Sintesis Senyawa Turunan 2-Metoksi-3*H*-Azepina Melalui Reaksi Termal antara Alkylnitrobenzena dan Tributilphosphina

Siti Mariyah Ulfa[1)*], Hideki Okamoto[2)] dan Kyosuke Satake[2)]

[1)] Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya, Malang
[2)] Divisi Kimia dan Biokimia, Program Pascasarjana Ilmu Pengetahuan Alam dan Teknologi, Universitas Okayama, 3-1-1 Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Jepang

Diterima 22 Januari 2015, direvisi 25 Maret 2014

ABSTRAK

Reaksi fotolisis fenilazida telah banyak dilaporkan menghasilkan 3*H*-azepina, sedangkan metode reaksi termal dengan menggunakan turunan alkilnitrobenzena masih belum banyak diketahui. Sintesis senyawa baru turunan 2-metoksi-3*H*-azepina telah dilakukan dengan mereaksikan alkilnitrobenzena dan tributilphosphina (Bu_3P) pada suhu 150°C selama 24 jam dalam pelarut metanol. Hasil analisis menunjukkan reaksi antara *m*-nitrobenzena menghasilkan dua isomer azepina yaitu 2-metoksi-6-metil-3*H*-azepina dan 2-metoksi-4-metil-3*H*-azepina sebanyak 61%. Reaksi 2,3-dimetilnitrobenzena dengan metode yang sama menghasilkan tiga isomer yaitu 2-metoksi-6,7-dimetil-3*H*-azepina; 2-metoksi-3,4-dimetil-3*H*-azepina dan 7-metoksi-5,6-dimetil-4*H*-azepina. Sedangkan reaksi antara 3,5-dimetilnitrobenzena hanya menghasilkan 2-metoksi-4,6-dimetil-3*H*-azepina sebanyak 42%. Reaksi antara 2,6-dimetilnitrobenzena tidak menunjukkan terbentuknya turunan 3*H*-azepina karena halangan sterik dari gugus metil pada posisi C2 dan C6. Elusidasi struktur dari semua senyawa baru turunan azepina yang disintesis telah dikonfirmasi menggunakan HETCOR.

Kata kunci : azepina, siklisasi, reaksi intramolekular, fotolisis, tributilphosphina, nitrobenzena.

ABSTRACT

Although photolysis of phenyazide has been widely reported to give 3*H*-azepine, the thermal deoxygenation reaction of alkylnitrobenzene derived similar products hitherto unexplored. Novel synthesis of 2-methoxy-3*H*-azepine derivatives was carried out using alkylnitrobenzene with tributylphosphine (Bu_3P) reacted at 150°C for 24 hours in the presence of methanol. Reaction of *m*-nitrobenzene with the above methods gave two isomers of 3*H*-azepine, namely, 2-methoxy-6-methyl-3*H*-azepine and 2-methoxy-4-methyl-3*H*-azepine in 61%. Reaction of 2,3-dimethylnitrobenzene with Bu_3P afforded the three isomers, that is, 2-methoxy-6,7-dimethyl-3*H*-azepine; 2-methoxy-3,4-dimethyl-3*H*-azepine and 7-methoxy-5,6-dimethyl-4*H*-azepine. Reaction of 3,5-dimethylnitrobenzene gave the sole product of 2-methoxy-4,6-dimethyl-3*H*-azepine in 42%. In contrast, reaction of 2,6-dimethylnitrobenzene didn't give any product because the steric effect of methyl groups attached on C2 and C6. Structure elucidation of all novel products have confirmed by HETCOR.

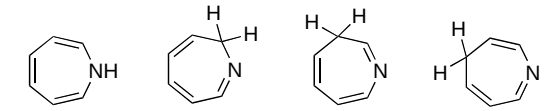
Keywords : azepine, cyclisation, intramoleculer reaction, photolysis, tributhylphosphine, nitrobenzene.

PENDAHULUAN

Azepina adalah senyawa heterosiklik lingkar tujuh dengan satu atom karbon digantikan oleh nitrogen. Azepina terdapat dalam empat bentuk isomer, seperti pada Gambar 1. Senyawa turunan azepina banyak digunakan sebagai bahan dasar produk farmasetikal dan kesehatan [1]. Sintesis senyawa ini telah banyak dipelajari baik secara eksperimental [2,3,4,13] maupun teoritis menggunakan perhitungan komputasi kimia [5, 6]. Mekanisme reaksi sintesis yang telah dipublikasikan adalah melalui reaksi intramolekuler fenilnitrena sebagai senyawa intermediet menjadi benzoazirina dan

----
*Corresponding author:
E-mail: ulfa.ms@ub.ac.id

dihidroazepina dalam pelarut alkohol/alkil amina [7]. Berbagai senyawa turunan azepina, baik 2*H*-, 3*H*-, dan 4*H*-azepina telah banyak disintesis, yaitu melalui reaksi fotolisis dari senyawa turunan fenilazida [8].

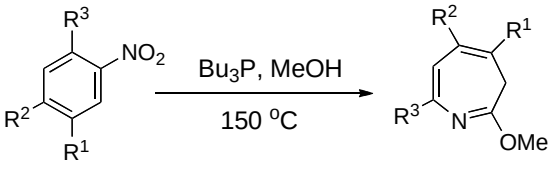


1*H*-Azepina 2*H*-Azepina 3*H*-Azepina 4*H*-Azepina

Gambar 1. Kerangka struktur azepina.

Penggunaan azida dalam reaksi kimia sangat menguntungkan tetapi toksisitas dan daya ledaknya tinggi [9]. Nitrobenzena memiliki toksisitas lebih rendah dan dapat digunakan sebagai bahan dasar sintesis azepina melalui reaksi termal satu tahap menggunakan reduktor kuat, seperti tributilphosphina (Bu_3P). Reaksi termal ini telah dikembangkan oleh grup penelitian Satake dengan mereaksikan senyawa turunan alkilnitrobenzena dan Bu_3P dalam media nukleofilik, yaitu turunan alkohol dan dietilamina [10,11].

Tabel 1. Sintesis senyawa turunan 3*H*-azepina.



1a-f **2a-f**

	R^1	R^2	R^3	*Yield* (%)
a:	H	*t*Bu	H	74
b:	H	H	*t*Bu	58
c:	*t*Bu	H	*t*Bu	48
d:	H	CH_3	H	61
e:	H	H	CH_3	30
f:	H	H	H	60

Reaksi deoksigenasi *ortho*-, *meta*-, dan *para*-alkilnitrobenzena **1a-f** dengan metode termal menggunakan pelarut metanol telah dilaporkan menghasilkan senyawa turunan 2-metoksi-3*H*-azepina **2a-f** seperti pada Tabel 1 dengan *yield* yang moderat [10,11]. Reaksi ini secara selektif menghasilkan satu produk dan tidak ditemukan produk samping. Hal ini dapat dijelaskan dari mekanisme siklisasi nitrena yang simetris terhadap gugus alkil yang diikatnya. Disisi lain, sintesis senyawa turunan dialkil-3*H*-azepina melalui reaksi termal belum banyak dipublikasikan. Dalam penelitian ini dilakukan reaksi antara senyawa turunan dialkilnitrobenzena, yaitu 2,3-dimetilnitrobenzena; 3,5-dimetil-nitrobenzena; dan 2,6-dimetilnitrobenzena dengan reduktor Bu_3P dalam pelarut metanol. Penentuan struktur menggunakan *Nuclear Magnetic Resonance* (^{1}H-NMR dan ^{13}C-NMR) dan mekanisme reaksi pembentukan produk juga dijelaskan berdasarkan analisis hasil yang didapatkan.

METODE PENELITIAN

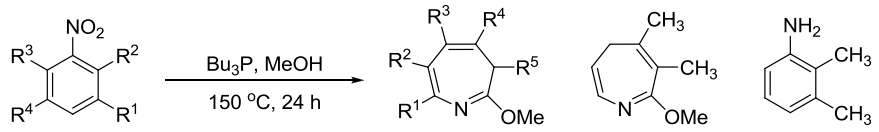
Alat dan Bahan. Alat yang digunakan adalah *Stainless Autoclave Batch Reactor* berkapasitas 200 ml. Bahan yang digunakan berderajat kemurnian *pure analysis* (p.a) dari WAKO (Osaka, Japan), yaitu 3-nitrotoluena; 2,3-dimetil-nitrobenzena; 3,5-dimetil nitrobenzena; tributilphosphina (Bu_3P), dan metanol. Semua analisis produk reaksi dilakukan dengan ^{1}H-NMR dan ^{13}C-NMR Varian-400 dan/atau INOVA-600. Analisis HETCOR dilakukan dengan pengukuran HSQC dan HMBC.

Sintesis 2-metoksi-6-metil-3*H*-azepina (7) dan 2-metoksi-4-metil-3*H*-azepina (8). Sebanyak 12,5 g (91 mmol) *m*-nitrotoluene (3) dan 30 ml metanol ditambahkan dengan Bu_3P (182 mmol, 45 ml) dimasukkan dalam *autoclave* dan dialiri gas N_2 selama 1 jam, kemudian dipanaskan selama 24 jam pada suhu 150°C. Campuran hasil reaksi dipekatkan dengan *rotary vacuum* dan didestilasi dengan tekanan rendah menghasilkan minyak berwarna kuning jernih (7,58 g, 61%), titik didih 70–75°C (25 Torr). Distilat yang didapatkan kemudian di pisahkan dengan kolom kromatografi bertekanan sedang atau *Medium Pressure Liquid Chromatography* (MPLC) menggunakan silica gel SiO_2 (MP-Silica 32-63, 60 Å) dan dielusi dengan etil asetat/heksana (1:49 v/v). Analisa dengan ^{1}H- dan ^{13}C-NMR menunjukkan terbentuknya senyawa 2-metoksi-6-metil-3*H*-azepina (**7**) dan 2-metoksi-4-metil-3*H*-azepina (**8**).

Sintesis senyawa 2-metoksi-6,7-dimetil-3*H*-azepina (9); 2-metoksi-3,4-dimetil-3*H*-azepina (10) dan 7-metoksi-5,6-dimetil-4*H*-

azepina (11). Larutan 2,3-dimetilnitrobenzena (4) (10 g, 66 mmol) dan 50 ml metanol ditambahkan dengan Bu_3P (132 mmol, 33 ml) dimasukkan dalam *autoclave* dan dialiri dengan gas N_2 selama 1 jam, kemudian dipanaskan selama 24 jam pada suhu 150°C. Campuran hasil reaksi dipekatkan dengan *rotary vacuum* dan didestilasi bertekanan menghasilkan minyak berwarna kuning jernih (4,66 g), titik didih 70–80C (20 Torr). Distilat yang didapatkan kemudian dipisahkan dengan kromatografi bertekanan sedang *Medium Pressure Liquid Chromatography* (MPLC) menggunakan silica gel SiO_2 (MP-Silica 32-63, 60Å); dielusi dengan diklorometana /heksana (2:3 v/v) untuk mengeliminasi reaktan yang tidak bereaksi. Dilakukan redistilasi dan menghasilkan minyak berwarna kuning pucat yang merupakan senyawa 2-metoksi-6,7-dimetil-3*H*-azepina (**9**) (*yield* = 13,5%), 2-metoksi-3,4-dimetil-3*H*-azepina (**10**) dan 7-Metoksi-5,6-dimetil-4*H*-azepina (**11**).

Sintesis senyawa 2-metoksi-4,6-dimetil-3*H*-azepina (13). Campuran dari 3,5-dimetilnitrobenzena (**5**) (10 g, 66 mmol) dan 50 ml metanol ditambahkan dengan Bu_3P (132 mmol, 33 ml), dimasukkan dalam autoclave dan dialiri dengan gas N_2 selama 1 jam, kemudian dipanaskan selama 24 jam pada suhu 150°C. Campuran hasil reaksi dipekatkan dengan *rotary vacuum* dan dilakukan destilasi bertekanan rendah menghasilkan minyak berwarna kuning jernih (4,17 g; 42%), titik didih 80–85°C (20 Torr). Redistilasi menghasilkan senyawa **13**: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 1,91 (3H, s); 1,94 (3H, s); 2,58 (2H, s); 3,68 (3H, s); 5,84 (1H, s); 6,69 (1H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 21,19 (q); 23,79 (q); 38,55 (t); 54,50 (q); 123,44 (s); 125,75 (d); 126,73 (s); 132,64 (d); 150,91 (s); IR (film) ν_{max} 2943, 1625, 1317, 1242, 1153 cm^{-1}; UV-vis (EtOH) λ_{max} 258 nm (log ε = 3.75); *Anal. Calcd* $C_9H_{13}NO$: C: 71,49; H: 8,67; N: 9,26. *Found*: C: 70,36; H: 8,66; N: 9,47.



3 - 6 **7 - 10, 13** **11** **12**

3 : $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$
4 : $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = R^4 = H$
5 : $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$
6 : $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$

7 : $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = R^4 = R^5 = H$
8 : $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$, $R^5 = H$
9 : $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = R^4 = R^5 = H$
10 : $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = R^5 = CH_3$
13 : $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$, $R^5 = H$

Gambar 2. Reaksi antara senyawa turunan dialkilnitrobenzena dengan Bu_3P.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Secara garis besar, sintesis senyawa turunan 2-metoksi-3*H*-azepina dalam penelitian ini dilakukan dengan reaksi termal satu tahap dan dipanaskan pada suhu 150°C selama 24 jam dalam *autoclave*. Reduktor yang digunakan adalah Bu_3P yang direaksikan dengan senyawa *ortho*-; *meta*-; dan *para*-dialkilnitrobenzena (Gambar 2).

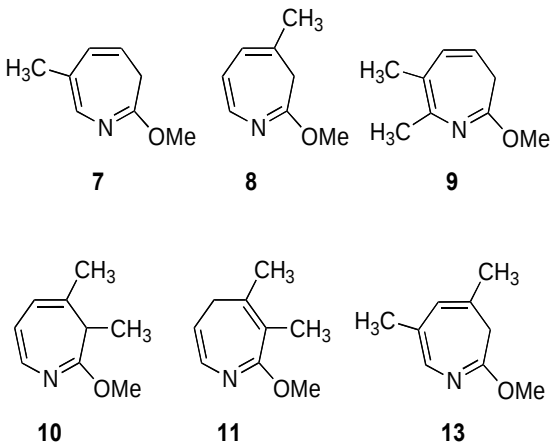
Pada Gambar 2, disajikan reaksi antara *m*-nitrotoluena (**3**); 2,3-dimetilnitrobenzena (**4**); 3,5-dimetilnitrobenzena (**5**); dan 2,6-dimetilnitrobenzena (**6**) dengan Bu_3P dalam metanol. Reaksi antara senyawa 3 dan Bu_3P menunjukkan terbentuknya dua produk isomer dari 3*H*-azepina, yaitu 2-metoksi-6-metil-3*H*-azepina (**7**) dan 2-metoksi-4-metil-3*H*-azepina (**8**) dengan perbandingan mol rasio 1:1 (dihitung berdasarkan nilai integral dari analisis ^{1}H-NMR). Karakteristik senyawa **7** dapat diamati dari puncak singlet pada pergeseran kimia δ = 6,79 ppm yang menunjukkan atom hidrogen pada C7 yang terisolasi. Sedangkan urutan atom hidrogen pada karbon olefinik ditunjukkan oleh pergeseran kimia pada nilai δ (ppm) = 5,28 (tq, *J* = 6,5 dan 9 Hz, C4-H), dan 6,08 (d, *J* = 9 Hz, C5-H). Senyawa turunan 3*H*-azepina **8** memberikan signal proton olefinik pada pergeseran kimia δ (ppm) = 6,85 (d, *J* = 8 Hz, C7-H); 5,88 (dd, *J* = 5,5 dan 8 Hz, C6-H), dan 5,96 (d, *J* = 5,5 Hz, C5-H) menunjukkan urutan kerangka ikatan N•CH=CH•CH. Pada daerah pergeseran kimia tinggi, 3*H*-azepine **7** memberikan puncak *doublet* pada δ = 2,62 ppm

karena adanya *splitting* dari hidrogen yang terikat pada atom karbon tetangga. Sebaliknya, senyawa **8** memberikan puncak *singlet* untuk C3-H_2 yang terisolasi dan substituen metil yang terletak pada atom C4.

Reaksi diatas menjelaskan sintesis senyawa turunan 3*H*-azepina dari reaksi termal antara mono-alkilnitrobenzena dengan Bu_3P dalam metanol. Selanjutnya dijelaskan reaksi antara dialkilnitrobenzena **4**, **5**, dan **6** dengan Bu_3P menggunakan metode yang sama. Reaksi antara 2,3-dimetilnitrobenzena (4) dengan Bu_3P dalam metanol menghasilkan tiga produk yang bisa teridentifikasi dengan ^{1}H-NMR. Produk utama yang terbentuk adalah senyawa 2-metoksi-6,7-dimetil-3*H*-azepina (**9**) sebanyak 13,5%. Identifikasi masing-masing proton dalam senyawa ini ditunjukkan dengan munculnya puncak pada pergeseran kimia δ (ppm) = 5,20 (tq, *J* = 7 and 9 Hz) dan 6,00 (d, *J* = 9 Hz), diidentifikasi sebagai atom H pada C4 dan C5. Turunan 3*H*-azepina lainnya adalah campuran 2-metoksi-3,4-dimetil-3*H*-azepina (10) dan 7-metoksi-5,6-dimetil-4*H*-azepina (11) sebanyak 19%. Spektra ^{1}H-NMR menunjukkan kerangka olefinik pada pergeseran kimia δ (ppm) = 5,88 (t, *J* = 7 Hz, C6-H); 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, C5-H) dan 6,87 (d, *J* = 8 Hz, C7-H) yang mengindikasikan urutan tiga proton pada atom karbon alkena pada senyawa 3*H*-azepina **10**. Pada sisi lain, turunan 4*H*-azepina **11** menunjukkan puncak *doublet* pada nilai δ (ppm) = 6,49 (*J* = 7 Hz, C2-H), dan alkena yang lain teridentifikasi pada nilai δ = 5,12 ppm dengan *splitting quartet* (C3-H). Sehingga urutan kerangka senyawa yang disarankan adalah N•CH=CH•CH_2. Karbon olefinik pada senyawa **11** tidak menunjukkan adanya puncak singlet pada pergeseran kimia 6,9 ppm yang spesifik untuk C7-H, sehingga pada posisi ini diasumsikan proton tersubstitusi oleh gugus alkoksi. Senyawa 3*H*-Azepine **9** menunjukkan karakteristik yang sama dengan senyawa **11**. Atom hidrogen pada senyawa **9** yang terikat pada C3-H_2 muncul sebagai puncak yang melebar pada pergeseran kimia δ = 2,54 ppm karena adanya *spliting* proton oleh karbon disebelahnya. Disisi lain, proton yang terikat pada C4 dari senyawa 4*H*-azepine **11** muncul sebagai puncak *doublet* pada pergeseran kimia δ = 2,29 ppm. Hidrogen pada C5 tidak ditemukan karena tersubtitusi oleh gugus metil. Dalam reaksi ini, produk minor yang dihasilkan adalah 2,3-dimetilanilina (**12**) hasil dari reduksi gugus NO_2 pada benzene menjadi NH_2. Senyawa **12** dapat dipisahkan dengan kromatografi kolom dan struktur senyawanya juga telah dielusidasi dengan ^{1}H-NMR [12].

Reaksi yang sama dilakukan dengan mereaksikan 3,5-dimetilnitrobenzena (**5**) dengan Bu_3P dalam metanol yang dipanaskan pada suhu 150°C selama 24 jam. Struktur produk yang dihasilkan dianalisis dengan ^{1}H-NMR. Hasil analisis menunjukkan adanya puncak *singlet* pada nilai δ = 5,84 dan 6,69 ppm, masing-masing untuk satu proton. Pada nilai δ = 2,54 ppm diidentifikasi sebagai proton pada C3, sedangkan proton pada C4 tidak terdeteksi karena tersubstitusi oleh metil. Oleh karena itu, struktur senyawa yang diusulkan adalah 2-metoksi-4,6-dimetil-3*H*-azepina (**13**) sebagai produk tunggal dari reaksi ini.

Reaksi antara 2,6-dimetilnitrobenzena (**6**) juga dilakukan dengan prosedur yang sama. Hasil analisis dengan ^{1}H-NMR tidak menunjukkan terbentuknya produk turunan 3*H*-azepina. Tidak ditemukan karakteristik puncak-puncak azepina dalam campuran reaksi, hanya terdapat sisa nitrobenzena **6** yang tidak bereaksi. Hal ini dimungkinkan karena halangan sterik dari gugus metil yang ada pada posisi C2 dan C6 menghalangi siklisasi nitrena sesuai dengan mekanisme yang telah dilaporkan. Senyawa baru turunan 3*H*-azepina yang telah berhasil disintesis disajikan pada Gambar 3. Hasil analisis ^{1}H-NMR dan ^{13}C-NMR untuk tiap-tiap senyawa disajikan pada Tabel 2 dan Tabel 3 setelah dilakukan analisis korelasi HETCOR.



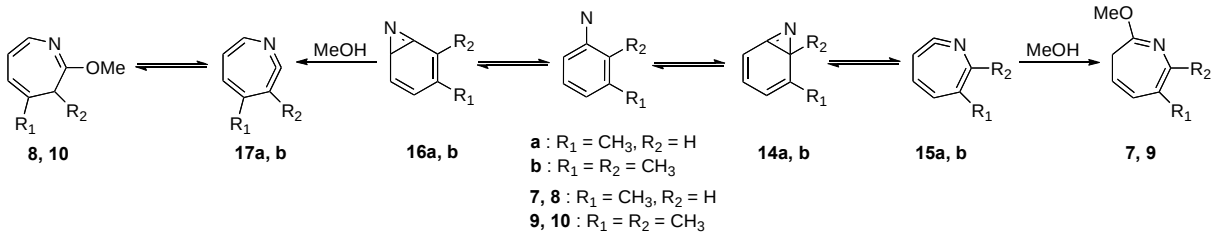
Gambar 3. Senyawa baru turunan azepina

Tabel 2. Data ^{1}H-NMR (500 MHz; $CDCl_3$) senyawa baru turunan azepina

Senyawa		δ						*J*/Hz
		H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	
3*H*-Azepina	**7**	-	2,62	5,28	6,08	-	6,79	$J_{3,4}$ 6,5; $J_{4,5}$ 9,0
	8	-	2,6	-	5,96	5,88	6,85	$J_{5,6}$ 5,5; $J_{6,7}$ 8,0
	9	-	2,54	5,21	6,02	-	-	$J_{4,5}$ 9,0
	10	-	1,34	-	5,88	6,00	6,87	$J_{5,6}$ 5,5; $J_{6,7}$ 8,0
	13	-	2,58	-	5,84	-	6,69	-
4*H*-Azepina	**11**	6,49	5,12	2,29	-	-	-	$J_{2,3}$ 7,0; $J_{3,4}$ 7,0

Tabel 3. Data ^{13}C-NMR (125 MHz; $CDCl_3$) senyawa baru turunan azepina

Senyawa		δ					
		C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
3*H*-Azepina	**7**	151,1	33,2	116	131	123,5	134,4
	8	151	39	127,4	122,4	115,1	135,7
	9	149,5	32,9	114,5	132,4	117,8	141,6
	10	142,4	N/A	N/A	114,4	122	140,7
	13	150,9	38,5	126,7	123,4	132,6	125,7
4*H*-Azepina	**11**	135	112	32,4	120,3	N/A	165,7



Gambar 4. Mekanisme reaksi siklisasi fenilnitrena menjadi turunan 3*H*-azepina.

Mekanisme reaksi yang diusulkan sesuai dengan yang telah dilaporkan oleh Sunberg dkk [13] pada reaksi fotolisis senyawa aromatis. Fenilnitrena merupakan senyawa intermediet yang menentukan pembentukan produk melalui reaksi siklisasi membentuk benzoazirina dan selanjutnya membentuk 3*H*-azepina (Gambar 4). Beberapa peneliti mengemukakan tentang bukti nyata keterlibatan fenilnitrena sebagai senyawa intermediet dalam reaksi ini. Pada reaksi nitrobenzena dan nitrosobenzena dengan dietilamina melalui reaksi termal menunjukkan pembentukan produk 2-dietilamino-3*H*-azepina, yang bersesuaian dengan hasil reaksi fotolisis nitrobenzena. Hal ini menunjukkan keterlibatan fenilnitrena sebagai intermediet dalam reaksi fotolisis maupun reaksi termal pada sintesis senyawa turunan 3*H*-azepina [13].

Reaksi menggunakan senyawa turunan nitrobenzena dengan dua gugus alkil menyebabkan terbentuknya lebih dari satu produk turunan 3*H*-azepina. Kedua produk yang terbentuk berasal dari dua intermediet benzoazirina yang berbeda, yaitu intermediet **14** dan **16**, dengan kecenderungan produk utama dari benzoazirina **14** (Gambar 4).

Karney, dkk [14] melaporkan pembentukan 3H-azepina yang selektif dimungkinkan karena beberapa hal. Pertama, tahap penentu laju reaksi siklisasi fenilnitrena menjadi benzoazirina. Selanjutnya adalah *barrier* energi pada saat siklisasi. Siklisasi yang mengarah pada atom karbon yang tersubstitusi membutuhkan energi yang lebih besar dibandingkan siklisasi kearah lainnya. Hal ini dikarenakan halangan sterik yang terjadi pada keadaan transisi ketika nitrogen berorientasi kearah substituen. Oleh karena reaksi fotolisis dilakukan pada

temperatur ruang, sedangkan reaksi termal dilakukan pada suhu 150°C, hal ini menimbulkan perbedaan jumlah energi yang terlibat dalam reaksi. Sehingga produk utama yang didapatkan dengan metode fotolisis dan termolisis berbeda.

Berkaitan dengan reaksi antara 3,5-dimetilnitrobenzena (**5**) dan Bu_3P, satu-satunya produk yang teridentifikasi adalah 2-metoksi-4,6-dimetil-3*H*-azepina (**13**). Hal ini dikarenakan fenilnitrena yang terbentuk memiliki geometri yang simetris sehingga siklisasi mengarah pada satu bentuk keadaan transisi yang sama. Sebaliknya, reaksi 2,6-dimetilnitrobenzena (**6**) tidak memberikan produk karena dua gugus metil yang terikat pada atom C2 dan C6 menghalangi siklisasi nitrena sehingga proses expansi cincin tidak terjadi. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Dunkin, dkk [15] tentang kecepatan reaksi ekpansi cincin siklis yang lambat akibat halangan sterik oleh dua gugus metil pada posisi *orto*-terhadap nitrogen.

KESIMPULAN

Sintesis senyawa turunan 3*H*-azepina dari bahan dasar alkilnitrobenzena berhasil dilakukan dengan reaksi termal satu tahap pada suhu 150°C selama 24 jam dalam *autoclave*. Penggunaan reaksi satu tahap sangat menguntunkan karena produk reaksi terbentuk secara langsung dalam satu langkah reaksi. Senyawa baru turunan 3*H*-azepina dan 4*H*-azepina yang telah berhasil disintesis adalah 2-metoksi-6-metil-3*H*-azepina (**7**); 2-metoksi-4-metil-3*H*-azepina (**8**); 2-metoksi-6,7-dimetil-3*H*-azepina (**9**); 2-metoksi-3,4-dimetil-3*H*-azepina (**10**); 7-metoksi-5,6-dimetil-4*H*-azepina (**11**); dan 2-metoksi-4,6-dimetil-3*H*-azepina (**13**) dengan *yield* yang bervariasi antara 13–61%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Laboratorium Instrumentasi Universitas Okayama atas ijin penggunaan ^{1}H-NMR dan ^{13}C-NMR dan bantuan analisisnya. INPEX *Foundation* atas dana yang diberikan dalam mengerjakan penelitian ini di Universitas Okayama.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Martin, R., T-L. Wang, B.T. Flatt, and X-H. Gu, (2003). Azepines derivatives as pharmaceutical agents, *US Patent*: US 8466143 B2.

[2] Ulfa, S. M., H. Okamoto, and K. Satake, (2012). Unprecedented temperature-dependent formation of 3- and 7-methyl-3H-azepine derivatives by the reaction of *o*-nitrotoluena with tributylphosphine in nucleophilic media, *Chem. Lett.*, **41**: 400–402.

[3] Doering, W. V. E., and Odum, R. A., (1966). Ring enlargement in the photolysis of phenyl azide, *Tetrahedron*, **22**: 81–93.

[4] Armstrong, B. M., and Shevlin, P. B., (1994). Carbon atom routes to nitrenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**: 4071–4072.

[5] Gritsan, N. P. and Platz, M. S., (2006). Kinetics, spectroscopy, and computational chemistry of arylnitrenes, *Chem. Rev.*, **106**: 3844–3867.

[6] Smith, D. A., and Bitar, J., (1993). Aromatic nitrenium ions based on 1H-azepine. 1. Ab initio studies at the RHF, UHF, and CASSCF levels, *J. Org. Chem.*, **58**: 6–8.

[7] Ulfa, S. M., H. Okamoto, and K. Satake, (2011). Steric effect on the formation of 3*H*-azepine derivatives from o-alkylphenylnitrene and alcohol as a nucleophilic media, *Heterocycles*, **83**: 1259–1265.

[8] Ohba, Y., S. Kubo, M. Nakai, A. Nagai, and M. Yoshimoto, (1986). Synthesis of the 3*H*-azepines utilizing the thermolysis of substituted aryl azides, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**: 2317–2320.

[9] Brase, S, C. Gil, K. Knepper, and V. Zimmermann, (2005). Organic Azides; an Exploding Diversity of Unique Class of Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**: 5188–5240

[10] Cordonier, C. E. J., K. Satake, M. Atarashi, Y. Kawamoto, H. Okamoto, and M. Kimura, (2005). Reaction of 2-methoxy-3H-azepine with NBS: efficient synthesis of 2-substituted 2H-azepines, J. Org. Chem. **70**: 3425–3436.

[11] Kubota, Y., K. Satake, R. Ikui, H. Okamoto, and M. Kimura, (2003).

Nucleophilic reactions of 5-*t*-butyl-2-methoxy-3*H*-azepine with alkoxides and alkyllitithium reagents, *Bull. Chem. Soc*. Japn., **76**: 805–811.

[12] Pouchert, C. J. and Behnke, J., (1993). *The Aldrich Library of ^{13}C and ^{1}H FT NMR Spectra*. Aldrich Chemical Co., Milwaukee.

[13] Sunberg, R. J., S.R. Suter, and M. Brener, (1972). Photolysis of *o*-substituted aryl azides in diethyl amine. Formation and autoxidation of 2-diethylamino-1*H*-azepine intermediates, *J. Am. Chem. Soc*. **94**, 513–520.

[14] Karney, W. L., and Borden, W. T., (1997). Why does *o*-fluorine substitution raise the barrier to ring expansion of phenylnitrene? *J. Am. Chem. Soc.*, **119**: 3347–3350.

[15] Dunkin, I. R., T. Donnelly, and T.S. Lockhart, (1985). 2,6-Dimetylphenylnitrene in low-temperature matrices, *Tetrahedron Lett.*, **26**: 359–362.