

THE SULFONATION STUDY OF REACTION MECHANISM ON PAPAVERINE ALKALOID BY GC-MS AND FT-IR

Studi Mekanisme Reaksi Pada Sulfonasi Alkaloid Papaverine Dengan GC-MS dan FT-IR

I Made Sudarma*

Chemical Laboratory, UPT-MIPA, University of Mataram
Jl. Majapahit 62 Mataram 83125 Telp. (0370) 634708

Received 13 November 2006; Accepted 28 November 2006

ABSTRACT

The aim of this research was to prove theoretical mechanism reaction on the sulfonation of papaverine alkaloid and the result could be used as a reference on the transformation of these alkaloid to the other derivatives. Theoreticaly sulfonation of papaverine (**1**) by HO-SO₂Cl could produced papaverine sulfonyl chloride (**1a**). The formation of this product was analyzed by analytical thin layer chromatography GC-MS, and FT-IR. These analysis showed the formation of product (**1a**) more favorable than the other. Tlc showed product (**1a**) less polar than papaverine, and supported by GC-MS and infrared which showed molecular ion at m/z 412 due to the presence of –SO₂Cl and vibration at 1153,4 dan 1265,2 Cm⁻¹ due to absorption of sulfonyl group.

Keywords: reaction mechanism, sulfonation, papaverine alkaloid.

PENDAHULUAN

Sulfonamid merupakan obat antimikroba turunan *para-aminobenzenesulfonamida* yang digunakan secara sistemik untuk mengobati dan mencegah beberapa penyakit infeksi [1-2]. Turunan sulfonamid ini dapat dibuat secara sintesis di laboratorium dari senyawa bahan alam alkaloid papaverine dengan terlebih dahulu melakukan reaksi sulfonasi sehingga diperoleh papaverine sulfonyl chlorida (Gambar 1).

Sulfonasi merupakan reaksi substitusi elektrofilik, dimana terjadi pembentukan gugus –SO₃H, -SO₂Cl 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 [3]. Reaksi sulfonasi dengan oleum akan berjalan lebih cepat dibandingkan dengan asam sulfat pekat pada benzena [4].

Andrea (1989) melakukan reaksi sulfonasi terhadap polistirena dengan asam sulfat sebagai pereaksi dan perak sulfat sebagai katalis [5]. Transformasi kimiawi tentang papaverine menjadi turunan yang lain belum banyak dilaporkan terutama tentang reaksi sulfonasi terhadap alkaloid papaverine. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa papaverine dapat diasilasi dengan asil halida ClCOCH₃ [6], dan berdasarkan hal tersebut apakah papaverine juga dapat disulfonasi dengan asam khlorosulfonat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan alkaloid khususnya papaverine menjadi senyawa baru 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

KLT, GC-MS, dan FT-IR yang diperoleh pada penelitian ini dapat dipergunakan sebagai acuan.

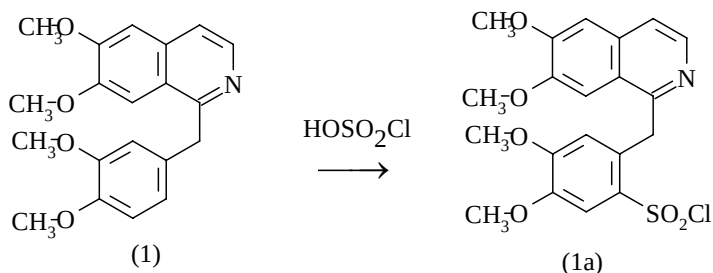
Pada penelitian ini telah dilakukan empat metode sintesis untuk menghasilkan produk yang diinginkan yaitu :

1. Metode substitusi pada papaverine yang diadopsi dari nitrifikasi [7].
2. Metode substitusi pada papaverine yang diadopsi dari Moore dan Dalrymple [8].
3. Metode substitusi pada papaverine dengan menggunakan Tetra Hydro Furan (THF) sebagai pelarut
4. Metode substitusi pada papaverine dengan menggunakan Dikloromethana (DCM) sebagai pelarut.

METODE PENELITIAN

Bahan

Papaverine yang dipergunakan pada penelitian ini diperoleh dari Aldrich Chemical Co.Inc sebagai Papaverine hidroklorida. Papaverine ini dibasifikasi terlebih dahulu dengan aqueous ammonia (NH₄OH)



Gambar 1. Reaksi sulfonasi papaverine

dan diekstrak dengan dichloromethane sehingga diperoleh Papaverine netral yang siap untuk reaksi sulfonasi. Semua pelarut yang dipergunakan seperti dichloromethane, THF, methanol, heksana adalah analytical grade. Pereaksi yang dipergunakan seperti asam chlorosulfonat juga dibeli dari Aldrich.

Prosedur Kerja

Metode substitusi pada papaverine yang diadopsi dari nitrifikasi

Labu reaksi berdasar bulat 150 mL diisi asam chlorosulfonat (10 mL) dan asam asetat glasial (10 mL). Dilarutkan (0,5 g; 1,47 mMol) papaverine dengan asam asetat glasial (5mL). Larutan no 2 ditambahkan ke larutan no 1 sambil terus diaduk dengan pengaduk magnetik selama 1 jam. Larutan direfluks selama 3 jam. Larutan didinginkan dan ditambahkan air (10 mL) yang selanjutnya dibasifikasi dengan NaOH 1 M sampai pH 8. Larutan dimasukkan ke corong pemisah dan diekstraksi dengan DCM (dikhloromethana) (2x 50 mL), dikeringkan dengan Na_2CO_3 kering. DCM diuapkan sehingga diperoleh produk reaksi (0,3 g). Persentase = 60 %.

Produk dianalisis dengan khromatografi lapis tipis (KLT) hasilnya : $R_f a = 0,33$, $R_f b = 0,37$, $R_f c = 0,47$, $R_f d = 0,62$, $R_f s = 0,62$.

S = standar Papaverine.

$R_f c = R_f s$ berarti zat c adalah papaverine yang tidak bereaksi dan jumlahnya cukup banyak sehingga metode reaksi tersebut belum optimal walaupun ada produk a, b, dan d.

Metode substitusi pada papaverine yang diadopsi dari Moore dan Dalrymple

Papaverine hidroklorida (0,5 g) dibasifikasi dengan amonia aqueous sampai pada pH 8. Diekstrak dengan DCM dan dikeringkan dengan natrium karbonat kering. Diuapkan dengan penguap Bucchi sehingga diperoleh papaverine netral (0,43 g). Papaverine ini dimasukkan ke dalam labu reaksi dan didinginkan dengan es. Asam khlorosulfonat (5 mL) langsung ditambahkan ke dalam papaverine. Dipanaskan di atas penangas air selama 10 menit. Didinginkan dan dibasifikasi dengan amonia sampai pH 9 dan aduk selama 1 jam. Ditambahkan air (25 mL) dan diekstrak dengan DCM (3 x 50 mL). DCM diuapkan dan diperoleh ekstrak warna coklat (0,21 g). Persentase = 42 %.

Produk dianalisis dengan khromatografi lapis tipis (KLT), Eluen 2% methanol dalam DCM, hasilnya sebagai berikut : $R_f a = 0,71$, $R_f b = 0,45$, $R_f c = 0,25$, $R_f d = 0,18$, $R_f s = 0,71$.

S = standar Papaverine

$R_f a = R_f s$ berarti zat a adalah papaverine yang tidak bereaksi dan jumlahnya cukup banyak sehingga metode reaksi tersebut juga belum optimal walaupun ada produk b, c, dan d.

Metode substitusi pada papaverine dengan menggunakan Tetra Hidro Furan (THF) sebagai pelarut

Papaverine (0,7 g) dilarutkan dalam THF (20 mL). Didinginkan dalam es dan ditambahkan tetes demi tetes asam khlorosulfonat (2 mL). Diaduk terus selama 15 menit. Dipanaskan diatas penangas air. Direfluks selama 15 menit. Didinginkan dan diuapkan THF dengan penguap Bucchi. Setelah dibasifikasi dan diekstraksi dengan DCM dan dianalisis dengan KLT disimpulkan tidak terjadi reaksi, Terdapat spot yang sama antara produk dan standar papaverine.

Metode substitusi pada papaverine dengan menggunakan Dikhloromethana (DCM) Sebagai pelarut.

Labu reaksi berdasar bulat 150 mL diisi papaverine (0,4 g) dan dilarutkan dengan DCM (20 mL). Pipet (5 mL) asam khlorosulfonat dan tambahkan sedikit demi sedikit pada larutan papaverine, aduk terus dengan pengaduk magnetik. Tambahkan lagi asam khlorosulfonat sampai tidak terjadi penggumpalan. Larutan direfluks selama 15 menit. Tambahkan air sedikit demi sedikit dan netralkan dengan 0,1 M NaOH. Larutan dimasukkan ke corong pemisah dan diekstraksi dengan DCM (dichloromethana) (2x 50 mL), dikeringkan dengan Na_2CO_3 kering. DCM diuapkan dengan penguap Bucchi sehingga diperoleh produk reaksi.

Produk dianalisis dengan khromatografi lapis tipis (KLT), Eluen 1% methanol dalam DCM, hasilnya : $R_f a = 0,67$, $R_f b = 0,58$, $R_f c = 0,25$, $R_f s = 0,25$

S = standar Papaverine

$R_f c = R_f s$ berarti zat c adalah papaverine yang tidak bereaksi dan jumlahnya cukup banyak namun setelah dilakukan reaksi ulang melalui reflus yang lebih lama semua starting material berubah menjadi senyawa b.

GC-MS Analisis

GC-MS dipergunakan untuk mengkonfirmasi berat molekul setiap molekul. GC-MS analisis dilakukan dengan alat GC-MS QP-5050A, BC-17A dan MS 5050A Merk Shimadzu. Parameter GC disetup sebagai berikut Oven Temp ($^{\circ}\text{C}$) = 60.0, Oven Equil. Time (min) = 0.50; Injection Temp ($^{\circ}\text{C}$) = 280.0; Interface Temp ($^{\circ}\text{C}$) = 300.0; Column Length (m) = 30; Column Diameter (mm) = 0,25; Column Pressure (kPa) = 100; Column Flow (mL/min) = 1.6; Linear velocity = 46.4; Split Ratio = 22; Total Flow (mL/min) = 40.2; Program Time (min) = 27.00. MS parameter, Start M/Z = 33.00 End M/Z = 550.00; Scan interval (Sec.) = 0.50; Scan Speed (amu/sec) = 1000.

FT-IR analisis

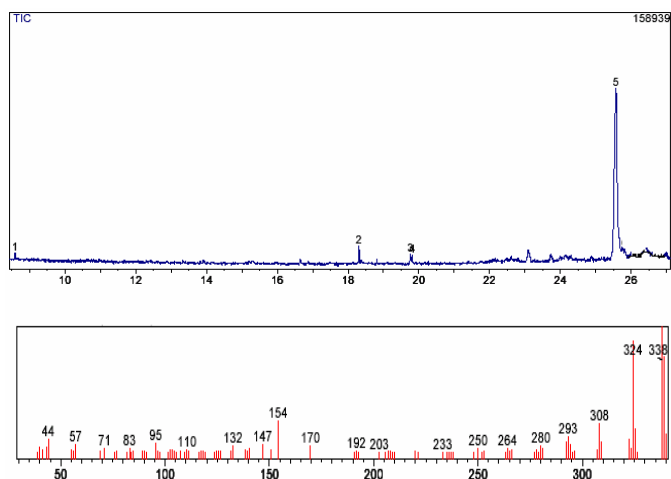
Spektra inframerah dipergunakan untuk mengetahui gugus fungsi dari setiap molekul. Spektra

diperoleh dengan menggunakan alat FT-IR-8400 Merk Shimadzu.

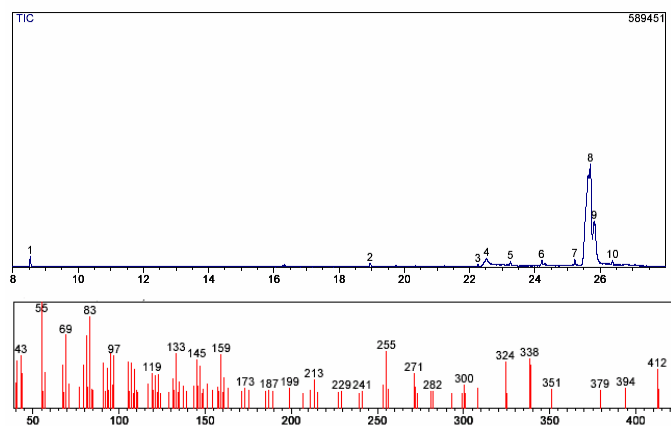
HASIL DAN PEMBAHASAN

Di antara keempat metode sintesis yang telah dilakukan, metode ke 4 merupakan metode yang terbaik dibandingkan dengan 3 metode sebelumnya (metode 1, 2, 3) karena menghasilkan produk (**1a**) yang diharapkan dengan persentase yang cukup tinggi hampir mendekati 100% dan produk yang dihasilkan sebagai komponen tunggal sehingga tidak memerlukan proses purifikasi (pemurnian) lebih lanjut. Metode substitusi papaverine ini merupakan metode terbaru dan belum pernah dilaporkan atau dipublikasi sebelumnya.

Produk (**1a**) yang dihasilkan dari reaksi ini berwarna kuning sedangkan papaverine (**1**) sendiri berwarna putih hal ini dapat dipahami karena dengan adanya gugus fungsi baru $-\text{SO}_2\text{Cl}$ sebagai khromofor dan diperkuat oleh konjugasi ikatan rangkap yang ada pada papaverine akan menyebabkan warna menjadi



Gambar 2. Khromatogram dan spektrum massa Papaverine (**1**)



Gambar 3. Khromatogram dan Spektrum massa produk sulfonasi (**1a**)

kuning. Pada analisis KLT setelah didiamkan 1 hari spot warna kuning akan berubah menjadi hijau karena adanya unsur halogen Cl yang terdapat pada Gambar 2. Menunjukkan bahwa alkaloid papaverine (**1**) pada khromatogram muncul pada retensi 25,575 menit (Puncak 5). Spektrum massanya memberikan berat molekul 339 sesuai dengan berat molekul dari $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ sedangkan Gambar 3 menunjukkan bahwa produk sulfonasi papaverine (**1a**) memberikan retensi pada 25,817 menit (puncak 9). Spektrum massanya memberikan fragmen pada m/z 412 yang merupakan berat molekul dari $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{SCl}$ minus $-\text{CH}_3$.

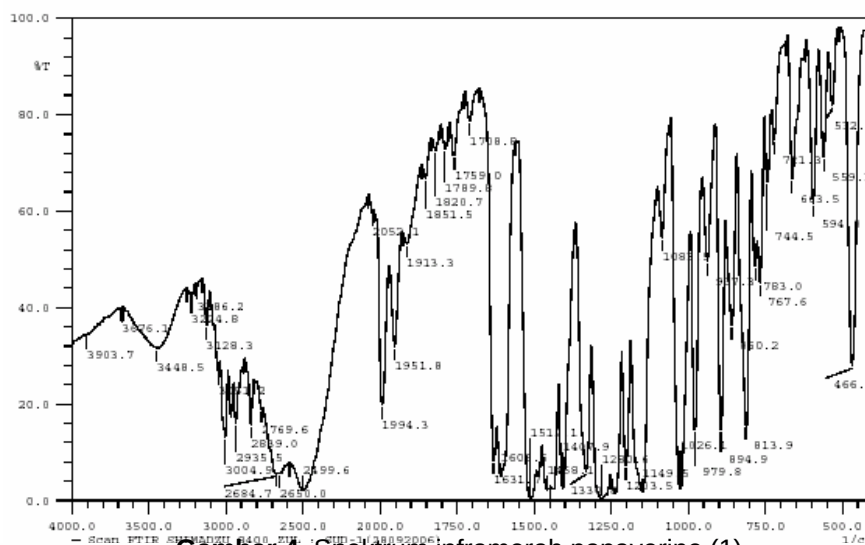
Gambar 2 dan 3 merupakan Khromatogram dan spektrum massa hasil analisa GC-MS dari papaverine (**1**) dan produk sulfonasi (**1a**). Spektrum massanya menggambarkan fragmentasi dari molekul tersebut sehingga diperoleh berbagai fragmen yang stabil dan muncul dengan intensitas yang cukup tinggi pada berbagai nilai m/z . Perbedaan yang cukup signifikan pada kedua spetra tersebut adalah munculnya fragmen pada m/z 412 sebagai akibat terikatnya $-\text{SO}_2\text{Cl}$ pada papaverine sehingga berat molekulnya bertambah 98 (Massa relative S=32, O=16, Cl=35,5).

Selain GC-MS, produk sulfonasi papaverine juga dikonfirmasi dengan spektrum infra merah (FT-IR). Ada perbedaan yang cukup signifikan pada kedua spektra tersebut. Pada spektrum papaverine (**1**) Gambar 4 ada serapan pada posisi atau bilangan gelombang sekitar 1951,8 dan 1994,3 cm^{-1} sedangkan pada Gambar 5 tidak ada serapan tersebut sebagai akibat terikatnya gugus fungsi $-\text{SO}_2\text{Cl}$ pada ring C papaverine.

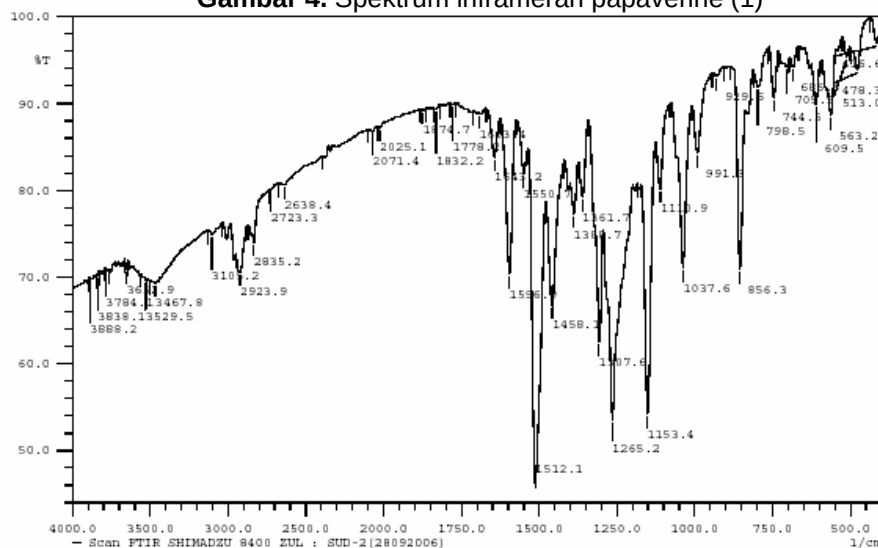
Serapan yang signifikan atau tajam pada 1153,4 dan 1265,2 cm^{-1} biasanya terjadi sebagai akibat vibrasi dari gugus fungsi sulfonil khlorida, $-\text{SO}_2\text{Cl}$. Adanya atom chlorine akan meningkatkan frekuensi ini dibandingkan dengan sulfone, hal ini disebabkan karena keelektronegativan atom khlorine yang cukup besar.

Selain GC-MS dan FT-IR, adanya unsur $-\text{Cl}$ pada papaverine sulfonyl khlorida dapat dibuktikan dengan "Beilstein Test" [8]. Pengujian ini spesifik dipergunakan untuk mendeteksi adanya unsur halogen seperti khlor, brom, iodine, tapi tidak untuk flourin. Dari hasil pengujian menunjukkan bahwa senyawa (**1a**) mempunyai unsur Cl terbukti dari adanya warna nyala api hijau dari kawat tembaga yang dipergunakan sebagai akibat terbentuknya tembaga khlorida yang apabila dibakar akan menimbulkan warna nyala kehijauan.

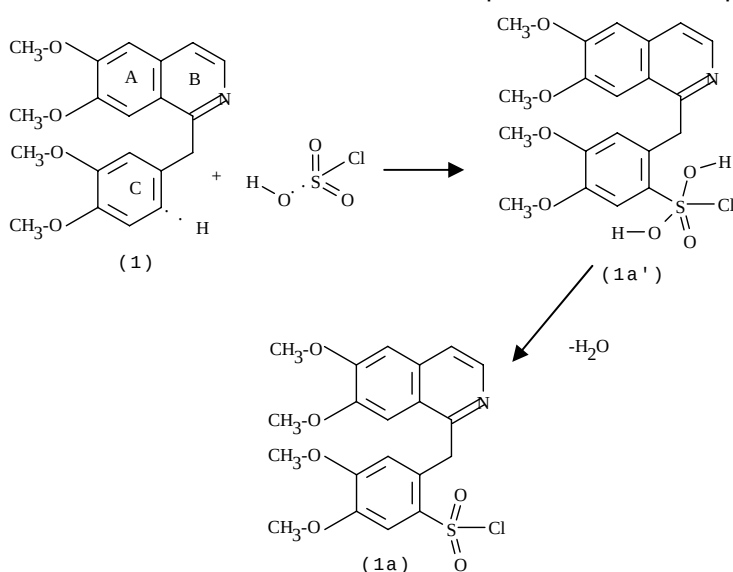
Mekanisme kimia pembentukan produk (**1a**) dapat digambarkan dan dijelaskan pada Gambar 5. Reaksi ini adalah substitusi elektrofilik yang melibatkan aromatik proton yang terdapat pada ring C papaverine (**1**) dengan asam chlorosulfonat untuk menghasilkan



Gambar 4. Spektrum inframerah papaverine (1)



Gambar 5. Spektrum inframerah papaverine sulfonyl chlorida (1a)



Gambar 6. Reaksi kimia pembentukan produk (1a)

papaverine sulfonyl chlorida (**1a**) dengan mengeliminasi air (H_2O). Pada ring C papaverine terdapat 3 aromatik proton yang secara teoritis hanya satu yang dapat disubstitusi oleh sulfonyl chlorida yaitu yang terletak pada posisi *para* terhadap metoksi ($-\text{OCH}_3$). Posisi *ortho* dan *meta* tidak akan terbentuk karena metoksi gugus akan mengarahkan substitusi pada posisi *para* sebagai akibat dari adanya donor elektron oleh metoksi ke ring C. Donor elektron ini akan mengakibatkan pembentukan senyawa (**1a'**) antara papaverine dengan asam chlorosulfonat yang tidak stabil. Senyawa (**1a'**) ini akan melepaskan air untuk membentuk papaverine sulfonyl klorida yang stabil.

KESIMPULAN

Reaksi sulfonasi papaverine (**1**) dengan asam chlorosulfonat yang dilarutkan dalam Dikloromethana menghasilkan produk tunggal papaverine sulfonyl

khlorida (**1a**) berdasarkan hasil analisis GC-MS dan FT-IR.

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/2006 Tanggal 1 Februari 2006 dan Bapak Hokchu Suhandha beserta staf dari UPI (Universitas Pendidikan Indonesia) Bandung yang telah membantu dalam pengukuran sampel dengan GC-MS dan FT-IR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tjay, T. H and K. Rahardja. 2002. *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*, edisi ke lima, PT Gramedia, Jakarta.
2. Rahardjo S. B., S. Wahyuningsih, and R. N. Damayanti, 2006, *Alchemy*, 5, 1
3. Mc. Murry, J., 1992. *Organic Chemistry*, Third edition, Brooks Publishing Company, California.
4. Handayani, D. S., 2002. *Alchemy*, 1, 1
5. Andrea, E. H., 1989, *J. Chem. Educ.*, 66, 613-614
6. Sudarma, 2006, *Jurnal Penelitian Universitas Mataram*, 2, 9, 50 – 54.
7. Levins P. L., 1968, *J. Org. Chem.*, 33, 2890
8. Moore, M. and Dalrymple, 1971, *Experimental Methods in Organic Chemistry*, Saunder Company, Philadelphia.