

Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Turunan 5-Fluorourasil Melalui Proses Benzoilasi

Ika Oktavianawati^a, Sherla Febriany^b, Cahyaning Indri Aswikah^b, I Nyoman Adi Winata^a

^a:Jurusan Kimia, FMIPA UNEJ

^bFakultas Farmasi UNEJ

Jl. Kalimantan III/25 Jember, Jawa Timur 68121

ABSTRAK

5-Fluorourasil (5-Fu) adalah obat antikanker komersial yang potensial namun memiliki beberapa efek samping negatif pada penderita. Pada penelitian ini telah disintesis dua turunan dari 5-Fu melalui reaksi benzoilasi pada produk alkilasi 5-Fu (yaitu 1-hidroksimetil-5-Fu). Tahap esterifikasi yang dilakukan dalam penelitian ini merupakan reaksi benzoilasi dimana reaksi tidak membutuhkan katalis karena gugus benzoil yang digunakan sudah reaktif. Reaksi benzoilasi menggunakan substituen 2-klorobenzoilklorida dan 3-klorobenzoilklorida. Produk sintesis dari reaksi tersebut dikarakterisasi sifat fisiknya (warna dan titik leleh) serta diidentifikasi struktur senyawanya menggunakan FTIR dan ¹HNMR

Kata Kunci: Sintesis, Fluorourasil, Benzoilasi

PENDAHULUAN

5-Fluorourasil (5-Fu) adalah senyawa antimetabolit antikanker dengan sifat antagonis pirimidin. Bentuk struktur kimia senyawa utama dari antimetabolit adalah pirimidin. Banyak obat antikanker yang potensial yang mempunyai struktur dasar seperti pirimidin. Salah satunya adalah 5-Fu yang berpotensi dan diinvestigasi senyawa turunannya untuk mendapatkan efek antikanker yang lebih potensial.

Pada penelitian sebelumnya, Tian *et al.* (2007), telah disintesis beberapa senyawa turunan 5-Fu melalui reaksi esterifikasi menggunakan asam karboksilat. Namun rute sintesis tersebut dilaporkan memiliki kelemahan dimana senyawa produknya mempunyai efek yang lebih toksik pada uji *in vivo* terhadap sel tumor kanker jaringan hati dan paru-paru H22, serta memiliki efektivitas kurang memuaskan dibandingkan senyawa penuntunnya. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh sulitnya hidrolisis senyawa produk untuk dimetabolisme menjadi 5-Fu dalam kondisi pH fisiologis tubuh karena lipofilitas terlalu tinggi yaitu log P >2 (Siswando, 2000). Selain itu, penggunaan katalis DMAP (*N,N*-dimetilpiridin-4-amino) dan DIC (*N,N'*-disikloheksilkarbodiimida) pada reaksi esterifikasi sulit dipisahkan dari produk.

Berdasarkan keterangan di atas, maka dilakukan sintesis turunan 5-Fu melalui rute yang berbeda dengan harapan akan mempunyai efektifitas yang lebih baik dari 5-Fu dan toksisitas lebih rendah. Sintesis ini dilakukan dengan substitusi gugus alkil benzena menggunakan benzoilklorida karena sifat benzoil yang lebih reaktif dan tidak memerlukan katalis. Tujuan penambahan gugus alkil dan benzena pada posisi N nomor 1 tersebut diharapkan dapat meningkatkan sifat lipofilik, sterik dan elektronik 5-Fu. Perubahan sifat lipofilik ini diperoleh dari penambahan gugus benzoil yang diharapkan dapat memperbaiki penembusan

senyawa ke dalam dinding sel dengan nilai log P yang sesuai. Sedangkan penambahan gugus ester dan -Cl dapat mempengaruhi sifat elektronik ikatan antara obat-reseptor sehingga hasil sintesis mempunyai aktivitas antikanker yang lebih baik dan lebih lama dimetabolisme sehingga diharapkan akan mempunyai durasi yang lebih panjang. Sifat sterik berhubungan dengan berat molekul dan refraktivitas molar yang mempengaruhi senyawa obat untuk berikatan dengan reseptor.

Sintesis turunan 5-Fu yang dilakukan dalam penelitian ini menggunakan substituen benzoil klorida yaitu 2-klorobenzoilklorida dan 3-klorobenzoilklorida. Pada akhir sintesis, produk dipurifikasi dengan kromatografi kolom, lalu dikarakterisasi pula bentuk, warna, dan titik leleh serta identifikasi struktur menggunakan FTIR dan ¹HNMR

METODOLOGI

Bahan baku yang digunakan adalah 5-fluorourasil (Merck), 3-kloro-benzoilklorida (Merck), dan formaldehid (s.a.p.). dan bahan-bahan lain seperti aseton (p.a.), etil asetat (J.T. Baker), aquades, Trietilamin, HCl (Sigma Aldrich), NaHCO₃ (s.a.p.), Na₂SO₄ anhidrat (s.a.p.), heksan (p.a.), lempeng silica gel 60 F254 (Merck).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : peralatan gelas, oven, neraca analitik, Electrothermal melting point apparatus (Stuart SMP11), Agilent ¹HNMR 400 Hz, FTIR Shimadzu IR Prestige-21.

PROSEDUR

Sintesis dilakukan dalam dua tahap, yaitu reaksi alkilasi (pembentukan alkohol) dari 5-Fu dengan formaldehid dan reaksi esterifikasi (dengan reaksi

benzoilasi) dari alkohol, sebagai hasil reaksi tahap pertama, dengan substituent benzoilklorida.

Tahap pertama dilakukan dengan mereaksikan 5-Fu (0,625 mmol) dengan formaldehid 37% (0,968 mmol). Setelah dilarutkan dalam aquades, campuran dalam labu alas bulat direndam dalam *waterbath* suhu 60°C selama 6 jam dengan pengadukan yang menggunakan *stirer*. Senyawa produk tahap satu ini dikeringkan menggunakan rotary evaporator dan disebut dengan 1-hidroksimetil-5-fluorourasil (Tian *et.al.*, 2007).

Tahap kedua dilakukan dengan melarutkan 1-hidroksimetil-5-fluorourasil dengan aseton dan ditambahkan trietilamin pada suhu rendah menggunakan *ice bath*. Substituen klorobenzoilklorida (0,6875 mmol) yang sebelumnya dilarutkan dalam aseton lalu diteteskan sedikit demi sedikit hingga habis kedalam campuran sambil terus diaduk dalam *ice bath*. Campuran direfluks dalam suhu 40°C selama 6 jam lalu diuapkan pelarutnya (Puspaningtyas, 2011).

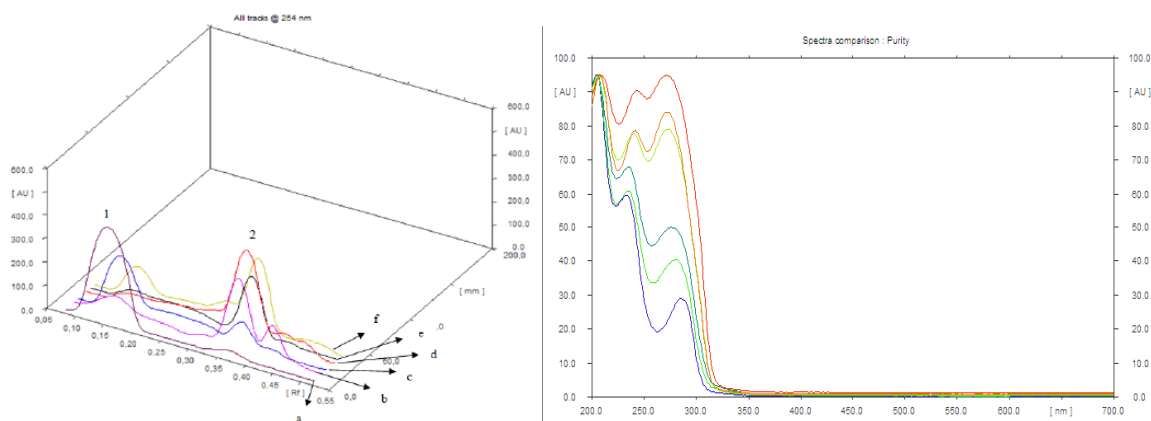
Residu diekstraksi cair-cair menggunakan aquadest dan etil asetat. Fase air dibuang kemudian dicuci dengan HCl pH 3-4 dan dilanjutkan dengan NaHCO₃ pH 7-8. Fase minyak

ditampung dan dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrat. Fase minyak diuapkan pelarutnya hingga terbentuk residu. Residu dimurnikan dengan kromatografi kolom dan diuji kemurniannya dengan KLT-Densitometri. Eluen yang digunakan adalah heksan : aseton (6 : 4). Selanjutnya dilakukan identifikasi senyawa dengan FTIR dan ¹HNMR.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Produk sintesis 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-Fu dan 1-(3-klorobenzoiloksimetil)-5-Fu yang telah dipurifikasi menggunakan kromatografi kolom, diperoleh persen hasil secara berturut-turut adalah 1,983% dan 1,474%. Produk senyawa memiliki bentuk serbuk hablur dan *voluminous*, warna putih kekuningan, larut dalam aseton, dengan titik leleh 193-194°C dan 166-167°C.

Kromatografi lapis tipis dilakukan pada fase diam lempeng silika gel 60 GF254, fase gerak heksana:aseton (6 : 4) dan penampak noda berupa lampu UV 254 nm. Hasil menunjukkan adanya noda yang memisah dengan baik dengan Rf pada rentang 0,2-0,8 dan tanpa *tailing*. Selanjutnya senyawa tersebut diuji kemurnian dengan KLT-Densitometri.



Gambar 1. Hasil *scanning* KLT-Densitometri senyawa (2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dan 1-(3-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil

Hasil KLT-densitometri tersebut (gambar 1) menunjukkan bahwa senyawa tersebut murni. Spektra senyawa 1-(3-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dalam hasil tahap 2 dengan waktu refluks 4, 5, 6, 7, 8 jam dan fraksi senyawa 1-(3-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil menunjukkan kemiripan pola spektrum. Pada λ 254 nm pola terlihat mirip satu sama lain dengan

korelasi regresi antara *start* (awal) sampai *medium* (puncak) dari spektra dan *medium* (puncak) sampai *end* (akhir) dari spektra menunjukkan OK yaitu $r > 0,99$. Pola yang tidak saling berhimpitan antara satu dengan yang lain kemungkinan disebabkan oleh adanya perbedaan konsentrasi penotolan pada KLT.

Tabel 1. Tabulasi Data spektrum FTIR

Gugus fungsi	Bilangan gelombang pada 2-klorobenzoil (cm ⁻¹)	Bilangan gelombang pada 3-klorobenzoil 1 (cm ⁻¹)	Bilangan gelombang teoritis* (cm ⁻¹)
C=O amida	1680-1630	1656	1680-1630
N-H		3432	3500-3100
C-F	1200	1054	1400-1000

N-C	3222	1245	1350-1000
-OH	3800	3432	3400-3200
C=C aromatis		1454	1600 & 1475
C-H aromatis		2981	3150-3050
C=C alkena sp^2		3679	>3000

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan menggunakan FTIR dan ^1H NMR. Karakteristik spektra senyawa IR kedua senyawa turunan 5-fluorourasil ini (Tabel 1) memperlihatkan bahwa terdapat pita spesifik yang tidak terdapat pada

senyawa asal 1-hidroksimetil-5-fluorourasil yaitu C=O ester pada bilangan gelombang 1707 cm^{-1} dan C-Cl pada bilangan gelombang 749 cm^{-1} dan yang tersubstitusi pada posisi *-meta* pada bilangan gelombang (**m**) 899 cm^{-1} (**s**) 791 cm^{-1} dan (**str**) 749 cm^{-1} .

Tabel 2. Tabulasi spektrum ^1H NMR pada dua produk senyawa turunan 5-Fu

Jenis Proton	Pergeseran kimia proton 2-kloro (ppm)	Pergeseran kimia proton 3-kloro (ppm)	Pergeseran kimia Chem Office (ppm)	Multiplisitas
N-H	-	10,6	10	Singlet
-CH ₂ -	8,096	6	6,12	Singlet
=CH-	5,974	7,58	7,39	Triplet
H aromatis	7,90	8,0	7,85	Doublet
H aromatis	7,453	7,72	7,31	Doublet
H aromatis	7,598	8,0	7,48	Doublet
H aromatis	7,535	8,1	7,98	Doublet

Data ^1H NMR yang diperoleh ditabulasikan pada Tabel 2. Adanya pita spesifik yang menunjukkan bahwa struktur kimia senyawa telah terbentuk yaitu gugus 2-klorobenzoil dan 3-klorobenzoil. 2-klorobenzoil dan 3-klorobenzoil terikat pada atom N senyawa 5-Fu melalui adanya proton pada -CH₂-. Pita ini sangat kuat didaerah 6 ppm dan proton didaerah 7,58-8,1 ppm yang bertumpuk-tumpah menandakan banyak proton pada senyawa aromatis yaitu dari cincin pirimidin dan benzoil. Integrasi proton NMR yang muncul adalah 1 : 1 : 2 : 1 : 1 : 2, hal ini sesuai dengan jumlah atom H pada hasil senyawa 1-(3-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil.

KESIMPULAN DAN KETERANGAN

Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dan 1-(3-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil telah berhasil disintesis dengan persen hasil 1,984 dan 1,474 %. Senyawa ini diketahui mempunyai bentuk serbuk hablur dan *voluminous* dengan warna putih kekuningan hingga kuning. Sedangkan untuk jarak lebur didapatkan 193-194 dan 166-167 °C.

Identifikasi senyawa dari spektra FTIR dan ^1H NMR diperoleh hasil yang sesuai dengan literatur.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada DIKTI atas dukungannya dalam pemberian dana Hibah Bersaing.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Chem Office 2004 Software ver.8.0
- [2] Puspangtyas, A. R. 2011. Modifikasi Struktur 5-FU dan Uji Sitotoksitas turunan 1-(benzoiloksimetil)-5Ffluorourasil Hasil Modifikasi terhadap Sel Kanker MCF-7 (Sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker). Tidak Diterbitkan. Tesis. Surabaya: Program Studi Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- [5] Siswandono dan Soekardjo, B. 2000. *Kimia Medisinal*. Jilid 1 Edisi ke-2. Surabaya : Airlangga University Press.
- [6] Siswandono dan Soekardjo, B. 2000. *Kimia Medisinal*. Jilid 2 Edisi ke-2. Surabaya : Airlangga University Press.
- [7] Siswandono, Soekardjo, B., dan Susilowati, R. 2003. Sintesis Benzoil-N-Sefadrin dan Ujiaktivitas Antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *JBP*. Vol.5(1), hal 36-40).
- [8] Tian, Z. Y., Du, G. J., Xie, S. Q., Zhao, J., Gao W. Y., dan Wang C. J. 2007. Synthesis and Bioevaluation of 5-Fluorouracil Derivatives. *Molecules*. Vol.12, hal 2450-2457.