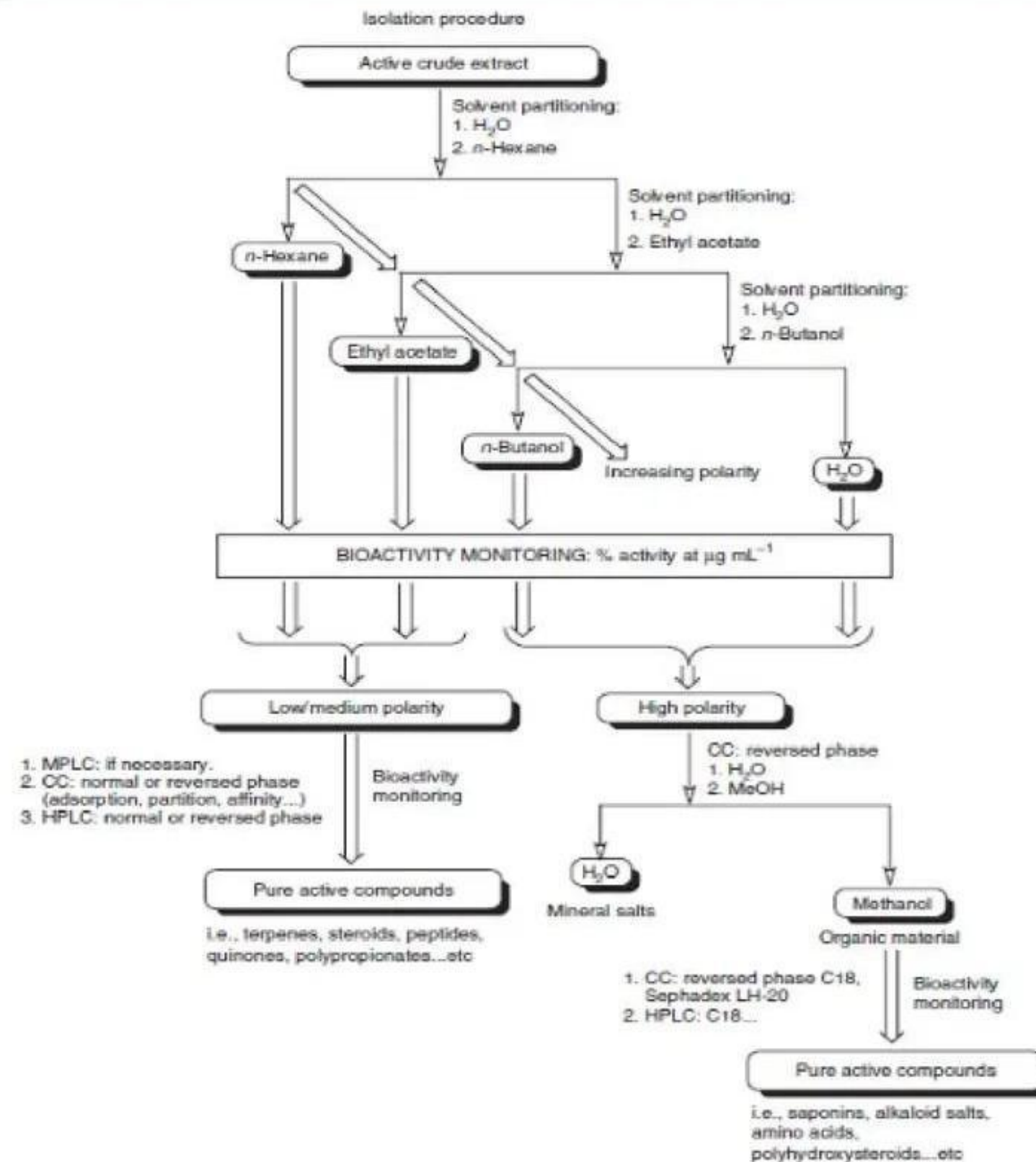
Methods for isolation, purification and structural elucidation of bioactive secondary metabolites from marine invertebrates

Sherif S. Ebada¹, Ru Angelie Edmunda², Wenhan Lin³ & Peter Proksch¹

¹Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf, Germany.
²Department of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong.
³Archives of Natural and Biomedical Sciences, Health Science Center, 100083 Beijing, People's Republic of China. *Correspondence: Peter Proksch, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology and Physiology, Ain-Shams University, Abbasia, Cairo, Egypt. E-mail: proksch@uni-duesseldorf.de).

SENYAWA HASIL ISOLASI BAHAN ALAM

Senyawa hasil isolasi bahan alam



SENYAWA HASIL ISOLASI BAHAN ALAM

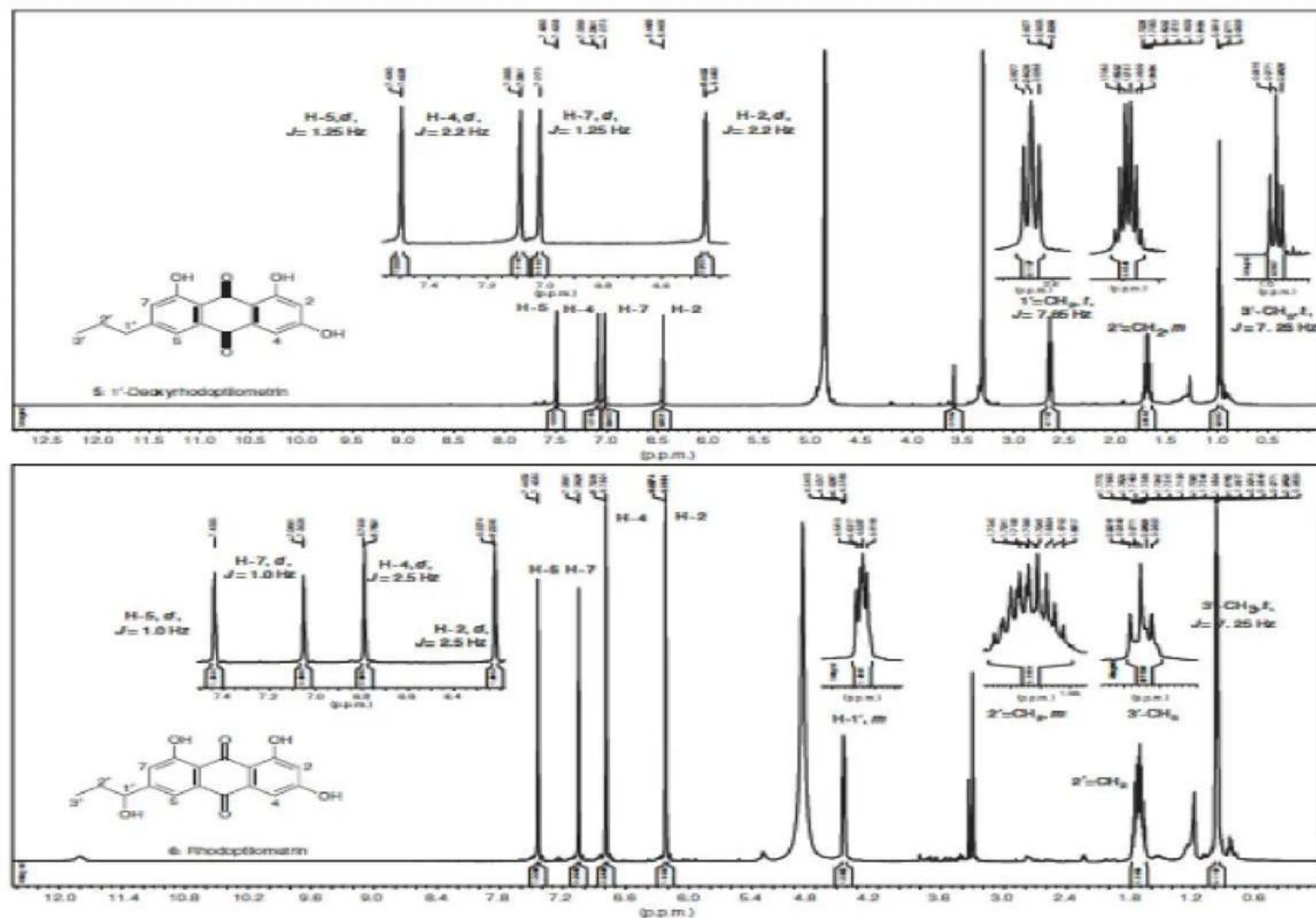


Figure 9 | ^1H -NMR spectra of 1'-deoxyrhodoptilometrin (5) and rhodoptilometrin (6), measured in $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 500 MHz.

SENYAWA HASIL ISOLASI BAHAN ALAM

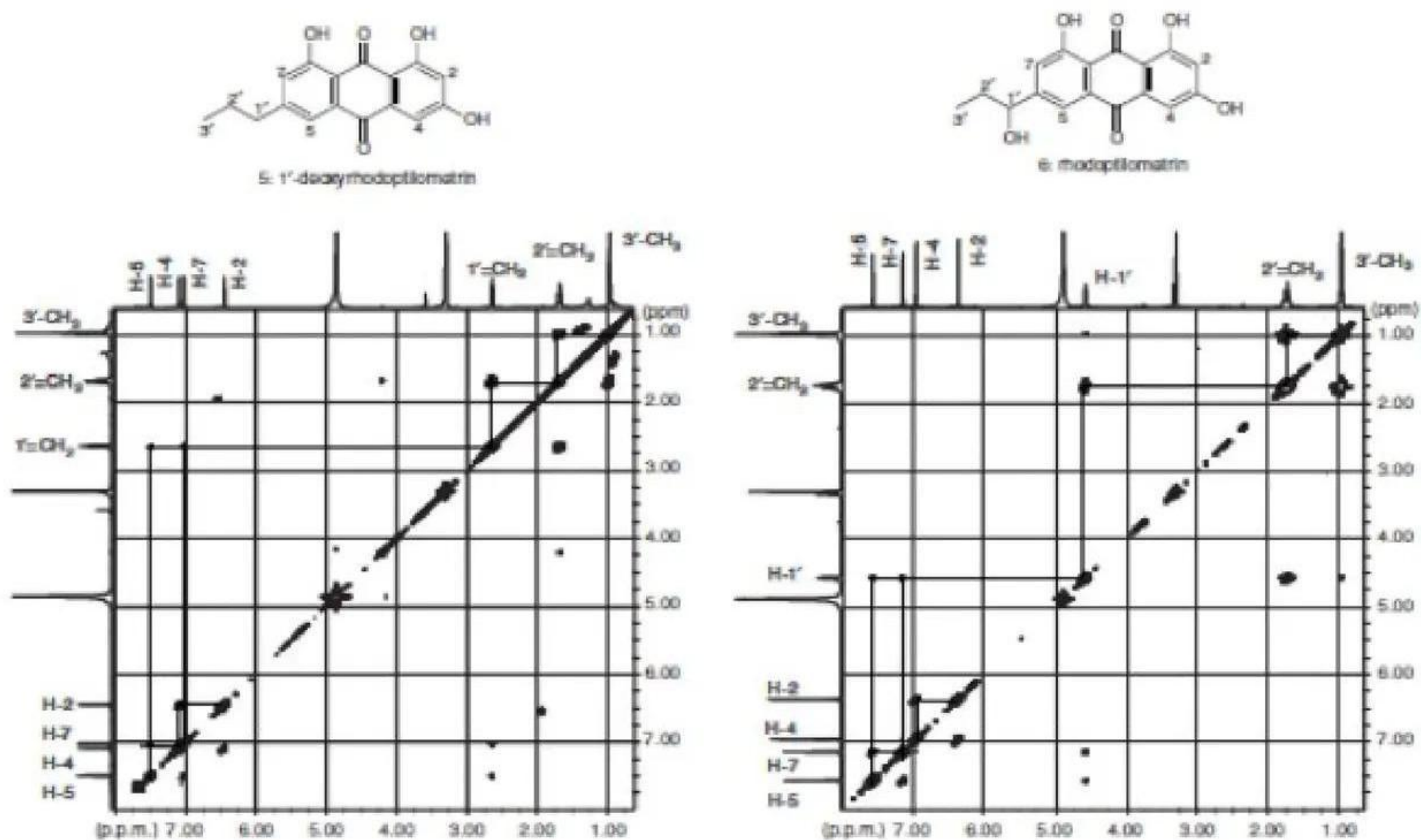
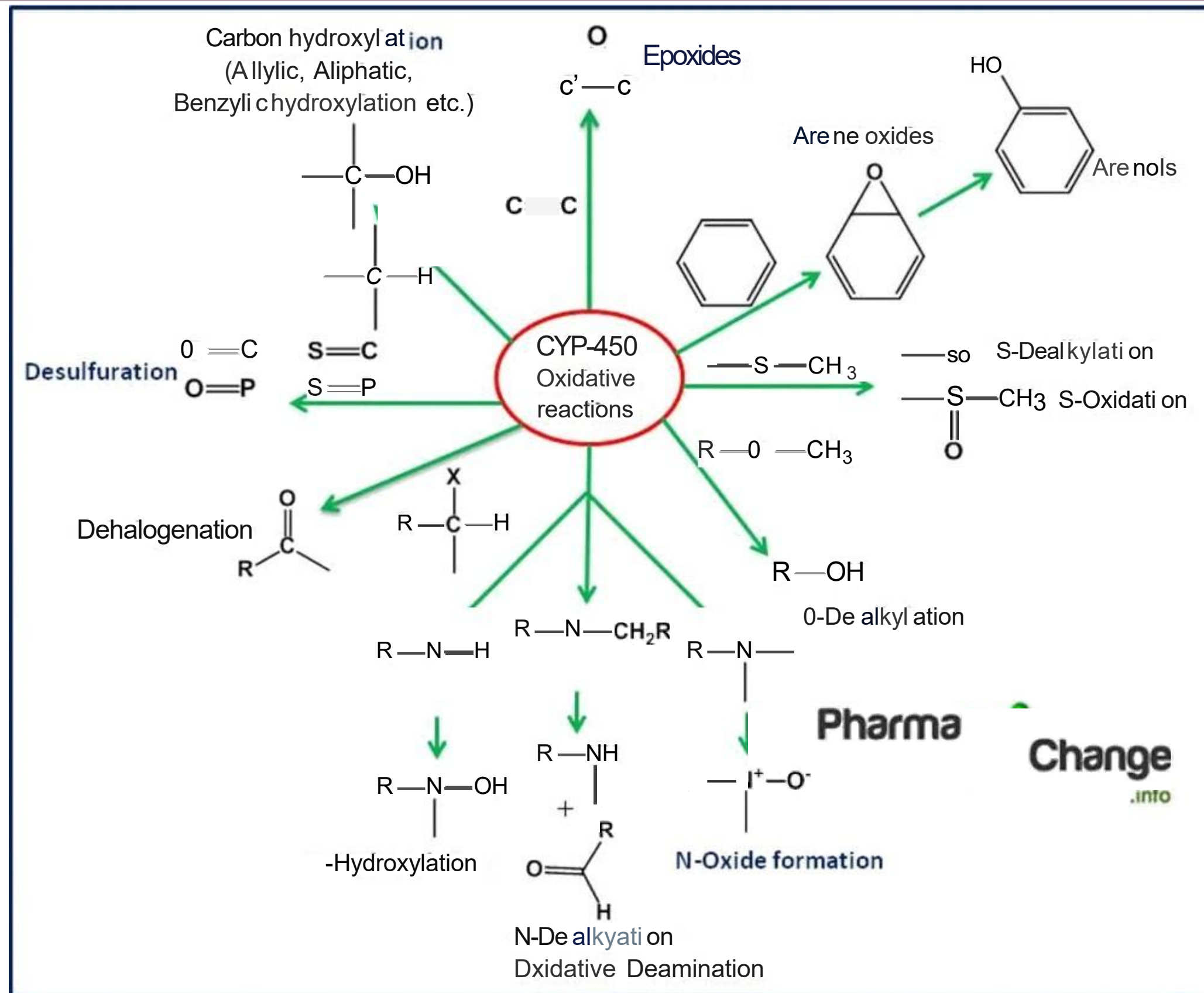


Figure 10 | ^1H - ^1H COSY spectra of 1'-deoxyrhodoptilometrin (5) and rhodoptilometrin (6), measured in $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 500 MHz.

SENYAWA HASIL METABOLISME OLEH TUBUH



SENYAWA HASIL METABOLISME OLEH TUBUH

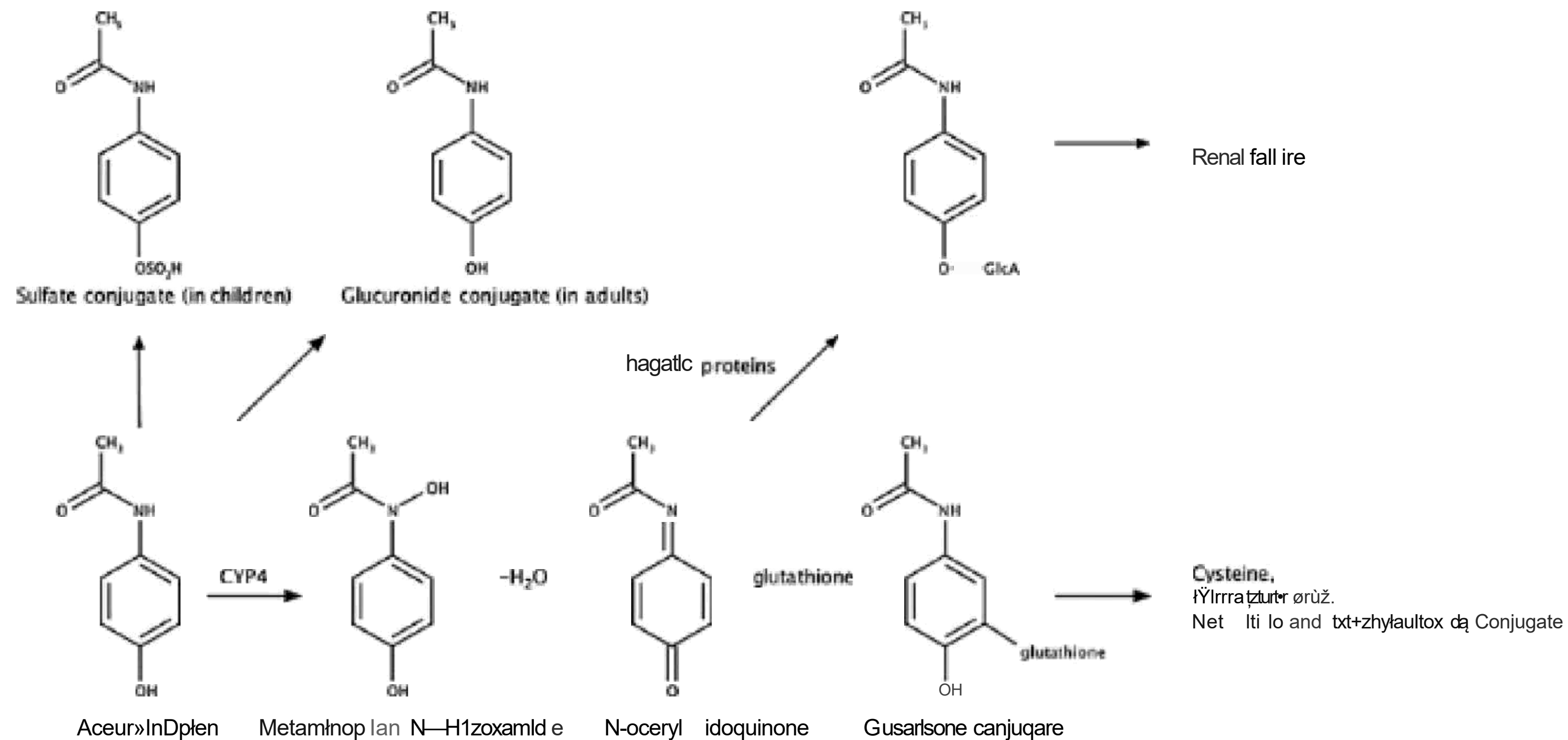


Fig. 1 Schematic representation of metabolites of acetaminophen (Nelson 1982). The diagram was redrawn based on the metabolism of paracetamol acetanilide and phenacetin (<http://pharmaxchange.info>)

SENYAWA HASIL METABOLISME OLEH TUBUH

Enantioselektive analysis of mirtazapine and its two major metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry after Lree-phase liquid-phase microextraction

Fernando José hnlogueño de Souto, Pierino Sueli Bonato'

Faculdade de Genética e Nutrição de Bebês Prec, Universidade de Rio de Janeiro, Av. Café S/N, CEP 14040-903, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

SENYAWA HASIL METABOLISME OLEH TUBUH

Senyawa hasil
metabolisme
oleh tubuh

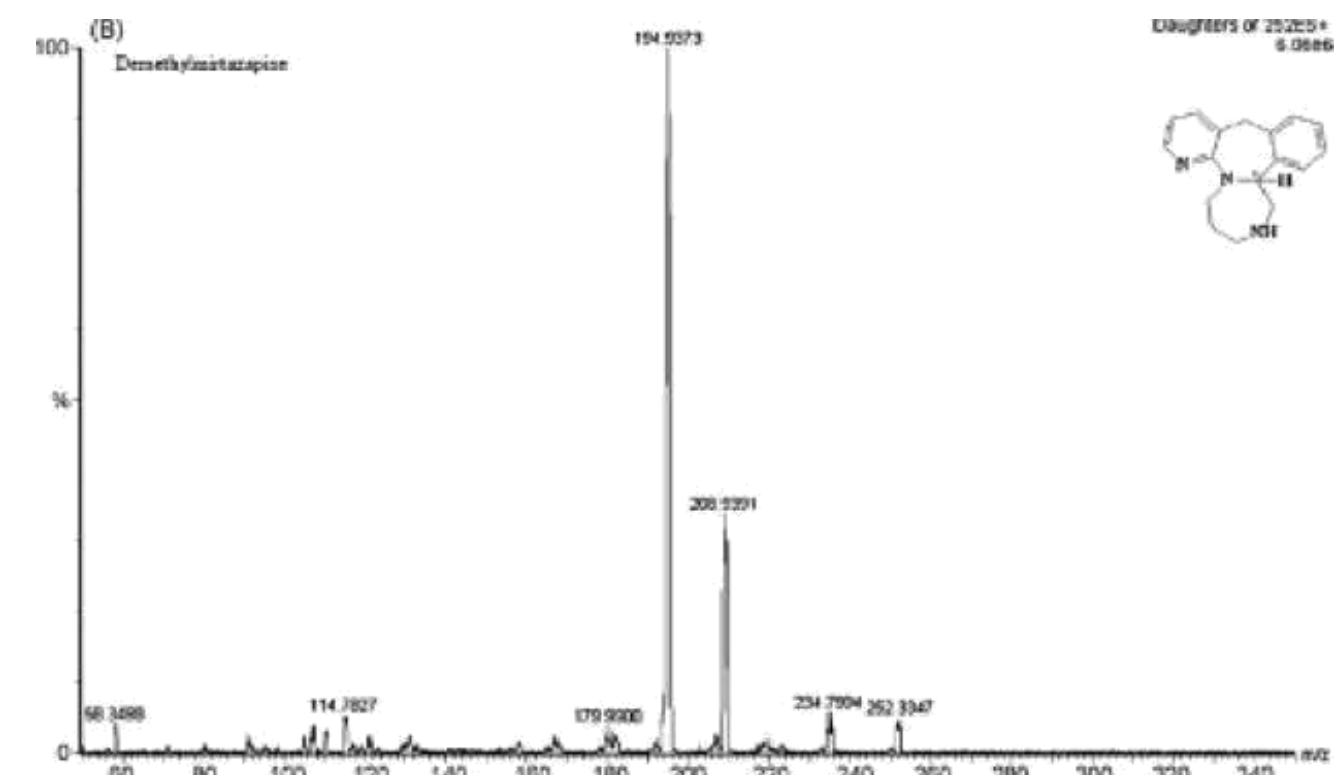
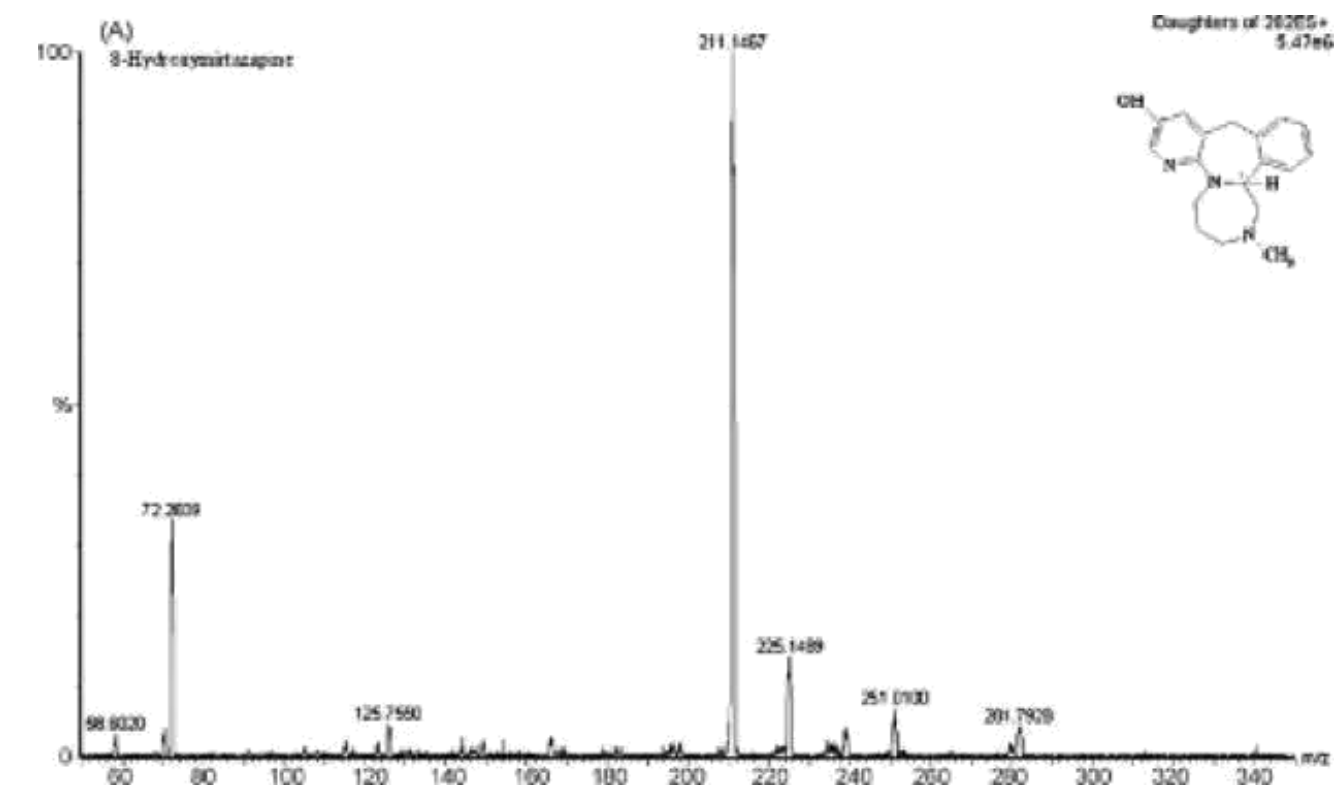
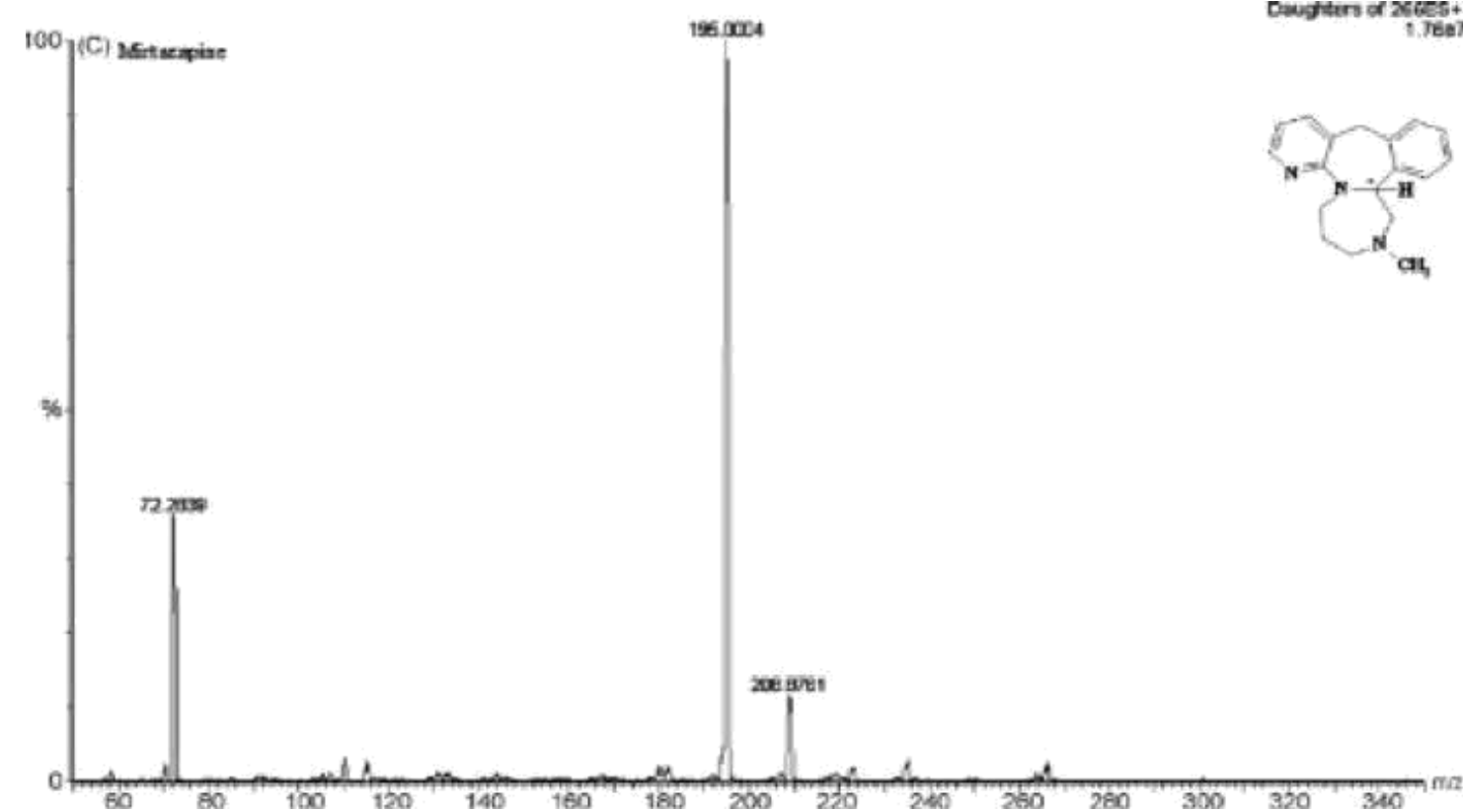


Fig. 1 - Product ion spectra of the metabolites of (A) S-OfM, (B) OfM, (C) MBT and (D) ItAL.

TUJUAN ELUSIDASI STRUKTUR

- ^ Senyawa hasil sintesis
- Senyawa hasil isolasi bahan alam
- Senyawa hasil meabolisme oleh tubuh



- Menentukan secara pasti struktur suatu senyawa
- Struktur suatu senyawa berpengaruh terhadap aktivitas farmakologis maupun efek toksisnya

SENYAWA HASIL METABOLISME OLEH TUBUH

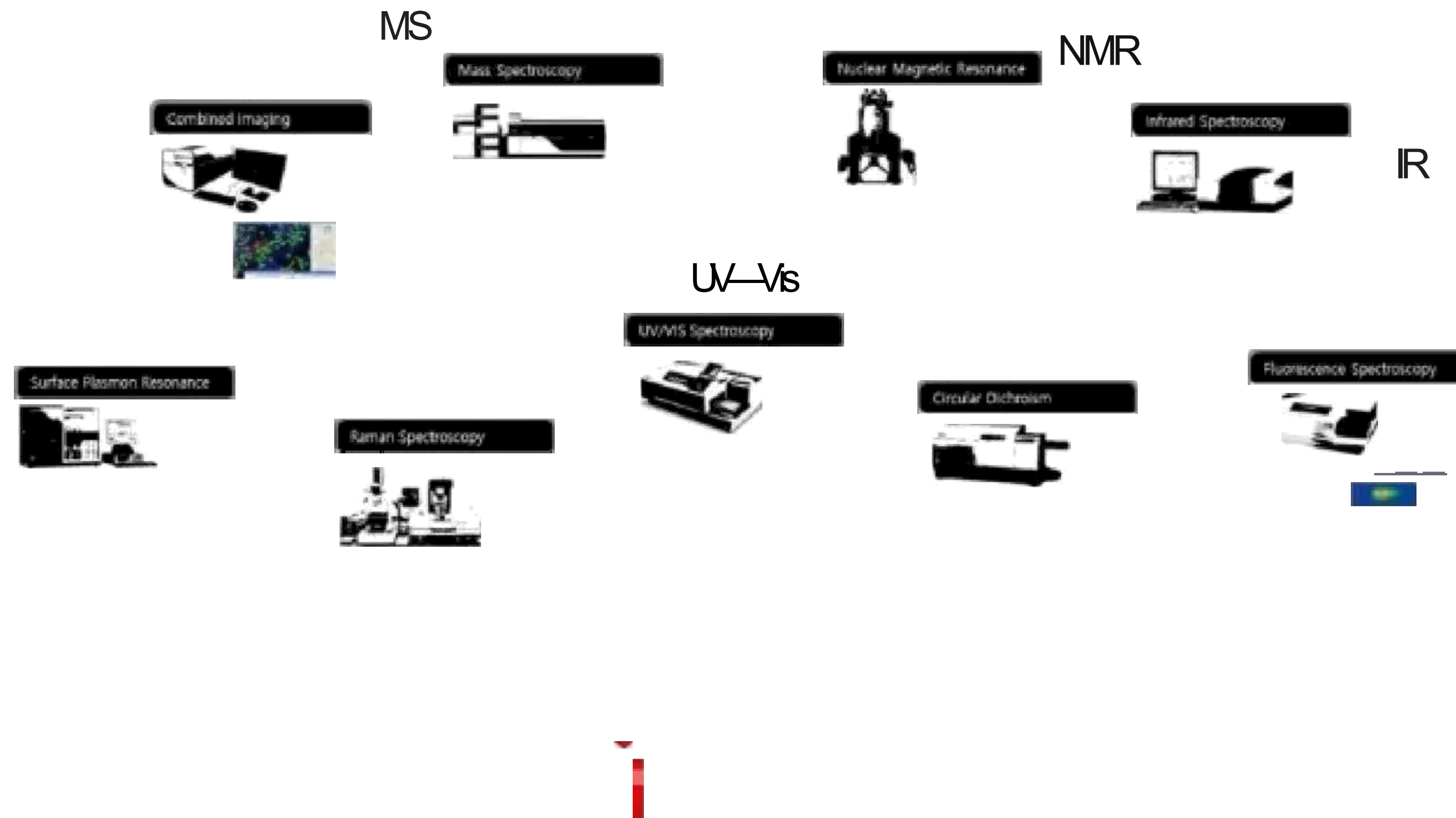


Fig. 2 Spectroscopic analysis methods for drug metabolites

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

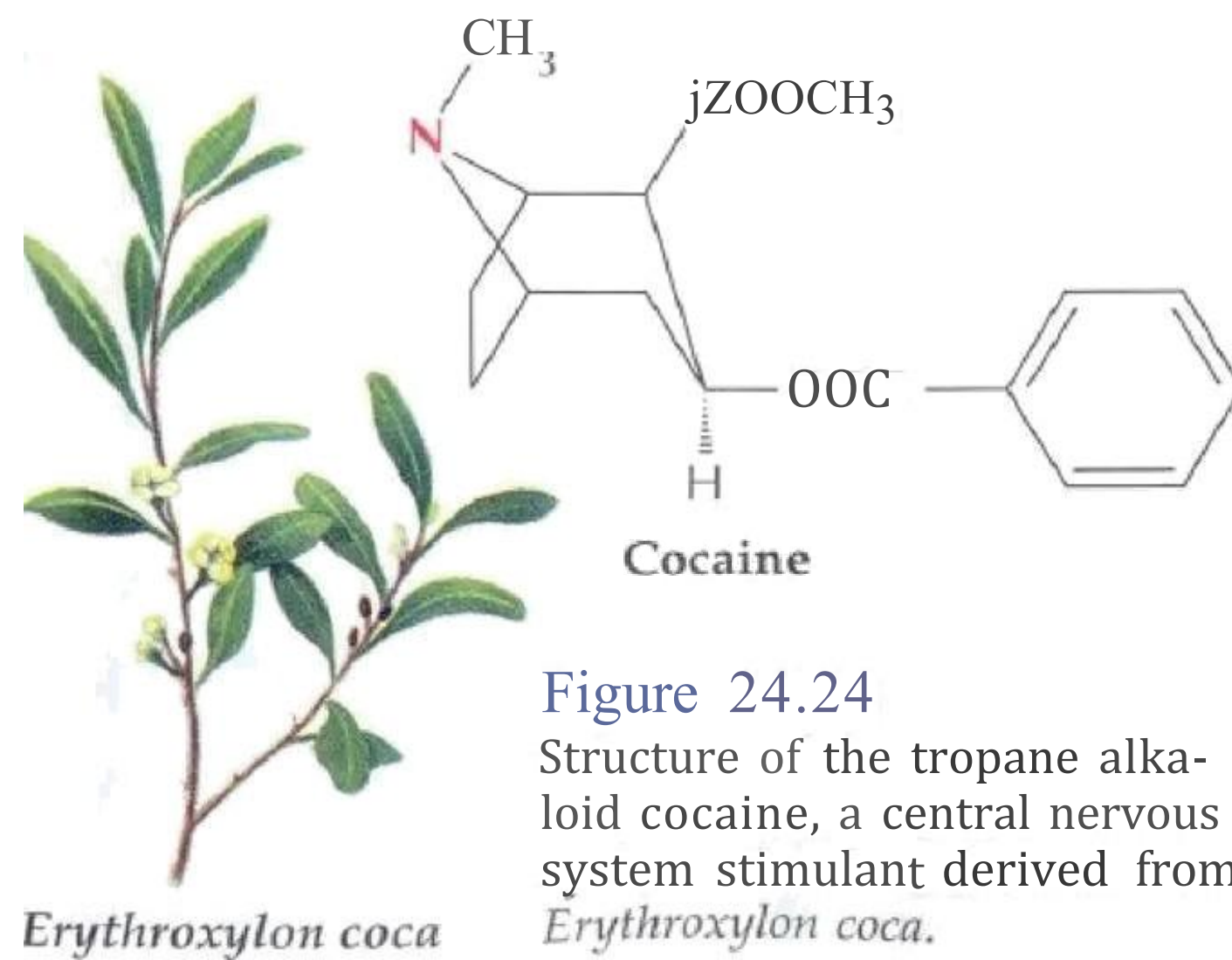


Figure 24.24
Structure of the tropane alkaloid cocaine, a central nervous system stimulant derived from *Erythroxylon coca*.



KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

Analisis struktur molekul senyawa organik

Metode kuno

1. Analisis kualitatif dan kuantitatif untuk penentuan analisis unsur : C, H, O, N, S, P)
2. Analisis berat molekul relatif (data sifat koligatif (T_b ; T_f ; x))
3. Analisis gugus fungsi (OH; C=O; C=C; NH_2)



Perlu jumlah sampel yang besar

Rumus empiris: rumus molekul, struktur
molekul

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

- 1 Sampel bewpa spesi / zat tunggal
2. Sampel harus murni
- 3 Nlemiliki kadar kemurnian minimum 85 %

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

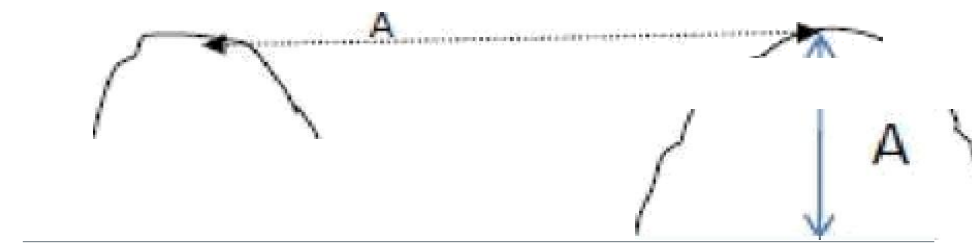
‘Spektroskopi adalah studi mengenai interaksi cahaya dengan atom dan molekul

‘Radiasi cahaya atau elektromagnet dapat dianggap menyerupai gelombang

‘Cahaya dapat bersifat ganda yaitu dapat bersifat sebagai gelombang dan partikel

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

Satu siklus



- λ = panjang gelombang, yaitu jarak yang ditempuh oleh gelombang selama satu siklus (Cycle), dengan satuan : satuan panjang/ siklus
- A = amplitude gelombang, yaitu perpindahan maksimum dari poros horizontal, satuan : satuan panjang
- T = periode, waktu yang dibutuhkan untuk satu siklus sempurna, satuan : detik/ siklus
- f = frekuensi osilasi, jumlah siklus dalam tiap detik, satuan : siklus/detik atau Hertz.

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

Hubungan antara panjang gelombang (λ) dan frekuensi (ν) gelombang cahaya adalah :

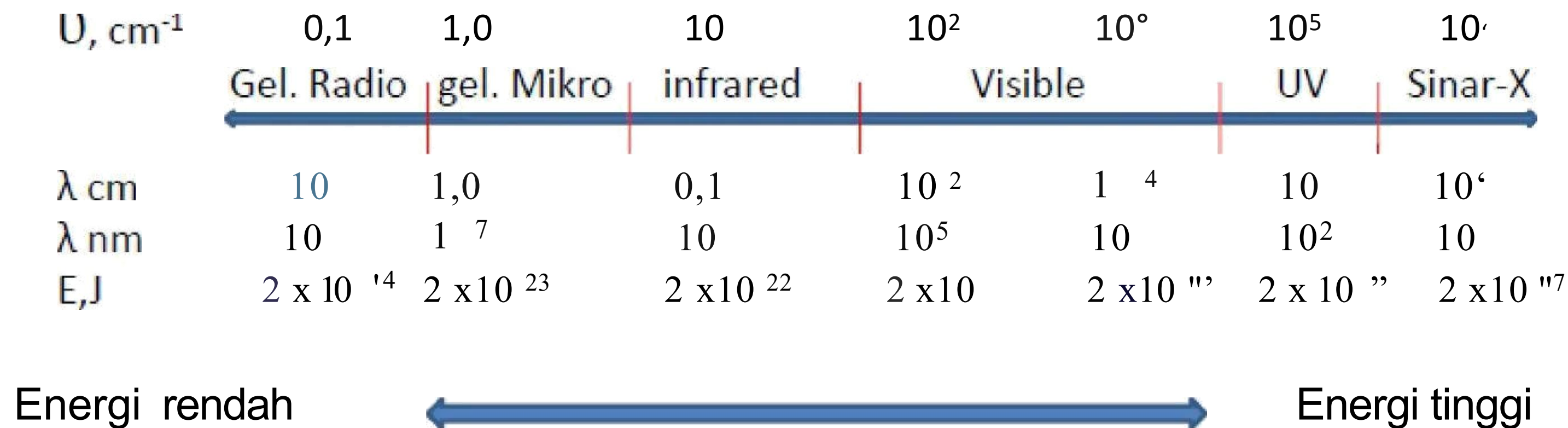
$$\lambda \nu = c$$

dengan c adalah kecepatan cahaya (3×10^8 m/s)

Cahaya yang dapat dilukiskan sebagai gelombang osilasi dapat juga dianggap sebagai aliran paket energi atau foton

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

Hubungan antara panjang gelombang, bilangan gelombang, frekuensi, dan energi dengan tiap daerah ini dapat dilihat pada diagram di bawah



KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

Hubungan antara panjang gelombang dan warna :

Panjang Gelombang, nm	Warna	Warna Komplementer
400 —435	Ungu	Kuning-kehijauan
435— 480	Biru	Kuning
480 - 490	Hijau-kebiruan	Orange
490 —500	Biru-kehijauan	Merah
500 —560	Hijau	Merah ungu
560 —580	Kuning kehijauan	Ungu
580 —595	Kuning	Biru
595 —610	Orange	Hijau-kebiruan
610 —750	Merah	Biru-kehijauan

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

Spektroskopi yaitu ilmu yang mempelajari materi dan atributnya berdasarkan cahaya, suara atau partikel yang dipancarkan, diserap atau dipantulkan materi tersebut

‘Spektroskopi juga dapat didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari interaksi antara cahaya dan materi

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

Spektroskopi berkembang seiring teknik-teknik baru yang dikembangkan untuk memanfaatkan tidak hanya cahaya tampak, tetapi juga bentuk lain dari radiasi elektromagnetik dan non-elektromagnetik seperti

1. gelombang mikro
2. gelombang radio
3. elektron
4. gelombang suara
5. Sinar X dan lain sebagainya

KONSEP DASAR SPEKTROSKOPI

- Spektroskopi di gunakan untuk mengidentifikasi suatu sampel melalui spektrum yang dipancarkan atau yang diserap

Alat untuk merekam spektrum disebut spektrometer

Spektroskopi juga digunakan secara intensif dalam astronomi dan penginderaan jarak jauh

Beberapa jenis spektroskopi

a. Spektroskopi emisi

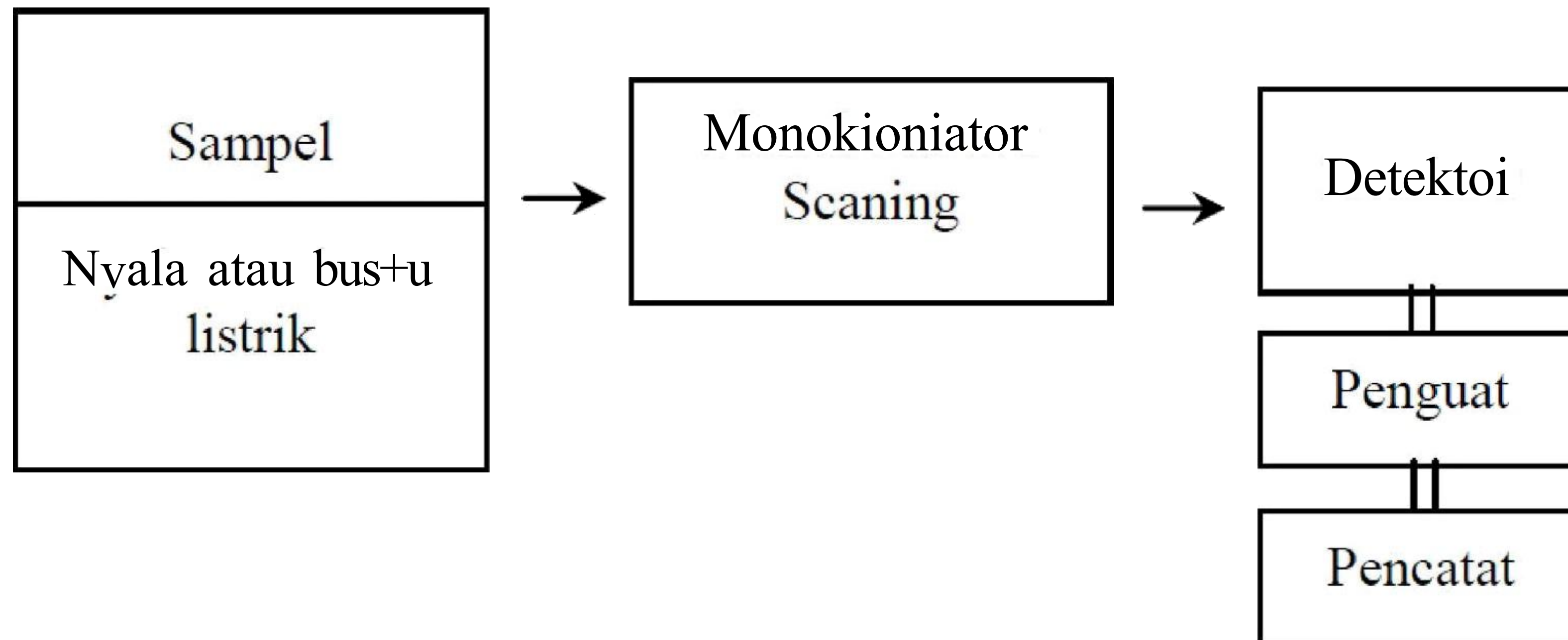
Spektroskopi emisi menggunakan kisaran spektrum elektromagnetik di mana suatu zat memancar (memancarkan). Substansi pertama harus menyerap energi. Molekuler pendaran teknik meliputi spektrofлуorimetri

b. Spektroskopi absorpsi

Spektroskopi absorpsi adalah teknik dimana kekuatan seberkas cahaya diukur sebelum dan sesudah melewati suatu materi yang pada teknik ini ada fenomena penyerapan cahaya

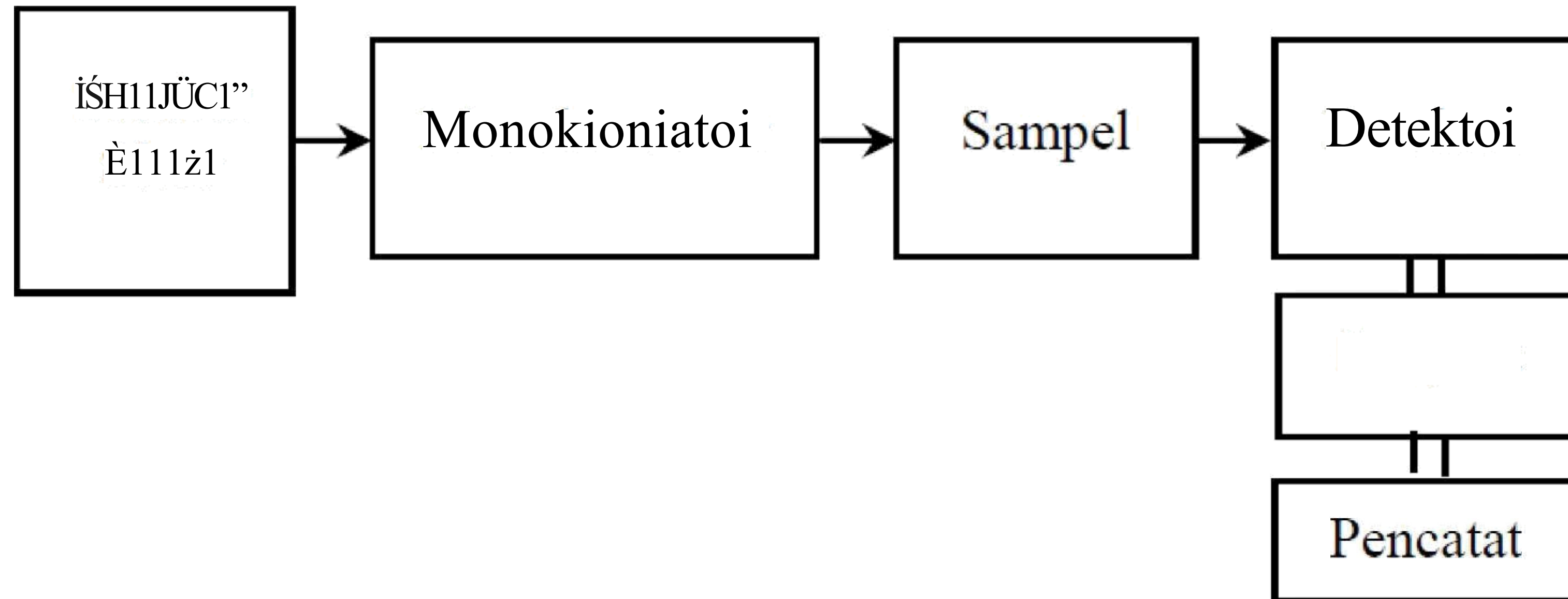
Beberapa jenis spektroskopi

a. Langkah Pengukuran Spektroskopi Emisi



Beberapa jenis spektroskopi

b. Langkah Pengukuran Spektroskopi Absorpsi



Beberapa jenis spektroskopi

c. NMR **Spektroskopi**

Spektroskopi resonansi magnetik nuklir (spektroskopi NMR) adalah nama yang diberikan kepada teknik yang mengeksploitasi sifat magnetik inti tertentu

Ketika ditempatkan dalam medan magnet, NMR inti aktif(seperti ^1H atau ^{13}C) menyerap paling umum dikenal sebagai frekuensi karakteristik dari isotop

Frekuensi resonansi, penyerapan energi dan intensitas sinyal sebanding dengan kekuatan medan magnet

Beberapa jenis spektroskopi

d. Spektroskopi Infra Merah

Spektroskopi inframerah merupakan salah satu alat yang banyak dipakai untuk mengidentifikasi senyawa, baik alami maupun buatan

Dalam bidang fisika bahan, seperti bahan-bahan polimer, spektroskopi inframerah juga dipakai untuk mengkarakterisasi sampel yang didasarkan pada efek overtone molekul dan getaran kombinasi

Kuantitas fisik yang diukur

Intensitas radiasi elektromagnetik yang dipancarkan dan jumlah yang diserap dipelajari di spektroskopi elektromagnetik

Amplitudo getaran-getaran mekanis dipelajari di spektroskopi akustik dan spektroskopi mekanika dinamik

Kuantitas fisik yang diukur

- Energi kinetik dari partikel dipelajari di spektroskopi elektron energi dan spektroskopi elektron Auger
- Rasio massa molekul dan atom dipelajari di spektroskopi massa

farmasi → UV-Vis → deteksi & kuantifikasi senyawa obat

HPLC → deteksi → dipisahkan → di kuantifikasi

FTIR → menganalisis

NMR → melihat gugus fungsi senyawa
Mass → ikatan / proton H^+ dgn unsur lain
 m b



Spektrometri Massa



Mass Spectrometry (MS)

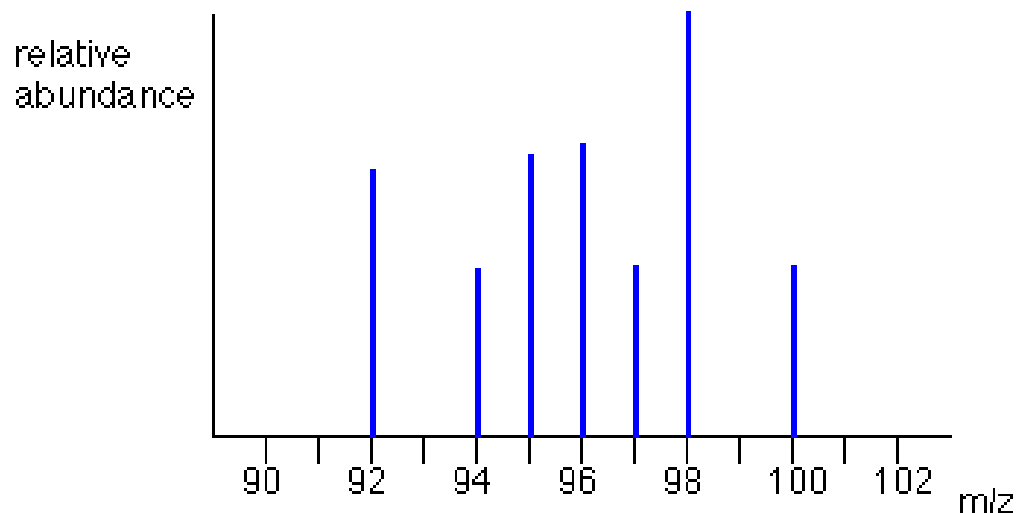
MS adalah Teknik analisis yang mengukur perbandingan masa dan muatan (m/z) dari ion. Hasilnya berupa spektrum masa, intensitas dan m/z

Satu atau lebih molekul yang ada dalam suatu sampel.

Yang diukur adalah exact molecular weight

Prinsip : pembentukan ion, dipisahkan berdasarkan m/z , dideteksi

Kegunaan : Memberi informasi struktur molekul, menentukan senyawa yang belum diketahui, menentukan kelimpahan relatif isotop



MS

Exact Mass

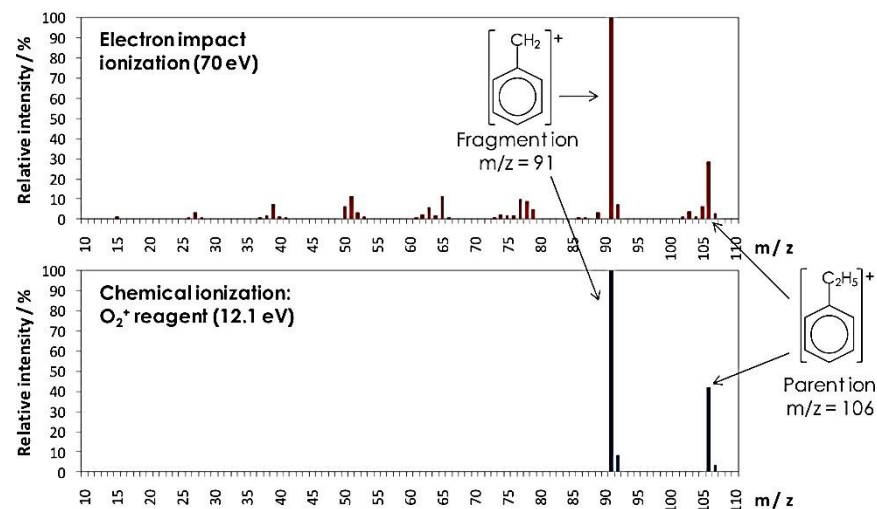
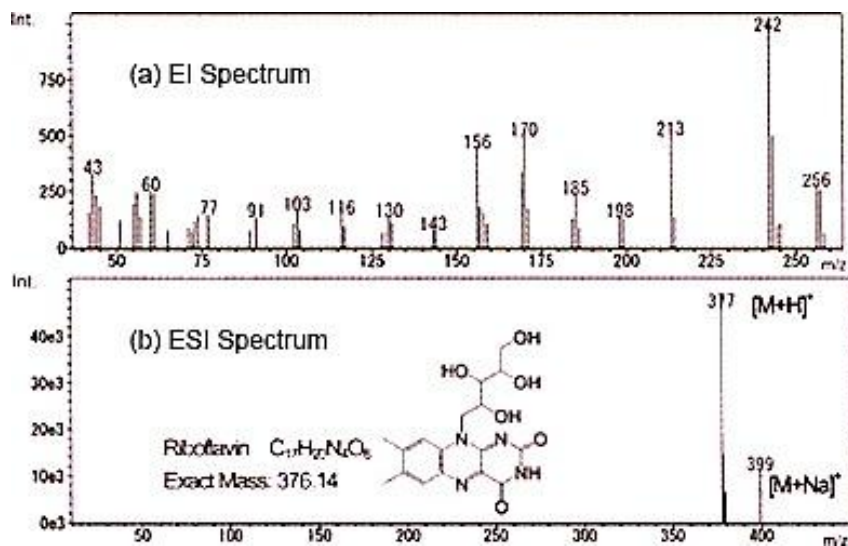
Accurate Mass

Low Res

High Res

LOW RES

- EI-MS (M^+ , fragmen)
- CI-MS $[M+H]^+$
- ESI-MS $[M+H]^+$



LOW RESOLUTION MASS SPECTROMETRY

- Masa relative molekul
- Pola fragmentasi, informasi struktur molekul
- Isotop : atom memiliki jumlah proton sama dan jumlah neutron berbeda

Klorin, memiliki 2 isotop

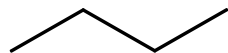
Cl : 35 (P = 17, N = 18) dan 37 (P = 17, N = 20)

Keduanya, m/z berbeda, dideteksi terpisah

- Satu desimal

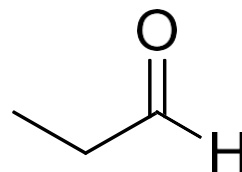
HIGH RESOLUTION MASS SPECTROMETRY (HRMS)

- Lebih dari satu molekul memiliki m/z sama
- Contoh



Butana, $M_r = 58 \text{ g/mol}$

- $(4 \times 12) + (10 \times 1)$



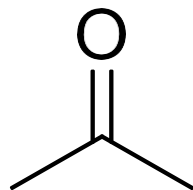
Propanal, $M_r = 58 \text{ g/mol}$

- $(3 \times 12) + (6 \times 1) + (1 \times 16)$

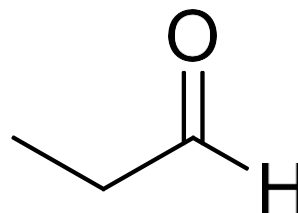
- Presisi lebih tinggi
- Kadang sampai 5 desimal
- Exact mass → Butana = 58,0780;
Propanal = 58,0417

ISOMER?

- Tidak bisa dibedakan
- Jika dengan EI-MS, bisa
- Memiliki Exact Mass identik
- Harus menggunakan instrumen lain seperti NMR

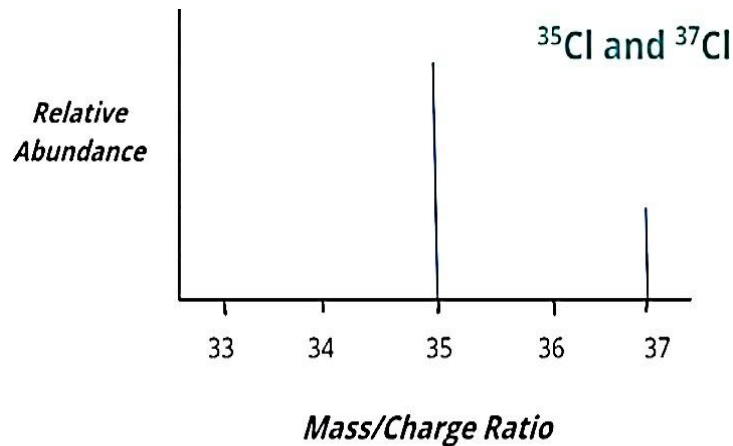


Propanon

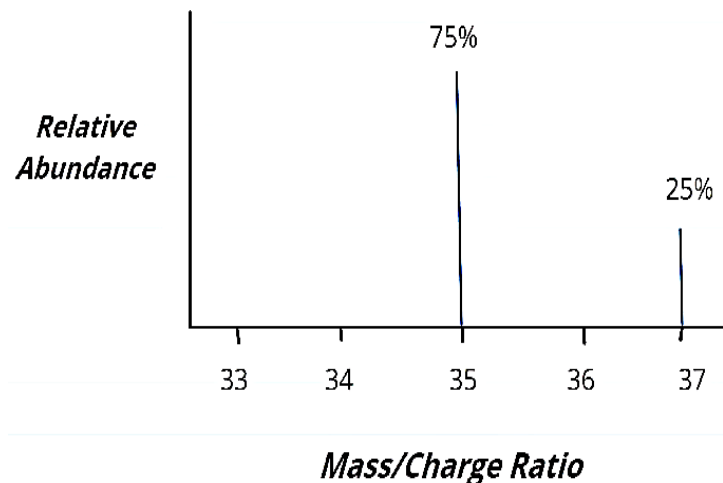


Propanal

Spektrum Masa : Klorin



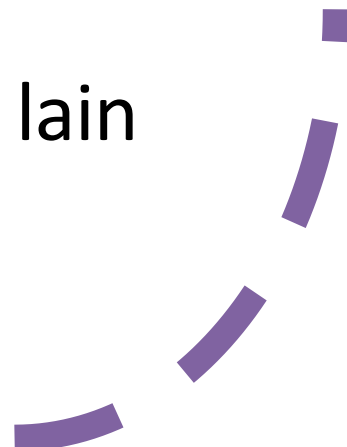
Perhitungan :
Masa isotop
kelimpahan relative :



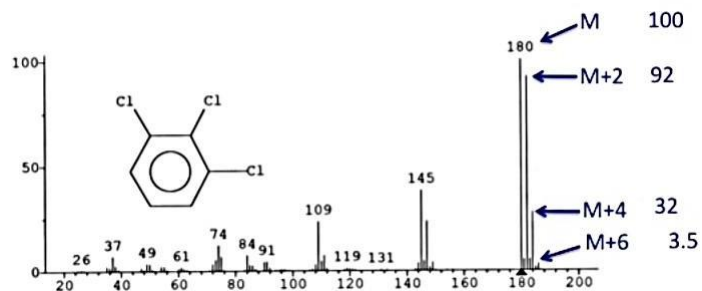
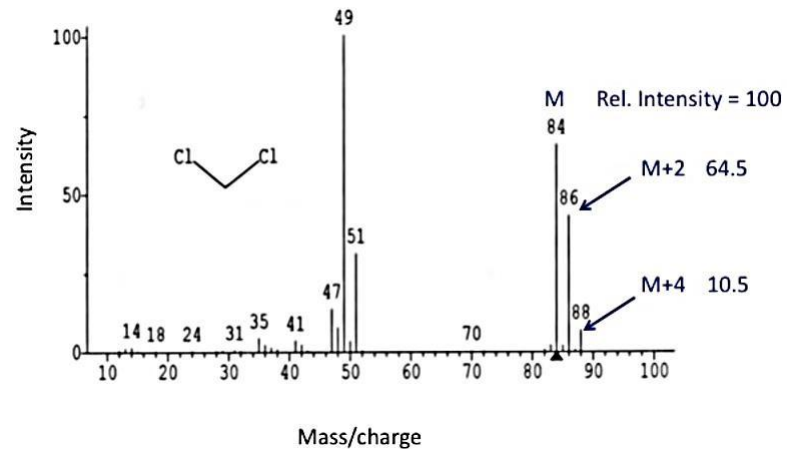
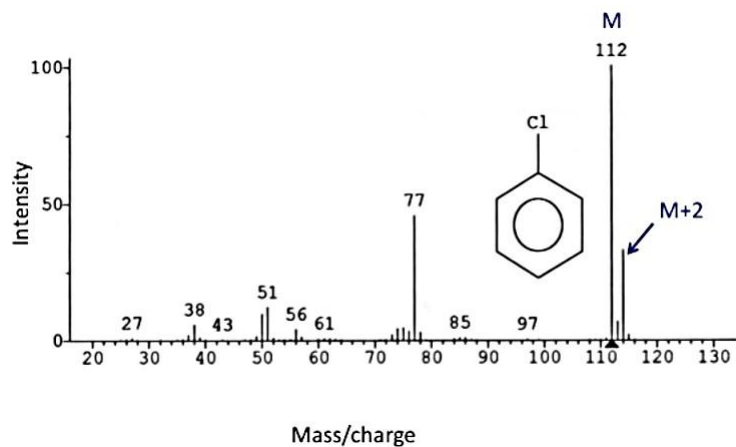
$$\begin{aligned} \text{Masa relative isotop} &= ((75 \times 35) + (25 \times 37))/100 \\ &= (225 + 925)/100 \\ &= 3550/100 \\ &= 35,5 \end{aligned}$$



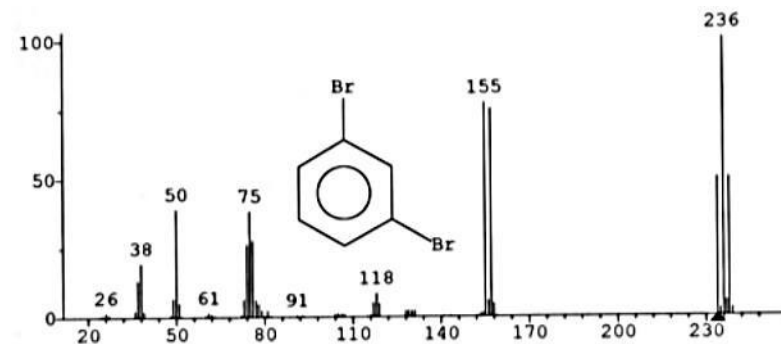
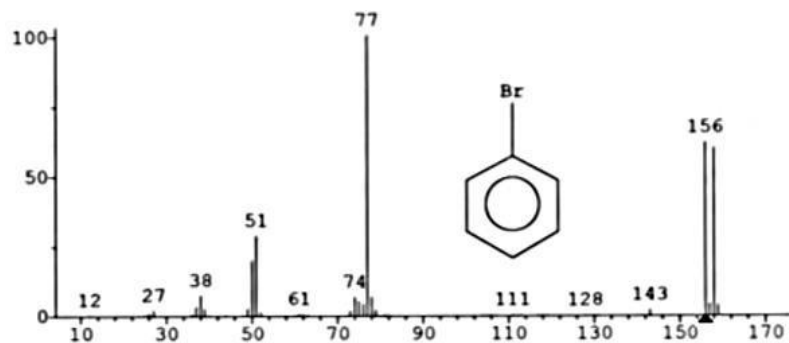
Menentukan Rumus molekul

- Perkirakan rumus molekul yang mungkin
 - Gambar struktur molekul yang mungkin
 - Perkirakan proses fragmentasi
 - Gunakan bukti-bukti lain
- 

Senyawa memiliki atom Cl



Senyawa memiliki atom Br



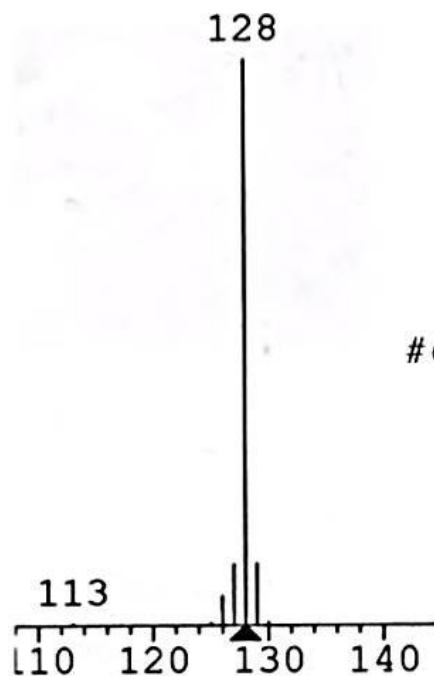
Aturan Nitrogen

Nitrogen rule: An odd molecular weight indicates an odd number of N atoms.

Compound	MW	Compound	MW	Compound	MW
<chem>CH4</chem>	16	<chem>CH3NH2</chem>	31	<chem>NH2-CH2-NH2</chem>	46
<chem>CH3CO2H</chem>	60	<chem>CCC#N</chem>	55	<chem>NCN</chem>	60
<chem>c1ccccc1</chem>	78	<chem>CC(=O)N</chem>	59	<chem>c1cc[nH]c1</chem>	68
<chem>c1ccccc1C(=O)O</chem>	122	<chem>c1ccncc1</chem>	79	<chem>c1ccccc1N(N)CC</chem>	134
<chem>c1cc(Cl)cc(Cl)cc1</chem>	146	<chem>CCN(CC)CC</chem>	101	<chem>O=C1C(=O)N2C(=O)N1C2=O</chem>	162
<chem>ICCO</chem>	172	<chem>c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]</chem>	123	<chem>c1ccc2c(c1)c3ccncc3c2</chem>	180

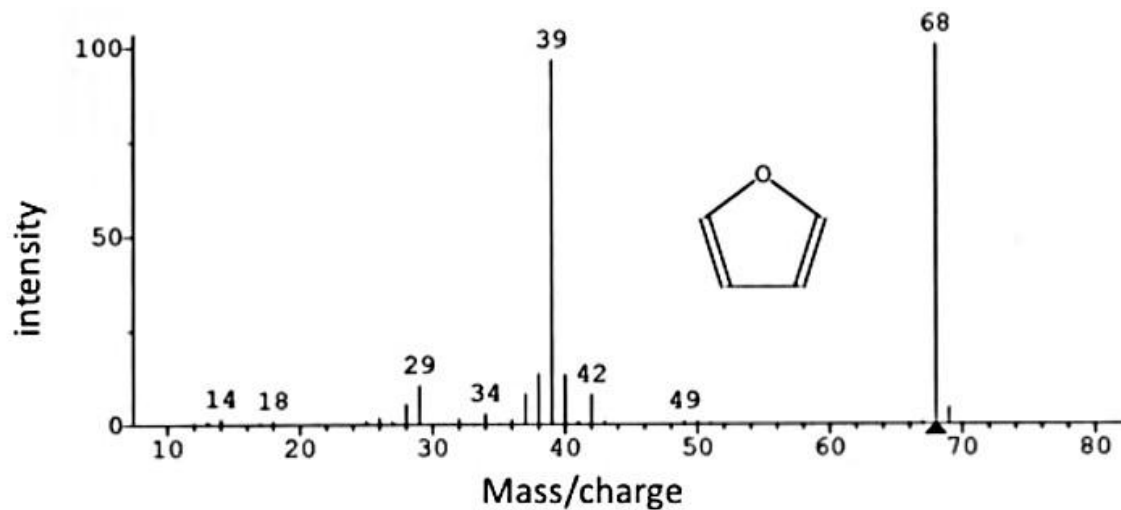
Cara menentukan jumlah karbon

$$\# \text{ Karbon} = \frac{[M+1]}{[M]} \times \frac{100\%}{1,1}$$

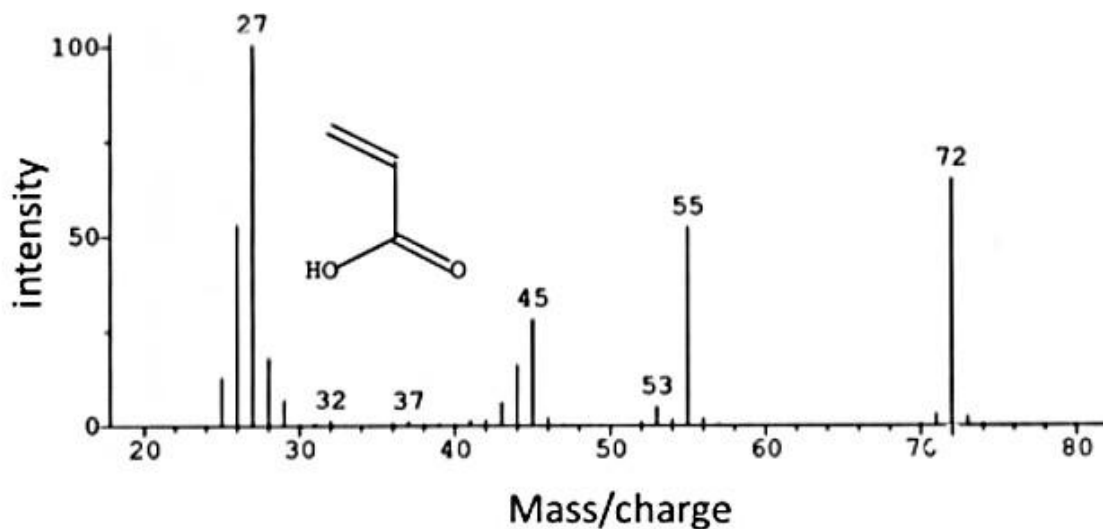


Mass/charge	Intensity	Identity
128	100	M
129	10.9	M+1

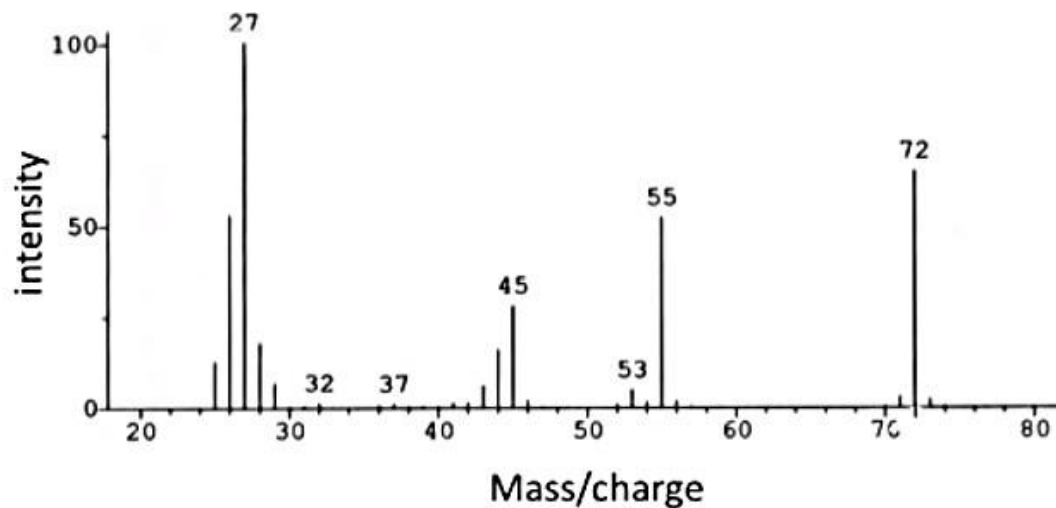
$$\# \text{ Carbons} = \frac{[M+1]}{[M]} \times \frac{100\%}{1.1\%} = \frac{10.9}{100} \times \frac{100\%}{1.1} = 9.9$$



	Mass/charge	Intensity	$\#C = \frac{4.2}{100} \times \frac{100}{1.1} = 3.8 \sim 4$	C_4H_4O
	67	0.5		
M	68	100	68 amu	Rings + double bonds
M+1	69	4.2	$-48 = 4 \times 12$ for C_4	$= DBE = C - \frac{H}{2} + \frac{N}{2} + 1$
	70	0.1	20 amu	
			-16 for O_1	
			4 amu $\longrightarrow H_4$	$= 4 - \frac{4}{2} + \frac{0}{2} + 1 = 3$



Mass/charge		Intensity		$C_3H_4O_2$
			$\#C = \frac{2.2}{64.6} \times \frac{100}{1.1} = 3.1 \sim 3$	
	71	3.2		
M	72	64.6	72 amu	DBE = $3 - \frac{4}{2} + \frac{0}{2} + 1$
M+1	73	2.2	<u>-36</u> = 3x12 for C_3	= 2
	74	0.3	36 amu	
			<u>-32</u> for O_2	
			4 amu $\longrightarrow H_4$	

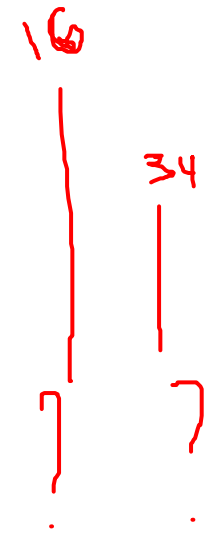
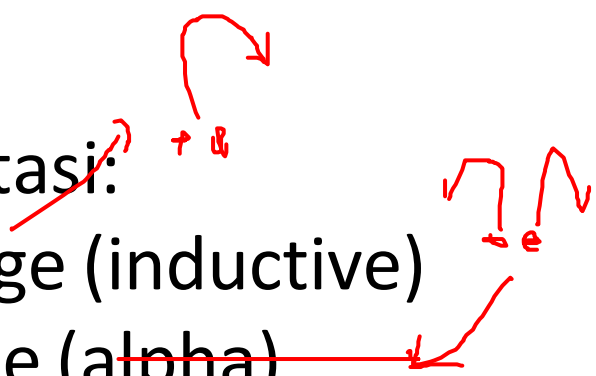


	Mass/charge	Intensity	#C = $\frac{2.2}{64.6} \times \frac{100}{1.1} = 3.1 \sim 3$	$C_3H_8N_2$
	71	3.2		
M	72	64.6	72 amu	DBE = $3 - \frac{8}{2} + \frac{2}{2} + 1$
M+1	73	2.2	<u>-36</u> = 3×12 for C_3	= 1
	74	0.3	36 amu	
			<u>-28</u> for N_2	
			8 amu $\longrightarrow$ H_8	

FRAGMENTASI

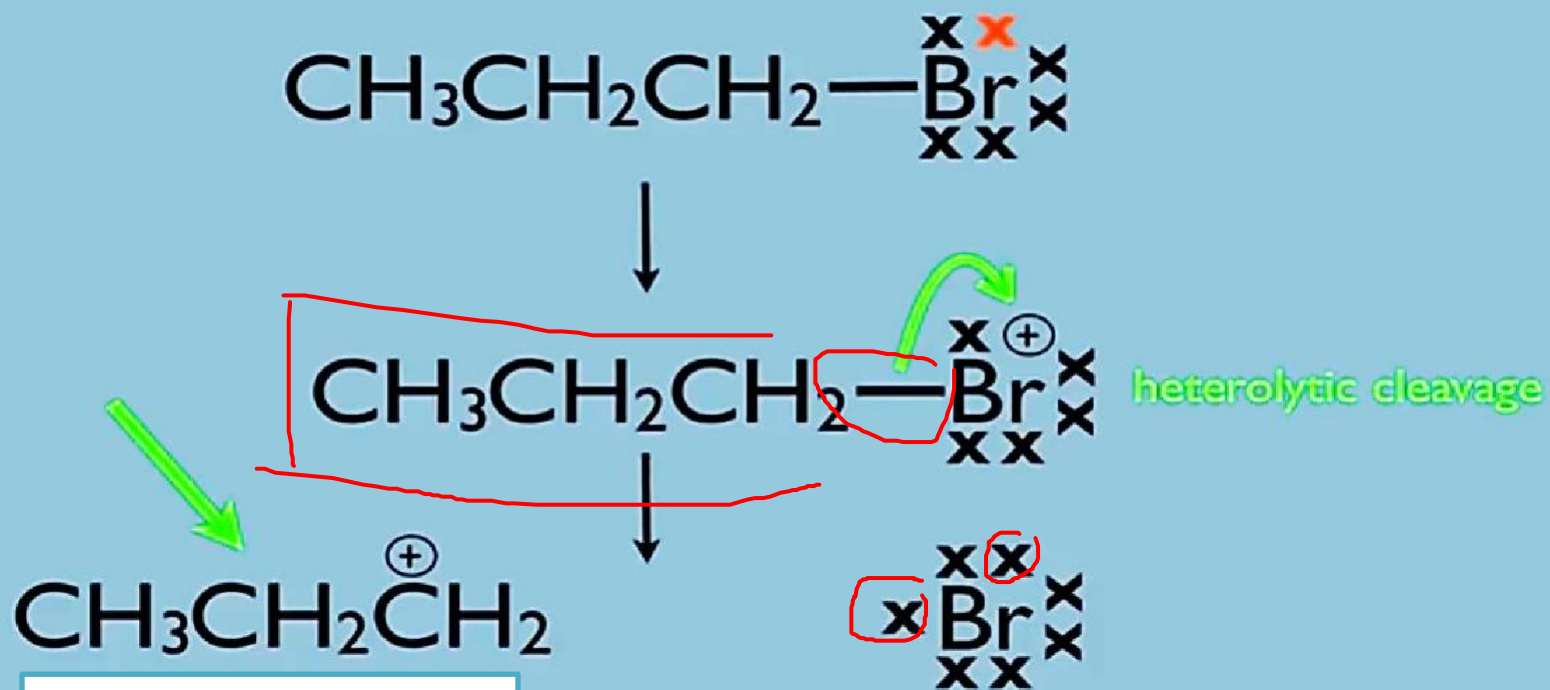
Key Point

- Tiga tipe fragmentasi:
 - heterolytic cleavage (inductive)
 - homolytic cleavage (alpha)
 - McLafferty Rearrangement
- Halogen, eter, alkohol : hetero-homolytic cleavage
- Alkohol, fragmentasi melepaskan air
- Keton, fragmentasi homolytic (alfa) melalui McLafferty Rearrangement



Heterolytic Cleavage

Heterolytic Cleavage

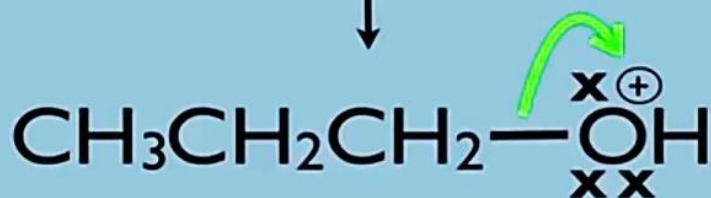
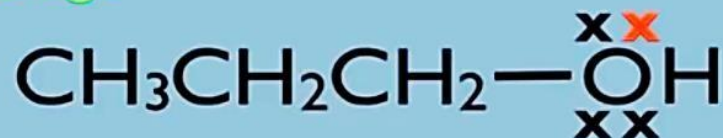


$m/z = 43 \text{ mu}$

Heterolytic Cleavage

Heterolytic Cleavage

alcohols



heterolytic cleavage



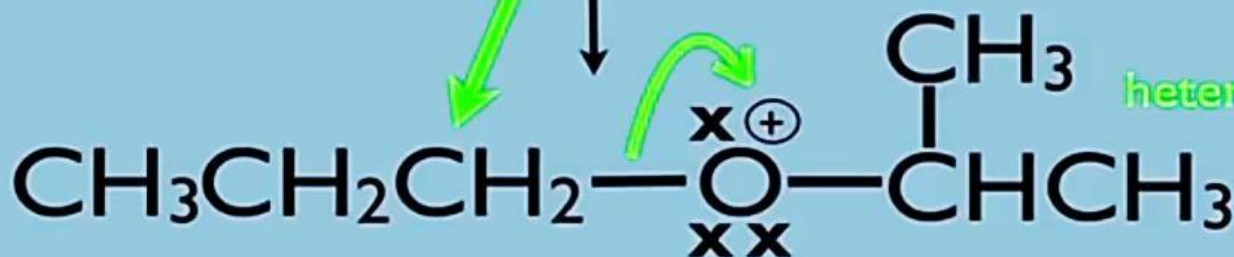
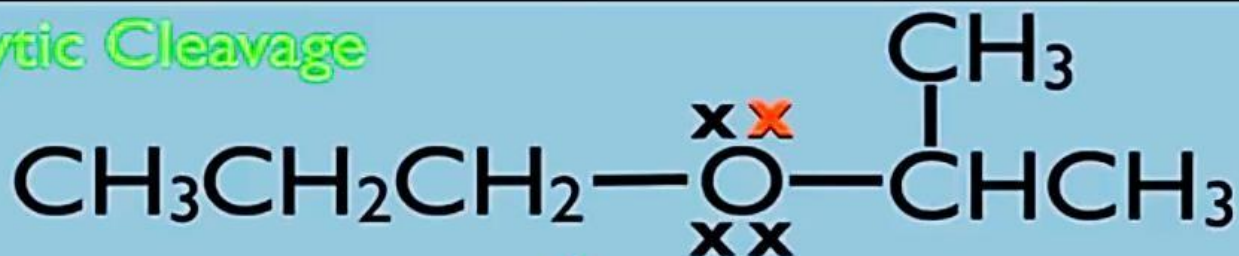
$m/z = 43$ mu



Heterolytic Cleavage

Heterolytic Cleavage

ethers

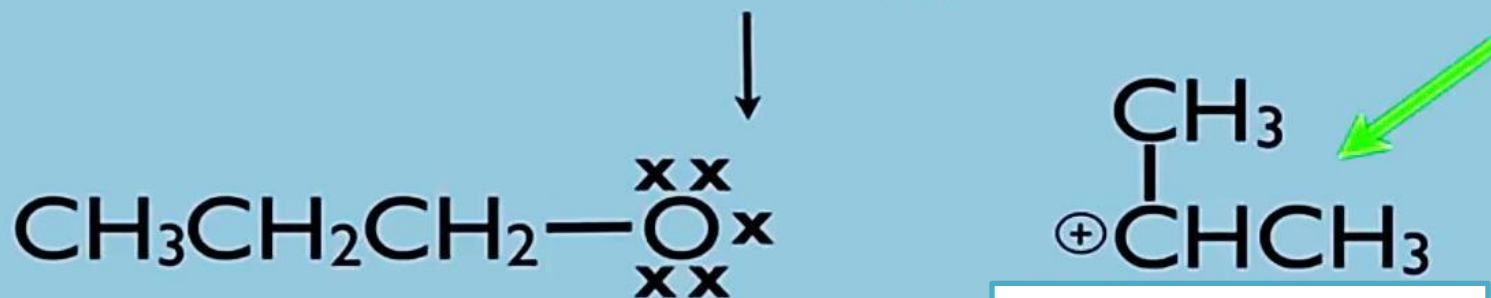
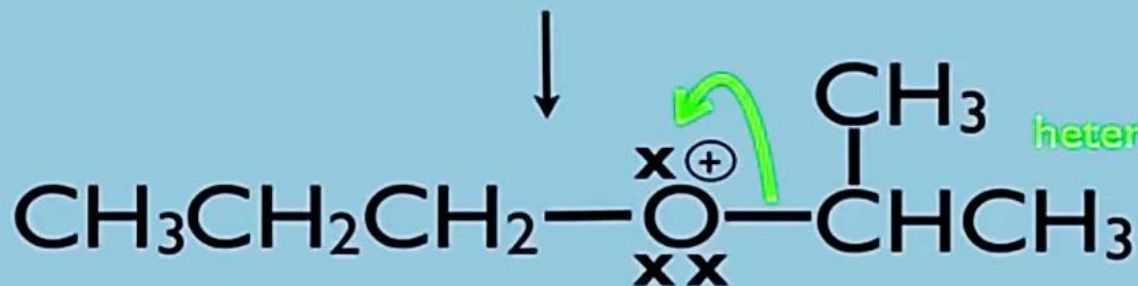
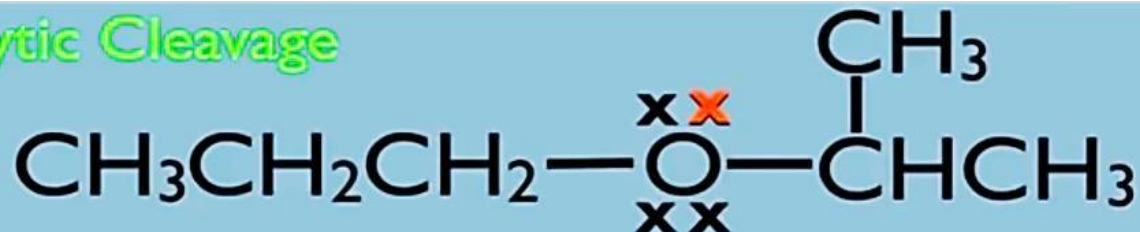


heterolytic cleavage

Heterolytic Cleavage

Heterolytic Cleavage

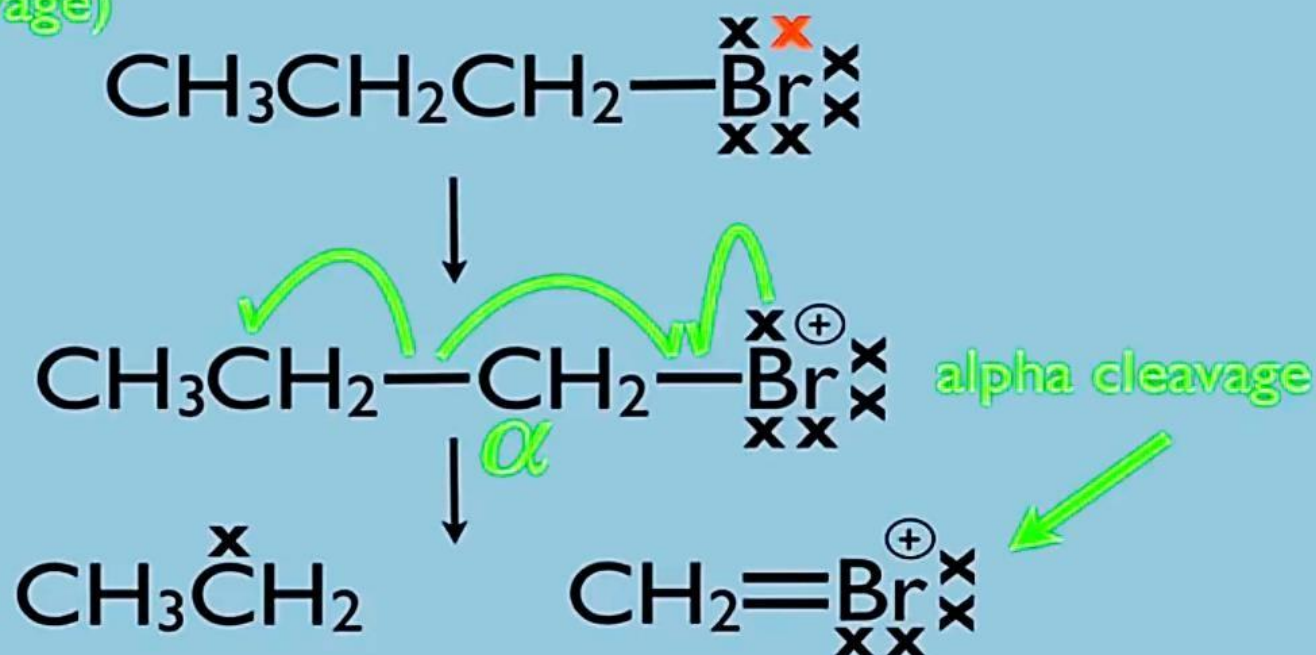
ethers



$m/z = 43 \text{ mu}$

Homolytic Cleavage

Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)

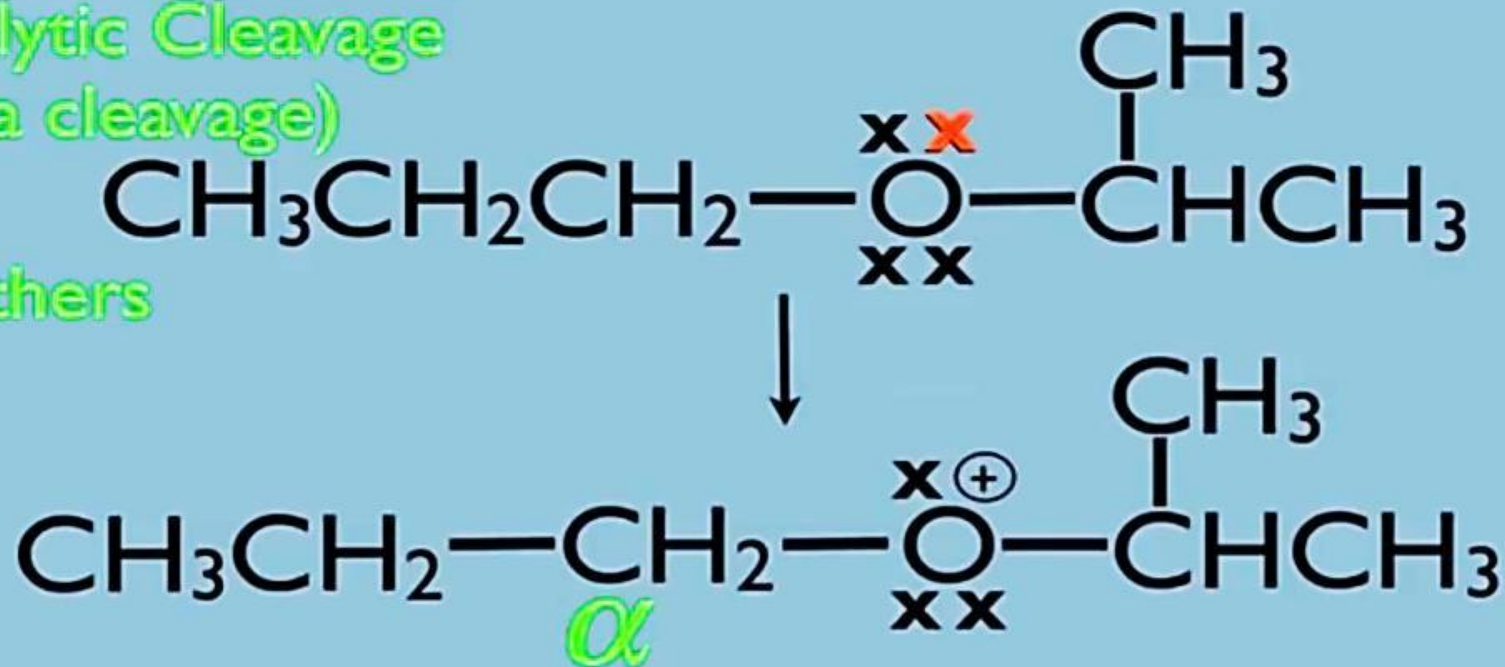


$m/z = 93 \text{ mu}$

Homolytic Cleavage

Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)

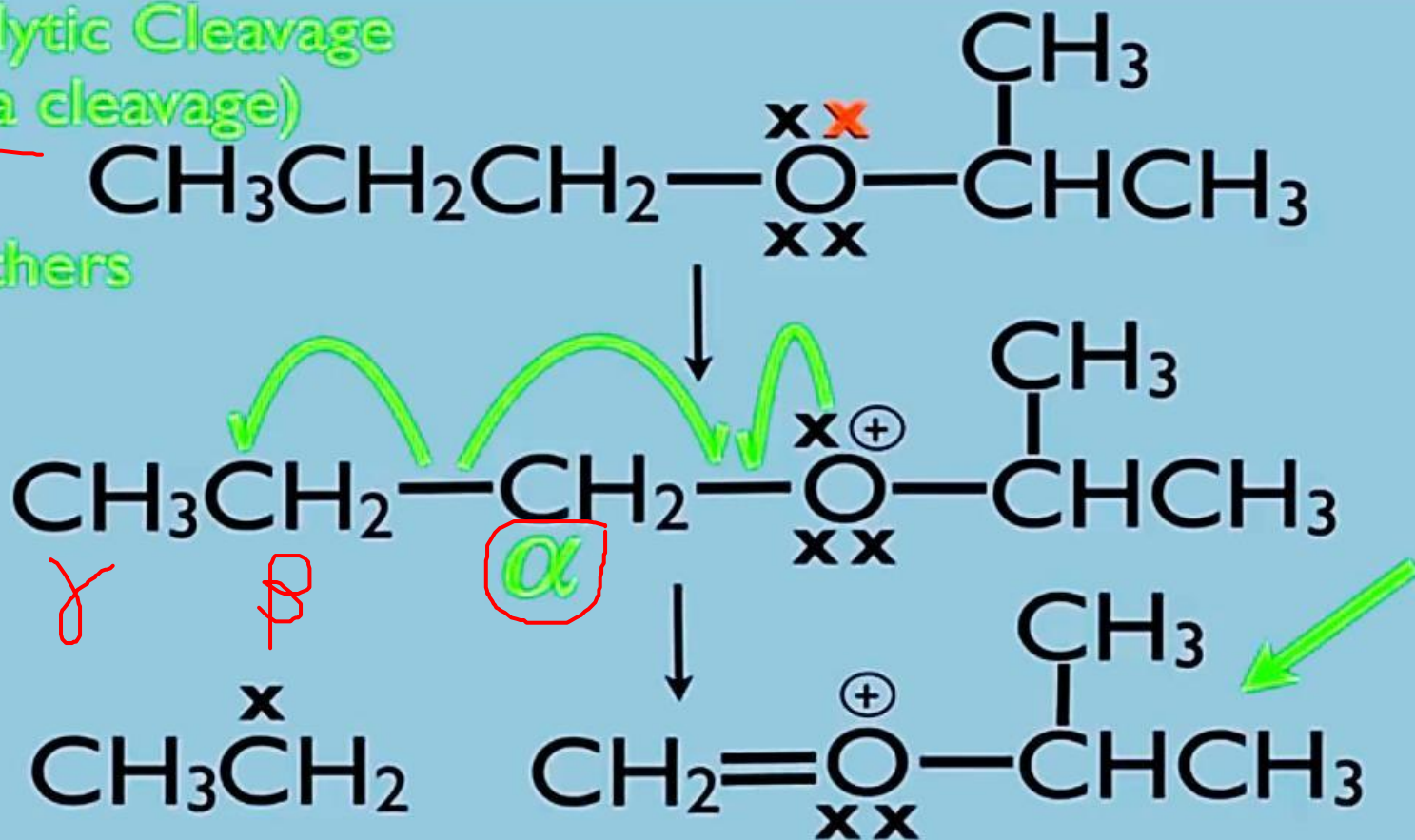
ethers



Homolytic Cleavage

Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)

ethers

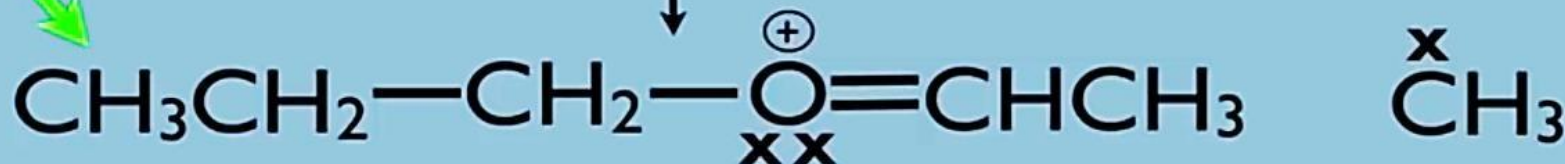
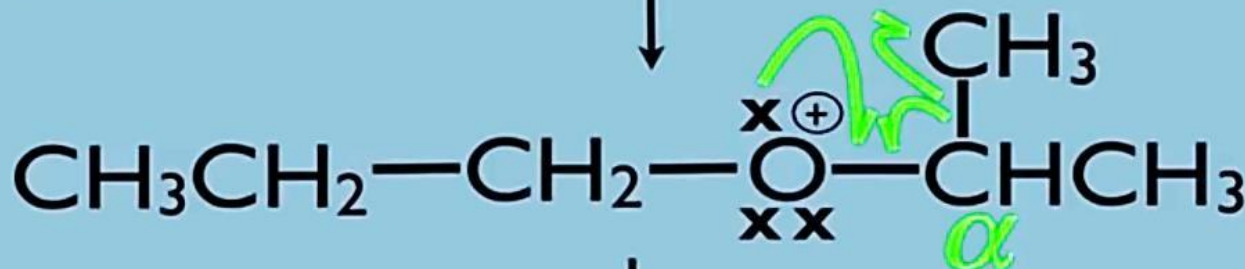
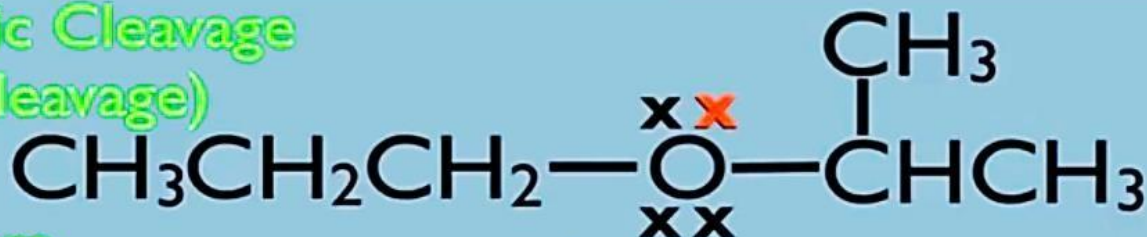


$m/z = 73$ mu

Homolytic Cleavage

Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)

ethers



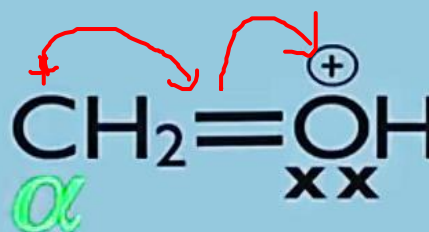
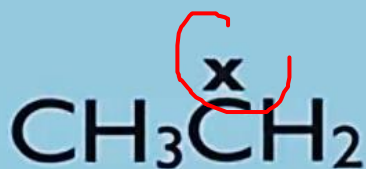
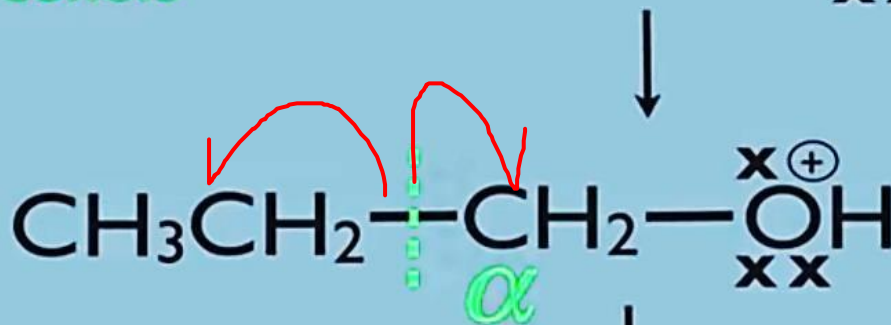
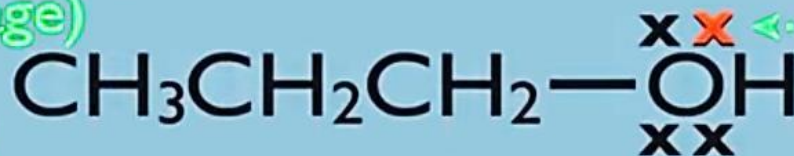
$m/z = 87$ mu

Homolytic Cleavage

Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)

alcohols

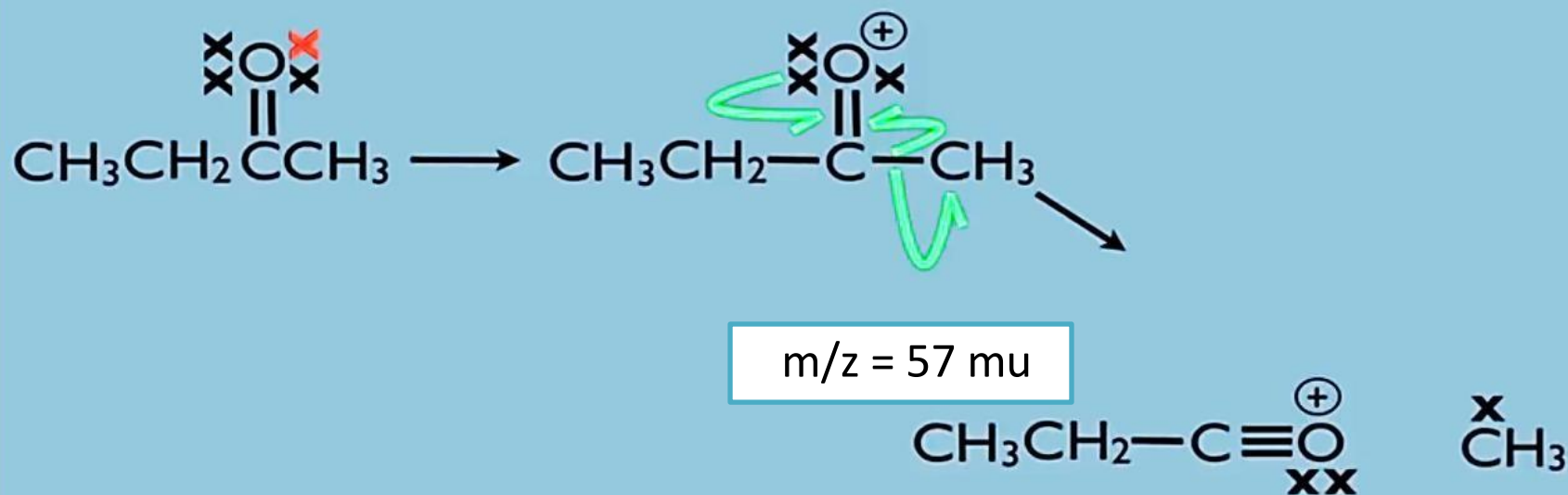
electron beam



Homolytic Cleavage

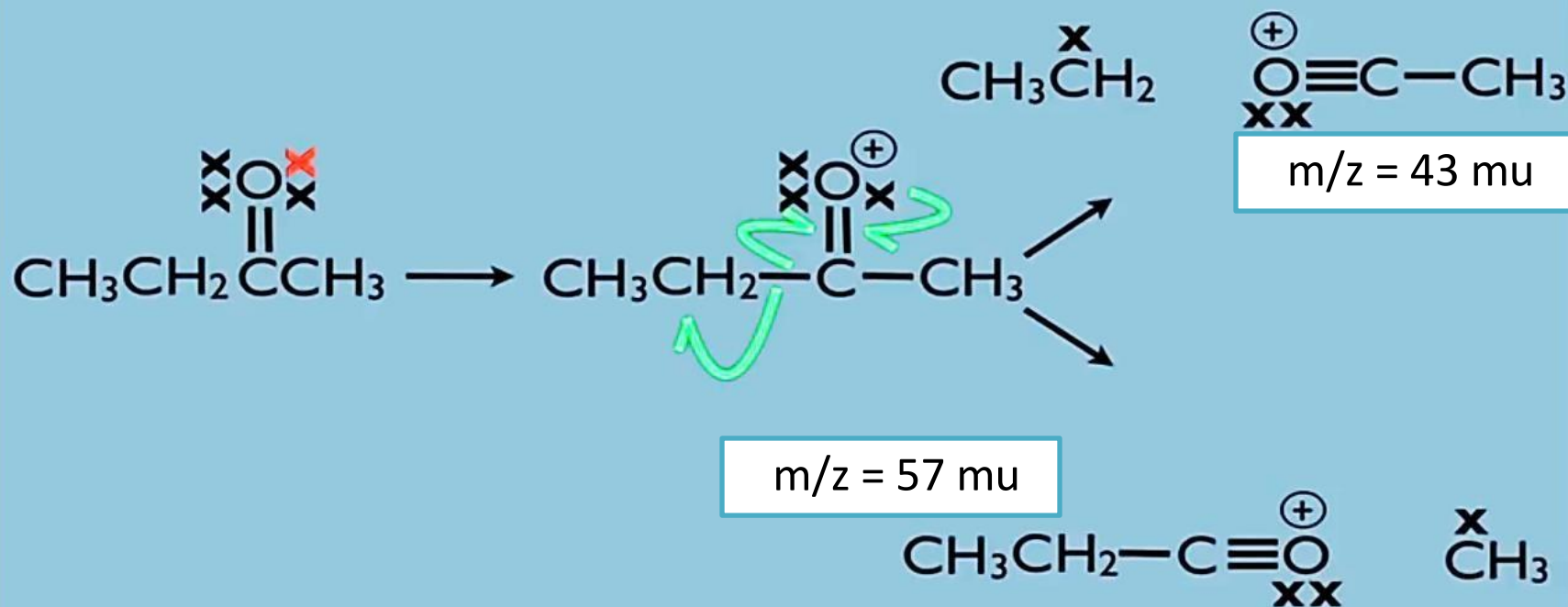
Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)

Mass Spec. Page 12, Slide 1



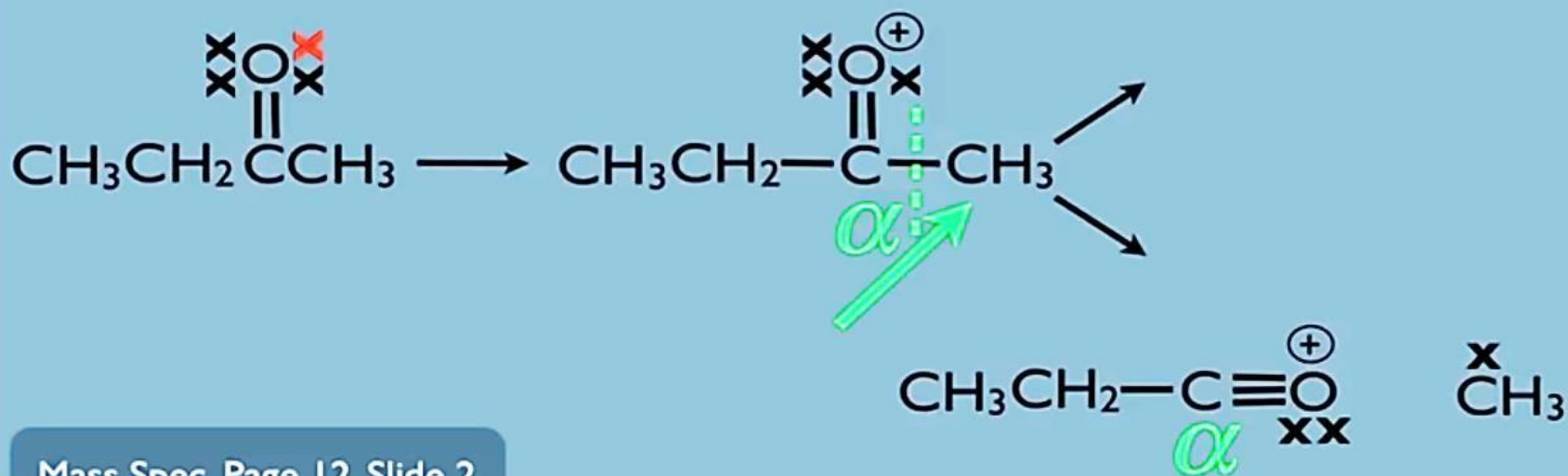
Homolytic Cleavage

Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)



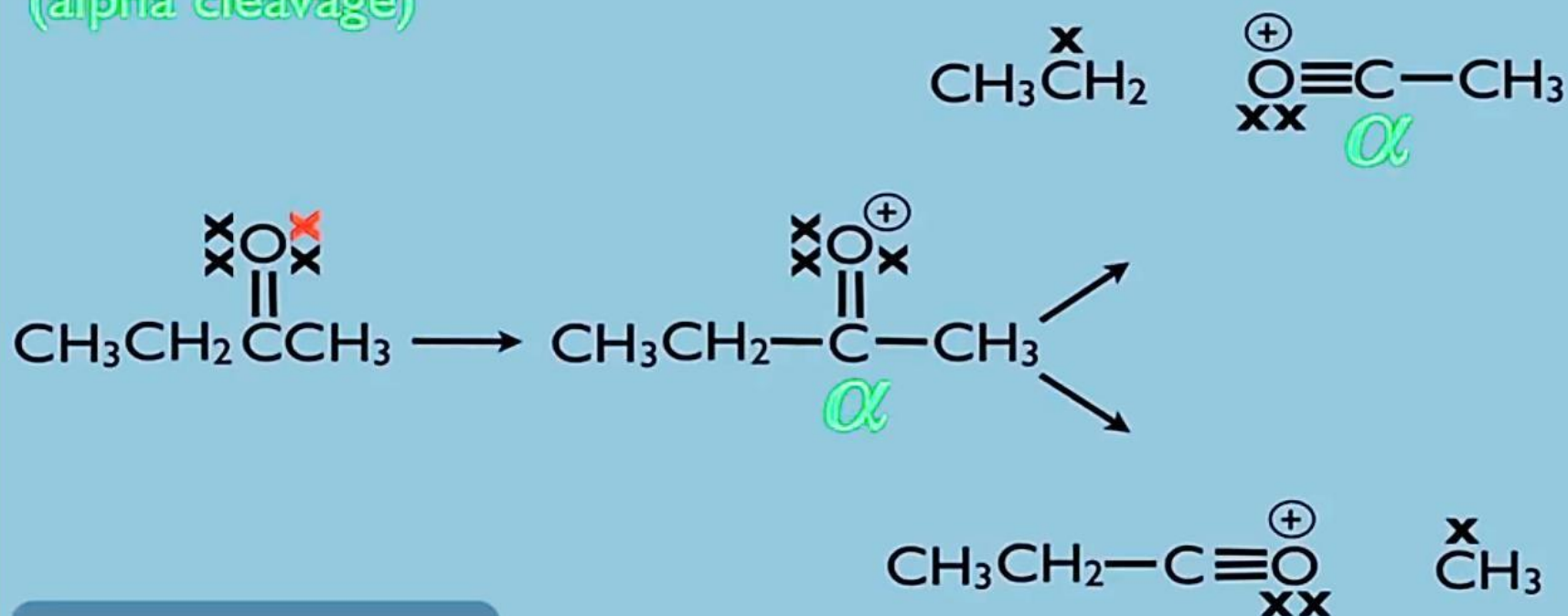
Homolytic Cleavage

Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)



Heterolytic Cleavage

Homolytic Cleavage
(alpha cleavage)

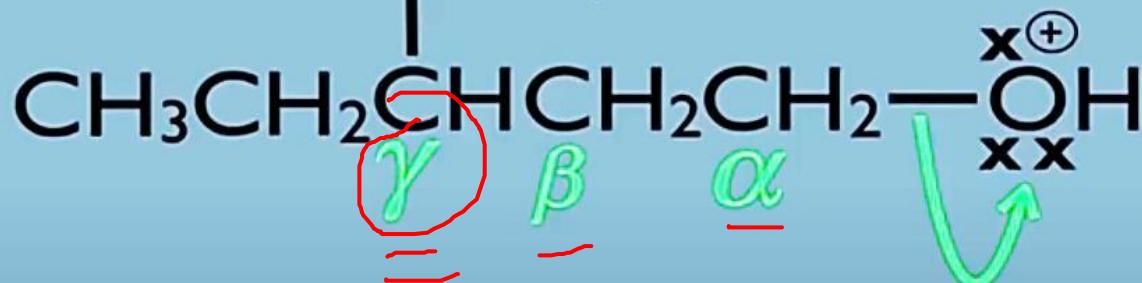
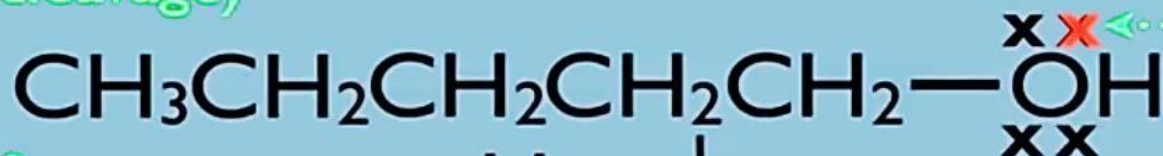


Pelepasan air pada alkohol

Homolytic and Heterolytic Cleavage
(gamma cleavage)

electron beam

alcohols

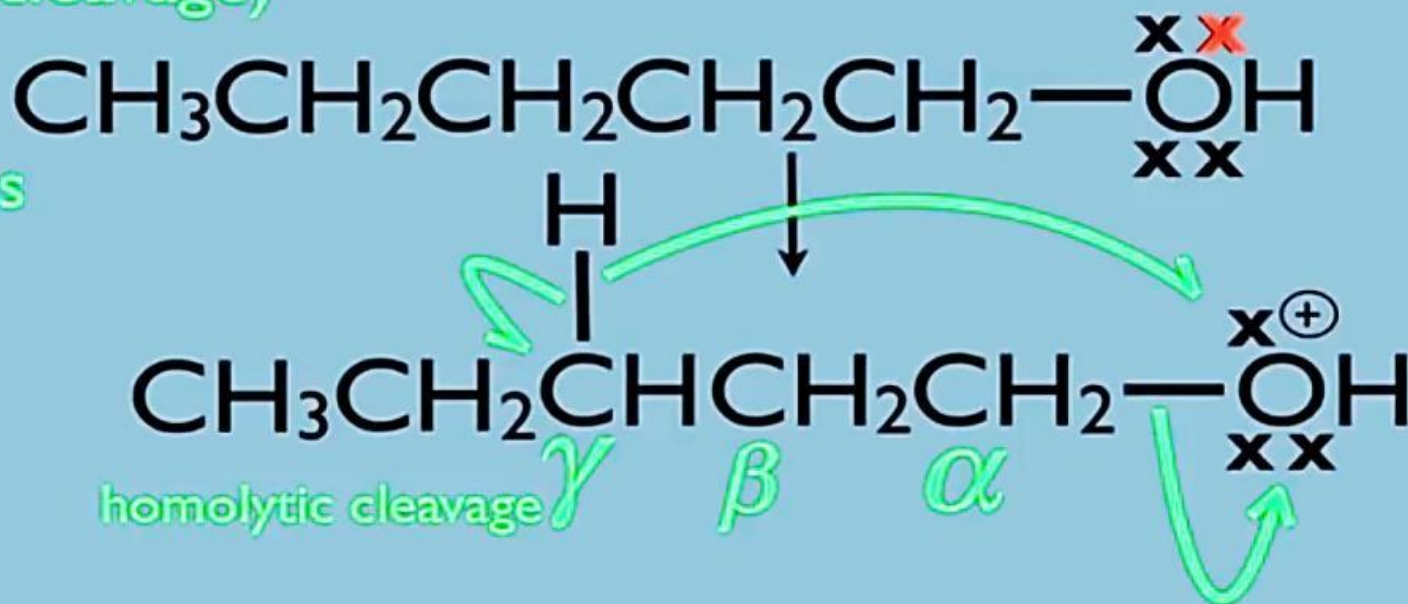


heterolytic cleavage

Pelepasan air pada alkohol

Homolytic and Heterolytic Cleavage
(gamma cleavage)

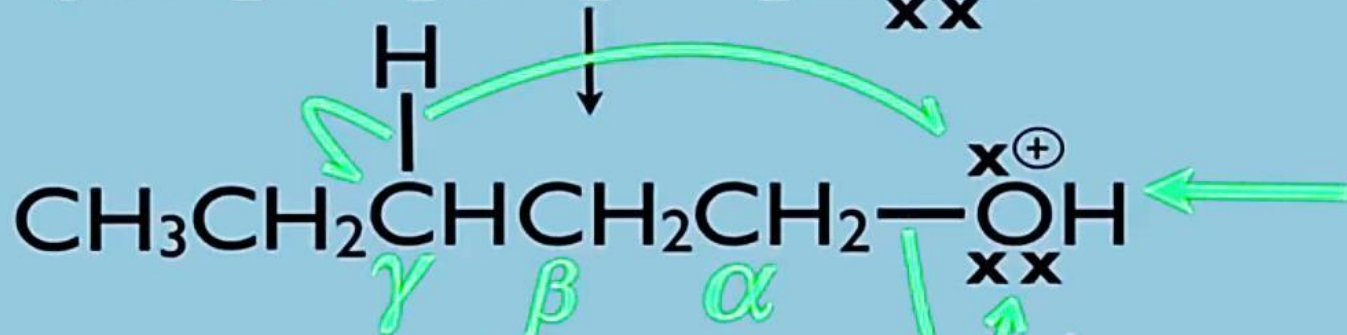
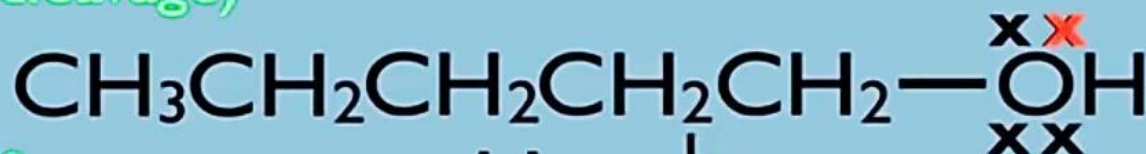
alcohols



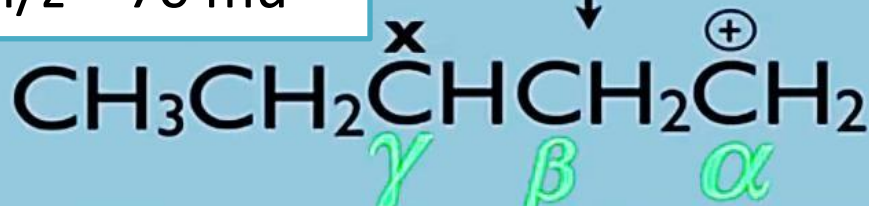
Pelepasan air pada alkohol

Homolytic and Heterolytic Cleavage
(gamma cleavage)

alcohols



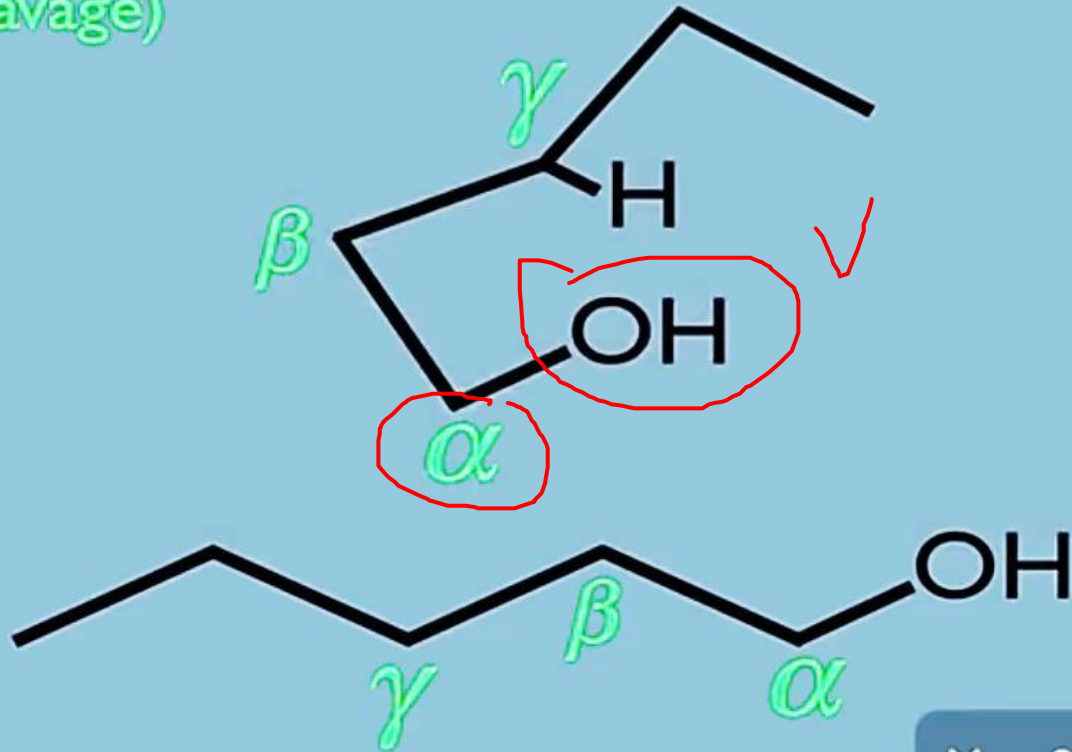
$m/z = 70$ mu



loss of water

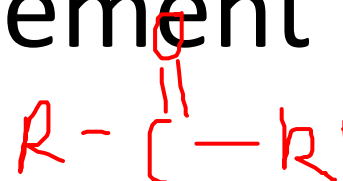
Pelepasan air pada alkohol

Homolytic and Heterolytic Cleavage
(gamma cleavage)



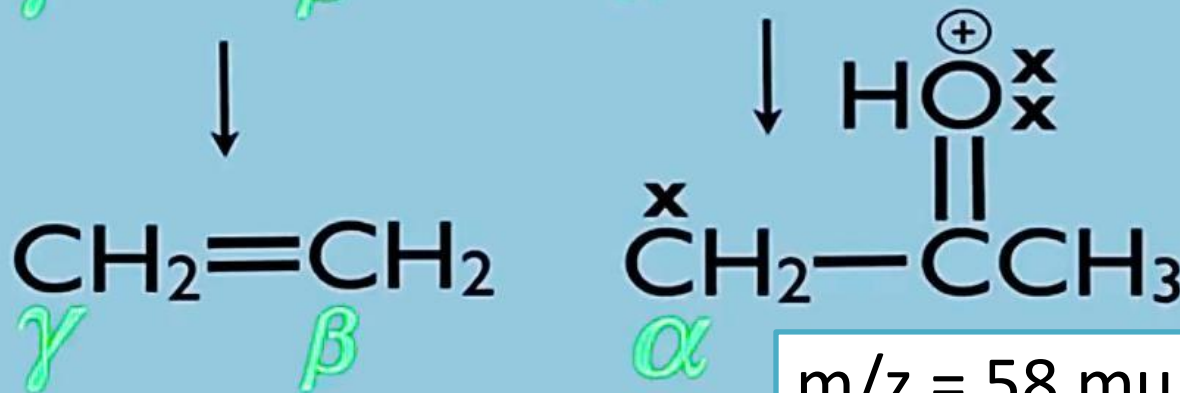
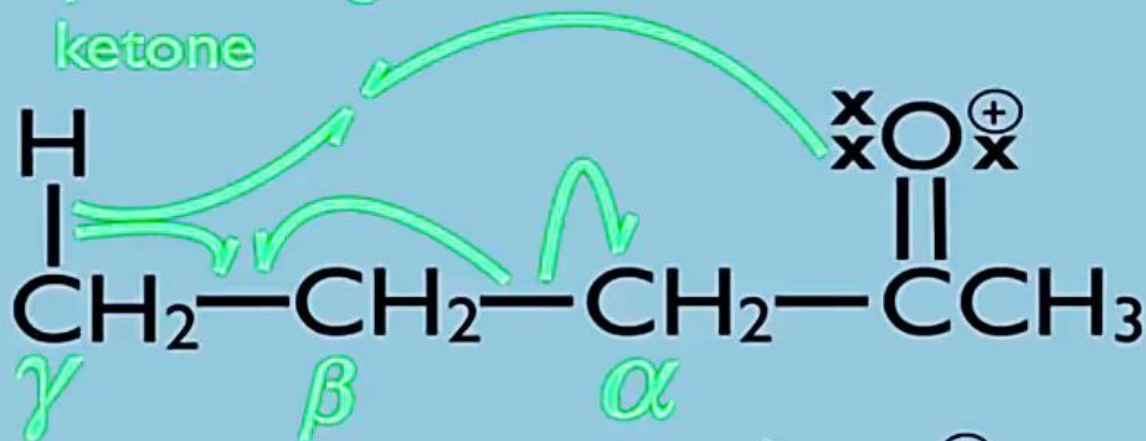
Mass Sp

McLafferty Rearrangement

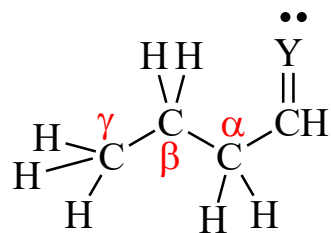


McLafferty Rearrangement

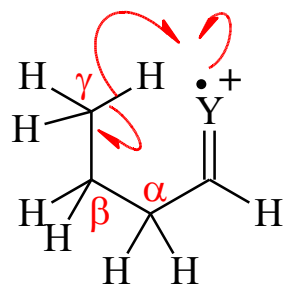
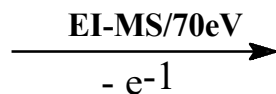
ketone



$m/z = 58 \text{ mu}$

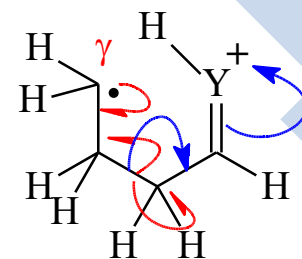
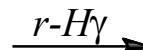


Y = O, N, S, Halogen



$\text{M}^{+ \cdot}$

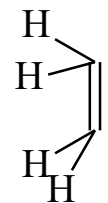
membentuk struktur
segi-6



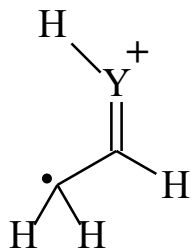
($\text{OE}^{+ \cdot}$)

α

i

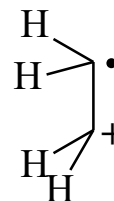


Etena
(EE^0)



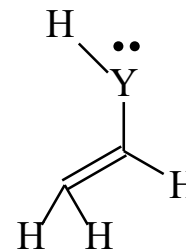
($\text{OE}^{+ \cdot}$)

Retensi Muatan



($\text{OE}^{+ \cdot}$)

Migrasi Muatan

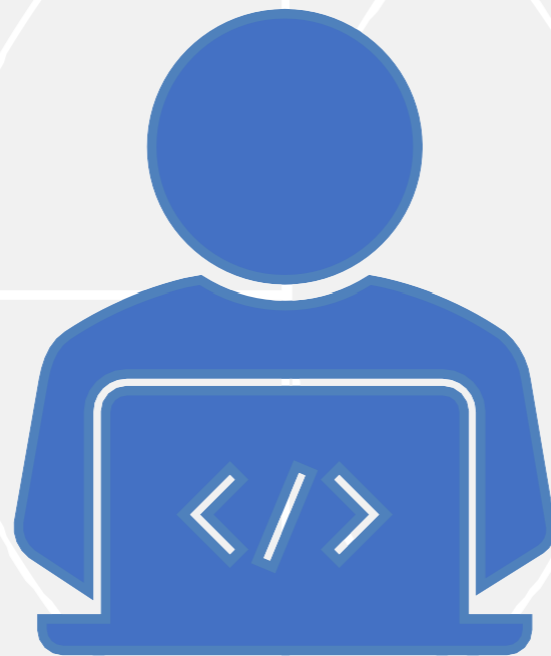


(EE^0)

Latihan Soal

Molekul manakah dibawah ini yang memiliki m/z 43, 57, 87, 101, 116?

- Propilklorida
- Isopropilbromida
- s-Butil isopropil eter



Fragmentasi

Molekul Elektron Genap Netral (*Even Electron neutral*, EE^0)

Ion Elektron Genap Positif (*Even Electron positive*, EE^+)

Ion Elektron Ganjil Radikal-positif (*Odd Electron radical-positive*, $OE^{+\cdot}$)

Radikal Netral (*radical, neutral*, $R\cdot$)

KAIDAH REAKSI FRAGMENTASI UNTUK OE^+ DAN EE^+

I. Kaidah untuk Ion OE^+

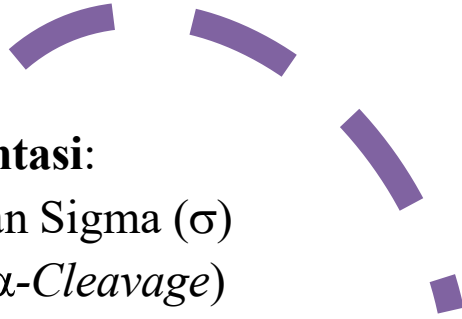
- A. Jika ion OE^+ mengalami *pemutusan satu ikatan tunggal*, maka akan terfragmentasi menjadi ion EE^+ dan radikal netral $\text{R}^\cdot$.
- B. Jika ion OE^+ mengalami *pemutusan dua ikatan tunggal*, maka akan terfragmentasi menjadi ion OE^+ dan molekul netral EE^0 .
- C. Jika ion OE^+ mengalami *pemutusan tiga ikatan tunggal*, maka akan terfragmentasi menjadi ion EE^+ , molekul netral EE^0 , dan radikal netral $\text{R}^\cdot$.

I. Kaidah untuk Ion EE^+

Kaidah **Karni-Mandelbaum** menyatakan: Fragmentasi ion EE^+ cenderung untuk selalu membentuk ion EE^+ dan molekul netral EE^0 .



MEKANISME REAKSI FRAGMENTASI



Jenis Mekanisme Fragmentasi:

1. Reaksi Dissosiasi Ikatan Sigma (σ)
2. Reaksi Pemutusan- α (α -*Cleavage*)
3. Reaksi Pemutusan Induktif (*i-Cleavage*)
4. Reaksi Dekomposisi Struktur Siklis
5. Reaksi Penataan-Ulang dari tempat radikal
6. Reaksi Penataan-Ulang dari tempat bermuatan



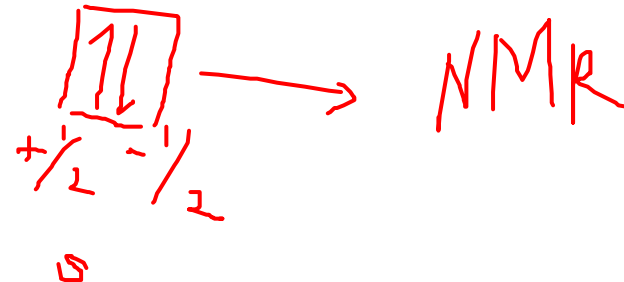
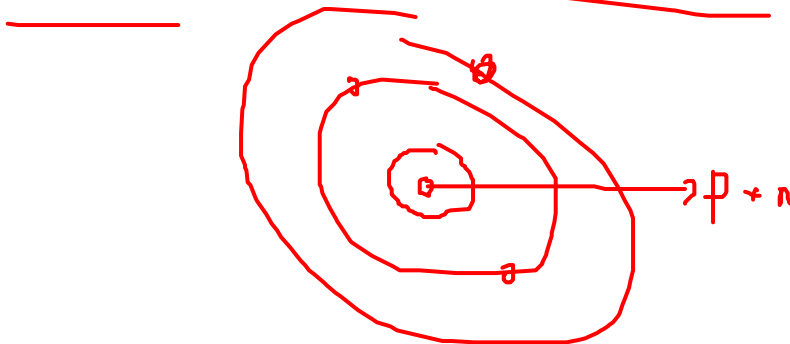
TERIMAKASIH

SPEKTROSKOPI H-NMR

Desy Ayu Irma P. M.Pharm.Sci.

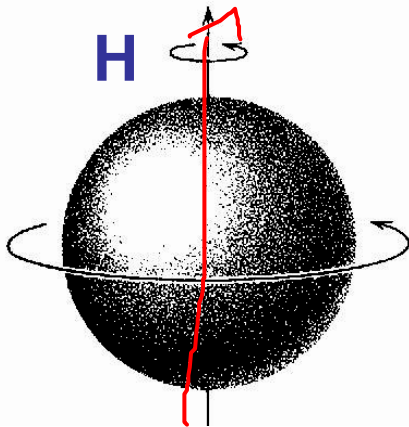
^1H -NMR (Nuclear Magnetic Resonance) Spectra

- Mirip dengan spektroskopi lain, NMR berkenaan dengan pengukuran selisih energi antara berbagai tingkat energi. Perbedaannya adalah, NMR memerlukan adanya medan magnet luar dan yang diamati adalah inti atom (bukan elektron).
- Seperti halnya elektron, inti atom juga memiliki spin. Spinning inti atom menghasilkan momen magnet sepanjang aksis.
- Dalam kaitannya dengan NMR, akan dibahas inti ^1H (proton) dan ^{13}C (karbon-13).

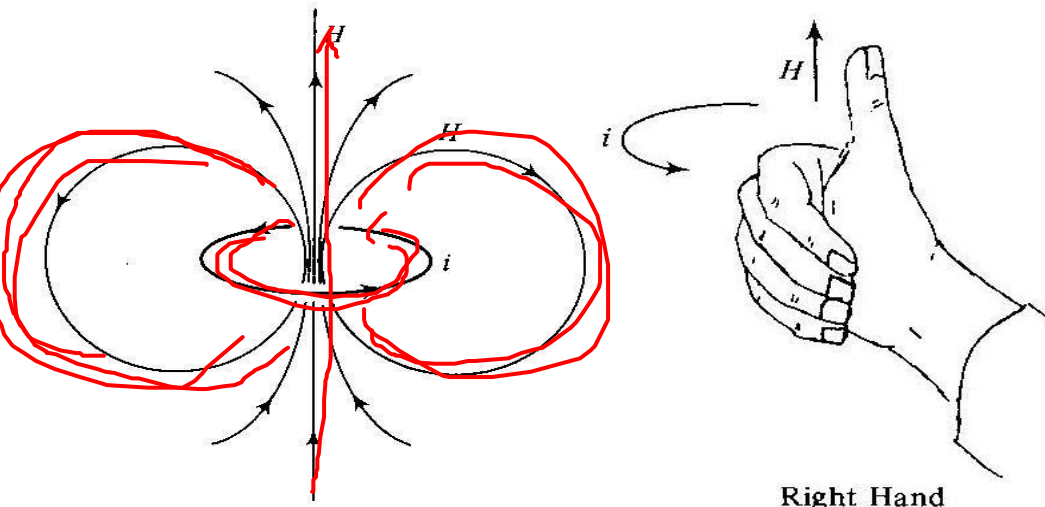


TEORI:

- Setiap inti atom mempunyai muatan karena memp. proton. $+$
- Sebagian inti atom seolah berputar (spin) pd porosnya.
- Pada aksis inti, spin muatan akan menghasilkan dipol magnet.



- Spin muatan akan membawa arus dan berasosiasi dng medan magnet **H** menghasilkan dipol magnet inti yg karakteristik, yaitu bilangan kuantum spin **I**.
- **I** = 0, $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, --- dst.



Right Hand

Right-Hand Rule

Suatu arus listrik i yg mengalir dlm spiral konduktor akan menimbulkan medan magnet (ke arah spt gambar)

Tipe 1:

- Inti dengan $I = 0$ (inti tidak berputar).

Inti yang mempunyai jumlah proton dan jumlah neutron genap
(misal: ^{12}C , ^{16}O).

Tidak memp medan magnet, tdk berinteraksi dng medan magnet yg diberikan, sehingga bukan merup. kromofor NMR.

Tipe 2:

- Inti dengan $I > \frac{1}{2}$ dan merupakan bilangan bulat (1, 2, 3, dst.)

Mempunyai proton maupun neutron ganjil

Mempunyai *magnetic moment* dan *electric quadrupole*

Contoh: $I = 1$: ^2H , ^{14}N .

Sulit diobservasi dan spektrumnya melebar.

$$I = 1 \frac{1}{2}: \quad ^{11}_5\text{B}, \quad ^{35}_{17}\text{Cl}, \quad ^{37}_{17}\text{Cl}, \quad ^{79}_{35}\text{Br}, \quad ^{81}_{35}\text{Br}$$

Tipe 3:

- Inti dengan $I = \frac{1}{2}$.

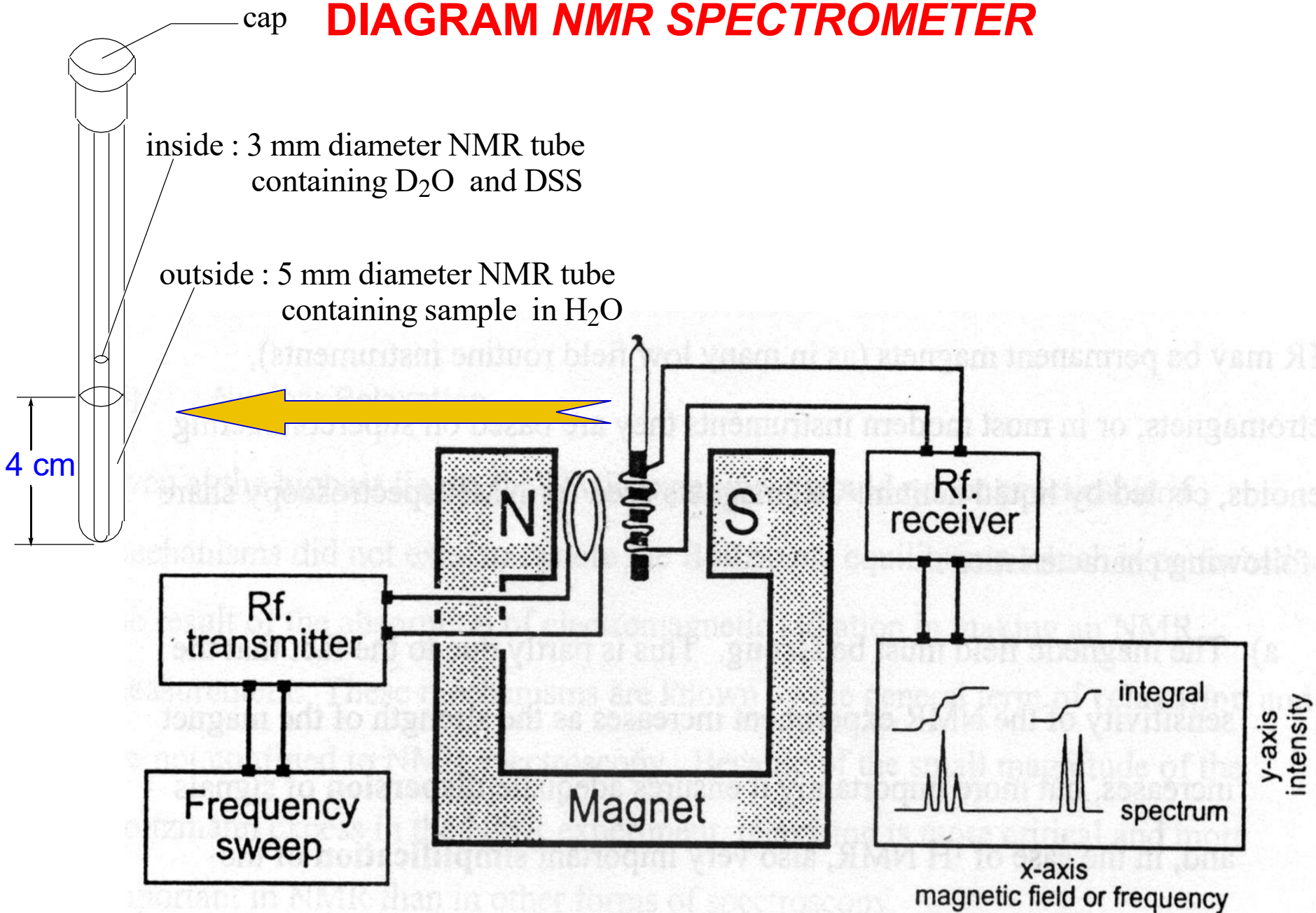
Mempunyai proton genap dan neutron ganjil atau sebaliknya.

Mempunyai momen magnet, merupakan NMR tampak, tidak mempunyai nuclear electric quadrupole.

Misal ^1H , ^{13}C dengan kelimpahan 1,06%, ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N .
NMR

Kelompok ini yang terpenting untuk elusidasi struktur kimia. (Hampir) semua senyawa organik mengandung H dan/atau C.

DIAGRAM NMR SPECTROMETER



JENIS MAGNET YANG DIGUNAKAN:

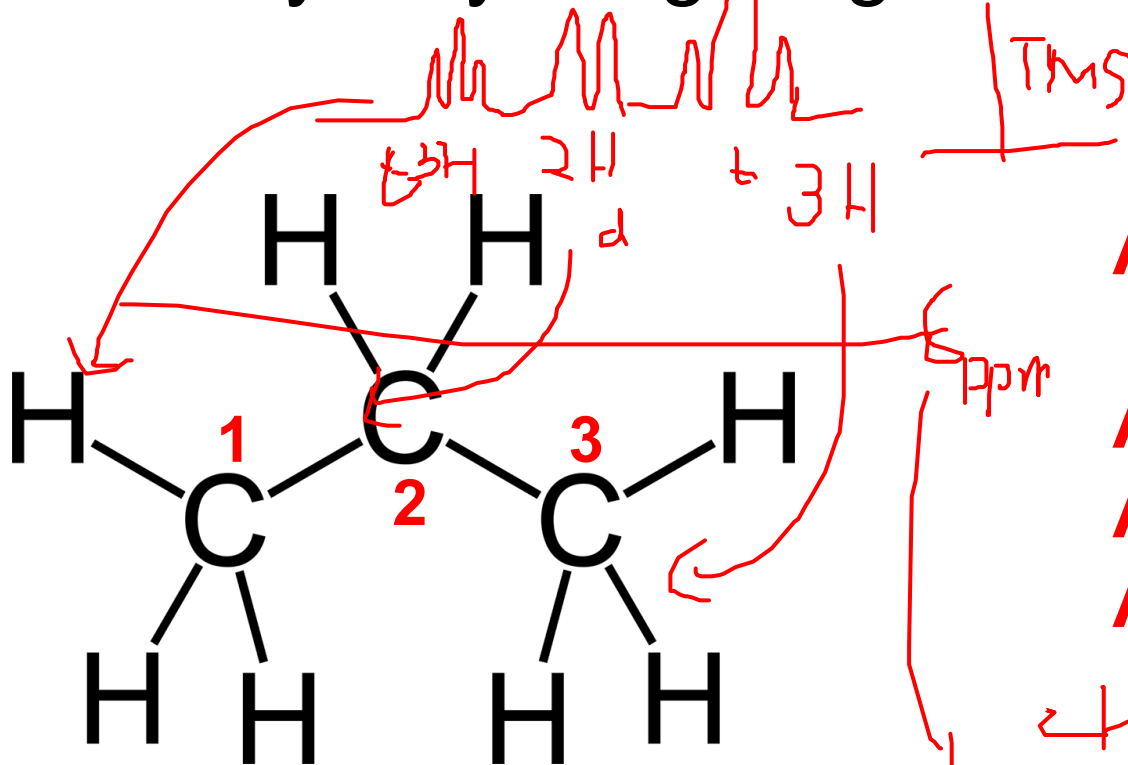
- Magnet permanen : untuk medan magnet rendah dan digunakan secara rutin.
- Elektromagnet
- Superkonduksi solenoid : menggunakan pendingin helium cair.

Persyaratan magnet untuk NMR:

- Menghasilkan medan magnet kuat
- Mempunyai medan magnet homogen
- Medan magnet yang dihasilkan stabil

Data apa yg bs didapatkan dari H-NMR ?

1. Jumlah atom H dalam tiap atom C
2. Jumlah atom H dalam atom C tetangga
3. Banyaknya lingkungan atom C



Amati, bgm dg :

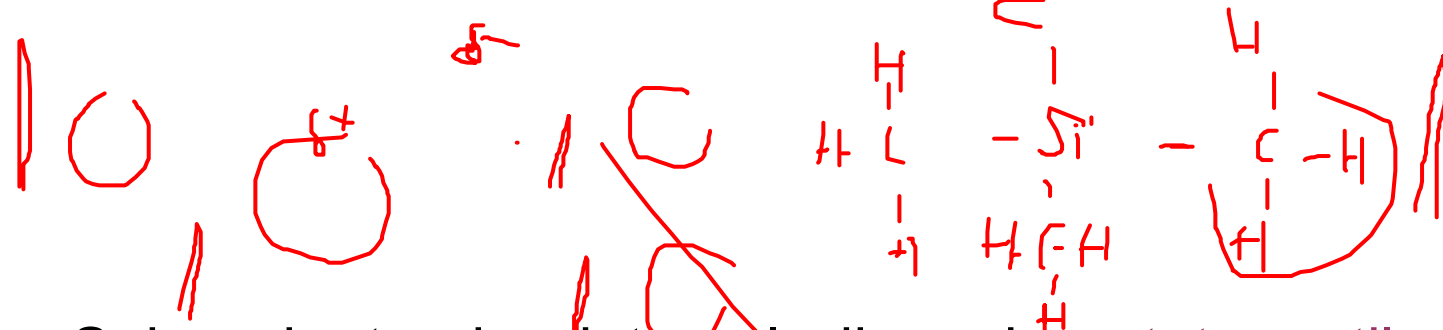
Atom C1

Atom C2

Atom C3

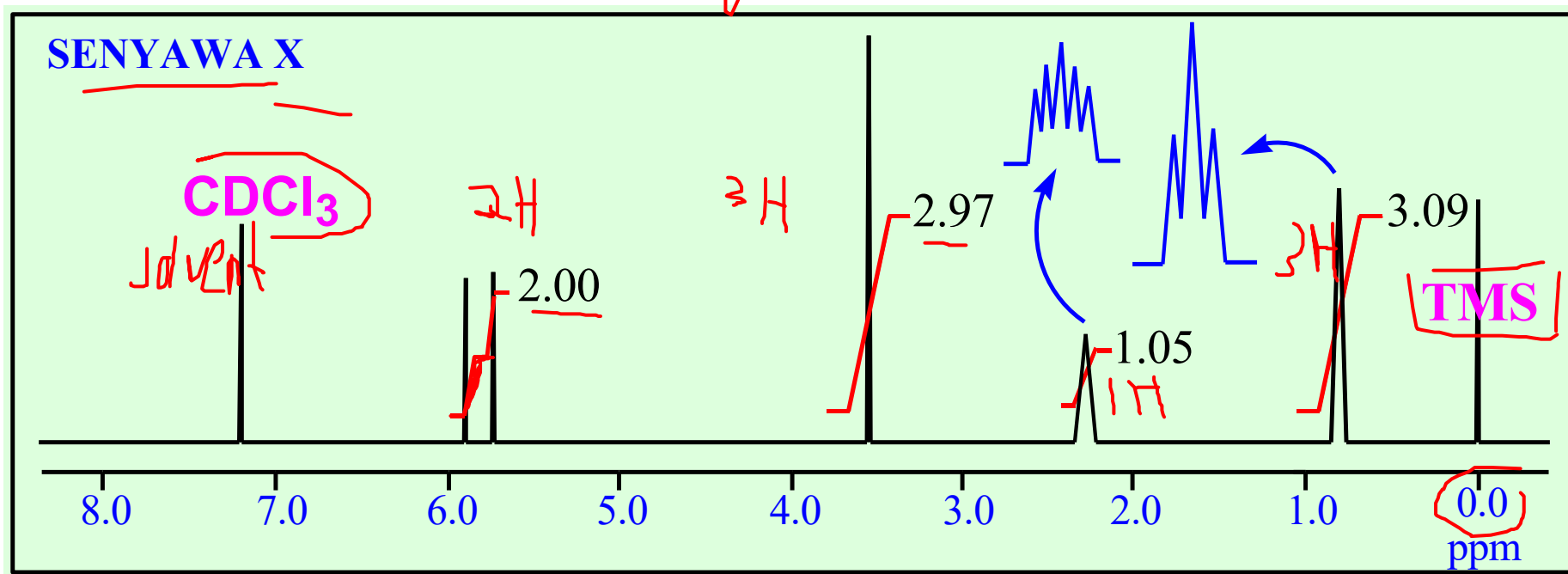
chemical shift

Chemical Shift
(Pergeseran Kimiawi)



- Sebagai standar internal digunakan tetrametil silan (TMS) yang mempunyai geseran kimia (δ) = 0,0 ppm.

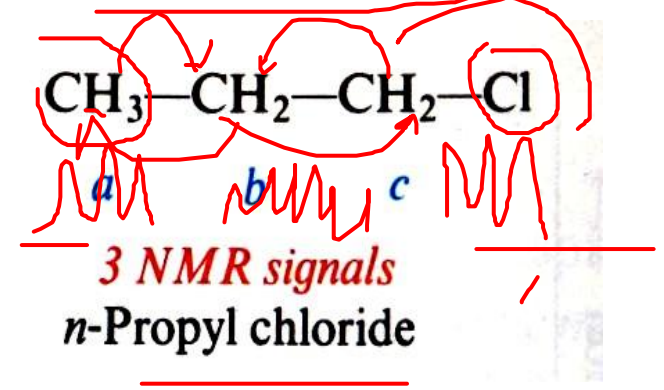
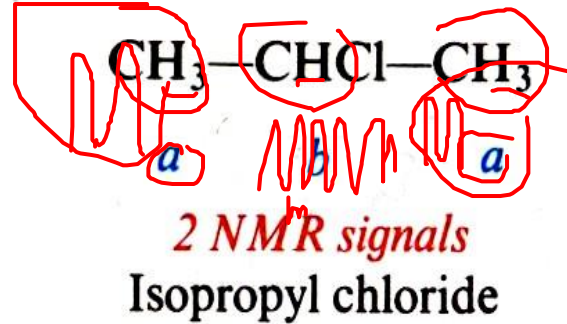
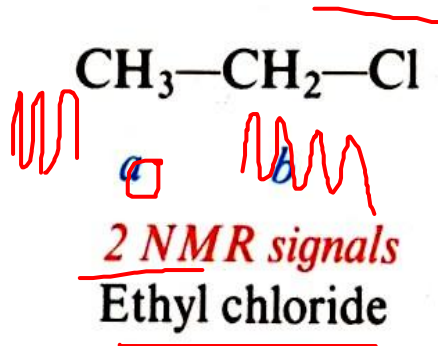
→ singlet



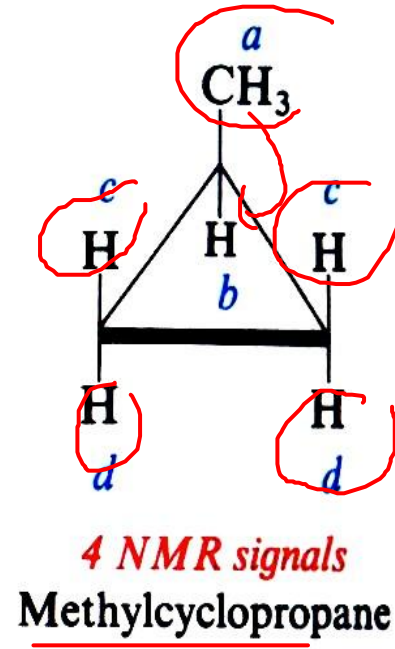
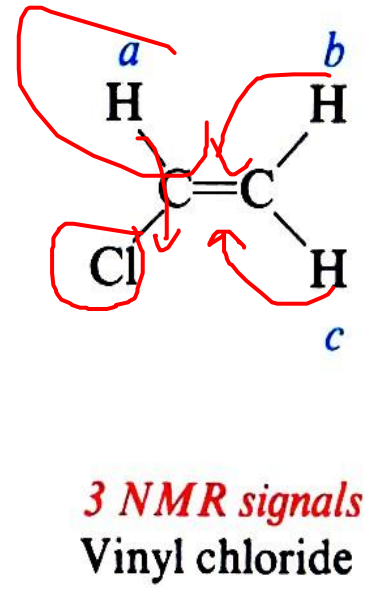
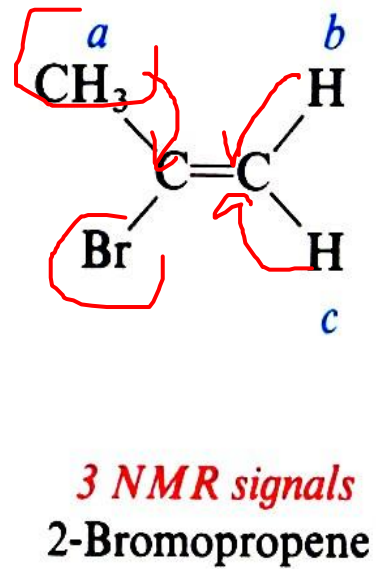
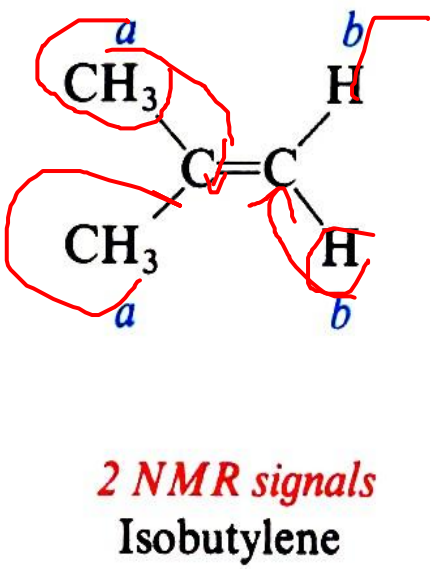
Jumlah Signal NMR, proton ekivalen dan non ekivalen

- Proton dari suatu molekul yang memiliki lingkungan kimia yang sama akan menyerap kekuatan medan yang sama, proton yang memiliki lingkungan kimia berbeda akan menyerap kekuatan medan yang berbeda pula.
- Sekelompok/ satu set proton yang memiliki lingkungan kimia yang sama dikatakan **ekivalen**.

- Proton yang **ekivalen** ditunjukkan dengan **notasi huruf yang sama**



- Proton yang secara kimia ekivalen juga pasti ekivalen secara stereokimia.



PENGUKURAN PERGESERAN KIMIA, δ

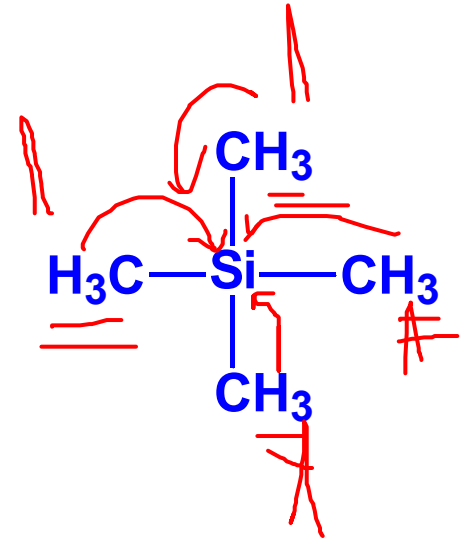
- Pergeseran kimia adalah parameter yang digunakan dalam NMR (proton dan karbon) yang mempunyai karakteristik untuk **posisi proton dan karbon di dalam struktur kimia.**



STANDAR REFERENSI:

TMS : tetramethylsilane ($\delta=0,00$ ppm)

TMS:



- TMS relatif inert.
- Titik didih rendah (26.5 °C), shg mudah dihilangkan setelah pengukuran
- Hanya mempunyai **1 tipe proton** dan **1 tipe karbon**
- Adanya **Si** menyebabkan *chemical environment* dari **C** dan **H** tidak seperti umumnya, shg. tidak overlap dengan sampel.
- Larut dalam solven organik yg biasa digunakan untuk NMR.
- Tidak terpengaruh oleh pengaruh solvent atau pengomplek, karena tidak mempunyai gugus polar.

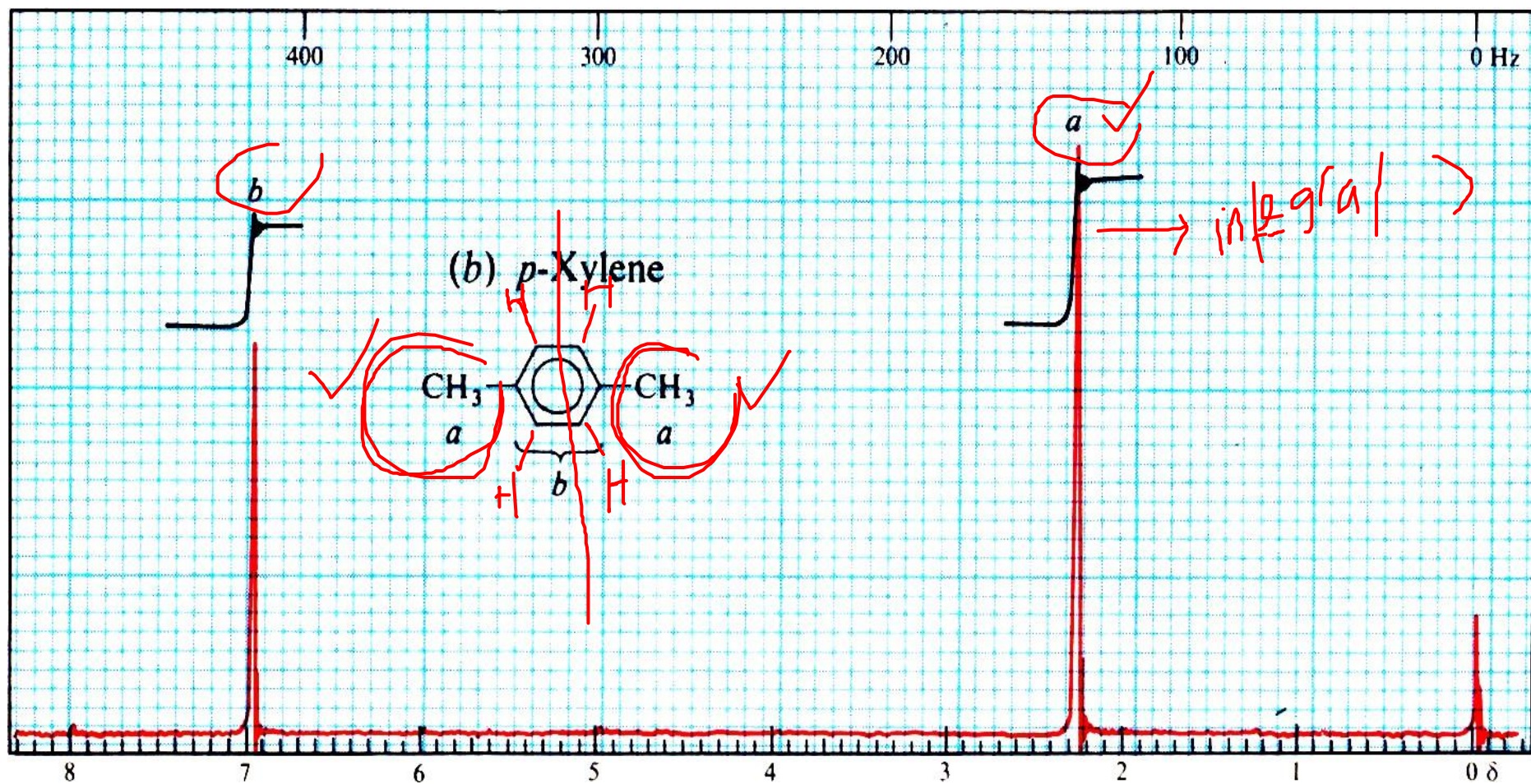
CCl_4 $CHCl_3$ *Deuterated*

a. Toluol

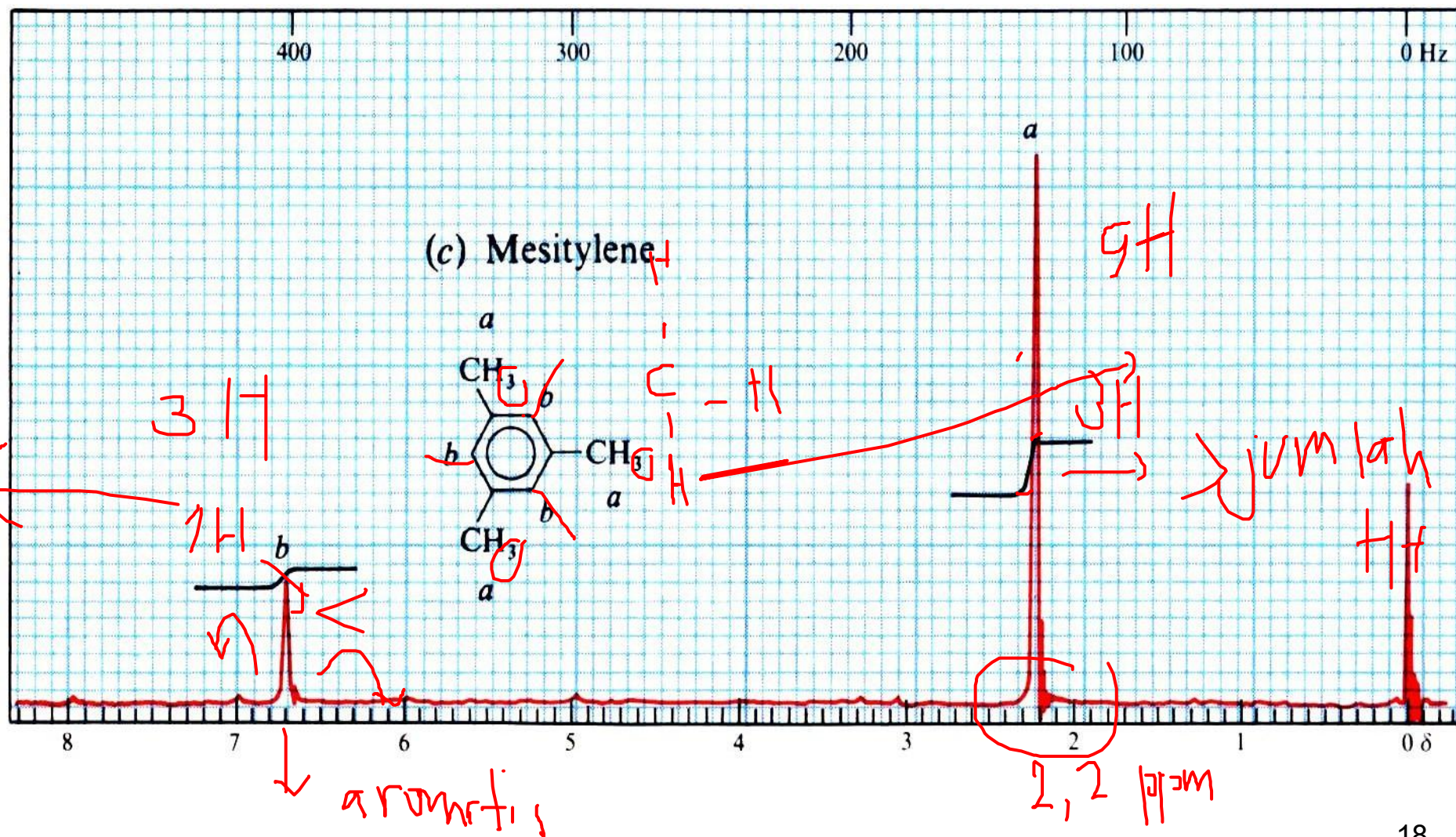
- splitting



b. *p*-Silen



c. Mesitylen



Harga pergeseran kimia beberapa tipe proton

Group	$\delta \text{ } ^1\text{H}$ (ppm from TMS)
<u>Tetramethylsilane</u> $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	<u>0</u>
<u>Methyl groups</u> attached to sp^3 hybridised carbon atoms	0.8 - 1.2
<u>Methylene groups</u> attached to sp^3 hybridised carbon atoms	<u>1.0 - 1.5</u>
Methine groups attached to sp^3 hybridised carbon atoms	1.2 - 1.8
Acetylenic protons	2 - 3
Olefinic protons	5 - 8
Aromatic and heterocyclic protons	6 - 9
Aldehydic protons	9 - 10

Harga pergeseran kimia beberapa senyawa

Compound	δ ^1H (ppm from TMS)
CH_4	0.23
CH_3Cl	3.05
CH_2Cl_2	5.33
CHCl_3	7.24
CH_3CH_3	0.86
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	5.25
benzene	7.26
CH_3CHO	2.20 (CH_3), 9.80 ($-\text{CHO}$)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	1.06 (CH_3), 1.81 ($-\text{CH}_2-$), 3.47 ($-\text{CH}_2-\text{Cl}$)

Harga pergeseran kimia beberapa tipe proton

Type of proton		Chemical shift δ , ppm
Cyclopropane		0.2
Primary	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{RC}-\text{H} \\ \hline \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} $	0.9
Secondary	$\text{R}_2\text{C}-\text{H}$	1.3
Tertiary	$\text{R}_3\text{C}-\text{H}$	1.5
Vinylic	$\text{C}=\text{C}-\text{H}$	4.6–5.9
Acetylenic	$\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	2–3

(Berlanjut)

(lanjutan)

Harga pergeseran kimia beberapa tipe proton

Type of proton		δ (ppm)
<u>Aromatic</u>	Ar—H	6–8.5
Benzylic	Ar—C—H	2.2–3
Allylic	C=C—C—H	1.7
Fluorides	H—C—F	4–4.5
Chlorides	H—C—Cl	3–4
Bromides	H—C—Br	2.5–4
Iodides	H—C—I	2–4
Alcohols	H—C—OH	3.4–4
Ethers	H—C—OR	3.3–4
Esters	RCOO—C—H	3.7–4.1
Esters	H—C—COOR	2–2.2
Acids	H—C—COOH	2–2.6

(Berlanjut)

(lanjutan)

Harga pergeseran kimia beberapa tipe proton

Type of proton		δ (ppm)
Carbonyl compounds	$\text{H}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$	2–2.7
Aldehydic	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{RC}=\text{O} \end{array}$	9–10
Hydroxylic	$\text{RO}-\text{H}$	1–5.5
Phenolic	$\text{ArO}-\text{H}$	4–12
Enolic	$\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{H}$	15–17
Carboxylic	$\text{RCOO}-\text{H}$	10.5–12
Amino	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{RN}-\text{H} \end{array}$	1–5

Faktor-faktor yang mempengaruhi pergeseran kimia

I. Faktor Intramolekul

1. Pengaruh induksi
2. Pengaruh anisotropi
3. Pengaruh hibridisasi
4. Pengaruh sterik (ruang)
5. Pengaruh mesomeri

II. Faktor Ekstramolekul

1. Pengaruh ikatan hidrogen dari pelarut
2. Pengaruh suhu

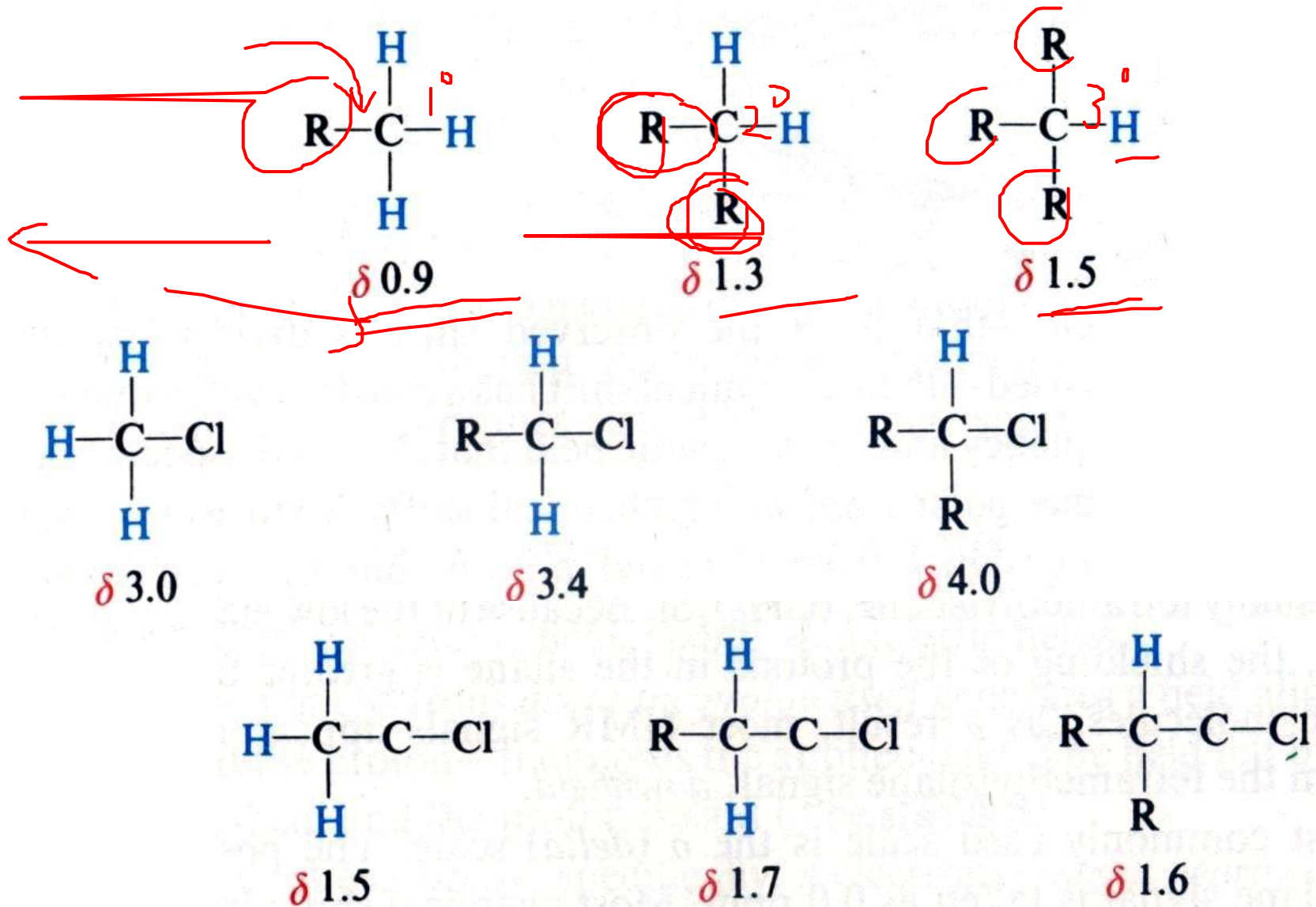
Pengaruh Induksi Ikatan

- Letak pergeseran kimia proton dari gugus metil (CH_3 -) dipengaruhi oleh **elektronegativitas atom/gugus** yang berikatan dengannya.
- Makin besar elektronegativitas, makin besar δ_{H} (bergeser ke arah *kiri*)

δ senyawa $\text{CH}_3\text{-X}$ dengan berbagai elektronegativitas gugus/atom X

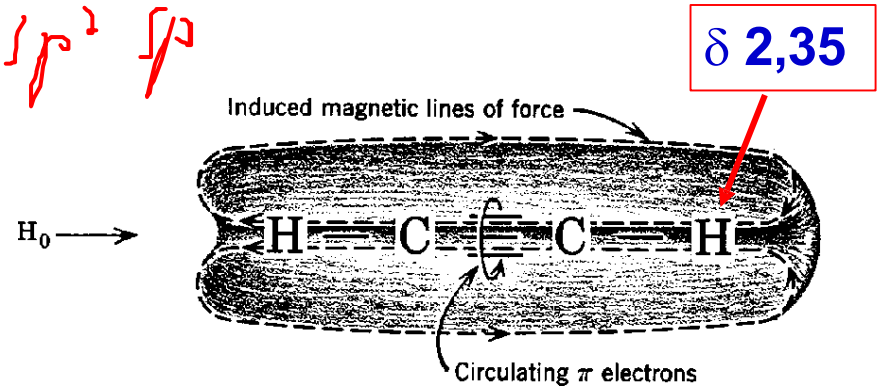
X	F	OH	Cl	OMe	CO	NH ₂	Br	I	SH	H	Si
EN	4.0	3.5	3.5	?	?	3.0	2.8	2.5	2.5	2.1	?
δ	4.26	3.48	3.05	3.25	2.5	2.50	2.65	2.16	2.1	0.23	0.00

Pergeseran kimia beberapa alkil yang dipengaruhi oleh induksi ikatan atau elektronegativitas atom/gugus tetangga

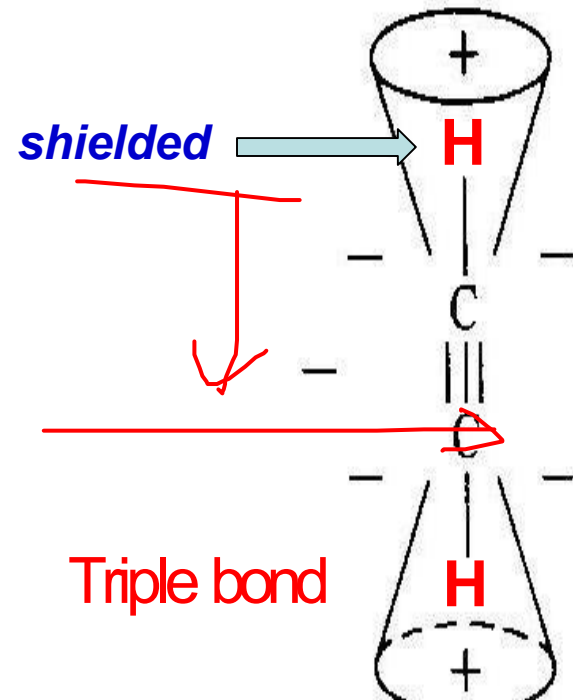
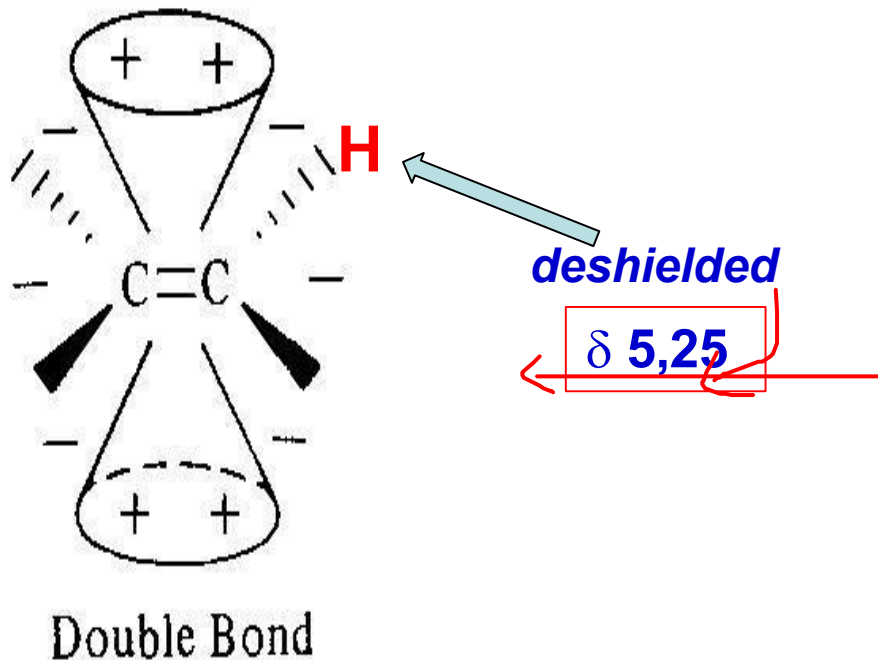


Pengaruh Hibridisasi

- Gugus fungsi yang memiliki sistem elektron π akan memberikan pengaruh induksi maupun anisotropik, sehingga δ_H akan cenderung ke arah *down-field* (kiri).

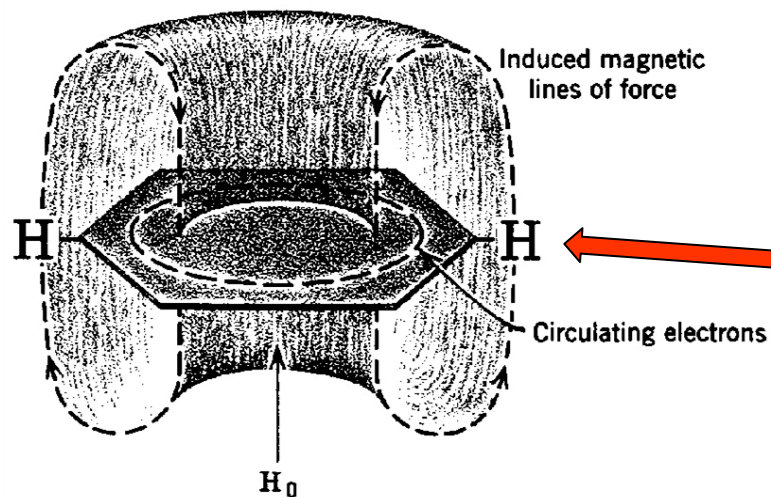
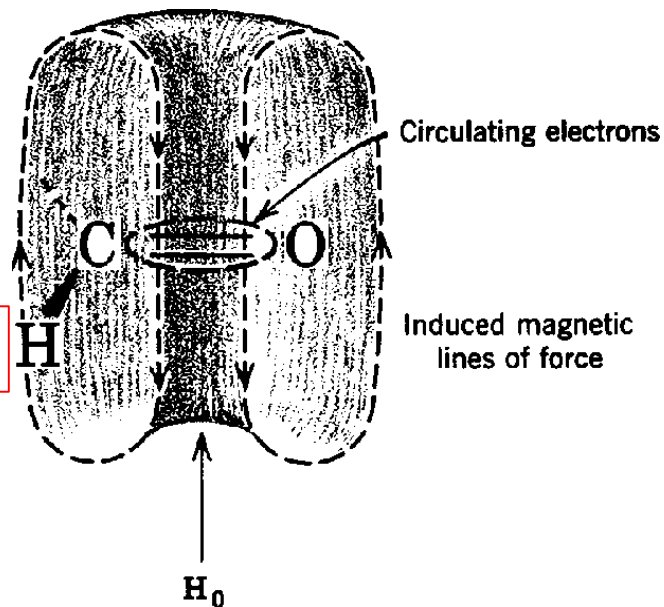


Shielding of acetylenic protons



***Deshielding of
aldehydic proton***

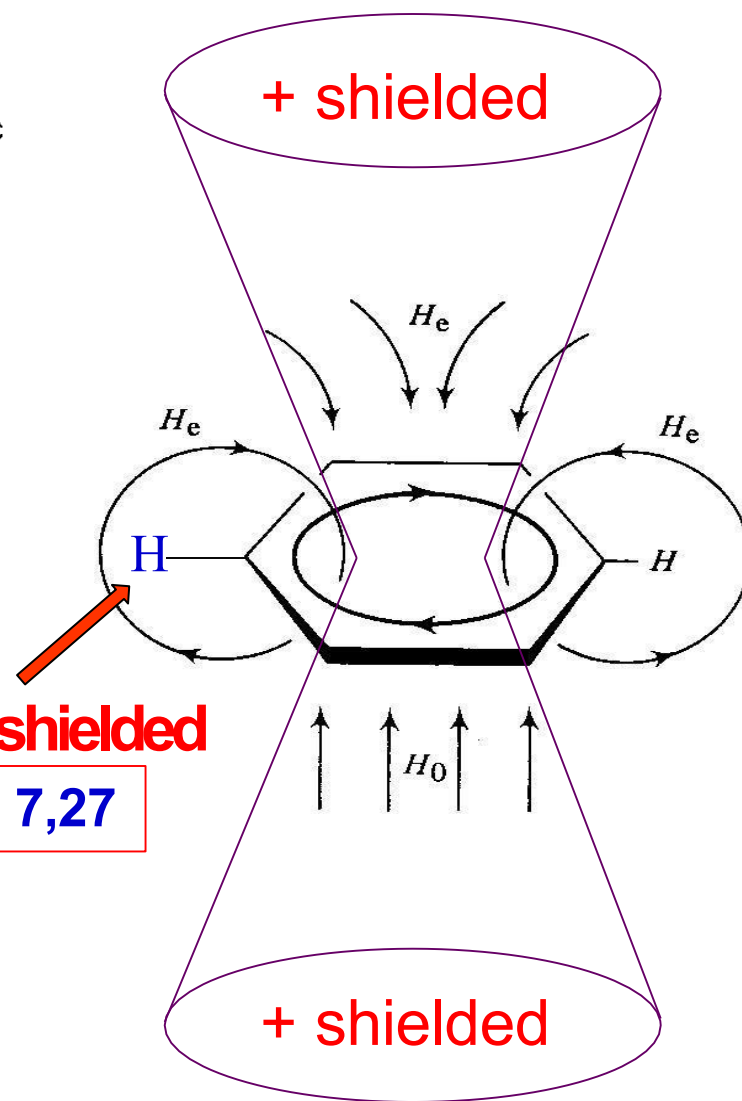
δ 9,97



***Ring current effect
→ deshielded***

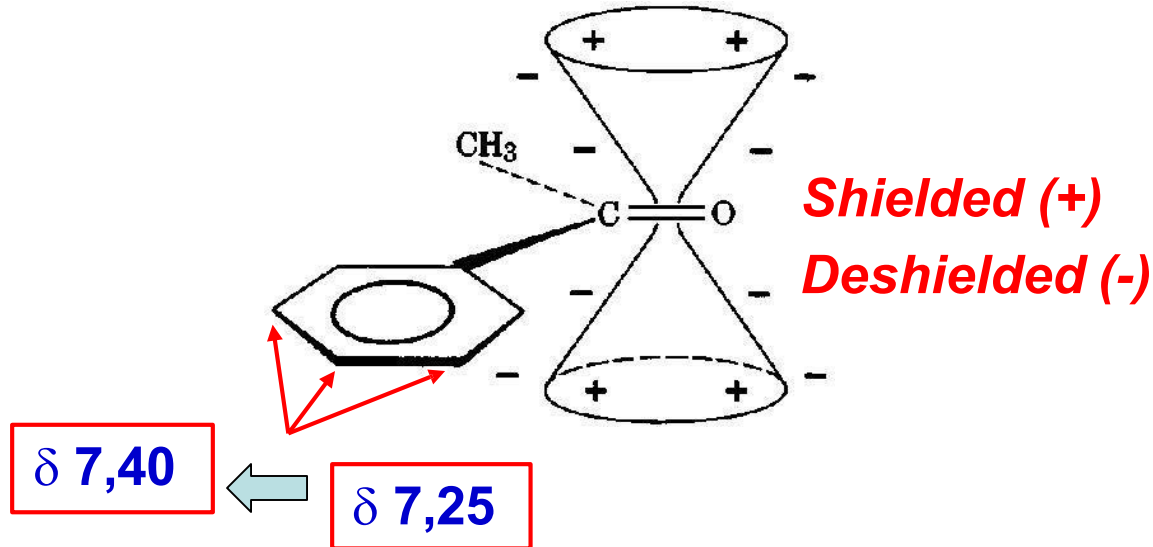
- deshielded

δ 7,27

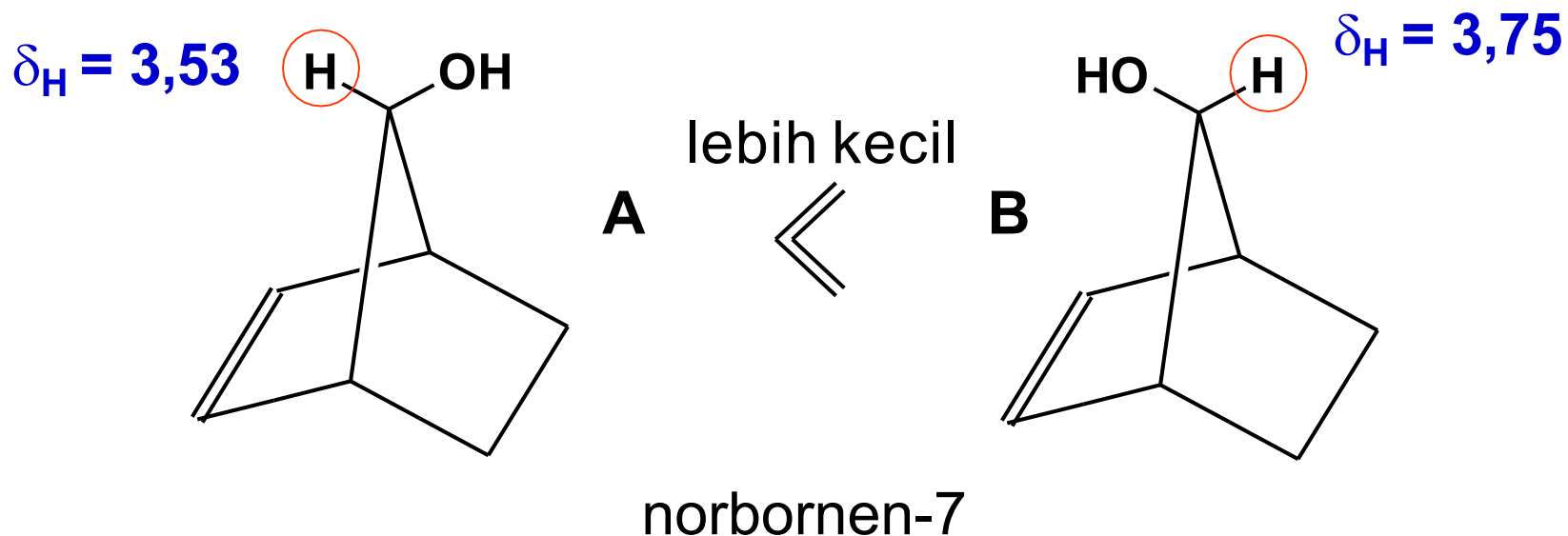


Pengaruh Anisotropi

- Sistem elektron π seperti di atas, juga menimbulkan pengaruh anisotropi baik pergeseran ke arah up-field (*shielding*) maupun down-field (*deshielding*). Misalnya asetofenon, alkena, benzena, asetilena.



Pengaruh sterik/ruang



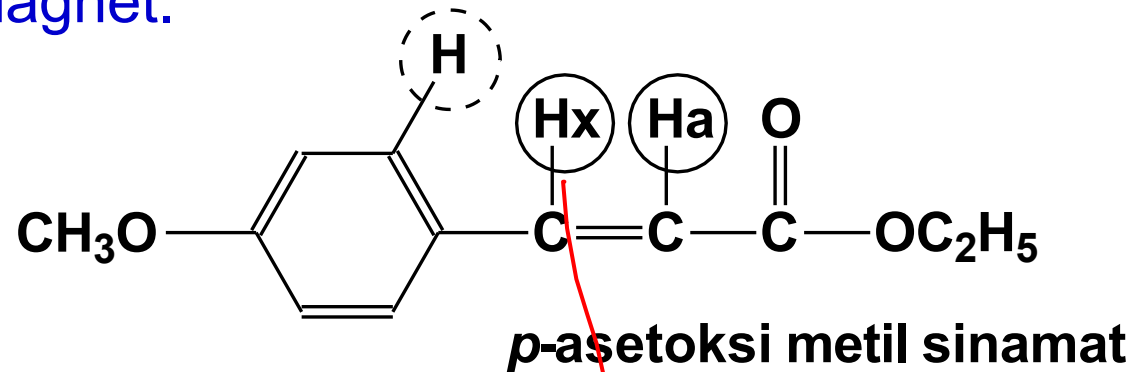
- Gugus yang terletak di atas/di bawah bidang C=C (sistem elektron π) akan terlindungi, shg δ_H nya lebih kecil dibanding gugus yang terletak bukan tepat di atas/di bawah bidang.

SPIN-SPIN COUPLING, MULTIPLICITY

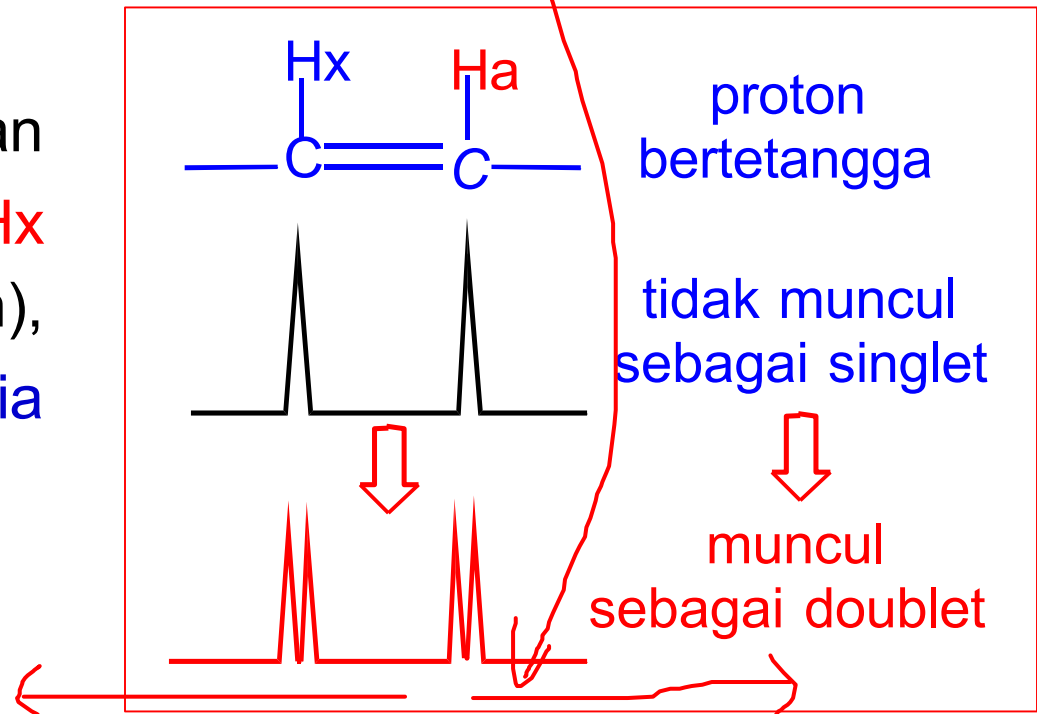
SPIN-SPIN COUPLING = penjodohan spin

- Setiap senyawa organik memiliki lebih dari 1 inti magnetik, karena perbedaan lingkungan kimia (*chemical environment*), sehingga muncul puncak dengan pergeseran kimia berbeda.
- Semakin rumit struktur senyawa, semakin rumit/overlap pula signal yang terjadi.
- *Spin-spin coupling* menyebabkan pemecahan (*splitting*) signal NMR sehingga menghasilkan multiplisitas puncak.
- Karena itu yang nampak bukanlah puncak tunggal tetapi kelompok puncak.

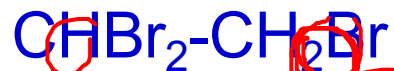
- Jadi *splitting* atau multiplisitas timbul karena inti (proton) yang diobservasi memberikan respon terhadap inti lain yang mempunyai momen magnet.



- Lingkungan kimia dan magnet **Ha** dan **Hx** **berbeda** (tidak ekuivalen), shg **pergeseran kimia** berbeda.



(a) 1,1,2-tribromoethane



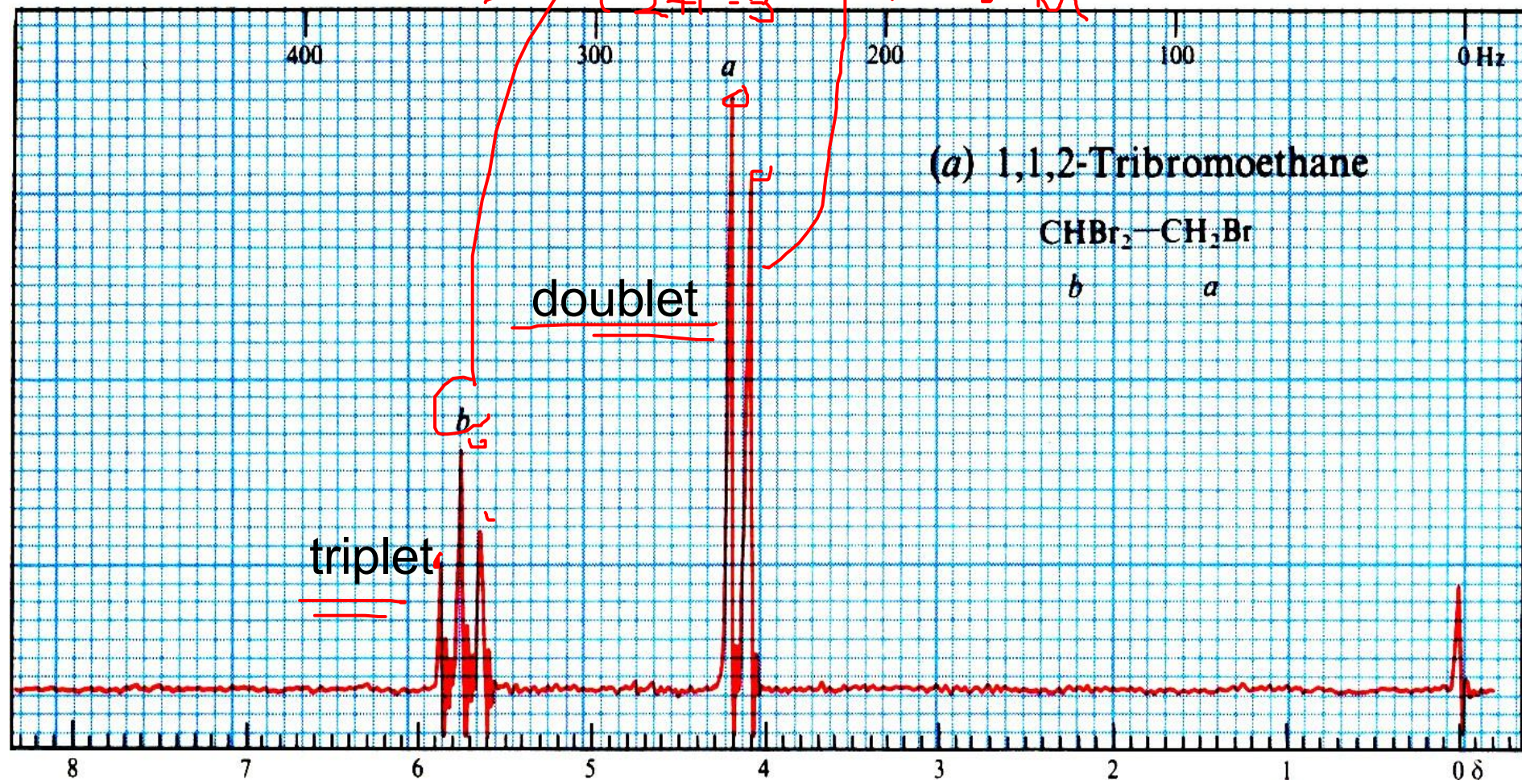
b

a

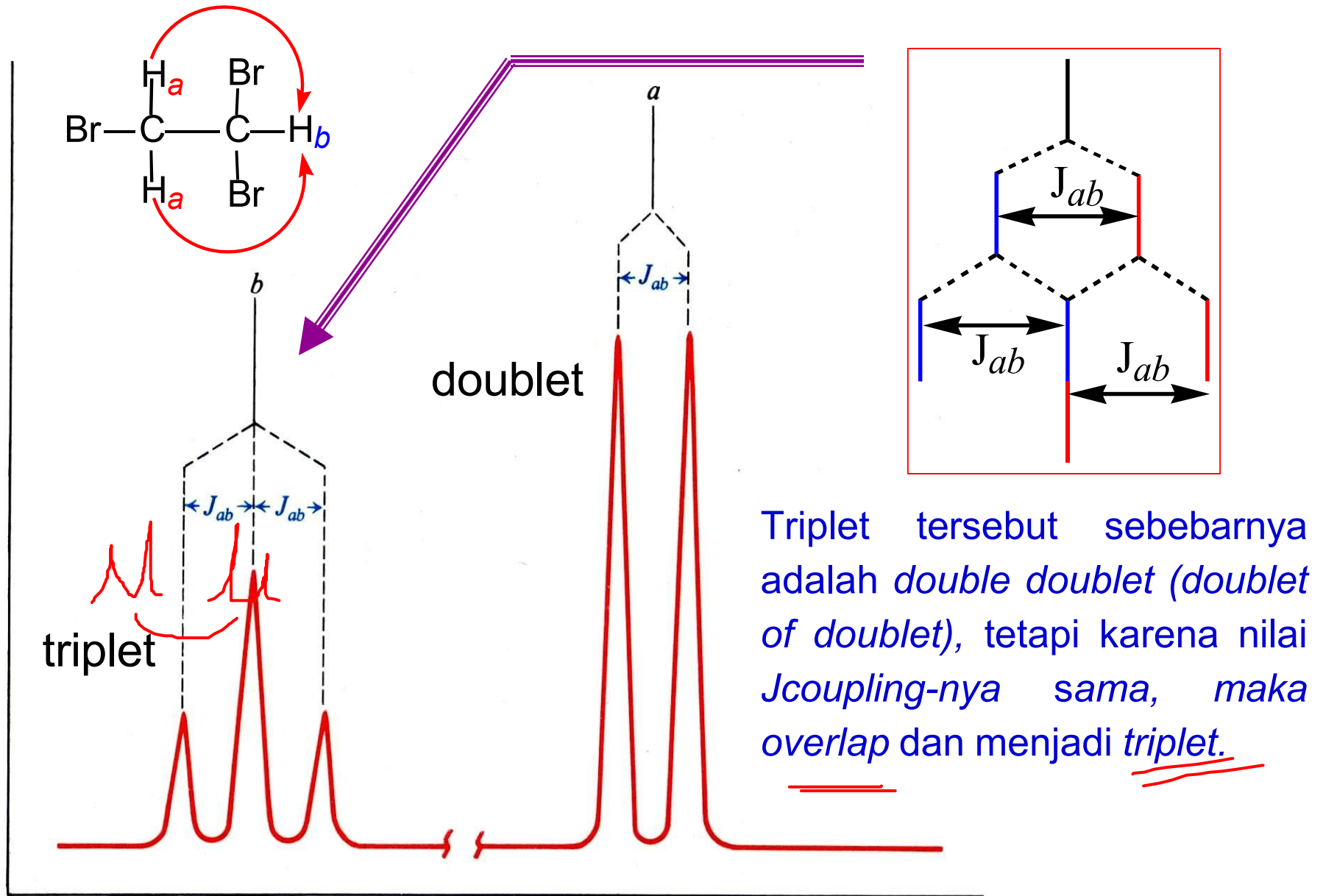
2 jenis proton,
5 puncak

$2+1=3$

$1+1=2$



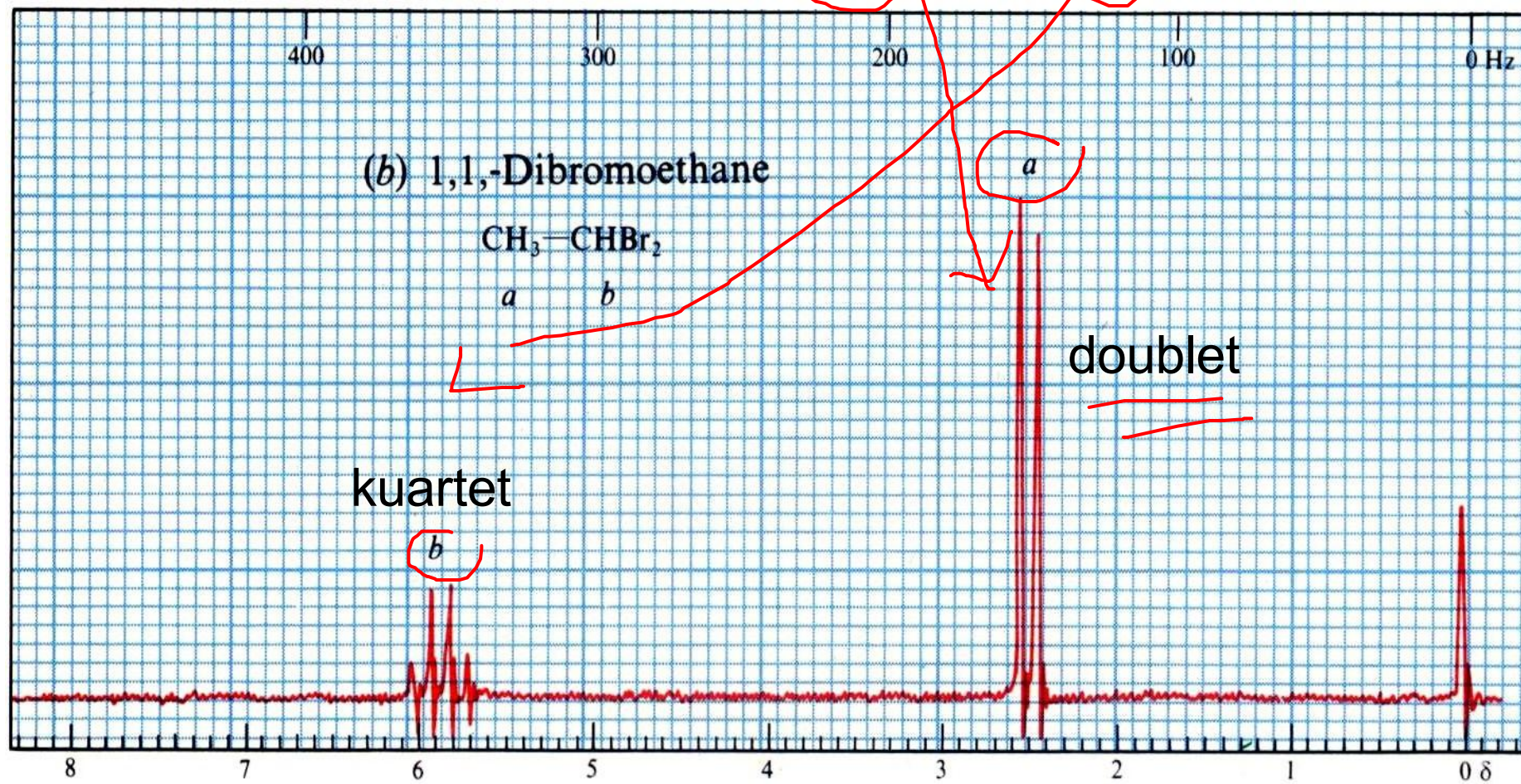
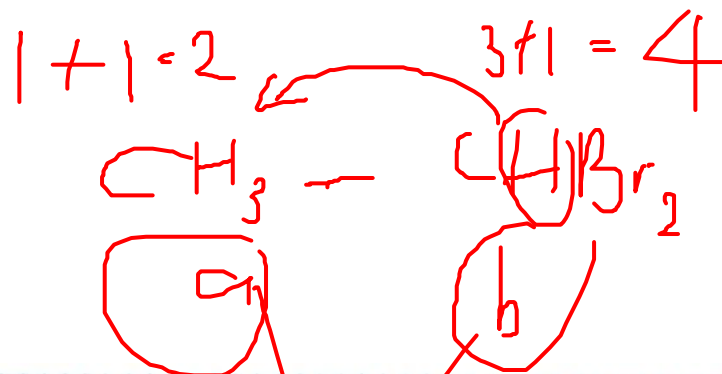
- Dari penjelasan di atas, signal yang muncul adalah sbb:



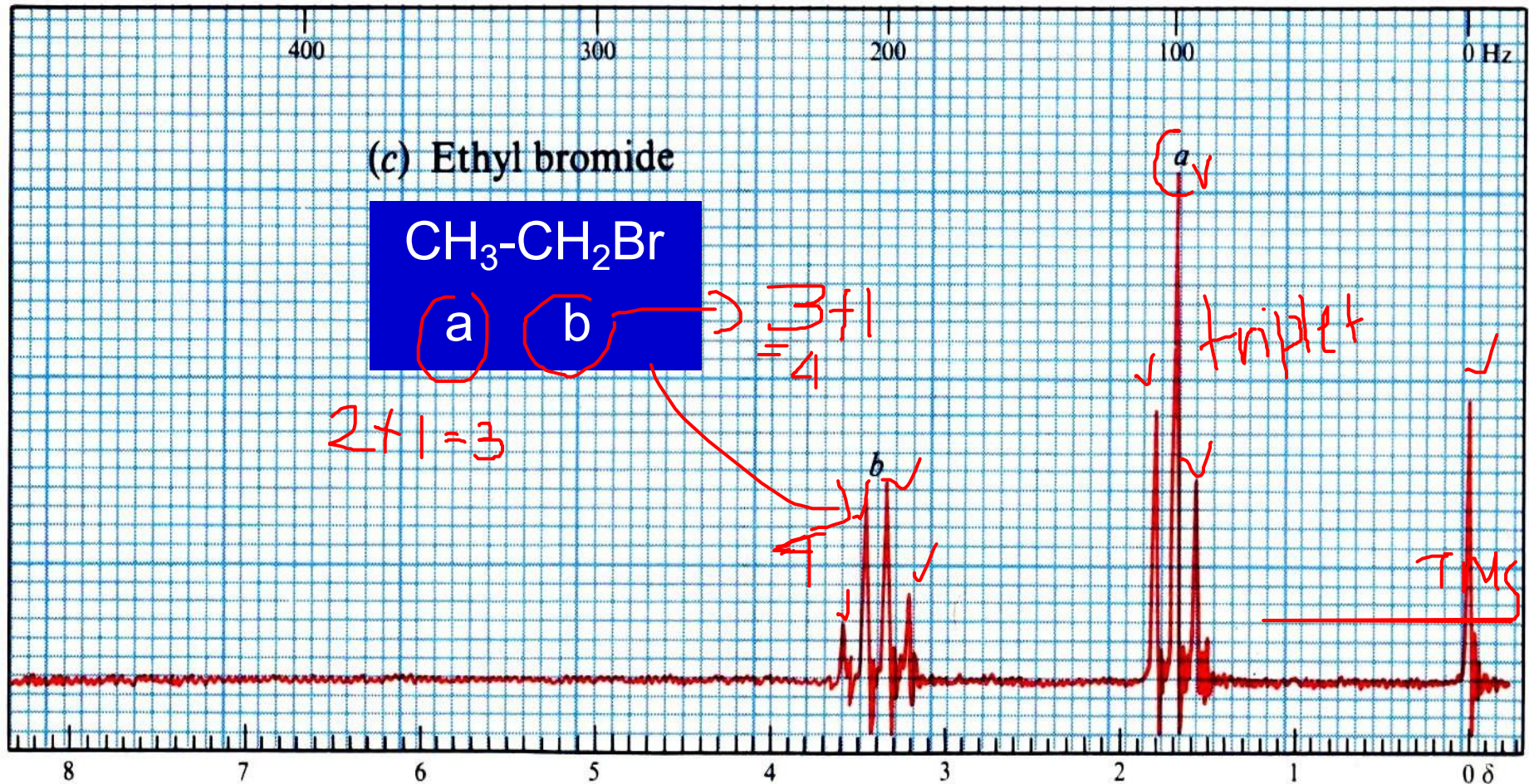
(b) 1,1-dibromoetana



a b



- Dengan cara yang sama, maka proton a dan proton b pada senyawa etil bromida adalah **triplet** dan **kuartet**.



- Secara sederhana, proton akan terpisah dengan memberikan *peak* sebanyak: **$(n+1)$** ; **n** = jumlah proton tetangga
- Nilai *splitting* dalam multiplisitas disebut:
tetapan penjodohan (***coupling constant***);
notasi: **J** ; satuan: Hertz, Hz

akan dibahas
tersendiri

PASCAL TRIANGEL

- Intensitas relatif garis konstituen dari tiap multiplet diberikan sebagai koefisien ekspansi binomial **$(1 + x)^n$** .
- Seringkali sektet atau heptet intensitasnya rendah bahkan sering tidak terlihat jelas sehingga hanya dianggap multiplet.

n	multiplicity $n+1$	relative line intensities	multiplet name
0	1	1	singlet
1	2	1 : 1	doublet
2	3	1 : 2 : 1	triplet
3	4	1 : 3 : 3 : 1	quartet
4	5	1 : 4 : 6 : 4 : 1	quintet
5	6	1 : 5 : 10 : 10 : 5 : 1	sextet
6	7	1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1	septet
7	8	1 : 7 : 21 : 35 : 35 : 21 : 7 : 1	octet
8	9	1 : 8 : 28 : 56 : 70 : 56 : 28 : 8 : 1	nonet

Simbol/notasi yang biasa digunakan:

s : singlet

d : doublet

dd : doublet of doublet (double doublet)

ddd : doublet of doublet of doublet

dt : doublet of triplet

t : triplet

td : triplet of doublet

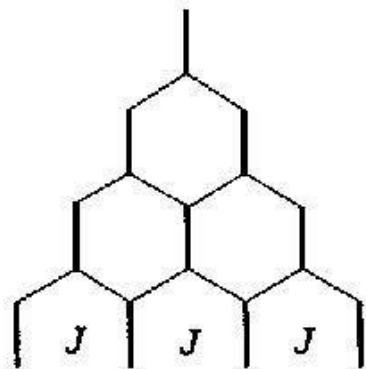
q : quartet

qui : quintet

Sex/sxt : sextet

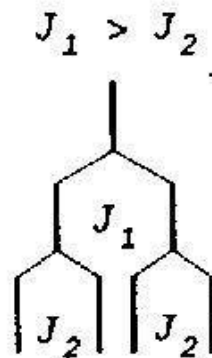
m : multiplet

b : broad



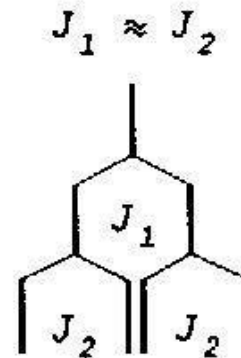
one coupling constant

Quartet



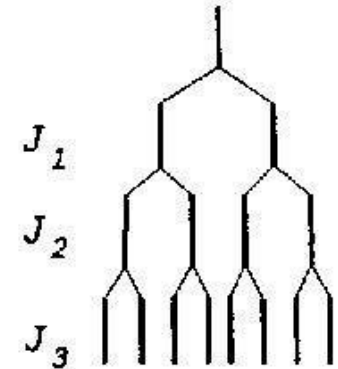
two coupling constants

Doublet of doublets



two similar coupling constants

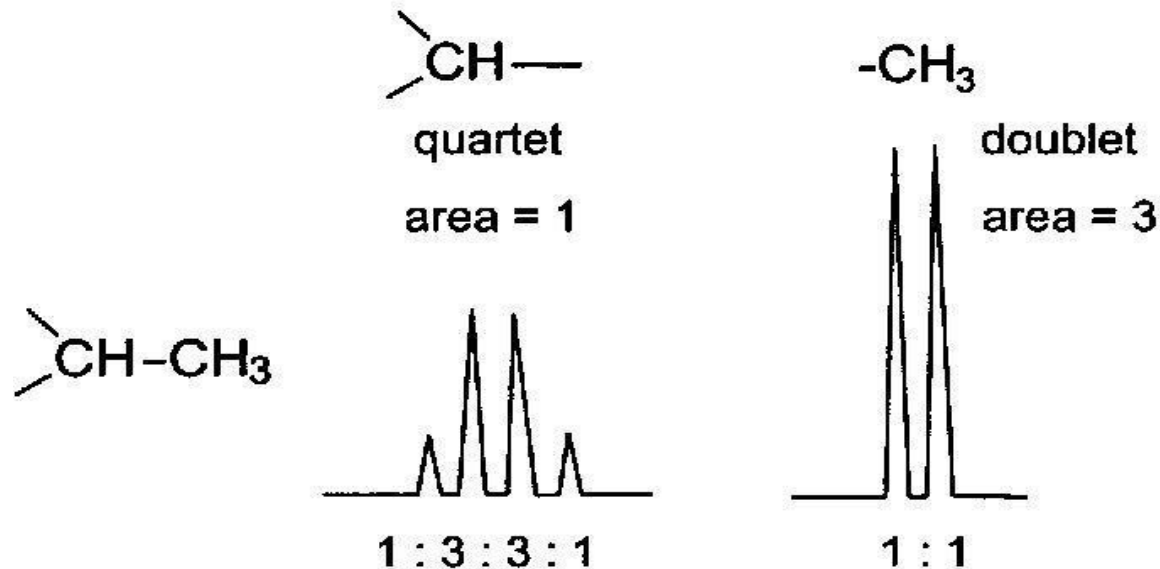
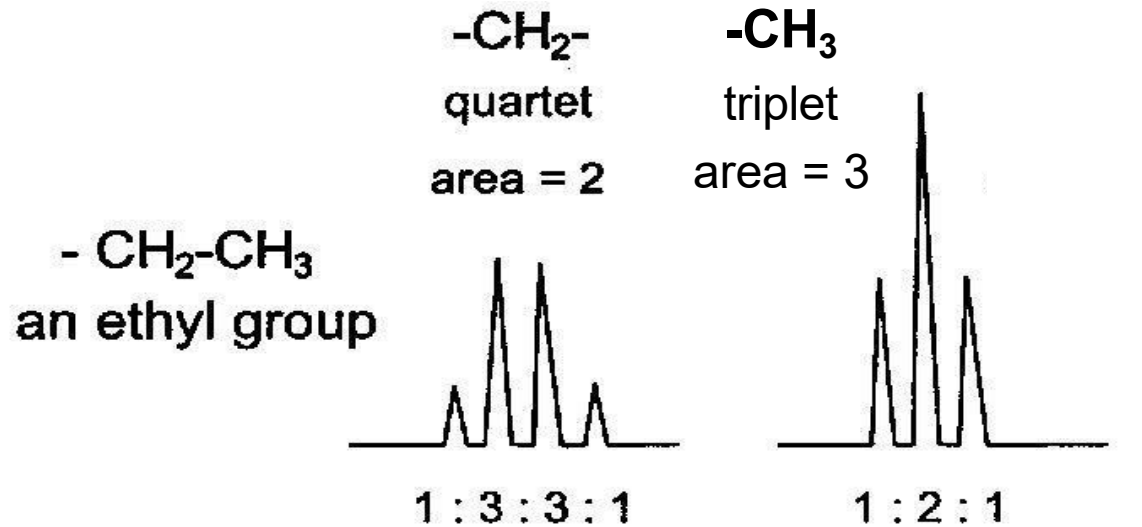
Pseudotriplet

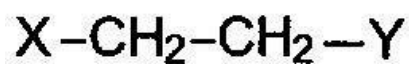


three coupling constants

Threefold doublet

Beberapa contoh splitting



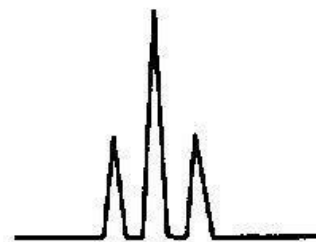


$-CH_2-$
triplet
area = 2

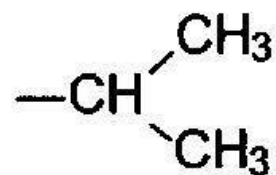


1 : 2 : 1

$-CH_2-$
triplet
area = 2



1 : 2 : 1



an isopropyl group

$-CH-$
septet
area = 1



1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1



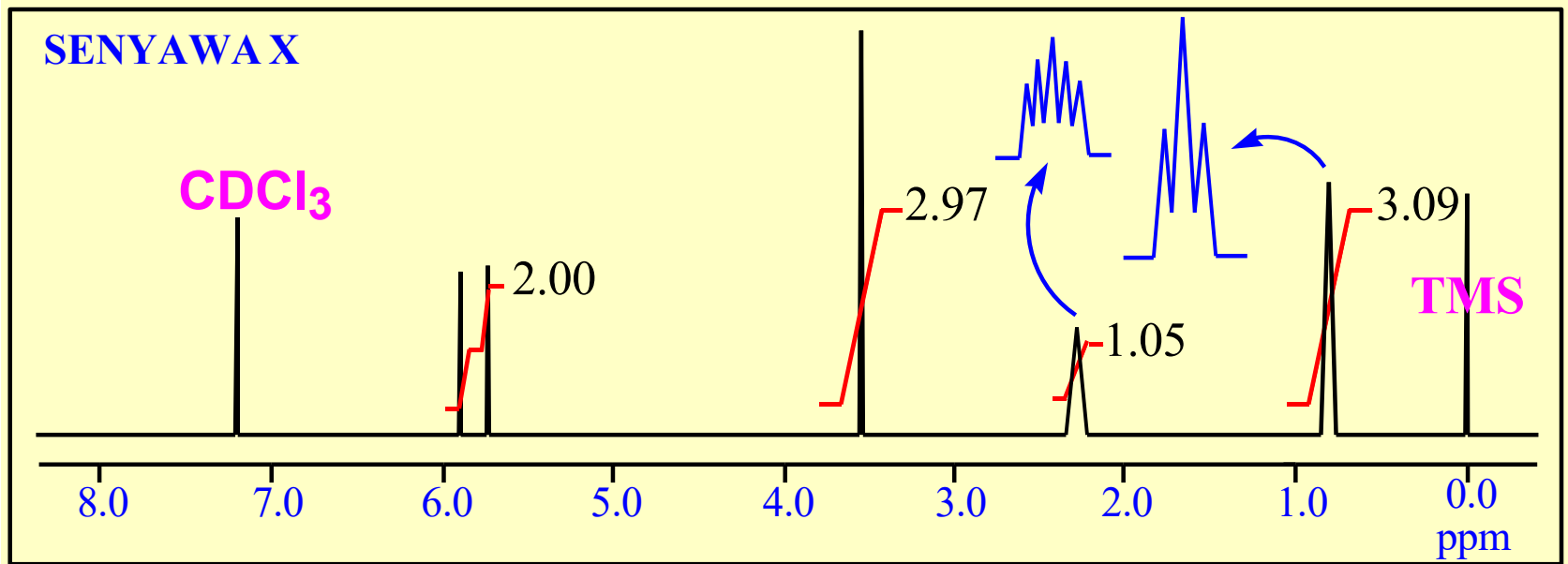
doublet
area = 6



1 : 1

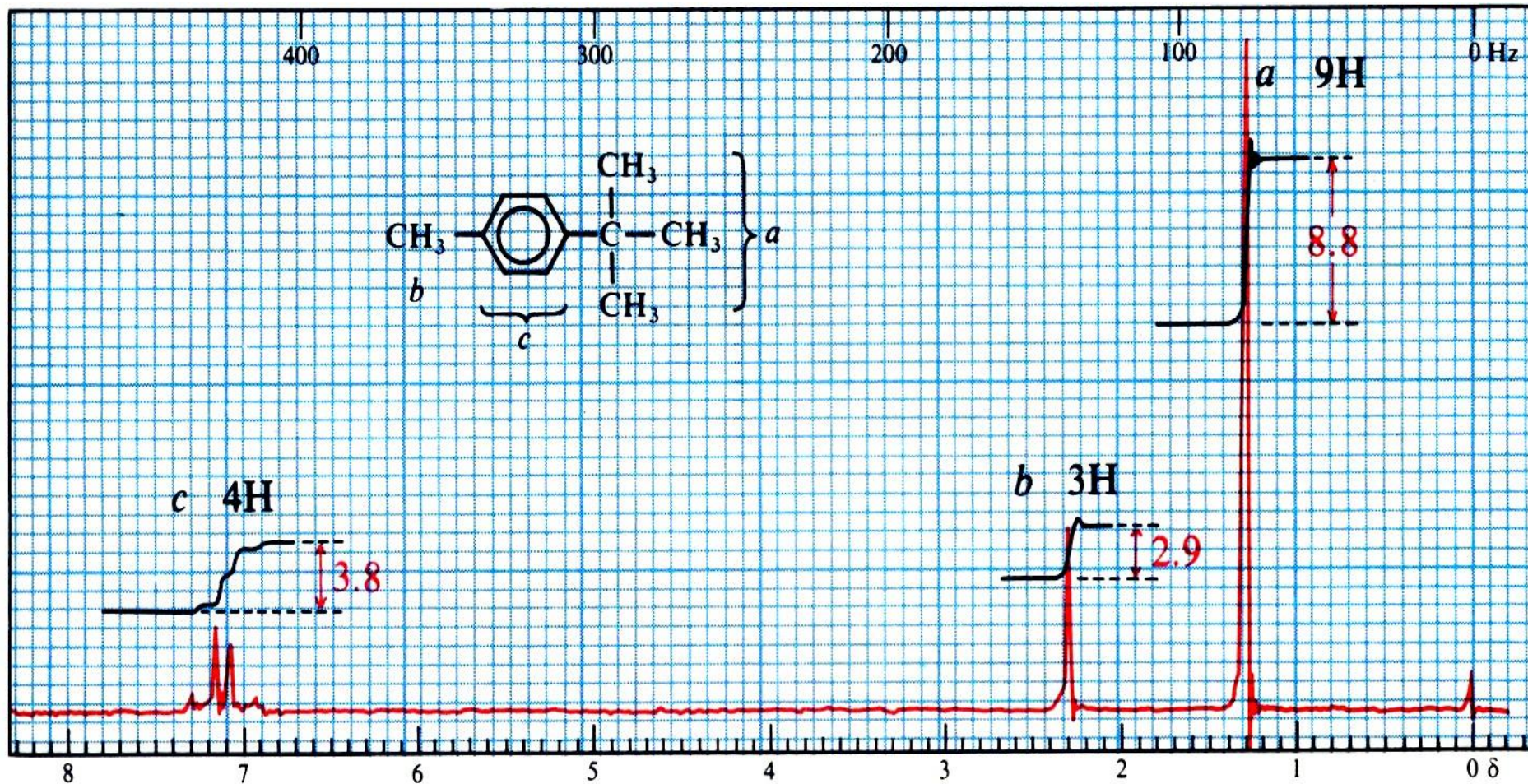
Absorpsi ($\equiv$ jumlah proton)

- Jumlah proton pada setiap puncak ditunjukkan dengan area absorpsi radiofrekuensi suatu puncak.
- Dalam prakteknya absorpsi tersebut dihitung berdasarkan **integrasi** setiap puncak yang muncul . (lihat juga sheet no. 57).



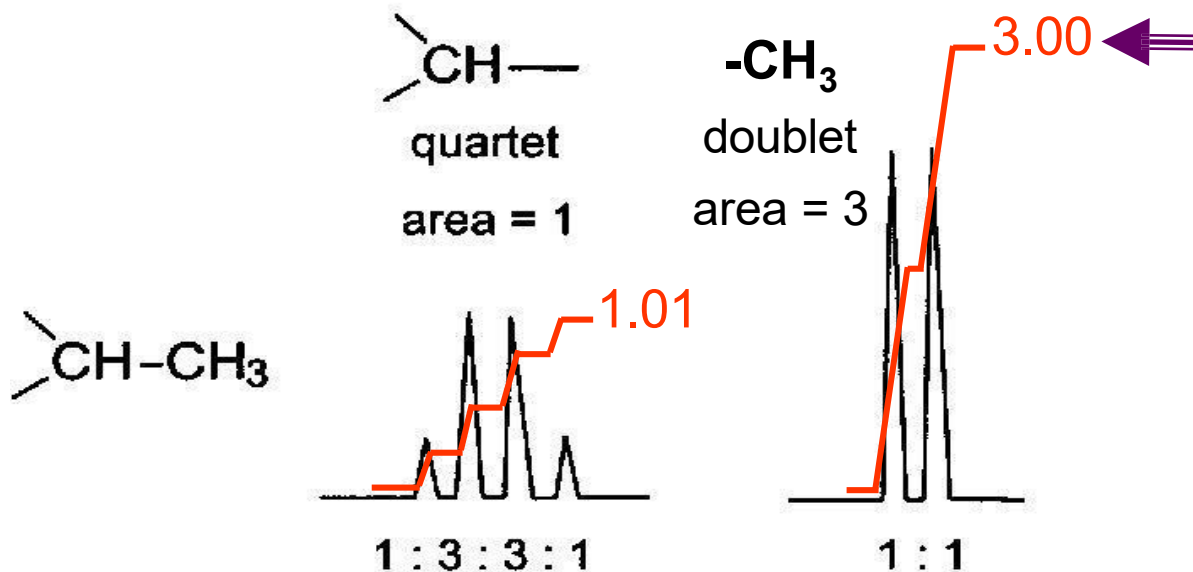
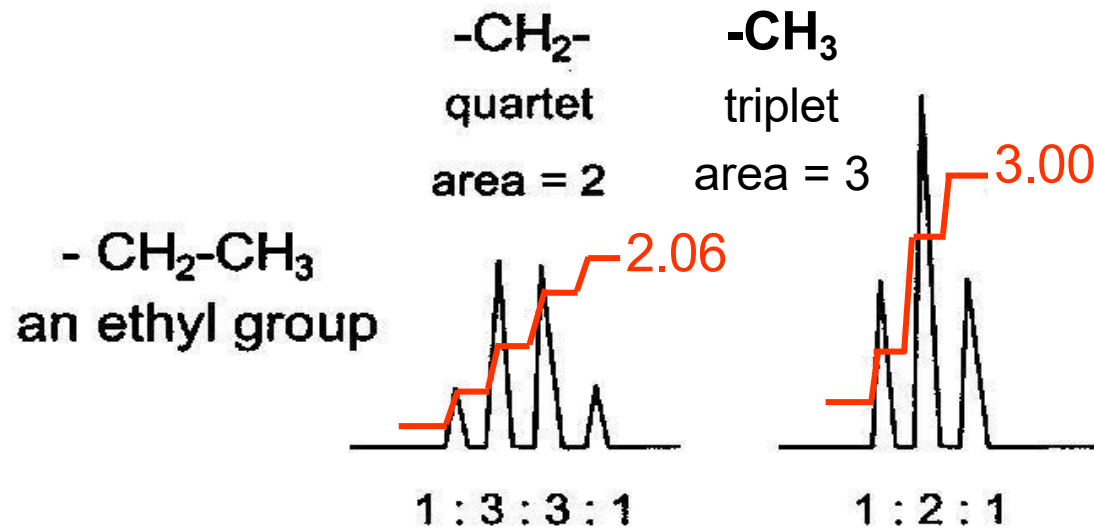
- Pada contoh di atas perbandingan jumlah proton yang mengikat suatu atom karbon adalah sbb:
(dari kiri) = $1 : 1 : 2.97 : 1.05 : 3.09 = 1 : 1 : 3 : 1 : 3$.

Perhitungan area puncak = jumlah kelompok proton



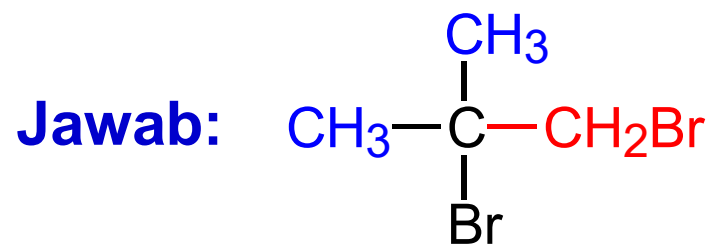
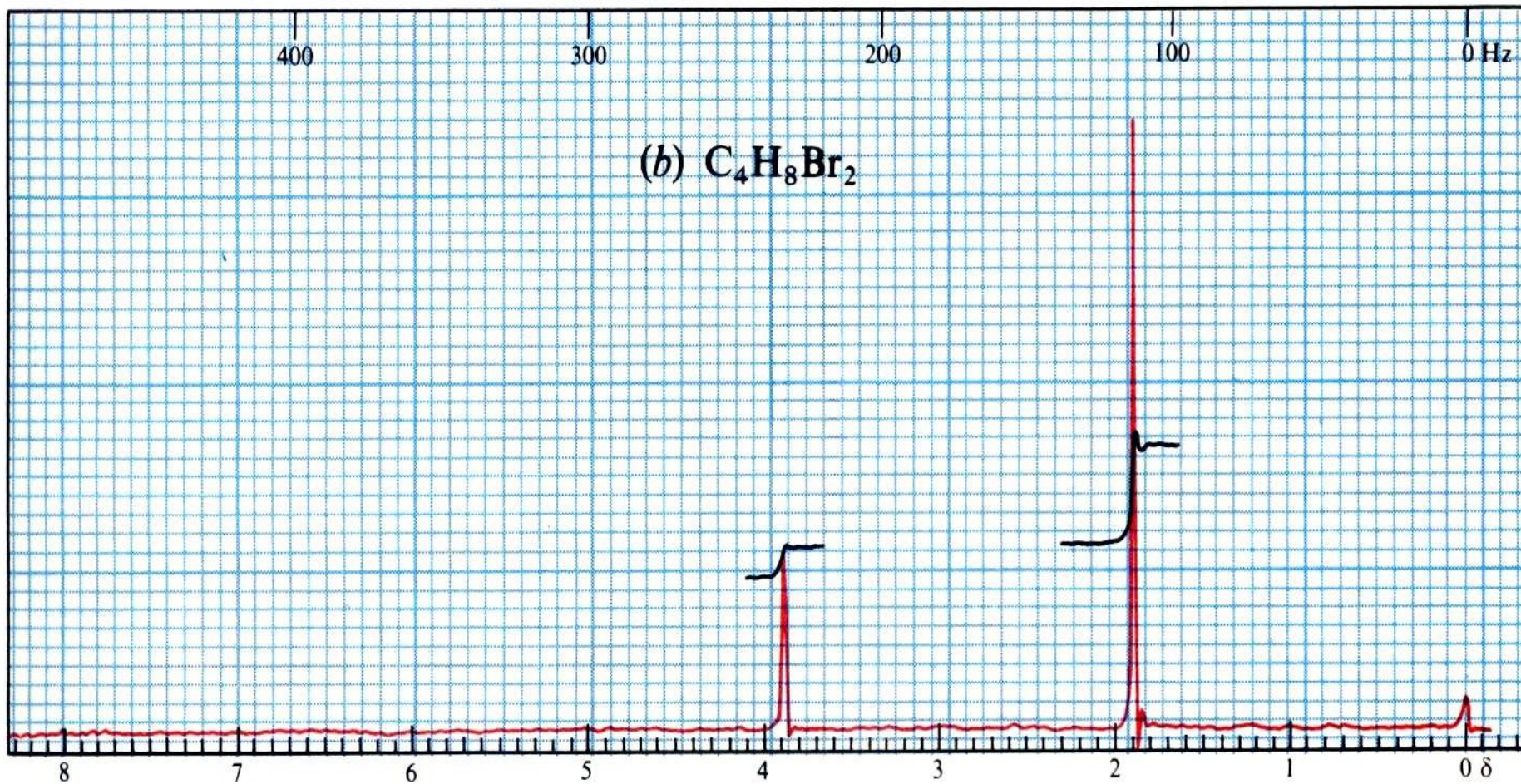
$$\begin{aligned} c : b : a &= 3,8 : 2,9 : 8,8 \\ &= 4 : 3 : 9 \end{aligned}$$

Splitting dan area (integral)

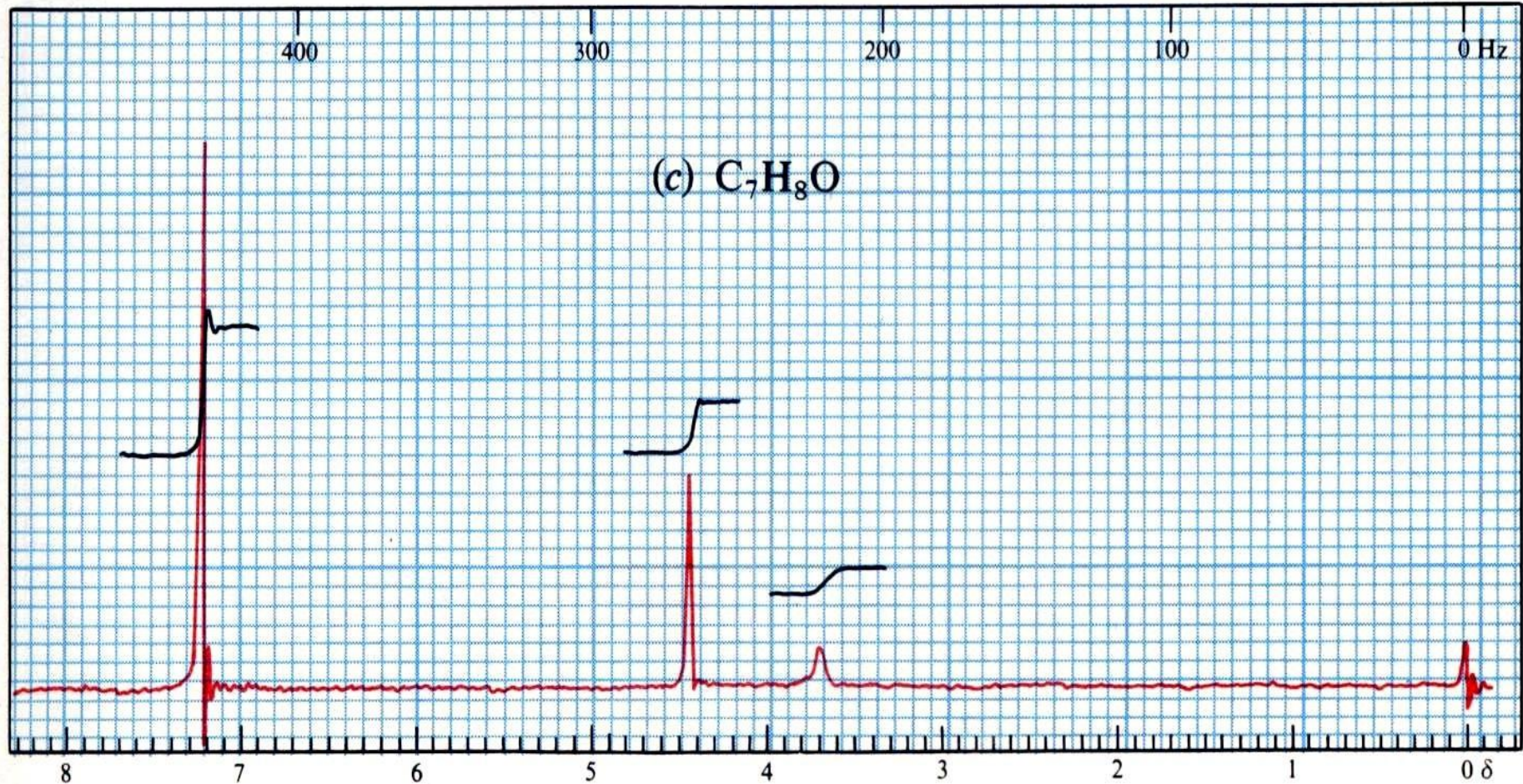


Luas area merupakan gambaran jumlah proton, yang diimplementasikan dalam bentuk integral

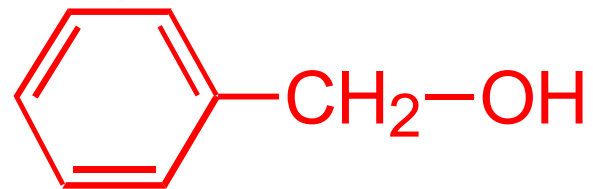
Latihan 1:



Latihan 2:

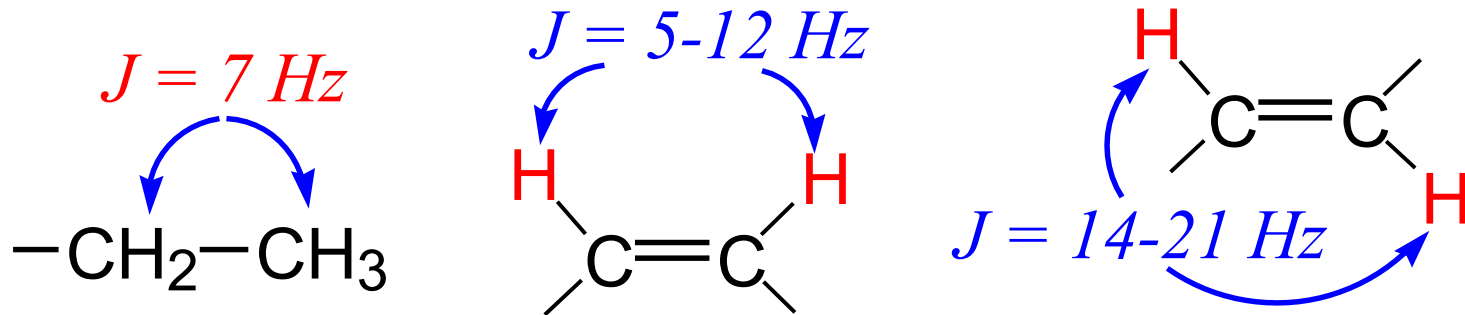


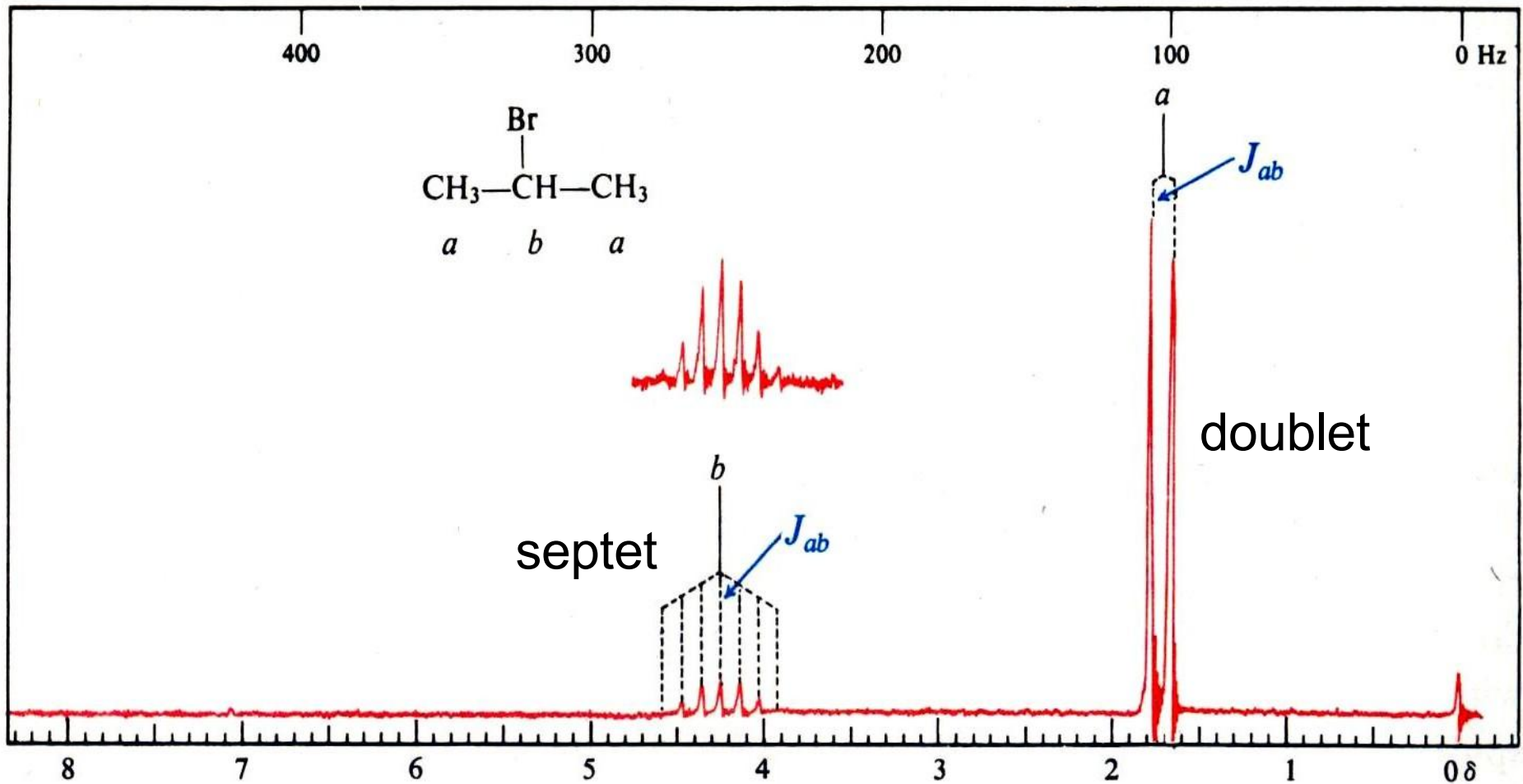
Jawab:



Coupling constant (tetapan penjodohan)

- Coupling constant (J) adalah ukuran besarnya interaksi antara proton dengan proton lain (= ukuran besarnya *splitting*), dan tidak tergantung medan magnet yang digunakan.
- Satuannya adalah *Hertz (Hz)*.
- *Coupling constant* juga merupakan karakteristik untuk setiap kelompok proton dan merupakan gambaran penting di dalam spektrum NMR.

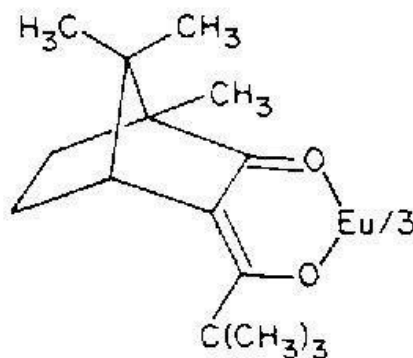




Kelompok proton yang saling berinteraksi akan saling melakukan splitting dengan nilai $J_{coupling}$ sama besar.

CHIRAL SHIFT REAGENT

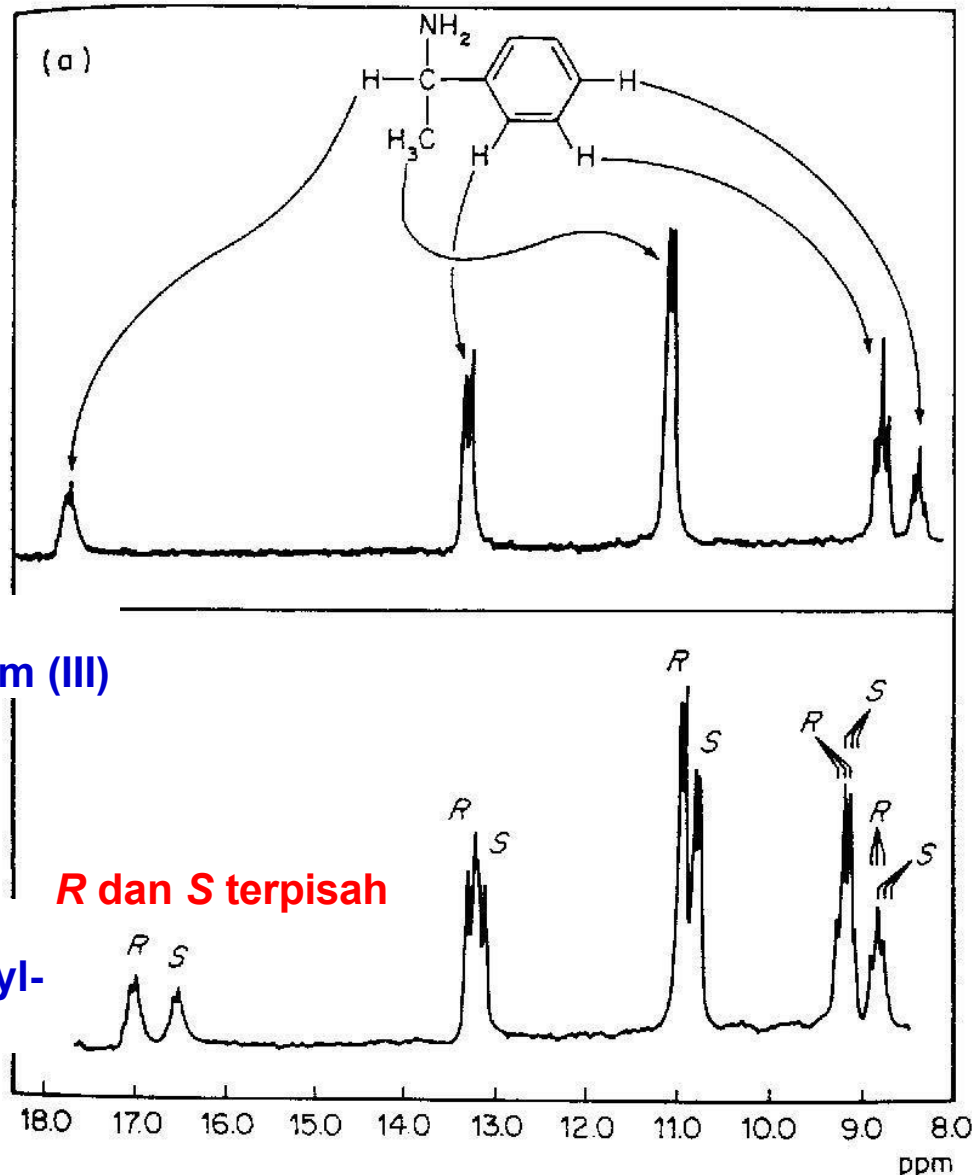
Shift reagent berperan sebagai *Lewis acid*, dan akan berinteraksi dengan *basic centers* dari sampel. Kekuatan interaksi bergantung pada *basicity center* (amine, alkohol, ketone, ether, ester, nitrile) dan *konsentrasi sampel*, sehingga dapat digunakan untuk menentukan *enantiomer excess*.



Eu(dcm)₃:
tris(d,d-dicamphoylmethanato) europium (III)

Eu(dpm)₃:
tris(dipivaloylmethanato) europium (III)

Eu(fod)₃:
tris-1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimethyl-3,5-octanedionato europium (III)



Matur nuwun