



## Synthesis N<sup>1</sup>-Tersier-Butilteobromin from Teobromin and Tersier-Butylbromides

Sri G. Husein<sup>1\*</sup>, Achmad Zainuddin<sup>2</sup>, Sani Hoeruman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences,  
Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Indonesia

Submitted 21 March 2018; Revised 25 June 2018; Accepted 24 July 2018

\*Corresponding author: srighusein@gmail.com

### Abstract

Xantine derivatives are known to have some pharmacological activity, such as a bronchodilator. The substitution on atoms N<sup>1</sup> xantine can improve the activity and selectivity as a tracheospasm. The purpose of this research was to investigate the influence of concentration sodium hydroxide in sodium acetate as solvent used on the production yield of N<sup>1</sup>-tert-butylteobromin. The result of the synthesis was isolated using chloroform and purified with the preparative thin layer chromatography. The molecule structure of N<sup>1</sup>-tert-butylteobromin was confirmed using ultraviolet and infrared spectrophotometry. From this study it was found that concentration of sodium hydroxide can effect the synthesis yield. The highest synthesis yield 7.2% (0.144 g) was carried out by using NaOH 8%.

**Keywords:** N<sup>1</sup>-tert-butylteobromin, sodium hydroxide, tert-butylbromide, teobromine

## Sintesis N<sup>1</sup>-Tersier-Butilteobromin dari Teobromin dan Tersier-Butilbromida

### Abstrak

Senyawa-senyawa turunan xantin diketahui memiliki beberapa aktivitas farmakologi, diantaranya sebagai bronkodilator. Berdasarkan hasil penelitian terdahulu, diketahui bahwa substitusi pada atom N<sup>1</sup> xantin dapat meningkatkan aktivitas dan selektivitasnya sebagai trakeospasmolitik<sup>1</sup>. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi natrium hidroksida dalam natrium asetat sebagai pelarut terhadap rendemen yang diperoleh pada sintesis senyawa N<sup>1</sup>-tersier-butilteobromin. Hasil dari sintesis tersebut diisolasi menggunakan kloroform dan dimurnikan dengan metode KLT preparatif, kemurnian dari hasil sintesis diuji dengan KLT 2 dimensi. Identifikasi struktur berdasarkan pada hasil spektrofotometri ultraviolet dan FTIR. Hasil penelitian menunjukkan bahwa berbagai konsentrasi natrium hidroksida mempengaruhi rendemen hasil sintesis. Konsentrasi NaOH 8% merupakan konsentrasi optimum dengan memberikan rendemen sebesar 7,2% (0,144 g).

**Kata Kunci:** Natrium hidroksida, N<sup>1</sup>-tersier-butilteobromin, teobromin, tersier butilbromida

## 1. Pendahuluan

Senyawa-senyawa turunan xantin seperti teobromin diketahui memiliki beberapa aktivitas farmakologi, diantaranya sebagai bronkodilator, antioksidan, anti kanker dan baru-baru ini teobromin terbukti dapat meningkatkan kekerasan mikro email pada gigi dengan terjadinya perubahan mineral pada lapisan permukaan email.<sup>2</sup> Meskipun penggunaannya sebagai obat anti asma telah cukup dikenal, teobromin saat ini mulai dikembangkan juga dalam pemeliharaan kesehatan gigi, tetapi turunan xantin diketahui memiliki efek samping yang kurang menguntungkan yaitu penekanan pada jantung dan sistem saraf pusat.<sup>1-3</sup> Beberapa penelitian mengenai modifikasi struktur xantin untuk telah dilakukan sehingga diperoleh turunan senyawa xantin yang lebih poten dan selektif salah satunya dengan mensubstitusi pada atom N<sup>1</sup> xantin.<sup>1,4-5</sup>

Meskipun teobromin dianggap sebagai zat beracun, ia dilaporkan memiliki beberapa aktifitas farmakologi seperti anti kanker, diuretik, stimulan kardial, hypocholesterolemic, relaksan otot halus, vasodilator asma dan koroner.<sup>3-5,6</sup>

Teobromin, dengan nama kimia 3,7,-dimetilxantin adalah turunan xantin yang memiliki N<sup>1</sup> tidak tersubstitusi dan dapat digunakan sebagai bahan pemula untuk mensintesis turunan xantin yang termodifikasi pada atom N<sup>1</sup>. Substitusi gugus non polar atau semi polar dapat meningkatkan durasi aksi dan selektivitas turunan xantin sebagai trakeospasmodik.<sup>7,8</sup>

Posisi atom N<sup>1</sup> yang terkait dalam bentuk imida menyebabkan nukleofilisitas teobromin menjadi sangat lemah, akan tetapi reaksi alkilisasi masih dapat berlangsung dengan cara menggunakan pelarut yang bersifat basa dan diketahui dapat meningkatkan nukleofilisitas senyawa melalui mekanisme penarikan proton.<sup>9-11</sup>

Hariono dkk (2007) telah mensintesis N<sup>1</sup>-isopropilteobromin dan N<sup>1</sup>-sekunder-butylteobromin dengan menggunakan pelarut basa NaOH 1 N dalam dimetilformamida (DMF) didapatkan rendemen senyawa hasil sintesis dalam jumlah kecil.<sup>6</sup> Berdasarkan hal

tersebut sintesis N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin dilakukan dengan menggunakan teobromin dan tersier-butyl bromida dengan konsentrasi NaOH 4%, 8%, dan 12% dalam air menggunakan transporter natrium asetat. Peningkatan konsentrasi NaOH diharapkan akan lebih kuat untuk mekanisme penarikan proton sehingga diharapkan dapat meningkatkan rendemen dan kemurnian senyawa yang diperoleh.<sup>1,12</sup>

## 2. Metode

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu perangkat alat refluks, oven (Mettler), heating mantle (Gopal), thermometer, erlenmeyer (Herma), labu ukur (pyrex), gelas ukur (Herma), bakor (herma), neraca analitik (Ohaus), corong gelas, statif, lempeng kaca, chamber, lampu UV (Camag), spektrofotometer UV (Shimadzu), FTIR (Nicolet iS5).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah teobromin, natrium hidroksida, tersier-butylbromida, natrium asetat, asam asetat, kloroform, aquadest, etanol, butanol, silika gel F<sub>254</sub>.

### 2.1. Sintesis N<sup>1</sup>-tersier-butyl teobromin

Sintesis dilakukan dengan menimbang 2 gram teobromin sebanyak 3 kali, masing-masing dilarutkan dalam NaOH 4% dalam natrium asetat (sampel 1), NaOH 8% dalam natrium asetat (sampel 2) dan NaOH 12% dalam natrium asetat (sampel 3), pada labu alas bulat 100 mL, campuran diaduk hingga homogen. Campuran direfluks pada suhu 100°C hingga teobromin larut sempurna, kemudian ditambah 2 mL tersier-butyl bromida tetes demi tetes. Pengamatan senyawa yang terbentuk dilakukan dengan cara KLT pada jam pertama dan kedua. Apabila diperoleh pola kromatogram yang berbeda dengan teobromin maka menunjukkan bahwa senyawa sintesis telah terbentuk, dan proses refluks dilanjutkan selama 12 jam dihitung dari mulai terbentuknya produk. Setelah 12 jam maka campuran hasil reaksi didinginkan.<sup>12</sup>

### 2.2. Isolasi dan Pemurnian N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin

Campuran reaksi yang telah dingin selanjutnya dimasukkan ke dalam corong pisah dan diekstraksi dengan 100 mL kloroform, kemudian fase kloroform dipisahkan dan dimurnikan dengan metode KLT preparatif menggunakan fasa gerak etanol : kloroform (7:3).

Bercak senyawa hasil sintesis dikerok dan dimasukkan ke dalam vial untuk selanjutnya dilarutkan dengan kloroform dan disaring. Filtrat kemudian diuapkan sehingga diperoleh serbuk hasil sintesis.<sup>7</sup> Kemurnian senyawa hasil sintesis ditentukan dengan metode KLT menggunakan 2 pengembang yang berbeda kepolarannya, kemudian dihitung rendemen hasil sintesis untuk sampel 1, 2 dan 3.<sup>11-12</sup>

### 2.3. Identifikasi

Hasil sintesis N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin selanjutnya di uji secara organoleptis, kelarutan, KLT dengan fase diam silika gel F<sub>254</sub> dan fase gerak kloroform ; etilasetat (1,5:3,5) serta KLT 2 dimensi dengan menggunakan fase gerak pertama kloroform ; etilasetat (1,5:3,5) dan fase gerak kedua butanol ; asamasetat ; air (4 :1 :5), kemudian diidentifikasi menggunakan spektrofotometer UV dan FTIR.

## 3. Hasil

### 3.1. Hasil Sintesis N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin

Pada sintesis sampel pertama teobromin direfluks dengan menggunakan NaOH 4% dalam air. Pada reaksi ini ditambahkan natrium asetat sebagai transporter. Teobromin direfluks sampai mendidih lalu ditambahkan tersier-butyl bromida tetes demi tetes. Setelah 2 jam penambahan tersier-butyl bromida, sampel diamati dengan cara KLT sampai terbentuk N<sup>1</sup>-tersier-butyl teobromin. Pada reaksi dengan konsentrasi NaOH 4% di jam kedua refluks sudah terbentuk N<sup>1</sup>-tersier-

butyl teobromin, refluks dilanjutkan hingga 12 jam setelah terbentuk bercak yang diduga N<sup>1</sup>-tersier-butyl teobromin. Begitu juga pada sampel ke dua dan ke tiga.

### 3.2. Rendemen hasil sintesis dan pemurnian N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin

Rendemen yang di tunjukkan pada Tabel.1, yang selanjutnya dilakukan uji kemurnian dengan KLT 2 dimensi. Fase gerak pada dimensi pertama menggunakan etanol : kloroform (7;3), sedangkan fase gerak pada dimensi kedua menggunakan butanol; asam asetat; air (4;1;5).

Tabel 1 menunjukkan bahwa rendemen hasil sintesis yang paling banyak adalah menggunakan NaOH 8%.

Gambar. 1 menunjukkan hasil dari uji kemurnian terhadap senyawa hasil sintesis menggunakan KLT 2 dimensi. Dari data KLT 2 dimensi di bawah ini terlihat hanya ada satu bercak.

### 3.3. Hasil Identifikasi

Hasil sintesis yang telah dimurnikan diidentifikasi dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dan FTIR. Untuk mengetahui panjang gelombang maksimum senyawa N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin. Produk hasil sintesis dianalisis menggunakan spektrofotometer UV. Dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum dari 237 nm sampai 269 nm, diperoleh data bahwa panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum adalah pada 259 nm.

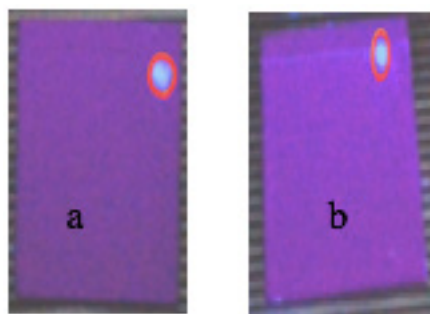
Sedangkan hasil analisis dengan FTIR, senyawa hasil sintesis memberikan serapan pada gugus fungsi tertentu<sup>13-14</sup> dan diinterpretasikan seperti pada Tabel 2.

## 4. Pembahasan

Menurut hasil penelitian Suriyah, dkk (2013) menyatakan bahwa N<sup>1</sup>-isopropil

**Tabel 1** Rendemen Hasil KLT Preparatif.

Konsentrasi NaOH	Bobot awal vial	Bobot akhir vial	Netto isi vial	Rendemen
4%	9,66 g	9,734 g	0,074 g	3.7 %
8%	9,735 g	9,879 g	0,144 g	7.2 %
12%	9,65 g	9,676 g	0,026 g	1.3 %



**Gambar 1** (a). Bercak pada dimensi pertama, (b). Bercak pada dimensi kedua

teobromin dan N<sup>1</sup>-sekunder butil teobromin larut dalam kloroform sedangkan teobromin tidak larut dalam kloroform. Berdasarkan hal tersebut maka setelah 12 jam direaksikan, sampel dipisahkan dengan cara ekstraksi menggunakan pelarut kloroform. Dari hasil ekstraksi dipisahkan fase kloroform, diuapkan sampai didapatkan serbuk N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin untuk selanjutnya dilakukan proses pemurnian.

Fase kloroform hasil ekstraksi dimurnikan dengan cara KLT preparatif dengan fase gerak etanol : kloroform (7:3). Pada KLT preparatif dihasilkan 3 bercak. Ketiga bercak tersebut dipisahkan, namun berdasarkan penelitian Suriyah, dkk (2013) bercak paling atas memberikan warna biru dengan lampu UV pada 254 nm, yang diduga itu adalah senyawa hasil sintesis (N<sup>1</sup>-sekunder-butyl teobromin). Mengacu pada penelitian sebelumnya maka pita paling atas diduga sebagai senyawa hasil sintesis (N<sup>1</sup>-tersier-butyl Teobromin) selanjutnya diteruskan ketahap KLT 2 dimensi.

Dari hasil pemurnian konsentrasi pelarut NaOH dalam natrium asetat sebagai pelarut polar protik mempengaruhi berlangsungnya reaksi SN1 dan berpengaruh terhadap perolehan rendemen hasil sintesis<sup>9-11</sup> yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Gambar 1.(a) menunjukkan hasil dari pemurnian menggunakan KLT dimensi pertama dengan fase gerak etanol : kloroform (7;3), selanjutnya dilakukan uji kemurnian dengan fase gerak pada dimensi kedua menggunakan butanol : asam asetat : air (4:1:5) Gambar 1(b). Dari KLT preparatif ini dihasilkan hanya satu bercak, hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis sudah murni.<sup>3-9</sup>

Hasil sintesis yang telah dimurnikan diidentifikasi dengan menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis dan FTIR.

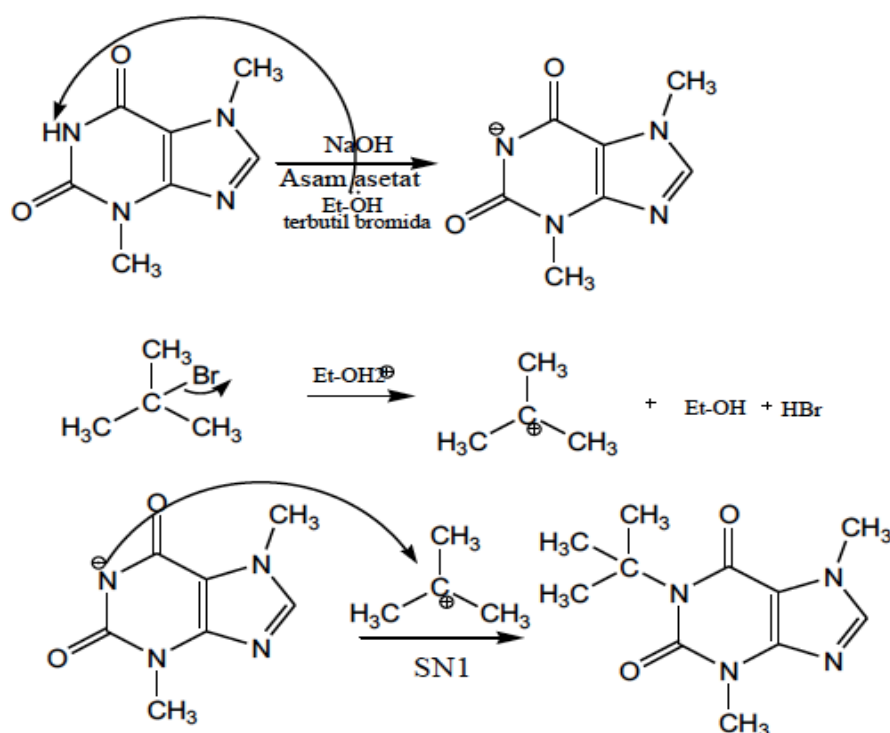
Produk hasil sintesis dianalisis menggunakan spektrofotometer UV untuk mengetahui panjang gelombang maksimum N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin. Pada hasil sintesis N<sup>1</sup>-sekunder-butyl teobromin yang telah dilakukan Hariono dkk (2007) yaitu pada panjang gelombang maksimum 274 nm, sedangkan pada hasil sintesis N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin panjang gelombang maksimumnya berada pada 259 nm, terbukti terjadinya pergeseran hipsokromik yaitu geseran serapan ke panjang gelombang yang lebih pendek akibat penggantian atom H oleh gugus metil.<sup>13-14</sup>

Sintesis N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin dari teobromin dengan tersier-butylbromida ini terjadi melalui reaksi SN1, karena reaksi ini terjadi pada struktur halida tersier. Mekanisme reaksi dapat dilihat pada Gambar 2.

Alkil halida tersier mengalami substitusi dengan suatu mekanisme berlainan, yang disebut dengan reaksi SN1 (substitusi nukleofilik unimolekular).<sup>13-14</sup>

#### 4.1. Identifikasi Hasil Sintesis

Pada Tabel 2 terlihat puncak pertama diperoleh panjang gelombang maksimum 259 nm panjang gelombang ini mendekati panjang gelombang maksimum N<sup>1</sup>-sekunder-butyl teobromin yaitu pada panjang gelombang maksimum 274 nm sedangkan panjang gelombang maksimum teobromin yang diperoleh adalah 272.60 nm.<sup>13</sup> Pergeseran panjang gelombang ini disebabkan karena adanya pergeseran hipsokromik yang disebabkan oleh pengaruh dari pelarut. Pada transisi elektron n ke  $\pi^*$ , keadaan dasar



**Gambar 2** Mekanisme reaksi SN1 N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin

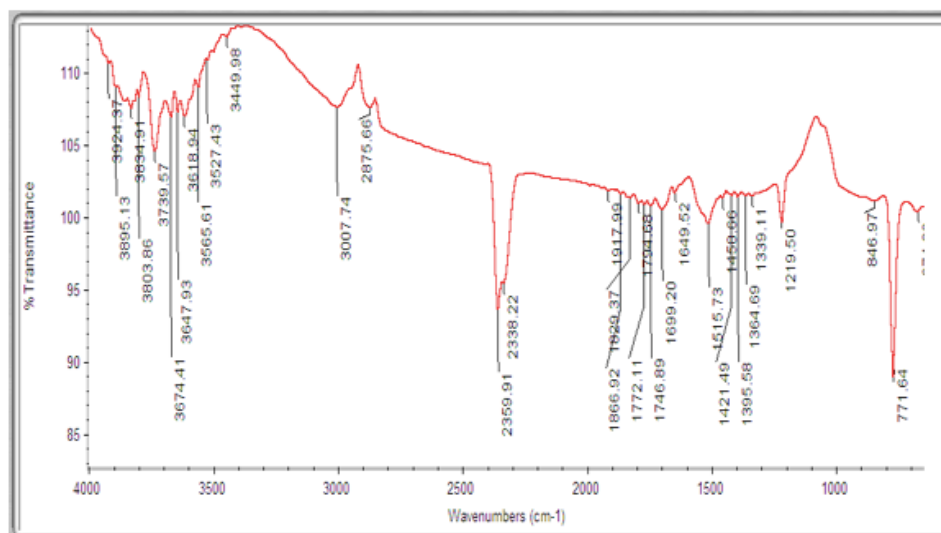
lebih polar dibandingkan dengan keadaan tereksitasi. Secara khusus, pelarut-pelarut yang berikatan hidrogen akan berinteraksi secara lebih kuat dengan pasangan elektron yang tidak berpasangan pada molekul dalam keadaan dasar dibanding molekul dalam keadaan tereksitasi. Sebagai akibatnya transisi ini akan memiliki energi yang lebih besar sehingga panjang gelombang transisi ini akan digeser ke panjang gelombang yang lebih pendek dibanding panjang gelombang semula yang disebabkan oleh kemampuan untuk membentuk ikatan hidrogen (polaritas) pelarut meningkat.<sup>14</sup>

Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa penambahan gugus alkil pada N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin memberikan perubahan pada

spektrum infra merahnya. Namun pada beberapa pita menunjukkan masih adanya gugus fungsi yang sama antara teobromin dengan N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin karena kedua senyawa tersebut memiliki gugus yang mirip. Tidak ditemukannya gugus N-H pada produk hasil sintesis karena tidak ada peak yang khas di bilangan gelombang 3300 cm<sup>-1</sup>, sedangkan pada teobromin masih terlihat peak lemah dari gugus N-H yaitu pada bilangan gelombang 3363,54 cm<sup>-1</sup>. Namun pada produk hasil sintesis masih ditemukan peak dari gugus C-N amida pada bilangan gelombang 1699,20cm<sup>-1</sup>, hal ini menunjukkan bahwa produk hasil sintesis (N<sup>1</sup>-tersier-butyl teobromin) sudah murni<sup>10,15</sup>, seperti ditunjukkan pada Gambar 3.

**Tabel 2** Hasil Interpretasi Spektra Inframerah Teobromin dengan Produk Sintesis

No	Gugus fungsional	Daerah serapan	
		Teobromin	Produk sintesis
1	C-H alkana	1365,51 cm-1	2875,66 cm-1
2	C=O amida tersier	-	1649,52 cm-1
3	C-N amida	1688,16 cm-1	1699,20 cm-1
4	N-H amida	3363,54 cm-1	-



Gambar 3 Spektrum inframerah N<sup>1</sup>-Tersier-butylteobromin

## 5. Simpulan dan Saran

Berdasarkan pada hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa konsentrasi NaOH tidak signifikan mempengaruhi hasil rendemen yaitu pada konsentrasi NaOH 4 % diperoleh rendemen hasil sintesis sebesar 3,7% (0,074 g), pada konsentrasi 8 % diperoleh hasil sebesar 7,2 % (0,144 g) dan pada konsentrasi 12 % diperoleh hasil sebesar 1,3 % (0,026 g). Hal tersebut membuktikan bahwa konsentrasi NaOH 8% adalah konsentrasi optimum untuk mendapatkan rendemen produk sintesis (N<sup>1</sup>-tersier-butyl teobromin) yang lebih banyak dibandingkan dengan konsentrasi NaOH 4% dan 12%.

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan sintesis N<sup>1</sup>-tersier-butylteobromin dengan menggunakan pengocok pada saat sintesis (refluks), agar semua senyawa homogen dan mempercepat reaksi serta perlu diidentifikasi lebih lanjut menggunakan NMR dan MS untuk memperjelas keberhasilan sintesis.

## Daftar Pustaka

1. Suriyah, Hariono M, Wildan A. Sintesis N<sup>1</sup>-isopropilteobromin dari Teobromin dan Isopropil Bromida Dalam Pelarut N,N-dimetilformamida. *Media Farmasi Indonesia*. 2013; Vol. 4 (1) : 332-339.
2. Syafira, G. dkk. "Theobromine Effects on Enamel Surface Microhardness: In Vitro" *Journal of Dentistry Indonesia*. 2012; Vol.19, (2): 32-36.
3. Eva Martiez-Pinilla, Ainhoa Oratibia-Astibia, and Rafael Franco. The relevance of theobromine for the beneficial effects of cocoa consumption. *Frontiers on Pharmacology*; 2015. Volume 5 (6) :30
4. Hartati I. Prediksi Kelarutan Theobromine Pada Berbagai Pelarut Menggunakan Parameter Kelarutan Hildebran. *Momentum*. 2012; Vol. 8 (1):11-16.
5. Metthew J Baggott, et.al. Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. *HHS public Access*. July 2013. 228(1):109-118
6. Franziska Fischer, et. al. Synthesis, structure determination and formation of a theobromine: oxalic acid 2;1 cocrystal. *Cryst,Eng.com*. 2015 (4).
7. Sitorus, Marham. *Kimia Organik Fisik*. Yogyakarta: Graha Ilmu; 2013.
8. Davir Gonzales-Calderon, Carlos. A. Gonzales-Gonzales, Carlos Gonzales-Romero, Aydee Fuentes Benites. Synthesis of caffeine from theobromine: Bringing back an old experiment in a new setting. *Educacion Quimica*. January 2015. Volume 26 (1) : 9-16
9. George S. Zweifel, Michael H. Nantz, Peter S. *Modern Organic Synthesis: An Introduction*. John Wiley & Sosn. 2017.
10. Jie Jack Li, Douglas S. Johnson. *The Art of Drug Synthesis*. Wiley online books-Wiley online library. John Wiley. 2010.
11. Ruben Vardanyan, Victor Hruby. *Synthesis of Best Seller Drugs*. 1st Edition. Elsevier. 2016.

12. Hariono, M. Sintesis N<sup>1</sup>-Isopropilteobromin dan N<sup>1</sup>-Sec-Butilteobromin Serta Uji Aktivitasnya Sebagai Trakeospasmolitik In Vitro (*Thesis*). Yogyakarta: Universitas Gajah Mada ; 2007.
13. Gandjar, I.G., Rohman, A. *Spektroskopi Molekuler untuk Analisis Farmasi*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. 2015; 11-46.
14. Creswell, C.J., Q.A, Campbell, M.M. *Analisis Spektrum Senyawa Organik*. Edisi ke- 3. Bandung: Penerbit ITB. 2015; 60-100.
15. Malah M.A, et.al,. Simultaneous Quantification of Ibuprofen and Paracetamol in Tablet Formulation Using Transmission Fourier Transform Infrared Spectroscopy. *American Journal Analytical Chemistry*. 2012. 3:503-511.