



SKRIPSI

**PEMANFAATAN METODE
YAMAGUCHI UNTUK SINTESIS
TIGA PIRAZINA-2-KARBOKSAMIDA**

PRISNA ULVINA ADYARINI
NRP. 0121154000003

Dosen Pembimbing
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya
2019



FINAL PROJECT

**YAMAGUCHI'S METHOD
FOR THE SYNTHESIS OF
THREE PYRAZINE-2-CARBOXAMIDE**

PRISNA ULVINA ADYARINI
NRP. 1211540000003

Supervisor
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

CHEMISTRY DEPARTMENT
FACULTY OF SCIENCE
Sepuluh Nopember Institute of
Technology
Surabaya
2019

**PEMANFAATAN METODE YAMAGUCHI UNTUK
SINTESIS TIGA PIRAZINA-2-KARBOKSAMIDA**

SKRIPSI

Disusun sebagai Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana pada
Program Studi S-1 Departemen Kimia
Fakultas Sains
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya

Oleh :

**Prisna Ulvina Adyarini
NRP. 121154000003**

Surabaya, 05 Juli 2019

**DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2019**

LEMBAR PENGESAHAN

PEMANFAATAN METODE YAMAGUCHI UNTUK SINTESIS TIGA PIRAZINA-2-KARBOKSAMIDA

SKRIPSI

Oleh :

Prisna Ulvina Adyarini
NRP. 1211540000003

Surabaya, 05 Juli 2019

Menyetujui,
Dosen Pembimbing



Prof. Mardi Santoso, Ph.D
NIP. 19650131 198910 1 001

Mengetahui,
Kepala Departemen Kimia



Prof. Dr. Didik Prasetyoko, M.Sc
NIP. 19710616 199703 1 002

PEMANFAATAN METODE YAMAGUCHI UNTUK SINTESIS TIGA PIRAZINA-2-KARBOKSAMIDA

Nama : Prisna Ulvina Adyarini
NRP : 1211540000003
Jurusan : Kimia
Pembimbing : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

Abstrak

Pirazina-2-karboksamida memiliki kemampuan dalam menghambat perkembangan *Mycobacterium tuberculosis*, salah satunya adalah *N*-fenilpirazina-2-karboksamida. MDR-TB (*Multi-drug Resistant Tuberculosis*) atau resistensi ganda terhadap obat anti tuberkulosis merupakan salah satu masalah yang mengakibatkan penderita kebal terhadap obat anti tuberkulosis lini pertama. Pirazinamida adalah obat TB lini pertama yang penting dalam pengobatan tuberkulosis. Sintesis *N*-fenilpirazina-2-karboksamida umumnya dilakukan melalui dua tahap, yakni pembentukan asil klorida dan karboksamida. Penelitian yang dilakukan berhasil mensintesis tiga turunan *N*-fenilpirazina-2-karboksamida yakni *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida, *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida dan *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida dengan metode Yamaguchi yang dapat berjalan secara *one-pot*. Senyawa hasil reaksi diduga memiliki aktivitas antimikobakteria dengan rendemen masing-masing 55%, 77% dan 69%.

Kata Kunci : *N*-fenilpirazina-2-karboksamida, sintesis, Yamaguchi, anti mikobakteria

YAMAGUCHI'S METHOD FOR THE SYNTHESIS OF THREE PYRAZINE-2-CARBOXAMIDE

Name : Prisna Ulvina Adyarini
NRP : 01211540000003
Department : Chemistry
Advisor Lecturer : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

Abstract

Pyrazine-2-carboxamides have higher ability to inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis*, one of those is *N*-phenylpyrazine-2-carboxamide. MDR-TB (*Multi-drug Resistant Tuberculosis*) is one of seriously problem causing the sufferer resistance with first line drugs. Pyrazinamide is an important first-line TB in the treatment of tuberculosis. The synthesis of *N*-phenylpyrazine-2-carboxamide is generally carried out in two stages, namely the formation of acyl chloride and carboxamide. *N*-phenylpyrazine-2-carboxamides are generally synthesized by two pots reaction including the formation of acyl chloride and carboxamide. *N*-phenylpyrazine-2-carboxamide derivatives, *N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide, *N*-(3,5-dimethoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide, and *N*-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide, have been successfully synthesized using one pot Yamaguchi reaction and producing yields of 55%, 77% and 69%. The synthesized compounds are guessed having antimycobacterial activity.

Keyword: *N*-phenylpyrazine-2-carboxamide, synthesis, Yamaguchi, antimycobacterial

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Perumusan masalah	5
1.3. Tujuan penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 3,4,5-Trimetoksianilin (19)	7
2.2 3,5-Dimetoksianilin (20)	7
2.3 3,4-Dimetoksianilin (21)	7
2.4 Tetrahidrofuran	7
2.5 Asam pirazina-2-karboksilat (18)	7
2.6 2,4,6-Triklorobenzoil klorida (15)	8
2.7 Trietilamina (14)	8
2.8 4-Dimetilaminopiridin (17)	8
2.9 Pirazina-2-karboksamida (3)	8
2.10 Kromatografi Lapis Tipis	9
2.11 Pemisahan dan pemurnian hasil sintesis	10

2.12 Identifikasi struktur hasil sintesis	11
2.10.1 Spektroskopi Inframerah	11
2.10.2 Spektroskopi massa (ESI)	12
2.10.3 Spektroskopi resonansi magnetik inti (NMR)	13
BAB III METODOLOGI	17
3.1 Alat dan bahan	17
3.1.1 Alat	17
3.1.2 Bahan	17
3.2 Prosedur penelitian	18
3.2.1 Sintesis <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2- karboksamida (29)	18
3.2.2 Sintesis <i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2- karboksamida (30)	18
3.2.3 Sintesis <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2- karboksamida (31)	19
BAB IV PEMBAHASAN	21
4.1 Sintesis <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2- karboksamida (29)	21
4.2 Sintesis <i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2- karboksamida (30)	29
4.3 Sintesis <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2- karboksamida (31)	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1 Kesimpulan	43
5.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	50
BIODATA PENULIS	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Sintesis turunan pirazina-5-kloro-2-karboksamida (19-20)	4
Gambar 1.2	Reaksi esterifikasi Yamaguchi	5
Gambar 1.3	<i>One-pot</i> esterifikasi Yamaguchi	5
Gambar 1.4	Analisis retrosintesis senyawa target (29-31)	6
Gambar 2.2	Diagram penyemprotan larutan pada MS (ESI)	13
Gambar 4.1	Hasil pemantauan dengan KLT untuk sintesis <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29)	21
Gambar 4.2	Hasil pemantauan dengan KLT fraksi-fraksi hasil pemurnian <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29) dengan kromatotron	22
Gambar 4.3	Hasil uji kemurnian dengan KLT <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29) hasil sintesis	23
Gambar 4.4	Spektrum massa <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29) hasil sintesis	24
Gambar 4.5	Spektrum ¹ H NMR <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29) hasil sintesis.	25
Gambar 4.6	Spektrum ¹³ C NMR <i>N</i> -(3,4,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29) hasil sintesis	26
Gambar 4.7	Spektrum IR <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29) hasil sintesis	27
Gambar 4.8	Mekanisme reaksi sintesis <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29)	28
Gambar 4.9	Hasil pemantauan dengan KLT untuk sintesis <i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (30)	30
Gambar 4.10	Hasil uji kemurnian dengan KLT <i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (30) hasil sintesis	29

Gambar 4.11	Spektrum massa <i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (30) hasil sintesis	31
Gambar 4.12	Spektrum ¹ H NMR <i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (30) hasil sintesis.	32
Gambar 4.13	Spektrum ¹³ C NMR <i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (30) hasil sintesis	33
Gambar 4.14	Spektrum IR <i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (30) hasil sintesis	34
Gambar 4.15	Hasil pemantauan dengan KLT untuk sintesis <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31)	35
Gambar 4.16	Hasil uji kemurnian dengan KLT <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31) hasil sintesis	35
Gambar 4.17	Spektrum massa <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31) hasil sintesis	37
Gambar 4.18	Spektrum ¹ H NMR <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31) hasil sintesis	38
Gambar 4.19	Spektrum ¹³ C NMR <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31) hasil sintesis	39
Gambar 4.20	Spektrum IR <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31) hasil sintesis	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Konsentrasi hambat minimal (KHM) ($\mu\text{g/mL}$) senyawa (12-14) terhadap <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37RV	3
Tabel 2.1	Data Serapan IR	12
Tabel 2.2	Data Pergeseran Kimia pada $^1\text{H-NMR}$	14
Tabel 2.3	Data Pergeseran Kimia pada $^{13}\text{C-NMR}$	15
Tabel 4.1	Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis (29-31)	41
Tabel 4.2	Perbandingan data $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa hasil sintesis (29-31)	42

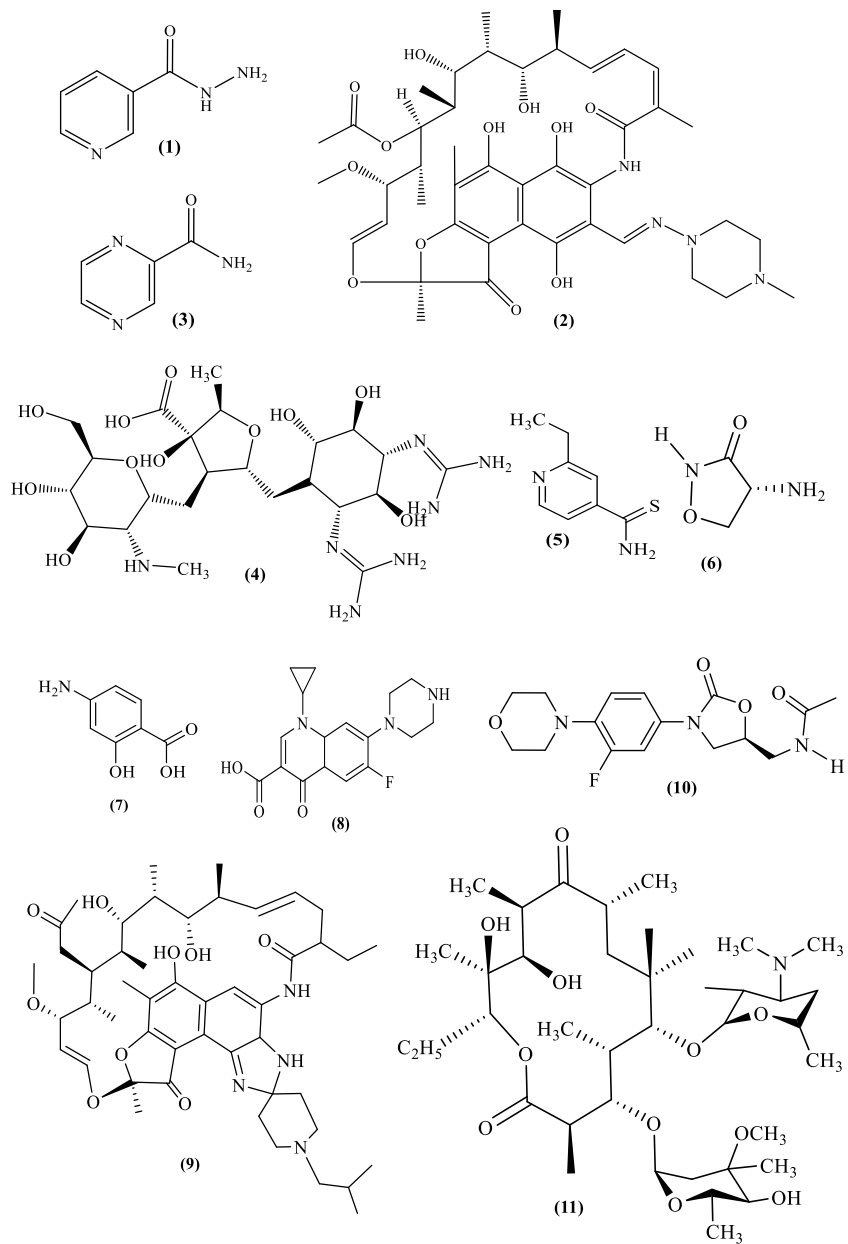
BAB I

PENDAHULUAN

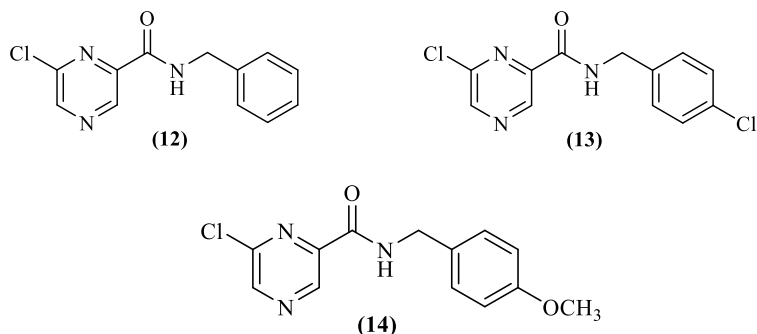
1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang terutama menyerang parenkim paru (Amin, 2014). Kasus TB baru diperkirakan sebanyak 9,6 juta kasus TB yaitu 5,4 juta pada laki-laki, 3,2 juta pada perempuan dan 1 juta pada anak-anak tahun 2014 (World Health Organization, 2015). Direktorat Jenderal Pengawasan Penyakit dan Pengelolaan Lingkungan (P2PL) Kementerian Kesehatan RI tahun 2014 melaporkan bahwa Indonesia menempati peringkat empat penderita TB terbanyak setelah China, India dan Afrika Selatan. Laporan dari World Health Organization (WHO) pada tahun 2015 menyebutkan terdapat 9,6 juta kasus TB paru di dunia, dan 58% kasus terjadi di daerah Asia Tenggara dan Afrika. Tiga negara dengan kasus terbanyak yaitu India (23%), Indonesia (10%), dan China (10%) di tahun 2015.

Pengobatan TB selama ini terbagi menjadi tiga lini. Dimana lini pertama yaitu, isoniazid (1), rifampisin (2), pirazinamida (3), etambutol (4). Lini pertama tersebut aktif terhadap bakteri tetapi efektifitasnya perlahan berkurang karena resistensi bakteri terhadap obat lini pertama (Evangelopoulos dkk, 2014). Hal ini menyebabkan adanya *multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB) yaitu resistensi obat ganda yang tidak responsif terhadap isoniazid (1) dan rifampisin (2) (Chen dkk., 2015). Pirazinamida (3) memiliki aktivitas sterilisasi, yang merupakan faktor penting dalam menghambat *Mycobacterium tuberculosis*. Etambutol (4) sebagian besar tidak efektif dalam membunuh *Mycobacterium tuberculosis*. Obat TB pada lini kedua seperti etionamida (5), sikloserina (6), asam *p*-aminosalisilat (7), dan ciproflosacin (8) kurang efektif jika dibandingkan dengan obat TB pada lini pertama. Sikloserina (6) dan asam *p*-aminosalisilat (7) mempunyai toksisitas yang tinggi, sedangkan ciproflosacin (8) sulit ditemukan di negara berkembang. Obat TB lini ketiga seperti rifabutin (9), lizenoid (10), dan klaritromicin (11) belum mendapat pengakuan dari WHO (Irianti dan Kuswandi, 2016).



Servusova dkk., (2012) berhasil mensintesis senyawa-senyawa (**12-14**) dengan bioaktivitas terhadap *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.1. Data menunjukkan bahwa ketiga senyawa aktif sebagai anti TB, gugus metoksi dapat meningkatkan bioaktivitas sehingga karboksamida (**14**) dengan konsentrasi hambat minimum (KHM) setara dengan pirazinamida (**3**). Konsentrasi hambat minimum (KHM) atau disebut MIC (*minimum inhibitor concentration*) adalah konsentrasi terendah antimikroba dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme.

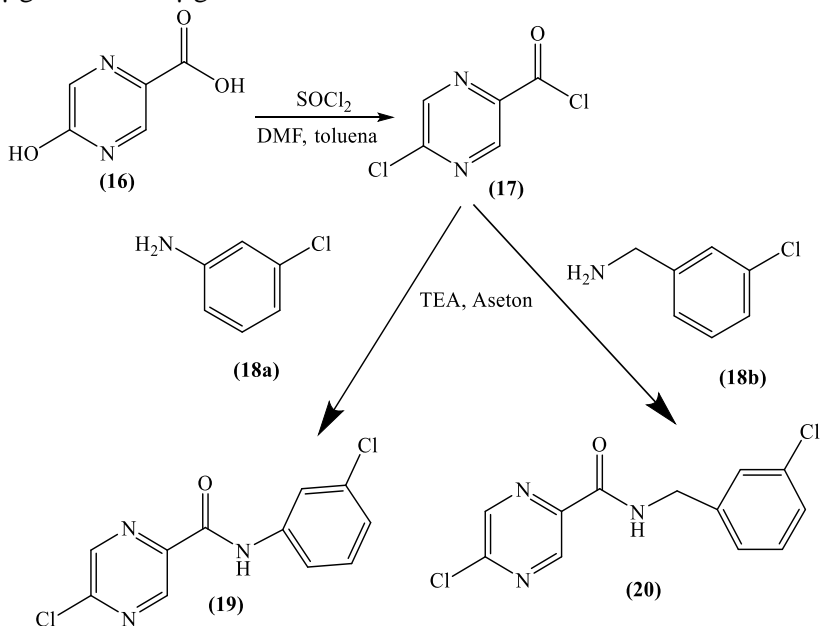


Tabel 1.1 Konsentrasi hambat minimal (KHM) ($\mu\text{g/mL}$) karboksamida (**12-14**) terhadap *Mycobacterium tuberculosis* H37RV

Senyawa	KHM ($\mu\text{g/mL}$)
<i>N</i> -(Benzil)-6-kloropirazina-2-karboksamida (12)	12,5
<i>N</i> -(4-Klorobenzil)-6-kloropirazina-2-karboksamida (13)	12,5
<i>N</i> -(4-Metoksibenzil)-6-kloropirazina-2-karboksamida (14)	6,25
Pirazinamida (3)	6,25-12,5

Pirazina-5-kloro-2-karboksamida (**19-20**) telah diisintesis oleh Survusova dkk (2013) dengan bahan dasar asam 5-hidroksipirazina-2-karboksilat (**16**) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.1. Asam 5-hidroksipirazina-2-karboksilat (**16**) direaksikan dengan tionil klorida sehingga diperoleh asil klorida (**17**) yang lebih reaktif terhadap amina. Reaksi asil klorida (**17**)

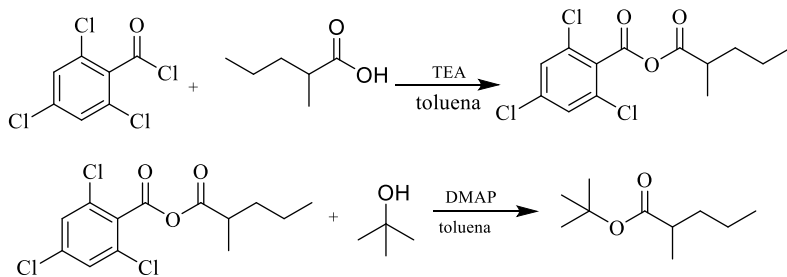
dengan amina (**18a-b**) dan trietilamina dalam aseton diperoleh pirazina-5-kloro-2-karboksamida (**19-20**). Hasil uji bioaktivitas menunjukkan bahwa *N*-(3-klorofenil)-5-kloropirazina-2-karboksamida (**19**) memiliki aktivitas antimikobakterial yang lebih baik bila dibandingkan dengan *N*-(3-klorobenzil)-5-kloropirazina-2-karboksamida (**20**) dengan KHM masing-masing sebesar 3,13 µg/mL dan 25 µg/mL.



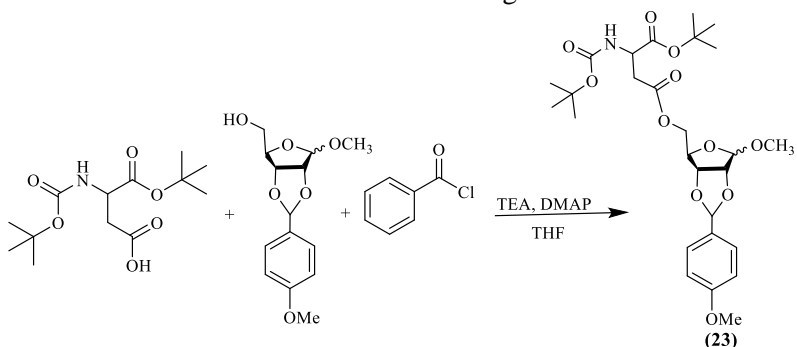
Gambar 1.1 Sintesis pirazina-5-kloro-2-karboksamida (**19-20**)

Reaksi esterifikasi Yamaguchi pertama kali digunakan oleh Inaga dkk., (1979) untuk sintesis laktone dan ester rantai panjang. Reaksi Yamaguchi dilakukan dalam dua tahap reaksi seperti dapat dilihat pada Gambar 1.2. Tahap pertama melibatkan reaksi asam karboksilat dengan 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) (pereaksi Yamaguchi) dan trietilamina (TEA) dalam THF sehingga dihasilkan anhidrida asam (**22**). Tahap kedua melibatkan reaksi anhidrida asam (**22**) dengan alkohol dan DMAP (**24**) dalam toluena sehingga diperoleh ester. Dhimitruka (2006) menunjukkan bahwa reaksi esterifikasi Yamaguchi dapat berjalan secara *one-pot* sebagaimana diterapkan pada sintesis ester (**23**) seperti dapat dilihat

pada Gambar 1.3. Reaksi esterifikasi Yamaguchi tersebut memberikan sebuah inspirasi untuk diterapkan dalam sintesis pirazina-2-karboksamida (**29-31**) yang diterapkan dengan pendekatan analisis retrosintesis sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.4.



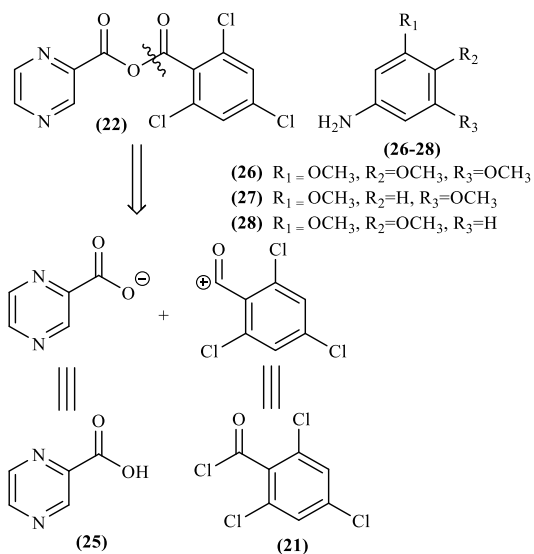
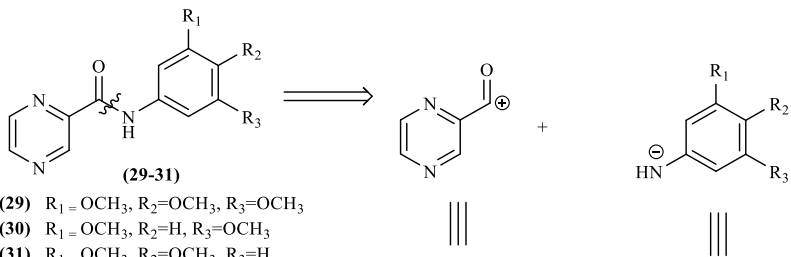
Gambar 1.2 Reaksi esterifikasi Yamaguchi



Gambar 1.3 *One-Pot* reaksi esterifikasi Yamaguchi

1.2 Permasalahan

Sehubungan dengan latar belakang tersebut, maka permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana mensintesis pirazina-2-karboksamida (**29-31**) dari asam pirazina-2-karboksilat (**25**) dengan pendekatan analisis retrosintesis seperti dapat dilihat pada Gambar 1.4.



Gambar 1.4 Analisis retrosintesis senyawa target (29-31)

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian adalah untuk mendapatkan pirazina-2-karboksamida (29-31) dengan metode Yamaguchi yang dapat berjalan secara *one-pot*.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 3,4,5-Trimetoksianilina (26)

3,4,5-Trimetoksianilina (26) berbentuk padatan kristal yang berwarna kuning. Massa molekul relatif 3,4,5-trimetoksianilina (26) adalah 183,27 g/mol, titik didih 3,4,5-trimetoksianilina (26) adalah 110-113°C (Fisherscientific, 2019).

2.2 3,5-Dimetoksianilina (27)

3,5-Dimetoksianilina (27) berbentuk padatan abu-abu. Massa molekul relatif 3,5-dimetoksianilina (27) adalah 153,08 g/mol, titik didih dan titik leleh 3,5-dimetoksianilin (27) adalah 174-176°C dan 85-89°C (Sigma Aldrich, 2019).

2.3 3,4-Dimetoksianilina (28)

3,4-Dimetoksianilina (28) berbentuk padatan hitam. Massa molekul relatif 3,4-dimetoksianilina (28) adalah 153,08 g/mol, titik didih dan titik leleh 3,4-dimetoksianilina (28) adalah 178°C dan 57°C (Spectrumchemical, 2018).

2.4 Tetrahidrofur

Tetrahidrofur (THF) memiliki rumus molekul C_4H_8O dan massa molekul relatif 72,11 g/mol. THF berbentuk cairan jernih dan berbau seperti eter atau *fruity*. Titik didih dan massa jenis THF adalah 65°C dan 0,8892 g/cm³ (Sciencelab, 2013). THF merupakan pelarut ramah lingkungan yang relatif tidak beracun dan larut dalam air (Cai, 2013).

2.5 Asam pirazina-2-karboksilat (25)

Asam pirazina-2-karboksilat (25) berbentuk padat putih yang tidak berbau, memiliki rumus molekul $C_5H_4N_2O_2$. Senyawa ini juga dikenal dengan nama asam pirazinoat. Asam pirazina-2-karboksilat (25) memiliki massa molekul 124,03 g/mol dan titik leleh 222-225°C (Fisherscientific, 2019).

2.6 2,4,6-Triklorobenzoil klorida (21)

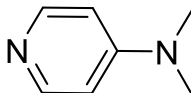
2,4,6-Triklorobenzoil klorida (**21**) berbentuk cairan kuning dengan massa molekul relatif 243,89 g/mol, titik didih 107-108°C, dan massa jenis 1,561 g/cm³. Senyawa ini larut dalam hampir semua pelarut organik (Ewin dan Pertusati, 2013). 2,4,6-Triklorobenzoil klorida (**21**) digunakan pertama kali oleh Yamaguchi dkk (1979) untuk mensintesis laktone cincin besar sehingga senyawa ini dikenal dengan pereaksi Yamaguchi. Kawanami dkk (1981) mensintesis S-ester tiokarboksilat yang melibatkan pereaksi Yamaguchi, asam karboksilat (**21**), tiol, trietilamina dan DMAP (**24**).

2.7 Trietilamina

Trietilamina (TEA) berbentuk cairan jernih yang berbau sangat kuat. Senyawa dengan rumus molekul (CH₃CH₂)₃N ini memiliki massa molekul relatif sebesar 101,1 g/mol dengan titik didih dan titik leleh adalah 89,7°C dan -115°C. Trietilamina larut dalam air, metanol dan dietil eter (Sciencelab, 2013).

2.8 4-Dimetilaminopiridin (24)

DMAP (**24**) berwujud kristal putih, memiliki titik didih 162°C (pada tekanan 50 mmHg), titik leleh 110-113°C, dan massa molekul relatif 122,17 g/mol (Maryadele, 2006). DMAP (**24**) adalah senyawa organik heterosiklik bersifat basa dengan rumus molekul C₇H₁₀N₂. Pasangan elektron bebas nitrogen pada cincin piridina dalam molekul 4-dimetilaminopiridina (**24**) tidak ikut terdelokalisasi oleh sistem resonansi (Wiratno, 2009).



(24)

2.9 Pirazina-2-karboksamida (3)

Pirazina-2-karboksamida atau pirazinamida (**3**) memiliki potensi sebagai senyawa antimikrobakteri. Servusova dkk (2013) berhasil mensintesis 5-kloro-*N*-(2-klorofenil)pirazina-2-

karboksamida (**32**) sebagai senyawa antimikobakteri yang memiliki KHM (konsentrasi hambat minimal) 0,78 $\mu\text{g/mL}$ terhadap *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (Servusova dkk., 2015).

2.10 Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan salah satu jenis kromatografi cair yang dimanfaatkan untuk memisahkan suatu komponen dari campuran berdasarkan perbedaan kepolaran (Brady, 1994). KLT didefinisikan sebagai salah satu metode pemisahan komponen menggunakan fase diam berupa plat tipis yang dilapisi dengan adsorben seperti silika gel. Fase gerak yang digunakan dalam KLT sering disebut sebagai eluen, yang dipilih berdasarkan pada polaritas senyawa dan biasanya merupakan campuran beberapa cairan dengan perbandingan tertentu yang berbeda polaritasnya (Khopkar, 2008).

Prinsip pemisahan dengan KLT dapat dilihat pada Gambar 2.1. Campuran yang akan dipisahkan dengan KLT dilarutkan pada suatu pelarut yang sesuai, kemudian ditotolkan pada bagian bawah plat KLT menggunakan pipa kapiler dan dikeringkan. Plat selanjutnya dielusi dalam suatu bejana yang berisi eluen dengan uap eluen. Pelarut kemudian naik hingga bagian tertentu dari plat, dan selanjutnya dikeringkan. Proses penampakan noda pada plat KLT kemudian dilakukan dengan penyinaran sinar ultraviolet, uap iodina atau dengan penyemprotan menggunakan senyawa kimia tertentu (Gritter, 1991). Kemurnian senyawa dapat diketahui dari bentuk noda pada plat, jika noda pada plat terlihat tunggal maka senyawa tersebut telah murni. Uji kemurnian dengan metode KLT dilakukan dengan variasi eluen. Identifikasi senyawa pada KLT didasarkan pada nilai R_f , dibandingkan terhadap senyawa standar (Poole dan Salwa, 1991).

2.11 Pemisahan dan pemurnian hasil sintesis

Hasil sintesis sering kali tidak murni akibat adanya hasil samping dan masih terdapat pereaksi yang belum bereaksi. Proses pemisahan dan pemurnian dilakukan untuk menghilangkan pengotor tersebut. Pemisahan hasil sintesis dapat dilakukan dengan beberapa

metode (Furniss dkk., 1989). Filtrasi atau penyaringan adalah pemisahan padatan dari campurannya sehingga didapatkan padatan (residu) dan larutan (filtrat). Filtrasi yang umum digunakan menggunakan kertas saring yang ditempatkan pada corong, sehingga larutan ditarik turun oleh gravitasi melalui kertas saring dan padatan tertinggal pada kertas saring (Pavia dkk., 2001).

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan hasil padatan maupun cair dengan bantuan pelarut. Pelarut yang digunakan harus dapat mengekstrak zat yang diinginkan tanpa melarutkan zat yang lainnya. Prinsip ekstraksi adalah distribusi komponen campuran terhadap dua pelarut yang tak saling larut (Gilbert dan Martin, 2010; Skoog dkk, 2013). Ekstraksi dapat dilakukan dengan corong pisah (Zhang, 2007).

Kromatografi adalah suatu metode pemisahan yang didasarkan pada distribusi senyawa antara fasa gerak dan fasa diam. Proses pemisahan pada kromatografi tergantung pada interaksi senyawa teradsorb pada fasa diam terhadap fasa gerak (Pavia, 2001). Kromatografi lapis tipis adalah salah satu teknik kromatografi menggunakan adsorben (fase diam) berupa lempeng kaca atau plat aluminium atau plastik yang terlapis fasa diam seperti silika gel (Sherma, 1991; Mukhriani, 2014).

Kromatotron memiliki prinsip seperti kromatografi klasik dengan aliran fase gerak yang dipercepat dengan gaya sentrifugal. Kromatografi jenis ini menggunakan rotor yang dimiringkan dan terdapat dalam ruang tertutup oleh plat kaca kuarsa, sedangkan lapisan penyerapnya berupa plat kaca yang dilapisi oleh silika gel. Plat tersebut dipasang pada motor listrik dan diputar dengan kecepatan tertentu. Pelarut pengelusi dimasukkan ke bagian tengah plat melalui pompa torak sehingga dapat mengalir dan merambat melalui lapis tipis karena gaya sentrifugal. Proses elusi dapat dimonitor dengan lampu UV. Pemasukan sampel diikuti dengan pengelusan menghasilkan pita-pita komponen berupa lingkaran sepusat. Pita-pita akan berputar sehingga keluar pada tepi plat dengan gaya sentrifugal, dan ditampung dalam botol-botol fraksi, yang selanjutnya diidentifikasi dengan KLT. Kromatotron merupakan pemisahan berdasarkan adsorpsi dan partisi. Adsorpsi menyebabkan senyawa kimia dapat terpisah-pisah disebabkan oleh daya serap adsorben terhadap tiap-tiap senyawa kimia tidak sama.

Partisi disebabkan arah gerakan eluen dengan adanya gaya sentrifugasi sehingga senyawa kimia dapat bergerak dengan kecepatan yang berbeda-beda sehingga terjadi pemisahan (Hostettmann dkk., 1995)

Uji titik leleh digunakan untuk mengidentifikasi dan mengetahui kemurnian senyawa. Pengujian dilakukan dengan menempatkan sejumlah kecil bahan yang dipanaskan perlahan-lahan dalam alat khusus yang dilengkapi dengan termometer atau termokopel, koil pemanas dan lensa pembesar untuk mengamati sampel. Titik leleh menunjukkan kemurnian senyawa. Senyawa organik murni umumnya memiliki titik leleh yang tajam dengan rentang tidak melebihi sekitar $0,5^{\circ}\text{C}$ (Pavia dkk., 2001; Furniss, 1989)

2.12 Spektroskopi Infra Merah

Spektroskopi infra merah (IR) merupakan suatu metode yang digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsi dan jenis ikatan dari suatu molekul. Metode ini didasarkan pada gerakan vibrasi dari atom atau molekul. Spektrum infra merah yang dihasilkan merupakan puncak-puncak yang sesuai dengan frekuensi gerak vibrasi bagian-bagian molekul sampel (Stuart, 2004).

Radiasi infra merah terletak pada panjang gelombang yang lebih panjang (energi lebih rendah) dari pada cahaya tampak. Radiasi infra merah bersesuaian dengan energi yang berkaitan dengan getaran molekul. Penyerapan radiasi dicatat, dan dihasilkan spektrum infra merah. Rentang energi getaran untuk molekul organik pada bilangan gelombang $1200\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, dan bermanfaat untuk mendeteksi gugus fungsi senyawa organik. Cuplikan yang diukur dengan spektrometer ditempatkan dalam sel yang biasanya terbuat dari kristal garam (Pine dkk., 1980).

Spektrum infra merah secara umum tidak dapat digunakan untuk menyimpulkan struktur molekul sepenuhnya, spektrometer infra merah merupakan pelengkap untuk menentukan struktur suatu senyawa organik (Hoffman, 2004). Tabel 2.1 menyajikan data daerah serapan infra merah (Fessenden dan Fessenden, 1999; Silverstein, 2005).

Tabel 2.1 Data daerah serapan infra merah (dalam cm^{-1})

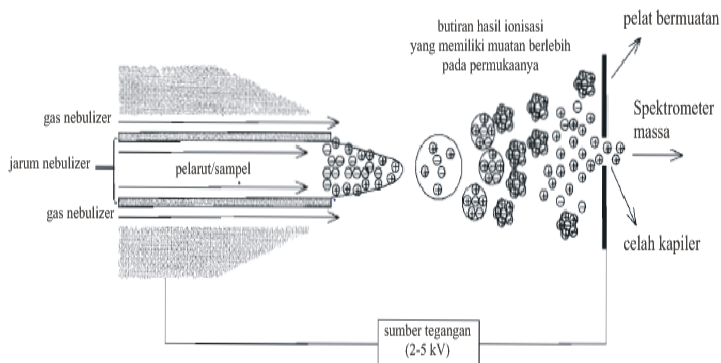
Tipe Serapan	Gugus fungsi	Daerah Serapan (cm^{-1})
O-H	Alifatik dan aromatik	3600-3000
N-H	Amina sekunder dan tersier	3600-3100
C-H	Aromatik	3150-3000
C-H	Alifatik	3000-2850
$\text{C}\equiv\text{N}$	Nitril	2400-2200
$\text{C}\equiv\text{C}$	Alkuna	2260-2100
C=O	Ester	1750-1700
C=O	Asam Karboksilat	1740-1670
C=O	Aldehid dan Keton	1740-1660
C=O	Amida	1720-1640
C=C	Alkena	1670-1610
Ar-OR	Aromatik	1300-1180
R-O-R	Alifatik	1160-1060

2.13 Spektroskopi massa

Spektroskopi massa merupakan teknik identifikasi yang terutama ditujukan untuk mendapatkan massa relatif suatu molekul (Cappiello, 2007). Prinsip dari spektroskopi massa adalah ionisasi suatu molekul sehingga terbentuk ion molekul $[\text{M}]^+$ selanjutnya terpecah menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil (Pine, 1988) dapat dilihat pada Gambar 2.2. Electrospray Ionization (ESI) adalah salah satu metode ionisasi dalam spektrometri massa untuk mendapatkan ion molekul. Prinsip ESI adalah penyemprotan suatu aerosol molekul sampel sehingga diperoleh ion molekul (Cappiello, 2007). ESI digunakan pada tekanan atmosfer sehingga sering disebut *atmospheric pressure ionization* (API). Sampel yang diidentifikasi dalam spektrometer massa (ESI) berbentuk larutan (biasanya dalam pelarut polar yang volatil) ke sumber ion melalui kapiler stainless steel (Silverstein, 2005).

Ion-ion molekul terbentuk sebagai ion *adduct* seperti $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ dan $[\text{M}+\text{K}]^+$ pada ESI ionisasi positif, Dimer atau trimer dari ion-ion tersebut juga sering terdeteksi pada

Spektrum massa seperti $[2M+Na]^+$. Ion molekul dapat pula yang bermuatan dobel dengan beberapa gabungan dari kation juga teridentifikasi seperti $[M+Na+H]^{2+}$. Ion molekul yang sering terbentuk pada ESI ionisasi negatif adalah $[M-H]^-$ (Eichhorn dan Knepper, 2001).



Gambar 2.2 Diagram penyemprotan larutan pada spektrometer massa (ESI)

2.14 Spektrometer resonansi magnetik inti

Spektrometer resonansi magnetik inti (NMR) merupakan peralatan utama dalam penentuan struktur senyawa organik. Sampel senyawa yang diidentifikasi strukturnya ditempatkan dalam medan magnet kuat dan diradiasi dengan energi elektromagnetik pada frekuensi yang tepat sehingga inti senyawa tersebut menyerap energi melalui proses resonansi magnetik (Solomon and Fryhle, 2010). Spektrum proton NMR (1H NMR) yang dihasilkan memberi informasi mengenai jenis, jumlah, dan lingkungan hidrogen dalam suatu molekul. Spektrum ^{13}C NMR memberikan informasi mengenai jumlah dan jenis karbon, serta lingkungan elektronik yang mempengaruhi pergeseran kimia dari masing-masing atom karbon pada molekul senyawa organik (Supratman, 2010).

Analisis menggunakan NMR memerlukan senyawa sebagai pembanding, dan yang biasa digunakan adalah (TMS) (Breitmaier, 2003). TMS bersifat inert, tidak larut dalam air, dan ditambahkan pada sampel sebelum dilakukan pengukuran NMR. Frekuensi pergeseran suatu proton terhadap TMS bergantung pada kekuatan

medan magnet eksternal yang digunakan, semakin besar medan magnet yang digunakan semakin besar perbedaan frekuensi dari TMS. Parameter yang tidak bergantung pada kekuatan medan magnet eksternal yaitu pergeseran kimia (δ), yaitu perbandingan pergeseran kimia dalam Hz terhadap frekuensi spektrometer NMR yang digunakan dalam MHz (Carey, 2000). Data δ untuk ^1H NMR dapat dilihat pada Tabel 2.2, sedangkan untuk ^{13}C NMR dapat dilihat pada Tabel 2.3 (Bresnick, 2014). Luas daerah di bawah masing-masing sinyal resonansi berbanding lurus dengan jumlah proton yang menghasilkan sinyal resonansi tersebut. Luas daerah di bawah sinyal resonansi diukur dengan integrasi. Besar integrasi tidak menunjukkan jumlah absolut dari proton, tetapi memberikan informasi jumlah relatif dari masing-masing jenis hidrogen (Macomber, 1998).

Tabel 2. 2 Nilai Pergeseran Kimia (δ) pada ^1H NMR

Tipe proton	δ (ppm)	Tipe proton	δ (ppm)
TMS	0	$\text{RC}=\underline{\text{CH}}$	2,3-2,9
$\text{R}-\underline{\text{CH}}_3$	0,11-1,2	$\text{R}-\text{CO}-\underline{\text{CH}}_3$	2,0-2,7
$\text{R}_2\underline{\text{CH}}_2$	1,2-1,4	$\text{R}-\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$	3,3-3,9
$\text{R}_3\underline{\text{CH}}$	1,4-1,65	$\text{R}_2\text{C}=\underline{\text{CHR}}$	4,9-5,9
$\text{Ph}-\underline{\text{CH}}_3$	2,2-2,5	Ar H	6,0-8,0
$\text{R}-\underline{\text{CH}}_2-\text{I}$	3,1-3,3	RCHO	9,4-10,4
$\text{R}-\underline{\text{CH}}_2-\text{Br}$	3,4-3,6	RCOOH	10-12
$\text{R}-\underline{\text{CH}}_2-\text{Cl}$	3,6-3,8	ROH	1-6
$\text{R}-\underline{\text{CH}}_2-\text{F}$	4,3-4,4	ArOH	6-8
$\text{R}-\underline{\text{CH}}-\text{Cl}_2$	5,8-5,9	$\text{R}_2\underline{\text{NH}}$	2-4
$\text{R}-\text{S}-\underline{\text{H}}$	1,0-4,0	$\text{O}_2\text{N}-\underline{\text{CHR}}$	4,1-4,3
$\text{R}-\text{S}-\underline{\text{CHR}}$	2,0-3,0	$\text{R}-\text{CO}-\underline{\text{NHR}}$	5,0-9,0

Tabel 2. 3 Nilai Pergeseran Kimia pada ^{13}C NMR

Tipe karbon	δ (ppm)	Tipe karbon	δ (ppm)
TMS	0	$\text{C}\equiv\text{C}$	75-95
$\text{R}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	0-30	$\text{C}=\text{C}$	105-145
$\text{R}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$	20-45	C (aromatik)	110-155
$\text{R}_3\underline{\text{C}}\text{H}$	30-60	C (heteroaromatik)	105-165
$\text{R}_4\underline{\text{C}}$	30-50	$\text{C}\equiv\text{N}$	115-125
$-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	50-60	$\text{C}=\text{O}$ (karboksilat)	155-185
$-\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	15-45	$\text{C}=\text{O}$ (aldehida atau keton)	185-225

Halaman ini sengaja dikosongkan

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Alat dan bahan

3.1.1. Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah pipet tetes, pipet ukur, gelas kimia, gelas ukur, pengaduk, corong, labu bulat leher tiga, labu alas bulat, kondensor, refluks, termometer, statif, pinset, pipa kapiler, kaca arloji, corong pisah, pipa kapiler, mikropipet Socorex, *hot plate stirer* Cimarec, *magnetic stirer bar*, *rotatory evaporator* Buchi, neraca analisis Pioneer, plat kromatografi lapis tipis (KLT) alumunium silica gel 60 F₂₅₄, *chamber* KLT, lampu UV ($\lambda=254$ dan 365 nm), alat ukur titik leleh Fischer John, spektrometer FTIR – 8400S Shimadzu, spektrometer massa WATERS QTOF XEVO, spektrometer NMR Jeol Resonance 400 MHz, dan spektrometer NMR Bruker 300 MHz.

3.1.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah asam pirazina-2-karboksilat (**25**) (Merck 800615), 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) (Sigma-Aldrich 345504), trietilamina (Merck 808352), 4-dimetilaminopiridin (DMAP) (**24**) (Fluka 39405), tetrahidrofuran (THF) (Merck 109731), 3,4,5-trimetoksianilina (**26**) (Sigma-Aldrich 642919), 3,5-dimetoksianilina (**27**) (Sigma-Aldrich 638013), 3,4-dimetoksianilina (**28**) (Sigma-Aldrich 743399), etil asetat (Merck 109623), *n*-heksana (Fulltime 671104), diklorometana (Merck 106329), aquades, asam klorida (Merck 100317), natrium hidroksida (Merck 106498), natrium bikarbonat (Merck 106329), dan magnesium sulfat heptahidrat (Merck 105886).

3.2 Prosedur Penelitian

3.2.1 Sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**)

Sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis esterifikasi Yamaguchi (Kamadatu dan Santoso, 2015). Asam pirazina-2-karboksilat (**25**) (0,094 gram; 0,76 mmol) dilarutkan dalam 20 mL

tetrahidrofuran (THF), kemudian ditambahkan trietilamina (104 μL ; 0,75 mmol) dan 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) (117,2 μL ; 0,75 mmol). Larutan diaduk pada suhu kamar selama 20 menit, kemudian ditambahkan DMAP (**24**) (0,092 gram; 0,75 mmol) dan 3,4,5-trimetoksianilina (**26**) (0,0916 gram; 0,50 mmol). Campuran selanjutnya direfluks pada suhu 66°C selama 10 jam (pemantauan reaksi dilakukan dengan KLT). Hasil reaksi didinginkan sehingga mencapai suhu ruang, dan disaring. Filtrat yang diperoleh ditambah 30 mL aquades dingin, dan diekstrak dengan diklorometana (2x25 mL). Ekstrak yang diperoleh dicuci berturut-turut dengan larutan HCl 5%, NaOH 5%, NaHCO_3 5%, dan aquades masing-masing sebanyak 25 mL. Fasa organik kemudian dikeringkan dengan magnesium sulfat anhidrat, diuapkan pada tekanan rendah. Kemudian hasil dimurnikan dengan kromatotron. Hasil sintesis ditimbang, dan diuji kemurniannya dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis selanjutnya diidentifikasi dengan spektrofotometer inframerah, spektrometer massa resolusi tinggi, dan spektrometer NMR.

3.2.2 Sintesis *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**)

Sintesis *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**). Asam pirazina-2-karboksilat (**25**) (0,094 gram; 0,76 mmol) dilarutkan dalam 20 mL tetrahidrofuran (THF), kemudian ditambahkan trietilamina (104 μL ; 0,75 mmol) dan 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) (117,2 μL ; 0,75 mmol). Larutan diaduk pada suhu kamar selama 20 menit. Kemudian ditambahkan DMAP (**24**) (0,092 gram; 0,75 mmol) dan 3,5-dimetoksianilina (**27**) (0,0766 gram; 0,50 mmol). Campuran selanjutnya direfluks pada suhu 66°C selama 6 jam (pemantauan reaksi dilakukan dengan KLT). Hasil reaksi didinginkan sehingga mencapai suhu ruang, dan disaring. Filtrat yang diperoleh ditambah 30 mL aquades dingin, dan diekstrak dengan diklorometana (2x25 mL). Ekstrak yang diperoleh dicuci berturut-turut dengan larutan HCl 5%, NaOH 5%, NaHCO_3 5%, dan aquades masing-masing sebanyak 25 mL. Fasa organik kemudian dikeringkan dengan magnesium sulfat anhidrat, diuapkan pada tekanan rendah. Hasil

sintesis ditimbang, dan diuji kemurniannya dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis selanjutnya diidentifikasi dengan spektrofotometer inframerah, spektrometer massa resolusi tinggi, dan spektrometer NMR

3.2.3 Sintesis *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31)

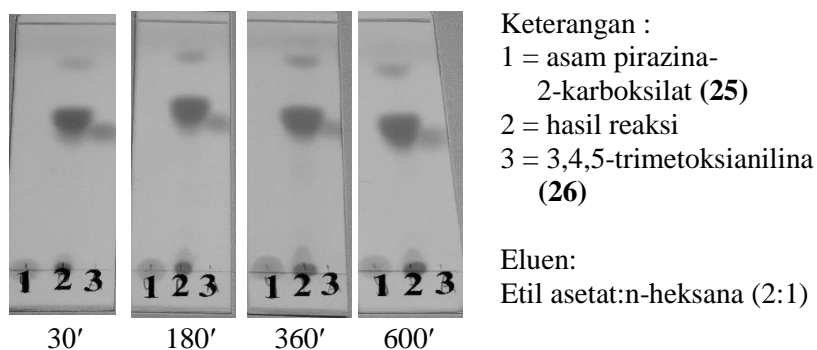
Sintesis *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31) dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (30). Asam pirazina-2-karboksilat (25) (0,094 gram; 0,76 mmol) dilarutkan dalam 20 mL tetrahidrofuran (THF), kemudian ditambahkan trietilamina (104 μ L; 0,75 mmol) dan 2,4,6-triklorobenzoil klorida (21) (117,2 μ L; 0,75 mmol). Larutan diaduk pada suhu kamar selama 20 menit, kemudian ditambahkan DMAP (24) (0,092 gram; 0,75 mmol) dan 3,4-dimetoksianilina (28) (0,0766 gram; 0,50 mmol). Campuran selanjutnya direfluks pada suhu 66°C selama 10 jam (pemantauan reaksi dilakukan dengan KLT). Hasil reaksi didinginkan sehingga mencapai suhu ruang, dan disaring. Filtrat yang diperoleh ditambah 30 mL aquades dingin, dan diekstrak dengan diklorometana (2x25 mL). Ekstrak yang diperoleh dicuci berturut-turut dengan larutan HCl 5%, NaOH 5%, NaHCO₃ 5%, dan aquades masing-masing sebanyak 25 mL. Fasa organik kemudian dikeringkan dengan magnesium sulfat anhidrat, diuapkan pada tekanan rendah. Hasil sintesis ditimbang, dan diuji kemurniannya dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis selanjutnya diidentifikasi dengan spektrofotometer inframerah, spektrometer massa resolusi tinggi, dan spektrometer NMR.

Halaman ini sengaja dikosongkan

BAB IV PEMBAHASAN

4.1 Sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29)

Sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29) dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis esterifikasi Yamaguchi (Kamadatu dan Santoso, 2015). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan asam pirazina-2-karboksilat (25), 2,4,6-triklorobenzoil klorida (21) dan trietilamina dalam THF pada suhu kamar selama 20 menit. Campuran direaksikan lebih lanjut dengan DMAP (24) dan 3,4,5-trimetoksianilina (26) pada suhu 66°C. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Keterangan :

- 1 = asam pirazina-2-karboksilat (25)
- 2 = hasil reaksi
- 3 = 3,4,5-trimetoksianilina (26)

Eluen:

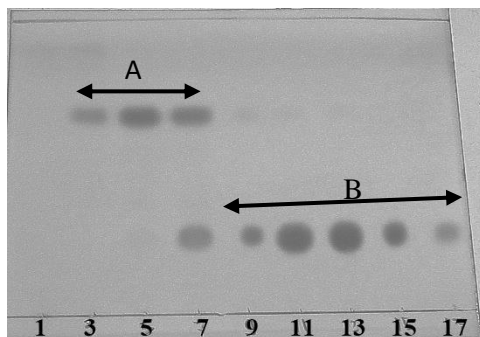
Etil asetat:n-heksana (2:1)

Gambar 4.1 Hasil pemantauan dengan KLT sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29)

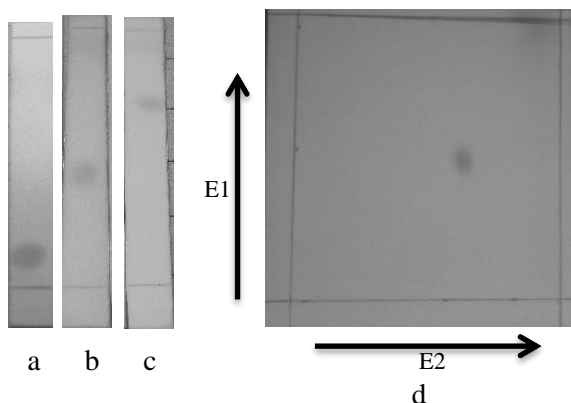
Hasil pemantauan reaksi dengan KLT menunjukkan bahwa hasil reaksi setelah direfluks pada menit ke-30 terdapat noda hasil reaksi dengan R_f yang hampir sama dengan noda 3,4,5-trimetoksianilina (26) dan masih terdapat noda pereaksi pada noda hasil reaksi, sehingga reaksi dilanjutkan. Noda produk pada KLT berwarna hitam sedangkan noda anilin berwarna coklat muda. Setelah reaksi berjalan pada menit ke-180 menit produk mulai terlihat terbentuk yang ditandai dengan adanya noda dengan R_f yang berbeda dari R_f asam-pirazina-2-karboksilat (25) namun hampir

sama dengan R_f 3,4,5-trimetoksianilina (**26**). Kemudian ketika reaksi berjalan 360 menit hingga 600 menit noda produk tetap konsisten, sehingga reaksi dihentikan.

Hasil reaksi didinginkan sehingga mencapai suhu ruang. Hasil sintesis ditambah 30 mL akuades, kemudian diekstrak dengan diklorometana (2x25 mL). Ekstrak yang diperoleh digabung dicuci berturut-turut dengan larutan HCl 5% (25 mL), larutan NaOH 5% (25 mL), larutan NaHCO₃ 5% (25 mL) dan akuades (25 mL). Ekstrak kemudian dikeringkan dengan magnesium sulfat anhidrat dan diuapkan pada tekanan rendah, dan dimurnikan dengan kromatotron menggunakan eluen *n*-heksana : etil asetat (2:1). Fraksi-fraksi hasil kromatotron dilanjutkan dipantau dengan KLT dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.2. Fraksi B yaitu nomor 8-17 selanjutnya digabung, diuapkan pada tekanan rendah dan diuji kemurniannya dengan KLT. Hasil KLT sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.3 menunjukkan noda tunggal yang menandakan sebagai senyawa murni. Hal ini diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh sebesar 133-134°C. Senyawa dengan rentang tidak melebihi sekitar 1°C dianggap sebagai senyawa murni (Pavia dkk., 2001; Furniss, 1989).



Gambar 4.2 Hasil pemantauan dengan KLT fraksi-fraksi hasil pemurnian *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) dengan kromatotron



Keterangan eluen :

a = diklorometan : n-heksana (8:1)

b = etil asetat : n-heksana (2:1)

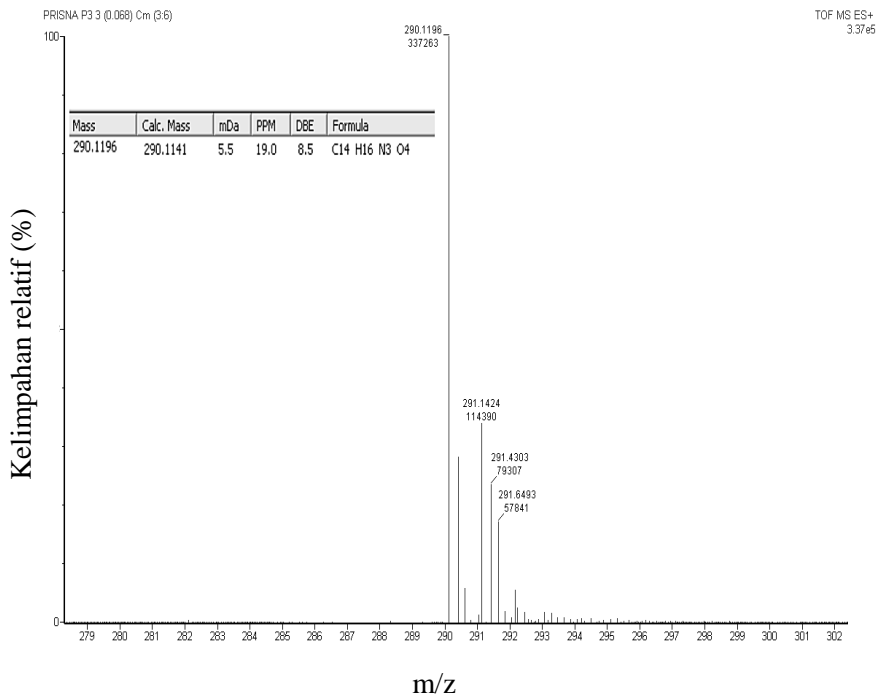
c = diklorometan : etil asetat (1:3)

d = E1 = etil asetat : n-heksana (2:1)

E2 = diklorometan : etil asetat (1:3)

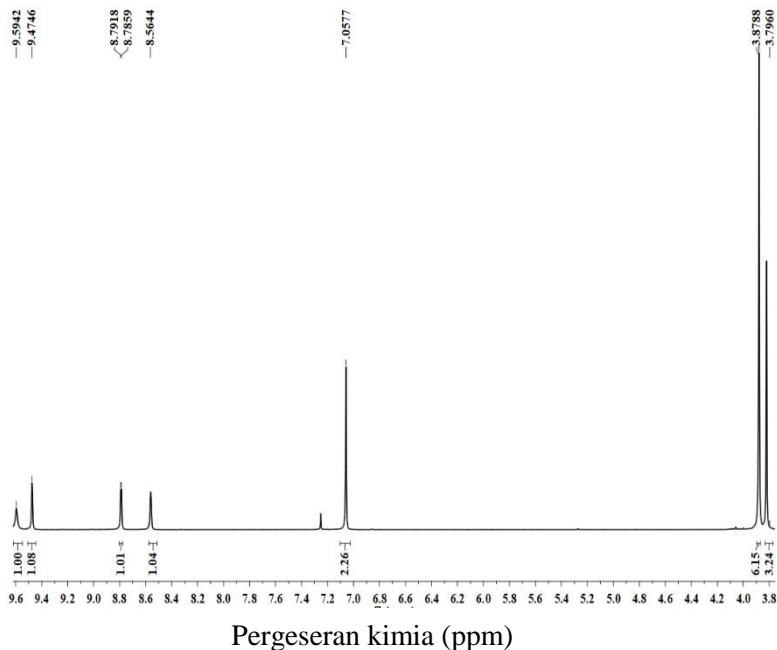
Gambar 4.3 Hasil uji kemurnian dengan KLT *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) padatan hasil sintesis

Identifikasi hasil sintesis dengan spektrometer massa relosiasi tinggi menunjukkan puncak ion $[M+H]^+$ pada m/z 290,1196 untuk senyawa dengan rumus molekul $C_{14}H_{16}N_3O_4$ yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 290,1141. Sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.4. Hal ini sesuai dengan rumus molekul senyawa *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**)



Gambar 4.4 Spektrum massa *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) padatan hasil sintesis

Identifikasi hasil sintesis dalam pelarut CDCl_3 dengan spektrometer NMR memberikan spektrum $^1\text{H-NMR}$ sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5 yang sesuai dengan struktur *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**). Spektrum dengan jelas menunjukkan sinyal-sinyal proton aromatik, metoksi dan NH. Sinyal singlet pada δ - 3,80 dan 3,88 ppm merupakan sinyal dari 3 gugus metoksi (9H) dengan perbandingan integrasi 3:6. Sinyal singlet pada δ - 7,06 ppm (2H) merupakan sinyal dari dua proton aromatik untuk anilin, proton aromatik untuk Pirazina (3)memberikan tiga sinyal yaitu singlet pada δ - 8,56 ppm, sinyal doublet pada δ - 8,79 ppm ($J=2,4$ Hz, 1H), sinyal singlet pada δ - 9,48 ppm. Sinyal singlet pada δ - 9,59 ppm merupakan sinyal dari proton NH.

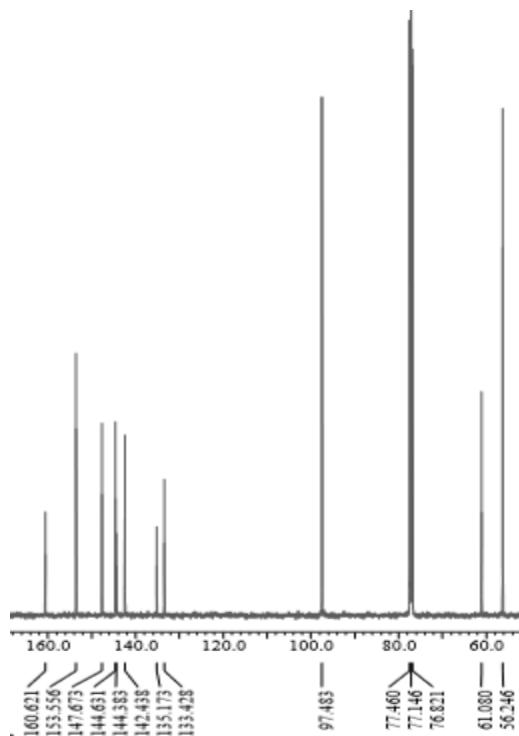


Gambar 4.5 Spektrum ^1H NMR *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) padatan hasil sintesis.

Spektrum ^{13}C NMR *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) hasil sintesis (dalam CDCl_3) dengan jelas menunjukkan sinyal karbon metoksi pada δ - 61,08 ppm dan 56,25 ppm. Sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.6. Karbon-karbon karbonil, aromatik menunjukkan sinyal pada δ - 160,62 ppm; 153,56 ppm; 147,67 ppm; 144,63 ppm; 97,48 ppm untuk karbon tersier dan pada δ - 144,38 ppm; 142,44 ppm; 135,17 ppm; 133,43 ppm untuk karbon kuarterner.

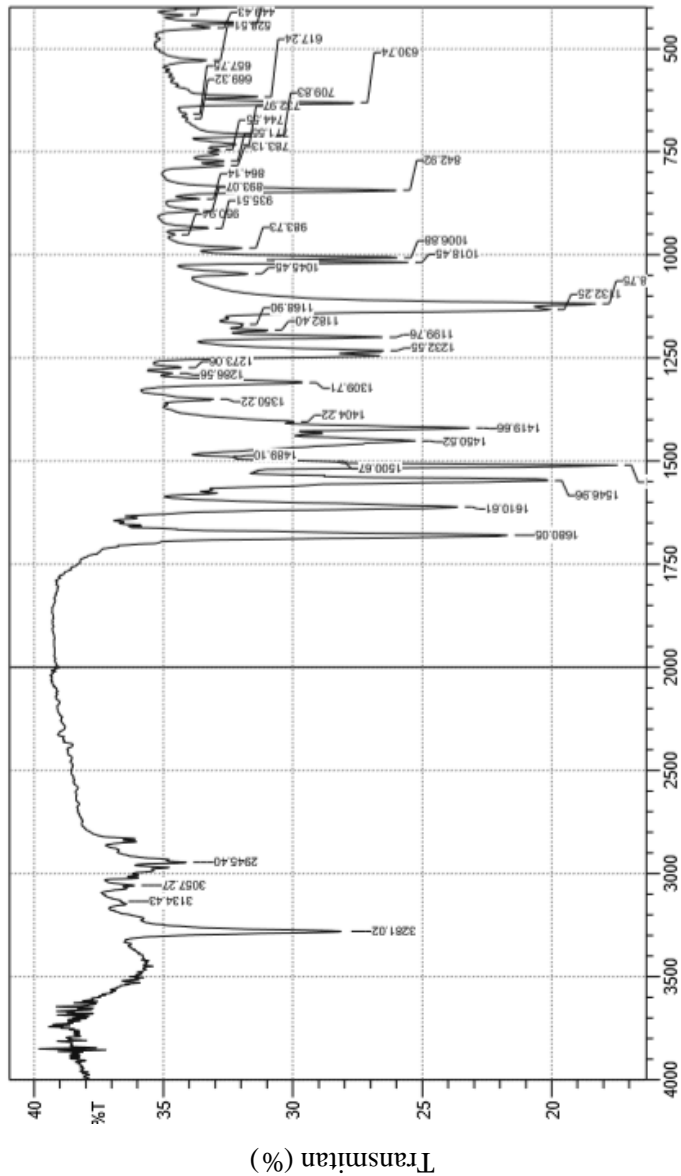
Spektrum IR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.7 dengan jelas memperkuat adanya gugus amida dengan munculnya serapan di FTIR pada bilangan gelombang 3281 cm^{-1} untuk NH sekunder dan $1680,05\text{ cm}^{-1}$ untuk gugus karbonil. Sebagai kesimpulan reaksi asam pirazina-2-karboksilat (**25**) (0,094 gram; 0,76 mmol), 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) (preaksi

Yamaguchi) (107,2 μL ; 0,75 mmol), trietilamina (104,0 μL ; 0,75 mmol), DMAP (**24**) (0,092 gram; 20,75 mmol) dan 3,4,5-trimetoksianilina (**26**) (0,0916 g; 0,50 mmol) dan diperoleh *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) berupa padatan kuning dengan massa 0,061 gram atau dengan rendemen 55% dimana perhitungan dapat dilihat pada lampiran.



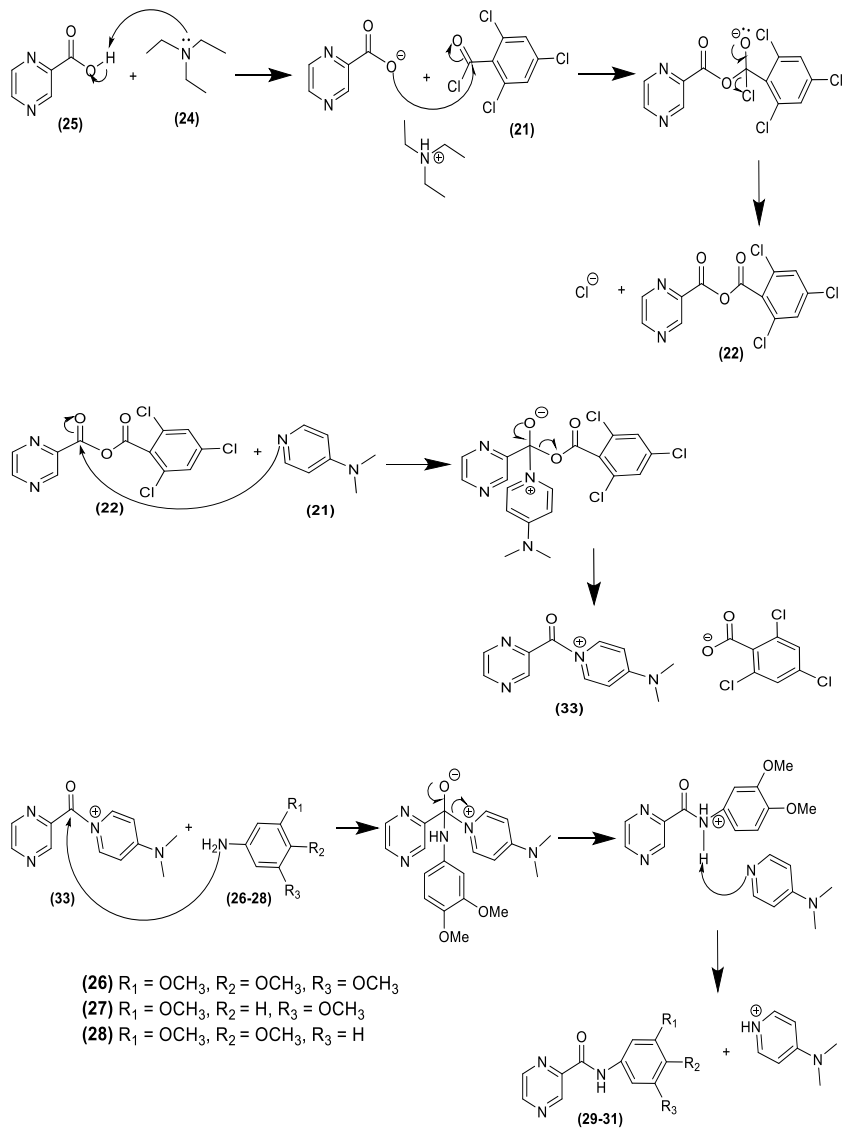
Pergeseran kimia (ppm)

Gambar 4.6 Spektrum ^{13}C NMR *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) padatan hasil sintesis.



Bilangan gelombang (cm⁻¹)

Gambar 4.7 Spektrum IR *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) padatan hasil sintesis

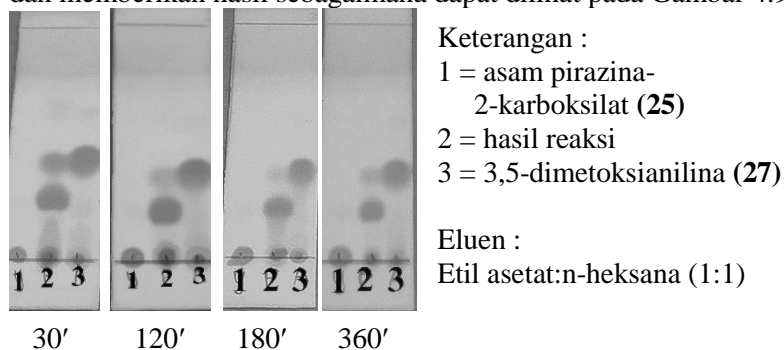


Gambar 4.8 Mekanisme reaksi sintesis pirazina-2-karboksamida (29-31)

Mekanisme reaksi pembentukan *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**) disarankan berlangsung sebagaimana mekanisme umum reaksi sintesis esterifikasi Yamaguchi (Kamadatu dan Santoso, 2015). Sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.8. Reaksi diawali dengan deprotonasi pirazina-2-karboksilat (**25**) dengan trietilamina sehingga terbentuk anion karboksilat sebagai nukleofil yang kemudian dengan 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) melalui mekanisme adisi-eliminasi sehingga terbentuk anhidrida tidak simetri (**22**). DMAP (**24**) selanjutnya sebagai nukleofil bereaksi dengan anhidrida tak simetri (**22**) dengan mekanisme adisi-eliminasi sehingga diperoleh asil tersubstitusi DMAP (**33**) yang selanjutnya mengalami reaksi substitusi nukleofilik dengan nukleofil 3,4,5-trimetoksianilina (**26**) sehingga terbentuk karboksamida (**29**).

4.2 Sintesis *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**)

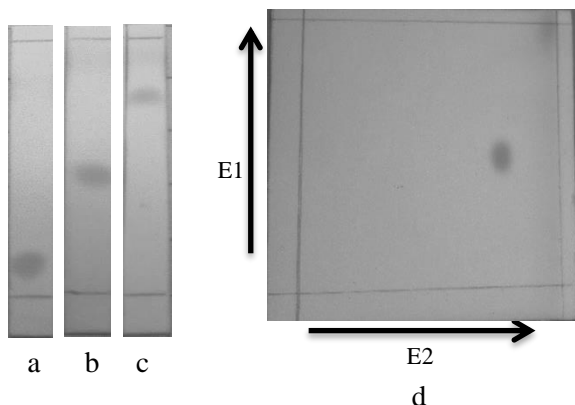
Sintesis *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) dilakukan dengan mengadaptasi metode Sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan asam pirazina-2-karboksilat (**25**), 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) dan trietilamina dalam THF pada suhu kamar selama 20 menit. Campuran direaksikan lebih lanjut dengan DMAP (**24**) dan 3,5-dimetoksianilina (**27**) pada suhu 66°C. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.9.



Gambar 4.9 Hasil pemantauan dengan KLT untuk sintesis *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**)

Hasil pemantauan reaksi dengan KLT menunjukkan bahwa hasil reaksi setelah direfluks pada menit ke-30 menit pada noda hasil terdapat noda dengan R_f yang berbeda dengan noda 3,5-dimetoksianilina (**27**). Kemudian pada menit ke-120 noda hasil terlihat terbentuk dengan mulai terlihat tebal noda hasil. Pada menit ke-180 noda pereaksi semakin menipis kemudian refluks dilanjutkan. Hasil pemantauan pada menit ke-180 hingga 360 menit memberikan hasil konsisten, sehingga reaksi dihentikan.

Hasil sintesis didinginkan sehingga mencapai suhu ruang. Hasil sintesis ditambah 30 mL akuades, dan diekstrak dengan diklorometana (2x25 mL). Ekstrak yang diperoleh digabung dan dicuci berturut-turut dengan larutan HCl 5% (25 mL), larutan NaOH 5% (25 mL), larutan NaHCO_3 5% (25 mL) dan akuades (25 mL). Ekstrak selanjutnya dikeringkan dengan magnesium sulfat anhidrat diupkan pada tekanan rendah. Diuji kemurniannya dan dengan KLT yang memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.10. Hasil KLT menunjukkan noda tunggal yang menandakan sebagai senyawa murni. Hal ini diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh sebesar 130-131°C. Senyawa dengan rentang tidak melebihi sekitar 1°C dianggap sebagai senyawa murni (Pavia dkk, 2001; Furniss, 1989).



Gambar 4.10 Hasil uji kemurnian dengan KLT *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida(**30**) padatan hasil sintesis.

Keterangan eluen :

a = diklorometan : n-heksana (3:1)

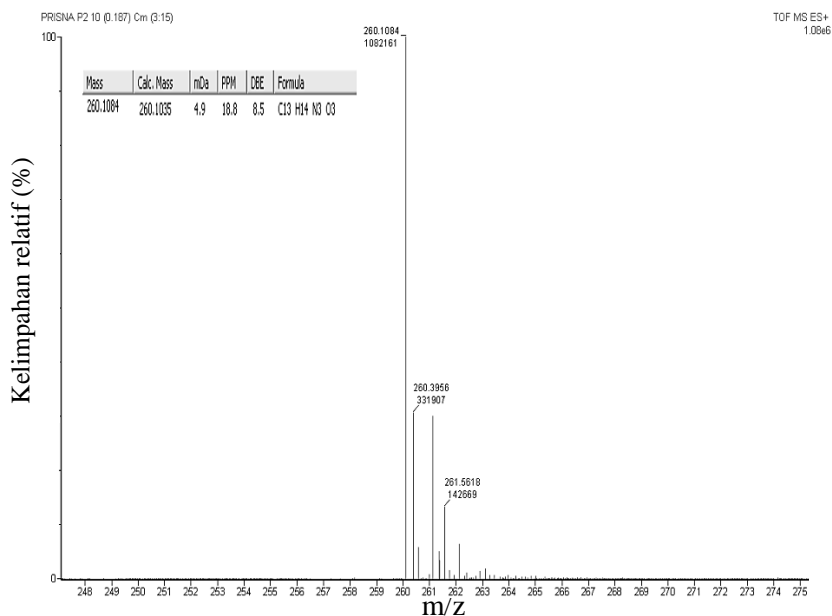
b = etil asetat : n-heksana (1:2)

c = diklorometan : etil asetat (1:3)

d = E1 = etil asetat : n-heksana (1:2)

E2 = diklorometan : etil asetat (1:3)

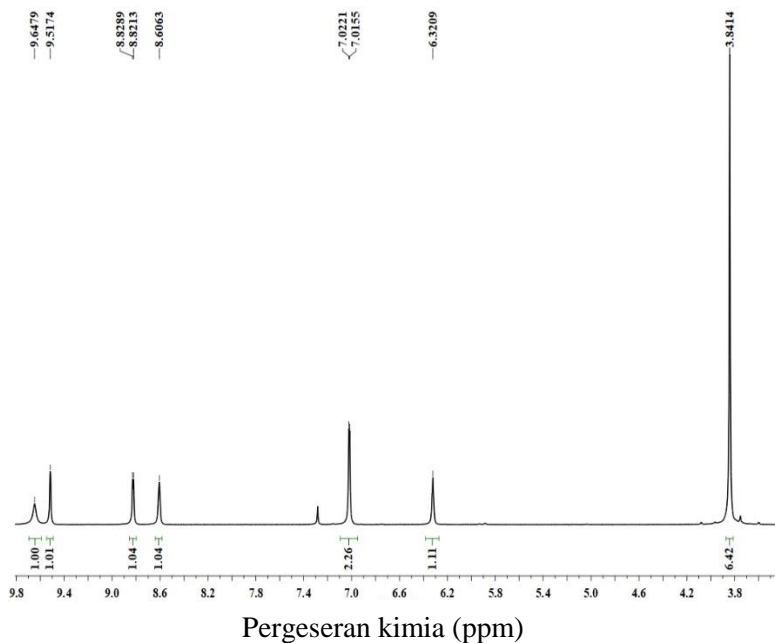
Identifikasi hasil sintesis dengan spektrometer massa resolusi tinggi menunjukkan puncak ion $[M+H]^+$ pada m/z 260,1084 untuk senyawa dengan rumus molekul $C_{13}H_{14}N_3O_3$ yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 260,1035. Sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.11. Hal ini sesuai dengan rumus molekul senyawa *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**)



Gambar 4.11 Spektrum massa *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) padatan hasil sintesis.

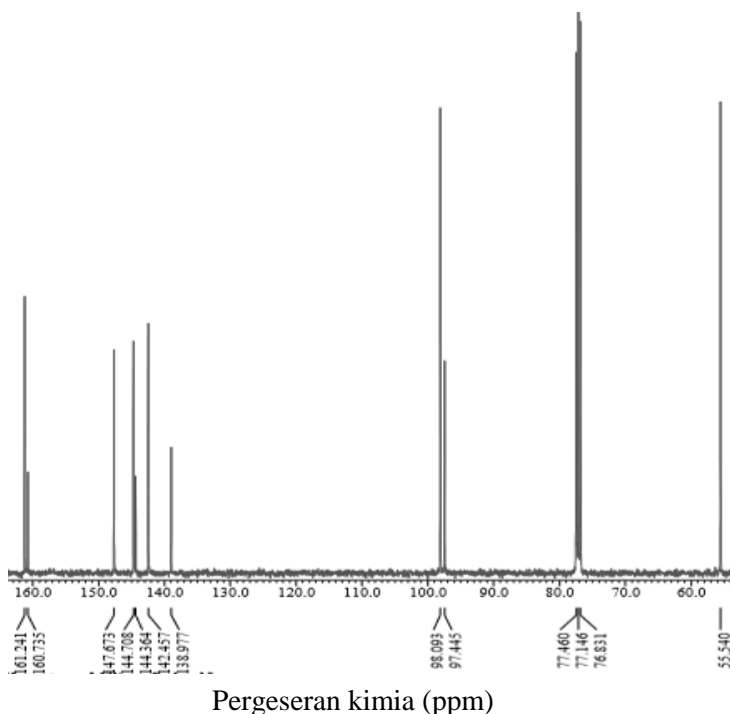
Identifikasi hasil sintesis dalam pelarut $CDCl_3$ dengan spektrometer NMR memberikan spektrum 1H -NMR sebagaimana

dapat dilihat pada Gambar 4.12 yang sesuai dengan struktur *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**). Spektrum dengan jelas menunjukkan sinyal-sinyal proton aromatik, metoksi dan NH. Sinyal singlet pada pergeseran kimia (δ) 3,84 ppm merupakan sinyal enam proton dari dua gugus metoksi, dan proton-proton aromatik dari gugus fenil memberikan sinyal singlet pada δ - 6,32 ppm dan sinyal doublet pada 7,02 ppm ($J = 1,98$ Hz, 2H) merupakan proton aromatik unit anilin. Proton-proton aromatik cincin Pirazina (3) memberikan sinyal singlet pada δ - 8,61 ppm, sinyal doublet pada δ - 8,83 ppm ($J=2,28$ Hz, 1H), dan sinyal singlet pada δ - 9,52 ppm. Sinyal singlet pada δ - 9,65 ppm merupakan sinyal dari proton NH.



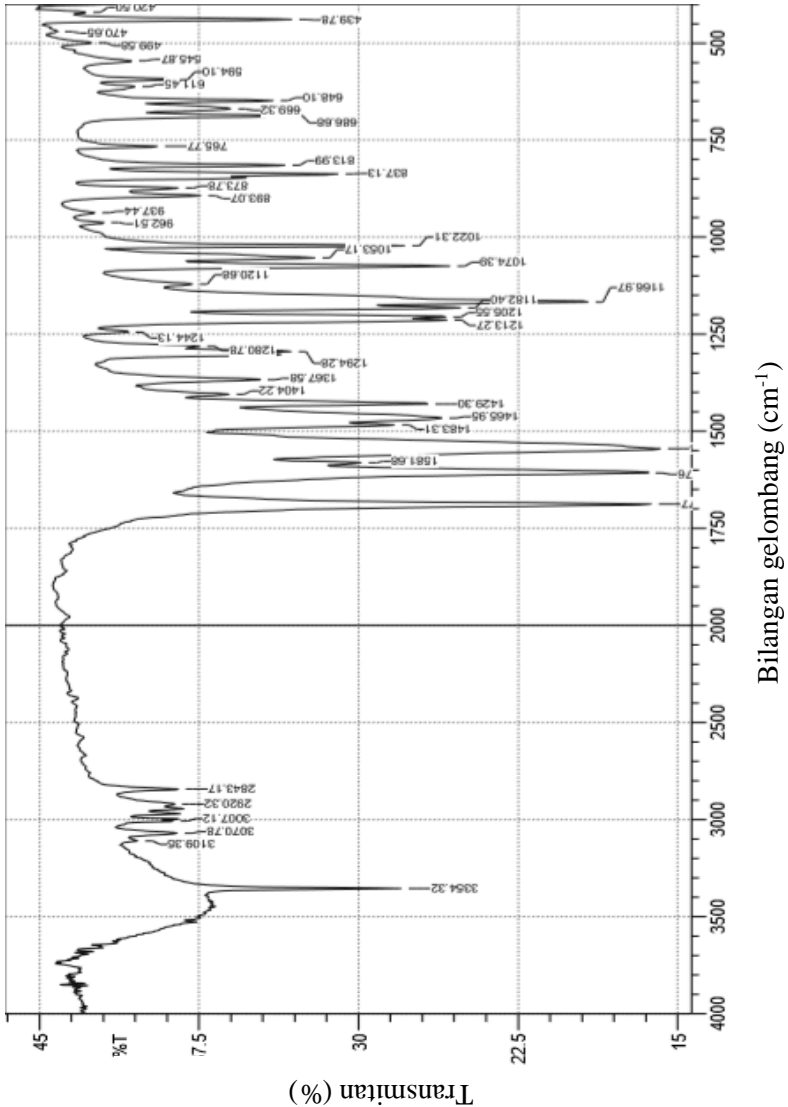
Gambar 4.12 Spektrum ^1H NMR *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) padatan hasil sintesis.

Spektrum ^{13}C NMR *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) hasil sintesis (dalam CDCl_3) dengan jelas menunjukkan sinyal karbon metoksi pada δ - 55,54 ppm, dan sinyal karbon gugus karbonil pada δ - 161,24 ppm. Terdapat 11 jenis karbon sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.13. Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada δ - 147,67 ppm; 144,7018 ppm; 142,46 ppm; 98,09 ppm untuk karbon tersier dan pada δ 160,73 ppm; 144,36 ppm; 138,98 ppm; 97,44 ppm untuk karbon kuartener.



Gambar 4.13 Spektrum ^{13}C NMR *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) padatan hasil sintesis

Spektrum IR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.14 dengan jelas memperkuat adanya gugus amida dengan munculnya serapan pada bilangan gelombang 3354 cm^{-1} untuk NH sekunder dan 1687 cm^{-1} untuk gugus karbonil.



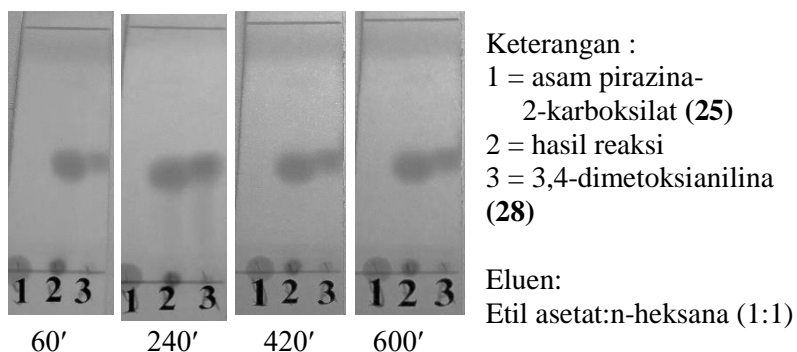
Gambar 4.14 Spektrum IR *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) padatan hasil sintesis

Sebagai kesimpulan reaksi asam pirazina-2-karboksilat (**18**) (0,094 gram; 0,76 mmol), 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) (pereaksi Yamaguchi), (107,2 μ L; 0,75 mmol), trietilamina (104,0 μ L; 0,75 mmol), DMAP (**24**) (0,092 gram; 20,75 mmol) dan 3,5-dimetoksianilina (**27**) (0,0916 g; 0,50 mmol) dan diperoleh *N*-(3,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) berupa padatan hitam dengan massa 0,10 gram atau dengan rendemen 77% dimana perhitungan dapat dilihat pada lampiran.

Mekanisme reaksi pembentukan *N*-(3,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) disarankan berlangsung sebagaimana mekanisme dapat dilihat pada Gambar 4.8.

4.3 Sintesis *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**)

Sintesis *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**) dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan asam pirazina-2-karboksilat (**25**), 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) dan trietilamina dalam THF pada suhu kamar selama 20 menit. Campuran direaksikan lebih lanjut dengan DMAP (**24**) dan 3,4-dimetoksianilina (**28**) pada suhu 66°C. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.15.

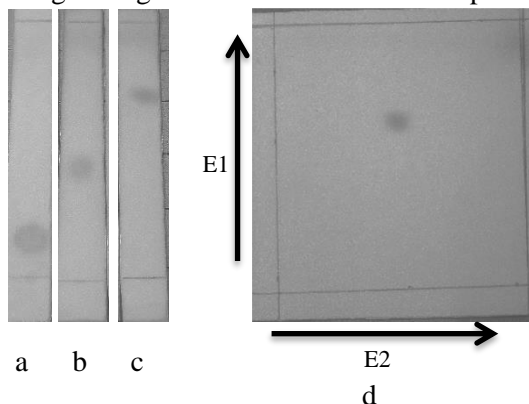


Gambar 4.15 Hasil pemantauan dengan KLT untuk sintesis *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**)

Hasil pemantauan reaksi dengan KLT menunjukkan bahwa hasil reaksi pada menit ke-60 memberikan noda hasil reaksi dengan

R_f yang sama dengan noda 3,4-dimetoksianilina (**28**). Pada menit ke-240 hingga 600 noda hasil terlihat tetap konsisten, sehingga reaksi dihentikan.

Pemantauan reaksi yang berlangsung berjalan selama 10 jam menghasilkan noda reaksi yang seperti hasil pengamatan jam ke-7. Reaksi kemudian dihentikan, dan hasil sintesis didinginkan sehingga mencapai suhu ruang. Hasil sintesis ditambah 30 mL akuades, dan diekstrak dengan diklorometana (2x25 mL). Ekstrak yang diperoleh digabung dan dicuci berturut-turut dengan larutan HCl 5% (25 mL), larutan NaOH 5% (25 mL), larutan NaHCO_3 5% (25 mL) dan akuades (25 mL), ekstrak selanjutnya dikeringkan dengan magnesium sulfat anhidrat diuapkan pada tekanan rendah.



Keterangan eluen :

a = diklorometan : n-heksana (6 :1)

b = etil asetat : n-heksana (1:1)

c = diklorometan : etil asetat (1:3)

d = E1 = etil asetat : n-heksana (1:1)

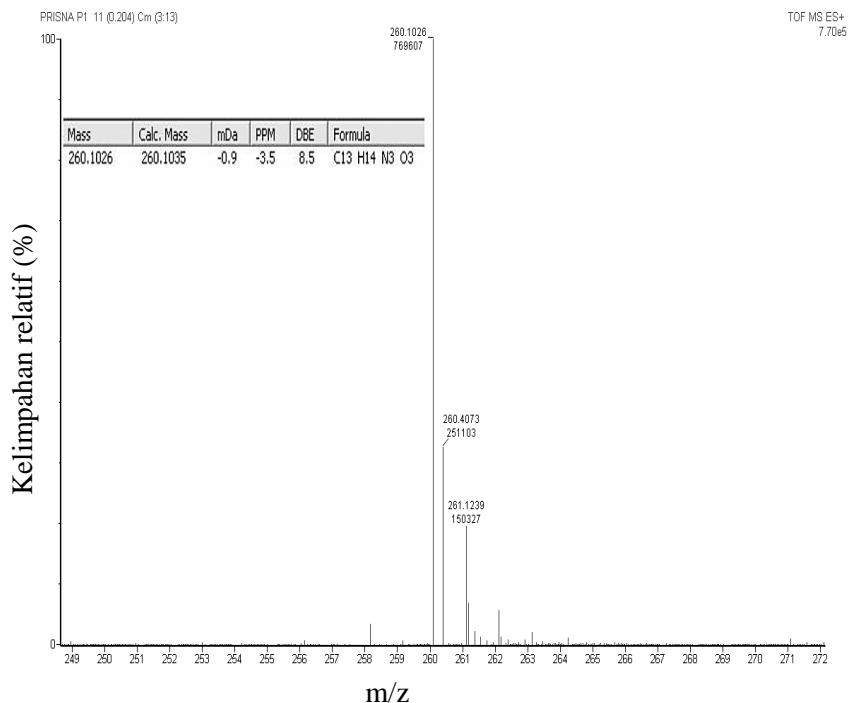
E2 = diklorometan : etil asetat (1:3)

Gambar 4.16 Hasil uji kemurnian dengan KLT *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida(**31**) padatan hasil sintesis.

Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.16 menunjukkan noda tunggal yang menandakan sebagai senyawa murni. Hal ini diperkuat dengan uji

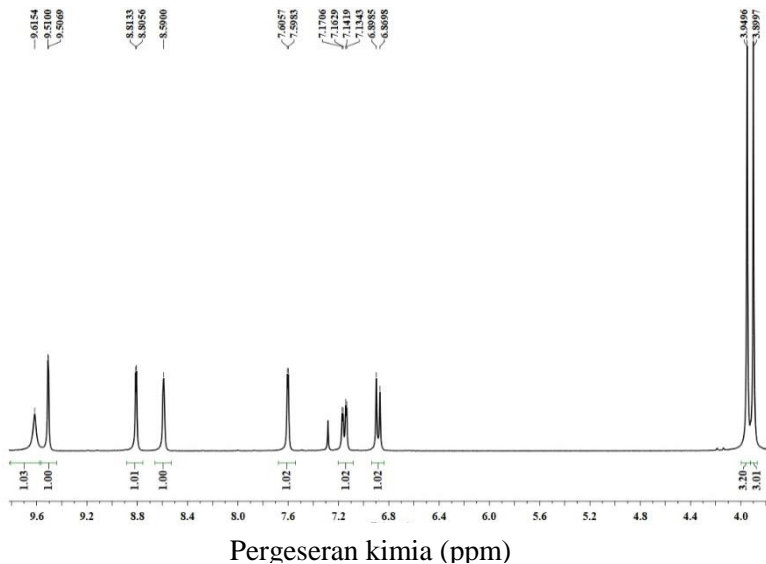
titik leleh yang menunjukkan titik leleh sebesar 131-132°C. Senyawa dengan rentang tidak melebihi sekitar 1°C dianggap sebagai senyawa murni (Pavia dkk, 2001; Furniss, 1989).

Identifikasi hasil sintesis dengan spektrometer massa relosusi tinggi menunjukkan puncak ion $[M+H]^+$ pada m/z 260,1026 untuk senyawa dengan rumus molekul $C_{13}H_{14}N_3O_3$ yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 260,1035. Sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.17. Hal ini sesuai dengan rumus molekul senyawa *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**).



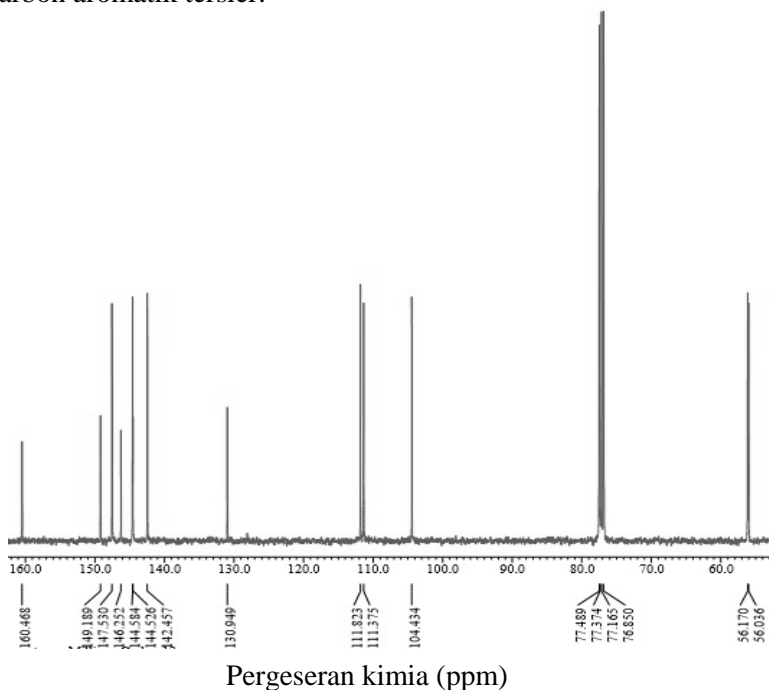
Gambar 4.17 Spektrum massa *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**) padatan hasil sintesis.

Identifikasi hasil sintesis dalam pelarut CDCl_3 dengan spektrometer NMR memberikan spektrum $^1\text{H-NMR}$ sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.18 yang sesuai dengan struktur *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**). Spektrum dengan jelas menunjukkan sinyal-sinyal proton aromatik, metoksi dan NH. Sinyal-sinyal singlet pada δ - 3,90 ppm dan 3,95 ppm merupakan sinyal enam proton dari dua gugus metoksi, dan proton-proton aromatik dari gugus fenil memberikan sinyal doublet pada δ - 6,88 ppm ($J=8,61$ Hz, 1H). Sinyal doublet of doublet pada δ - 7,15 ppm ($J_1=8,58$ Hz dan $J_2=2,3$ Hz, 1H). Sinyal doublet pada δ - 7,60 ppm ($J=2,22$ Hz, 1H). Proton-proton aromatik cincin Pirazina (3) memberikan sinyal singlet pada δ - 8,59 ppm (1H). Sinyal doublet pada δ - 8,81 ppm ($J=2,31$ Hz, 1H). Sinyal doublet pada δ - 9,51 ppm ($J=0,93$ Hz, 1H) merupakan sinyal dari satu proton aromatik. Sinyal singlet pada δ - 9,62 ppm merupakan sinyal dari proton NH.



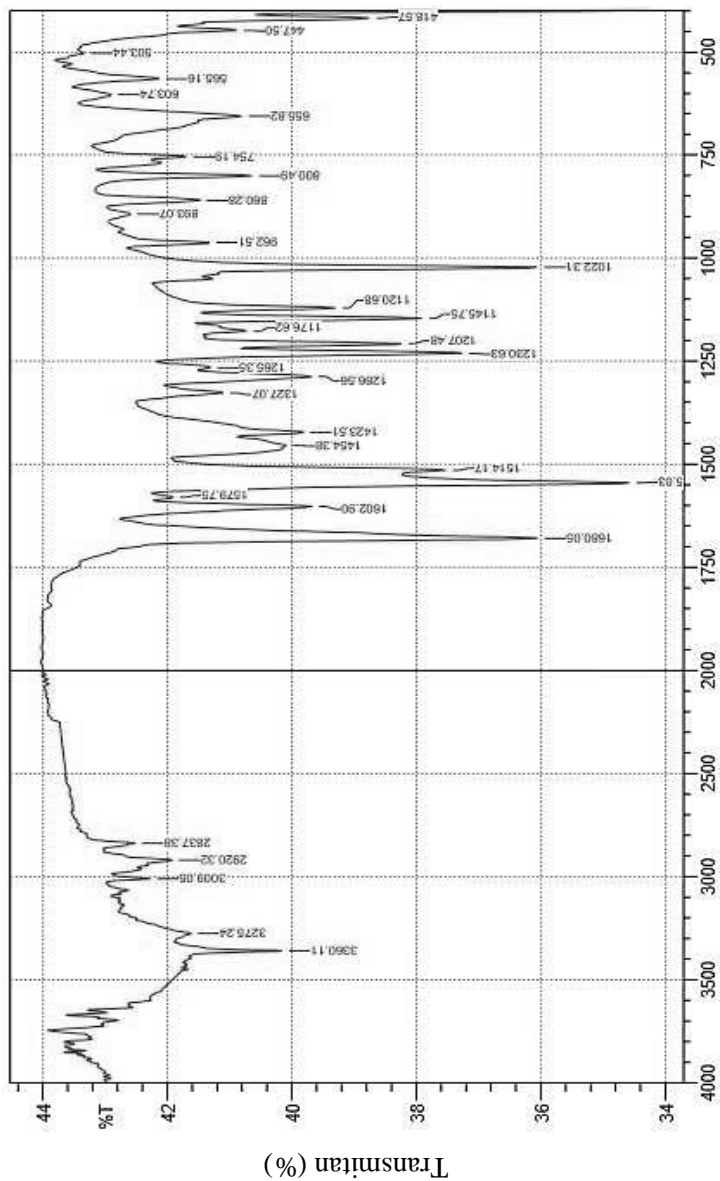
Gambar 4.18 Spektrum $^1\text{H-NMR}$ *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**) padatan hasil sintesis.

Spektrum ^{13}C NMR *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**) hasil sintesis (dalam CDCl_3) pada Gambar 4.19 dengan jelas menunjukkan sinyal karbon metoksi pada δ -50,04 ppm dan 56,17 ppm, dan sinyal karbon gugus karbonil pada δ - 160,57 ppm. Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada pergeseran kimia 149,9 ppm; 146,25 ppm; 144,53 ppm; 130,95 ppm untuk karbon aromatik kuartener. Sinyal pada δ - 147,53 ppm; 144,58 ppm; 142,46 ppm; 111,82 ppm; 111,38 ppm; 104,43 ppm untuk karbon aromatik tersier.



Gambar 4.19 Spektrum ^{13}C NMR *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**) padatan hasil sintesis.

Spektrum IR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.20 dengan jelas memperkuat adanya gugus amida dengan munculnya serapan di FTIR pada bilangan gelombang 3360 cm^{-1} untuk NH sekunder dan 1680 cm^{-1} untuk gugus karbonil.



Bilangan gelombang (cm⁻¹)

Gambar 4.20 Spektrum IR *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31) padatan hasil sintesis

Sebagai kesimpulan dimana reaksi dengan penambahan asam pirazina-2-karboksilat (**25**) (0,094 gram; 0,76 mmol), 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) (pereaksi Yamaguchi) (107,2 μL ; 0,75 mmol), trietilamina (104,0 μL ; 0,75 mmol), DMAP (**24**) (**14**) (0,092 gram; 20,75 mmol) dan 3,4-dimetoksianilina (**28**) (0,076 gram; 0,50 mmol) diperoleh *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**) berupa padatan abu-abu dengan massa 0,076 gram atau dengan rendemen 69% sebagaimana perhitungan dapat dilihat di lampiran.

Mekanisme reaksi pembentukan *N*-(3,4-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**) disarankan berlangsung sebagaimana mekanisme dapat dilihat pada Gambar 4.8. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.1, sedangkan perbandingan data $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.1 Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis (**29-31**)

Proton	Pergeseran kimia (ppm)		
	<i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (29)	<i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (30)	<i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (31)
OCH ₃	3,80 (s, 3H)	3,84 (s, 6H)	3,9 (s, 3H)
	3,88 (s, 6H)	-	3,95 (s, 3H)
Ar H	-	6,32 (s, 1H)	6,88 (d, 1H, $J=8,61$ Hz)
	7,06 (s, 2H)	7,02 (d, 2H, $J=1,98$ Hz)	7,15 (dd, 1H, $J_1=8,58$ Hz dan $J_2=2,3$ Hz)
	-	-	7,60 (d, 1H, $J=2,22$ Hz)
	8,56 (s, 1H)	8,61 (s, 1H)	8,59 (s, 1H)
	8,79 (d, 1H, $J=2,4$ Hz)	8,83 (d, 1H, $J=2,28$ Hz)	8,81 (d, 1H, $J=2,31$ Hz)
	9,48 (s, 1H)	9,52 (s, 1H)	9,51 (d, 1H, $J=0,93$ Hz)
CONH	9,59 (s, 1H)	9,65 (s, 1H)	9,62 (s, 1H)

Tabel 4.2 Perbandingan data ^{13}C -NMR senyawa hasil sintesis (29-31)

Karbon	Pergeseran kimia (ppm)		
	<i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil) pirazina-2-karboksamida (29)	<i>N</i> -(3,5-dimetoksifenil) pirazina-2-karboksamida (30)	<i>N</i> -(3,4-dimetoksifenil) pirazina-2-karboksamida (31)
OCH ₃	56,25	55,54	56,04
	61,08	-	56,17
Ar CH, C dan C=O	97,48	97,44	104,43
	133,43	98,09	111,37
	135,17	138,98	111,82
	142,44	142,46	130,95
	144,63	144,36	142,46
	147,67	144,71	144,53
	147,67	147,67	144,58
	153,56	160,74	146,25
	160,62	161,24	147,53
	-	-	149,19
	-	-	160,57

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

N-(3,4,5-Trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**), *N*-(3,5-Dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**) dan *N*-(3,4-Dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**), telah berhasil disintesis secara *one-pot* menggunakan metode Yamaguchi dengan rendemen masing-masing 55%, 77% dan 69%. Sintesis ini melibatkan asam pirazina-2-karboksilat (**25**), trietilamina dan 2,4,6-triklorobenzoil klorida (**21**) dilanjutkan reaksi dengan DMAP (**24**) dan anilina pada suhu 66°C masing-masing dalam waktu 10 jam, 6jam dan 10 jam.

5.2 Saran

Uji	aktivitas antimikobakteria	<i>N</i> -(3,4,5-
Trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida	(29),	<i>N</i> -(3,5-
Dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida	(30) dan	<i>N</i> -(3,4-
Dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida	(31)	terhadap
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> .		

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

DAFTAR PUSTAKA

- Adlard, H., Handley, J., Alan J. (2001). *Gas Chromatographic Techniques and Application*. London: Sheffield Academy.
- Amin, Z., & Bahar, A. (2014). *Tuberkulosis Paru. Dalam Aru W, Sudoyo B S, Idrus A, Marcellus S, Siti S, ed. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6 Jilid I*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Brady, J.E. (1994). *Kimia untuk Universitas*. Jakarta: Erlangga.
- Breitmaier, E. (2003). *Structure Elucidation by NMR In Organic Chemistry: A Partical Guide, 2nd Edition*. Wiley-Son, LTD. Chichester. Hal: 11-67.
- Bresnick, S. (2014). *Intisari Kimia Organik*, Terjemahan Hadian Kotong, Jakarta: Hiporkrates.
- Cai, M. C., Zhang, T., Kumar, R. & Wyman, E. C. (2013). *THF Co-solvent Enhances Hydrocarbon Fuel Precursor Yields from Lignocellulosic Biomass*. **15**, 3140-3145.
- Capiello, A. (2007). Advance in LC-MS Instrumentation. *Journal of Chromatography Library*, **72**, 1-5.
- Carey, F.A. (2000). *Organic Chemistry*, 4th Edition, New York: Mc Graw-Hill Companies, Inc.
- Chen, T., Guo, L., Li, Q., Yu, L., Li, Z., Guo, H. (2015). Lower Cytotoxicity, High Stability, and Long-term Antibacterial Activity of a Poly (Methacrylic Acid) /Isoniazid /Rifampin Nanogel Against Multidrug-resistant Intestinal Mycobacterium Tuberculosis. *Materials Science & Engineering C*, **58**, 659-665
- David, Harvey. (2000). *Modern Analytical Chemistry.*, Mc. Graw Hill, New York.

- Depkes RI. (2013). Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Dhimitruka, I., & Jr, J. S. (2006). Investigation of the Yamaguchi Esterification Mechanism. Synthesis of a Lux-S Enzyme Inhibitor Using an Improved Esterification Method. *Organic Letters*, **8**, 47-50.
- Ewin R. A. & Pertusati F. (2013). *2,4,6-Trichlorobenzoyl Chloride*. e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.
- Eichhorn, P. & Knepper, P. T. (2001). *Electrospray Ionization Mass Spectrometric Studies on the Amphoteric Surfactant Cocamidopropylbetaine*. *Journal of Mass Spectrometry*, **36**, 677-684
- Evangelopoulos, D., da Fonseca, J. D., & Waddell, S. J. (2014). Understanding Anti-Tuberculosis Drug Efficacy: Rethinking Bacterial Populations and How We Model Them. *International Journal of Infectious Diseases*, **32**, 76-80.
- Fessenden, R.J., Fessenden, J.S. (1999). *Kimia Organik Jilid 2 Terjemahan oleh Aloysius Hadyana Pudjaatmaka*, Edisi Kedua. Jakarta: Erlangga
- Fisherscientific. (2019). Material Safety Data Sheet Pyrazine-2-Carboxylic Acid (diakses pada 3 April 2019).
- Furniss, B. S., Hannaford, J. A., Smith, P. W., & Tatchell, A. R. (1989). *VOGEL's Text Book Of Practical Organic* (Fifth ed.). New York: John Wiley & Sons, Inc
- Gilbert, J. C. & Martin, S. F., (2010). *Experimental Organic Chemistry A Miniscale and Microscale Approach*. 5th ed. United State of America: Changage Learning.
- Gritter, R. (1991). *Pengantar Kromatografi*. Bandung: Penerbit ITB.

- Hoffman, R.V. (2004). *Organic Chemistry*, 2nd Edition. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
- Hostettmann, K., & Morston, A. (1995). *Cara Kromatografi Preparatif: Penggunaan Pada Isolasi Bahan Alam*. Bandung: Penerbit ITB Bandung.
- Inanaga, J., Hirata, K., Saeki, H., Katsuki, T., & Yamaguchi, M. (1979). A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-Ring Lactonization. *Bulletin of the Chemical Society*, **52**, 1989-1993
- Irianti, T. T., dan Kusswandi, K. (2016). *Anti Tuberkulosis*. Grafika Indah.
- Istiantoro, Y.H. dan Setiabudy, R., 2012, *Farmakologi dan Terapi Edisi V: Tuberkulostatik dan Leprostatik*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Kamadatu, L., & Santoso, M. (5 Agustus 2015). Synthesis and Cytotoxicity of 4-Allyl-2-methoxy Phenol Derivatives. *The 1st International Seminar on Science and Technology*. Surabaya.
- Kemenkes RI. (2014) Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Khopkar, S.M. (2008). *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Jakarta: UI Press.
- Maryadele, J.O.N. (2006). *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 14th Edition. New York. Merck & Co, Inc.
- Macomber, Roger. S., (1998). *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*, United State of America: John Willey & Sons.
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan Program Studi Farmasi*

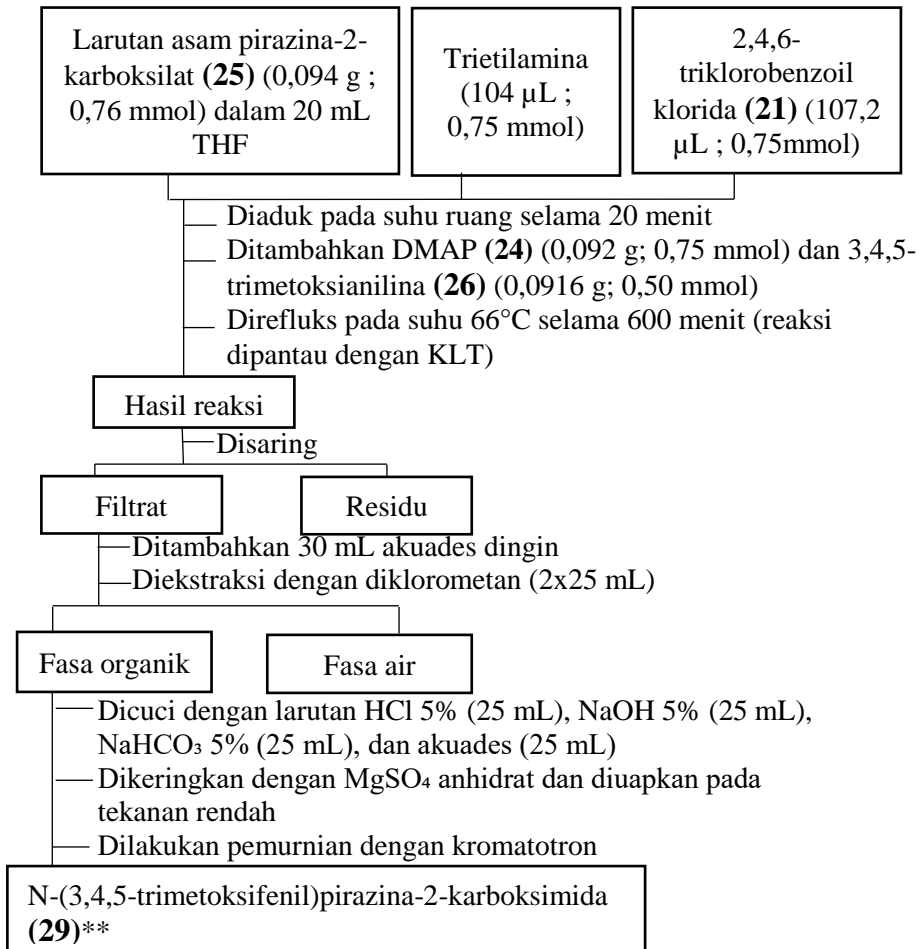
Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar, **7**, 361-367.

- Sciencelab.com, (2013). Material Safety Data Sheet Tetrahydrofuran (diakses pada 3 April 2019).
- Sciencelab.com, (2013). Material Safety Data Sheet trichloroamine (diakses pada 15 Maret 2019).
- Skoog, A. D., West, M. D., Holler, J. F. & Crouch, R. S. (2013). *Fundamentals of Analytical Chemistry*. Cengage Learning.
- Sherma, J. & Fried, B. (1991). Handbook of Thin-layer Chromatography. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **29**, 1097.
- Servusova, B., Vobickova, J., Peterova, P., Kubicek, V., Kunes, J., Dolezal, M., et al. (2013). Synthesis and antimycobacterial evaluation of N-substituted 5-chloropyrazine-2-carboxamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 3589-3591.
- Servusova, B., Eibinova, D., Dolezal, M., Kubicek, V., Paterova, P., Pesko, M., Kralova, K. (2012). Substituted N-Benzylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Biological Evaluation. *Molecules*, **17**, 13183-13198.
- Sigmaaldrich, (2019). Material Safety Data Sheet 3,4-dimethoxy aniline (diakses pada 3 April 2019)
- Silverstein, R. M., Webster, F. X. & Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 7th edition. USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Solomons, T, W, G, dan C, B Fryhle (2010). *Organic Chemistry*, 10th. Ltd:John Wiley & Sons.
- Spectrumchemical.com, (2018). TCI America Safety Data Sheet 3,4-dimethoxyaniline (diakses pada 13 Maret 2019).

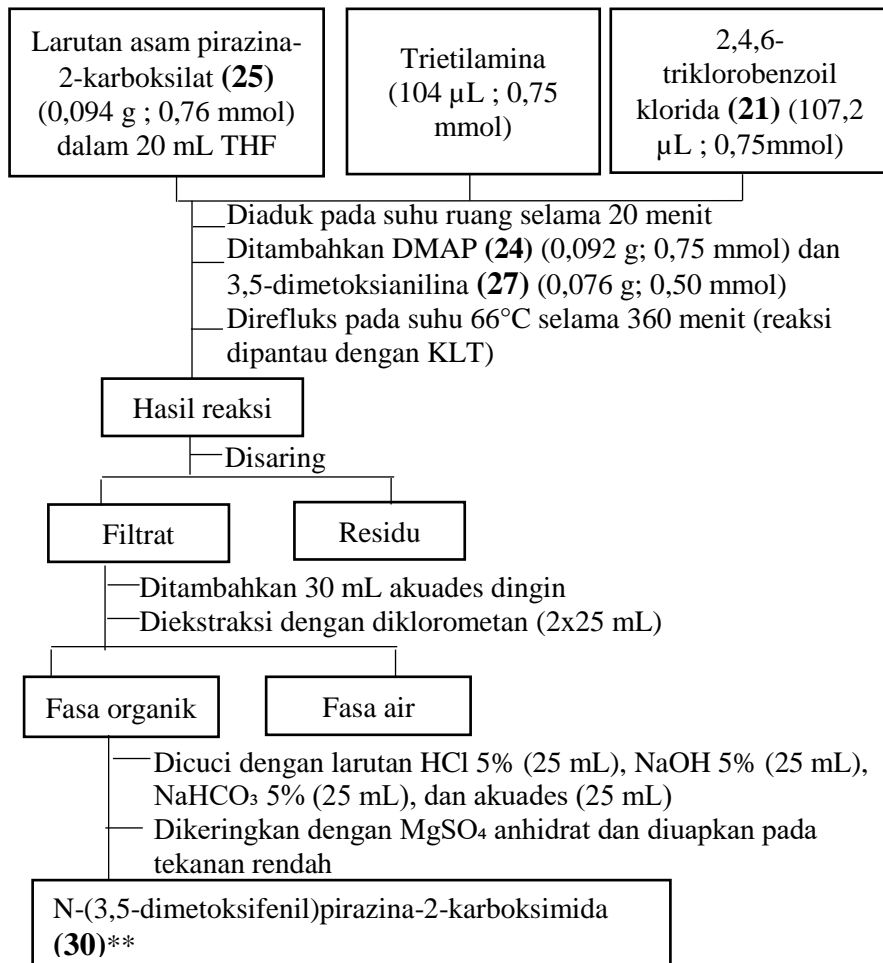
- Stuart, B. (2004). *Infrared Spectroscopy: Fundamental and Applications*. New York: John Wiley
- Supratman, U. (2010). *Elusidasi Struktur Senyawa Organik (Metode Spektroskopi untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik)*. Bandung: Widya Pajajaran.
- Pavia, D., Lampman, G., & Kriz, G. (2001). *Introduction to Spectroscopy : A Guide for Students of Organic Chemistry* (third ed.). USA: Thomson Learning.
- Pine, S.H., Hendrickson, J.B., Cram, D.J., Hammond, G.S. (1980). *Organic Chemistry*, 4th Edition. New York: McGraw-Hill.
- Pine, S., Hendrickson, J., Cram, D., & Hammond, G. (1988). *Kimia Organik 1, Terjemahan Roehyati Joedodibroto dan Susanti W; Purbo-Hadiwidjono, Edisi keempat*. Bandung: Penerbit ITB.
- Poole, C., Salwa, K. (1991). *Chromatography Today*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher.
- WHO. (2015). *Global Tuberculosis Report 2015*. WHO.
- Zhang, C., (2007). *Fundamentals of Environmental Sampling and Analysis*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

LAMPIRAN A

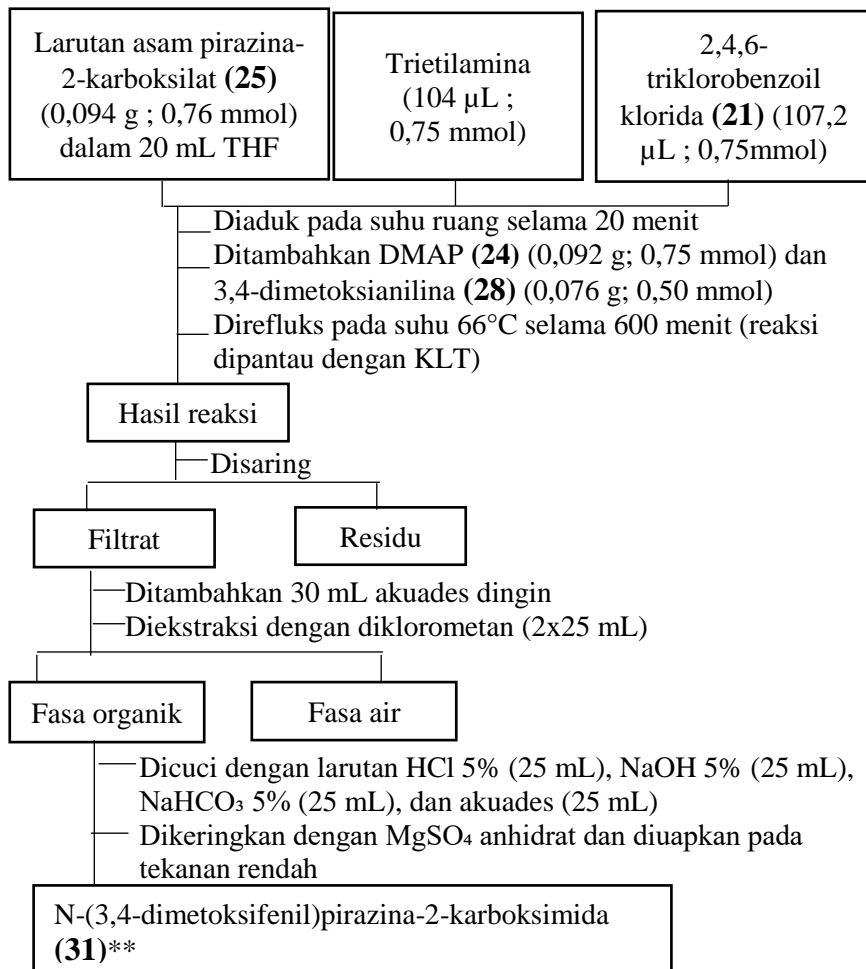
SKEMA KERJA

1. Sintesis *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**)

**Diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh dan diidentifikasi struktur dengan spektroskopi inframerah, spektroskopi NMR dan spektroskopi massa (ESI)

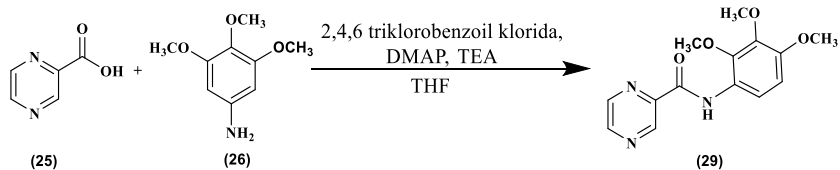
2. Sintesis *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**)

**Diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh dan diidentifikasi struktur dengan spektroskopi inframerah, spektroskopi NMR dan spektroskopi massa (ESI)

3. Sintesis N-(4,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**)

**Diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh dan diidentifikasi struktur dengan spektroskopi inframerah, spektroskopi NMR dan spektroskopi massa (ESI)

LAMPIRAN B

1. Sintesis *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**29**)

Mr C₅H₄N₂O₂ (**25**) = 124,03

Mr C₉H₁₂NO₃ (**26**) = 183,27

Mr C₁₄H₁₅N₃O₄ (**29**) = 289,29

Perhitungan :

$$\begin{aligned} \text{a) Mol C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (25)} &= \frac{0,094 \text{ g}}{124,03 \text{ g/mol}} \\ &= 0,76 \times 10^{-3} \text{ mol} \\ &= 0,76 \text{ mmol} \end{aligned}$$

$$\text{Massa C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (25)} = 0,094 \text{ g}$$

$$\begin{aligned} \text{b) Mol C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3 \text{ (26)} &= \frac{0,092 \text{ g}}{183,27 \text{ g/mol}} \\ &= 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol} \\ &= 0,5 \text{ mmol} \end{aligned}$$

$$\text{Massa C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3 \text{ (26)} = 0,092 \text{ g}$$

$$\text{Massa C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3 \text{ (26) yang tidak bereaksi} = 0,022 \text{ g}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3 \text{ (26) yang bereaksi} \\ &= 0,092 \text{ g} - 0,022 \text{ g} = 0,07 \text{ g} \end{aligned}$$

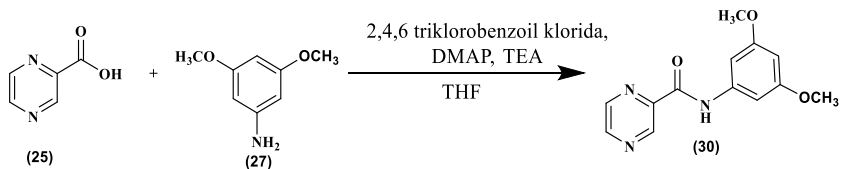
$$\begin{aligned} \text{Mol C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3 \text{ (26) yang bereaksi} &= \frac{0,070 \text{ g}}{183,27 \text{ g/mol}} \\ &= 0,38 \times 10^{-3} \text{ mol} \\ &= 0,38 \text{ mmol} \end{aligned}$$

$$\text{c) Mol C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 \text{ (29)} = 0,5 \text{ mmol} = 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{d) Massa teoritis C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 \text{ (29) yang diperoleh} \\ &= 0,38 \times 10^{-3} \text{ mol} \times 289,29 \text{ g/mol} \\ &= 0,11 \text{ g} \end{aligned}$$

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{massa yang diperoleh}}{\text{massa teoritis}} \times 100\%$$

$$\begin{aligned} &= \frac{0,061 \text{ g}}{0,11 \text{ g}} \times 100\% \\ &= 55 \% \end{aligned}$$

2. Sintesis *N*-(3,5-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**30**)

Mr $C_5H_4N_2O_2$ (**25**) = 124,03

Mr $C_8H_{11}NO_2$ (**27**) = 153,08

Mr $C_{13}H_{13}N_3O_3$ (**30**) = 259,10

Perhitungan :

$$\begin{aligned} \text{a) Mol } C_5H_4N_2O_2 \text{ (25)} &= \frac{0,094 \text{ g}}{124,03 \text{ g/mol}} \\ &= 0,76 \times 10^{-3} \text{ mol} \\ &= 0,76 \text{ mmol} \end{aligned}$$

Massa $C_5H_4N_2O_2$ (**25**) = 0,094 g

$$\begin{aligned} \text{b) Mol } C_8H_{11}NO_2 \text{ (27)} &= \frac{0,077 \text{ g}}{153,08 \text{ g/mol}} \\ &= 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol} \\ &= 0,5 \text{ mmol} \end{aligned}$$

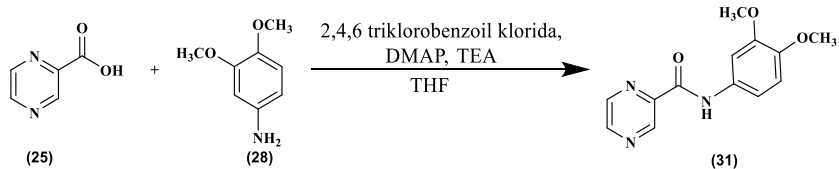
Massa $C_8H_{11}NO_2$ (**27**) = 0,077 g

$$\text{c) Mol } C_{13}H_{13}N_3O_3 \text{ (30)} = 0,5 \text{ mmol} = 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{d) Massa teoritis } C_{13}H_{13}N_3O_3 \text{ (30) yang diperoleh} \\ &= 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol} \times 259,10 \text{ g/mol} \\ &= 0,13 \text{ g} \end{aligned}$$

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{massa yang diperoleh}}{\text{massa teoritis}} \times 100\%$$

$$\begin{aligned} &= \frac{0,01 \text{ g}}{0,11 \text{ g}} \times 100\% \\ &= 77 \% \end{aligned}$$

3. Sintesis *N*-(3,4-dimetoksifenil)pirazina-2-karboksamida (**31**)

Mr C₅H₄N₂O₂ (**25**) = 124,03

Mr C₈H₁₁NO₂ (**28**) = 153,08

Mr C₁₃H₁₃N₃O₃ (**31**) = 259,10

Perhitungan :

$$\begin{aligned}
 \text{a) Mol C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (25)} &= \frac{0,094 \text{ g}}{124,03 \text{ g/mol}} \\
 &= 0,76 \times 10^{-3} \text{ mol} \\
 &= 0,76 \text{ mmol}
 \end{aligned}$$

$$\text{Massa C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (25)} = 0,094 \text{ g}$$

$$\begin{aligned}
 \text{b) Mol C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2 \text{ (28)} &= \frac{0,077 \text{ g}}{153,08 \text{ g/mol}} \\
 &= 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol} \\
 &= 0,5 \text{ mmol}
 \end{aligned}$$

$$\text{Massa C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2 \text{ (28)} = 0,077 \text{ g}$$

$$\text{Massa C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2 \text{ (28) yang tidak bereaksi} = 0,013 \text{ g}$$

$$\text{Massa C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2 \text{ (28) yang bereaksi}$$

$$= 0,077 \text{ g} - 0,013 \text{ g} = 0,064 \text{ g}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Mol C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2 \text{ (28) yang bereaksi} &= \frac{0,064 \text{ g}}{153,08 \text{ g/mol}} \\
 &= 0,42 \times 10^{-3} \text{ mol} \\
 &= 0,42 \text{ mmol}
 \end{aligned}$$

$$\text{c) Mol C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3 \text{ (31)} = 0,5 \text{ mmol} = 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$\begin{aligned}
 \text{d) Massa teoritis C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3 \text{ (31) yang diperoleh} \\
 &= 0,42 \times 10^{-3} \text{ mol} \times 259,10 \text{ g/mol} \\
 &= 0,11 \text{ g}
 \end{aligned}$$

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{massa yang diperoleh}}{\text{massa teoritis}} \times 100\%$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{0,076 \text{ g}}{0,11 \text{ g}} \times 100\% \\
 &= 69 \%
 \end{aligned}$$

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BIODATA PENULIS



Penulis bernama Prisma Ulvina Adyarini, lahir di Tulungagung pada tanggal 15 Juli 1996, merupakan anak pertama dari dua bersaudara. Pendidikan formal yang telah ditempuh oleh penulis yaitu di SDN 1 KIPING, SMPN 1 KAUMAN, dan SMAN 1 KAUMAN. Pada tahun 2015, penulis lulus dari jenjang SMA dan melanjutkan pendidikan di jurusan Kimia ITS melalui jalur SNMPTN Tulis dengan Nomor Registrasi Pokok 1211540000003.

Selama menjadi mahasiswa, penulis cukup aktif dalam kegiatan berorganisasi. Penulis pernah aktif dalam Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMKA) sebagai staff Departemen DAGRI (2016-2017) dan sebagai BENDAHARA UMUM HIMKA-ITS (2017-2018). Penulis pernah melakukan kerja praktik di RESEARCH AND TECHNOLOGY CENTER PERTAMINA JAKARTA dalam laboratorium katalis. Karena ketertarikan penulis di bidang kimia, penulis tergabung dalam laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis di bawah bimbingan Prof. Dr. Mardi Santoso Ph.D. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan memberikan inspirasi untuk kemajuan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang kimia organik. Penulis dapat dihubungi melalui *email* prisna.ulvina51@gmail.com.