

SINTESIS METIL MEFENAMAT DARI ASAM MEFENAMAT DAN METANOL

SYNTHESIS METHYL MEFENAMIC FROM MEFENAMIC ACID AND METHANOL

Marce Inggritha TB¹⁾, Pudjono²⁾, Devina Ingrid, A¹⁾.

¹⁾ SEKOLAH TINGGI ILMU FARMASI "YAYASAN PHARMASI"
SEMARANG.

²⁾ FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS GADJAH MADA YOGYAKARTA.

ABSTRAK

Asam mefenamat merupakan analgetik-antiinflamatori yang hingga saat ini masih digunakan sebagai penghilang rasa sakit dan anti inflamasi. Efek samping obat ini adalah iritasi lambung, karena masih adanya gugus karboksilat. Oleh karena itu perlu dilakukan modifikasi dengan membuat bentuk ester dari gugus karboksilat tersebut, untuk menurunkan efek iritasinya. Dalam penelitian ini telah dilakukan sintesis senyawa turunannya, yaitu metil mefenamat. Sintesis dilakukan dengan mereaksikan asam mefenamat dengan tionil klorida dalam piridin, kemudian mefenil klorida yang terbentuk direaksikan dengan metanol berlebih dalam piridin. Produk yang diperoleh dimurnikan dengan rekristalisasi, ditentukan kemurniannya dengan kromatografi lapis tipis dan penentuan jarak lebur. Sedangkan penentuan strukturnya dilakukan berdasarkan spektra-spektra dari spektrofotometri IR, spektroskopi ¹H-NMR, ¹³C-NMR, dan ESI-MS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis mempunyai Rf 0,35 dan jarak lebur 94-97°C dengan rendemen 72,17%. Hasil penentuan spektroskopi menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah metil mefenamat

Kata kunci : Metil mefenamat, asam mefenamat, tionil klorida, metanol.

ABSTRACT

Mefenamic acid is an analgesic-antiinflammatory was widely used in the treatment of pain and inflammation. Side effect of this compound is gastro intestinal irritation caused of carboxylic group. Therefore it is necessary to modified it by esterified of carboxylic group into an ester to reduce the irritation effect. This research aim to synthesize methyl mefenamic, an ester derivaties of mefenamic acid. Synthesis was done by reacting mefenamic acid and thionyl chloride in pyridine, afterward the product was reacting with methanol excess and pyridine. The product was purified and the purity was determined by Rf value and melting point, while the structure was identified using IR spectrophotometer, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and ESI-Mass spectrometer. The result of research showed that Rf value of this product is 0,35 and the melting point is 94^o-97^oC and gave yield 72,17%. The spectra of IR spectrophotometer, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and ESI-Mass spectrometer showed that the main product was methyl mefenamic.

Key word : Methyl mefenamic, mefenamic acid, thionyl chloride, methanol.

PENDAHULUAN

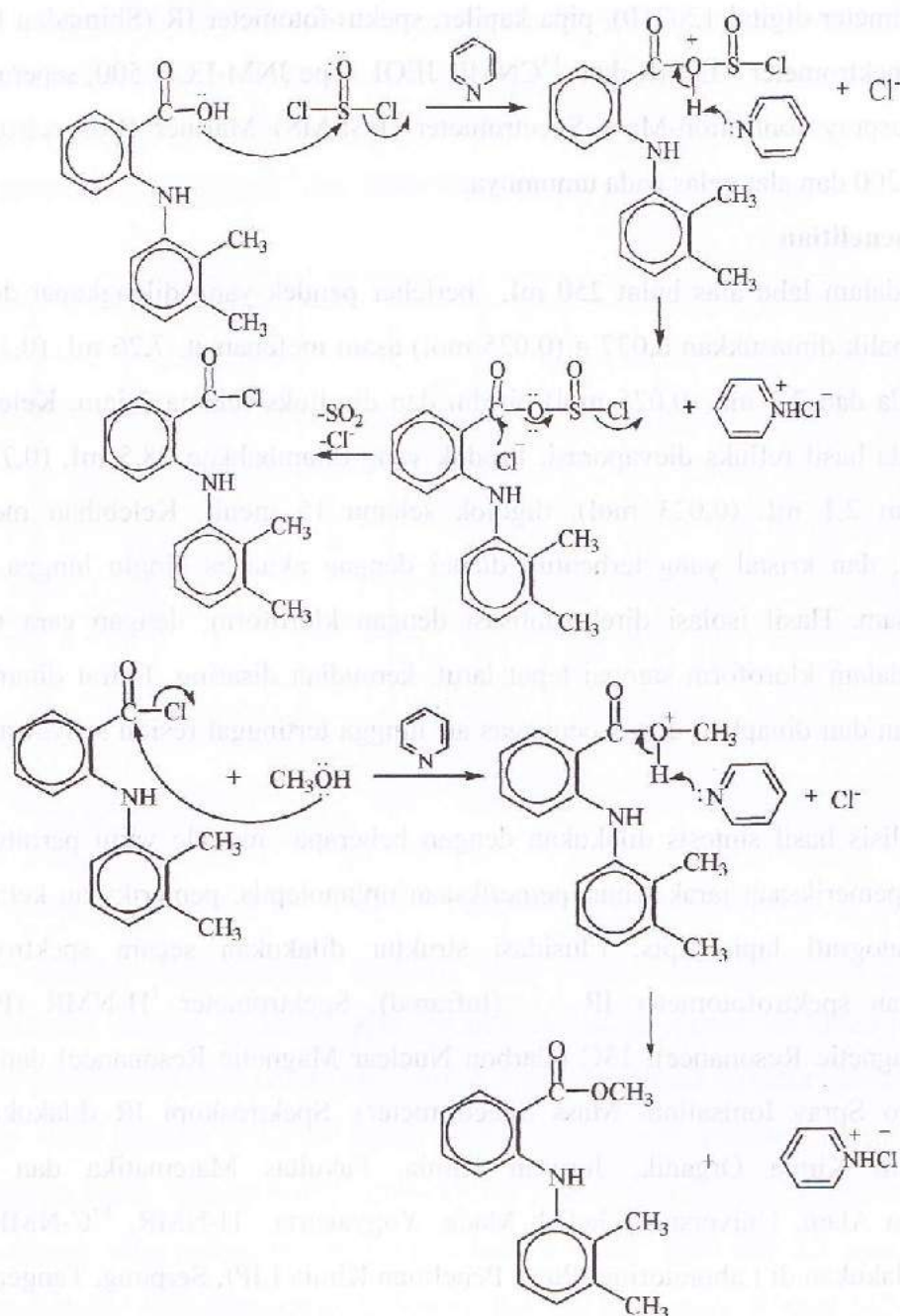
Asam mefenamat atau 2-[(2',3'-dimethylphenyl)amino] benzoic acid merupakan turunan dari asam antranilat yang mempunyai efek analgesik dengan mekanisme kerja mengikat reseptor prostaglandin COX-1 dan COX-2, sehingga dapat menghambat prostaglandin sintetase (pr.hec.gov.pk diakses tanggal 5 Januari 2010). Prostaglandin mempunyai fungsi sebagai penghambat sekresi asam lambung serta melindungi lambung dan usus terhadap kerusakan mukosal dan luka lambung. Selain itu kebanyakan NSAID (Non Steroid Anti inflammatory Drugs) bersifat asam sehingga menyebabkan obat-obat tersebut lebih banyak terkumpul dalam sel-sel yang berdekatan dengan suasana asam, seperti di lambung, ginjal, dan jaringan inflamasi. Sifatnya yang demikian menyebabkan efek iritasi lambung pada pemakaian per oral. Berdasarkan sifat tersebut telah dilakukan usaha untuk membuat derivatnya dengan tujuan meminimalkan efek samping dan memperpanjang masa kerja obat karena penurunan kelarutan yaitu dengan membuat bentuk ester metilnya yakni metil mefenamat.

Pada penelitian ini di dipilih metode reaksi asil halida dengan alkohol (alkoholisis) dengan mengaplikasikan reaksi Schotten Bauman. Klorida asam bereaksi dengan alkohol untuk menghasilkan ester dan HCl dalam suatu reaksi yang beranalogi langsung dengan alkoholisis. Alkoholisis klorida asam bermanfaat untuk sintesis ester yang terintangi (Fessenden dan Fessenden, 1994).

Asam mefenamat merupakan asam benzoat tersubsitisi orto dengan gugus karboksilat sebagai gugus fungsional. Gugus ini tersusun atas gugus karbonil (C=O), dan gugus hidroksil (-OH). Gugus hidroksil dapat digantikan oleh sejumlah gugus lain seperti -Cl, -OR', dan -NH₂ sehingga dapat dihasilkan asil klorida, ester, dan amida. Senyawa-senyawa tersebut merupakan turunan asam karboksilat yang mengandung gugus asil yang dapat mengalami mekanisme subsitisi nukleofilik.

Gugus karboksilat pada asam mefenamat dapat diubah menjadi bentuk metil esternya yaitu metil mefenamat dengan cara mengubah gugus karboksilat tersebut menjadi bentuk asil halida yaitu mefenil klorida dengan pereaksi tionil klorida dalam piridin. Mefenil klorida yang terbentuk kemudian direaksikan dengan metanol yang beranalogi langsung dengan metanolisis.

Mekanisme reaksi pembentukan metil mefenamat dapat dilihat pada gambar 1.



METODE PENELITIAN

Bahan-bahan yang digunakan meliputi Asam mefenamat (teknis.), metanol p.a (E.Merck.), piridin p.a (E.Merck), tionil klorida p.a (E.Merck) kloroform p.a (E.Merck), heksana p.a (E.Merck), lempeng silica gel GF₂₅₄, etanol 96% p.a (E.Merck), kertas indikator universal, kertas Whatman, pelet KBr (mutu IR, E. Merck).

Alat

Alat-alat yang digunakan meliputi labu alas bulat, pendingin balik, rotary vacuum evaporator, termometer, chamber KLT, thermophan melting point (MELT-

TEMP pyrometer digital 120210), pipa kapiler, spektrofotometer IR (Shimadzu FTIR-8201PC), spektrometer $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ JEOL type JNM-ECA 500, seperangkat alat Electrospray Ionisation-Mass Spectrometer (ESI-MS) Mariner Biospectrometry Hitachi L 6200 dan alat gelas pada umumnya.

Prosedur penelitian

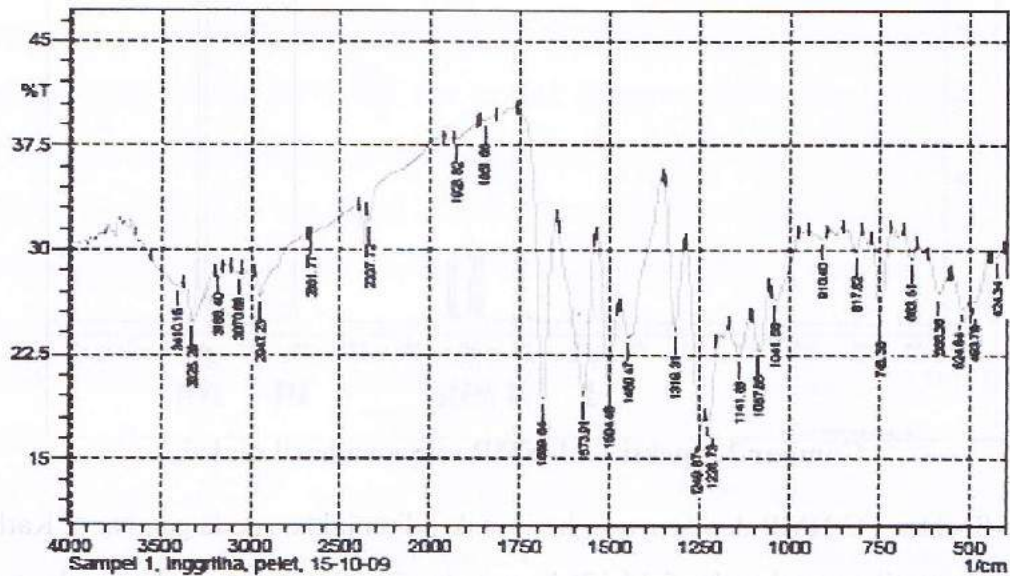
Ke dalam labu alas bulat 250 mL berleher pendek yang dilengkapi dengan pendingin balik dimasukkan 6,037 g (0,025 mol) asam mefenamat, 7,26 mL (0,1 mol) tionil klorida dan 2,3 mL (0,025 mol) piridin dan direfluks selama 2 jam. Kelebihan tionil klorida hasil refluks dievaporasi. Produk yang ditambahkan 28,5 mL (0,7 mol) metanol dan 2,1 mL (0,023 mol), digojok selama 15 menit. Kelebihan metanol dievaporasi, dan kristal yang terbentuk dicuci dengan akuades dingin hingga tidak bereaksi asam. Hasil isolasi direkristalisasi dengan kloroform, dengan cara residu dilarutkan dalam kloroform sampai tepat larut, kemudian disaring. Filtrat ditampung dalam cawan dan diuapkan diatas penangas air hingga tertinggal residu senyawa hasil sintesis.

Analisis hasil sintesis dilakukan dengan beberapa metode yaitu perhitungan rendemen, pemeriksaan jarak lebur, pemeriksaan organoleptis, pemeriksaan kelarutan dan Kromatografi lapis tipis. Elusidasi struktur dilakukan secara spektroskopi menggunakan spektrofotometer IR (Infrared), Spektrometer $^1\text{H-NMR}$ (Proton Nuclear Magnetic Resonance), ^{13}C (Carbon Nuclear Magnetic Resonance) dan ESI-MS (Electro Spray Ionisation- Mass Spectrometer). Spektroskopi IR dilakukan di Laboratorium Kimia Organik, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ dan ESI-MS di lakukan di Laboratorium Pusat Penelitian Kimia LIPI, Serpong, Tangerang.

HASIL DAN PEMBAHASAN

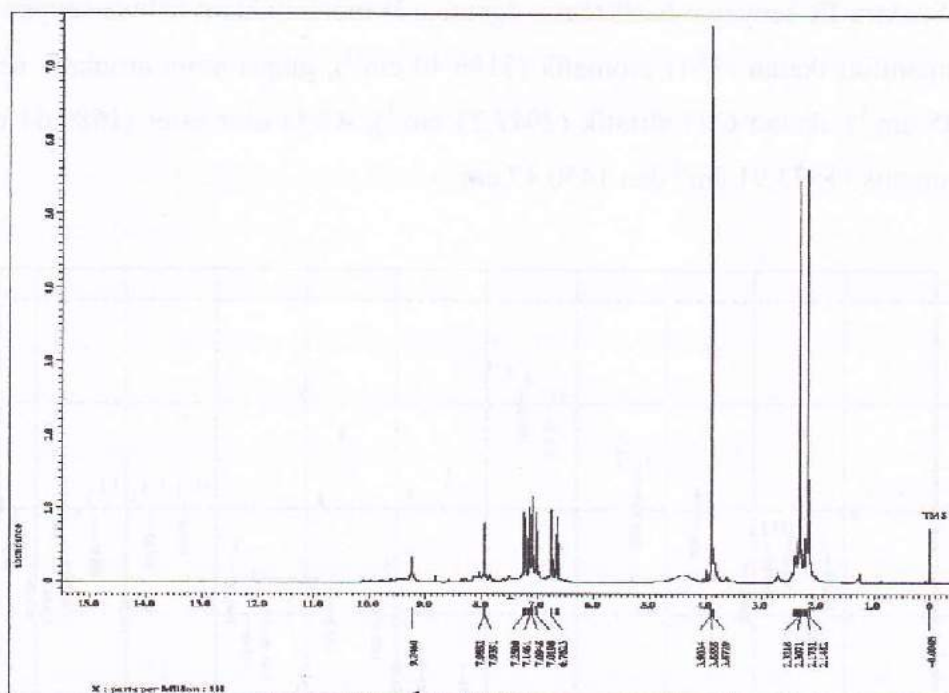
Hasil reaksi metanolisis mefenil klorida yang diperoleh dari tionil klorida dan asam mefenamat sebagai starting material berupa serbuk kristal mengkilap berwarna coklat kemerahan, dengan jarak lebur $94 - 97^\circ\text{C}$. Hasil pemeriksaan kelarutan menunjukkan senyawa hasil reaksi relatif lebih larut dalam alkohol, aseton eter dan kloroform dibandingkan asam mefenamat. Pada pemeriksaan dengan KLT menggunakan fase diam silica gel GF 254 dan fase gerak kloroform heksana (3:2) menampakkan satu bercak dengan Rf 0,35 sedangkan asam mefenamat yang digunakan sebagai pembanding memberikan satu bercak dengan Rf 0,2.

Spektra IR senyawa hasil reaksi (gambar2) menunjukkan bahwa senyawa hasil reaksi memiliki ikatan =C-H aromatik ($3186,40\text{ cm}^{-1}$), gugus amin aromatik sekunder ($3309,85\text{ cm}^{-1}$), ikatan C-H alifatik ($2947,23\text{ cm}^{-1}$), -C=O ulur ester ($1689,64\text{ cm}^{-1}$), -C=C aromatik ($1573,91\text{ cm}^{-1}$ dan $1450,47\text{ cm}^{-1}$).



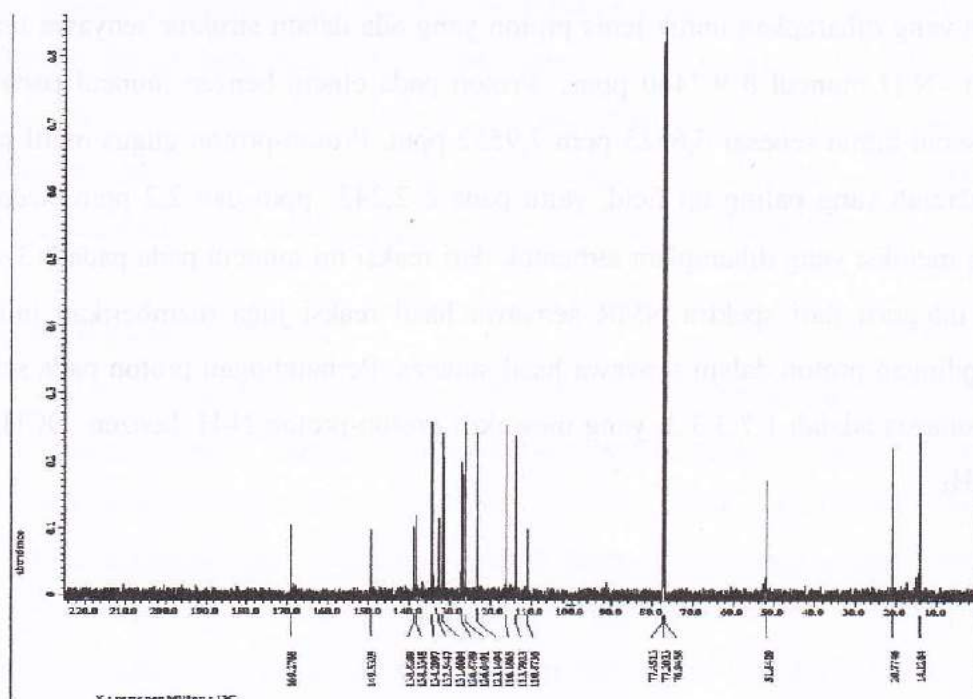
Gambar 2. Spektra IR senyawa hasil reaksi

Spektra $^1\text{H-NMR}$ dari senyawa hasil reaksi ditunjukkan pada gambar 3. Pemeriksaan dengan $^1\text{H-NMR}$ memberikan harga-harga pergeseran kimia pada daerah-daerah yang diharapkan untuk jenis proton yang ada dalam struktur senyawa tersebut. Proton -N-H muncul δ 9,2460 ppm, Proton pada cincin benzen muncul pada harga pergeseran kimia sebesar 6,6523 ppm-7,9552 ppm, Proton-proton gugus metil muncul pada daerah yang paling up field, yaitu pada δ 2,242 ppm dan 2,2 ppm, sedangkan proton metoksi yang diharapkan terbentuk dari reaksi ini muncul pada pada δ 3,9 ppm. Hasil integrasi dari spektra NMR senyawa hasil reaksi juga memberikan informasi perbandingan proton dalam senyawa hasil sintesis. Perbandingan proton pada senyawa hasil sintesis adalah 1:7:3:3:3, yang mewakili proton-proton N-H, benzen, OCH_3 , CH_3 dan CH_3 ,

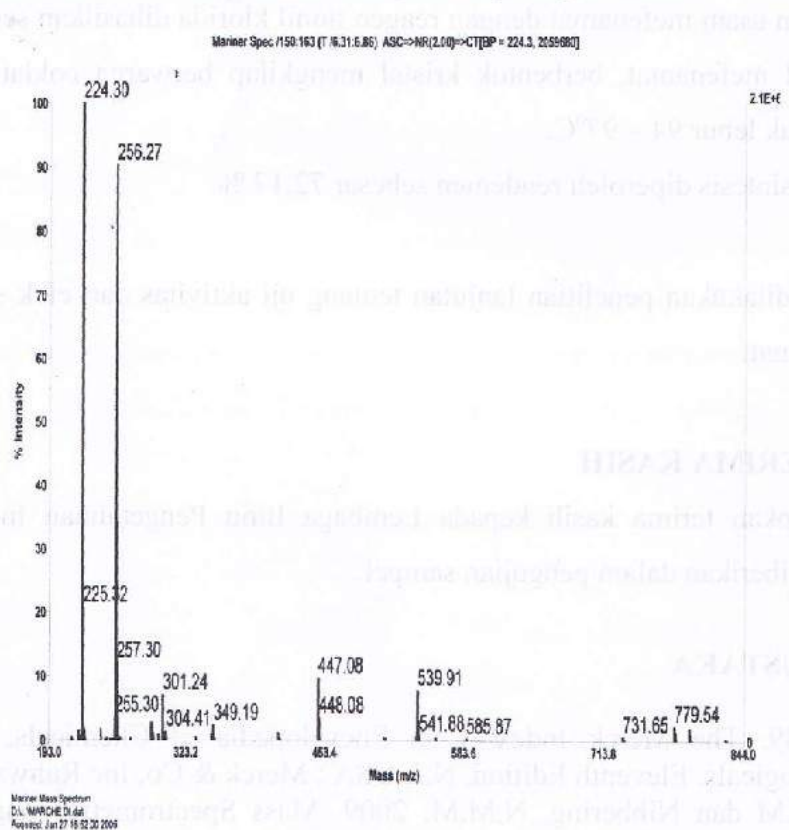


Gambar 3. Spektra ¹H-NMR senyawa hasil reaksi

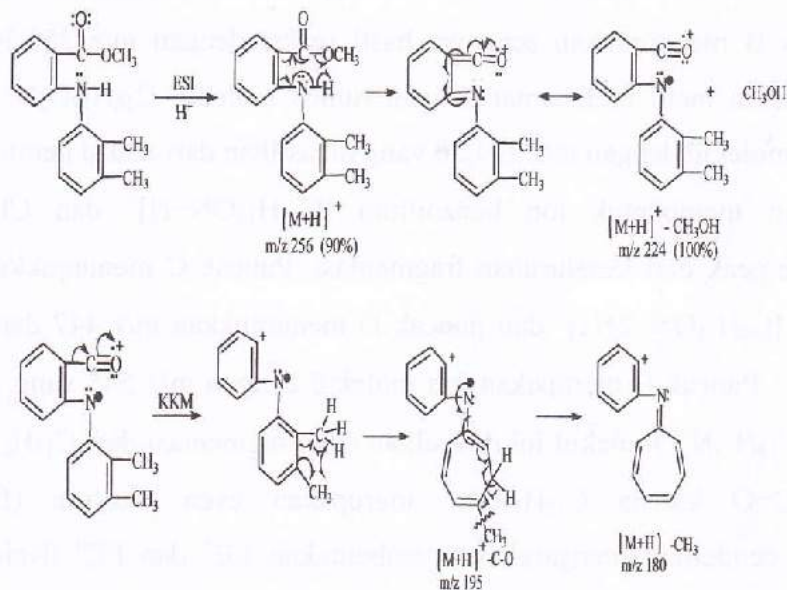
Spektra ¹³C-NMR dari senyawa hasil reaksi ditunjukkan pada gambar 4. Karbon dari gugus metil muncul pada δ 14,1264 ppm dan 20,7746 ppm, karbon pada gugus metoksi muncul pada δ 51,8409 ppm. Karbon pada cincin benzen muncul pada harga pergeseran kimia sebesar 110,8736 ppm-149,5325 ppm sedangkan karbon pada gugus karbonil muncul pada harga pergeseran kimia 169,2768 ppm.



Spektra ESI-MS senyawa hasil reaksi ditunjukkan pada gambar 5. Dari spektra tersebut Puncak B menunjukkan senyawa hasil reaksi dengan m/z 256,30 $[M+H]^+$. Senyawa ini adalah metil mefenamat dengan rumus molekul $C_{16}H_{17}O_2N$. Puncak A merupakan ion molekul dengan m/z 224,30 yang dihasilkan dari reaksi pemutusan alfa (α -cleavage) dan membentuk ion benzoilium $[C_{15}H_{13}ON+H]^+$ dan CH_3OH dan merupakan base peak dari keseluruhan fragmentasi. Puncak C menunjukkan m/z 301 dari $[M+2Na]^+$ $[C_9H_{13}ON+2Na]^+$ dan puncak D menunjukkan m/z 447 dari $[2M+H]^+$ $[2C_9H_{13}ON+H]^+$. Puncak E merupakan ion molekul dengan m/z 585 yang merupakan $[3M+H]^+$ dari $C_{14}H_{13}N^+$. molekul ini dihasilkan dari fragmentasi dari $C_{15}H_{13}ON^+$ yang melepaskan $-C=O$ karena $C_{15}H_{13}ON^+$ merupakan even electron (EE^+) yang fragmentasinya cenderung mengarah ke pembentukan EE^+ dan EE^0 (Kaidah Karni-Mandelbaum). Sedangkan puncak F dengan m/z 781 merupakan $[3M+H]^+$ dari $C_{14}H_{13}N^+$. Puncak G merupakan ion molekul dengan m/z 541 yang merupakan $[3M+H]^+$ dari $C_{13}H_{10}N^+$. molekul ini dihasilkan dari fragmentasi dari $C_{14}H_{13}N^+$ yang mengalami reaksi α -cleavage pada sistem benzilik dan membentuk ion tropilium. Pola fragmentasi dari senyawa hasil reaksi ditunjukkan pada gambar 6.



Gambar 5. Spektra ESI-MS senyawa hasil reaksi



Gambar 6. Pola fragmentasi senyawa hasil reaksi

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Berdasarkan hasil reaksi antara metanol dan mefenil klorida yang diperoleh dari pengubahan asam mefenamat dengan reagen tionil klorida dihasilkan senyawa target yaitu metil mefenamat, berbentuk kristal mengkilap berwarna coklat kemerahan, dengan jarak lebur 94 – 97°C.
2. Dari hasil sintesis diperoleh rendemen sebesar 72,17 %.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang uji aktivitas dan efek samping dari metil mefenamat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Diucapkan terima kasih kepada Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia atas sarana yang diberikan dalam pengujian sampel.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1989. The Merck Index – an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Eleventh Edition. N.J. USA : Merck & Co. Inc Rahway.
- Desiderio, D.M dan Nibbering, N.M.M. 2009. Mass Spectrometry. England : John Wiley & Sons Inc.
- Fessenden, R.J. dan Fessenden, J.S. 1994. Organic Chemistry. Fifth Edition. Belmont. California. USA : Wadsworth Inc.

Gunawan I.W.G. 2009. Studi Perbandingan Hasil Sintesis Metil-N(2,3-xilil) antranilat dengan Pereaksi Diazometana dan BF_3 metanol. Jurnal kimia FMIPA UNUD 3 (1) : 55-60

McMurry, J. 2004. Organic Chemistry. International student edition. England : John Wiley & Sons Inc.

Sarker S.D. dan Nahar L. 2007. Chemistry for Pharmacy Students: General Organic and Natural Product Chemistry. Diterjemahkan oleh Abdul Rohman. Yogyakarta : Pustaka Pelajar.

Settle, Frank A. 1997. Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry. New Jersey : Prentice Hall.

Solomon, T.W.G. 1996. Organic Chemistry. 6th edition. New York : John Wiley and Sons Inc.