

SINTESIS N¹-ISOPROPILTEOBROMIN MENGGUNAKAN TEOBROMIN DAN ISOPROPILBROMIDA DENGAN BERBAGAI KONSENTRASI NATRIUM HIDROKSIDA

Dewi Astriany¹, Yusuf Bahtiar¹, A. Zainuddin²

Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia¹, Universitas Padjadjaran²

Abstrak

Xantin adalah senyawa alkaloid yang memiliki aktivitas farmakologi dan digunakan secara luas pada gangguan saluran pernapasan. Substitusi pada atom N¹ xantin dapat meningkatkan aktivitas dan selektivitasnya sebagai bronkodilator. Telah dilakukan sintesis senyawa N¹-isopropilteobromin dari teobromin dan isopropilbromida dalam pelarut NaOH-air-etanol. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi NaOH (4%, 8% dan 12%) terhadap rendemen hasil sintesis. Senyawa hasil sintesis diisolasi menggunakan kloroform dan dimurnikan dengan Kromatografi Lapis Tipis preparatif. Konfirmasi struktur molekul senyawa N¹-isopropilteobromin dilakukan menggunakan metode spektrofotometri ultraviolet dan inframerah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi NaOH yang digunakan, semakin tinggi pula N¹-isopropilteobromin yang diperoleh. Pada konsentrasi NaOH 4% diperoleh rendemen sebesar 0,0025 % (0,005g), pada konsentrasi NaOH 8% diperoleh rendemen sebesar 0,0130 % (0,026 g), dan pada konsentrasi 12% diperoleh rendemen sebesar 0,0225 % (0,045 g). Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi NaOH mempengaruhi rendemen senyawa N¹-isopropilteobromin hasil sintesis.

Kata kunci : Teobromin, isopropilbromida, natrium hidroksida, N¹-isopropilteobromin, KLT preparatif, spektrofotometri.

Abstract

Xanthine is an alkaloid having pharmacological activity and used widely as respiratory tract disorder. Substitution of atoms N¹ xanthine enhanced the activity and selectivity as a bronchodilator. The synthesis of N¹-isopropyltheobromine from theobromine and isopropylbromide in NaOH-water-ethanol as a solvent has been carried out. The purpose of this research was to know the influence of concentration of NaOH (4 %, 8 %, and 12 %) on the production yield of N¹-isopropyltheobromine. The result of the synthesis isolated using chloroform and purified with the preparative thin layer chromatography. The molecule structure of N¹-isopropyltheobromine was confirmed using ultraviolet and infrared spectrophotometry. The result showed that the higher concentration of NaOH was used, the higher yield of N¹-isopropyltheobromine was achieved. The yield of N¹-isopropyltheobromine using 4%, 8%, and 12% of NaOH were 0.0025% (0.005 g), 0.0130% (0.026 g), and 0.0225% (0.045 g), respectively. This indicated that the concentration of NaOH played an important role in synthesis of N¹-isopropyltheobromine.

Keywords : Theobromine, isopropylbromide, natrium hydroxide, N¹-isopropyltheobromine, preparative TLC, spectrophotometry.

PENDAHULUAN

Senyawa turunan xantin diketahui memiliki beberapa aktivitas farmakologis, diantaranya sebagai bronkodilator. Meskipun penggunaannya sebagai obat anti asma telah cukup dikenal, tetapi turunan xantin diketahui memiliki efek samping yang kurang menguntungkan, yaitu penekanan pada jantung dan sistem saraf pusat. Beberapa penelitian mengenai modifikasi struktur xantin guna mendapatkan turunan yang lebih poten dan selektif telah dilakukan. Berdasarkan penelitian terdahulu, diketahui bahwa substitusi pada atom N¹-xantin dapat meningkatkan aktivitas dan selektivitasnya sebagai bronkodilator (Ismail dkk., 2000).

Meskipun teobromin dianggap sebagai zat beracun, ia dilaporkan memiliki beberapa aktivitas farmakologi seperti anti kanker, diuretik, stimulan kardiak, *hypcholesterolemic*, *smooth-muscle relaxants*, vasodilator asma dan koroner (Hartati, 2012).

Teobromin (3, 7, - dimetilxantin) adalah turunan xantin yang memiliki N¹ tidak tersubstitusi dan dapat digunakan sebagai bahan pemula untuk mensintesis turunan xantin yang termodifikasi pada atom N¹ (Ismail dkk., 2000).

Dalam struktur molekulnya, teobromin memiliki N¹ yang tidak tersubstitusi sehingga dapat dijadikan material pemula dalam penelitian. Posisi atom N¹ yang terkait dalam bentuk imida menyebabkan nukleofilisitas teobromin

menjadi sangat lemah, akan tetapi reaksi alkilasi masih dapat berlangsung. Dengan cara menggunakan pelarut yang bersifat basa diketahui dapat meningkatkan nukleofilisitas senyawa melalui mekanisme penarikan proton.

Suriyah dkk. (2013) telah mensintesis N¹-isopropilteobomin dengan menggunakan pelarut basa NaOH 1 N dalam dimetilformamida (DMF) dimana didapatkan rendemen senyawa hasil isolasi dalam jumlah kecil. Berdasarkan hal tersebut telah dilakukan sintesis N¹-isopropilteobromin dari teobromin dan isopropil bromida menggunakan NaOH dengan konsentrasi 4%, 8% dan 12% dalam air, dan basa transporter natrium asetat. Dengan meningkatkan konsentrasi NaOH diharapkan mekanisme penarikan proton akan lebih kuat sehingga dapat meningkatkan rendemen dan kemurnian senyawa yang diperoleh.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu perangkat alat refluks, oven, *heating mantle* (Gopal), termometer, Erlenmeyer (Herma), labu ukur (Pyrex), Gelas ukur (Herma), gelas Beaker (Herma), neraca analitik, corong gelas, statif, lempeng kaca, *chamber*, lampu UV (Camag), spektrofotometer UV (Shimazu), dan FT-IR (Thermo Nicolet is5).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah teobromin, natrium

hidroksida, isopropilbromida, natrium asetat, asam asetat, kloroform, akuades, etanol, butanol, serta silika gel F₂₅₄. Semua pereaksi berderajat pro analisis.

Sintesis N¹-isopropilteobromin

Sintesis N¹-isopropilteobromin dilakukan dengan modifikasi dari prosedur Suriyah dkk. Sintesis sampel 1 dilakukan dengan menimbang teobromin sebanyak 2 gram kemudian dilarutkan dengan NaOH 4% dalam akuades pada labu alas bulat 100 mL, diaduk hingga tersuspensi. Campuran direfluks hingga teobromin larut sempurna, kemudian ditambahkan 2 mL isopropil bromida tetes demi tetes, dilanjutkan sampai terbentuk produk. Produk yang terbentuk diamati dengan mengambil sejumlah campuran reaksi setiap satu jam untuk dianalisis menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis. Pola kromatografi yang berbeda dengan teobromin menunjukkan bahwa produk telah terbentuk. Refluks dilanjutkan selama 12 jam dihitung sejak mulai terbentuknya produk, kemudian campuran reaksi didinginkan. Untuk sampel 2 dan 3 direaksikan dengan cara yang sama dengan konsentrasi NaOH berbeda yaitu 8 % untuk sampel 2 dan 12 % untuk sampel 3.

Isolasi dan Pemurnian N¹-isopropilteobromin

Campuran reaksi yang telah dingin selanjutnya dimasukkan ke dalam corong pisah dan diekstraksi cair-cair dengan 100 mL kloroform. Fase kloroform diambil lalu

diisolasi dengan cara KLT preparatif menggunakan fase gerak etanol : kloroform 3:7.

Masing-masing bercak pita dikerok dan dimasukkan ke dalam vial untuk selanjutnya dilarutkan dengan kloroform. Larutan hasil sintesis pada masing-masing vial kemudian dipisahkan dari silika dengan cara disaring.

Hasil penyaringan kemudian diupkan dalam lemari asam sampai hanya tersisa serbuk hasil sintesis. Setelah dihitung rendemennya, serbuk hasil sintesis dilihat kemurniannya dengan metode KLT dua dimensi.

Identifikasi

Hasil sintesis N¹-isopropilteobromin diidentifikasi menggunakan spektrofotometer UV dan FT-IR untuk mengetahui panjang gelombang maksimum serta gugus fungsinya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis N¹-isopropilteobromin

Pada reaksi pertama sintesis, teobromin direfluks dengan menggunakan NaOH 4% dalam air. Pada reaksi ini ditambahkan natrium asetat sebagai basa trasporter. Teobromin direfluks sampai mendidih lalu ditambahkan isopropil bromida tetes demi tetes. Setelah penambahan isopropil bromida, sampel diamati setiap jam dengan metode KLT sampai terbentuk N¹-isopropilteobromin. Rendemen hasil KLT preparatif dapat

dilihat pada Tabel 1. Pada reaksi dengan konsentrasi NaOH 4%, di jam pertama refluks belum terbentuk N¹-isopropilteobromin yang ditandai dengan belum adanya bercak lain pada hasil KLT. Bercak yang diduga N¹-isopropilteobromin terbentuk pada jam kedua, refluks dilanjutkan hingga 12 jam setelah terbentuk bercak yang diduga N¹-isopropilteobromin.

Untuk sampel kedua yang menggunakan konsentrasi NaOH 8%, dilakukan dengan cara yang sama pada sampel yang pertama. Pengamatan pada jam pertama refluks sampel, sudah terbentuk bercak lain yang diduga N¹-isopropilteobromin. Begitu pula pada sampel ketiga yang menggunakan konsentrasi NaOH 12%, bercak yang diduga N¹-isopropilteobromin terbentuk pada jam pertama, refluks dilanjutkan 12 jam setelah terbentuknya bercak yang

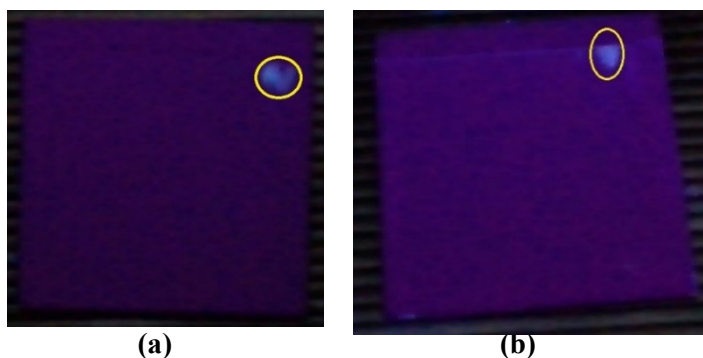
diduga N¹-isopropilteobromin.

Menurut analisis yang telah dilakukan Suriyah dkk., N¹-isopropilteobromin hasil sintesis merupakan senyawa yang larut dalam kloroform, sedangkan teobromin tidak larut dalam kloroform. Berdasarkan hal tersebut maka setelah 12 jam direaksikan, sampel dipisahkan dengan cara ekstraksi cair-cair menggunakan pelarut kloroform. Dari hasil ekstraksi cair-cair tersebut diambil fase kloroformnya. Fase kloroform diuapkan sampai didapatkan hasil serbuk N¹-isopropilteobromin untuk selanjutnya dilakukan proses pemurnian.

Fase kloroform hasil ekstraksi cair-cair dimurnikan dengan metode KLT preparatif menggunakan fase gerak etanol : kloroform (3:7). Pada KLT preparatif dihasilkan 3 bercak, bercak yang diambil yaitu bercak paling atas dimana bercak

Tabel 1. Rendemen Hasil KLT Preparatif

Konsentrasi NaOH	Bobot akhir vial	Bobot awal vial	Netto isi vial	Rendemen
4%	11,654 g	11,649 g	0,005 g	0,0025 %
8%	11,486 g	11,460 g	0,026 g	0,0130 %
12%	10,256 g	10,211 g	0,045 g	0,0225 %



Gambar 1. Hasil Kromatografi Lapis Tipis menggunakan silika gel F₂₅₄ di bawah lampu UV 366 nm dengan pengembang (a) etanol : kloroform dengan perbandingan 3:7, (b) butanol : asam asetat : air dengan perbandingan 4:1:5

tersebut memberikan warna biru di bawah sinar UV 254 nm seperti pada gambar 1.

Hasil dari pemurnian menggunakan KLT preparatif selanjutnya diuji kemurnian dengan KLT dua dimensi, fase gerak pada dimensi pertama menggunakan etanol : kloroform dengan perbandingan 3:7.

Identifikasi Hasil Sintesis

Hasil sintesis yang telah dimurnikan diidentifikasi menggunakan Spektrofotometer UV dan FT-IR.

Produk hasil sintesis dianalisis menggunakan spektrofotometer UV untuk mengetahui panjang gelombang maksimum N¹-isopropilteobromin. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum dapat

dilihat pada Tabel 2.

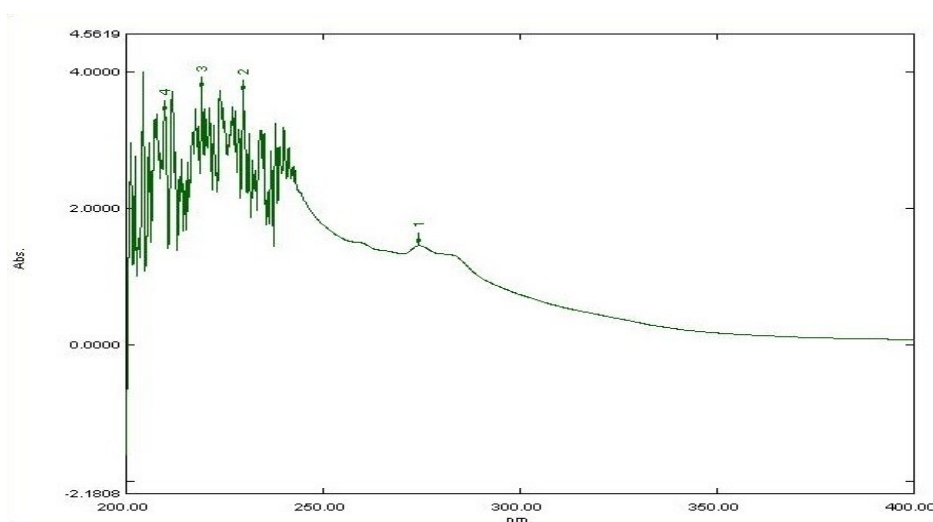
Dilihat dari kurva pada Gambar 2, terdapat beberapa puncak yang tampak, hal itu dikarenakan masih adanya pengotor pada pelarut dan pengotor yang terbawa pada proses pemisahan dengan KLT preparatif.

Pada puncak pertama diperoleh panjang gelombang maksimum 274,40 nm, panjang gelombang ini mendekati panjang gelombang maksimum N¹-isopropilteobromin yaitu pada panjang gelombang maksimum 275 nm.

Hasil sintesis dianalisis gugus fungsinya dengan menggunakan spektrofotometri FT-IR di mana hasil sintesis yang diperoleh dibandingkan

Tabel 2. Panjang Gelombang Maksimum Produk Sintesis Pada Analisis dengan Spektrofotometri UV

No.	Puncak Gelombang	Panjang Gelombang	Absorban
1	Puncak 1	274,40 nm	1,4565
2	Puncak 2	229,80 nm	3,7105
3	Puncak 3	219,20 nm	3,7540
4	Puncak 4	209,60 nm	3,4042



Gambar 2. Spektrum Spektrofotometri UV senyawa N¹-isopropilteobromin Hasil Sintesis

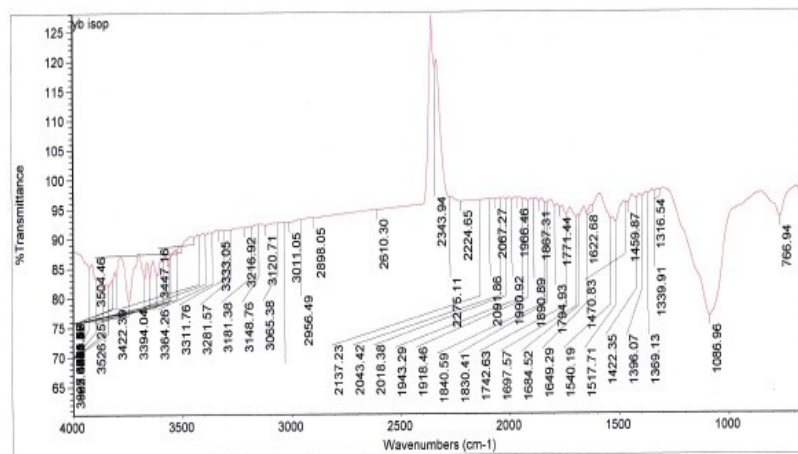
dengan teobromin. Data spectrum inframerah keduanya dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan gambar 3 dan gambar 4, penambahan gugus alkil pada N¹-isopropilteobromin memberikan perubahan

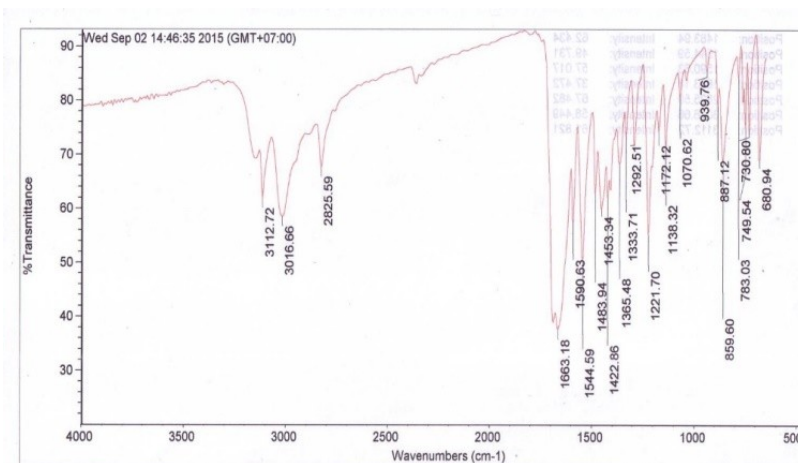
pada spektrum inframerahnya. Namun, pada beberapa pita menunjukkan masih adanya gugus fungsi yang sama antara teobromin dengan N¹-isopropilteobromin karena kedua senyawa tersebut memiliki gugus kromofor yang mirip. Adanya N-H

Tabel 3. Data interpretasi spektrum inframerah teobromin dan produk hasil sintesis

No	Gugus Fungsional	Daerah Serapan	
		Teobromin	Produk Sintesis
1	=C-H	3016,66 cm ⁻¹	3011,05 cm ⁻¹
2	C=O Amida	1663,18 cm ⁻¹	1649,29 cm ⁻¹
3	C-H Metil	2825,59 cm ⁻¹	2898,05 cm ⁻¹
4	C-N Amida	1453,34 cm ⁻¹	1316,54 cm ⁻¹
5	C-N Amina	1221,70 cm ⁻¹	1459,87 cm ⁻¹
6	C=C	1590,63 cm ⁻¹	1649,29 cm ⁻¹
7	N-H	3112,72 cm ⁻¹	3120,70 cm ⁻¹



Gambar 3. Spektrum Inframerah N¹-isopropilteobromin



Gambar 4. Spektrum Inframerah Teobromin

pada produk hasil sintesis N¹-isopropilteobromin menunjukkan bahwa produk hasil sintesis belum murni.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa konsentrasi NaOH mempengaruhi hasil rendemen sintesis N¹-isopropilteobromin, di mana pada konsentrasi NaOH 4 % diperoleh rendemen hasil sintesis sebesar 0,0025 % (0,005 g), pada konsentrasi 8 % diperoleh hasil sebesar 0,0130 % (0,026 g) dan pada konsentrasi 12 % diperoleh hasil sebesar 0,0225 % (0,045 g). Hal tersebut membuktikan bahwa semakin kuat suatu basa maka akan semakin meningkatkan rendemen yang diperoleh.

DAFTAR PUSTAKA

- Creswell, C.J., Runquist, O.A., Campbell, M.M. 2005. *Analisis Spektrum Senyawa Organik*. Edisi ke 3. Penerbit ITB. Bandung, Hal. 60-100.
- Gandjar, I.G., Rohman, A. 2015. *Spektroskopi Molekuler untuk Analisis Farmasi*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hal. 11-46.
- Hartati, I. 2012. "Prediksi Kelarutan Theobromine pada Berbagai Pelarut Menggunakan Parameter Kelarutan Hildebrand". *Momentum*. Vol. 8, (1) : 11-16.
- Ismail, H. dkk. 2000. "Sintesis Turunan N¹-Alkil Teobromin Dan Uji Aktivitasnya Sebagai Relaksan Otot Polos Trakea". *Majalah Farmasi Indonesia*. 2000. XI(1) : 45-56.
- Sartini, dkk. 2012. "Pemanfaatan Limbah Kulit Buah Kakao Sebagai Sumber Bahan Aktif Untuk Sediaan Farmasi", *Jurnal Industri Hasil Perkebunan*. Vol 2, (7) : 69-73.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Terence, C.M. 1986. *Penyidikan Spektrometrik Senyawa Organik*. Edisi keempat. Erlangga. Jakarta. Halaman 95-104.
- Supratman, U. 2010. *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*. Widya Padjadjaran. Bandung. Hal. 66-106.
- Suriyah, dkk. 2013. "Sintesis N¹-isopropilteobromin dari Teobromin dan Isopropil Bromida Dalam Pelarut N,N-dimetilformamida", *Media Farmasi Indonesia*. Vol. 4 (1) : 332-339.
- Syafira, G. dkk. 2012. "Theobromine Effects on Enamel Surface Microhardness : In Vitro", *Journal of Dentistry Indonesia*. Vol. 19, (2) : 32-36.