

SINTESIS SENYAWA 5'-O-(4,4'-DIMETOKSI TRIFENILMETIL)-2,3' ANHIDROTIMIDIN:BAHAN UNTUK PEMBUATAN RADIOFARMAKA¹⁸FLT

Purwoko

Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka (PRR) – BATAN
Kawasan PUSPIPTEK Gd. 11 Setu Tangerang Selatan 15310
Email : purwk@batan.go.id

ABSTRAK

SINTESIS SENYAWA 5'-O-(4,4'-DIMETOKSI TRIFENILMETIL)-2,3' ANHIDROTIMIDIN: BAHAN UNTUK PEMBUATAN RADIOFARMAKA ¹⁸FLT. *Positron Emission Tomography* (PET) adalah suatu teknik pencitraan menggunakan radiofarmaka pemancar positron untuk mengidentifikasi kanker dan mengevaluasi respon obat pada terapi kanker dengan mengukur aktivitas metabolisme sel sel di dalam tubuh. Radiofarmaka PET adalah radiofarmaka biomolekul yang mengandung radionuklida pemancar positron misalnya ¹⁸FLT (Florotimidin) yang dapat digunakan untuk deteksi dini penyakit kanker berdasarkan metabolisme DNA. Telah dilakukan kegiatan penelitian tentang sintesis dan karakterisasi senyawa 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmetil)-2,3' anhidrotimidin suatu prekursor dalam pembuatan radiofarmaka ¹⁸FLT. Sintesis dilakukan dengan metode sesuai literatur yang telah dikembangkan oleh Blocher, A. dan kawan-kawan melalui reaksi antara senyawa 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmetil)-2,3' timidin dengan metansulfonil klorida sehingga terbentuk senyawa mesiltimidin yang kemudian dikondisikan dalam suasana anhidrat sehingga diperoleh 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmetil)-2,3' anhidrotimidin. Pemurnian dilakukan dengan cara kromatografi menggunakan kolom silika gel dan diperoleh produk berupa kristal hablur (yield 32,4 %) dengan kemurnian kimia lebih dari 95 % (HPLC). Karakterisasi dilakukan dengan mengamati hasil pengujian Kromatografi Cair- Spektrofotometri Massa (LC-MS) dan menunjukkan bahwa produk hasil sintesis mempunyai berat molekul m/z: 527 (MH⁺, 30%) ; 303 (C₂₁H₁₉O₂⁺, 100%) dan tidak jauh berbeda dengan hasil yang diperoleh dari literatur, sedangkan penentuan ¹H-NMR menunjukkan pergeseran kimia sesuai dengan posisi proton dalam struktur kimia dari senyawa 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmetil)-2,3' anhidrotimidin atau DMTr-2,3' anhidrotimidin serta hampir sama dengan hasil yang diperoleh dari literatur.

Kata Kunci : ¹⁸FLT, PET, prekursor, radiofarmaka, sintesis

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 5'-O-(4,4'-DIMETHOXI TRIPHENYLMETHYL)-2,3' ANHYDROTHYIMIDINE COMPOUND : PRECURSOR ON PREPARATION ¹⁸FLT RADIOPHARMACEUTICAL. *Emission Positron Tomography* (PET) is an imaging technique using positron-emitting radiopharmaceutical that can be used to identify cancer and evaluate its therapeutic response by measuring the metabolic activity of cells in the body. PET radiopharmaceutical is a radiopharmaceutical characterized by a positron-emitting radionuclides such as ¹⁸FLT (Fluorothymidine) which can be used for early detection of cancer based on DNA metabolism. Synthesis and characterization of 5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl) -2,3' anhydrothymidine as a precursor for the preparation of radiopharmaceutical ¹⁸FLT had been carried out. The synthesis was carried out in similar manner to that procedure developed by Blocher, A. et.al by reacting between 5'-O-(4,4'- dimethoxytriphenylmethyl) -2,3' thymidine and metanesulfonil chloride to give mesylthymidine compound, and then under anhydrous condition converted into 5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl) -2,3' anhydrothymidine. Purification was performed by column chromatography using silica gel and the yield was found to be 32.4%. The chemical purity of the product (>95%) was determined by HPLC. The characterization of the product was performed by observing liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) and ¹H-NMR showed that the product synthesized has a molecular weight m/z: 527 (MH⁺, 30%) and 303 (C₂₁H₁₉O₂⁺, 100%) and chemical shift of the result were found to be very close to those reported in the literature as well as the chemical structure of the compound 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmetil) -2,3' anhidrotimidin or DMTr-2, 3' anhidrotimidin.

Keywords : ¹⁸FLT, PET, precursor, radiopharmaceutical, synthesi

PENDAHULUAN

Positron Emmission Tomography (PET) adalah suatu teknik pencitraan menggunakan radionuklida pemancar positron seperti ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , dan ^{18}F dengan memanfaatkan proses anihilasi dari positron dan elektron menghasilkan dua buah energi simultan pada 511 KeV, sehingga akan dihasilkan gambar pencitraan yang berkualitas tinggi^[1].

Radiofarmaka PET adalah radiofarmaka yang terdiri dari senyawa biomolekul yang ditandai dengan radionuklida pemancar positron sehingga dapat digunakan untuk mengukur aktivitas metabolisme sel sel di dalam tubuh bahkan untuk mengidentifikasi kanker dan mengevaluasi respon obat pada terapi kanker^[1,2,3].

Penggunaan radiofarmaka PET seperti Fluoro deoksiglukosa atau ^{18}FDG telah umum serta luas digunakan untuk diagnosis penyakit kanker meskipun tidak spesifik. Telah diketahui bahwa Timidin adalah salah satu senyawa kimia biomolekul yang diperlukan dalam metabolisme pembentukan DNA. Oleh karena itu apabila timidin ditandai dengan nuklida radioaktif, maka dapat dimanfaatkan dalam onkologi dan kedokteran nuklir terutama untuk pencitraan tumor. Senyawa ^{11}C -timidin adalah salah satu contoh senyawa bertanda radioaktif yang telah dicoba untuk diagnosis tumor melalui pengukuran laju pertumbuhan sel menggunakan kamera PET. Senyawa ^{11}C -timidin banyak kelemahannya terutama cepatnya degradasi *in-vivo* serta umur paro ^{11}C yang sangat pendek. Oleh karena itu dikembangkanlah senyawa $3'(^{18}\text{F})$ Fluoro deoksitimidin atau ^{18}FLT yang memiliki waktu paro ^{18}F adalah 110 menit dan cukup ideal untuk diagnosis menggunakan kamera PET. Selain dari pada itu senyawa turunan timidin dapat dibawa masuk ke dalam sel normal ataupun sel tumor, dan masing-masing akan mengalami fosforilasi oleh enzim timidin kinase I (TK I). Khusus pada sel tumor atau kanker senyawa ^{18}FLT tidak dimetabolisme lebih lanjut sampai DNA akan tetapi tetap tinggal di dalam sel tumor atau kanker, jejak metabolit inilah yang dimanfaatkan dalam pengukuran laju pertumbuhan sel kanker^[2,3,4].

Program pengembangan radiofarmaka PET telah diawali dengan penelitian tentang sintesis senyawa kimia manosa triflat yaitu

bahan utama atau prekursor dalam preparasi ^{18}FDG dan telah digunakan dalam preparasi ^{18}FDG menggunakan modul sintesis otomatis yang dimiliki PRR.

Radiofarmaka PET lainnya yang akan dikembangkan adalah radiofarmaka $3'(^{18}\text{F})$ Fluoro deoksitimidin atau ^{18}FLT . Kegiatan pengembangan radiofarmaka tersebut diawali dengan sintesis dan karakterisasi senyawa $5'$ - O -(4,4'-dimetoksitripenilmetil)-2,3'-anhidrotimidin atau DMTr-2,3' anhidrotimidin, yaitu salah satu prekursor dalam preparasi ^{18}FLT . Senyawa tersebut dapat diperoleh dengan cara sintesis kimia dengan bahan utama $5'$ - O -(4,4'-dimetoksitripenilmetil) timidin sesuai prosedur berdasarkan literatur yang telah dikembangkan oleh Blocher. A et.al.^[4]

Sintesis kimia dilakukan dengan mereaksikan $5'$ - O -(4,4'-dimetoksitripenilmetil) timidin dan metanasulfonil klorida dalam suasana piridin pada suhu 0°C sehingga terbentuk mesiltimidin. Senyawa ini merupakan senyawa 'antara' yang dapat diubah menjadi senyawa-senyawa baru turunan timidin, salah satu diantaranya adalah senyawa $5'$ - O -(4,4'-dimetoksitripenilmetil)-2,3'-anhidrotimidin atau lebih dikenal dengan DMTr-2,3' anhidrotimidin. Senyawa ini dapat diperoleh dari senyawa mesiltimidin yang dikondisikan dalam pelarut diklorometan dan suasana *anhidrous* dengan bahan kimia DBU serta *molecular sieves* selama beberapa hari. Hasil reaksi pembentukan anhidro dipantau setiap periode waktu dengan cara pencuplikan serta diuji menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Pemurnian hasil sintesis dilakukan dengan kolom kromatografi (silika-gel), menggunakan larutan pengelusi yang sesuai. Hasil elusi yang mengandung produk prekursor diuapkan pelarutnya sehingga diperoleh produk murni.

Karakterisasi terhadap produk murni dilakukan dengan analisis atau pengujian menggunakan instrumen HPLC, Kromatografi-cairan-Spektrofotometri Massa (LC-MS) dan $^1\text{H-NMR}$. Bahan yang digunakan adalah bahan-bahan kimia yang tersedia dalam perdagangan serta dilakukan dengan sarana serta sumber daya yang telah ada dan dimiliki oleh PRR, kecuali untuk karakterisasi LC-MS dan $^1\text{H-NMR}$.

Dalam makalah ini dilaporkan hasil-hasil yang telah diperoleh dari kegiatan penelitian tentang sintesis dan karakterisasi senyawa

senyawa 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmetil)-2,3'-
anhidrotimidin atau DMTr-2,3'-
anhidrotimidin.

METODE

Bahan

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini antara lain adalah 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmetil)imidin, P_2O_5 , metanasulfonil klorida, piridin, 1-8-Diazabicyclo(5,4,0) Undec-7-ene (DBU), diklorometana, semuanya berasal dari Aldrich dengan tingkat kemurnian pro-analisis, sedangkan bahan lainnya, seperti amonium fosfomolibdat, etanol, metanol, silika gel, silika plat-gelas serta *molecular sieve* berasal dari E.Merck. Untuk gas nitrogen diperoleh dari perdagangan lokal dengan kemurnian tinggi.

Alat

Peralatan yang diperlukan dalam penelitian ini antara lain adalah peralatan gelas seperti kolom gelas untuk kromatografi, labu bulat ukuran 50 mL, alat destilasi/refluks, *Hot plate-stirrer*, alat pemotong kaca/gelas, pengaduk magnet, peralatan instrumen seperti HPLC (Shimadzu), LC-MS (Mariner) dan 1H -NMR (JEOL type JNM ECA 500 MDN).

Tata kerja

Sintesis dan karakterisasi senyawa DMTr-2,3' anhidrotimidin dilakukan dengan cara sebagai berikut:

Sintesis DMTr- 2,3' anhidrotimidin

Ke dalam labu bulat 50 mL dimasukkan 5 mL larutan piridin sambil diaduk dengan *magnetic-stirrer* dan didinginkan dengan *ice bath* hingga suhu $0^\circ C$. Sementara itu, ditimbang 225 mg 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmetil)imidin (0,44 mmol) dan dimasukkan ke dalam larutan piridin sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga larut sempurna. Larutan metansulfonil klorida sebanyak 0,2 mL (0,9 mmol) kemudian dimasukkan tetes demi tetes ke dalam larutan imidin selama 30 menit dan pada suhu $0^\circ C$, reaksi dibiarkan berlangsung pada suhu kamar selama 4 jam. Setelah cukup waktunya, seluruh larutan tersebut dituangkan ke dalam gelas piala yang telah diisi 50 mL air es sambil

diaduk perlahan lahan hingga timbul endapan suspensi berwarna putih dari DMTr-mesiltimidin. Endapan tersebut dipisahkan dengan penyaringan, dan dicuci dengan 10 mL air es. Endapan dikeringkan dalam desikator vakum yang diisi kristal P_2O_5 hingga kering sempurna dan ditimbang. (Hasil DMTr-mesiltimidin : 224,8 mg).

Ke dalam labu bulat 50 mL dimasukkan 10 mL larutan diklorometan absolut bebas air, kemudian dimasukkan berturut-turut 224,8 mg DMTr-mesiltimidin sedikit demi sedikit hingga larut sempurna, 0,1 ml larutan DBU dan 300 mg *molecular sieves* diaduk pada suhu $20^\circ C$ selama 4 hari, kemudian larutan didekantasi untuk memisahkan *molecular sieves*.

Ke dalam labu bulat 50 ml dimasukkan larutan hasil dari dekantasi, kemudian ditambahkan 1,5 mL etanol dan direfluks selama 15 menit. Setelah refluks selesai, larutan didinginkan hingga suhu kamar kemudian diuapkan pelarutnya dengan sedikit pemanasan ($40-50^\circ C$) sambil dialiri gas nitrogen hingga diperoleh residu yang merupakan produk kotor dari DMTr-2,3' anhidrotimidin. Reaksi kimia dari sintesis DMTr-2,3' anhidrotimidin dapat dilihat pada Gambar 1.

Ke dalam kolom gelas (1,5 cm x 60 cm: diameter x panjang) diisi silika gel ukuran 70-230 mesh hingga ketinggian 15 cm serta larutan campuran dari diklorometan:metanol (19:1,v/v). Produk kotor DMTr-2,3' anhidrotimidin dalam pelarut metanol (1,5 mL) dimasukkan ke dalam kolom, kemudian elusi dengan larutan campuran diklorometan:metanol (19:1, v/v) dengan kecepatan aliran 3 ml/menit. Hasil elusi setiap 5 ml ditampung dalam tabung reaksi dan dicuplik untuk dilakukan uji menggunakan KLT silika plat gelas (1.5 x 10 cm). Larutan yang mengandung produk DMTr-2,3' anhidrotimidin dikumpulkan kemudian diuapkan sambil dialiri gas nitrogen. Produk murni ditimbang dan diperoleh hasil DMTr-2,3' anhidrotimidin 84,37 mg (*yield* : 32,4 %), kemudian dilakukan karakterisasi menggunakan HPLC, 1H -NMR, dan LC-MS.

Karakterisasi DMTr-2,3'anhidrotimidin

Karakterisasi dilakukan dengan menggunakan HPLC, 1H -NMR dan LC-MS dengan pembandingan data literatur.

Penentuan kemurnian kimia DMTr-2,3' anhidrotimidin dengan alat HPLC

Sebanyak 1,0 mg DMTr-2,3' anhidrotimidin dari hasil sintesis dimasukkan ke dalam vial ukuran 10 mL, kemudian ditambahkan 10 mL larutan asetonitril. Larutan digetarkan dengan alat vortex selama 30 detik hingga larut sempurna, disaring dengan filter 0,45 µm, kemudian diambil 20 µL larutan contoh untuk diinjeksikan ke dalam HPLC (SHIMADZU), dan dielusi dengan kondisi sebagai berikut :

- Kolom : µ-Bondapak C-18 (0,8 Cm diameter dalam, dan panjang kolom 30 cm)
 Fase gerak : campuran asetonitril : air (95:5)
 Kecepatan aliran : 1,0 mL/menit.

Dengan cara yang sama dilakukan pula pada bahan baku DMTr-timidin dan DMTr-mesiltimidin sebagai pembanding.

Kromatogram HPLC dari masing-masing contoh dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3.

Penentuan struktur molekul DMTr-2,3' anhidrotimidin dengan ¹H-NMR

Untuk membuat rekaman spektra ¹H-NMR, diambil sejumlah berat kurang lebih 1,0

mg senyawa DMTr-2,3' anhidrotimidin, dan dilarutkan ke dalam 1-2 ml CD₃OD, kemudian dimasukkan ke dalam sistem sampel pipa kapiler, dan kekuatan resonansi magnet inti diukur dengan alat NMR (JEOL type JNM ECA 500 MDN).

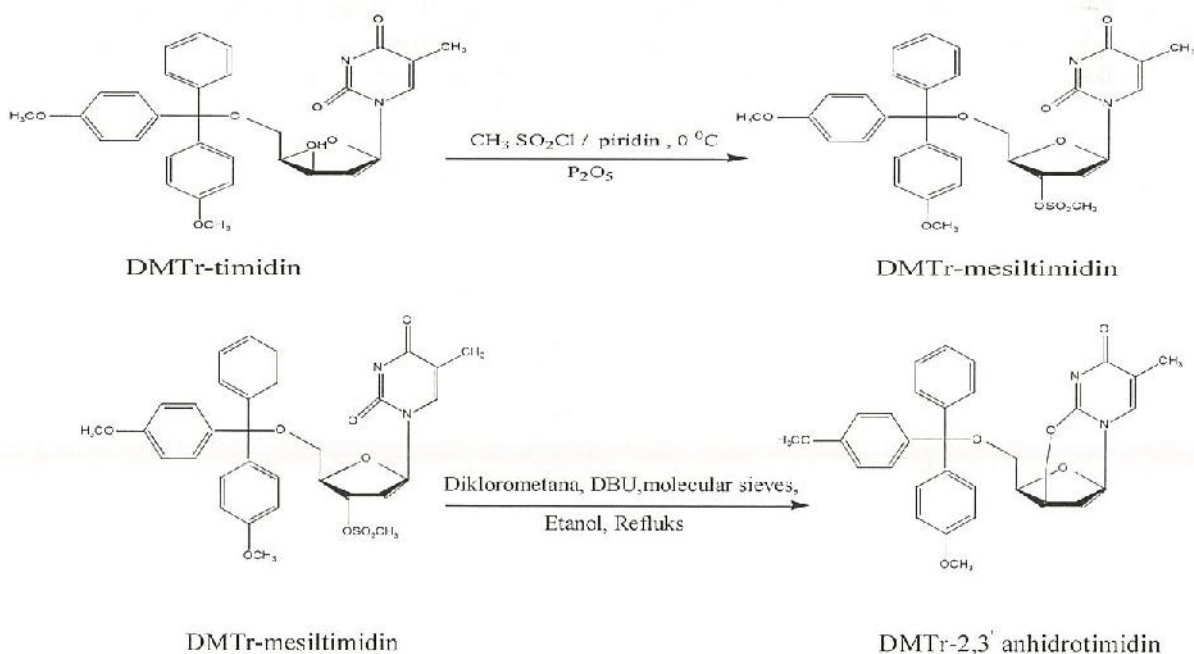
Data hasil rekaman spektra ¹H-NMR dapat dilihat pada Gambar 4.

Penentuan massa DMTr- 2,3' anhidrotimidin dengan LC-MS

Untuk membuat rekaman LC-MS, diambil sejumlah berat kurang lebih 1,0 mg senyawa DMTr-2,3' anhidrotimidin, dilarutkan dalam 1-2 mL metanol, kemudian diinjeksikan 20 µL ke dalam sistem gabungan antar muka HPLC-MS. Pelarut yang digunakan adalah campuran metanol:air (80:20) dengan kecepatan aliran 1 mL/menit. Eluennya langsung diatomisasikan oleh sistem Spektrofotometri Massa. Data hasil rekaman LC-MS dapat dilihat pada Gambar 5 dan 6.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa DMTr-2,3' anhidrotimidin (prekursor FLT) diperoleh dari reaksi antara DMTr-timidin dengan metanasulfonil klorida sesuai reaksi seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Skema Reaksi Pembentukan DMTr-2,3' anhidrotimidin

Reaksi kimia diawali dengan pembentukan DMTr-mesiltimidin yang

merupakan produk “antara” dalam sintesis senyawa-senyawa turunan timidin, salah

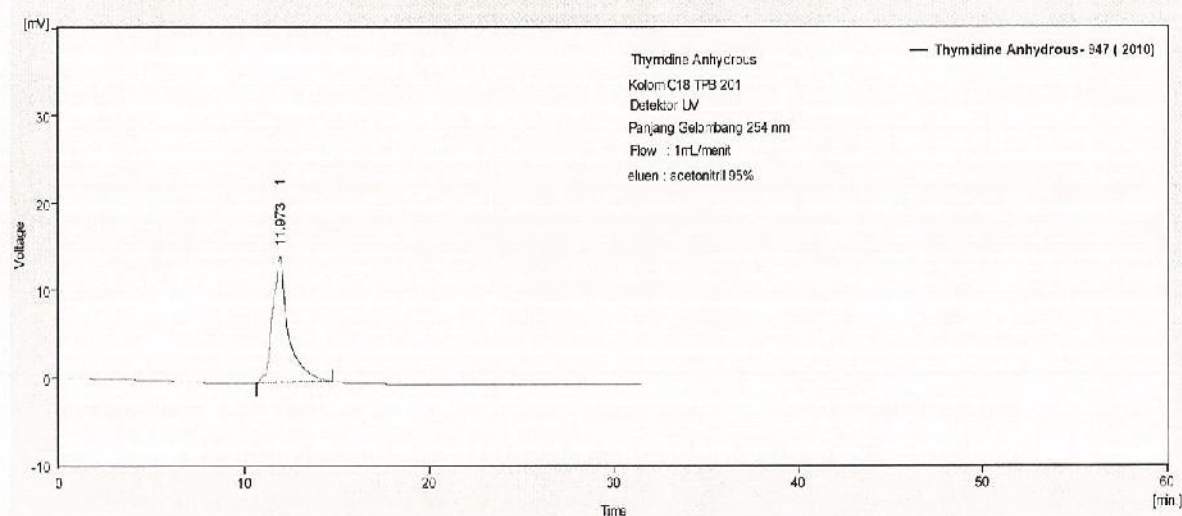
satunya adalah DMTr-2,3' anhidrotimidin. Gugus mesil atau metilsulfonil akan bereaksi dengan gugus OH pada posisi atom C(karbon) ke 3 karena gugus OH pada posisi atom C ke 5 sudah dilindungi dengan gugus (4,4'-dimetoksitriphenilmetil) atau DMTr. Hal ini sengaja dilakukan oleh karena pada posisi atom C ke 3 –merupakan pusat elektofilik yang dikemudian akan digantikan dengan Flor-18 melalui reaksi nukleofilik [2]. Ikatan anhidro adalah ikatan antara atom C ke 3 pada senyawa gula dan atom C ke 2 pada senyawa basa timin yang dihubungkan oleh atom O yang berasal dari gugus karbonil C=O pada senyawa timin, hal ini dapat terjadi oleh karena adanya gugus mesil yang merupakan gugus yang mudah lepas atau *leaving group* untuk digantikan dengan yang lain. Pengkondisian suasana bebas air atau *anhydrous* dengan adanya DBU serta *molecular sieves* menyebabkan lepasnya gugus mesil disertai pembentukan ikatan anhidro pada posisi atom C ke 2 dan ke 3' sehingga terbentuk senyawa DMTr-2,3' anhidrotimidin sesuai yang diinginkan.[6].

Untuk mendapatkan hasil yang murni maka dilakukan pemisahan dari pengotor yang lain dengan cara kromatografi menggunakan kolom silika-gel. Sebagai pengelusi digunakan pelarut campuran diklorometan dan metanol (19:1,v/v). Pengotor yang mempunyai sifat non-polar akan tertahan di dalam kolom, sedangkan pengotor yang polar akan terelusi sesuai tingkat kepolarannya. Hasil elusi diidentifikasi menggunakan KLT dengan

pelarut yang sama, dan sebagai fase diam digunakan silika plat-gelas. Untuk melihat *spots* dilakukan dengan lampu UV atau silika plat-gelas dicelupkan di dalam larutan amonium fosfomolibdat, kemudian dipanaskan beberapa saat di atas *hot-plate* maka akan tampak noda warna sesuai RF dari masing masing senyawa. Dengan cara membandingkan RF dari bahan-bahan yang digunakan maka RF untuk produk DMTr-2,3' anhidrotimidin dapat ditentukan. Dari hasil elusi yang mengandung produk tersebut, kemudian dikumpulkan dan diuapkan pelarutnya sehingga diperoleh produk murni, kemudian dilakukan karakterisasi dengan HPLC untuk menentukan kemurnian kimianya, ¹H-NMR untuk melihat struktur berdasarkan posisi proton, serta LC-MS untuk melihat massa atau berat molekulnya.

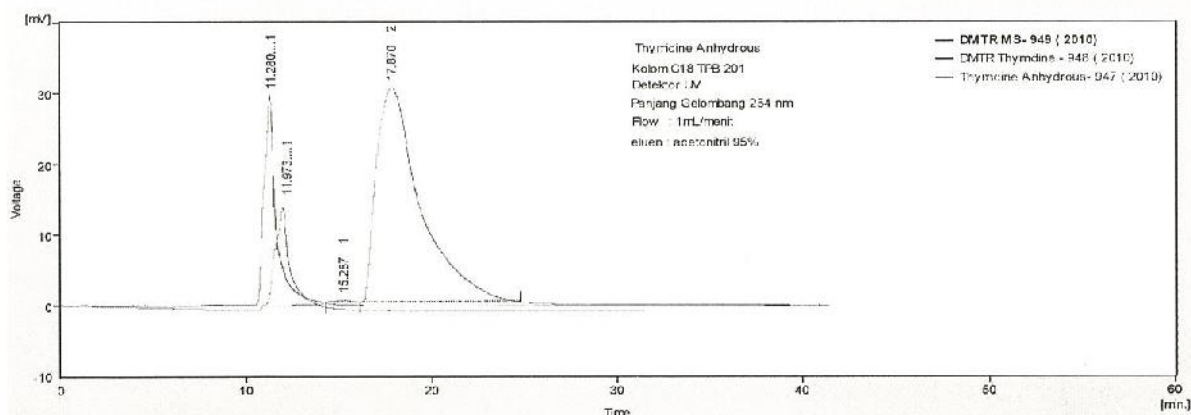
Sintesis telah dilakukan beberapa kali, namun hanya satu kali yang berhasil mendapatkan produk DMTr-2,3' anhidrotimidin mencapai 84,37 mg atau *yield* sekitar 32,4 % saja. Hasil tersebut masih rendah dan banyak faktor yang mempengaruhinya terutama pada saat pengkondisian bebas air atau *anhydrous* sehingga sangat mempengaruhi pembentukan ikatan anhidro. Faktor lainnya adalah saat pemurnian menggunakan kolom silika gel, masih perlu dicari kondisi yang optimal terhadap ukuran kolom, jumlah silika, serta pelarut yang digunakan.

Penentuan kemurnian kimia dari DMTr-2,3' anhidrotimidin dengan dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Kromatogram HPLC Dari DMTr- 2,3'anhidrotimidin

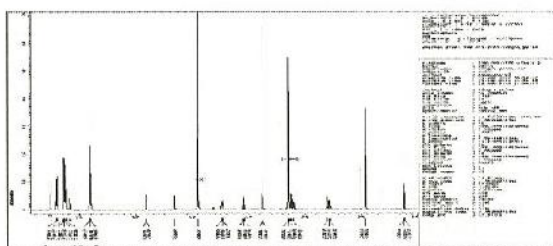
Hasil kromatogram dari masing-masing bahan sebagai pembanding dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Kromatogram HPLC Dari DMTr-timidin, DMTr-2,3' anhidrotimidin dan DMTr-mesiltimidin

Pada Gambar 2 tampak bahwa untuk produk DMTr-2,3' anhidrotimidin terlihat hanya satu puncak tunggal dominan pada menit ke 11,97 sedangkan bila kita lihat pada Gambar 3 sebagai pembanding, maka apabila terdapat pengotor kemungkinan akan muncul puncak pada menit ke 11,28 ataupun pada 17,87, dengan demikian produk DMTr-2,3' anhidrotimidin dianggap telah murni.

Penentuan struktur kimia berdasarkan posisi proton pada DMTr-2,3' anhidrotimidin dilakukan menggunakan ¹H-NMR (pelarut CD₃OD). Hasil spektrumnya dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Spektrum 1H-NMR (Pelarut CD₃OD) dari DMTr-2,3' anhidrotimidin

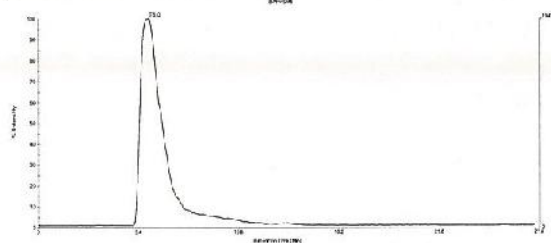
Hasil spektrum 1H-NMR (pelarut CD₂OD) menunjukkan pergeseran kimia seperti pada Tabel 1.

Berdasarkan data pergeseran kimia seperti tersebut di atas ternyata posisi proton pada struktur kimia senyawa DMTr- 2,3' anhidrotimidin telah mendekati hasil yang diperoleh dari literatur [4].

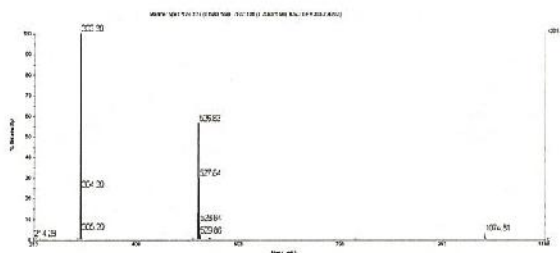
Tabel 1. Tabel Pergeseran Kimia Dari Senyawa DMTr-2,3' anhidrotimidin

δ (ppm)		Pergeseran kimia
Hasil pustaka ^[2]	Hasil sintesa	
1,95	1,92	3H, s, CH ₃
2,57	2,57	1H, d, 2H
3,79	3,76	6H, s, OCH ₃
4,27	4,07-4,10	1H, m, 4H
5,16	5,32	1H, s, 3H
5,43	5,81-5,82	1H, d, 1H
6,78 – 6,83	6,7-6,8	1H, m,
7,17 – 7,43	7,2-7,4	Aromatik 9H, m. Aromatik

Penentuan massa atau berat molekul dari DMTr-2,3' anhidrotimidin dilakukan menggunakan LC-MS. Hasil kromatogram serta spektrum massanya dapat dilihat seperti pada Gambar 5 dan 6.



Gambar 5. Kromatogram Dari DMTr-2,3' anhidrotimidin



Gambar 6. Spektrum Massa Dari DMTr-2,3' anhidrotimidin

Hasil kromatogram Gambar 5, menunjukkan bahwa hanya ada satu puncak saja sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa DMTr-2,3' anhidrotimidin telah murni, dan berdasarkan spektrum massa tampak bahwa puncak tersebut mempunyai massa 527 (MH^+ , 30%), sedangkan puncak sibirannya menunjukkan puncak dasar pada 303 (100%) sesuai dengan berat molekul dari $C_{21}H_{19}O_2^+$ yang merupakan molekul kationik dari dimetoksi trifenil metil. Hasil ini telah mendekati dengan hasil yang diperoleh dari literatur. [4].

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa : telah diperoleh senyawa DMTr-2,3' anhidrotimidin dengan berat 84,37 mg (*yield* : 32,4 %) dari hasil reaksi antara DMTr-timidin dengan metanasulfonyl klorida sehingga terbentuk mesiltimidin yang kemudian dikondisikan dalam suasana *anhydrous* untuk memperoleh DMTr-2,3' anhidrotimidin. Hasil karakterisasi menggunakan HPLC, 1H -NMR, serta LC-MS menunjukkan bahwa senyawa tersebut mempunyai kemurnian kimia lebih dari 95%, mempunyai struktur molekul serta berat molekul sesuai dengan senyawa 5'-O-(4,4'-dimetoksitriphenilmethyl)-2,3' anhidrotimidin atau DMTr-2,3' anhidrotimidin yaitu bahan utama untuk preparasi radiofarmaka ^{18}F FLT (Fluorotimidin).

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada Bapak DR. Abdul Mutalib (Ka PRR), Ibu Dra. Siti Darwati, M.Sc. (Kepala Bidang Radiofarmaka), Bapak Drs. Adang Hardi Gunawan, Apt. (Kepala Kolompok Biodinamika) serta rekan-rekan yang telah membantu terlaksananya penelitian

ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mark, M., Jonatan,R., : Positron Emission Tomography in cancer Research and Treatment, Journal of Technology in Cancer Research & Treatment, Volume 1, No. 6, Adenine Press, (2002), pp.1 – 14.
2. Chai, L., Lu,S. Pike, V.W. : Chemistry with (^{18}F)Fluoride Ion, European journal Organic Chemistry, J.W., Inter Science, (2008), pp. 2853 – 2873.
3. Suechiro, M., Shankar, V., Goldsmith, S.J., Douglas, J.B.: Investigation of role of the base in the Synthesis of (^{18}F)FLT, Journal of Applied Radiation and Isotopes, Science Direct, 64, (2007), pp. 1350 – 1358.
4. Blocher, A., Kuntzsch, M., Wei, R., AND Machula, H.J., : Synthesis and Labelling of 5-O- (4,4'-dimethyltrityl) -2,3'-anhydrothymidine for (^{18}F) FLT preparation, Journal of Radiopharmaceutical and Nuclear chemistry, Vol.251, No.1, (2002), pp 55-58.
5. Moon, B.S., Lee,C., , G. I., Chi, D.Y. AND YANG, S.D. : Preparation of 3-Deoxy-3' (^{18}F)Fluorothymidine of ^{18}F (FLT) in ionic liquid, mim OTf, Journal of Labelled compound and radiopharmaceuticals, Vol.49, (2006), pp. 287-293.
6. Siegmund, H. Pfeleiderer,W.: The Synthesis of Phospholipid conjugatesof antivirally active nucleosides by the improved phosphoramidite methodology, helv., Chim. Acta, Vo. 79, (1996), : pp. 426-438.
7. Kazakevich,Y. Lobrutto,R.: HPLC for Pharmaceutical Scientists, LC/MS: Theory, Instrumentation, and Applications to Small Molecules, John Wiley & Sons, Inc. Canada, (2007),pp. 281 – 310.