

**Modul Kimia Medisinal
Pengenalan Sintesis Obat dan Analognya**



**Disusun oleh
apt. Ari Satia Nugraha SF., GDipSc, MSc-res, PhD.**

**Bagian Kimia Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Februari 2020**



Kata pengantar

Alhamdulillah modul kimia medisinal dengan sub topik pengenalan sintesis obat dan analognya selesai ditulis. Modul ini sejalan dengan semangat Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Indonesia dalam menyediakan bacaan ilmu pengetahuan dalam bahasa Indonesia. Modul ini bersama modul-modul yang lain dalam mata kuliah kimia medisinal di Fakultas Farmasi - Universitas Jember diharapkan menjadi sarana bagi mahasiswa untuk lebih mudah memahami kimia medisinal. Modul ini bukan merupakan modul yang kaku, dimana kritik dan saran untuk pengembangan yang lebih baik sangat diperlukan

Jember, Februari 2020

apt. Ari Satia Nugraha SF., GDipSc, MSc-res, PhD.

Daftar Isi

Kata pengantar	ii
Daftar Isi	iii
1. Sintesis Obat	1
2. Sintesis Asimetris	4
2.1. Penggunaan reaksi non-stereoselektif untuk menghasilkan pusat stereospesifik.	5
2.2. Penggunaan reaksi stereoselektif untuk menghasilkan pusat stereogenetik	6
3. Metode umum sintesis asimetris	10
3.1. Metode yang menggunakan enzim sebagai katalis 10	
3.2. Metode menggunakan katalis non-enzim.....	11
3.3. Metode stereoselektif tanpa memakai katalis..	12
3.3.1. Menggunakan blok bangunan kiral	13
3.3.2. Menggunakan alat bantu kiral	16
4. Merancang Sintesis Organik.....	18
5. Sintesis Konvergen	26
6. Sintesis Organik Parsial pada Xenobiotik	30

Kimia medisinal

A. Capaian Pembelajaran (LO) prodi

Mampu menerapkan ilmu dan teknologi kefarmasian dalam perancangan, pembuatan dan penjaminan mutu sediaan farmasi.

B. Capaian pembelajaran (LO) MK

Memahami kimia medisinal dalam rangka mendukung penemuan dan pengembangan obat dari bahan alam.

C. Kompetensi yang diharapkan

1. Mahasiswa mampu mendeskripsikan proses dan tahapan sintesis obat dan analognya
2. Mahasiswa mampu mengenali dan membedakan berbagai metode yang digunakan dalam sintesis obat dan analognya.

1. Sintesis Obat

Sintesis obat merupakan suatu proses memproduksi obat-obatan yang dapat diaplikasikan dalam skala besar selain sintesis timah dan analog. Jalur sintesis obat secara luas diklasifikasikan sebagai rute sintetik sebagian (parsial) dan rute sintetik penuh. Rute sintetik sebagian (parsial)

sering digunakan dalam sintesis obat dan analog serta pada proses pembuatan obat dimana suatu senyawa yang diperlukan memiliki sejumlah pusat kiral dalam strukturnya. Sedangkan jalur sintesis penuh merupakan proses sintesis yang dilakukan mulai dari persiapan bahan awal yaitu dari sintesis atau alami, namun hanya menggunakan metode standar sintesis organik untuk menghasilkan produk yang diinginkan. Contoh sintesis sebagian (parsial) antara lain pada proses fermentasi dimana mikroorganisme yang berperan menghasilkan benzilpenisilin sebagai titik awal pembuatan produk penisilin lainnya; penggunaan insulin babi (sumber hewani) digunakan sebagai bahan awal untuk produksi insulin manusia; dan diosgenin yang diekstraksi dari sejumlah spesies *Dioscorea* (sumber tanaman) sebagai titik awal untuk sintesis steroid.

Terdapat beberapa pertimbangan umum yang harus dilakukan sebelum melakukan sintesis yaitu:

- 1) Bahan awal harus murah dan tersedia.
- 2) Hasil reaksi harus tinggi. Hal ini penting ketika jalur sintesis melibatkan sejumlah besar langkah.

- 3) Produk yang dihasilkan harus relatif mudah diisolasi, dimurnikan, dan diidentifikasi.
- 4) Reaksi harus bersifat stereospesifik karena seringkali sulit dan mahal untuk memisahkan enansiomernya. Namun, penggunaan eksklusif reaksi stereospesifik dalam jalur sintesis obat merupakan suatu kondisi yang seringkali sulit dipenuhi.
- 5) Reaksi yang digunakan dalam tahap reaksi sintesis harus dapat disesuaikan dengan metode produksi berskala besar. Reaksi yang digunakan oleh peneliti sering menggunakan reagen mahal. Oleh karena itu ahli kimia dituntut untuk membantu pengembangan bahan farmasi sehingga dapat menemukan alternatif yang hemat biaya dan lebih sederhana.
- 6) Didesain keseluruhan. Dapat digunakan di beberapa rute sintesis antaralain; sintesis linier yaitu satu langkah di jalur akan segera diikuti oleh langkah lainnya; sintesis konvergen yaitu dimana dua atau lebih bagian molekul disintesis secara

terpisah sebelum digabungkan untuk membentuk struktur target.

- 7) Strategi sintesis harus dapat berkembang antara lain dengan pendekatan pemutusan untuk menemukan bahan awal yang cocok, menemukan senyawa dengan struktur yang serupa, memodifikasi produk alami, serta divergensi (modifikasi).
- 8) Penggunaan gugus perlindungan. Desain jalur sintetik sering membutuhkan reaksi yang harus dilakukan di satu pusat dalam molekul sebagai proses utama, sementara itu pusat kedua dicegah agar tidak mengganggu proses primer atau menjalani reaksi serupa yang tidak diinginkan.

2. Sintesis Asimetris

Adanya pusat asimetris atau pusat dalam struktur target menunjukkan bahwa sintesisnya memerlukan penggunaan reaksi non-stereoselektif dan pemisahan stereoisomer yang dihasilkan dengan menggunakan reaksi stereoselektif kemungkinan akan menghasilkan salah satu enantiomer.

2.1. Penggunaan reaksi non-stereoselektif untuk menghasilkan pusat stereospesifik.

Reaksi non-stereoselektif akan menghasilkan campuran polimer aktif atau modifikasi rasemat. Diastereoisomer memiliki sifat fisik yang berbeda-beda sehingga teknik memanfaatkan perbedaan ini dapat digunakan untuk memisahkan isomer. Metode pemisahan yang paling umum digunakan adalah kristalisasi fraksional dan teknik kromatografi yang sesuai. Pemisahan campuran rasemat menjadi enansiomer penyusunnya dapat dilakukan dengan mengubah enansiomer dalam rasemat menjadi sepasang diastereoisomer melalui reaksi dengan penambahan enansiomer murni. Enansiomer yang memiliki sifat asam digunakan untuk rasemat basa sedangkan enansiomer basa digunakan untuk rasemat asam. Apabila suatu senyawa bersifat netral dapat dilakukan pengkonversian ke turunan asam atau basa yang cocok untuk membentuk diastereoisomer. Diastereoisomer dipisahkan menggunakan metode yang berdasarkan pada

perbedaan sifat fisik, kemudia enansiomer murni diregenerasi dari diastereoisomer yang sesuai.

2.2. Penggunaan reaksi stereoselektif untuk menghasilkan pusat stereogenetik

Reaksi stereoselektif adalah suatu reaksi yang menghasilkan produksi selektif dari salah satu stereoisomer produk. Tingkat selektivitas dapat dicatat sebagai kelebihan enansiomerik ketika reaksi menghasilkan campuran enansiomer dan sebagai kelebihan diastereoisomer ketika menghasilkan campuran diastereoisomer. Kedua parameter ini didefinisikan sebagai perbedaan antara hasil isomer yang dinyatakan sebagai persentase dari total hasil reaksi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi stereokimia suatu reaksi antara lain:

1) Bentuk substrat

Suatu reaksi akan menghasilkan campuran enansiomer ketika ada senyawa yang sama dengan reagen mendekati pusat reaktif substrat dari arah yang berlawanan. Contohnya reaksi sintesis obat

kaptopril sebagai antihipertensi yang menghasilkan S,S-kaptopril. Reaksi melibatkan pengenalan pusat kiral rantai samping dengan alkilasi enolat. Reaksi ini bersifat stereoselektif karena kompleks cincin besi-fosfor-benzena dari substrat mudah mendekat tanpa adanya hambatan dari *t-butylthiomethylbromide* yang ada disatu sisi molekul. Akibatnya, reaksi terbentuk pada sisi tersebut dan menghasilkan produk dengan konfigurasi S.

2) Sifat reagen

Sifat reagen yang berbeda umumnya akan tetap mengalami jenis reaksi yang sama dengan pusat reaksi. Namun, pada akhirnya akan menghasilkan produk yang memiliki jenis stereokimia yang berbeda. Misalnya, hidrosilasi ikatan C=C dari E-but-2-ene dari osmium tetroksida menghasilkan rasemat namun brominasi senyawa ini menghasilkan meso-dibromida.

3) Mekanisme reaksi

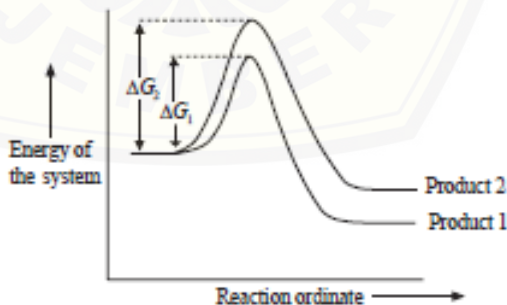
Tempat terjadinya suatu mekanisme reaksi berlangsung dapat mempengaruhi stereokimia produk. Misalnya pada substitusi nukleofilik dari alkil halida kiral dengan mekanisme S_N1 dapat menghasilkan pembentukan rasemat karena nukleofil menyerang planar intermediate dari kedua sisi. Apabila ion halida berdifusi jauh dari ion karbonium berarti pada waktu tersebut serangan nukleofil hanya terbatas pada satu sisi. Sehingga, reaksi yang diperoleh dari mekanisme S_N1 biasanya akan menghasilkan produk yang terdiri dari campuran enansiomer dengan konfigurasi yang berlawanan dengan substrat dan modifikasi rasemat. Pada substitusi nukleofilik dengan mekanisme S_N2 pusat alkil halida kiral akan menghasilkan satu enansiomer karena serangan nukleofil hanya terjadi di sisi yang berlawanan dengan atom halogen. Sehingga menyebabkan terjadinya inversi konfigurasi.

4) Katalis yang digunakan

Enzim berfungsi untuk mengkatalisasi reaksi dan menghasilkan pusat asimetris yang biasanya bersifat stereospesifik. Beberapa enzim juga digunakan untuk menghasilkan sejumlah transformasi stereoselektif.

5) Energi aktivasi relative

Penggunaan reaksi sintesis stereoselektif juga tergantung pada energi aktivasi. Contohnya pada reaksi yang menghasilkan campuran dua stereoisomer. Energi aktivasi untuk menghasilkan stereoisomer ini akan sama jika stereoisomernya enansiomer tetapi dapat berbeda jika stereoisomernya adalah diastereoisomer.



Gambar 1 Pengaruh energy aktivasi terhadap hasil reaksi

6) Bentuk molekul substrat

3. Metode umum sintesis asimetris

Tidak ada metode khusus yang ditetapkan untuk merancang sintesis asimetris. Setiap reaksi sintesis harus dilakukan berdasarkan kemampuannya dan keberhasilan reaksi sintesis tergantung pada keterampilan dan kepandaian para peneliti.

Terdapat metode stereoselektif yang bergantung pada penggunaan katalis yaitu:

3.1. Metode yang menggunakan enzim sebagai katalis

Secara teori, metode ini dapat digunakan pada semua jenis substrat dan reagen, karena adanya enzim yang mengontrol sehingga akan memberikan proses stereoselektivitas. Keuntungan dari metode ini lebih ekonomis dalam penggunaan bahan kiral namun juga terdapat kekurangannya yaitu membutuhkan enzim dalam jumlah besar untuk menghasilkan obat dalam jumlah besar. Contoh: terdapat berbagai macam transformasi stereoselektif yang diketahui dikontrol dengan menggunakan enzim. Transformasi tersebut

meliputi oksidasi, reduksi, aminasi reduktif, penambahan amonia, transaminasi, dan hidrasi.

3.2. Metode menggunakan katalis non-enzim

Pengembangan katalis non-enzim stereospesifik telah dikembangkan sehingga dapat mengubah substrat akiral menjadi produk kiral. Katalis tersebut biasanya berupa senyawa organik kompleks atau organologam. Katalis organologam merupakan senyawa yang kompleks aktif secara optis, biasanya strukturnya mengandung satu atau lebih ligan kiral. Pengecualian pada epoksidasi Sharpless-Katsuki yang menggunakan campuran kompleks titanium akiral dan enansiomer dietil tartrat. Pemilihan atau pengembangan suatu katalis, pereaksi dan kondisi reaksi untuk suatu transformasi biasanya dilakukan dengan mempertimbangkan reaksi stereoselektif yang serupa dalam literatur.

Contoh penggunaan katalis non-enzim dalam sintesis stereoselektif antara lain:

- a) Monsanto menggunakan tahapan stereogenetik dalam proses reaksinya untuk menghasilkan L-dopa. Katalisnya adalah kompleks rhodium dengan ligan fosfat kiral.
- b) Reaksi sintesis R-adrenalin yang menggunakan katalis berbasis rhodium-besi.
- c) Epoksidasi Sharpless – Katsuki.
Stereokimia produk tergantung pada enansiomer dietil tartrat yang digunakan dalam sediaan.
- d) Contoh epoksidasi menggunakan kompleks mangan dari pangkalan Schiff kiral, dimodifikasi dari W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson dan E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 2801 (1990)

3.3. Metode stereoselektif tanpa memakai katalis

Pendekatan umum ini dapat diklasifikasikan berdasarkan letak kesesuaiannya yaitu dengan:

- Menggunakan blok bangunan kiral;
- Menggunakan alat bantu kiral;
- Menggunakan substrat dan reagen akiral.

3.3.1. Menggunakan blok bangunan kiral

Metode ini bergantung pada penggunaan blok bangunan enansiomer murni dengan konfigurasi yang sesuai. Blok penyusun kiral direaksikan dengan reagen kiral atau akiral untuk memasukkan pusat asimetris yang diinginkan ke dalam produk.

Pada skema reaksi sintesis (*p*)-disparlure terdapat sebuah feromon yang dihasilkan dari ngengat gipsi betina. Metode ini dimulai dari asam S-(*p*)-glutamat yang mengandung salah satu pusat asimetris. Pada tahap pertama, gugus asam karboksilat yang berdekatan akan mencegah serangan nukleofilik dari air yang terjadi disisi molekul A sehingga memungkinkan nukleofilik untuk menyerang dari sisi B dan konfigurasi residu asam glutamate di dalam produk akan dipertahankan. Pusat asimetris yang kedua ditunjukkan oleh reduksi non-selektif keton menjadi campuran diastereoisomer hidroksiaseton yang dapat dipisahkan oleh kromatografi dan S,S-

isomer akan dikonversi melalui serangkaian tujuh tahapan menjadi (b)-disparlure.

Pada jalur sintesis untuk persiapan enalapril yang berperan sebagai inhibitor ACE, konfigurasi L-alanin dan L-prolin (pereaksi untuk tahap 2) dipertahankan hingga produk akhir. Reduksi zat bersifat stereoselektif sehingga dihasilkan isomer 87% S,S,S-isomer.

Dari skema sintesis aztreonam yang memiliki aktivitas antibakteri menunjukkan sintesis dimulai dari *2S,3R-threonine* yang terbentuk secara alami. Gugus amino dan hidroksi dilindungi terlebih dahulu sebelum asam diubah menjadi hidrosamat yang sesuai. S_N2 internal akan menutup cincin serta membalikkan konfigurasi 3 karbon. Gugus N-metoksi dihilangkan dengan cara direduksi dan β-laktam yang dihasilkan akan tersulfonasi. β-laktam yang tersulfonasi akan dikonversi menjadi amina bebas, kemudian digabungkan dengan molekul lain (sintesis konvergen).

Sintesis asam 2R-metilbutanoat menggambarkan penggunaan metode alat bantu kiral. 2S-hydroxymethyltetrahydropyrrole sebagai pembantu kiral dihasilkan dari prolin asam amino yang terjadi secara alami. Pembantu kiral direaksikan dengan asam propanoat anhidrida untuk membentuk amida yang sesuai. Campuran amida dengan litium diisopropilamida (LDA) akan membentuk suatu enolat yang sesuai. Reaksi ini hampir secara eksklusif membentuk isomer-Z dari enolat di mana unit-unit OLi terpisahkan dengan baik serta menunjukkan adanya konfigurasi. Pendekatan etil iodida secara sterik akan terhalang dari atas (oleh unit OLi atau H) sehingga alkilasi akan lebih disukai di sisi bawah molekul. Penambahan gugus elektrofilik untuk enolat yang sesuai merupakan metode yang banyak digunakan untuk memproduksi enansiomer dari asam karboksilat yang tersubstitusi alkil.

3.3.2. Menggunakan alat bantu kiral

Metode ini didasarkan pada tiga langkah proses. Substrat akiral dikombinasikan dengan pereaksi kiral yang dikenal sebagai senyawa pembantu kiral untuk membentuk zat kiral intermediate. Proses ini dengan menggunakan suatu reagen yang cocok akan menghasilkan pusat asimetris yang baru.

a) Menggunakan substrat dan reagen akiral

Berbagai macam substrat dan reagen akiral dapat membentuk pusat asimetris. Namun, penggunaan reaksi ini bersifat stereoselektif. Contohnya pada penambahan gugus elektrofilik hidrogen klorida ke dalam butena dapat menghasilkan campuran rasemik dari isomer R dan S dari 2-klorobutan karena Claddition memiliki peluang yang sama terjadi dari kedua sisi ikatan C — C.

b) Metode penilaian kemurnian stereoisomer

Metode penilaian kemurnian stereoisomer dapat dilakukan dengan:

- Memahami hubungan stereoisomer pada kandidat obat kiral karena membutuhkan penilaian yang akurat dari kemurnian stereoisomer.
- Tersedia berbagai metode untuk menentukan kemurnian ini.

Metode penilaian kemurnian stereoisomer antara lain:

1) Rotasi optic

Rotasi spesifik enansiomer akan dibandingkan dengan nilai literatur untuk enansiomer.

2) Kromatografi cair tekanan tinggi (HPLC)

Metode ini dilakukan dengan menggunakan fase stasioner kiral (CSP), yang membentuk kompleks diastereomerik dengan enansiomer yang terpisahkan. Kompleks tersebut akan bergerak dengan kecepatan berbeda melalui kolom.

3) Kromatografi gas (GC)

Metode ini dilakukan dengan menggunakan fase diam kiral (CSP) yang juga membentuk kompleks diastereomer yang bergerak dengan kecepatan berbeda melalui kolom. Kelemahan dari metode ini yaitu sampel membutuhkan penguapan tanpa dekomposisi.

4) Elektroforesis

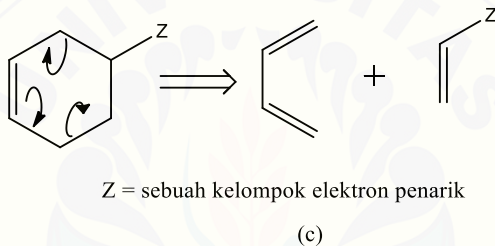
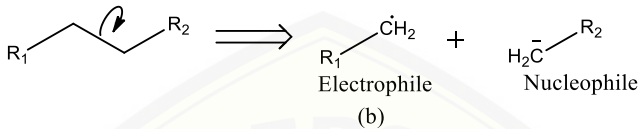
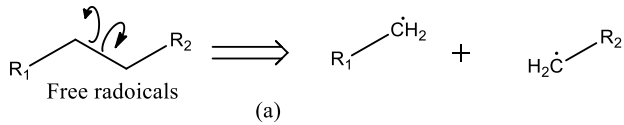
Elektroforesis kapiler (CE) dilakukan dalam kapiler silika melingkar yang panjangnya mencapai satu meter. Selektor kiral juga ditambahkan ke dalam elektrolit.

4. Merancang Sintesis Organik

Jalur sintesis obat atau analog harus diawali dengan ketersediaan bahan dan bagaimana cara mengubahnya menggunakan reaksi yang murah dan mudah agar terbentuk senyawa target. Sintesis organik tidak memiliki rute yang jelas karena setiap kompleks akan memiliki karakteristik yang berbeda. Tindakan yang biasanya dilakukan adalah melakukan kerja kembali mulai dari

menentukan struktur target melalui serangkaian tahapan hingga ditemukan bahan yang murah dan dapat diproduksi secara komersial.

Pendekatan ini diawali dari struktur target yang kemudian didiskoneksi secara mundur dengan memotong struktur target secara artifisial menjadi bagian-bagian yang dikenal sebagai synton. Pemutusan yang dipilih adalah yang dapat menghasilkan reagen terbaik untuk reaksi penyambungan kembali. Analisis diulangi dengan penambahan reagen di setiap langkah pemutusan hingga bahan awal diperoleh. Pendekatan pemutusan ikatan dapat terjadi secara fisi homolitik atau heterolitik. Namun, beberapa ikatan dapat terputus oleh mekanisme perisiklik terbalik.



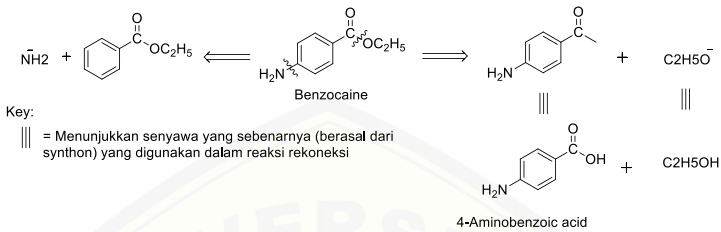
Gambar 2 (a) Homolitik, (b) Heterolitik and (c) Pemutusan ikatan perisiklik

Pemutusan ikatan radikal bebas hasil reaksi rekoneksinya sulit diprediksi karena reaksi ini cenderung akan menghasilkan suatu campuran. Pemutusan reaksi heterolitik akan menghasilkan pembentukan elektrofilik dan nukleofilik. Pemutusan heterolitik dapat menghasilkan spesies yang lebih stabil misalnya pada reaksi hidrolisis, pemutusan ini cenderung lebih memiliki reaksi rekoneksi yang sesuai. Synthone dapat dikonversi

menjadi pereaksi dengan cara mengubahnya menjadi senyawa yang memiliki pusat elektrofilik atau nukleofilik yang relevan. Sebagai contoh, *synthon carbanion* dengan struktur RCH^{2-} dapat cocok dengan pereaksi Grignard RCH_2MgBr . Demikian pula, pada sebuah *synthon electrophilik* RCO^+ dapat sesuai dengan RCOCl asam halida atau ester RCOOR' .

Pemutusan dapat dilakukan dengan memutus gugus fungsi atau kerangka karbon. Gugus ester, amida dan asetal lebih mudah untuk dilakukan penyambungan kembali. Misalnya, sintesis benzokain yang biasanya digunakan sebagai anestesi lokal. Pemutusan yang paling tepat dilakukan adalah pada gugus fungsi ester dan amina. Pada titik tersebut sangat mudah dilakukan pemutusan. Pendekatan secara normal yaitu dengan memilih *synthon* yang dapat membentuk suatu reagen yang paling mudah direformasi menjadi produk. Akibatnya, dalam hal ini pemutusan ester akan tampak sebagai jalur yang paling menguntungkan karena pembentukan ester relatif mudah tetapi tidak mungkin

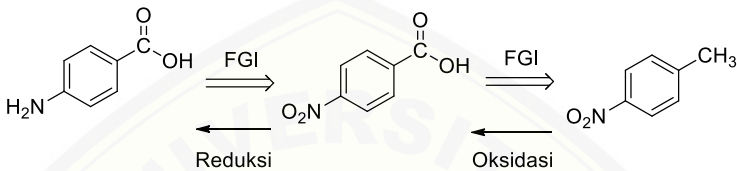
untuk secara langsung memasukkan gugus amino nukleofilik ke dalam cincin benzena.



Gambar 3 Alur pemutusan benzokain menjadi synthon

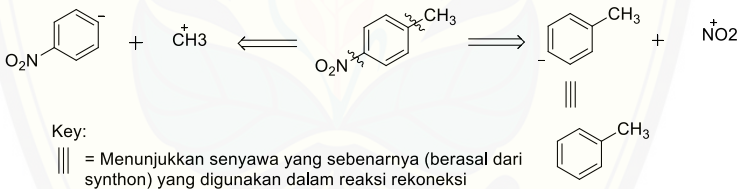
Etanol merupakan bahan awal tetapi tidak untuk asam 4-aminobenzoat. Oleh karena itu, langkah selanjutnya adalah mempertimbangkan pemutusan gugus asam amino dan karboksilat asam 4-aminobenzoat. Namun, tidak ada reaksi sederhana yang murah untuk menghubungkan kembali kelompok-kelompok ini. Sebagai konsekuensinya, langkah selanjutnya harus menjadi kelompok fungsional interkonversi (FGI). Panah pemutusan biasanya digunakan untuk FGI, tetapi karena tidak ada synthon yang terlibat, biasanya digunakan struktur hubungan. FGI diketahui dengan mencari literatur untuk reaksi yang sesuai. Misalnya dalam suatu kasus mengungkapkan bahwa asam karboksilat aromatik dapat diproduksi oleh oksidasi gugus metil aromatik

sementara amina aromatik dapat diproduksi dengan mereduksi gugus nitro yang sesuai. Gugus amino peka terhadap oksidasi, sehingga pemutusan melalui FGI mengikuti urutan:



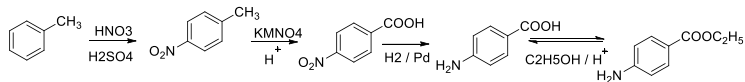
Gambar 4 Reaksi pembentukan 4-aminobenzoat

Tahap terakhir adalah mempertimbangkan terputusnya kedua gugus metil dan nitro.



Gambar 5 Alur pemutusan gugus metil dan nitro

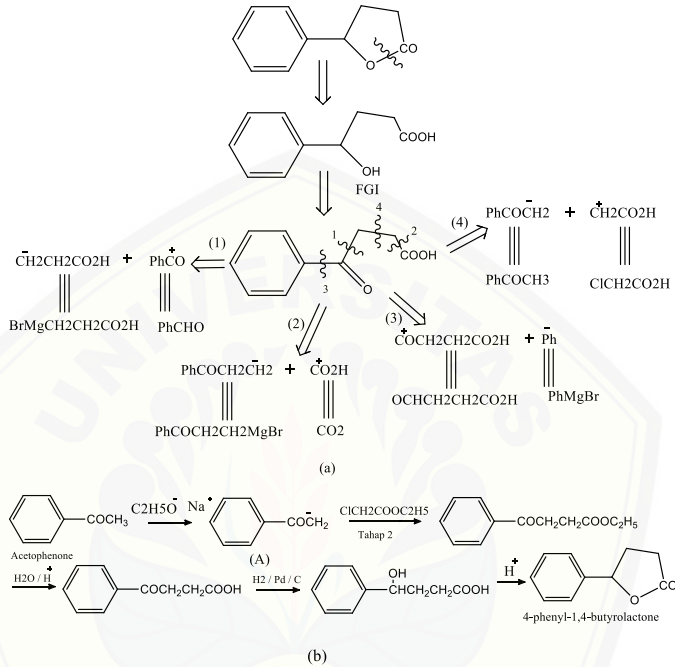
Toluene menjadi bahan yang mudah tersedia sedangkan pemutusan yang paling mudah adalah pada gugus nitro. Hal tersebut juga didukung adanya fakta pembentuk 4-nitrotoluene sangat mudah melalui nitrasi toluene, sehingga langkah sintesisnya yaitu:



Gambar 6 Reaksi nitrasi pada toluene

Kerangka karbon akan dipecah di bagian titik yang berdekatan atau dekat dengan gugus fungsional atau pada titik cabang struktur. Misalnya pada sintesis 4-fenil-1,4-butirolakton. Reaksi pemutusan dimulai dari lakton yang kemudian diberi FGI maka akan berubah dari alkohol menjadi keton. Rute 1, 2 dan 3 menunjukkan sintesis tidak menghasilkan senyawa. Pemutusan lebih lanjut akan diperlukan, namun rute 4 memberikan akses ke *synthon* yang sesuai dengan bahan awal murah yang tersedia yang dapat menjalani koneksi ulang dengan substitusi nukleofilik carbanion. Sehingga, rute ini merupakan jalur terpendek, menjadi jalur yang sering digunakan untuk sintesis.

Senyawa yang sering digunakan untuk reaksi rekoneksi biasanya juga berhubungan dengan sintesis pada reaksi pemutusan. Reaksi-reaksi ini bukan satu-satunya reaksi yang dapat digunakan untuk menghubungkan kembali. Sumber: S. Warren, Sintesis Organik, Pendekatan Pemutusan, John Wiley and Sons, Ltd, 1982.



Gambar 7 Skema pemutusan 4-fenil-1,4-butyrolakton

- a) Skema pemutusan sintesis 4-phenyl-1,4-butyrolactone. Struktur yang diarsir merupakan *synthon*.
- b) Sintesis lengkap didasarkan pada bagan aliran pemutusan. Penting dilakukan perlindungan terhadap asam pada langkah 2 dalam bentuk etil

esternya karena untuk mencegah terjadinya reaksi dengan carbanion A.

Rancangan sintesis menggunakan pendekatan pemutusan harus mempertimbangkan:

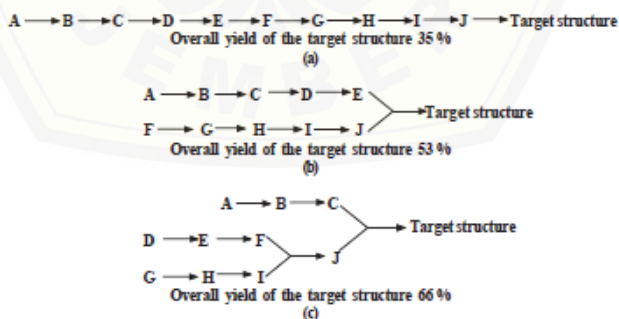
- a) Urutan rangkaian pemutusan dapat mempengaruhi kemudahan dan arah reaksi selanjutnya.;
- b) Gugus yang reaktif dalam suatu senyawa harus dilindungi dengan menggunakan zat pelindung yang sesuai;
- c) Pusat kiral yang sesuai dimasukkan ke dalam struktur.

5. Sintesis Konvergen

Hasil akhir dari sintesis multi-step linier akan menghasilkan produk yang sedikit, meskipun langkah-langkah yang digunakan banyak. Dalam sintesis konvergen, bagian dari molekul target disiapkan dan akan digabung bersama untuk membentuk suatu molekul target. Sintesis konvergen dua jalur akan memberikan efek meningkatkan hasil keseluruhan sintesis sepuluh langkah yang sama menjadi sekitar 53 persen dan juga dapat mengurangi jumlah langkah yang digunakan. Tidak

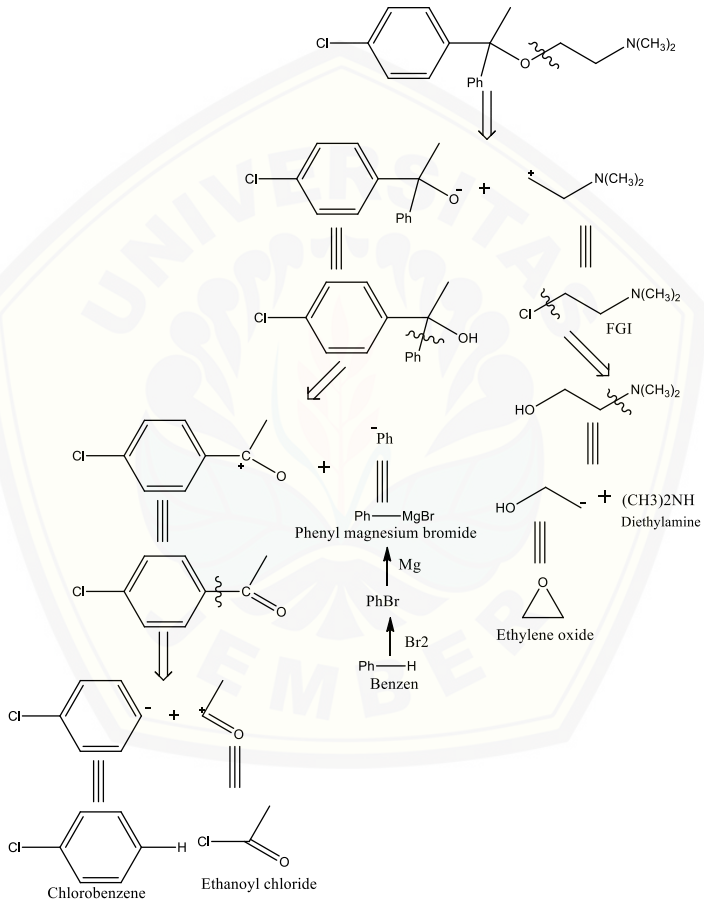
perlu membatasi konvergensi menjadi dua jalur dan hasil keseluruhan dapat lebih ditingkatkan dengan menggunakan beberapa jalur konvergen.

Proses pemutusan dapat diterapkan pada molekul target diawali dengan melepaskan bagian besar dari struktur yang mungkin cocok untuk disintesis linear. Misalnya pada pemutusan alkil halida tersubstitusi pada lengan kedua dari sintesis konvergen dimulai dengan FGI karena halida biasanya dihasilkan oleh aksi langsung dari halogen atau substitusi alkohol. Alkohol diproduksi oleh epoksida dengan substitusi nukleofilik sehingga pemutusan gugus amino sekunder mengarah ke etilen oksida dan dietilamin sebagai senyawa awal yang tersedia untuk sintesis konvergen.



Gambar 8 Skema sintesis linier dan sintesis konvergen

Representasi skematis : (a) linear dan (b, c) sintesis konvergen. Hasil total dilihat dari 90% produk yang dihasilkan dari setiap langkah.

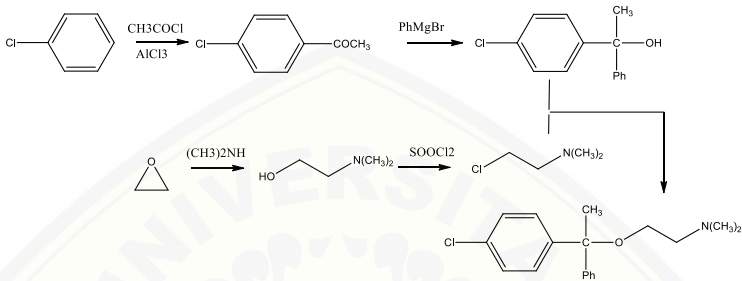


Gambar 9 Sintesis antihistamin *N,N*-dimethyl-2-[1-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1-phenylmethoxy]ethylamine

Terputusnya gugus eter akan membagi molekul target menjadi dua sintesis. Digunakan sinton yang sesuai dengan prekursor nukleofilik dan elektrofilik obat yaitu alkohol tersier dan alkil halida tersubstitusi. Karena senyawa-senyawa tersebut dapat langsung digabungkan untuk membentuk obat, maka rancangan sintesis konvergen untuk masing-masing senyawa ini dibuat secara terpisah sebelum dikombinasikan untuk membentuk antihistamin.

Pertama, perlu mempertimbangkan penggunaan sintesis alkohol tersier. Karena alkohol tersier mudah dibuat dengan menggunakan pereaksi Grignard, maka dapat dilakukan pemutusan untuk menyederhanakan struktur melalui sistem cincin aromatik. Gugus fenil adalah tempat pemutusan yang baik karena dapat menghasilkan sintesis 4-kloroasetofenon dan benzene, kemudian menghubungkan kembali ke 4-kloroasetofenon dengan reaksi Grignard menggunakan fenil magnesium bromida. Namun, pemutusan 4-klorofenil yang akan diberikan ke sintesis 1,4-diklorobenzena membutuhkan turunan mono Grignard sebagai langkah penyambungan kembali.

Langkah terakhir yaitu pemutusan keton dari 4-kloroasetofenon, sehingga menghasilkan klorobenzena dan etanoil klorida.



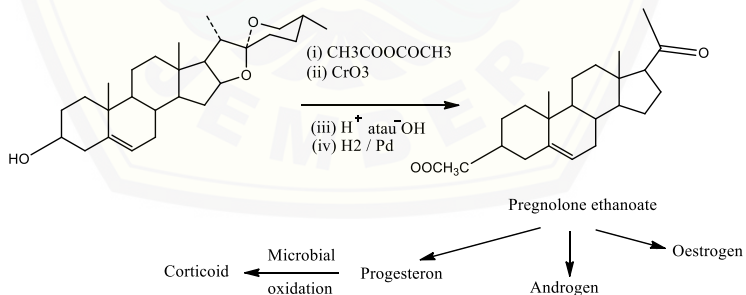
Gambar 10 Reaksi pembentukan 4-kloroasetofenon

6. Sintesis Organik Parsial pada Xenobiotik

Jalur sintetik parsial menggunakan metode biokimia atau metode lainnya berfungsi untuk menghasilkan bahan awal dan sintesis organik tradisional untuk mengubah suatu senyawa menjadi struktur target. Metode utama dimulai dari senyawa yang dihasilkan oleh transformasi mikrobiologis, penggunaan enzim atau ekstraksi dari bahan alam. Metode-metode tersebut digunakan untuk memproduksi bahan awal karena dapat mengurangi biaya produksi dan menghasilkan senyawa dengan struktur yang memiliki pusat kiral. Misalnya, sintesis total obat

steroid yang memiliki banyak pusat kiral yang ditemukan dalam strukturnya, sehingga sintesis parsial merupakan metode terbaik untuk memproduksi analog baru dan memproduksi obat steroid.

Sebagai contoh, bahan awal untuk produksi progesteron adalah diosgenin yang diperoleh dari spesies *Dioscorea* (sumber tanaman). Diosgenin dapat dikonversi menjadi DHEAS dengan serangkaian langkah (Gambar. 11). Senyawa ini berfungsi sebagai bahan awal untuk sintesis sejumlah obat steroid, termasuk progesteron. Pendekatan pemutusan juga dapat digunakan untuk merancang langkah-langkah dalam sintesis parsial suatu molekul target dari jenis senyawa bahan awal.



Gambar 11 Alur pembuatan obat steroid dari bahan diosgenin

7. Rujukan pengayaan

Thomas, G., 2007, Medicinal Chemistry, edisi II, John Willey and Sons, New York, USA

8. Latihan Soal

- 1) Jelaskan arti dari istilah
 - (a) linier
 - (b) konvergen
 - (c) jalur sintetik parsial.
- 2) Uraikan pertimbangan praktis yang perlu dipertimbangkan saat memilih reaksi untuk digunakan dalam jalur sintesis.
- 3) Apa persyaratan untuk gugus pelindung yang baik?
- 4) Jelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi stereokimia dari suatu reaksi kimia.
- 5) Jelaskan penggunaan katalis dalam sintesis asimetris.
- 6) Apa yang dimaksud dengan auxiliary kiral? Sarankan gugus yang cocok untuk sintesis asam 2R-etilheksanoat dari S-(-)-prolin dan anhidrida propanoat.