

541
MET
m or



LAPORAN PENELITIAN HIBAH BERSAING

**METODE BARU DALAM PRODUKSI TURUNAN N-ALKIL
ALKALOID: HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS**

Oleh:

**DR. BAMBANG CAHYONO, MS
DRA. ISWORO RUKMI, MKES
DRA. MEINY SUZERY, MS
ISMIYARTO, Ssi, MSI**

**Biaya oleh Bagian Proyek Peningkatan Kualitas Sumber Daya Manusia,
Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional,
Tahun Anggaran 2002**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

OKTOBER 2002

UPT-PUSTAKA UNIDIP

**LAPORAN PENELITIAN
HIBAH BERSAING TAHUN 2002**

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN	ii
RINGKASAN DAN SUMMARY	iii
PRAKATA	V
DAFTAR LAMPIRAN	vi
I. PENDAHULUAN	1
II TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN TAHUN KE I	4
III TINJAUAN PUSTAKA	5
IV METODE PENELITIAN	13
V HASIL DAN PEMBAHASAN	18
VI KESIMPULAN DAN SARAN	29
VII RENCANA PENELITIAN TAHAP SELANJUTNYA	30
DAFTAR PUSTAKA	32
LAMPIRAN-LAMPIRAN	33

UPT-PUSTAK-UNDIP
No. Daft.: 113/K1/mipa/ea...
Tgl. : 11. 05. 03

METODE BARU DALAM PRODUKSI TURUNAN N-ALKIL ALKALOID: HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS

Bambang Cahyono, Meiny Suzery, Ismiyarto, Isworo Rukmi

Tahun 2002, 33 halaman

Ringkasan

Penelitian ini bertujuan mengusulkan dan mengembangkan suatu metode baru dalam penyediaan derivat senyawa N-alkil alkaloid. Transformasi melibatkan reaksi alkilasi terhadap N-metil-alkaloid, untuk membentuk N-alkil-N-metil amonium, diikuti dengan reaksi demetilasi garam yang terbentuk untuk menghasilkan senyawa target.

Sesuai dengan tujuan tersebut, pada tahun pertama, telah dialkilasi suatu model senyawa alkaloid, yakni N-metil piperidin, menjadi N-metil-N-alkil piperidinium (alkil= isopropil dan benzil), yang selanjutnya di-demetilasi dengan nukleofil pilihan, seperti Ph_2P^- , PPh_3 , AcO^- dan H^- , menghasilkan senyawa amina tersier. Analisis produk dilakukan dengan metode spektroskopi yang lazim digunakan di Laboratorium Organik.

Dari penyelidikan pada tahun pertama ini telah ditemukan suatu reagen yang spesifik dan paling reaktif dalam menghilangkan gugus metil dari senyawa metil-amonium, yakni natrium diphenilphosphida dan trifenilpospin. Pada tahun pertama, telah pula dapat diprediksi bahwa penyediaan benzil-alkaloid, yang sedianya akan dilakukan pada tahun kedua, tidak dapat disediakan melalui jalur yang diusulkan. Oleh karena itu, pada tahun pertama telah pula berhasil diusulkan strategi pembuatan benzil- alkaloid ini.

Kondisi pembentukan garam amonium, serta penemuan nukleofil spesifik untuk reaksi demetilasi senyawa model tersebut, akan diaplikasikan dalam transformasi senyawa alkaloid, khususnya untuk yohimbine, reserpine, laudanosine dan nikotina. Selanjutnya, cara transformasi yang dikembangkan dapat diusulkan sebagai metode general dalam produksi N-alkil-alkaloid. Dari reaksi-reaksi tersebut, bahan-bahan kimia, yang merupakan derivat N-alkil-alkaloid dapat dihasilkan (R = isopropil, benzil)

Key-words : demethylation, debenzylation, alcaloide, ammonium, tertiary amine

NEW METHODE ON N-ALKYL ALKALOID PRODUCTION: STRUKTUR AND ACTIVITY RELATION

Bambang Cahyono, Meiny Suzery, Ismiyanto, Isworo Rukmi

2002, 33 pages

Summary

This research is aim to propose and develop a new methode on preparing alkyl alkaloid compound derivat. Transformation involve an alkylation reaction on N-metil-alkaloid to form N-alkyl-N-methylammonim, followed with demethylation reaction salt that has been formed, to find target compound.

According to this aim, on the first year, has been alkylated an alkaloid model, that was N-methyl-piperidine to piperidinium, which furthermore demetylated with nucleophyle chosen, as Ph_2P^- , PPh_3 , AcO^- and H^- , resulted tertiary amine compound Product analyzed with spectroscopic methode that usually used on organic laboratory.

From investigation on the first step, had been found spesific reagent and most reaktif on reduced methyl group from metil-ammonium, that were sodium diphenylphosphide and Triphenylphosphine. On those firss year also had been predicted that benzyl-alkoloid preparation, that assumed would been done on the second year, could not prepare on prosedure proposed. Therefore on th first step also had been proposed these benzil-alkoloid production strategy.

Ammonium production condition and spesific nucleophyle discovere for the demethylation reaction on these compound, would be applied on transformation alkaloid compound, especially for yohombine, reserpine, laudanosine and nicotine. Furthermore, transformation procedure developed would be proposed as generale methode on N alkyl-alkaloid production. From those reaction, chemists materials, which N-alkil alkaloid derivat group could be producted

Key-words : demethylation, debenzylation, alcaloide, ammonium, tertiary amine

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya, kegiatan penelitian untuk program Penelitian Hibah Bersaing Tahun Pertama, dengan judul,

**"METODE BARU DALAM PRODUKSI TURUNAN N-ALKIL ALKALOID:
HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS"**

Telah selesai dan telah dapat dibuat laporannya.

Ucapan terima kasih kami disampaikan kepada:

- Pimpinan Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional, RI.
- Ketua Lembaga Penelitian Undip Semarang.
- Dekan Fakultas MIPA Universitas Diponegoro Semarang.

Yang telah memberi bantuan material maupun moril dalam melaksanakan penelitian ini.

Kami sadari bahwa laporan ini masih terdapat beberapa kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik yang bertujuan untuk memperbaiki kegiatan ini sangat kami harapkan. Segala usulan tersebut sangat bermanfaat sebagai bahan masukan dan bahan evaluasi untuk kegiatan dimasa mendatang.

Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi bagi pengembangan Ilmu Pengetahuan di Indonesia, khususnya Ilmu kimia Bahan Alam, serta dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan Pembangunan Nasional.

Semarang, Oktober 2002

Penulis

DAFTAR LAMPIRAN

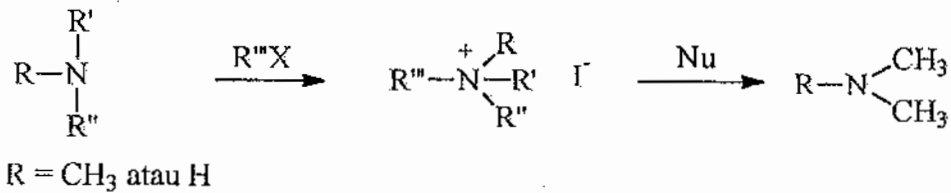
LAMP. 1	SPEKTRUM $^1\text{H-NMR}$ ISOPROPIL METILPIPERIDINIUM IODIDA	34
LAMP. 2	SPEKTRUM $^1\text{H-NMR}$ DARI BENZIL METIL PIPERIDINIUM KLORIDA	35
LAMP. 3	SPEKTRUM UV DEKUARTERNERISASI GARAM METIL ISOPROPILPIPERIDINIUM DENGAN TRIFENILPOSPINA (PRODUK ENDAPAN)	36
LAMP. 4	SPEKTRUM $^1\text{H-NMR}$ DEKUARTERNERISASI GARAM METIL ISOPROPILPIPERIDINIUM DENGAN TRIFENILPOSPINA (PRODUK ENDAPAN)	37
LAMP. 5	SPEKTRUM GAS KROMATOGRAFI DARI REAKSI DEKUARTERNERISASI GARAM METIL ISOPROPIL PIPERIDINIUM DENGAN TRIFENILPOSPIN DALAM ASETONITRIL	38
LAMP. 6	PROFIL KROMATOGRAM TLC DEKUARTERNERISASI GARAM METIL ISOPROPIL PIPERIDINIUM IODIDA DENGAN TRIFENILPOSPIN DALAM ASETONITRIL	39
LAMP. 7	SPEKTRUM UV DARI REAKSI TRIFENILPOSPIN DENGAN BENZIL METILPIPERIDINIUM KLORIDA (PRODUK ENDAPAN) $\lambda_{\text{Maks}} = 208,5\text{nm} \sim \text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{Ph}^-$	40
LAMP. 8	INSTALASI/RANGKAIAN INERT MENGGUNAKAN GAS NITROGEN	41
LAMP. 9	STABILISASI NATRIUM DIPHENILPOSPIDA DALAM CH_3CN DAN THF	42
LAMP. 10	SPEKTRUM $^1\text{H-NMR}$ DEKUARTERNERISASI GARAM METIL ISOPROPIL PIPERIDINIUM DENGAN NATRIUM DIPHENILPOSPIDA (DALAM BENTUK OKSIDA DENGAN PENAMBAHAN H_2O_2)	43
LAMP. 11	SPEKTRUM GC-MS DARI REAKSI DEKUARTERNERISASI TERHADAP ISOPROPIL METIL IODIDA DENGAN MENGGUNAKAN NaBH_4	44
LAMP. 12	SPEKTRUM GC-MS DARI REAKSI DEKUARTERNERISASI ISOPROPIL METILPIPERIDINIUM IODIDA DENGAN NATRIUM ASETAT	45

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Senyawa-senyawa amina, khususnya amina tersier, merupakan salah satu golongan senyawa penting dalam kehidupan manusia, mengingat aktivitas biologis dan fisiologis yang dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang, seperti bidang kedokteran dan pertanian. Golongan ini, misalnya alkaloid, dapat diisolasi dari bahan alam, meskipun isolat murni yang diperoleh rata-rata kurang dari 1%. Disamping itu, isolasi dari bahan alam seringkali merupakan masalah yang rumit, serta memerlukan metode khusus untuk mendapatkan senyawa tersebut dari campuran berbagai senyawa yang terdapat dalam tumbuhan. Perkembangan ilmu pengetahuan memungkinkan dilakukannya penelitian yang mengarah pada sintesis secara total, meskipun ini sangat rumit dilaksanakan, dan masih terbatas pada penelitian di laboratorium

Dilihat dari strukturnya, senyawa-senyawa alkaloid dapat dikelompokkan dalam golongan senyawa amina. Beberapa metode sintesis senyawa organik amine, khususnya amina tersier, telah diusulkan, dengan beberapa kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Metode alkilasi amine menjadi ammonium dan diikuti dengan demetilasi hanya terbatas pada studi kestabilan isomer dari struktur sederhana dan hanya membandingkan dengan metode Clark Esweiller (A.C. Cope, 1960). Sayangnya, pengembangan metode ini lebih lanjut belum pernah dilakukan. Oleh karena, sangat terbuka pengembangan rute seperti ini dalam transformasi senyawa amina alami, yang pada umumnya dalam bentuk alkaloid. Metode ini sangat prospektif dijadikan paten.



Pada rute transformasi seperti ini, alkilasi senyawa amina tersier menjadi ammonium merupakan pekerjaan yang cukup mudah dilakukan di Laboratorium, dan pada umumnya dapat diperoleh secara kuantitatif. Tahap kedua, yakni pengambilan gugus metil (demetilasi spesifik) untuk menghasilkan amine tersier, merupakan tahap yang paling menentukan dalam keberhasilan pengembangan metode transformasi ini. Penemuan nukleofil yang spesifik, hingga sekarang, masih merupakan tantangan bagi ahli kimia organik.

1.2. Permasalahan

Dari beberapa persoalan tersebut di atas, beberapa permasalahan timbul, dan akan dijadikan dasar hipotesis yang akan dijawab pada hasil penelitian ini. Misalnya, kondisi yang paling tepat untuk sintesis ammonium kuartener, dengan mengingat cara pemisahan yang paling mudah dilakukan. Selain itu, penemuan nukleofil yang paling tepat untuk mendemetilasi garam ammonium juga memerlukan penelitian yang intensif, dengan didasari hasil penelitian literatur. Bila telah dibuat generalisasi dari dua permasalahan tersebut, maka masalah utama adalah aplikasi dari metode yang dikembangkan, khususnya dalam produksi senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas biologis.

1.3. Luaran Penelitian

Penelitian ini akan mengusulkan dan mengembangkan suatu metode penyediaan turunan alkaloid alami. Bahan-bahan kimia hasil transformasi, yang memiliki potensi biologis tertentu, dapat diusulkan sebagai pengganti

obat yang telah dikenal, atau sebagai reserve bila bahan kimia tersebut tidak lagi berpotensi dalam pengobatan modern. Beberapa keluaran riil dari penelitian ini adalah sebagai berikut,

- a) Penemuan baru dalam metode transformasi alkaloid, khususnya yang memiliki aktivitas yang potensial. Bahan kimia yang berhasil diproduksi, selanjutnya dianalisis bioaktivitasnya, sehingga akan diperoleh data hubungan antara struktur dengan aktivitas.
- b) Meningkatkan kemampuan Kelompok Penelitian kimia Bahan Alam, Fakultas MIPA, Universitas Diponegoro, guna melanjutkan kegiatan "chemical prospecting" terhadap bahan kimia, khususnya yang dapat diperoleh dari sumber hayati, dalam rangka peningkatan daya guna bahan alami.

1.8. Lokasi Penelitian

- Semua pekerjaan penelitian akan diinstal dan dilakukan di Laboratorium Kimia Organik, Jurusan Kimia F-MIPA Universitas Diponegoro, Semarang.
- Produk hasil reaksi akan dianalisis di laboratorium kimia UNDIP, dibantu laboratorium kimia ITB-Bandung dan Gajahmada-Yogyakarta, melalui jalinan kerjasama Himpunan Kimia Bahan Alam Indonesia.

II. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN TAHUN PERTAMA

2.1. Orientasi Penelitian

Data-data yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat memperoleh nucleofil yang sangat spesifik dalam sintesis senyawa-senyawa amine dari ammonium.

Temuan dari penelitian ini diharapkan pula dapat dijadikan dasar guna mempelajari proses terbentuknya senyawa amine alami, khususnya alkaloid, serta mensintesis derivat alkaloid dalam rangka mempelajari hubungan struktur dengan aktivitas.

Tujuan Khusus

Secara general, penelitian ini bertujuan mengusulkan dan mengembangkan metode baru dalam transformasi senyawa bahan alam alkaloid menjadi derivatnya. Atas dasar tujuan umum tersebut maka dapat dibuat beberapa tujuan spesifik, khususnya dalam lingkup pengembangan sains dan teknologi di Indonesia.

Produk turunan alkil-alkaloid yang merupakan senyawa target misalnya, bahan kimia ini dapat digunakan sebagai analgesik alternatif dari obat-obat komersial. Untuk mencapai tujuan tersebut, suatu kerjasama kimia dan kedokteran diharapkan dapat terjalin, guna mengembangkan aspek struktur Vs. aktivitas.

Perlu pula mendapat catatan bahwa pengembangan "natural products" di Indonesia dewasa ini masih terbatas pada inventarisasi, yakni masalah isolasi, analisis struktur dan analisis aktivitas ekstrak tumbuhan, serta belum banyak menyentuh aspek transformasi. Di masa datang, cara transformasi seperti ini harus dikembangkan agar daya guna dari bahan alam dapat lebih dioptimalkan, sebelum ditawarkan secara komersial.