

Sintesis 1-(Benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane Sebagai Senyawa Antara Untuk Sintesis Senyawa Makromolekul Berbasis Cyclen

La Ode Kadidae^{1)*}

1) Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Haluoleo, Kendari, 93232, Indonesia

Abstract

Cyclen is a cyclic compound comprising four unsubstituted nitrogen atoms. This enables us to develop the compound to act as ligands in which the hydrogen atoms may be substituted by one or various type of functional groups to form either homo or heterosubstituents. Furthermore the derivative cyclen ligands could be used as precursors to synthesize macromolecules which may functions in molecular recognitions (as receptors) and also as chemical sensors. Therefore, synthesis of cyclen-based compounds i.e 1-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (hetero substituent ligands) as a precursor compound to synthesise a hetero substituent of macromolecule was conducted. Characterizations of the target compound by means of NMR spectrometer and elemental analysis on C, H and N revealed that the product was successfully achieved with a high purity. All the resonances appeared in ¹³C NMR spectrum was in agreement with the literatures. As so the elemental analysis results towards C, H and N were in accordance with the theoretical calculation; found C, 43.22; H, 7.45; N, 12.50. C₁₆H₂₉Cl₃N₄O₂•2H₂O expected C, 43.40; H, 7.28; N, 12.65.

Keywords: Cyclen, ligands, precursor compound, synthesis

Received: 19 April 2011

Accepted: 30 June 2011

Abstrak

Cyclen merupakan senyawa siklik yang mengandung empat atom nitrogen yang tidak tersubstitusi. Senyawa ini dapat dikembangkan menjadi senyawa ligan yang fleksibel dimana atom-atom hidrogen yang terikat pada keempat atom nitrogen dapat disubstitusi dengan gugus-gugus fungsi sesuai kebutuhan. Ligan-ligan turunan cyclen dapat menjadi dasar untuk pembuatan senyawa-senyawa makromolekul dan dapat berfungsi sebagai pengenalan senyawa (reseptor) atau sebagai senyawa sensor. Preparasi senyawa antara untuk pembuatan ligan-ligan berbasis cyclen merupakan suatu tantangan yang lebih menarik dibandingkan dengan homo substitusi. Dalam penelitian ini telah disintesis senyawa antara untuk pembuatan ligan berbasis cyclen yakni senyawa 1-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane. Spektrum ¹³C NMRnya menunjukkan bahwa senyawa target hasil sintesis dengan kemurnian yang cukup tinggi. Hal ini sesuai dengan hasil analisis unsur-unsur C, H dan N, dan diperoleh C, 43.22; H, 7.45; N, 12.50. C₁₆H₂₉Cl₃N₄O₂•2H₂O dengan hasil perhitungan yakni C, 43.40; H, 7.28; N, 12.65.

Kata kunci: *cyclen, ligan, senyawa prekursor, sintesis.*

Diterima: 19 April 2011

Disetujui untuk dipublikasikan: 30 Juni 2011

**Penulis Korespondensi/corresponding author: Telp. +62 401 3191929 Fax. +62 401 3190496
E-mail: lkadidae@gmail.com*

1. Pendahuluan

Fakta bahwa proses pengenalan molekul memiliki peranan yang sangat esensial dalam sistem biologi telah mempengaruhi kajian-kajian dalam pengembangan molekul-molekul reseptor yang bermuara kepada sintesis molekul-molekul reseptor tersebut untuk mempelajari proses-proses biomolekular [1]. Eksplorasi lebih lanjut dari sistem-sistem alami dan penemuan akan peranan makrosiklik, seperti senyawa-senyawa eter mahkota, dalam berkoordinasi dengan senyawa lain merupakan suatu terobosan yang luarbiasa dalam bidang Kimia Supramolekul. Riset dalam bidang ini telah berkembang pesat sejak penemuan senyawa-senyawa eter mahkota oleh Lehn [2] dan hal tersebut menjadi pemicu terhadap sintesis dan studi berbagai ligan makrosiklik. Golongan ini meliputi *cavitands cryptands*, *polyazamacrocycle* dan *carcerands*.

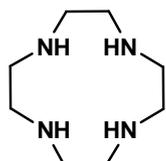
Kimia supramolekul merupakan penggabungan bidang kimia inklusi dimana interaksi-interaksi antara suatu reseptor *host* dan substrat *guest* yang melibatkan tersedianya ikatan-ikatan non kovalen antara suatu molekul organik yang sangat besar dengan geometri yang memungkinkan terjadinya penyesuaian

kavitas (bertindak sebagai *host*) dan suatu molekul organik atau anorganik sederhana (bertindak sebagai *guest*) [3]. Adapun interaksi intermolekular yang terlibat dalam kimia supramolekular ini adalah interaksi π - π , ikatan hidrogen, ikatan koordinasi antara logam dan ligan, gaya-gaya elektrostatis seperti gaya van der Waals [3].

Proses-proses pengenalan molekul mensyaratkan asas saling selaras antara sifat-sifat selektivitas, sterik, konformasi dan elektronik untuk molekul-molekul *host* dan *guest*. Oleh karena itu desain dan sintesis senyawa-senyawa reseptor sungguh merupakan tantangan yang serius karena senyawa-senyawa itu akan cocok sebagai molekul *host* untuk spesies kation, anion atau netral [4].

Ligan-ligan yang merupakan senyawa turunan dari poliazamacrosiklik telah diketahui secara luas memiliki sifat-sifat yang diperlukan untuk menjadi senyawa reseptor. Sebagai senyawa siklik ketika terjadi pembentukan kompleks dengan logam, kestabilannya lebih meningkat sebagai efek siklik, dibandingkan dengan senyawa nonsiklik sejenis. Demikian pula senyawa yang disintesis dalam penelitian ini, yakni *1-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane* (Gambar 6).

Senyawa ini nantinya akan digunakan sebagai senyawa antara untuk sintesis reseptor atau bahkan senyawa sensor berbasis makrosiklik, *cyclen* sebagai senyawa **1**.



Gambar 1. Cyclen

Tujuan penelitian ini adalah mensintesis senyawa target yang menyediakan tiga nitrogen yang masing-masing hanya berikatan dengan atom hidrogen sebagaimana aslinya pada *cyclen* sedangkan satu atom nitrogen sisanya telah diproteksi. Fakta ini memungkinkan proses substitusi selanjutnya terhadap atom hidrogen dengan substituen yang diinginkan dan juga apabila gugus protektor dihilangkan maka pada gilirannya atom hidrogen pada posisi ini juga dapat disubstitusi dengan gugus lain yang diinginkan. Di samping itu juga dicermati keberhasilan sintesis dengan karakterisasi hasil sintesis dengan menggunakan NMR khususnya dengan melihat spektrum ^{13}C NMRnya.

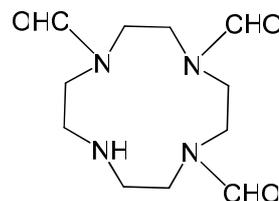
2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan dan Alat yang Digunakan

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Anorganik *Flinders University*, Adelaide South Australia. Bahan-bahan kimia yang digunakan adalah: *cyclen* 98% yang dibeli dari *Strem Chemicals*, U.S.A., *chloral hydrate* murni (Merck), etanol p.a (Merck), air bebas ion, HCl 1M, kertas lakmus sebagai indikator pH.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: seperangkat alat refluks, pemanas, pengaduk magnet, *rotary evaporator* Buchi, pengering vakum. Instrumentasi yang digunakan: NMR Bruker 400 Avance dan elemental analisis dilakukan di *University of Otago*, New Zealand.

2.2. Preparasi senyawa 1,4,7-triformyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane, (Senyawa 2)

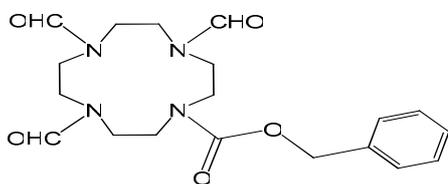


Gambar 2. Triformyl cyclen

Sebanyak 1,1 g (6,39 mmol) *cyclen* dilarutkan dalam etanol anhidrat (30 ml) sabil dilakukan pengadukan dan lalu khloral hidrat, (4,23 g, 25,54 mmol),

ditambahkan sekaligus. Campuran tersebut diaduk pada 60 °C selama 4 jam dibawa atmosfer nitrogen, kemudian dipekatkan dengan evaporator sampai betul-betul kering yang selanjutnya tetap disimpan dalam keadaan vacuum (0,75 mmHg) selama 2 hari. Selanjutnya senyawa produk (sebagai senyawa **2**) ditimbang beratnya, diamati bentuk fisiknya dan dianalisis dengan NMR. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 164,01-162,89 (3C,-CHO), 53,10-40,00 (8C,cyclen -CH₂).

2.3. Preparasi senyawa 1,4,7-triformyl-10-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane, (Senyawa 3)

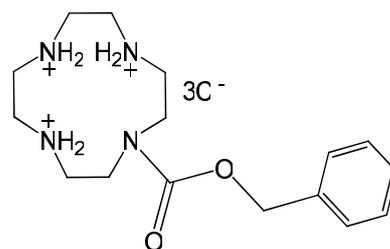


Gambar 3. Cbz cyclen

Preparasi dari senyawa **3** dilakukan dengan cara sebagai berikut: ke dalam larutan **2** (682 mg, 2,7 mmol, pH 9) yang dilarutkan dalam air bebas ion, benzil kloroformat, (senyawa **4**) sebanyak 710 mg (4,15 mmol), ditambahkan dan campuran diaduk selama 1 jam pada suhu kamar. Kemudian pH dinaikkan dari 4 menjadi 10 dengan larutan Na₂CO₃ jenuh. Benzil kloroformat, (710 mg, 4.15 mmol)

ditambahkan lagi, lalu diaduk selama 1 jam pada suhu kamar. pH sistem disesuaikan lagi dari 6 menjadi 10 dengan larutan Na₂CO₃ jenuh. Porsi ketiga benzil kloroformat, (710 mg, 4.15 mmol) ditambahkan dan campuran diaduk semalam pada suhu sistem di bawah atmosfer nitrogen. Produk diekstraksi dengan diklorometan, (5 x 20 ml), dan lapisan organik digabung lalu dicuci dengan NaHCO₃ jenuh (1 x 10 ml), dikeringkan dengan MgSO₄ dan dipekatkan dalam kondisi hampa udara untuk memperoleh hasil kasar sebagai senyawa **6**. Senyawa produk yang diperoleh ditimbang, diamati sifat fisiknya dan dianalisis dengan NMR.

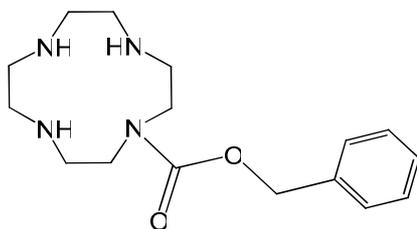
2.4. Preparasi senyawa 1-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazadodecane•3HCl•2H₂O, (Senyawa 7)



Gambar 5. Senyawa target Larutan **3** (504 mg, 1,38 mmol), dilarutkan dalam HCl, (1M, 35 ml, 35 mmol), diaduk pada 50 °C selama 5 jam setelah itu pelarut dihilangkan dengan evaporator pada suhu

60 °C untuk memperoleh padatan yang berwarna putih. Hasil kasar disuspensi dalam etanol (20 ml), direfluks selama 1 jam, didinginkan pada suhu kamar, disaring dan didinginkan pada udara biasa untuk memperoleh senyawa **5** (penimbangan hasil saringan pertama). Eter berlebih ditambahkan ke dalam filtrat untuk mendapatkan endapan putih yang selanjutnya disaring dan dicuci dengan eter (1 x 5 ml) dan dikeringkan di udara biasa untuk memperoleh senyawa **5** (hasil saringan kedua) dan dianalisis dengan NMR.

2.5. Preparasi senyawa 1-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane, (Senyawa 6)



Gambar 6. Senyawa target.

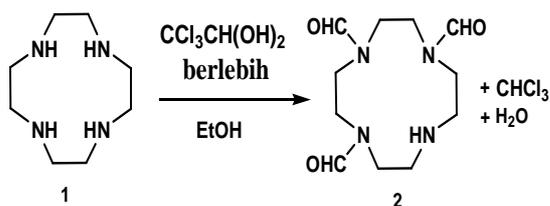
NaOH dingin (10 M) ditambahkan tetes demi tetes ke dalam larutan senyawa **5** (514 mg 1,24 mmol) yang telah dilarutkan dalam akuabides (5 ml) dan diaduk, kemudian pH dinaikkan menjadi 13. Larutan diaduk selama 2 jam pada suhu kamar dan diekstraksi dengan CHCl₃, (4 x

20 ml). Ekstrak digabungkan lalu dicuci dengan NaOH dingin, (1,25 M, (1 x 10 ml), NaHCO₃, (1 x 5 ml), *brine*, (1 x 5 ml), dikeringkan dengan Na₂SO₄, disaring dan dipekatkan dengan evaporator untuk mendapatkan basa bebas (senyawa **6**). Selanjutnya produk tersebut ditimbang dan diamati sifat fisiknya serta dianalisis dengan NMR.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Preparasi senyawa 1-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane

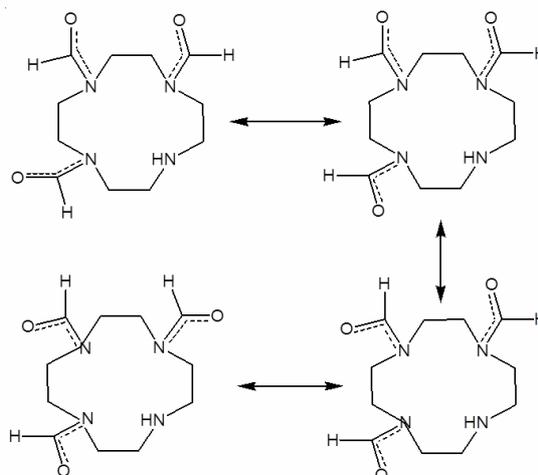
Senyawa turunan *cyclen* terproteksi triformyl disintesis dari reaksi *cyclen* dengan *chloral hydrate* berlebih (biasanya 4 ekivalen molar) sesuai prosedur [5] dengan hasil berupa minyak yang jernih yang secara kuantitatif sebanyak 1,61 g, sesuai skema 1. Produk samping dari reaksi ini berupa kloroform dan air diuapkan dengan evaporator dan diperoleh hasil yang murni. Kloral hidrat merupakan bentuk stabil dari trikloroasetaldehid, atau kloral. Dalam larutan asam yang sangat lemah pun seperti etanol, trikloroasetaldehid terdehidrasi dan berada dalam kestimbangan dengan bentuk terhidrasinya.



Skema 1. Sintesis 1,4,7, triformyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane

Reaksi disini terjadi pada bentuk terdehidrasi. Trikloroasetaldehid diserang oleh amina makrosiklik menggantikan trikloro karbanion, suatu gugus pergi yang baik. Trikloro karbanion menggantikan hidrogen yang terikat pada atom nitrogen dari makrosiklik membentuk produk tambahan yaitu kloroform dan air.

Analisis senyawa produk *triformyl* (senyawa 2) dilakukan dengan ^{13}C NMR sedangkan spektrum ^1H NMRnya sulit diinterpretasi karena menghasilkan pita-pita yang melebar. Demikian pula untuk senyawa-senyawa selanjutnya, sehingga keseluruhan senyawa makrosiklik dalam tulisan ini hanya dipelajari spektrum ^{13}C NMRnya. Spektra yang dihasilkan menunjukkan pita-pita yang melebar, hal ini terjadi karena rotasi yang terbatas di sekitar ikatan karbon-nitrogen, yang memiliki karakter ikatan rangkap parsial, sebagai efek dari 4 isomer yang berbeda seperti Gambar 7.

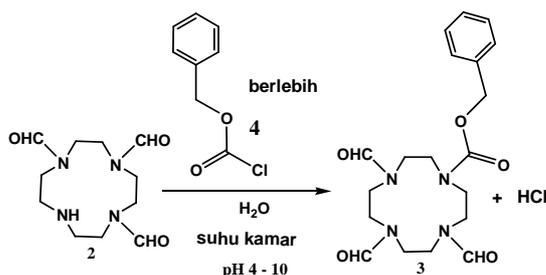


Gambar 7. Isomer geometric senyawa triformil cyclen

3.2. Preparasi senyawa 1,4,7-triformyl-10-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane

Tahapan selanjutnya adalah memproteksi nitrogen keempat, yang belum tersubstitusi, dengan gugus pelindung yang berbeda sebagaimana skema 2.

Hal ini dilakukan dengan menyesuaikan metode [6] dimana gugus cbz diikatkan terhadap nitrogen yang belum tersubstitusi dengan cara penambahan benzil kloroformat berlebih dalam akuabides pada suhu kamar selama 18 jam di bawah atmosfer nitrogen.

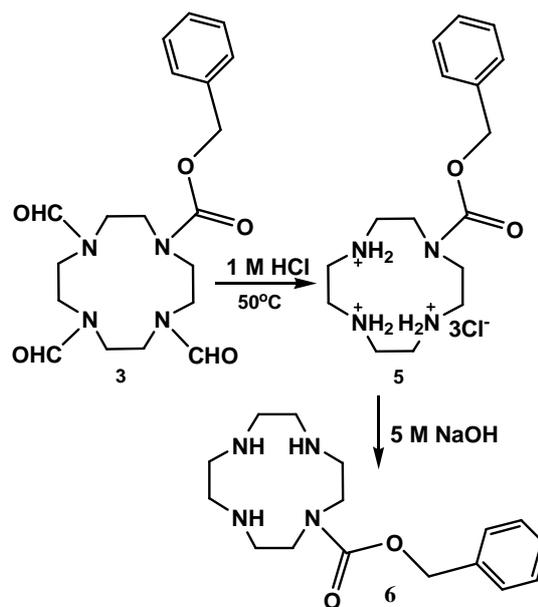


Skema 2. Tahapan sintesis triformil cyclen-cbz

Dari hasil eksperimen diperoleh hasil kasar sebanyak 91% berupa minyak yang berwarna kuning. Kondisi pH antara pH 4 sampai pH 10 merupakan hal yang penting dipertahankan, karena apabila nilai pH turun di bawah 4 maka gugus-gugus formil dikhawatirkan akan terhidrolisis dan bahkan hilang. Salah satu dari produk samping reaksi di sini adalah HCl, maka gugus formil dimungkinkan untuk dipaksapisahkan dengan meningkatnya konsentrasi HCl dalam sistem. Bila ini terjadi maka ada kemungkinan adanya suatu campuran dalam produk reaksi terproteksi benziloksi karbonil (cbz). Hal ini mungkin pula terjadi ketika pH di atas 10 karena kondisi yang sangat basa. Selanjutnya pada kondisi yang terlalu asam dimungkinkan pula gugus cbz akan hilang dan akibatnya hanya *cyclen* yang disisakan sebagai produk akhir.

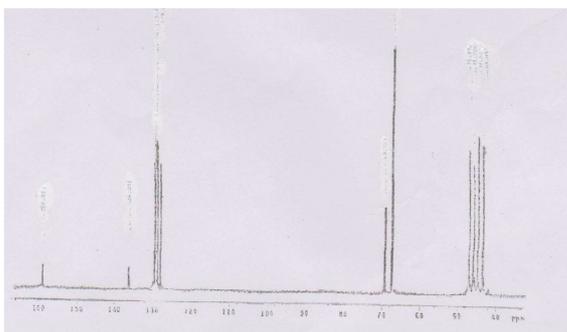
3.3.Preparasi senyawa 1-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazadodecane•3HCl•2H₂O

Deproteksi gugus-gugus formil dari **3** dicapai dengan penghilangan selektif oleh hidrolisis asam dari 3 gugus formil menggunakan HCl (1M) untuk menghasilkan senyawa **5** sebagai garam putih dengan rentang yield 84-96% dan selanjutnya basa netralnya, (cbz-cyclen sebagai senyawa **6**), diperoleh dengan penambahan NaOH pekat sampai pH 13, sebagaimana Skema 3.



Skema 3. Tahapan sintesis cbz-cyclen

Analisis spectrum ¹H NMR dari senyawa target **6** menunjukkan puncak yang sangat melebar dan sulit diinterpretasi sedangkan untuk spektrum ¹³C NMR sebagaimana tampak pada Gambar 8.



Gambar 8. Spektrum ^{13}C NMR dari cbz-cyclen dalam bentuk garamnya dalam D_2O /dioksan

Jumlah 10 signal resonansi diperoleh seperti yang diharapkan; 4 signal untuk karbon metilen dari *cyclen* pada daerah antara δ 40-50; pergeseran kimia pada δ 158,95 untuk karbon karbonil gugus cbz, signal pada 136,25 untuk karbon cincin fenil tersubstitusi; tiga resonansi pada masing-masing δ 128,51; 128,36 dan 128,04 dan satu pergeseran kimia pada δ 69,22 menunjukkan keberadaan karbon benziloksi. Keberhasilan sintesis juga ditunjukkan oleh hasil karakterisasi elemental pada bentuk molekul ionnya yakni diperoleh senyawa target penelitian yakni *1-(benziloksikarbonil)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane.3HCl.2H₂O*.

4. Kesimpulan

Sintesis senyawa *1-(Benzylloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane* berhasil

dilakukan dengan kemurnian yang cukup tinggi, yang terbukti dari pergeseran kimia dari spectrum ^{13}C NMRnya dan juga didukung oleh hasil analisis unsur yang menunjukkan hasil bahwa produk berupa senyawa yang diinginkan, mengandung tiga molekul HCl dan mengikat dua molekul H_2O .

5. Pustaka

1. Steed, J.W., Atwood, J.L. 2009. Supramolecular Chemistry. John Wiley and Sons. New York.
2. Lehn, J.M., 1997, Supramolecular chemistry-scope and perspective. Molecules, supermolecules, and molecular devices, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 27, 89-112.
3. Samant, R.A., Ijeri, V.S., Srivastava, A.K., 2003, Complexation of macrocyclic compound with metal ion: 2. Mg (II), Ca (II), Sr (II), Ba (II), and Mg (II) in 20 mass % propylene carbonate + ethylene carbonate, *J. Chem. Eng. Data*, 48, 203-207.
4. Wainwright, K.P., 1997, Synthetic and structural aspect of the chemistry of saturated polyaza macrocyclic ligands bearing pendant coordinating groupd attached to nitrogen, *Coordination chem. Rev.* 166, 35-90.

5. Boldrini, V., Giovenzana, G.B., Pagliarin, R., Palmisano and Sisti, M., 2000, Expeditions *N*-monoalkylation of 1,4,7,10 tetraazacyclodecane (cyclen), via formamido protection, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6527- 6530.
6. Yoo, J., Reichert, D.E., and Welch, M.J., 2003, Regioselective *N*-substitution of cyclen with two different alkyl groups: synthesis of all possible isomers, *Chem. Commun.*, 766-767.