

NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION REACTION OF CYANIDE AND METHOXYDE IONS TO QUATERNARY MANNICH BASE FROM VANILLIN

Reaksi Substitusi Nukleofilik Terhadap Ion Sianida dan Metoksida terhadap Basa Mannich Kuarterner dari Vanilin

Bambang Purwono^{*}, and Estiana E.P. Daruningsih

Organic Laboratory, Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Gadjah Mada University, Sekip Utara, Jogjakarta, Indonesia 55281

Received 6 October 2006; Accepted 14 November 2006

ABSTRACT

The nucleophilic substitution reaction to quaternary Mannich base from vanillin has been investigated. Mannich reaction to vanillin was carried out by refluxing mixture of vanillin, formaldehyde and dimethyl amine. Quaternary ammonium halide salt was obtained from reaction of Mannich vanillin base with methyl iodide in THF solvents and yielded 93.28%. Nucleophilic substitution to the halide salts with cyanide nucleophile produced 4-hydroxy-3-methoxy-5-(cyano)methylbenzaldehyde in 54.39% yield, with methoxyde ion obtained 4-hydroxy-3-methoxy-5-(methoxy)-methyl-benzaldehyde in 67.80% yield. The nucleophilic substitution reaction showed that substituen of trimethylamino quaternary Mannich base can act as a good leaving on nucleophilic reaction substitutions.

Keywords: Mannich Reaction, Vanillin, nucleophilic substitution.

PENDAHULUAN

Reaksi Mannich merupakan reaksi yang digunakan untuk memasukkan gugus dialkilaminometilen pada tipe-tipe senyawa enolat yang mempunyai atom hidrogen aktif. Reaksi ini terjadi melalui reaksi kondensasi pada gugus-gugus yang dapat mengalami enolisasi dengan ion imminium (basa Mannich) yang dihasilkan dari reaksi formaldehid dengan amina sekunder. Pada senyawa vanilin atom hidrogen aktif terdapat pada atom hidrogen posisi orto dari gugus hidroksi fenol. Hasil reaksi Mannich berupa masuknya gugus dialkilaminometilen pada posisi orto [1]. Gugus dialkilaminometilen ini dapat dirubah lebih lanjut menjadi gugus pergi yang baik sehingga atom karbon beniliknya dapat memungkinkan mengalami penyerangan dengan suatu nukleofil. Gugus pergi yang baik diperoleh dengan jalan merubah gugus dialkilamino menjadi suatu garam amina. Perubahan tersebut diperoleh dengan reaksi penggaraman amina oleh suatu sumber elektrofil seperti metil iodida [2].

Penggunaan garam ammonium kuarterner pada reaksi substitusi nukleofilik telah dikenal. Atom karbon yang terikat pada garam amonium kuarterner akan bersifat elektrofil sehingga mudah diserang oleh suatu nukleofil. Prinsip ini telah digunakan untuk fungsionalisasi senyawa-senyawa heterosiklik melalui reaksi Mannich [3,4,5]. Dengan penyerangan nukleofil pada atom karbon benilik memungkinkan memasukkan gugus-gugus penyerang nukleofil seperti ion metoksida, ion sianida, ion hidrid, dll. Hasil reaksi substitusi nukleofilik pada senyawa fenol ini dapat dimanfaatkan untuk sintesis senyawa-senyawa yang secara umum

akan mengalami kesulitan bila disintesis secara langsung seperti melalui reaksi alkilasi Friedel-Craft terhadap fenol. Dalam reaksi tersebut penggunaan katalis asam Lewis ($AlCl_3$) akan bereaksi terlebih dahulu membentuk garam fenoksialuminium diklorida.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan penelitian meliputi vanilin perdagangan, formaldehid 30% (Merck), dimetilamina 37 % (Merck), etanol 96 % (Merck), metil iodida (Merck), tetrahidrofuran (Merck), asam bromida (Merck), asam klorida (Merck).

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini: Evaporator Buchi, Alat penentu titik lebur Fisher John, Spektrofotometer IR Shimadzu FTIR-8201 PC, Spektrofotometer 1H NMR Jeol JNM-MY 60, Spektrometer GC-MS Shimadzu QP 5000.

Prosedur Kerja

Sintesis 5-dimetilaminometil-4-hidroksi-3-metoksi benzaldehyd

Ke dalam labu leher tiga kapasitas 250 mL yang dilengkapi dengan pendingin bola dan pengaduk magnet, dimasukkan larutan vanillin (11,6 g; 0,077 mol) dalam 70 mL etanol. Ke dalam labu tersebut kemudian dimasukkan campuran formaldehid 40% (9,2 g; 0,308 mol) dan dimetilamin 37% (13,8 g; 0,308 mol).

^{*} Tel/Fax : 0062-274-545188; Email address : purwono.bambang@ugm.ac.id

Campuran direfluk pada suhu 78 °C selama \pm 30 menit. Selanjutnya didinginkan dan kemudian diaduk dengan pengaduk magnet selama 1 hari. Kemudian didinginkan dalam lemari es \pm 1 hari. Endapan yang terbentuk kemudian disaring dengan Buchner dan dicuci dengan aseton dingin. Kristal yang diperoleh dikeringkan. Serbuk yang telah kering dilakukan analisis penentuan titik lebur, karakteristik menggunakan spektrofotometer infra merah, ^1H NMR dan GC-MS.

Sintesis 2-hidroksi-3-metoksi-5-formil-benziltrimetil-amonium iodida

Ke dalam labu leher tiga kapasitas 250 mL yang dilengkapi dengan pengaduk magnet, dimasukkan 3,0 g (0,0143 mol) senyawa 5-dimetilaminometil-4-hidroksi-3-metoksi benzaldehid dan 75 mL tetrahidrofuran. Campuran diaduk hingga larut kemudian ditambahkan Metil Iodida sebanyak 6,09 g (0,043 mol) dan diaduk dengan pengaduk magnet selama \pm 2 jam. Endapan yang diperoleh disaring dengan Buchi dan dicuci dengan akuades. Hasil yang diperoleh dikeringkan dan ditentukan titik leburnya. Analisis struktur ditentukan dengan bantuan IR dan ^1H NMR.

Reaksi ion sianida dengan 2-hidroksi-3-metoksi-5-formil-benziltrimetil-amonium iodida

Ke dalam labu leher tiga kapasitas 250 mL yang dilengkapi dengan termometer, pendingin bola dan pengaduk magnet, dimasukkan 0,93 g (0,0143 mol) kalium sianida dan 50 mL etanol 90%. Campuran diaduk hingga larut dan ditambahkan 1,00 g (0,0028 mol) 2-hidroksi-3-metoksi - 5 - formil - benziltrimetil -amonium iodide. Campuran direfluk selama \pm 2 jam. Campuran didinginkan pada suhu kamar lalu dilakukan pengasaman dengan larutan asam klorida 10 % hingga pH=3. Larutan diekstrak dengan 30 mL kloroform sebanyak 2 kali. Lapisan organik dipisahkan dilanjutkan dicuci dengan akuadest dan dikeringkan dengan natrium sulfat anhydrous. Pelarut kloroform diuapkan dengan evaporator Buchi dan residu yang tersisa dianalisis dengan IR, ^1H NMR dan GC-MS.

Reaksi ion metoksida dengan 2-hidroksi-3-metoksi-5-formil-benziltrimetil-amonium iodida

Ke dalam labu leher tiga kapasitas 250 mL yang dilengkapi dengan pengaduk magnet, corong tetes dan pendingin bola dimasukkan 30 mL metanol dan 0,33 g (0,0143 mol) logam natrium secara perlahan-lahan. Setelah semua logam natrium larut, larutan didinginkan pada suhu kamar dan ditambahkan larutan 1,00 g (0,0028 mol) 2-hidroksi-3-metoksi-5-formil-benziltrimetilamonium iodida dalam 10 mL metanol. Campuran direfluk selama \pm 4 jam. Campuran didinginkan pada suhu kamar kemudian dilakukan pengasaman dengan larutan asam klorida 10% hingga pH=3. Larutan diekstrak dengan 30 mL kloroform sebanyak 2 kali.

Lapisan organik dipisahkan dilanjutkan dicuci dengan akuadest dan dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrous. Pelarut kloroform diuapkan dengan evaporator Buchi dan residu yang tersisa dianalisis dengan IR, ^1H NMR dan GC-MS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan senyawa 5-dimetilaminometil-4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid

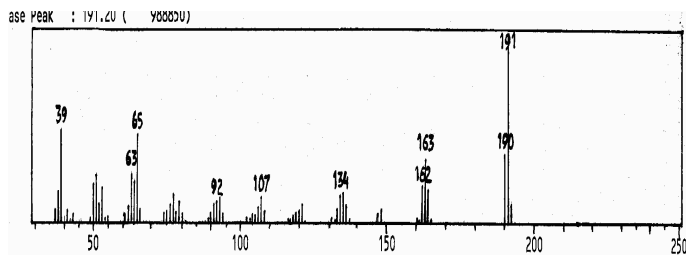
Hasil percobaan diperoleh serbuk putih (11,24 g, 69,84 %) dengan titik lebur 128 °C. Spektra hasil analisis infra merah memberikan data adanya serapan pada 3446 cm^{-1} (-OH), 3000-2900 cm^{-1} (C-H jenuh), 2833-2909 cm^{-1} (C-H- dari CHO), 1647 cm^{-1} (CHO). Spektra ^1H NMR memberikan serapan pada δ 11,15 ppm (1H,s, OH), 9,85 ppm (1H,s, CHO), 7,25-7,40 ppm (2H,s, Ar), 3,90 dan 3,75 ppm (5H,double s, OMe, CH₂), 2,35 ppm (6H,s, 2x N-Me). Spektra massa memberikan fragmentasi ion molekuler $m/z = 209$ (M⁺), 192 (M-OH), 178 (M-OMe), 163 (M-OCH₃-CH₃).

Sintesis 2-hidroksi-3-metoksi-5-formyl-benzitrimetilamonium iodida

Hasil percobaan diperoleh kristal putih (4,58 g, 91,20 %) dengan titik lebur 192 °C. Spektra IR menunjukkan adanya serapan pada 3315 cm^{-1} (OH), 2995 cm^{-1} (C-H jenuh), 1670 cm^{-1} (C=O). Hasil analisis dengan spektrometer ^1H NMR memberikan serapan pada δ 9,90 ppm (1H,s, CHO), 7,80 dan 7,60 ppm (2s, 2H, Ar), 4,90 -4,80 ppm (3 H, masing-masing s, CH₂ + OH), 3,90 ppm (3H, s, OMe), 3,30 ppm (9H, s, 3 x NMe).

Reaksi ion sianida dengan 2-hidroksi-3-metoksi-5-formil-benzitrimetil-amonium iodida

Hasil reaksi diperoleh serbuk coklat (0,31 g, 54,39 %) dengan titik lebur 142 °C. Spektra IR memberikan serapan pada 3425 cm^{-1} (OH), 2252 cm^{-1} (C \equiv N), 2943 cm^{-1} (C-H jenuh), 1681 cm^{-1} (CO) dan 1593 cm^{-1} (Ar). Adanya serapan C \equiv N (2252 cm^{-1}) menunjukkan terjadinya substitusi gugus trimetilamino dengan ion sianida. Spektra ^1H NMR memberikan pergeseran kimia pada δ 9,90 ppm (1H,s, -CHO), 7,50-7,30 ppm (double s, 2H, Ar), 3,90 - 3,80 ppm (6 H, masing-masing s, proton metilen, hidroksi dan gugus metoksi). Dari data tersebut terlihat bahwa serapan gugus trimetilamonium telah hilang. Hasil reaksi substitusi ini diperkuat hasil analisis gabungan GC-MS yang memberikan puncak tunggal pada waktu retensi 24 menit dengan m/z pada 191 (M⁺). Hasil-hasil



Gambar 1. Spektrum massa $t_R=24,21$ menit produk sintesis 4-hidroksi-3-metoksi-5-(siano)metilbenzaldehida

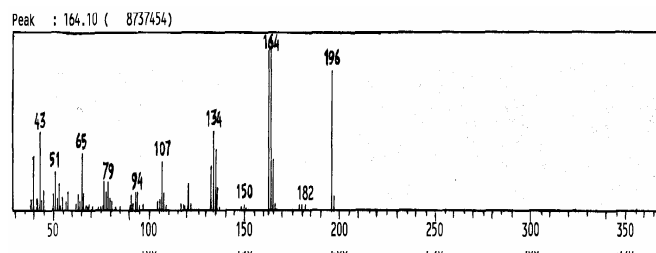
fragmentasi pada m/z : 190 (M-H), m/z 162 (M-CHO). (Gambar 1).

Reaksi ion metoksida dengan 2-hidroksi-3-metoksi-5-formil-benzitrimetil-amonium iodida

Hasil reaksi diperoleh kristal kuning kecoklatan (0,40 g, 67,80 %) dengan titik lebur $71,8^\circ\text{C}$. Spektra IR menunjukkan adanya serapan pada 3292 cm^{-1} (OH), 2929 cm^{-1} (C-H jenuh), 1672 cm^{-1} (C=O), dan 1593 cm^{-1} (Ar). Spektra $^1\text{H NMR}$ memberikan serapan pada δ 9,95 ppm (s,1H, CHO), 6,45 – 6,50 ppm (doublet,2H, Ar), 4,60 ppm (s,2H, CH_2), 3,95 ppm (s,3H,Ar-OMe), 3,50 ppm (s,3H, OMe). Serapan gugus hidroksi pada spektra ini tidak muncul. Hasil analisis dengan spectrometer MS menggunakan metoda *direct inlet* emberikan m/z : 196 (M=), 164 (M- CH_3OH), 134 (M- $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{O}$) (Gambar 2).

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa reaksi substitusi nukleofilik turunan basa Mannich vanillin dapat terjadi pada garam kuarterner halida dengan nukleofil ion sianida dan ion metoksida.



Gambar 2. Spektrum massa produk sintesis 4-hidroksi-3-metoksi-5-(metoksi)metilbenzaldehida

Hasil reaksi substitusi dengan ion sianida menghasilkan senyawa 4-hidroksi-3-metoksi-5(siano)metilbenzaldehyde (54,39%) sedangkan reaksi ion metoksida menghasilkan senyawa 4-hidroksi-3-metoksi-5-metoksi)metilbenzaldehyde (54,39%)

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Direktorat P3M Ditjen Tinggi, DIKNAS atas biaya penelitian Fundamental.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sarifudin, 2002, *Sintesis Antioksidan Turunan Amina dari Vanilin*, Skripsi FMIPA-UGM.
2. Tae Kim, and Elsenbaumer, R.I., 1998, *Tetrahedron Letter*, 39, 1087 – 1090.
3. Julia, M., and Lallemand, J.V., 1973, *Bulletin De La Societe Chimique De France*, 6, 2046 - 2057
4. Gardner, P.D., Rafsanjani, H.S. and Rand, C., 1959, *J. Org. Chem.*, 81, 3364-3367
5. Yamada, K, Itoh, N., dan Iwakuma T, 1978, *J.C.S.Chem.Comm*, 861.