



**SINTESIS, KAJIAN STRUKTUR DAN MEKANISMA TINDAKBALAS  
PEMBENTUKAN 4-(4-METOKSIBENZOIL)-2,2-DIMETIL-5-FENILAMINO-2,3-  
DIHIDRO-1,3,4-TIADIAZOL**

SITI AISHAH ZAKARIA<sup>1</sup>, MOHD SUKERI MOHD YUSOF<sup>1\*</sup> & BOHARI M. YAMIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Jabatan Sains Kimia, Fakulti Sains dan Teknologi, Universiti Malaysia Terengganu, 21030  
K. Terengganu, Terengganu.*

<sup>2</sup>*Pusat Pengajian Sains Kimia dan Teknologi Makanan, Fakulti Sains dan Teknologi,  
Universiti Kebangsaan Malaysia, 43650 Bangi, Selangor. mohdsukeri@umt.edu.my*

**ABSTRAK**

Tindakbalas di antara 4-metoksibenzoilisotiosianat dengan sebatian amina boleh membentuk terbitan tiourea. Namun begitu, tindak balas antara 4-metoksibenzoilisotiosianat dengan 4-feniltiosemikarbazid tidak menghasilkan sebatian tiourea seperti yang dijangkakan tetapi sebatian tiadiazol, 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol terhasil. Sebatian ini telah dibuktikan dengan analisis kristalografi sinar-X hablur tunggal. Gelang tiadiazol berkonfigurasi sampul surat dengan atom C8 yang berada pada kedudukan teratas dan mempunyai lencongan maksimum sebanyak 0.204(3)Å. Panjang dan sudut ikatan molekul adalah dalam julat yang normal. Terdapat tiga ikatan hidrogen intramolekul, C5-H5···N2, C11-H11···N2 dan C17-H17A···O1 yang membentuk tiga gelang pseudo enam-ahli. Dalam kekisi hablur, molekul dihubungkan oleh ikatan hidrogen intermolekul, N1-H1B···O1 dan tersusun membentuk rangkaian satu dimensi di sepanjang paksi-*b*. Dua mekanisme tindak balas yang berlaku turut dibincangkan.

**Kata kunci** : Tiadiazol, metoksibenzoil tiadiazol, mekanisme tindakbalas.

**ABSTRACT**

Thiourea derivatives can be synthesised by reaction of 4-methoxybenzoylisothiocyanate with amine compounds. However, a reaction of 4-methoxybenzoylisothiocyanate with 4-phenylthiosemicarbazide is unable to form thiourea derivatives as expected. Whereas, a thiadiazole compound, 4-(4-methoxybenzoyl)-2,2-dimethyl-5-phenylamino-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole was obtained. This compound was confirmed by single crystal X-ray crsytallography analysis. The thiadiazole ring adopts an envelope configuration, with C8 atom at the flap position; C8 eviates from the mean plane through the other four atoms by 0.204(3)Å°. The bond lengths and angles are in normal ranges. Three intramolecular hydrogen bonds are present, C5-H5···N2, C11-H11···N2 and C17-H17A···O1, as a result, three pseudo-six-membered rings are formed. In the crystal lattice, the molecules are linked by the

intermolecular interactions N1-H1B $\cdots$ O1 and forming one-dimensional chains along the *b* axis. Two possible mechanisms of the reaction are discussed.

## PENGENALAN

Terbitan tiourea diaplikasikan secara meluas sebagai antifungi (Campo *et. al.*, 2004), antioksidan (Dong *et. al.*, 2004) antimalaria, antikanser (Mahajan *et. al.*, 2007) dan antikatrat (Shen *et. al.*, 2007). Secara amnya, terbitan karbonil tiourea boleh disintesis dengan melakukan tindakbalas karbonil klorida dengan ammonium tiosianat dan amina di dalam pelarut aseton. Terbitan tiadiazol mempunyai potensi di dalam bidang biologi (Göblyös *et. al.*, 2005) sebagai antibakteria dan antifungi (Zitouni *et. al.*, 2005). Di dalam bidang pertanian tiadiazol digunakan sebagai insektisid dan fungisid (Jian *et. al.*, 2005) manakala dalam bidang perubatan sebagai antikanser (Terzioglu *et. al.*, 2007) dan antiturbekular (Kolavi *et. al.*, 2006). Salah satu kaedah untuk menghasilkan terbitan tiadiazol adalah dengan memanaskan tiosemikarbazid bersama asid tartarik dan POCl<sub>3</sub> ke suhu 60°C dan 95°C. Setelah itu suhu hasil tindakbalas diturunkan kepada 10°C dalam keadaan pH 9-10 (Öztürk *et. al.*, 2006). Dalam kajian ini terbitan tiadiazol telah disintesis dengan menggunakan kaedah menghasilkan terbitan tiourea dengan penglibatan molekul pelarut dalam tindakbalas.

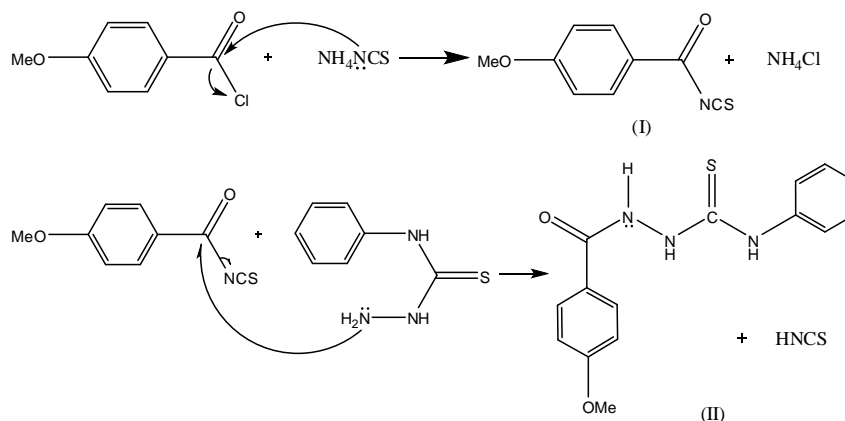
## BAHAN DAN KAEDAH

4-metoksibenzoil klorida ditindakbalaskan dengan ammonium tiosianat dalam pelarut aseton dan dikacau selama 20 minit. Mendakan putih terhasil dengan serta-merta. Hasil tindakbalas ditambah dengan 4-feniltiosemikarbazid, direfluk selama 30 minit dan seterusnya dituras. Hasil turasan dicurah ke atas ais dan mendakan putih akan terbentuk serta merta. Penghabluran semula hasil mendak dilakukan di dalam pelarut metanol. Bahan kimia yang digunakan bergred analar dan tidak melalui proses penulenan.

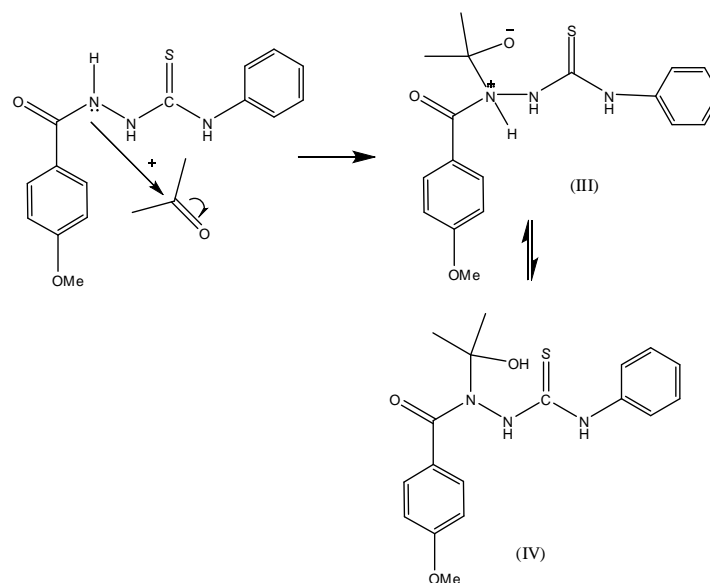
## HASIL DAN PERBINCANGAN

Tindak balas 4-metoksibenzoil klorida dengan ammonium tiosianat dan 4-fenilsemikarbazid menghasilkan sebatian 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol. Dua mekanisma pembentukan produk tersebut dicadangkan.

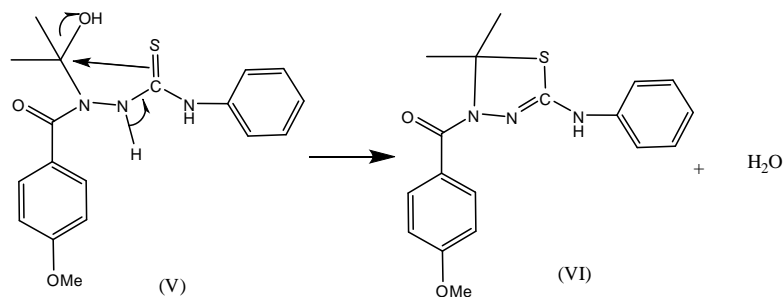
Tindak balas antara 4-metoksibenzoil klorida dengan ammonium tiosianat menghasilkan sebatian (I). Seterusnya sebatian (I) bertindak balas dengan 4-fenilsemikarbazid dan menghasilkan sebatian (II).



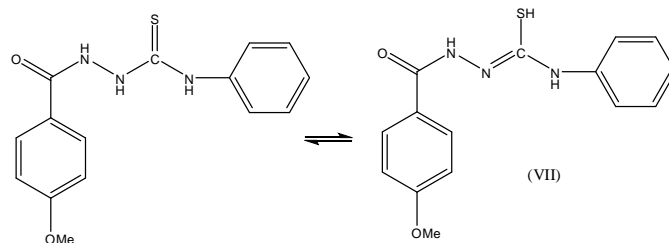
Dari sini, dua kemungkinan tindak balas boleh berlaku. Pertama atom nitrogen amida menyerang atom karbon karbonil aseton dan membentuk sebatian bercas (III) dan mengalami penyusunan semula yang menghasilkan sebatian (IV) yang neutral.



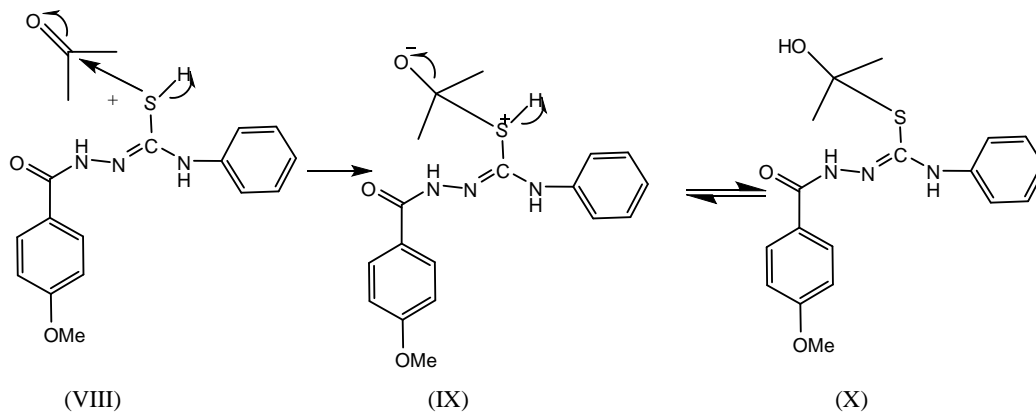
Ikatan tion menyerang atom karbon kumpulan alkohol (V) membentuk gelang lima-ahli diikuti dengan pemutusan ikatan N-H kumpulan hidrazina dalam langkah kondensasi yang menghasilkan gelang tiadiazol (VI).



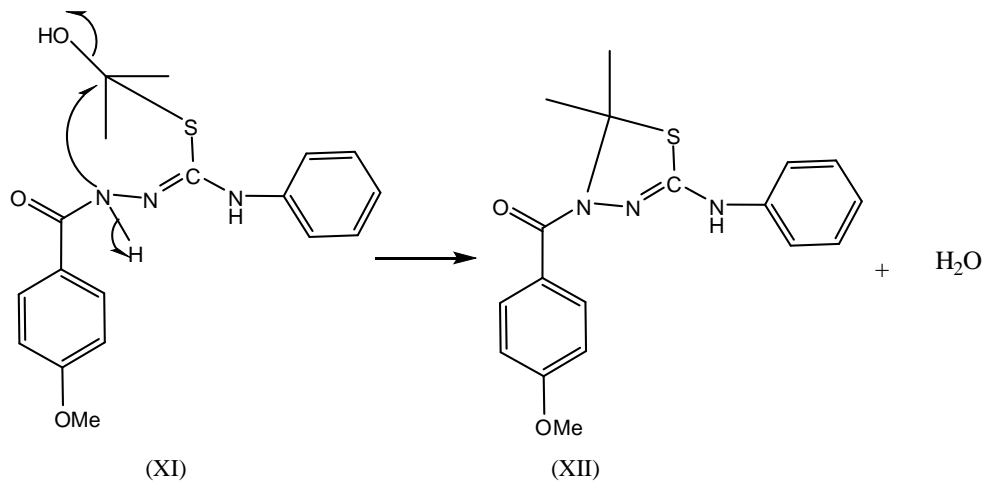
Kemungkinan kedua melibatkan pentautomeran tiourea.



Seterusnya atom sulfur kumpulan tiol menyerang atom karbon karbonil (VIII) pelarut aseton dan membentuk sebatian perantara (IX).



Seterusnya atom nitrogen amida menyerang atom karbon alkohol membentuk gelang lima ahli diikuti langkah kondensasi menghasilkan produk (XII).

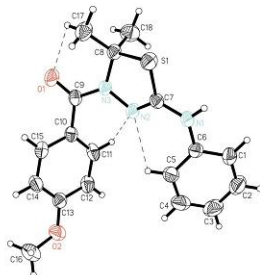


Hasil yang diperolehi dianalisis dengan menggunakan kristalografi sinar-X hablur tunggal. Didapati, molekul 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol mempunyai sistem hablur ortorombik, kumpulan ruang, Pbc<sub>a</sub>,  $a = 9.4042(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 15.603(2) \text{ \AA}$  dan  $c = 23.143(4) \text{ \AA}$ . Data hablur dan penghalusan hablur ditunjukkan dalam Jadual 1.

Jadual 1 Data hablur dan penghalusan hablur molekul 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol

Perkara	Data	
Formula empirik	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	
Berat molekul	341.42	
Panjang gelombang	0.71073 Å	
Sistem hablur, Kumpulan ruang	Ortorombik, Pbc <sub>a</sub>	
Dimensi sel unit	$a = 9.4042(14)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15.603(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 23.143(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Isipadu	3395.8(9) Å <sup>3</sup>	
Z, Ketumpatan	8, 1.336 Mg/m <sup>3</sup>	
Kofiesyen serapan	0.206 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1440	
Saiz hablur	0.48 x 0.30 x 0.20 mm	
Kawasan theta untuk pungutan data	1.76 hingga 25.24°	
Set data	-11<= $h$ <=11, -18<= $k$ <=18, -18<= $l$ <=27	
Pungutan pantulan / unik	16783 / 3073 [R(int) = 0.0485]	
Kesempurnaan kepada theta = 25.24°	99.8%	
Anjakan mak. Dan min.	0.9600 dan 0.9076	
Kaedah pemrosesan	Kuasa dua terkecil matriks – lengkap	
Data / kekangan / parameter	3073 / 0 / 224	
Nilai ketepatan struktur (GooF)	1.253	
Indeks akhir R [ $>2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0634, wR2 = 0.1186	
Indeks R (semua data)	R1 = 0.0859, wR2 = 0.1250	
Perbezaan puncak dan lubang	0.190 dan -0.257 e.Å <sup>-3</sup>	

Molekul 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol adalah diskret. Panjang dan sudut ikatan molekul (Jadual 1) adalah normal (Allen et al. 1987). Gelang tiadiazol, S1/C8/N3/N2/C7 berkonfigurasi sampul surat dengan atom C8 yang berada pada kedudukan teratas dan mempunyai lencongan maksimum sebanyak 0.204(3)Å. Sudut dihedral antara satah C1-C6/N1 dengan C9-C15/O2 adalah 28.5 (1)°.

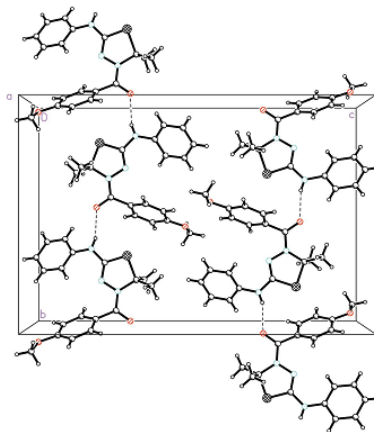


Rajah 1 Gambarajah ORTEP 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol pada keberangkalian 50% eplisod. Garisan putus menunjukkan ikatan hidrogen intramolekul

Jadual 2 Panjang dan sudut ikatan molekul 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5- Fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol

Ikatan	Panjang Ikatan, Å	Ikatan	Sudut Ikatan, °
S1-C7	1.745(3)	C7-S1-C8	88.1(1)
S1-C8	1.844(3)	N2-C7-S1	117.3(2)
O1-C9	1.235(3)	N1-C7-S1	119.7(2)
N1-C7	1.362(3)	N3-C8-S1	100.6(2)
N1-C6	1.406(3)	C18-C8-S1	109.5(2)
N2-C7	1.285(3)	C17-C8-S1	107.9(2)
N2-N3	1.405(3)	O1-C9-N3	121.2(3)
N3-C9	1.355(3)	O1-C9-C10	120.7(2)
N3-C8	1.481(3)	N3-C9-C10	118.0(2)

Terdapat tiga ikatan hidrogen intramolekul, C5-H5 $\cdots$ N2, C11-H11 $\cdots$ N2 dan C17-H17A $\cdots$ O1, (Jadual 2) yang membentuk tiga gelang pseudo enam-ahli, H5 $\cdots$ N2-C7-N1-C6-C5-H5, H11 $\cdots$ N2-N3-C9-C10-C11-H11 dan H17A $\cdots$ O1-C9-N3-C8-C17-H17A (Rajah 1). Dalam kekisi hablur, molekul dihubungkan oleh ikatan hidrogen intermolekul, N1-H1B $\cdots$ O1 (Jadual 2) dan tersusun membentuk rantaian satu dimensi disepanjang paksi-*b* (Rajah 3).



Rajah 2 Gambarajah padatan molekul 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol yang dilihat ke dalam paksi-*a*. Garisan putus menunjukkan ikatan hidrogen intermolekul

Jadual 3 Senarai ikatan hidrogen dalam molekul 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol

D-H $\cdots$ A	D-H(Å)	H $\cdots$ A(Å)	D $\cdots$ A(Å)	D-H $\cdots$ A(Å)
C5-H5 $\cdots$ N2	0.93	2.42	2.894(4)	112
C11-H11 $\cdots$ N2	0.93	2.51	2.828(3)	100
C17-H17A $\cdots$ O1	0.96	2.40	2.832(4)	107
N1-H1B $\cdots$ O1 <sup>i</sup>	0.80(3)	2.16(3)	2.925(3)	160(3)

Kod simetri: (i)2-x, -1/2+y, 1/2-z

## KESIMPULAN

Mekanisma pembentukan terbitan karbonil tiourea yang telah disintesis kebanyakannya melibatkan pembentukan perantara karbonilisotiosianat yang diserang oleh nukleofil amina pada atom karbon isotiosianat. Namun begitu, didapati 4-(4-metoksibenzoil)-2,2-dimetil-5-fenilamino-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol tidak mengikuti mekanisme yang sama. Oleh itu dua mekanisme tindakbalas telah dicadangkan. Mekanisma pertama, atom nitrogen amida menyerang atom karbon karbonil pelarut aseton dan berlaku ikatan yang membentuk gelang lima ahli yang seterusnya mengalami kondensasi yang menghasilkan produk. Mekanisma kedua pula melibatkan atom sulfur tiol menyerang atom karbon karbonil dan membentuk gelang lima ahli dan seterusnya mengalami kondensasi yang menghasilkan produk.

### PENGHARGAAN

Penghargaan yang setinggi-tingginya diberikan kepada Universiti Malaysia Terengganu, Universiti Kebangsaan Malaysia dan Kementerian Pengajian Tinggi melalui geran FRGS vote 59001.

### RUJUKAN

1. Campo, R.D., Criado, J.J., Gheorghe, R. and González, F.J. 2004. *J. Inorg. Biochem.* **98** : 1307-1314.
2. Dong, Y., Venkatachalam, T.K., Narla, R.K. and Trieu, V.N. 2004. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10**: 87-90.
3. Göblyös, A., Vries, H., Brussee, J. and Ijzerman, A.P. 2005. *J. Med. Chem.* **48**: 1145-1151.
4. Jian, F., Zhao, P., Hou, Y. and L, L. 2005. *Struc. Chem.* **16**: 123-128.
5. Kolavi, G., Hedge, V., Khazi, I, A. and Gadad, P. 2006. *Bioorg. Med. Chem.* **14**: 3069-3080.
6. Mahajan, A., Yeh, S., Nell, M., Rensburg, C.E.J.V. and Chilale, K. 2007. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**: 5683-5685.
7. Öztürk, O.F. 2006. *Trans. Met. Chem.* **32**: 224-227.
8. Shen, C.B., Han, D.Y. and Ding, Z.M. 2007. *Mater. Chem. Phys.* **109**: 417-421.
9. Terzioglu, N. and Gürsoy, A. 2003. *Eur. J. Med. Chem.* **38**: 781-786.
10. Zitouni, G.T., Kaplancikh, Z.A., Yildiz, M.T., Chevallet P. and Kaya D. 2005. *Eur. J. Chem.* **40**: 607-613.