Jurnal Matematika dan Pengetahuan Alam
Vol.2, No. 1 Th. 1992 ISSN : 0853 - 0033

PENENTUAN SIFAT LIFOFILIK DAN HIDROFILIK BEBERAPA SENYAWA FOSFONAT

Sanusi Ibrahim
Staf Pengajar Jurusan Kimia FMIPA UNAND

ABSTRACT

Lorqu'on étudie les relations structure-activité de composés chimiques intervenant dans les systèmes biologiques, les paramètre le plus frequenement recontre est le coefficient de partage dans l'octonol et l'eau et le souvent experimée par log P, est un valeur lipophilicité et hydrofilicité.

Les measurés realisées en chromatographie en couche mince en phase inverse RP 18, et RP 8, y compris en HPLC sur colonne Spherisorb ODS 12 RP 18 ne permetent pas de mesurer des log P tour les composés.

Par la methode de dosage à l' eau, les valeurs trouvées ensuite, pour l'ensemble des composés à l'etude ont éte obtenues.

Chaque composé se trouve ainsi caracterisé par une valeurs numerique entre 6.2 (plus lipophilic) et 23,4 (plus hydrophilie). Cette valeur est valeur d'eau, et pas de log P.

PENDAHULUAN

Untuk mempelajari hubungan antara struktur dan aktifitas dari suatu senyawa yang aktif secara biologi, maka parameter yang umum digunakan adalah koefisien partisi. Koefisien partisi adalah perbandingan dari banyaknya zat yang ditemukan dalam dua pelarut yang saling tidak melarut.

$$k = \frac{c_x}{c_y}$$

k = koefisien partisi
c_x = banyaknya zat c yang ditemukan dalam pelarut x
c_y = banyaknya zat c yang ditemukan dalam pelarut y

Menurut Leo *et al.* (1975) sistim pelarut yang digunakan untuk menentukan koefisien partisi, yang diperkirakan mendekati keadaan yang sebenarnya (*in vivo*), adalah oktanol-air (50:50). Sedangkan log k, yang lebih umum dituliskan sebagai log P, adalah parameter yang digunakan sebagai ukuran karakter hidrofilik-lipofilik atau kepolaran dari suatu senyawa. Pemakaian metoda ini membutuhkan waktu yang lama, karena harus dibiarkan selama satu minggu untuk menunggu tercapainya keadaan setimbang. Selain itu metoda ini dapat membentuk emulsi yang sulit dideteksi, dan juga tergantung kepada temperatur (Leo *et al*, 1975).

Dalam penelitian ini akan dilaporkan beberapa metoda untuk penentuan harga log P.

TINJAUAN PUSTAKA

Greenwald *et al.*, 1956 menentukan kepolaran relatif dari berbagai senyawa dengan metoda pengukuran air. Selanjutnya metoda ini telah digunakan pula untuk menentukan kepolaran relatif dari bahan- bahan agrokimia oleh ULLRICH (1968), dimana hasilnya dinyatakan sebagai "ww". Prinsipnya bahan yang akan diukur dilarutkan dalam campuran pelarut 1,4 dioksan dan benzen (96:4), dan dititrasi dengan air bidestilasi sampai tidak terlihat lagi huruf-huruf yang ditaruh dibawah erlenmeyer yang dititrasi.

Munculnya silika grefe (fase terbalik), memungkinkan penentuan kofisien partisi dengan cara kromatografi (Ellgehausen *et al.*, 1981). Kromatografi yang digunakan adalah kromatografi lapisan tipis. Hal ini disebabkan karena pemisahan dengan kromatografi lapisan tipis terjadi berdasarkan prinsip partisi. Harga Rf yang di dapat kromatografi lapisan tipis dikonversi ke harga Rm dan harga Rm dikonversi ke harga log P dengan memakai persamaan 1.

$$Rm = \log (1/Rf - 1) \qquad (1)$$

$$\log P = a \, . \, Rm + b$$

dimana a dan b merupakan koefisien yang didapat dari hasil korelasi log P, dari beberapa senyawa yang ditentukan dengan cara ekstrasi, dengan Rm.

Metoda ini hanya berlaku bila senyawa yang akan dipelajari tidak menguap atau tidak mempunyai masalah dalam pengungkapan warna.

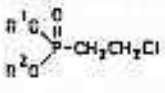
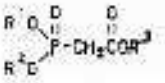
Metoda lain yang digunakan adalah tehnik kromatografi fase cair bertekanan tinggi (HPLC), tetapi harus menggunakan kolom fase terbalik. Hubungan antara waktu retensi senyawa yang diukur, t_r, waktu retensi senyawa standar t_o dan log P ditunjukkan oleh persamaan 2 (Bennouna, 1980).

$$Y = a \log k + b$$

$$k = \frac{t_r - t_0}{t_0}$$

Senyawa-senyawa yang akan ditentukan sifat hidrofilik dan lipofiliknya adalah seperti yang terdapat dalam Tabel 1.

Tabel 1
Beberapa senyawa fosfonat yang akan ditentukan sifat lifofilik dan hidrofiliknya.

Rumus umum senyawa	Senyawa yang ditentukan
	$R^1 = R^2 = C_{16}H_{33}$ (1)
	$R^1 = C_6H_5CH_2$; $R^2 = C_{16}H_{33}$ (2)
	$R^1 = H$; $R^2 = C_{16}H_{33}$ (3)
	$R^1 = R^2 = C_6H_5CH_2$ (4)
	$R^1 = C_6H_5CH_2$; $R^2 = CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2$ (5)
	$R^1 = R^2 = CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2$ (6)
	$R^1 = H$; $R^2 = CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2$ (7)
	$R^1 = R^2 = H$ (8)
	$R^1 = R^2 = C_{16}H_{33}$; $R^3 = C_6H_5CH_2$ (9)
	$R^1 = C_{16}H_{33}$; $R^2 = R^3 = C_6H_5CH_2$ (10)
	$R^1 = R^2 = C_{16}H_{33}$; $R^3 = H$ (11)
	$R^1 = C_{16}H_{33}$; $R^2 = R^3 = H$ (12)
	$R^1 = R^2 = R^3 = C_6H_5CH_2$ (13)
	$R^1 = CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2$; $R^2 = R^3 = C_6H_5CH_2$ (14)
	$R^1 = R^2 = CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2$; $R^3 = C_6H_5CH_2$ (15)
	$R^1 = R^2 = CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2$; $R^3 = H$ (16)
	$R^1 = CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2$; $R^2 = R^3 = H$ (17)
	$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (18)

PERCOBAAN

PENENTUAN log P DENGAN METODA EKTRAKSI

Penentuan ini hanya dilaksanakan untuk senyawa *1, 7, 4, 9, 13 dan 14* dengan mengggunakan metoda PARKER (Parker and Lemke, 1977). Sebanyak 500 mg zat yang akan dipelajari dikocok dengan 100 ml campuran air/oktanol (50:50). Kemudian dibiarkan memisah selama satu minggu. Lapisan organik dipisahkan, lapisan air diuapkan sampai kering dan ditimbang. Pengukuran untuk masing- masing senyawa dilakukan dua kali.

PENENTUAN log P DENGAN TEKNIK KROMATOGRAFI

a. Teknik kromatografi lapisan tipis (RP 18)

Kromatografi lapisan tipis dilakukan pada plat siap pakai RP 18 F 254 S (5x10 cm). Eluen yang digunakan adalah metanol, etanol, tetrahidrofuran, campuran etanol/air (7:3). Noda diungkapkan dengan sinar ultraviolet, dan bahan penyemprotan adalah larutan amonium molibdat. Pengukuran setiap senyawa dilakukan sebanyak tiga kali.

b. Teknik HPCL dengan spherisorb RP 18

Alat HPCL yang digunakan ialah alat "Water associates" analitik, yang terdiri dari sebuah injektor U 6k, pompoa M 6000 dan sebuah refraktormeter diferensial R 401. Kolom yang digunakan ialah kolom silika "spehrisorb" SB 225, C18 (2) dengan panjang 25 cm, dan diameter dalam 4,6 mm, dan dioperasikan pada suhu kamar. Pelarut yang digunakan ialah air destilasi yang disaring dengan frite No. 5 dan etanol p.a. Sesudah kedua pelarut dicampurkan, dilakukan penghilangan gas selama 10 menit dengan ultrasonik. Setiap sampel yang diperiksa dilarutkan dalam pelarut tersebut sehingga konsentrasinya ialah 2 mg/ml. Natrium khlorida digunakan sebagai standar. Penginjeksian dilakukan antara 15-25 mikro l. Pada setiap sampel dilakukan pengukuran sebanyak tiga kali.

c. Teknik kromatografi lapisan tipis (RP8)

Caranya sama dengan kromatografi lapisan tipis (RP 18), tetapi platnya diganti dengan RP 8 F 254 S (10x10 cm).

d. Teknik titrasi air

Kedalam erlenmeyer 125 ml, ditambahkan tepat 1 g senyawa yang akan ditentukan, dan (lewat buret) 30 ml campuran 1,4 dioksan dan benzen (96:4). Larutan bening kemudian dititrasi dengan air bidistilasi sampai munculnya suatu kekeruhan yang ditandai dengan tidak dapat dilihatnya abjad MIT-TEL 14 poin atau TERMA 16 poin.

HASIL DAN DISKUSI

Log P yang didapat dengan metoda ektrasi tertera pada Tabel 2, digunakan untuk memplot hasil yang didapat dengan cara kromatografi lapisan tipis, maupun dengan kromatografi fase cair bertekanan tinggi.

Dalam penelitian ini berat senyawa didalam lapisan air, ditentukan secara grafimetri. Sedangkan yang terdapat dalam lapisan oktanol dapat dihitung

Tabel 2 Harga log P dari beberapa senyawa fosfonat yang ditentukan secara eksraksi

Senyawa	Berat ($x10^{-6}$ g)		log P
	dalam air (ditimbang)	dalam oktanol (dihitung)	
1	452	479590	3,02
4	4092	509060	2,10
7	406050	111650	-0,56
9	497	499360	3,00
13	6677	524590	1,89
14	351627	185875	-0,27

Pada pengukuran harga Rf dengan teknik kromatografi lapisan tipis fase terbalik RP 18, dengan menggunakan eluen campuran etanol/air (7:3), pengungkap noda amoniumlibdat, dapat dilihat tidak satupun senyawa yang mengandung gugus tetradesil yaitu *1, 2, 3, 4, 9, 10, 11* dan *12*dapat bergerak (lihat Tabel 3.) Ini disebabkan gugus tetradesil memang sebagai gugus yang sangat lifofilik. Ini memang sesuai dengan prinsip kromatografi lapisan tipis fase terbalik itu sendiri, semakin lipofilik semakin tertahan senyawa tersebut. Agar terjadi gerakan dari senyawa yang ditahan, telah pula dicoba dengan menggunakan metanol, etanol, aseton dan tetrahidrofuran. Namun selalu memberikan hasil yang sama.

Pengukuran dengan HPLC yang menggunakan kolom Spherisorb ODS 12 RP 18, dilakukan untuk senyawa dari seri asam 2 kloroetilfosfonik. Sebagai standar dalam digunakan natrium klorida. Sampel nomor *7* dan *8* memberikan harga t_r negatif. Sebaliknya sampel nomor *1, 2* dan *3* tidak bergerak. (lihat Tabel 4). Dapat dikatakan teknik HPLC yang menggunakan RP 18 tidak tepat untuk pengukuran log P.

Pemakaian teknik kromatografi lapisan tipis RP 8, memang sedikit lebih baik. Karena hanya tiga sampel lagi yang tidak bergerak, yaitu *1, 9* dan *11*. Harga Rm telah dapat ditentukan untuk 15 dari 18 buah sampel tersedia (Tabel 5). Harga a dan b dari persamaan garis linear, yang didapatkan dari sampel dengan nomor *1, 7, 4, 9, 13,* dan *14* yang diukur dengan metoda ektraksi, berturut-turut adalah 4,15, 0,98. Harga-harga ini digunakan untuk menentukan log P yang tertera dalam Tabel 5 (menggunakan persamaan). Karena belum semua sampel memberikan harga log P, maka dicobakan metoda lain yaitu metoda titrasi air. Metoda ini mula-mula diuji dengan senyawa yang telah dikenal harga "ww" kemudian dicobakan kepada seluruh sampel tersedia, ternyata metoda ini dapat memberikan harga log P untuk semua sampel. Hasil yang didapat dikumpulkan dalam Tabel 6.

Tabel 3
Harga Rf dan Rm dari beberapa senyawa fosfonat secara kromatografi lapisan tipis RP 18

Senyawa	Rf	Rm
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0,38	0,22
5	0,50	0
6	0,55	-0,08
7	0,65	-0,26
8	0,71	-0,39
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0
13	0,35	0,26
14	0,48	0,04
15	0,51	0,02
16	0,63	-0,02
17	0,73	-0,23
18	0,66	-0,29

Tabel 4

Harga tr dari beberaa senyawa fosfonat secara HPLC dengan sperisorb ODS 12 dan log k yang dihitung menurut persamaan 2

Senyawa	tr	k	log k
1	0	0	-
2	0	0	-
3	0	0	-
4	9,1	2,25	0,36
5	6,3	1,25	0,10
6	3,5	0,25	-0,60
7	2,7	-0,03	-
8	2,4	-0,14	-
NaCl	2,8	-	-

Tabel 5
Harga Rf dan Rm dari beberapa senyawa fosfonat Kromatografi lapisan tipis RP 8, dan log P yang dihitung menurut persamaan 1.

Senyawa	Rf	Rm	log P (dihitung)
1	0	-	-
2	0,05	1,25	6,1
3	0,20	0,60	3,4
4	0,44	0,10	1,4
5	0,66	-0,29	-0,2
6	0,73	-0,44	-0,8
7	0,72	-0,41	-0,7
8	0,78	-0,54	-1,3
9	0	-	-
10	0,03	1,48	7,1
11	0	-	-
12	0,22	0,54	3,2
13	0,33	0,29	2,2
14	0,59	-0,16	0,3
15	0,71	-0,39	-0,6
16	0,75	-0,48	-1,0
17	0,78	-0,55	-1,3
18	0,82	-0,67	-1,8

Tabel 6.

Hasil Pengukuran dengan titrasi air

Senyawa	ww
1	6,2
2	10,3
3	10,7
4	15,3
5	22,3
6	22,8
7	23,2
8	25,3
9	5,9
10	9,5
11	9,9
12	10,9
13	15,9
14	19,5
15	22,5
16	23,0
17	25,5
18	23,4

KESIMPULAN

Dari pengukuran yang dilakukan terhadap 18 sampel, ternyata tekhni kromatografi tipis RP 18, RP 8, dan HPCL dengan kolom Spherosorb S 225, C 18 tidak dapat memberikan tangga log P. Tapi tehknik titrasi a meskipun datanya tidak dapat dikonversi ke log P, dapat memberikan harg "ww" bagi seluruh sampel dari yang sifatnya sangat lifofilik sampai hidrofili

DAFTAR PUSTAKA

1. A. Leo, C. Hanch, D. Elkins, *Chem. Rev.* (1975) 6, 525

2. H.L. Greenwald, G.L. Brown, M. N. Fineman, *Anal. Chem.*, (1956) 2 1693-1697

3. K. Ullrich, Arch. Pflanzench, (1968), *5*, 25-38 (ger). *CA, 71.* 80103 q.

4. H. Ellgehausen, C. D'Hondt, R. Fuerer, *Pestic. Sci,* (1981), *12*, 219-227

5. C. Bennouna, *These de Docteur D'etat*. Etude de nouvelles rectio d'heterocyclisation. Determanation de valeurs de log P par HPLC, UST (1980)

6. G.R. Parker, T.L. Lemke, *J. Med. Chem.*, (1977), *20* (1221)