

THE SYNTHESIS OF 1,3-DIMETHYL-6,7-DIMETHOXY-3,4-DIHYDROISOQUINOLINE FROM METHYLEUGENOL : APPLICATION OF RITTER REACTION FOR DIRECTLY CYCLIZATION

Sintesis 1,3-Dimetil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidro Isoquinolina dari Metileugenol : Penerapan Reaksi Ritter dalam Siklisasi secara Langsung

M. Farid Rahman*, and Elvina Dhiaul Iftitah

Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Sciences, Brawijaya University
Jl. Veteran, Malang

Received 28 August 2006; Accepted 11 October 2006

ABSTRACT

The synthesis of 1,3-dimethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline from methyleugenol with application of Ritter reaction for directly cyclization was presented. This research was carried out in 2 steps : (1) Determination of intermediate stability that undergo in the reaction by using hyperchem version 6 with AM 1 semi empirical method, and (2) Synthesis of dihydroisoquinoline from methyleugenol and acetonitrile with acid catalyst (H_2SO_4) in the laboratory. The result of AM 1 calculation found that generally, the intermediate encourage the formation dihydroisoquinoline product, had low energy were compared with the intermediate in other product. Therefore, the dihydroisoquinoline product was easily formed. The result of experimental laboratory found that dihydroisoquinoline could be synthesised from methyleugenol and acetonitrile in the presence sulphuric acid under reflux in 74,92% yields. In despite, the minor product was formed with amount 6,74%. While the reaction at room temperature gave dihydroisoquinoline in poor yield about 11,42%.

Keywords: stability of intermediate, dihydroisoquinoline, Ritter reaction.

PENDAHULUAN

Senyawa alkaloida, khususnya golongan isoquinolina dan turunannya merupakan senyawa yang mempunyai aktifitas kimia maupun biologis sebagai senyawa obat, hal ini disebabkan adanya perpaduan sistem aromatik dengan cincin anggota enam heterosiklik [1]. Sejumlah besar senyawa alkaloida ini sering sukar diperoleh dari sumber alam, karena itu sintesis senyawa tersebut di laboratorium merupakan alternatif untuk menyediakan kebutuhan obat-obatan [2].

Berbagai jenis senyawa alkaloida isoquinolina telah diisolasi dari tumbuhan dan selanjutnya dilakukan uji aktifitas serta sintesisnya untuk keperluan obat-obatan. Chen, *et al* [3] dan Choi, *et al* [4] telah mengisolasi senyawa benzilisoquinolina yaitu *annocherine* dari buah kherimoya (*Annona cherimola*) dan *coclaurine* dari sel tumbuhan *Coptis japonica* yang diketahui aktif sebagai antibakteri, antiinflamasi, antiplatelet, dan vasorelaksator. Demikian pula Itoh, *et al* [5] mengisolasi berberin-isoquinolin dari *Alangium lamarckii* yang bermanfaat untuk mengobati berbagai penyakit yang berhubungan dengan sistem syaraf pusat (CNS). Disamping itu Fevig, *et al* [6] dan Watson [7] telah melakukan sintesis senyawa 3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina *N*-oksida yang digunakan sebagai obat stroke dan tekanan mental. Begitu pula Carrillo, *et al* [8] telah mensintesis senyawa (-)-*o*-methylthalisopavine dan (-)-*amurensinine* yang dikenal

sebagai bahan aktif untuk menangani penyakit Alzheimer, *Hungtington-corea*, dan Parkinson. Sedangkan Grunewald, *et al* [9] telah melakukan uji aktifitas terhadap beberapa turunan isoquinolina seperti 3-metil-tetrahidroisoquinolina dan benzazepin-tetrahidroisoquinolina yang menunjukkan aktifitas antihipertensi.

Farid, *et al* [10] telah mensintesis senyawa 1,3-dimetil-6,8-dimetoksi-3,4-dihidroisoquinolina dari bahan dasar eugenol, komponen utama dalam minyak cengkeh melalui 4 tahap reaksi yaitu adisi (pembentukan ester), hidrolisis (pembuatan alkohol), reaksi Ritter (pembentukan amida), dan siklisasi (pembentukan dihidroisoquinolina). Langkah penting dalam sintesis tersebut adalah konversi alkena menjadi alkohol, konversi alkohol menjadi amida (melalui reaksi Ritter) dan siklisasi amida menjadi dihidroisoquinolina. Jika ketiga langkah tersebut dapat dikerjakan secara langsung dalam hanya 1 tahap reaksi maka sintesis senyawa 1,3-dimetil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroisoquinolina akan menjadi lebih efisien. Hal ini bisa dilakukan dengan cara menggunakan reaksi Ritter secara langsung terhadap metileugenol yang mengandung gugus alkena.

Pada umumnya reaksi Ritter digunakan untuk mengubah alkohol tersier atau sekunder menjadi suatu amida yang bersesuaian [11,12]. Walaupun demikian pengamatan yang dilakukan de Lijser dan Arnold [13] menunjukkan bahwa secara teoritis reaksi Ritter dapat

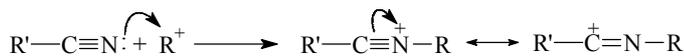
* Corresponding author. Phone/Fax : (0341)575835
Email address : m_farid@brawijaya.ac.id

dilakukan pada alkena. Perhitungan secara *ab initio* dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa mekanisme reaksi melalui protonasi alkena hingga terbentuk karbokation menghasilkan intermediet suatu ion iminium yang terhidrolisis lebih lanjut menjadi amida sebagai produk akhir. Aspek penting dalam reaksi Ritter adalah pembentukan dan stabilitas karbokation. Mekanisme dalam reaksi Ritter dimulai dengan proses dehidrasi alkohol [14]. Gugus hidroksil dari alkohol menyerang proton dari asam membentuk suatu ion hidronium yang selanjutnya air dilepaskan membentuk karbokation. Atom nitrogen yang bersifat elektronegatif serta mengemban pasangan elektron bebas merupakan nukleofil kuat dalam sistem molekul asetoneitril yang menyerang karbokation menghasilkan ikatan baru antara nitrogen dan karbon. Penambahan air pada karbon yang bermuatan positif menyebabkan terbentuknya tautomer *N*-alkil amida. Tahap-tahap reaksi Ritter adalah sebagai berikut :

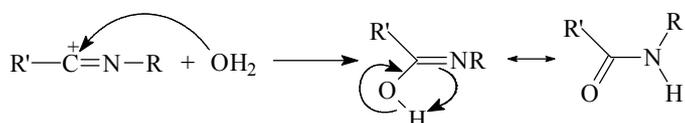
Tahap 1 : Pembentukan karbokation



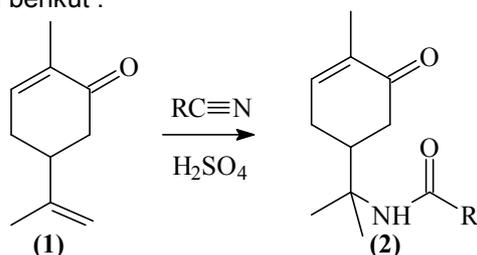
Tahap 2 : Penyerangan nitril pada karbokation



Tahap 3 : Pembentukan amida



Welniak [11] mereaksikan karvon (**1**) yang mengandung gugus alkena dengan RCN menggunakan katalis H_2SO_4 menghasilkan suatu amida (**2**) yang sesuai seperti reaksi berikut :



Dalam struktur metileugenol, terbentuknya karbokation sebagai akibat dari protonasi gugus alkena dapat mengarahkan pada 2 bentuk karbokation yaitu, muatan positif diemban oleh atom C-2 atau C-1 (dalam struktur propilium). Oleh karena itu keberhasilan pembentukan dihidroisoquinolina secara langsung dari metileugenol akan ditentukan oleh posisi karbokation yang terbentuk berdasarkan stabilitasnya. Aspek penting lain dalam pembentukan dihidroisoquinolina adalah reaksi siklisasi yang menghasilkan perpaduan cincin aromatik dan alifatik heterosiklik. Dalam hal ini ketersediaan ion hidrogen yang berasal dari katalis asam

(H_2SO_4) akan secara langsung memicu terjadinya reaksi siklisasi melalui protonasi gugus karbonil amida yang dilanjutkan reaksi substitusi cincin aromatik [15] sehingga efisiensi langkah dalam sintesis 1,3-dimetil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroisoquinolina dapat dilaksanakan. Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini adalah (1) menentukan stabilitas karbokation-karbokation sebagai intermediet yang mungkin terbentuk berdasarkan perhitungan secara teoritis menggunakan metode semiempirik, (2) melakukan sintesis senyawa 1,3-dimetil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroisoquinolina secara langsung dari metileugenol melalui reaksi Ritter, mengetahui komposisi produk dan persen hasilnya, serta (3) menentukan produk samping yang terbentuk dari reaksi tersebut.

METODE PENELITIAN

Bahan

Asetoneitril, Metileugenol, Diklorometana, Dietil eter, Asam sulfat, larutan NH_3 , Na_2SO_4 anhydrous, N_2 gas 70%, dan aquades.

Alat

Alat-alat yang digunakan : Seperangkat alat refluks, seperangkat alat distilasi fraksinasi dengan pengurangan tekanan, pengaduk magnet, seperangkat alat GC HP 5960, seperangkat alat GC-MS Shimadzu QP-5000, seperangkat alat FT-IR Shimadzu 8201-PC, Spektrometer resonansi magnetik inti (^1H NMR) 60 MHz JEOL JNM MYGO.

Prosedur Kerja

Perhitungan Stabilitas Struktur Intermediet

Perhitungan dilakukan menggunakan Program *Hyperchem* versi 6.0 dengan langkah-langkah berikut : (1) Gambar molekul intermediet secara lengkap dalam bentuk 3D (2) Pilih file, lalu menu Start Log untuk menyimpan hasil perhitungan (3) Pilih metode komputasi yaitu metode semiempiris AM1 dengan muatan total +1 untuk jenis-jenis intermediet bermuatan positif (4) Pilih menu Compute dan klik L sub menu Geometri optimization dengan menggunakan algoritma eigenvector, lalu klik L OK, (5) Tekan menu Stop Log. Prosedur dilaksanakan untuk semua bentuk-bentuk intermediet yang mungkin.

Sintesis 1,3-Dimetil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroisoquinolina Secara Langsung melalui Reaksi Ritter

Larutan yang dibuat dengan mencampur asetoneitril sebanyak 32,80 g (42,70 mL, 0,80 mol) dan metileugenol sebanyak 35,60 g (35,25 mL, 0,20 mol) dimasukkan dalam labu alas bulat leher tiga kapasitas 250 mL yang telah dilengkapi dengan kondensor,

termometer, pengaduk magnet, dan penangas es. Suhu larutan diatur pada $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ lalu ditambahkan dengan corong penetes 9,64 mL asam sulfat pekat. Setelah asam sulfat habis, penangas es disingkirkan dan reaksi dilaksanakan pada suhu kamar selama 24 jam dengan pengadukan. Hasil reaksi ditambah dengan 70 mL akuades dan dibasakan dengan larutan 25% amoniak. Setelah itu diekstraksi dengan diklorometana (3 x 50 mL). Lapisan organik dipisahkan dan dicuci dengan akuades lalu dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat. Pelarut dipisahkan dengan *rotary evaporator vakum* dan hasil reaksi didistilasi dengan pengurangan tekanan. Distilat dianalisis dengan GC, GC-MS, IR, dan ^1H NMR. Prosedur yang sama dilakukan pada suhu refluks.

HASIL DAN PEMBAHASAN

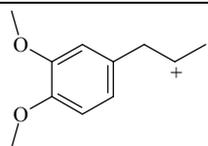
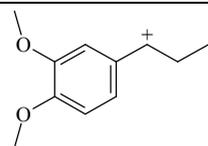
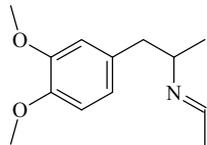
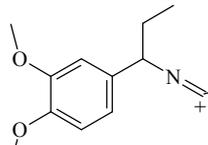
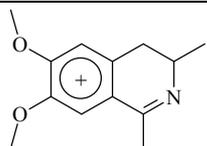
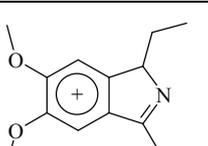
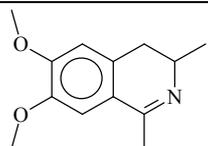
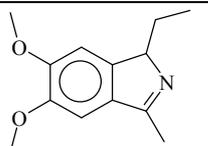
Perhitungan Stabilitas Struktur Intermediet

Stabilitas digambarkan oleh nilai energi total dari suatu struktur. Beberapa intermediet yang mungkin terlibat dalam perubahan metileugenol menjadi

dihidroisoquinolina dihitung energi totalnya menggunakan metode semiempiris dengan pendekatan perhitungan AM1. Hasil perhitungan energi total dari tiap intermediet, baik yang menuju ke produk dihidroisoquinolina maupun produk lain yang mungkin terbentuk diberikan pada Tabel 1.

Hasil perhitungan untuk intermediet ke 1, struktur karbokation yang menuju ke produk dihidroisoquinolina lebih tinggi energi totalnya dibandingkan karbokation yang menuju ke produk lain. Hal ini disebabkan oleh pemantapan muatan positif melalui delokalisasi ikatan pi dari cincin aromatik pada karbokation yang menuju produk lain. Untuk kedua intermediet lainnya menunjukkan energi yang lebih rendah pada spesi spesi positif dari intermediet yang menuju ke produk dihidroisoquinolina. Berdasarkan perhitungan energi total dari masing-masing intermediet bisa diperkirakan bahwa produk dihidroisoquinolina akan lebih mudah terbentuk terutama jika dibandingkan stabilitas produknya, energi dihidroisoquinolina lebih rendah atau lebih stabil daripada produk lainnya.

Tabel 1. Struktur intermediet dan energi total menuju ke produk dihidroisoquinolina dibandingkan dengan intermediet menuju produk lain yang ditentukan dengan metode semiempirik

Keadaan Transisi ke	Intermediet menuju ke produk dihidroisoquinolina		Intermediet menuju ke produk lainnya	
	Struktur	Energi total (kkal/mol)	Struktur	Energi total (kkal/mol)
1		-51.808,25		-51.829,89
2		-63.462,74		-63.458,03
3		-63.459,98		-63.439,13
Produk		-68.315,57		-68.303,26

Sintesis 1,3-Dimetil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroisoquinolina Secara Langsung melalui Reaksi Ritter

Data kromatogram dari senyawa hasil reaksi Ritter pada suhu refluks disajikan pada Gambar 1. Kromatogram menunjukkan adanya 2 puncak dengan $t_R = 13,088$ menit dan $t_R = 13,558$ dengan prosentase relatif masing-masing 6,74% dan 93,26%.

Spektrum massa dari puncak tertinggi ($t_R = 13,558$) pada Gambar 2 menunjukkan M^+ m/z 219 yang sesuai dengan berat molekul senyawa 1,3-dimetil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroisoquinolina. Dari spektrum massa diketahui bahwa M^+ m/z 219 adalah puncak dasar yang sering dijumpai pada senyawa heterosiklik. Pemecahan cincin dengan pemutusan ikatan C-C di percabangan memberikan puncak m/z 204 yang berasal dari $(M-CH_3)^+$ dengan intensitas sedang. Selain itu terlihat puncak m/z 191 yang berasal dari $(M-CH_2=CH_2)^+$, selanjutnya mengalami pemecahan menghasilkan puncak-puncak m/z 160 dan m/z 131. Puncak m/z 131 mengalami pemecahan menghasilkan puncak m/z 91 yang selanjutnya terurai menjadi $(C_6H_5)^+$ dan $(C_5H_5)^+$.

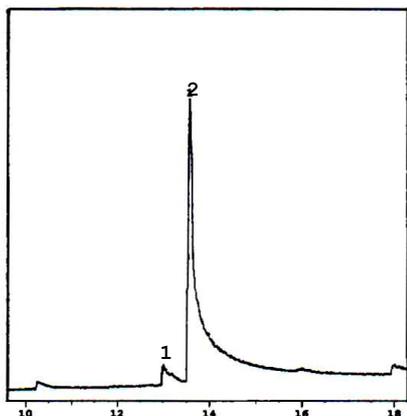
Spektrum IR pada Gambar 3, tidak memperlihatkan pita serapan di daerah antara 3200-3300 cm^{-1} serta 1651 cm^{-1} yang berasal dari rentangan N-H dan C=O amida sekunder. Adanya pita serapan di daerah 1573 cm^{-1} berasal dari rentangan C=N dari sistem heterosiklis. Serapan C=N dalam sistem hetero-

siklis di daerah antara 1615-1565 cm^{-1} [16]. Pengaruh dari substituen terhadap vibrasi rentangan C=N dalam 3,4-dihidroisoquinolina menunjukkan pita serapan di daerah 1700 hingga 1500 cm^{-1} [17]. Vibrasi rentangan =C-H dan C=C dari sistem aromatik ditunjukkan oleh pita serapan di daerah 3060,80 cm^{-1} dan 1606,60 cm^{-1} . Sedangkan pita-pita serapan di daerah 2937,40 cm^{-1} dan 2835,20 cm^{-1} berasal dari rentangan C-H metil dan metilena yang didukung oleh adanya pita serapan di daerah 1456 cm^{-1} yang berasal dari bengkokan C-H metil.

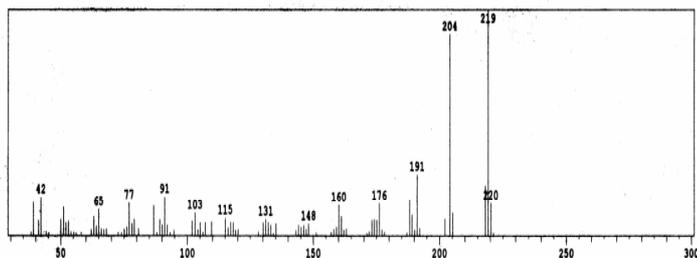
Nilai pergeseran kimia, kenampakan dan jumlah proton spektrum senyawa hasil reaksi Ritter disajikan pada Tabel 2. Berdasarkan analisis dari data GC-MS, IR, dan 1H NMR maka produk dominan dengan persentase 93,26% dari reaksi Ritter pada suhu refluks.

Kromatogram dari senyawa hasil reaksi Ritter pada suhu kamar Gambar 4 memperlihatkan adanya 2 puncak dengan t_R 8,304 menit dan t_R 13,561 menit dengan prosentase relatif masing-masing 84,26% dan 15,74%.

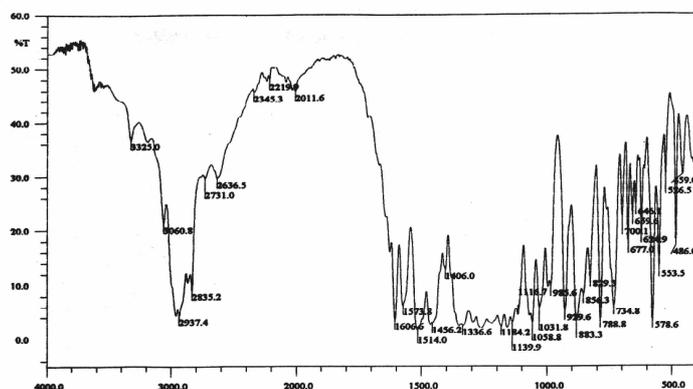
Spektrum massa dari puncak tertinggi (t_R 8,304) pada gambar 6 menunjukkan M^+ m/z 178 yang berarti bahwa berat molekul senyawa yang dianalisis adalah 178 yang sesuai dengan berat molekul metileugenol. Dalam spektrum massa Gambar 5 terlihat bahwa M^+ m/z 178 adalah puncak dasar, yang selanjutnya



Gambar 1. Kromatogram hasil reaksi Ritter pada suhu refluks



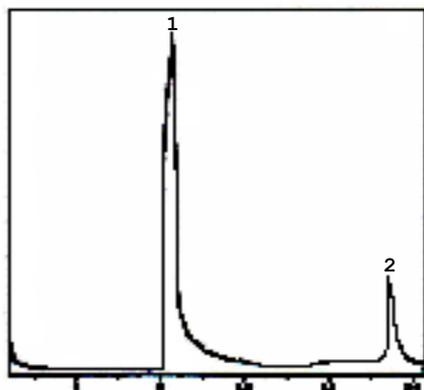
Gambar 2. Spektrum massa senyawa hasil reaksi Ritter pada suhu refluks sesuai dengan puncak t_R 13,558



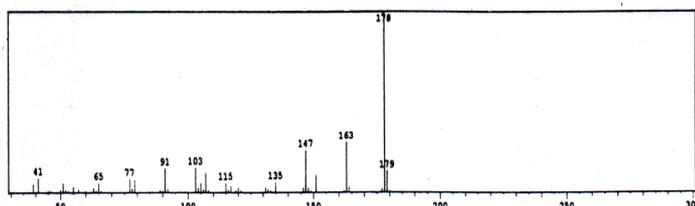
Gambar 3. Spektrum IR dari senyawa hasil reaksi Ritter pada suhu refluks

Tabel 2. Hasil analisis 1H NMR dari senyawa hasil reaksi Ritter

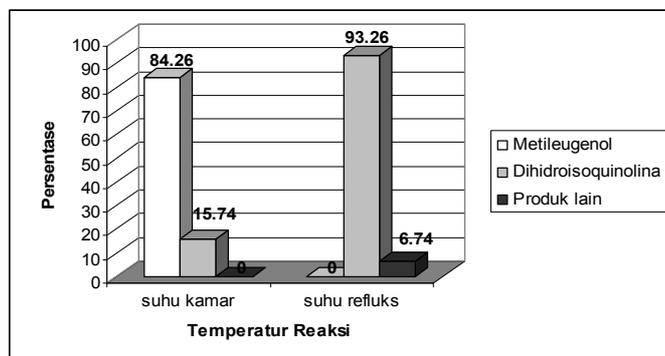
Puncak	Pergeseran kimia (δ) (ppm)	Kenampakan	Jumlah proton	Jenis proton (H)
A	6,50-6,90	singlet	2	H aromatik
B	3,80-4,10	singlet	6	ArOCH ₃
C	3,20-3,50	multiplet	1	RCH(N=C)R
D	2,50-2,90	doblet	2	ArCH ₂ R
E	2,10-2,30	singlet	3	ArC(CH ₃)N
F	1,10-1,50	doblet	3	RCH(N=C)CH ₃



Gambar 4. Kromatogram hasil reaksi Ritter pada suhu kamar



Gambar 5. Spektrum massa metileugenol bahan dasar sintesis sesuai dengan puncak $t_R = 8,304$

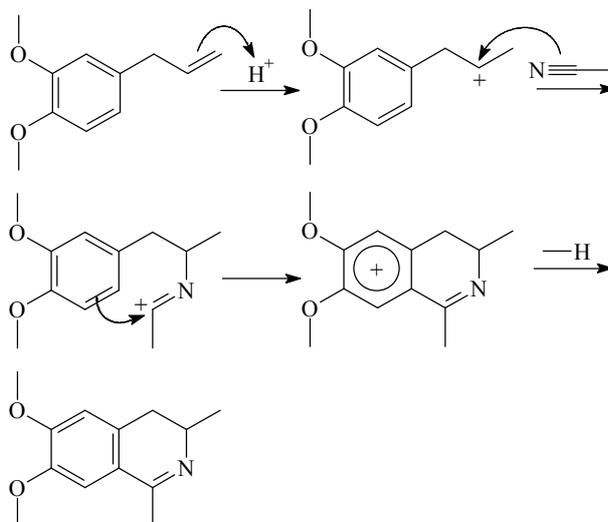


Gambar 6. Persentase reaktan maupun produk reaksi Ritter pada suhu-suhu reaksi

mengalami pemecahan menghasilkan puncak-puncak dengan m/z 163 berasal dari $(M-CH_3)^+$, dan m/z 147 $(M-OCH_3)^+$. Kedua puncak tersebut merupakan puncak-puncak yang khas untuk golongan metilfenil eter seperti metileugenol [18]. Puncak m/z 91 terurai lebih lanjut menjadi puncak m/z 77 dan m/z 65. Puncak m/z 91 terurai lebih lanjut menjadi puncak m/z 77 dan m/z 65.

Untuk puncak pada $t_R = 13,561$, berdasarkan data waktu retensi dan spektrum massanya merupakan senyawa dihidroisoquinolina, produk reaksi Ritter pada suhu kamar dengan prosentase yang lebih kecil. Dalam hal ini pengaruh suhu terhadap produk reaksi Ritter disajikan pada Gambar 6.

Berdasarkan Gambar 6 dapat dilihat bahwa reaksi Ritter terhadap metileugenol akan menghasilkan produk dihidroisoquinolina dengan konsentrasi yang lebih besar



Gambar 7. Mekanisme reaksi pembentukan dihidroisoquinolina dari metileugenol

Tabel 3. Persen hasil dari sintesis dihidroisoquinolina untuk berbagai suhu perlakuan

Suhu reaksi	Hasil reaksi (g)	Hasil teoritik (g)	% Hasil
Suhu kamar	5,00	43,80	11,42
Suhu refluks	32,81	43,80	74,92

jika dipenuhi persyaratan termodinamik, atau ketersediaan energi aktivasi, melalui refluks. Reaksi tersebut diikuti dengan reaksi siklisasi secara langsung dengan kemungkinan mekanisme seperti pada Gambar 7.

Reaksi pada suhu kamar kurang memberikan sumbangan bagi tercapainya energi aktivasi sehingga produk dihidroisoquinolina yang dihasilkan sangat kecil.

Perbedaan suhu reaksi sangat mempengaruhi pembentukan dihidroisoquinolina yang ditunjukkan dengan perbedaan persen hasil sintesis pada Tabel 3.

KESIMPULAN

Secara umum stabilitas keadaan transisi-keadaan transisi yang menuju ke produk dihidroisoquinolina lebih stabil daripada keadaan transisi menuju produk yang lain sehingga produk dihidroisoquinolina lebih mudah terbentuk berdasarkan perhitungan dengan *hyperchem* versi 6.0 melalui metode semiempiris AM1. Uji laboratorium menunjukkan bahwa senyawa dihidroisoquinolina dapat disintesis secara langsung dari metileugenol menggunakan reaksi Ritter dengan syarat kondisi reaksi dilaksanakan pada suhu refluks dengan rendemen 93,26% dan persen hasil 74,92%. Produk samping dihasilkan pada kondisi refluks sebesar 6,74% sedangkan pada kondisi suhu kamar tidak dihasilkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lednicer, D., and Mitscher, L.A., 1990, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Volume III, p. 183, John Wiley & Sons Inc., New York.
2. Fessenden, R.J., and Fessenden, J.S., 1990, *Organic Chemistry*, 4th ed., p. 250, 890, Cole Publishing Company, California.
3. Chen, C.Y., Chang, F.R., Pan, W.B., and Wu, Y.C., 2001, *Phytochem.*, 56, 753-757.
4. Choi, K.B., Morishige, T., and Sato, F., 2001, *Phytochem.*, 56, 649-655.
5. Itoh, A., Tanahashi, T., and Nagakura, N., 1996, *J. Nat. Prod.*, 59, 535-538.
6. Fevig, T.L., Bowen, S.M., Janowick, D.A., Jones, B.K., Munson, H.R., Ohlweiler, D.F., and Thomas, C.E., 1996, *J. Med. Chem.*, 39, 4988-4996.
7. Watson, T.J.N., 1998, *J. Org. Chem.*, 63, 406-407.
8. Carrillo, L., Badia, D., Dominguez, E., Vicario, J.L., and Tellitu, I., 1997, *J. Org. Chem.*, 62, 6716-6721.
9. Grunewald, G.L., Dahanukar, V.H., Ching, P., and Criscione, K.R., 1996, *J. Med. Chem.*, 39, 3539-3546.
10. Farid, M.R., Matsjeh, S., and Soelistyowati, R.D., 2001, *Synthesis of 1,3-Dimethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline via Cyclodehydration Reaction*, Proceeding of International Seminar on Organic Chemistry, University of Gadjah Mada, Yogyakarta.
11. Welniak, M., 2001, *Polish J. Chem.*, 75, 55-62.
12. Farid, M.R., 2002, *Natural*, 6 (2), 3-7.
13. De Lijser, H.J.P. and Arnold, D.R., 1998, *J. Phys. Chem. A*, 102 (28), 5592-5598.
14. March, J., 1992, *Advanced Organic Chemistry ; Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., pp. 970-971, John Wiley & Sons Inc., New York.
15. Glushkov, V.A., Shurov, S.N., Maiorova, O.A., Postanogova, G.A., Feshina, E.V., and Shklyaeff, Y.F., 2001, *Chem. Heterocyclic Comp.*, 37(4), 444-452.
16. Lambert, J.B., Shurvell, H.F., Lightner, D.A., and Cooks, R.G., 1998, *Organic Structural Spectroscopy*, pp. 201-242, Prentice-Hall Inc., New Jersey.
17. Dyke, S.F., and Kinsman, R.G., 1981, *Properties and Reactions of Isoquinolines and Their Hydrogenated Derivatives*, p. 2, 11, John Wiley & Sons Inc., New York.
18. Mc Lafferty, F.W., 1987, *Interpretasi Spektra Massa*, h. 292-293, terj. H. Sastrohamidjojo, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.