



**LAPORAN
KEGIATAN PENELITIAN DASAR**

**ANALISIS STRUKTUR CINCIN DALAM
TRANSFORMASI SENYAWA ALKALOID ALAMI**

Oleh:

DR. BAMBANG CAHYONO, MS

DRA. MEINY SUZERY, MS

NGADIWIYANA, SSi, MSi

**DIBIYAI PROYEK PENELITIAN ILMU PENGETAHUAN DASAR
Dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penelitian No. 68/P2IPT/DPPM/PID/III/2004
DIREKTORAT PEMBINAAN PENELITIAN & PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI
DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS DIPONEGORO
NOPEMBER 2004**

**LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR
HASIL PENELITIAN DASAR**

A. Judul : Analisis Struktur Cinncin dalam Transformasi Alkaloid Alami

B. Ketua Peneliti :

- a. Nama Lengkap : Dr. Bambang CAHYONO, MS
- b. Jenis Kelamin : Laki-laki
- c. Pangkat/Gol/NIP : Lektor Kepala/III-D/131 802 979
- d. Bidang Keahlian : Kimia Organik
- e. Fakultas/Jurusan : MIPA, Jurusan Kimia
- f. Perguruan Tinggi : Universitas Diponegoro

3. Jumlah Tim Peneliti : 3 (tiga) orang

4. Lokasi Penelitian : Lab. Organik, Jurusan Kimia MIPA UNDIP

5. Kerjasama : -

6. Masa Penelitian : 8 (delapan) bulan

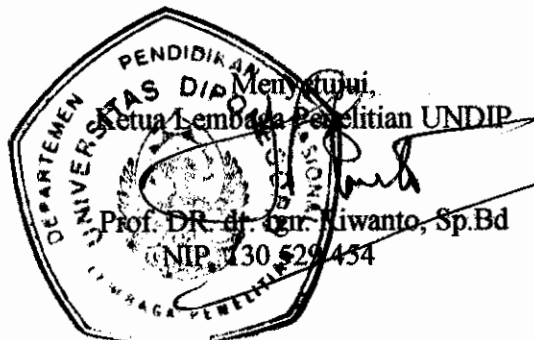
7. Biaya Penelitian : Rp. 14.000.000,-
(Empat belas Juta Rupiah)



Mengetahui
Dekan Fakultas MIPA UNDIP
Wahyuni Setia Budi
NIP. 131 459 438

Semarang, 24 Nopember 2004
Peneliti Utama,

Dr. Bambang Cahyono
NIP. 131 802 979



Mengetahui,
Ketua Lembaga Penelitian UNDIP
Prof. DR. dr. Idr. Niwanto, Sp.Bd
NIP. 130 629 454

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	179/K1/FMIPA/e1
Tgl.	21/8/05

ANALISIS STRUKTUR CINCIN DALAM TRANSFORMASI ALKALOID ALAMI

Bambang Cahyono, Meiny Suzery, Ngadiwiyana

Laboratorium Kimia Organik, Jurusan kimia MIPA Universitas Diponegoro, Kampus
Tembalang Semarang (50275)

Ringkasan

Penelitian ini merupakan salah satu bagian dari suatu rangkaian penelitian yang lebih besar dalam mengembangkan metode 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. Telah dapat ditunjukkan bagaimana Natrium diphenylphosphida dapat mengadakan reaksi demetilasi spesifik garam ammonium lingkaran enam dengan rendemen yang baik. Sayangnya, reaksi demetilasi terhadap garam ammonium lingkaran lima, yang merupakan model dari banyak alkaloid alami, belum pernah dilakukan.

Dalam rangka melengkapi data tersebut, pada penelitian ini telah dilakukan analisis kompetisi nukleofilan Vs kebiasaan dari Ph_2PNa terhadap senyawa ammonium siklik-alifatik lima anggota (pirolidinium) dengan beragam substituen, yakni metil dan benzil. Kedua garam ammonium ini dapat disintesis secara langsung tanpa pelarut, antara metilpirolidina dengan isopropyl iodide atau benzil klorida, dengan rendemen berkisar antara 65-80%. Penentuan struktur kedua garam ini dilakukan dengan spektroskopi $^1\text{HNMR}$.

Reaksi mol per mol ion diphenylphosphida dengan kedua garam hasil sintesis tersebut dilakukan dalam pelarut THF pada suhu kamar selama 4 jam. Setelah oksidasi dengan H_2O_2 terhadap campuran hasil reaksi, fosfonit $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$ dan $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{Ph}$ masing-masing dapat dianalisis melalui spectra $^1\text{HNMR}$: demetilasi lebih cepat daripada deisopropilasi dan debensilasi jauh lebih disukai daripada demetilasi. Tidak adanya puncak lain menunjukkan bahwa lingkaran lima cukup stabil bila dihadapkan dengan "soft nucleophile" NaPPH_2 . Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian terdahulu yang telah mencoba mengaplikasikan trifenilphospina ke amina normal.

Key-words : demethylation, alkaloids, ammonium, tertiary amine

RING STRAIN EFFECT IN ALKALOID MODEL TRANSFORMATION

Bambang Cahyono, Meiny Suzery, Ngadiwiyan

Laboratorium Kimia Organik, Jurusan kimia MIPA Universitas Diponegoro,
Kampus Tembalang Semarang (50275)

Summary

Alkaloid, one of bioactive component in natural products, can be transformed to produce their derivatives. In our laboratory, we have developed the specific methods: by alkylation to produce their ammonium salt or by this alkylation followed by specific demethylation to obtain alkyl alkaloid (Cahyono, B., dkk, 2004). In all of previous researchs, stable tertiary amine have been used as a model of natural alkaloids, such as pyridine, piperidine, etc

We applied all of these conditions to transform methyl Pyrolidine, a model of five member natural alkaloid. According to this aim, on the first step, two ammonium salts has been synthesized by direct alkylation, using isopropyl iodide and benzyl iodide as alkylating agents. Methyl-isopropylpyrolidinium iodide and methyl-benzyl pyrolidinium chloride can be isolated in 65% and 80%. Structure elucidation has been realized by ¹HNMR: the chemical shift of all peak was correspond on these structure.

Using usual reactor employed in laboratory, de-quaternization were performed by refluxing ammonium salts and NaPPh₂ in THF for 4 hours. After oxidation, the solid of each product were analyzed by ¹HNMR spectrometer. Application of diphenylphosphide ion into methyl-isopropyl iodide (**1**) produce single phosphonite compound, Ph₂P(O)CH(CH₃)₂, proved that demethylation is more favorable than de-isopropylation. But, in the case 2nd ammonium, we can show that debenylation was faster than demethylation. Compared with previous research, it can be proposed that utilization of diphenylphosphide in "strain" ammonium salt is identical with application of Triphenylphosphine in normal ammonium salt

(Key-words : demethylation, ammonium, tertiary amine, regioselectivity)

Institution Identity :

Departement of Chemistry, Faculty of Sains and Mathematics, Diponegoro University, Semarang

P R A K A T A

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

ANALISIS STRUKTUR CINCIN DALAM TRANSFORMASI SENYAWA ALKALOID ALAMI

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, Nopember 2004

Penulis

LAPORAN PENELITIAN HIBAH BERSAING TAHUN 2003

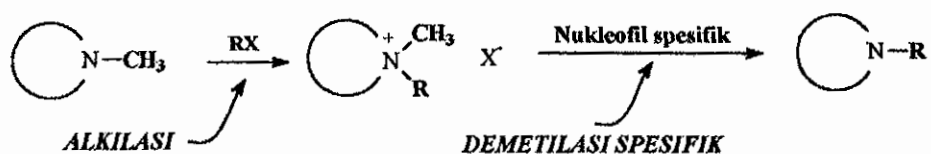
DAFTAR ISI

	Hal.
LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN	ii
RINGKASAN	iii
SUMMARY	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	vi
I. PENDAHULUAN	1
II TINJAUAN PUSTAKA	4
III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	10
IV METODE PENELITIAN	11
V HASIL DAN PEMBAHASAN	22
VI KESIMPULAN DAN SARAN	22
DAFTAR PUSTAKA	23
LAMPIRAN TABEL REAKSI DEALKILASI	25

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Semua senyawa alkaloid alami, yakni senyawa bahan alam yang memiliki atom nitrogen, dapat ditemukan dalam lingkaran lima atau lingkaran enam, baik aromatik maupun alifatik. Senyawa ini pada prinsipnya dapat ditransformasi melalui reaksi alkilasi untuk membentuk alkil-metil ammonium, diikuti dengan demetilasi spesifik untuk menghasilkan alkil ammonium (B. Cahyono, 2003)



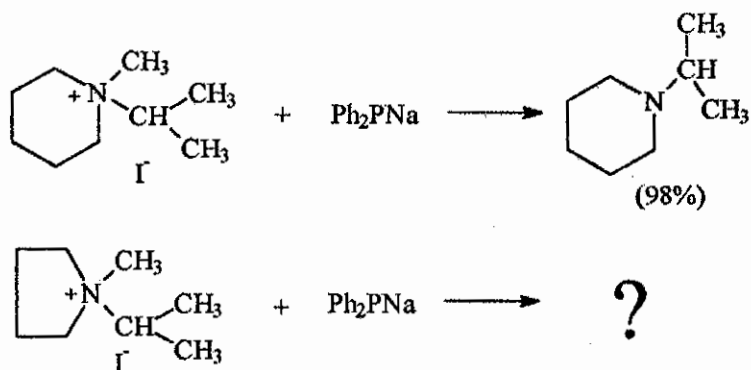
Alkilasi bukan merupakan masalah utama, tetapi penemuan nukleofil spesifik dalam reaksi demetilasi merupakan tahap kritis dalam rentetan transformasi ini. Pada percobaan laboratorium sebelumnya telah ditunjukkan bagaimana Ph_2Na (natrium diphenilphosphida) dapat merupakan nukleofil yang baik untuk keperluan tersebut.

1.2. Permasalahan

Sayangnya, pada penelitian-penelitian sebelumnya digunakan amina lingkaran enam anggota sebagai senyawa awal, padahal banyak sekali alkaloid alami yang mengandung lingkaran lima (cincin pirolidinium). Oleh karena itu, aplikasi NaPPh_2 dalam reaksi demetilasi garam ammonium ini perlu dianalisis mengingat adanya ring strain effect, yang dapat menyebabkan pembukaan cincin. Lebih lanjut, regioselektivitas dari nukleofil ini dalam mendemetilasi garam ammonium juga merupakan topik penelitian yang perlu dianalisis,

Masalah pertama :

Apakah NaPPh_2 dapat mengadakan reaksi demetilasi spesifik pada cincin pirolidinium?

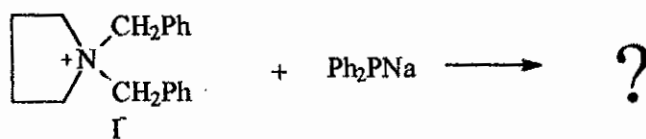
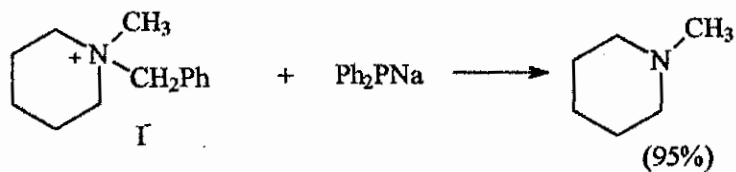


Selanjutnya, apabila data diatas telah dapat diperoleh, masalah berikutnya adalah bagaimana aplikasi nukleofil tersebut terhadap garam ammonium lingkaran limabergugus fungsi benzil. Telah diperoleh data bahwa dalam kasus lingkaran enam, debenzilasi jauh lebih cepat dibanding dengan reaksi demetilasi, sehingga telah diusulkan untuk memperoleh benzil alkaloid harus dimulai dari alkaloid sekunder, bukan metil alkaloid. Dalam kasus seperti ini, satu benzil akan diambil dari dibenzil ammonium sebagai zat antara sehingga dihasilkan benzil alkaloid. Masalah berikutnya, bagaimana dengan cincin lingkaran lima, apakah debenzilasi lebih cepat daripada reaksi-reaksi lain yang menyertainya?

Masalah kedua :

Dalam kasus debenzilasi apakah tidak ada reaksi samping ?

(Dalam kasus lingkaran enam : debenzilasi lebih cepat dibanding demetilasi)

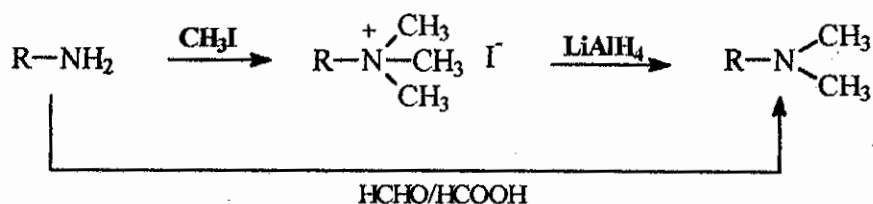


II. TINJAUAN PUSTAKA

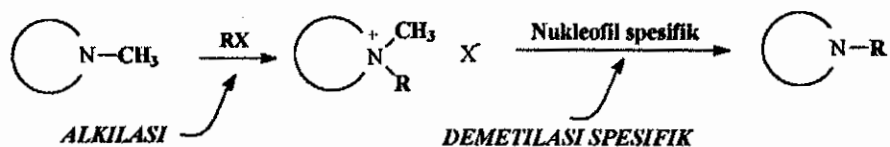
2.1. *Amina tersier: Sintesis dan daya Guna*

Telah lama diketahui, senyawa-senyawa amine memiliki potensi aktivitas biologis yang sangat beragam, seperti sumber obat-obatan (T. Nomato, 1982) dan pestisida atau produk yang digunakan dalam agro-industri lainnya (The chemical Society Bullington House, 1979). Penemuan turunan bahan dari jenis ini terus dilakukan dalam usaha mengganti obat-obat lama yang telah resisten terhadap penyakit tertentu, atau mengganti pestisida yang telah kebal terhadap hama dan cipta lingkungan.

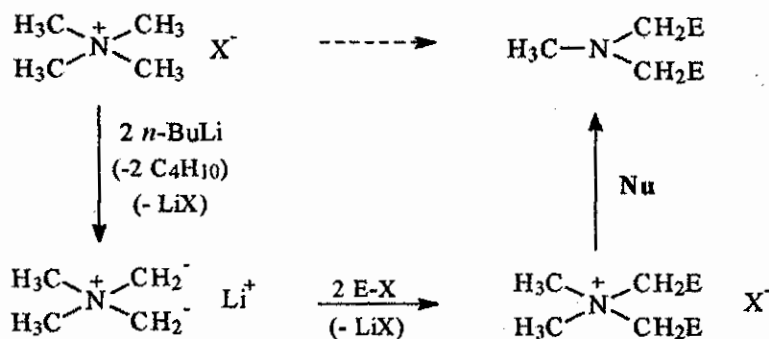
Khususnya amine tertier, sintesis golongan senyawa ini dapat dilakukan melalui beberapa cara. Metode klasik, yakni metilasi amine primer atau sekunder (cara Hofmann) sulit dilakukan mengingat akan diperoleh ammonium sebagai produk utama, disamping campuran beberapa amine yang sulit dipisahkan (E.A. Werner, 1918). Metode reduksi amida (M.E. Kuehne) kadang-kadang dapat digunakan untuk sintesis senyawa amine tertiere, meski diperlukan suatu reagen yang sangat spesifik dalam tahap reduksinya, disamping bahan dasar keton sulit diperoleh dipasaran. Cara Clark-Eshweiller (B.C. Ranu, 1988) hanya dapat diperoleh dari bahan dasar amine sekunder, sedangkan produksi amine jenis ini sangat sulit dilakukan, sehingga mahal harganya. Disamping itu, cara seperti ini hanya dapat digunakan untuk sintesis amine tersier sederhana, yakni metil-amine. Metilasi senyawa amine sekunder ini pernah dibandingkan dengan suatu metode yang melibatkan dua reaksi sekaligus, yakni metilasi senyawa amine untuk membentuk metil-ammonium, diikuti dengan reaksi penghilangan kembali gugus alkil untuk membentuk senyawa metil amina. demetilasi



Metode terakhir ini telah dimodifikasi oleh Kelompok Pengembangan Kimia Bahan Alam Universitas Diponegoro, dengan cara mengalkilasi metil amina untuk membentuk metil-alkilammonium, yang diikuti dengan pengambilan gugus metil untuk membentuk alkil amina. Kemudian, metode terakhir ini akan sedang dikembangkan untuk mentransformasi senyawa-senyawa alkaloid, dalam upaya mempelajari hubungan antara struktur dan aktivitas (B. Cahyono, 2003)



F. Plenat, B. Cahyono dan H.J Cristau (1995) memperkenalkan suatu metode baru dalam sintesis senyawa-senyawa amine tertiere (reaksi 1), melalui transformasi tetrametil ammonium menjadi ammonium terfungsionalisasi dengan zat antara ylida (tahap 1), diikuti metode selektive-demetilasi (tahap 2). Metode ini merupakan merupakan cara paling potensial dalam sintesis senyawa amine tersier terfungsionalisasi mengingat senyawa asal (tetrametil ammonium) merupakan komponen yang mudah diperoleh di pasaran dengan harga sangat murah. Bagaimanapun, cara seperti ini tidak mudah dikembangkan di skala industri mengingat kereaktifan ilida yang secara mudah bereaksi dengan berbagai macam senyawa, termasuk uap air. Selain itu, setelah penelusuran literatur, pengembangan metode ini tidak pernah dipublikasikan.



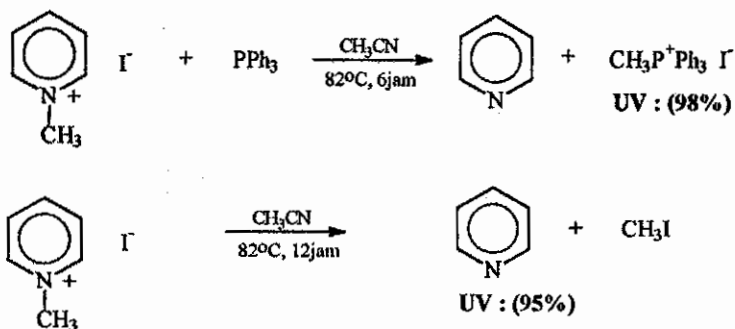
Sintesis amine tersier melalui zat antara ylida
(F. Plenat, B. Cahyono, H.J. Cristau, 1995)

2.2. Reaksi Demetilasi Senyawa ammonium menjadi senyawa amine.*

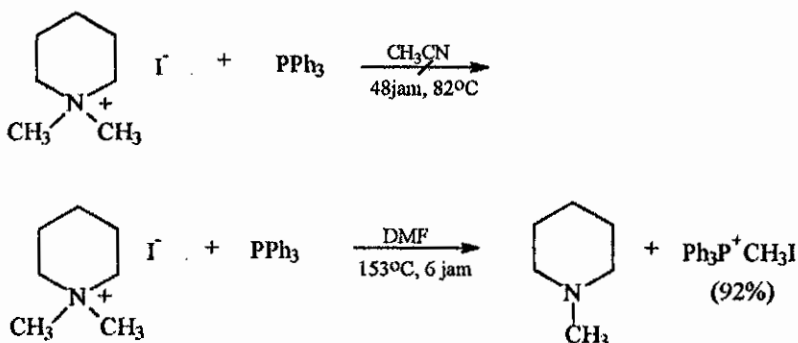
Secara teoritis, trifenilpospine (PPh_3) sangat potensial digunakan sebagai nukleofil, mengingat tingkat kebasaaan sangat rendah. Selain itu, adanya tiga gugus fenil yang terikat pada pospor menyebabkan molekul ini sangat meruah ("bulky"), sehingga diharapkan spesifik menyerang gugus metil. Oleh karena itu, penelitian sistematis mengenai aplikasi nukleofil ini sangat penting dilakukan (B. Cahyono, N. Takarina, 2000)

Telah dilaporkan bahwa pada refluks asetonitril selama 40 jam, PPh_3 beraksi dengan garam amonium aromatik (piridinium) menghasilkan rendemen 98% (B. Cahyono, A. Stelata, 2001; B. Cahyono, A. Suradi, 2001))

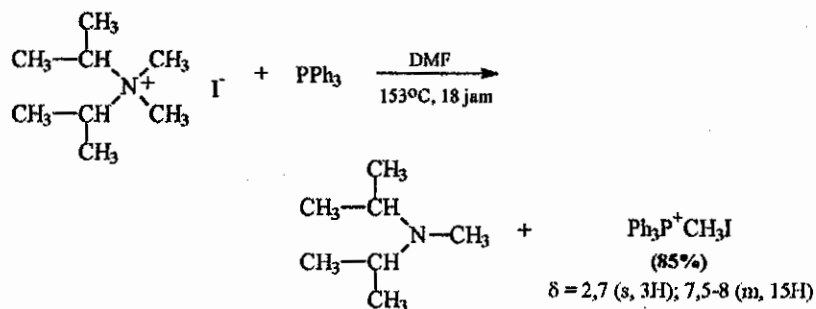
* Pada Bagian ini hanya akan dipaparkan hasil yang telah dicapai di Laboratorium Kimia Organik, mengenai peran reagen pospin dalam reaksi demetilasi garam ammonium. Reagen ini dipilih sesuai dengan kesimpulan literatur, yang secara lengkap ditabelkan pada lampiran 5 (berserta referensi).



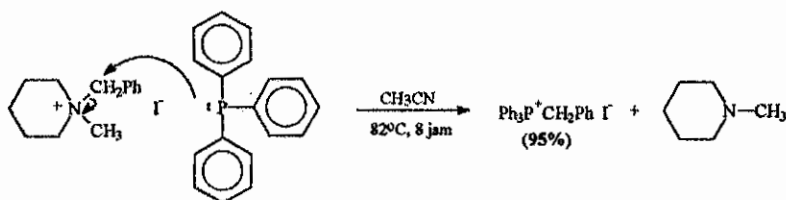
Meski demikian, aplikasi nukleofil ini terhadap garam piperidinium tidak menghasilkan reaksi, ditunjukkan dengan tidak adanya puncak N-metilpiperidin pada spektra GC dari campuran hasil reaksi. Hal ini menunjukkan bahwa demetilasi pada garam alifatik seperti piperidinium lebih sulit dibanding pada garam-garam aromatik. Aromatisitas atau efek induktif penarik elektron yang dimiliki garam-garam aromatik menyebabkan gugusan metil lebih elektropositif sehingga reaktif dalam reaksi demetilasi (B. Cahyono, Y. Indriyani, 2000)



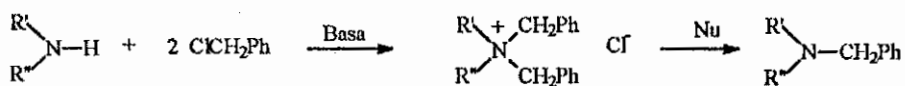
Hasil analisis menunjukkan bahwa reaksi trifenilpospin dengan garam tersebut sangat regiospesifik, dimana hanya diperoleh reaksi demetilasi. Dalam kondisi yang diterapkan, reaksi eliminasi maupun deisopropilasi tidak ditemukan dalam campuran produk reaksi (B, Cahyono, A. Wahyono, 2002).



Sayangnya, aplikasi reaksi seperti dalam garam ammonium yang mengikat gugus metil dan benzil ternyata reaksi debenzilasi lebih cepat daripada demetilasi (B, Cahyono, 2002)

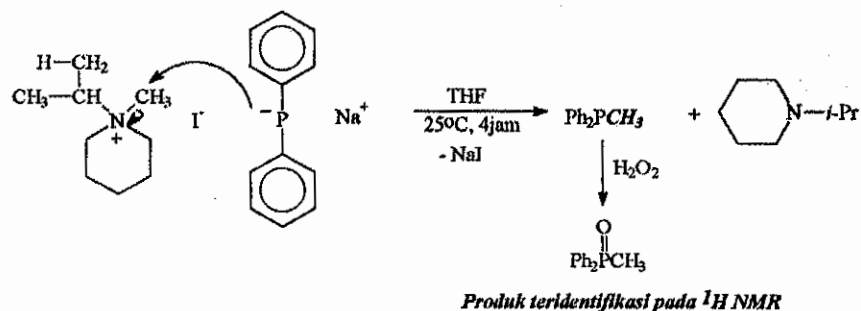


Meskipun demikian, pembentukan benzil amina (benzil alkaloid) masih dapat dilakukan melalui penambahan dua mol benzil klorida terhadap amina sekunder (bukan metil amina), diikuti dengan reaksi debenzilasi,



Metode ini masih dalam proses penelitian

Peran dari trifenilpospin, yang hanya dapat berlangsung pada suhu tinggi, kini dapat digantikan dengan NaPPh₂, yakni suatu nukleofil pospin yang bermuatan negatif, sehingga sangat reaktif. Hasil analisis memang menunjukkan demikian, hanya dalam waktu 4jam pada suhu kamar, reaksi demetilasi dapat berlangsung secara kuantitatif,

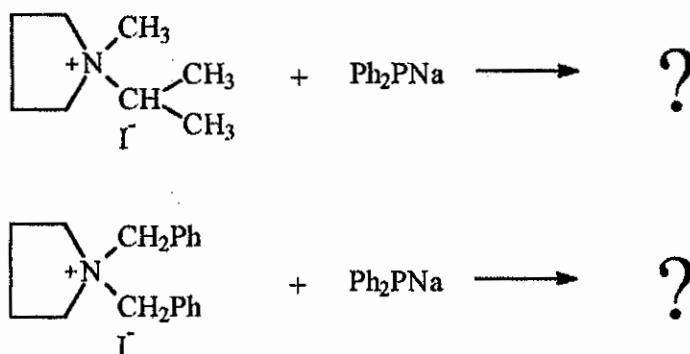


Hingga sekarang, penelitian yang mengarah pada analisis besarnya cincin pada reaksi demetilasi, baik dengan trifenilpospin maupun dengan NaPPh_2 belum dilakukan. Hal ini penting dijadikan program mengingat begitu banyak senyawa alkaloid alami mengandung cincin lingkaran lima.

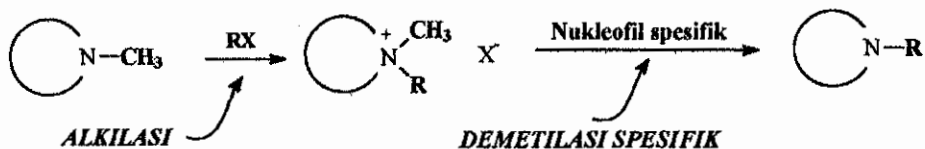
III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Secara general, penelitian ini memiliki tujuan mengembangkan metode yang diusulkan oleh kelompok kimia bahan alam UNDIP, dalam transformasi senyawa bahan alam alkaloid menjadi derivatnya. Orientasi penelitian yang lebih spesifik dapat dibuat, khususnya dalam lingkup pengembangan sains dan teknologi di Indonesia.

Secara khusus penelitian ini akan memberikan data kualitatif dan kuantitatif mengenai pengaruh besarnya cincin pada reaksi demetilasi atau debenzilasi garam ammonium, khususnya pada cincin pirolidinium.



Data-data ini sangat penting artinya mengingat dapat digunakan sebagai dasar untuk memproduksi senyawa-senyawa alkil-alkaloid alami yang memiliki struktur cincin lima anggota pada atom nitrogennya.



UPT-PUSTAK-UNDIP

IV. METODE PENELITIAN

4.1. Bahan-bahan

Semua bahan yang digunakan, baik reagen maupun pelarut, memiliki kualitas pro analisis (pa.), kecuali bila disebutkan lain, tanpa purifikasi lebih lanjut

4.2. Alat-alat

- ❖ *Fisher John Apparatus*, penentu titik leleh tanpa koreksi temperatur
- ❖ *Spektroskopi ¹H-NMR*, JEOL 60 MHz, standar TMS, pelarut CD₃Cl₃

4.3. Cara Kerja :

Penelitian ini, yang pada prinsipnya berupa serentetan percobaan sintesis zat asal dan studi reaksi dekuartermerisasi, meliputi analisis kualitatif dan kuantitatif, dapat diklasifikasikan menjadi 2 (dua) bagian, yakni

- ❖ Sintesis senyawa-senyawa ammonium kuartener
- ❖ Reaksi dekuartermerisasi garam ammonium hasil sintesis dengan Natrium diphenilphosphida

Semua rangkaian peralatan yang akan digunakan adalah rangkaian alat untuk reaksi pada umumnya, berupa peralatan refluk, yang dilengkapi dengan kondensor untuk menghindari penguapan komponen akibat pemanasan dan termometer.

4.3.1. Sintesis garam ammonium

Isopropil metil pirolidinium iodida

Metilpirolidin (1,00g, 11,7mmole), ditambahkan tetes demi tetes 2.23g isopropil iodida (13,0mmole, berlebih). Larutan yang terbentuk dipanaskan pada 40°C, dan diaduk selama 8 jam. Kemudian, emulsi yang terbentuk ditambahkan 20mL n-heksana. Campuran disaring, padatan yang terbentuk dicuci dengan 2X10mL n-heksana. Garam yang diharapkan dimurnikan dengan metode rekristalisasi dalam metanol/aseton.

- ❖ Rendemen : 1,94gr (65 %)
- ❖ F : 235°C
- ❖ NMR (CDCl₃) : 1,9 {d, 6H, C (CH₃)₂}, 2,0-2,5 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,5 (s, 3H, N⁺CH₃), 3,8-4,1 (m, 4H, N⁺CH₂), 4,2-4,9 (m, 1H, N⁺CH)

Benzil metil pirolidinium klorida

Dengan langkah kerja yang sama dengan pembentukan isopropyl metilpirolidinium iodide, garam benzil metil piperidinium disintesis melalui reaksi metil pirolidin (1,00g, 11,7mmol) dengan benzil klorida (1,64g, 13mmol, berlebih),

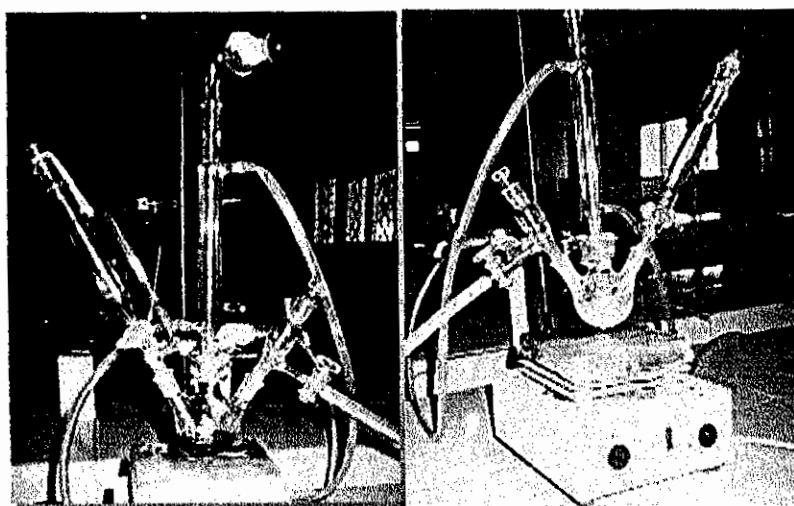
- ❖ Rendemen : 1,92g (80 %)
- ❖ F : 205°C
- ❖ NMR (CDCl₃) : 1,9 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,2 (s, 3H, N⁺CH₃), 3,5-4,0 (m, 4H, N⁺CH₂), 5,2 (s, 2H, N⁺CH₂Ph), 7-8 (m, 5H, Ph).

d. Reaksi natrium diphenilphosphida[†] dengan metil-isopropil piperidinium iodida

Sebanyak 0,25g (1mmole) metil isopropyl pirolidinium iodida, yang dilarutkan dalam 15 ml THF, dengan menggunakan penyuntik, ditambahkan 1 ml NaPPh₂ 1M (1mmole).

Pengadukan dilakukan di bawah kondisi inert (aliran nitrogen) pada suhu kamar hingga larutan merah hilang warnanya (4 jam). Larutan H₂O₂ 1% (1ml) ditambahkan dan campuran pelarut diuapkan di bawah tekanan reduksi dengan rotary evaporator. Padatan produk selanjutnya dianalisis dengan menggunakan ¹HNMR

$$\delta(\text{CDCl}_3) = 7-8 \text{ (m, 10H)}, 2,6\text{ppm (s, 3H)}$$



Rangkaian reactor pembentukan NaPPh₂ dan reaksi dealkilasi

[†] Dalam labu yang mengandung 1,38g (50mmole) natrium dan 30ml THF, ditambahkan Trifenilfosfin 7,86,g (30mmole). Warna merah larutan mulai muncul setelah pengadukan dilakukan 30 menit. Reaksi diteruskan selama 6 jam pada suhu kamar, dan kemudian ditambahkan 2,76g t-butil klorida (30mmole). Larutan merah natrium diphenilphosphida ini memiliki konsentrasi 1M (B. Cahyono, 2004)

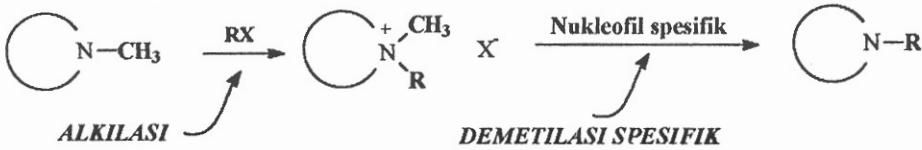
e. Reaksi natrium diphenilphosphida dengan metil-benzylpirolidinium klorida

Sebanyak 0,21g (1mmole) metil benzylpirolidinium iodida, yang dilarutkan dalam 15 ml THF, dengan menggunakan penyuntik, ditambahkan 1 ml NaPPh₂ 1M (1mmole). Prinsip reaksi dan pemisahan dilakukan sama dengan dealkilasi garam sebelumnya.

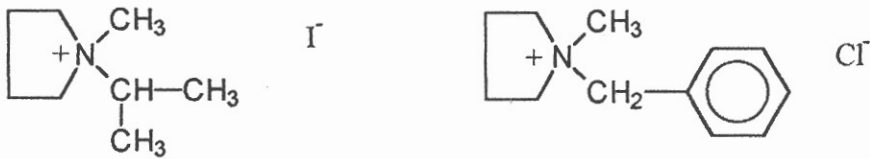
$\delta(\text{CDCl}_3) = 7-8 \text{ ppm (m, 15H), 3,2 ppm (s, 2H)}$.

V. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam usaha mempelajari reaksi transformasi terhadap senyawa metil-amina yang memiliki "ring strain effect", telah dipilih cincin lima anggota, yakni pirolidin. Pada tahap pertama, senyawa ini akan dialkilasi membentuk garam ammonium, yang selanjutnya, dengan adanya nukleofil terpilih, yakni natrium diphenilphospida (Bambang Cahyono, 2003), diharapkan senyawa ini akan menghasilkan alkyl-pirolidina,



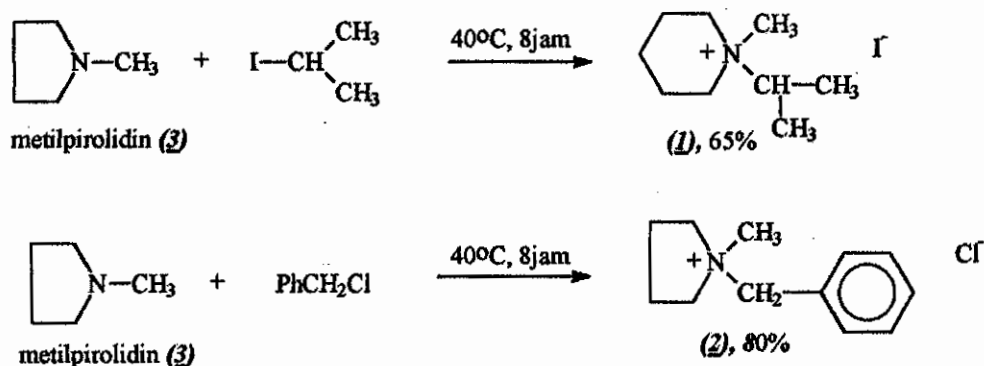
Sebagai sumber alkyl digunakan isopropil dan benzyl, sehingga pada tahap pertama akan menghasilkan isopropil metil pirolidinium iodida dan benzil metil pirolidinium klorida. Penggunaan garam pertama ditujukan untuk memperoleh amina isopropil pirolidina, yang merupakan amina lingkaran lima dengan "steric hindrenced" besar, sedangkan garam kedua ditujukan untuk memperoleh amina benzil pirolidinium, yang merupakan senyawa amina dengan substituen penarik elektron.



isopropil metilpirolidinium iodida (**1**) benzil metilpirolidinium klorida (**2**)

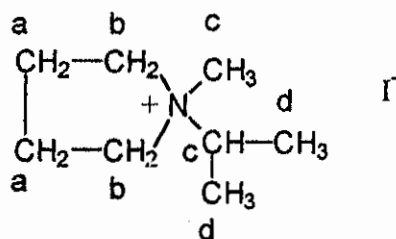
Pembentukan garam ammonium (alkyl metil pirolidinium)

Seperti garam-garam yang telah berhasil disintesis sebelumnya, kedua garam ini dapat disintesis dari amina-amina tersier yang berhubungan, dengan menggunakan bahan dasar metil pirolidinium dan isopropil iodida atau benzil klorida sebagai reagen alkilasi



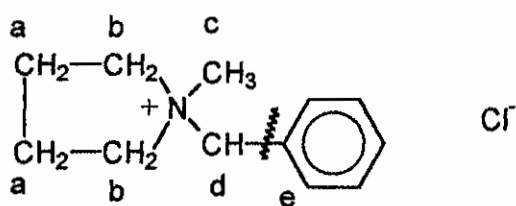
Kedua ammonium tersebut disintesis melalui reaksi langsung (tanpa pelarut) antara alkyl halide (metil iodide atau benzyl klorida) dengan N-metil pirolidin. Sangat mudah mengidentifikasi jalannya reaksi mengingat kedua reaktan adalah larutan sedangkan produk reaksi berupa padatan. Disamping itu, pemisahan produk dari reaktan juga sangat mudah, dapat dilakukan dengan cepat melalui penyaringan. Garam yang terbentuk melalui metode ini berkisar antara 65-80%.

Kedua garam hasil sintesis tersebut dapat diusulkan murni, dengan profil spektra kedua garam tersebut untuk pertama kalinya dapat dianalisis dan melalui spektroskopi ¹HNMR. Tabel 5.1 adalah pergeseran kimia dari metil-sopropil iodide, dan table 5.2. adalah table pergeseran kimia untuk metil benzyl pirolidinium klorida



Tabel 5.1, Pergeseran kimia serta jenis proton dari garam 1

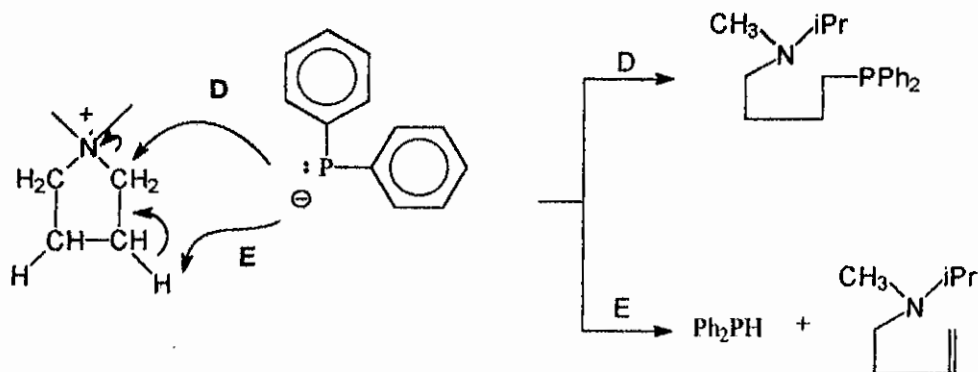
δ (ppm)	Jenis dan jumlah proton
3,8-4,9 ppm	Multiplet, 5H, proton b
3,5 ppm	Singlet, 3H, Proton c
2,0-2,5ppm	Multiplet, 4H, Proton a
1.9 ppm	Dublet, 6H, Proton d



Tabel 5.2. Pergeseran kimia serta jenis proton dari garam 2

δ (ppm)	Jenis dan jumlah proton
7-8 ppm	Multiplet, 5H, proton e
5,2 ppm	Singlet, 1H, Proton d
3,5-4,0 ppm	Multiplet, 4H, Proton b
3,2 ppm	Multiplet, 3H, Proton c
1,9 ppm	Multiplet, 4H, Proton a

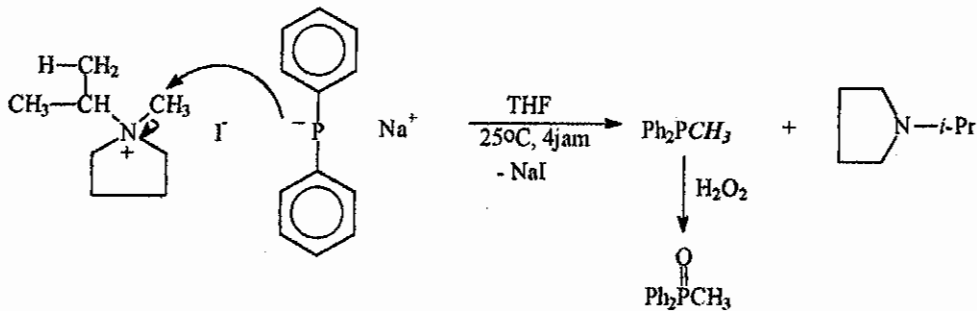
Namun demikian, tidak seperti ammonium lingkaran enam yang telah dianalisis sebelumnya (B. Cahyono, 2004), pada lingkaran lima terdapat Ring strain effect yang mengakibatkan kemungkinan reaksi lain, yakni pembukaan cincin melalui reaksi substitusi (reaksi D) maupun reaksi eliminasi (reaksi E).



Mengingat ion diphenylphosphida merupakan nukleofil yang bermuatan dengan rintang ruang yang cukup besar, maka dapat diharapkan bahwa reaksi demetilasi akan jauh lebih dominan dibanding dengan reaksi-reaksi lainnya.

Hasil analisis menunjukkan demikian, hanya dengan pengadukan selama 4 jam pada temperatur kamar, ion diphenylphosphida telah dapat sempurna menjalankan reaksi. Hal ini dapat dibuktikan dengan hilangnya warna merah, yang khas untuk natrium diphenylphosphida.

Telah dipilih metode analisis ¹HNMR untuk mengidentifikasi campuran produk organik dan anorganik ini (dibebaskan NaI) dengan cara menguapkan pelarut dan produk yang mudah menguap (amina) di bawah tekanan vakum. Disamping itu, mengingat semua phosphine yang dapat dibebaskan (Ph₂PCH₃), Ph₂PH, Ph₂P*i*-Pr) sangat rentan terhadap udara (oksidasi) maka analisis produk reaksi perlu dilakukan dengan merubah ke bentuk yang lebih stabil, salah satunya adalah mengoksidasinya dengan H₂O₂ untuk membentuk pospinit atau posponat [Ph₂P(O)CH₃, Ph₂POOH, Ph₂P(O)*i*-Pr].

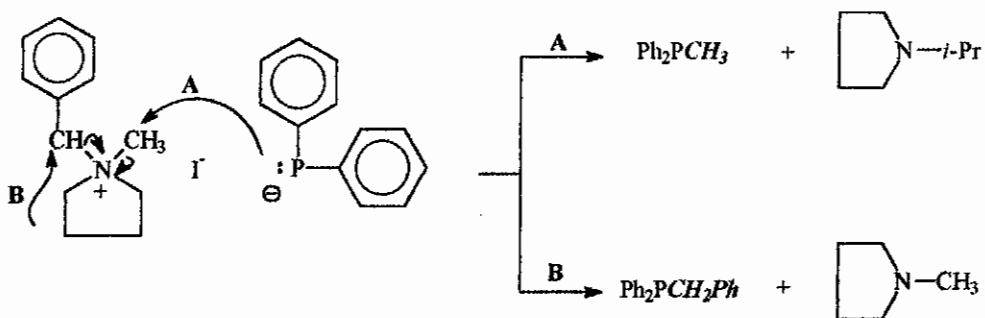


Produk teridentifikasi pada $^1\text{H NMR}$

Dugaan bahwa nukleofil diphenilphosphide merupakan reagen yang selektif dalam reaksi demetilasi garam ammonium ditunjukkan dari spectrum NMRnya. Puncak pada 2,7ppm, khas untuk CH_3 -posponit, yang dibandingkan dengan integral pada daerah aromatik adalah 3:10. Tidak adanya puncak-puncak lain dapat membuktikan bahwa reaksi adalah spesifik.

Raeksi dengan benzil-metilpiperidinium iodida

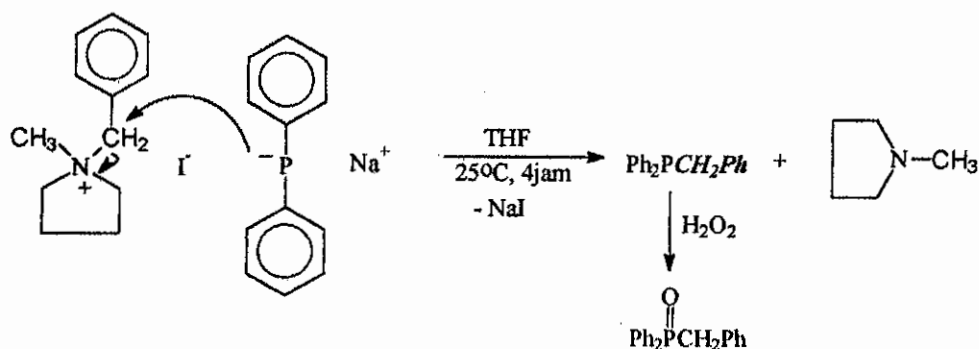
Diakibatkan karakter elektrofil yang sangat besar dari karbon benzilik (J. march, 1985), dapat mudah dimengerti bahwa kecepatan reaksi $\text{S}_{\text{N}}2$ pada substrat teralkilasi ($k_{\text{benzyl}} = 4k_{\text{metil}}$), maka dapat diharapkan bahwa reaksi debenzilasi dari garam ammonium akan lebih mudah terjadi daripada demetilasi.



A = demetilasi B = debenzilasi

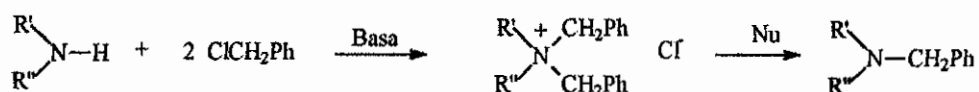
Dari hasil eksperimen menunjukkan bahwa aksi diphenilphospida terhadap garam benzil-metilpiperidinium (2) hanya akan menghasilkan pemutusan ikatan benzilik, dan tidak terdeteksi adanya produk demetilasi atau reaksi eliminasi lainnya. Integrasi pada daerah pergeseran kimia 3,2ppm, yang dibandingkan

dengan daerah aromatic ($\delta = 7-8\text{ppm}$, 2:15) dapat mengindikasikan bahwa reaksi adalah spesifik, tetapi untuk debenzilasi.



Produk teridentifikasi pada $^1\text{H NMR}$

Keterbatasan fungsi ini mengakibatkan tidak mungkin mensintesis amina tersier melalui metode transformasi yang dikembangkan, yakni alkilasi metilamina tersier untuk menghasilkan alkil metilammonium, diikuti dengan demetilasi spesifik dengan suatu nukleofil. Meskipun demikian, keterbatasan ini memberi peluang untuk mengembangkan metode klasik untuk sintesis amina tersier bergugus fungsi benzyl dengan bahan dasar amine sekunder (B.C. Ranu, 1988).



Metode ini masih dalam proses penelitian

Bila dikaji lebih lanjut, semua hasil penelitian ini memiliki sifat yang hamper sama dengan hasil reaksi terhadap garam ammonium lingkaran enam yang telah dilaporkan sebelumnya (B. Cahyono, 2003), dengan menggunakan nukleofil trifenilpospin. Keadaan ini dapat membuktikan bahwa cincin lima anggota dari garam ammonium cukup stabil untuk bereaksi dengan soft nukleofil, yakni natrium diphenilpospida.

VI. KESIMPULAN DAN SARAN

Telah dapat dibuktikan dari hasil penelitian ini bahwa reaksi dealkilasi terhadap garam ammonium dengan denngan struktur cincin lima anggota dengan soft nukleophyle natrium diphenilphospida tidak menmgakibatkan pembukaan cincin (cleavage). Reaksi dealkilasi garam ammonium ini sangat spesifik, dengan demetilasi jauh lebih dominant daripada deisopropilasi, tetapi debenzilasi akan lebih cepat disbanding dengan demetilasi.

Aplikasi dari penelitian ini perlu dilakukan, khususnya dalam reaksi transformasi metal-alkaloid alami yang memiliki cincin lima anggota. Selanjutnya, terhadap senyawa-senyawa alkaloid sekunder diduga pula dapat diubah menjadi benzyl alkaloid, melalui metode yang telah dibahas pasa bab sebelumnya.

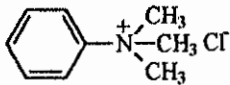
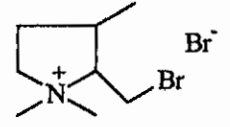
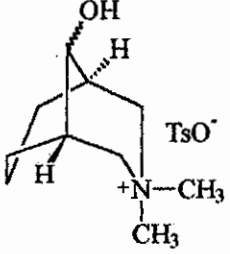
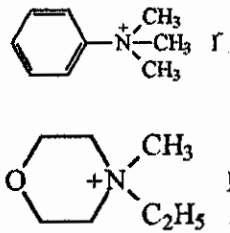
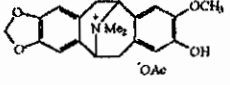
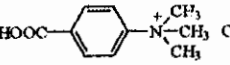
DAFTAR PUSTAKA (LIHAT LAMPIRAN 1)

- ☞ B, Cahyono, A. Stelata, Ismiyarto, M. Suzery (2001), « Demetilasi piperidinium iodida dengan trifenilfosfina ». *J. kimia Sains dan Aplikasi*, 3(4), p. 94-99
- ☞ B. Cahyono dan N. Takarina (2000), Triphenylphospine : Soft nucleophyl high potency in demetylation of ammonium salts, *JSM-2*, 8 (4), p. 125
- ☞ B. Cahyono, Ismiyarto, A. Suradi, M. Suzery (2001), « Autodemetilasi garam piridinium iodida », *J. Kimia Sains dan Aplikasi*, 3 (1), p. 1-5
- ☞ B. Cahyono, Ismiyarto, I. Rukmi, M. Suzery, “Aplikasi Trifenilpospin dalam Reaksi Demetilasi Garam Ammonium”, Simposium Nasional Kimia Bahan Alam XIII, Bandung 18-19 Pebruari 2003
- ☞ B. Cahyono, Ismiyarto, M. Suzery, I. Rukmi, “Khemoselktivitas Reaksi Demetilasi Senyawa ammonium bergugus fungsi nitril”, Seminar Nasional Hasil Penelitian Dasar (DIKTI), Jakarta 8 Agustus 2002
- ☞ B. Cahyono, Isworo Rukmi, M. Suzery (2004), “Produksi turunan alkaloid melalui alkilasi-demetilasi”, *Buletin Penelitian dan Pengembangan Industri*”, 8(1), p. 1-6
- ☞ B. Cahyono, Y. Indriyani, M. Suzery, I. Rukmi (2000), Aplikasi trifenilfosfin dalam reaksi demetilasi N,N-dimetilpiperidinium” *J. Kimia dan Pembangunan*, 10 (1), p.1
- ☞ B.C. Ranu and D.C. Sarkar (1988), *J. Org. Chem.*, 53, 878
- ☞ J. March, (1985) “advanced Organic Chemistry, J. Wiley Ed, p. 299

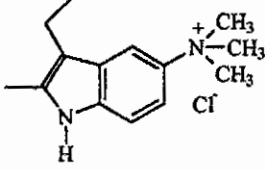
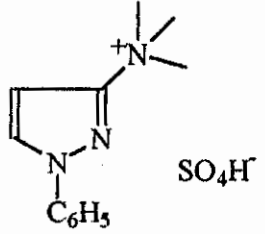
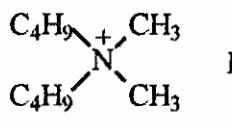
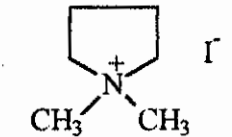
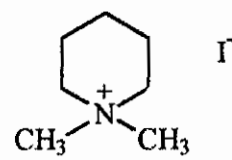
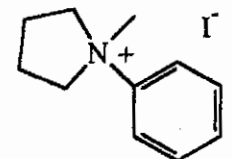
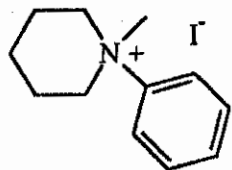
LAMPIRAN 1

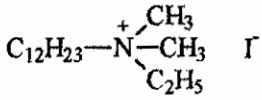
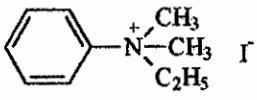
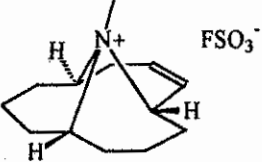
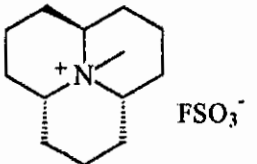
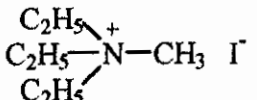
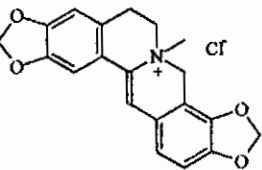
TABEL BEBERAPA NUKLEOFIL YANG DITERAPKAN DALAM REAKSI DEALKILASI GARAM AMONIUM

TABEL BEBERAPA NUKLEOFIL YANG DITERAPKAN DALAM REAKSI DEMETILASI GARAM AMMONIUM

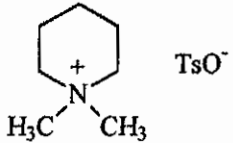
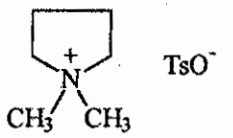
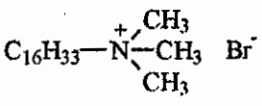
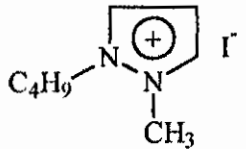
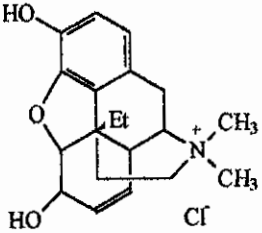
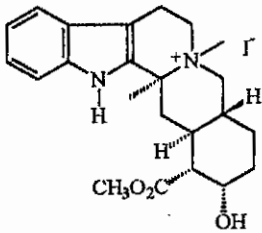
No.	Nucleofil	Ammonium	Kondisi				Ref.
			T (°C)	Waktu	Pelarut	Rdt. %	
1	CNK		150	14 h	Acetamid	95	W. Klotzer (1956)
2	HCOOK CH ₃ COOK		220 ~ 150	4 h "distill."	HCOOH -	53 64	R. Lukes (1961)
3	ILi		230	1 h	Decanol	74	H.O. House (1963)
4	HTeNa		78	(a)	EtOH	97 94	D.H.R. Barton (1985)
5	HTeNa		153	48 h	DMF	79	S-S. Lee (1993)
6	C ₂ H ₅ ONa		78	3 h	EtOH	97	A. Zaki (1941)

(a) Tidak terindikasikan

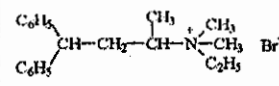
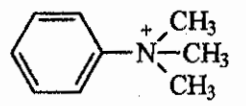
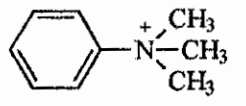
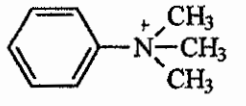
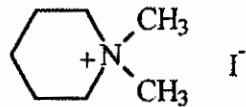
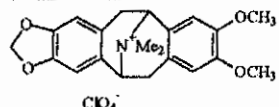
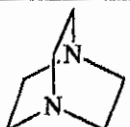
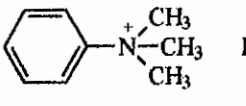
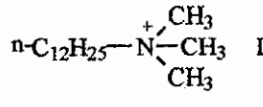


7	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{ONa}$ excès		98	17 h.	$n\text{-PrOH}$	80	E. Shaw (1954)
8	$\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$		78	(a)	EtOH	Var.	J. Elguero (1970)
9	CH_3ONa		130	48-72 h	MeOH	67	G. Illuminati (1977)
			130	48-72 h	MeOH	16,4	
			130	48-72 h	MeOH	86	
10	CH_3ONa		90-130	24 h	MeOH	15	G. Cerichell (1993)
			90-130	24 h	MeOH	95	

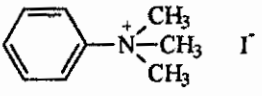
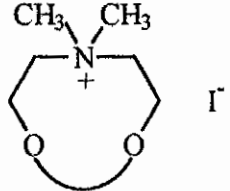
11	C ₃ H ₇ SLi		50	2 h	HMPA	94	R.O. Hutchin (1973)
			0 85	30 min 5 min	HMPA HMPA	97 94	
12	C ₂ H ₅ SLi		(a)	(a)	DMF	82	R.H. Mueller (1979)
13	C ₂ H ₅ SLi		100	1 h	DMF	82	R.H. Mueller (1984)
14	PhSNa		80	18 h	2-butanone	74	M. Samma (1966)
15	CH ₃ C ₆ H ₄ SNa		80	(a)	2-butanone	(a)	A. Klasek (1968)

(a) Tidak terindikasikan

17	PhSNa		100	48 h	HMPA	93	E. Eliel (1976)
			100	48 h	HMPA	28	
18	PhSNa		60	7 h	NaOH (50%)	33	H.J.M. Dou (1977)
19	PhSNa		80	4 h	Benzène / Sol. NaOH (50%)	80	J. Elguero (1978)
20	PhSeNa		80	2 h	2-butanone	74	V. Simanek (1969)
21	PhSCu		115	10 h	Pyridine	38	G.H. Posner (1974)

22	AlH ₄ Li (3 equivalents)		65	1,5 h	THF	59	G.W. Kenner (1950)
23	AlH ₄ Li (stok. Tidak terindikasi)		65 °C	160 h	THF	94	A.C. Cope (1960)
24	BH ₄ Na (3 equivalents)		85 120 120	5 h 1 h 1 h	HMPA Me ₂ SO Me ₂ SO	96 96 84	R.O. Hutchins (1978)
25	HB(C ₂ H ₅) ₃ Li (1,5 equiv.)		25 65 65	0,75 h 4h 7h	THF THF THF	100 100 100	M.P Cope (1960)
26	HB(<i>s</i> -C ₄ H ₉) ₃ Li (2 equivalents)		65 25 25	1 h 0,25 h 0,75 h	THF / Toluene THF / Toluene THF / Toluene	92 % 93 82	G.R. Newkome (1980)

27	HB(<i>s</i> -C ₄ H ₉) ₃ Li (12 équivalents)		75	10 min	THF	100	L. Kenne (1988)
28	N ₃ Na		153	2 h	DMF	78	T.L. Ho (1973)
			106	3 h	Dioxane	70	
29	S ₂ O ₃ Na (humide)		153	2 h	DMF	98	T.L. Ho (1973)
			106	3 h	Dioxane	68	
30	HO(CH ₂) ₂ NH ₂	(CH ₃) ₄ N ⁺ I ⁻	154	15 h	-	66	S. Hunig (1957)
31	HO(CH ₂) ₂ NH ₂		154	5 min	-	99	S. Hunig (1957)
32	HO(CH ₂) ₂ NH ₂		154	7 h	-	96	S. Hunig (1957)
33	HO(CH ₂) ₂ NH ₂		165	1 h	-	86	S-S Lee (1993)
34			78	18 h	EtOH	92	T-L Ho (1972)
				78 153	18 h 3 h	EtOH DMF	
35			(a)	(a)	DMF	75	T. Nomato (1982)

36	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \text{NO}_3^-$	60	5 h	EtOH	100	E.D. Hughes (1960)
37	PPh_3		153 100	2 h 3 h	DMF Dioxane	96 67	T-L Ho (1972)
38	PPh_3		153	7 h	DMF	74	J. Jurzek (1989)

(a) Tidak terindikasikan

REFERENSI REAKSI DEMETILASI (TABEL)

- Alsaiddi H., R. Gallo and J. Metzger, *Chem. Scripta*, **13**, 189 (1978).
- B. Cross, R. L. Arotin and C. F. Ruopp, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 905 (1980).
- Berg U., R. Gallo and J. Metzger, *J. Org. Chem.*, **41**, 2621 (1976);
- Cerichelli G. and L. Luchetti, *Tetrahedron*, **49**, 10733 (1993).
- Cooke M. P. and R.M. Parlman, *J. Org. Chem.*, **40**, 531 (1975).
- Cope, A.C., E. Ciganek, L. J. Fleckenstein and M. A. Meisinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4651 (1960).
- D. H. R. Barton, A. Fekih and X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters*, **26**, 6197 (1985);
- Dou H.J.-M., R. Gallo, P. Hassanaly and J. Metzger, *J. Org. Chem.*, **12**, 4275 (1977).
- Elguero J. and M. Espada, *C. R. Acad. Sc. Paris*, 287 C439 (1978).
- Elguero J., R. Jacquier and S. Mondon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1576 (1970);
- Eliel E. L., R. O. Hutchins, R. Mebane and R. L. Willer, *J. Org. Chem.*, **41**, 1052 (1976).
- HO T-L, *Synth. Commun.*, **3**, 99 (1973).
- HO T-L, *Synthesis*, 702 (1972).
- House H. O., H. C. Mueller, C. G. Pitt and P. P. Wickham, *J. Org. Chem.*, **28**, 2407 (1963).
- Hughes E. D. and D. J. Whittingham, *J. Chem. Soc.*, 806 (1960).
- Hunig S. and W. Baron, *Chem. Ber.*, **90**, 395 et 403 (1957);
- Hunig S., H. Quast, W. Brenninger and E. Frakenfeld, *Chem. Ber.*, **102**, 2874 (1969) et *Org. Synth. Coll. Vol. V*, 1018 (1973).
- Hutchins R.O. and F.J. Dux, *J. Org. Chem.*, **38**, 1961 (1973);

Hutchins R.O., D. Kandasamy, F. Dux III, C. A. Maryanoff, D. Rothstein, B. Goldsmith, W. Burgoyne, F. Cistone, J. Dalessandro and J. Puglis, *J. Org. Chem.*, **43**, 2259 (1978).

Hutchinson R.E.J. and D.S. Tarbell, *J. Org. Chem.*, **34**, 66 (1969)

Illuminati G. and C. Lillocci, *J. Org. Chem.*, **42**, 2201 (1977);

Jurczak J., R. Ostaszewski and P. Salanski, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **184** (1989).

Kenne L., B. Norén and S. Strömberg, *Acta Chem. Scand.*, **B42**, 59 (1988).

Kenner G. W., M. A. Murray, *J. Chem. Soc.*, 406 (1950);

Klasek, A., V. Simanek and P. Santavy, *Tetrahedron Letters*, 4549 (1968);

Klötzer W., *Monatsh.*, **87**, 526 (1956);

Kutney J. P. and R. Greenhouse, *Synth. Comm.*, **5**, 119 (1975);

Lee S-S., Y-C. Liu, S-H. Chang and C-H. Chen, *Heterocycles*, **36**, 1971 (1993).

Lukes R., J. Pliml, *Coll. czech. chem. Comm.*, **26**, 471 (1961).

Mueller R. H. and M.E. Thompson, *Tetrahedron Letters*, 1991 (1979);

Mueller R. H., M. E. Thompson and R. M. Dipardo, *J. Org. Chem.*, **49**, 2217 (1984).

Newkome G. R., V. K. Majestic and J. D. Sauer, *Org. Prep. Proced. Int.*, **12**, 345 (1980).

Nomato T. and H. Takayama, *J. Chem. Soc. Chem Comm.*, 1113 (1982).

Posner G. H. and J-S Ting, *Synth. Comm.*, **4**, 355 (1974).

Shamma M., N.C. Deno and J.F. Remar, *Tetrahedron Letters*, **13**, 1375 (1966);

Shaw E., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1384 (1954);

Simanek V. and A. Klasek, *Tetrahedron Letters*, 3039 (1969).

Zaki, A. and W. Tadros, *J. Chem. Soc.*, 562 (1941);