

---

## SINTESA 1,2-BIS(FOSFINO) ETANA UNTUK PREPARASI TETROFOSMIN DAN SENYAWA TURUNANNYA

Purwoko, R. Pardede, Maskur, A. Mutalib, K. Hashimoto\*

Pusat Radioisotop Radiofarmaka-PRR BATAN

\*Department of Radioisotopes, Japan Atomic Energy Research Institute

### ABSTRAK

**SINTESA 1,2-BIS(FOSFINO) ETANA UNTUK PREPARASI TETROFOSMIN DAN SENYAWA TURUNANNYA.** Senyawa 1,2-bis (fosfino)etana adalah senyawa khelat bidentat sederhana dengan atom fosfor sebagai donor ligan. Telah dilakukan sintesa 1,2-bis(fosfino)etana melalui dua tahap: reaksi trietil fosfit dengan 1,2 dibromo etana didapat senyawa tetra etil etilen difosfonat (fosforan), reduksi fosforan dengan  $\text{LiAlH}_4$  diperoleh senyawa fosfin 1,2-bis(fosfino)etana. Analisa hasil dari setiap tahap reaksi dilakukan dengan mengamati spektrum infra merah, spektrum massa serta kromatografi cairan dan telah diperoleh hasil senyawa fosfin 1,2 bis-(fosfino) etana sebagai *starting material* dalam sintesa tetrafosmin dan senyawa turunannya dengan kemurnian lebih 98 % dan rendemen sebesar 34%.

**Kata kunci:** 1,2-bis (fosfino)etana, khelat bidentat, sintesa

### ABSTRACT

**SYNTHESIS OF 1,2-BIS(PHOSPHINO)ETHANE FOR PREPARATION OF TETROFOSMINE AND DERIVATIVES.** 1,2-bis(phosphino)ethane is a simple chelate bidentate based on phosphorous as a donor ligands. The 1,2-bis(phosphino)ethane was synthesized through two steps reaction: triethyl phosphite was coupled with dibromo ethane to give tetra ethyl ethylene diphosphonate (phosphorane), the reduction of phosphorane by  $\text{LiAlH}_4$  gave the phosphine compound 1,2-bis(fosfino)etana. Investigation of the product every steps reaction by observing infra red spectra, as well as mass spectrometric and high performance liquid chromatographic analysis showed that the product was pure phosphine 1,2 bis-(phosphino) ethane as starting material in the synthesis of tetrafosmine and derivatives, the purity more than 98% and yield was around 34 %.

**Key words:** 1,2-bis(phosphino)ethane, chelate bidentate, synthesis.

## PENDAHULUAN

Pengembangan sediaan radiofarmaka terus menunjukkan kemajuan dari hari ke hari. Perkembangan baru penggunaan radioligan untuk sidik jantung yang sampai saat ini masih dikembangkan adalah senyawa ligan tetrafosmin dan senyawa turunannya. Tetrafosmin merupakan senyawa ligan bidentat netral dengan atom donor fosfor yang mengandung gugus eter terikat dengan rumus molekul  $(C_2H_5OCH_2CH_2)_2P-CH_2CH_2-P(C_2H_5OCH_2CH_2)_2$  [1]. Dari beberapa laporan hasil penelitian yang telah dilakukan dikatakan bahwa senyawa ligan ini memberikan keunggulan dalam sidik jantung daripada senyawa fosfor lainnya bahkan dapat digunakan untuk sidik kanker payudara [2].

Tetrafosmin dapat disintesa dari reaksi antara senyawa 1,2-bis(fosfino)etana dan etil vinil eter dengan katalisator alfa-azo isobutironitril [1]. Sebagai langkah awal dari penelitian ini akan dilakukan sintesa untuk mendapatkan senyawa 1,2-bis(fosfino) etana sebagai '*starting material*' dalam sintesa tetrafosmin dan senyawa turunannya. Hal ini dilakukan karena senyawa tersebut tidak diperdagangkan, walaupun ada harganya sangat mahal.

Sintesa senyawa 1,2-bis(fosfino) etana ini akan dilakukan melalui dua tahap reaksi yakni: reaksi substitusi antara trietil fosfit dengan 1,2-dibromo etana, hasil yang didapat direduksi dengan  $LiAlH_4$  sehingga akan diperoleh senyawa fosfin 1,2-bis(fosfino) etan. Hal ini sesuai dengan prosedur yang dikembangkan oleh R.Craig Taylor dan Douglas B. Walters [3]. Karakterisasi dari hasil reaksi dilakukan dengan cara analisa penentuan kadar unsur C dan H, spektrofotometri infra merah FT-IR, analisa kromatografi cairan (HPLC) dan spektrofotometri massa GC/MS.

Dalam makalah ini akan dilaporkan tentang hasil dari setiap tahap reaksi dalam sintesa '*starting material*' 1,2-bis(fosfino) etana.

## BAHAN DAN TATA KERJA

### Bahan dan peralatan

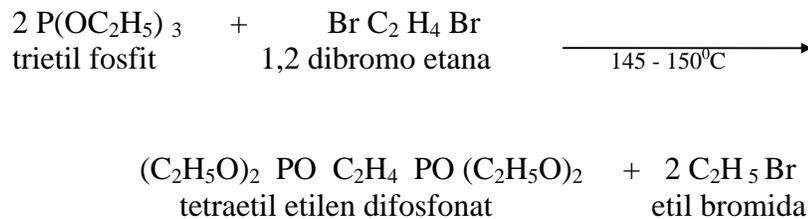
Trietil fosfit yang digunakan diperoleh dari Tokyo Kasei (TCI), sedangkan bahan kimia lain seperti 1,2 dibromo etana, Lithium Alumunium hidrida dan dietil eter bebas air diperoleh dari E.Merck dengan tingkat kemurnian pereaksi analisa.

Peralatan yang digunakan adalah perangkat alat gelas destilasi lengkap dengan sistim pendingin air, pemanas dan pengaduk, pompa vakum, termometer, manometer, spektrofotometer infra merah (FT-IR Jasco-410), kromatografi gas-spektrofotometer massa (GC-MS -QP 5000 Shimadzu), alat kromatografi cairan-HPLC (Waters-484), alat analisa kadar unsur (Perkin Elmer-2400 II) dan Refractometer WAY-15 Sabata Osaka .

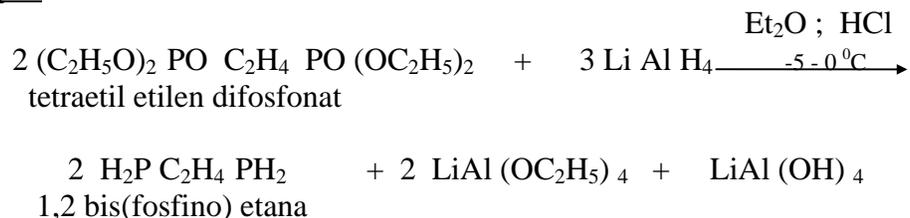
## Tata kerja

Senyawa 1,2-bis(fosfino) etana disintesa melalui tahap reaksi sebagai berikut :

### Tahap I



### Tahap II



## Sintesa senyawa fosforan : tetra etil etilen difosfonat

Ke dalam labu destilasi 'claisen-pear' 100 ml , dimasukkan 40 gram (0,21 mole) trietil fosfit dan 20 gram ( 0,12 mole) 1,2 dibromo etana . Larutan campuran direfluks/destilasi dengan suhu penangas parafin antara 145-150<sup>0</sup>C. Beberapa saat setelah refluks /destilasi berlangsung , destilat etil bromida sebagai hasil reaksi mulai menetes (suhu uap destilat 37-38<sup>0</sup>C) dan pemanasan dihentikan setelah destilat berhenti menetes .

Proses pemurnian dilakukan dengan cara destilasi fraksinasi tekanan rendah (20-30 mmHg) pada suhu penangas 160-165<sup>0</sup>C. Produk merupakan larutan residu (12,8 gram) dengan rendemen 44 %.

## Sintesa senyawa fosfin : 1,2-bis(fosfino) etana

Ke dalam labu leher tiga 500ml yang dilengkapi dengan sistim kondensor dan pendingin 'ice bath' serta aliran gas nitrogren, dimasukkan 200 ml pelarut dietil eter bebas air . Setelah pelarut dietil eter mencapai suhu antara -5 - 0<sup>0</sup>C ,

ditambahkan sedikit demi sedikit 8 gr ( 0,21 mole )  $\text{LiAlH}_4$  sambil diaduk sampai terjadi larutan suspensi.

Ke dalam larutan suspensi ditambahkan tetes demi tetes larutan dari 25 gram (0,082 mole) tetraetil etilen difosfonat dalam 40 ml dietil eter bebas air, suhu tetap dipertahankan antara  $-5 - 0^\circ\text{C}$  dan dalam aliran gas nitrogen. Setelah penambahan tetraetil etilen difosfonat selesai, reaksi reduksi dibiarkan tetap berlangsung pada suhu kamar sampai 24 jam dan sambil diaduk.

Ke dalam larutan hasil reduksi, tambahkan tetes demi tetes 40 ml larutan HCl 6 N, reaksi hidrolisa dibiarkan tetap berlangsung pada suhu kamar selama 3 jam dan sambil diaduk.

Ke dalam corong pisah , masukkan larutan hasil hidrolisa dan pisahkan fasa lapisan dietil eter dan keringkan dengan menambahkan 10 gram sodium sulfat kristal dan biarkan selama 24 jam. Pisahkan kristal sodium sulfat dari fasa larutan dietil eter dengan cara menyaring.

Ke dalam labu destilasi 50 ml, masukkan fasa larutan dietil eter dan lakukan destilasi (suhu penangas  $40^\circ\text{C}$  ) untuk memisahkan produk dengan pelarut dietil eter. Suhu penangas dinaikkan secara bertahap hingga mencapai  $80^\circ\text{C}$  untuk memisahkan etil alkohol hasil reduksi. Larutan residu merupakan larutan 1,2-bis(fosfino) etana ( 4-5 ml) yang masih mengandung pengotor.

Ke dalam labu mikro destilasi 'pear' 10 ml, masukkan larutan residu 1,2-bis(fosfino) etana kemudian lakukan destilasi, suhu penangas dinaikkan secara bertahap dan destilat 1,2-bis(fosfino) etana keluar pada suhu penangas mencapai  $115^\circ\text{C}$  dan diperoleh produk murni 1,2 gram dengan rendemen 34 %.

### **Penentuan kadar unsur senyawa tetraetil etilen difosfonat ( $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{P}_2$ )**

Penentuan kadar unsur senyawa tetraetil etilen difosfonat dilakukan melalui pendekatan penentuan kadar unsur C dan H yang terdapat pada standar pembanding asam benzoat ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ ) dan pada senyawa  $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{P}_2$ . Percobaan penentuan unsur telah dilakukan sebanyak dua kali terhadap standar asam benzoat dan diperoleh hasil sebagai berikut:

kadar unsur C rata-rata adalah 69,73 % , secara teoritis : 68,85 %

kadar unsur H rata-rata adalah 5,72 % , secara teoritis : 4,95%

Sedangkan pada senyawa contoh  $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{P}_2$  dilakukan sebanyak tiga kali dengan hasil sebagai berikut:

kadar unsur C rata-rata adalah 37,07 % , secara teoritis: 39,74 %

kadar unsur H rata-rata adalah 8,60 % , secara teoritis: 8,00 %

### **Penentuan kromatogram gas-spektrum massa/GC-MS senyawa tetraetil etilen difosfonat ( $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{P}_2$ .)**

Larutan contoh dilarutkan dalam etanol, kemudian diinjeksikan ke dalam alat GC-MS. Data spektrumnya dapat dilihat pada gambar 2 dan hasil keluaran berdasarkan referensi 'library' alat GC-MS menunjukkan bahwa larutan contoh adalah senyawa tetraetil etilen difosfonat (94%) dengan berat molekul 302 dan rumus molekul  $C_{10}H_{24}O_6P_2$ .

### **Penentuan spektrum infra merah senyawa tetraetil etilen difosfonat ( $C_{10}H_{24}O_6P_2$ ) dan 1,2 -Bis(fosfino) etana ( $C_2H_4P_2H_4$ )**

Untuk membuat rekaman spektrum infra merah dari senyawa tetraetil etilen difosfonat dan 1,2 bis (fosfino) etana maka masing-masing dibuat larutan 10  $\mu$ l dalam 10 ml khloroform. Spektrumnya ditentukan dengan alat spektrofotometri infra merah dengan standar referensi khloroform dan hasil spektrum dari masing-masing dapat dilihat pada gambar 1 dan 3.

### **Penentuan kemurnian 1,2 - Bis(fosfino) etana dengan alat kromatografi cairan ( HPLC)**

10  $\mu$ l dari larutan contoh dilarutkan dalam 10 ml campuran metanol / air (30:70), 20  $\mu$ l larutan diinjeksikan ke dalam injektor (waters-484) dan dielusi dengan kondisi sebagai berikut :

Kolom :  $\mu$ Bondapak C-18 ( 0.8 Cm ID x 30 Cm length stainless steel )  
Fasa gerak : metanol/air ( 30:70)  
Kecepatan aliran : 1.0 ml/menit  
Detektor : UV , 214 nm ( waters model 484 )  
Sensitifitas : 0.5 AUFS

Semua larutan sebelum dimasukkan ke alat, disaring dengan penyaring milipore 0.45  $\mu$ m.

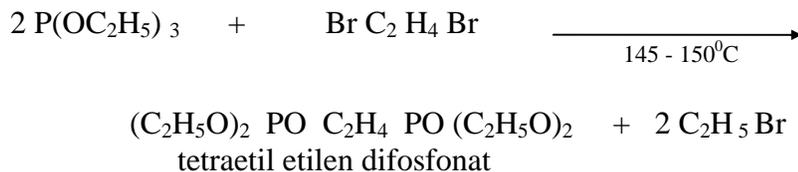
Waktu retensi :

1,2- bis(fosfino)etana = 4.231 menit

Kromatogram dapat dilihat pada gambar 4

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pada sintesa senyawa tetraetil etilen difosfonat (tahap I), senyawa trietil fosfit dan dibromoetana direaksikan pada suhu penangas parafin antara 145-150<sup>0</sup> C reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut :

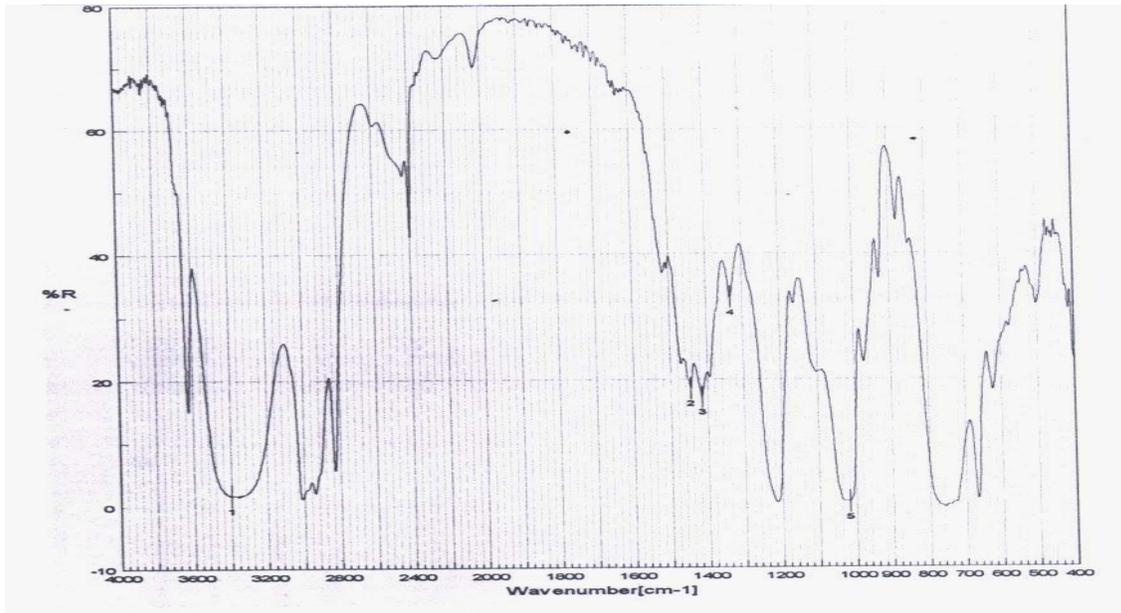


Reaksi yang terjadi merupakan reaksi substitusi, atom bromida sebagai nukleofil kuat akan menyerang salah satu gugus etil dari trietil fosfit sehingga terbentuk  $-\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  yang bermuatan negatif karena kelebihan elektron pada atom P, gugus inilah yang menggantikan posisi atom bromida pada 1,2 dietil bromida sehingga diperoleh senyawa tetraetil etilen difosfonat dan etil bromida. Dari hasil percobaan yang dilakukan, destilat yang keluar pada suhu  $37-38^\circ\text{C}$  telah diidentifikasi dengan menentukan indeks biasnya dan diperoleh 1,4213-1,4214, menurut pustaka indeks bias dari etil bromida adalah : 1,4242 (pada  $20^\circ\text{C}$ ) dan titik didihnya :  $382^\circ\text{C}$ , jadi destilat tersebut adalah etil bromida.

Pada tahap pemurnian tetraetil etilen difosfonat, destilasi fraksinasi tekanan rendah hanya dapat dicapai pada tekanan 20-30 mmHg dan suhu penangas tetap pada  $155-160^\circ\text{C}$ , sedangkan titik didih dari senyawa tersebut adalah  $155-157^\circ\text{C}/\text{mmHg}$  [3] sehingga hasil tetraetil etilen difosfonat yang dimaksud masih berada sebagai residu. Hasil reaksi samping dan pengotor lainnya yang mempunyai titik didih di bawah kondisi tersebut dapat terpisah sebagai destilat, sedang sisa trietil fosfit kemungkinan masih ada dan tercampur dengan produk karena titik didihnya yang hampir sama yaitu  $157^\circ\text{C}/\text{mmHg}$ .

Untuk melihat apakah zat tersebut adalah tetraetil etilen difosfonat, maka dilakukan analisa unsur, spektrofotometri inframerah FT-IR dan spektrometri massa (GC-MS).

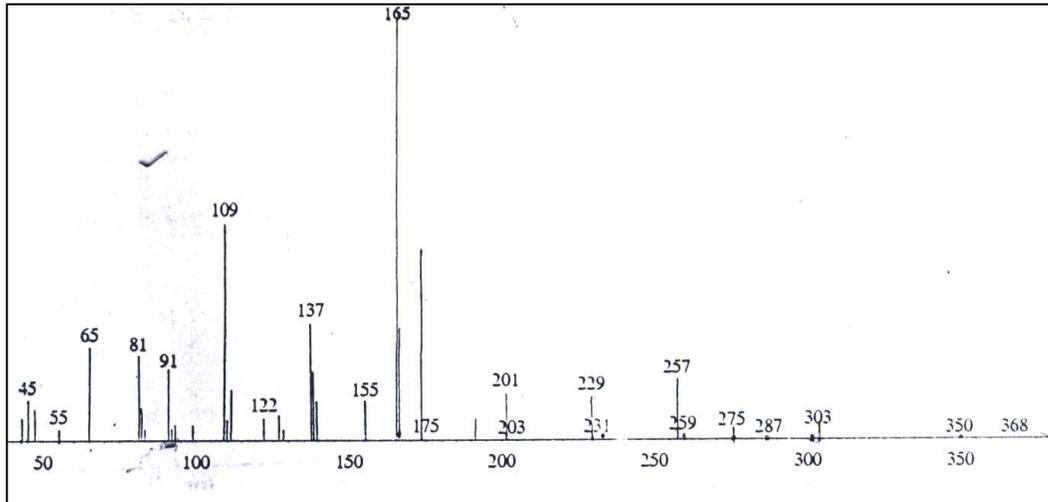
Dari penentuan kadar unsur C dan H pada larutan contoh tetraetil etilen difosfonat diperoleh kadar C dan H rata-rata : 37,07% dan 8,60 % yang mendekati dengan kadar C dan H secara teoritis yaitu : 39,74% dan 8,00 %. Hal ini berbeda dengan kadar C dan H dari senyawa lain yang mungkin ada seperti  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$  dan  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa yang dimaksud adalah senyawa tunggal fosforan dari tetraetil etilen difosfonat atau  $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{P}_2$ .



**Gambar 1.** spektrum infra merah dari tetraetil etilen difosfonat

Spektrum infra merah (gambar 1) dari senyawa tetraetil etilen difosfonat ditemukan pita-pita serapan pada daerah frekuensi  $1445, 1416 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1018 \text{ cm}^{-1}$  (P-O-  $\text{C}_2\text{H}_5$ ),  $1340 \text{ cm}^{-1}$  (P=O stretching). Oleh karena digunakan  $\text{CHCl}_3$  sebagai pelarut, maka puncak-puncak serapan C-H(streching) pada  $2800\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$  tidak teramati karena berimpit dengan serapan C-H dari pelarut. Sedangkan pada daerah  $3300 \text{ cm}^{-1}$  terdapat puncak lebar yang kemungkinan disebabkan oleh gugus OH dari pengotor.

Interpretasi data spektrum masa dilakukan dengan melihat spektrum masa dan fragmentasi hasil sibirannya dari senyawa contoh. Dari data spektrum masa yang diolah oleh sistim referensi *library* pada komputer alat GC-MS menunjukkan bahwa senyawa contoh adalah senyawa yang mempunyai berat molekul 302 dan diidentifikasi sebagai senyawa fosforan: tetraetil etilen difosfonat (94%).

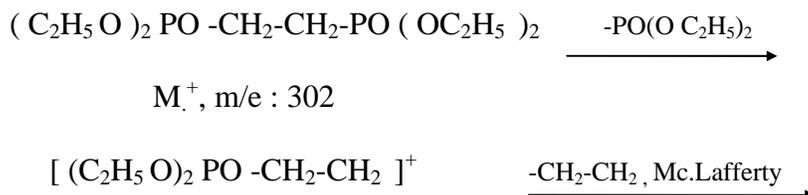


**Gambar 2.** spectrum masa GC-MS dari tetraetil etilen difosfonat

Dari data spektrum masa (gambar 2) menunjukkan bahwa puncak ion molekul senyawa tetraetil etilene difosfonat ( $M^+ = 302$ ) tampak sangat lemah akan tetapi fragmentasinya menunjukkan puncak dasar dan puncak lainnya yang lebih kuat. Puncak dasar terdapat pada m/e: 165 akibat pemutusan ikatan dan pelepasan ion molekul  $-PO(OC_2H_5)_2$ . Disamping itu pula ditemukan puncak ion fragmen pada m/e: 137; m/e 109 dan m/e: 81 yang merupakan ion fragmen akibat pelepasan  $CH_2-CH_2$  secara berturut-turut, karena penyusunan ulang atom intra molekul Mc Lafferty yang melibatkan migrasi atom hidrogen yang dijumpai oleh atom oksigen.

Hal serupa terjadi pula pada ion fragmen m/e: 257 (M-45) yaitu ion fragmen akibat pelepasan ion etil ( $CH_3-CH=O^+H$ ). Ion fragmen m/e: 257 ini berturut-turut menghasilkan ion fragmen m/e: 229 dan m/e: 201. Ion fragmen tersebut apabila dihubungkan akan sesuai dengan struktur dari senyawa tetraetil etilen difosfonat dengan  $M^+ = 302$  sesuai berat molekul senyawa tersebut.

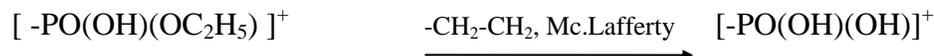
Fragmentasi dari senyawa tetraetil etilen difosfonat:



Puncak dasar, m/e : 165 ( M-137)



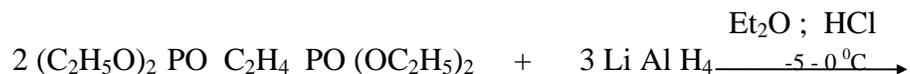
m/e : 137



m/e: 109

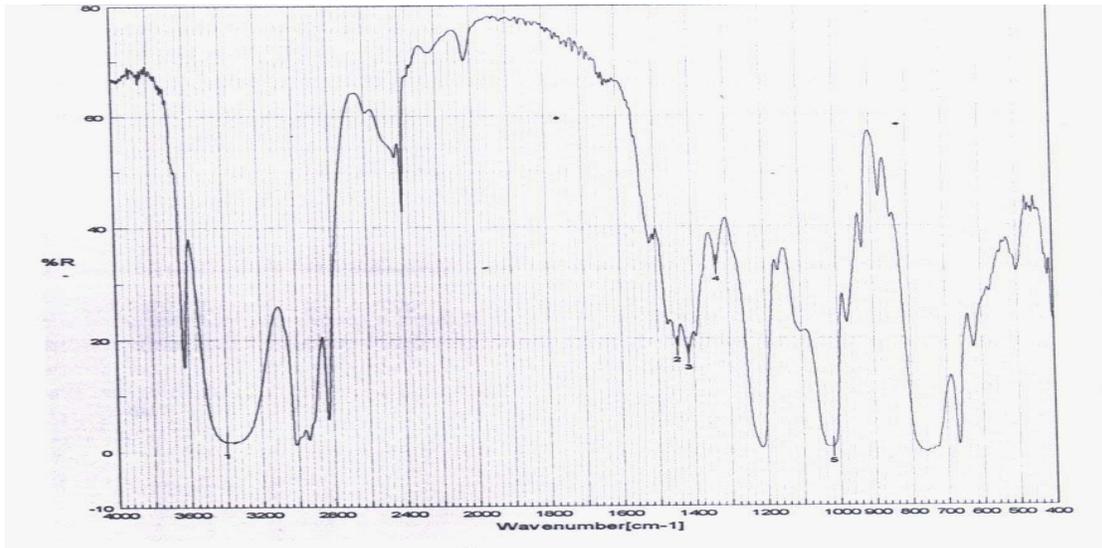
m/e : 81

Pada sintesa 1,2 bis-(fosfino)etana (tahap II) , senyawa tetraetil etilen difosfonat direduksi dengan Li Al H<sub>4</sub> dalam pelarut dietil eter bebas air.



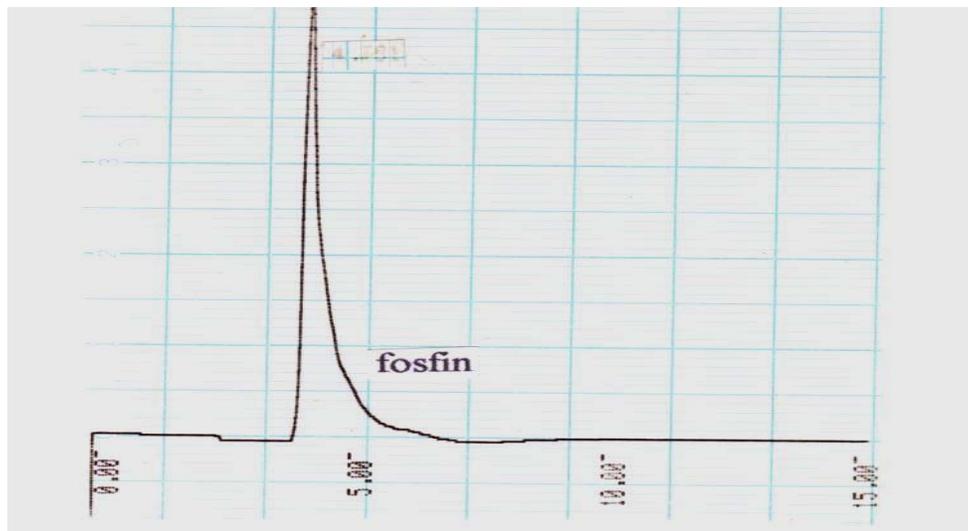
Reduksi berlangsung pada suhu rendah (-5-0<sup>0</sup>C) selama 3 jam , dilanjutkan pada suhu kamar selama 24 jam agar reaksi sempurna. Hidrolisa dengan HCL 6N dimaksudkan untuk memecah sisa reduktor dan garam lainnya sehingga terbentuk endapan yang dapat dipisahkan dengan produk yang terlarut dalam dietil eter. Fasa dietil eter dilakukan destilasi dengan menaikkan suhu penangas secara bertahap dengan maksud untuk memisahkan pelarut maupun hasil reaksi samping dengan produk 1,2 -bis(fosfino) etana . Produk 1,2 -bis(fosfino) etana murni merupakan destilat pada suhu 115<sup>0</sup>C ,kemudian dilakukan karakterisasi.

Karakterisasi terhadap produk 1,2 -bis(fosfino) etana dilakukan dengan analisa spektrofotometri infra merah FT-IR dan kromatografi cairan HPLC. Karakterisasi dengan <sup>31</sup>P-NMR tidak dapat dilakukan karena keterbatasan keberadaan alat tersebut.



**Gambar 3.** spectra infra merah dari 1,2 -bis(fosfino) etana

Spektrum infra merah (gambar 3) dari senyawa 1,2-bis(fosfino) etana tersebut ditemukan pita-pita serapan kuat pada  $2300\text{ cm}^{-1}$  ( P-H ), puncak lainnya adalah pada  $1040$  dan  $937\text{ cm}^{-1}$  ( P-H<sub>2</sub>). Oleh karena digunakan CHCl<sub>3</sub> sebagai pelarut, maka puncak-puncak serapan C-H(streching) pada  $2800\text{-}3000\text{ Cm}^{-1}$  dari senyawa fosfin tidak teramati karena berimpit dengan serapan C-H dari pelarut.



#### **Gambar 4.** Kromatogram HPLC dari 1,2-bis(fosfino) etana

Dari pemeriksaan kemurnian dengan kromatografi cairan (HPLC), diperoleh puncak tunggal dengan waktu retensi 4,231 menit. Hal ini memberi petunjuk bahwa produk tersebut dapat dianggap murni .

#### **KESIMPULAN**

Dalam penelitian ini telah dapat disintesa senyawa fosfin: 1,2-bis(fosfino)etana sebagai '*starting material*' dalam sintesa tetrafosmin dan senyawa turunannya. Senyawa 1,2-bis(fosfino)etana disintesa melalui dua tahap reaksi: reaksi substitusi antara trietil fosfit dengan 1,2 dibromoetana, hasil dari reaksi tersebut direduksi dengan reduktor kuat  $\text{LiAlH}_4$  sehingga diperoleh 1,2-bis(fosfino)etana dengan kemurnian lebih dari 98% dan rendemen 34 %.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. KELLY *et.al.* US Patent No.5,045,302,Sep.3,1991
2. H. J. GALLOWITSCH, D. KOGLER, P. MIKOSCH, L. GOMEZ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin scintimammography, A Prospective Study in Primary Breast Lesions, *Nuklearmedizin*, 35, (1996) 225-229
3. R. CRAIG TAYLOR, B.W. DOUGLAS, 1,2-Bis(phosphino)ethane , *Inorganic Syntheses*, Vol 14, p.10-14 .
4. JOHN. A DEAN , Absorption frequencies of micellaneous bands , *Hand book organic chemistry* , Mc.Graw-Hill, International editions, p. 6-38 .