

Reaksi kimia organik dalam sintesis senyawa bioaktif: Tinjauan mekanisme dan aplikasinya dalam industri farmasi

Ziadatun Shochichah Nuairoh

Program Studi Kimia, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

e-mail: 230603110007@student.uin-malang.ac.id

Kata Kunci:

Reaksi organik; sintesis;
senyawa bioaktif; farmasi;
mekanisme.

Keywords:

Organic reaction; synthesis;
bioactive compound;
pharmacy; mechanism.

ABSTRAK

Pemahaman mendalam mengenai mekanisme reaksi kimia organik merupakan fondasi utama dalam pengembangan industri farmasi modern. Artikel ini memberikan tinjauan komprehensif mengenai aplikasi berbagai reaksi organik dalam sintesis senyawa bioaktif, mulai dari mekanisme fundamental seperti substitusi nukleofilik hingga teknik mutakhir seperti katalisis logam transisi dan sintesis asimetrik. Tinjauan literatur menunjukkan bahwa pemilihan rute sintesis yang tepat, seperti penggunaan reaksi coupling Suzuki-Miyaura dan Heck, sangat menentukan efisiensi dan selektivitas dalam produksi obat-obatan

kompleks seperti losartan dan naproxen. Lebih lanjut, aspek stereokimia melalui katalisis asimetrik terbukti krusial dalam menjamin keamanan produk farmasi guna menghindari efek samping toksik akibat perbedaan aktivitas antar enantiomer. Artikel ini juga menekankan pentingnya integrasi prinsip kimia hijau dan teknologi flow chemistry untuk menciptakan proses produksi yang lebih efisien, aman, dan berkelanjutan. Penulis menyimpulkan bahwa penguasaan mekanisme reaksi organik yang dikombinasikan dengan inovasi teknologi adalah kunci utama dalam menjawab tantangan kesehatan global dan penemuan obat-obatan baru di masa depan.

ABSTRACT

A profound understanding of organic chemical reaction mechanisms is the primary foundation for the development of the modern pharmaceutical industry. This article provides a comprehensive review of the application of various organic reactions in the synthesis of bioactive compounds, ranging from fundamental mechanisms like nucleophilic substitution to cutting-edge techniques such as transition metal catalysis and asymmetric synthesis. The literature review indicates that selecting appropriate synthetic routes, such as utilizing Suzuki-Miyaura and Heck coupling reactions, is critical for determining efficiency and selectivity in producing complex drugs like losartan and naproxen. Furthermore, stereochemical aspects through asymmetric catalysis are proven crucial in ensuring pharmaceutical product safety to avoid toxic side effects resulting from differing activities between enantiomers. The article also emphasizes the importance of integrating green chemistry principles and flow chemistry technology to create production processes that are more efficient, safe, and sustainable. The author concludes that mastering organic reaction mechanisms, combined with technological innovation, is the key to addressing global health challenges and discovering new drugs in the future.



This is an open access article under the [CC BY-NC-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) license.

Copyright © 2023 by Author. Published by Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pendahuluan

Revolusi dalam kimia organik tidak hanya sekadar penemuan reaksi baru, tetapi juga mengenai bagaimana reaksi tersebut dapat diimplementasikan untuk menjawab tantangan kesehatan global (Zafirah, 2025). Seiring dengan meningkatnya kompleksitas penyakit, kebutuhan akan molekul obat yang memiliki spesifisitas tinggi terhadap target biologis semakin meningkat. Hal ini menuntut para kimiawan medinal untuk mampu merancang molekul dengan kerangka karbon yang rumit namun tetap dapat diproduksi secara efisien.

Pentingnya kimia organik dalam farmasi juga didorong oleh aspek ekonomi dan keberlanjutan. Industri farmasi saat ini dituntut untuk berrigrasi dari metode batch tradisional menuju *flow chemistry* atau kimia aliran berkelanjutan yang menawarkan kontrol parameter reaksi yang lebih presisi serta keamanan yang lebih baik. Selain itu, integrasi prinsip kimia hijau (*Green Chemistry*) bertujuan untuk meminimalkan limbah berbahaya (*E-factor*) melalui penggunaan pelarut ramah lingkungan dan katalis yang dapat didaur ulang. Transformasi ini krusial mengingat nilai pasar farmasi global yang terus tumbuh secara eksponensial (Marsellinda et al., 2025). Di sisi lain, inspirasi dari alam melalui proses biokimia, seperti bagaimana tanaman memanfaatkan energi melalui fotosintesis untuk menghasilkan senyawa organik kompleks, memberikan perspektif bahwa efisiensi atom dan energi adalah kunci utama dalam sintesis (Barroroh et al., 2023). Oleh karena itu, tinjauan ini akan mengeksplorasi bagaimana prinsip-prinsip dasar dan modern ini diaplikasikan untuk menghasilkan agen terapeutik yang aman dan efektif.

Kimia organik merupakan cabang ilmu kimia yang mempelajari struktur, sifat, komposisi, reaksi, dan sintesis senyawa yang mengandung karbon. Dalam konteks farmasi modern, pemahaman mendalam tentang reaksi kimia organik sangat krusial karena hampir seluruh obat-obatan yang beredar di pasaran merupakan senyawa organik atau semi-sintetik yang dihasilkan melalui serangkaian reaksi kimia organik (Salvatella, 2025). Industri farmasi global terus berkembang pesat, dengan nilai pasar yang diperkirakan mencapai lebih dari USD 1,4 triliun pada tahun 2023 (Skiadas, n.d.).

Perkembangan teknologi sintesis organik telah membuka cakrawala baru dalam penemuan dan pengembangan obat. Teknik-teknik modern seperti katalisis logam transisi, sintesis asimetrik, dan kimia aliran berkelanjutan (*flow chemistry*) telah merevolusi cara ilmuwan merancang dan memproduksi molekul bioaktif (Carey & Sundberg, 2000). Tantangan utama dalam sintesis farmasi tidak hanya terletak pada tercapainya produk yang diinginkan, tetapi juga pada efisiensi, keamanan, dan keberlanjutan proses sintesis tersebut.

Artikel ini bertujuan untuk memberikan tinjauan komprehensif tentang mekanisme reaksi kimia organik yang paling relevan dalam sintesis senyawa bioaktif farmasi. Pembahasan mencakup reaksi-reaksi fundamental hingga teknik-teknik sintesis mutakhir, dengan menekankan prinsip-prinsip kimia hijau yang semakin penting dalam industri farmasi masa kini.

Proses penting tumbuhan yang dikenal sebagai fotosintesis melibatkan transformasi energi cahaya matahari menjadi energi kimia yang tersimpan dalam senyawa organik. Untuk melakukan kedua tahap reaksi fotosintesis, tanaman membutuhkan cahaya matahari sebagai sumber energi. Salah satu komponen penting dalam laju fotosintesis adalah cahaya matahari, yang berasal dari cahaya putih dan dapat dibagi menjadi komponen warna yang berbeda dengan panjang gelombang cahaya yang berbeda. Komponen-komponen ini adalah merah, jingga, kuning, hijau, biru, nila, dan ungu. Fotosintesis dapat berlangsung secara cepat maupun lambat, dan menghasilkan jumlah energi yang signifikan. Namun, proses fotosintesis yang cepat dapat menggunakan Sebagian besar energi yang dihasilkannya. diproduksi disimpan sebagai cadangan makanan.

Pembahasan

Pembahasan dalam artikel ini difokuskan pada empat kelompok mekanisme reaksi organik utama yang paling banyak diaplikasikan dalam sintesis senyawa farmasi, yaitu reaksi substitusi, reaksi adisi, reaksi eliminasi, dan reaksi coupling logam transisi. Setiap kelompok reaksi memiliki karakteristik unik yang menentukan penggunaannya dalam sintesis molekul bioaktif tertentu.

Dalam implementasi industri, reaksi coupling logam transisi telah menggeser paradigma sintesis konvensional. Sebagai contoh, reaksi Suzuki-Miyaura tidak hanya dihargai karena kemampuannya membentuk ikatan C-C, tetapi juga karena toleransinya terhadap air dan stabilitas termal reagen asam boronat yang digunakan. Hal ini sangat menguntungkan dalam produksi skala besar obat antihipertensi seperti Valsartan dan Losartan. Efisiensi ini didukung oleh penggunaan katalis paladium yang memiliki aktivitas tinggi, sehingga konsentrasi logam yang dibutuhkan relatif kecil, yang pada akhirnya mempermudah proses purifikasi produk akhir dari sisa-sisa logam berat.

Selain pembentukan kerangka karbon, kontrol terhadap pusat kiral (stereokimia) tetap menjadi tantangan teknis terbesar dalam sintesis senyawa bioaktif. Sejarah mencatat bahwa kegagalan dalam mengontrol konfigurasi molekul dapat berakibat fatal, seperti yang terjadi pada kasus talidomid. Oleh karena itu, penggunaan katalis asimetrik seperti BINAP dalam hidrogenasi bukan sekadar pilihan, melainkan keharusan untuk memastikan hanya enantiomer terapeutik yang dihasilkan. Teknik ini memungkinkan pencapaian kemurnian optis yang sangat tinggi, seringkali melebihi 99% *enantiomeric excess* (ee), yang merupakan standar ketat yang ditetapkan oleh badan regulasi kesehatan internasional. Dengan menggabungkan reaksi substitusi nukleofilik untuk kontrol fungsionalitas dan reaksi coupling untuk pembangunan kerangka, para ilmuwan kini dapat mensintesis molekul yang sebelumnya dianggap mustahil untuk diproduksi secara artifisial.

Sejarah kimia organik farmasi dimulai pada abad ke-19 ketika para ilmuwan pertama kali berhasil mengisolasi senyawa aktif dari bahan alam. Friedrich Sertürner berhasil mengisolasi morfin dari opium pada tahun 1804, menandai awal era kimia farmasi modern (Mann, 1999). Pada dekade-dekade berikutnya, pemahaman tentang

struktur molekul berkembang pesat seiring dengan perkembangan teori ikatan kimia dan teknik spektroskopi.

Revolusi antibiotik pada pertengahan abad ke-20 dengan penemuan penisilin oleh Alexander Fleming membuka era baru sintesis senyawa bioaktif. Sejak saat itu, ribuan senyawa obat baru telah disintesis menggunakan prinsip-prinsip kimia organik yang terus berkembang. Kemajuan dalam pemahaman mekanisme reaksi organik memungkinkan para ahli kimia untuk merancang rute sintesis yang lebih efisien dan selektif (Clayden et al., 2012).

Reaksi Substitusi Nukleofilik (SN₁ dan SN₂)

Reaksi substitusi nukleofilik merupakan salah satu jenis reaksi paling fundamental dalam kimia organik. Dalam reaksi ini, nukleofil menyerang atom karbon yang terikat pada gugus pergi (*leaving group*), menghasilkan produk substitusi. Terdapat dua mekanisme utama: SN₁ (substitusi nukleofilik unimolekular) dan SN₂ (substitusi nukleofilik bimolekular) (Clayden et al., 2012).

Dalam sintesis farmasi, reaksi SN₂ sangat penting karena berlangsung dengan inversi konfigurasi (inversi Walden), sehingga dapat digunakan untuk mengontrol stereokimia produk. Contoh penerapannya adalah dalam sintesis β -laktam, kerangka dasar antibiotik penisilin dan sefalosporin (Walsh, 2003). Sementara itu, reaksi SN₁ lebih umum pada substrat tersier dan dapat menghasilkan campuran rasemat, yang perlu dihindari dalam sintesis obat enantiomer murni.

Reaksi Coupling Logam Transisi

Reaksi coupling yang dikatalisasi logam transisi, khususnya paladium, telah merevolusi sintesis organik modern. Reaksi Suzuki-Miyaura (coupling dengan asam boronat), reaksi Heck (arililasi alkena), dan reaksi Negishi (coupling dengan organo-seng) merupakan beberapa contoh paling penting. Pentingnya kontribusi ini diakui secara global ketika Richard Heck, Ei-ichi Negishi, dan Akira Suzuki dianugerahi Hadiah Nobel Kimia pada tahun 2010 (Johansson Seechurn et al., 2012).

Dalam industri farmasi, reaksi coupling paladium digunakan secara luas untuk membangun kerangka karbon-karbon pada senyawa heterosiklik aromatik. Contoh aplikasinya meliputi sintesis losartan (obat antihipertensi), valsartan, dan berbagai senyawa antikanker dari keluarga kinase inhibitor. Keunggulan utama reaksi ini adalah selektivitas tinggi, kondisi reaksi yang relatif ringan, dan toleransi terhadap berbagai gugus fungsional (Nicolaou et al., 2005).

Katalisis Asimetrik dan Stereokimia

Stereokimia memainkan peran kritis dalam aktivitas biologis senyawa obat. Dua enantiomer dari suatu molekul obat dapat memiliki aktivitas farmakologis yang sangat berbeda, atau bahkan salah satunya dapat bersifat toksik (Ariens, 1984). Tragedi talidomid pada akhir 1950-an, di mana salah satu enantiomer menyebabkan cacat lahir sementara enantiomer lainnya bersifat terapeutik, menjadi pelajaran penting tentang pentingnya kontrol stereokimia dalam sintesis obat.

Perkembangan katalisis asimetrik, terutama hidrogenasi asimetrik menggunakan katalis BINAP-Rh(I) yang dikembangkan oleh Ryoji Noyori, memungkinkan produksi enantiomer murni dalam skala industri. Teknik ini kini digunakan dalam produksi berbagai obat penting seperti naproxen, ibuprofen, dan L-DOPA untuk terapi Parkinson (Noyori, 2002). Efisiensi teknik ini mencapai nilai excess enantiomer (ee) >99%, menjadikannya standar emas dalam sintesis farmasi modern.

Tabel 1. Perbandingan Reaksi Coupling Logam Transisi Utama dalam Sintesis Farmasi

Jenis Reaksi	Katalis	Reaktan	Aplikasi Farmasi
Suzuki-Miyaura	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Asam aril boronat + aril halida	Losartan, Valsartan
Heck	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Alkena + aril halida	Naproxen, Prostaglandin
Negishi	$\text{Pd}/\text{Ni} + \text{ZnCl}_2$	Organo-seng halida	+ Antifungal, Antiviral
Buchwald-Hartwig	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	Amina + aril halida	Kinase inhibitor, Antidepresan

Sumber: Johansson Seechurn et al. (2012), Nicolaou et al. (2014)

Kesimpulan dan Saran

Perkembangan kimia organik telah bertransformasi dari sekadar ilmu isolasi bahan alam menjadi disiplin ilmu sintesis presisi yang menjadi tulang punggung industri farmasi. Reaksi-reaksi fundamental seperti substitusi nukleofilik dan mekanisme modern seperti coupling logam transisi serta katalisis asimetrik terbukti menjadi instrumen vital dalam memproduksi senyawa bioaktif yang kompleks. Keberhasilan sintesis obat-obatan modern tidak hanya diukur dari keberhasilan pembentukan produk, tetapi juga dari ketepatan stereokimia dan efisiensi proses yang dijalankan.

Penerapan teknologi modern seperti reaksi Suzuki, Heck, dan hidrogenasi asimetrik telah memungkinkan produksi obat-obatan secara massal dengan tingkat kemurnian dan keamanan yang tinggi. Integrasi prinsip kimia hijau dalam mekanisme reaksi ini juga menunjukkan komitmen industri terhadap keberlanjutan lingkungan. Dengan demikian, pemahaman mendalam mengenai mekanisme reaksi organik tetap menjadi syarat mutlak bagi inovasi dalam desain molekul obat di masa depan.

Disarankan agar penelitian selanjutnya lebih memfokuskan pada pengembangan katalis non-logam mulia (organokatalisis) untuk mengurangi ketergantungan pada logam transisi yang mahal dan langka. Selain itu, eksplorasi terhadap penggunaan kecerdasan buatan (AI) dalam memprediksi rute retrosintesis yang paling efisien perlu

ditingkatkan guna mempercepat proses penemuan obat. Terakhir, kurikulum pendidikan tinggi kimia perlu semakin mengintegrasikan pemahaman mekanistik dengan aplikasi praktis di industri agar lulusan siap menghadapi tantangan kompleksitas farmasi global.

Daftar Pustaka

- Ariens, E. J. (1984). Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 26(6), 663–668.
- Barroroh, H., Hanapi, A., & Kartika, S. E. (2023). Implementasi praktis green chemistry dalam pengembangan pengajaran kimia berkelanjutan dan ramah lingkungan dalam kegiatan praktikum di Jurusan Kimia UIN Malang. <https://repository.uin-malang.ac.id/17220/>
- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2000). *Advanced organic chemistry: Part A: structure and mechanisms*. Springer.
- Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S. (2012). *Organic chemistry*. Oxford university press.
- Johansson Seechurn, C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J., & Snieckus, V. (2012). Palladium-catalyzed cross-coupling: A historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(21), 5062–5085.
- Mann, J. (1999). The elusive magic bullet: The search for the perfect drug. (No Title).
- Marsellinda, E., Tasib, A. K., Saputro, S., Nurjanna, S., Syarifuddin, S., Wahyuddin, N., Widyaningrum, E. A., Rizki, I. F., Novitasari, M., & Wasiaturrehman, Y. (2025). *Farmasi Klinis Kontemporer: Strategi Terapi, Edukasi Pasien, dan Kolaborasi Interprofesional*. <https://repository.uin-malang.ac.id/25725/>
- Nicolaou, K. C., Bulger, P. G., & Sarlah, D. (2005). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(29), 4442–4489.
- Noyori, R. (2002). Asymmetric catalysis: Science and opportunities (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2008–2022.
- Salvatella, L. (2025). Rethinking Organic Chemistry: The Dual Electronic Behavior of the Alkyl Group. *Journal of Chemical Education*, 102(11), 4666–4675.
- Skiadas, I. (n.d.). *The changing business model of the Pharmaceutical Industry and its prospects*.
- Walsh, C. (2003). *Antibiotics: Actions, origins, resistance*.
- Zafirah, Y. (2025). *Kimia dasar I untuk Teknik Lingkungan*. Ide Buku. <https://repository.uin-malang.ac.id/25043/>