

## Studi Sintesis Analog Sulfanilamid dari Senyawa Bahan Alam Alkaloid Papaverine

### *The Synthesis Study of Sulfanilamide Analogue from Natural Substances Papaverine Alkaloid*

I Made Sudarma & Mulyanto

Laboratorium Kimia UPT-MIPA Universitas Mataram

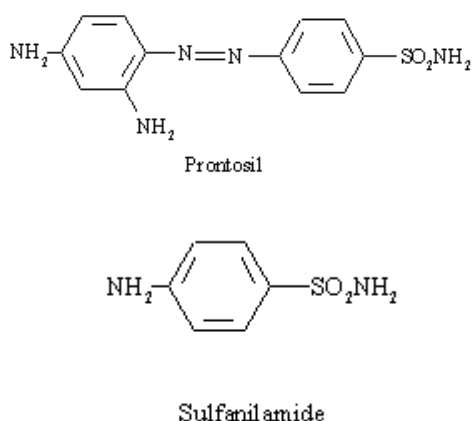
#### ABSTRACT

The aim of this research was to synthesize sulfanilamide analogue from natural products papaverine alkaloid. Sulfanilamide is known as an antibiotic which has been used for treatment of infection. Theoretically papaverine could be converted to be sulfanilamide analogue by two steps reactions, first sulfonation of papaverine by sulfonic acid to produce sulfonyl chloride and second reaction of with ammoniac to produce. The formation of this product was analyzed by analytical thin layer chromatography and FT-IR. This analysis showed the formation of product quite difficult since the compound was easily reacted with water to form compound. Infrared spectra supported the formation of which showed vibrations at 1153.4 and 1265.2  $\text{Cm}^{-1}$  due to absorption of sulfonyl group and at 3433.1  $\text{Cm}^{-1}$  due to absorption of  $-\text{OH}$  group.

Keyword : Sulfanilamide, papaverine alkaloid

#### PENDAHULUAN

Sulfanilamide merupakan obat antimikroba turunan para-aminobenzen sulfonamida yang digunakan secara sistemik untuk mengobati dan mencegah beberapa penyakit infeksi (Tjaj & Rahardja 2002, Rahardjo *et al.* 2006). Gambar 1. adalah struktur analog sulfanilamid yang pertama kali beredar di pasaran.



Gambar 1. Struktur analog sulfanilamide

Antibiotik analog sulfanilamid selain dipergunakan pada manusia juga banyak dipergunakan pada bidang peternakan ayam. Dari sekian banyak antibiotik, peternak tentu sudah tidak asing lagi dengan antibiotik analog

sulfanilamid seperti Sulfanilamiddimidin dan Sulfaquinoxalin.

Antibiotik analog sulfanilamid tentu mempunyai keunggulan dan kelemahan. Keunggulannya antara lain : harganya relatif murah, stabil, dan spektrumnya luas. Sedangkan kelemahannya : konsentrasi tinggi dalam darah menyebabkan kristalisasi terutama pada ginjal sehingga disarankan dosisnya tidak berlebihan, sering terjadi efek sampingan pada analog sulfanilamid yang molekulnya sederhana (Bulletin 2006, Sudarma & Mulyanto 2006). Rancangan untuk mensintesa analog sulfanilamid dari alkaloid Papaverine dijabarkan pada Gambar 2.

Analog sulfanilamid kemungkinan dapat dibuat secara sintesis di laboratorium dari senyawa bahan alam alkaloid papaverine. Secara teoritis kemungkinan untuk membuat analog sulfanilamid dari Papaverine sangatlah layak, namun hal ini perlu dikaji melalui sintesa di laboratorium. Reaksi pertama yang perlu dilakukan adalah melakukan sulfonasi terhadap papaverine (Sudarma 2007). Sulfonasi merupakan reaksi substitusi elektrofilik, dimana terjadi pembentukan gugus  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  dalam molekulnya. Pereaksi sulfonasi dapat berupa oleum, asam sulfat pekat dan asam chlorosulfonat.

Reaksi sulfonasi merupakan reaksi dapat balik, dapat terbentuk produk ataupun kembali ke reaktannya tergantung pada kondisi reaksi.

Reaksi sulfonasi dengan oleum akan berjalan lebih cepat dibandingkan dengan asam sulfat pekat pada benzena (Handayani 2002).

Andrea (1989) melakukan reaksi sulfonasi terhadap polistirena dengan asam sulfat sebagai pereaksi dan perak sulfat sebagai katalis (Andrea 1989). Transformasi kimiawi tentang papaverine menjadi turunan yang lain belum banyak dilaporkan terutama tentang reaksi sulfonasi dan pembuatan gugus sulfanilamid. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa papaverine dapat diacylasi dengan acyl halida  $\text{ClCOCH}_3$ , dan berdasarkan hal tersebut papaverine juga dapat disulfonasi dengan asam chlorosulfonat (Sudarma 2007).

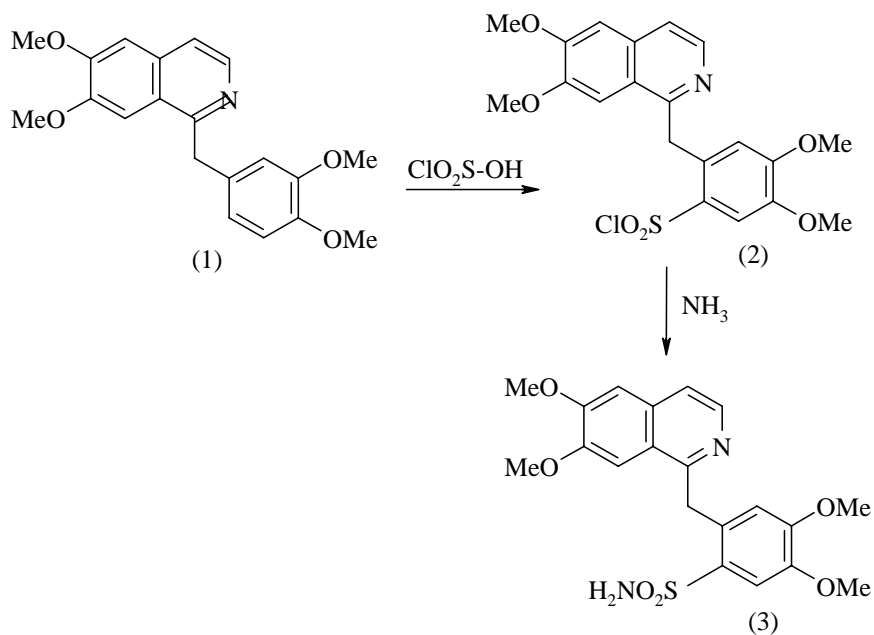
Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan alkaloid khususnya papaverine menjadi senyawa baru analog sulfanilamid melalui reaksi transformasi dan mengkaji mekanisme reaksinya sedangkan

produk yang diperoleh dapat dipergunakan untuk keperluan pengujian bahan baku obat baik untuk farmasi maupun pertanian, dan data yang diperoleh pada penelitian ini dapat dipergunakan sebagai acuan.

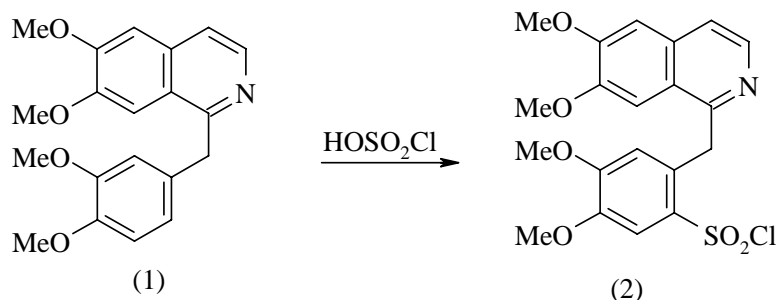
## METODE PENELITIAN

### Persiapan material

Papaverine yang dipergunakan pada penelitian ini diperoleh dari Aldrich Chemical Co.Inc sebagai Papaverine hydrochlorida. Papaverine ini dibasifikasi terlebih dahulu dengan aqueous ammonia ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) dan diekstrak dengan dichloromethane sehingga diperoleh Papaverine netral yang siap untuk reaksi sulfonasi. Semua pelarut yang dipergunakan seperti dichloromethane, THF, methanol, hexane adalah analytical grade. Pereaksi yang dipergunakan seperti asam chlorosulfonat dan amoniak juga dibeli dari Aldrich.



Gambar 2. Rancangan untuk mensintesa analog sulfanilamid dari alkaloid Papaverine.



Gambar 3. Reaksi Sulfonasi.

**Metode sulfonasi papaverine dengan menggunakan Dichloromethana (DCM) sebagai pelarut.**

Labu reaksi berdasar bulat 150 mL diisi papaverine (0,5 g) dan dilarutkan dengan DCM (20 mL). Pipet (5mL) asam chlorosulfonat dan tambahkan sedikit demi sedikit pada larutan papaverine, aduk terus dengan pengaduk magnetik. Tambahkan lagi asam chlorosulfonat sampai tidak terjadi penggumpalan. Larutan direfluks selama 5 jam. Tambahkan air sedikit demi sedikit dan netralkan dengan 0,1 M NaOH. Larutan dimasukkan ke corong pemisah dan diekstraksi dengan DCM (dichloromethana) (2 × 50 mL), dikeringkan dengan Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kering. DCM diuapkan dengan penguap Bucchi sehingga diperoleh produk reaksi (0,45 gr). Produk dianalisis dengan khromatografi lapis tipis (klt), Eluen 1% methanol dalam DCM, hasilnya sesuai dengan standar papaverine sulfonyl chlorida.

Senyawa (0,4 gr) diletakkan ke dalam labu kimia yang dasarnya bulat (50 ml) dan ditambahkan larutan ammonium hidroksida encer (2mL). Refluks selama 10 menit. Tambahkan HCl encer (1 mL) dan panaskan 140°C netralkan dengan Sodium bicarbonat selanjutnya diekstraksi dengan DCM.

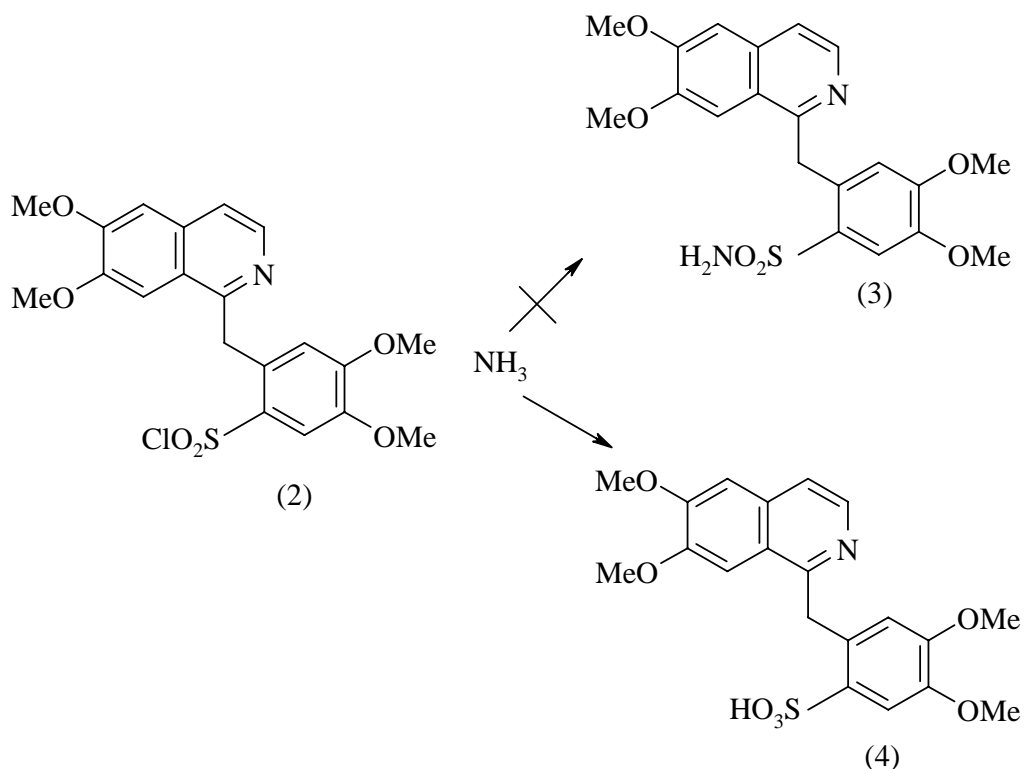
Uapkan dichloromethana dengan rotary evaporator sehingga diperoleh produk (0,32 gr). Karakterisasi senyawa ini dengan FT-IR.

**FT-IR analisis**

Spektra inframerah dipergunakan untuk mengetahui gugus fungsi dari setiap molekul. Spektra diperoleh dengan menggunakan alat FT-IR-8400 Merk Shimadzu.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya reaksi sulfonasi terbaik terhadap papaverine adalah Metode sulfonasi pada papaverine dengan menggunakan Dichloromethana (DCM) Sebagai pelarut (Sudarma 2007), karena menghasilkan produk tunggal papaverine sulfonyl chlorida yang tidak memerlukan proses pemurnian lebih lanjut. Produk tunggal ini selain diidentifikasi dengan analisa khromatography lapis tipis (klt) juga dianalisa dengan FT-IR seperti yang nampak pada Gambar 5.



Gambar 4. Reaksi papaverine sulfonyl chlorida dengan ammoniak.

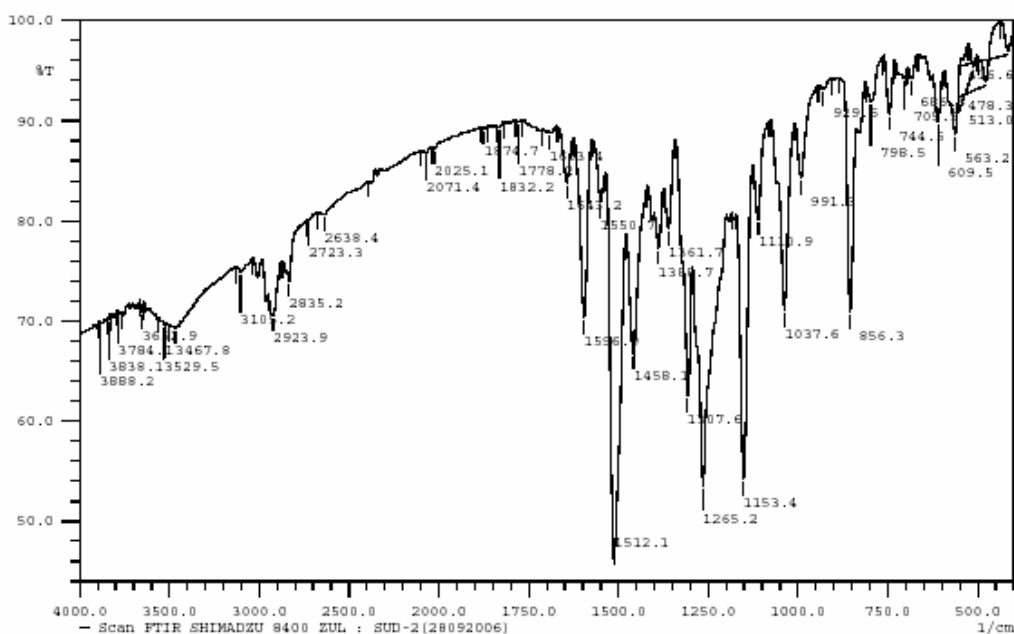
Pada Gambar 5. terdapat serapan yang signifikan atau tajam pada 1153,4 dan 1265,2  $\text{Cm}^{-1}$  biasanya terjadi sebagai akibat vibrasi dari gugus fungsi sulfonyl chloride,  $-\text{SO}_2\text{Cl}$ . Adanya atom chlorine akan meningkatkan frekuensi ini dibandingkan dengan sulfone, hal ini disebabkan karena keelektronegativan atom chlorine yang cukup besar (Silverstein et al. 1981).

Konversi papaverine sulfonyl chlorida menjadi analog sulfanilamid dengan amoniak tidak menunjukkan adanya reaksi, justru reaksi pembentukan senyawa yang terjadi, hal ini didukung oleh data FT-IR (Gambar 2) yang cenderung mengarah ke pembentukan papaverine sulfonyl hidroksida. Terbentuknya senyawa secara teoritis sangat mungkin terjadi karena pereaksi amoniak yang dipergunakan adalah aqueous amoniak yang secara tidak langsung melibatkan air dalam reaksi tersebut. Keberadaan air pada reaktan mungkin lebih reaktif dibandingkan dengan  $\text{NH}_3$  sehingga air terlebih dahulu bereaksi dengan gugus sulfonyl chlorida dibandingkan dengan  $\text{NH}_3$ .

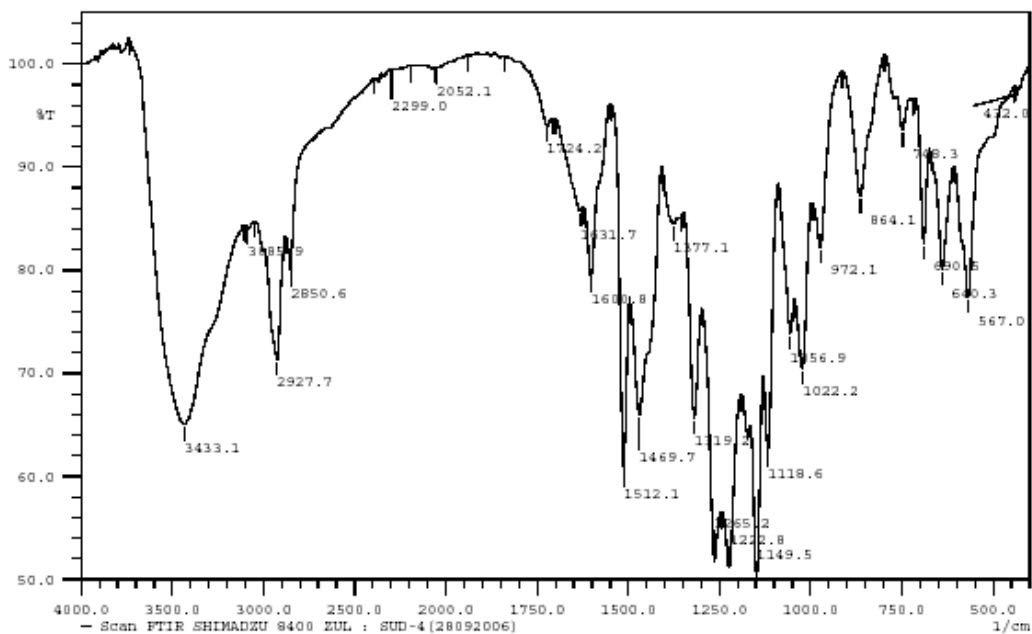
Gambar 6 menunjukkan adanya serapan yang kuat pada bilangan gelombang 3433,1  $\text{Cm}^{-1}$  sebagai akibat adanya vibrasi dari gugus fungsi  $-\text{OH}$ , dimana serapan ini tidak terdapat pada Gambar 1, hal ini berarti bahwa konversi

papaverine sulfonyl chlorida menjadi analog sulfanilamid tidak terjadi.

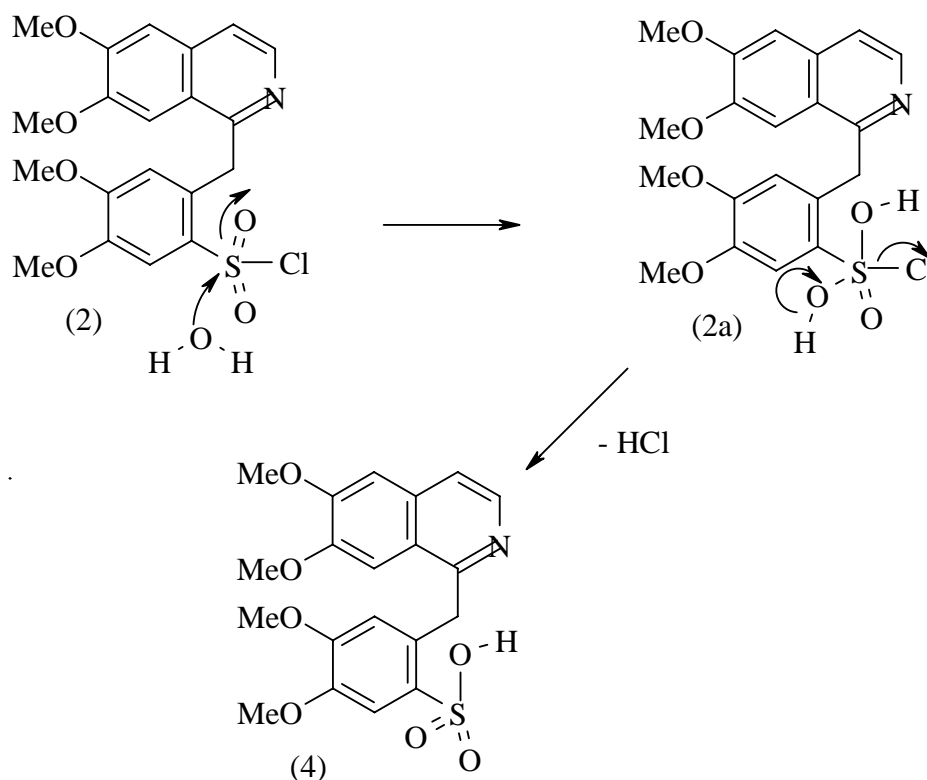
Apabila pembentukan analog sulfanilamid terjadi maka pada Gambar 6 seharusnya muncul absorpsi sekitar 1600–1650  $\text{Cm}^{-1}$  sebagai akibat serapan sulfanilamid  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , namun serapan tersebut tidak nampak, justru muncul serapan pada 3433,1  $\text{Cm}^{-1}$ . Kompetisi reaksi terjadi antara air dan  $\text{NH}_3$  terhadap gugus fungsi sulfonyl chlorida dan reaksi ini cenderung ke arah pembentukan papaverine sulfonyl hidroksida dibandingkan ke arah analog sulfanilamid. Berdasarkan hal tersebut maka untuk merubah gugus sulfonyl chlorida menjadi analog sulfanilamid, kemungkinan reaksi yang dapat dilakukan harus menggunakan gas amoniak murni yang dapat dialirkan langsung ke larutan papaverine sulfonyl chlorida. Reaksi ini adalah substitusi elektrofilik yang melibatkan gugus fungsi sulfonyl chlorida dan air, sepasang elektron bebas yang terdapat pada air akan mengadakan ikatan dengan atom S yang terdapat pada gugus sulfonyl chlorida sehingga terbentuk senyawa intermediate (2a). Senyawa ini tidak stabil karena pada atom S terdapat 2 gugus hidroksi, gugus Cl dan gugus  $=\text{O}$  sehingga melakukan proses eliminasi HCl untuk menghasilkan papaverine sulfonyl hidroksida yang stabil (Miller & Neuzil 1980).



Gambar 5. Spektrum inframerah papaverine sulfonyl chlorida.



Gambar 6. Spektrum inframerah papaverine sulfonyl hidroksida.



Gambar 7. Mekanisme reaksi kimia pembentukan produk Papaverine sulfonyl hidroksida.

### KESIMPULAN

Upaya membuat analog sulfanilamid dari papaverine melalui intermediate belum berhasil dilakukan, namun dihasilkan senyawa baru papaverine sulfonyl hidroksida.

### Ucapan terima kasih

Terimakasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional yang telah membiayai penelitian ini, Sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penelitian No : 028/SP3/PP/DP2M/II/2007 Tanggal 29 Maret 2007 dan Bapak Hokchu Suhanda beserta staf dari UPI (Universitas Pendidikan Indonesia) Bandung yang telah membantu dalam pengukuran sampel dengan FT-IR.

### DAFTAR PUSTAKA

- Andrea EH. 1989. Sulfonation of Polystyrene, *J. Chem. Educ.* **66**: 613-614.
- Bulletin CP. 2006. Plus – Minus Antibiotik Sulfa, CP-Bulletin Service, No. 75/Tahun VII, ed. Maret 2006.
- Handayani DS. 2002. Sulfonasi dan Polimerisasi Eugenol, *Alchemy, Jurnal Penelitian Kimia.* **1**:21.
- Miller & Neuzil. 1980. Modern Experimental Organic Chemistry, D.C.Heath and Company, Lexington, Massachusetts. Toronto.
- Rahardjo SB, Wahyuningsih S, Damayanti RN. 2006. Sintesis dan Karakterisasi Kompleks Triaquatsulfanilamidnikel(II)sulfat-3hidrat. *Alchemy, Jurnal Penelitian Kimia.* **5**(1):.
- Silverstein RM, Bassler GC, Morrill TC. 1981. Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4th ed., John Wiley and Sons, New York.
- Sudarma IM & Mulyanto. 2006. Rekayasa dan Sintesis Antibiotik Turunan Sulfa dari Senyawa Bahan Alam Papaverine, Program Penelitian Hibah Bersaing Perguruan Tinggi.
- Sudarma IM. 2007. Studi Mekanisme Reaksi Pada Sulfonasi Alkaloid Papaverine Dengan Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) dan Fourier Transform-InfraRed (FT-IR), *Indo. J. Chem.* **7**(1):67-71.
- Tjay TH & Rahardja K. 2002. Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya, edisi ke lima, PT Gramedia, Jakarta.