

---

## SINTESIS SENYAWA BENZOIL-MAG<sub>3</sub>OMe

Muhayatun dan Ratnawati K.  
Puslitbang Teknik Nuklir - BATAN, Bandung

### ABSTRAK

**SINTESIS SENYAWA BENZOIL-MAG<sub>3</sub>OMe.** Kompleks <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> merupakan suatu radiofarmaka baru yang mempunyai sifat biologis yang sama dengan Hipuran bertanda <sup>131</sup>I, dan dapat digunakan sebagai sediaan pengganti yang cukup ideal untuk mengevaluasi fungsi ginjal. Dalam usaha mengembangkan sediaan tersebut perlu dikuasai pembuatan ligan S-benzoil-MAG<sub>3</sub> dan turunannya yang diharapkan mempunyai karakteristik yang lebih baik. Dalam penelitian ini dilakukan sintesis turunan ligan S-benzoil-MAG<sub>3</sub> menjadi S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe. Sintesis S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe dilakukan melalui 4 tahap reaksi yaitu reaksi pembuatan senyawa asam S-benzoiltioglikolat dari benzoilklorida dengan asam tioglikolat, dilanjutkan dengan reaksi pembuatan senyawa suksinimidil-S-benzoiltioglikolat dari asam S-benzoiltioglikolat dengan N-hidroksisuksinimida dan N,N'-disikloheksilkarbodiimida, dilanjutkan dengan reaksi pembuatan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub> dari suksinimidil-S-benzoiltioglikolat dengan glisilglisilglisin, dan terakhir reaksi pembuatan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe dari esterifikasi S-benzoil-MAG<sub>3</sub> dengan metanol. Hasil sintesis memberikan kristal berwarna merah jambu muda, dengan titik leleh 200°C - 201°C. Uji kemurnian dengan HPLC memberikan satu puncak, yang berarti senyawa cukup murni. Analisis dengan spektrofotometer IR membuktikan bahwa senyawa adalah S-benzoil-merkptoasetilglisilglisilglisin metil ester (S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe). Hasil sintesis ini diharapkan akan sangat berguna bagi pengembangan sediaan radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> dan turunannya.

**Kata kunci** sintesis, teknisium, MAG<sub>3</sub>, MAG<sub>3</sub>OMe

### ABSTRACT

**SYNTHESIS OF BENZOYL-MAG<sub>3</sub>OME.** <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> is a new radiopharmaceutical having similar biological properties to <sup>131</sup>I-labeled hippuran and is expected to be useful as potential replacements for

renal function evaluation. In order to develop the above radiopharmaceutical, it is necessary to synthesize S-benzoyl-  $\text{MAG}_3$  ligand and its derivatives. In this paper was done synthesis of derivative of S-benzoyl- $\text{MAG}_3$  to S-benzoyl- $\text{MAG}_3\text{OMe}$ . The synthesis was carried out in a 4 steps reaction, i.e. the synthesis of S-benzoylthioglycolic acid from benzoylchloride and thioglycolic acid, followed by the preparation of succinimidyl-S-benzoylthioglycolate acid from S-benzoylthioglycolic acid, N-hydroxysuccinimide and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, followed by synthesis of benzoyl- $\text{MAG}_3$  from succinimidyl-S-benzoylthioglycolate and glycyglycylglycine, finally synthesis of benzoyl- $\text{MAG}_3\text{OMe}$  from esterification of benzoyl- $\text{MAG}_3$  with methanol. The product has crystalline form, light pink color with a melting point of 200 – 201°C. Purity testing by HPLC yielded a single peak, indicating a sufficiently pure compound. IR spectrophotometer shows that the compound is S-benzoyl- $\text{MAG}_3\text{OMe}$ . The product of the synthesis can be expected to be useful for development of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$  and its derivatives radiopharmaceuticals.

**Key words** synthesis, technetium,  $\text{MAG}_3$ ,  $\text{MAG}_3\text{OMe}$

## **PENDAHULUAN**

Radiofarmaka yang banyak digunakan secara rutin untuk mengevaluasi fungsi ginjal adalah Hipuran bertanda  $^{131}\text{I}$ . Sifat inti radionuklida  $^{131}\text{I}$  kurang menguntungkan karena antara lain mempunyai energi  $\gamma$  cukup tinggi (364 keV), waktu paro panjang (8 hari), serta merupakan pemancar sinar  $\beta^-$ , yang dapat memberikan paparan dosis radiasi tinggi pada pasien. Alternatif lain yaitu penggunaan  $^{123}\text{I}$ , yang memiliki sifat inti lebih baik (energi  $\gamma$  154 keV, waktu paro = 13,2 jam), akan tetapi sangat disayangkan bahwa  $^{123}\text{I}$  merupakan produk siklotron yang harganya relatif mahal [1].

Pada tahun 1979 Davison dkk telah mensintesis beberapa turunan ligan diamida disulfur (DADS), suatu kompleks Tc dengan

teras atom donor N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> sebagai pengganti Hipuran. Hasil studi klinis, dan biologis dari kompleks <sup>99m</sup>TcN,N'-bis(merkaptasetil)-etilendiamin menunjukkan bahwa senyawa tersebut cepat diekskresi oleh ginjal, hanya kurang spesifik dibandingkan dengan Hipuran [1,2]. Pada tahun 1986 Fritzberg dkk [1,2] memperkenalkan sediaan baru yaitu suatu kompleks Tc yang mengandung teras N<sub>3</sub>S yang dikenal sebagai <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>. Senyawa ini mempunyai sifat biologis yang sama dengan Hipuran bertanda <sup>131</sup>I, sehingga dapat digunakan sebagai sediaan pengganti yang cukup ideal.

Untuk mengembangkan sediaan tersebut, pembuatan ligan MAG<sub>3</sub> dan turunannya perlu dikuasai. Sintesis turunan ini dilakukan karena beberapa peneliti telah melakukan sintesis turunan beberapa ligan lain dan ternyata mempunyai karakteristik yang lebih baik antara lain kestabilan kompleks. Sintesis MAG<sub>3</sub> menggunakan metode Fritzberg [1,5] menghasilkan beberapa senyawa, yang tentunya akan sangat mempengaruhi kemurnian produk radiofarmaka yang dihasilkan. Dalam usaha memperoleh ligan S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe yang murni, maka senyawa tersebut disintesis menggunakan perpaduan metode Brandau dkk. [3] dan Glenn dkk. [4] melalui 4 tahap reaksi yaitu:

1. Sintesis senyawa asam S-benzoiltioglikolat melalui reaksi benzoilklorida dengan asam tioglikolat.
2. Sintesis senyawa suksinimidil-S-benzoiltioglikolat melalui reaksi asam S-benzoil- tioglikolat dengan N-hidroksisuksinimida dan N,N'-disikloheksil-karbodiimida.

3. Sintesis senyawa S-benzoil-merkuptoasetilglisilglisilglisin (S-Bz-MAG<sub>3</sub>) melalui reaksi glisilglisilglisin dengan suksinimidil-S-benzoiltioglikolat.
4. Sintesis senyawa S-benzoil-merkuptoasetilglisilglisilglisin metil ester (S-Bz-MAG<sub>3</sub>OMe) melalui reaksi esterifikasi S-benzoil-merkuptoasetilglisilglisil-glisin dengan metanol.

Sintesis tahap 1 dan 2 dilakukan menggunakan metode Brandau, sedangkan tahap 3 dan 4 menggunakan perpaduan metode Brandau dan Gleen.

Hasil sintesis melalui jalur ini diharapkan dapat menghasilkan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe dengan kemurnian yang lebih tinggi, sehingga pada akhirnya akan menghasilkan sediaan radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> dan <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>OMe dengan kemurnian radiokimia yang tinggi. Kompleks <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>OMe diharapkan mempunyai karakteristik yang lebih baik dibandingkan kompleks <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, serta mempunyai aplikasi klinis yang lebih luas.

## **BAHAN DAN TATA KERJA**

### **Bahan dan peralatan**

Bahan yang digunakan adalah glisilglisilglisin diperoleh dari Tokyo Kasei, N-hidroksisuksinimida (HO-Suksinimida), benzoilklorida, asam tioglikolat, dan N,N'-disikloheksilkarbodiimida (DCC), toluen, etilasetat, tetrahidrofuran, isopropanol, asetonitril, metanol, dimetilformamid anhidrous, aseton, sodiumhidroksida dari E.Merk yang mempunyai tingkat kemurnian analitik.

Peralatan yang digunakan untuk menganalisis hasil sintesis adalah alat penentuan titik leleh Fisher John dan Stuart Scientific Melting Point versi 2 (SMP 2), alat spektrofotometer IR Shimadzu, dan alat HPLC Waters.

### **Sintesis asam S-benzoiltioglikolat**

Pereaksi benzoilklorida dan asam tioglikolat didestilasi terlebih dahulu sebelum digunakan. Natrium hidroksida sebanyak 8,8 gram (0,22 mol), dan 9,2 gram (0,1 mol) asam tioglikolat dilarutkan dalam campuran 75 mL toluen dan 75 mL air. Campuran reaksi kemudian didinginkan dalam bak es hingga suhu mencapai lebih kurang 10°C. Ke dalam campuran reaksi selanjutnya ditambahkan 14,05 gram (0,1 mol) senyawa benzoilklorida. Penambahan benzoilklorida dilakukan sedikit demi sedikit selama selang waktu 30 menit sambil diaduk secara kontinu. Mula-mula reaksi dilakukan pada suhu 10°C selama 30 menit, kemudian dilanjutkan pada suhu kamar selama 30 menit. Diperoleh dua fase, fase organik dipisahkan, dicuci empat kali dengan air. Fase air dikumpulkan kemudian diasamkan dengan penambahan larutan HCl sehingga mencapai pH 1,5. Hasil endapan disaring dan dikeringkan, selanjutnya dilakukan rekristalisasi dengan pelarut etilasetat.

### **Sintesis suksinimidil-S-benzoiltioglikolat**

Asam S-benzoiltioglikolat sebanyak 9,8 gram (0,05 mol) dan 5,75 gram (0,06 mol) N-hidroksisuksinimida dilarutkan dalam 60 mL tetrahidrofuran (A). Larutan kemudian didinginkan hingga suhu -5°C.

Senyawa N,N'-disikloheksil-karbodiimida sebanyak 12,38 gram (0,06 mol) dilarutkan dalam 20 mL tetrahidrofuran (B). Larutan B kemudian ditambahkan tetes demi tetes ke dalam larutan A. Penambahan dilakukan selama lebih kurang 20 menit. Campuran reaksi dikocok selama 2 jam pada suhu  $-5^{\circ}\text{C}$ , kemudian dilanjutkan pada suhu kamar selama 13 jam. Ke dalam campuran reaksi ditambahkan 0,2 mL asam asetat glasial dan dikocok selama beberapa jam. Hasil reaksi disaring untuk menghilangkan N,N'-disikloheksil-urea sebagai hasil samping reaksi, residu diekstraksi dengan tetrahidrofuran panas. Filtrat dikumpulkan dan diuapkan hingga kering. Residu yang tak berwarna kemudian direkristalisasi dengan etilasetat.

### **Sintesis Benzoil-merkptoasetilglisilglisilglisin (S-Bz-MAG<sub>3</sub>)**

Sebanyak 5,86 gram (20 mmol) senyawa suksinimidil-S-benzoiltio-glikolat dilarutkan dalam 30 mL asetonitril (A). Sebanyak 3,78 gram glisilglisilglisin dilarutkan dalam 19,2 mL NaOH 1,03 N (B). Ke dalam A ditambahkan B, diaduk selama 3 jam dan ditambahkan 10 mL H<sub>2</sub>O dan 2,4 mL HCl pekat. Setelah disimpan di kulkas selama 4 jam, endapan disaring kemudian dicuci dengan air hangat. Endapan disuspensikan dengan 100 mL H<sub>2</sub>O dan 100 mL aseton panas hingga endapan larut. Dinginkan perlahan-lahan dalam suhu kamar hingga diperoleh kristal yang tidak berwarna.

### **Sintesis Benzoil-merkptoasetilglisilglisilglisin metil ester (S-Bz-MAG<sub>3</sub>.OMe)**

Sebanyak 3,67 gram senyawa S-Benzoil- merkptoasetilglisilglisilglisin, 1,21 gram N-hidroksisuksinimida dan 2,16 gram N,N'-

disikloheksilkarbodiimid dilarutkan dalam 30 mL dimetilformamid *anhidrous* dan diaduk pada suhu kamar selama 36 jam. Setelah ditambahkan 30 mL aseton lalu didinginkan selama 1 jam pada 0°C. Hasil reaksi disaring untuk menghilangkan N,N'-disikloheksil-urea, dan filtratnya dituangkan ke dalam 400 mL eter. Endapan yang terjadi dicuci dengan eter dan dilarutkan dalam metanol panas. Kemudian didinginkan perlahan-lahan dalam suhu kamar hingga diperoleh kristal berwarna merah jambu muda.

### **Analisis dan uji kemurnian hasil sintesis**

Setiap tahap sintesis diuji kemurniannya dengan HPLC menggunakan kolom Spherical C-18, dan eluen metanol - dapar fosfat pH 5-6 dengan perbandingan 20 : 80 untuk tahap 1, 2 dan 3, sedangkan untuk tahap 4 menggunakan perbandingan 52 : 48. Uji kemurnian dilengkapi pula dengan penentuan titik leleh.

### **Analisis hasil sintesis dengan spektrofotometer infra merah**

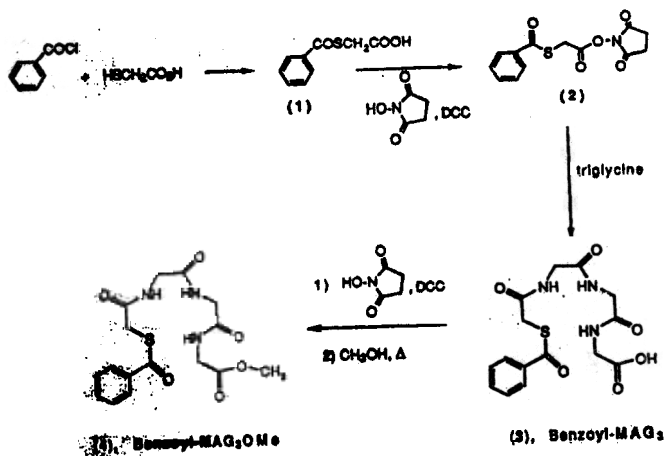
Pengujian dilakukan dengan teknik lempeng KBr. Cuplikan dari setiap tahap sintesis yang akan dianalisis digerus halus dan dicampur homogen dengan 1 mg serbuk KBr kering. Campuran kemudian ditekan dengan alat penekan hidrolik pada tekanan 10.000 - 15.000 pon/inci<sup>2</sup>, sehingga terbentuk suatu lempeng KBr yang bulat, tipis dan transparan. Lempeng KBr ini kemudian dipasang dalam sel dan ditempatkan dalam jalan berkas sinar cuplikan untuk dibuat spektrumnya.

Pengujian dilakukan berturut-turut pada senyawa asam S-benzoiltio-glikolat, suksinimidil-S-benzoiltioglikolat, benzoilmerkpto-

asetilglisilglisilglisin (S-Bz-MAG<sub>3</sub>) dan Benzoil-merkuptoasetilglisilglisilglisin metil ester (S-Bz-MAG<sub>3</sub>OMe).

## HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub> yang mula-mula dikembangkan oleh Fritsberg menghasilkan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub> yang kurang murni, hal ini terlihat dari uji kemurnian menggunakan HPLC memberikan beberapa komponen. Pada penelitian ini senyawa tersebut disintesis melalui jalur reaksi yang berbeda [3,4]. Reaksi selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 1. Adanya gugus pelindung benzoil pada atom sulfur bebas dari ligan MAG<sub>3</sub>, berfungsi menghalangi oksidasi gugus tiol selama penyimpanan untuk jangka waktu panjang. Gugus pelindung benzoil ini akan terlepas kembali setelah terbentuk koordinasi ligan dengan <sup>99m</sup>Tc [4].



Gambar 1. Skema reaksi untuk sintesis S-benzoil-merkuptoasetilglisilglisilglisin Metil ester (S-Bz-MAG<sub>3</sub>OMe)

Hasil reaksi senyawa S-benzoiltioglikolat setelah dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan etil asetat memberikan kristal berbentuk jarum, tidak berwarna, dengan rendemen 65,45%, dan titik leleh 107°C - 108°C (pustaka 104°C - 105°C) [3]. Uji kemurnian dengan HPLC memberikan satu puncak dengan waktu retensi  $R_t = 1$  menit.

Analisis dengan spektrofotometer IR memberikan resapan pada panjang gelombang 3085  $\text{cm}^{-1}$  yang ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-H aromatik; 1600  $\text{cm}^{-1}$ , 1495  $\text{cm}^{-1}$ , dan 1454  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh lingkaran C—C; 3200 - 2500  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur OH, sedangkan resapan pada panjang gelombang 934  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi tekuk OH; 2557  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur S-H; 1660  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C=O dari SC=O, dan akhirnya resapan pada panjang gelombang 1688  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C=O dari gugus karboksilat [6]. Dari data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tahap pertama adalah asam S-benzoiltioglikolat.

Sintesis tahap 2 yaitu pembentukan senyawa suksinimidil-S-benzoil-tioglikolat yang diperoleh dari reaksi asam S-benzoiltioglikolat (hasil reaksi tahap pertama) dengan N-hidroksisuksinimida dan N,N'-disikloheksil-karbodiimida harus dilakukan terpisah, sebab pada tahap reaksi ini terbentuk hasil samping senyawa disikloheksilurea dengan jumlah cukup banyak, yang akan mengganggu reaksi tahap berikutnya. Selain itu untuk lebih meyakinkan bahwa senyawa suksinimidil-S-benzoiltioglikolat yang disintesis telah terbentuk, dilakukan isolasi dan pemurnian. Dari hasil sintesis tahap kedua yang cukup murni diharapkan akan menghasilkan produk S-benzoil-MAG<sub>3</sub>

dengan kemurnian yang tinggi. Hasil reaksi setelah dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan etil asetat memberikan kristal bulat, tidak berwarna, dengan rendemen 72,50%, dan titik leleh 134°C - 135°C (pustaka 135°C - 137°C) [3]. Uji kemurnian dengan HPLC memberikan satu puncak dengan waktu retensi  $R_t = 4,5$  menit.

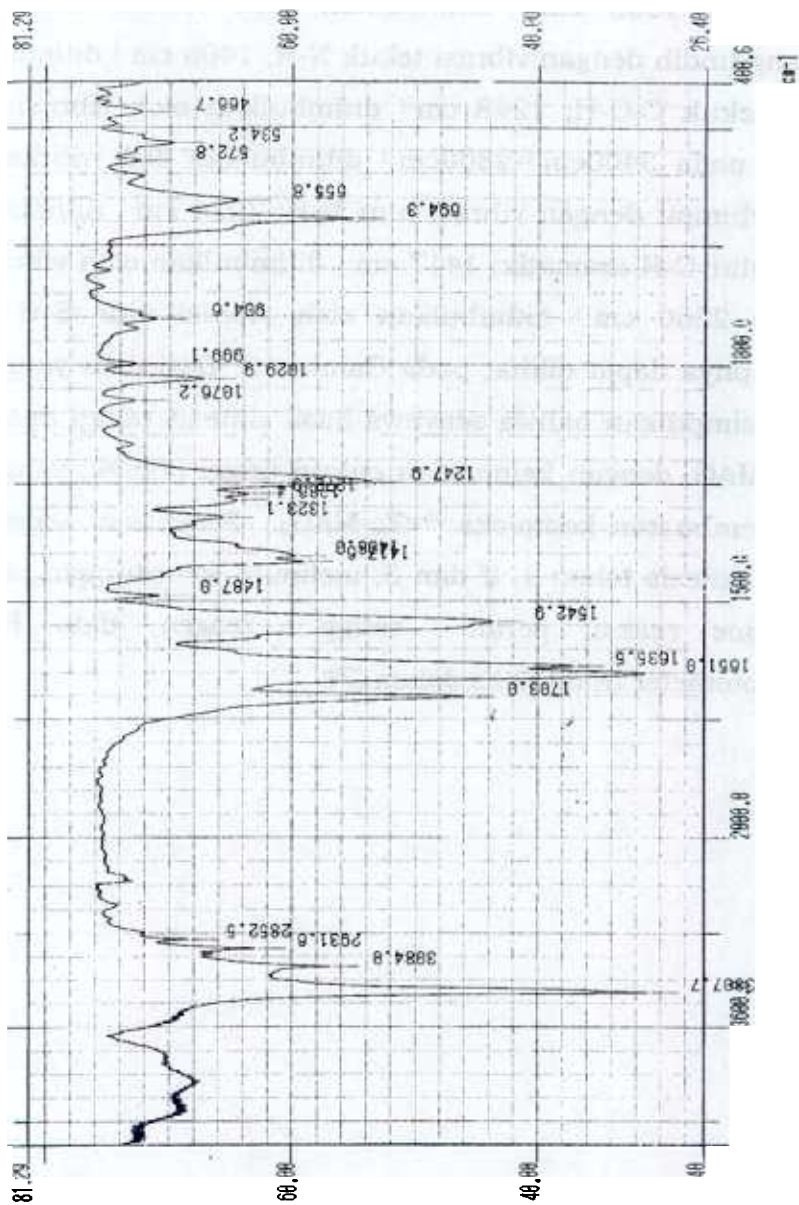
Analisis dengan spektrofotometer IR memberikan resapan pada panjang gelombang 1794  $\text{cm}^{-1}$ , 1769  $\text{cm}^{-1}$ , 1734  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C=O dari ester aktif; 1207  $\text{cm}^{-1}$ , 1070  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-O; 1427  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-N; 2569  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur S-H; 1649  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C=O dari SC=O; 3070  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh C-H aromatik; 1597  $\text{cm}^{-1}$ , 2993  $\text{cm}^{-1}$ , 1454  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur lingkaran C—C [6]. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tahap kedua adalah suksinimidil -S-benzoiltioglikolat.

Sintesis tahap 3 yaitu pembentukan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub> diperoleh dari reaksi senyawa glisilglisilglisin dengan suksinimidil-S-benzoiltioglikolat (hasil sintesis tahap 2). Hasil reaksi setelah direkristalisasi dengan isopropanol memberikan kristal berbentuk jarum, tak berwarna, dengan rendemen 59,83%, dan titik leleh 203°C - 204°C (pustaka 203°C - 204°C) [4]. Hasil uji kemurnian dengan HPLC memberikan satu puncak dengan waktu retensi  $R_t = 1,2$  menit, yang berarti senyawa hasil sintesis cukup murni.

Analisis dengan spektrofotometer IR memberikan resapan pada panjang gelombang 1651  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C = O dari S - C = O; 1703  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C=O dari ion

---

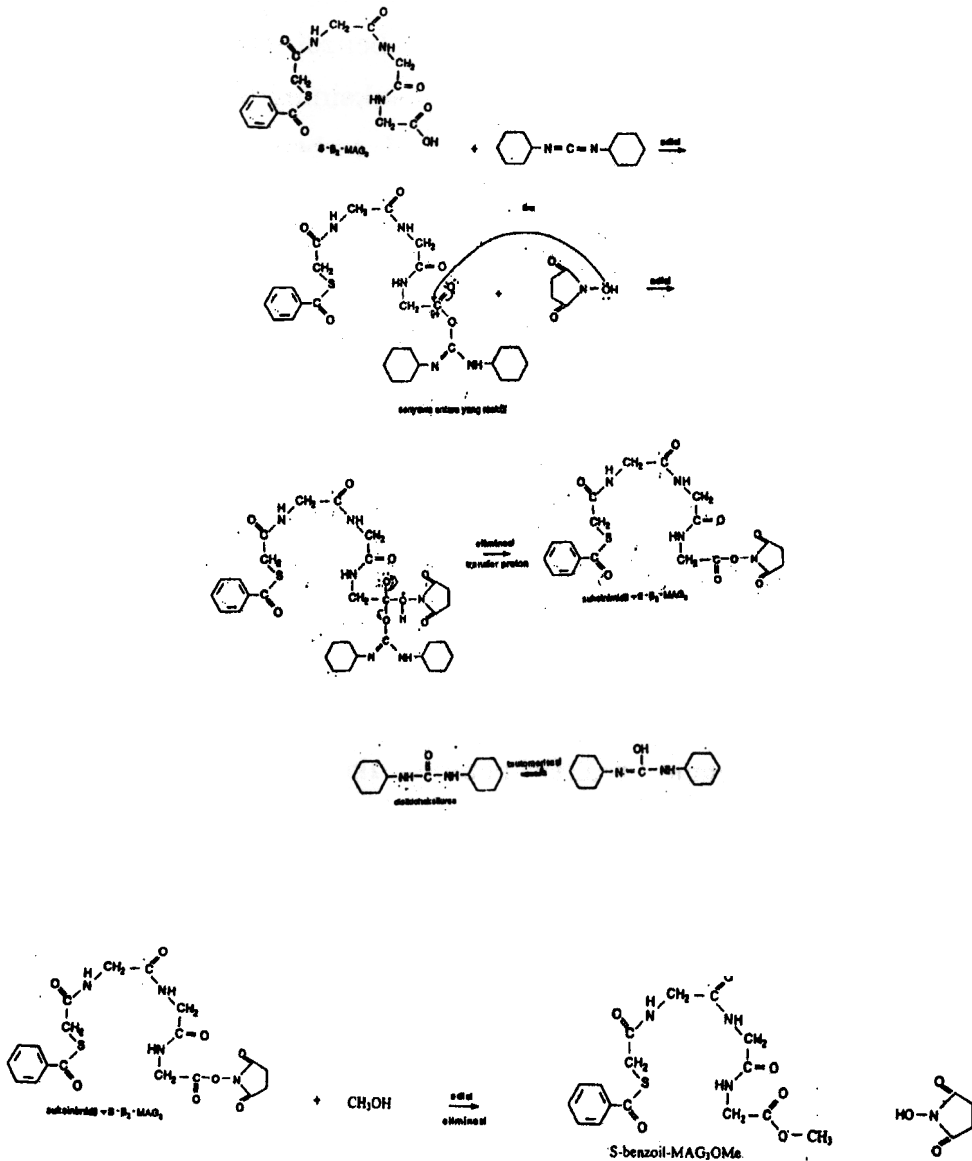
karboksilat; 1635  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C=O dan tumpang tindih dengan vibrasi tekuk N-H; 1406  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi tekuk C-O-H; 1248  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-O; resapan pada 3400 $\text{cm}^{-1}$ -2800 $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur OH yang berhimpit dengan vibrasi ulur N-H; 3084  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-H aromatik; 1417  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-N; serta 2560  $\text{cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur S-H [6]. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 2. Dari data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tahap tiga adalah S-benzoil-MAG<sub>3</sub> dengan kemurnian cukup tinggi (>95%), yang memadai untuk pembuatan kompleks <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>. Penjelasan secara lengkap tentang sintesis tahap 1, 2 dan 3, meliputi keuntungan jalur reaksi, mekanisme reaksi, peran setiap reagen, data HPLC dan spektrofotometer IR dibahas dalam [7].



Gambar 2. Hasil analisis spektrum infra merah senyawa S-benzoyl-MAG<sub>3</sub>

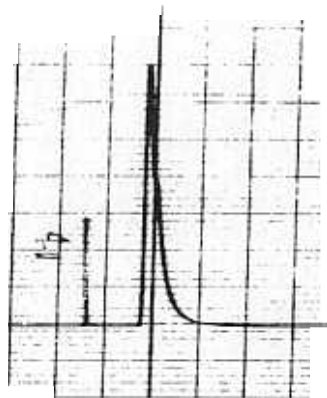
---

Sintesis tahap 4 yaitu pembentukan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe yang diperoleh dari reaksi S-benzoil-MAG<sub>3</sub> (hasil reaksi tahap ketiga) dengan N-hidroksisuksinimida dan N,N'-disikloheksilkarbodiimida. Pada tahap ini terbentuk hasil samping senyawa disikloheksilurea. Senyawa N-hidroksisuksinimida merupakan pereaksi yang digunakan untuk pembuatan senyawa suksinimidil-S-benzoil-MAG<sub>3</sub>. Senyawa N,N'-disikloheksilkarbodiimida dalam reaksi ini digunakan untuk mengaktifkan gugus -CO<sub>2</sub>H agar dapat bereaksi dengan N-hidroksisuksinimida. Pengaktifan gugus -CO<sub>2</sub>H dilakukan dengan adisi disikloheksilkarbodiimida kepada gugus karboksilat, yang menghasilkan suatu zat antara yang reaktif terhadap reaksi substitusi nukleofilik [8]. Setelah disikloheksilurea dipisahkan, reaksi dilanjutkan dengan esterifikasi menggunakan metanol panas. Metanol digunakan untuk mengubah gugus fungsi suksinimidil menjadi metil, sehingga diperoleh senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe. Mekanisme reaksi pembentukan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 3.



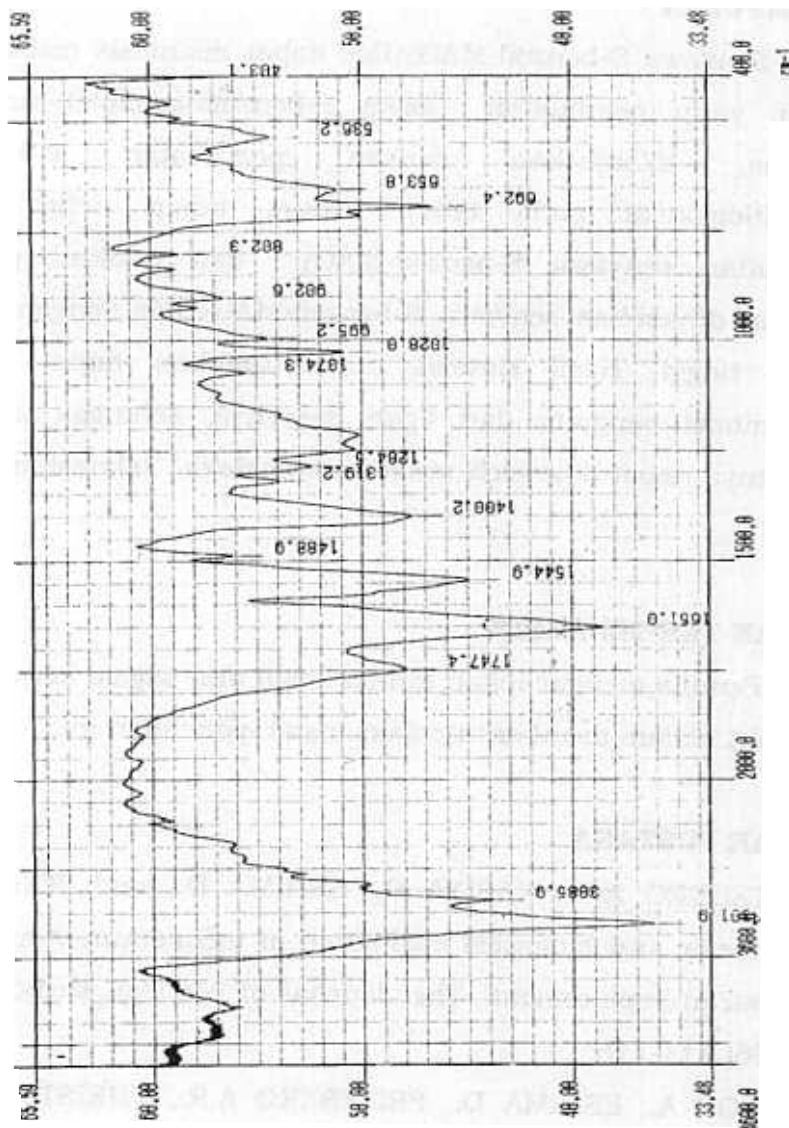
Gambar 3. Mekanisme reaksi pembentukan S-benzoyl-MAG<sub>3</sub>OMe

Hasil reaksi memberikan kristal berwarna merah jambu muda, dengan rendemen 40 %, dan titik leleh 200°C - 201°C (pustaka 204°C - 205°C) [4]. Hasil uji kemurnian dengan HPLC memberikan satu puncak dengan waktu retensi  $R_t = 2,4$  menit, yang berarti senyawa hasil sintesis cukup murni. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 4. Terbentuknya warna merah jambu muda pada senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe, diperkirakan karena dengan terbentuknya metil ester menyebabkan terjadi pergeseran medan ligan sehingga menyebabkan terjadi transisi elektronik. Secara teoritis prediksi kereaktifan suatu zat warna dapat dihitung menggunakan indeks kereaktifan Wheland [ $L_n^0$ ] dengan menggunakan teknik  $\omega$  [9]. Perhitungan tersebut melibatkan koreksi integral coulomb dan penyelesaian matriks sekular. Mengingat struktur ligan S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe relatif besar, maka ordo matriksnya sangat besar sehingga perhitungan  $L_n^0$  tidak sederhana dan tidak dibahas lebih detail dalam tulisan ini.



Gambar 4. Hasil uji kemurnian senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe dengan HPLC

Analisis dengan spektrofotometer IR memberikan resapan pada panjang gelombang  $1651\text{ cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C = O dari S-C = O;  $1747\text{ cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C=O dari COOR;  $1630\text{ cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C=O yang tumpang tindih dengan vibrasi tekuk N-H;  $1250\text{ cm}^{-1}$ ,  $1074\text{ cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-O;  $3085\text{ cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-H aromatik;  $1420\text{ cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur C-N; resapan pada  $3400\text{ cm}^{-1}$ - $2800\text{ cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur OH yang tumpang suh dengan vibrasi ulur N-H; serta  $2560\text{ cm}^{-1}$  ditimbulkan oleh vibrasi ulur S-H [6]. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 5. Dari data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tahap empat adalah S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe.



Gambar 5. Hasil analisis spektrum infra merah senyawa S-benzoi- MAG<sub>3</sub>OMe

## **KESIMPULAN**

Senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe dapat disintesis melalui 4 tahap reaksi, yaitu pembuatan asam S-benzoiltioglikolat untuk tahap pertama, dilanjutkan dengan pembuatan suksinimidil-S-benzoiltioglikolat pada tahap kedua, tahap ketiga dilakukan pembuatan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>, dan terakhir pada tahap keempat dihasilkan senyawa S-benzoil-MAG<sub>3</sub>OMe dengan kemurnian cukup tinggi. Hasil sintesis ini diharapkan dapat mengurangi kontaminasi pengotor dari ligan dasarnya, sehingga untuk tahap berikutnya dapat diperoleh senyawa kompleks teknesium yang lebih murni

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih atas segala kerja keras Sdri. Natalia A. dalam membantu pelaksanaan penelitian ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. FRITZBERG A.R., KASINA S., ESHIMA D., and JOHNSON D.L., Synthesis and biological evaluation of technetium-99m MAG<sub>3</sub> as a hippuran replacement. *The Journal of Nuclear Medicine*, 27 (1) (1986) 111-116.
2. TAYLOR A., ESHIMA D., FRITZBERG A.R., CHRISTIAN P.E., and KASINA S., Comparison of iodine -131 OIH and technetium-99m MAG<sub>3</sub> renal imaging in volunteer. *The Journal of Nuclear Medicine*, 27 (6) (1986) 795-803.

3. BRANDAU W., BUBECK B., EISENHUT M., and TAYLOR D.M., Technetium-99m labeled renal function and imaging agent: III. Synthesis of <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> and biodistribution of by-products. Appl. Radiat. Isot. **39** (2) (1988) 121-129.
4. GRUMMON G., RAJAGOPALAN R., PALENIK G.J., KOZIO A.E., and NOSCO D.L., Synthesis, characterization and crystal Structures of technetium(V)-oxo complexes useful in nuclear medicine. 1. Complexes of Mercaptoacetylglucylglycylglycine (MAG<sub>3</sub>) and its methyl ester derivative (MAG<sub>3</sub>OMe). Inorg. Chem. **34** (1995) 1764-1772.
5. A. HANAFIAH Ws., <sup>99m</sup>Tc-MAG-III, Sintesis, penandaan dan studi pendahuluan pada pasien voluntur. Proceeding Seminar Reaktor Nuklir dalam Penelitian Sains dan Teknologi Menuju Era Tinggal Landas, Bandung, PPTN-BATAN. (1991) 193-197.
6. SILVERSTEIN R.M., BASSLER G.C., and MORRILL T.C., Spectrometric Identification of Organic Compound, Fourth Edition, John Willey & Sons. 112 (1981), 120-126, 131-132.
7. RATNAWATI KUKUH, MUHAYATUN, NATALIA ADVENTINI, Sintesis ligan MAG<sub>3</sub> untuk kompleks TcMAG<sub>3</sub>, Laporan Teknis P<sub>3</sub>TkN, (1998/1999).
8. MICHAEL B.S., Organic Synthesis Theory, Reaction, And Methods, McGraw-Hill International Edition (1994), 235 - 236.
9. DEDE KARYANA, Penerapan teori orbital molekul huckel sederhana dan teknik ω dalam studi kereaktifan zat warna reaktif. Tesis Program Magister Kimia, ITB, (1991).