

INTISARI

Telah dilakukan sintesis N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida dari sulfadiazin dan benzoil klorida dalam suasana basa. Diduga, adanya proses enzimatis di dalam tubuh akan menguraikan senyawa ini menjadi sulfadiazin dan asam benzoat, sehingga memberikan spektrum aktivitas antimikroba senyawa hasil sintesis yang lebih luas. Diharapkan senyawa tersebut menjadi alternatif lain dalam mengatasi resistensi bakteri yang meluas terjadi dewasa ini.

Penelitian ini termasuk penelitian eksperimental murni. Proses penelitian ini dilakukan dengan mereaksikan sulfadiazin dan benzoil klorida dalam NaOH 10% berlebih. Analisis kualitatif senyawa hasil sintesis dilakukan melalui serangkaian uji, meliputi uji organoleptis, uji pereaksi kimiawi, uji kelarutan, penentuan titik lebur, uji kromatografi lapis tipis, elusidasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektroskopi inframerah dan resonansi magnetik inti.

Hasil penelitian menunjukkan senyawa hasil sintesis berbentuk serbuk, berwarna kuning, tidak berasa dengan rendemen sebesar 51,23%. Hasil uji dengan pereaksi kimiawi *p*-dimetilamino benzaldehida HCl menunjukkan hasil negatif yakni tidak memberikan warna jingga seperti halnya pada sulfadiazin. Senyawa hasil sintesis praktis tidak larut dalam HCl encer, air, metanol, etanol, eter, kloroform dan benzena sedangkan pada NaOH encer, dimetilsulfoksida, dan piridin dapat melarutkan dengan mudah senyawa hasil sintesis. Jarak lebur senyawa hasil sintesis 287,4-289,5°C sedangkan sulfadiazin sebesar 254,9-256,5°C. Uji KLT menunjukkan bercak sulfadiazin memiliki R_f sebesar 0,51 sedangkan senyawa hasil sintesis sebesar 0,56. Spektrum resonansi magnetik inti dan inframerah menunjukkan senyawa memiliki struktur N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida.

ABSTRACT

N-[4-(2-pyrimidinylsulfamoyl)-phenyl]-benzamide has been synthesized by reacting sulfadiazine and benzoyl chloride in alkaline solution. Presumably, the enzymatic process which was occurred in body will hydrolyze the synthesized compound into sulfadiazine and benzoic acid. These compounds will have a greater antimicrobial activity rather than its started material. Hopefully, it will be the one of some alternatives in dealing with the vast bacteria-resistance happened in world recently.

The research itself can be classified as the pure experimental research. The research process was done by reacting sulfadiazine and benzoyl chloride in a slightly excess NaOH 10%. Qualitative analysis for synthesized compound was done in a series of test. They were organoleptic test, specified chemical-reagent test, solubility test, melting point estimation, thin layer chromatography test, the structure elucidation of synthesized compound by using infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopy.

The research showed that the compound was a yellowish, odorless, tasteless powder. The rendement of the compound was 51,23%. The negative result was showed by reacting the compound with DAB HCl, it was not show reddish color. It was practically insoluble in dilute solution of HCl, water, methanol, ethanol, ether and chloroform however it was freely soluble in NaOH, DMSO and pyridine. The range of melting point of synthesized compound was 287,4 to 289,5°C whereas sulfadiazine was 254,9 to 265,4 °C. The retention factor's value of thin layer chromatography test of sulfadiazine was 0,51 whereas synthesized compound was 0,56. The nuclear magnetic resonance and infrared spectrum showed that the synthesized compound was N-[4-(2-pyrimidinylsulfamoyl)-phenyl]-benzamide.

Key words: N-[4-(2-pyrimidinylsulfamoyl)-phenyl]-benzamide, sulfadiazine, benzoyl chloride, Schotten-Baumann methods.

BAB I

PENGANTAR

A. LATAR BELAKANG

Sulfonamida adalah senyawa obat yang digunakan secara luas untuk mengatasi infeksi bakteri, baik bakteri gram negatif maupun gram positif. Sulfadiazin adalah salah satu jenis senyawa golongan sulfonamida yang banyak digunakan sebagai bakterostatik dan bakterisida (dalam kondisi tertentu) (McEvoy & McQuarrie, 1986). Bakteri-bakteri yang efektif terhadap sulfadiazin diantaranya adalah: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducrei*, *Brucella spp*, *Vibrio cholerae*, *Nocardiosis asteroides*, *N. brasiliensis*.

Perkembangan terakhir menunjukkan bahwa banyak bakteri menjadi resisten terhadap sulfadiazin dan akibatnya terjadi pembatasan penggunaan obat-obat ini secara klinik. Resistensi ini terjadi secara meluas pada bakteri *Streptococcus faecalis*, *Shigella spp*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp* dan *Enterobacter aerogenes* (Dollery, 1999).

Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mengatasi resistensi ini ialah dengan memodifikasi struktur senyawa obat. Contoh obat-obat golongan sulfonamida hasil modifikasi struktur yaitu sulfasalazin. Proses enzimatik yang terjadi didalam tubuh menyebabkan sulfasalazin terurai menjadi sulfapiridin dan asam 5-aminosalisilat. Keberadaan kedua senyawa ini didalam tubuh meningkatkan aktivitas senyawa antibakteri sebelumnya yaitu sulfapiridin.

Berdasarkan konsep ini, dilakukan modifikasi struktur sulfadiazin menjadi N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida, dengan cara mereaksikan sulfadiazin dan benzoil klorida dalam pelarut NaOH 10%. Diperkirakan senyawa hasil sintesis akan melalui proses biohidrolisis di dalam tubuh. Enzim amidase pada mekanisme biotransformasi obat reaksi fase pertama akan menguraikan senyawa hasil sintesis menjadi sulfadiazin dan asam benzoat (Mutschler & Derendorf, 1995). Keberadaan sulfadiazin dalam bentuk amina aromatik tersubstitusi dengan gugus benzoil akan menghambat proses reaksi glukoronidase, asetilasi, dan konjugasi dengan glisin (reaksi-reaksi biotransformasi fase kedua) (Block & Beale, 2004), dengan demikian akan meningkatkan aktivitas sulfadiazin sebagai antagonis asam folat (Mutschler & Derendorf, 1995). Asam benzoat yang tersubstitusi dengan sulfadiazin berada dalam kondisi keasaman yang berbeda dengan asam benzoat sendiri sehingga akan mengalami perubahan jumlah kuantitatif bentuk asam benzoat yang tak terdesosiasi (Schunack dkk, 1990 dan Parfitt, 1999) di dalam tubuh, diduga aktivitas asam benzoat sebagai antibakteri, antiseptik dan antijamur akan meningkat. Dengan demikian adanya modifikasi struktur pada senyawa hasil sintesis akan memberikan spektrum aktivitas antimikroba yang lebih luas dibandingkan senyawa awalnya yaitu sulfadiazin dan benzoil klorida.

1. Permasalahan

Dari uraian diatas, maka permasalahan yang muncul ialah: Apakah N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida dapat disintesis dari sulfadiazin dan benzoil klorida dalam pelarut NaOH 10%?

2. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang sintesis N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida ini sejauh pengamatan penulis belum pernah dilakukan.

3. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat membuka kemungkinan penelitian mengenai senyawa hasil sintesis sebagai senyawa obat golongan *prodrug* dan menambah keragaman senyawa-senyawa yang dapat menjelaskan hubungan struktur-aktivitas obat-obat antimikroba khususnya obat-obat golongan sulfonamida.

B. TUJUAN

1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari reaksi substitusi nukleofil asil (SNA) pada gugus yang memiliki rintangan sterik yang meruah

2. Tujuan khusus

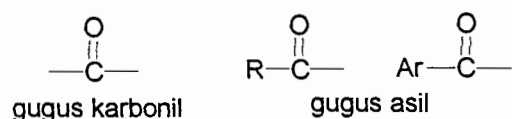
Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa senyawa N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida dapat disintesis dari sulfadiazin dan benzoil klorida dalam pelarut NaOH 10%.

BAB II

PENELAAHAN PUSTAKA

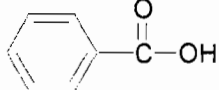
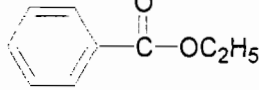
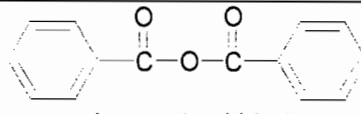
A. Turunan Asam Karboksilat

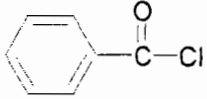
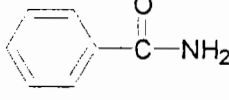
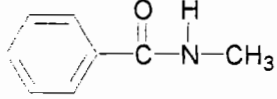
Turunan asam karboksilat merupakan golongan senyawa karbonil yang mempunyai gugus asil terikat dengan satu atom atau gugus yang dapat digantikan.



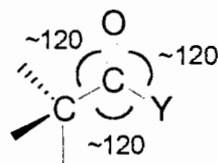
Senyawa-senyawa asil klorida, asam anhidrid, ester dan amida merupakan senyawa turunan asam karboksilat dengan $-\text{OH}$ dari asam karboksilat telah tergantikan dengan gugus $-\text{Cl}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{NH}_2$ atau $-\text{NR}_2$. Semua gugus-gugus tersebut dapat digantikan dengan suatu nukleofil, sehingga senyawa-senyawa ini mengalami reaksi substitusi.

Contoh beberapa senyawa turunan asam karboksilat:

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R—C—OH} \end{array} $ asam karboksilat	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C—C—OH} \end{array} $ asam asetat	 asam benzoat
$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R—C—OR}' \end{array} $ ester	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C—C—OC}_2\text{H}_5 \end{array} $ etil asetat	 etil benzoat
$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R—C—O—C—R} \end{array} $ asam anhidrid	$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C—C—O—C—CH}_3 \end{array} $ anhidrida asam asetat	 benzoat anhidrat

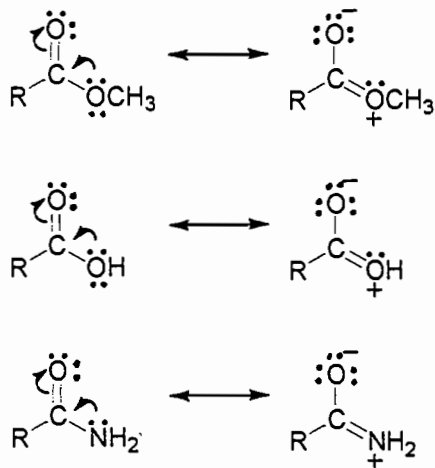
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$ asil klorida	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$ asetil klorida	 benzoil klorida
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$ amida primer	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$ asetamida	 benzamida
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NHR} \end{array}$ amida sekunder	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ N-etil asetamida	 N-metil benzamida
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NR}_2 \end{array}$ amida tersier	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{C}_4\text{H}_9-\text{C}-\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ N-etil-N-metil pentanamida	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \\ \text{C}_3\text{H}_7-\text{C}-\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ N,N-dietil butanamida

Karbon karbonil pada asam karboksilat dan turunan asam karboksilat mempunyai hibridisasi sp^2 yang digunakan untuk membentuk ikatan sigma (σ) terhadap oksigen karbonil, α -karbon dan suatu substituen dengan sudut ikatan sebesar 120° .



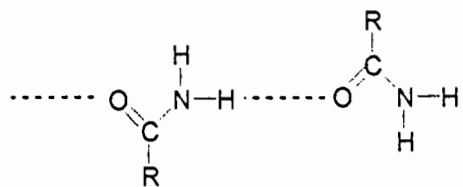
Oksigen karbonil juga terhibridisasi sp^2 . Satu dari orbital sp^2 membentuk ikatan σ dengan karbon karbonil dan orbital sp^2 lainnya tetap berpasangan sebagai elektron nonbonding. Orbital p pada oksigen karbonil bertumpangtindih dengan orbital p dari karbon karbonil membentuk ikatan π .

Ester, asam karboksilat dan amida mempunyai dua struktur utama menyebabkan terjadinya struktur resonansi



Peranan struktur resonansi lebih penting bagi amida daripada ester atau asam karboksilat, karena atom nitrogen lebih baik dari oksigen dalam pelepasan elektronnya. Kebasaan merupakan suatu ukuran seberapa baik suatu gugus melepas elektronnya dan -NH_2 merupakan suatu basa yang lebih kuat dari -OH (Bruice, 1998)

Keberadaan gugus C=O menyebabkan turunan asam tergolong senyawa polar. Amida mempunyai titik didih yang cukup tinggi karena kemampuannya membentuk ikatan hidrogen intermolekular.

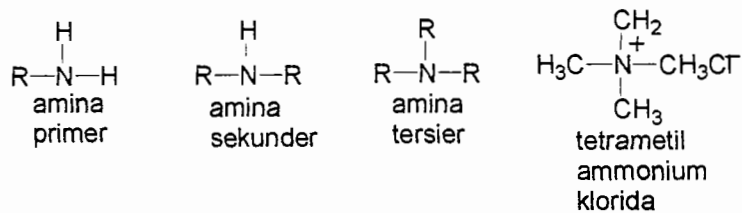


Amida bukan senyawa basa karena efek resonansi menurunkan kerapatan elektron disekitar atom nitrogen.

Senyawa ester membutuhkan tiga sampai lima atom karbon larut didalam air sedangkan amida membutuhkan lima sampai enam atom karbon untuk larut dalam air (Morrison & Boyd, 1975).

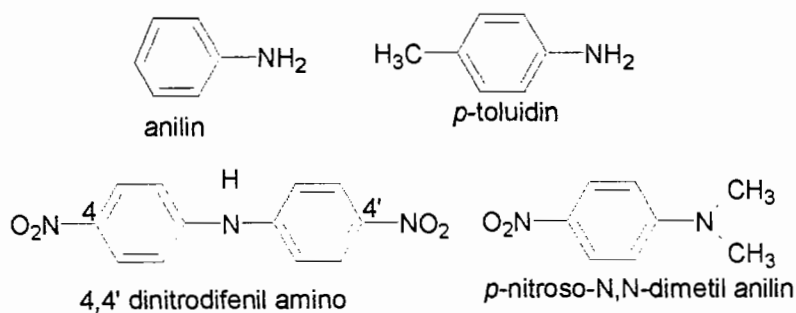
B. Senyawa Amina

Amina disebut sebagai amina primer, amina sekunder atau amina tersier tergantung dari satu, dua atau tiga alkil atau aril yang terikat pada atom nitrogen. Atom nitrogen dengan empat gugus yang terikat dan bermuatan positif disebut sebagai garam ammonium kuartener.



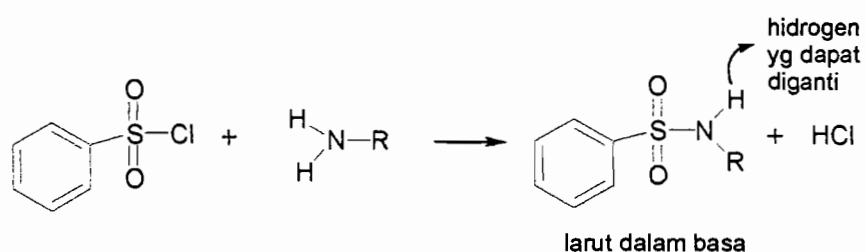
(Griffin, 1969)

Amina aromatik adalah senyawa dengan atom nitrogen terikat secara langsung dengan cincin aromatik. Anilin dan toluidin merupakan turunan amin aromatik yang sederhana. Beberapa contoh yang lain ialah :

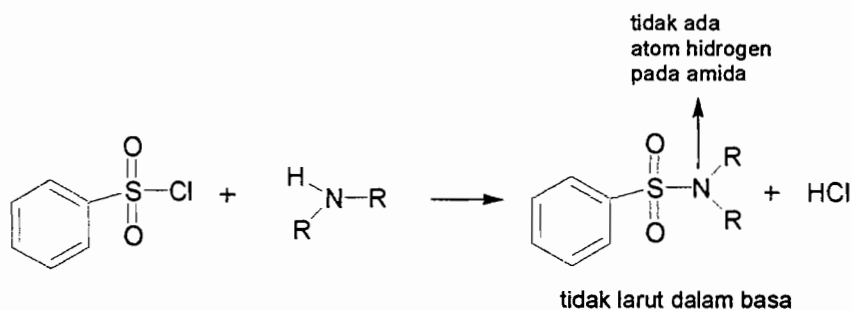


(Morrison & Boyd, 1975).

Reaksi amina primer dengan benzensulfonil klorida menghasilkan N-alkil sulfonamida yang larut dalam larutan basa. Atom hidrogen yang tetap terikat pada atom nitrogen dari amida merupakan suatu asam karena kekuatan penarik elektron dari gugus sulfonil. Dengan demikian, amida larut dalam larutan basa.



Amina sekunder walaupun reaktif dengan benzensulfonil klorida, tetapi kekurangan hidrogen asam dan membentuk produk yang tidak dapat larut dalam basa.



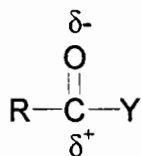
(Linstromberg, 1970).

C. Reaksi Substitusi Nukleofilik Asil

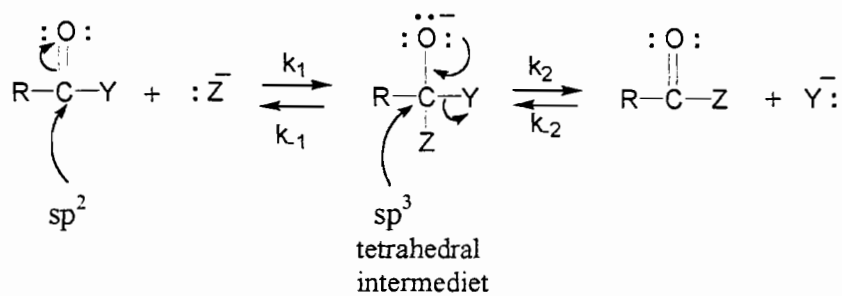
Turunan asam karboksilat mengandung gugus karbonil yang tidak mengalami perubahan secara permanen walaupun ikut berperan serta dalam reaksi-reaksi yang terjadi. Keberadaannya dalam molekul menentukan reaktivitas karakteristik dari setiap turunan asam karboksilat.

Gugus karbonil memiliki dua fungsi (1) memberikan tempat bagi serangan nukleofilik (2) menambah keasaman hidrogen yang terikat pada α -karbon (Morrison & Boyd, 1975).

Sifat elektronegatifitas atom oksigen yang lebih besar dari karbon menyebabkan gugus karbonil mempunyai muatan parsial positif, diperkirakan bahwa atom karbon akan diserang oleh nukleofilik

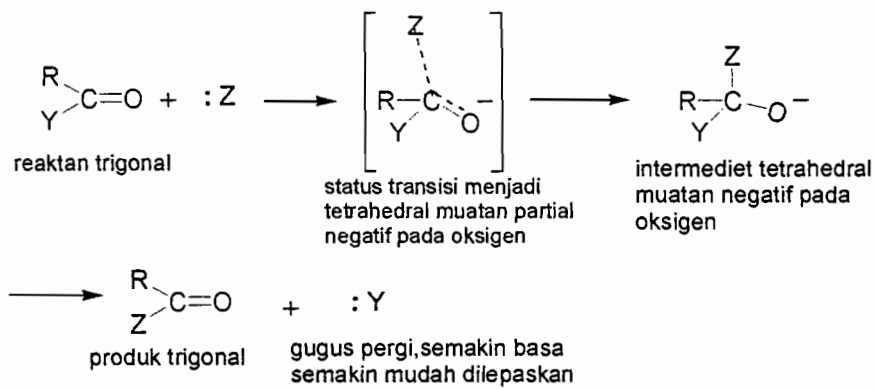


Ketika nukleofilik menyerang gugus karbonil dari turunan asam karboksilat ikatan π karbon-oksigen pecah. Produk yang dihasilkan yaitu tetrahedral intermediet. “Tetrahedral” berasal dari bentuk trigonal (sp^2) karbon pada reaktan dan menjadi tetrahedral (sp^3) karbon pada intermediet.



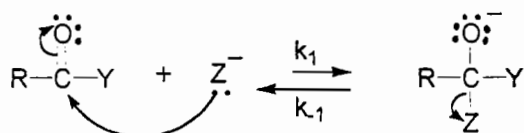
Tetrahedral intermediet terbentuk apabila nukleofilik menyerang karbon karbonil dari turunan asam karboksilat yang bersifat tidak stabil dan tidak dapat diisolasi. Tetrahedral intermediet bukan suatu produk akhir melainkan suatu bentuk intermediet menuju produk akhir (Bruice, 1998).

Substitusi nukleofil asil berlangsung dalam dua tahap, yang melibatkan pembentukan senyawa tetrahedral intermediet. Secara keseluruhan, kecepatan suatu reaksi ini dipengaruhi oleh kedua tahap tersebut tetapi tahap pertama lebih memainkan peranan yang penting. Tahap pertama, pembentukan intermediet tetrahedral yang dipicu oleh kondisi kekurangan elektron yang kemudian menstabilkan perkembangan muatan negatif namun peristiwa ini mendapat rintangan oleh keberadaan gugus yang *bulky* sehingga berubah menjadi struktur yang meruah pada status transisi. Tahap kedua tergantung dari kebiasaan gugus pergi.

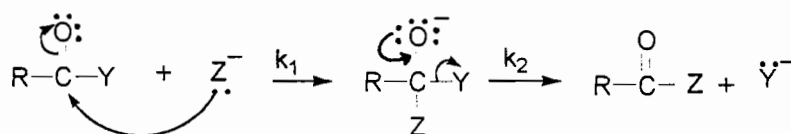


(Morrison & Boyd, 1975)

Semakin lemah kebasaaan gugus pergi, semakin mudah terjadinya pelepasan gugus pergi. Hal ini karena basa lemah tidak memberikan elektronnya sebaik basa kuat. Sehingga terbentuk ikatan yang lemah dan mudah putus. Jika Z merupakan basa yang lebih lemah dari Y, maka Z akan tereliminasi. Pada kasus seperti ini, $k_1 \gg k_2$ dan reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

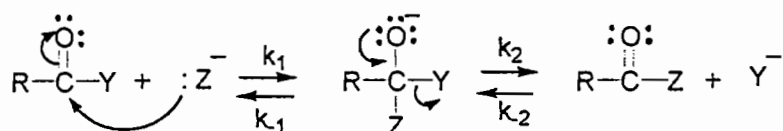


Sehingga dapat diperkirakan bahwa tidak ada reaksi yang terjadi. Nukleofilik menyerang karbon karbonil tetapi tetrahedral intermediet mengeliminasi nukleofilik dan membentuk kembali reaktan. Sebaliknya, pada substitusi nukleofil asil, Y merupakan basa yang lebih lemah dari Z, Y akan tereliminasi dan produk baru akan terbentuk pada kasus ini akan berjalan seperti ini:



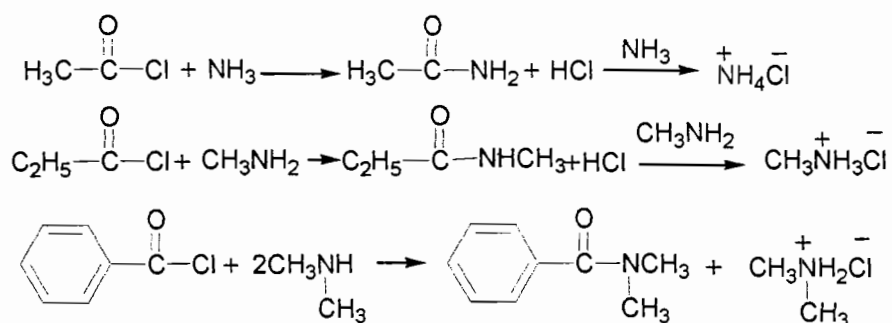
Dengan demikian substituen yang terikat pada gugus asil pada reaktan (Y) telah tergantikan oleh nukleofilik (Z).

Jika kebasaaan dari Y dan Z sama, maka nilai k_1 akan sama dengan nilai k_2 sehingga beberapa molekul dari tetrahedral intermediet akan mengeliminasi Y dan yang lainnya akan mengeliminasi Z. Pada saat reaksi berakhir akan terbentuk produk dan reaktan. Jumlah masing-masing senyawa akan tergantung pada kebasaaan dari Y dan Z (yakni, nilai k_1 dan k_2).



D. Reaksi Asilasi Senyawa Amina

Senyawa asil halida bereaksi dengan amonia, amonia primer dan amonia sekunder membentuk amida dan HCl. Asam yang dihasilkan pada reaksi tersebut akan memprotonasi amonia atau amina yang tidak bereaksi sehingga amina yang terprotonasi tersebut tidak dapat bereaksi dengan asil klorida karena amina yang terprotonasi bukan merupakan nukleofilik. Oleh karena itu, reaksi ini membutuhkan amonia atau amina sebanyak dua kali lebih banyak daripada asil klorida sehingga amina yang tersedia cukup untuk bereaksi dengan seluruh asil klorida



(Bruice, 1998)

Namun demikian, amina tersier tidak dapat membentuk amida karena tidak dapat melepas proton untuk berikatan dengan karbon. Reaksi ini tidak hanya membutuhkan amina yang basa tetapi juga memiliki atom hidrogen yang terikat dengan nitrogen (Morrison & Boyd, 1975).

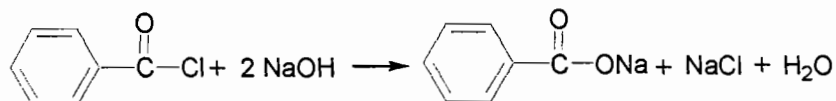
E. Benzoilasi Senyawa Amina Aromatik

Benzoilasi merupakan proses penggantian atom hidrogen pada gugus hidroksil atau gugus amino primer dan sekunder oleh gugus benzoil, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$. Senyawa yang dihasilkan dalam proses tersebut lebih mudah diisolasi daripada senyawa asalnya dan penentuan titik lebur turunan benzoil memberikan hasil yang dapat dipercaya untuk mengidentifikasi senyawa yang dihasilkan tersebut.

Pada sebagian besar kasus, benzoilasi lebih baik daripada asetilasi karena:

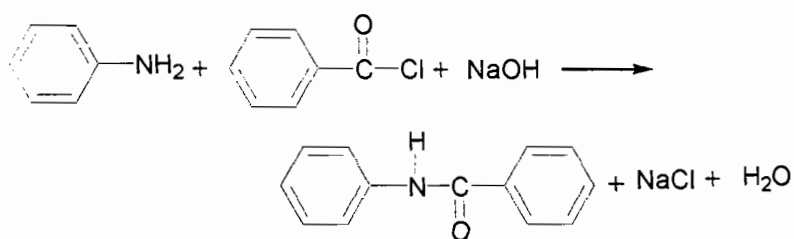
1. senyawa pembuat benzoilasi, seperti benzoil klorida, tidak mudah terhidrolisis oleh air dibandingkan dengan senyawa pengasilasi; benzoilasi dapat dilaksanakan pada larutan yang encer sedangkan asetilasi harus dilaksanakan dalam kondisi yang anhidrous.

dilarutkan atau disuspensikan di dalam larutan berlebih NaOH konsentrasi 8-15%, dan benzoil klorida berlebih (kira-kira 10-15% lebihnya dari perhitungan secara teoritis) ditambahkan kemudian campuran tersebut digoyang dengan kuat dalam wadah tertutup. Proses benzoilasi terjadi secara perlahan dan turunan benzoil biasanya akan memisah sebagai padatan. NaOH akan menghidrolisis sisa benzoil klorida menghasilkan natrium benzoat dan natrium klorida yang tetap berada dalam larutan tersebut.



Terkadang senyawa benzoat tidak dapat terkristalisasi, kesulitan ini dapat diatasi dengan penggunaan *p*-nitrobenzoil klorida atau 3,5-dinitrobenzoil klorida yang umumnya memberikan kristal dengan titik lebur yang tinggi (Vogel, 1956)

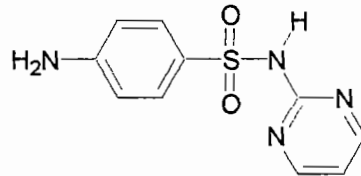
Salah satu contoh reaksi benzoilasi Schotten-Baumann ialah anilin yang direaksikan dengan benzoil klorida dan keberadaan larutan natrium hidroksida, satu dari atom hidrogen pada gugus $-\text{NH}_2$ akan digantikan oleh benzoil.



(Brown, 1959).

F. Sulfadiazin

Sulfadiazin atau 4-Amino-N-2-pirimidinilbenzenesulfonamida memiliki struktur sebagai berikut:

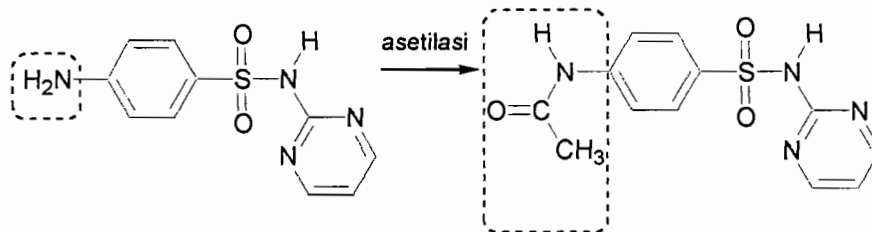


Sulfadiazin digolongkan sebagai sulfonamida aksi intermediet dengan waktu paruh 7-12 jam (Dollery, 1999).

Sulfadiazin berupa serbuk putih atau agak kekuningan dengan titik lebur 252°-256°C. tidak mudah larut dalam air, alkohol dan aseton. Mudah larut dalam asam mineral encer, natrium hidroksida, kalium hidroksida dan air amonia (Anonim, 1976).

Indikasi sulfadiazin antara lain ialah: nocardiosis, toxoplasmosis, infeksi meningokokus, infeksi saluran kemih, infeksi intestinal dan malaria. Namun bakteri seperti *Streptococcus faecalis*, *Shigella* spp, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp dan *Enterobacter aerogenes* resisten terhadap sulfadiazin. Resistensi ini disebabkan oleh kenaikan sintesis PABA atau produksi DHF sintesis dengan afinitas yang rendah terhadap sulfadiazin sedangkan pada kebanyakan organisme gram negatif disebabkan oleh resistensi plasmid (R plasmid).

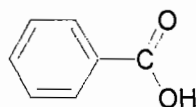
Jalur utama metabolisme sulfonamida ialah melalui asetilasi pada hati. Gugus asetil (CH_3CO) terikat pada gugus para amino bebas sulfadiazin membentuk N^4 -asetilsulfadiazin.



N^4 -asetilsulfadiazin tidak mempunyai aktivitas antibakteri tetapi masih membawa toksisitas senyawa induk (Dollery, 1998). Fraksi terisolasi merupakan fraksi yang kurang hidrofilik sehingga dapat menyebabkan terjadinya komplikasi seperti kristaluria yang juga merupakan salah satu efek samping sulfonamida (Mutschler & Derendorf, 1995).

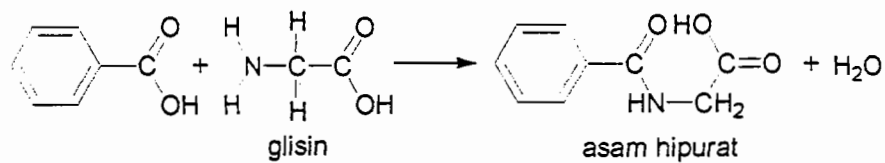
G. Asam Benzoat

Asam benzoat dengan aktifitas sebagai antiseptik dan antijamur memiliki struktur sebagai berikut:



(Anonim, 1979)

Pada tubuh, asam benzoat akan mengalami reaksi biotransformasi obat yaitu reaksi fase kedua, konjugasi asam benzoat dengan asam glukuronat menjadi senyawa N-glukuronida dan konjugasi dengan glisin menjadi asam hipurat. Namun konjugasi asam benzoat dengan glisin lebih dominan terjadi (Block & Beale, 2004).



Aktivitas antibakteri asam benzoat terjadi apabila asam benzoat berada dalam bentuk tidak terdisosiasi dan lingkungan keasaman tertentu (Schunack, 1990).

H. Uji Kelarutan

Pernyataan bagian kelarutan berarti satu gram pelarut berarti satu gram zat padat atau satu mililiter zat cair dilarutkan dalam sejumlah pelarut. Jika kelarutan suatu zat tidak diketahui secara pasti, kelarutannya dapat ditunjukkan dalam istilah berikut:

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut diperlukan untuk melarutkan satu bagian senyawa.
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10000

(Anonim, 1979).

I. Spektroskopi

Spektroskopi merupakan suatu penentuan dan interpretasi radiasi elektromagnetik yang diabsorpsi, dihamburkan atau diemisikan oleh atom, molekul atau senyawa kimiawi lainnya. Absorpsi atau emisi ini dihubungkan dengan perubahan keadaan energi dari senyawa yang berinteraksi. Setiap senyawa mempunyai keadaan energi yang karakteristik, karena itu spektroskopi dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa yang berinteraksi tersebut (Willard dkk, 1981).

I. Spektroskopi Inframerah

Spektrum elektromagnetik daerah inframerah dimulai dari akhir spektrum berwarna merah pada gelombang visibel sampai pada daerah gelombang mikro. Daerah tersebut meliputi radiasi pada panjang gelombang 0,7 sampai 500 μm atau dalam bilangan gelombang antara 14.000 sampai 20 cm^{-1} . Kisaran spektra yang digunakan sebagian besar pada daerah pertengahan inframerah yang meliputi frekuensi 4000 sampai 200 cm^{-1} (2,5 sampai 50 μm) (Willard dkk, 1981).

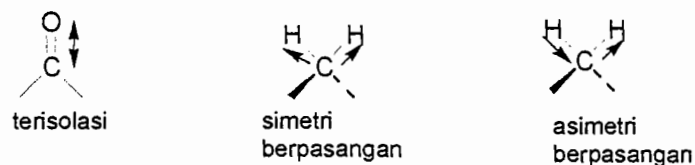
Radiasi inframerah diabsorpsi dan diubah oleh molekul organik menjadi energi vibrasi molekuler. Spektra vibrasional yang dihasilkan akan nampak sebagai pita serapan dan bukan sebagai suatu garis karena perubahan energi vibrasional tunggal selalu diikuti dengan sejumlah perubahan energi rotasional (Silverstein, 1998).

Suatu molekul harus dapat mengalami perubahan didalam momen dipol agar dapat mengabsorpsi radiasi inframerah sebagai akibat dari pergerakan

vibrasional dan rotasional. Hanya dalam kondisi seperti, perubahan medan elektrik dari radiasi akan berinteraksi dengan molekul menghasilkan perubahan amplitudo dari vibrasi molekulnya sebagai akibat dari absorpsi radiasi. Pada senyawa homonuklear seperti O_2 , N_2 , Cl_2 tidak menghasilkan perubahan momen dipol selama vibrasi atau rotasi sehingga senyawa tersebut tidak dapat mengabsorpsi radiasi inframerah (Skoog, 1985).

Vibrasi molekul dapat dibagi menurut kelas-kelas tertentu.

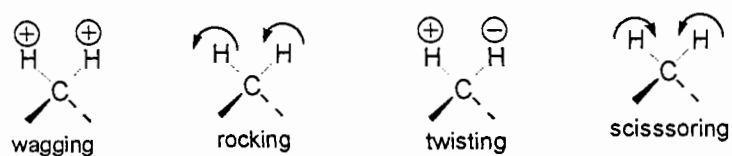
- a. Vibrasi Rentangan terjadi pada dua atom yang saling berikatan dan terus menerus beresilasi, perubahan jarak pada kedua atom tidak akan mengubah aksis ikatan dan sudut ikatan. Vibrasi rentangan meliputi vibrasi terisolasi atau vibrasi berpasangan yang juga dapat berupa vibrasi simetris atau asimetris.



Gambar 1: Vibrasi rentangan gugus metilen

Pada bentuk simetri kedua atom hidrogen bergerak keluar dari bidang atom karbon sedangkan pada bentuk asimetri salah satu atom hidrogen menuju atom karbon dan atom hidrogen yang lainnya bergerak keluar. Vibrasi rentangan umumnya membutuhkan energi yang lebih tinggi daripada vibrasi bengkokan dan dinotasikan dengan simbol, ν , contoh, $\nu(C=O) = 1600\text{ cm}^{-1}$, menunjukkan bahwa vibrasi rentangan fundamental dari gugus karboksil diamati pada 1600 cm^{-1} .

- b. Vibrasi Bengkokan dikarakteristikan dengan perubahan secara terus menerus sudut dua atom. Salah satu contoh yaitu gugus C—H aromatik yang berada pada bidang nukleus fenil, dinotasikan dengan simbol δ (C—H), sedangkan yang keluar dari bidang dinotasikan dengan γ (C—H).
- c. Vibrasi *Wagging* terjadi apabila unit struktural tiga atom nonlinear berosilasi kebelakang dan kedepan dalam bidang kesetimbangan dibentuk oleh atom dan dua ikatannya. Vibrasi ini dinotasikan dengan simbol ω , contoh ω (CH₂)
- d. Vibrasi *Rocking* terjadi apabila unit struktural yang sama berosilasi kedepan dan kebelakang keluar dari bidang kesetimbangan. Simbol untuk vibrasi ini ialah ρ , contohnya ρ (CH₂).
- e. Vibrasi *Twisting* terjadi apabila unit struktural yang sama berotasi mengelilingi ikatan yang bergabung pada keseluruhan molekul. Simbol untuk vibrasi ini ialah τ , contohnya τ (CH₂).
- f. Vibrasi *Scissoring* terjadi ketika kedua atom yang tidak berikatan bergerak kedepan dan kebelakang terhadap masing-masing atom itu sendiri. Notasi untuk vibrasi ini s , contohnya s (CH₂).




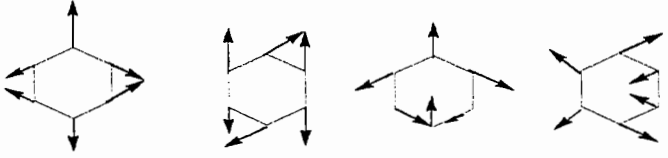
Gambar 2: Vibrasi bengkokan

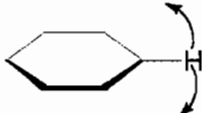
(Pecsok dkk, 1968).

Terdapat beberapa daerah spektra inframerah yang penting. Pada senyawa aromatik khusus sistem cincin aromatik enam anggota ada dua pita atau tiga pita didaerah $1600-1500\text{ cm}^{-1}$.

Tabel I: Absorpsi karakteristik pada senyawa aromatik, cm^{-1} .

Gugus	Pita	Tanda
Cincin aromatik	$\sim 1600\text{ cm}^{-1}$	
	$\sim 1580\text{ cm}^{-1}$	Puncak lebih kuat apabila cincin juga terkonjugasi
	$\sim 1500\text{ cm}^{-1}$	Puncak terkuat dari dua tiga pita

Gugus	$\nu(\text{CH})$	$2\gamma(\text{CH})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\delta(\text{CH})$	$\gamma(\text{CH})$
	3100-3000	2000-1650	1650-1450	1225-960	900-670
$\nu(\text{CH})$	Satu atau lima pita, umumnya lima. Pita yang muncul umumnya berasal dari aromatik monosubstitusi.				
$\nu(\text{C}=\text{C})$	Umumnya empat pita muncul dari kombinasi rentangan dan deformasi cincin benzena.				
					
	Pada kebanyakan kasus munculnya dua pita yang kuat, cukup untuk menentukan keberadaan inti aromatik pada $1650-1560\text{ cm}^{-1}$ dan $1525-1475\text{ cm}^{-1}$.				

$\delta(\text{CH})$	Lebih dari enam pita yang muncul namun tidak dapat diamati dengan jelas.
$\gamma(\text{CH})$	Pita ini berasal dari pergerakan atom hidrogen keluar dari bidang cincin benzena. 

(Williams & Fleming, 1980, Pecsok dkk, 1968).

Pada cincin benzena terdapat juga pola-pola substitusi yang disebabkan oleh vibrasi bengkokan C—H yang keluar dari bidang (γ). Vibrasi ini disebabkan oleh adanya atom hidrogen pada cincin yang saling berdekatan. Dengan demikian, posisi absorpsi vibrasi ini merupakan karakteristik jumlah atom hidrogen yang saling berdekatan pada cincin (Silverstein, 1998).

Tabel II: Pola-pola substitusi pada cincin benzena

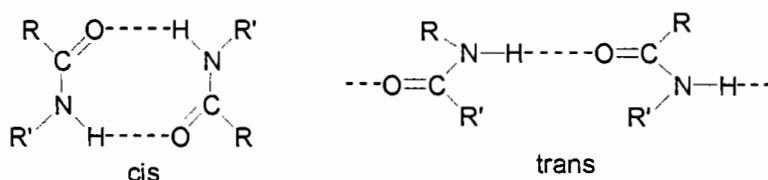
Gugus	Pita	Tanda
Lima atom hidrogen yang berdekatan.	770-730 cm^{-1} 720-680 cm^{-1}	Mono-substitusi
Tiga atom hidrogen yang berdekatan	810-750 cm^{-1}	Para-disubstitusi

Senyawa sulfonamida $-\text{SO}_2=$ dapat mengabsorpsi dengan kuat pada daerah 1350-1310 cm^{-1} atau pada 1160-1120 cm^{-1} sedangkan pada gugus $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{N}-$

mengabsorpsi kuat pada $1370\text{-}1330\text{ cm}^{-1}$ atau pada $1180\text{-}1160\text{ cm}^{-1}$ (Williams & Fleming, 1980).

Senyawa amina aromatik primer pada spektrometri inframerah memiliki karakteristik dengan dua pita absorpsi yang cukup kuat pada daerah $1,97\text{ }\mu\text{m}$ yang merupakan kombinasi bengkokan dan rentangan N-H dan $1,49\text{ }\mu\text{m}$ berasal dari vibrasi rentangan N-H yang simetris (Willard dkk, 1981). Amina aromatik menunjukkan absorpsi rentangan C-N yang kuat pada daerah $1342\text{-}1266\text{ cm}^{-1}$ ($7,45\text{-}7,90\text{ }\mu\text{m}$) (Silverstein, 1998). Amina primer menunjukkan dua pita pada daerah $3300\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ yang disebabkan oleh rentangan asimetri dan simetri (Williams & Fleming, 1980).

Senyawa amida sekunder menunjukkan hanya satu pita absorpsi rentangan N-H. Hal ini disebabkan karena vibrasi rentangan N-H bebas, utamanya muncul pada bentuk konformasi trans pada daerah $3430\text{-}3060\text{ cm}^{-1}$.



Semua senyawa amida mempunyai pita absorpsi gugus karbonil. Pada senyawa amida sekunder rantai terbuka absorpsi gugus karbonil terletak pada 1640 cm^{-1} namun absorpsi ini dapat meningkat seperti pada kasus anilida yang mampu menaikkan frekuensi pita amida pada 1680 cm^{-1} . Hal ini disebabkan oleh adanya kompetisi antara cincin dan C=O untuk mengambil pasangan elektron bebas pada nitrogen (Silverstein, 1998).

Tabel III: Absorpsi karakteristik senyawa amina dan amida, cm^{-1}

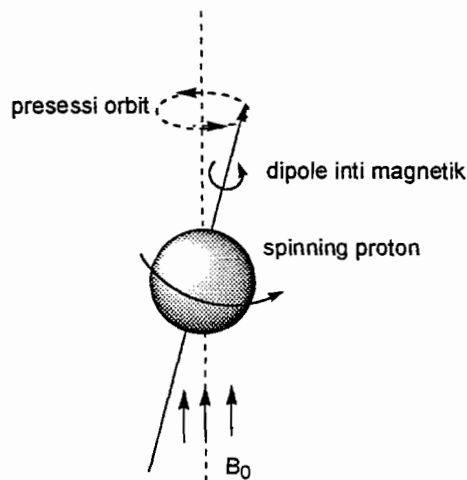
Gugus	Struktur	ν (N—H)	δ (N—H)	γ (C=O)
1° Amina	RNH_2	3500 3400	1600	
2° Amina	R_2NH_2	3350	1600	
1° Amida	$\text{—CONH}_2\text{—}$	3500 3400	1600	1690
2° Amida	—CONH—	3430	1600	1680

(Pecsok dkk, 1968).

II. Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti (RMI)

Inti dari beberapa isotop tertentu memiliki pergerakan spin intrinsik mengitari sumbu aksisnya. Spin intrinsik dari partikel yang bermuatan menghasilkan moment magnetik yang sejajar dengan sumbu aksis spin. Apabila inti ditempatkan pada medan magnetik eksternal, maka moment magnet yang dihasilkan tersebut akan searah atau melawan arah medan magnetik eksternal, setiap spin inti yang dihasilkan membentuk suatu orbital presesi terhadap medan magnetik yang diberikan (Silverstein, 1998). Bertambahnya kekuatan medan akan mempercepat frekuensi presesi tersebut (Willard dkk, 1981).





Gambar 3: Representasi klasik presesi proton pada medan magnetik eksternal.

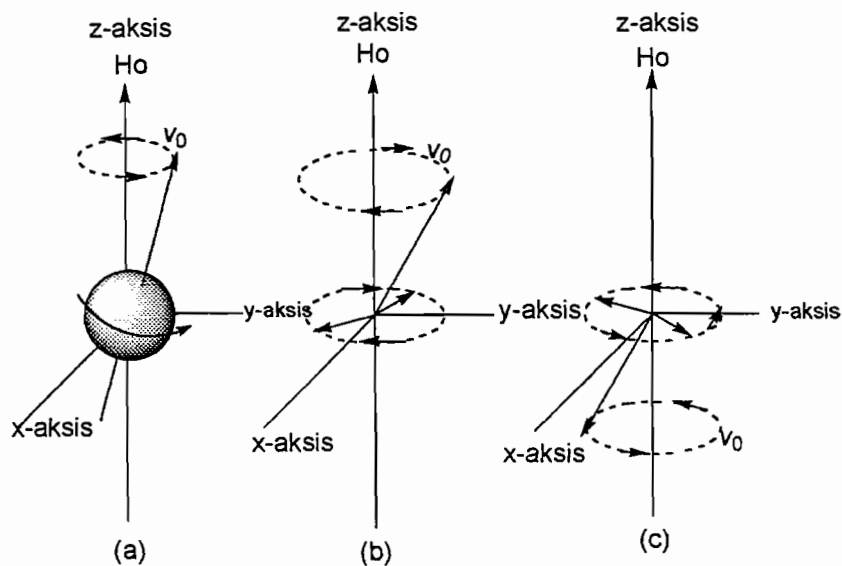
(Silverstein, 1998).

Inti yang memiliki salah satu proton atau neutron ganjil tetapi keduanya tidak bernomor ganjil menunjukkan bilangan kuantum spin $\frac{1}{2}$ contoh: ^1H , ^{11}B , ^{19}F , ^{31}P . Inti dengan proton dan neutron ganjil, muatan yang terdistribusikan akan bersifat nonsimetris, contoh: ^2H , ^{14}N mempunyai bilangan spin, $I = 1$. Inti dengan nomor proton dan neutron sama, tidak mempunyai momentum angular ($I = 0$) dan tidak menunjukkan sifat magnetis. ^{12}C , ^{16}O , ^{32}S bersifat inert dan tidak terdeteksi dalam RMI. Inti magnetis ($I > 0$) akan berinteraksi dengan medan magnetik eksternal (Pecok dkk, 1968).

Pada mekanika kuantum, bilangan spin, I , penentuan jumlah orientasi yang muncul dalam medan magnetik eksternal yang arahnya seragam dapat dilakukan menurut rumus $2I + 1$ (Silverstein, 1998). Inti dengan spin $\frac{1}{2}$ mempunyai 2 orientasi, spin 1 mempunyai 3 orientasi.

Ketika medan magnetik, H_0 , diberikan pada sampel, maka momen magnetik berputar disekitar aksis dari medan eksternal namun moment magnetik inti secara random terdistribusi disekitar sudut presesi dan bersifat tidak konstan. Jika frekuensi radio (rf) melewati suatu lingkaran pada bidang yz maka akan dihasilkan medan magnetik alternatif, H_1 , yang tegak lurus terhadap bidang lingkaran yaitu sejajar dengan x-aksis.

Apabila frekuensi dari medan, rf, H_1 , sama dengan presesi momen magnetik inti maka medan rf, H_1 , dan inti yang berspin akan bertukaran energi. Jika energi yang ditransfer dari H_1 ke beberapa inti berspin dgn status energi yang lebih rendah, maka inti ini akan membalik arah spinnya sehingga momen magnetik berputar melawan medan magnetik yang diberikan.



Gambar 4: (a) Inti berspin menghasilkan momen magnetik, μ , yang berpresesi, ν_0 , disekitar medan eksternal sejajar z-aksis

- (b) Preresi dari μ sekitar H_0 jika medan magnetik rf-lemah H_1 , berotasi pada frekuensi ν di bidang xy
- (c) Jika $\nu = \nu_0$, inti yang berpresepsi mengabsorpsi energi dan membalikkan orientasi ke antiparalel.

Adanya hubungan linear antara frekuensi resonansi dan medan magnetik eksternal, H_0 , maka spektrum RMI ditunjukkan sebagai intensitas absorpsi versus frekuensi resonansi, H_1 . Energi yang diabsorpsi oleh setiap inti yang ber-spin dalam pengaruh medan magnetik dan radiasi medan kedua yang lebih umum, bersifat karakteristik. Hal ini memberikan petunjuk mengenai konfigurasi atom didalam molekul. Jumlah energi yang dibutuhkan untuk mengatur kembali kedudukan intinya tergantung dari beberapa faktor seperti kekuatan medan, konfigurasi elektron disekitar inti, anisotropi, tipe molekul dan interaksi molekular (Willard dkk, 1981).

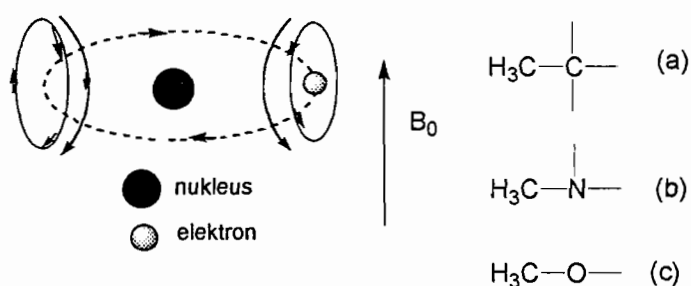
A. Pergeseran Kimia

Pada dasarnya suatu puncak proton tunggal sulit untuk diperoleh (Silverstein, 1998). Hal ini terjadi karena inti magnetik didalam molekul mengalami medan magnetik lokal yang berbeda, contohnya kerapatan molekul yang bervariasi disekitar inti, setiap inti mempunyai lingkungan magnetik dan frekuensi resonansi yang berbeda. Suatu inti dengan kondisi seperti tersebut akan dikarakteristikan dengan pergeseran kimia. Terdapat beberapa macam faktor yang mempengaruhi pergeseran kimia:

1. Faktor Intramolekuler

a. Efek induktif

Jika suatu atom ditempatkan pada medan magnetik yang seragam maka elektron disekitar inti akan bersirkulasi. Sirkulasi elektron ini akan menghasilkan medan magnetik sekunder yang berlawanan dengan medan magnetik yang diberikan, sehingga diperlukan medan magnetik yang lebih tinggi agar inti dapat beresonansi. Keadaan inti yang demikian dikatakan sebagai inti yang terperisai oleh elektron dan kerapatan elektron yang tinggi disekitar atom menyebabkan resonansi terjadi pada medan magnetik yang relatif tinggi (Williams & Fleming, 1980).



(a) $\delta \sim 0,9$ (b) $\delta \sim 2,3$ (c) $\delta \sim 3,3$

Namun derajat keperisaian suatu atom tergantung dari kerapatan elektron yang bersirkulasi dan efek induktif yang diberikan oleh gugus atom lain yang terikat dengan atom karbon (Silverstein, 1998). Kerapatan elektron akan berkurang karena adanya efek induktif dari atom elektronegatif yang terikat, akibatnya medan magnetik sekunder berkurang. Resonansi terjadi pada medan

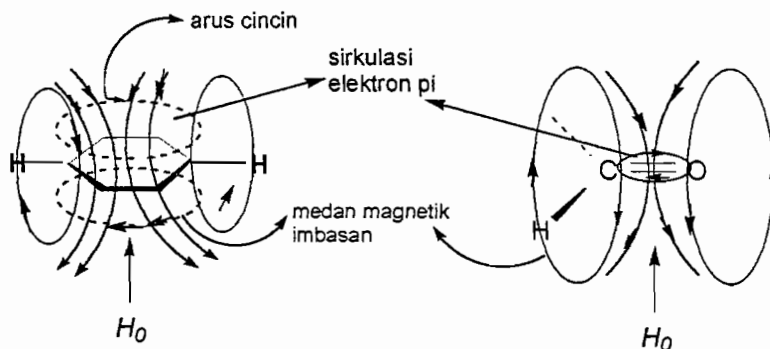
yang lebih rendah atau nampak pada spektrum yang lebih kekiri (Williams & Fleming, 1980).

b. Anisotropi magnetik dari ikatan kimia

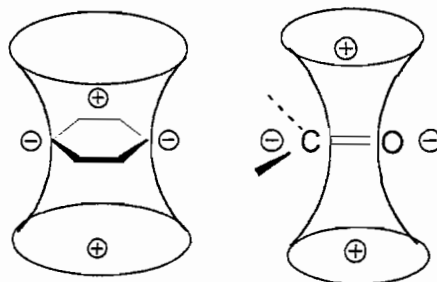
Gugus C=C dan C=O menghasilkan efek keperisaian khusus karena adanya sirkulasi elektron dengan arah tertentu didalam molekul. Zona ketidakperisaian sepanjang arah ikatan namun efek ini terjadi bergantung pada arah orientasi molekul terhadap medan magnetik yang diberikan (Silverstein, 1998).

Efek ketidakperisaian dan keperisaian terjadi pada elektron yang bersirkulasi mengimbas didalam molekul. Terjadinya pergeseran yang cukup besar pada proton-proton aromatik pada benzena, $\delta \sim 7,3$, merupakan akibat dari ikatan-ikatan yang tidak jenuh pada elektron π (Pecsok dkk, 1968).

Efek ketidakperisaian ini disebabkan oleh arus cincin pada senyawa aromatik. Jika suatu inti benzena, ditempatkan pada medan magnetik seragam maka elektron π akan bersirkulasi. Arus cincin imbasan akan menghasilkan medan sekunder yang memperkuat medan yang diberikan pada daerah proton aromatik. Akibatnya, arus cincin proton aromatik beresonansi pada daerah yang lebih rendah dan tidak terperisai secara efektif (Williams & Fleming, 1980).



Gambar 5: Efek arus cincin dalam benzena dan ketidakperisaian pada gugus karbonil

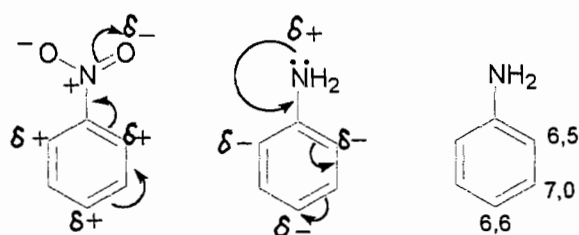


Gambar 6: Daerah ketidakperisaian dan keperisaian pada cincin benzena dan gugus karbonil. Daerah dengan tanda positif menunjukkan keperisaian, tanda negatif menunjukkan ketidakperisaian

Berbeda dari efek anisotropi pada elektron π yang bersirkulasi, elektron σ dari ikatan C—C hanya menghasilkan efek yang kecil (Silverstein, 1998).

Pergeseran kimia juga dipengaruhi efek mono-substitusi pada proton cincin dalam benzena. Pada substituen penarik elektron seperti NO_2 akan dihasilkan efek ketidakperisaian pada semua proton aromatik, efek tersebut berturut-turut $o > p > m$. Substituen pendonor elektron seperti NH_2 menghasilkan efek keperisaian pada proton cincin yang juga berturut $o > p > m$. Pergeseran

kebawah medan pada hidrogen *o* dan *p* dari nitrobenzena lebih besar dari pegeseran *m*-proton karena adanya efek mesomeri menurunkan kerapatan elektron pada posisi semula. Sebaliknya pada anilin, kerapatan elektron justru bertambah pada posisi *o* dan *p*.



2. Faktor Intermolekuler

a. Ikatan hidrogen

Proton-proton dari gugus -OH , -NH_2 dan -SH dapat terlibat dalam ikatan hidrogen. Salah satu contoh, asam-asam karboksilat membentuk ikatan hidrogen dimers. Ikatan hidrogen ini menampilkan resonansi pada medan yang terbawah yaitu pada geseran kimia δ 9-13 ppm.

b. Temperatur

Proton-proton OH, NH dan SH dapat mengalami pergeseran medan yang tinggi pada kenaikan temperatur. Hal ini disebabkan oleh pecahnya ikatan hidrogen.

c. Solven

Keberadaan proton pada solven dapat mengaburkan bagian-bagian dari spektrum sehingga umumnya digunakan solven *deuterated* (Williams & Fleming, 1980).

Pada RMI diketahui bahwa posisi resonansi suatu proton dapat dipengaruhi oleh spin proton terdekat. Pengaruh ini dapat disebut sebagai pemecahan (*splitting*) garis-garis atau penggabungan (*coupling*) proton.

Jika dua proton A dan B terletak pada dua atom C yang bertetangga maka medan efektif pada A akan diturunkan atau dinaikkan oleh medan lokal yang dihasilkan oleh B, sejajar atau melawan medan yang diberikan. Kedua orientasi terdistribusi secara seimbang, sehingga akan nampak pergeseran kebawah medan atau keatas medan. Pemisahan dan jarak yang terjadi antara garis ditetapkan dengan tetapan penggabungan, J , dengan satuan hertz. Tetapan penggabungan bersifat tidak tergantung dengan medan yang diberikan sedangkan pergeseran kimia berbanding lurus dengan medan yang diberikan (Pecsok dkk, 1968).

Adanya resonansi proton yang nampak sebagai sinyal singlet, doublet atau triplet dapat dihubungkan dengan kenyataan bahwa proton yang ekuivalen secara kimia tidak menunjukkan penggabungan spin-spin dikarenakan interaksi antara proton-proton tersebut. Akibatnya, interaksi antara proton-proton ekuivalen tidak dapat diamati pada spektrum. Namun dilain pihak, proton-proton ekuivalen ini dipengaruhi oleh kedua orientasi yang mungkin dari proton tetetangga.

Berdasarkan pengamatan ini maka dapat dibuat suatu aturan:

1. Jika suatu proton mempunyai proton tetangga n_a, n_b, n_c, \dots yang ekuivalen secara kimia maka sinyal multiplet akan menjadi $(n_a+1), (n_b+1), (n_c+1), \dots$
2. Jika suatu proton dengan n proton ekuivalen, maka intensitas relatif multipletnya $(n+1)$ dapat dinyatakan dengan suatu koefisien pemangkatan $(x+1)^n$.

Banyak informasi yang dapat diperoleh dari spektrum pada 60 atau 100 MHz, namun seringkali pula dibatasi oleh penampakan resonansi tumpang tindih pada proton senyawa aromatik (daerah 6,5- 8 ppm).

Pada spektrum RMI diperoleh suatu sinyal resonansi yang lebih lebar dibandingkan dengan yang lain. Hal ini disebabkan oleh adanya efisiensi relaksasi. Suatu inti tidak hanya terelaksasi oleh variasi medan magnetik lokal yang berada disekitar frekuensi resonansinya tetapi juga dipicu oleh fluktuasi lokal, hampir 10^8s^{-1} yang juga menyebabkan efisiensi relaksasi. Jika medan magnet lokal disebabkan oleh elektron yang tidak berpasangan maka efisiensi yang dihasilkan akan lebih besar dari spin inti. Efisiensi relaksasi juga dihasilkan oleh elektron yang tidak berpasangan karena medan magnetik lokal yang dihasilkannya lebih besar dari spin suatu inti.

Ketiadaan efisiensi relaksasi dari inti yang beresonansi maka diperoleh lebar sinyal untuk ^1H biasanya $\leq 1\text{Hz}$ (1s^{-1}) namun apabila kecepatan relaksasi $\gg 1\text{s}^{-1}$ maka garis yang dihasilkan akan lebih lebar. Semakin besar kecepatan

relaksasi maka semakin besar frekuensi resonansi dan penampakkannya berupa pelebaran garis.

Kecepatan relaksasi proton disebabkan oleh senyawa-senyawa dengan elektron tidak berpasangan (senyawa paramagnetik) seperti Fe^{3+} , Cr^{3+} dan (b) inti dengan momen kuadropol; ^{14}N , sehingga pada proton NH seringkali memiliki resonansi yang diperlebar (Williams & Fleming, 1980).

Proton pada nitrogen dapat mengalami pertukaran yang cepat, intermediet dan lambat. Jika pertukaran yang terjadi cepat maka proton NH akan digabungkan dari atom N dan dari atom karbon yang terikat sehingga nampak sinyal NH singlet tajam dan proton CH tidak dipisahkan oleh NH. Hal ini sering terjadi pada amina alifatik.

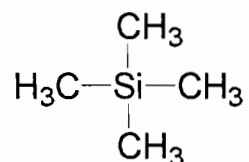
Jika pertukaran terjadi pada kecepatan intermediet, proton NH digabungkan secara parsial dan dihasilkan sinyal NH yang lebar. Proton CH yang terikat tidak memisahkan proton NH.

Apabila kecepatan pertukaran lambat maka sinyal proton NH masih tetap lebar karena momen kuadropol elektrik dari inti nitrogen mengimbas relaksasi spin yang moderat. Dengan demikian status spin dari inti nitrogen berada pada *intermediate lifetime*. Penggabungan proton NH pada proton yang terikat akan nampak. Contoh senyawa yang memiliki sifat ini adalah pirol, indol, amida sekunder dan primer.

Penggabungan $\text{H}-\text{N}-\text{C}-\text{H}$ terjadi pada ikatan $\text{C}-\text{H}$ dan $\text{C}-\text{N}$ dan $\text{N}-\text{H}$ sedangkan antara nitrogen dan proton pada atom karbon yang terikat dapat

diabaikan. Penggabungan proton-proton pada sinyal yang diamati disebabkan oleh hidrogen karbon pada atom dan sinyal proton NH yang diperlebar oleh interaksi quadropole (Silverstein, 1998). Proton-proton spesifik amina sulfon muncul pada bilangan gelombang 11,3 ppm (Florey, 1982)

Telah ditentukan bahwa posisi resonansi dari tetrametilsilana $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, suatu senyawa referensi internal dengan 12 proton yang ekuivalen secara magnetik dan kimiawi ialah nol (Williams & Fleming, 1980).



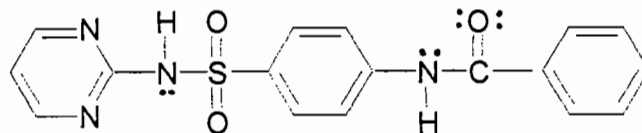
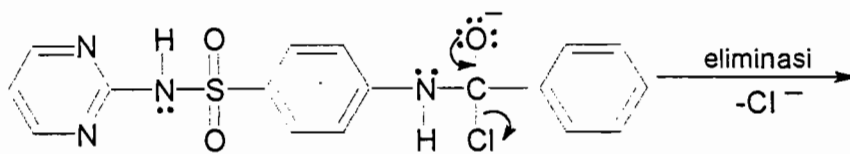
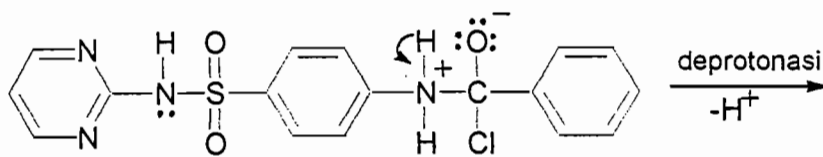
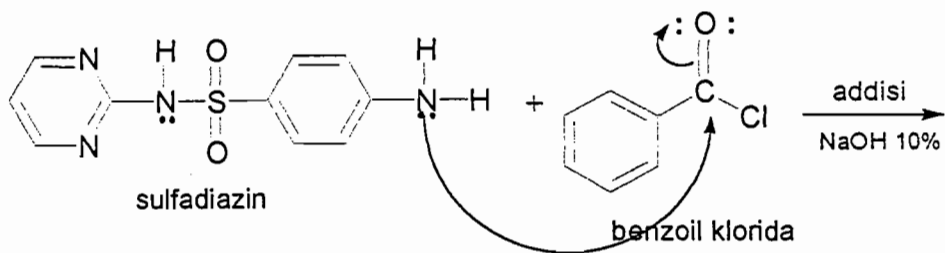
Beberapa keuntungan senyawa ini ialah inert, simetris, mudah menguap, (bp 27°C), larut dalam hampir semua senyawa organik, memiliki sinyal singlet, tajam, intensif dan proton yang dimilikinya lebih terperisai dari semua proton organik (Silverstein, 1998).

J. Landasan Teori

Reaksi antara sulfadiazin dan benzoil klorida dalam suasana basa dapat digunakan sebagai reaksi substitusi nukleofil asil yaitu suatu reaksi penggantian gugus pergi oleh suatu pereaksi nukleofilik.

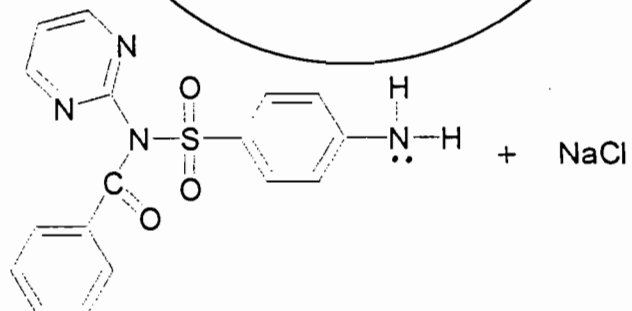
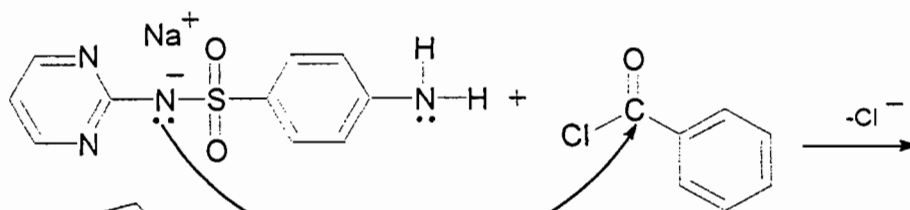
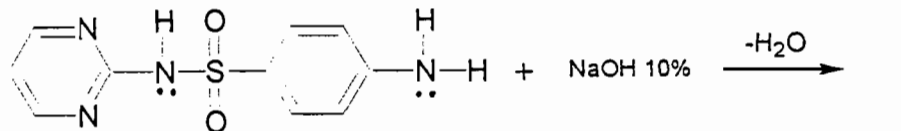
Benzoil klorida merupakan suatu senyawa turunan asam karboksilat golongan halida asam yang memiliki gugus asil dan klorida. Atom klorida ini berperan penting sebagai gugus pergi yang cukup baik karena sifat kebasaan atom klorida lebih lemah dibandingkan dengan suatu nukleofilik dalam ini ialah gugus amina aromatik primer yang terdapat pada sulfadiazin. Keberadaan gugus amina aromatik primer sebagai suatu nukleofilik akan menggantikan gugus klorida dari benzoil klorida dan membentuk suatu senyawa amida sekunder.

Reaksi pembentukan senyawa N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida dari sulfadiazin dan benzoil klorida dalam suasana basa merupakan penerapan sintesis senyawa amida menurut metode Schotten-Baumann. Mekanisme reaksi pembentukan senyawa amida sekunder ini dapat diduga terjadi produk-produk sebagai berikut:

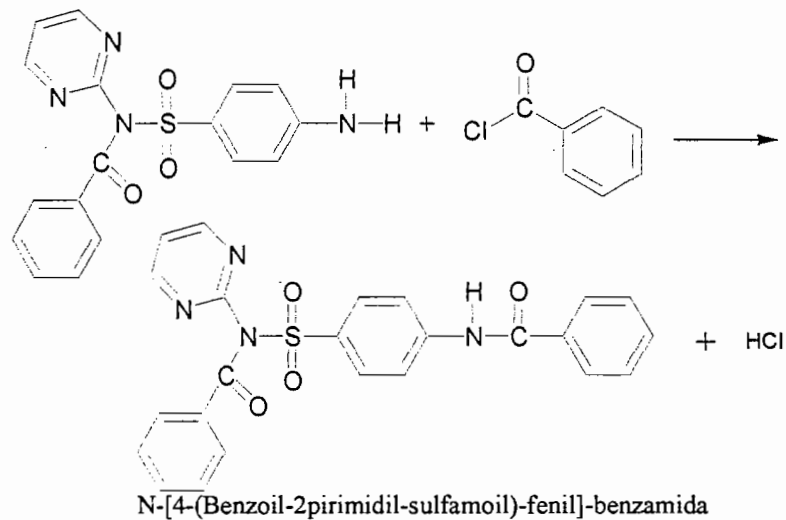


N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida

kemungkinan produk lain yang terbentuk:



4-Amino-N-benzoil-N-2pirimidinil-benzensulfonamida



Gambar 7: Mekanisme reaksi pembentukan N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida dan produk-produk yang lain

K. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori diatas maka dapat diduga bahwa reaksi antara sulfadiazin, benzoil klorida dan NaOH 10% dapat dihasilkan senyawa N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental murni.

B. Variabel dan Definisi Operasional Variabel

1. Variabel bebas pada penelitian ini adalah sulfadiazin dengan gugus amina aromatik primer yang bertindak sebagai nukleofilik dan benzoil klorida dengan gugus klorida yang berperan sebagai gugus pergi.
2. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida yang diperoleh sebagai akibat reaksi dari sulfadiazin dan benzoil klorida dalam suasana basa.
3. Variabel perantara pada penelitian ini adalah reaksi substitusi nukleofil asil yang merupakan reaksi substitusi pada gugus asil oleh suatu nukleofilik.

C. Bahan Penelitian

Benzoil klorida (mutu analisis, E. Merck), sulfadiazin (mutu farmasetis, Kimia Farma), *p*-dimetilaminobenzaldehida HCl (mutu analisis, E. Merck), dimetilsulfoksida (mutu analisis, E. Merck), heksadeuteriodimetilsulfoksida atau $(CD_3)_2SO$ (mutu NMR, E. Merck), tetrametilsilana (mutu NMR, E. Merck), pelet KBr (mutu IR, E. Merck), kertas indikator universal (mutu analisis, E. Merck), kertas saring, natrium hidroksida (mutu analisis, E. Merck), pelarut: aquades (laboratorium Kimia Organik Fakultas Farmasi USD), etanol (mutu teknis, Asia Lab), metanol (mutu teknis, Asia Lab), aseton (mutu teknis, Asia Lab), Eter (mutu teknis, Asia Lab), asam asetat (mutu teknis, Multikimia Raya), atil asetat (mutu teknis, Multikimia Raya), Kloroform (mutu analisis, E. Merck), benzena (mutu analisis, E. Merck), silika gel GF 254 dengan ketebalan $250\mu m$ (mutu analisis, E. Merck).

D. Alat Penelitian

Labu alas bulat, labu hisap, bejana untuk KLT, corong *Buchner*, *micro haemocrit tubes*, pengering (Memmert oven, model 400), penangas air (Memmert *Water Bath*, WB 7-45), pompa vakum (Robinair, model no. 15100), thermophan (Electrothermal, model 1A 9200), neraca analitik (*Precession Balance*, Model GB-3002, Mettler Toledo), spektrometer inframerah (Shimadzu FTIR-8201 IPC), spektrometer resonansi magnetik inti (1H NMR JEOL-MY60) dan alat-alat gelas pada umumnya.

E. Tata Cara Penelitian

1. Sintesis

Kedalam labu alas bulat, 3 gram (0,012 mol) sulfadiazin dan 21 ml NaOH 10% dimasukkan dan diaduk hingga larut, kemudian ditambahkan 2,8 ml (0,024 mol) benzoil klorida diaduk kuat selama 30 menit. Biarkan reaksi yang terjadi benar-benar sempurna.

Bilas serbuk kristal yang terbentuk, dengan aquades kemudian disaring dengan kertas saring. Lakukan pencucian dengan aquades berkali-kali hingga tidak bereaksi basa lagi (tes dengan indikator universal hingga pH 7). Serbuk kristal dikeringkan dalam oven dengan suhu 60°C

2. Uji pendahuluan

a. Organoleptis

Senyawa hasil sintesis diamati bentuk serbuk, warna, bau dan rasa

b. Pemeriksaan titik lebur senyawa hasil sintesis

Sedikit serbuk kristal hasil sintesis diisikan kedalam *micro haemotocrit tubes* kemudian dimasukan pada *thermophan* dengan suhu target 240°C (titik lebur kristal diperkirakan lebih tinggi dari sulfadiazin) diamati peleburan kristal yang terjadi dan dicatat suhu pertama kali kristal melebur dengan kenaikan suhu 2°C per menit.

c. Uji kelarutan senyawa hasil sintesis

Kedalam Erlenmeyer 250 ml, dimasukkan kurang lebih 100 mg kristal hasil sintesis kemudian ditambahkan aquades berulang kali hingga kristal tepat larut. Prosedur serupa dilakukan untuk pelarut metanol, etanol, kloroform, aseton, etil asetat, eter, benzena, asam asetat, HCl encer, NaOH encer, piridin, DMSO.

Demikian pula dilakukan prosedur yang sama terhadap sulfadiazin sebagai pembanding. Percobaan ini dilakukan pada suhu kamar dan dalam keadaan panas.

3. Identifikasi senyawa hasil sintesis dengan pereaksi kimiawi

Pada *druppel plate*, sedikit serbuk kristal hasil sintesis ditambah lima tetes larutan *p*-dimetilamino benzaldehida HCl (DAB HCl) kemudian diamati warna serbuknya.

4. Pemeriksaan senyawa hasil sintesis dengan kromatografi lapis tipis

Larutan sampel kristal hasil sintesis dan larutan pembanding sulfadiazin dalam pelarut DMSO ditotolkan masing-masing sebanyak kurang lebih 5 μ l pada lempeng silika GF 254 yang sebelumnya telah diaktifkan pada suhu 100⁰C selama 30 menit. Pengembangan dilakukan dalam bejana yang telah dijenuhi dengan aseton : etil asetat (40: 60) dengan jarak rambat 15 cm. Bercak dilihat dibawah lampu UV 254 nm dan ditandai. Harga R_f dihitung terhadap jarak rambat 15 cm.

4. Elusidasi struktur dengan senyawa hasil sintesis dengan spektroskopi inframerah dan spektroskopi resonansi magnetik inti ^1H .

a. Spektroskopi inframerah

Sampel sebanyak kurang lebih 0,5-1 mg dicampur homogen dengan kurang lebih 100 mg KBr, lalu dikempa dan dibuat tablet. Selanjutnya dibuat spektra inframerah dari senyawa hasil sintesis.

b. Spektroskopi resonansi magnetik inti ^1H

Sampel sebanyak 10-50 mg dimasukkan kedalam tabung dan ditambahkan pelarut heksadeuteriodimetilsulfoksida $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ serta 1,0 tetes tetrametilsilana (TMS) sebagai standar internal. Sel sampel berupa tabung gelas kecil silindris diletakkan diantara kutub-kutub magnet. Sel sampel dipusingkan maka akan diperoleh sinyal resonansi proton dari spektrometer NMR ^1H dengan kekuatan 60 MHz.

F. Analisis Hasil

1. Perhitungan rendemen

$$\text{rendemen} = \frac{\text{berat senyawa hasil percobaan}}{\text{berat senyawa secara teoritis}} \times 100\%$$

2. Data organoleptis

3. Pemeriksaan kemurnian senyawa hasil sintesis berdasarkan:

a. Data titik lebur

b. Data kromatografi lapis tipis

4. Identifikasi struktur senyawa hasil senyawa berdasarkan:

a. Hasil pengujian dengan pereaksi kimiawi

b. Data kromatografi lapis tipis

c. Spektrum inframerah

d. Spektrum resonansi magnetik inti

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Sintesis N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida

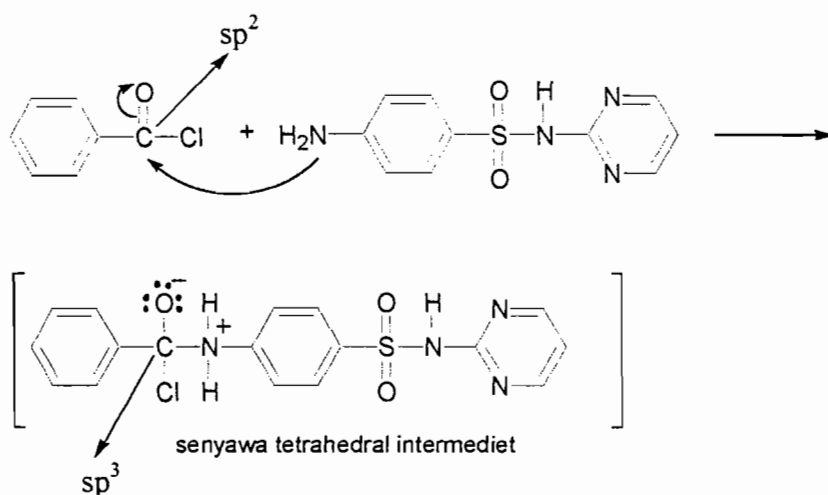
Metode benzoilasi menurut Schotten-Baumann diterapkan pada reaksi pembentukan senyawa N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida yang dilakukan dalam suasana basa. Benzoil klorida merupakan senyawa penyedia gugus klorida yang juga berperan sebagai gugus pergi yang baik. Amina aromatik primer diberikan oleh sulfadiazin berperan sebagai nukleofilik yang akan menyerang karbon karbonil pada benzoil klorida. Pada prinsipnya, substitusi gugus klorida pada benzoil klorida dengan suatu nukleofilik, amina aromatik primer dari sulfadiazin, ini dapat disebut sebagai substitusi nukleofil asil.

Peranan gugus karbonil sangat penting dalam substitusi nukleofil asil. Tahap pertama pembentukan senyawa tetrahedral intermediet, adanya sifat elektronegativitas oksigen yang lebih besar dibandingkan dengan karbon menyebabkan gugus karbonil menjadi lebih polar, karbon bermuatan parsial positif sedangkan oksigen bermuatan parsial negatif. Dengan demikian, gugus karbonil pada benzoil klorida menjadi tempat sasaran suatu nukleofilik. Selain itu, ion klorida yang terikat pada benzoil klorida merupakan suatu gugus pergi yang sangat baik, didukung oleh sifat kebasaannya yang sangat lemah sehingga ion klorida tidak membagikan elektron yang dimilikinya sebaik pada suatu senyawa basa kuat, akibatnya ion ini bersifat tidak stabil dan sangat reaktif. Sifat kebasaaan yang sangat lemah pada ion

klorida menyebabkan ia menarik elektron secara induktif dari karbon karbonil sehingga menaikkan sifat elektrofilisitas karbon tersebut sehingga lebih mudah diserang oleh nukleofilik.

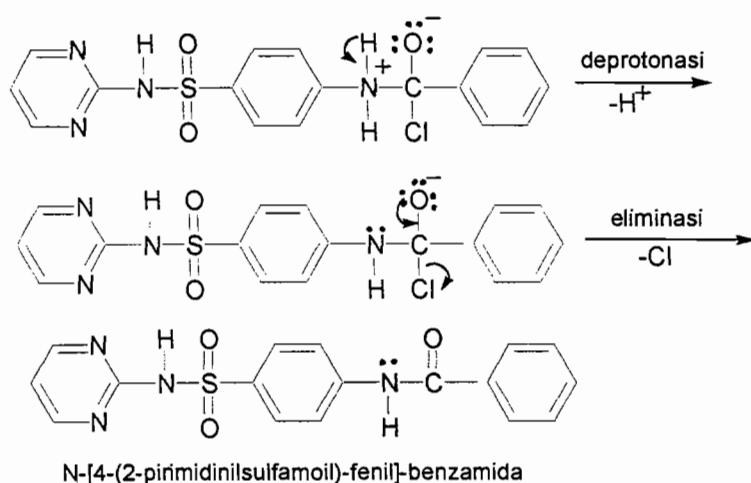


Serangan nukleofilik amina aromatik primer pada karbon karbonil menyebabkan ikatan π pada karbon oksigen pecah dan hibridisasi sp^2 pada karbon karbonil berubah menjadi hibridisasi sp^3 dan membentuk senyawa tetrahedral intermediet yang bersifat tidak stabil dan merupakan suatu senyawa antara sebelum terbentuknya senyawa N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida.

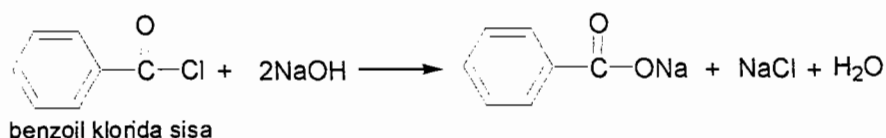


Setelah terbentuk senyawa tetrahedral intermediet, dilanjutkan dengan tahap kedua yaitu pemutusan atau eliminasi salah satu gugus yang terikat pada karbon karbonil dalam hal ini adalah gugus klorida atau gugus amina aromatik dari

sulfadiazin. Sifat kebasaaan akan menentukan suatu gugus tereliminasi atau tidak. Semakin lemah sifat kebasaaan suatu gugus maka gugus tersebut akan lebih mudah tereliminasi. Dalam hal ini, sifat kebasaaan amina aromatik pada sulfadiazin lebih kuat dibandingkan dengan gugus klorida sehingga gugus ini akan tereliminasi. Hal ini terjadi karena ikatan yang terbentuk antara karbon karbonil dengan amina aromatik lebih kuat dibandingkan dengan ikatan yang terbentuk antara karbon karbonil dan gugus klorida yang tidak mampu membagikan elektronnya sebaik pada amina aromatik pada sulfadiazin.

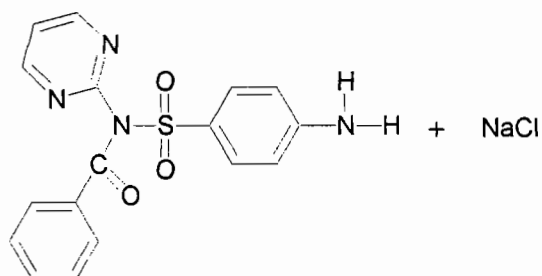


Pemberian benzoil klorida yang berlebih dimaksudkan agar seluruh sulfadiazin bereaksi dengan benzoil klorida. NaOH yang berlebih digunakan untuk melarutkan sulfadiazin dan mengikat sisa benzoil klorida.

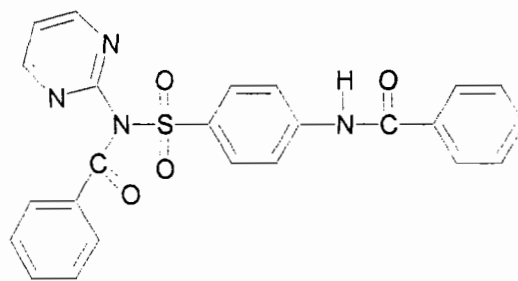


Garam natrium benzoat dan NaCl yang terbentuk akan larut pada saat pencucian kristal.

Bila dilihat dari struktur sulfadiazin yang direaksikan dengan benzoil klorida dan NaOH maka dapat juga terbentuk senyawa-senyawa selain N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida, yaitu 4-Amino-N-benzoil-N-2pirimidinil-benzensulfonamida dan N-[4-(Benzoil-2pirimidinil-sulfamoil)-fenil]-benzamida.



4-Amino-N-benzoil-N-2pirimidinil-benzensulfonamida

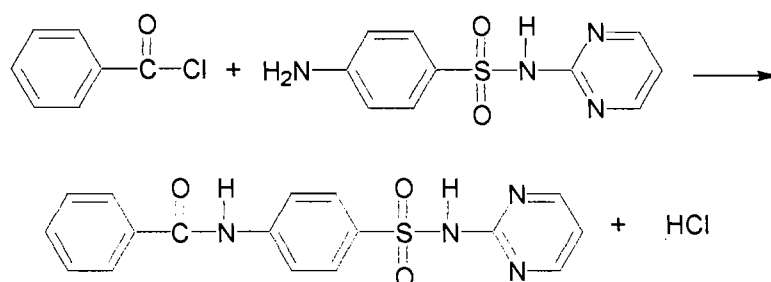


N-[4-(Benzoil-2pirimidil-sulfamoil)-fenil]-benzamida

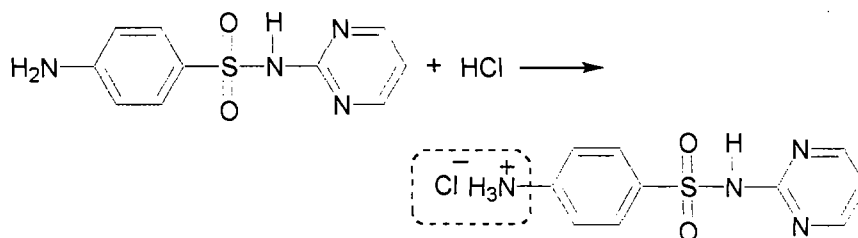
Namun pembentukan kedua senyawa tersebut sulit terjadi karena adanya rintangan sterik yang cukup meruah pada nukleofil seperti nitrogen yang diapit oleh gugus sulfon dan cincin pirimidinil. Hal ini menyebabkan nukleofilik nitrogen tidak efektif menyerang karbonil benzoil.

Tidak terbentuknya kedua produk ini, diperkuat dengan hasil uji kelarutan dengan NaOH, reaksi identifikasi gugus, hasil spektrum inframerah dan resonansi magnetik inti.

Selain itu, reaksi antara sulfadiazin dan benzoil klorida akan menghasilkan produk samping yaitu HCl.



HCl mampu memprotonasi sulfadiazin pada gugus amina aromatik sehingga jumlah nukleofilik akan berkurang karena amina aromatik yang terprotonasi tidak akan berfungsi sebagai nukleofilik



Hal ini dapat dicegah dengan adanya NaOH, suatu basa yang lebih kuat dari amina aromatik sulfadiazin, yang tidak hanya berfungsi sebagai pelarut sulfadiazin dan pengikat sisa benzoil klorida namun juga berfungsi sebagai pengikat HCl yang dihasilkan guna mencegah pembentukan amina aromatik yang terprotonasi.



Selain itu, pengikatan HCl juga dimaksudkan untuk mencegah hidrolisis senyawa sintesis pada saat pencucian dengan air, walaupun kemungkinan ini kecil karena suatu amida hanya dapat terhidrolisis dalam suhu yang panas. Namun HCl merupakan asam kuat yang mampu menghidrolisis pada saat pencucian kristal, karena itu keberadaan NaOH juga penting untuk mencegah terjadinya hidrolisis senyawa sintesis.

Dari sintesis senyawa N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida yang dilakukan sebanyak dua kali replikasi diperoleh rendemen sebesar 51,23% dan 47,04%.

B. Uji Pendahuluan

1. Organoleptis

Hasil pemeriksaan organoleptis senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin sebagai senyawa pembanding ditunjukkan pada tabel IV.

Tabel IV: Hasil pemeriksaan organoleptis senyawa hasil sintesis dengan sulfadiazin sebagai senyawa pembanding

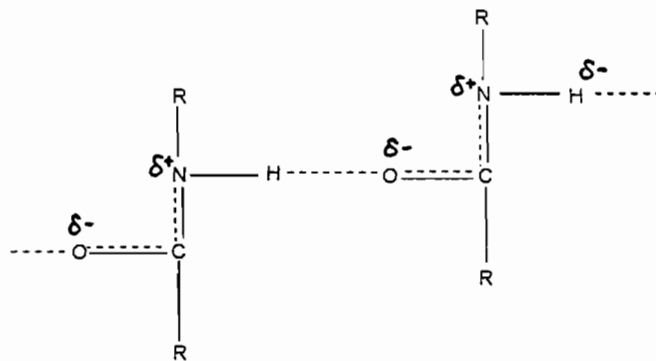
Pemeriksaan	Senyawa hasil sintesis	Sulfadiazin
Bentuk	Serbuk	Serbuk
Warna	Kuning	Putih
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
Rasa	Tidak berasa	Tidak berasa

Berdasarkan hasil pemeriksaan organoleptis tersebut, maka dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan warna yang cukup mencolok antara sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis. Dengan demikian dapat diperkirakan bahwa senyawa awal telah mengalami perubahan.

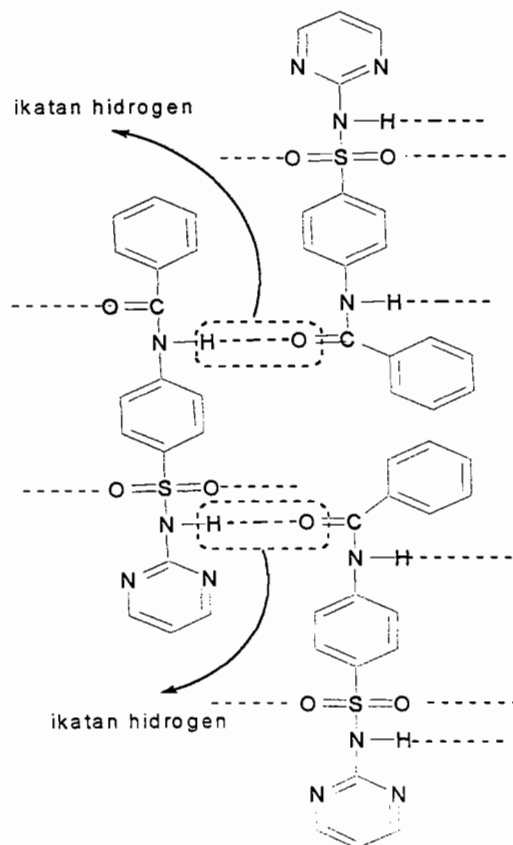
2. Pemeriksaan titik lebur senyawa hasil sintesis

Uji titik lebur merupakan suatu kriteria untuk mengetahui kemurnian suatu senyawa. Titik lebur senyawa kristal padat ditentukan pada suhu yang menunjukkan padatan kristal mulai berubah menjadi cair. Senyawa yang murni akan menunjukkan kisaran suhu yang cukup pendek yaitu kurang dari 2°C . Keberadaan substansi lain akan mempengaruhi kisaran suhu tersebut.

Sulfadiazin melebur pada suhu $254,9\text{-}256,5^{\circ}\text{C}$ sedangkan senyawa hasil sintesis melebur pada kisaran suhu $287,4\text{-}289,5^{\circ}\text{C}$. Perbedaan titik lebur sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis dapat dijelaskan dengan melihat perbedaan struktur kedua senyawa tersebut. Pada senyawa hasil sintesis, adanya gugus karbonil dan dua atom H yang terikat pada atom N amida dan enamina akan membentuk suatu ikatan hidrogen yang memperkuat gaya intermolekular. Pada gugus amida, muatan positif yang dimiliki oleh atom nitrogen akan mempengaruhi atom hidrogen yang terikat dan pada atom oksigen molekul kedua memiliki muatan positif yang meningkat. Hal ini mengakibatkan pembentukan ikatan hidrogen yang sangat kuat. Semakin kuat tarikan intermolekular yang disebabkan ikatan hidrogen ini, semakin tinggi titik lebur senyawa tersebut dan semakin tinggi pula energi yang diperlukan untuk meleleh.

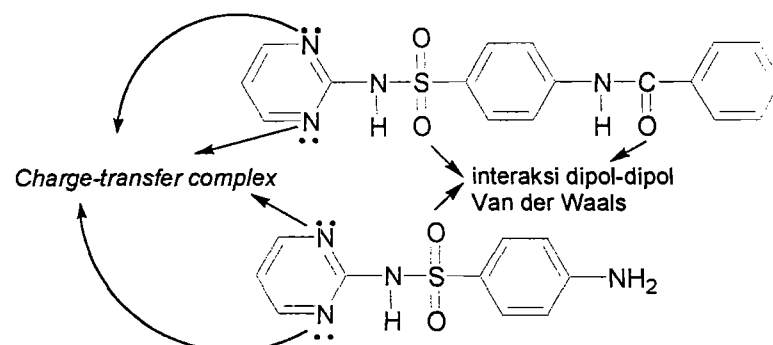


Setiap atom hidrogen yang terikat dengan atom nitrogen dan atom oksigen yang terikat dengan gugus karbonil dan gugus sulfonil memiliki kesempatan yang sama untuk membentuk ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen yang kuat dibentuk oleh gugus amida.



Selain ikatan hidrogen yang dapat dibentuk, bila dilihat struktur sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis maka terdapat beberapa jenis ikatan lainnya yang dapat terbentuk. Interaksi Van der Waals dapat terjadi pada kedua senyawa tersebut karena distribusi kerapatan elektron bersifat nonsimetris pada atom oksigen menghasilkan momen dipol temporer yang menginduksi momen dipol yang berlawanan pada molekul lain.

Interaksi *charge-transfer complex* dapat pula terjadi pada kedua senyawa ini. Atom nitrogen yang memiliki pasangan elektron bebas memiliki kemampuan untuk membentuk interaksi.



Adanya interaksi-interaksi ini menyebabkan kedua senyawa memiliki titik lebur yang tinggi. Senyawa hasil sintesis memiliki bobot molekul yang lebih besar dibandingkan dengan sulfadiazin, akan memiliki gaya Van der Waals antar molekul didalam kristal yang lebih besar sejalan dengan bertambahnya jumlah atom karbon sehingga senyawa hasil sintesis mempunyai titik lebur yang lebih tinggi dari sulfadiazin.

3. Uji kelarutan senyawa hasil sintesis

Hasil uji kelarutan senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin sebagai pembandingan dapat diketahui melalui tabel V.

Tabel V: Data uji kelarutan sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis

Pelarut	Sulfadiazin	Senyawa hasil sintesis
Air	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)
DMSO	Mudah larut (1: 4)	Mudah larut (1: 8)
Metanol	Sukar larut (1: 460)	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)
Etanol	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)
Aseton	Agak sukar larut (1: 80)	Sukar larut (1: 790)
Piridin	Mudah larut (1: 4,5)	Mudah larut (1: 5)
Etil asetat	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)
Eter	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)
Kloroform	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)
Benzena	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)
NaOH encer	Mudah larut (1: 3)	Mudah larut (1:2)
HCl encer	Mudah larut (1: 3)	Praktis tidak larut (1: lebih dari 10.000)

Air, metanol dan etanol dengan tetapan dielektrikum masing-masing sebesar 80,37 , 33,62 dan 24,30 dapat digolongkan sebagai pelarut polar dan diketahui pula sebagai pelarut-pelarut amfiprotik yang mampu mendonor dan menerima proton. Namun demikian, senyawa sintesis dan sulfadiazin memiliki suatu cincin aromatik dan residu hidrokarbon cukup besar yang menyebabkan pelarut-pelarut ini tidak dapat melarutkan kedua senyawa tersebut walaupun memiliki gugus seperti amida dan amina aromatik.

DMSO (dimetilsulfoksida) dengan tetapan dielektrikum (ϵ) 45 dapat melarutkan kedua senyawa tersebut. Dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki kepolaran yang relatif sama dengan DMSO.

Aseton digolongkan sebagai pelarut semipolar dengan tetapan dielektrikum 20,7. Kemampuan aseton yang relatif lemah untuk menerima proton dari senyawa sintesis dan sulfadiazin menyebabkan kedua senyawa ini sukar larut dalam aseton.

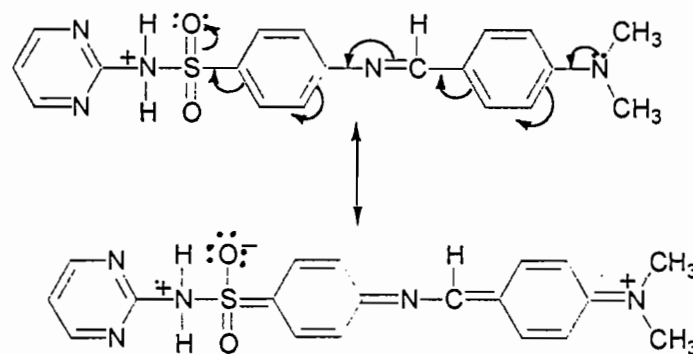
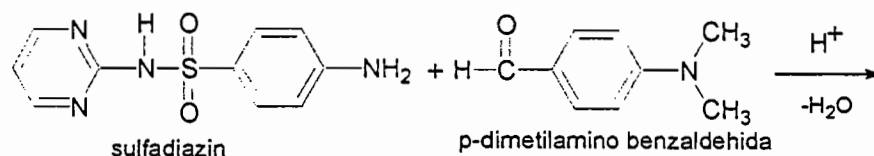
Pelarut basa seperti NaOH encer dapat dengan mudah melarutkan kedua senyawa tersebut. Hal ini disebabkan oleh keberadaan atom H pada atom N amida dan gugus sulfonil yang merupakan suatu gugus penarik elektron. Atom H ini merupakan penyumbang sifat asam pada senyawa-senyawa tersebut.

Piridin merupakan suatu basa lemah yang memiliki pasangan elektron bebas pada orbital sp^2 sehingga memungkinkan pelarut ini memdonorkan elektronnya melalui mekanisme pembentukan *charge-transfer complex* sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis mudah terlarutkan dalam piridin.

Berbeda dengan pelarut-pelarut basa, HCl tidak dapat melarutkan senyawa hasil sintesis karena gugus amina aromatik primer telah tersubstitusikan dengan gugus benzoil. Sulfadiazin yang memiliki gugus amina aromatik primer dapat mudah larut dalam HCl.

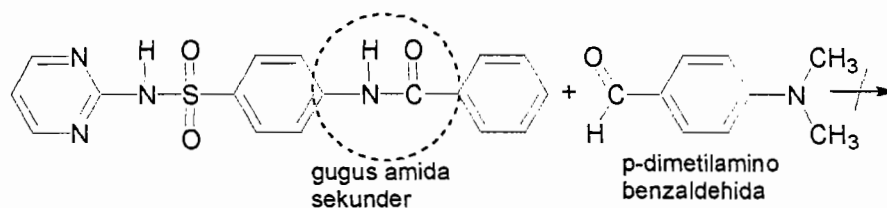
C. Identifikasi Gugus Dengan Pereaksi Kimiawi

Sulfadiazin merupakan suatu senyawa amina aromatik primer yang dapat mengalami reaksi kondensasi dengan DAB HCl, suatu aromatik aldehida, membentuk senyawa imina dari tipe $C_6H_5CH=N-Ar$, suatu senyawa yang disebut juga anil atau basa Schiff, berwarna merah jingga. Pembentukan warna yang sedemikian disebabkan oleh adanya struktur resonansi yang terjadi pada senyawa tersebut.



struktur resonansi yang terbentuk setelah sulfadiazin bereaksi dengan DAB HCl

Pada senyawa N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida, keberadaan gugus amina aromatik primer atau gugus $-NH_2$ bebas telah tergantikan dengan suatu gugus amida sekunder sehingga senyawa ini tidak dapat membentuk suatu basa Schiff dengan DAB HCl.

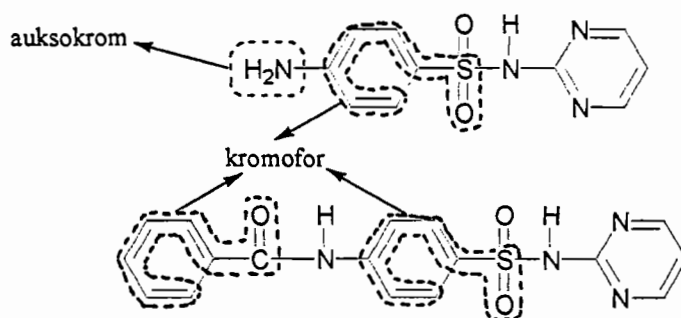


D. Pemeriksaan Senyawa Hasil Sintesis Dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

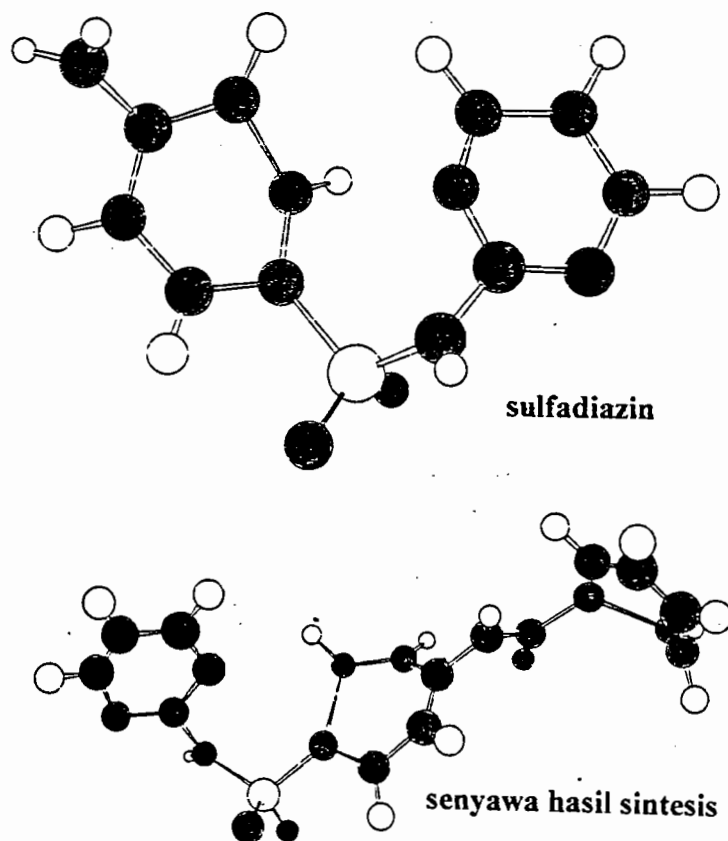
KLT merupakan suatu cara yang digunakan untuk mengetahui kemurnian suatu senyawa. Bercak tunggal yang nampak pada kromatogram sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut dapat dikatakan telah murni.

Pemilihan fase gerak aseton dan etil asetat dilakukan menurut hasil uji kelarutan kedua senyawa tersebut. DMSO dapat dengan mudah melarutkan kedua senyawa, digunakan sebagai pelarut sampel.

Sulfadiazin maupun senyawa hasil sintesis memiliki ikatan rangkap yang terkonjugasi atau gugus kromofor dan gugus auksokrom ($=NH_2$).



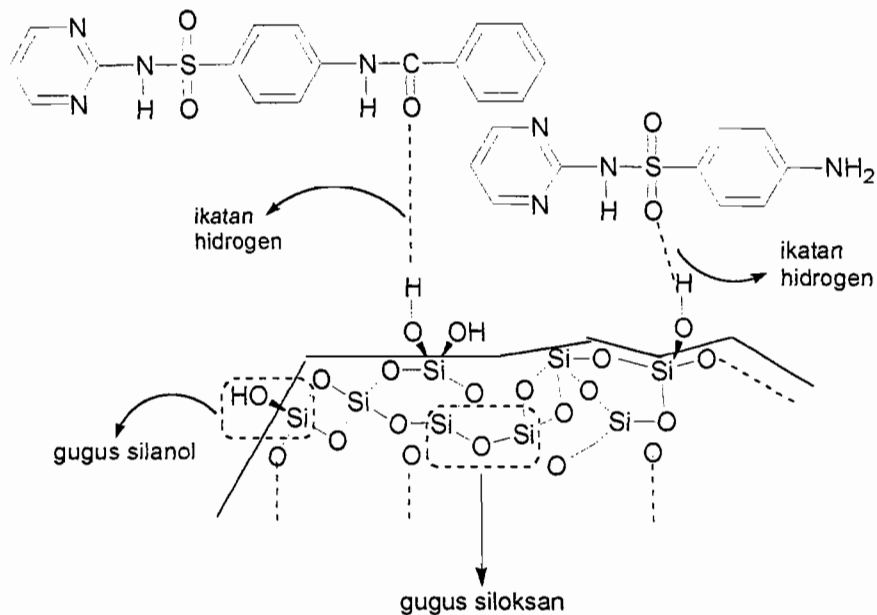
Bila dilihat dari strukturnya, senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin memiliki cincin benzena yang berbentuk planar, tidak rigid atau kaku, seperti terlihat pada gambar berikut ini.



Keadaan ini menyebabkan senyawa tidak dapat berflouresensi dibawah sinar UV. Pemilihan silika gel GF254 sebagai fase diam disebabkan sulfadiazin tidak dapat

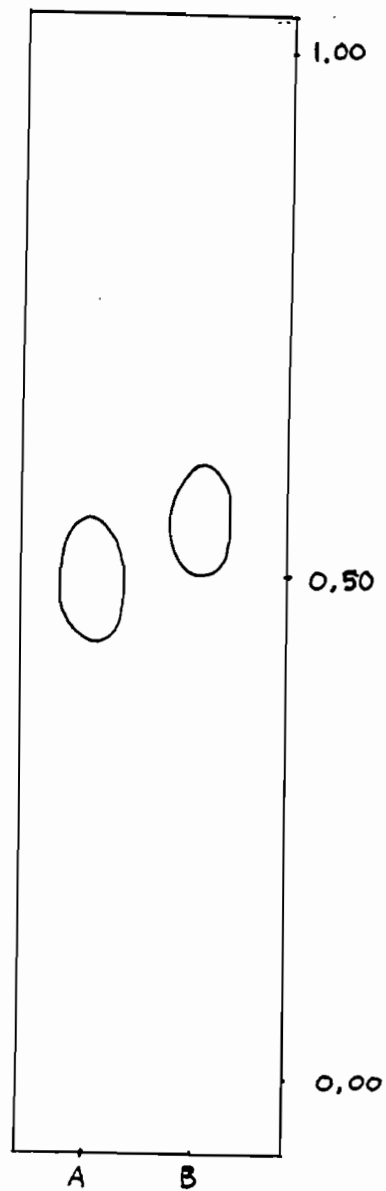
berfluoresensi dibawah sinar UV sehingga dibutuhkan indikator fluorensensi untuk membantu terjadinya penampakan bercak senyawa. Bercak kedua senyawa pada plat silika GF nampak teredam dibawah sinar UV dengan latar belakang hijau terang. Hal ini disebabkan gugus kromofor dan auksokrom mengabsorpsi sinar UV, sehingga sinar UV tidak mencapai indikator fluorensensi dan tidak ada cahaya dipancarkan kembali oleh bercak.

Silika gel GF tersusun dari atom silikon yang dikelilingi empat atom oksigen. Pada permukaan silika, atom oksigen dengan valensi bebas akan berikatan dengan gugus hidrogen membentuk gugus silanol, $\text{Si}-\text{OH}$, dan gugus siloksan, $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$. Gugus silanol yang merupakan permukaan adsorpsi yang aktif akan bereaksi dengan sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis.



Adanya gugus amida pada senyawa hasil sintesis menyebabkan ikatan hidrogen yang terbentuk atau interaksi antara senyawa hasil sintesis dengan silika, lebih kuat dibandingkan dengan sulfadiazin yang tidak memiliki gugus amida. Keadaan demikian menyebabkan laju perambatan yang lebih cepat bagi bercak sulfadiazin dibandingkan senyawa hasil sintesis.

Dari data kromatogram diperoleh nilai Rf senyawa hasil sintesis sebesar 0,51 sedangkan sulfadiazin sebesar 0,56. Gambar 8 menunjukkan kromatogram senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin sebagai senyawa pembanding.



Gambar 8: Kromatogram senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin

Fase gerak = aseton : etil asetat (40 : 60)

Fase diam = silika gel GF 254

Jarak rambat = 15 cm

Pelarut sampel= DMSO

Deteksi = sinar UV 254nm

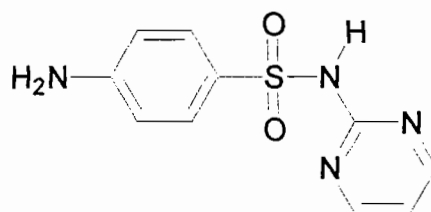
A= senyawa hasil sintesis Rf= 0,51

B= sulfadiazin Rf= 0,56

E. Elusidasi Senyawa Hasil Sintesis Dengan Spektrofotometer Inframerah

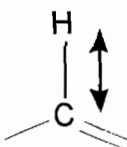
Keberadaan struktur dan gugus fungsional yang khas dimiliki oleh senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin menyebabkan yang dihasilkan juga bersifat spesifik untuk masing-masing senyawa. Spektrum sulfadiazin ditunjukkan pada gambar 9 sedangkan spektrum senyawa hasil sintesis ditunjukkan dengan gambar 10. Perbedaan spektrum yang mendasar antara struktur sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis ditunjukkan pada tabel VI.

Sulfadiazin memiliki struktur sebagai berikut:



Gugus sulfon dan gugus amina aromatik primer memberikan pita-pita serapan yang khas bagi sulfadiazin.

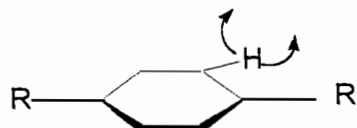
Vibrasi ulur, ν (C—H), pada cincin aromatik yang beresilasi dengan mengubah jarak antara atom karbon dan hidrogen bersifat terisolasi. Daerah vibrasi jenis ini muncul pada $3039,6 \text{ cm}^{-1}$ dengan intensitas yang lemah.



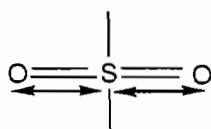
Vibrasi ulur kerangka cincin benzena, ν (—C=C—), ditunjukkan oleh pita yang cukup kuat pada $1492,8 \text{ cm}^{-1}$. Selain itu, vibrasi ulur dari cincin aromatik enam

anggota dan pirimidinil lebih kuat dibandingkan dengan vibrasi ulur sebelumnya disebabkan oleh keadaan cincin yang terkonjugasi. Terdapat dua pita serapan yang muncul pada daerah $1581,5 \text{ cm}^{-1}$. Data ini cukup untuk membuktikan keberadaan inti aromatik.

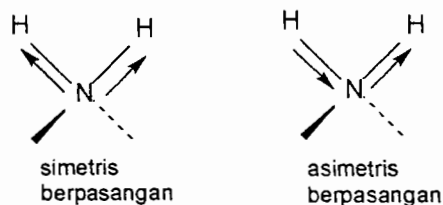
Vibrasi tekuk, γ (C—H), yang mengubah sudut kedua ikatan dengan cara pergerakan atom hidrogen yang keluar dari bidang cincin benzena, menunjukkan cincin yang tersubstitusi para. Vibrasi ini dapat diamati pada daerah $796,5 \text{ cm}^{-1}$.



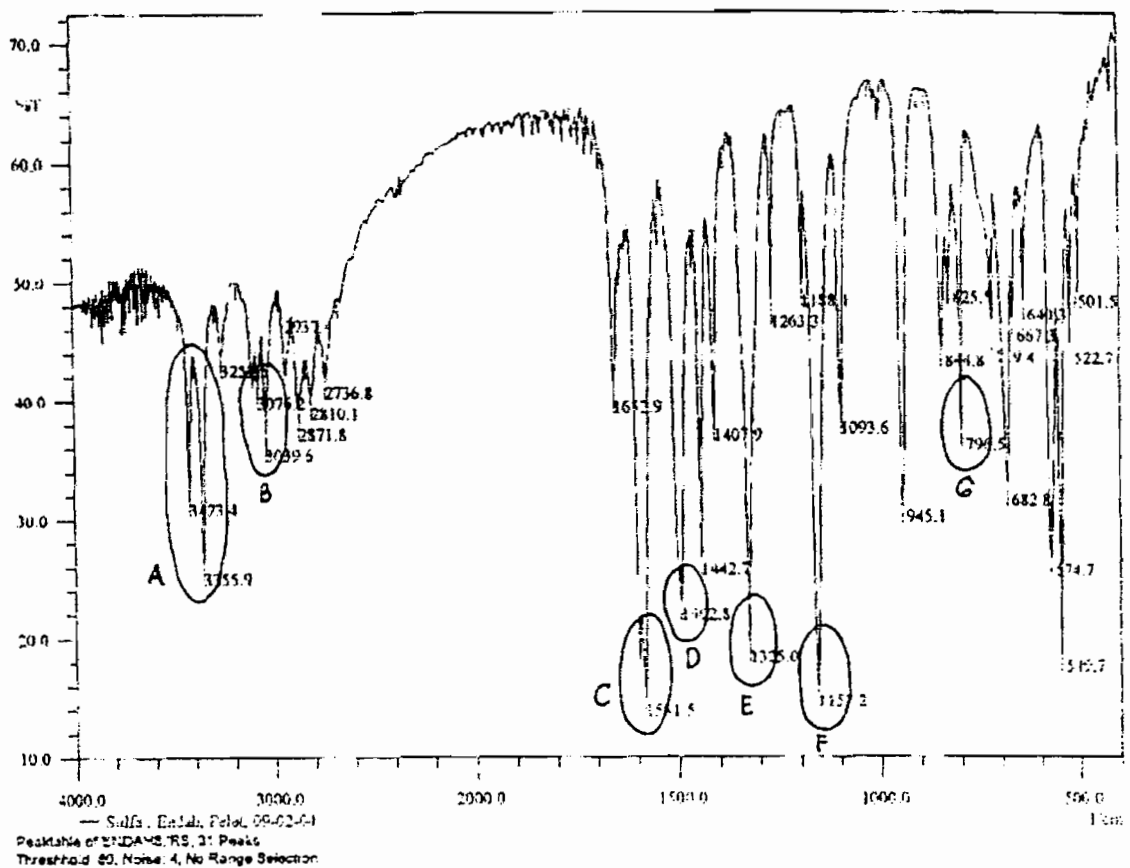
Vibrasi ulur gugus sulfon, ν (O=S=O), bersifat terisolasi dan mengubah jarak kedua atom tanpa mengubah sudut ikatan. Dua pita serapan yang cukup kuat pada daerah $1325,0 \text{ cm}^{-1}$ dan $1157,2 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan gugus amina sulfon.



Vibrasi ulur yang bersifat asimetris dan simetris dari gugus amina primer memberikan dua pita serapan pada daerah $3356,9 \text{ cm}^{-1}$ dan $3423,4 \text{ cm}^{-1}$.



Pita serapan ini lebih rendah dari pita serapan standar yaitu sekitar 3400 cm^{-1} . Kemampuan sulfadiazin membentuk ikatan hidrogen intermolekular telah menurunkan panjang gelombang vibrasi ulur. Pita serapan gugus amina primer memiliki karakteristik tersendiri seperti pita dengan bentuk yang tajam dan intensitas yang sedang untuk kedua panjang gelombangnya.

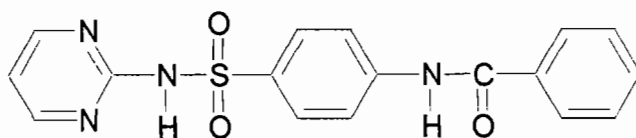


Gambar 9: Spektrum inframerah sulfadiazin

Keterangan :

- A. = Pita vibrasi ulur, ν (N—H), pada 3423,4 cm^{-1} dan 3355,9 cm^{-1} berintensitas sedang menunjukkan amina primer
- B. = Pita vibrasi ulur, ν (C—H), pada 3039,6 cm^{-1} menunjukkan cincin aromatik
- C. = Pita vibrasi ulur, ν (—C=C—), pada 1581,5 cm^{-1} menunjukkan sistem aromatik dan pirimidinil terkonjugasi
- D. = Pita vibrasi ulur, ν (—C=C—), pada 1492,8 cm^{-1} menunjukkan kerangka cincin benzena
- E. = Pita vibrasi ulur, ν (O=S=O), pada 1325,0 cm^{-1} berintensitas kuat menunjukkan gugus sulfon.
- F. = Pita vibrasi ulur, ν (—S—N—H), pada 1157,2 cm^{-1} berintensitas kuat menunjukkan amina sulfon
- G. = Pita vibrasi tekuk, γ (C—H), pada 769,5 cm^{-1} menunjukkan cincin tersubstitusi para

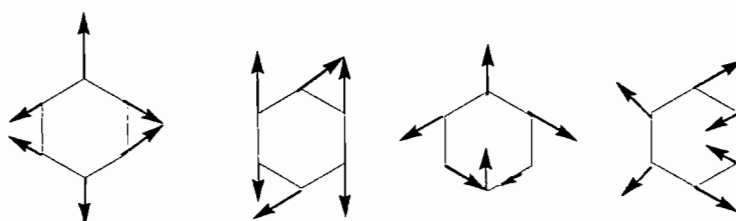
Senyawa hasil sintesis memiliki struktur sebagai berikut:



Gugus sulfon, gugus amida dan adanya cincin monosubstitusi memberikan spektrum yang spesifik dari senyawa ini.

Vibrasi ulur, ν (C—H), pada cincin aromatik ditunjukkan dengan tiga pita lemah didaerah $3033,8 \text{ cm}^{-1}$. Adanya tiga pita ini menunjukkan cincin aromatik monosubstitusi..

Vibrasi ulur kerangka cincin benzena, ν (—C=C—), ditunjukkan dengan empat pita serapan yang kuat pada $1525,6 \text{ cm}^{-1}$, $1487,0 \text{ cm}^{-1}$, $1448,4 \text{ cm}^{-1}$ dan $1404,4 \text{ cm}^{-1}$. Hal ini terjadi karena adanya vibrasi ulur yang terkombinasi dan deformasi didalam cincin benzena.

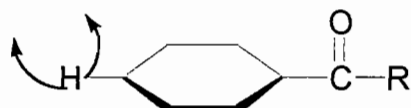


Pita serapan pada daerah $1581,5 \text{ cm}^{-1}$ dengan intensitas yang lebih kuat dari intensitas keempat pita sebelumnya dihasilkan oleh vibrasi ulur sistem aromatik enam anggota dan pirimidinil yang terkonjugasi.

Vibrasi tekuk, γ (C—H), ditunjukkan oleh pita didaerah $709,8 \text{ cm}^{-1}$ yang diberikan oleh vibrasi lima atom hidrogen yang terikat pada cincin sekaligus

merupakan petunjuk keberadaan cincin monosubstitusi seperti pada gugus benzoil.

Vibrasi atom hidrogen tersebut keluar dari bidang cincin benzena.

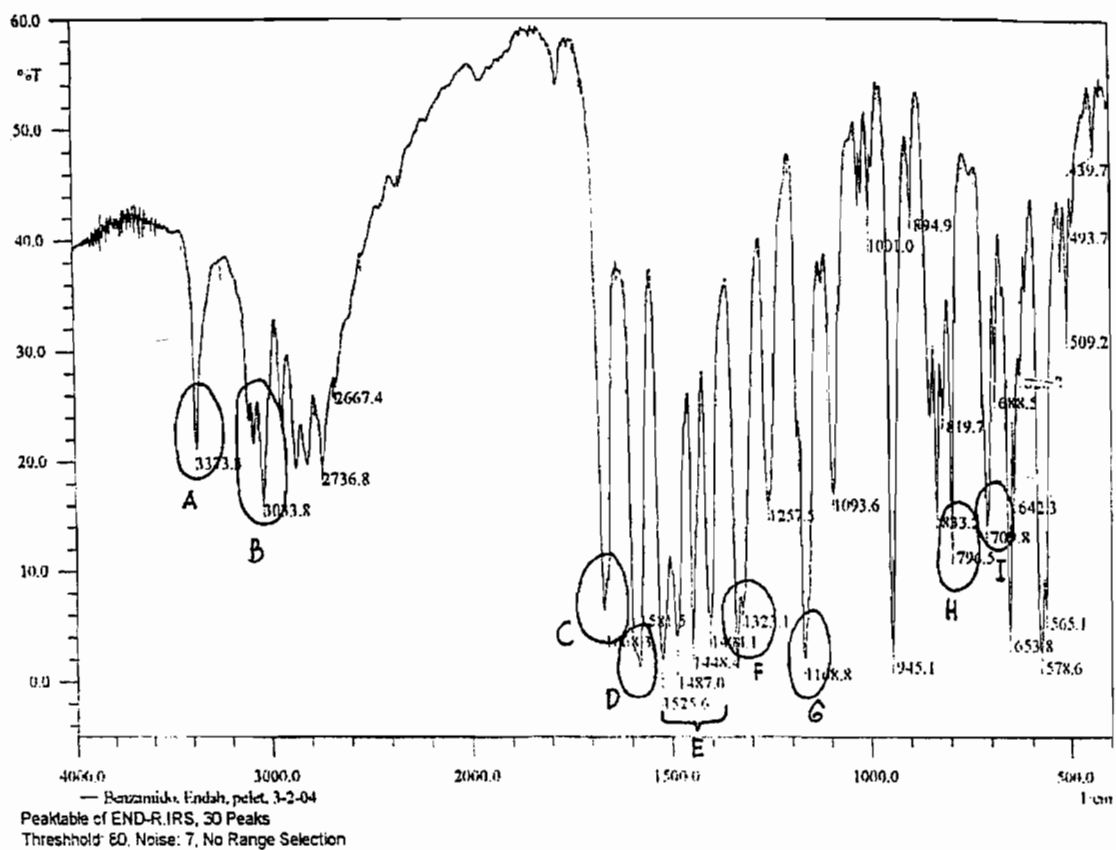
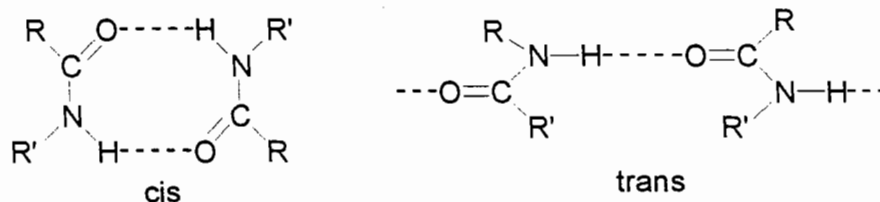


Vibrasi tekuk, γ (C—H), juga ditunjukkan oleh cincin para-disubstitusi dengan arah perubahan sudut yang sama yaitu keluar dari bidang cincin benzena. Vibrasi jenis ini dapat diamati pada daerah $796,5 \text{ cm}^{-1}$.

Vibrasi ulur gugus sulfon, ν (O=S=O), dapat diamati pada daerah $1323,1 \text{ cm}^{-1}$ dengan intensitas yang cukup kuat. Vibrasi jenis ini bersifat terisolasi sehingga hanya mampu mengubah jarak antara atom S dan O. Vibrasi ulur gugus amina sulfon ditunjukkan pada pita serapan $1168,8 \text{ cm}^{-1}$.

Vibrasi ulur yang diberikan oleh gugus karbonil, ν (C=O), ditunjukkan oleh pita dengan intensitas yang kuat pada $1668,3 \text{ cm}^{-1}$. Pergeseran panjang gelombang vibrasi gugus karbonil senyawa hasil sintesis ke daerah yang lebih rendah dibandingkan dengan panjang gelombang yang standar yaitu 1680 cm^{-1} disebabkan oleh kemampuan senyawa hasil sintesis membentuk ikatan hidrogen intermolekuler. Proses pembentukan ini juga melibatkan atom N dan H yang terikat pada gugus karbonil tersebut. Vibrasi ulur, ν (N—H), diamati pada daerah $3373,3 \text{ cm}^{-1}$ dengan satu pita serapan intensitas sedang, juga mengalami pergeseran panjang gelombang ke daerah yang lebih rendah dari panjang gelombang yang standar yaitu 3430 cm^{-1} .

Vibrasi ulur gugus amida sekunder yang juga membentuk ikatan hidrogen intermolekuler utamanya pada bentuk konfigurasi *trans* daripada bentuk *cis*.



Gambar 10: Spektrum inframerah senyawa hasil sintesis

Keterangan:

- A.= Pita vibrasi ulur, ν (N—H), berintensitas sedang pada $3373,3 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan gugus amida sekunder
- B.= Pita vibrasi ulur, ν (C—H), pada $3303,8 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan cincin aromatik
- C.= Pita vibrasi ulur, ν (C=O), berintensitas kuat pada $1668,3 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus karbonil amida
- D.= Pita vibrasi ulur, ν (—C=C—), pada $1581,5 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan sistem aromatik dan pirimidinil terkonjugasi
- E.= Pita vibrasi ulur, ν (—C=C—), pada $1525,6 \text{ cm}^{-1}$ – $1404,1 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan kerangka cincin benzena
- F.= Pita vibrasi ulur, ν (O=S=O), pada $1323,1 \text{ cm}^{-1}$ berintensitas kuat menunjukkan gugus sulfon
- G.= Pita vibrasi ulur, ν (—S—N—H—), pada $1168,8 \text{ cm}^{-1}$ berintensitas kuat menunjukkan gugus amina sulfon
- H.= Pita vibrasi tekuk, γ (C—H), pada $769,5 \text{ cm}^{-1}$ berintensitas sedang menunjukkan cincin para-disubstitusi
- I. = Pita vibrasi tekuk, γ (C—H), pada $709,8 \text{ cm}^{-1}$ berintensitas sedang menunjukkan cincin monosubstitusi

Dari data tersebut, maka dapat diamati adanya beberapa pita serapan yang membedakan senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin sebagai senyawa pembanding. Data ini dapat diketahui dari tabel VI.

Tabel VI: Hasil interpretasi perbedaan spektrum inframerah antara sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis

Gugus	Sulfadiazin	Senyawa hasil sintesis
Amina aromatik primer	Ada, dua pita serapan dengan intensitas sedang pada $3423,4 \text{ cm}^{-1}$ dan $3355,9 \text{ cm}^{-1}$.	Tidak ada
Amida sekunder	Tidak ada	Ada, satu pita serapan intensitas sedang pada $3373,3 \text{ cm}^{-1}$.
Karbonil	Tidak ada	Ada, satu pita serapan intensitas kuat pada $1668,3 \text{ cm}^{-1}$.
Lima atom H yang terikat pada cincin monosubstitusi	Tidak ada	Ada, satu pita serapan intensitas kuat pada $709,8 \text{ cm}^{-1}$

F. Elusidasi senyawa hasil sintesis dengan spektrofotometer

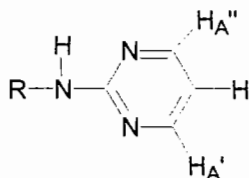
Resonansi Magnetik Inti (RMI) ^1H

Spektrum RMI dari sulfadiazin dapat dilihat pada gambar 11. Dari spektrum tersebut diperoleh enam sinyal, dengan data yang dapat dilihat pada tabel VII.

Tabel VII: Data spektrum resonansi magnetik inti ^1H sulfadiazin

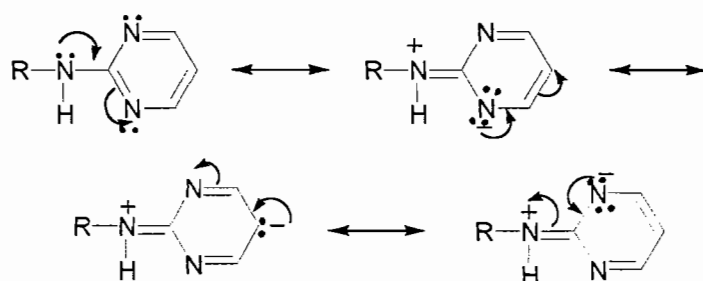
Sinyal	δ (ppm)	Keterangan
A	8,5	Doblet
B	7,8	Doblet
C	7,0	Triplet
D	6,7	Doblet
E	5,8	Singlet

Sinyal A pada pergeseran kimia δ 8,5 ppm mengalami pemisahan menjadi doublet. Sinyal ini terletak pada geseran tertinggi dan menunjukkan pula bahwa proton pada sinyal ini paling tidak terperisai. Sinyal doublet yang muncul menandakan bahwa proton ini memiliki satu proton tetangga. Proton-proton yang memiliki sifat karakteristik seperti ini adalah proton-proton pada cincin pirimidin sulfadiazin.

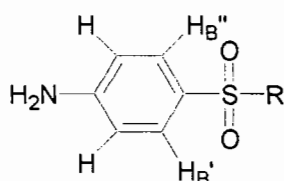


Proton A' dan A'' merupakan proton yang ekuivalen dengan posisi meta terhadap gugus amina sulfon. Gugus pendonor elektron pada cincin monosubstitusi seperti

amina sulfon memiliki efek keperisaian yang paling kecil pada posisi meta. Dari struktur resonansi cincin tersebut diketahui bahwa delokalisasi pasangan elektron bebas dari amina sulfon dan elektron π dari cincin tidak berpengaruh kuat dalam menambah kerapatan elektron pada proton posisi meta sehingga kedudukan sinyal berada pada bawah medan. Penambahan kerapatan elektron sebagian besar terjadi pada posisi orto dan para.

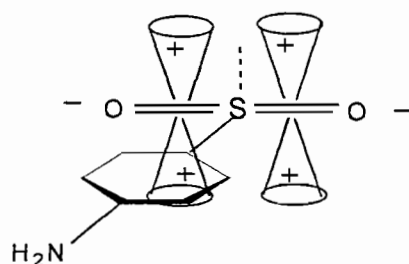


Sinyal B yang berada pada geseran kimia δ 7,8 ppm dengan pemisahan doublet menunjukkan suatu proton yang memiliki satu proton tetangga dengan kerapatan elektron yang rendah. Proton-proton dengan sifat karakteristik demikian ditunjukkan oleh proton-proton pada cincin para-disubstitusi.

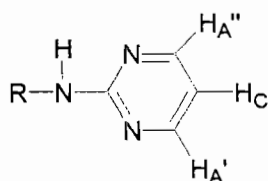


Proton B' dan B'' merupakan proton yang ekuivalen. Selain efek ketidakperisaian yang diberikan oleh “ arus cincin” , keberadaan gugus sulfon juga menambah efek ketidakperisaian tersebut. Hal ini terjadi utamanya pada posisi orto terhadap gugus sulfon. Posisi gugus sulfon dan cincin benzena yang bersifat koplantar menyebabkan

elektron π yang bersirkulasi disekitar ikatan O=S=O akan memerisai zona konikal sedangkan pada daerah lateral yang bertepatan dengan posisi proton-proton orto menjadi tidak terperisai.



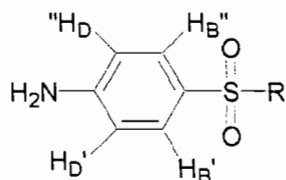
Sinyal C dengan pemisahan triplet dimiliki oleh proton yang dikelilingi oleh dua proton tetangga. Sifat proton yang karakteristik ini dimiliki oleh proton pada posisi para dari cincin pirimidin.



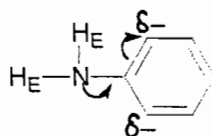
Proton C pada posisi para lebih terperisai dibandingkan proton posisi meta disebabkan delokalisasi elektron yang lebih besar pada posisi orto dan para dibandingkan pada posisi meta. Delokalisasi elektron yang lebih besar ini menyebabkan posisi sinyal proton berada diatas medan.

Sinyal D yang berada pada geseran kimia δ 6,6 ppm memiliki pola pemisahan doplet sehingga proton ini hanya memiliki satu proton tetangga. Kerapatan elektron disekitar proton ini cukup tinggi sehingga posisi sinyal ini lebih berada diatas medan jika dibandingkan dengan sinyal yang lain. Proton dengan sifat

karakteristik seperti ini dimiliki oleh proton pada cincin para-disubstitusi dengan posisi orto terhadap amina aromatik primer.

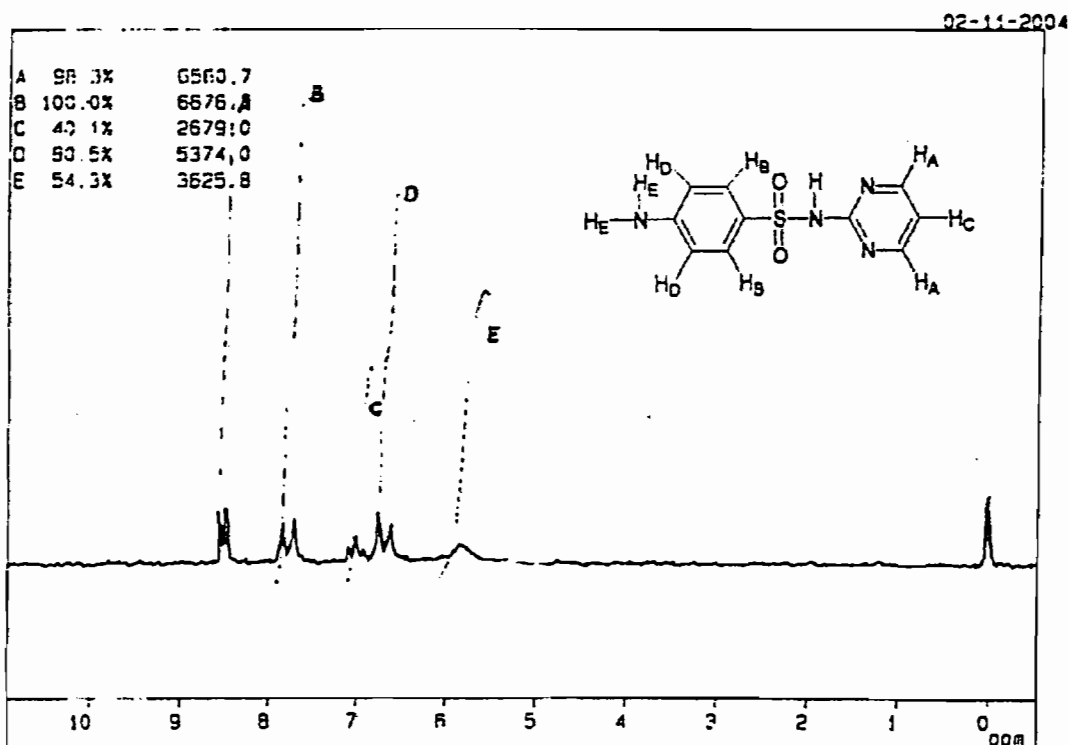


Gugus amina aromatik primer sebagai gugus pendonor elektron akan mendelokalisasi sebagian besar elektronnya pada proton posisi orto. Keadaan ini menyebabkan proton lebih terperisai sehingga beresonansi di atas medan.



Sinyal E terletak diatas medan pada geseran kimia δ 5,8 ppm, pola singlet, dengan bentuk yang lebih lebar dibandingkan dengan yang lain. Proton yang mampu untuk melebarkan sinyal seperti ini dimiliki oleh proton yang terkopling dengan atom ^{14}N . Proton-proton yang terikat pada amina aromatik primer memiliki momen kuadropol yang tidak sama dengan nol sehingga menginduksi terjadinya relaksasi spin yang cukup untuk menyebabkan terjadinya dekoupling atas interaksi spin-spin dengan proton secara parsial. Adanya kecepatan pertukaran proton NH yang lambat menyebabkan pemisahan triplet yang seharusnya terlihat karena interaksi gabungan $^{14}\text{N}-^1\text{H}$ secara normal, pada spektrum terlihat sebagai sinyal yang melebar tanpa ada perbedaan pemisahan antar puncak.

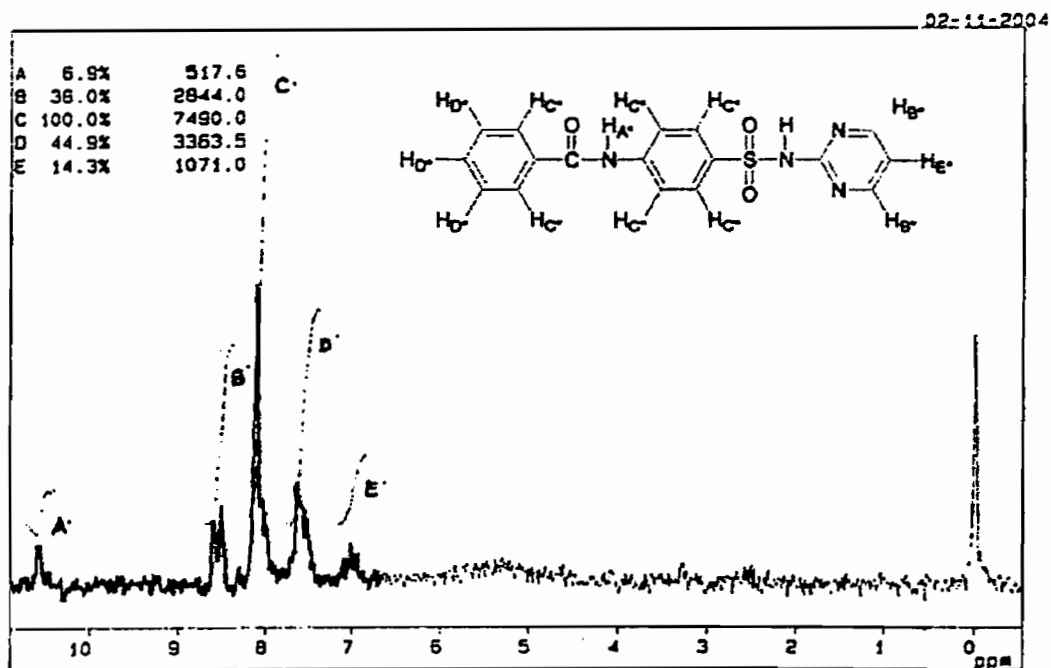




**Gambar 11: Spektrum resonansi magnetik inti ^1H sulfadiazin,
kekuatan frekuensi 60 MHz, dalam DMSO-d₆**

Keterangan:

- A. = sinyal doublet pada δ 8,5 ppm menunjukkan proton-proton cincin pirimidin posisi meta
- B. = sinyal doublet pada δ 7,8 ppm menunjukkan proton-proton cincin para-disubstitusi posisi orto terhadap gugus sulfon
- C. = sinyal triplet pada δ 7,0 ppm menunjukkan proton cincin pirimidin pada posisi para
- D. = sinyal doublet pada δ 6,6 ppm menunjukkan proton-proton cincin para-disubstitusi posisi orto terhadap gugus amina aromatik primer
- E. = sinyal singlet pada δ 5,8 ppm menunjukkan proton-proton amina aromatik primer



Gambar 12: Spektrum resonansi magnetik inti ^1H senyawa hasil sintesis, kekuatan frekuensi 60 MHz, dalam DMSO-d₆

Keterangan:

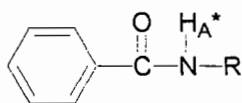
- A* = sinyal singlet pada δ 10,6 ppm menunjukkan proton yang terikat pada N-amida
- B* = sinyal doublet proton δ 8,6 ppm menunjukkan proton-proton cincin pirimidin posisi meta
- C* = sinyal multiplet proton δ 8,2 ppm menunjukkan proton-proton cincin para-disubstitusi dan proton-proton posisi orto pada gugus benzoil
- D* = sinyal multiplet proton δ 7,6 ppm menunjukkan proton-proton meta dan para gugus benzoil
- E* = sinyal triplet proton δ 7,0 ppm menunjukkan proton-proton cincin pirimidin pada posisi para

Spektrum RMI dari senyawa hasil sintesis menghasilkan enam sinyal berbeda yang dapat dilihat dari gambar 12.

Tabel VIII: Data spektrum resonansi magnetik inti ^1H senyawa hasil sintesis

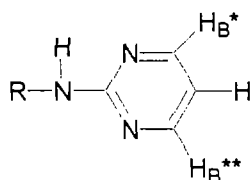
Sinyal	δ (ppm)	Keterangan
A*	10,6	Singlet
B*	8,6	Doblet
C*	8,2	Multiplet
D*	7,6	Multiplet
E*	7,0	Triplet

Sinyal A* terletak pada geseran kimia δ 10,6 ppm yang juga merupakan sinyal singlet di bawah medan. Proton yang menyebabkan munculnya sinyal ini memiliki kerapatan elektron yang sangat rendah dan tanpa dikelilingi suatu proton tetangga. Sifat proton yang khas ini dimiliki oleh proton yang terikat pada gugus amida. Kemampuan proton amida membentuk ikatan hidrogen intermolekular menurunkan kerapatan elektron disekitar proton sehingga puncak proton bergerak kebawah medan.

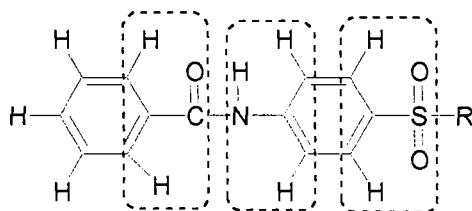


Sinyal B* merupakan sinyal doblet pada geseran kimia δ 8,6 ppm. Proton-proton cincin pirimidin pada posisi meta tidak mempunyai kerapatan elektron yang tinggi karena delokalisasi pasangan elektron bebas pada amina sulfon dan elektron π

tidak mengarah pada posisi meta. Kerapatan elektron yang rendah menyebabkan proton tidak terperisai dan beresonansi dibawah medan.

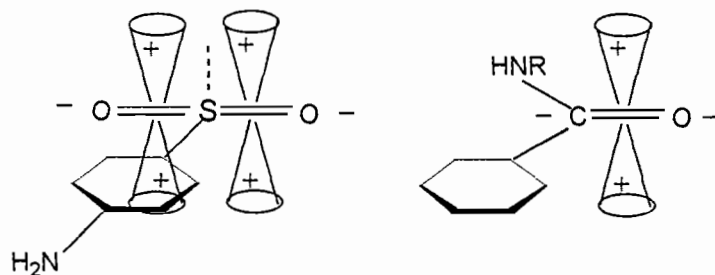


Sinyal C* merupakan sinyal dengan intensitas tertinggi. Hal ini menunjukkan bahwa sinyal tersebut didukung oleh beberapa proton. Struktur senyawa hasil sintesis yang sedemikian kompleks menghasilkan sinyal yang memiliki pola pemisahan yang terbatas. Kondisi ini terjadi karena adanya tumpang tindih resonansi proton-proton yang saling bertetangga dan proton tersebut hanya memiliki perbedaan geseran kimia yang relatif kecil. Proton-proton pada cincin para disubstitusi dan proton pada posisi orto dari gugus benzoil mendukung intensitas sinyal ini. Efek ketidakperisaian yang dialami oleh proton-proton ini selain disebabkan oleh “arus cincin” juga disebabkan oleh adanya substitusi gugus sulfon, gugus amida dan gugus karbonil pada cincin benzena yang mempengaruhi kerapatan elektron posisi orto.



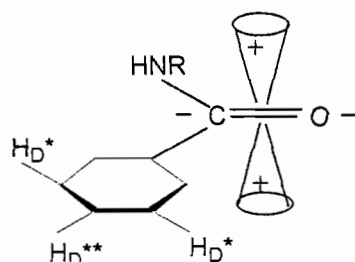
Pada gugus karbonil dan gugus sulfon, efek ketidakperisaian masing-masing proton orto disebabkan oleh sirkulasi elektron π pada ikatan rangkap O=S=O dan C=O yang

menyebabkan daerah lateral, yang juga merupakan posisi proton orto, tidak terperisai oleh adanya efek anisotropi yang terjadi.



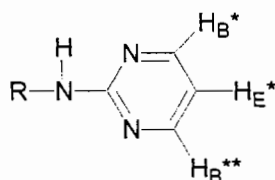
Pada gugus amida, adanya pasangan elektron bebas pada atom N, didelokalisasi pada cincin para-disubstitusi utamanya pada proton-proton posisi orto namun pendelokalisasian ini tidak berpengaruh besar pada proton posisi meta. Efek-efek ketidakperisaian yang relatif sama dialami oleh menyebabkan proton-proton ini beresonansi pada frekuensi yang tidak berbeda jauh sehingga terjadi tumpang tindih sinyal.

Sinyal D* pada geseran kimia δ 7,6 ppm merupakan sinyal multiplet yang didukung oleh beberapa proton. Tumpang tindih resonansi proton-proton yang tidak ekuivalen namun memiliki geseran kimia yang relatif tidak berbeda jauh menyebabkan munculnya puncak multiplet ini. Proton-proton pada posisi para dan meta dari gugus benzoil merupakan proton yang tidak ekuivalen namun efek ketidakperisaian yang berasal dari “arus cincin” dan gugus karbonil relatif tidak mempengaruhi proton-proton meta dan para secara berarti, karena jauhnya letak proton meta dan para dari efek ketidakperisaian oleh karena sirkulasi elektron π gugus karbonil.



proton-proton pada posisi meta dan para yang relatif tidak dipengaruhi efek ketidakperisaian zona lateral gugus karbonil

Sinyal E* pada geseran kimia δ 7,0 ppm merupakan suatu sinyal triplet. Proton yang memiliki dua proton tetangga dan berada dalam keadaan yang lebih terperisai dibandingkan proton yang lain, berada pada cincin pirimidin pada posisi para terhadap amina sulfon. Delokalisasi elektron yang diberikan substituen pendonor elektron sebagian besar dialami oleh proton posisi para menyebabkan proton tersebut lebih terperisai dan menyerap frekuensi yang lebih rendah untuk beresonansi.



Dari senyawa-senyawa yang mengandung proton-proton amina sulfon diketahui bahwa proton-proton jenis tersebut muncul pada bilangan gelombang 11,3 ppm. Pada spektrum sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis penampakan puncak-puncak dibatasi pada kisaran 0 sampai 11 ppm sehingga proton-proton amina sulfon tidak nampak pada spektrum yang ada.

Dari spektrum RMI sulfadiazin dan senyawa hasil sintesis maka diketahui dari tabel IX yang menunjukkan adanya perbedaan sinyal yang mendasar antara kedua senyawa tersebut.

Tabel IX: Hasil interpretasi perbedaan spektrum resonansi magnetik inti ^1H senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin

Jenis proton	Senyawa hasil sintesis	Sulfadiazin
N-amida	Ada, pada sinyal A* terletak pada geseran kimia 10,6 ppm	Tidak ada
Amina aromatik primer	Tidak ada	Ada, pada sinyal E terletak geseran kimia 5,8 ppm
Gugus benzoil	Ada, pada sinyal D* terletak pada geseran kimia 7,6 ppm	Tidak ada

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Dari uji-uji yang dilakukan terhadap senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin sebagai pembanding yang meliputi uji organoleptis, uji dengan pereaksi kimiawi, uji kelarutan, uji titik lebur, uji KLT, elusidasi struktur kedua senyawa dengan spektrofotometer inframerah dan spektrometer resonansi magnetik inti ^1H maka dapat disimpulkan bahwa senyawa yang telah disintesis ialah N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida dengan rendemen sebesar 51,23%.

B. SARAN

Dari hasil penelitian ini, maka perlu diadakan penelitian yang lebih lanjut mengenai uji daya anti bakteri dan uji toksisitas senyawa hasil sintesis.

DAFTAR PUSTAKA

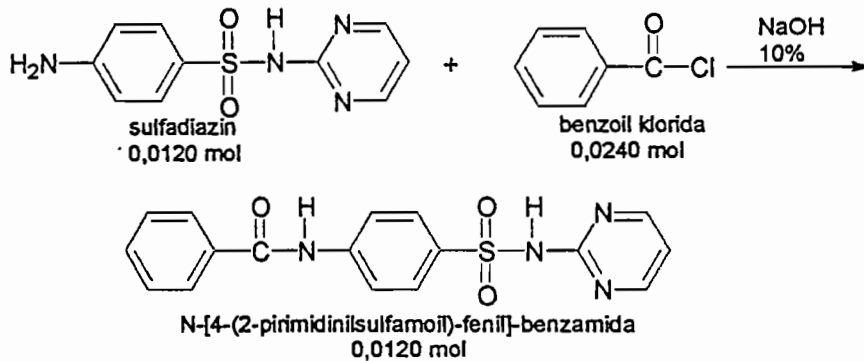
- Anonim, 1971, *Drug Evaluations Annual 1995*, American Medical Association, USA
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi ketiga., Depkes RI, Jakarta
- Block, J.H., Beale, J.M., 2004., *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal & Pharmaceutical Chemistry*, Eleventh edition., Lippincott Williams & Wilkin., Philadelphia
- Brooks, G.F., Butel, J. S., and Morse, S. A., 2001, *Jawetz, Melnick & Edelberg's Medical Microbiology*, Twenty-second Edition., Lange Medical Book/McGraw-Hill, New York
- Brown, G.I., 1959, *Introduction to Organic Chemistry*, Longmans, Green & Co., London
- Bruice, P. Y., 1998, *Organic Chemistry*, Second Edition., Prentice-Hall, Inc., New Jersey
- Budavari, S., 1989., *The Merck Index an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, Eleventh Edition., Merck & Co, Inc., New Jersey
- Dollery, C., 1999, *Therapeutic Drugs*, Twenty-second Edition., Churchill Livingstone, Edinburgh
- Durrant, P. J., 1950, *Organic Chemistry*, Longmans, Green & Co., London
- Florey, K., 1982, *Analytical Profiles of Drug Substances* , Volume 11., Academic Press., New York

- Griffin, R. W., 1969, *Modern Organic Chemistry*, McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo
- Karrer, P., 1950, *Organic Chemistry*, Elsevier Publishing Company, Inc., New York
- Korolkovas, A., and Burckhalter, J. H. , 1976, *Essentials of Medical Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York
- Linstromberg, W. W., 1970, *Organic Chemistry a Brief Course*, Second Edition., D.C Health & Company., Lexington-Massachusetts
- Martin, A., Swarbrick, J., and Cammarata, A., 1983., *Physical Pharmacy*, Third Edition., Lea & Febiger., Philadelphia
- Morrison, R. T., and Boyd, R. N., 1975, *Organic Chemistry*, Third Edition., Allyn and Bacon, Inc., Boston
- McEvoy, G. K., and McQuarrie, G. M., 1986, *American Hospital Formulary Service* ^R *Drug Information* TM 86, The American Society of Pharmacists, Inc., USA.
- Mutschler E., and Derendorf H., 1995, *Drugs Actions Basic Principles and Therapeutic Aspect*, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart-Gernany.
- Parfitt, K., 1999., *Martindale the Complete Drug Reference*, Thirty-Third Edition., Pharmaceutical Press., Massachusetts
- Pecsok, R. L., Shield, D. L., and Cairns, T., 1968, *Modern Methods of Chemical Analysis*, Second Edition., John Wiley & Sons, New York.
- Reid, K. F., 1968, *Properties and Reactions of Bond in Organic Chemistry.*, Longmans, Green and Co., London

- Schunack, W., Klaus, M., and Haake, M., 1990, *Senyawa Obat Buku Pelajaran Kimia Farmasi, Edisi Kedua.*, diterjemahkan oleh Wattimena, J.R., dkk., Gadjah Mada University Press., Yogyakarta
- Sherma, J., and Fried, B., 1996, *Handbook of Thin-Layer Chromatography*, Marcell Dekker, Inc., New York
- Shirley, D. A., 1964, *Organic Chemistry*, Holt, Rinehart & Winston, Inc., New York
- Silverman, R. B., 1992, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, San Diego
- Silverstein, R. M., and Webster, F. X., 1998, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Sixth Edition., John-Wiley & Sons, Inc., Canada
- Skoog, D. A., 1985, *Principles of Instrumental Analysis*, Third Edition., Saunders College Publishing, Philadelphia
- Vogel, A. I., 1956, *A Textbook of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis*, Third Edition., Longmans, Green & Co., London
- Willard, H. H., Merrit, L. L., and Dean, J. A., 1981, *Instrumental Methods of Analysis*, Seventh Edition., Wardswoth Publishing Company, California
- Williams, D. H., and Fleming, I., 1980, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Third Edition., McGraw-Hill Book Company (UK) Limited, Maidenhead-England

Lampiran 1: Perhitungan rendemen senyawa hasil sintesis

Reaksi pembentukan N-[4-(2-pirimidinilsulfamoil)-fenil]-benzamida dari sulfadiazin dan benzoil klorida dalam pelarut NaOH 10%:



BM teoritis senyawa hasil sintesis = 354,4

Berat teoritis senyawa hasil sintesis = BM x mol senyawa hasil sintesis

$$= 254,4 \times 0,0120$$

$$= 4,253 \text{ gram}$$

Dari hasil sintesis dengan dua kali replikasi diperoleh berat senyawa hasil sintesis I adalah 2,180 gram dan sintesis II adalah 1,999 gram

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{berat senyawa hasil percobaan}}{\text{berat senyawa secara teoritis}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen I} = \frac{2,180}{4,253} \times 100\%$$

$$= 51,23\%$$

$$\text{Rendemen II} = \frac{1,999}{4,253} \times 100\%$$

$$= 47,04\%$$

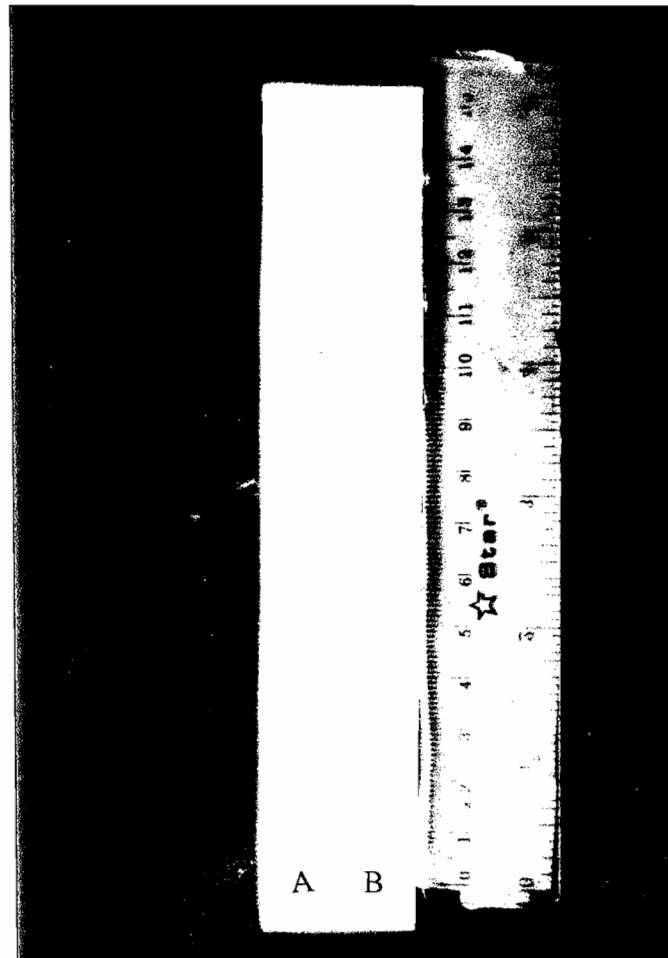
Lampiran 2: Perhitungan Rf senyawa hasil sintesis dan sulfadiazin

Dari hasil uji KLT, diperoleh jarak yang digerakkan oleh senyawa adalah 7,65 cm dan jarak yang digerakkan oleh sulfadiazin adalah 8,35 cm sedangkan jarak yang digerakkan oleh permukaan pelarut 15 cm.

$$R_f = \frac{\text{jarak yang digerakkan oleh senyawa}}{\text{jarak yang digerakkan permukaan pelarut}}$$

$$\begin{aligned} R_f \text{ senyawa hasil sintesis} &= \frac{7,65}{15} = 0,51 \\ R_f \text{ sulfadiazin} &= \frac{8,35}{15} = 0,56 \end{aligned}$$

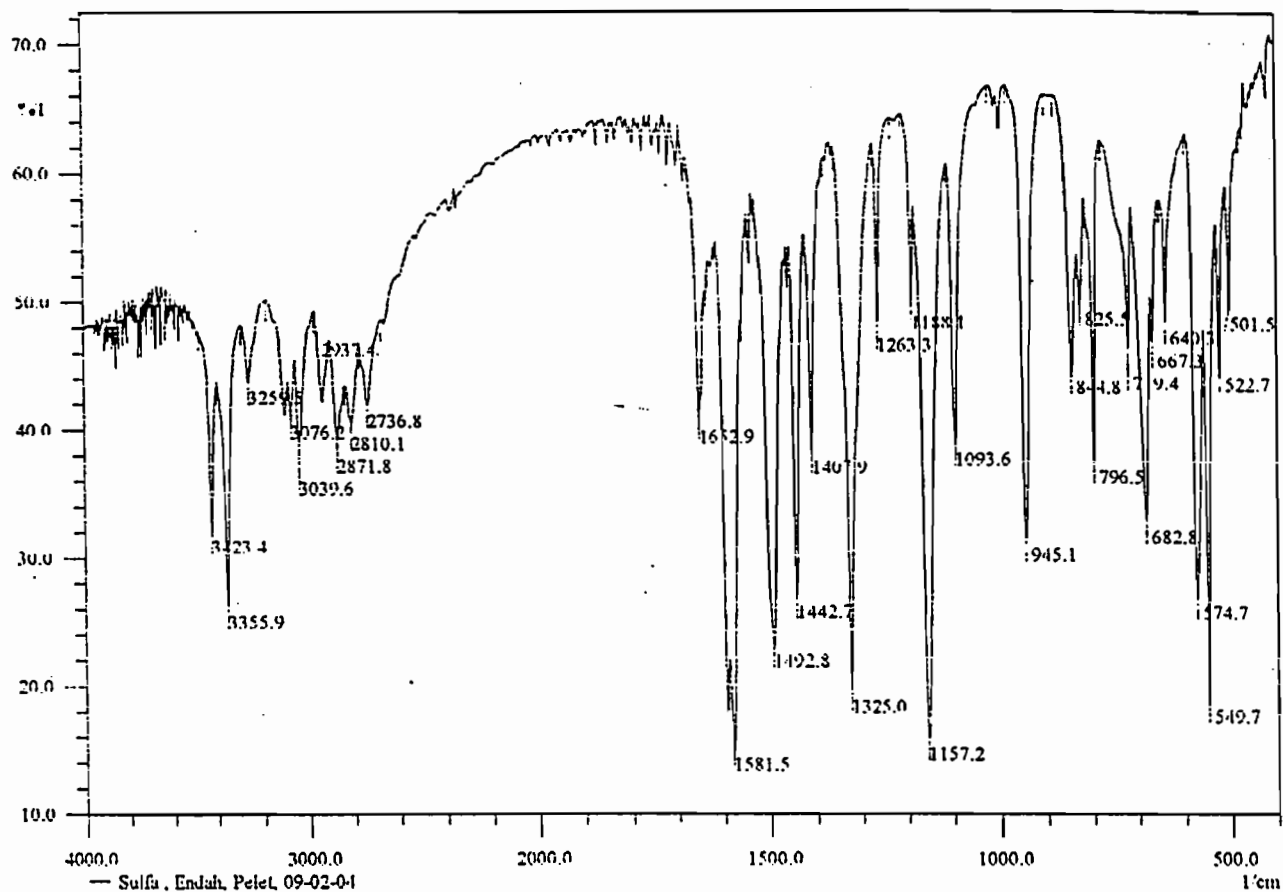
Lampiran 3: Foto pemeriksaan senyawa hasil sintesis dengan KLT



Keterangan :

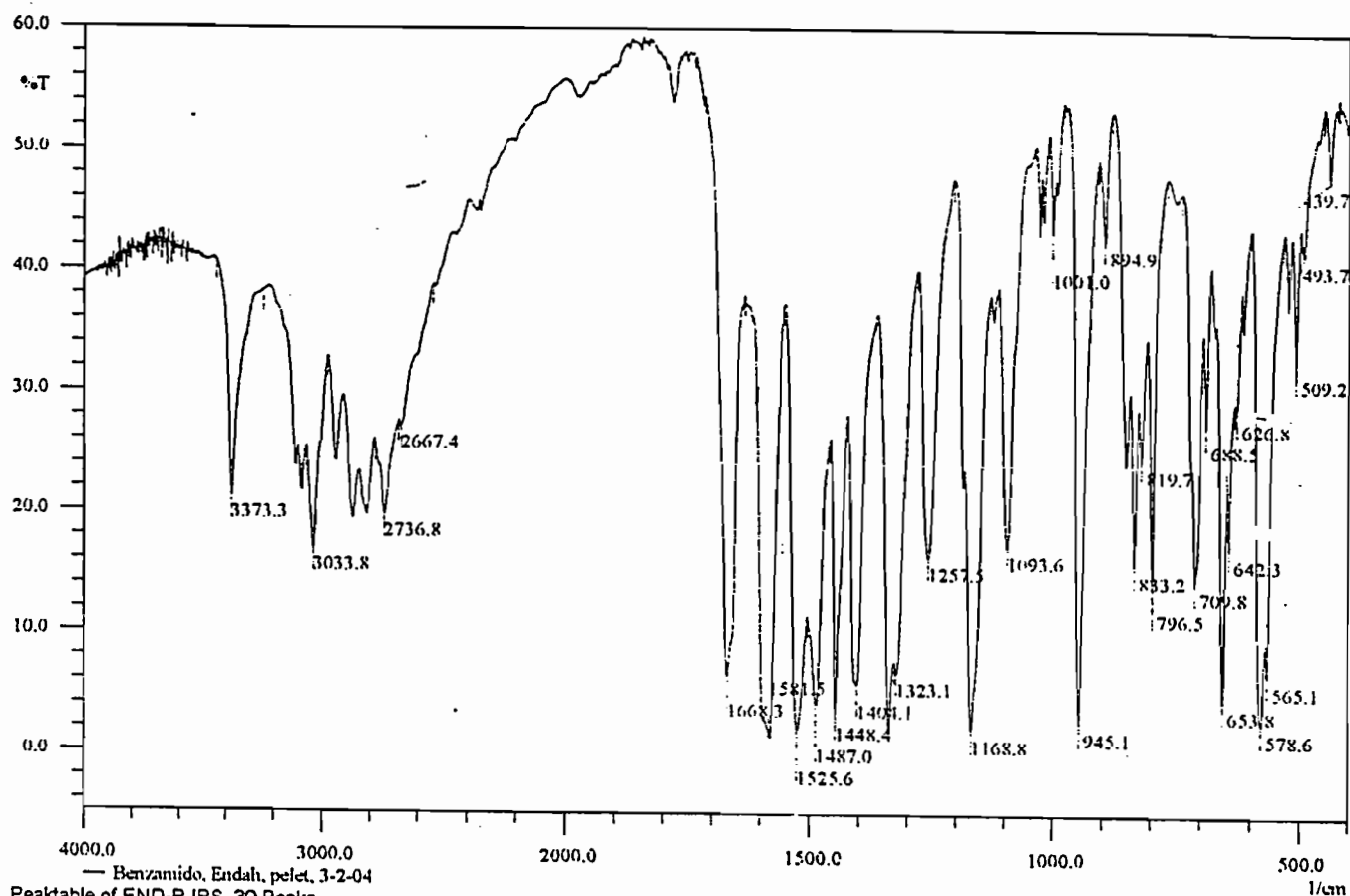
A= senyawa hasil sintesis	Rf= 0,51
B= sulfadiazin	Rf= 0,56

Lampiran 4: Hasil spektrum inframerah sulfadiazin



Nr.	Pos. (1/cm)	Inten. (%T)
1	501.5	49.324
2	522.7	44.650
3	549.7	18.801
4	574.7	26.254
5	640.3	48.229
6	667.3	46.504
7	682.8	32.746
8	719.4	46.594
9	796.5	37.460
10	825.5	49.720
11	844.8	44.474
12	945.1	31.417
13	1093.6	38.852
14	1157.2	15.869
15	1188.1	49.500
16	1263.3	45.321
17	1325.0	19.583
18	1407.9	35.264
19	1442.7	26.987
20	1492.8	23.152
21	1581.5	15.071
22	1652.9	40.658
23	2736.8	41.944
24	2810.1	40.658
25	2871.8	39.329
26	2937.4	42.156
27	3039.6	39.053
28	3076.2	41.020
29	3259.5	43.732
30	3355.9	26.216
31	3423.4	32.089

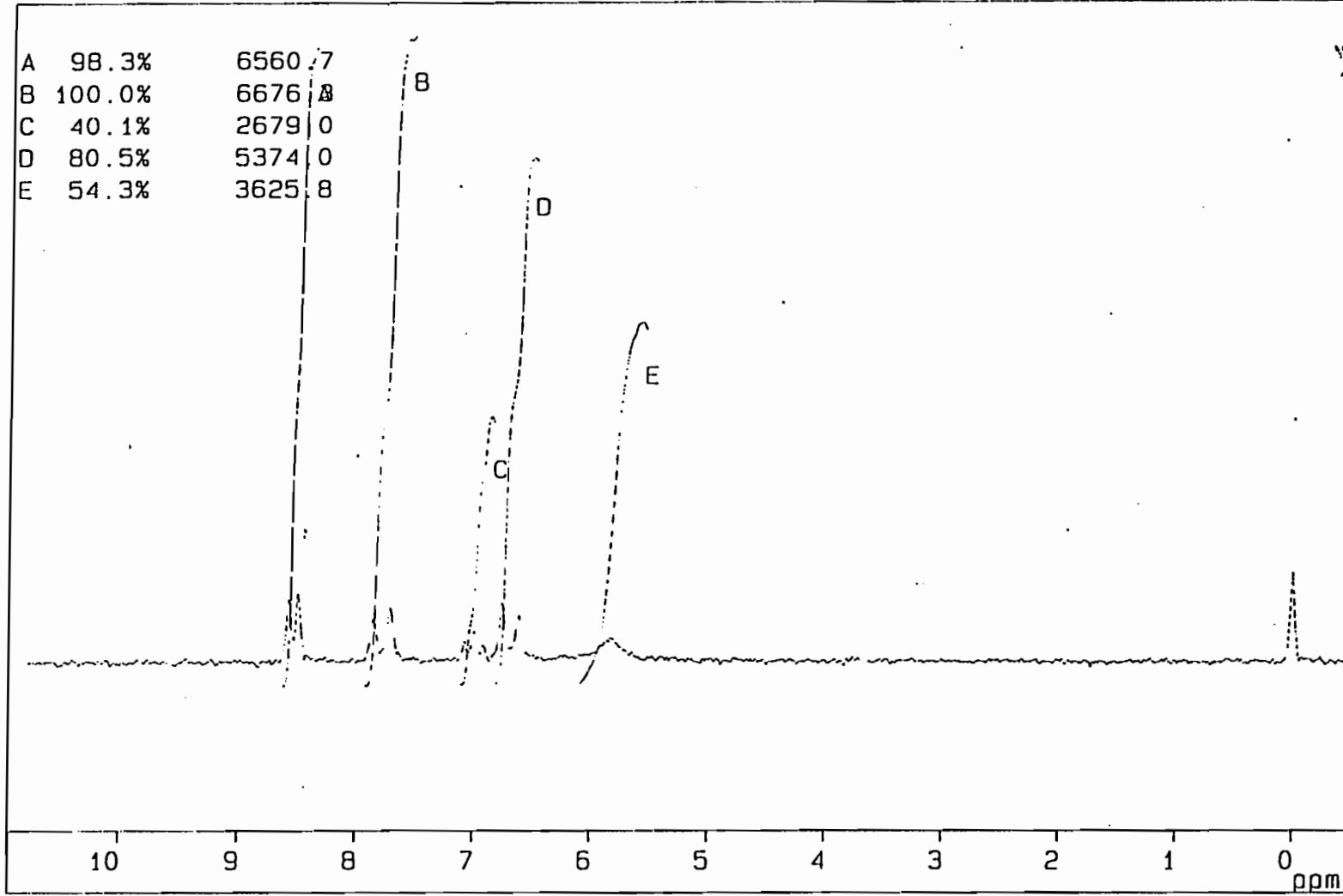
Lampiran 5: Hasil spektrum inframerah senyawa hasil sintesis



Nr.	Pos. (1/cm)	Inten. (%T)
1	439.7	47.720
2	493.7	41.525
3	509.2	32.091
4	565.1	6.603
5	578.6	2.597
6	626.8	28.383
7	642.3	17.089
8	653.8	4.561
9	688.5	27.398
10	709.8	14.393
11	796.5	13.853
12	819.7	24.375
13	833.2	15.698
14	894.9	42.531
15	945.1	2.621
16	1001.0	43.183
17	1093.6	17.218
18	1168.8	1.972
19	1257.5	16.274
20	1323.1	6.711
21	1404.1	5.833
22	1448.4	3.463
23	1487.0	4.139
24	1525.6	2.074
25	1581.5	1.206
26	1668.3	6.371
27	2667.4	26.995
28	2736.8	19.644
29	3033.8	16.777
30	3373.3	21.102

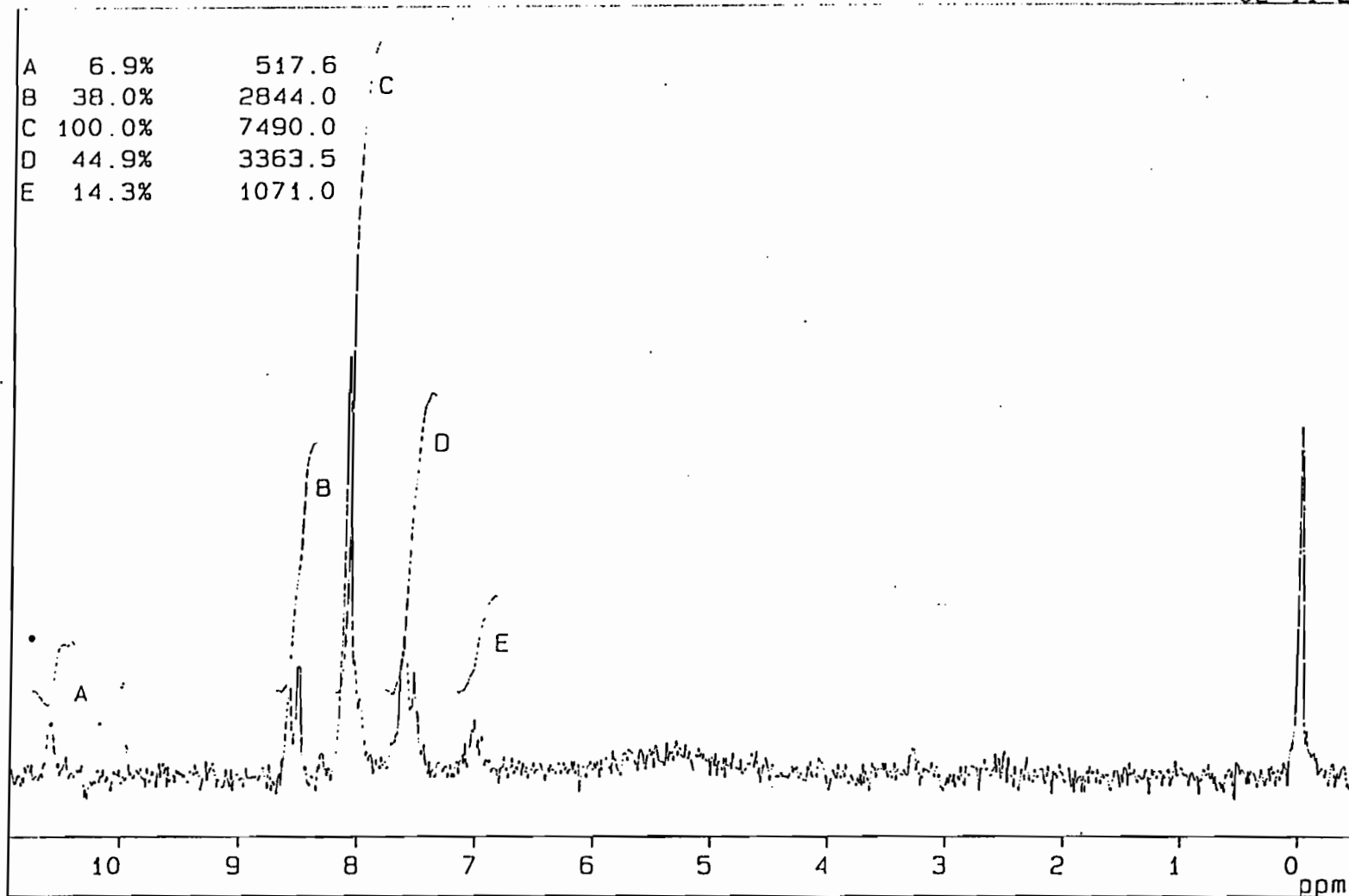
02-11-2004

Lampiran 6: Hasil spektrum RMI sulfadiazin



H1 LEVEL	SD 0.5	FILTER	10	SOLVENT	: DMSO d6
SWEEP WIDTH	600	SWEEP TIME	100	COMENT	: Sampel-I Endah R.
OFFSET	0	SCANS	1	DATE	: 11-Feb-04 09: 46
AMPLITUDE	*1-10	H2 OFFSET	0	OPERATOR	: Wadjiman

02-11-2004



Lampiran 7: Hasil spektrum RMI senyawa hasil sintesis

H1 LEVEL	SD 0.5	FILTER	20	SOLVENT	: DMSO d6
SWEEP WIDTH	600	SWEEP TIME	100	COMENT	: Sampel-II Endah R.
OFFSET	0	SCANS	1	DATE	: 11-Feb-04 10: 33
AMPLITUDE	*1-10	H2 OFFSET	0	OPERATOR	: Wadjiman

DAFTAR RIWAYAT PENULIS



Penulis bernama lengkap Dwi Endah Prasetya Rini, putri kedua dari dua bersaudara dari Murtiningsih dan Suwanto yang lahir pada tanggal 4 juli 1981, menghabiskan masa pendidikan dasar dan menengah di daerah terpencil Kompleks Pemukiman Aneka Tambang Nikel Pomalaa, Sulawesi Tenggara, hingga tahun 1999.

Pada tahun 1999, penulis melanjutkan kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dan menyelesaikannya pada tahun 2004.

