

Sintesis Diazo 2-Kuinolinon

Stefan M. Rumengan^{*a}, Khoirotul Ummah^b, Robby G. Mahardika^c, Ana Mardliyah^d, Mariam Ulfah^e, Ajeng T. Syawila^f

^a Kimia, FMIPA-K, Universitas Negeri Manado, Tondano, 95619, Indonesia

^b Pendidikan Ilmu Pengetahuan Alam, FTK, Universitas Islam Negeri Sunan Ampel, Surabaya, 60237, Indonesia

^c Kimia, FT, Universitas Bangka Belitung, Bangka, 33172, Indonesia

^d Kimia, FST, Universitas Islam Negeri Walisongo, Semarang, 50185, Indonesia

^e Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Cirebon, Cirebon, 45143, Indonesia

^f Teknologi Kimia Tekstil, Akademi Industri Tekstil Bandung, Bandung, 40264, Indonesia

INFO ARTIKEL

Diterima 11 September 2023

Disetujui 29 Oktober 2023

Key word:

Diazo

Heterocycles

Penchmann Reaction

Resorcinol

Quinolinone

Kata kunci:

Diazo

Heterosiklik

Kuinolinon

Reaksi Penchmann

Resorsinol

ABSTRACT

Quinolones are heterocyclic compounds that are important in medicine and materials for DSSCs or OLEDs. This research aims to obtain a quionlion framework compound which has a diazo group coupled to an aromatic compound. The synthesis of the target compound consists of the formation of a quinolinone framework using phenyldiamine and ethyl aceto acetate via the Penchmann reaction, followed by diazo formation and coupling with resorcinol. The Penchmann reaction has succeeded in forming the quinolinone framework as indicated by the appearance of a proton signal at a shift of 11.15 ppm. The diazo coupling reaction using the method of Fritzsche et al has been successfully carried out. This is shown by the wave numbers of 1421 cm^{-1} and 1473 cm^{-1} as a characteristic of diazo. The compound 7-[(2,4-dihydroxyphenyl)diazonyl]-4-methyl-2-quinolinone (compound 2) has been successfully synthesized.

ABSTRAK

Kuinolonon merupakan senyawa heterosiklik mempunyai yang penting dalam pengobatan dan material untuk DSSC ataupun OLED. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan Senyawa kerangka kuionlion yang memiliki gugus diazo yang dikoplingkan dengan Senyawa aromatik. Sintesis senyawa target terdiri atas pembentukan kerangka kuinolinon menggunakan fenildiamin dan etil aseto asetat melalui reaksi Penchmann kemudian dilanjutkan pembentukan diazo dan dikoplingkan dengan resorsinol. Reaksi Penchmann telah berhasil membentuk kerangka kuinolinon yang ditunjukan oleh munculnya sinyal proton pada pergeseran 11,15 ppm. Reaksi kopling diazo menggunakan metode Fritzsche et al telah berhasil dilakukan. Hal ini ditunjukan adanya bilangan gelombang 1421 cm^{-1} dan 1473 cm^{-1} sebagai ciri khas dari diazo. Senyawa 7-[(2,4-dihidroksifenil)diazenil]-4-metil-2-kuinolinon (senyawa 2) telah berhasil disintesis.

*e-mail:

stefanrumengan@unima.ac.id

*Telp: +6285756140952

Pendahuluan

Senyawa heterosiklik memiliki peranan signifikan dalam berbagai hal seperti dalam pengobatan, material fungsional maupun reagen dalam sintesis senyawa [1] [2] [3]. Senyawa heterosiklik bisa didapatkan dari berbagai sumber, termasuk tumbuhan, spons, dan organisme jamur [4] [5]. Berbagai senyawa

heterosiklik dilaporkan dapat disintesis seperti kerangka kumarin, kuinolin, antrakuinon, karbazol, dan tiokromena [6] [7] [8] [9] [10].

Kuinolinon adalah jenis senyawa heterosiklik yang merupakan turunan dari kuinolin, dengan struktur yang serupa dengan kumarin. Perbedaan utamanya terletak pada heteroatom yang terikat dalam molekulnya;

kuinolinon memiliki ikatan nitrogen, sementara kumarin memiliki ikatan oksigen. Kuinolinon telah menjadi subjek penelitian yang signifikan dalam bidang medis dan material. Dalam konteks medis, kuinolinon telah banyak dipelajari karena berbagai potensinya. Senyawa ini telah diteliti sebagai agen antikanker dan antibakteri, serta memiliki potensi sebagai antidepresan dan agen pengkkelat besi, yang dapat digunakan dalam pengobatan berbagai kondisi Kesehatan [11] [12] [13]. Di bidang material, kuinolinon memiliki beragam aplikasi yang menarik. Ini dapat berperan sebagai ligan dalam kimia koordinasi, serta digunakan dalam teknologi DSSC (Dye Sensitized Solar Cell) untuk menghasilkan energi matahari menjadi listrik, dan juga dalam teknologi OLED (Organic Light Emitting Diode) untuk menghasilkan cahaya dalam perangkat elektronik organik [14] [15]. Keberagaman aplikasi ini menjadikan kuinolinon sebagai komponen penting dalam pengembangan berbagai produk dan teknologi yang relevan.

Senyawa diazo merupakan kelas zat yang sangat serbaguna, yang reaktivitasnya terhadap berbagai jenis transformasi kimia dapat dipicu oleh dekomposisi menjadi spesies karben dengan hilangnya molekul nitrogen. Penambahan gugus diazo dilaporkan meningkatkan sifat fotofisik dari senyawa target [16] [17].

Pada penelitian sebelumnya telah berhasil mendapatkan kerangka kuinolinon dengan terdapat gugus amina [18]. Gugus amina tersebut akan ditransformasi menjadi diazo yang akan dikoplingkan dengan resorsinol dengan metode yang dilakukan Fritzsche et al (2010) [19] [20].

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). Cerium sulfat yang digunakan sebagai pereaksi penampak noda pada KLT. Sedangkan analisis elusidasi

struktur menggunakan beberapa metode spektroskopi yaitu spektroskopi FTIR Bruker Alpha, spektroskopi NMR dengan spektrometer Agilent ^1H NMR 500 MHz dan spektrofotometer UV-VIS Carry 100 Conc.

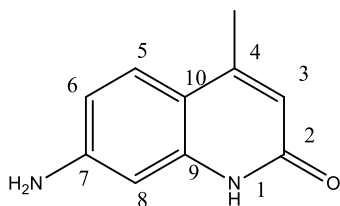
Bahan yang digunakan pada penelitian adalah *m*-fenildiamina dipreparasi dengan natrium hidroksida (NaOH). Reagen yang dipakai dibeli dari Merck yaitu etil asetoasetat (AcAcOEt), resorsinol, AcOH, NaOH, NaOAc HCl, dan NaNO_2 . Terdapat dua jenis pelarut yang digunakan yaitu pelarut p.a. (pro-analisis) dan teknis. Pelarut p.a. yang dipakai yaitu metanol (MeOH) dan Toluena. Pelarut teknis yang dipakai yaitu MeOH, aseton, etil asetat (EtOAc), dikloro metana (DCM), dan *n*-heksana (NH).

Prosedur kerja pada penelitian ini adalah pembentukan kerangka kuinolinon, selanjutnya diazoniasi pada senyawa tersebut. Sebanyak 4,99 g (1 ek) senyawa *m*-fenildiamina direaksikan dengan 5,84 mL etil asetoasetat (1 ek) selama 18 jam pada suhu 120 °C. Campuran reaksi didinginkan, ditambahkan akuades selanjutnya disaring sehingga didapatkan padatan putih kehijauan. Padatan yang terbentuk, direkristalisasi dengan metanol sehingga didapatkan kristal putih sebanyak 1,48 g (senyawa 1). Senyawa diperoleh ditentukan strukturnya dengan spektroskopi ^1H NMR. Senyawa 1 sebanyak 500 mg (1 ek) dimasukkan ke dalam labu reaksi kemudian ditambahkan 9,65 mL larutan AcOH-HCl- H_2O (30:7:30). Selanjutnya ditambahkan 0,72 mL NaNO_2 4M (1 ek) dan diaduk selama 1 jam. Pada wadah terpisah disiapkan resorsinol (1 ek) dalam 6 mL MeOH-toluena (17:3) dan ditambahkan 379 mg NaOAc dan 56 mg NaOH. Campuran reaksi yang mengandung resorsinol ditambahkan pada campuran reaksi yang terdapat senyawa 1. Selanjutnya ditambahkan 10 mL NaOH 43% dan diaduk selama 12 jam. Campuran reaksi kemudian dibasakan sampai pH 12 dan diekstraksi dengan etil asetat dan terbentuk emulsi sehingga disaring. Endapan yang terbentuk sebanyak 638,6 mg. Pemisahan dilakukan dengan KKG menggunakan eluen DCM-EtOAc (1:1) dilanjutkan EtOAc- MeOH 7:3.

Hasil dan Pembahasan

Identifikasi ^1H NMR terhadap senyawa 1 untuk mengkonfirmasi telah terbentuknya 7-amino-4-metil-2-kuinolinon seperti pada penelitian sebelumnya. Pada spektrum ^1H NMR terdapat 7 sinyal terdiri dari masing-masing 1 sinyal metil singlet (2,27 ppm), amina (5,73 ppm), alkena (5,94 ppm), amida 11,15 ppm dan 3 sinyal aromatik (7,33; 6,46 dan 6,35 ppm). Sinyal pada pergeseran 11,15 ppm adalah ciri khas sinyal proton amida kuinolinon.

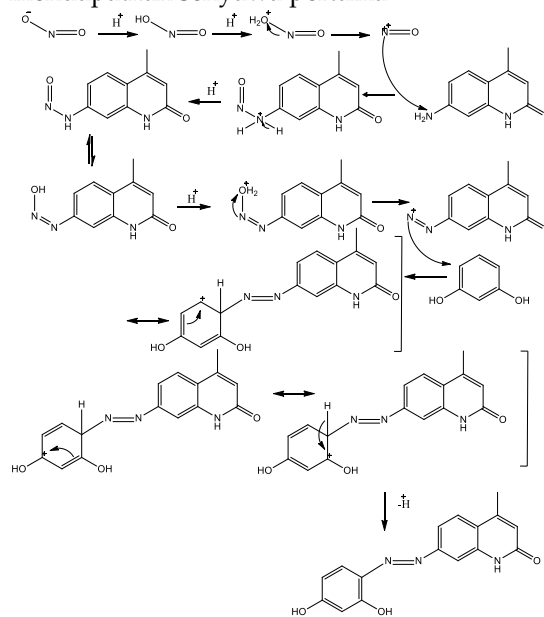
Melalui spektrum di atas, terdapat sinyal metil singlet (3H) pada pergeseran 2,27 ppm. Sinyal amina (2H) muncul pada pergeseran 5,73 ppm. Sinyal alkena singlet (1H) teridentifikasi pada pergeseran 5,94 ppm. Sinyal aromatik teridentifikasi melalui multiplisitas setiap sinyal. Sinyal pada pergeseran 7,33 ppm (1H) memiliki multiplisitas doublet dengan kopling sebesar 8,65 Hz. Sementara itu, sinyal pada pergeseran 6,35 ppm (1H) memiliki multiplisitas doublet dengan kopling sebesar 1,8 Hz yang merupakan kopling meta. Sinyal 6,46 ppm (1H) memiliki multiplisitas doublet. Sinyal karbon posisi 6 memiliki pergeseran yang sangat *shielding* karena terletak pada posisi β terhadap gugus amina dan amida sehingga mengalami efek mesomeri. Pola pergeseran kimia yang mirip dengan nilai pergeseran yang hampir sama dengan penelitian sebelumnya maka senyawa 1 dapat dikonfirmasi sebagai 7-amino-4-metil-2-kuinolinon. Senyawa 1 dapat dijadikan prekursor pembentukan Senyawa diazo kuinolinon.



Gambar 1. Struktur senyawa 1

Reaksi diazonium merupakan reaksi pembentukan ikatan $\text{N}=\text{N}$ yang berkopling dengan beragam senyawa. Pada penelitian ini dilakukan kopling dengan resorsinol. Mekanisme reaksi ini dijabarkan pada gambar IV.8. Reaksi diazonium pada senyawa 1 dilakukan memakai metode yang dilakukan Fritzsche dkk. (2010). Pada produk reaksi ini

tidak terbentuk endapan namun dalam bentuk larutan sehingga larutan yang didapat diekstraksi dengan diklorometana namun terbentuk endapan sehingga disaring. Endapan yang terbentuk sebesar 638,6 mg. Berdasarkan analisis KLT terdapat 3 noda pada senyawa ini. Pemisahan dilakukan dengan KKG namun sampel terlebih dahulu diimpreg menggunakan silika. Eluen yang digunakan adalah EtOAc-DCM 1:1 untuk mendapatkan senyawa pertama. Pemisahan dilanjutkan dengan eluen EtOAc-MeOH 7:3 untuk mendapatkan senyawa yang tersisa. Namun kedua senyawa tetap sulit untuk dipisahkan sehingga hanya mendapatkan senyawa pertama



Gambar 2. Mekanisme reaksi kopling diazo senyawa 1 dengan resorsinol [21].

Hasil analisis menggunakan NMR pada senyawa pertama tidak memberikan data yang dapat dianalisis karena kelarutan senyawa tersebut yang sangat rendah terhadap pelarut DMSO. Senyawa diazo ini apabila terlalu pekat akan berbentuk gel. Sehingga dilakukan analisis dengan menggunakan spektroskopi UV-Vis dan FTIR pelet KBr.

Hasil pengujian dengan UV-Vis menunjukkan adanya perbedaan panjang gelombang. Dimana pada senyawa diazo memiliki panjang gelombang sebesar 435 nm sedangkan senyawa 1 memiliki panjang gelombang sebesar 347 nm. Hal ini menandakan ada pergeseran batokromik akibat penambahan kromofor yaitu resorsinol. Panjang

gelombang senyawa diazo umumnya berada pada panjang gelombang 420 - 440 nm.

Hasil analisis dengan FTIR menunjukkan adanya pita serapan 3379 cm^{-1} yang merupakan serapan gugus OH pada fenolik dalam hal ini resorsinol. Pita serapan C-H alifatik muncul pada bilangan gelombang 2925 cm^{-1} dan 2855 cm^{-1} . Pita serapan pada bilangan gelombang 1639 dan 1655 cm^{-1} merupakan gugus karbonil yakni amida ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$) dan biasa juga merupakan serapan vibrasi $\text{C}=\text{C}$ alkena asimetri. Hal ini dukung dengan munculnya pita serapan 804 – 841 cm^{-1} yang merupakan vibrasi bengkok dari alkena trisubstitusi. Pita serapan pada 3421 cm^{-1} mendukung adanya gugus amida yakni vibrasi ulur N-H amida sekunder. Pita serapan diazo ($\text{N}=\text{N}$) muncul pada bilangan gelombang 1421 cm^{-1} dan 1473 cm^{-1} . Pita Serapan aromatik muncul pada 1551 cm^{-1} dan 1525 cm^{-1} merupakan vibrasi ulur $\text{C}=\text{C}$ [22] [23].

Analisis menggunakan FTIR dapat disimpulkan bahwa senyawa diazo dari hasil kopling antara senyawa 1 dan resorsinol telah terbentuk. Munculnya pita serapan diazo merupakan bukti kuat kopling kedua senyawa heterosiklik ini telah terbentuk. Pita serapan para diazo benzena akan muncul di sekitaran 1421 cm^{-1} . Berdasarkan kedua analisis spektroskopi maka senyawa resorsinoil diazo kuinolinon telah berhasil didapatkan yakni 7-[(2,4-dihidroksifenil)diazenil]-4-metil-2-kuinolinon.

Pekerjaan selanjutnya dapat dilakukan pengujian kopling diazo dengan berbagai senyawa aromatik yang lain. Prekursor atau *starting material* dapat diganti dengan 7-amino-8-iodo-4-metil-2-kuinolinon sehingga memperkaya studi reaktivitas gugus dan kerangka senyawa turunan 2-kuinolinon. Pengujian aktivitas biologis maupun performansi material seperti DSSC (*Dye Sensitizer Solar Cell*), OLED (*Organic Light Emitting Diode*) maupun sensor perlu dilakukan.

Ucapan terimakasih

Pada bagian ini dapat disampaikan ucapan terimakasih kepada Dr. rer. Nat. Didin Mujahidin dan Laboratorium KOBA ITB yang membantu penulis menyelesaikan penelitian.

Kesimpulan

Sintesis pembentukan senyawa diazo 2-kuinolinon telah berhasil dilakukan melalui reaksi Pechmann pada fenildiamin dan etil asetoasetat dilanjutkan dengan kopling diazo resorsinol sehingga terbentuk 7-[(2,4-dihidroksifenil)diazenil]-4-metil-2-kuinolinon.

Daftar Pustaka

1. Kumar, R.S.; Antonisamy, P.; Almansour, A.I.; Arumugam, N.; Al-thamili, D.M.; Kumar, R.R.; Kim, H.-R.; Kwon, K.-B. Discovery of Novel Cage-like Heterocyclic Hybrids as Anti-Inflammatory Agents through the Inhibition of Nitrite, PGE2 and TNF- α . *Bioorganic Chemistry* **2019**, *91*, 103180, doi:10.1016/j.bioorg.2019.103180.
2. Ledwon, P.; Motyka, R.; Ivaniuk, K.; Pidluzhna, A.; Martyniuk, N.; Stakhira, P.; Baryshnikov, G.; Minaev, B.F.; Ågren, H. The Effect of Molecular Structure on the Properties of Quinoxaline-Based Molecules for OLED Applications. *Dyes and Pigments* **2020**, *173*, 108008, doi:10.1016/j.dyepig.2019.108008.
3. López-Martínez, L.M.; Santacruz-Ortega, H.; Navarro, R.E.; Caro-León, F.J.; Ochoa-Terán, A. Studies by ^1H NMR and UV-Vis Spectroscopy of the Molecular Recognition of Histamine by Copper and Zinc Complexes of Polyazamacrocyclic Ligands. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1204*, 127545, doi:10.1016/j.molstruc.2019.127545.
4. Marsicano, V.; Marraffa, G.; Chiarini, M.; Palombi, L.; Arcadi, A. Divergent Sequential Reactions of B-(2-Aminophenyl)- α , β -ynones with Malonyl Chloride. *Eur J Org Chem* **2022**, *2022*, e202201187, doi:10.1002/ejoc.202201187.
5. Liu, Y.; Ding, L.; He, J.; Zhang, Z.; Deng, Y.; He, S.; Yan, X. A New Antibacterial Chromone from a Marine Sponge-Associated Fungus *Aspergillus* Sp. LS57. *Fitoterapia* **2021**, *154*, 105004, doi:10.1016/j.fitote.2021.105004.
6. Patel, T.I.; Laha, R.; Moschitto, M.J. Synthesis of Quinoline Silyloxymethylsulfones as Intermediates to Sulfonyl Derivatives. *J. Org. Chem.* **2022**,

- 87, 15679–15683, doi:10.1021/acs.joc.2c02044.
7. Hosseini Nasab, N.; Azimian, F.; Kruger, H.G.; Kim, S.J. Acetylcoumarin in Cyclic and Heterocyclic-Containing Coumarins: Synthesis and Biological Applications. *Tetrahedron* **2022**, *129*, 133158, doi:10.1016/j.tet.2022.133158.
8. Gao, R.-X.; Yao, Y.; Xie, W.; Xu, J.-Y.; Yang, G.-Z.; Li, J.; Liao, M. Two Novel Hydroquinones from the Roots of *Arnebia Guttata* Bge. *Biochemical Systematics and Ecology* **2021**, *99*, 104344, doi:10.1016/j.bse.2021.104344.
9. Embrey, S.J.; Barrios-Perez, C.; Bunce, R.A. (±)- CIS -4A-ALKYL -1,3,4,4a,9, 9A-HEXAHYDRO-2 H -carbazol-2-ones by Domino Nitro REDUCTION-AZA-MICHAEL Addition to Enones. *Journal of Heterocyclic Chem* **2022**, *59*, 750–759, doi:10.1002/jhet.4418.
10. Itoi, H.; Takagi, K.; Usami, T.; Nagai, Y.; Suzuki, H.; Matsuoka, C.; Iwata, H.; Ohzawa, Y. Electrochemical Oxidation of Anthracene to Anthraquinone inside the Nanopores of Activated Carbon: Implications for Electrochemical Capacitors. *ACS Appl. Nano Mater.* **2023**, *6*, 11541–11552, doi:10.1021/acsanm.3c01565.
11. Duff, B.; Reddy Thangella, V.; Creaven, B.S.; Walsh, M.; Egan, D.A. Anti-Cancer Activity and Mutagenic Potential of Novel Copper(II) Quinolinone Schiff Base Complexes in Hepatocarcinoma Cells. *European Journal of Pharmacology* **2012**, *689*, 45–55, doi:10.1016/j.ejphar.2012.06.004.
12. Jayagobi, M.; Raghunathan, R.; Sainath, S.; Raghunathan, M. Synthesis and Antibacterial Property of Pyrrolopyrano Quinolinones and Pyrroloquinolines. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 2075–2082, doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.060.
13. Song, M.-X.; Rao, B.-Q.; Cheng, B.-B.; Yi, B.S.P.; Wu, B.S.P.; Zeng, H.; Luo, Y.; Deng, X.-Q. Design, Synthesis and Evaluation of the Antidepressant and Anticonvulsant Activities of Triazole-Containing Benzo[d]Oxazoles. *CNSDDT* **2017**, *16*, 187–198, doi:10.2174/1871527315666160822112501.
14. Ganesan, P.; Chandiran, A.; Gao, P.; Rajalingam, R.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M.Khaja. Molecular Engineering of 2-Quinolinone Based Anchoring Groups for Dye-Sensitized Solar Cells. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 16896–16903, doi:10.1021/jp5004352.
15. Buchtík, R.; Nemec, I.; Trávníček, Z. A Zinc(II) Quinolinone Complex (Et₃NH)[Zn(Qui)Cl₂]: Synthesis, X-Ray Structure, Spectral Properties and in Vitro Cytotoxicity. *Journal of Molecular Structure* **2014**, *1060*, 42–48, doi:10.1016/j.molstruc.2013.12.050.
16. Guo, S.; Sun, L.; Li, X.; Zhang, X.; Fan, X. Selective Synthesis of Indazolo[2,3- a]Quinolines via Rh(III)-Catalyzed Oxidant-Free [4+2] or [5+1] Annulation of 2-Aryl-2 H -indazoles with α -Diazo Carbonyl Compounds. *Adv Synth Catal* **2020**, *362*, 913–926, doi:10.1002/adsc.201901422.
17. Zhmurov, P.A.; Dar'in, D.V.; Bakulina, O.Yu.; Krasavin, M. One-Pot Preparation of Methyl 2-Diazo-3-Oxopropionates Comprising an Aqueous 'Sulfonyl-Azide-Free' (SAFE) Diazo Transfer Step. *Mendeleev Communications* **2020**, *30*, 311–312, doi:10.1016/j.mencom.2020.05.016.
18. Rumengan, S.; Ummah, K. Synthesis of Iodo Quinolinone. *Fullerene Journ.Of Chem* **2023**, *8*, 16–20, doi:10.37033/fjc.v8i1.500.
19. Valizadeh, H.; Shomali, A.; Nourshargh, S.; 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. *Dyes and Pigments* **2015**, *113*, 522–528, doi:10.1016/j.dyepig.2014.09.023.
20. 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..
21. Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*; Elsevier Academic Press: Amsterdam ; Boston, 2005; ISBN 978-0-12-429785-2.

22. Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; 7th ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005; ISBN 978-0-471-39362-7.
23. Solomons, T.W.G.; Fryhle, C.B. *Organic Chemistry*; 10. ed., internat. student version.; Wiley: Hoboken, NJ, 2011; ISBN 978-0-470-40141-5.



© 2023 by the authors. Licensee Fullerene Journal Of Chem. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).