

Editor :

Dr. apt. Asriullah Jabbar, S.Si., M.PH  
apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes



# DASAR-DASAR SINTESIS OBAT

Marybet Tri Retno Handayani  
Rika Revina  
Tengku Arief Buana Perkasa  
Marius Agung Sasmita Jati  
Fadli Husain  
Imrawati  
Anita Dwi Puspitasari  
Megawati  
Nurul Ambardhani  
Atep Dian Supardan  
Nur Rahmawati





# DASAR-DASAR SINTESIS OBAT

Buku Dasar-Dasar Sintesis Obat yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 11 bab

- Bab 1 Persyaratan dan Metodologi Sintesis Obat
- Bab 2 Reaksi Adisi Nukleofilik dan Elektrofilik
- Bab 3 Reaksi Substitusi SN1 dan SN2
- Bab 4 Reaksi Eliminasi E1 dan E2
- Bab 5 Reaksi Redoks dan Reaksi Perisiklik
- Bab 6 Reaksi Hidrolisis Reaksi Radikal
- Bab 7 Sintesis Organik
- Bab 8 Analisis Retrosintesis
- Bab 9 Gugus Pelindung dan Reaksi Regioselektivitas
- Bab 10 Konversi dan Hasil Sintesis Obat
- Bab 11 Analisis Sintesis Senyawa Obat



**eureka  
media aksara**  
Anggota IKAPI  
No. 225/JTE/2021

☎ 0858 5343 1992  
✉ eurekamediaaksara@gmail.com  
📍 Jl. Banjaran RT.20 RW.10  
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-634-221-747-4



9

786342

217474

# DASAR-DASAR SINTESIS OBAT

Marybet Tri Retno Handayani, M.Farm  
Rika Revina, M.Farm  
Tengku Arief Buana Perkasa, M.Biomed  
Marius Agung Sasmita Jati, S.Si., M.Sc  
Fadli Husain, S.Si., M.Si  
apt. Imrawati, S.Si., M.Si  
Dr. Anita Dwi Puspitasari, S.Si., M.Pd  
Megawati, S.Pd., M.Si  
Nurul Ambardhani, S.Si., M.Si  
Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si  
Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm



**eureka**  
**media aksara**

PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

## DASAR-DASAR SINTESIS OBAT

**Penulis** : Marybet Tri Retno Handayani, M.Farm | Rika Revina, M.Farm | Tengku Arief Buana Perkasa, M.Biomed | Marius Agung Sasmita Jati, S.Si., M.Sc | Fadli Husain, S.Si., M.Si | apt. Imrawati, S.Si., M.Si | Dr. Anita Dwi Puspitasari, S.Si., M.Pd | Megawati, S.Pd., M.Si | Nurul Ambardhani, S.Si., M.Si | Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si | Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm

**Editor** : Dr. apt. Asriullah Jabbar, S.Si., M.PH  
apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes

**Desain Sampul** : Firman Isma'il

**Tata Letak** : Ernawati

**ISBN** : 978-634-221-747-4

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, MEI 2025**  
**ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH**  
**NO. 225/JTE/2021**

### **Redaksi:**

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari  
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2025

**All right reserved**

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan buku ini. Penulisan buku merupakan buah karya dari pemikiran penulis yang diberi judul “Dasar-Dasar Sintesis Obat”. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan karya ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih pada semua pihak yang telah membantu penyusunan buku ini. Sehingga buku ini bisa hadir di hadapan pembaca.

Buku Dasar-Dasar Sintesis Obat yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 11 bab, yaitu:

- Bab 1 Persyaratan dan Metodologi Sintesis Obat
- Bab 2 Reaksi Adisi Nukleofilik dan Elektrofilik
- Bab 3 Reaksi Substitusi SN1 dan SN2
- Bab 4 Reaksi Eliminasi E1 dan E2
- Bab 5 Reaksi Redoks dan Reaksi Perisiklik
- Bab 6 Reaksi Hidrolisis Reaksi Radikal
- Bab 7 Sintesis Organik
- Bab 8 Analisis Retrosintesis
- Bab 9 Gugus Pelindung dan Reaksi Regioselektivitas
- Bab 10 Konversi dan Hasil Sintesis Obat
- Bab 11 Analisis Sintesis Senyawa Obat

Penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kesempurnaan. Akhir kata penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga buku ini akan membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iv</b>
<b>BAB 1 PERSYARATAN DAN METODELOGI SINTESIS OBAT</b> .....	<b>1</b>
A. Pendahuluan .....	1
B. Persyaratan Sintesis Obat .....	2
C. Metodologi Sintesis Obat .....	4
D. Tahapan dalam Sintesis Obat .....	12
E. Peran Teknologi dalam Sintesis Obat .....	14
DAFTAR PUSTAKA.....	16
<b>BAB 2 REAKSI ADISI NUKLEOFILIK DAN ELEKTROFILIK</b> .....	<b>19</b>
A. Pendahuluan .....	19
B. Reaksi Adisi Elektrofilik .....	20
C. Reaksi Adisi Nukleofilik .....	28
DAFTAR PUSTAKA.....	34
<b>BAB 3 REAKSI SUBSTITUSI SN1 DAN SN2</b> .....	<b>36</b>
A. Pendahuluan .....	36
B. Reaksi Substitusi Nukleofilik secara Umum dalam Kimia Organik .....	37
C. Reaksi Substitusi Nukleofilik Unimolekuler (SN1) ...	39
D. Reaksi Substitusi Nukleofilik Bimolekuler (SN2) .....	42
E. Perbandingan antara Reaksi SN1 dan SN2: Fokus terhadap Perbedaan antara Keduanya .....	46
F. Kesimpulan dan Penutup .....	48
DAFTAR PUSTAKA.....	50
<b>BAB 4 REAKSI ELIMINASI E1 DAN E2</b> .....	<b>56</b>
A. Pendahuluan .....	56
B. Mekanisme Reaksi Eliminasi .....	56
C. Jenis-Jenis Reaksi Eliminasi Berdasar pada Letak Gugus Tereliminasi .....	61
D. Aturan dalam Reaksi Eliminasi .....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	65

<b>BAB 5</b>	<b>REAKSI REDOKS DAN REAKSI PERISIKLIK .....</b>	<b>67</b>
	A. Pendahuluan .....	67
	B. Reaksi Redoks .....	67
	C. Reaksi Perisiklik.....	70
	DAFTAR PUSTAKA .....	77
<b>BAB 6</b>	<b>REAKSI HIDROLISIS REAKSI RADIKAL.....</b>	<b>78</b>
	A. Pendahuluan .....	78
	B. Reaksi Hidrolisis.....	78
	C. Reaksi Radikal.....	85
	D. Aplikasi Reaksi Hidrolisis dan Radikal (Wijayati <i>et al.</i> , 2020).....	86
	E. Kesimpulan.....	87
	DAFTAR PUSTAKA .....	88
<b>BAB 7</b>	<b>SINTESIS ORGANIK. ....</b>	<b>89</b>
	A. Pendahuluan .....	89
	B. Definisi dan Konsep Dasar Sintesis Organik .....	90
	C. Prinsip Dasar Sintesis Organik .....	92
	D. Reaksi Kimia Dasar dalam Sintesis Organik.....	93
	E. Mekanisme Reaksi Sintesis Organik .....	94
	F. Metode Sintesis Organik.....	95
	G. Strategi Sintesis Senyawa Organik.....	98
	H. Contoh Proses Sintesis .....	100
	DAFTAR PUSTAKA .....	110
<b>BAB 8</b>	<b>ANALISIS RETROSINTESIS .....</b>	<b>112</b>
	A. Pendahuluan .....	112
	B. Pendekatan Retrosintesis.....	113
	C. Penutup.....	139
	DAFTAR PUSTAKA .....	140
<b>BAB 9</b>	<b>GUGUS PELINDUNG DAN REAKSI REGIOSELEKTIVITAS .....</b>	<b>141</b>
	A. Gugus Pelindung.....	141
	B. Reaksi Regioselektivitas.....	150
	DAFTAR PUSTAKA .....	154
<b>BAB 10</b>	<b>KONVERSI DAN HASIL SINTESIS OBAT.....</b>	<b>155</b>
	A. Pendahuluan .....	155
	B. Proses Sintesis Obat.....	156
	C. Persiapan Sintesis Obat.....	157

D. Faktor yang Mempengaruhi Konversi Bahan menjadi Produk dalam Sintesis Obat .....	159
E. Mengatasi Kegagalan dalam Sintesis Obat .....	165
F. Perhitungan Konversi Bahan menjadi Produk pada Sintesis Obat .....	166
DAFTAR PUSTAKA.....	170
<b>BAB 11 ANALISIS SINTESIS SENYAWA OBAT .....</b>	<b>172</b>
A. Analisis Struktur Kimia.....	172
B. Analisis Sifat Farmakologis.....	172
C. Analisis Jalur Metabolisme .....	173
D. Sintesis Senyawa Obat .....	173
E. Metode Analisis Sintesis Senyawa Obat .....	173
DAFTAR PUSTAKA.....	185
<b>TENTANG PENULIS.....</b>	<b>186</b>

# BAB 1

## PERSYARATAN DAN METODELOGI SINTESIS OBAT

Marybet Tri Retno Handayani, M.Farm

### A. Pendahuluan

Sintesis obat adalah proses yang kompleks yang menghasilkan obat yang dapat digunakan dalam jumlah besar. Sintesis senyawa obat merupakan bagian penting dalam pengembangan farmasi dimana memungkinkan terjadinya pembuatan senyawa bioaktif baru untuk pengobatan berbagai penyakit. Ini dimulai dengan bahan kimia sederhana dan melewati berbagai tahap reaksi untuk menghasilkan molekul obat yang diinginkan.

Sintesis obat biasanya memerlukan banyak reaksi kimia untuk membuat struktur kompleks dari bahan awal yang lebih sederhana. Efisiensi, kemurnian produk, dan skala produksi harus menjadi prioritas dalam rute sintesis yang dirancang dengan hati-hati. Tujuan utama sintesis obat adalah untuk membuat bahan yang memiliki aktivitas biologis dan keamanan yang diinginkan tanpa efek samping yang signifikan. Optimasi efikasi dan keamanan memungkinkan adanya modifikasi struktur molekul untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping (Dean et al., 2024).

Rute sintetik sebagian (parsial) dan rute sintetik penuh adalah dua jenis jalur sintesis obat. Rute sintetik parsial biasanya digunakan dalam sintesis obat dan analog, serta dalam pembuatan obat di mana suatu senyawa yang diperlukan memiliki sejumlah pusat kiral dalam strukturnya. Namun, jalur

sintesis penuh adalah proses sintesis yang dimulai dengan persiapan bahan awal, baik alami maupun sintesis. Jalur ini hanya menggunakan metode sintesis organik konvensional untuk menghasilkan produk yang diinginkan (Nugraha, 2020).

## **B. Persyaratan Sintesis Obat**

Sintesis obat adalah proses yang kompleks yang melibatkan berbagai persyaratan untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan kualitas obat. Persyaratan ini mencakup aspek kimia, farmasi, dan manufaktur. Banyak persyaratan ini penting untuk memastikan bahwa obat yang dihasilkan aman, efektif, dan berkualitas.

### **1. Persyaratan Kimia**

Struktur kimia senyawa obat sangat mempengaruhi dan berperan penting dalam pengembangan obat baru. Agar senyawa obat dapat berinteraksi dengan target biologis tubuh, mereka harus memiliki struktur kimia yang tepat. Saat digunakan atau disimpan, struktur ini harus stabil dan tidak mudah terurai.

Sintesis perlu efisiensi berarti proses pembuatan obat harus efisien dan menghasilkan hasil yang tinggi dengan jumlah produk sampingan yang minimal. Reaksi kimia yang digunakan harus selektif dan dapat diandalkan.

Kemurnian senyawa yang dihasilkan pada senyawa obat harus benar-benar murni, Ketika diidentifikasi dan dimurnikan hingga tingkat yang aman. Senyawa obat juga harus sepenuhnya dikarakterisasi menggunakan berbagai teknik analisis seperti kromatografi, spektroskopi NMR, dan spektrometri massa untuk mengkarakterisasi senyawa.

### **2. Persyaratan Farmasi**

Dalam sintesis obat, persyaratan farmasi bertujuan untuk memastikan bahwa obat yang dihasilkan memiliki kualitas, stabilitas, dan efektivitas yang optimal. Salah satu aspek utama adalah pemenuhan standar Pharmacopoeial Quality Standards, seperti yang ditetapkan oleh United States Pharmacopeia (USP), European Pharmacopeia (Ph. Eur.), dan

British Pharmacopeia (BP), yang mengatur spesifikasi kemurnian, identifikasi, dan konsentrasi bahan aktif farmasi (WHO, 2011). Formulasi obat dapat berupa sediaan tablet, kapsul, larutan, atau bentuk sediaan lainnya. Formulasi sediaan obat harus mempertimbangkan bioavailabilitas obat saat dikonsumsi.

Aspek farmasi juga mencakup pengujian bioavailabilitas dan bioekivalensi untuk memastikan bahwa obat memiliki ketersediaan hayati yang sesuai dengan kebutuhan terapeutik. Bioavailabilitas yang baik berarti obat dapat diserap ke dalam aliran darah dan mencapai target biologis dalam jumlah yang cukup.

Senyawa obat harus stabil baik saat digunakan maupun disimpan. Obat tidak harus rusak atau kehilangan fungsinya dalam jangka waktu tertentu. Sehingga pasien tidak perlu khawatir tentang efek samping yang merugikan dari obat ini.

### **3. Persyaratan Manufaktur**

Dalam sintesis obat, persyaratan regulasi sangat penting untuk memastikan keamanan, kualitas, dan konsistensi produk farmasi. Salah satu standar utama yang harus dipatuhi adalah Good Manufacturing Practice (GMP), yang ditetapkan dalam pedoman ICH Q7 oleh International Council for Harmonisation (ICH). Pedoman ini mengatur berbagai aspek produksi, termasuk pengendalian bahan baku, dokumentasi proses, validasi metode sintesis, serta sistem jaminan kualitas yang ketat untuk memastikan bahwa bahan aktif farmasi (API) memenuhi standar yang ditetapkan sebelum digunakan dalam formulasi obat akhir (ICH, 2009). Kepatuhan terhadap regulasi ini tidak hanya memastikan efektivitas dan keamanan obat tetapi juga meminimalkan risiko kontaminasi dan variabilitas produk selama proses manufaktur (ICH, 2009).

#### **4. Persyaratan Regulasi**

Dalam pengembangan obat, regulasi yang ketat diterapkan untuk memastikan bahwa setiap tahapan sintesis, mulai dari desain molekul hingga produksi skala besar, memenuhi standar industri farmasi internasional. Sintesis obat harus mematuhi peraturan yang dibuat oleh badan yang mengawasi obat, seperti Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Indonesia. Persyaratan ini mencakup pendaftaran obat, uji klinis, dan pelabelan (Gupta & Kumar, 2020).

### **C. Metodologi Sintesis Obat**

Perencanaan sintesis obat merupakan tahap krusial dalam pengembangan senyawa baru dan melibatkan beberapa langkah sistematis untuk memastikan efisiensi dan efektivitas proses sintesis. Menentukan struktur target adalah langkah awal yang melibatkan pemilihan struktur kimia dari molekul obat yang diinginkan berdasarkan sifat farmakologi dan interaksi dengan target biologis. Selanjutnya, dilakukan diskoneksi, yaitu teknik retrosintesis yang memecah struktur target menjadi fragmen yang lebih sederhana (synton), yang kemudian digunakan untuk merancang jalur sintesis yang lebih efisien (Corey, 1991).

Setelah itu, tahap pemilihan reaksi dilakukan dengan memilih reaksi kimia yang optimal untuk menghubungkan kembali fragmen tersebut guna memperoleh senyawa target dengan yield tinggi dan kemurnian optimal. Terakhir, optimasi jalur sintetik bertujuan untuk meningkatkan efisiensi proses sintesis dengan mempertimbangkan ketersediaan bahan baku, biaya produksi, dan tingkat keberhasilan reaksi guna memastikan bahwa jalur sintesis yang digunakan ekonomis dan dapat diterapkan dalam skala industri (Suhud et al., 2021)

#### **1. Sintesis Kimia Konvensional**

Metode kimia konvensional untuk pembuatan obat melibatkan penggunaan sejumlah reaksi kimia untuk menghasilkan senyawa aktif farmasi, juga dikenal sebagai API. Metode ini menggunakan reaksi kimia organik klasik untuk menghasilkan senyawa obat, yang seringkali

membutuhkan banyak waktu dan presisi, tetapi masih digunakan untuk pembuatan obat-obatan tertentu. Metode ini biasanya terdiri dari sejumlah langkah utama (Setiyorini, 2021) (Nugraha, 2020):

**a. Penggunaan Prekursor**

Memastikan ketersediaan dan kualitas bahan baku yang diperlukan. Bahan awal yang digunakan untuk membuat molekul obat disebut prekursor. Asam salisilat adalah bahan awal yang digunakan untuk membuat aspirin. Gugus fenol dari asam salisilat bereaksi dengan asam asetat, terbentuk gugus ester (yang tidak bersifat asam) (Dean et al., 2024).

**b. Reaksi Kimia**

Melakukan reaksi kimia sesuai dengan rencana yang telah dibuat, dengan kontrol yang ketat terhadap kondisi reaksi (suhu, waktu, konsentrasi, dll. Selama proses ini, prekursor diubah oleh berbagai reaksi kimia. Ini termasuk reaksi substitusi, di mana gugus fungsi diganti, reaksi reduksi-oksidasi, di mana molekul direduksi, reaksi kondensasi, di mana molekul digabungkan dengan air, dan reaksi siklisasi, di mana molekul membentuk cincin.

**c. Pemurnian Produk**

Dalam kebanyakan kasus, hasil sintesis terdiri dari campuran produk utama, produk samping, dan pelarut. Untuk memastikan bahwa senyawa itu efektif dan murni, berbagai teknik pemurnian digunakan, seperti filtrasi (memisahkan zat padat dari cairan), destilasi (memisahkan berdasarkan titik didih), kristalisasi (memisahkan kristal murni), dan kromatografi (memisahkan berdasarkan interaksi dengan fase diam).

Metode karakterisasi termasuk: Spektroskopi UV-Vis, IR, dan NMR untuk menunjukkan struktur molekul; Analisis kemurnian melalui kromatografi (TLC, HPLC, GC); dan Mikroskopi dan analisis termal untuk menunjukkan sifat fisik.

## 2. Sintesis Kombinatorial

Metode kombinatorial sintesis obat digunakan untuk mengumpulkan banyak senyawa dalam waktu singkat untuk mencari kandidat obat baru. Metode ini mengandalkan pembuatan dan pengujian berbagai senyawa kimia secara bersamaan, yang memungkinkan untuk menemukan senyawa yang memiliki potensi terapeutik tertentu melalui proses yang efisien dan murah. Dalam pengembangan obat baru, metode kombinatorial ini biasanya digunakan, terutama selama fase penyaringan awal untuk menemukan molekul aktif yang dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit (Lam, 1997).

Prinsip dasar metode sintesis kombinatorial adalah menggabungkan berbagai unit molekuler dasar (seperti asam amino, asam nukleat, atau senyawa kimia lainnya) dalam berbagai kombinasi untuk membuat berbagai senyawa, biasanya ribuan atau bahkan jutaan. Beberapa metode dasar yang digunakan dalam sintesis kombinatorial adalah sebagai berikut:

### a. Sintesis Kombinatorial pada Padatan (*Solid-Phase Synthesis*)

Sintesis fase padat, juga dikenal sebagai sintesis padat, adalah salah satu metode yang paling umum digunakan dalam sintesis obat kombinatorial. Metode ini digunakan untuk menggabungkan senyawa organik atau peptida menjadi unit dasar yang lebih kecil, yang dapat dipilih dari koleksi blok struktural atau senyawa.

Proses dimulai dengan mengikat unit dasar (seperti asam amino atau molekul lainnya) pada permukaan padat, seperti resin. Kemudian, berbagai kelompok fungsional atau unit molekuler ditambahkan ke permukaan secara berurutan. Setiap langkah pembentukan dilakukan sekali lagi dengan kombinasi unit yang berbeda. Proses ini memungkinkan pembuatan banyak senyawa dari kombinasi berbagai unit dasar.

Salah satu contoh penggunaan sintesis padat adalah sintesis peptida kombinatorial, yang menghasilkan koleksi peptida yang berbeda yang dapat diuji untuk aktivitas biologis.

**b. Sintesis Kombinatorial Cair (*Solution-Phase Synthesis*)**

Sintesis cair terjadi ketika senyawa dasar disintesis dalam fase cair dan reaksi terjadi dalam larutan kimia. Teknik ini memungkinkan pengumpulan senyawa dalam jumlah besar secara bersamaan dengan mencampurkan berbagai reaktan atau unit dasar dalam solusi.

Metode ini melibatkan sintesis dan penggabungan berbagai senyawa dalam larutan cair secara sistematis. Berbagai blok molekul atau reagen kimia digabungkan dan dikombinasikan dalam berbagai kondisi reaksi. Tujuan dari metode ini, seperti sintesis padat, adalah untuk menghasilkan berbagai senyawa dalam waktu singkat untuk diuji dalam penelitian obat.

**c. Sintesis Kombinatorial dengan Reaksi Multikomponen (MCR)**

Reaksi multikomponen (MCR) memungkinkan pembentukan berbagai senyawa dalam satu langkah reaksi dengan menggabungkan lebih dari dua bahan kimia untuk menghasilkan senyawa yang lebih kompleks. MCR sangat efektif dalam sintesis kombinatorial karena memungkinkan pembentukan banyak senyawa dalam satu reaksi.

Reaksi adalah proses di mana sejumlah bahan reaktan bereaksi satu demi satu untuk membentuk produk yang lebih kompleks. Proses ini mengurangi jumlah langkah sintesis dan mempercepat pembuatan senyawa yang dapat diuji untuk aktivitas biologis.

Reaksi Biginelli, contoh reaksi multikomponen yang sering digunakan dalam sintesis kombinatorial, menghasilkan senyawa dihidropirimidinona, yang memiliki sifat antimikroba dan antikanker.

#### **d. Sintesis Kombinatorial dengan Penggunaan Chip Mikroarray**

Chip mikroarray, yang dilapisi dengan ribuan posisi terpisah, adalah platform teknologi yang memungkinkan sintesis dan pengujian simultan ribuan hingga jutaan senyawa kecil pada permukaannya. Setiap posisi dapat digunakan untuk mensintesis dan menguji senyawa kombinatorial.

Berbagai senyawa kecil atau peptida dalam jumlah besar dibuat dan diuji dengan chip mikroarray. Ini memungkinkan penelitian senyawa dalam jumlah besar untuk menemukan senyawa aktif dengan potensi terapeutik tanpa melakukan eksperimen khusus untuk setiap senyawa.

### **3. Sintesis Biokatalitik**

Metode sintesis kimia ini menggunakan enzim atau mikroorganisme untuk mengkatalisis reaksi kimia yang terlibat dalam pembuatan obat. Teknik ini seringkali lebih efisien dan ramah lingkungan daripada metode sintesis kimia konvensional.

Dibandingkan dengan metode kimia tradisional, sintesis obat biokatalitik lebih efektif, selektif, dan ramah lingkungan. Penggunaan enzim dan mikroorganisme dalam pembuatan obat semakin meningkat, yang menawarkan keuntungan dalam hal efisiensi biaya dan dampak negatif terhadap lingkungan. Biokatalisis juga memiliki potensi untuk meningkatkan keberagaman senyawa obat yang dapat disintesis, terutama untuk senyawa dengan struktur stereospesifik (Nugraha, 2020).

#### **a. Penggunaan Enzim**

Enzim dapat digunakan untuk mengkatalisis berbagai reaksi kimia dengan kecepatan tinggi dan selektivitas yang sangat baik. Ini termasuk oksidasi, reduksi, hidrasi, dehidrasi, dan transfer gugus kimia. Kelebihan utama penggunaan enzim adalah kemampuan untuk mengkatalisis reaksi yang lebih spesifik dan

stereoselektif. Penggunaannya dalam pembuatan obat meliputi:

Reduksi enzimatis mengubah keton menjadi alkohol, yang sering digunakan dalam pembuatan obat dengan stereokimia tertentu. Hidrolisis memecah senyawa kompleks menjadi bentuk yang lebih sederhana, yang diperlukan untuk pembuatan obat. Asam amino atau turunan amino yang penting dalam obat dibuat melalui transaminasi.

**b. Mikroorganisme sebagai Biokatalisator**

Mikroorganisme seperti bakteri atau jamur juga dapat digunakan dalam biokatalisis, baik sebagai enzim yang diekstrak dari sel atau sebagai keseluruhan sel. Proses fermentasi juga dapat menghasilkan senyawa aktif yang digunakan dalam obat-obatan. Mikroorganisme juga dapat mengubah struktur senyawa target untuk meningkatkan potensi atau selektivitasnya. Biokatalitik menggunakan mikroorganisme sering digunakan untuk membuat antibiotik seperti penicillin dan streptomisin. Fermentasi untuk menghasilkan bahan aktif dari sumber alami yang sulit diperoleh secara sintetik.

**c. Proses Enzimatik dalam Sintesis Asimetri**

Penggunaan enzim dapat sangat efektif untuk memperoleh bentuk yang diinginkan secara selektif dalam sintesis obat yang melibatkan molekul asimetris (misalnya, enantiomer yang berbeda dari obat) karena enzim dapat mengenali dan mengkatalisis pembentukan satu bentuk enantiomer dari senyawa kimia. Ini sangat penting dalam produksi obat karena hanya satu enantiomer yang dapat memiliki aktivitas terapeutik, sementara yang lainnya bisa tidak aktif atau bahkan tidak berfungsi sama sekali.

#### 4. Sintesis Peptida

Metode ini digunakan dalam produksi peptida seperti insulin dan hormon pertumbuhan. Metode ini memerlukan berbagai asam amino untuk membentuk rantai peptida yang diinginkan.

Metode sintesis obat peptida melibatkan pembuatan obat yang berbasis protein atau peptida. Rantai pendek asam amino yang disebut peptida terhubung dengan ikatan peptida, yang memiliki berbagai fungsi biologis dan pengobatan. Metode ini sangat penting dalam pengembangan obat-obatan modern, terutama untuk pengobatan penyakit yang melibatkan proses biologis yang kompleks seperti kanker, diabetes, dan penyakit infeksi. Pengembangan obat berbasis peptida juga sangat penting dalam pengembangan terapi modern, baik untuk pengobatan langsung untuk penyakit tertentu atau teknologi pengiriman obat yang lebih spesifik. Ada beberapa metode untuk membuat obat berbasis peptida (Hardjono et al.,2016).

##### a. Sintesis Peptida secara Kimiawi (Sintesis Peptida Padat)

Salah satu metode yang paling umum digunakan untuk merakit peptida dari asam amino secara bertahap adalah sintesis peptida secara kimiawi; ini terutama termasuk sintesis peptida padat, atau SPPS. Dilakukan di permukaan padat, proses ini memungkinkan reaksi berlangsung dalam lingkungan yang terkendali.

Dalam SPP, asam amino yang memiliki kelompok pelindung pada gugus amino dan karboksilnya terikat pada permukaan padat, yang biasanya terdiri dari resin polimer. Setiap asam amino ditambahkan satu per satu, setelah setiap reaksi, mengeluarkan gugus pelindung, hingga rantai peptida yang diinginkan terbentuk. Peptida dapat kemudian dipisahkan dari resin dan dimurnikan (Carpino & Han, 1970).

## **b. Sintesis Peptida melalui Rekayasa Protein (Bioteknologi)**

Metode ini menggunakan rekayasa genetik untuk membuat peptida atau protein menggunakan mikroorganisme atau sel mamalia. Metode ini bergantung pada penggunaan plasmid atau vektor untuk menyisipkan gen yang mengkode peptida tertentu ke dalam sel bakteri (seperti *Escherichia coli*), sel ragi, atau sel mamalia. Gen-gen ini kemudian dimasukkan ke dalam sistem ekspresi sel, dan sel kemudian mengubah informasi genetik tersebut menjadi peptida. Peptida diekstraksi dan dimurnikan untuk digunakan dalam pengobatan setelah produksi (Sanchez-Garcia et al., 2016).

## **c. Modifikasi Post-sintesis dan Pengolahan Peptida**

Setelah pembentukan peptida, peptida dapat diubah untuk meningkatkan sifat farmakologisnya, seperti kestabilan, potensi, dan selektivitas. Beberapa modifikasi yang biasa dilakukan pada peptida obat meliputi:

Penambahan gugus fungsional dilakukan guna terjadinya perubahan pada struktur kimia peptida untuk meningkatkan stabilitas atau mengubah sifat farmakokinetik, seperti menambah gugus lipid untuk meningkatkan kelarutan lipid atau memperpanjang efek obat.

Siklisasi adalah proses yang menghubungkan ujung peptida untuk membentuk cincin dan membuat struktur peptida yang lebih stabil. Penggantian asam amino yang dimodifikasi dapat menggantikan beberapa asam amino dalam peptida untuk meningkatkan aktivitas biologis atau stabilitas enzimatis (Driggers et al., 2008).

## D. Tahapan dalam Sintesis Obat

Tahapan sintesis obat melibatkan beberapa langkah penting yang harus dilakukan secara sistematis untuk menghasilkan senyawa obat yang efektif dan aman. Sintesis obat umumnya melibatkan beberapa tahapan, antara lain:

### 1. Identifikasi Target Biologis

Penelitian awal dilakukan untuk menentukan target biologis, seperti enzim atau reseptor, yang berperan dalam penyakit tertentu dan dapat dipengaruhi oleh senyawa obat (Krohn & Filippov, 2015).

### 2. Perancangan Senyawa (*Drug Design*)

Senyawa potensial dirancang menggunakan pendekatan struktur berbasis target (*structure-based drug design*) atau ligan berbasis desain (*ligand-based drug design*), sering kali dibantu dengan teknologi komputasi seperti *molecular docking* (Hughes et al., 2011).

### 3. Pemilihan Rute Sintesis

Setelah senyawa ditentukan, langkah selanjutnya adalah merancang jalur sintesis yang paling efisien, mempertimbangkan reagen, kondisi reaksi, dan metode isolasi senyawa. Pada tahap ini, jalur reaksi yang paling efektif dan efisien dipilih untuk menghasilkan senyawa obat yang diinginkan. Ini melibatkan mempertimbangkan hal-hal seperti ketersediaan bahan awal, biaya, dan kemungkinan efek samping.

### 4. Sintesis Senyawa Obat

Proses sintesis dilakukan di laboratorium melalui reaksi kimia yang dirancang sebelumnya, sering kali melibatkan beberapa tahapan untuk mendapatkan senyawa target dengan kemurnian tinggi. Tahap ini memerlukan beberapa reaksi kimia untuk mengubah bahan awal menjadi produk antara dan akhirnya menjadi senyawa obat yang diinginkan. Reaksi kimia ini harus dilakukan dengan hati-hati dan pemeriksaan untuk memastikan bahwa produk yang dihasilkan memiliki struktur dan kemurnian yang tepat (Li & Corey, 2013).

## **5. Pemurnian dan Karakterisasi Senyawa**

Senyawa obat harus dikarakterisasi setelah dimurnikan untuk memastikan bahwa strukturnya sesuai dengan yang diinginkan. Senyawa hasil sintesis kemudian dimurnikan menggunakan metode seperti kromatografi atau rekristalisasi, lalu dikarakterisasi menggunakan teknik spektroskopi (NMR, MS, IR) untuk memastikan struktur dan kemurniannya (Silverstein et al., 2014).

## **6. Uji Aktivitas Biologis**

Uji aktivitas biologis merupakan tahap penting dalam sintesis obat untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan senyawa yang dikembangkan. Proses ini bertujuan untuk mengukur interaksi senyawa dengan target biologis, seperti enzim, reseptor, atau jalur metabolik tertentu, guna memastikan potensi farmakologinya. Uji ini dapat dilakukan melalui pendekatan *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico*. Metode *in vitro* melibatkan pengujian pada kultur sel atau enzim untuk mengidentifikasi aktivitas farmakologi dasar, sementara *in vivo* dilakukan pada hewan uji untuk mengevaluasi efek senyawa dalam sistem biologis yang lebih kompleks (Rang et al., 2019).

## **7. Optimasi dan Modifikasi Struktur**

Optimasi dan modifikasi struktur dalam sintesis obat merupakan langkah penting untuk meningkatkan efektivitas, selektivitas, dan sifat farmakokinetik suatu senyawa. Proses ini melibatkan perubahan struktur kimia molekul obat untuk meningkatkan afinitas terhadap target biologis, mengurangi efek samping, atau meningkatkan stabilitas metabolik (Gupta et al., 2019). Salah satu pendekatan yang umum digunakan adalah bioisosteric replacement, yaitu penggantian gugus fungsional dalam suatu molekul dengan gugus lain yang memiliki sifat kimia dan fisika serupa tetapi dengan efek farmakologi yang lebih baik. Selain itu, optimasi juga dapat dilakukan melalui modifikasi Lipinski's Rule of Five, yang memastikan bahwa obat memiliki sifat farmakokinetik yang optimal untuk absorpsi dan distribusi dalam tubuh (Lipinski,

2004). Dengan melakukan optimasi dan modifikasi struktur, pengembangan obat dapat menghasilkan kandidat obat yang lebih efektif dan aman bagi pasien.

#### **8. Pengembangan Lebih Lanjut**

Senyawa yang menjanjikan akan diuji lebih lanjut dalam tahapan preclinical dan clinical trial sebelum akhirnya dapat dikembangkan menjadi obat yang siap diproduksi dan dipasarkan.

#### **E. Peran Teknologi dalam Sintesis Obat**

Teknologi seperti kimia komputasi, desain obat berbantuan komputer, dan otomatisasi telah membantu para peneliti merancang dan mensintesis obat baru dengan lebih cepat dan efisien. Teknik seperti modeling komputer dan penyaringan virtual dapat membantu merancang senyawa dengan afinitas tinggi dan spesifisitas untuk target. Misalnya, desain molekul inhibitor yang dirancang untuk mengikat secara selektif dengan situs aktif enzim tertentu dapat menghasilkan obat-obatan dengan aktivitas terapeutik yang diinginkan.

Teknologi komputasi memainkan peran penting dalam sintesis obat dengan memungkinkan perancangan, prediksi, dan optimasi sintesis senyawa secara lebih efisien melalui metode seperti Computer-Aided Drug Design (CADD), simulasi molekuler, dan kecerdasan buatan (AI) (Jorgensen, 2004; Hughes et al., 2011). Kecerdasan buatan (AI) digunakan untuk memprediksi jalur sintesis optimal dan mengoptimalkan struktur senyawa (Li & Corey, 2013). Robotika dan otomatisasi mempercepat proses sintesis dan skrining senyawa dalam jumlah besar. Teknologi spektroskopi seperti NMR dan MS memastikan karakterisasi senyawa yang tepat (Silverstein et al., 2014), sementara simulasi farmakokinetik membantu memprediksi efektivitas dan keamanan obat sebelum uji klinis (Rang et al., 2016).

Teknik ini membantu menghemat waktu dan biaya dalam pengembangan obat, meningkatkan akurasi prediksi efektivitas serta keamanannya, dan mengurangi limbah kimia melalui

optimasi jalur sintesis. Dengan kemajuan AI dan komputasi kuantum, teknologi ini terus berkembang, membuka peluang inovasi baru dalam industri farmasi dan kimia medisinal.

Teknologi komputasi telah menjadi alat yang sangat berharga dalam sintesis obat, memungkinkan perancangan dan pengujian senyawa secara lebih efisien sebelum dilakukan eksperimen laboratorium. Dengan kemajuan dalam AI dan komputasi kuantum, masa depan sintesis obat akan semakin berkembang ke arah yang lebih inovatif dan presisi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Carpino, L.A. and Han, G.Y. (1970) 'The 9-fluorenylmethoxycarbonyl function, a new base-sensitive amino-protecting group', *Journal of the American Chemical Society*, 92(20), pp. 5748–5749.
- Corey, E.J. (1991) 'The logic of chemical synthesis: multistep synthesis and retrosynthetic analysis', *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(5), pp. 455–465.
- Dean, M., Megawati, Surya, M.R., Uyun, H.S.K., Zummah, A., Sari, M.W., Agustina, E., Cengristitama, L., Lestari, S. and Niati, S.M. (2024) *Kimia farmasi. Sumatra Barat: Yayasan Tri Edukasi Ilmiah.*
- Driggers, E.M., Hale, S.P., Lee, J. and Terrett, N.K. (2008) 'The exploration of macrocycles for drug discovery—an underexploited structural class', *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(7), pp. 608–624.
- Fawwaz, M. (2023) *Strategi sintesis senyawa organik. Pekalongan: Nasya Expanding Management.*
- Gupta, R.D. and Kumar, S. (2020) 'Regulatory aspects of drug development process', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(5), pp. 2143–2154.
- Hardjono, S., Siswandono, and Diyah, N.W. (2016) *Obat anti kanker. Surabaya: Airlangga University Press.*
- Hughes, J.D., Blagg, J., Price, D.A., Bailey, S., Decrescenzo, G.A., Devraj, R.V. and Toth, R.T. (2011) 'Physiochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(24), pp. 7473–7479.
- ICH (International Council for Harmonisation) (2009) *ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. Geneva: ICH.*

- Jorgensen, W.L. (2004) 'The many roles of computation in drug discovery', *Science*, 303(5665), pp. 1813-1818.
- Krohn, K. and Filippov, D. (2015) 'Drug Discovery and Design', in *Progress in Drug Research*, vol. 70, Springer, pp. 1-12.
- Lam, K.S. (1997) 'Application of combinatorial library methods in cancer research and drug discovery', *Anti-Cancer Drug Design*, 12(2), pp. 145-167.
- Li, J. J., & Corey, E. J. (2013). *Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives*. John Wiley & Sons.
- Nugraha, A.S. (2020) *Modul kimia medisinal: pengenalan sintesis obat dan analognya*. Universitas Jember, Jember. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang & Dale's Pharmacology*. Elsevier.
- Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J. and Henderson, G. (2019) *Rang & Dale's pharmacology*. 9th edn. London: Elsevier.
- Sanchez-Garcia, L., Martín, L., Mangués, R., Ferrer-Miralles, N., Vázquez, E. and Villaverde, A. (2016) 'Recombinant pharmaceuticals from microbial cells: a 2015 update', *Microbial Cell Factories*, 15(1), pp. 1-7.
- Setiyorini, R. (2021) *Perbandingan metode secara konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro pada sintesis senyawa 2,5-bis-(4-dimetilamino benziliden)siklopentanon*. Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
- Stuart Warren. 1995. *Buku Kerja untuk Sintesis Organik Pendekatan Diskoneksi*. Yogyakarta : UGM Press.
- Suhud, F., Tjahjono, D.H., Yuniarta, T.A., Putra, G.S. and Sulistyowaty, M.I. (2021) 'Perbandingan metode sintesis senyawa 1-benzil-3-(4-etil-benzoil)urea dan 1-benzil-3-(4-klorometil-benzoil)urea sebagai calon obat antikanker', *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Universitas Airlangga, Surabaya.

WHO (World Health Organization) (2011) Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials. Geneva: WHO.

# BAB 2

## REAKSI ADISI NUKLEOFILIK DAN ELEKTROFILIK

Rika Revina, M.Farm

### A. Pendahuluan

Reaksi adisi nukleofilik dan elektrofilik merupakan landasan penting dalam sintesis senyawa organik, khususnya dalam konteks pengembangan senyawa farmasi. Salah satu jalur reaksi yang paling penting dan sering digunakan dalam sintesis senyawa organik adalah reaksi adisi. Melalui mekanisme penambahan atom atau gugus atom pada sistem ikatan rangkap, reaksi adisi memungkinkan modifikasi molekul secara terarah dan sistematis. Terdapat dua jenis utama reaksi adisi yang memiliki peranan krusial dalam pembentukan ikatan baru, yaitu reaksi adisi nukleofilik dan reaksi adisi elektrofilik. Meskipun keduanya memiliki ciri khas masing-masing tergantung pada jenis reagen dan substrat yang terlibat, keduanya sama-sama melibatkan pembentukan ikatan sigma ( $\sigma$ ) baru melalui pemutusan ikatan pi ( $\pi$ ), yang membuka jalan bagi pembentukan struktur molekul yang lebih kompleks dan fungsional, terutama dalam aplikasi sintesis senyawa bioaktif dan farmasi. (Prantik Maity, 2011)

Nukleofil dan elektrofil merupakan pelaku utama dalam reaksi adisi. Nukleofil adalah spesies kimia yang kaya elektron dan cenderung menyerang pusat-pusat kekurangan elektron (elektrofil). Mereka dapat berupa anion bermuatan negatif seperti  $\text{CN}^-$  atau  $\text{OH}^-$ , molekul netral dengan pasangan elektron bebas seperti  $\text{H}_2\text{O}$  atau  $\text{NH}_3$ , bahkan ikatan  $\pi$  yang bersifat donor

elektron. Sebaliknya, elektrofil merupakan spesies yang kekurangan elektron dan berupaya untuk menarik pasangan elektron dari nukleofil. Dalam reaksi adisi, elektrofil sering kali adalah atom karbon dalam ikatan rangkap dua atau tiga, seperti dalam gugus karbonil ( $C=O$ ), ikatan rangkap  $C=C$  pada alkena, atau sistem  $C\equiv N$  pada nitril, yang menjadi elektrofilik karena polaritas ikatan dengan heteroatom seperti oksigen atau nitrogen. (Prantik Maity, 2011)

Substrat yang umum terlibat dalam reaksi adisi adalah senyawa-senyawa yang memiliki ikatan rangkap atau rangkap tiga. Contohnya termasuk senyawa karbonil seperti aldehida dan keton, di mana atom karbon karbonil sangat elektrofilik dan rentan terhadap serangan nukleofil. Selain itu, alkena dan alkuna teraktivasi juga dapat mengalami adisi, terutama terhadap elektrofil. Aktivasi pada ikatan rangkap ini dapat ditingkatkan melalui protonasi atau penggunaan katalis logam. Substrat lainnya meliputi sistem  $\pi$  lain seperti imina ( $C=N$ ) dan nitril ( $C\equiv N$ ), yang menunjukkan karakteristik elektrofilik serupa dengan karbonil karena perbedaan keelektronegatifan antara karbon dan heteroatomnya. (McMurry, 2011)

Adisi nukleofilik maupun elektrofilik memiliki peran strategis dalam perancangan rute sintesis senyawa obat. Contoh penting termasuk reaksi aldol, yang melibatkan nukleofil enolat menyerang karbonil, serta reaksi Friedel-Crafts, di mana elektrofil menyerang cincin aromatik untuk membentuk senyawa aromatik tersubstitusi. Dalam praktik sintesis modern, pemahaman mendalam terhadap karakteristik dan mekanisme kedua jenis reaksi ini sangat diperlukan guna merancang sintesis senyawa secara efisien, selektif, dan sesuai dengan kebutuhan fungsional dari senyawa target. (Prantik Maity, 2011)

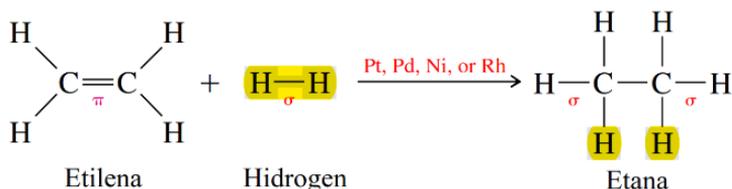
## **B. Reaksi Adisi Elektrofilik**

Reaksi adisi elektrofilik merupakan reaksi khas alkena dan alkuna, di mana ikatan  $\pi$  yang bersifat kaya elektron menyerang elektrofil untuk membentuk intermediet bermuatan positif seperti karbokation atau ion siklik (misalnya halonium).

Reaksi ini penting karena memungkinkan konversi ikatan rangkap menjadi berbagai gugus fungsi melalui jalur yang terkontrol secara regioselektif dan stereoselektif. Umumnya, penambahan elektrofilik digunakan untuk memperkenalkan fungsi pada ikatan rangkap dua dan rangkap tiga. Ketika langkah penambahan nukleofil bersifat intramolekuler, cincin heterosiklik baru terbentuk, dan ini merupakan metode sintesis yang sangat berguna. (Francis A. Carey, 2007)

### 1. Hidrogenasi Alkena

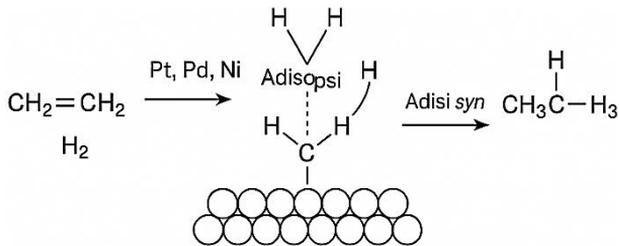
Hidrogenasi merupakan salah satu bentuk reaksi adisi yang sangat penting dalam kimia organik, khususnya dalam transformasi senyawa tak jenuh menjadi senyawa jenuh yang lebih stabil. Reaksi ini melibatkan penambahan gas hidrogen ( $H_2$ ) ke ikatan rangkap dua ( $\pi$ ) yang terdapat pada alkena, menghasilkan senyawa alkana sebagai produk akhir. Contohnya adalah reaksi hidrogen dengan etilena untuk membentuk etana. (Clayden, 2012)



**Gambar 2.1** Reaksi Adisi Hidrogen pada Etilena Menghasilkan Etana

Hidrogenasi biasanya memerlukan keberadaan katalis logam transisi seperti platina (Pt), paladium (Pd), atau nikel (Ni) untuk mempercepat proses reaksi dan menurunkan energi aktivasi. Proses hidrogenasi berlangsung melalui mekanisme heterogen yang khas, di mana baik molekul hidrogen maupun alkena teradsorpsi pada permukaan logam katalis. Setelah adsorpsi, molekul  $H_2$  akan mengalami disosiasi menjadi dua atom hidrogen yang aktif secara kimia. Ikatan  $\pi$  dari alkena kemudian berinteraksi dengan atom hidrogen tersebut, menyebabkan ikatan rangkap terbuka dan dua atom hidrogen ditambahkan ke dua atom karbon yang sebelumnya terikat dalam ikatan rangkap. Setelah proses

adisi selesai, produk alkana yang terbentuk akan terlepas (terdesorpsi) dari permukaan katalis dan kembali ke fase cair atau gas. (Clayden, 2012)

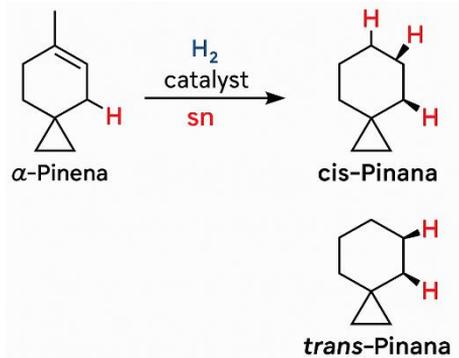


**Gambar 2.2** Hidrogenasi Alkena

Sifat stereospesifik merupakan salah satu hal penting dalam reaksi hidrogenasi alkena. Reaksi ini terjadi melalui mekanisme adisi *syn*, yang berarti kedua atom hidrogen ditambahkan dari sisi yang sama terhadap bidang molekul alkena. Hal ini terjadi karena reaksi berlangsung di atas permukaan logam katalis (seperti Pt, Pd, atau Ni), sehingga hidrogen hanya dapat menempel dan menyerang dari sisi yang langsung bersentuhan dengan logam tersebut. Akibatnya, konfigurasi tiga dimensi (stereokimia) dari produk akhir dapat diprediksi dengan cukup baik, terutama jika reaksi terjadi pada senyawa siklik atau senyawa yang memiliki pusat stereogenik. Selain bersifat stereospesifik, hidrogenasi alkena juga dapat menunjukkan stereoselektivitas, yaitu kecenderungan reaksi untuk membentuk satu jenis isomer dalam jumlah lebih banyak daripada isomer lainnya. (Carey, 2000)

Sebagai contoh, pada hidrogenasi senyawa  $\alpha$ -pinena (komponen utama terpenin), dua atom hidrogen dapat ditambahkan dari satu sisi ikatan rangkap, sehingga dapat menghasilkan dua kemungkinan produk: *cis*-pinana dan *trans*-pinana. Karena penambahan terjadi secara *syn*, posisi ikatan rangkap dan bentuk molekul  $\alpha$ -pinena akan sangat menentukan produk akhir. Dalam kenyataannya, reaksi ini akan lebih banyak menghasilkan salah satu isomer (misalnya, bentuk *cis*) atau bahkan hanya menghasilkan satu bentuk

saja. Inilah yang disebut sebagai reaksi stereoselektif – reaksi yang “memihak” satu isomer karena alasan sterik atau orientasi molekul. (Carey, 2000)

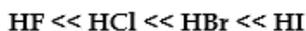


**Gambar 2.3** Stereoselektif  $\alpha$ -pinena (terbentuk 100% cis-Pinana)

Hydrogenasi alkena memiliki banyak aplikasi, baik dalam skala laboratorium maupun industri. Di bidang industri, reaksi ini digunakan dalam proses hidrogenasi parsial minyak nabati untuk menghasilkan lemak padat seperti margarin dan shortening. Sementara dalam sintesis organik, hidrogenasi menjadi langkah penting untuk mereduksi ikatan rangkap dalam senyawa intermediat menuju senyawa target yang lebih stabil atau lebih fungsional. Reaksi ini juga berguna dalam sintesis obat-obatan, misalnya untuk mengubah senyawa tak jenuh menjadi senyawa jenuh tanpa mengganggu gugus fungsi lainnya. (Francis A. Carey, 2007)

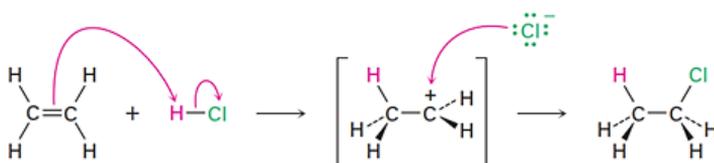
## 2. Hidrohalogenasi

Hidrohalogenasi melibatkan penambahan asam halida (HX, seperti HCl atau HBr) ke alkena atau alkuna. Adisi melibatkan protonasi atau transfer sebagian proton ke ikatan rangkap. Reaktivitas asam halida mencerminkan kemampuan mereka untuk menyumbangkan proton. Hidrogen iodida adalah asam terkuat dari hidrogen halida dan bereaksi dengan alkena pada laju tercepat. (Carey, 2000)



Meningkatkan reaktivitas asam halida dalam adisi alkena

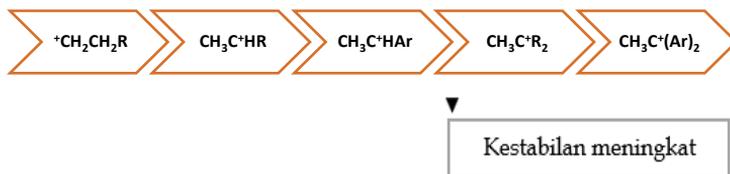
Stabilitas relatif dari dua kemungkinan karbokation dari alkena yang tidak simetris mendukung pembentukan zat antara yang lebih tersubstitusi. Reaksi ini menghasilkan karbokation intermediet, dan produk mengikuti aturan Markovnikov, yaitu  $\text{H}^+$  akan menempel pada karbon yang sudah mengandung lebih banyak atom hidrogen. (Carey, 2000)



Alkena      Asam Halida      Karbokation      Alkil Halida

**Gambar 2.4** Reaksi Adisi Elektrofilik Asam Halida (HCl)

Aturan Markovnikov menggambarkan kasus regioselektivitas spesifik yang didasarkan pada efek stabilisasi substituen alkil dan aril pada karbokation. Istilah ini digunakan untuk menggambarkan reaksi adisi yang berlangsung secara selektif dalam satu arah dengan alkena yang tidak simetris. (Vollhardt, 2007)

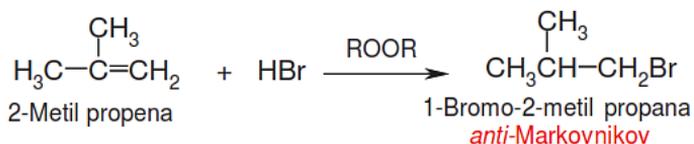


**Gambar 2.5** Kestabilan Karbokation dengan Substituen Alkil dan Aril

Adisi elektrofilik pada alkuna terminal, yaitu alkuna yang memiliki ikatan rangkap tiga di ujung rantai, mengalami reaksi adisi elektrofilik secara regioselektif. Ini berarti, dalam reaksi penambahan, atom-atom dari molekul yang ditambahkan cenderung menempel pada posisi tertentu pada ikatan rangkap tiga. Kecenderungan ini mengikuti aturan Markovnikov, mirip dengan yang terjadi pada alkena (Vollhardt, 2007).

Hidrogen halida (seperti HCl, HBr, atau HI) dapat bereaksi dengan alkuna dengan cara yang mirip dengan alkena. Pada awalnya, hidrogen halida akan ditambahkan ke alkuna, menghasilkan vinil halida (senyawa dengan halogen yang terikat pada karbon ikatan rangkap). Jika terdapat hidrogen halida berlebih, reaksi dapat berlanjut, dengan penambahan molekul hidrogen halida kedua, menghasilkan alkil dihalida geminal (senyawa dengan dua atom halogen terikat pada atom karbon yang sama) (Francis A. Carey, 2007).

Produk anti-Markovnikov diperoleh saat HBr ditambahkan ke alkena/alkuna dengan adanya inisiator radikal, seperti hidrogen peroksida (HOOH) atau alkil peroksida (ROOR). Inisiator radikal mengubah mekanisme penambahan dari elektrofilik menjadi penambahan radikal bebas, yang menghasilkan regioselektivitas anti-Markovnikov. Misalnya, 2-metil propena bereaksi dengan HBr dengan adanya peroksida (ROOR) untuk menghasilkan 1-bromo-2-metilpropana yang merupakan produk anti-Markovnikov. Penambahan radikal bebas tidak terjadi dengan HCl atau HI. (Vollhardt, 2007)



**Gambar 2.6** Reaksi Adisi Radikal Bebas HBr

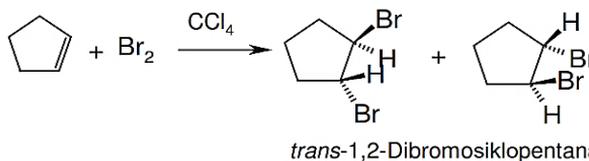
### 3. Halogenasi

Alkena yang direaksikan dengan halogen seperti bromin ( $\text{Br}_2$ ) atau klorin ( $\text{Cl}_2$ ), akan terbentuk senyawa dihalida yang memiliki dua atom halogen pada karbon-karbon yang bersebelahan, disebut vicinal-dihalida. Reaksi ini sering digunakan sebagai uji sederhana untuk mendeteksi keberadaan ikatan rangkap (ikatan  $\pi$ ) dalam suatu senyawa. Hal ini karena larutan bromin berwarna merah akan kehilangan warnanya jika ditambahkan ke senyawa yang mengandung alkena atau alkuna (Clayden, 2012).



**Gambar 2.7** Reaksi Adisi Bromin

Adisi halogen ini bersifat stereospesifik, yang berarti bentuk stereoisomerik dari pereaksi akan menghasilkan stereoisomer tertentu dari produk. Sebagai contoh, reaksi brominasi terhadap *cis*-2-butena akan menghasilkan campuran racemis dari 2,3-dibromobutana, sedangkan reaksi terhadap *trans*-2-butena menghasilkan isomer meso-2,3-dibromobutana. Dalam kasus sikloalkena seperti siklopentena, reaksi dengan  $\text{Br}_2$  akan membentuk campuran racemis dari *trans*-1,2-dibromosiklopentana. Hal ini terjadi karena ikatan  $\pi$  alkena membentuk intermediat ion bromonium, bukan karbokation planar. Oleh karena itu, produk yang dihasilkan adalah adisi anti, yaitu dua atom bromin ditambahkan dari sisi berlawanan molekul. (Clayden, 2012)



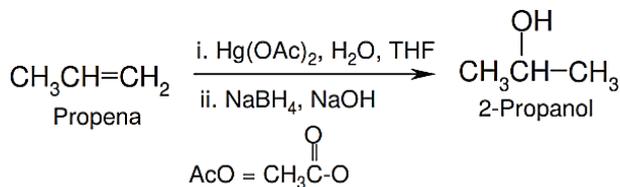
**Gambar 2.8** Reaksi Adisi Bromin pada Siklopentena  
Menghasilkan *trans*-1,2-Dibromosiklopentana

#### 4. Hidrasi

Penambahan air ke alkena dikenal sebagai reaksi hidrasi, di mana alkena bereaksi dengan asam encer (seperti  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) untuk membentuk alkohol. Reaksi ini disebut sebagai hidrasi katalitik-asam dan pada dasarnya merupakan kebalikan dari reaksi dehidrasi alkohol. Pada alkena yang tidak simetris, penambahan air mengikuti aturan Markovnikov, yaitu atom hidrogen dari air akan menempel pada karbon ikatan rangkap yang lebih sedikit tersubstitusi. Sebagai contoh, 2-metilpropena bereaksi dengan air dalam  $\text{H}_2\text{SO}_4$  encer membentuk t-butil alkohol, melalui intermediet karbokation tersier yang stabil. (Vollhardt, 2007)

#### 5. Oksimerkurasi-Demerkurasi

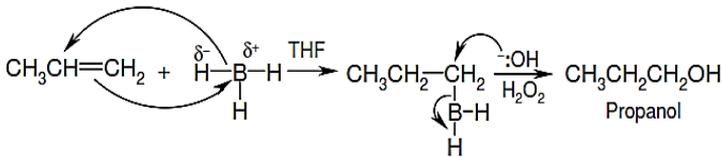
Metode lain untuk menambahkan air ke alkena adalah melalui reaksi oksimerkurasi-reduksi, yang juga menghasilkan alkohol sesuai aturan Markovnikov. Mekanisme ini mirip dengan hidrasi asam, namun tidak menghasilkan karbokation bebas, sehingga tidak terjadi rearrangement. Dalam proses ini, gugus merkuri ( $\text{Hg}(\text{OAc})$ ) menempel pada karbon yang kurang tersubstitusi, sedangkan gugus  $-\text{OH}$  akan berada pada karbon yang lebih tersubstitusi. Contohnya, ketika propena bereaksi dengan merkuri (II) asetat dalam THF dan air, terbentuk senyawa hidroksimerkurial, yang kemudian direduksi menggunakan natrium borohidrida ( $\text{NaBH}_4$ ) menjadi 2-propanol. Reaksi ini bersifat regiospesifik dan anti-stereospesifik. (Prantik Maity, 2011)



**Gambar 2.9** Reaksi Oksimerkurasi-Demerkurasi Propena

## 6. Hidroborasi-Oksidasi

Metode alternatif lain untuk membuat alkohol dari alkena adalah reaksi hidroborasi-oksidasi. Berbeda dengan dua metode sebelumnya, reaksi ini mengikuti aturan anti-Markovnikov, yaitu atom hidrogen akan menempel pada karbon yang lebih tersubstitusi, sedangkan gugus -OH menempel pada karbon yang kurang tersubstitusi. Reaksi ini dilakukan dengan mereaksikan alkena dengan boran ( $\text{BH}_3$ ) dalam pelarut THF, kemudian dilanjutkan dengan oksidasi menggunakan hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dalam suasana basa. Proses ini juga berlangsung secara adisi syn (dari sisi yang sama), sehingga menghasilkan produk dengan stereospesifikasi yang terkontrol. (Carey, 2000)



**Gambar 2.10** Mekanisme Reaksi Hidroborasi-Oksidasi Propena (Anti-Markovnikov)

## C. Reaksi Adisi Nukleofilik

Reaksi adisi nukleofilik merupakan salah satu reaksi paling mendasar dan penting dalam kimia organik, terutama dalam membentuk ikatan baru pada senyawa karbonil seperti aldehida dan keton. Gugus karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ ), yang ditemukan dalam senyawa aldehida dan keton, sangat reaktif terhadap serangan nukleofil karena sifat polaritasnya yang tinggi. Dalam gugus karbonil, ikatan  $\pi$  antara karbon dan oksigen lebih tertarik ke arah oksigen (karena elektronegativitas oksigen lebih tinggi), membuat karbon menjadi bermuatan parsial positif (elektrofilik), sehingga mudah diserang oleh nukleofil (spesies kaya elektron). (Kennepohl, D., Farmer, S., Morsch, L., & Cunningham, 2015)

Reaksi adisi nukleofilik pada karbonil umumnya berlangsung dalam dua tahap:

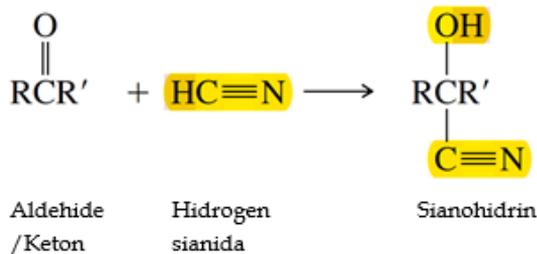
### 1. Serangan Nukleofil ke Karbon Karbonil

Nukleofil menyerang karbon pada gugus C=O dan membuka ikatan  $\pi$ , menghasilkan intermediat bermuatan negatif pada atom oksigen (alkoksida).

### 2. Protonasi Intermediat

Intermediat bermuatan negatif (alkoksida) kemudian mengalami protonasi dari sumber asam (seperti H<sub>2</sub>O atau HCl), menghasilkan alkohol sebagai produk akhir.

Contoh klasiknya adalah adisi sianida (CN<sup>-</sup>) pada aldehida atau keton, yang menghasilkan senyawa sianohidrin. Dalam reaksi ini, CN<sup>-</sup> menyerang karbon karbonil, lalu diikuti oleh protonasi oleh air untuk membentuk gugus -OH. Reaksi ini penting secara sintetik karena menghasilkan ikatan karbon-karbon baru dan produk akhir dapat diubah menjadi asam karboksilat dengan hidrolisis atau amina dengan reduksi. (Kennepohl, D., Farmer, S., Morsch, L., & Cunningham, 2015)

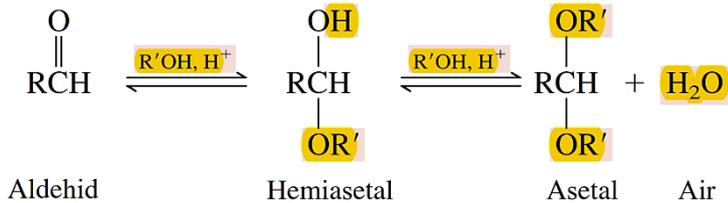


**Gambar 2.11** Reaksi Adisi Hidrogen Sianida (HCN) pada Aldehida atau Keton Menghasilkan Sianohidrin

### 1. Pembentukan Hemiasetal dan Asetal

Salah satu reaksi penting dari aldehida dan keton adalah reaksi adisi nukleofilik, yang kemudian dapat diikuti oleh transformasi lebih lanjut menjadi senyawa lain yang lebih kompleks. Contoh yang paling umum dan menarik adalah reaksi dengan alkohol, yang menghasilkan senyawa antara yang disebut hemiasetal. Hemiasetal ini bersifat tidak

stabil dan dapat bereaksi kembali dengan alkohol, terutama dalam kondisi asam, untuk membentuk asetal yang lebih stabil. Dalam praktik sintesis organik, asetal sering digunakan sebagai gugus pelindung untuk melindungi gugus karbonil dari reaksi yang tidak diinginkan selama tahap sintesis lainnya. (Carey, 2000)



**Gambar 2.12** Pembentukan Asetal dari Aldehida Melalui Pembentukan Hemiasetal dengan Katalis Asam

## 2. Reaksi dengan Amina Primer dan Sekunder (Pembentukan Imina dan Enamina)

Selain dengan alkohol, senyawa karbonil seperti aldehida dan keton juga dapat bereaksi dengan amina primer ( $\text{RNH}_2$ ) membentuk imina, yaitu senyawa yang mengandung ikatan rangkap antara karbon dan nitrogen. Jika yang bereaksi adalah amina sekunder ( $\text{R}_2\text{NH}$ ), produk yang terbentuk adalah enamina, yang memiliki struktur dengan ikatan rangkap antara karbon dan karbon yang berdekatan dengan gugus amino. Reaksi-reaksi ini sangat berguna dalam dunia sintesis karena memungkinkan perubahan gugus karbonil menjadi gugus fungsional berbasis nitrogen, yang dapat berperan sebagai intermediet penting dalam pembuatan senyawa kompleks, termasuk obat-obatan dan bahan kimia industri lainnya. (Kennepohl, D., Farmer, S., Morsch, L., & Cunningham, 2015)(Lokman H. Choudhury, 2020)

## 3. Reaksi Grignard

Reaksi Grignard adalah salah satu reaksi paling mendasar dan penting dalam kimia organik karena kemampuannya membentuk ikatan karbon-karbon baru, yang menjadi inti dari penyusunan molekul organik yang

lebih kompleks. Dalam reaksi ini, digunakan senyawa organologam yang dikenal sebagai reagen Grignard, dengan rumus umum  $RMgX$ , di mana  $R$  adalah gugus alkil atau aril, dan  $X$  adalah halogen (biasanya  $Br$  atau  $Cl$ ).

Mekanisme reaksi dimulai dengan serangan gugus  $R^-$  (yang bersifat seperti nukleofil) dari reagen Grignard ke atom karbon elektrofilik pada gugus karbonil ( $C=O$ ) dari aldehida atau keton. Serangan ini memutus ikatan  $\pi$  karbonil dan membentuk intermediat alkoksida. Setelah itu, dilakukan tahap hidrolisis dengan air atau asam encer untuk mengubah alkoksida menjadi alkohol. (McMurry, 2011)

Hasil akhir tergantung jenis senyawa karbonil:

- a. Reaksi dengan aldehida menghasilkan alkohol sekunder.
- b. Reaksi dengan keton menghasilkan alkohol tersier.
- c. Jika digunakan formaldehida ( $HCHO$ ), maka produk yang dihasilkan adalah alkohol primer.

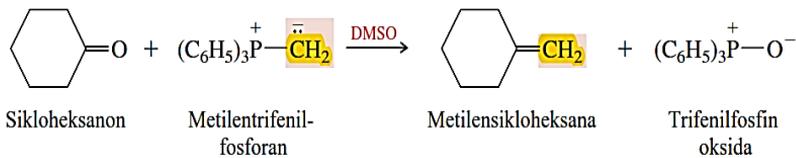
Reaksi Grignard sangat penting karena memungkinkan kita untuk menyusun kerangka karbon baru dan menggabungkan dua fragmen karbon dalam satu molekul. Ini menjadi dasar dalam sintesis senyawa farmasi, bahan alami, dan berbagai senyawa kompleks lainnya. Namun, karena reagen Grignard sangat reaktif terhadap air dan udara lembab, reaksi ini harus dilakukan dalam kondisi anhidrat (bebas air) menggunakan pelarut eter. (McMurry, 2011)

#### 4. Reaksi Wittig

Reaksi Wittig adalah salah satu metode paling populer dan penting dalam kimia organik untuk membentuk ikatan rangkap karbon-karbon ( $C=C$ ) dari senyawa karbonil seperti aldehida atau keton. Dalam reaksi ini, gugus karbonil diubah menjadi alkena, sehingga reaksi ini sangat bermanfaat untuk menyusun struktur senyawa yang memiliki ikatan ganda. Keunggulan utama dari reaksi Wittig adalah kemampuannya mengontrol posisi dan bentuk ikatan rangkap, baik dari sisi regioselektivitas (di mana ikatan rangkap terbentuk) maupun

stereoselektifitas (apakah dalam bentuk cis/trans atau E/Z). (Carey, 2000)

Reagen utama dalam reaksi Wittig adalah senyawa yang disebut ylide fosforus ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}_2$ ), yang dibuat dari reaksi antara trifenilfosfin ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) dengan alkil halida, lalu dilanjutkan dengan penambahan basa kuat seperti butil litium. Reaksi ini biasanya dilakukan dalam pelarut seperti THF (tetrahidrofuran) atau DMSO, tergantung pada kondisi reaksi dan jenis substrat yang digunakan. (Carey, 2000)



**Gambar 2.13** Reaksi Wittig antara Sikloheksanon dan Metilentrifenilfosforan

Secara mekanistik, reaksi Wittig berlangsung ketika atom karbon dari ylide menyerang karbon elektrofilik pada gugus karbonil. Serangan ini **menghasilkan** intermediet sementara yang disebut betaina, yang kemudian membentuk cincin empat anggota yang dikenal sebagai oksafosfetana. Selanjutnya, oksafosfetana mengalami dekomposisi dan menghasilkan dua produk: alkena sebagai produk utama dan oksida trifenilfosfin ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ ) sebagai produk samping (Carey, Francis A. and Sundberg, 2007).

Dalam perencanaan sintesis, kita perlu memvisualisasikan terlebih dahulu alkena yang akan disintesis, lalu membayangkan ikatan rangkapnya seolah-olah terpotong menjadi dua bagian: satu bagian akan kita bangun dari senyawa karbonil, dan bagian lainnya dari ylide. Misalnya, jika kita ingin mensintesis stirena – senyawa yang terdiri dari cincin benzena yang terhubung ke rantai vinil – kita memiliki dua pilihan strategi. Kita bisa menggabungkan benzaldehida dan ylide metilena, atau menggunakan formaldehida dan ylide benzil. Kedua pendekatan tersebut

telah berhasil digunakan dalam praktik sintesis.(Smith, Michael B., March, 2007)

Dalam penerapannya, kita dapat menyusun satu jenis alkena melalui beberapa jalur reaksi Wittig yang berbeda, tergantung pada sejumlah faktor praktis. Seorang kimiawan akan mempertimbangkan ketersediaan dan biaya bahan awal, kemudahan dalam membuat ylide, serta stabilitas senyawa antara yang mungkin terbentuk selama reaksi. Oleh karena itu, saat merancang sintesis menggunakan reaksi Wittig, kita perlu memilih jalur yang paling efisien, selektif, dan ekonomis, baik untuk skala laboratorium maupun industri. Pendekatan ini tidak hanya meningkatkan efisiensi reaksi, tetapi juga mempermudah proses desain sintesis senyawa kompleks secara praktis.(McMurry, 2023)

## DAFTAR PUSTAKA

- Brown, W.H., Iverson, B.L., Anslyn, E.V. and Foote, C.S., 2018. *Organic Chemistry*. 8th ed. Boston: Cengage Learning.
- Bruice, P.Y., 2017. *Organic Chemistry*. 8th ed. Boston: Pearson Education.
- Carey, F.A. and Sundberg, R.J., 2007. *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*. 5th ed. New York: Springer Science.
- Carey, F.A., 2000. *Organic Chemistry*. 4th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Choudhury, L.H. and Tiwari, P., 2020. Recent advances in the chemistry of imine-based multicomponent reactions (MCRs). *Tetrahedron*, 67(January), pp.8213–8228. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.020>
- Clayden, J., Greeves, N. and Warren, S., 2012. *Organic Chemistry*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press.
- Kennepohl, D., Farmer, S., Morsch, L. and Cunningham, K., 2015. *Organic Chemistry II*. LibreTexts.
- Maity, P. and Vasudevan, R., 2011. *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques*. 1st ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.
- McMurry, J., 2011. *Fundamentals of Organic Chemistry*. 7th ed. Belmont: Brooks/Cole.
- McMurry, J., 2023. *Organic Chemistry*. 10th ed. Houston: OpenStax.
- Nicolaou, K.C. and Sorensen, E.J., 1996. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Smith, M.B. and March, J., 2007. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.

Solomons, T.W.G., Fryhle, C.B. and Snyder, S.A., 2016. *Organic Chemistry*. 12th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.

Vollhardt, K.P.C. and Schore, N.E., 2011. *Organic Chemistry: Structure and Function*. 6th ed. New York: W.H. Freeman and Company.

# BAB 3

## REAKSI SUBSTITUSI SN1 DAN SN2

Tengku Arief Buana Perkasa, M.Biomed

### A. Pendahuluan

Ada banyak reaksi-reaksi dalam kimia organik yang nantinya akan sangat berguna ketika diaplikasikan dalam sintesis obat. Diantara reaksi-reaksi tersebut, terdapat beberapa reaksi dasar yang harus dipahami terlebih dahulu sebelum masuk jauh ke reaksi-reaksi lainnya yaitu reaksi adisi, substitusi dan eliminasi. Adapun reaksi substitusi dapat dibagi lagi menjadi beberapa reaksi, meskipun begitu pada BAB ini akan berfokus kepada dasar reaksi substitusi yaitu substitusi nukleofilik unimolekuler (SN1) dan reaksi substitusi nukleofilik bimolekuler (SN2). Kedua reaksi ini sebenarnya dapat memberikan hasil yang serupa namun dengan mekanisme yang berbeda mulai dari kinetika reaksinya (dari sisi *rate limiting*), struktur dan sifat dari reaktan-reaktan dan pelarut yang terlibat yang disukai, jenis gugus pergi yang disukai hingga aspek stereokimia yang dihasilkan pada kedua jenis reaksi tersebut. Dengan memahami dasar-dasar dan perbedaan mendasar antara SN1 dan SN2, diharapkan kita semua dapat mengaplikasikan konsep-konsep ini dalam merancang strategi sintesis yang efisien dan selektif seperti pemilihan katalis, pelarut, kondisi reaksi dan sebagainya.

## B. Reaksi Substitusi Nukleofilik secara Umum dalam Kimia Organik

Reaksi substitusi nukleofilik adalah proses dasar dalam kimia organik yang kemudian diterapkan dalam sintesis obat yang mana sebuah nukleofil (spesi yang kaya elektron sehingga menyukai spesi bermuatan positif) menyerang sebuah elektrofil (spesie yang kekurangan elektron sehingga menyukai spesi bermuatan negatif), yang mengakibatkan adanya gugus yang pergi. Gugus pergi ini selanjutnya akan kita sebut dengan *leaving group* atau gugus pergi. Reaksi-reaksi ini biasanya terbagi ke dalam dua kategori yaitu: substitusi nukleofilik bimolekuler (SN2) dan substitusi nukleofilik unimolekuler (SN1). Memahami mekanisme-mekanisme ini sangat penting untuk memanipulasi reaktivitas kimia dalam sintesis dan katalisis.

Persamaan reaksi umum substitusi nukleofilik dapat dilihat pada **Gambar 3.1**.



**Gambar 3.1** Persamaan reaksi umum substitusi nukleofilik  
Sumber: (Wade & Simek, 2016)

Berdasarkan **Gambar 3.1**, X mewakili gugus pergi dan Nuc mewakili nukleofilik yang menggantikan posisi X sebagai gugus pergi. Hal ini tentu saja berbeda dengan reaksi adisi dan eliminasi yang mana pada reaksi adisi maupun eliminasi tidak ada gugus yang pergi.

Berbicara tentang nukleofil, reaktivitas nukleofil sering dipengaruhi oleh efek pelarut. Pada pelarut protik, nukleofil distabilkan melalui proses solvasi, yang dapat mengurangi nukleofilisitasnya. Sebaliknya, pelarut polar aprotik cenderung meningkatkan ketersediaan nukleofil yang memungkinkan waktu reaksi yang lebih cepat dalam mekanisme Substitusi Nukleofilik. Sebagai catatan, ikatan hidrogen dalam pelarut dapat lebih memperumit lanskap nukleofilik (X. Chen & Brauman, 2008). Oleh sebab itu, pemilihan pelarut tertentu tidak

hanya mempengaruhi kinetika reaksi substitusi nukleofilik tetapi juga selektivitas dan hasil dari transformasi tertentu (Tang et al., 2024).

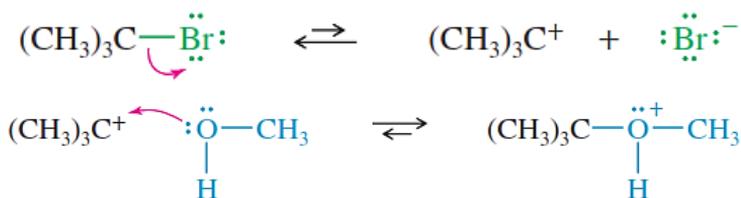
Ketika berbicara tentang gugus pergi, sifat dari gugus yang pergi berpengaruh signifikan terhadap dinamika reaksi substitusi nukleofilik. Misalnya untuk gugus penarik elektron, seperti nitro atau cyano termasuk ke dalam gugus pergi yang dapat menstabilkan muatan negatif secara efektif sehingga membuat pemutusan ikatan menjadi lebih menguntungkan. Contoh lain seperti nitroarena diketahui memfasilitasi substitusi aromatik nukleofilik karena sifat penarik elektron dari gugus nitro, yang meningkatkan elektrofilitas cincin aromatik (Fang et al., 2024). Interaksi-interaksi ini menjelaskan pentingnya faktor elektronik bersamaan dengan pertimbangan sterik, seperti yang diteliti dalam studi mengenai substitusi aromatik elektrofilik dan nukleofilik yang menunjukkan paralel mekanistik (Dörwald, 2004).

Seiring perkembangan metodologi yang lebih canggih, pemanfaatan katalis muncul sebagai komponen penting dalam reaksi substitusi nukleofilik salah satunya dalam sintesis obat. Katalis diketahui dapat menurunkan energi aktivasi kedua reaktan sehingga dapat mempercepat laju reaksi (Wade & Simek, 2016). Sebagai contoh misalnya keberadaan katalis logam transisi dapat secara signifikan meningkatkan laju reaksi dan selektivitas reaksi substitusi nukleofilik, terutama dalam substitusi alil, di mana nukleofil dapat berkoordinasi dengan pusat logam untuk memfasilitasi proses substitusi (Arias et al., 2006; Mąkosza, 2020). Kemajuan dalam sistem katalitik, terutama dengan menggunakan asam dan basa Lewis membuat para ahli dengan seperangkat alat yang kuat untuk menyempurnakan kondisi reaksi dan mengoptimalkan hasil (Sha et al., 2016). Akibatnya, peran katalis dalam proses ini menekankan hubungan yang rumit antara nukleofil, elektrofili, dan lingkungan kimia di sekitarnya.

### C. Reaksi Substitusi Nukleofilik Unimolekuler (SN1)

Substitusi nukleofilik unimolekuler (SN1) adalah reaksi substitusi yang berlangsung melalui pembentukan intermediet karbokation setelah gugus yang pergi keluar terlebih dahulu sehingga memungkinkan nukleofil bereaksi dengan intermediat yang stabil ini. Secara laju reaksi, jalur ini ditandai dengan kinetika orde pertama yang mana laju reaksi bergantung semata-mata pada konsentrasi substrat. Reaksi SN1 biasanya diamati pada substrat tersier, di mana stabilitas karbokation yang terbentuk dapat meningkat melalui hiper-konjugasi dan efek induktif dari atom karbon yang berdekatan (Błaziak et al., 2016). Sifat sterik dan elektronik dari substituen pada karbokation dapat secara signifikan mempengaruhi penghalang reaksi intrinsik untuk penambahan nukleofilik (Richard et al., 2000).

Mekanisme SN1 berlangsung melalui dua langkah yang berbeda: (1) pembentukan intermediet karbokation melalui hilangnya gugus yang pergi, dan (2) serangan nukleofilik terhadap karbokation (**Gambar 3.2**). Proses ini secara inheren bersifat unimolekuler, karena laju reaksi hanya bergantung pada konsentrasi substrat, mengikuti kinetika orde pertama. Faktor utama yang mempengaruhi laju reaksi adalah stabilitas karbokation yang terbentuk, yang sering menentukan apakah jalur reaksi tersebut layak (Ahmad et al., 2004; Zhou et al., 2016).

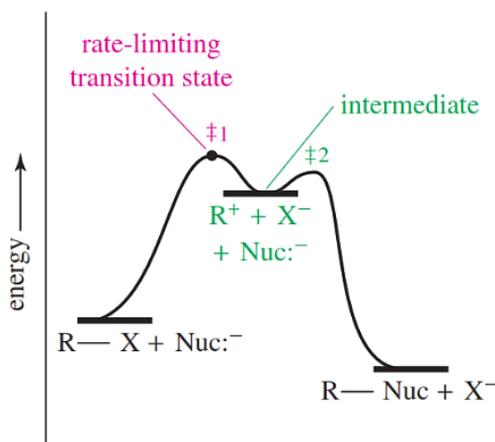


**Gambar 3.2** Contoh mekanisme reaksi pada reaksi SN1 yang mana berlangsung dalam dua langkah yaitu: gugus pergi lepas terlebih dahulu membentuk karbokation (atas) setelah itu barulah terjadi serangan nukleofilik (bawah)

Sumber: (Wade & Simek, 2016)

Pada reaksi SN1, karbokation yang merupakan intermediet bermuatan positif yang distabilkan melalui distorsi, dapat menunjukkan stabilitas yang berbeda berdasarkan strukturnya. Karbokation tersier lebih stabil daripada yang sekunder atau primer. Stabilitas ini dipengaruhi oleh hiperkonjugasi dan efek induktif dari gugus alkil yang berdekatan yang dapat membantu mendelokalisasikan muatan positif (X.-Y. Chen et al., 2000; Peixoto et al., 2020). Sehingga, karbokation tersier lebih memungkinkan untuk terjadinya reaksi SN1 ketimbang karbokation sekunder dan primer. Berbagai studi, seperti yang dilakukan oleh Chen et al (2000) menekankan peran kritis stabilitas karbokation, mengkorelasikannya dengan reaktivitas intrinsik dari substrat yang diteliti.

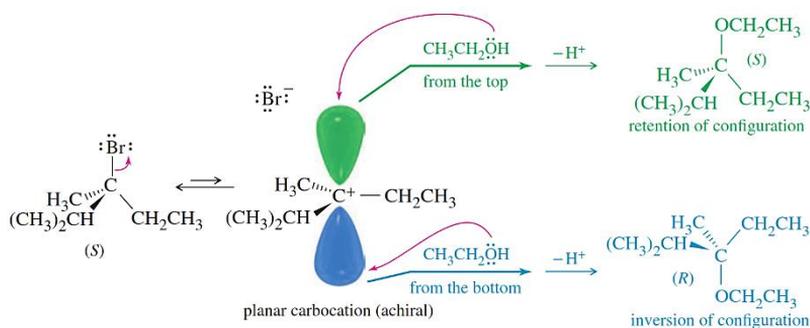
Dalam reaksi SN1, kinetika dan kondisi reaksi memainkan peran yang sangat vital. Langkah pertama, yang melibatkan pembentukan karbokation (**Gambar 3.2**), umumnya merupakan langkah yang menentukan laju reaksi. Hambatan energi aktivasi untuk mekanisme SN1 telah dievaluasi melalui teori fungsi densitas (DFT), yang mengungkapkan bahwa hambatan tersebut dapat jauh lebih rendah dibandingkan dengan padanannya yang bimolekuler (SN2) (Zhou et al., 2016). Seperti yang dicatat oleh Ahmad et al (2024) hambatan aktivasi yang lebih rendah memfasilitasi jalur preferensial bagi banyak substrat di bawah pelarut protik dan polar. Hal ini tergambar dalam diagram yang menunjukkan hubungan antara reaksi-energi ditunjukkan pada **Gambar 3.3**.



**Gambar 3.3** Diagram reaksi-energi untuk reaksi SN1  
 Sumber: (Wade & Simek, 2016)

Selain itu, efek pelarut sangat krusial dalam reaksi SN1. Pelarut protik polar menstabilkan karbokation dan gugus yang pergi melalui solvasi, sehingga secara efektif menurunkan hambatan energi untuk serangan nukleofil (Okusecyama & Maskill, 2013). Mode stabilisasi ini signifikan karena tidak hanya mempengaruhi reaktivitas tetapi juga regioselektivitas serangan nukleofil terhadap karbokation. Selain itu, sifat dari gugus yang pergi secara langsung berkorelasi dengan kinetika reaksi, karena gugus yang pergi yang bersifat basa lemah meningkatkan pembentukan karbokation, sehingga berdampak pada laju reaksi keseluruhan (Saini et al., 2020).

Hasil stereokimia dari reaksi SN1 dicirikan oleh rasemisasi. Hal ini dikarenakan, saat karbokation terbentuk sebagai akibat dari pelepasan gugus pergi, nukleofil dapat menyerang karbokation datar dari kedua sisi. Nukleofil dapat menyerang dari sisi atas maupun sisi bawah (kedua sisi yang berlawanan) karena keduanya memiliki elektron bebas hasil hibridisasi  $sp^3$ . Akibatnya, terbentuknya kedua enantiomer yaitu isomer yang sama dengan posisi awal reaksi dan posisi yang terinversi (Wade & Simek, 2016). Fenomena ini dapat dilihat pada **Gambar 3.4**.



**Gambar 3.4** Fenomena yang menunjukkan bahwa reaksi SN1 dapat membentuk dua enantiomer sekaligus sebagai akibat dari nukleofil dapat berikatan pada elektron  $\text{sp}^3$  dari sisi atas maupun sisi bawah

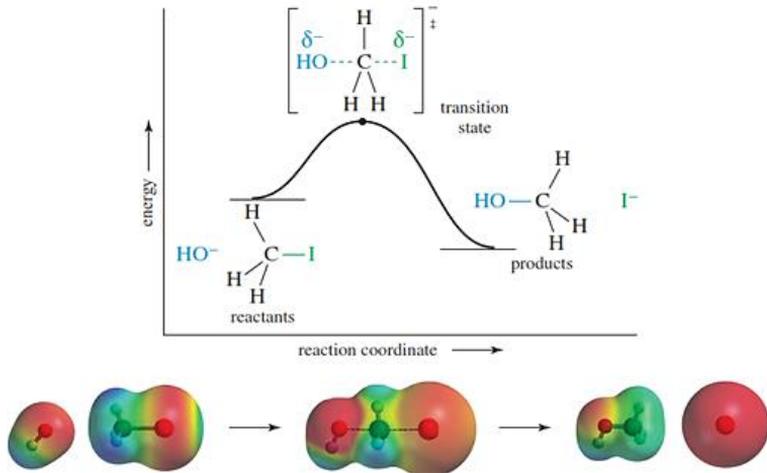
Sumber: (Wade & Simek, 2016)

Aplikasi reaksi SN1 mencakup berbagai bidang, terutama dalam sintesis farmasi dan agrokimia. Kemampuan reaksi untuk menghasilkan campuran rasemik menguntungkan untuk sintesis senyawa enantiopure pada tahap selanjutnya melalui teknik resolusi (Bentley et al., 2017). Selain itu, mekanisme yang melibatkan SN1 juga umum ditemui dalam proses biokimia, seperti yang dikatalisis oleh enzim, di mana stabilisasi intermediat karbokation yang diinduksi enzim dapat secara signifikan meningkatkan laju reaksi (Lairson et al., 2008).

#### D. Reaksi Substitusi Nukleofilik Bimolekuler (SN2)

Substitusi nukleofilik bimolekuler (SN2) adalah reaksi substitusi yang mana reaksi berlangsung melalui satu keadaan transisi yang mana nukleofil langsung menyerang karbokation pada substrat meskipun gugus pergi tidak lepas terlebih dahulu seperti pada mekanisme SN1. Sehingga, berbeda dengan SN1, pada reaksi SN2 reaksinya dilakukan dalam 1 langkah saja. Hasilnya nukleofilik maupun elektrofil berpartisipasi secara simultan. Secara kinetika reaksi, mekanisme ini ditandai dengan kinetika orde kedua yang mana reaksi bergantung pada konsentrasi nukleofil dan substrat. Proses SN2 bersifat stereospesifik, yang mengakibatkan inversi konfigurasi pada

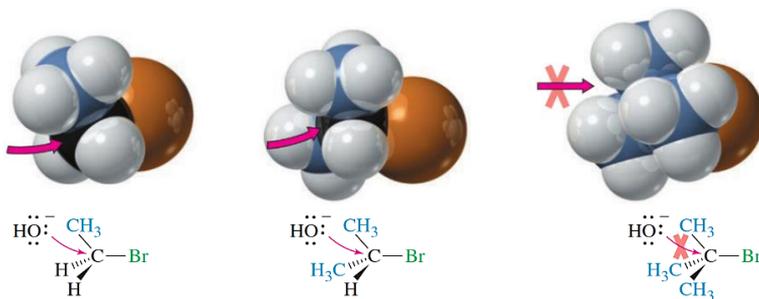
pusat stereogenik yang diserang, sehingga sangat berguna dalam kontrol stereokimia selama transformasi sintetik (Goldstein et al., 2017; S. Shinde, 2021). Struktur baik nukleofil maupun elektrofil sangat memengaruhi laju dan keberhasilan reaksi-reaksi ini, dengan pelarut memainkan peran penting dalam memodulasi nukleofilisitas dan elektrofilisitas (S. Shinde, 2021). Adapun grafik reaksi-energi dan persamaan reaksi umum substitusi nukleofilik bimolekular (SN2) terlihat pada **Gambar 3.5**.



**Gambar 3.5** Grafik reaksi-energi SN2 (atas) dan persamaan reaksi umum reaksi SN2 (bawah) yang mana keduanya menunjukkan reaksi terjadi dalam satu langkah saja  
 Sumber: (Wade & Simek, 2016)

Sebagaimana yang digambarkan pada **Gambar 3.5**, pada reaksi SN2 Nukleofil mendekati elektrofil dari sisi yang berlawanan dengan gugus yang pergi yang menghasilkan serangan belakang yang khas dan esensial untuk inversi stereokimia. Reaksi ini kemudian menghasilkan senyawa intermediet yang memiliki gugus pergi dan nukleofilik sekaligus yang sangat tidak stabil. Setelah terbentuknya senyawa intermediet, selanjutnya gugus pergi lepas (Carrascosa et al., 2018; Wade & Simek, 2016).

Adapun faktor-faktor yang dapat mempengaruhi laju dan efisiensi reaksi SN2 meliputi sifat substrat, kekuatan nukleofil, kekuatan gugus pergi dan efek pelarut. Jika ditinjau dari sifat substrat, Halida alkil primer umumnya mengalami reaksi SN2 dengan lebih mudah dibandingkan halida sekunder atau tersier karena hambatan sterik; substrat tersier biasanya tidak reaktif dalam kondisi SN2 (Hawker et al., 2016). Seiring meningkatnya massa sterik di sekitar atom karbon elektrofil, nukleofil menghadapi perlawanan yang semakin besar, sehingga membuat serangan belakang yang berhasil menjadi sulit (Bento & Bickelhaupt, 2008). Hal ini tergambar pada **Gambar 3.6** yang mana pada alkil primer memiliki halangan sterik lebih kecil daripada alkil sekunder dan tersier sehingga semakin susah pula nukleofil untuk melakukan reaksi SN2 bahkan mustahil untuk alkil tersier yang mana hal ini berkebalikan dengan reaksi SN1.



**Gambar 3.6** Ilustrasi bagaimana nukleofilik menyerang alkil pada alkil primer (kiri), alkil sekunder (tengah) dan alkil tersier (kanan)

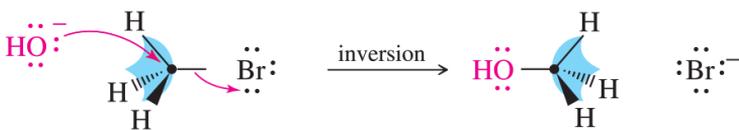
Sumber: (Wade & Simek, 2016)

Kekuatan nukleofilisitas dari nukleofil yang menyerang sangat penting. Nukleofil yang lebih kuat, yang lebih basa dan memiliki kerapatan elektron yang lebih tinggi, memfasilitasi reaksi yang lebih cepat dan lebih efisien. Adapun untuk halogen, tren klasik nukleofilisitas mengikuti urutan  $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$  dikarenakan semakin besar valence shell dari suatu nukleofilik (pada posisi tabel periodik unsur semakin kebawah) maka semakin mudah untuk berikatan dengan elektron hibridisasi  $sp^3$  dari alkil sehingga dapat mempengaruhi kemampuan nukleofil

untuk menyerang atau kekuatan nukleofil (Gstir et al., 2023; Vermeeren et al., 2020). Selain itu, interaksi dengan pelarut juga dapat memodulasi nukleofilisitas. Pelarut polar aprotik cenderung meningkatkan laju reaksi karena tidak melakukan solvasi anion secara kuat (Ming-Bo & Li-Dong, 2012). Sebaliknya, pelarut polar protik dapat menghambat reaksi dengan membentuk ikatan hidrogen dengan nukleofil, sehingga mengurangi reaktivitas mereka (Bento & Bickelhaupt, 2008; Schaffarczyk McHale et al., 2019).

Kemampuan gugus yang pergi untuk meninggalkan substrat merupakan aspek krusial lain yang mempengaruhi reaksi SN2. Gugus yang pergi yang lebih baik (misalnya,  $I^-$  dan  $Br^-$  dibandingkan dengan  $Cl^-$  atau  $OH^-$ ) memastikan energi aktivasi yang lebih rendah untuk reaksi, sehingga memungkinkan laju reaksi yang lebih cepat (Gallegos et al., 2022; Lairson et al., 2008). Hubungan ini menekankan pentingnya faktor-faktor yang saling berperan dalam menentukan dinamika reaksi secara keseluruhan.

Reaksi SN2 digunakan secara luas dalam kimia organik sintetik dan biokimia untuk membangun arsitektur molekul yang kompleks dikarenakan reaksinya stereospesifik (**Gambar 3.7**). Hal ini berbeda dengan reaksi SN1 yang menghasilkan dua enantiomer (**Gambar 3.4**).



**Gambar 3.7** Reaksi SN2 bila ditinjau dari segi stereokimianya yang stereospesifik menyebabkan inversi konfigurasi  
Sumber: (Wade & Simek, 2016)

Sifat stereospesifik ini dimanfaatkan dalam desain farmasi dan senyawa aktif secara biologis di mana stereokimia memainkan peran penting dalam efektivitas dalam suatu obat (Fang et al., 2024; Tiwari et al., 2021). Selain itu, kemajuan dalam teknik seperti kimia aliran dan penggunaan cairan ionik telah

menunjukkan potensi dalam mengoptimalkan kondisi reaksi SN<sub>2</sub>, memberikan hasil yang lebih tinggi dan waktu reaksi yang lebih singkat dalam jalur sintetik yang kompleks (Hawker et al., 2016; Tasi et al., 2019).

#### **E. Perbandingan antara Reaksi SN<sub>1</sub> dan SN<sub>2</sub>: Fokus terhadap Perbedaan antara Keduanya**

Meskipun pada sub bab sebelumnya sudah terlihat perbedaan antara reaksi SN<sub>1</sub> dan SN<sub>2</sub>, namun pada subbab ini akan berfokus dan menegaskan perbedaan antara keduanya. Hal ini penting untuk dibahas mengingat meskipun kedua jalur tersebut melibatkan penggantian gugus yang pergi oleh nukleofil, keduanya berbeda secara kritis dalam mekanisme, kinetika, preferensi substrat, hasil stereokimia, dan pengaruh pelarut. Memahami perbedaan-perbedaan ini tidak hanya meningkatkan pemahaman kita tentang mekanisme reaksi tetapi juga membantu dalam perancangan dan optimasi rute sintetik.

##### **1. Ditinjau dari Segi Mekanisme dan Kinetika Reaksi**

Reaksi SN<sub>2</sub> berlangsung melalui mekanisme bimolekuler yang mana nukleofil menyerang atom karbon elektrofil pada saat yang sama ketika gugus yang pergi meninggalkan substrat. Mekanisme ini menghasilkan satu keadaan transisi, yang dicirikan oleh stereokimia terbalik pada pusat karbon akibat serangan belakang oleh nukleofil (Intan & Pfaendtner, 2020). Laju reaksi dalam SN<sub>2</sub> bergantung pada konsentrasi baik substrat maupun nukleofil, yang menunjukkan kinetika orde kedua. Fitur kunci dari reaksi SN<sub>2</sub> adalah kepekaannya terhadap hambatan sterik. Substrat primer yang kurang terhalang bereaksi dengan cepat, sementara substrat sekunder dan tersier yang besar bereaksi jauh lebih lambat, seringkali justru mempromosikan reaksi eliminasi (Manni et al., 2018). Sebaliknya, mekanisme SN<sub>1</sub> adalah proses dua langkah yang dicirikan oleh pembentukan intermediate karbokation setelah gugus yang pergi, diikuti oleh serangan nukleofilik pada karbokation datar yang kekurangan elektron ini (Li et

al., 2018). Langkah pertama, yang merupakan langkah penentu laju, menghasilkan kinetika orde pertama karena laju reaksi hanya bergantung pada konsentrasi substrat. Stabilitas karbokation sangat mempengaruhi kemungkinan terjadinya jalur SN1, karena karbokation tersier lebih stabil daripada karbokation sekunder atau primer, sehingga lebih mendukung substitusi di lingkungan yang lebih terhalang secara sterik (Dinglay et al., 2000). Studi teoretis menunjukkan bahwa hambatan energi untuk pembentukan karbokation dalam reaksi SN1 seringkali jauh lebih rendah daripada untuk serangan bimolekuler pada SN2, terutama ketika meneliti efek pelarut dan interaksi penstabil (Zhou et al., 2016). Penstabilan intermediet yang berbeda ini membentuk laju reaksi relatif untuk berbagai substrat.

## **2. Ditinjau dari Segi Substrat dan Nukleofil**

Reaksi SN2 lebih sering terjadi dengan halida alifatik primer dibandingkan sekunder dan tersier yang mana hambatan sterik lebih minimal. Sebagai contoh, serangan nukleofilik pada pusat karbon primer menghasilkan profil reaksi yang lebih dominan pada SN2 seperti yang terlihat dalam studi yang melibatkan berbagai halida alkil (Manni et al., 2018). Sebaliknya, mekanisme SN1 berkembang dengan baik pada substrat alil dan benzil, di mana stabilitas kation ditingkatkan oleh efek resonansi, sehingga bahkan substrat tersier pun menjadi kandidat yang sesuai (Li et al., 2018). Dalam hal reaktivitas nukleofil, nukleofil yang kuat lebih mendukung reaksi SN2, di mana kebiasaan nukleofil seringkali berkorelasi dengan reaktivitasnya dalam substitusi ini (Manni et al., 2018). Sebaliknya, reaksi SN1 dapat berlangsung dengan nukleofil yang lebih lemah karena lebih dipengaruhi oleh ketersediaan intermediet karbokation.

## **3. Ditinjau dari Segi Stereokimia**

Perbedaan penting antara mekanisme SN1 dan SN2 terletak pada hasil stereokimia. Reaksi SN2 bersifat stereospesifik, karena menghasilkan inversi konfigurasi akibat mekanisme serangan belakang. Sifat ini sangat penting

dalam sintesis senyawa aktif optik (Takeuchi et al., 2019). Sebaliknya, reaksi SN1 menghasilkan rasemisasi, karena karbokation datar dapat diserang dari kedua sisi, yang menghasilkan campuran enantiomer (Li et al., 2018). Perbedaan ini sangat penting dalam aplikasi yang melibatkan sintesis karbon kiral.

#### 4. Ditinjau dari Segi Efek Pelarut

Pemilihan pelarut sangat penting dalam kedua jenis reaksi, meskipun dengan pengaruh yang berbeda. Reaksi SN1 biasanya lebih disukai dalam pelarut protik polar, yang menstabilkan intermediet karbokation bermuatan dan melarutkan gugus yang pergi secara efektif, sehingga menurunkan energi aktivasi untuk langkah ionisasi (Li et al., 2018). Sebaliknya, reaksi SN2 ditingkatkan dalam pelarut aprotik polar, di mana nukleofil tidak terlarut secara ekstensif, memungkinkan serangan belakang yang lebih efisien (Manni et al., 2018).

#### F. Kesimpulan dan Penutup

Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik SN1 dan SN2 menawarkan pendekatan yang berbeda dalam mencapai transformasi kimia. Reaksi SN1, yang bergantung pada pembentukan intermediet karbokation, cenderung terjadi pada substrat yang dapat menstabilkan muatan positif melalui efek hiperkonjugasi dan resonansi. Reaksi SN1 berlangsung melalui proses dua langkah yang melibatkan intermediet karbokation, lebih menyukai pelarut protik polar dan substrat tersier, yang mengarah pada rasemisasi. Hal yang sebaliknya terjadi pada reaksi SN2 yang mengandalkan serangan nukleofil langsung dengan mekanisme serangan belakang yang menghasilkan inversi konfigurasi. Dengan kata lain, reaksi SN2 adalah proses satu langkah yang stereospesifik, lebih menyukai pelarut aprotik polar dan substrat primer.

Perbedaan kinetika orde pertama pada SN1 dan orde kedua pada SN2 serta pengaruh pelarut dan hambatan sterik, menekankan pentingnya pemilihan kondisi reaksi yang tepat.

Pilihan antara kedua jalur ini ditentukan oleh kombinasi faktor sterik dan elektronik, kekuatan nukleofil, kemampuan gugus pergi, dan efek pelarut. Pemahaman yang menyeluruh tentang prinsip-prinsip ini tidak hanya mendasar untuk memahami reaktivitas kimia tetapi juga krusial untuk perancangan dan pelaksanaan sintesis organik yang strategis, terutama dalam pengembangan farmasi dan molekul kompleks lainnya. Seiring dengan terus berkembangnya bidang kimia organik, pengetahuan tentang reaksi SN1 dan SN2 akan tetap menjadi landasan untuk kemajuan di masa depan dalam sintesis dan katalisis kimia. Pemahaman mendalam terhadap kedua mekanisme ini tidak hanya memberikan landasan teoritis yang kuat tetapi juga membuka peluang inovasi dalam pengembangan sintesis organik modern dan aplikasi industri. Dengan demikian, penguasaan konsep-konsep ini merupakan kunci untuk merancang reaksi yang efisien dan selektif dalam praktik kimia organik kontemporer.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, I. A., Birkby, S. L., Bullen, C. A., Groves, P. D., Lankau, T., Lee, W. H., Maskill, H., Miatt, P. C., Menneer, I. D., & Shaw, K. (2004). Hydrolysis of 2-(p-nitrophenoxy)tetrahydropyran: solvent and  $\alpha$ -deuterium secondary kinetic isotope effects and relationships with the solvolysis of simple secondary alkyl arenesulfonates and the enzyme-catalyzed hydrolysis of glycosides. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 17(6-7), 560-566. <https://doi.org/10.1002/poc.803>
- Arias, L., Salgado-Zamora, H., Campos, E., Reyes, A., Cervantes, H., & Taylor, E. C. (2006). Some nucleophilic substitutions in 2-cyano-3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 43(3), 565-569. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430307>
- Bentley, T. W., Choi, H., Koo, I. S., & Kevill, D. N. (2017). Positioning solvolyses within the  $S_N2$ - $S_N1$  and  $S_N3$ - $S_N2$  spectrum of reaction mechanisms. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 30(1). <https://doi.org/10.1002/poc.3585>
- Bento, A. P., & Bickelhaupt, F. M. (2008). Nucleophilicity and Leaving-Group Ability in Frontside and Backside  $S_N2$  Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(18), 7290-7299. <https://doi.org/10.1021/jo801215z>
- Błaziak, K., Danikiewicz, W., & Mąkosza, M. (2016). How Does Nucleophilic Aromatic Substitution Really Proceed in Nitroarenes? Computational Prediction and Experimental Verification. *Journal of the American Chemical Society*, 138(23), 7276-7281. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b13365>
- Carrascosa, E., Meyer, J., Michaelsen, T., Stei, M., & Wester, R. (2018). Conservation of direct dynamics in sterically hindered  $S_N2/E2$  reactions. *Chemical Science*, 9(3), 693-701. <https://doi.org/10.1039/C7SC04415A>

- Chen, X., & Brauman, J. I. (2008). Hydrogen Bonding Lowers Intrinsic Nucleophilicity of Solvated Nucleophiles. *Journal of the American Chemical Society*, 130(45), 15038–15046. <https://doi.org/10.1021/ja802814a>
- Chen, X.-Y., Berti, P. J., & Schramm, V. L. (2000). Ricin A-Chain: Kinetic Isotope Effects and Transition State Structure with Stem-Loop RNA. *Journal of the American Chemical Society*, 122(8), 1609–1617. <https://doi.org/10.1021/ja992750i>
- Dinglay, S., Trewick, S. C., Lindahl, T., & Sedgwick, B. (2000). Defective processing of methylated single-stranded DNA by *E. coli* alkB mutants. *Genes & Development*, 14(16), 2097–2105. <https://doi.org/10.1101/gad.14.16.2097>
- Dörwald, F. (2004). Aliphatic Nucleophilic Substitutions: Problematic Electrophiles. In *Side Reactions in Organic Synthesis* (pp. 59–141). Wiley. <https://doi.org/10.1002/352760426X.ch4>
- Fang, W., Luo, Z., Wang, Y., Zhou, W., Li, L., Chen, Y., Zhang, X., Dai, M., & Dai, J. (2024). S<sub>N</sub>2 Reaction at the Amide Nitrogen Center Enables Hydrazide Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 63(14). <https://doi.org/10.1002/anie.202317570>
- Gallegos, M., Costales, A., & Martín Pendás, Á. (2022). A real space picture of the role of steric effects in <scp> S<sub>N</sub>2 </scp> reactions. *Journal of Computational Chemistry*, 43(11), 785–795. <https://doi.org/10.1002/jcc.26834>
- Goldstein, S. W., Bill, A., Dhuguru, J., & Ghoneim, O. (2017). Nucleophilic Aromatic Substitution—Addition and Identification of an Amine. *Journal of Chemical Education*, 94(9), 1388–1390. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.6b00680>
- Gstir, T., Michaelsen, T., Long, B. A., Nacsa, A. B., Ayasli, A., Swaraj, D., Zappa, F., Trummer, F., Ard, S. G., Shuman, N. S., Czakó, G., Viggiano, A. A., & Wester, R. (2023). The influence of

fluorination on the dynamics of the  $F^- + CH_3CH_2I$  reaction. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25(28), 18711–18719. <https://doi.org/10.1039/D3CP02110F>

Hawker, R. R., Panchompoo, J., Aldous, L., & Harper, J. B. (2016). Novel Chloroimidazolium-Based Ionic Liquids: Synthesis, Characterisation and Behaviour as Solvents to Control Reaction Outcome. *ChemPlusChem*, 81(6), 574–583. <https://doi.org/10.1002/cplu.201600099>

Intan, N., & Pfaendtner, J. (2020). Effect of Fluoroethylene Carbonate Additive on the Initial Formation of Solid Electrolyte Interphase on Oxygen Functionalized Graphitic Anode in Lithium Ion Batteries. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.13139585.v1>

Lairson, L. L., Henrissat, B., Davies, G. J., & Withers, S. G. (2008). Glycosyltransferases: Structures, Functions, and Mechanisms. *Annual Review of Biochemistry*, 77(1), 521–555. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.061005.092322>

Li, D., Wang, W., Zhang, L., Liu, N., Faiza, M., Tan, C. P., Yang, B., Lan, D., & Wang, Y. (2018). Synthesis of CLA-Rich Lysophosphatidylcholine by Immobilized MAS1-H108A-Catalyzed Esterification: Effects of the Parameters and Monitoring of the Reaction Process. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 120(6). <https://doi.org/10.1002/ejlt.201700529>

Mąkosza, M. (2020). Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions are Mechanistically Similar with Opposite Polarity. *Chemistry - A European Journal*, 26(67), 15346–15353. <https://doi.org/10.1002/chem.202003770>

Manni, M. M., Tiberti, M. L., Pagnotta, S., Barelli, H., Gautier, R., & Antonny, B. (2018). Acyl chain asymmetry and polyunsaturation of brain phospholipids facilitate membrane vesiculation without leakage. *ELife*, 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.34394>

- Ming-Bo, Z., & Li-Dong, G. (2012). Evolution of the Molecular Face during the Reaction Process of  $F+CH_3Cl \rightarrow CH_3F+Cl$ . *Acta Physico-Chimica Sinica*, 28(05), 1120–1126. <https://doi.org/10.3866/PKU.WHXB201203082>
- Okusecyama, T., & Maskill, H. (2013). Nucleophilic Substitution Reactions of Haloalkanes and Related Compounds. In *Organic Chemistry*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/hesc/9780199693276.003.0012>
- Peixoto, B. P., Carneiro, J. W. de M., & Fiorot, R. G. (2020, November 23). Substituição nucleofílica alifática: qual o mecanismo preferencial? Estudo computacional dos efeitos da estrutura do substrato e solvente. *Anais Do VIII Simpósio de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular*. <https://doi.org/10.21826/viiiseedmol2020122>
- Richard, J. P., Toteva, M. M., & Crujeiras, J. (2000). Structure–Reactivity Relationships and Intrinsic Reaction Barriers for Nucleophile Additions to a Quinone Methide: A Strongly Resonance-Stabilized Carbocation. *Journal of the American Chemical Society*, 122(8), 1664–1674. <https://doi.org/10.1021/ja9937526>
- S. Shinde, S. (2021). Protic Reaction Media for Nucleophilic Substitution Reactions. In *Photophysics, Photochemical and Substitution Reactions - Recent Advances*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91395>
- Saini, N., Sterling, J. F., Sakofsky, C. J., Giacobone, C. K., Klimczak, L. J., Burkholder, A. B., Malc, E. P., Mieczkowski, P. A., & Gordenin, D. A. (2020). Mutation signatures specific to DNA alkylating agents in yeast and cancers. *Nucleic Acids Research*, 48(7), 3692–3707. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa150>
- Schaffarczyk McHale, K. S., Haines, R. S., & Harper, J. B. (2019). The Dependence of Ionic Liquid Solvent Effects on the Nucleophilic Heteroatom in  $S_NAr$  Reactions. *Highlighting*

- the Potential for Control of Selectivity. *ChemPlusChem*, 84(5), 465–473. <https://doi.org/10.1002/cplu.201900173>
- Sha, S., Jiang, H., Mao, J., Bellomo, A., Jeong, S. A., & Walsh, P. J. (2016). Nickel-Catalyzed Allylic Alkylation with Diarylmethane Pronucleophiles: Reaction Development and Mechanistic Insights. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(3), 1070–1074. <https://doi.org/10.1002/anie.201507494>
- Takeuchi, H., Fujimori, Y., Shibayama, H., Nagaishi, M., Ueda, Y., Yoshimura, T., Sasamori, T., Tokitoh, N., Furuta, T., & Kawabata, T. (2019). SN2-Type Glycosylation with Unprotected Pyranoses. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11276384.v1>
- Tang, C., Su, M., Lu, T., Zheng, J., Wang, J., Zhou, Y., Zou, Y.-L., Liu, W., Huang, R., Xu, W., Chen, L., Zhang, Y., Bai, J., Yang, Y., Shi, J., Liu, J., & Hong, W. (2024). Massive acceleration of S<sub>N</sub>2 reaction using the oriented external electric field. *Chemical Science*, 15(33), 13486–13494. <https://doi.org/10.1039/D4SC03759F>
- Tasi, D. A., Fábíán, Z., & Czakó, G. (2019). Rethinking the X<sup>-</sup> + CH<sub>3</sub>Y [X = OH, SH, CN, NH<sub>2</sub>, PH<sub>2</sub>; Y = F, Cl, Br, I] S<sub>N</sub>2 reactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(15), 7924–7931. <https://doi.org/10.1039/C8CP07850E>
- Tiwari, V. K., Powell, D. R., Broussy, S., & Berkowitz, D. B. (2021). Rapid Enantioselective and Diastereoconvergent Hybrid Organic/Biocatalytic Entry into the Oseltamivir Core. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(9), 6494–6503. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00326>
- Vermeeren, P., Hansen, T., Jansen, P., Swart, M., Hamlin, T. A., & Bickelhaupt, F. M. (2020). A Unified Framework for Understanding Nucleophilicity and Protophilicity in the S<sub>N</sub>2/E2 Competition. *Chemistry – A European Journal*, 26(67), 15538–15548. <https://doi.org/10.1002/chem.202003831>

Wade, L. G., & Simek, J. W. (2016). *Organic Chemistry* (9th ed.). Pearson Education.

Zhou, X., Cao, B., Liu, S., Sun, X., Zhu, X., & Fu, H. (2016). Thermal reaction of the ionic liquid 1,2-dimethyl-(3-aminoethyl)imidazolium tetrafluoroborate: a kinetic and theoretical study. *Journal of Molecular Modeling*, 22(6), 138. <https://doi.org/10.1007/s00894-016-2996-y>

# BAB 4

## REAKSI ELIMINASI E1 DAN E2

Marius Agung Sasmita Jati, S.Si., M.Sc

### A. Pendahuluan

Reaksi eliminasi adalah salah satu reaksi penting dalam kimia organik yang berperan dalam pembentukan ikatan rangkap melalui pelepasan gugus tertentu dari senyawa induknya. Dalam ilmu farmasi, pemahaman reaksi ini menjadi dasar untuk sintesis berbagai senyawa bioaktif, termasuk sintesis obat, modifikasi senyawa farmasi, dan pengembangan bahan aktif dalam formulasi farmasi. Reaksi eliminasi dibagi menjadi dua mekanisme utama, yaitu eliminasi unimolekuler (E1) dan eliminasi biomolekuler (E2).

### B. Mekanisme Reaksi Eliminasi

Dalam pembelajaran baik Kimia Farmasi Kimia Organik khususnya dalam memahami reaksi eliminasi terdapat 3 pendekatan yang utama dalam hal mekanisme secara khusus dan dasar. Terdapat dua mekanisme utama reaksi eliminasi:

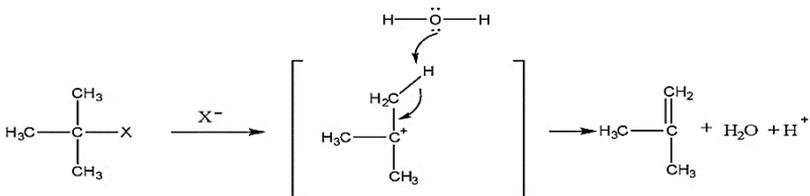
#### 1. Reaksi Eliminasi Unimolekuler (E1)

Reaksi E1 adalah reaksi eliminasi dua tahap proses, yaitu :

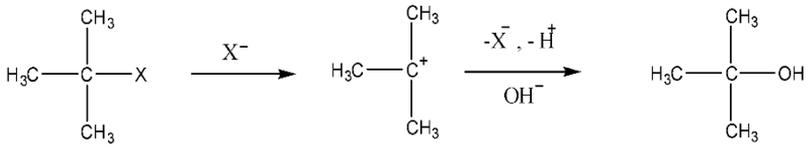
- a. Langkah pertama adalah ionisasi, di mana gugus pergi (leaving group) terlepas dari substrat kemudian menghasilkan karbokation. Langkah atau tahap ini adalah sebagai penentu laju reaksinya dan lajunya lambat.

- b. Langkah kedua adalah deprotonasi atau eliminasi proton, di mana basa menghilangkan proton dari karbon yang berdekatan dengan karbokation, menghasilkan alkena sebagai produk akhir.

Reaksi E1 lebih disukai pada substrat tersier dan dalam pelarut polar protik. Reaksi E1 berlangsung dalam dua tahap, tahap pertama adalah pembentukan karbokation sebagai zat antara. Terdapat juga ciri atau karakter untuk reaksi E1 yaitu reaksi ini akan mengikuti hukum laju kinetika orde pertama, yaitu laju berbanding lurus dengan konsentrasi substrat selain itu kestabilan produk karbokation yang dihasilkan akan lebih tinggi. Hal ini didukung karena pelarut yang digunakan adalah polar protik dan suhu yang tinggi. Dari reaksi E1 ini dikenal juga istilah nukleofil. Nukleofil adalah gugus atom yang bersifat menyerang inti yang kekurangan elektron, di sisi yang lain nukleofil ini bermuatan negatif atau mempunyai pasangan elektron bebas yang dapat didonorkan. Pada kasus tinjauan karbokation, sebenarnya reaksi E1 mirip dengan reaksi SN1. Hal ini menimbulkan kebingungan jika kita tidak melihat segi dari karbokation yang stabil yang memberikan sebuah proton ke suatu basa dalam suatu reaksi eliminasi. Karena kemiripannya zat karbokation yang terbentuk akan bereaksi lebih cepat jika nukleofil berupa alkil halida tersier. Sebenarnya kondisi reaksi E1 mempunyai kemiripan reaksi SN1 yaitu memerlukan pelarut polar. Dari hal ini dapat kita lihat bahwa reaksi SN1 dan E1 merupakan reaksi kompetitif. Mekanisme yang terjadi dapat kita lihat dari mekanisme

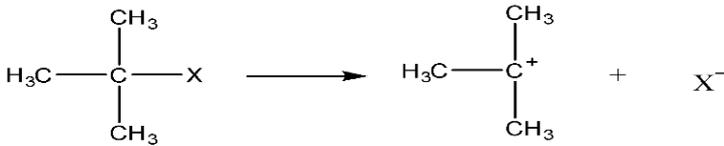


**Gambar 4.1** Mekanisme Reaksi E1



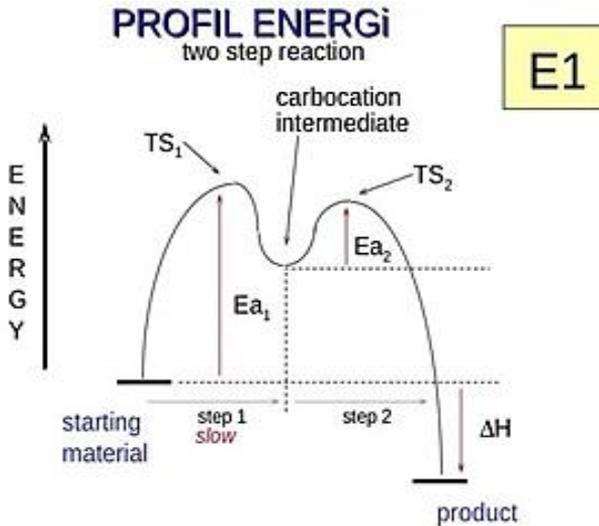
**Gambar 4.2** Reaksi Substitusi (SN1)

Namun jika kita tinjau dari mekanisme reaksi dasar akan terlihat bahwa laju reaksi berlangsung lambat dan mempunyai orde reaksi 1 karena yang terlibat adalah konsentrasi karbokation saja.



**Gambar 4.3** Pembentukan Karbokation

Diagram tingkat energi untuk reaksi E1 dapat dilihat pada Gambar berikut :

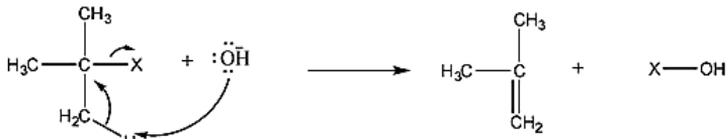


**Gambar 4.4** Diagram Tingkat Energi untuk Reaksi E1 (6)

## 2. Reaksi Eliminasi Bimolekuler (E2)

Reaksi E2 adalah reaksi eliminasi yang mempunyai satu tahap saja. Hal ini terjadi karena adanya basa kuat yang dapat menarik proton pada hidrogen yang terikat langsung dengan atom karbon. Proses yang bersamaan adalah setelah terjadinya gugus pergi maka ikatan rangkap akan terjadi diantara atom C (molekul hidrokarbon).

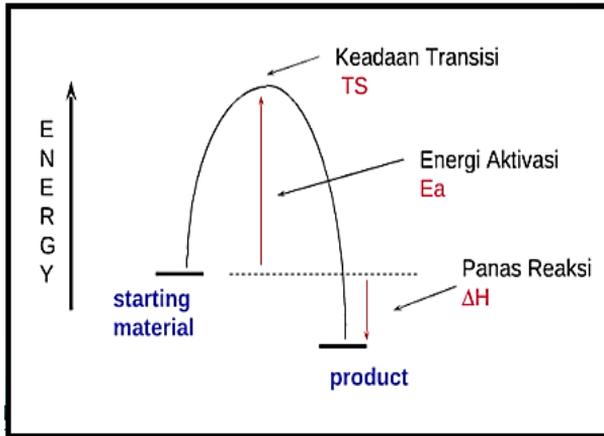
Penghilangan gugus pergi dan proton terjadi secara bersamaan. Reaksi E2 lebih disukai pada substrat primer dan sekunder, dan dalam pelarut polar aprotik (5). Reaksi E2 berlangsung serempak dengan basa kuat atau alkoksida (-OR) dengan temperatur tinggi dengan laju reaksi berorder dua (bimolekular), reaksi berlangsung regioselektif dan stereoselektif. Reaksi Eliminasi Bimolekuler ini juga mempunyai ciri atau karakter yaitu laju reaksinya mengikuti hukum laju kinetika orde dua, dimana lajunya berbanding lurus dengan substrat dan basa. Substrat yang kerangka tersier tidak disukai karena bersifat sterik. Basa kuat seperti KOH dapat mempercepat terbentuknya gugus pergi (leaving group) dan pelarut polar yang aprotik. Mekanisme reaksi organiknya dapat dilihat dibawah ini :



**Gambar 4.5** Mekanisme Reaksi untuk Reaksi E2

Dapat dilihat diatas reaksi diatas dapat berjalan jika 2 reaktan tersedia dan saling mempengaruhi laju reaksi, maka dapat disimpulkan bahwa Reaksi E2 tergolong orde reaksi 2 dalam suatu laju reaksi.

Diagram tingkat energi untuk reaksi E2 dapat dilihat pada Gambar berikut :

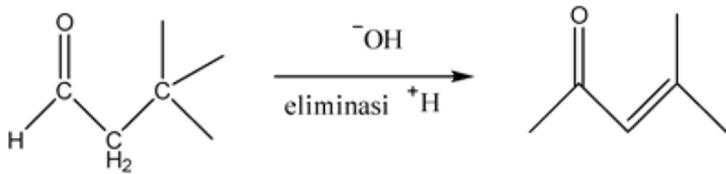


Gambar 4.6 Diagram Perubahan Tingkat Energi untuk Reaksi E2

### 3. Reaksi E1cB

Secara dasar reaksi E1 merupakan reaksi yang melibatkan produk intermediet berupa karbokation, namun dalam kasus ini justru menggunakan produk intermediet berupa karbanion). Reaksi E1cB ini terjadi dalam tubuh makhluk hidup dan secara umum memang terjadi. Mekanisme tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut :

- Atom H dari suatu senyawa karbon dieliminasi dengan suatu basa Kuat.
- Atom H yang dilepaskan ini bersifat asam (keasaman hidrogen  $\alpha$ ) dan senyawa karbon yang terlepas bersifat anion dan basa konjugat yang kemudian distabilkan dengan proses delokalisasi.
- Hal tersebut akan memicu dan membentuk suatu senyawa terkonjugasi, jika rantai induk terdapat gugus karbonil maka disebut sebagai enon.
- Reaksi ini sering terjadi ketika gugus pergi yang miskin seperti hidroksida digunakan. Gugus pergi yang miskin tersebut membuat reaksi E1 dan E2 membuat sulit terjadi. Reaksi ini selanjutnya disebut sebagai Kondensasi Aldol.



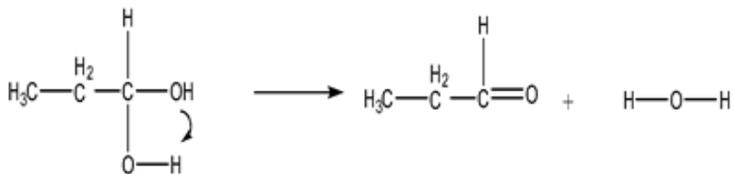
Gambar 4.7 Reaksi E1cB (9)

### C. Jenis-Jenis Reaksi Eliminasi Berdasar pada Letak Gugus Tereliminasi

Reaksi eliminasi berdasarkan pada posisi atom Hidrogen yang diserang saat eliminasi berlangsung terbagi atas 4 jenis reaksi eliminasi yaitu :

#### 1. Reaksi $\alpha$ eliminasi

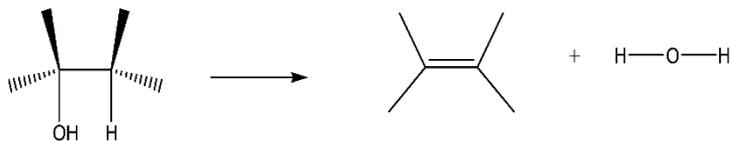
Reaksi  $\alpha$  eliminasi adalah reaksi tereliminasi atom H yang terletak paralel dengan gugus lepasnya.



Gambar 4.8 Reaksi  $\alpha$ -Eliminasi

#### 2. Reaksi $\beta$ eliminasi

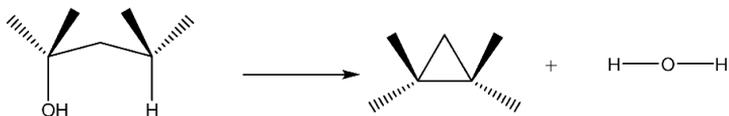
Reaksi  $\beta$  eliminasi adalah reaksi tereliminasi atom H yang terletak berhadapan dengan gugus lepasnya.



Gambar 4.9 Reaksi  $\beta$ -Eliminasi

#### 3. Reaksi $\gamma$ eliminasi

Reaksi  $\gamma$  eliminasi adalah reaksi tereliminasi atom H yang terletak berhadapan namun terjeda 1 atau beberapa atom dengan gugus lepasnya.



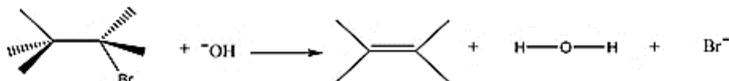
**Gambar 4.10** Reaksi  $\gamma$ -Eliminasi

#### D. Aturan dalam Reaksi Eliminasi

Terdapat 4 aturan yang terkait dalam menentukan produk reaksi eliminasi diantaranya :

##### 1. Aturan Zaitsev

Pada aturan ini mempunyai patokan bahwa Reaksi eliminasi dapat terjadi melalui langkah merebut ikatan hidrogen dari karbon dalam senyawa karbon yang terikat paling sedikit hidrogennya. Aturan ini ditemukan oleh Alexander M. Zaitsev tahun 1875 berupa "Jika terdapat alkil halida yang mengalami reaksi eliminasi, maka produk dominannya adalah alkena dengan jumlah karbon terbanyak yang berikatan langsung" atau dengan kata lain alkena yang terbentuk adalah dengan atom C yang paling sedikit atom hidrogennya.



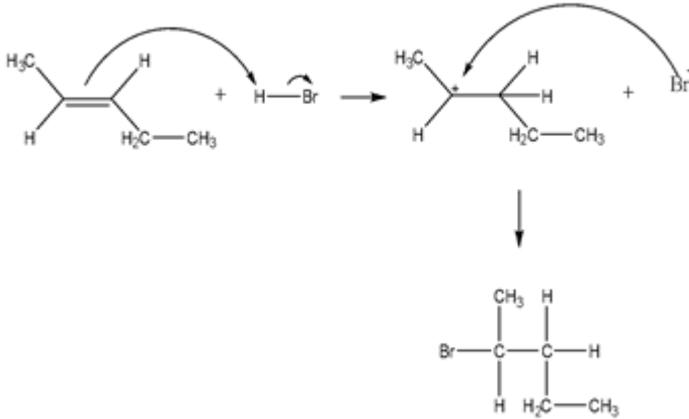
**Gambar 4.11** Reaksi Aturan Zaitsev (10)

##### 2. Aturan Markonikov

Aturan Markonikov ini hampir mirip dengan aturan Zaitsev namun lebih cenderung mudah dipahami apabila melalui pendekatan istilah hiperkonjugasi. Suatu karbon yang memiliki kemungkinan hiperkonjugasi tertinggi maka reaksi eliminasi akan berpotensi besar terjadi di atom karbon yang memiliki kemungkinan hiperkonjugasi tertinggi. Hiperkonjugasi merupakan kejadian atau peristiwa interaksi pasangan elektron yang berada di ikatan sigma dengan orbital phi yang kosong akan pasangan elektron. Dengan adanya interaksi tersebut maka kestabilan akan meningkat yang di tempat yang memiliki kemungkinan hiperkonjugasi

tertinggi. Namun untuk aturan Markonikov ini lebih cenderung menyukai reaksi adisi daripada eliminasi

Aturan Markonikov dan Zaitsev keduanya bertujuan memilih jalur yang menghasilkan produk paling stabil berdasarkan faktor-faktor seperti stabilitas (hiperkonjugasi) karbokation (Markovnikov) dan stabilitas alkena (Zaitsev).

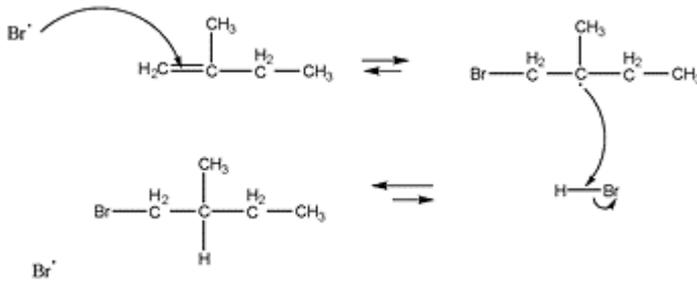


**Gambar 4.12** Reaksi Aturan Markonikov (11)

### 3. Aturan Anti-Markonikov

Suatu rantai karbon alifatik yang memiliki ikatan rangkap, mempunyai kecenderungan mengalami reaksi adisi yang berbeda dengan aturan yang dikemukakan dalam aturan Markonikov apabila direaksikan dengan hidrogen bromida dengan kondisi terdapat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dalam larutan. Hidrogen halida lain tidak dapat menunjukkan kesamaannya ataupun kemiripannya dengan hidrogen bromida. Dalam kasus ini hidrogen bromida mempunyai kekhasan jika bereaksi dengan alil bromida dalam larutan yang berisi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Hidrogen Peroksida tersebut mempunyai peranan sebagai penyuplai radikal OH. Radikal OH inilah sebagai inisiator/ pemicu reaksi berantai radikal yaitu akan menyerang hidrogen bromida dengan cara merebut atom hidrogen dan membentuk radikal bromida. Radikal bromida inilah yang akan menyerang rantai alil bromida yang mempunyai rantai rangkap dengan target atom C yang kurang terlindungi.

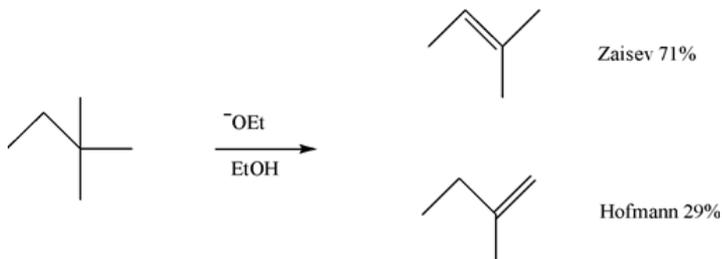
Kemudian radikal bromida menyerang rantai alkena pada ikatan rangkap, sehingga radikal karbon akan terbentuk. Radikal karbon bersifat lebih stabil saat keadaan karbon yang lebih tersubstitusi karena fenomena induksi dan hiperkonjugasi. Hasil yang terjadi adalah radikal bromin akan menyerang pada karbon yang tidak terlindungi, kemudian bromin terikat pada karbon yang kurang terlindungi tersebut. Selanjutnya radikal karbon terbentuk, radikal karbon akan menyerang hidrogen pada HBr, yang kemudian membentuk radikal bromin lagi. Peristiwa ini juga disebut juga reaksi radikal.



**Gambar 4.13** Reaksi Anti-Markonikov (12)

#### 4. Reaksi (Penataulangan Hofmann)

Reaksi atau penataulangan Hofmann ini adalah sebenarnya reaksi yang mengubah senyawa alil atau asil amida primer menjadi senyawa alil atau asil amida primer yang kehilangan 1 atom karbon (13). Reaksi ini terjadi karena terjadinya reaksi antara bromin dengan natrium hidroksida yang menghasilkan zat antara berupa isosianat dan reaksi ini melibatkan oksidasi nitrogen.



**Gambar 4.14** Reaksi Hofmann(13)

## DAFTAR PUSTAKA

- Bruice PY. Organic Chemistry (8th ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson Education. 2007.
- Carey FA, Sunberg RJ. Advanced Organic Chemistry. Journal of Chemical Education. 2007.
- Clayden J, Greeves N, Warren S. Organic Chemistry, Second Edition. Oxford University. 2012. 1-832 p.
- Halimatussakdiah. Mekanisme Reaksi Senyawa Organik. Teknik Kimia Universitas Samudra. 2020.
- Lemke TL, D.A. W. Foye's Principle of Medicine Chemistry. 2013.
- LibreText Chemistry. 11.10: The E1 and E1cB Reactions - Chemistry LibreTexts [Internet]. Available from: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Organic\\_Chemistry\\_\(Morsch\\_et\\_al.\)/11%3A\\_Reactions\\_of\\_Alkyl\\_Halides-\\_Nucleophilic\\_Substitutions\\_and\\_Eliminations/11.10%3A\\_The\\_E1\\_and\\_E1cB\\_Reactions](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_(Morsch_et_al.)/11%3A_Reactions_of_Alkyl_Halides-_Nucleophilic_Substitutions_and_Eliminations/11.10%3A_The_E1_and_E1cB_Reactions)
- LibreText Chemistry. 11.7: reaksi eliminasi - aturan zaitsev □ [Internet]. 2024. Available from: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Organic\\_Chemistry\\_\(Morsch\\_et\\_al.\)/11%3A\\_Reactions\\_of\\_Alkyl\\_Halides-\\_Nucleophilic\\_Substitutions\\_and\\_Eliminations/11.07%3A\\_Elimination\\_Reactions-\\_Zaitsev's\\_Rule](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_(Morsch_et_al.)/11%3A_Reactions_of_Alkyl_Halides-_Nucleophilic_Substitutions_and_Eliminations/11.07%3A_Elimination_Reactions-_Zaitsev's_Rule)
- LibreText Chemistry. Penambahan Radikal : Pembentukan Produk Anti-Markovnikov [Internet]. [cited 2025 Mar 16]. Available from: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Organic\\_Chemistry\)/Alkenes/Reactivity\\_of\\_Alkenes/Free\\_Radical\\_Reactions\\_of\\_Alkenes/Radical\\_Additions%3A\\_Anti-Markovnikov\\_Product\\_Formation](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Alkenes/Reactivity_of_Alkenes/Free_Radical_Reactions_of_Alkenes/Radical_Additions%3A_Anti-Markovnikov_Product_Formation)
- Liko A. Reaksi Substitusi, Adisi, dan Eliminasi. 2016.

Master Organic Chemistry. Reaksi Alkena Hidrohalogenasi Alkena dan Aturan Markovnikov [Internet]. 2025. Available from: <https://www.masterorganicchemistry.com/2013/02/08/markovnikovs-rule-1/>

Melati KA. Reaksi Eliminasi. In: SAP Kimia Organik Lanjut.

Mondal S. UNIT-III: E1 and E2 reactions Dr . Sumanta Mondal \_ Lecture Notes -Elimination reaction. 2018.

Smith MB, March J. March's Advanced Organic Chemistry. March's Advanced Organic Chemistry. 2006.

# BAB

# 5

## REAKSI REDOKS DAN REAKSI PERISIKLIK

Fadli Husain, S.Si., M.Si

### A. Pendahuluan

Reaksi kimia memiliki berbagai jenis mekanisme yang melibatkan perubahan struktur dan energi. Di antara berbagai jenis reaksi, reaksi redoks (reduksi-oksidasi) dan reaksi perisiklik memiliki peran penting dalam kimia organik dan anorganik. Bab ini membahas konsep dasar, mekanisme, serta aplikasi dari reaksi redoks dan reaksi perisiklik dalam berbagai bidang ilmu, terutama dalam sintesis obat.

### B. Reaksi Redoks

#### 1. Pengertian Reaksi Redoks

Reaksi redoks merupakan gabungan dari reaksi reduksi dan reaksi oksidasi yang berlangsung secara bersamaan. Pada reaksi reduksi terjadi peristiwa penangkapan elektron sedangkan reaksi oksidasi merupakan peristiwa pelepasan elektron (Aisyah, 2019)

Reaksi reduksi-oksidasi (redoks) memainkan peran penting dalam sintesis obat, memungkinkan modifikasi struktur molekul untuk menghasilkan senyawa farmasi aktif. Berikut adalah beberapa contoh reaksi redoks yang umum dalam sintesis obat:

**a. Reduksi Gugus Nitro menjadi Amina**

Reduksi gugus nitro ( $-\text{NO}_2$ ) menjadi amina ( $-\text{NH}_2$ ) adalah langkah penting dalam sintesis banyak obat, karena gugus amina sering menjadi bagian aktif dalam struktur obat.

**Contoh:** Sintesis **O-(Isoleusil) Parasetamol** melibatkan reaksi Schotten-Baumann antara parasetamol dan isoleusil klorida. Proses ini menunjukkan pentingnya reaksi redoks dalam modifikasi struktur obat untuk meningkatkan aktivitas biologis. (Parwitha, 2020)

**b. Oksidasi Alkohol menjadi Asam Karboksilat**

Oksidasi alkohol primer menjadi asam karboksilat adalah reaksi penting dalam sintesis obat, terutama untuk menghasilkan gugus fungsi yang diperlukan dalam struktur obat.

**Contoh:** Oksidasi kinin menggunakan kalium permanganat ( $\text{KMnO}_4$ ) dalam suasana asam menghasilkan produk oksidasi yang dapat dimurnikan melalui kromatografi radial. Ini menunjukkan aplikasi reaksi oksidasi dalam modifikasi senyawa alkaloid untuk tujuan terapeutik. (Rosalina, 2015)

**c. Reaksi Redoks dalam Polimerisasi untuk Sintesis Obat**

Reaksi redoks juga digunakan dalam proses polimerisasi emulsi untuk menghasilkan polimer yang digunakan dalam formulasi obat.

**Contoh:** Inisiator ion persulfat bereaksi dengan zat pereduksi seperti ion bisulfit untuk menghasilkan radikal yang memulai polimerisasi. Teknik ini digunakan dalam sintesis povidon, yang berfungsi sebagai eksipien dalam formulasi tablet obat. (Hamzah, 2019)

**2. Mekanisme Reaksi Redoks**

Reaksi reduksi-oksidasi (redoks) adalah proses kimia yang melibatkan transfer elektron antara dua zat, di mana satu zat mengalami oksidasi (kehilangan elektron) dan zat lainnya mengalami reduksi (menerima elektron). Konsep ini dapat dijelaskan melalui beberapa pendekatan:

- a. **Pengikatan dan Pelepasan Oksigen:** Oksidasi terjadi ketika suatu zat mengikat oksigen, sedangkan reduksi terjadi saat zat melepaskan oksigen
- b. **Transfer Elektron:** Oksidasi didefinisikan sebagai pelepasan elektron oleh suatu zat, sementara reduksi adalah penerimaan elektron oleh zat lain.
- c. **Perubahan Bilangan Oksidasi:** Oksidasi ditandai dengan kenaikan bilangan oksidasi suatu unsur, sedangkan reduksi ditandai dengan penurunan bilangan oksidasi. (Khaeruddin, 2023)

Reaksi reduksi-oksidasi (redoks) memegang peranan penting dalam sintesis berbagai senyawa obat. Salah satu contohnya adalah sintesis benzokain, suatu anestesi lokal. Proses sintesis ini melibatkan beberapa tahap, termasuk reaksi reduksi gugus nitro menjadi amina dan esterifikasi asam karboksilat. Urutan pelaksanaan reaksi dapat mempengaruhi hasil akhir sintesis. Misalnya, reduksi gugus nitro yang dilakukan sebelum esterifikasi dapat menghasilkan hasil yang berbeda dibandingkan jika urutan tersebut dibalik. (Amanatie, 2024)

Selain itu, reaksi oksidasi juga dimanfaatkan dalam modifikasi senyawa alkaloid seperti kinin. Penelitian menunjukkan bahwa oksidasi kinin menggunakan kalium permanganat ( $\text{KMnO}_4$ ) dalam suasana asam dapat menghasilkan produk dengan sifat kimia yang berbeda, yang berpotensi meningkatkan aktivitas farmakologisnya. (Rosalina, 2015)

### 3. Aplikasi Reaksi Redoks dalam Sintesis Obat

Reaksi reduksi-oksidasi (redoks) memiliki peran krusial dalam sintesis obat, terutama dalam modifikasi struktur molekul dan peningkatan aktivitas farmakologis.

#### a. Oksidasi dalam Sintesis Obat

Oksidasi digunakan untuk memperkenalkan gugus fungsional baru atau mengubah gugus fungsional yang ada, sehingga meningkatkan aktivitas biologis atau sifat farmakokinetik suatu senyawa.

**Contoh:**

**Sintesis Asam Oksalat dari Kulit Pisang:** Penelitian menunjukkan bahwa oksidasi karbohidrat dalam kulit pisang menggunakan asam nitrat ( $\text{HNO}_3$ ) menghasilkan asam oksalat, yang memiliki aplikasi dalam bidang medis dan industri. (Atikah, 2017)

**b. Reduksi dalam Sintesis Obat**

Reduksi sering digunakan untuk mengubah gugus karbonil menjadi alkohol, yang dapat meningkatkan polaritas dan aktivitas biologis senyawa.

**Contoh:**

**Reduksi 4-Metoksibenzaldehid menjadi 4-Metoksibenzil Alkohol:** Proses reduksi ini menghasilkan senyawa antara yang penting dalam sintesis berbagai obat, dengan rendemen tinggi dan efisiensi reaksi yang baik. (Hadanu, 2019)

**C. Reaksi Perisiklik**

**1. Pengertian**

Reaksi perisiklik adalah reaksi dalam kimia organik yang berlangsung melalui mekanisme serentak (*concerted*) dalam satu tahap tanpa pembentukan intermediet. Reaksi ini melibatkan pergeseran elektron secara kontinu dalam sistem orbital  $\pi$  yang membentuk keadaan transisi siklik. Mekanisme ini dikendalikan oleh aturan selektivitas orbital yang dikenal sebagai **Aturan Woodward-Hoffmann**

Ciri utama reaksi perisiklik adalah:

- a. Terjadi dalam satu tahap: Tidak ada intermediet yang terbentuk.
- b. Keadaan transisi siklik: Atom-atom dalam molekul membentuk cincin selama reaksi berlangsung.
- c. Dapat dikendalikan oleh panas atau cahaya: Bergantung pada perubahan simetri orbital  $\pi$ .
- d. Mengikuti aturan selektivitas orbital: Ditentukan oleh teori orbital molekul (MOT) dan aturan Woodward-Hoffmann.

## 2. Jenis-Jenis Reaksi Perisiklik

### a. Reaksi Sikloadisi

Reaksi sikloadisi adalah salah satu jenis reaksi perisiklik dalam kimia organik yang melibatkan penggabungan dua atau lebih molekul tak jenuh untuk membentuk cincin melalui mekanisme serentak tanpa intermediat. Reaksi ini memainkan peran penting dalam sintesis berbagai senyawa obat karena kemampuannya membentuk struktur siklik kompleks dengan efisiensi tinggi dan selektivitas yang baik. Prinsip dasar reaksi sikloadisi:

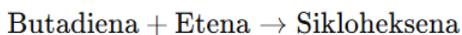
- 1) Mekanisme Serentak: Pembentukan dan pemutusan ikatan terjadi secara simultan dalam satu tahap.
- 2) Keadaan Transisi Siklik: Selama reaksi, molekul-molekul reaktan membentuk keadaan transisi dengan geometri siklik.
- 3) Aturan Selektivitas Orbital: Reaksi ini mengikuti aturan Woodward-Hoffmann yang didasarkan pada simetri orbital molekul.

#### Contoh Reaksi Sikloadisi dalam Sintesis Obat:

##### 1) Reaksi *Diels-Alder* dalam Sintesis Sikloheksena

Reaksi Diels-Alder adalah contoh paling umum dari reaksi sikloadisi. Dalam reaksi ini, diena (senyawa dengan dua ikatan rangkap terkonjugasi) bereaksi dengan dienofil (senyawa dengan satu ikatan rangkap) untuk membentuk sikloheksena tersubstitusi.

#### Reaksi Kimia:



#### Mekanisme Reaksi:

- a) Butadiena bertindak sebagai diena.
- b) Etena (atau senyawa karbonil seperti maleimida) bertindak sebagai dienofil.
- c) Hasilnya adalah sikloheksena tersubstitusi, yang dapat dimodifikasi lebih lanjut menjadi obat aktif biologis.

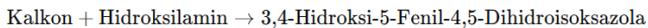
### **Aplikasi dalam Sintesis Obat:**

Reaksi Diels-Alder digunakan dalam pembuatan **steroid, antibiotik makrolida, dan analog prostaglandin.**

### **2) Sintesis Isoksazola sebagai Kandidat Antibakteri**

Senyawa isoksazola adalah komponen utama dalam beberapa antibiotik dan agen antibakteri. Senyawa ini dapat disintesis melalui reaksi sikloadisi antara kalkon dan hidroksilamin.

#### **Reaksi Kimia:**



#### **Mekanisme Reaksi:**

- a) Kalkon dengan gugus karbonil mengalami sikloadisi dengan hidroksilamin.
- b) Produk akhir adalah **isoksazola**, yang memiliki aktivitas antibakteri.

### **Aplikasi dalam Sintesis Obat:**

Senyawa isoksazola memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur, digunakan dalam pengembangan antibiotik baru

### **3) Reaksi Sikloadisi dalam Sintesis Turunan Purin**

Purin adalah inti dari banyak obat antivirus dan antikanker, termasuk Adenosine dan 6-Mercaptopurine.

#### **Reaksi Kimia:**



#### **Mekanisme Reaksi:**

- a) Triazin bertindak sebagai azadiena, sedangkan imidazol sebagai dienofil.
- b) Hasil akhirnya adalah turunan purin, yang merupakan inti dari banyak obat antivirus.

## b. Reaksi Elektrosiklik

Reaksi elektrosiklik adalah salah satu jenis **reaksi perisiklik** yang terjadi melalui pembukaan atau penutupan cincin dengan pembentukan atau pemutusan satu ikatan sigma ( $\sigma$ ) dan delokalisasi elektron dalam sistem konjugasi  $\pi$  ( $\pi$ ). Reaksi ini bersifat reversibel dan terjadi dalam satu tahap tanpa intermediat.

Reaksi ini mengikuti aturan selektivitas orbital Woodward-Hoffmann, yang bergantung pada:

- 1) Jumlah elektron  $\pi$  dalam sistem konjugasi
- 2) Kondisi reaksi (panas atau cahaya)

### Contoh Reaksi Elektrosiklik dalam Sintesis Obat:

#### 1) Reaksi Elektrosiklik dalam Sintesis Vitamin D

Vitamin D disintesis secara alami di dalam tubuh melalui reaksi elektrosiklik yang dipicu oleh cahaya UV.

##### Reaksi Kimia:



##### Mekanisme Reaksi:

- a) 7-Dehidrokolesterol menyerap sinar UV, menyebabkan pembukaan cincin B melalui mekanisme disrotatori.
- b) Previtamin D3 yang terbentuk kemudian mengalami isomerisasi termal menjadi Vitamin D3

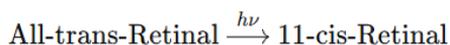
##### Aplikasi:

Vitamin D3 penting untuk kesehatan tulang dan digunakan dalam suplemen farmasi

#### 2) Reaksi Elektrosiklik dalam Sintesis Retinal (Vitamin A Aldehida)

Retinal (komponen utama dalam penglihatan manusia) disintesis melalui reaksi elektrosiklik.

##### Reaksi Kimia:



**Mekanisme Reaksi:**

- a) All-trans-Retinal mengalami reaksi elektrosiklik disrotatori ketika terkena cahaya.
- b) Produk yang terbentuk adalah 11-cis-Retinal, yang berperan dalam siklus visual retina.

**Aplikasi:**

Retinal digunakan dalam pengobatan degenerasi makula dan retinitis pigmentosa

**3) Reaksi Elektrosiklik dalam Sintesis Antibiotik Makrolida**

Beberapa antibiotik makrolida disintesis dengan langkah elektrosiklik

**Reaksi Kimia:**

Sintesis Eritromisin menggunakan reaksi elektrosiklik untuk membentuk sistem cincin lakton 14-anggota

**Mekanisme Reaksi:**

Prekursor poliketida mengalami penutupan cincin elektrosiklik, membentuk struktur siklik makrosiklik.

**c. Reaksi Sigmatropik**

Reaksi sigmatropik adalah jenis reaksi perisiklik di mana terjadi pergeseran ikatan sigma ( $\sigma$ ) dalam sistem konjugasi  $\pi$ , menghasilkan struktur baru tanpa adanya pembentukan atau kehilangan atom. Reaksi ini terjadi dalam satu tahap melalui siklus peralihan, tanpa intermediet.

Reaksi sigmatropik dinotasikan sebagai [m,n]-sigmatropik, di mana:

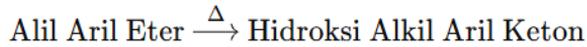
- 1) m menunjukkan jumlah atom dari satu fragmen ke pusat pergeseran.
- 2) n menunjukkan jumlah atom dari fragmen lain yang terlibat dalam pergeseran.

## Contoh Reaksi Sigmatropik dalam Sintesis Obat

### 1) Reaksi [3,3]-Sigmatropik Claisen dalam Sintesis Obat Anti Kanker

Reaksi Claisen Rearrangement adalah contoh [3,3]-sigmatropik, yang penting dalam sintesis turunan fenolik dan alkaloid untuk obat antikanker.

#### Reaksi Kimia:



#### Mekanisme Reaksi:

- Gugus eter alilik mengalami pergeseran sigmatropik di bawah pemanasan.
- Produk akhirnya adalah hidroksi aril keton, yang merupakan prekursor obat anti tumor dan inhibitor tirosin kinase.

#### Aplikasi:

Digunakan dalam sintesis **Etoposida**, agen kemoterapi untuk kanker paru-paru

### 2) Reaksi [3,3]-Sigmatropik Cope dalam Sintesis Morfin dan Analognya

Reaksi Cope Rearrangement adalah reaksi [3,3]-sigmatropik yang sering digunakan dalam sintesis alkaloid opiat seperti morfin dan turunannya

#### Reaksi Kimia:



#### Mekanisme Reaksi:

- Struktur 1,5-diena mengalami pergeseran sigmatropik [3,3] untuk menghasilkan isomer alilik yang lebih stabil.
- Produk ini dapat diubah lebih lanjut menjadi morfin atau kodein, yang digunakan sebagai analgesik

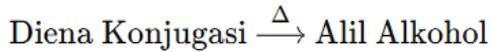
#### Aplikasi:

Digunakan dalam sintesis **opioid dan analgesik kuat**

### 3) Reaksi [1,5]-Sigmatropik dalam Sintesis Prostaglandin

Reaksi sigmatropik [1,5]-hidrogen shift adalah kunci dalam sintesis prostaglandin, yang digunakan dalam pengobatan hipertensi, glaukoma, dan persalinan prematur.

**Reaksi Kimia:**



**Mekanisme Reaksi:**

- Hidrogen berpindah dari posisi **C-1 ke C-5** melalui mekanisme **perisiklik**
- Produk akhirnya adalah **senyawa karbonil aktif**, yang dapat dikonversi menjadi **prostaglandin**

**Aplikasi:**

**Latanoprost**, obat **glaukoma** berbasis prostaglandin

## DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, S, Ratna Sari, Wijayanti, I.E. (2019). Learning the selvo e-module to stimulate critical thinking skills students. *Journal of Chemistry Education Research*. Vol. 3 No. 1, (29-34)
- Amanatie. diakses 2024. Buku Pegangan Mahasiswa Kimia Organik Sintesis. Yogyakarta: FMIPA UNY  
<https://repository.upy.ac.id/3490/1/buku-kimia-organik-sintesis%282%29.pdf>
- Atikah, A. 2017. Pengaruh Oksidator dan Waktu Terhadap Yield Asam Oksalat Dari Kulit Pisang Dengan Proses Oksidasi Karbohidrat. *Jurnal Redoks*. Vol. 2 No. 1, Januari-Juni (1-11)
- Hadanu, R. (2019). KIMIA ORGANIK (Pengantar, Sifat, Struktur Molekul, Tata Nama, Reaksi, Sintesis, dan Kegunaan). Makassar: Penerbit Leisyah
- Hamzah, N. (2017). Teknik Sintesis Povidon. *Jurnal farmasi UIN Alauddin Makassar* Vol. 5 No. 3 (205-224)
- Khaerudin, R. B., Supriatna, A., Hendayana, S., & Herwantono, H. (2023). Desain Didaktis Konsep Reaksi Reduksi Oksidasi. Orbital: *Jurnal Pendidikan Kimia*, 7(1), 25-40.  
<https://doi.org/10.19109/ojpk.v7i1.17524>
- Parwitha, I.A.A, Siswandono. (2020). Sintesis O-(Isoleusil) Parasetamol dan Uji Aktivitas Analgesik terhadap Mencit (Mus musculus) dengan Metode Hot Plate. *Journal of Pharmacy Science and Practice*. Vol. 7 No 2., hal 64 - 69
- Rosalina, R, Alni, A, Mujahidin, D, Santoso, J. (2015). Reaksi oksidasi dengan kalium permanganat (KMnO<sub>4</sub>) pada senyawa kinin. *Jurnal Penelitian Teh dan Kina*, (18)2, 2015: 151-158

# BAB 6

## REAKSI HIDROLISIS REAKSI RADIKAL

apt. Imrawati, S.Si., M.Si

### A. Pendahuluan

Reaksi hidrolisis reaksi radikal memiliki peran krusial dalam berbagai disiplin ilmu dan industri karena kemampuannya untuk memecah senyawa kompleks menjadi bentuk yang lebih sederhana dan fungsional.

### B. Reaksi Hidrolisis

#### 1. Definisi dan Konsep Dasar

"Hidrolisis" berasal dari kata Yunani "hydro", yang berarti "air," dan "lysis", yang berarti "pemisahan." Ketika air terurai, kation hidrogen ( $H^+$ ) dan anion hidroksida ( $OH^-$ ) bereaksi dengan ion senyawa lain, menyebabkan larutan bersifat asam atau basa. Jika ion air tidak bereaksi dengan senyawa pada larutan tertentu, larutan tersebut tetap netral (pH air tetap sama). Polimer tertentu biasanya dipecah dengan metode ini, terutama yang dihasilkan melalui polimerisasi tumbuh bertahap. Sederhananya, hidrolisis adalah pemutusan ikatan kimia dengan bantuan air. Ini termasuk sakarifikasi sukrosa. Sakarifikasi adalah ketika karbohidrat dihidrolisis menjadi gula yang lebih sederhana. Hidrasi tidak sama dengan hidrolisis. Molekul tidak terurai menjadi dua senyawa baru saat hidrasi terjadi (**Wikipedia, 2025**).

Adapun jenis-jenis hidrolisis antara lain (Petrucci *et al.*, 2017):

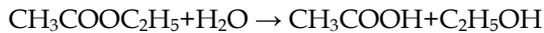
**a. Hidrolisis Sempurna**

Dalam reaksi kimia yang dikenal sebagai hidrolisis sempurna, air digunakan sebagai reagen untuk memecahkan molekul menjadi dua atau lebih molekul yang lebih kecil. Reaksi ini biasanya terjadi pada senyawa yang memiliki ikatan kimia yang lemah, seperti ester, amida, dan glikosida.

Contoh reaksi hidrolisis sempurna:

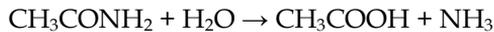
- 1) Hidrolisis Ester: Reaksi hidrolisis ester menghasilkan asam karboksilat dan alkohol.

Contoh:



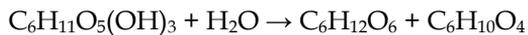
- 2) Hidrolisis Amida: Reaksi hidrolisis amida menghasilkan asam karboksilat dan amina.

Contoh:



- 3) Hidrolisis Glikosida: Reaksi hidrolisis glikosida menghasilkan gula dan aglikon.

Contoh:



Mekanisme reaksi hidrolisis sempurna melibatkan beberapa tahap, yaitu:

- 1) Aktivasi Molekul: Molekul yang akan dihidrolisis harus diaktivasi terlebih dahulu dengan menggunakan energi.
- 2) Pembentukan Kompleks: Molekul yang diaktivasi kemudian membentuk kompleks dengan molekul air.
- 3) Pemecahan Ikatan: Kompleks yang terbentuk kemudian mengalami pemecahan ikatan kimia, menghasilkan dua atau lebih molekul yang lebih kecil.

Beberapa faktor yang mempengaruhi reaksi hidrolisis sempurna adalah:

- 1) Suhu: Suhu yang lebih tinggi dapat meningkatkan laju reaksi hidrolisis.

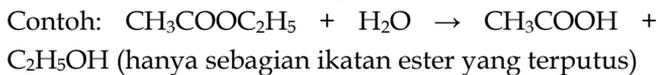
- 2) Tekanan: Tekanan yang lebih tinggi dapat meningkatkan laju reaksi hidrolisis.
- 3) Konsentrasi: Konsentrasi molekul yang akan dihidrolisis dapat mempengaruhi laju reaksi hidrolisis.
- 4) Katalis: Katalis dapat mempercepat laju reaksi hidrolisis.

#### **b. Hidrolisis Sebagian**

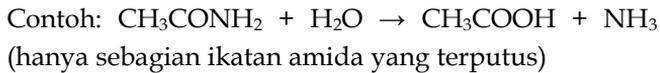
Reaksi hidrolisis sebagian adalah reaksi kimia di mana molekul dipecahkan menjadi dua atau lebih molekul yang lebih kecil dengan menggunakan air sebagai reagen. Namun, tidak semua ikatan kimia dalam molekul dipecahkan.

Contoh reaksi hidrolisis sebagian

- 1) Hidrolisis Ester: Reaksi hidrolisis ester dapat menghasilkan asam karboksilat dan alkohol, namun tidak semua ikatan ester terputus.



- 2) Hidrolisis Amida: Reaksi hidrolisis amida dapat menghasilkan asam karboksilat dan amina, namun tidak semua ikatan amida terputus.



#### **Mekanisme Reaksi Hidrolisis Sebagian**

Mekanisme reaksi hidrolisis sebagian melibatkan beberapa tahap, yaitu:

- 1) Aktivasi Molekul: Molekul yang akan dihidrolisis harus diaktivasi terlebih dahulu dengan menggunakan energi.
- 2) Pembentukan Kompleks: Molekul yang diaktivasi kemudian membentuk kompleks dengan molekul air.
- 3) Pemecahan Ikatan: Kompleks yang terbentuk kemudian mengalami pemecahan ikatan kimia, namun tidak semua ikatan terputus.

## **Faktor yang Mempengaruhi Reaksi Hidrolisis Sebagian**

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi reaksi hidrolisis sebagian adalah:

- 1) Suhu: Suhu yang lebih tinggi dapat meningkatkan laju reaksi hidrolisis.
- 2) Tekanan: Tekanan yang lebih tinggi dapat meningkatkan laju reaksi hidrolisis.
- 3) Konsentrasi: Konsentrasi molekul yang akan dihidrolisis dapat mempengaruhi laju reaksi hidrolisis.
- 4) Katalis: Katalis dapat mempercepat laju reaksi hidrolisis.
- 5) Waktu Reaksi: Waktu reaksi yang lebih lama dapat meningkatkan jumlah produk yang dihasilkan.

### **c. Tidak Terhidrolisis**

Reaksi tidak terhidrolisis adalah reaksi kimia yang tidak melibatkan pemecahan ikatan kimia dengan menggunakan air sebagai reagen. Reaksi ini berbeda dengan reaksi hidrolisis, yang melibatkan pemecahan ikatan kimia dengan menggunakan air.

#### **Contoh Reaksi Tidak Terhidrolisis**

- 1) Reaksi Penggabungan: Reaksi penggabungan adalah reaksi yang melibatkan penggabungan dua atau lebih molekul untuk membentuk molekul yang lebih besar.  
Contoh:  $2\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow (\text{CH}_3\text{OH})_2$
- 2) Reaksi Penguraian: Reaksi penguraian adalah reaksi yang melibatkan penguraian molekul menjadi dua atau lebih molekul yang lebih kecil, tanpa menggunakan air.  
Contoh:  $\text{CH}_3\text{COCH}_3 \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{OH}$
- 3) Reaksi Penggantian: Reaksi penggantian adalah reaksi yang melibatkan penggantian atom atau gugus atom dalam molekul dengan atom atau gugus atom lain.  
Contoh:  $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{NaOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{NaCl}$

### **Karakteristik Reaksi Tidak Terhidrolisis**

Reaksi tidak terhidrolisis memiliki beberapa karakteristik, yaitu:

- 1) Tidak melibatkan air: Reaksi tidak terhidrolisis tidak melibatkan pemecahan ikatan kimia dengan menggunakan air.
- 2) Tidak menghasilkan produk hidrolisis: Reaksi tidak terhidrolisis tidak menghasilkan produk hidrolisis, seperti asam karboksilat atau alkohol.
- 3) Menghasilkan produk yang berbeda: Reaksi tidak terhidrolisis menghasilkan produk yang berbeda dengan reaksi hidrolisis.

### **Faktor yang Mempengaruhi Reaksi Tidak Terhidrolisis**

Reaksi tidak terhidrolisis dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

- 1) Suhu: Suhu dapat mempengaruhi laju reaksi.
- 2) Tekanan: Tekanan dapat mempengaruhi laju reaksi.
- 3) Konsentrasi: Konsentrasi reaktan dapat mempengaruhi laju reaksi.
- 4) Katalis: Katalis dapat mempercepat laju reaksi.

## **2. Mekanisme Reaksi Hidrolisis**

Mekanisme reaksi hidrolisis melibatkan beberapa tahap, yaitu:

### **a. Tahap 1: Aktivasi Molekul**

Molekul yang akan dihidrolisis harus diaktivasi terlebih dahulu dengan menggunakan energi. Energi ini dapat berasal dari panas, cahaya, atau katalis.

### **b. Tahap 2: Pembentukan Kompleks**

Molekul yang diaktivasi kemudian membentuk kompleks dengan molekul air. Kompleks ini disebut kompleks hidrolisis.

### **c. Tahap 3: Pemecahan Ikatan**

Kompleks hidrolisis kemudian mengalami pemecahan ikatan kimia. Pemecahan ikatan ini dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti:

- 1) Mekanisme asam-basa: Ikatan kimia yang lemah dapat diputuskan oleh asam atau basa.
- 2) Mekanisme radikal: Ikatan kimia yang lemah dapat diputuskan oleh radikal bebas.
- 3) Mekanisme enzimatis: Ikatan kimia yang lemah dapat diputuskan oleh enzim.

**d. Tahap 4: Pembentukan Produk**

Setelah ikatan kimia diputuskan, molekul yang dihidrolisis kemudian membentuk produk hidrolisis. Produk hidrolisis ini dapat berupa asam karboksilat, alkohol, atau lain-lain.

**3. Faktor yang Mempengaruhi Hidrolisis**

Beberapa faktor yang mempengaruhi hidrolisis antara lain (Atkins, Paula and Keeler, 2018):

- a. pH Larutan: Larutan asam atau basa dapat mempercepat reaksi hidrolisis.
- b. Katalisator: Enzim atau ion logam tertentu dapat mempercepat reaksi.
- c. Suhu: Suhu yang lebih tinggi meningkatkan laju hidrolisis.
- d. Jenis Ikatan: Ikatan yang lebih polar lebih mudah mengalami hidrolisis.

**4. Contoh Reaksi Hidrolisis**

Beberapa contoh reaksi hidrolisis sebagai berikut:

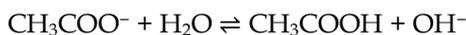
**a. Hidrolisis Garam**

Hidrolisis garam terjadi ketika garam yang berasal dari asam lemah atau basa lemah bereaksi dengan air (Chang, 2010).

**Contoh 1:**

Hidrolisis Natrium Asetat ( $\text{CH}_3\text{COONa}$ )

**Reaksi dalam air:**



Larutan bersifat basa karena menghasilkan ion  $\text{OH}^-$ .

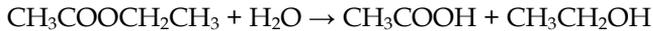
**b. Hidrolisis Ester (Saponifikasi) (Atkins, Paula and Keeler, 2014)**

Ester dapat dihidrolisis dalam kondisi asam atau basa menjadi asam karboksilat dan alkohol.

**Contoh 2:**

Hidrolisis Etil Asetat ( $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ) dalam Asam

**Reaksi dalam larutan asam:**



Produk: Asam asetat ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) dan etanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ).

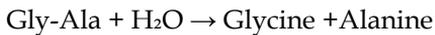
**c. Hidrolisis Peptida dalam Protein (Lehninger, 2013)**

Hidrolisis ikatan peptida oleh enzim protease memecah protein menjadi asam amino.

**Contoh 3:**

Hidrolisis Peptida (Gly-Ala) oleh Enzim Protease

**Reaksi:**



Dikatalisis oleh enzim protease seperti pepsin atau trypsin.

**d. Hidrolisis ATP dalam Metabolisme Sel (Berg et al., 2015)**

Adenosin Trifosfat (ATP) mengalami hidrolisis untuk melepaskan energi dalam sel.

**Contoh 4: Hidrolisis ATP**

**Reaksi:**



Penting dalam proses biologis seperti kontraksi otot dan transportasi ion.

## C. Reaksi Radikal

### 1. Definisi Radikal Bebas

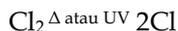
Radikal bebas adalah molekul yang sangat reaktif karena memiliki elektron tidak berpasangan. Elektron tersebut bisa berasal dari dalam tubuh (endogen), seperti autooksidasi dan oksidasi enzimatik, atau dari luar (eksogen), seperti asap rokok, radiasi ultraviolet dan polusi udara. Paparan berlebihan radikal bebas dapat merusak sel dan menyebabkan penyakit kronis seperti jantung, kanker dan penuaan dini (Irianti *et al.*, 2021).

### 2. Tahapan Reaksi Radikal

Reaksi radikal umumnya terdiri dari tiga tahap utama: Inisiasi, propagasi dan terminasi.

#### a. Inisiasi

Pada tahap ini, radikal bebas terbentuk melalui pemecahan ikatan kimia secara homolitik. Proses ini biasanya dipicu oleh energi dari panas, sinar ultraviolet (UV), atau inisiator kimia seperti peroksida. Contohnya, pemecahan klorin:



Dialkil peroksida (R-O-O-R) juga terurai menghasilkan dua radikal alkoksi (RO-) saat dipanaskan (Irianti *et al.*, 2021)

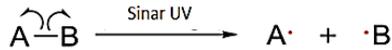
#### b. Propagasi

Tahap propagasi adalah ketika rantai radikal diperpanjang atau reaksi berlanjut sehingga radikal bebas diubah menjadi radikal bebas lainnya. Selama tahap ini, terjadi oksidasi lemak yang menghasilkan radikal peroksida. Proses oksigenasi terjadi sangat cepat dan memerlukan energi yang hampir mendekati nol. Hal ini menyebabkan konsentrasi radikal peroksida akan terbentuk dengan nilai yang lebih besar. Fase propagasi dapat terjadi beberapa kali sebelum diakhiri oleh radikal peroksida menjadi bentuk nonradikal (Nurkhasanah, Bachri, and Yuliani, 2023).

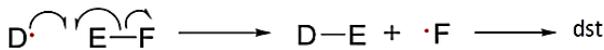
### c. Terminasi

Reaksi radikal bebas diakhiri dengan tahap terminasi dimana 2 radikal bebas bergabung menjadi molekul netral (Wijayati *et al.*, 2020).

Tahap Inisiasi :



Tahap Propagasi :



Tahap Terminasi :



**Gambar 6.1** Tahapan Reaksi Radikal : Inisiasi, Propagasi dan Terminasi

## D. Aplikasi Reaksi Hidrolisis dan Radikal (Wijayati *et al.*, 2020)

### 1. Polimerisasi Radikal Bebas:

Banyak polimer dan elastomer diproduksi melalui proses polimerisasi radikal bebas, seperti polistirena dan polivinil klorida (PVC). Inisiator seperti azobis (isobutyronitrile) (AIBN) digunakan untuk memulai reaksi ini.

### 2. Penipisan Ozon:

Radikal klorin yang dihasilkan dari senyawa klorofluorokarbon (CFC) berkontribusi pada penipisan lapisan ozon dengan bereaksi dengan ozon (O<sub>3</sub>) di stratosfer, mengubahnya menjadi oksigen (O<sub>2</sub>) dan mengurangi konsentrasi ozon.

### 3. Reaksi Biologis:

Radikal bebas juga terlibat dalam proses biologis, seperti pembentukan spesies oksigen reaktif yang dapat merusak DNA dan protein dalam sel, berkontribusi pada penyakit degeneratif dan kanker.

## **E. Kesimpulan**

Secara keseluruhan, reaksi hidrolisis reaksi radikal adalah proses kimia yang sangat penting dengan aplikasi yang luas dalam berbagai bidang. Pemahaman tentang reaksi ini sangat penting untuk kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi.

Reaksi radikal memiliki peran penting dalam banyak proses kimia baik di industri maupun dalam konteks lingkungan dan kesehatan. Pemahaman tentang mekanisme dan aplikasinya sangat penting untuk mengembangkan teknologi baru serta mengatasi masalah lingkungan yang diakibatkan oleh radikal bebas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Atkins, P.W., Paula, J.D. and Keeler, J. (2018) Atkins' Physical Chemistry. Oxford University Press.
- Atkins, P.W., Paula, J.D. and Keeler, J. (no date) Atkins Physical Chemistry. Available at: <https://www.oup.com.au/books/higher-education/science/9780198847816-atkins-physical-chemistry> (Accessed: 22 March 2025).
- Berg, J. et al. (2015) Biochemistry Eighth edition by Berg, Jeremy M., Tymoczko, John L., Gatto, Gregory J., Strye (2015) Hardcover. Eight edition. W. H. Freeman.
- Chang, R. (no date) Kimia Dasar Jl. 1 Ed. 3. Erlangga.
- Irianti, T.T. et al. (2021) Antioksidan dan Kesehatan. Gadjah Mada University Press.
- Nurkhasanah, Bachri, M.S. and Yuliani, S. (no date) Antioksidan dan Stress Oksidatif. UAD Press.
- Petrucci, R.H. et al. (2017) General Chemistry: Principles and Modern Applications. Pearson Education.
- Wijayati, N. et al. (2020) MODUL DIGITAL KIMIA ORGANIK FISIKA. UNNES Press.
- Wikipedia (2025) 'Hidrolisis', Wikipedia bahasa Indonesia, ensiklopedia bebas. Available at: <https://id.wikipedia.org/w/index.php?title=Hidrolisis&olddid=26896972> (Accessed: 15 March 2025).

# BAB

# 7

# SINTESIS ORGANIK

Dr. Anita Dwi Puspitasari, S.Si., M.Pd.

## A. Pendahuluan

Sintesis organik merupakan salah satu cabang ilmu kimia yang paling dinamis dan berpengaruh dalam perkembangan ilmu pengetahuan modern. Dengan kemampuan untuk menciptakan molekul kompleks dari bahan baku sederhana, sintesis organik telah menjadi kunci utama dalam pengembangan berbagai produk kimia, terutama dalam bidang farmasi. Sintesis obat-obatan, yang melibatkan proses pembuatan molekul aktif obat melalui serangkaian reaksi kimia, adalah salah satu aplikasi paling signifikan dari sintesis organik (Nicolaou, 2014).

Sintesis organik memiliki peran penting dalam bidang farmasi, terutama dalam penemuan dan pengembangan obat. Proses ini memungkinkan pembuatan senyawa organik baru yang dapat digunakan sebagai bahan aktif obat, baik yang sudah dikenal maupun yang belum pernah ada sebelumnya. Dalam tahap penemuan obat, sintesis organik digunakan untuk menghasilkan kandidat senyawa obat baru dengan sifat farmakologi yang diinginkan. Selanjutnya, pada tahap pengembangan obat, teknik ini membantu memodifikasi struktur kimia senyawa untuk meningkatkan efektivitas, selektivitas, dan keamanan obat. Selain itu, sintesis organik juga memungkinkan produksi massal senyawa obat dengan kualitas tinggi dan biaya yang efisien. Dengan demikian, sintesis organik

menjadi alat yang sangat esensial untuk mendukung inovasi dalam terapi medis modern.

## **B. Definisi dan Konsep Dasar Sintesis Organik**

Sintesis organik senyawa obat adalah proses konstruksi molekul organik secara disengaja melalui serangkaian reaksi kimia untuk menghasilkan senyawa dengan aktivitas terapeutik. Proses ini melibatkan desain molekul, pembentukan ikatan karbon-karbon, dan modifikasi gugus fungsi untuk menciptakan struktur yang dapat berinteraksi dengan target biologis secara spesifik. Konsep dasar dari sintesis organik melibatkan pemahaman struktur dan reaktivitas senyawa, serta penggunaan berbagai metode dan strategi untuk mencapai produk yang diinginkan. Salah satu pendekatan yang umum digunakan adalah retrosintesis, di mana kimiawan mulai dari molekul target dan bekerja mundur untuk menentukan langkah-langkah sintetik yang diperlukan.

Dalam sintesis organik, penting untuk mempertimbangkan karakteristik molekul target, termasuk grup fungsional yang ada, struktur kerangka karbon, serta sifat-sifat lainnya seperti simetri dan keberadaan cincin siklik atau aromatik. Proses ini sering melibatkan teknik seperti pemutusan ikatan (diskoneksi) untuk menyederhanakan struktur kompleks menjadi fragmen-fragmen yang lebih mudah dikelola. Dengan demikian, sintesis organik tidak hanya menciptakan senyawa baru tetapi juga mengembangkan pemahaman tentang reaksi kimia dan interaksi antar molekul dalam konteks kimia organik.

Sintesis obat melibatkan dua pendekatan utama yaitu sintesis total dan sintesis parsial (semi sintesis) (Jansen & Shenvi, 2014). Keduanya memiliki peran kritis dalam pengembangan obat, dengan tujuan menghasilkan senyawa yang efektif, aman, dan dapat diproduksi secara efisien.

### **1. Sintesis Total**

Sintesis total adalah proses membangun molekul kompleks dari bahan awal sederhana melalui serangkaian reaksi kimia bertahap. Pendekatan ini sering digunakan

untuk senyawa alami yang strukturnya rumit, seperti alkaloid atau steroid, dan memerlukan perencanaan rute sintesis yang cermat. Contohnya adalah sintesis paklitaksel (Taxol) yang melibatkan lebih dari 20 tahap reaksi untuk membangun struktur inti yang kompleks. Keunggulan sintesis total terletak pada kemampuannya menghasilkan senyawa murni tanpa bergantung pada sumber alami, serta memungkinkan modifikasi struktural untuk meningkatkan aktivitas terapeutik. Namun, proses ini sering membutuhkan waktu lama, mahal, dan memerlukan optimasi reaksi untuk memastikan efisiensi dan kemurnian produk.

## 2. Sintesis Parsial (Semi Sintesis)

Sintesis parsial menggabungkan ekstraksi senyawa alami dengan modifikasi kimia untuk mendapatkan turunan yang diinginkan. Misalnya, artemisinin (obat antimalaria) diproduksi dengan mengekstrak *artemisinic acid* dari tumbuhan, lalu mengubahnya secara kimiawi menjadi senyawa aktif (Cao *et al.*, 2020). Pendekatan ini lebih efisien karena memanfaatkan struktur dasar alami yang sudah memiliki kerangka kompleks atau pusat kiral, sehingga mengurangi jumlah tahap sintesis. Salah satu contoh terkenal dari obat semi sintesis adalah morfin, yang diekstrak dari getah tanaman opium (*Papaver somniferum*). Morfin memiliki efek analgesik yang kuat dan sering digunakan untuk mengatasi nyeri berat. Selain itu, heroin juga merupakan contoh obat semi sintesis yang dibuat dengan memodifikasi morfin untuk meningkatkan potensi dan kecepatan kerjanya. Kodein, yang juga berasal dari opium, digunakan sebagai obat penghilang rasa sakit dan untuk mengatasi batuk. Sintesis parsial umumnya lebih hemat biaya dan cocok untuk produksi skala besar, meskipun ketergantungan pada bahan baku alami bisa menjadi batasan jika sumber terbatas.

## C. Prinsip Dasar Sintesis Organik

Dalam konteks senyawa obat, sintesis organik berperan sebagai pondasi utama untuk menciptakan molekul terapeutik yang kompleks dengan presisi struktural dan aktivitas biologis spesifik. Proses ini melibatkan pemutusan ikatan secara imajiner (diskoneksi) untuk mengidentifikasi starting material yang sesuai, kemudian merancang urutan reaksi untuk membangun kembali struktur target. Prinsip dasar sintesis organik untuk senyawa obat mencakup:

### 1. Desain Molekuler Berbasis Gugus Fungsi

Gugus fungsi seperti amino, hidroksil, atau karbonil menentukan reaktivitas dan interaksi molekul dengan target biologis. Contohnya, gugus amino ( $-NH_2$ ) berperan sebagai pengarah orto/para dalam sintesis senyawa aromatik, memungkinkan penempatan substituen obat pada posisi strategis.

### 2. Kontrol Stereokimia

Atom karbon asimetris dalam molekul obat memerlukan sintesis enantioselektif karena isomer optis sering menunjukkan efek farmakologis berbeda. Teknik sintesis seperti penggunaan katalis kiral atau reaksi Michael asimetris memastikan pembentukan isomer aktif yang diinginkan.

### 3. Strategi Kemoselektivitas

Molekul obat kompleks seperti antibiotik memerlukan reaksi yang selektif terhadap gugus fungsi tertentu dalam keberadaan gugus lain. Misalnya, proteksi gugus amino dengan asilasi selama klorinasi cincin aromatik mencegah reaksi samping yang tidak diinginkan.

### 4. Optimisasi Jalur Sintetis

Sintesis obat mempertimbangkan efisiensi atom, biaya bahan baku, dan keselamatan proses. Senyawa antara (*intermediet compound*), seperti asetal sering digunakan sebagai pelindung gugus karbonil selama tahap sintesis kompleks.

Perkembangan terkini dalam sintesis organik untuk farmasi mencakup penggunaan *flow chemistry* untuk reaksi eksotermik berbahaya, serta teknik *machine learning* untuk memprediksi kelayakan reaksi. Tantangan utama meliputi sintesis senyawa polisiklik seperti obat antikanker yang memerlukan kontrol ketat atas pembentukan cincin dan orientasi substituen (Lestari *et al.*, 2025).

Contoh aplikasi nyata terlihat dalam sintesis analog penisilin, dimana modifikasi gugus asilamino pada inti  $\beta$ -laktam dilakukan melalui reaksi substitusi nukleofilik untuk meningkatkan stabilitas terhadap enzim bakteri. Pendekatan sintetik ini memungkinkan penciptaan generasi baru antibiotik yang mengatasi masalah resistensi.

#### **D. Reaksi Kimia Dasar dalam Sintesis Organik**

Dalam sintesis organik, terdapat beberapa jenis reaksi kimia dasar yang berperan penting dalam pembentukan senyawa baru, yaitu reaksi substitusi, eliminasi, adisi, dan kondensasi. Reaksi substitusi adalah satu atom atau gugus dalam suatu molekul digantikan oleh atom atau gugus lain. Contohnya adalah reaksi antara alkohol dengan asam halida yang menghasilkan haloalkana dan air. Reaksi ini sering terjadi pada senyawa jenuh dan dapat berlangsung melalui mekanisme  $SN_1$  atau  $SN_2$ , tergantung pada struktur dan kondisi reaksi.

Reaksi eliminasi melibatkan penghilangan dua substituen dari suatu molekul, mengubah ikatan tunggal menjadi ikatan rangkap. Proses ini sering kali ditandai dengan pelepasan molekul kecil seperti air atau HCl. Reaksi eliminasi mengikuti aturan *Zaitsev*, produk yang terbentuk adalah senyawa dengan ikatan rangkap yang lebih stabil. Reaksi adisi merupakan kebalikan dari reaksi eliminasi, dua atau lebih molekul bergabung untuk membentuk produk tunggal. Reaksi ini biasanya terjadi pada senyawa yang memiliki ikatan rangkap, seperti alkena dan alkuna, yang dapat mengalami penambahan atom atau gugus baru.

Reaksi kondensasi melibatkan penggabungan dua molekul dengan pelepasan molekul kecil seperti air. Proses ini umum terjadi dalam pembentukan ester dari alkohol dan asam karboksilat. Reaksi kondensasi sering digunakan dalam sintesis senyawa kompleks dan penting dalam pembentukan polimer. Secara keseluruhan, keempat jenis reaksi ini saling melengkapi dalam sintesis organik, memungkinkan kimiawan untuk membangun berbagai senyawa organik yang memiliki aplikasi luas dalam bidang sintesis obat.

## **E. Mekanisme Reaksi Sintesis Organik**

Mekanisme reaksi dalam sintesis organik adalah proses yang kompleks dan melibatkan berbagai langkah kimia yang menentukan bagaimana senyawa organik dibentuk dari reaktan awal. Berdasarkan mekanisme yang terlibat, reaksi-reaksi ini dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kategori yaitu:

### **1. Reaksi Adisi**

Reaksi Adisi adalah salah satu mekanisme utama dua atau lebih molekul bergabung untuk membentuk senyawa baru. Dalam reaksi ini, terutama adisi elektrofilik, senyawa yang mengandung ikatan rangkap, seperti alkena dan alkuna, bereaksi dengan elektrofil untuk membentuk produk adisi. Contohnya adalah reaksi halogenasi dan hidrasi, halogen atau air ditambahkan ke ikatan rangkap

### **2. Reaksi Eliminasi**

Reaksi Eliminasi melibatkan penghilangan atom atau kelompok dari molekul untuk membentuk ikatan rangkap baru. Mekanisme ini dapat terjadi melalui jalur E1 atau E2, tergantung pada kondisi reaksi dan struktur molekul. Contoh reaksi eliminasi adalah reaksi dehidrasi yang merupakan pelepasan air dari alkohol untuk membentuk alkena.

### **3. Reaksi Substitusi**

Reaksi Substitusi, baik nukleofilik maupun elektrofilik, melibatkan penggantian satu gugus fungsi dengan gugus lain. Dalam substitusi nukleofilik alifatik (SN1 dan SN2), reaksi berlangsung melalui pembentukan intermediet yang

stabil atau melalui serangan langsung oleh nukleofil pada karbon yang terikat pada gugus keluar.

#### 4. Reaksi Redoks

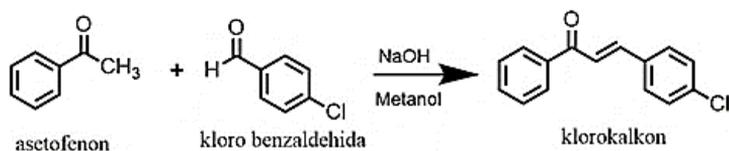
Reaksi Redoks, yang juga sering terjadi dalam sintesis organik, melibatkan transfer elektron antara dua spesies kimia, menghasilkan perubahan dalam bilangan oksidasi. Reaksi ini penting dalam konversi senyawa organik sederhana menjadi struktur yang lebih kompleks.

### F. Metode Sintesis Organik

Sintesis organik berfokus pada pembentukan senyawa organik kompleks melalui berbagai pendekatan metodologis. Empat metode utama yang banyak digunakan meliputi:

#### 1. Sintesis Langsung (Reaksi Satu Langkah)

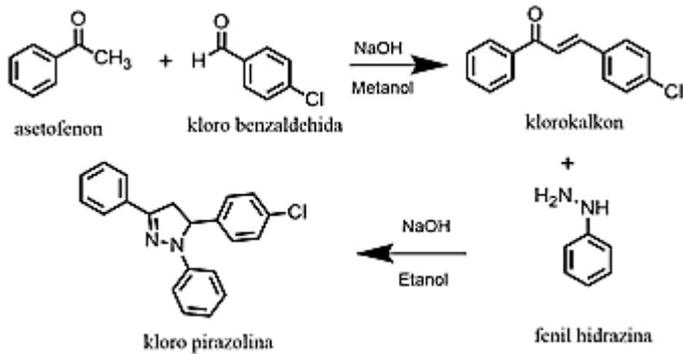
Metode ini melibatkan pembentukan senyawa target dalam satu tahap reaksi tanpa intermediet. Metode ini memiliki kelebihan yaitu efisiensi waktu, biaya rendah, dan cocok untuk senyawa dengan struktur relatif sederhana. Kekurangan dari metode ini adalah kurang efektif untuk molekul kompleks dengan banyak pusat stereogenik. Reaksi organik dalam sintesis obat sering menggunakan metode langsung (satu langkah) untuk efisiensi produksi. Contoh sintesis langsung adalah sintesis turunan kalkon menggunakan metode kondensasi *Claisen-Schmidt*. Metode ini melibatkan reaksi antara aldehid aromatik (seperti benzaldehid) dan keton aromatik (seperti asetofenon) dengan bantuan katalis basa seperti NaOH atau KOH. Reaksi ini biasanya dilakukan dalam pelarut seperti etanol atau metanol dan dapat berlangsung pada suhu kamar atau dengan pemanasan. Sintesis turunan kalkon ((*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one) dari asetofenon dan klorobenzaldehid menggunakan pelarut metanol dan katalis NaOH 20% diperoleh rendemen sebesar 97,5% (Puspitasari, 2023). Reaksi sintesis (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one dapat dilihat pada Gambar 7.1.



**Gambar 7.1** Reaksi Sintesis (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one

## 2. Sintesis Multistep (Reaksi Berurutan)

Proses ini melibatkan serangkaian reaksi bertahap dengan isolasi intermediet pada setiap langkah. Metode ini memiliki kelebihan yaitu kontrol yang lebih baik terhadap struktur dan stereokimia dan ideal untuk molekul kompleks. Keterbatasan dari metode ini adalah biaya tinggi, waktu lebih lama, dan risiko kehilangan produk pada setiap tahap isolasi (Mu *et al.*, 2020). Contoh sintesis multi langkah adalah sintesis turunan pirazolina (Puspitasari, 2023). Sintesis senyawa ini melibatkan 2 tahapan langkah yaitu pembentukan kalkon melalui reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt* antara aldehid dan keton. Tahap kedua kalkon kemudian direaksikan dengan fenilhidrazin dalam pelarut etanol dengan katalis yang sesuai melalui reaksi siklokondensasi menghasilkan pirazolina. Reaksi ini dapat berlangsung pada suhu kamar maupun dengan pemanasan. Sintesis turunan pirazolina (*5-(4-chlorophenyl)-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole*) dari turunan kalkon (*(E)-3-(4-chlorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one*) menggunakan pelarut metanol dan katalis NaOH 20% diperoleh rendemen sebesar 71,9% (Puspitasari, 2023). Reaksi sintesis (*5-(4-chlorophenyl)-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole*) dapat dilihat pada Gambar 7.2.



**Gambar 7.2** Reaksi Sintesis (5-(4-chlorophenyl)-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole)

### 3. Sintesis Asimetris dan Simetris

Sintesis Asimetris bertujuan menghasilkan senyawa kiral (enansiomer murni) sedangkan sintesis simetris bertujuan untuk menghasilkan senyawa non-kiral atau rasemat. Sintesis asimetris digunakan untuk menghasilkan isomer yang diinginkan dengan tingkat enantiomerik yang tinggi. Contoh sintesis asimetris adalah sintesis Etambutol, suatu obat anti-tuberkulosis (Tamatam & Shin, 2023). Etambutol (*2,2'-(1,2-Ethanediyldiimino)di-1-butanol*) memiliki tiga stereoisomer, dan hanya salah satu yang berguna sebagai obat. Etambutol adalah senyawa organik dengan struktur kimia kompleks yang termasuk dalam golongan diamino alkohol. Senyawa ini memiliki dua gugus amina primer dan satu gugus hidroksil pada rantai karbonnya. Sintesis Etambutol secara umum melibatkan 2 tahapan reaksi. Tahapan pertama yaitu reaksi kondensasi antara *1,2-diaminoethane* (etilendiamina) dan aldehid atau keton tertentu. Reaksi ini menghasilkan senyawa *intermediet Schiff Base* melalui eliminasi air. Tahapan kedua reduksi *intermediet Schiff Base* menggunakan agen reduksi seperti Natrium Borohidrida ( $\text{NaBH}_4$ ) atau Lithium Aluminium Hidrida ( $\text{LiAlH}_4$ ). Reduksi ini menghasilkan senyawa diaminodiol, yang merupakan kerangka dasar Etambutol.

#### **4. Sintesis Hijau**

Sintesis organik menggunakan metode sintesis hijau adalah proses kimia yang berfokus pada prinsip-prinsip keberlanjutan dan ramah lingkungan (Alqahtani & Elbeltagi, 2025). Metode ini bertujuan untuk mengurangi dampak negatif terhadap lingkungan dan kesehatan manusia dengan menggunakan bahan baku yang lebih aman dan ramah lingkungan, seperti ekstrak tanaman atau biomassa, sebagai pengganti reagen kimia sintetis yang berbahaya. Dalam sintesis hijau, pelarut yang digunakan juga dipilih untuk meminimalkan kerusakan lingkungan, contohnya air, gliserol, atau pelarut ionik. Selain itu, metode ini mempromosikan efisiensi energi seperti ultrasonikasi atau gelombang mikro dan pengurangan limbah kimia, sehingga proses sintesis menjadi lebih berkelanjutan.

Kelebihan dari sintesis hijau adalah kemampuan untuk menghasilkan produk kimia dengan dampak lingkungan yang lebih rendah dan lebih berkelanjutan. Metode ini juga lebih ekonomis karena menggunakan bahan alam yang tersedia dan relatif tidak beracun, sehingga mengurangi risiko terpapar zat berbahaya. Namun, sintesis hijau juga memiliki beberapa kekurangan. Salah satu kekurangan utama adalah bahwa proses sintesis ini seringkali memerlukan waktu yang lebih lama dan kondisi reaksi yang lebih spesifik untuk mencapai hasil yang optimal. Selain itu, ketersediaan dan kualitas bahan alam yang digunakan sebagai agen pereduksi atau pelarut dapat mempengaruhi hasil sintesis.

#### **G. Strategi Sintesis Senyawa Organik**

Sintesis senyawa organik yang digunakan sebagai obat melibatkan beberapa tahap dan strategi kimia yang kompleks. Berikut adalah cara umum sintesis senyawa organik sebagai obat:

## 1. Desain Molekul

Proses ini dimulai dengan pemahaman mendalam tentang struktur dan mekanisme target biologis, seperti enzim atau reseptor. Desain berbasis struktur menggunakan teknik seperti *computer modeling* dan penyaringan virtual untuk merancang molekul yang dapat berinteraksi secara spesifik dengan target tersebut. Contoh desain molekul adalah desain turunan klorokalkon baru sebagai kandidat antikanker payudara berdasarkan analisis QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) dan studi *molecular docking* (penambatan molekul) (Puspitasari et al., 2023).

## 2. Rute Sintesis

Sintesis obat sering melibatkan reaksi kimia multi-langkah untuk membangun struktur kompleks dari bahan awal yang lebih sederhana. Rute sintesis yang dirancang dengan hati-hati harus mempertimbangkan efisiensi, kemurnian produk, dan skala produksi.

## 3. Reaksi Pembentuk Ikatan

Reaksi seperti *Kopplar* dan *Grignard* digunakan untuk membentuk ikatan karbon-karbon atau karbon-heteroatom. Reaksi reduksi dan oksidasi juga penting untuk modifikasi struktur.

## 4. Katalisis Asimetris

Digunakan untuk menghasilkan senyawa dengan konfigurasi stereoisomer yang diinginkan. Katalisator asimetris memungkinkan sintesis senyawa obat dengan selektivitas stereokimia yang tinggi.

## 5. Pengembangan Analog Struktural

Strategi ini melibatkan modifikasi gugus fungsional atau substitusi pada rangkaian molekul untuk menghasilkan berbagai analog dengan potensi yang berbeda. Uji aktivitas biologis dari analog ini memungkinkan identifikasi senyawa dengan profil yang lebih baik.

## H. Contoh Proses Sintesis

Pirazolina adalah senyawa heterosiklik yang memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antibakteri, antijamur, antidepresi, antitumor, antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antikonvulsan. Sintesis pirazolina melibatkan 2 tahap reaksi kimia, dimulai dengan pembentukan senyawa antara kalkon melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dilanjutkan siklisasi kalkon menjadi pirazolina. Berikut adalah langkah-langkah sintesis pirazolina (*5-(4-chlorophenyl)-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole*) (Puspitasari, 2023):

### 1. Sintesis Kalkon melalui Reaksi Kondensasi *Claisen-Schmidt*

Sebanyak 5 mmol asetofenon dilarutkan dalam 10 mL metanol-air (1:1) dan diaduk hingga homogen. Selanjutnya 10 mL NaOH 20% (b/v) ditambahkan tetes demi tetes sambil tetap diaduk selama  $\pm$  10 menit hingga terjadi perubahan warna larutan. Sebanyak 5 mmol 4 kloro benzaldehida (5 mmol) dimasukkan ke dalam erlenmeyer dan diaduk menggunakan magnetik stirer pada suhu kamar selama 24 jam. Campuran dituang ke dalam es akuades dingin dan diasamkan dengan HCl 10% (v/v) tetes demi tetes hingga pH 2-4. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan akuades dan dikeringkan dalam desikator. Setelah kering, padatan direkristalisasi menggunakan metanol.

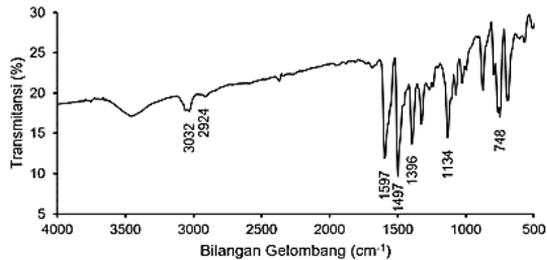
### 2. Siklisasi Kalkon Menjadi Pirazolina melalui Reaksi Siklokondensasi

Sebanyak 1 mmol kalkon dilarutkan menggunakan 10 mL etanol dalam erlenmeyer. Ke dalam larutan ini ditambahkan 1 g NaOH dan 1 mmol fenilhidrazina kemudian campuran direfluks selama 24 jam. Setelah proses refluks selesai, campuran dituang ke dalam es akuades dingin dan disimpan di dalam lemari pendingin selama 24 jam. Padatan yang terbentuk disaring, dicuci dengan akuades hingga netral dan dikeringkan dalam desikator. Setelah kering padatan dicuci menggunakan etanol kemudian dikeringkan.

### 3. Karakterisasi Produk

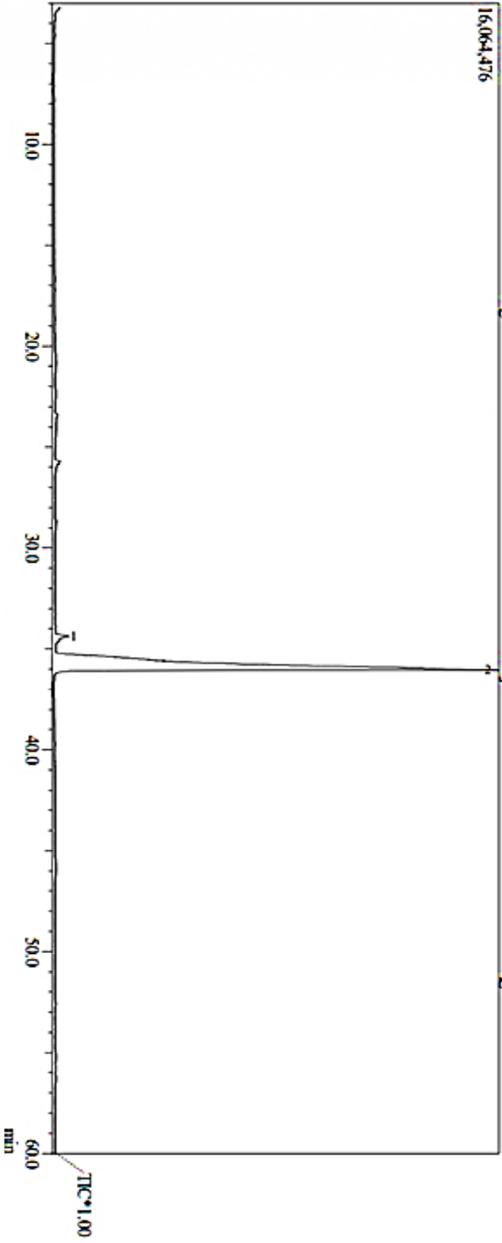
Produk hasil sintesis dikarakterisasi dengan menentukan titik lelehnya dan dianalisis menggunakan teknik spektroskopi yaitu FTIR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*), GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*), dan NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) baik  $^1\text{H}$ -NMR maupun  $^{13}\text{C}$ -NMR.

Produk hasil sintesis berupa padatan kuning dengan berat 0,48 g dan titik leleh 78–79 °C. Spektra FTIR dapat dilihat pada Gambar 7.3. Keberhasilan sintesis ditunjukkan oleh munculnya serapan tajam pada bilangan gelombang 1597  $\text{cm}^{-1}$  yang berasal dari vibrasi regangan ikatan C=N, didukung dengan munculnya serapan dari C-N aromatik dan alifatik pada bilangan gelombang 1389 dan 1126  $\text{cm}^{-1}$ . Keberadaan cincin aromatik ditandai dengan adanya serapan tajam pada bilangan gelombang 1497  $\text{cm}^{-1}$  yang merupakan daerah serapan C=C aromatik. Selain itu, adanya gugus Ar-Cl pada produk ini ditunjukkan dengan adanya serapan pada bilangan gelombang 748  $\text{cm}^{-1}$ .



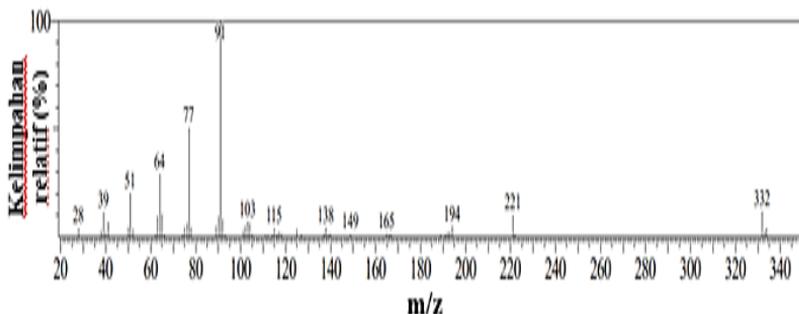
**Gambar 7.3** Spektra FT-IR

Produk selanjutnya dikarakterisasi menggunakan spektrometer GC-MS menghasilkan kromatogram GC pada Gambar 7.4 dan spektra massa pada Gambar 7.5. Kromatogram menunjukkan adanya 1 puncak dominan dengan kemurnian relatif sebesar 98,96% pada waktu retensi 36,03 menit yang diperkirakan sebagai puncak senyawa produk. Hal ini juga didukung oleh hasil spektra massa yang mengkonfirmasi adanya ion molekuler ( $M^+$ ) dengan  $m/z$  332, sesuai dengan berat molekul dari senyawa target.



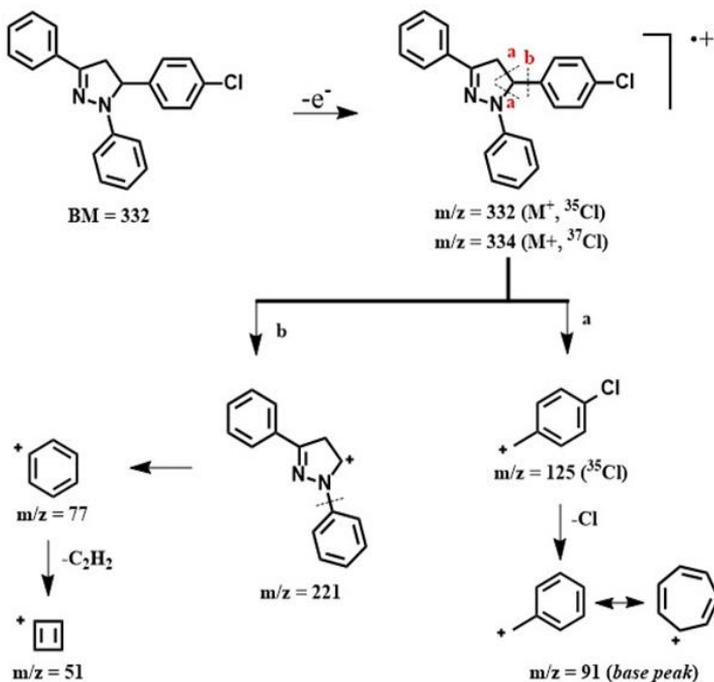
Waktu retensi (menit)

Gambar 7.4 Kromatogram GC



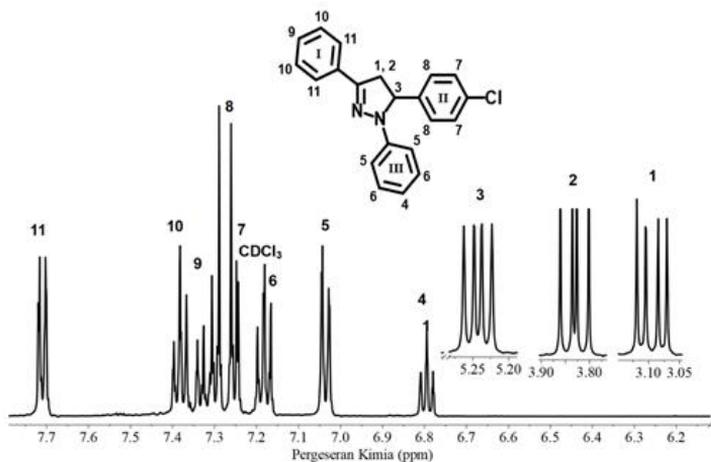
**Gambar 7.5** Spektra MS

Prediksi pola fragmentasi yang terjadi pada senyawa target disajikan pada Gambar 7.6. Ion molekuler ( $M^+$ ) melepaskan radikal  $C_6H_4Cl$  yang menghasilkan fragmen  $m/z$  221 yang dilanjutkan lagi dengan pelepasan  $C_9H_7N_2$  sehingga diperoleh fragmen  $m/z$  77, kemudian pelepasan molekul  $C_2H_2$  dan menghasilkan fragmen  $m/z$  51. Kemungkinan fragmentasi lainnya adalah ion molekuler melepaskan radikal  $C_{14}H_{11}N_2$  menghasilkan fragmen  $m/z$  125 dan dilanjutkan dengan pelepasan radikal  $Cl$  menghasilkan fragmen  $m/z$  91 yang merupakan base peak-nya. Berdasarkan spektra massa, terdapat puncak karakteristik yang diakibatkan adanya pasangan isotop  $^{35}Cl$  dan  $^{37}Cl$  yang ditunjukkan dengan munculnya pasangan ion molekuler dengan  $m/z$  332 dan 334. Kedua pasangan puncak ini merupakan puncak khas yang hanya dimiliki oleh fragmen yang mengandung gugus kloro dengan rasio puncak 3:1.



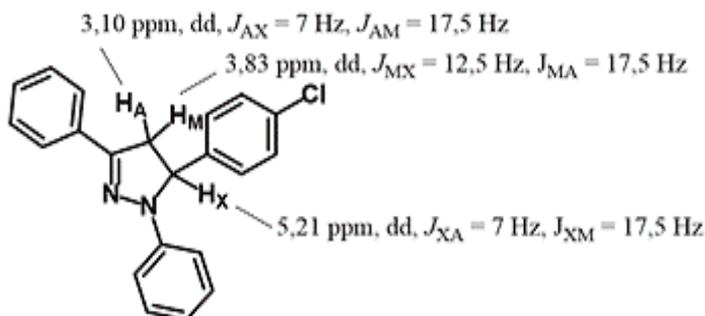
**Gambar 7.6** Pola Fragmentasi Senyawa Target

Karakterisasi selanjutnya dilakukan menggunakan spektra  $^1\text{H-NMR}$  yang disajikan pada Gambar 7.7. Spektra menunjukkan adanya 11 tipe proton dengan jumlah total proton sebanyak 17 sesuai dengan jumlah proton yang dimiliki senyawa target. Pada spektra ini, proton dari  $\text{H}_\alpha$  dan  $\text{H}_\beta$  dengan nilai konstanta kopling ( $J$ ) sebesar 16 Hz tidak lagi muncul pada pergeseran kimia ( $\delta$ ) 7,50 dan 7,75 ppm yang mengindikasikan bahwa senyawa kalkon telah habis bereaksi.



**Gambar 7.7** Spektra  $^1\text{H-NMR}$

Keberhasilan sintesis senyawa target dibuktikan dengan adanya serapan karakteristik dua proton yaitu metilen ( $\text{CH}_2$ ) dan metin ( $\text{CH}$ ) yang keduanya memiliki kenampakan sebagai *doublet of doublet*. Proton-proton ini memiliki sistem spin AMX. Hal ini disebabkan oleh sifat diastereopik pada kedua proton metilen yang tidak hanya mengalami kopling dengan metin namun juga saling mengalami kopling antar kedua metilen. Sistem AMX untuk pirazolina dapat dilihat pada Gambar 7.8.



**Gambar 7.8** Sistem AMX pada Pirazolina

Puncak 1 dan 2 pada  $\delta$  3,10 dan 3,83 ppm yang masing-masing terintegrasi 1H berasal dari proton metilen  $\text{H}_A$  dan  $\text{H}_M$ , keduanya memiliki kenampakan *doublet of doublet*.

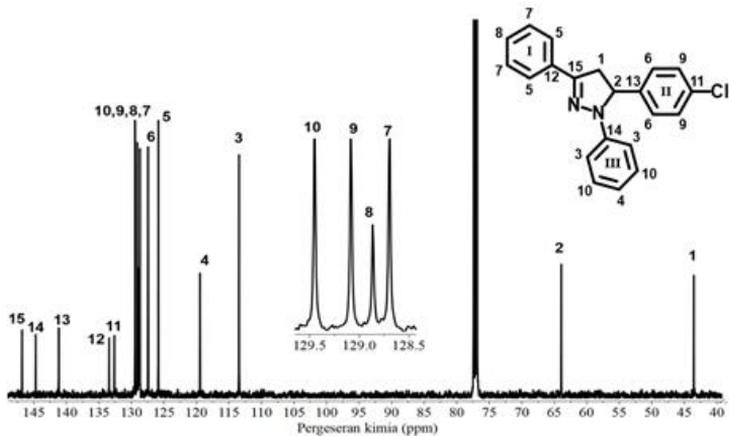
Serapan proton metilen  $H_A$  dengan nilai  $J_{AX}$  7 Hz menandakan adanya kopling visinal terhadap  $H_X$  dan nilai  $J_{AM}$  17,5 Hz menandakan adanya kopling geminal dengan proton  $H_M$ . Serapan proton metilen  $H_M$  dengan nilai  $J_{MX}$  12,5 Hz menandakan adanya kopling visinal terhadap  $H_X$  dan nilai  $J_{MA}$  17,5 Hz menandakan adanya kopling geminal terhadap proton  $H_A$ .

Puncak 3 pada  $\delta$  5,24 ppm yang terintegrasi 1H merupakan proton metin dengan kenampakan *doublet of doublet* dengan nilai  $J_{XA}$  7 Hz dan  $J_{XM}$  12,5 Hz yang menandakan kopling visinal terhadap  $H_A$  dan kopling geminal terhadap  $H_M$ . Hal ini sesuai dengan penelitian Prajapati et al. (2016) bahwa cincin pirazolina memiliki karakteristik dengan munculnya 3 puncak *doublet of doublet* pada daerah pergeseran kimia  $\delta$  3.01–3.30, 3.80–4.14, and 5.20–5.67 ppm dengan nilai kopling  $J_{AM} = 16$ –17,5 Hz;  $J_{MX} = 12,5$  Hz dan  $J_{XA} = 6,5$ –7,5 Hz sedangkan proton aromatik muncul sebagai *multiplet* pada  $\delta$  6.73–7.83 ppm. Puncak 3 dari proton metin berada pada daerah yang lebih *downfield* dibandingkan kedua metilen karena gugus metin terikat langsung dengan gugus aromatik yang memberikan efek *deshielding* yang akan menarik kerapatan elektron ke arah gugus aromatik.

Cincin aromatik I memiliki 3 tipe proton yang teridentifikasi pada puncak 9 dan 10 dengan kenampakan *multiplet* sedangkan puncak 11 dengan kenampakan *doublet of doublet*. Puncak 9 pada  $\delta$  7,33 ppm terintegrasi 1H, puncak 10 pada  $\delta$  7,38 ppm terintegrasi 2H sedangkan puncak 11 pada  $\delta$  7,71 ppm terintegrasi 2H. Cincin aromatik II memiliki 2 tipe proton yang teridentifikasi pada puncak 7 dan 8. Puncak 7 dan 8 pada  $\delta$  7,25 dan 7,30 ppm masing-masing terintegrasi 2H dengan kenampakan *doublet* memiliki konstanta kopling  $J_{orto} = 8,5$  Hz (masing-masing dikopling oleh 1 proton tetangga yaitu proton 8 dan 7).

Cincin aromatik III memiliki 3 tipe proton yang teridentifikasi pada puncak 4, 5 dan 6. Puncak 4 pada  $\delta$  6,79 ppm terintegrasi 1H sebagai *triplet* memiliki nilai  $J$  sebesar 7,5 Hz karena mengalami kopling dengan proton 6 pada posisi orto. Puncak 5 pada  $\delta$  7,03 ppm terintegrasi 2H muncul sebagai *doublet of doublet* dengan konstanta kopling ( $J_{orto}$ ) sebesar 8,5 Hz (dikopling oleh 1 proton tetangga yaitu proton 6) dan konstanta kopling ( $J_{meta}$ ) sebesar 2 Hz (dikopling oleh 1 proton tetangga yaitu proton 4), sedangkan puncak 6 pada  $\delta$  7,18 ppm terintegrasi 1 H sebagai *multiplet*.

Terbentuknya senyawa target dikonfirmasi lebih lanjut dengan  $^{13}\text{C}$ -NMR yang disajikan pada Gambar 7.9. Berdasarkan spektra tersebut, terdapat 15 jenis karbon dengan jumlah total sebanyak 21 karbon yang sesuai dengan jumlah karbon dari senyawa target. Terbentuknya cincin pirazolina ditunjukkan oleh puncak 1, 2 dan 15 pada pergeseran kimia  $\delta$  43,55, 63,92 dan 146,80 ppm yang berturut-turut berasal dari karbon metilen ( $\text{CH}_2$ ), karbon metin ( $\text{CH}$ ) dan karbon  $\text{C}=\text{N}$ .



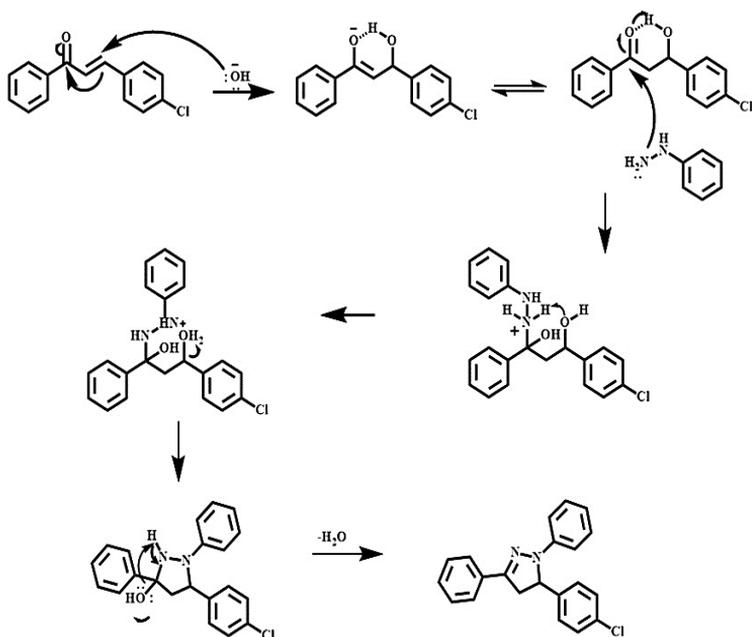
**Gambar 7.9** Spektra  $^{13}\text{C}$ -NMR

Karbon pada cincin aromatik I ditunjukkan oleh puncak 5, 7, 8 dan 12 yang masing-masing terintegrasi 2C, 2C, 1C dan 1C. Puncak 12 berada pada daerah downfield karena terikat langsung dengan cincin pirazolina. Karbon pada

cincin aromatik II ditunjukkan oleh puncak 6, 9, 11 dan 13 yang masing-masing terintegrasi 2C, 2C, 1C dan 1C. Puncak 13 berada pada daerah *downfield* karena terikat langsung dengan cincin pirazolina. Karbon pada cincin aromatik III ditunjukkan oleh puncak 3, 4, 10 dan 14 yang masing-masing terintegrasi 2C, 1C, 2C dan 1C. Puncak 14 berada pada daerah yang *downfield* karena terikat langsung dengan cincin pirazolina.

Berdasarkan hasil karakterisasi dengan FTIR, GC-MS, <sup>1</sup>H-NMR dan <sup>13</sup>C-NMR membuktikan bahwa senyawa target (5-(4-chlorophenyl)-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole) telah berhasil disintesis melalui siklokondensasi dari senyawa kalkon dan fenilhidrazina dengan bantuan katalis basa NaOH 20% menggunakan metode refluks. Senyawa pirazolina (5-(4-chlorophenyl)-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole) yang dihasilkan memberikan rendemen sebesar 71,9%.

Terbentuknya pirazolina diperkirakan melalui mekanisme reaksi siklokondensasi yang ditunjukkan pada Gambar 7.10. Sintesis diawali dengan penyerangan oleh gugus NH<sub>2</sub> pada fenilhidrazina terhadap gugus karbonil pada kalkon sehingga menghasilkan amina sekunder. Amina sekunder yang terbentuk kemudian mengalami dehidrasi sehingga terbentuk imina. Gugus NH yang tersisa kemudian menyerang gugus vinilik sehingga terjadi reaksi siklisasi yang selanjutnya dengan keberadaan katalis basa akan menghasilkan cincin pirazolina.



**Gambar 7.10** Mekanisme Reaksi Pembentukan Pirazolina

## DAFTAR PUSTAKA

- Alqahtani, A. sultan, & Elbeltagi, S. (2025). Advancing chemistry sustainably: From synthesis to benefits and applications of green synthesis. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1027(January), 123508. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2025.123508>
- Cao, Y., Wang, K., Xu, S., Kong, L., Bi, Y., & Li, X. (2020). Recent advances in the semisynthesis, modifications and biological activities of ocotillol-type triterpenoids. *Molecules*, 25(23), 5562. <https://doi.org/10.3390/molecules25235562>
- Jansen, D. J., & Shenvi, R. A. (2014). Synthesis of medicinally relevant terpenes: Reducing the cost and time of drug discovery. *Future Medicinal Chemistry*, 6(10), 1127-1148. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.71>
- Lestari, S., Gultom, B., Naziha, M., & Efendi, S. (2025). *Kimia Organik dan Industri Farmasi Pengembangan Obat Berbasis*. 9, 2426-2430.
- Mu, R., Wang, Z., Wamsley, M. C., Duke, C. N., Lii, P. H., Epley, S. E., Todd, L. C., & Roberts, P. J. (2020). Application of enzymes in regioselective and stereoselective organic reactions. *Catalysts*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/catal10080832>
- Nicolaou, K. C. (2014). Organic synthesis: The art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 470(2163). <https://doi.org/10.1098/rspa.2013.0690>
- Prajapati, J., Dulawat, M., Prajapat, P., Rathore, R., & Dulawat, S. S. (2016). Microwave Induced Synthesis of Pyrazoline Compounds Containing Substituted Benzyloxy Phenyl Ring System. *IRA-International Journal of Applied Sciences (ISSN 2455-4499)*, 4(1). <https://doi.org/10.21013/jas.v4.n1.p17>

- Puspitasari, A D; Pranowo, H D; Astuti, E; Wahyuningsih, T. D. (2023). Desain and Synthesis of Chloro-Substituted Chalcone and Pyrazoline Derivatives As Breast Anticancer. Chiang Mai University Journal of Natural Sciences, 20(3), e2021070.
- Puspitasari, A. D. (2023). Desain dan Sintesis Turunan Kalkon dan Pirazolina Tersubstitusi Kloro sebagai Antikanker Payudara. Universitas Gadjah Mada.
- Tamatam, R., & Shin, D. (2023). Asymmetric Synthesis of US-FDA Approved Drugs over Five Years (2016–2020): A Recapitulation of Chirality. *Pharmaceuticals*, 16(3). <https://doi.org/10.3390/ph16030339>

# BAB

# 8

## ANALISIS RETROSINTESIS

Megawati, S.Pd., M.Si.

### A. Pendahuluan

Senyawa Organik pada umumnya dihasilkan oleh organisme hidup. Dalam Tubuh MakhluK hidup, senyawa organik disintesis melalui proses biosintesis dan dikatalis oleh biokatalis yang disebut enzim. Enzim ini tentu saja sangat spesifik. Biosintesis atau lebih dikenal dengan istilah metabolisme (dengan proses *in vivo* tentunya) sehingga produk sintesisnya dikenal dengan nama metabolit. Ada dua jenis metabolisme yaitu metabolit primer dan sekunder

Kandungan senyawa organik dalam metabolit sekunder pada makhluk hidup relatif rendah, padahal kebutuhan akan senyawa-senyawa organik terus meningkat, sehingga ahli kimia organik berusaha mensintesis senyawa yang sama, mirip atau berfungsi mirip di laboratorium (*in vitro*). Meniru proses *in vivo* di laboratorium tentu sangat sulit sehingga prosesnya lebih tepat bila disebut sebagai proses semisintetis. (sitorus, n.d.) Proses semisintetik mencakup metabolit primer dan sekunder menjadi senyawa lain yang lebih bermanfaat.

Di laboratorium organik tentu saja ahli kimia organik sintetik sangat intens melakukan penelitian semi sintetik. Demikian juga halnya ahli kimia industri telah banyak menghasilkan produk sintetik seperti: Bahan baku industri farmasi, sebagai surfaktan, pupuk kimia polimer, zat warna, dan masih banyak lainnya. Berbagai cara telah dilakukan oleh para

ahli agar sintesis senyawa organik semakin maksimal dan semakin banyak jenis senyawa organik melalui proses sintetik. Dewasa ini telah berkembang suatu metode sintesis organik melalui pendekatan pemutusan(diskoneksi) atau pendekatan sinton atau retrosintesis.

## **B. Pendekatan Retrosintesis**

### **1. Pengertian Retrosintesis**

Retrosintesis adalah proses pembelahan molekul target sintesis menuju ke material start yang tersedia melalui serangkaian ikatan (diskoneksi) dan perubahan gugus fungsi atau interkonversi gugus fungsional (IGF). Retrosintesis merupakan Teknik pemecahan masalah yang lebih sederhana melalui jalur yang berakhir pada suatu material start yang sesuai dan mudah didapatkan untuk keperluan sintesis.

Dengan cara ini struktur molekul yang akan disintesis ditentukan terlebih dahulu yang dikenal sebagai molekul target (MT). Selanjutnya MT dipecah/dipotong/diputus dengan seri diskoneksi. Diskoneksi merupakan operasi balik suatu reaksi 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 diskoneksi akan didapatkan bahan awal (starting material) atau sinton yang tersedia atau disediakan melalui suatu Interkonversi Gugus Fungsi (IGF).

### **2. Pedoman Pendekatan Diskoneksi**

Diskoneksi adalah pemotongan ikatan secara imajiner pemecah molekul yang diharapkan lebih sederhana. Diskoneksi bias disebut kebalikan dari sintesis, jika sintesis mereaksikan senyawa starting material menjadi suatu produk senyawa baru. Proses dikoneksi dapat dilakukan

beberapa tahap hingga mendapat senyawa yang diinginkan. Apabila suatu senyawa kimia memiliki ikatan lebih dari satu yang harus diputus, maka harus dipilih salah satu pertimbangan:

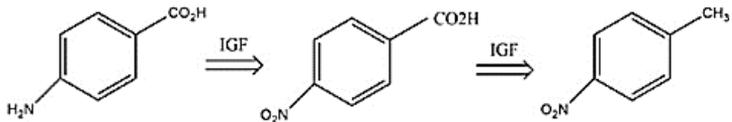
- a. Sedapat mungkin di sekitar bagian tengah molekul sehingga didapatkan dua molekul yang seimbang.
- b. Sebaiknya pada titik cabang yang lebih memberikan fragmen berantai lurus untuk meminimalkan gangguan sterik dalam reaksi.
- c. Diskoneksi untuk senyawa-senyawa aromatic secara umum dilakukan pada gugus/substituennya.
- d. Memilih runtutan reaksi juga harus didasarkan pada faktor 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. (budirmanwati, n.d.)

Dengan demikian hal yang mutlak harus dipahami agar sukses dalam melakukan sintesis dengan pendekatan diskoneksi adalah memahami reaksi-reaksi senyawa organik maupun jenis 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, karena reaksi senyawa organik tidak lain dan tidak bukan adalah transformasi gugus fungsional.

### **3. Interkonversi Gugus Fungsi**

Tahapan analisis dilakukan pengenalan 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

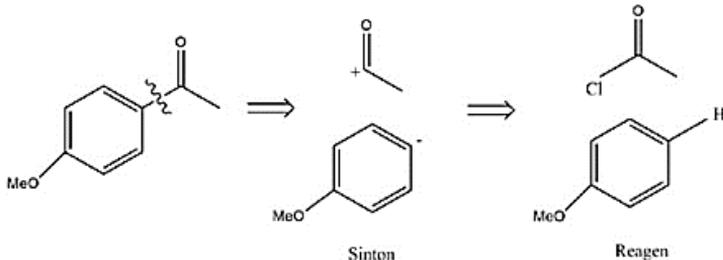
senyawa dapat direaksikan kembali sesuai dengan metode reaksi-reaksi kimia organik yang dipercaya. Untuk Mendapatkan Hasil yang selektif dan memerlukan senyawa pelindung gugus fungsi, berikut contoh interkonversi gugus fungsi (Warren, n.d.)



**Gambar 8.1** Proses Interkonversi Gugus fungsi (Warren, n.d.)

#### 4. 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 (Warren, n.d.). Berikut merupakan mekanisme diskoneksi:



**Gambar 8.2** Mekanisme Diskoneksi (Warren, n.d.)

#### 5. Prinsip Dasar Sintesis Senyawa Aromatik

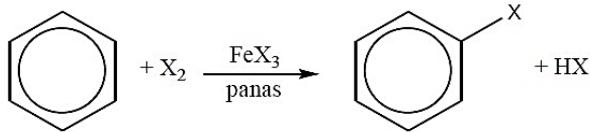
Dalam sintesis senyawa aromatik digunakan term-term teknik diskoneksi, interkonversi gugus fungsional (IGF), dan sinton

## Diskoneksi dan IGF dalam sintesis senyawa aromatik

Diskoneksi merupakan kebalikan dari langkah sintesis atau reaksi. Diskoneksi dilakukan bila dihasilkan reaksi kimia yang sesuai dan lazim (reliable reaction) untuk senyawa aromatik.

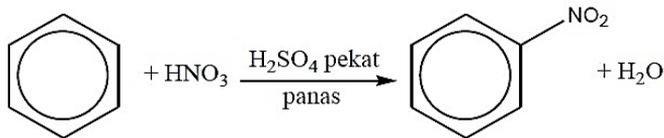
Terdapat 4 macam reaksi substitusi elektrofilik terhadap senyawa Aromatik

### a. Reaksi Halogenasi



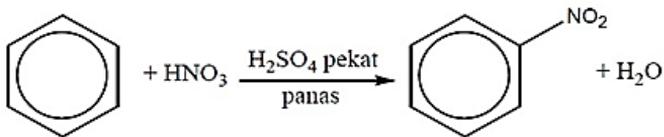
Sebagai elektrofil adalah  $\text{X}^+$  dihasilkan dari reaksi antara  $\text{X}_2 + \text{FeX}_3$

### b. Reaksi Nitrasasi

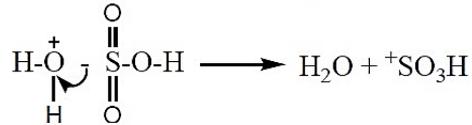
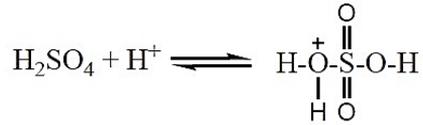


Sebagai elektrofil adalah  $\text{NO}_2^+$  (Ion Nitronium), dihasilkan dari reaksi antara  $\text{HNO}_3$  dan  $\text{H}_2\text{SO}_4$

### c. Reaksi Sulfonasi



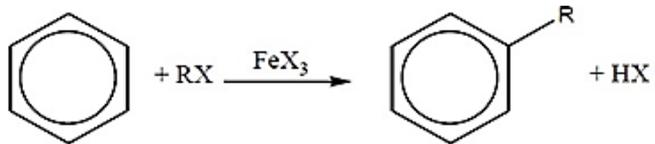
Sebagai elektrofil adalah  $\text{SO}_3$  yang merupakan elektrofil relatif kuat karena atom S yang kekurangan elektron atau  $+\text{SO}_3\text{H}$  yang dihasilkan dari reaksi:



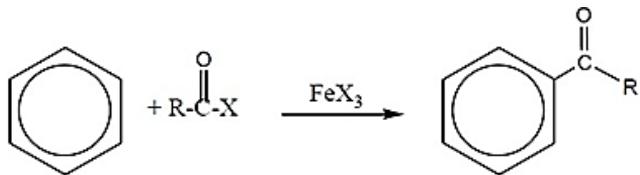
#### d. Reaksi Friedel-Crafts

Reaksi Friedel-Crafts meliputi reaksi alkilasi dan reaksi asilasi

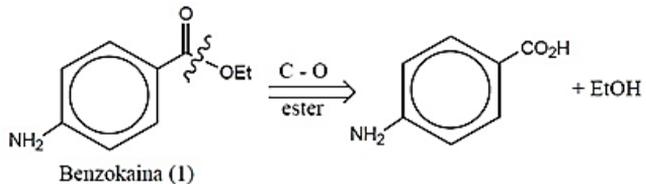
##### 1) Reaksi Alkilasi



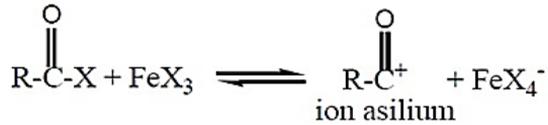
Sebagai elektrofil dalam reaksi alkil Friedel-Crafts adalah ion karbonium(R<sup>+</sup>) karena melibatkan ion karbonium yang lebih stabil



##### 2) Reaksi Asilasi:



Sebagai elektrofil dalam reaksi asilasi Friedel-Crafts adalah ion asilium, terbentuk dari hasil reaksi

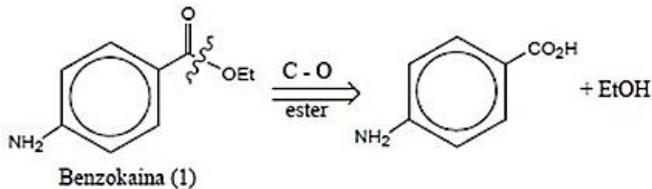


Pada reaksi asilasi Friedel-Crafts tidak terjadi reaksi penataan ulang.

Dengan memahami keempat reaksi substitusi elektrofilik terhadap senyawa aromatik tersebut kita dapat menentukan dimana dilakukan diskoneksi pada tahap analisis, sehingga pada tahap sintesis akan didapatkan reaksi yang lazim terhadap senyawa aromatik.

Senyawa benzokaina (1) yang merupakan senyawa patirasa lokal adalah senyawa ester, ester dapat dibuat dari reaksi antara: alkohol dengan asam karboksilat menggunakan katalis asam, alkohol dengan anhidrida asam karboksilat, atau reaksi antara alkohol dengan asilhalida. Pada tahap analisis dilakukan diskoneksi pada ikatan C-O, diskoneksi diberi label untuk memperlihatkan reaksi pembuatannya.

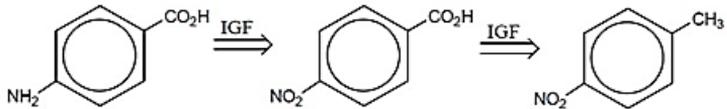
**Analisis 1:**



Pada tahap analisis 1 didapatkan senyawa asam p-aminobenzoat, dimana terdapat gugus COOH dan NH<sub>2</sub> yang terikat pada cincin aromatik. Bila dilakukan diskoneksi baik pada COOH atau NH<sub>2</sub>, maka tidak dikenal reaksi yang bersangkutan dengan diskoneksi ini. Oleh sebab itu yang dapat dilakukan adalah melakukan interkonversi gugus fungsional untuk mengubah gugus fungsional COOH dan NH<sub>2</sub> ke gugus fungsional yang lain, sehingga dapat

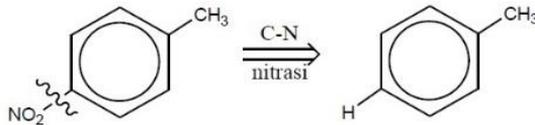
dilakukan diskoneksi. Asam aromatik dapat dibuat dari reaksi oksidasi gugus metal, dan gugus amino dapat dibuat dengan reaksi reduksi gugus amino. Sehingga pada tahap analisis 2 dapat dilakukan IGF sebagai berikut:

**Analisis 2:**



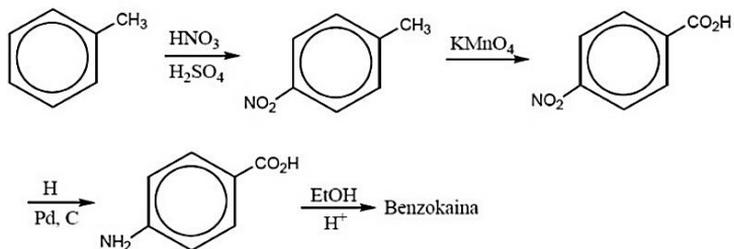
Pada tahap analisis 2, yaitu dengan IGF akan didapatkan senyawa dengan gugus NO<sub>2</sub> dan CH<sub>3</sub> terikat pada cincin aromatik. Sekarang diskoneksi gugus nitro dapat dilakukan dan rasional, karena diketahui bahwa nitrasi toluena secara mudah dapat dilakukan di laboratorium, dan toluena mudah didapatkan.

**Analisis 3:**



Pada tahap analisis 3 didapatkan toluena sebagai bahan awal. Dari tahap analisis sekarang dapat ditulis tahap sintesis dengan reagen yang sesuai. Sangat penting untuk mengetahui tipe reagen dan kondisi reaksi yang dibutuhkan, agar diperoleh hasil senyawa seperti yang diharapkan. Sintesis senyawa benzokaina dapat dituliskan sebagai berikut:

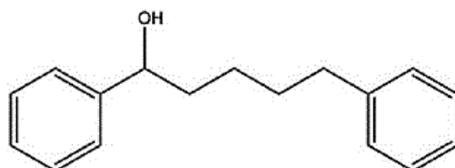
**Sintesis:**



Pada tahap sintesis dimungkinkan melaksanakan tahap-tahap reaksi dalam urutan yang berbeda, misalnya penggantian urutan dari dua langkah terakhir. Pada tahap sintesis di atas dilakukan reaksi reduksi gugus nitro terlebih dahulu, baru kemudian dilakukan reaksi esterifikasi. Bila urutan reaksi dibalik, dilakukan reaksi esterifikasi terlebih dahulu, baru kemudian dilakukan reaksi reduksi gugus nitro. Pada tahap sintesis dimungkinkan melaksanakan tahap-tahap reaksi

## 6. Contoh Pendekatan Diskoneksi

Pada kesempatan ini, kita akan menguraikan senyawa alkohol (1) berikut ini sebagai molekul target dengan menggunakan analisis retrosintetik.

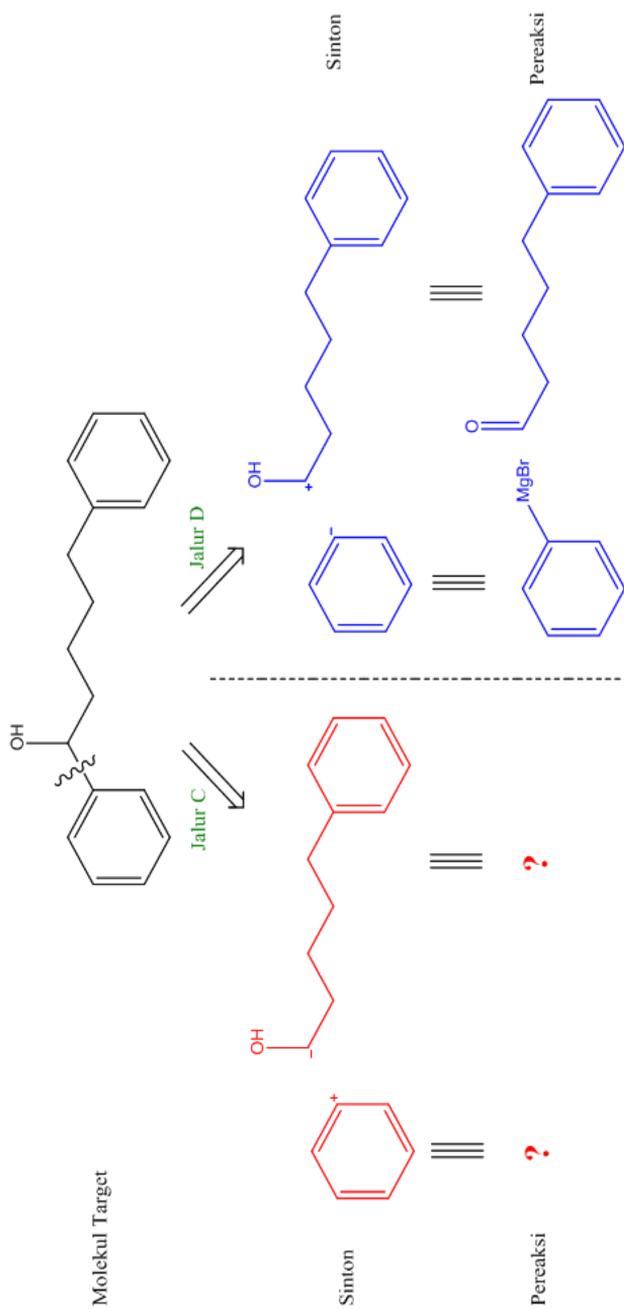


**Gambar 8.3** 1,5- difenil-1-Pentanol(1)

Ada lebih dari satu analisis yang "benar" untuk sintesis suatu senyawa; misalnya, senyawa (1) di atas dapat diuraikan dalam enam cara berbeda. Prinsip-prinsip analisis retrosintesis akan dijelaskan melalui keenam pendekatan ini, bersama dengan keuntungan dari masing-masing jalur.

### a. Analisis Retrosintetik 1

Analisis retrosintesis dimulai dengan pemutusan (diskoneksi) ikatan. Kemudian, salah satu ujung ikatan yang diputuskan diberi muatan positif dan fragmen lain diberi muatan negatif.

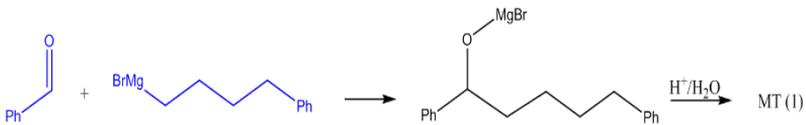


Gambar 8.4 Analisis Retrosintetik 1 untuk alkohol (1)

Garis bergelombang melintasi ikatan yang akan diputus menunjukkan diskresi. Panah retrosintetik menunjukkan alur mundur antara dua fragmen molekul target. Sinton menyebut fragmen bermuatan tersebut. Tanda garis datar tiga menunjukkan ekuivalensi sinton.

Diskoneksi ini dapat menghasilkan dua pasang bayangan secara teoritis. Jika Anda tidak yakin tentang meletakkan muatan positif dan negatif pada kedua fragmen, tuliskan keduanya dengan muatan yang berbeda.

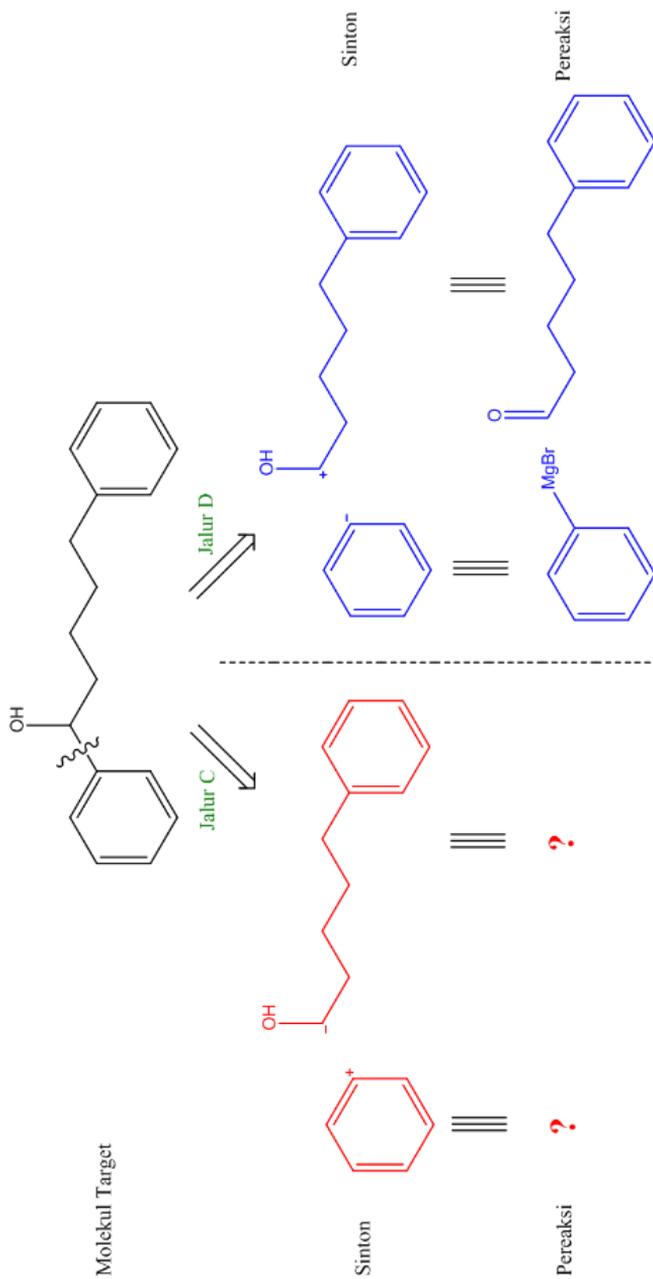
Pada kasus ini, mendapatkan pereaksi sederhana dari sinton pada jalur A sangat sulit karena oksigen lebih elektronegatif daripada karbon. Sebaliknya, Grignard tersedia pada jalur B. Akibatnya, berdasarkan hasil analisis ini, tampak bahwa senyawa (1) dapat disintesis secara langsung melalui reaksi sebagai berikut



**Gambar 8.5** Sintesis 1 untuk senyawa (1)

### b. Analisis Retrosintetik II

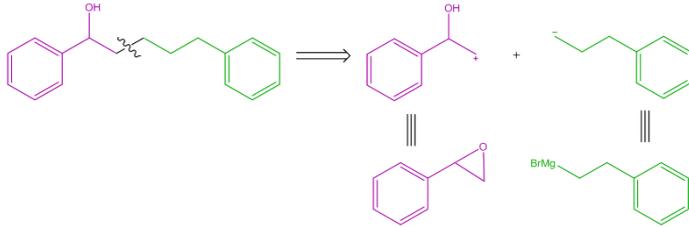
Analisis retrosintetik lain juga mungkin untuk senyawa (1) melibatkan diskoneksi ikatan Karbon-karbon:



Gambar 8.6 Analisis Retrosintetik II untuk alkohol (1)

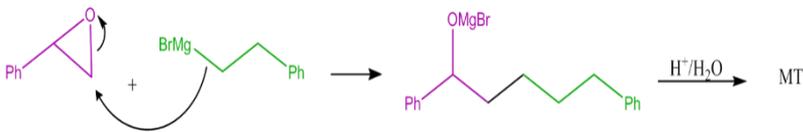
### c. Analisis Retrosintetik III

Dua pasang sinton tidak lagi muncul pada retrosintetik ini dan berikutnya; namun, mereka tetap dipertimbangkan saat memilih jalur yang tepat untuk sintesis molekul target. Gambar berikut menunjukkan retrosintetik senyawa (1), dengan pereaksi epoksida dan pereaksi Grignard:



Gambar 8.7 Analisis Retrosintetis III

### Sintesis

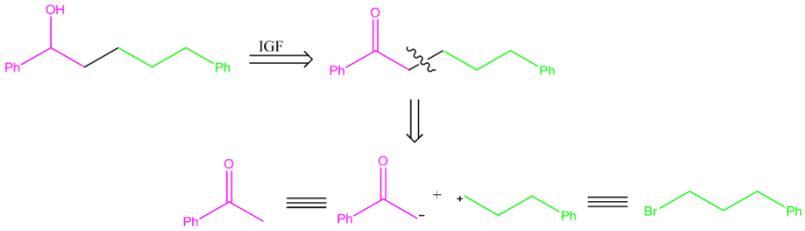


Gambar 8.8 Sintesis III Senyawa (1)

### d. Analisis Retrosintetik IV

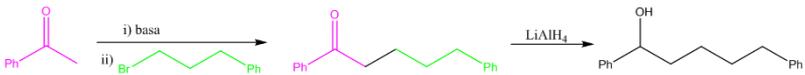
Pengetahuan bahwa keton dapat dengan mudah direduksi menjadi alkohol sekunder dengan menggunakan pereaksi seperti natrium boronidrida atau litium aluminium hidrida dapat menjadi dasar untuk pendekatan sintesis yang berbeda (1). Dalam analisis retrosintetik, istilah "interkonversi gugus fungsi" (IGF) mengacu pada proses mengubah atau mengubah satu gugus fungsi ke gugus fungsi lain, seperti dengan oksidasi atau reduksi. Tanda dengan tanda "IGF" di atasnya menunjukkan proses ini. Akibatnya, pasangan gejala alkohol (1) dapat sebanding dengan adisi asetofenon pada halida jika alkohol (1) terlebih dahulu diubah menjadi keton. Perlu diingat bahwa basa dapat menarik proton ac dari gugus karbonil asam, menghasilkan enolat.

### Analisis retrosintetik



Gambar 8.9 Analisis Retrosintetik IV

### Sintesis

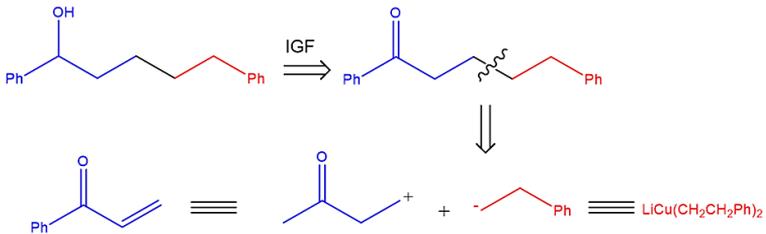


Gambar 8.10 Sintesis IV senyawa (1)

### e. Analisis Retrosintetik V

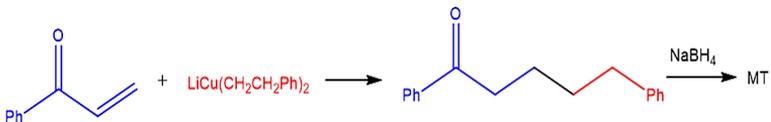
Analisis tambahan untuk alkohol (1) melibatkan konversi gugus fungsi dari alkohol ke keton sebelum pemutusan ikatan karbon-karbon. Studi ini menemukan tanda bermuatan positif pada posisi  $\beta$  terhadap karbonil dan tanda nukleofil karbon.

### Analisis Retrosintetik



Gambar 8.11 Analisis Retrosintetik V

### Sintesis

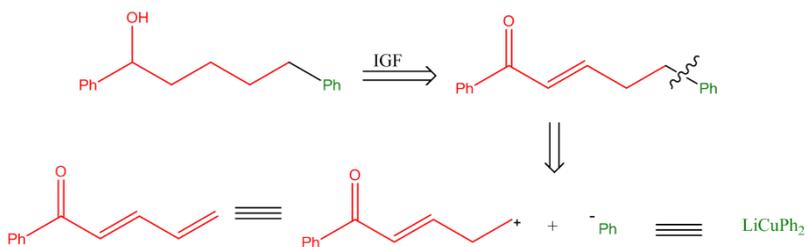


Gambar 8.12 Sintesis V senyawa (1)

#### f. Analisis Retrosintetik VI

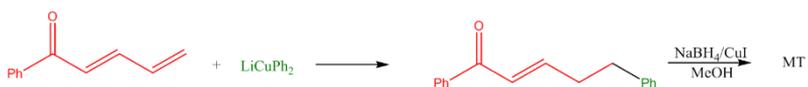
Selain itu, dalam analisis retrosintetik ini, interkonversi gugus fungsi alkohol menjadi keton, yang diikuti oleh IGF kedua untuk menghasilkan keton tak jenuh- $\alpha,\beta$ . Adisi litium difenilkuprat pada dienon membentuk kerangka karbon yang diperlukan.

#### Analisis retrosintetik



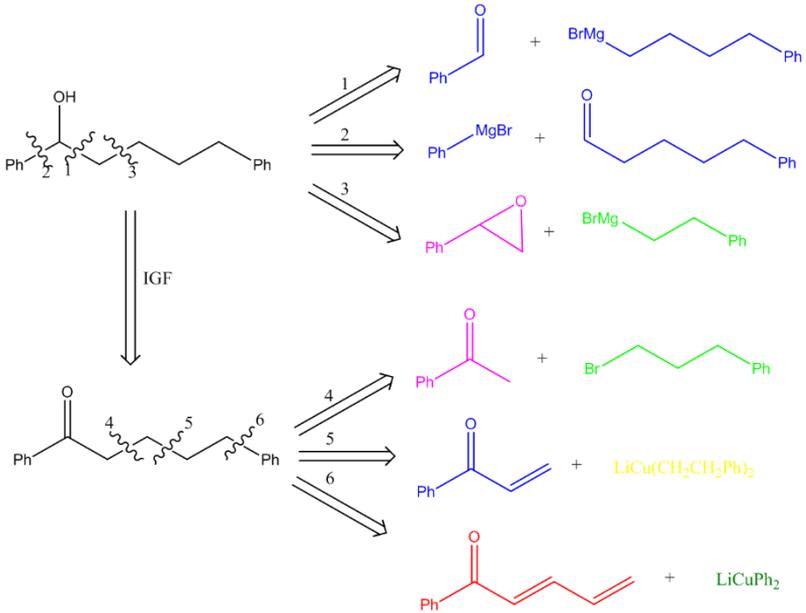
Gambar 8.13 Analisis Retrosintetik VI

#### Sintesis



Gambar 8.14 Sintesis VI senyawa (1) Keunggulan keenam jalur sintesis senyawa (1) Ringkasan retrosintetik

## Keunggulan keenam jalur sintesis senyawa (1) Ringkasan retrosintetik



### Penentuan metode sintesis yang terbaik

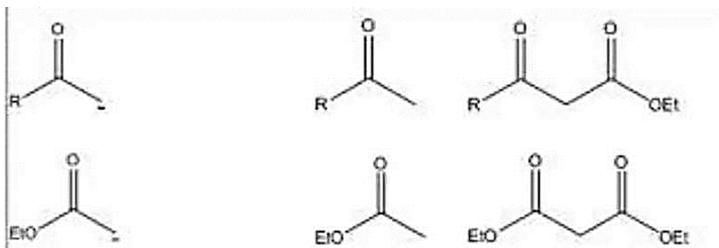
Metode 1, 2 dan 4 lebih disukai karena diskoneksi yang lebih dekat dengan pusat molekul biasanya menghasilkan penyederhanaan terbaik. Kecuali IGF menawarkan keuntungan dalam pembentukan ikatan karbon-karbon dengan rendemen yang tinggi, jumlah tahap sintesis harus diminimalkan. emulsi sintetik dari sinton konvensional.

### Sinton Ekuivalen Sintetik

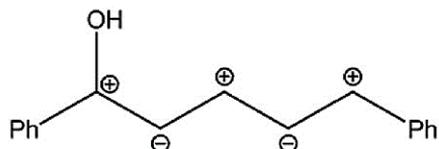
R+ R-Br, R-I, R-OMs, R-OTS R-alkil, bukan aril

R- RMgBr, RLi, LiCuR<sub>2</sub>

Sinton	Ekivalen sintetik
$R^-$	$R-Br, R-I, R-OMs, R-OTs$ $R = \text{alkil, bukan aril}$
$R^+$	$RMgBr, RLi, LiCuR_2$



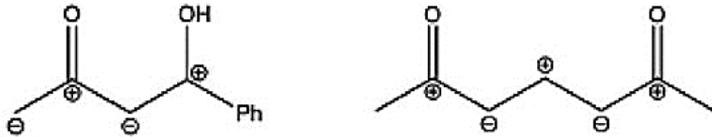
Selama rantai hidrokarbon tak jenuh berlangsung, pola berselang-seling antara posisi elektrofilik dan nukleofilik dapat berlanjut. Namun, ini hanya dapat terjadi jika ikatan rangkap terkonjugasi dengan gugus karbonil. Menulis pola muatan bayangan berselang-seling atau "kepolaran laten" pada molekul target dapat sangat membantu dalam menemukan tanda potensial. Kepolaran tersembunyi dalam senyawa alcohol (1) ditunjukkan sebagai berikut:



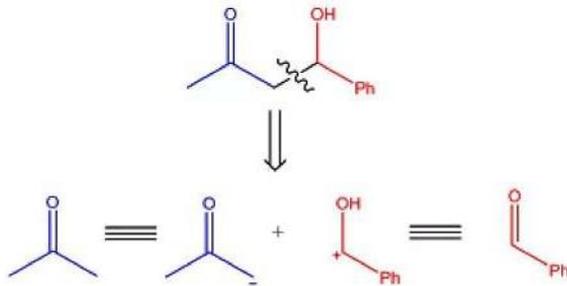
Jika molekul target memiliki lebih dari satu gugus fungsi, sintesis harus dirancang dengan mempertimbangkan posisi akhir dari gugus fungsi tersebut. Kepolaran terhadap

kedua gugus fungsi pada senyawa 1,3-disubstitusi dan 1,5-disubstitusi hampir sama. Hubungan yang bersesuaian di antara kepolaran-kepolaran yang hampir sama ini disebut pola konsonan. Untuk memudahkan retrosintesis.

**Contoh:**

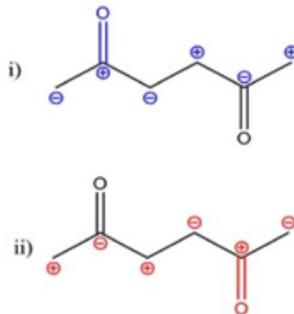


**Analisis retrosintesisnya:**



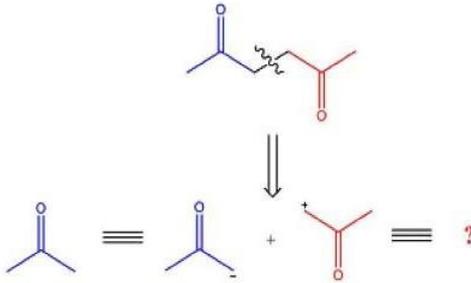
Pola muatan yang berbeda pada senyawa 1,4-dikarbonil disebut disonan. Oleh karena itu, ketika kita harus menggunakan gejala dengan kepolaran yang berbeda dari kepolaran normal dari gugus fungsi yang diperlukan, kita memerlukan pereaksi yang tidak mengikuti kepolaran normal. (wilis, n.d.)

**Analisis retrosintesisnya:**

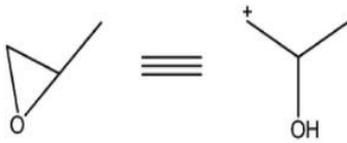


Beberapa pereaksi ekuivalen yang dapat digunakan dalam kasus ini ialah:

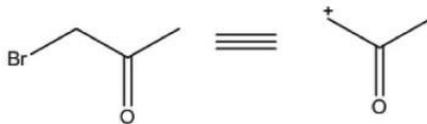
**a. Epoksida**



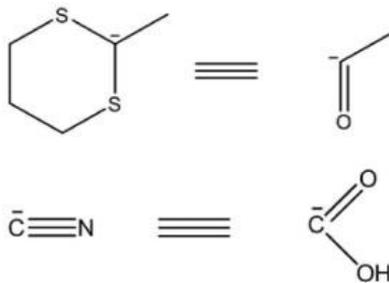
**b.  $\alpha$ -haloketon dan  $\alpha$  haloester**



**c. 1,3 - ditiana**



**d. Adisi Sianida**



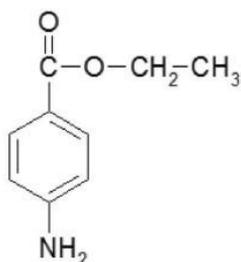
## 7. Pendekatan Diskoneksi Beberapa Golongan Senyawa Organik

Berikut ini akan dibahas sintesa beberapa golongan senyawa organik (golongan berdasarkan gugus fungsional). Ulasan ini dapat digunakan sebagai pedoman untuk sintesa senyawa golongan lain yang tidak dibahas dalam pembahasan ini.

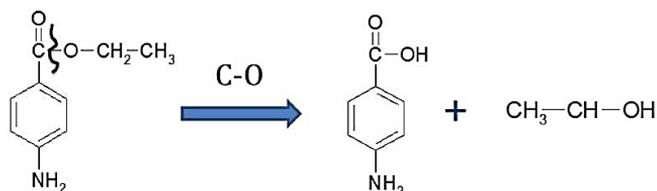
### a. Senyawa Aromatik

Reaksi terhadap senyawa aromatic khususnya derivate benzene adalah substitusi elektrofilik, sehingga analisis didasarkan pada reaksi tersebut.

Contoh: Molekul Target (MT) adalah sebagai berikut

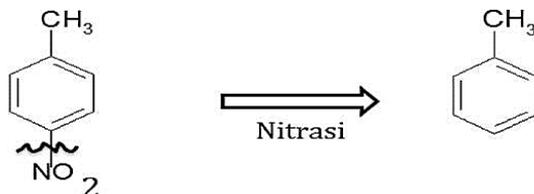


#### Analisis I

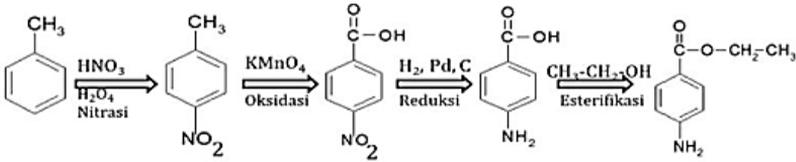


Berikut IGF di atas maka diskoneksi adalah sesuatu yang logis dan umum dilakukan

#### Analisis II:



Berdasarkan kedua analisis di atas maka disusun rencana sintesis sebagai berikut:

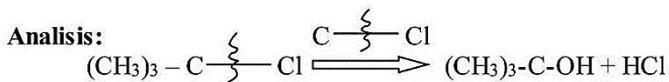


### b. Senyawa Organo Halida

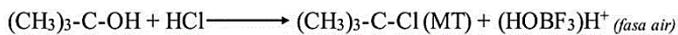
Untuk dua jenis senyawa organo halide, organo aromatik (Ar-X) dan halide alifatik (R-X), sintesisnya terjadi melalui reaksi substitusi elektrofilik, misalnya (1), melalui halogenasi (X2), yang biasanya terdiri dari Cl2 dan Br2 dengan katalis AlX3 atau FeX3. Sebaliknya, untuk halide alifatik, sintesisnya biasanya terjadi melalui reaksi substitusi nukleofilik. Halide tidak terlalu nukleofil, tetapi dapat mengganti gugus (-OH) alkohol dengan katalis. Ini menunjukkan reaktivitas alkohol tersier ke arah sekunder dan primer. Asam yang biasa digunakan sebagai katalis adalah asam yang akan memprotonasi gugus(-OH) menjadi H2O+, yang merupakan gugus pergi yang sangat baik.

Contoh:

Molekul Target (MT) adalah t-butyl klorida (CH3)3-C-Cl

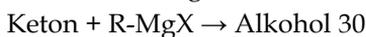
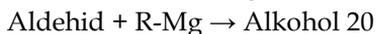


### Sintesa



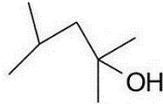
### c. Senyawa Alkohol

Alkohol disintesa dengan mereaksikan senyawa karbonil dengan pereaksi Grignard (R-MgX) dengan reaksi umum sebagai berikut:



Untuk Alkohol 10 maka gugus samping (-R) dari alkohol tergantung dari pereaksi Grignard sedangkan untuk alkohol 20 dan 30 tergantung pada pereaksi Grignard serta aldehid dan ketonnya.

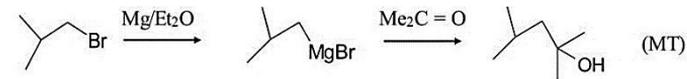
Contoh: Molekul Target adalah 2,4-dimetil 2- pentanol



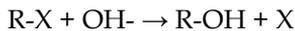
### Analisis



### Sintesis



Substitusi nukleofilik ( $S_n$ ) organo halogen dengan basa kuat ( $\text{OH}^-$ ) adalah rute tambahan untuk sintesa alkohol. Reaksi yang biasa terjadi adalah sebagai berikut:

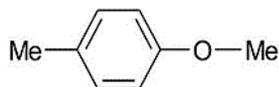


Metode diskoneksi dapat digunakan untuk sintesis alkohol melalui jalur  $S_n$  dengan melakukan analisis dan sintesa terhadap MT tertentu.

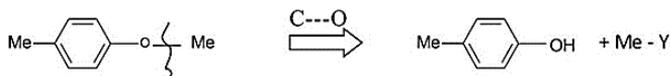
#### d. Senyawa Eter dan Tioeter (Eter Sulfida)

Golongan eter ( $\text{R-O-R}$ ) dan tioeter ( $\text{R-S-R}$ ) memiliki struktur yang mirip karena baik O maupun S berada pada satu golongan SPU, yaitu golongan VIA. Sintesa eter yang paling umum dilakukan melalui mekanisme  $S_n$ , yang dikenal sebagai sintesa Williamson dengan nukleofil ( $\text{RO}^-$  = alkoksi atau  $\text{PhO}^-$  = fenoksi).

Contoh: Molekul target adalah Wallflower

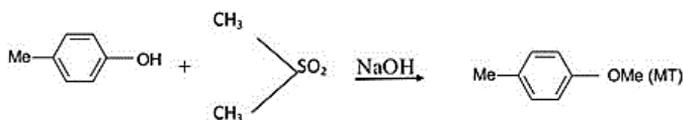


### Analisis:



Bahan awal (sinton) Me-Y adalah suatu reagens penganalisisasi fenol dan dimetil sulfat  $(\text{MeO})_2 \text{SO}_2$  lazim digunakan untuk metilasi fenol

### Sintesis:

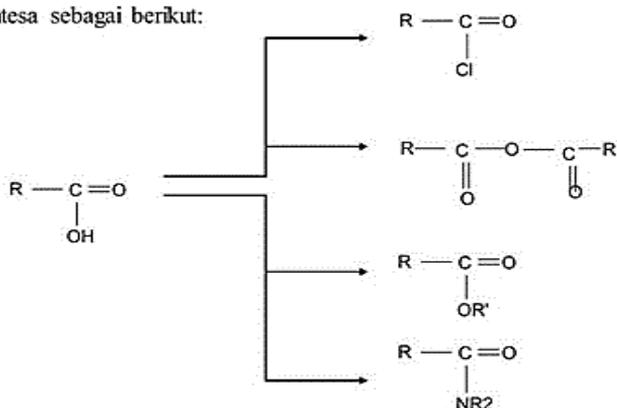


Nukleofilik alkoksi (RO) merupakan eter alifatik serta pereaksi umum, merupakan senyawa organo halide dengan reaksi umum sebagai berikut (Sintesa Williamson).

### e. Senyawa Karbonil

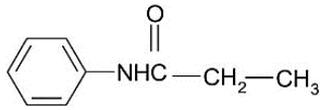
Senyawa yang memiliki gugus fungsi C rangkap O dan turunan atau derivat asam karboksilat melalui

sintesa sebagai berikut:

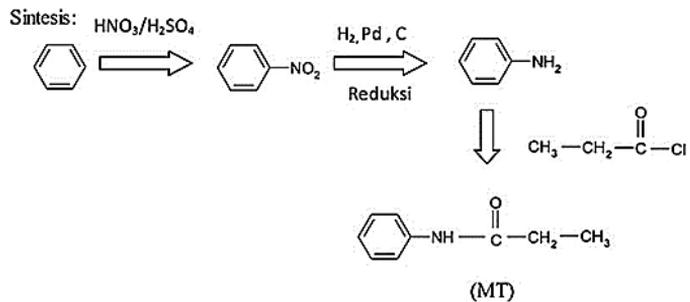
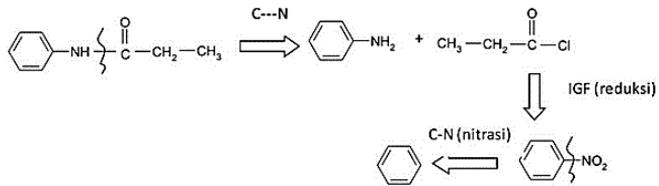


Reaksi derivatisasi di atas adalah merupakan dasar sintesis dengan MT senyawa karbonil melalui pendekatan diskoneksi

Contoh: Molekul target suatu amida



**Analisis:**

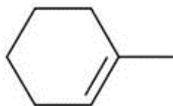


#### f. Senyawa Alkena

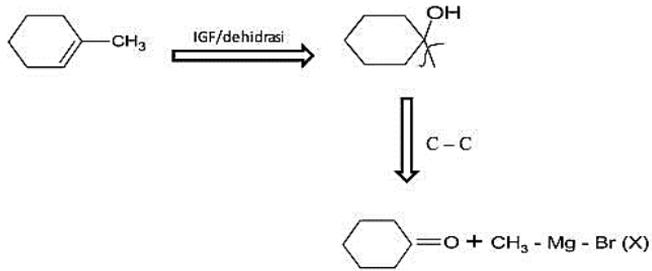
Melalui jalur mekanisme eliminasi, yang paling umum adalah dehidrohalogenasi (eliminasi HX) atau dehidrasi alkohol. Stabilitas termodinamika akan lebih mudah dicapai dengan pembentukan alkena yang banyak substituenya sesuai dengan Hukum Sayitz. (Fessenden, n.d.)

**Contoh:**

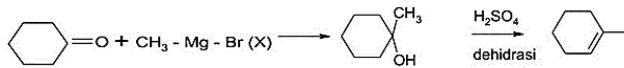
##### 1) Molekul Target



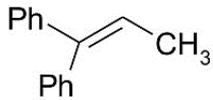
## Analisis



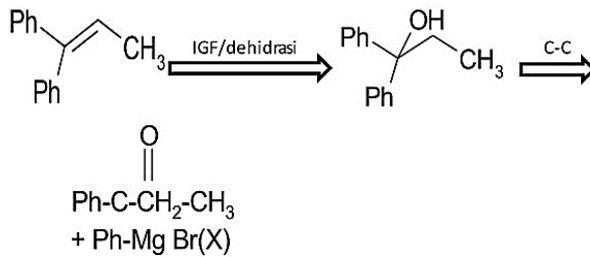
## Sintesis



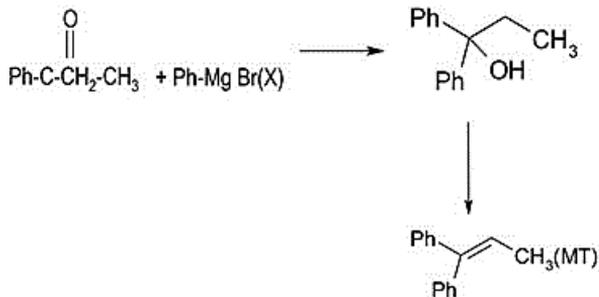
## 2) Molekul target



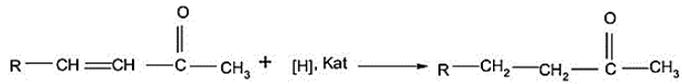
## Analisis



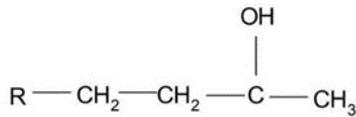
## Sintesis



## Reduksi senyawa bergugus fungsi alkena karbonil



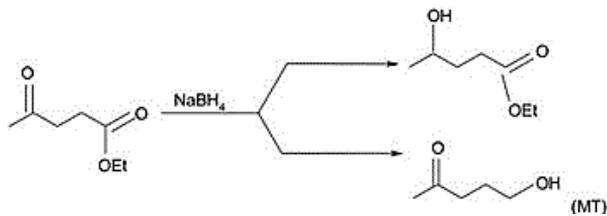
Dalam hal ini perlu selektivitas reduktor agar tidak terjadi reduksi kedua gugus tidak jenuh seperti berikut.



Gugus target dilindungi dari bereaksi dengan gugus pelindung melalui proses kemoselektivitas. Akibatnya, pereaksi akan lepas bersamaan dengan gugus pelindung. Syarat gugus pelindung adalah:

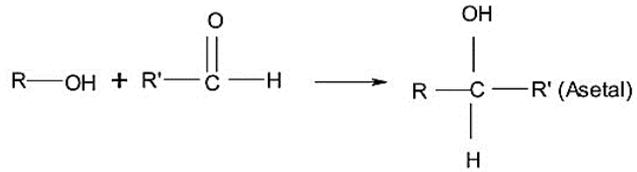
- 1) Mudah ditambahkan dan dilepaskan
- 2) Tahan terhadap reagen yang akan merusak gugus fungsional yang tidak terlindungi
- 3) Ketahanan terhadap semua jenis reagen yang serupa yang dapat merusak gugus yang tidak terlindungi

Contoh: reduksi terhadap ketoester

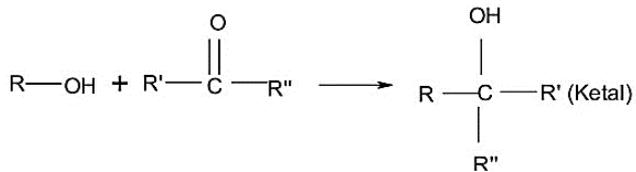


Dua jenis molekul target (MT) sebenarnya terbentuk dari reduksi terhadap ketoester. Untuk mendapatkan molekul target 4- keto pentanol, gugus keton harus dilindungi melalui reaksi kemoselektif. Dalam reaksi ini, gugus keton (karbonil) digunakan sebagai gugus pelindung, seperti berikut:

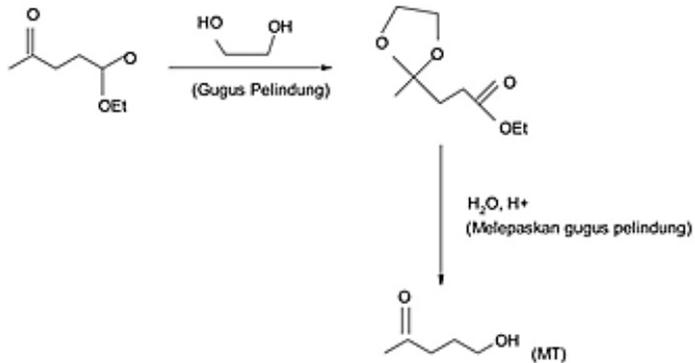
- 1) Reaksi antara aldehid dan keton akan menghasilkan asetal



- 2) Reaksi antara alkohol dan keton akan menghasilkan ketal



Dengan demikian molekul target di atas harus disintesa dengan gugus pelindung melalui jalur berikut:



Tabel di bawah ini menunjukkan gugus pelindung gugus fungsional senyawa organik, cara mengeluarkannya, ketahanan, dan reaksinya.

Gugus	GP	Penambahan	Penghilangan	Ketahanan GP	GP bereaksi dengan
Aldehida	Asetal	R-OH, H <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O/H <sup>+</sup>	Nukleofil, basa, reduktor	Elektrofil, oksidator
Keton	Ketal	R-OH, H <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O/H <sup>+</sup>	Nukleofil, basa, reduktor	Elektrofil, oksidator
Asam	Ester	Alkohol	H <sub>2</sub> O/H <sup>+</sup> , OH <sup>-</sup>	Basa lemah, elektrofil	Basa kuat, nukleofil, reduktor
Alkohol/fenol	Eter	Basa	Hidrogenasi	Nukleofil	Elektrofil

### C. Penutup

Retrosintesis adalah alat penting dalam kimia organik untuk merencanakan dan merancang sintesis senyawa kimia kompleks. Dengan bekerja mundur dari molekul target dan memecahnya menjadi komponen-komponen yang lebih sederhana, para ahli kimia dapat merencanakan rute sintesis yang efisien dan praktis. Pendekatan ini membantu dalam mengidentifikasi tantangan dalam sintesis dan menemukan solusi yang memungkinkan untuk menghasilkan senyawa yang diinginkan.

## DAFTAR PUSTAKA

Budirmanwati, n.d. diktat kuliah kimia organik. s.l.:s.n. Fessenden,  
R. d. F. J., n.d. kimia organik. s.l.:s.n. sitorus, m., n.d. kimia  
organik fisik. s.l.:s.n. wilis, n.d. sintesis organik. s.l.:s.n.

# BAB 9

## GUGUS PELINDUNG DAN REAKSI REGIOSELEKTIVITAS

Nurul Ambardhani, S.Si., M.Si.

### A. Gugus Pelindung

Gugus pelindung (disebut juga sebagai gugus proteksi, GP) adalah turunan yang terbentuk secara reversibel dari gugus fungsi (GF) yang ada dalam suatu molekul. Gugus ini ditambahkan dengan tujuan melindungi gugus tertentu agar tidak ikut bereaksi dengan pereaksi atau pelarut selama sintesis berjalan. Gugus pelindung ditambahkan sementara untuk mengurangi reaktivitas sehingga gugus fungsi yang dilindungi tidak beraksi dalam kondisi sintesis yang dialami molekul dalam satu atau beberapa langkah berikutnya (multi tahap) (Green & Wuts, 1999):



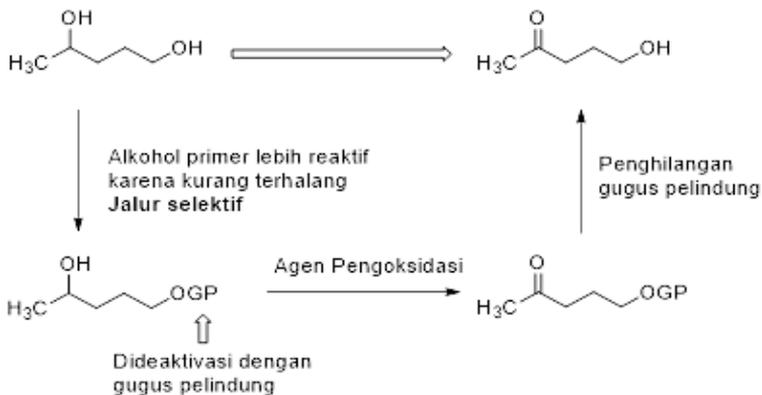
**Gambar 9.1** Bentuk umum dari perlindungan gugus fungsi dalam sintesis organik

Jika terdapat lebih dari satu gugus fungsi berjenis sama dalam suatu molekul, sedikit perbedaan reaktivitasnya (misalnya disebabkan oleh efek sterik) dapat membantu mencapai perlindungan selektif hanya pada satu gugus fungsi, sementara yang lain tetap tidak terlindungi. Atau, kedua gugus fungsi tersebut dapat dilindungi dengan gugus pelindung yang

berbeda dengan profil reaktivitas yang berbeda. Cara lain yaitu dengan membangun molekul yang lebih besar dari beberapa sub unit yang gugus fungsinya serupa atau identik yang telah dilindungi secara berbeda sebelumnya (OCP, 2025).

Gugus pelindung harus memenuhi beberapa persyaratan dasar berikut (Green & Wuts, 1999):

1. Gugus pelindung harus bereaksi secara selektif (kemoselektivitas kinetik) dalam hasil yang baik untuk memberikan substrat yang terlindungi agar stabil dalam reaksi yang diinginkan.
2. Gugus pelindung harus hilang secara selektif dalam hasil yang baik sebagai pereaksi yang siap dipakai.
3. Gugus pelindung tidak memiliki tambahan gugus fungsi yang memungkinkan memberikan sisi reaksi tambahan.



**Gambar 9.2** Reaksi oksidasi alkohol sekunder menjadi keton dengan melindungi salah satu gugus alkohol menggunakan gugus pelindung (GP).

Sebuah gugus pelindung yang berkualitas baik haruslah (Chappidi *et al.*, 2024):

1. Didapat dengan mudah, namun selektif dimasukkan ke dalam gugus fungsional yang diinginkan dalam molekul polifungsional.
2. Harus stabil/tahan terhadap reagen yang digunakan dalam langkah reaksi berikutnya di mana gugus yang dilindungi (ditutupi) diinginkan untuk tetap deaktivasi (dilindungi).

3. Harus dapat dihilangkan secara selektif dalam kondisi ringan ketika perlindungannya tidak lagi diperlukan.

Gugus fungsi yang umum ditemui dalam sintesis organik yang reaktif terhadap reagen nukleofilik atau elektrofilik yang transformasi selektifnya dapat menimbulkan tantangan, biasanya memerlukan deaktivasi dengan menutupinya menggunakan gugus pelindung. Gugus fungsi reaktif yang memerlukan perlindungan yaitu:

1. Alkohol (R-OH)
2. Amina (R-NH<sub>2</sub>)
3. Aldehida (R-CHO)
4. Keton (R-CO-R)
5. Asam karboksilat (R-COOH)

Beberapa gugus pelindung yang umum digunakan dalam sintesis organik dapat dilihat pada Tabel di bawah ini.

**Tabel 9.1** Gugus pelindung umum dalam sintesis organik

<b>Perlindungan Alkohol</b>	
<i>Gugus pelindung</i>	<i>Dihilangkan oleh</i>
Asetil	Asam atau basa
Benzoil	Asam atau basa
Benzil	Hidrogenolisis
Trimetilsilil (TMS)	KF, CH <sub>3</sub> COOH, atau K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> dalam metanol
Trietilsilil	Asam trifluoroasetat atau asam asetat dalam air/THF, atau HF dalam air atau piridin
Ters-Butildimetilsilil (TBDMs atau TBS)	Asam asetat dalam THF/air, Piridinium tosilat dalam metanol, HF dalam asetonitril
<b>Perlindungan Amina</b>	
<i>Gugus pelindung</i>	<i>Dihilangkan oleh</i>
Karbobenziloksi (Cbz)	Hidrogenolisis
p-Metoksibenzil karbonil (MeOz)	Hidrogenolisis, lebih labil dibandingkan Cbz

ters-Butiloksikarbonil (BOC)	Asam kuat pekat (HCl atau $\text{CF}_3\text{COOH}$ )
Grup benzyl (Bn)	Hidrogenolisis
Grup karbamat	Asam dan sedikit dipanaskan
<b>Perlindungan Gugus Karbonil</b>	
<i>Gugus pelindung</i>	<i>Dihilangkan oleh</i>
Asetal dan Ketal	Hidrolisis asam
Asilal	Asam Lewis
<b>Perlindungan Asam Karboksilat</b>	
<i>Gugus pelindung</i>	<i>Dihilangkan oleh</i>
Metil ester	Asam atau basa
Benzil ester	Hidrogenolisis
ters-Butil ester	Asam, basa dan beberapa reduktor
Silil ester	Asam, basa dan organometalik.

Sumber: (Chappidi *et al.*, 2024)

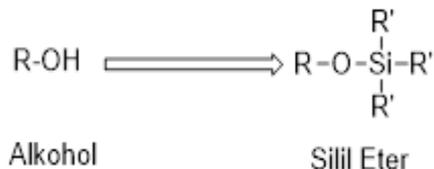
## 1. Gugus Pelindung untuk Alkohol

Gugus pelindung umum untuk alkohol adalah gugus eter. Eter termasuk gugus fungsi organik yang paling tidak reaktif. Perlindungan ini menggantikan posisi proton asam pada alkohol dengan sebuah gugus eter yang tidak reaktif.

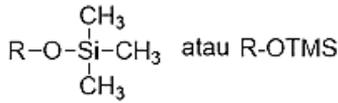
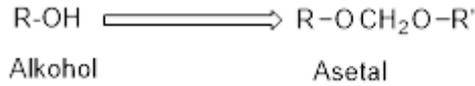


Gugus pelindung eter untuk alkohol dapat dikelompokkan ke dalam kategori berikut:

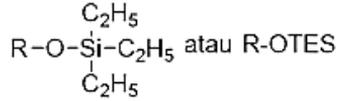
a. Gugus pelindung silil ether:



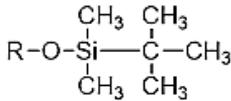
b. Gugus pelindung asetal:



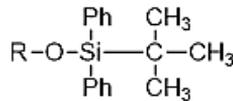
Trimetil silil



Trietil silil



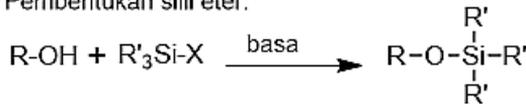
Ters-butil dimetil silil  
(TBDMS)



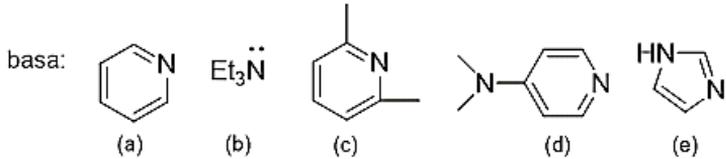
Ters-butil difenil silil  
(TBDPS)

**Gambar 9.3** Gugus pelindung alkohol berbasis silikon yang umum digunakan (dari kiri ke kanan) adalah TMS, TES, TBDMS, dan TBDPS.

Pembentukan silil eter:

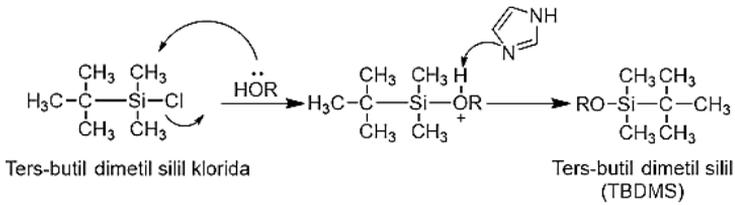


X = -Cl, -OTf

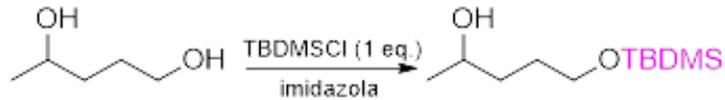
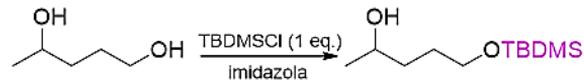
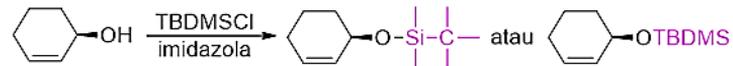


**Gambar 9.4** Preparasi silil eter sebagai gugus pelindung alkohol menggunakan salah satu basa berikut, yaitu: (a) piridin, (b) trietilamina, (c) 2,6-dimetilpiridin, (d) N,N-dimetilpiridin-4-amina, (e) imidazola.

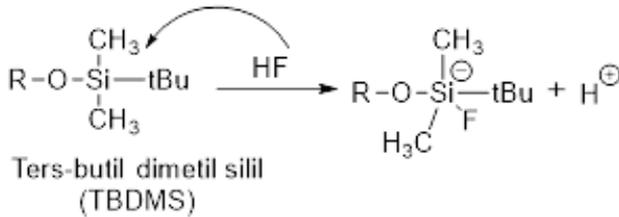
## Preparasi TBDMS



## Perlindungan gugus alkohol oleh TBDMS



## Pembelahan: deproteksi gugus pelindung berbasis silikon

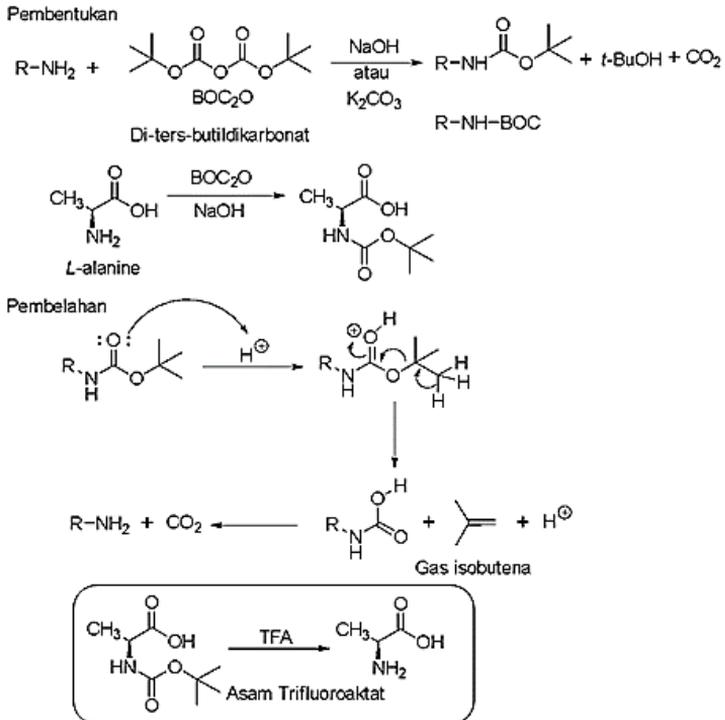


Sumber fluorida:

- Tetrabutylamonium fluorida,  $Bu_4N^+F^-$   $Bu_4N^+F^-$   $Bu_4N^+F^-$  (TBAF)
- Piridin-HF
- Asam Fluorida (HF)
- Amonium Fluorida  $NH_4^+F^-$   $NH_4^+F^-$   $NH_4^+F^-$

## 2. Gugus Pelindung untuk Amina

Amina memiliki kepentingan khusus dalam sintesis peptida, tetapi merupakan nukleofil yang cukup poten dan juga basa yang relatif kuat. Karakteristik ini menyiratkan bahwa gugus pelindung baru untuk amina selalu dalam tahap pengembangan (Kocieński, 2005).



**Gambar 9.5** Pelindung amina pada L-alanina menggunakan gugus karbamat (Ters-Butiloksikarbonil, BOC) yang menghasilkan  $CO_2$  sebagai produk samping.

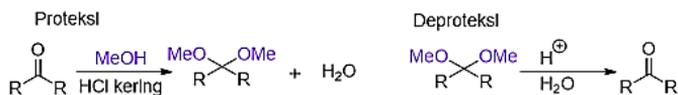
Gugus amina utamanya dilindungi melalui asilasi, biasanya sebagai karbamat. Ketika karbamat mengalami deproteksi, ia melepaskan karbon dioksida. Karbamat yang paling umum digunakan adalah senyawa ters-butoksi karbonil, benzoksi karbonil, fluorenil metil enoksi karbonil, dan alil oksid karbonil.

Pelindung amina lain yang lebih eksotis adalah ftalimida, yang memungkinkan pembelahan reduktif (Osby *et al.*, 1984), dan trifluoro asetamida, yang mudah terhidrolisis dalam basa. Indol, pirol, dan imidazol - hampir semua heterosiklik aza - memungkinkan perlindungan sebagai N-sulfonilamida, yang jauh lebih stabil dengan amina alifatik (Kocieński, 2005). Amina N-benzilasi dapat dihilangkan melalui hidrogenasi katalitik atau reduksi Birch, tetapi memiliki kelemahan yang jelas dibandingkan dengan karbamat atau amida: mereka mempertahankan nitrogen basa.

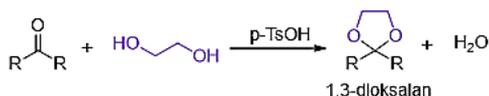
### **3. Gugus Pelindung untuk Aldehida dan Keton (Asetal dan Ketal)**

Untuk mencapai kemoselektivitas yang diinginkan, gugus karbonil mungkin harus dilindungi terhadap serangan oleh berbagai reagen seperti nukleofil kuat atau cukup kuat termasuk reagen organologam, agen pereduksi hidrida asam/basa/katalitik dan beberapa oksidan. Gugus pelindung yang paling berguna adalah asetal atau ketal siklik atau asiklik dan tioasetal atau tioketal siklik dan asiklik. Gugus pelindung ditambahkan dengan mereaksikan senyawa karbonil dalam suasana asam dengan sebuah alkohol, diol, tiol, ditiol.

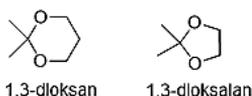
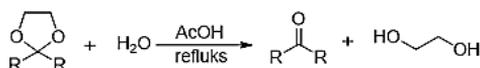
Asetal dan ketal siklik dan asiklik stabil terhadap basa berair dan tidak berair, nukleofil termasuk reagen organologam dan terhadap reduksi hidrida. Asetal dan ketal yang mengandung oksigen mudah dibelah oleh hidrolisis asam. Tioasetal dan tioketal dibelah dalam kondisi netral oleh garam Hg(II) atau Ag(I) atau Cu(II).



Pembentukan asetal atau ketal siklik:

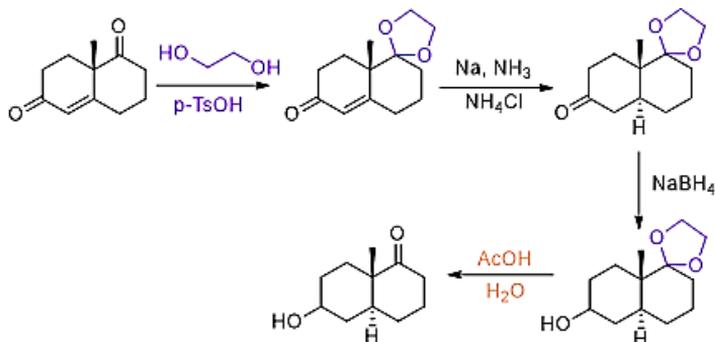


Pembelahan: Hidrolisis dengan katalls asam (HCl encer atau AcOH / H<sub>2</sub>O atau TFA / H<sub>2</sub>O atau pTsOH dalam aseton) dapat digunakan



### Aplikasi Sintetik Untuk Gugus Pelindung Asetal

Keton Wieland-Miescher merupakan zat antara yang umum dalam sintesis steroid alami dan sintesis. Karena stabilisasi resonansi, karbonil dari keton tak jenuh  $\alpha$ ,  $\beta$  kurang elektrofilik dan karenanya kurang reaktif terhadap nukleofil dibandingkan dengan keton diisolasi.



**Gambar 9.6** Reaksi Wieland-Miescher dimanfaatkan untuk sintesis berbagai seskuiterpen dan diterpena bioaktif dari keton tertentu, dengan menggunakan etilen glikol sebagai gugus pelindung keton membentuk cincin dioksalan.

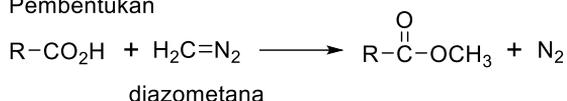
#### 4. Gugus Pelindung untuk Asam Karboksilat

Umumnya ester digunakan sebagai gugus pelindung untuk asam karboksilat. Namun, amida dan hidrazida juga telah digunakan untuk melindungi karboksilat. Ester sebagai gugus pelindung untuk asam karboksilat.

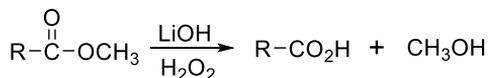
Gugus pelindung ester yang umum untuk asam karboksilat adalah eter metil, etil, dan benzil.

##### Ester Metil

Pembentukan

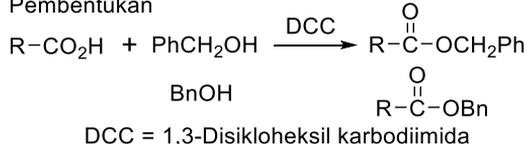


Pembelahan



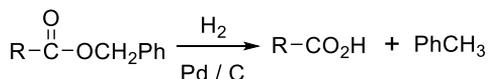
##### Ester Benzil

Pembentukan



Pembelahan

Dengan hidrogenolisis: Metode yang sangat ringan untuk sebagian besar gugus fungsi kecuali dengan alkena, alkuna, dan nitril.

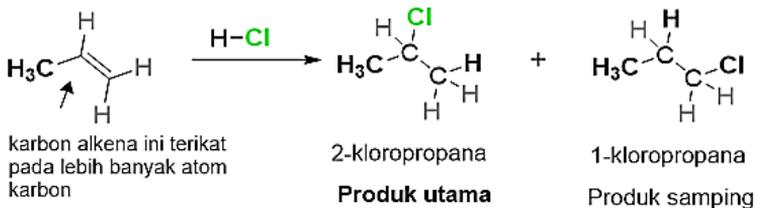


#### B. Reaksi Regioselektivitas

Regioselektivitas terjadi ketika suatu reaksi memiliki dua atau lebih produk yang mungkin, dan produk yang mungkin adalah regioisomer (atau isomer konstitusional), tetapi salah satu produk lebih disukai daripada yang lain. Regioisomer adalah dua senyawa yang memiliki rumus kimia yang sama tetapi strukturnya berbeda. Regioselektif berarti reaksi tersebut secara selektif menghasilkan satu regioisomer sebagai produk utama (March, 1985).

Reaksi regioselektif adalah reaksi di mana satu arah pembentukan atau pemutusan ikatan terjadi secara lebih baik daripada semua arah lain yang memungkinkan. Reaksi disebut regioselektif secara menyeluruh (100%) jika diskriminasinya menyeluruh, atau sebagian (x%) bila produk reaksi di satu tempat lebih dominan daripada produk reaksi di tempat lain. Diskriminasi tersebut juga dapat secara semi-kuantitatif disebut sebagai regioselektivitas tinggi atau rendah. (Awalnya istilah ini dibatasi pada reaksi penambahan reagen yang tidak simetris ke alkena yang tidak simetris.) Di masa lalu, istilah 'regiospesifitas' diusulkan untuk regioselektivitas 100%. Terminologi ini tidak direkomendasikan karena tidak konsisten dengan istilah stereoselektivitas dan stereospesifitas (IUPAC, 2025).

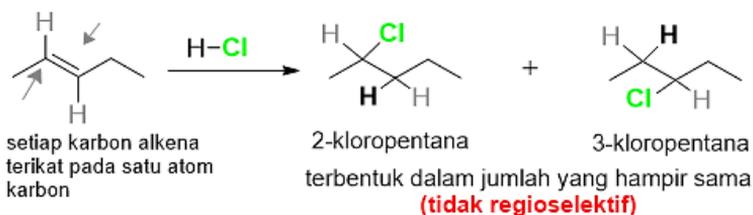
Reaksi alkena dengan asam kuat menghasilkan campuran isomer konstitusional. Sebagai contoh, reaksi antara propena dengan asam klorida menghasilkan campuran 2-kloropropana dan 1-kloropropana, dengan keduanya memiliki rumus empiris  $C_3H_7Cl$ .



Dalam reaksi tersebut dapat dilihat bahwa produk utama adalah senyawa dengan ikatan C-Cl terbentuk pada karbon alkena yang terikat langsung pada atom karbon terbanyak (“paling tersubstitusi”), dan ikatan C-H terbentuk pada karbon alkena yang terikat langsung pada atom paling sedikit (“karbon yang paling sedikit tersubstitusi”). Hal ini dikenal sebagai “Aturan Markovnikov”.

Jenis selektivitas ini dikenal sebagai “regioselektivitas”, (dari regio-, bahasa Latin untuk “wilayah”) dan produk isomerik konstitusional sering disebut sebagai regioisomer.

Dalam kasus penambahan asam ke alkena, regioselektivitas ini muncul karena stabilitas yang lebih besar dari intermediet karbokation pada karbon yang lebih tersubstitusi. Regioselektivitas (dan stereoselektivitas, dalam hal ini) dari suatu reaksi sangat bergantung pada sifat mekanisme reaksi itu sendiri. Namun, mekanisme bukanlah satu-satunya faktor. Selektivitas juga merupakan fungsi dari struktur substrat (yaitu bahan awal). Aturan Markovnikov untuk regioselektivitas hanya berlaku ketika satu ujung alkena terikat pada lebih banyak karbon daripada yang lain. Jika mereka terikat pada jumlah karbon yang sama, maka karbokation yang berasal dari alkena tersebut akan memiliki stabilitas yang hampir sama, dan regioselektivitas akan hilang. Ketika setiap karbon alkena terhubung langsung ke jumlah atom karbon yang sama, aturan Markovnikov tidak berlaku dan regioselektivitas akan hilang (Ashenhurst, 2024).

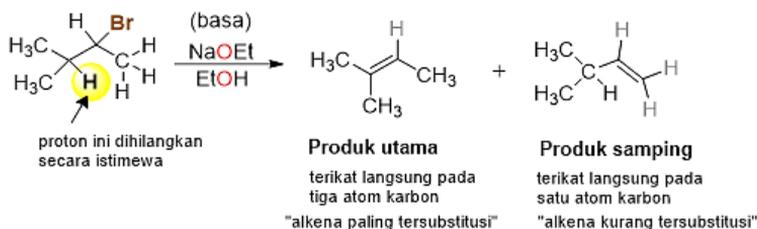


**Gambar 9.7** Salah satu contoh struktur alkena yang saat bereaksi dengan asam kuat (HCl) tidak memberlakukan aturan Markovnikov, karena strukturnya yang tidak regioselektif.

**Poin penting** - selektivitas dapat menjadi sifat suatu mekanisme reaksi, tetapi apakah ia menunjukkan selektivitas atau tidak dalam reaksi spesifik tertentu dapat bergantung pada struktur reaktan!

Contoh lain regioselektivitas dalam kimia organik adalah Aturan Zaitsev dalam eliminasi alkena, di mana pembentukan alkena yang lebih tersubstitusi cenderung lebih disukai.

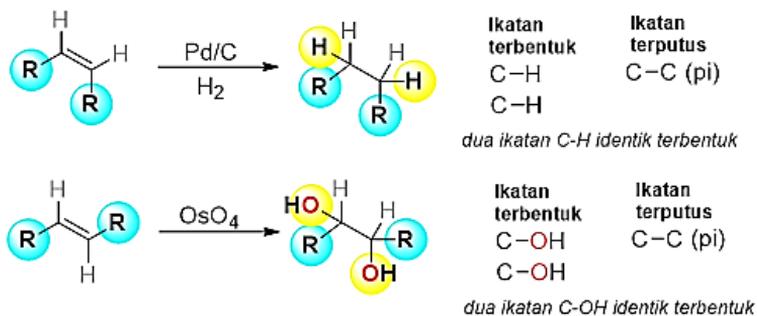
Produk utama cenderung berupa alkena dengan jumlah atom karbon tertinggi yang terikat langsung pada ikatan rangkap (alkena yang paling tersubstitusi).



**Gambar 9.8** Reaksi eliminasi yang memberlakukan Aturan Zaitsev, dimana posisi alkena yang paling tersubstitusi lebih disukai, sehingga menjadi produk utama.

Reaksi ini cenderung bersifat regioselektif karena alkena lebih stabil, ikatan C-H digantikan dengan ikatan C-C. Selain itu, tidak semua reaksi mampu membentuk isomer konstitusional (regioisomer). Jadi, tidak semua reaksi memiliki kemungkinan bersifat regioselektif. Misalnya, ketika dua ikatan identik terbentuk sebagai adisi pada alkena atau alkuna, tidak ada kemungkinan untuk membentuk **isomer konstitusional** maka tidak ada **regioselektivitas**.

Jika **dua atom identik** ditambahkan pada sebuah ikatan pi, tidak ada kemungkinan isomer konstitusional (regioisomer) untuk terbentuk. Hidrogenasi dan dihidroksilasi adalah dua contoh reaksi yang tidak menerapkan konsep "regioselektivitas" (Ashenhurst, 2024).



**Gambar 9.9** Reaksi adisi pada alkena yang menghasilkan alkana yang tidak membentuk isomer, sehingga tidak ada regioselektivitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ashenhurst, J. (2024) Master Organic Chemistry. Tersedia pada <https://www.masterorganicchemistry.com/2010/07/02/stereoselective-stereospecific/> (Diakses pada 23 Februari 2025).
- Chappidi, D.Y., Grace, A.C., Mugali, P. S., Shinde, M.K.G., Kumar, A.R. (2024) A Textbook of Advanced Organic Chemistry-I, Chhattisgarh: Shashwat Publication. ISBN 978-93-6087-208-3.
- Greene, T.W. & Wuts, P.G.M. (1999) Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., New York: Wiley. ISBN 978-0-471-16019-9.
- Kocieński, P.J. (2005) Protecting Groups, 3rd ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. ISBN 9783131841735; DOI: 10.1055/b-003-108603.
- March, J. (1985) Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 3rd ed., New York: Wiley. ISBN 9780471854722.
- OCP Organic Chemistry Portal. Tersedia pada <https://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/> (Diakses tanggal 22 Februari 2025).
- Osby, J.O., Martin, M.G., Ganem, B. (1984) An Exceptionally Mild Deprotection of Phthalimides. *Tetrahedron Lett.* 25, pp. 2093–2096; DOI:10.1016/S0040-4039(01)81169-2.
- Regioselectivity (regioselective) in IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 5th ed. International Union of Pure and Applied Chemistry; 2025. Online version 5.0.0, 2025. <https://doi.org/10.1351/goldbook.R05243> (Diakses tanggal 24 Februari 2025).

# BAB 10

## KONVERSI DAN HASIL SINTESIS OBAT

Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si.

### A. Pendahuluan

Industri farmasi selalu dituntut untuk selalu berusaha meningkatkan efisiensi dan efektifitas sehingga dapat bersaing dalam pasar. Hal ini terkait dengan produksi obat baru yang dibutuhkan oleh masyarakat. Produksi obat baru tidak lepas dari proses sintesis obat yang dilakukan di laboratorium kimia dan dilakukan pengembangan serta uji klinis baru dilanjutkan dengan kegiatan produksi dan distribusi (Zhou & Liao 2017). Pada saat sintesis obat harus diperhatikan juga proses dan kecepatan produksinya sehingga semua hal tersebut harus dikelola dalam sistem produksi yang memungkinkan perusahaan dapat memegang kendali dalam proses produksi dan tentu saja dapat mengurangi pemborosan dari keseluruhan sintesis obat (Bertin & Durand 2015).

Sintesis dan produksi obat harus di jaga kestabilan dan secara cepat memperbaiki apabila terdapat kekurangan pada proses produksi. Pada proses sintesi dan produksi obat, perusahaan harus mempertimbangkan segala hal yang terlibat termasuk aktivitas kerja yang tidak memberikan nilai tambah dalam proses transformasi *input* menjadi *output* sepanjang *value stream* sintesi dan produksi obat. Sehingga diperoleh nilai efisiensi yaitu memiliki perbandingan antara jumlah *output* produksi dengan *input* yang tinggi. Perkembangan sintesis obat mengalami kemajuan yang pesat karena perusahaan farmasi

telah memiliki peneliti mandiri yang melakukan penelitian untuk menciptakan berbagai macam obat baru. Sintesis obat dapat dilakukan dengan sintesis senyawa organik dengan membuat senyawa baru yang memiliki kemiripan dengan struktur induk (Cheng & Zhang 2020). Struktur kimia obat yang baru dapat diperoleh dengan melakukan modifikasi dari senyawa induk dengan menambahkan gugus fungsi atau substituen tertentu secara rasional yang dapat memberikan efek farmakologi yang setara atau lebih tinggi dan mengurangi faktor percobaan seminimal mungkin sehingga lebih ekonomis. Sintesis Obat merupakan cara yang dilakukan untuk menggunakan dan mengendalikan reaksi kimia. Sintesis Obat dapat meramalkan struktur, sifat kimia dan fisika serta khasiat yang dapat diperoleh dari suatu obat baru (Li & Vederas 2009).

## **B. Proses Sintesis Obat**

Sintesis obat merupakan proses penggabungan beberapa bahan atau senyawa dasar menjadi senyawa baru yang diharapkan memiliki aktivitas farmakologis tertentu, sehingga obat baru tersebut dapat digunakan untuk mencegah, mengobati, atau meredakan gejala penyakit (Li & Vederas 2009). Proses sintesis obat melibatkan langkah berikut

1. Desain Molekul yang dilakukan Berdasarkan penelitian atau pemahaman tentang penyakit tertentu, para ilmuwan merancang struktur molekul yang berpotensi efektif dalam mempengaruhi target biologis yang ditimbulkan oleh penyakit tertentu.
2. Sintesis Kimia yaitu dengan menggabungkan bahan kimia melalui reaksi kimia yang terkontrol dan terkendali.
3. Pengujian dan Penyesuaian senyawa obat hasil sintesis untuk memastikan bahwa ia memiliki efek farmakologis yang diinginkan dan tentu saja aman untuk digunakan.
4. Optimasi proses sintesis sehingga saat produksi dapat dilakukan dengan lebih efektif dan aman, serta mudah diproduksi dalam skala besar (Zhou & Liao 2017).

### C. Persiapan Sintesis Obat

Sintesis obat dapat melibatkan proses bioteknologi atau enzimatis dengan menggunakan bahan alami dan teknologi modern maka sintesis obat akan sangat bergantung pada jenis obat yang ingin dibuat. Sintesis obat memerlukan persiapan untuk memastikan proses sintesis dan produksi obat berjalan dengan baik dan menghasilkan obat yang efektif (Bertin & Durand 2015; Patocka & Nepovimova 2018). Berikut adalah beberapa hal yang harus disiapkan dalam sintesis dan produksi obat:

1. Setelah mempelajari jenis penyakit atau kondisi yang akan diobati maka dapat dilakukan desain struktur molekul. Desain struktur molekul menjadi lebih spesifik karena obat di desain sedemikian rupa agar dapat berinteraksi dengan target molekuler. Berdasarkan informasi tentang target biologis dan molekuler maka obat kemudian dirancang supaya memiliki potensi dan khasiat untuk mempengaruhi target tersebut dengan cara yang spesifik dan efisien.
2. Bahan kimia atau reagen yang diperlukan untuk sintesis harus disiapkan baik bahan kimia sederhana atau yang lebih kompleks dan akan dimodifikasi selama proses sintesis. Begitupun dengan pelarut yang diperlukan untuk melarutkan bahan kimia sehingga dapat memfasilitasi reaksi kimia, atau bahkan membantu memisahkan produk hasil akhir. Pemilihan pelarut akan sangat dipengaruhi oleh sifat senyawa yang digunakan (Cheng & Zhang 2020).
3. Sintesis obat kimia dapat terjadi dengan cepat dengan membutuhkan katalisator sehingga reaksi berjalan ke jalur yang diinginkan.
4. Peralatan Kimia Standar, seperti tabung reaksi, gelas beaker, labu erlenmeyer, dan lainnya yang digunakan untuk melaksanakan reaksi kimia. Proses sintesis terkadang membutuhkan pemanasan, sehingga diperlukan peralatan seperti pemanas, water bath, atau hot plate.

5. Hasil sintesis obat terkadang perlu dipisahkan lebih lanjut menggunakan alat pemisah seperti sentrifugasi atau kolom kromatografi untuk memisahkan produk dari campuran atau mengisolasi produk yang diinginkan.
6. Alat Pengukur seperti termometer, pH meter, atau alat pengukur lainnya digunakan untuk memantau kondisi reaksi seperti suhu dan pH saat sintesis obat (Ravichandran & Murugesan 2019).
7. Uji Kualitas Produk dilakukan setelah sintesis untuk memastikan bahwa produk yang dihasilkan memiliki struktur yang benar dan memenuhi spesifikasi kualitas. Uji Kualitas Produk dapat menggunakan instrumen sebagai berikut NMR, IR, UV-Vis, HPLC, dan GC.
8. Uji Aktivitas Biologis juga dilakukan pada obat hasil sintesis untuk memastikan bahwa obat tersebut memiliki aktivitas terapeutik yang diinginkan, seperti penghambatan enzim, interaksi dengan reseptor, atau pengaruh terhadap jalur biologis tertentu (Zhou & Liao 2017).
9. Uji toksisitas dilakukan terhadap obat hasil untuk memastikan bahwa obat tersebut aman dikonsumsi pada dosis yang direkomendasikan. Uji toksisitas dilakukan dalam menggunakan hewan uji tertentu yang telah dipersyaratkan atau dapat juga menggunakan teknik *in vitro*.
10. Sintesis obat memerlukan ahli kimia organik, ahli biologi, dan ahli farmasi untuk merancang, melaksanakan, dan mengevaluasi proses sintesis dan efek obat.
11. Semua proses sintesis, hasil percobaan, dan analisis harus didokumentasikan dengan baik agar bisa diulang dan diverifikasi di masa depan.
12. Standar Regulasi, proses sintesis obat harus mengikuti pedoman dan regulasi yang ditetapkan BPOM (Indonesia), FDA (AS), atau EMA (Eropa) untuk memastikan bahwa obat tersebut aman, efektif, dan dapat diterima untuk penggunaan klinis.

13. Keamanan Laboratorium perlu diperhatikan karena proses sintesis menggunakan bahan kimia berbahaya, persiapan harus melibatkan langkah-langkah keselamatan laboratorium, termasuk alat pelindung diri dan prosedur darurat.
14. Skalabilitas proses produksi Jika obat berhasil disintesis dan diuji, proses tersebut perlu disesuaikan untuk produksi dalam jumlah besar. Ini melibatkan perencanaan untuk produksi skala industri, termasuk proses produksi, pengemasan, dan distribusi.
15. Uji Klinis yang dilakukan setelah sintesis dan pengujian laboratorium, obat harus melewati uji klinis pada manusia untuk menilai keamanan, dosis yang tepat, dan efektivitasnya dalam mengobati penyakit (Ravichandran & Murugesan 2019).
16. Formulasi Obat, sebelum diluncurkan ke pasar, obat harus diformulasikan dalam bentuk yang sesuai, seperti tablet, kapsul, atau injeksi.
17. Biaya Produksi, sintesis obat harus mempertimbangkan biaya bahan baku dan proses yang efisien agar obat bisa diproduksi dengan biaya yang terjangkau.
18. Distribusi, setelah produksi, obat harus didistribusikan dengan cara yang efisien dan aman ke pasar.

#### **D. Faktor yang Mempengaruhi Konversi Bahan menjadi Produk dalam Sintesis Obat**

Secara keseluruhan, meskipun sintesis obat adalah proses yang sangat terkontrol dan terstandarisasi, kegagalan atau ketidaksempurnaan dalam konversi bahan awal atau reagen menjadi obat atau produk akhir masih sangat mungkin terjadi. Oleh karena itu, eksperimen yang aman, pengujian berkala, dan optimasi berkelanjutan sangat penting dalam memastikan keberhasilan proses sintesis obat. Proses sintesis kimia memang melibatkan serangkaian reaksi yang kompleks dan hasilnya dapat bervariasi (Bertin & Durand 2015). Sehingga, tidak semua bahan yang direaksikan dalam sintesis obat akan berubah

menjadi produk akhir atau obat yang diinginkan. Hal ini disebabkan oleh:

1. Kualitas Reaktan atau bahan awal. Kualitas bahan awal yang digunakan sangat memengaruhi hasil sintesis obat. Jika bahan reaktan tidak murni atau terkontaminasi, dapat menyebabkan kegagalan dalam sintesis atau terbentuknya produk sampingan yang tidak diinginkan. Reaktivitas Reaktan: reaktan yang digunakan harus memiliki reaktivitas yang baik untuk memaksimalkan laju reaksi dan konversi ke obat atau produk yang diinginkan. Bahan yang lebih reaktif cenderung berpartisipasi dalam reaksi dengan lebih efisien. Rasio Stoikiometri, rasio mol yang tepat harus ditentukan dengan tepat pada masing-masing reaktan. Penggunaan reaktan dalam rasio yang sesuai dengan stoikiometri reaksi dapat memaksimalkan konversi dan mengurangi pembentukan produk sampingan (Li & Vederas 2009).
2. Reaksi yang Tidak Sempurna. Pada reaksi kimia, terutama yang melibatkan beberapa tahap, tidak semua bahan awal (reaktan) akan bereaksi atau berubah menjadi produk atau obat yang diinginkan. Terkadang, terdapat produk sampingan atau reaksi yang menghasilkan senyawa yang tidak diinginkan. Hal ini mengakibatkan efisiensi reaksi menjadi bervariasi bergantung pada kondisi reaksi, kualitas bahan reaktan, atau jenis katalis yang digunakan. Konversi yang tidak lengkap pada sintesis obat disebabkan oleh ketidaklengkapan reaksi. Keseimbangan Kimia: Banyak reaksi kimia yang berjalan menuju keseimbangan, reaktan dan produk berada dalam proporsi tertentu. Dalam hal ini, sebagian bahan tetap berada dalam bentuk reaktan, dan tidak seluruhnya dikonversi menjadi produk tetapi produk sampingan. Sintesis obat juga dapat menghasilkan produk sampingan yang tidak diinginkan. Produk sampingan akan mempengaruhi kemurnian produk akhir dan mengurangi konversi bahan utama menjadi produk yang diinginkan. Produk sampingan disebabkan oleh reaksi sampingan, dekomposisi bahan, atau teroksidasi selama reaksi, atau

kondisi reaksi yang tidak terkontrol dengan baik. Produk sampingan akan mengurangi jumlah bahan yang dikonversi menjadi produk utama yang diinginkan. Produk sampingan akan memerlukan pemisahan atau pemurnian lebih lanjut untuk memastikan hanya senyawa yang diinginkan yang tertinggal (Cheng & Zhang 2020).

3. Pengaruh Kondisi Reaksi. Kondisi reaksi pada sintesis obat antara lain waktu, suhu, dan pH sangat memengaruhi jalannya reaksi. Apabila kondisi reaksi tidak optimal, maka bahan tidak akan bereaksi. Konversi reaktan menjadi produk obat dapat menurun karena reaksi yang tidak sepenuhnya terjadi atau reaksi sampingan yang tak terkontrol. Kondisi suhu yang tepat dan optimal pada sintesis obat sangat mempengaruhi laju reaksi, mempercepat reaksi, dan kesetimbangan kimia serta mengurangi pembentukan produk sampingan dan meningkatkan efisiensi. Namun dalam kondisi lain, seperti suhu yang terlalu rendah dapat memperlambat reaksi, sementara suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan dekomposisi bahan atau produk yang dihasilkan. Durasi reaksi harus cukup untuk memungkinkan bahan bereaksi sepenuhnya dan mencapai konversi maksimal, tetapi tidak terlalu lama sehingga reaktan atau produk terdegradasi. Apabila waktu reaksi terlalu singkat maka bahan awal tidak sepenuhnya bereaksi dan apabila waktu sintesis obat yang terlalu lama maka dapat menghasilkan produk sampingan atau dapat mengalami degradasi produk. Kondisi pH reaksi, pada beberapa reaksi kimia sensitif terhadap perubahan pH. Kondisi pH yang tidak sesuai dapat menghambat reaksi atau memicu reaksi sampingan yang tidak diinginkan dan dapat mengurangi konversi bahan menjadi produk (Manske 1972).
4. Penentuan Kondisi Reaksi yang Optimal. Eksperimen Pengujian: Lakukan eksperimen kecil untuk menentukan kondisi reaksi yang optimal, seperti pengaruh suhu, waktu, dan rasio bahan. Pengujian dalam skala kecil akan membantu meminimalkan risiko kegagalan pada skala besar. Perubahan

Variabel Satu per Satu: Dalam eksperimen optimasi, ubah satu variabel pada satu waktu (misalnya suhu, waktu, pH, atau rasio bahan) untuk mengidentifikasi pengaruh masing-masing terhadap hasil reaksi. Desain Eksperimen: Gunakan desain eksperimen yang efisien seperti factorial design atau response surface methodology (RSM) untuk mengeksplorasi berbagai kondisi reaksi dan menentukan parameter optimal dengan cara yang sistematis. Pengaruh Pengendalian Reaksi. Pengendalian Kondisi Reaksi yang Buruk: Pengendalian suhu, tekanan, kecepatan pengadukan, dan waktu reaksi yang buruk bisa menyebabkan reaksi berjalan tidak sesuai yang diinginkan. Misalnya, reaksi yang berlangsung terlalu cepat bisa menghasilkan produk sampingan atau menghasilkan konversi yang rendah. Kesalahan Operasional: Kesalahan dalam pengaturan prosedur sintesis, seperti ketidakakuratan dalam menimbang bahan atau penanganan reaktan yang tidak benar, juga dapat mempengaruhi hasil akhir (Ravichandran & Murugesan 2019).

5. Jenis dan jumlah Katalisator, katalisator banyak digunakan untuk mempercepat laju reaksi tanpa ikut terpengaruh secara langsung dalam reaksi dan dapat meningkatkan selektivitas terhadap produk yang diinginkan. Katalisator yang tidak tepat dapat mengurangi konversi atau bahkan mengarah pada pembentukan produk sampingan atau terlalu sedikit, sebagian bahan mungkin tidak akan bereaksi. Katalisator yang stabil dapat secara terus menerus mempercepat proses reaksi namun katalisator yang tidak stabil atau terdegradasi selama reaksi bisa mengurangi efisiensi konversi bahan atau malah merusak dan menghambat proses sintesis yang terjadi. Jumlah katalisator yang digunakan harus tepat. Penggunaan katalisator yang terlalu sedikit bisa mengurangi laju reaksi, sementara penggunaan yang berlebihan bisa menyebabkan masalah dalam pemurnian produk (Manske 1972).
6. Tekanan dapat mempengaruhi laju reaksi dan hasil konversi. Karena bagi sebagian sintesis obat akan memerlukan tekanan tertentu untuk meningkatkan laju reaksi, meningkatkan

reaktivitas bahan, memaksimalkan konversi dan memfasilitasi pembentukan produk. Jika reaksi melibatkan gas atau fase cair, tekanan yang optimal dapat mempercepat proses sintesis.

7. Keberhasilan Pemurnian, setelah sintesis obat, produk yang diinginkan sering kali harus dipisahkan dan dimurnikan. Namun beberapa teknik yang digunakan masih memiliki kekurangan sehingga beberapa bahan yang tidak bereaksi akan masih tertinggal dalam produk akhir. Jika teknik pemurnian tidak dilakukan dengan baik, produk yang diinginkan mungkin tidak sepenuhnya terpisah dari produk sampingan, atau ada kehilangan produk saat pemurnian. Teknik seperti kromatografi, distilasi, dan kristalisasi digunakan untuk memisahkan produk dari produk sampingan dan pengotor. Pemilihan metode pemisahan yang tepat dan efisien dapat mengurangi kerugian produk dan meningkatkan hasil akhir. Misalnya, penggunaan kromatografi kolom atau HPLC untuk pemisahan senyawa dengan presisi tinggi (Patocka & Nepovimova 2018).
8. Kemurnian bahan, apabila reaktan yang digunakan mengandung zat pengotor maka dapat mengganggu jalannya reaksi dan dapat membentuk produk samping atau hasil reaksi yang tidak diinginkan. Beberapa bahan yang digunakan dalam sintesis obat dapat bersifat lebih sehingga membuat bahan tersebut menjadi lebih mudah untuk bereaksi dalam reaksi kimia namun sebaliknya apabila bahan reaktan memiliki reaktivitas rendah maka proses konversi ke produk yang diinginkan akan menjadi lebih sulit atau lambat. Konsentrasi Reaktan akan sangat berperan dalam kecepatan reaksi. Konsentrasi yang terlalu rendah akan tidak cukup untuk memfasilitasi reaksi yang seharusnya terjadi, sedangkan konsentrasi yang terlalu tinggi dapat menyebabkan reaksi pada sintesis obat menjadi tidak terkendali (Cheng & Zhang 2020).

9. Stoikiometri yang tepat yaitu rasio antara bahan reaktan sangat penting untuk memastikan bahwa semua bahan dalam sintesis obat digunakan secara efektif. Jika salah satu bahan digunakan dalam jumlah berlebih maka dapat mengarah pada pembentukan produk samping atau mengakibatkan ketidakseimbangan dalam reaksi yang dapat mengurangi konversi. Beberapa molekul mungkin memiliki struktur yang kompleks atau penghalang sterik (struktur yang menghalangi reaksi) yang membuatnya sulit bereaksi atau berubah menjadi produk yang diinginkan. Reaksi kimia dapat gagal atau berjalan lebih lambat. Bahan lain yang ada dalam sistem reaksi, seperti pelarut atau katalisator, bisa memengaruhi jalannya reaksi atau menyebabkan reaksi sampingan (Ravichandran & Murugesan 2019).
10. Bahan yang terlalu padat atau tidak terdistribusi dengan baik dalam reaksi sintesis obat dapat menghambat konversi, karena permukaan reaktan yang tidak dapat berinteraksi dengan bahan lain secara efisien, baik interaksi dengan dengan pelarut ataupun katalisator. Pengadukan atau pencampuran yang baik sangat penting untuk memastikan bahwa reaktan dan pelarut pada sintesis obat dapat tercampur merata. Pengadukan yang tidak merata dapat menghambat reaksi. Pengadukan yang baik memastikan bahwa reaktan dan katalisator tercampur dengan sempurna, meningkatkan laju reaksi. Pengadukan yang tidak memadai dapat memperlambat reaksi dan mengurangi konversi. Kecepatan pengadukan harus diatur untuk mencapai distribusi massa yang optimal. Pemadatan: Jika reaksi melibatkan bahan padat, pastikan bahwa bahan padat tercampur dengan baik untuk meningkatkan kontak antara reaktan dan meningkatkan efisiensi reaksi (Patocka & Nepovimova 2018).
11. Pelarut memainkan peran penting dalam kelarutan reaktan dan produk dalam sintesis obat. Pelarut yang baik akan memastikan reaktan dapat berinteraksi secara efektif, meningkatkan laju reaksi, dan meminimalkan pembentukan

produk sampingan. Pelarut yang tidak sesuai dapat mengurangi kecepatan atau efisiensi reaksi. Pelarut polar atau non-polar dapat mempengaruhi jalannya reaksi, bergantung pada sifat bahan yang digunakan. Jumlah pelarut yang digunakan pada sintesis obat juga mempengaruhi reaksi yang terjadi. Penggunaan pelarut dalam jumlah yang tepat penting untuk mencapai kelarutan yang optimal dan menghindari pengenceran berlebihan yang dapat menurunkan efisiensi reaksi. Pelarut yang terlalu sedikit dapat menyebabkan reaktan tidak tercampur dengan baik, sedangkan pelarut yang terlalu banyak dapat menyebabkan pengenceran yang mempengaruhi konversi (Sahoo & Sahu 2012).

#### **E. Mengatasi Kegagalan dalam Sintesis Obat**

Untuk meminimalkan kegagalan atau ketidaktepatan konversi dalam sintesis obat, beberapa langkah yang dapat dilakukan adalah (Snyder & Mertens 2013):

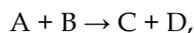
1. Optimasi Proses Reaksi: Menyesuaikan suhu, waktu, pH, dan kondisi lainnya agar reaksi dapat berjalan secara optimal.
2. Pemurnian yang Cermat: Menggunakan teknik pemurnian yang efisien untuk memisahkan produk utama dari produk sampingan atau kontaminan.
3. Penggunaan Katalisator yang Efektif: Memilih katalisator yang tepat dan memastikan bahwa katalisator tetap dalam kondisi yang baik selama reaksi.
4. Kontrol Kualitas Bahan: Menggunakan bahan reaktan yang murni dan berkualitas tinggi untuk meminimalkan risiko kontaminasi atau reaksi yang tidak diinginkan (Wermuth 2011).
5. Pengendalian Prosedur yang Tepat: Memastikan bahwa prosedur sintesis dilakukan dengan hati-hati dan sesuai dengan protokol yang telah diuji sebelumnya.

## F. Perhitungan Konversi Bahan menjadi Produk pada Sintesis Obat

Perhitungan konversi bahan menjadi produk dalam sintesis obat bertujuan untuk mengetahui sejauh mana bahan awal atau reaktan telah berhasil diubah menjadi produk atau obat yang diinginkan (Sahoo & Sahu 2012). Konversi dihitung berdasarkan jumlah bahan yang telah bereaksi dan diubah menjadi produk akhir, kemudian dibandingkan dengan jumlah bahan awal yang tersedia (Cheng & Zhang 2020). Proses perhitungan menghitung konversi dapat dilakukan dengan langkah-langkah berikut:

1. Menentukan jumlah reaktan yang digunakan dengan cara menghitung berdasarkan jumlah mol atau massa bahan reaktan yang dimasukkan ke dalam reaksi.
2. Menentukan jumlah produk yang dihasilkan dengan cara mengukur massa atau mol produk setelah reaksi selesai.
3. Menentukan Reaksi Kimia atau jenis persamaan reaksi yang terjadi.

Sebelum melakukan perhitungan konversi, harus dipastikan terlebih dahulu persamaan reaksi yang terjadi. Persamaan reaksi akan memberikan informasi mengenai stoikiometri yang terjadi, yaitu hubungan antara jumlah mol reaktan dan produk (Wermuth 2011). Contoh Reaksi:



A dan B adalah reaktan, dan C serta D adalah produk. Berdasarkan stoikiometri, kita bisa mengetahui bahwa 1 mol A bereaksi dengan 1 mol B untuk menghasilkan 1 mol C dan 1 mol D.

1. Perhitungan Konversi dapat dihitung berdasarkan jumlah reaktan yang telah diubah menjadi produk (Snyder & Mertens 2013).

$$\text{Konversi (\%)} = \frac{\text{Jumlah mol reaktan yang bereaksi}}{\text{Jumlah mol reaktan yang digunakan}} \times 100\%$$

Misalnya reaksi dimulai dengan 1 mol bahan A dan setelah reaksi selesai kita memiliki 0,8 mol bahan A yang terkonversi menjadi produk, maka konversinya adalah:

$$\text{Konversi (\%)} = (0,8 \text{ mol} / 1,0 \text{ mol}) \times 100 = 80,00\%$$

**Contoh Perhitungan Konversi dalam Sintesis Obat.**

Misalkan akan dilaksanakan sintesis senyawa obat dari dua bahan reaktan, A dan B, dengan persamaan reaksi:



Dengan kondisi sebagai berikut

- a. Massa reaktan A yang digunakan: 10 gram
  - b. Massa reaktan B yang digunakan: 8 gram
  - c. Massa produk C yang dihasilkan: 12 gram
2. Menghitung Jumlah Mol Reaktan dengan cara mengubah massa reaktan menjadi jumlah mol. Kita membutuhkan massa molar (berat molekul) untuk masing-masing reaktan dan produk.
- a. Massa molar A: Misalnya, 1 mol A = 50 gram/mol
  - b. Massa molar B: Misalnya, 1 mol B = 40 gram/mol

$$\begin{aligned} \text{Mol A} &= \text{Massa A} / \text{Massa molar A} \\ &= (10 \text{ gram}) / (50 \text{ gram /mol}) = 0,2 \text{ mol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Mol B} &= \text{Massa B} / \text{Massa molar B} \\ &= (8 \text{ gram}) / (40 \text{ gram /mol}) = 0,2 \text{ mol} \end{aligned}$$

3. Menghitung konversi berdasarkan stoikiometri. Dalam kasus ini, rasio mol reaktan adalah 1:1 (1 mol A bereaksi dengan 1 mol B), jadi jumlah mol reaktan yang digunakan harus sama.

Misalnya, jika produk C dihasilkan dalam jumlah 12 gram, kita harus menghitung jumlah mol produk C yang terbentuk.

$$\text{Massa molar C: Misalnya, 1 mol C} = 60 \text{ gram/mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Mol C} &= \text{Massa C} / \text{Massa molar C} \\ &= (12 \text{ gram}) / (60 \text{ gram/mol}) = 0,2 \text{ mol} \end{aligned}$$

4. Menghitung Konversi. Karena 0,2 mol produk C dihasilkan, yang berarti 0,2 mol reaktan A dan B telah bereaksi (karena rasio molnya 1:1, jumlah mol reaktan yang bereaksi sama dengan jumlah mol produk yang terbentuk).

$$\text{Konversi (\%)} = \left( \frac{\text{Jumlah mol reaktan yang bereaksi}}{\text{Jumlah mol reaktan yang digunakan}} \right) \times 100\%$$

$$\text{Konversi (\%)} = (0,2 \text{ mol} / 0,2 \text{ mol}) \times 100\% = 100\%$$

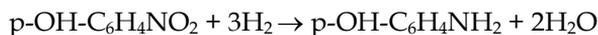
Sintesis Paracetamol (asetaminofen), yang merupakan salah satu obat yang banyak digunakan untuk mengurangi demam dan meredakan nyeri. Sintesis paracetamol umumnya dilakukan melalui reaksi aminasi (penambahan gugus amino) pada p-nitrofenol (4-nitrofenol), yang diikuti dengan reduksi gugus nitro menjadi gugus amino, dan akhirnya konjugasi dengan asam asetat. Berikut adalah langkah-langkah sintesisnya.

1. Langkah 1 yaitu Sintesis p-Nitrofenol. Pada bagian ini membutuhkan bahan antara lain fenol ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$ ), asam nitrat ( $\text{HNO}_3$ ), aAsam sulfat ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Fenol mengalami nitrasi dengan asam nitrat dalam kehadiran asam sulfat untuk menghasilkan p-nitrofenol.



Apabila akan menyintesis 100 gram p-nitrofenol dengan. massa molar p-nitrofenol adalah 139.11 g/mol. Maka Jumlah mol p-nitrofenol = 100 gram /139.11 gram/mol = 0.719 mol. Karena reaksi nitrasi ini adalah reaksi 1:1, maka jumlah mol fenol yang dibutuhkan juga 0.719 mol. Molar massa fenol adalah 94.11 g/mol. Jadi, untuk menghasilkan 100 gram p-nitrofenol, akan membutuhkan 67.7 gram fenol.

2. Langkah 2 adalah melakukan reduksi p-Nitrofenol menjadi p-Aminofenol. Bahan yang dibutuhkan antara lain p-Nitrofenol ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), Hidrogen ( $\text{H}_2$ ) atau reduktor seperti timbal(II) asetat ( $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ ). Pada bagian ini terjadi reaksi p-Nitrofenol direduksi untuk mengubah gugus nitro menjadi gugus amino.



Apabila akan mereaksikan 0.719 mol p-nitrofenol maka akan menghasilkan jumlah mol p-aminofenol yang sama, yaitu sebesar 0.719 mol. Jumlah hidrogen yang dibutuhkan dalam reaksi reduksi dapat dihitung dari stoikiometri reaksi, setiap 1 mol p-nitrofenol memerlukan 3 mol hidrogen ( $\text{H}_2$ ).

Jumlah mol  $\text{H}_2 = 0.719 \text{ mol p-nitrofenol} \times 3 \text{ mol H}_2/\text{mol p-nitrofenol} = 2.157 \text{ mol H}_2$ .

Massa molar hidrogen adalah 2 g/mol, jadi jumlah massa hidrogen yang dibutuhkan adalah

$$\text{Massa H}_2 = 2.157 \text{ mol} \times 2 \text{ g/mol} = 4.314 \text{ g}$$

- Langkah 3 melakukan asetilasi untuk membentuk paracetamol (Asetaminofen). Bahan yang dibutuhkan antara lain p-Aminofenol ( $\text{OHC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ ), asetil klorida ( $\text{CH}_3\text{COCl}$ ) atau asam asetat ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). Reaksi yang terjadi adalah p-aminofenol bereaksi dengan asam asetat atau asetil klorida untuk membentuk paracetamol (asetaminofen).



Stoikiometri reaksi adalah reaksi 1:1 yaitu antara p-aminofenol dan asetil klorida, jumlah mol p-aminofenol yang dibutuhkan sama dengan jumlah mol paracetamol yang dihasilkan, dari perhitungan sebelumnya, terdapat 0.719 mol p-aminofenol, sehingga akan menghasilkan 0.719 mol paracetamol. Massa molar massa paracetamol adalah 151.16 g/mol. Jadi, massa paracetamol yang dihasilkan adalah:

$$\text{Massa paracetamol} = 0.719 \text{ mol} \times 151.16 \text{ g/mol} = 108.5 \text{ g}$$

Dari penjelasan di atas maka sebanyak 100 gram bahan awal p-nitrofenol, akan mendapatkan sekitar 108.5 gram paracetamol.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bertin, A., & Durand, D. (2015). *Introduction to Medicinal Chemistry* (5th ed.). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118957022>.
- Cheng, X., & Zhang, Y. (2020). Synthesis and Biological Evaluation of Anticancer Drugs: A Review. *Future Medicinal Chemistry*, 12(6), 481-495. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0403>.
- Li, J. W.-H., & Vederas, J. C. (2009). Drug Discovery and Natural Products: The Next Wave. *Science*, 325(5945), 161-165. <https://doi.org/10.1126/science.1168422>.
- Manske, R. H. F. (1972). The Natural Products of Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 15(5), 456-460. <https://doi.org/10.1021/jm00247a013>.
- Patocka, J., & Nepovimova, E. (2018). Synthetic Methods and Pharmaceutical Applications of Nitrogen Heterocycles in Drug Development. *Molecules*, 23(7), 1655. <https://doi.org/10.3390/molecules23071655>.
- Ravichandran, V., & Murugesan, S. (2019). Advances in Synthesis and Design of Drug Molecules: Pharmaceutical Applications. *Pharmaceutical Development and Technology*, 24(4), 303-314. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1519326>
- Sahoo, R. N., & Sahu, B. K. (2012). Synthesis and Pharmaceutical Applications of Heterocyclic Compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 47(1), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.10.017>.
- Snyder, S. A., & Mertens, T. (2013). Recent Advances in the Synthesis of Pharmaceuticals from Natural Products. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11(11), 1850-1864. <https://doi.org/10.1039/C3OB27258B>.
- Wermuth, C. G. (2011). *The Practice of Medicinal Chemistry* (4th ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-28187-3>.

Zhou, Z., & Liao, X. (2017). Synthetic Pathways to Bioactive Drug Molecules: Advances in Medicinal Chemistry. *ChemMedChem*, 12(10), 743-755. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700110>.

# BAB

# 11

## ANALISIS SINTESIS SENYAWA OBAT

Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm

### A. Analisis Struktur Kimia

#### 1. Identifikasi Gugus Fungsi

Menentukan gugus fungsi yang ada dalam molekul obat, karena gugus fungsi ini sering kali menentukan aktivitas farmakologis dan sifat kimia obat.

#### 2. Analisis Konformasi

Memahami bentuk tiga dimensi molekul obat, karena konformasi dapat mempengaruhi interaksi obat dengan target biologisnya.

#### 3. Analisis Kiralitas

Jika molekul obat memiliki pusat kiral, analisis kiralitas penting untuk memahami bagaimana stereoisomer yang berbeda mempengaruhi aktivitas farmakologis.

### B. Analisis Sifat Farmakologis

#### 1. Aktivitas Biologis

Menentukan bagaimana obat berinteraksi dengan target biologisnya, seperti reseptor, enzim, atau saluran ion.

#### 2. Farmakokinetik

Memahami bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan oleh tubuh.

#### 3. Farmakodinamik

Memahami efek obat pada tubuh dan bagaimana obat menghasilkan efek terapeutiknya.

#### **4. Toksisitas**

Menilai potensi efek samping dan toksisitas obat.

#### **C. Analisis Jalur Metabolisme**

1. Identifikasi Metabolit: Menentukan metabolit yang dihasilkan dari metabolisme obat dalam tubuh.
2. Analisis Enzim Metabolisme: Memahami enzim yang terlibat dalam metabolisme obat.
3. Prediksi Interaksi Obat: Memprediksi potensi interaksi obat dengan obat lain atau makanan berdasarkan jalur metabolismenya.

#### **D. Sintesis Senyawa Obat**

1. Retrosintesis: Merancang jalur sintesis yang efisien dan efektif untuk menghasilkan senyawa obat yang diinginkan.
2. Seleksi Reagen dan Kondisi Reaksi: Memilih reagen dan kondisi reaksi yang tepat untuk memastikan hasil yang tinggi dan kemurnian produk yang baik.
3. Optimasi Sintesis: Meningkatkan efisiensi dan efektivitas proses sintesis untuk mengurangi biaya dan waktu produksi.
4. Pemurnian dan Karakterisasi: Memurnikan produk obat dan mengkarakterisasi strukturnya menggunakan teknik analisis seperti spektroskopi NMR, spektroskopi massa, dan kromatografi.

#### **E. Metode Analisis Sintesis Senyawa Obat**

Analisis sintesis senyawa obat adalah proses kompleks yang melibatkan pemahaman mendalam tentang struktur kimia, sifat farmakologis, dan jalur metabolisme suatu senyawa obat. Proses ini sangat penting dalam pengembangan obat baru, optimasi obat yang sudah ada, dan pemahaman mekanisme kerja obat.

Analisis sintesis senyawa obat adalah bidang yang terus berkembang, dengan penggunaan teknik komputasi dan bioinformatika yang semakin meningkat untuk memprediksi sifat obat dan merancang obat baru.

Secara tradisional analisis kimia dibagi menjadi dua jenis, kualitatif dan kuantitatif. Analisis kualitatif bertujuan untuk mengetahui keberadaan suatu unsur atau senyawa kimia baik organik maupun anorganik, sedangkan analisis kuantitatif bertujuan untuk mengetahui jumlah suatu unsur atau senyawa dalam suatu cuplikan. Analisis kimia berkembang pesat, dari analisis tradisional menjadi analisis modern yang menggunakan instrumen canggih dengan ketelitian tinggi.

## 1. Spektroskopi

### a. Spektroskopi NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*)

NMR pertama kali dikembangkan pada tahun 1946 oleh kelompok peneliti di Stanford dan M.I.T, USA. Teknologi rada berkembang pada Perang Dunia II membuat banyak aspek elektronik spektrometer NMR menjadi mungkin. Pengembangan perangkat keras oleh ahli fisika dan kimia memulai penggunaan teknologi tersebut dalam menyelesaikan masalah kimia dan fisika. Berkembang lebih dari 50 tahun, sekarang spektroskopi RMI menjadi teknik analisi yang penting dalam menentukan struktur kimia zat secara detail (Gerothanassis, Troganis, Exarchou, & Barbarossou, 2002).

Spektroskopi NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) didasarkan pada pengukuran absorpsi radiasi elektromagnetik pada daerah frekuensi radio 4-600 MHz oleh partikel inti atom yang berputar di dalam medan magnet. Untuk menentukan struktur senyawa organik, cuplikan yang diperiksa harus murni. Tetra metil silane (TMS) dipakai sebagai standar pada spektroskopi ini karena mempunyai kerapatan elektron paling tinggi (Hendayana, 1994).

Spektrometri resonansi magnet proton dapat menentukan banyaknya jenis lingkungan atom yang berbeda yang ada dalam molekul, beberapa atom hidrogen pada masing-masing jenis lingkungan hidrogen, serta berapa banyaknya atom hidrogen yang ada pada atom karbon tetangga. Banyak inti (atau lebih tepat, inti

dengan paling tidak jumlah proton atau neutronnya ganjil) dapat dianggap sebagai magnet kecil. Inti seperti proton ( $^1\text{H}$  atau  $\text{H-1}$ ) dan inti karbon-13 ( $^{13}\text{C}$  atau  $\text{C-13}$ ; kelimpahan alaminya sekitar 1%). Karbon-12 ( $^{12}\text{C}$ ), yang dijadikan standar penentuan massa, tidak bersifat magnet. Bila sampel yang mengandung  $^1\text{H}$  atau  $^{13}\text{C}$  (bahkan semua senyawa organik) ditempatkan dalam medan magnet, akan timbul interaksi antara medan magnet luar tadi dengan magnet kecil (inti). Karena ada interaksi ini, magnet kecil akan terbagi atas dua tingkat energi (tingkat yang sedikit agak lebih stabil (+) dan keadaan yang kurang stabil (-) yang energinya berbeda. Spektro NMR biasanya ditentukan dari larutan substansi yang akan dianalisis. Untuk itu pelarut yang digunakan tidak boleh mengandung atom hidrogen, karena adanya atom hidrogen pada pelarut akan mengganggu puncak-puncak spektrum (Harmita, 2014).

#### **b. Spektroskopi Massa (*Mass Spectrometry*)**

Spektrometer massa adalah suatu instrumen yang menghasilkan berkas ion dari suatu zat uji, memilah ion tersebut menjadi spektrum sesuai dengan perbandingan massa terhadap muatan ( $m/e$ ) dan merekam kelimpahan reaktif tiap jenis ion yang ada (Harmita, 2014). Spektroskopi massa ini untuk mengetahui berat molekul senyawa dan ditunjang dengan adanya fragmentasi ion molekul yang menghasilkan pecahan-pecahan spesifik untuk suatu senyawa berdasarkan  $m/e$  dan masing-masing fragmen yang terbentuk. Terbentuknya fragmen-fragmen dengan terjadinya pemutusan ikatan apabila disusun kemudian akan dapat menentukan kerangka struktur senyawa yang diperiksa. Molekul senyawa organik pada spektrometer massa, ditembak dengan berkas elektron dan menghasilkan ion bermuatan positif yang mempunyai energi yang tinggi karena lepasnya elektron dari molekul yang dapat pecah menjadi ion yang lebih kecil (Sastrohamidjojo, 2001).

Spektrometer massa terdiri dari sistem pemasukan cuplikan, ruang pengion dan percepatan, tabung analisis, pengumpul ion dan penguat dan pencatat. Keuntungan utama spektrometri massa sebagai metode analisis yaitu metode ini lebih sensitif dan spesifik untuk identifikasi senyawa yang tidak diketahui atau untuk menetapkan keberadaan senyawa tertentu. Hal ini disebabkan adanya pola fragmentasi yang khas untuk setiap senyawa sehingga dapat memberikan informasi mengenai bobot molekul dan rumus molekul. Puncak ion molekul penting dikenali karena memberikan bobot molekul senyawa yang diperiksa. Puncak paling kuat pada spektrum, disebut puncak dasar (base peak), dinyatakan dengan nilai 100% dan kekuatan puncak lain, termasuk puncak ion molekulnya dinyatakan sebagai persentase puncak dasar tersebut (Silverstein, Bassler, & Morrill, 1991).

**c. Spektroskopi Inframerah (*Infrared Spectroscopy*)**

Spektrofotometri inframerah merupakan teknik analisis suatu senyawa yang digunakan untuk menentukan gugus fungsi senyawa dan karakteristik senyawa yang sudah diketahui strukturnya. Daerah bilangan gelombang dituliskan dalam satuan  $\text{cm}^{-1}$ . Daerah radiasi spektrofotometri inframerah berkisar antara bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Pada spektrum absorpsi dibuat dengan bilangan gelombang pada sumbu x dan persentase transmitan (T) pada sumbu y (Khopkar, 1990). Spektrofotometri inframerah dapat digunakan untuk analisis sampel berupa cairan maupun padatan. Analisis pada sampel cairan mempunyai sel khusus berupa pelat NaCl. Cairan diteteskan pada pelat berupa lapisan tipis. Untuk sampel berupa padatan digunakan teknik pelet KBr. Teknik ini dilakukan dengan cara menumbuk (0,1-2,0)% sampel dengan KBr, kemudian ditekan dengan tekanan tinggi dalam cetakan hingga membentuk pelet KBr yang transparan. Pelet tersebut

diletakkan dalam sel alat spektrofotometer inframerah kemudian didapatkan spektrum IR sampel (Sitorus, 2009).

Bila sinar infra merah dilewatkan melalui cuplikan senyawa organik, maka sejumlah frekuensi akan diserap sedang frekuensi yang lain diteruskan atau ditransmisikan tanpa diserap. Gambaran antara persen absorbansi atau persen transmitansi lawan frekuensi akan menghasilkan suatu spektrum infra merah. Transisi yang terjadi didalam serapan infra merah berkaitan dengan perubahan-perubahan vibrasi dalam molekul (Sastrohamidjojo, 2001). Energi dalam spektroskopi infra merah dibutuhkan untuk transisi vibrasi, maka radiasi infra merah hanya terbatas pada perubahan energi setingkat molekul. Untuk tingkat molekul, perbedaan dalam keadaan vibrasi dan rotasi digunakan untuk mengadsorpsi sinar infra merah. Jadi untuk dapat mengadsorpsi, molekul harus memiliki perubahan momen dipol sebagai akibat dari vibrasi.

Radiasi medan listrik yang berubah-ubah akan berinteraksi dengan molekul dan akan menyebabkan amplitudo salah satu gerakan molekul (Khopkar, 1990). Spektroskopi infra merah mengandung banyak serapan yang berhubungan dengan sistem vibrasi yang berinteraksi dalam suatu molekul akan memberikan puncak-puncak yang sangat karakteristik dalam spektra. Corak puncak ini dikenal sebagai "sidik jari" molekul yang merupakan daerah yang mengandung sejumlah besar vibrasi yang tidak dapat dimengerti. Dengan membandingkan spektra infra merah dari dua senyawa yang diperkirakan identik maka dapat dinyatakan kedua senyawa tersebut identik atau tidak. Akan jauh lebih sulit untuk membedakan ikatan-ikatan tertentu dalam area sidik jari daripada dalam area yang lebih „bersih“ yang berada dalam area dengan bilangan gelombang yang lebih besar. Hal penting dalam area sidik jari ini adalah setiap senyawa yang berbeda menghasilkan pola lembah

yang berbeda-beda pada spektrum bagian ini (Hayati, 2007).

Daerah inframerah dibagi menjadi tiga subdaerah, yaitu inframerah dekat (frekuensi = 14290 - 4000  $\text{cm}^{-1}$ ), inframerah sedang (frekuensi = 4000 - 666  $\text{cm}^{-1}$ ), dan inframerah jauh (frekuensi = 666 - 200  $\text{cm}^{-1}$ ). Dari ketiga daerah tersebut, hanya inframerah daerah sedang yang lazim digunakan untuk elusidasi struktur senyawa organik (Harmita, 2014). Spektroskopi inframerah merupakan suatu teknik analisis yang berdasarkan kepada vibrasi atom dalam suatu molekul. Suatu spektrum inframerah diperoleh dengan melewatkan radiasi inframerah kepada sampel. Energi pada setiap peak pada spektrum absorpsi memperlihatkan hubungan dengan frekuensi vibrasi dari bagian dalam molekul sampel. Bilangan gelombang atau frekuensi dimana suatu molekul senyawa organik menyerap radiasi sinar inframerah memberikan informasi gugus fungsi yang ada pada molekul. Dua molekul yang memiliki struktur kimia yang berbeda akan memiliki spektrum inframerah yang berbeda pula. Hal ini dapat dimengerti karena kedua molekul tersebut memiliki jenis ikatan dan frekuensi vibrasi yang berbeda. Walaupun memiliki jenis ikatan yang sama, ikatan-ikatan tersebut berada dalam dua senyawa yang berbeda sehingga mempunyai frekuensi vibrasi yang berbeda. Dengan demikian, spektrum inframerah dapat dikatakan sebagai sidik jari suatu molekul (Harmita, 2014).

#### **d. Spektrofotometri UV-Vis**

Spektrofotometri serap merupakan pengukuran interaksi antara radiasi elektromagnetik panjang gelombang tertentu yang sempit dan mendekati monokromatik, dengan molekul atau atom dari suatu zat kimia (Sastrohamidjojo, 2001). Metode pengukuran dengan spektrofotometri ini mudah dilakukan, murah, terandalkan dan memberikan presisi yang baik untuk

melakukan pengukuran kuantitatif obat-obatan dan di bidang farmasi (Watson, Gaskill, Brown, Doorn, & Nolan, 2009). Spektrum absorpsi daerah ini adalah sekitar 220 nm sampai 800 nm dan dinyatakan sebagai spektrum elektron. Suatu spektrum ultraviolet meliputi daerah bagian ultraviolet (190-380 nm), spektrum Visible bagian sinar tampak (380-780 nm). Prinsip kerja spektrofotometer UV-Visible ialah interaksi sinar ultraviolet atau tampak dengan molekul sampel. Energi cahaya akan mengeksitasi elektron terluar molekul ke orbital lebih tinggi. Pengukuran dengan alat spektrofotometer UV-Vis didasarkan pada hubungan antara berkas radiasi elektromagnetik yang ditransmisikan (diteruskan) atau yang diabsorpsi dengan tebalnya cuplikan dengan konsentrasi dari komponen penyerap (Sastrohamidjojo, 2001). Hubungan antara intensitas, tebal medium dan konsentrasi zat digambarkan dengan persamaan yang sesuai dengan Hukum Lambert-Beers, yaitu:

$$A = a \cdot b \cdot c$$

Keterangan :

A : Serapan

a : Daya serap

b : Tebal kuvet

c : Konsentrasi larutan

## 2. Kromatografi

### a. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC)

Kromatografi Cair Kinerja tinggi atau disingkat KCKT adalah istilah yang populer di Indonesia.

Beberapa pihak hanya memberi istilah LC (*Liquid Chromatography*). Di dunia Internasional digunakan istilah HPLC yang mempunyai dualisme pengertian, yaitu:

- 1) *High Performance Liquid Chromatography*
- 2) *High Pressure Liquid Chromatography*

Kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) merupakan sistem pemisahan dengan kecepatan dan efisiensi yang tinggi karena didukung oleh kemajuan dalam teknologi kolom, sistem pompa tekanan tinggi, dan detektor yang sangat sensitif dan beragam sehingga mampu menganalisa berbagai cuplikan secara kualitatif maupun kuantitatif, baik dalam komponen tunggal maupun campuran (Depkes RI, 1995).

Bila fase gerak yang digunakan berupa cairan yang digerakkan dengan cepat dengan bantuan tekanan dan hasilnya dideteksi dengan instrumen, proses ini disebut dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Fungsi fase gerak membawa analit untuk masuk dan keluar dari kolom. Pertimbangan pada pemilihan fase gerak, antara lain: sifat dan polaritas analit/sampel, serta polaritas pelarut. KCKT bila ditinjau dari sistem peralatannya termasuk kromatografi kolom karena dipakai fase diam yang diisikan di dalam kolom. Namun bila ditinjau dari proses pemisahannya dapat digolongkan kromatografi absorpsi (partisi) tergantung pada butiran-butiran yang sebagai ada dalam kolom.

Fase diam dapat berupa zat padat yang berfungsi sebagai medium yang menyerap atau permukaan zat cair yang terdapat dalam sejenis zat padat. Fase diam yang digunakan adalah: Oktil Silan (C8), Okta Desil Silan (C18), silika, senyawa Sianida dan senyawa lain. Fase diam dan fase gerak yang digunakan tergantung pada mekanisme pemisahan yang dipilih. Jenis mekanisme pemisahan dipilih berdasarkan sifat-sifat dan karakteristik dari komponen yang akan dipisahkan.

Beberapa ketentuan yang harus diperhatikan dalam pemilihan fase diam adalah: Sifat kimia sampel, ukuran partikel dasar penyusun kolom dan dimensi kolom

Keuntungan KCKT antara lain: waktu analisa singkat, daya pisah baik, peka, kolom dapat dipakai kembali, dapat digunakan untuk molekul yang besar dan kecil, serta mudah memperoleh kembali cuplikan. Kerugian HPLC, antara lain: hanya untuk senyawa yang dapat larut dalam fase gerak, mahal dan perlu perawatan.

Metode HPLC dapat digunakan untuk analisa kualitatif dan kuantitatif. Untuk analisa kualitatif dengan membandingkan kromatogram sampel dengan kromatogram baku pembanding berdasarkan waktu retensinya. Sedangkan untuk analisa kuantitatif dapat ditentukan dengan menggunakan persamaan :

$$C_x = A_x / A_p \times C_p$$

Keterangan :

A = Peak area = Luas puncak

C = Konsentrasi

X = sample

P = Pembanding

Atau dapat pula ditentukan dengan menggunakan kurva kalibrasi larutan standar.

Berdasarkan kepolaran fase geraknya, HPL dibagi menjadi 2 macam yaitu :

### 1) Fase Normal HPLC

HPLC jenis ini secara esensial sama dengan kromatografi kolom. Meskipun disebut normal, ini bukan bentuk biasa dari HPLC. Kolom ini diisi dengan partikel silika yang sangat kecil dan pelarut nonpolar seperti heksan sebuah kolom sederhana memiliki diameter internal 4,6 mm (dan kemungkinan kurang dari nilai ini) dengan panjang 120 nm-250 nm.

Senyawa-senyawa polar dalam campuran melalui kolom akan melekat lebih lama pada silika yang polar dibanding dengan senyawa-senyawa non polar. Oleh karena itu, senyawa yang non polar kemudian akan lebih cepat melewati kolom. Apabila

pasangan fase diam lebih polar daripada fase gerak, maka sistem ini disebut HPLC fase normal.

## 2) Fase Balik HPLC

Pada HPLC jenis ini, ukuran kolomnya sama, tetapi silika dimodifikasi menjadi non polar melalui pelekatan hidrokarbon dengan rantai panjang pada permukaannya secara sederhana baik berupa atom karbon 8 atau 18. Dalam kasus ini, akan terdapat interaksi yang kuat antara pelarut polar dan molekul polar dalam campuran yang melalui kolom. Interaksi yang terjadi tidak sekuat interaksi antara rantai-rantai hidrokarbon yang berlekatan pada silika (fase diam) dan molekul-molekul polar dalam larutan. Oleh karena itu molekul-molekul polar akan lebih cepat bergerak melalui kolom. Sedangkan molekul-molekul non polar akan bergerak lambat karena interaksi dengan gugus hidrokarbon.

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi terdiri dari beberapa komponen antara lain fase gerak, pompa, injektor, kolom, dan detektor.

### b. Kromatografi Gas (GC)

Kromatografi gas merupakan metode yang digunakan untuk pemisahan dan deteksi senyawa-senyawa yang mudah menguap dalam suatu campuran. Kegunaan umum kromatografi gas adalah untuk melakukan pemisahan dinamis dan identifikasi semua jenis senyawa organik yang mudah menguap dan juga untuk melakukan analisis kualitatif dan kuantitatif senyawa dalam suatu campuran. Prinsip dari kromatografi gas yaitu migrasi dari solut-solut yang mudah menguap melalui kolom yang mengandung fase diam dengan kecepatan yang tergantung pada rasio distribusinya. Solut-solut akan terelusi berdasarkan titik didihnya. Solut yang memiliki titik didih yang lebih rendah akan terelusi lebih dulu (Gandjar dan Rohman, 2007).

Keuntungan kromatografi gas yaitu waktu analisis yang singkat, ketajaman pemisahan yang tinggi, efisiensi pemisahan yang tinggi, analisis relatif lebih cepat, sensitifitas tinggi, dan membutuhkan campuran cuplikan yang sangat sedikit. Kerugian kromatografi gas yaitu hanya dapat digunakan untuk menganalisis sampel yang mudah menguap dan tidak dapat dipakai untuk memisahkan campuran dalam jumlah yang besar (Adamovics, 1997). Instrumen pada kromatografi gas diantaranya adalah fase gerak, sistem injeksi, kolom dan fase diam, detektor kromatografi gas dan computer (Gandjar dan Rohman, 2007).

**c. Kromatografi Lapis Tipis (TLC)**

Kromatografi lapis tipis merupakan jenis kromatografi yang menggunakan fase diam berupa padatan adsorben dan fase gerak berupa cairan. KLT menggunakan fase diam berupa lapisan adsorben yang seragam pada permukaan bidang datar yang didukung oleh lempeng kaca, plat aluminium atau plat plastik, dan fase gerak yang digunakan berupa campuran dari beberapa jenis pelarut. Pengembangan kromatografi terjadi ketika fase gerak tertapis melewati adsorben. Pada KLT, sampel ditotolkan ke fase diam sebelum dielusikan dengan fase gerak. Pada saat dielusikan, senyawa-senyawa yang ada pada sampel akan bergerak dengan kecepatan yang berbeda tergantung kepada afinitas senyawa terhadap fase diam dan fase gerak. Setelah dielusikan, lempeng dikeringkan dan dideteksi.

Prinsip umum KLT yaitu pemisahan campuran karena adanya pergerakan fase gerak melewati permukaan datar, analit akan bermigrasi dengan kecepatan yang berbeda-beda tergantung dari afinitasnya terhadap fase diam dan fase Gerak (Muderawan, 2009). Campuran yang akan dipisahkan berupa larutan, ditotolkan berupa bercak atau pita. Setelah pelat diletakkan dalam bejana tertutup rapat berisi larutan pengembang

yang cocok (fase gerak), pemisahan terjadi selama perambatan kapiler. Selanjutnya, senyawa yang tidak berwarna harus ditampakkan atau dideteksi (Stahl, 1985).

KLT dapat digunakan untuk beberapa keperluan. Untuk keperluan analisis kualitatif dapat dilakukan dengan membandingkan  $R_f$  (*retention factor*) analit dengan  $R_f$  senyawa pembanding. Sedangkan untuk keperluan kuantitatif, dapat dilakukan dengan deteksi menggunakan foto densitometer, mengisolasi bercak pada plat tersebut, atau dengan menggunakan grafik hubungan antara log konsentrasi dengan luas bercak (Harmita, 2014).

Kelebihan KLT dibandingkan kromatografi kertas adalah keserbagunaan, kecepatan dan kepekaannya. Keserbagunaan KLT disebabkan karena kenyataan bahwa disamping selulosa, sejumlah penyerap yang berbeda-beda dapat disaputkan pada pelat kaca atau penyangga lain yang digunakan untuk kromatografi. Keuntungan KLT yang lain adalah hanya diperlukan jumlah cuplikan yang sedikit kira-kira 0,1 g, kebutuhan ruang minimal dan penanganannya sederhana (Stahl, 1985).

## DAFTAR PUSTAKA

- Adamovics, J.A. (1997). *Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals*. Edisi II. New York: Marcel Dekker.
- Depkes RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Depkes RI. Gandjar, I. G. dan A. Rohman. (2007). *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gerothanassis, I. P., Troganis, A., Exarchou, V., & Barbarossou, K. (2002). Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy: Basic Principles and Phenomena, and Their Applications to Chemistry, Biology and Medicine. *Chemistry Education: Research and Practice In Europe*, 3 (2), 229-252.
- Harmita. (2014). *Analisis Fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi Universitas Indonesia.
- Hayati, E. K. (2007). *Dasar-dasar analisis spektroskopi*. Malang. UIN. Hendayana, S. (1994). *Kimia analitik instrumen*. Semarang: IKIP Semarang Press.
- Khopkar, S.M. (1990). *Konsep dasar kimia analitik*. Jakarta: UI-Pres. Muderawan, I. W. (2009). *Analisis instrumen*. Singaraja: Undiksha Press. Sastrohamidjojo, H. (2001). *Spektroskopi*. Yogyakarta: Liberty.
- Silverstein R. M., Bassler G. C., & Morrill T. C. (1991). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5th ed., John Wiley & Sons, USA.
- Sitorus, M. (2009). *Spektroskopi Eludasi Struktur Molekul Organik, Graha Ilmu, Yogyakarta*.
- Stahl, E. (1985). *Analisis obat secara kromatografi dan mikroskopi (Kosasih Padmawinata & Iwang Soediro, Penerjemah)*. Bandung: ITB.
- Watson, D. A., Gaskill, D. F., Brown, L. O., Doorn, S. K., & Nolan, J. P. (2009). Spectral measurements of large particles by flow cytometry. *Cytometry Part A*, 75(5), 460-464.

## TENTANG PENULIS



**Marybet Tri Retno Handayani, M.Farm.** Lahir di Sukabumi, 27 Juli 1994. Tercatat sebagai lulusan Magister Ilmu Farmasi Universitas Pancasila. Sejak 2019 sampai sekarang menjadi dosen di Program Studi Farmasi, Universitas Pakuan Bogor, bidang Biologi farmasi dan saat ini mengampu mata kuliah Botani Farmasi, Farmakognosi, Fitokimia, Biologi Sel Molekuler, Herbal Medik, dan Teknologi Bahan Alam. Email :marybet.0427079402@unpak.ac.id



**Rika Revina, M.Farm** lahir di Depok, pada 22 Juli 1984. Aktif sebagai pendidik dan peneliti, beliau memiliki minat dalam bidang sintesis senyawa obat, kimia bahan alam, kosmetik farmasi, dan pengembangan sediaan berbasis tanaman obat. "Ilmu itu bukan untuk disimpan, tapi untuk dibagikan agar bermanfaat." – Rika Revina  
Email : rika.revina@upnvj.ac.id



**Tengku Arief Buana Perkasa, S.Si., M.Biomed.** lahir di Pekanbaru, pada tahun 1998. Ia merupakan lulusan Jurusan Sarjana Kimia Universitas Riau pada tahun 2020 dan lulusan Magister Ilmu Biomedik Universitas Gadjah Mada pada tahun 2023 untuk peminatan spesifik di Biokimia. Saat ini pria yang kerap disapa Arief ini merupakan seorang dosen di Jurusan Pendidikan Kedokteran Universitas Jambi untuk bidang kekhususan di Biokimia dan Biologi Molekuler pada tahun 2024. Selain itu, ia juga membantu untuk mengajar di Jurusan Farmasi Universitas Jambi untuk mata kuliah Kimia Organik dan Kimia Analisis Kuantitatif. Email: tengkuariefbuanap@unja.ac.id



**Marius Agung Sasmita Jati, S.Si, M.Sc.**

Lahir di Magelang, pada 22 Februari 1985. Pendidikan S1 diperoleh di Program Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Pendidikan S2 berkonsentrasi pada Prodi Ilmu Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Mempunyai keahlian dalam bidang Kimia Analitik dan Spektrometri. Menjadi Dosen tetap pada STIKES Wira Husada Yogyakarta dari tahun 2015 hingga 2023 dan sekarang menjadi dosen tetap Program Studi DIII Farmasi di Politeknik Kesehatan TNI AU Adisutjipto Yogyakarta. Saat ini menjabat sebagai Ketua Unit Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat ( UPPM). Email : agungsj85@gmail.com



**Fadli Husain, S.Si, M.Si.** lahir di Gorontalo, pada 31 Mei 1988. Penulis tercatat sebagai lulusan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar. Pria yang kerap disapa Ading ini adalah anak dari pasangan Yasin Husain (ayah) dan Rohani Yunus (ibu). Fadli Husain saat ini bertugas sebagai Dosen Tetap di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes

Gorontalo pada bidang keilmuan Kimia Farmasi. Selain sebagai Dosen, ia juga aktif dalam organisasi profesi Persatuan Ahli Farmasi Indonesia (PAFI) Daerah Gorontalo.



**apt. Imrawati, S.Si., M.Si,** lahir di Ujung Pandang, pada 8 Juni 1974. Tercatat sebagai lulusan Sarjana Farmasi dan Apoteker di Universitas Hasanuddin, lulusan Magister di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung. Wanita yang kerap disapa Ira ini adalah anak dari almarhum pasangan Haruna (ayah) dan Nurhayati (ibu). Aktif sebagai

Dosen DPK LLDIKTI IX di Program Studi Sarjana Farmasi

Universitas Almarisah Madani Makassar. Saat ini aktif sebagai pengurus MPP Aliansi Dosen Perguruan Tinggi Swasta Indonesia (ADPERTISI). Buku Dasar-dasar Sintesis Obat merupakan buku ke Sembilan, buku ke empat dengan Kerjasama penulis dengan penerbit CV. Eureka Media Aksara (Malaria dan Filariasis, Kimia Medisinal, Kimia Zat Toksik).



**Dr. Anita Dwi Puspitasari, S.Si., M.Pd** lahir di Wonogiri, pada 25 Agustus 1980. Ia tercatat sebagai lulusan Program Studi S3 Ilmu Kimia Universitas Gadjah Mada pada tahun 2023. Wanita yang kerap disapa Anita ini adalah anak dari pasangan Drs. Mujiyono, M.S.I dan Ibu Sri Sulastri, S.Pd yang keduanya berprofesi sebagai Guru. Saat ini Anita bekerja aktif sebagai Dosen di Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim. Anita berharap dapat ikut memberikan sumbangsih di dunia pendidikan mengikuti jejak kedua orang tuanya. Email: [anita@unwahas.ac.id](mailto:anita@unwahas.ac.id)



**Megawati, S.Pd., M.Si.**, Kelahiran Palembang 03 Oktober 1982 adalah anak ke dua dari empat bersaudara. Alumnus Universitas Hasanuddin jurusan Kimia sekarang mengabdikan pada Universitas Almarisah Madani Makassar sebagai dosen DPK LLDIKTI Wilayah IX



**Nurul Ambardhani, S.Si., M.Si.** lahir di Palembang, pada 25 Juli 1996. Ia merupakan seorang dosen tetap di Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Muhammadiyah Bandung, Jawa Barat. Beliau tergabung dalam bidang kelompok keilmuan Kimia Farmasi. Minat penelitian beliau adalah Kimia Bahan Alam. Email: [nurulambar@umbandung.ac.id](mailto:nurulambar@umbandung.ac.id)



**Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si.** merupakan anak ke lima dari tujuh bersaudara yang dilahirkan pada tanggal 3 Januari 1981, di Pangalengan Kabupaten Bandung Jawa Barat. Penulis menyelesaikan pendidikan sarjana (2004) dan master (2013) Kimianya di jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor. Penulis bekerja sebagai dosen di program studi Analisis Kimia Sekolah Vokasi Institut Pertanian Bogor dan saat ini mengampu beberapa mata kuliah antara lain Spektroskopi, Kromatografi, elektroanalitik, identifikasi spektrum senyawa organik, pengoperasian dan pemeliharaan alat, kimia koloid dan permukaan, dan etika profesi analisis kimia. Penulis juga terlibat aktif sebagai konselor bagi mahasiswa di Sekolah Vokasi IPB dan tergabung dalam Asosiasi Profesional konselor indonesia, yang secara aktif menggunakan grafologi dan hipnoterapi untuk membantu mahasiswa yang memerlukan bantuan.



**Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm.** lahir di Jakarta, pada 3 April 1988. Pendidikan formal SD-SMP diselesaikan di Tangerang sedangkan jenjang SMA di SMAN 82 Jakarta. Setelah itu, gelar Sarjana Sains (S.Si) diperolehnya di Jurusan Kimia Universitas Negeri Jakarta. Magister Farmasi bidang kimia farmasi (M.Farm) diselesaikan di Universitas Indonesia. Ia tercatat sebagai Dosen Tetap di Universitas Harapan Bangsa dan Dosen Tidak Tetap di Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Ia dapat dihubungi melalui Email : [nurrahmawati@uhb.ac.id](mailto:nurrahmawati@uhb.ac.id) atau [rahma34chem@gmail.com](mailto:rahma34chem@gmail.com).