

Sintesis kerangka 1-azabisiklo[3.2.2]nonana dari sinkonidin

Synthesis of 1-azabicyclo[3.2.2]nonane from cinchonidine

Didin Mujahidin¹ dan Hans Martin Rudolf Hoffmann²

¹Kelompok Keahlian Kimia Organik, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesa 10, Bandung, Indonesia

²Institut fuer Organische Chemie der Leibniz Universitaet Hannover, Schneiderberg 1B, 30167 Hannover, Jerman

e-mail: didin@chem.itb.ac.id

Diajukan: 12 Agustus 2013; diterima: 13 September 2013

Abstract

The 1-azabicyclo[3.2.2]nonane is a potent building block which have important biologically activities including for Alzheimer and ashmatic treatment. The skeleton can be accessed by rearrangement of quinuclidine ring in Cinchona alkaloids. The rearrangement established three chiral center at C-2, C-3, and C-6. The rearrangement of quinuclidine moiety to azabicyclic[3.2.2]nonane system of mesylated cinchonidine took place by hydrolysis in a mixture of acetone–water (1:1) with 47% yields. The structure determination of the product and its absolute configuration of chiral centers were established by using spectroscopy data including, ¹H NMR, ¹³C NMR, 1D NOE and HR-MS.

Keywords: quinuclidine, cinchonidine, 1-azabicyclo[3.2.2]nonane, NMR

Abstrak

Kerangka 1-azabisiklo[3.2.2]nonana merupakan unit kerangka karbon potensial yang memiliki aktivitas biologi penting seperti untuk obat Alzheimer dan obat asma. Kerangka ini berhasil diperoleh melalui penataan ulang cincin kuinuklidin pada alkaloid kina sehingga menghasilkan senyawa 1-azabisiklo[3.2.2]nonana yang memiliki gugus pada C-2, C-3, dan C-6 dengan konfigurasi yang tertentu. Penataan ulang berhasil dilakukan pada sinkonidin melalui tahapan pembentukan turunan mesilat dilanjutkan dengan reaksi hidrolisis pada campuran pelarut air dengan aseton (1:1) dengan rendemen 47%. Penentuan struktur dan konfigurasi absolut dari hasil penataan ulang dilakukan dengan menggunakan data spektroskopi yang meliputi ¹H NMR, ¹³C NMR, 1D NOE dan HR-MS.

Kata kunci: kuinuklidn, sinkonidin, 1-azabisiklo[3.2.2]nonana, NMR

PENDAHULUAN

Alkaloid kina telah lama dikenal sebagai sumber senyawa obat. Senyawa

kinin yang merupakan komponen utama metabolit sekunder pada tumbuhan kina hingga saat ini masih digunakan sebagai obat malaria yang cukup ampuh. Kinidin

diresepkan untuk pengobatan jantung berdetak tidak teratur. Alkaloid kina juga dikenal sebagai bahan tambahan untuk menimbulkan rasa pahit dan kesat pada minuman ringan dan tonikum. Kegunaan alkaloid kina yang lain adalah sebagai media pemisah untuk mendapatkan enansiomer senyawa obat kiral melalui pembentukan garam diastereoisomer dari campuran rasemat obat tersebut. Sebagai contoh: untuk memisahkan senyawa obat anti peradangan naproksen, digunakan kuinin dan sinkonidin agar didapatkan enansiomer naproksen yang memiliki konfigurasi S. Diketahui bahwa hanya naproksen dengan konfigurasi S yang memiliki aktivitas anti peradangan yang tinggi (Song, 2009).

Dalam beberapa dekade terakhir, alkaloid kina dijadikan bahan baku sintesis senyawa obat kiral melalui pendekatan sumber kiral (*chiral pool*). Keunggulan dari sintesis obat kiral melalui pendekatan *chiral pool* adalah diperolehnya nilai *ee* (*enantiomer excess*) yang sempurna tanpa ada gangguan enansiomernya. Keberadaan lima atom kiral pada kuinin menjadikan senyawa ini potensial sebagai sumber atom kiral. Obat mequitazin yang merupakan salah satu obat penting untuk alergi rinitis saat ini sintesis senyawanya dikembangkan melalui penggunaan bahan baku alkaloid kinin (Leroux *et al.*, 2011).

Struktur molekul alkaloid kina dibagi menjadi dua bagian molekul, yaitu unit aromatik kuinolin dan unit non-aromatik kuinuklidin yang dihubungkan dengan gugus alkohol sekunder pada karbon C-9. Fungsionalisasi gugus alkohol menjadi gugus lepas seperti menjadi halida atau mesilat akan memfasilitasi ekspansi kerangka kuinuklidin untuk menghasilkan kerangka baru azabisiklo[3.2.2]nonana (Rabe *et al.*,

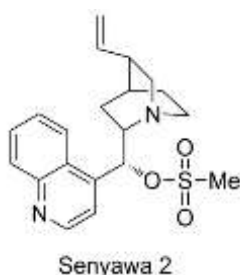
1934; Rabe, 1941).

Senyawa TC-1698 merupakan salah satu senyawa dengan kerangka azabisiklo[3.2.2]nonana dan telah dipatenkan sebagai kerangka yang dapat mengobati peradangan dan gangguan pada sistem saraf pusat (Lowe III, 1994). Senyawa lain dengan kerangka azabisiklik ini juga dipatenkan sebagai obat untuk terapi gangguan lambung (Joiner & King, 1989), anti peradangan dan anti alergi akibat asma (Deason *et al.*, 1992), dan bakterisida serta fungisida (Borick & Zell, 1974). Saat ini, metode sintesis untuk mendapatkan kerangka tersebut masih memiliki keterbatasan dalam mendapatkan kerangka azabisiklo[3.2.2]bisiklo yang terfungsionalisasi (Ruggles & Halpern, 1988). Studi penataan ulang kerangka kuinuklidin melalui ekspansi kerangka azabisiklo[2.2.2]oktana pada alkaloid kina dapat menghasilkan kerangka azabisiklo[3.2.2]nonana yang terfungsionalisasi secara asimetri (Roeper *et al.*, 2003). Pada penelitian ini, akan dilaporkan kondisi reaksi untuk mendapatkan rendemen yang maksimal pada proses ekspansi cincin dengan menggunakan berbagai perbandingan komposisi air dengan aseton yang murah.

BAHAN DAN METODE

Spektrum inframerah diukur dengan spektrometer inframerah Perkin-Elmer 1710. Spektrum ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR direkam dengan spektrometer Bruker AVS 400 and Bruker AVM 500 pada pelarut kloroform terdeterasi dengan menggunakan tetrametilsilan sebagai standar dalam. Spektrum massa direkam pada spektrometer massa Finnigan MAT 312 (70 eV)

atau VG Autospec. Kromatografi preparatif kolom dilakukan menggunakan silika gel J. T. Baker (*particle size* 30-60 μm). Analisis TLC menggunakan plat aluminium yang dilapisi dengan 0,2 mm silika gel 60 F₂₅₄ (E. Merck). Pelarut etil asetat dan metil tert-butyl eter (MTBE) digunakan setelah didestilasi dengan pengering kalsium klorida.



Mesil sinkonidin (Senyawa 2): Ke dalam larutan sinkonidin (1,00 g; 3,4 mmol; 1 eq) dalam THF absolut (6 mL/mmol) ditambahkan secara paralel TEA (triethylamin) (0,95 mL; 2 eq) dan MsCl (metil sulfonil klorida) (0,47 mL; 1,8 eq) pada suhu kamar. Campuran reaksi kemudian diaduk selama 10 jam pada suhu kamar. Reaksi dihentikan melalui penambahan larutan NaHCO₃ jenuh dilanjutkan dengan ekstraksi cair-cair menggunakan DCM (diklorometan) sebanyak 3 kali. Lapisan organik dikumpulkan dan dikeringkan dengan garam Na₂SO₄ anhidrat untuk selanjutnya dievaporasi untuk menghilangkan pelarut dari produk. Pemurnian dilakukan kromatografi kolom menggunakan pengelusi MTBE (metil tertbutyl eter) untuk menghasilkan produk berupa padatan putih (1,07 g) dengan rendemen 84%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (d; J = 4,3 Hz; H-2'); 8,17 (m; H-5'; H-8'); 7,77 (m, H-7'); 7,64 (m; H-6'); 7,50 (bs, H-3'); 6,01 (bs, H-9); 5,82 (ddd; J = 7,4; 9,9; 13,6 Hz; H-10); 5,01 (m; H-11a; H-11b);

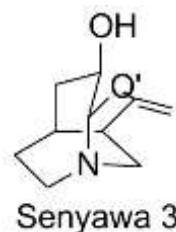
3,46 (bs, H-8); 3,10 (m, H-6); 2,95 (m; H-2); 2,68-2,47 (m; H-2, H-6, H-12; OMs); 2,27 (m; H-3); 2,15-1,89 (m; H-4, H-7); 1,76 (m, H-5); 1,65 (m, H-7); 1,55 (m, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149,99 (CH: C-2'); 148,76 (C: C-10'); 141,49 (CH: C-10); 130,79 (CH: C-8'); 129,55 (CH: C-7'); 127,38 (CH: C-6'); 125,42 (C: C-9'); 122,86 (CH: C-5'); 112,86 (CH₂: C-11); 60,20 (CH: C-8); 56,51 (CH₂: C-2); 42,09 (CH₂: C-6); 39,51 (CH: C-3); 39,10 (CH₃: C-12; OMs); 27,61 (CH₂: C-7); 27,31 (CH: C-4); 25,03 (CH₂: C-5). Akibat penumpukan sinyal menyebabkan sinyal untuk C4', C3' dan C9 menjadi tidak tampak.

IR (Golden Gate ATR) ν cm⁻¹ 2937 w, 1593 w, 1509 w, 1422 w, 1345 s, 1172 vs, 944 m, 922 vs, 869 m, 854 m, 832 m, 781 m.

Ms-MAT (130°C): m/z 373 (M^+ +1; 21,77); 372 (M^+ :87,42); 306 (8,52); 294 (12,94); 277 (99,85); 262 (40,96); 235 (6,18); 223 (8,39); 209 (5,43); 195 (8,30); 183 (18,69); 167 (18,93); 158 (28,88); 142 (10,26); 163 (100); 108 (10,63); 91 (12,12); 81 (21,33); 71 (8,80).

HRMS (C₂₀H₂₄N₂O₃S): calc.: 372,1507; found: 372,1508.



(1S,2S,3R,5S)-2-(kuinolin-4-il)-6-vinil-1-azabisilo[3.2.2]nonan-3-ol (Senyawa 3): Larutan mesil sinkonidin (1,55 g; 4,15 mmol) dalam pelarut campuran aseton-air (1:1) (70 mL/mmol) di-reflux selama 16 jam.

Reaksi dihentikan dengan penambahan larutan NaHCO_3 jenuh dan diekstraksi cair-cair dengan menggunakan pelarut DCM sebanyak tiga kali. Lapisan organik kemudian dikumpulkan dan dikeringkan dengan menggunakan Na_2SO_4 anhidrat untuk kemudian dievaporasi pada tekanan rendah untuk menghilangkan pelarut. Pemurnian dilakukan melalui kromatografi kolom menggunakan pengelusi MTBE untuk menghasilkan produk murni sebagai padatan putih (0,57 g) dengan rendemen 47%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ 8,82 (d; $J = 4,5$ Hz; H-2'); 8,11 (m; H-5', H-8'); 7,63 (m, H-7'); 7,54 (m, H-6'); 7,46 (d; $J = 4,6$ Hz; H-3'); 6,01 (ddd; $J = 6,8$; 11,1; 16,4 Hz; H-10); 5,17-5,11 (m, H-11a, H-11b); 4,58 (m, H-3); 4,42 (d; $J = 10,3$ Hz; H-2); 3,40 (m, H-8); 3,11- 2,89 (m; H-7a, H-7b, H-8); 2,70 (m, H-4); 2,48 (m, H-6); 2,16 (m, H-5); 1,97 (m, H-9a, H-9b); 1,77 (m, H-4);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3); δ 149,74 (CH: C-2'); 148,70 (C: C-10'), 148,42 (C: C-4'); 140,28 (CH: C-10); 129,88 (CH: C-8'); 128,87 (CH: C-7'); 127,72 (C: C-9'); 126,49 (CH: C-6'); 123,79 (CH: C-5'); 116,79 (CH: C-3'); 114,83 (CH₂: C-11); 67,78 (CH: C-3); 66,22 (CH: C-2); 49,25 (CH₂: C-8); 48,25 (CH₂: C-7); 40,84 (CH: C-6); 40,74 (CH₂: C-4); 31,07 (CH₂: C-9); 30,03 (CH: C-5);

IR (Golden Gate ATR) ν cm^{-1} 3236 b, 2930 m, 2859 m, 1635 w, 1590 w, 1509 m, 1455 w, 1240 w, 1140 w, 1047 s, 989 m, 908 m, 818 m, 774 m, 749 s, 666 m;

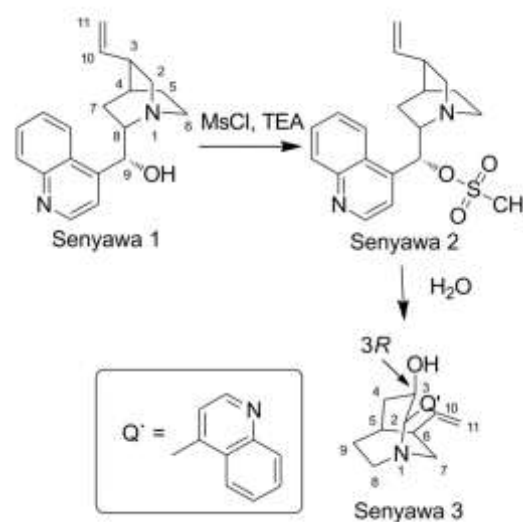
Ms-MAT (100 °C): m/z 295 ($\text{M}^+ + 1$: 27,18); 294 (M^+ : 100); 277 (16,61); 276 (11,61); 261 (5,21); 249 (25,13); 235 (14,77); 221 (15,90); 209 (11,26); 195 (17,21); 184 (26,56); 183 (46,13); 169 (47,49); 154 (13,44); 142 (20,29); 115

(15,72); 108 (6,07); 95 (7,06); 81 (10,40); 73 (19,73);

HRMS (M^+ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$) calc.: 294,1732; found: 294,1730.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembentukan ester sulfonat dari sinkonidin (Senyawa 1) menggunakan pereaksi metil sulfonil klorida dalam suasana basa trietilamin pada pelarut tetrahidrofuran dapat mengkonversi gugus alkohol pada C-9 menjadi gugus lepas yang menghasilkan senyawa mesil sinkonidin (Senyawa 2). Pereaksi mesil klorida merupakan salah satu pereaksi penting pengubah gugus hidroksi (-OH) gugus yang sangat sulit lepas dari C-9 menjadi ester sulfonat yang dapat secara mudah disubstitusi oleh suatu nukleofil.



GAMBAR 1

Tahapan reaksi transformasi sinkonidin (Senyawa 1) menjadi kerangka 1-azabisiklo[3.2.2]nonana.

Penataan ulang cincin 1-azabisiklo[2.2.2]oktana pada sinkonidin menjadi kerangka 1-azabisiklo[3.2.2]nonana dilaku-

kan melalui reaksi hidrolisis. Dalam pelarut air murni, reaksi berlangsung dalam empat hari dengan rendemen sebesar 27%. Lama-nya waktu reaksi disebabkan rendahnya kelarutan mesil sinkonidin (Senyawa 2) dalam air sehingga tahapan reaksi didahului oleh pelelehan terlebih dahulu senyawa dua dalam campuran reaksi diikuti dengan proses pelarutan untuk kemudian reaksi hidrolisis baru terjadi setelah senyawa tersebut melarut dalam sistem reaksi. Di samping itu, kondisi refluks pada reaksi hidrolisis berlangsung pada suhu yang relatif tinggi sehingga ada kemungkinan terjadi reaksi eliminasi yang menyebabkan rendemen produk rendah.

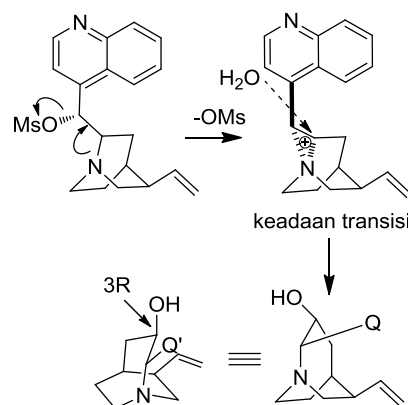
TABEL 1

Variasi pelarut reaksi hidrolisis mesil sinkonidin (Senyawa 2) menghasilkan senyawa 1-azabisiklo[3.2.2]nonana (Senyawa 3)

No.	Pelarut	Suhu (°C)	Waktu (jam)	Rendemen
1.	Air	100	4 x 24	27%
2.	Air-aseton (3:1)	85	24	40%
3.	Air-aseton (1:1)	80	16	47%
4.	Air aseton (1:2)	65	4 x 24	20%

Untuk meningkatkan kelarutan substrat, dalam campuran reaksi ditambahkan pelarut aseton ke dalam air sehingga sistem pelarut menjadi campuran pelarut air-aseton. Pemilihan aseton dilakukan karena aseton merupakan pelarut polar aprotik sehingga tidak akan mengganggu proses hidrolisis. Namun, penambahan aseton dalam sistem pelarut menyebabkan terjadinya penurunan titik didih dari campuran reaksi sehingga reaksi hidrolisis berlangsung dalam suhu refluks yang lebih rendah. Pada campuran pelarut air-aseton (3:1), campuran reaksi berupa suspensi keruh dan suhu refluks berlangsung pada 85°C dengan lama waktu reaksi lebih cepat menjadi 24

jam serta terjadi peningkatan rendemen menjadi 40%. Pada campuran pelarut air-aseton (1:1), campuran reaksi berupa larutan jernih yang mendidih pada suhu 80°C dan reaksi berlangsung lebih cepat menjadi 16 jam disertai peningkatan rendemen menjadi 47%. Namun pada konsentrasi aseton yang lebih besar (reaksi no. 4), suhu refluks berlangsung pada suhu yang relatif rendah dan pada waktu reaksi selama empat hari reaksi hidrolisis masih belum selesai ditandai dengan masih terdapatnya substrat senyawa dua pada pemantauan reaksi dengan kromatografi lapis tipis (TLC, *thin layer chromatography*) (lihat Tabel 1).



GAMBAR 2

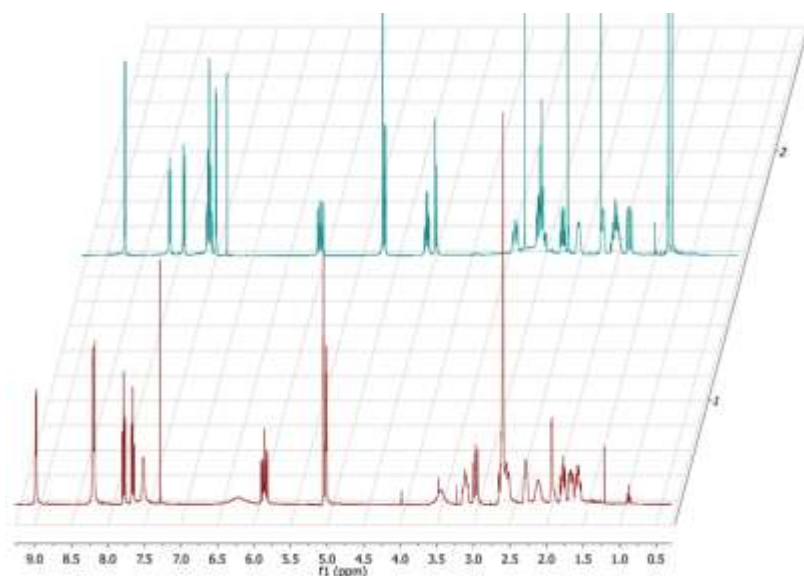
Mekanisme penataan ulang kerangka azabisiko melalui pembentukan karbokation.

Penataan ulang kerangka bisiklo melalui pembentukan karbokation dikenal sebagai penataan ulang Wagner-Meerwein (Meerwein, 1914). Jenis reaksi ini dikenal sangat baik dalam ilmu kimia senyawa-senyawa terpenoid untuk menghasilkan keragaman kerangka pada monoterpenoid dan sesquiterpenoid yang didahului dengan pembentukan karbokation non-klasik yang merupakan spesi karbokation dengan tiga pusat reaktif sehingga dapat dinetralkan oleh suatu nukleofil (Olah, 1995). Pada penataan ulang cincin kuinoklidin pada

sinkonidin, karbokation terbentuk setelah terjadinya pelepasan gugus metil sulfonat (-OMs), suatu gugus lepas yang baik. Keadaan transisi reaksi ini merupakan karbokation yang memiliki keaktifan pada tiga atom di sekitar muatan positif yang terbentuk, yaitu pada atom N-1, C-8, dan C-9 dari struktur sinkonidin. Serangan nukleofil hidroksi air pada C-8 kerangka sinkonidin menghasilkan gugus alkohol pada C-3 kerangka 1-azabisiklo[3.2.2]nonana. Serangan gugus hidroksi ini secara ruang akan berlangsung pada sisi ruang yang berbeda

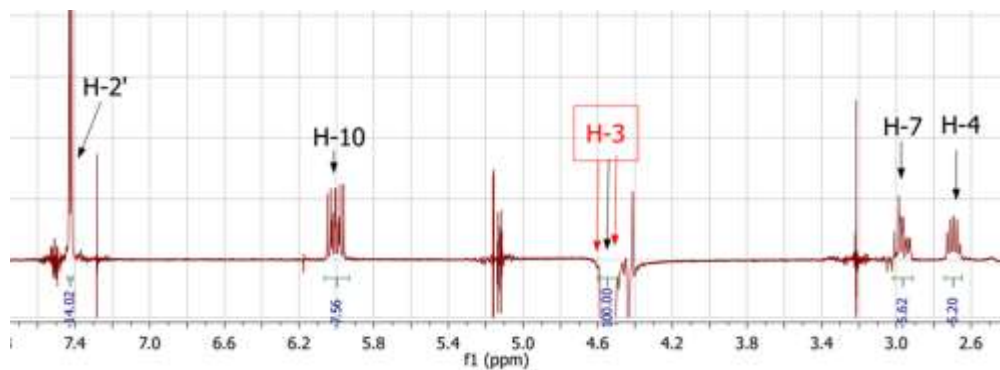
dengan gugus kuinolin (-Q') sehingga gugus hidroksi dan gugus kuinolin berada pada keadaan *trans* (Gambar 2).

Terjadinya transformasi pada mesil sinkonidin ditunjukkan dengan munculnya sinyal proton baru pada geseran kimia 4,55 ppm yang memiliki multiplisitas multiplet untuk C-3 dan adanya geseran kimia 4,42 ppm dengan multiplisitas dublet untuk C-2 (lihat kotak diagonal pada Gambar 1). Kedua sinyal tersebut menandai adanya kerangka baru pada produk hidrolisis mesil sinkonidin (Senyawa 2).



GAMBAR 3

Perbandingan spektrum ^1H NMR mesil sinkonidin (Senyawa 2) (spektrum 1) dan 1-azabisiklo[3.2.2]nonana (Senyawa 3) (spektrum 2).



GAMBAR 4

Spektrum NOE senyawa 3 untuk iradiasi pada 4,55 ppm.

Konfigurasi atom kiral pada C-3 pada senyawa 3 ditentukan dengan menggunakan percobaan 1D ^1H -NMR NOE. Melalui percobaan ini, sinyal proton pada C-3 diiradiasi pada geseran kimia 4,55 ppm sehingga sinyal tersebut berada pada fasa terbalik. Interpretasi terhadap spektrum ini dilakukan dengan menganalisis kedekatan ruang proton pada C-3 dengan proton di sekitarnya. Proton yang berdekatan akan berinteraksi untuk menghasilkan persentase sinyal sisa (*residual signal*) terhadap sinyal awal yang ditandai masih adanya sinyal pada fasa awalnya. Pada spektrum NOE terlihat bahwa iradiasi pada sinyal proton C-3 menyisakan sinyal pada proton C-10 (6,01 ppm) dengan sinyal sisa sebesar 7,56% dan pada proton C-7 (2,89 ppm) dengan sinyal sisa sebesar 5,62%. Data ini memastikan bahwa konfigurasi karbon pada C-3 adalah R. Pada spektrum ini juga terlihat bahwa proton di C-3 tidak memberikan sinyal sisa pada proton C-2 (4,42 ppm) yang mengindikasikan bahwa proton C-2 dan proton C-3 berorientasi *trans*. Hasil ini membuktikan bahwa transformasi yang terjadi pada sinkonidin bersifat asimetrik dengan menghasilkan produk enansiomer murni.

KESIMPULAN

Ekspansi cincin kuinuklidin pada sinkonidin menjadi kerangka 1-azabisklo[3.2.2]nonana berhasil dilakukan melalui rangkaian reaksi mesilasi gugus alkohol pada C-9 diikuti dengan tahap hidrolisis pada sistem pelarut air. Kondisi optimum diperoleh pada campuran pelarut aseton-air (1:1) dengan menghasilkan rendemen maksimal sebesar 47%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana atas bantuan beasiswa DAAD dengan nomer Kennziffer A/02/21412 dan dikerjakan di Institut fuer Organische Chemie der Leibniz Universitaet Hannover.

DAFTAR PUSTAKA

- Borick, P. dan H Zell. 1974. N-substituted azabicyclononanes. Paten US 3816407
- Deason, J.R., R. A. Mueller, R. A. Partis .1992. Azabicycloalkyl and azatri-cycloalkyl amides used to treat inflammation, allergy, asthma and skin disorders. US 5244899.
- Leroux, S., L. Larquetoux; M. Nicolas dan E. Doris. 2011. Asymmetric synthesis of (+)-mequitazine from quinine. *Org. Lett.*13(13): 3549.
- Joiner, K. A. dan F. D. King. 1989. 1-Azabicyclo[3,2,2]nonane derivatives having 5-HT receptor antagonist activity. Paten US 4798829.
- Lowe III, J. A. 1994. 1-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-amine derivatives. Paten US 5373003 A.
- Meerwein, H. 1914. Ueber den Reaktionsmechanismus der Umwandlung von Borneol in Camphen (Dritte Mitteilung ueber Pinakolinumlagerung. *Justus Liebigs Ann. Chem.*405: 129.
- Olah, G.A. 1995. My search for carbocations and their role in chemistry (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34: 1393.

- Rabe, P., H. Haeusler, W. Hochstätter. 1934. Über das Hydro-cinchonicin von H. Emde, eine Richtigstellung, und über das Epi-cinchonin von J. Suszko und A. Tomanek, eine Aufklärung. Stereochemische Forschungen. IV. zur kenntnis der China-alkaloide. XXIX. *Liebigs Ann.* 514: 61.
- Rabe, P. 1941. Hetero-chinin, ein 11-hydramin (zur kenntnis der china-alkaloide, XXXIII. mitteil. *Chem. Ber.* 74: 725.
- Röper, S., M.H. Franz, R. Wartchow, dan H.M.R. Hoffmann. 2003. Preparation of enantiopure 1-azabicyclo-[3.2.2]nonanes functionalized at carbon C3, from cinchonine and cinchonidine. Stereoselective solvolysis and an easily enolizable ketone. *J. Org. Chem.* 68(12): 4944.
- Ruggles, C.J. dan A. M. Halpern. 1988. Experimental and theoretical study of excimer formation in 1-azabicyclo[1.m.n]alkanes: interpretation of binding energies using a 3-electron-bond model. *J. Am. Chem. Soc.* 110: 5692.
- Song, C. E. 2009. *Cinchona alkaloids in synthesis and catalysis, ligands, immobilization and organocatalysis*. Wiley-VCH, KGaA, Weinheim.