



**SINTESIS ASAM 2-(2-(4-BROMO-N-(2,6-DIKLOROFENIL)BENZAMIDA)
FENIL)ASETAT SEBAGAI KANDIDAT OBAT PENGHAMBAT COX
(CYCLOOXYGENASE)**

SKRIPSI

Oleh

Wahyu Relly Setiawan

NIM 102210101052

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2014



**SINTESIS ASAM 2-(2-(4-BROMO-N-(2,6-DIKLOROFENIL)BENZAMIDA)
FENIL)ASETAT SEBAGAI KANDIDAT OBAT PENGHAMBAT COX
(CYCLOOXYGENASE)**

SKRIPSI

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

Oleh

Wahyu Relly Setiawan

NIM 102210101052

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2014

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga saya diberi kekuatan dan kemudahan dalam menjalani perkuliahan sampai akhirnya saya mampu menyelesaikan skripsi ini.
2. Nabi Muhammad SAW yang telah membawa risalah Islam sehingga saya masih istiqomah dalam keislaman saya sampai saat ini.
3. Ibu Sumartini dan Bapak Dasim (Alm.) yang telah mendidik, membimbing, memberikan cinta, dukungan, doa dan pengorbanan yang tak ternilai.
4. Kakakku Dedi Relly Ilmiawan beserta keluarga dan Budi Relly Ideawan beserta keluarga atas segala dukungan baik moral maupun materi.
5. Ibu Ayik Rosita P. S.Farm., Apt., M.Farm. dan Ibu Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc. yang telah dengan sabar membimbing dan membantu selama mengerjakan skripsi sampai terselesaikannya skripsi ini.
6. Bapak Prof. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D., dan Bapak Dian Agung Pangaribowo, S.Farm., M. Farm., Apt. dan selaku Dosen Penguji atas masukan dan bimbingan.
7. Ibu Fransisca Maria C., S.Farm., Apt., dan Ibu Yuni Retnaningtyas, S.Si., M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa.
8. Sahabat tercinta baik waktu kuliah (Farmakepo dll), SMA, SMP, dan lainnya.
9. Teman seperjuanganku Triodora Hutaaruk dan Wahyu Nofandari yang banyak membantu dan mendukung sampai skripsi ini selesai, serta teman-teman 2010 (Farmakepo) atas doa dan dukungannya.
10. Serta seluruh pihak yang turut serta membantu penulis selama kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

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

(terjemahan Surat Yusuf : 90)

Nikmati setiap pekerjaan yang kamu lakukan dan sertai dengan keikhlasan dan kesabaran, niscaya pekerjaan tersebut akan terasa ringan bagimu meskipun menurut kebanyakan orang berat.

(Anonim)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wahyu Relly Setiawan

NIM : 102210101052

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “ **Sintesis Asam 2-(2-(4-Bromo-N-(2,6-Diklorofenil)Benzamida)Fenil) Asetat Sebagai kandidat Obat Penghambat COX (*Cyclooxygenase*)**” adalah hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, 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, 9 Desember 2014

Yang menyatakan,

(Wahyu Relly Setiawan)

NIM 102210101052

SKRIPSI

SINTESIS ASAM 2-(2-(4-BROMO-N-(2,6-DIKLOROFENIL)BENZAMIDA) FENIL)ASETAT SEBAGAI KANDIDAT OBAT PENGHAMBAT COX (CYCLOOXYGENASE)

Oleh

Wahyu Relly Setiawan

NIM. 102210101052

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 Asam 2-(2-(4-Bromo-N-(2,6-Diklorofenil)Benzamida)Fenil)Asetat Sebagai Kandidat Obat Penghambat Cox (Cyclooxygenase)**” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Selasa

Tanggal : 9 Desember 2014

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Ayik Rosita P., S.Farm., Apt. M.Farm.
NIP. 198102012006042001

Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc.
NIP. 198010012003122001

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Prof. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D.
NIP. 196902011994031002

Dian Agung P, S.Farm., M.Farm., Apt
NIP. 198410082008121004

Mengesahkan
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt
NIP. 197604142002122001

ABSTRACT

A new compound of sodium diclofenac derivate, 2-(2-(4-Bromo-N-(2,6-Dichlorophenyl)Benzamida)Phenyl)Acetic Acid has been synthesized with benzylation reaction between sodium diclofenac and 4-bromobenzoyl chloride. A synthesized derivative of sodium diclofenac to increase its activity and reduce side effect as candidate of drug to inhibit COX (Cyclooxygenase). This compound has been purified by Column Chromatography and analyzed using TLC-Densitometry. After analyzed, the purified product does not contain single compound (least two compounds). To separate that compounds, the TLC plate has been scraped on the spots which have the same R_f and each of them has been analyzed using TLC-Densitometry to determine purity, and the spots which have R_f value 0,93 are the good ones. The spots with good purity has been analyzed to identification this structure using ¹H-NMR 400 MHz and FTIR-KBr, and the result shows that the spectra of this compound is 2-(2-(4-Bromo-N-(2,6-Dichlorophenyl)Benzamida)Phenyl Acetic Acid. This compound gives white yellow color with melting point at 192-194°C.

Keyword : *sodium diclofenac, 2-(2-(4-Bromo-N-(2,6-Dichlorofenil)Benzamida) Fenil)Acetic Acid, inhibitor COX, benzylation.*

RINGKASAN

Sintesis Asam 2-(2-(4-Bromo-N-(2,6-Diklorofenil)Benzamida)Fenil)Asetat Sebagai Kandidat Obat Penghambat Cox (*Cyclooxygenase*), Wahyu Relly Setiawan, 102210101052, 2014; 53 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

COX (siklooksigenase) adalah suatu enzim yang mengkatalis sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Prostaglandin merupakan mediator yang bertanggungjawab terhadap proses nyeri, inflamasi dan proliferasi sel kanker.

Diklofenak merupakan salah satu obat golongan Non Narkotik yang telah lama digunakan sebagai analgesik-antiinflamasi penghambat siklooksigenase (COX) dan banyak dimanfaatkan untuk pengobatan menghilangkan rasa sakit, nyeri dan radang.

Beberapa penelitian tentang sintesis turunan diklofenak dilakukan untuk mendapatkan aktivitas yang lebih besar, diantaranya adalah Manon dan Sharma telah melakukan penelitian sintesis dan evaluasi turunan diklofenak dengan metode esterifikasi menggunakan substituen aromatis dan heterosiklik. Hasil evaluasi turunan diklofenak yang disintesis menunjukkan berkurangnya efek samping yang dihasilkan oleh turunan diklofenak dibanding dengan diklofenak sebagai *lead compound* (Manon dan Sharma, 2009). Selain itu, Osman dan Nazeruddin juga telah melakukan sintesis, evaluasi biologi, docking turunan diklofenak. Turunan diklofenak diperoleh dengan mereaksikan diklofenak sebagai *lead compound* dengan asam fenilboronik dan aldehid (waktu reaksi 24 jam). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa yang disintesis memiliki aktivitas antiinflamasi yang potensial dibandingkan dengan diklofenak (Osman dan Nazeruddin, 2014).

Berdasarkan penelitian diatas maka muncul suatu pemikiran untuk melakukan sintesis turunan diklofenak yaitu asam 2-(2-(4-bromo-N-(2,6-diklorofenil)benzamida)fenil)asetat atau *N4BD* dengan reaksi benzoilasi (Schotten Baumann) dengan mereaksikan natrium diklofenak (*lead compound*) dan 4-bromobenzoil klorida.

Tahapan sintesis terbagi menjadi 4 tahap yaitu sintesis, pemurnian senyawa hasil sintesis, identifikasi dan karakterisasi struktur. Pada tahap sintesis dilakukan optimasi metode sintesis menggunakan refluks dan *icebath*, dan dipilih metode *icebath* dengan kondisi yang lebih optimum dan waktu reaksi selama 21 jam serta didapat rendemen sebelum rata-rata 67,558% (sebelum di kromatografi kolom), lalu dilakukan optimasi eluen untuk mendapatkan kondisi eluen untuk pemurnian dan analisis KLT yang optimum. Eluen dengan komposisi Toluene:EtilAsetat:Metanol=50:50:10 dipilih karena memiliki nilai resolusi (R_s) paling bagus, yaitu 1,54. Tahapan selanjutnya adalah pemurnian senyawa hasil sintesis menggunakan kromatografi kolom, hasilnya terbentuk paling sedikit dua noda. Lalu lempeng KLT pada dua noda tersebut dikerok untuk dipisahkan dan dianalisis *purity*-nya menggunakan KLT-Densitometri, terpilihlah hasil kerokan noda atas dengan R_f 0,93 yang memiliki *purity* bagus (*ok*) dengan rendemen 7,442%. Tahap selanjutnya, hasil kerokan ($R_f=0.93$) diidentifikasi kebenarannya menggunakan $^1\text{H-NMR}$ dan FTIR-KBr sebelum dilakukan karakterisasi. Hasil identifikasi struktur menunjukkan bahwa spektra $^1\text{H-NMR}$ dan FTIR-KBr yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa tersebut merupakan senyawa target yaitu *N4BD*. Karakterisasi yang dilakukan didapatkan data bahwa senyawa target memiliki bentuk kristal dan berwarna putih kekuningan (kuning pucat) serta memiliki jarak lebur antara 192-194°C.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT karena atas segala rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Sintesis Asam 2-(2-(4-Bromo-*N*-(2,6-Diklorofenil)Benzamida)Fenil)Asetat Sebagai Kandidat Obat Penghambat Cox (*Cyclooxygenase*)”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan dan terselesaikannya skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak sehingga penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Ayik Rosita P. S.Farm., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah banyak membantu dan sangat sabar dalam membimbing penulis selama skripsi;
3. Bapak Prof. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dian Agung P., S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah banyak memberikan masukan untuk perbaikan skripsi ini;
4. Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan banyak waktu untuk membimbing dalam masalah perkuliahan penulis;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mengajarkan banyak ilmu pengetahuan yang banyak berguna dalam menyelesaikan skripsi ini;
6. Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi di Laboratorium Kimia Farmasi atas semua bantuan selama penulis mengerjakan skripsi;
7. Seluruh keluarga tercinta yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

8. Teman seperjuanganku Triodora Hutaaruk dan Wahyu Nofandari, yang banyak membantu selama penelitian.
9. Seluruh teman-teman angkatan 2010 (Farmakepo) yang telah memberikan semangat dan bantuan selama saya menempuh kuliah sampai akhirnya selesai mengerjakan skripsi.
10. Awalia Annisafira atas bantuan dan dukungannya dalam menyelesaikan penelitian maupun penulisan skripsi.
11. Seluruh pihak yang turut membantu saya selama menempuh kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
12. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Desember 2014

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN DEPAN.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN BIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
ABSTRAK	viii
RINGKASAN	ix
PRAKATA.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat.....	5
1.5 Batasan Masalah	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Nyeri.....	6

2.2 Obat-obat Antinyeri (Analgesik)	7
2.3 Reaksi benzoilasi Schotten-Baumann	8
2.4 Bahan baku	9
2.4.1 Natrium Diklofenak	9
2.4.2 4-bromobenzoil klorida.....	11
2.5 Analisis HKSA Model Hansch	12
2.6 <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	14
2.7 <i>Nuclear Magnetic Resonance (¹H-NMR)</i>	16
BAB 3. METODE PENELITIAN	19
3.1 Jenis Penelitian	19
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	19
3.2.1 Tempat Penelitian	19
3.2.2 Waktu Penelitian.....	19
3.3 Definisi Operasional	19
3.4 Variabel Penelitian	20
3.4.1 Variabel Bebas	20
3.4.2 Variabel Terikat	20
3.5 Alat dan Bahan	20
3.5.1 Alat.....	20
3.5.2 Bahan	20
3.6 Prosedur Penelitian	21
3.6.1 Sintesis senyawa <i>N4BD</i>	21
3.6.2 Optimasi Eluen.....	22

3.6.3 Optimasi waktu reaksi.....	23
3.6.4 Pemurnian hasil sintesis.....	23
3.6.5 Karakterisasi senyawa.....	24
3.6.6 Identifikasi struktur <i>N4BD</i>	25
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
4.1 Sintesis senyawa <i>N4BD</i>.....	26
4.2 Optimasi Kondisi Sintesis.....	27
4.2.1 Optimasi Eluen.....	27
4.2.2 Optimasi Waktu Reaksi	29
4.3 Pemurnian dengan Kromatografi Kolom.....	32
4.4 Karakterisasi Senyawa Hasil Sintesis	34
4.4.1 Uji Organoleptis.....	34
4.4.2 Uji Jarak Lebur	34
4.4.3 Uji Kemurnian senyawa hasil sintesis dengan KLT	35
4.5 Identifikasi struktur senyawa produk sintesis	35
4.5.1 Identifikasi struktur dengan ¹ HNMR	35
4.5.2 Identifikasi struktur dengan FTIR.....	39
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
5.1 Kesimpulan.....	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN.....	48
LAMPIRAN A. Perhitungan Penimbangan Bahan.....	48

LAMPIRAN B. Perhitungan Nilai Resolusi pada Optimasi Eluen	50
LAMPIRAN C. Spektra ¹HNMR noda tengah (Rf=0,56)	51
LAMPIRAN D. <i>Certificate of Analysis</i> (COA) Bahan Baku Sintesis	52

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Peta korelasi serapan masing-masing gugus fungsi	15
Tabel 2.2	Pergeseran kimia yang khas pada spektra NMR	18
Tabel 3.1	Eluen yang digunakan untuk optimasi	22
Tabel 4.1	Perbandingan nilai R_s dari beberapa komposisi eluen	28
Tabel 4.2	Perbandingan luas area kromatogram bahan awal dengan produk	31
Tabel 4.3	Persentase hasil senyawa produk	32
Table 4.4	Hasil pengukuran jarak lebur	35
Tabel 4.5	Perbandingan karakteristik spektra $^1\text{HNMR}$ antara hasil percobaan prediksi <i>ChemBioOffice</i> versi <i>trial</i> dan literatur	37
Tabel 4.6	Interpretasi spektra IR hasil produk sintesis	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Struktur natrium diklofenak dan turunannya (<i>N4BD</i>)	4
Gambar 2.1 Mekanisme reaksi Schotten-Baumann secara umum pada pembentukan senyawa amida	8
Gambar 2.2 Mekanisme reaksi pembentukan <i>N4BD</i>	9
Gambar 2.3 Struktur diklofenak	10
Gambar 2.4 Struktur natrium diklofenak	11
Gambar 2.5 Struktur 4-bromobenzoil klorida	12
Gambar 2.6 Skema alat spektroskopi FTIR	14
Gambar 2.7 <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (NMR)	17
Gambar 2.8 Posisi relatif serapan proton dalam spektrum ¹ H-NMR	17
Gambar 3.1 Skema prosedur sintesis <i>N4BD</i>	21
Gambar 4.1 Hasil pemisahan noda pada lempeng KLT	28
Gambar 4.2 Hasil eluasi produk dengan metode <i>icebath</i> dan refluk 50°C	30
Gambar 4.3 Lempeng optimasi waktu reaksi	30
Gambar 4.4 Hasil eluasi fraksi kromatografi kolom vial 1-34	33
Gambar 4.5 Spektra UV hasil <i>purity</i> noda atas fraksi 21-34	35
Gambar 4.6 Prediksi spektra ¹ H-NMR senyawa <i>N4BD</i>	36
Gambar 4.7 Spektra ¹ H-NMR senyawa target	38
Gambar 4.8 Spektra IR senyawa target	39