



Original Artikel

**Perbandingan Efisiensi Sintesis Senyawa
1,2-Difenil-4-Trifluorometil-3,5-Pirazolidindion dengan
Teknik Refluks dan Radiasi Microwave**

R. Anugrah^{1*}, M. Sukmadewi¹, R. Rahmayanti¹, A. Mardatillah¹, D. Suryasaputra¹

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Jawa Barat

Email : rina.anugrah@lecture.unjani.ac.id

Abstrak

Latar Belakang: Senyawa 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion merupakan senyawa turunan 5-pirazolidindion yang berdasarkan hasil penelitian secara *in silico* berpotensi sebagai inhibitor selektif COX-2. Tujuan dan Metode: Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efisiensi sintesis senyawa 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion dengan teknik refluks dan teknik radiasi microwave. Sintesis senyawa dilakukan dengan mereaksikan senyawa 1,3-dietil-2-trifluorometil-propandioat dengan hidrazobenzen dalam pelarut metanol dalam kondisi asam (HCl). Hasil: Hasil sintesis diperoleh senyawa berbentuk serbuk hablur berwarna ungu kebiruan (teknik refluks) dan berwarna ungu keabuan (teknik radiasi *microwave*). Bobot hasil sintesis senyawa dengan teknik refluks adalah $1,239 \pm 0,005$ g dan dengan teknik radiasi *microwave* adalah $2,306 \pm 0,007$ g. Ada perbedaan secara bermakna antara bobot hasil sintesis senyawa dengan teknik refluks dan teknik radiasi microwave (t hitung $>$ t tabel, $P = 0,99$). Berdasarkan hasil KLT, senyawa hasil sintesis dengan teknik radiasi microwave lebih murni (satu bercak) dibandingkan dengan teknik refluks (tiga bercak). Berdasarkan pemantauan dengan spektrofotometri UV dan Inframerah, ada kemiripan bentuk spektrum senyawa hasil sintesis dengan teknik refluks (λ_{maks} 290,9 nm) dan teknik radiasi microwave (λ_{maks} 288,3 nm). Simpulan: Sintesis senyawa dengan teknik radiasi microwave lebih efisien dibandingkan dengan teknik refluks.

Kata Kunci : 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion, sintesis, refluks, radiasi microwave

**Comparison of Synthesis Efficiency of 1,2-Diphenyl-4-Trifluoromethyl-3,5-Pirazolidindion
Compound with Reflux and Microwave Radiation Technique**

Abstract

Background: 1,2-diphenyl-4-trifluoromethyl-3,5-pirazolidindion compound is a derivative of 5-pirazolidindion, which based on *in silico* research, has potential as COX-2 selective inhibitors. *Aims and Methods:* This study compares the efficiency of synthesizing 1,2-diphenyl-4-trifluoromethyl-3,5-pirazolidindion compounds with reflux techniques and microwave radiation techniques. *Synthesis is carried out by reacting 1,3-diethyl-2-trifluoromethyl-propandioate with hydrazobenzene used methanol solvent under acidic conditions (HCl). Results:* The results of the synthesis compounds were bluish-purple crystal powder (reflux technique) and grayish-purple crystal powder (microwave radiation technique). The weight of results of synthesis compounds by reflux technique was 1.239 ± 0.005 g, and by microwave, radiation technique was 2.306 ± 0.007 g. There was a significant difference between the weight of the results of synthesis compounds with reflux techniques and microwave radiation techniques (t count $>$ t table, $P = 0,99$). Based on TLC results, the compound synthesized by the microwave radiation technique was purer (one spot) than the reflux technique (three spots). Based on spectrum UV and infrared, there were similarities in the spectrum form of the result of synthesis compound with the reflux technique (λ_{max} 290.9 nm) and the microwave radiation technique (λ_{max} 288.3 nm). *Conclusion:* Synthesis of compounds by microwave radiation technique was more efficient than the reflux technique.

Keywords: 1,2-diphenyl-4-trifluoromethyl-3,5-pirazolidindion, synthesis, reflux, microwave radiation

Pendahuluan

Senyawa organofluorin telah menjadi salah satu fokus penelitian karena memiliki peran

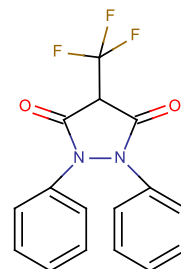
penting dalam bidang ilmu material, agrokimia dan farmasi. Sekitar 20% dari seluruh obat-obatan, memiliki substituen fluoroalkil seperti

trifluorometil (CF_3). Tersubstitusinya gugus CF_3 ke dalam suatu senyawa organik dapat menyebabkan perubahan sifat fisika, kimia, dan biologi dari senyawa organik tersebut. Perubahan sifat fisikokimia akan meningkatkan lipofilisitas dan ketersediaan hayati meskipun stabilitasnya dimodifikasi.^{1,2}

Penggabungan molekul trifluorometil (CF_3) dapat meningkatkan sifat farmakodinamik maupun farmakokinetik termasuk peningkatan permeabilitas membran, interaksi protein-ligan yang menguntungkan, peningkatan stabilitas dan lipofilisitas, reaktivitas yang selektif dalam bioaktivitas serta perubahan sifat fisikokimia.³ Beberapa contoh obat yang mengandung gugus CF_3 antara lain efavirenz, sitagliptin, celecoxib, dexlansoprazol, cinacalcet, dutasterid, travoprost dan nilotinib.⁴

Senyawa turunan 3,5-pirazolidindion, seperti fenilbutazon dan oksifenbutazon memiliki aktivitas anti-inflamasi, anti-piretik, dan analgesik. Turunan pirazolin juga merupakan senyawa organik dengan beragam manfaat secara kimiawi dan farmakologi.⁵ Senyawa 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion merupakan senyawa turunan 5-pirazolidindion yang berdasarkan hasil penelitian secara *in silico* berpotensi untuk

dikembangkan menjadi inhibitor selektif COX-2.⁶ Sintesis 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion dapat dilakukan melalui reaksi aminolisis antara senyawa 1,3-dietil-2-trifluorometil propandion dan hidrazobenzena. Pada sintesis senyawa 3,5-pirazolidindion, aminolisis dilakukan dengan cara merefluks senyawa menggunakan pelarut yang sesuai.⁷ Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa sintesis dengan teknik radiasi microwave memberikan hasil yang lebih banyak dari pada teknik lainnya dalam waktu yang sangat singkat.⁸ Pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion dengan teknik refluks dan radiasi microwave dan membandingkan efisiensinya.



Gambar 1. Struktur senyawa 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion

Metode

Alat dan bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah dietil malonat, hidrazobenzen, asam trifluoroasetat, diklorometan, metanol, etanol, etil asetat, n-heksan, toluen, aquadest, asam klorida, aseton, natrium karbonat, perak (II) karbonat, asam sulfat, kalium bromida. Semua bahan dalam grade pro analisis (pa).

Alat-alat yang digunakan adalah seperangkat alat refluks diantaranya labu alas bundar 250 mL, kondensor, hot plate (Akebonno), microwave, oven (Memmert), spektrofotometri UV-Visibel (Shimadzu[®] UV-1800), spektrofotometri inframerah (Shimadzu[®] Affinity-1), pelat kromatografi GF 254, dan alat-alat gelas yang umum digunakan di laboratorium kimia. Untuk menggambar struktur digunakan software Marvin Sketch versi 5.2 (ChemAxon).

Prosedur Reaksi

Teknik Refluks

Sebanyak 0,003 mol senyawa 1,3-dietil-2-trifluorometil propandion (1,71 gram) dan 0,001 mol senyawa hidrazobenzen (0,45 g) dimasukkan ke dalam labu alas bundar, ditambahkan 80 mL metanol, diaduk hingga tercampur dan dicek pH awal menggunakan kertas indikator. Campuran ditambahkan HCl 4 N sebanyak 2 mL agar menjadi asam (pH ± 3). Kemudian campuran direfluks pada titik

didih metanol selama 4 jam. Campuran hasil reaksi disaring menggunakan kertas saring dan filtrat yang diperoleh didinginkan dengan air dingin, kemudian dikeringkan dalam oven selama 2 jam 30 menit hingga membentuk kristal.^{5,9}

Teknik radiasi microwave

Sebanyak 0,003 mol senyawa 1,3-dietil-2-trifluorometil propandion (1,71 gram) dan 0,001 mol senyawa hidrazobenzen (0,45 gram) dimasukkan ke dalam cawan penguap, ditambahkan 10 ml metanol, diaduk hingga tercampur dan dicek pH awal menggunakan kertas indikator. Campuran ditambahkan HCl 4 N sebanyak 2 mL agar menjadi asam (pH ± 3). Campuran diberi radiasi microwave selama 5 menit. Kemudian campuran hasil reaksi dikeringkan pada oven selama 2 jam 30 menit hingga membentuk kristal.

Pemurnian

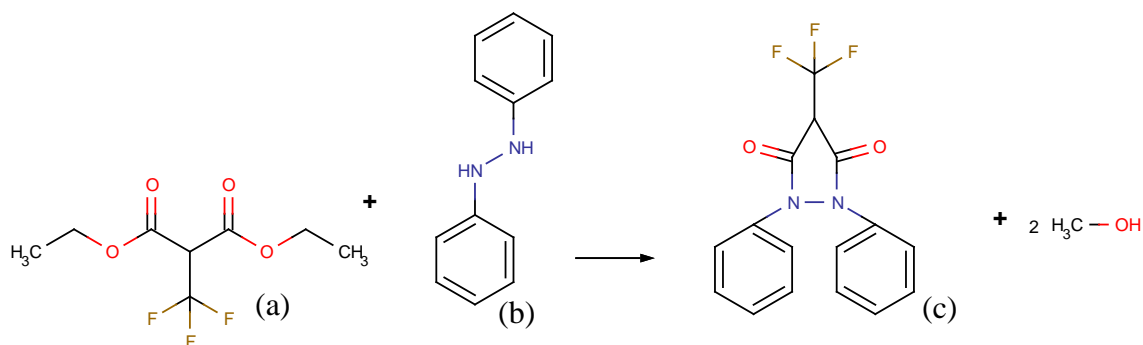
Senyawa hasil reaksi dicuci dalam 20 mL etil asetat, dan disaring dengan menggunakan corong Büchner. Residu yang terbentuk dicuci dengan 10 mL etil asetat, lalu disaring kembali dengan menggunakan corong Büchner. Langkah pencucian tersebut diulangi sebanyak tiga kali. Diambil residu yang dihasilkan, kemudian dikeringkan.

Pemantauan Senyawa Hasil Sintesis dan Analisis Data

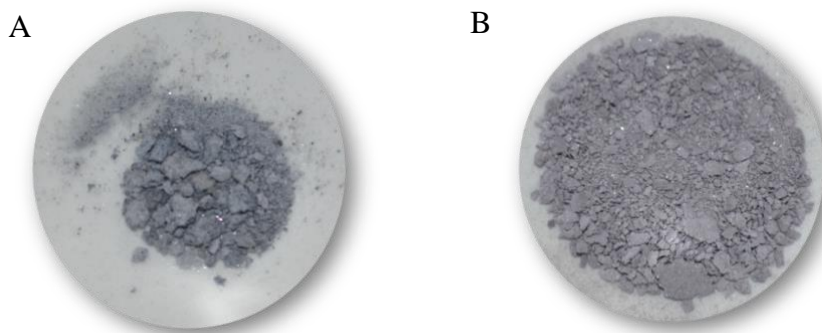
Pemeriksaan karakterisasi senyawa hasil reaksi meliputi organoleptik, bobot, KLT, Spektrum UV dan IR. Senyawa hasil sintesis

dipantau kemurniannya dengan KLT GF254 menggunakan fase gerak etil asetat : n-heksan (1:1), Kemudian plat KLT disemprot dengan penampak bercak asam sulfat. Analisis data menggunakan Uji t-sampel independent.

Hasil



Gambar 2. Prediksi reaksi senyawa 1,3-Dietil-2-Trifluorometil Propandioat (a) dengan senyawa Hidrazobenzen (b) menghasilkan senyawa 1,2-Difenil-4-Trifluorometil-3,5-Pirazolidindion (c)



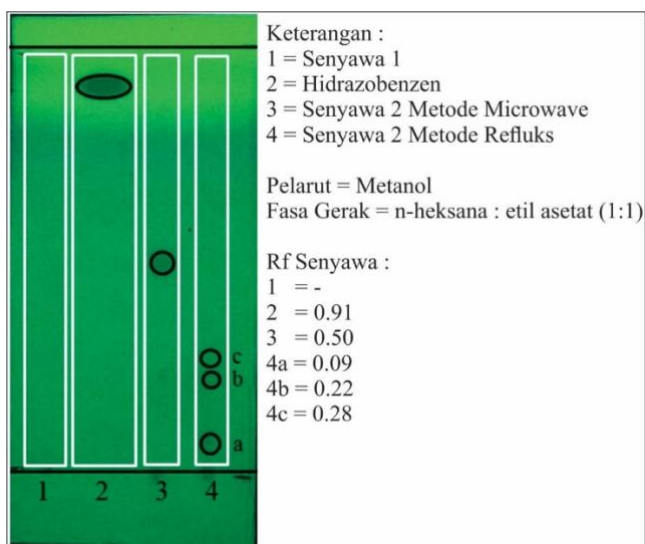
Gambar 3. Senyawa hasil sintesis (A:teknik refluks, B;teknik radiasi microwave)

Tabel 1. Hasil pengamatan senyawa hasil sintesis

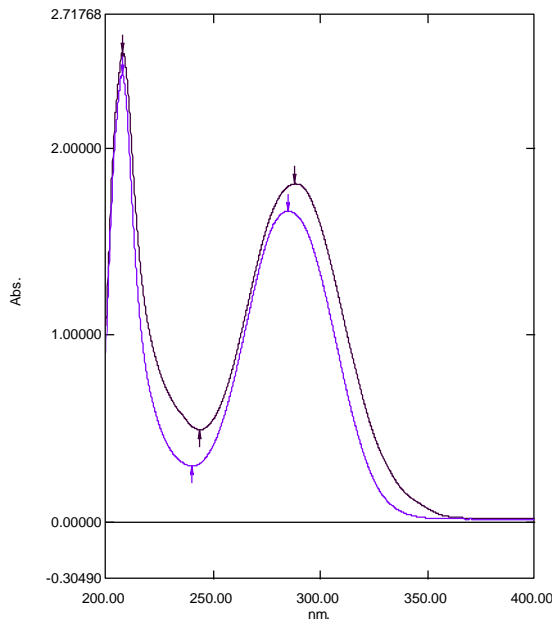
No	Pengamatan	Senyawa Hasil Sintesis	
		Teknik Refluks	Teknik Radiasi Microwave
1.	Organoleptik	Bentuk: Serbuk Hablur Warna: Ungu kebiruan Bau: Tidak Berbau	Bentuk: Serbuk Hablur Warna: Ungu keabuan Bau: Tidak Berbau
2.	Bobot Hasil Sintesis	1,239±0,005 g	2,306±0,007 g
3.	KLT	Rf=0,09; 0,22; 0,28	Rf= 0,5
4.	Spektrum UV	λ_{maks} =290,9 nm	λ_{maks} =288,3 nm
5.	Spektrum IR	C=O: 1697 cm^{-1} , C-F: 1373 cm^{-1} , aromatik: 1579 cm^{-1}	C=O: 1697 cm^{-1} , C-F: 1300 cm^{-1} , aromatik: 1581 cm^{-1}

Tabel 2. Hasil uji t

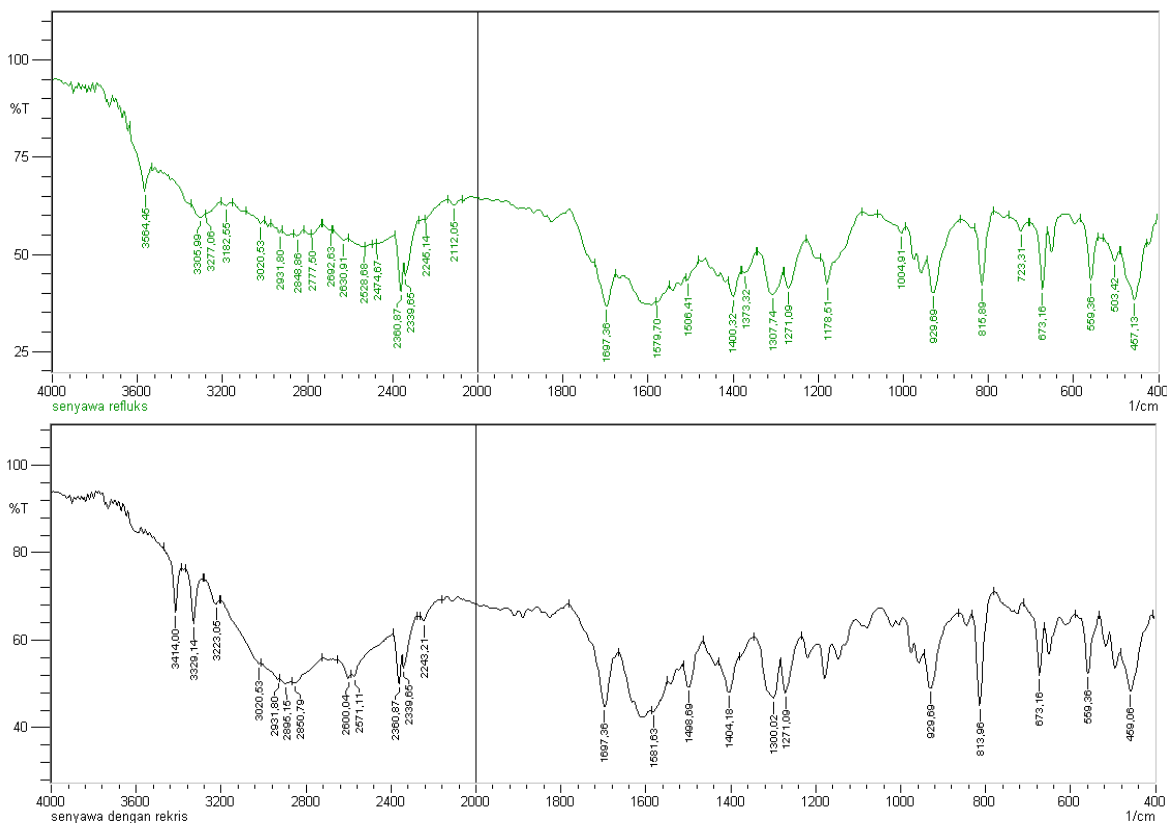
No	Keterangan	Hasil
1.	t hitung	2923
2.	t tabel	9,92 (P=0,99)
Kesimpulan		t hitung > t tabel : Ada perbedaan bermakna



Gambar 4. Hasil Pengamatan Senyawa dengan KLT (Senyawa 1=1,3-dietil-2-trifluorometil-propandioat, Senyawa 2: Senyawa Hasil sintesis)



Gambar 5. Hasil Pengamatan Spektrum UV (Biru:teknik refluks, B;Hitam: teknik radiasi microwave)



Gambar 6. Hasil Pengamatan Spektrum Inframerah (atas: teknik refluks, bawah: teknik radiasi microwave)

Pembahasan

Prinsip reaksi dalam sintesis senyawa 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion adalah reaksi aminolisis dengan mekanisme reaksi SN₂. Dimana hidrazobenzen sebagai nukleofil akan menyerang *leaving group* dari arah yang berlawanan. Pada saat ikatan amina-karbon terbentuk (menjadi amida), ikatan karbon-*leaving group* akan terlepas. Ketika ikatan ini terbentuk dan terlepas, tiga atom atau gugus yang terikat pada atom karbon akan mengempis, membentuk sebuah bidang dan pindah ke arah tempat berlawanan dari karbon menjauhi nukleofil yang sedang terbentuk.¹⁰ (Gambar 2).

Hasil pengamatan senyawa hasil sintesis dengan teknik refluks dan radiasi microwave terdapat pada Tabel 1. Dari hasil sintesis diperoleh senyawa berbentuk serbuk hablur dan berwarna ungu kebiruan (teknik refluks) dan berwarna ungu keabuan (teknik radiasi microwave) (Gambar 3). Perbedaan warna kemungkinan terjadi karena perbedaan lamanya proses reaksi (teknik refluks = 4 jam, teknik radiasi microwave = 5 menit) dan perbedaan kemurnian senyawa hasil sintesis.

Hasil pemantauan dengan KLT, senyawa hasil sintesis dengan teknik refluks menghasilkan 3 bercak ($R_f=0,09$; $0,22$; $0,28$) dan dengan teknik microwave menghasilkan 1 bercak ($R_f=0,50$) (Gambar 4). Berdasarkan nilai R_f bercak diketahui bahwa R_f senyawa hasil sintesis baik yang refluks maupun *microwave* berbeda dengan R_f senyawa awal 1,3-Dietil-2-Trifluorometil Propandioat ($R_f=0$) dan hidrazobenzena ($R_f=0,91$), artinya hasil reaksi membentuk senyawa yang sifat kepolarannya berbeda dengan kedua senyawa awal. Berdasarkan hasil KLT juga diketahui bahwa senyawa hasil sintesis menggunakan teknik refluks belum murni (3 bercak) dan senyawa hasil sintesis menggunakan teknik radiasi microwave telah murni atau menghasilkan senyawa tunggal (1 bercak).

Bobot hasil sintesis senyawa dengan teknik refluks = $1,239 \pm 0,005$ g dan dengan teknik radiasi microwave = $2,306 \pm 0,007$ g. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna bobot hasil sintesis dengan kedua teknik tersebut dilakukan uji t independen, hasil uji t menunjukkan ada perbedaan secara bermakna antara bobot hasil sintesis senyawa dengan teknik refluks dan teknik radiasi microwave (t

hitung>t tabel) (Tabel 2).¹³ Sintesis senyawa dengan teknik radiasi *microwave* lebih efisien dibandingkan dengan teknik refluks karena menghasilkan senyawa dengan jumlah yang lebih banyak, waktu reaksi lebih singkat (5 menit) dan senyawanya lebih murni. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian lain yang menunjukkan bahwa sintesis dengan teknik radiasi *microwave* memberikan hasil yang lebih banyak dari pada teknik lainnya dalam waktu yang sangat singkat, hal ini mungkin terjadi karena pada teknik *microwave* penyebaran energi pada komponen senyawa-senyawa lebih merata sehingga proses reaksi berjalan lebih sempurna.⁸

Berdasarkan spektrum UV, ada kemiripan bentuk spektrum senyawa hasil sintesis dengan teknik refluks (λ_{maks} 290,9 nm) dan teknik radiasi *microwave* (λ_{maks} 288,3 nm) (Gambar 5). Sampel yang memiliki kemiripan bentuk spektrum dan panjang gelombang diduga mengandung senyawa yang sama.¹¹ Berdasarkan spektrum IR kedua senyawa diduga memiliki ciri gugus yang ada pada senyawa 1,2-difenil-4-trifluorometil-3,5-pirazolidindion yaitu C=O, C-F dan aromatic.¹² (Gambar 6).

Simpulan

Sintesis senyawa dengan teknik radiasi *microwave* lebih efisien dibandingkan dengan teknik refluks karena menghasilkan senyawa dengan jumlah yang lebih banyak, waktu reaksi lebih singkat (5 menit) dan senyawanya lebih murni.

Ucapan Terimakasih

Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani yang telah memberikan dukungan dana untuk penelitian ini melalui skema Hibah Penelitian Kompetitif Internal bagi Dosen. Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Landelle, G., Panossian, A., Pazenok, S., Vors, J. P., & Leroux, F. R. Recent advances in transition metal-catalyzed Csp²-monofluoro-, difluoro-, perfluoromethylation and trifluoromethylthiolation. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2013; 9: 2476–2536.
2. Ma, J. A., & Cahard, D. Mild Electrophilic Trifluoromethylation of β -Ketoesters and Silyl Enol Ethers with 5-Trifluoro Methylidibenzothiophenium Tetrafluoroborate. *Journal of Organic Chemistry*. 2003; 68(22): 8726–8729.

3. Zhang, C., Chen, Q., Guo, Y., Xiao, J., & Gu, Y. Difluoromethylation and trifluoromethylation reagents derived from tetrafluoroethane-sultone : Synthesis, reactivity and applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2014; 261: 28-72.
4. Zhu, W., Wang, J., Wang, S., Gu, Z., Aceña, J. L., Izawa, K., Soloshonok, V. A. Recent advances in the trifluoromethylation methodology and new CF₃-containing drugs. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2014; 167: 37–54.
5. Tiwari, A., and Singh, A. Synthesis and Antinociceptive Activity of Novel Mannich Base Derivatives of Some New Fused 3 , 5 - Pyrazolidinedione. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2014; 5(1): 41–47.
6. Anugrah, R, Suryasaputra D dan Mazuki, M. Desain Senyawa Turunan 3,5-Pirazolidindion dan Kajian Potensinya sebagai Inhibitor Selektif Siklooksigenase 2 secara In Silico. *Laporan Penelitian LPPM UNJANI*. 2018: 26.
7. Tiwari, A., and Singh, A. Synthesis Of New Pyrazolidine 3,5 Dione Derivatives Of Potential Analgesic, Antipyretic And Anti-Inflammatory Activities. *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2013; 17(7): 926–935.
8. Suma, B. V., Rochani, A. K., Venkataramana, C. H. S., Jays, J., & Madhavan, V. (2010). Synthesis, Characterization, Invitro Antibacterial, Anti-inflammatory Evaluations of Novel 4-quinolone Containing Pyrazolidinedione Derivatives. *International Journal of ChemTech Research*. 2010; 2(4): 2156–2162.
9. Florey, K. Analytical profiles of drug substances. *Toxicon*. London, UK: Academic Press.1982; 11: 484-486.
10. Fessenden, R.J., Fessenden, J.S. *Dasar-Dasar Kimia Organik*. Alih Bahasa: Maun, Sukmariah dkk. Jakarta: Binarupa Aksara. 1997; 551-552.
11. Gandjar, I.G dan Rohman, A. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 2007; 240.
12. Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., dan Vyvyan, J.R. *Introduction To Spectroscopy*, 4 th Edition. US: Nelson Education. 2009; 29-30.
13. Rohman, Abdul. *Statistika dan Kemometrika Dasar dalam Analisis Farmasi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 2014; 84-87.