

Kaedah Gelombang Mikro; Alternatif Sintesis Sebatian Heterosiklik Konvensional (Microwave Technique; Alternative for Synthesis Conventional Heterocyclic Compounds)

AZWAN MAT LAZIM*, ATISYA ROHADI, SITI AISHAH HASBULLAH, MAZLAN MOHAMAD & A.L. ZULARIFF

ABSTRAK

Gelombang mikro ialah gelombang elektromagnetik yang mempunyai kemampuan untuk proses pemanasan dalam menjalankan tindak balas kimia khususnya dalam sintesis sebatian heterosiklik. Penggunaan kaedah gelombang ini adalah salah satu alternatif untuk memperbaiki atau meningkatkan tahap kecekapan suatu tindak balas dengan mengurangkan masa tindak balas malah meningkatkan peratusan hasil yang diperolehi.

Kata kunci: Gelang; gelombang; heterosiklik; mikro; sintesis

ABSTRACT

Microwave is an electromagnetic wave that has heating process ability to carry out chemical reactions especially in synthesizing heterocyclic compounds. This technique was used as an alternative to improve or increased a reaction efficiency by reducing reaction time and also raised the yields.

Keywords: Heterocyclic; micro; ring; synthesis; wave










PENGENALAN

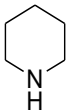


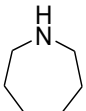


Sebatian heterosiklik merupakan salah satu kelas utama dalam sebatian organik yang mempunyai sekurang-kurangnya dua jenis atom yang berlainan terdapat di dalam gelang. Nama heterosiklik berasal daripada perkataan Greek 'heteros' yang membawa maksud 'berbeza'. Nitrogen, oksigen dan sulfur adalah heteroatom yang biasa terdapat dalam sebatian heterosiklik (Mahmood & Hadi 1998), di samping itu terdapat juga unsur lain seperti aluminium, boron, fosforus atau silikon. Sebatian ini

boleh dikelaskan dalam dua bentuk struktur iaitu struktur alifatik atau aromatik.

Sebatian heterosiklik alifatik adalah sebatian yang terdiri daripada analogi siklik sebatian amina, eter, thio ester dan amida. Sifat bagi sebatian ini dipengaruhi oleh kehadiran tenaga keterikan pada gelang iaitu pada umumnya melibatkan gelang kecil seperti pada sistem gelang beranggota-3, gelang beranggota-4 dan juga sistem gelang beranggota-5 hingga beranggota-7 seperti yang ditunjukkan dalam Jadual 1.

JADUAL 1. Contoh senarai sebatian heterosiklik alifatik













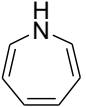


Saiz gelang	Heteroatom		
	Nitrogen (N)	Oksigen (O)	Sulfur (S)
3	Aziridina 	Oksirana 	Tiirana 
4	Azetidina 	Oksetana 	Tietana 
5	Pirolidina 	Oksalana 	Tiolana 

6	Piperidina 	Oksana 	Tiana 
7	Azepana 	Oksepana 	Tiefana 

Manakala, sebatian heterosiklik aromatik yang mana heteroatomnya terdapat pada gelang dan sifatnya adalah sebagaimana sebatian benzena (Jadual 2) Tambahan

pula, sebatian ini turut mematuhi peraturan umum yang dicadangkan oleh Huckel (Gilchrist 1992).

JADUAL 2. Contoh senarai sebatian heterosiklik aromatik

Saiz gelang	Heteroatom		
	Nitrogen (N)	Oksigen (O)	Sulfur (S)
3	Azirina 	Oksirena 	Tiirena 
4	Azeta 	Okseta 	Tieta 
5	Pirol 	Furan 	Tiofena 
6	Piridina 	Piran 	Tiopiran 
7	Azepina 	Oksipina 	Tiepina 

Pada awalnya, sebatian heterosiklik diperoleh daripada proses pengasingan sumber semula jadi, namun kaedah sintetik yang lebih maju telah berjaya diterokai, seterusnya telah membawa kepada perkembangan dalam sintesis sebatian ini. Jadual 3 menunjukkan beberapa contoh sebatian heterosiklik awal yang telah dilaporkan menggunakan kaedah konvensional dan terdapat sebanyak 133,326 sebatian heterosiklik yang berbeza

telah dilaporkan sejak tahun 1984 (Quin & Tyrell 2010). Sebagai contoh, atom hidrogen pada gelang heterosiklik boleh digantikan dengan pelbagai gantian, termasuk kumpulan berfungsi bagi sebatian alifatik dan aromatik. Oleh yang demikian, pelbagai sebatian heterosiklik boleh disintesis dengan ciri-ciri khas yang diingini serta mampu diaplikasikan dalam pelbagai bidang.

JADUAL 3. Sebatian heterosiklik awal daripada sumber semula jadi

Tahun	Sebatian	Sumber
1776	Asid urik	Batu-batu daripada pundi kencing manusia oleh Scheele (Hitchings 1978)
1818	Alloksan	Pengoksidaan daripada asid urik oleh Brugnatelli (Lenzen et al. 1996)
1834	Kuinolina	Hasil sulingan arang batu oleh Runge (Chhaged et al. 2010)
1834	Melamina	Daripada hasil sintesis oleh Liebig (Landertshamer & Schwarzingler 2011)
1834	Pirol	Daripada tar arang batu oleh Runge tetapi dituliskan oleh Anderson pada tahun 1858 (Jones 1990)
1849	Piridina	Proses pirolisis tulang oleh Anderson (Chaubey & Pandeya 2011)
1866	Indol	Daripada proses degradasi warna indigo oleh Baeyer (Glowacki et al. 2012)
1870	Furan	Daripada proses penyulingan kayu dan selulosa (Yu & Zhang 2004)

APLIKASI SEBATIAN BERASASKAN HETEROSIKLIK

Secara umum, sebatian heterosiklik boleh didapati secara meluas daripada alam semula jadi. Sebagai contoh dalam sebatian gula dan terbitannya, kompaun ini wujud dalam bentuk gelang beranggota-lima atau enam yang mempunyai atom oksigen. Manakala kumpulan vitamin B pula mempunyai gelang heterosiklik yang terikat kepada atom nitrogen. Selain itu, antara sebatian heterosiklik yang penting dalam proses metabolisme termasuklah ko-enzim seperti tiamina, riboflavin, asid nikotinic dan asid folik (Fu et al. 2004).

Sebatian heterosiklik banyak digunakan dalam pelbagai jenis ubat-ubatan, produk semula jadi termasuk komponen biomolekul yang dikategorikan sebagai sebatian aktif biologi. Apa yang menariknya, sebatian aktif biologi boleh bertindak sebagai antitumor (Amin et al. 2018), antibiotik, antimikrob (Widelski et al. 2018), antimalaria (Hu et al. 2018) dan antibakteria (Kamil

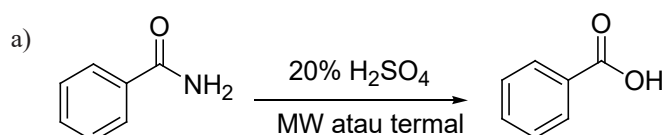
et al. 2013). Sebatian ini turut diaplikasikan sebagai unit struktur dalam bidang farmaseutikal sintetik dan agrokimia (Kamil et al. 2013). Malah, terdapat sesetengah daripada sebatian ini mampu menunjukkan sifat solvatokromik, fotokromik dan biokimia-endarcahaya (Achelle et al. 2013).

Sebatian ini telah digunakan secara meluas terutamanya dalam bidang sains bahan (Chauhan & Kumar 2015) dengan ia diaplikasikan sebagai bahan pewarna (Hameda et al. 2013), storan maklumat (Barachevsky et al. 2009), plastik (Quin & Tyrell 2010) dan reagen analisis (Vačková & Petro 1986). Selain itu, sebatian heterosiklik juga telah menarik minat para penyelidik disebabkan oleh sifat sintetik sebatian ini yang dapat dijadikan sebagai bahan perantara sintetik (Fadda et al. 2012), kumpulan pelindung (Haddach et al. 2002) malah turut digunakan sebagai ligan kepada logam dalam tindak balas sintesis tak organik mungkin tak simetri (Dragutan et al. 2005).

SINTESIS SEBATIAN HETEROSIKLIK MENGGUNAKAN
KAEDAH GELOMBANG MIKRO

Sekitar tahun 1940-an, Percy Spencer telah memperkenalkan penggunaan tenaga gelombang mikro dalam proses pemanasan makanan. Ledakan inovasi telah berlaku pada tahun 1950, dengan penemuan baharu penggunaan gelombang mikro sebagai aplikasi teknikal dalam bidang industri termasuk kimia telah diperkenalkan.

Namun begitu, sintesis organik menggunakan teknik alternatif pemanasan gelombang mikro hanya bermula pada pertengahan tahun 1980-an. Kaedah penggunaan gelombang mikro dipelopori oleh Gedye dan Majetich (Ajani et al. 2009; Surati et al. 2012) pada tahun 1986 dengan kumpulan kajian mereka telah menggunakan teknik ini bagi mempercepatkan transformasi bahan kimia organik bagi menghasilkan sebatian benzamida (Rajah 1(a)) (De la Hoz & Loupy 2012).



Termal : 1h, 90% hasil (refluk)
MW : 10 min, 99% hasil (vesel tertutup)

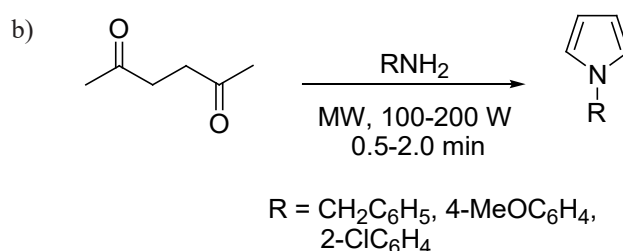
RAJAH 1. a) Hidrolisis benzamida: Sintesis organik pertama menggunakan teknik gelombang mikro pada tahun 1986

Pada peringkat awal, uji kaji telah dijalankan dengan menggunakan teflon tertutup atau vesel kaca yang diletakkan dalam ketuhar gelombang mikro domestik tanpa pengawalan suhu dan pengukuran tekanan. Namun begitu, kebanyakan daripada hasil kajian menggunakan kaedah ini menemui kegagalan dengan setiap satunya mengalami letupan disebabkan oleh pemanasan tidak terkawal oleh pelarut organik yang digunakan. Sekitar tahun 1990-an, terdapat kumpulan penyelidik yang telah memperkenalkan tindak balas kimia menggunakan teknik bebas pelarut dalam vesel-terbuka menggunakan ketuhar gelombang mikro domestik bagi mengelakkan berlakunya letupan (Lidström et al. 2001). Mereka telah menyimpulkan bahawa, jika pelarut dipanaskan oleh penyinaran gelombang mikro pada tekanan atmosfera dalam satu bekas yang terbuka, had takat didih pelarut bagi satu tindak balas akan dapat dicapai.

Teknik gelombang mikro merupakan satu kaedah pemanasan yang mudah berbanding dengan teknik pemanasan terma secara konvensional. Ini kerana, kaedah konvensional memerlukan masa yang panjang bagi suatu tindak balas selesai. Proses ini adalah disebabkan berlakunya pemindahan tenaga ke dalam sistem, yang mana suhu luar adalah lebih tinggi berbanding dengan suhu di dalam campuran tindak balas (Kappe 2004). Manakala, berbanding dengan kaedah gelombang mikro

yang dapat menghasilkan pemanasan dalaman lebih cekap dengan tenaga gelombang mikro adalah selari dengan molekul (pelarut dan reagen) yang terlibat dalam tindak balas (Khan & Rathod 2018). Ini akan menyebabkan tindak balas berlaku dengan lebih pantas di samping mendapat ketulenan hasil yang lebih tinggi berbanding kaedah konvensional (Hayes 2004). Tambahan pula kelebihan menggunakan teknik gelombang mikro adalah menghasilkan suatu tindak balas yang lebih bersih di samping dapat mengurangkan pembentukan produk sampingan (Ravichandran & Karthikeyan 2011). Malah kaedah ini turut menghasilkan peratusan produk yang tinggi serta mesra alam tanpa sebarang pencemaran (Mahajan et al. 2009; Mohanan et al. 2008; Sharma et al. 2010).

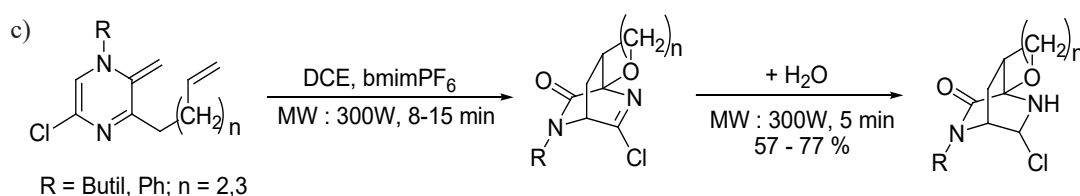
Teknik ini banyak diaplikasikan dalam sintesis sebatian heterosiklik berasaskan sebatian biologi aktif. Sebagai contoh, pembentukan gelang heterosiklik dapat dilihat dalam tindak balas pembentukan sebatian pirol. Tindak balas pensiklikan Paal-Knoor (Rajah 1(b)) sebatian 1,4-diketon menggunakan teknik gelombang mikro telah menghasilkan peratusan hasil sebatian pirol yang tinggi (Danks 1999). Masa tindak balas adalah lebih singkat berbanding dengan kaedah konvensional yang memerlukan tindak balas pengaktifan asid lewis sekurang-kurangnya selama 12 jam bagi menghasilkan produk sasaran.



RAJAH 1. b) Tindak balas pensiklikan Paal-Knoor

Di samping itu juga, sebatian heterosiklik juga dapat dihasilkan melalui tindak balas Hetero-Diels-Alder. Tindak balas intramolekul ini melibatkan komponen siklik yang membentuk sistem gelang polisiklik. Tindak balas intramolekul seperti dalam Rajah 1(c) yang menunjukkan tindak balas dijalankan di bawah teknik

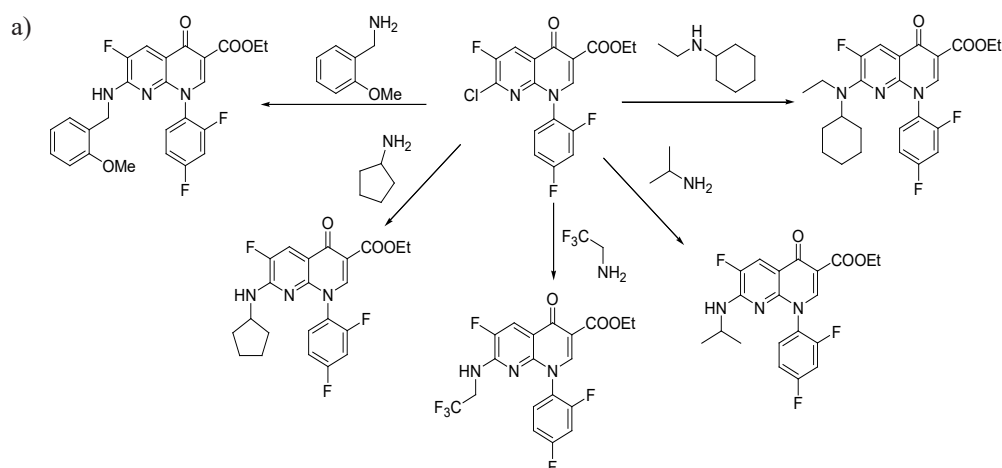
penyinaran gelombang mikro (Van der Eycken et al. 2002). Perbandingan masa tindak balas telah menunjukkan bahawa teknik gelombang mikro adalah lebih pantas berbanding dengan kaedah konvensional yang dilakukan secara refluks dalam pelarut klorobenzena (PhCl) yang memerlukan masa sekurang-kurangnya 2-3 hari untuk tindak balas dilengkapkan.



RAJAH 1. c) Tindak balas Hetero-Diels-Alder

Selanjutnya, tindak balas pengalkilan-C heterosiklik yang melibatkan tindak balas penggantian nukleofilik turut dijalankan melalui kaedah mikro gelombang (Katritzky & Singh 2003). Rajah 2(a) menunjukkan tindak balas yang dilakukan ke atas sebatian kloro-naftiridina. Keputusan telah menunjukkan bahawa

peratusan hasil yang diperoleh menggunakan teknik gelombang mikro selama 10 min adalah 100% berbanding kaedah konvensional yang dijalankan selama 12 hingga 24 jam hanya memberikan peratusan hasil yang sangat rendah iaitu antara 35-60%.



RAJAH 2. a) Tindak balas pengalkilan-C heterosiklik sebatian kloro-naftiridina

Pelbagai kemungkinan dan eksplorasi yang ditawarkan oleh teknik gelombang mikro terutamanya tindak balas dapat dijalankan dengan lebih pantas, peratusan hasil yang tinggi malah proses penulenan dapat dikurangkan. Walaupun teknik gelombang mikro telah diguna pakai kira-kira 20 tahun yang lalu, namun teknik ini adalah dinamik kerana ia mendapat perhatian yang meluas khususnya dalam sintesis sebatian heterosiklik berasaskan sulfur dan nitrogen yang banyak digunakan dalam bidang bioperubatan, pertanian dan pelbagai industri (Besson & Thiéry 2006).

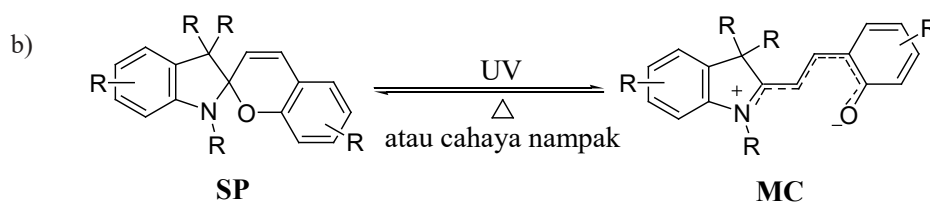
APLIKASI PEMANASAN GELOMBANG MIKRO

Teknik pemanasan gelombang mikro banyak diaplikasikan dalam proses tindak balas kimia. Seperti yang diketahui, gelombang mikro telah diaplikasikan secara meluas dalam bidang industri seperti bioteknologi, farmasi, plastik dan kimia (Tandon et al. 2019). Dalam tindak balas kimia, teknik radiasi gelombang mikro telah digunakan sebagai alternatif kepada kaedah konvensional dalam pelbagai tindak balas, sebagai contoh tindak balas Diels-Alder, Heck, Suzuki, Mannich, hidrolisis, dehidrasi dan esterifikasi. Kelebihan utama penggunaan gelombang mikro dalam sintesis kimia organik adalah memendekkan masa tindak balas. Antara

faktor yang menyumbang kepada keantasan tindak balas kimia adalah disebabkan kesan termal yang dihasilkan daripada interaksi dipol-dipol antara molekul polar dengan medan magnet elektromagnetik.

SINTESIS SEBATIAN HETEROSIKLIK SPIROPIRAN

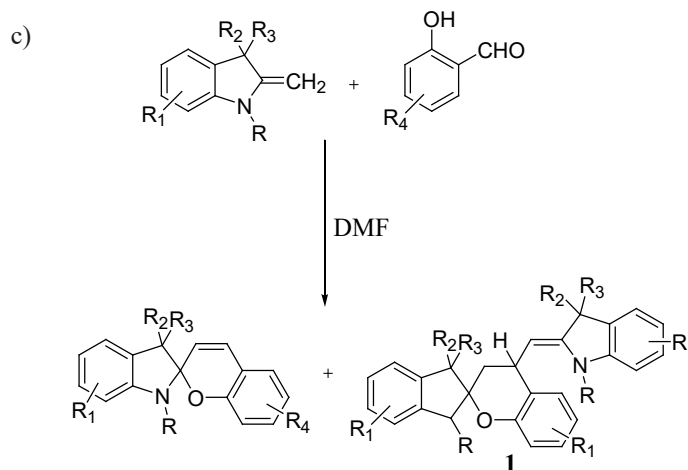
Spiropiran merupakan salah satu sebatian heterosiklik yang bersifat fotokromik dan telah menarik minat para penyelidik untuk mengkaji sifatnya sejak beberapa dekad yang lalu. Spiropiran adalah sebatian organik yang terbentuk daripada dua sistem ortogonal (Elizalde et al. 2005) yang terikat bersama pada sp^3 tetrahedron atom karbon. Penyinaran cahaya UV ke atas sebatian spiroiran (SP) yang tidak berwarna akan merangsang pemutusan heterolitik pada ikatan spiro-karbon-oksigen (Preigh et al. 1996), membentuk struktur rantai yang terbuka merosianin (MC) berwarna. Maka molekul ini menjadi ion merosianin yang bersifat amfoterik metastabil (Ren & Tian 2007). Selain itu, perubahan warna terhadap sebatian spiroiran turut disebabkan oleh pembentukan ion metastabil seperti yang ditunjukkan dalam Rajah 2(b). Struktur merosianin juga dikenali sebagai struktur zwitterions.



RAJAH 2. b) Foto-transformasi sebatian spiroiran

Antara kajian awal dalam usaha mensintesis sebatian spiroiran telah dijalankan oleh Wizinger dan Wenning pada tahun 1940 dan sebatian indolina (bes Fisher) bertindak balas dengan *o*-hidroksi aromatik aldehid dalam pelarut alkohol. Dalam tindak balas ini, pembentukan hasil sampingan (1) turut diperoleh seperti

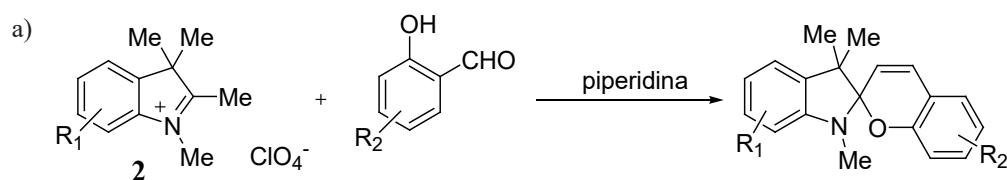
yang ditunjukkan dalam Rajah 2(c). Pembentukan hasil sampingan ini adalah disebabkan oleh penggunaan 2 mol bes metilena dan 1 mol aldehid. Di samping itu juga, peratusan hasil sampingan terbentuk lebih rendah dalam pelarut yang mempunyai kekutuban yang rendah (Zakhs et al. 1979).



RAJAH 2. c) Skema tindak balas spiroiran melalui kondensasi bes metilena dengan *o*-hidroksi aromatik aldehid

Kaedah lain yang dapat digunakan bagi mengurangkan peratusan hasil sampingan dalam tindak balas adalah melalui penggunaan garam indolilium kuarteneri (2) dalam

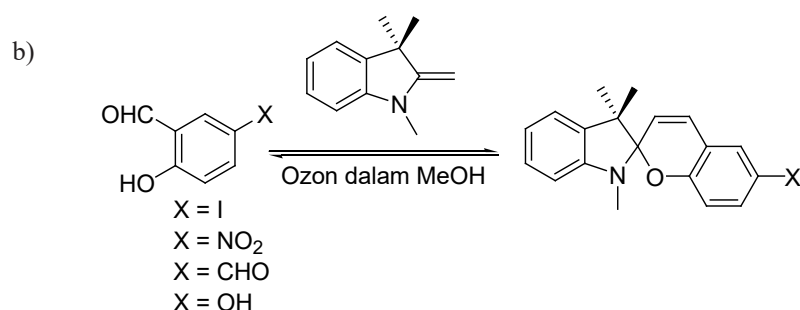
campuran bes organik seperti piperidina selain daripada menggunakan bes metilena (Rajah 3(a)).



RAJAH 3. a) Skema tindak balas garam indolilium dengan o-hidroksi aromatik aldehid

Pada tahun 2000, kumpulan penyelidikan Cho melaporkan penggunaan bes *Fisher* untuk melihat kesan kumpulan pelindung dan penyahlingkung pada sebatian 2-hidroksibenzaldehid. Kaedah ini dijalankan

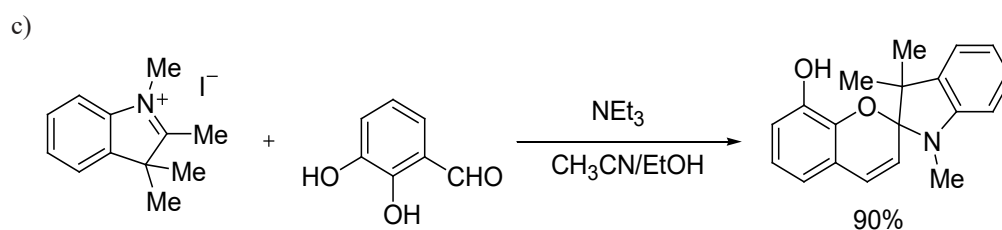
dengan melakukan tindak balas antara sebatian 2-hidroksibenzaldehid dengan bes Fisher dalam pelarut metanol dan dialirkan dengan gas ozon pada $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ selama 5 min (Cho et al. 2000) (Rajah 3(b)).



RAJAH 3. b) Skema tindak balas 2-hidroksi benzaldehid dengan bes *Fisher*

Pada tahun 2008 pula, Yagi et al. (1999) telah melakukan pengubahsuaian terhadap metod yang digunakan dengan melakukan tindak balas sebatian spirobenzopiran disintesis melalui tindak balas sebatian 1,2,3,3-tetrametilindolium iodida dengan 2,3-dihidroksi

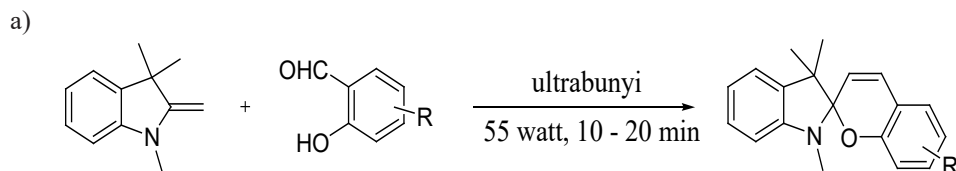
benzaldehyd. Tindak balas ini dijalankan dalam pelarut campuran antara asetonitril dan etanol dan menggunakan sebatian trietilamina yang bertindak sebagai bes. Kaedah refluks selama 5.5 jam telah digunakan bagi menghasilkan produk dengan peratusan hasil yang tinggi iaitu sebanyak 90% (Rajah 3(c)).



RAJAH 3. c) Tindak balas sebatian 1,2,3,3-tetrametilindolium iodida dengan 2,3 dihidroksi benzaldehid

Kebiasaannya, sintesis sebatian spiroiran banyak dijalankan melalui kaedah konvensional iaitu melalui pemanasan secara refluks. Namun terdapat kaedah sintetik

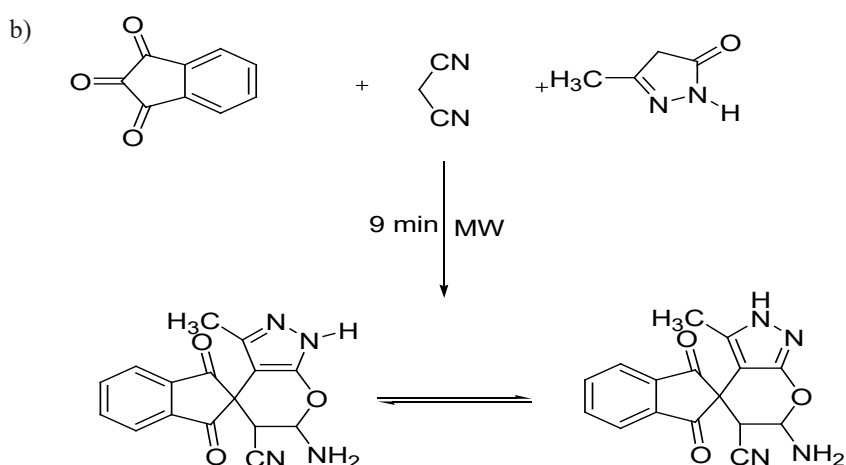
lain yang dapat digunakan iaitu dengan menggunakan teknik ultrabunyi dalam pelarut etanol (Silvia et al. 1995). Teknik ini memberikan peratusan hasil yang sederhana di samping masa tindak balas yang lebih singkat (Rajah 4(a)).



RAJAH 4. a) Skema tindak balas menggunakan teknik ultrabunyi

Terdapat juga teknik gelombang mikro digunakan untuk mensintesis terbitan sebatian spiroiran. Shaker et al. (2005) telah melaporkan mengenai sintesis terbitan spiroiran terlakur melalui tindak balas kondensasi tiga komponen. Sebatian ninhidrin bertindak balas dengan

malononitril dan sebatian metilena aktif bersama piperidina yang bertindak sebagai mangkin. Campuran tersebut telah disinarkan pada 700W selama 3-10 min bagi menghasilkan produk yang dikehendaki (Rajah 4(b)).



RAJAH 4. b) Tindak balas kondensasi bagi terbitan spiroiran terlakur menggunakan kaedah gelombang mikro

KESIMPULAN

Teknik pemanasan menggunakan gelombang mikro adalah langkah mudah untuk diguna pakai dalam tindak balas sintesis organik dalam masa yang singkat. Pemanasan adalah serentak dan sangat khusus ke atas bahan tindak balas dan tiada hubungan antara sumber tenaga dan bekas tindak balas yang digunakan. Hal demikian menunjukkan

teknik gelombang mikro adalah kaedah yang lebih berkesan berbanding kaedah konvensional. Dengan perkembangan sains dan teknologi pada masa hadapan, penyelidikan berasaskan kaedah gelombang mikro ini dapat menghasilkan produk yang bersifat mesra alam tanpa menjejaskan ekosistem hidupan. Idea yang kreatif dan berinovasi mampu menghasilkan teknologi baru seiring dengan penyelidikan yang berterusan.

PENGHARGAAN

Penulis ingin merakamkan penghargaan kepada Universiti Kebangsaan Malaysia serta Kementerian Pengajian Tinggi atas penganugerahan geran FRGS/1/2019/STG01/UKM/02/14 untuk kajian ini.

RUJUKAN

- Achelle, S., Baudequin, C. & Plé, N. 2013. Luminescent materials incorporating pyrazine or quinoxaline moieties. *Dyes and Pigments* 98(3): 575-600.
- Ajani, O.O., Obafemi, C.A., Ikpo, C.O., Ajanaku, K.O., Ogunniran, K.O. & James, O.O. 2009. Comparative study of microwave assisted and conventional synthesis of novel quinoxalinone-3-hydrazone derivatives and its spectroscopic properties. *International Journal of Physical Sciences* 4(4): 156-164.
- Amin, K.M., Taha, A.M., George, R.F., Mohamed, N.M. & Elsenduny, F.F. 2018. Synthesis, antitumor activity evaluation and DNA-binding study of coumarin-based agents. *Archiv Der Pharmazie* 351(1): 1700199.
- Barachevsky, V.A., Strokach, Y.P., Puankov, Y.A., Kobeleva, O.I., Valova, T.M., Levchenko, K.S. & Yaroshenko, V.N. 2009. Light-sensitive heterocyclic compounds for information nanotechnologies. *ARKIVOC* 5: 70-95.
- Besson, T. & Thiéry, V. 2006. Microwave-assisted synthesis of sulfur and nitrogen-containing heterocycles. *Topics in Heterocyclic Chemistry* 1: 59-78.
- Chaubey, A. & Pandeya, S.N. 2011. Pyridine" a versatile nucleuse in pharmaceutical field. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 4(4): 5-8.
- Chauhan, M. & Kumar, R. 2015. A comprehensive review on bioactive fused heterocycles as purine-utilizing enzymes inhibitors. *Medicinal Chemistry Research* 24(6): 2259-2282.
- Chhajed, S.S., Upasani, C.D., Bastikar, V.A. & Mahajan, N.P. 2010. Synthesis, physicochemical properties and biological evaluation of some novel 5-[2-methyl(un) substituted phenylethylidene amino] quinolin-8-ols. *Journal of Pharmacy Research* 3(6): 1-3.
- Cho, Y.J., Lee, S.H., Bae, J.W., Pyun, H. & Yoon, C.M. 2000. Fisher's base as a protecting group: Protection and deprotection of 2-hydroxybenzaldehydes. *Tetrahedron Letters* 41(20): 3915-3917.
- Danks, T.N. 1999. Microwave assisted synthesis of pyrroles. *Tetrahedron Letter* 40(20): 3957-3960.
- De la Hoz, A. & Loupy, A. 2012. *Microwaves in Organic Synthesis*. 3rd ed. Weinheim, Germany: Wiley-VCH.
- Dragutan, I., Dragutan, V., Delaude, L. & Demonceau, A. 2005. N-Heterocyclic carbenes as highly efficient ancillary ligands in homogeneous and immobilized metathesis ruthenium catalytic systems. *ARKIVOC* 10: 206-253.
- Elizalde, L.E., de los Santos, G., García, A.E., Medelli'n, D.I. & Acosta, R. 2005. Synthesis of novel photochromic 6-benzyl-oxo-spirobenzopyran compounds. *Synthetic Communications* 35(24): 3087-3097.
- Fadda, A.A., Abdel-Latif, E. & El-Mekawy, R.E. 2012. Synthesis of some new arylazothiophene and arylazopyrazole derivatives as antitumor agents. *Pharmacology & Pharmacy* 3(2): 148-157.
- Fu, P.P., Xia, Q., Lin, G. & Chou, M.W. 2004. Pyrrolizidine alkaloids-genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metabolism Reviews* 36(1): 1-55.
- Gilchrist, T.L. 1992. *Heterocyclic Chemistry*. 3rd ed. Addison Wesley Longman, London: Longman. pp. 1-372.
- Glowacki, E.D., Voss, G., Leonat, L., Irimia-Vladu, M., Bauer, S. & Sariciftci, N.S. 2012. Indigo and tyrian purple - from ancient natural dyes to modern organic semiconductors. *Israel Journal of Chemistry* 52(6): 540-551.
- Haddach, A.A., Kellemanb, A. & Deaton-Rewolinski, M.V. 2002. An efficient method for the N-debenzylation of aromatic heterocycles. *Tetrahedron Letters* 43(3): 399-402.
- Hamed, O.A., Mehdawia, N., Tahac, A.A., Hamedb, E.M., Al-Nuria, M.A. & Hussein, A.S. 2013. Synthesis and antibacterial activity of novel curcumin derivatives containing heterocyclic moiety. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 12(1): 47-56.
- Hayes, B.L. 2004. Recent advances in microwaveassisted synthesis. *Aldrichimica ACTA* 37(2): 66-76.
- Hitchings, G.H. 1978. Uric acid: Chemistry and synthesis. In *Uric Acid* edited by Hitchings, G.H. Berlin, Heidelberg: Springer. pp. 1-20.
- Hu, X.L., Gao, C., Xu, Z., Liu, M.L., Feng, L.S. & Zhang, G.D. 2018. Recent development of coumarin derivatives as potential antiplasmodial and antimalarial agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 18(2): 114-123.
- Jones, R.A. 1990. *Pyrroles: The Synthesis and the Physical and Chemical Aspects of the Pyrrole Ring*. New York: John Wiley & Sons, Inc. pp. 1-742.
- Kamil, A., Akhtar, S., Farrukh, M., Hassan, S. & Jahan, S. 2013. Antibacterial and antifungal profile of 2-(2'-pyridyl) benzimidazole derivatives. *European Academic Research* 1(8): 2051-2058.
- Katritzky, A.R. & Singh, S.K. 2003. Microwave-assisted heterocyclic synthesis. *ARKIVOC* 13: 68-86.
- Kappe, C.O. 2004. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* 43(46): 6250-6284.
- Khan, N.R. & Rathod, V.K. 2018. Microwave assisted enzymatic synthesis of speciality esters: A mini-review. *Process Biochemistry* 75: 89-98.
- Landertshamer, S. & Schwarzing, C. 2011. On the oxidation of allylmelamines. *Journal of Unsolved Questions* 2(1): 5-8.
- Lenzen, S., Tiedge, M., Jörns, A. & Munday, R. 1996. Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan. In *Lessons from Animal Diabetes*, edited by Lenzen, S., Tiedge, M., Jörns, A. & Munday, R. Boston: Birkhäuser. pp. 113-122.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. & Westman, J. 2001. Microwave assisted organic synthesis - A review. *Tetrahedron* 57(2001): 9225-9283.

- Mahajan, K., Swami, M. & Singh, R.V. 2009. Microwave synthesis, spectral studies, antimicrobial approach, and coordination behavior of antimony (III) and bismuth (III) compounds with benzothiazoline. *Russian Journal of Coordination Chemistry* 35(3): 179-185.
- Mahmood, K. & Hadi, A.H.A. 1998. *Kimia Heterosiklik*. Kuala Lumpur: Dewan Bahasa dan Pustaka.
- Mohanan, K., Kumari, B.S. & Rijulal, G. 2008. Microwave assisted synthesis, spectroscopic, thermal, and antifungal studies of some lanthanide (III) complexes with a heterocyclic bis-hydrazone. *Journal of Rare Earths* 26(1): 16-21.
- Preigh, M.J., Stauffer, M.T., Lin, F. & Weber, S.G. 1996. Anodic oxidation mechanism of a spiropyran. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* 92(20): 3991-3996.
- Quin, L.D. & Tyrell, J.A. 2010. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Ravichandran, S. & Karthikeyan, E. 2011. Microwave synthesis - A potential tool for green chemistry. *International Journal of ChemTech Research* 3(1): 466-470.
- Ren, J. & Tian, H. 2007. Thermally stable merocyanine form of photochromic spiropyran with aluminum ion as a reversible photo-driven sensor in aqueous solution. *Sensors* 7(12): 3166-3178.
- Shaker, R.M., Mahmoud, A.F. & Abdel-Latif, F.F. 2005. Facile one pot microwave assisted solvent-free synthesis of novel spiro-fused pyran derivatives via the three-component condensation of ninhydrin with malononitrile and active methylene compounds. *Journal of the Chinese Chemical Society* 52(3): 563-567.
- Sharma, K., Singh, R., Fahmi, N. & Singh, R.V. 2010. Microwave assisted synthesis, characterization and biological evaluation of palladium and platinum complexes with azomethines. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 75(1): 422-427.
- Silvia, T.R., Ana, V.S.L. & González, E.A.S. 1995. Novel syntheses of spiropyran photochromatic compounds using ultrasound. *Synthetic Communications* 25(1): 105-110.
- Surati, M.A., Jauhari, S. & Desai, K.R. 2012. A brief review: Microwave assisted organic reaction. *Archives of Applied Science Research* 4(1): 645-661.
- Tandon, R., Singh, I., Luxami, V., Tandon, N. & Paul, K. 2019. Recent advances and developments of *in vitro* evaluation of heterocyclic moieties on cancer cell lines. *The Chemical Record* 19(2-3): 362-393.
- Vačková, M. & Petro, M. 1986. Some heterocyclic azo-compounds as analytical reagents. 24. 2-(2-hydroxynaphthylazo)-7-oxo-5, 5-dimethyl-4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzothiazole as a chelate-forming extraction reagent for copper (II), zinc (II), nickel (II), and cadmium (II). *Chemical Papers* 40(2): 247-255.
- Van der Eycken, E., De Borggraeve, W., Dallinger, D., Dehaen, W. & Kappe, C.O. 2002. High-speed microwave-promoted hetero-diels-alder reactions of 2(1H)-pyrazinones in ionic liquid doped solvents. *The Journal of Organic Chemistry* 67(22): 7904-7907.
- Widelski, J., Luca, S.V., Skiba, A., Chinou, I., Marcourt, L., Wolfender, J.L. & Skalicka-Wozniak, K. 2018. Isolation and antimicrobial activity of coumarin derivatives from fruits of *Peucedanum luxurians* Tamamsch. *Molecules* 23(5): 1222.
- Yagi, S., Maeda, K. & Nakazumi, H. 1999. Photochromic properties of cationic merocyanine dyes. Thermal stability of the spiropyran form produced by irradiation with visible light. *Journal of Materials Chemistry* 9(12): 2991-2997.
- Yu, Z. & Zhang, H. 2004. Ethanol fermentation of acid-hydrolyzed cellulosic pyrolysate with *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioresource Technology* 93(2): 199-204.
- Zakhs, É.R., Martynova, V.M. & Éfros, L.S. 1979. Synthesis and properties of spiropyranes that are capable of reversible opening of the pyran ring. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 15(4): 351-372.

Azwan Mat Lazim*, Atisya Rohadi & Siti Aishah Hasbullah
 Jabatan Kimia
 Fakulti Sains dan Teknologi
 Universiti Kebangsaan Malaysia
 43600 UKM Bangi, Selangor Darul Ehsan
 Malaysia

Mazlan Mohamad & A.L. Zul Ariff
 Universiti Malaysia Kelantan
 17600 UMK Jeli, Kelantan Darul Naim
 Malaysia

*Pengarang untuk surat-menyurat; email: azwanlazim@ukm.edu.my

Diserahkan: 12 Februari 2020

Diterima: 29 September 2020