



**SINTESIS 1-(2-KLOROBENZOILOKSIMETIL)-5-FLUOROURASIL
SEBAGAI UPAYA PENGEMBANGAN
OBAT ANTIKANKER**

SKRIPSI

Oleh
SHERLA FEBRIANY
NIM 082210101073

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



**SINTESIS 1-(2-KLOROBENZOILOKSIMETIL)-5-FLUOROURASIL
SEBAGAI UPAYA PENGEMBANGAN
OBAT ANTIKANKER**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh
SHERLA FEBRIANY
NIM 082210101073

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT Tuhan Pencipta Alam atas segala Nikmat, Karunia dan Tuntunan-Nya Rahmat, serta memberiku kelapangan ilmu. Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan kesempatan untuk menjadi pribadi yang berguna dan lebih baik lagi;
2. Ibunda Any Widiarti dan Ayahanda Sugiyono Massheri. *Sumber do'a tiada batas;*
3. Adik-adikku Disca Deviana P. dan Farhan Ariq H. *Samudera kasih tak berujung;*
4. Ibu Ayik Rosita P., S.Farm., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Utama, Ibu Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc selaku Dosen Pembimbing Anggota, Bapak Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., PhD dan Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt. M.Farm. *Sumber pengalaman yang berharga;*
5. Sahabat-sahabat terbaikku Ifa, Putri, dan Indri serta teman-teman farmasi angkatan 2008. *Motivator yang tak tergantikan;*
6. Bapak dan Ibu Guru di SD YPK Bontang, SMP YPK Bontang, SMAN 3 Malang dan dosen-dosenku di Fakultas Farmasi Universitas Jember. *Pahlawan tanpa tanda jasa;*
7. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember. *Pelajaran hidup.*

MOTTO

“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantara kamu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat.”

(terjemahan Surat Al-Mujadalah ayat 11)

“Apabila anda berbuat kebaikan kepada orang lain, maka anda telah berbuat baik terhadap diri sendiri.”

(**Benyamin Franklin**)

“Kebanggaan kita yang terbesar adalah bukan tidak pernah gagal, tetapi bangkit kembali setiap kali kita jatuh.”

(**Muhammad Ali**)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sherla Febriany

NIM : 082210101073

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(2-Klorobenzoiloksimetil)-5-Fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada instansi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 17 Januari 2013

Yang menyatakan,

(Sherla Febriany)

NIM 082210101073

SKRIPSI

**SINTESIS 1-(2-KLOROBENZOILOKSIMETIL)-5-FLUOROURASIL
SEBAGAI UPAYA PENGEMBANGAN
OBAT ANTIKANKER**



Oleh

Sherla Febriany

NIM. 082210101073

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Ayik Rosita P. S.Farm., Apt., M.Farm.

Dosen Pembimbing Anggota : Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Sintesis 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

hari, tanggal : Kamis, 17 Januari 2013

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Ayik Rosita P., S.Farm., M.Farm., Apt.

Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc.

NIP 198102012006042001

NIP 198010012003122001

Tim Penguji

Penguji I,

Penguji II,

Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D.

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt. M.Farm

NIP 196902011994031002

NIP 197604142002122001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D.

NIP 196902011994031002

ABSTRACT

5-fluorouracil is an antineoplastic agent that used for treating solid tumors such as breast, colorectal and gastric cancers. However, this product still show several side effects. A new compound of 5-fluorouracil derivative has been synthesized by two step reaction. The first step is the alkylation reaction between 5-fluorouracil with formaldehyde to produce 1-hydroxymethyl-5-fluorouracil. The second step is the esterification reaction between 1-hydroxymethyl-5-fluorouracil with 2-chlorobenzoylchloride to give the target compound, 1-(2-chlorobenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil with 6 hours reaction time. This compound has been purified using Column Chromatography. And then, the isolate was characterized and identified using FTIR and ¹H-NMR. The product is a yellowish white chrystalline and has melting range about 193-194⁰C. FTIR and ¹H-NMR spectrum showed that 1-(2-chlorobenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil was successfully synthesized with percent yield 1,984%.

Keywords : *5-fluorouracil, 1-(2-chlorobenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil, anticancer, synthesis*

RINGKASAN

Sintesis 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker; Sherla Febriany; 082210101073; 2013; 49 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

5-Fluorourasil (5-Fu) adalah senyawa yang memiliki rumus molekul $C_4H_3FN_2O_2$ dan memiliki nama IUPAC 5-fluoro-1H-pyrimidine-2,4-dione. 5-Fu merupakan prototipe antimetabolit pirimidin yang bekerja dengan menghambat enzim Timidilat Sintetase (TS). 5-Fu merupakan obat antikanker untuk pengobatan tumor payudara, kanker saluran Gastrointestinal (GI) dan kanker kolorektal lanjut (Skach *et al.*, 1996). Untuk menghasilkan senyawa turunan 5-Fu dengan aktivitas yang lebih tinggi maka dilakukan modifikasi struktur 5-Fu melalui esterifikasi atau penggantian derivatif N-1 dan atau N-3 pada 5-Fu dengan asam amino, ester, peptida, fosfolipid dan polimer lainnya (Tian *et al.*, 2007). Sintesis ini terdiri dari dua tahap yaitu reaksi alkilasi 5-Fu dengan formaldehid lalu direaksikan lagi dengan asam karboksilat atau dengan benzoilklorida menghasilkan ester (Tian *et al.*, 2007; Puspaningtyas, 2011). Metode sintesis ini yang mendasari sintesis turunan 5-Fu yaitu 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil yang merupakan hasil reaksi alkilasi antara senyawa 5-Fu dengan formaldehid kemudian dilanjutkan reaksi benzoilasi dengan 2-klorobenzoilklorida.

Penelitian ini dilakukan dalam tiga tahap yaitu sintesis senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dengan lama reaksi alkilasi selama 4 jam dan variasi waktu reaksi benzoilasi selama 4, 5, 6, 7 dan 8 jam. Dimana waktu reaksi benzoilasi ini dipilih berdasarkan uji KLT-Densitometri dengan eluen heksan:aseton (6:4). Tahap kedua adalah purifikasi dengan menggunakan kromatografi kolom klasik. Tahap ketiga yaitu karakterisasi senyawa produk sintesis. Pada tahap ini dilakukan uji organoleptis meliputi bentuk dan warna dari senyawa produk, uji jarak lebur dengan

melting point tester, identifikasi struktur kimia dengan FTIR dan $^1\text{H-NMR}$ untuk mengetahui gugus fungsi dan jumlah proton.

Sintesis senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dengan waktu reaksi benzoilasi selama 6 jam menunjukkan kesempurnaan reaksi, dimana ditandai dengan noda bahan awal yang sangat tipis hingga hampir tidak ada walaupun persen hasil yang didapat bukanlah yang tertinggi yaitu 16,836%. Dari hasil KLT-Densitometri, diketahui bahwa senyawa yang dihasilkan mengandung bahan awal dari reaksi alkilasi sehingga perlu dilakukan purifikasi. Purifikasi dilakukan untuk mendapatkan senyawa produk murni dan dari proses ini didapatkan satu fraksi yaitu fraksi 24 yang merupakan senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil murni sebanyak 1,984%. Hal ini dibuktikan dengan identifikasi menggunakan $^1\text{H-NMR}$ dan FTIR. Identifikasi struktur dengan $^1\text{H-NMR}$ didapatkan posisi H pada $\text{FC}=\text{CNH}$ (H_2) pada 8,096 ppm; H_5 pada 7,887-7,892 ppm; H_7 pada 7,579-7,598 ppm; H_8 pada 7,533-7,547 ppm; H_6 pada 7,453; $\text{R}_2\text{N-CH}_2\text{-OCOR}$ (H_3 dan H_4) pada 5,974 ppm. Sedangkan identifikasi gugus fungsi dengan FTIR didapatkan : gugus hidroksi pada serapan 3439 cm^{-1} ; gugus karbonil ester pada serapan 1737 cm^{-1} ; gugus C karbonil amida pada serapan 1673 cm^{-1} ; ikatan C alkena pada serapan $1589\text{-}1493\text{ cm}^{-1}$; gugus halida F tersubstitusi pada cincin aromatis pada serapan 1051 cm^{-1} ; gugus orto disubstitusi benzen pada serapan 745 cm^{-1} ; gugus aril klorida pada serapan 1039 cm^{-1} . Senyawa produk sintesis ini berbentuk serbuk kristal berwarna putih kekuningan. Senyawa ini memiliki jarak lebur $193\text{-}194^\circ\text{C}$.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc. Ph.D selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ayik Rosita P. S.Farm., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Utama, Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian serta dengan sabar membimbing penulis dalam penulisan skripsi ini;
3. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D selaku Dosen Penguji I dan Lestyo Wulandari, S.Si., Apt. M.Farm selaku Dosen Penguji II yang telah bersedia menjadi Dosen Penguji dan memberikan saran serta kritik membangun bagi skripsi penulis;
4. Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Orang tua dan adik-adik tercinta dan seluruh keluarga untuk do'a, dukungan dan cintanya selama ini hingga terselesaikannya skripsi ini;
6. Bu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Laboratorium Kimia Farmasi atas bantuannya selama penelitian;
7. Teman-teman seperjuangan : Diyan, Feby, Geby, Cindy, Yayak, Albert, Bagus,

Tyta, Widya, Rizky, Rya dan Putri K. Bersama kalian lab terasa berwarna, serta Ifa, Putri A. dan Indri untuk diskusinya selama ini.

8. Teman-teman *The Lambretz*: Santy, Retta, Feby, Ivo dan Albert yang telah memberikan keceriaan selama praktikum serta teman-teman farmasi 2008 yang telah memberikan doa dan semangat;
9. ‘Keluarga Kos Bunda’: Mbak Astri, Mbak Devi, Mbak Trisna, Mbak Herlina, Pia, Grace dan Evi yang telah memberikan perhatiannya selama ini;
10. *My everlasting friends*: Theta, Ken, Nurul, Yumni, Fafa, Yuniar, Septa, Mustika, Arisa, Made, Meiz, Riza dan Anpan. Persahabatan, dukungan dan pelajaran;
11. Puput Budiaditya, atas motivasi dan bantuannya;
12. Seluruh teman-teman dan yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu;
13. Semua dosen serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga saran dan kritik dari semua pihak diterima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Januari 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
ABSTRAK	viii
RINGKASAN	ix
PRAKATA	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Tentang Kanker	6
2.2 Tinjauan Tentang Obat Antikanker	7
2.3 Tinjauan Tentang Bahan Baku Sintesis	8
2.3.1 5-Fluorourasil	9

2.3.2	2-klorobenzoilklorida	11
2.3.3	Formaldehid	11
2.4	Tinjauan Tentang Reaksi Benzoilasi untuk Membentuk Ester	12
2.5	Tinjauan Tentang Analisis HKSA Model Hansch	14
2.6	Tinjauan Tentang <i>Thin-Layer Chromatographic (TLC) Densitometric</i>	16
2.7	Tinjauan Tentang Spektroskopi <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	17
2.8	Tinjauan Tentang <i>H-Nuclear Magnetic Resonance (¹H-NMR)</i>	18
BAB 3.	METODE PENELITIAN	
3.1	Jenis Penelitian	20
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	20
3.2.1	Tempat Penelitian	20
3.2.2	Waktu Penelitian	21
3.3	Rancangan Penelitian	21
3.3.1	Rancangan Operasional	21
3.3.2	Alur Penelitian	21
3.4	Definisi Operasional	22
3.5	Variabel Penelitian	22
3.5.1	Variabel Bebas	22
3.5.2	Variabel Terikat	22
3.5.3	Variabel Terkendali	22
3.6	Alat dan Bahan yang Digunakan	22
3.6.1	Alat	22
3.6.2	Bahan	23
3.7	Prosedur Penelitian	23

3.7.1 Sintesis Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-Fluorourasil	23
3.7.2 Optimasi Eluen	26
3.7.3 Optimasi Waktu Refluks Tahap 2	27
3.7.4 Karakterisasi Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-Fluorourasil.....	28
3.7.5 Identifikasi Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-Fluorourasil	29
3.7.5.1 Identifikasi Struktur dengan FTIR	29
3.7.5.2 Identifikasi Struktur dengan ¹ H-NMR	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Sintesis Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	30
4.2 Optimasi Eluen	33
4.3 Optimasi Kondisi Sintesis (Uji Variasi Waktu Refluks Tahap 2).....	35
4.4 Purifikasi Senyawa Hasil Sintesis	37
4.5 Karakterisasi Senyawa Hasil Sintesis	39
4.5.1 Uji Organoleptis	39
4.5.2 Uji Kemurnian	40
4.6 Identifikasi Struktur Senyawa	40
4.6.1 Identifikasi Struktur dengan ¹ H-NMR	41
4.6.2 Identifikasi Struktur dengan FTIR	45
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	48
5.2 Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	54

DAFTAR TABEL

Halaman

3.1	Perbandingan nilai R_s dan R_f kristal hasil refluks 4 jam pada berbagai jenis eluen	27
3.2	Perbandingan nilai % hasil dan noda bahan awal pada berbagai waktu refluks tahap 2 dengan eluen optimal	27
4.1	Hasil optimasi eluen heksan:aseton dengan berbagai perbandingan ...	34
4.2	Hasil uji variasi waktu refluks tahap 2 dengan eluen optimal	36
4.3	Persen hasil senyawa hasil sintesis dengan waktu refluks tahap 2 selama 6 jam	37
4.4	Hasil penimbangan kristal pada setiap kelompok fraksi pada kromatografi kolom	39
4.5	Hasil uji organoleptis senyawa produk dan bahan awal	40
4.6	Karakterisasi spektra $^1\text{H-NMR}$ antara hasil percobaan dengan Chemoffice 2008 dan literatur	44
4.7	Interpretasi spektra IR hasil tahap 1 berdasarkan literatur	46
4.8	Interpretasi spektra IR hasil sintesis berdasarkan literatur	46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1.1 Rumus struktur 5-Fluorourasil	2
1.2 Sintesis turunan 5-Fluorourasil oleh Tian <i>et al</i>	3
1.3 Reaksi pembentukan senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil menggunakan reaksi benzoilasi	3
2.1 Struktur kimia 5-Fluorourasil	9
2.2 Mekanisme kerja 5-fluorourasil	10
2.3 Struktur kimia 2-klorobenzoilklorida	11
2.4 Rumus struktur formaldehid	12
2.5 Mekanisme reaksi pembentukan turunan 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5- fluorourasil	14
2.6 Mekanisme kerja 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	16
2.7 Komponen dasar dari spektroskopi FTIR	18
3.1 Skema alur penelitian sintesis	21
3.2 Skema alur 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	25
4.1 Reaksi tahap 1 pembentukan senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5- fluorourasil	31
4.2 Reaksi tahap 2 pembentukan senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5- fluorourasil.....	31
4.3 Spektra kromatogram bahan awal hasil densitometri pada waktu refluks tahap 2	36
4.4 Spektra prediksi senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dari software Chemoffice 2008	41
4.5 Spektra IR fraksi 1-5	42

4.6	Spektra IR fraksi 6-11	42
4.7	Spektra IR fraksi 24	43
4.8	Spektra Inframerah senyawa 1-hidroksimetil-5-fluorourasil.....	45
4.9	Spektra Inframerah senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	46



DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran A. Perhitungan Bobot Penimbangan dan Konsentrasi Senyawa	
Produk.....	54
A.1 Stokiometri Sintesis Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil) -5-fluorourasil.....	54
A.2 Perhitungan Persen Hasil Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil) -5-fluorourasil.....	56
A.3 Hasil Replikasi Sintesis Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil) -5-fluorourasil selama 6 jam.....	57
A.4 Perhitungan Persen Hasil Kelompok Fraksi pada Kromatografi Kolom.....	58
Lampiran B. Foto Penelitian	59
B.1 Hasil Penotolan Kristal Senyawa dengan Refluks 4 Jam pada Lempeng KLT dengan Eluasi pada Dua Jenis Eluen (Optimasi Eluen)	59
B.2 Foto Hasil Penotolan Kristal Senyawa pada Lempeng KLT dengan Eluen Hasil Optimasi (Uji Variasi Waktu Refluks Tahap 2).....	59
B.3 Foto Hasil Penotolan dari Setiap Fraksi pada Kromatografi Kolom.....	60
B.4 Foto Organoleptis Bahan Sintesis dan Kristal Fraksi 24 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	61
B.5 Foto Larutan Bahan Awal, Larutan Asam Benzoat dan Kristal Hasil Sintesis 4, 5, 6, 7 dan 8 jam	62