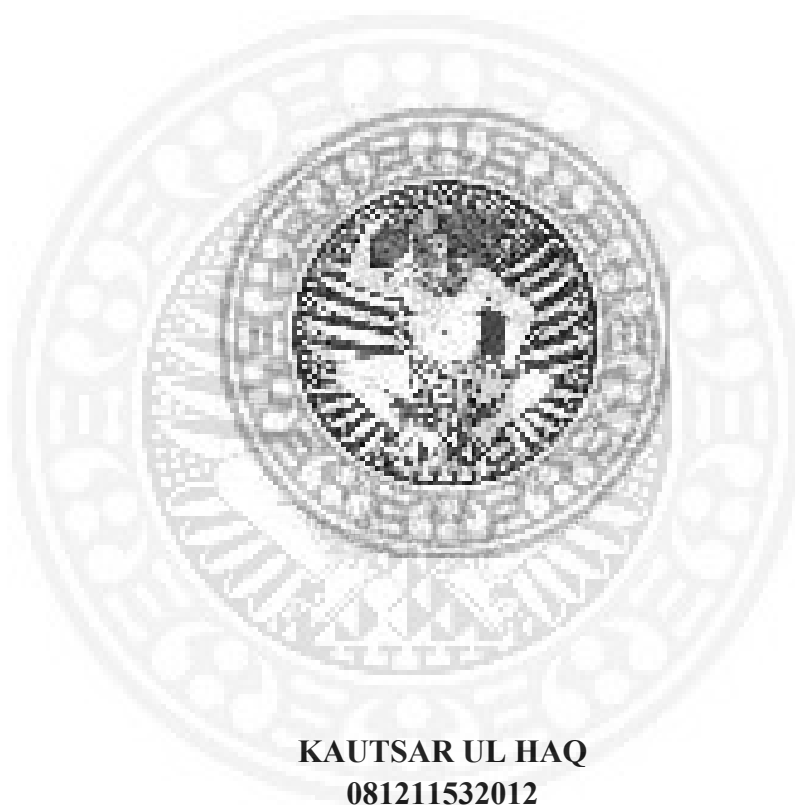


**Sintesis Senyawa Turunan Purin dengan Reaksi Biginelli
Termodifikasi**

SKRIPSI



**DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2016**

Sintesis Senyawa Turunan Purin dengan Reaksi Biginelli Termodifikasi

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Sains Bidang Kimia
di Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga

Oleh:

KAUTSAR UL HAQ
NIM 091211523012

Tanggal Ujian: 1 Juli 2016

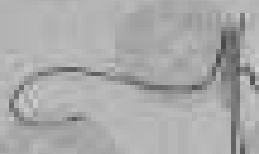
Dianjurui oleh:

Pembimbing I



Dr. Heri Sawito, M. Si
NIP. 1963 0308 198701 1 001

Pembimbing II



Dr. Alinda Noyi Kusnanti, DEA
NIP. 1987 1115 199102 2 001


LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Judul : Sintesis Senyawa Turunan Purin dengan Reaksi Biginelli Termodifikasi
Penyusun : Kautsar Ul Haq
Pembimbing I : Dr. Hery Sumito, M. Si
Pembimbing II : Dr. Alfinda Nosi Kristanti, DEA.
Tanggal Ujian : 1 Juli 2016

Disetujui oleh:

Pembimbing I

Pembimbing II


Dr. Hery Sumito, M. Si
NIP. 1963 0308 198704 1 001


Dr. Alfinda Nosi Kristanti, DEA
NIP. 1967 1113 199102 2 001

Mengetahui,
Ketua Departemen Kimia
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga


Dr. Purkan, M. Si
NIP. 1973 1116 199702 1 001

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan, namun tersedia di perpustakaan dalam lingkungan Universitas Airlangga, diperkenankan untuk dipakai sebagai referensi kepustakaan, tetapi pengutipan harus seizin penyusun dan harus menyebutkan sumbernya sesuai kebiasaan ilmiah. Dokumen skripsi ini merupakan hak milik Universitas Airlangga



Haq, Kautsar Ul, 2016, Sintesis Senyawa Turunan Purin dengan Reaksi Biginelli Termodifikasi. Skripsi dibawah bimbingan Dr. Hery Suwito, M. Si. dan Dr. Alfinda Novi Kristanti, DEA, Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.

ABSTRAK

Reaksi Biginelli merupakan salah satu reaksi multikomponen *one-pot* (*one-pot multicomponent reaction*) untuk mensintesis cincin heterosiklis dihidropirimidin dengan tiga prekursor yang cukup sederhana dalam satu wadah, yakni senyawa 1,3-dikarbonil, urea atau turunannya dan sebuah aldehida dengan katalis asam maupun basa. Melalui modifikasi pada reaksi Biginelli tersebut, secara teoritis dapat dimungkinkan untuk mensintesis senyawa turunan purin dengan menggunakan reaksi ini. Senyawa yang akan disintesis dalam penelitian ini, yakni Molekul Target Purin-1 (MTP-1), Molekul Target Purin-2 (MTP-2), Molekul Target Purin-3 (MTP-3) dan Molekul Target Purin-4 (MTP-4) yang merupakan suatu senyawa turunan purin, dimana pada posisi 6 terikat cincin benzena yang tersubstitusi. Reaksi dilakukan dalam suasana basa dengan bantuan katalis trietilamina dan garamnya. Penentuan struktur senyawa hasil sintesis tersebut dilakukan dengan FTIR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ dan korelasi NMR 2D (HMQC dan HMBC). Struktur senyawa hasil sintesis tersebut adalah senyawa turunan 5-benzilidinahidantoin, yakni senyawa (*Z*)-5-(2,4-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion dan (*Z*)-5-(2,3-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion. Kedua senyawa ini merupakan senyawa intermediet dalam analisis retrosintesis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa reaksi Biginelli untuk mensintesis senyawa purin dalam suasana basa tidak dapat dilakukan dalam satu tahap reaksi.

Kata kunci: purin, reaksi Biginelli, 5-benzilidinahidantoin

Haq, Kautsar UI, 2016, Synthesis of Purine Derivatives Using Modified Biginelli Reaction, Thesis under guidance of Dr. Hery Suwito, M.Si and Dr. Alfinda Novi Kristanti, DEA, Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Airlangga University.

ABSTRACT

Biginelli reaction is a one pot multicomponent reaction to synthesize dihydropyrimidine heterocyclic ring using three simple reactants, that are 1,3-dicarbonyl compounds, urea or its derivatives and aldehyde employing acid or base catalysts. Theoretically, it is possible to perform Biginelli reaction by modification. The target compounds in this research were Target Molecule Purin-1 (MTP-1), Target Molecule Purine-2 (MTP-2), Target Molecule Purine-3 (MTP-3), and Target Molecule Purine-4 (MTP-4). The structure of the target molecules were purine derivative in which at C-6 attaching substituted benzene ring. The reaction was carried out in base condition using triethylamine and its salts as catalysts. Structure elucidations of the target compounds were based on their spectroscopic evidences, those were FTIR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and 2D NMR (HMQC and HMBC). The synthesized compounds were derivatives of 5-benzylidenehydantoin, those were (Z)-5-(2,4-dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione dan (Z)-5-(2,3-dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione. Both compounds are the intermediate of the retrosynthesis analysis. The research showed that employing Biginelli reaction to synthesis purine derivatives in base medium can not carried out in one step reaction.

Keywords: *purine, Biginelli reaction, 5-benzylidenehydantoin*

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan naskah skripsi yang berjudul **“Sintesis Senyawa Turunan Purin dengan Reaksi Biginelli Termodifikasi”**. Skripsi ini disusun dalam rangka memenuhi persyaratan akademik pendidikan Sarjana Sains dalam bidang Kimia di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga.

Penulis tidak lupa menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada semua pihak yang telah membantu dan memberikan bimbingan serta motivasi kepada penulis, khususnya kepada:

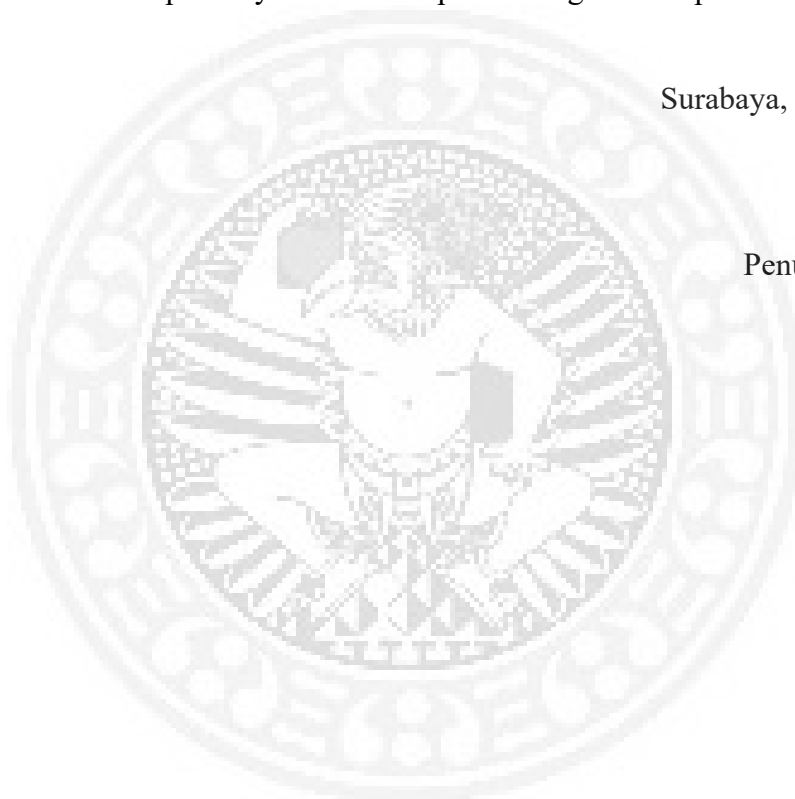
1. Dr. Hery Suwito, M. Si., selaku dosen pembimbing I dan Dr. Alfinda Novi Kristanti, DEA., selaku dosen pembimbing II atas waktu, bimbingan dan nasehatnya selama penyusunan naskah skripsi ini
2. Tjitjik Srie Tjahjandarie, Ph. D., selaku dosen penguji I dan Drs. Handoko Dharmokoesoemo, DEA., selaku dosen penguji ke II atas kritik dan sarannya demi terselesaikannya skripsi ini
3. Prof. Dr. Afaf Baktir, M.S., Apt., selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan, saran, dan nasehat dalam penyusunan naskah skripsi ini
4. Dr. Purkan, M. Si., selaku ketua departemen Kimia Universitas Airlangga yang telah memberikan kemudahan dalam pengumpulan dan pelaksanaan ujian sidang skripsi ini
5. Dr. Mulyadi Tanjung, MS., dan Mbak Ratih Puteri yang telah banyak membantu dalam analisis NMR
6. Seluruh Dosen Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga yang telah membimbing dan memberikan ilmunya selama perkuliahan.
7. Pak Damam, Mbak Yuli, Mas Rahmat yang telah banyak membantu saat bereksperimen di Laboratorium Kimia Organik

8. Ibuku dan ketiga adikku yang telah memberikan motivasi, dukungan, doa, semangat dan juga materi sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan naskah skripsi ini
9. Rekan-rekan angkatan 2012 yang telah memberikan banyak bantuan dan doa untuk kelancaran penulisan naskah skripsi ini serta semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih belum sempurna, sehingga kritik dan saran demi sempurnanya naskah skripsi ini sangat diharapkan.

Surabaya, Juni 2016

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan.....	7
1.4 Manfaat.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAJA.....	8
2.1 Karakteristik Basa Purin dan Turunannya.....	8
2.1.1 Senyawa turunan purin termetilasi pada atom N (<i>N-methylated purines</i>)... 10	10
2.1.2 Senyawa turunan purin teralkilasi pada atom N (<i>N-alkylated purines</i>)..... 11	11
2.1.3 Senyawa turunan purin terglukosilasi pada atom N (<i>N-glycosilated purines</i>) 13	13
2.2 Aktivitas Biologis Senyawa Turunan Basa Purin.....	14
2.2.1 Aktivitas biologis senyawa turunan purin termetilasi pada atom N (<i>N-methylated purines</i>)	16
2.2.2 Aktivitas biologis senyawa turunan purin teralkilasi pada atom N (<i>N-alkylated purines</i>)	16
2.2.3 Aktivitas biologis senyawa turunan purin terglukosilasi pada atom N (<i>N-glycosilated purines</i>).....	17

2.3	Sintesis Turunan Basa Purin.....	18
2.3.1	Sintesis senyawa turunan purin dari senyawa turunan pirimidin	19
2.3.2	Sintesis senyawa turunan purin dari senyawa turunan imidazol	19
2.3.3	Sintesis senyawa turunan purin dengan reaksi sikloadisi.....	22
2.3.4	Sintesis senyawa turunan purin dalam satu tahap	23
2.4	Reaksi Biginelli dan Aplikasinya dalam Sintesis Senyawa Bisiklis	24
2.5	Reaksi Biginelli dalam media cairan ionik (<i>ionic liquid</i>) Trietilamonium Asetat (TEAA).....	27
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		29
3.1	Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
3.2	Alat dan Bahan	29
3.2.1	Alat-alat penelitian	29
3.2.1	Bahan-bahan penelitian	29
3.3	Diagram Alir Penelitian.....	30
3.4	Prosedur Penelitian	30
3.4.1	Sintesis senyawa target MTP-1 dengan katalis TEA.....	30
3.4.2	Sintesis senyawa target MTP-2 dengan katalis trietilamonium <i>p</i> -toluenasufonat <i>in situ</i>	31
3.4.3	Sintesis senyawa target MTP-3 dengan katalis TEA.....	32
3.4.4	Sintesis cairan ionik TEAA	32
3.4.5	Sintesis senyawa target MTP-4 dalam pelarut cairan ionik TEAA	33
3.4.6	Karakterisasi senyawa target MTP-1, MTP-2, MTP-3 dan MTP-4	33
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		35
4.1	Sintesis Senyawa MTP-1, MTP-2, MTP-3 dan MTP-4	35
4.2	Penjelasan Mengenai Rendemen Produk Hasil Sintesis.....	36
4.3	Karakterisasi Senyawa Hasil Sintesis.....	38
4.1.1	Analisis Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	38
4.1.2	Analisis Spektroskopi Inframerah (FTIR) Senyawa Hasil Sintesis.....	39
4.1.3	Analisis Spektroskopi <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (NMR) Senyawa Hasil Sintesis.....	40

4.4	Penjelasan Mengenai Terbentuknya Senyawa MTP-1, MTP-2, MTP-3 dan MTP-4.....	47
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		54
5.1	Kesimpulan.....	54
5.2	Saran	54
DAFTAR PUSTAKA.....		56
LAMPIRAN.....		62



DAFTAR TABEL

Tabel	Judul Tabel	Halaman
4.1	Titik leleh senyawa hasil sintesis	38
4.2	Nilai R_f senyawa hasil sintesis pada 3 sistem eluen	39
4.3	Beberapa pita serapan dari spektra FTIR senyawa hasil sintesis	40
4.4	Data $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, korelasi HMQC dan HMBC senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3	44
4.5	Data $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, korelasi HMQC dan HMBC senyawa MTP-4.	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul Gambar	Halaman
1.1	Tahapan analisis retrosintesis reaksi Biginelli untuk sintesis senyawa turunan purin.	4
1.2	Persamaan reaksi sintesis senyawa MTP-1 (Senyawa 8) dan MTP-2 (Senyawa 10) dengan reaksi Biginelli termodifikasi.	6
2.1	Penomoran basa purin (Senyawa 11), Sintesis awal basa purin dari asam urat (Reaksi 12) dan Hermann Emil Fischer (1852-1919) (Foto 13).	9
2.2	Struktur teofilin (14), teobromin (15), kafein (16), 1,3-dimetil isoguanin (17), 3,7-dimetilisoguanin (18), 1-metilherbipolin (19), 3,7-dimetilguanin (20), 1,3,7-trimetilguanin (21) dan 1,9-dimetilhipoxantin (22).	11
2.3	Struktur zeatin (23), kinetin (24), isopenteniladenin (25), eritadenin (26) beserta turunannya (27, 28) dan (29) <i>asmarines</i> beserta turunannya (30, 31).	12
2.4	Struktur sinefungin (32), <i>S</i> -adenosilmetionin (33), krotonosida (34), oksetanosin (35), puromisin (36), 3'-L-Lisilamino-3'-deoksi adenosin (37) dan 3'-L-Homositrulilamino-3'-deoksiadenosin (38).	14
2.5	Struktur Adenina trifosfat (ATP) (39), Guanina trifosfat (GTP) (40), Adenina monofosfat siklis (cAMP) (41) dan Guanina monofosfat siklis (cGMP) (42).	15
2.6	Sintesis senyawa 2-aminopurin (43) dari senyawa 4,5-diaminopirimidin (42) dengan Reaksi Traube	19
2.7	Sintesis senyawa turunan purin yang memiliki substituen pada atom C nomor 8 dengan Reaksi Traube.	19

2.8	Jalur biosintesis nukleotida purin dalam sel tubuh manusia.	20
2.9	Sintesis senyawa turunan purin dari prekursor senyawa 5-Aminoimidazol-4-karboksamida dalam satu tahapan reaksi.	21
2.10	Sintesis senyawa turunan purin dari prekursor 5 Aminoimidazol-4-karboksamida dalam dua tahap reaksi.	21
2.11	Sintesis senyawa turunan purin dengan yang tidak terubstitusi pada atom C nomor 2 (52) dari senyawa 5-nitroimidazol (50) (senyawa 5-aminoimidazol (51) sebagai zat antara).	22
2.12	Sintesis senyawa turunan purin (55) dengan reaksi sikloadisi antara 1,3,5-triazin-2,4,6-trikarboksilat (53) dan 5-aminoimidazol-4-karboksilat (54).	23
2.13	Sintesis senyawa turunan purin (56) adenin dan (57) adalah 2,8-dimetiladenin dalam reaksi satu tahap.	24
2.14	Reaksi sintesis senyawa dihidropirimidin yang pertama kali dilaporkan oleh Pietro Biginelli.	24
2.15	Sintesis senyawa turunan oktahidroquinazolinon dengan katalis nanopartikel MoO ₃ dan pemanasannya menggunakan <i>microwave</i> .	25
2.16	Sintesis senyawa turunan pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin dengan reaksi Biginelli termodifikasi. R = Aril.	26
2.17	Sintesis senyawa bisiklis 5:6 dan 6:6 dari laktam sebagai komponen senyawa karbonil dengan reaksi Biginelli termodifikasi. R = O atau S.	27
4.1	(a) Sistem penomoran struktur MTP-1, MTP-2 dan MTP-3. (b) Korelasi HMBC yang signifikan pada MTP-1, MTP-2 dan MTP-3.	44

4.2	(a) Sistem penomoran struktur MTP-4.	46
	(b) Korelasi HMBC yang signifikan pada MTP-4.	
4.3	Mekanisme reaksi kondensasi Knoevenagel yang merupakan reaksi tahap pertama.	47
4.4	Mekanisme reaksi adisi Michael yang diikuti dengan reaksi siklokondensasi membentuk cincin 6 pada reaksi tahap kedua.	48
4.5	(a) Struktur resonansi senyawa golongan 5-benzilidina hidantoin sebagai komponen karbonil α,β tak jenuh.	49
	(b) Struktur resonansi senyawa golongan 5-benzilidina hidantoin sebagai komponen enamina.	
4.6	(a) Trietilamina tidak dapat menarik proton dari komponen urea, sehingga urea tidak mengalami peningkatan nukleofilitas untuk menyerang senyawa 5-benzilidinahidantoin.	51
	(b) Usulan mekanisme katalis asam dalam meningkatkan elektrofilitas senyawa 5-benzilidinahidantoin.	

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul Lampiran
1	Perhitungan rendemen senyawa hasil sintesis
2	Dokumentasi hasil penelitian
3	Hasil uji KLT kondisi reaksi dan kemurnian senyawa hasil sintesis
4	Data spektroskopi senyawa hasil sintesis



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini, ilmu sintesis organik berkembang begitu pesat. Perkembangan ilmu ini tidak terlepas dari tantangan untuk mensintesis senyawa bahan alam (*natural products*) yang memiliki struktur unik dan rumit. Sekarang, penemuan senyawa bahan alam terbaru tidak berhenti dalam tahap elusidasi struktur saja, namun dilanjutkan hingga menemukan metode sintesis yang tepat. Tantangan sintesis organik ini ternyata tidak hanya berasal dari penemuan senyawa bahan alam saja, tantangan juga datang dari penemuan dan perancangan obat (*Drug Discovery and Drug Design*). Dalam proses perancangan obat, senyawa yang diyakini memiliki aktivitas biologis bisa diperoleh melalui analisis uji *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) dan melalui analisis proses penambatan (*Docking*).

Salah satu metode sintesis yang saat ini masih terus dikembangkan adalah metode sintesis cincin heterosiklis. Metode sintesis cincin heterosiklis banyak mendapatkan perhatian dalam dunia sintesis organik karena sebagian besar molekul-molekul di alam ini memiliki cincin heterosiklis dan hampir sebagian besar bagian cincin heterosiklis tersebut menentukan aktivitas biologis dari senyawa tersebut. Salah satu biomolekul yang memiliki cincin heterosiklis adalah asam nukleat. Cincin heterosiklis tersebut berupa basa nitrogen yang terikat pada gugus gula. Sitosin, urasil dan timin merupakan basa nitrogen turunan pirimidin, sedangkan adenin, hipoxantin dan guanin merupakan basa nitrogen turunan purin.

Senyawa turunan pirimidin dan purin ini memiliki aktivitas yang bermacam-macam karena senyawa turunan kedua basa nitrogen tersebut banyak berperan dalam pewarisan sifat, proses metabolisme hingga sinyal transduksi. Oleh karena itu, metode sintesis cincin purin dan cincin pirimidin merupakan salah satu metode sintesis cincin heterosiklis yang banyak mendapatkan perhatian dalam riset hingga saat ini.

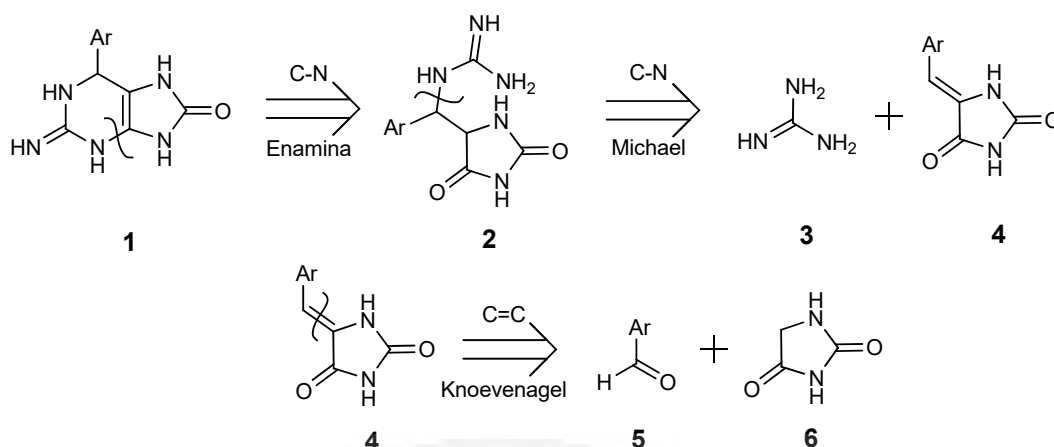
Reaksi Biginelli merupakan salah satu reaksi multikomponen *one-pot (one-pot multicomponent reaction)* untuk mensintesis cincin heterosiklis dihidropirimidin dengan tiga prekursor yang cukup sederhana dalam satu tempat, yakni senyawa 1,3-dikarbonil, urea atau turunannya dan sebuah aldehida dengan katalis asam (Kappe, 2000). Walaupun reaksi Biginelli merupakan reaksi yang telah lama ditemukan, namun reaksi ini terus mengalami perkembangan hingga reaksi Biginelli terkini sudah hampir memenuhi semua parameter reaksi yang ideal, yakni rendemen yang telah mencapai $> 90\%$, atom ekonomi (rasio M_r produk dengan M_r seluruh reaktan) yang cukup tinggi, waktu yang cepat, kebutuhan energi yang cukup rendah, produk samping yang tidak toksik karena hanya menghasilkan produk samping berupa air dan umumnya produk dapat dimurnikan dengan rekristalisasi (Anastas dan Warner, 1998)

Sekarang reaksi Biginelli tidak terbatas pada prekursor 1,3-dikarbonil asiklis saja. Reaksi ini dapat menghasilkan senyawa dihidropirimidin dengan cincin bisiklis bila menggunakan senyawa 1,3-dikarbonil yang siklis (Gartner dkk., 2005). Selain itu, senyawa 1,3-dikarbonil dapat digantikan dengan senyawa karbonil biasa yang memiliki gugus metilen (CH_2) yang terikat pada karbonil (metilen α) (Mizar

dan Myrboh, 2008). Untuk kondisi reaksi, reaksi Biginelli dapat dilakukan dengan katalis asam maupun basa, baik asam-basa Brønsted maupun Lewis (Suresh dan Sandhu, 2012). Reaksi Biginelli juga terbukti memiliki rendemen yang lebih baik jika menggunakan pemanasan dengan *microwave* dibandingkan menggunakan pemanasan konvensional (Choudhary dkk., 2003; Suresh dan Sandhu, 2012).

Dengan adanya modifikasi pada reaksi Biginelli tersebut, secara teoritis dapat dimungkinkan sintesis senyawa turunan purin dengan menggunakan reaksi ini. Turunan senyawa purin dapat disintesis dengan menggunakan prekursor hidantoin yang memiliki gugus metilen α atau turunannya dengan urea atau turunannya dan suatu senyawa aldehida. Berdasarkan penelusuran pustaka yang telah dilakukan, saat ini belum pernah ada artikel yang melaporkan mengenai reaksi Biginelli untuk mensintesis senyawa turunan purin. Oleh sebab itu, pada penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menemukan cara mensintesis senyawa turunan purin menggunakan reaksi Biginelli.

Analisis retrosintesis untuk senyawa turunan purin menggunakan reaksi Biginelli dapat diselesaikan melalui beberapa pendekatan diskoneksi, yakni diskoneksi enamina, diskoneksi adisi Michael, dan diskoneksi aldol (senyawa karbonil α, β tak jenuh). Berikut ini skema tahapan retrosintesisnya.



Gambar 1.1 Tahapan analisis retrosintesis reaksi Biginelli untuk sintesis senyawa turunan purin.

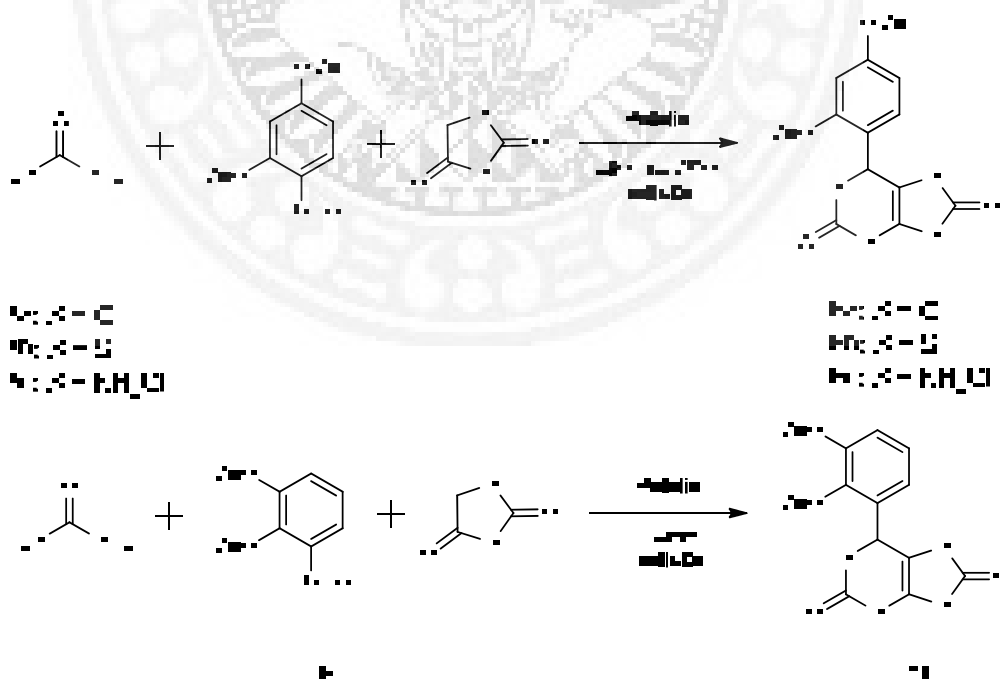
Pada retrosintesis tahap pertama, ikatan yang didiskoneksi adalah ikatan C-N enamina. Alasannya, reaksi siklisasi membentuk cincin 6 adalah reaksi yang mudah terjadi dan hasil dari diskoneksi tersebut adalah senyawa 2 dimana senyawa tersebut memiliki gugus guanidin yang memiliki hubungan 1,4 dengan gugus karbonil, dengan demikian langkah retrosintesis selanjutnya dapat dilakukan dengan pendekatan diskoneksi reaksi Michael. Pada analisis retrosintesis selanjutnya, dapat dilakukan dengan diskoneksi reaksi Michael pada ikatan C-N yang menghubungkan guanidin. Diskoneksi tersebut menghasilkan guanidin (senyawa 3) dan (5-arylidena)hidantoin (senyawa 4). Diskoneksi ini cukup logis, karena senyawa 4 merupakan akseptor Michael (Akbari dkk., 2008; Arsovska dkk., 2014). Setelah diperoleh senyawa 4, diskoneksi aldol (α , β tak jenuh) dilakukan pada ikatan rangkap yang menghubungkan aril dengan hidantoin, diperoleh senyawa aldehida (senyawa 5) dan hidantoin (senyawa 6). Diskoneksi ini juga cukup logis, karena telah banyak artikel yang melaporkan tentang sintesis senyawa turunan

arilidena tersebut dari senyawa aldehida aromatis dan hidantoin (Kiec-Kononowicz dan Szymanska 2003; Akbari dkk., 2008; Zuliani dkk., 2009; Kamila dkk., 2011).

Senyawa yang akan disintesis dalam penelitian ini, yakni Molekul Target Purin-1 (MTP-1), Molekul Target Purin-2 (MTP-2), Molekul Target Purin-3 (MTP-3) dan Molekul Target Purin-4 (MTP-4) yang merupakan suatu senyawa turunan purin, dimana pada posisi 6 terikat cincin benzena yang tersubstitusi. Senyawa MTP-1, MTP-2, MTP-3 dan MTP-4 termasuk senyawa turunan 6-arilpurin. Sekarang ini, sintesis senyawa turunan 6-arilpurin umumnya menggunakan reaksi kopling silang atau *cross-coupling reactions* (Hocek dkk., 2005; Amiable dkk., 2014) dan reaksi siklotrimerisasi Vollhardt (Turek dkk., 2006). Hingga saat ini, belum ada artikel ilmiah yang melaporkan atau mengulas metode sintesis senyawa turunan 6-arilpurin dengan reaksi multikomponen dan *one-pot*, padahal senyawa 6-arilpurin ini cukup penting untuk disintesis karena memiliki beberapa aktivitas biologis, yakni sebagai agen anti-hepatitis C virus (anti-HCV), sitostatik (Hocek dkk., 2005), antikanker (Amiable dkk., 2014) dan antituberkulosis (Khoje dkk., 2011).

Senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3 disintesis dari prekursor yang sama yaitu senyawa aldehida aromatis dan hidantoin, terkecuali komponen ureanya. Senyawa MTP-1 disintesis menggunakan urea (senyawa **7a**), sedangkan senyawa MTP-2 disintesis menggunakan tiourea (senyawa **7b**) dan senyawa MTP-3 disintesis menggunakan guanidinium klorida (senyawa **7c**). Senyawa MTP-4 disintesis dari prekursor senyawa 2,3-dimetoksibenzaldehida (senyawa **9**), hidantoin dan urea. Dalam penelitian ini akan digunakan empat jenis katalis, yaitu

katalis asam *p*-toluenasulfonat (PTSA) sebagai katalis asam, trietilamina (TEA) sebagai katalis basa, trietilamonium *p*-toluenasulfonat sebagai katalis garam, dan trietilamonium asetat (TEAA) sebagai katalis cairan ionik (*ionic liquid*) sekaligus pelarut. Penggunaan katalis asam, basa dan garam dalam penelitian ini dimaksudkan untuk mencari kondisi yang tepat bagi reaksi Biginelli tersebut, sedangkan penggunaan cairan ionik TEAA sebagai katalis dan pelarut dalam penelitian ini karena cairan ionik TEAA memberikan banyak manfaat, yakni toksisitas yang rendah, titik didih yang tinggi, waktu reaksi yang relatif lebih cepat dan dapat digunakan berkali-kali (Attri dkk., 2014). Hasil dari semua katalis ini dibandingkan untuk menentukan katalis terbaik dalam reaksi ini. Untuk suhu reaksi, digunakan suhu antara 85-95°C. Berikut ini persamaan reaksi yang akan dilakukan dalam penelitian ini.



Gambar 1.2 Persamaan reaksi sintesis senyawa MTP-1 (Senyawa **8a**), MTP-2 (Senyawa **8b**), MTP-3 (Senyawa **8c**) dan MTP-4 (Senyawa **10**) dengan reaksi Biginelli termodifikasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut.

1. Apakah reaksi Biginelli termodifikasi dapat digunakan untuk mensintesis senyawa heterosiklis turunan purin?
2. Bagaimanakah kondisi reaksi Biginelli termodifikasi dapat digunakan untuk mensintesis senyawa heterosiklis turunan purin?

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mensintesis senyawa heterosiklis turunan purin dengan reaksi Biginelli termodifikasi.
2. Mengetahui kondisi reaksi Biginelli termodifikasi yang dapat digunakan untuk mensintesis senyawa heterosiklis turunan purin.

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu terobosan terbaru dalam mensintesis cincin heterosiklis purin dengan reaksi multikomponen yang biasa digunakan untuk mensintesis cincin heterosiklis dihidropirimidin, yakni reaksi Biginelli dari prekursor-prekursor yang lebih sederhana.

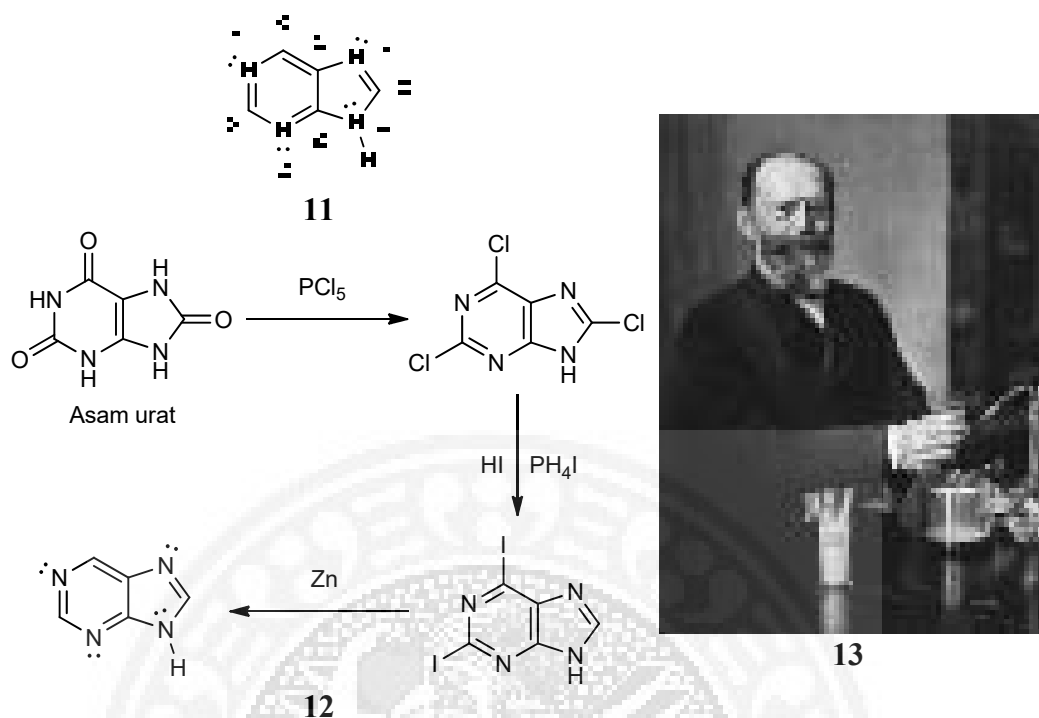
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karakteristik Basa Purin dan Turunannya

Purin merupakan senyawa nitrogen heterosiklis yang paling banyak tersebar di alam. Nama 'purin' itu sendiri berasal dari kata *purum uricum*. Nama 'purin' pertama kali disebutkan oleh Hermann Emil Fischer, seorang kimiawan berkebangsaan Jerman yang berhasil mensintesis basa purin pertama kalinya pada tahun 1899 dari senyawa asam urat yang mana senyawa asam urat ini telah lama ditemukan oleh C. W. Scheele pada tahun 1776. Scheele mengisolasi asam urat dari batu empedu. Senyawa purin ini berwujud kristal tidak bewarna dan bersifat basa lemah (Rosemeyer, 2004).

Karakter utama dari senyawa purin adalah bersifat aromatis. Cincin purin dikatakan aromatis karena telah memenuhi syarat aromatisitas, yakni planar, siklis, semua atom dalam cincinnya terhibridisasi sp^2 dan memiliki jumlah elektron π sesuai dengan aturan Huckel, yakni $4n + 2$, dimana purin memiliki 10 elektron π , sehingga $n = 2$. Jika dilihat dari strukturnya, cincin purin dapat dikatakan senyawa aromatis polisiklis karena terlihat seperti penggabungan dari dua cincin aromatis heterosiklis, yakni cincin pirimidin dan cincin imidazol yang semuanya memiliki 6 elektron π (McMurry, 2009).



Gambar 2.1 Penomoran basa purin (Senyawa 11), Sintesis awal basa purin dari asam urat (Reaksi 12) dan Hermann Emil Fischer (1852-1919) (Foto 13). (Sumber: [http:// www.hippowallpapers.com](http://www.hippowallpapers.com)).

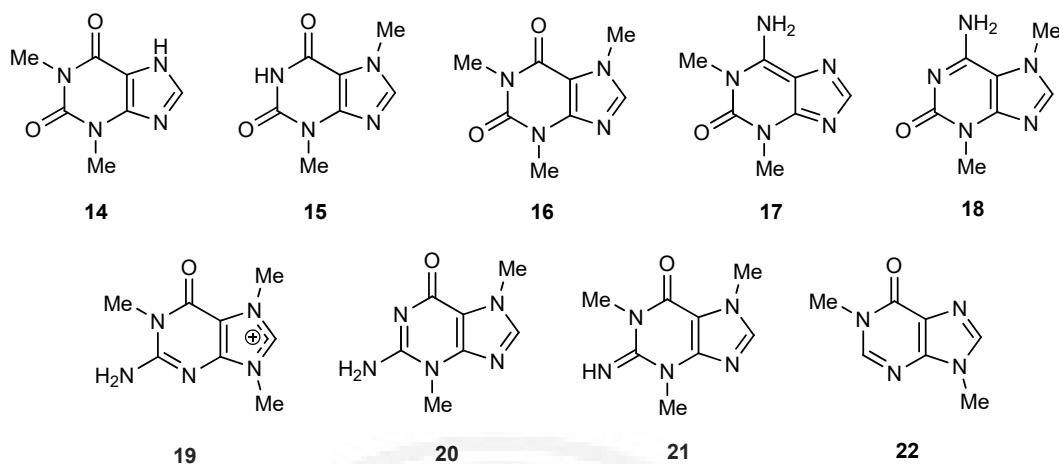
Di alam ini tidak ditemukan senyawa purin dalam bentuk bebas (tidak tersubstitusi). Semua senyawa purin yang ada di alam merupakan turunan atau analognya. Senyawa turunan purin ini diklasifikasikan sebagai anggota dari senyawa golongan alkaloid karena cincin purin sendiri memiliki 4 atom nitrogen. Saat ini, telah banyak senyawa turunan purin yang berhasil diisolasi, baik yang berasal dari hewan maupun tumbuhan yang kemudian dielusidasi struktur molekulnya. Berdasarkan modifikasi strukturnya, senyawa turunan purin tersebut dapat diklasifikasikan menjadi tiga golongan, yakni senyawa turunan purin yang termetilasi pada atom N (*N-methylated purines*), senyawa turunan purin yang teralkilasi atau tersubstitusi dengan substituen yang lebih besar pada atom N (*N-*

alkylated purines) dan senyawa turunan purin yang mengikat gugus gula pada atom N (*N-glycosilated purines*) (Rosemeyer, 2004). Berikut ini penjelasan dan beberapa contoh dari tiga golongan senyawa turunan purin tersebut.

2.1.1 Senyawa turunan purin termetilasi pada atom N (*N-methylated purines*)

Metilasi merupakan salah satu reaksi yang banyak dilakukan dalam reaksi metabolisme, terutama metabolisme sekunder. Senyawa turunan purin yang paling sering mengalami metilasi adalah xantin. Beberapa turunan dari xantin adalah 1-metilxantin yang biasa ditemukan dalam urin manusia, teobromin dan teofilin yang terdapat dalam biji kakao atau coklat (*Theobroma* sp), kafein (1,3,7-trimetilxantin) yang terdapat dalam biji kopi (*Coffea* sp) dan daun teh (*Camellia sinensis*) (Rosemeyer, 2004).

Selain turunan dari xantin, masih banyak turunan purin termetilasi lainnya. Berbeda dengan tumbuhan, nampaknya hewan laut seperti beberapa spesies spons lebih suka memproduksi senyawa turunan 2-aminopurin dan 6-aminopurin yang termetilasi. Beberapa senyawa turunan 2-aminopurin yang termetilasi adalah 1-metilherbipolin yang diisolasi dari spons *Agelas longissima* (Rosemeyer, 2004), 3,7-dimetilguanin dari spons *Zyzzya fuliginosa* (Tasdemir dkk., 2001) dan 1,3,7-trimetilguanin dari spons *Latrunculia brevis* (Perry dkk., 1987). Beberapa senyawa turunan 6-aminopurin yang termetilasi adalah 1,3-dimetilisoguanin yang diisolasi dari spons *Amphimedon viridis* dan 3,7-dimetilisoguanin yang diisolasi dari spons *Agelas longissima* (Rosemeyer, 2004). Selain itu ada juga 1,9-dimetilhipoxantin yang merupakan senyawa turunan hipoxantin termetilasi, yang diisolasi dari beberapa spesies spons *Spongosorites* sp (Capon dkk., 2000).



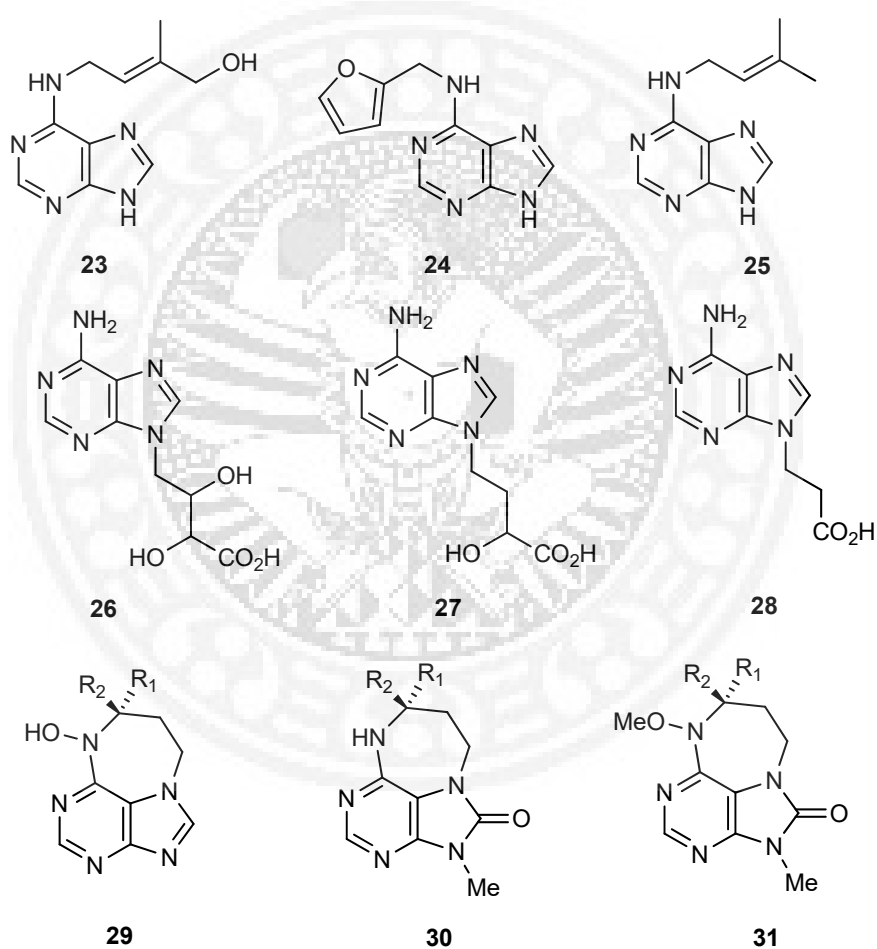
Gambar 2.2 Struktur teofilin (**14**), teobromin (**15**), kafein (**16**), 1,3-dimetil isoguanin (**17**), 3,7-dimetilisoguanin (**18**), 1-metilherbipolin (**19**), 3,7-dimetilguanin (**20**), 1,3,7-trimetilguanin (**21**) dan 1,9-dimetilhipoxantin (**22**).

2.1.2 Senyawa turunan purin teralkilasi pada atom N (*N-alkylated purines*)

Selain reaksi metilasi, senyawa purin juga sering mengalami reaksi alilasi/preniliasi atau penambahan substituen lain yang lebih besar dari gugus metil. Beberapa senyawa yang terpreniliasi adalah golongan fitohormon sitokinin. (Rosemeyer, 2004). Struktur fitohormon sitokinin merupakan adenin yang memiliki substituen prenil ataupun aril yang terikat pada gugus amina yang ada pada atom C nomor 6. Beberapa senyawa yang tergolong fitohormon ini adalah zeatin, kinetin dan isopenteniladenin. Zeatin dan isopenteniladenin merupakan adenin yang termonoprenilasi, bedanya zeatin memiliki gugus alkohol pada ujung substituen prenil. Untuk kinetin, substituenya adalah furil.

Senyawa turunan adenin lainnya, yakni senyawa eritadenin beserta turunannya biasa diproduksi oleh jamur *Lentinus edodes* (jamur *Shiitake*) (Rosemeyer, 2004). Senyawa ini merupakan senyawa turunan adenin dengan substituen pada atom N nomor 9. Nampaknya, substituen yang ada pada senyawa

eritadenin dan turunannya adalah gugus prenil yang teroksidasi. Contoh turunan adenin lainnya yang merupakan senyawa trisiklis adalah senyawa *asmarines* beserta turunannya. Senyawa ini diisolasi dari spons *Raspailia* sp. Semua senyawa asmarin mengandung kerangka [1,4]diazepino[1,2,3-*gh*]purin. Biosintesis senyawa ini berasal dari adenin dan 20 atom karbon lainnya berasal dari diterpena *chelodane* (Yosief dkk., 2000).

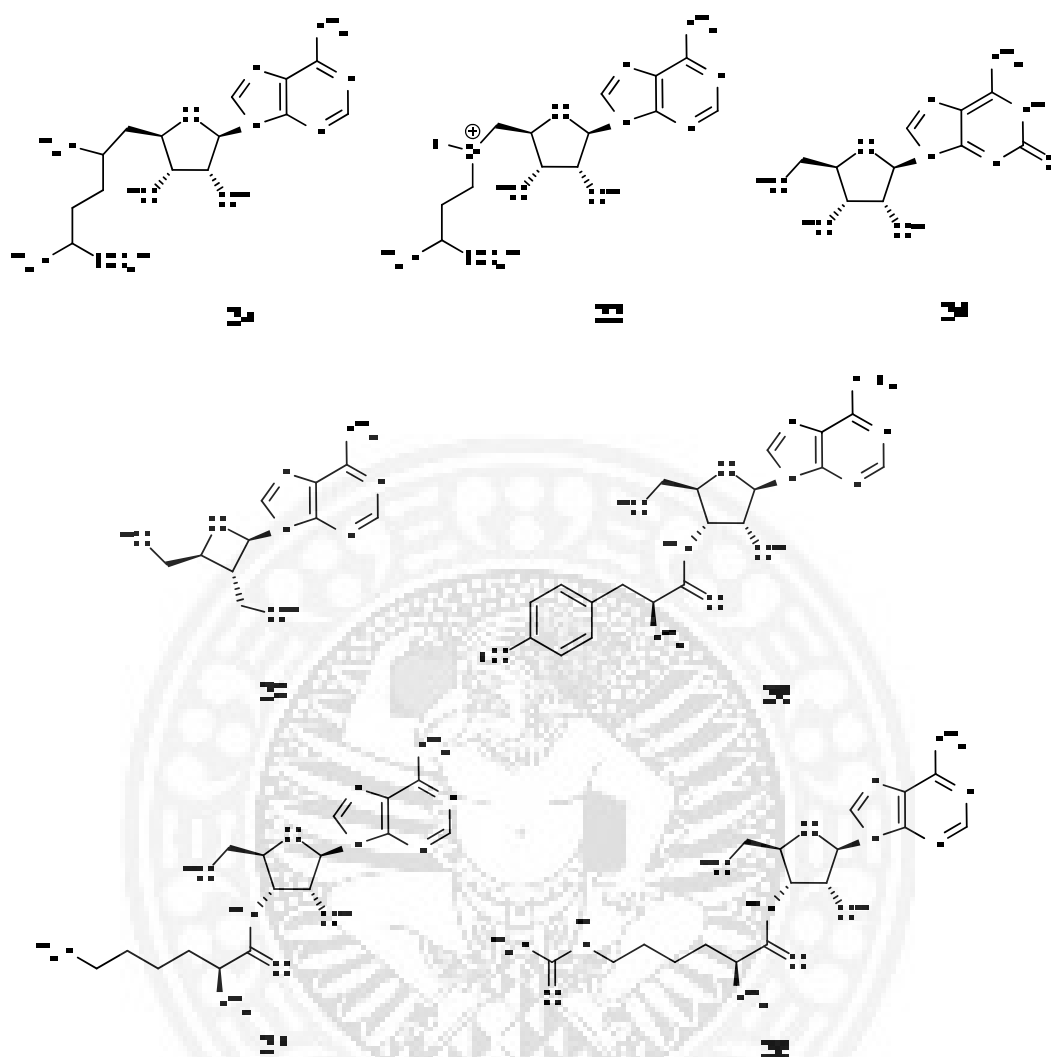


Gambar 2.3 Struktur zeatin (23), kinetin (24), isopenteniladenin (25), eritadenin (26) beserta turunannya (27, 28) dan (29) *asmarines* beserta turunannya (30, 31).

2.1.3 Senyawa turunan purin terglukosilasi pada atom N (*N-glycosilated purines*)

Senyawa turunan purin terglukosilasi merupakan senyawa yang terbentuk dari penggabungan molekul lain, umumnya adalah gula atau turunannya dengan cincin purin pada atom karbon anomernya. Beberapa contoh senyawa dari golongan ini adalah sinefungin, yang pertama kali ditemukan pada tahun 1970an. Senyawa ini sangat mirip dengan struktur dengan *S*-adenosilmetionin, suatu agen metilasi dalam sistem biologis. Senyawa purin terglukosilasi lainnya, yakni krotonosida, telah diisolasi sejak 1932 dari tumbuhan euphorbia *Croton tiglium* (Rosemeyer, 2004). Hingga saat ini krotonosida merupakan satu-satunya nukleosida dalam dari basa isoguanin.

Senyawa nukleosida lainnya, yakni puromisin yang disintesis oleh bakteri *Streptomyces alboniger*. Senyawa ini merupakan senyawa nukleosida termodifikasi dengan gugus amida pada posisi 3' pada gulanya. Gugus amida ini menggabungkan nukleosida *N,N*-dimetiladenosin dengan *O*-metiltirosin, suatu turunan asam amino. Ada banyak senyawa yang mirip dengan puromisin, yakni senyawa 3'-L-Lisilamino-3'-deoksiadenosin yang memiliki asam amino lisin pada strukturnya dan 3'-L-Homositrulilamino-3'-deoksiadenosin yang memiliki asam amino homositrulin pada strukturnya. Kedua senyawa nukleosida termodifikasi ini berasal dari jamur *Cordyceps militaris* (Rosemeyer, 2004). Nukleosida yang unik lainnya, yakni Oksetanosin A yang berasal dari *Bacillus megaterium* (Shimada dkk., 1986). Oksetanosin A merupakan satu-satunya nukleosida yang memiliki gula tetrosa (Hoshino dkk., 1987).

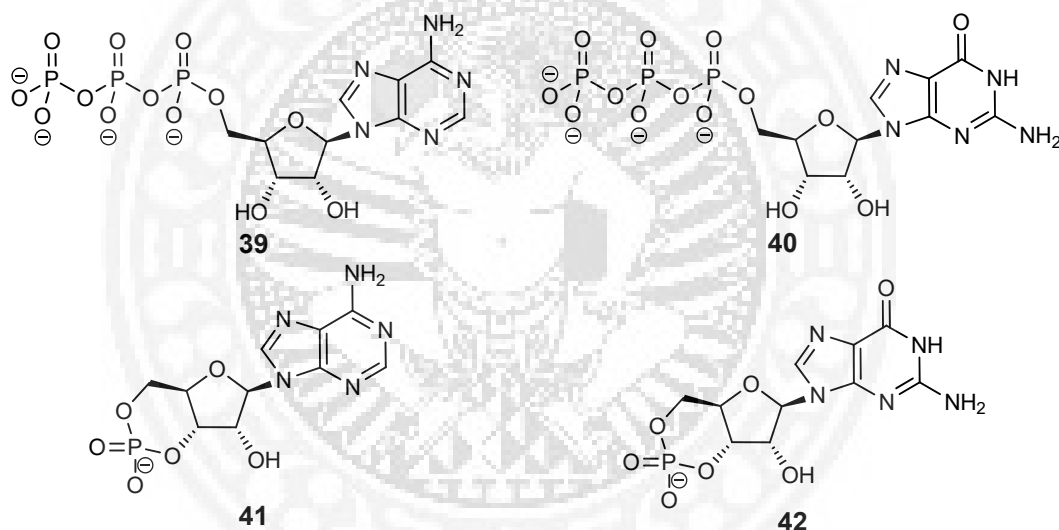


Gambar 2.4 Struktur sinefungin (32), *S*-adenosilmetionin (33), krotonosida (34), oksetanosin (35), puromisin (36), 3'-*L*-Lisilamino-3'-deoksi adenosin (37) dan 3'-*L*-Homositrulilamino-3'-deoksiadenosin (38).

2.2 Aktivitas Biologis Senyawa Turunan Basa Purin

Kontribusi senyawa turunan purin dalam sistem metabolisme sangatlah besar, baik metabolisme primer maupun metabolisme sekunder. Hal inilah yang menyebabkan senyawa turunan purin lainnya memiliki aktivitas biologis yang bermacam-macam. Aktivitas biologis dari senyawa turunan purin tergantung seberapa besar keterkaitan struktur antar senyawa turunan purin yang berperan

dalam sistem biologis (Rosemeyer, 2004). Dalam metabolisme primer, senyawa turunan purin ini banyak ditemukan sebagai senyawa nukleotida dan polimernya sebagai pembangun materi genetik (DNA), terlibat dalam proses pewarisan sifat (replikasi), ekspresi genetik (transkripsi dan translasi), dan metabolisme energi (seperti adenosin trifosfat atau ATP). Dalam metabolisme sekunder, senyawa turunan purin ini banyak terlibat dalam sinyal transduksi, seperti berperan sebagai hormon (umumnya pada tumbuhan) atau sebagai *second messenger*, seperti cAMP atau cGMP (Voet dan Voet, 2011).



Gambar 2.5 Struktur Adenina trifosfat (ATP) (39), Guanina trifosfat (GTP) (40), Adenina monofosfat siklis (cAMP) (41) dan Guanina monofosfat siklis (cGMP) (42).

Adanya modifikasi struktur pada senyawa turunan purin ini tentu memiliki pengaruh terhadap sifat kimianya dan sangat berkaitan erat terhadap aktivitas biologisnya. Berikut ini sedikit contoh mengenai aktivitas biologis dari tiga golongan senyawa turunan purin tersebut.

2.2.1 Aktivitas biologis senyawa turunan purin termetilasi pada atom N (*N-methylated purines*)

Salah satu senyawa turunan purin yang paling sering mengalami metilasi adalah xantin. Beberapa turunan dari xantin adalah 1-metilxantin yang biasa ditemukan dalam urin manusia, teobromin dan teofilin yang terdapat dalam biji kakao atau coklat (*Theobroma* sp) memiliki aktivitas vasodilasi, kafein (1,3,7-trimetilxantin) yang terdapat dalam biji kopi (*Coffea* sp) dan daun teh (*Camellia sinensis*) memiliki aktivitas stimulan (Rosemeyer, 2004).

Aktivitas biologis dari senyawa turunan xantin itu diakibatkan oleh dua alasan, yakni kemampuan senyawa turunan xantin dalam menghambat enzim cAMP fosfodiesterase, yang menghidrolisis *second messenger* cAMP menjadi AMP dan senyawa turunan xanthin juga dapat berperan sebagai ligan antagonis nonselektif pada reseptor adenosin dalam otak (Müller dan Jacobson 2011).

Selain turunan dari xantin, masih banyak turunan purin termetilasi lainnya, yakni 1,3-dimetilisoguanin yang diisolasi dari *Amphimedon viridis* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap kanker indung telur (ovarium), 3,7-dimetilisoguanin dan 1-metilherbipolin yang diisolasi dari *Agelas longissima* memiliki aktivitas antibakterial dan inhibitor enzim *Collagenase* (Rosemeyer, 2004).

2.2.2 Aktivitas biologis senyawa turunan purin teralkilasi pada atom N (*N-alkylated purines*)

Adanya gugus alkil yang ditambahkan tentu mempengaruhi aktivitas biologisnya. Beberapa contohnya adalah hormon sitokinin pada tumbuhan, yaitu zeatin, kinetin dan isopenteniladenin (Chheda dan Hong, 1971). Untuk senyawa isopenteniladenin, selain memiliki aktivitas sitokinin, senyawa ini juga memiliki

aktivitas antimitosis karena diketahui senyawa ini merupakan inhibitor dari enzim $p34^{cdc2}/cyclin$ B kinase (Vesely dkk., 1994).

Selain itu, ada juga senyawa eritadenin beserta turunannya yang biasa diproduksi oleh jamur *Lentinus edodes* (jamur *Shiitake*). Senyawa ini beserta turunannya memiliki aktivitas *hypcholesteremic* yang signifikan (Rosemeyer, 2004). Contoh lainnya lagi adalah senyawa *asmarines* beserta turunannya yang diisolasi dari spons *Raspailia* sp. Senyawa ini memiliki aktivitas sitotoksik yang sangat tinggi terhadap sel kanker (Yosief dkk., 2000).

2.2.3 Aktivitas biologis senyawa turunan purin terglisosilasi pada atom N (*N-glycosilated purines*)

Hampir sebagian besar senyawa turunan purin terglisosilasi dan kebanyakan memiliki aktivitas antibakteri dan antikanker karena strukturnya memiliki kemiripan dengan struktur nukleosida. Beberapa diantara senyawa ini telah diisolasi sejak dahulu, namun strukturnya baru ditentukan belakangan ini. Banyak senyawa dari golongan ini yang memberikan inspirasi bagi para peneliti untuk mengembangkan agen kemoterapi terbaru (Rosemeyer, 2004).

Beberapa contoh senyawa dari golongan ini adalah sinefungin. Senyawa ini memiliki aktivitas biologis yang cukup beragam, yakni antifungi, antiparasit, antiviral dan antitumor. Salah satu alasan mengapa senyawa sinefungin ini memiliki aktivitas biologis yang beragam adalah kemiripan struktur dengan *S*-adenosilmetionin, suatu agen metilasi dalam sistem biologis sehingga senyawa ini merupakan inhibitor untuk golongan enzim metiltransferase yang dapat ditemukan diseluruh makhluk hidup (Rosemeyer, 2004).

Senyawa purin terglukosilasi lainnya, yakni krotonosida, telah diisolasi sejak 1932 dari tumbuhan euphorbia *Croton tiglium* (Rosemeyer, 2004). Hingga saat ini krotonosida merupakan satu-satunya nukleosida isoguanin dan memiliki aktivitas antibiotik. Bentuk di- dan trifosfat merupakan inhibitor bagi enzim glutamat dehidrogenase (Mantsch dkk., 1975). Senyawa antibiotik lainnya, yakni puromisin yang merupakan inhibitor sintesis protein pada saat proses translasi. Hal ini diakibatkan karena kemiripan struktur dengan tirosil-tRNA (Voet dan Voet, 2011). Senyawa 3'-L-Lisilamino-3'-deoksi adenosin dan 3'-L-Homositruilamino-3'-deoksiadenosin merupakan antibiotik dengan mekanisme inhibisi enzim aminoasil-tRNA sintetase (Rosemeyer, 2004). Nukleosida yang unik lainnya, yakni Oksetanosin A yang berasal dari *Bacillus megaterium* (Shimada dkk., 1986). Oksetanosin A merupakan satu-satunya nukleosida yang memiliki gula tetrosa dan memiliki aktivitas anti-HIV (Hoshino dkk., 1987).

2.3 Sintesis Turunan Basa Purin

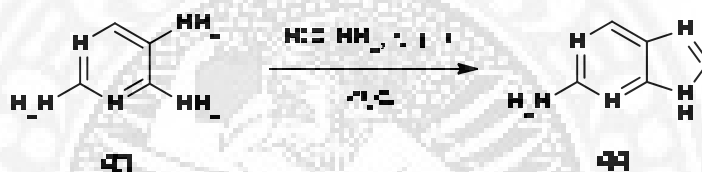
Purin merupakan senyawa aromatik bisiklis yang merupakan gabungan dari dua cincin aromatis, yaitu pirimidin dan imidazol. Oleh karena itu, metode sintesisnya dapat berawal dengan prekursor berupa salah satu dari kedua senyawa tersebut. Saat ini, ada empat metode umum yang biasa digunakan untuk mensintesis senyawa turunan purin, yakni

1. Sintesis senyawa turunan purin dari senyawa turunan pirimidin
2. Sintesis senyawa turunan purin dari senyawa turunan imidazol
3. Sintesis senyawa turunan purin dengan reaksi sikloadisi
4. Sintesis senyawa turunan purin dalam satu tahap

Berikut ini penjelasan dari keempat metode sintesis senyawa turunan purin tersebut.

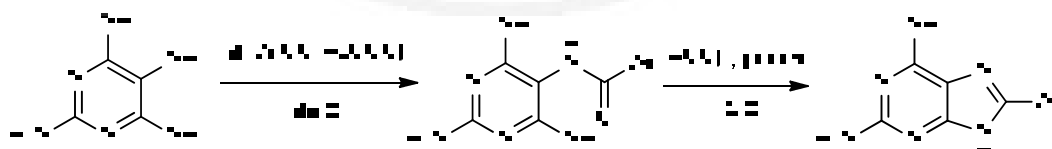
2.3.1 Sintesis senyawa turunan purin dari senyawa turunan pirimidin

Salah satu reaksi yang terkenal dari metode ini adalah reaksi Traube. Reaksi Traube merupakan reaksi kondensasi-siklisasi antara senyawa turunan pirimidin, yakni 4,5-diaminopirimidin dengan asam format (HCO_2H) atau turunannya, seperti etil ortoformat ($\text{HC}(\text{OEt})_3$), formamida (HCONH_2) dan formamidina ($\text{HC}(\text{NH})\text{NH}_2$) menjadi senyawa purin atau turunannya yang tidak tersubstitusi pada posisi atom C nomor 8 (Joule dan Mills, 2010). Berikut ini contoh reaksinya.



Gambar 2.6 Sintesis senyawa 2-aminopurin (43) dari senyawa 4,5-diaminopirimidin (42) dengan Reaksi Traube (Joule dan Mills, 2010).

Reaksi Traube ini kemudian dikembangkan untuk mensintesis senyawa turunan purin yang tersubstitusi pada posisi C-8. Asam format atau turunannya diganti dengan asam karboksilat atau turunannya yang lebih panjang (Joule dan Mills, 2010). Berikut ini contoh reaksinya.

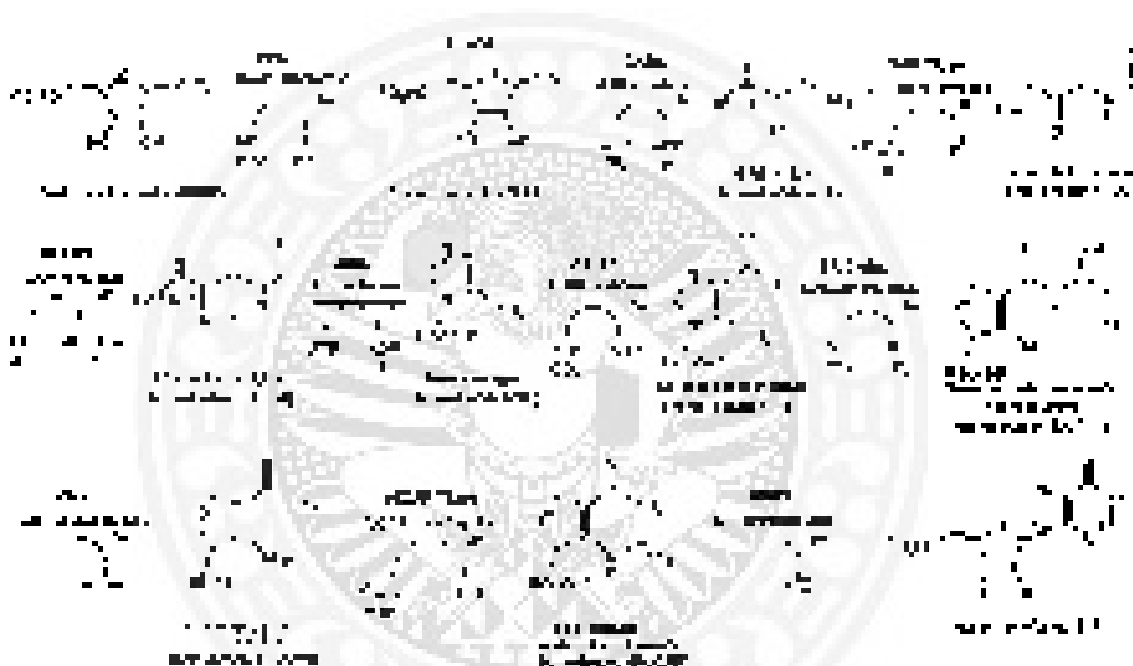


Gambar 2.7 Sintesis senyawa turunan purin yang memiliki substituen pada atom C nomor 8 dengan Reaksi Traube. (Joule dan Mills, 2010).

2.3.2 Sintesis senyawa turunan purin dari senyawa turunan imidazol

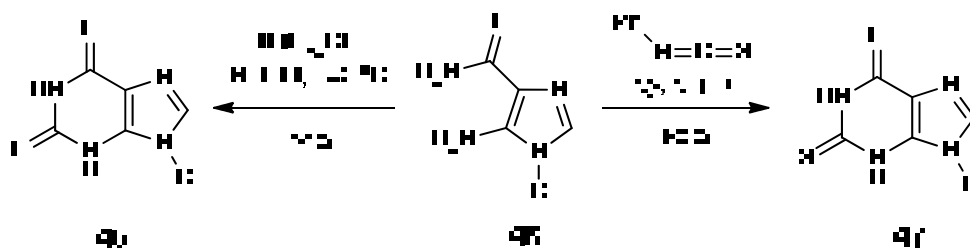
Reaksi kondensasi-siklisasi dapat terjadi pada senyawa turunan imidazol, seperti 5-Aminoimidazol-4-karboksamida atau 5-Aminoimidazol-4-nitril dengan

senyawa asam karboksilat ataupun turunannya membentuk suatu senyawa turunan purin, biasanya untuk mensintesis senyawa turunan purin yang tersubstitusi pada atom C nomor 2. Secara alamiah, biosintesis senyawa turunan purin menggunakan metode ini, yakni cincin imidazol dibentuk terlebih dahulu, kemudian diikuti dengan pembentukan cincin pirimidin (Zhao, dkk., 2013). Berikut reaksi biosintesis purin pada manusia.



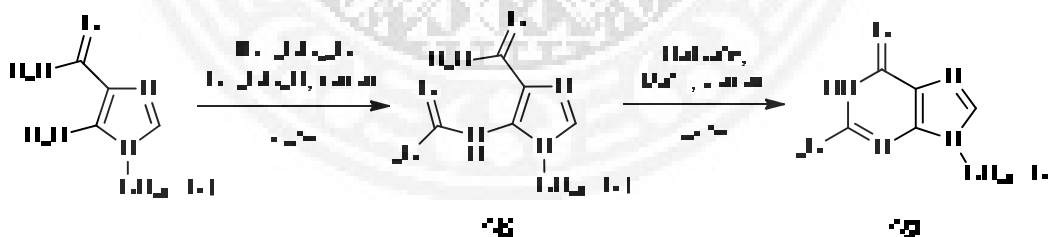
Gambar 2.8 Jalur biosintesis nukleotida purin dalam sel tubuh manusia (Zhao dkk., 2013)

Senyawa turunan purin dengan gugus karbonil pada atom C nomor 2 (senyawa **45**) dapat disintesis dari reaksi satu tahap antara 5-Aminoimidazol-4-karboksamida (**46**) dengan dietil karbonat dalam suasana basa kuat. Sedangkan senyawa turunan purin dengan gugus tiokarbonil pada atom C nomor 2 (senyawa **47**) dapat disintesis melalui reaksi satu tahap juga antara 5-Aminoimidazol-4-karboksamida dengan fenilisosianat dalam suasana basa lemah (Joule dan Mills, 2010). Berikut ini reaksinya.



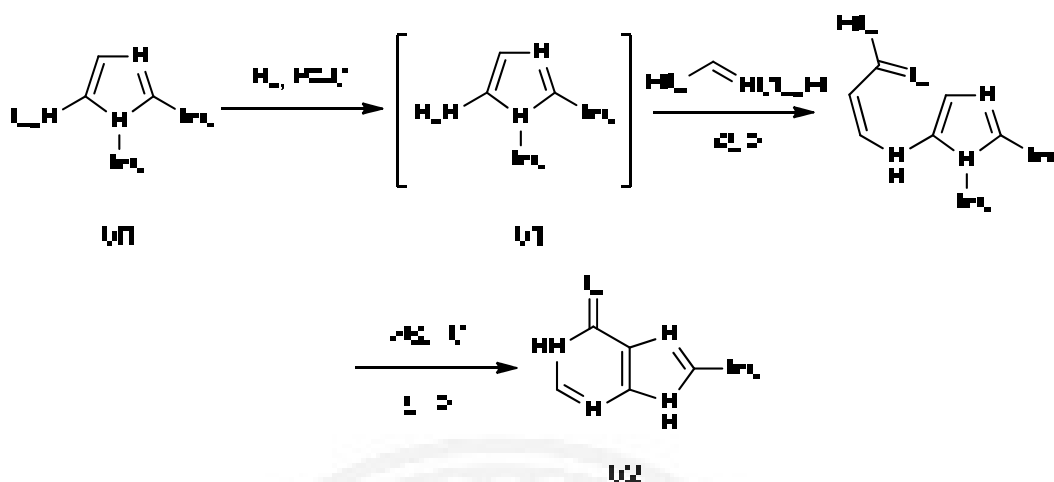
Gambar 2.9 Sintesis senyawa turunan purin dari prekursor senyawa 5-Aminoimidazol-4-karboksamida dalam satu tahapan reaksi (Joule dan Mills, 2010).

Dalam metode ini, ada beberapa reaksi sintesis yang dilakukan dalam dua tahap, khususnya untuk sintesis senyawa turunan purin dengan substituen yang lebih panjang pada atom C nomor 2. Contohnya adalah sintesis senyawa purin dengan gugus trifluorometil ($-\text{CF}_3$) dari prekursor 5-Aminoimidazol-4-karboksamida. Sintesis ini diawali dengan reaksi amidasi prekursor menggunakan trifluoroasetat anhidrida dalam suasana asam, membentuk senyawa **48**. Senyawa tersebut dipanaskan dalam kondisi basa agar mengalami reaksi penutupan cincin, membentuk senyawa target (**49**). Berikut ini reaksinya.



Gambar 2.10 Sintesis senyawa turunan purin dari prekursor 5 Aminoimidazol-4-karboksamida dalam dua tahap reaksi (Joule dan Mills, 2010).

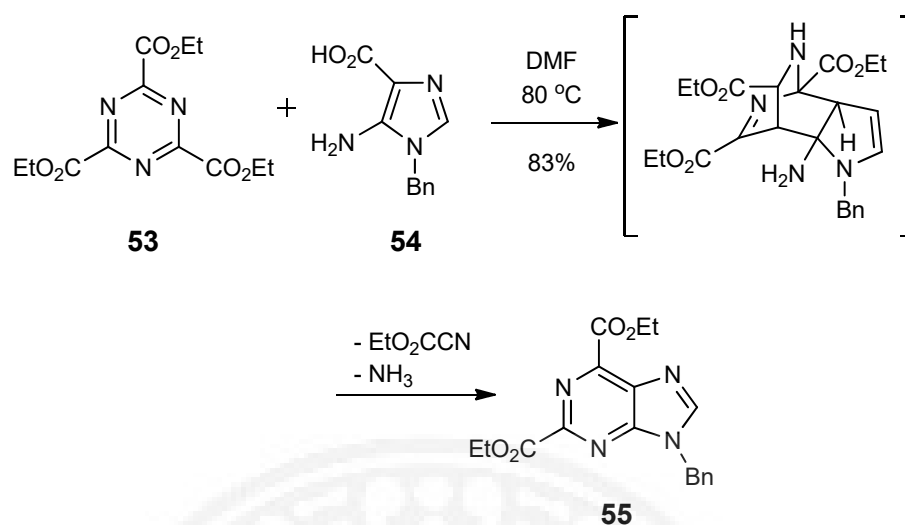
Ada juga sintesis yang menggunakan senyawa imidazol yang lebih sederhana, yaitu senyawa 5-aminoimidazol yang umumnya disintesis secara *in situ* karena senyawa ini tidak stabil. Berikut ini contohnya.



Gambar 2.11 Sintesis senyawa turunan purin dengan yang tidak terubstitusi pada atom C nomor 2 (52) dari senyawa 5-nitroimidazol (50) (senyawa 5-aminoimidazol (51) sebagai zat antara) (Joule dan Mills, 2010).

2.3.3 Sintesis senyawa turunan purin dengan reaksi sikloadisi

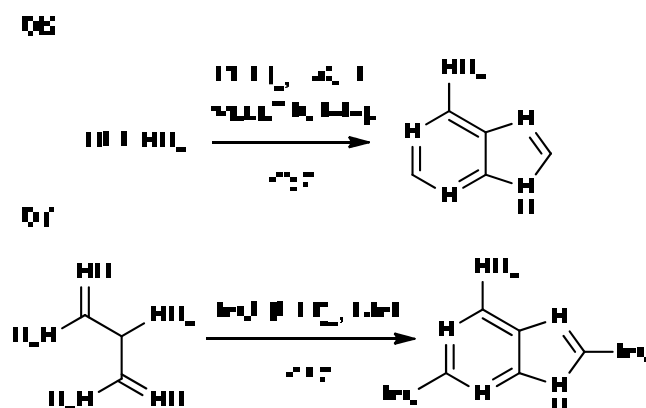
Awalnya reaksi sikloadisi digunakan untuk mensintesis isomer senyawa purin, yakni pirazolo[3,4-*d*]pirimidin dari senyawa trietil 1,3,5-triazin-2,4,6-trikarboksilat sebagai azadiena dan senyawa 5-aminopirazol sebagai dienofil (Joule dan Mills, 2010). Secara teoritis sangat memungkinkan menggunakan metode sikloadisi untuk mensintesis senyawa turunan purin hanya dengan mengganti dienofilnya menjadi 5-aminoimidazol. Namun kendalanya adalah senyawa 5-aminoimidazol bukanlah senyawa yang stabil. Untuk mengatasi kendala tersebut, digunakan senyawa asam 5-aminoimidazol-4-karboksilat. Senyawa tersebut akan terdekarboksilasi dengan pemanasan, menghasilkan senyawa 5-aminoimidazol yang merupakan dienofil yang diinginkan. Berikut ini contoh reaksinya.



Gambar 2.12 Sintesis senyawa turunan purin (**55**) dengan reaksi sikloadisi antara 1,3,5-triazin-2,4,6-trikarboksilat (**53**) dan 5-aminoimidazol-4-karboksilat (**54**) (Joule dan Mills, 2010).

2.3.4 Sintesis senyawa turunan purin dalam satu tahap

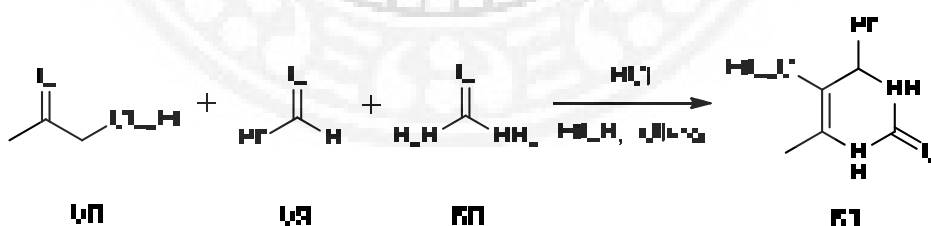
Menurut Miller dan Urey (1959) senyawa turunan purin, yakni adenin dapat terbentuk dari reaksi kondensasi senyawa kecil yang sederhana, seperti hidrogen sianida dan amonia. Adenin dipercaya sebagai pentamer dari HCN dan dapat disintesis di laboratorium dari HCN dan NH_3 walaupun rendemennya sangat rendah. Dari fenomena tersebut, sangat mungkin melakukan sintesis senyawa turunan purin dari prekursor yang benar-benar sederhana dalam suatu langkah yang singkat. Senyawa adenin dapat disintesis dari reaksi dehidrasi formamida. Selain itu, metode ini dapat dilakukan pada prekursor yang memiliki dua atau tiga atom karbon dengan gugus fungsi amidina, amino-nitril dan karboksamida, yang menggambarkan senyawa antara dalam reaksi pembentukan purin dari NH_3 dan HCN (Oró dan Kimball, 1961; Joule dan Mills, 2010). Berikut ini beberapa contoh reaksi yang menggunakan metode ini.



Gambar 2.13 Sintesis senyawa turunan purin (**56**) adenin dan (**57**) adalah 2,8-dimetiladenin dalam reaksi satu tahap (Joule dan Mills, 2010).

2.4 Reaksi Biginelli dan Aplikasinya dalam Sintesis Senyawa Bisiklis

Reaksi Biginelli ini pertama kali dilaporkan oleh kimiawan berkebangsaan Italia, Pietro Biginelli, pada tahun 1893. Biginelli mensintesis senyawa 4-aril-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (DHPM) (**61**) melalui suatu reaksi *one-pot* dari prekursor benzaldehida (**59**), etil asetoasetat (**58**) dan urea (**60**) dalam pelarut etanol dengan katalis HCl pada kondisi refluks (Kappe, 2000; Lie dan Corey, 2005; Suresh dan Sandhu, 2012). Berikut ini reaksinya.

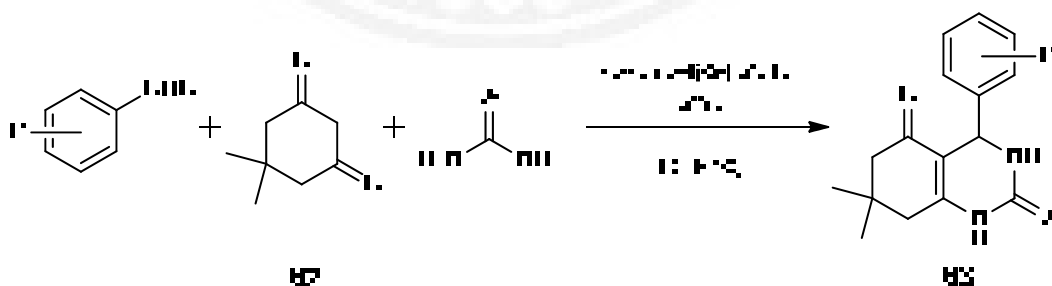


Gambar 2.14. Reaksi sintesis senyawa dihidropirimidin yang pertama kali dilaporkan oleh Pietro Biginelli (Lie dan Corey, 2005)

Diawal abad 19 hingga pertengahan dekade 1970an, masih sedikit artikel ilmiah yang melaporkan dan mengulas reaksi Biginelli ini. Barulah setelah itu mulai banyak artikel yang melaporkan tentang reaksi ini karena beberapa senyawa DHPM

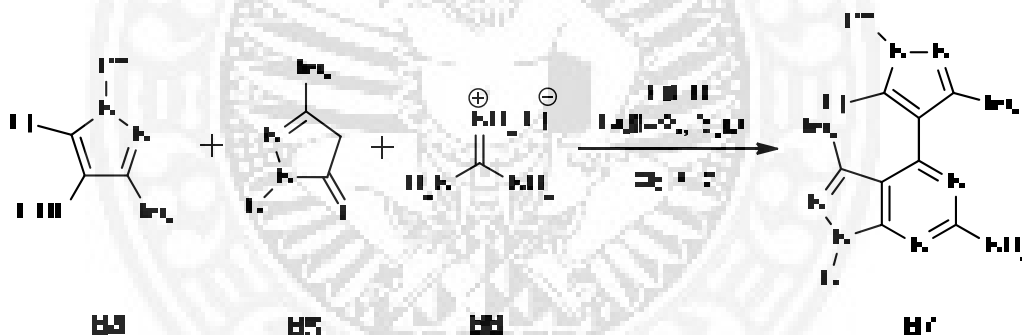
memiliki aktivitas biologi yang signifikan. Beberapa diantaranya ada yang memiliki aktivitas penghambat kanal kalsium (*calcium channel blockers*), antagonis reseptor α_{1a} -adrenergik, inhibitor mitosis kinesin, agen antihipertensif, antagonis neuropeptida Y (NPY), agen antiviral dan antibakterial (Lie dan Corey, 2005). Kemudian barulah dikembangkan metode-metode sintesis Biginelli untuk memperbaiki kondisi awal reaksi Biginelli, yang meliputi variasi temperatur, pelarut, katalis, dan penggunaan gelombang mikro.

Selain untuk menghasilkan senyawa DHPM, reaksi Biginelli ini dapat digunakan untuk mensintesis senyawa turunan pirimidin bisiklis. Senyawa turunan pirimidin bisiklis dihasilkan bila digunakan komponen 1,3-dikarbonil siklis. Salah satu contohnya adalah sintesis senyawa turunan oktahidroquinazolinon dari prekursor senyawa turunan 1,3-sikloheksadion (**62**) sebagai komponen 1,3-dikarbonil siklis (Jadhav dkk., 2014). Berikut ini adalah salah satu contoh reaksi sintesis senyawa turunan oktahidroquinazolinon (**63**) yang telah dilaporkan oleh Jadhav, dkk. menggunakan katalis nanopartikel molibdenum oksida dalam kondisi bebas pelarut.



Gambar 2.15. Sintesis senyawa turunan oktahidroquinazolinon dengan katalis nanopartikel MoO₃ dan pemanasannya menggunakan *microwave*. (Jadhav dkk., 2014)

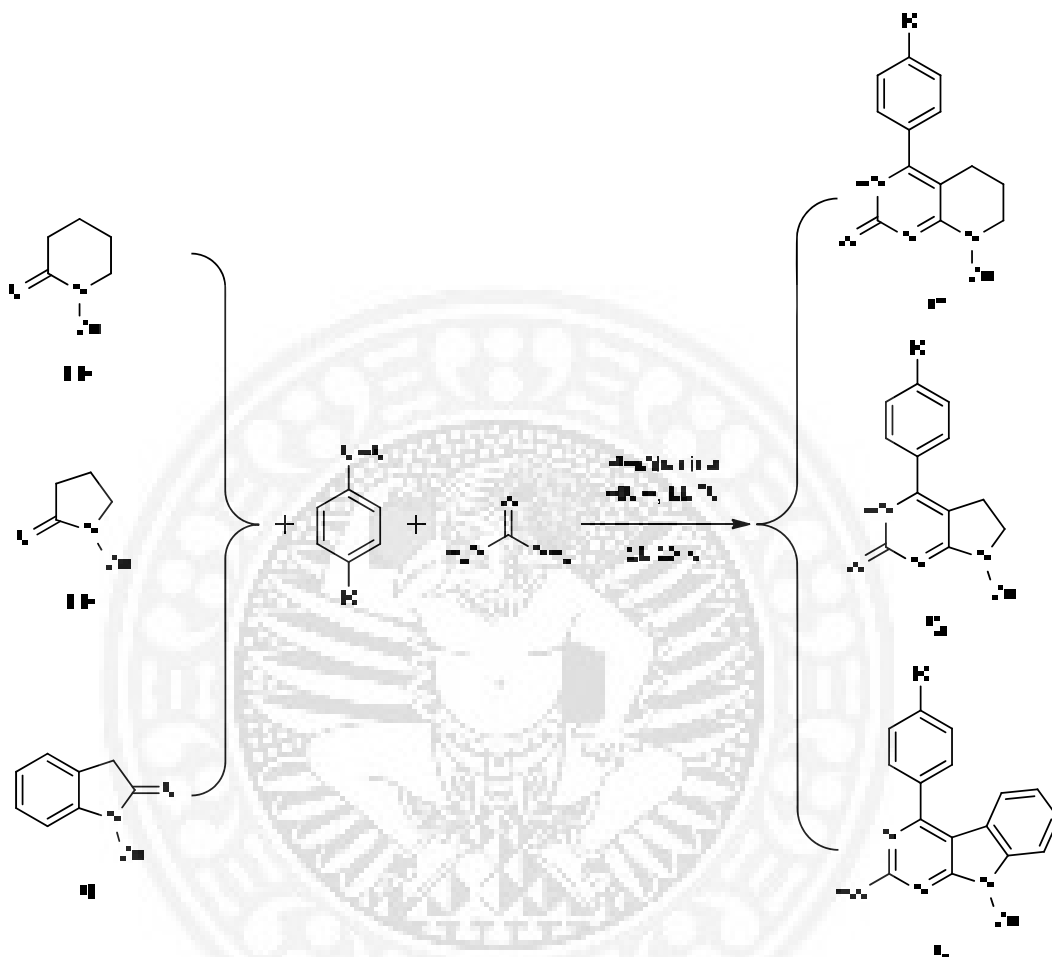
Senyawa pirazolopirimidin yang merupakan isomer purin ternyata dapat disintesis dengan reaksi ini. Senyawa ini dapat disintesis dari suatu senyawa pirazolon, senyawa aldehida dan senyawa turunan urea atau guanidin (Trivedi dkk., 2008; Trivedi dkk., 2010; Siddiqui dkk., 2014; Rahimifard dkk., 2014). Salah satu senyawa yang berhasil disintesis adalah senyawa **67**, yang disintesis dari 5-kloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbaldehida (**64**) sebagai komponen aldehida, 3-metil-1-(4-aryl)-5-pirazolon (**65**) sebagai komponen 1,3-dikarbonil, and guanidinium hidroklorida (**66**) sebagai komponen urea. Senyawa **67** merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antibakterial terhadap *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇RV (Trivedi dkk., 2008). Berikut ini reaksinya.



Gambar 2.16. Sintesis senyawa turunan pirazolo[3,4-*d*]pirimidin dengan reaksi Biginelli termodifikasi. R = Aril (Trivedi dkk., 2008)

Senyawa bisiklis 5:6, seperti pirolo[2,3-*d*]pirimidin dan senyawa bisiklis 6:6, seperti pirido[2,3-*d*]pirimidin juga dapat disintesis menggunakan reaksi Biginelli dalam katalis KF-alumina. Dalam reaksi ini, komponen 1,3-dikarbonil siklisnya disubstitusi dengan senyawa karbonil tunggal, yakni senyawa laktam atau amida siklis. Bila digunakan laktam cincin 5 (**69** dan **70**) akan dihasilkan senyawa bisiklis 5:6 (**72** dan **73**) dan apabila digunakan laktam dengan cincin 6 (**68**) akan dihasilkan

senyawa bisiklis 6:6 (**71**) (Mizar dan Myrboh, 2008). Berikut ini contoh yang dilaporkan oleh Mizar dan Myrboh.



Gambar 2.17. Sintesis senyawa bisiklis 5:6 dan 6:6 dari laktam sebagai komponen senyawa karbonil dengan reaksi Biginelli termodifikasi. R = O atau S. (Mizar dan Myrboh, 2008)

2.5 Reaksi Biginelli dalam media cairan ionik (*ionic liquid*) Trietilamonium Asetat (TEAA)

Saat ini penggunaan pelarut ionik sebagai pelarut ataupun sebagai katalis telah banyak dipelajari. Pesatnya perkembangan mengenai sintesis dengan bantuan cairan ionik ini tidak lepas dari keunggulan-keunggulan katalis cairan ionik, yakni toksisitas rendah dan dapat dengan mudah didaur ulang untuk digunakan kembali

(Attri dkk., 2014). Meskipun penggunaan cairan ionik dalam sintesis sejalan dengan konsep *green chemistry*, namun kendala terbesarnya adalah harga cairan ionik yang cukup mahal. Oleh karena itu, perlu dikembangkan cairan ionik yang dapat disintesis dari senyawa yang murah dan mudah didapat. Salah satu cairan ionik yang murah dan disintesis dari senyawa yang mudah didapat adalah trietilamonium asetat (TEAA). TEAA ini disintesis dari TEA dan asam asetat. Beberapa contoh reaksi yang dapat dikatalisis oleh TEAA ini adalah reaksi adisi Michael (Verma dkk., 2008) dan reaksi Biginelli (Attri dkk., 2014). Keterlibatan TEAA dalam mengkatalisis reaksi Biginelli tak lepas dari karakteristiknya, yakni TEAA termasuk cairan ionik protik yang memiliki proton (Qi dkk., 2012). Proton inilah yang berperan penting menciptakan keasaman sehingga reaksi Biginelli dapat berlangsung. Beberapa keuntungan menggunakan katalis TEAA dalam reaksi biginelli antara lain adalah (i) mendukung konsep *green chemistry* karena sangat ramah lingkungan (menghindari penggunaan pelarut organik yang beracun), (ii) murah dan dapat didaur ulang, (iii) dapat digunakan dalam berbagai macam senyawa aldehida dan (iv) kondisi reaksi yang berlangsung dengan lembut (*mild condition*) (Attri dkk., 2014).

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, mulai bulan Pebruari 2016 sampai dengan bulan Mei 2016.

3.2 Alat dan Bahan

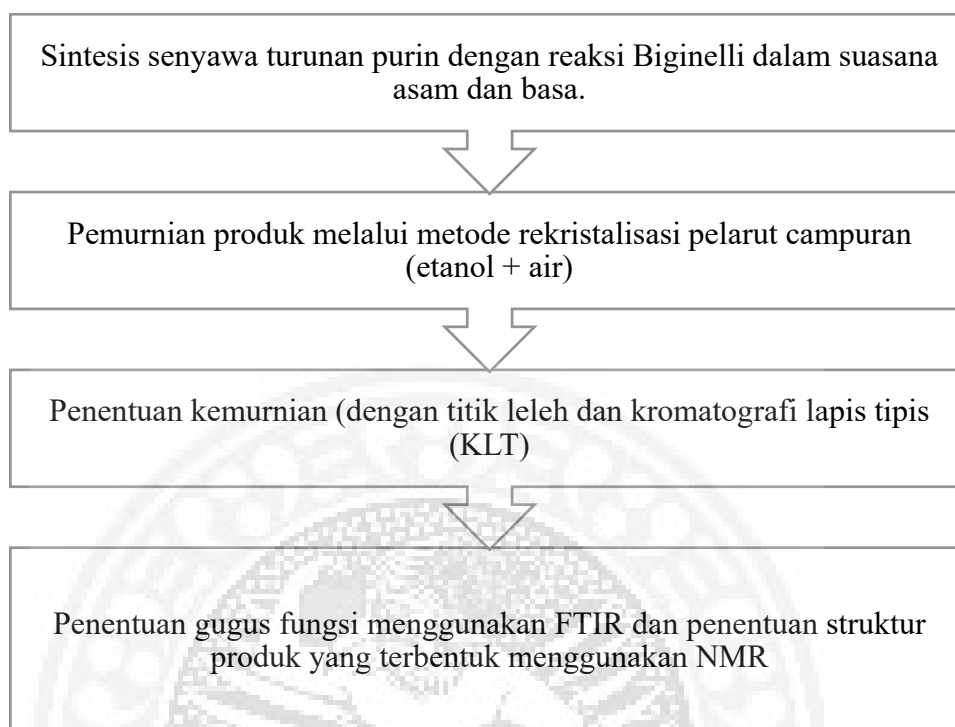
3.2.1 Alat-alat penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelas beker, pengaduk, kaca arloji, erlenmeyer, *condenser*, labu alas bulat leher 3, pipet tetes, termometer, pemanas, *magnetic stirrer*, corong, statif, klem, pipa kapiler, lampu UV, neraca analitik, corong *buchner*, perangkat Spektrometer *Fourier Transform Infrared spectroscopy* (FTIR) Nicolet iS10 (Thermo Scientific) dan perangkat *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) (JEOL).

3.2.1 Bahan-bahan penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah urea, tiourea, hidantoin, 2,3-dimetoksibenzaldehida (Sigma Aldrich), 2,4-dimetoksibenzaldehida (Sigma Aldrich), etanol, dimetilsulfoksida (DMSO) (Sigma Aldrich), akuades, asam *p*-toluenasulfonat (Sigma Aldrich), trietilamina (Sigma Aldrich), asam asetat (Sigma Aldrich), kertas saring, dan pelat KLT (Merck).

3.3 Diagram Alir Penelitian



3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Sintesis senyawa target MTP-1 dengan katalis TEA

Untuk mensintesis senyawa MTP-1 dengan katalis TEA, sebanyak 505,3 mg (5 mmol) hidantoin dilarutkan dalam 5 mL DMSO. Sebanyak 830,9 mg (5 mmol) 2,4-dimetoksibenzaldehida dan 362,5 mg (6 mmol) urea dilarutkan dalam 5 mL etanol dan diaduk dalam labu alas bulat 50 mL. Setelah larut, larutan hidantoin pada DMSO dicampurkan dalam labu alas bulat perlahan-lahan. Setelah semuanya tercampur sempurna, ditambahkan 1 mL TEA sebagai katalis dan direfluks selama 7 jam pada suhu 85-95 °C. Proses reaksi dipantau dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana: etil asetat = 3:2.

Setelah direfluks selama 7 jam, campuran reaksi dibiarkan selama semalam. Setelah itu ditambahkan akuades dan diaduk selama 5 menit. Endapan berwarna

kekuningan disaring dengan corong buchner. Setelah disaring, produk tersebut direkristalisasi dengan pelarut campuran etanol-air. Kristal yang terbentuk disaring dengan corong buchner kemudian dianalisis kemurniannya dengan uji KLT dan pengukuran titik leleh.

3.4.2 Sintesis senyawa target MTP-2 dengan katalis trietilamonium *p*-toluenasulfonat *in situ*

Untuk mensintesis senyawa MTP-2 dengan katalis trietilamonium *p*-toluenasulfonat yang dibuat *in situ*, sebanyak 250,8 mg (2,5 mmol) hidantoin dilarutkan dalam 2 mL DMSO. Sebanyak 342,4 mg (2 mmol) 2,4-dimetoksi benzaldehida, 193,6 mg (2,5 mmol) tiourea dan 98,2 mg (0,5 mmol) PTSA dilarutkan dalam 2 mL etanol dan diaduk dalam labu alas 50 mL. Setelah larut, larutan hidantoin pada DMSO dicampurkan dalam labu alas bulat perlahan-lahan. Setelah semuanya tercampur sempurna, ditambahkan 1 mL TEA sebagai katalis dan direfluks selama 12 jam pada suhu 85-95 °C. Proses reaksi dipantau dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat = 3:2.

Setelah direfluks selama 12 jam, campuran reaksi dibiarkan selama semalam. Setelah itu ditambahkan akuades dan diaduk selama 5 menit. Endapan berwarna kekuningan disaring dengan corong buchner. Setelah disaring, endapan produk tersebut direkristalisasi dengan pelarut campuran etanol-air. Kristal yang terbentuk disaring dengan corong buchner kemudian dianalisis kemurniannya dengan uji KLT dan pengukuran titik leleh.

3.4.3 Sintesis senyawa target MTP-3 dengan katalis TEA

Untuk mensintesis senyawa MTP-3 dengan katalis TEA, sebanyak 600,3 mg (6 mmol) hidantoin dilarutkan dalam 5 mL DMSO. Sebanyak 840,5 mg (5 mmol) 2,4-dimetoksibenzaldehida dan 577,3 mg (6 mmol) guanidinium klorida dilarutkan dalam 3 mL etanol dan diaduk dalam labu alas 50 mL. Setelah larut, larutan hidantoin pada DMSO dicampurkan dalam labu alas bulat perlahan-lahan. Setelah semuanya tercampur sempurna, tambahkan 2 mL TEA sebagai katalis dan refluks selama 28 jam pada suhu 85-95 °C. Proses reaksi dipantau dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana: etil asetat = 3:2.

Setelah direfluks selama 28 jam, campuran reaksi dibiarkan selama semalam. Setelah itu ditambahkan akuades dan diaduk selama 5 menit. Endapan berwarna kekuningan disaring dengan corong buchner. Setelah disaring, endapan produk tersebut direkristalisasi dengan pelarut campuran etanol-air. Kristal yang terbentuk disaring dengan corong buchner kemudian dianalisis kemurniannya dengan uji KLT dan pengukuran titik leleh.

3.4.4 Sintesis cairan ionik TEAA

Cairan ionik TEAA disintesis dengan cara mencampurkan 3,541 gr (35 mmol) TEA ke dalam labu alas bulat yang berisi 2,101 gr (35 mmol) asam asetat glasial. TEA dicampurkan sedikit demi sedikit dalam rentang waktu 1 jam pada suhu 70°C. Setelah 1 jam, campuran TEA dan asam asetat glasial direfluks selama 2 jam. Campuran reaksi tersebut akan membentuk 2 lapisan (lihat pada lampiran 2C). Lapisan paling bawah dan berwarna kuning adalah lapisan yang kaya akan cairan ionik (*ionic liquid rich layer*). Sedangkan lapisan atas yang bening tidak

berwarna adalah lapisan yang kaya akan TEA (*amine rich layer*) (Qi dkk., 2012). Setelah 2 jam refluks, campuran reaksi tersebut didinginkan selama 3 jam dan kemudian diaduk dengan 5 Å *molecular sieves* untuk menghilangkan air. Dalam penelitian ini, yang digunakan sebagai pelarut dalam sintesis MTP-4 adalah fraksi yang kaya akan cairan ionik. Dari hasil sintesis ini didapatkan 4 mL fraksi yang kaya akan cairan ionik.

3.4.5 Sintesis senyawa target MTP-4 dalam pelarut cairan ionik TEAA

Untuk mensintesis senyawa MTP-4 dalam pelarut cairan ionik TEAA, sebanyak 341,2 mg (2 mmol) 2,3-dimetoksibenzaldehida, 150,7 mg (2,5 mmol) urea dan 249,2 mg (2,5 mmol) hidantoin dilarutkan dalam 4 mL cairan ionik TEAA dan refluks selama 12 jam pada suhu 85-95 °C. Proses reaksi dipantau dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana: etil asetat = 3:2.

Setelah direfluks selama 14 jam, campuran reaksi dibiarkan selama semalam. Setelah itu ditambahkan akuades dan diaduk selama 5 menit. Endapan berwarna jingga disaring dengan corong buchner. Setelah disaring, endapan produk tersebut direkristalisasi dengan pelarut campuran etanol-air. Kristal yang terbentuk disaring dengan corong buchner kemudian dianalisis kemurniannya dengan uji KLT dan pengukuran titik leleh.

3.4.6 Karakterisasi senyawa target MTP-1, MTP-2, MTP-3 dan MTP-4

Setelah dinyatakan murni dengan KLT dan penentuan titik leleh, maka langkah selanjutnya adalah analisis gugus fungsi dengan *Attenuated total reflection* FTIR (ATR-FTIR). Sampel senyawa target langsung dapat dianalisis tanpa harus membuat pelet dengan garam ionik. Setelah dianalisis didapatkan Spektra FTIR.

Kemudian yang terakhir adalah penentuan struktur dengan NMR. Sampel diambil dalam jumlah sedikit, dilarutkan kedalam pelarut aseton terdeuterisasi (aseton- d_6), kemudian dimasukkan ke dalam *tube* dan dianalisis. Setelah itu didapatkan spektra NMR senyawa target.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis Senyawa MTP-1, MTP-2, MTP-3 dan MTP-4

Senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3 sebenarnya merupakan senyawa yang sama, yakni senyawa (Z)-5-(2,4-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion, namun disintesis dalam kondisi yang berbeda-beda. Dalam sintesis senyawa tersebut, kendala utamanya adalah rendahnya kelarutan hidantoin dalam etanol dan pelarut organik lainnya yang kurang polar dari etanol. Namun, hidantoin memiliki kelarutan yang cukup tinggi dalam pelarut dimetilsulfoksida (DMSO). Oleh karena itu, pelarut yang digunakan dalam sintesis ini adalah pelarut campuran DMSO dan etanol dengan perbandingan tertentu.

Pada sintesis MTP-1, perbandingan pelarut antara DMSO dan etanol adalah 1:1 (masing-masing 5 mL). Katalis yang digunakan adalah TEA (1 mL). Sintesis dilakukan dalam skala 5 mmol dalam kondisi refluks selama 7 jam pada suhu 85-95 °C. Rendemen yang dihasilkan masih cukup rendah, yakni 11,8% (146,4 mg). Untuk sintesis MTP-2, reaksi dilakukan dalam skala 2 mmol dengan perbandingan pelarut 1:1 (masing-masing 2 mL). Katalis yang digunakan adalah TEA (1 mL) dan PTSA 40 mol%. Campuran reaksi direfluks selama 19 jam pada suhu 85-95 °C. Rendemennya meningkat daripada sintesis sebelumnya, yakni 58,4% (290,0 mg). Pada sintesis MTP-3, reaksi dilakukan dalam skala 5 mmol dengan perbandingan pelarut 5:3 (DMSO 5 mL, EtOH 2 mL). Katalis yang digunakan adalah TEA (2 mL). Campuran reaksi direfluks selama 28 jam pada suhu 85-95 °C. Rendemennya meningkat daripada kedua sintesis sebelumnya, yakni 65,4% (812,1 mg).

Senyawa (*Z*)-5-(2,3-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion (MTP-4) disintesis dalam skala 2 mmol dalam media cairan ionik TEAA (4 mL). Campuran reaksi direfluks pada suhu 85°C selama 14 jam. Rendemen yang dihasilkan tidak kalah dengan sintesis yang menggunakan pelarut campuran, yakni 41,9% (208,2 mg). Sintesis menggunakan pelarut cairan ionik TEAA terbilang cukup praktis dibandingkan dengan menggunakan pelarut campuran karena cairan ionik TEAA dapat melarutkan semua reaktan dan tidak perlu menambahkan pelarut disaat reaksi tengah berjalan yang disebabkan penguapan pelarut karena cairan ionik TEAA memiliki titik didih yang lebih tinggi dibanding pelarut campuran etanol dan DMSO.

4.2 Penjelasan Mengenai Rendemen Produk Hasil Sintesis

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, reaksi yang berkatalisis TEA memiliki rendemen 11,8% (7 jam dengan 1 mL TEA) dan 65,4% (28 jam dengan 2 mL TEA). Pada kasus ini, waktu dan banyaknya TEA yang ditambahkan mempengaruhi rendemen yang dihasilkan. Rendemen terbaik dihasilkan dari reaksi yang cukup lama (sekitar 28 jam) dengan penambahan TEA yang banyak juga (sekitar 2 mL). Berbeda dengan reaksi yang berkatalisis garam dan cairan ionik. Pada reaksi yang berkatalisis garam amonium *p*-toluenasulfonat, diperoleh rendemen mencapai 58,4% dalam waktu 19 jam saja. Pada reaksi yang menggunakan katalis cairan ionik diperoleh rendemen mencapai 41,9% dalam waktu 14 jam saja.

Dari hasil penelitian tersebut, diketahui bahwa katalis garam dan cairan ionik lebih efisien dibanding katalis basa. Hal ini mungkin disebabkan dua hal, yakni:

1. Katalis garam dan cairan ionik memiliki dua spesi, yakni kation trietilamonium yang bersifat asam dan anion asetat atau anion *p*-toluenasulfonat yang bersifat basa. Spesi kation akan memprotonasi elektrofil (senyawa aldehida aromatis) sehingga elektrofilitasnya meningkat, sedangkan spesi anion akan mendeponasi nukleofil (senyawa hidantoin) sehingga menjadi anion hidantoin yang memiliki nukleofilitas lebih tinggi. Dengan adanya penguatan nukleofilitas dan elektrofilitas, kedua senyawa tersebut dapat dengan mudah bereaksi dibandingkan penggunaan katalis TEA yang hanya bisa meningkatkan nukleofilitas hidantoin tanpa meningkatkan elektrofilitas senyawa aldehida aromatis.
2. Adanya dua spesi pada katalis garam dan ionik cair memungkinkan reaksi transfer proton yang terjadi saat keadaan tunak (*steady state*) menjadi lebih cepat karena dibantu oleh spesi kation yang menyediakan proton dan spesi anion yang dapat mengikat proton.

Dari hasil penelusuran Reaxys, senyawa (Z)-5-(2,3-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion dan (Z)-5-(2,4-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion telah berhasil disintesis namun dengan metode yang berbeda dengan metode yang dilakukan dalam penelitian ini. Metode yang telah dipublikasikan antara lain adalah penggunaan sistem buffer asetat (asam asetat dan natrium asetat) (Handzlik dkk., 2012), penggunaan pelarut campuran etanol-air (Ha dkk., 2011) dan penggunaan katalis etanolamina dalam pelarut etanol-air (Chui dkk., 2004).

4.3 Karakterisasi Senyawa Hasil Sintesis

Struktur senyawa hasil sintesis ditentukan berdasarkan data-data spektroskopi, yang meliputi FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$. Spektrum lengkap hasil sintesis ditampilkan pada lampiran 4.

4.1.1 Analisis Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis

Sebelum dilakukan analisis secara spektroskopi, senyawa hasil sintesis terlebih dahulu ditentukan kemurniannya. Penentuan kemurnian merupakan hal yang sangat penting sebelum dilakukan uji secara spektroskopi karena instrumen-instrumen spektroskopi yang akan digunakan dalam penelitian ini cukup sensitif, sehingga memerlukan sampel dengan kandungan pengotor yang cukup rendah. Uji yang biasa dilakukan untuk menentukan kemurnian senyawa organik adalah uji titik leleh dan uji kromatografi lapis tipis (KLT). Dalam uji titik leleh, senyawa yang memiliki kemurnian yang cukup tinggi memiliki rentang titik leleh $\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$. Berikut ini adalah data titik leleh senyawa hasil sintesis yang disajikan dalam bentuk tabel.

Tabel 4.1 Titik leleh senyawa hasil sintesis.

Senyawa	Titik leleh ($^\circ\text{C}$)
MTP-1	> 250
MTP-2	> 250
MTP-3	> 250
MTP-4	228-230

Untuk uji KLT, senyawa dapat dikatakan murni secara kromatografi apabila senyawa yang diuji menampakkan satu noda saja dalam 3 sistem eluen yang berbeda. Eluen yang dipakai dalam menentukan senyawa hasil sintesis ini adalah n-heksana:kloroform:etil asetat ($\text{NH}:\text{CHCl}_3:\text{EA}$) = 1:1:2, diklorometana:etil asetat

(DCM:EA) = 1:1 dan diklorometana:kloroform:etil asetat (DCM:CHCl₃:EA) = 1:1:1. Berikut ini data faktor retardansi (R_f) senyawa hasil sintesis dalam sistem eluen tersebut. (Gambar pelat KLT dilampirkan di lampiran 3C).

Tabel 4.2 Nilai R_f senyawa hasil sintesis pada 3 sistem eluen

Eluen	Faktor retardasi (R_f)			
	MTP-1	MTP-2	MTP-3	MTP-4
NH:CHCl ₃ :EA (1:1:2)	0,64	0,64	0,64	0,66
DCM:EA (1:1)	0,63	0,65	0,65	0,73
DCM:CHCl ₃ :EA (1:1:1)	0,56	0,58	0,58	0,72

Hasil kedua uji di atas, yakni rentang titik leleh yang berkisar $\pm 2^\circ\text{C}$ dan munculnya satu noda dalam 3 sistem eluen membuktikan bahwa senyawa hasil sintesis yang telah direkristalisasi memiliki kemurnian yang cukup tinggi. Oleh karena itu, senyawa hasil sintesis yang telah direkristalisasi dapat dianalisis secara spektroskopi.

4.1.2 Analisis Spektroskopi Inframerah (FTIR) Senyawa Hasil Sintesis

Dari hasil analisis menggunakan FTIR, beberapa data mengenai jenis ikatan diketahui melalui bilangan gelombang pita-pita yang muncul pada spektra FTIR. Senyawa MTP-1 hingga MTP-4 memiliki ikatan N-H dapat diketahui dari pita serapan yang tampak pada bilangan gelombang 3150-3200 cm^{-1} . Adanya dua gugus karbonil yang berbeda, yakni karbonil pada cincin γ -laktam yang tidak terkonjugasi dan terkonjugasi berturut-turut muncul melalui pita vibrasi ulur pada bilangan gelombang 1700-1750 dan 1630-1690 cm^{-1} . Keberadaan ikatan rangkap C=C yang terkonjugasi tampak dari pita vibrasi ulur pada bilangan gelombang sekitar 1600 cm^{-1} . Selain itu, adanya ikatan C=C aromatis tampak dari pita vibrasi ulur yang

muncul pada bilangan gelombang 1400-1600 cm^{-1} . Adanya ikatan eter $\text{C}_{\text{aril}}\text{-O-C}_{\text{alkil}}$ tampak dari pita vibrasi ulur pada bilangan gelombang 1200-1275 dan 1020-1075 cm^{-1} . (Shriner dkk., 2004; Pavia dkk., 2009). Data spektra FTIR senyawa hasil sintesis disajikan dalam bentuk tabel di bawah ini. (Spektra FTIR keempat senyawa tersebut dilampirkan di lampiran 4A)

Tabel 4.3 Beberapa pita serapan dari spektra FTIR senyawa hasil sintesis

Jenis ikatan	Rentang	Bilangan gelombang (cm^{-1})			
		MTP-1	MTP-2	MTP-3	MTP-4
N-H laktam	3150-3200	3199	3201	3200	3150
C=O γ -laktam	1700-1750	1716	1715	1716	1723
C=O amida	1630-1690	1654	1651	1651	1661
C=C terkonjugasi	1600	1602	1600	1601	-
C=C aromatis	1400-1600	1574	1574	1574	1579
$\text{C}_{\text{aril}}\text{-O-C}_{\text{alkil}}$	1200-1275 &	1245	1246	1245	1236
	1020-1075	1023	1023	1023	1072

4.1.3 Analisis Spektroskopi *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) Senyawa Hasil Sintesis

Kerangka struktur molekul senyawa hasil sintesis ditentukan dengan spektra ^1H dan ^{13}C NMR. Spektra ^1H -NMR memberikan tiga informasi penting, yakni pergeseran kimia (*chemical shift*), integrasi sinyal dan pola pemecahan sinyal (*splitting pattern*). Pergeseran kimia yang dinyatakan dalam *parts per million* (ppm) memberikan informasi tentang jenis proton. Integrasi sinyal yang merupakan luas dari kurva sinyal memberikan informasi mengenai jumlah relatif proton berdasarkan perbandingan atau rasio dengan proton lainnya. *Splitting pattern* memberikan informasi mengenai posisi proton terhadap proton tetangga dan

interaksi proton dengan proton lainnya yang biasanya teramati dari besarnya konstanta kopling (*coupling constant*). Untuk spektra ^{13}C -NMR, informasi yang biasa didapat adalah pergeseran kimia karbon yang menyatakan jenis atom karbon dalam suatu senyawa (Breitmaier, 2012).

Dari hasil analisis spektra ^1H -NMR, diketahui bahwa senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3 memiliki spektra yang hampir sama, baik pergeseran kimia proton (δ_{H}), perbandingan jumlah antar proton, pola *splitting* sinyal dan konstanta kopling. Adanya kemiripan spektra ^1H -NMR ini mengindikasikan bahwa struktur senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3 adalah sama. Senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3 memiliki 2 sinyal *singlet* pada δ_{H} 3,82 ppm dan 3,90 ppm dengan luas integrasi masing-masing sebesar 3. Kedua sinyal tersebut mengindikasikan adanya 2 gugus metoksi. Adanya sinyal proton *singlet* pada δ_{H} 6,69 ppm dengan luas integrasi sebesar 1 mengindikasikan adanya proton vinilik-benzilik.

Sinyal proton aromatik dengan sistem *ABX* muncul pada rentang 6,56-7,50 ppm. Hal ini mengindikasikan pada senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3 memiliki cincin aromatik yang tersubstitusi dengan gugus pendorong elektron, yakni 2 gugus metoksi. Sinyal proton *doublet of doublets* pada δ_{H} 6,55 ppm dengan nilai konstanta kopling sebesar 2,4 Hz dan 8,4 Hz mengindikasikan bahwa proton tersebut memiliki interaksi dengan 2 proton lain yang berposisi meta dan orto terhadap dirinya. Sinyal proton *doublet* muncul pada δ_{H} 6,60 ppm dengan nilai konstanta kopling sebesar 2,4 Hz mengindikasikan bahwa proton tersebut memiliki interaksi dengan satu proton lain yang berposisi meta terhadap dirinya. Sinyal proton *doublet* yang lain muncul pada δ_{H} 7,50 ppm dengan nilai konstanta kopling sebesar 8,4 Hz

mengindikasikan bahwa proton tersebut memiliki interaksi dengan satu proton lain yang berposisi orto terhadap dirinya. Adanya dua sinyal proton yang melebar (*broad*) pada 8,98 ppm dan 9,85 ppm mengindikasikan adanya dua proton N-H dalam senyawa tersebut.

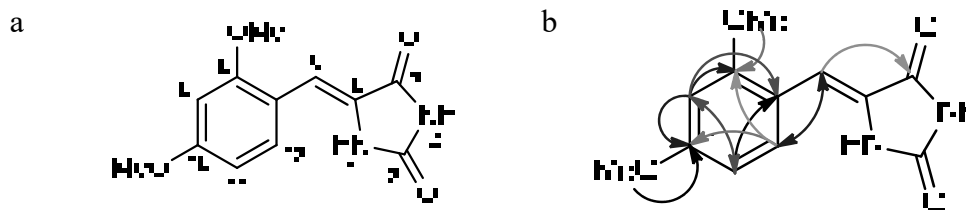
Dari hasil analisis spektra ^{13}C -NMR, diketahui bahwa senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3 memiliki pergeseran kimia karbon (δ_{C}) yang hampir sama. Hal ini memperkuat argumen bahwa ketiga senyawa tersebut adalah senyawa yang sama. Munculnya 12 sinyal pada spektra ^{13}C -NMR mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki 12 jenis atom karbon yang berbeda. Munculnya 2 sinyal pada δ_{C} 55,0 ppm dan 55,3 ppm menunjukkan adanya dua gugus metoksi pada ketiga senyawa tersebut. Sebuah sinyal muncul pada δ_{C} 164,0 ppm menunjukkan adanya gugus karbonil dari turunan asam karboksilat, yakni suatu amida. Sebanyak 9 sinyal lainnya yang berada pada rentang δ_{C} 98,3 ppm hingga 161,9 ppm merupakan sinyal aromatis dan atom karbon tidak jenuh.

Untuk spektra ^1H -NMR pada senyawa MTP-4, tidak terlihat adanya perbedaan yang signifikan dengan spektra senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3 kecuali pada sinyal-sinyal yang berada pada daerah aromatis (6-8 ppm). Untuk MTP-4, persamaannya ada pada dua sinyal proton metoksi nampak sebagai singlet pada δ_{H} 3,79 ppm dan 3,86 ppm dengan luas integrasi sinyal masing-masing sebesar 3. Sinyal proton proton vinilik-benzilik muncul sebagai singlet pada δ_{H} 6,67. Tampak juga dua sinyal proton yang melebar (*broad*) pada 9,05 ppm dan 9,97 ppm mengindikasikan adanya ikatan dua ikatan N-H dalam senyawa tersebut. Dari persamaan ini dapat diketahui MTP-4 memiliki kerangka struktur yang sama

dengan MTP-1, MTP-2 dan MTP-3, yakni sama-sama memiliki kerangka 5-benzilidinahidantoin dengan 2 gugus metoksi pada cincin aromatisnya. Perbedaannya dapat diketahui pada pola *splitting* dan konstanta kopling pada proton aromatis. Adanya perbedaan ini mengindikasikan adanya perbedaan posisi substituen metoksi MTP-4 dengan MTP-1, MTP-2 dan MTP-3.

Sinyal proton *doublet of doublets* muncul pada δ_H 7,03 ppm dengan nilai konstanta kopling sebesar 1,2 Hz dan 8,0 Hz. Sinyal ini mengindikasikan bahwa proton tersebut berinteraksi dengan dua proton yang berposisi meta dan orto terhadap dirinya sendiri. Sinyal proton *pseudotriplet* muncul pada δ_H 7,07 ppm dengan nilai konstanta kopling sebesar 7,2 Hz dan 8,0 Hz. Sinyal ini mengindikasikan bahwa proton tersebut berinteraksi dengan dua proton yang sama-sama berposisi orto terhadap dirinya sendiri. Sinyal proton *doublet of doublets* muncul pada δ_H 7,16 ppm dengan nilai konstanta kopling sebesar 1,2 Hz dan 7,2 Hz. Sinyal ini mengindikasikan bahwa proton tersebut berinteraksi dengan dua proton yang berposisi meta dan orto terhadap dirinya sendiri.

Untuk penentuan struktur molekul secara keseluruhan dibantu oleh korelasi NMR 2 dimensi, yakni *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence* (HMQC) dan *Heteronuclear Multiple Bond Connectivity* (HMBC). Korelasi HMQC sangat membantu untuk menentukan posisi atom hidrogen yang terikat pada atom karbon dan korelasi HMBC sangat membantu untuk menentukan korelasi 2-3 ikatan antara atom hidrogen dengan atom karbon. Data yang diolah dari spektra $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, korelasi HMQC dan HMBC disajikan dalam struktur, tabel dan deskripsi berikut.



Gambar 4.1 (a) Sistem penomoran struktur MTP-1, MTP-2 dan MTP-3.
(b) Korelasi HMBC yang signifikan pada MTP-1, MTP-2 dan MTP-3.

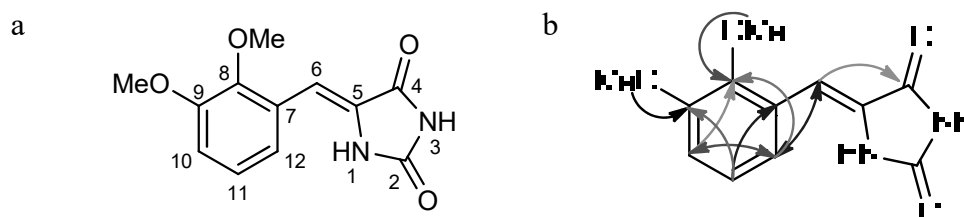
Tabel 4.4 Data $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, korelasi HMQC dan HMBC senyawa MTP-1, MTP-2 dan MTP-3.

Posisi	Data $^1\text{H-NMR}$ MTP-				Data $^{13}\text{C-NMR}$ MTP-			Korelasi HMBC
	1 δ_{H} (ppm)	2 δ_{H} (ppm)	3 δ_{H} (ppm)	H; mult; J (Hz)	1 δ_{C} (ppm)	2 δ_{C} (ppm)	3 δ_{C} (ppm)	
1	8,98	8,98	8,97	1H; s (br)	-	-	-	-
2	-	-	-	-	154,3	154,2	154,2	-
3	9,85	9,84	9,84	1H; s (br)	-	-	-	-
4	-	-	-	-	164,9	164,9	164,0	-
5	-	-	-	-	126,6	126,6	126,6	-
6	6,69	6,69	6,69	1H; s	104,4	104,4	104,4	C-4, C-8, C-12
7	-	-	-	-	114,9	114,9	114,9	-
8	-	-	-	-	158,9	158,9	158,9	-
8-OMe	3,90	3,90	3,90	3H; s	55,4	55,4	55,4	C-8
9	6,60	6,60	6,60	1H; d; 2,4	98,4	98,4	98,4	C-7, C-8, C-10, C-11
10	-	-	-	-	161,9	161,9	161,9	-
10-OMe	3,82	3,82	3,82	3H; s	55,0	55,0	55,0	C-10
11	6,55	6,55	6,55	1H; dd; 8,4; 2,4	105,6	105,6	105,6	C-9, C-7
12	7,50	7,50	7,50	1H; d; 8,4	130,8	130,7	130,8	C-6, C-8, C-10

(Z)-5-(2,4-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion (**MTP-1**): kristal kuning (146,4 mg; 11,8%); t.l > 250 °C. $R_f = 0,63$ (DCM:EA = 1:1); **IR** (cm^{-1}): 3199 (N-H_{laktam}), 1716 (C=O _{γ -laktam}), 1654 (C=O_{amida}), 1602 (C=C_{terkonjugasi}), 1574 (C=C_{aromatis}), 1245 dan 1023 (C_{aril-O-Calkil}); **¹H-NMR (400 MHz, aseton-*d*₆)** δ_H (ppm): 3,82 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,55 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz dan 8,4 Hz); 6,60 (d, 1H, $J = 2,4$); 6,69 (s, 1H); 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz); 8,98 (s, br, 1H); 9,85 (s, br, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, aseton-*d*₆)** δ_C (ppm): 55,0; 55,4; 98,4; 104,4; 105,6; 114,9; 126,6; 130,8; 154,2; 158,9; 161,9; 164,9.

(Z)-5-(2,4-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion (**MTP-2**): kristal putih kekuningan (290 mg; 58,4%); t.l > 250 °C. $R_f = 0,65$ (DCM:EA = 1:1); **IR** (cm^{-1}): 3201 (N-H_{laktam}), 1715 (C=O _{γ -laktam}), 1651 (C=O_{amida}), 1600 (C=C_{terkonjugasi}), 1574 (C=C_{aromatis}), 1246 dan 1023 (C_{aril-O-Calkil}); **¹H-NMR (400 MHz, aseton-*d*₆)** δ_H (ppm): 3,82 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,55 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz dan 8,4 Hz); 6,60 (d, 1H, $J = 2,4$); 6,69 (s, 1H); 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz); 8,98 (s, br, 1H); 9,84 (s, br, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, aseton-*d*₆)** δ_C (ppm): 55,0; 55,4; 98,4; 104,4; 105,6; 114,9; 126,6; 130,7; 154,2; 158,9; 161,9; 164,9.

(Z)-5-(2,4-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion (**MTP-3**): kristal putih (812,1 mg; 65,4%); t.l > 250 °C. $R_f = 0,65$ (DCM:EA = 1:1); **IR** (cm^{-1}): 3200 (N-H_{laktam}), 1716 (C=O _{γ -laktam}), 1651 (C=O_{amida}), 1601 (C=C_{terkonjugasi}), 1574 (C=C_{aromatis}), 1245 dan 1023 (C_{aril-O-Calkil}); **¹H-NMR (400 MHz, aseton-*d*₆)** δ_H (ppm): 3,82 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,56 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz dan 8,4 Hz); 6,60 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 6,69 (s, 1H); 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz); 8,97 (s, br, 1H); 9,84 (s, br, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, aseton-*d*₆)** δ_C (ppm): 55,0; 55,3; 98,3; 104,4; 105,9; 114,9; 126,5; 130,8; 154,2; 158,9; 161,9; 164,0.



Gambar 4.2 (a) Sistem penomoran struktur MTP-4.
(b) Korelasi HMBC yang signifikan pada MTP-4.

Tabel 4.5 Data ^1H -, ^{13}C -NMR, korelasi HMQC dan HMBC senyawa MTP-4.

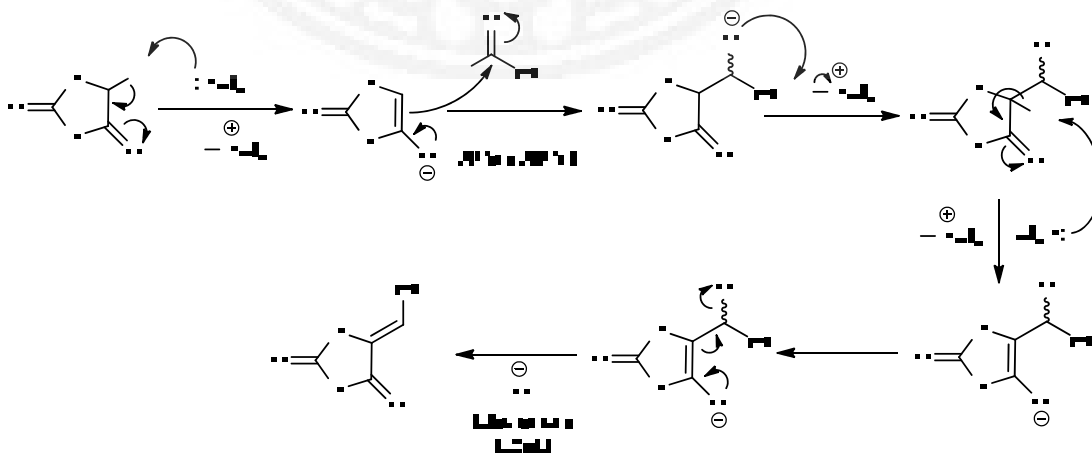
Posisi	Data ^1H -NMR	Data ^{13}C -NMR	Korelasi HMBC
	δ_{H} (ppm); H; mult; J (Hz)	δ_{C} (ppm)	
1	9,05; 1H; s (br)	-	-
2	-	154,2	-
3	9,97; 1H; s (br)	-	-
4	-	164,7	-
5	-	129,1	-
6	6,67; 1H; s	103,9	C-4, C-8, C-12
7	-	127,4	-
8	-	147,5	-
8-OMe	3,79; 3H; s	60,4	C-8
9	-	153,2	-
9-OMe	3,86; 3H; s	55,4	C-9
10	7,03; 1H; dd; 1,2; 8,0	113,4	C-8, C-12
11	7,07; 1H; t; 8,0; 7,2	124,4	C-7, C-9
12	7,16; 1H; dd; 1,2; 7,2	121,5	C-6, C-8, C-10

(*Z*)-5-(2,3-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion (**MTP-4**): kristal kuning (208,2 mg; 41,9%); t.l 228-230 °C. $R_f = 0,73$ (DCM:EA = 1:1); **IR** (cm^{-1}): 3150 (N-H_{laktam}), 1723 (C=O _{γ -laktam}), 1661 (C=O_{amida}), 1579 (C=C_{aromatis}), 1236 dan 1072 (C_{aril-O-Calkil}); **^1H -NMR (400 MHz, aseton- d_6)** δ_{H} (ppm): 3,79 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,67 (s, 1H); 7,03 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz dan 8,0 Hz); 7,07 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz dan 8,0 Hz); 7,16 (d, $J = 1,2$ Hz dan 7,2 Hz); 9,05 (s, br, 1H); 9,97 (s, br, 1H); **^{13}C -NMR (100 MHz, aseton- d_6)** δ_{C} (ppm): 55,4; 60,4; 103,9; 113,4; 121,5; 124,4; 127,4; 129,1; 147,5; 153,2; 154,2; 164,7.

4.4 Penjelasan Mengenai Terbentuknya Senyawa MTP-1, MTP-2, MTP-3 dan MTP-4

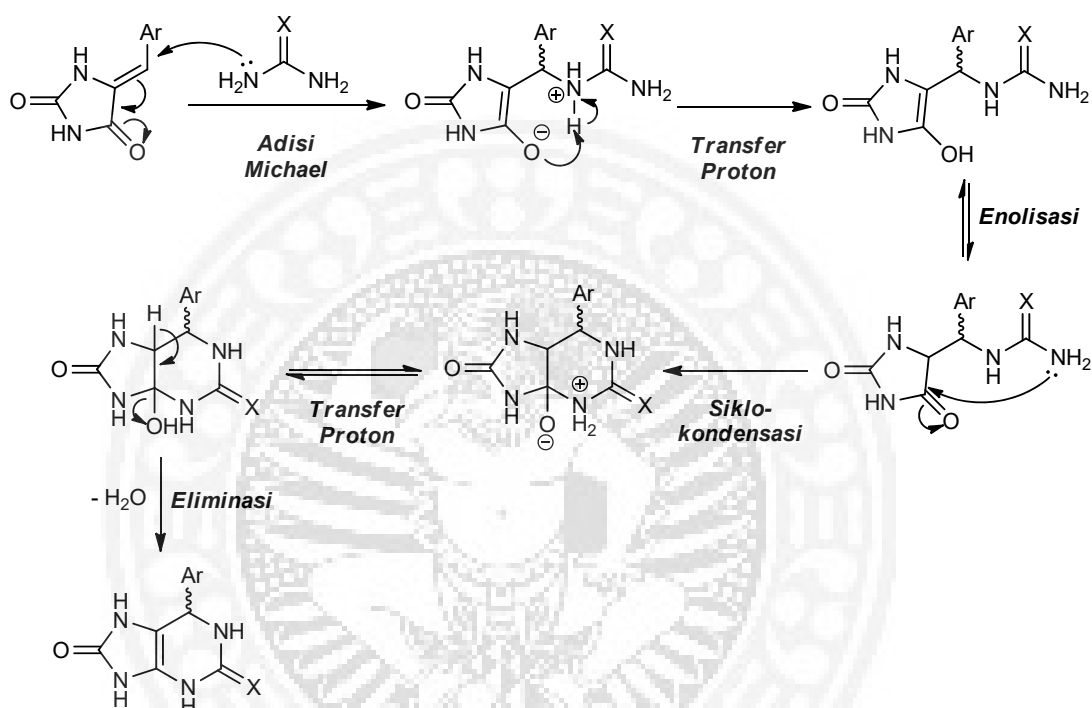
Dari hasil penentuan struktur molekul hasil sintesis, yakni MTP-1 hingga MTP-4, tidak satupun dari keempat senyawa tersebut merupakan turunan basa purin. Keempat molekul hasil sintesis tersebut adalah senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin. Senyawa turunan 5-benzilidinahidantoin ini merupakan senyawa intermediet dalam analisis retrosintesis yang diajukan dalam penelitian ini. Pendekatan reaksi yang diusulkan dari analisis retrosintesis yang telah diusulkan menyatakan bahwa reaksi sintesis purin melalui reaksi Biginelli dalam suasana basa terdiri dari dua tahap reaksi (Atwal dan O'Reilly, 1987), yakni:

1. Tahap pertama adalah reaksi Knoevenagel yang melibatkan komponen aldehida aromatis dan komponen karbonil, yakni hidantoin. Reaksi ini membentuk suatu senyawa aldol terlebih dahulu, yang kemudian senyawa aldol tersebut mengalami eliminasi membentuk senyawa intermediet 5-benzilidinahidantoin yang merupakan akseptor Michael. Berikut ini mekanismenya.



Gambar 4.3 Mekanisme reaksi kondensasi Knoevenagel yang merupakan reaksi tahap pertama. E1cB: *E1 conjugated base mechanism*.

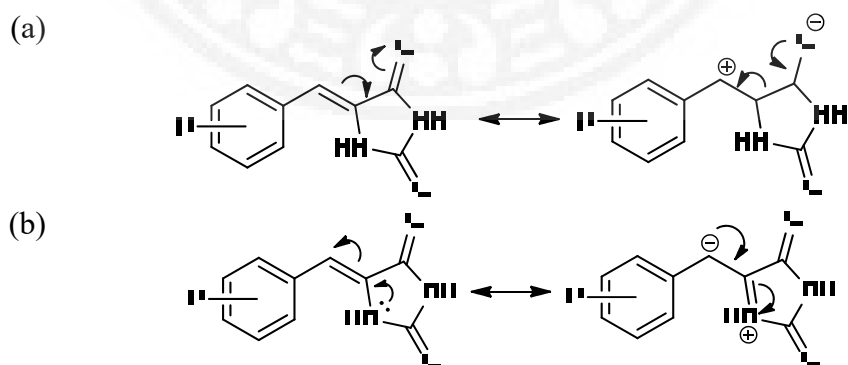
2. Tahap kedua adalah reaksi adisi Michael yang kemudian diikuti dengan reaksi siklokondensasi intramolekul membentuk cincin 6. Reaksi ini melibatkan senyawa intermediet 5-benzilidinahidantoin dan komponen urea yang merupakan nukleofil.



Gambar 4.4 Mekanisme reaksi adisi Michael yang diikuti dengan reaksi siklokondensasi membentuk cincin 6 pada reaksi tahap kedua.

Namun, pada kenyataannya, reaksi yang berhasil hanyalah reaksi tahap pertama saja, yakni kondensasi Knoevenagel yang menghasilkan senyawa 5-benzilidenahtantoin. Reaksi tahap kedua, yakni adisi Michael yang diikuti reaksi siklokondensasi membentuk cincin 6 sama sekali tidak terjadi saat eksperimen. Hal ini mungkin diakibatkan oleh dua faktor, yakni faktor elektronik dan faktor kondisi reaksi. Berikut ini penjelasan kedua faktor tersebut.

1. *Faktor Elektronik*: Senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin merupakan senyawa karbonil α,β tak jenuh dengan gugus fungsi amida. Urutan reaktivitas senyawa karbonil α,β tak jenuh terhadap donor Michael dalam reaksi adisi konjugasi adalah: amida > ester > keton > aldehida (Clayden dan Wothers, 2012). Namun, dalam eksperimen ini, senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin yang merupakan senyawa amida α,β tak jenuh sama sekali tidak dapat melakukan reaksi adisi Michael. Hal ini disebabkan karena atom C- α pada alkena mengikat atom nitrogen (N-1). Atom nitrogen tersebut memiliki pasangan elektron bebas yang dapat disumbangkan kepada alkena melalui efek mesomeri atau resonansi. Oleh karena itu, muatan positif pada atom C- β yang muncul karena berkonjugasi dengan gugus karbonil distabilkan oleh efek mesomeri dari atom nitrogen tersebut, sehingga elektrofilitas senyawa golongan 5-benzilidena hidantoin cukup rendah dan sulit bereaksi dengan nukleofil atau donor Michael. Berikut ini struktur resonansi senyawa golongan 5-benzilidena hidantoin.

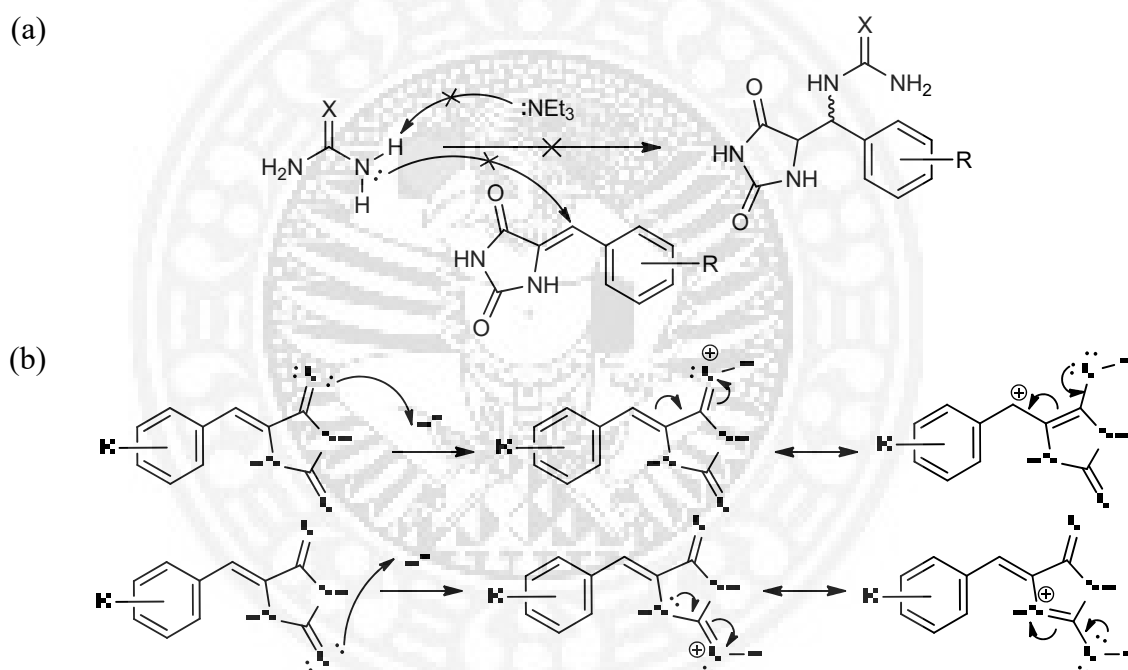


Gambar 4.5 (a) Struktur resonansi senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin sebagai komponen karbonil α,β tak jenuh.
 (b) Struktur resonansi senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin sebagai komponen enamina.

Pada struktur 5-benzilidinahidantoin tersebut dapat dilihat bahwa alkena mengikat 2 gugus yang berlawanan sifat, yakni gugus karbonil yang merupakan gugus penarik elektron atau *electron withdrawing group* (EWG) dan amina (dalam bentuk ureido) yang merupakan gugus pendorong elektron atau *electron donating group* (EDG). Efek gugus pendorong elektron tersebut nampak pada sinyal proton- β dan atom C- β dalam spektra NMR senyawa benzalidinahidantoin tersebut. Sinyal proton- β dan atom C- β pada senyawa tersebut berturut-turut sekitar 6,6 dan 104 ppm. Pergeseran ini lebih terperisai jika dibandingkan senyawa akseptor Michael, seperti calkon yang memiliki sinyal proton- β dan atom C- β berturut-turut sekitar 7,5-8,1 ppm dan 129-143 ppm (Ummah, 2013). Oleh karena itu, selain memiliki karakter elektrofil seperti senyawa α,β tak jenuh, alkena tersebut memiliki karakter nukleofil seperti senyawa enamina. Akibatnya alkena ini memiliki sifat yang cenderung netral karena kedua gugus tersebut saling meniadakan efek elektronik pada alkena tersebut. Imbasnya alkena tersebut cenderung stabil terhadap serangan nukleofil. Hal inilah yang menyebabkan reaksi terhenti dan tidak dapat berlanjut membentuk senyawa turunan purin.

2. *Faktor kondisi reaksi*: Reaksi adisi Michael merupakan reaksi yang dapat berlangsung dalam kondisi asam maupun basa (Wabnitz dan Spencer, 2003; Li dkk., 2010). Bila ditinjau dari mekanisme, katalis basa mempercepat reaksi dengan meningkatkan nukleofilitas komponen donor Michael melalui mekanisme penarikan proton dari nukleofil terprotonasi, sehingga terbentuk anion nukleofil. Sedangkan katalis asam akan meningkatkan elektrofilitas

akseptor Michael melalui mekanisme protonasi komponen α,β tak jenuh. Namun dalam eksperimen ini, katalis basa trietilamina gagal mengkatalisis reaksi adisi Michael antara senyawa 5-benzilidinahidantoin dan komponen urea. Kemungkinan besar hal ini disebabkan trietilamina memiliki kekuatan basa yang lemah ($pK_b = 3,25$), sehingga tidak terlalu kuat untuk menarik proton pada komponen urea. Oleh karena itu, trietilamina tidak dapat meningkatkan nukleofilitas komponen urea.



Gambar 4.6 (a) Trietilamina tidak dapat menarik proton dari komponen urea, sehingga urea tidak mengalami peningkatan nukleofilitas untuk menyerang senyawa 5-benzilidinahidantoin.
 (b) Usulan mekanisme katalis asam dalam meningkatkan elektrofilitas senyawa 5-benzilidinahidantoin. Asam dapat berkoordinasi dengan karbonil α,β tak jenuh untuk meningkatkan muatan positif pada C- β atau proton dapat juga berkoordinasi dengan karbonil ureido sehingga menurunkan efek mesomeri pada gugus ureido.

Selain itu, karena trietilamina tidak dapat menarik proton dari komponen urea, konsentrasi asam konjugasi trietilamonium dalam campuran reaksi juga sangat rendah. Asam konjugasi trietilamonium ini kemungkinan dapat mendonorkan protonnya kepada komponen karbonil α,β tak jenuh sehingga elektrofilitas komponen tersebut meningkat. Namun, pada eksperimen selanjutnya yang menggunakan garam trietilamonium, yakni TEAA dan trietilamonium *p*-toluenasulfonat juga gagal mengkatalisis reaksi adisi Michael. Hal ini menunjukkan bahwa trietilamina tidak dapat mengkatalisis reaksi Michael antara senyawa golongan 5-benzilidenahidantoin dan komponen urea karena tidak dapat meningkatkan nukleofilitas komponen urea dan asam konjugatnya tidak dapat meningkatkan elektrofilitas senyawa golongan 5-benzilidenahidantoin. Tampaknya, untuk mengkatalisis reaksi Michael ini membutuhkan katalis yang sangat asam untuk meningkatkan elektrofilitas senyawa golongan 5-benzilidenahidantoin.

Meskipun dalam penjelasan di atas telah memberikan beberapa alasan kegagalan TEA dan garamnya untuk mengkatalisis reaksi adisi Michael antara senyawa golongan 5-benzilidenahidantoin dengan komponen urea dan memberikan solusi penggunaan katalis asam. Namun solusi penggunaan katalis asam hanya bisa dilakukan pada reaksi tahap II saja. Dari percobaan yang telah dilakukan, penggunaan katalis asam ternyata tidak menghasilkan produk. Hal ini nampak pada uji KLT (lampiran 3A) dengan membandingkan campuran reaksi yang berkatalisis PTSA dan TEA. Pada uji KLT, campuran reaksi yang berkatalis TEA memunculkan noda baru dan mengalami perubahan warna yang signifikan dari

bening ke kuning pekat. Sedangkan pada campuran reaksi yang berkatalisis PTSA, walaupun nampak adanya perubahan warna dari bening ke kuning muda, namun hasil KLT tidak muncul noda baru.

Fakta yang diperoleh dari uji KLT tersebut membuktikan bahwa reaksi tahap I, yakni kondensasi Knoevenagel tidak dapat dilakukan dalam suasana asam. Katalis asam juga tidak dapat mengkatalisis reaksi Biginelli dengan mekanisme Kappe yang diawali dengan reaksi Mannich (Kappe, 2000). Reaksi tahap I hanya dapat dikatalisis dengan basa atau garam, namun reaksi tahap II tidak dapat dilakukan dalam suasana basa. Oleh karena itu, reaksi Biginelli yang melibatkan hidantoin, komponen urea dan komponen aldehida untuk membentuk suatu senyawa turunan purin tidak dapat dilakukan secara *one pot* dalam satu tahapan reaksi saja. Tampaknya perlu ada dua tahapan reaksi, dimana reaksi yang pertama adalah reaksi kondensasi Knoevenagel antara senyawa hidantoin dan senyawa aldehida dalam suasana basa membentuk senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin. Lalu pada tahap II reaksi yang terjadi adalah reaksi adisi Michael yang diikuti reaksi siklokondensasi antara senyawa 5-benzilidinahidantoin dengan komponen urea dalam suasana asam membentuk senyawa turunan purin.

Meskipun penelitian ini tidak berhasil mensintesis senyawa target yang diinginkan, namun dalam penelitian ini ditemukan beberapa kondisi terbaru untuk mensintesis senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin. Dalam penelitian ini, katalis yang digunakan untuk membuat senyawa turunan 5-benzilidinahidantoin adalah basa amina tersier (TEA), garam amonium *p*-toluenasulfonat dan cairan ionik TEAA.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Reaksi Biginelli antara senyawa hidantoin, senyawa aldehida aromatis dan senyawa turunan urea tidak menghasilkan senyawa turunan purin, tetapi menghasilkan senyawa intermediet, yakni senyawa golongan 5-benzilidina hidantoin. Hal ini diakibatkan oleh dua faktor, yakni faktor elektronik dan faktor kondisi reaksi.
2. Sintesis senyawa purin mungkin dapat dilakukan dalam dua tahap reaksi yang terpisah, yakni reaksi kondensasi Knoevenagel dalam suasana basa membentuk senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin yang dilanjutkan dengan reaksi siklokondensasi antara senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin dengan senyawa turunan urea menggunakan katalis asam membentuk senyawa turunan purin.

5.2 Saran

Untuk membuat senyawa turunan purin dari tiga reaktan, yakni senyawa hidantoin, senyawa aldehida aromatis dan senyawa turunan urea tampaknya harus dilakukan dalam dua tahap reaksi yang berbeda. Reaksi tahap pertama adalah reaksi Knoevenagel antara senyawa hidantoin dengan senyawa aldehida aromatis dengan katalis basa membentuk senyawa turunan 5-benzilidinahidantoin. Reaksi tahap kedua adalah reaksi adisi Michael yang dilanjutkan reaksi siklokondensasi antara

senyawa golongan 5-benzilidinahidantoin dengan senyawa turunan urea menggunakan katalis asam membentuk senyawa turunan purin (Akbari dkk., 2008; Wabnitz dan Spencer, 2003).



DAFTAR PUSTAKA

- Akbari, J. D., Mehta, K. B., Pathak, S. J., Joshi, H. S. 2008. Synthesis and Antimicrobial activity of some new pyrazolo[3.4-*d*]pyrimidines and thiazolo[4,5-*d*]pyrimidines. *Indian J. Chem.* 47B: 477-480.
- Amiable, C., Paoletti, J., Haouz, A., Padilla, A., Labesse, G., Kaminski, P. -A., Pochet, S. 2014. 6-(Hetero)Arylpurine nucleotides as inhibitors of the oncogenic target DNPH1: Synthesis, structural studies and cytotoxic activities. *Eur. J. Med. Chem.* 85: 418-437.
- Anastas, P. T., Warner, J. C. 1998. *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press.
- Arsovska, E., Trontelj, J., Zidar, N., Tomašič, T., Mašič, L. P., Kikelj, D., Plavec, J., Zega, A. 2014. Evaluation of Michael-type Acceptor Reactivity of 5-Benzylidenebarbiturates, 5-benzylidenerhodanines, and Related Heterocycles Using NMR. *Acta Chim. Slov.* 61(3):637-644.
- Attri, P., Bhatia, R., Gaur, J., Arora, B., Gupta, A., Kumar, N., Choi, E.H. 2014. Triethylammonium acetate ionic liquid assisted one-pot synthesis of dihydropyrimidinones and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities. *Arab. J. Chem.* -.
- Atwal, K. S., O'Reilly, B. C. 1987. Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-oxo-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters: The Biginelli Condensation Revisited. *Heterocycles.* 26: 1189-1192.
- Breitmaier, E. 2002. Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Capon, R. J., Rooney, F., Murray, L. M. 2000. 1,9-Dimethylhypoxanthine from a Southern Australian Marine Sponge. *J. Nat. Prod.* 63: 261-262.

- Chheda, G. B dan Hong, C. L. 1971. Synthesis of Naturally Occurring 6-Ureidopurines and Their Nucleosides. *J. Med. Chem.* 14(8): 748-753.
- Choudhary, V. R., Tillu, V. H., Narkhede, V. S., Borate, H. B., Wakharkar, R. D. 2003. Microwave assisted solvent-free synthesis of dihydropyrimidinones by Biginelli reaction over Si-MCM-41 supported FeCl₃ catalyst. *Catal. Commun.* 4(9): 449-453.
- Chui, W., Wong, T., Thenomozhiyal, J. 2004. Anticonvulsant activity of phenylmethylenhydantoin: a structure-activity relation study. *J. Med. Chem.* 47: 1527-1535.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. 2012. Organic Chemistry. Oxford: OUP.
- Gartner, M., Sunder-Plassmann, N., Seiler, J., Utz, M., Vernos, I., Surrey, T., Giannis, A. 2005. Development and Biological Evaluation of Potent and Specific Inhibitors of Mitotic Kinesin Eg5. *ChemBioChem.* 6(7): 1173-1177.
- Ha, Y. M., Kim, J. A., Park, Y. J., Park, D., Kim, J. M., Chung, K. W., Lee, E.K., Park, J.Y., Lee, J.Y., Lee, H.J., Yoon, J.H., Moon, H.R., Chung, H.Y. 2011. Analogs of 5-(substituted benzylidene)hydantoin as inhibitors of tyrosinase and melanin formation. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 1810: 612-619.
- Handzlik, J., Szymańska, E., Wójcik, R., Dela, A., Jastrzebska-Wiesek, M., Karolak-Wojciechowska, J., Fruziński, A., Siwek, A., Filipek, B., Kieć-Kononowicz, K. 2012. Synthesis and SAR-study for novel arylpiperazine derivatives of 5-arylidenhydantoin with α 1-adrenoceptor antagonistic properties. *Bioorganic Med. Chem.* 20: 4245-4257.
- Hocek, M., Nauš, P., Pohl, R., Votruba, I., Furman, P. A., Tharnish, P.M., Otto, M. J. 2005. Cytostatic 6-Arylpurine Nucleosides. 6.† SAR in Anti-HCV and Cytostatic Activity of Extended Series of 6-Hetarylpurine Ribonucleosides. *J. Med. Chem.* 48(18): 5869-5873.

- Hoshino, H., Shimizu, N., Shimada, B., Takita, T., Omio, T. 1987. Infectivity Of Humanimmunodeficiency Virus by Oxetanocin. *J. Antibiot.* 40(7): 1077-1078.
- Jadhav, S., Anandgaonker, P. L., Kulkarni, G., Gaikwad, S. T., Rajbhoj, A. S. 2014. Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Octahydroquinazolinone Derivatives Using Molybdenum Oxide Nanoparticles in Solvent-Free Condition. *J. Clust. Sci.* 25(5): 1389-1399.
- Joule, J. A., Mills, K. 2010. *Heterocyclic Chemistry*. 5th ed. West Sussex: John Wiley & Sons.
- Kamila, S., Ankati, H., Biehl, E. R. 2011. Microwave Assisted Synthesis of Novel Functionalized Hydantoin Derivatives and Their Conversion to 5-(Z) Arylidene-4H-imidazoles. *Molecules*. 16(12): 5527-5537.
- Kappe, C. O. 2000. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog. *Acc. Chem. Res.* 33(12): 879-888.
- Khoje, A. D., Charnock, C., Wan, B., Franzblau, S., Gundersen, L. -L. 2011. Synthesis and antimycobacterial activities of non-purine analogs of 6-aryl-9-benzylpurines: Imidazopyridines, pyrrolopyridines, benzimidazoles, and indoles. *Bioorg. Med. Chem.* 19(11): 3483-3491.
- Kiec-Kononowicz, K dan Szymanska, E. 2003. Antimycobacterial Activity of 5-Arylidene Derivatives of Hydantoin. *ChemInform*. 34(10).
- Li, G. -Z., Randev, R., Soeriyadi, A. H., Rees, G. J., Boyer, C., Tong, Z., Becer, C. R., Haddleton, D. M. 2010. Investigation into thiol-(meth)acrylate Michael addition reactions using amine and phosphine catalysts. *Polym. Chem.* 1: 1196–1204.
- Lie, J, -J., Corey, E. J. 2005. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry. New Jersey: John Wiley & Sons.

- Mantsch, H. H., Goia, I., Kezdi, M., Barzu, O., Dansoreanu, M., Jebeleanu, G., Ty, N. G. 1975. Structural and enzymic properties of adenine 1-oxide nucleotides. *Biochemistry*. 14(26): 5593-5601.
- McMurry, J. 2009. *Organic Chemistry, Enhanced Edition, Volume 1*. California: Brooks/Cole, Cengage Learning.
- Miller, S. L. dan Urey, H. C. 1959. Organic Compound Synthesis on the Primitive Earth: Several questions about the origin of life have been answered, but much remains to be studied. *Science*. 130(3370): 245-251.
- Mizar, P., Myrboh, B. 2008. Three-component synthesis of 5:6 and 6:6 fused pyrimidines using KF–alumina as a catalyst. *Tetrahedron Lett.* (48): 5283–5285.
- Müller, C., Jacobson, K. A. 2011. Xanthines as adenosine receptor antagonists. *Handb. Exp. Pharmacol.* 151-199.
- Oró, J., Kimball, A. P. 1961. Synthesis of purines under possible primitive earth conditions. I. Adenine from hydrogen cyanide. *Arch. Biochem. Biophys.* 94(2): 217-227.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. 2009. *Introduction to Spectroscopy: a guide for students of organic chemistry*. Texas: Cengage Learning.
- Perry, N. B., Blunt, J. W., Munro, M. H. G. 1987. 1,3,7-Trimethylguanidine from The Sponge *Latrunculia brevis*. *J. Nat. Prod.* 50(2):307-308.
- Qi, L. V., Yan, G., Yan, L. X., Ran, L. H. 2012. Infrared spectroscopic study on chemical and phase equilibrium in triethylammonium acetate. *Sci. China. Chem.* 55(8): 1688-1694.
- Rahimifard, M., Ziarani, G. M., Lashkariani, B. M. 2014. Application of guanidine and its salts in multicomponent reactions. *Turk. J. Chem.* 38:345-371.
- Rosemeyer, H. 2004. The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products. *Chemistry & Biodiversity*. 1:361-401.

- Shimada, N., Hasegawa, S., Harada, T., Tomisawa, T., Fujii, A., Takita, T. 1986. Oxetanocin, A Novel Nucleoside From Bacteria. *J. Antibiot.* 39(10):1623-1625.
- Shriner, R. L., Hermann, C. K. F., Morrill, T. C., Curtin, D. Y., Fuson, R. C. 2004. The Systematic Identification of Organic Compounds 8th Edition. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Siddiqui, A. B., Trivedi, A. R., Kataria, V. B., Shah, V. H. 2014. 4,5-Dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine containing phenothiazines as antitubercular agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24(6):1493-1495.
- Suresh, S., Sandhu, J. S. 2012. Past, Present, and Future of the Biginelli Reaction — A Critical Perspective. *ChemInform.* 43(15).
- Tasdemir, D., Mangalindan, Gina C., Concepcion, Gisela P., Harper, Mary K., Ireland, Chris M. 2001. 3,7-Dimethylguanine, a New Purine from a Philippine Sponge *Zyzzya*. *Chem. Pharm. Bull.* 49(12):1628-1630.
- Trivedi, A., Dodiya, D., Surani, J., Jarsania, S., Mathukiya, H., Ravat, N., Shah, V. 2008. Facile One-Pot Synthesis and Antimycobacterial Evaluation of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 341:435 – 439.
- Trivedi, A., Vaghasiya, S., Dholariya, B., Dodiya, D., Shah, V. 2010. Synthesis and antimycobacterial evaluation of various 6-substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* 25(6):893–899.
- Turek, P., Novák, P., Pohl, R., Hocek, M., Katora, M. 2006. Preparation of Highly Substituted 6-Arylpurine Ribonucleosides by Ni-Catalyzed Cyclotrimerization. Scope of the Reaction. *J. Org. Chem.* 71(23): 8978-8981.
- Ummah, K. 2013. Sintesis dan Uji Aktivitas Senyawa Turunan Amino-Calkon dan Analognya sebagai Inhibitor Dihidrofolat Reduktase (DHFR) serta Analisis *In Silico*. Skripsi. Surabaya: Universitas Airlangga.

- Verma, A. K., Attri, P., Chopra, V., Tiwari, R. K., Chandra, R. 2008. Triethylammonium acetate (TEAA): A recyclable inexpensive ionic liquid promotes the chemoselective aza- and thia-Michael reactions. *Monatshefte fur Chemie*. 139: 1041–1047.
- Veselý, J., Havlíček, L., Strnad, M., Blow, J. J., Donella-Deana, A., Pinna, L., Letham, D. S., Kato, J. 1994. Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues. *Eur. J. Biochem*. 224:771-786.
- Voet, D., Voet, J. G. 2011. *Biochemistry, Fourth Edition*. New York: John Wiley and Sons.
- Wabnitz, T. C., Spencer, J. B. 2003. A general, Brønsted acid-catalyzed hetero-Michael addition of nitrogen, oxygen, and sulfur nucleophiles. *Org. Lett.* 5: 2141–2144.
- Yosief, T., R, Rudi, A., Kashman, Y. 2000. Asmarines A–F, Novel Cytotoxic Compounds from the Marine Sponge *Raspailia* Species. *J. Nat. Prod.* 63:299-304.
- Zhao, H., Jarrod B. F., Fang, Y., Stephen J. B. 2013. The purinosome, a multi-protein complex involved in the de novo biosynthesis of purines in humans. *Chem. Commun.* 49(40):4444-4452.
- Zuliani, V., Carmi, C., Rivara, M., Fantini, M., Lodola, A., Vacondio, F., Bordini, F., Plazzi, P. V., Cavazzoni, A., Galetti, M., Alfieri, R. R., Petronini, P. G., Mori, M. 2009. 5-Benzylidene-hydantoins: Synthesis and anti-proliferative activity on A549 lung cancer cell line. *Eur. J. Med. Chem.* 44(9):3471-3479.

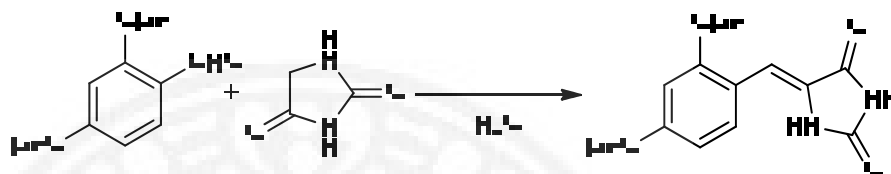
LAMPIRAN

Lampiran 1

Perhitungan rendemen senyawa hasil sintesis

A. Senyawa (Z)-5-(2,4-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion

Reaksi:



MTP-1:

Awal reaksi:	5 mmol	5 mmol	
Bereaksi:	-5 mmol	-5 mmol	+5 mmol
Akhir reaksi:	0 mmol	0 mmol	5 mmol

MTP-2:

Awal reaksi:	2 mmol	2,5 mmol	
Bereaksi:	-2 mmol	-2 mmol	+2 mmol
Akhir reaksi:	0 mmol	0,5 mmol	2 mmol

MTP-3:

Awal reaksi:	5 mmol	6 mmol	
Bereaksi:	-5 mmol	-5 mmol	+5 mmol
Akhir reaksi:	0 mmol	1 mmol	5 mmol

Perhitungan

MTP-1: Massa teoritis = 5 mmol × 248,23 mg/mmol = 1.241,15 mg

Massa produk = 146,4 mg

$$\text{Rendemen} = \frac{146,4 \text{ mg}}{1.241,15 \text{ mg}} \times 100\% = 11,8\%$$

MTP-2: Massa teoritis = 2 mmol × 248,23 mg/mmol = 496,46 mg

Massa produk = 290,0 mg

$$\text{Rendemen} = \frac{290,0 \text{ mg}}{496,46 \text{ mg}} \times 100\% = 58,4\%$$

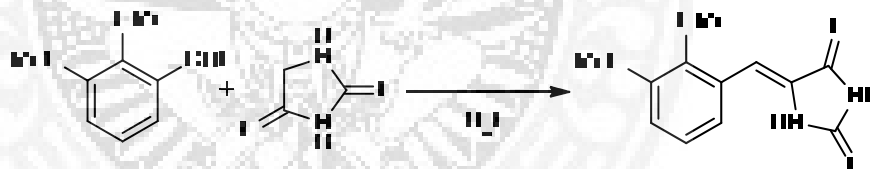
MTP-3: Massa teoritis = 5 mmol × 248,23 mg/mmol = 1.241,15 mg

Massa produk = 812,1 mg

$$\text{Rendemen} = \frac{812,1 \text{ mg}}{1.241,15 \text{ mg}} \times 100\% = 65,4\%$$

B. Senyawa (Z)-5-(2,4-dimetoksibenzilidena)imidazolidin-2,4-dion

Reaksi:



MTP-1:

Awal reaksi: 2 mmol 2,5 mmol

Bereaksi: -2 mmol -2 mmol +2 mmol

Akhir reaksi: 0 mmol 0,5 mmol 2 mmol

Perhitungan

MTP-1: Massa teoritis = 2 mmol × 248,23 mg/mmol = 496,46 mg

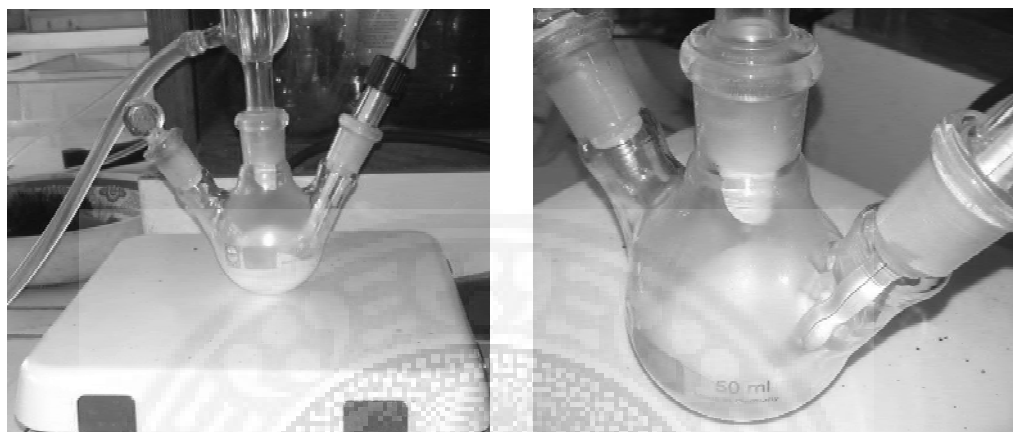
Massa produk = 208,2 mg

$$\text{Rendemen} = \frac{208,2 \text{ mg}}{496,46 \text{ mg}} \times 100\% = 41,9\%$$



Lampiran 2

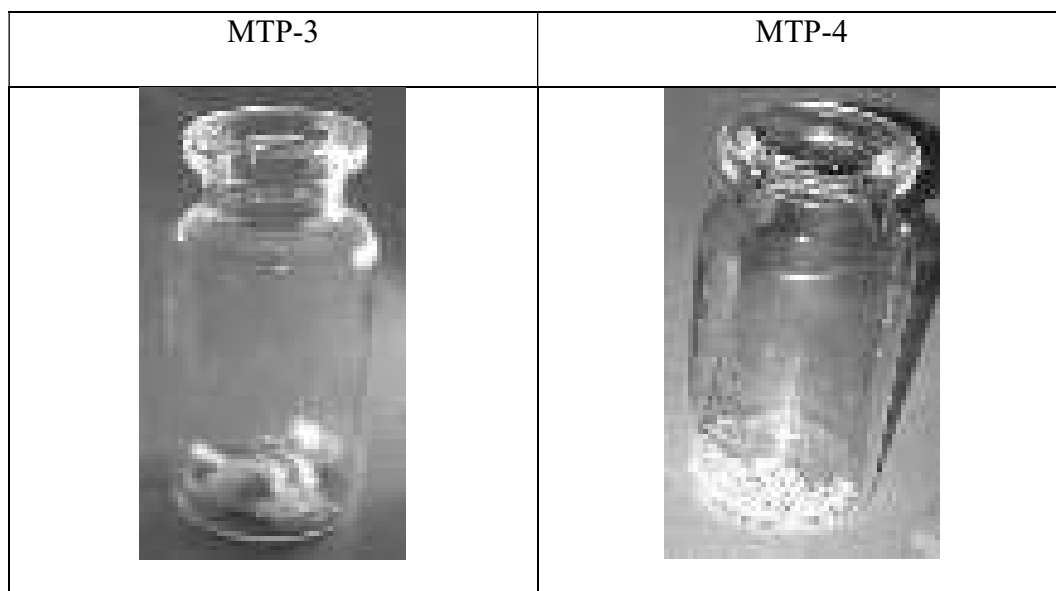
Dokumentasi hasil penelitian

A. Endapan MTP-2 terlihat setelah pendinginan dan penambahan akuades.

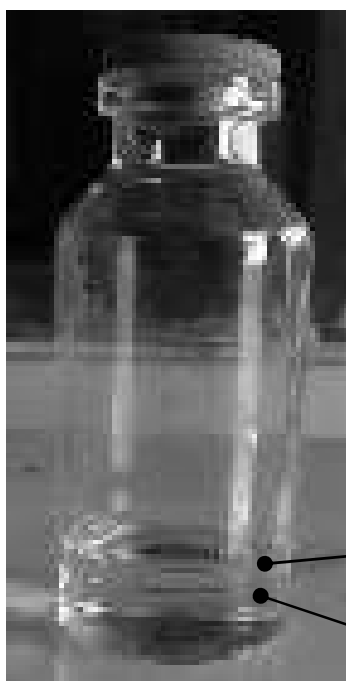


B. Kristal senyawa hasil sintesis

MTP-1	MTP-2
	



C. Cairan ionik TEAA.



Keterangan:

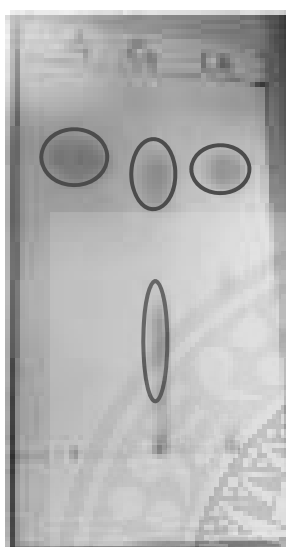
Lapisan kaya akan amina (*amine rich layer*).

Lapisan kaya akan cairan ionik (*ionic liquid rich layer*).

Lampiran 3

Hasil uji KLT kondisi reaksi dan kemurnian senyawa hasil sintesis

A. Pencarian kondisi optimal dalam sintesis pada MTP-1

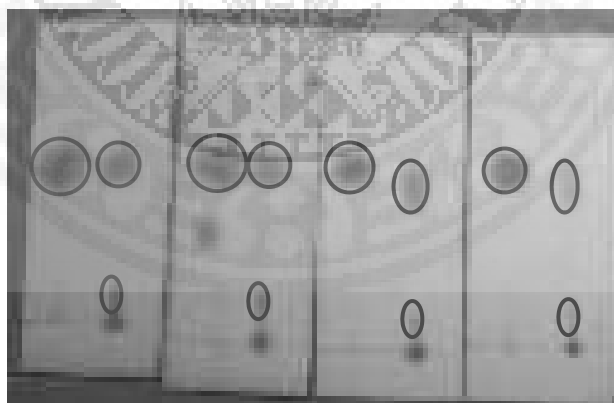


Keterangan (dari kiri ke kanan):

- A : aldehida (2,4-dimetoksibenzaldehida).
 C_B : reaksi berkatalisis basa TEA, nampak adanya noda produk yang besar.
 C_A : reaksi berkatalisis PTSA, tidak nampak noda produk seperti pada reaksi berkatalisis TEA.

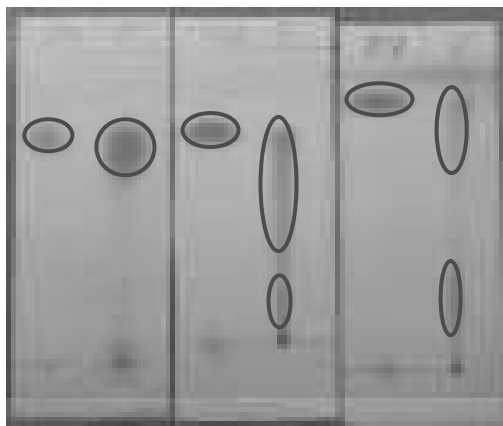
Eluen yang digunakan adalah *n*-heksana:etil asetat = 3:2.

B. Kemajuan reaksi pada MTP-1 dan MTP-4



Keterangan:



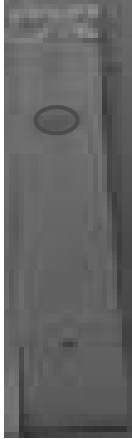
Pengecekan kemajuan reaksi pada sintesis MTP-1 dengan katalis TEA tiap 90 menit (dari kiri ke kanan). A adalah aldehida (2,4-dimetoksibenzaldehida) dan C adalah campuran reaksi. Eluen yang digunakan adalah *n*-heksana:etil asetat = 3:2.

**Keterangan:**

Pengecekan kemajuan reaksi pada sintesis MTP-4 dalam pelarut cairan ionik TEAA tiap 4 jam (dari kiri ke kanan). Ald adalah aldehida (2,3-dimetoksi benzaldehida) dan C adalah campuran reaksi. Eluen yang digunakan adalah *n*-heksana:etil asetat = 3:2.

C. Uji kemurnian senyawa hasil sintesis.

<i>n</i> -heksana:kloroform:etil asetat = 1:1:2	diklorometana:etil asetat = 1:1	diklorometana:kloroform:etil asetat = 1:1:1
Keterangan noda: Dari kiri ke kanan: MTP-1, MTP-2 dan MTP-3.		

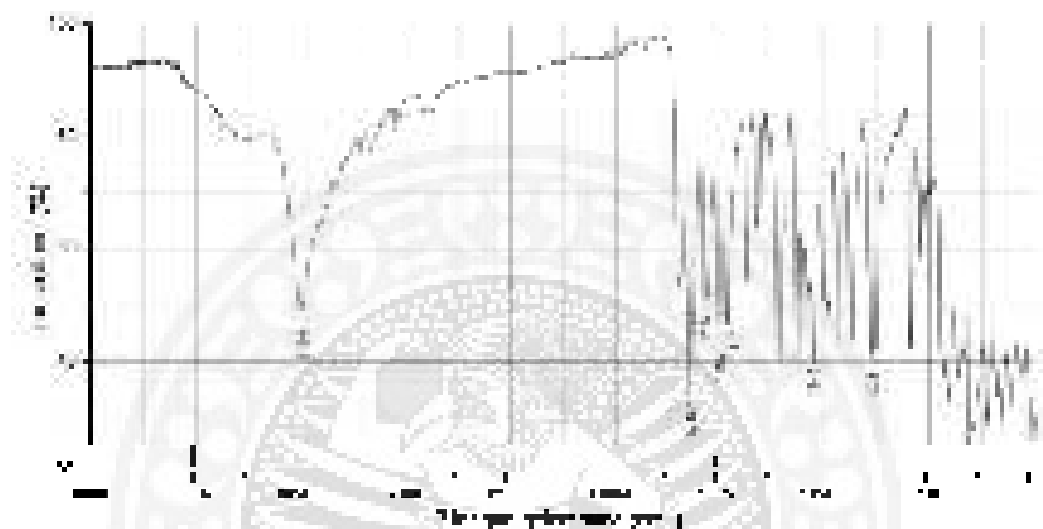
<i>n</i> -heksana:kloroform:etil asetat = 1:1:2	diklorometana:etil asetat = 1:1	diklorometana:kloroform: etil asetat = 1:1:1
		
Keterangan noda: Semuanya adalah senyawa MTP-4.		

Lampiran 4

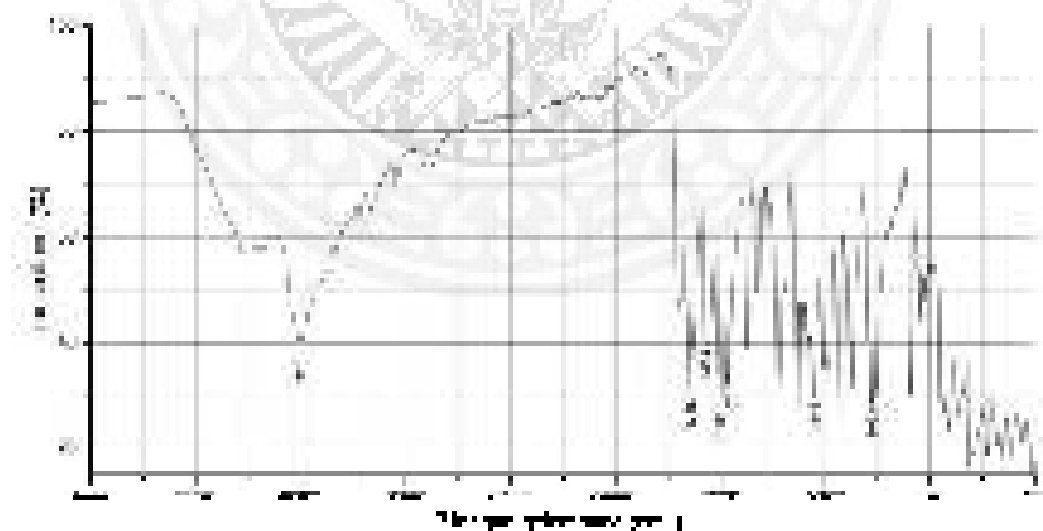
Data spektroskopi senyawa hasil sintesis

A. Spektra FTIR

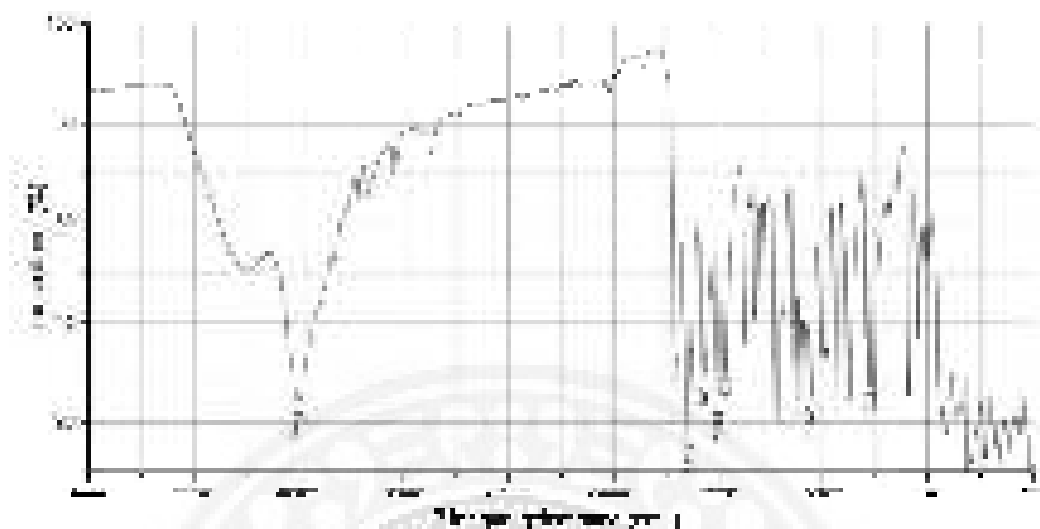
Senyawa MTP-1



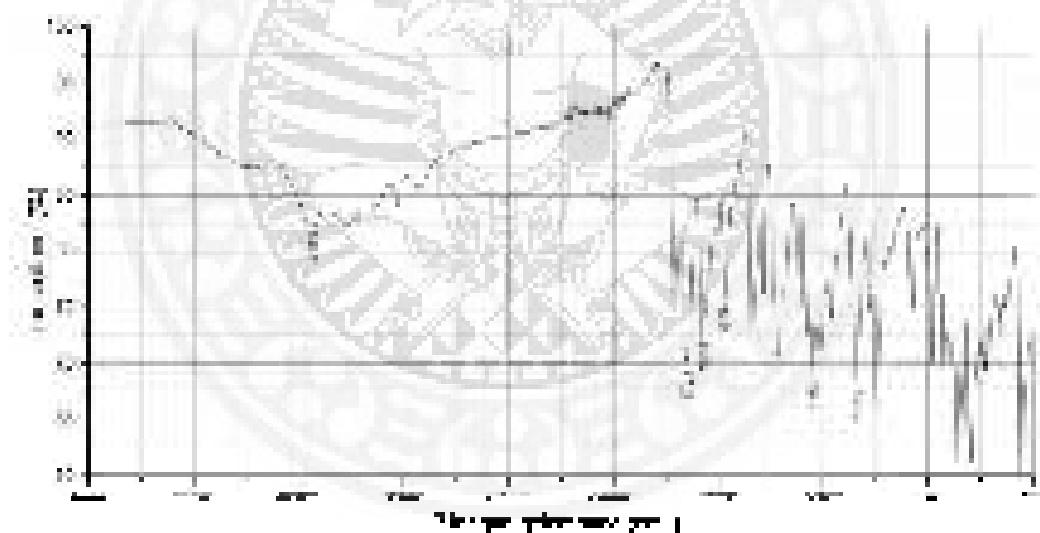
Senyawa MTP-2



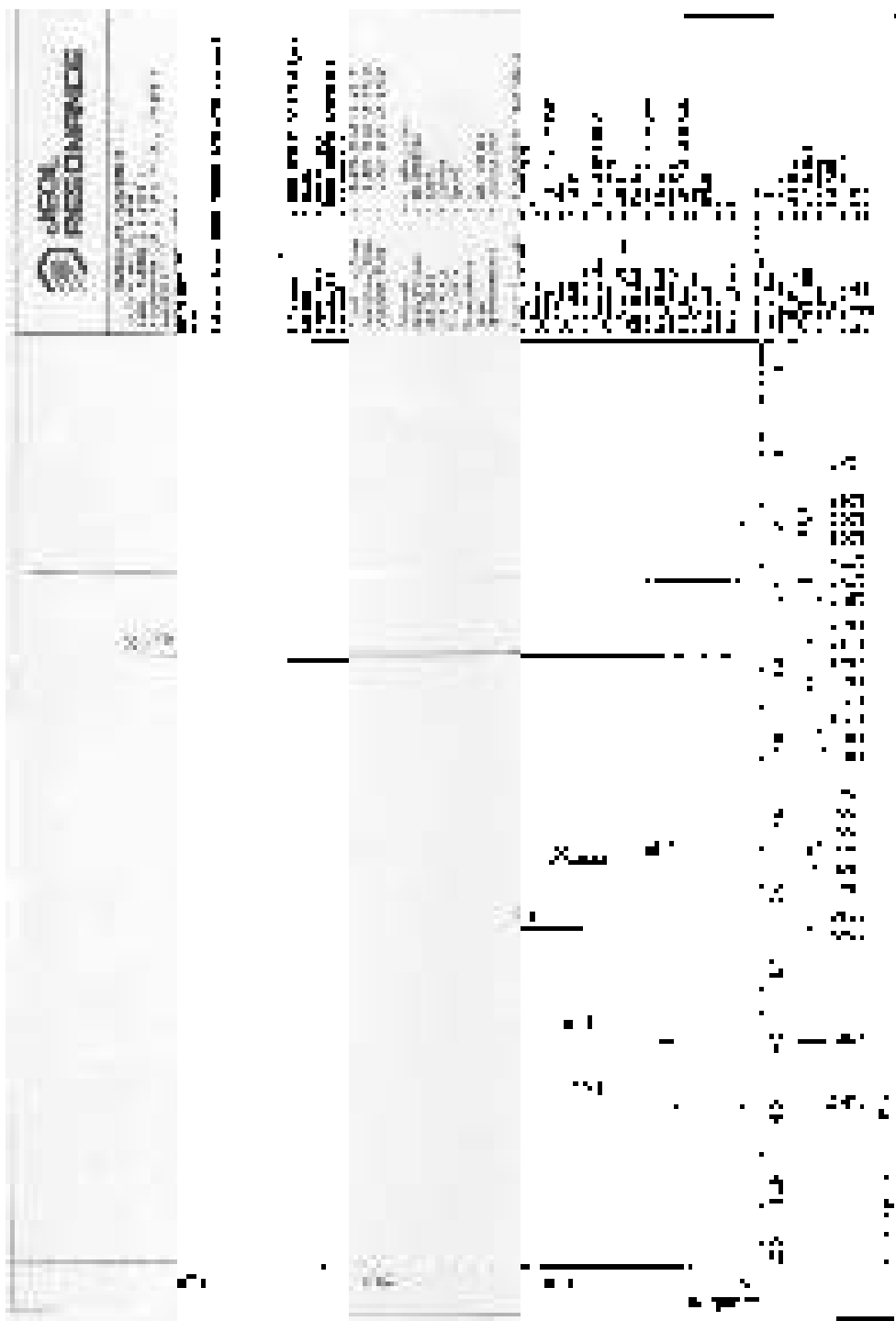
Senyawa MTP-3

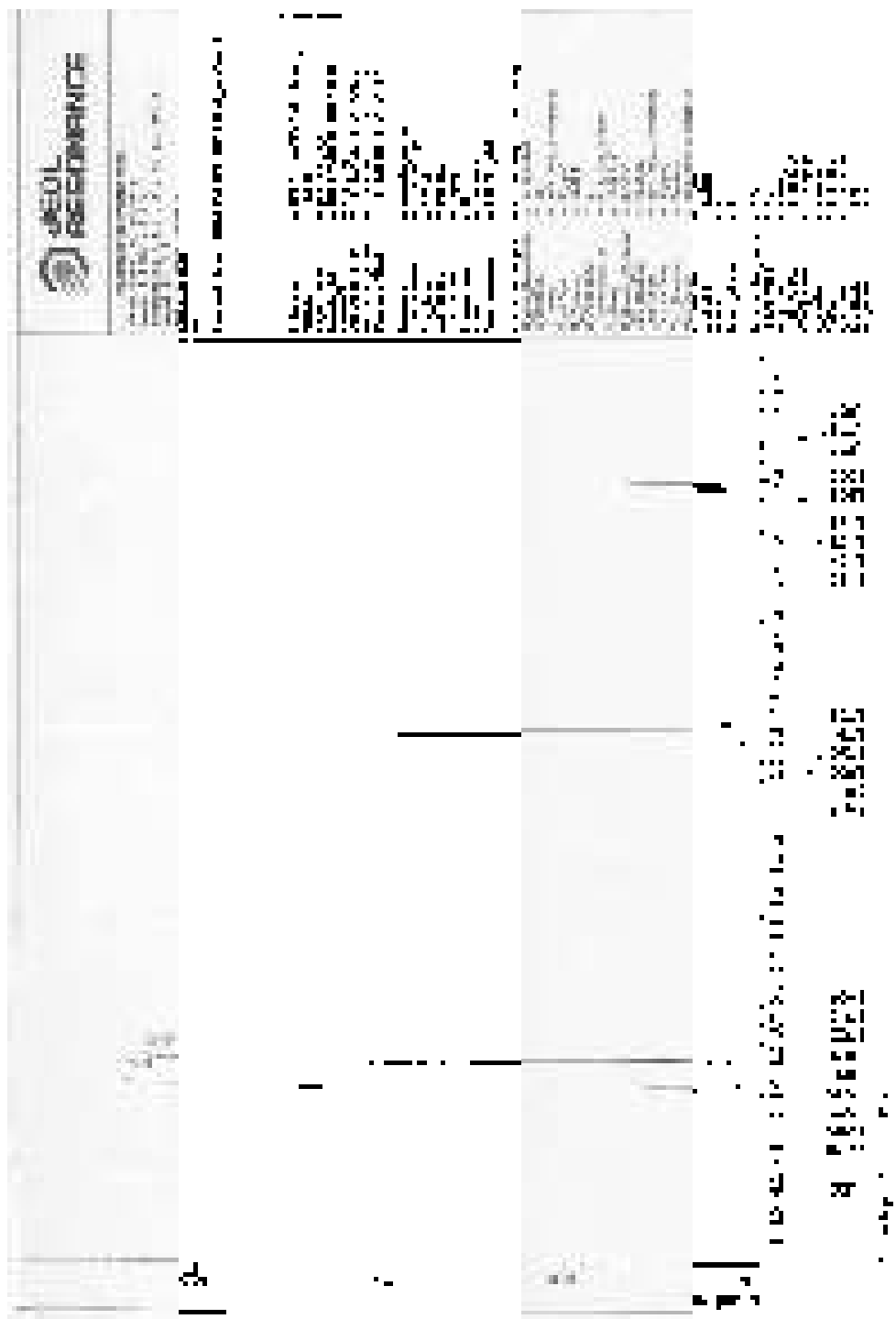


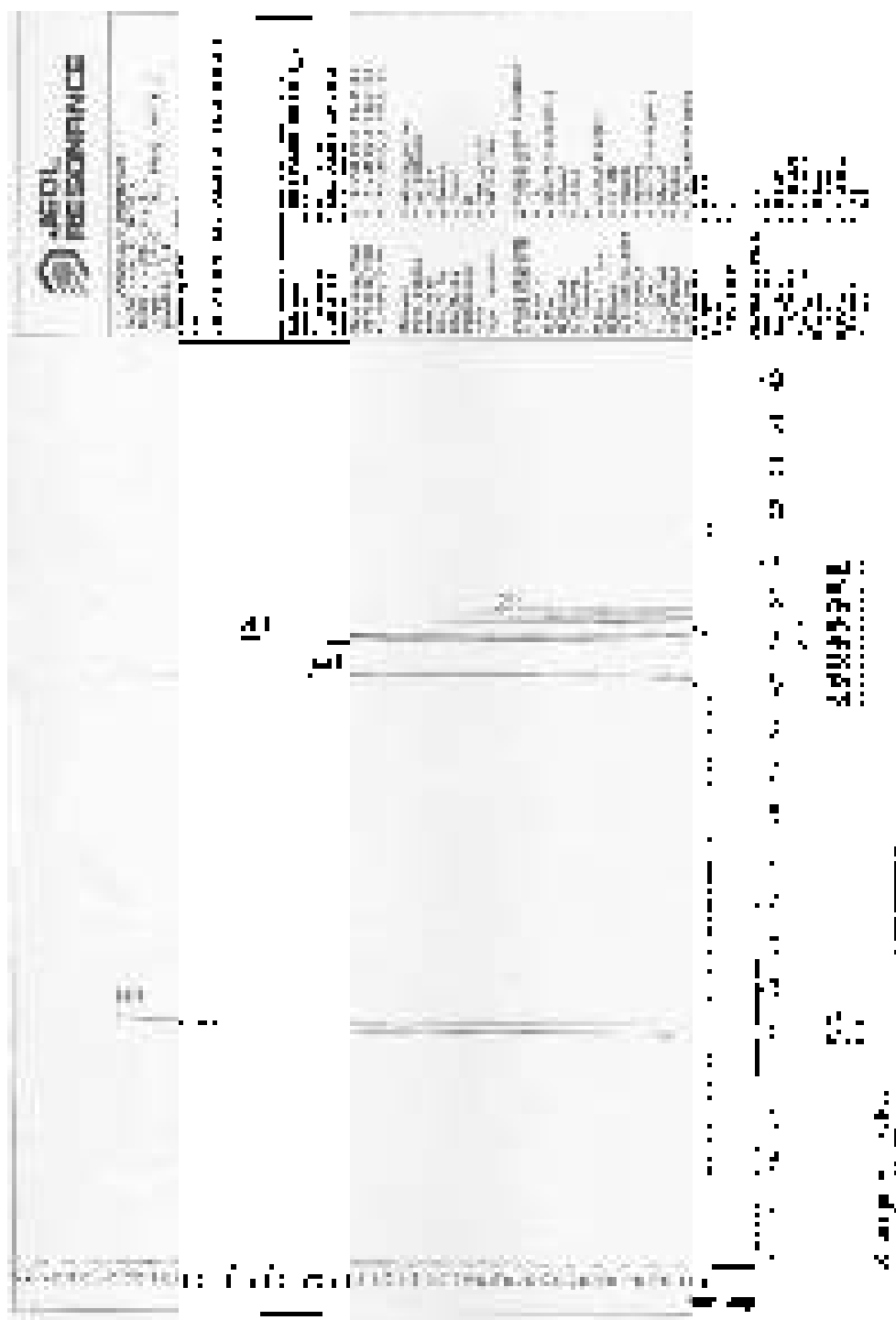
Senyawa MTP-4

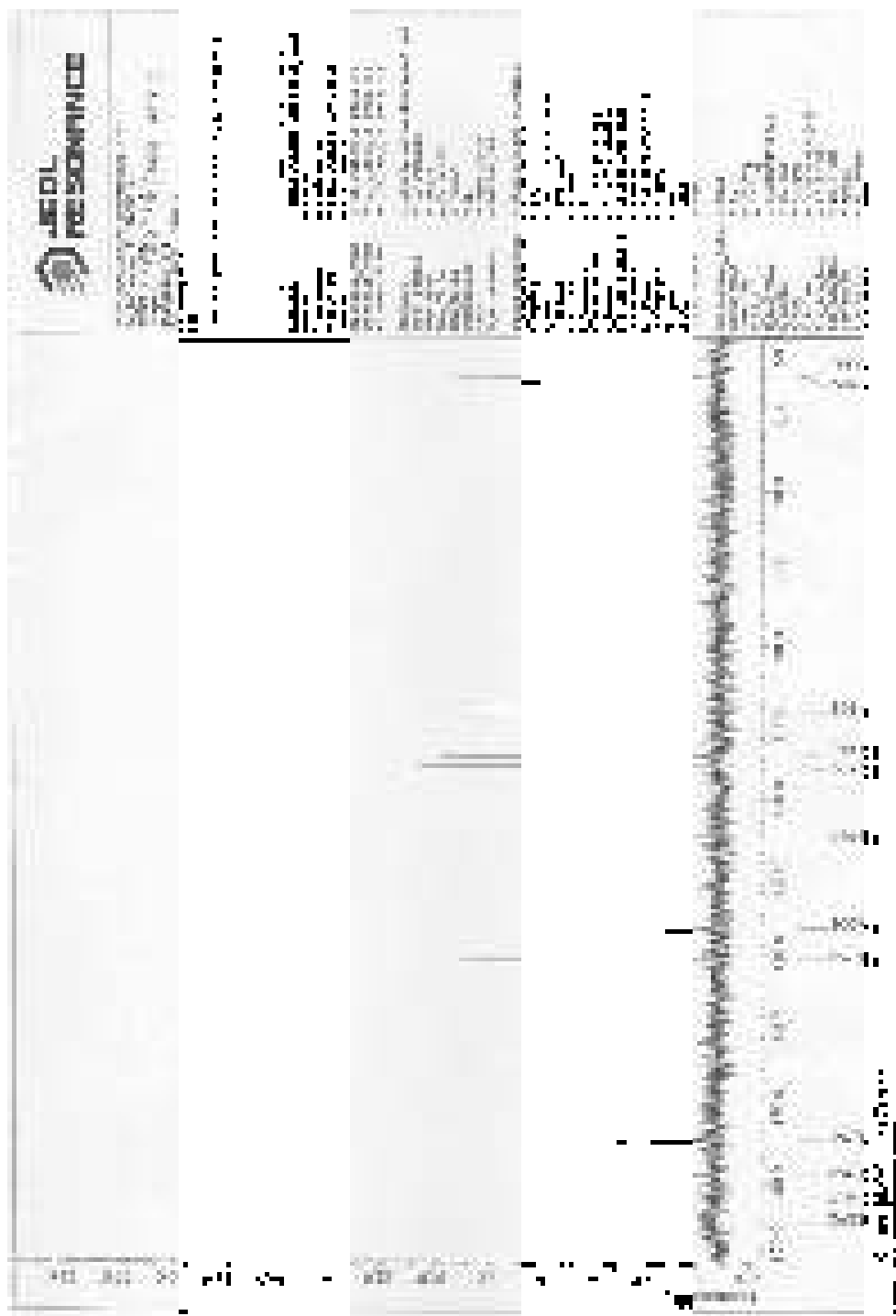


B. Spektra NMR

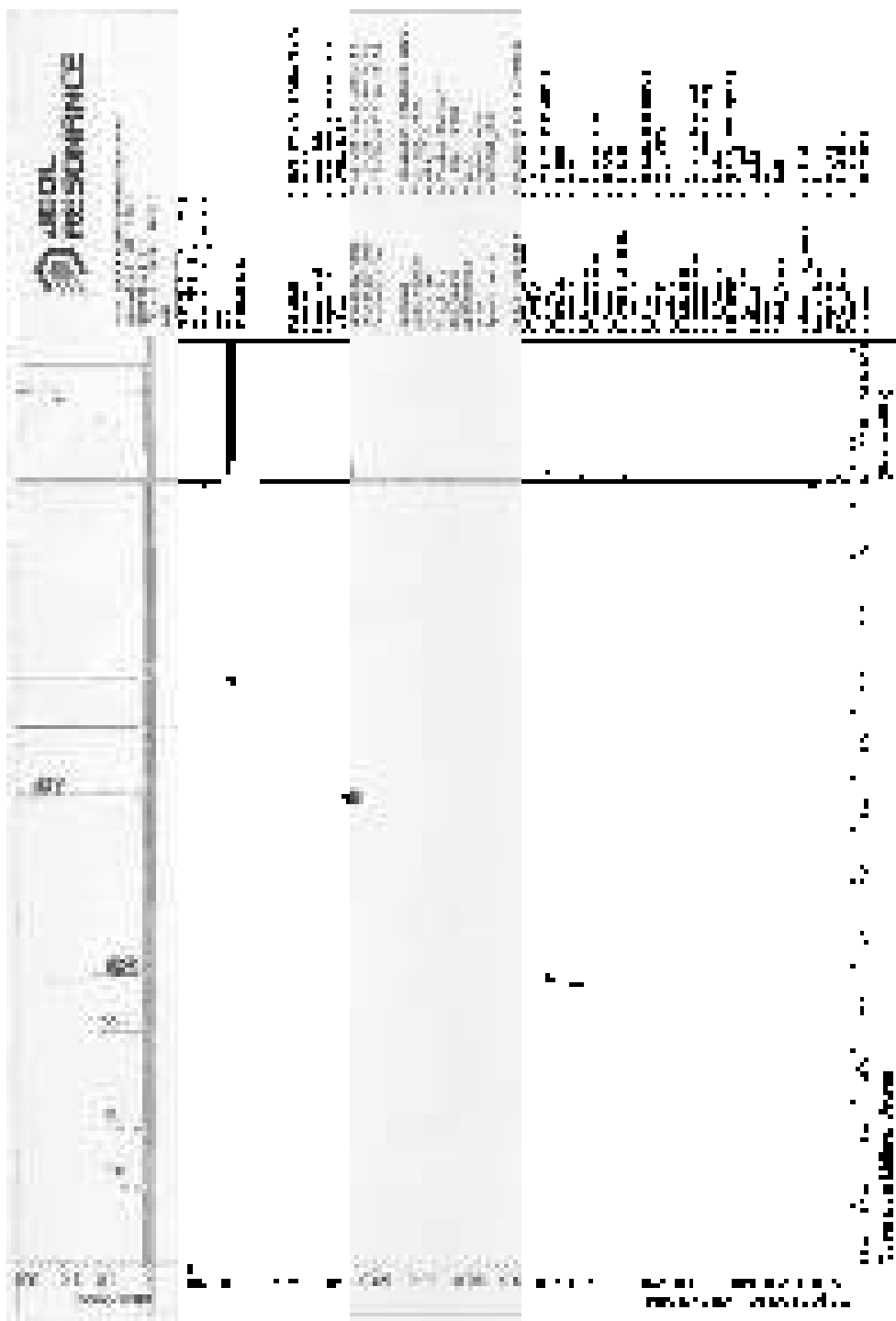
B1. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-1

B1. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-1

B1. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-1

B1. Spektra ^{13}C -NMR Senyawa MTP-1

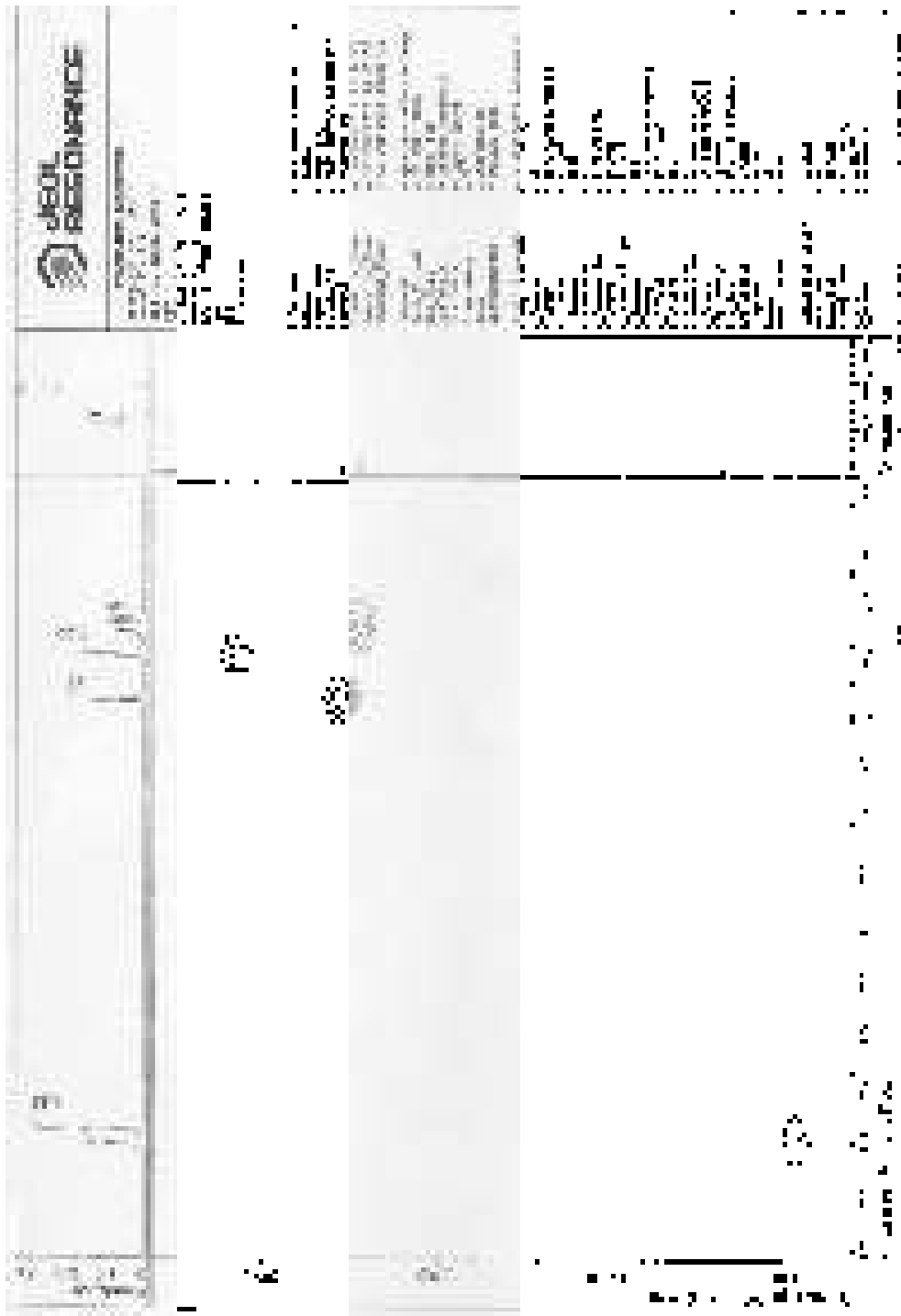
B1. Korelasi HMQC Senyawa MTP-1



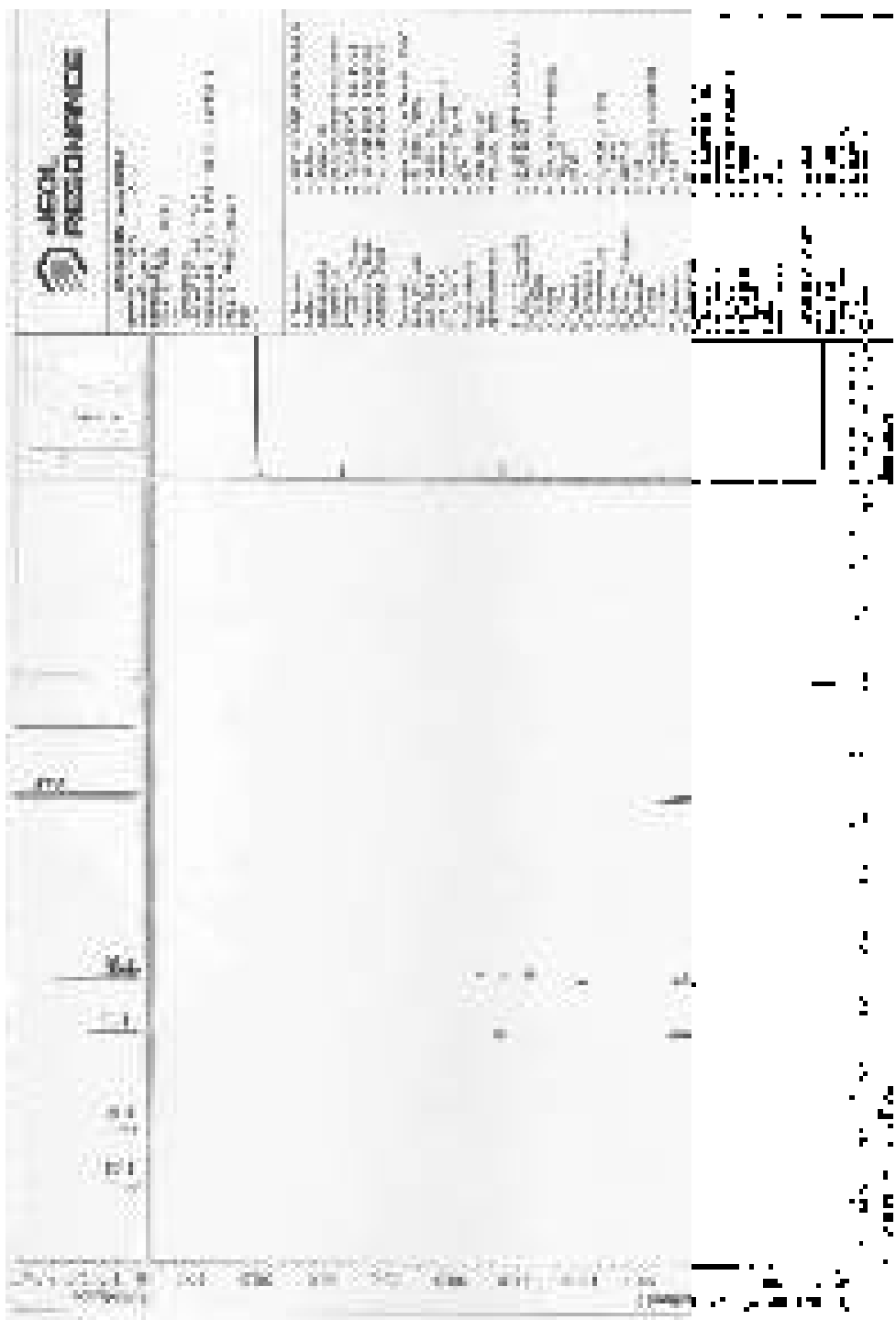
B1. Korelasi HMQC Senyawa MTP-1



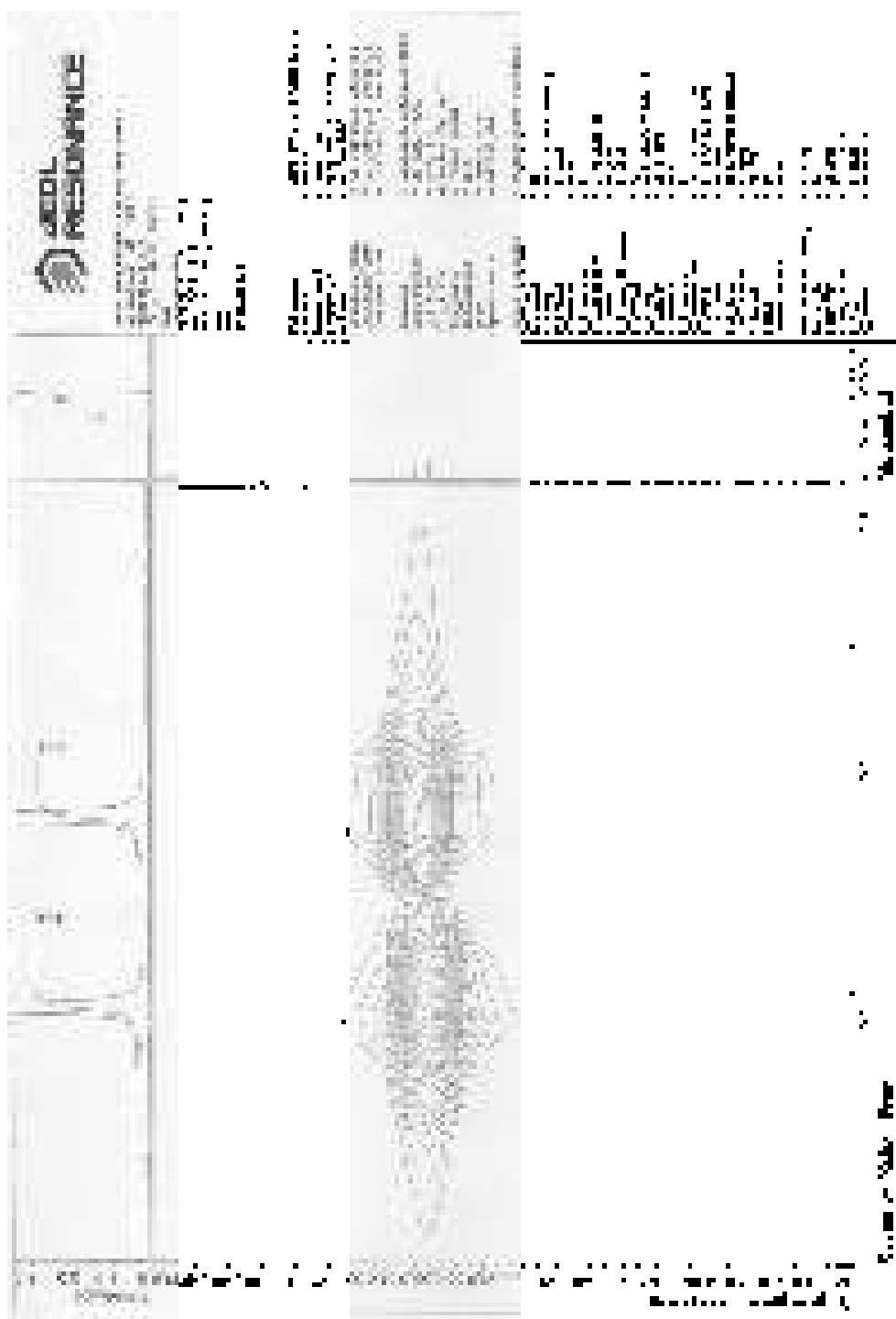
B1. Korelasi HMQC Senyawa MTP-1

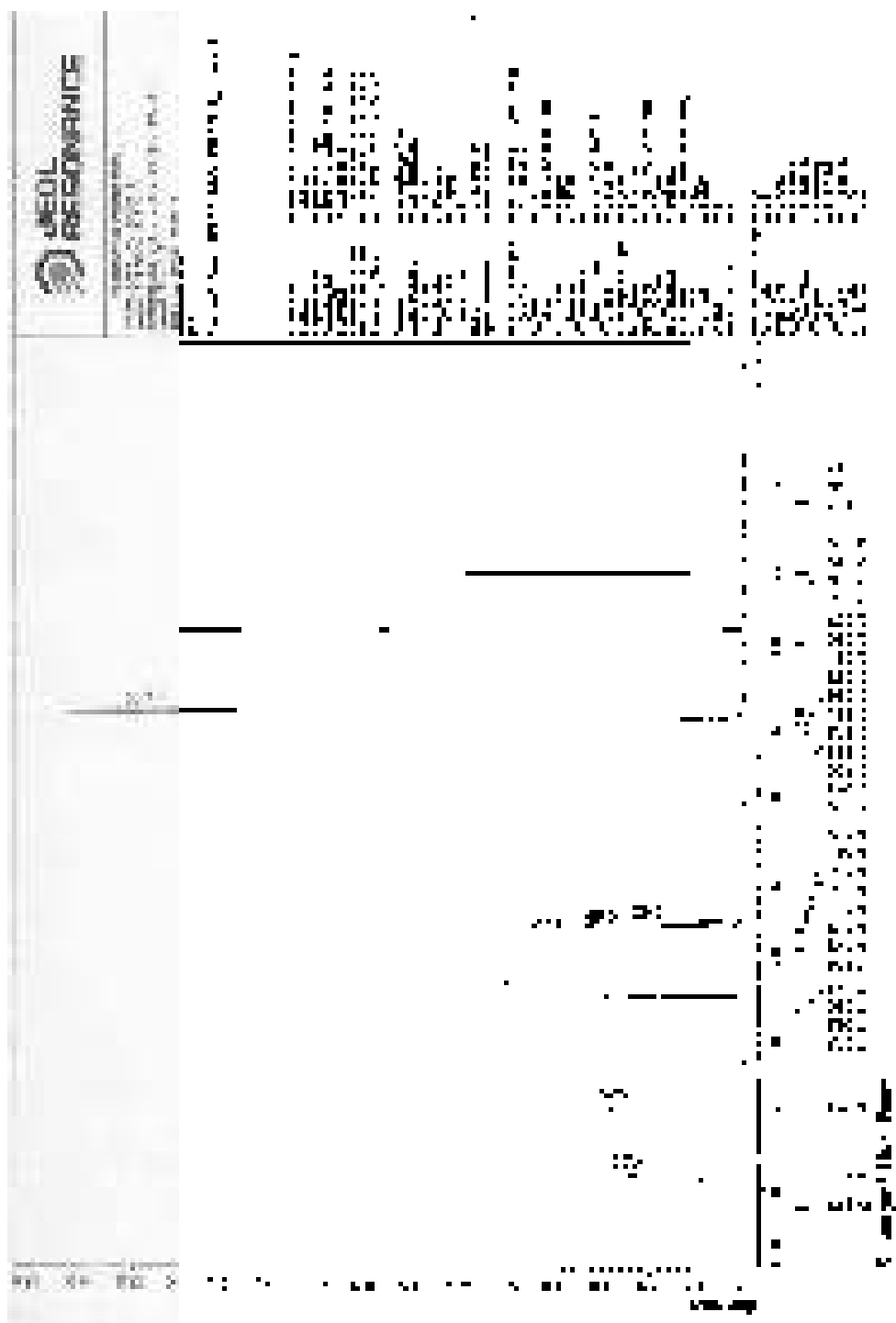


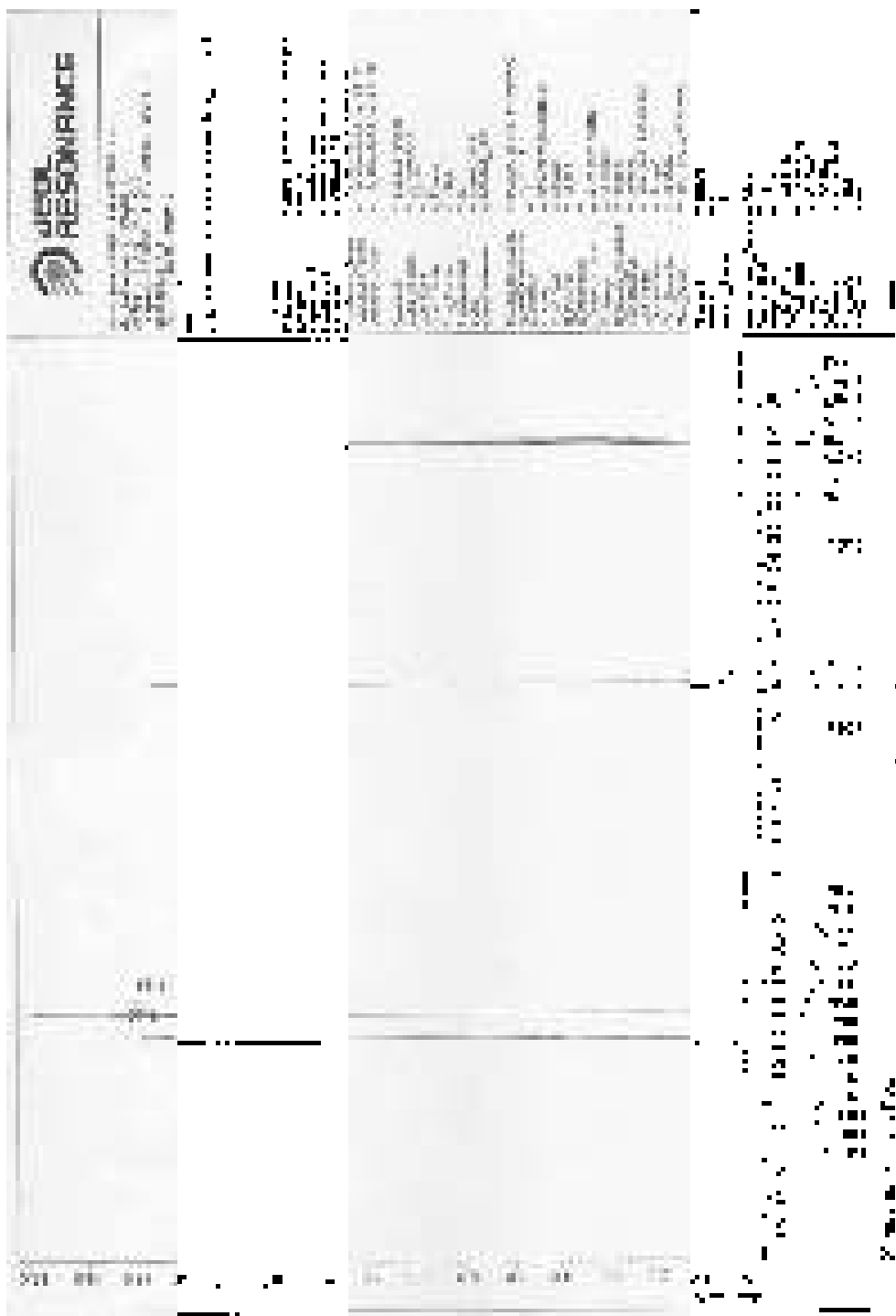
B1. Korelasi HMBC Senyawa MTP-1

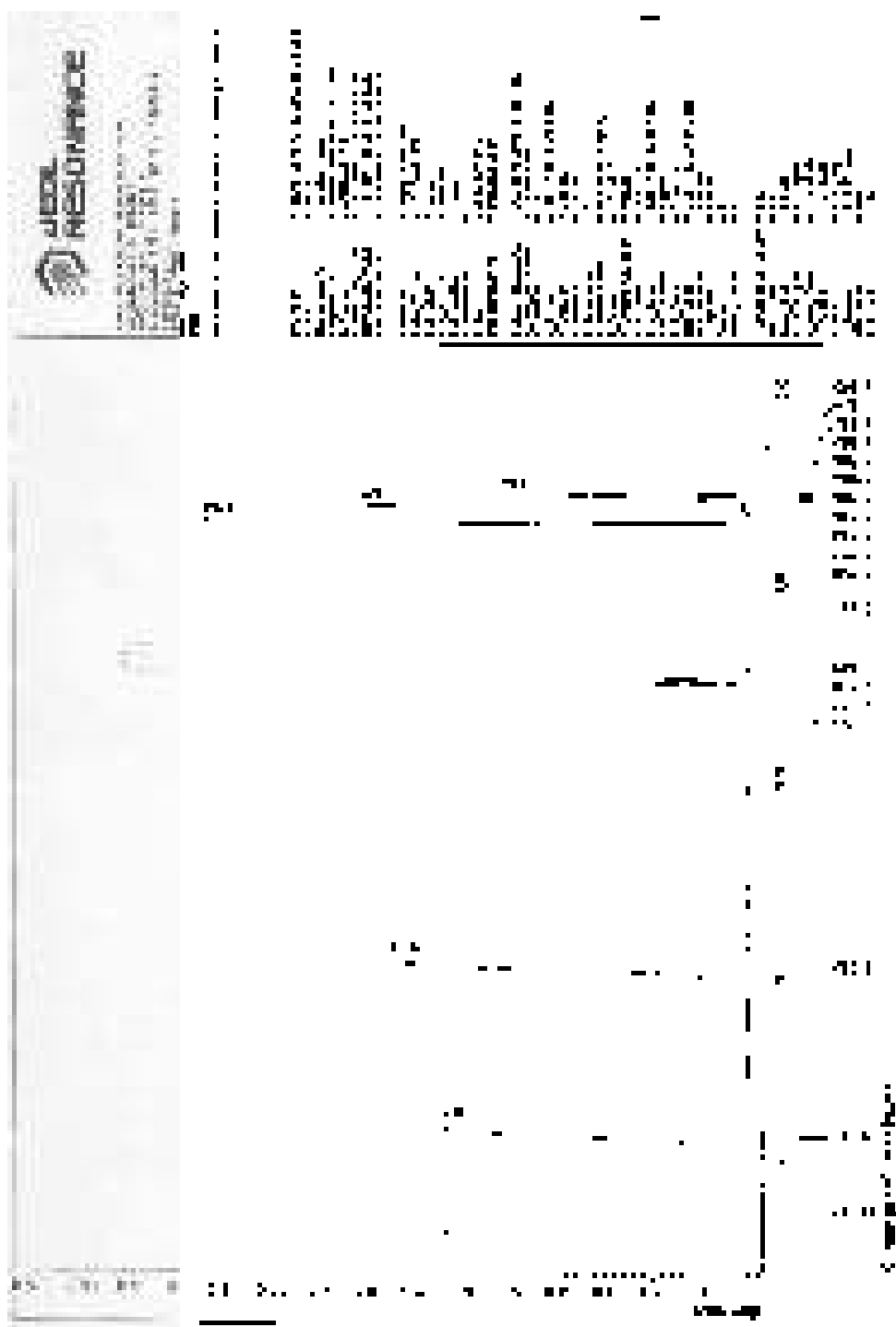


B1. Korelasi HMBC Senyawa MTP-1

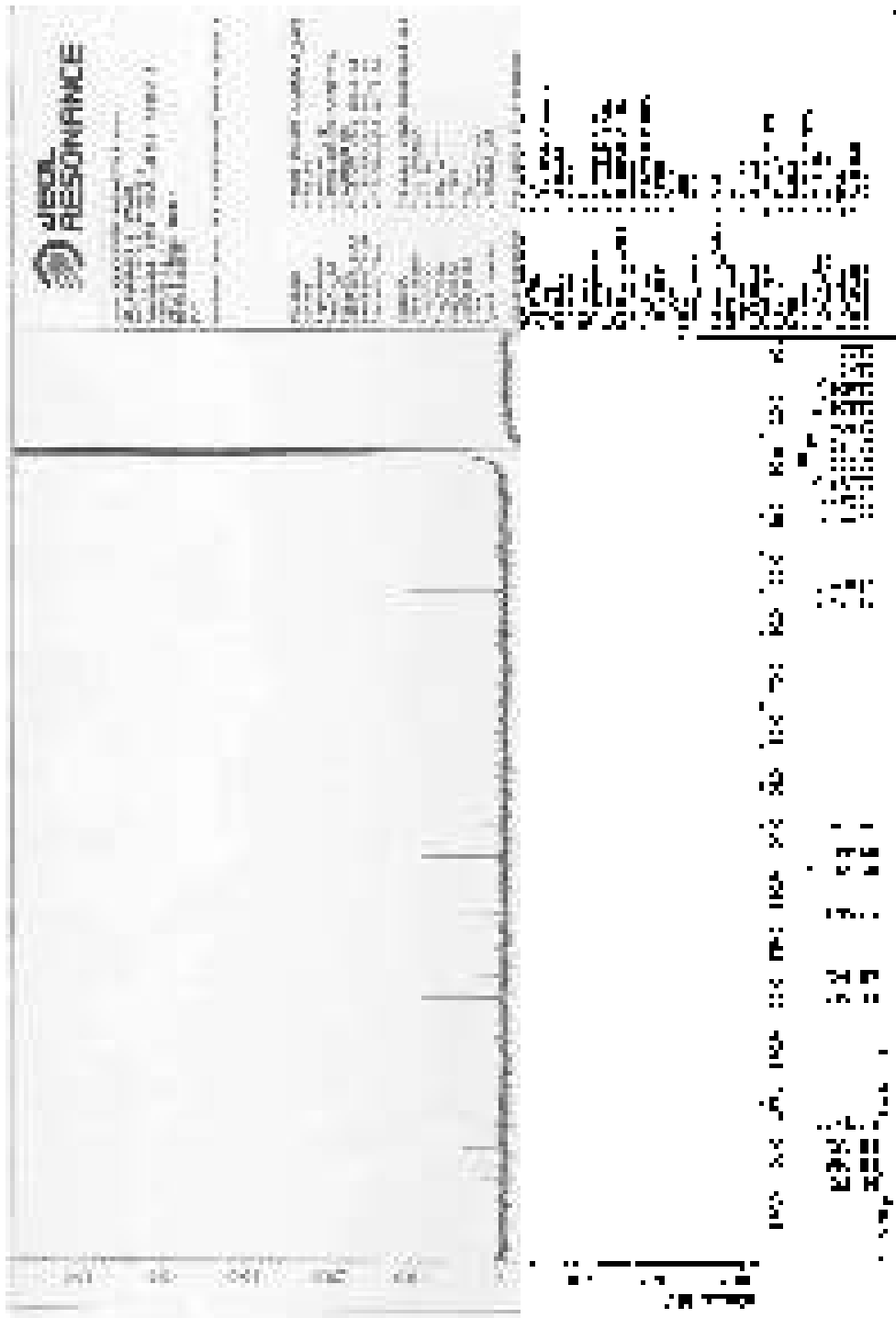


B2. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-2

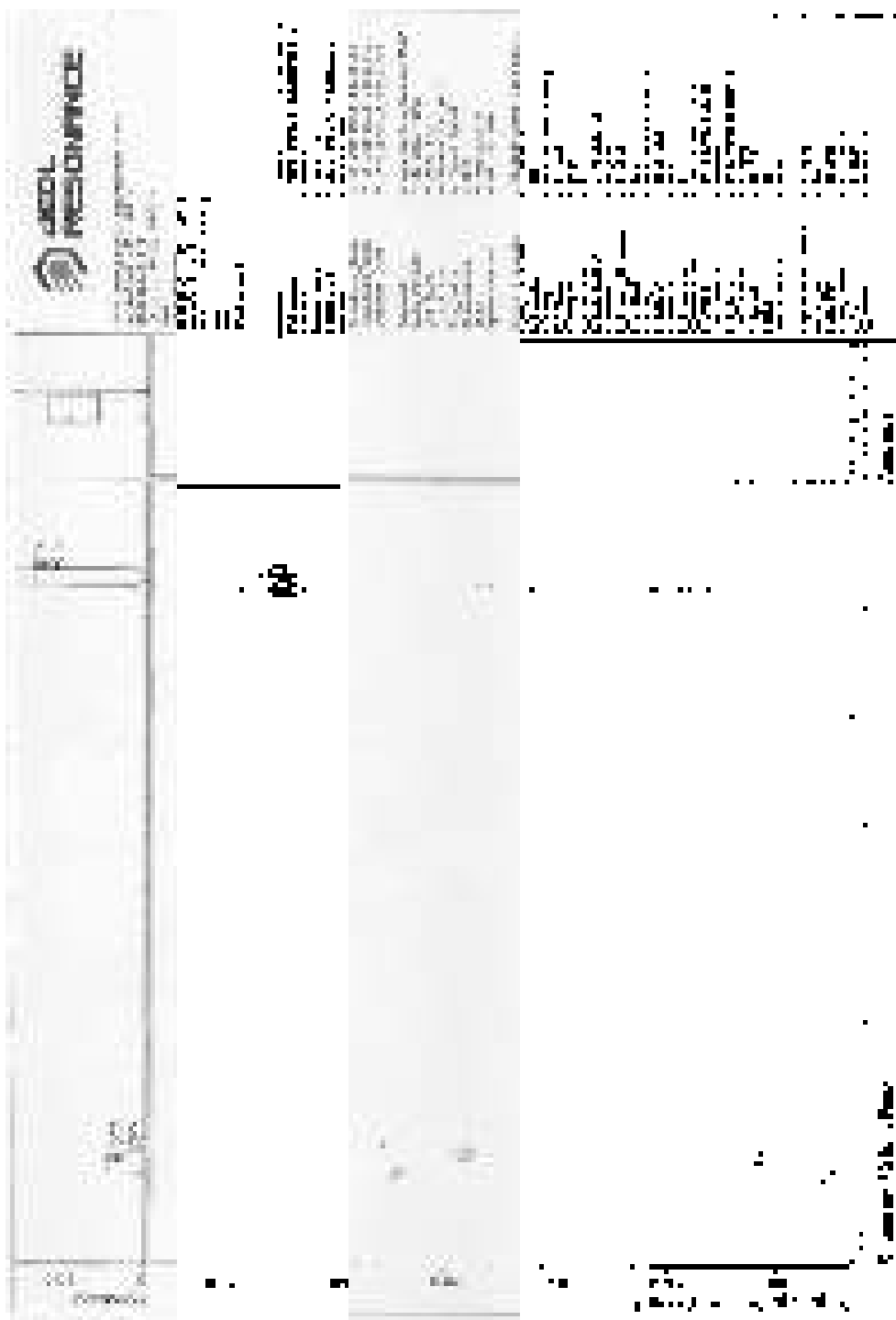
B2. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-2

B2. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-2

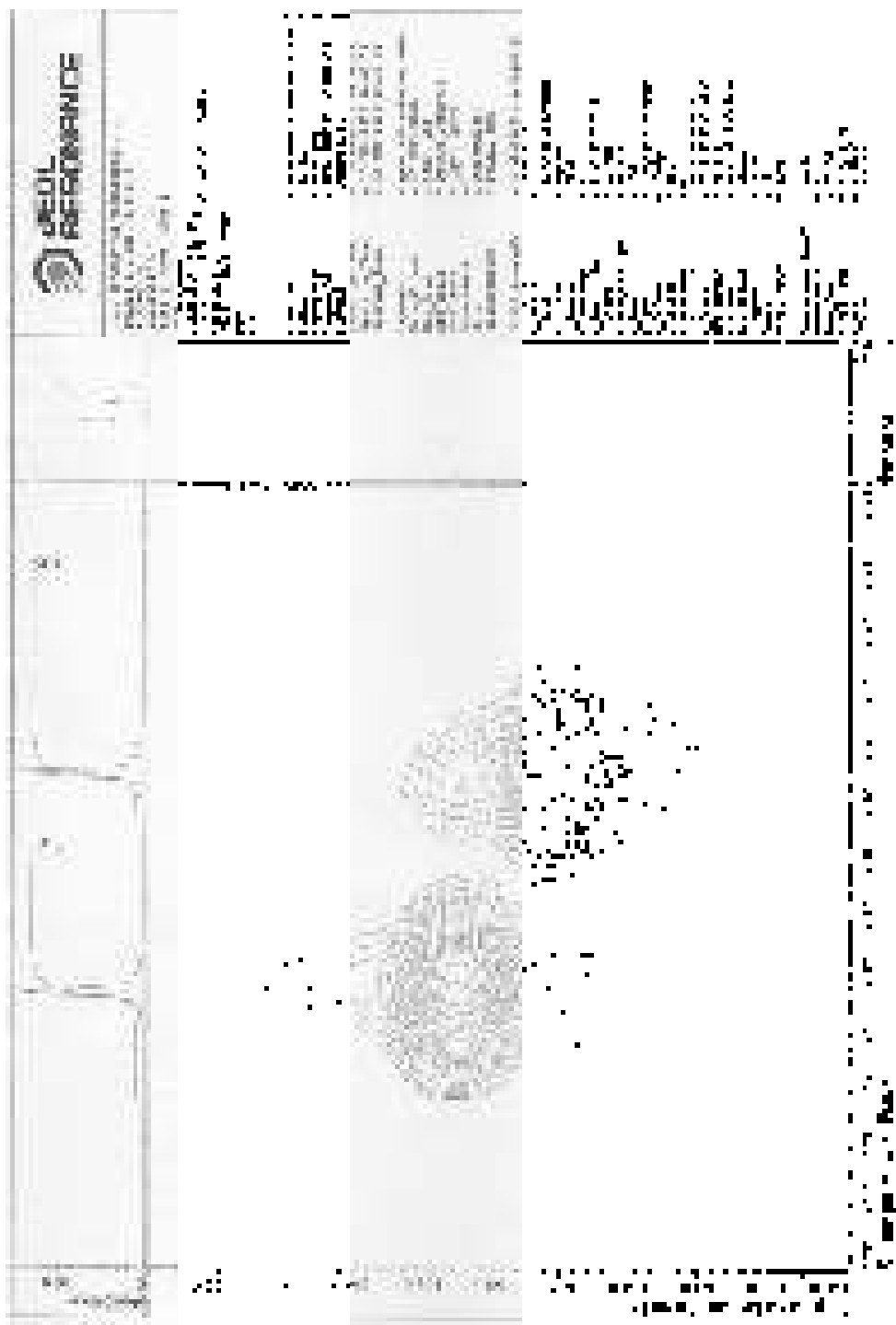
B2. Spektra ¹³C-NMR Senyawa MTP-2



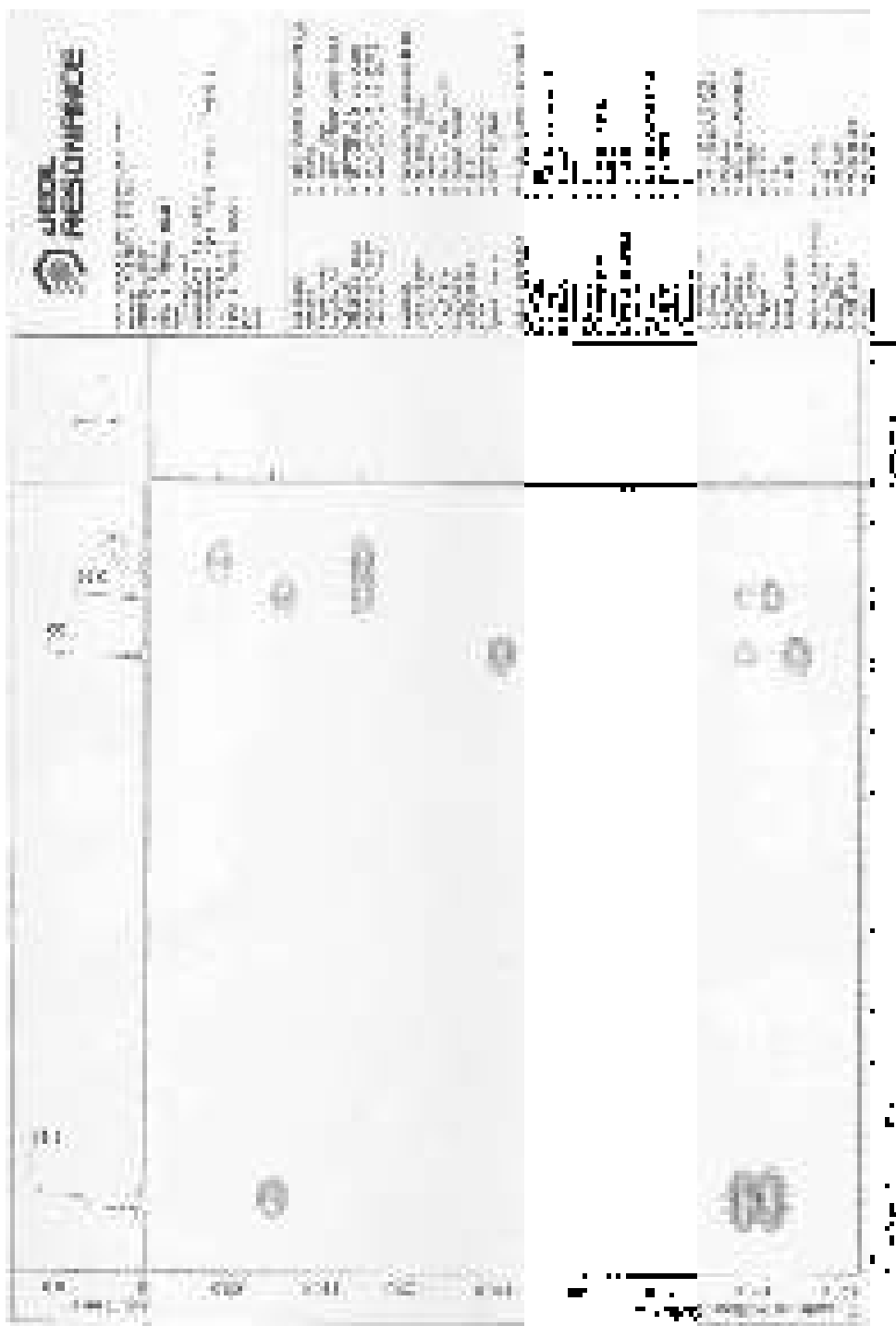
B2. Korelasi HMQC Senyawa MTP-2

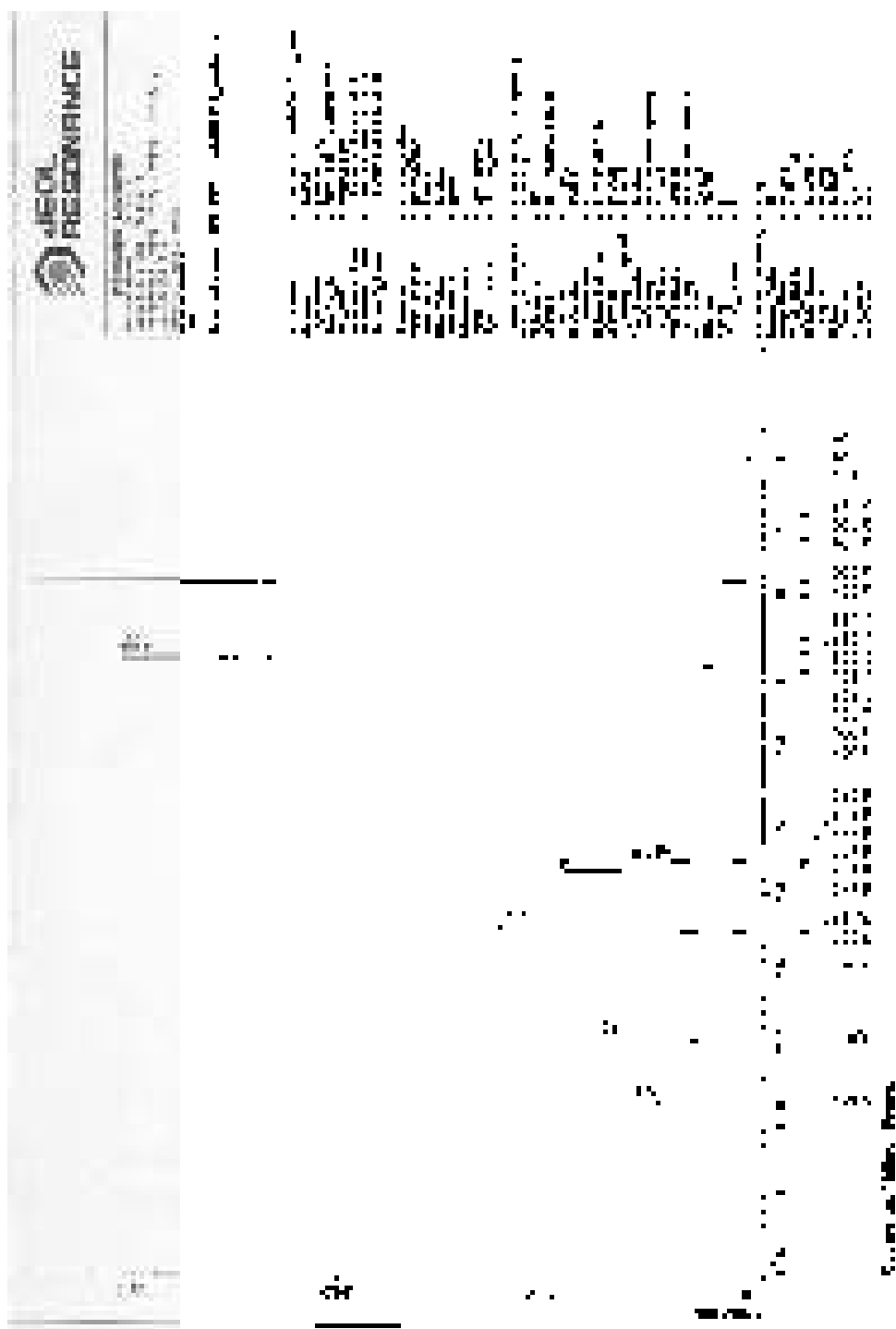


B2. Korelasi HMBC Senyawa MTP-2

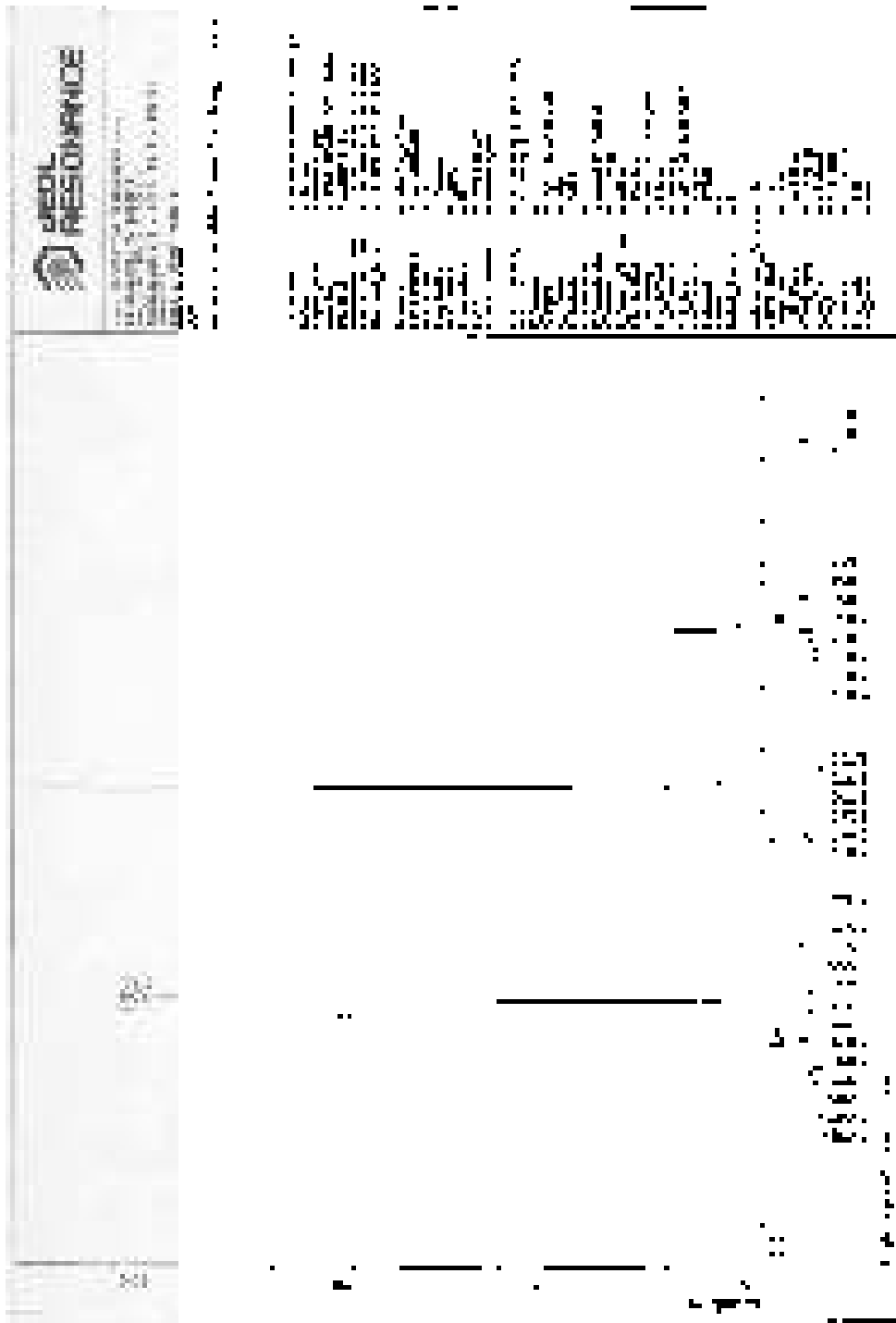


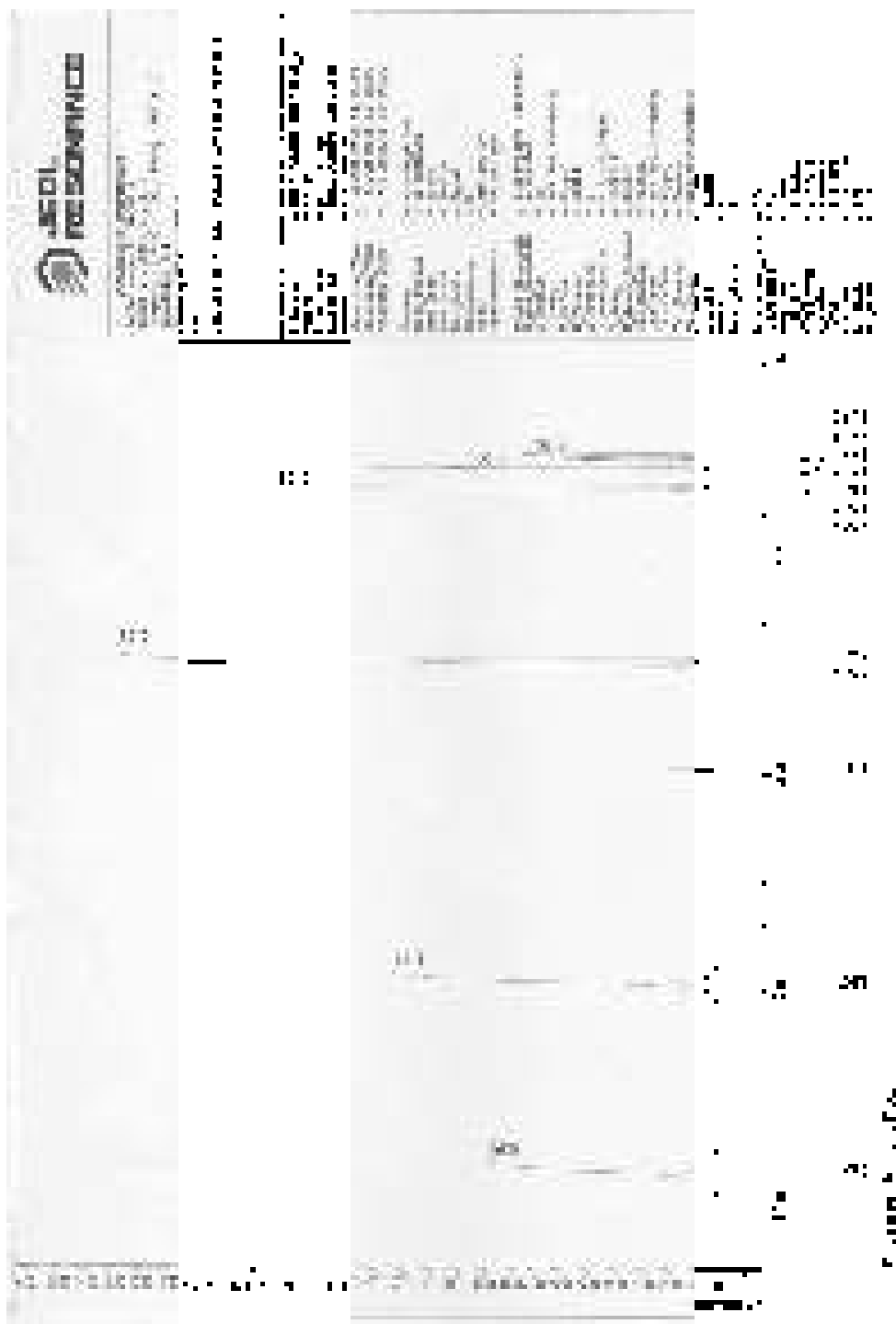
B2. Korelasi HMBC Senyawa MTP-2

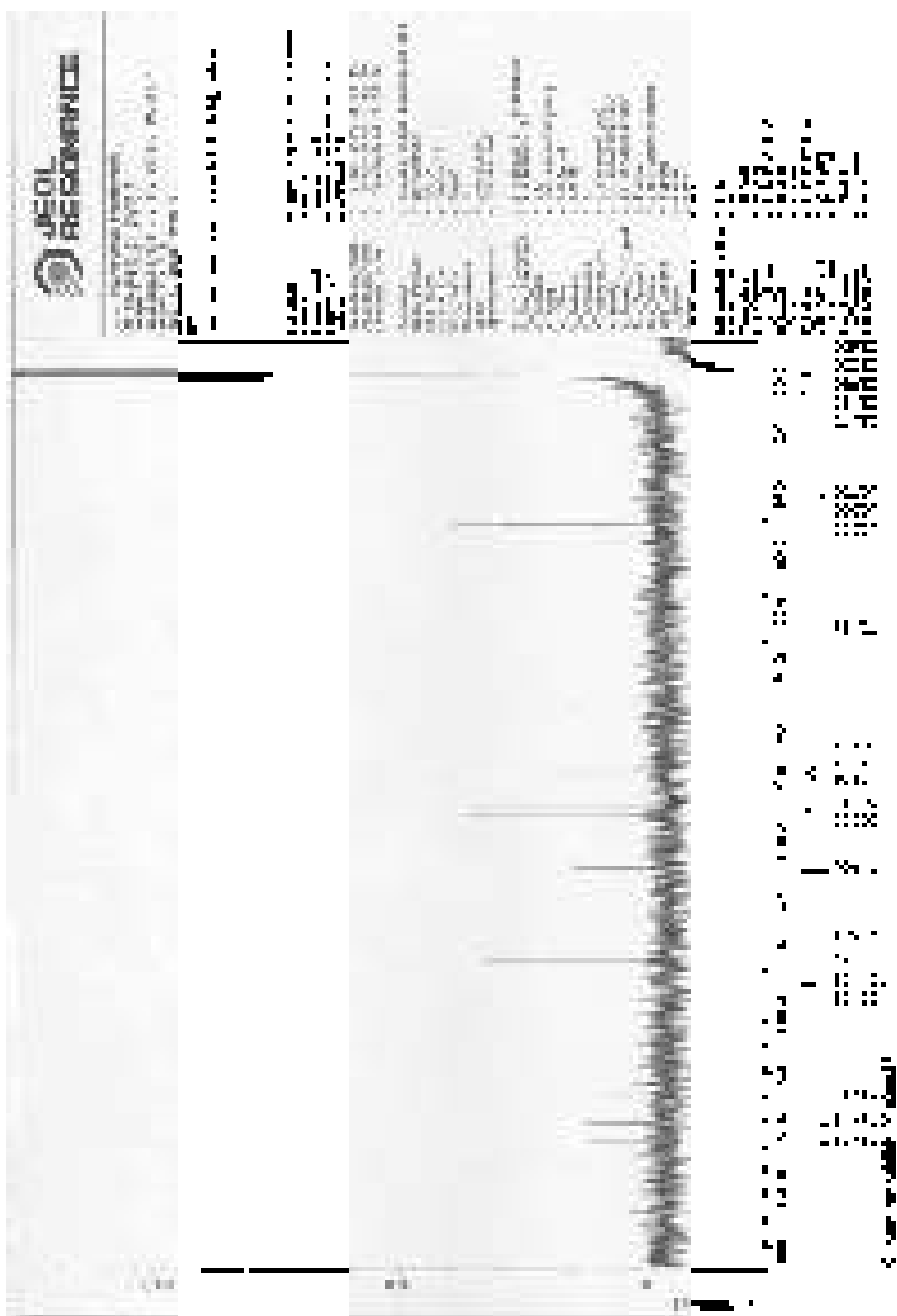


B3. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-3

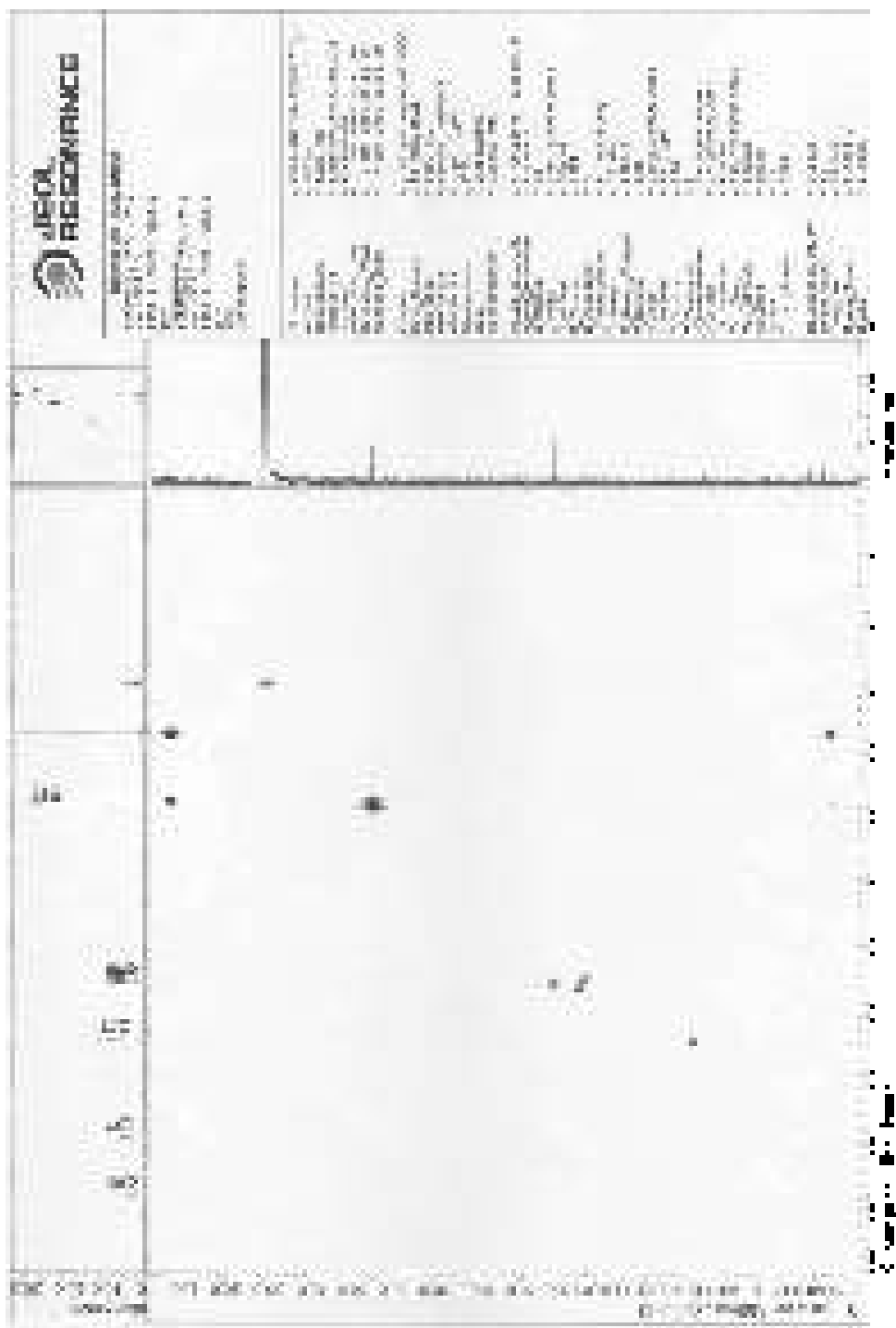
B3. Spektra ¹H-NMR Senyawa MTP-3



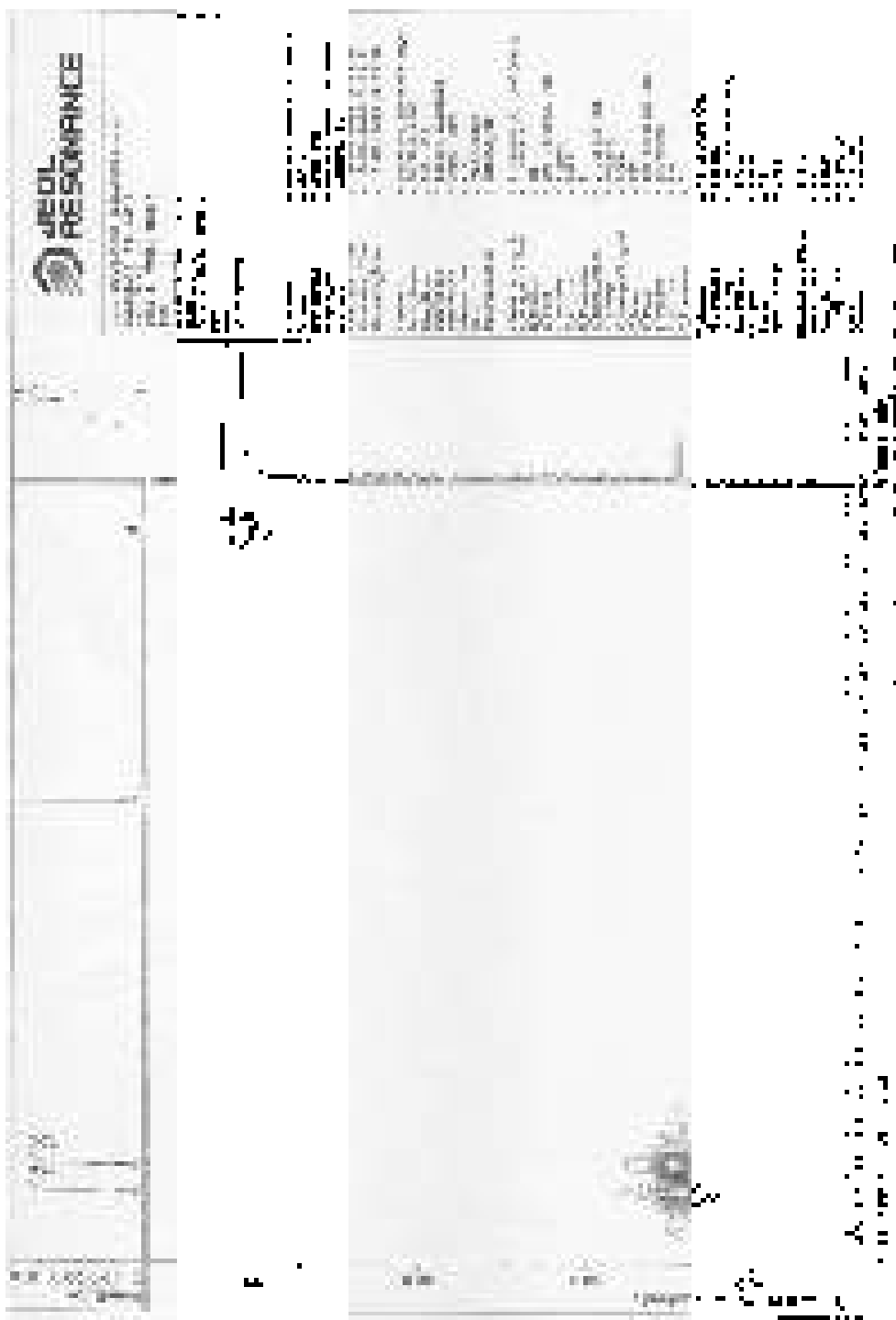
B3. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-3

B3. Spektra ^{13}C -NMR Senyawa MTP-3

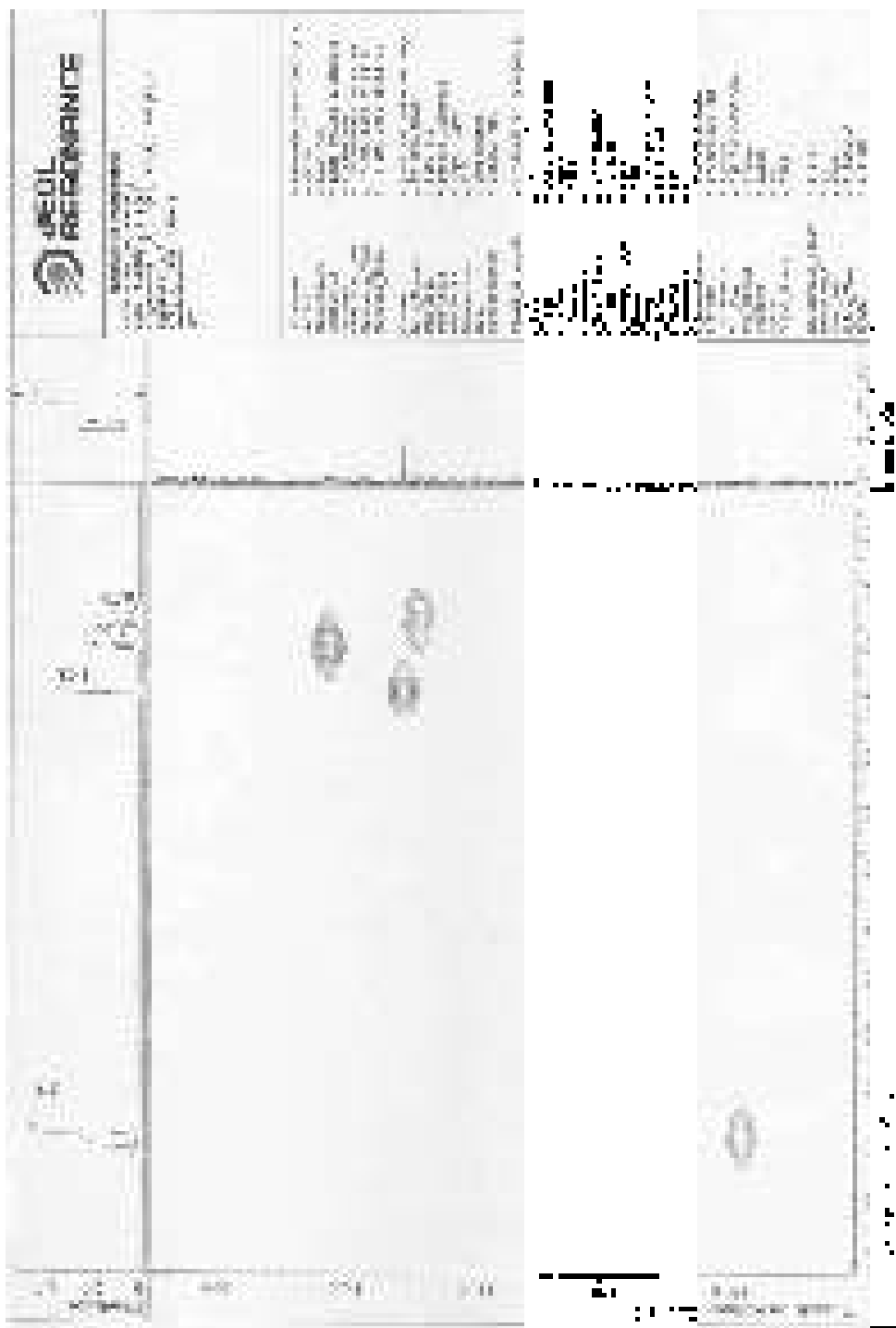
B3. Korelasi HMQC Senyawa MTP-3



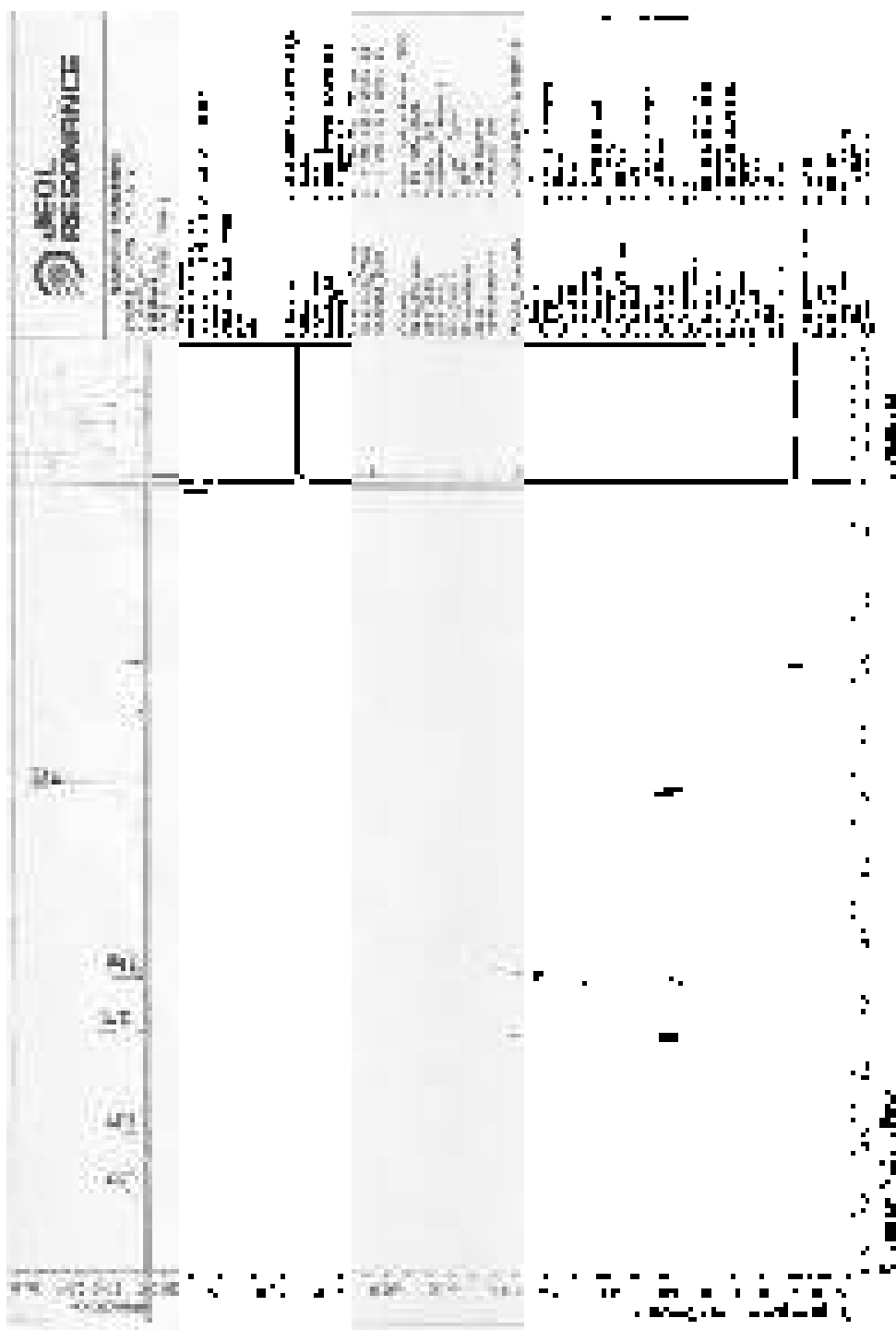
B3. Korelasi HMQC Senyawa MTP-3



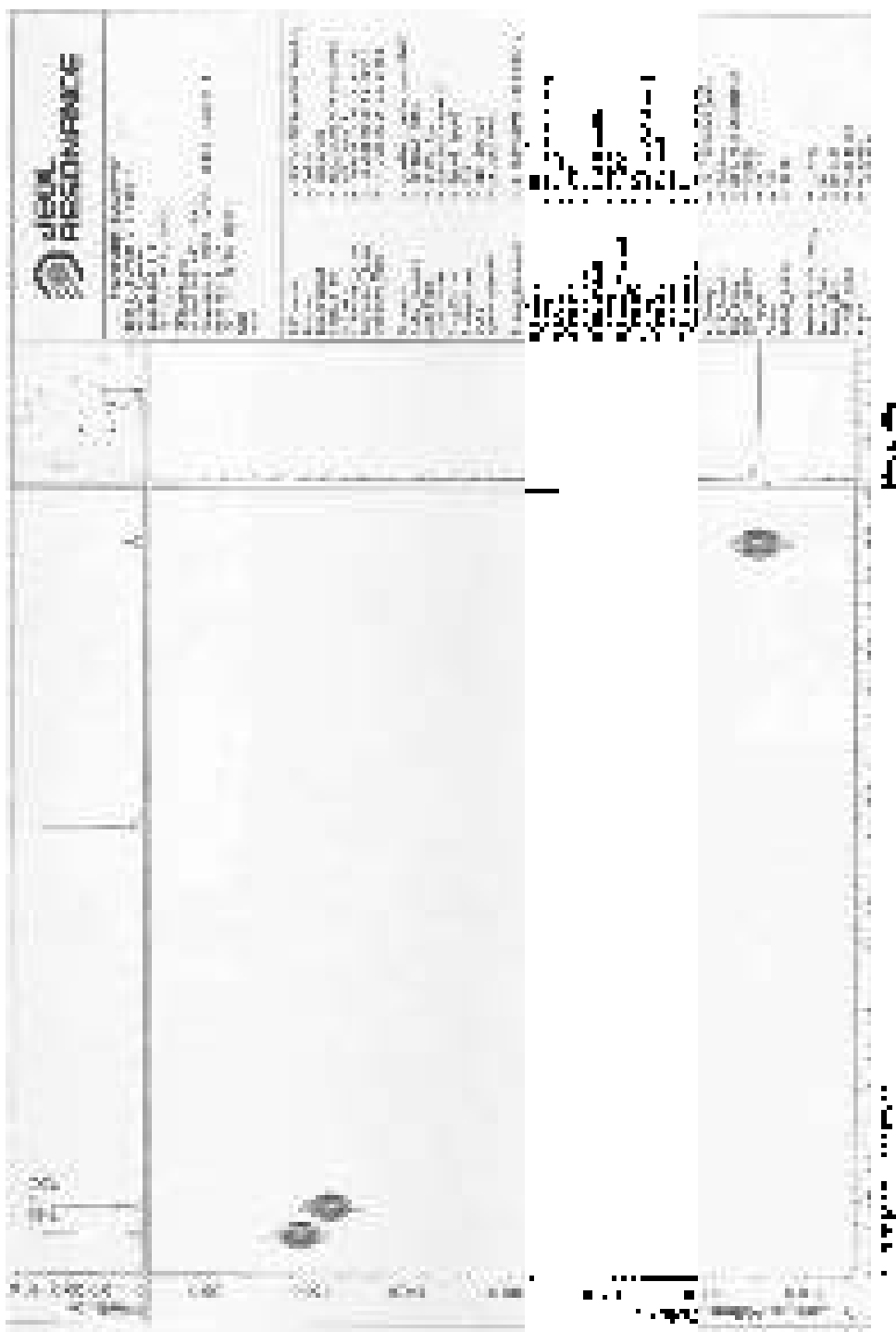
B3. Korelasi HMQC Senyawa MTP-3



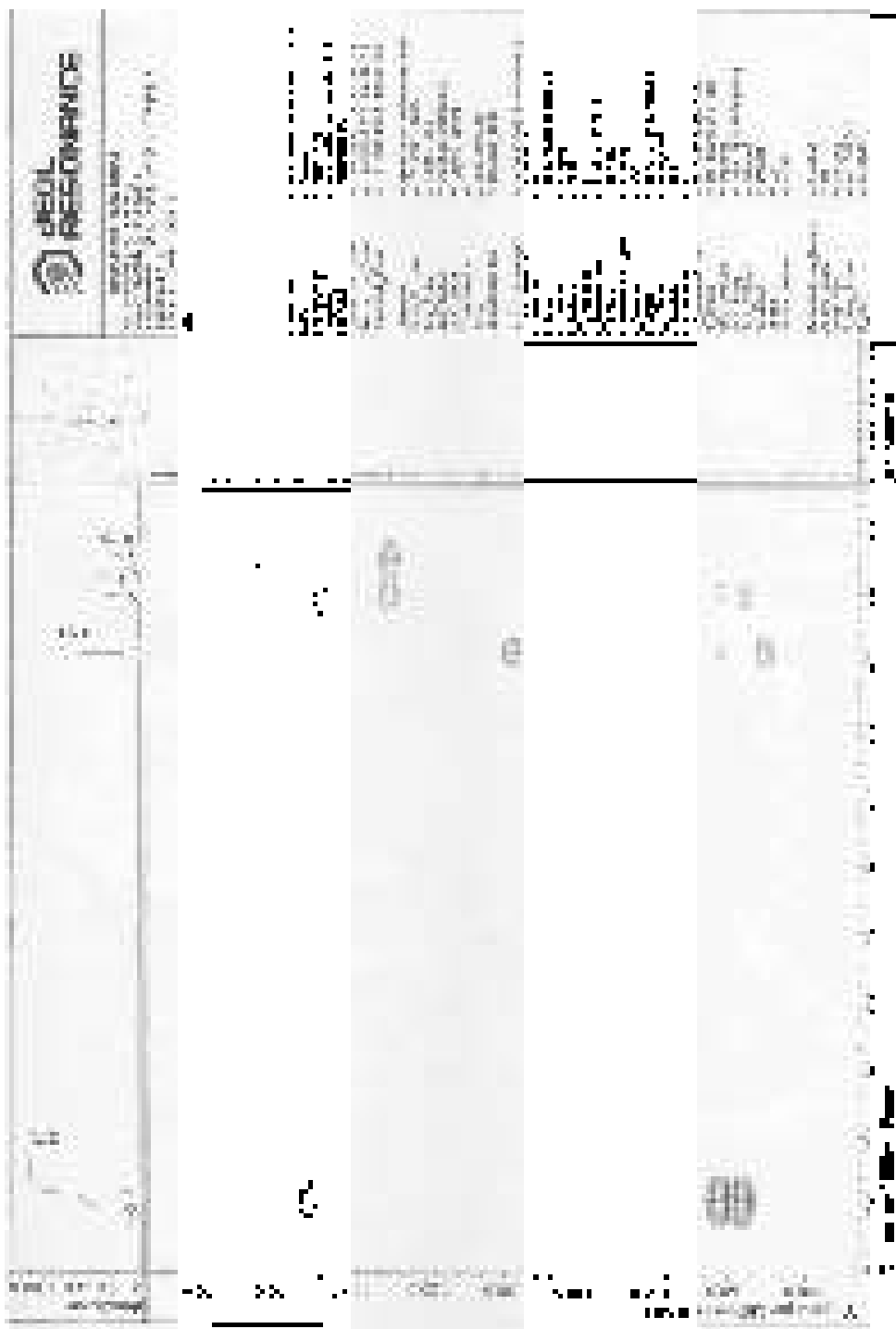
B3. Korelasi HMBC Senyawa MTP-3



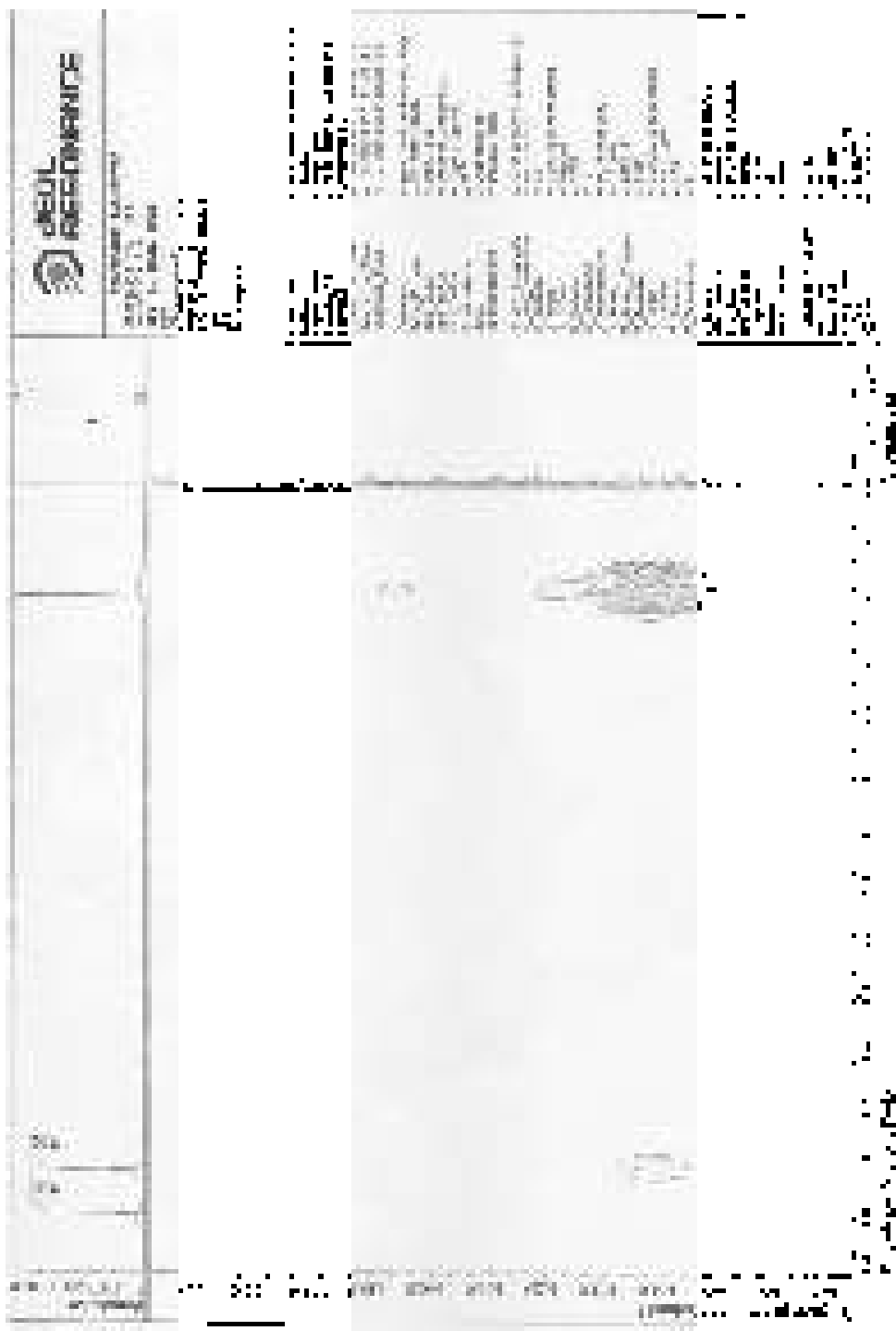
B3. Korelasi HMBC Senyawa MTP-3



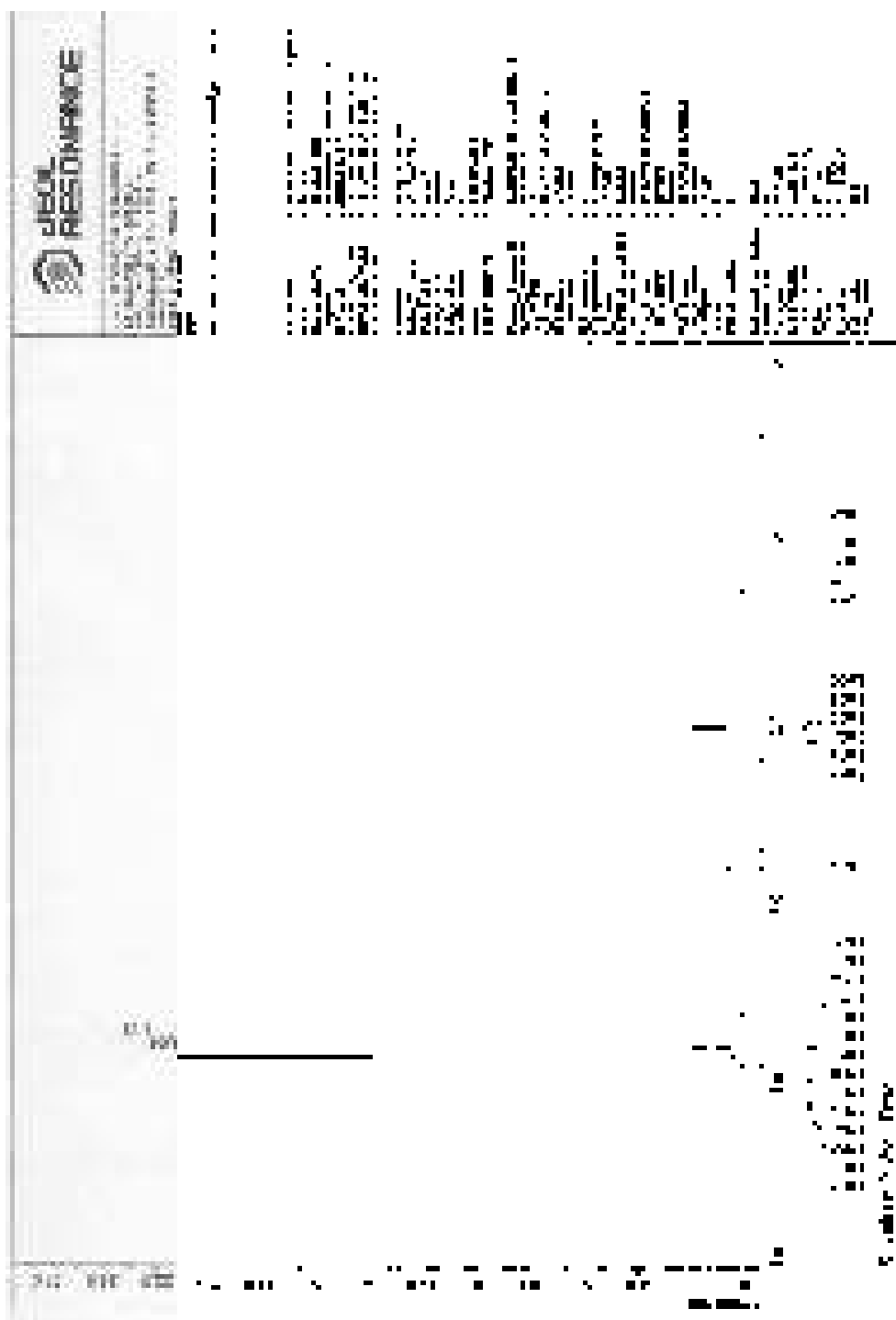
B3. Korelasi HMBC Senyawa MTP-3

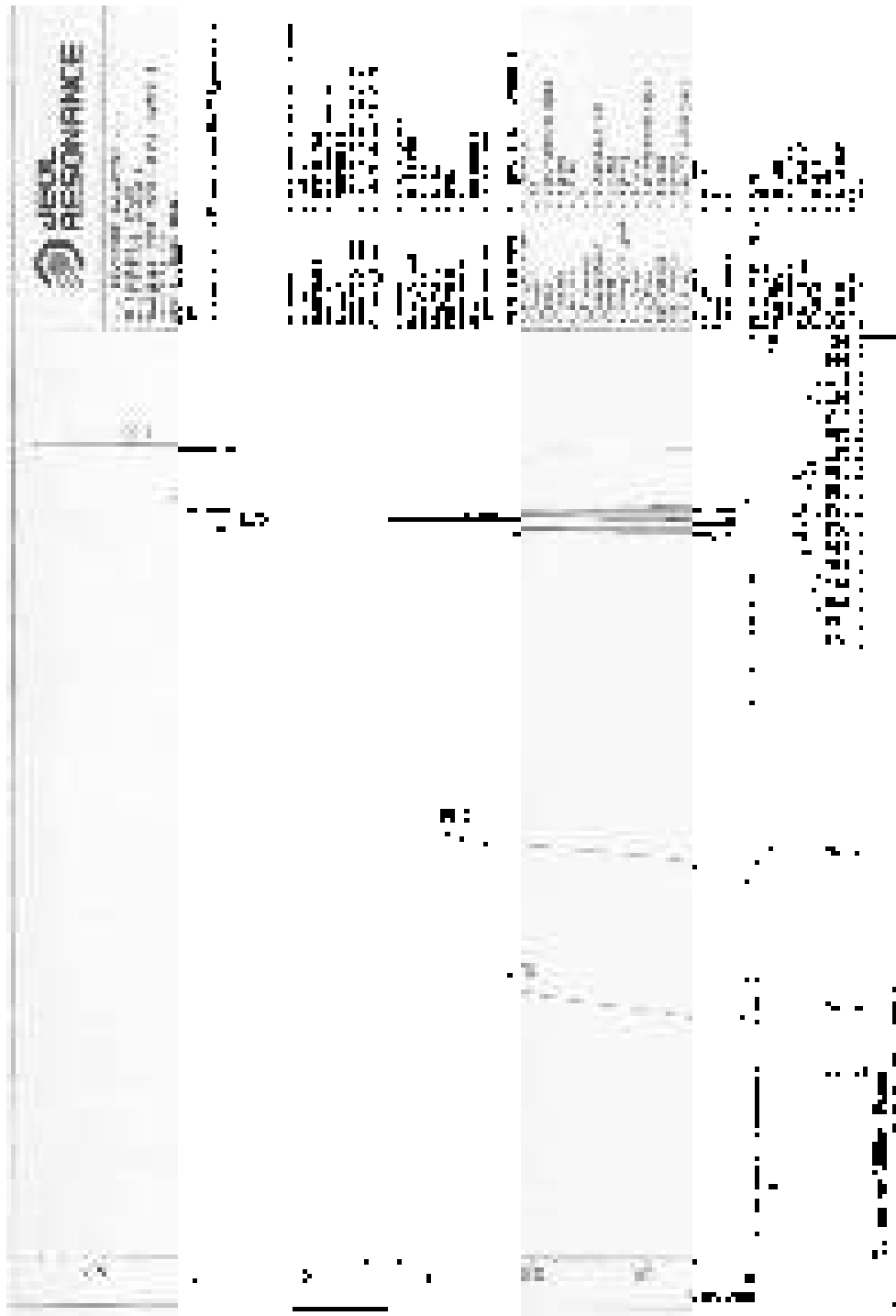


B3. Korelasi HMBC Senyawa MTP-3



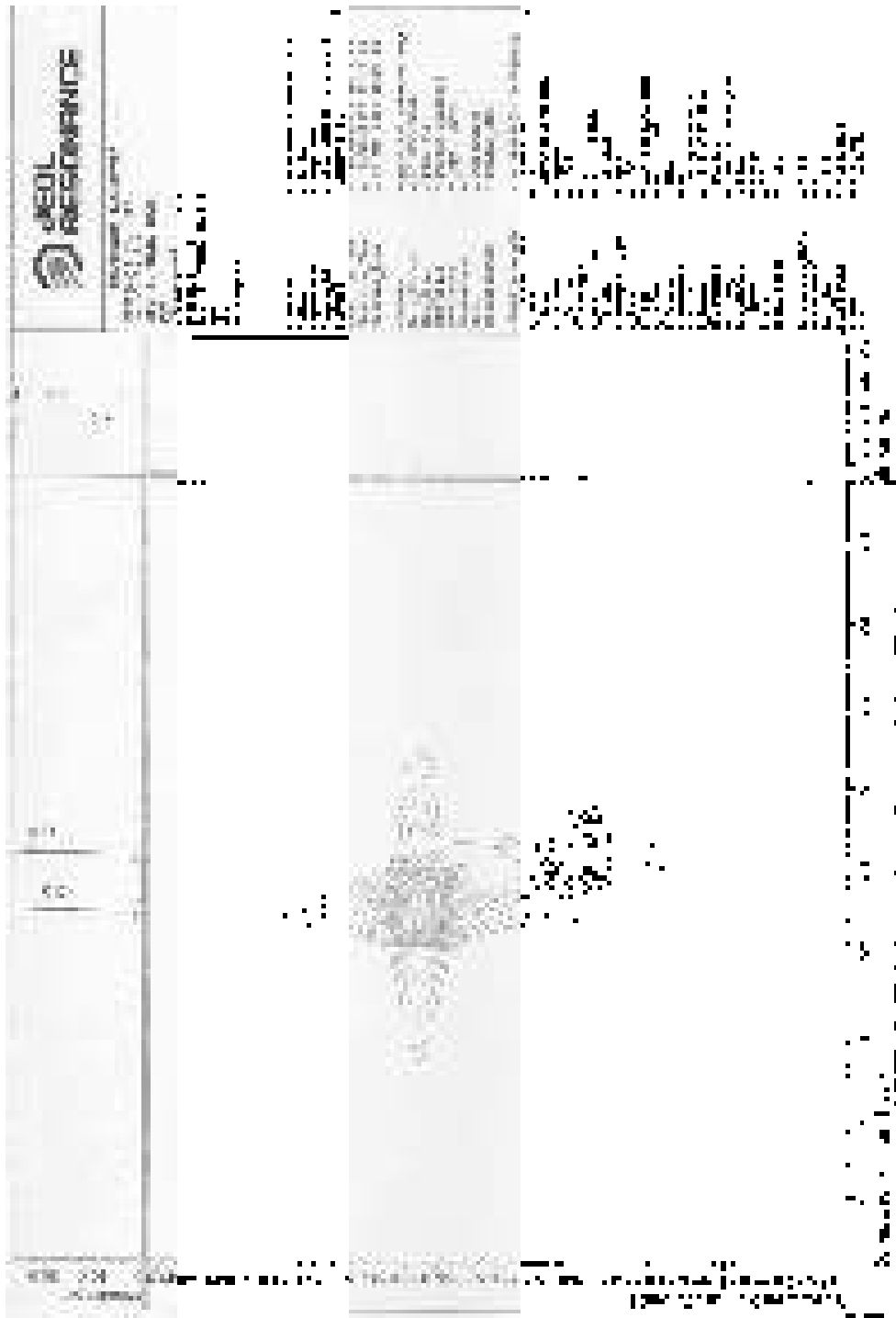
B4. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-4

B4. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-4

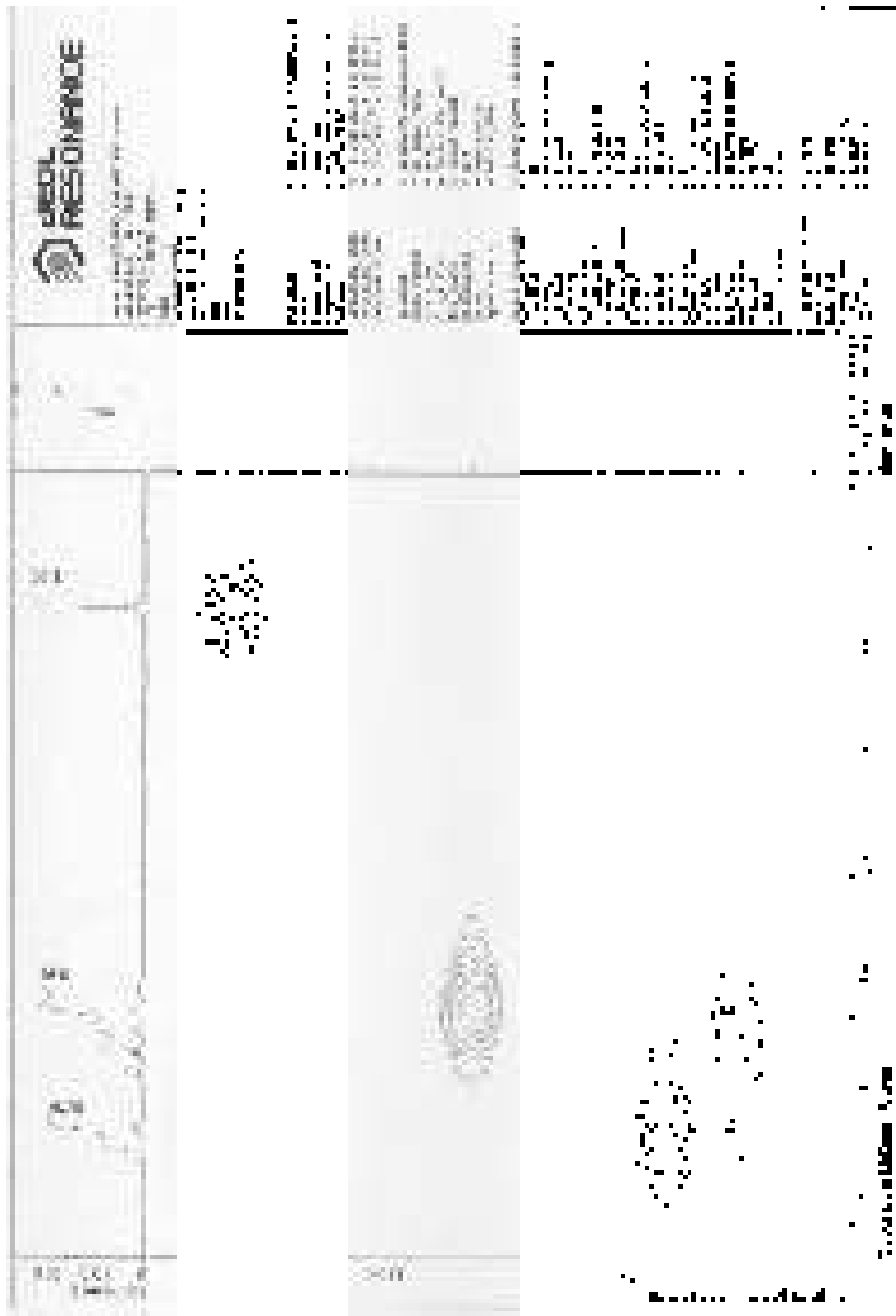
B4. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa MTP-4

B4. Spektra ^{13}C -NMR Senyawa MTP-4

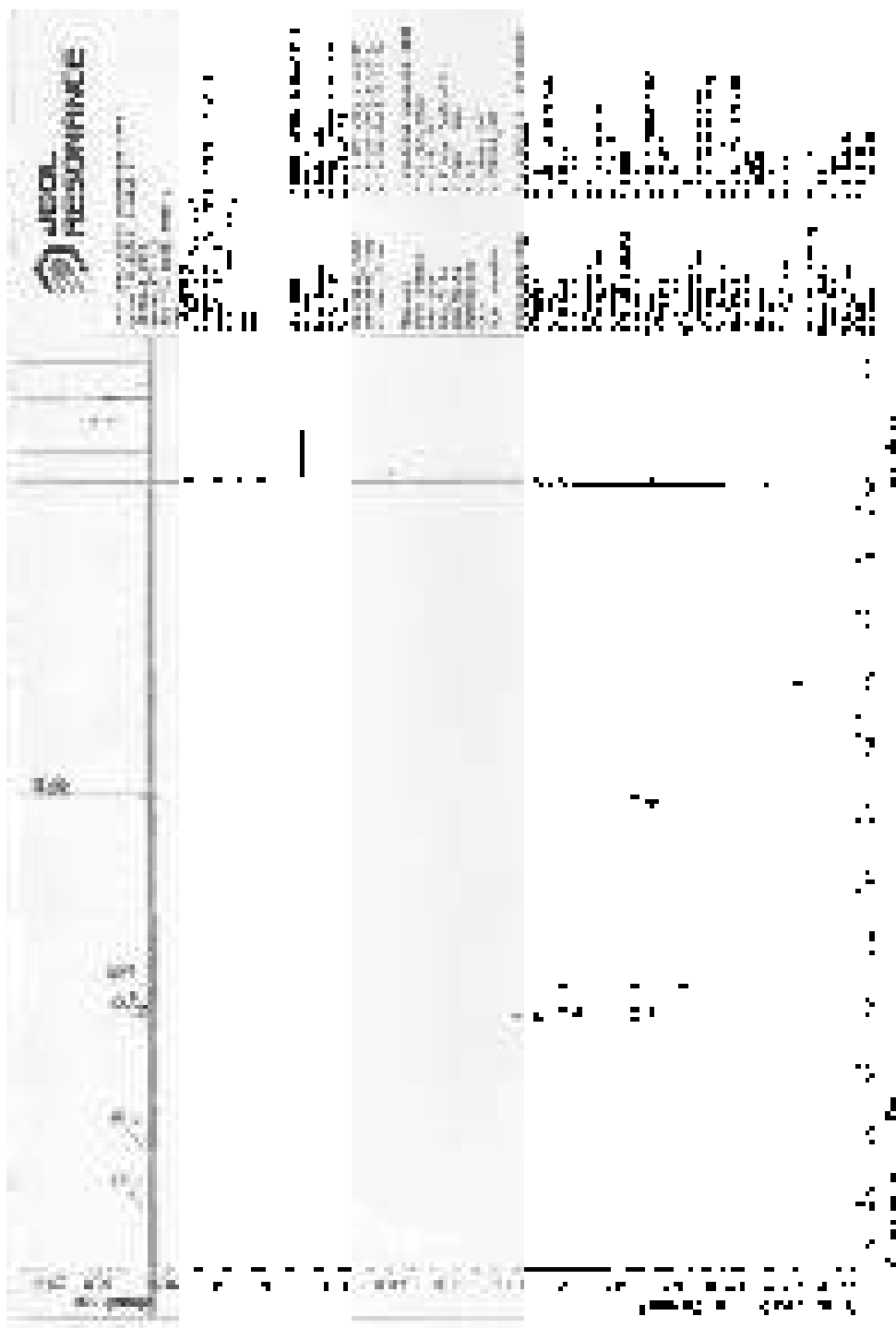
B4. Korelasi HMQC Senyawa MTP-4



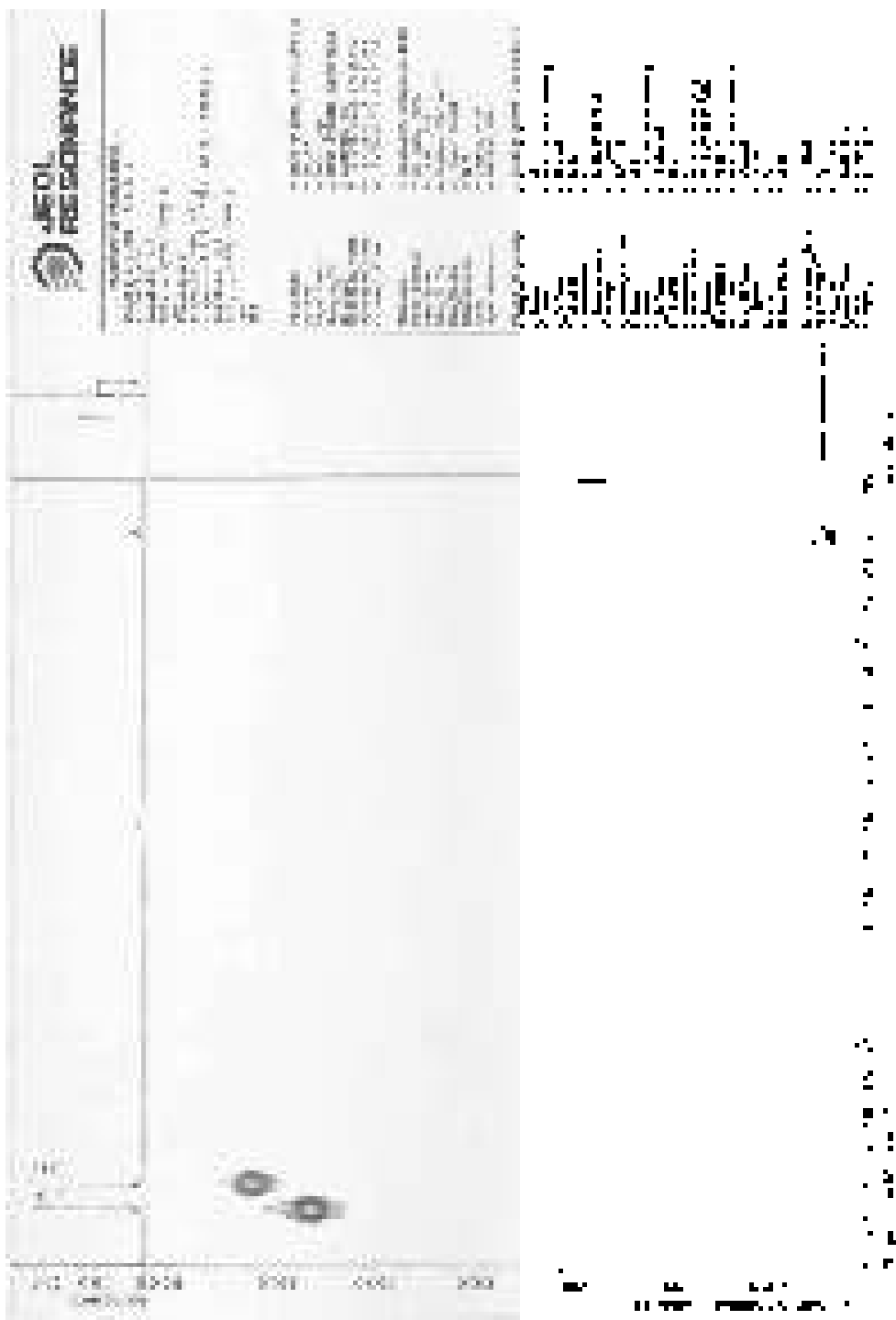
B4. Korelasi HMQC Senyawa MTP-4



B4. Korelasi HMBC Senyawa MTP-4



B4. Korelasi HMBC Senyawa MTP-4



B4. Korelasi HMBC Senyawa MTP-4

