

Optimalisasi Reaksi Pembukaan Cincin Siklik Turunan Gula Pentosa melalui Reaksi Dithioasetalisasi

Optimization of Reactions Opening Cyclic Ring of Pentose Sugar Derivatives through Dithioacetalisation Reactions

Nuriman

Staf Pengajar FKIP, Universitas Jember

Email: murtisa72@yahoo.com.au

ABSTRACT

Ring-opening reaction of cyclic pentose sugar derivatives of 2,3,4-Tri-O-benzyl- D-xylopyranose to derivatives of acyclic 2,3,4-Tri-O-benzyl-D-xylose-Dipropyl dithioacetal been done and optimized. The reaction was performed using a precursor propanathiol with concentrated HCl. Optimization of reaction conditions was conducted by varying propanathiol concentration, reaction time and optimization of the reaction temperature which the product isolation conducted using a variety of solvents. The results of this reaction was obtained 2,3,4-Tri-O-benzyl- D-xylose-Dipropyl dithioacetal with the highest randemen (97%), better than the previous reaction through propanathiol excessive concentration, reaction time of 2 hours and the temperature of the reaction at room temperature. Product Isolations using solvent dikloromathane more effective than the use of other organic solvents. Purification of reaction products is done through a column chromatography using a solvent mixture of 20% ethyl acetate-hexane.

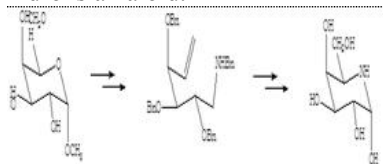
Keywords: optimization, cyclic ring, dithioasetalisasi

PENDAHULUAN

Sintesis senyawa polyhidroksi alkaloid berbasis karbohidrat banyak dilakukan dengan melibatkan pembukaan cincin siklik dan melakukan berbagai variasi rekasi untuk selanjutnya dilakukan siklisasi kembali menuju senyawa target dengan kontrol stereosiklisasi. Karbohidrat menjadi menarik di bidang penelitian kimia organik sejak diketahui berbagai keunikan karbohidrat yang digunakan dalam sintesis senyawa antitumor, antivirus dan terapi anti infeksi dalam senyawa antibiotik (Hanessian; 1977). Peran karbohidrat, baik dari golongan heksosa maupun pentose menjadi semakin penting dalam bidang ini karena aspek stereokimia dan kiralitas yang banyak dijumpai dalam senyawa-senyawa tersebut (Brinkley, 1988). Karbohidrat yang memiliki banyak pusat stereogenik dapat menjadi sumber reagen khiral untuk sintesis senyawa target yang memerlukan sifat kiralitas tertentu melalui pemisahan stereoselektiv. Pengembangan sintesis organik yang melibatkan kontrol stereoselektiv dipengaruhi oleh beberapa aspek penting seperti

analisis konformasi, kontrol setereoelektronik dan mekanisme reaksi (Atkinson, 1995).

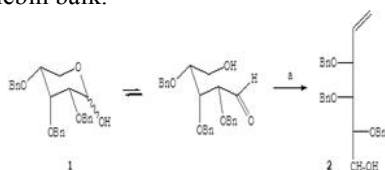
Pada sintesis alkaloid polyhidroksialkalisasi seperti 1-Deoxygalactonojirimycin (Paulseet *al.*, 1990) yang mengindikasikan golongan senyawa inhibitor glikosidase, telah disintesis menggunakan bahan dasar heksosa methyl- α -D-galactopyranoside. Pada reaksi tersebut menggunakan bahan dasar turunan galaktosa dari golongan heksosa yang melibatkan pembukaan cincin siklik galaktosa, modifikasi senyawa asiklik dan melakukan reaksi stereosiklisasi untuk membentuk senyawa target polihidroksialkaloid.



Gambar 1. Sintesis 1-Deoxygalactonojirimycin

Berdasar pada pola yang dilakukan di atas, reaksi pembukaan cincin siklik gula pentosa

menggunakan bahan dasar komersial methyl β -D-xylopyranoside telah dilakukan. Penelitian ini diarahkan untuk mengkaji stereoselektivitas pembentukan senyawa aminoalkene yang melibatkan reaksi pembukaan cincin dengan tahap-tahap reaksi yang paling efisien dan memberikan randemen hasil reaksi tinggi pada setiap tahap reaksinya. Beberapa pendekatan dilakukan untuk menentukan hasil reaksi yang optimal. Pendekatan menggunakan reaksi Wittig (Skema 2) dilakukan dengan mereaksikan model laktol **1** (Tejima, *dkk.*, 1968) untuk membuka cincin siklik dengan target hasil senyawa alkenol **2**. Model digunakan gula ribose untuk melihat apakah hasil reaksinya sama dengan yang dilakukan pada gula xylosa (Nuriman, 2006). Pendekatan lain dilakukan dengan melakukan reaksi dithioasetalisasi. Reaksi ini telah dilakukan dengan randemen hasil yang cukup baik yaitu 87% (Brownlee *et. al.*, 2000) namun reaksi selesai dengan memerlukan waktu yang cukup lama, sehingga optimalisasi berbagai kondisi reaksi diperlukan untuk efisiensi dan peningkatan hasil yang lebih baik.



Gambar 2. Reagen dan Kondisi $\text{PH}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{I}^-$, THF, reflux

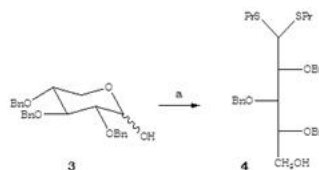
Berdasarkan kondisi reaksi pembukaan cincin siklik gula pentosa yang telah dilakukan pada penelitian terdahulu, maka penelitian yang bertujuan untuk optimalisasi reaksi pembukaan cincin siklik gula pentosa sehingga diperoleh kondisi yang efektif dan efisien sangat diperlukan sehingga memberikan hasil randemen reaksi tinggi pada tahap-tahap reaksi selanjutnya. Penekanan yang lebih utama dalam reaksi ini adalah, penggunaan propanethiol akan menyebabkan bau yang sangat menyengat dalam *fume hood*, sehingga optimalisasi konsentrasi propanethiol, waktu dan suhu reaksi menjadi sangat dibutuhkan.

METODE

Alat dan Bahan

Reaksi pembukaan cincin siklik diawali dari laktol **1** melalui reaksi Wittig, seperti dipaparkan pada skema

2. Reaksi dilakukan dengan merefluk senyawa tersebut bersama triphenil phosphonium metiliodida dengan pelarut tetrahidrofuran. Hasil dari reaksi ini merupakan senyawa alkenol **2**. Selain cara ini, pendekatan lain untuk reaksi pembukaan cincin juga dilakukan melalui reaksi dithioasetalisasi. Reaksi ditunjukkan pada skema 3.



Gambar 3. Reagen dan kondisi PrSH, HCl, Temp, Waktu (J)

Bahan yang digunakan dalam eksperimen ini adalah: 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-D-ribopyranose (disynthesis menurut prosedur (Tejima, 1968)), propanethiol, triphenyl phosphine (Aldrich), metil iodida, *n*-butyllithium (solution 15% in *n*-hexane, Sigma Aldrich/Merck-Schuchardt), 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (disynthesis menurut prosedur (Tejima, 1968)), tetrahidrofuran, dikloromatan, MgSO_4 , larutan garam jenuh, larutan bikarbonat,

Eksperimen reaksi Wittig pada senyawa 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-D-ribopyranose:

Campuran suspensi methyltriphenylphosphonium iodide (0.20 g, 0.49 mmol) dalam THF (5 mL) ditambahkan tetes demi tetes *n*-Buli (0.20 mL of 2.5 M larutan dalam hexane, 0.49 mmol) pada suhu kamar dalam lingkungan gas argon. Campuran di putar selama 30 menit. Senyawa 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-D-ribopyranose kemudian ditambahkan (0.17 g, 0.35 mmol) dalam THF (mL) secara tetes demi tetes. Setelah 1 jam, campuran reaksi diencerken menggunakan ether dan di saring. Filtrat dibilas dengan MgSO_4 lalu diuapkan. Residu dianalisis secara menggunakan NMR.

Eksperimen reaksi dithioasetalisasi 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-D-ribopyranose:

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-D-xylopyranose (2.0 g, 4.8 mmol) diputar dengan campuran HCl pekat (4 mL) dan propanethiol (variasi konsentrasi) pada temperatur tertentu (variasi temperatur) selama waktu tertentu (variasi waktu). Sisa propanethiol didestilasi dan residu diekstrak menggunakan pelarut (dikloromethane/hexane/ethylacetate) dan dinetralisasi dengan larutan sodium bikarbonat. Lapisan organik dibilas dengan larutan garam jenuh dan dikeringkan dengan MgSO_4 dan diuapkan sisa-sisa pelarutnya dalam penguap vakum. Residu dimurnikan melalui kolom kromatografi dengan pelarut 20% ethil asetat-heksane untuk memperoleh dithioasetal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Reaksi pembukaan cincin menggunakan pendekatan reaksi Wittig dilakukan dengan menggunakan pelarut THF dan basa kuat seperti n-butyllithium pada reaksinya dengan garam fosphonium. Dalam reaksi Wittig, karbon nukleofil pada senyawa Ylid dihasilkan setelah penambahan basa n-butillitium pada garam fosphonium (Vincer *et al.*, 1988). Trifenilphosfine bereaksi dengan alkil halida (alkil iodida) untuk membentuk garam alkil trifenilphosphonium. Pada reaksinya dengan basa kuat, garam dari Ylid terbentuk yang siap melakukan reaksi dengan aldehyd. Aldehyd dalam reaksi merupakan senyawa yang terbentuk dalam kesetimbangan antara senyawa laktol x turunan gula ribose dalam proses mutarotasinya.

Setelah perulangan dengan waktu tunggu reaksi minimal 5 jam, hasil reaksi antara nukleofil karbon pada fosphonium ylid dengan laktol x turunan ribosa tidak memberikan hasil yang diharapkan. Hasil monitoring reaksi menggunakan tlc memberikan produk campuran yang kompleks dengan beberapa jejak yang terlihat dalam sinar UV. Hasil ini lebih kompleks dari reaksi yang sama pada turunan xylosa, sehingga pendekatan reaksi pembukaan cincin siklik ribosa tidak dilanjutkan. Kemungkinan pembentukan aldehyd dalam reaksi kesetimbangan seperti dipaparkan pada skema x tidak dapat berlangsung karena halangan sterik dari gugus pelindung benzil.

Reaksi pembukaan cincin kemudian dilanjutkan dengan pendekatan reaksi dithioasetalisasi. Reaksi ini telah dilaporkan sebelumnya (Brownlee *et.al.*, 2000) namun belum memberikan kondisi yang optimal. Reaksi menggunakan propanethiol sangat memerlukan penanganan yang hati-hati karena pada proses *work-up* akan menyebarkan aroma thiol yang sangat berbau. Optimalisasi menjadi sangat penting untuk menjaga standar operasi dan keselamatan dalam laboratorium.

Optimalisasi reaksi dithioasetalisasi dilakukan dengan memonitor hasil reaksi yang diperoleh setiap variasi. Indikator keberhasilan reaksi dilihat dari randemen tertinggi dan kondisi yang paling efisien. Hasil dari optimalisasi reaksi menggunakan starting material 2,3,4-Tri-O-

benzyl- D-xylopyranose 2 gram (4,8 mmol), HCl pekat 4 mL, disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 1. Kondisi Reaksi Optimalisasi Dithioasetalisasi

Konsentrasi propanethiol	Waktu (Jam)	Suhu (°C)	Pelarut untuk isolasi produk	Randemen (%)
2 equivalent	5	Kamar	Dikloromathene	40
3 equivalent	5	Kamar	Dikloromathene	40
4 equivalent	5	Kamar	Dikloromathene	50
5 equivalent	5	Kamar	Dikloromathene	50
5 equivalent	5	Kamar	Hexane	20
5 equivalent	5	Kamar	Etil asetat	40
1 mL (blbh)	5	Kamar	Dikloromathene	50
2 mL (blbh)	5	Kamar	Dikloromathene	60
3 mL (blbh)	5	Kamar	Dikloromathene	60
4 mL (blbh)	5	Kamar	Dikloromathene	70
5 mL (blbh)	5	Kamar	Dikloromathene	97
10 mL (blbh)	5	Kamar	Dikloromathene	96
20 mL (blbh)	5	Kamar	Dikloromathene	97
5 mL (blbh)	4	Kamar	Dikloromathene	95
5 mL (blbh)	3	Kamar	Dikloromathene	96
5 mL (blbh)	2	Kamar	Dikloromathene	97
5 mL (blbh)	1	Kamar	Dikloromathene	70
5 mL (blbh)	0.5	Kamar	Dikloromathene	60
5 mL (blbh)	2	20	Dikloromathene	80
5 mL (blbh)	2	50	Dikloromathene	75
5 mL (blbh)	2	80	Dikloromathene	70

Pelarut dalam reaksi dithioasetalisasi dengan dikloromethane paling efektif untuk isolasi hasil raksi. Hexane kurang polar untuk mengekstrak senyawa dithioasetal, sehingga randemen rendah dan produk masih banyak terbuang bersama residu sisa ekstraksi. Etylacetat terlalu polar sehingga menyebabkan pemurniam cukup sulit. Komponen pengotor atau produk samping reaksi ikut terlarut sehingga hasilnya juga kurang maksimal. Dengan demikian pelarut dikloromathane cukup baik digunakan sebagai pelarut dalam *work-up* reaksi.

Konsentrasi propanethiol divariasi dari 2 equivalent rasio dengan starting material. Karena secara teknis cukup sulit dilakukan jika tanpa pelarut, maka dtambahkan menggunakan pelarut dikloromathane. Dari penggunaan pelarut sampai dengan propanethiol 5 equivalent tidak memberikan hasil maksimal dalam waktu 5 jam dan suhu kamar. Dengan hasil ini maka penggunaan pelarut dihentikan dengan menambah propanethiol cukup berlebih, mulai dari 1 mL divariasi sampai 20 mL. Semakin besar volume semakin tinggi juga randemen reaksi. Hasil stabil dan makimal jika minimal digunakan volume 5 mL. Dengan demikian dalam volume 5 mL untuk starting material 2

gram dipertahankan.

Pada optimalisasi waktu reaksi, tlc mengindikasikan bahwa dalam waktu 0,5 jam reaksi belum sempurna. Terlihat bahwa senyawa laktol masih menunjukkan sisa dalam spot tlc dilihat dalam UV. Setelah waktu 2 jam reaksi terlihat sempurna dengan ditandai hilangnya jejak laktol dalam tlc. Dengan demikian penggunaan propanethiol berlebih cukup memberikan hasil optimal, sehingga sekaligus memperbaiki pelaporan awal (Brownlee *et. al*, 2000) yang dilakukan dalam waktu 5 jam.

Suhu reaksi dithioasetalisasi paling optimal dilakukan pada suhu kamar. Reaksi dithioasetalisasi yang dilakukan pada suhu yang lebih tinggi cenderung menurun. Penurunan semakin terlihat pada suhu 80°C. Semakin tinggi suhu, secara mekanik akan semakin mempercepat tumbukan reaksi antara molekul, sehingga akan semakin cepat reaksi terjadi. Namun demikian fakta memperlihatkan sebaliknya, justru hasil semakin menurun. Kemungkinan proses dekomposisi atau peruraian produk reaksi terjadi dengan meningkatnya suhu, sehingga suhu reaksi paling optimal dilakukan pada suhu kamar.

Hasil reaksi senyawa dithioacetal 4 dimurnikan dalam kolom kromatografi dengan eluen 20% etil asetat-hexane sehingga diperoleh senyawa tidak berwarna dengan spesifikasi sesuai yang telah dilaporkan pada penelitian awal (Brownlee *et al.*, 2000) berikut: (2.53 g, 97%); R_f 0.58 (20% ethyl acetate-hexane); $[\alpha]_D^{25}$ -4.7° ($c = 1.0$ in CHCl_3); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, NaCl) 3463 (OH), 3063, 3030, 2960, 1951, 1879, 1809, 1737, 1605, 1496, 1454, 1396, 1373, 1346, 1240, 1209, 1105, 734, 698, 447; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.24 (15H, m, ArH); 4.92 (1H, d, J_{AB} 11.1, OCHHPh); 4.81 (2H, m, OCH₂Ph); 4.71 (1H, d, J_{AB} 11.3, OCHHPh); 4.66 and 4.60 (each 1H, d, J_{AB} 11.7, OCH₂Ph); 4.16 (1H, dd, J 4.6, 6.0, H3); 4.04 (1H, dd, J 4.1, 6.1, H2); 3.94 (1H, d, J 4.1, H1); 3.84-3.79 and 3.70-3.62 (3H, m, H4,5); 2.65-2.50 (4H, m, CH₂S \times 2); 2.03 (1H, s, OH); 1.57 (4H, q, J 7.3, CH₂CH₃ \times 2); 0.93 (6H, t, J 7.3, CH₃ \times 2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.38, 138.12, 137.90 (quaternary ArC); 128.44, 128.39, 128.20, 128.01, 127.83, 127.48 (ArC); 82.16 (C2); 80.13 (C3); 78.28 (C4); 74.98, 74.71, 71.99 (OCH₂Ph \times 3); 61.50 (C5); 53.68 (C1); 33.37 and 33.24

(CH₂S); 22.70 (CH₂CH₃); 13.64 (CH₃); (Found: C, 69.31; H, 7.77. C₃₂H₄₂O₄S₂ requires C, 69.28; H, 7.63%).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian mengenai optimalisasi kondisi reaksi pembukaan cincin siklik gula pentosa melalui reaksi dithioasetalisasi khususnya pada xyloza, dapat disimpulkan bahwa reaksi optimal dilakukan dengan senyawa propanathiol berlebih dengan perbandingan 2 gram starting material dengan 5 mL propanethiol, pada waktu 2 jam pada suhu kamar tanpa menggunakan pelarut. Untuk isolas hasil dilakukan menggunakan pelarut dikloromethane.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih kepada sponsor penelitian proyek KNAW Indonesia-Netherland.

DAFTAR PUSTAKA

- Atkinson, R. S., 1995., *Stereoselective Synthesis*, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, UK.
- Binkley, R. W., 1988. *Modern Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Brownlee, R. T. C., Dang, J., Hügel, H. M., Hughes, A. B., and Nuriman, 2000., *A Divergent, Versatile Synthesis of δ -Aminoalkenes and Related Compounds from Carbohydrates; Selective Formation of Polyalkoxyopyrans and Polyalkoxypiperidines*, ECSOC-4, SWISS, 2000
- Hanessian, S., 1977. *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Nuriman, 2006., *Alkylidenation of Xylonamide Derived From D-Xylose In The Synthesis of δ -Aminoalkenes As Precursors for Stereoselective Cyclisatio*, Jurnal Ilmu Pendidikan MIPA dan MIPA (SAINTIFIKA) Volume 7 No. 1, hal 64-82, ISSN: 1411-5433.
- Paulsen, H., Hayauchi, Y., and Sinnwell, V., 1990., *Chem. Ber.*, 67, 113, 2601-2608.
- Tejima, S., Ness, R. K., Kaufman, R. L., and Fletcher, H. G., 1968., *Carbohydr. Res.*, 7, 485-490.
- Vincer, P., Juvancz, Z., Novak, L. and Scantay, C., 1988., *Acta Chim. Hung.*, 125, 797.