

BUKU PEGANGAN MAHASISWA

KIMIA ORGANIK SINTESIS



Oleh:

Dr. Amanatie M.Pd., M.Si

Email: [amanatie@ uny.ac.id](mailto:amanatie@uny.ac.id)

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA

Prinsip Dasar Pendekatan Diskoneksi

A. Pendahuluan

LaatrBelakang

Oranik sintesis merupakan ilmu yang memudahkan kimiawan melakukan penelitian dalam sintesis senyawa organik. Perkembangan ilmu ini disebabkan pengetahuan struktur suatu senyawa menjadi terbuka setelah diperkenalkan cara-cara mengidentifikasi sisenyawa organic dan berkembangnya bahan lama yang sangat pesat. Teori yang menunjang semakin berkembangnya organic sintesisa dalam pendekatan diskoneksi.

Pendekatan diskoneksi adalah metode yang dapat memudahkan para kimiawan alam merekayasa dan menentukan bahan dasar apa saja yang dapat digunakan pada penelitian. Dalam makalah ini akan dibahas tentang metode sintesis pendekatan deskoneksi dalam merancang proses sintesis dari suatu senyawa organik. Tujuan penyusunan makalah ini dapat membantu para kimiawan pemula dalam memahami proses sintesis pendekatan diskoneksi.

B. Isi

1. Diskoneksi

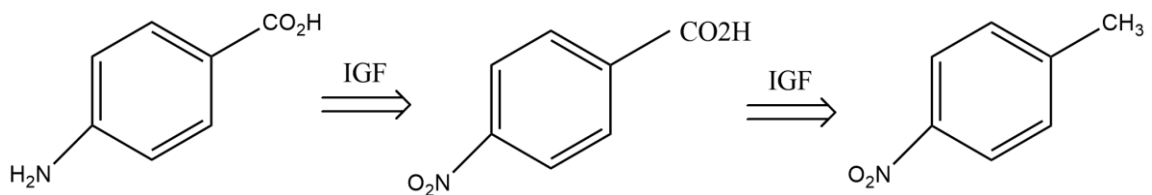
Diskoneksi adalah pemotongan ikatan secara imajiner pemecah molekul yang diharapkan lebih sederhana. Diskoneksi bias disebut kebalikan dari sintesis, jika sintesis mereaksikan senyawa starting material menjadi suatu produk senyawa baru. Proses dikoneksi dapat dilakukan beberapa tahap hingga mendapat 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 urutan reaksi juga harus didasarkan pada factor efisiensi dan kelayakan reaksi seratnya 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. (Budimarwati: 2012)

2. Interkonversi Gugus Fungsi

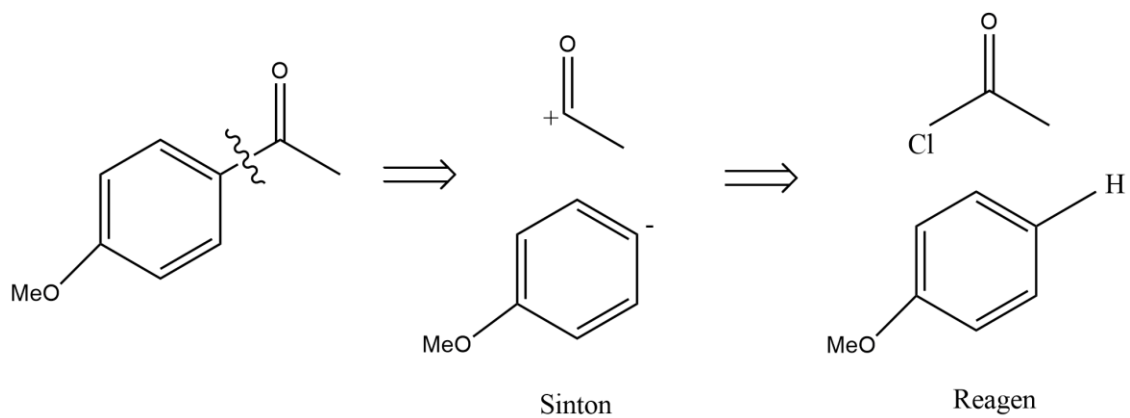
Tahapan analisis dilakukan pengenalan gugus fungsional yang ada pada molekul target terkait dengan keelektronegatifannya, pengaruh pada sintesis dan penentuan diskoneksi secara langsung atau harus diubah terlebih dahulu melalui interkonversi gugus fungsi atau IGF. Diskoneksi dilakukan dengan cara demikian supaya senyawa dapat direaksikan kembali sesuai dengan metode reaksi-reaksi kimia organik yang dipercaya. Untuk mendapatkan hasil yang selektif kadang-kadang memerlukan senyawa pelindung gugus. Berikut merupakan contoh interkonversi gugus fungsional (Stuart: 1995).



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

3. Sinton

Diskoneksi aromatik yang berguna lainnya adalah sinton. Sinton merupakan fragmen ideal yang dapat atau tidak dapat terlibat dalam reaksi, tetapi yang membantu untuk menentukan reagen-reagen yang sesuai untuk digunakan. Reagen inilah yang disebut sebagai material pemula, yaitu senyawa yang digunakan dalam reaksi sintesis sebagai pengganti sinton (Stuart: 1995). Berikut merupakan mekanisme diskoneksi



Gambar 2. Mekanismediskoneksi(Stuart: 1995).

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

PRINSIP-PRINSIP DASAR SINTESIS SENYAWA AROMATIK

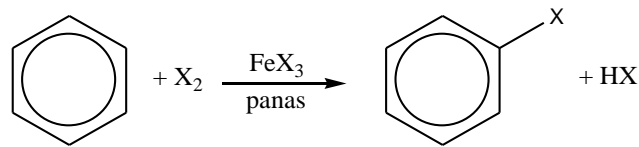
Dalam sintesis senyawa aromatik digunakan term-term teknik diskoneksi, interkonversi gugus fungsional (IGF), dan sinton.

A. 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.

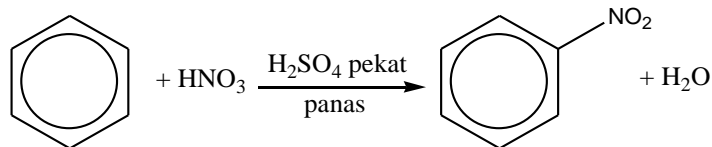
Terdapat 4 macam reaksi substitusi elektrofilik terhadap senyawa aromatik.

1. Reaksi halogenasi

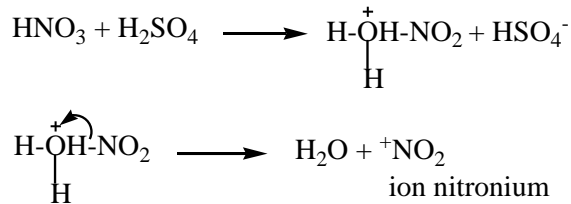


Sebagai elektrofil adalah X^+ , dihasilkan dari reaksi antara $\text{X}_2 + \text{FeX}_3$.

2. Reaksi nitrasi

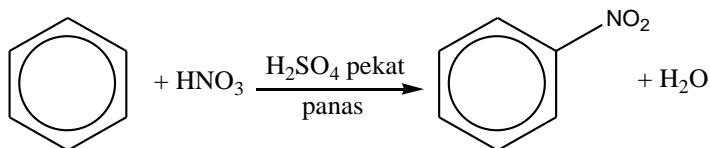


Sebagai elektrofil adalah NO_2^+ (ion nitronium), dihasilkan dari reaksi antara HNO_3 dan H_2SO_4 .



3. Reaksi sulfonasi

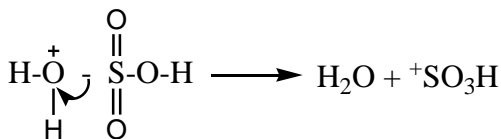
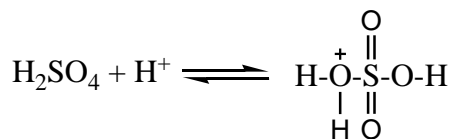
Benzena bereaksi lambat dengan H_2SO_4 pada suhu tinggi menghasilkan asam benzena sulfonat.



Sebagai elektrofil adalah SO_3 yang merupakan elektrofil relatif kuat karena atom S yang kekurangan elektron, atau $^+\text{SO}_3\text{H}$ yang dihasilkan dari reaksi:



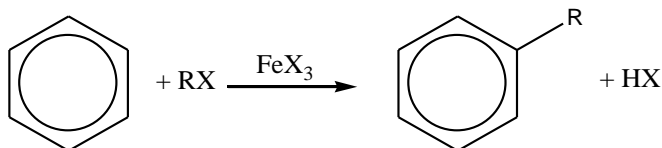
atau



4. Reaksi Friedel-Crafts

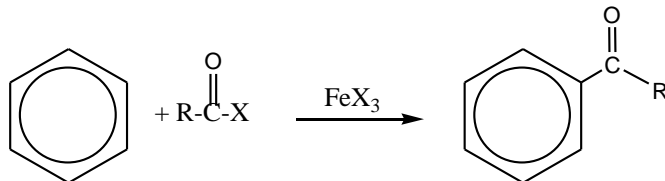
Reaksi Friedel-Crafts meliputi reaksi alkilasi dan reaksi asilasi.

Reaksi alkilasi:

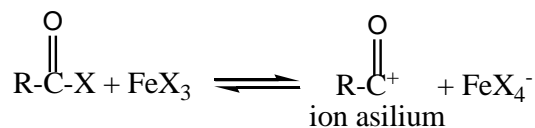


Sebagai elektrofil dalam reaksi alkilasi Friedel-Crafts adalah ion karbonium (R^+). Karena melibatkan ion karbonium, maka seringkali terjadi reaksi penyusunan ulang (*rearrangement*) membentuk karbonium yang lebih stabil.

Reaksi asilasi:



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

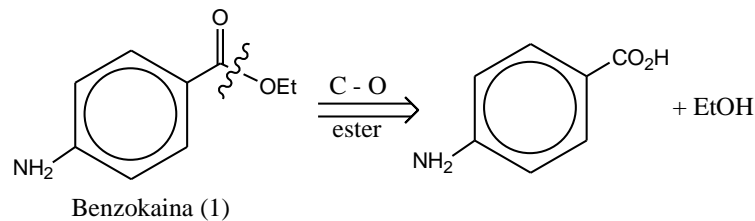


Pada reaksi asilasi Friedel-Crafts tidak terjadi reaksi penataan ulang.

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.

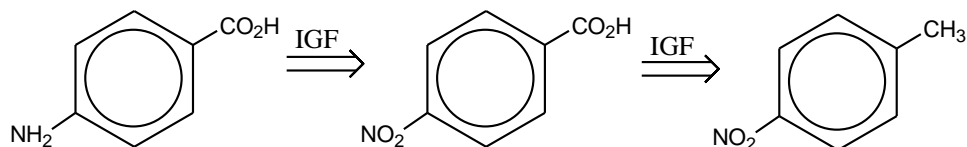
Senyawa benzokaina (1) yang merupakan senyawa patirasa lokal adalah senyawa ester, ester dapat dibuat dari reaksi antara: alkohol dengan asam karboksilat menggunakan katalis asam, alkohol dengan anhidrida asam karboksilat, atau reaksi antara alkohol dengan asilhalida. Pada tahap analisis dilakukan diskoneksi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

Analisis :



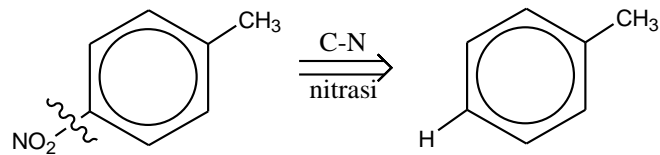
Pada tahap analisis 1 didapatkan senyawa asam p-aminobenzoat, dimana terdapat gugus COOH dan NH₂ yang terikat pada cincin aromatik. Bila dilakukan diskoneksi baik pada COOH atau NH₂, maka tidak dikenal reaksi yang bersangkutan dengan diskoneksi ini. Oleh sebab itu yang dapat dilakukan adalah melakukan interkonversi gugus fungsional untuk mengubah gugus fungsional COOH dan NH₂ 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:



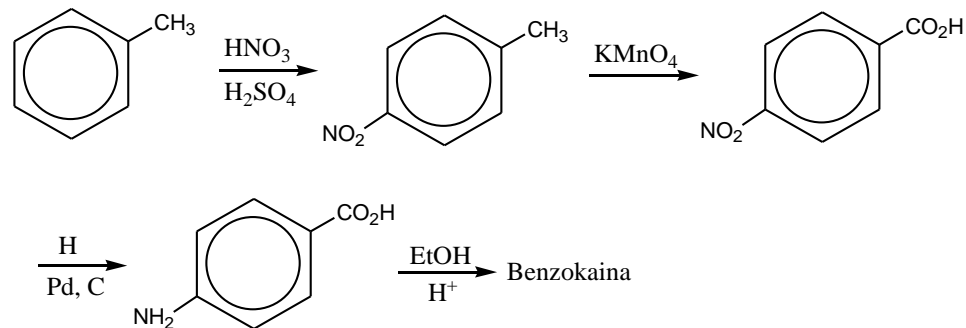
Pada tahap analisis 2, yaitu dengan IGF akan didapatkan senyawa dengan gugus NO₂ dan CH₃ terikat pada cincin aromatik. Sekarang diskoneksi gugus nitro dapat dilakukan dan rasional, karena diketahui bahwa nitrasi toluena secara mudah dapat dilakukan di laboratoium, dan toluena mudah didapatkan.

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:

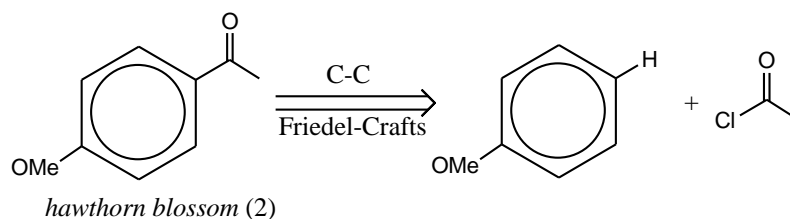


Pada tahap sintesis dimungkinkan melaksanakan tahap-tahap reaksi dalam urutan yang berbeda, misalnya penggantian urutan dari dua langkah terakhir. Pada tahap sintesis di atas dilakukan reaksi reduksi gugus nitro terlebih dahulu, baru kemudian dilakukan reaksi esterifikasi. Bila urutan reaksi dibalik,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

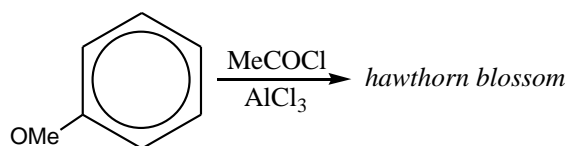
B. Sinton dalam sintesis senyawa aromatik

Diskoneksi aromatik lainnya adalah yang berhubungan dengan reaksi Friedel-Crafts, yang akan digunakan dalam sintesis senyawa *hawthorn blossom perfume* (2). Sintesis ini merupakan sintesis satu langkah yang berawal dari suatu eter yang tersedia.

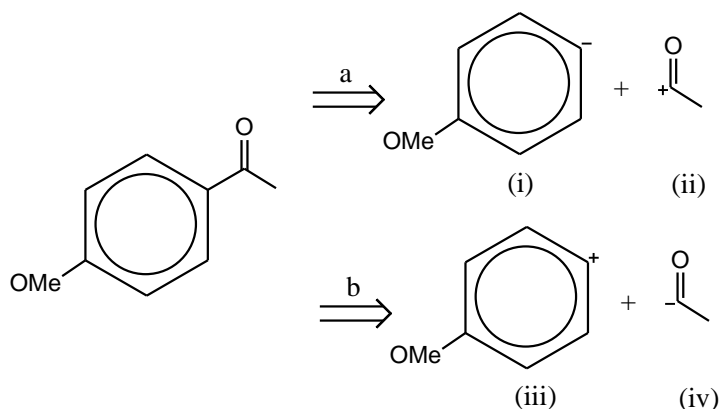
Analisis:



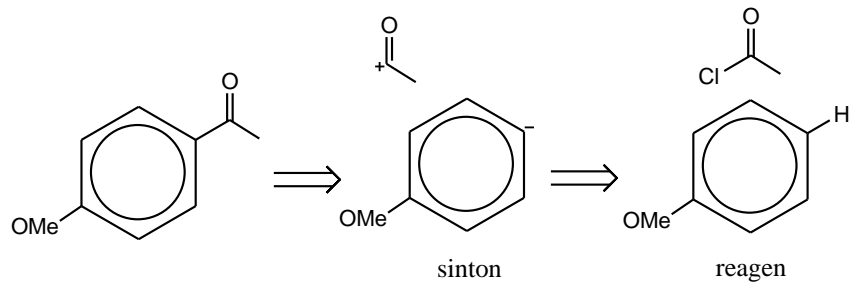
Sintesis:



Dalam reaksi Friedel-Crafts, dan dalam reaksi nitration yang melakukan penyerangan terhadap cincin benzena adalah kation MeCO^+ untuk reaksi Friedel-Crafts, dan NO_2^+ untuk reaksi nitration. Bila dilakukan diskoneksi suatu ikatan pada cincin aromatik, maka secara normal diharapkan tipe reaksi ini, yaitu reaksi antara cincin aromatik yang kaya elektron dengan suatu elektrofil. Dengan demikian dalam diskoneksi suatu ikatan pada cincin aromatik selain dapat ditentukan ikatan mana yang terpotong, juga dapat ditentukan dengan cara apa, yaitu secara elektronik untuk memotongnya. Dengan demikian hasil pemotongan akan ditulis (a) dan bukan (b), disebabkan cincin aromatik berkelakuan sebagai nukleofil, dan asam asil klorida sebagai elektrofil.

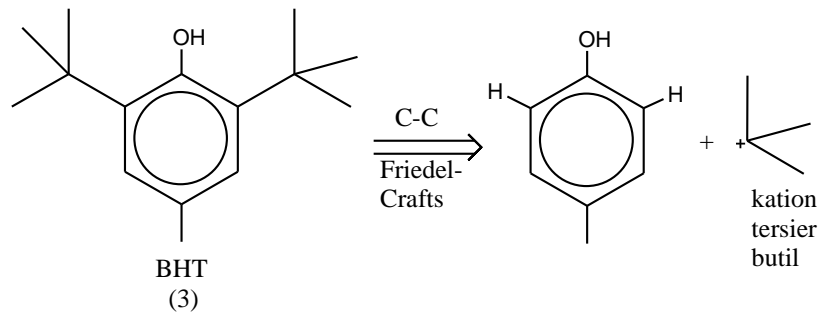


Fragmen (i), (ii), (iii), dan (iv) merupakan sinton, yaitu merupakan fragmen ideal yang dapat atau tidak dapat terlibat dalam reaksi, dan dapat membantu kita untuk menentukan reagen-reagen mana yang dapat digunakan. Fragmen (i) merupakan zat antara intermediet dalam sintesis, sedangkan fragmen (ii) bukan merupakan zat antara. Dalam analisis lengkap, sinton harus digantikan oleh reagen untuk kegunaan praktis. Untuk sinton anionik, reagen sering merupakan hidrokarbon yang bersangkutan, untuk sinton kationik reagen sering merupakan halida yang bersangkutan.



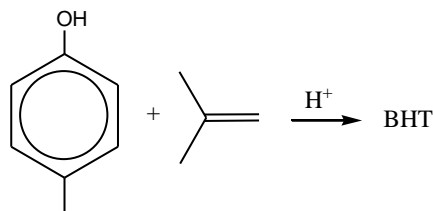
Reaksi alkilasi Friedel-Crafts juga merupakan reaksi yang berhasil guna, terutama dengan halida tersier. Sebagai contoh diskoneksi terhadap senyawa BHT (3) (*butylated hydroxytoluene* = hidroksitoluena terbutilasi, suatu antioksidan yang digunakan dalam makanan), akan dihasilkan kation tersier butil.

Analisis:

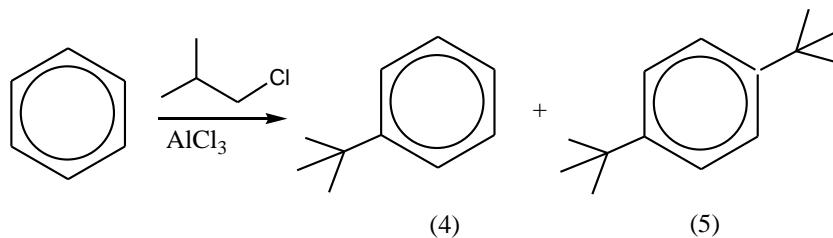


Sebagai reagen untuk kation t-butil dapat digunakan t-butil klorida dan AlCl_3 , isobutena dan asam protik, atau t-butil alkohol dan asam protik.

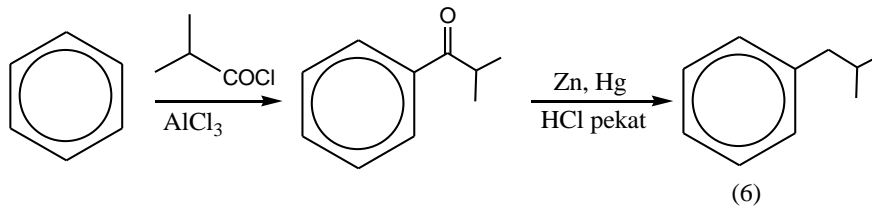
Sintesis:



Pada reaksi asilasi Friedel-Crafts seringkali terjadi reaksi polialkilasi. Di samping itu karena melibatkan karbokation sebagai zat antara intermediet, seringkali terjadi reaksi penataan ulang (*rearrangement reaction*). Sehingga reaksi alkilasi Friedel-Craft terhadap benzena menggunakan senyawa 1-kloro-2-metil propana dan AlCl_3 memberikan hasil campuran senyawa (4) dan (5).



Apabila ingin membuat senyawa (6) dapat ditempuh dengan menggunakan reaksi asilasi Friedel-Crafts, kemudian mereduksi gugus karbonil.



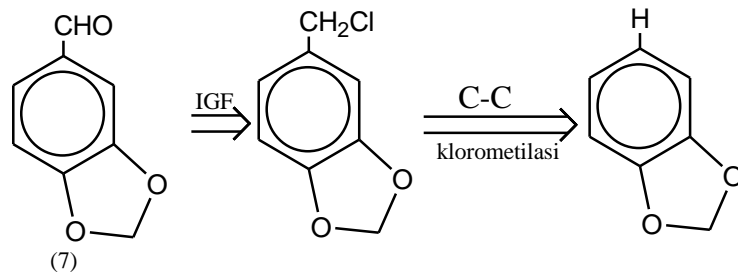
Apabila diinginkan menambah tepat satu atom karbon, seperti dalam sintesis aldehida aromatik, dalam hal ini tidak dapat dilakukan dengan menambah reagen HCOCl karena memang tidak terdapat reagen HCOCl . Salah satu metode yang dapat dilakukan adalah dengan klorometilasi menggunakan $\text{CH}_2\text{O} + \text{HCl} + \text{ZnCl}_2$ memberikan gugus CH_2Cl yang dengan mudah dapat dioksidasi menjadi CHO (IGF). Metode lain menambah satu atom karbon dengan satu gugus fungsional diberikan pada tabel 1.

Tabel 1. Elektrofil satu atom karbon untuk sintesis senyawa aromatik

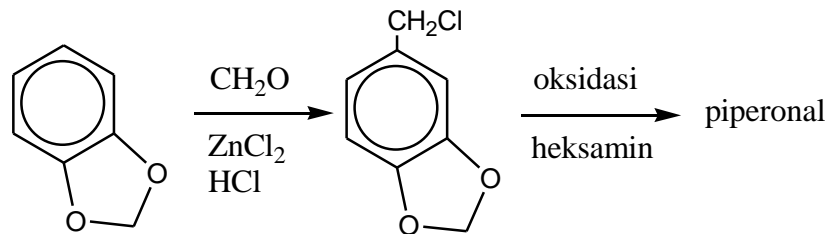
X	Reagen	Reaksi
CH_2Cl CHO	$\text{CH}_2\text{O} + \text{HCl} + \text{ZnCl}_2$ $\text{CHCl}_2 + \text{HO}^-$ $\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}-\text{OPOCl}_2$ ($\text{Me}_2\text{NCHO} + \text{POCl}_3$) $\text{CO} + \text{HCl} + \text{AlCl}_3$ $\text{Zn}(\text{CN})_2 + \text{HCl}$	Klorometilasi Reimer-Tiemenn Formilasi Vilsmeier Haack

Senyawa piperonal (7) yang merupakan senyawa parfum dapat dibuat dengan metode menambahkan satu atom karbon ke cincin aromatik.

Analisis:



Sintesis:



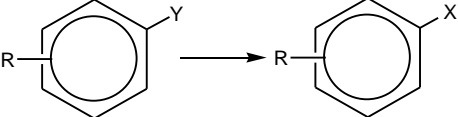
Reaksi substitusi elektrofilik aromatik yang lain, misalnya reaksi nitrasi memasukkan gugus NO_2 , reaksi halogenasi memasukkan Cl atau Br secara langsung ke cincin aromatik. Reagen untuk reaksi substitusi elektrofilik aromatik diberikan pada tabel 2.

Tabel 2. Reagen untuk reaksi substitusi elektrofilik aromatik

Sinton	Reagen	Reaksi
R^+	$\text{RBr} + \text{AlCl}_3$ $\text{ROH} + \text{H}^+$ Alkena + H^+	Alkilasi Friedel-Crafts
RCO^+	$\text{RCOCl} + \text{AlCl}_3$	Alkilasi Friedel-Crafts
NO_2^+	$\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Nitrasi
Cl^+	$\text{Cl}_2 + \text{FeCl}_3$	Klorinasi
Br^+	$\text{Br}_2 + \text{Fe}$	Brominasi
$^+\text{SO}_2\text{OH}$	H_2SO_4	Sulfonasi
$^+\text{SO}_2\text{Cl}$	ClSO_2OH	Klorosulfonasi
ArN_2^+	ArN_2^+	Kopling diazo

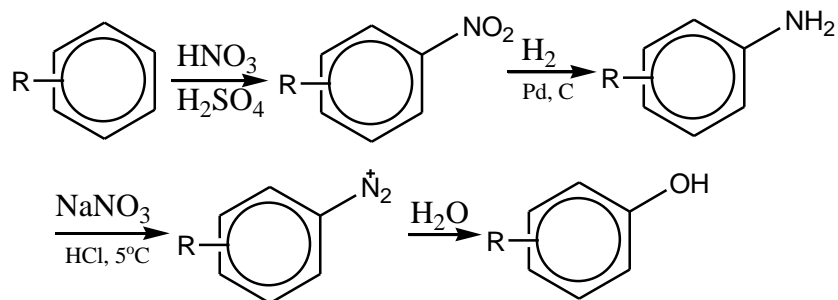
Reaksi samping senyawa aromatik yang lain dapat ditambahkan dengan baik oleh IGF. IGF rantai samping senyawa aromatik dapat dilakukan dengan reaksi oksidasi, reduksi, dan substitusi. Beberapa contoh perubahan rantai samping senyawa aromatik oleh IGF disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Perubahan rantai samping senyawa aromatik dengan IGF

		
Y	X	Reagen
Reduksi -NO ₂ -COR -COR	-NH ₂ -CH(OH)R -CH ₂ Cl	H ₂ , Pd, C Sn, HCl pekat NaBH ₄ Misalnya Zn/Hg, HCl pekat
Oksidasi -CH ₂ Cl -CH ₂ R -CH ₃ -COR	-CHO -CO ₂ H -OCOR	Heksamin KMnO ₄ RCO ₃ H
Substitusi -CH ₃ -CCl ₃ -CN	-CCl ₃ -CF ₃ -CO ₂ H	Cl ₂ , PCl ₅ SbF ₅ HO ⁻ , H ₂ O

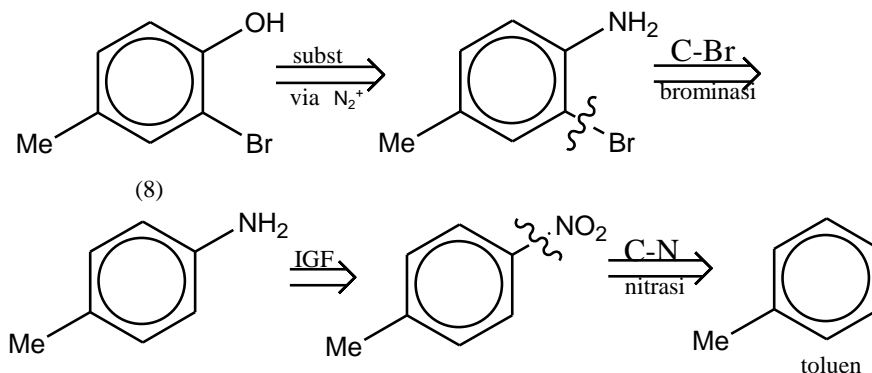
C. Substitusi nukleofilik terhadap senyawa aromatik

Apabila dikehendaki penambahan atom oksigen pada cincin aromatik diperlukan pendekatan alternatif lain, yaitu dengan menambahkan sinton RO⁻ pada senyawa aromatik dengan suatu gugus pergi (*a leaving group*). Reaksi ini dikenal dengan nama reaksi substitusi nukleofilik terhadap senyawa aromatik. Reaksi akan berjalan dengan baik apabila gugus pergi adalah N₂ (garam diazonium). Urutan sintesis adalah nitrasi, diazotasi, dan substitusi.



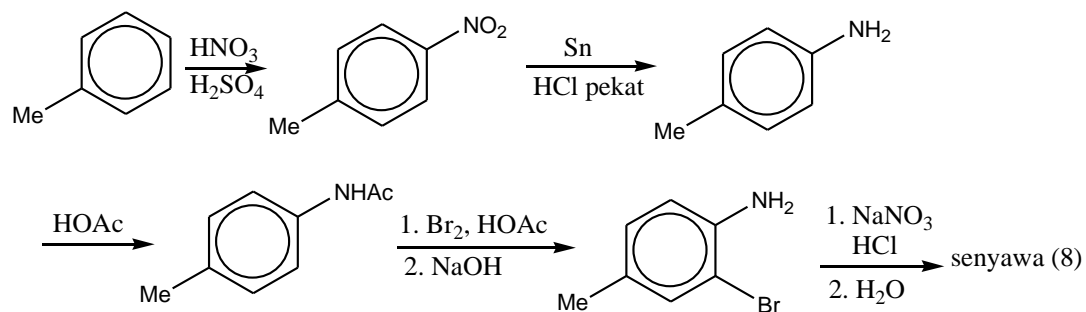
Sintesis senyawa fenol (8) dapat dianalisis dengan cara ini, OH diubah menjadi NO_2 . Brom dapat ditambahkan pada tingkat amino atau tingkat fenol, tetapi tingkat amino memberikan kontrol yang lebih baik.

Analisis:



Dalam praktek di laboratorium, gugus amino dilindungi sebagai amida untuk mencegah brom juga terikat pada posisi orto yang lain.

Sintesis:



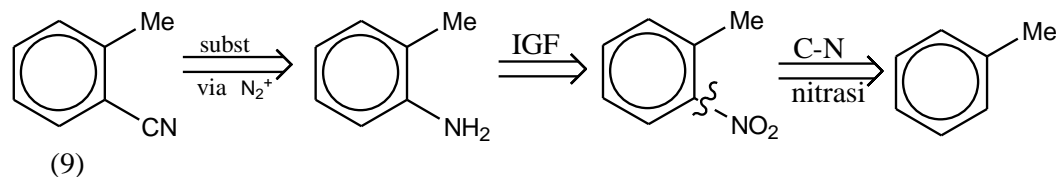
Beberapa nukleofil seperti CN^- , Cl^- , Br^- , paling baik ditambahkan sebagai derivat Cu(I) . Daftar nukleofil lain yang dapat digunakan dalam reaksi pemindahan (*displacement*) nukleofilik dari garam diazonium disajikan pada tabel 4.

Tabel 4. Senyawa aromatik yang dibuat dengan pemindahan nukleofilik dari garam diazonium

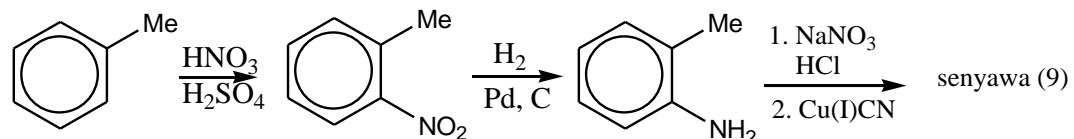
ArNH ₂ $\xrightarrow{\text{HNO}_2}$ ArN ₂ ⁺ $\xrightarrow{\text{Z}^+}$ ArZ	
Z	Reagen
HO	H ₂ O
RO	ROH
CN	Cu(I)CN
Cl	Cu(I)Cl
Br	Cu(I)Br
I	KI
Ar	ArH
H	H ₃ PO ₂ atau EtOH/H ⁺

Salah satu contoh sintesis senyawa aromatik dengan cara pemindahan nukleofilik dari garam diazonium adalah sintesis senyawa sianida aromatik (9).

Analisis:

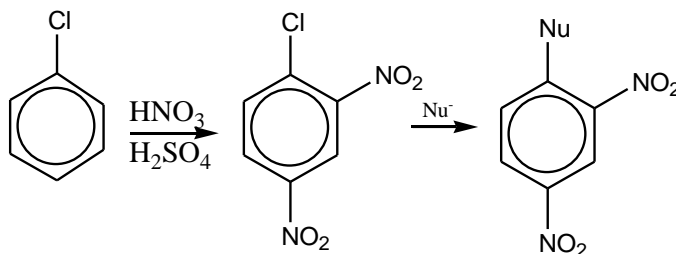


Sintesis:



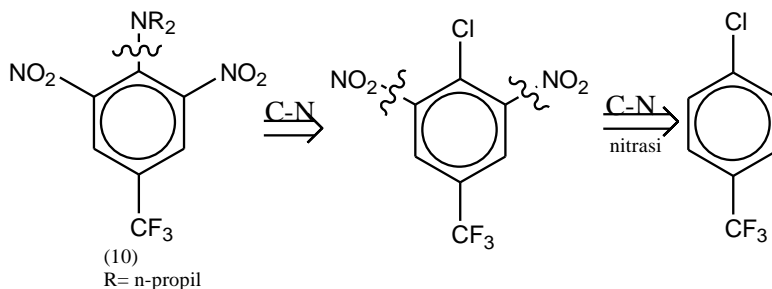
D. Substitusi nukleofilik dari halida

Reaksi pemindahan langsung gugus halida dari cincin aromatik dengan suatu nukleofil hanya dimungkinkan apabila terdapat gugus nitro pada posisi orto dan para terhadap halida, atau gugus penarik elektron sejenis. Senyawa ini mudah dibuat dengan reaksi nitrasi.

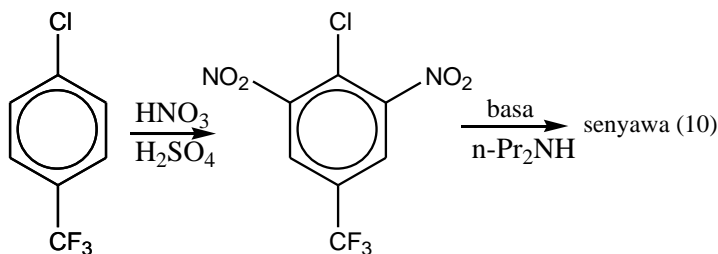


Herbisida buatan *Liley Company*, seperti trifluralin B (10) merupakan contoh yang baik bagi pendekatan ini. Gugus amino dapat ditambahkan dengan cara ini, dan dua gugus nitro dimasukkan dengan reaksi nitration secara langsung.

Analisis:



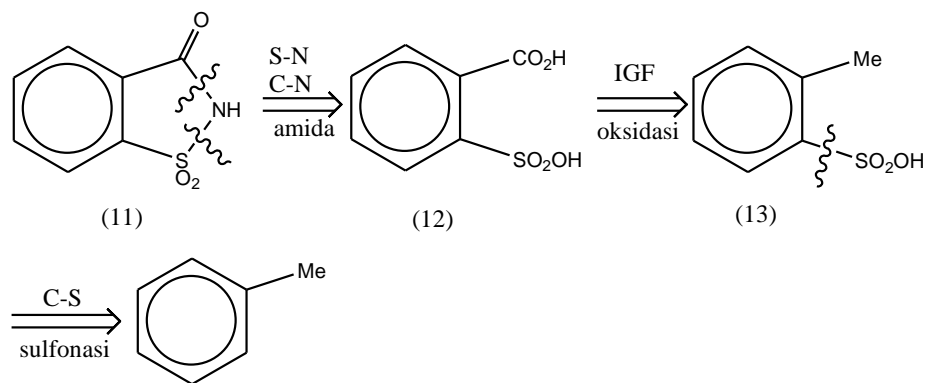
Sintesis:



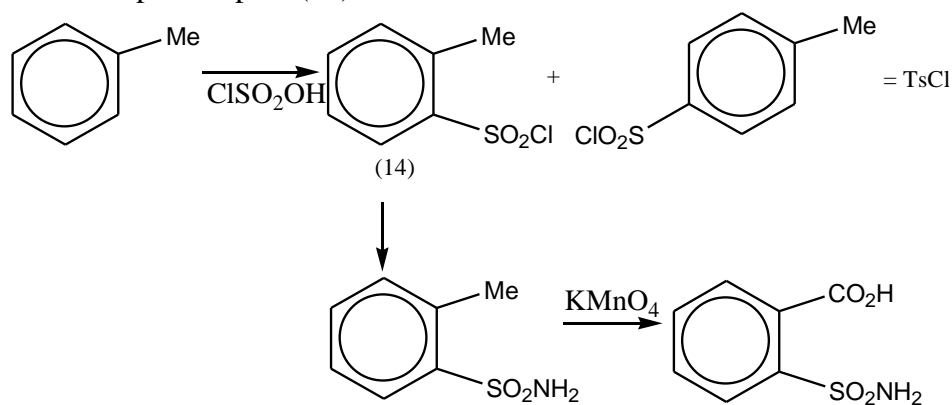
E. Campuran produk orto dan para

Reaksi nitration terhadap toluena akan menghasilkan produk orto nitro toluena dan para nitro toluena. Dalam praktek, suatu campuran akan terbentuk dan harus dipisahkan agar memberikan isomer yang diinginkan. Seringkali dalam suatu reaksi dihindari terjadinya produk campuran, tetapi reaksi substitusi aromatik sangat mudah dikerjakan sehingga produk campuran tidak dapat dihindari, dan langkah pemisahan dapat diterima, terutama bila dilakukan pada urutan pertama. Reaksi kemudian dikerjakan pada skala besar untuk mendapatkan isomer yang dikehendaki.

Senyawa sakarina (11) dapat dibuat dengan cara pemisahan produk orto dan para. Diskoneksi imida akan menghasilkan senyawa diasid (12) yang dapat dibuat dengan IGF dari senyawa asam toluena-orto-sulfonat (13).



Dalam praktek, lebih cepat untuk membuat senyawa sulfonil klorida (14) secara langsung dan memisahkan dari produk para (15).



Sakarina dibuat dalam skala besar, sehingga terdapat banyak toluena-p-sulfonil klorida (15) sebagai hasil samping dan murah. Hal ini merupakan salah satu alasan mengapa gugus tosil merupakan gugus tinggal yang populer bagi ahli kimia organik.

F. Term teknik pendekatan diskoneksi

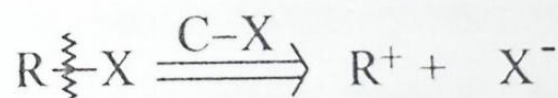
1. Molekul Target (MT): molekul yang disintesis
2. Analisis atau analisis retrosintetik: proses pemotongan MT menjadi bahan awal (*material start*) yang tersedia, dilakukan dengan interkonversi gugus fungsional (IGF) dan diskoneksi.
3. Interkonversi Gugus Fungsional (IGF): proses pengubahan suatu gugus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

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

Diskoneksi satu Gugus C-X

Diskoneksi satu gugus C-X telah dimulai dengan senyawa aromatic, karena memang pada senyawa aromatic posisi diskoneksi dengan mudah dapat diputuskan. Kemudian dilanjutkan dengan senyawa eter, amida, dan silfida. Pada senyawa-senyawa tersebut sekali lagi posisi diskoneksi mudah ditentukan, diskoneksi dilakukan pada ikatan yang menghubungkan antara karbon dengan heteroatom (X) diskoneksi ini diberi nama *diskoneksi satu gugus* karena hanya diperlukan pengenalan satu gugus fungsional sebelum dilakukan diskoneksi. Label C-X atau C-N, dan sebagainya dapat digunakan.

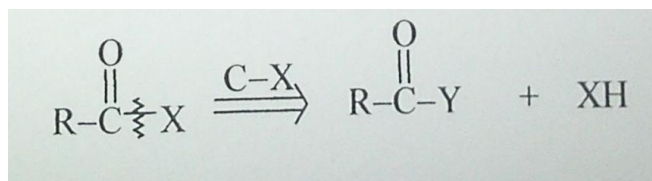
Dalam diskoneksi akan menghasilkan sinton karbon kationik (R^+). Reagen untuk sinton ini biasanya mempunyai gugus pergi yang baik (*good leaving group*) yang terikat pada R. dalam reaksi bersangkutan hamper semua bersifat ionic, dan melibatkan heteroatom nukleofilik seperti alcohol (ROH), amina (RNH_2) atau tiol (RSH). Reaksi yang terjadi adalah reaksi substitusi, reagen yang terlibat dapat suatu alkil halide, aril klorida, atau senyawa sejenis. Reagen yang paling baik adalah reagen yang paling mudah mengalami reaksi substitusi.



Hasil pemotongan menghasilkan sinton R^+ , reagen untuk sinton ini adalah RY , dimana Y dapat Br, Ots (para toluene sulfonil), atau gugus pergi yang baik lainnya.

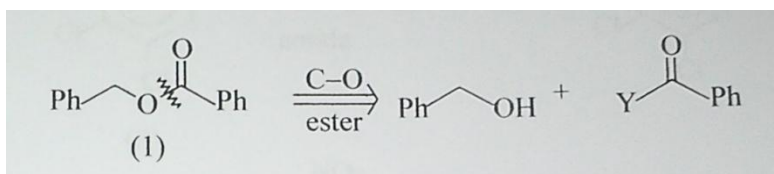
Senyawa Turunan Karbonil RCO-X

Senyawa-senyawa turunan asam mudah untuk didiskoneksi, pertama kali didiskoneksi dilakukan pada ikatan antara gugus karbonil dan heteroatom.



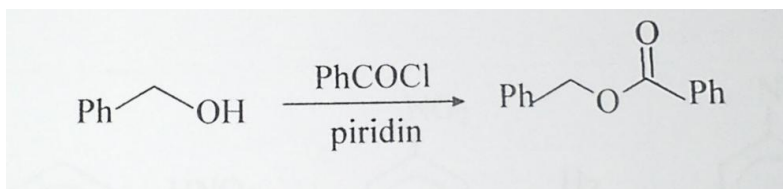
Senyawa ester (1) merupakan senyawa pengusir serangga, atau sebagai pelarut dalam parfum dapat didiskoneksi dengan cara ini, yaitu pertamakali diskoneksi dilakukan pada ikatan antara gugus karbonil dan heteroatom.

Analisis :



Sintesis ini dapat dilakukan dengan beberapa cara, untuk pembentukan ester dapat dilakukan dengan mereaksikan alcohol dengan asam karboksilat, alcohol dengan anhidrida asam karboksilat, atau alcohol dengan asil halide. Untuk sintesis senyawa ester (1) diatas paling mudah adalah dengan rute asil klorida (Y=Cl), menggunakan piridin sebagai katalis dan pelarut.

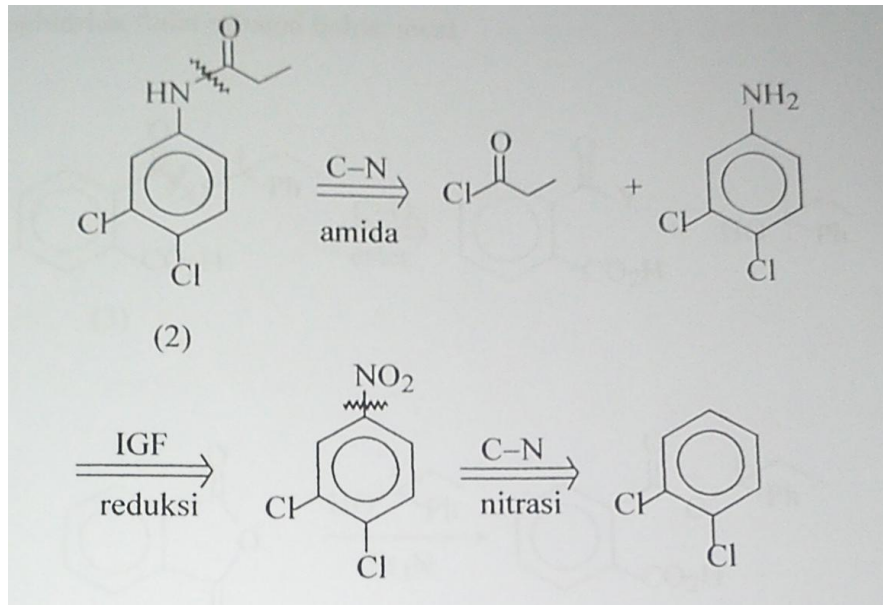
Sintesis :



Senyawa asil klorida sering digunakan dalam sintesis senyawa ester, karena senyawa ini merupakan turunan asam yang paling reaktif. Asil klorida dapat dibuat dari asamnya sendiri dengan PCl_5 atau SOCl_2 . Reaktivitas turunan asam dari yang paling reaktif adalah klorida asam anhidrida asam, ester, dan paling tidak reaktif adalah amida.

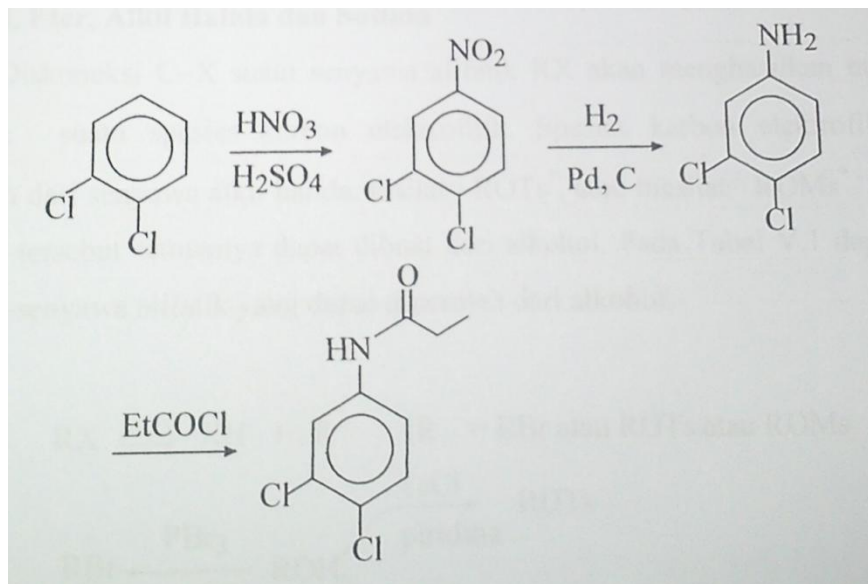
Senyawa propanil (2) digunakan sebagai pembunuh rumput-rumputan/semak, merupakan senyawa amida, apabila didiskoneksi akan menghasilkan suatu amina dan klorida asam.

Analisis :



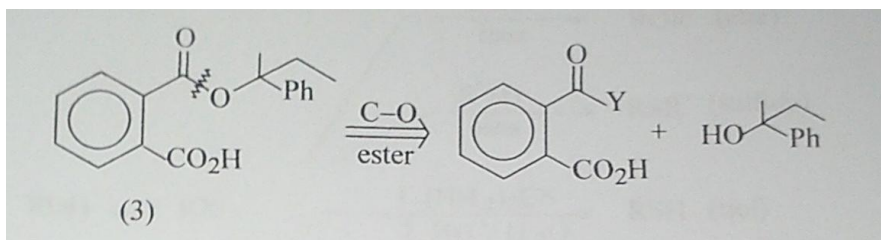
Pada langkah reaksi orientasi untuk nitration benar, hambatan sterik akan mencegah pembentukan senyawa 1,2,3-trisubstitusi dalam jumlah yang banyak.

Sintesis :

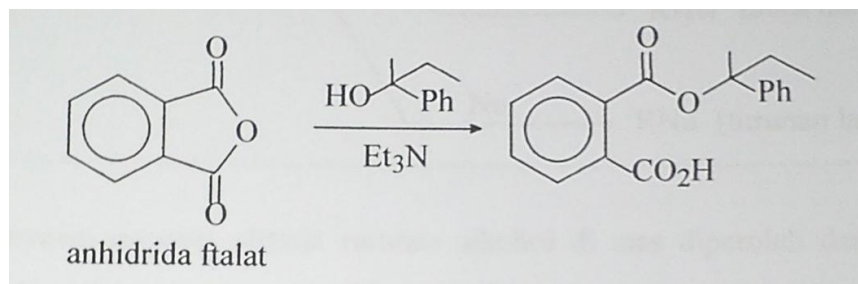


Senyawa (3) merupakan contoh yang lebih sukar, tetapi dari struktur senyawa tersebut dengan mudah dapat dikenali bahwa senyawa tersebut adalah suatu ester, dan dapat dilakukan diskoneksi dengan cara biasa. Dari hasil diskoneksi diperoleh senyawa anhidrida ftalat sebagai bahan awal.

Analisis :

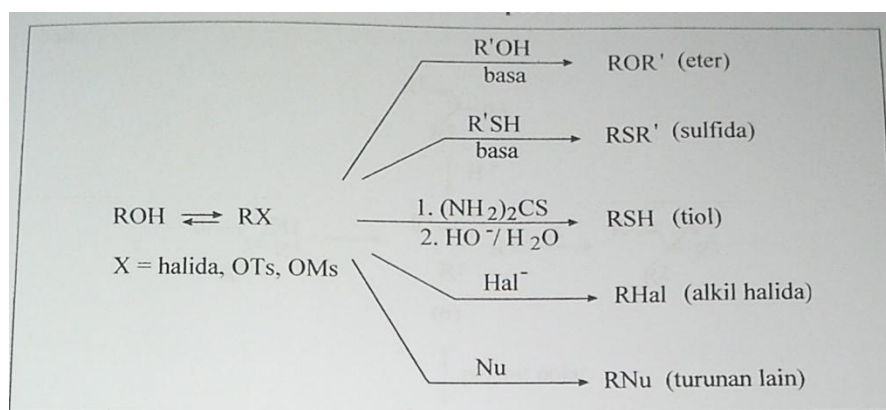
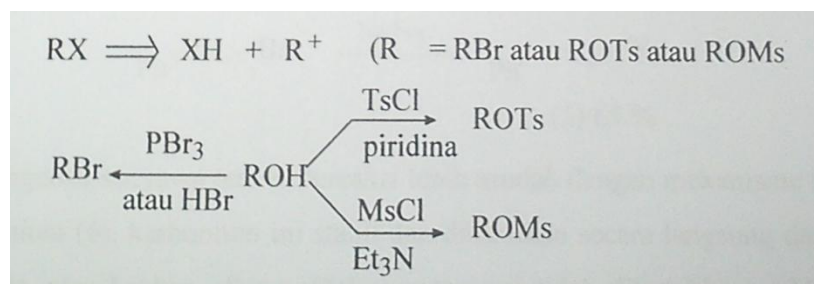


Sintesis :

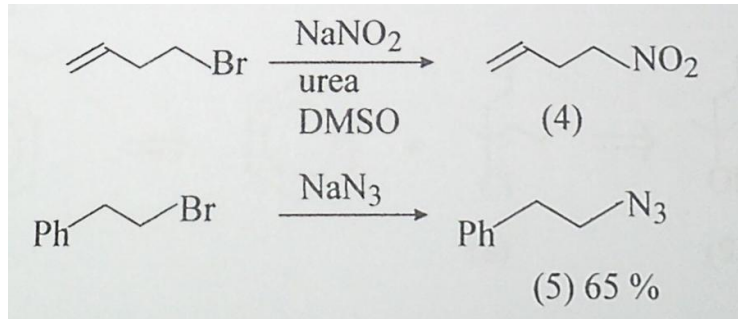


Alkohol, Eter, Alkil Halida dan Sulfida

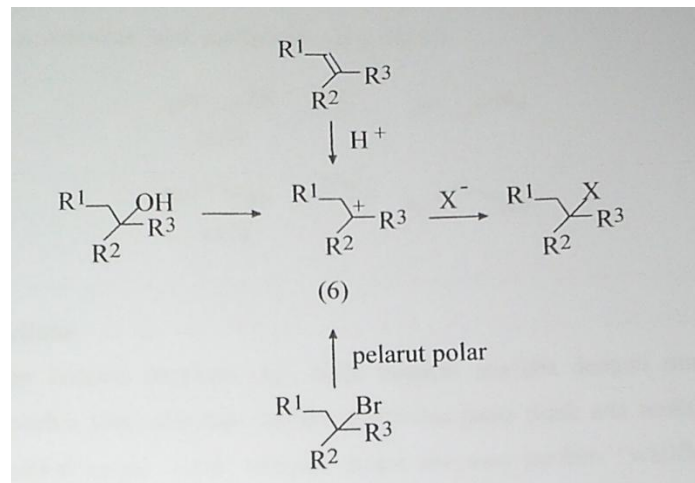
Diskoneksi C-X suatu senyawa alifatik RX akan menghasilkan nukleofilik XH dan suatu spesies karbon elektrofilik. Spesies karbon elektrofilik dapat diperoleh dari senyawa alkil halide, tosilat = ROTs (toluene-p-sulfonat), atau mesilat = ROMs (metana sulfonat). Senyawa-senyawa tersebut semuanya dapat dibuat dari alcohol.



Senyawa-senyawa alifatik turunan alcohol diatas dapat diperoleh dengan reaksi substitusi. Kondisi reaksi harus dipilih sedemikian rupa, disesuaikan dengan struktur molekul. Turunan metil dan alkil primer breaksi dengan mekanisme SN2, mekanisme ini akan efektif apabila digunakan nukleofil kuat dan pelarut non polar. Misalnya senyawa nitro (4) dan azida (5) yang meruapakan contoh dari senyawa turunan lain yang sesuai dengan mekanisme reaksi SN2, karena keduanya adalah senyawa alkil halide primer.

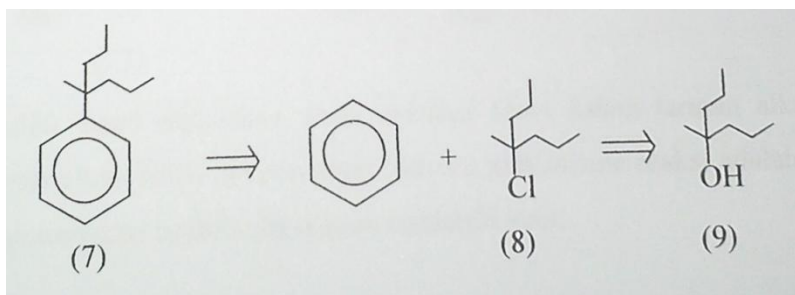


Senyawa-senyawa tersier bereaksi lebih mudah dengan mekanisme reaksi SN1 via karbonium (6), karbonium ini stabil dan dihasilkan secara langsung dari alcohol, alkil halide, atau bahkan alkena. Dalam reaksi ini tidak dibutuhkan nukleofil kuat karena apabila digunakan nukleofil kuat akan terjadi reaksi eliminasi. Reaksi SN1 akan efektif apabila digunakan pelarut polar dan katalis (dapat berupa asam atau basa Lewis). Katalis disini berfungsi untuk membuat OH menjadi gugus pergi yang lebih baik.

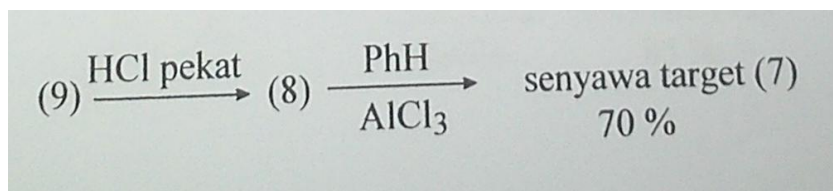


Senyawa (7) dapat dibuat dengan reaksi alkilasi Friedel-Craft dari senyawa alkil klorida tersier (8) yang dapat dibuat dari alcohol (9). Satu-satunya reagen yang dapat dipakai untuk membuat senyaw alkil klorida tersier (8) menjadi alcohol (9) adalah HCl pekat.

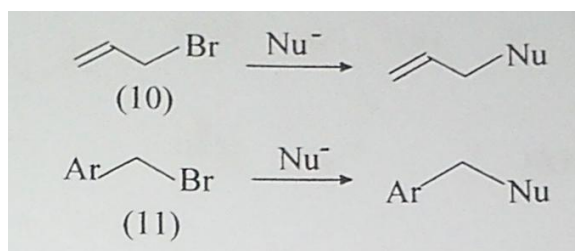
Analisis :



Sintesis :



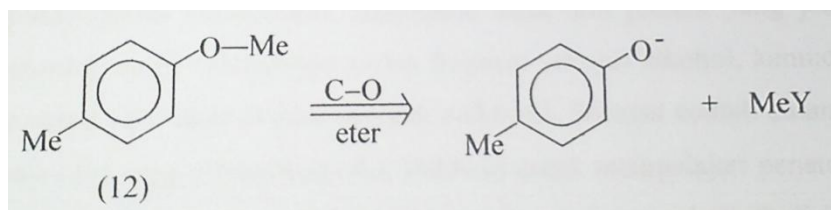
Senyawa turunan alilik (10) dan benzylik (11) mudah bereaksi baik dengan mekanisme SN1 maupun SN2, sehingga kondisi secara relative tidak diperlukan disini. Sebaliknya untuk senyawa turunan alkil halide sekunder memerlukan kondisi sedikit ketat untuk menentukan jejak mekanistik yang diikuti.



Eter dan Sulfida

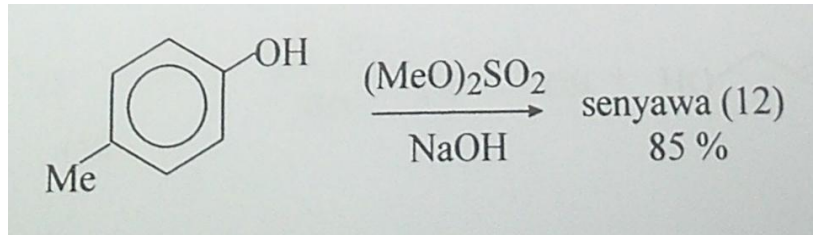
Dalam sintesis senyawa eter, pada langkah analisis dengan mudah dapat dipilih diskoneksi yang pertama, karena reaktivitas (atau tidak ada reaktivitas) dari satu sisi aktif yaitu Me (dengan SN2) dan sisi tidak reaktif yaitu Ar sehingga diskoneksi dengan mudah dapat ditentukan.

Analisis :



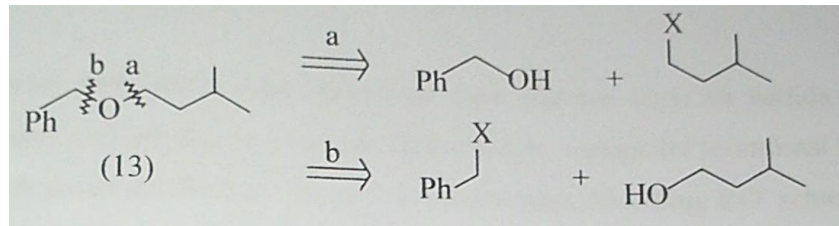
Dimetil sulfat dapat digunakan untuk metilasi fenol dalam larutan alkali, dimana dalam larutan alkali fenol diionisasikan. Karena mekanisme reaksi adalah SN₂, maka akan menguntungkan apabila digunakan nukleofil kuat.

Sintesis :



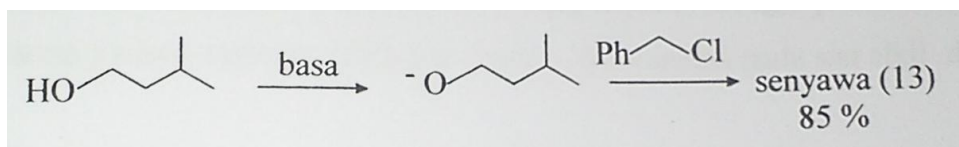
Senyawa parfum gardenia (13) dapat didiskoneksikan pada kedua sisi, karena keduanya melibatkan alkil halide primer.

Analisis :



Diskoneksi (b) akan menghasilkan benzyl halide yang lebih reaktif, sehingga rute (b) ini dipilih, disamping itu apabila dipilih rute (a) dapat menuju proses eliminasi.

Sintesis :

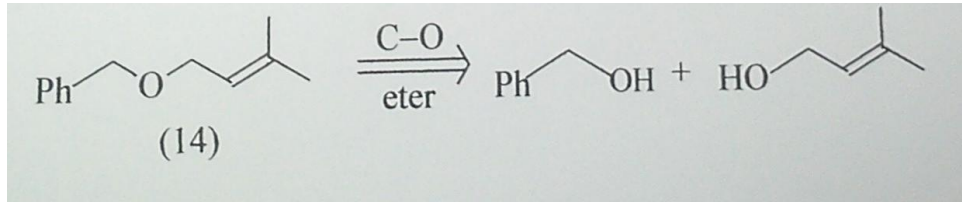


Dalam sintesis reaksi mengikuti mekanisme reaksi SN₂, sehingga katalis basa akan sangat membantu.

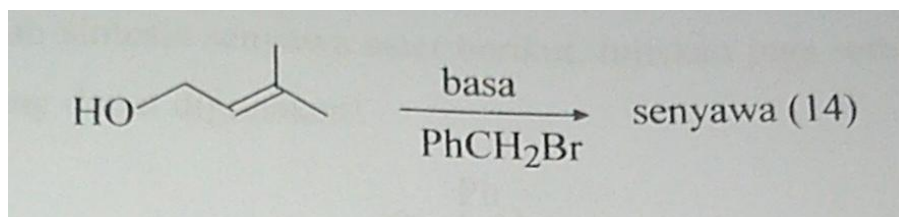
Apabila dalam menentukan diskoneksi tidak ada pilihan yang jelas, akan sangat menolong untuk menuliskan kedua fragmen sebagai alcohol, kemudian baru ditentukan mana yang akan diubah menjadi elektrofil. Sebagai contoh dalam sintesis senyawa eter (14) yang dibutuhkan oleh Baldwin untuk mempelajari penataan ulang karbanion. Kedua sisi semuanya reaktif, sehingga untuk pertama kali

dituliskan kedua fragmen dalam bentuk alcohol. Baldwin tidak mengumumkan bagaimana secara actual ia membuat eter, kedua rute kelihatan baik.

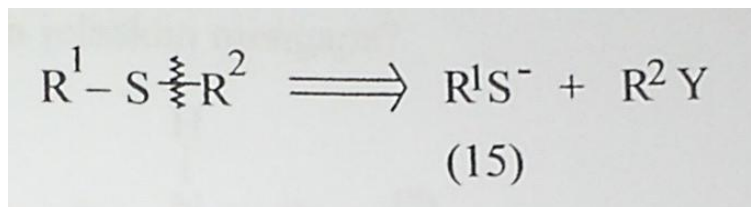
Analisis :



Sintesis :

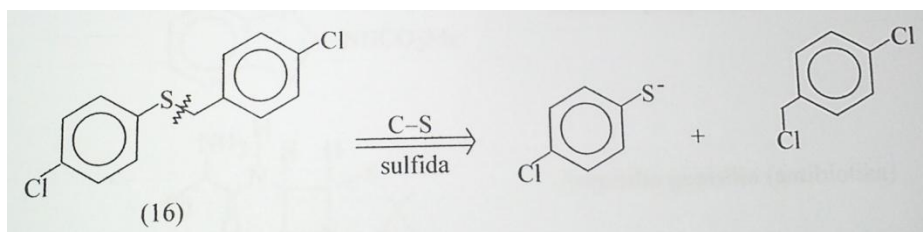


Prinsip yang sama juga diterapkan pada sintesis senyawa sulfide (R^1SR^2). Reaksi dengan mekanisme SN_2 bahkan lebih mudah, karena tiol terionisasi pada pKa lebih rendah daripada alcohol. Anion (15) lebih lunak dibanding RO^- sehingga lebih nukleofilik terhadap atom karbon sp^3 .

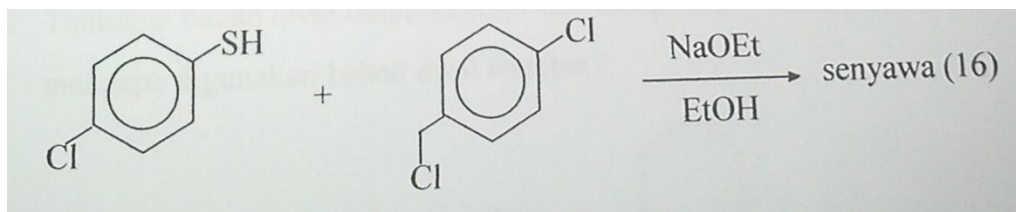


Senyawa akarisida Klorbensida (16) yang dipakai sebagai pembunuh kuman dan semacam kuman, pertama kali lebih disukai didiskoneksi pada sisi alkil daripada sisi aril.

Analisis :



Sintesis :

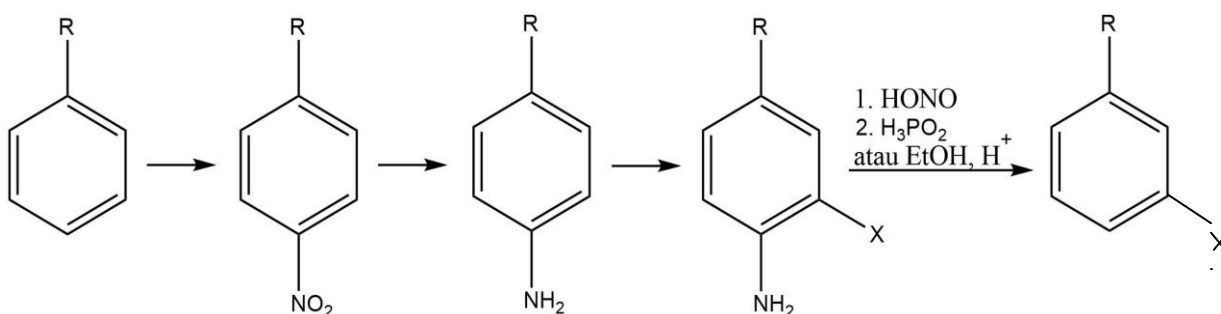


Urutan Langkah dalam Sintesis Senyawa Aromatik

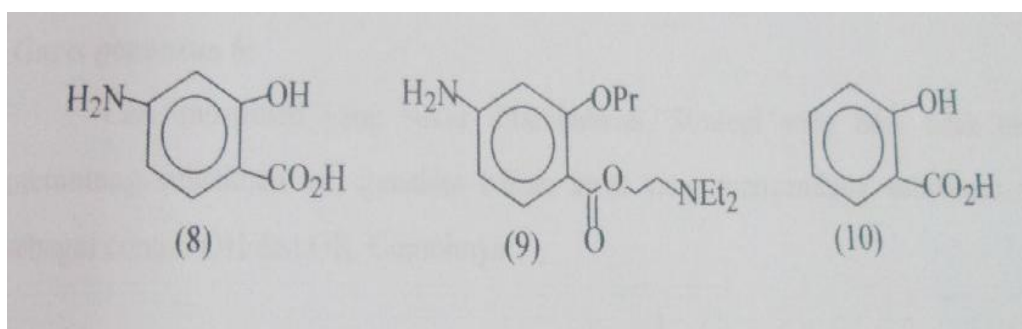
Garis Penuntun 5-9

1. Garis penuntun 5

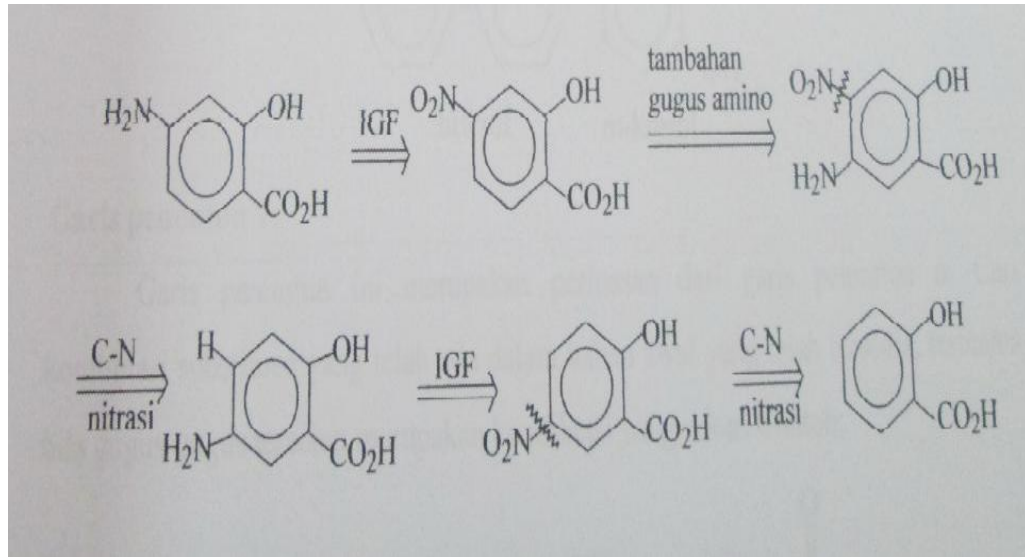
Salah satu kiat untuk memecahkan masalah yang sulit, yaitu dengan suatu tipuan, seperti menambah dua gugus pengarah orto dan para yang terletak meta satu sama lain. Suatu gugus amino sebagai dummy ditambahkan, digunakan untuk mengatur hubungan yang dibutuhkan, kemudian dihilangkan dengan diazotasi dan reduksi.



Senyawa asam (8) digunakan dalam sintesis senyawa anestetika lokal seperti propoksikaina (9). Gugus amino tidak dapat dimasukkan dengan nitration dari asam salisilat (10), karena atom oksigen akan mengarahkan pada posisi orto dan para, dan akan memberikan isomer yang salah. Problema ini dapat dipecahkan dengan sengaja membuat isomer yang salah, kemudian dilakukan reaksi nitration.

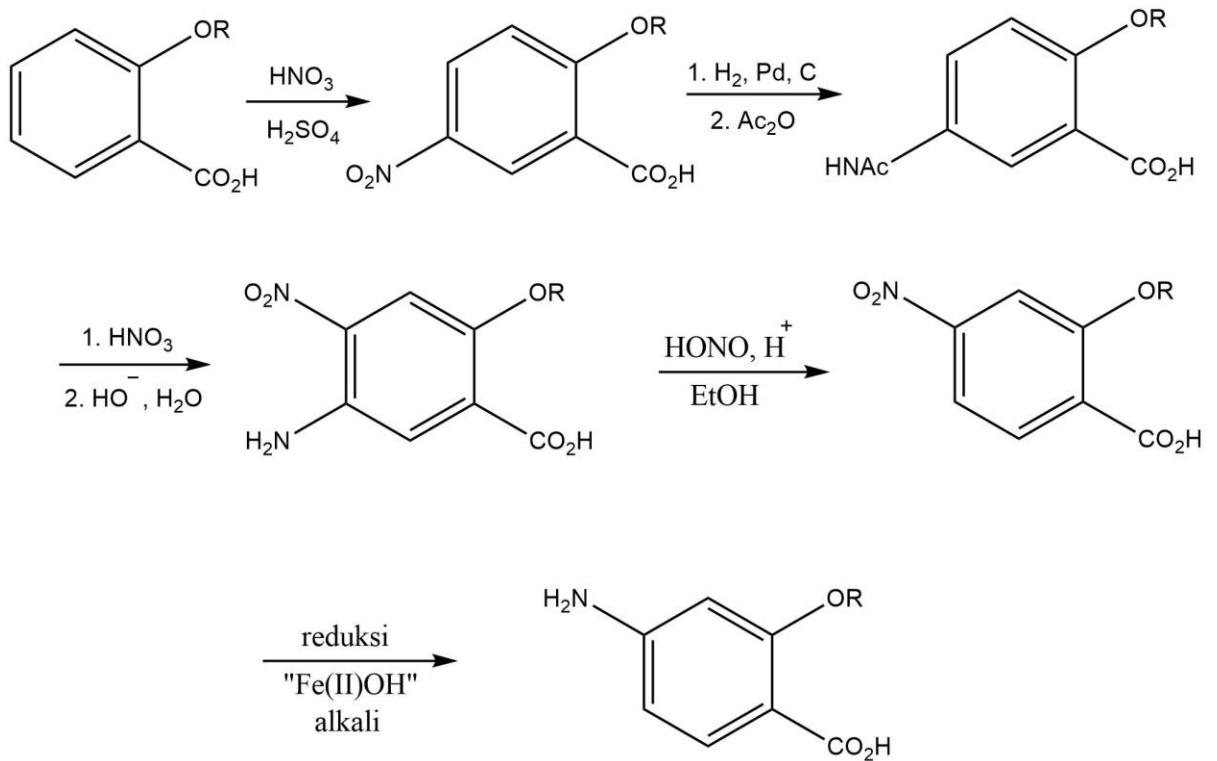


Analisis:



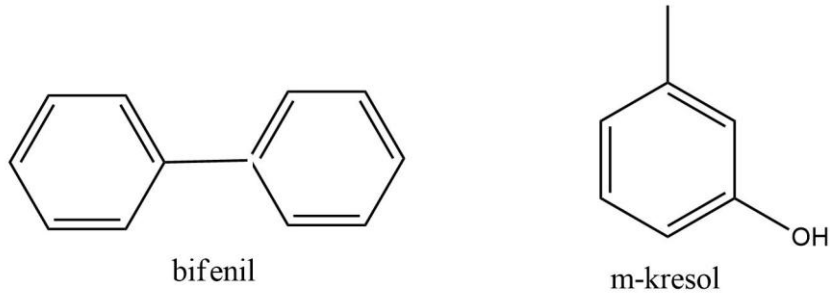
Dalam praktek, sangat baik jika menambahkan gugus alkil pada tahap awal untuk melindungi gugus hidroksil.

Sintesis :



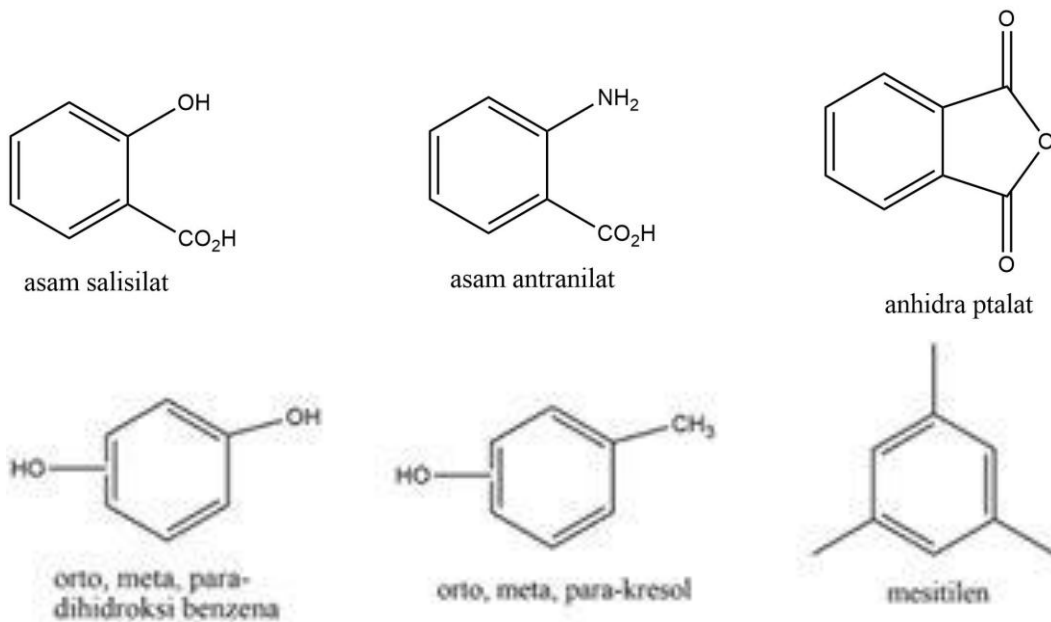
2. Garis penuntun 6

Cari substituen yang sukar ditambahkan. Strategi yang baik tidak usah memotong substituen ini, gunakan bahan awal yang mengandung substituen ini, sebagai contoh OH dan OR. Contohnya :



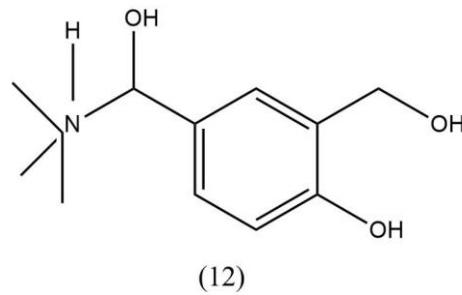
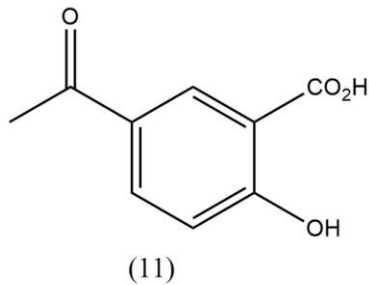
3. Garis penuntun 7

Garis penuntun ini merupakan perluasan dari garis penuntun 6. Cari kombinasi substituen yang telah ada dalam bahan awal yang telah tersedia, terutama bila gugus-gugus tersebut merupakan kombinasi yang sukar. Contoh:

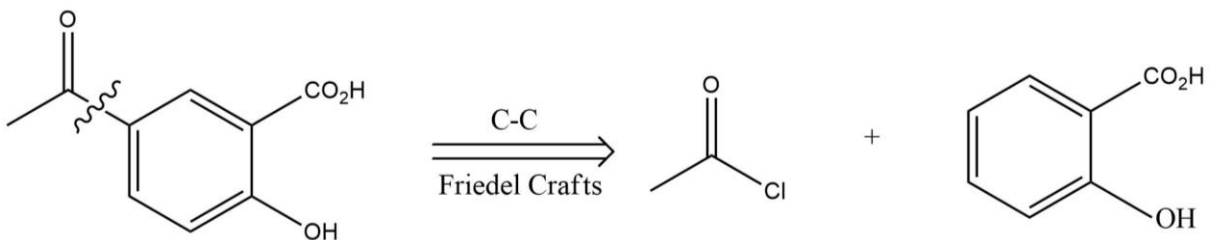


Garis penuntun ini telah digunakan dalam sintesis senyawa musk ambrette (3) dengan menggunakan bahan awal n-kresol dan sintesis senyawa (7) dari bahan awal bifenil.

Contoh lain adalah dalam sintesis senyawa (11), senyawa tersebut diperlukan untuk sintesis obat anti asma Salbutamol (12), dapat dibuat dengan reaksi Friedel-Craft terhadap asam salisilat.

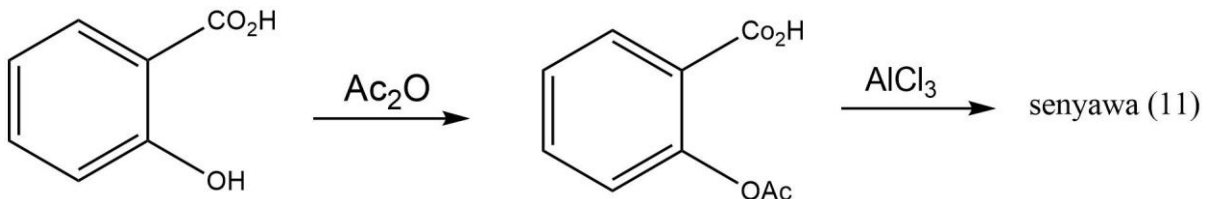


Analisis :



Sintesis ternyata lebih mudah dari yang diperkirakan, karena asilasi Friedel-Craft dari fenol paling baik dikerjakan dengan perama-tam membuat ester fenolat dan menata ulangnya dengan AlCl_3 . Ester fenolat yang terbentuk adalah senyawa (13) yang sudah dikenal dengan nama aspirin.

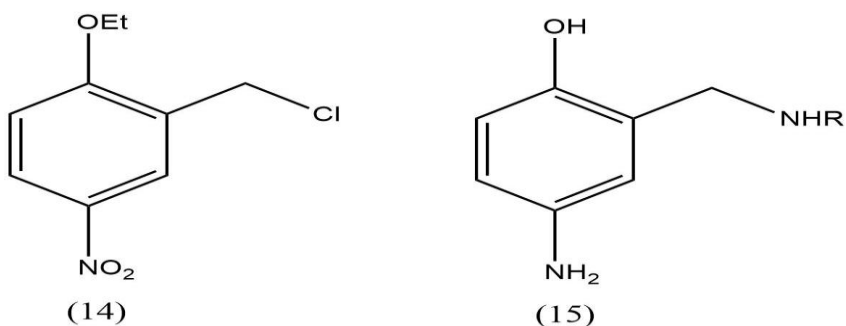
Sintesis :



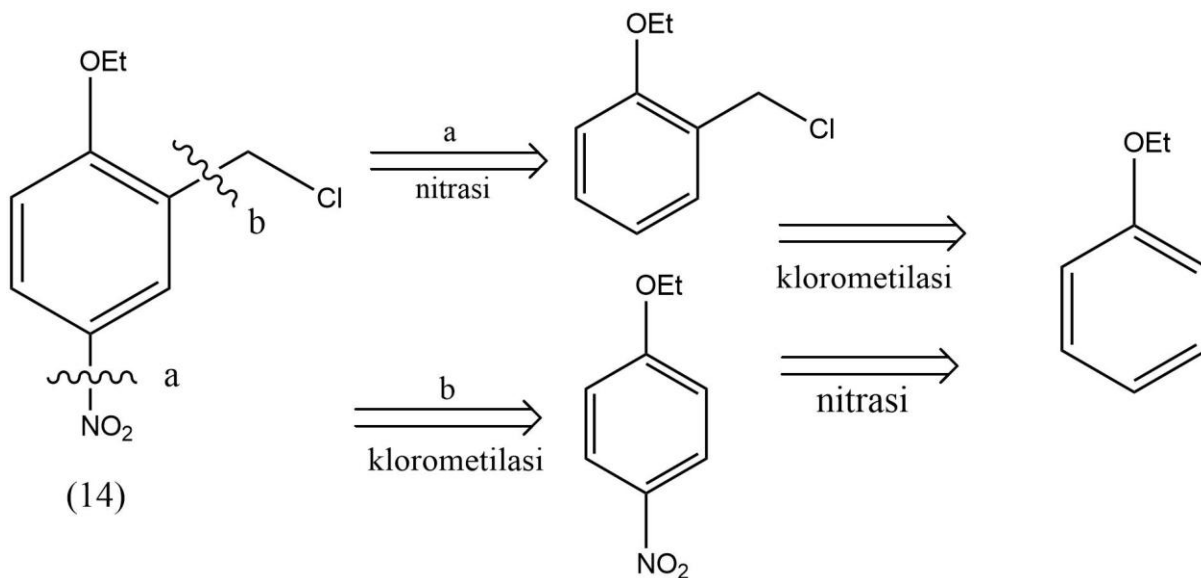
4. Garis penuntun 8

Hindarkan urutan yang dapat menuju ke reaksi yang tidak dikehendaki. Contohnya reaksi nitrasi terhadap benzaldehida hanya memberikan produk 50% m-nitro benzaldehida, karena asam nitrat dapat mengoksidasi CHO menjadi CO₂H. Untuk mengatasi hal ini adalah dengan menitrasi asam benzoat, kemudian mereduksi gugus CO₂H menjadi CHO.

Suatu contoh adalah sintesis senyawa (14) yang dibutuhkan untuk membuat senyawa amina (15). Gugus Oet dibiarkan tinggal pada bahan awal (garis penuntun 6) sehingga ada dua strategi yang hanya berbeda dalam urutan langkah.



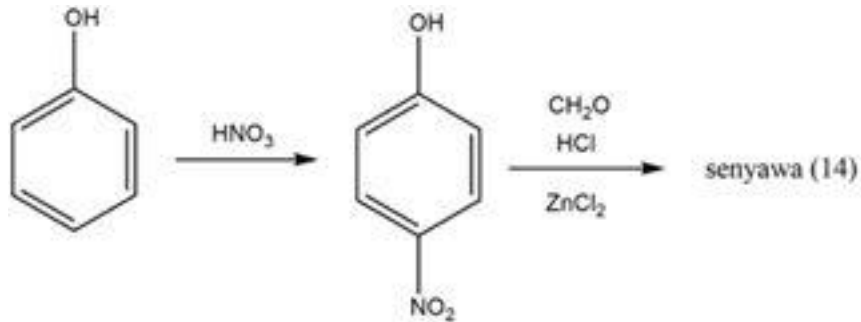
Analisis :



Kedua strategi sesuai dengan pola substitusi, gugus OEt merupakan gugus pemberi elektron yang lebih kuat dibandingkan CH₂Cl, dan strategi (a) juga sesuai

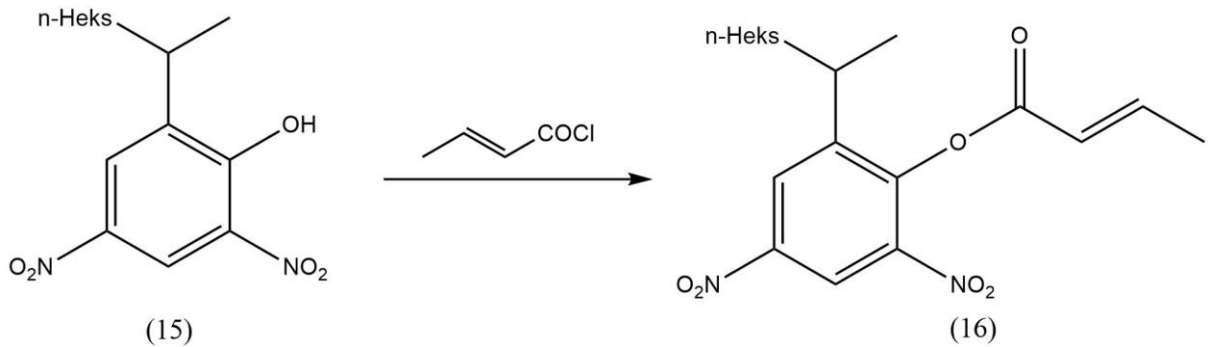
dengan garis penuntun 2. Tetapi CH_2Cl dapat dioksidasi dengan mudah sehingga kondisi situasi dapat merusaknya. Strategi (b) memberikan hasil yang baik.

Analisis :

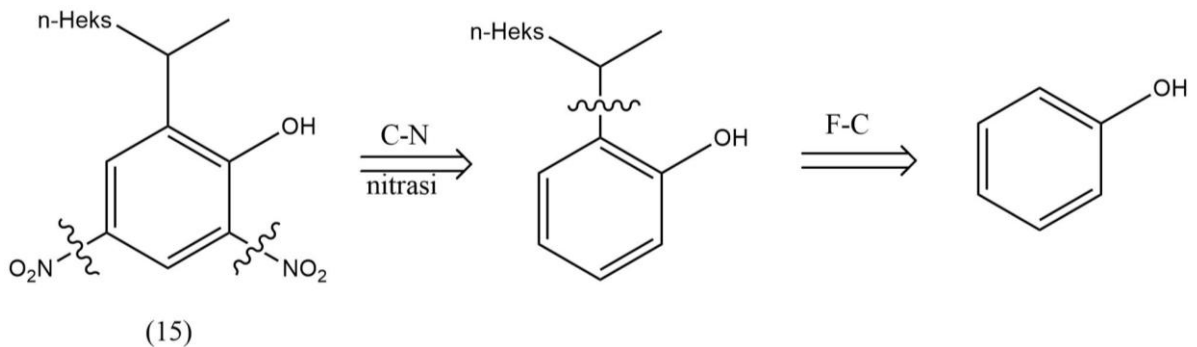


5. Garis penuntun 9

Bila posisi orto dan para terlibat, satu strategi dapat diambil yaitu dengan menghalangi salah satu posisi sehingga tidak perlu dilakukan pemisahan isomer. Sebagai contoh adalah sintesis senyawa ester dari fenol (15) yang digunakan sebagai fungisida kebun seperti senyawa dinokap (16).



Analisis 1 :

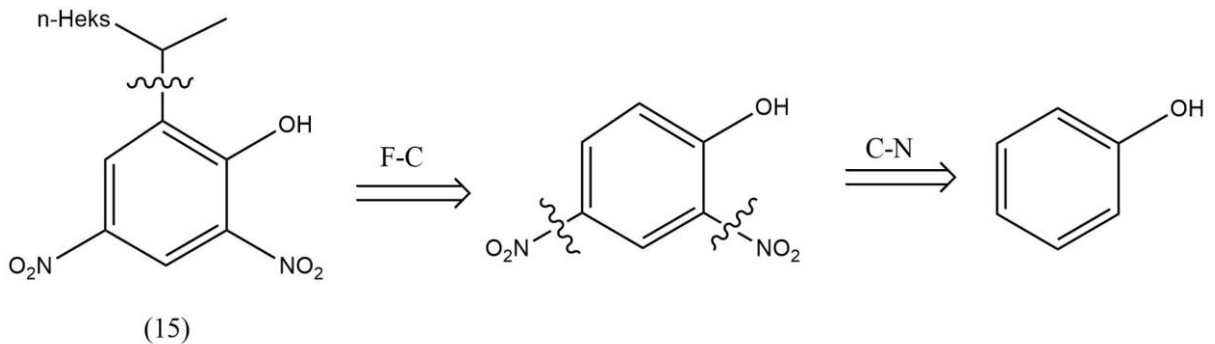


Pada analisis 1 di atas pertama kali dilakukan pemotongan gugus nitro, baru diikuti pemotongan gugus alkil, sehingga pada langkah sintesis pertama kali dilakukan reaksi alkilasi Friedel-Craft terhadap fenol. Gugus OH fenol merupakan pengarah orto dan para sehingga gugus alkil akan terikat baik pada posisi orto maupun para, maka akan didapatkan senyawa campuran.

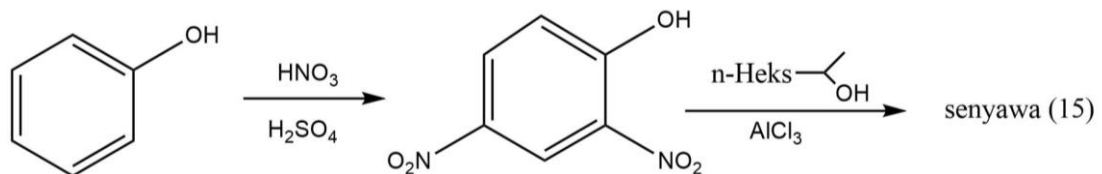
Apabila urutan pemotongan diganti, yaitu pertama kali dilakukan pemotongan gugus alkil, baru diikuti pemotongan gugus nitro adalah langkah yang tidak biasa.

Pada langkah sintesis pertama kali dilakukan reaksi nitrasi terhadap senyawa fenol, sehingga gugus nitro akan terikat pada posisi orto dan para. Pada reaksi selanjutnya adalah reaksi alkilasi terhadap produk nitrasi, gugus alkil hanya akan terikat pada posisi orto terhadap gugus OH karena posisi para sudah terhalangi. Secara industrial senyawa dinokap dibuat melalui rute kedua ini.

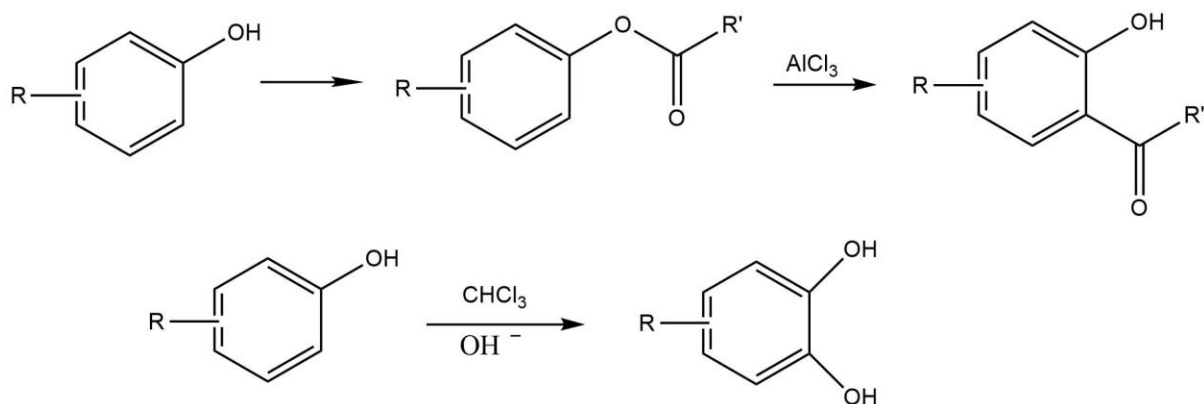
Analisis 2:



Sintesis :



Terdapat dua reaksi yang dapat memberikan sejumlah besar produksi orto, yaitu penataan ulang Fries(i) dan reaksi Reimer-Tiemann (ii). Reaksi ini dapat digunakan untuk menghaikan senyawa dengan substituen orto saa, tetapi gugus OH diperlukan dalam molekul.



Tidak semua sembilan garis penuntun ini dapat diterapkan pada setiap peristiwa, memang beberapa terdapat kontradiksi antara satu dengan lain. Untuk itu diperlukan kebijaksanaan, seperti halnya kerja di laboratorium harus trial and error untuk memilih rute reaksi yang baik.

Sebagai upaya agar strategi yang kita pilih dapat menghasilkan rute reaksi yang baik, dengan keberhasilan yang tinggi diperlukan pengetahuan tentang arah dan aktivasi dari substituen pada cincin aromatik dalam substitusi elektrofilik aromatik. Pada tabel 1.1 berikut disajikan arah dan aktivasi beberapa gugus/substituen dalam substitusi elektrofilik aromatik. Gugus disusun berdasarkan kemampuan mengaktivasi cincin, gugus yang berada di urutan paling atas merupakan gugus paling mengaktivasi/paling efektif. Umumnya gugus pengaktivasi yang lebih kuat mendominasi yang kurang mengaktivai, dan selektivitas akan lebih besar apabila perbedaan diantaranya lebih besar.

Tabel 1.1. Arah dan aktivasi Substituen dalam Substitusi Elektrofilik Aromatik

Arah	Gugus	Aktivasi
Orto, para	R ₂ N, NH ₂ RO, OH Alkenil Aril Alkil CO ₂ ⁻ , H	Aktivasi (pemberi elektron) Secara elektronik netral

	Halida	
Meta	CX ₃ (X = F, Cl, dst) CO ₂ H COR, CHO SO ₃ H NO ₂	Deaktivasi (penarik elektron)

URUTAN LANGKAH SINTESIS SENYAWA AROMATIK

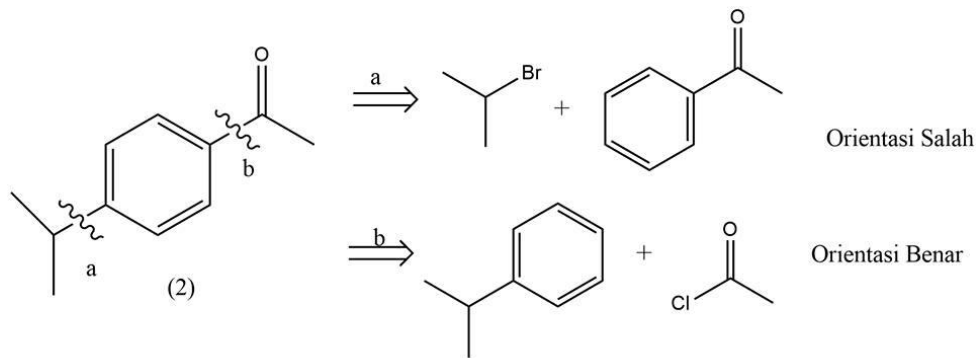
GARIS PENUNTUN 1-4

Urutan langkah sintesis senyawa aromatik membahas tentang langkah mana yang harus dikerjakan terlebih dahulu supaya hasil yang diinginkan dapat diperoleh.

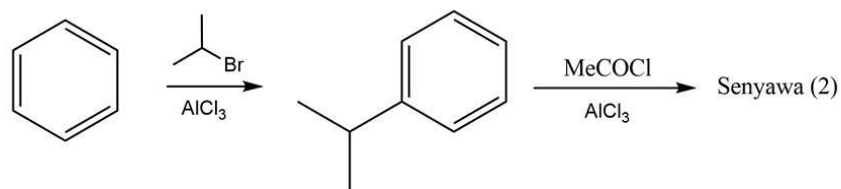
Garis Penuntun I :

Teliti hubungan antara gugus-gugus, cari gugus yang mengarahkan ke posisi yang benar. Cara yang sempurna untuk melaksanakannya adalah mendiskoneksi semua gugus bergantian dan dilihat reaksi balik, apakah akan memberikan orientasi yang benar. Analisis senyawa keton (2) yang berbau Orris berikut dapat dilakukan dengan dua didiskoneksi.

Analisis :



Sintesis :



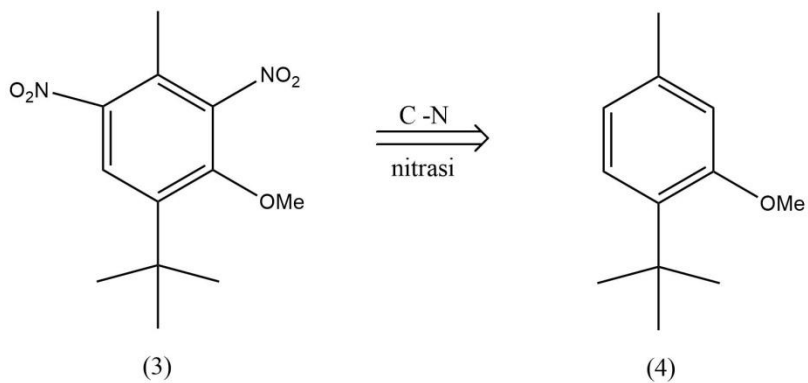
Apabila pemotongan dilakukan di a akan didapatkan reaksi balik dengan orientasi salah, karena gugus keton merupakan pengarah meta. Sedangkan bila pemotongan dilakukan di b akan didapatkan reaksi balik dengan orientasi benar, karena gugus alkil merupakan orto dan para.

Garis Penuntun 2 :

Apabila ada pilihan, pertama kali potonglah gugus yang paling menarik elektron (dalam langkah sintesis dilakukan pada langkah paling akhir). Gugus penarik elektron (*electron withdrawing*) akan mendeaktivasi cincin, sehingga sukar untuk menambahkan apapun pada cincin.

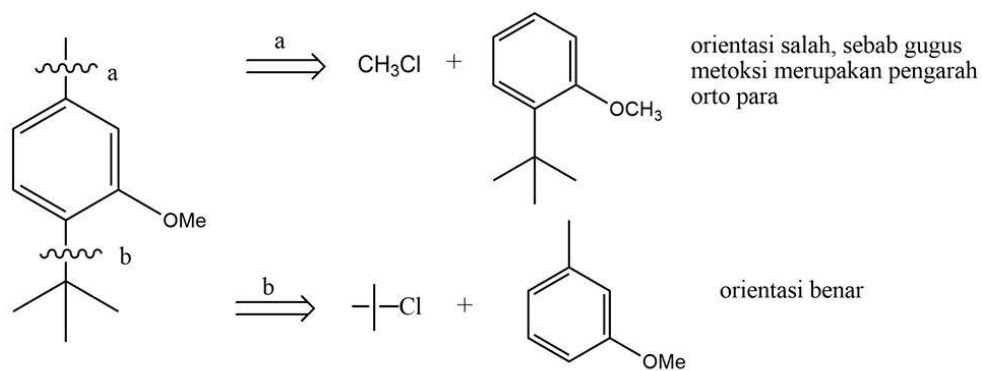
Senyawa *musk ambrette* (3), suatu *musk* sintetik, adalah senyawa esensial dalam parfum yang dipakai untuk mempercepat dan mempertahankan bau, merupakan senyawa aromatik dengan lima substituen pada cincin benzena. Gugus nitro merupakan penarik elektron yang paling kuat, sehingga dapat dipotong pertama kali.

Analisis 1 :

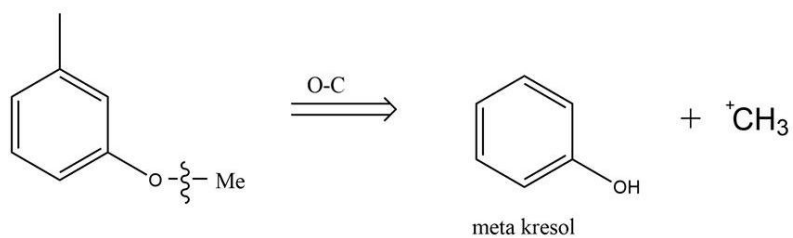


Hasil analisis pertama menghasilkan senyawa (4) yang memiliki 3 substituen pada cincin benzena, satu gugus metoksi dan dua gugus alkali. Pemotongan berikutnya dapat dilakukan untuk gugus alkali, terdapat dua kemungkinan pemotongan, yaitu :

Analisis 2 :

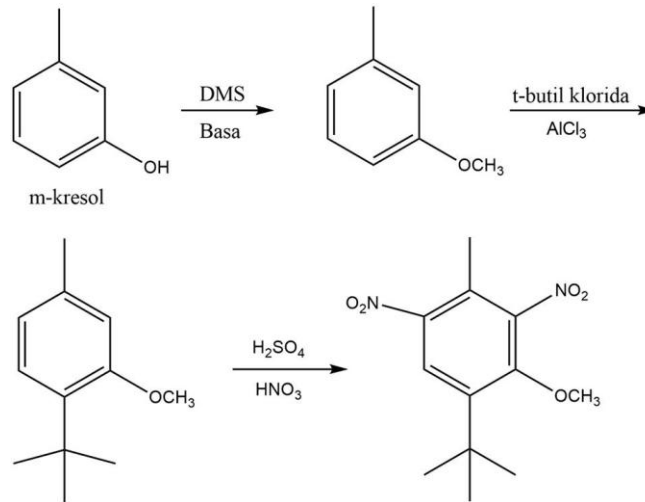


Hasil analisis kedua menghasilkan senyawa m-metoksi toluene, pemotongan berikutnya dapat dilakukan pada ikatan O-CH₃.



Hasil analisis ketiga menghasilkan senyawa meta kresol sebagai bahan awal, dan sebagai reagen untuk sinton $^+\text{CH}_3$ dapat dipergunakan dimetil sulfat (DMS = Me_2SO_4).

Sintesis :



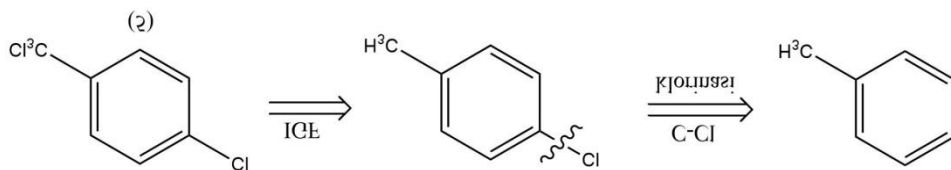
Garis Penuntun 3 :

Apabila IGF diperlukan pada waktu sintesis, maka harus diingat bahwa perubahan gugus fungsional akan mengubah arah orientasi. Beberapa contoh adalah :

- Gugus – Me (pengarah orto dan para) $\xrightarrow{\text{oksidasi}}$ - COOH (pengarah meta)
- Gugus – Me (pengarah orto dan para) $\xrightarrow{\text{substitusi}}$ - $\text{CCl}_3 / \text{CF}_3$ (pengarah meta)
- Gugus NO_2 (pengarah meta) $\xrightarrow{\text{reduksi}}$ - NH_2 (pengarah orto dan para)

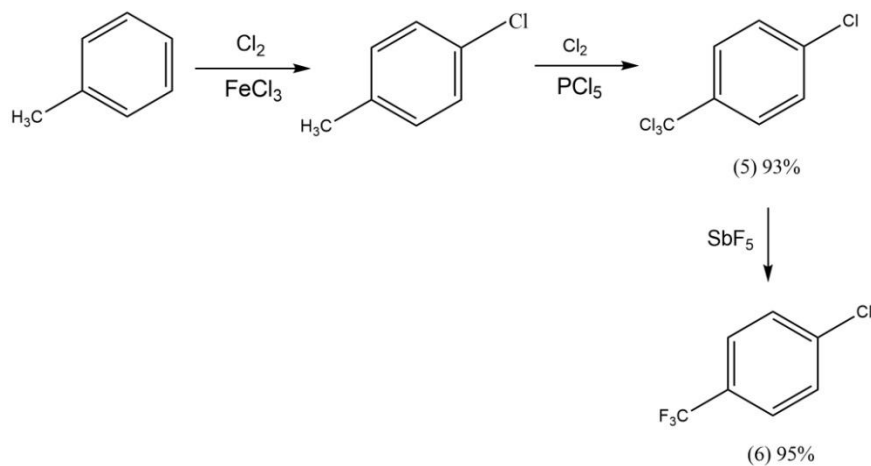
Sintesis senyawa (5) jelas melibatkan klorinasi baik pada cincin maupun pada gugus metil (IGF). Gugus Cl_3 merupakan gugus pengarah meta, sehingga diperlukan langkah IGF untuk mengubah gugus CCl_3 menjadi CH_3 . Gugus CH_3 merupakan pengarah orto dan para sehingga reaksi klorinasi akan menghasilkan orientasi yang benar.

Analisis:



Langkah sintesis menghasilkan hasil yang memuaskan, dan bila dilanjutkan akan menghasilkan senyawa (6).

Sintesis :

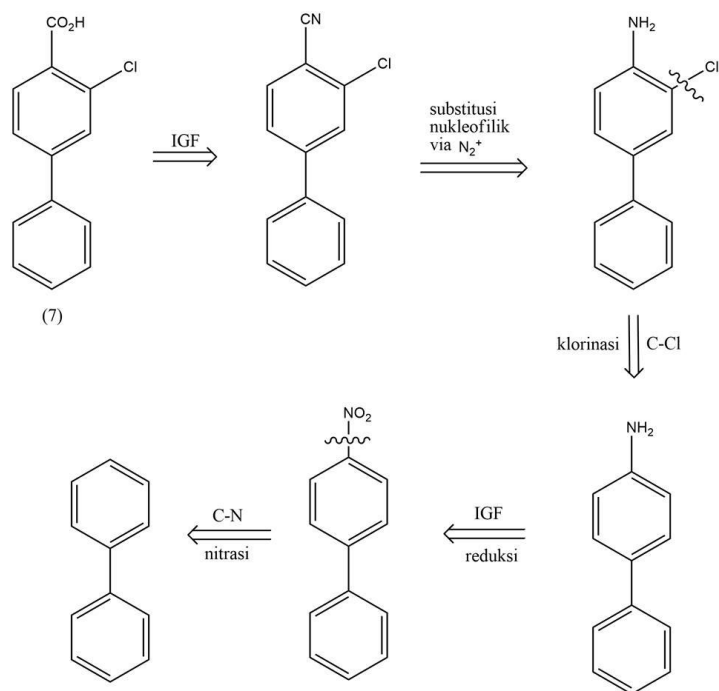


Garis Penuntun 4 :

Banyak gugus dapat ditambahkan melalui reaksi substitusi nukleofilik pada garam diazonium yang dapat dibuat dari amina. Penambahan gugus-gugus lain pada tingkatan amina dianjurkan, oleh karena gugus amino adalah gugus pengarah orto dan para yang kuat.

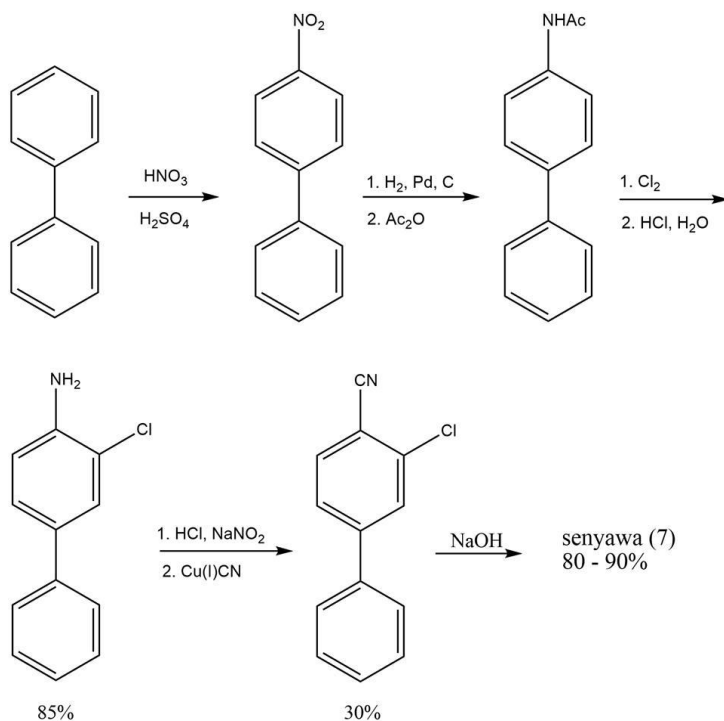
Senyawa asam (7) dipakai di Universitas Hull untuk mempelajari kelakuan kristal cairnya. Cincin benzena yang lain akan mengarahkan ke posisi orto dan para, sehingga untuk mendapatkan klor di posisi tersebut gugus $-\text{COOH}$ harus diganti dengan gugus pengarah orto dan para yang lebih kuat daripada gugus fenil. Gugus yang dapat dipilih adalah gugus amino.

Analisis :



Dalam langkah sintesis diperlukan pengasilan (penambahan gugus asil) gugus amino membentuk amida untuk mencegah klorinasi yang berlebihan.

Sintesis :



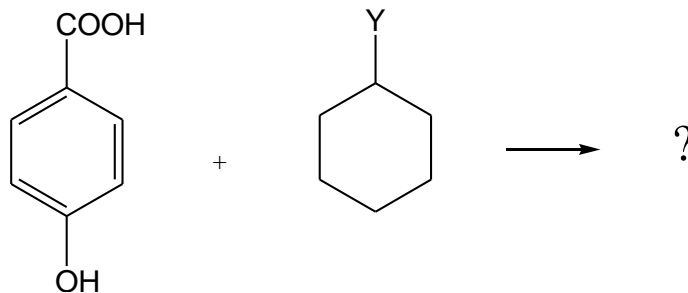
Kemoselektivitas Garis Penuntun 1 sampai 4

Kemoselektivitas adalah memilih untuk dapat mereaksikan salah satu gugus fungsional dari dua gugus yang berada pada satu molekul. Dalam sintesis, masalah kemoselektivitas seringkali ditemukan, misalnya molekul yang akan direaksikan mengandung dua (2) gugus fungsi yang reaktif padahal kita hanya menginginkan salah satu dari kedua gugus fungsi tersebut yang bereaksi, maka kemoselektivitas adalah faktor penting yang harus dipertimbangkan.

Beberapa penuntun dalam kemoselektivitas:

Garis Penuntun 1

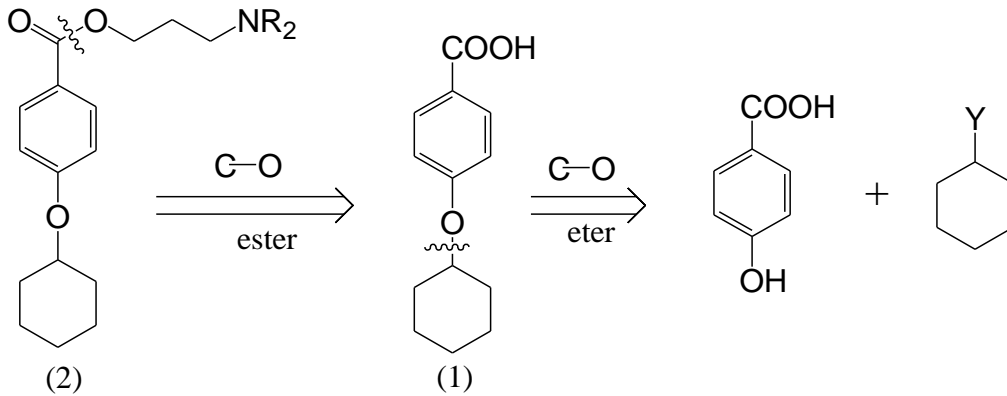
Jika sebuah molekul terdiri dari dua gugus fungsi yang berbeda kereaktifannya, maka gugus yang lebih reaktif selalu dapat direaksikan. Misalnya, pada reaksi Parasetamol. Apabila terdapat 2 gugus yang berbeda reaktivitasnya, maka gugus yang lebih reaktif yang akan bereaksi terlebih dahulu. Contoh:



Pertanyaan yang muncul adalah, gugus mana yang teralkilasi? Apakah gugus -COOH saja, apakah gugus -OH saja, ataukah kedua gugus akan teralkilasi? Pada larutan alkilasi ($\text{pH} > 10$) kedua gugus akan terionisasi, tetapi ion fenolat jauh lebih reaktif dibandingkan ion karboksilat, sehingga hanya ion fenol yang teralkilasi.

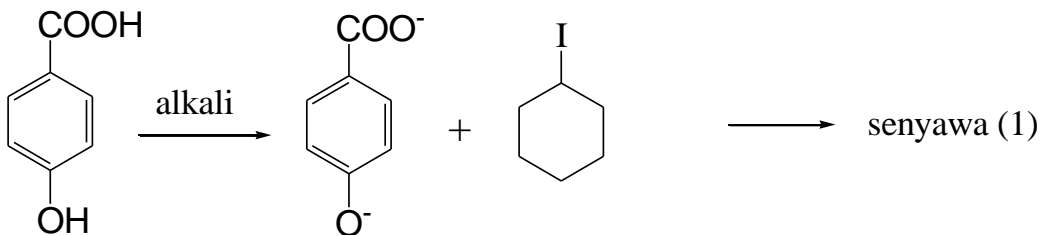
Senyawa asam (1) yang dibutuhkan untuk sintesis *anestetik Siklometikaina* (2) dapat dianalisis sebagai eter menuju bahan awal yang sederhana.

Analisis :



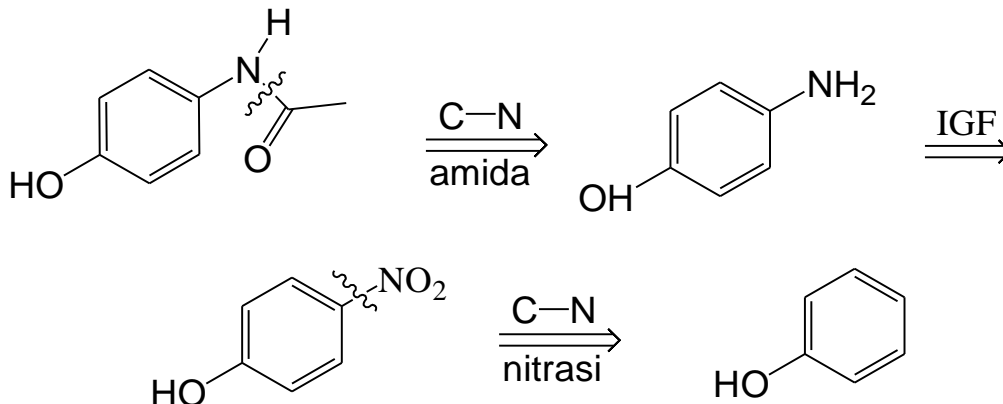
Sintesis yang telah dipublikasikan menggunakan alkil iodida yang merupakan senyawa alkil halida sekunder, sehingga kurang reaktif. Iodida sendiri merupakan gugus pergi yang lebih baik dibandingkan klorida atau bromida.

Sintesis:

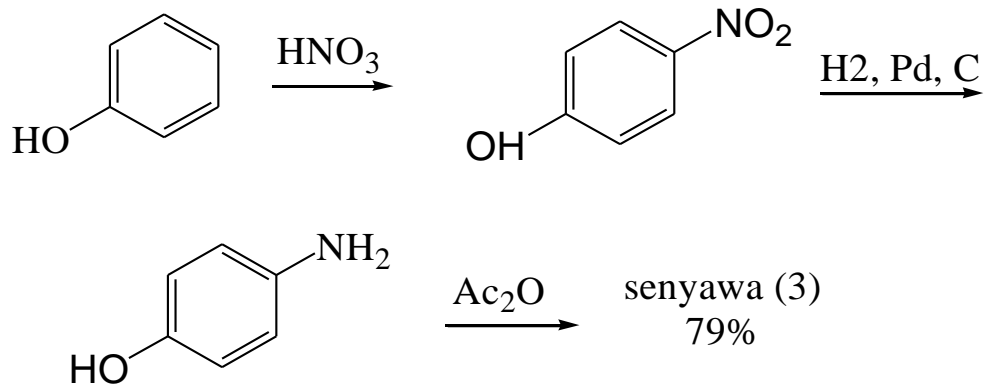


Analgesik parasetamol (3) merupakan senyawa amida sederhana, sudah seharusnya senyawa ini mudah diperoleh dengan reaksi asetilasi p-aminofenol. Dalam reaksi ini dipertahakan fenol tidak terionisasi, sehingga NH_2 akan menjadi lebih reaktif dibandingkan OH (NH_3 lebih nukleofilik dibandingkan air, tetapi kurang nukleofilik dibandingkan HO).

Analisa :



Sintesis:

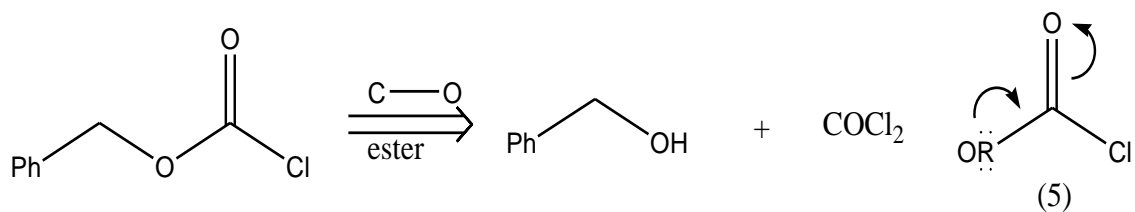


Garis Penuntun 2

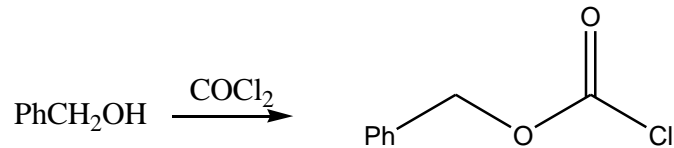
Apabila terdapat suatu gugus fungsional yang dapat bereaksi dua kali, maka bahan awal dan produk pertama akan berkompetisi untuk menyerang reagen. Reaksi ini akan berhasil baik apabila produk pertama kurang reaktif bila dibanding bahan awal.

Senyawa klorida asam (4) dapat digunakan untuk melindungi gugus amino dalam sintesis peptida. Diskoneksi ikatan ester memberikan bahan awal yang sederhana, tetapi dalam sintesis senyawa COCl_2 (fosgene) dimana hanya bereaksi sekali dengan PhCH_2OH . Hal ini dapat berhasil karena separuh senyawa ester (4) kurang reaktif karena dapat mengalami konjugasi (5).

Analisis :

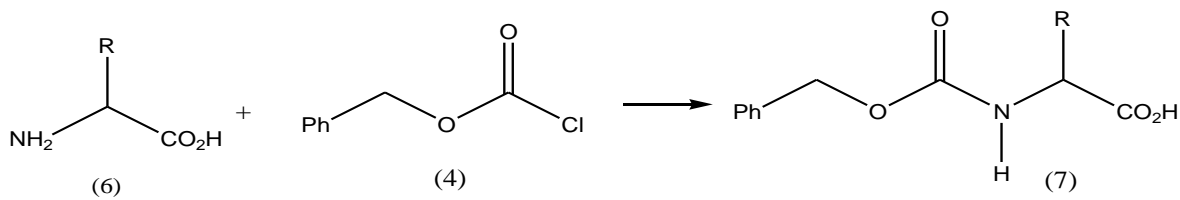


Sintesis :



Garis Penuntun 3

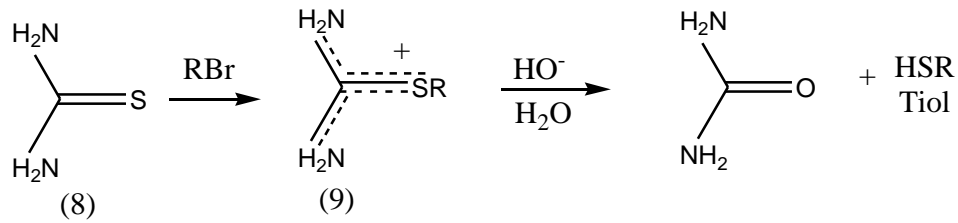
Apabila diinginkan yang bereaksi adalah gugus yang kurang reaktif dari dua gugus fungsional yang berbeda, atau apabila produk pertama dari suatu reaksi mempunyai satu gugus fungsional yang sama atau lebih reaktif dibandingkan bahan awal, maka gugus yang lebih reaktif harus dilindungi dengan gugus pelindung. Asam amino (6) merupakan konstituen protein, mempunyai dua gugus fungsi yaitu COOH dan gugus NH₂, dimana gugus NH₂ lebih reaktif dibandingkan gugus COOH. Apabila menginginkan gugus COOH yang bereaksi maka gugus NH₂ harus dilindungi. Senyawa (4) dapat digunakan sebagai gugus pelindung untuk gugus NH₂. Perlu dicatat bahwa senyawa (4) dapat bereaksi dua kali dengan gugus amino, tetapi produk pertama (7) kurang reaktif karena lebih terkonjugasi dibanding senyawa (4).



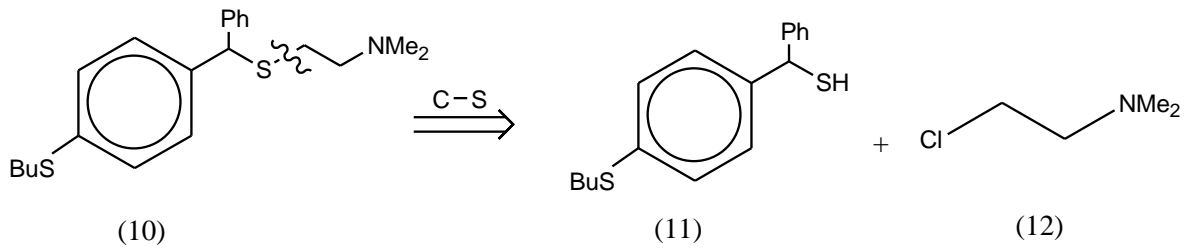
Dalam sintesis senyawa tiol, RSH, dengan reaksi alkilasi langsung terhadap H₂S merupakan reaksi yang tidak baik, hal ini disebabkan karena produk yang terbentuk mempunyai reaktivitas yang relatif sama dengan bahan awal, sehingga reaksi akan berlanjut dan menghasilkan senyawa sulfida, RSR.



Untuk membuat senyawa tiol dapat digunakan senyawa tiourea (8) sebagai aktivitas H₂S yang terlindungi, garam tiouronium (9) tidak mampu bereaksi lebih lanjut dan susah terhidrolisis menjadi tiol.

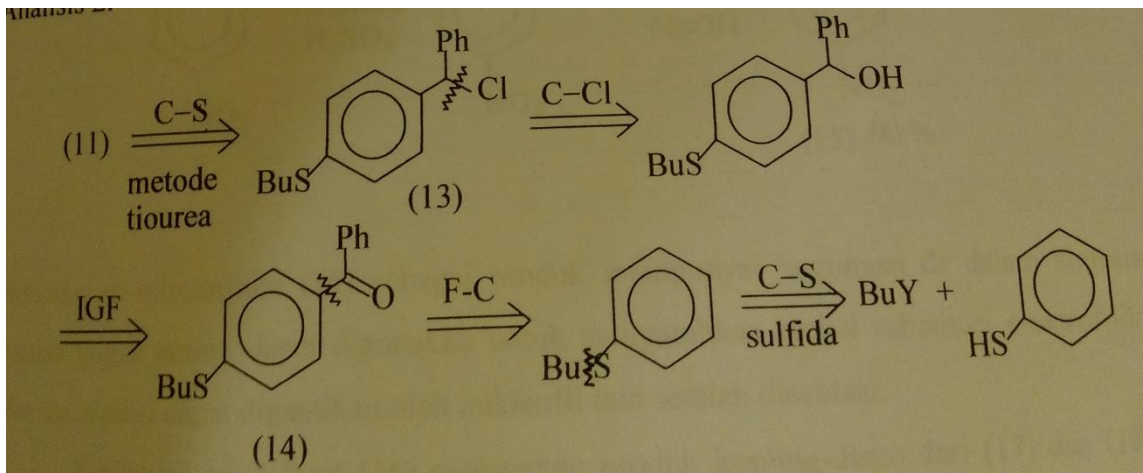


Senyawa Kaptodiamina (10), suatu senyawa sedatif dan trankulaser, dapat dipakai sebagai ilustrasi untuk menerangkan peristiwa sintesis senyawa tiol (11).

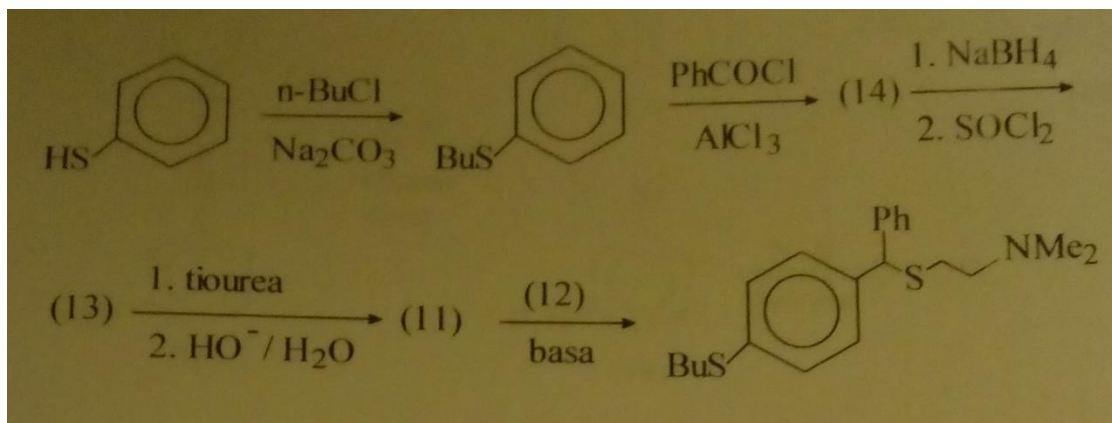


Senyawa tiol (11) dapat dibuat dengan metode tiourea dari halida (13), dan senyawa ini jelas dapat diperoleh dari produk Friedel-Crafts (14). Diskoneksi selanjutnya akan diperoleh senyawa benzena tiol sebagai bahan awal, senyawa benzena tiol ini tersedia.

Analisis 2:

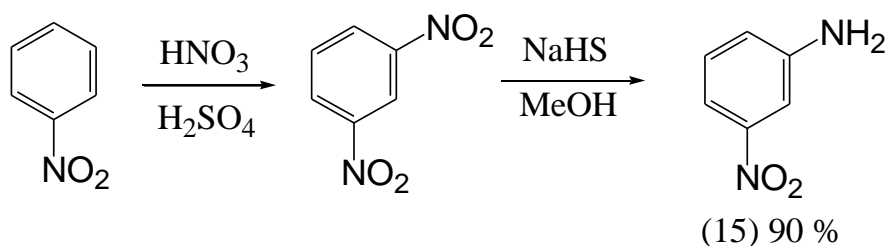


Dalam sintesis orientasi reaksi Friedel-Crafts adalah benar, karena pasangan elektron menyendiri pada atom sulfur bivalen akan mengarahkan pada posisi orto, para.



Garis Penuntun 4

Apabila terdapat dua gugus yang identik, maka salah satu dari dua gugus yang identik dapat bereaksi apabila produknya kurang reaktif dibanding bahan awal. Sebagai contoh reduksi parsial dari m-dinitrobenena. Reduksi melibatkan penerimaan elektron dari reagen pereduksi. Produk hanya mempunyai satu gugus nitro sebagai penarik elektron, dengan demikian akan tereduksi lebih lambat dibanding bahan awal. Reagen pereduksi yang paling baik untuk tujuan ini adalah natrium hidrogen sulfida, NaHS.



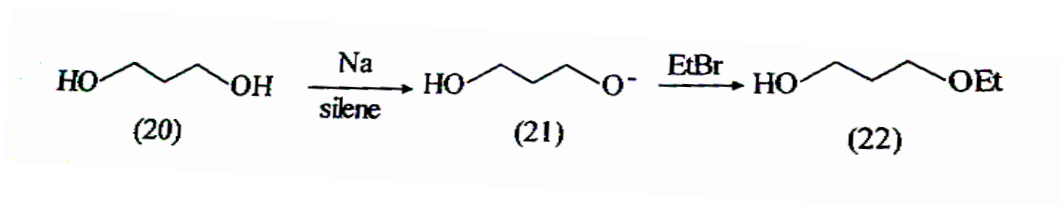
Senyawa m-nitroanilina (15) sebagai produk mempunyai kegunaan di dalam sintesis karena gugus amino dapat digunakan untuk mengarahkan reaksi substitusi elektrofilik, dan dia sendiri dapat digunakan oleh nukleofil lain setelah diazotasi.

KEMOSELEKTIVITAS

GARIS PENUNTUN 5 :

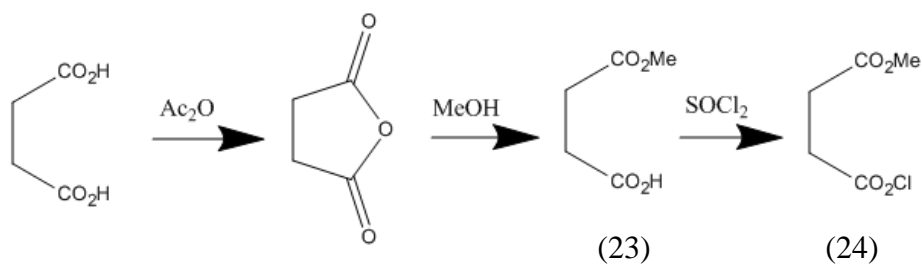
Satu dari dua gugus fungsional yang identik dapat bereaksi dengan satu ekuivalen reagen dengan menggunakan efek statistik. Ini merupakan metode yang tidak dapat

dipercaya, tetapi apabila sukses dapat mencegah gugus pelindung atau strategi yang panjang lebar. Kedua gugus harus identik dan harus terpisah satu dengan lainnya. Senyawa diol (20) dapat termonoalkilasi dengan hasil yang cukup dengan menggunakan satu ekivalen natrium dalam silena untuk memproduksi hampir seluruhnya monoanion (21). Walaupun ini akan berada dalam keseimbangan dengan dianion dari (20), dengan menambah alkil halida akan menghasilkan hidroksi eter (22) dalam jumlah cukup dan senyawa ini digunakan dalam sintesis vitamin E.

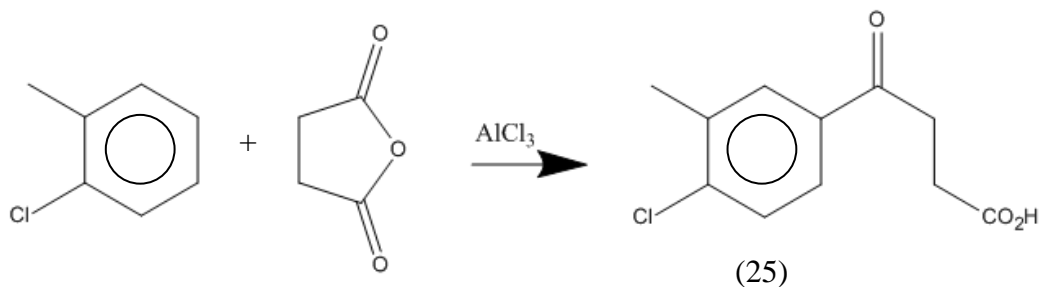


GARIS PENUNTUN 6 :

Suatu metode yang lebih dapat dipercaya untuk reaksi dua gugus fungsional yang identik adalah dengan menggunakan derivatnya yang hanya bereaksi satu kali. Sebagai contoh adalah suatu anhidrida siklik, bila anhidrida siklik, bila anhidrida telah terkombinasi satu kali dengan nukleofilik sehingga menghasilkan senyawa (23), maka produk tidak lagi reaktif. Reaksi lebih lanjut dapat tetap mempertahankan perbedaan, yaitu memberikan setengah ester dan setengah asil klorida (24),

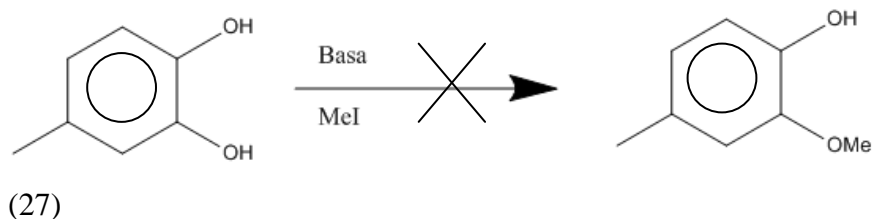
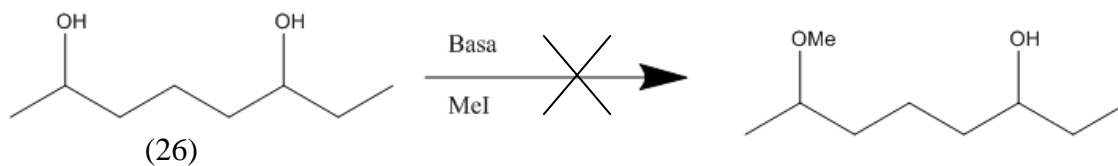


Reaksi Friedel-Crafts juga efektif terhadap anhidrida, dan hanya bereaksi sekali dengan anhidrida siklik. Senyawa (25) digunakan dalam sintesis senyawa fungisida.



GARIS PENUNTUN 7 :

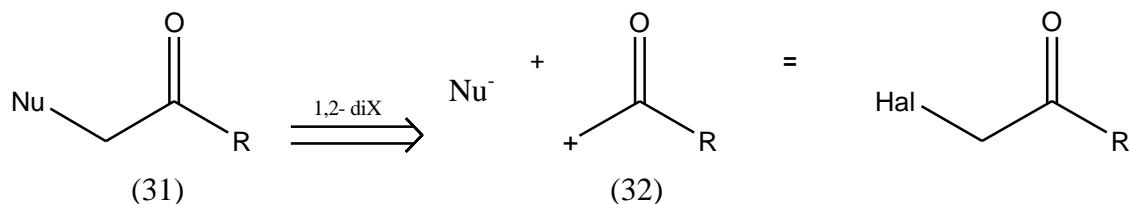
Apabila terdapat dua gugus hampir identik tetapi tidak sempurna identiknya, seperti dalam (26) dan (27), maka jangan merencanakan gugus mana yang akan bereaksi.



Pemutusan 2 Gugus C-X Senyawa Karbonil & Senyawa 1,3 Disfungsional

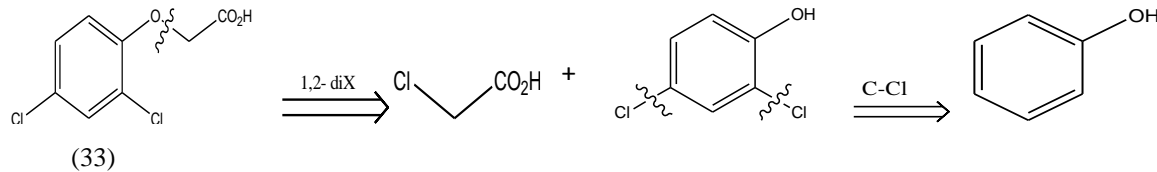
Senyawa Karbonil

Senyawa Karbonil adalah senyawa yang memiliki tingkat oksidasi lebih tinggi dibanding alkohol. Pada diskoneksi senyawa seperti (31) akan menghasilkan sinton elektrofilik yang berupa kation karbonil (32) suatu spesies yang tidak stabil. Reagen yang paling baik untuk sinton ini adalah senyawa α -halo karbonil (mudah dibuat dan dapat diserang oleh nukleofil)



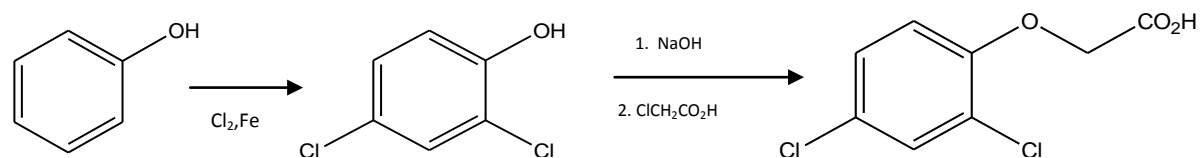
Senyawa herbisida 2,4 -D (33) merupakan salah satu pestisida yang banyak digunakan, mempunyai diskoneksi yang jelas, dan dengan pendekatan ini akan diperoleh bahan awal senyawa fenol.

Analisis :



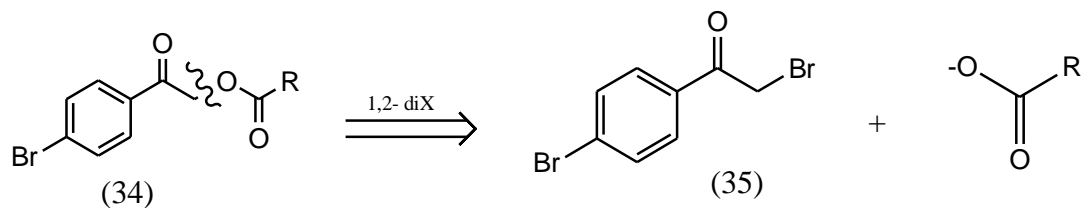
Pada langkah sintesis, pada tahap klorinasi fenol reaksi dikontrol sehingga akan di dapatkan paling banyak senyawa 2,4-diklorofenol, karena setiap atom klor dapat menurunkan reaktivitas molekul terhadap klorinasi lebih lanjut. Kemudian ditambahkan basa NaOH untuk membentuk anion fenol, dan selanjutnya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

Sintesis :



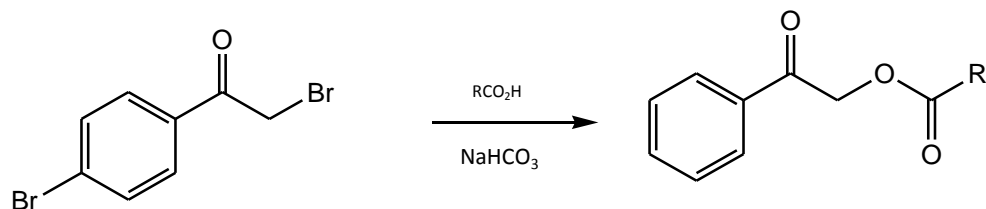
Senyawa ester (34) dengan pendekatan diskoneksi ini akan memberikan senyawa α -halokarbonil (35) yang cukup reaktif.

Analisis :



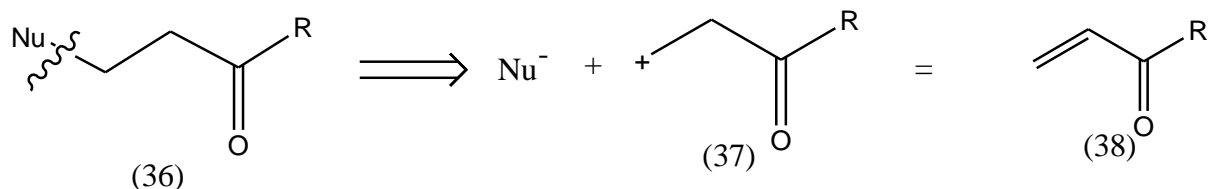
Reaksi pembentukan ester di atas adalah sederhana untuk dilakukan, dan merupakan cara membuat derivat kristal dari asam karboksilat cari.

Sintesis :

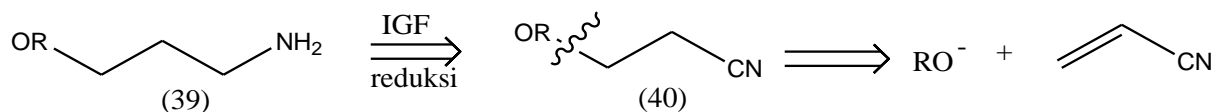


Senyawa 1,3-disfungsional

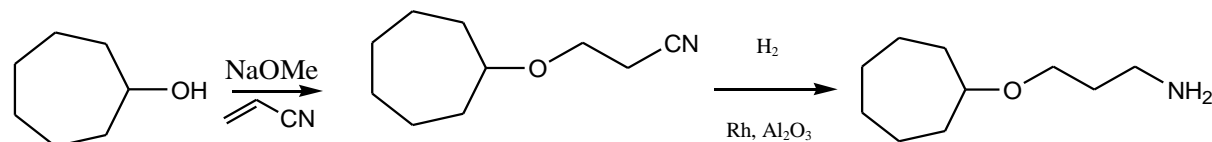
Senyawa 1,3-disfungsional hanya dapat didiskoneksikan pada tingkat oksidasi karbonil. Diskoneksi senyawa 1,3-diX senyawa (36) akan menghasilkan sinton (37), reagensinya adalah senyawa tidak jenuh (38). Reaksinya dikenal sebagai reaksi Michael, reaksi ini efektif untuk semua senyawa karbonil, sianida, senyawa nitro, dan sebagainya (hampir semua nukleofil).



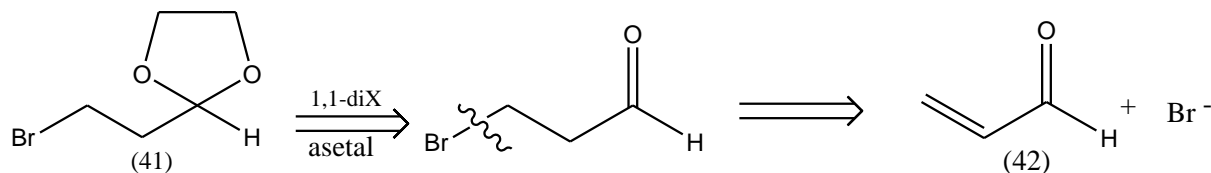
Senyawa amina (39) dapat dibuat dengan reduksi senyawa sianida (40), reaksinya disebut juga reaksi Michael. Dalam reaksi sintesis ini dipersyaratkan katalis basa, karena RO⁻ merupakan nukleofil yang lebih baik daripada ROH.



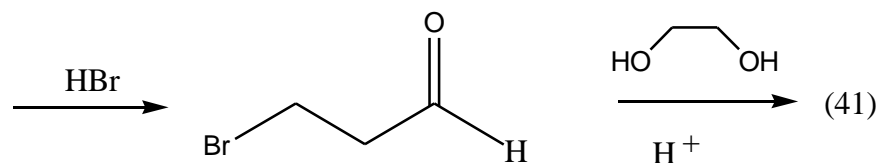
Contoh lain sebagai berikut :



Senyawa asetal (41) dengan diskoneksi 1,1-diX akan didapatkan senyawa β-bromo aldehida, dan senyawa β-bromo aldehida ini dapat diperoleh dengan reaksi adisi Michael dari Br⁻ pada akrolein (42).



Semua derivat akrilat yang sederhana CH₂=CH.COR (R=OH, OR, H, Me) tersedia secara komersial, karena mereka merupakan monomer dari mana polimer akrilik diperoleh. Dalam sintesis senyawa asetal (41) diperlukan katalis asam, sebab Br⁻ merupakan nukleofil yang sangat lemah.



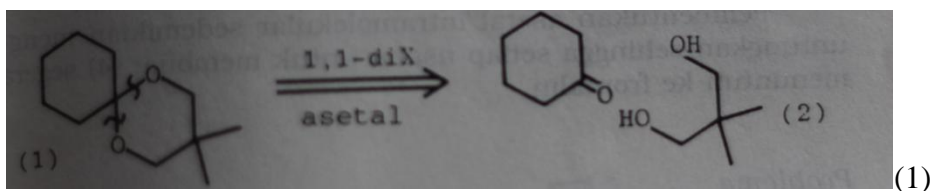
Dalam diskoneksi senyawa 1,3-diX tidak pada tingkat oksidasi karbonil, pertama-tama yang harus dilakukan adalah mengubah tingkat oksidasi dengan IGIF. Apabila molekul target tidak mengandung substituen oksigen, maka harus diadakan atom oksigen dengan reaksi substitusi.

PEMUTUSAN DUA GUGUS C – X DALAM SINTESIS SENYAWA ORGANIK

A. Senyawa 1,1-difungsional

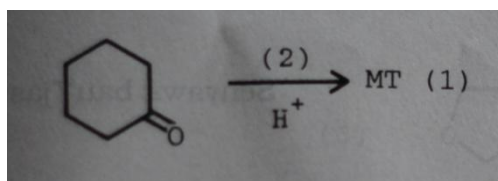
Mengenal asetat merupakan problem bagi ahli kimia dalam praktik. Molekul (1) jelas suatu asetat dan diskoneksi pertama adalah sebagai berikut :

Analisis



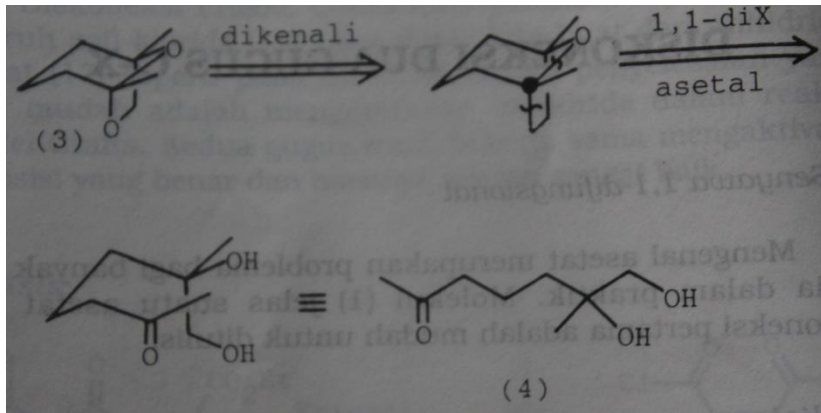
Kedua material start tersedia, glikol (2) merupakan reagen pembentuk asetal yang efisien dan murah.

Sintesis



Mengenal kembali asetal dalam frontalin (3), suatu feromon dari kumbang cemara tidaklah mudah, namun senyawa tersebut penting untuk dicari dua atom oksigen yang diikat pada atom karbo yang sama (• dalam 3a) dan asetal didiskoneksikan sebelum mempertimbangkan tiap langkah lain.

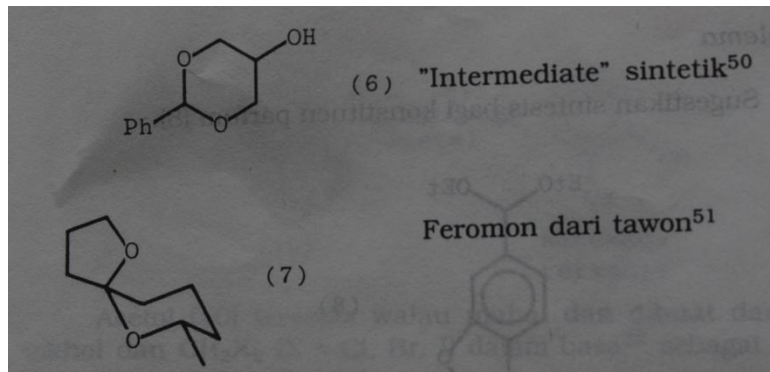
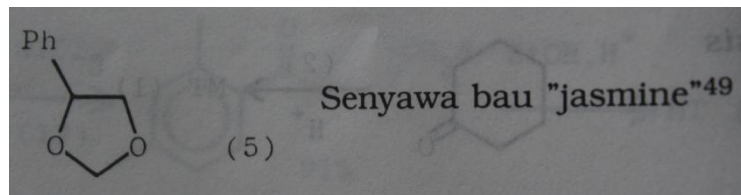
Analisis



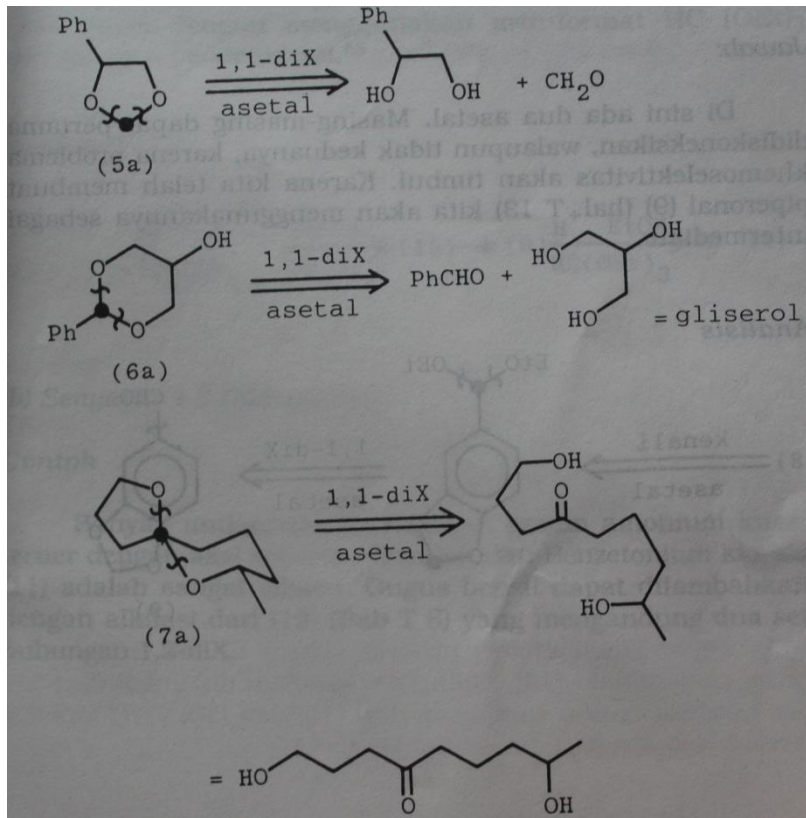
Pembentukan asetal intramolekular sedemikian menguntungkan sehingga setiap usaha untuk membuat (4) segera menuntun ke frontalin.

Problema

Mengenal asetal dalam MTs berikut dan melakukan diskoneksi pertama.

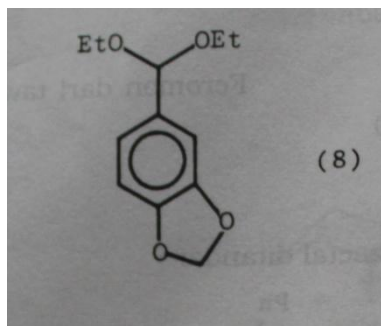


Jawab : Atom karbon asetal ditandai •



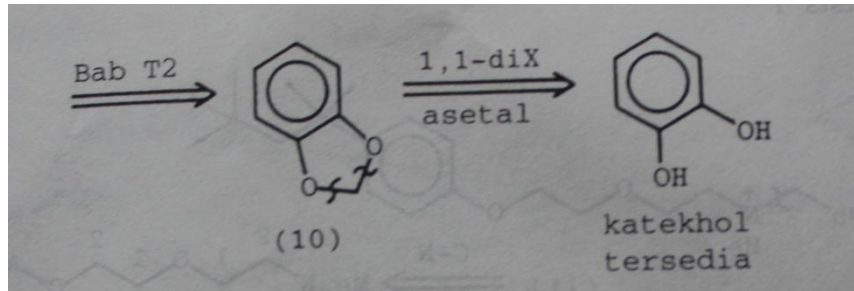
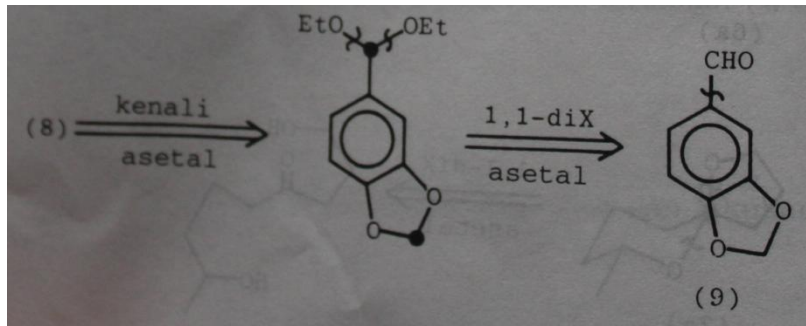
Problema

Mensugestikan sintesis bagi konstituen parfum



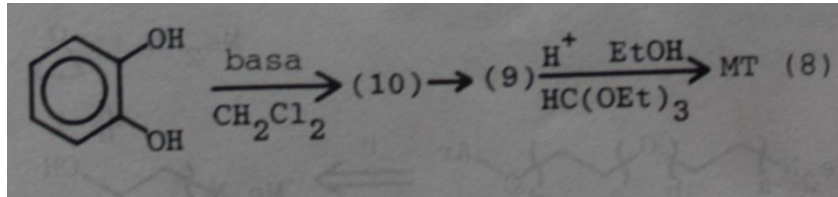
Jawab : disini terdapat dua asetal , yang masing-masing dapat pertama didiskoneksikan, walaupun tidak keduanya, karena problema khemoselektivitas akan timbul. Dan piperonal (9) akan digunakan sebagai intermediate.

Analisis



Asetol (10) tersedia walu mahal dan dibuat dari katekhol serta CH_2X_2 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) dalam basa⁵² sebagai ganti metoda yang biasa digunakan.

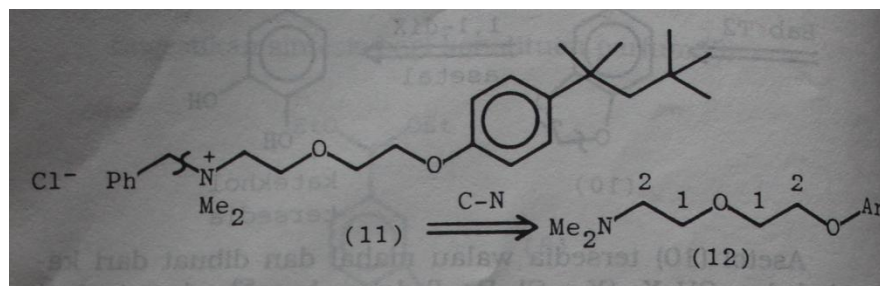
Asetal final dibuat dengan metode terkatalisa-asam yang biasa dengann menggunakan orto-format $\text{HC}(\text{OEt})_3$ sebagai agen pendehidrasi.



B. Senyawa 1,2-difungsional

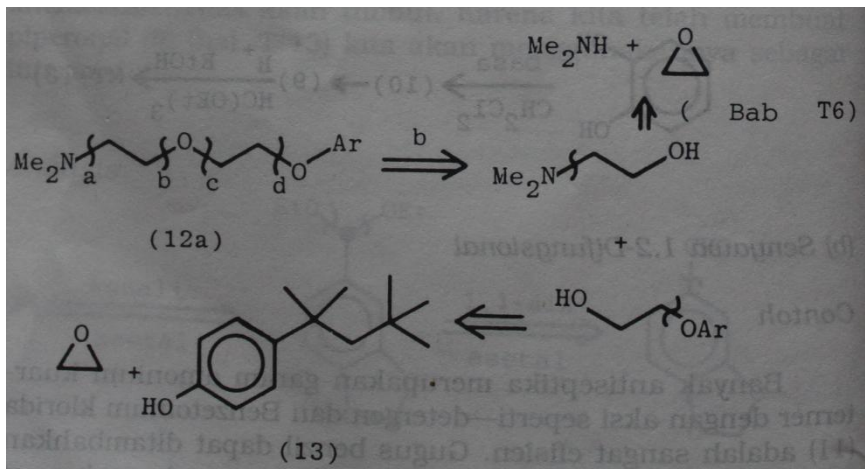
Banyak antiseptik merupakan garam ammonium kuarterner dengan aksi seperti detergen dan Benzetonium klorida (11) adalah sangat efisien. Gugus benzil dapat ditambahkan dengan alkilasi dari (12) yang mengandung dua set hubungan 1,2-diX.

Analisis 1



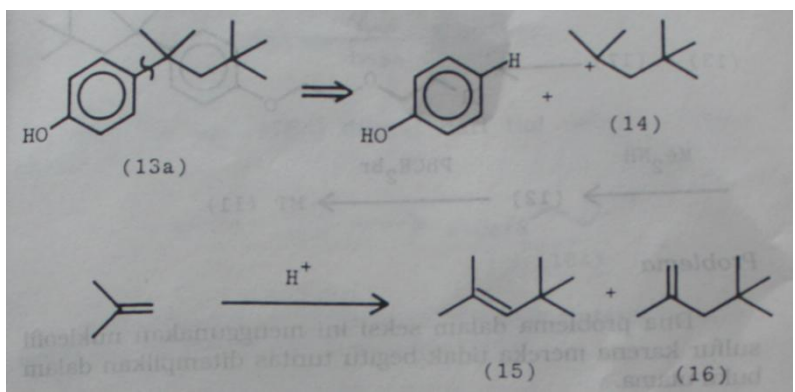
Diskoneksi pada setiap posisi ini dimungkinkan (12a). Kemungkinan lebih disukai apabila didiskoneksi pertama di pusat (b atau c) tetapi akan berakhir dengan Me_2NH , dua molekul etilena oksida, dan fenol (13) sebagai material start.

Analisis 2



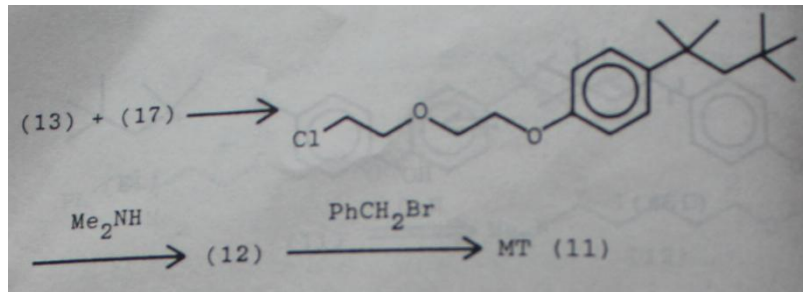
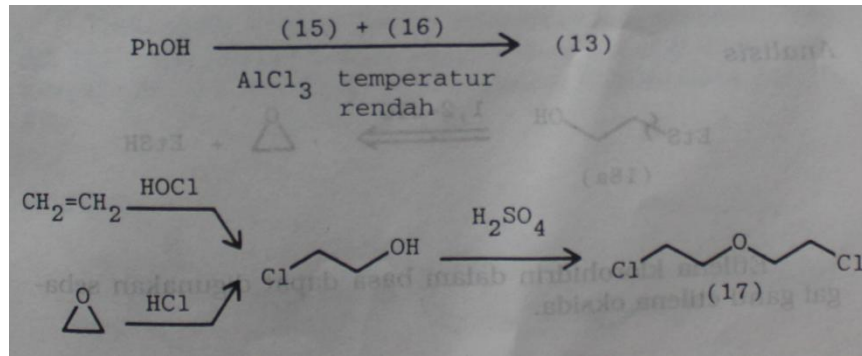
Fenol adalah produk Friedel-Crefts dan kation yang dikehendaki (14), paling memuaskan diperoleh dari “diiso-butilena” suatu campuran dari (15) dan (16) yang tersedia secara industri dari dimerisasi $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}_2$.

Analisis 3



Sintesis⁵⁴ yang dipatenkan mengkombinasikan reagen-reagen dalam urutan yang berbeda dan mempercayakan pada kontrol statistik khemoselektivitas dalam reaksi (17) dengan (13). Keuntungannya adalah bahwa (17) yang simetris dapat dibuat dari etilena klorohidrin.

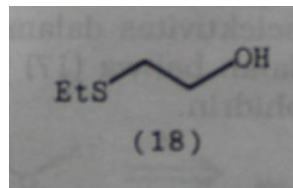
Sintesis^{54,55}



Problema

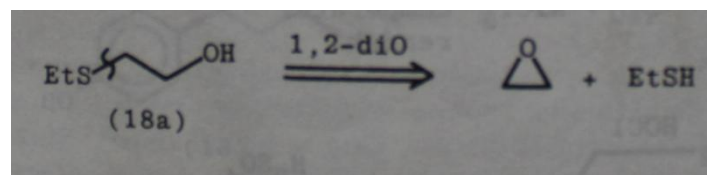
Dua problema dalam seksi ini menggunakan nukleofil sulfur karena mereka tidak begitu tuntas ditampilkan dalam buku utama.

1. Alkohol (18) digunakan dalam industri demetron, suatu keluarga insektisida sistemik. Bagaimana dapa dibuat



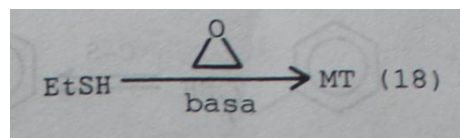
Jawab :

Analisis

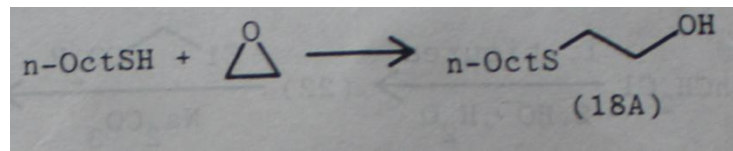


Etilena klorohidrin dalam basa dapat digunakakn sebagai ganti etilena oksida.

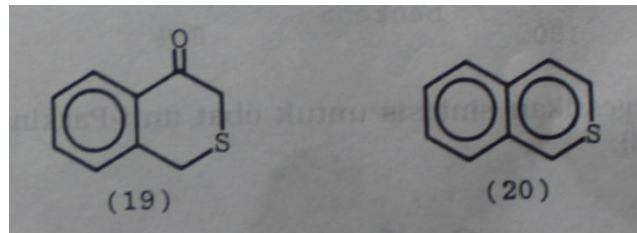
Sintesis



Penolak coro (18A) dibuat dari tiol dengan etlena oksida



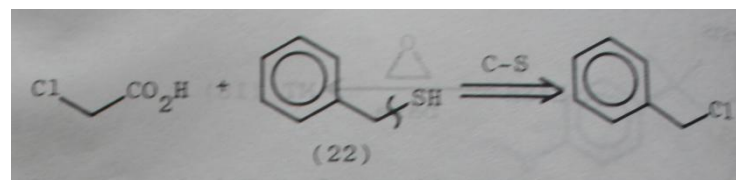
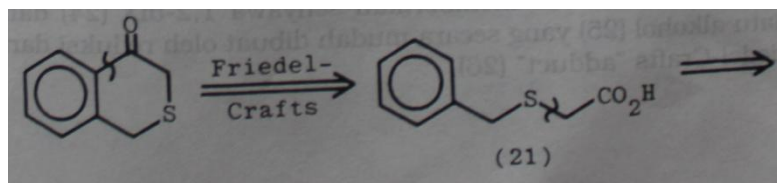
2. Intermediate (19) dibutuhkan untuk sintesis tianaftalena⁵⁷ (20). Bagaimana membuat (19)



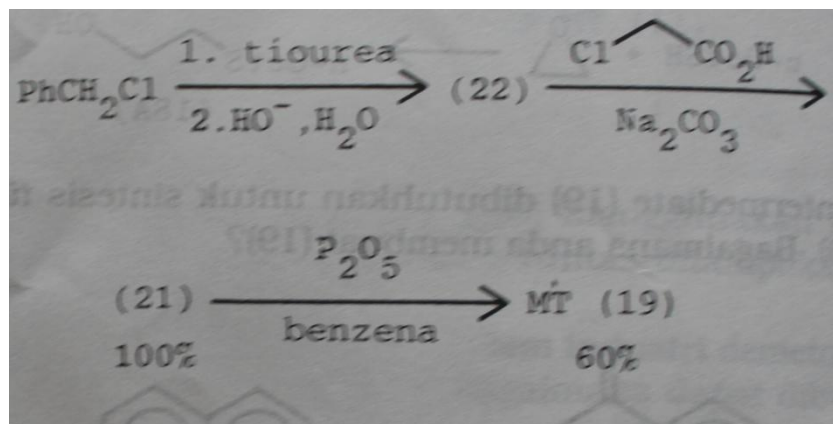
Jawab :

Diskoneksi Friedel-Crafts menampilkan senyawa 1,2-diX (21) yang dibuat secara mudah dari tiol (22) dan asam kloroasetat. Tiol (22) dapat dibuat dengan rute tio urea.

Analisis

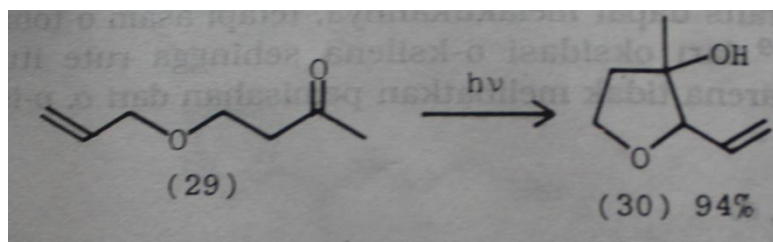


Sintesis⁵⁹

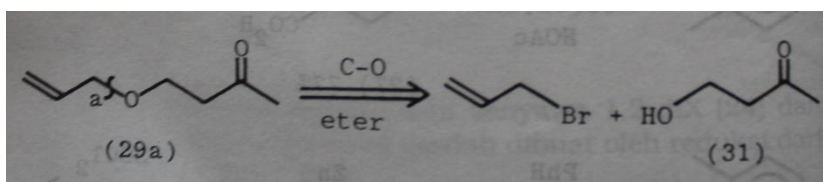


C. Senyawa 1,3-difungsional

Senyawa (29) diperlukan untuk siklisasi secara fotokimia menjadi (30). Diskoneksi eter yang jelas kelihatannya sangat memberi harapan tetapi eksperimen telah memperlihatkan bahwa sukar untuk mengalkilasi (31) tanpa polimerisasi.

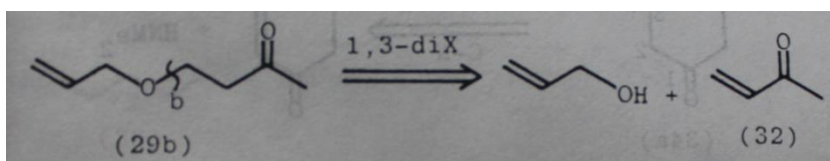


Analisis 1

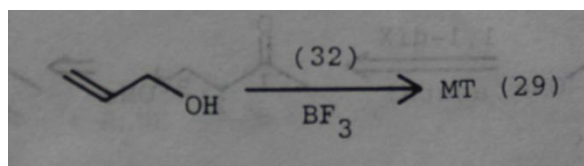


Diskoneksi 1,3-diX sebagai pengganti (29b) memerlukan adisi alil alkohol pada enona (32) dan berlangsung dengan baik oleh katalis BF_3 .

Analisis 2



Sintesis⁶¹



DAFTAR PUSTAKA

Anonim. Diakses dari <http://www.ilmukimia.org/2013/04/kimia-organik.html> pada 29 September 2014 pukul 20.00 WIB.

Budimarwati., (2012). *Diktat Kuliah Kimia Organik Sintesis*. Yogyakarta: FMIPA UNY.

Firdaus. 2010. *Alkil Halida*. Makassar : UNHAS Press.

Sobry Khairus. Diakses dari http://sobrykimia.com/2012/06/sintesis-organik_23.html pada 15 September 2014 pukul 15.00 WIB.

Stuart Warren. 1995. *Buku Kerja untuk Sintesis Organik Pendekatan Diskoneksi*. Yogyakarta : UGM Press.

Warren, Stuart., (1995). *SintesisOrganik: PendekatanDiskoneksi*. (diterjemahkanolehSamhoedi R). Yogyakarta: Gajah Mada University Press.