



**SINTESIS 1-(4-METOKSIBENZOILOKSIMETIL)-5-FLUOROURASIL
SEBAGAI UPAYA PENGEMBANGAN
OBAT ANTIKANKER**

SKRIPSI

Oleh
Ifada
NIM 082210101047

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



**SINTESIS 1-(4-METOKSIBENZOILOKSIMETIL)-5-FLUOROURASIL
SEBAGAI UPAYA PENGEMBANGAN OBAT ANTIKANKER**

SKRIPSI

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

Oleh
Ifada
NIM 082210101047

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah atas ridho Allah SWT skripsi ini telah terselesaikan, saya mempersembahkan skripsi ini kepada :

1. Allah SWT yang selalu memberikan limpahan rahmat, taufiq dan hidayah-Nya.
2. Bapak Wartikno dan Ibunda Rusmarina tersayang.
3. Keluarga besarku yang berada di Lamongan, terima kasih dukungannya.
4. Semua guru dalam hidupku sejak Taman Kanak-kanak sampai Perguruan Tinggi yang kuhormati, yang telah mendidik dan membimbingku.
5. Teman-teman seperjuangan farmasi 2008 dan seluruh almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. Semua pihak yang dengan sadar dan tanpa sadar telah memberikan inspirasi dalam penulisan skripsi ini.

MOTTO

Sesungguhnya barang siapa yang bertaqwa dan bersabar, maka sesungguhnya Allah tidak menyalahkannya pahala orang yang berbuat baik

(terjemahan Surat Yusuf : 90)

Tidak ada solusi instan. Satu-satunya cara untuk belajar adalah dengan pengalaman dan kesalahan

(Paul Arden)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ifada

NIM : 082210101047

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-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 adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 15 Januari 2013

Yang menyatakan,

Ifada

NIM : 082210101047

SKRIPSI

SINTESIS 1-(4-METOKSIBENZOILOKSIMETIL)-5-FLUOROURASIL SEBAGAI UPAYA PENGEMBANGAN OBAT ANTIKANKER

Oleh

Ifada

NIM 082210101047

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-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil Sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari, tanggal : Selasa, 15 Januari 2013

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

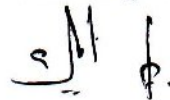
Dosen Pembimbing Utama,



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

NIP 198102012006042001

Dosen Pembimbing Anggota,



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

NIP 198010012003122001

Tim Penguji

Penguji I,



Yuni Retnaningtyas, S.Si., M.Si., Apt.

NIP 197806092005012004

Penguji II,



Nia Kristiningrum, S.Farm., Apt., M.Farm

NIP 198204062006042001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



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

NIP 1969020111994031002

ABSTRACT

A new compound from 5-fluorouracil (5-FU) derivatives, 1-(4-methoxybenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil has been synthesized in a two steps reaction, alkylation (5-FU and formaldehyde to form 1-hydroxymethyl-5-fluorouracil) and esterification (1-hydroxymethyl-5-fluorouracil and 4-methoxybenzoylchloride to form 1-(4-methoxybenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil). Reaction product purified by chromatography column, the product has been characterized for physical appearance is a yellowish white, crystal and melting range 168-169°C. Based on the FTIR and ¹H-NMR spectra, it showed that the purified product does not contain a single compound. This fact is supported by Thin Layer Chromatography (TLC) result showing two spots for the presence of 1-(4-methoxybenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil and 4-methoxybenzoate acid.

Key words : 5-fluorouracil derivatives, anticancer, 1-(4-methoxybenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil, benzylation.

RINGKASAN

Sintesis 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker; Ifada; 082210101047; 2013; 61 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Kanker merupakan suatu penyakit pertumbuhan sel, yang terjadi karena adanya kerusakan gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel (Sukardja, 2000). Menurut data WHO tahun 2008, kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung 7,6 juta kematian (sekitar 13% dari seluruh kematian) pada 2008. Kasus tersebut diproyeksikan akan terus meningkat, dengan 13,1 juta kematian diperkirakan pada tahun 2030. Berdasarkan fakta yang terjadi mengenai perkembangan kanker yang sangat pesat maka dilakukan pengembangan obat untuk menangani penyakit kanker, dengan tujuan memperoleh obat dengan aktivitas yang lebih tinggi, toksisitas lebih rendah dan bekerja lebih selektif (Siswandono dan Soekardjo, 1998).

Pengembangan obat dilakukan dengan cara memodifikasi obat yang telah diketahui aktivitasnya sebagai antikanker. Salah satu obat yang sering digunakan dalam pengobatan kanker yaitu 5-fluorourasil, untuk mengobati kanker payudara, kolorektal dan lambung (Cunningham dan James, R. D, 2001). Peningkatan pemahaman tentang mekanisme kerja 5-FU telah menyebabkan pengembangan strategi untuk meningkatkan aktivitas antikankernya (Longley *et al.*, 2003). Beberapa penelitian telah dilakukan modifikasi 5-fu di N-1 dan/atau N-3 untuk meningkatkan aktivitas diantaranya serangkaian modifikasi 5-FU yang disubstitusikan asam amino, peptida, ester, fosfolipid, dan polimer (Tian *et al.*, 2007 dan Dominguez *et al.*, 2003). Berdasarkan hal tersebut peneliti mensintesis senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil yang merupakan turunan dari 5-fluorourasil dengan modifikasi rantai samping pada posisi N-1. Senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil disintesis dengan metode reaksi benzoilasi

untuk membentuk ester, melalui dua tahap. Pada tahap pertama dilakukan dengan cara menambahkan formaldehid pada 5-Fluorourasil untuk membentuk 1-hidroksimetil-5-fluorourasil. Tahap selanjutnya senyawa 1-hidroksimetil-5-fluorourasil direaksikan dengan 4-metoksibenzoilklorida yang merupakan derivat benzoilklorida yang sangat reaktif sehingga tidak memerlukan katalis selama reaksi.

Penelitian dilakukan dalam 3 tahap yang secara berurutan, tahap pertama dilakukan sintesis 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil. Tahap kedua adalah pemurnian senyawa produk sintesis menggunakan kromatografi kolom dengan eluen heksana p.a : aseton dengan komposisi 6:4. Tahap ketiga adalah karakterisasi senyawa produk sintesis. Pada tahap ini dilakukan uji organoleptis, uji jarak lebur dan identifikasi struktur dengan FTIR dan $^1\text{H-NMR}$. Uji organoleptis dilakukan dengan mengamati bentuk dan warna dari senyawa produk. Uji titik lebur dengan menggunakan alat *melting point tester*. Identifikasi gugus fungsi dengan FTIR dan identifikasi jumlah proton dengan spektroskopi $^1\text{H-NMR}$.

Sintesis senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dilakukan menggunakan turunan benzoil klorida yaitu 4-metoksibenzoilklorida. Sintesis dilakukan melalui dua tahap. Pada tahap pertama dilakukan refluks selama 6 jam pada suhu $60\text{ }^\circ\text{C}$ dan pada tahap kedua dilakukan refluks selama 6 jam pada suhu $40\text{ }^\circ\text{C}$. Pemurnian senyawa produk sintesis menggunakan kromatografi kolom dengan eluen haksana p.a : aseton dengan komposisi = 6:4. Produk senyawa ini berbentuk kristal jarum berwarna putih kekuningan. Senyawa ini memiliki jarak lebur $168\text{-}169\text{ }^\circ\text{C}$. Identifikasi struktur dengan FTIR didapatkan beberapa gugus fungsi yaitu; Gugus para-substitusi benzen ditunjukkan oleh serapan 832 cm^{-1} . Gugus ester terkonjugasi ditunjukkan oleh serapan 1713 cm^{-1} dan 1513 cm^{-1} . Gugus aromatis-eter (Ar-OCH₃) ditunjukkan oleh serapan $1264\text{-}1017\text{ cm}^{-1}$. Gugus alkil-halida ditunjukkan oleh serapan 1264 cm^{-1} . Identifikasi struktur dengan $^1\text{H-NMR}$ 400Hz didapatkan posisi H pada NH pada 10,638 ppm; -CH pada 8,040-8,060 ppm; -CH₂ pada 5,914; H₄ pada 7,031-7,057; H₅ pada 7,120-7,145 ppm; Ar-OCH₃ pada 3,892-

3,944 ppm. Namun berdasarkan hasil perbandingan rasio proton pada hasil percobaan tidak sesuai dengan jumlah proton secara teoritis. Pada hasil percobaan didapatkan sebanyak 21 proton, padahal secara teoritis senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil memiliki proton 11 ($C_{13}H_{11}FN_2O_5$). Hal ini dikarenakan fraksi yang diidentifikasi tidak murni ditandai munculnya beberapa noda pada lempeng KLT hasil eluasi, noda yang muncul merupakan noda asam 4-metoksibenzoat dan noda senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil. Serta adanya pita air yang muncul pada spektra produk sintesis, maka kemungkinan terjadinya tautomerasi dalam senyawa produk sehingga jumlah proton menjadi berlebih.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Dalam penyusunan skripsi ini banyak tantangan yang telah dilalui oleh penulis, namun tantangan tersebut Alhamdulillah dapat terlewati dan hal tersebut merupakan pembelajaran yang sangat berharga bagi penulis. Semua ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. 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 yang telah memberikan kesempatan, arahan, bimbingan, ide, *support* serta bahan dalam menjalankan penelitian ini.
3. Ika Oktavianawati S.Si., M.Sc selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah membantu dan meluangkan waktu, pikiran, tenaga, arahan serta bimbingannya.
4. Yuni Retnaningtyas, S.Si., M.Si., Apt dan Nia Kristiningrum S.Farm., Apt., M.Farm selaku anggota tim penguji yang telah meluangkan waktu dan sarannya untuk menguji skripsi ini.
5. Ayah Wartikno dan Ibunda Rusmarina tercinta dan kakak-kakakku Rudi Hariyanto S.H, Icuk Sugiarto S.T serta adik kecilku Novita Sari yang telah memberikan perhatian, kasih sayang, doa dan semangat yang besar pada penulis terutama selama penyusunan skripsi ini.

6. Calon penyempurna agamaku Yogi Andri Prasetyo, S.T beserta keluarga yang telah memberikan pengorbanan yang tak terhingga, perhatian, kasih sayang, doa serta semangat yang besar kepada penulis.
7. Sahabat-sahabatku sekaligus partnerku dalam skripsi ini Putri Arasita, Sherla dan Indri yang telah memberikan semangat , ide dan bantuannya terima kasih sahabatku, aku sayang kalian.
8. Teman Kosan tercinta Mbak Anis, Mbak Ajeng, Mbak Neng, Mbak Tombet dan Dita yang telah memberi suasana keluarga.
9. Teman teman angkatan 2008 yang telah memberi banyak kesan pertemanan dan semangat dan kebersamaannya.
10. Teknisi Laboratorium Kimia Farmasi, atas bantuannya selama penulis mengerjakan penelitian ini.
11. Semua pihak yang telah membantu, menyumbangkan doa, ide dan semangat demi kelancaran pembuatan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Akhir kata penulis menyadari bahwa skripsi ini mungkin masih terdapat kekurangan, oleh karena itu kritik dan saran buat penulis dapat membantu perbaikan serta pengembangan penulisan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

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	xii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
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 Masalah	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	10

2.3.1	5-Fluorourasil	10
2.3.2	4-metoksibenzoilklorida	12
2.3.3	Formaldehid	13
2.4	Tinjauan Tentang Reaksi Benzoilasi untuk Membentuk Ester	13
2.5	Tinjauan Tentang Analisis HKSA Model Hansch	16
2.6	Tinjauan Tentang Spektroskopi <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	17
2.7	Tinjauan Tentang <i>¹H-Nuclear Magnetic Resonance</i> (¹H-NMR)	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	20
3.3	Rancangan Penelitian	20
3.2.1	Rancangan Operasional	20
3.2.2	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 Optimasi Eluen	23
3.7.2 Optimasi Lama Waktu Refluks Tahap 2	24
3.7.3 Sintesis Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	24
3.7.4 Pemurnian Produk Hasil Sintesis menggunakan Kromatografi Kolom	27
3.7.5 Karakterisasi Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	28
3.7.6 Identifikasi Struktur Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	29

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	30
4.2 Optimasi Kondisi Analisis	33
4.2.1 Optimasi Eluen	33
4.2.2 Uji perbandingan waktu lama refluks tahap 2	34
4.3 Pemurnian senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	37
4.4 Karakterisasi senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	39
4.4.1 Uji Organoleptis	39
4.4.2 Uji Jarak Lebur	39
4.5 Identifikasi struktur senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	40
4.5.1 Identifikasi struktur dengan FTIR	40
4.5.2 Identifikasi struktur dengan ¹ H-NMR	42

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	46
5.2 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Gugus Fungsi yang terdeteksi dalam spektroskopi IR	17
2.2 Karakteristik spektra ¹ H-NMR antara <i>ChemBioOffice</i> 2008 dan literatur	19
4.1 Hasil optimasi eluen heksana, aseton dengan berbagai perbandingan..	33
4.2 Hasil optimasi lama waktu refluks tahap 2	35
4.3 Nilai korelasi hasil uji <i>purity</i> dengan lama waktu refluks tahap 2 selama 6 jam	37
4.4 Persen hasil senyawa produk dengan waktu lama refluks tahap 2 selama 6 jam	38
4.5 Hasil pengukuran jarak lebur	40
4.6 Interpretasi spektra IR hasil produk berdasarkan referensi.....	41
4.7 Karakteristik spektra ¹ H-NMR antara hasil percobaan, hasil <i>software ChemBio Office</i> 2008 dan literatur	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1.1 Reaksi pembentukan senyawa turunan 5-fluorourasil menggunakan asam karboksilat	2
1.2 Reaksi pembentukan senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil menggunakan derivat benzoilklorida	4
2.1 Struktur 5-fluorourasil	11
2.2 Mekanisme kerja 5-fluorourasil	12
2.3 Rumus struktur 4-metoksibenzoilklorida	13
2.4 Rumus struktur formaldehid	13
2.5 Mekanisme reaksi benzoilasi untuk membentuk ester	15
3.1 Alur penelitian	21
3.2 Skema alur sintesis senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	26
3.3 Reaksi pembentukan senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	27
4.1 Mekanisme pembentukan 1-hidroksimetil-5-fluorourasil.....	31
4.2 Mekanisme pembentukan 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	31
4.3 (a) Lempeng KLT dengan eluen heksana p.a : aseton = 7 : 3, (b) Lempeng KLT dengan eluen heksana p.a : aseton = 6 :4	34
4.4 Hasil optimasi lama waktu refluks tahap 2	35
4.5 Spektra bahan awal hasil uji <i>purity</i>	36
4.6 Spektra hasil uji <i>purity</i> dengan lama waktu refluks tahap 2 selama 6 jam	37
4.7 Hasil eluasi fraksi senyawa hasil sintesis	39

4.8	Spektra IR senyawa produk sintesis pada vial nomer 23-32.....	40
4.9	Spektra senyawa IR 1-hidroksimetil-5-fluorourasil.....	41
4.10	Spektra ¹ H-NMR senyawa 1-(4-metoksibenzoilorida)-5-fluorourasil	42
4.11	Spektra prediksi ¹ H-NMR Senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dari <i>Software ChemBio Office 2008</i>	43

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran A. Perhitungan Bobot Penimbangan Bahan	
A1. Stoikiometri sintesis senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)- 5-fluorourasil	51
A2. Perhitungan nilai resolusi pada optimasi eluen	53
A3. Persen hasil sintesis senyawa produk	54
A4. Hasil replikasi sintesis senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)- 5-fluorourasil dengan lama waktu refluks tahap 2 selama 6 jam	55
Lampiran B. Foto Penelitian	
B1. Gambar spektra hasil uji <i>purity</i>	57
B2. Foto hasil eluasi fraksi senyawa produk sintesis	57
B3. Foto sintesis senyawa 1-(4-metoksibenzoiloksimetil)-5- fluorourasil	58
B4. Foto hasil sintesis dengan perbandingan lama waktu refluks tahap 2	58
B5. Hasil spektra ¹ H-NMR berdasarkan pengelompokkan fraksi	59
B6. Foto hasil eluasi fraksi-fraksi	61