

# Sintesis Iodo 2-Kuinolinon

Stefan M. Rumengan<sup>\*a</sup>, Khoirotul Ummah<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kimia, FMIPA-K, Universitas Negeri Manado, Tondano, 95619, Indonesia

<sup>b</sup> Jurusan Pendidikan Ilmu Pengetahuan Alam, Fakultas Tarbiyah dan Keguruan Universitas Islam Negeri Sunan Ampel Surabaya, 60237, Indonesia

## INFO ARTIKEL

Diterima 25 Februari 2023

Disetujui 28 April 2023

Key word:

Heterocycles

Iodination

Penckmann Reaction

Quinolinone

Kata kunci:

Heterosiklik

Iodinasi

Kuinolinon

Reaksi Penckmann

## ABSTRACT

Quinolones are important heterocyclic compounds in medicine and materials for DSSC or OLED. This study aims to make a quinolinone framework that has several functional groups. These functional groups can be coupled with various other heterocyclic compounds. The synthesis of the target compound consists of forming a quinolinone framework using phenyldiamine and ethyl aceto acetate via the Penckmann reaction then iodination using ICl. The Penckmann reaction succeeded in forming a quinolinone framework as indicated by shown a proton signal at 11.22 ppm. The iodination reaction was successfully carried out by adding iodo to the benzene ring and the appearance peak of (M+H) m/z was 300.9839 on mass spectroscopy. The compound 7-amino-8-iodo-4-methyl-2-quinolinone (compound 2) has been successfully synthesized. Compound 2 has 3 functional groups (amine, iodo and alkene) that can be used for coupling with the other heterocycles.

## ABSTRAK

Kuinolonon merupakan senyawa heterosiklik mempunyai yang penting dalam pengobatan dan material untuk DSSC ataupun OLED. Penelitian ini bertujuan untuk membuat kerangka kuinolinon yang memiliki beberapa gugus fungsi. Gugus fungsi tersebut dapat dikopling dengan berbagai senyawa heterosiklik yang lain. Sintesis senyawa target terdiri atas pembentukan kerangka kuinolinon menggunakan fenildiamin dan etil aseto asetat melalui reaksi Penckmann kemudian dilanjutkan dengan iodinasi menggunakan ICl. Reaksi Penckmann telah berhasil membentuk kerangka kuinolinon yang ditunjukkan oleh munculnya sinyal proton pada pergeseran 11,22 ppm. Reaksi iodinasi berhasil dilakukan dengan masukannya iodo pada cincin benzena dan munculnya puncak (M+H) m/z sebesar 300,9839 pada spektroskopi massa. Senyawa 7-amino-8-iodo-4-metil-2-kuinolinon (senyawa 2) telah berhasil disintesis. Senyawa memiliki 3 gugus (amina, iodo dan alkena) yang dapat digunakan untuk dikoplingkan dengan heterosiklik yang lain.

\*e-mail:

stefanrumengan@unima.ac.id

\*Telp: +6285756140952

## Pendahuluan

Senyawa heterosiklik adalah senyawa mempunyai peran yang penting dalam berbagai kegunaan antara lain sebagai pereaksi sintesis, material maupun pengobatan. Senyawa heterosiklik dapat diisolasi dari tumbuhan, spons, atau jamur. Beberapa senyawa heterosiklik dilaporkan

dapat dibuat seperti kerangka kumarin, kuinolin, antrakuinon, karbazol, dan tiokromena [1-5]. Kuinolinon adalah senyawa heterosiklik turunan kuinolin yang mirip dengan struktur kumarin. Perbedaananya terletak pada heteroatom yang terikat. Kuinolinon terikat nitrogen dan kumarin dengan oksigen Pemanfaatan

kuinolinon dalam medis telah banyak dilaporkan seperti antikanker dan antibakteri, antidepresan dan agen pengkhelet besi [6-9]. Pemanfaatan di bidang material seperti ligan, DSSC (*Dye Sensitizer Solar Cell*) ataupun OLED (*Organic Light Emitting Diode*) [10-12].

Pada penelitian ini, penulis hendak membuat kerangka kuinolinon yang memiliki gugus fungsi yang dapat dikoplingkan dengan senyawa heterosiklik lainnya sehingga dapat dijadikan prekursor senyawa obat maupun material. Iodinasi kuinolinon dapat menggunakan beberapa reagen seperti  $I_2$ , NIS (*N-Iodosuccinimide*), maupun ICl. Pemakaian ICl dilaporkan menghasilkan produk yang memiliki rendemen yang lebih tinggi [13].

## Bahan dan Metode

Alat yang digunakan pada penelitian adalah seperangkat peralatan gelas yang umum digunakan di laboratorium. Pemisahan menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan pelat aluminium berlapis silika gel 24 Merck Kieselgel 60 F254 dengan ketebalan 0,25 mm, kromatografi kolom gravitasi (KKG) menggunakan silika gel Merck 60 (35-70 mesh), kromatografi radial (KR) menggunakan silika gel Merck Si-Gel 60 PF254. Instrumen menggunakan spektroskopi NMR dengan spektrometer Agilent  $^1H$  NMR 500 MHz dan  $^{13}C$  NMR 125 MHz, serta spektroskopi masa (MS) Waters LCT Premiere XE.

Bahan yang digunakan pada penelitian adalah *m*-fenildiamina dipreparasi dengan natrium hidroksida (NaOH). Reagen yang dipakai dibeli dari Merck yaitu iodo klorida (ICl), etil aseto asetat (AcAcOEt),  $Na_2S_2O_3$ ,  $NaHSO_4$ , asam asetat (AcOH). Terdapat dua jenis pelarut yang digunakan yaitu pelarut p.a. (pro-analis) dan teknis. Pelarut p.a. yang dipakai yaitu metanol (MeOH). Pelarut teknis yang dipakai yaitu MeOH, aseton, etil

asetat (EtOAc), dikloro metana (DCM), dan *n*-heksana (NH).

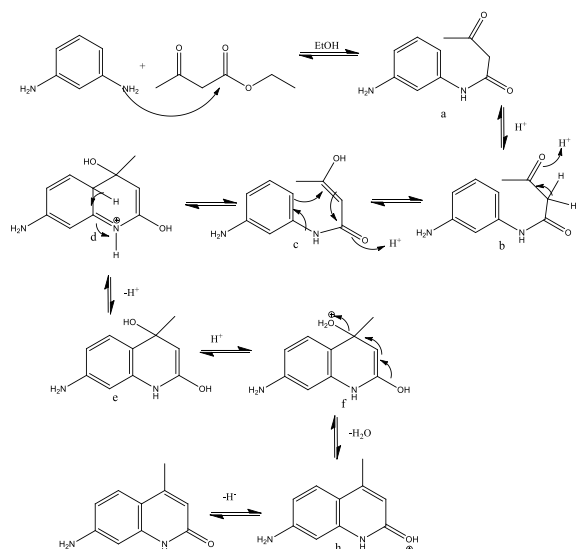
Prosedur kerja pada penelitian ini adalah sintesis kerangka kuinolinon, selanjutnya iodinasi pada senyawa tersebut. Senyawa *m*-fenildiamina sebanyak 5,77 g (1 ek) direaksikan dengan 6,8 mL AcAcOEt (1 ek) semalaman pada suhu 120 °C. Campuran reaksi didinginkan, ditambahkan akuades selanjutnya disaring. Padatan yang terbentuk, direkrystalisasi dengan metanol sehingga didapatkan kristal putih sebanyak 3,74 g (senyawa 1). Senyawa diperoleh ditentukan strukturnya dengan spektroskopi NMR dan MS.

Senyawa 1 sebanyak 174,203 mg (1 ek) dilarutkan dalam 5 mL AcOH, dimasukkan ke dalam labu reaksi dilanjutkan dengan penambahan 52,4  $\mu$ L iodo klorida (1 ek) sambil diaduk pada suhu 0 °C. Reaksi dilanjutkan pada suhu ruang selama 2 jam. Hasil reaksi disaring, larutan  $Na_2S_2O_3$  dan larutan  $NaHSO_4$  jenuh. Filtrat diekstraksi dengan EtOAc, fraksi organik diambil dan diuapkan. Pemurnian dilakukan dengan KKG menggunakan eluen EtOAc-NH (3:2) dilanjutkan dengan KR dengan eluen DCM-EtOAc (4:1).

## Hasil dan Pembahasan (Palatino Linotype 10)

### 1. Sintesis 7-amino-4-metil-2-kuinolinon

Kerangka kuinolinon dibuat mengikuti mekanisme reaksi Pechmann. Reaksi diawali dengan pembentukan amida (a). Setelah terbentuk amida, gugus karbonil membentuk enolat (c) yang selanjutnya berikatan dengan benzena membentuk piridin (e). Selanjutnya gugus hidroksil berikatan dengan  $H^+$  (f) kemudian mengalami dehidrasi sehingga terbentuk ikatan rangkap yang distabilkan melalui konjugasi dengan lepasnya  $H^+$  (g) membentuk senyawa 1 [14].

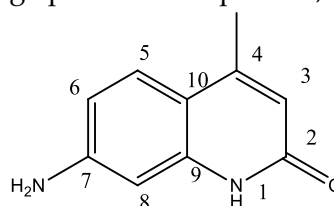


**Gambar 1.** Mekanisme reaksi Pechmann senyawa 1.

Identifikasi senyawa 1 menggunakan spektroskopi NMR. Pada  $^{13}\text{C}$  NMR terdapat 10 sinyal karbon, 1 sinyal karbon  $\text{sp}^3$  pada pergeseran 18,9 ppm dan 9 sinyal karbon  $\text{sp}^2$ . Sembilan sinyal tersebut terdiri atas 8 sinyal alkena dan aromatik (97,2; 110,8; 110,9; 115,1; 126,0; 141,2; 148,5 dan 151,5 ppm) Satu sinyal pada 162,9 merupakan sinyal karbonil.

Pada spektrum  $^1\text{H}$  NMR terdapat 7 sinyal terdiri dari masing-masing 1 sinyal metil singlet (2,27 ppm), amina (5,75 ppm), alkena (5,75 ppm), amida 11,22 ppm dan 3 sinyal aromatik (7,33; 6,46 dan 6,33 ppm). Sinyal pada pergeseran 11,22 ppm adalah ciri khas sinyal proton amida kuinolinon didukung dengan adanya sinyal karbonil pada spektrum  $^{13}\text{C}$  NMR di pergeseran 162,9 ppm yang merupakan sinyal amida. Sinyal metil singlet pada pergeseran 2,27 ppm didukung adanya sinyal pada spektrum  $^{13}\text{C}$  NMR di pergeseran 18,9 ppm. Sinyal amina pada senyawa 1 muncul pada pergeseran 5,75 ppm. Sinyal alkena singlet teridentifikasi pada pergeseran 5,96 ppm. Sinyal aromatik teridentifikasi melalui multiplisitas setiap sinyal. Sinyal pada pergeseran 7,33 ppm memiliki multiplisitas doublet dengan kopling sebesar 8,65 Hz. Kopling tersebut merupakan kopling orto sehingga sinyal ini merupakan sinyal proton pada posisi 5.

Sementara itu, sinyal pada pergeseran 6,38 ppm memiliki multiplisitas doublet dengan kopling sebesar 1,7 Hz yang merupakan kopling meta. Sinyal tersebut merupakan sinyal pada posisi 8. Sinyal 6,46 ppm memiliki multiplisitas doublet doublet sehingga dapat disimpulkan bahwa sinyal ini merupakan sinyal proton posisi 6. Sinyal karbon posisi 6 memiliki pergeseran yang sangat *shielding* karena terletak pada posisi  $\beta$  terhadap gugus amina dan amida sehingga mengalami efek mesomeri. Efek mesomeri terlihat juga pada karbon posisi 3, 4 dan 10.



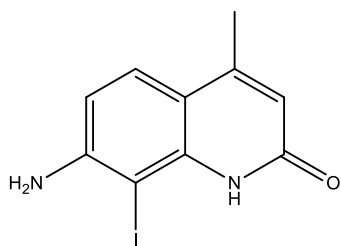
**Gambar 2.** Struktur senyawa 1.

## 2. Sintesis 7-amino-8-iodo-4-metil-2-kuinolinon

Pada reaksi iodinasi senyawa 1 didapatkan produk sebesar 401 mg. Pemisahan hasil reaksi menggunakan KKG dan KR menghasilkan senyawa 2 sebanyak 289 mg.

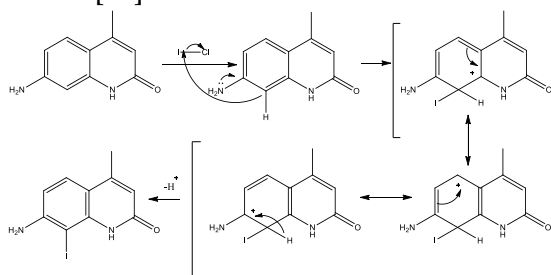
Berdasarkan spektroskopi NMR senyawa 2 menunjukkan ada 10 sinyal pada spektrum  $^{13}\text{C}$  NMR dan 5 sinyal pada  $^1\text{H}$  NMR. Sinyal amina dan metil tetap muncul pada spektrum  $^1\text{H}$  NMR pada pergeseran 4,56 ppm dan 2,40 ppm. Sinyal pada pergeseran 7,41 ppm dan 6,36 ppm dengan multiplisitas doublet memiliki kopling sebesar 8,6 Hz. Kopling tersebut menunjukkan kedua proton berposisi orto yakni pada posisi 5 dan 6. Sehingga dapat disimpulkan bahwa Iod telah masuk pada posisi 8. Hal ini didukung dengan ada sinyal  $^{13}\text{C}$  NMR pada pergeseran 72,1 ppm. Sinyal pada karbon posisi 8 sangat *shielding* akibat ada efek mesomeri dari gugus amina dan amida dan efek induksi dari gugus iodo. Sinyal pada pergeseran 6,27 ppm merupakan sinyal dari alkena posisi 3. Pengukuran spektroskopi massa

menunjukkan adanya puncak (M+H) m/z sebesar 300,9839 sementara hasil perhitungan sebesar 300,9758. Hasil ini menunjukkan adanya senyawa dengan rumus molekul  $C_{10}H_9N_2OI$  yang sama dengan rumus molekul senyawa 2. Hal ini juga menunjukkan walaupun tidak munculnya sinyal proton amida pada spektrum  $^1H$  NMR namun hasil ini mendukung bahwa produk reaksi iodinasi adalah senyawa 2 seperti yang diusulkan.



**Gambar 2.** Struktur senyawa 2

Mekanisme reaksi iodinasi senyawa 1 merupakan reaksi substitusi nukleofilik aromatik. Dimana spesi  $I^+$  berikatan dengan cincin benzena membentuk ion arenium. Penstabilan sistem aromatik melalui resonansi dan dilanjutkan lepasnya proton membentuk senyawa 2. Gugus amina dan amida merupakan pengaruh orto dan para. Hal ini memungkinkan terjadinya substitusi nukleofilik pada posisi 8 yang merupakan posisi orto terhadap gugus amina maupun amida [15].



**Gambar 4.** Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik (iodinasi) senyawa 1.

Melalui pekerjaan diatas, penulis berhasil mendapatkan senyawa 2 yang memiliki 3 gugus yang dapat dikoplingkan dengan senyawa lain. Gugus amina dapat membentuk kopling diazo dengan berbagai senyawa aromatik [16-17]. Gugus alkena dapat diformilasi yang selanjutnya dibuat

akseptor electron dapat sistem D- $\pi$ -A pada DSSC. Gugus Iodo merupakan pengkopling pada reaksi Heck-Negiishi yang berbasis Pd.

Pekerjaan selanjutnya dapat dilakukan reaksi kopling dengan gugus-gugus di atas untuk mendapatkan kegunaan yang baik dalam pengobatan maupun material.

## Kesimpulan

Sintesis pembentukan senyawa iodo 2-kuinolinon telah berhasil dilakukan melalui reaksi Pechmann pada fenildiamin dan AcAcOEt dilanjutkan dengan iodinasi ICl sehingga terbentuk 7-amino-8-iodo-4-metil-2-kuinoolinon (senyawa 2).

## Daftar Pustaka

1. Han, L; Wu, H; Cui, Y; Zu, X; Ye, Q dan Gao, J. Chemistry Synthesis and density functional theory study of novel coumarin-type dyes for dye sensitized solar cells. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2014**, 290, 54–62.
2. Shahabi, D. dan Tavakol, H. One-pot synthesis of quinoline derivatives using choline chloride/tin (II) chloride deep eutectic solvent as a green catalyst. *J. Mol. Liq.* **2016**, 220, 324–328.
3. Abualnaja, M; Waddell, P. G; Clegg, W. dan Hall, M. J. Synthesis of pentacyclic pyrrolo [3,4-a]carbazole-1,3(2H)-diones via an intermolecular Diels-Alder, intramolecular carbonyl-ene reaction strategy. *Tetrahedron.* **2016**, 72, 5798–5806.
4. Lupidi, G; Bassetti, B; Ballini, R; Petrini, M dan Palmieri, A. A New and Effective One-Pot Synthesis of Polysubstituted Carbazoles Starting from  $\beta$ -Nitro- $\beta,\gamma$ -Unsaturated-Ketones and Indoles, *J. Org.Chem.* **2021**, 10, 2334–2337.
5. Suresh, L; Vijay, P. S; Poornachandra, Y; Kumar, C. G. dan Chandramouli, G. V. P. An efficient one-pot synthesis of thiochromeno [3,4-d] pyrimidines derivatives: inducing ROS dependent

- antibacterial and anti-biofilm activities. *Bioorg. Chem.* **2016.** 68, 159–165.
6. Duff, Brian, Thangella, V. R; Creaven, B. S; Walsh, M. dan Egan, D. A. Anti-cancer activity and mutagenic potential of novel copper (II) quinolinone schiff base complexes in hepatocarcinoma cells, *Eur. J. Pharmacol.*, **2012.** 1, 45–55.
  7. Jayagobi, M; Raghunathan, R; Sainath, S. dan Raghunathan, M. Synthesis and antibacterial property of pyrrolopyrano quinolinones and pyrroloquinolines. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011.** 6, 2075–2082.
  8. Deng, X. Q; Song, M. X; Zheng, Y. dan Quan, Z. Y. Design, synthesis and evaluation of the antidepressant and anticonvulsant activities of triazole-containing quinolinones, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014.** 73, 217–224.
  9. Teng, Y; Suwanarusk, R; Hong, M; Srinivasan, R; Soh, A; Ong, M. dan Chai, C. L. L. An amidation/cyclization approach to the synthesis of N-hydroxyquinolinones and their biological evaluation and iron (II) chelating agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015.** 25, 607–610.
  10. Buchtík, R; Nemec, I dan Trávníček, Z. A zinc (II) quinolinone complex (Et<sub>3</sub>NH)[Zn(qui)Cl<sub>2</sub>]: synthesis, x-ray structure, spectral properties and in vitro cytotoxicity, *J. Mol. Struct.*, **2014.** 1, 42–48.
  11. Ganesan, P; Chandiran, A; Gao, P; Rajalingam, R; Gratzel, M. dan Nazeeruddin, M. K. Molecular engineering of 2-quinolinone based anchoring groups for dye-sensitized solar cells, *J. Phys. Chem. C*, **2014.** 30, 16896–16903.
  12. Chuang, T. H; Yang, C. H. dan Kao, C. P. Efficient red-emitting cyclometalated iridium (III) complex and applications of organic light-emitting diode, *Inorganica Chim. Acta*, **2009.** 14, 5017–22.
  13. Mo, J; Choi, W; Min, J; Kim, C; Eom, D; Kim, S. H. dan Lee, P. H. ICl-mediated intramolecular twofold iodoarylation of diynes and diynyl diethers and amines: synthesis of bis(2H-hydronaphthalene and chromene) and 2 H-quinoline bearing an alkenyl iodide moiety, *J. Org. Chem.*, **2013.** 78, 4–10.
  14. Kürti, L; dan Czakó, B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Elsevier Academic Press, Burlington, 2005. 394.
  15. Solomons, T. W. G. dan Fryhle, C. B. Organic Chemistry, ed 7, John Wiley and Sons, Denvers, 2009. 939–942.
  16. Valizadeh, H; Shomali, A; Nourshargh, S. dan Mohammad-Rezaei, R. Carboxyl and nitrite functionalized graphene quantum dots as a highly active reagent and catalyst for rapid diazotization reaction and synthesis of azo-dyes under solvent-free conditions, *Dye. Pigment.*, **2015.** 113, 522–528.
  17. Fritzsche, K; Grob, M; Braig, A; Klenze, I. M dan Villan, G. D. G. Long wavelength shifted benzotriazole UV – Vis absorbers and their use. 2010. US Patent No. 20100163813A1.