

PAIR/T.149/1985

RADIOLISIS SULFAMETAZIN DAN
SULFAMERASIN

Sutjipto Sudiro

K.A. 424

RADIOLISIS SULFAMETAZIN DAN SULFAMERASIN

Sutjipto Sudiro*

ABSTRAK

RADIOLISIS SULFAMETAZIN DAN SULFAMERASIN. Telah dilakukan penelitian radiolisis sulfametazin dan sulfamerasin dengan variasi konsentrasi 10^{-4} sampai $7,5 \times 10^{-5}$ Molar, dan dosis iradiasi antara 1 sampai 5 kGy. Produk yang terbentuk dianalisis dengan kromatografi cair tekanan tinggi. Diduga produk yang terbentuk pada radiolisis sulfametazin antara lain asam sulfanilat, N^1 -(4,6-dimetil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid dan N^1 -(4,6-dimetil-5-hidroksi-2-pirimidinil) sulfanilamid, sedang pada radiolisis sulfamerasin, diduga antara lain asam sulfanilat, N^1 -(4-metil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid dan N^1 -(4-metil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid.

ABSTRACT

RADIOLYSIS OF SULPHAMETHAZINE AND SULPHAMERASINE. Radiolysis of sulphamethazine and sulphamerasin have been investigated with concentration varied from 10^{-4} to $7,5 \times 10^{-4}$ Molar and irradiation doses of 1 to 5 kGy. The products were analyzed on a high pressure liquid chromatograph. The radiolysis products of sulphamethazine and sulphamerasine were supposed to be sulphanilic acid, N^1 -(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)3-hidroxy-sulphanilamide, N^1 -(4,6-dimethyl-5-hidroxy-2-pyrimidinyl)sulphanilamide and sulphanilic acid, N^1 -(4-methyl-2-pyrimidinyl)3-hidroxy-sulphanilamide, N^1 -(methyl-5-hidroxy-2-pyrimidinyl)sulphanilamide respectively.

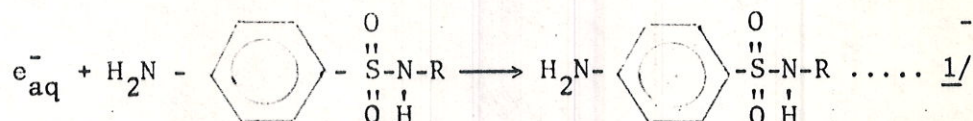
PENDAHULUAN

PHILLIPS dkk.(1) telah meneliti radiolisis natrium sulfasetamid 10^{-3} Molar, dosis 2,5 kGy dan produk yang terbentuk dianalisis dengan TLC. Produk tersebut antara lain asam sulfanilat dan derivat amin

* Pusat Aplikasi Isotop dan Radiasi, BATAN

aromatik primer lain yang belum diidentifikasi.

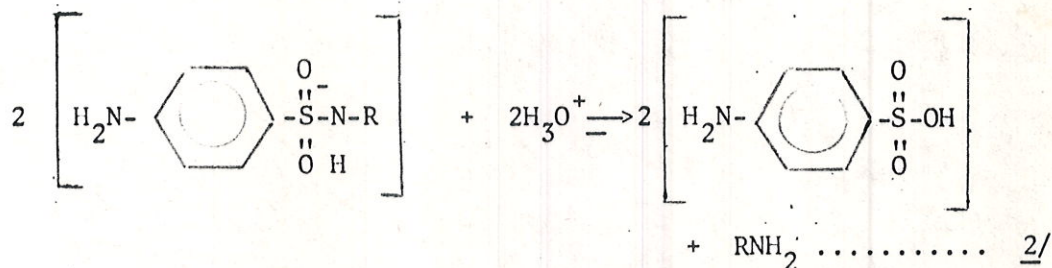
Pada tahun berikutnya PHILLIPS dkk.(2) meneliti radiolisis derivat sulfonamid yang lain, yaitu sulfanilamid, sulfaguanidin, dan sulfatiasol. Pada konsentrasi 10^{-3} Molar dan dosis 2,5 kGy, ketiga radiolisis tersebut menghasilkan asam sulfanilat. Menurut PHILLIPS dkk. (1, 2) reaksi e_{aq}^- dengan sulfonamid berlangsung sebagai berikut :



Reaksi terbentuknya asam sulfanilat selanjutnya belum diketahui.

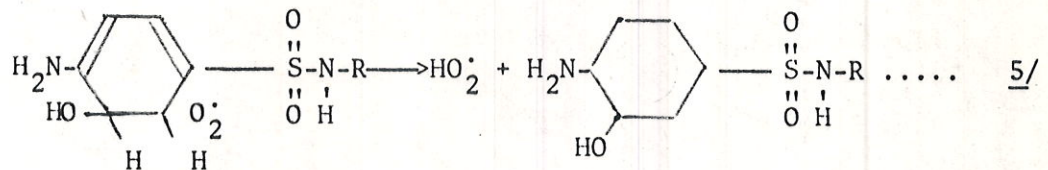
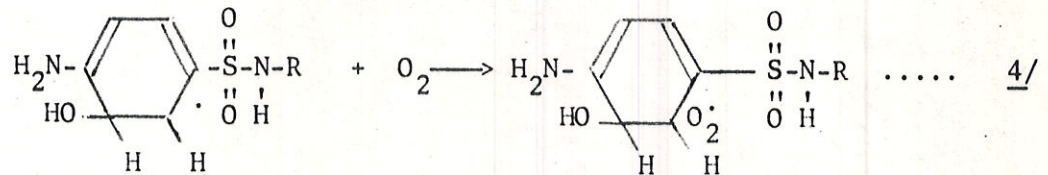
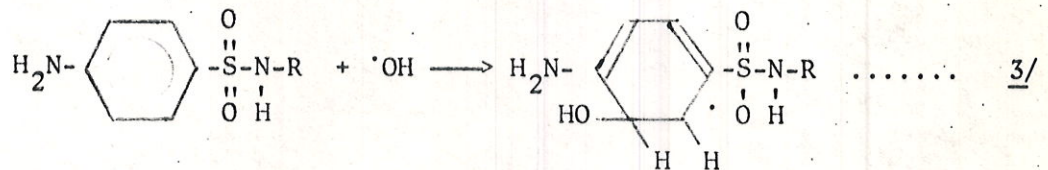
Pada tahun 1983, ALI-ALI dan POWER (3) meneliti radiolisis sulfadiazin, sulfamerasin, dan sulfametazin. Produk yang terbentuk juga dianalisis dengan TLC. Pada konsentrasi 10^{-3} Molar dan dosis 2 kGy, ketiga radiolisis tersebut terbentuk asam sulfanilat, derivat fenol, dan derivat 2-amino-pirimidin.

Pada penelitian radiolisis sulfametazin dan sulfamerasin ini, produk dianalisis dengan HPLC. Diduga reaksi antara e_{aq}^- dengan sulfametazin dan sulfamerasin berlangsung seperti reaksi 1/. Spesi sulfonamid yang bermuatan negatif yang terbentuk diduga bereaksi dengan H_3O^+ menghasilkan asam sulfanilat.

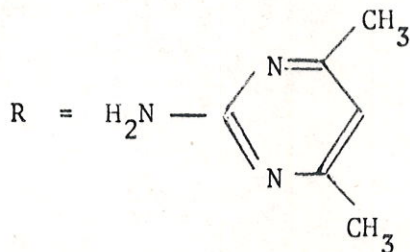


Produk lain diduga hasil reaksi $\cdot\text{OH}$ dengan sulfametazin dan sulfamerasin. Karena pada sulfametazin dan sulfamerasin ada 2 cincin yaitu bensen dan pirimidin, maka reaksi $\cdot\text{OH}$ dengan kedua derivat sulfonamid tersebut ada dua kemungkinan. Kemungkinan pertama $\cdot\text{OH}$ bereaksi dengan cincin bensen, kemungkinan lain bereaksi dengan cincin pirimidin.

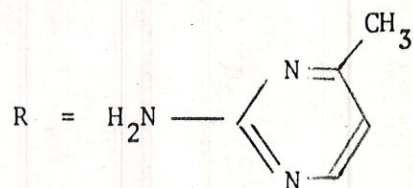
Reaksi $\cdot\text{OH}$ dengan cincin bensen sulfonamid diduga berlangsung seperti reaksi pembentukan fenol pada radiolisis bensen menurut O'DONNELL dan SANGSTER (4), sebagai berikut :



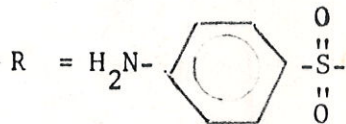
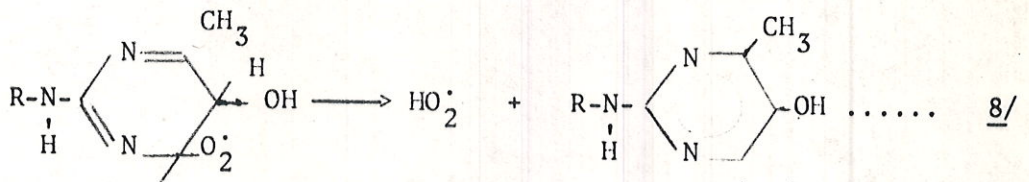
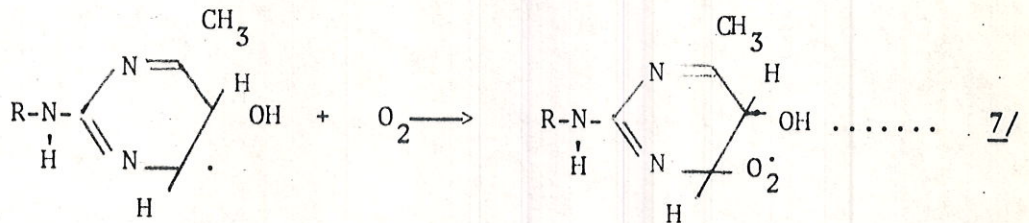
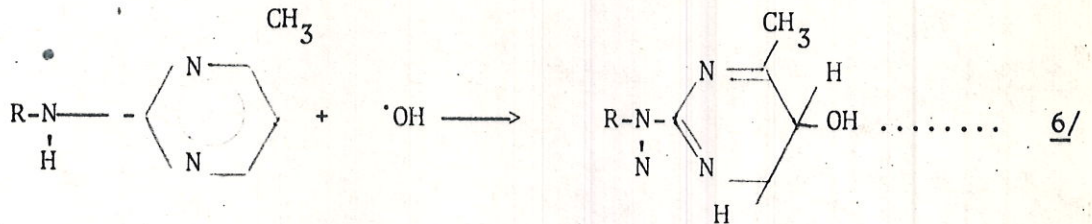
Sulfametazin :



Sulfamerasin



Reaksi adisi $\cdot\text{OH}$ pada cincin pirimidin dari sulfametazin dan sulfamerasin, mungkin cenderung masuk pada posisi 5, karena pengaruh gugus amino dan metil pada/ ^{cincin} tersebut. Reaksi menjadi sebagai berikut:



Reaksi pada sulfametazin, analog dengan reaksi 6/ - 8/.

TATA KERJA

Bahan. Semua zat kimia yang digunakan berkualitas p.a. buatan E.Merck, kecuali sulfametazin dan sulfamerasin berkualitas British Pharmacopoeia buatan Pliva Yugoslavia, sedang air yang digunakan ialah air bides.

Peralatan. HPLC Waters Associates model 440, dengan mikro Bondapak C₁₈ ukuran 3,9 x 30 cm, detektor UV-254 nm, kecepatan kertas 1 cm/menit, sensitivitas 0,2 AUFS, kecepatan aliran 1,5 ml/menit. Eluen untuk analisis produk radiolisis ialah campuran metanol/bufer amonium hidrofosfat 10⁻² Molar / air bides / asetonitril, 14 : 20 : 65 : 1 (v/v) , sedang untuk produk analisis sulfamerasin digunakan campuran metanol/bufer amonium hidrofosfat 10⁻² Molar / air bides / asetonitril, 9 : 20 : 70 : 1 (v/v), pH meter yang digunakan digital HM-10B TOA-ELECTRICS Ltd. Japan. Irradiator yang digunakan tipe Gamma Cell 220, dengan laju dosis 0,93 kGy/jam (Dosimeter Fricke).

Prosedur. Larutan sulfametazin dan sulfamerasin dengan variasi konsentrasi 10⁻⁴, 2,5 x 10⁻⁴, 5 x 10⁻⁴, dan 7,5 x 10⁻⁴ Molar dalam pelarut air, diiradiasi dengan dosis 1, 2, 3, 4, dan 5 kGy. Produk yang terbentuk dianalisis dengan HPLC, sedang perubahan pH larutan diukur dengan pH meter.

Untuk mengetahui peran [•]OH pada pembentukan produk, larutan sulfametazin 7,5 x 10⁻⁴ Molar dan sulfamerasin 2,5 x 10⁻⁴ Molar yang mengandung scavenger etanol 5 x 10⁻⁴ Molar diiradiasi dengan dosis 1 kGy. Produk yang terbentuk dianalisis dengan HPLC.

Untuk mengetahui peran e_{aq}⁻ pada pembentukan produk, maka larutan sulfametazin 7,5 x 10⁻⁴ Molar dan sulfamerasin 2,5 x 10⁻⁴ Molar sambil dialiri gas N₂O diiradiasi dengan dosis 1 kGy. Produk yang terbentuk dianalisis dengan HPLC.

Untuk mengetahui peran O₂ dalam larutan pada pembentukan produk, maka larutan sulfametazin 7,5 x 10⁻⁴ Molar dan sulfamerasin 2,5 x 10⁻⁴

Molar dialiri gas N_2 selama 1 jam sebelum diiradiasi. Dosis yang digunakan 1 kGy. Produk yang terbentuk dianalisis dengan HPLC.

Percobaan ini diulang 3 kali.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kromatogram larutan sulfametazin setelah diiradiasi dapat dilihat pada Gambar 1, sedang larutan sulfamerasin pada Gambar 8. Pita kromatogram A pada Gambar 1 dan E pada Gambar 8 mempunyai waktu retensi (R_t) sama dengan pita kromatogram asam sulfanilat. Dari data ini dapat dibuat pendugaan bahwa senyawa A dan B adalah asam sulfanilat.

Kadar asam sulfanilat yang terbentuk pada kedua radiolisis, dapat dilihat pada Gambar 2 dan 9. Pada gambar tersebut terlihat bahwa mulai dosis 4 kGy, kadar asam sulfanilat menurun.

Perubahan pH setelah iradiasi pada kedua radiolisis dapat dilihat pada Gambar 4 dan 11. Pada gambar tersebut terlihat bahwa sampai dengan dosis 5 kGy, makin besar dosis iradiasi, pH larutan makin rendah.

Sisa sulfametazin pada radiolisis dapat dilihat pada Gambar 3, sedang sisa sulfamerasin pada Gambar 10.

Pengaruh scavenger etanol pada kedua radiolisis dapat dilihat pada Gambar 5 dan 13. Pada gambar tersebut terlihat bahwa pada penambahan etanol, pita kromatogram B dan C serta F dan G menjadi kecil. Pada data ini dapat dibuat kesimpulan bahwa senyawa B dan C adalah hasil reaksi $\cdot OH$ dengan sulfametazin sedang senyawa F dan G adalah

hasil reaksi 'OH dengan sulfamerasin. Pada penelitian selanjutnya, ternyata bahwa larutan senyawa C dan G yang ditampung dari HPLC, berwarna kuning dengan reagen dimetilaminobenzaldehyd dan tidak berwarna biru dengan reagen FeCl_3 . Dengan demikian dapat dibuat kesimpulan bahwa senyawa C dan G adalah derivat aromatik amin primer. Oleh karena senyawa C dan G bukan derivat fenol, maka 'OH tidak masuk dalam cincin bensen, tetapi masuk dalam cincin pirimidin. Reaksi adisi 'OH pada cincin pirimidin dari sulfametazin dan sulfamerasin, diduga cenderung masuk pada posisi 5, karena pengaruh gugus amino dan metil pada cincin tersebut. Dengan demikian dapat dibuat pendugaan bahwa senyawa C adalah N^1 -(4,6-dimetil-5-hidroksi-2-pirimidinil) sulfanilamid, sedang senyawa G adalah N^1 -(4,6-metil-5-hidroksi-2-pirimidinil) sulfanilamid.

Larutan senyawa B dan F yang ditampung dari HPLC, ternyata berwarna biru dengan reagen FeCl_3 , dan berwarna kuning dengan reagen dimetilaminobenzaldehyd. Jadi senyawa B dan F adalah derivat aromatik amin primer dan fenol.

Reaksi adisi 'OH pada cincin bensen sulfametazin dan sulfamerasin, diduga cenderung masuk pada posisi 3, karena pengaruh gugus amino dan sulfon pada cincin bensen tersebut. Dengan demikian dapat dibuat pendugaan bahwa senyawa B adalah N^1 -(4,6-dimetil-2-pirimidinil) 3-hidroksi-sulfanilamid sedang senyawa F adalah N^1 -(4-metil-2-pirimidinil) 3-hidroksi-sulfanilamid.

Pengaruh pengusiran O_2 dari dalam larutan pada kedua radiolisis dapat dilihat pada Gambar 7 dan 12. Pada gambar tersebut terlihat bahwa pada radiolisis tanpa O_2 , produk B dan C serta F dan G menjadi

kecil. Dari data ini dapat dibuat kesimpulan bahwa O_2 dalam larutan mempunyai peran dalam pembentukan produk B dan C serta F dan G. Reaksi terbentuknya senyawa B dan F dapat dilihat pada reaksi 3/ sampai 5/, sedang senyawa C dan G pada reaksi 6/ sampai dengan 8/.

Pengaruh scavenger gas N_2O pada kedua radiolisis dapat dilihat pada Gambar 6 dan 14. Jika dibandingkan dengan radiolisis tanpa O_2 , maka dengan penambahan gas N_2O mengakibatkan pita kromatogram A dan E menjadi kecil. Jadi dapat dibuat kesimpulan bahwa senyawa A adalah hasil reaksi e_{aq}^- dengan sulfametazin, sedang senyawa E adalah hasil reaksi e_{aq}^- dengan sulfamerasin. Reaksi terbentuknya asam sulfanilat ini diduga seperti pada reaksi 1/ sampai dengan 2/.

KESIMPULAN

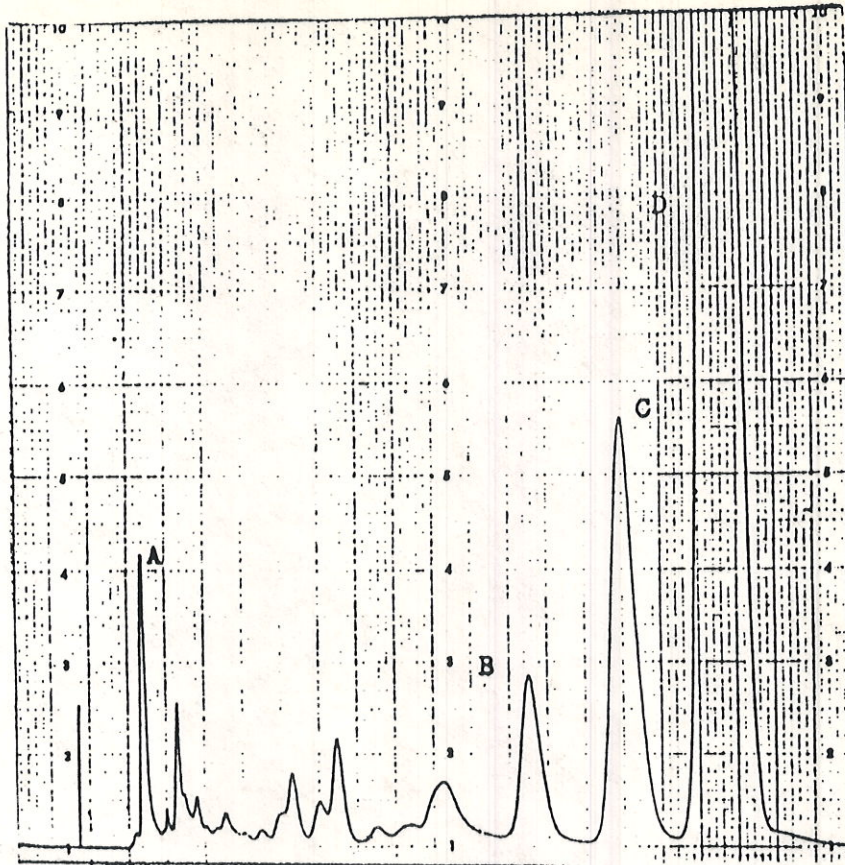
Pada radiolisis sulfametazin terbentuk produk yang diduga asam sulfanilat, N^1 -(4,6-dimetil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid dan N^1 -(4,6-dimetil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid, sedang pada radiolisis sulfamerasin terbentuk produk yang diduga asam sulfanilat, N^1 -(4-metil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid dan N^1 -(4-metil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.

UCAPAN TERIMA KASIH

Teri Terima kasih disampaikan kepada Saudara Nur Hidayati, yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

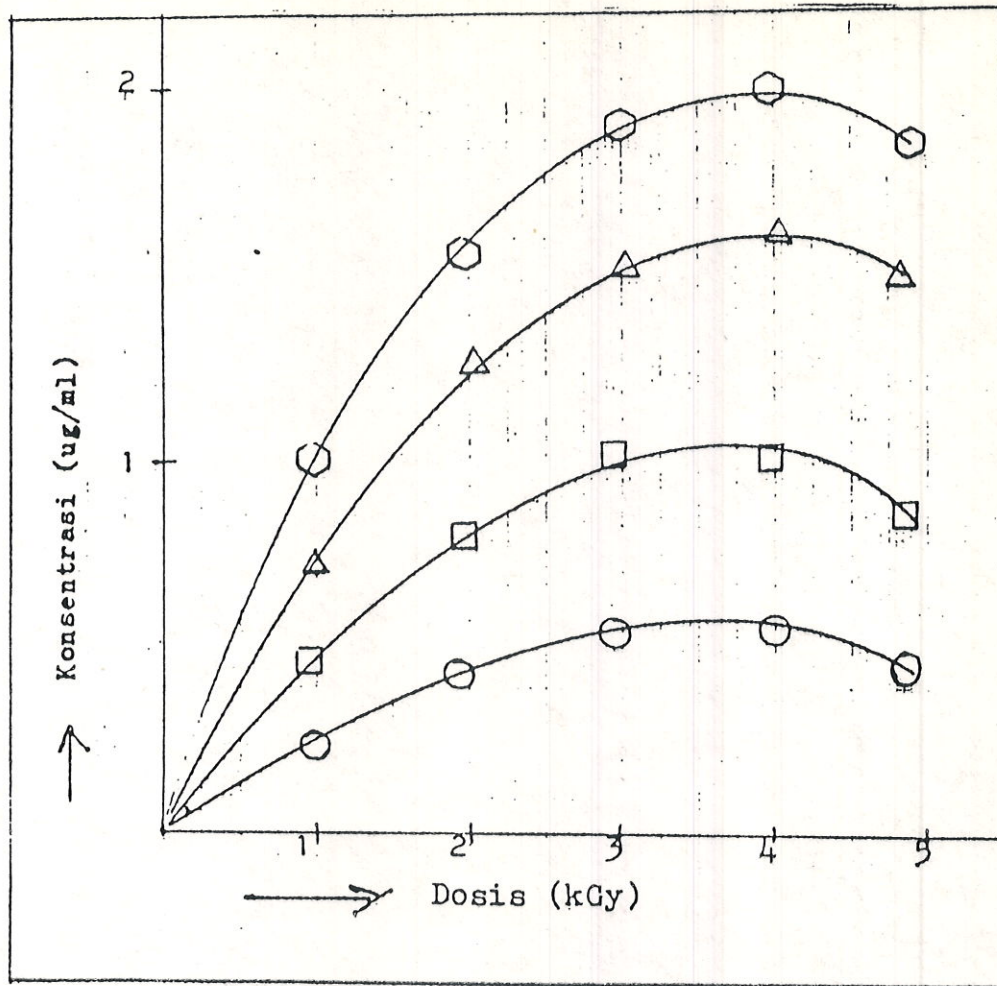
1. PHILLIPS, G.O., POWER, D.M., and SEWART, M., Effects of γ irradiation on sodium sulphacetamide, The Journal of Radiation Research 46 (1971) 236.
2. PHILLIPS, G.O., POWER, D.M., and SEWART, M., Effects of γ irradiation on sulphonamides, The Journal of Radiation Research 53 (1973) 204.
3. AL-ALI, A.K., and POWER, D.M., Effects of γ irradiation on sulphamerazine, sulphadiazine and sulphamethazine, The Journal of Radiation Physics 22 (1 983) 989.
4. O'DONNELL, J.H., and SANGSTER, D.F., Principle of Radiation Chemistry, Edward Arnold Ltd., London (1 970).



Gambar 1. Kromatogram larutan sulfametazin $7,5 \times 10^{-4}$ Molar yang diradiasi 1 kGy.

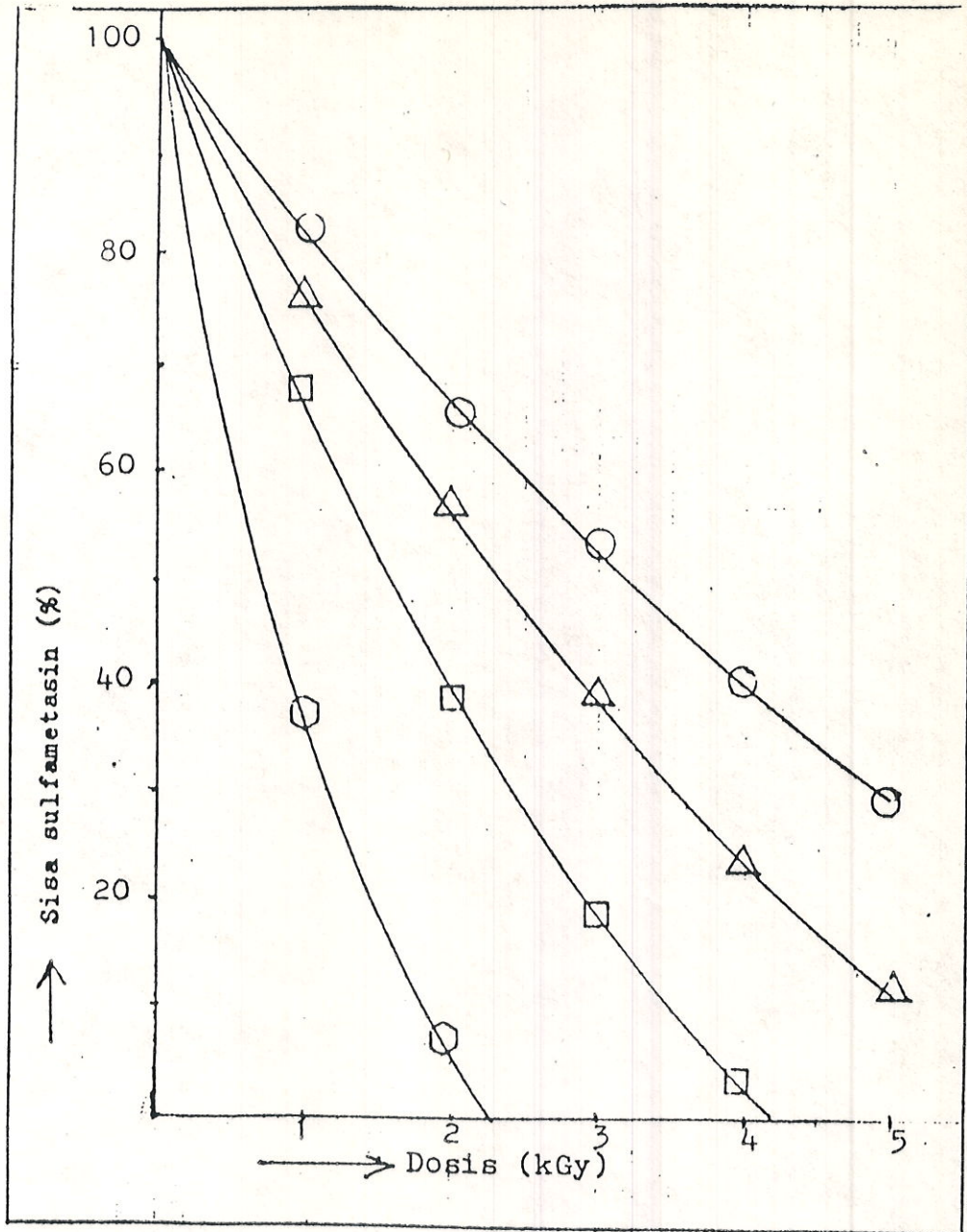
Keterangan :

- A. Asam sulfanilat.
- B. N^1 -(4,6-dimetil-2- pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.
- C. N^1 -(4,6-dimetil-5-hidroksi-2- pirimidinil)sulfanilamid.
- D. Sulfametazin.



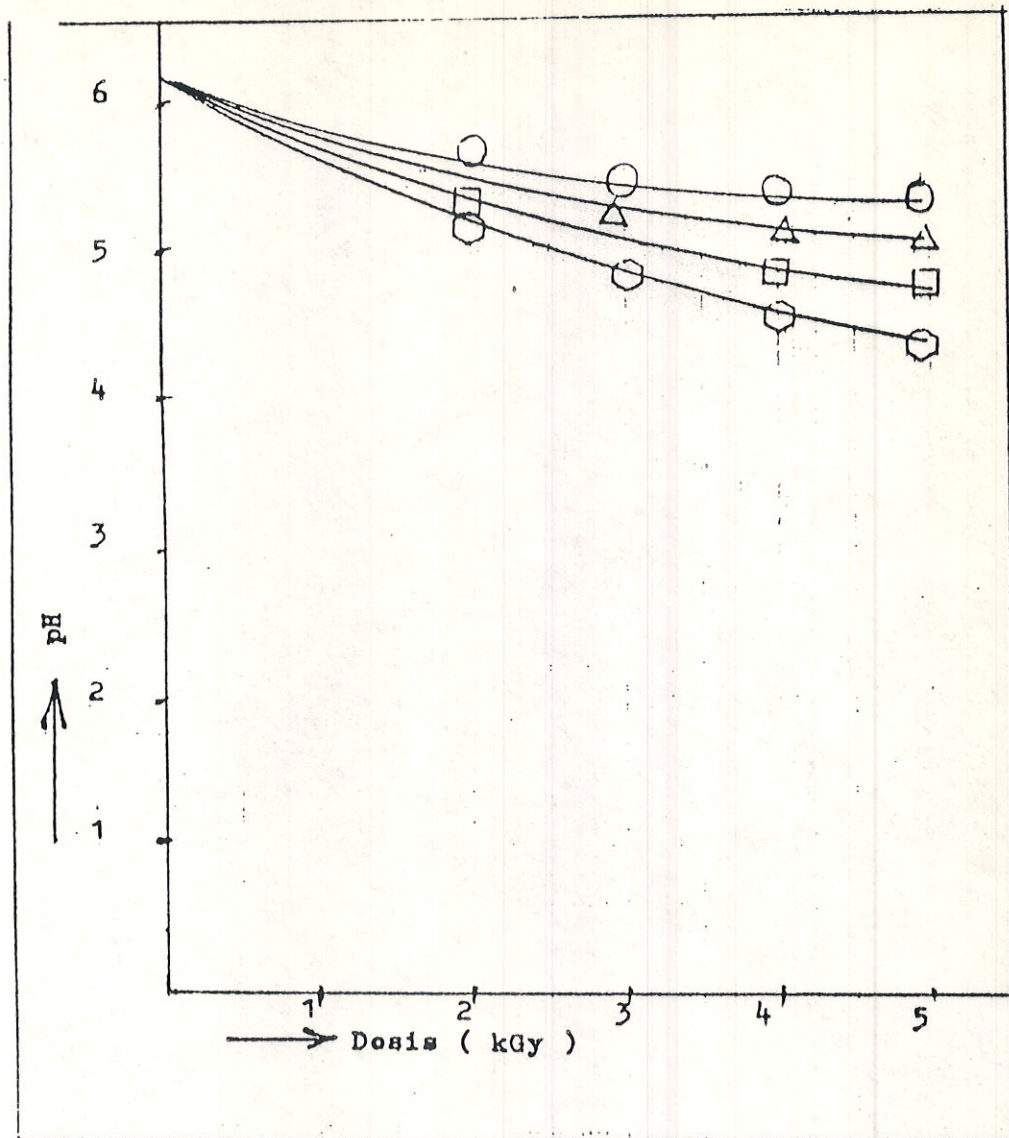
Gambar 2. Banyaknya asam sulfanilat yang terbentuk pada radiolisis sulfametazin.

Keterangan : Larutan sulfametazin,
 ○ = 10^{-4} Molar
 □ = $2,5 \times 10^{-4}$ Molar
 △ = 5×10^{-4} Molar
 ⬡ = $7,5 \times 10^{-4}$ Molar



Gambar 3. Penurunan konsentrasi sulfametazin pada radiolisis sulfametazin.

Keterangan : Larutan sulfametazin,
 ○ = 10^{-4} Molar.
 □ = $2,5 \times 10^{-4}$ Molar.
 △ = 5×10^{-4} Molar.
 ○ = $7,5 \times 10^{-4}$ Molar.



Gambar 4. Penurunan pH pada radiolisis sulfametazin.

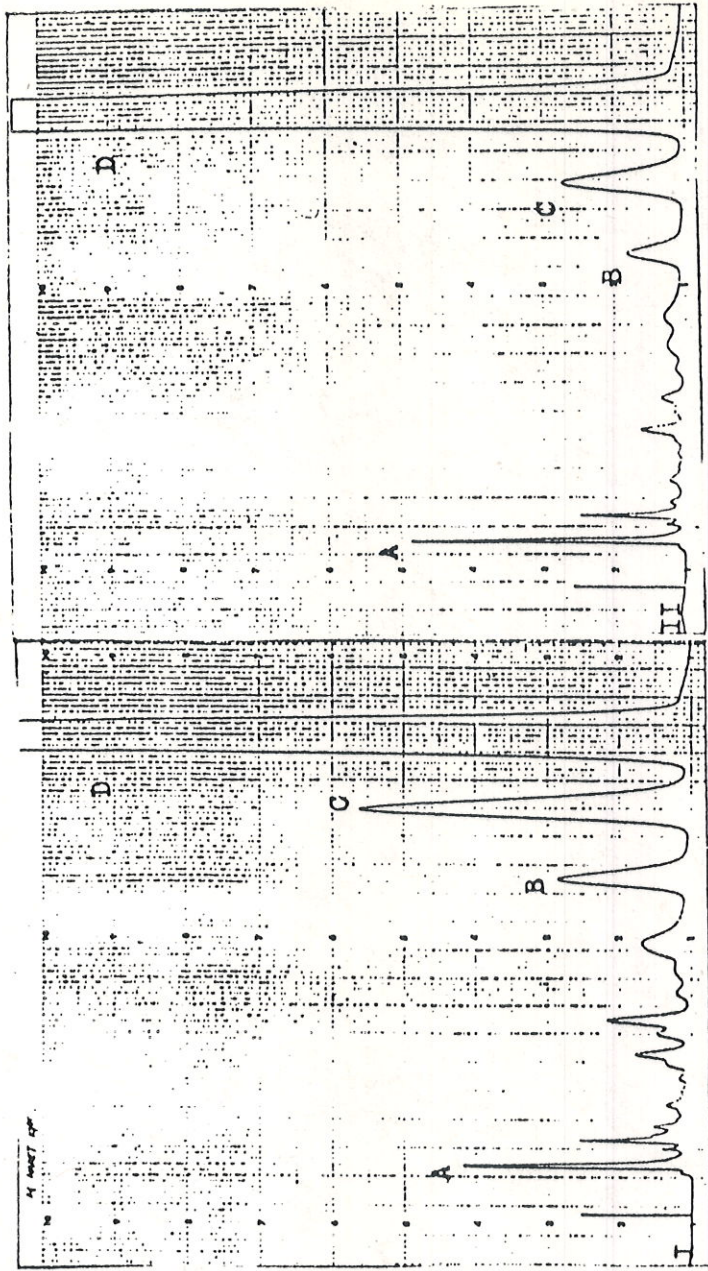
Keterangan : Larutan sulfametazin,

○ = 10^{-4} Molar.

△ = $2,5 \times 10^{-4}$ Molar.

□ = 5×10^{-4} Molar.

⬡ = $7,5 \times 10^{-4}$ Molar.

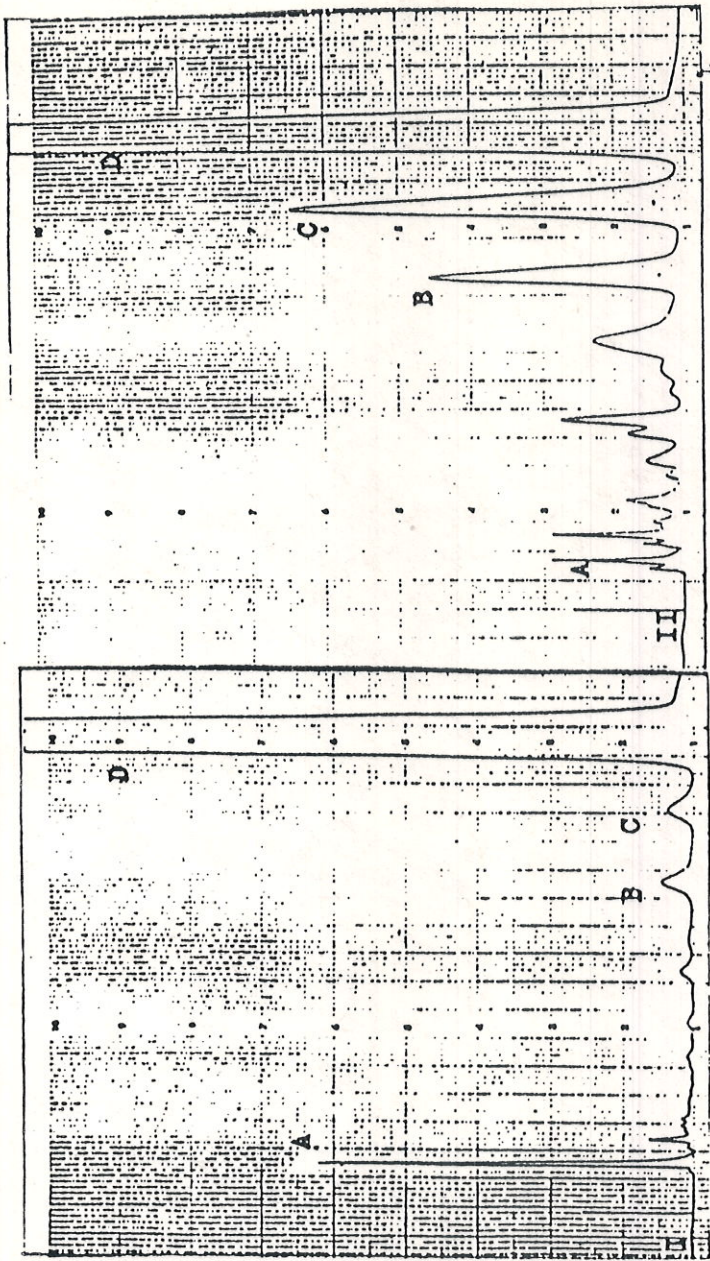


Gambar 5. Pengaruh "scavenger" etanol 5×10^{-4} Molar pada radiolisis sulfametazin $7,5 \times 10^{-4}$ Molar, dosis 1 kGy.

Keterangan : I. Tidak ditambah "scavenger" etanol.

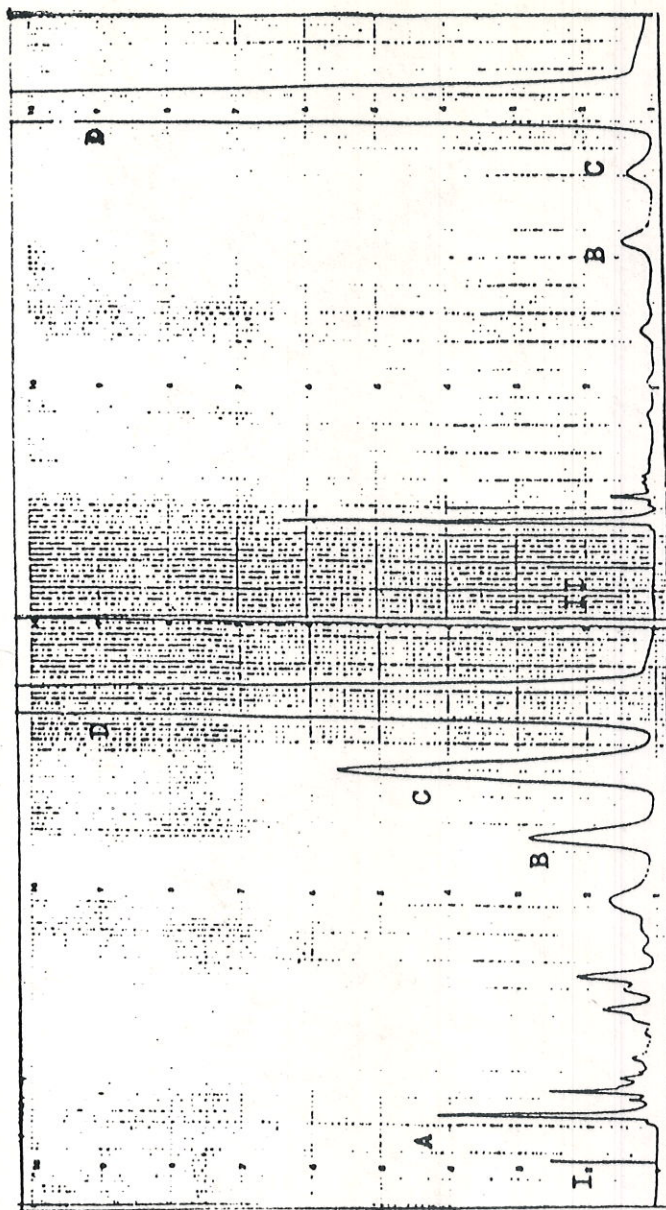
II. Ditambah "scavenger" etanol.

- A. Asam sulfanilat.
- B. N^1 -(4,6-dimetil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.
- C. N^1 -(4,6-dimetil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid.
- D. Sulfametazin.



Gambar 6. Pengaruh "scavenger" gas N_2O pada radiolisis sulfametazin $7,5 \times 10^{-4}$ Molar, dosis 1 kGy.

- Keterangan :
- I. Dialiri gas N_2 .
 - II. Dialiri gas N_2O .
 - A. Asam sulfanilat.
 - B. N^1 -(4,6-dimetil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.
 - C. N^1 -(4,6-dimetil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid.
 - D. Sulfametazin.



Gambar 7. Pengaruh pengaliran gas N_2 pada radiolisis sulfametazin $7,5 \times 10^{-4}$ Molar, dosis 1 kGy.

Keterangan : I. Tidak dialiri gas N_2 .

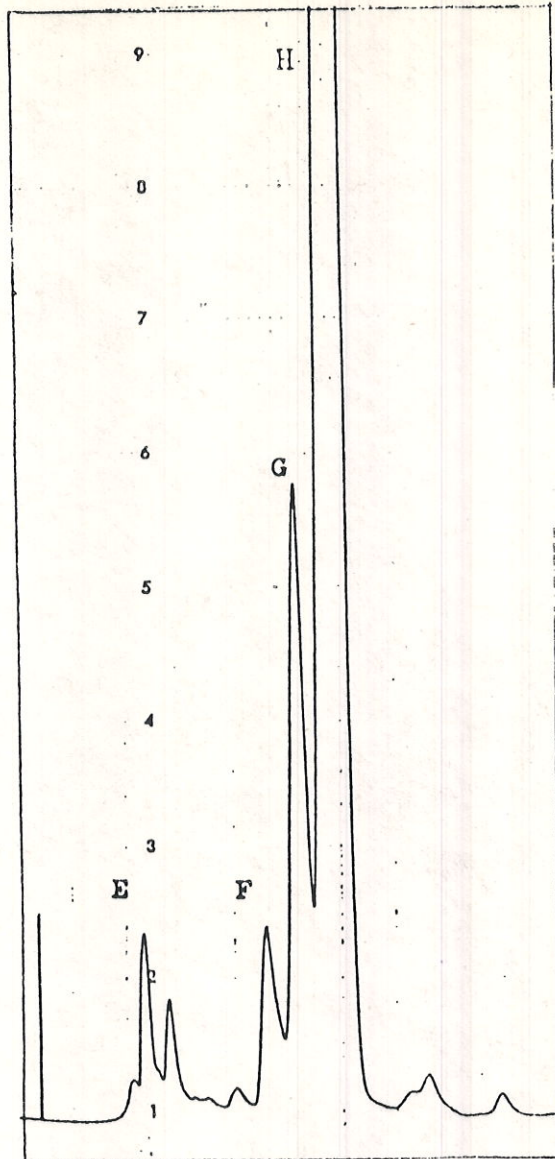
II. Dialiri gas N_2 .

A. Asam sulfanilat.

B. N^1 -(4,6-dimetil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.

C. N^1 -(4,6-dimetil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid.

D. Sulfametazin.



Gambar 8. Kromatogram larutan sulfamerasin $2,5 \times 10^{-4}$ Mol.
dosis 1 kGy.

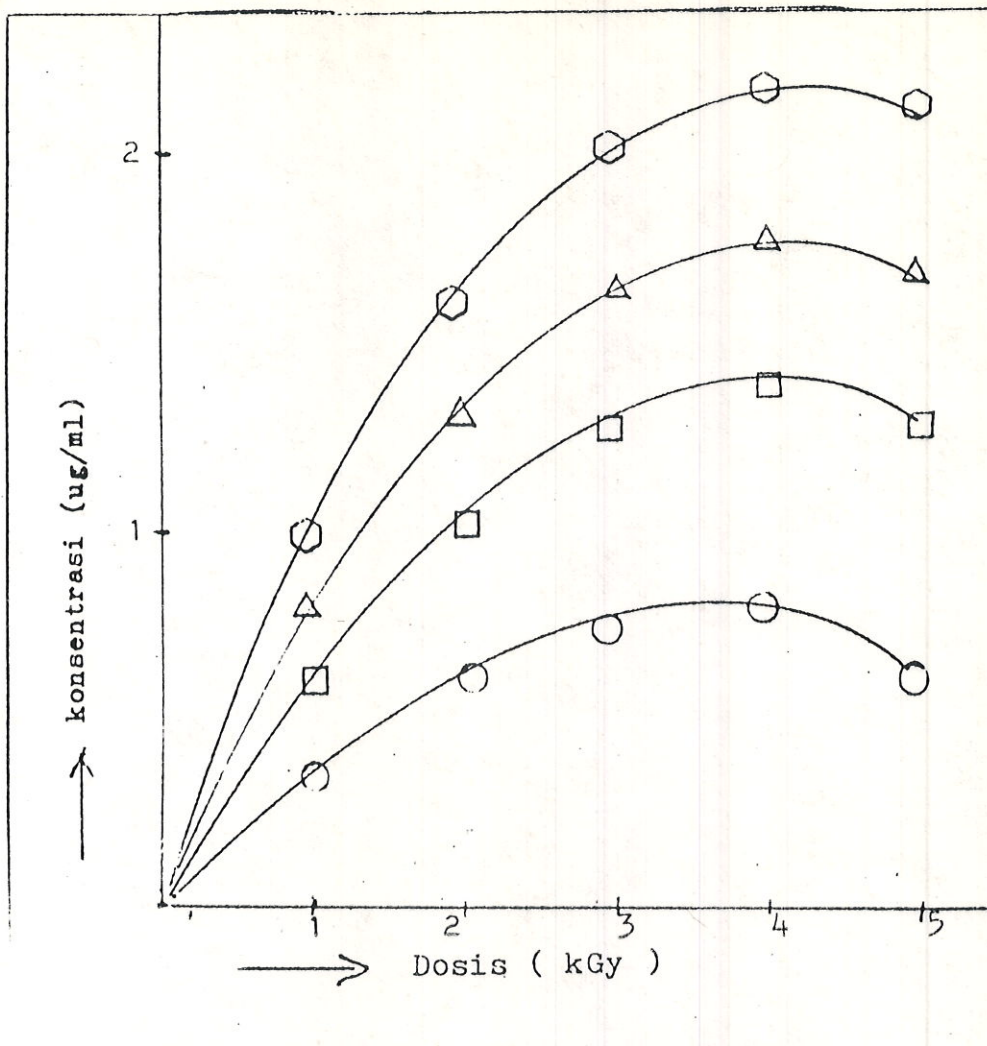
Keterangan :

E = asam sulfanilat.

F = N^1 -(4-metil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.

G = N^1 -(4-metil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid.

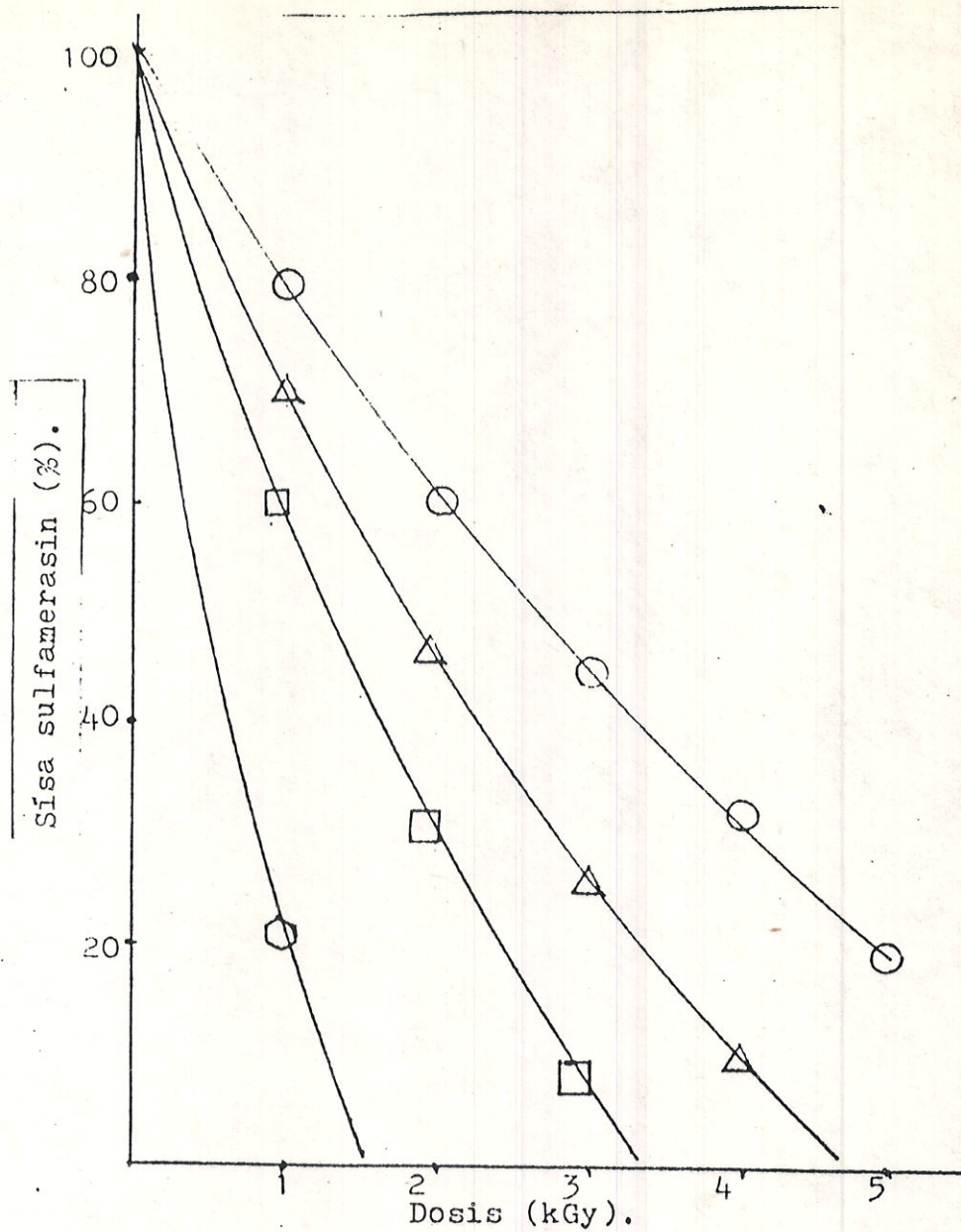
H = sulfamerasin.



Gambar 9. Banyaknya asam sulfanilat yang terbentuk pada radiolisis sulfamerasin.

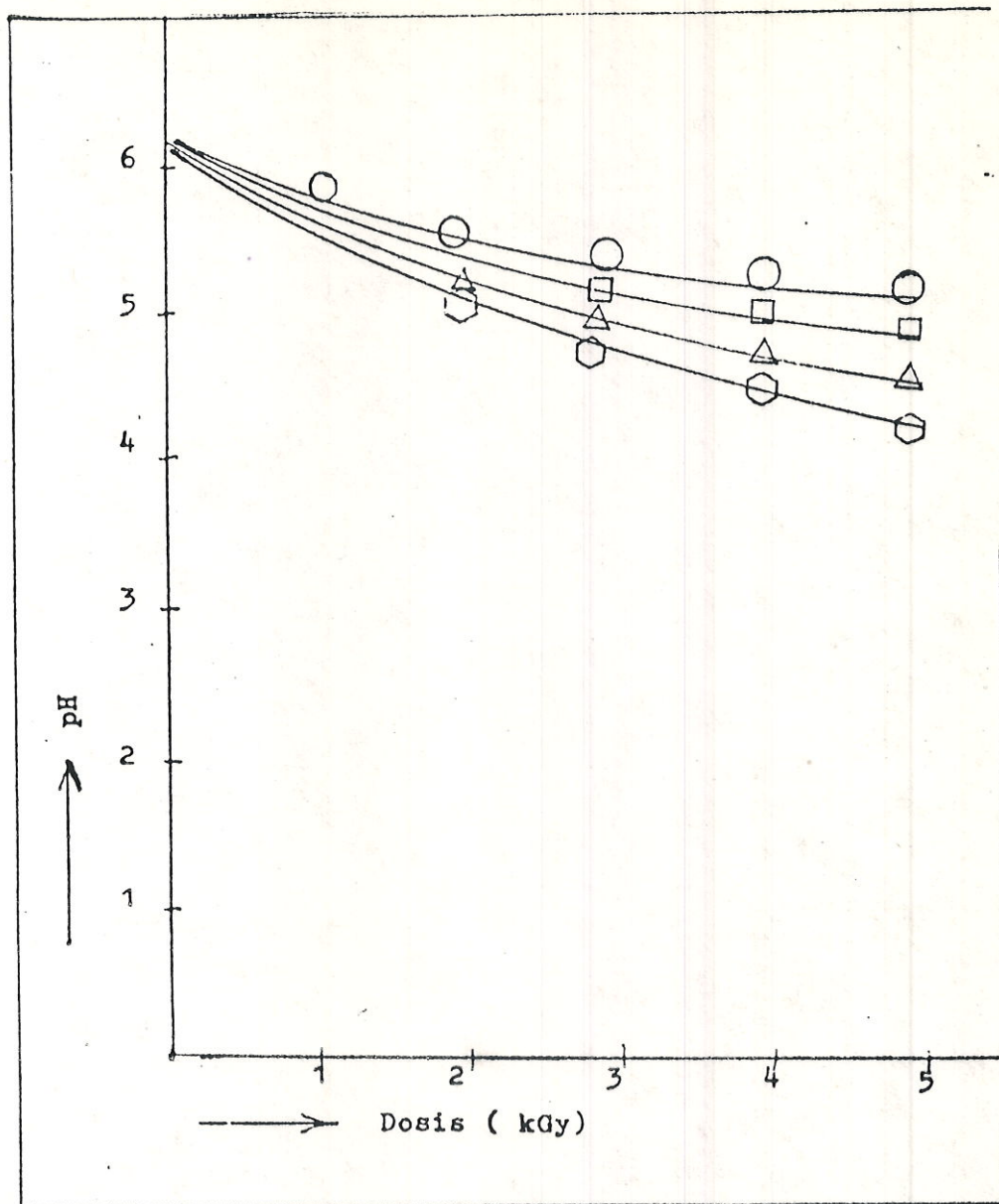
Keterangan : Larutan sulfamerasin,

- = 10^{-4} Molar
- = $2,5 \times 10^{-4}$ Molar
- △ = 5×10^{-4} Molar
- ⬡ = $7,5 \times 10^{-4}$ Molar



Gambar 10. Penurunan konsentrasi sulfamerasin pada radiolisis sulfamerasin. Keterangan :

- ⬡ = 10^{-4} Molar.
- ◻ = $2,5 \times 10^{-4}$ Molar.
- △ = 5×10^{-4} Molar.
- = $7,5 \times 10^{-4}$ Molar.



Gambar 11. Penurunan pH pada radiolisis sulfamerasin.

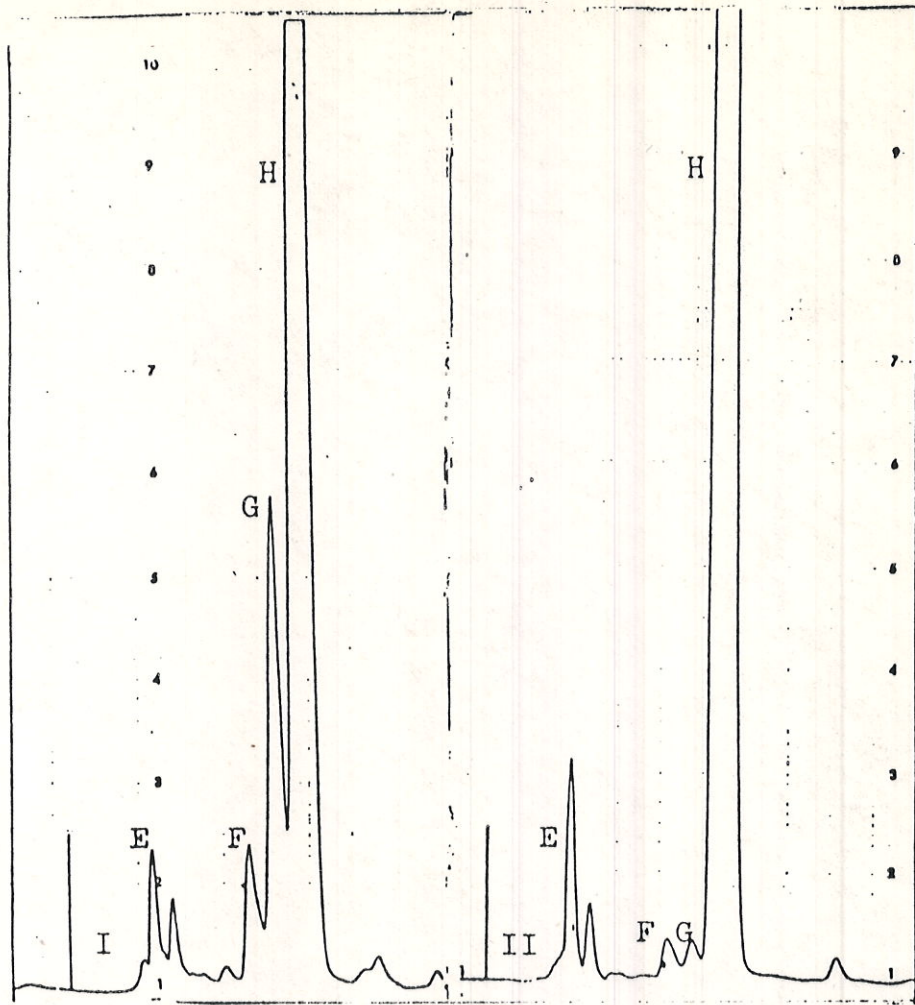
Keterangan : Larutan sulfamerasin,

○ = 10^{-4} Molar.

□ = $2,5 \times 10^{-4}$ Molar.

△ = 5×10^{-4} Molar.

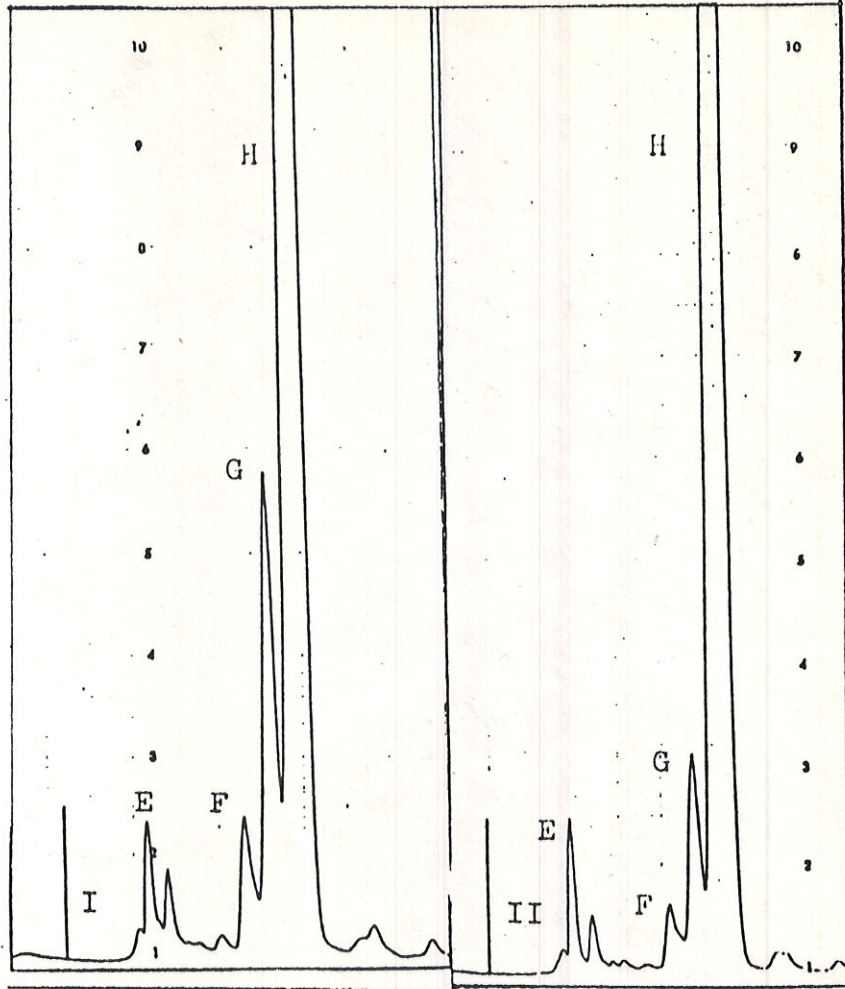
⬡ = $7,5 \times 10^{-4}$ Molar.



Gambar 12. Pengaruh pengaliran gas N_2 pada radiolisis sulfamerasin $2,5 \times 10^{-4}$ Molar, dosis 1 kGy.

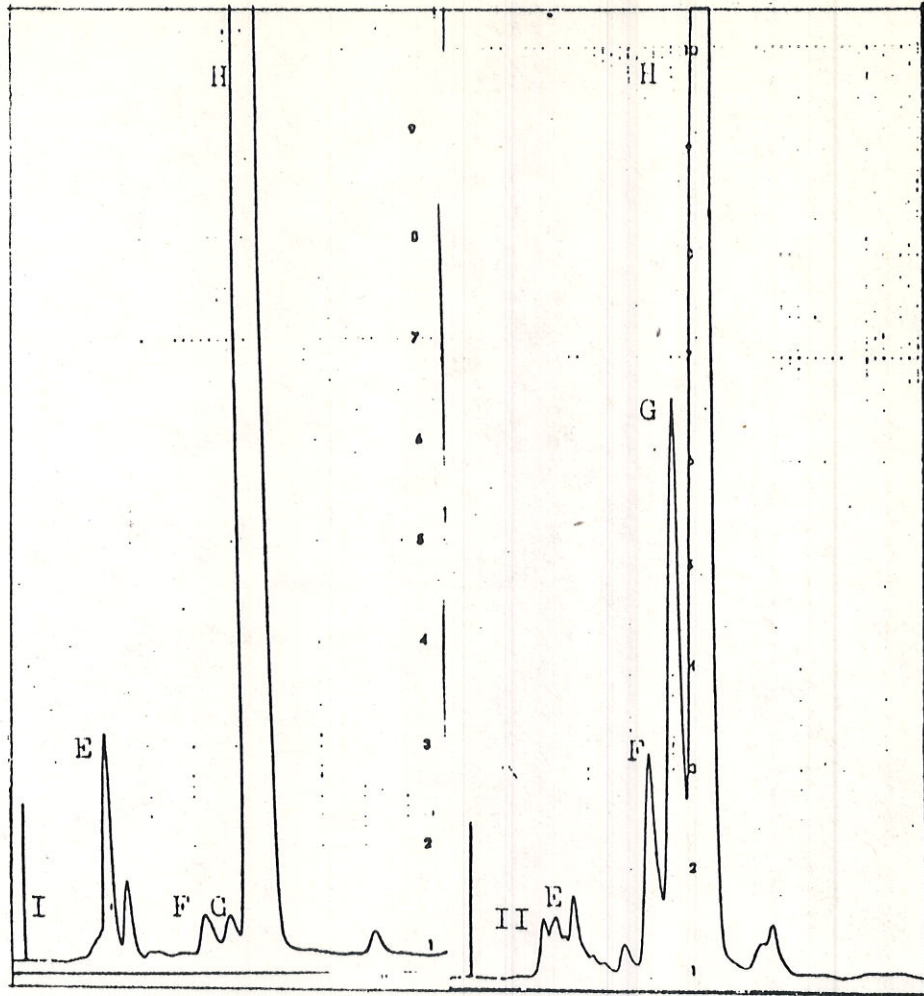
Keterangan :

- I. Tidak dialiri gas N_2 .
- II. Dialiri gas N_2 .
- E. Asam sulfanilat
- F. N^1 -(4-metil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.
- G. N^1 -(4-metil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid.
- H. Sulfamerasin.



Gambar 13. Pengaruh "scavenger" etanol 5×10^{-3} Molar pada radiolisis sulfamerazin $2,5 \times 10^{-4}$ Molar, dosis 1 kGy.
Keterangan :

- I. Tidak ditambah "scavenger" etanol.
- II. Ditambah "scavenger" etanol.
- E. Asam sulfanilat.
- F. N^1 -(4-metil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.
- G. N^1 -(4-metil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid.
- H. Sulfamerasin.



Gambar 14. Pengaruh "scavenger" gas N_2O pada radiolisis sulfamerasin $2,5 \times 10^{-4}$ Molar, dosis 1 kGy.

Keterangan :

- I. Dialiri gas N_2 .
- II. Dialiri gas N_2O .
- E. Asam sulfanilat.
- F. N^1 -(4-metil-2-pirimidinil)3-hidroksi-sulfanilamid.
- G. N^1 -(4-metil-5-hidroksi-2-pirimidinil)sulfanilamid.
- H. Sulfamerasin.