

SYNTHESIS OF ANTIMALARIAL 3-(2-HYDROXYETHYL)-2-METHYL-1,10-PHENANTHROLINE-4-OL FROM 8-AMINOQUINOLINE

Sintesis Senyawa Antimalaria 3-(2-Hidroksietil)-2-Metil-1,10-Fenantrolin-4-Ol dari 8-Aminoquinolon

Ruslin Hadanu

Chemistry Department, Pattimura University, Ambon

Chairil Anwar, Jumina, Iqmal Tahir

Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences

Gadjah Mada University, Yogyakarta 55281

Mustofa

Faculty of Medicine, Gadjah Mada university, Yogyakarta 55281

Received 2 June 2004; Accepted 23 June 2004

ABSTRACT

*It has been conducted the synthesis of 3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-1,10-phenanthroline-4-ol was carried out from 8-aminoquinoline which are expected to possess antimalarial activity. The experiment performed consisted of two steps i.e (1) reaction of 8-aminoquinoline with 2-acetyl-butylolactone and (2) cyclization of the resulted 3-[1-(quinolin-8-ylamino)-ethylidene]-4,5-dihydro-furan-2-one. The reaction of 8-aminoquinoline with 2-acetyl-butylolactone was performed in toluene at reflux for 6 hours in the presence of *p*-toluensulfonic acid as catalyst. This reaction gave 3-[1-(quinolin-8-ylamino)-ethylidene]-4,5-dihydro-furan-2-one in 60.6% yield. The cyclization of 3-[1-(quinoline-8-ylamino)-ethylidene]-4,5-dihydro-furan-2-one was conducted in chloroform at reflux for 4 hours in the presence of H₂SO₄ as catalyst and also tween 80 as transfer phase catalyst to give 3-(2-hydroxy-ethyl)-2-methyl-1,10-phenanthroline-4-ol in 76.2% yield. Identification of the products were carried out by means of infra red (IR) spectroscopy, proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) spectroscopy, and mass spectroscopy (MS).*

Keywords: *antimalarial, 8-aminoquinoline, cyclization, 1,10-phenanthroline.*

PENDAHULUAN

Malaria masih merupakan masalah kesehatan global, baik di negara-negara berkembang maupun negara maju. Usaha pemberantasan telah lama dilakukan namun hingga saat ini belum memberikan hasil seperti yang diharapkan. Bahkan malaria kini merupakan salah satu penyakit yang mengancam kembali penduduk di seluruh dunia. Hal ini ditunjukkan oleh gejala meningkatnya wabah malaria pada akhir-akhir ini di seluruh daerah endemik di dunia. Banyak faktor yang menjadi kendala dalam usaha pemberantasan malaria. Di antara faktor utama tersebut adalah timbulnya vektor malaria yang resisten terhadap insektisida dan parasit yang resisten terhadap antimalaria yang tersedia, utamanya antimalaria pilihan utama yaitu klorokuin. Faktor lain yang mempersulit kemoterapi malaria modern adalah galur *Plasmodium* (khususnya *falciparum*) yang resisten terhadap antimalaria telah dilaporkan di beberapa negara

berkembang dan negara maju misalnya *P. falciparum*, *P. vivax*, dan *P. falciparum* resisten terhadap antimalaria klorokuin [1]. Masalah resistensi ini telah menjadi masalah yang serius dan mengawatirkan karena mengakibatkan terjadinya banyak kegagalan dalam pengobatan bahkan sampai menyebabkan kematian. Hal ini mendorong para peneliti berusaha menemukan antimalaria baru untuk menggantikan antimalaria yang tidak sensitif lagi. Tanpa antimalaria baru malaria diperkirakan akan menjadi penyakit yang sulit disembuhkan dalam beberapa dekade mendatang.

Usaha untuk menemukan antimalaria baru antara lain dapat dilakukan melalui isolasi senyawa aktif dari bahan obat alami yang secara tradisional digunakan untuk mengobati penyakit malaria dan melalui sintesis golongan senyawa yang telah dikenal mempunyai aktivitas antimalaria misalnya golongan quinolin, 4-aminoquinolin, 8-aminoquinolin dan golongan fenantren. Dari golongan fenantren

telah berhasil dikembangkan antimalaria baru yaitu halofantrin dengan aktivitas yang lebih baik dari klorokuin. Namun demikian halofantrin terbukti mempunyai kekurangan yaitu ketersediaan hayati yang bervariasi, efek samping pada jantung yang membahayakan, serta beberapa penelitian di lapangan telah menunjukkan terjadinya resistensi *Plasmodium* terhadap halofantrin [2].

Yapi et al [3] telah melakukan penelitian dengan memasukan atom N ke dalam kerangka fenantren menghasilkan senyawa 1,10-fenantrolin. Hal ini dilakukan sebagai upaya untuk menemukan antimalaria baru dengan potensi yang lebih baik dan tingkat keamanan yang tinggi dari golongan fenantren. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kerangka 1,10-fenantrolin mempunyai aktivitas antiplasmodial yang baik. Selanjutnya telah disintesis beberapa turunan 1,10-fenantrolin dan telah diuji aktivitas antiplasmodialnya. Hasilnya menunjukkan bahwa beberapa senyawa mempunyai aktivitas yang setara dengan klorokuin sebagai antimalaria utama, tetapi masih kurang aktif dibandingkan dengan halofantrin sebagai prototipe golongan fenantren. Dalam rangka menemukan senyawa yang lebih efektif maka telah dilakukan kajian hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas beberapa senyawa turunan fenantrolin. Model persamaan yang menggambarkan hubungan struktur elektronik senyawa dengan aktivitas antiplasmodial telah diperoleh. Berdasarkan model

persamaan ini pula juga telah dibuat model senyawa yang secara teoritis mempunyai aktivitas lebih baik dari senyawa turunan 1,10-fenantrolin sebelumnya [4,5].

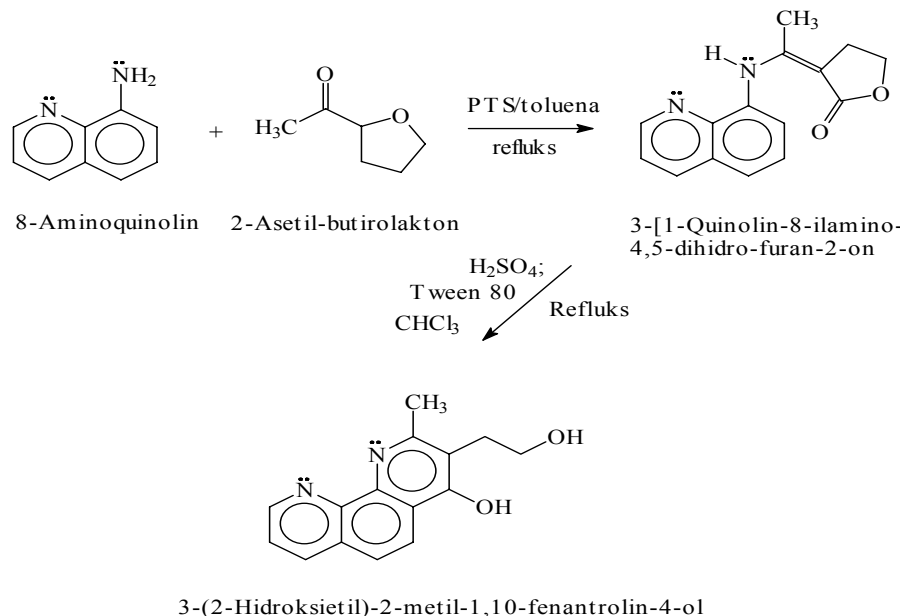
Senyawa 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol diharapkan mempunyai aktivitas antiplasmodial yang baik seperti senyawa 4-kloro-3-(2-kloroetil)-2-metil-1,10-fenantrolin. Skema sintesis 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol ditunjukkan pada Gambar 1.

Senyawa 4-kloro-3-(2-kloroetil)-2-metil-1,10-fenantrolin adalah senyawa yang mempunyai aktivitas antiplasmodial yang paling baik dengan nilai IC_{50} (*Inhibitory Concentration 50%*) sekitar 0,50 μ M terhadap galur *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin. Namun demikian nilai IC_{50} yang diperoleh ini masih jauh dari yang diharapkan [4].

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

8-Aminoquinolin pa, 2-asetil-butirrolakton pa, asam p-toluensulfonat pa, Na_2CO_3 pa, diklorometana pa, etanol pa, aseton pa, kloroform pa, Na_2SO_4 anhidrous pa, H_2SO_4 pa, polioksietilena (20) sorbitan monooleat (polisorbat 80/tween 80) pa, toluena pa, NaCl pa. Semua bahan kimia yang digunakan buatan Merck.



Gambar 1 Reaksi sintesis 3-(2-hidroksietil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol

Alat Penelitian

1. Alat-alat untuk melakukan reaksi, pemisahan, dan pemurnian, yaitu: satu set alat refluks, evaporator Buchii R-124, corong buchner, satu set alat ekstraksi, pemanas listrik (*hot plate*), termometer, pengaduk (*magnet stirrer*), dan peralatan gelas.
2. Alat-alat untuk mengkarakterisasi senyawa hasil sintesis, yaitu: alat penentuan titik leleh elektrotermal 9100, spektroskopi IR (Shimadzu FTIR-8201 PC), spektroskopi $^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (JEOL JNM MYGO), Spektroskopi Massa (Shimadzu QP-5000).

Prosedur Kerja

Sintesis 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on

Ke dalam labu leher tiga kapasitas 250 mL yang telah dilengkapi dengan seperangkat alat refluks, dimasukkan 1,15 g (8 mmol) 8-aminoquinolin, 1,00 g (8 mmol) 2-asetil-butiolakton, katalisator asam *p*-toluensulfonat (0,05 g), dan toluena (25 mL). Campuran diaduk dan direfluks selama 6 jam. Setelah larutan dievaporasi, ditambahkan air dan campuran dibasakan dengan 10% Na_2CO_3 . Campuran dijenuhkan dengan NaCl dan diekstrak dengan diklorometana. Larutan organik dicuci dengan 50 mL larutan garam NaCl, dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrous dan dievaporasi dengan evaporator vakum. Ke dalam residu ditambahkan dietil eter, kemudian campuran didinginkan dan disaring. Rekristalisasi dilakukan dengan diklorometana : etanol (1:2). Selanjutnya padatan dimasukkan ke dalam pipa kapiler dan kemudian diukur titik leburnya. Kristal yang diperoleh dianalisis dengan spektrometer IR, $^1\text{H-NMR}$, dan MS.

Sintesis 3-(2-Hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenan-trolin-4-ol

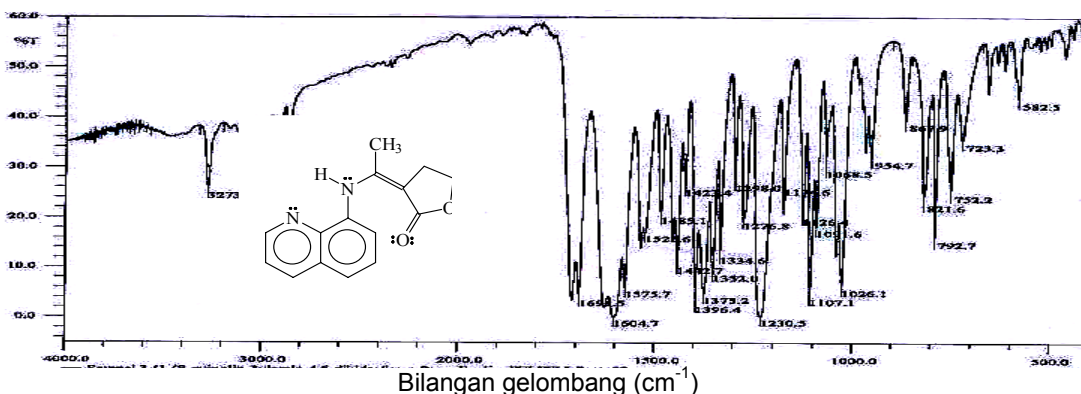
Ke dalam labu leher tiga alas bulat kapasitas 250 mL yang telah dilengkapi dengan seperangkat alat refluks dimasukkan 1 g (4 mmol) 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on, kloroform (25 mL), H_2SO_4 (1 mL) dan tween-80 (0,5 mL). Campuran dipanaskan sambil diaduk dengan penangas air pada temperatur refluks selama 4 jam. Setelah refluks, campuran ditambahkan air dingin (15 mL) sambil diaduk, kemudian campuran dibasakan dengan 10% Na_2CO_3 (20 mL), dijenuhkan dengan larutan NaCl (15 mL) dan diekstrak dengan kloroform (3x25 mL). Lapisan organik dicuci dengan air (20 mL), dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrous selanjutnya dievaporasi dengan evaporator vakum. Produk yang diperoleh direkristalisasi dengan pelarut aseton : dietil eter (3:1), ditentukan titik leburnya, kemudian dianalisis dengan spektrometer IR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

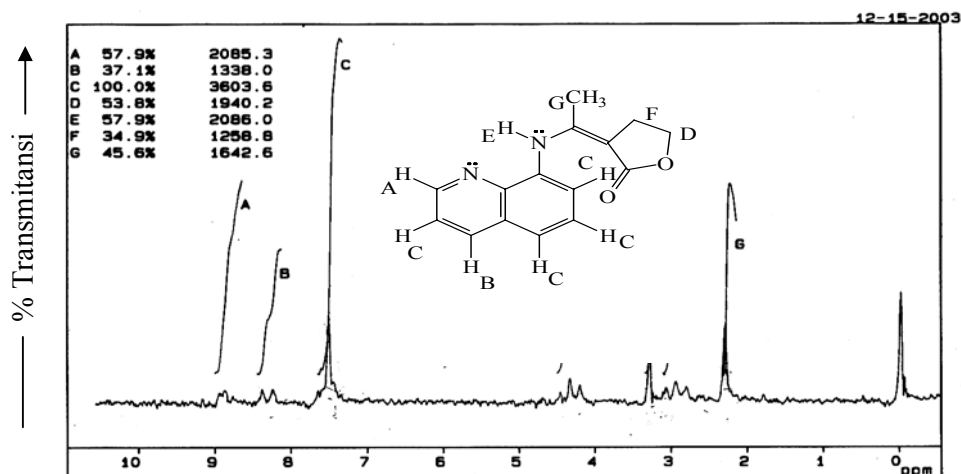
Sintesis Senyawa 3-[1-(Quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on

Pembuatan 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on dapat dilakukan dengan mereaksikan 8-aminoquinolin dengan 2-asetil-butiolakton. Reaksi dibantu oleh katalis asam *p*-toluensulfonat yang dilarutkan dalam toluena. Reaksi dipanaskan pada temperatur refluks dan sambil diaduk selama 6 jam. Hasil yang diperoleh berupa padatan kuning muda, titik lebur 176°C dengan rendemen 60,6%.

Hasil analisis IR senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2 Spektrum IR senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on.



Gambar 3 Spektrum ¹H-NMR senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on.

Tabel 1 Hasil analisis ¹H-NMR 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on

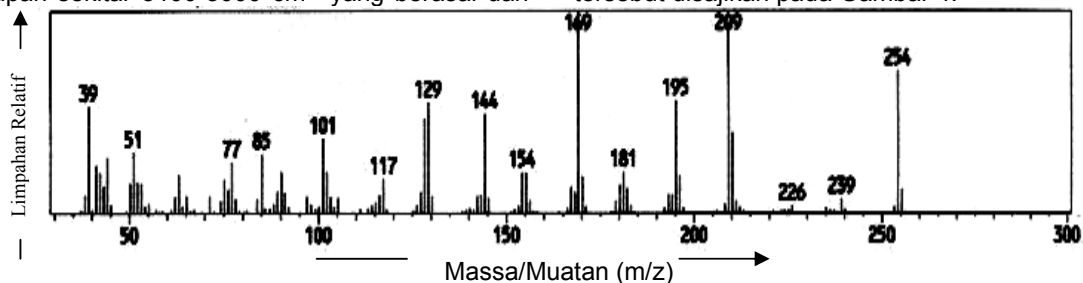
| Puncak | Pergeseran kimia (δ) (ppm) | Kenampakan | Jumlah proton | Proton (Hx) |
|--------|-------------------------------------|------------|---------------|-------------|
| 1 | 8,8 | doublet | 1 | A |
| 2 | 8,3 | doublet | 1 | B |
| 3 | 7,7-7,4 | multiplet | 4 | C |
| 4 | 4,4-4,1 | triplet | 2 | D |
| 5 | 4,0 | singlet | 1 | E |
| 6 | 3,0-2,8 | triplet | 2 | F |
| 7 | 2,3 | singlet | 3 | G |

Pada spektrum IR terlihat spektra di daerah 3273,0 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus N-H amina sekunder. Pita serapan di daerah 2922,0 cm^{-1} diduga berasal dari serapan vibrasi rentangan C-H sp^3 gugus alkil yang didukung oleh serapan pada 1442,7 cm^{-1} yang berasal dari vibrasi bengkokan (*bending*) C-H metilen ($-\text{CH}_2-$) dan serapan pada daerah 1375,2 cm^{-1} yang berasal dari vibrasi bengkokan (*bending*) C-H metil ($-\text{CH}_3$). Pita serapan kuat pada daerah 1691,5 cm^{-1} bersama overtonnya dengan serapan lemah pada daerah sekitar 3400,0 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus karbonil. Gugus eter (C-O-C) memberikan dua pita serapan tajam pada daerah 1235,6 dan 1107,1 cm^{-1} . Gugus aromatik ditunjukkan oleh serapan sekitar 3100-3000 cm^{-1} yang berasal dari

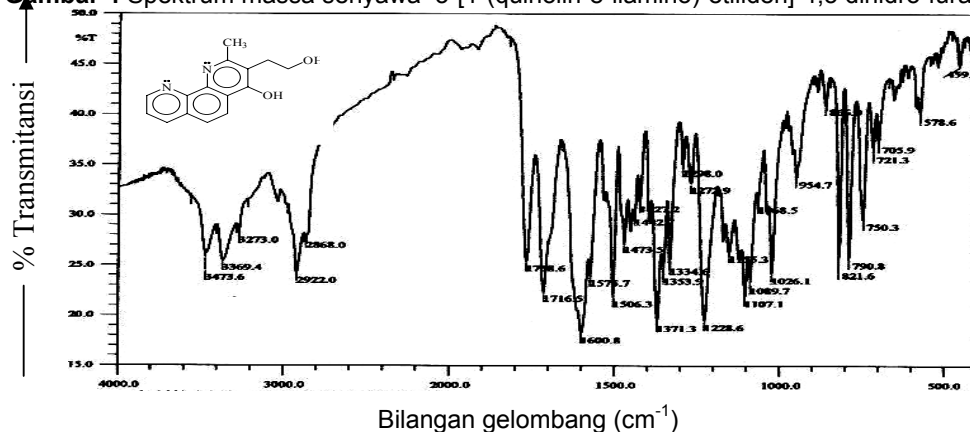
rentangan $\text{Csp}^2\text{-H}$ aromatik dan serapan tajam pada 1604,7 dan 1525,6 cm^{-1} yang berasal dari rentangan (*stretching*) C=C aromatik.

Spektrum ¹H-NMR senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on disajikan pada Gambar 3. Hasil interpretasi spektrum ¹H-NMR 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on di atas secara lengkap disajikan pada Tabel 1.

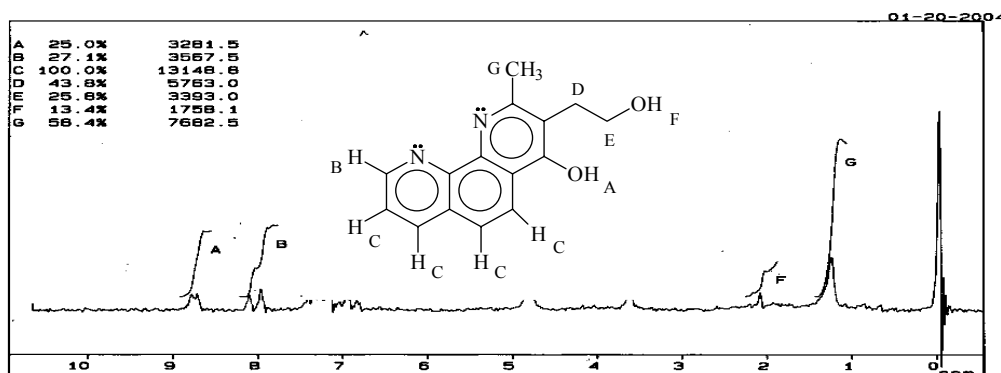
Struktur senyawa hasil reaksi lebih lanjut dibuktikan dengan analisis spektrum MS. Spektrum massa tersebut memberikan informasi ion molekuler m/z 254, yang sesuai dengan berat molekul senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on sehingga sangat mendukung kesimpulan di atas. Spektrum spektroskopi massa tersebut disajikan pada Gambar 4.



Gambar 4 Spektrum massa senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5 dihidro-furan-2-on.



Gambar 5 Spektrum IR senyawa 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol



Gambar 6 Spektrum ¹H-NMR 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol.

Tabel 2 Hasil analisis ¹H-NMR 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol

| Puncak | Pergeseran kimia (δ) (ppm) | Kenampakan | Jumlah proton | Proton (Hx) |
|--------|-------------------------------------|------------|---------------|-------------|
| 1 | 8,8 | doublet | 1 | A |
| 2 | 8,0 | doublet | 1 | B |
| 3 | 7,4-6,8 | multiplet | 4 | C |
| 4 | 4,7 | singlet | 2 | D |
| 5 | 3,5 | singlet | 2 | E |
| 6 | 2,0 | singlet | 1 | F |
| 7 | 1,2 | singlet | 3 | G |

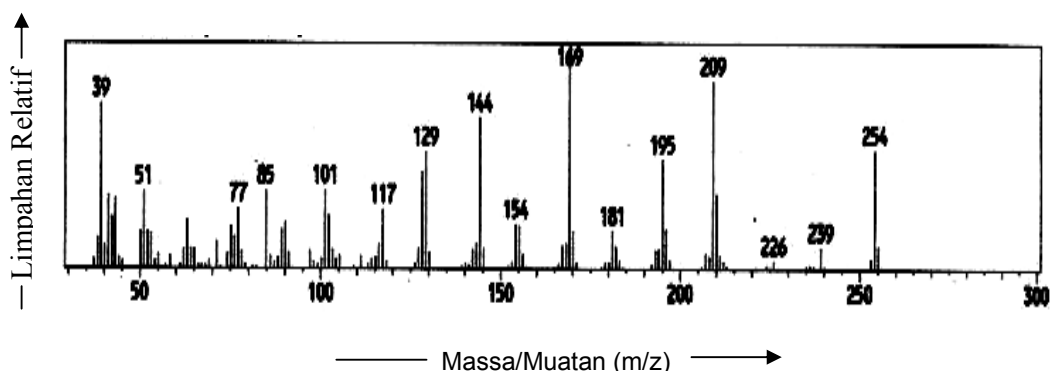
Berdasarkan hasil analisis spektrum IR, ¹H-NMR, dan spektrum massa dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil reaksi antara 8-aminoquinolin dengan 2-asetil-butirolakton adalah 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on.

Sintesis 3-(2-Hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol

Sintesis kerangka 1,10-fenantrolin yaitu senyawa 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-

4-ol dilakukan melalui reaksi siklisasi senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on. Senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on dilarutkan dalam kloroform, dibantu dengan katalis H₂SO₄ dan tween-80 sebagai katalis transfer fasa. Hasil yang diperoleh setelah direkrustalisasi dengan aseton : dietil eter (3:1) adalah berupa padatan putih agak kekuningan, titik lebur 182°C dan dengan rendemen 76,2 %.

Spektrum IR senyawa 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol disajikan pada Gambar 5.



Gambar 7 Spektrum massa senyawa 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol

Pita serapan pada $3035,7\text{ cm}^{-1}$ bersama-sama dengan pita tajam pada $1506,3\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya senyawa aromatik. Pita kuat pada $1600,8$ dan $1596,7\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus tak jenuh (C=C) dari aromatik. Pita serapan pada $2925,8$ dan $2854,5\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan vibrasi rentangan C-H dari alkil yang diperkuat oleh pita pada $1473,5\text{ cm}^{-1}$ untuk gugus metilen ($-\text{CH}_2-$) dan serapan pada $1371,3\text{ cm}^{-1}$ untuk gugus metil ($-\text{CH}_3$). Pita serapan pada $3473,6\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus hidroksi (OH). Adanya gugus $-\text{C}-\text{O}-$ dari alkohol ditunjukkan oleh pita serapan pada $1249,8$ dan $1124,4\text{ cm}^{-1}$.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol disajikan pada Gambar 6. Untuk lebih membuktikan kebenaran struktur produk yang diperoleh, maka karakterisasi dilanjutkan menggunakan spektroskopi massa untuk mengetahui berat molekul senyawa yang dianalisis. Spektrum spektroskopi massa tersebut disajikan pada Gambar 7.

Hasil analisis spektrum IR, $^1\text{H-NMR}$, dan spektrum massa dapat dikatakan bahwa hasil reaksi siklisasi adalah 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol.

KESIMPULAN

1. Reaksi 8-aminoquinolin dengan 2-asetil-butirolakton menggunakan katalis asam *p*-toluensulfonat dalam toluena, pada temperatur 110°C selama 6 jam menghasilkan 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on (60,6 %).

2. Siklisasi senyawa 3-[1-(quinolin-8-ilamino)-etiliden]-4,5-dihidro-furan-2-on dalam kloroform, dengan katalis H_2SO_4 dan tween 80 selama 4 jam pada temperatur 58°C menghasilkan 3-(2-hidroksi-etil)-2-metil-1,10-fenantrolin-4-ol (76,2 %).

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. KMNRT Indonesia yang telah mendanai penelitian melalui Proyek Riset Unggulan Terpadu (RUT) XI tahun 2003/2004.
2. Dra. Hj. Retno Dwi Soelistyowati, M.Sc (Alm) yang telah membimbing penulis pertama sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wilson and Gisvold, 1982, *Kimia Farmasi dan Medisinal Organik*, Edisi ketujuh (diterjemahkan Fatah, A.M), Gajah Mada University Press, Yogyakarta
2. Humberstone, A.J., Porter, C.J., and Charman, W.N. 1996, *J. Pharm. Sci.* 85, 5, 525-529.
3. Yapi, A. D., Mustofa, Valentin, A., Chavignon, O., and Teulade, J. C., *J. Chem. Pharm. Bull.* 48, 12, 1886 -1889.
4. Mustofa, Yapi, A. D., Valentin, A., and Tahir, I., 2003, *Berkala Umum Kedokteran*, 35,2, 67-64.
5. Mustofa, Tahir I., and Jumina, 2002, *Indon.J.Chem.* 2,2,91-96