



# SINTESIS OBAT

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA 2024



# RPS MK Sintesis Obat

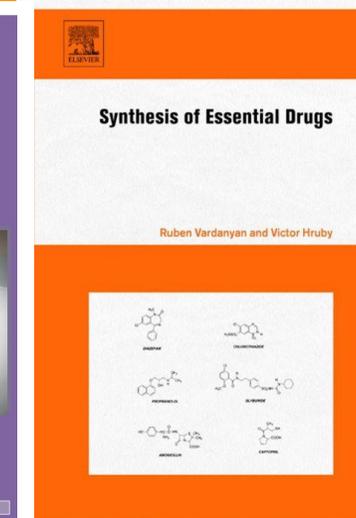
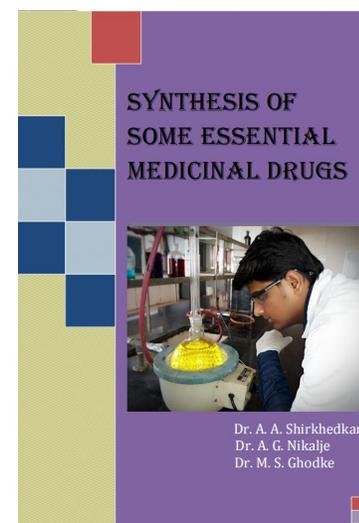
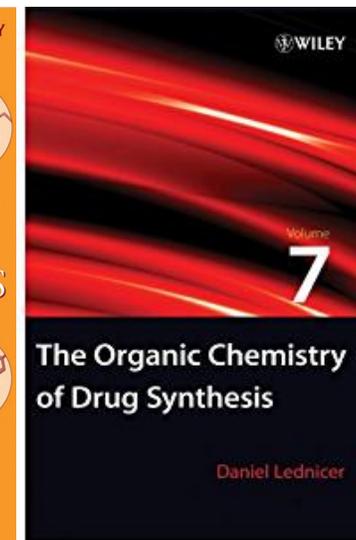
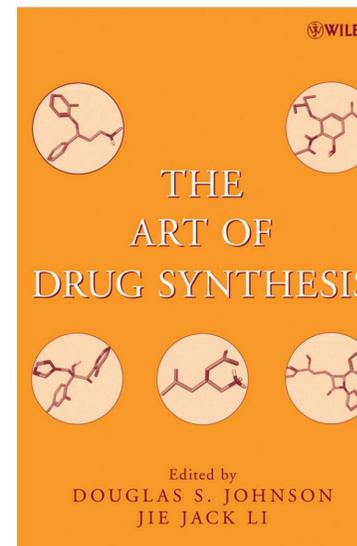


1. Pengantar
2. Pendahuluan Kimia Sintesis
3. Review mata kuliah Kimia Organik
4. Pengenalan dan Pendekatan Retrosintesis
5. Senyawa Penuntun
6. Analisis Diskoneksi C-C
7. Analisis Diskoneksi C-X
8. Sintesis Senyawa Aromatik
9. Sintesis Senyawa Amina
10. Regioselektifitas
11. Kemoselektifitas
12. Stereoselektifitas
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 (per kelompok 3 mahasiswa):

- Tugas 1 (dengan bu Ipung): Mengumpulkan referensi mengenai sintesis senyawa obat.
- Tugas 2 (dengan pak Arief): 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 pak Arief)
  - 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. 23 Oktober 2024**
  - **presentasi: silakan bersepakat dengan pak Arief.**

# MK Sintesis Obat



Penilaian, sesuai standard:

- Tugas : 30% (kelengkapan, kesesuaian, ketepatan, kedalaman)
- UTS : 30% (essay, menjelaskan dan menguraikan, analitik)
- UAS : 40% (essay, menjelaskan dan menguraikan, analitik)

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 online.

## 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

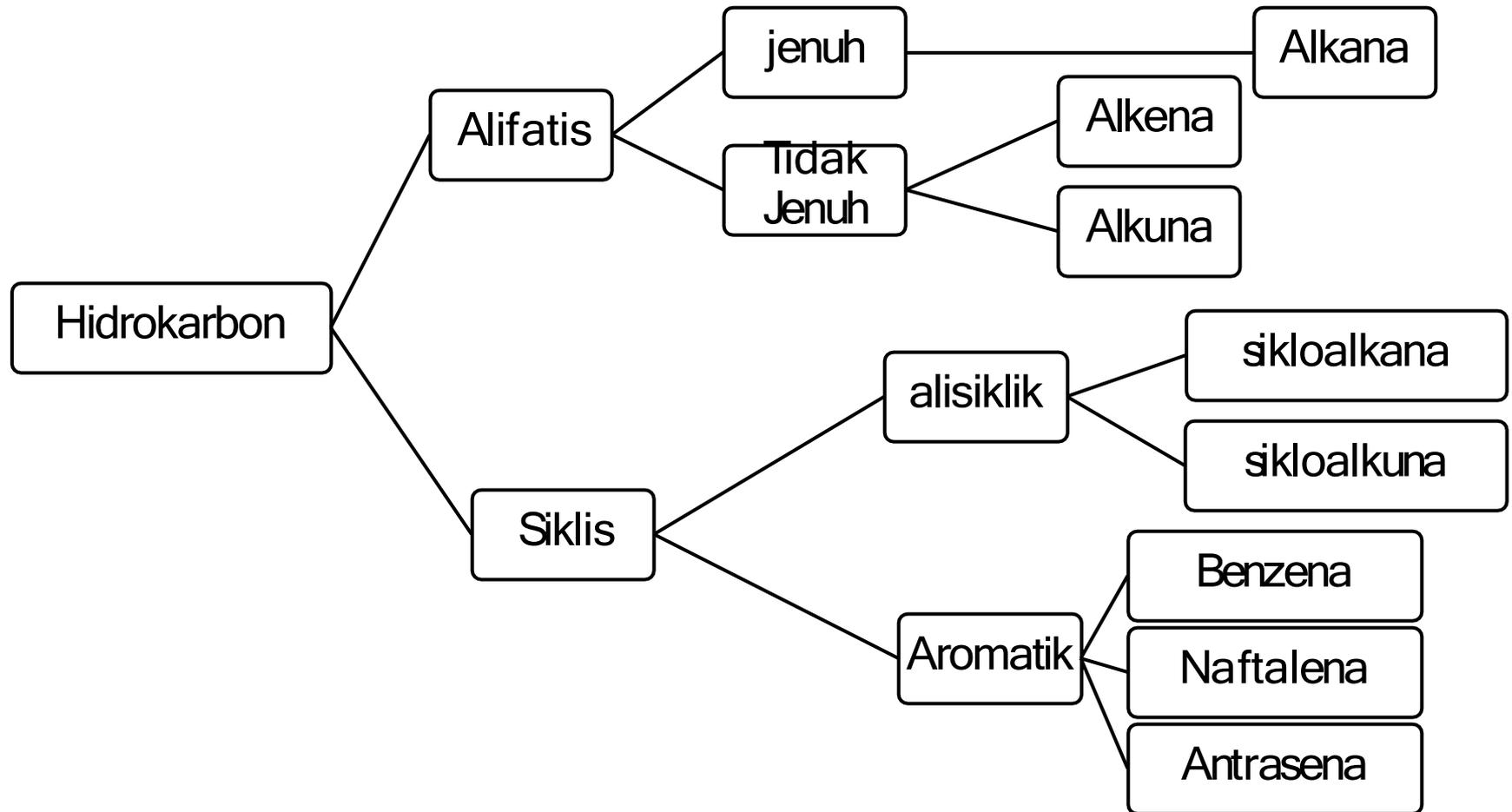
**THE END**  
**thank you**



# REAKSI-REAKSI SENYAWA ORGANIK

# Senyawa Hidrokarbon

2



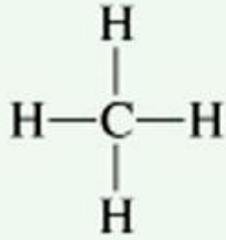
# Bagaimana menentukan apakah dua molekul adalah isomer struktur?

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

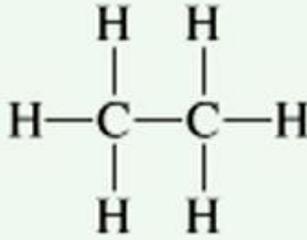
## 1. Perhatikan variasi struktur:

- 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.

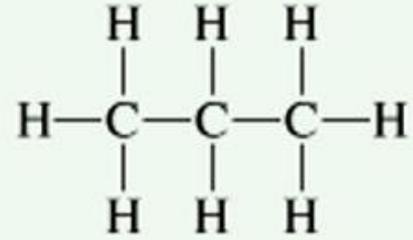
## 2. Pastikan perbedaan bukan hanya karena penggambaran strukturnya.



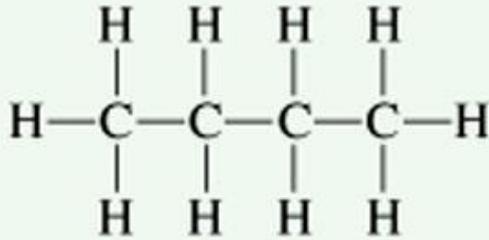
Methane



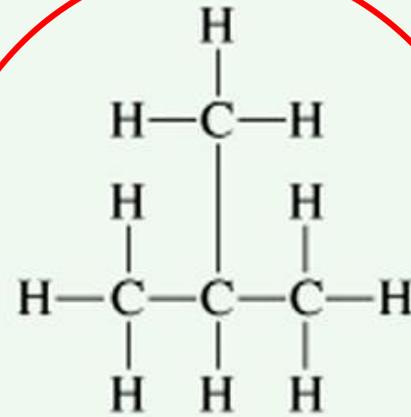
Ethane



Propane



*n*-Butane

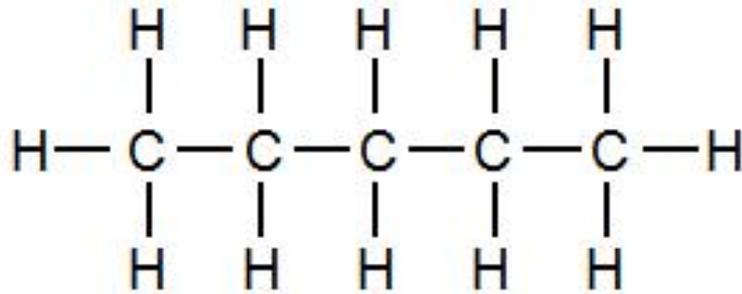


Isobutane

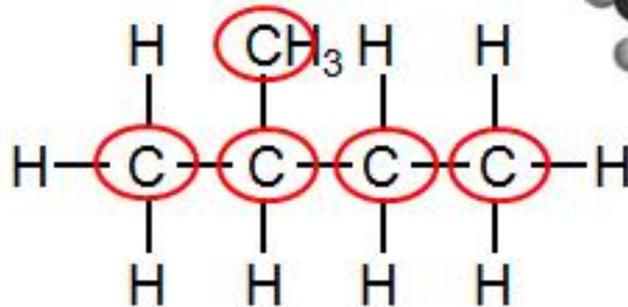
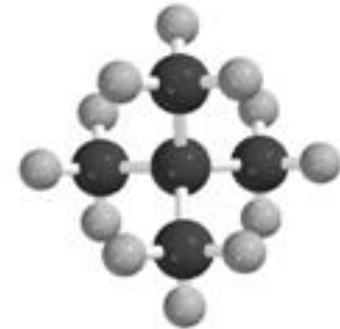
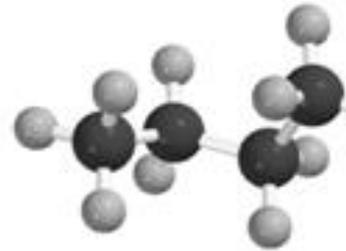
***Isomer struktur*** adalah molekul-molekul yang mempunyai rumus molekul yang sama, tetapi strukturnya berbeda



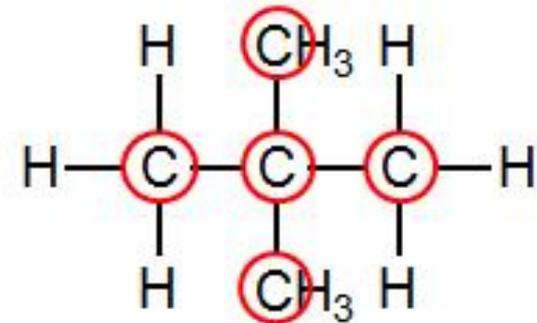
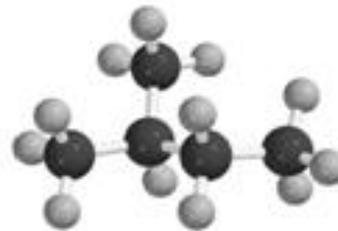
Berapa banyak isomer struktur yg dimiliki pentana,  $C_5H_{12}$ ?



*n*-pentana

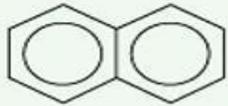


2-metilbutana

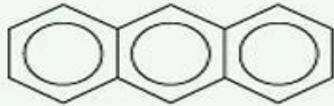


2,2-dimetilpropana

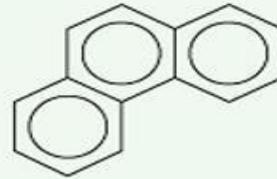
# Senyawa Hidrokarbon Aromatik Polisiklik



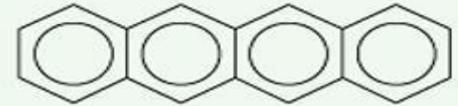
Naphthalene



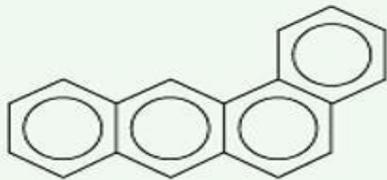
Anthracene



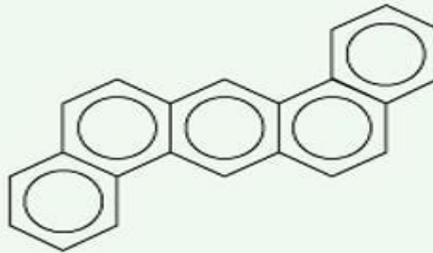
Phenanthrene



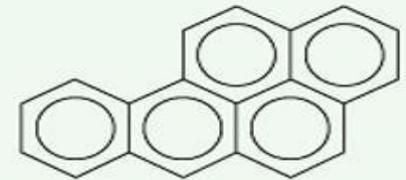
Naphthacene



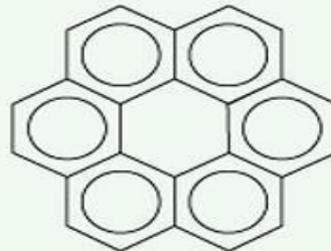
Benz(*a*)anthracene\*



Dibenz(*a,h*)anthracene\*



Benzo(*a*)pyrene

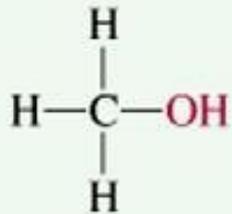


Coronene

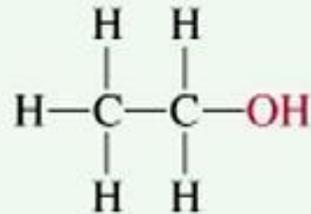
# Gugus Fungsi

7

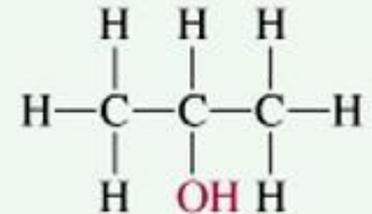
**Alkohol** mengandung gugus fungsi hidroksil, R-OH



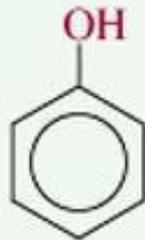
Methanol  
(methyl alcohol)



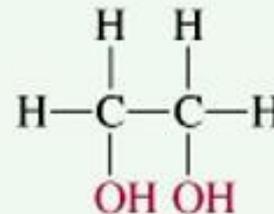
Ethanol  
(ethyl alcohol)



2-Propanol  
(isopropyl alcohol)



Phenol



Ethylene glycol

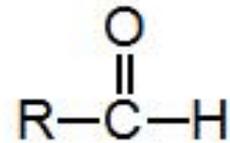
# Gugus Fungsi

8

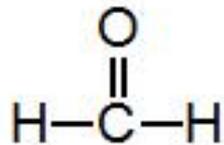
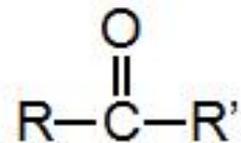
**Eter** memiliki rumus umum R-O-R.

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

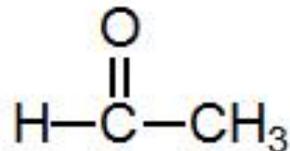
• **aldehida** memiliki rumus umum



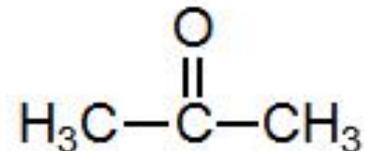
• **keton** memiliki rumus umum



formaldehida



asetaldehida



aseton

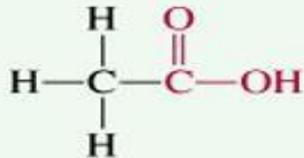
# Gugus Fungsi

9

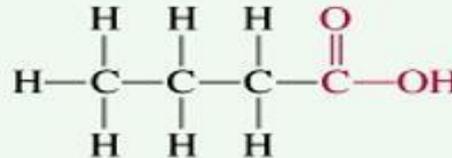
**Asam karboksilik** memiliki gugus fungsi karboksil (  $-\text{COOH}$  ).



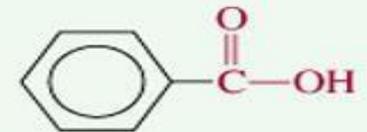
Formic acid



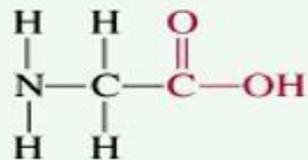
Acetic acid



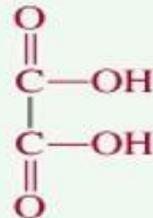
Butyric acid



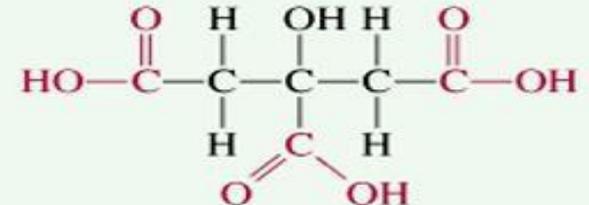
Benzoic acid



Glycine



Oxalic acid

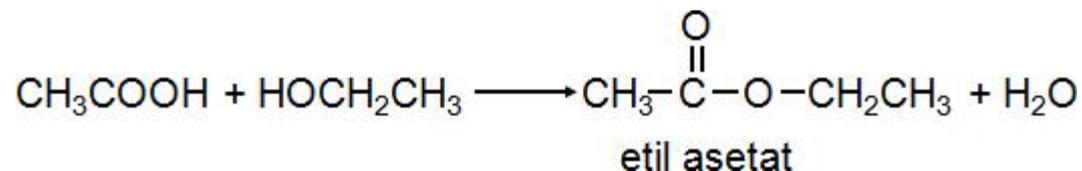


Citric acid

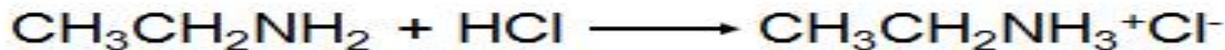
**Ester** memiliki rumus umum  $\text{RCOOR}$ , dimana R adalah kelompok hidrokarbon.

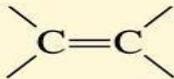
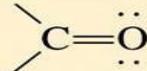
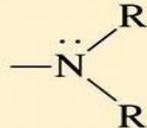
# Gugus Fungsi

**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
$-\ddot{\text{X}}:$ (X = F, Cl, Br, I)	Halogen	Exchange reactions: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} + \text{KI} \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{I} + \text{KBr}$
$-\ddot{\text{O}}-\text{H}$	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
$:\text{O}:$ $\parallel$ $-\text{C}-\ddot{\text{O}}-\text{H}$	Carboxyl	Esterification with alcohols; reaction with phosphorus pentachloride to yield acid chlorides
$:\text{O}:$ $\parallel$ $-\text{C}-\ddot{\text{O}}-\text{R}$ (R = hydrocarbon)	Ester	Hydrolysis to yield acids and alcohols
 (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

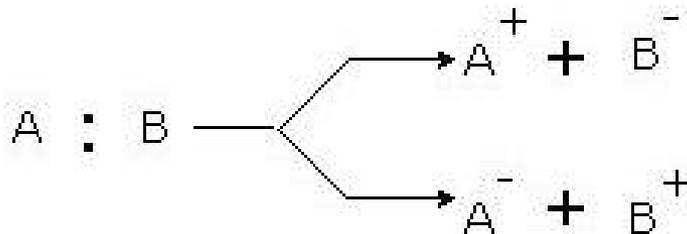
13

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

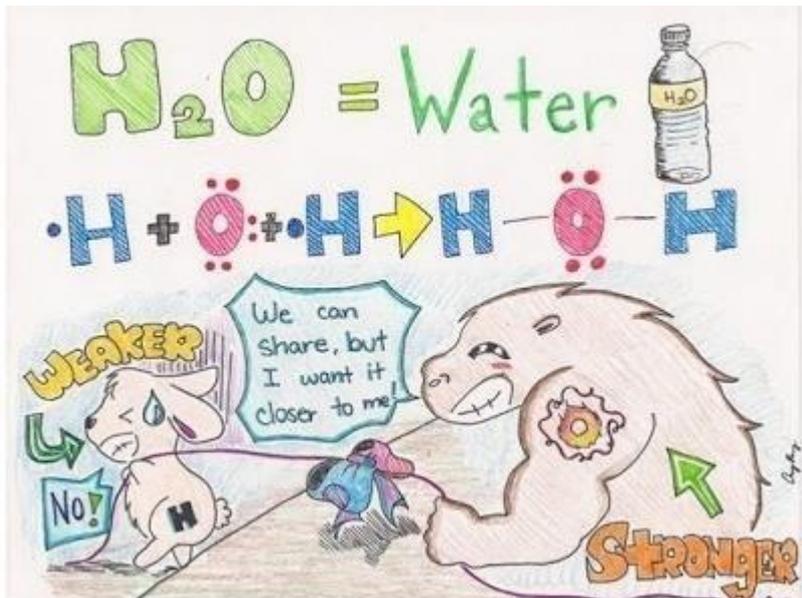
Jadi ikatan kovalen adalah:

- 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

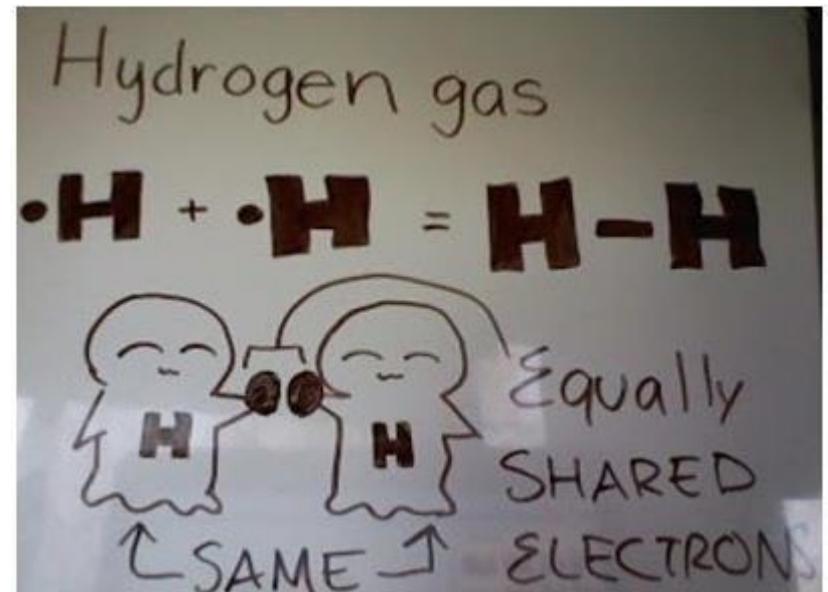
# Ikatan Kovalen

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 :  $RX + H_2O \rightarrow R-OH + HX$  X : unsur halogen.

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

Contoh :  $HAr + E^+ - Y^- \rightarrow EAr + HY$

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

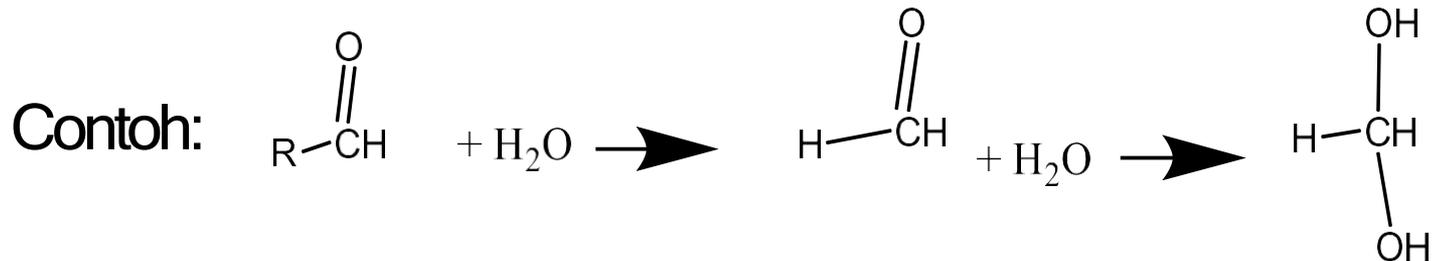
Contoh :  $R-H + Cl \cdot \rightarrow RCl + H \cdot$

# JENIS REAKSI .....

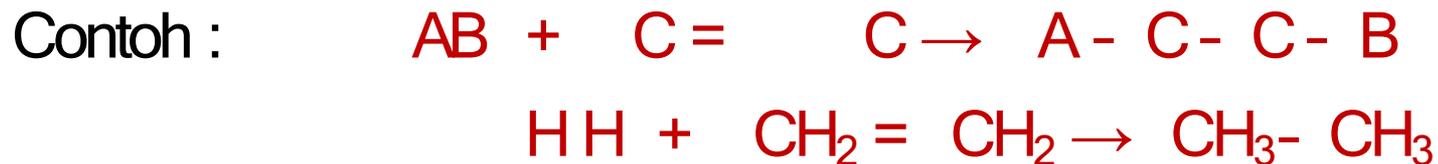
20

## 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.



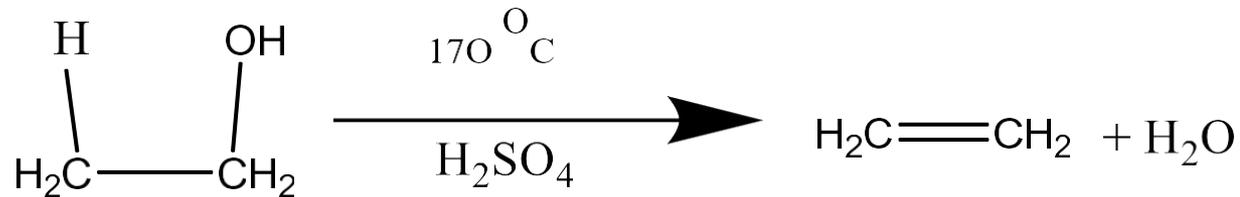
3. **Adisi Radikal** Bebas gugus penyerang merupakan radikal bebas.



# JENIS REAKSI .....

21

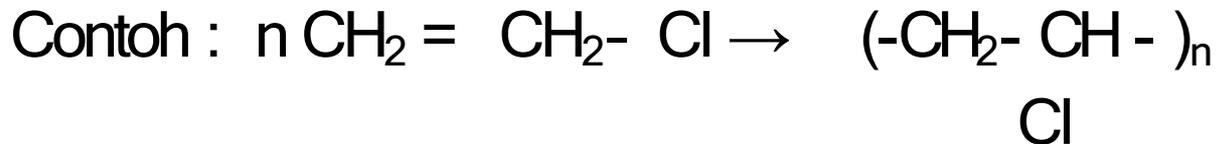
**C. Reaksi Eliminasi** : reaksi penggantian ikatan, dari ikatan tunggal menjadi rangkap.



**D. Reaksi Oksidasi**

**E. Reaksi Reduksi**

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

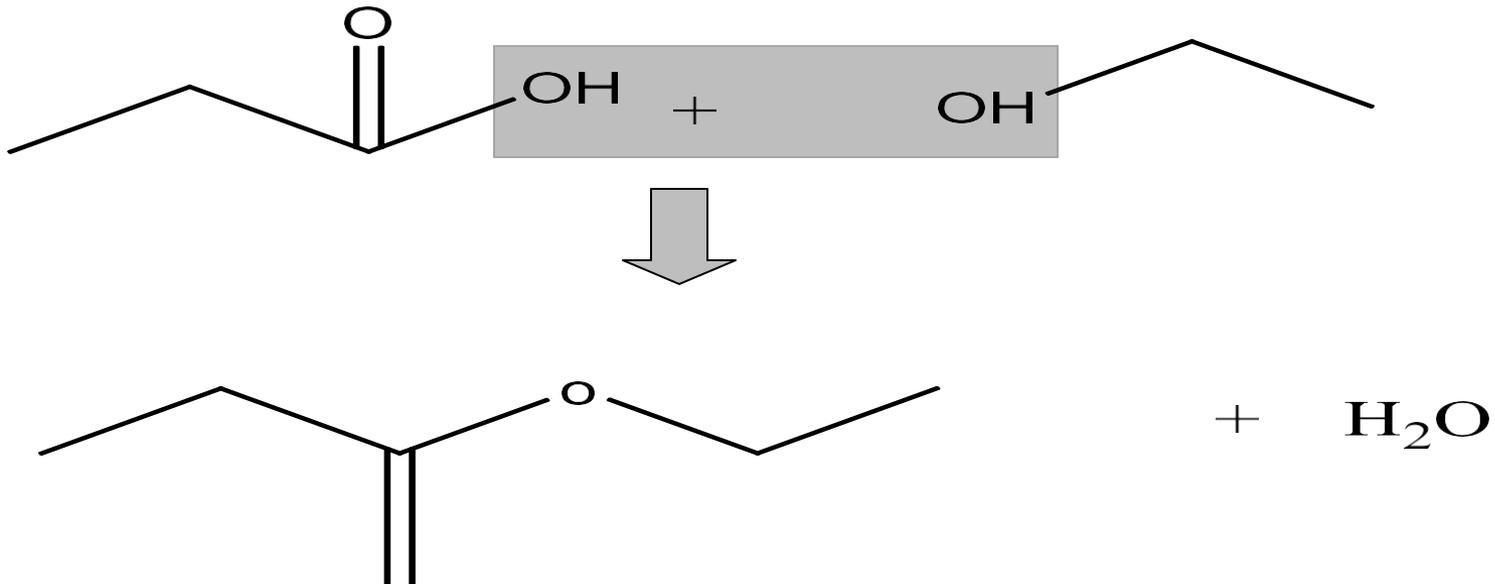


# JENIS REAKSI ..... (SUBSTITUSI)

22

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

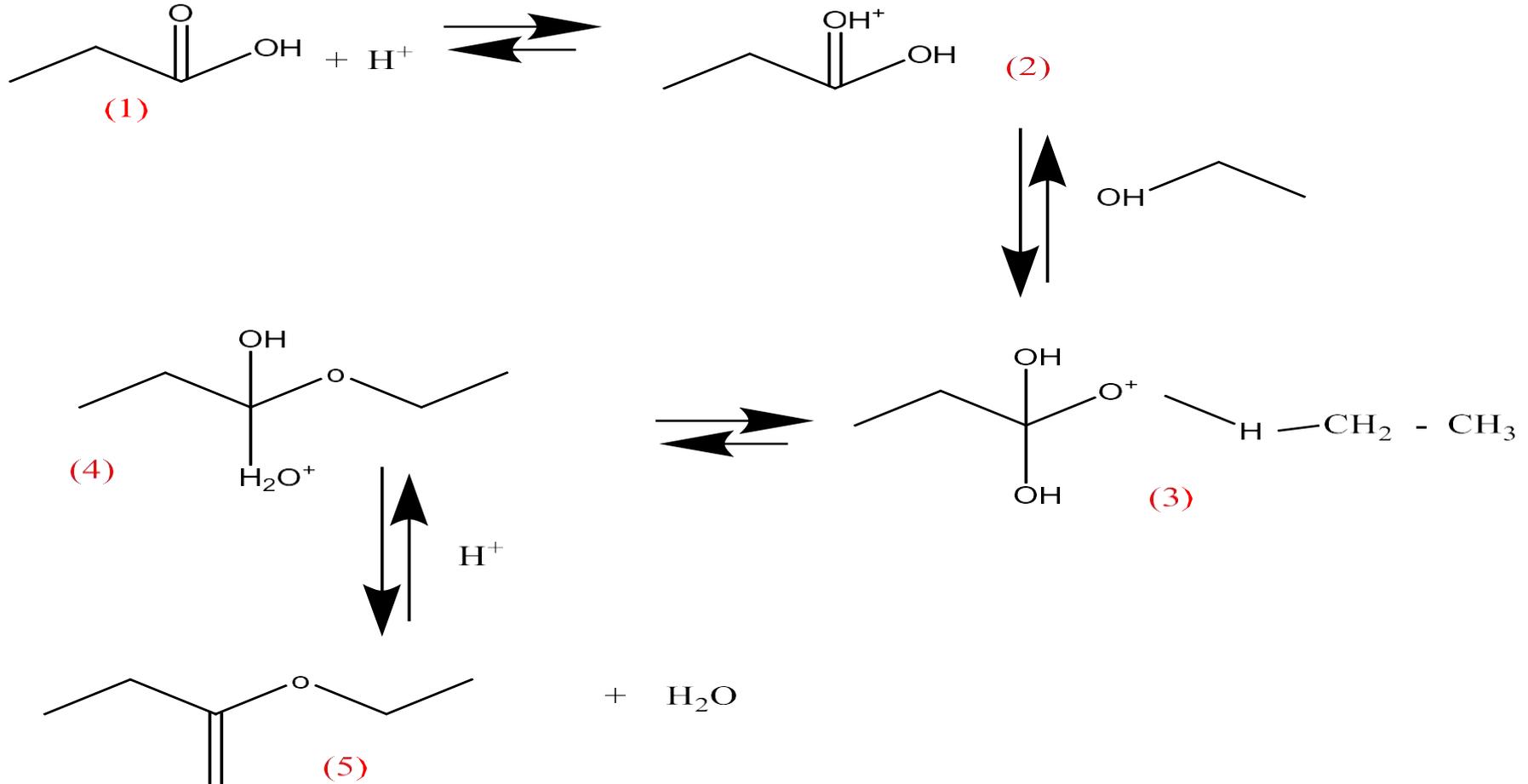
Contoh:



# JENIS REAKSI ..... (SUBSTITUSI)

23

Tahap-tahap :



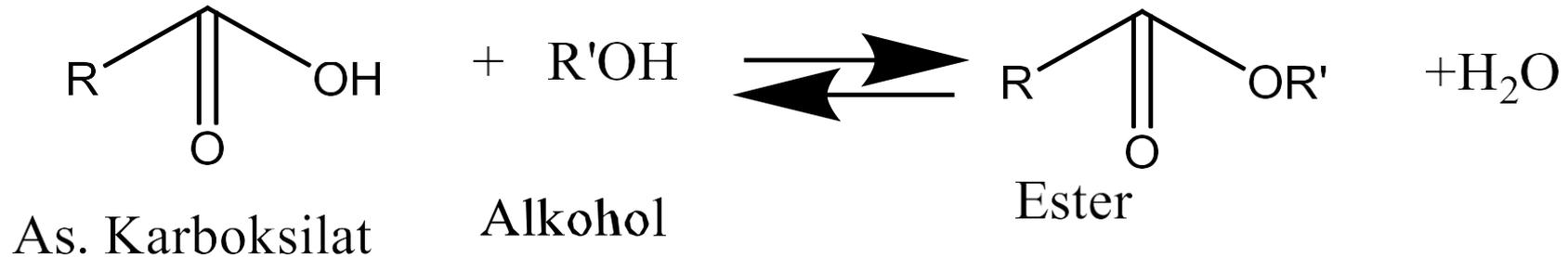
Etil Propanoat

# JENIS REAKSI ..... (SUBSTITUSI)

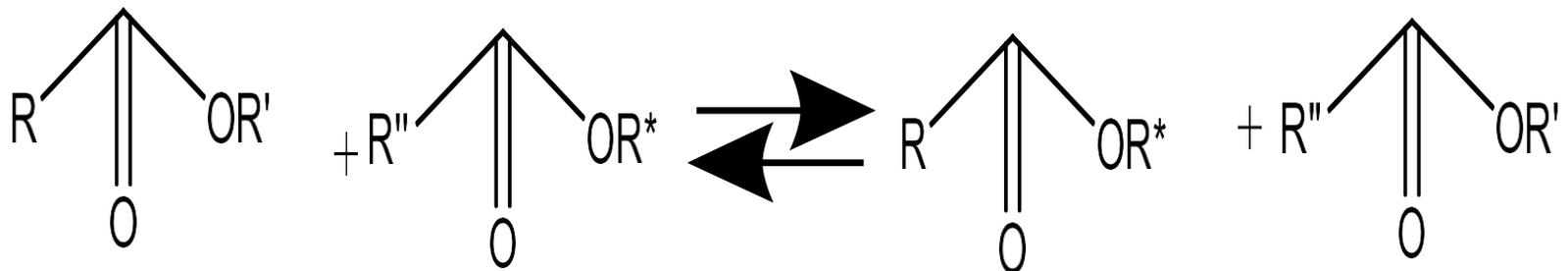
24

## Modifikasi Ester Asam Lemak

### a) Esterifikasi



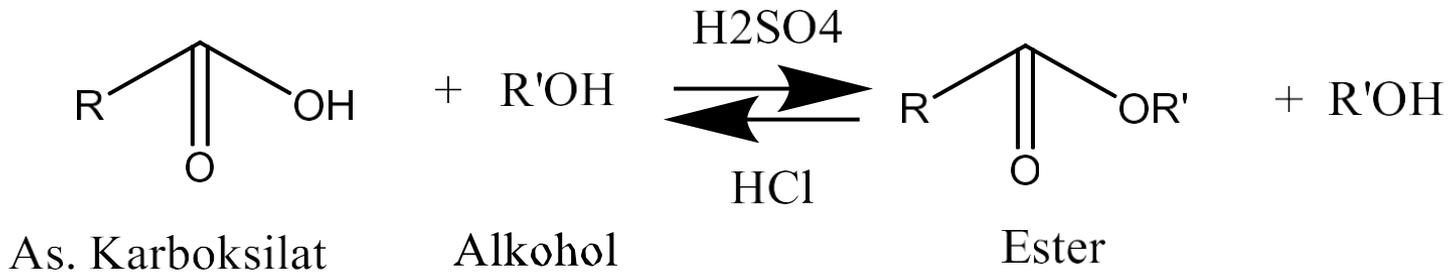
### b) Interesterifikasi



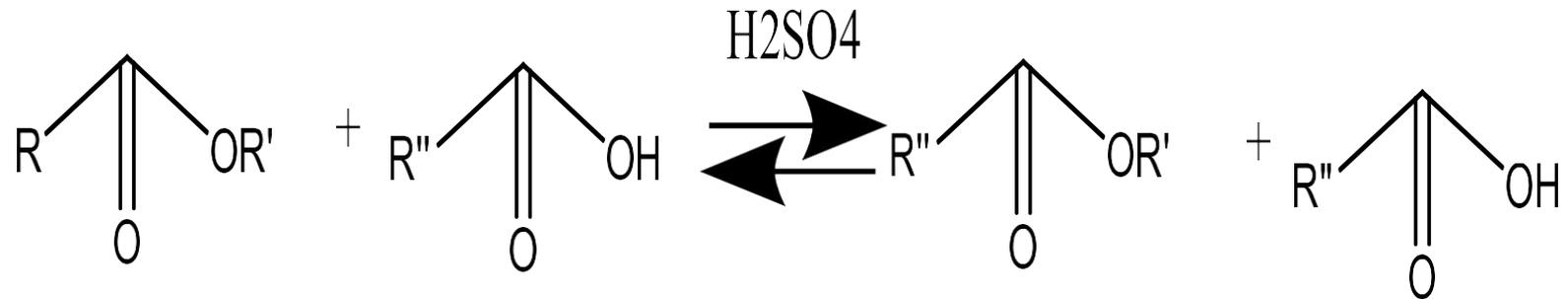
# JENIS REAKSI ..... (SUBSTITUSI)

25

## c) Alkoholisasi



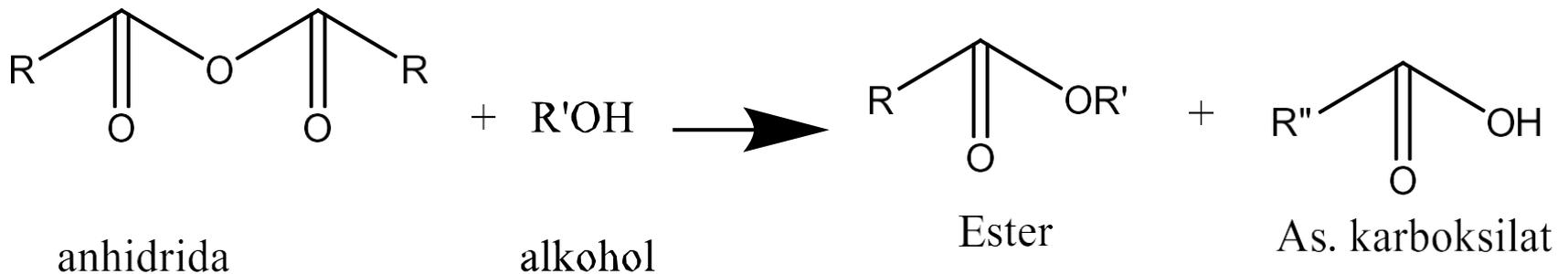
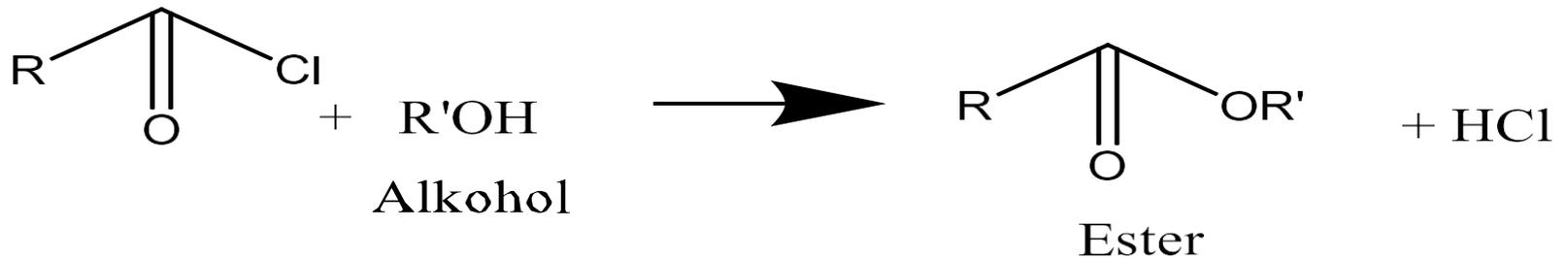
## d) Asidolisis



# JENIS REAKSI .....

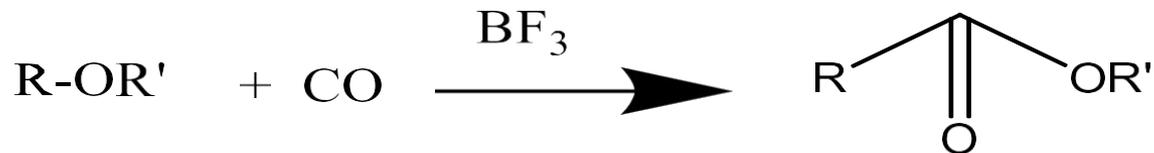
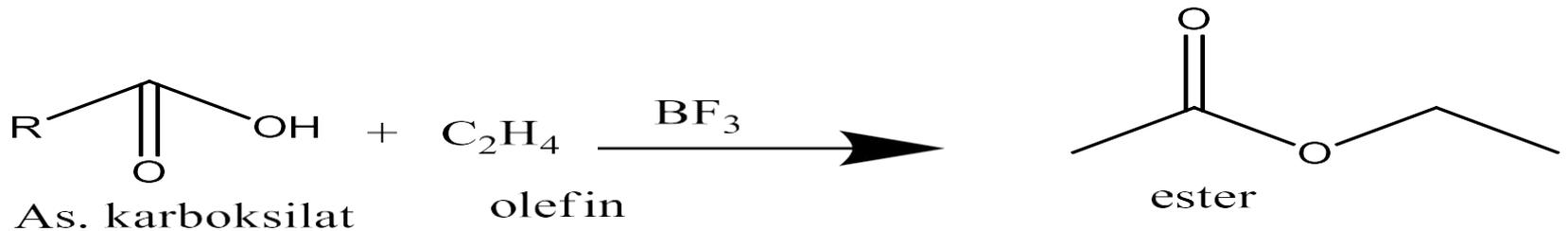
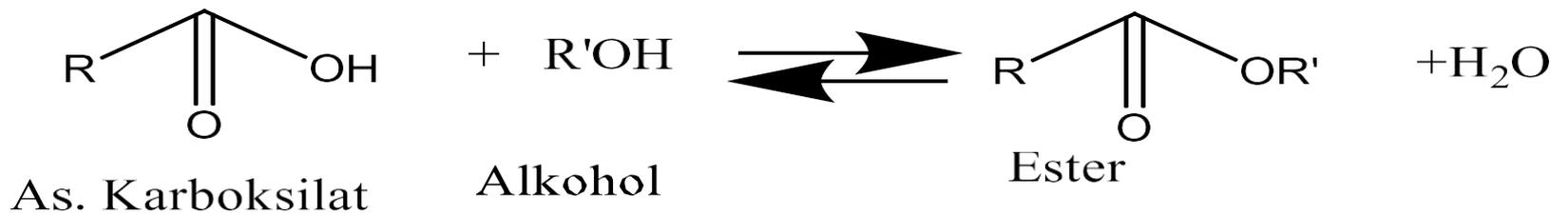
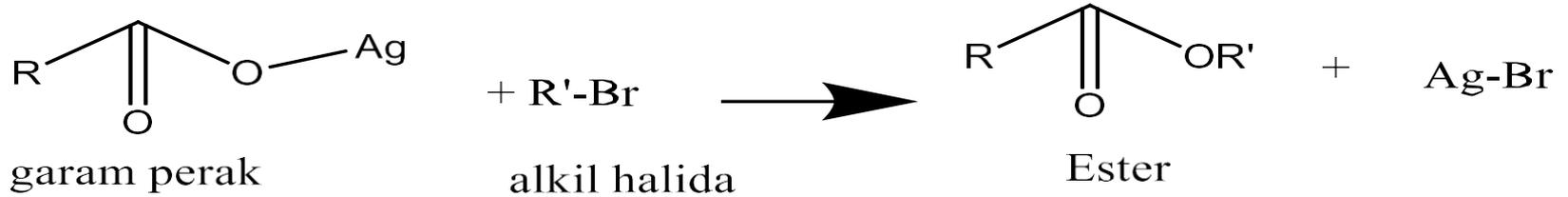
26

## □ Metode Esterifikasi Lain



# JENIS REAKSI .....

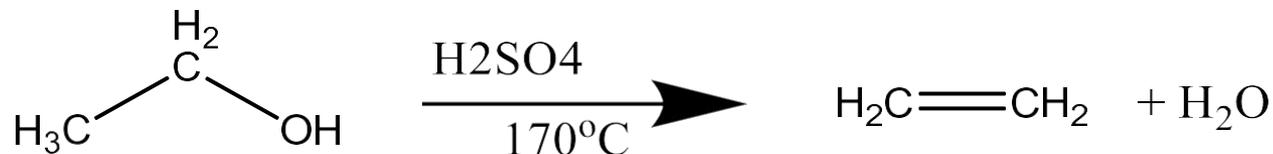
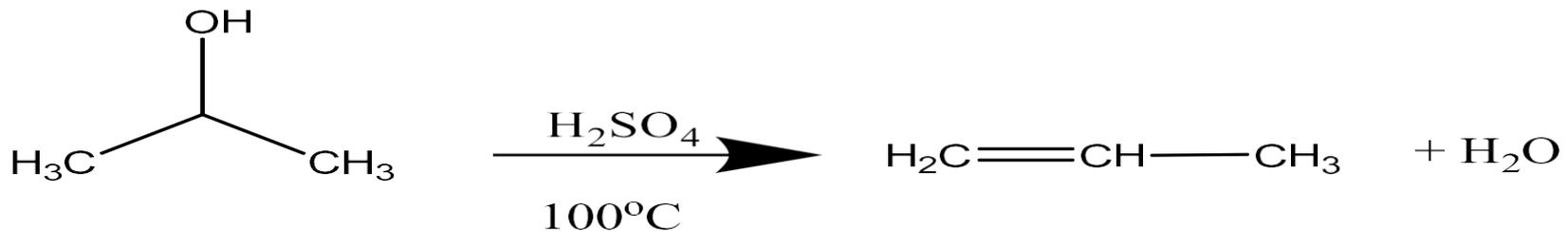
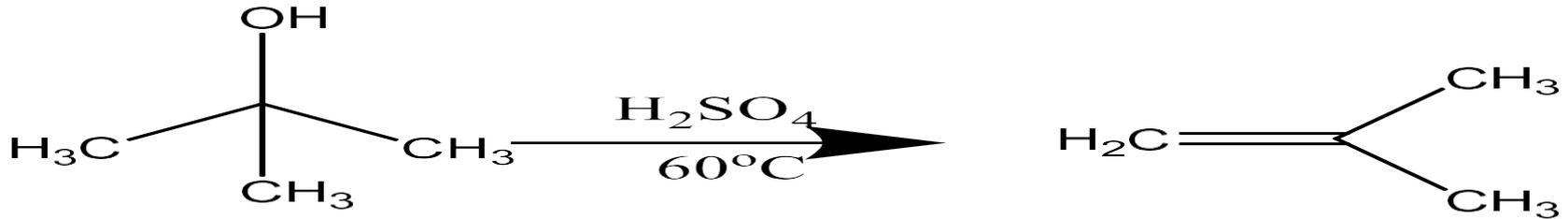
27



# REAKSI ELIMINASI

28

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

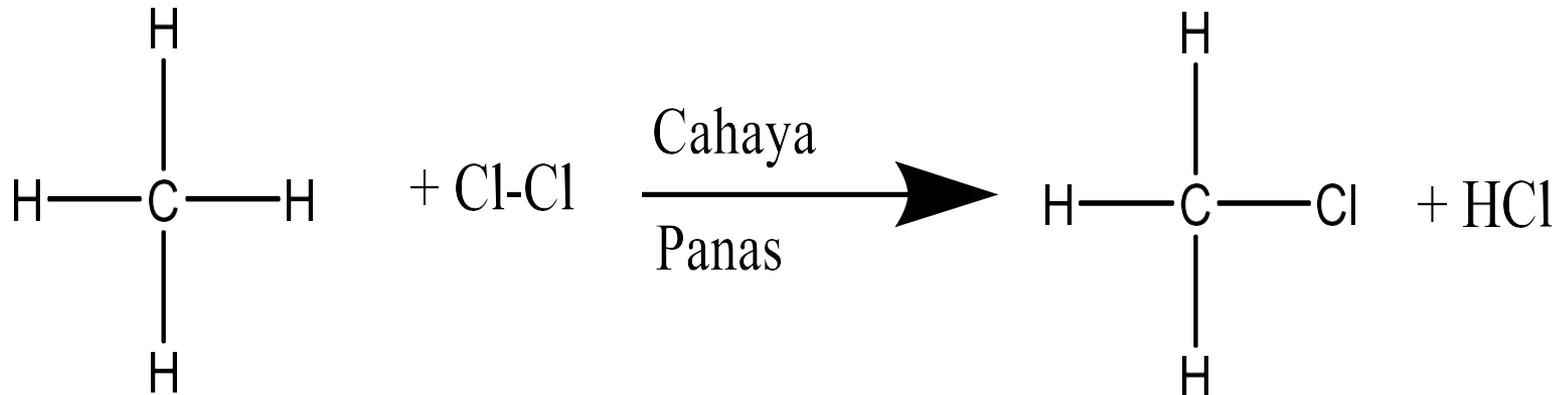


# HALOGENASI

29

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

## A. Halogenasi Pada ALKANA





# HALOGENASI

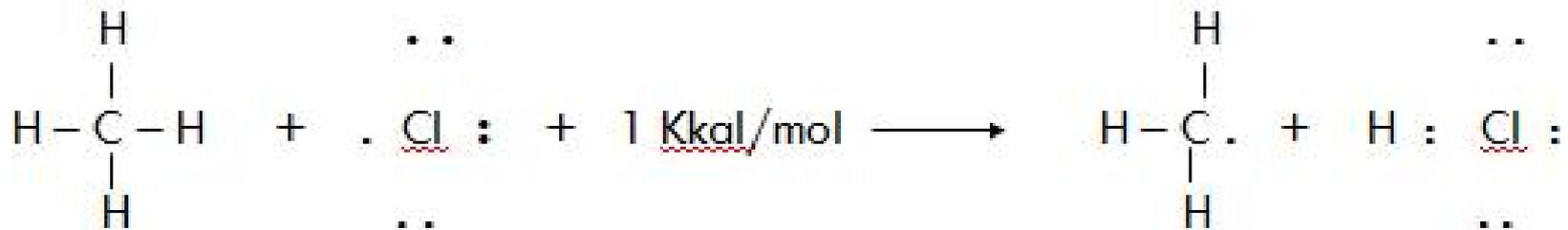
31



partikel reaktif energi tinggi

## 2. Langkah penggandaan

### • Langkah 1



Metana

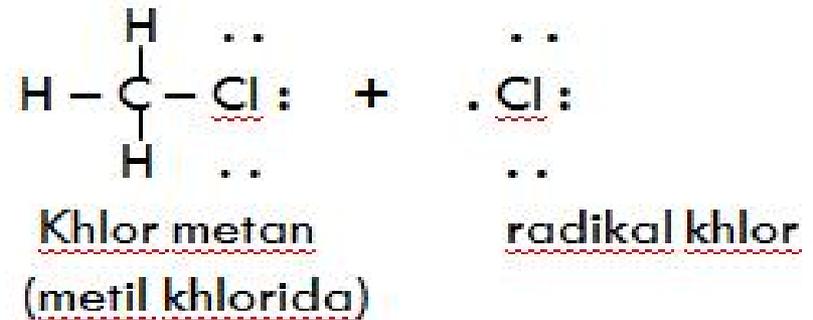
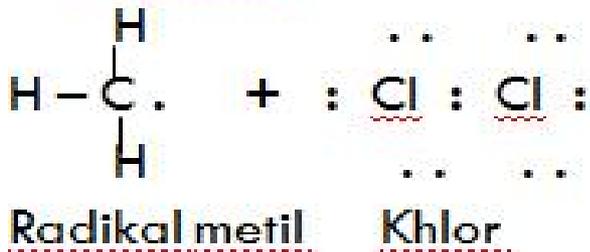
radikal khlor

radikal metil

# HALOGENASI

32

## □ Langkah 2



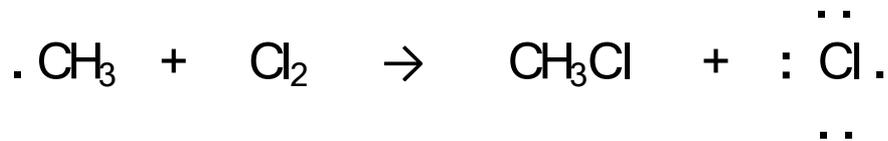
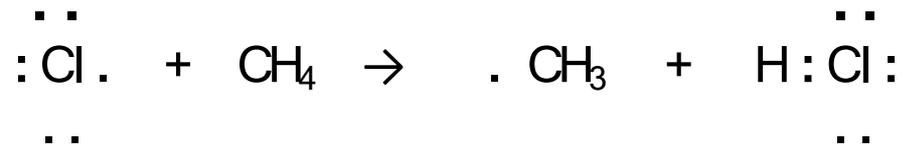
↓  
Gas pendingin

Radikal klor 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

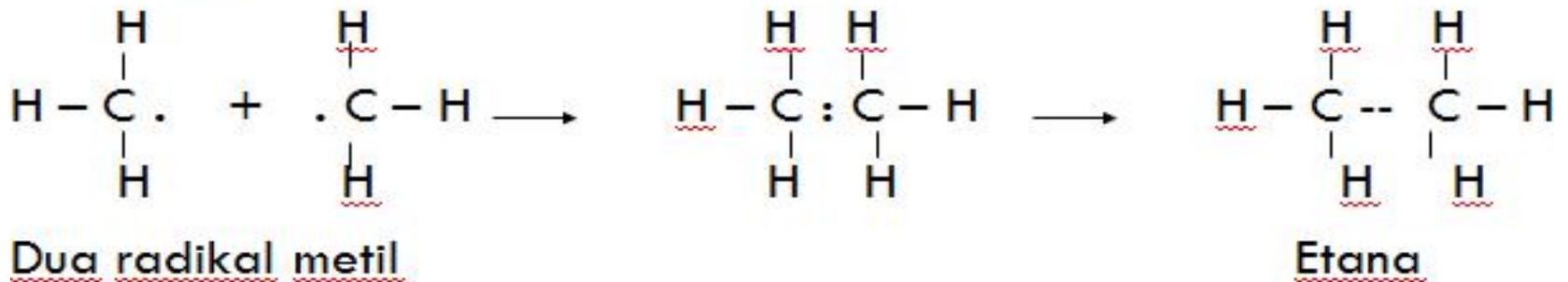
Bagaimana memusnahkan radikal?

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 khlor dengan khlormetan, bukan dengan metana.



# HALOGENASI

36

**Reaksi Klorinasi 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.

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

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

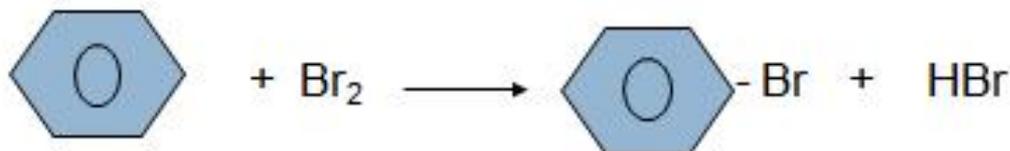
# B. Halogenasi Pada Senyawa Aromatik

37

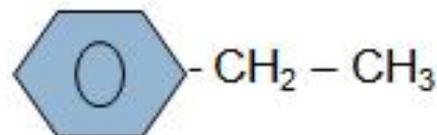
- Reaksi benzen dengan Brom (Br<sub>2</sub>) atau Klor (Cl<sub>2</sub>)

↓  
Katalisator : Besi (Fe- III) Halida /Fe Br<sub>3</sub>

Halobenzena

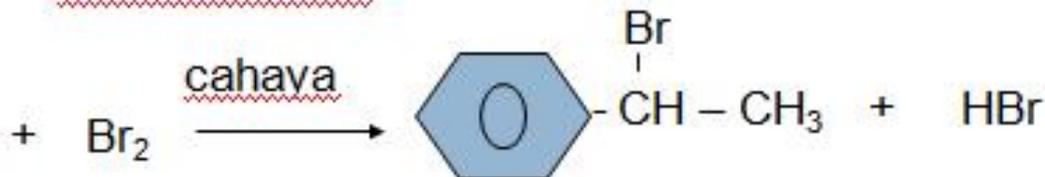


Benzena



Etil benzena

Bromobenzena



1 - bromo- metil benzena

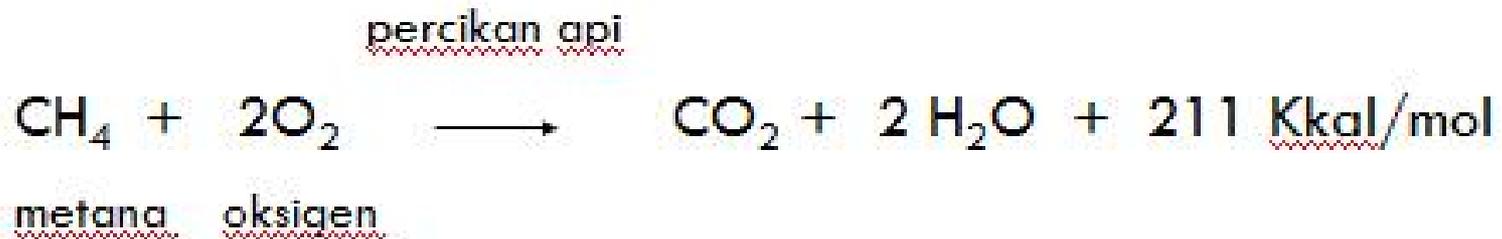
# REAKSI OKSIDASI

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)



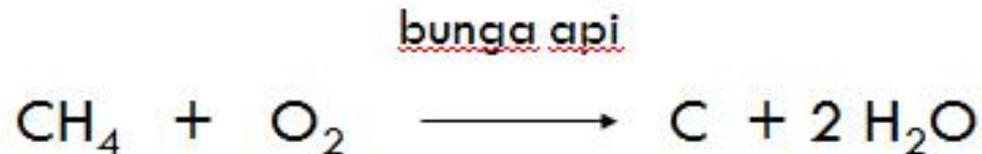
# REAKSI OKSIDASI

39

## Pembakaran Tidak Sempurna

- Pembakaran dengan jumlah oksigen yang kurang

Contoh

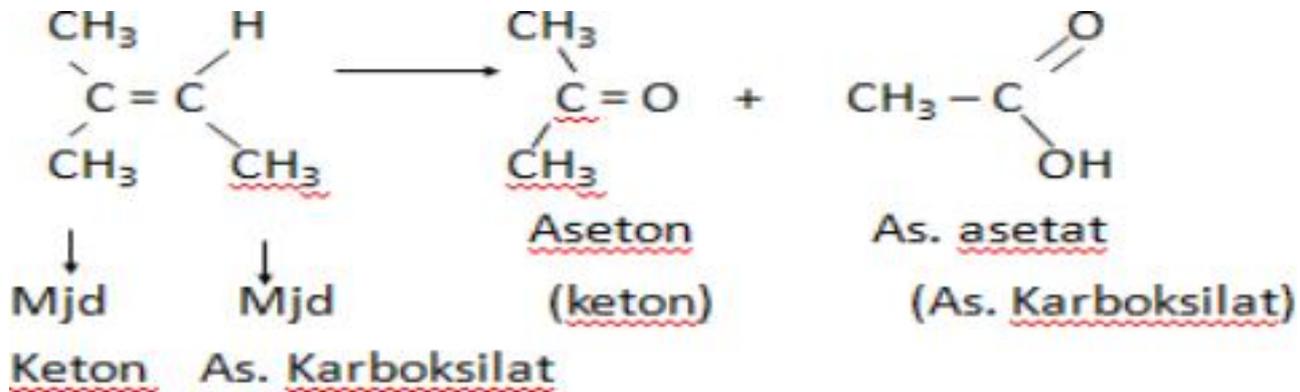


## 2. Oksidasi Pada Alkena

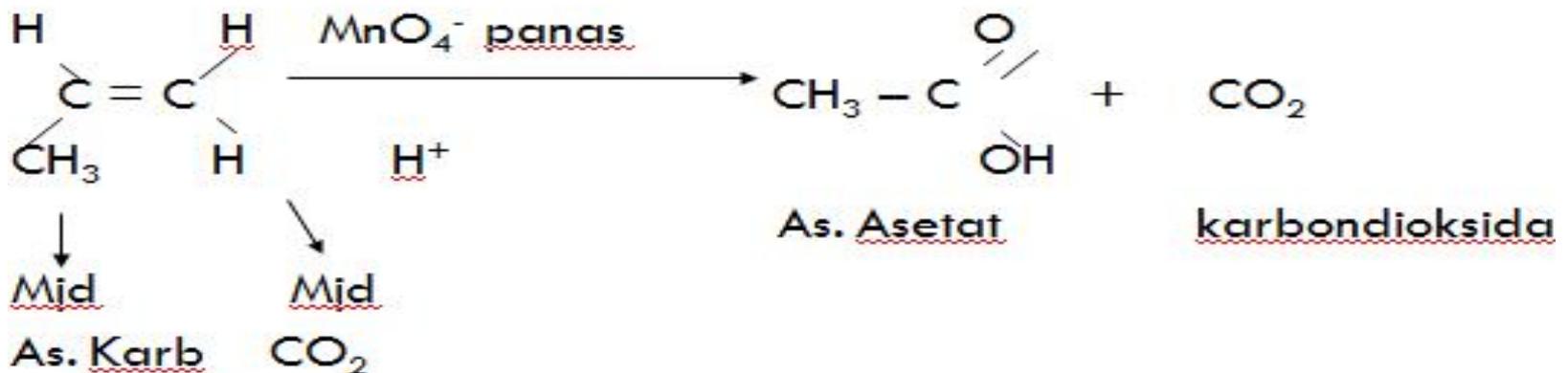
Hasil oksidasi : Keton dan asam karboksilat

# REAKSI OKSIDASI

40

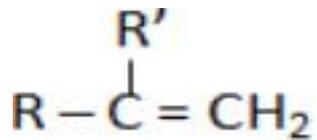


Reaksi diatas, diperlukan :  $\text{MnO}_4^-$  panas dan ion  $\text{H}^+$

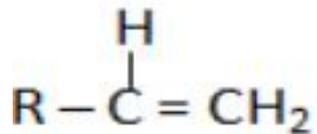
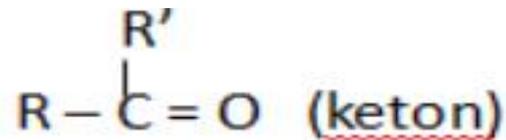


# REAKSI OKSIDASI

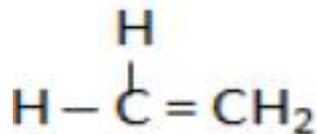
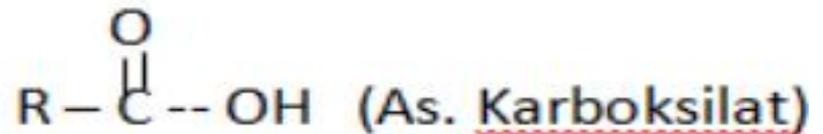
41



menghasilkan



menghasilkan



menghasilkan



## 3. Oksidasi Pada Alkohol

- Alkohol primer → aldehid
- Alkohol sekunder → keton

# REAKSI OKSIDASI

42

## a. Alkohol Primer :

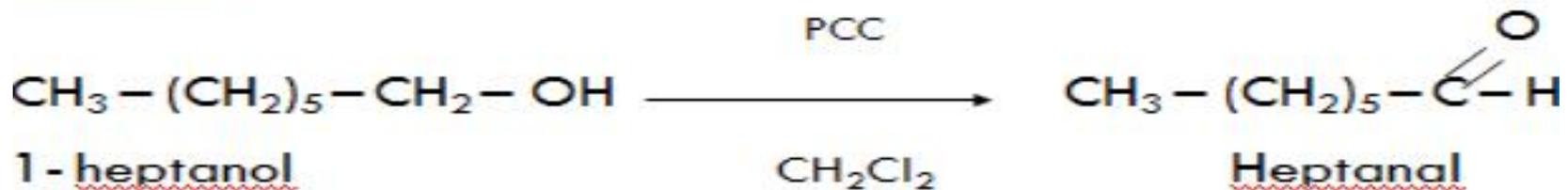
Dengan **oksidator kuat** :

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

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

Alkohol primer  $\rightarrow$  Aldehid

Contoh :



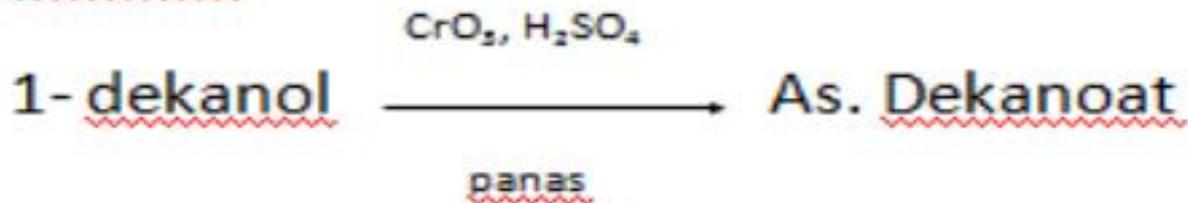
**Oksidator kuat** : Larutan panas  $\text{KMnO}_4 + \text{OH}^-$  , diikuti asidifikasi

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

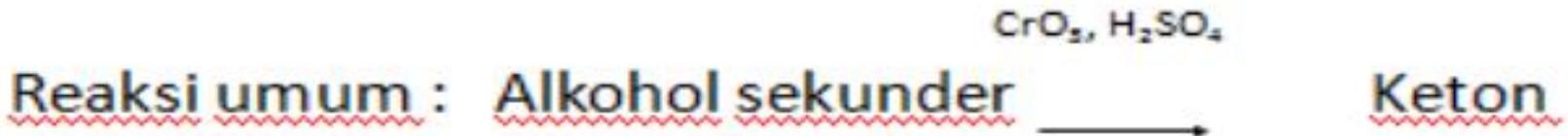
# REAKSI OKSIDASI

43

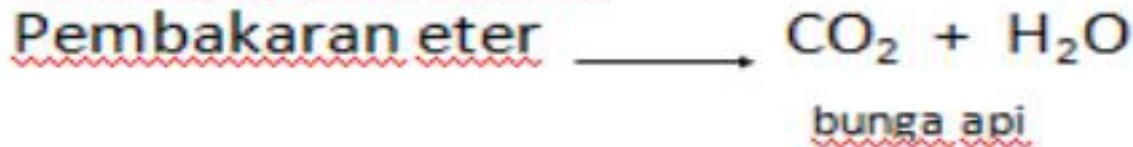
Contoh :



b. Alkohol Sekunder



4. Oksidasi Pada Eter



# REAKSI OKSIDASI

44

## 5. Oksidasi Pada Aldehid

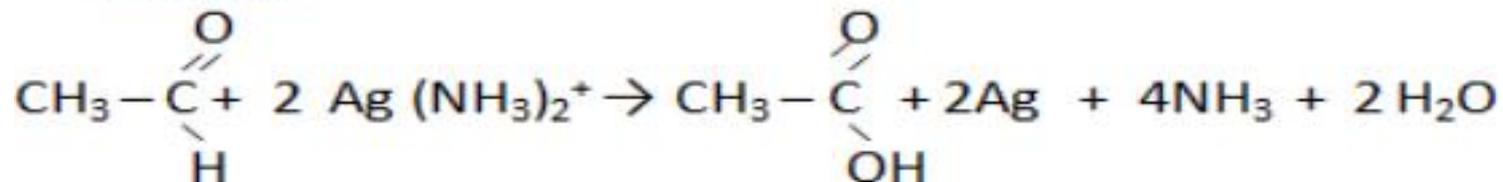
Oksidasi aldehid dengan pereaksi Tollens →

As. Karboksilat + Ag<sub>(endapan)</sub> + NH<sub>3</sub> + air

Pereaksi Tollens : Ag (NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>



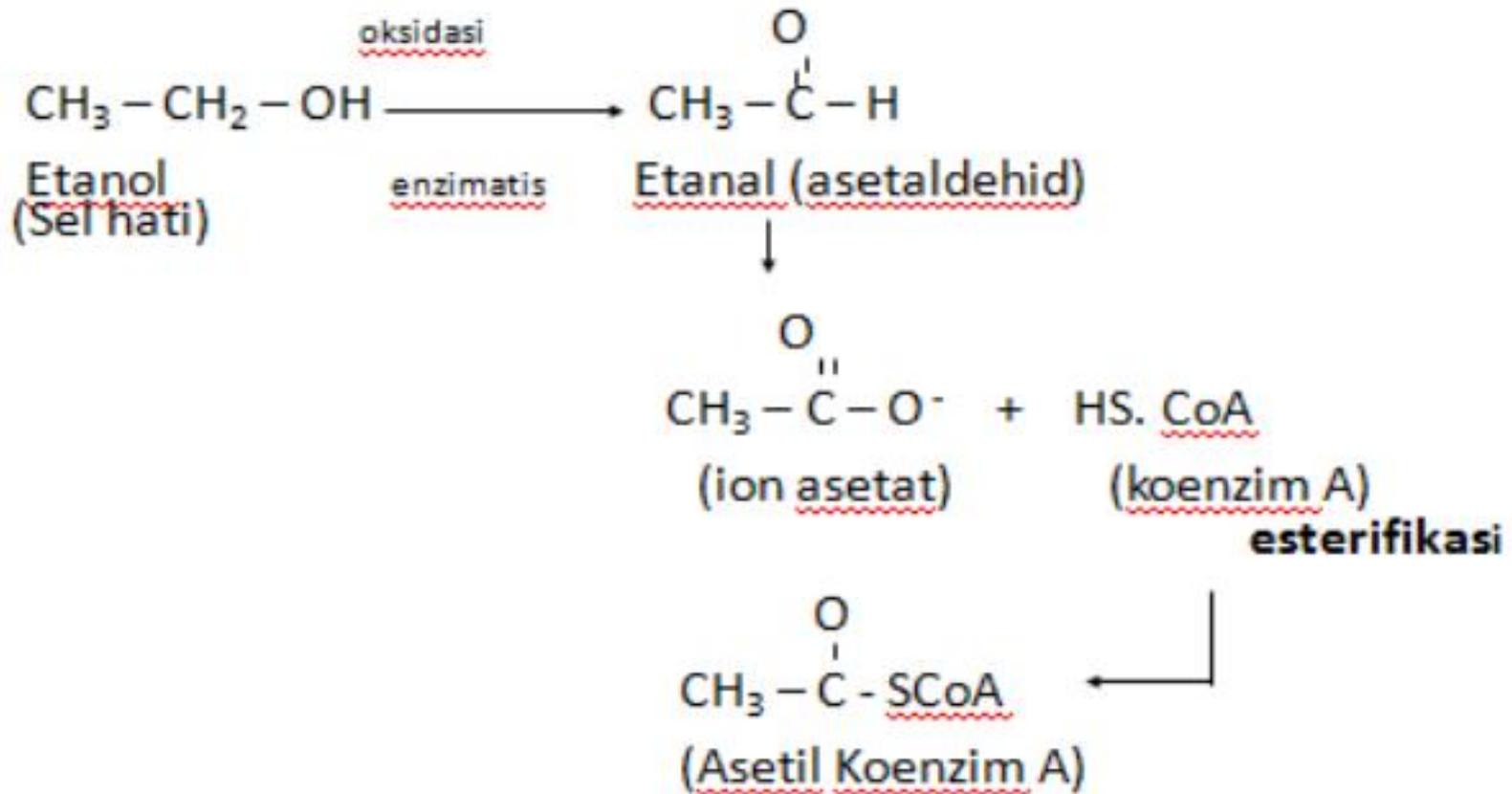
Contoh :



# REAKSI OKSIDASI

45

## □ OKSIDASI BIOLOGIS ETANOL



# REAKSI OKSIDASI

46

## H. S. CoA

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

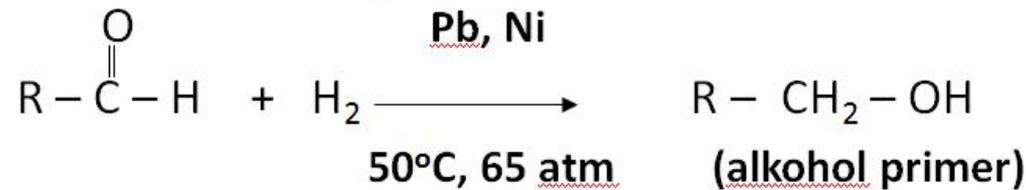
Gugusan asetil koenzim A di atas dapat dirubah menjadi senyawa lain yang diperlukan dalam sistim biologis, seperti :  $H_2O$ ;  $CO_2$  dan energi metabolis



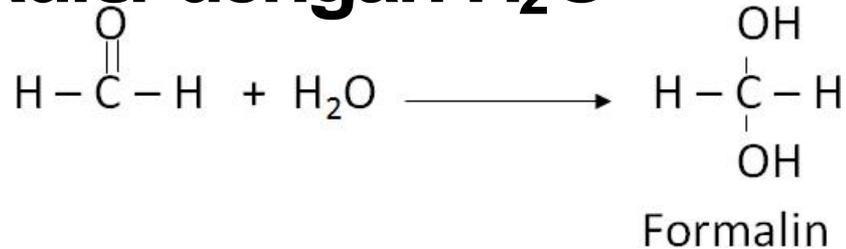
# REAKSI ADISI PADA ALDEHID

48

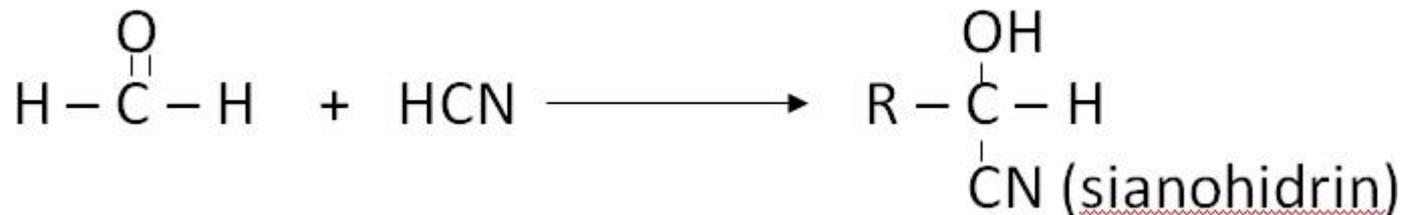
## 1. Adisi dengan H<sub>2</sub>



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



## 3. Adisi dengan HCN



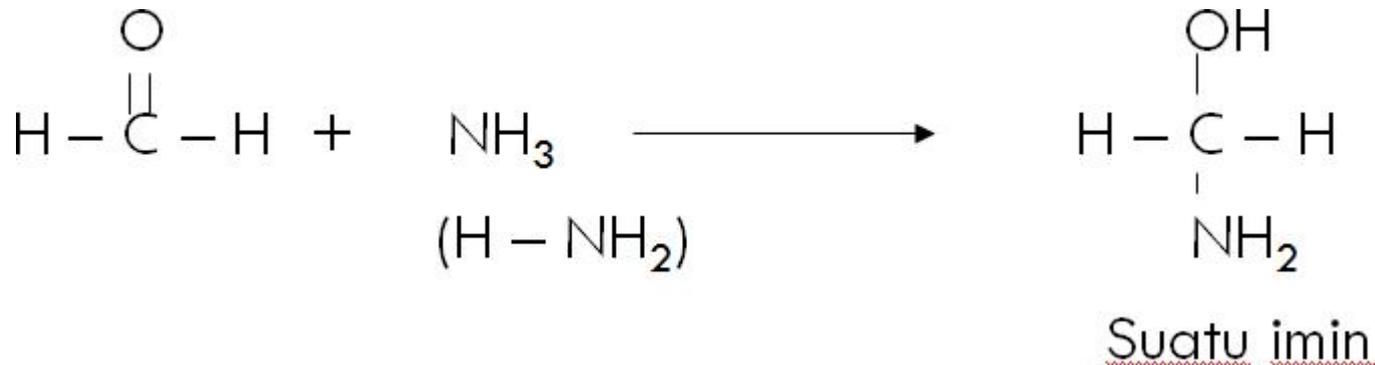
# REAKSI ADISI PADA ALDEHID

49

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

Contoh : mandelonitril, zat yang dihasilkan oleh lipan  
(*Apheloria corrugata*)

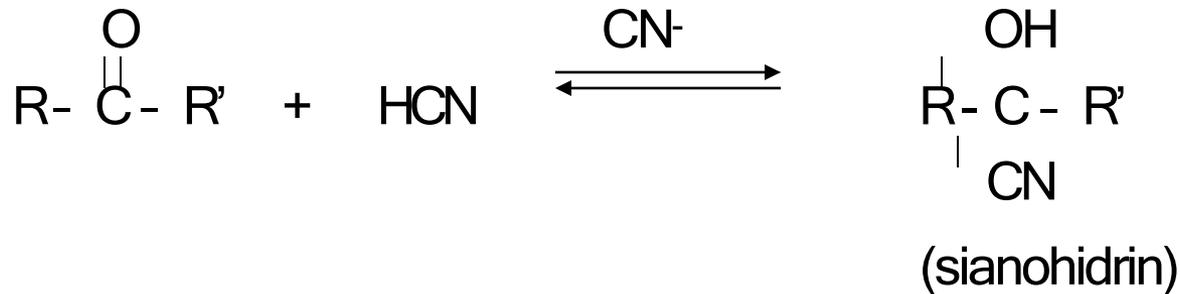
## 4. Adisi dengan NH<sub>3</sub>



# REAKSI ADISI PADA KETON

50

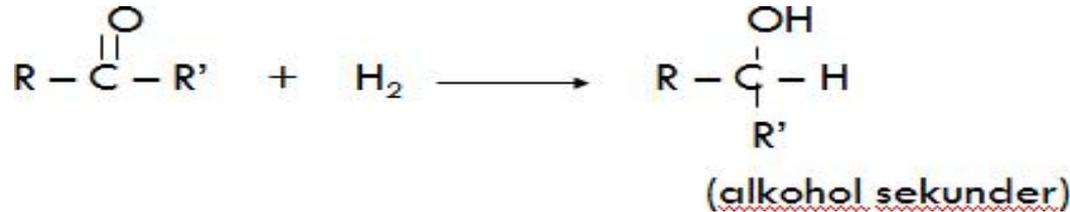
1. Adisi dengan  $H_2$
2. Adisi dengan  $H_2O$
3. Adisi dengan  $HCN$



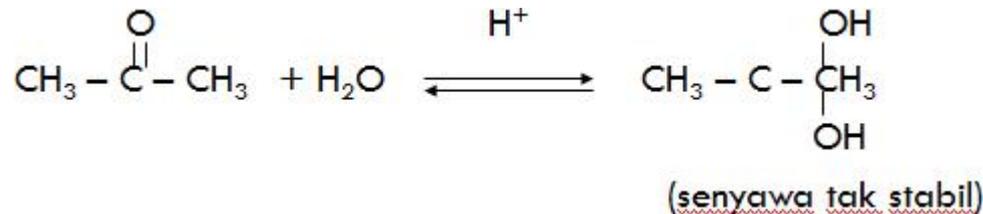
# ADISI PADA KETON

51

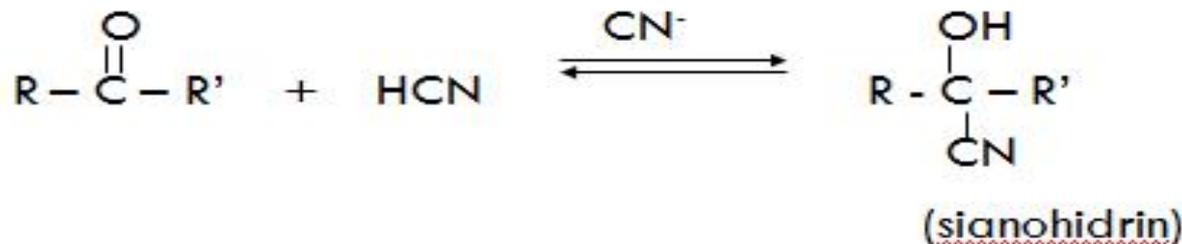
## 1. Adisi dengan H<sub>2</sub>



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



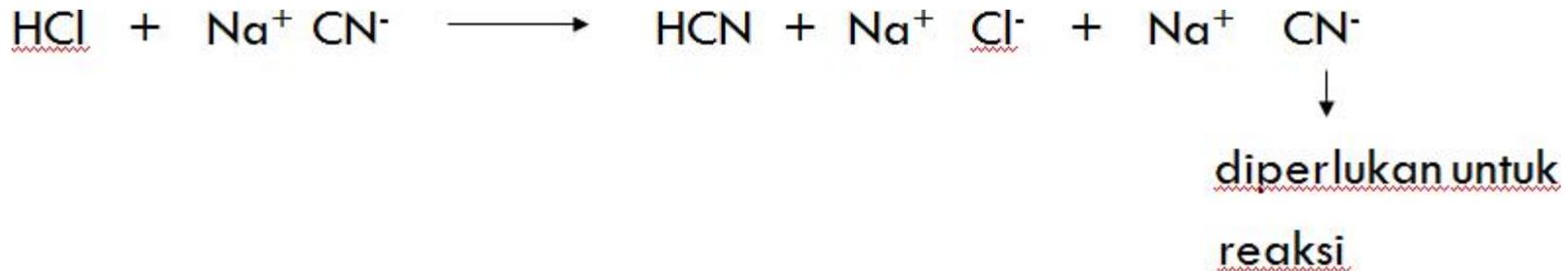
## 3. Adisi dengan HCN



# 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



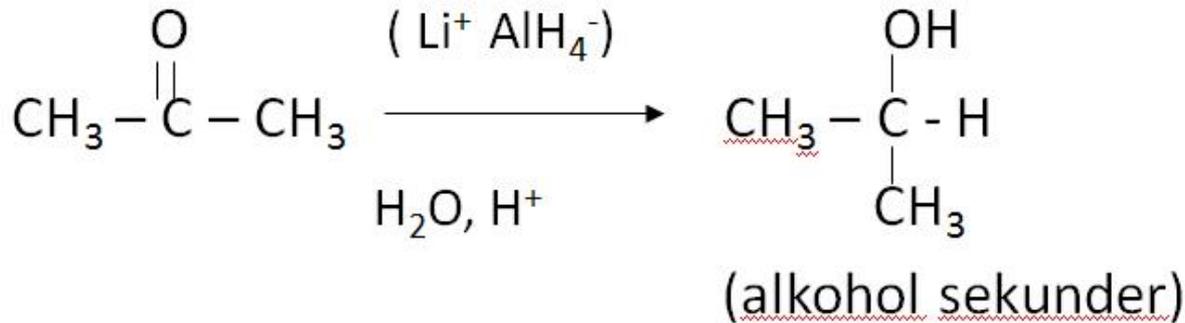
## REAKSI REDUKSI

### 1. Reduksi pada keton

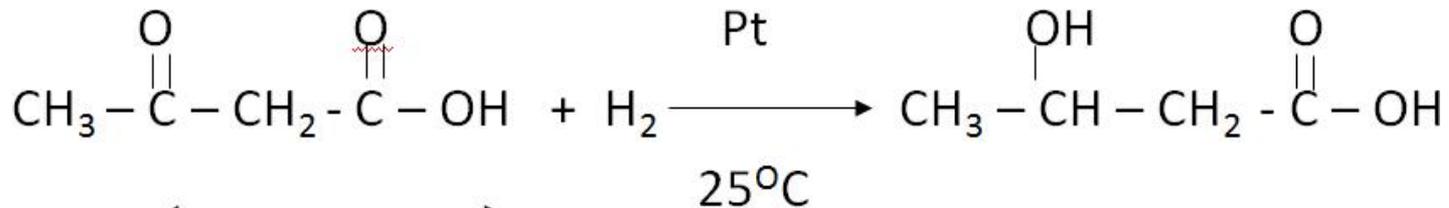
Reduksi keton menghasilkan alkohol sekunder. Reduktor : Natrium Borohibrida ( Na<sup>+</sup> BH<sub>4</sub><sup>-</sup>), Litium Alumunium Hibrida ( Li<sup>+</sup> AlH<sub>4</sub><sup>-</sup>)

# ADISI PADA KETON

53



## 2. Reduksi Pada karboksilat



Gugus keton

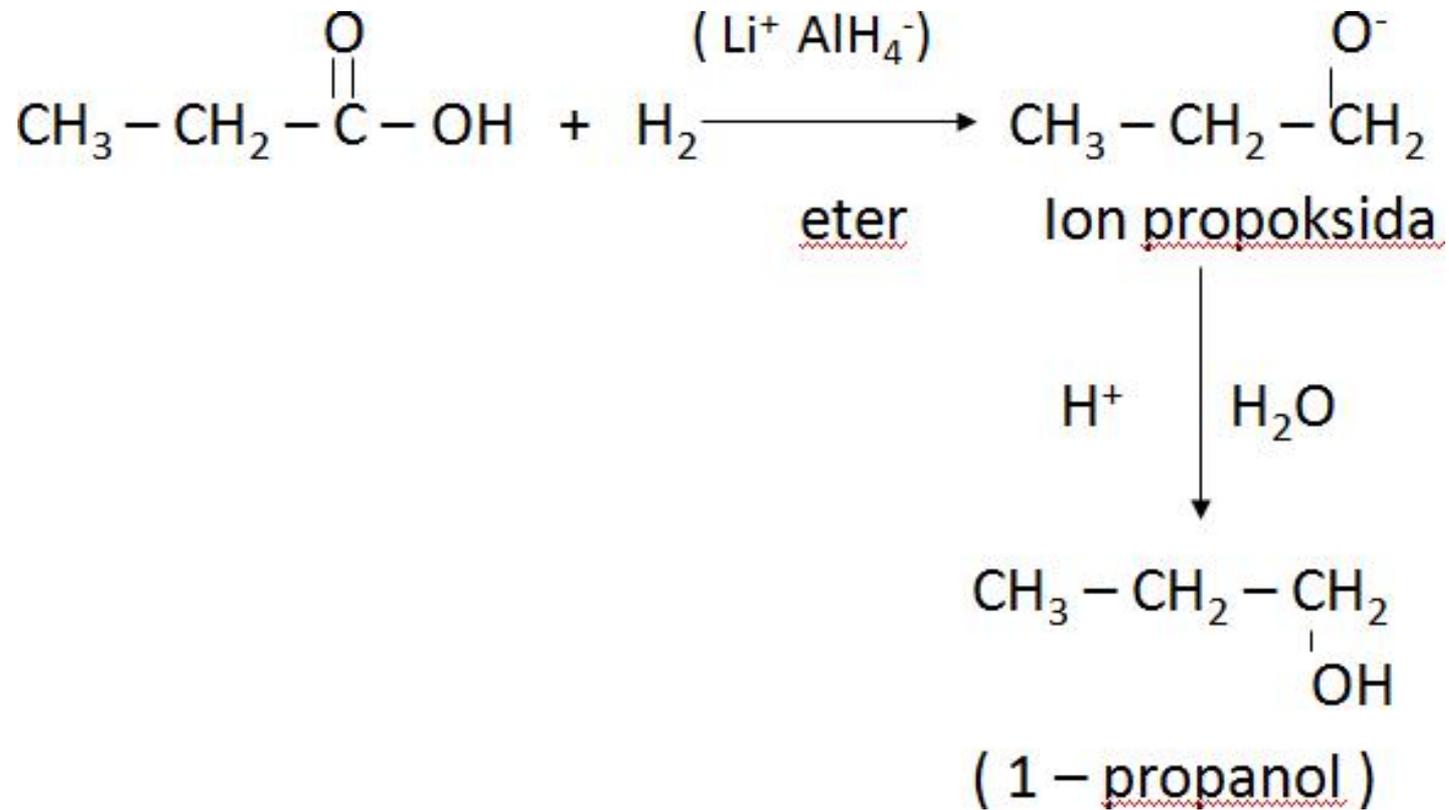
Yg tereduksi

Gugus karboksilat

yg tidak tereduksi

# ADISI PADA KETON

54



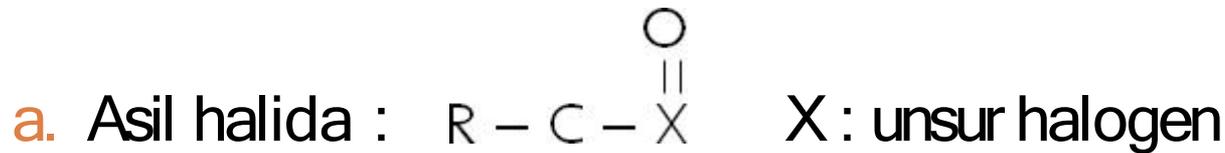
# REAKSI HIDROLISIS

55

## 1. Hidrolisis Turunan Asam Karboksilat

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

Beberapa turunan karboksilat :



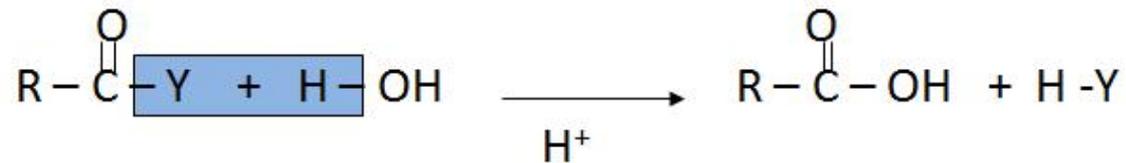
# REAKSI HIDROLISIS

56

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

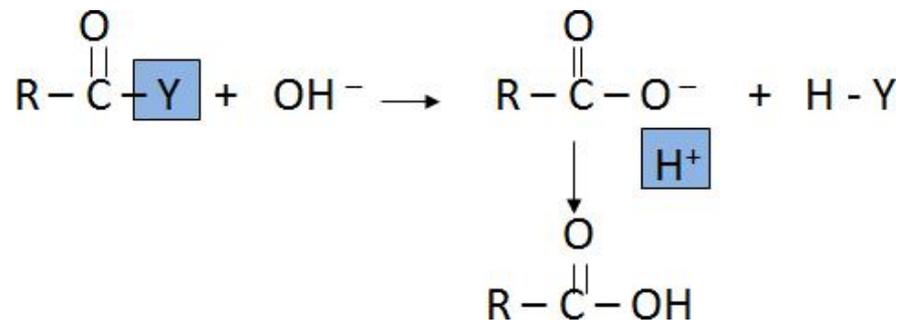
## Hidrolisis Asil halida

□ Hidrolisis dalam asam :



Y : halogen

□ Hidrolisis dalam basa :



# REAKSI HIDROLISIS

57

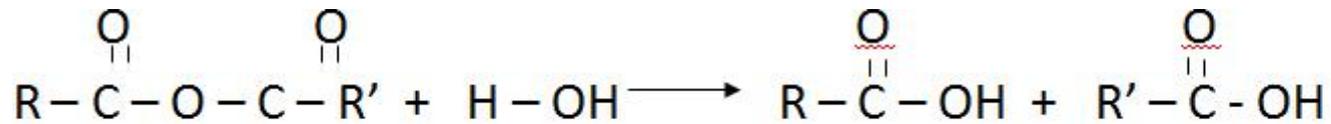


Benzoil  
Bromida

Asam  
benzoat

# Hidrolisis pada Anhidrida Asam Karboksilat

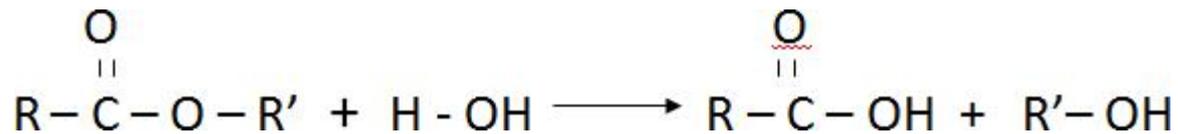
58



Contoh :



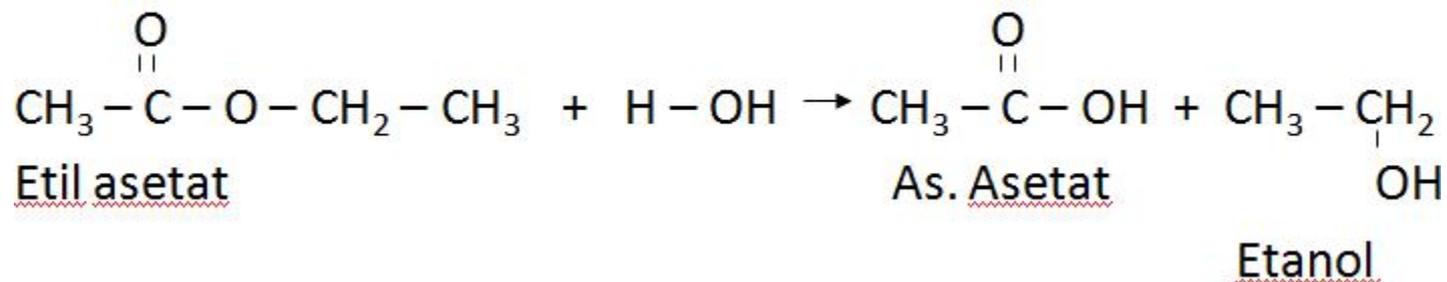
## □ Hidrolisis pada Ester



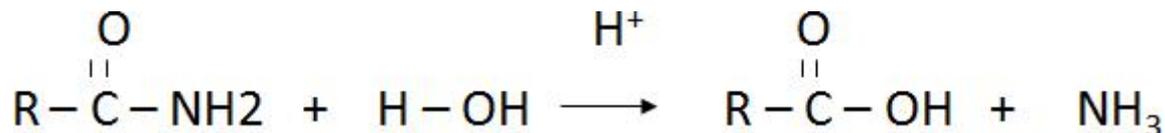
# Hidrolisis pada Anhidrida Asam Karboksilat

59

Contoh :

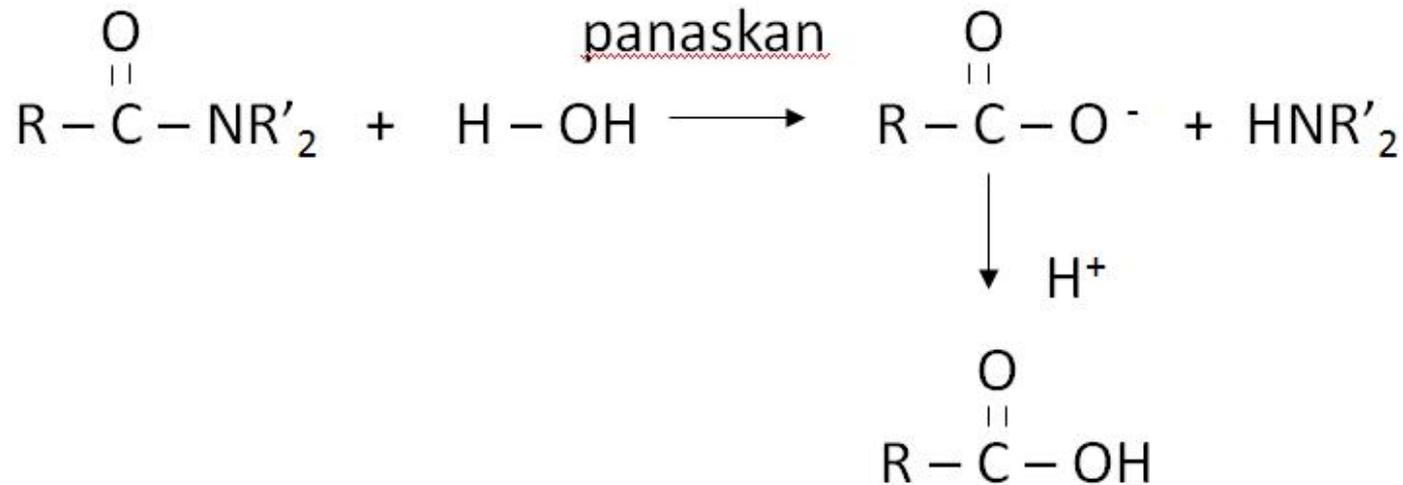


## □ Hidrolisis Amida dalam larutan asam

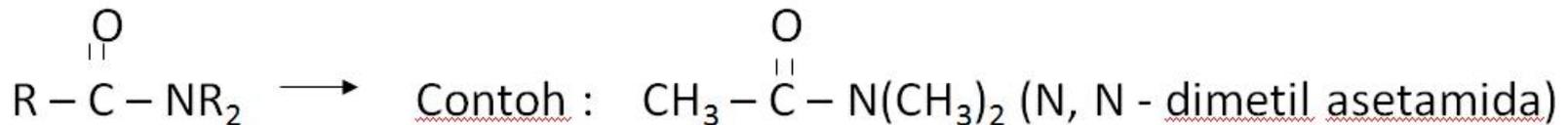
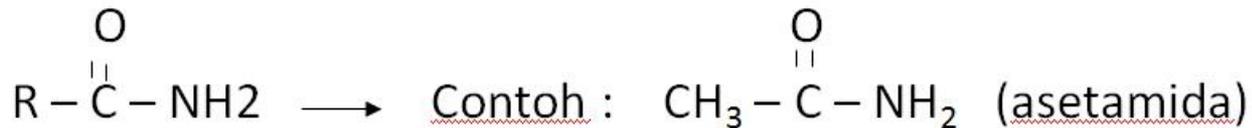


# Hidrolisis Amida dalam larutan basa

60



## Macam Amida



# Hidrolisis Amida dalam larutan basa

61

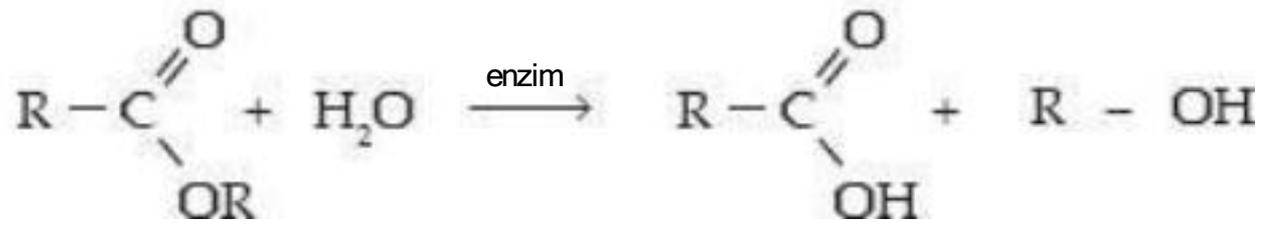
Titik lebur dan titik didih masing - masing amida berbeda

- 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

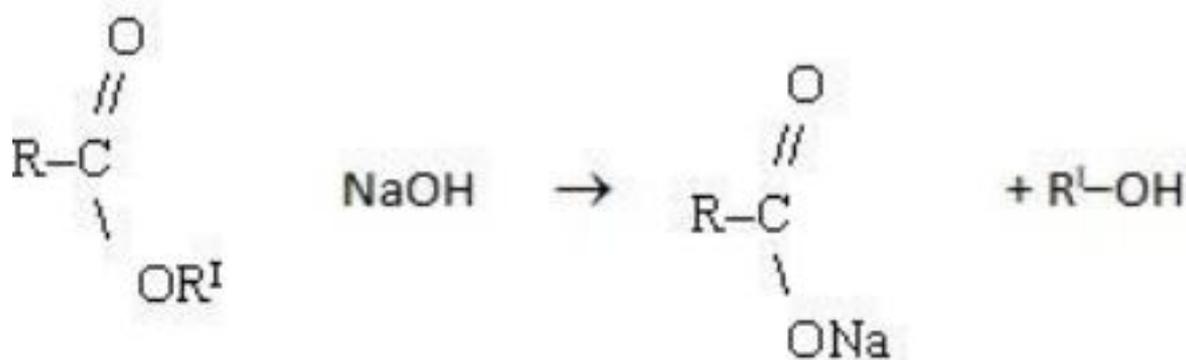
# Hidrolisis Trigliserida

62

**Hidrolisis** : ditambahkan enzim atau asam

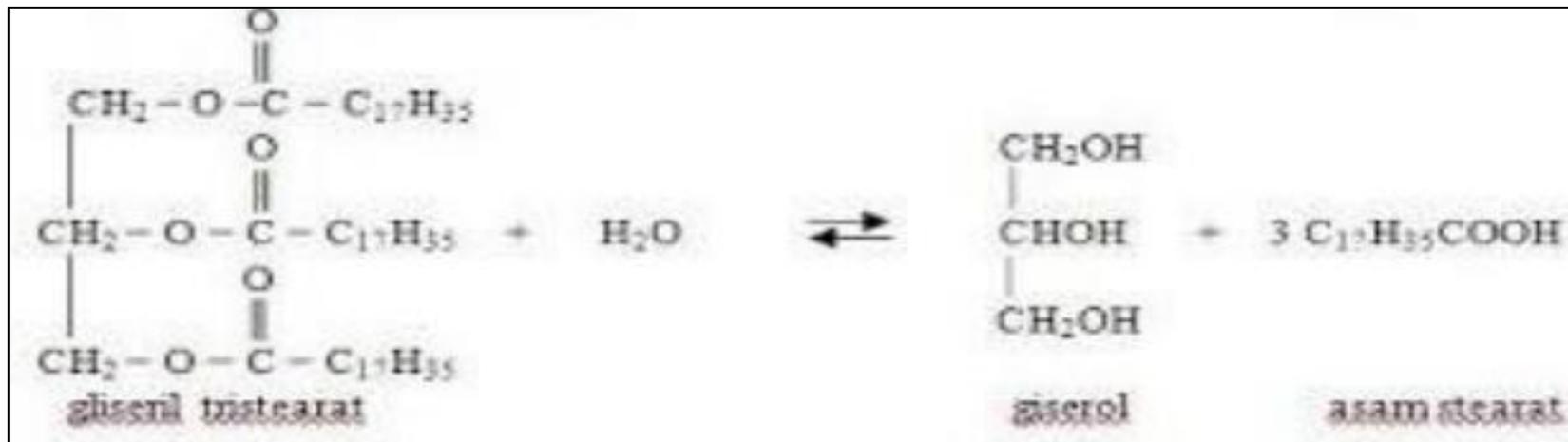
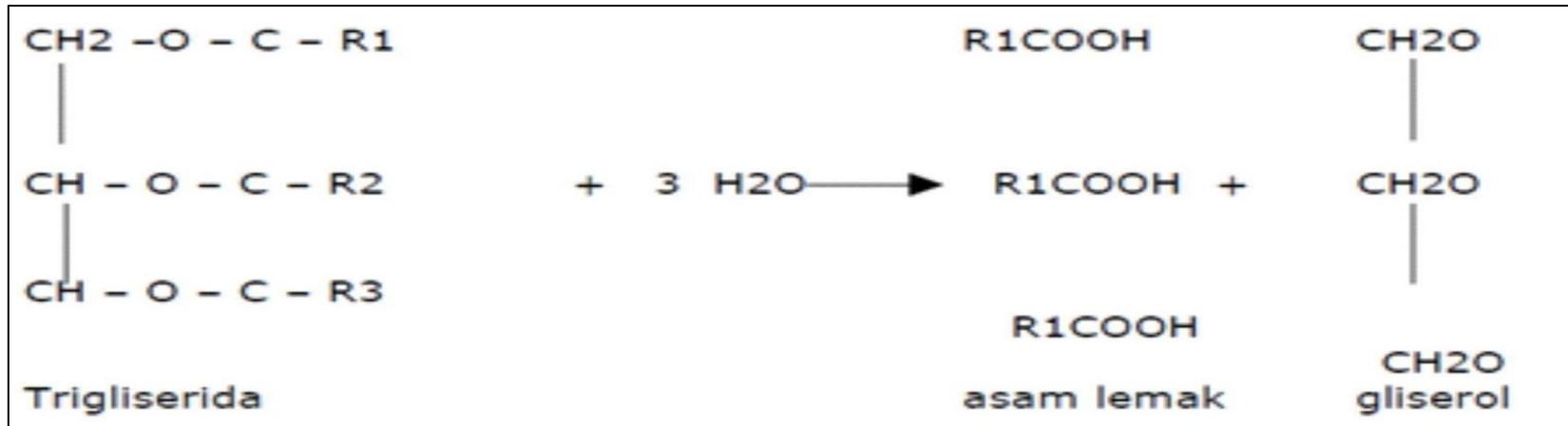


**Penyabunan** : ditambahkan alkali



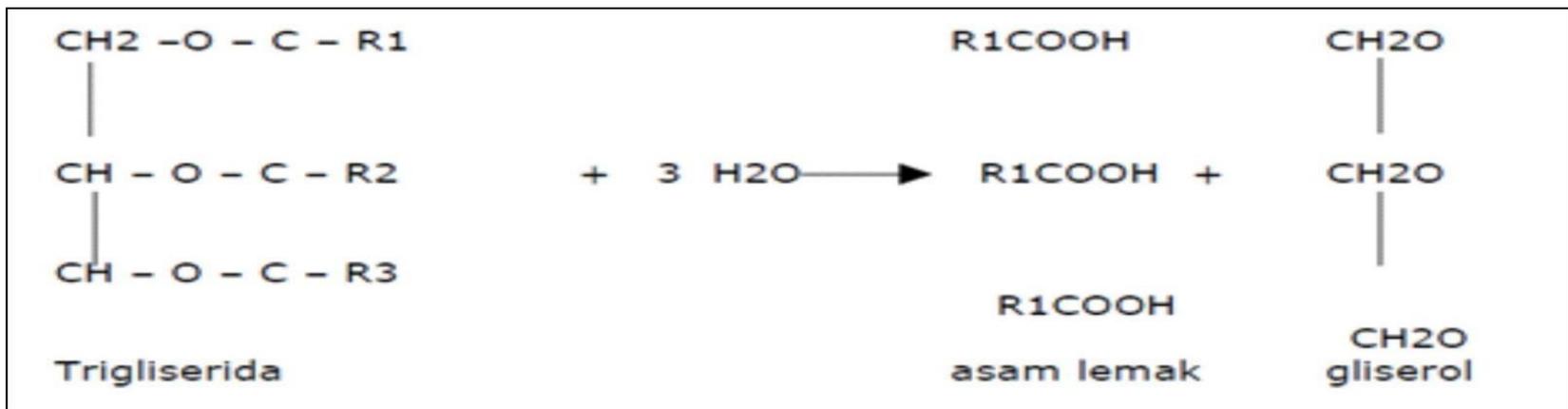
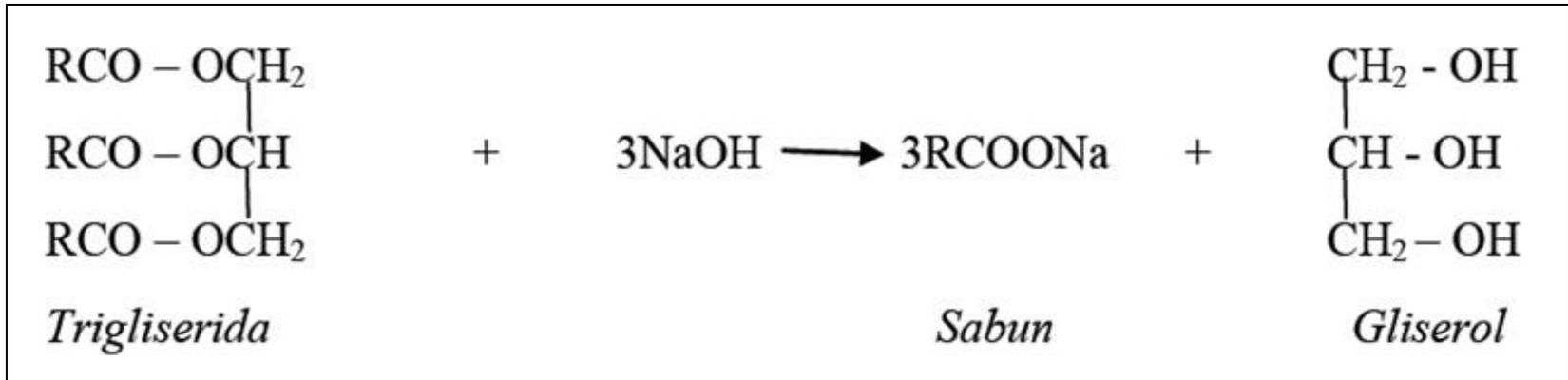
# hidrolisis

63



# penyabunan

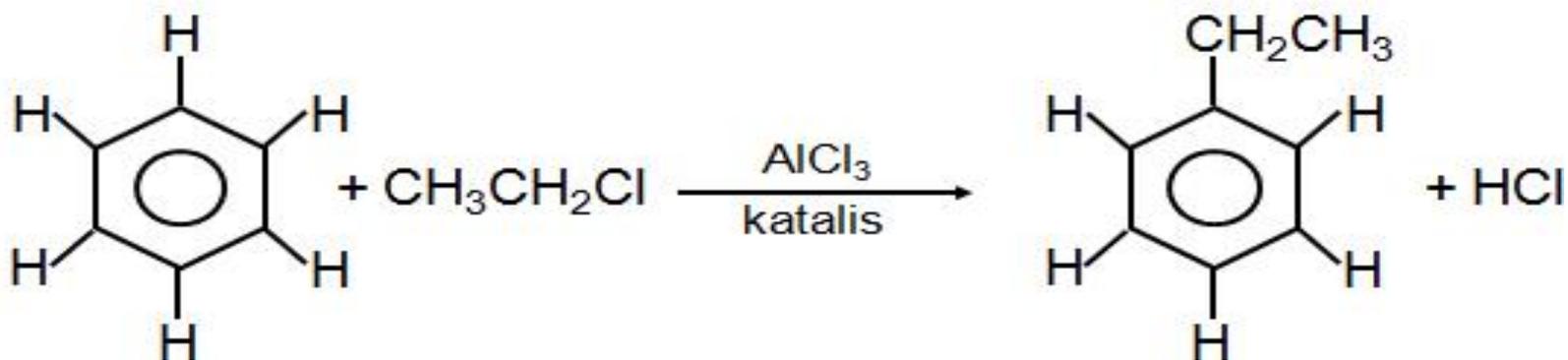
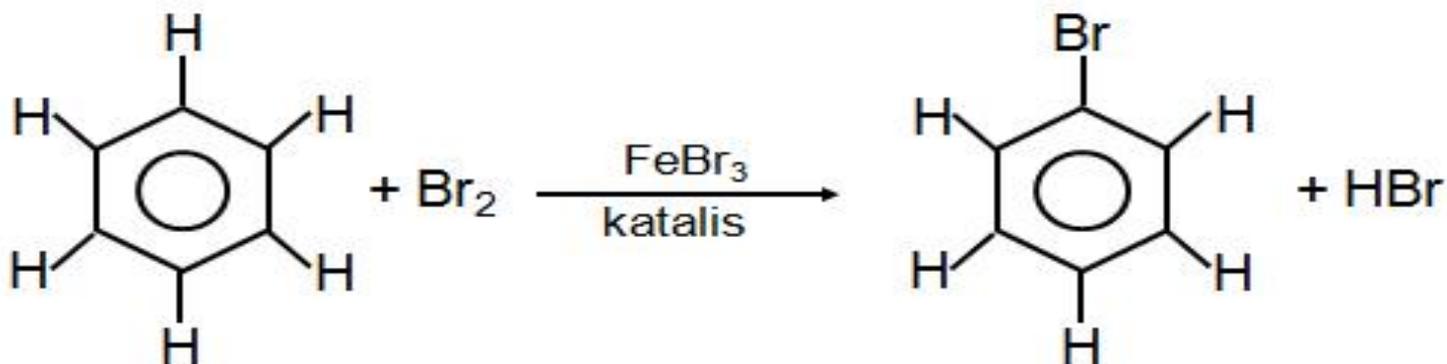
64



# Reaksi-reaksi Senyawa Aromatik

65

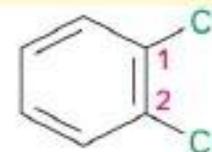
## Reaksi Substitusi



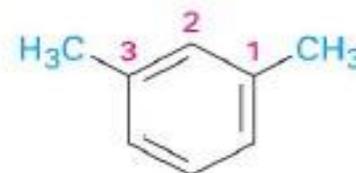
# Penamaan Senyawa Aromatik

## Benzena di-substitusi

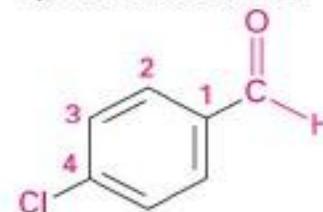
- Dinamai menggunakan salah satu awalan berikut:
  1. **ortho-** (o-)
    - Benzena ortho-disubstitusi mempunyai dua substituen pada posisi 1,2
  2. **meta-** (m-)
    - Benzena meta-disubstitusi mempunyai dua substituen pada posisi 1,3
- **para-** (p-)
  - Benzena para-disubstitusi mempunyai dua substituen pada posisi 1,4



**ortho-Dichlorobenzene**  
1,2 disubstituted



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

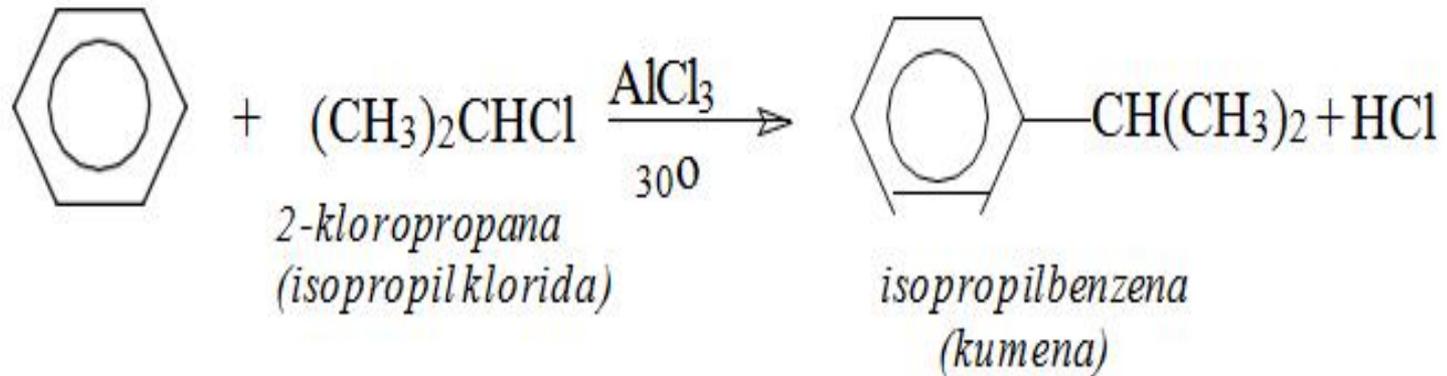


**para-Chlorobenzaldehyde**  
1,4 disubstituted

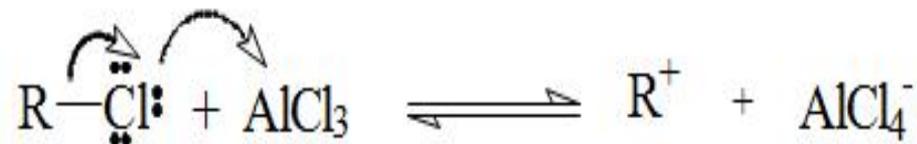


## b. Alkilasi

68



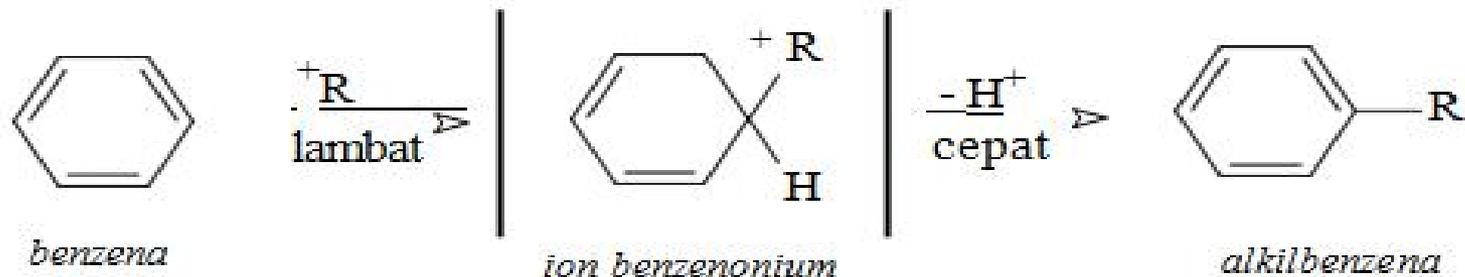
- Tahap pertama dalam alkilasi adalah pembentukakan elektrofil: suatu karbokation.



## b. Alkilasi

69

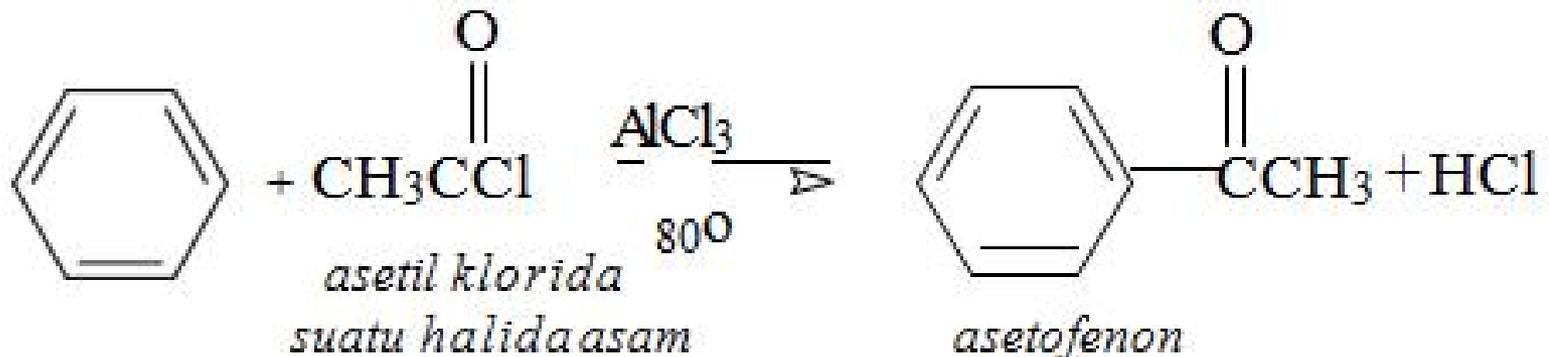
- + Tahap kedua adalah serangan elektrofilik pada benzena, sedangkan tahap ketiga eliminasi sebuah ion hidrogen. Hasilnya ialah sebuah alkil benzena.



## 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

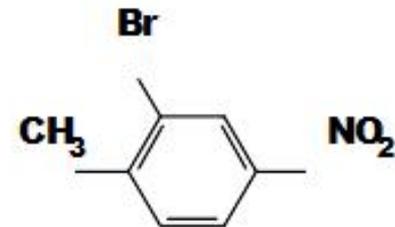
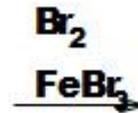
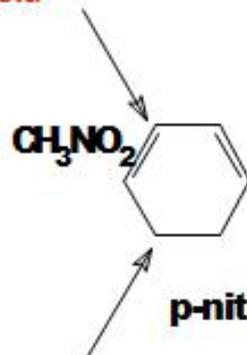
71

+ 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 :

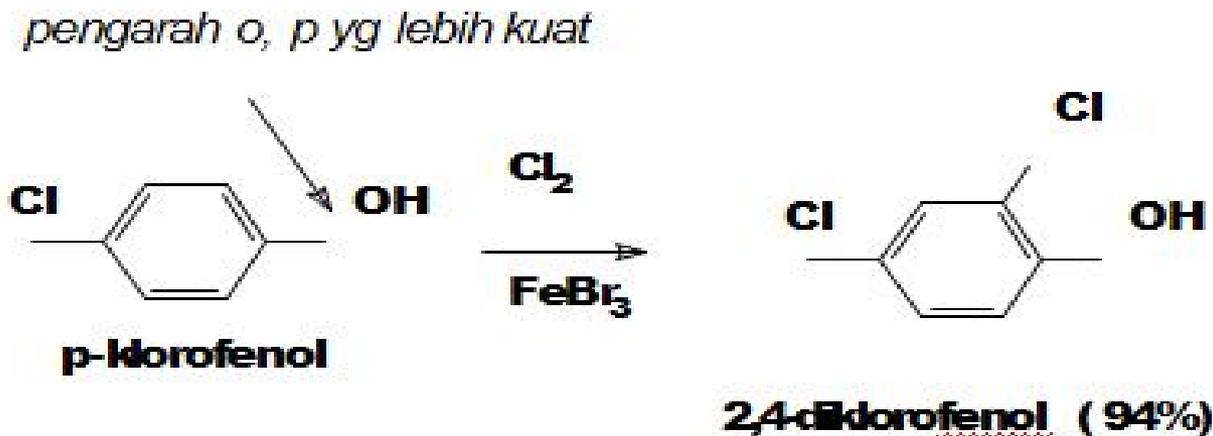
*orto terhadap CH<sub>3</sub> dan  
para terhadap NO<sub>2</sub>*  
meta



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

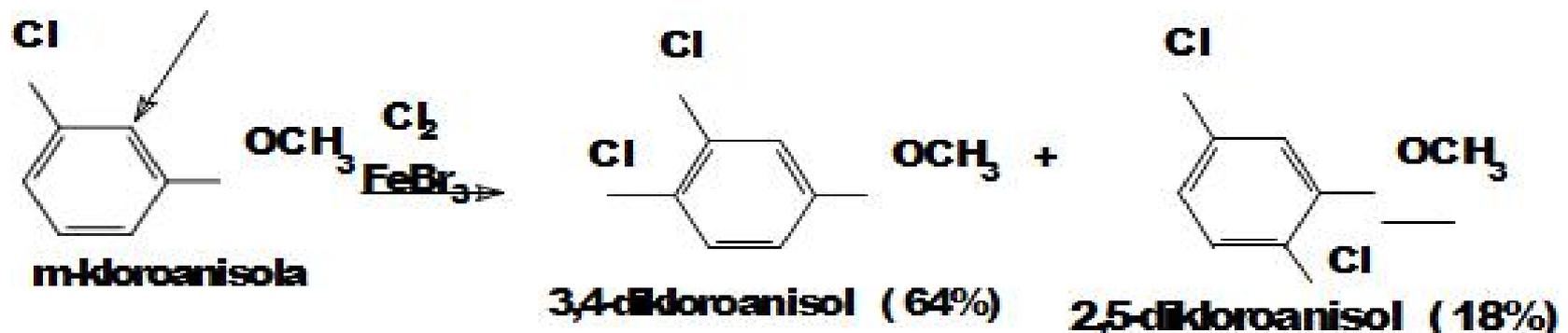
2. Jika dua gugus bertentangan dalam efek-efek pengarahannya mereka, maka aktivator yang lebih kuat akan lebih diturut pengarahannya.

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*



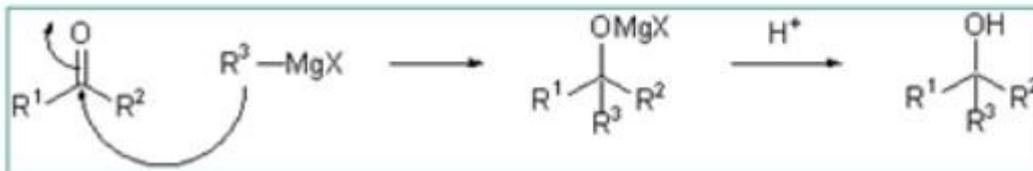
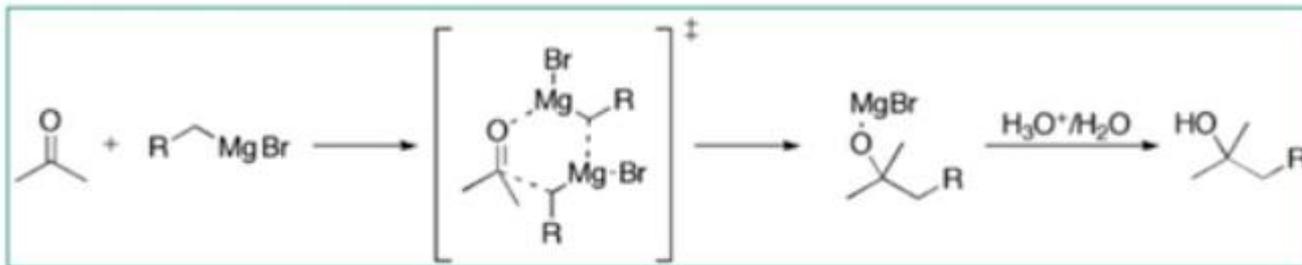
# Grignard reagent

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  $RMgX$  dimana  $X$  adalah sebuah halogen, dan  $R$  adalah sebuah gugus alkil atau aril (berdasarkan pada sebuah cincin benzen). Pereaksi Grignard sederhana bisa berupa  $CH_3CH_2MgBr$ .

- **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 dilanjutkan 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, Mg(OH)Br, disebut sebagai sebuah "bromida basa". Anda bisa menganggap produk ini sebagai produk transisi antara magnesium bromida dan magnesium hidroksida.

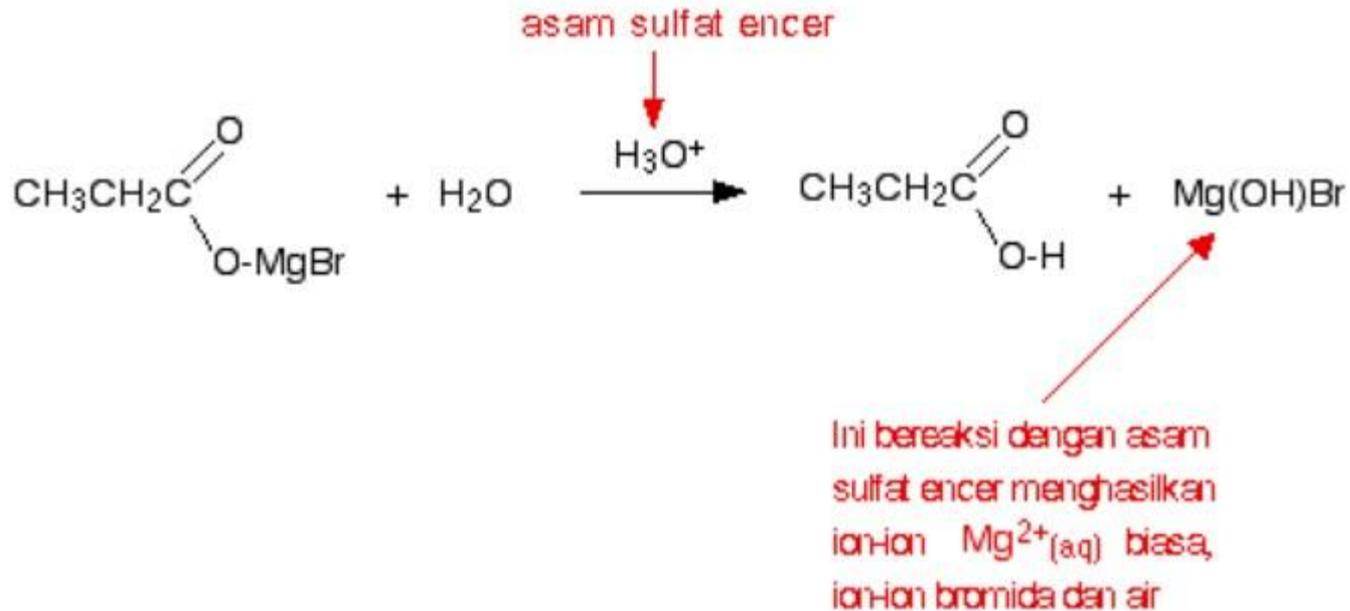
## 2. Reaksi pereaksi Grignard dengan karbon dioksida

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 CO<sub>2</sub>. Jika ditambahkan satu atom karbon lagi, maka akan terbentuk asam karboksilat bukan pereaksi Grignard.  
Persamaan reaksinya bisa dituliskan sebagai berikut:

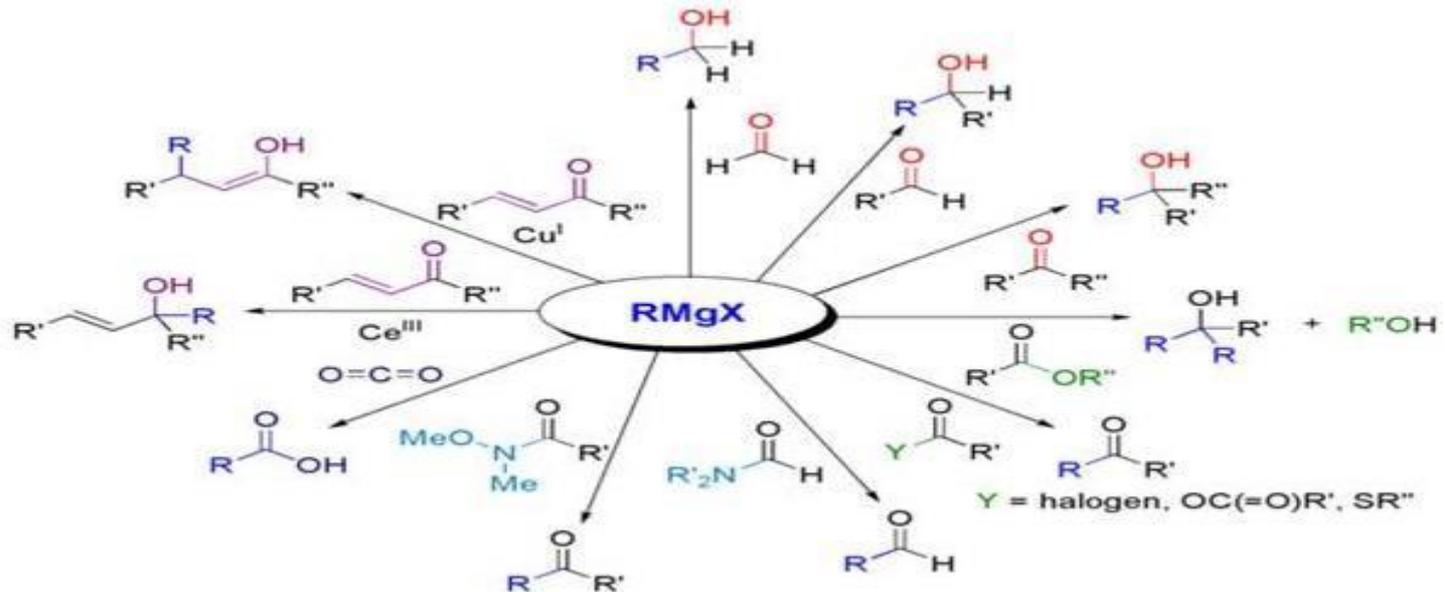


- Hampir semua sumber menyebutkan pembentukan sebuah halida basa seperti  $\text{Mg(OH)Br}$  sebagai produk lain dari reaksi ini. Anggapan ini tidak tepat karena senyawa-senyawa ini bereaksi dengan asam-asam encer. Hasil dari reaksi ini adalah campuran antara ion-ion magnesium terhidrasi biasa, ion-ion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

# 3. Reaksi pereaksi Grignard dengan senyawa-senyawa karbonil

81

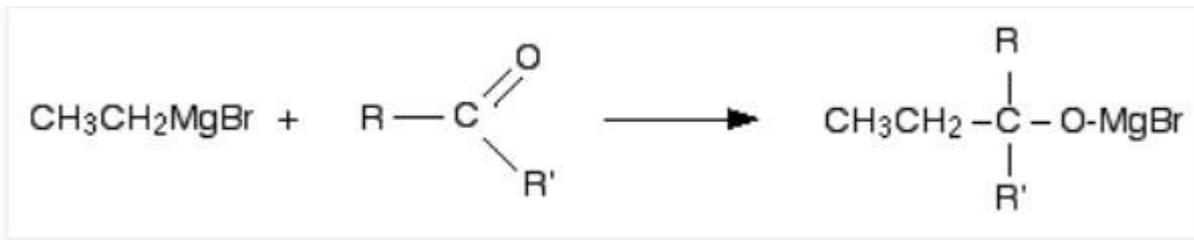
- Reaksi antara berbagai macam senyawa karbonil dengan pereaksi Grignard bisa terlihat sedikit rumit, walaupun pada kenyataannya semua senyawa karbonil bereaksi dengan cara yang sama- yang berbeda hanyalah gugus-gugus yang terikat pada ikatan rangkap C=O.



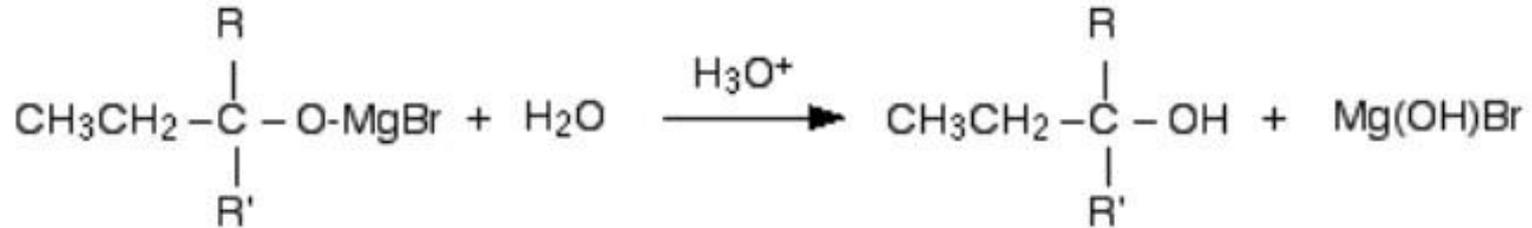
- Apa yang terjadi pada reaksi ini jauh lebih mudah dipahami dengan mencermati persamaan umumnya (menggunakan gugus "R" bukan gugus tertentu) - setelah anda memahami dengan gugus R barulah bisa diganti dengan gugus yang sesungguhnya jika diperlukan.

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.)

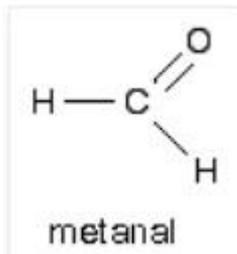


- Alkohol terbentuk. Salah satu kegunaan penting dari pereaksi Grignard adalah kemampuannya untuk membuat alkohol-alkohol kompleks dengan mudah. Jenis alkohol yang dihasilkan tergantung pada senyawa karbonil yang digunakan - dengan kata lain, gugus R dan R' yang dimiliki.

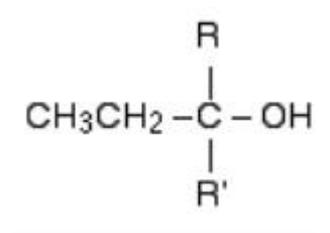
# 4. Reaksi antara pereaksi Grignard dengan metanal

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:

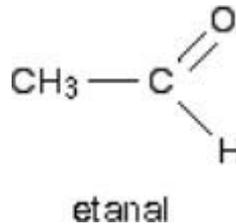


Sebuah **alkohol primer** terbentuk. Sebuah alkohol primer hanya memiliki satu gugus alkil terikat pada atom karbon yang mengikat gugus -OH. Jika anda menggunakan pereaksi Grignard yang berbeda, maka akan terbentuk alkohol primer yang berbeda pula.

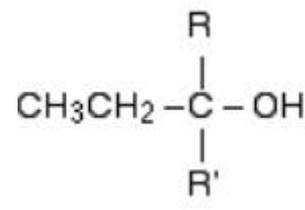
# 5. Reaksi antara pereaksi Grignard dengan aldehyd-aldehyd lain

87

- Aldehyd setelah metanal adalah etanal. Salah satu dari gugus R nya 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:

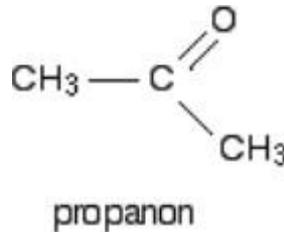
Mengubah sifat-sifat pereaksi Grignard - yang mana akan mengubah gugus CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> menjadi beberapa gugus alkil yang lain;

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

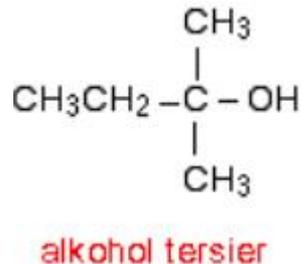
# 6. Reaksi antara pereaksi Grignard dengan keton

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:



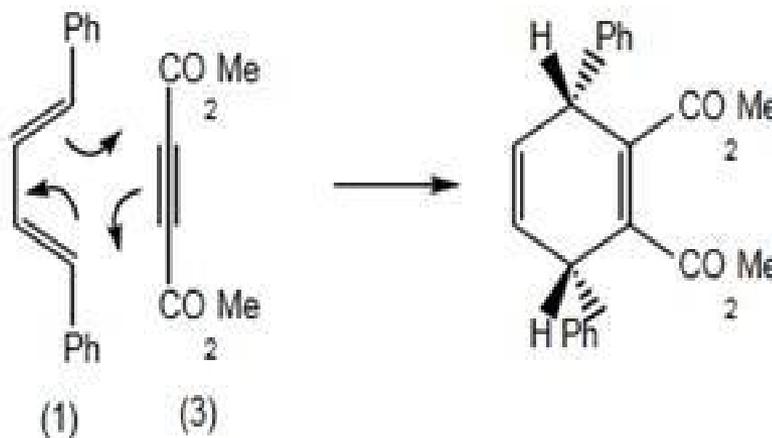
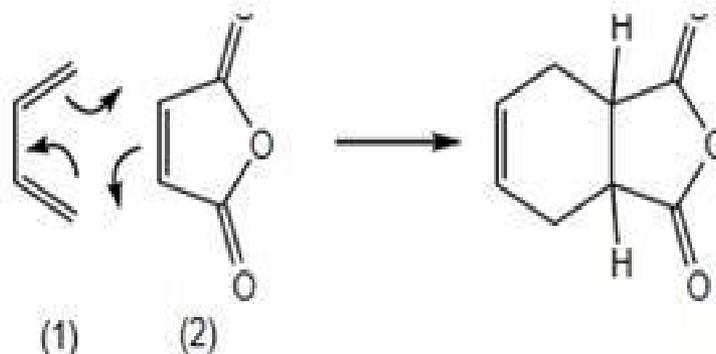
Produk organik yang dihasilkan pada reaksi di atas,  $\text{Mg(OH)Br}$ , disebut sebagai sebuah "bromida basa". Anda bisa menganggap produk ini sebagai produk transisi antara magnesium bromida dan magnesium hidroksida.

# Reaksi Diels-Alder

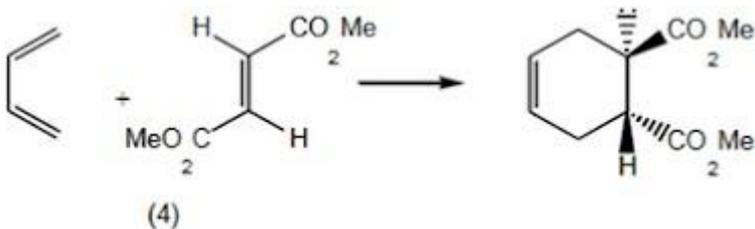
92

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.

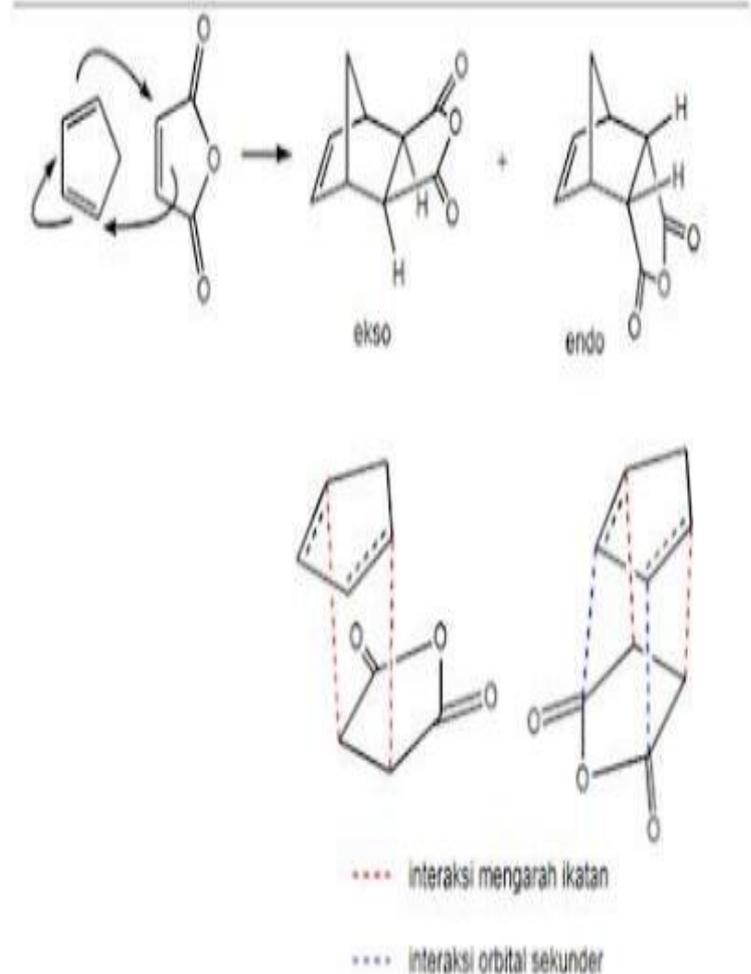


- Adanya **gugus penarik elektron** pada **dienofil** akan menyebabkan **reaksi semakin mudah berlangsung**. Reaksi ini bersifat regioselektif dan stereoselektif karena proses pembentukan cincin berlangsung dalam satu tahap sehingga tidak ada waktu untuk berotasi. Trans dienofil (4) akan memberikan produk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

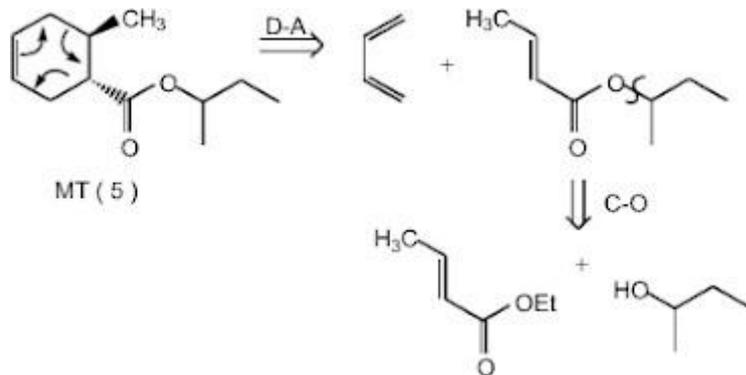


Pada reaksi Diels-Alder biasanya terdapat istilah produk **ekso** dan produk **endo**. Istilah ini mengacu pada hubungan antara gugus penarik elektron dan dienofil terhadap ikatan rangkap pada cincin sikloheksena yang baru terbentuk.

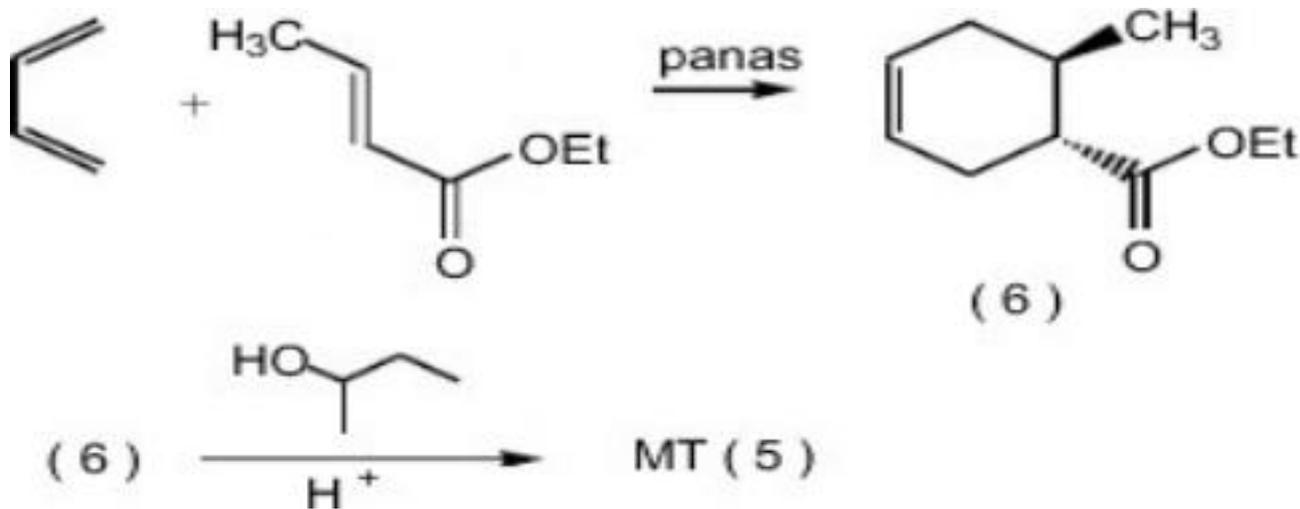
Dalam praktek, produk endo umumnya lebih dominan karena merupakan produk kinetik, sementara produk ekso yang lebih stabil merupakan produk termodinamik.



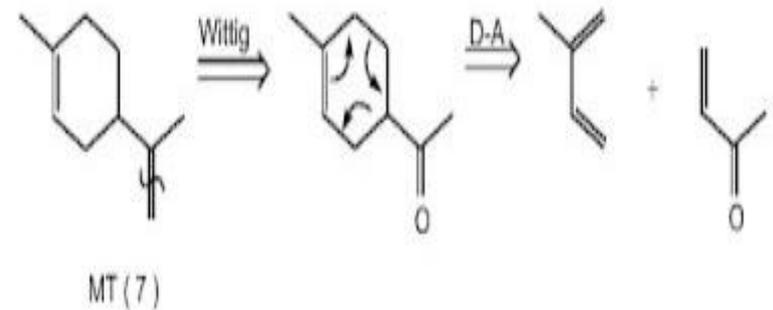
- Siglure (**5**) merupakan atraktan sintetis yang digunakan sebagai umpan untuk lalat buah Mediteranean. Senyawa ini memiliki hubungan *trans* dan dapat dibuat dari *trans* dienofil.



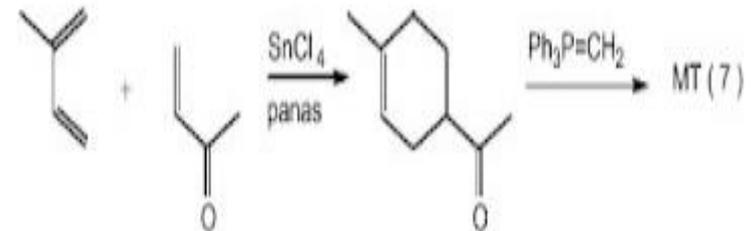
- Dalam pabrik etil ester lebih mudah digunakan dan baru diganti dengan alkohol yang lebih kompleks setelah reaksi Diels-Alder.



- 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

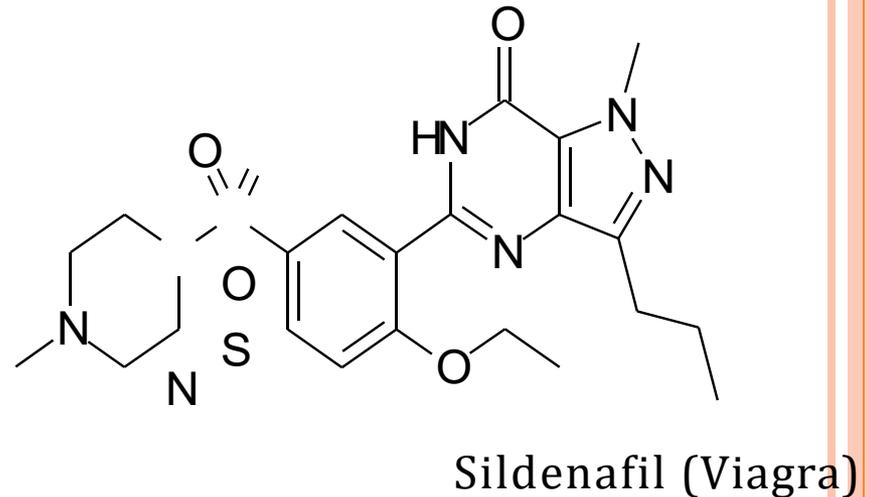
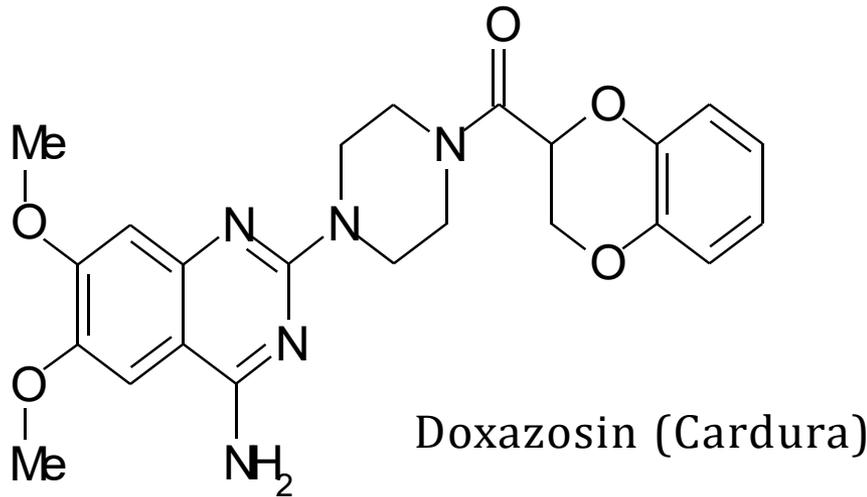
*“Pembuatan senyawa organik tertentu dari bahan awal yang tersedia secara komersial melalui beberapa prosedur multi-tahap”*

Digunakan dalam bidang :

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



# SINTESIS ORGANIK



- 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:

- Teratur
- Gerakannya dapat dipelajari
- Mempunyai strategi



# PENGETIHAN

- **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

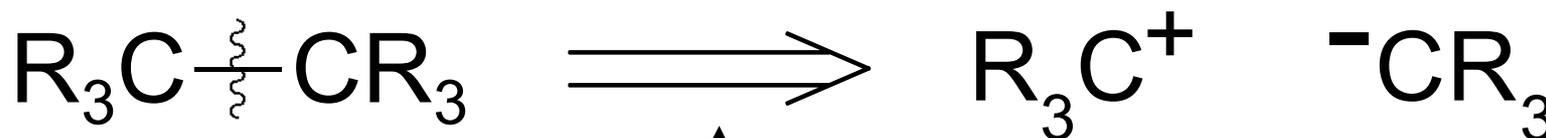
- Often need to synthesise only one of a number of possible stereoisomers
- Only briefly touched on in this course

## 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** - suatu 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



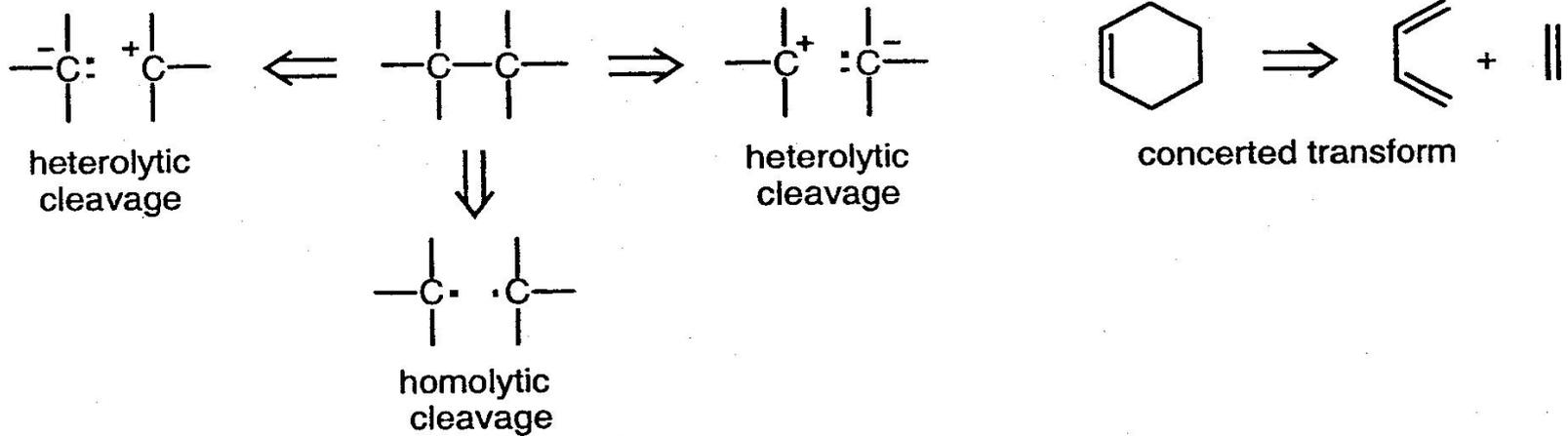
Panah Retrosintesis

# 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  $\text{Me}^+$ .



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*.

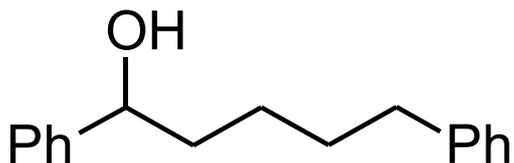
## 2. Sintesis :

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

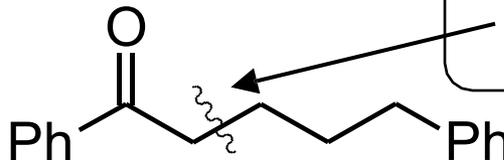
# RETROSINTESIS

Interkonversi Gugus Fungsi

ditunjukkan oleh:  $\Rightarrow$



FGI

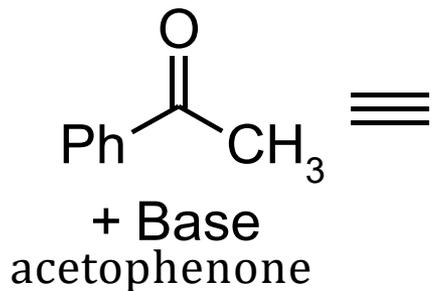


Tanda diskoneksi menunjukkan ikatan yang pecah

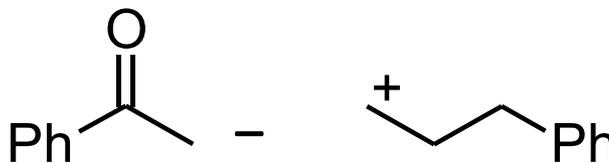
Molekul Target

1,5-diphenylpentan-1-ol

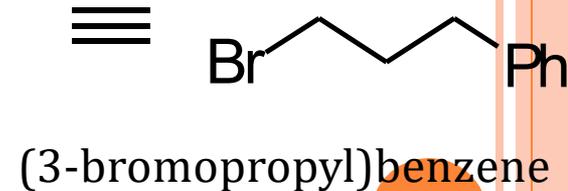
Diskoneksi ditunjukkan oleh:  $\Rightarrow$



Sintetik ekivalen



Sinton

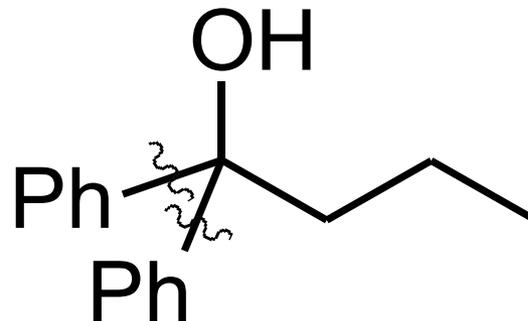
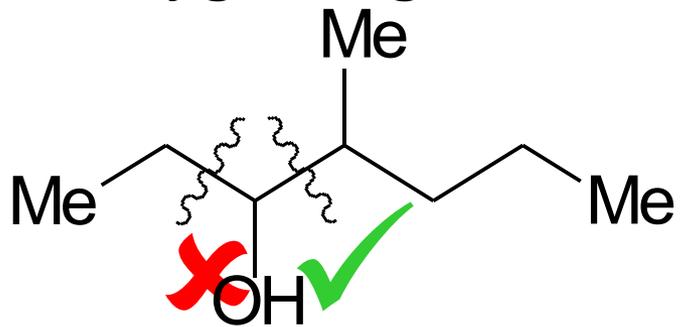


Sintetik ekivalen

# TAHAP-TAHAP PENTING

## 1. Pemilihan diskoneksi yang benar

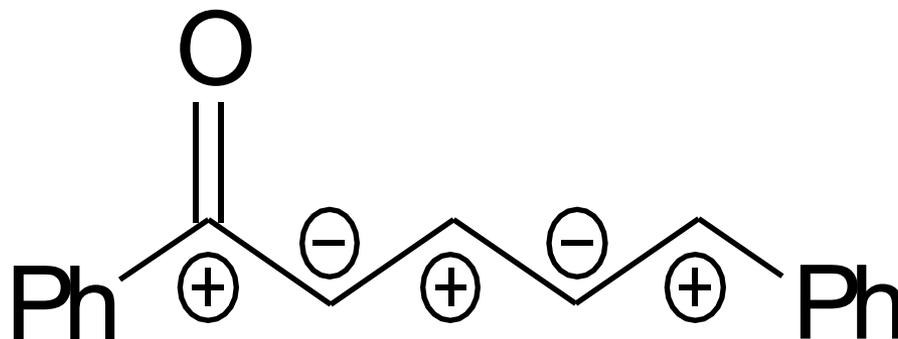
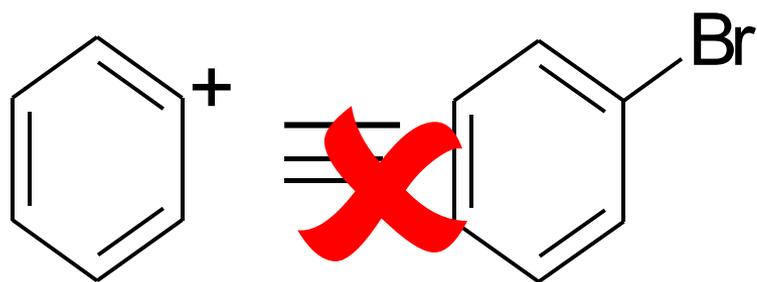
- Kaitkan dengan reaksi yang dapat dipercaya → Gunakan pengetahuan tentang reaksi gugus fungsional
- Lakukan penyederhanaan penting: → pusat molekul  
→ titik cabang  
→ simmetri
- Tunjukkan sinton yg mempunyai sintetik ekivalen yg mungkin.



# TAHAP-TAHAP PENTING

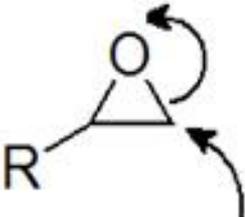
## 2. Tandai muatan kedua sinton

- 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 Ekivalen
$R^+$	$RX$ $X = Br, I$
$R-CH_2-OH^+$	$R-CHO$
$R-CH(OH)-CH_2^+$	$R-CO-R$
$R-CO^+$	$R-CO-LG$ LG = OR <u>or</u> Halogen

Sinton	Sintetik Ekivalen
$R-CH_2-OH^+$	
$R-CO-CH_2^+$	$R-CO-CH=CH_2$
$R-CO^+$	$CO_2$

# 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

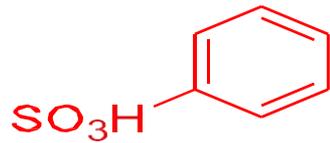
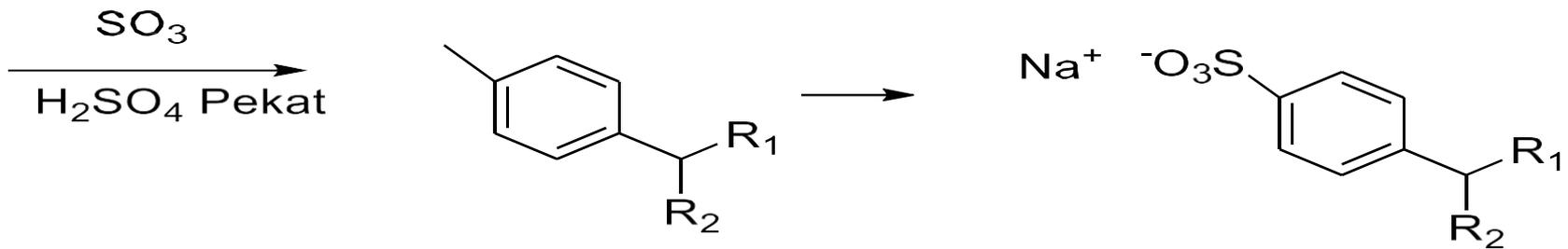
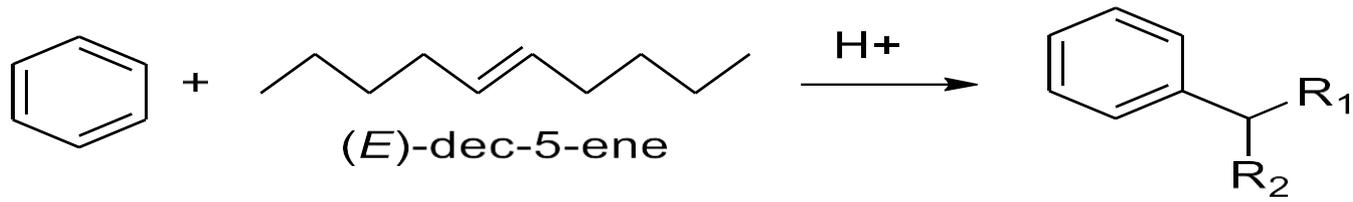
Analisis retrosintetik ini juga memerlukan interkonversi gugus fungsi misalkan dari alkohol ke keton diikuti IGF kedua untuk membentuk keton tak jenuh- $\alpha,\beta$ .

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.
- Gugus alkil merupakan gagasan pemberi elektron dan membuat sulfonasi jadi lebih mudah
- 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  $SO_2OH$  merupakan penarik elektron yang sangat kuat.

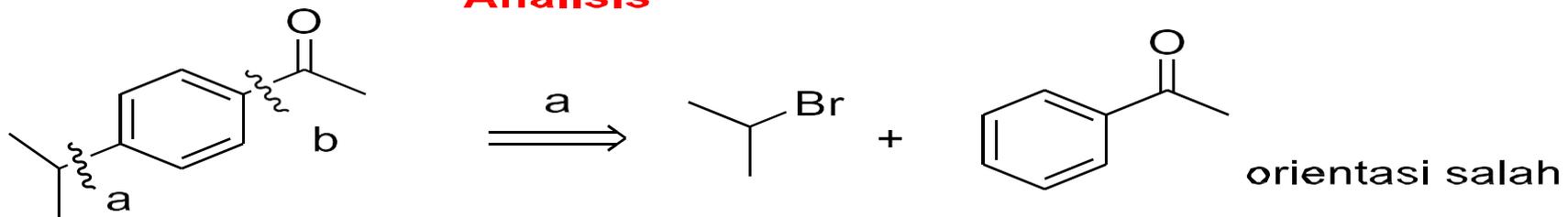
- Dalam memilih urutan langkah sintesa kita harus menerima kedua aspek yang saling terkait dalam pertimbangan dan kita dapat menempatkan beberapa garis penuntun.
- Arah dan aktivasi dalam substitusi elektrofilik aromatik. Gugus yang paling efektif ada pada puncak daftar.
- Umumnya gugus pengaktivasi 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	
	$SO_3H$	
	$NO_3$	

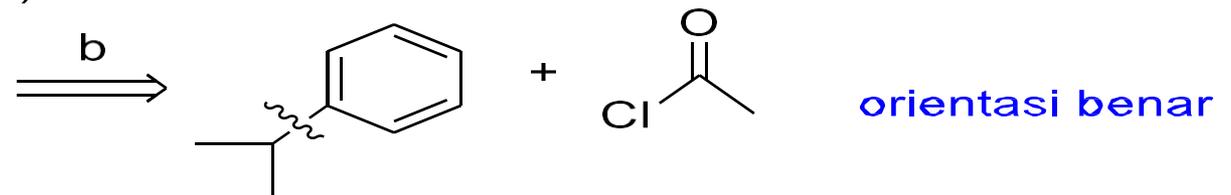
# GARIS PENUNTUN 1

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

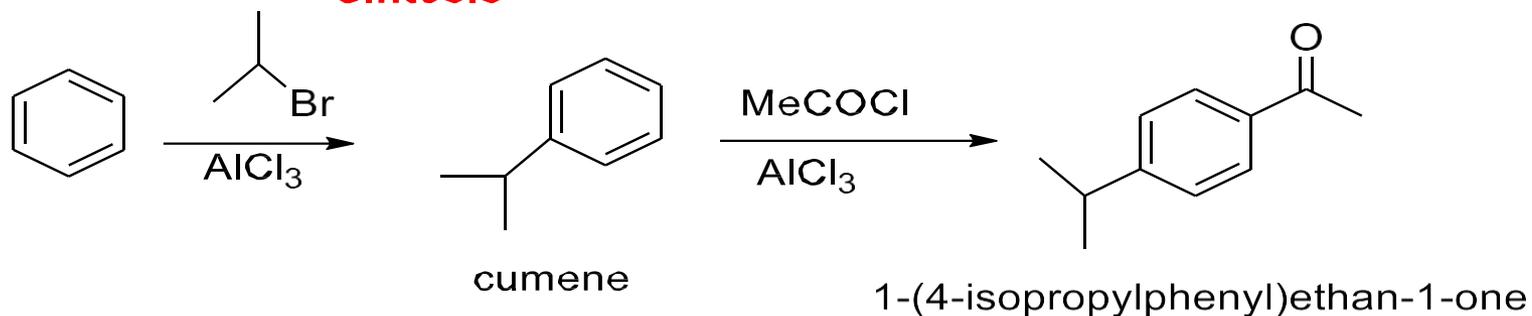
## Analisis



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



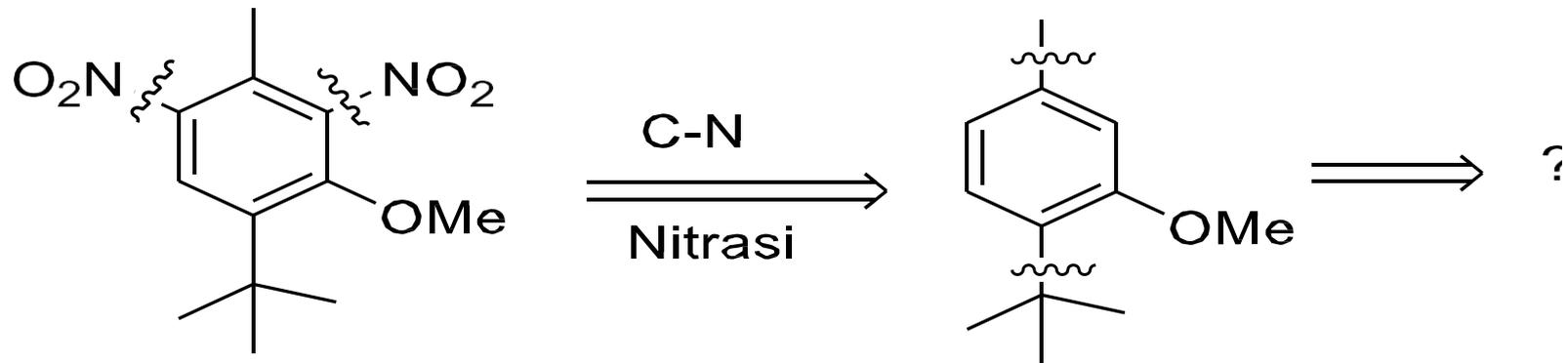
## Sintesis



## 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 merupakan senyawa aromatik dengan 5 substituen di kelima cincin benzen
- Gugus nitro merupakan penarik elektron yang paling kuat, sehingga kita dapat mendiskoneksikanya pertama sekali

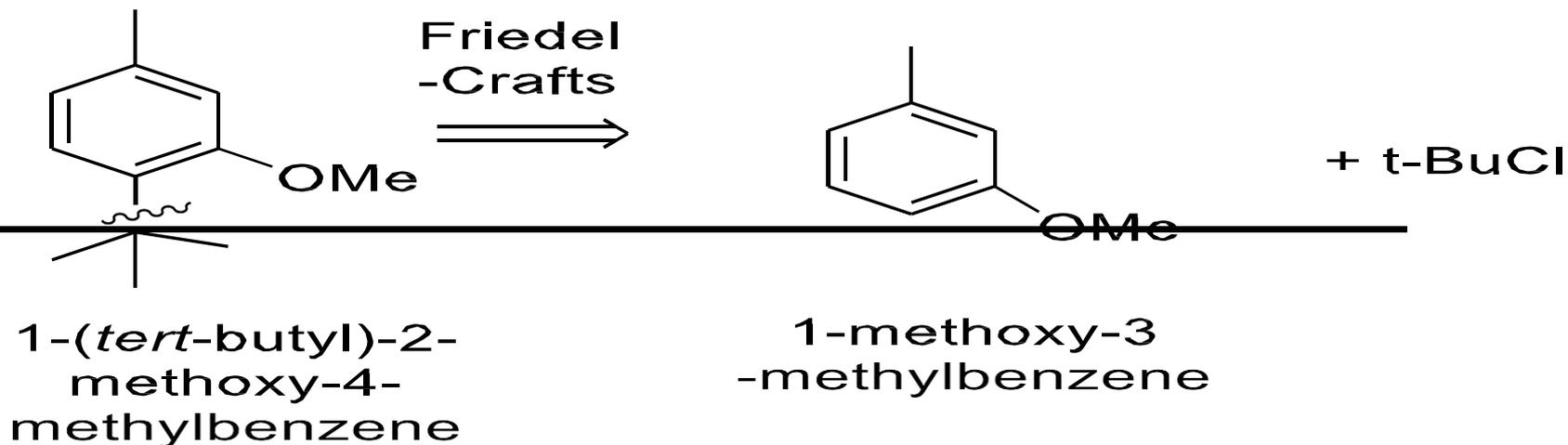
## Musk Ambrette: Analisis I



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

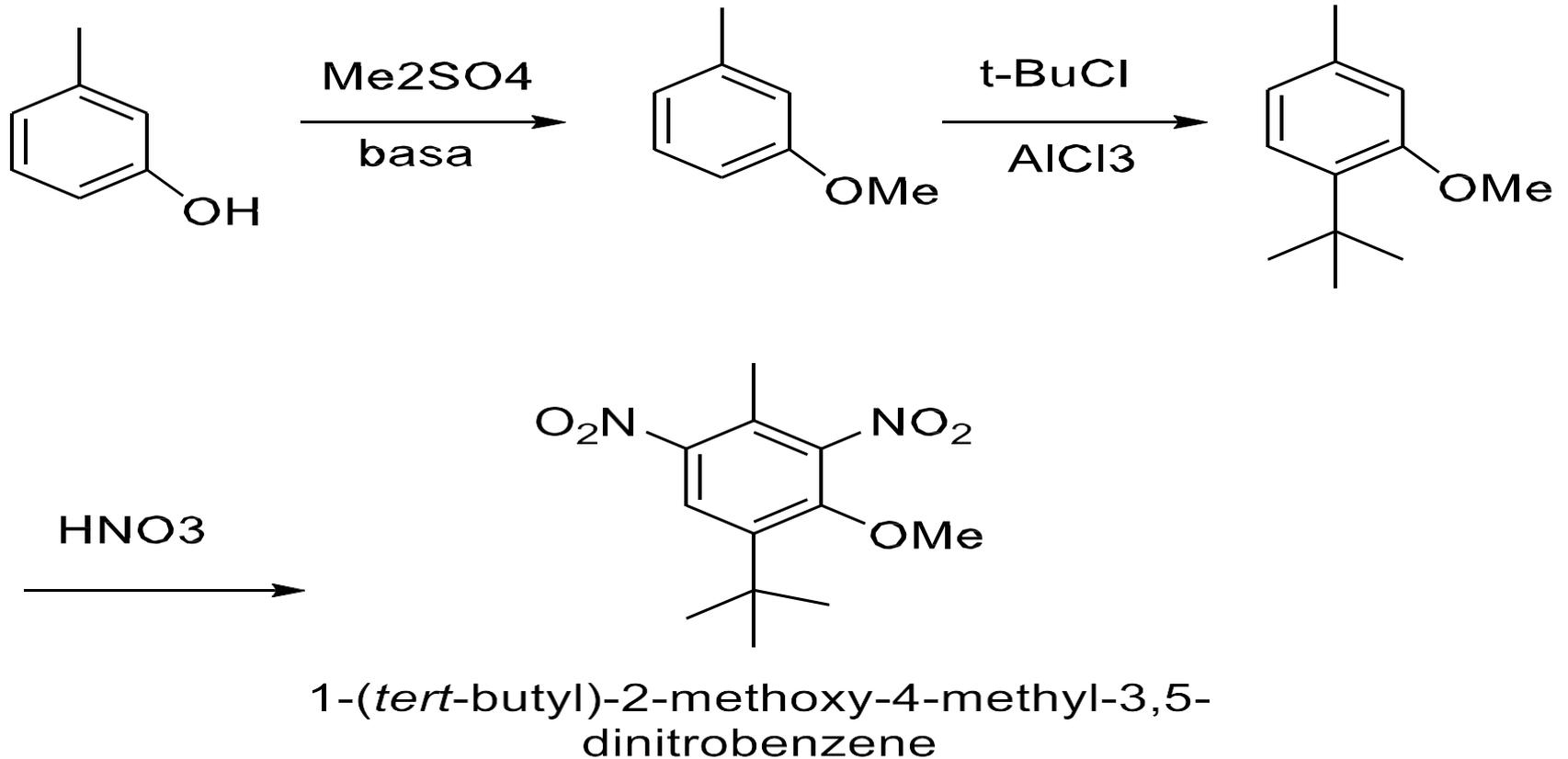
- Kita dapat menambahkan gugus Me atau *t*-Bu dengan alkilasi Friedel Crafts.
- Gugus Ome pengarah -o, p yang kuat sehingga hanya diskoneksi *t*-Bu yang masuk akal (garis penuntun 1).

## 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 pengarahannya dari gugus bersangkutan oleh karena itu substituen lain dapat ditambahkan baik sebelum atau sesudah IGF.

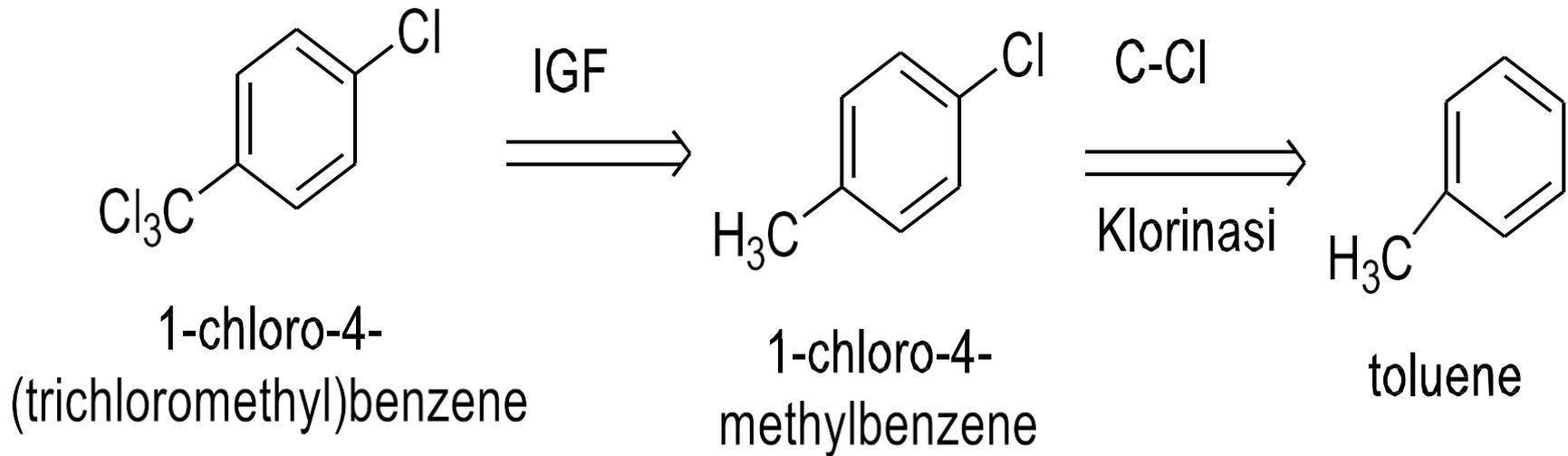
Me Pengarah -o,p       $\longrightarrow$       CO<sub>2</sub>H Pengarah -m

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

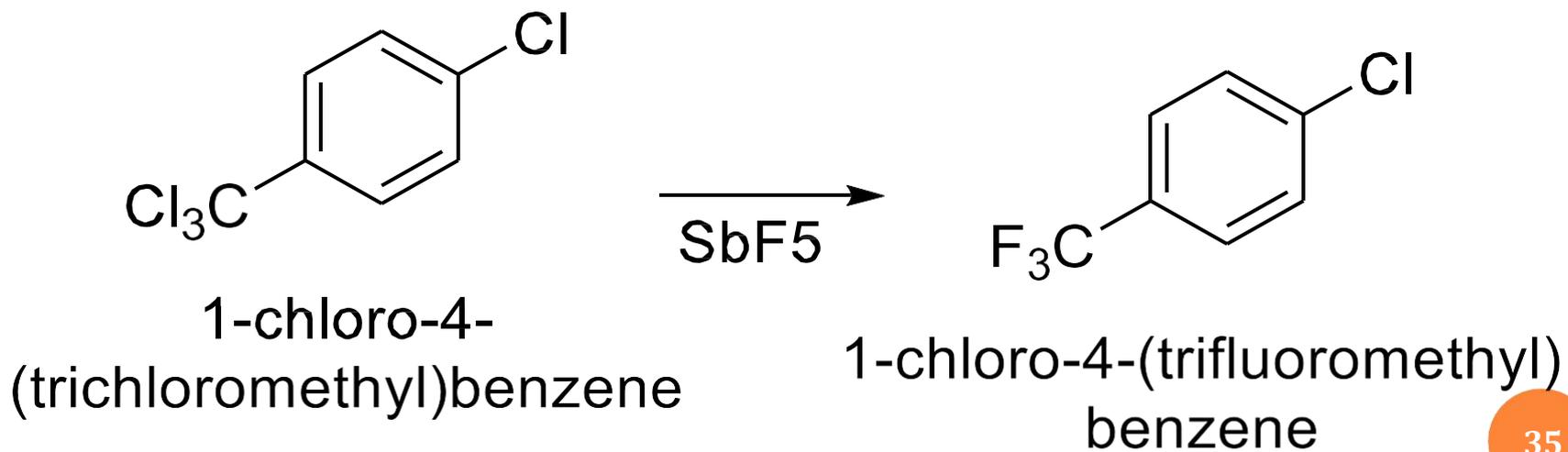
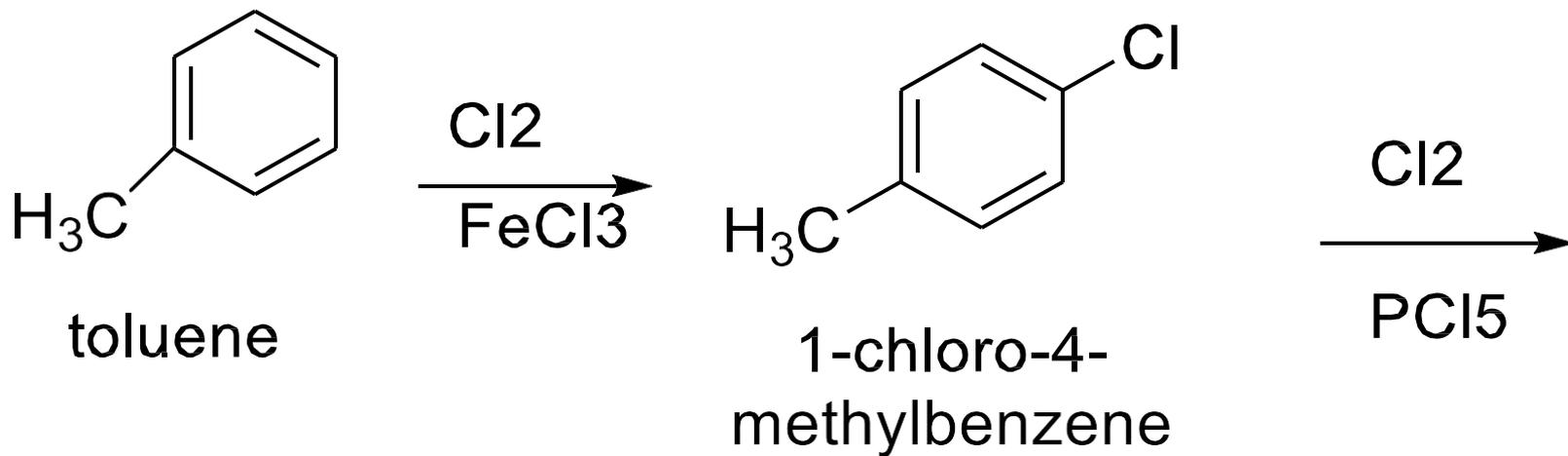
NO<sub>2</sub> Pengarah -m       $\longrightarrow$       NH<sub>2</sub> pengarah -o,p

- 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



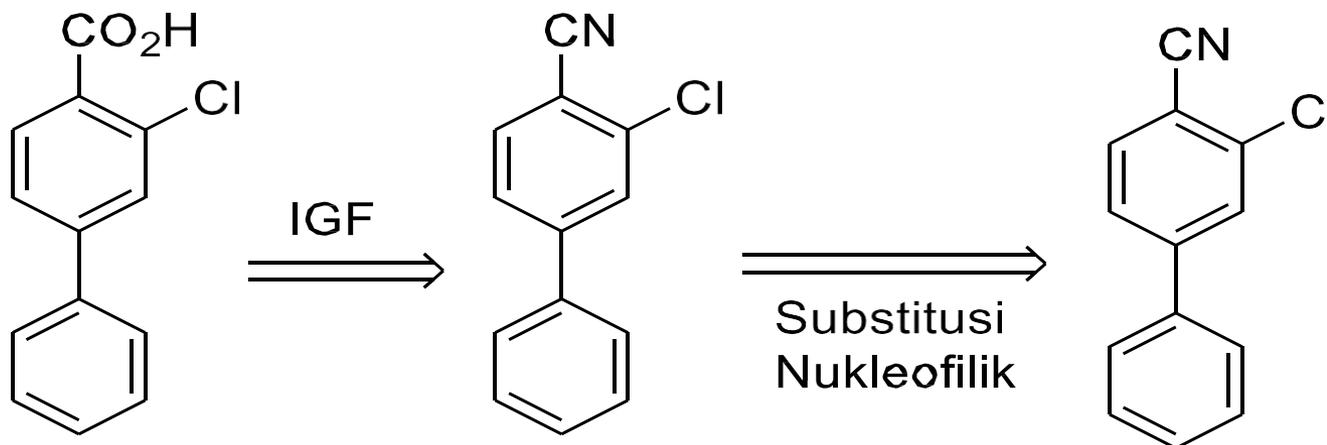
- Sintesis digunakan untuk membuat senyawa 1-chloro-4-(trifluoromethyl) benzene, akan mendapatkan hasil yang memuaskan



## 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.

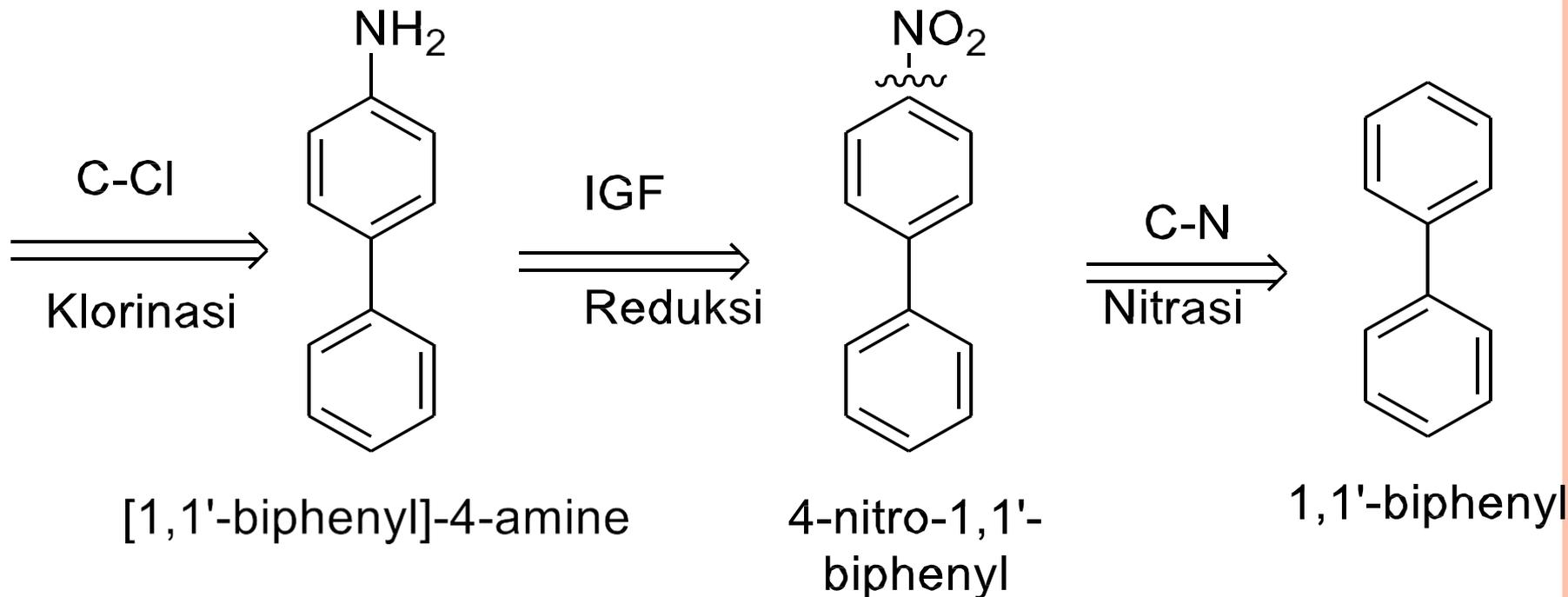
### Analisis



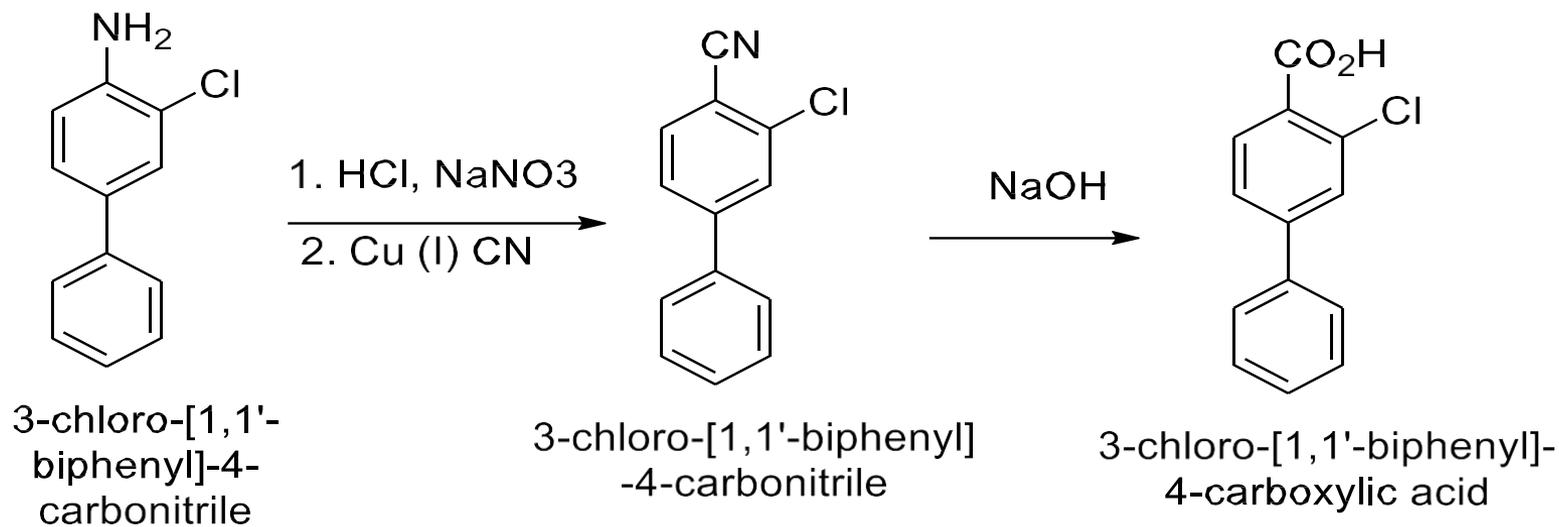
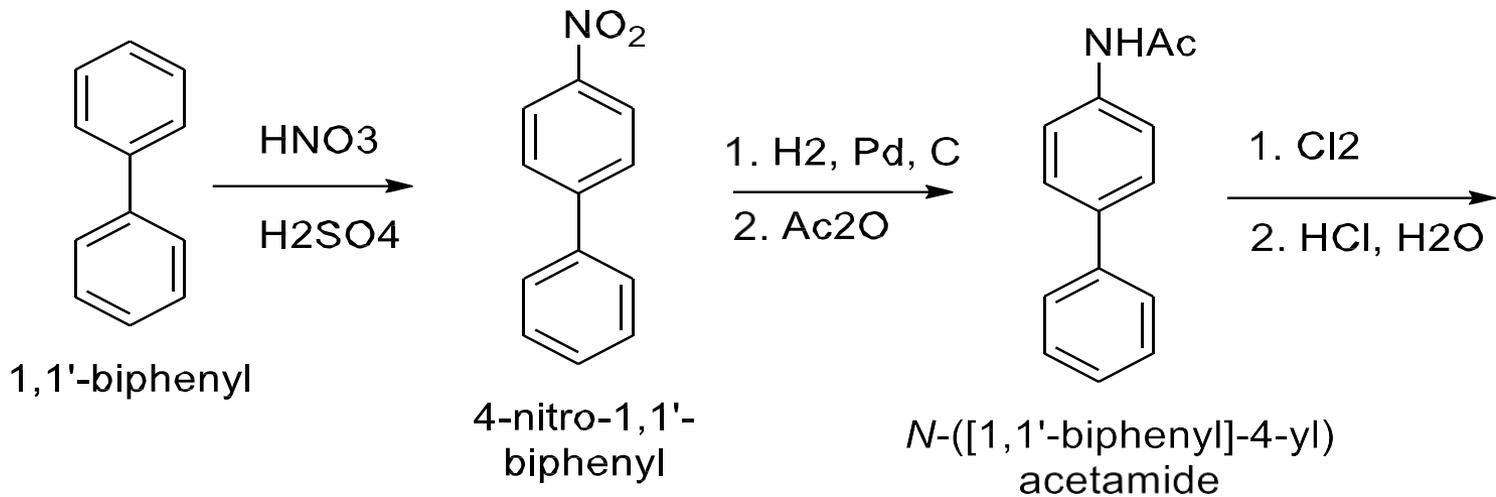
3-chloro-[1,1'-biphenyl]-  
4-carboxylic acid

3-chloro-[1,1'-  
biphenyl]-4-carbonitrile

3-chloro-[1,1'-  
biphenyl]-4-  
carbonitrile



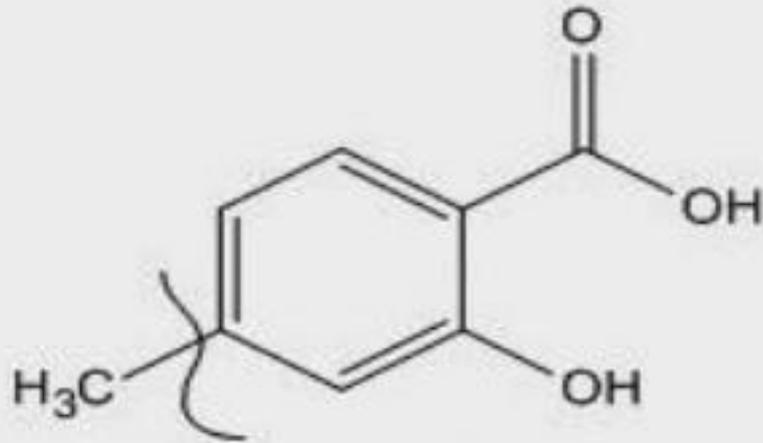
- Dalam sintesis diperlukan penghasil gugus amino untuk mencegah klorinasi yang berlebihan



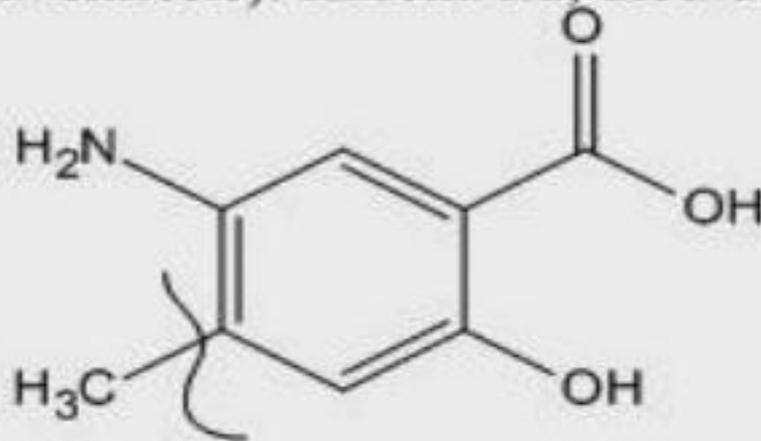
## GARIS PENUNTUN 5

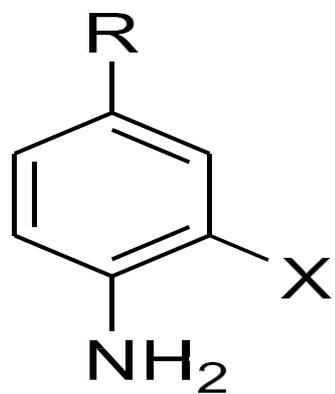
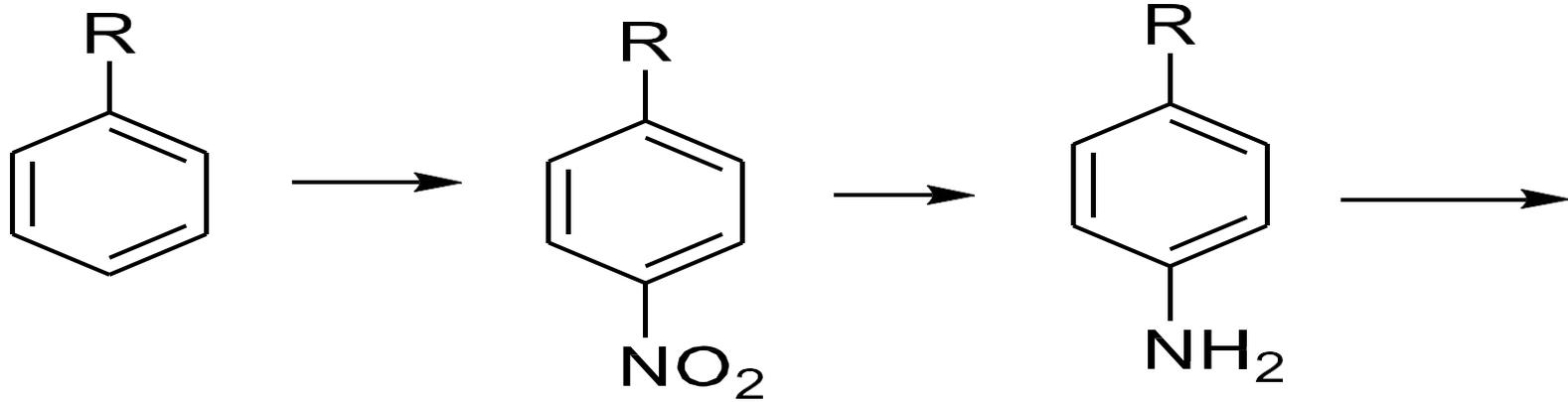
- Pilihan terakhir, dengan menambah 2 gugus pengarah -o,p yang terletak meta satu dengan lainnya
- Gugus amino sebagai “dummy” ditambahkan digunakan untuk mengatur hubungan yang dibutuhkan
- Kemudian dihilangkan dengan diazotasi dan reduksi.
  
- “dummy” ditambahkan tidak ditemukan orientasi yang tepat 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"

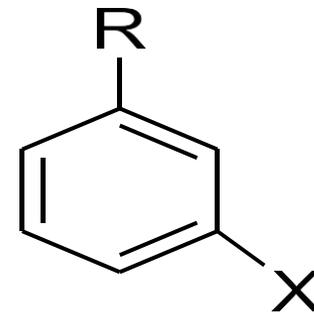


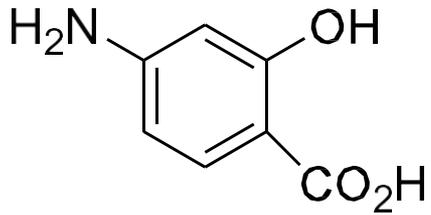
Posisi kacau (pengarah tidak sesuai), sehingga ketika diputus, CH<sub>3</sub> tidak bisa dikembalikan ke posisi yang diinginkan sesuai MT (saat sintesis). Karena itu, dibutuhkan 'dummy'.



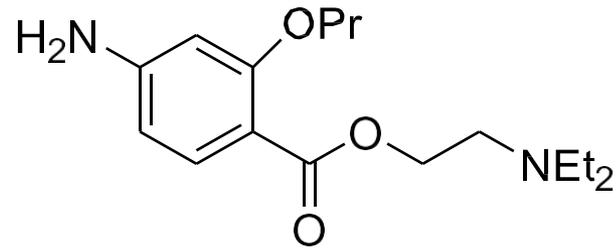


1. HONO  
2. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>  
atau EtOH, H<sup>+</sup>



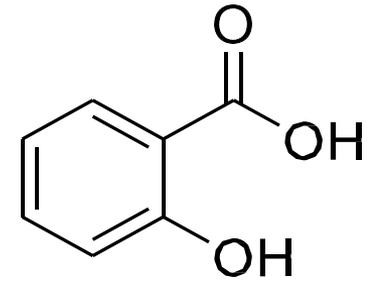


4-amino-2-hydroxybenzoic acid



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

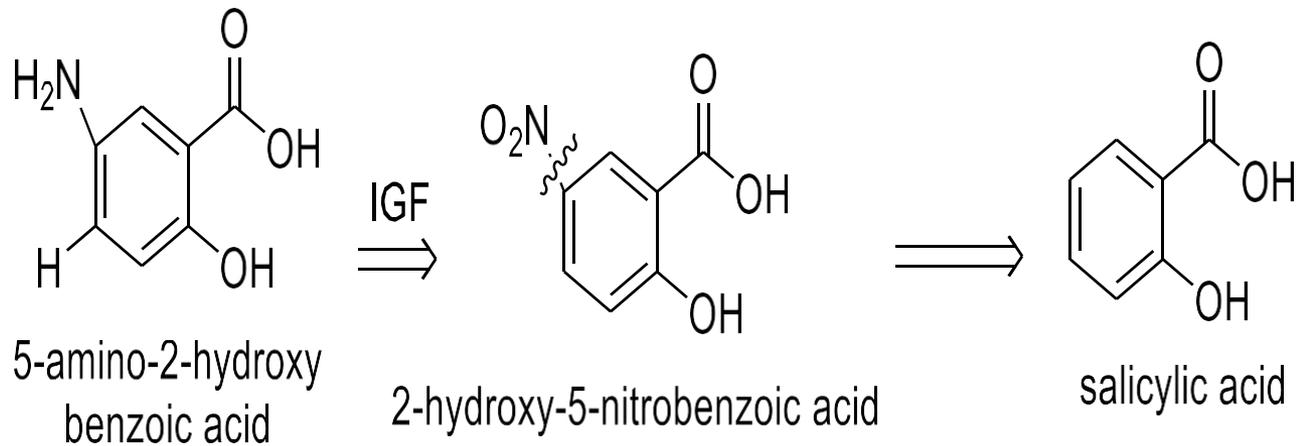
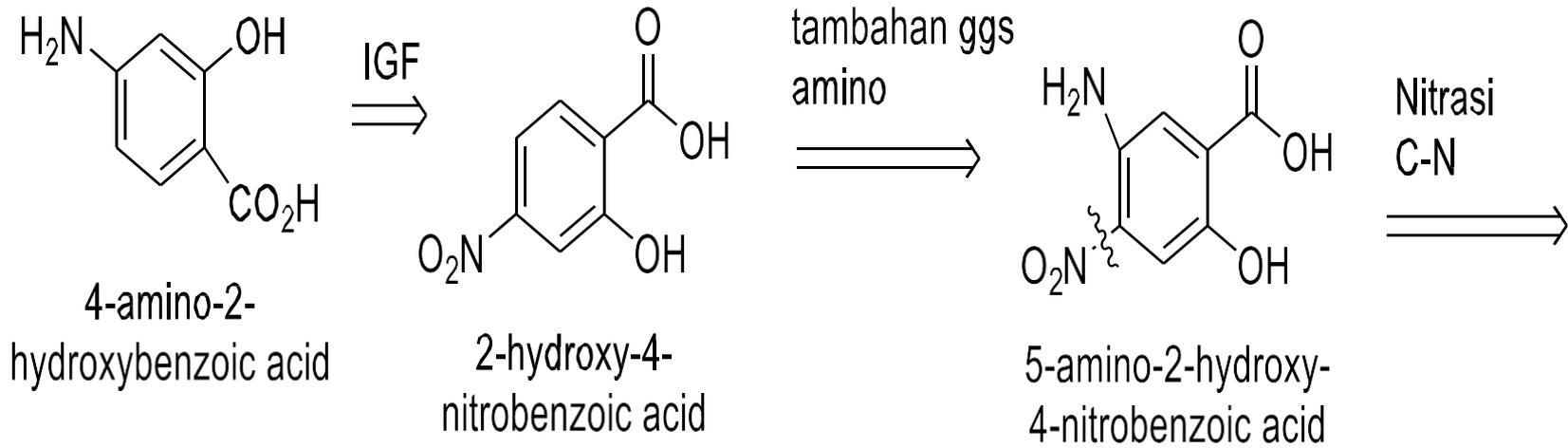
(PROPOKSIKAINA)



salicylic acid

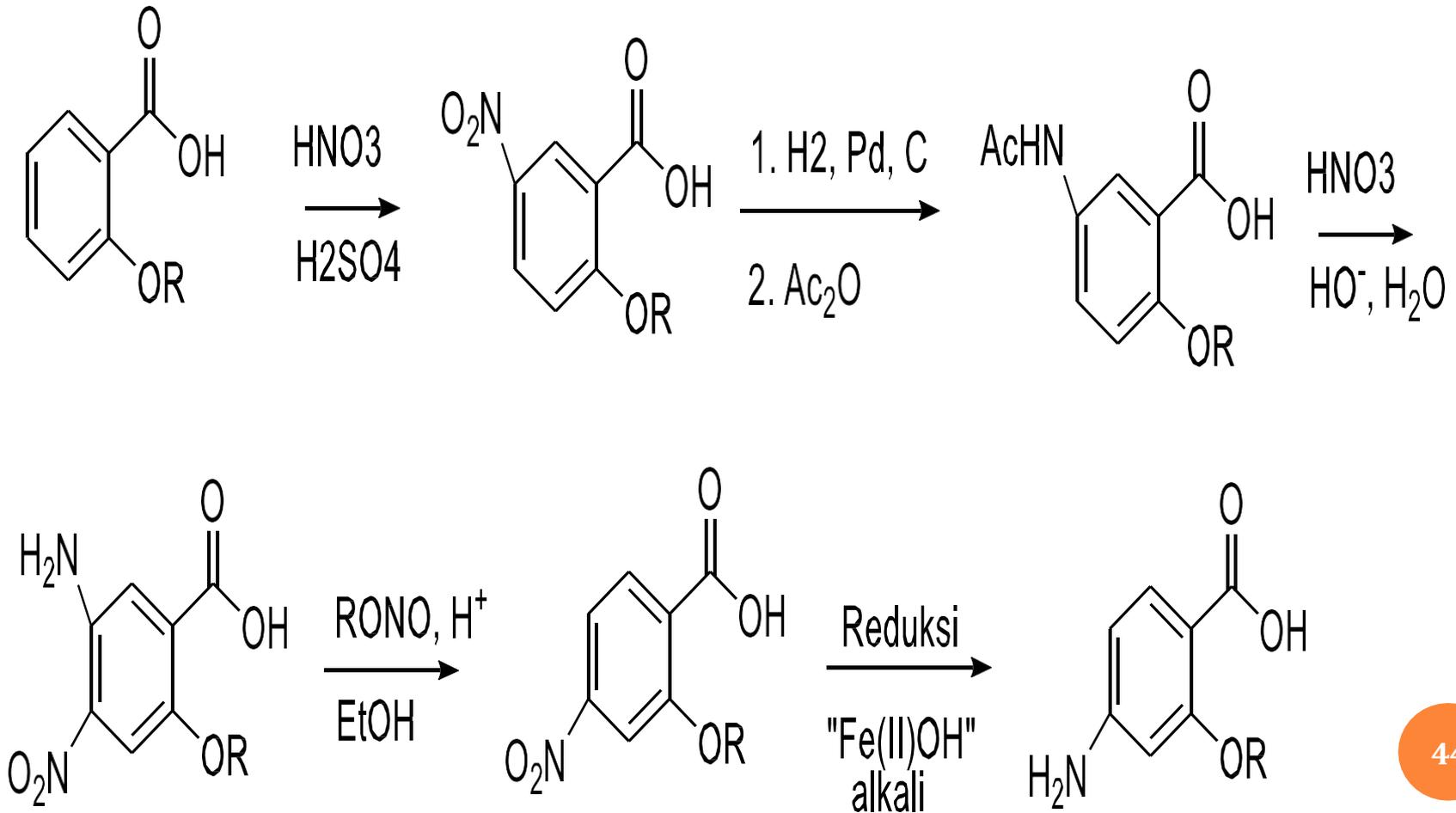
- Asam 4-amino-2-hydroxybenzoic acid digunakan dalam sintesis anestetika lokal seperti propoksikaina
- Gugus amino tidak dapat dimasukkan dengan nitrasasi dari asam salisilat karena atom oksigen akan mengarah -o,p dan memberikan isomer yang salah.
- Problem ini dapat dipecahkan dengan sengaja membuat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

## Analysis



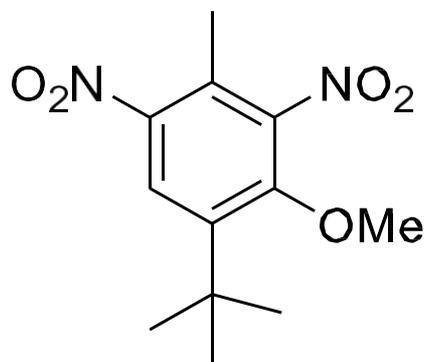
- Dalam praktek ditambahkan gugus alkil pada awal reaksi untuk melindungi gugus hidroksil

## Sintesis

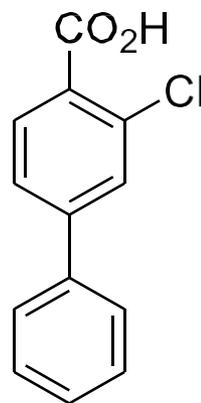


## GARIS PENUNTUN 6

- 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)



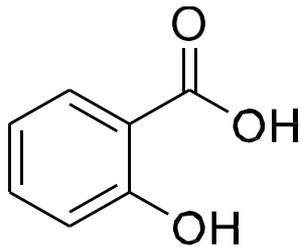
1-(*tert*-butyl)-2-methoxy-4-methyl-3,5-dinitrobenzene



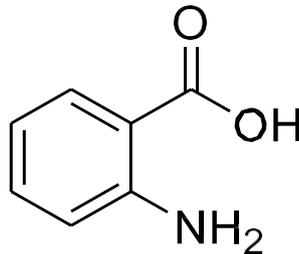
3-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid

## GARIS PENUNTUN 7

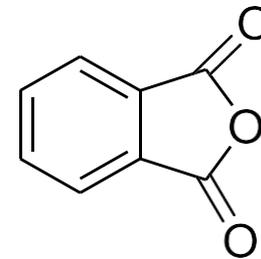
- Ini merupakan perluasan garis penuntun 6.
- Cari substituen yang ada pada MT dan MS yang tersedia.



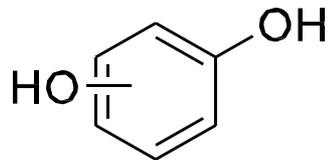
asam salisilat  
dan aldehida



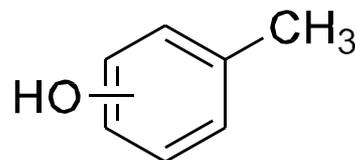
2-aminobenzoic acid  
(asam antranilat)



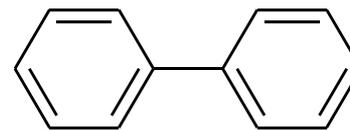
isobenzofuran-1,3-dione  
(anhidrida Ptalat)



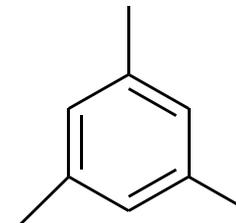
seny. -o, -m,  
dan -p



Kresol. -o, -m,  
dan -p

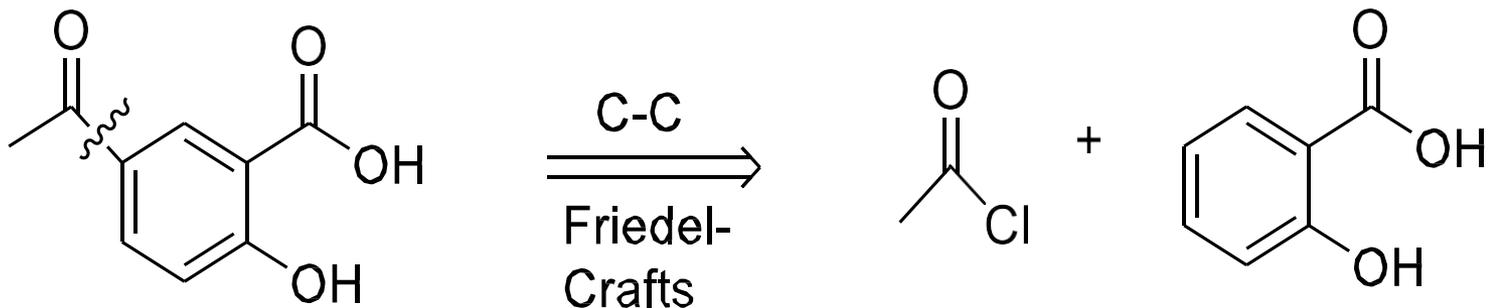


1,1'-biphenyl



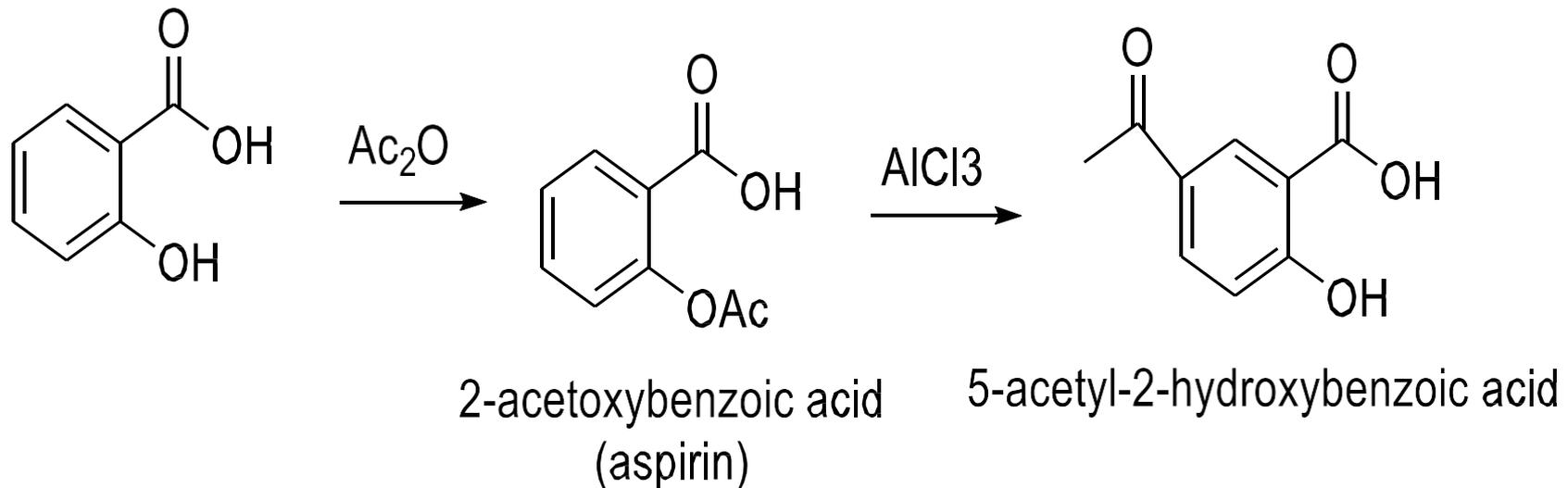
mesitylene

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



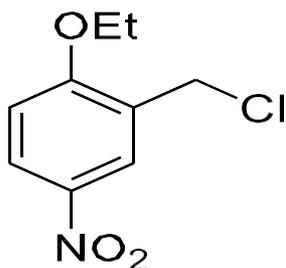
5-acetyl-2-hydroxybenzoic acid

- 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 MS yang murah yaitu Aspirin

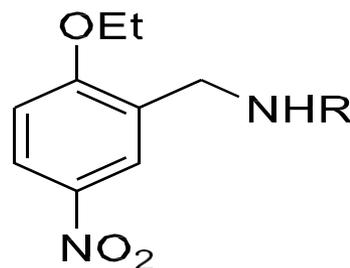


## GARIS PENUNTUN 8

- 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 MS (mengikuti garis penuntun 6) sehingga kita mempunyai 2 strategi yang hanya berbeda langkah.

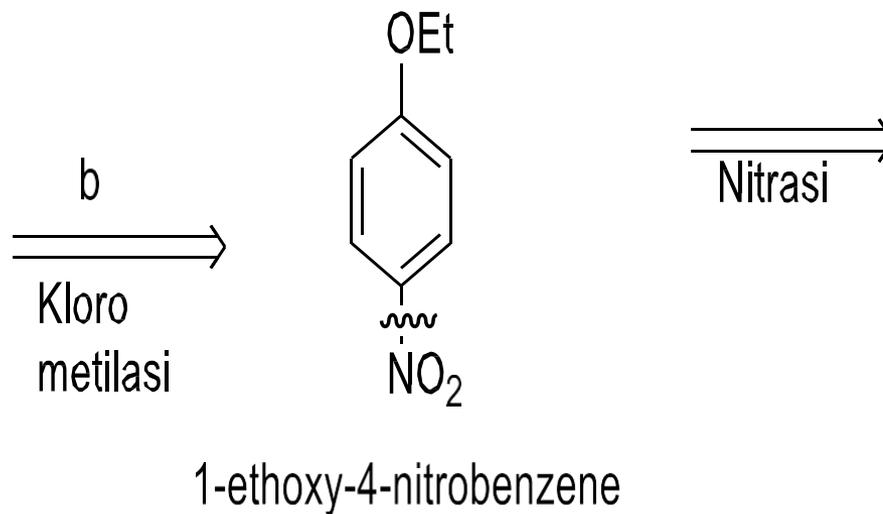
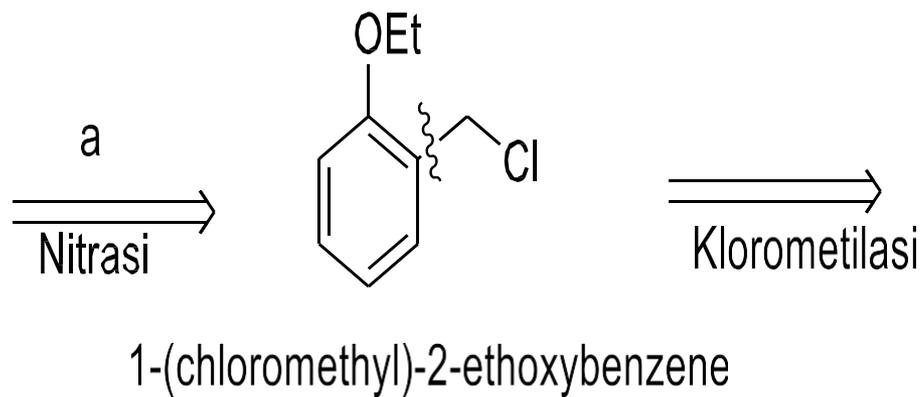
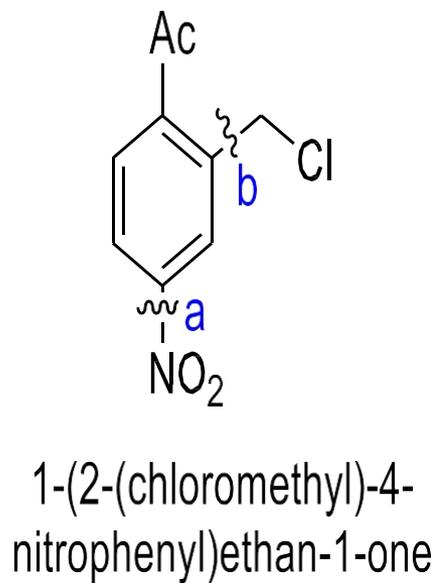


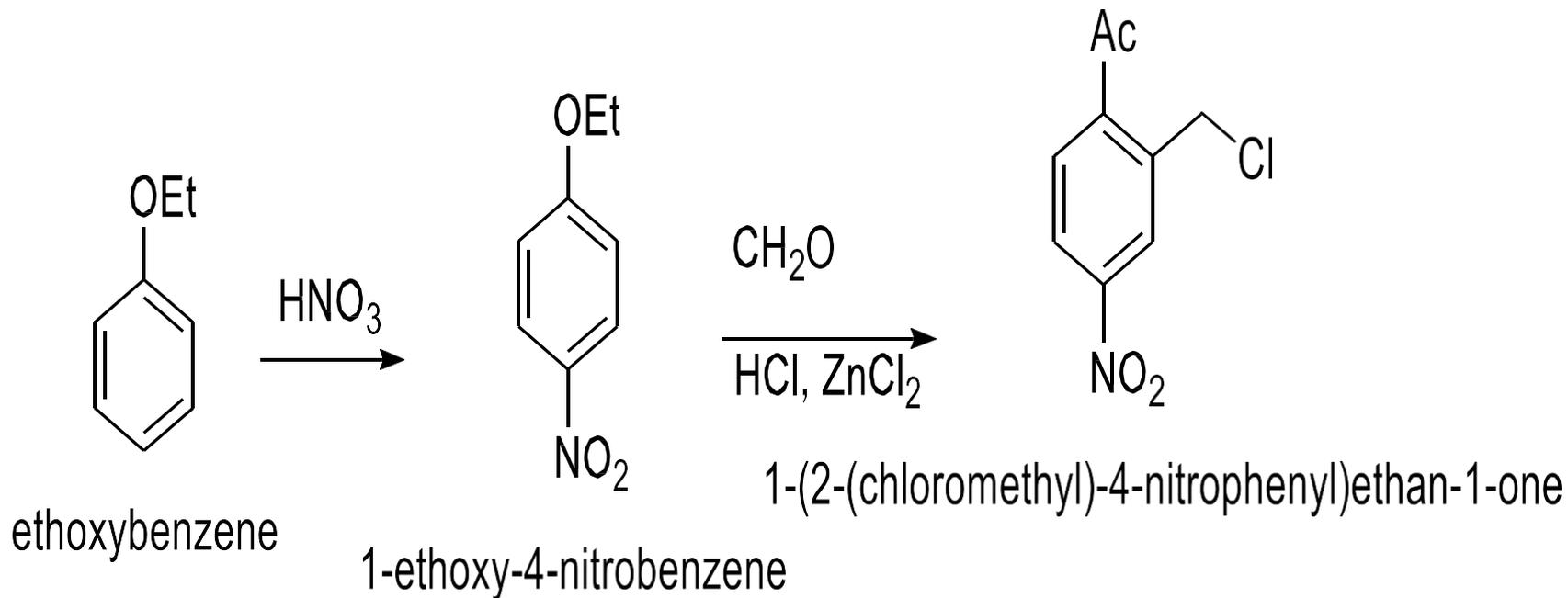
2-(chloromethyl)-1-ethoxy-4-nitrobenzene



(A)

## Analisis

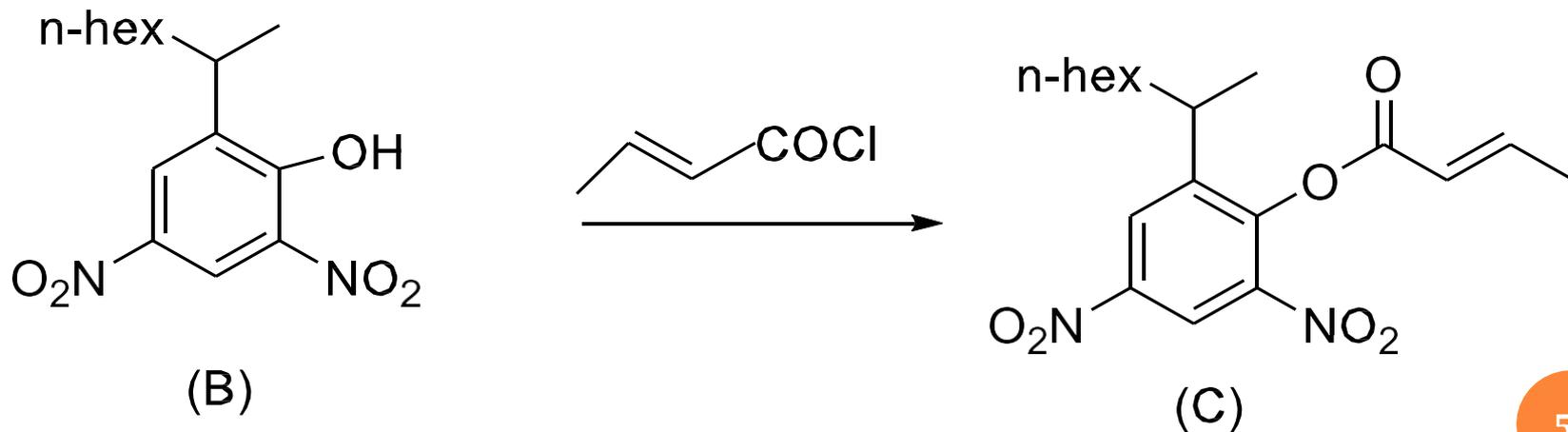




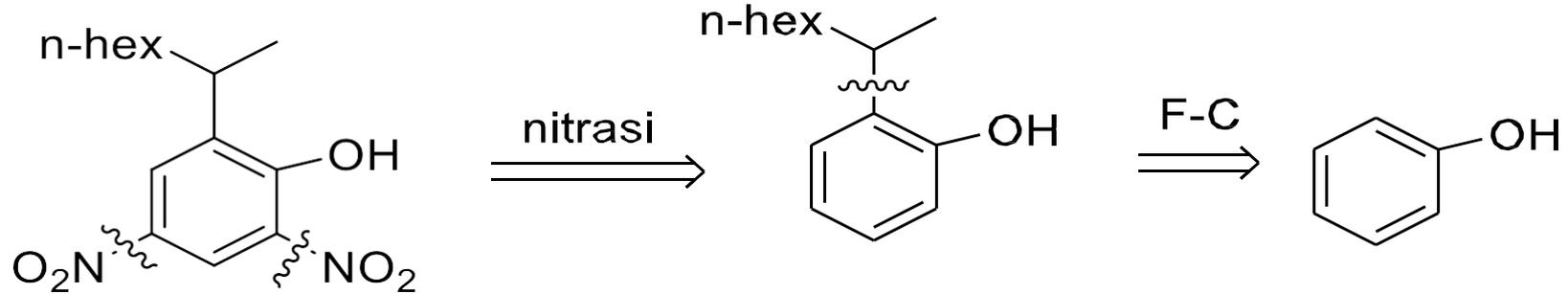
- Kedua pola substitusi ini cocok (Oet merupakan pemberi elektron yang lebih kuat daripada  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , strategi “a” sesuai dengan garis penuntun. Namun  $\text{CH}_2\text{Cl}$  lebih mudah dioksidasi.
- Strategi “b” memberikan hasil yang baik

## 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.

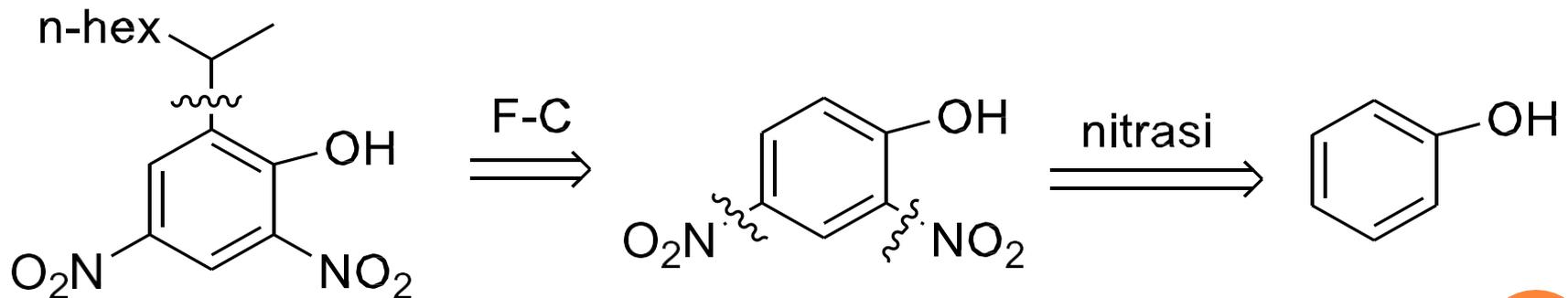


## Analisis 1



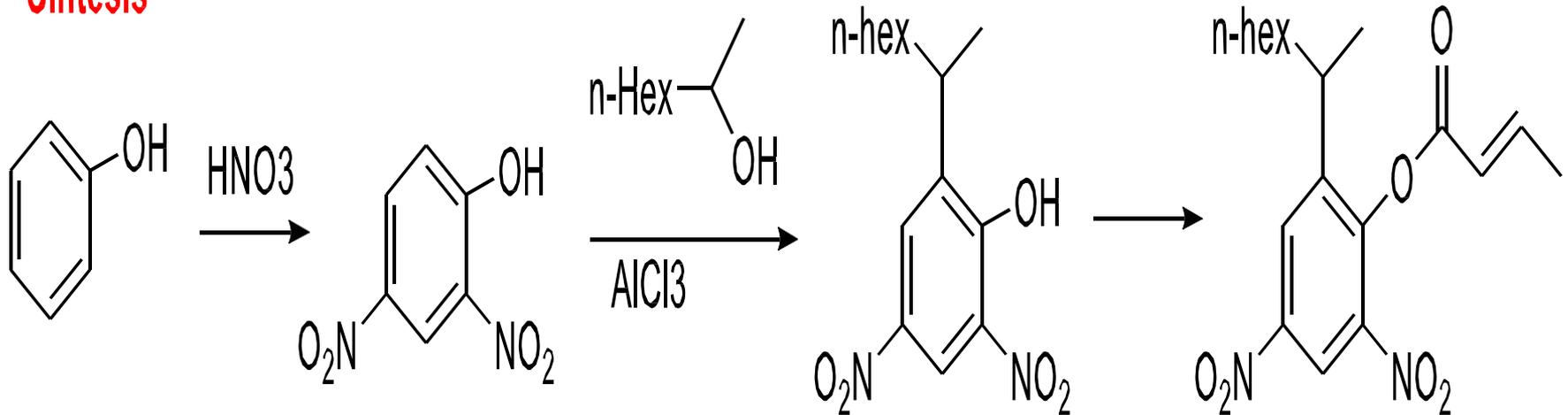
- Penggantian urutan langkah pertama dengan diskoneksi Friedel-Crafts adalah tidak biasa, namun dengan cara ini posisi para akan terhalang.

## Analisis 2

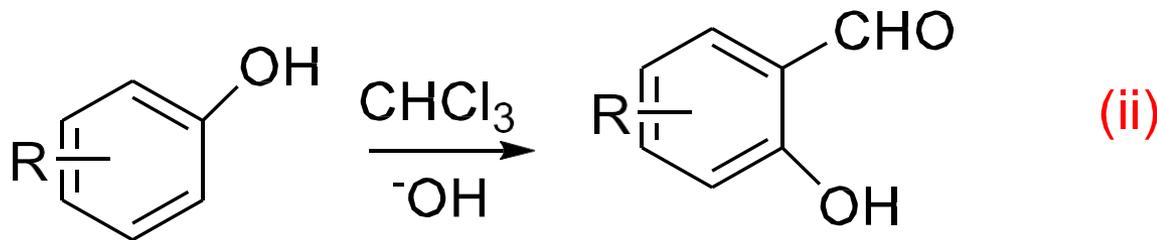
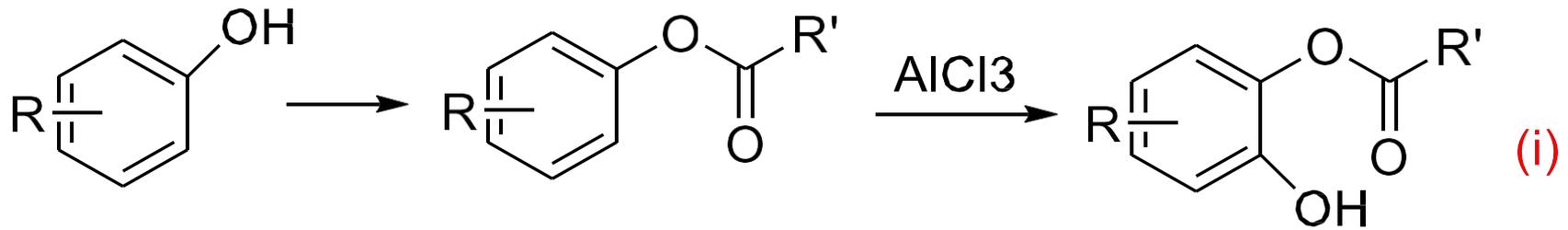


- Dinokap dibuat secara industrial melalui rute kedua

## 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  $-\text{OH}$  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
<b>-o, -p</b>	<b>R<sub>2</sub>N, NH<sub>2</sub></b>	<b>Aktivasi (pemberi donasi elektron)</b>
	<b>RO, OH</b>	
	<b>Alkenil</b>	
	<b>Aril</b>	
	<b>Alkil</b>	
	<b>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, H</b>	<b>Secara elektronik netral</b>
	<b>Halida</b>	
<b>m</b>	<b>CX<sub>3</sub></b>	<b>Deaktivasi (penarik elektron)</b>
	<b>(X=F, Cl dst)</b>	
	<b>CO<sub>2</sub>H</b>	
	<b>COR, CHO</b>	
	<b>SO<sub>3</sub>H</b>	
	<b>NO<sub>3</sub></b>	

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

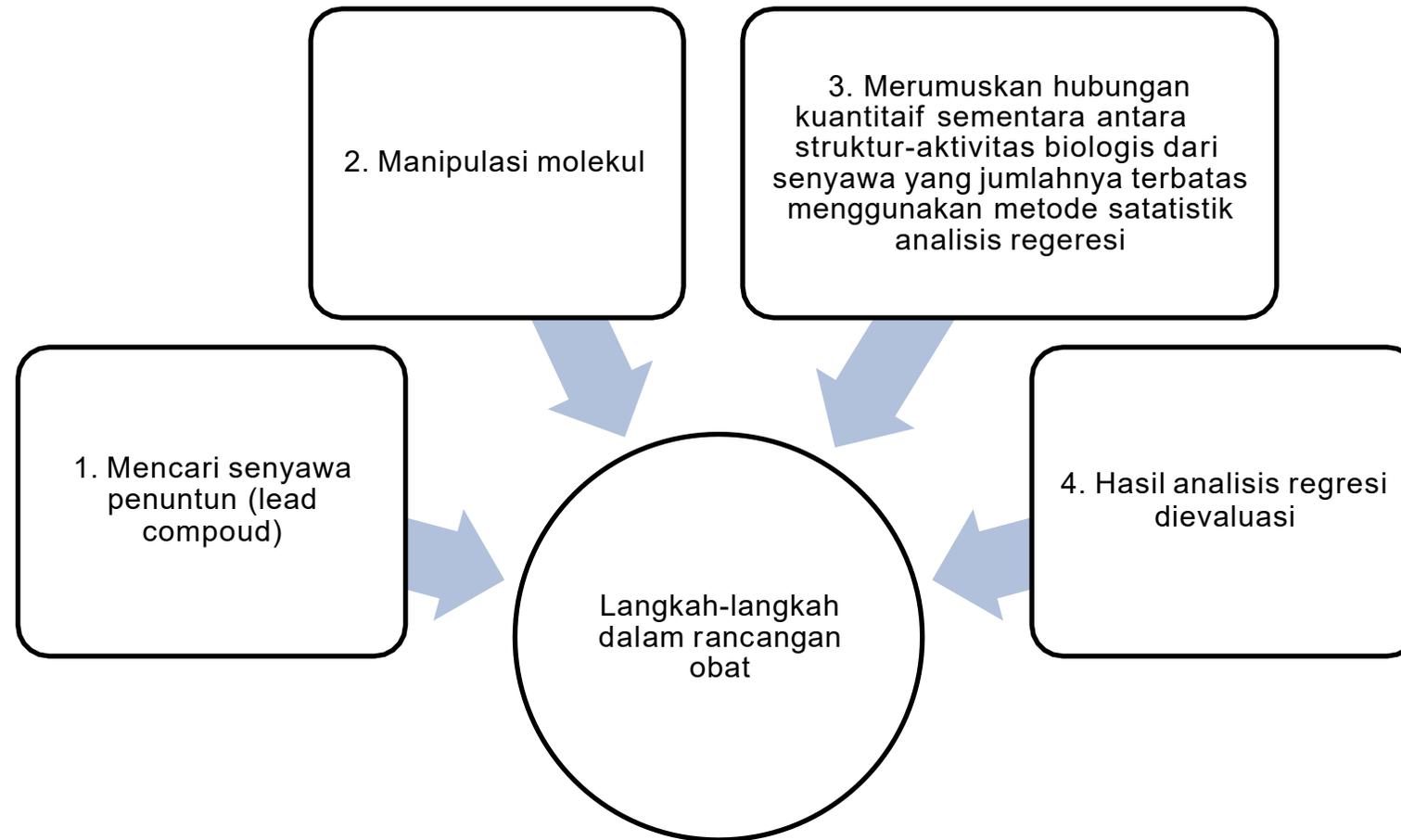
**SINTESIS OBAT**

# **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.

---

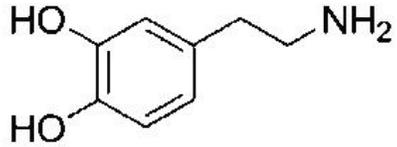
### 6. Analisis Mekanisme Aksi Senyawa Multipoten

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

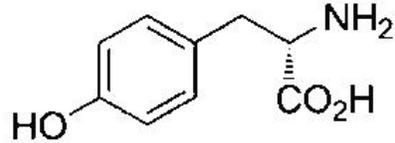
Contoh : Aktivitas alfa dan beta adrenergik turunan katekolamin, substitusi gugus yang terikat pada atom N rantai samping mempunyai hubungan yang bermakna dengan aktivitas alfa dan beta adrenergik.

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

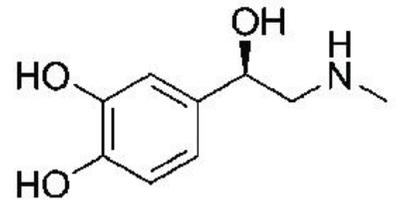
# Chemical structures of catecholamine neurotransmitters and catechin



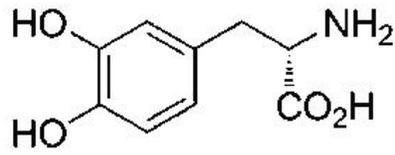
dopamine



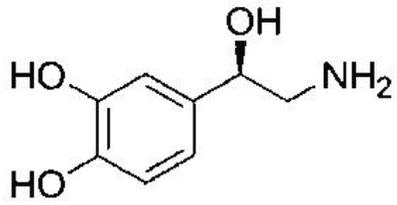
tyrosine



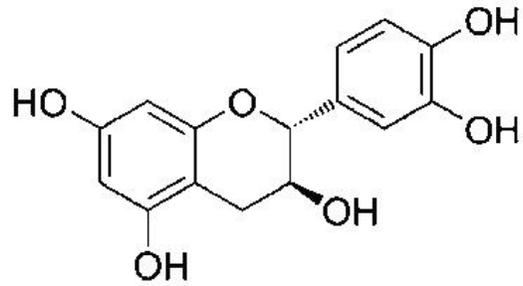
norepinephrine



L-DOPA

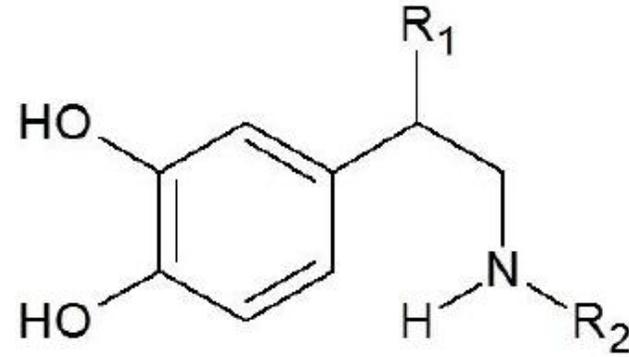


epinephrine



catechin

catecholamine



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

**Catecholamines**

**Catechol**

**Amine**

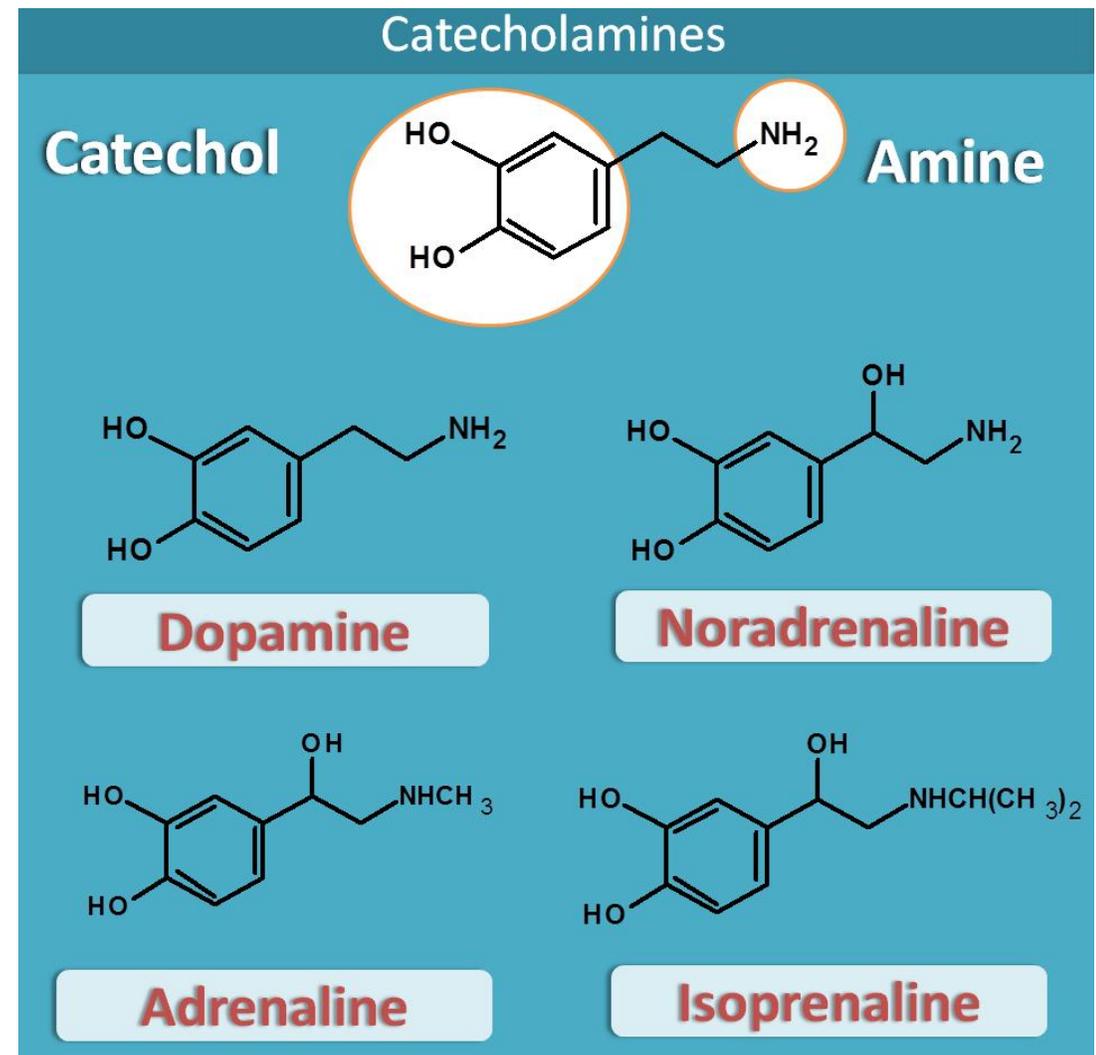
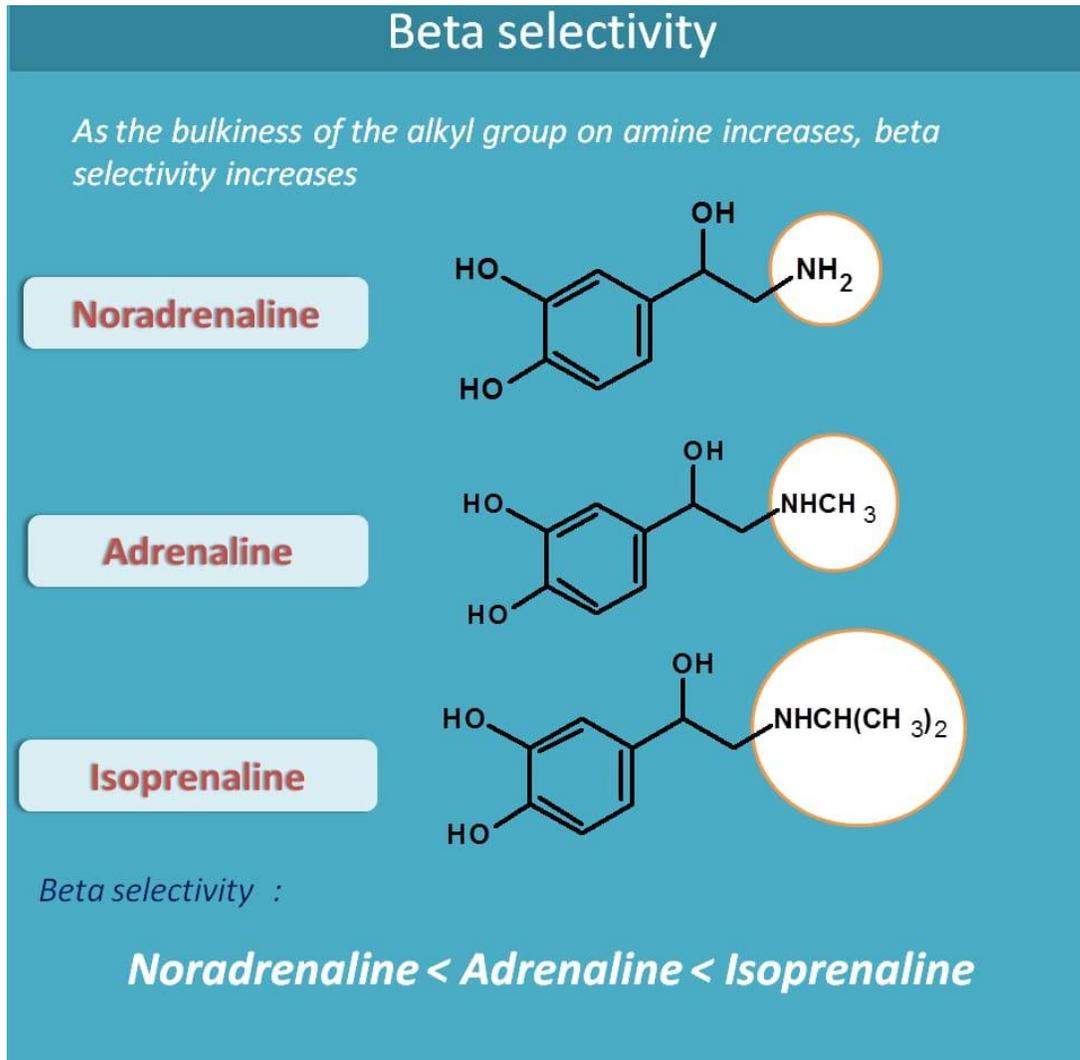
**Dopamine**

**Noradrenaline**

**Adrenaline**

**Isoprenaline**

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

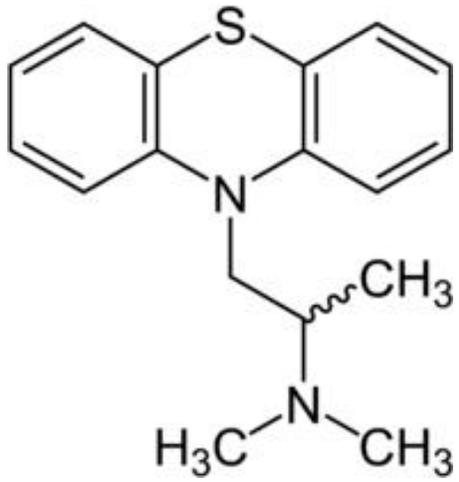


## 7. Efek samping obat

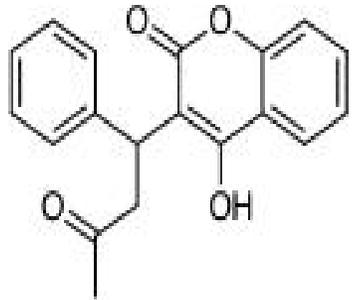
Efek samping mempunyai mekanisme aksi yang terpisah, dan pada banyak obat efek samping dipandang sebagai efek yang tidak diinginkan karena mempengaruhi kesehatan individu. Meskipun demikian **efek samping** dapat dikembangkan menjadi obat (**senyawa penuntun**) dengan efek yang diinginkan dan dapat berguna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

Contoh :

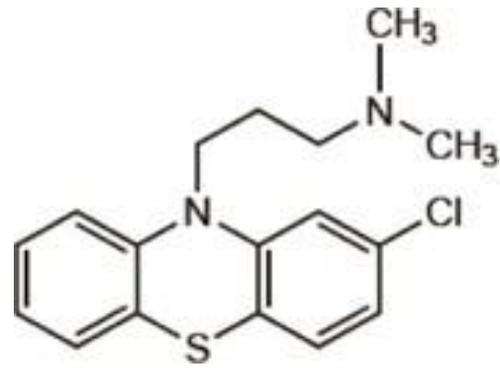
- a) Antihistamin yang menimbulkan **efek samping sedatif kuat**, seperti prometzin dapat dikembangkan lebih lanjut melalui rancangan obat menjadi senyawa **tranquilezer** yang poten, seperti klorpromazin.
- b) Beberapa turunan antibakteri sulfonamida, mempunyai **efek samping sebagai diuretik** lemah, 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.



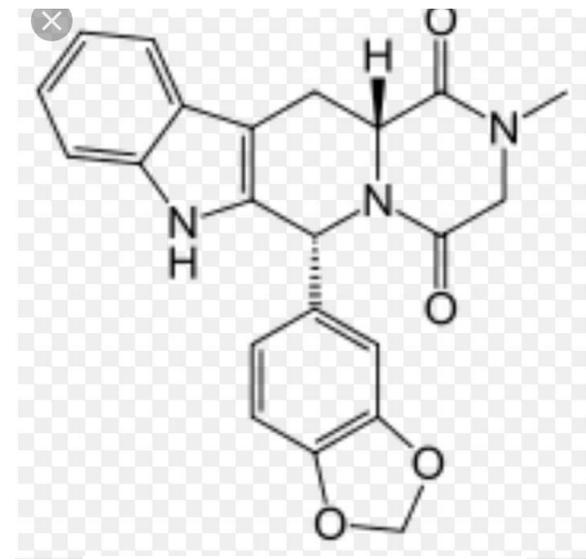
Prometazin



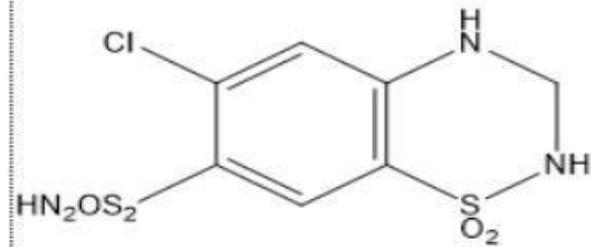
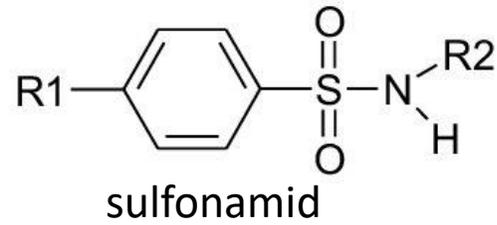
Warfarin



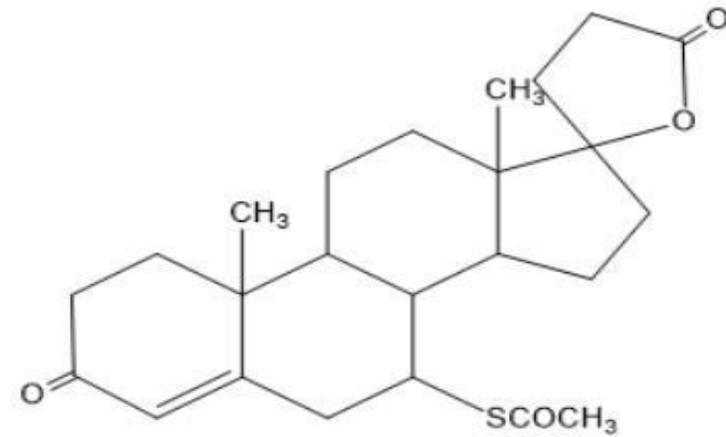
Klorpromazin



Tadalafil



Hidroklorotiazid



Spironolakton

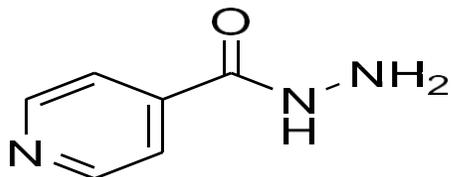
## 8. Uji hasil antara proses sintesis obat

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

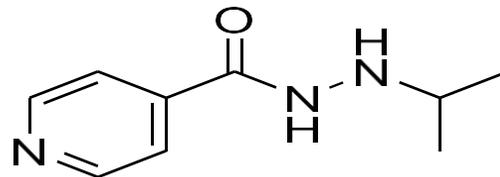


Ciri –ciri senyawa antara adalah mengandung gugus tertentu yang sama dengan produk akhir dan mempunyai aktivitas biologis yang mirip. Senyawa antara di atas dapat dikembangkan sebagai senyawa penuntun.

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.



isoniazide  
antituberkulosis



iproniazide  
antidepresi

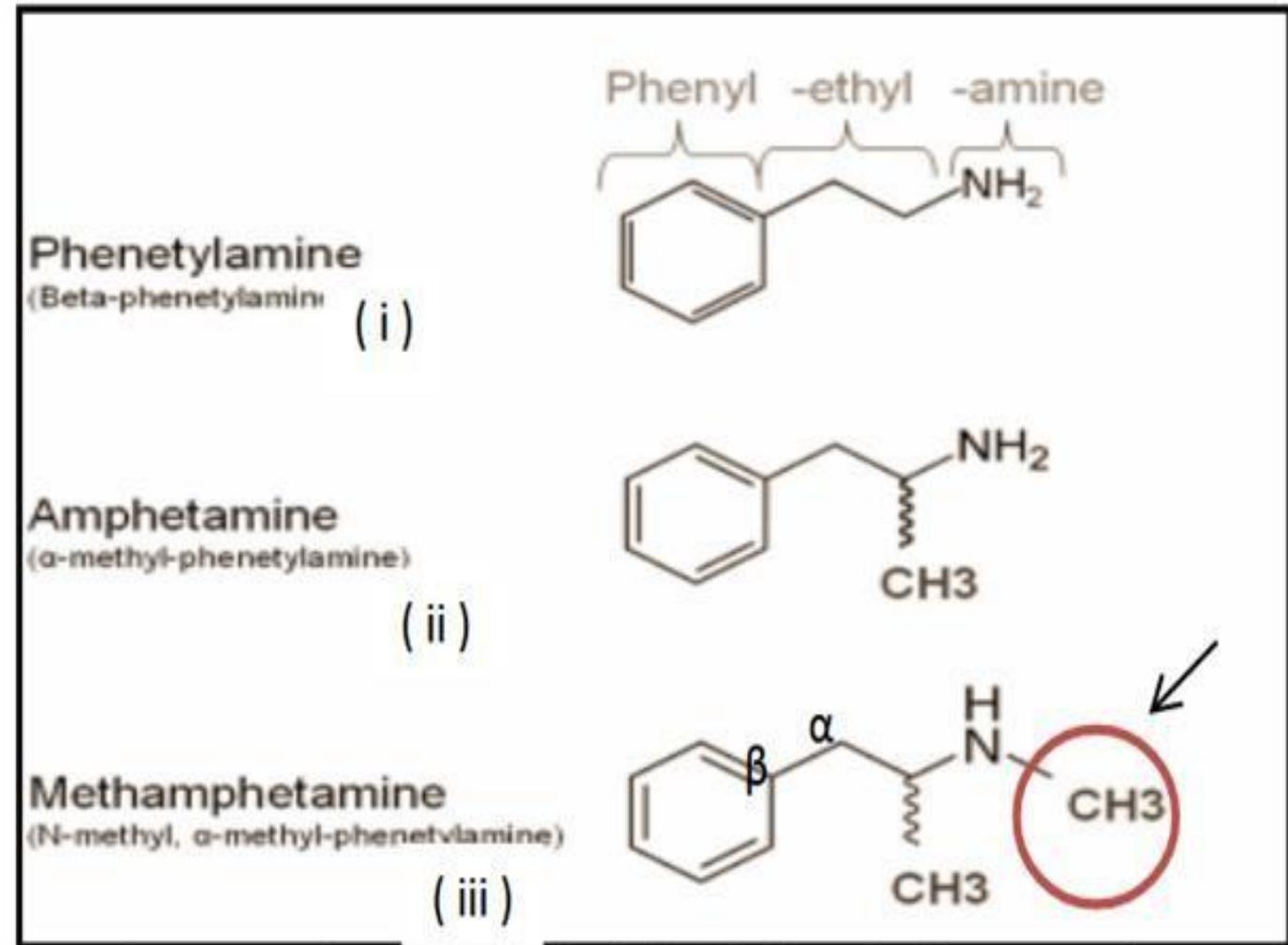
## 9. MERANCANG STRUKTUR BARU & PENAPISAN AKTIVITAS BIOLOGIS

- 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 atagonis 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

Pendekatan Topliss

Modifikasi struktur pada cincin aromatik

Modifikasi struktur pada rantai samping gugus alkil

Metode pencarian  
Fibonacci

Metode sederhana, non computer dan pada umumnya digunakan untuk modifikasi molekul pada rantai samping senyawa penuntun (lead compound) dalam usaha mendapatkan senyawa dengan aktifitas biologis yang optimum

### 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).

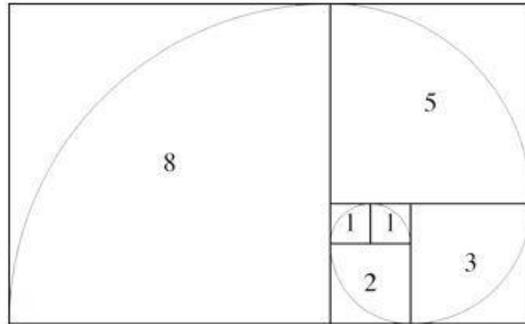
# SKEMA FIBONACCI

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...

$$1+1=2$$

$$1+2=3$$

$$2+3=5$$

$$3+5=8$$

$$5+8=13$$

$$8+13=21$$

$$13+21=34$$

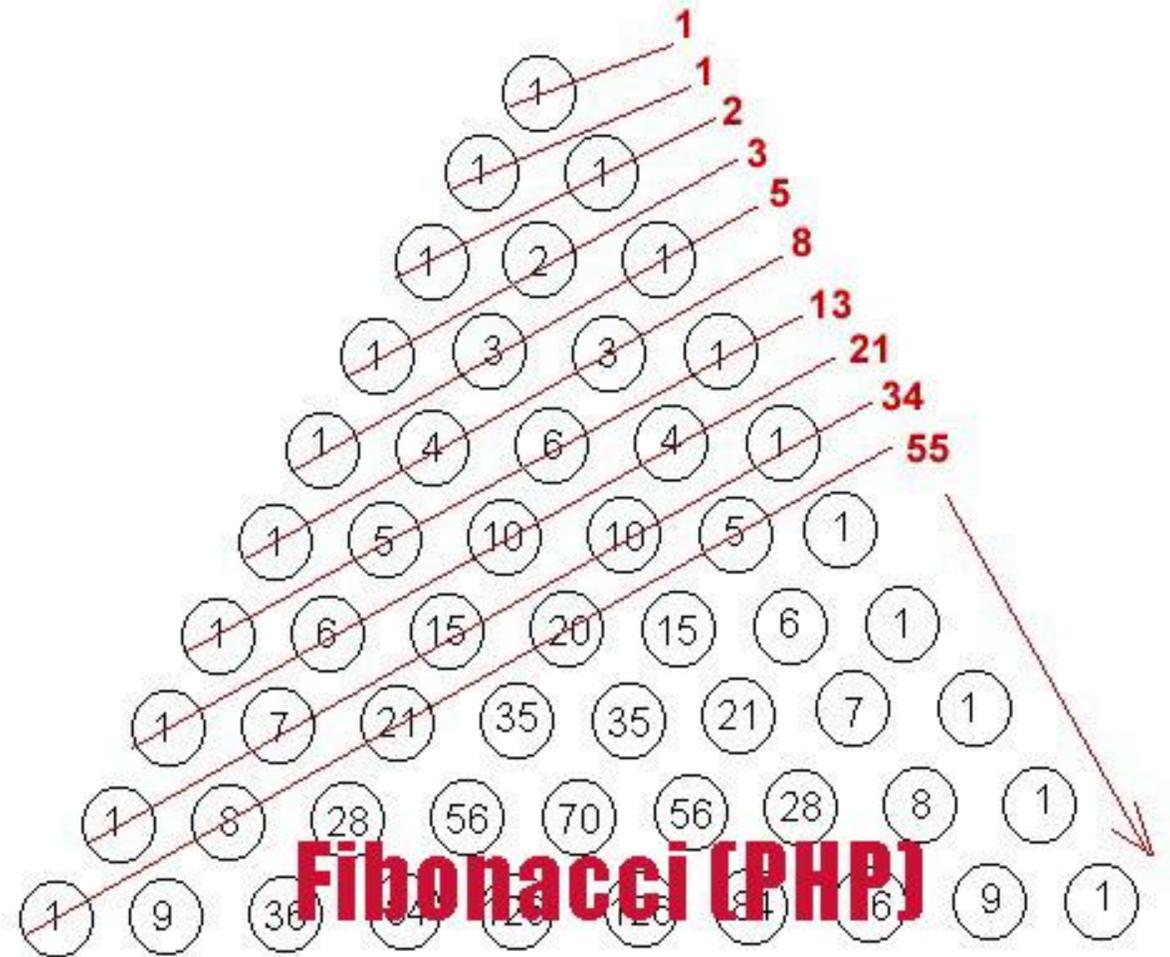
$$21+34=55$$

$$34+55=89$$

$$55+89=144$$

$$89+144=233$$

$$144+233=377$$

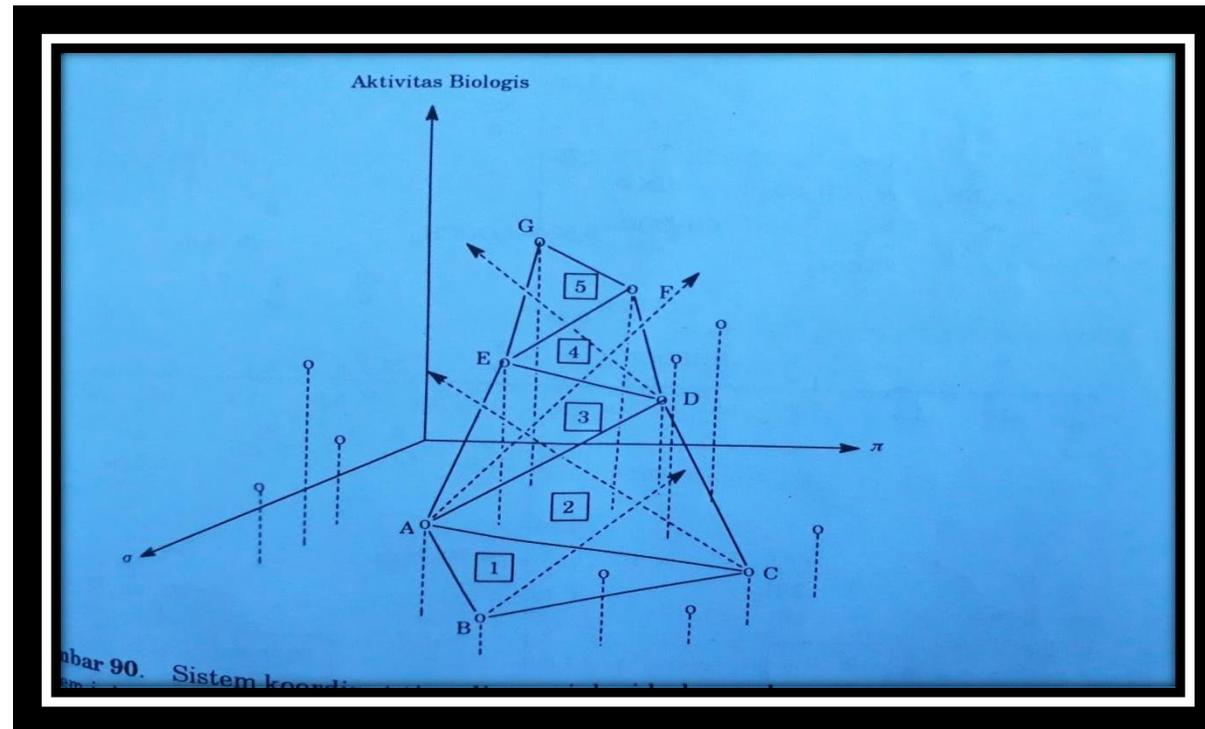


## Metode Simplex (merancang analog obat)

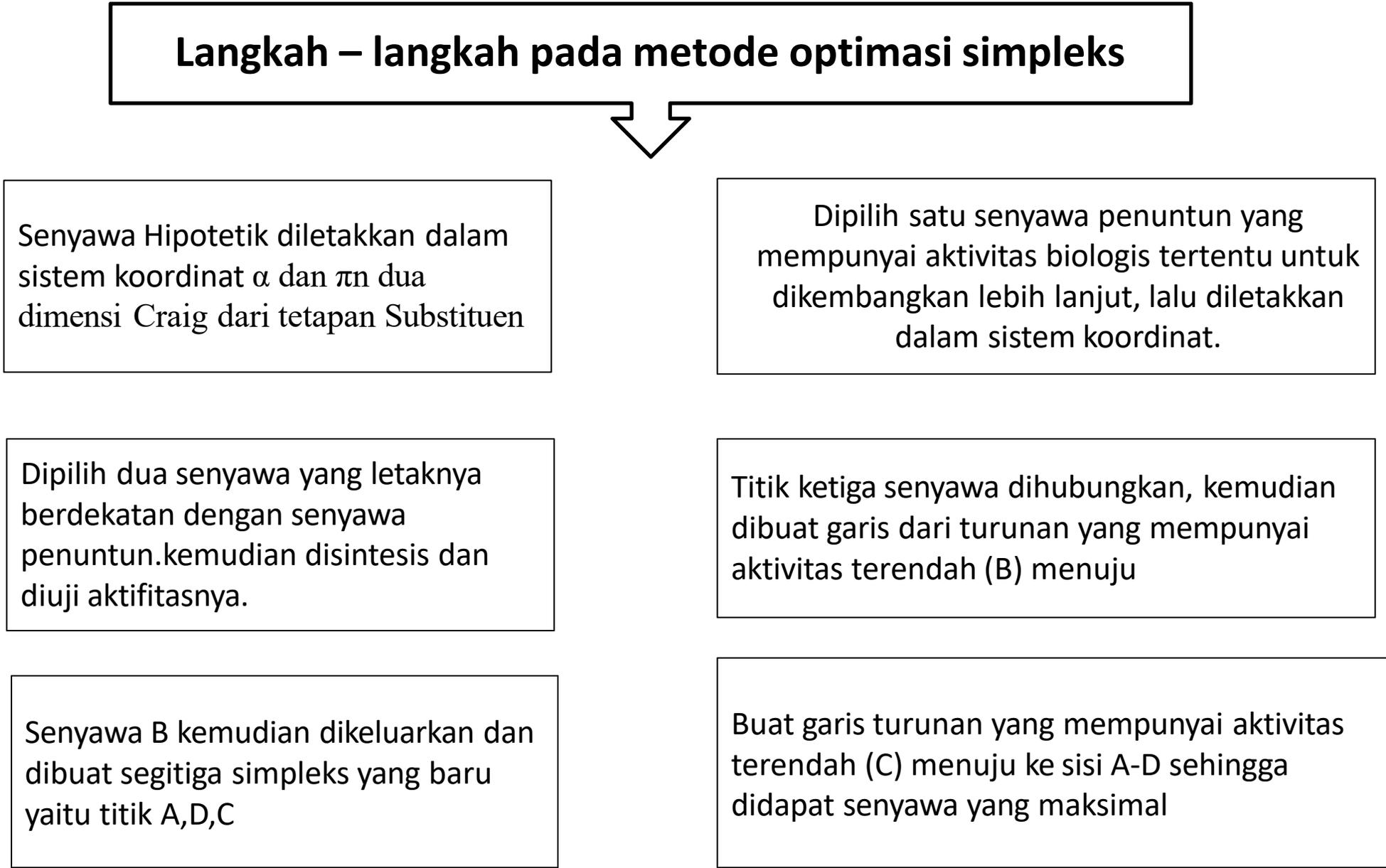
Metode simpleks cocok digunakan untuk modifikasi seri senyawa yang disintesisnya memerlukan waktu relatif lama sedang uji aktifitas biologisnya relatif cepat.

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



Senyawa Hipotetik diletakkan dalam sistem koordinat  $\alpha$  dan  $\pi$  dua dimensi Craig dari tetapan Substituen

Dipilih satu senyawa penuntun yang mempunyai aktivitas biologis tertentu untuk dikembangkan lebih lanjut, lalu diletakkan dalam sistem koordinat.

Dipilih dua senyawa yang letaknya berdekatan dengan senyawa penuntun. kemudian disintesis dan diuji aktifitasnya.

Titik ketiga senyawa dihubungkan, kemudian dibuat garis dari turunan yang mempunyai aktivitas terendah (B) menuju

Senyawa B kemudian dikeluarkan dan dibuat segitiga simpleks yang baru yaitu titik A,D,C

Buat garis turunan yang mempunyai aktivitas terendah (C) menuju ke sisi A-D sehingga didapat senyawa yang maksimal

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.

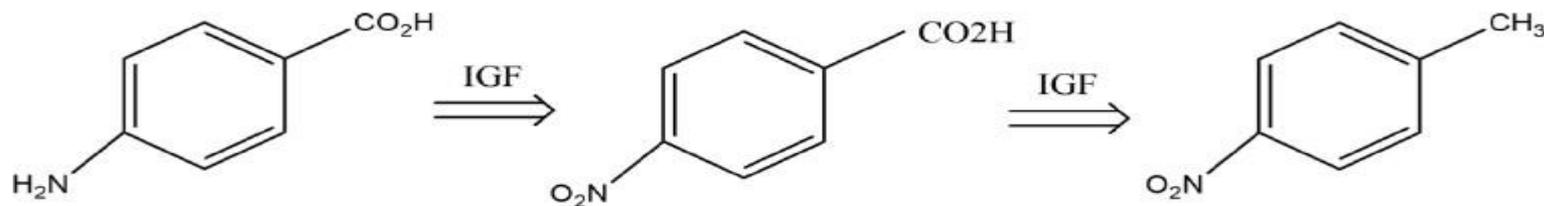


## 2. INTERKONVERSI GUGUS FUNGSI

- 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).

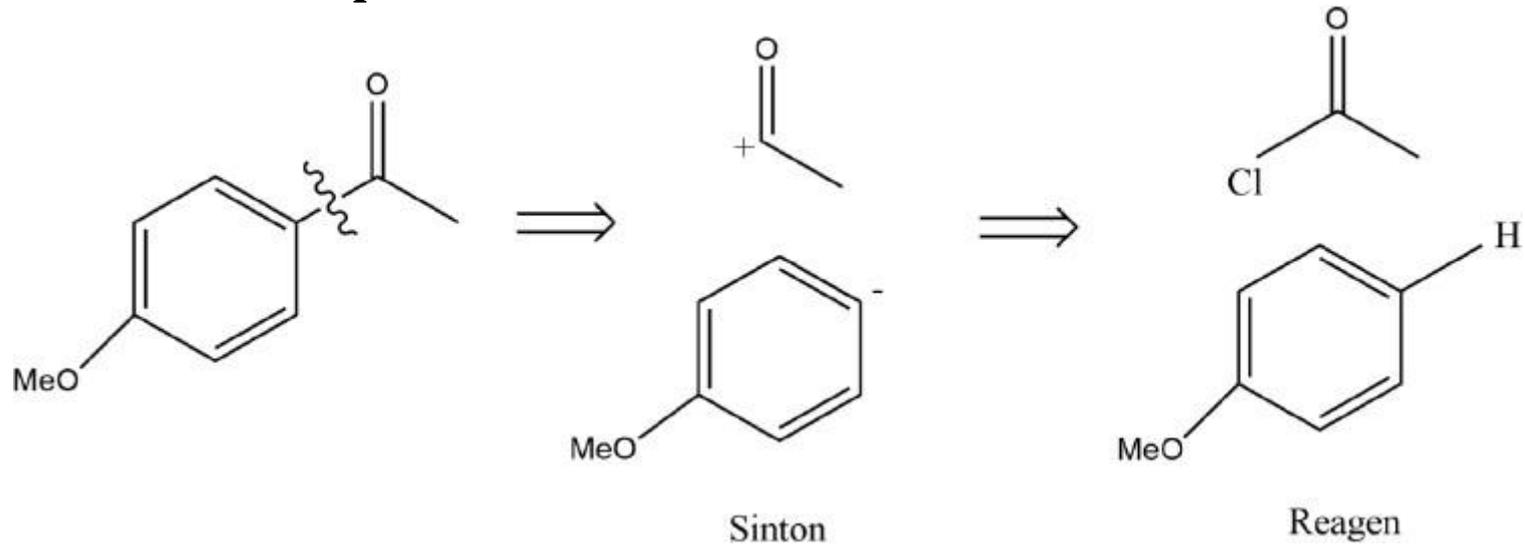


**Gambar 1. Proses Interkonversi Fungsional (Stuart: 1995).**

### 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

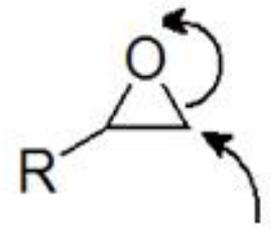


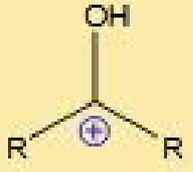
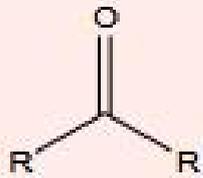
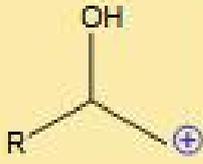
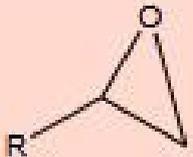
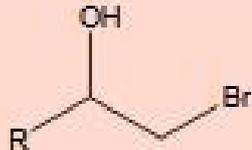
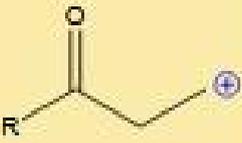
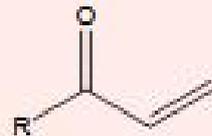
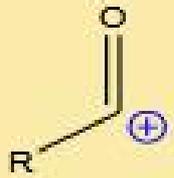
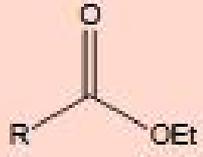
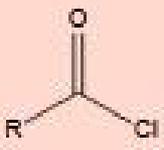
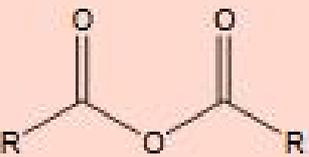
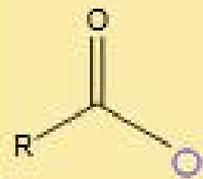
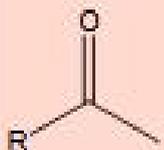
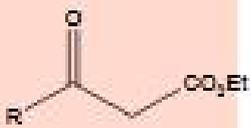
- Bila analisis lengkap, maka sinton harus digantikan oleh reagen untuk kegunaan praktis.
- Untuk **sinton anionic**, reagen yang sering digunakan adalah hidrokarbon yang bersangkutan, untuk sinton kationik reagen yang umum digunakan merupakan halide yang bersangkutan (Stuart: 1995).



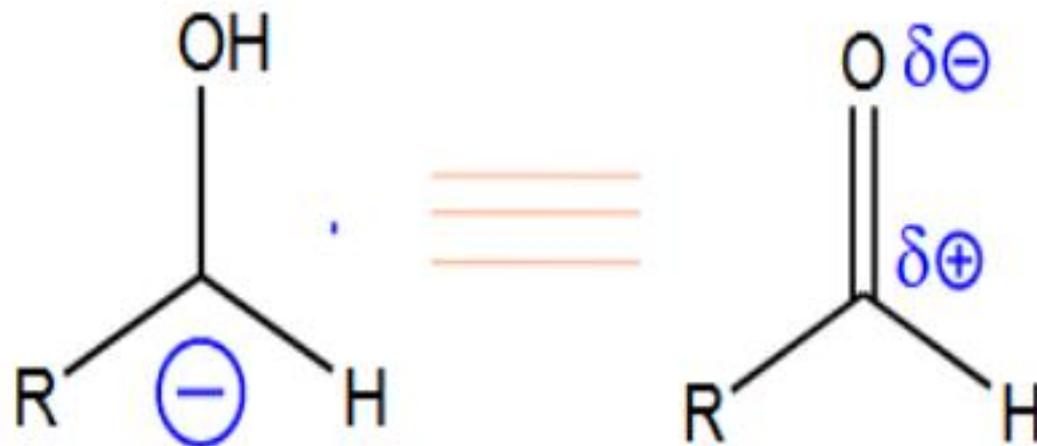
# TOOLKIT – ELEKTROFIL KARBON

Sinton	Sintetik Ekivalen
$R^+$	$RX$ $X = Br, I$
$R-CH_2-OH^+$	$R-CHO$
$R-CH(OH)-CH_2^+$	$R-CO-R$
$R-C(=O)^+$	$R-C(=O)-LG$ LG = OR <u>or</u> Halogen

Sinton	Sintetik Ekivalen
$R-CH_2-OH^+$	
$R-CO-CH_2^+$	$R-CO-CH=CH_2$
$R-C(=O)^+$	$CO_2$

Sinton	Ekivalen Sintetik	Sinton	Ekivalen Sintetik
$R^+$	R-Br, R-I, R-OMs, R-Ots R = alkil, bukan aril	$RO$	RMgBr, RLi, R <sub>2</sub> CuLi
			
	 		
			
	  		 

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.



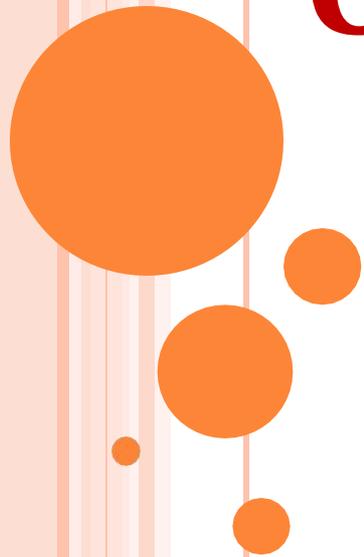
### 3. TERM TEKNIK PENDEKATAN DISKONEKSI

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  $\text{MeI}$  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 \\   \\ R_2 - C - OH \\   \\ R \end{array} \Rightarrow R^- + \begin{array}{c} R_1 \\   \\ R_2 - C - OH \end{array} = \begin{array}{c} R_1 \\   \\ R_2 - C = O \end{array}  $
1,2	(b)	$  \begin{array}{c} R_2 \\   \\ R_1 - C - OH \end{array} \Rightarrow R_2^- + \begin{array}{c} O \\ / \backslash \\ R_1 \end{array}  $
	(c)	$  \begin{array}{c} R_2 \\   \\ R_1 - C - O \end{array} \Rightarrow R_2^- + \begin{array}{c} - \\   \\ R_1 - C = O \end{array} = \begin{array}{c} R_1 - C = O \end{array}  $
1,3	(d)	$  \begin{array}{c} R_2 \\   \\ R_1 - C - C = O \end{array} \Rightarrow R_2^- + \begin{array}{c} R_1 - C = O \end{array}  $

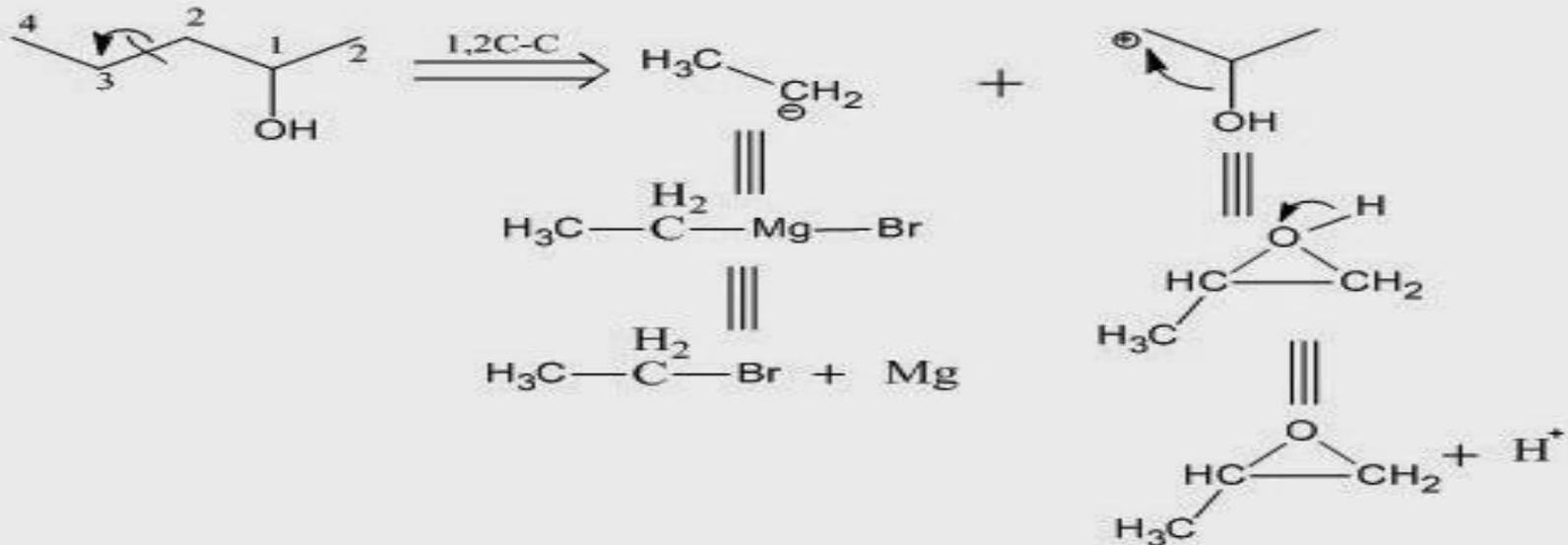
- Diskoneksi (a), (b) dan (c) pada tabel membutuhkan reagen untuk sinton karbanion R-





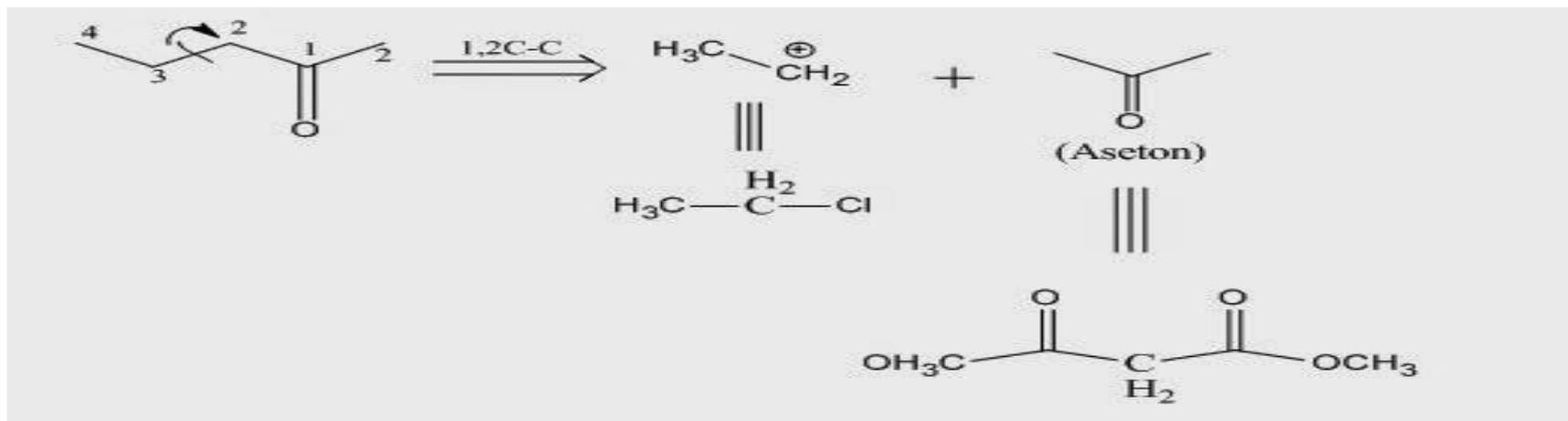
## Diskoneksi C-C Pada alkohol

- 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**.

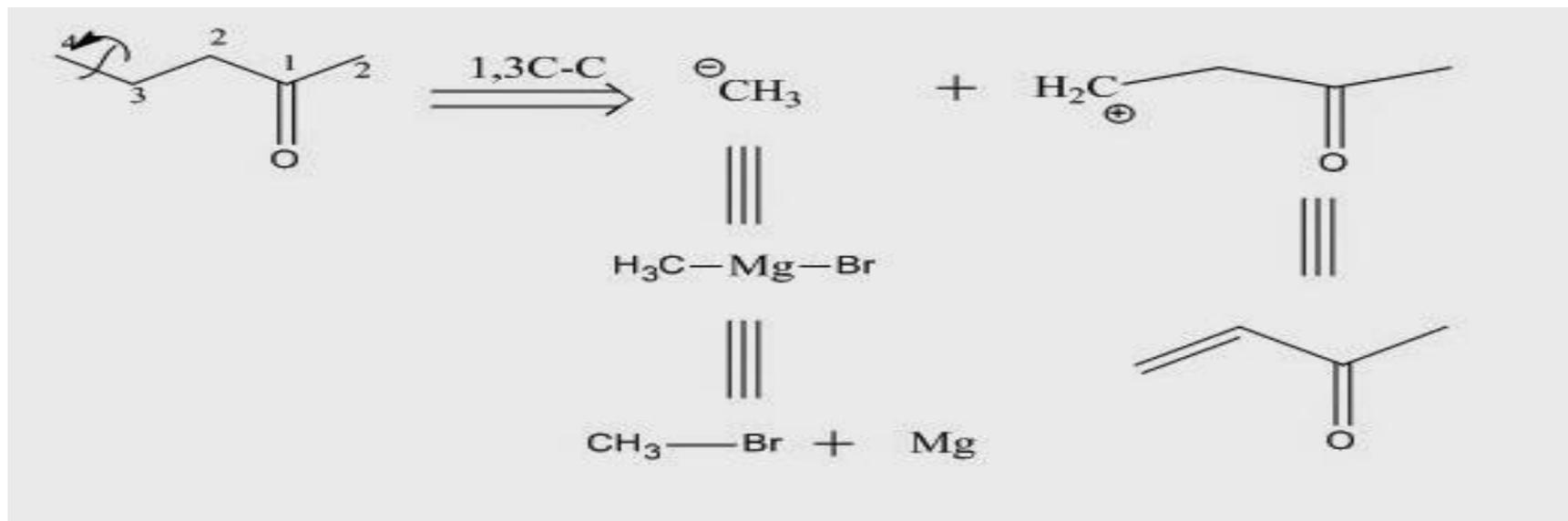


Untuk diskoneksi **1,2C-C**, akan menghasilkan suatu alkil halida dan senyawa malonat.

Alasan dibuat suatu senyawa malonat dapat dilihat pada gambar, **starting material berupa aseton** yang akan kita reaksi (saat sintesis) dengan alkil halida. Dikarenakan CH<sub>3</sub> 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 -CH<sub>3</sub> 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**

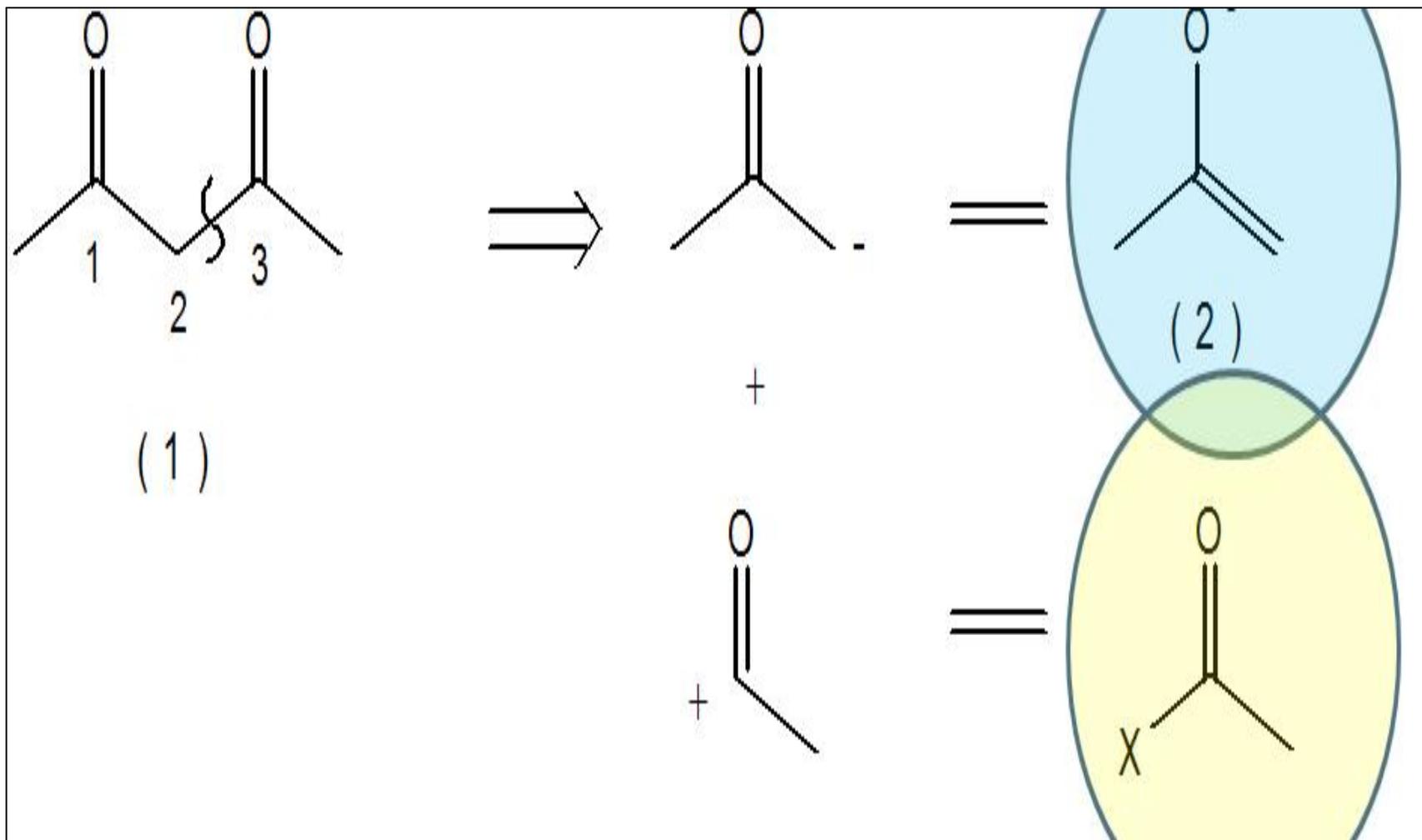




# **DISKONEKSI DUA GUGUS: SENYAWA KARBONIL**

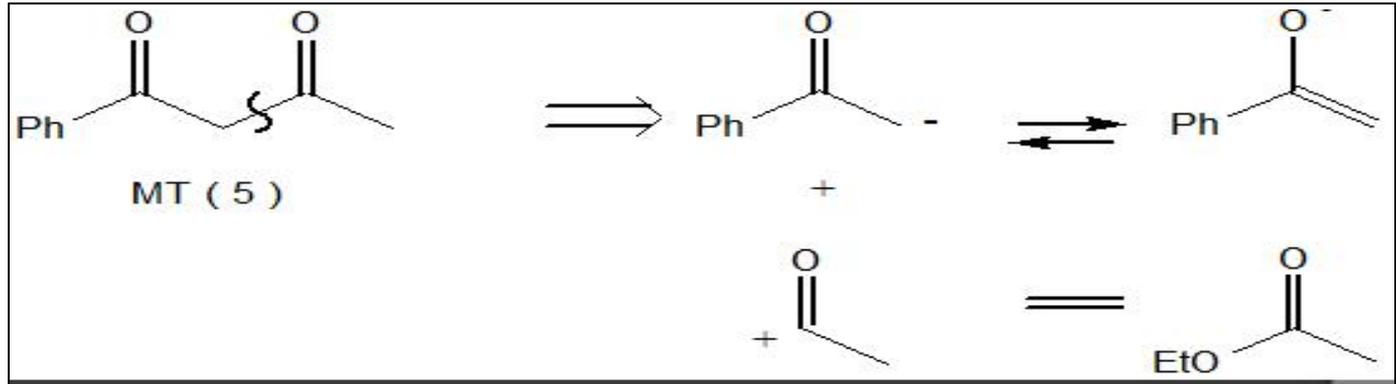
apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

# CONTOH SENYAWA 1,3-DIKARBONIL

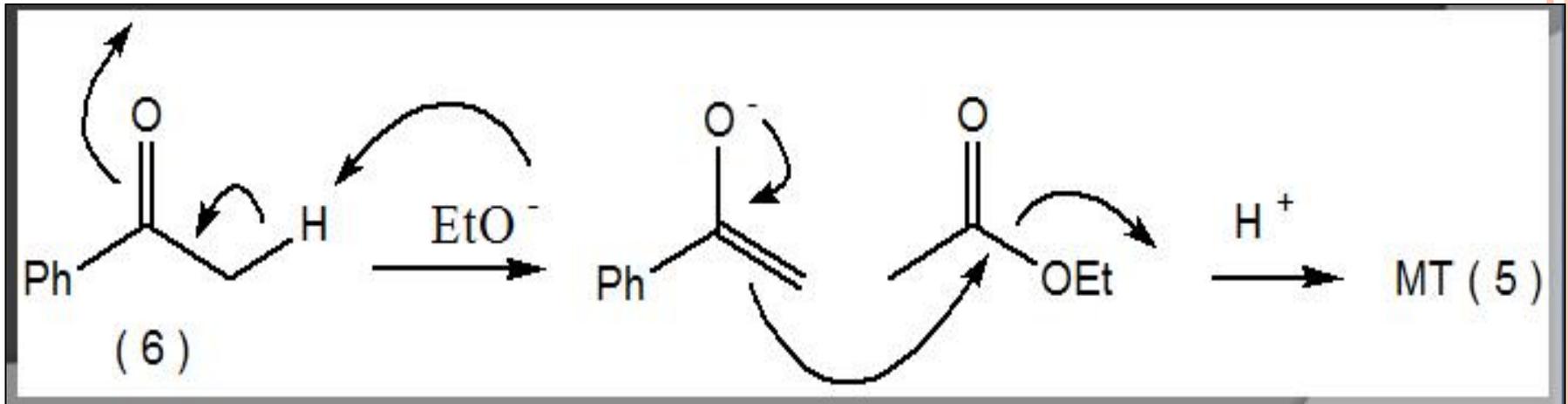


# Contoh Senyawa parfum (aroma balsamik)

## Analisis:



## sintesis:

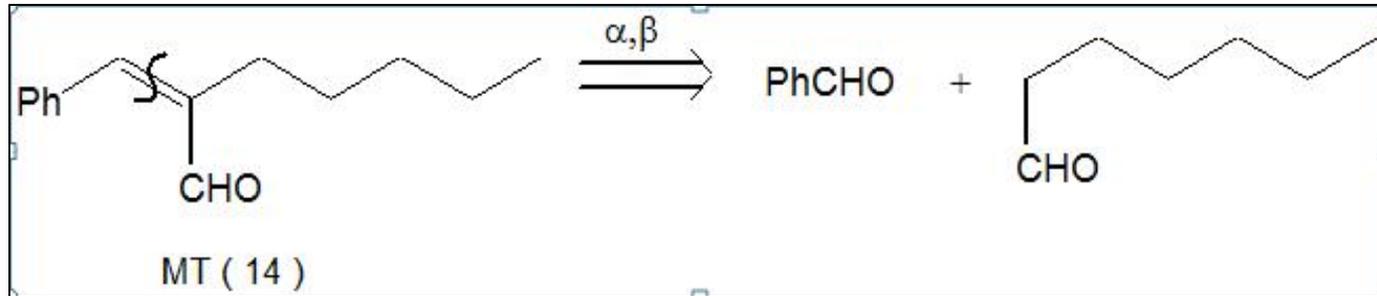


# SENYAWA KARBONIL $\alpha, \beta$ -TAK JENUH

- 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

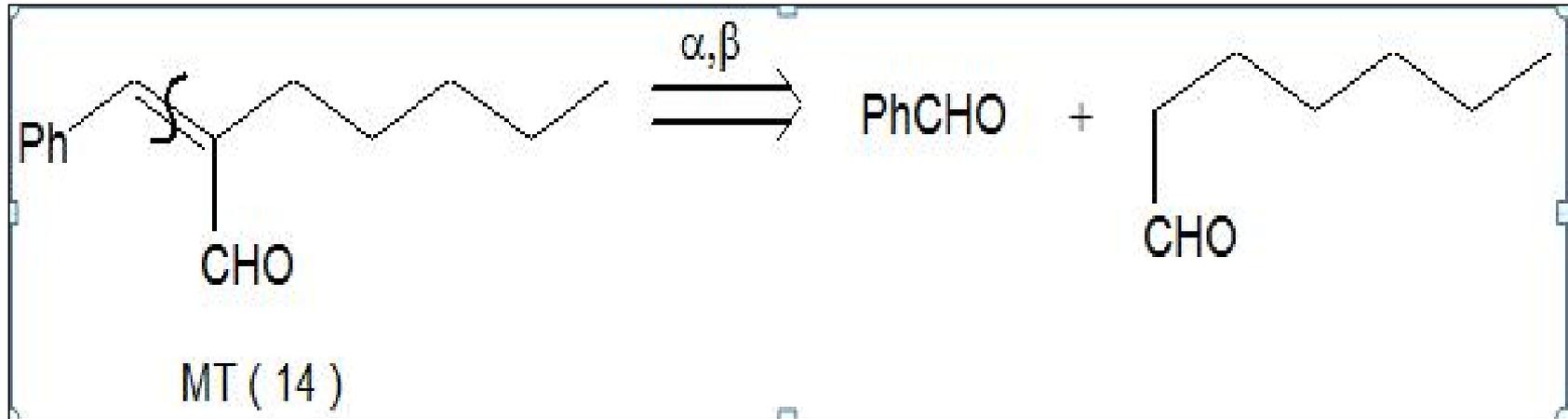


- Parfum Perancis yang terkenal dengan unsur Flosal adalah suatu enal ( $\alpha$ - $\beta$  unsaturated aldehyd).
- Diskoneksi pada ikatan rangkap akan memberikan bensaldehid dan suatu aldehid alifatik sebagai material start.
- Sintesis flosal berlangsung dalam suasana basa menggunakan bensaldehid berlebih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

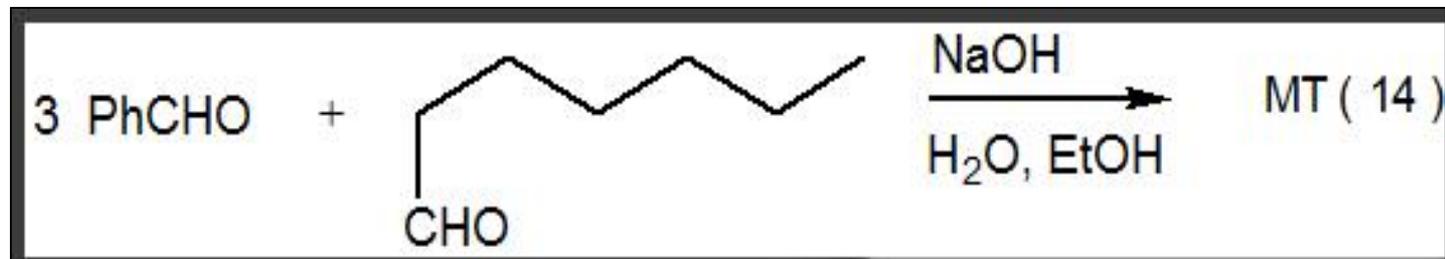


# Flosal : senyawa dalam parfum

Analisis:



Sintesis:



## OXANAMIDA (OBAT PENENANG)

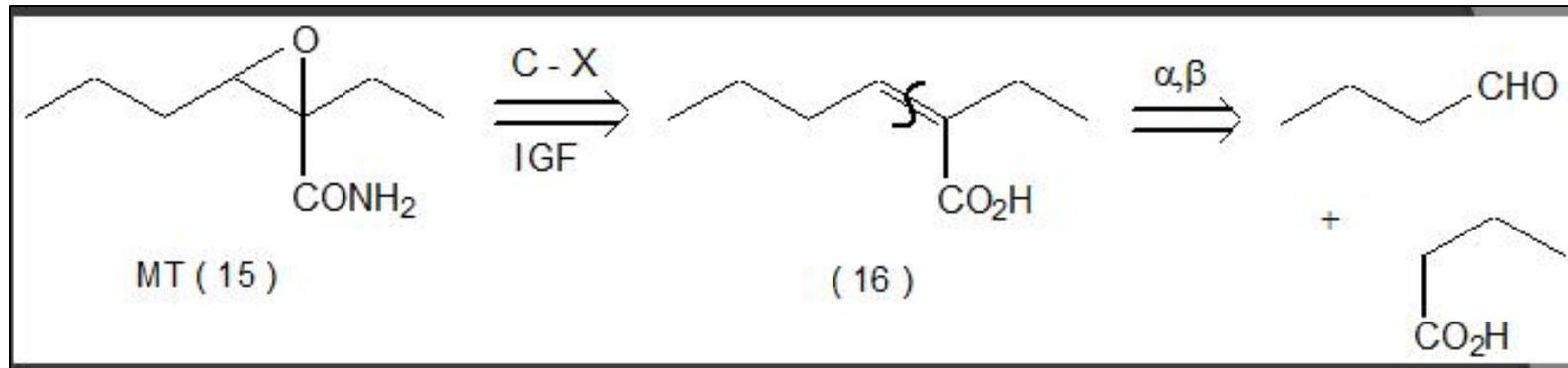
- Oksanamida mengandung dua gugus fungsi, yaitu amida dan epoksida.
- Diskoneksi C - X dari epoksida memberikan suatu alkena, sedangkan amida dapat diperoleh dari gugus asam melalui proses IGF.
- Diskoneksi C - X dan IGF akan memberikan senyawa karbonil  $\alpha,\beta$ -tak jenuh, sehingga diskoneksi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

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

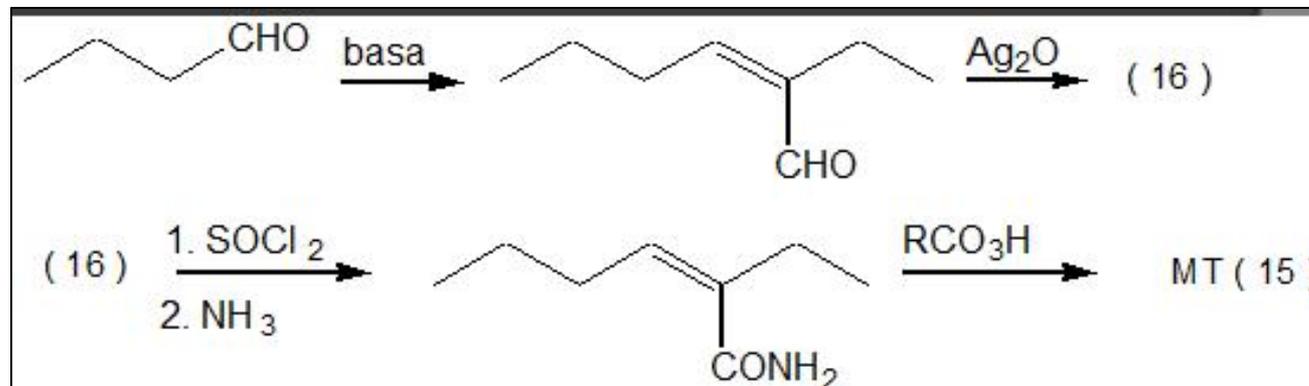


# Oxanamida (obat penenang)

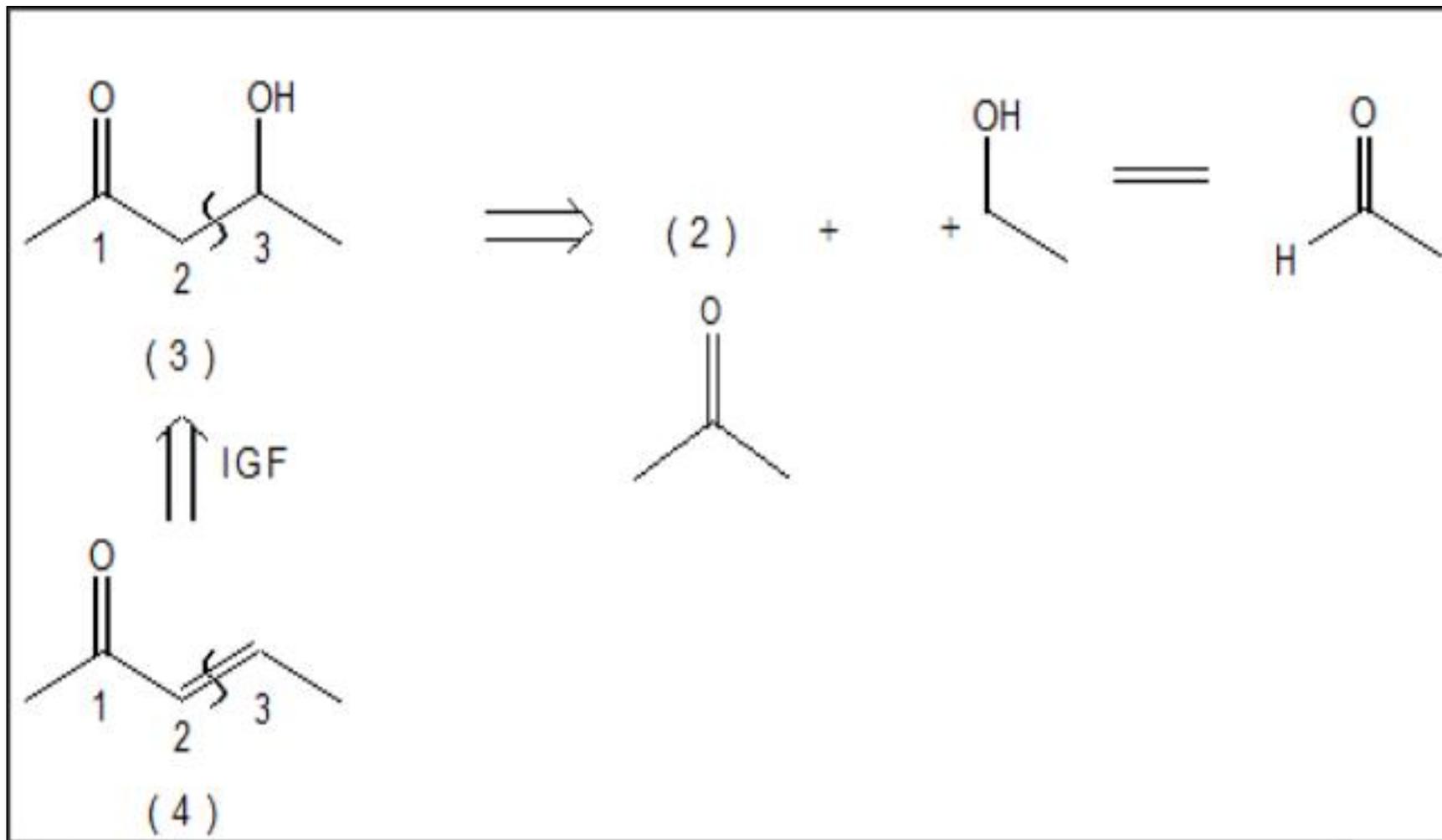
Analisis:



Sintesis:

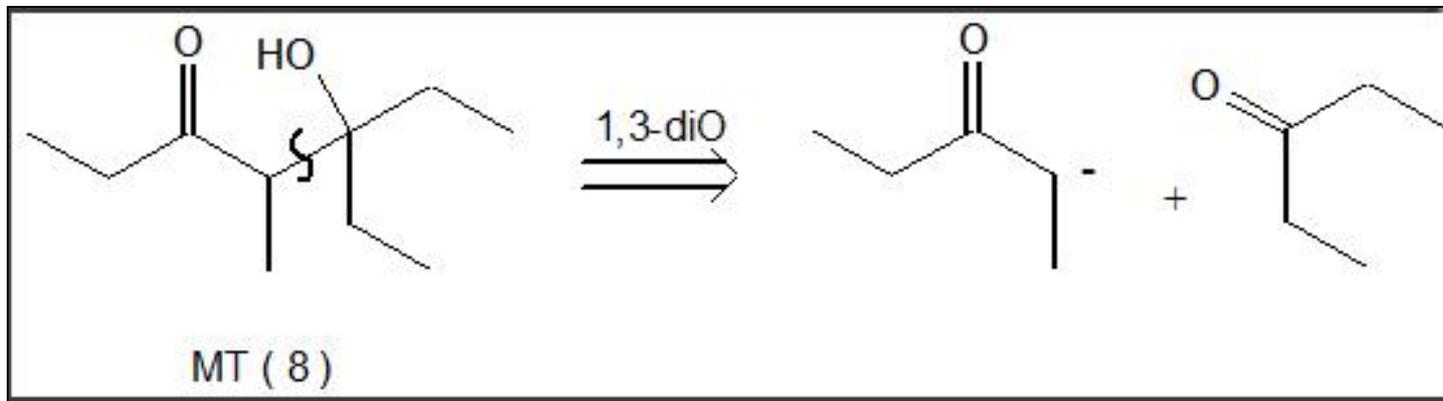


# SENYAWA $\beta$ -HIDROKSI KARBONIL



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

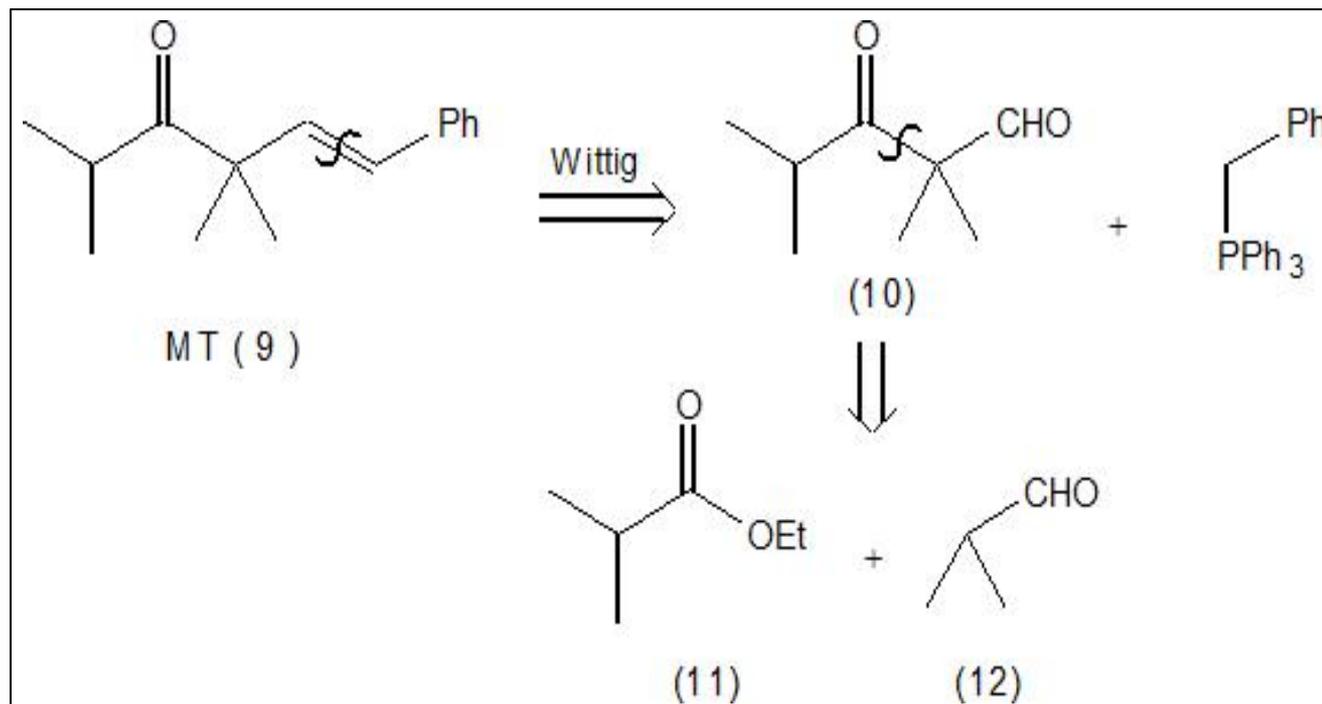
**Analisis:**



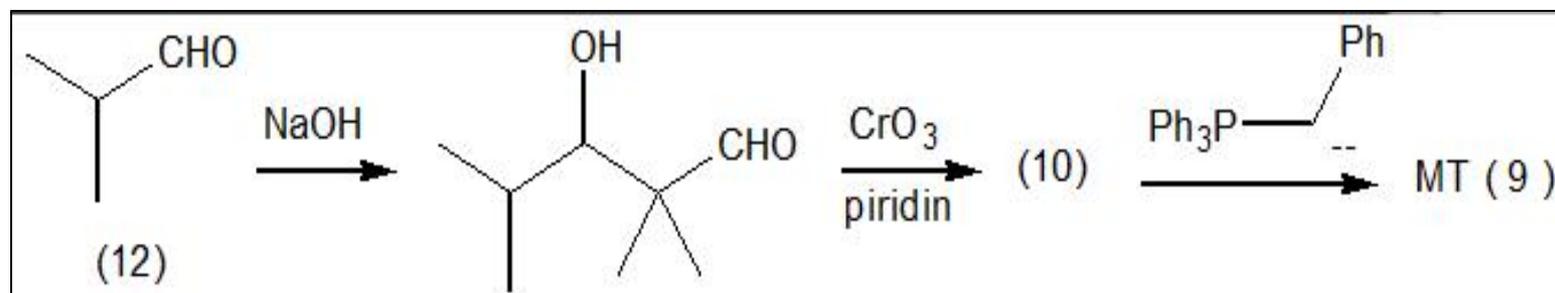
**Sintesis:**



## 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.

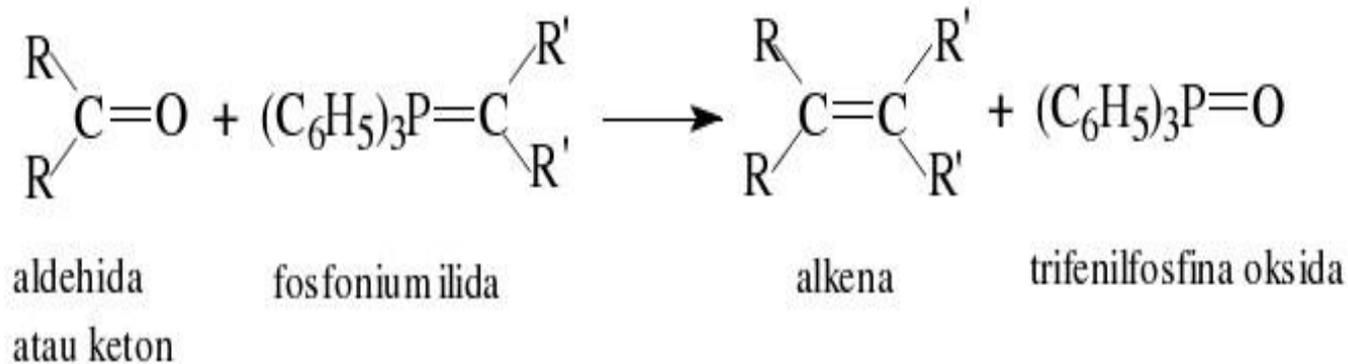
# REAKSI WITTIG

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).

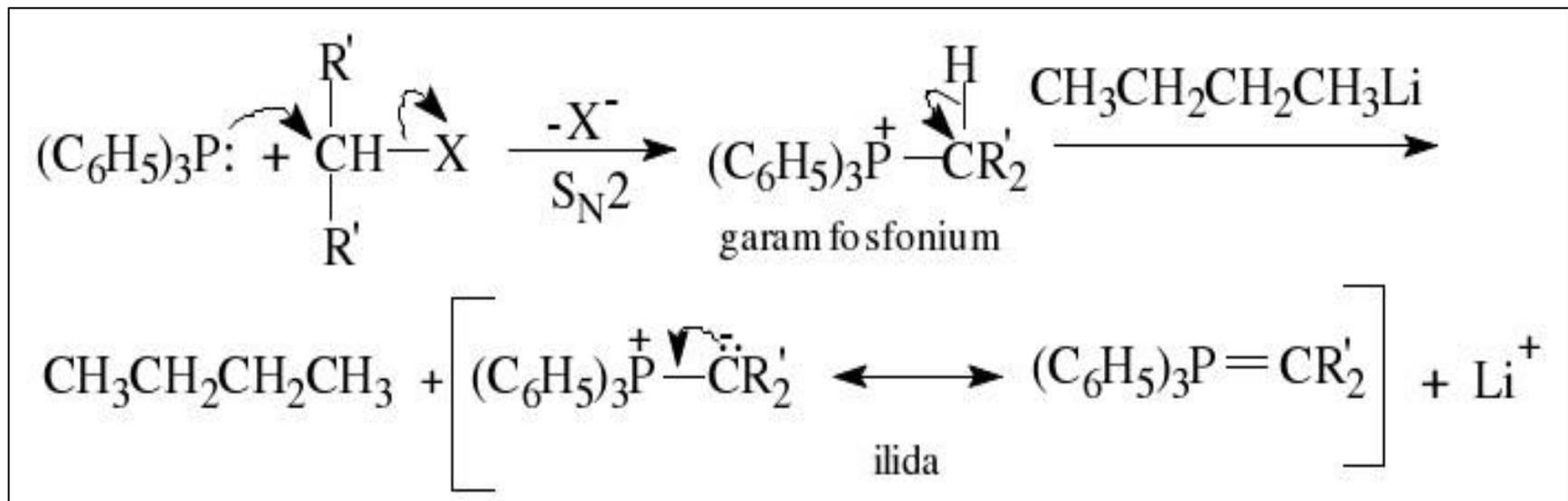
## Reaksi Wittig

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.

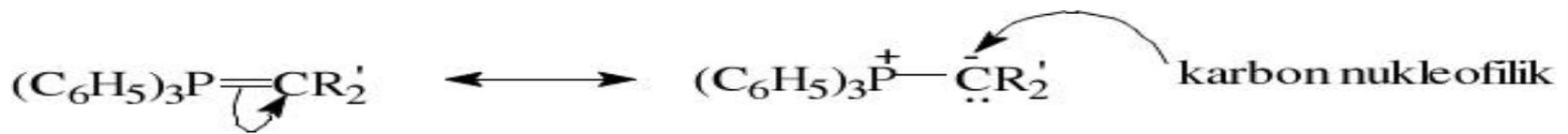
Garam fosfonium kemudian diubah menjadi ilida menggunakan basa-basa kuat n-butillitium, natrium amida, natrium hidrida.



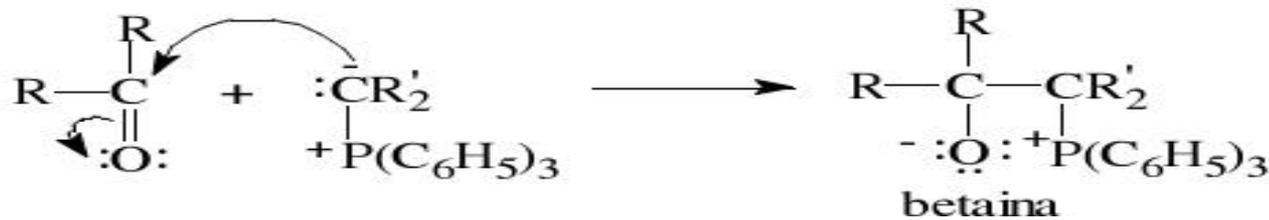
Reaksi Wittig dapat dilakukan terhadap aldehida dan keton, baik yang berstruktur alifatik, alisiklik, dan aromatik (termasuk diaril keton), mengandung ikatan rangkap dua atau tiga, mempunyai **gugus fungsi seperti OH, OR, NR<sub>2</sub>, nitro, haloaromatik, dan juga gugus-gugus ester.**

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)

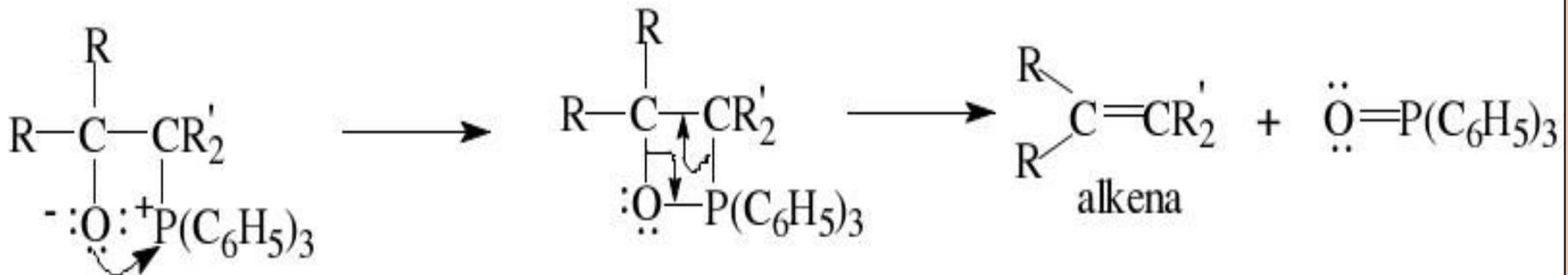
Mekanisme reaksi Wittig melibatkan serangan nukleofilik gugus karbonil oleh karbon negatif dari ilida (Fessenden, 1992 : 28).



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.



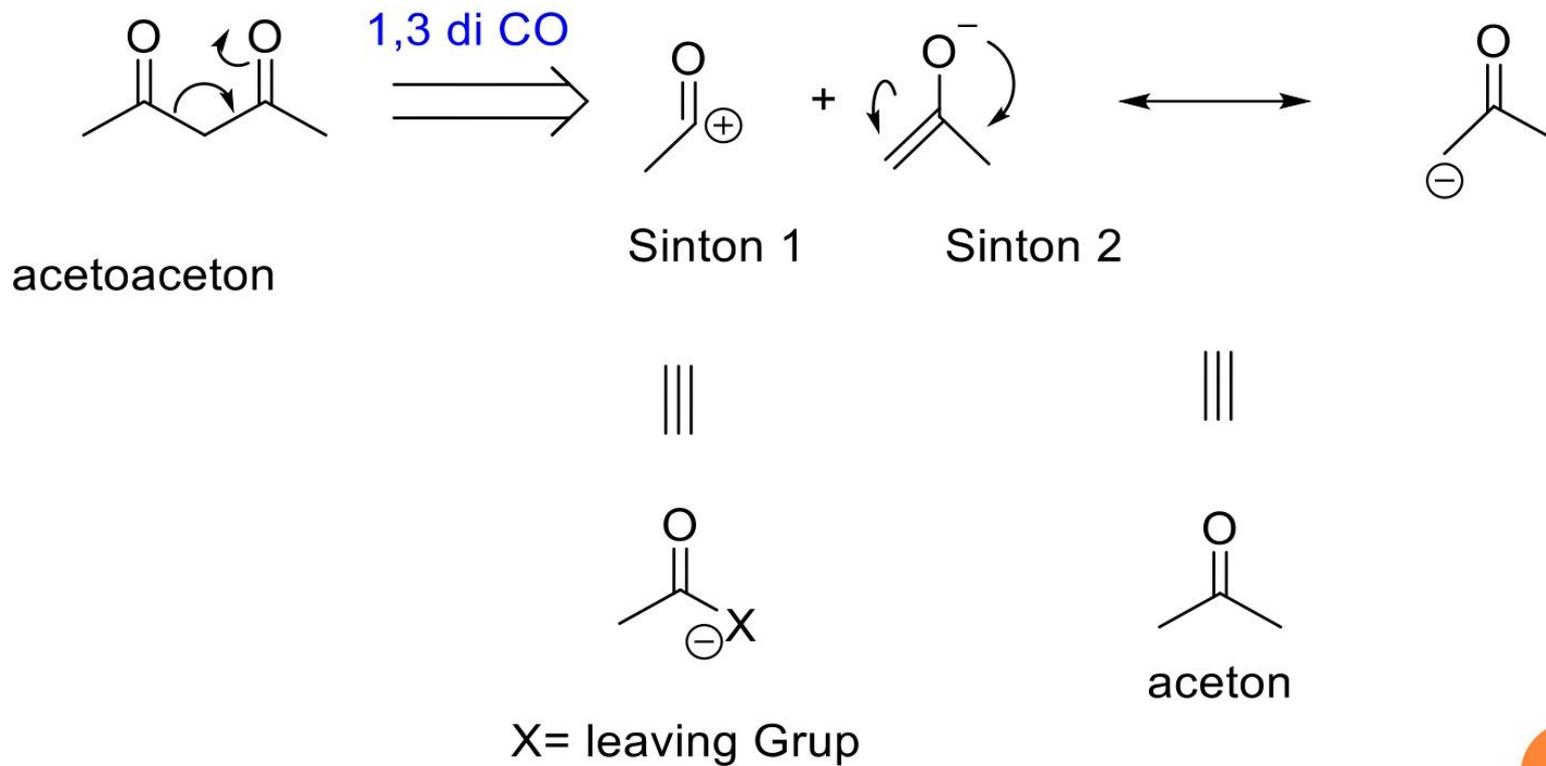
# DISKONEKSI 2 GUGUS

- 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

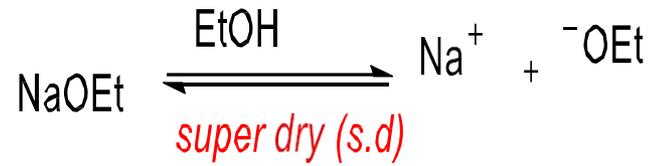


OH, OEt, OMe, Cl, Br, I

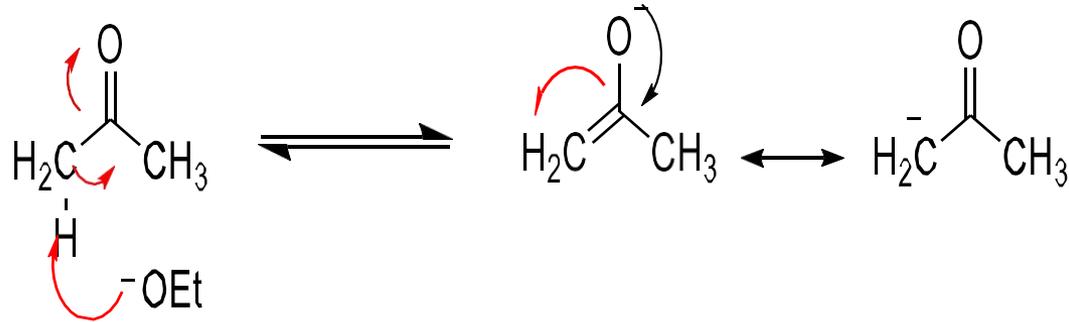


## Mekanisme Reaksi:

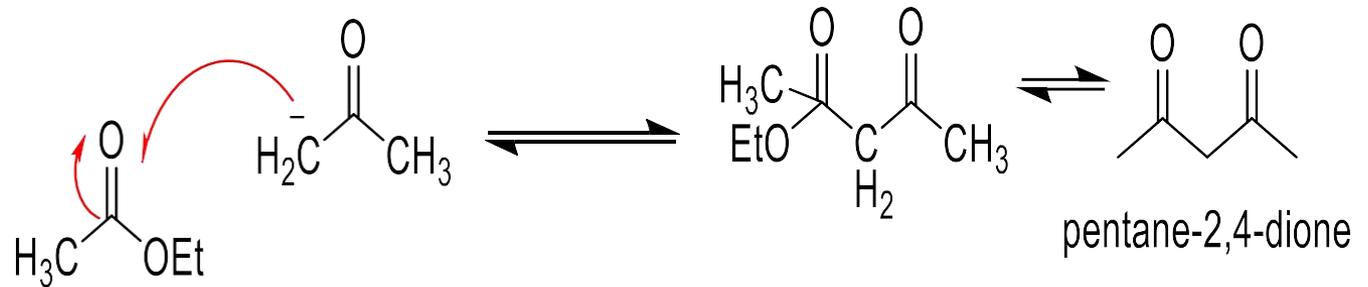
### 1. Ionisasi NaOEt (NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)



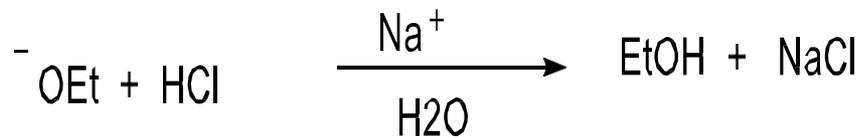
### 2. Pembentukan Karbanion

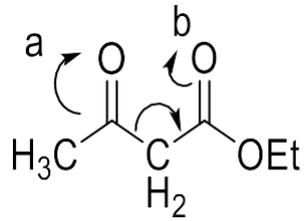


### 3. Substitusi Nukleofilik

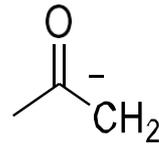
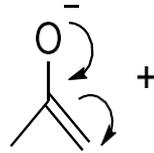
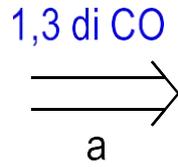


### 4. Netralisasi Katalis

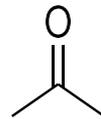




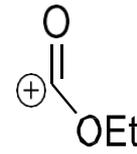
etil asetoasetat  
MT-1



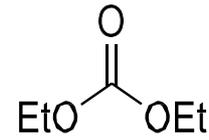
Sinton 1a



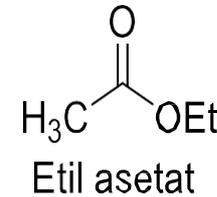
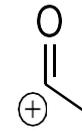
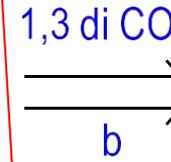
Aseton



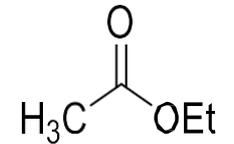
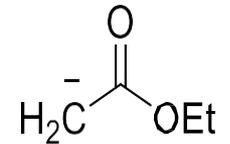
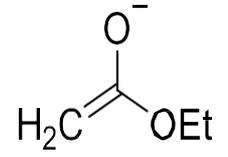
Sinton 2a



dietil Karbonat



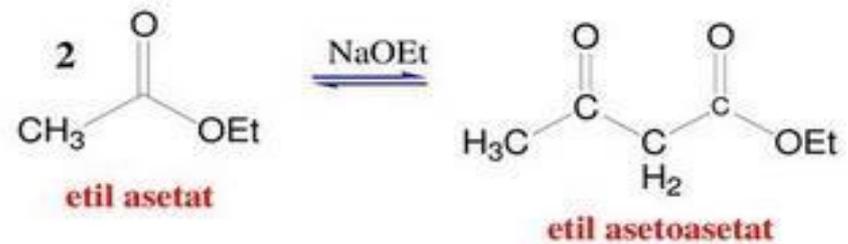
Etil asetat



Etil asetat

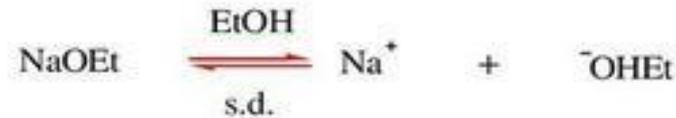


## Reaksi sintesis MT-1 (Kondensasi Claisen)

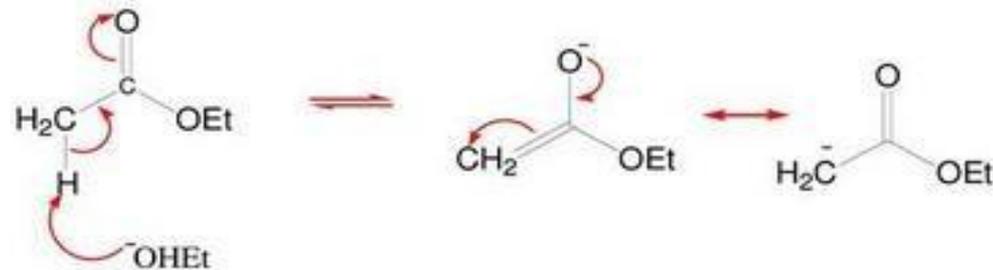


### Mekanisme reaksi:

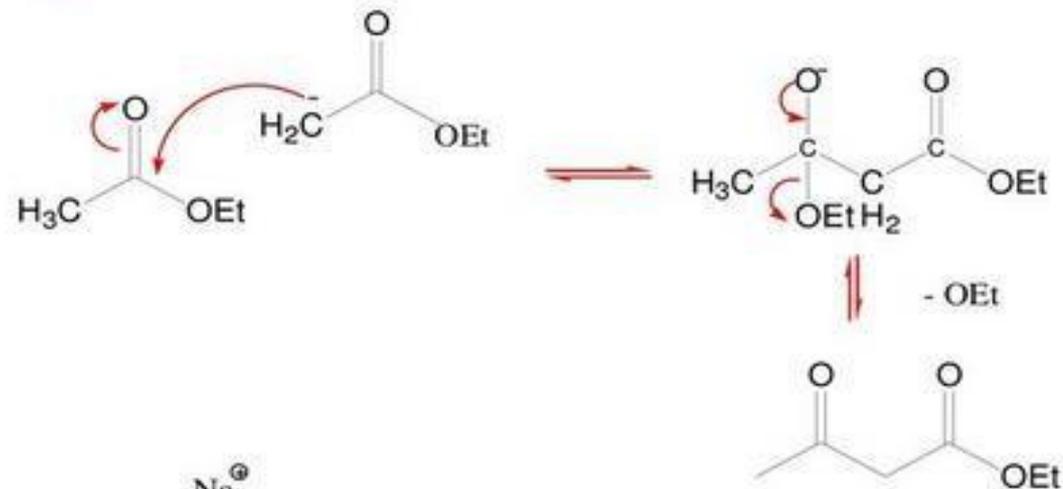
#### 1. Ionisasi NaOEt (NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)



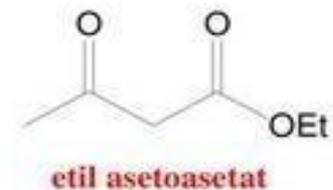
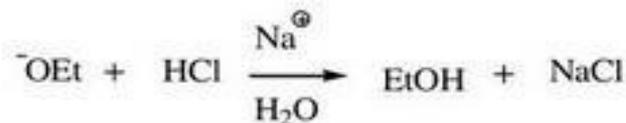
#### 2. Pembentukan karbanion

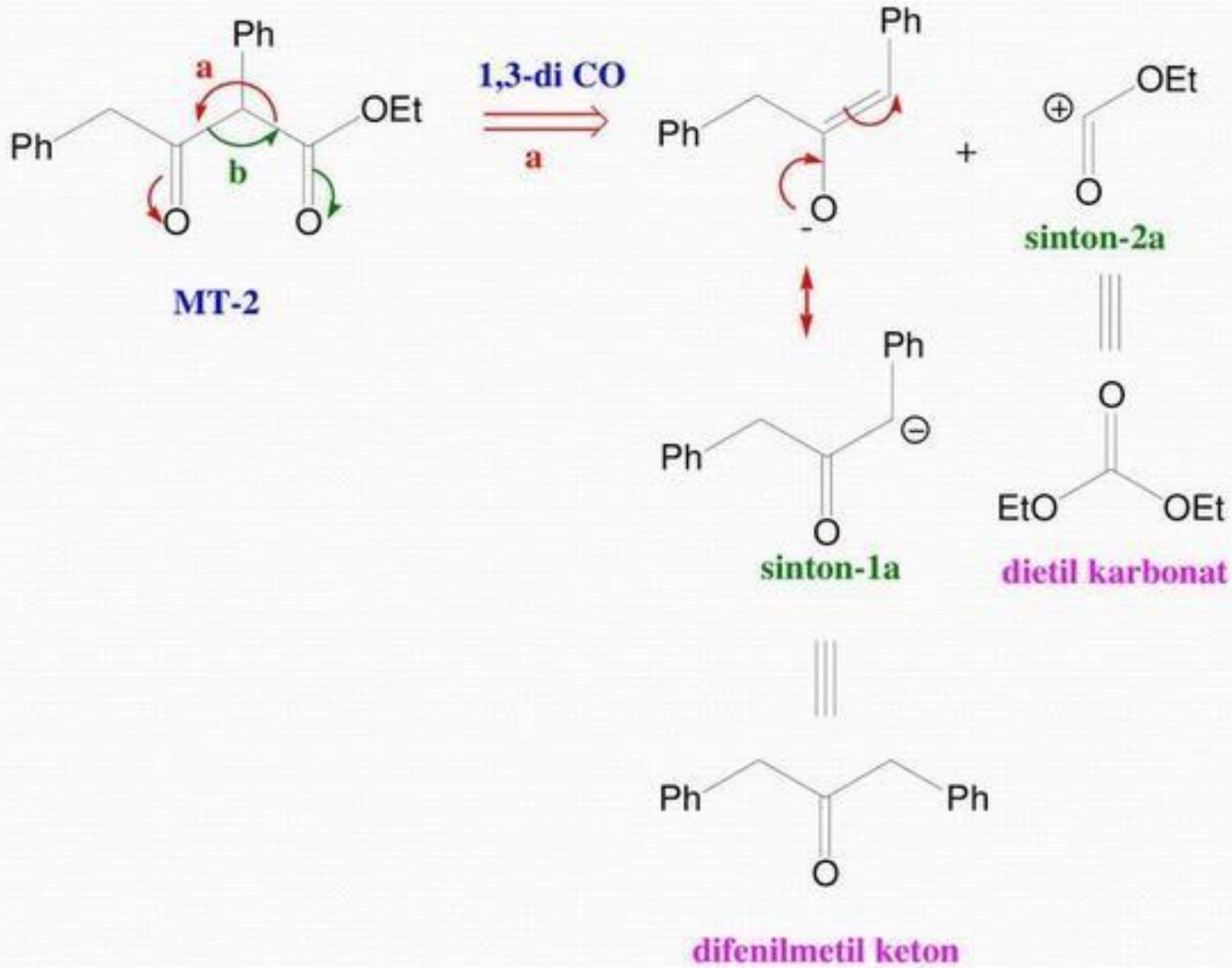


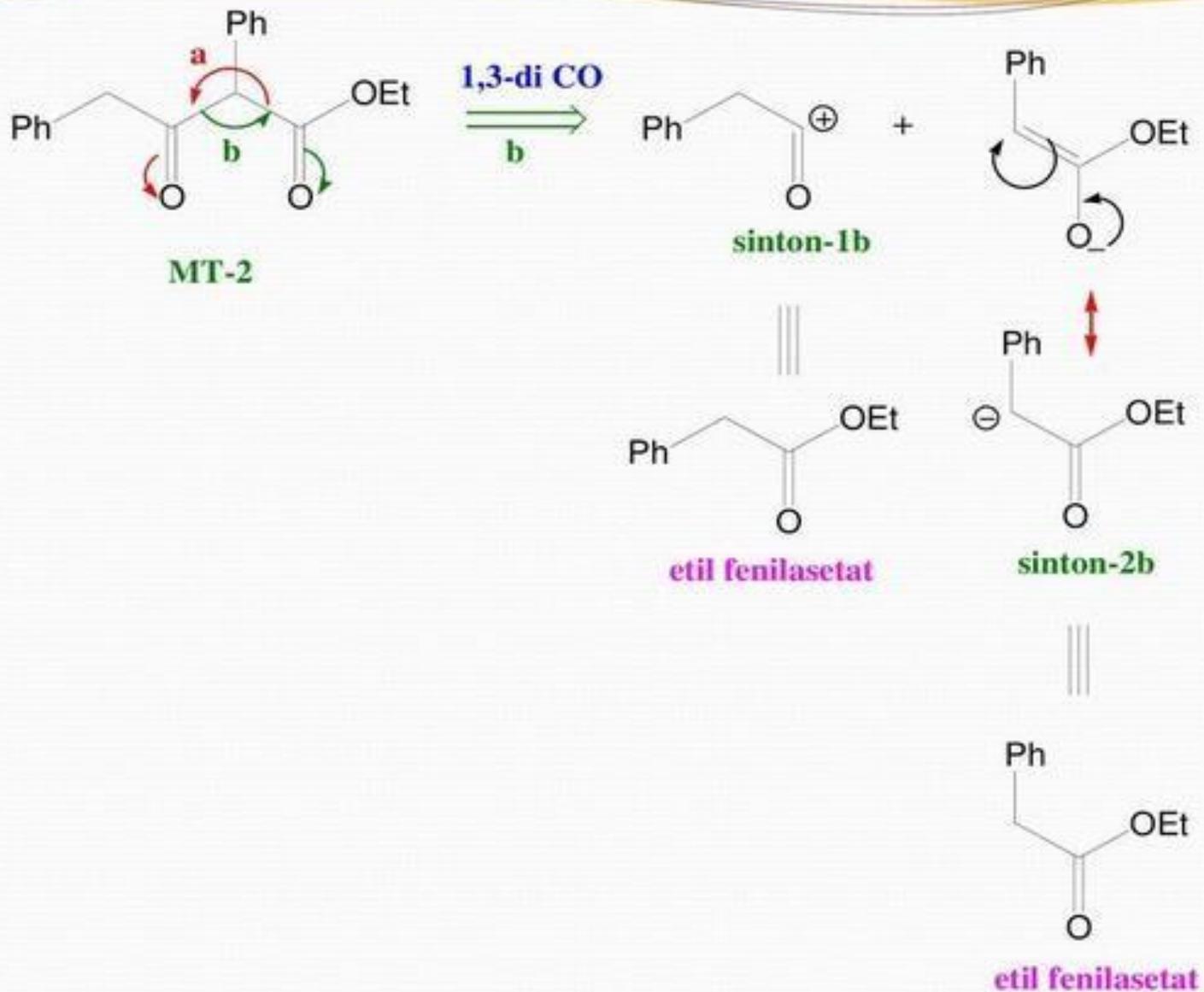
#### 3. Substitusi nukleofilik



#### 4. Netralisasi katalis

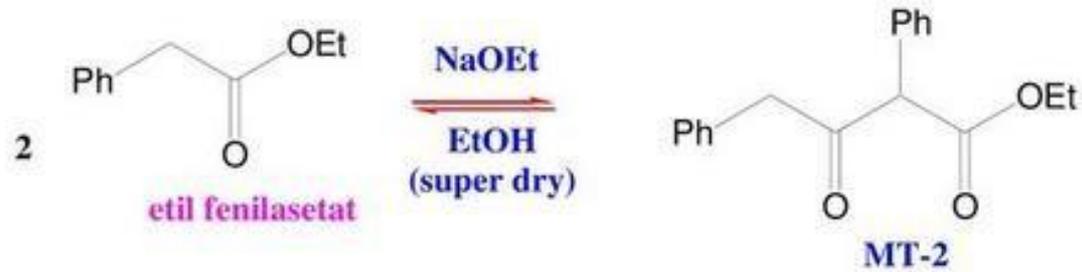






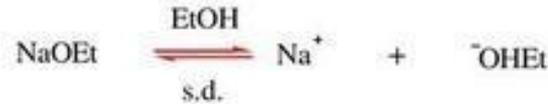
Alternatif b lebih menguntungkan, karena hanya menggunakan satu "starting material".

## Reaksi pembentukan MT-2

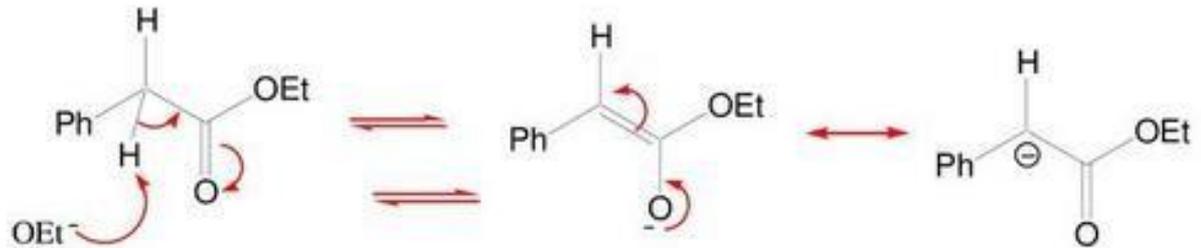


Mekanisme reaksi:

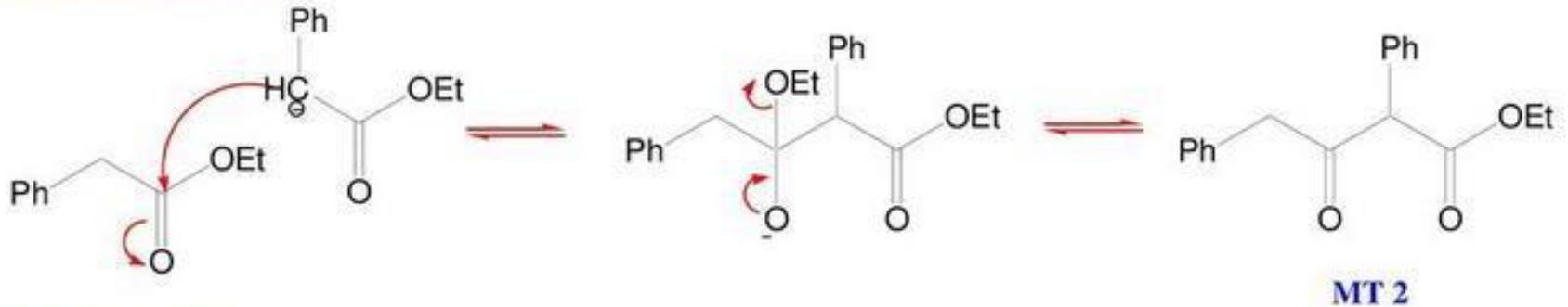
### 1. Ionisasi NaOEt (NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)



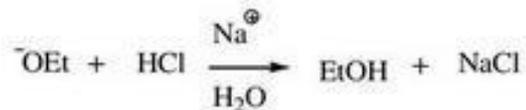
### 2. Pembentukan karbanion

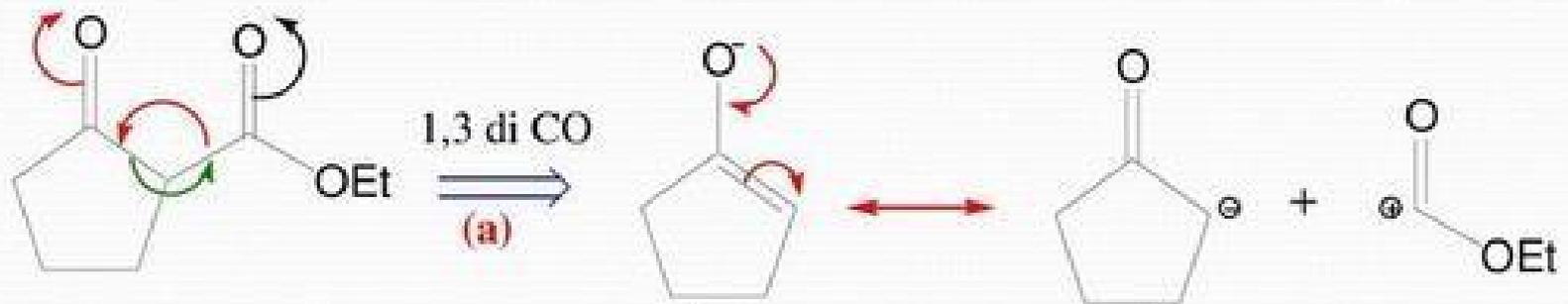


### 3. Substitusi nukleofilik



### 4. Netralisasi katalis





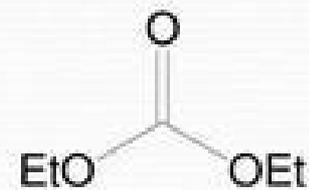
**MT-3**

**sinton-1a**

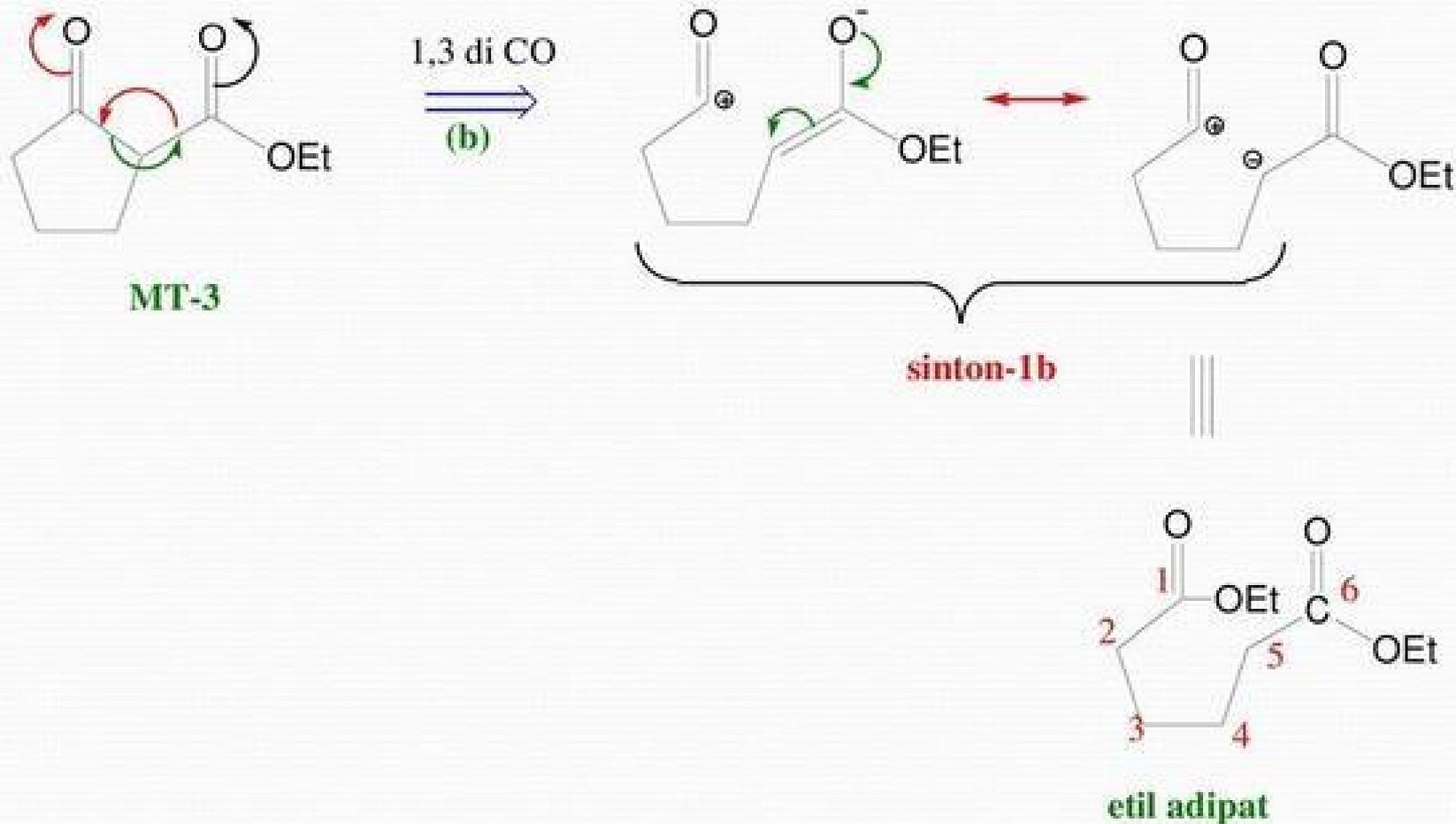
**sinton-2a**



**siklopentanon**

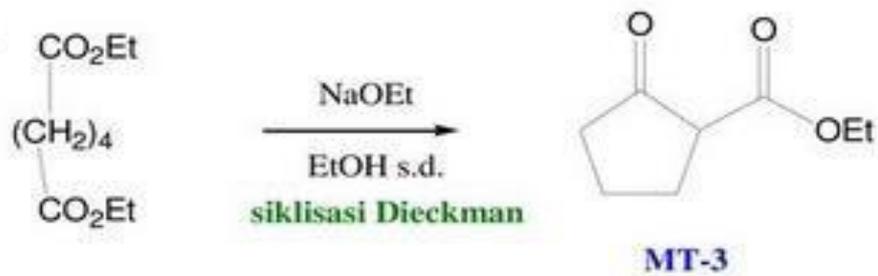


**dietil karbonat**



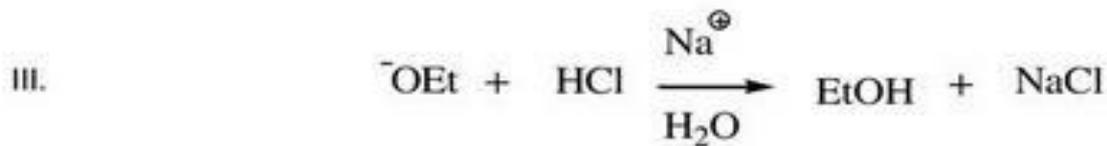
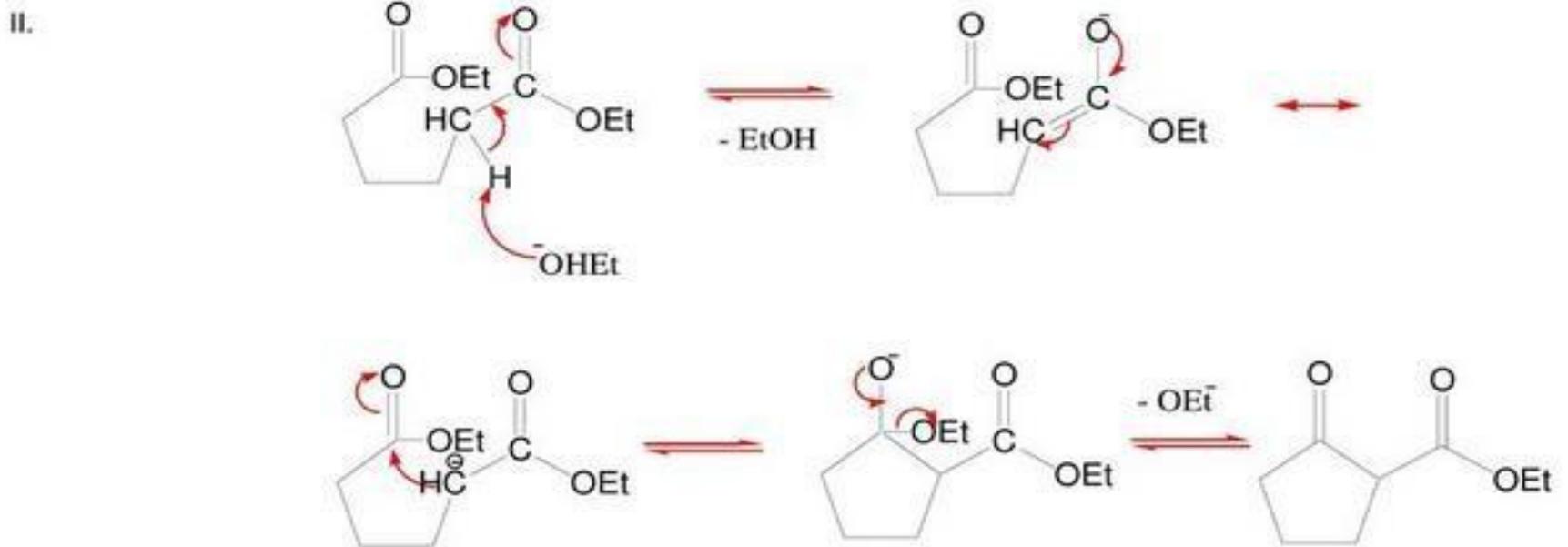
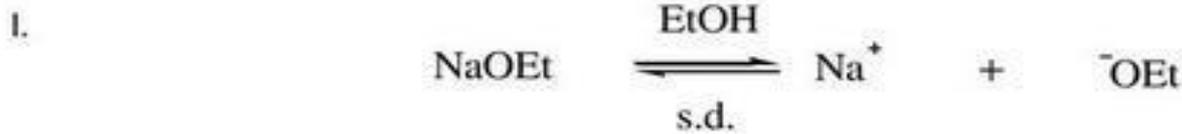
Alternatif b lebih terpilih karena menghasilkan 1 SM yang mudah didapat.

Reaksi sintesis MT-3

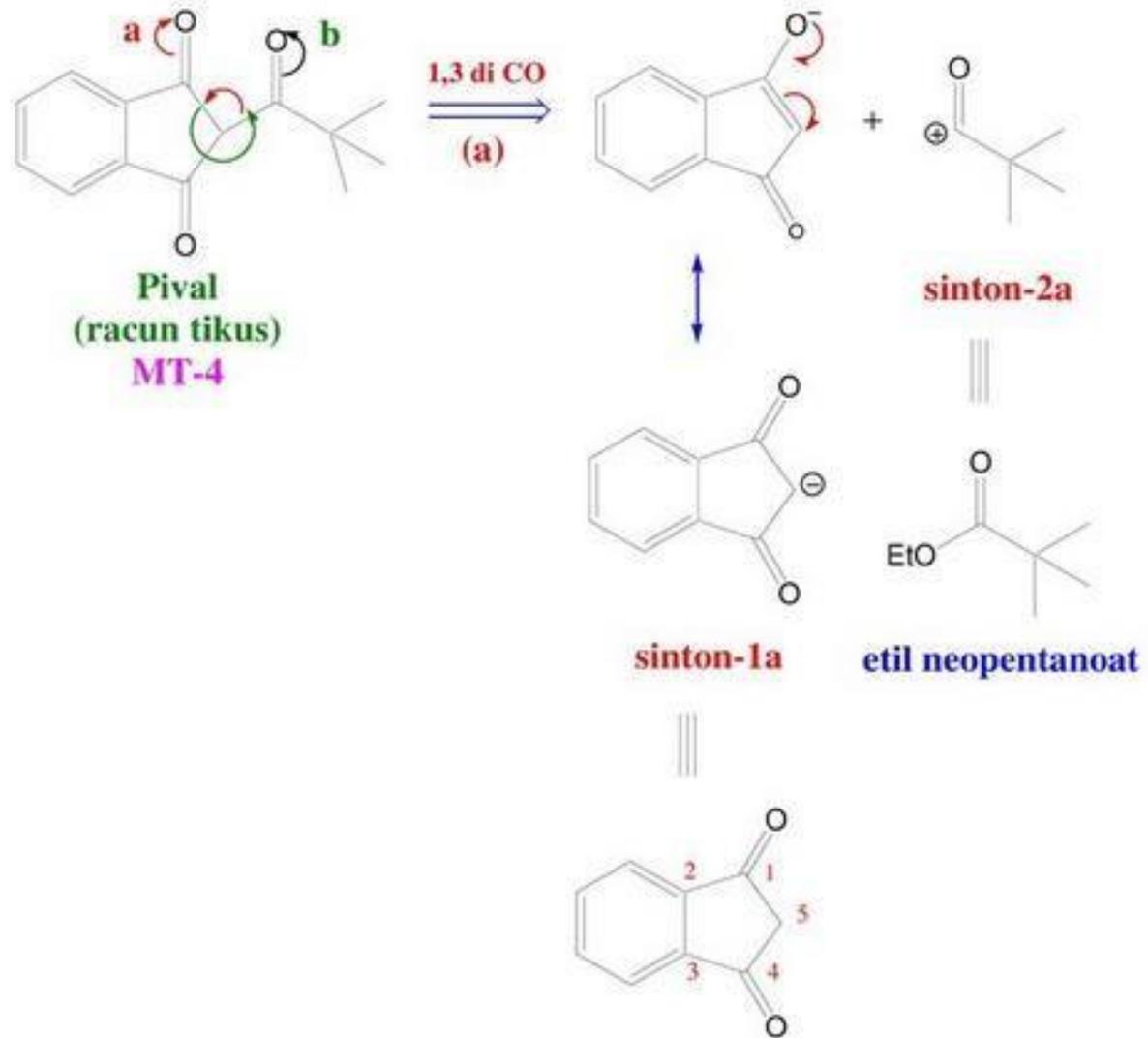


Mekanisme reaksi:

(Kondensasi Claisen Internal = Siklisasi Dieckman)

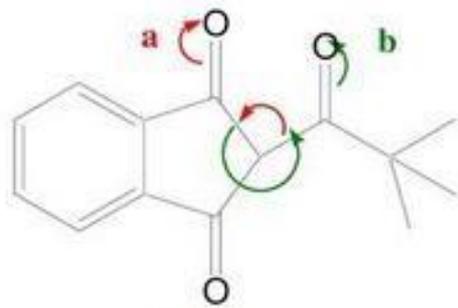


Contoh lain



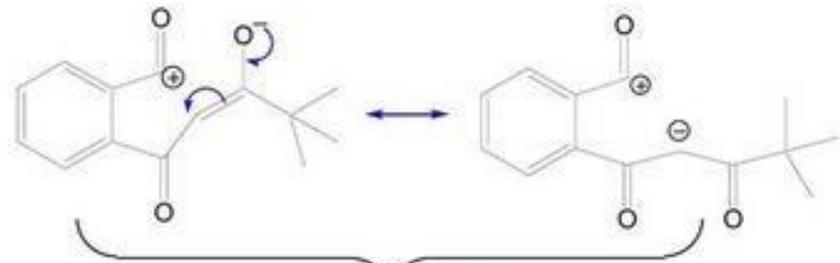
Jadi, alternatif (a) menghasilkan SM:  
- etil neopentanoat  
- [2,3]-benzo-siklopentana(1,4)dion

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

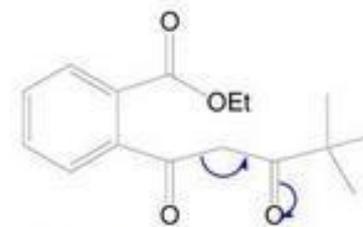


pival  
(racun tikus)  
MT-4

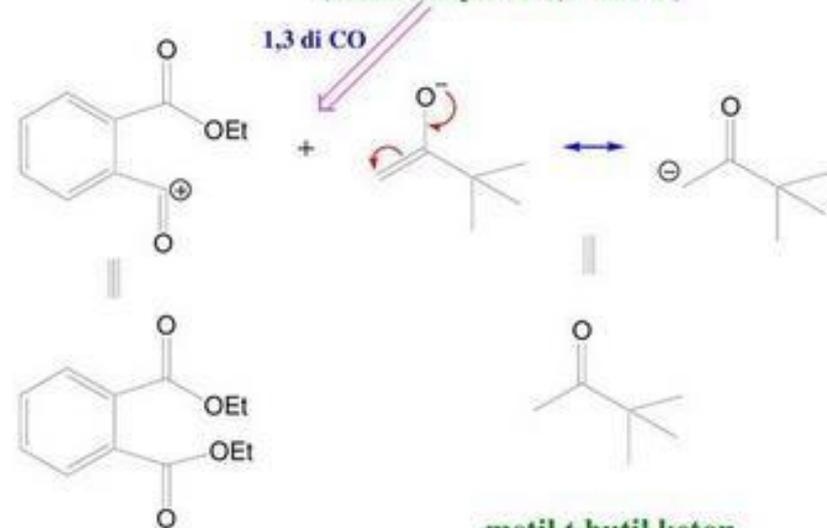
1,3 di CO  
 $\rightleftharpoons$   
 (b)



sinton 1-b



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



etil ftalat

metil *t*-butil keton

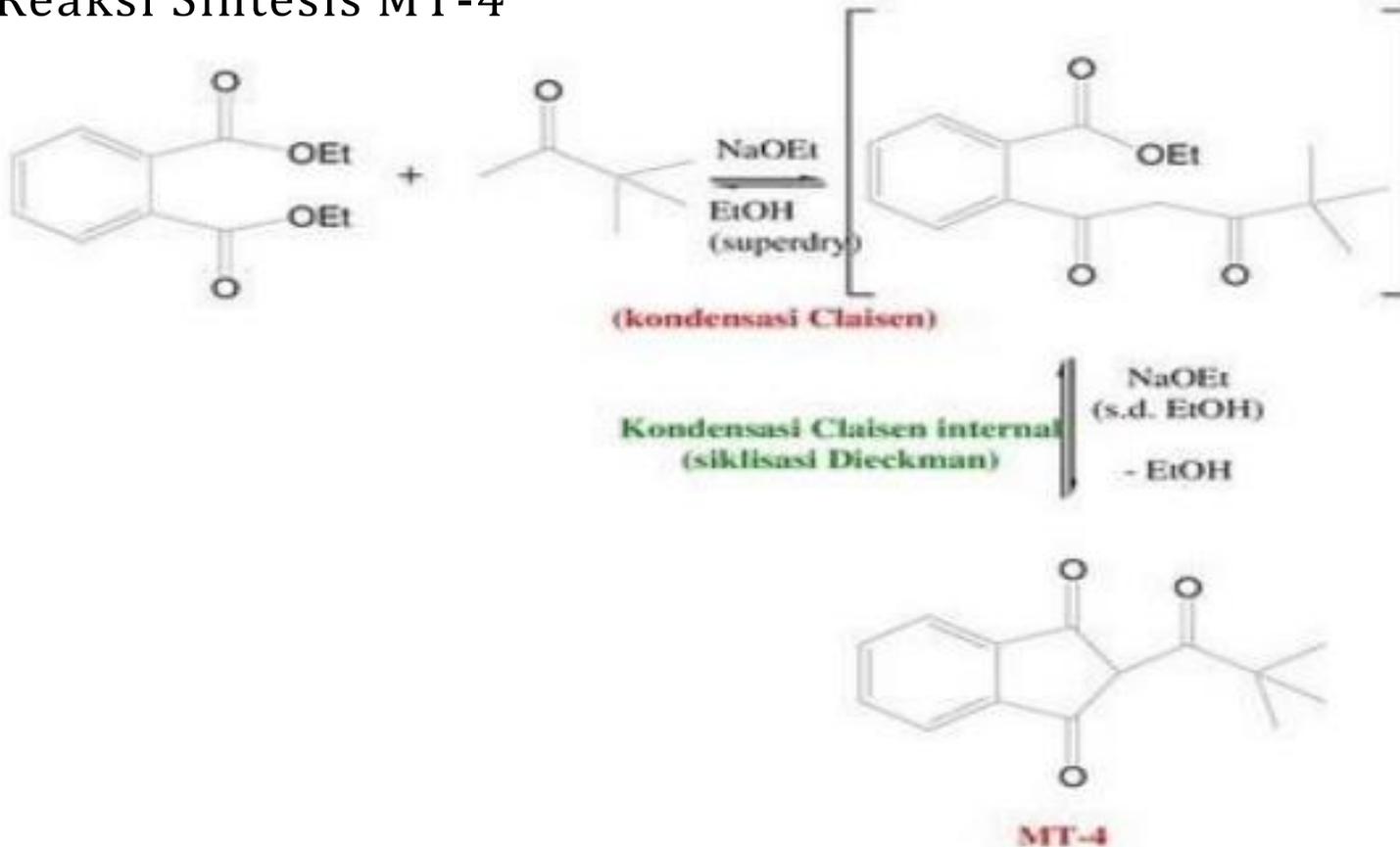
Jadi, alternatif b menghasilkan SM:

- etil ftalat
- metil *t*-butil keton

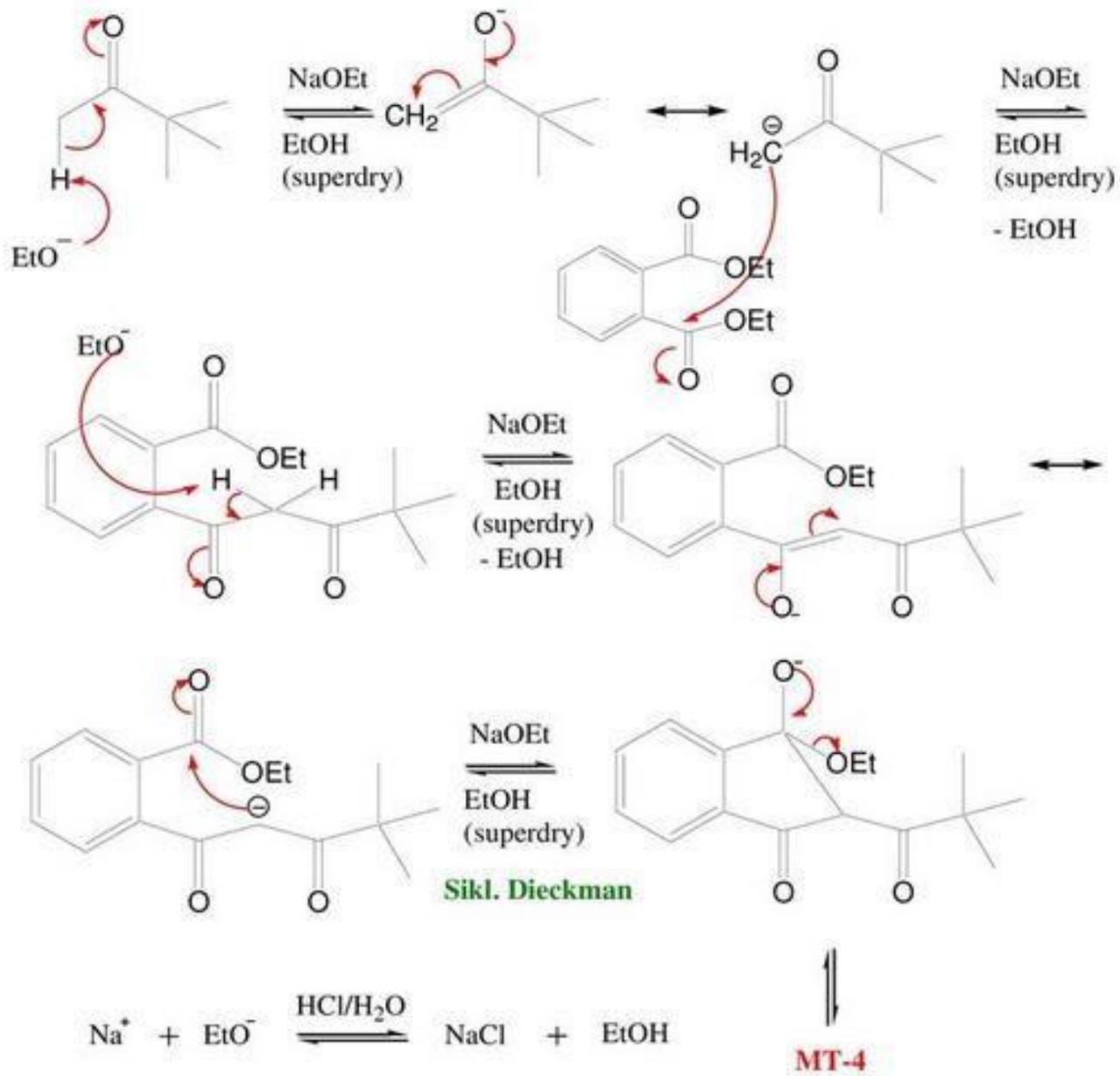
Alternatif mana lebih terpilih ???

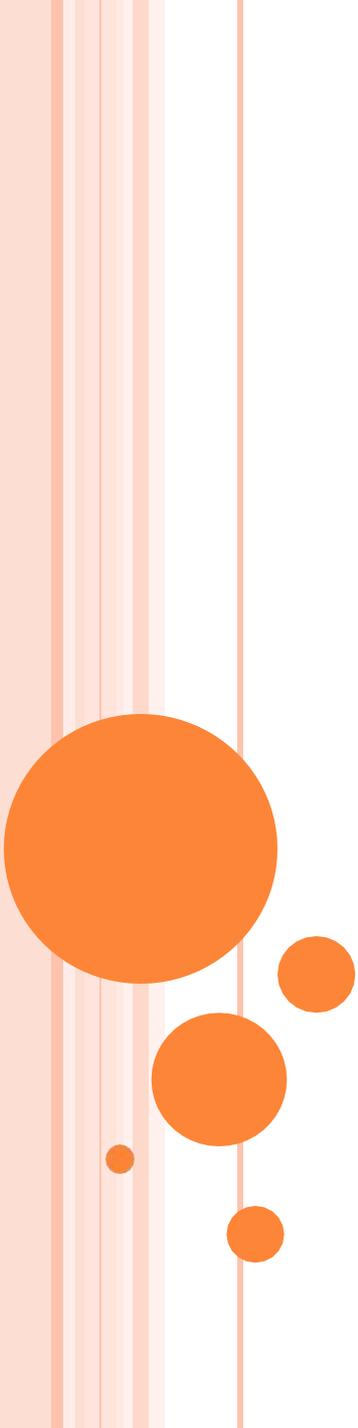
- Alternatif a menghasilkan SM yang masih cukup kompleks, meskipun mekanisme reaksinya secara teoritis lebih singkat
- Alternatif b walaupun mekanisme reaksinya cukup panjang, namun SM-nya lebih sederhana dan tersedia → TERPILIH

○ Reaksi Sintesis MT-4



# Mekanisme reaksi:





# SENYAWA KARBONIL

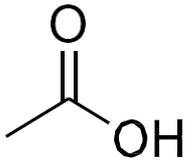
apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

# SENYAWA KARBONIL

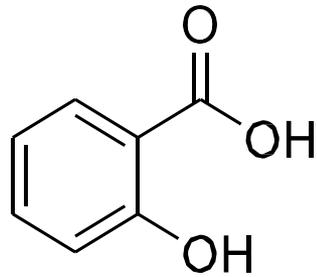
- Gugus karbonil merupakan gugus terpenting dalam kimia organik. Hampir setiap proses sintesis (obat maupun bukan obat) memanfaatkan gugus karbonil.
- Kebanyakan molekul bioaktif yang penting (termasuk obat-obat) mengandung gugus karbonil.
- Mekanisme-mekanisme biokimia fisiologis (misalnya mekanisme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



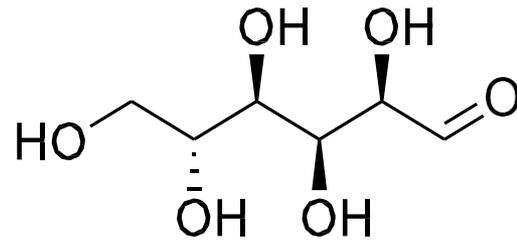
# CONTOH SENYAWA KARBONIL PENTING



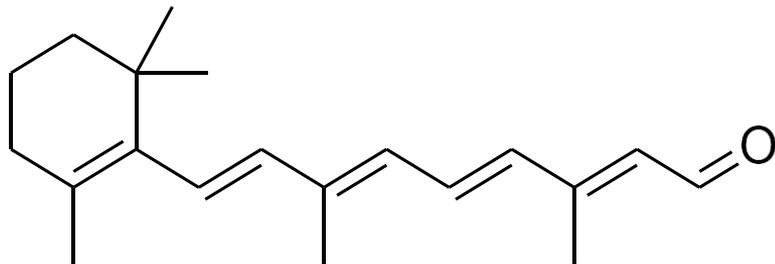
acetic acid



salicylic acid



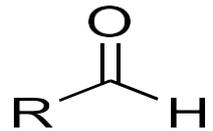
glucose



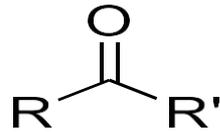
retinal



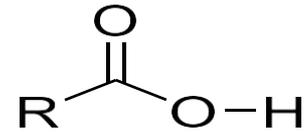
# JENIS-JENIS SENYAWA KARBONIL



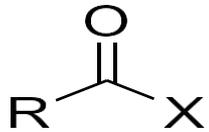
Aldehyde



Keton

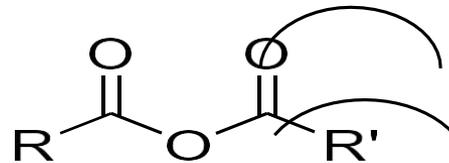


Asam Karboksilat

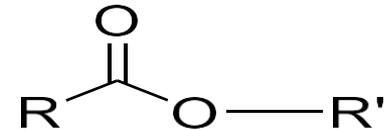


X= Halogen

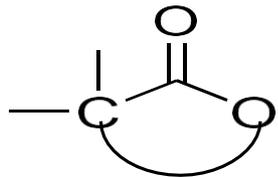
Halida Asam  
(asil Halida)



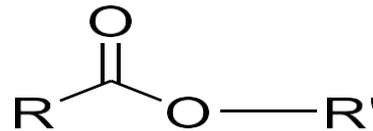
Anhidrida  
Asam



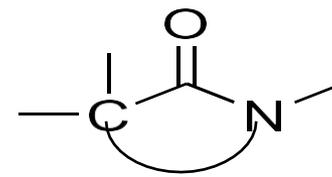
Ester



Lakton  
(ester Siklik)



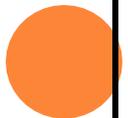
Amida



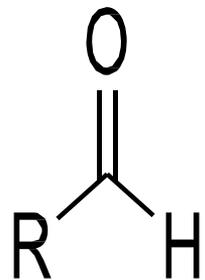
Laktam  
(amida Siklik)

# DUA KATEGORI UMUM SENYAWA KARBONIL

Aldehida (RCHO) Keton (RCOR')	Gugus asil terikat pada substituen (-H atau -R) yang <i>tidak dapat menstabilkan muatan negatif sehingga tidak dapat bertindak sbg gugus pergi</i> . Sifat dan reaksi aldehida dan keton serupa.
<b>KO</b>	
Asam karboksilat (RCOOH) Ester (RCOOR') Klorida asam (RCOCl) Anhidrida asam (RCOOCOR') Amida (RCONH <sub>2</sub> )	Gugus asil terikat pada substituen yang <i>dapat menstabilkan muatan negatif sehingga dapat bertindak sbg gugus pergi</i> . Sifat dan reaksi senyawa-senyawa ini serupa.
<b>KO</b>	



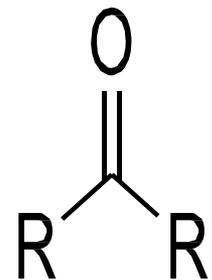
# RUMUS UMUM ALDEHIDA DAN KETON



atau RCHO

R = alkil, aril, H

Aldehyde



atau RCHO

R, R' = alkil, aril, H

Keton



# SIFAT-SIFAT ALDEHIDA DAN KETON

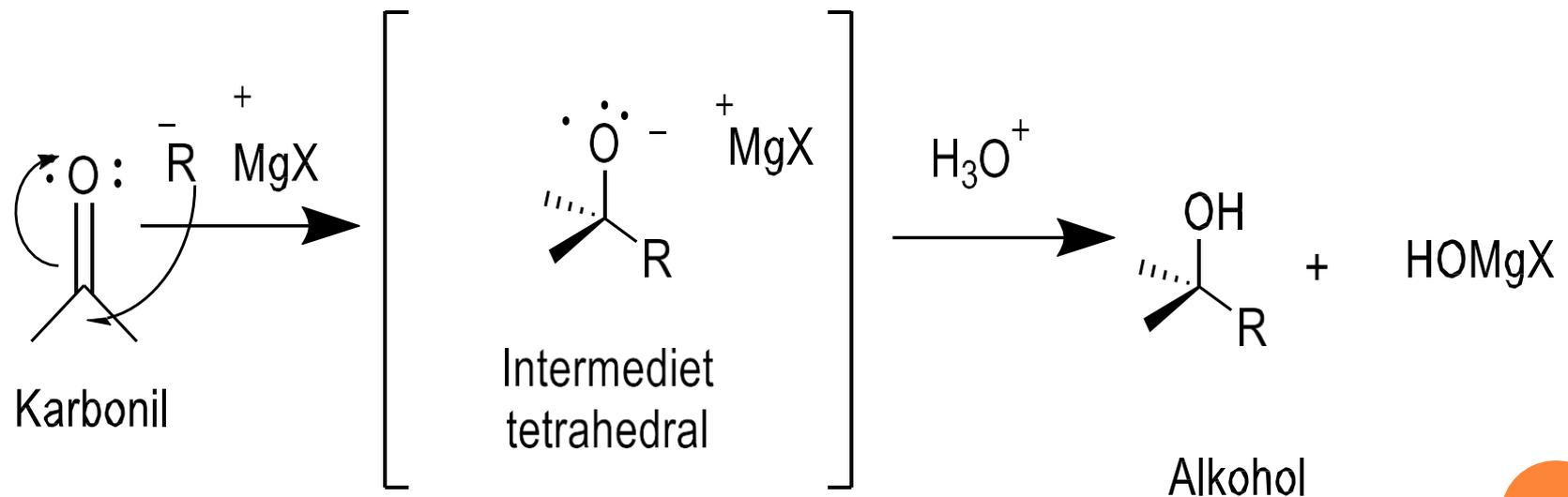
Gugus karbonil:

- 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.

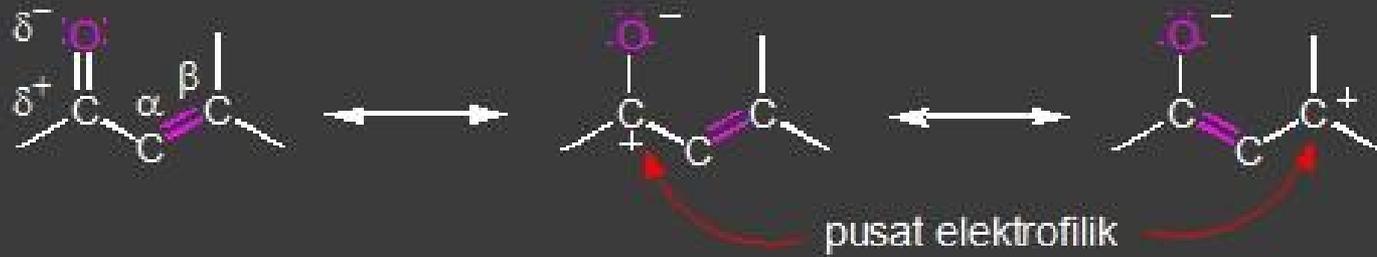


# ADISI NUKLEOFILIK PEREAKSI GRIGNARD: PEMBENTUKAN ALKOHOL

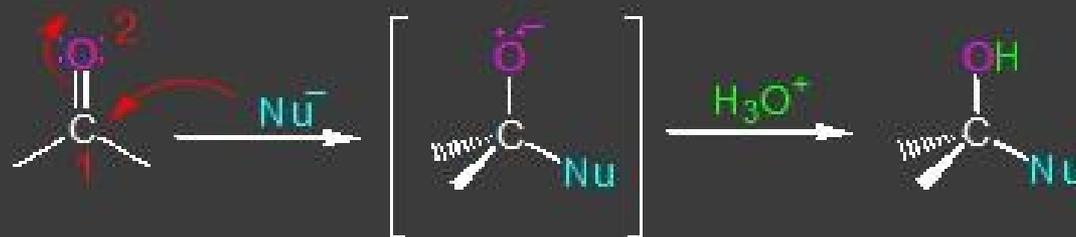
- Pereaksi Grignard adalah nukleofil karena ikatan karbon-magnesium sangat terpolarkan dengan kerapatan elektron yang tinggi pada karbon



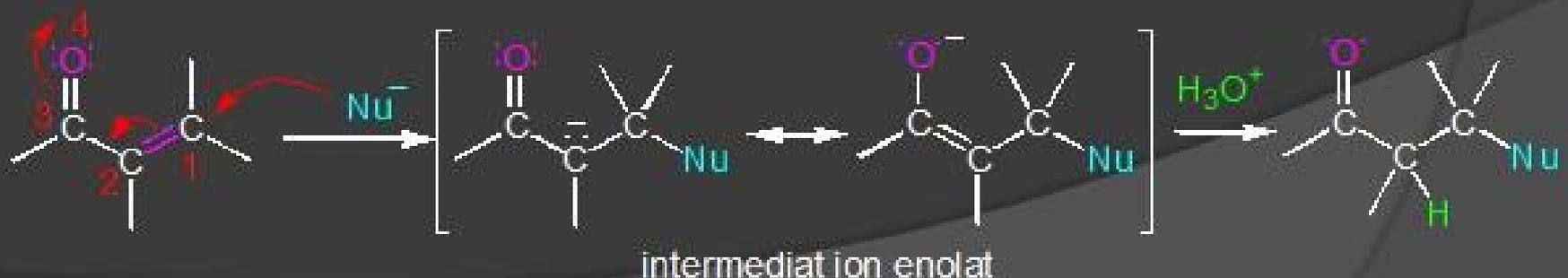
# Adisi Konjugat pada Gugus Karbonil $\alpha,\beta$ -Takjenuh



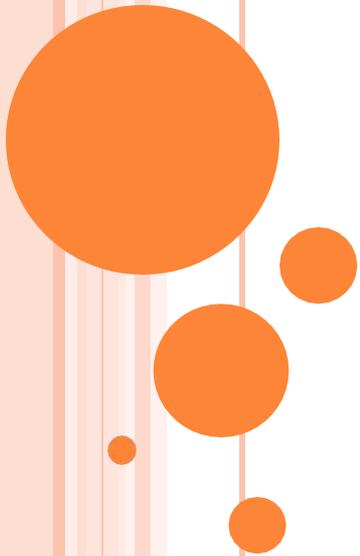
Adisi langsung (adisi 1,2):



Adisi konjugat (adisi 1,4):



**TERIMA  
KASIH**



# DISKONEKSI SATU GUGUS C-X

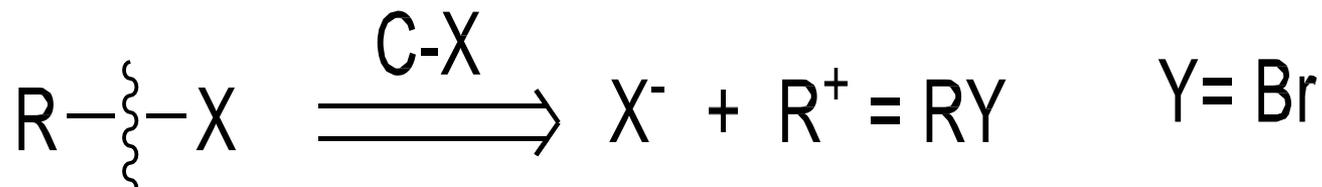
1

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).

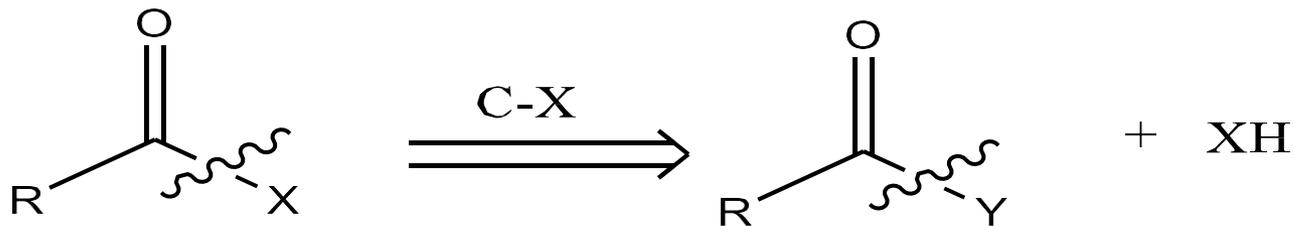
\*)In chemistry, a **heteroatom** is, strictly, any atom that is not carbon or hydrogen.

- 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



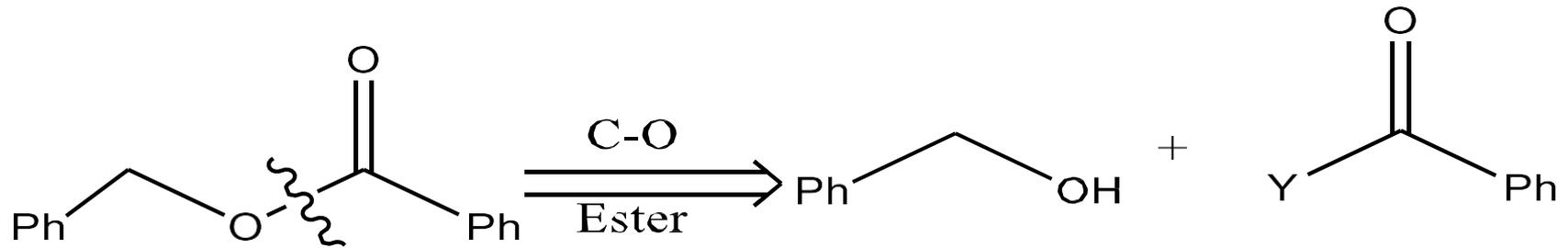
# DERIVAT KARBONIL RCO-X

- 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 sb

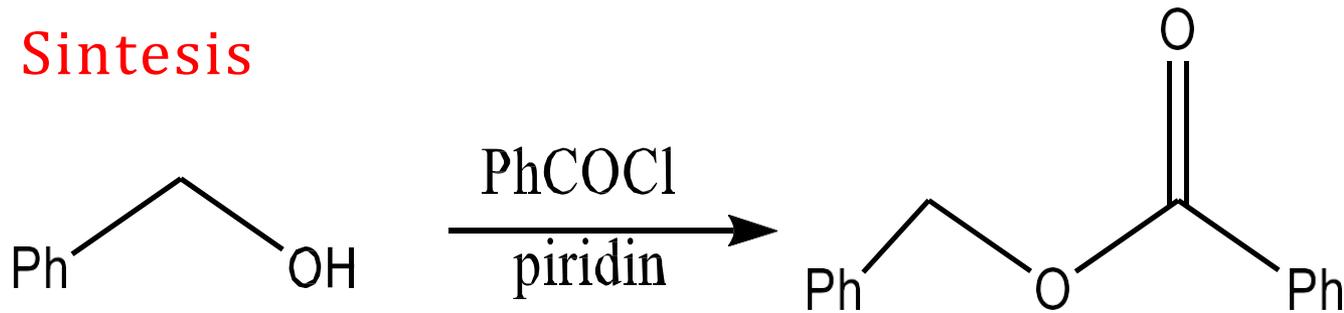
### Analisis



Benzil Benzoat

- 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

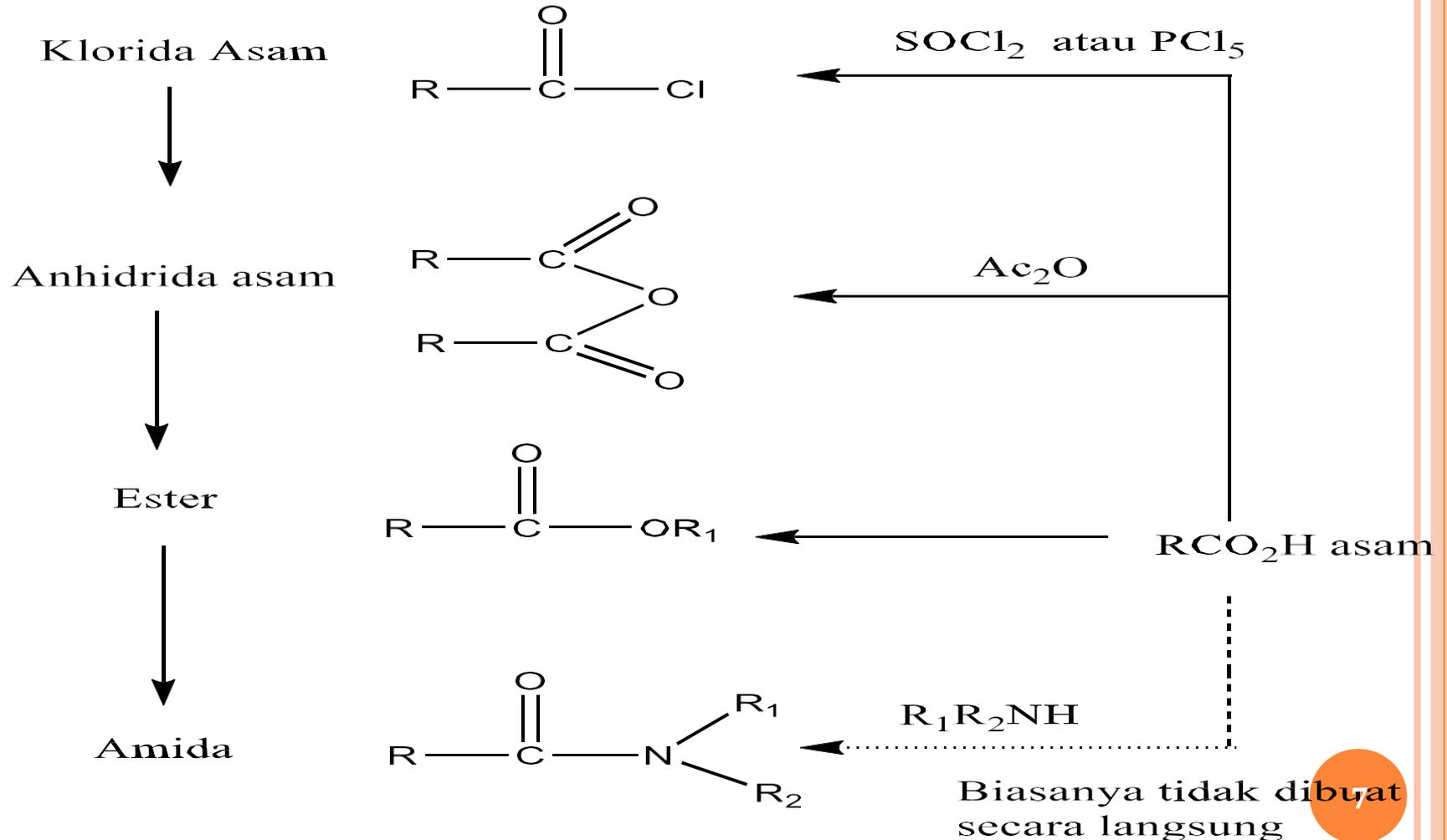
## Sintesis



- 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

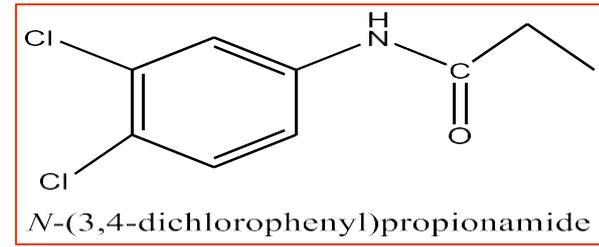
# URUTAN REAKTIVITAS UNTUK DERIVAT ASAM

**Paling Reaktif**

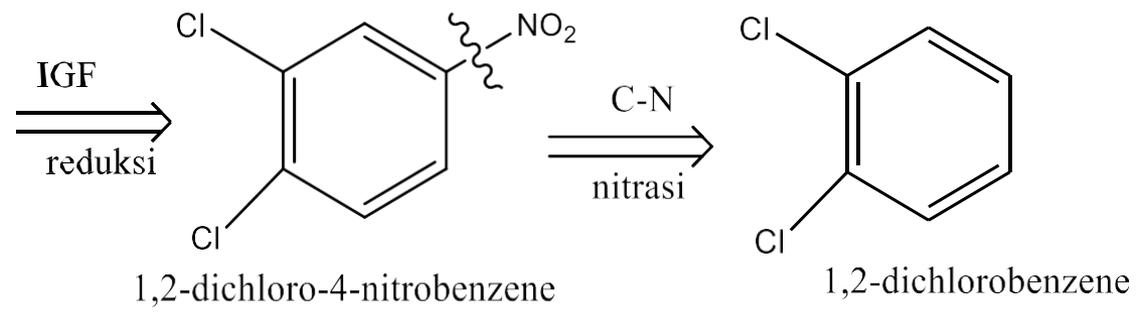
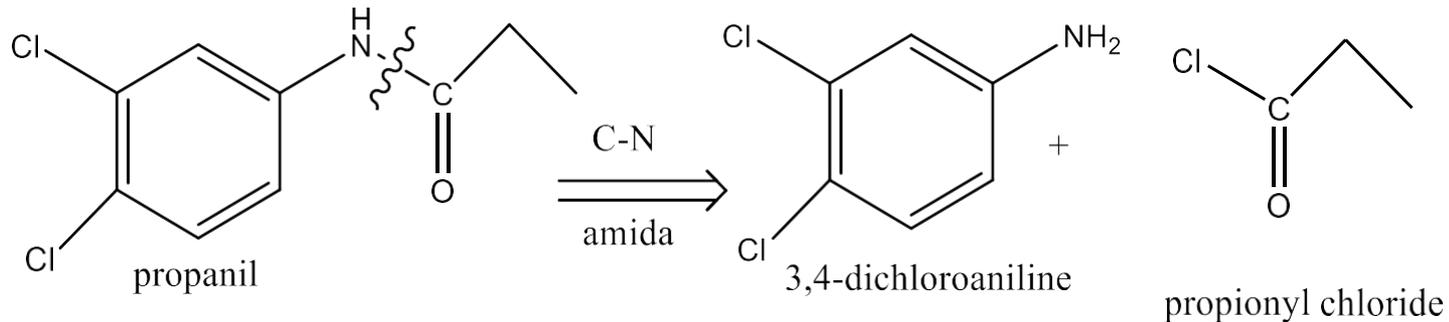


**Paling Stabil**

# ○ Contoh Propanil (Pembersih Rumput)

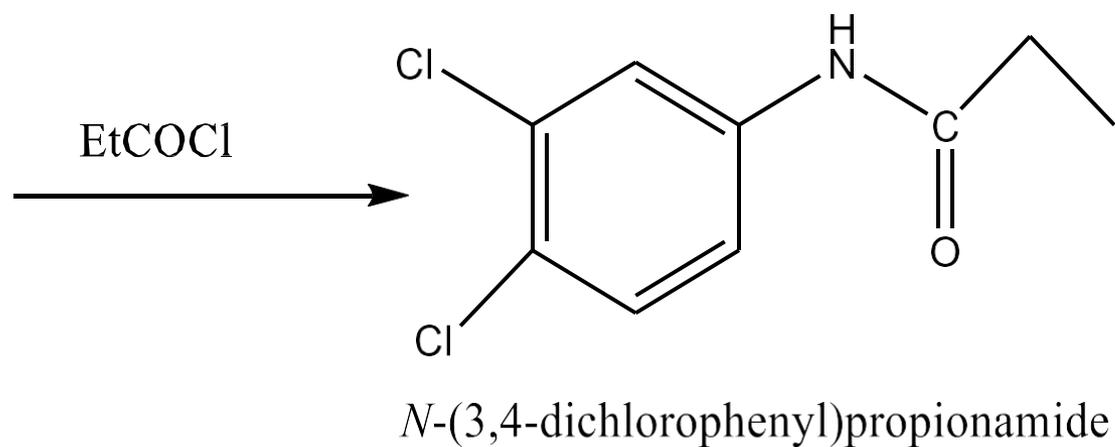
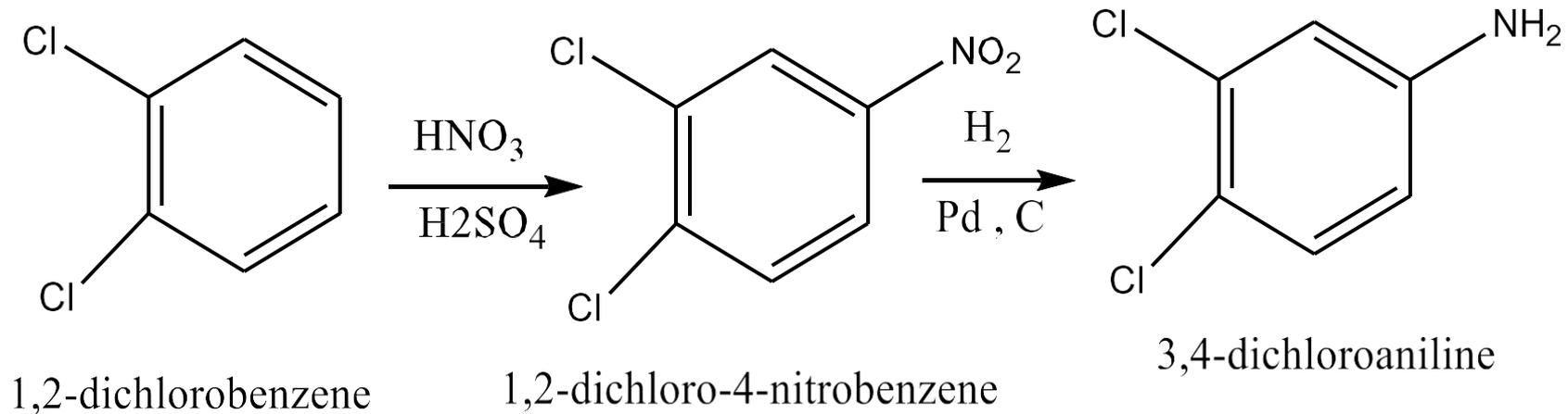


## • Analisis



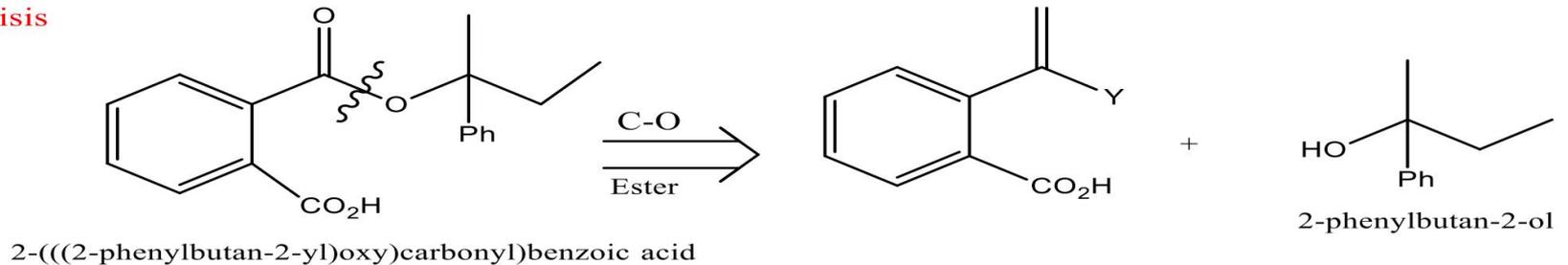
○ Cara nitration adalah orientasi yang tepat, hal ini akan mencegah terbentuknya senyawa **1,2,3-trisubstitusi** dalam jumlah besar.

# SINTESIS

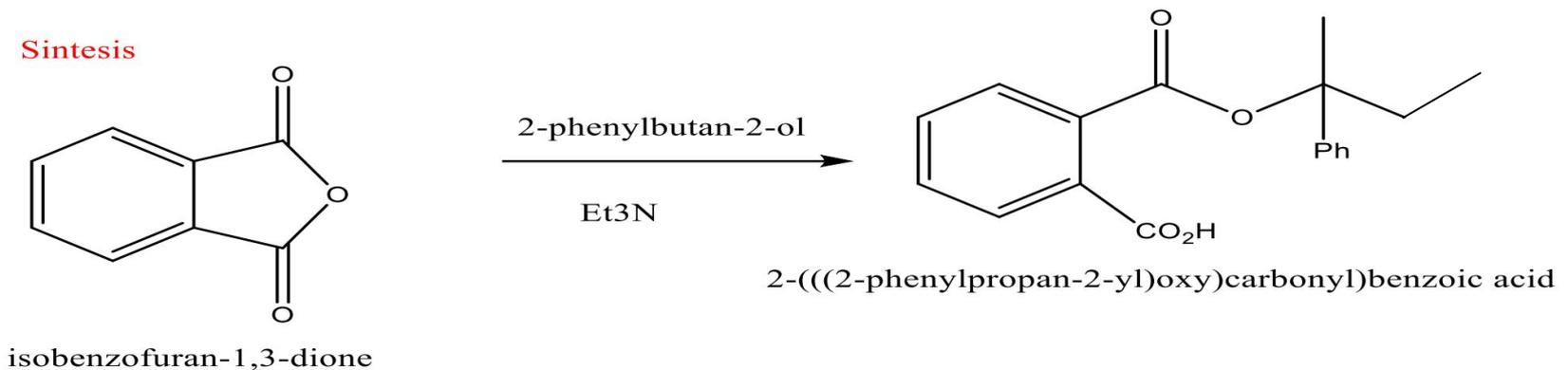


- 2-(((2-phenylpropan-2-yl)oxy)carbonyl)benzoic acid merupakan contoh yang lebih sukar didiskoneksi dengan cara biasa. Anhidrida ptalat (isobenzofuran-1,3-dione) merupakan derivat asam yang paling naik dan dengan cara sintesis alkohol (2-phenylbutan-2-ol)

#### Analisis



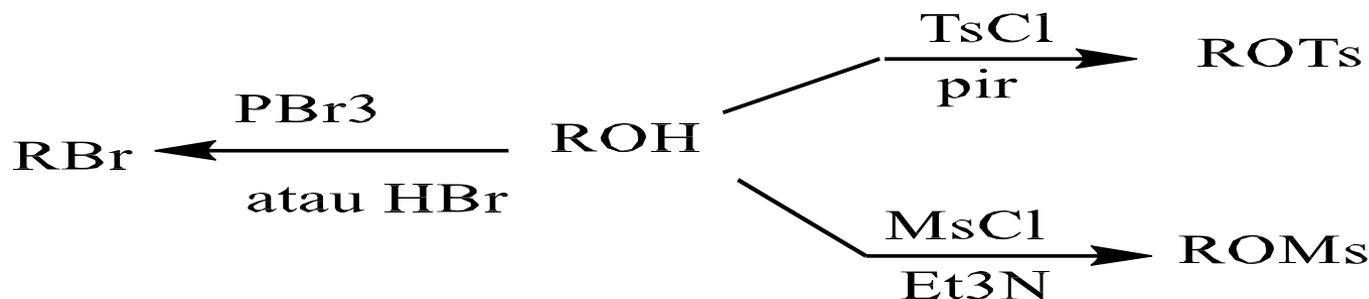
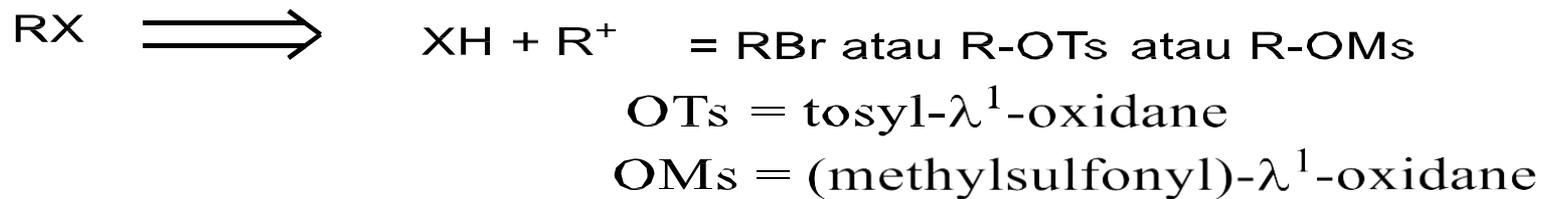
#### Sintesis



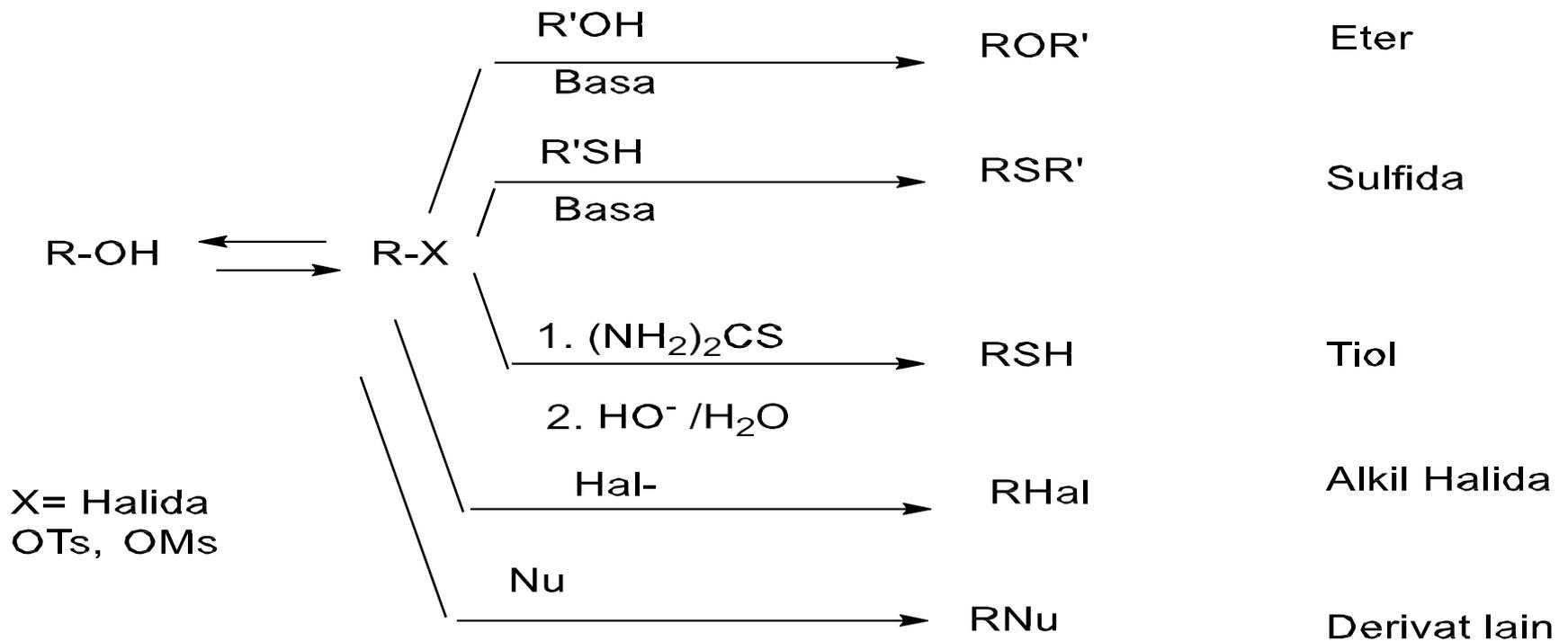
- 2-(((2-phenylpropan-2-yl)oxy)carbonyl) diperlukan untuk resolusi alkohol (2-phenylbutan-2-ol) ke dalam isomer optis, diperlukan gugus yang dapat terionkan (CO<sub>2</sub>H)

# 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 pembentukkan C-C. Berikutnya kita akan memperlakukan alkohol sebagai gugus fungsional.

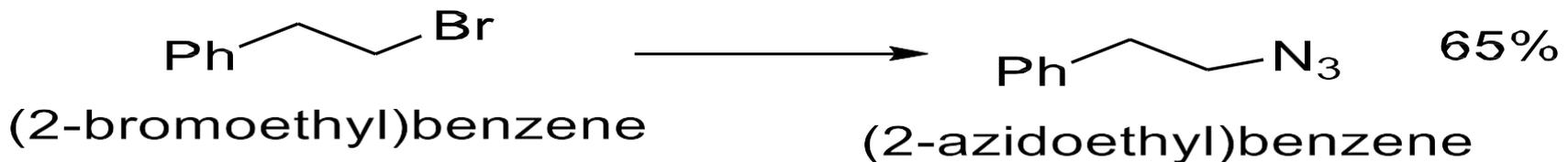


# SENY. ALIFATIK YANG DIPEROLEH DARI ALKOHOL

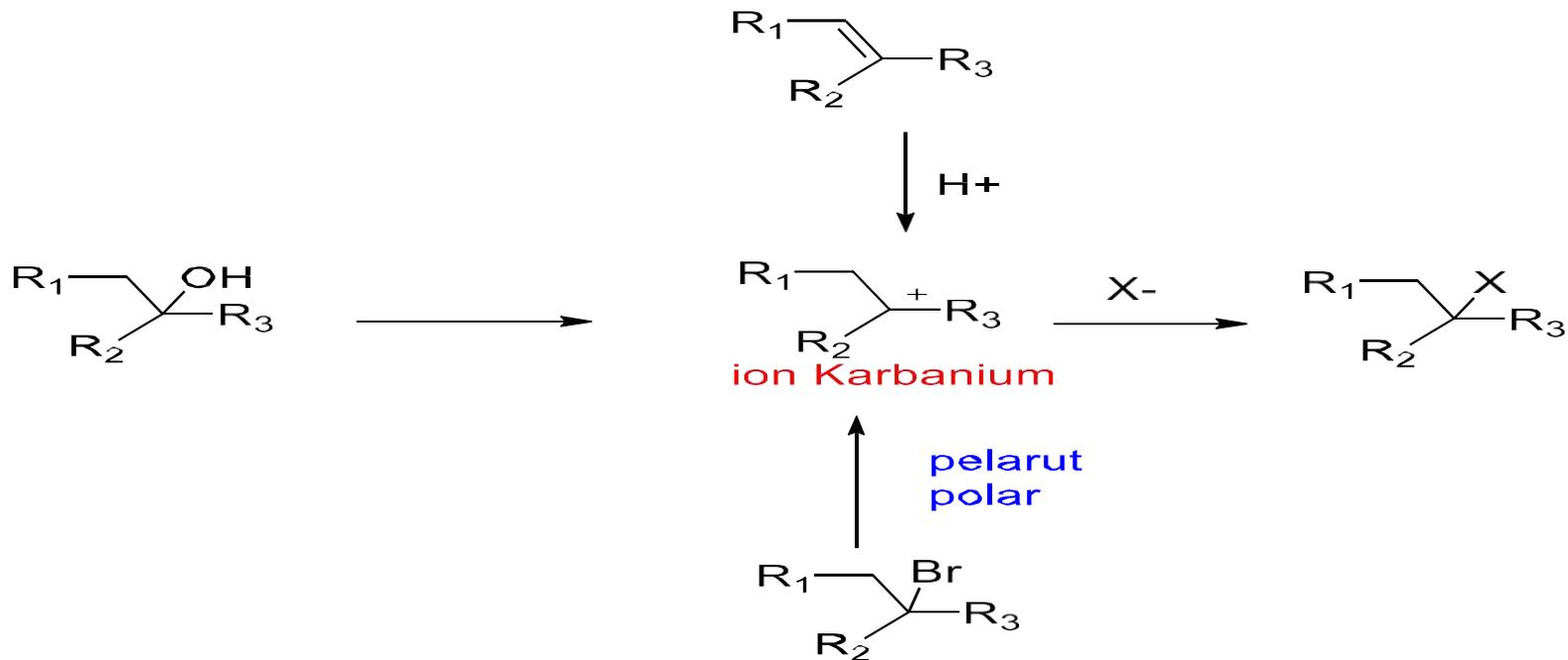


- Kondisi harus dipilih agar berpadan dengan struktur molekul.
- Derivat metil dan **alkil primer** bereaksi dengan mekanisme **SN2** sehingga nukleofilik kuat dan pelarut non polar adalah efektif.

- 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.

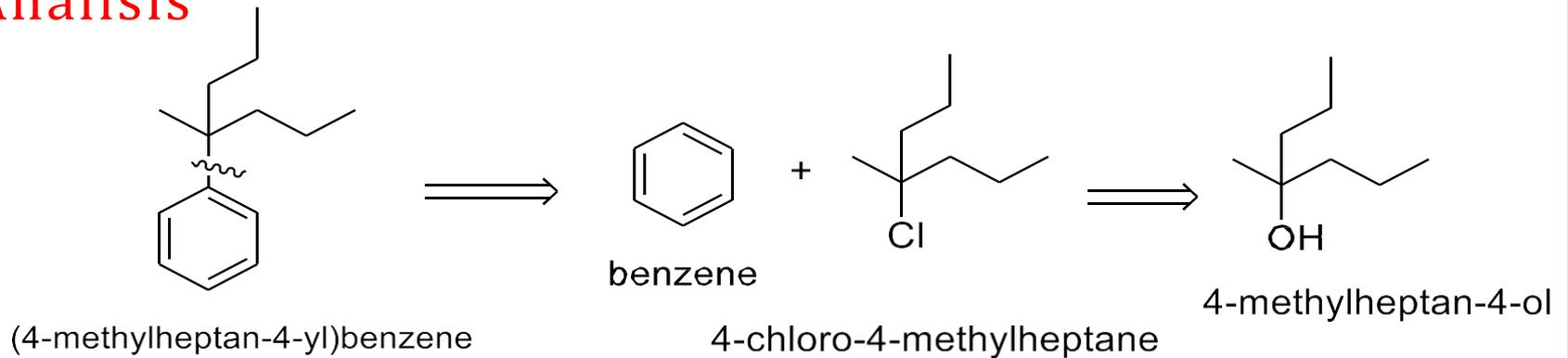


- senyawa **tersier** bereaksi lebih mudah dengan mekanisme **SN1** via **ion karbonium yang stabil** dihasilkan secara langsung dari alkohol, alkil halida atau bahkan alkena. Nukleofil yang kuat di sini tidak membantu tetapi pelarut polar dan katalis (biasanya asam dan basa lewis) membantu dengan membuat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

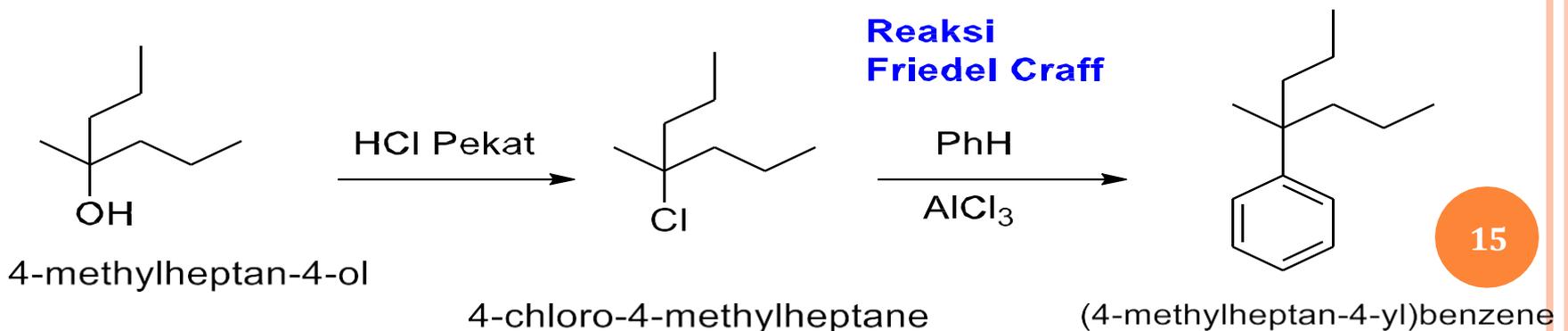


- Senyawa (4-methylheptan-4-yl)benzene dapat dibuat dengan reaksi Friedel Craff dari benzen dan klorida tersier 4-chloro-4-methylheptane dan kemudian didapat seny. Alkohol. *Reagen* yang diperlukan pada sintesis adalah HCl pekat

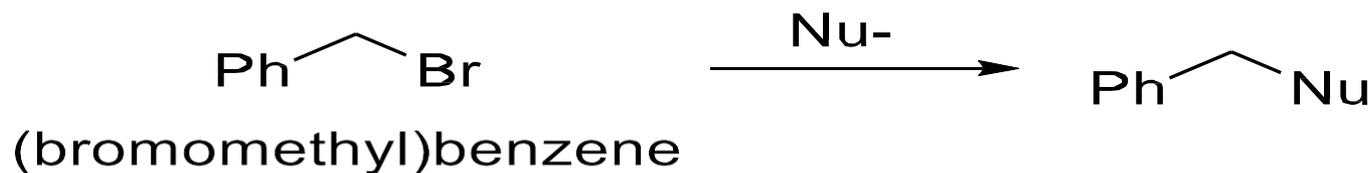
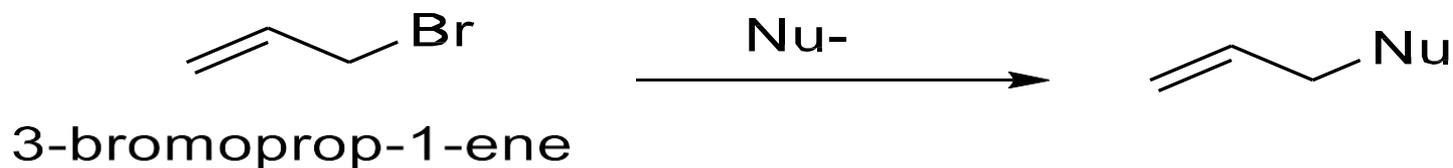
### Analisis



### Sintesis



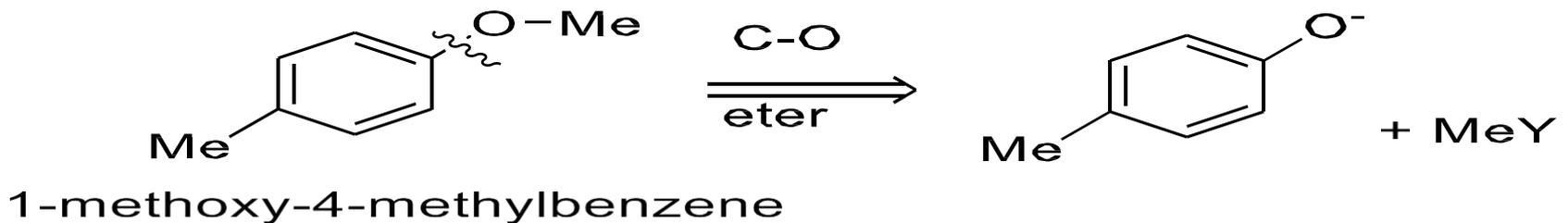
- Derivat alilik (3-bromoprop-1-ene) dan benzylik ((bromomethyl)benzene) mudah bereaksi baik dengan mekanisme  $S_N1$  dan  $S_N2$  sehingga kondisi secara relatif tidak penting.
- Sebaliknya derivat alkil sekunder merupakan peristiwa yang sukar dan perlu kondisi yang khusus.



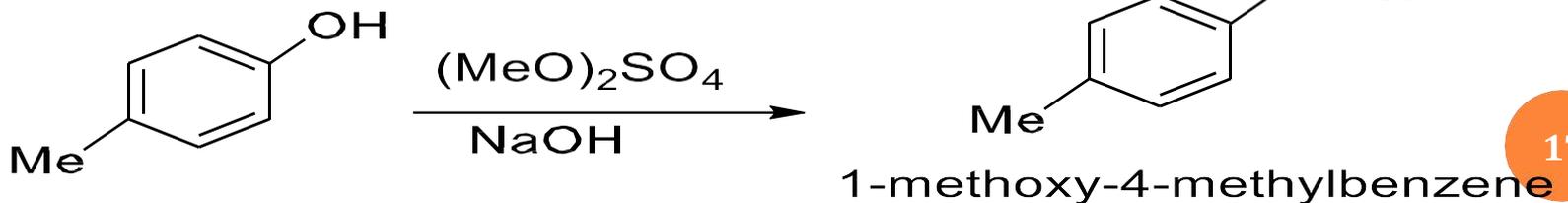
- Interkonversi, esensial untuk perencanaan sintetik.
- Senyawa dengan tipe  $R^1-X-R^2$  memberikan pilihan untuk diskoneksi pertama

# 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



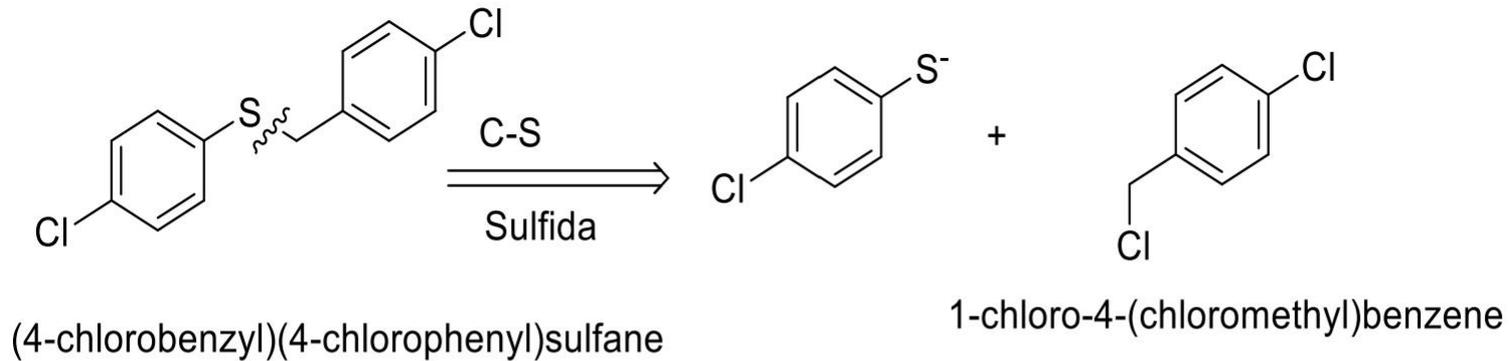
Sintesis



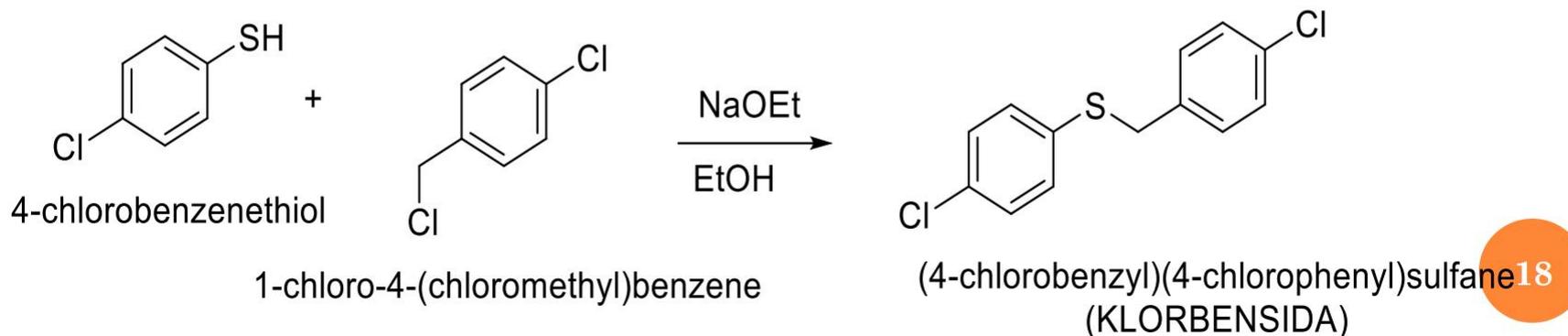
# SULFIDA

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

## Analisis

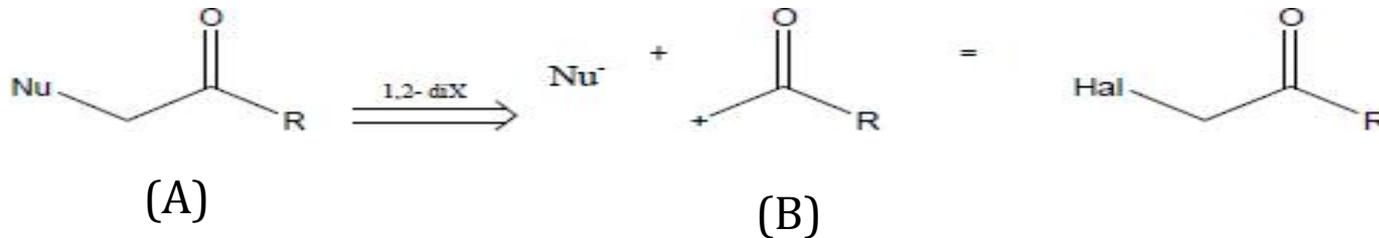


## Sintesis



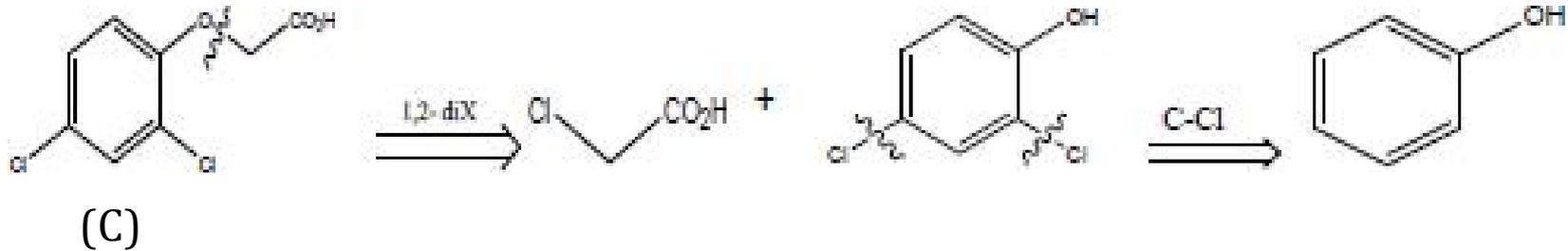
## ○ Senyawa Karbonil

- 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)



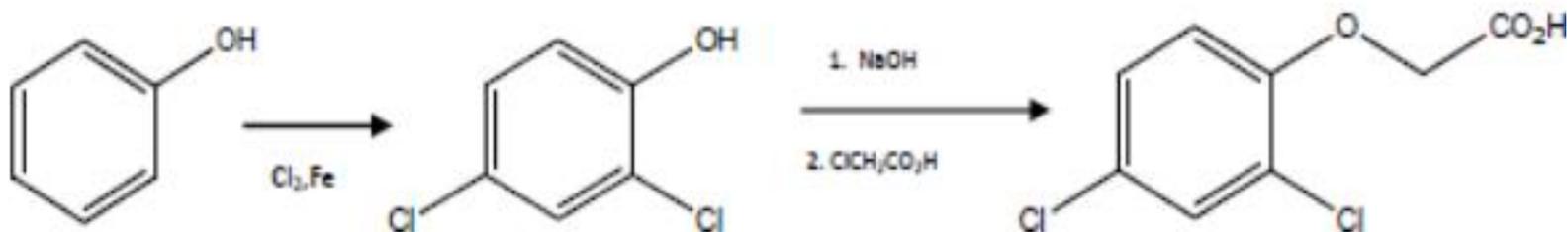
Senyawa herbisida (C) merupakan salah satu pestisida yang banyak digunakan, mempunyai diskoneksi yang jelas, dan dengan pendekatan ini akan diperoleh bahan awal senyawa fenol.

### ○ Analisis :

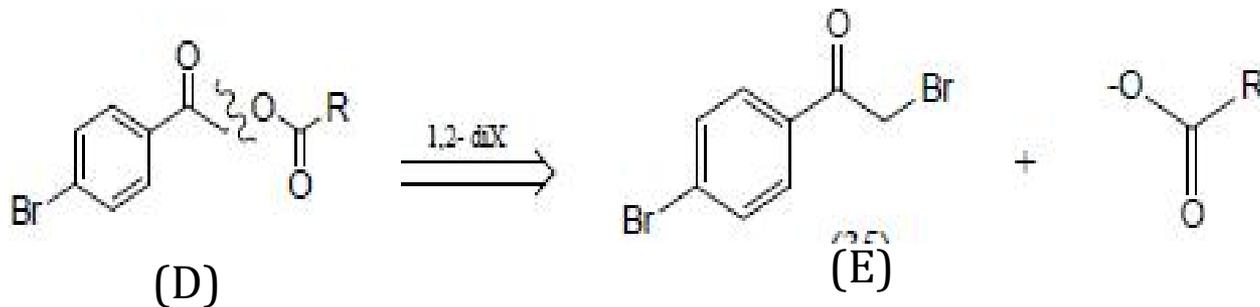


Pada langkah sintesis, pada tahap klorinasi fenol reaksi dikontrol sehingga akan di dapatkan paling banyak senyawa 2,4-diklorofenol, karena setiap atom klor dapat menurunkan reaktivitas molekul terhadap klorinasi lebih lanjut. Kemudian ditambahkan basa NaOH untuk membentuk anion fenol, dan selanjutnya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

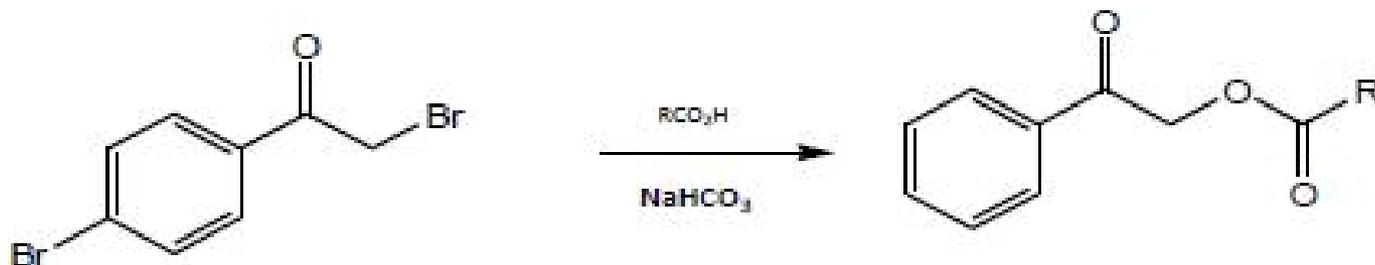
### Sintesis :



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

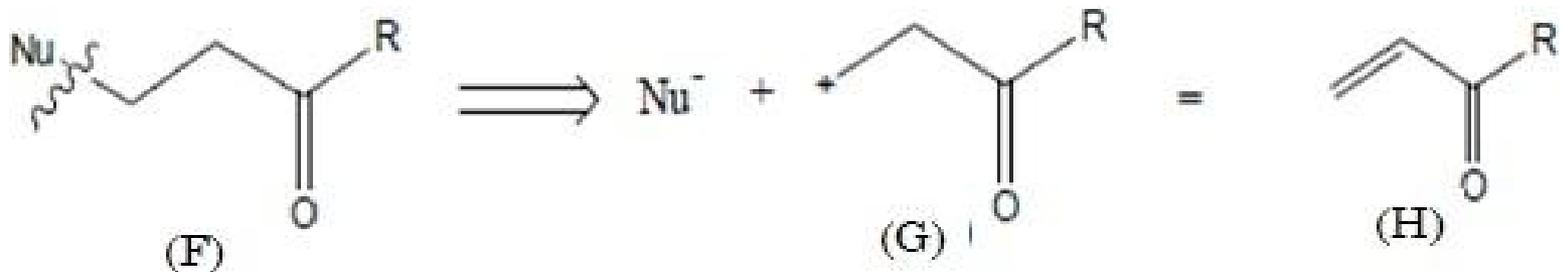


Reaksi pembentukan ester di atas adalah sederhana untuk dilakukan, dan merupakan cara membuat derivat kristal dari asam karboksilat cari.  
Sintesis :

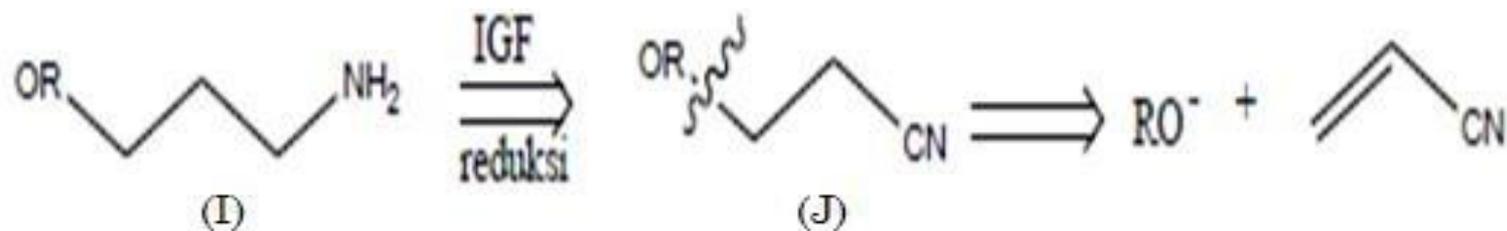


# SENYAWA 1,3-DISFUNGSIONAL

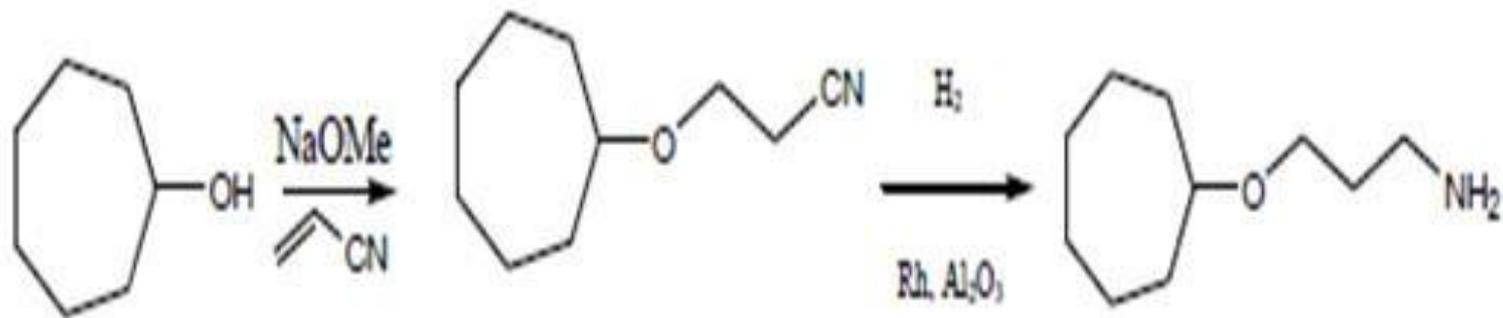
- Senyawa 1,3-disfungsional hanya dapat didiskoneksikan pada tingkat oksidasi karbonil. Diskoneksi senyawa 1,3-diX senyawa (F) akan menghasilkan sinton (G), reagensinya adalah senyawa tidak jenuh (H). Reaksinya dikenal sebagai reaksi Michael, reaksi ini efektif untuk semua senyawa karbonil, sianida, 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<sup>-</sup> 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).

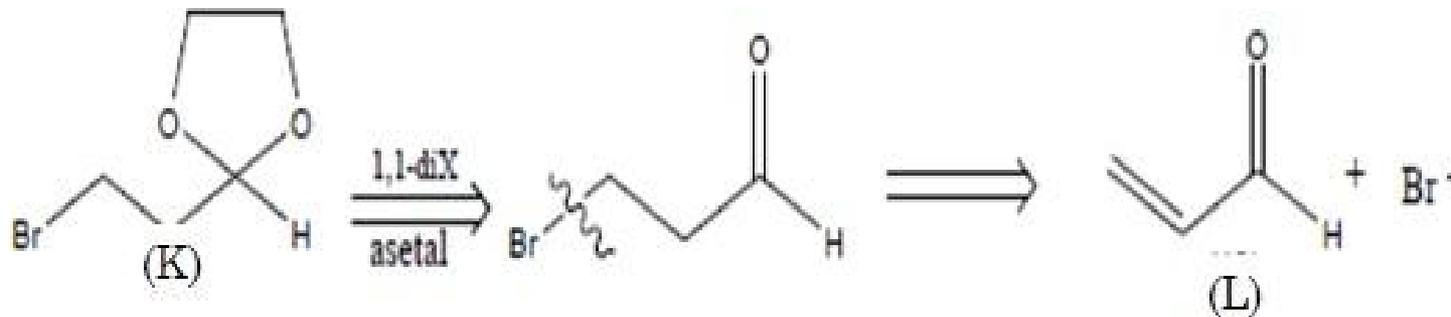
Pada tabel dibawah ini akan kita lihat perbedaan dari reaksi-reaksi tersebut.

Reaksi Substitusi Senyawa Organik <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:<ul style="list-style-type: none"><li>• OH, -OR, -CN</li></ul></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>



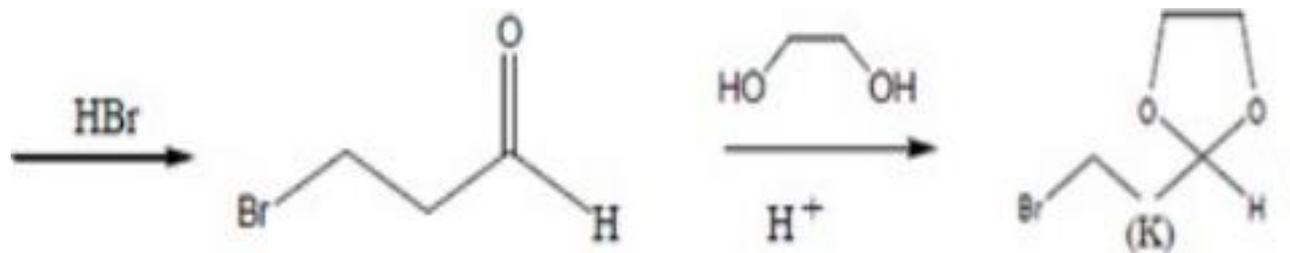
# Diskoneksi dua gugus C-X

- 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 Br<sup>-</sup> pada akrolein (L).



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

Dalam sintesis senyawa asetal (K) diperlukan katalis asam, sebab Br<sup>-</sup> 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.

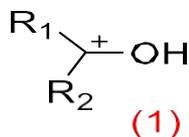
# **DISKONEKSI DUA GUGUS C-X**

# SINTON UNTUK SINTESIS 1,N -DI X

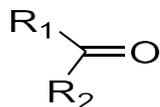
Hubungan  
2 gugus

1,1

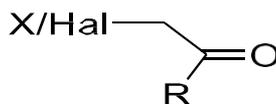
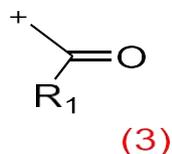
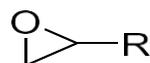
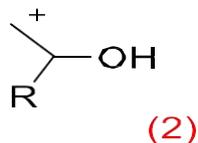
Sinton



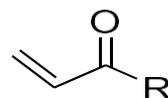
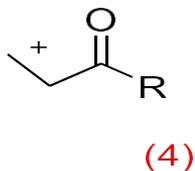
reagen



1,2



1,3



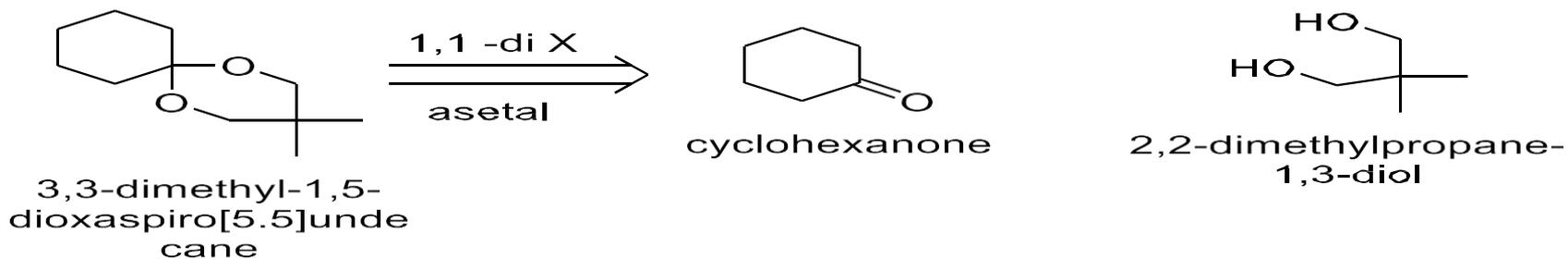
- Sinton untuk hubungan 1,1 dan 1,3 diX dapat diubah ke dalam reagen secara sederhana dgn menggunakan sifat elektrofilik alami dari keton dan enona atom yang ditandai “+” pada (1) dan (4)

- 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

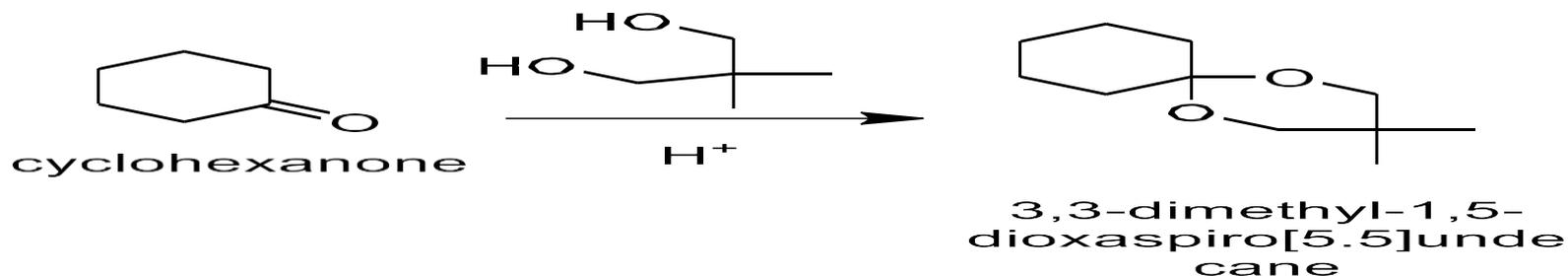
Asetal merupakan problem bagi ahli kimia dalam praktik. Molekul (3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane) jelas **suatu asetal dan diskoneksi pertama** adalah sebagai berikut :

### Analisis



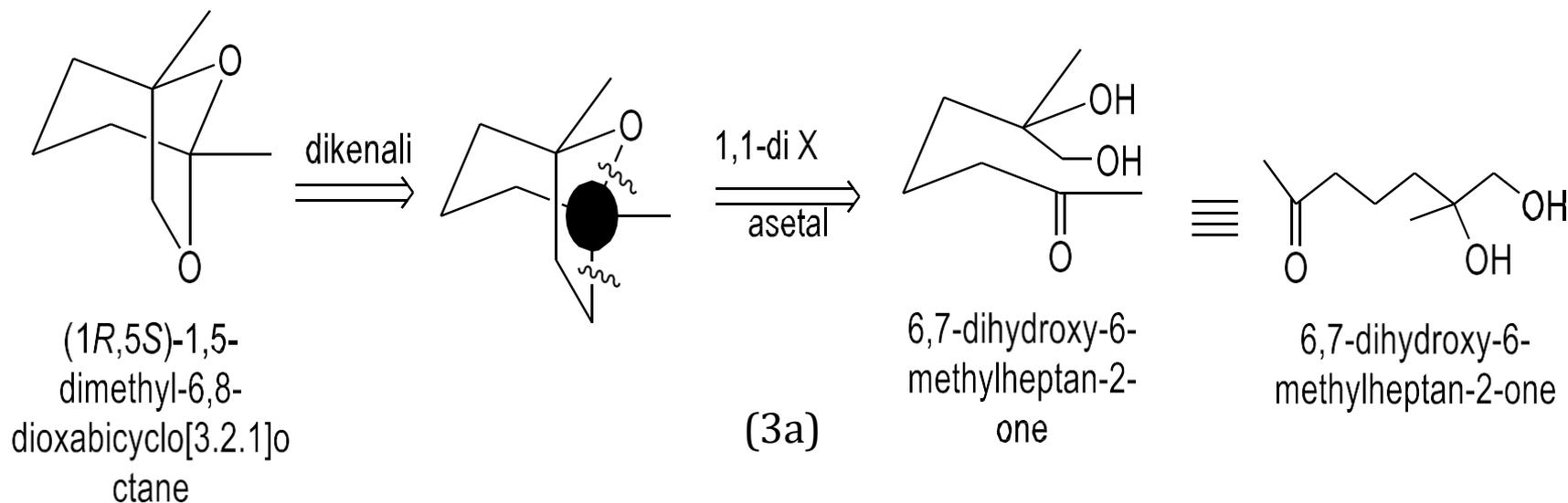
Kedua **material start tersedia, glikol** (2,2-dimethylpropane-1,3-diol) merupakan reagen **pembentuk asetal** yang efisien dan murah.

### 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.

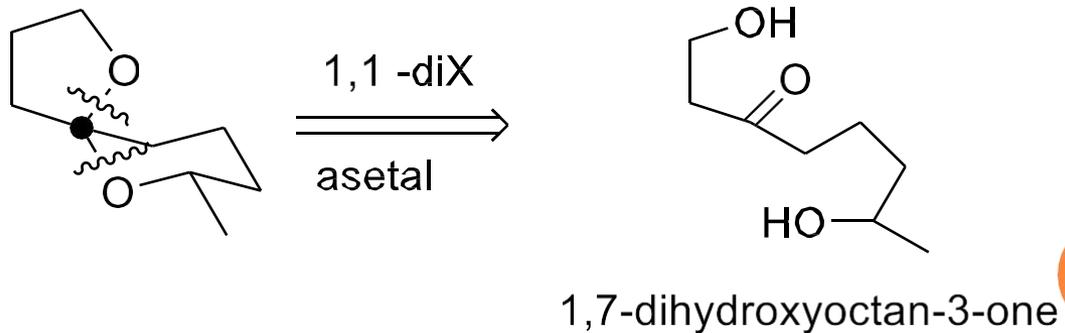
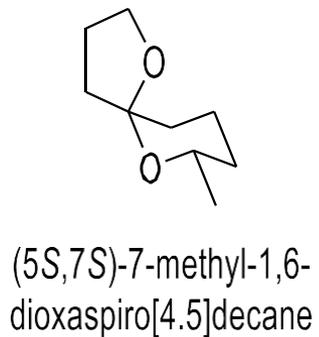
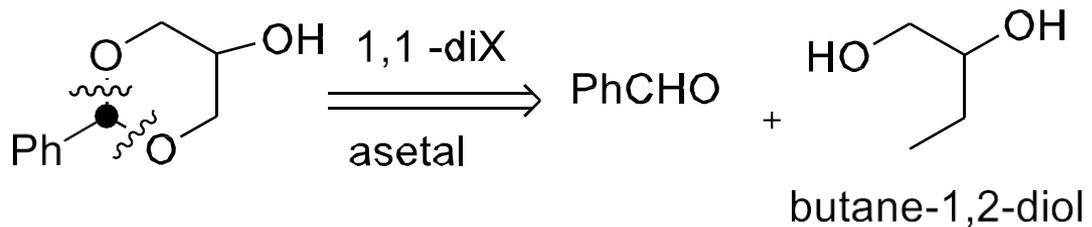
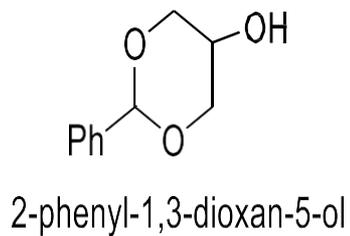
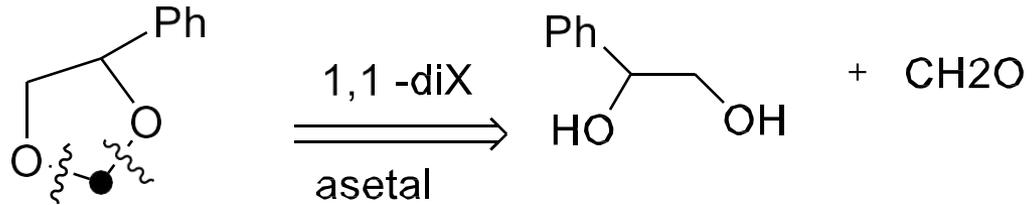
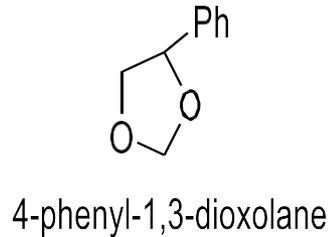
### Analisis



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

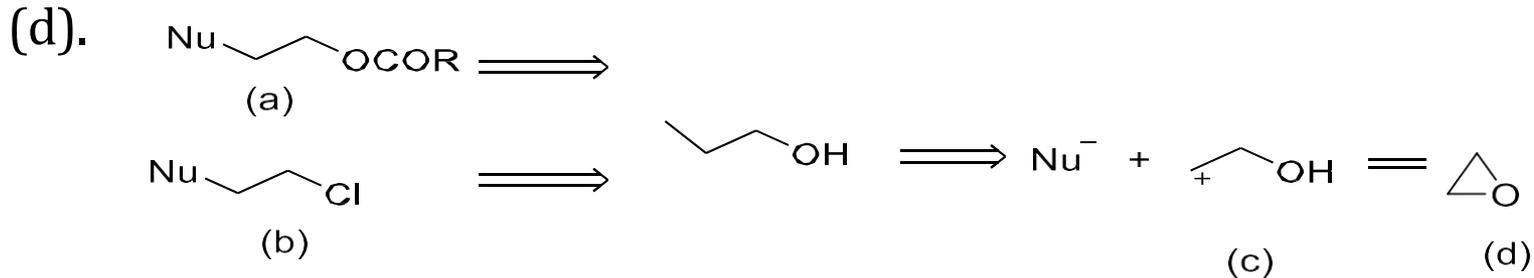
## Problema

Mengenal asetal dalam MTs berikut dan melakukan diskoneksi pertama.

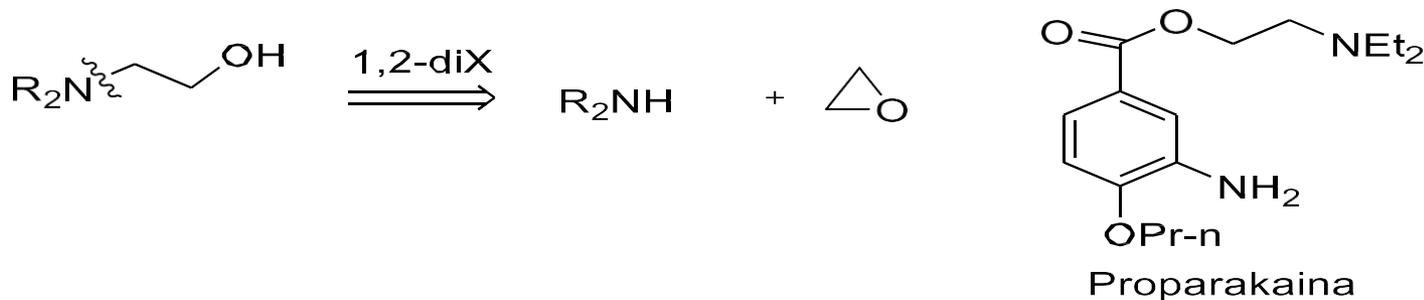


# SENYAWA 1,2-DIFUNGSIONAL

- 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).

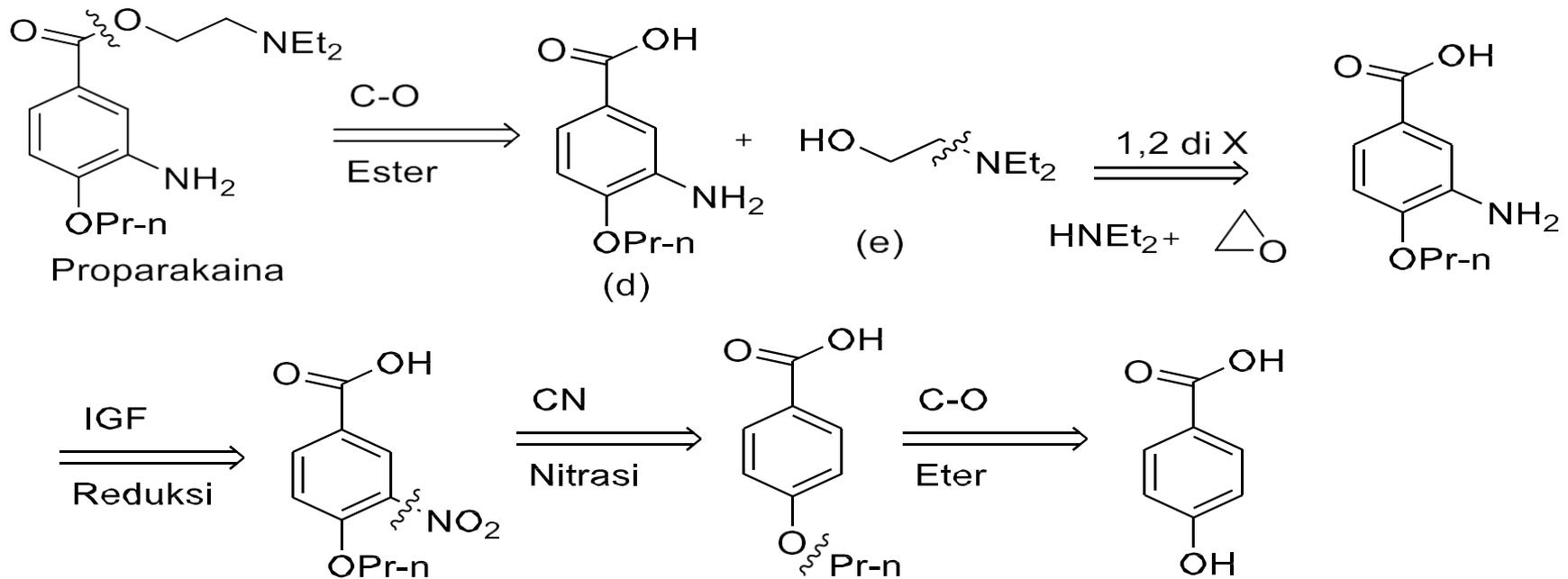


- Amina merupakan senyawa yang penting untuk sintesa banyak molekul obat, dikarenakan mempunyai keseimbangan yang tepat antara sifat hidrofilik dan hidropobik untuk membawa molekul obat dalam tubuh



## Propakaina : Analisis

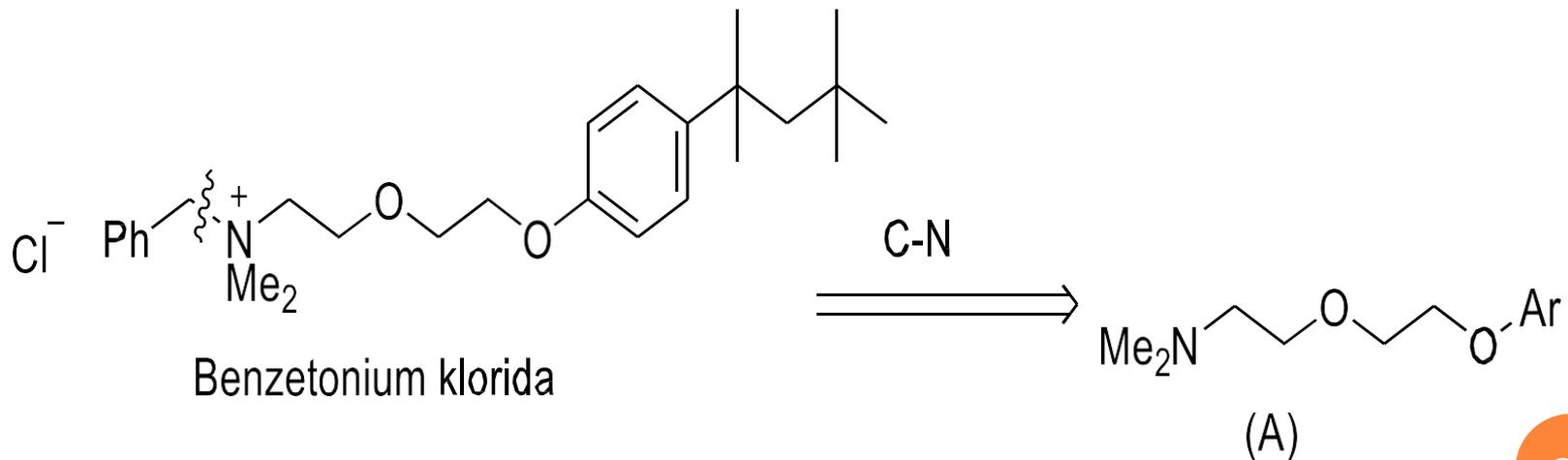
- Asam (d) dapat dibuat dengan diskoneksi aromatik standar dan alkohol (e) yang merupakan senyawa 1,2 di-X



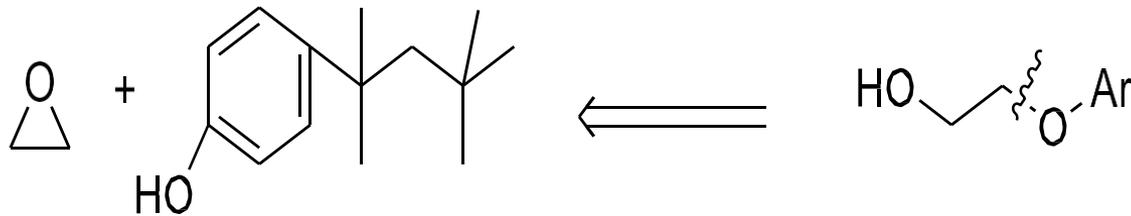
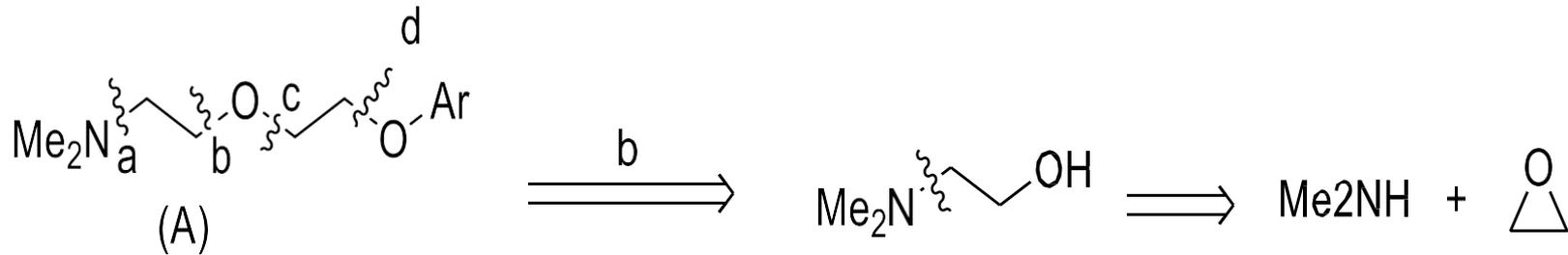
Urutan langkah sintesis, adanya gugus amino bebas pada senyawa (d) dapat mengganggu proses esterifikasi

# 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*

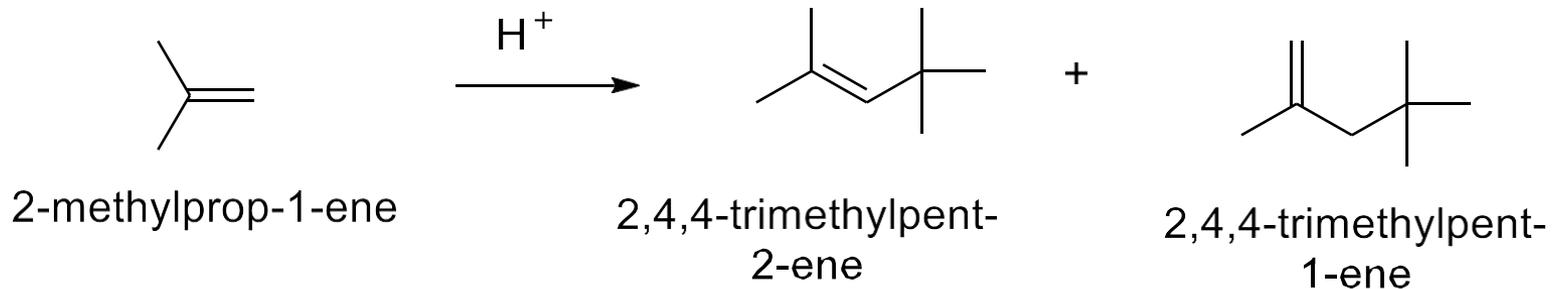
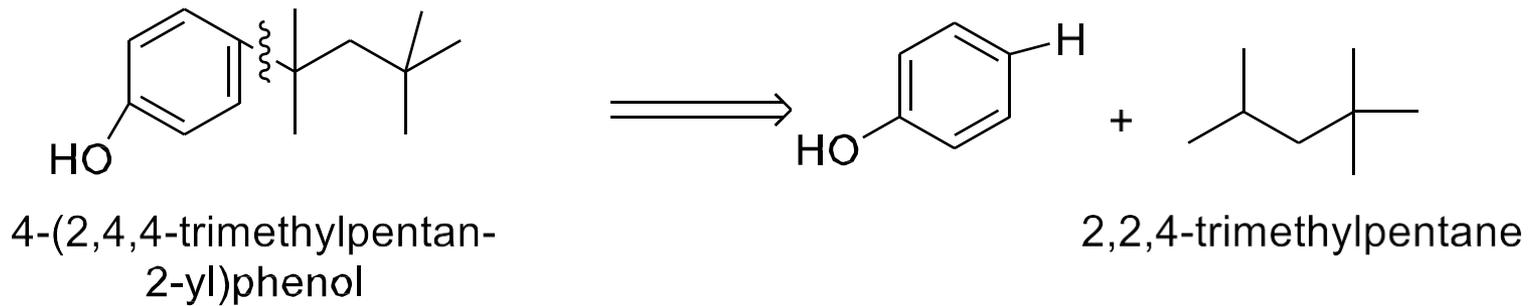


Diskoneksi pada setiap posisi ini dimungkinkan (A).  
 Kemungkinan lebih disukai apabila didiskoneksi pertama  
 di pusat (b atau c) tetapi akan berakhir dengan Me<sub>2</sub>NH,  
 dua molekul etilena oksida, dan fenol 4-(2,4,4-  
 trimethylpentan-2-yl)phenol) sebagai **material start**.



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

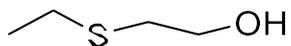
Fenol adalah produk **Friedel-Crefts** dan kation yang dikehendaki (2,2,4-trimethylpentane), paling memuaskan diperoleh dari “**diiso-butilena**” suatu campuran dari (2,4,4-trimethylpent-2-ene) dan (2,4,4-trimethylpent-1-ene) yang tersedia secara industri dari dimerisasi **Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>**.



# CONTOH

Contoh soal menggunakan nukleofil sulfur

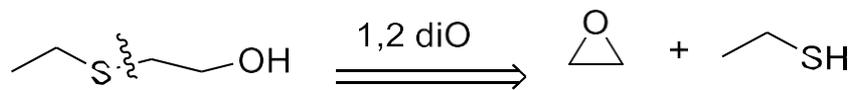
1. Bagaimana sintesa Alkohol (2-(ethylthio)ethan-1-ol) digunakan dalam industri demetron, suatu keluarga insektisida sistemik.



2-(ethylthio)ethan-1-ol

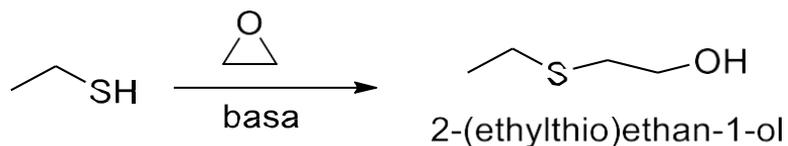
Jawab :

Analisis

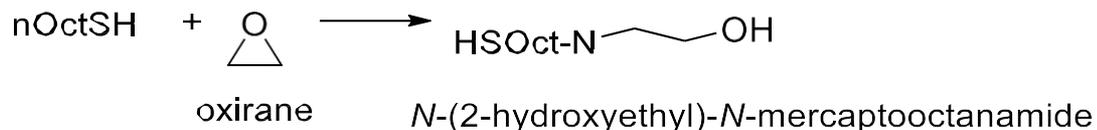


Etilena klorohidrin dalam basa dapat digunakakn sebagai ganti etilena oksida.

Sintesis

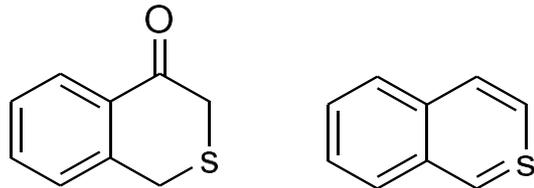


Anti kecoa (*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-mercaptooctanamide) dibuat dari tiol dengan etilena oksida (oxirane)



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

Bagaimana membuat (A1)

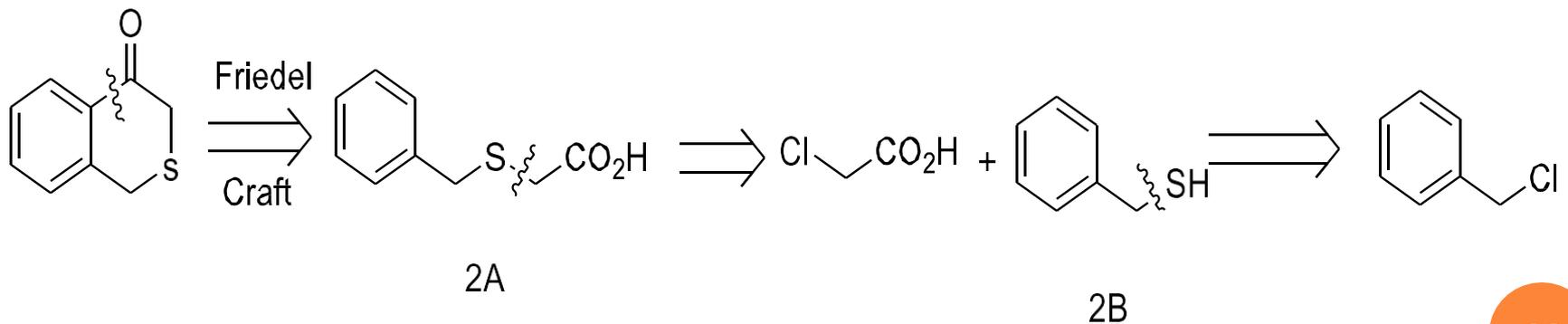


*Jawab :*

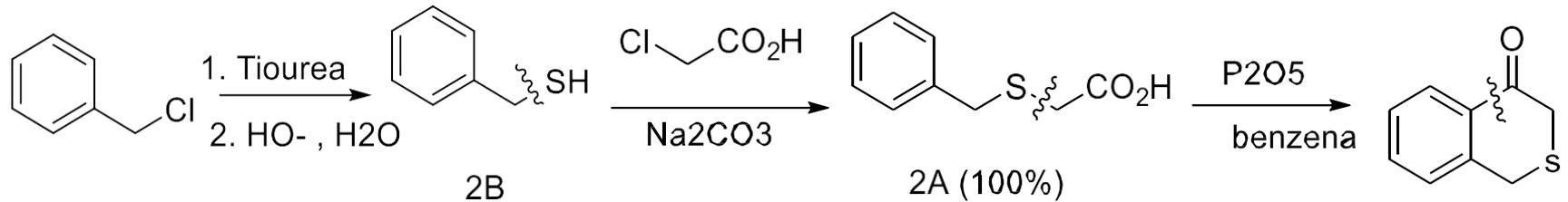
Diskoneksi Friedel-Crafts menampakkan senyawa 1,2-diX (2A) yang dibuat secara mudah dari tiol (2B) dan asam kloroasetat.

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

*Analisis*



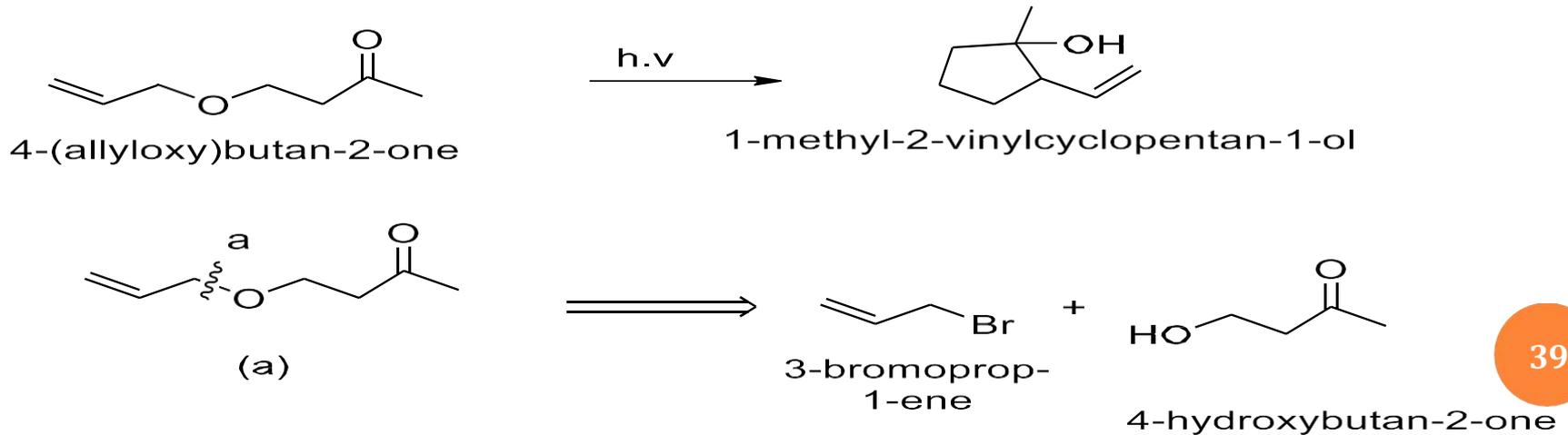
## Sintesis



## C. Senyawa 1,3-difungsional

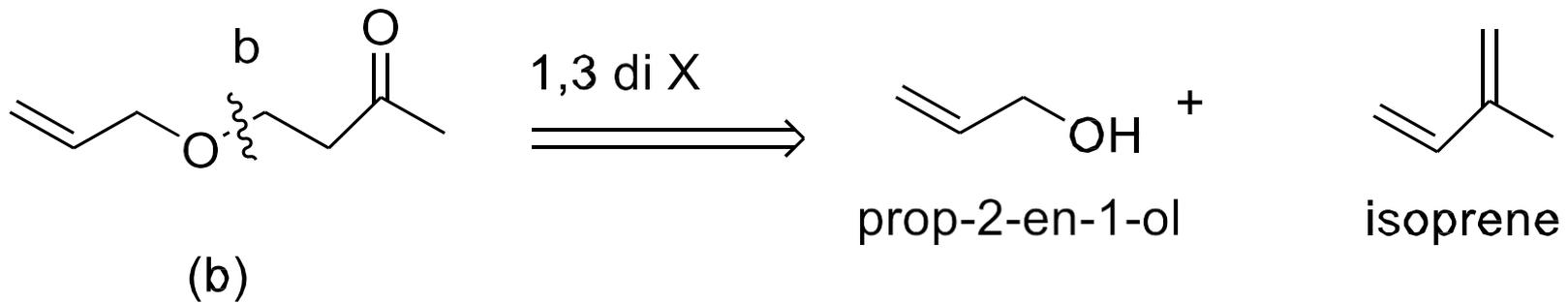
Senyawa (4-(allyloxy)butan-2-one) diperlukan untuk siklisasi secara fotokimia menjadi (1-methyl-2-vinylcyclopentan-1-ol). Diskoneksi eter yang jelas kelihatannya sangat memberi harapan tetapi eksperimen telah memperlihatkan bahwa sukar untuk mengalkilasi (4-hydroxybutan-2-one) tanpa polimerisasi.

### o Analisis 1

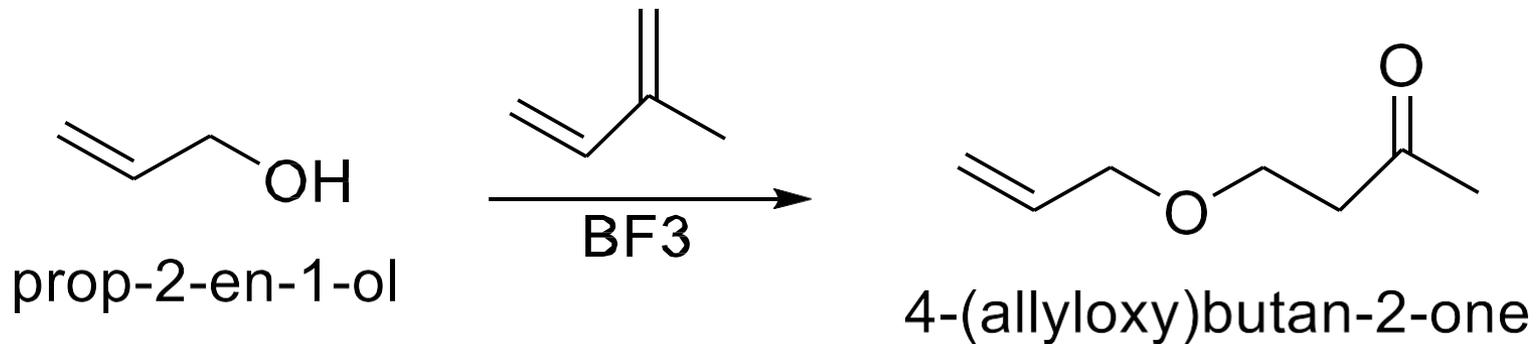


- Diskoneksi 1,3-diX sebagai pengganti (b) memerlukan adisi allil alkohol pada enona (isoprene) dan berlangsung dengan baik oleh katalis BF<sub>3</sub>.

### Analisis 2



### Sintesis 6



**Terima Kasih...**

# SYNTHESIS OF AMINE

PREPARATION BY  
ARIEF KUSUMA W, S.Si., M.Pharm.Sci

University of Muhammadiyah Magelang  
2024

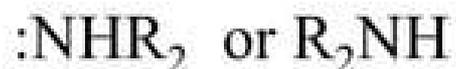
# Amines

(organic ammonia)



1° amine

(R may be Ar)



2° amine



3° amine

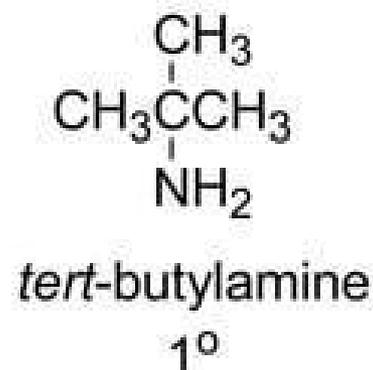
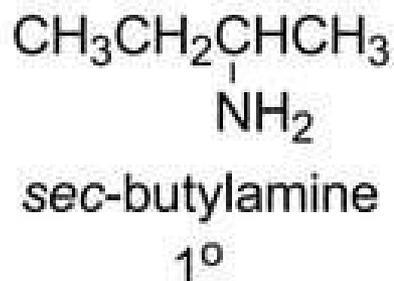
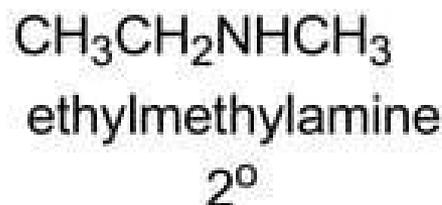
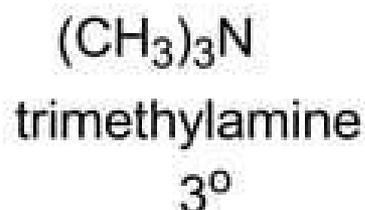
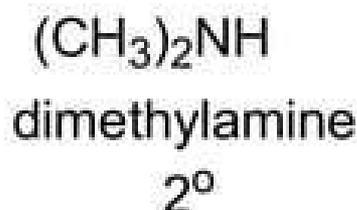
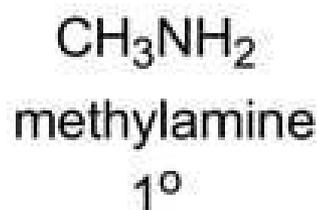


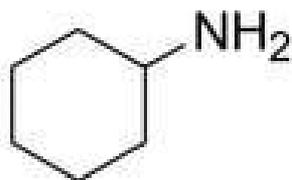
4° ammonium salt

NB amines are classified by the class of the nitrogen, primary amines have one carbon bonded to N, secondary amines have two carbons attached directly to the N, etc.

### Nomenclature.

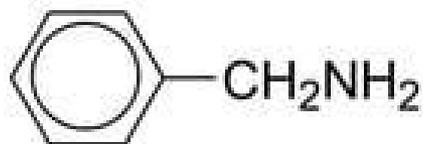
Common aliphatic amines are named as “**alkylamines**”





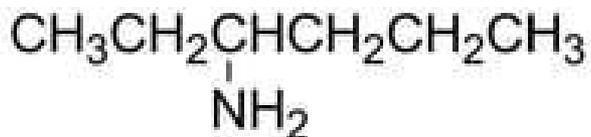
cyclohexylamine

1°



benzylamine

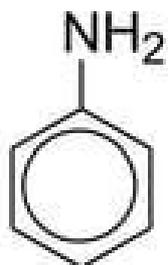
Complex amines are named by prefixing "amino-" ( or *N*-methylamino, *N,N*-dimethyl amino-, etc.) to the parent chain:



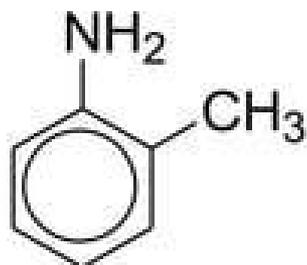
3-aminohexane



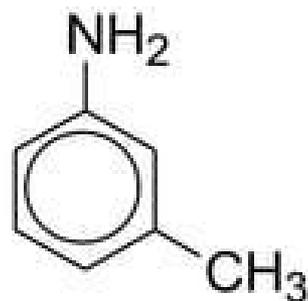
2-(*N*-methylamino)ethanol



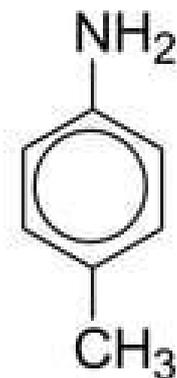
aniline



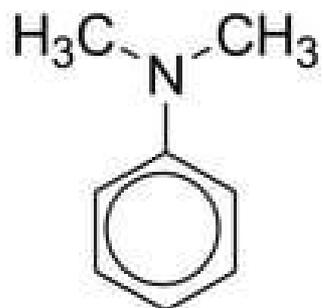
*o*-toluidine



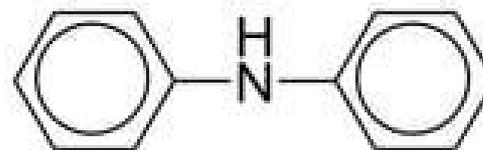
*m*-toluidine



*p*-toluidine



*N,N*-dimethylaniline



diphenylamine

**Salts of amines:** change amine  $\rightarrow$  ammonium + anion

change aniline  $\rightarrow$  anilinium + anion



*n*-propylammonium chloride



anilinium sulfate



## Amines, physical properties:

Nitrogen is  $sp^3$  hybridized, amines are polar  
and can hydrogen bond.

mp/bp are relatively high for covalent substances

amines are basic and will turn litmus blue

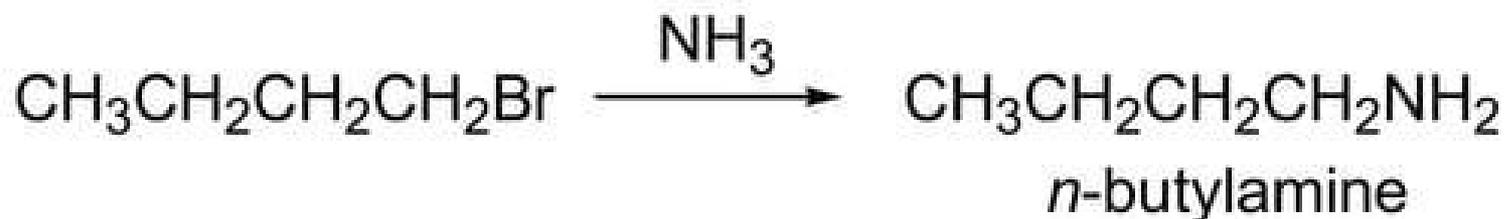
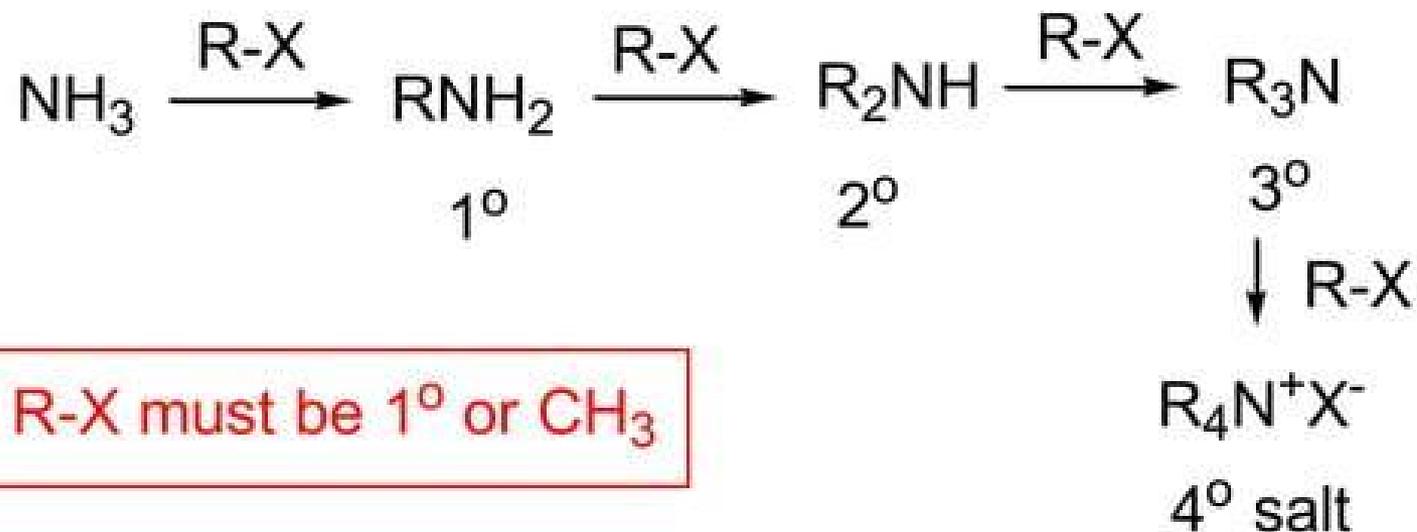
insoluble in water (except for four-carbons or less)

soluble in 5% HCl

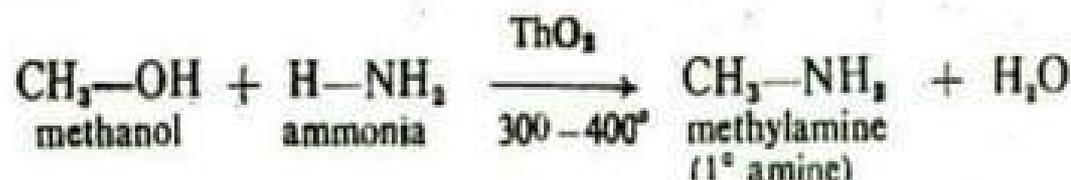
“fishy” smell ☹

## Method of preparation of amines

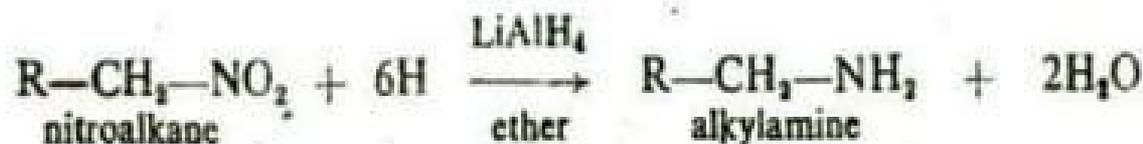
### 1. Ammonolysis of 1° or methyl halides.



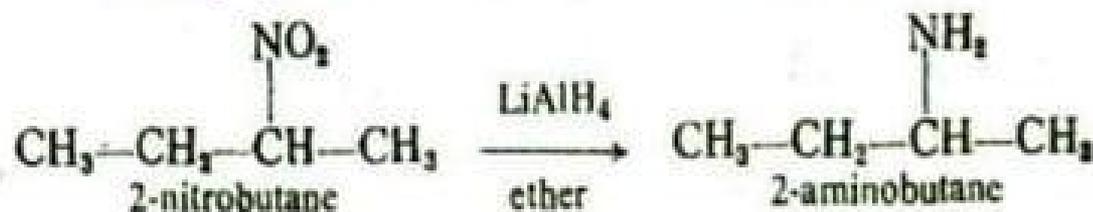
(2) **Reaction of Alcohols with Ammonia.** When a mixture of excess of ammonia and alcohol vapours is passed over a dehydrating catalyst such as alumina or thoria at 300–400°, a primary amine results.



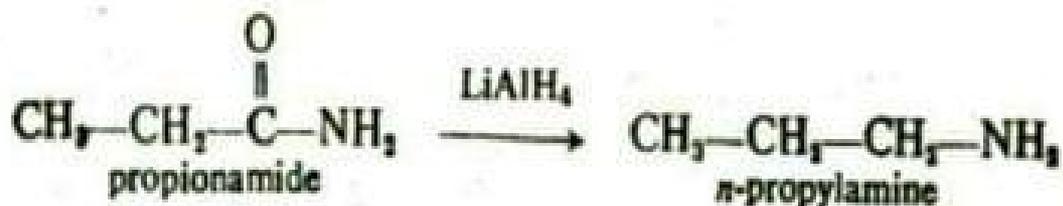
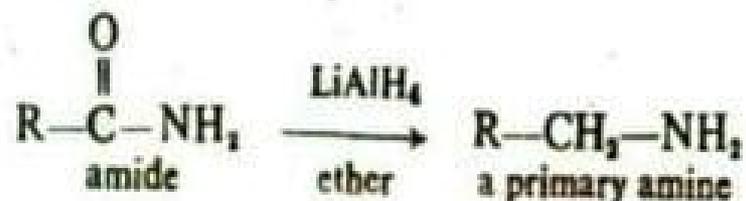
(3) **Reduction of Nitroalkanes.** Primary amines can be obtained by reduction of nitroalkanes which can best be effected with lithium aluminium hydride.



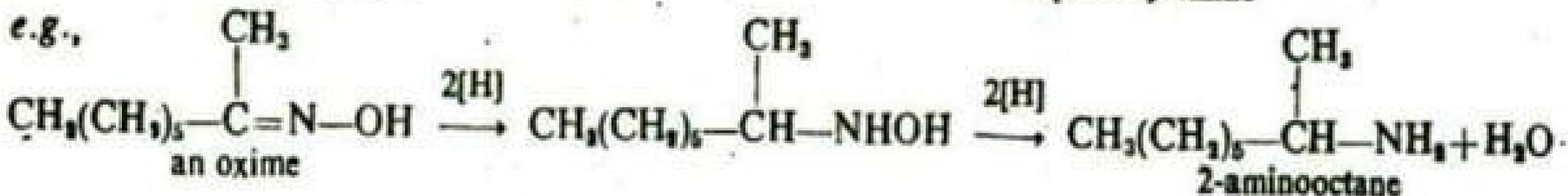
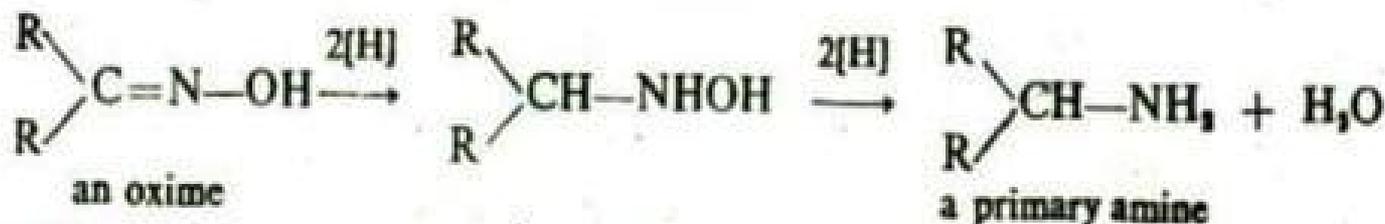
This reduction can also be carried by using hydrogen in the presence of a metal catalyst (Raney nickel or platinum), or with metal and acid (Sn/HCl or Fe/HCl). For example,



(4) **Reduction of Amides.** Primary amines are formed by the reduction of unsubstituted amides with lithium aluminium hydride.



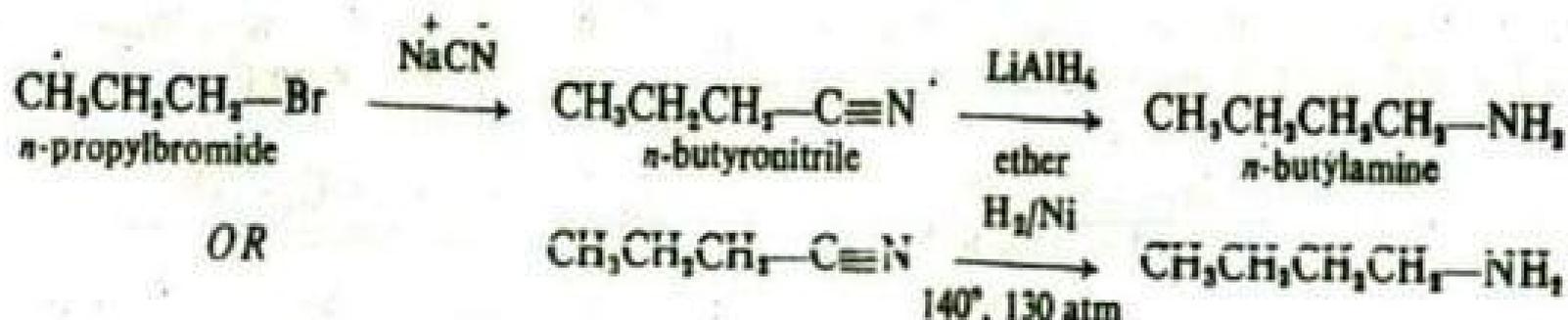
(5) **Reduction of Oximes of Aldehydes and Ketones.** Good yields of primary amines are obtained by reducing oximes of aldehydes and ketones. The common reducing agents are sodium and absolute ethanol or hydrogen and nickel catalyst.



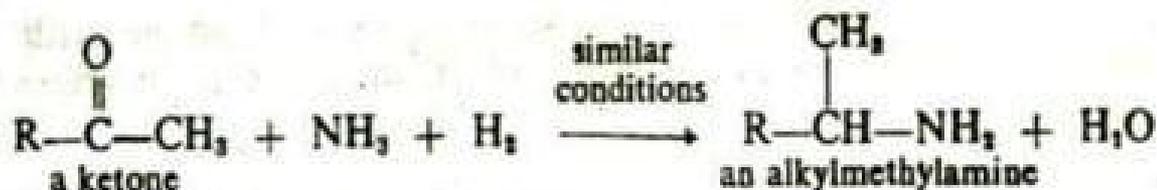
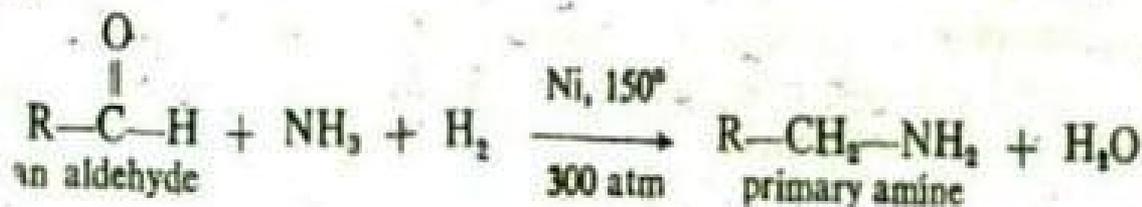
(6) **Reduction of Alkyl Cyanides or Nitriles.** Alkyl nitriles are reduced to primary amines by catalytic hydrogenation (nickel catalyst), sodium metal in ethanol (*Mendius Reaction*) or lithium aluminium hydride in ether.



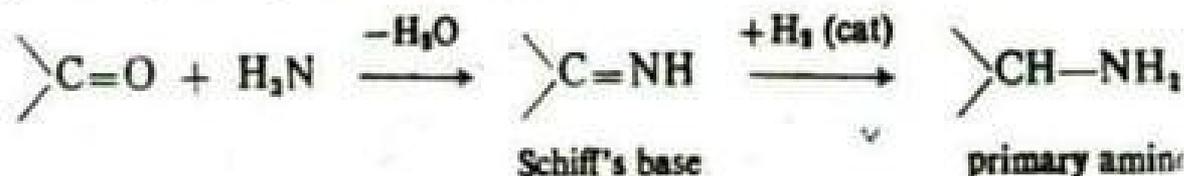
This method is particularly useful for the preparation of alkylamines because alkyl nitriles are easily made by the reaction of alkyl halides with cyanide ion. For example, *n*-butylamine can be synthesised from *n*-propyl bromide as follows.



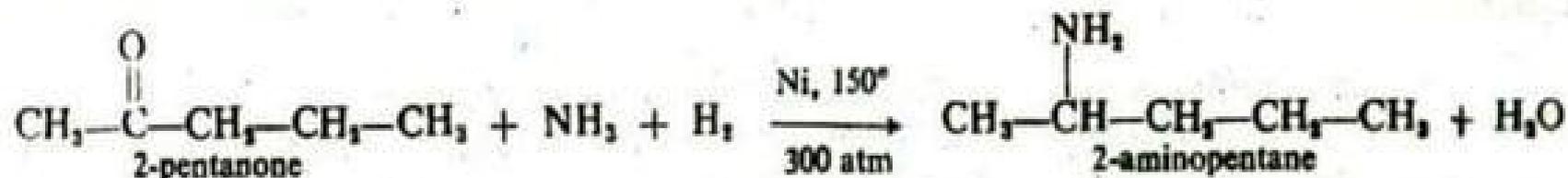
(7) **Reductive Amination of Aldehydes and Ketones.** Primary amines may also be prepared by passing a mixture of an aldehyde or a ketone, and a large excess of ammonia and hydrogen over nickel at 150°.



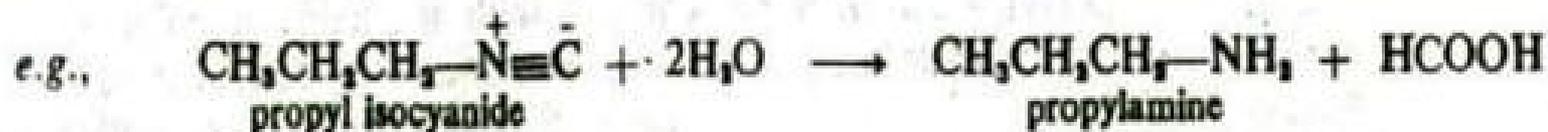
The reaction probably takes place by formation of Schiff's base first, which on catalytic hydrogenation yields a primary amine.



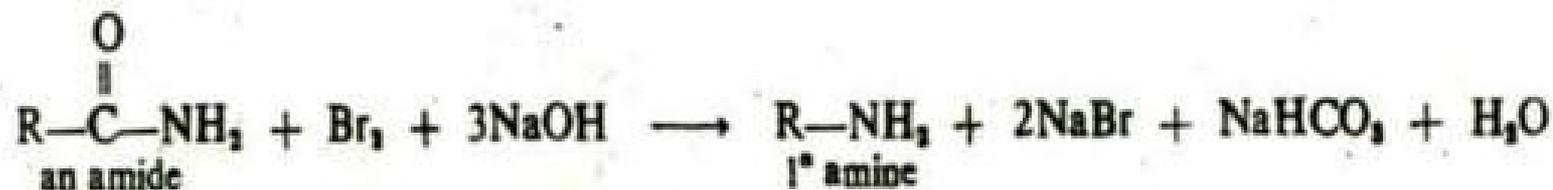
This process of introducing an amino group into the molecule of an aldehyde or ketone is termed *Reductive amination*. It may be illustrated by the following example.



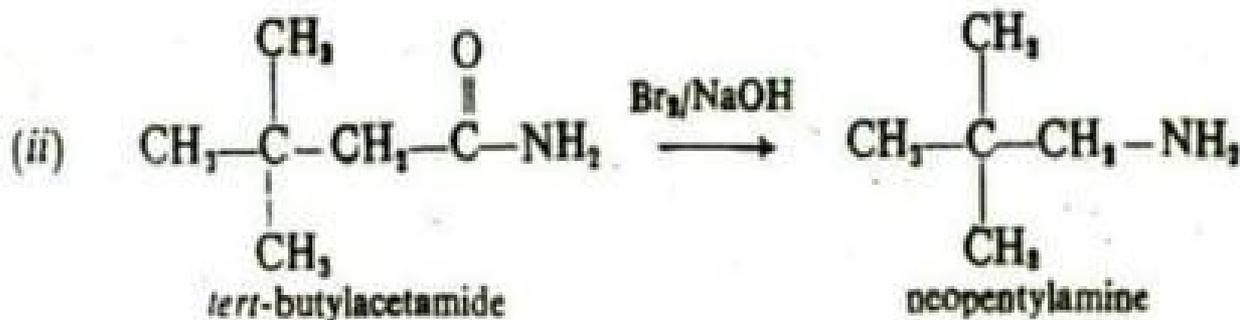
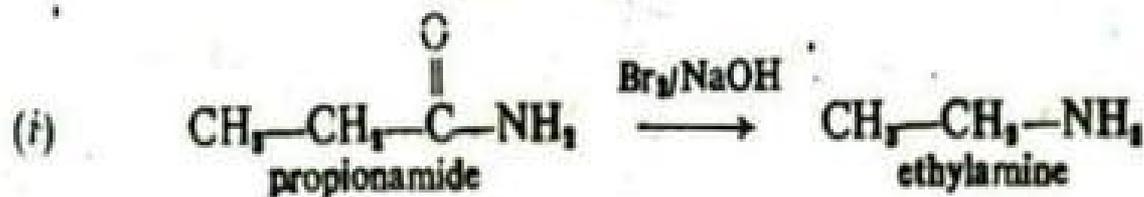
(8) **Hydrolysis of Isocyanides and Isocyanates.** Primary amines are produced by the hydrolysis of alkyl isocyanides with an aqueous mineral acid.



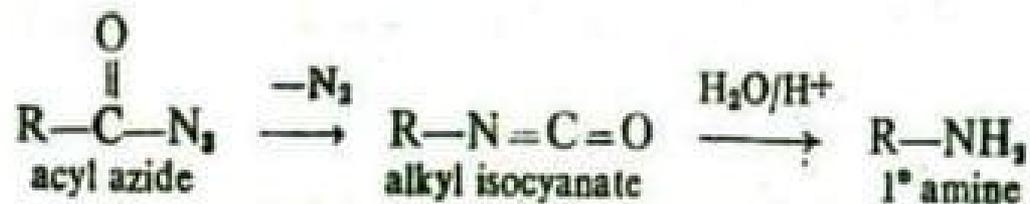
(9) **Hofmann Degradation.** It is a simple laboratory method for conversion of an amide to primary amine having one less carbon atom. The amide is treated with bromine in the presence of alkali (NaOH), and the overall reaction may be written as



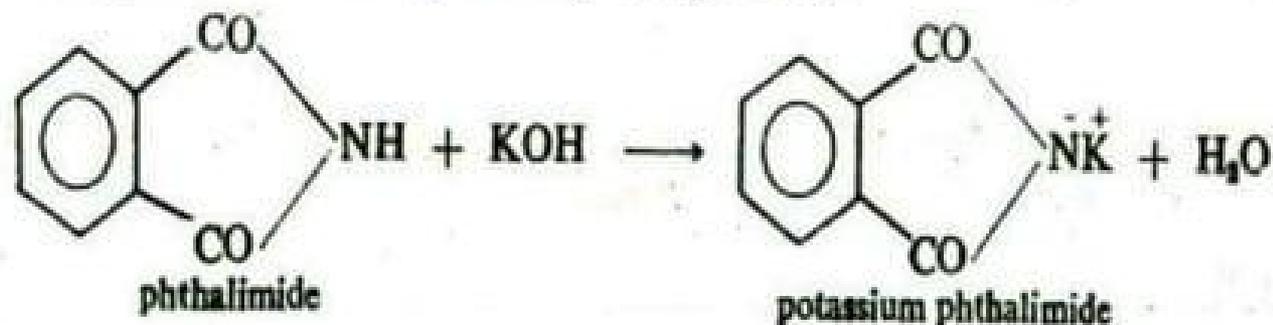
For example,



(10) **Curtius Degradation.** Primary amines can be prepared in good yield by treating acyl azides ( $\text{RCON}_2$ ) in acidic or alkaline medium. The overall reaction which proceeds by the elimination of nitrogen from acyl azide yields a  $1^\circ$  amine containing one carbon less, is called *Curtius Degradation*.



(11) **Gabriel Synthesis.** In this method advantage is taken of the fact that phthalimide readily forms potassium phthalimide when treated with potassium hydroxide. The potassium phthalimide when reacted with an alkyl halide, is converted to *N*-alkylphthalimide. This upon hydrolysis with hydrochloric acids yields a primary amine.



# REAKSI ELEMINASI ELEKTROFILIK 2 (E2)

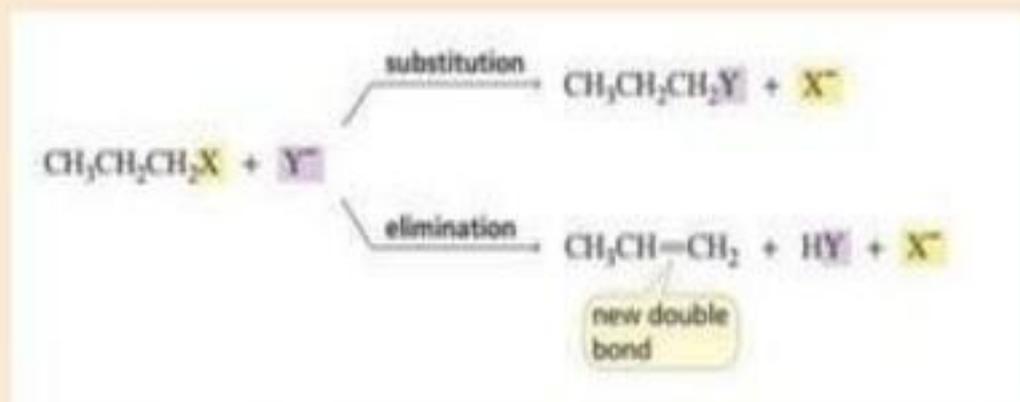
---

ARIEF KUSUMA W, S.Si., M.Pharm.Sci

Universitas Muhammadiyah Magelang

## Mekanisme reaksi Eliminasi Bimolekular (E2)

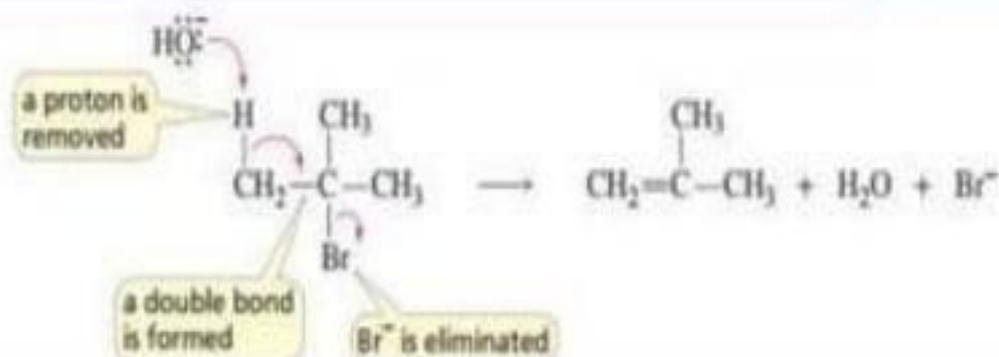
- Senyawa alkil halida tidak hanya mengalami reaksi substitusi, namun juga mengalami reaksi eliminasi (Bruice, 2016, hal 412)



- Semua reaksi eliminasi melibatkan pelepasan unsur dari suatu senyawa untuk membentuk ikatan  $\pi$  senyawa baru (produk) (Smith, 2011)
- Reaksi eliminasi melibatkan pelepasan atom atau gugus fungsi pada reaktan (Bruice, 2016)



## Mekanisme reaksi eliminasi bimolekular (E2)



- Persamaan reaksi diatas mengilustrasikan mekanisme reaksi eliminasi alkil halida.
- Suatu basa melepaskan proton suatu karbon yang bersebelahan atau berdekatan dengan karbon yang berikatan dengan unsur halogen.
- Sepasang electron dari proton akan di teruskan ke karbon yang berikatan dengan halogen
- Terjadi pelepasan halogen dan pembentukan ikatan rangkap
- akhir reaksi merupakan terbentuknya ikatan  $\pi$  pada produk
- Proses pelepasan hydrogen dan halogen disebut sebagai "dehidrohalogenasi"

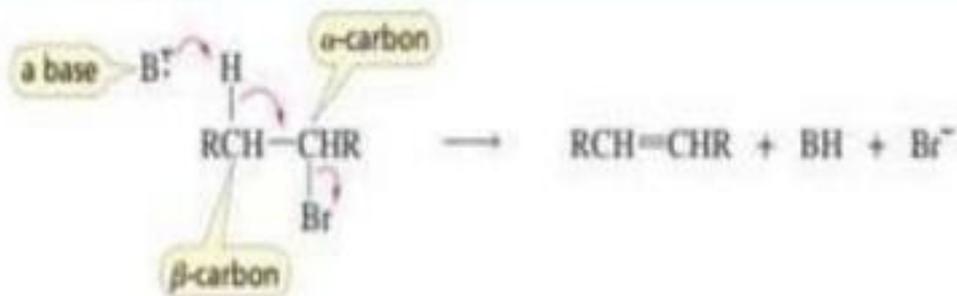
# Dehidrohalogenasi

Tabel 1. Senyawa basa digunakan dalam dehidrohalogenasi

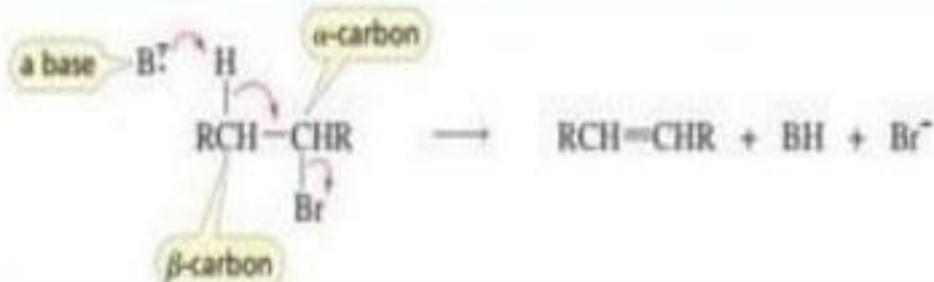
Struktur	Nama
$\text{Na}^+\text{OH}$	Sodium hidroksida
$\text{K}^+\text{OH}$	Potassium hidroksida
$\text{Na}^+\text{OCH}_3$	Sodium metoksida
$\text{Na}^+\text{OCH}_2\text{CH}_3$	Sodium etoksida
$\text{K}^+\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	Potassium tert-butoksida

Senyawa basa yang umumnya digunakan dalam reaksi eliminasi adalah spesi oksigen yang bermuatan negatif seperti  $-\text{OH}$  dan turunannya,  $-\text{OR}$ , disebut **alkoksida** (Smith, 2011)

# Mekanisme reaksi eliminasi bimolekular (E2)

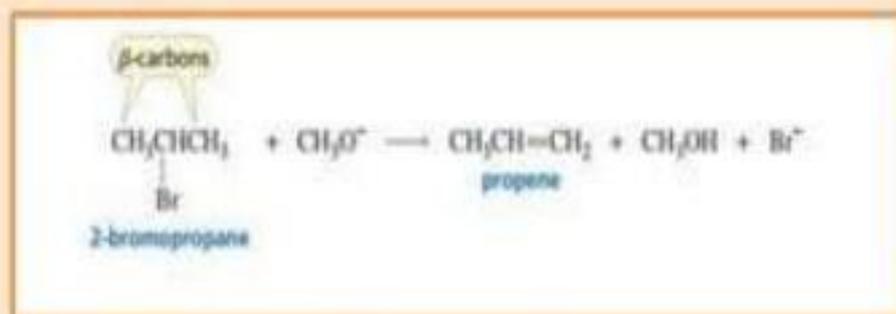


- Reaksi E2 sering juga disebut sebagai “reaksi  $\beta$  eliminasi” karena diawali dengan pelepasan proton dari karbon  $\beta$
- Atau reaksi eliminasi 1,2 karena atom yang terlepas berasal dari karbon yang bersebelahan



## Regioselektivitas E2

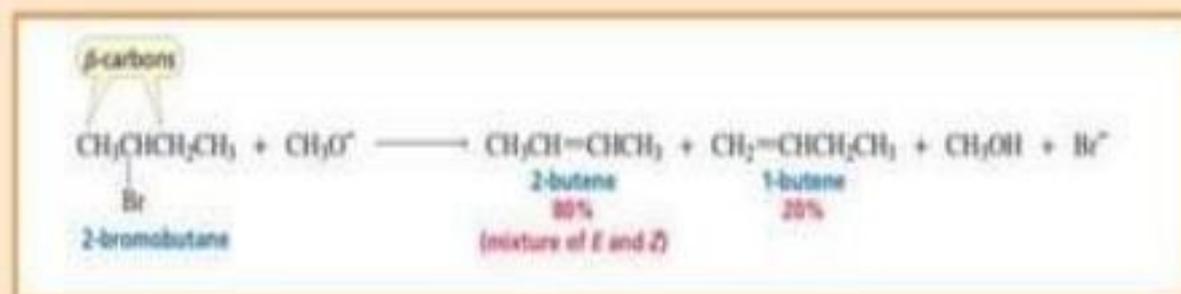
Suatu reaksi dikatakan **regioselektif** ketika produk yang dihasilkan lebih dominan terhadap satu isomer struktur karena semakin banyak alkena tersubstitusi yang mendominasi (Smith, 2011).



- Suatu alkil halida seperti 2-bromopropana memiliki 2 karbon  $\beta$  yang dapat melepaskan proton dari reaksi E2.
- Karena kedua karbon  $\beta$  sama maka electron dapat dengan mudah terlepas dari salah satu karbon.

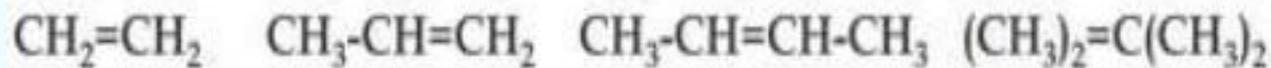
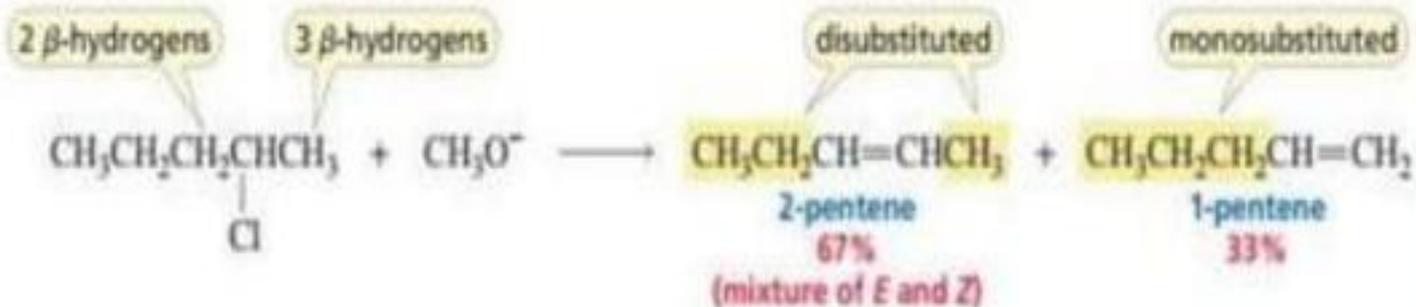
## Regioselektivitas E2

- Sebaliknya pada 2-bromobutana memiliki dua karbon  $\beta$  yang berpotensi melepaskan proton. Sehingga ketika suatu basa bereaksi dengan alkil halide menghasilkan 2 produk reaksi eliminasi.
- Reaksi  $E_2$  ini disebut sebagai regioselektivitas karena lebih dari satu isomer struktur yang terbentuk



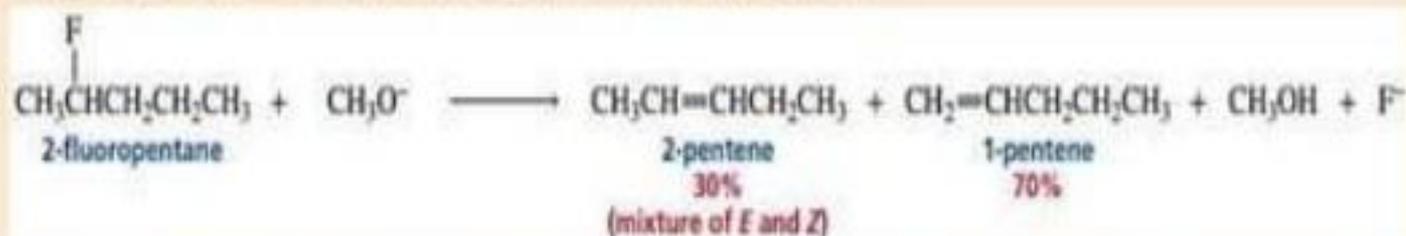
## Aturan Zaitsev

- Alexander M. Zaitsev merancang sebuah mekanisme untuk memprediksi produk suatu alkena tersubstitusi.
- Aturan Zaitsev menyatakan bahwa mayor produk dalam  $\beta$  eliminasi akan lebih stabil jika banyak alkena yang tersubstitusi

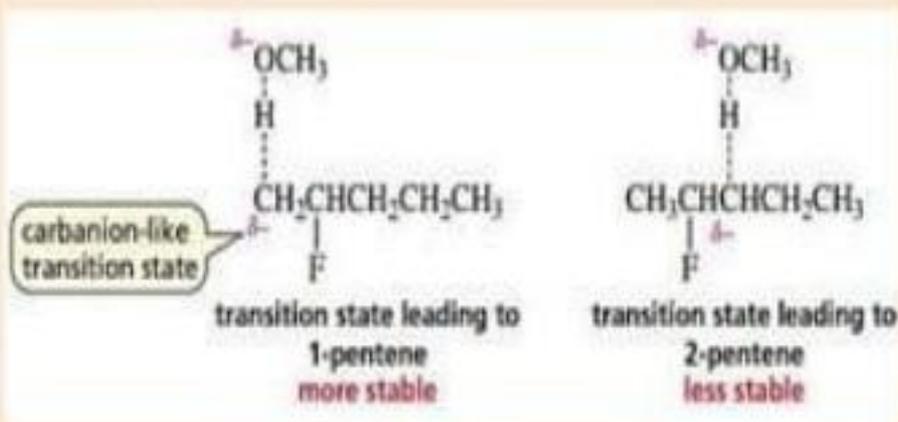


# Pembentukan Alkena yang Kurang Tersubstitusi menggunakan *Bulky Base*

- Produk utama reaksi E2: alkena stabil; alkil klorida, alkil bromida, alkil iodida, atau alkil fluorida.
- Alkil fluorida merupakan produk paling tak stabil.



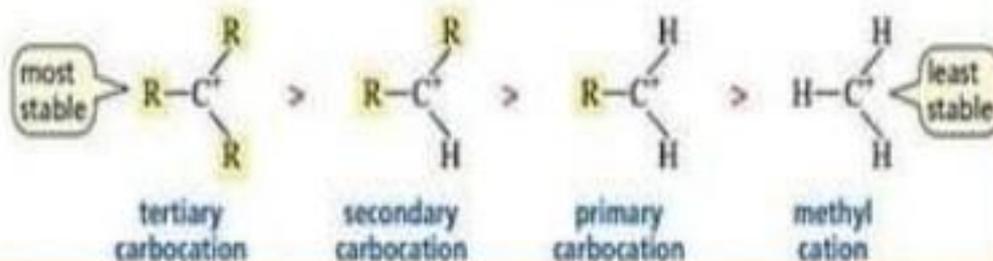
- Fluorin tidak memiliki kecenderungan yang kuat untuk pergi → muatan negatif berkembang pada karbon yang kehilangan proton → keadaan transisi lebih menyerupai karbanion daripada alkena.



# Kestabilan Karbokation dan Karbanion

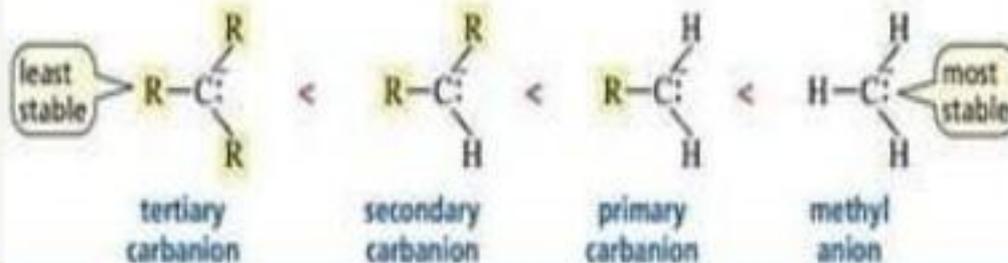
Karbokation

relative stabilities of carbocations



Karbanion

relative stabilities of carbanions



Keadaan transisi pada reaksi E2 dari alkil fluorida menunjukkan pengembangan muatan negatif pada keadaan transisi mengarah pada 1-pentena yang terletak di karbon primer → relatif stabil dan cepat terbentuk

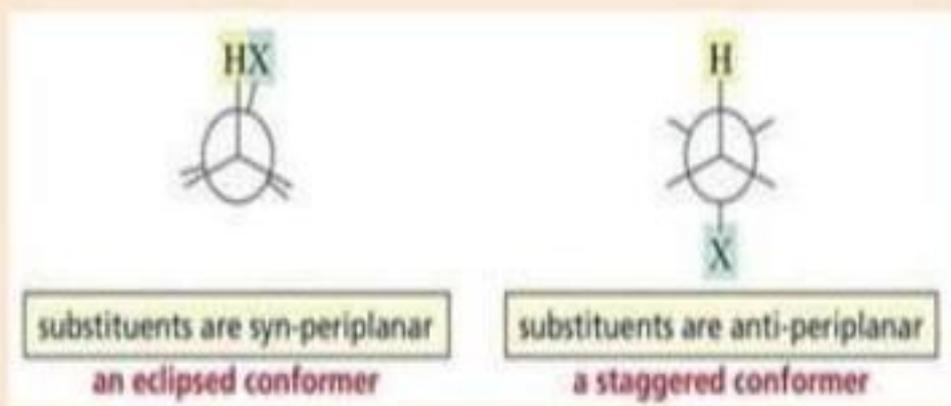
## Kompetisi antara E2 dan E1

- Alkil halida yang mengalami reaksi E2: alkil halida primer dan sekunder.
- Penyebab: alkil halida primer sukar membentuk karbokation primer, sehingga tidak dapat mengalami reaksi eliminasi E1.
- Alkil halida sekunder dan tersier dapat mengalami reaksi E2 dan E1.

(Bruice, 2003, hal. 412; Bruice, 2015, hal. 422).

# Stereokimia Reaksi E2

- Reaksi E2 melibatkan penghilangan 2 gugus karbon yang berdekatan; gugus H dan X.
- Ikatan pada gugus yang akan dihilangkan harus berada pada bidang yang sama, karena orbital karbon  $sp^3$  yang terikat pada H dan X menjadi tumpang tindih di orbital p dalam produk alkena, sehingga orbital tumpang tindih harus dalam keadaan transisi.

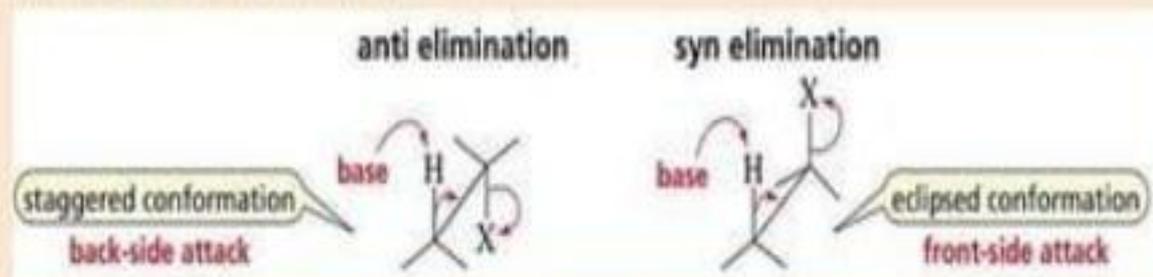


(Bruice, 2003, hal. 413).

# Sin dan Anti Eliminasi

Jika reaksi eliminasi menghilangkan 2 substituen dari

- sisi yang sama: sin eliminasi.
- sisi yang berlawanan: anti eliminasi.



## Anti Eliminasi

- Konformasi terhuyung-huyung dan relatif stabil.
- Elektron dari hidrogen yang pergi berpindah kembali ke sisi karbon C yang terikat dengan X,
- Basa yang kaya elektron menghindari tolakan yang dialaminya ketika berada di sisi yang sama dari molekul sebagai ion halida yang kaya elektron.

## Sin Eliminasi

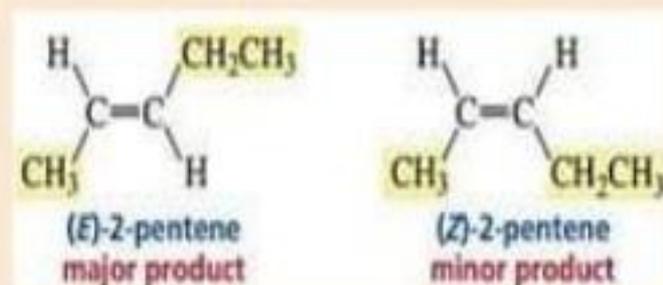
- Konformasi tertutup: tidak stabil.
- Elektron berpindah ke sisi depan dari karbon yang terikat dengan X.

(Bruice, 2015, hal. 423-425).

## Reaktan dengan 2 Hidrogen pada Karbon $\beta$

Reaksi E2 merupakan reaksi yang stereoselektif.

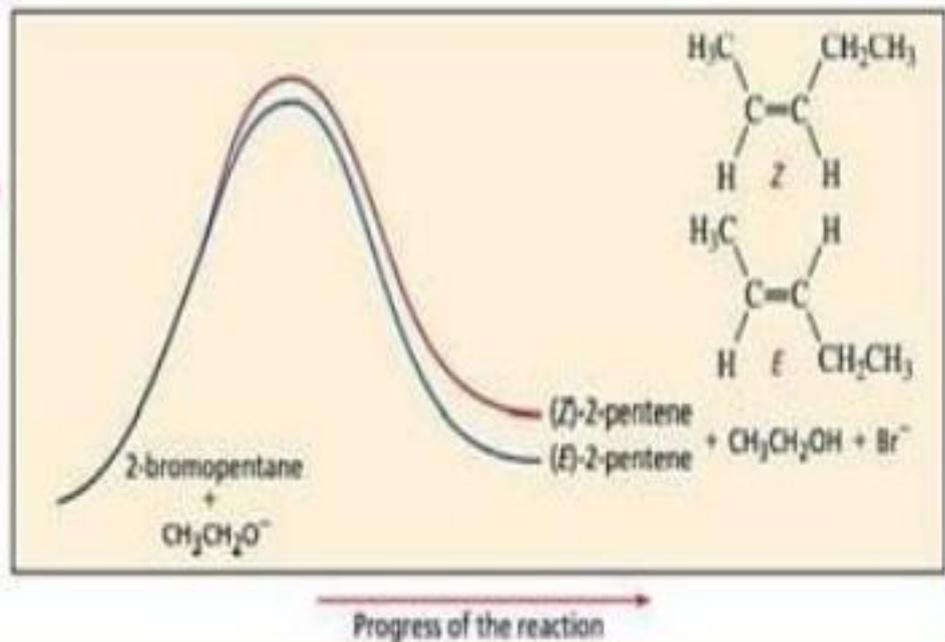
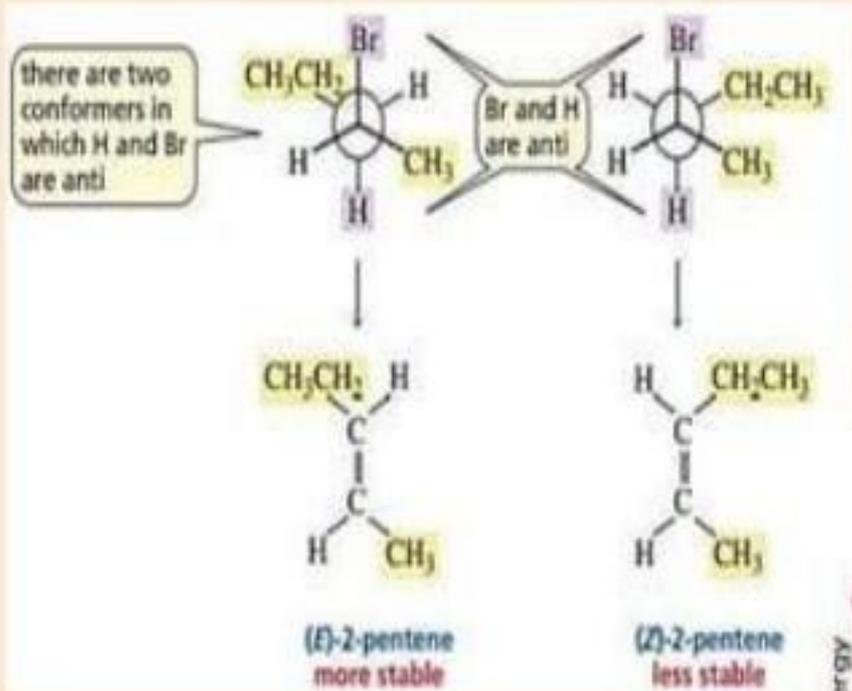
Contoh: reaksi E2 2-kloropentana menghasilkan sepasang stereoisomer.



- Jika reaktan memiliki 2 gugus hidrogen yang terikat pada karbon dari hidrogen yang dihilangkan, maka produk E dan Z akan terbentuk, karena reaktan memiliki 2 konformer, di mana kelompok yang dihilangkan merupakan anti.
- Alkena dengan gugus yang “lebih besar” di sisi berlawanan dari ikatan rangkap akan terbentuk dengan hasil yang lebih besar, karena keadaan transisi relatif stabil dan cepat pembentukannya.

(Bruice, 2015, hal. 423-425).

## Reaktan dengan 2 Hidrogen pada Karbon $\beta$

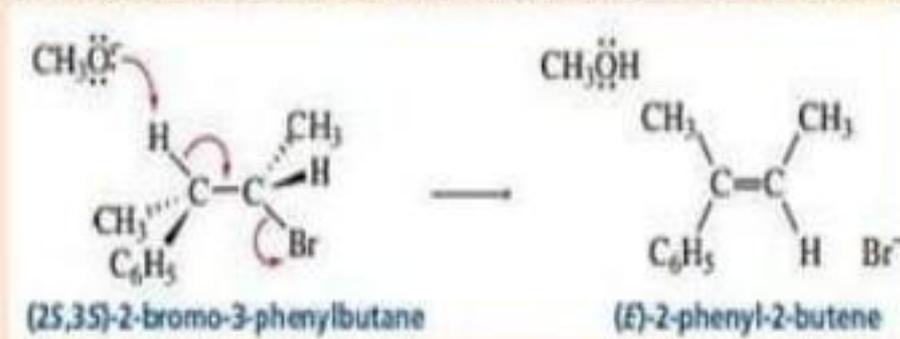


(Bruice, 2015, hal. 423-425).

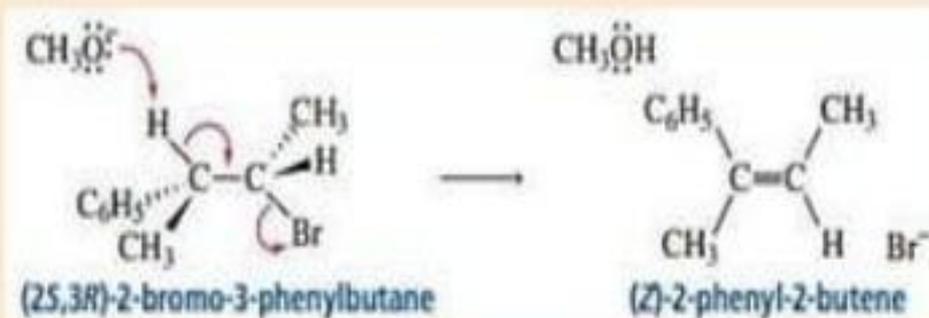
## Reaktan dengan 1 Hidrogen pada Karbon $\beta$

Jika karbon  $\beta$  dari sebuah hidrogen yang dihilangkan hanya berikatan dengan 1 hidrogen, maka hanya ada 1 konformer di mana gugus yang akan dihilangkan merupakan anti.

- Eliminasi HBr dari (2*S*,3*S*)-2-bromo-3-fenilbutana membentuk isomer E.

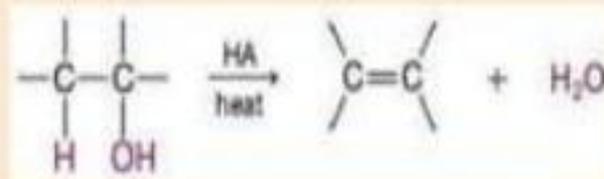


- Eliminasi HBr dari (2*S*,3*R*)-2-bromo-3-fenilbutana membentuk isomer Z.

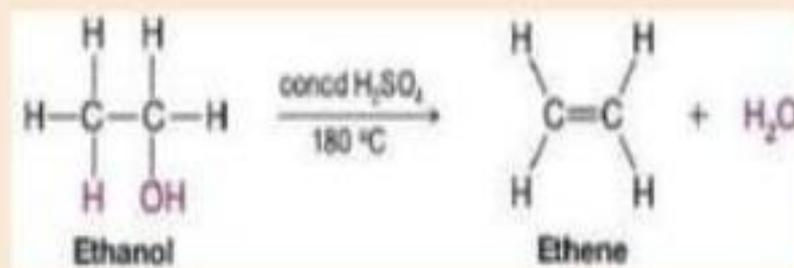


# Mekanisme Reaksi E2 pada Dehidrasi Alkohol Primer

- Dehidrasi: kehilangan satu molekul air untuk membentuk alkena jika dipanaskan dengan asam kuat.



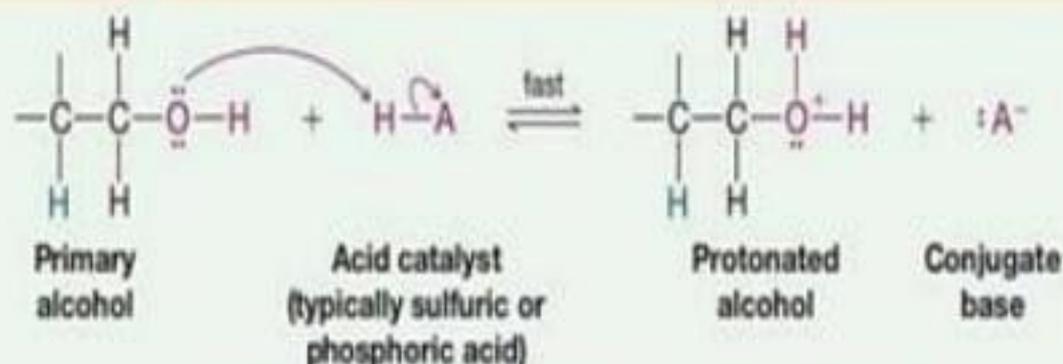
- Alkohol yang mengalami mekanisme reaksi E2 atau penataan ulang yaitu alkohol primer. Reaksi eliminasi ini membutuhkan suhu yang relatif tinggi dan menggunakan asam yang mendonorkan proton.
- Urutan kemudahan relatif alkohol mengalami dehidrasi yaitu  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ .
- Contoh



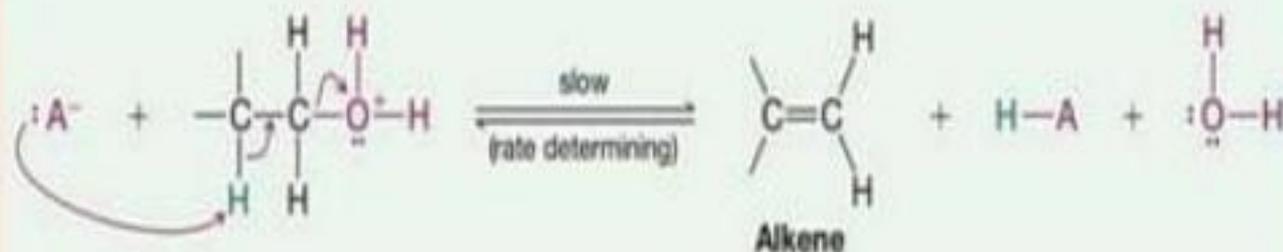
(Solomon, Fryhle, & Snyder, 2016, hal. 303).



# Mekanisme Reaksi E2 pada Dehidrasi Alkohol Primer



The alcohol accepts a proton from the acid in a fast step.



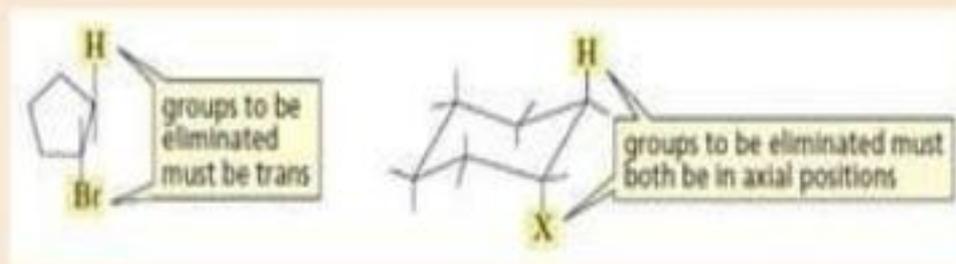
A base removes a hydrogen from the  $\beta$  carbon as the double bond forms and the protonated hydroxyl group departs. The base may be another molecule of the alcohol or the conjugate base of the acid.

(Solomon, Fryhle, & Snyder, 2016, hal. 308).



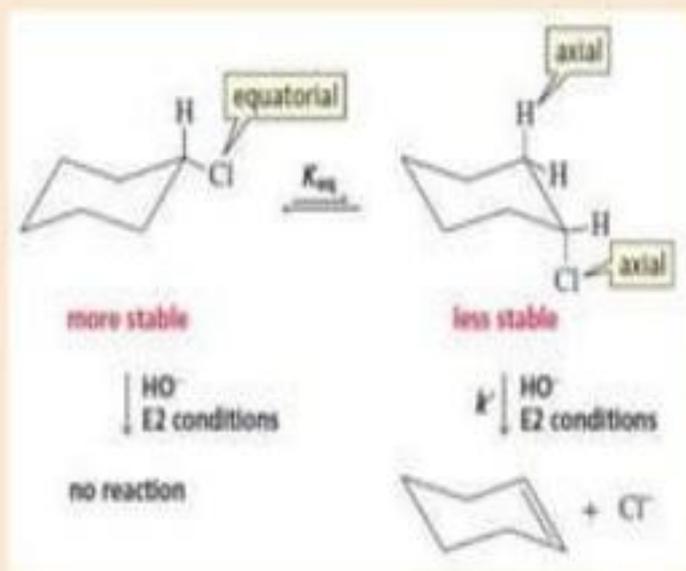
# Reaksi E2 dari Senyawa Siklik

Eliminasi dari senyawa siklik mengikuti aturan stereokimia yang sama seperti eliminasi dari senyawa rantai terbuka. Untuk mencapai geometri yang lebih disukai untuk reaksi E2, dua gugus yang dihilangkan dari senyawa siklik harus trans satu sama lain. Dalam kasus cincin beranggota enam, gugus yang dihilangkan akan menjadi antiperiplanar hanya jika keduanya berada pada posisi aksial.

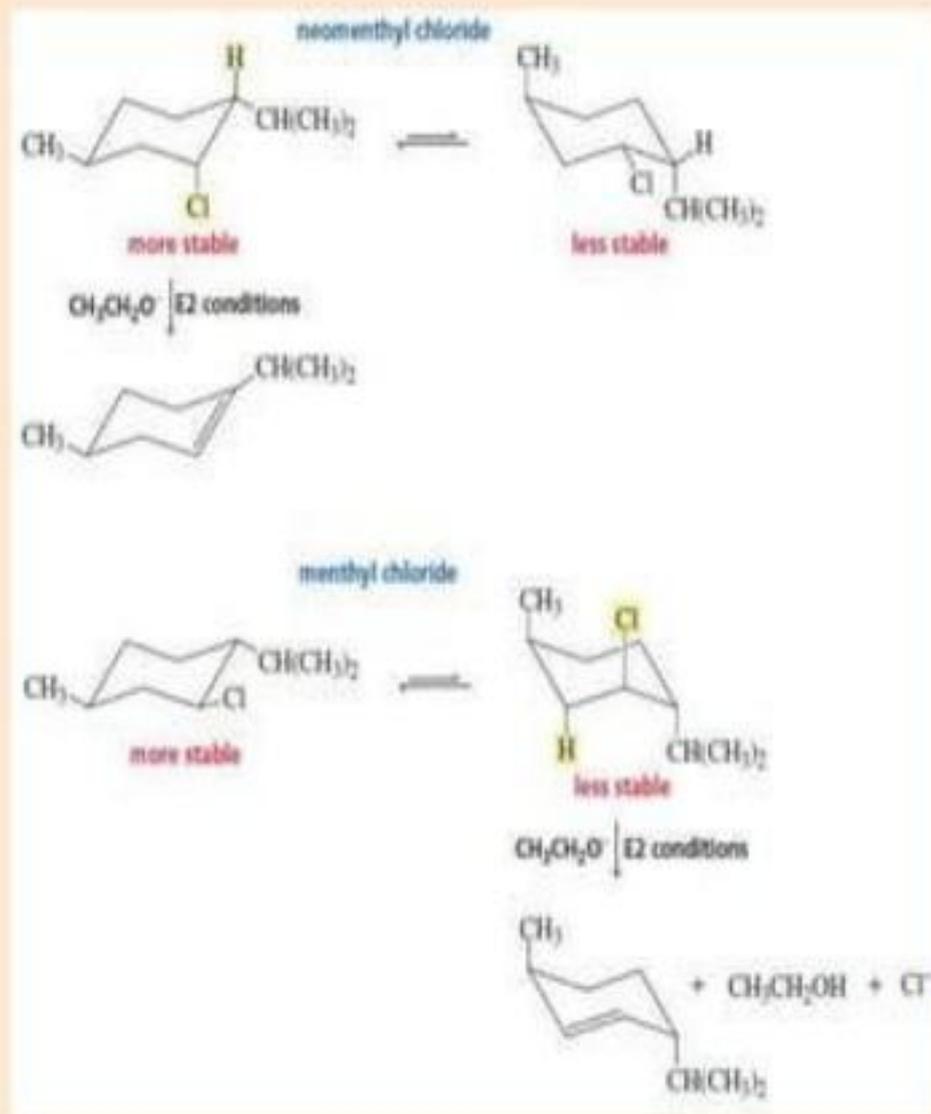


Konformer klorosikloheksana yang lebih stabil tidak mengalami reaksi E2, karena substituen kloro berada pada posisi ekuatorial. Konformer yang kurang stabil, dengan substituen kloro pada posisi aksial, mudah mengalami reaksi E2.

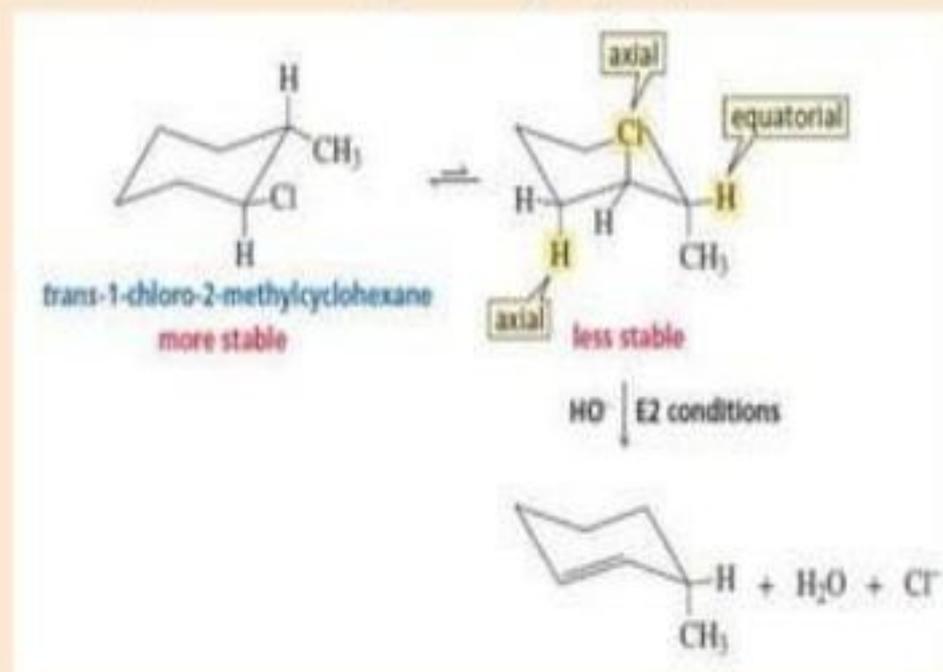
Karena salah satu dari dua konformer tidak mengalami reaksi E2, laju reaksi eliminasi dipengaruhi oleh stabilitas konformer yang mengalami reaksi. Konstanta laju reaksi diberikan oleh  $K_{eq}$ . Oleh karena itu, reaksi lebih cepat jika  $K_{eq}$  besar. Jika eliminasi harus dilakukan melalui konformer  $K_{eq}$  yang kurang stabil, akan kecil. Misalnya, neomentil klorida mengalami reaksi E2 dengan ion etoksida sekitar 200 kali lebih cepat daripada mentil klorida. Konformer neomentil klorida yang mengalami eliminasi merupakan konformer yang lebih stabil karena ketika Cl dan H berada pada posisi aksial yang diperlukan, gugus metil dan isopropil berada pada posisi ekuator.



Sebaliknya, konformer mentil klorida yang mengalami eliminasi adalah konformer yang kurang stabil karena ketika Cl dan H berada pada posisi aksial yang diperlukan, gugus metil dan isopropil juga berada pada posisi aksial.

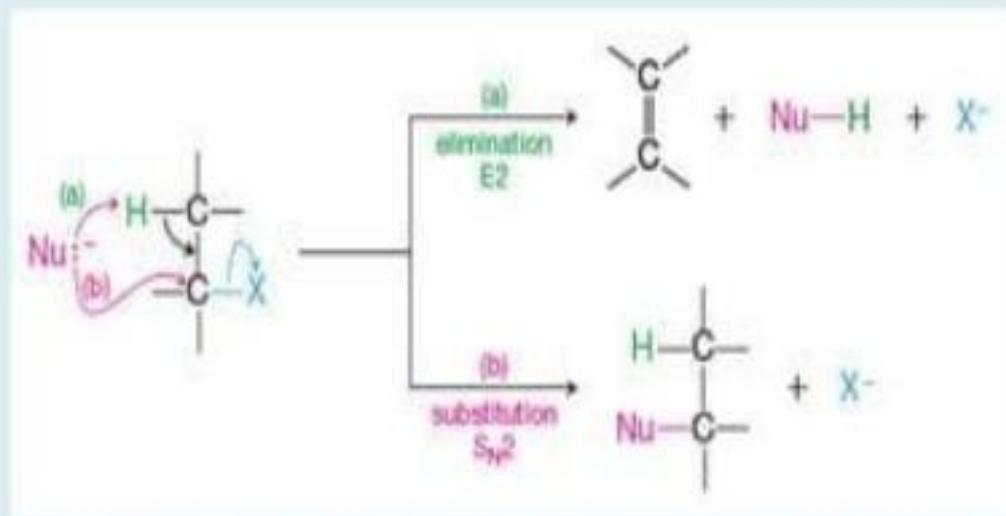


Perhatikan bahwa ketika mentil klorida atau trans-1-kloro-2 metilsikloheksana mengalami reaksi E2, hidrogen yang dihilangkan tidak dihilangkan dari  $\beta$ -karbon yang terikat pada hidrogen paling sedikit. Ini mungkin tampak seperti pelanggaran aturan Zaitsev, tetapi aturan tersebut menyatakan bahwa ketika ada lebih dari satu  $\beta$ - karbon dari sebuah hidrogen yang dapat dihilangkan, maka hidrogen dikeluarkan dari  $\beta$ - karbon yang terikat pada hidrogen paling sedikit. Dalam dua reaksi sebelumnya, hidrogen yang dihilangkan harus berada pada posisi aksial dan hanya satu  $\beta$ - karbon yang memiliki hidrogen pada posisi aksial. Oleh karena itu, hidrogen itu adalah yang dihilangkan meskipun tidak terikat pada  $\beta$ - karbon dengan hidrogen paling sedikit.



# Kompetisi Diantara E2 dengan SN2

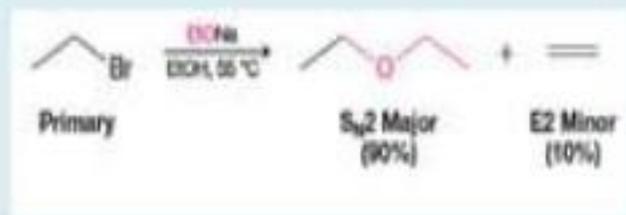
Reaksi SN2 dan E2 keduanya disukai oleh nukleofil berkonsentrasi tinggi atau basa kuat. Ketika nukleofil (basa) menyerang atom hidrogen  $\beta$ , maka akan terjadi eliminasi. Ketika nukleofil menyerang atom karbon yang mengandung gugus pergi, maka akan terjadi reaksi seperti gambar berikut.



## A. EFEK SUBSTRAT

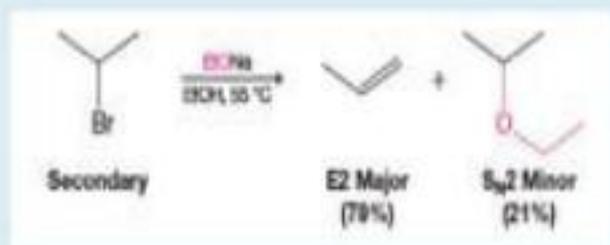
### *Substrat Primer*

Ketika substrat adalah halida primer dan basa kuat dan tidak terhalang, seperti ion etoksida, substitusi sangat disukai karena basa dapat dengan mudah mendekati karbon yang membawa gugus pergi, seperti gambar berikut.



### *Substrat Sekunder*

Dengan halida sekunder, basa kuat mendukung eliminasi karena hambatan sterik dalam substrat membuat substitusi menjadi lebih sulit, seperti gambar berikut.



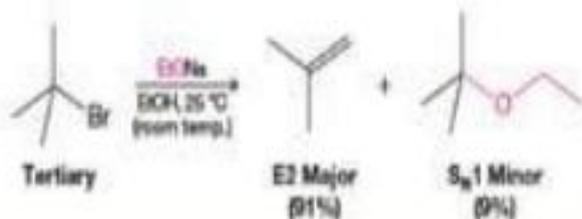
### Substrat Tersier

Dengan halida tersier, halangan sterik di substrat sangat tinggi dan reaksi SN2 tidak dapat terjadi. Eliminasi sangat disukai, terutama bila reaksi dilakukan pada suhu yang lebih tinggi. Setiap substitusi yang terjadi harus melalui mekanisme SN1.

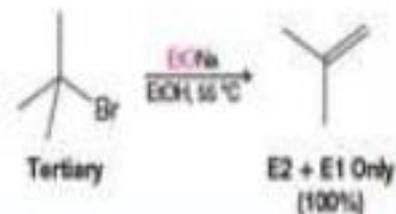
### B. EFEK TEMPERATUR

Peningkatan temperatur reaksi mendukung eliminasi (E1 dan E2) daripada substitusi. Reaksi eliminasi memiliki energi bebas aktivasi yang lebih besar daripada reaksi substitusi karena lebih banyak perubahan ikatan yang terjadi selama eliminasi. Pada suhu yang lebih tinggi, proporsi molekul yang mampu mengatasi energi aktivasi untuk eliminasi meningkat lebih dari proporsi molekul yang dapat mengalami substitusi, meskipun laju substitusi dan eliminasi akan meningkat.

Without Heating



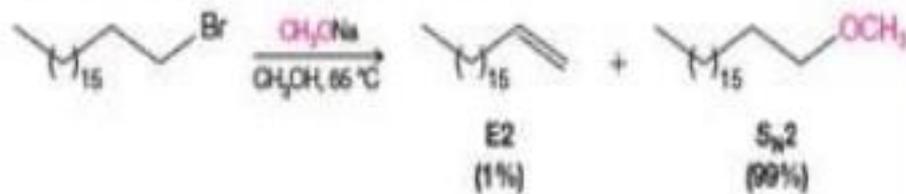
With Heating



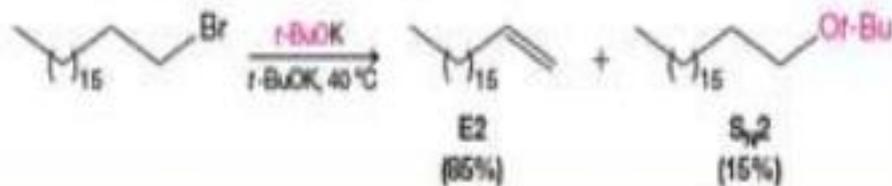
### C. EFEK UKURAN BASA/NUKLEOFIL

Gugus metil yang besar dari ion tert-butoksida menghambat reaksinya dengan substitusi, memungkinkan reaksi eliminasi lebih diutamakan. Kita dapat melihat contoh efek ini dalam dua reaksi berikut. Ion metoksida yang relatif tidak terhalang bereaksi dengan oktadesil bromida terutama melalui substitusi, sedangkan ion tert-butoksida yang banyak memberikan eliminasi.

#### *Unhindered (Small) Base/Nucleophile*



#### *Hindered Base/Nucleophile*

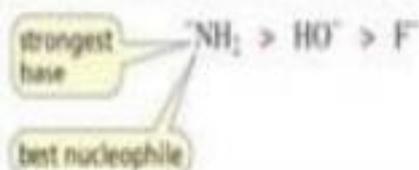


Semakin kuat basa, semakin baik peran nukleofilnya dan begitu pula sebaliknya. Berikut adalah perbandingan kekuatan antara satu basa dengan basa lainnya

stronger base, better nucleophile		weaker base, poorer nucleophile
$\text{HO}^-$	>	$\text{H}_2\text{O}$
$\text{CH}_3\text{O}^-$	>	$\text{CH}_3\text{OH}$
$^-\text{NH}_2$	>	$\text{NH}_3$
$\text{Cl}_3\text{CH}_2\text{NH}^-$	>	$\text{Cl}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$

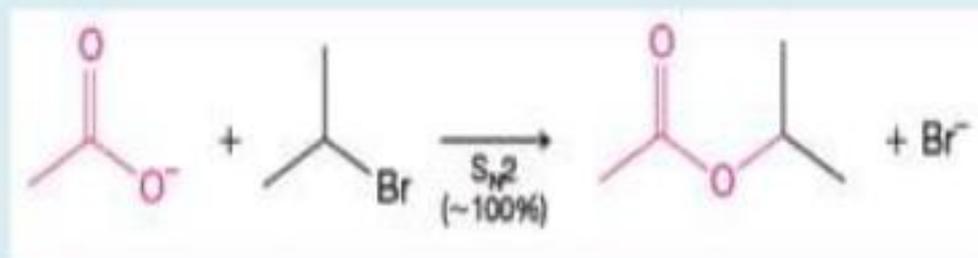
Berikut ini adalah deret kekuatan basa dan relativitas nukleofil.

relative base strengths and relative nucleophilicities



#### D. EFEK KEBASAAN DAN POLARISABILITAS

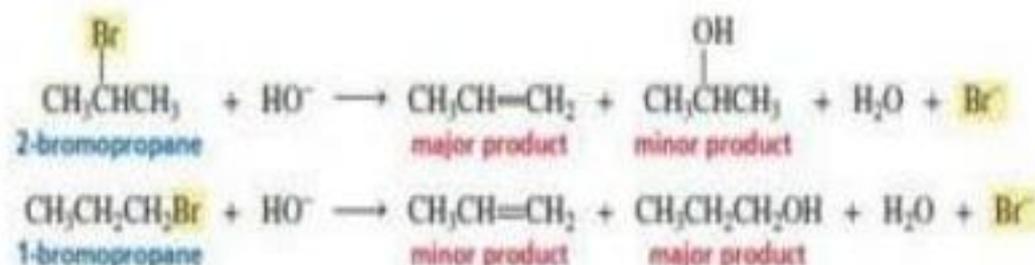
Faktor lain yang mempengaruhi laju relatif dari reaksi E2 dan SN2 adalah kebasaaan dan polarisabilitas relatif dari basa/nukleofil. Penggunaan basa kuat yang sedikit terpolarisasi seperti ion hidroksida, ion amida ( $\text{NH}_2^-$ ), atau ion alkoksida (terutama yang terhalang) cenderung meningkatkan kemungkinan eliminasi (E2). Penggunaan ion basa lemah seperti ion klorida ( $\text{Cl}^-$ ) atau ion asetat ( $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ) atau ion basa lemah dan sangat terpolarisasi seperti  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ , atau  $\text{RS}^-$  meningkatkan kemungkinan substitusi (SN2). Ion asetat, misalnya, bereaksi dengan isopropil bromida hampir secara eksklusif melalui jalur SN2.



Ion etoksida (basa yang lebih kuat) bereaksi dengan senyawa yang sama terutama melalui mekanisme E2.

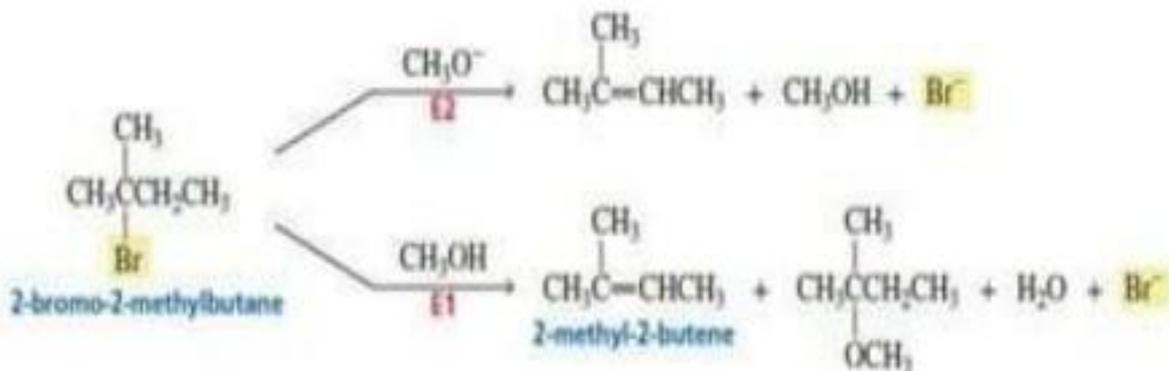
# MENGGUNAKAN REAKSI ELIMINASI UNTUK SINTESIS ALKENA

Jika ingin mensintesis alkena, harus memilih alkil halida yang paling terhalang untuk memaksimalkan produk eliminasi dan meminimalkan produk substitusi. Misalnya, 2-bromopropana adalah bahan awal yang lebih baik daripada 1-bromopropana untuk sintesis propena karena alkil halida sekunder memberikan hasil yang lebih tinggi dari produk eliminasi yang diinginkan dan hasil yang lebih rendah dari produk substitusi yang bersaing.



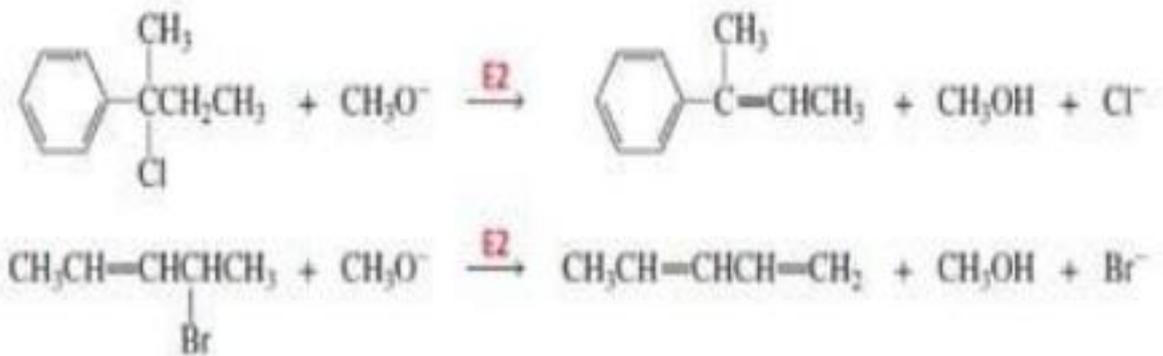


Untuk mensintesis 2-metil-2-butena dari 2-bromo-2-metilbutana, dapat menggunakan basa kuat konsentrasi tinggi untuk mendorong reaksi E2 sehingga alkil halida tersier hanya akan membentuk produk eliminasi (Bagian 9.9). Jika basa lemah digunakan sebagai gantinya, maka produk eliminasi dan substitusi akan terbentuk.



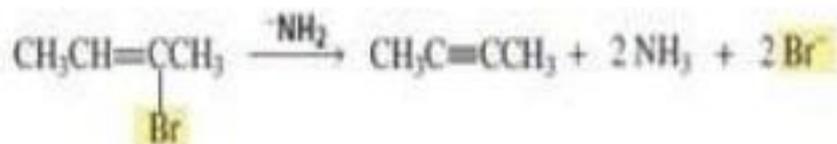


Benzilik dan alilik halida yang memiliki  $\beta$ -hidrogen mudah mengalami reaksi E2 karena ikatan rangkap yang baru dalam produk relatif stabil dan oleh karena itu mudah dibentuk karena terkonjugasi dengan cincin benzena atau dengan ikatan rangkap.



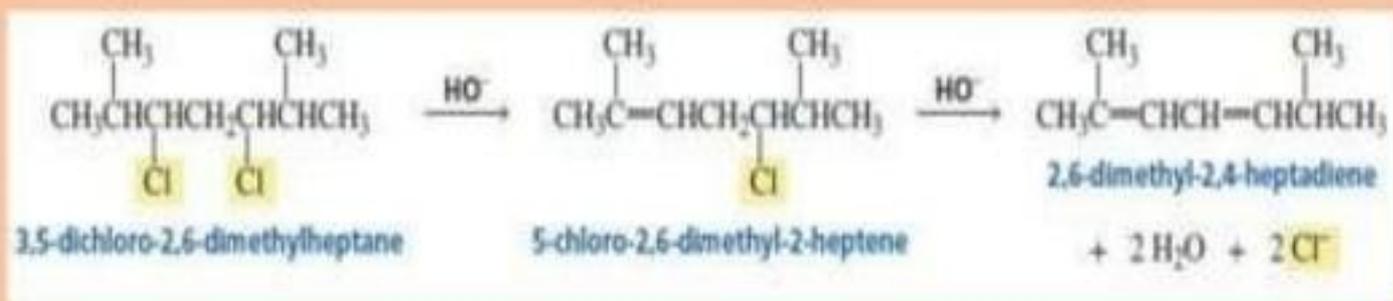


Vinil halida tidak dapat mengalami reaksi SN1, mereka juga tidak dapat mengalami reaksi E1. Namun, mereka dapat mengalami reaksi E2. Tetapi karena relatif tidak reaktif, diperlukan basa yang sangat kuat ( $\text{NH}_2^-$ ) untuk reaksi eliminasi.

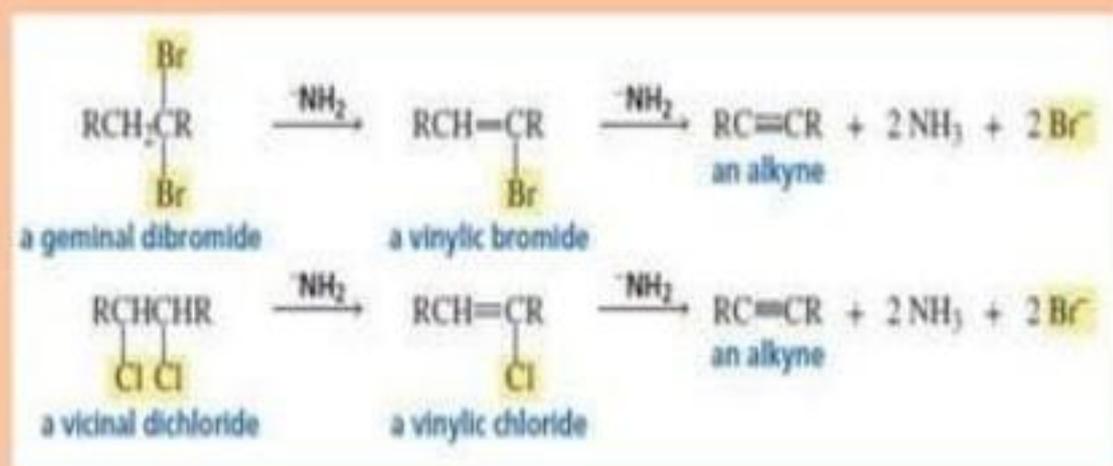


# KONSEKUTIF REAKSI E2

Alkil dihalida dapat mengalami dua dehidrohalogenasi berturut-turut, menghasilkan produk yang mengandung dua ikatan rangkap. Dalam contoh berikut, aturan Zaitsev memprediksi produk paling stabil dari dehidrohalogenasi pertama, tetapi bukan produk paling stabil dari dehidrohalogenasi kedua. Alasan aturan Zaitsev gagal dalam reaksi kedua adalah karena diena terkonjugasi lebih stabil daripada diena terisolasi.



Jika dua halogen berada pada karbon yang sama (geminal dihalides) atau pada karbon yang berdekatan (vicinal dihalides), dua dehidrohalogenasi E2 yang berurutan dapat menghasilkan pembentukan ikatan rangkap tiga. Ini adalah bagaimana alkuna biasanya disintesis.



Perantara vinil halida dalam reaksi sebelumnya relatif tidak reaktif. Akibatnya, basa yang sangat kuat, seperti yang dibutuhkan untuk eliminasi kedua. Jika basa yang lebih lemah, seperti yang digunakan pada suhu kamar, reaksi akan berhenti pada halida vinil dan tidak ada alkuna yang terbentuk.

## PRODUK HOFMANN

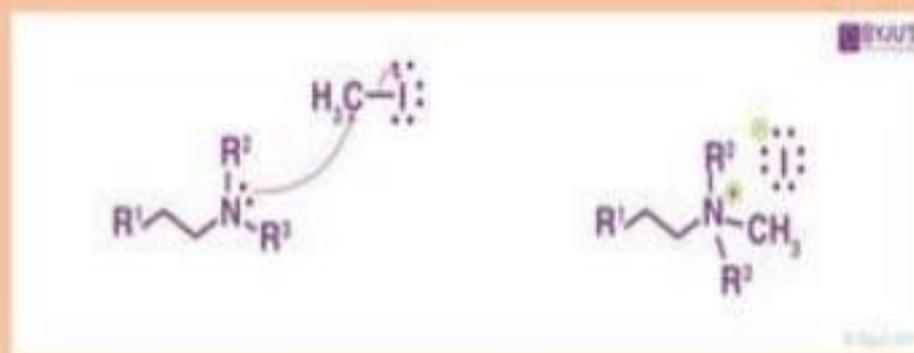
Proses eliminasi Hofmann dinamai menurut penemunya, ahli kimia Jerman August Wilhelm Von Hofmann. Eliminasi Hofmann didasarkan pada proses pembuatan amina dan alkena tersier dari perlakuan amonium kuarterner dengan metil iodida berlebih, dan perlakuan senyawa yang dihasilkan dengan perak oksida, air, dan panas.

Aturan Hofmann menyatakan bahwa produk utama dalam eliminasi Hofmann dan reaksi eliminasi serupa lainnya adalah alkena yang kurang stabil (atau alkena yang memiliki ikatan rangkap tersubstitusi yang lebih rendah) (Fessenden & Fessenden, 1986). Pirolisis ester juga mematuhi aturan ini. Secara umum, reaksi eliminasi yang berlangsung melalui fase transisi siklik mematuhi aturan Hofmann. Produk yang terbentuk dari proses metilasi lengkap adalah alkena dan amina tersier. Awalnya, garam amonium iodida kuarterner diperoleh ketika amonium kuarterner diperlakukan dengan metil iodida. Penambahan oksida perak dan air ke dalam garam amonium iodida kuarterner dan pemanasan campuran selanjutnya menghasilkan reaksi eliminasi yang menghasilkan produk yang dibutuhkan.

## CONTOH MEKANISME REAKSI HOFMANN

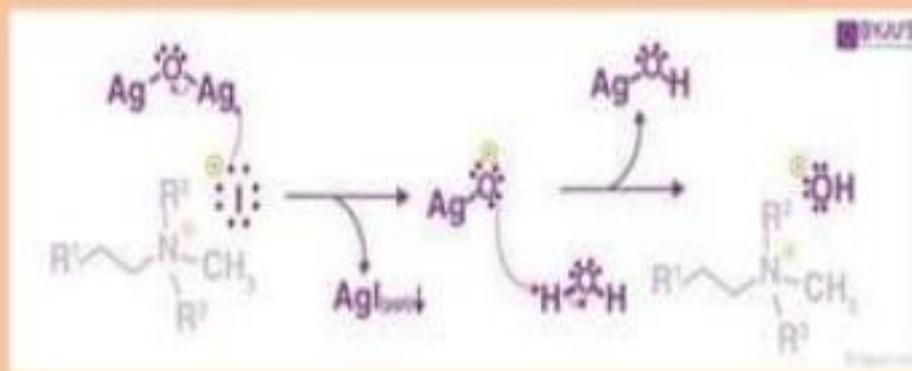
### Langkah 1

Garam amonium iodida terbentuk dari perlakuan amina dengan beta-hidrogen atau amonium kuarterner dengan metil iodida berlebih, seperti yang ditunjukkan di bawah ini.



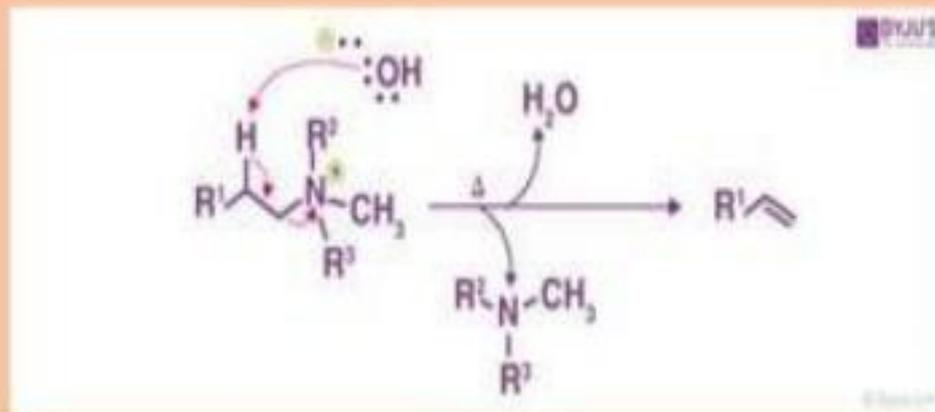
## Langkah 2

Substitusi ion iodida dengan ion hidroksida dicapai dengan reaksi antara iodida dan oksida perak dan deprotonasi air secara berurutan oleh ion perak oksida. Langkah ini dapat digambarkan sebagai berikut.



### Langkah 3

Campuran dipanaskan untuk memfasilitasi dan menghilangkan reaksi dan membentuk produk yang dibutuhkan.



Dengan demikian, produk olefin yang dibutuhkan tercapai. Produk amina tersier juga terbentuk. Proses eliminasi Hofmann dapat dikategorikan sebagai reaksi eliminasi dan juga reaksi olefinasi.



## Simpulan

1. Dehidrohalogenasi merupakan awal pembentukan ikatan  $\pi$  reaksi eliminasi yang menghasilkan produk suatu alkena
  2. Reaksi regioselektif terjadi ketika produk yang dihasilkan lebih dominan terhadap satu isomer struktur
  3. Aturan Zaitsev digunakan untuk memprediksi mayor produk dari reaksi eliminasi pembentukan alkena
  4. Alkil fluorida merupakan alkena paling tidak stabil yang terbentuk dari reaksi E2, di mana keadaan transisinya lebih menyerupai karbanion daripada alkena.
  5. Reaksi E2 dialami oleh alkil halida primer, sekunder, dan tersier, tetapi alkil halida sekunder dan tersier dapat mengalami reaksi E2 hanya jika didukung oleh konsentrasi tinggi basa kuat dan penggunaan pelarut polar aprotik.
- 



## Simpulan

7. Stereokimia reaksi E2 cenderung mengalami anti eliminasi, produk yang terbentuk dari reaktan dengan 2 hidrogen pada karbon  $\beta$  cenderung memiliki konformasi E, dan sepasang stereoisomer dapat terbentuk bergantung pada konfigurasi reaktan.
  8. Mekanisme reaksi E2 pada dehidrasi alkohol hanya terjadi pada alkohol primer dengan melibatkan asam kuat yang mendonorkan proton dan suhu tinggi.
  9. Pada senyawa siklik, mekanisme E2 melibatkan pelepasan hidrogen pada posisi  $\beta$ - karbon atau posisi aksial.
  10. Beberapa efek yang memengaruhi kompetisi antara SN2 dan E2 adalah substrat, temperatur, ukuran nukelofilik, kebasaan dan polarisabilitas.
  11. Sintesis mekanisme E2 terjadi pada sintesis alkena, benzilik, alilik, dan vinil halida.
  12. Konsektif reaksi E2 merupakan reaksi seri atau beruntun menggunakan mekanisme eliminasi.
- 

# Daftar Pustaka

Bruice, P. Y. (2003). *Organic Chemistry*, 4th edition. United States of America: Prentice Hall.

Bruice, P. Y. (2015). *Organice Chemistry*, 8th edition. United States of America: Pearson Education.

Smith, J. G. (2011). *Organic Chemistry*. New York: Mc Graw Hill.

Smith, M. B. & March, J. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism, and Structure*, 6th edition. United States of America: John Wiley & Sons.

Solomon, T. W. G., Fryhle, C. B., & Synder, S. C. (2016). *Organic Chemistry*, 12th edition. United States of America: John Wiley & Sons.





**Terima Kasih**

# KEMOSELEKTIVITAS

---

ARIEF KUSUMA WARDANI, S.Si., M.Pharm.Sci

---

UNIVERSITAS MUHAMADIYAH MAGELANG  
2024

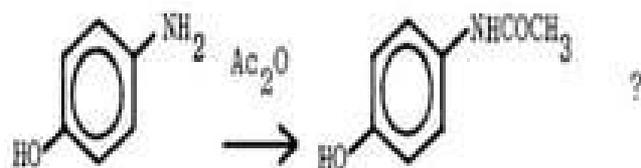
# Pendahuluan

**Kemoselektivitas** adalah memilih untuk dapat mereaksikan salah satu gugus fungsional dari dua gugus yang berada pada satu molekul.

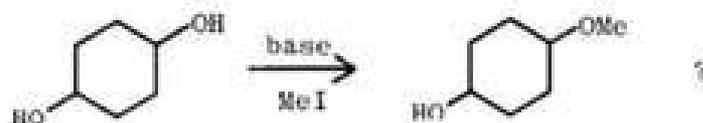
Dalam sintesis, masalah kemoselektivitas seringkali ditemukan, misalkan molekul yang akan direaksikan mengandung dua (2) gugus fungsi yang reaktif padahal kita hanya menginginkan salah satu dari kedua gugus fungsi tersebut yang bereaksi, maka ***kemoselektivitas adalah faktor penting yang harus dipertimbangkan***

# Beberapa fakta reaksi yang melibatkan Pendekatan Kemoselektivitas

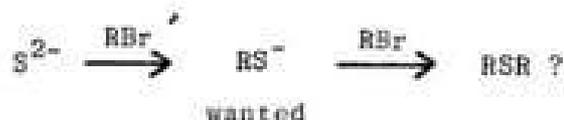
- Reaktivitas relatif dua gugus yang berbeda



- Reaksi dari salah satu gugus yang identik



- Reaksi dari suatu gugus yang dapat bereaksi lebih lanjut



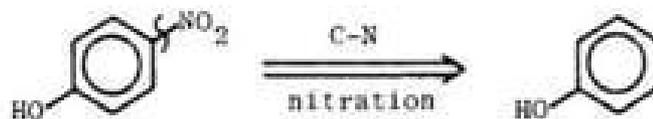
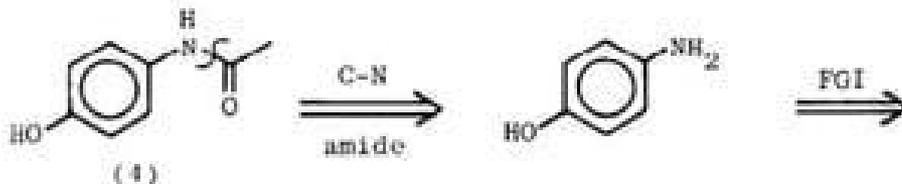
# Beberapa Panduan dalam Kemoselektivitas

## Panduan I

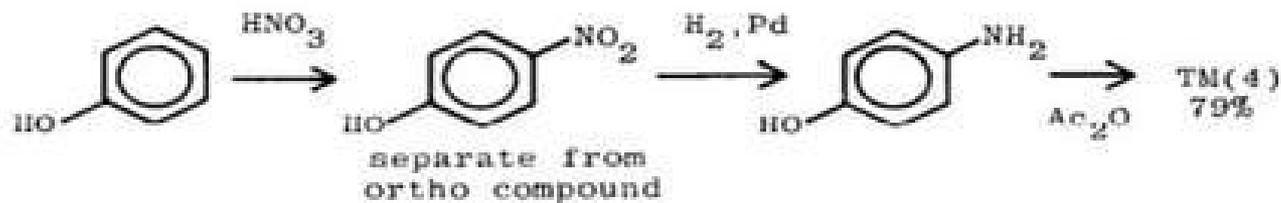
Jika sebuah molekul terdiri dari dua gugus fungsi yang berbeda kereaktifannya, maka gugus yang lebih reaktif selalu dapat direaksikan

Misalnya, pada reaksi Parasetamol

*Paracetamol: Analysis*



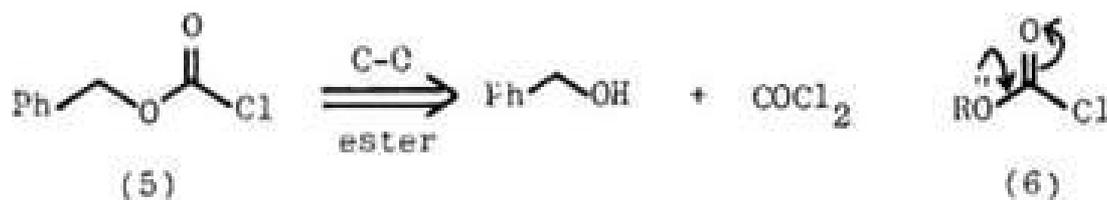
### Synthesis<sup>43</sup>



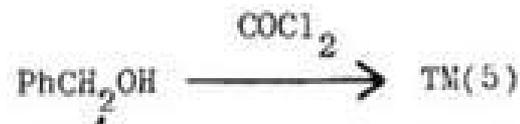
## Panduan II

Ketika suatu gugus fungsi dapat bereaksi dua kali, material awal dan produk pertama akan bersaing bereaksi dengan reagen. Reaksi ini berhasil jika produk pertama kurang reaktif dari material awal

### Analysis

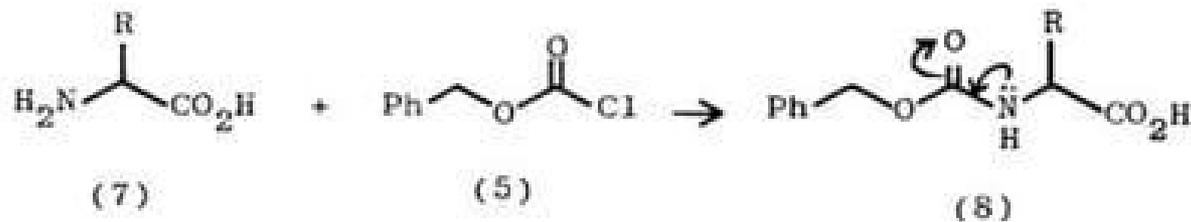


### Synthesis<sup>44</sup>



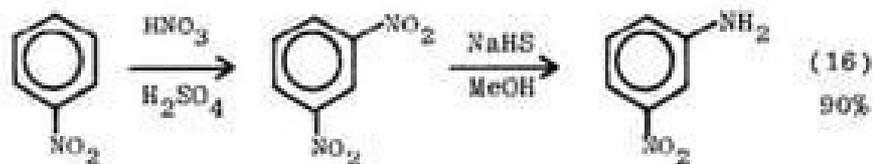
## Panduan III

Jika kita ingin mereaksikan suatu molekul yang memiliki dua gugus fungsi yg kurang reaktif atau jika hasil reaksi adalah sbg gugus fungsi yang reaktif dan lebih reaktif dari starting material maka harus kita harus melindungi reaksi yang tidak dilindungi

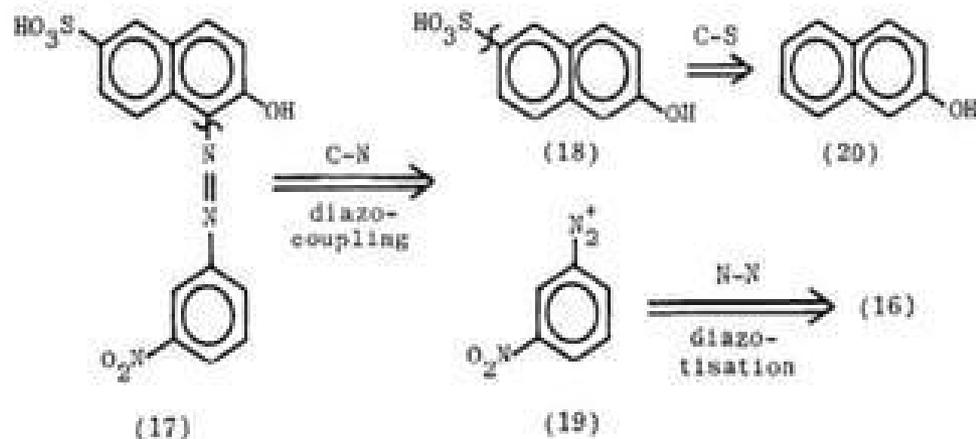


## Panduan IV

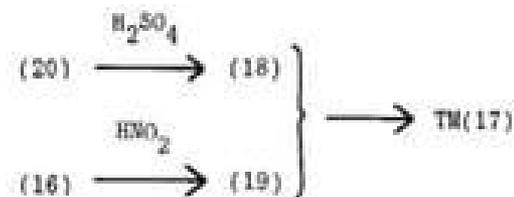
Satu dari dua gugus fungsi yang identik kemungkinan bereaksi jika produk tersebut kurang reaktif daripada material awal. Contoh : Reduksi parsial dari m-dinitrobenzen. Reduksi meliputi penerimaan elektron dari agen pereduksi. Produk tersebut hanya memiliki satu elektron yang diterima pada gugus nitro dan direduksi lebih lambat dari material awal.



### Analysis

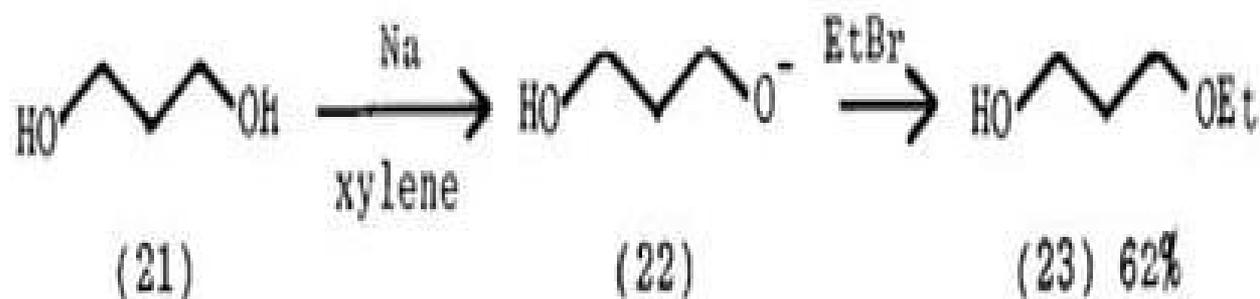


### Synthesis<sup>47</sup>



## Panduan V

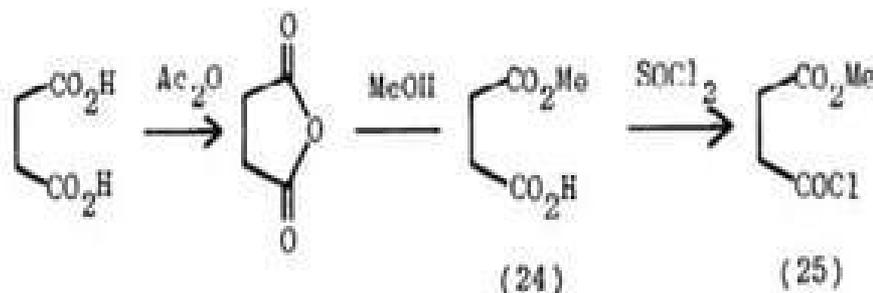
Satu diantara dua gugus fungsi yang identik kemungkinan bereaksi dengan preaksi ekuivalen menggunakan efek statistik.



## Panduan VI

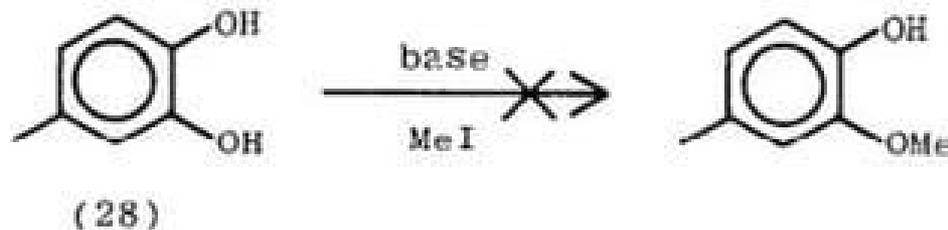
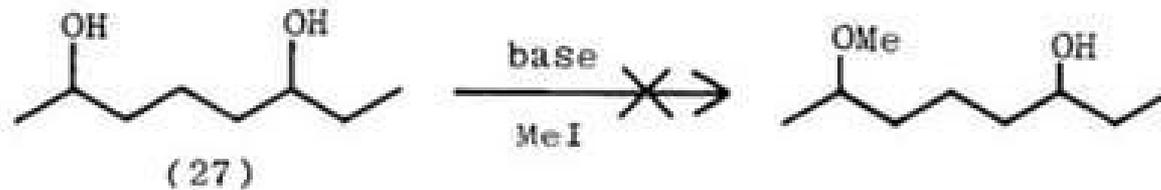
Metode yang lebih baik dengan dua gugus fungsi yang identik dengan menggunakan turunan yang hanya dapat bereaksi satu kali

- Salah satu Contoh yang penting adalah anhidrid siklik yang direaksikan dengan nukleofilik (24), produknya tidak lama. Reaksi berikutnya dapat dipertahankan perubahannya (25)



## Panduan VII

Ketika dua gugus mirip tapi tidak identik sebagaimana pada senyawa (27) dan (28), maka kita harus berusaha untuk menghindari salah satunya bereaksi



TERIMA KASIH