



UNIVERSITAS INDONESIA

SINTESIS N-[4-{(5-OKSO-2-FENIL-4-((4-HIDROKSI-3-METOKSI)FENILMETILIDENA)-4,5-DIHIDRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)BENZEN}SULFONIL]ASETAMIDA

SKRIPSI

MARVIN HADI WIDJAJA

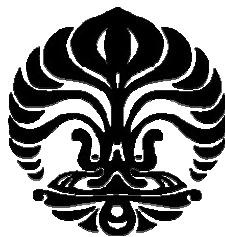
0606070825

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI FARMASI

DEPOK

JULI 2010



UNIVERSITAS INDONESIA

SINTESIS N-[4-{(5-OKSO-2-FENIL-4-((4-HIDROKSI-3-METOKSI)FENILMETILIDENA)-4,5-DIHIDRO-IMIDAZOL-1-IL)BENZEN}SULFONIL]ASETAMIDA

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**MARVIN HADI WIDJAJA
0606070825**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**

ii

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.



Nama : Marvin Hadi Widjaja
NPM : 0606070825
Tanda Tangan :
Tanggal : 15 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Marvin Hadi Widjaja
NPM : 0606070825
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Sintesis N-[4-(5-okso-2-fenil-4-(4-hidroksi-3-metoksi)fenil metilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il]benzen} sulfonil]asetamida

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Drs. Hayun, MSi

Pembimbing II : Dr. Nelly D. Leswara, MSc Apt

Penguji I : Dr. Retnosari A., MS

Penguji II : Dr. Herman Suryadi, MS

Penguji III : Dr. Maksun Radji, M.Biomed

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 15 Juli 2010

KATA PENGANTAR / UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan kasih-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Drs. Hayun, MSi, selaku pembimbing I, yang bersedia membimbing, selalu mengingatkan, memberi saran dan semangat dengan sepenuh hati hingga tersusunnya skripsi ini;
2. Ibu Dr. Nelly D. Leswara, MSc. Apt., selaku pembimbing II, yang bersedia membimbing, selalu mengingatkan, memberi saran dan semangat dengan sepenuh hati hingga tersusunnya skripsi ini;
3. Bapak Dr. Hasan Rachmat Marsono dan Ibu Dr. Katrin B., MS., selaku pembimbing akademik yang telah membimbing, memberikan motivasi dan semangat selama menjalani perkuliahan di Departemen Farmasi;
4. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS., selaku Ketua Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia;
5. Ibu Sofa dan Bapak Rusmana, selaku operator $^1\text{H-NMR}$ di Puslit Kimia, Serpong;
6. Papa (Alm) Surjadi Tirtawidjaja dan Mama Woen Hon Fong terkasih, yang selalu memberikan segala dukungan baik semangat, doa dan pengharapan sehingga dengan kerja keras beliau saya dapat mengenyam pendidikan tinggi sampai sejauh ini;
7. Adikku Haryanto Hadi Widjaja dan Tanteku yang telah memberi semangat dan motivasi;

8. Bapak Rustam selaku Laboran, teman KTB Sandy dan Arief yang selalu mengamati progres dari jauh dan tentunya memberi dukungan, teman-teman seperjuangan di Laboratorium Penelitian Kimia Kuantitatif lantai 3, secara khusus anak-anak sintesis Maulana, Sinta, dan Ka Anyu serta secara umum Jenni Sartika, Yuanky Melani, Hifdzi, Yose, Nisa, Nisu, Ekope, Toink yang telah membuat masa penelitian ini menjadi menarik, teman-teman kandang, basement, lantai 1, 2, 4; dan
9. Ignatius Monthy untuk jurnal gratisnya, serta Stephen NK, Yuni L, Seth S, Clara, Natali, Valen, Lusiani, Meliani, Ko Alex, Ko Richard, Danny G dan teman-teman RGK untuk dukungan, pemahaman, kerjasama, dan doa kalian.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat terhadap perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan Farmasi pada khususnya.

Penulis

2010

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Marvin Hadi Widjaja

NPM : 0606070825

Program Studi : Farmasi

Departemen : Farmasi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Sintesis N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-{(4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena}-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen} sulfonil]asetamida

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 15 Juli 2010

Yang menyatakan

(Marvin Hadi Widjaja)

ABSTRAK

Nama : Marvin Hadi Widjaja
Program Studi : Farmasi
Judul : Sintesis N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-(4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen]sulfonil]asetamida

Beberapa turunan imidazolon terbukti mempunyai aktivitas inhibitor siklooksigenase. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis senyawa turunan imidazolon tersubstitusi benzen sulfonamida yaitu N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-(4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il) benzen]sulfonil]asetamida. Senyawa ini disintesis melalui tiga tahap. Pada tahap pertama, benzoil klorida direaksikan dengan glisin untuk menghasilkan benzoil glisin / asam hipurat; pada tahap kedua, hasil yang diperoleh pada tahap pertama direaksikan dengan vanilin untuk menghasilkan 4-(4-hidroksi-3-metoksi benziliden)-2-feniloksazol-5-on; dan pada tahap terakhir, hasil yang diperoleh dari tahap kedua direaksikan dengan sulfasetamid Na untuk memperoleh senyawa akhir yang diduga N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-(4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen]sulfonil]asetamida. Hasil yang diperoleh dalam setiap tahap dimurnikan dengan cara pencucian dan rekristalisasi; diuji kemurniannya dengan pemeriksaan jarak lebur dan kromatografi lapis tipis; dan dielusidasi struktur dengan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer infra merah, dan spektrometer ¹H-NMR. Hasil penelitian menunjukkan bahwa produk sintesis tahap 1 adalah senyawa yang diharapkan (benzoilglisin), produk sintesis tahap 2 adalah senyawa asetil dari senyawa yang diharapkan, sedangkan produk sintesis tahap 3 bukan senyawa yang diharapkan.

Kata kunci : benzoil klorida, glisin, sulfasetamid Na, turunan imidazolon, vanilin

xiv + 69 halaman : 31 gambar; 9 tabel; 3 lampiran

Daftar acuan : 28 (1978-2008)

ABSTRACT

Name : Marvin Hadi Widjaja
Program Study : Pharmacy
Title : Synthesis of N-[[4-(5-oxo-2-phenyl-4-{{(4-hydroxy-3-methoxy)phenylmethylidene}}-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-yl)benzene} sulfonyl]acetamide

Some of imidazolone derivatives are known to have cyclooxygenase inhibition activity. The purpose of this research is to synthesize, a derivative of imidazolone substituted benzenesulfonamide, N-[[4-(5-oxo-2-phenyl-4-{{(4-hydroxy-3-methoxy)phenylmethylidene}}-4,5-dihydro-1H-imidazole-1-yl) benzen} sulfonyl] acetamide. The synthesis of the compound are performed through three steps. The first step was to synthesis benzoylglisin / hippuric acid by reacting glycine with benzoylchloride. The product of this first synthesis was reacted with vanillin to obtain 4-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-phenyloxazole-5-one. And then, the product of this second synthesis was reacted with sulfacetamid Na to get N-[[4-(5-oxo-2-phenyl-4-{{(4-hydroxy-3-methoxy)phenylmethylidene}}-4,5-dihydro-1H - imidazole-1-yl)benzene} sulfonyl]acetamide. The products were purified by washing and recrystallization; test the purity by melting point and thin layer chromatography; and the structure were elucidated by UV-Vis spectrophotometer, infrared spectrophotometer, and ¹H-NMR spectrometer. The result of this research showed that product of the first synthesis was the expected product (benzoyl glycine), product of the second synthesis was the acetylated compound of the expected product, while product of the third synthesis was not the expected product.

Keyword : benzoyl chloride, glycine, imidazolone derivative, sulfacetamid Na, vanillin.

xiv + 69 pages : 31 figures: 9 tables: 3 appendices

Bibliography : 28 (1978-2008)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	2
2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Sintesis N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-{{4-hidroksi-3-metoksi}fenil metilidena} -4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il) benzen} sulfonil]asetamida.....	4
2.1.1 Sintesis Benzoilglisin / Asam Hipurat.....	4
2.1.2 Sintesis 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on.....	6
2.1.3 Sintesis N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-{{4-hidroksi-3-metoksi}fenil metilidena} -4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen} sulfonil]asetamida.....	9
2.2 Teknik Isolasi dan Pemurnian	10
2.2.1 Teknik Filtrasi.....	11
2.2.2 Teknik Rekrystalisasi.....	11
2.3 Uji Kemurnian.....	12
2.3.1 Kromatografi.....	12
2.3.2 Jarak Lebur.....	14
2.4 Elusidasi Struktur.....	15
2.4.1 Spektrometri UV-Vis.....	15
2.5.2. Spektrometri Infra Merah.....	16
2.5.3 Spektrometer Resonansi Magnet Inti (¹ H-NMR).....	17
3. METODE PENELITIAN.....	19
3.1 Alat.....	19
3.2 Bahan.....	19
3.3 Cara Kerja.....	19
3.3.1 Sintesis Benzoilglisin / Asam Hipurat	19

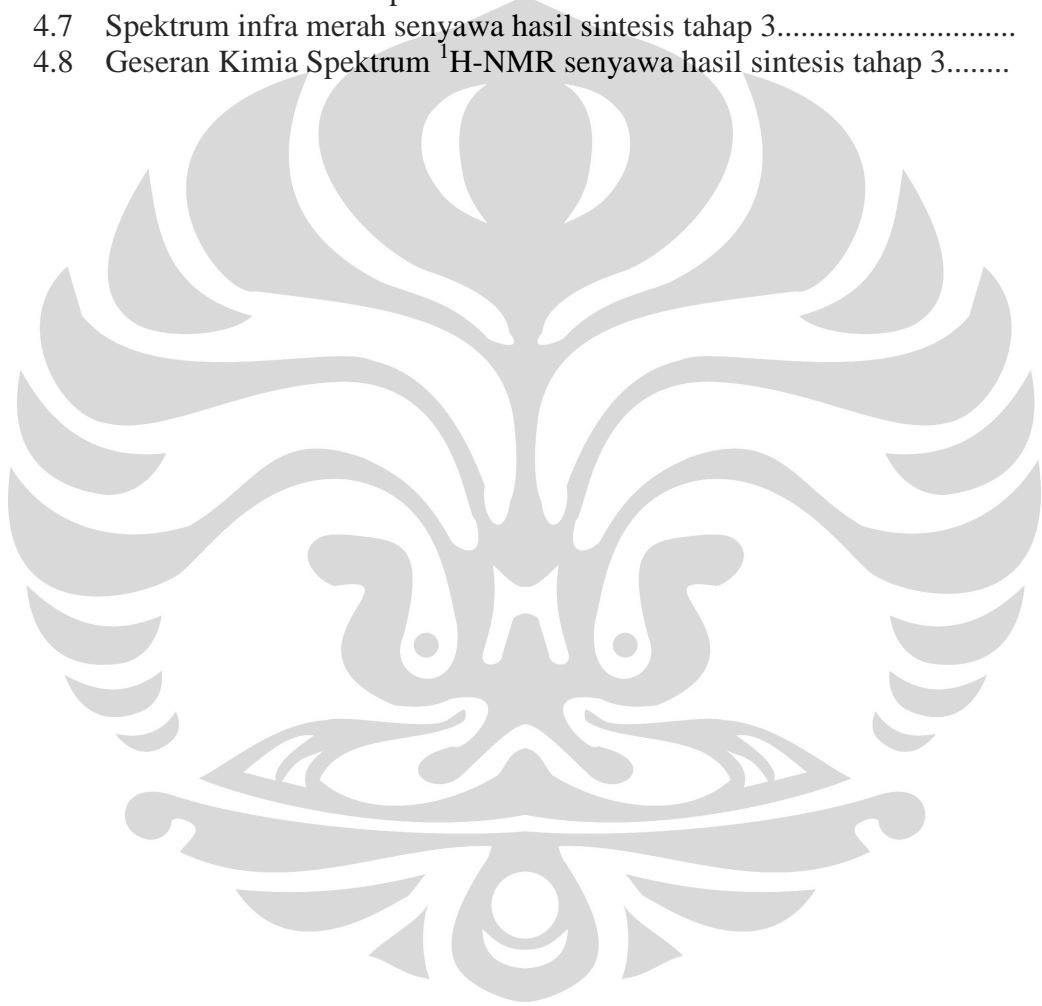
3.3.2	Sintesis 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on.....	22
3.3.3	Sintesis N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenil metilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen]sulfonil]asetamida.....	24
4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
4.1	Sintesis tahap 1 (benzoilglisin / asam hipurat).....	28
4.1.1	Pembentukan senyawa.....	28
4.1.2	Uji Kemurnian.....	28
4.1.3	Elusidasi Struktur.....	30
4.2	Sintesis tahap 2.....	31
4.2.1	Pembentukan senyawa.....	31
4.2.2	Uji Kemurnian.....	31
4.2.3	Elusidasi struktur.....	33
4.3	Sintesis tahap 3.....	35
4.3.1	Pembentukan senyawa.....	35
4.3.2	Uji Kemurnian.....	35
4.3.3	Elusidasi struktur	37
4.3.4	Pembahasan sintesis tahap 3.....	39
5.	KESIMPULAN DAN SARAN	40
5.1	Kesimpulan.....	40
5.2	Saran.....	40
	DAFTAR ACUAN	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Mekanisme reaksi sintesis benzoilglisin / asam hipurat.....	5
2.2. Struktur kimia benzoil klorida.....	5
2.3. Struktur kimia glisin.....	6
2.4. Mekanisme reaksi sintesis 4-(4-hidroksi-3-metoksi benziliden)-2-feniloksazol-5-on.....	7
2.5. Struktur kimia vanilin.....	8
2.6. Mekanisme reaksi Sintesis N-[(4-(5-okso-2-fenil-4-(4-hidroksi-3-metoksi) fenilmetilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen]sulfonil]asetamida.....	9
2.7. Struktur kimia N-[(4-aminofenil)sulfonil]asetamid.....	10
3.1. <i>TLC Scanner III</i> (Camag).....	45
3.2. Spektrometer UV-Vis Jasco V-530.....	45
3.3. Alat penentuan jarak lebur (Stuart Scientific).....	46
3.4. Spektrometer infra merah FTIR 8400S (Shimadzu).....	46
4.1. Hasil sintesis tahap 1 (Benzoilglisin / Asam Hipurat).....	47
4.2. Perbandingan senyawa hasil sintesis; berturut-turut dari kiri ke kanan: tahap 1 (Benzoilglisin), tahap 2, tahap 3.....	47
4.3. Hasil kromatografi lapis tipis larutan a, b, c dengan eluen air -1-propanol (1:2).....	48
4.4. Spektrum UV-Vis benzoil klorida 10 ppm.....	49
4.5. Spektrum UV-Vis benzoil glisin 10 ppm.....	49
4.6. Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 1.....	50
4.7. Hasil sintesis tahap 2.....	51
4.8. Hasil kromatografi lapis tipis larutan c, d, e dengan eluen toluen-etil asetat-etanol (1:1:1).....	52
4.9. Overlay spektrum UV-Vis benzoilglisin 10 ppm dan vanilin 10 ppm....	53
4.10. Spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 2 10 ppm.....	53
4.11. Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 2.....	54
4.12. Struktur senyawa hasil sintesis tahap 2 yang diperoleh (4-(4-asetil-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on) beserta penomorannya.....	55
4.13. Spektrum ¹ H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 2.....	55
4.14. Hasil sintesis tahap 3.....	56
4.15. Hasil kromatografi lapis tipis larutan e, f, g dengan eluen heksan-etil asetat-metanol (8:4:1).....	57
4.16. Overlay spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 2 10 ppm dan sulfasetamid Na 10 ppm.....	58
4.17. Spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 3 10 ppm.....	58
4.18. Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 2.....	59
4.19. Struktur senyawa hasil sintesis tahap 3 yang diperoleh (4-(4-asetil-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on) beserta penomorannya.....	60
4.20. Spektrum ¹ H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 3.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Jenis kromatografi berdasarkan sifat fase gerak dan fase diam.....	13
4.1 Pemilihan Eluen Tahap 1.....	62
4.2 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 1.....	62
4.3 Pemilihan Eluen Tahap 2.....	63
4.4 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 2.....	63
4.5 Geseran Kimia Spektrum ¹ H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 2.....	64
4.6 Pemilihan Eluen Tahap 3.....	64
4.7 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 3.....	65
4.8 Geseran Kimia Spektrum ¹ H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 3.....	65



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Stokiometri Sintesis Benzoilglisin / Asam Hipurat dari glisin dan benzoil klorida.....	67
2 Stokiometri Sintesis 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on dari benzoil glisin dan vanilin.....	68
3 Stokiometri Sintesis N-[4-{(2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenil metilidena)-5-okso-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen]sulfonil asetamid dari 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on dan sulfasetamid Na.....	69



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) adalah salah satu golongan obat yang banyak digunakan dalam persepsian oleh dokter. Obat AINS berkhasiat analgetis, antipiretis, antiradang, dan mencegah gejala penyakit rema seperti artrosis. Obat ini juga efektif untuk peradangan lain akibat trauma, mencegah pembengkakan, kolik saluran empedu dan kemih, keluhan tulang pinggang, dysmenorre, serta nyeri kanker akibat metastase tulang (Harder & An 2003).

Obat AINS memiliki mekanisme sebagai inhibitor metabolisme asam arakidonat yaitu melalui inhibisi enzim siklooksigenase yang berperan dalam sintesis prostaglandin (PG) di jaringan-jaringan, dimana PG bertanggung jawab untuk homeostasis fisiologik (Coruzzi, Verturi, & Spaggiari, 2007; Lombardino, 1985).

Salah satu contoh obat AINS adalah fenilbutazon, diperkenalkan pada tahun 1949. Fenilbutazon memiliki khasiat antiradang yang lebih kuat daripada kerja analgetisnya, sering digunakan dalam terapi gout-akut dan spondilitis akut. Namun sayang, fenilbutazon memiliki efek samping yang cukup serius seperti anemia aplastik dan agranulositosis. Obat AINS pada umumnya juga menimbulkan efek samping terhadap sistem pencernaan seperti rasa mual, gastritis, serta kerusakan hati dan ginjal. (Wolfe, Lichtenstein, & Singh, 1999; Foye, 1965).

Pada awal tahun 1990-an, ditemukan siklooksigenase (COX) inhibitor seperti rofecoxib, celecoxib, dan valdecoxib yang secara selektif menghambat induksi COX-2 yang menyebabkan inflamasi. Siklooksigenase inhibitor (Coxib) ini dapat mengurangi toksisitas terhadap gastrointestinal dan ginjal. Namun, pada penelitian selanjutnya ditemukan bukti bahwa inhibitor COX-2 selektif (khususnya rofecoxib dan valdecoxib) dapat menyebabkan trombotik kardiovaskuler seperti infark miokard (Zarghi, Rao, & Knauss, 2007).

Kasus ini menyebabkan terus dikembangkannya penelitian penemuan obat AINS yang aman, memiliki efek terapi yang lebih baik, dan tidak mempunyai efek samping. Berdasarkan literatur, diketahui bahwa turunan imidazolon terbukti mempunyai aktivitas inhibisi enzim siklooksigenase (Pande, Kalsi, & Bhalla, 1987; Tuyen, Sin, Kim, & Park, 2005). Pada penelitian lainnya, menunjukkan bahwa turunan imidazolon juga memiliki aktivitas sebagai anti-bakteri (Saravanana et al. 2004), anti-fungi, dan antagonis angiotensin II (Lacroix, Peignier, Pepin, Bascou, Perez, & Schmitz, 2000). Hasil studi lainnya menyebutkan bahwa pada kelompok senyawa dengan gugus dasar diarilheterosiklik, diperlukan adanya gugus SO_2NH_2 atau $\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$ atau SO_2CH_3 pada posisi para pada salah satu cincin benzen yang mempunyai aktivitas inhibisi enzim COX-2. Berdasarkan studi tersebut, maka pada penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa turunan imidazolon baru yaitu N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena))-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen]sulfonil]asetamida, yang diharapkan akan mempunyai aktivitas inhibisi COX-2.

Pada sintesis ini akan dilakukan dalam tiga tahap, tahap pertama benzoil klorida dan glisin direaksikan untuk menghasilkan benzoil glisin / asam hipurat, pada tahap kedua hasil yang diperoleh pada tahap pertama direaksikan dengan vanilin untuk menghasilkan 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on dan pada tahap ketiga hasil yang diperoleh dari tahap kedua direaksikan dengan sulfasetamid untuk memperoleh senyawa akhir yang diduga N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena))-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il) benzen]sulfonil]asetamida.

1.2 Tujuan Penelitian

- a. Mendapatkan senyawa benzoil glisin dalam bentuk murni melalui sintesis kimia.
- b. Mendapatkan senyawa 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on dalam bentuk murni melalui sintesis kimia.

- c. Mendapatkan senyawa N-[4-(5-okso-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen]sulfonil]asetamida dalam bentuk murni melalui sintesis kimia.



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

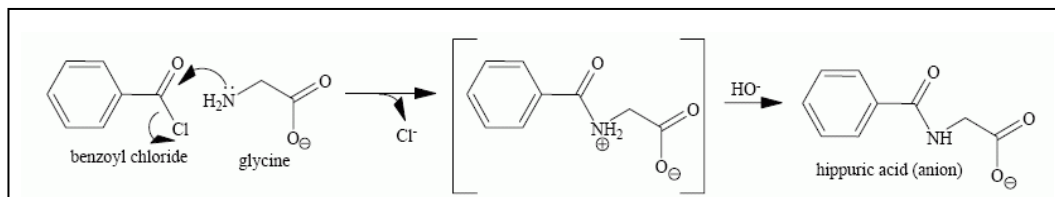
2.1 Sintesis N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenil metilidena) - 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il) benzen]sulfonil]asetamida

Sintesis senyawa turunan imidazol baru yaitu N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena) -4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il) benzen]sulfonil]asetamida terdiri dari tiga tahap antara lain:

2.1.1 Sintesis Benzoilglisin / Asam Hipurat

Benzoilglisin merupakan suatu senyawa amida. Senyawa ini dibentuk melalui ikatan kimia antara dua molekul yaitu molekul asam organik (memiliki gugus karboksil) direaksikan dengan molekul yang memiliki gugus amin. Untuk membuat ikatan C-N, senyawa tersebut harus melepaskan air (H_2O). Gugus $-OH$ berasal dari $-COOH$ pada asam dan $-H$ dari $-NH_2$. Reaksi ini disebut reaksi dehidrasi atau reaksi kondensasi dan biasa terjadi antara asam amino (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel, 1978).

Reaksi ini tidak dapat dengan mudah dilakukan di dalam laboratorium karena (a) reaksi asam basa terjadi sangat cepat dan (b) gugus $-OH$ sulit dilepaskan. Maka, asam mula-mula harus diubah menjadi turunannya yang lebih reaktif (hidroksi diubah menjadi klorida) yang lebih mudah dilepaskan. Kemudian amin dari glisin baru dapat ditambahkan. Amin berperan sebagai nukleofil bukan lagi basa. Kemudian terjadi penyerangan terhadap gugus karbonil karbon, seperti gambar di bawah (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel, 1978).

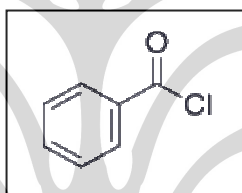


[Sumber: Donald, 2010]

Gambar 2.1 Mekanisme reaksi sintesis benzoilglisin / asam hipurat

Gugus amino pada glisin harus menjadi nukleofilik saat reaksi terjadi, tetapi di sisi lain adalah basa kuat. Artinya, mungkin terjadi donor proton ke amino N pada glisin yang lain, mengganggu sifat nukleofilik dari N. Apabila ada basa yang lebih kuat dari glisin dapat menyerap proton lebih kuat (Donald, 2010).

2.1.1.1 Benzoil Klorida



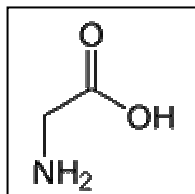
[Sumber: Windholz, Budavari, Stroumstos, Fertig, 2006]

Gambar 2.2 Struktur kimia benzoil klorida

Nama IUPAC	: benzoil klorida
Rumus molekul	: C ₇ H ₅ ClO
Berat molekul	: 140,57
Pemerian	: cairan tak berwarna dan berkabut dengan bau yang menusuk
Kelarutan	: larut dalam air
Jarak leleh	: -1 °C
Jarak didih	: 197.2 °C

Benzoil klorida diperoleh dari dengan mereaksikan asam benzoat (C₆H₅COOH) dengan fosfor pentaklorida atau tionil klorida. Ia juga dapat dibuat dengan mengklorinasi benzaldehida (Takao, Kazuo, 2002).

2.1.1.2 Glisin



[Sumber: Windholz, Budavari, Stroumtsos, Fertig, 2006]
Gambar 2.3. Struktur kimia glisin

Nama IUPAC	: Asam 2-aminoetanoat
Rumus molekul	: C ₂ H ₅ NO ₂
Berat molekul	: 75,07
Pemerian	: padatan berupa kristal, tak berwarna, dan berasa manis
Kelarutan	: larut dalam air (1:25), etanol, piridin, tidak larut dalam eter
Jarak leleh	: 290 °C

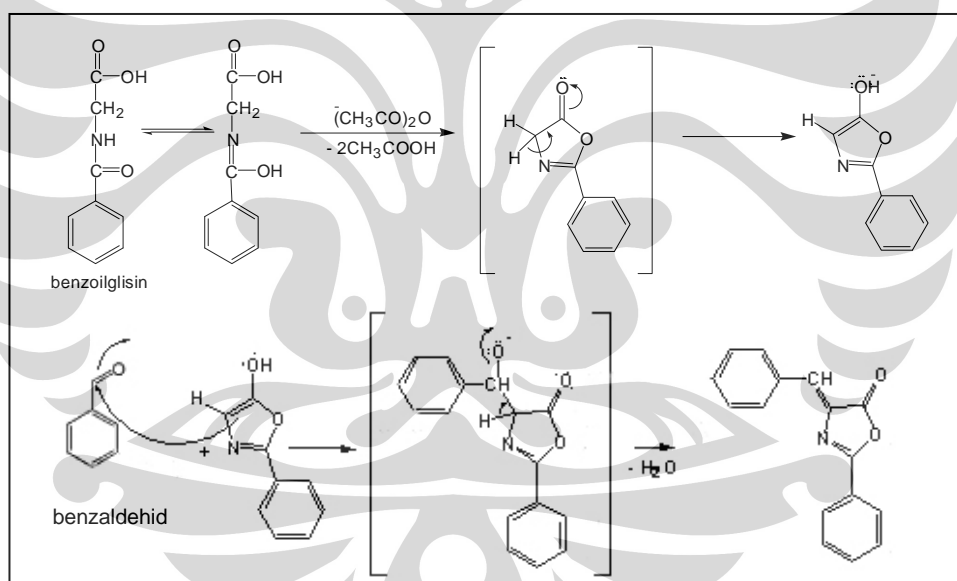
Glisin diperoleh dari mereaksikan antara asam kloroasetat dengan ammonia. Glisin atau asam aminoetanoat adalah asam amino alami paling sederhana. Asam amino ini bagi manusia bukan merupakan asam amino esensial karena tubuh manusia dapat mencukupi kebutuhannya. Glisin berperan dalam sistem saraf sebagai inhibitor neurotransmitter pada sistem saraf pusat (CNS). Glisin merupakan satu-satunya asam amino yang tidak memiliki isomer optik karena gugus residu yang terikat pada atom karbon *alpha* adalah atom hidrogen sehingga terjadi simetri. Jadi, tidak ada L-glisin atau D-glisin (Kuan, Charnley, Huang, 2003).

2.1.2 Sintesis 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on

Tandel & Denni (2008); Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel (1978) telah berhasil melakukan sintesis 4-benziliden-2-feniloksazol-5-on, maka dijadikan acuan dalam sintesis tahap kedua ini. Modifikasi dilakukan dengan mengganti benzaldehid dengan vanilin.

Pada tahap awal benzoilglisin yang merupakan suatu senyawa amida mengalami tautomerisasi menjadi asam imidat. Pada tahap selanjutnya, baru ditambahkan asam asetat anhidrat dan Na asetat anhidrat. Tahap ini dikenal dengan reaksi dehidrasi-siklisasi. Hasil dari tahap ini adalah siklisasi menjadi turunan oksazol-5-on. Beberapa hal harus diperhatikan pada tahap ini, antara lain: suhu (50-90°C) dan waktu pemanasan (0,1-3 jam) (Tandel & Denni, 2008).

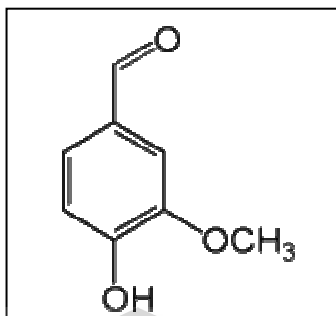
Setelah terbentuk cincin turunan oksazol-5-on, baru ditambahkan salah satu turunan benzaldehid yaitu vanilin. Mula-mula oksigen karbonil pada vanilin diprotonasi sehingga terbentuk karbon positif. Pada tahap selanjutnya, posisi keempat pada turunan oksazol-5-on yang bersifat nukleofilik akan menyerang karbon positif sehingga terjadi ikatan sekaligus terjadi eliminasi molekul air dan terbentuk 4-(4-hidroksi-3-metoksifenilmetiliden)-2-feniloksazol-5-on (Tandel & Denni, 2008).



[Sumber: Tandel & Denni, 2008]

Gambar 2.4. Mekanisme reaksi sintesis 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on “telah diolah kembali”

2.1.2.1 Vanilin



[Sumber: Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995]

Gambar 2.5 Struktur kimia vanilin

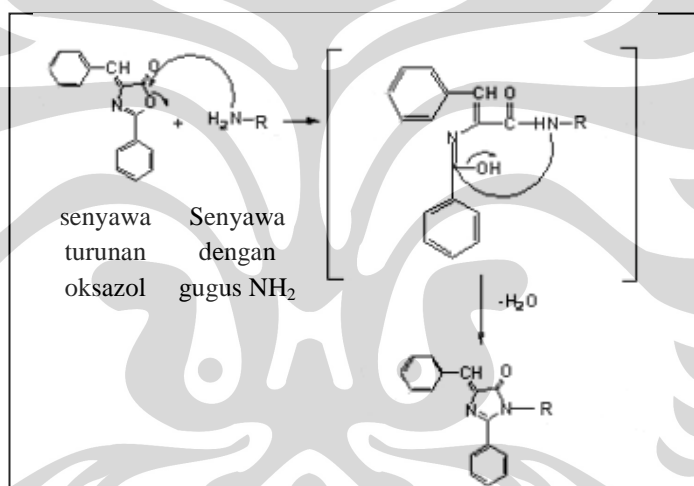
Nama IUPAC	: 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid
Rumus molekul	: $C_8H_8O_3$
Berat molekul	: 152.15
Pemerian	: padatan berwarna putih atau kuning terang.
Kelarutan	: larut dalam air, THF, etanol, metanol.
Jarak leleh	: $80-81^{\circ}C$
Jarak didih	: $285^{\circ}C$

Vanilin merupakan senyawa turunan asam benzoat, yang mempunyai kerangka karbon C6-C1, dimana C6 adalah cincin aromatik, adalah senyawa-senyawa yang lazim ditemukan dari sumber alam hayati. Secara biogenetik, senyawa-senyawa C6-C1 berasal dari fenil propanoid (C6-C3), kedua-duanya lazim ditemukan di dalam satu tumbuhan dari beberapa tanaman tingkat tinggi. Misalnya tumbuhan *Eugenia caryophyllata* mengandung vanilin (C6-C1).

Vanilin adalah komponen utama dari ekstrak vanilla. Ekstrak vanili diproduksi menggunakan buah vanili kering. Selama proses kering terjadi berbagai aktivitas enzim alami meliputi degradasi dinding sel serta pembentukan perasa vanilin dari glukovanilin oleh aktivitas enzim glukosidase. Vanilin ditemukan juga dalam kopi yang dipanggang. Vanilin juga dapat diperoleh secara sintetik. Vanilin sering digunakan sebagai perasa dalam makanan dan bahan obat (Suhartati, 1986).

2.1.3 Sintesis N-[4-(5-okso-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen]sulfonil]asetamid

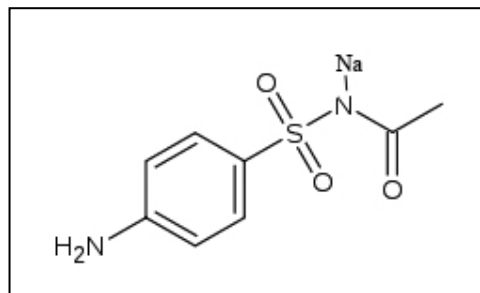
Hamidian (2005) telah berhasil mensintesis derivat 4(3H)kuinazolinon, maka dijadikan acuan dalam sintesis tahap ketiga ini. Modifikasi dilakukan dengan mengganti 4(3H)kuinazolinon dengan golongan sulfonamida yaitu sulfasetamid Na. Bagian amida pada sulfasetamid Na berperan sebagai nukleofil dan menyerang bagian karbonil dari oksazol (posisi kelima) serta membuka cincin. Pada tahap selanjutnya, cincin akan kembali tertutup dan membentuk derivat imidazol-5-on sambil melepaskan molekul air (Hamidian, Ahmad, & Hojatollah, 2005).



[Sumber: Hamidian, Ahmad, & Hojatollah, 2005]

Gambar 2.6. Mekanisme reaksi sintesis N-[4-((4z)-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-5-okso-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen] sulfonilasetamid “telah diolah kembali”

2.1.3.1 *N*-[(4-aminofenil)sulfonil]asetamid



[Sumber: Windholz, Budavari, Stroumtsos, Fertig . 1976]

Gambar 2.7 Struktur kimia *N*-[(4-aminofenil)sulfonil]asetamid

Nama IUPAC	: <i>N</i> -[(4-Aminofenil)sulfonil]asetamid
Nama lazim	: Sulfasetamid Na
Rumus molekul	: C ₈ H ₉ N ₂ O ₃ SNa
Berat molekul	: 236.2
Pemerian	: serbuk kristal bewarna putih atau putih kekuningan.
Kelarutan	: larut dalam air (1:150), etanol (1:15), aseton (1:7), sangat mudah larut dalam kloroform, eter, asam mineral, alkali hidroksida.
Jarak leleh	: 182°- 184°. °C

Sulfasetamid Na dalam terapi masih digunakan sebagai antiinfeksi dan antiseptik untuk mata dan vaginal. Obat tersebut bila diberikan secara oral, diabsorpsi cepat, dapat mencapai kadar maksimum pada waktu 4-5 jam. Sulfasetamid Na memiliki ikatan protein plasma sebesar 80-85%. Obat tersebut mengalami metabolisme oleh asetilasi di hati. Waktu paruh eliminasinya 7-13 jam. Obat tersebut dieksreksi lewat ginjal dalam bentuk utuh sebesar 70% (Wahyono, Djoko, Arief, & Agung, 2007).

2.2 Teknik Isolasi dan Pemurnian

Isolasi terhadap hasil akhir dari suatu reaksi, dibutuhkan untuk mendapatkan suatu produk yang murni dari campuran reaksi. Hasil reaksi yang masih berada dalam campuran mungkin saja masih mengandung pelarut, reagen

yang berlebihan ataupun kemungkinan produk yang diinginkan bercampur dengan hasil reaksi lain yang tidak diinginkan (Shida, 1988; Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel, 1978).

Beberapa teknik yang berhubungan dengan isolasi dan pemurnian :

2.2.1 Teknik Filtrasi

Filtrasi terhadap suatu campuran setelah suatu reaksi berlangsung, merupakan hal penting karena dapat mengisolasi produk yang berada dalam bentuk padatan dari pelarutnya maupun dapat memisahkan zat pengotor dan reaktan yang tidak larut dari produk reaksi yang masih berada dalam larutan.

2.2.2 Teknik Rekristalisasi

Senyawa organik berbentuk padat yang diisolasi dari suatu hasil reaksi organik jarang yang sudah berada dalam bentuk murni. Pemurnian dari senyawa tersebut umumnya efektif dengan cara kristalisasi menggunakan pelarut maupun campuran pelarut yang sesuai.

Proses kristalisasi terdiri dari :

- a. Mendapatkan pelarut yang tepat untuk rekristalisasi
Penemuan pelarut dengan sifat yang diinginkan dilakukan dengan percobaan. Percobaan dimulai dengan uji kelarutan pada sejumlah kecil sampel dari senyawa dalam tabung uji dengan variasi pelarut yang berbeda (air, metanol, etil asetat, dietil eter, heksan, toluene dan lain-lain). Jika senyawa larut dalam pelarut pada suhu ruang, kemungkinan pelarut tersebut kurang cocok untuk rekristalisasi. Jika senyawa tersebut tidak larut dalam pelarut pada suhu ruang, kemudian dipanaskan pada titik didih pelarut untuk menentukan jika padatan tersebut larut pada suhu tinggi, dan kemudian didinginkan untuk melihat kristalisasi dari larutan pada suhu ruang.
- b. Melarutkan senyawa yang belum murni dalam pelarut yang sesuai pada waktu titik didihnya hingga larutan tersebut jenuh

- c. Menyaring larutan panas tersebut sehingga zat pengotor yang tidak larut akan terpisah.
- d. Mendinginkan filtrat panas tersebut. Hal ini akan membuat zat yang tadinya terlarut akan mengkristal.
- e. Saring larutan untuk memisahkan senyawa padat yang murni. Keringkan.

Contoh pelarut yang umum digunakan untuk kristalisasi adalah air terdestilasi, metanol, etanol, aseton, etil asetat, asam asetat glasial, kloroform, dietil eter, benzen, dioksan, sikloheksan.

2.3 Uji Kemurnian

2.3.1 Kromatografi

Kromatografi adalah teknik pemisahan campuran yang didasarkan atas perbedaan distribusi dari komponen-komponen campuran tersebut. Metode kromatografi telah digunakan secara luas untuk pemisahan analitik dan preparatif. Kromatografi analitik dipakai pada permulaan untuk semua cuplikan, sedangkan kromatografi preparatif hanya dilakukan jika diperlukan fraksi murni dari campuran. Secara khusus, dapat dikatakan kromatografi dapat digunakan untuk memisahkan campuran dan mengecek kemurnian suatu produk hasil reaksi.

Pemisahan secara kromatografi dilakukan dengan cara mengotak-atik langsung beberapa sifat fisika umum dari molekul. Sifat utama yang terlibat adalah (1) kecenderungan molekul untuk melarut dalam cairan (kelarutan), (2) kecenderungan molekul untuk melekat pada permukaan serbuk halus (fase diam), (3) kecenderungan molekul untuk menguap atau berubah ke keadaan uap (keatsirian) (Sudjadi, 1983; Harmita, 2007).

Penggolongan jenis kromatografi dapat didasarkan pada jenis fase yang terlibat didalamnya. Terdapat dua fase yang terlibat, yaitu fase diam (padat atau cairan) dan fase gerak (cairan atau gas). Secara sederhana dapat dilihat pada tabel dibawah.

Tabel 2.1 Jenis kromatografi berdasarkan sifat fase gerak dan fase diam

		Fase gerak		
		Cair		Gas
Fase diam	Padat	Kromatografi Cair-Padat (KCP)	Kromatografi Gas-Padat (KGP)	
	Cair	Kromatografi Cair-Cair (KCC)	Kromatografi Gas-Cair (KGC)	

Berdasarkan bentuk fase diamnya, kromatografi dapat dibedakan menjadi:

- a. kromatografi penyerapan (kromatografi adsorpsi)
fase diam berupa zat padat yang aktif. Contoh: kromatografi lapis tipis (KLT), kromatografi kertas (KKt).
- b. kromatografi pembagian (kromatografi partisi)
fase diam berupa zat cair. Contoh: kromatografi kolom (KK)

Kromatografi lapis tipis merupakan prosedur paling sesuai dan paling tepat untuk melihat kemurnian produk yang berupa zat padat (Gritter, Bobbit, & Schwarting, 1985; Touchstontou & Dobbins, 1983).

- **Kromatografi Lapis Tipis (KLT)**

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) adalah metode pemisahan secara kromatografi yang menggunakan suatu lapisan tipis dari zat penjerap sebagai media fase diamnya .

Adsorben yang umum digunakan antara lain silika gel, alumina, tanah diatom (kieselguhr), dan serbuk selulosa. Silika gel bersifat asam dan berguna untuk kromatografi partisi maupun penyerapan. Alumina yang bersifat basa terutama digunakan untuk kromatografi penyerapan. Tanah diatom bersifat netral dan digunakan sebagai penyangga untuk kromatografi partisi. Selulosa digunakan sebagai adsorben agar waktu yang dibutuhkan untuk pemisahan berkurang dan dapat meningkatkan sensitivitas deteksi .

Ukuran standar untuk lempeng pada KLT adalah 20 x 20 cm. Jarak rambat dari garis awal 15 cm atau jarak lain yang disebut dalam monografi, dan pada jarak tersebut diberi tanda. Ukuran lempeng lain yang digunakan adalah 5 x 20 cm, 10 x 20 cm, dan 20 x 40 cm .

Komposisi alami dan kimia pada fase gerak ditentukan oleh jenis bahan yang dipisahkan dan jenis adsorbent yang digunakan untuk pemisahan. Komposisi fase gerak yang sederhana seperti penggunaan pelarut murni (seperti benzen yang digunakan pada pemisahan dyes dengan alumina) atau fase gerak yang kompleks seperti campuran 3 atau 4 komponen yang mengandung bagian tertentu pada bahan yang berbeda secara kimia, seperti pada campuran larutan n-butanol-etil asetat-asam asetat-air (1:1:1:1) yang digunakan untuk pemisahan asam amino dengan silika gel sebagai adsorben.

Jika sifat dari senyawa yang sedang diteliti belum diketahui, maka harus dilakukan uji pendahuluan terlebih dahulu untuk memastikan pelarut yang paling memuaskan sebagai fase gerak. Pelarut yang menyebabkan semua komponen tetap berada dalam jarak yang dekat dengan titik awal atau komponen bergerak dekat dengan garis batas pelarut, maka pelarut tersebut dianggap pelarut yang kurang cocok (Touchstontou & Dobbins, 1983; Gritter, Bobbit, & Schwarting, 1985).

Cara pengamatan atau deteksi bercak yang biasanya dilakukan yaitu dengan mengamati lempeng tipis dibawah sinar ultraviolet, absorpsi pada 254 nm dan fluoresensi pada 366 nm, atau dengan menampakkan bercak dengan menyemprotkan penampak bercak seperti uap I₂, ninhidrin, dll (Harmita, 2006).

2.3.2 Jarak Lebur

Secara umum, suatu kristal senyawa organik dianggap murni jika mempunyai titik lebur yang tegas dan tajam, dimana titik leburnya (yaitu rentang atau perbedaan antara suatu saat pertama kali kristal mulai meleleh dengan suhu saat kristal mencair seluruhnya) tidak lebih dari 0,5 – 2 °C (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel, 1978).

Keberadaan sejumlah kecil zat pengotor yang larut sebagian dalam suatu zat, biasanya akan membuat kenaikan jarak lebur dan menyebabkan zat tersebut akan mulai melebur pada suhu yang lebih rendah daripada zat murninya. Jadi dapat disimpulkan bahwa nilai jarak lebur dapat menjadi kriteria yang berharga mengenai kemurnian suatu senyawa organik (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel, 1978).

Untuk menentukan nilai jarak lebur suatu zat yang belum diketahui secara pasti nilainya, secara praktis disarankan untuk mengisi dua pipa kapiler dengan zat tersebut. Kemudian salah satu pipa kapiler dimasukkan ke dalam alat penentu titik lebur yang suhunya dinaikkan secara cepat untuk memperkirakan nilai titik lebur zat tersebut. Setelah itu keluarkan pipa kapiler tersebut dan suhunya diturunkan hingga suhunya 30°C . Lalu pipa kapiler yang kedua dimasukkan ke dalam alat untuk ditentukan titik leburnya secara lebih akurat dengan menggunakan perkiraan suhu lebur dari pipa kapiler pertama tadi.

2.4 Elusidasi Struktur

2.4.1 Spektrometri UV-Vis

Spektrum UV-Vis merupakan hasil interaksi antara radiasi elektromagnetik (REM) dengan molekul. REM merupakan bentuk energi radiasi yang mempunyai sifat gelombang dan partikel (foton). Karena bersifat sebagai gelombang maka beberapa parameter perlu diketahui misalnya panjang gelombang (λ), frekuensi (ν), bilangan gelombang ($\bar{\nu}$), dan serapan (A)

Spektrometri UV-Vis dalam kaitannya dengan penentuan struktur akan memberikan data berupa nilai panjang gelombang maksimum dari suatu senyawa yang memiliki gugus kromofor, misalnya senyawa alkena, enon, ester, karboksilat, aldehid, dan aromatis. Pada pengertian yang dikembangkan, gugus kromofor merupakan suatu gugus fungsi yang menyerap radiasi elektromagnetik, apakah gugus itu berwarna atau tidak.

Panjang gelombang maksimum perlu diketahui karena berkaitan dengan ada atau tidaknya gugus kromofor. Senyawa yang tidak memiliki gugus kromofor akan memiliki panjang gelombang maksimum di bawah 220nm, sedangkan

senyawa yang memiliki gugus kromofor pun dapat diketahui jumlah ikatan rangkap berkonjugasinya berdasarkan besarnya panjang gelombang maksimum. Semakin besar panjang gelombang maksimum diduga ikatan rangkap yang berkonjugasi lebih dari dua.

Ada beberapa hal yang dapat mempengaruhi pergeseran letak dan intensitas suatu serapan, antara lain: jenis pelarut, pH larutan, kadar larutan, tebal larutan, lebar celah. Salah satu yang paling utama adalah pemilihan pelarut yang tepat. Spektrum UV-Vis biasanya diukur dalam larutan sangat encer dan pelarut harus tidak menyerap pada panjang gelombang dimana dilakukan pengukuran. Setiap pelarut memiliki nilai batas panjang gelombang terendah; maksudnya apabila berada di bawah batas tersebut, pelarut menunjukkan penyerapan yang besar dan serapan cuplikan tidak lagi linear. Contoh: batas panjang gelombang terendah air 205 nm, metanol 210 nm, kloroform 245 nm (Sudjadi, 1983).

2.5.2. Spektrometri Infra Merah

Spektrometri infra merah merupakan suatu metode analisis kimia yang digunakan untuk menganalisis molekul senyawa organik, dalam hal ini mendeteksi gugus fungsional, mengidentifikasi senyawa dan menganalisis campuran (Skoog & Leary, 1992).

Daerah Infra merah dibagi menjadi tiga sub daerah, yaitu (*Farmakope Indonesia Edisi IV*, 1995) :

- Sub daerah infra merah dekat ($\lambda = 780 \text{ nm} - 2,5 \mu\text{m}$; $\nu = 14290 - 4000 \text{ cm}^{-1}$)
- Sub daerah infra merah sedang ($\lambda = 2,5 \mu\text{m} - 15 \mu\text{m}$; $\nu = 4000 - 666 \text{ cm}^{-1}$)
- Sub daerah infra merah jauh ($\lambda = 15 \mu\text{m} - 50 \mu\text{m}$; $\nu = 666 - 200 \text{ cm}^{-1}$)

Dari ketiga sub daerah tersebut, hanya sub daerah infra merah sedang yang lazim digunakan untuk elusidasi struktur senyawa organik.

Dua molekul senyawa yang berbeda struktur kimianya, berbeda pula spektrum infra merahnya. Hal ini karena macam ikatan yang berbeda, frekuensi vibrasinya tidak sama, serta walaupun macam ikatan sama, tetapi mereka berada dalam senyawa yang berbeda, frekuensi vibrasinya juga berbeda (karena kedua ikatan yang sama tersebut berada dalam lingkungan yang berbeda). Sehingga

dapat dikatakan bahwa spektrum infra merah merupakan sidik jari dari suatu senyawa (Sudjadi, 1985).

Dalam spektrum infra merah, yang perlu diperhatikan adalah : letaknya (frekuensinya), bentuk (melebar atau tajam), intensitas pita (kuat, sedang, lemah). berharga untuk identifikasi (Harmita, 2006).

2.5.3 Spektrometer Resonansi Magnet Inti ($^1\text{H-NMR}$)

Spektrometer resonansi magnet proton ($^1\text{H-NMR}$) dapat menentukan banyaknya jenis lingkungan atom yang berbeda yang ada dalam molekul; berapa atom hidrogen pada masing-masing jenis lingkungan hidrogen, serta berapa banyak atom hidrogen yang ada pada atom karbon tetangga (Harmita, 2006).

Munculnya berbagai signal resonansi disebabkan oleh karena proton dalam molekul berada dalam lingkungan kimia yang berlainan. Signal-signal resonansi tersebut letaknya dipisahkan oleh pergeseran kimia (*chemical shift*). Tidak semua signal sederhana (berupa garis tunggal atau *singlet*), beberapa signal mengikuti pola *splitting* yang karakteristik, seperti *doublet*, *triplet*, *kuartet*, dan sebagainya. Terjadinya *splitting* disebabkan oleh *spin-spin coupling*, yaitu interaksi magnetik dari suatu inti dengan inti lainnya.

Jika frekuensi resonansi semua proton dalam molekul sama, maka NMR akan menjadi sangat kecil kegunaannya untuk kimiawan organik. Namun kenyataannya, bahwa tipe proton yang berbeda mempunyai perbedaan pergeseran kimia. Hingga harga bilangan dari pergeseran kimia untuk proton memberikan petunjuk tipe proton (Sastrohamidjojo, 1991).

Dengan pergeseran kimia dapat diketahui macam lingkungan kimia dari proton. Dengan integrasi dapat diketahui jumlah relatif dari proton yang ada. Sedang dari *spin-spin coupling* dapat diketahui hubungan posisi antara inti-inti yang saling berintegrasi, karena besarnya integrasi yang disebut *coupling constant* (J) tergantung kepada jumlah serta jenis ikatan yang memisahkan inti-inti tersebut.

Geseran kimia (*chemical shift*) berasal dari medan magnet sekunder yang ditimbulkan oleh peredaran elektron mengelilingi inti di bawah (induksi) medan

magnet terapan. Medan magnet sekunder ini relatif lebih kecil dan arahnya dapat searah atau berlawanan arah dengan medan terapan. Akibatnya medan magnet efektif yang diterima inti akan lebih kecil atau lebih besar daripada medan terapan. Geseran kimia didefinisikan sebagai rasio atau kekuatan perlindungan inti dengan medan terapan yang digunakan. Jadi geseran kimia merupakan fungsi dari inti dan lingkungannya, dan berkaitan dengan jumlah molekular. Biasanya diukur dengan membandingkannya terhadap senyawa standar yang sesuai.

Langkah-langkah cara menginterpretasi spektra NMR :

1. Jumlah sinyal, yang menerangkan kepada kita ada berapa macam perbedaan dari proton yang terdapat dalam molekul.
2. Kedudukan sinyal, yang menerangkan kepada kita sesuatu tentang lingkungan elektronik dari setiap macam proton
3. Intensitas sinyal, yang menerangkan kepada kita berapa banyak proton dari setiap macam proton yang ada.
4. Pemecahan (splitting) dari sebuah sinyal beberapa puncak, yang menerangkan kepada kita tentang lingkungan dari sebuah proton yang lainnya, yaitu proton-proton yang berdekatan.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Alat

Alat penentuan titik lebur (Stuart Scientific), Spektrometer infra merah FTIR 8400S (Shimadzu), *TLC Scanner III* (Camag), Spektrometer ¹H-NMR (JNM ECA-500 Jeol), corong *Buchner*, pengaduk magnetik, timbangan analitik, bejana KLT (Camag), *UV-cabinet* (Camag), desikator, alat refluks, oven vakum, termometer, mikropipet, penangas air, dan alat-alat gelas

3.2 Bahan

Benzoil klorida (Merck), glisin (Merck), vanilin (Merck), sulfasetamid Na (Brataco), dioksan (Merck), natrium hidroksida (Merck), asam klorida (Merck), asetat anhidrat (Merck), Na asetat anhidrat (Merck), etanol (Merck), ninhidrin, lempeng KLT Silika 60 F254 (Merck), metanol p.a (Merck), etil asetat (Mallinckrodt), heksan (Mallinckrodt), 1-propanol (Merck), toluene (Mallinckrodt), asam asetat glasial (Mallinckrodt), kalium bromida (Merck), aquadest, kertas saring

3.3 Cara Kerja

3.3.1 Sintesis Benzoilglisin / Asam Hipurat

3.3.1.1 Pembentukan Senyawa

Glisin sebanyak 25 g (0,33 mol) dilarutkan dalam 250 ml larutan NaOH 10% dalam Erlenmeyer. Kemudian ditambahkan 45 ml (0,385 mol) benzoil klorida yang telah dibagi dalam 5 bagian. Pengadukan kuat dihentikan setelah dipastikan semua klorida telah bereaksi (1-2 menit). Campuran larutan dipindahkan ke dalam beaker dan membilas Erlenmeyer yang telah digunakan dengan sedikit aquadest. Beberapa gram hancuran es dimasukkan ke campuran larutan dan ditambahkan beberapa tetes HCl pekat pelan-pelan

dan aduk sampai suasana asam. Presipitat yang terbentuk dikumpulkan (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel, 1978).

3.3.1.2 Isolasi dan Pemurnian

Presipitat hasil sintesis mungkin sedikit terkontaminasi dengan sedikit asam benzoat (hasil reaksi samping). Maka perlu disaring dengan Buchner dan dicuci dengan aquadest dingin. Presipitat kemudian direkristalisasi dengan cara meletakkan residu yang telah diperoleh dalam beaker dan ditambahkan dengan 500 ml air panas ($\pm 90^{\circ}\text{C}$), kemudian disaring dalam kondisi panas tersebut, filtrat yang diperoleh ditampung dan dibiarkan sampai suhu kembali normal (suhu kamar) dan terbentuk kristal mengendap dalam filtrat tersebut. Kristal benzoilglisin dikumpulkan dengan cara disaring dengan corong Buchner dan dikeringkan dalam oven (100°C) (Donald, 2010).

3.3.1.3 Uji Kemurnian

3.3.1.3.1 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

a. Pemilihan fase gerak

Ditotolkan tiga senyawa yang terdiri dari glisin, benzoil klorida, dan senyawa hasil sintesis; masing-masing dilarutkan dalam metanol. Elusi dengan air-butanol (1:2), metanol-propanol (1:1), air-propanol (1:2). Fase gerak yang mempunyai R_f yang bagus, akan dipakai pada kromatografi selanjutnya.

b. Uji KLT

Eluen terpilih dijenuhkan di dalam bejana kromatografi. Sejumlah senyawa glisin, benzoil klorida sebagai senyawa pemula dan senyawa hasil sintesis, masing-masing dilarutkan dalam metanol. Masing-masing larutan tersebut ditotolkan pada lempeng kromatografi lapis tipis dan kemudian dielusi sampai garis batas. Bercak yang dihasilkan diamati di bawah sinar ultraviolet pada 254 nm dan disemprot dengan penampak bercak ninhidrin untuk asam amino glisin

3.3.1.3.2 Penentuan Jarak Lebur

Senyawa hasil sintesis dimasukkan ke dalam mikrokapiler yang tertutup salah satu ujungnya. Mikrokapiler dimasukkan ke dalam alat penentu titik lebur dan pemanas dihidupkan. Temperatur pertama kali zat mulai melebur hingga melebur seluruhnya dicatat sebagai jarak lebur.

3.3.1.4 Elusidasi struktur

3.3.1.4.1 Spektrometri UV-Vis

Sampel berupa senyawa hasil sintesis yang akan diuji ditimbang sebanyak 10 mg, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan ditambahkan pelarut yang cocok yaitu metanol, dikocok hingga sampel larut, dicukupkan volumenya sehingga didapat konsentrasi larutan 1000 ppm. Dari larutan 1000 ppm tersebut dipipet dengan mikropipet sebanyak 100 μl , kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml, ditambahkan metanol sampai cukup volumenya sehingga didapat konsentrasi larutan 10 ppm. Larutan sampel 10 ppm tersebut dimasukkan ke dalam kuvet hingga 2/3 bagian volume kuvet dan diukur serapannya dari 200-400 nm dan dicatat letak panjang gelombang dengan absorbansi maksimumnya. Kemudian dibandingkan dengan perhitungan manual berdasarkan ikatan konjugasinya.

3.3.1.4.2 Spektrometer Infra Merah

Lebih kurang 2,0 mg senyawa hasil sintesis ditimbang kemudian digerus dengan 98,0 mg kalium bromida yang telah dikeringkan selama 24 jam pada temperatur 105°C. Dibuat *background* menggunakan kalium bromida, kemudian campuran dianalisis pada bilangan gelombang 4000 cm^{-1} sampai 400 cm^{-1} . Dari spektrum IR yang diperoleh, diperhatikan apakah ada gugus fungsi amida dan kemudian dibandingkan dengan spektrum IR glisin dan benzoil klorida sebagai senyawa pemula

3.3.2 Sintesis 4-(4-Hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on

3.3.2.1 Pembentukan Senyawa

Vanilin sebanyak 27 g (0,25 mol) dicampur dengan 45 g (0,25 mol) benzoilglisin hasil sintesis tahap 1, 71,5 ml (0,75 mol) asetat anhidrat dan 20,5 g (0,25 mol) Na asetat anhidrat dalam Erlenmeyer tutup 500 ml kemudian dipanaskan dengan lempeng pemanas elektrik (90-95°C) dengan pengocokan yang konstan. Segera setelah semua komponen terlarut, Erlenmeyer tutup tersebut dipindahkan ke penangas air (90-95°C) dan dipanaskan selama 2 jam. Kemudian ditambahkan 100 ml etanol perlahan ke dalam Erlenmeyer, larutan dibiarkan selama satu malam (8 jam, suhu kamar) (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel, 1978).

3.3.2.2 Isolasi dan Pemurnian

Setelah didiamkan, campuran larutan tersebut disaring dengan corong Buchner, sambil dicuci dengan 25 ml etanol dingin dan 25 ml air mendidih. Presipitat hasil sintesis yang diperoleh dikeringkan pada suhu 70°C dalam oven vakum (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, & Tatchel, 1978).

3.3.2.3 Uji Kemurnian

3.3.2.3.1 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

a. Pemilihan fase gerak

Ditotolkan 3 senyawa yang terdiri dari benzoil glisin, vanilin, dan senyawa hasil sintesis tahap 2; masing-masing dilarutkan dalam metanol. Elusi dengan kloroform-metanol-amoniak (9:1:2), heksan-etil asetat-etanol (1:1:1), toluen-etil asetat-etanol (1:1:1). Fase gerak yang mempunyai R_f yang bagus, akan dipakai pada kromatografi selanjutnya.

b. Uji KLT

Eluen terpilih dijenuhkan di dalam bejana kromatografi. Sejumlah senyawa benzoil glisin dan vanilin sebagai senyawa pemula dan senyawa senyawa hasil sintesis tahap 2, masing-masing dilarutkan dalam metanol. Masing-masing larutan tersebut ditotolkan pada lempeng kromatografi lapis tipis dan kemudian dielusi sampai garis batas. Bercak yang dihasilkan diamati di bawah sinar ultraviolet pada 254 nm.

3.3.2.3.2 Penentuan Jarak lebur

Senyawa hasil sintesis tahap 2 dimasukkan ke dalam mikrokapiler yang tertutup salah satu ujungnya. Mikrokapiler dimasukkan ke dalam alat penentu titik lebur dan pemanas dihidupkan. Temperatur pertama kali zat mulai melebur hingga melebur seluruhnya dicatat sebagai jarak lebur.

3.3.2.4 Elusidasi Struktur

3.3.2.4.1 Spektrometri UV-Vis

Senyawa hasil sintesis yang akan diuji ditimbang sebanyak 10 mg, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan ditambahkan pelarut yang cocok yaitu metanol, dikocok hingga sampel larut, dicukupkan volumenya sehingga didapat konsentrasi larutan 1000 ppm. Dari larutan 1000 ppm tersebut dipipet dengan mikropipet sebanyak 100 μ l, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml, ditambahkan metanol sampai cukup volumenya sehingga didapat konsentrasi larutan 10 ppm. Larutan sampel 10 ppm tersebut dimasukkan ke dalam kuvet hingga 2/3 bagian volume kuvet dan diukur serapannya dari 200-400 nm dan dicatat letak panjang gelombang dengan absorbansi maksimumnya. Kemudian dibandingkan dengan perhitungan manual berdasarkan ikatan konjugasinya.

3.3.2.4.2 Spektrometer Infra Merah

Lebih kurang 2,0 mg senyawa hasil sintesis ditimbang kemudian digerus dengan 98,0 mg kalium bromida yang telah dikeringkan selama 24 jam pada temperatur 105°C. Dibuat *background* menggunakan kalium bromida, kemudian campuran dianalisis pada bilangan gelombang 4000cm⁻¹ sampai 400 cm⁻¹. Dari spektrum IR yang diperoleh, diperhatikan apakah ada gugus fungsi hidroksi, aromatis, amida, dll (gugus-gus yang diharapkan terbentuk) dan kemudian dibandingkan dengan spektrum IR benzoilglisin dan vanilin sebagai senyawa pemula

3.3.2.4.3 Spektrometer ¹H-NMR

Sebanyak 10-20 mg senyawa hasil sintesis dalam CDCl₃ ditentukan spektrum ¹H-NMR. Pengukuran dilakukan pada frekuensi 500 MHz

Sejumlah senyawa hasil sintesis diidentifikasi dengan menggunakan spektrometer ¹H-NMR. Pada ¹H-NMR dihitung jumlah atom tetangga, jenis atom H, jumlah atom H total dan bentuk splitting. Kemudian hasil yang diperoleh dibandingkan dengan ¹H-NMR produk awal.

3.3.3 Sintesis N-[[4-(5-okso-2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenil metilidena)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)benzen} sulfonil] asetamid

3.3.3.1 Pembentukan Senyawa

Senyawa hasil sintesis tahap 2 sebanyak 29,525 g (0,1 mol) dicampur dengan 25,424 g (0,1 mol) sulfasetamid Na, dimasukkan ke dalam Erlenmeyer tutup 500 ml, kemudian ditambahkan 10 mL dioksan. Campuran tersebut direfluks dalam water bath selama 6 jam pada suhu 100°C. Kemudian ke dalam campuran tersebut dimasukkan beberapa gram serpihan es, dibiarkan sampai serpihan es mencair (Saravanana, 2004).

3.3.3.2 Isolasi dan Pemurnian

Setelah serpihan es mencair, bagian padatan yang mengendap dibagian bawah yang diduga presipitat hasil sintesis disaring dengan corong Buchner, dicuci dengan 5 ml toluen dan 10ml aquadest, kemudian dikeringkan pada suhu 70°C dalam oven vakum (Saravanana, 2004).

3.3.3.3 Uji Kemurnian

3.3.3.3.1 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

a. Pemilihan fase gerak

Ditotolkan tiga senyawa yang terdiri dari senyawa hasil sintesis tahap 2, sulfasetamid Na, dan senyawa hasil sintesis tahap 3; masing-masing dilarutkan dalam metanol. Elusi dengan heksan-etil asetat (3:2), heksan-petroleum eter-etil asetat (1:1:2), heksan-etil asetat-metanol (8:4:1). Fase gerak yang mempunyai Rf yang bagus, akan dipakai pada kromatografi selanjutnya.

b. Uji KLT

Eluen terpilih dijenuhkan di dalam bejana kromatografi. Sejumlah senyawa hasil sintesis tahap 2 dan sulfasetamid Na sebagai senyawa pemula dan senyawa hasil sintesis tahap 3, masing-masing dilarutkan dalam metanol. Masing-masing larutan tersebut ditotolkan pada lempeng kromatografi lapis tipis dan kemudian dielusi sampai garis batas. Bercak yang dihasilkan diamati di bawah sinar ultraviolet pada 254 nm.

3.3.3.3.2 Penentuan Jarak lebur

Senyawa hasil sintesis dimasukkan ke dalam mikrokapiler yang tertutup salah satu ujungnya. Mikrokapiler dimasukkan ke dalam alat penentu titik lebur dan pemanas dihidupkan. Temperatur pertama kali zat mulai melebur hingga melebur seluruhnya dicatat sebagai jarak lebur.

3.3.3.4 Elusidasi Struktur

3.3.3.4.1 Spektrometri UV-Vis

Senyawa hasil sintesis yang akan diuji ditimbang sebanyak 10 mg, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan ditambahkan pelarut yang cocok yaitu metanol, dikocok hingga sampel larut, dicukupkan volumenya sehingga didapat konsentrasi larutan 1000 ppm. Dari larutan 1000 ppm tersebut dipipet dengan mikropipet sebanyak 100 μ l, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml, ditambahkan metanol sampai cukup volumenya sehingga didapat konsentrasi larutan 10 ppm. Larutan sampel 10 ppm tersebut dimasukkan ke dalam kuvet hingga 2/3 bagian volume kuvet dan diukur serapannya dari 200-400 nm dan dicatat letak panjang gelombang dengan absorbansi maksimumnya. Kemudian dibandingkan dengan perhitungan manual berdasarkan ikatan konjugasinya.

3.3.3.4.2 Spektrometer Infra Merah

Lebih kurang 2,0 mg senyawa hasil sintesis ditimbang kemudian digerus dengan 98,0 mg kalium bromida yang telah dikeringkan selama 24 jam pada temperatur 105°C. Dibuat *background* menggunakan kalium bromida, kemudian campuran dianalisis pada bilangan gelombang 4000 cm^{-1} sampai 400 cm^{-1} . Dari spektrum IR yang diperoleh, diperhatikan apakah ada gugus fungsi sulfoksida, hidroksi, aromatis, amida, dll (gugus-gus yang diharapkan terbentuk) dan kemudian dibandingkan dengan spektrum IR senyawa hasil sintesis tahap 2 dan sulfasetamid Na sebagai senyawa pemula

3.3.3.4.3 Spektrometer $^1\text{H-NMR}$

Sebanyak 10-20 mg senyawa hasil sintesis dalam DMSO ditentukan spektrum $^1\text{H-NMR}$. Pengukuran dilakukan pada frekuensi 500 MHz

Sejumlah senyawa hasil sintesis diidentifikasi dengan menggunakan spektrometer $^1\text{H-NMR}$. Pada $^1\text{H-NMR}$ dihitung jumlah atom tetangga, jenis atom H, jumlah atom H total dan bentuk splitting. Kemudian hasil yang diperoleh dibandingkan dengan $^1\text{H-NMR}$ produk awal.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis tahap 1 (benzoilglisin / asam hipurat)

4.1.1 Pembentukan senyawa

Prosedur pembentukan senyawa mengacu pada literatur sintesis benzoil glisin (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, Tatchel, 1978) hingga didapat suatu presipitat hasil sintesis tahap 1. Pada tahap isolasi dan pemurnian, dilakukan modifikasi proses rekristalisasi yaitu dengan menggunakan air panas (Donald, 2010), bukan CCl_4 (Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, Tatchel, 1978) dengan pertimbangan keamanan.

Reaksi dehidrasi atau reaksi kondensasi antara 35 g glisin dan 63 ml benzoil klorida menghasilkan produk berupa padatan kristal berwarna putih mengkilap sebanyak 36,2394 g atau memiliki persentase rendemen sintesis sebesar 43,40 %. Senyawa hasil sintesis tahap 1 dapat dilihat pada gambar 4.1 dan gambar 4.2.

4.1.2 Uji Kemurnian

4.1.2.1 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Dalam pemilihan fase gerak tahap 1 ini dilakukan 3 variasi sistem fase gerak, masing-masing variasi menunjukkan R_f yang berbeda-beda untuk setiap senyawa yang ditotolkan. Variasi sistem gerak yang dicoba, antara lain: air-butanol (1:2), metanol-propanol (1:1), air-propanol (1:2). Rangkuman hasil yang diperoleh untuk masing-masing variasi sistem gerak dapat dilihat pada tabel 4.1

Pada sistem gerak air-butanol (1:2) terdapat satu spot pada masing-masing senyawa yang ditotolkan. Senyawa pemula glisin menghasilkan R_f 0,85 setelah disemprot dengan penampak bercak ninhidrin, sedangkan senyawa pemula benzoil klorida tidak dapat terelusi dan menghasilkan R_f 0,00. Senyawa hasil sintesis tahap 1 terelusi terlalu tinggi, menghasilkan R_f 0,95.

Pada sistem gerak metanol-propanol (1:1), kecenderungan ketidakpolaran dari butanol diganti dengan propanol dengan harapan nilai Rf pada senyawa glisin dan benzoilglisin tidak terelusi terlalu tinggi dan dari hasil uji diperoleh satu spot pada masing-masing senyawa yang ditotolkan. Senyawa pemula glisin mengalami penurunan yang terlalu drastis menghasilkan Rf 0,15 , sedangkan senyawa pemula benzoil klorida tetap tidak dapat terelusi dan menghasilkan Rf 0,00. Senyawa hasil sintesis tahap 1 terelusi lebih baik, menghasilkan Rf 0,87.

Pada sistem gerak air-propanol (1:2) eluen dibuat lebih polar dengan penggantian metanol dengan air dengan harapan dapat meningkatkan kembali nilai Rf senyawa glisin yang bersifat polar, terdapat satu spot bulat pada masing-masing senyawa yang ditotolkan, kecuali senyawa benzoilglisin berupa garis. Senyawa pemula glisin kembali terelusi naik menghasilkan Rf 0,5 , sedangkan senyawa pemula benzoil klorida tetap tidak dapat terelusi dan menghasilkan Rf 0,00. Senyawa hasil sintesis tahap 1 tidak berubah tingkat elusinya yaitu tetap menghasilkan Rf 0,83.

Dari ketiga sistem fase gerak yang dicoba, sistem gerak yang dipilih adalah air-propanol (1:2) karena sudah mampu menunjukkan perbedaan nilai Rf untuk masing-masing senyawa seperti pada Gambar 4.3.

Dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tahap 1 murni karena mengandung satu spot dan tidak lagi mengandung senyawa pemula baik glisin maupun benzoil klorida, menghasilkan suatu produk dengan karakteristik yang berbeda dari senyawa pemula (terkait dengan karakter kepolaran senyawa benzoilglisin terhadap senyawa glisin dan benzoilklorida)

4.1.2.2 Jarak lebur

Jarak lebur senyawa hasil sintesis adalah 186-188°C. Berdasarkan uji jarak lebur, diperoleh nilai yang sempit yaitu selisih 2°C, sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis sudah murni, tidak ada lagi senyawa pengotor yang menurunkan dan memperpanjang nilai jarak lebur.

4.1.3 Elusidasi struktur

4.1.3.1 Spektrum UV-Vis

Senyawa hasil sintesis tahap 1 diuji dengan spektrometer UV-Vis yang terdapat di Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Kuantitatif, Farmasi UI, Depok. Pengukuran dilakukan dengan pelarut metanol. Kemudian spektrum UV-Vis yang diperoleh diinterpretasi.

Pengukuran spektrum UV-Vis dilakukan terhadap senyawa pemula benzoil klorida konsentrasi 10 ppm didapat panjang gelombang maksimum pada 227,5 nm dengan absorbansi 0,90236 Å seperti gambar 4.4. Bila dibandingkan dengan spektrum senyawa hasil sintesis konsentrasi 10 ppm telah terjadi pergeseran panjang gelombang maksimum yaitu terbentuk pada 226 nm dengan absorbansi 0,75252 Å seperti gambar 4.5 dan dapat dikatakan bahwa senyawa tersebut terbukti adalah senyawa yang berbeda dan yang dimaksud. Panjang gelombang senyawa benzoilglisin tidak dapat dibandingkan terhadap senyawa pemula glisin karena tidak ada ikatan rangkap terkonjugasi

Berdasarkan besaran nilai panjang gelombang maksimum yang diperoleh menunjukkan bahwa pada senyawa hasil sintesis tahap 1 terdapat gugus kromofor yang berasal dari benzen monosubstitusi dan ikatan rangkap pada C=O karbonil amida.

4.1.3.2 Spektrum Infra Merah

Senyawa hasil sintesis tahap 1 diuji dengan spektrometer infra merah yang terdapat di Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Kuantitatif, Farmasi UI, Depok. Pengukuran dilakukan dengan penambahan KBr kering ke dalam sampel. Kemudian spektrum UV-Vis yang diperoleh diinterpretasi.

Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis memperlihatkan puncak-puncak pada bilangan gelombang 848,71 cm^{-1} ; 1599 cm^{-1} ; 3091 cm^{-1} ; 1747 cm^{-1} ; 2929-3288 cm^{-1} seperti pada gambar 4.6

Berdasarkan spektrum infra merah tersebut terbukti bahwa hasil sintesis adalah senyawa benzoilglisin karena adanya bilangan gelombang spesifik untuk

gugus fungsi khas pada benzoilglisin seperti aromatis monosubstitusi, C=O amida, NH, C=O karboksilat, OH karboksilat; seperti terlampir pada tabel 4.2.

Hal lain yang membuktikan bahwa telah terjadi perubahan adalah apabila dibandingkan dengan senyawa pemula glisin, telah terjadi perubahan bentuk peak khas dari NH₂ menjadi NH pada bilangan gelombang yang sama yaitu 3091cm⁻¹

4.2 Sintesis tahap 2

4.2.1 Pembentukan senyawa

Prosedur pembentukan senyawa mengacu pada literatur sintesis sintesis 4-benziliden-2-feniloksazol-5-on (Tandel dan Denni, 2008; Furniss, Hannaford, Rogers, Smith, Tatchel, 1978) dengan mengganti benzaldehid dengan vanilin.

Reaksi pada tahap 2 ini antara 27 g vanilin, 45 g benzoilglisin hasil sintesis, 71,5 ml asetat anhidrat dan 20,5 g Na asetat anhidrat menghasilkan produk berupa padatan serbuk halus berwarna kuning muda sebanyak 59,5597 g. Senyawa hasil sintesis yang terbentuk dapat dilihat pada gambar 4.2 dan gambar 4.7.

4.2.2 Uji Kemurnianan

4.2.2.1 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Dalam pemilihan fase gerak tahap 1 ini dilakukan 3 variasi sistem fase gerak, masing-masing variasi menunjukkan R_f yang berbeda-beda untuk setiap senyawa yang ditotolkan. Variasi sistem gerak yang dicoba, antara lain: kloroform-metanol-amoniak (9:1:2), heksan-etil asetat-etanol (1:1:1), toluen-etil asetat-etanol (1:1:1). Rangkuman hasil yang diperoleh untuk masing-masing variasi sistem gerak dapat dilihat pada tabel 4.3

Pada sistem gerak kloroform-metanol-amoniak (9:1:2) terdapat satu spot pada masing-masing senyawa yang ditotolkan. Senyawa pemula benzoilglisin menghasilkan R_f 0,35, sedangkan senyawa pemula vanilin menghasilkan R_f 0,50. Senyawa hasil sintesis tahap 2 menghasilkan R_f 0,55. Satu sama lain antara senyawa masih berhimpit.

Pada sistem gerak heksan-etil asetat-etanol (1:1:1), sifat nonpolar dinaikkan dengan penggantian kloroform dengan heksan dengan harapan senyawa dapat terelusi lebih tinggi, selain itu penambahan etil asetat yang bersifat semipolar diharapkan juga dapat membantu menaikkan tingkat elusi senyawa. Dari hasil uji diperoleh satu spot dengan kecenderungan bentuk berupa garis pada masing-masing senyawa yang ditotolkan. Senyawa pemula benzoilglisin mengalami kenaikan yang cukup baik menghasilkan Rf 0,44, sedangkan senyawa pemula vanilin terelusi terlalu tinggi dan menghasilkan Rf 0,95. Senyawa hasil sintesis tahap 2 juga terelusi terlalu tinggi dan menghasilkan Rf 0,98.

Pada sistem gerak toluen-etil asetat-etanol (1:1:1), pelarut heksan diganti dengan toluen dengan harapan dapat menurunkan derajat ketidarpolaran eluen sehingga senyawa yang dielusikan tidak lagi terlalu ke atas mendekati nilai 1, terdapat satu spot bulat pada masing-masing senyawa yang ditotolkan, kecuali senyawa hasil sintesis tahap 2 berupa garis. Senyawa pemula benzoilglisin mengalami penurunan yang masih termasuk dalam syarat menghasilkan Rf 0,29 , senyawa pemula vanilin juga mengalami penurunan nilai Rf menjadi Rf 0,79. Senyawa hasil sintesis tahap 2 mengalami penurunan nilai Rf yang cukup baik juga menghasilkan Rf 0,83. (Gambar 4.6)

Dari ketiga sistem fase gerak yang dicoba, sistem gerak yang dipilih adalah toluen-etil asetat-etanol (1:1:1) seperti pada gambar 4.6 karena sudah mampu menunjukkan perbedaan nilai Rf untuk masing-masing senyawa. Sejauh ini dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tahap 2 sudah murni karena mengandung satu spot dan tidak lagi mengandung senyawa pemula baik glisin maupun benzoil klorida. Sintesis tahap 2 ini juga dikatakan berhasil karena menghasilkan suatu produk dengan karakteristik yang berbeda dari senyawa pemula, meskipun berbeda tipis nilai Rf antara vanilin dan senyawa hasil sintesis tahap 2, tetapi tetap dilihat perbedaan jaraknya.

4.2.2.2 Jarak lebur

Jarak lebur senyawa hasil sintesis adalah 194-196°C. Berdasarkan uji jarak lebur diperoleh nilai yang sempit yaitu selisih 2°C, sehingga dapat dikatakan

bahwa senyawa hasil sintesis telah murni, tidak ada lagi senyawa pengotor yang menurunkan dan memperpanjang nilai jarak lebur.

4.2.3 Elusidasi struktur

4.2.3.1 Spektrum UV-Vis

Senyawa hasil sintesis tahap 2 diuji dengan spektrometer UV-Vis yang terdapat di Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Kuantitatif, Farmasi UI, Depok. Pengukuran dilakukan dengan pelarut metanol. Kemudian spektrum UV-Vis yang diperoleh diinterpretasi.

Pengukuran spektrum UV-Vis dilakukan terhadap senyawa pemula benzoil glisin konsentrasi 10 ppm didapat panjang gelombang maksimum pada 226 nm dengan absorbansi 0,75252 Å dan vanilin konsentrasi 10 ppm didapat panjang gelombang maksimum pada 231 nm dengan absorbansi 2,77943 Å seperti gambar 4.9. Bila dibandingkan dengan spektrum senyawa hasil sintesis tahap 2 konsentrasi 10 ppm telah terjadi pergeseran panjang gelombang maksimum yaitu terbentuk pada 371 nm dengan absorbansi 0,47782 Å seperti gambar 4.10 dan dapat dikatakan bahwa senyawa tersebut terbukti adalah senyawa yang berbeda dan yang dimaksud.

Berdasarkan besaran nilai panjang gelombang maksimum yang diperoleh menunjukkan bahwa pada senyawa hasil sintesis tahap 2 terdapat gugus kromofor yang berasal dari benzen monosubstitusi, benzen trisubstitusi, dan ikatan rangkap pada C=O karbonil, N tersier

4.2.3.2. Spektrum Infra Merah

Senyawa hasil sintesis tahap 2 diuji dengan spektrometer infra merah yang terdapat di Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Kuantitatif, Farmasi UI, Depok. Pengukuran dilakukan dengan penambahan KBr kering ke dalam sampel. Kemudian spektrum UV-Vis yang diperoleh diinterpretasi.

Spektrum infra merah senyawa senyawa hasil sintesis tahap 2 memperlihatkan puncak-puncak pada bilangan gelombang 702,11 cm^{-1} ; 783,13

cm^{-1} ; 831,35 cm^{-1} ; 862,21 cm^{-1} ; 1153,47 cm^{-1} ; 1602,90 cm^{-1} ; 1653,05 cm^{-1} ; 1755,28 cm^{-1} ; 1797,72 cm^{-1} seperti pada gambar 4.12.

Dari spektrum infra merah menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis mempunyai gugus-gugus yang bersesuaian dengan senyawa yang diharapkan, kecuali pada bilangan gelombang 1797,72 cm^{-1} yang menunjukkan gugus asetil. Hal ini menunjukkan bahwa dalam reaksi tahap 2 telah terjadi asetilasi pada gugus -OH fenolnya.

Hal lain yang membuktikan bahwa telah terjadi perubahan adalah apabila dibandingkan dengan senyawa pemula vanilin, telah terjadi dua perubahan bentuk peak khas yaitu dari C=O aldehyd digantikan dengan C=C alkena dan peak OH yang melebar digantikan karbonil OCOCH_3 setelah terjadi reaksi seperti pada tabel 4.4

4.2.3.3 Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis tahap 2

Senyawa hasil sintesis tahap 2 diuji dengan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ yang terdapat di Puslit Kimia, Serpong. Pengukuran dilakukan dengan pelarut CDCl_3 dengan frekuensi 500 MHz. Kemudian spektrum $^1\text{H-NMR}$ yang diperoleh diinterpretasi.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada tabel 4.5 dan gambar 4.13. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis muncul pada pergeseran kimia (σ) 2,3472-8,1164 ppm. Pada daerah σ 7-8 ppm merupakan daerah aromatis. Geseran kimia yang muncul berbeda-beda pada daerah aromatis ini, dikarenakan pengaruh lingkungan seperti pada gugus mana terikat, pelarut yang digunakan dan frekuensi. Proton H yang lebih dekat dengan metoksi mengalami *deshielding* yang menurunkan nilai geseran kimianya. Sedangkan Proton H yang dekat pada gugus asetil mengalami *shielding* yang menaikkan nilai geseran kimianya dan berdasarkan literatur daerah aromatis yang tidak disubstitusi muncul pada σ 7,2 ppm. Pada posisi no.6 yang merupakan alkena terdapat 1H dan muncul pada geseran kimia σ 7,1752 ppm dan pada posisi no.2 muncul gugus metoksi pada geseran kimia σ 3,9570 ppm

Tidak adanya gugus H dari OH dan terbentuknya gugus H dari asetil pada geseran kimia σ 2,3472 ppm dengan integrasi 3 menunjukkan bahwa gugus OH telah terasetilasi dan terbentuk struktur senyawa baru yaitu (4-(4-asetilasi-3-metoksi benziliden)-2-feniloksazol-5-on).

Dari jumlah integrasi dengan jumlah atom H yang ada pada struktur (4-(4-asetilasi-3-metoksi benziliden)-2-feniloksazol-5-on), memiliki jumlah yang setara atau hampir sama sehingga meyakinkan bahwa senyawa hasil sintesis telah membentuk senyawa baru.

4.3 Sintesis tahap 3

4.3.1 Pembentukan senyawa

Reaksi pada tahap 3 ini antara 29,525 g senyawa hasil sintesis tahap 2 dan 25,424 g sulfasetamid Na menghasilkan produk berupa padatan serbuk berwarna kuning cerah sebanyak 8,436 g. Senyawa hasil sintesis tahap 3 dapat dilihat pada Gambar 4.2 dan gambar 4.11.

4.3.2 Uji Kemurnian senyawa hasil sintesis tahap 3

4.3.2.1 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Dalam pemilihan fase gerak tahap 3 ini dilakukan 3 variasi sistem fase gerak, masing-masing variasi menunjukkan Rf yang berbeda-beda untuk setiap senyawa yang ditotolkan. Variasi sistem gerak yang dicoba, antara lain: heksan-etil asetat (3:2), heksan-petroleum eter-etil asetat (1:1:2), heksan-etil asetat-metanol (8:4:1).

Rangkuman hasil yang diperoleh untuk masing-masing variasi sistem gerak dapat dilihat pada tabel 4.6

Pada sistem gerak heksan-etil asetat (3:2), tidak terbentuk spot yang baik terutama pada senyawa hasil sintesis tahap 3. Senyawa pemula hasil sintesis tahap 2 menghasilkan Rf 0,45, sedangkan senyawa pemula sulfasetamid Na tidak telusi sama sekali dan menghasilkan Rf 0,00. Senyawa hasil sintesis tahap 3 tidak terelusi sempurna, ada sebagian komponen yang masih tertinggal di bawah (Rf

0,0,5) dan ada sebagian komponen yang terelusi terlalu tinggi (R_f 0,95) sehingga belum menjadi pilihan eluen yang baik.

Pada sistem gerak heksan-petroleum eter-etil asetat (1:1:2), sifat nonpolar yang hampir serupa dengan heksan ditambahkan dan diubah jumlah komposisinya yaitu dengan petroleum eter dengan harapan kondisi senyawa 3 dapat diperbaiki. Dari hasil uji diperoleh satu spot yang cukup baik berbentuk bulat pada masing-masing senyawa yang ditotolkan. Senyawa pemula hasil sintesis tahap 2 justru terelusi terlalu tinggi dengan menghasilkan R_f 0,90, sedangkan senyawa pemula sulfasetamid Na terelusi lebih baik dan menghasilkan R_f 0,10. Senyawa hasil sintesis tahap 3 terbentuk satu spot pada R_f 0,34

Pada sistem gerak heksan-etil asetat-metanol (8:4:1), komposisi eluen dikembalikan seperti semula dengan penggunaan heksan dan ditambahkan sedikit metanol dalam komposisi untuk membantu menaikkan sulfasetamid Na yang cenderung bersifat polar, terdapat satu spot bulat pada masing-masing senyawa yang ditotolkan,. Senyawa pemula hasil sintesis tahap 2 tetap pada tingkat elusi sebelum ditambahkan metanol dengan menghasilkan R_f 0,41 , senyawa pemula sulfasetamid Na dapat mengalami kenaikan elusi meskipun sedikit yaitu menghasilkan R_f 0,08. Senyawa hasil sintesis tahap 3 mengalami penurunan nilai R_f yang cukup baik dan menghasilkan R_f 0,85.

Dari ketiga sistem fase gerak yang dicoba, sistem gerak yang dipilih adalah heksan-etil asetat-metanol (8:4:1) seperti pada gambar 4.15 karena sudah mampu menunjukkan perbedaan nilai R_f untuk masing-masing senyawa sehingga disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tahap 3 sudah dapat dikatakan murni karena mengandung satu spot dan tidak lagi mengandung senyawa pemula baik senyawa hasil sintesis tahap 2 maupun sulfasetamid Na. Sintesis tahap 3 ini juga dikatakan berhasil karena menghasilkan suatu produk dengan karakteristik yang berbeda dari senyawa pemula, terutama terkait karakteristik kepolarnya

4.3.2.2 Jarak lebur

Jarak lebur senyawa hasil sintesis tahap 3 adalah 199-200°C. Berdasarkan uji jarak lebur didapat nilai yang sempit yaitu selisih 1°C, sehingga dapat

dikatakan bahwa senyawa hasil sintesis tahap 3 telah murni, tidak ada lagi senyawa pengotor yang menurunkan dan memperpanjang nilai jarak lebur.

4.3.3 Elusidasi struktur

4.3.3.1 Spektrum UV-Vis

Senyawa hasil sintesis tahap 3 diuji dengan spektrometer UV-Vis yang terdapat di Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Kuantitatif, Farmasi UI, Depok. Pengukuran dilakukan dengan pelarut metanol. Kemudian spektrum UV-Vis yang diperoleh diinterpretasi.

Pengukuran spektrum UV-Vis dilakukan terhadap senyawa pemula yaitu senyawa hasil sintesis tahap 2 konsentrasi 10 ppm didapat panjang gelombang maksimum pada 371 nm dengan absorbansi 0,47782 Å dan sulfasetamid Na konsentrasi 10 ppm didapat panjang gelombang maksimum pada 207,5 nm dengan absorbansi 0,84895 Å seperti gambar 4.16. Bila dibandingkan dengan spektrum senyawa hasil sintesis tahap 3 konsentrasi 10 ppm tidak terjadi pergeseran panjang gelombang maksimum yaitu terbentuk pada 371 nm dengan absorbansi 0,93729 seperti gambar 4.17 dan dapat dikatakan bahwa senyawa tersebut terbukti adalah senyawa yang sama dengan senyawa hasil sintesis tahap 2.

Berdasarkan besaran nilai panjang gelombang maksimum yang diperoleh menunjukkan bahwa pada senyawa hasil sintesis tahap 3 terdapat gugus kromofor yang berasal dari induk benzen monosubstitusi, benzen trisubstitusi, dan ikatan rangkap pada C=O karbonil, N tersier.

4.3.3.2 Spektrum Infra Merah

Senyawa hasil sintesis tahap 3 diuji dengan spektrometer infra merah yang terdapat di Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Kuantitatif, Farmasi UI, Depok. Pengukuran dilakukan dengan penambahan KBr kering ke dalam sampel. Kemudian spektrum UV-Vis yang diperoleh diinterpretasi.

Spektrum infra merah senyawa senyawa hasil sintesis tahap 2 memperlihatkan puncak-puncak pada bilangan gelombang 702,11 cm^{-1} ; 783,13

cm^{-1} ; 831,35 cm^{-1} ; 862,21 cm^{-1} ; 1153,47 cm^{-1} ; 1602,90 cm^{-1} ; 1654,98 cm^{-1} ; 1757,21 cm^{-1} ; 1797,72 cm^{-1} seperti pada gambar 4.18.

Dari spektrum infra merah menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis mempunyai gugus-gugus yang belum bersesuaian dengan senyawa yang diharapkan, belum ada perubahan pada bilangan gelombang 1755,28 cm^{-1} yang menunjukkan gugus karbonil laktone yang seharusnya berubah menjadi karbonil amida. Melainkan menunjukkan kesesuaian dengan senyawa hasil sintesis tahap 2. Hal ini menunjukkan bahwa belum terbentuk suatu senyawa baru. (tabel 4.7)

4.3.3.3 Spektrum $^1\text{H-NMR}$

Senyawa hasil sintesis tahap 3 diuji dengan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ yang terdapat di Puslit Kimia, Serpong. Pengukuran dilakukan dengan pelarut CDCl_3 dengan frekuensi 500 MHz. Kemudian spektrum $^1\text{H-NMR}$ yang diperoleh diinterpretasi.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada tabel 4.8 dan gambar 4.20. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis muncul pada pergeseran kimia (σ) 2,2982 - 8,1718 ppm. Pada daerah σ 7-8 ppm merupakan daerah aromatis. Geseran kimia yang muncul berbeda-beda pada daerah aromatis ini, dikarenakan pengaruh lingkungan seperti pada gugus mana terikat, pelarut yang digunakan dan frekuensi. Proton H yang lebih dekat dengan metoksi mengalami *deshielding* yang menurunkan nilai geseran kimianya. Sedangkan Proton H yang dekat pada gugus asetil mengalami *shielding* yang menaikkan nilai geseran kimianya dan berdasarkan literatur daerah aromatis yang tidak disubstitusi muncul pada σ 7,2 ppm. Pada posisi no.6 yang merupakan alkena terdapat 1H dan muncul pada geseran kimia σ 7,3645 ppm. Untuk gugus asetil, muncul pada geseran kimia σ 2,2982 ppm dan gugus metoksi pada geseran kimia σ 3,8872 ppm

Hasil spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis tahap 3 menunjukkan kesesuaian jumlah integrasi H dan splitting dengan spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis tahap 3 sehingga dapat disimpulkan belum terbentuk suatu senyawa

yang baru dan masih tetap (4-(4-asetilasi-3-metoksi benziliden)-2-feniloksazol-5-on) dengan pengotornya.

4.3.4 Pembahasan sintesis tahap 3

Pada reaksi tahap 3 ini, mula-mula cincin oksazolone akan terbuka dan memungkinkan bagian nukleofil dari sulfonamida berikatan sambil melepaskan molekul air. Keberadaan gugus asetil dan metoksi pada salah satu aromatis inti imidazol-5-on menyebabkan cincin sulit terbuka karena gugus asetil dan metoksi berperan sebagai pendorong elektron.

Dalam kondisi seperti ini dibutuhkan energi yang lebih besar untuk dapat membuka cincin. Untuk meningkatkan energi aktivasi dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain menaikkan suhu dan memperlama waktu reaksi.

Pada tahap 3 ini telah dilakukan beberapa perubahan terhadap kondisi reaksi, antara lain:

- a. Suhu 85°C, 6 jam, pelarut asam asetat glasial
Hasil uji kemurnian (KLT) menunjukkan terdapat 6 spot dan disimpulkan bahwa reaksi belum berlangsung dengan sempurna.
- b. Suhu 95°C, 6 jam, pelarut asam asetat glasial
Hasil uji kemurnian (KLT) menunjukkan terdapat 6 spot dan disimpulkan bahwa reaksi belum berlangsung dengan sempurna.
- c. Suhu 95°C, 12 jam, pelarut asam asetat glasial
Hasil uji kemurnian (KLT) menunjukkan terdapat 3 spot dan disimpulkan bahwa reaksi belum berlangsung dengan sempurna.
- d. Suhu 125°C, 5 menit, pelarut asam asetat glasial
Tidak terbentuk hasil reaksi.
- e. Suhu 95°C, 6 jam, pelarut dioksan
Hasil uji kemurnian (KLT) menunjukkan terdapat 1 spot dan disimpulkan untuk sementara bahwa reaksi telah berlangsung dengan sempurna dan hasil murni. Sampel dari tahap inilah yang ditindaklanjuti dengan elusidasi struktur dan diperoleh bahwa hasil sintesis memiliki kesesuaian dengan senyawa hasil sintesis tahap 2.

BAB 5

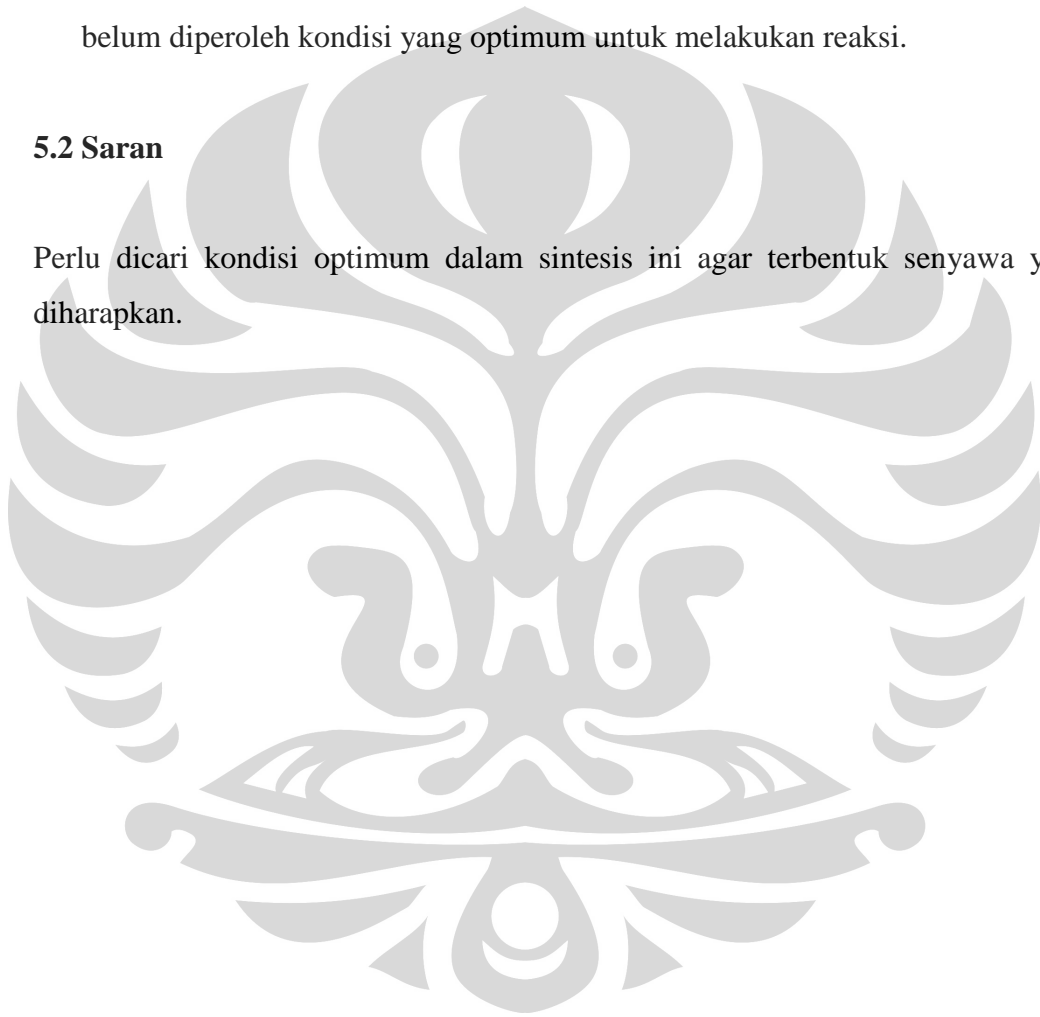
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- a. Produk sintesis tahap 1 adalah senyawa yang diharapkan (benzoilglisin).
- b. Produk sintesis tahap 2 adalah asetilasi dari senyawa yang diharapkan.
- c. Produk sintesis tahap 3 belum terbentuk senyawa yang diharapkan karena belum diperoleh kondisi yang optimum untuk melakukan reaksi.

5.2 Saran

Perlu dicari kondisi optimum dalam sintesis ini agar terbentuk senyawa yang diharapkan.

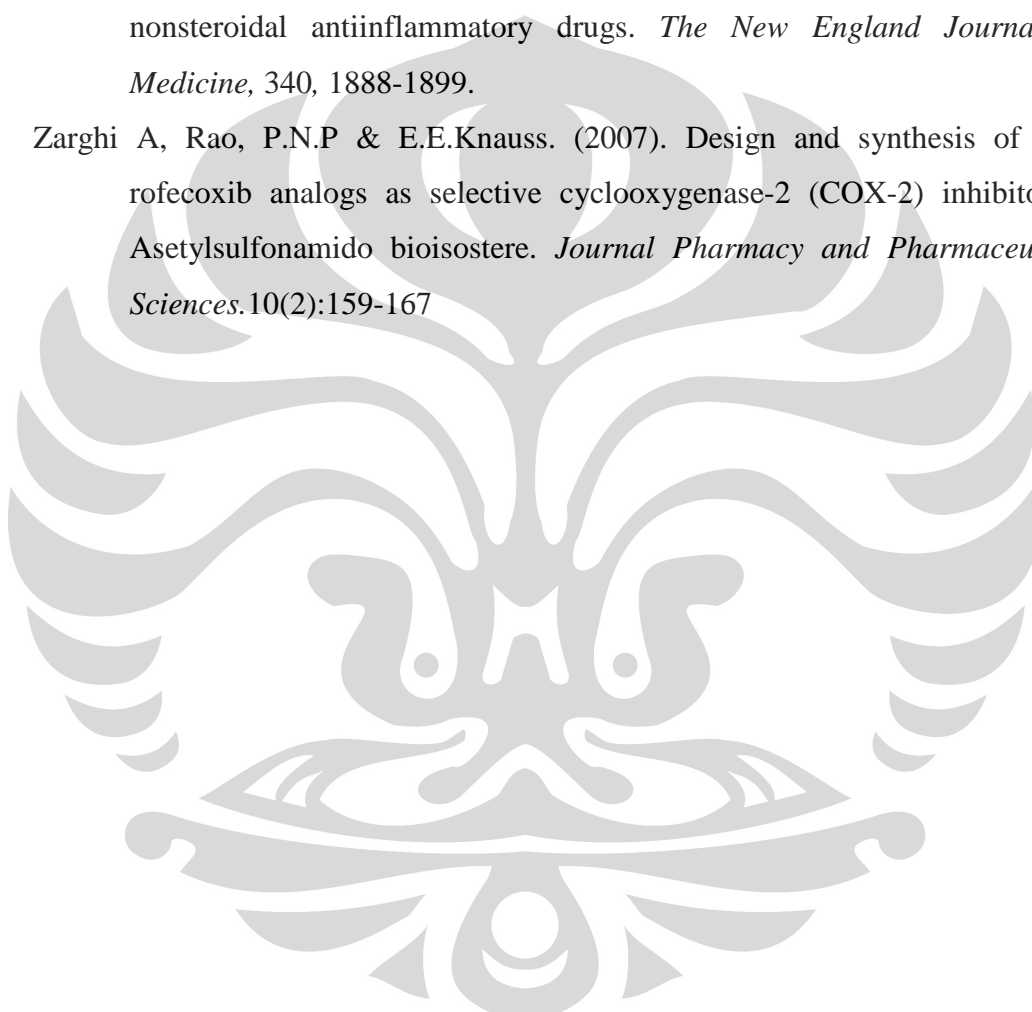


DAFTAR ACUAN

- Coruzzi, G, Verturi N, & Spaggiari S. (2007). Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: Selective COX-2 inhibitor and beyond. *Acta Biomedica*, 78: 96-110
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia edisi IV*. (1995). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 822
- Donald L. Robertson. (n.d.). *Organic chemistry (chem211) experiments*. <http://www.miracosta.edu/home/dlr/211exp7.htm>.
- Foye, W.O. (Ed). (1996). *Prinsip-prinsip kimia medisinal*. (Raslim Rasyid dkk., Penerjemah). Yogyakarta: Gajah Mada University Press, 1095-1147
- Furniss BS, Hannaford AJ, Rogers V, Smith PWG, & Tatchel AR. (1978). *Vogel's textbook of practical organic chemistry fourth edition*. Longman Group Ltd. England, 100-230, 884-885
- Gritter R, Bobbit J, & Schwarting A. (1985). *Pengantar kromatografi*. (Padmawinata K., Penerjemah). Bandung: Penerbit ITB. 35-70
- Hamidian, Hooshang, Ahmad Momeni Tikdari, & Hojatollah Khabazzadeh. (2005). Synthesis of new 4(3H)-quinazolinone derivatives using 5(4H)-oxazolones. *Molecules*, 11, 377-382.
- Harder, A.T. & An, Y.H. (2003). The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: a concise review. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43, 807-815.
- Harmita. (2006). *Buku ajar analisis fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, 205-268
- Harmita. (2007). *Elusidasi struktur*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, 161-164
- Kuan YJ, Charnley SB, & Huang HC. (2003). Interstellar glycine. *The Astrophysical Journal*, 593 (2): 848–867. doi:10.1086/375637
- Lacroix, G., Peignier, R., Pepin, R., Bascou, J. P., Perez, J. & Schmitz, C. (2000). *Fungicidal 2-imidazolin-5-ones and 2-imidazoline-5-thiones*. United States Patent 6002016 US Patent No. 6002016. *Chemical Abstrack*. 132. <http://www.freepatentsonline.com/6002016.html>.

- Lombardino, G. (1985). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Chemistry and Pharmacology of Drugs Volume 5*. New York: A Wiley-Interscience Publication, 442
- Pande, K., Kalsi, K.R., & Bhalla, T.N. (1987). Some newer imidazolones and their anti-inflammatory activity. *Pharmazie*, 42, 269
- Saravanana, Sampath, et al. (2004). Synthesis and antibacterial activity of some imidazole-5-(4H)one derivatives. *Archives Pharmacy Chemical Life Science* 2005, 338, 488-492
- Sastrohamidjojo, Hardjono. (1991). *Spekroskopi*. Yogyakarta: Penerbit Liberty, 102
- Shida, et al. (1988). 1,5-diphenyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide derivatives and herbicidal composition containing the same. *Chemical Abstracts*, vol. 100, No. 19, Column 1, Abstract No. 156607x, Kureha Chemical Ind. Co, Tokyo
- Skoog, DA & Leary J. (1992). *Principles of instrumental analysis. Fourth Edition*. Saunders College Publishing. USA: 252-288, 619-623
- Sudjadi. (1983). *Penentuan struktur senyawa organik*. Yogyakarta: Penerbit Fakultas Farmasi UGM, 129-250
- Suhartati, Tati. (1986). *Sintesis beberapa senyawa turunan asam benzoat*. Thesis Magister Kimia Universitas Gadjah Mada: Yogyakarta
- Takao, Maki & Kazuo Takeda. (2002) *Benzoic acid and derivatives*. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 2002, Wiley-VCH, Weinheim. doi: 10.1002/14356007.a03_555
- Tandel RC & Denni Mammen. (2008). Synthesis and study of some compounds containing oxazolone ring, showing biological activity. *Indian Journal of Chemistry*. Vol.47B. pp.932-937.
- Touchstontou J & Dobbins M. (1983). *Practice of thin layer chromatography*. University of Pennsylvania School of Medicine: 1-14
- Tuyen, T.N., Sin, K.S., Kim, H.P., & Park, H. (2005). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1,5-diarylimidazoles *Pharmacy Research Archives*, 28, 1013-1018.

- Wahyono, Djoko, Arief Rahman Hakim, & Agung Endro Nugroho. (2007). Profil farmakokinetika sulfasetamid pada tikus gagal ginjal karena diinduksi uranil nitrat. *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(3), 117 – 123, 2007
- Windholz M, Budavari S, Stroumstos LY, & Fertig MN. (2006). *The merck index an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, fourteenth edition*. New York: Whitehouse Station, 184, 776, 1526
- Wolfe, M.M., Lichtenstein, & D.R. Singh, G. (1999). Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*, 340, 1888-1899.
- Zarghi A, Rao, P.N.P & E.E.Knauss. (2007). Design and synthesis of new rofecoxib analogs as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors : Asetylsulfonamido bioisostere. *Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.10(2):159-167





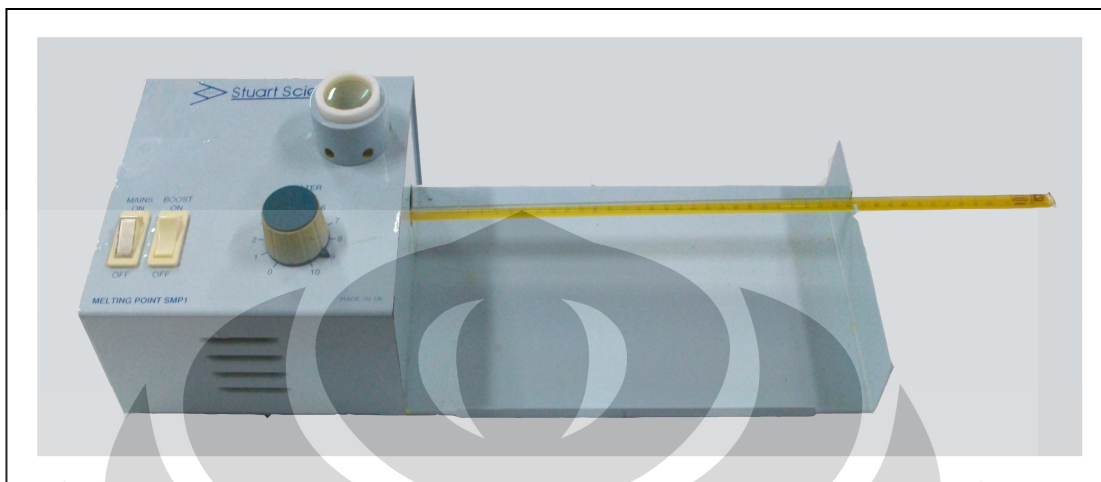
GAMBAR



Gambar 3.1 *TLC Scanner III* (Camag)



Gambar 3.2 Spektrometer UV-Vis Jasco V-530



Gambar 3.3 Alat penentuan jarak lebur (Stuart Scientific)



Gambar 3.4 Spektrometer infra merah FTIR 8400S (Shimadzu)



Gambar 4.1 Hasil sintesis tahap 1 (Benzoilglisin / Asam Hipurat)



Gambar 4.2 Perbandingan senyawa hasil sintesis; berturut-turut dari kiri ke kanan: tahap 1 (Benzoilglisin), tahap 2, tahap 3



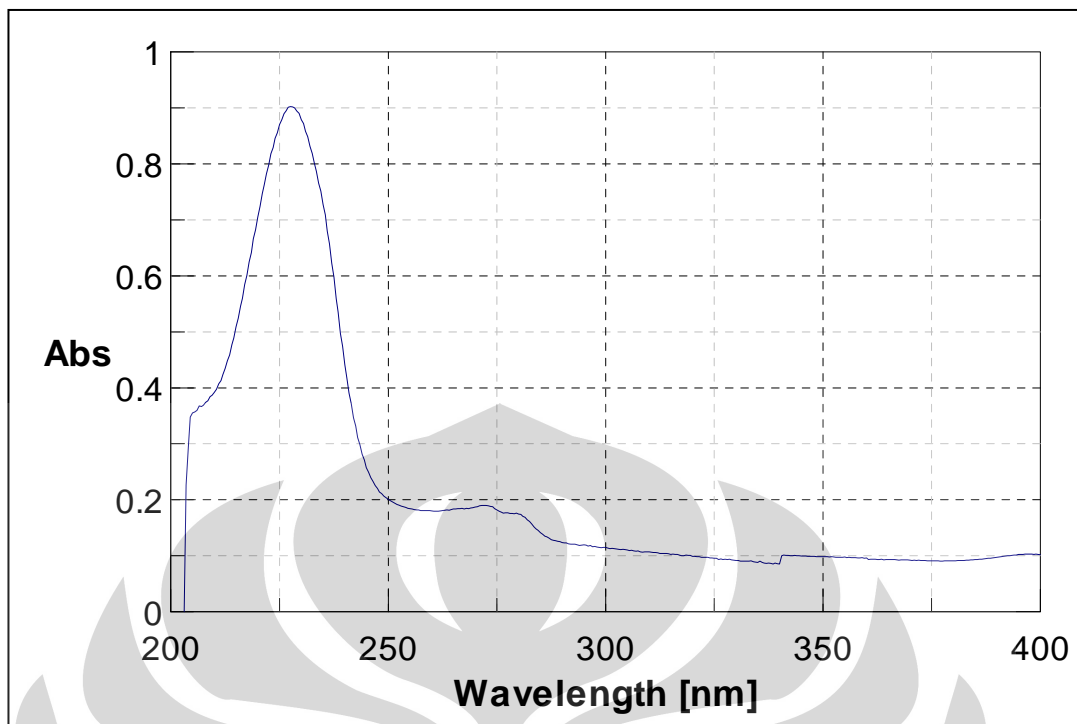
Keterangan:

- Larutan glisin dalam metanol
- Larutan benzoil klorida dalam metanol
- Larutan senyawa hasil sintesis tahap 1 (benzoil glisin) dalam metanol

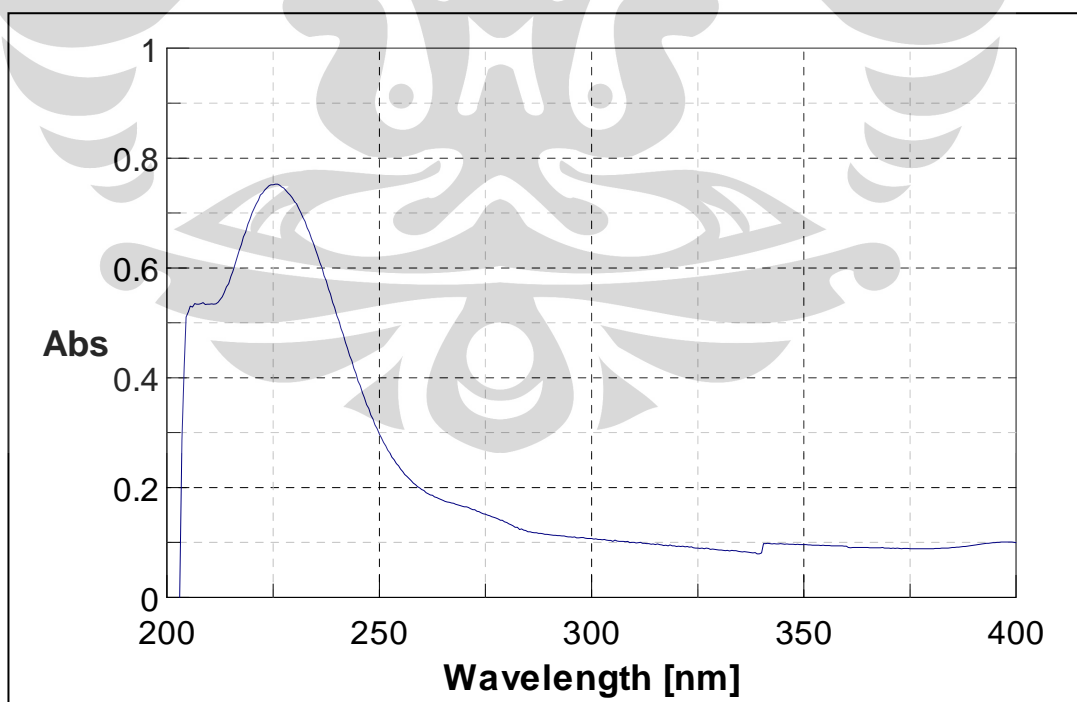
Gambar kiri: hasil KLT setelah disemprot dengan penampak bercak ninhidrin dan diamati tanpa sinar ultraviolet

Gambar kanan: hasil KLT yang diamati di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm

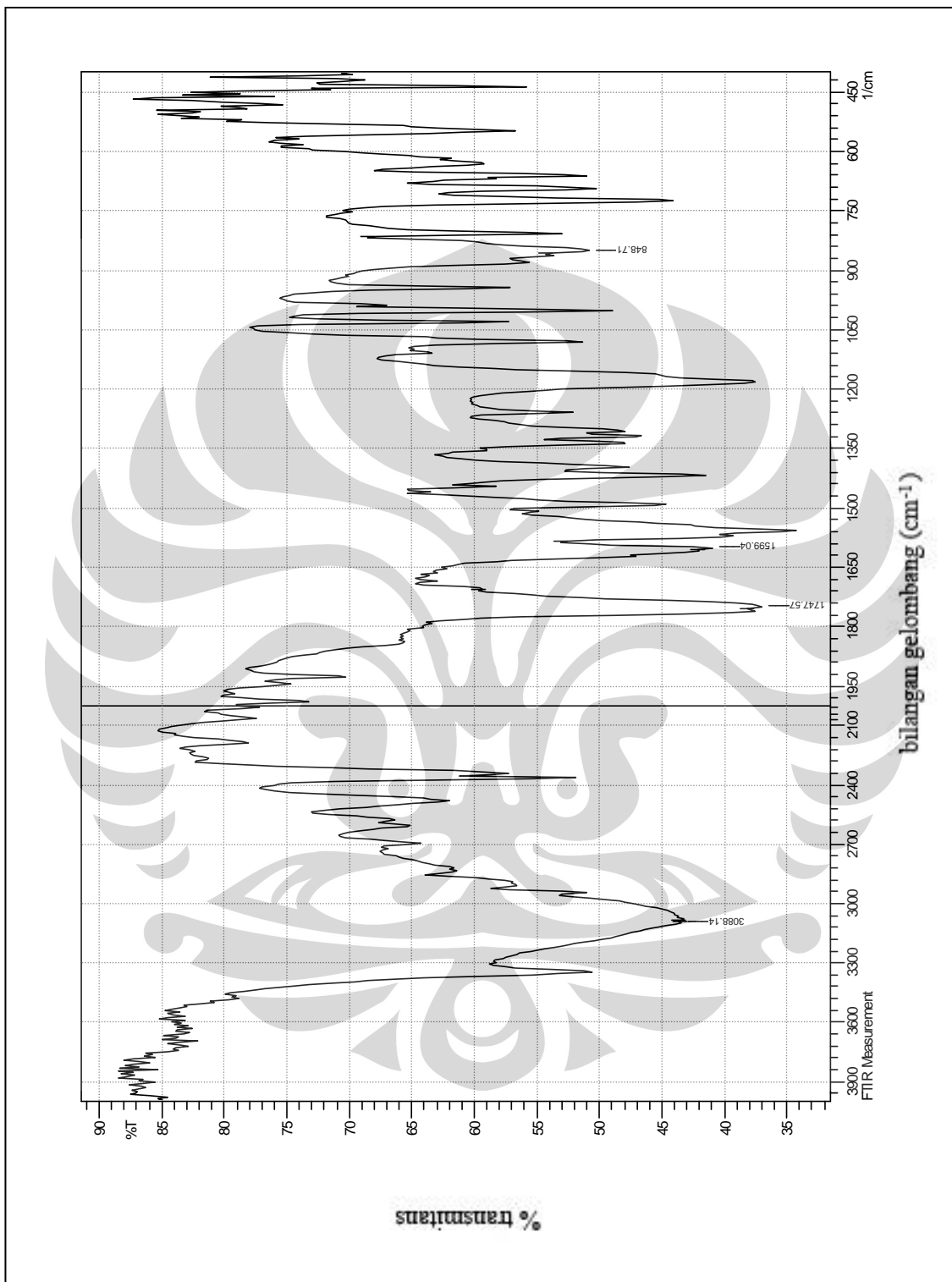
Gambar 4.3 Hasil kromatografi lapis tipis larutan a, b, c dengan eluen air -1-propanol (1:2).



Gambar 4.4 Spektrum UV-Vis benzoil klorida 10 ppm



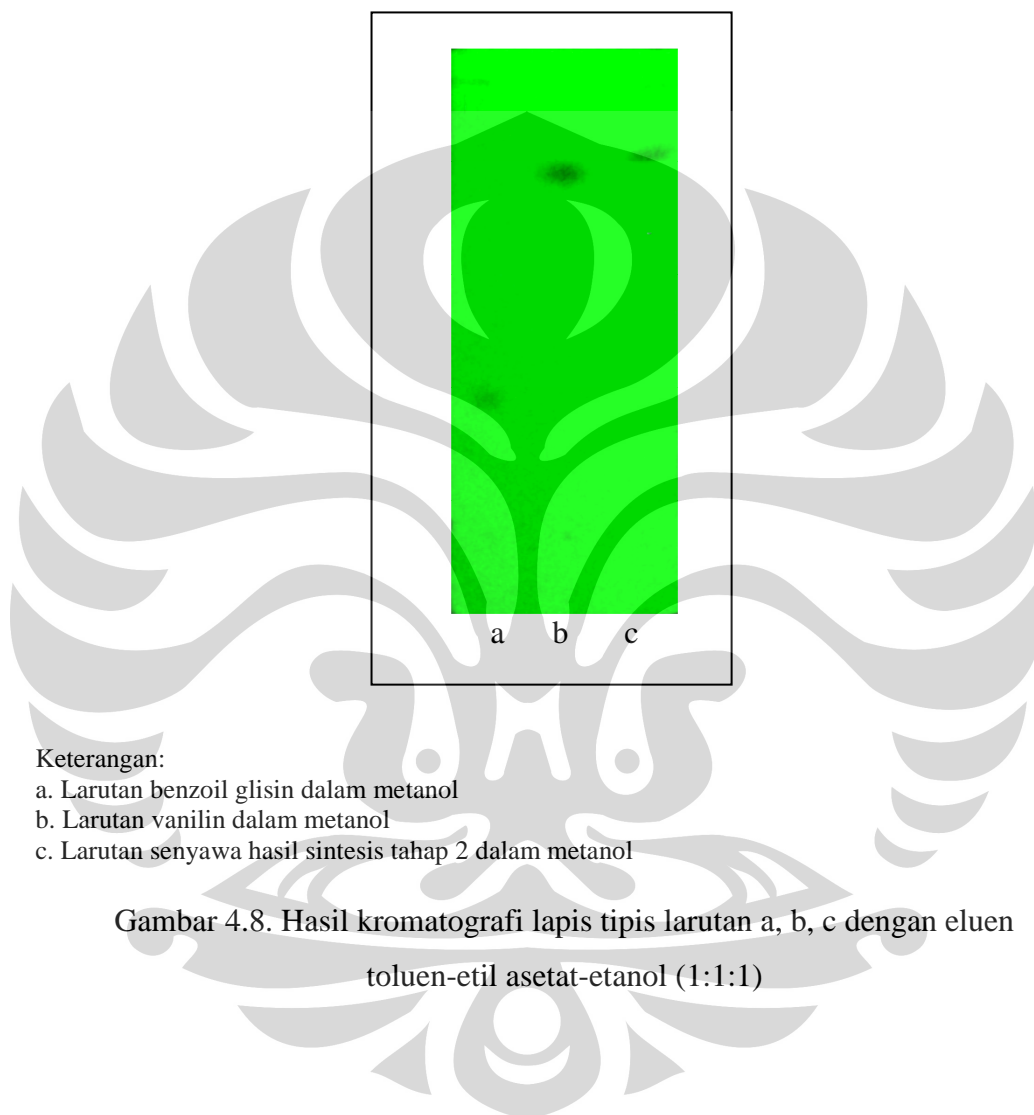
Gambar 4.5 Spektrum UV-Vis benzoil glisin 10 ppm



Gambar 4.6 . Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 1



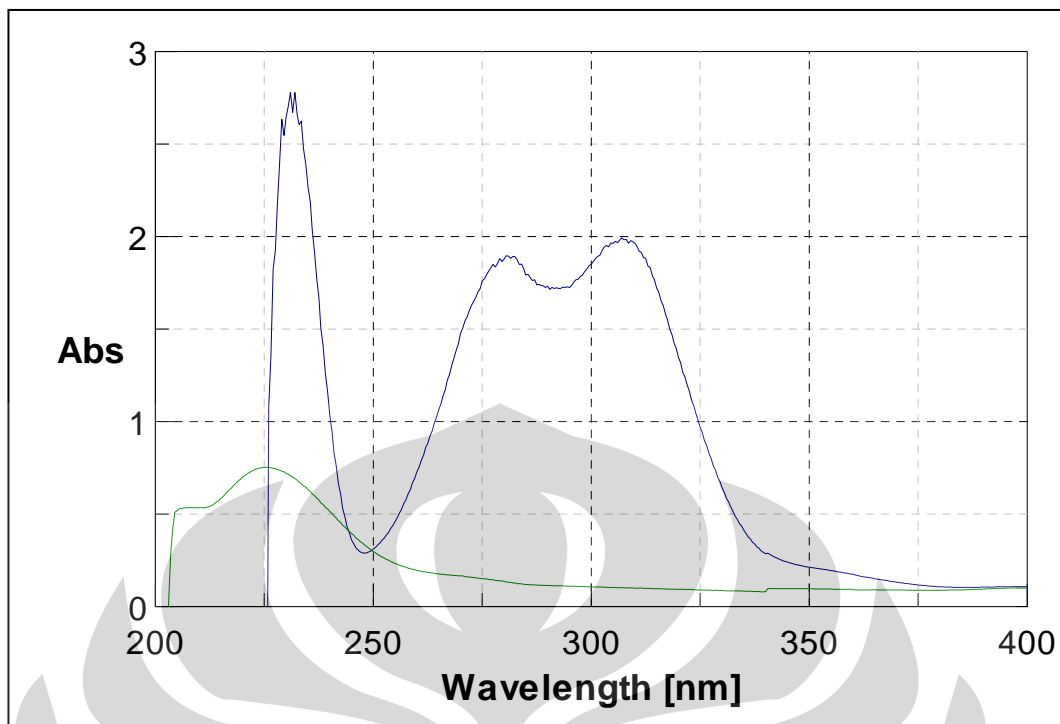
Gambar 4.7 Hasil sintesis tahap 2



Keterangan:

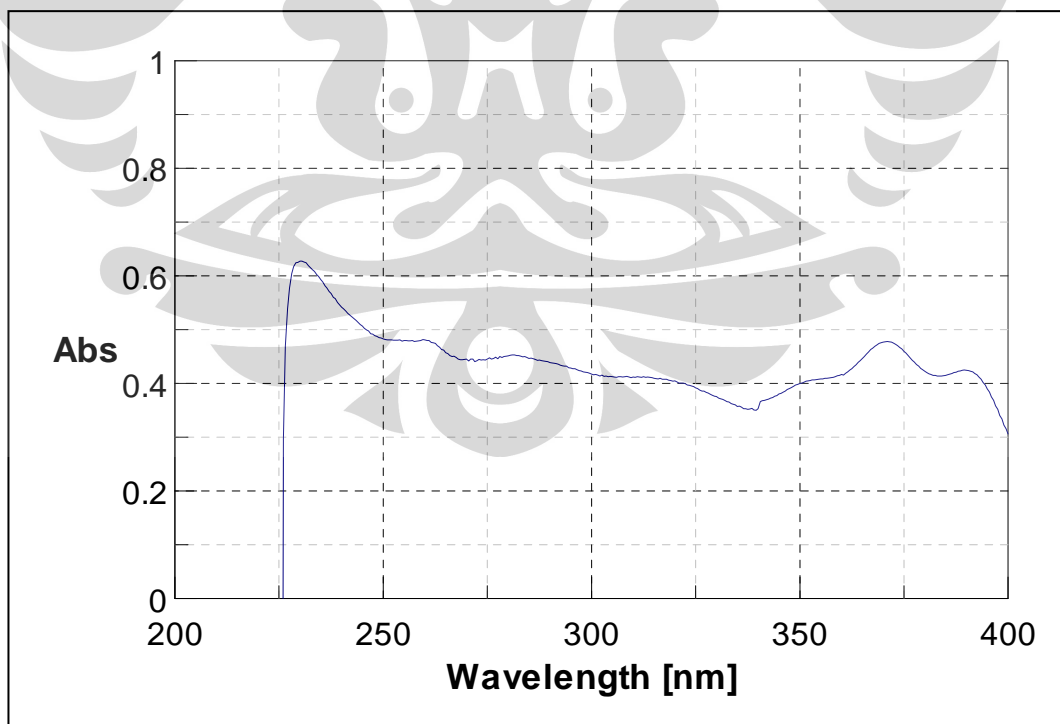
- a. Larutan benzoil glisin dalam metanol
- b. Larutan vanilin dalam metanol
- c. Larutan senyawa hasil sintesis tahap 2 dalam metanol

Gambar 4.8. Hasil kromatografi lapis tipis larutan a, b, c dengan eluen toluen-etil asetat-etanol (1:1:1)

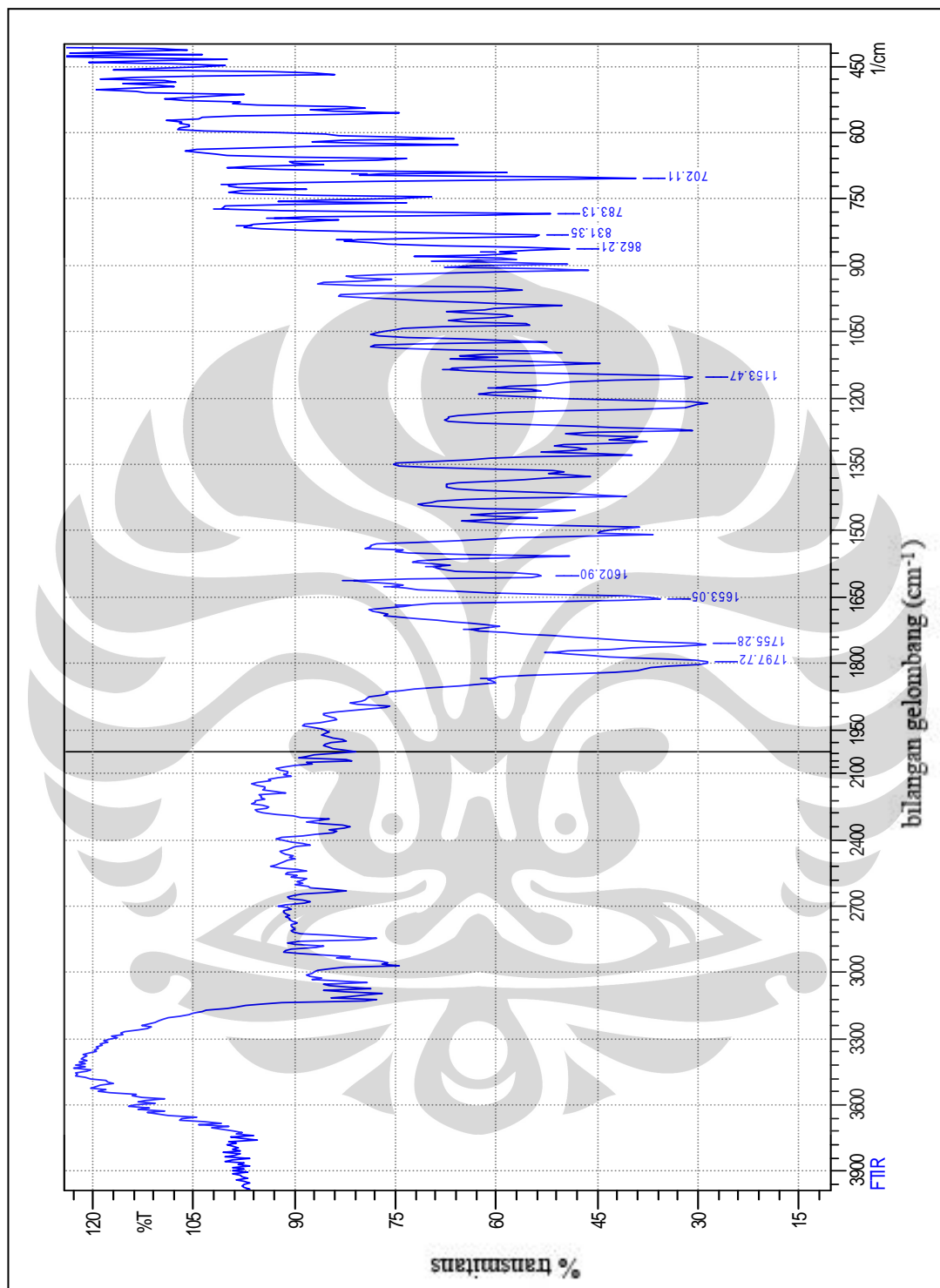


Keterangan:
- - - vanilin
- - - benzoil glisin

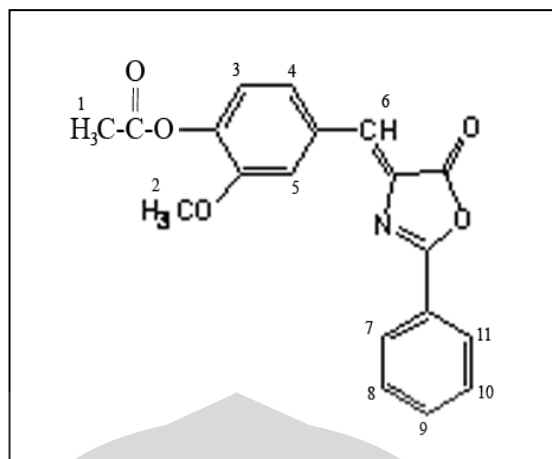
Gambar 4.9 Overlay spektrum UV-Vis benzoilglisin 10 ppm dan vanilin 10 ppm



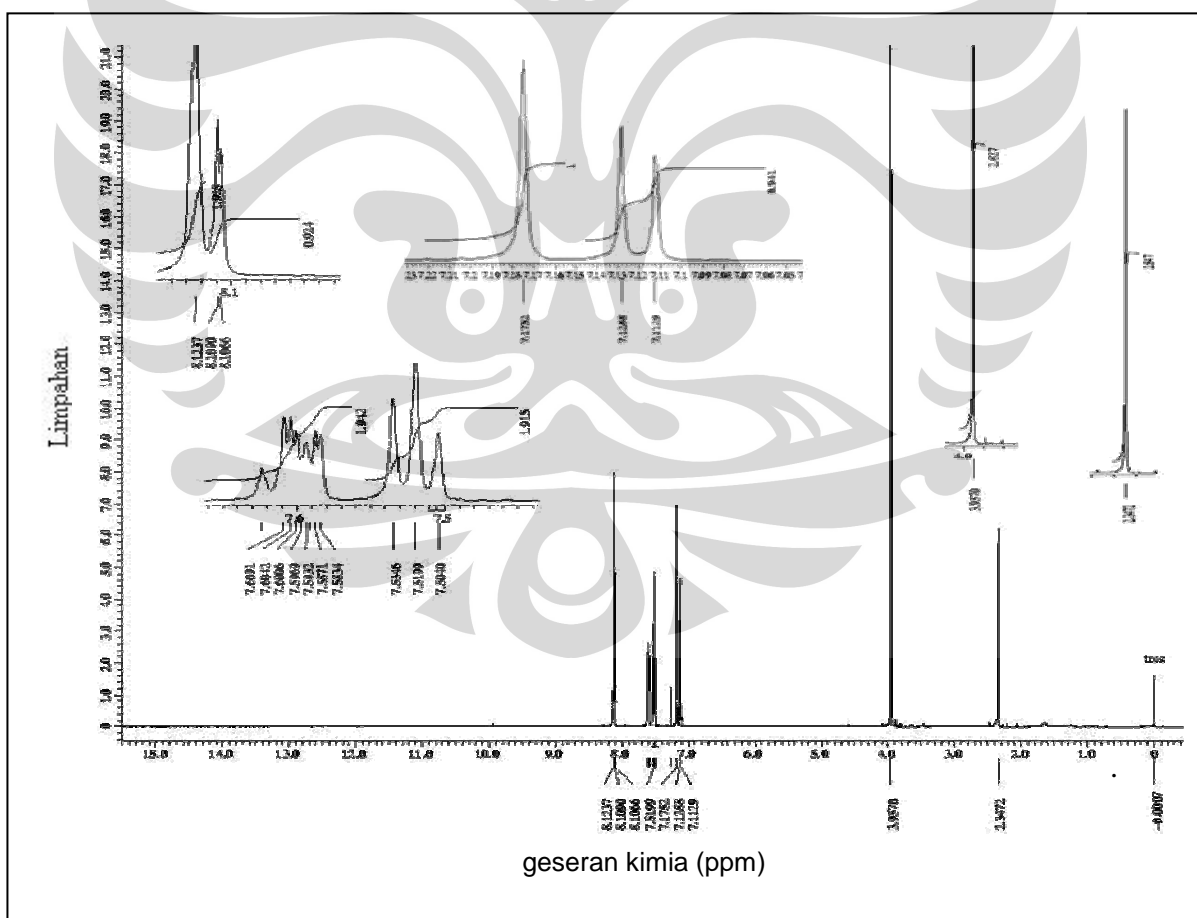
Gambar 4.10. Spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 2 10 ppm



Gambar 4.11. Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 2



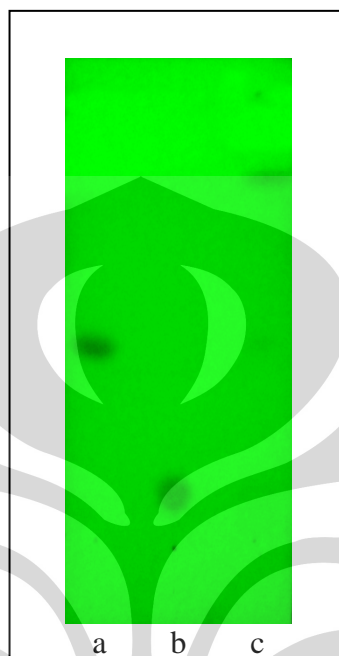
Gambar 4.12 Struktur senyawa hasil sintesis tahap 2 yang diperoleh (4-(4-asetil-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on) beserta penomorannya.



Gambar 4.13 Spektrum ¹H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 2



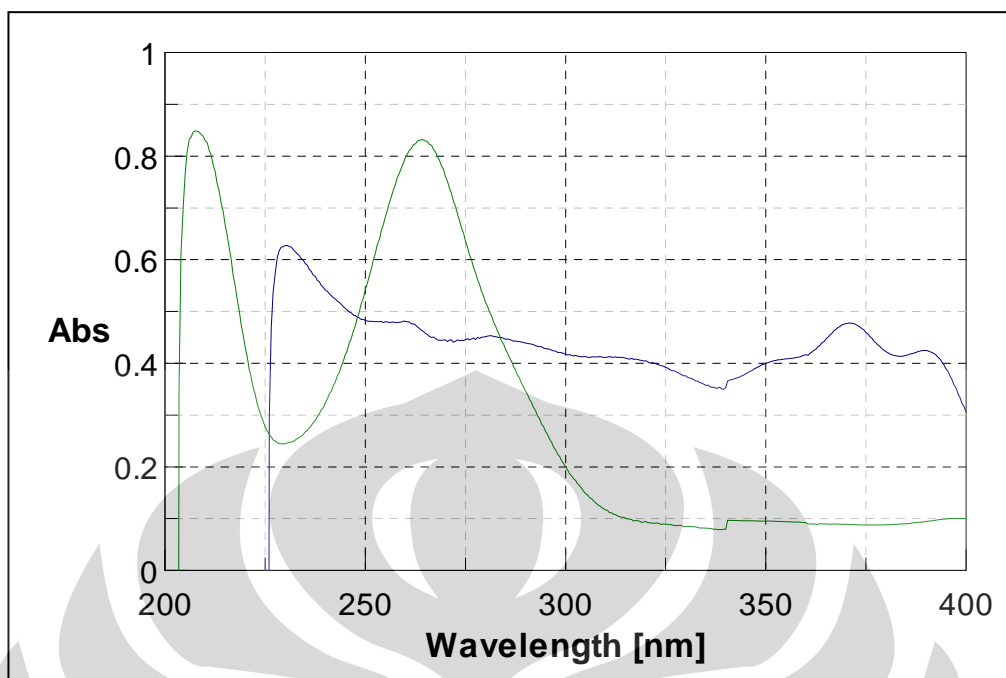
Gambar 4.14 Hasil sintesis tahap 3



Keterangan:

- Larutan senyawa hasil sintesis tahap 2 dalam metanol
- Larutan sulfasetamid Na dalam metanol
- Larutan senyawa hasil sintesis tahap 3 dalam metanol

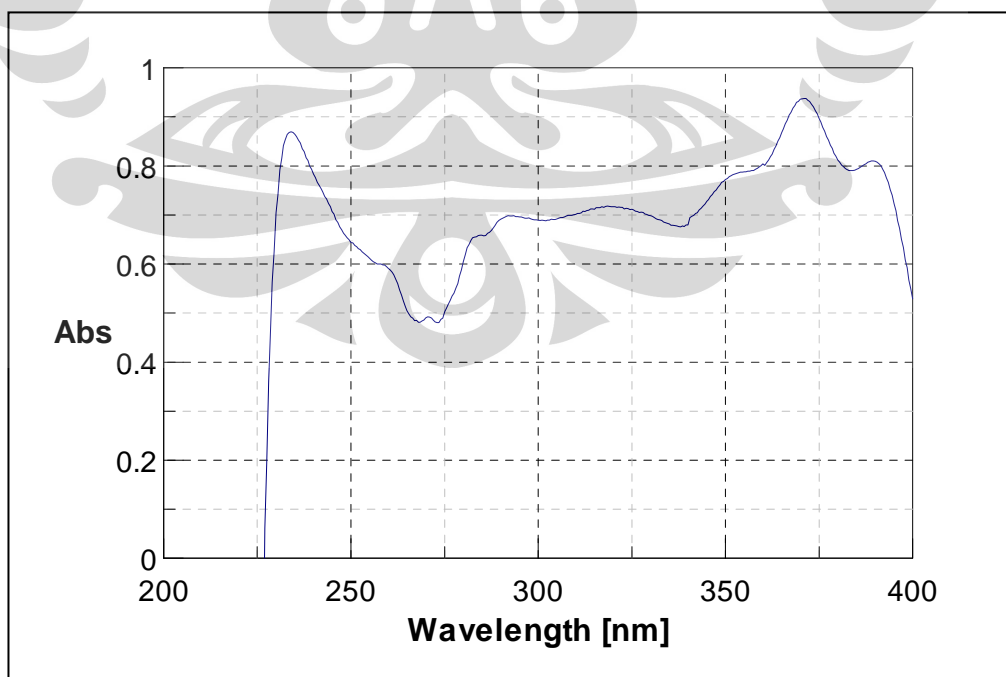
Gambar 4.15 Hasil kromatografi lapis tipis larutan a, b, c dengan eluen heksan-etil asetat-metanol (8:4:1)



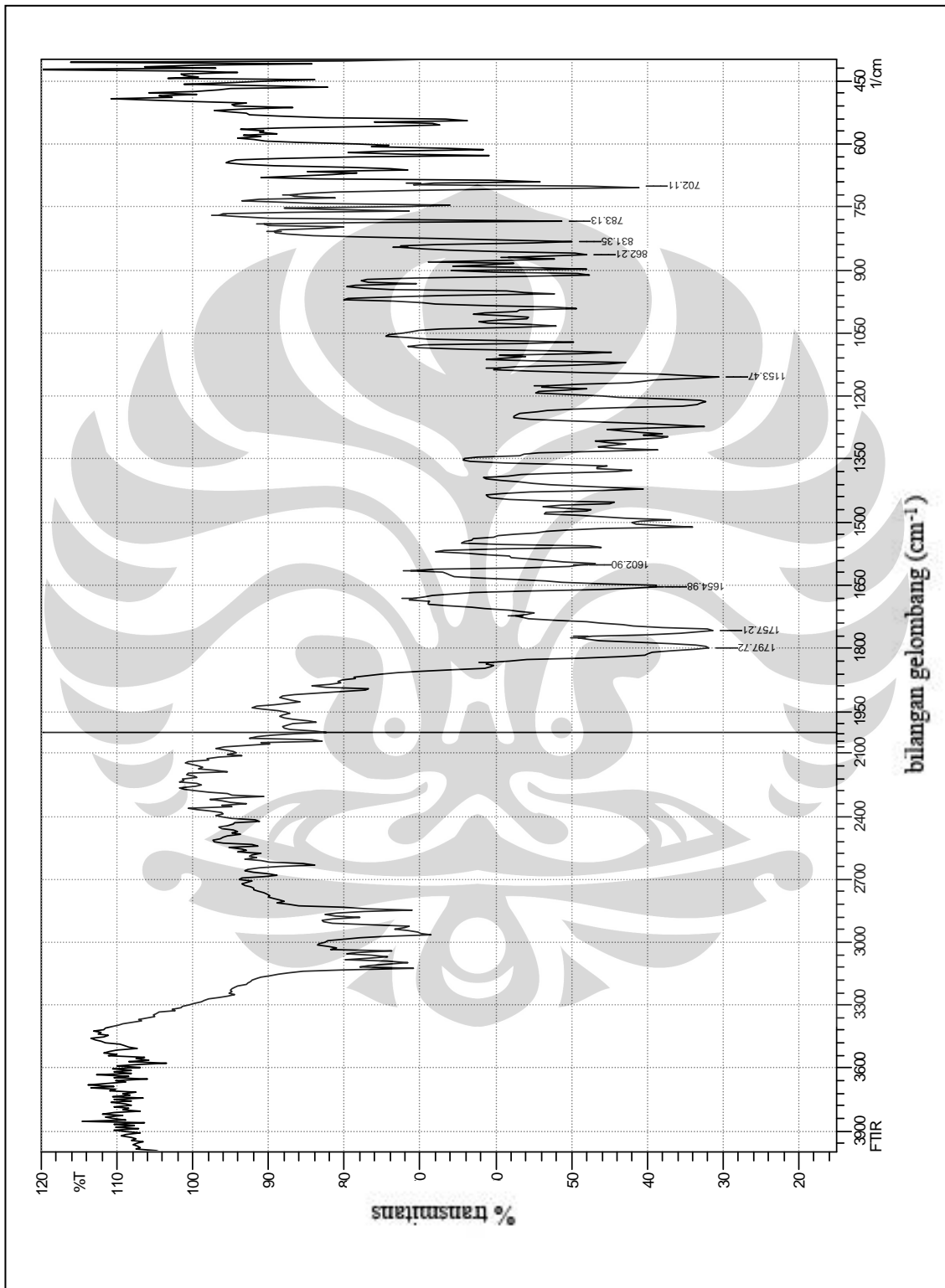
Keterangan:

- senyawa hasil sintesis tahap 2
- sulfasetamid Na

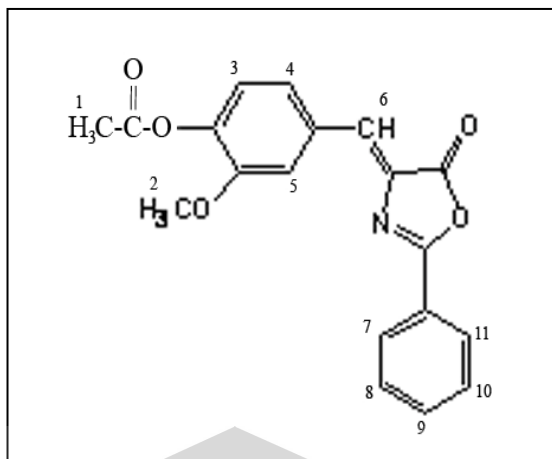
Gambar 4.16 Overlay spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 2 10 ppm dan sulfasetamid Na 10 ppm



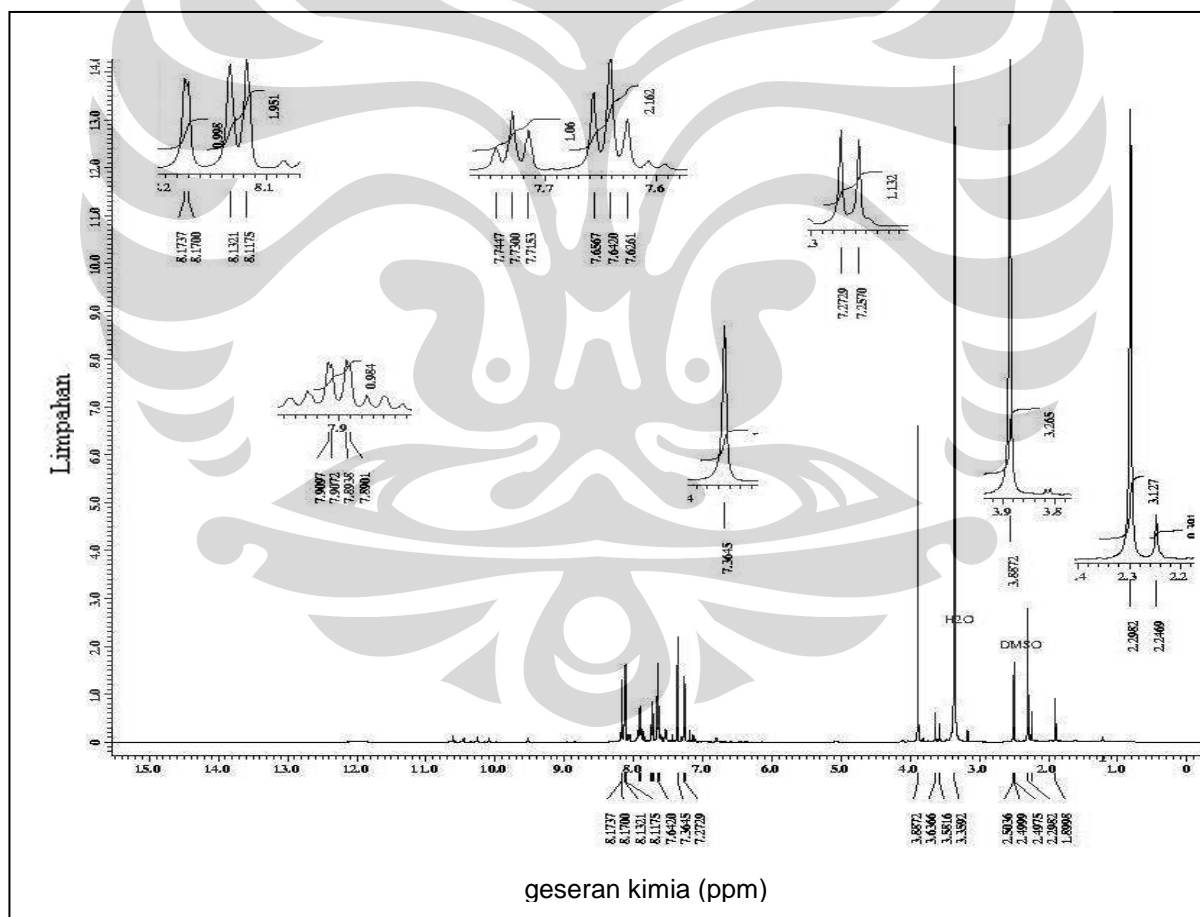
Gambar 4.17 Spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 3 10 ppm



Gambar 4.18 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 3



Gambar 4.19 Struktur senyawa hasil sintesis tahap 3 yang diperoleh (4-(4-asetil-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on) beserta penomorannya.



Gambar 4.20 Spektrum ¹H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 3



Tabel 4.1 Pemilihan Eluen Tahap 1

Eluen	Rf		
	Glisin	Benzoil Klorida	Senyawa Hasil Sintesis Tahap 1
air-butanol (1:2)	0,85	0,00	0,95
metanol-propanol (1:1)	0,15	0,00	0,87
air-propanol (1:2)	0,5	0,00	0,83

Tabel 4.2 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 1

Gugus	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
aromatis monosubstitusi	848,71
C=O amida	1599
NH	3091
C=O karboksilat	1747
OH karboksilat	2929-3288

Tabel 4.3 Pemilihan Eluen Tahap 2

Eluen	Rf		
	Benzoil Glisin	Vanilin	Senyawa Hasil Sintesis tahap II
kloroform-metanol-amoniak (9:1:2)	0,35	0,50	0,55
heksan-etil asetat-etanol (1:1:1)	0,44	0,95	0,98
toluen-etil asetat-etanol (1:1:1)	0,29	0,79	0,83

Tabel 4.4 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 2

Gugus	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
Gugus karbonil (C=O)	
fenolik ester	1797,72
lakton	1755,28
Aromatis	
Trisubstitusi	831,35 dan 862,21
Monosubstitusi	702,11 dan 783,13
C=N- (N tersier)	1653,05
C=C (alkena)	1602,90
C-O-C (eter)	1153,47

Tabel 4.5 Geseran Kimia Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis tahap 2

Posisi	σ (ppm)	Splitting	Integrasi	Proton
1	2,3472	singlet	2,847	3
2	3,9570	singlet	2,827	3
3	7,1208	doublet	0,941	1
4; 9	7,5963 (berimpit)	doublet; triplet	1,942	2
5	8,1066	singlet	0,924	1
6	7.1752	singlet	1	1
7 & 11	8,1164	doublet	1,925	2
8 & 10	7,5193	triplet	1,915	2

Pelarut CDCl_3 ; frekuensi 500MHz

Tabel 4.6 Pemilihan Eluen Tahap 3

Eluen	Rf		
	Senyawa Hasil Sintesis tahap II	Sulfasetamid Na	Senyawa Hasil Sintesis tahap III
heksan-etil asetat (3:2)	0,45	0,00	0,95
heksan-petroleum eter-etil asetat (1:1:2)	0,90	0,10	0,34
heksan-etil asetat-metanol (8:4:1)	0,41	0,08	0,85

Tabel 4.7 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 3

Gugus		Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
Gugus karbonil (C=O)	fenolik ester	1797,72
	lakton	1757,21
Aromatis	Trisubstitusi	831,35 dan 862,21
	Monosubstitusi	702,11 dan 783,11
C=N-	(N tersier)	1654,98
C=C	(alkena)	1602,90
C-O-C	(eter)	1153,47

Tabel 4.8 Geseran Kimia Spektrum ¹H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 3

Posisi	σ (ppm)	Splitting	Integrasi	Proton
1	2,2982	singlet	3,127	3
2	3,8872	singlet	3,265	3
3	7,2649	doublet	1,132	1
4	7,9005	doublet	0,984	1
5	8,1718	Singlet	0,998	1
6	7,3645	Singlet	1	1
7 & 11	8,1248	doublet	1,951	2
8 & 10	7,6414	triplet	2,162	2
9	7,7300	triplet	1,06	1

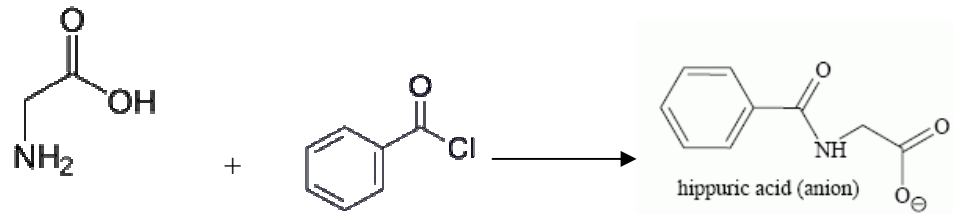
Pelarut DMSO; frekuensi 500MHz



LAMPIRAN

Lampiran 1

Stokimetri Sintesis Benzoilglisin / Asam Hipurat dari glisin dan benzoil klorida



Glisin	Benzoil klorida	
25 g	45 ml	
(0,33 mol)	(0,385 mol)	(0,33 mol)

Banyaknya benzoilglisin yang seharusnya terbentuk (berdasarkan stoikiometri)

$$= 0,33 \text{ mol} \times 179,10$$

$$= 59,1045 \text{ g}$$

Keterangan:

$$\text{BM glisin} = 75,75$$

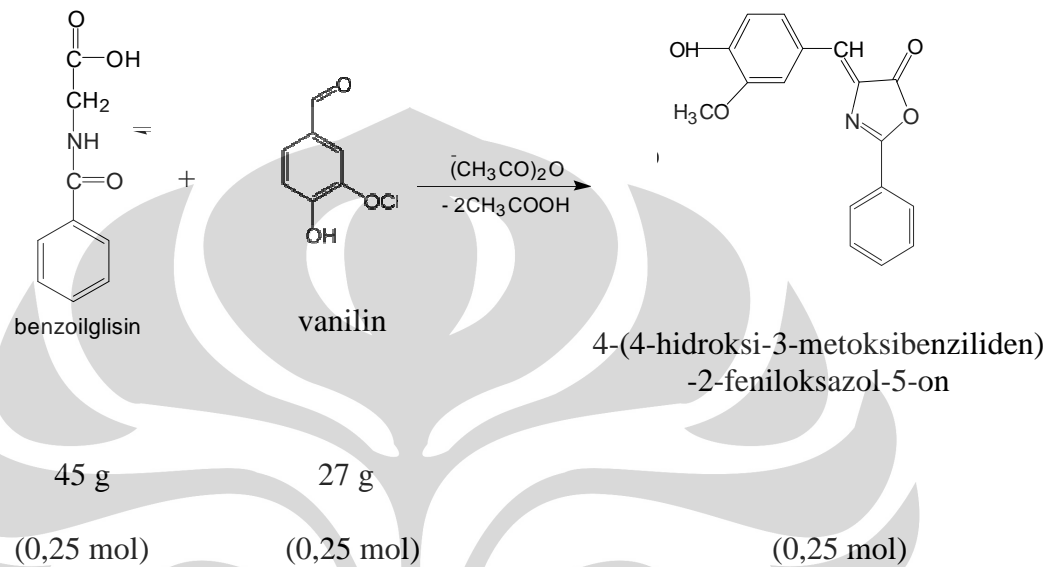
$$\text{BM benzoil klorida} = 140,26$$

$$\text{BM benzoil glisin} = 179,10$$

$$\rho \text{ benzoil klorida} = 1,210 \text{ g/ml}$$

Lampiran 2

Stoikiometri Sintesis 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on
dari benzoil glisin dan vanilin



Banyaknya senyawa hasil sintesis tahap 2 yang seharusnya terbentuk (berdasarkan stoikiometri)

$$= 0,25 \text{ mol} \times 295,32$$

$$= 73,83 \text{ g}$$

Keterangan:

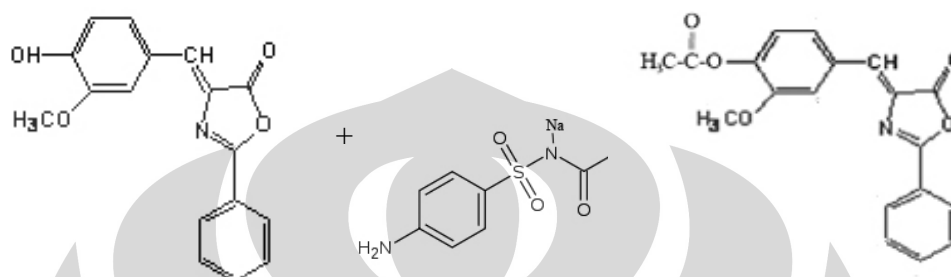
$$\text{BM benzoil glisin} = 179,10$$

$$\text{BM vanilin} = 152,15$$

$$\text{BM senyawa tahap 2} = 295,32$$

Lampiran 3

Stokiometri Sintesis N-[4-{(2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-5-okso-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il}benzen] sulfonilasetamid dari 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on dan sulfasetamid Na



4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on

29,525 g

(0,1 mol)

Sulfasetamid Na

25,424 g

(0,1 mol)

N-[4-{(2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-5-okso-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il}benzen] sulfonilasetamid

(0,1 mol)

Banyaknya senyawa hasil sintesis tahap 3 yang seharusnya terbentuk (berdasarkan stoikiometri)

$$= 0,1 \text{ mol} \times 491,52$$

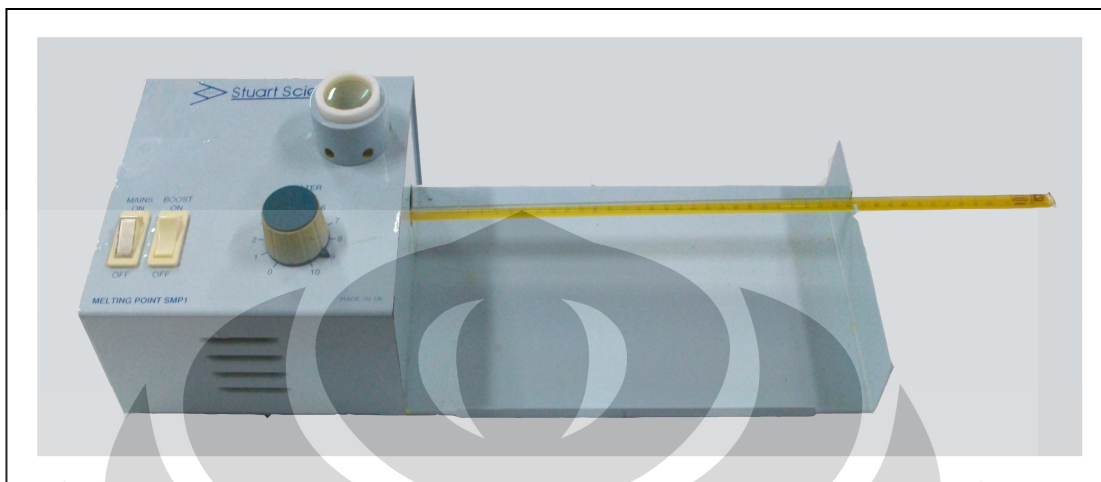
$$= 49,152 \text{ g}$$

Keterangan:

$$\text{BM senyawa tahap 2} = 295,32$$

$$\text{BM sulfasetamid Na} = 236,2$$

$$\text{BM senyawa tahap 3} = 491,52$$



Gambar 3.3 Alat penentuan jarak lebur (Stuart Scientific)



Gambar 3.4 Spektrometer infra merah FTIR 8400S (Shimadzu)



Gambar 4.1 Hasil sintesis tahap 1 (Benzoilglisin / Asam Hipurat)



Gambar 4.2 Perbandingan senyawa hasil sintesis; berturut-turut dari kiri ke kanan: tahap 1 (Benzoilglisin), tahap 2, tahap 3



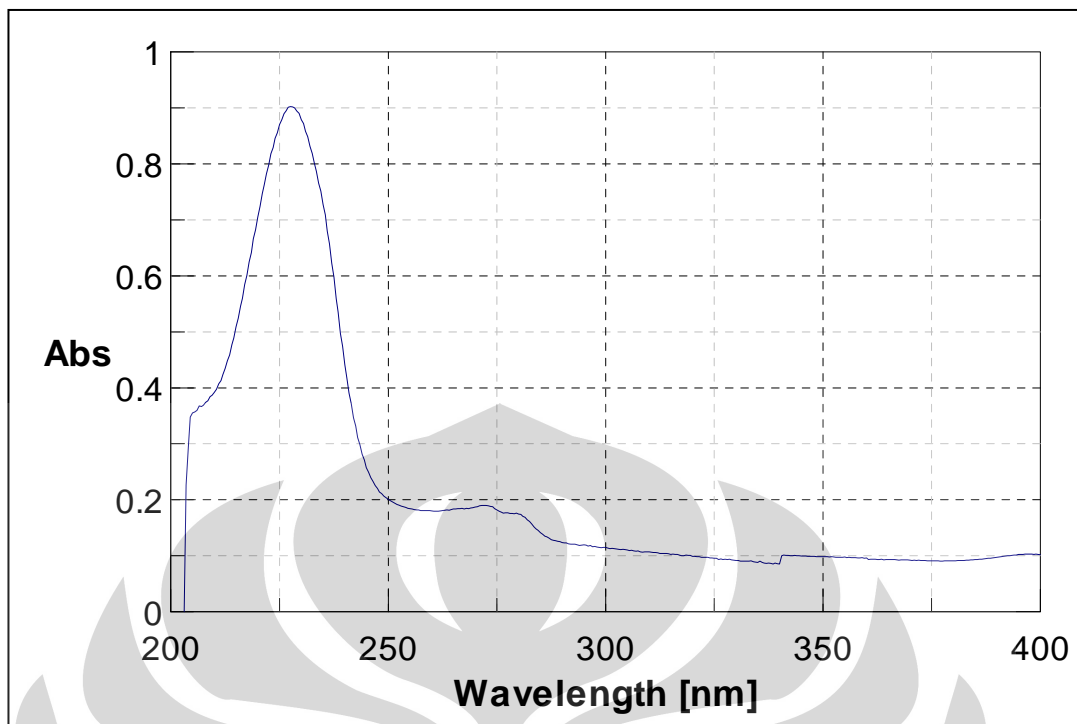
Keterangan:

- Larutan glisin dalam metanol
- Larutan benzoil klorida dalam metanol
- Larutan senyawa hasil sintesis tahap 1 (benzoil glisin) dalam metanol

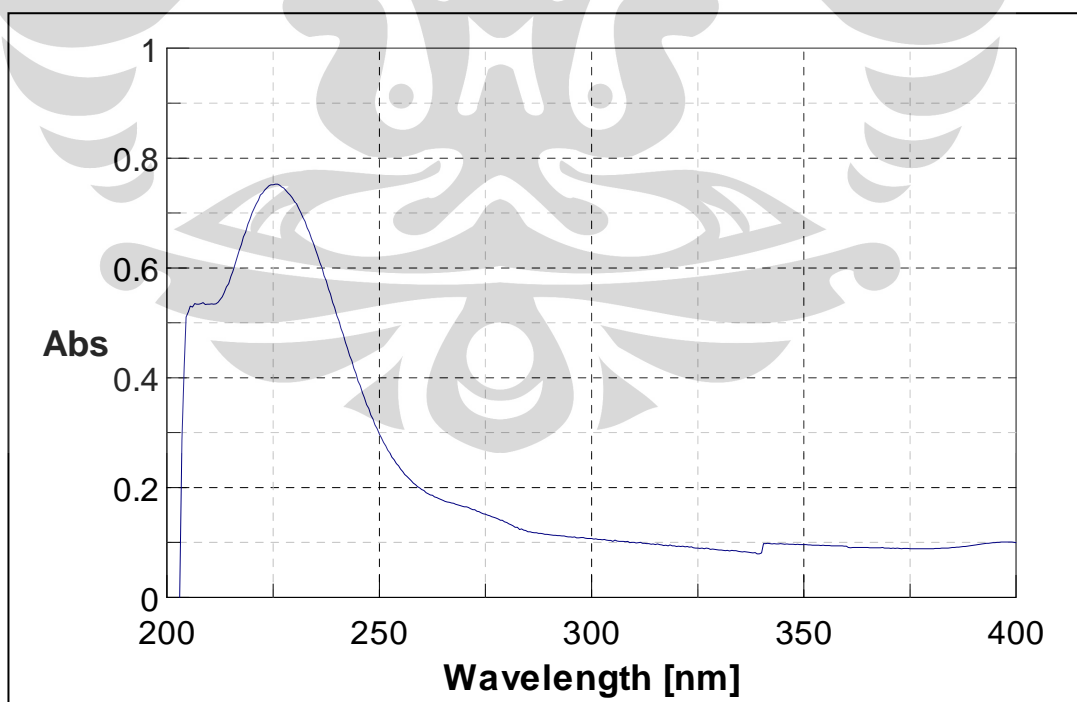
Gambar kiri: hasil KLT setelah disemprot dengan penampak bercak ninhidrin dan diamati tanpa sinar ultraviolet

Gambar kanan: hasil KLT yang diamati di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm

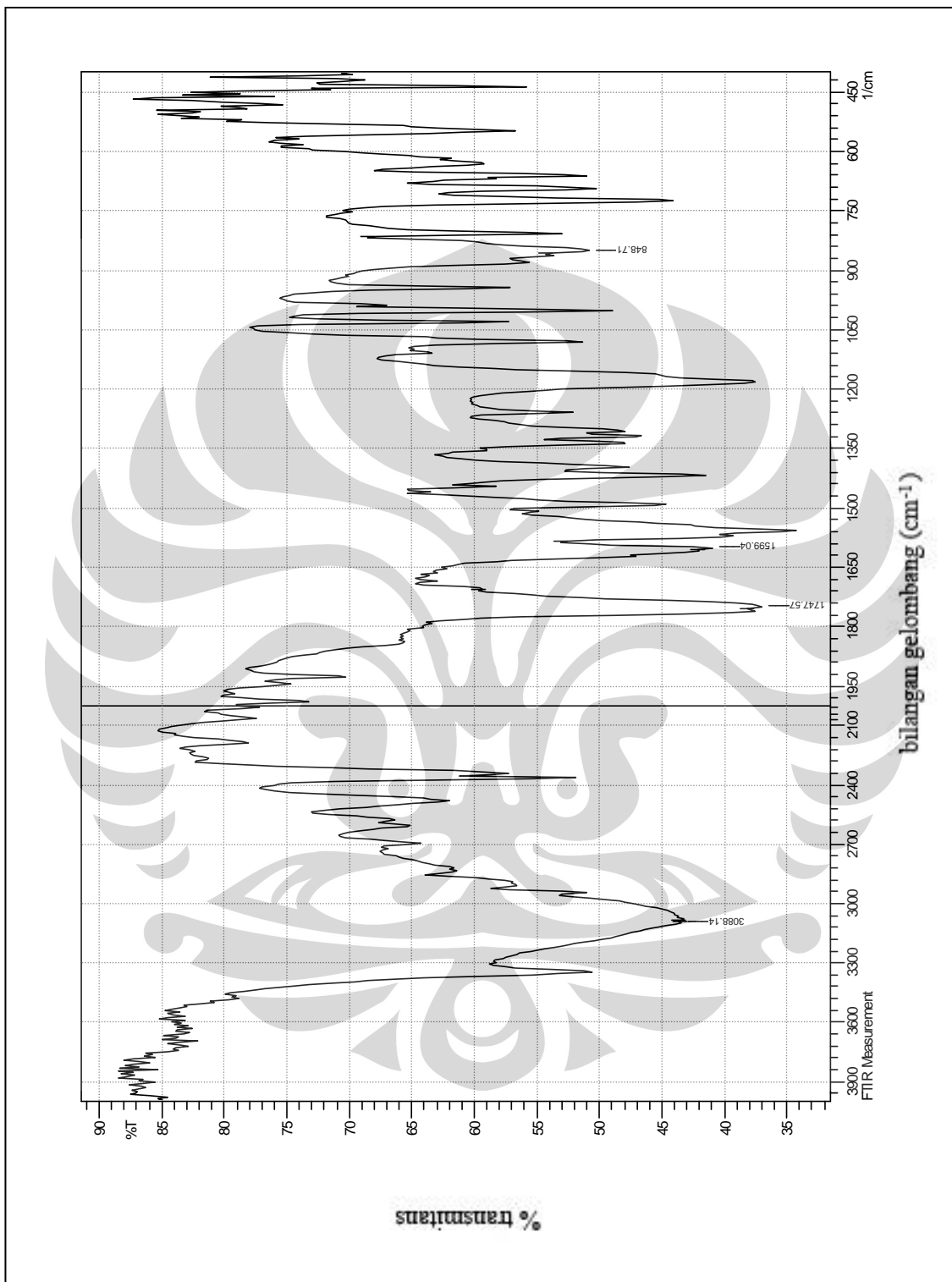
Gambar 4.3 Hasil kromatografi lapis tipis larutan a, b, c dengan eluen air -1-propanol (1:2).



Gambar 4.4 Spektrum UV-Vis benzoil klorida 10 ppm



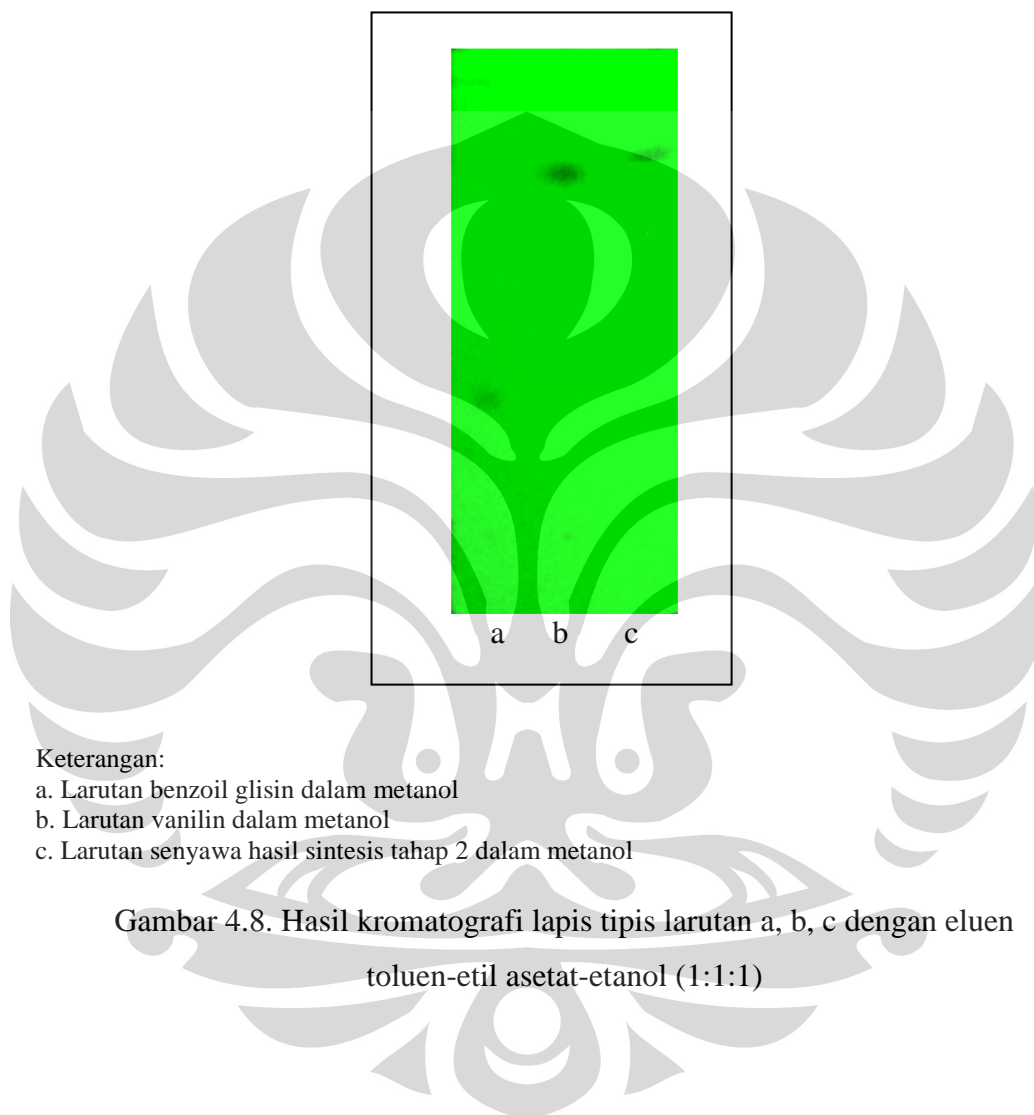
Gambar 4.5 Spektrum UV-Vis benzoil glisin 10 ppm



Gambar 4.6 . Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 1



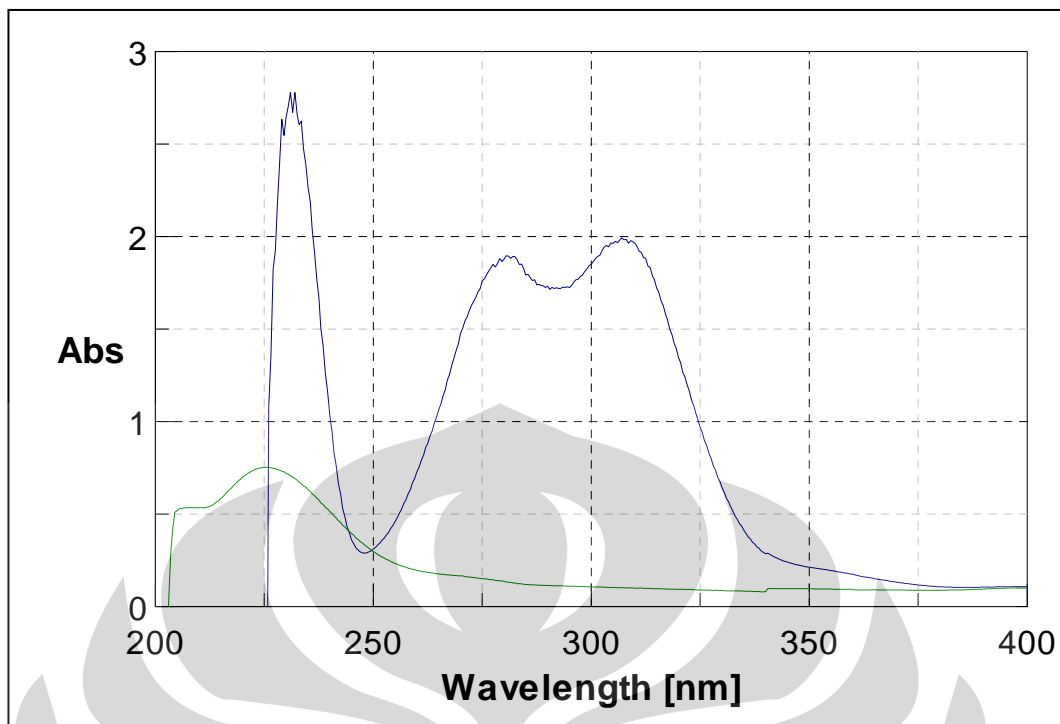
Gambar 4.7 Hasil sintesis tahap 2



Keterangan:

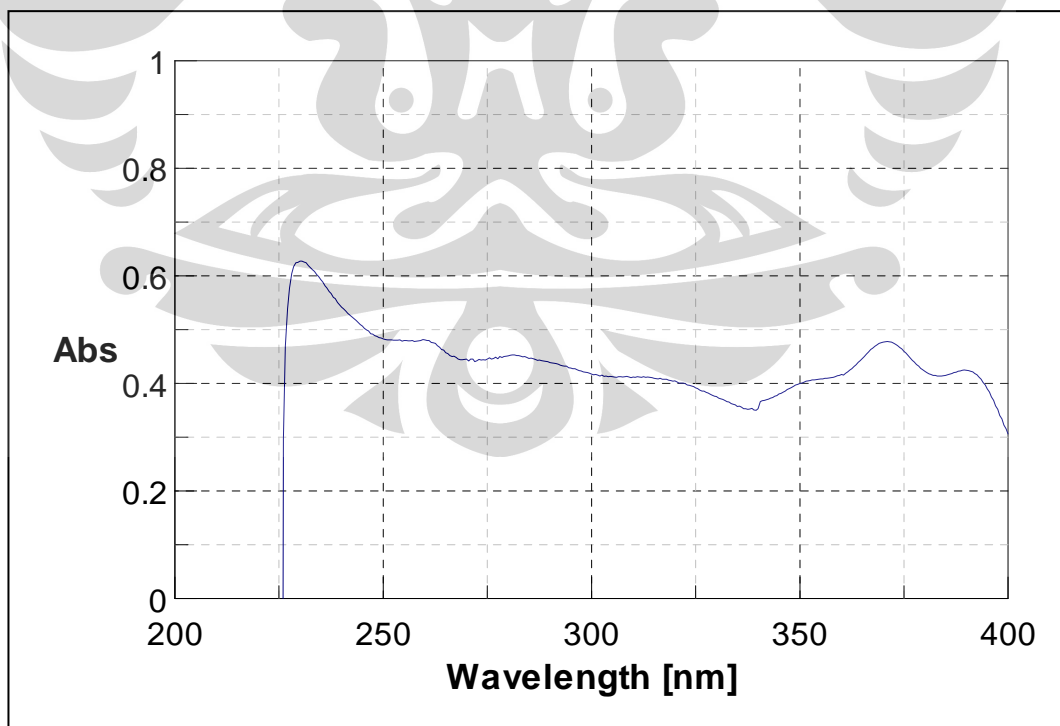
- a. Larutan benzoil glisin dalam metanol
- b. Larutan vanilin dalam metanol
- c. Larutan senyawa hasil sintesis tahap 2 dalam metanol

Gambar 4.8. Hasil kromatografi lapis tipis larutan a, b, c dengan eluen toluen-etil asetat-etanol (1:1:1)

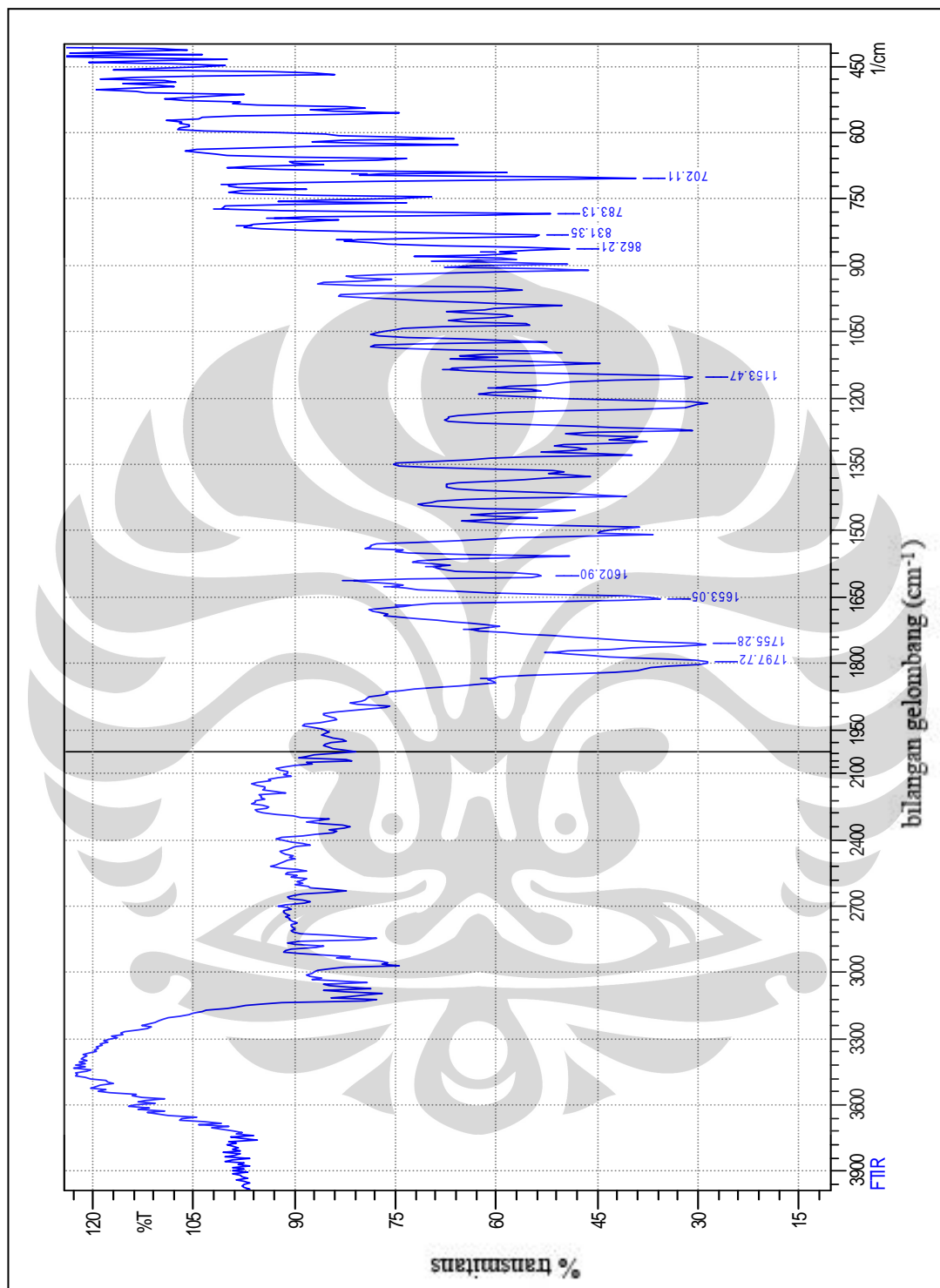


Keterangan:
- - - vanilin
- - - benzoil glisin

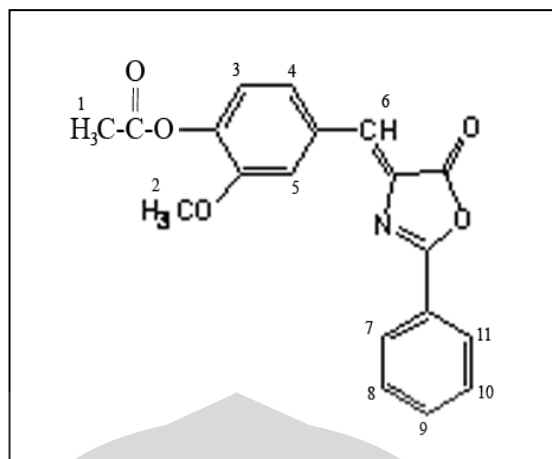
Gambar 4.9 Overlay spektrum UV-Vis benzoilglisin 10 ppm dan vanilin 10 ppm



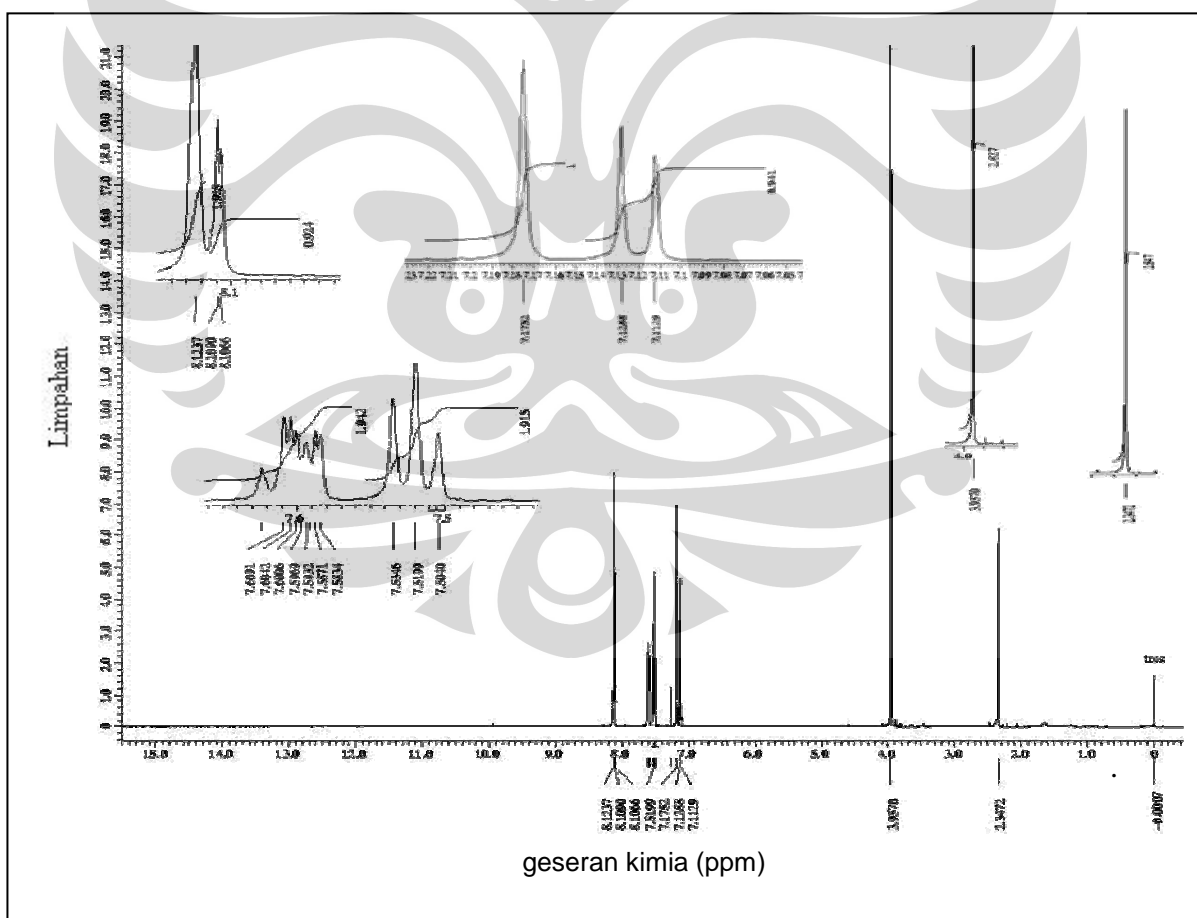
Gambar 4.10. Spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 2 10 ppm



Gambar 4.11. Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 2



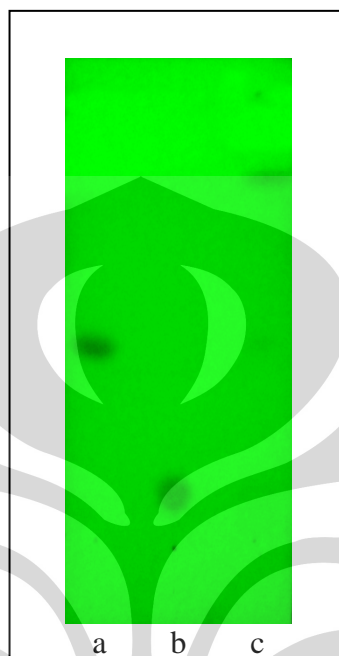
Gambar 4.12 Struktur senyawa hasil sintesis tahap 2 yang diperoleh (4-(4-asetil-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on) beserta penomorannya.



Gambar 4.13 Spektrum ¹H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 2



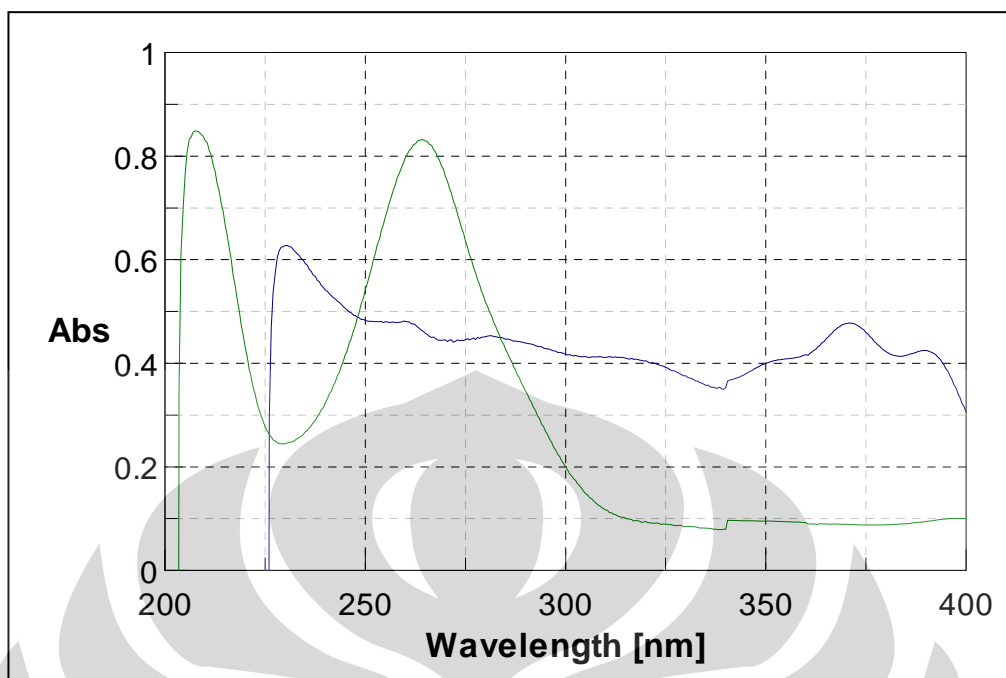
Gambar 4.14 Hasil sintesis tahap 3



Keterangan:

- Larutan senyawa hasil sintesis tahap 2 dalam metanol
- Larutan sulfasetamid Na dalam metanol
- Larutan senyawa hasil sintesis tahap 3 dalam metanol

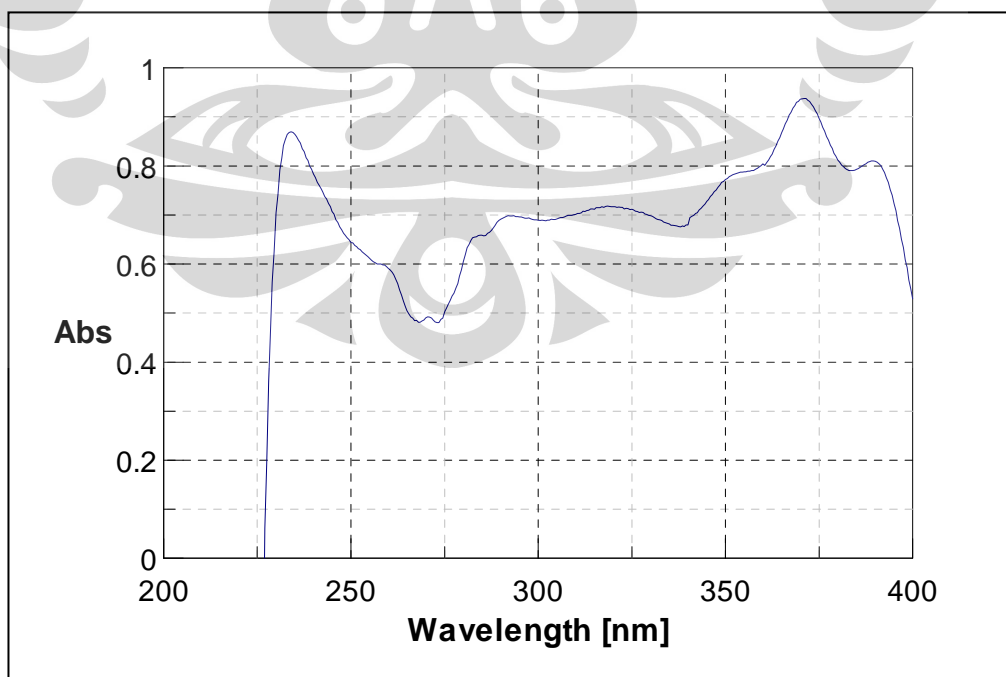
Gambar 4.15 Hasil kromatografi lapis tipis larutan a, b, c dengan eluen heksan-etil asetat-metanol (8:4:1)



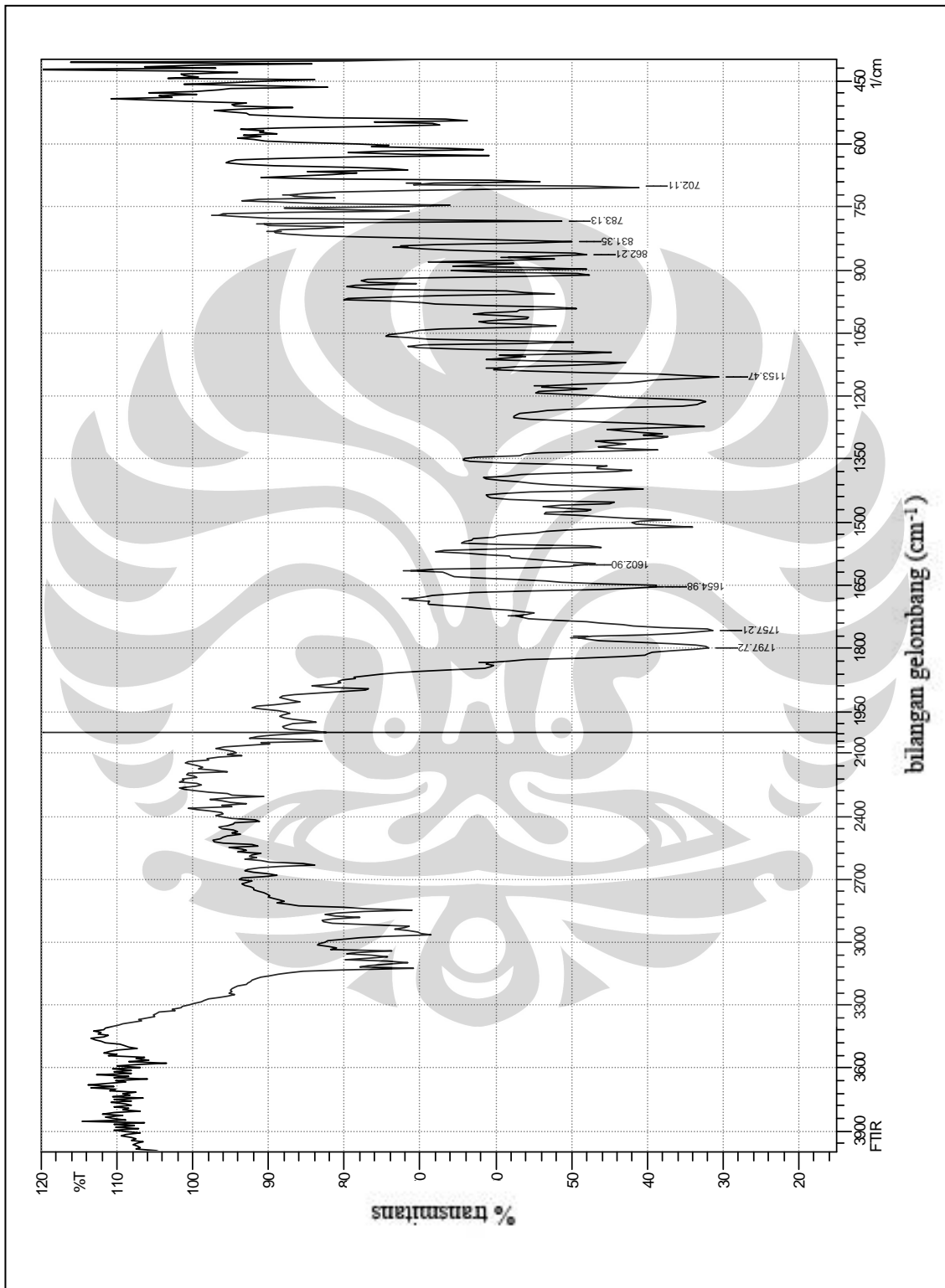
Keterangan:

- senyawa hasil sintesis tahap 2
- sulfasetamid Na

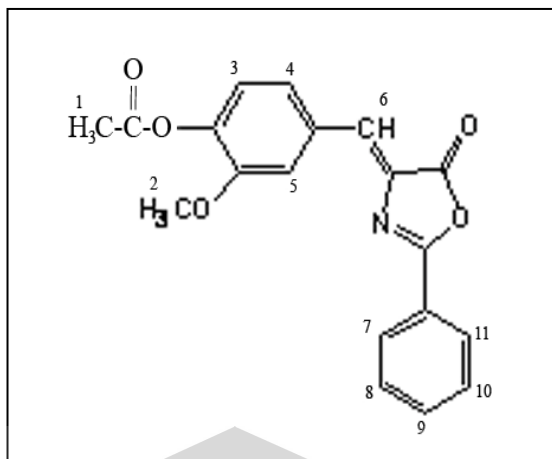
Gambar 4.16 Overlay spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 2 10 ppm dan sulfasetamid Na 10 ppm



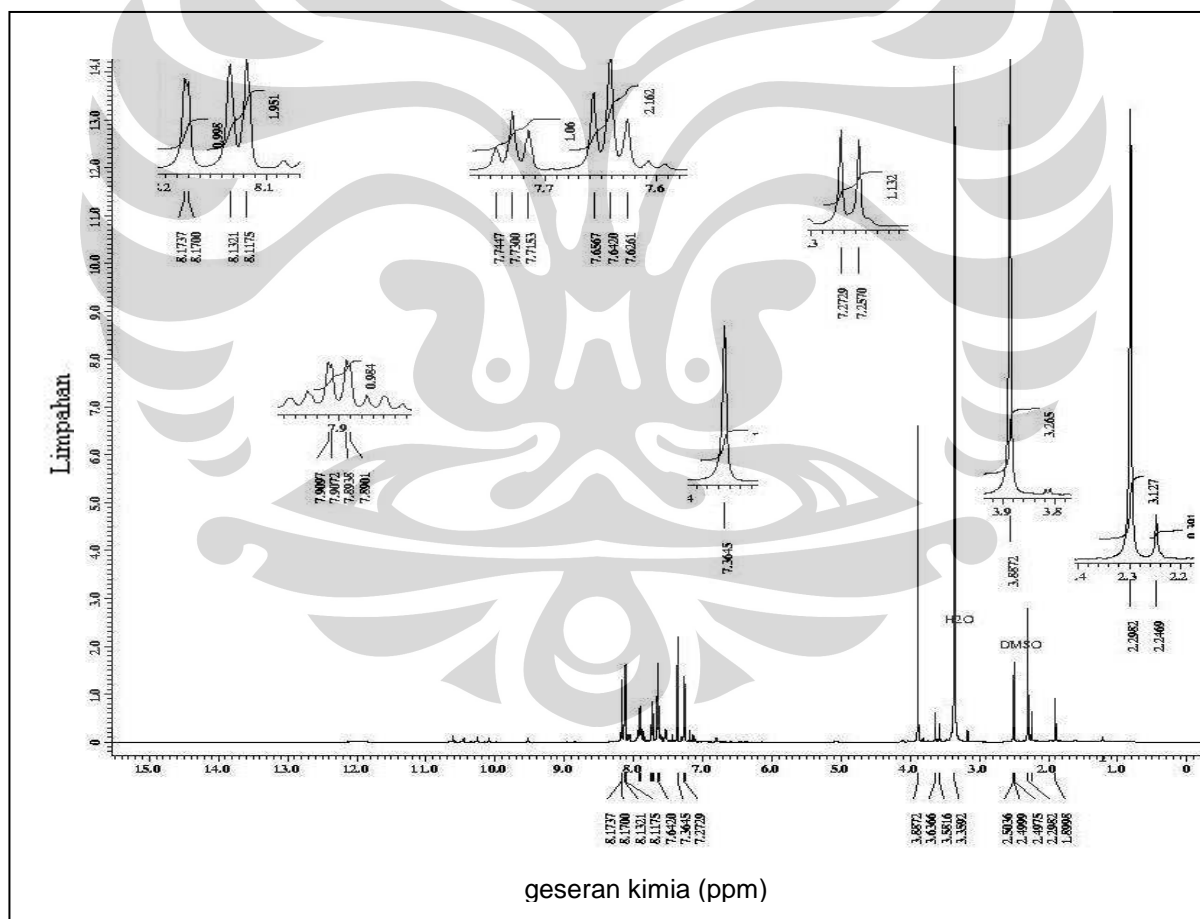
Gambar 4.17 Spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis tahap 3 10 ppm



Gambar 4.18 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 3



Gambar 4.19 Struktur senyawa hasil sintesis tahap 3 yang diperoleh (4-(4-asetil-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on) beserta penomorannya.



Gambar 4.20 Spektrum ¹H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 3



Tabel 4.1 Pemilihan Eluen Tahap 1

Eluen	Rf		
	Glisin	Benzoil Klorida	Senyawa Hasil Sintesis Tahap 1
air-butanol (1:2)	0,85	0,00	0,95
metanol-propanol (1:1)	0,15	0,00	0,87
air-propanol (1:2)	0,5	0,00	0,83

Tabel 4.2 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 1

Gugus	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
aromatis monosubstitusi	848,71
C=O amida	1599
NH	3091
C=O karboksilat	1747
OH karboksilat	2929-3288

Tabel 4.3 Pemilihan Eluen Tahap 2

Eluen	Rf		
	Benzoil Glisin	Vanilin	Senyawa Hasil Sintesis tahap II
kloroform-metanol-amoniak (9:1:2)	0,35	0,50	0,55
heksan-etil asetat-etanol (1:1:1)	0,44	0,95	0,98
toluen-etil asetat-etanol (1:1:1)	0,29	0,79	0,83

Tabel 4.4 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 2

Gugus	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
Gugus karbonil (C=O)	
fenolik ester	1797,72
lakton	1755,28
Aromatis	
Trisubstitusi	831,35 dan 862,21
Monosubstitusi	702,11 dan 783,13
C=N- (N tersier)	1653,05
C=C (alkena)	1602,90
C-O-C (eter)	1153,47

Tabel 4.5 Geseran Kimia Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis tahap 2

Posisi	σ (ppm)	Splitting	Integrasi	Proton
1	2,3472	singlet	2,847	3
2	3,9570	singlet	2,827	3
3	7,1208	doublet	0,941	1
4; 9	7,5963 (berimpit)	doublet; triplet	1,942	2
5	8,1066	singlet	0,924	1
6	7.1752	singlet	1	1
7 & 11	8,1164	doublet	1,925	2
8 & 10	7,5193	triplet	1,915	2

Pelarut CDCl_3 ; frekuensi 500MHz

Tabel 4.6 Pemilihan Eluen Tahap 3

Eluen	Rf		
	Senyawa Hasil Sintesis tahap II	Sulfasetamid Na	Senyawa Hasil Sintesis tahap III
heksan-etil asetat (3:2)	0,45	0,00	0,95
heksan-petroleum eter-etil asetat (1:1:2)	0,90	0,10	0,34
heksan-etil asetat-metanol (8:4:1)	0,41	0,08	0,85

Tabel 4.7 Spektrum infra merah senyawa hasil sintesis tahap 3

Gugus		Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
Gugus karbonil (C=O)	fenolik ester	1797,72
	lakton	1757,21
Aromatis	Trisubstitusi	831,35 dan 862,21
	Monosubstitusi	702,11 dan 783,11
C=N-	(N tersier)	1654,98
C=C	(alkena)	1602,90
C-O-C	(eter)	1153,47

Tabel 4.8 Geseran Kimia Spektrum ¹H-NMR senyawa hasil sintesis tahap 3

Posisi	σ (ppm)	Splitting	Integrasi	Proton
1	2,2982	singlet	3,127	3
2	3,8872	singlet	3,265	3
3	7,2649	doublet	1,132	1
4	7,9005	doublet	0,984	1
5	8,1718	Singlet	0,998	1
6	7,3645	Singlet	1	1
7 & 11	8,1248	doublet	1,951	2
8 & 10	7,6414	triplet	2,162	2
9	7,7300	triplet	1,06	1

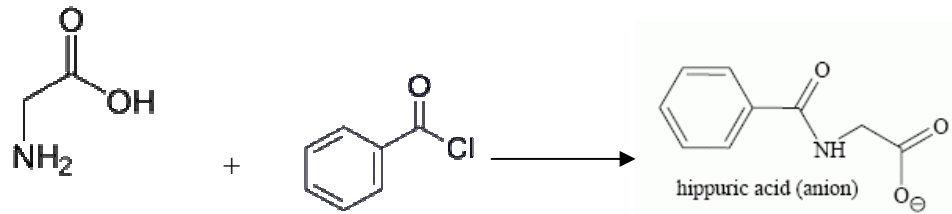
Pelarut DMSO; frekuensi 500MHz



LAMPIRAN

Lampiran 1

Stokimetri Sintesis Benzoilglisin / Asam Hipurat dari glisin dan benzoil klorida



Glisin	Benzoil klorida	
25 g	45 ml	
(0,33 mol)	(0,385 mol)	(0,33 mol)

Banyaknya benzoilglisin yang seharusnya terbentuk (berdasarkan stoikiometri)

$$= 0,33 \text{ mol} \times 179,10$$

$$= 59,1045 \text{ g}$$

Keterangan:

$$\text{BM glisin} = 75,75$$

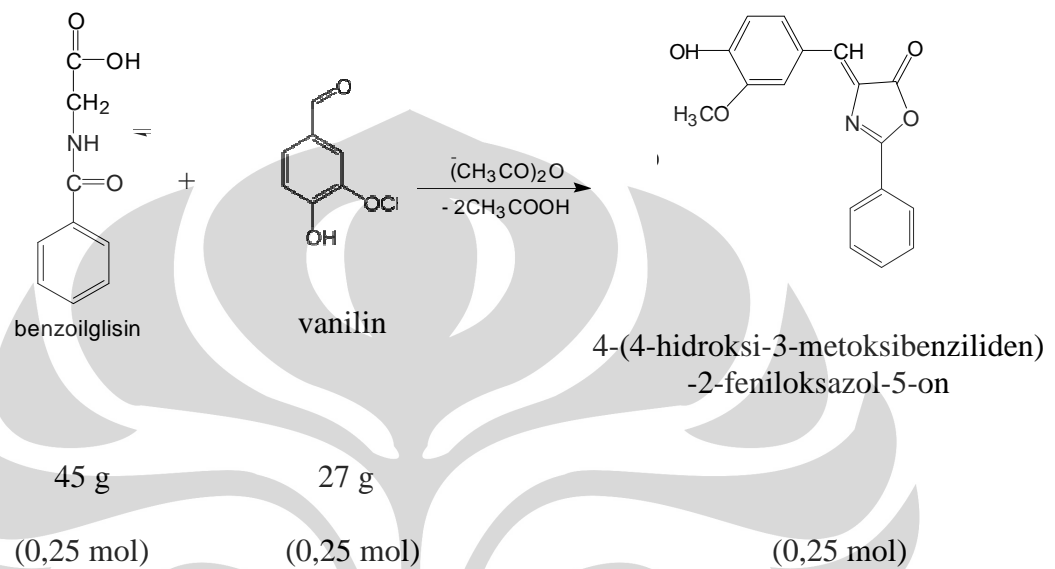
$$\text{BM benzoil klorida} = 140,26$$

$$\text{BM benzoil glisin} = 179,10$$

$$\rho \text{ benzoil klorida} = 1,210 \text{ g/ml}$$

Lampiran 2

Stoikiometri Sintesis 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on
dari benzoil glisin dan vanilin



Banyaknya senyawa hasil sintesis tahap 2 yang seharusnya terbentuk (berdasarkan stoikiometri)

$$= 0,25 \text{ mol} \times 295,32$$

$$= 73,83 \text{ g}$$

Keterangan:

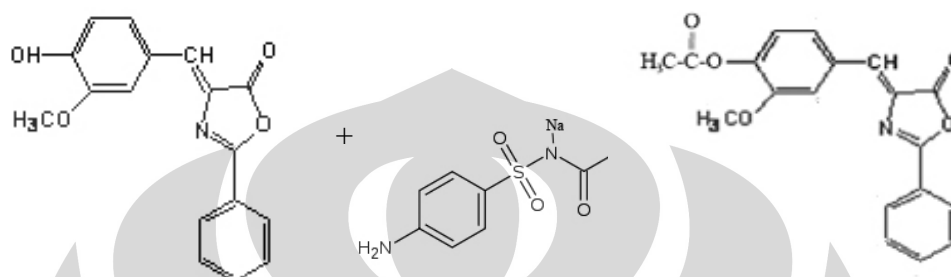
$$\text{BM benzoil glisin} = 179,10$$

$$\text{BM vanilin} = 152,15$$

$$\text{BM senyawa tahap 2} = 295,32$$

Lampiran 3

Stokiometri Sintesis N-[4-{(2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-5-okso-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il}benzen] sulfonilasetamid dari 4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on dan sulfasetamid Na



4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5-on

29,525 g

(0,1 mol)

Sulfasetamid Na

25,424 g

(0,1 mol)

N-[4-{(2-fenil-4-((4-hidroksi-3-metoksi)fenilmetilidena)-5-okso-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il}benzen] sulfonilasetamid

(0,1 mol)

Banyaknya senyawa hasil sintesis tahap 3 yang seharusnya terbentuk (berdasarkan stoikiometri)

$$= 0,1 \text{ mol} \times 491,52$$

$$= 49,152 \text{ g}$$

Keterangan:

$$\text{BM senyawa tahap 2} = 295,32$$

$$\text{BM sulfasetamid Na} = 236,2$$

$$\text{BM senyawa tahap 3} = 491,52$$