

A STUDY OF THE SYNTHESIS OF VERATRYL CYANIDE REQUIRED AS AN INTERMEDIATE FOR THE PREPARATION OF C-9154 ANTIBIOTIC DERIVATIVE FROM VANILIN

*Studi Tentang Sintesis Veratril Sianida Sebagai Senyawa Antara Dalam Pembuatan
Turunan Antibiotik C-9154 Dari Vanilin*

Ila Rosilawati

Chemistry Study Program, Faculty of Teaching and Education, Lampung University

Jumina, M. Muchalal

Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Gadjah Mada University, Yogyakarta

ABSTRACT

The synthesis of veratryl cyanide [1-(3,4-dimethoxy phenyl acetonitril)] required as an intermediate for the preparation of C-9154 antibiotic derivative was carried out. The starting material used was vanilin, while the reaction steps consisted of (1) methylation of vanilin, (2) reduction of veratraldehyde, (3) synthesis of veratryl bromide, and (4) treatment of this bromide with KCN. The analysis of the products was carried out using IR, ¹H NMR and GC-MS spectrophotometers.

The methylation of vanilin was conducted using dimethylsulfate and NaOH at 100°C for 2 hours to give 79.3% yield of veratraldehyde. The reduction of veratraldehyde with LiBH₄ in ethanol - THF mixture (1:1 v/v) at reflux for 4 hours afforded veratryl alcohol in 85.3% yield. This veratryl alcohol was treated with red phosphorous and Br₂ in CCl₄ at 60°C for 2 hours to give 1-(2-bromo-4,5-dimethoxy)-phenyl bromomethane in 67.4% yield, instead of the desired veratryl bromide [1-(3,4-dimethoxy)-phenyl bromomethane]. This benzyl bromide derivative was then treated with KCN in the presence of tween 80 as a phase catalyst transfer in benzene-water solvent system at reflux for 2 hours to yield 1-(2-bromo-4,5-dimethoxy)phenyl acetonitril in 58.5%.

Keywords: Vanilin, veratryl cyanide, C-9154 antibiotic derivative

PENDAHULUAN

Kelimpahan vanilin di alam baik yang diperoleh secara langsung dari alam maupun melalui sintesis adalah cukup besar. Namun hingga saat ini, pemanfaatan vanilin masih relatif terbatas, di mana senyawa ini baru digunakan sebagai pemberi aroma pada makanan, minuman, parfum dan untuk menutupi bau yang tidak enak misalnya pada karet dan obat-obatan [1].

Di Jepang, Hasegawa pada tahun 1975 menemukan antibiotik C-9154 yang merupakan senyawa relatif baru dan pertama kali ditemukan serta diisolasi dari *Streptomyces ishigakiensis* [2].

Struktur antibiotik C-9154 pada prinsipnya tersusun atas dua bagian utama yaitu asam fenilasetat dan fumaramida [2]. Atas dasar ini, maka salah satu langkah kunci yang mungkin terlibat di dalam pembuatan antibiotik C-9154 atau turunannya adalah reaksi antara fragmen aktif

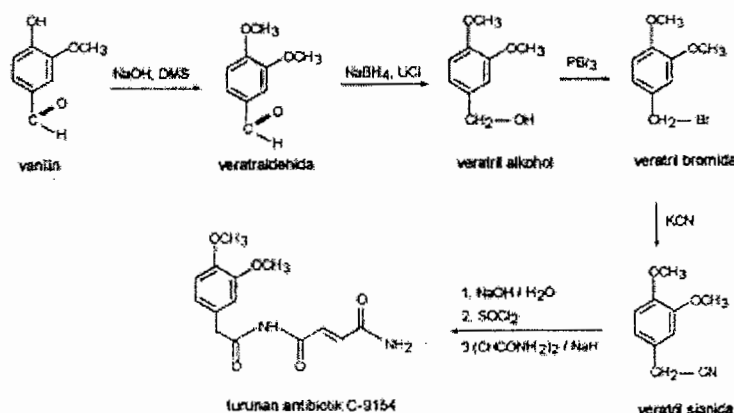
asam fenil asetat khususnya sebagai fenil asetil klorida dengan fumaramida.

Berdasarkan struktur antibiotik C-9154 sebagaimana dilaporkan Hasegawa [2], maka vanilin kemungkinan dapat diubah menjadi senyawa turunan antibiotik C-9154 yang diperkirakan memiliki nilai ekonomi lebih tinggi. Secara keseluruhan metode yang kemungkinan dapat diterapkan untuk pembuatan turunan antibiotik C-9154 dari vanilin adalah seperti pada gambar 1 [3,4,5]. Namun pada penelitian ini hanya dilakukan sebagian dari keseluruhan tahap reaksi di atas, yaitu sampai diperoleh veratril sianida.

PROSEDUR PENELITIAN

Metilasi Vanilin (Sintesis Veratraldehida)

Vanilin (10 g; 0,065 mol) dan air (25 mL) dimasukkan ke dalam labu, diaduk dan dipanaskan hingga vanilin larut. NaOH (9,8 g; 0,25 mol) dilarutkan dalam 50 mL air.



Gambar 1 Skema reaksi pembentukan turunan antibiotik C-9154

Kemudian 24 mL larutan NaOH tersebut ditambahkan ke dalam labu tetes demi tetes dari corong tetes I (sisa larutan NaOH akan digunakan lebih lanjut pada percobaan ini). Campuran dipanaskan pada suhu 100°C. Dimetil sulfat (9,2 mL; 0,097 mol) ditambahkan ke dalam campuran tetes demi tetes dari corong penetes II. Setelah dipanaskan sekitar 45 menit, ditambahkan larutan NaOH (6 mL) tetes demi tetes dari corong tetes I. Campuran dipanaskan selama 15 menit, selanjutnya ditambahkan dimetil sulfat (2,6 mL) tetes demi tetes dari corong tetes II. Setelah penambahan dimetil sulfat selesai, campuran dipanaskan selama 15 menit. Secara bergantian penambahan larutan NaOH dan dimetil sulfat dilakukan lebih dari dua kali, sehingga total dimetil sulfat yang ditambahkan adalah 16,8 mL (0,18 mol). Setelah 15 menit dari penambahan terakhir dimetil sulfat, pemanasan dihentikan. Campuran hasil reaksi ditambah dengan larutan NaOH (8 mL) hingga campuran bersifat basa. Campuran didinginkan dengan tetap dilakukan pengadukan. Campuran diekstrak dengan diklorometana (3x30 mL). Lapisan organik digabung dan dicuci dengan air (3x25 mL), dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous dan disaring. Diklorometana diuapkan dengan cara evaporasi. Analisis struktur hasil dilakukan dengan spektrometer IR dan proton NMR.

Reduksi Veratraldehida dengan LiBH₄

NaBH₄ (1 g; 26,32 mmol) LiCl (1 g; 23,53 mmol) dan pelarut campuran tetrahidrofuran dan etanol (25 mL; 1:1 v/v) dimasukkan ke dalam labu leher tiga kapasitas 100 mL yang dilengkapi dengan termometer, pendingin balik dan pengaduk magnet. Campuran tersebut diaduk selama 15 menit. Kemudian ke dalam campuran ditambahkan

veratraldehida (1,5 g; 9,04 mmol) yang telah dilarutkan dalam 5 mL pelarut campuran tetrahidrofuran dan etanol. Campuran direfluk selama 4 jam dengan disertai uji KLT. Hasil refluks didinginkan, kemudian dievaporasi hingga semua pelarut yang digunakan teruapkan. Residu ditambah dengan air (25 mL) dan diaduk selama 15 menit. Campuran hasil pengenceran diekstrak dengan diklorometana (3x25 mL). Lapisan organik dikumpulkan dan dicuci dengan air (3x25 mL), dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous dan disaring. Diklorometana diuapkan dengan cara evaporasi. Uji struktur hasil dilakukan dengan spektrometer IR dan GC-MS.

Reaksi Veratril Alkohol Dengan Fosfor Merah dan Br₂

Campuran veratril alkohol (0,5 g; 2,98 mmol), fosfor merah (0,1 g) dan CCl₄ (10 mL) dipanaskan dan diaduk di atas penangas air pada suhu 60-70°C selama 15 menit. Sambil diaduk, selanjutnya ditambahkan larutan Br₂ (0,1 mL) dalam CCl₄ (5 mL) bertetes-tetes. Setelah penambahan larutan Br₂ selesai, campuran dipanaskan lebih lanjut pada suhu refluks selama 2 jam dengan disertai uji KLT. Hasil refluks didinginkan. Selanjutnya campuran ditambah air (40 mL) dan diekstrak dengan kloroform (3x25 mL). Lapisan organik dikumpulkan dan dicuci dengan air (2x20 mL), dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous. Setelah disaring, pelarutnya diuapkan dengan cara evaporasi. Analisis struktur hasil dilakukan dengan spektrometer IR dan proton NMR.

Reaksi Produk 3 Dengan KCN Menggunakan KTF Tween 80

KCN (0,16 g; 2,50 mmol) dilarutkan dengan air (5 mL). Kemudian ditambahkan larutan produk

tahap 3 (0,5 g) dalam benzena (5 mL) dan katalis transfer fasa tween 80 (0,1 g). Campuran direfluk selama 2 jam dengan disertai uji KLT. Hasil refluk didinginkan. Campuran hasil reaksi dipindahkan ke corong pisah dan diekstrak dengan benzena (3x20 mL). Lapisan benzena dipisahkan, kemudian ditambahkan Na_2SO_4 anhidrous dan didiamkan semalam. Hasil didekantir secara hati-hati dan pelarutnya (benzena) diuapkan dengan cara evaporasi. Analisis struktur dilakukan dengan spektrometer IR, GC-MS dan GC.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metilasi Vanilin (Sintesis Veratraldehida)

Reaksi metilasi yang dilakukan dalam percobaan ini menggunakan prosedur Gilman [6] dengan cara mereaksikan vanilin dengan NaOH dan dimetilsulfat dalam pelarut air pada suhu 100°C selama 2 jam. Hasil metilvanilin yang diperoleh berupa kristal jarum berwarna kuning dan titik lebur 43°C (literatur $43-44^\circ\text{C}$) dengan rendemen 79,33%.

Analisis berdasarkan spektra IR dan proton NMR dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1 Tabulasi data spektrum IR veratraldehida hasil

No.	Bilangan gelombang (cm^{-1})	Serapan gugus
1.	3708	-C-H aromatik
2.	1589-1514	-C=C- aromatik
3.	2982	-C-H alifatik
4.	1350	- CH_3
5.	1689	-C=O
6.	2845	-C-H aldehida
7.	1140-1022	-C-O-C- eter
8.	874-802	Benzena tersubstitusi

Tabel 2 Tabulasi data spektrum ^1H NMR veratraldehida hasil

Puncak	δ (ppm) terukur	δ (ppm) teoritis	Kenampakan	Keterangan
A	9,8	10	Singlet	1H dari aldehida
B	7,5	7,24	Doublet	2H dari benzena
C	7,2	6,46	Doublet	1H dari benzena
D	3,8	3,8	Singlet	6H dari metoksi

Tabel 3 Tabulasi data spektrum IR hasil reduksi veratraldehida dengan LiBH_4

No.	Bilangan gelombang (cm^{-1})	Serapan gugus
1.	3362	-OH
2.	1138	-C-O- alkohol
3.	3100-3000	-C-H aromatik
4.	1608-1517	-C=C- aromatik
5.	3000-2837	-C-H alifatik
6.	1456 dan 1325	- CH_2 - dan - CH_3
7.	1138-1028	-C-O-C- eter
8.	918-812	Benzena tersubstitusi

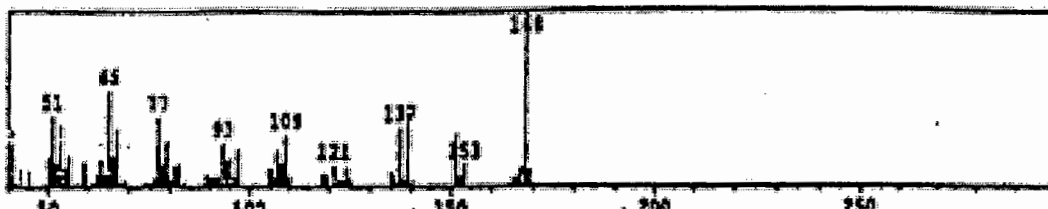
Dari interpretasi spektra IR dan ^1H NMR di atas, dapat disimpulkan bahwa reaksi metilasi vanilin dapat berjalan baik menghasilkan metilvanilin yang disebut veratraldehida.

Reduksi Veratraldehida dengan LiBH_4

Hasil reduksi veratraldehida dengan LiBH_4 dalam pelarut campuran tetrahidrofuran dan etanol absolut (v/v = 1:1) pada suhu refluk selama 4 jam berupa cairan kental berwarna kuning dengan rendemen kasar 85,53%.

Analisis spektra IR disajikan pada tabel 3. Analisis spektra massa dari veratril alkohol (gambar 2) menunjukkan puncak dasar (*base peak*) pada m/z 168 yang sekaligus merupakan ion molekuler dan sesuai dengan berat molekul veratril alkohol.

Berdasarkan hasil analisis dengan spektrometer IR dan GC-MS dapat ditarik kesimpulan bahwa senyawa yang diperoleh sebagai produk dari reduksi veratraldehid dengan LiBH_4 adalah veratril alkohol.



Gambar 2 Spektra massa hasil reduksi veratraldehida dengan LiBH_4

Tabel 4 Tabulasi data spektrum IR hasil veratril alkohol dengan fosfor merah dan Br_2

No.	Bilangan gelombang (cm^{-1})	Serapan gugus
1.	3100-3000	-C-H aromatik
2.	1601-1504	-C=C- aromatik
3.	3000-2841	-C-H alifatik
4.	1464	-CH ₂
5.	1383	-CH ₃
6.	1300-1000	-C-O-C- eter
7.	1250-1150	-CH ₂ -Br
8.	681-557	-C-Br

Tabel 5 Sifat spektrum ^1H NMR hasil reaksi veratril alkohol dengan fosfor merah dan Br_2

Puncak	δ (ppm) terukur	\square (ppm) teoritis	Kenampakan	Keterangan
B	7,0	6,73	Doublet	2H dari benzena
D	4,7	4,80	Singlet	2H dari -CH ₂
E	4,0	3,85	Singlet	6H dari -OCH ₃

Tabel 6 Tabulasi data spektrum IR hasil substitusi produk 3 dengan KCN menggunakan KTF tween 80 dalam pelarut benzena-air

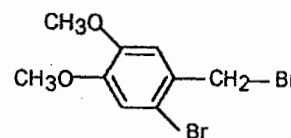
No.	Bilangan gelombang (cm^{-1})	Serapan gugus
1.	2251-2187	-C \equiv N
2.	3086	-C-H aromatik
3.	1601	-C=C- aromatik
4.	2932-3843	-C-H alifatik
5.	1475	-CH ₂
6.	1383	-CH ₃
7.	1300-1000	-C-O-C- eter
8.	685-590	-C-Br

Reaksi Veratril Alkohol dengan Fosfor Merah dan Brom

Reaksi veratril alkohol dengan fosfor merah dan brom dalam pelarut CCl_4 dilakukan dengan prosedur yang lazim digunakan [6]. Reaksi berlangsung sempurna setelah pengadukan selama 2 jam pada suhu 60°C . Produk reaksi berupa cairan berwarna kuning kecoklatan dengan berat 0,62 g.

Identifikasi struktur produk reaksi dilakukan dengan spektrometer IR dan ^1H NMR. Hasil analisis spektra IR dan ^1H NMR disajikan pada tabel 4 dan tabel 5. Berdasarkan hasil analisis spektra IR dan ^1H NMR, reaksi veratril alkohol dengan fosfor merah

dan Br_2 tidak menghasilkan veratril bromida [1-(3,4-dimetoksi)-fenil bromometana] tetapi dihasilkan 1-(2-bromo-4,5-dimetoksi-fenil bromometana (rendemen kasar 67,38%) dengan struktur molekul sebagai berikut :



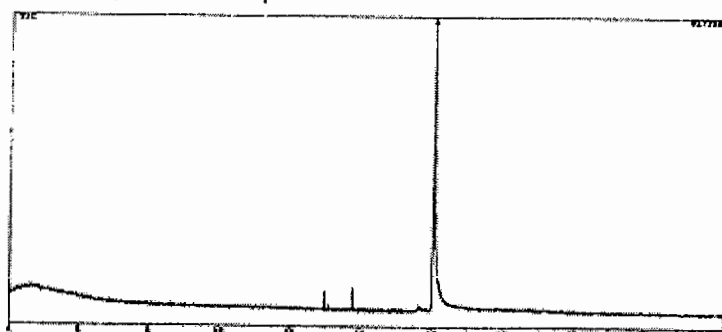
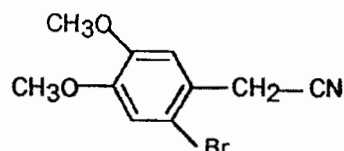
Substitusi Produk 3 dengan KCN Menggunakan KTF Tween 80 dalam Pelarut Benzena dan Air

Hasil reaksi antara senyawa bromida pada tahap 3 dengan KCN menggunakan KTF tween 80 dalam pelarut benzena-air pada suhu refluks selama 2 jam berupa cairan kental berwarna coklat, berat (0,24 g) dengan rendemen kasar 58,54%.

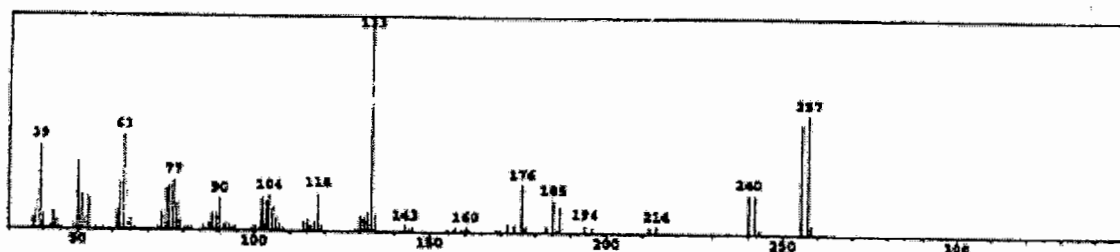
Identifikasi struktur dilakukan dengan spektrometer IR dan GC-MS. Hasil analisis berdasarkan spektra IR disajikan pada tabel 6.

Analisis spektra massa produk (gambar 3 dan 4) menunjukkan bahwa ion molekuler pada m/z 257

sesuai dengan berat molekul 1-(2-bromo-4,5-dimetoksi)-fenil asetonitril dengan struktur molekul sebagai berikut :



Gambar 3 Spektrum massa hasil substitusi produk 3 dengan KCN menggunakan KTF tween 80 dalam pelarut benzena-air



Gambar 4 Kromatogram hasil substitusi produk 3 dengan KCN menggunakan KTF tween 80 dalam pelarut benzena-air

KESIMPULAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Reaksi metilasi vanilin menggunakan pereaksi dimetilsulfat dan NaOH 20% pada suhu 100°C selama 2 jam menghasilkan veratraldehida dengan rendemen 79,33%.
2. Reduksi veratraldehida dengan reduktor LiBH_4 dalam pelarut etanol : THF (1:1 v/v), pada suhu refluks selama 4 jam diperoleh veratril alkohol dengan rendemen 85,53%.
3. Reaksi veratril alkohol dengan fosfor merah dan Br_2 dalam pelarut CCl_4 pada suhu 60°C selama 2 jam tidak menghasilkan veratril bromida [1-(3,4-dimetoksi)-fenil bromometana], tetapi diperoleh 1-(2-bromo-4,5-dimetoksi)-fenil bromometana dengan rendemen kasar 67,38%.
4. Reaksi 1-(2-bromo-4,5-dimetoksi)-fenil bromometana dengan KCN menggunakan KTF tween 80 dalam pelarut campuran benzena-air pada suhu refluks selama 2 jam menghasilkan 1-(2-bromo-4,5-dimetoksi)-fenil asetonitril dengan rendemen kasar 58,54%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bedoukian, P.Z., 1951, *Perfumery Synthesis and Isolates*, D. Van Nostrand Company Inc., New York.
2. Hasegawa, J., 1975, *J. Antibiotics*, 28 (9), 713-717.
3. Meliana, M., 1998, *Studi tentang Sintesis 3,4-dimetoksi fenil asetonitril sebagai bahan dasar pembuatan turunan antibiotik*, Skripsi, FMIPA UGM, Yogyakarta.
4. Rinasih, I., 1998, *Sintesis Senyawa 3,4 Dimetoksi Benzaldehida dari Vanilin Dalam Suasana Basa*, Skripsi, FMIPA UGM, Yogyakarta.
5. Wibowo, E., 1998, *Synthesis Turunan Etil Ferulat dari Vanilin Berdasarkan Reaksi Claisen*, Skripsi, FMIPA UGM, Yogyakarta.
6. Gilman, H., 1969, *Organic Synthesis*, Collective volume II, John Wiley & Sons, Inc., New York.