

## SYNTHESIS OF THE ISOQUINO-[2,1-c][1,3]-BENZODIAZEPINE DERIVATIVE FROM PAPAVERINE

### Sintesis Turunan Isoquino[2,1-c][1,3]Benzodiazepine Dari Papaverine

I Made Sudarma<sup>\*1</sup> and John Bremner<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorium Kimia, Universitas Mataram, Jl. Majapahit 62 Mataram 83125

<sup>2</sup> University of Wollongong, Northfields Avenue, N.S.W Australia 2522

Received 30 April 2007; Accepted 14 May 2007

### ABSTRACT

The objective of this research was to synthesize isoquino[2,1-c][1,3]benzodiazepine from papaverine alkaloid. Functional Group Interconversion (FGI) and Carbon -Nitrogen bond connection approach was investigated. Papaverine (1) was nitrated by HNO<sub>3</sub> to compound (2) and followed by reduction with Sn and HCl to afford aminonorlaudanosine (3). Formation of cyclic benzodiazepine (4) was achieved by reaction of (3) with CS<sub>2</sub>. Products of reactions were confirmed by Nuclear Magnetic Resonances (n.m.r), Mass Spectrum, and Fourier Transform Infra Red (FTIR).

**Keywords:** isoquino[2,1-c][1,3]benzodiazepine, papaverine

### PENDAHULUAN

Alkaloid papaverine mempunyai nilai pharmaceutical yang tinggi karena dapat mengobati berbagai macam penyakit. Papaverine (1) merupakan senyawa bahan alam yang mempunyai aktifitas fisiologi yang cukup luas. Papaverine bersifat sebagai antimikrobal, anti leukemik dan anti neoplastik [1,2].

Transformasi kimiawi tentang papaverine menjadi turunan yang lain belum banyak dilaporkan terutama menjadi turunan Isoquino[2,1-c][1,3]benzodiazepine. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa papaverine dapat diacylasi dengan acyl halida ClCOCH<sub>3</sub> [3] dan berdasarkan hal tersebut papaverine juga dapat disulfonasi dengan asam chlorosulfonat [4].

Aspek aktivitas biologi yang dimiliki oleh turunan benzodiazepin telah banyak dilaporkan. Turunan senyawa ini telah diketahui bersifat analgesik dan mempunyai sifat-sifat farmasi lainnya. Turunan senyawa ini juga diketahui sebagai obat penyakit Alzheimer [5].

Sintesa beberapa turunan Isoquino[2,1-c][1,3]benzodiazepine telah dilaporkan berdasarkan siklilisasi bromophenol 1-benzyltetrahydroisoquinoline [6], rute yang ditempuh pada sintesa tersebut cukup panjang, sehingga perlu dicari rute yang lebih singkat seperti yang disajikan pada Gambar 1.

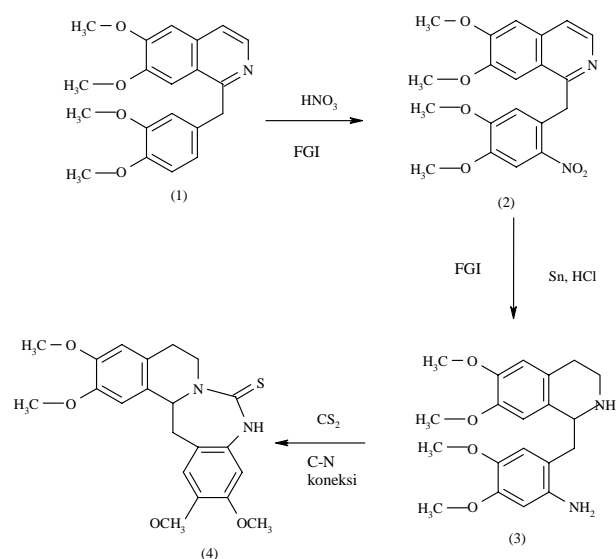
Senyawa 6'-nitropapaverine (2) disintesa melalui nitrasi papaverine (1) dengan asam nitrat yang dilarutkan dalam asam asetat glasial dan selanjutnya direduksi dengan tin dan HCl dalam etanol untuk menghasilkan diamine (3). Karbon disulfida bereaksi sangat mudah dengan diamine (3) dalam piridin untuk menghasilkan produk akhir benzodiazepine (4). Pada rute tersebut, sintesis nitro-papaverine (2) dan diamine (3) hanya merupakan transformasi atau interkonversi gugus

fungsi ("Functional Group Interconversion, FGI"). Sedangkan pada tahap siklilisasi atau pembentukan benzodiazepine (4) melibatkan C-N koneksi dari C pada CS<sub>2</sub> dengan N dari diamine (3).

### METODE PENELITIAN

#### Bahan

Papaverine yang dipergunakan pada penelitian ini diperoleh dari Hofmann-La Roche, Germany. Semua pelarut yang dipergunakan berkualitas p.a. Pereaksi yang dipergunakan dibeli dari Aldrich dan Sigma.



**Gambar 1.** Rute sintesis Benzodiazepine (4) dari Papaverine (1)

## Alat

Electron spray (ES) spektrum massa diperoleh dari analisis dengan VG 12-12, VG Quattro-triple quadrapole atau Mat-44 quadrapole spectrometer melalui teknik insersi dengan energi 70 eV dan temperatur 200 °C. Spektra proton ( $^1\text{H}$ ) dan karbon ( $^{13}\text{C}$ ) dianalisis dengan spektrometer nuclear magnetic resonance, Varian 400 MHz. Spektrum inframerah dianalisis dengan spektrometer Bio-Rad fourier transform infrared, FTS-7.

## Prosedur Kerja

### **Nitrasi Papaverine (1) menjadi Nitro-papaverine (2)**

Labu alas bulat (50 mL) yang dilengkapi dengan pengaduk magnetik diisi dengan asam nitrat 70% (10 mL) dan asam asetat glasial (10 mL) kemudian diaduk selama 5 menit. Papaverine (**1**) (1 g; 2,94 mmol) dilarutkan di dalam asam asetat glasial (5 mL) dan ditambahkan secara perlahan-lahan pada larutan asam nitrat-asam asetat glasial, diaduk pada temperatur kamar selama 1 jam. Air ditambahkan sampai semua material organik mengendap dan presipitat dipisahkan dengan penyaringan. Filtrat yang diperoleh dibasifikasi dengan NaOH pellet pada temperatur di bawah 30°C dan diekstraksi dengan dichloromethane. Dichloromethane diuapkan dengan "rotary evaporator" sehingga diperoleh nitro-papaverine (**2**). Zat (**2**) dikeringkan dan ditimbang sehingga dapat dihitung persentase hasilnya berdasarkan stoikiometri reaksinya. Nitro-papaverine (**2**), dikarakterisasi dengan MS. Spektrum Massa (ES) m/z 385 ( $\text{MH}^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ ).

### **Reduksi Nitro-papaverine (2) menjadi Diamine (3)**

Nitropapaverine (**1a**) (1,1 g; 2,86 mmol) dilarutkan dengan campuran etanol (10 mL) dan HCl pekat (10 mL), dan larutan direfluk dengan bubuk tin (2 g) selama 5 jam. Selanjutnya ditambahkan lagi tin (1g) dan HCl (5 mL) dan campuran direfluk lagi selama 4 jam. Etanol diuapkan dengan rotary evaporator, liquor yang diperoleh ditambahkan air (50 mL) dan dibasifikasi dengan amoniak sampai terbentuk presipitat warna putih. Selanjutnya diekstrak dengan metanol (3 x 50 mL) dan disaring, filtrat metanol-air diuapkan dengan rotary evaporator dan larutan pekat ini diekstrak dengan DCM dan dilakukan pemurnian dengan kolom kromatografi sehingga diperoleh diamine (**3**) murni. Diamine (**3**) dikeringkan dan ditimbang sehingga dapat dihitung persentase hasilnya berdasarkan stoikiometri reaksinya. Diamine (**3**) dikarakterisasi dengan MS. Spektrum Massa (ES) m/z 359 ( $\text{MH}^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ ).

### **Siklilisasi Diamine (3b) dengan $\text{CS}_2$ menjadi Benzodiazepine (4)**

Diamine (**3**) (250mg, 0,7mmol) dilarutkan dalam piridin dan diaduk dengan pengaduk magnetik selama 10 menit, dan ditambahkan karbon disulfida ( $\text{CS}_2$ ) (0,2

mL). Larutan ini diaduk terus selama 1 malam dan presipitasi yang berwarna putih transparan disaring dan dicuci dengan metanol kemudian dikeringkan maka diperoleh benzodiazepine (**4**). Keringkan senyawa (**4**) dan ditimbang sehingga dapat dihitung persentase hasilnya berdasarkan stoikiometri reaksinya. Benzodiazepine (**4**) dikarakterisasi dengan MS, FT-IR, dan  $^1\text{H}$  n.m.r. Spektrum Massa (ES) m/z 401 ( $\text{MH}^+$ ). "High Resolution Mass Spectrometry" menemukan 400,1461, perhitungan menemukan 400,1457 untuk  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Untuk memastikan semua produk hasil sintesa maka dilakukan konfirmasi secara spektroskopi dengan nuclear magnetic resonance (n.m.r) 400 MHz, spektrum massa, dan spektrum inframerah. Spektrum  $^1\text{H}$  n.m.r. dari nitro-papaverine menunjukkan 6 proton aromatik, 1 methylene, dan 4 group methoksi. ES mengkonfirmasi berat molekul nitro-papaverine (**2**) dengan munculnya ion molekuler pada m/z 385 yang berhubungan dengan rumus molekul ( $\text{MH}^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ ). Persentase hasil yang diperoleh berdasarkan stoikiometri adalah 54%.

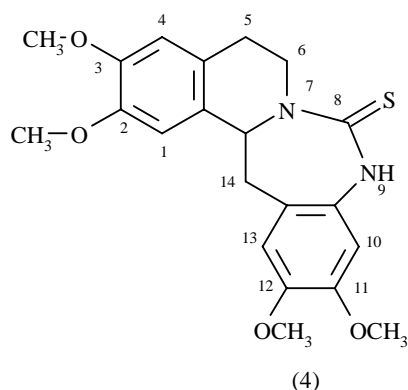
Hasil reduksi nitro-papaverine (**2**) dengan tin dan HCl diverifikasi dengan ES yang memberikan ion molekuler pada m/z 359 yang berkorespondensi dengan rumus molekul  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ . Spektrum  $^1\text{H}$  n.m.r. dari diamine (**3**) sepenuhnya konsisten dengan struktur 6'-aminonorlaudanosine (**3**). Persentase hasil yang diperoleh berdasarkan stoikiometri adalah 65%.

Pembentukan ring benzodiazepine dari 6'-aminonorlaudanosine (**3**) dengan melalui reaksi dengan  $\text{CS}_2$  terbukti dari semua data spektroskopik yang sangat konsisten dengan struktur benzodiazepine (**4**). Electron Spray spektrum massa (ES) memberikan ion molekuler pada m/z 401 sesuai dengan rumus molekul  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Spektrum  $^1\text{H}$  n.m.r menunjukkan 1 proton NH, 4 proton aromatik, 4 group methoksi, 1 methine, dan 3 methylene. Adanya group thiourea dikonfirmasi dengan  $^{13}\text{C}$  n.m.r sebagai signal pada  $\delta 184,5$  dan adanya N-H diverifikasi dengan FTIR yang menimbulkan vibarsi pada frekuensi  $3227\text{ cm}^{-1}$ . Persentase hasil yang diperoleh berdasarkan stoikiometri adalah 98%.

Korelasi proton-karbon 2 dimensi ("2D hetero-correlations"), korelasi proton-proton 2 dimensi ("2D cosy"), dan "1D nuclear Overhauser effect" (n.O.e) sepenuhnya mampu mengelusidasi proton dan karbon pada molekul benzodiazepine (**4**). Hasil elusidasi ini disajikan pada Tabel 1.

Mekanisme reaksi siklisasi 6'-aminonorlaudanosine (**3**) dengan  $\text{CS}_2$  untuk membentuk benzodiazepine (**4**) disajikan pada gambar 2.

Tabel 1. Elusidasi proton dan karbon Benzodiazepine (4)



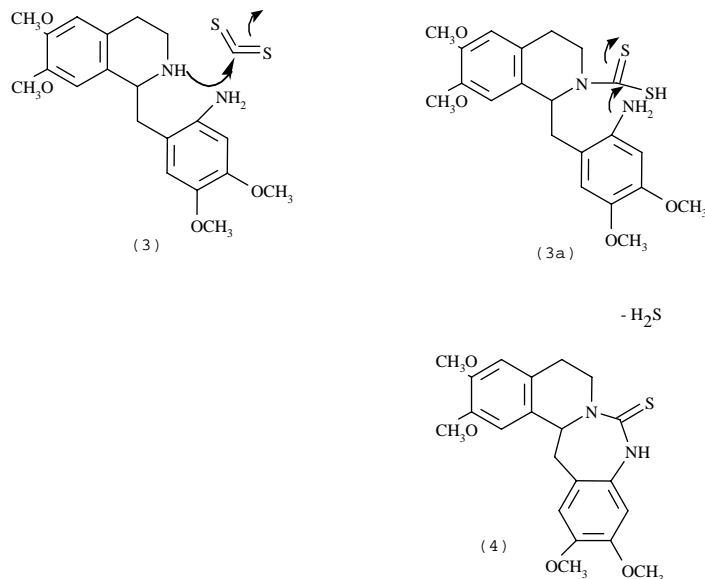
No Karbon dan Proton	Proton $\delta$	Proton multiplicity	Karbon ( $\delta$ )
1	6,63	s	103,5
2	-	-	147,8
3	-	-	147,9
4	6,69	s	113,0
4a	-	-	127,1
5	2,93	m	27,3
6	4,17	m	48,9
7	-	-	-
8	-	-	184,5
9	7,69	s	-
10	6,39	s	109,1
11	-	-	147,8
12	-	-	144,4
13	6,53	s	110,7
14	3,31 (exo)	dd	41,6
	3,13 (endo)	d	-
14a	5,20	d	59,4
14b	-	-	128,6
-OCH <sub>3</sub>	3,89	s	55,8
-OCH <sub>3</sub>	3,84	s	55,8
-OCH <sub>3</sub>	3,84	s	55,7
-OCH <sub>3</sub>	3,81	s	55,6

Keterangan : s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublet, m = multiplet.

Mekanisme pembentukan benzodiazepine (4) dimulai dari adisi nukleofilik dari amina sekunder pada aminonorlaudanosine terhadap karbon disulfida (CS<sub>2</sub>) yang menghasilkan intermediate (3a). Selanjutnya gugus amina yang kedua juga melakukan reaksi adisi yang diikuti dengan reaksi eliminasi H<sub>2</sub>S sehingga terbentuklah benzodiazepine (4).

## KESIMPULAN

Turunan isoquino[2,1-c][1,3]benzodiazepine (4) dapat disintesis dari alkaloid papaverine (1) melalui senyawa intermediate nitro-papaverine (2) dan diamin (3).



Gambar 2. Mekanisme sikliliasi pembentukan Benzodiazepine (4)

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Department of Chemistry University of Wollongong Australia yang telah memberikan fasilitas pengukuran NMR, MS, dan FTIR.

## DAFTAR PUSTAKA

- Shamma, M., 1982, *The Isoquinoline Alkaloid, Chemistry and Pharmacology*, Academic Press, New York, vol. 25, 194 – 228.
- Shamma, M., and Moniot, M., 1988, *Isoquinoline Alkaloids Research 1972–1977*. Plenum Press, New York. P 123 -154
- Sudarma, I.M., 2006, *Jurnal Penelitian Universitas Mataram*, 2 (9), 50 – 54.
- Sudarma, I.M., 2007, *Indo. J. Chem.*, 7 (1), 67 - 71.
- Martinez, M. and Angeles, A., 1995, *In Abstract 15<sup>th</sup> International Congress of Heterocyclic Chemistry*, Taipei International Convention Center, August 6 – 11, PO1 - 05
- Spangler R.J., Boop, D.C. and Kim, J.H., 1974, *J. Org Chem.*, 39, 1368.