



**SINTESIS 1-(3,4-DIKLOROBENZOILOKSIMETIL)-5-
FLUOROURASIL SEBAGAI PENGEMBANGAN
OBAT KANKER**

SKRIPSI

oleh

**Dian Retno Palupi
NIM 092210101068**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



**SINTESIS 1-(3,4-DIKLOROBENZOILOKSIMETIL)-5-
FLUOROURASIL SEBAGAI PENGEMBANGAN
OBAT KANKER**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi (S1)
Universitas Jember

oleh

**Dian Retno Palupi
NIM 092210101068**

**JURUSAN FARMASI
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. Mama dan papa tersayang, Tri Susilowati, S.H. dan Yudianto, S.H. atas segala pengorbanan dan sumber doa tiada batas;
3. Ibu Ayik Rosita P., S.Farm., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Utama, Ibu Ika Oktavianawati, S.Si., M.Sc selaku Dosen Pembimbing Anggota, atas bimbingan dan kesabaran yang berlimpah;
4. Bapak Dwi Koko Pratoko, S.Farm dan Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt. M.Farm. selaku Dosen Penguji atas masukan dan bimbingan;
5. Indah Purnama Sary, S.Farm, Apt. atas segala bimbingan dan dorongan selama tujuh semester;
6. Kakak tersayang, Dyah Putri Ekowati, S.Pd atas seluruh kasih sayang, bimbingan, dorongan dan bantuan yang tiada batas;
7. Kucing-kucingku tercinta;
8. Rekan satu tim dalam pengerjaan skripsi, Nita Ernawati dan Mayasari Kurnia atas segala bantuan, kerjasama, dan semangat bersama;
9. Sahabat spesial Yulia Islamia dan Putri Indah Lestari atas kesabaran dan kebaikannya, Atika Darumas Putri dan Bayu Trimurti atas segala bantuannya serta teman-teman farmasi angkatan 2009;
10. Bapak dan Ibu Guru di SDN Suwayuwo 2, SMPN 1Pandaan, SMAN 1 Pandaan, dan dosen-dosenku di Fakultas Farmasi Universitas Jember. Pahlawan tanpa tanda jasa;
11. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berperang di jalan-Nya dalam barisan yang teratur seakan-akan mereka seperti suatu bangunan yang tersusun kokoh

(terjemahan surat Ash Shaff : 4)

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

(Muhammad Ali)

“Tidaklah cukup memahami diri kita yang seharusnya, kecuali kita memahami diri kita saat ini; dan kita tidak memahami diri kita saat ini, kecuali kita memahami siapa diri kita seharusnya”

(T.S. Elliot)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dian Retno Palupi

NIM : 092210101068

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-Fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat kanker” 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, 19 Juni 2013

Yang menyatakan,

(Dian Retno Palupi)

NIM 092210101068

SKRIPSI

**SINTESIS 1-(3,4-DIKLOROBENZOILOKSIMETIL)-5-FLUOROURASIL
SEBAGAI UPAYA PENGEMBANGAN
OBAT KANKER**

Oleh

Dian Retno Palupi

NIM. 092210101068

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-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat kanker” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

NIP 198102012006042001

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

NIP 198010012003122001

Tim Penguji

Penguji I,

Penguji II,

Dwi Koko P., S.Farm, Apt.

NIP 198504282009121004

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

NIP 197604142002122001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP 197604142002122001

ABSTRACT

5-fluorouracil is an antineoplastic agent as an antimetabolite that used for treating breast, colorectal and gastric cancers. Several compound as a derivative 5 fluorouracil has been synthesis for increase its activity and reduce side effect. 1-(3,4-dichlorobenzoyloximetil)-5 fluorouracil is a derivative of 5 fluorouracil that synthesized for development drugs. Synthesis 1-(3,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-5 fluorouracil has two step. The first step is alkylation between 5-fluorouracil and formaldehyde to produce 1-hydroxymethyl-5-fluorouracil. The second step is benzoylation between 1-hydroxymethyl-5-fluorouracil and 3,4-dichlorobenzoylchloride to give the target compound, 1-(3,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil. This compound has been purified by Column Chromatography and give white color with melting point 184-186°C and then fix identification by H-NMR 500 MHz and KBr FTIR. 1-(3,4-dichlorobenzoyloxy methyl)-5-fluorouracil probably can synthesed and resuted $\pm 9,27$ % of yield and its unstability that caused still have degradan 3,4-dichlorobenzoic acid.

Keywords : 5-fluorouracil, 1-(3,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil, anticancer, benzoylation

RINGKASAN

Sintesis 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Kanker; Dian Retno Palupi; 092210101068; 2013; 55 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

5-fluorourasil (5-FU) merupakan obat kanker golongan antimetabolit, yang merupakan salah satu agen antikanker poten untuk kanker payudara, kolorektal, dan gastrik. Dari beberapa penelitian sebelumnya, beberapa seri dari 5-FU yang berupa penggabungan 5-FU dengan asam amino, peptida, fosfolipid, ester, dan polimer dimana posisi N-1 dan atau N-3 pada 5-FU merupakan posisi substituen yang menunjukkan peningkatan sifat farmakologi dan farmakokinetik (Tian *et al.*, 2007).

Salah satu senyawa turunan 5-Fluorourasil yang akan dikembangkan dalam penelitian ini adalah senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil yang merupakan suatu senyawa ester. Senyawa ini terbentuk melalui reaksi benzoilasi dengan benzoil klorida. Sintesis senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dilakukan melalui substitusi alkil, benzena, ester, dan substituen kloro (Cl) pada posisi 3 dan 4. Sintesis senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil terjadi melalui dua tahapan. Tahap pertama yaitu 5-fluorourasil direaksikan dengan formaldehid membentuk 1-hidroksimetil-5-fluorourasil, tahap pertama ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Tian *et al.* (2007), kemudian tahap kedua yaitu senyawa 1-hidroksimetil-5-fluorourasil direaksikan dengan benzoil klorida untuk membentuk ester 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil melalui reaksi adisi nukleofilik. Tahap kedua ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Puspaningtyas (2011).

Penelitian ini diawali dengan optimasi kondisi sintesis. Kondisi sintesis yang dioptimasi diantaranya, optimasi eluen dan optimasi waktu reaksi pada tahap 2. Eluen yang digunakan dalam optimasi eluen yaitu campuran heksan p.a dengan aseton p.a dengan perbandingan 7 : 3 dan 6 : 4. Berdasarkan nilai resolusi,

didapatkan bahwa eluen dengan perbandingan 6 : 4 memberikan nilai resolusi lebih dari 1 sehingga eluen tersebut yang dipilih. Optimasi waktu reaksi berdasar pada keberadaan noda bahan awal, substituen, dan produk. Berdasarkan hasil optimasi, bahan awal tidak dapat habis sehingga untuk pemilihan waktu reaksi berdasarkan pada perbandingan luas area kromatogram bahan awal dengan produk. Waktu reaksi optimum yang didapatkan yaitu pada 17 jam reaksi. Metode yang digunakan dalam optimasi waktu reaksi adalah metode *icebath*. Metode ini berbeda dengan metode yang digunakan oleh Puspaningtyas (2011). Hal ini dikarenakan substituen yang digunakan yaitu 3,4-diklorobenzoilklorida dimana memiliki elektronegatifitas yang besar yang apabila dalam keadaan panas akan membuat sulit terbentuknya senyawa produk.

Setelah dilakukan optimasi kondisi sintesis, maka dilakukan sintesis 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil. Selanjutnya hasil sintesis dimurnikan menggunakan kromatografi kolom. Hasil kromatografi kolom yang diduga merupakan senyawa produk selanjutnya diidentifikasi menggunakan H-NMR 500 MHz dan FTIR KBr. Hasil spektra H-NMR 500 MHz menunjukkan bahwa senyawa produk benar merupakan senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dengan jumlah atom hidrogen sebanyak 11 buah. Jumlah atom hidrogen pada senyawa hasil seharusnya 7 buah. Kelebihan atom hidrogen disebabkan oleh ketidakstabilan senyawa hasil sintesis sehingga sebagian senyawa kembali ke bentuk benzoatnya. Ketidakstabilan ini dikarenakan kondisi hasil sintesis yang berubah-ubah selama proses analisis.

Identifikasi dengan FTIR mendukung hasil H-NMR. Spektra FTIR menunjukkan senyawa hasil sintesis merupakan senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dimana gugus-gugus fungsinya mendukung identitas struktur NMR. Organoleptis senyawa hasil yaitu serbuk berwarna putih. Senyawa hasil memiliki jarak titik leleh sebesar 184-186°C. Berdasarkan hal diatas maka dapat disimpulkan bahwa senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dapat disintesis melalui alkilasi dan benzoilasi meskipun tidak murni.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Kanker”. 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 karenanya penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Lestyo Wulandari, S.Si., Apt. M.Farm 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. Dwi Koko P., S.Farm, Apt. 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. Indah Purnama Sary, S.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Orang tua dan kakak tercinta dan seluruh keluarga untuk doa, 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. 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, Juni 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	4
1.5 Batasan Masalah	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang Kanker dan Obat-obat	
Antikanker.....	6
2.2 Tinjauan tentang 5-Fluorourasil	7
2.3 Tinjauan tentang 3,4-diklorobenzoilklorida	9
2.4 Tinjauan tentang Analisis HKSA Model Hansch	9
2.5 Tinjauan tentang Pendekatan Topliss	11
2.6 Tinjauan tentang Metode Sintesis (Benzoilasi)	12

2.7 Tinjauan tentang FTIR	14
2.8 Tinjauan tentang H-NMR	15
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	16
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	16
3.3 Definisi Operasional	17
3.4 Variabel Penelitian	17
3.4.1 Variabel Bebas	17
3.4.2 Variabel Terikat	17
3.5 Alat dan Bahan	17
3.5.1 Alat	17
3.5.2 Bahan	18
3.6 Prosedur Penelitian	18
3.6.1 Sintesis Senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	18
3.6.2 Optimasi Eluen	19
3.6.3 Optimasi Waktu Reaksi pada Tahap 2.....	19
3.6.4 Pemurnian menggunakan Kromatografi Kolom	21
3.6.5 Karakterisasi Senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	21
3.6.6 Identifikasi Senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil.....	22
BAB 4. PEMBAHASAN	
4.1 Sintesis Senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil	23
4.2 Optimasi Kondisi Sintesis	27
4.2.1 Optimasi Eluen.....	27
4.2.2 Optimasi Waktu Reaksi pada Tahap 2.....	29
4.3 Pemurnian menggunakan Kromatografi Kolom	32
4.4 Karakterisasi Senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksi	

metil)-5-fluorourasil	34
4.4.1 Uji Organoleptis.....	34
4.4.2 Perhitungan Rendemen.....	34
4.4.3 Uji Kemurnian.....	34
4.5 Identifikasi Senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)	
-5-fluorourasil	36
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Perbandingan Nilai Rs.....	29
4.2 Perbandingan Luas area kromatogram bahan awal dengan produk.....	31
4.3 Rendemen produk sintesis.....	34
4.4 Hasil Pengukuran Titik Leleh.....	35
4.5 Karakteristik spektra senyawa hasil sintesis dengan H-NMR 500 MHz.....	38
4.6 Perbandingan pergeseran kimia hasil percobaan dengan literature dan <i>Chemoffice</i>	39
4.7 Perbandingan spektra FTIR KBr hasil sintesis berdasarkan literatur.....	41

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1.1 Reaksi Sintesis 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil.....	3
2.1. Struktur Kimia 5-FU.....	8
2.2.Mekanisme 5-FU sebagai antikanker.....	8
2.3 Struktur 3,4-diklorobenzoilklorida.....	9
2.4 Skema operasional substitusi aromatik model pendekatan Topliss.....	12
2.5 Mekanisme reaksi pembentukan 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)- 5-fluorourasil.....	13
3.1 Bagan Rancangan Penelitian.....	16
3.2.Skema prosedur sintesis 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil) 5-fluorourasil.....	20
4.1 Mekanisme reaksi pembentukan 1-hidroksimetil-5-fluorourasil.....	24
4.2 Mekanisme reaksi pembentukan ester pada tahap 2.....	25
4.3 Mekanisme pembentukan garam trietilamin-HCl.....	26
4.4 Hasil eluasi pada metode refluks 7 jam.....	26
4.5 Hasil eluasi pada metode <i>icebath</i> 7 jam.....	27
4.6 Hasil optimasi eluen.....	28
4.7 Hasil eluasi produk sintesis.....	30
4.8 Eluasi produk sintesis hingga 24 jam.....	30
4.9 Hasil eluasi produk sintesis.....	32
4.10 Hasil eluasi vial nomor 7-16.....	33
4.11 Spektra hasil noda pertama vial nomor 7-16.....	33
4.12 Kromatogram vial 8-15.....	35
4.13 Spektra H-NMR 500MHz senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)- 5-fluorourasil.....	36

4.14 Struktur Senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil.....	37
4.15 Spektra senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil berdasarkan <i>chemoffice</i> 2008.....	38
4.16 Spektra inframerah senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloksimetil)- 5-fluorourasil.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A. Perhitungan Bobot Penimbangan Bahan	
A1. Stokiometri Sintesis Senyawa 1-(3,4-diklorobenzoiloks imetil)-5-fluorourasil.....	45
A2. Perhitungan Rendemen Senyawa produk.....	47
Lampiran B. Nilai Resolusi pada Optimasi Eluen	
B 1. Eluen 6 :4.....	48
B 2. Eluen 7 : 3.....	48
Lampiran C. Foto penelitian	
C 1. Foto optimasi waktu reaksi menggunakan metode Refluks.....	50
C 2. Foto optimasi waktu reaksi menggunakan metode suhu ruangan.....	50
C 3. Foto optimasi waktu reaksi menggunakan metode <i>Icebath</i>	51
C 4. Foto hasil kromatografi kolom.....	52
C 5. Foto penotolan ulang hasil kromatografi kolom.....	53
C 6. Gambar Spektra Vial 8-15 Hasil Kromatografi Kolom.....	53
C 7. Gambar Spektra Produk pada Jam ke-17 Hasil Optimasi...	54
C 8. Hasil Chemoffice.....	54
C 9. Gambar Produk Sintesis.....	55
Lampiran D. Hasil Spektra H-NMR.....	56