



**SINTESIS DAN KARAKTERISASI  
SENYAWA ASAM 3-(3-KLOROBENZAMIDO)-4-METIL BENZOAT**

**SKRIPSI**

Oleh

**ADELIA DWI KUSUMANINGSIH**

**NIM 122210101108**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**



**SINTESIS DAN KARAKTERISASI  
SENYAWA ASAM 3-(3-KLOROBENZAMIDO)-4-METIL BENZOAT**

**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

**ADELIA DWI KUSUMANINGSIH**

**NIM 122210101108**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga saya diberi kekuatan dan kemudahan dalam menjalankan perkuliahan sampai akhirnya saya mampu menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibunda Isminingsih dan bapak Erfan Rosyidi yang selalu menyayangi dan memberi dukungan kepada penulis;
3. Bapak Dian Agung Pangaribowo, S.Farm., M.Farm., Apt. dan Ibu Indah Purnama Sary, S.Si., Apt., M.Farm yang telah dengan sabar membimbing dan membantu selama mengerjakan skripsi hingga terselesaikannya skripsi ini;
4. Bapak Dwi Koko P S.Farm., M.Sc., Apt dan Bapak Prof. Bambang Kuswandi, M.sc., Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk menguji serta memberikan saran hingga terselesaikannya skripsi ini;
5. Sahabat-sahabat terbaikku “Shampoo” Nanda, Icha dan Okta yang selalu menemani dan memberikan semangat serta dukungannya;
6. Teman-teman seperjuangan “Clan” Alya, Mufitriatus, Arya dan Agus yang telah banyak membantu, memberikan dukungan serta semangat kepada penulis;
7. Teman-teman angkatan 2012 “Petruk Rolas” yang secara langsung maupun tak langsung memberikan dukungannya.
8. Almamater Fakultas Universitas Jember.

**MOTO**

“Lakukanlah dengan sepenuh hati, karena yang dari hati akan menyentuh hati yang lain”

**(Andre Binarto)**

“Pendidikan mempunyai akar yang **pahit**, tapi buahnya **manis**”

**(Aristoteles)**

*“Sesungguhnya barang siapa yang bertaqwa dan bersabar, maka sesungguhnya Allah tidak menyia-nyaiakan pahala orang yang berbuat baik”*

**(terjemahan Surat Yusuf : 90)**

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Adelia Dwi Kusumaningsih

Nim : 122210101108

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “ **Sintesis dan Karakterisasi Senyawa ASAM 3-(3-KLOROBENZAMIDO)-4-METIL BENZOAT** ” adalah hasil karya sendiri, kecuali jika pengutipan substansi disebutkan sumbernya, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggungjawab 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, 21 Juli 2017

Yang Menyatakan,

Adelia Dwi Kusumaningsih

NIM. 122210101108

**SKRIPSI**

**SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA  
ASAM 3-(3-KLOROBENZAMIDO)-4-METIL BENZOAT**

Oleh

Adelia Dwi Kusumaningsih

NIM. 122210101108

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Dian Agung P, S.Farm.,M.Farm.,Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Indah Purnama Sary, S.Si.,Apt.,M.Farm

**PENGESAHAN**

**Skripsi berjudul “Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Asam 3-(3-klorobenzamido)-4-Metil Benzoat”** telah diuji dan disahkan oleh fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari : Jumat

Tanggal : 21 Juli 2017

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

Indah Purnama Sary, S.Si.,Apt.,M.Farm  
NIP. 198304282008122004

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Dwi Koko P, S.Farm.,M.Sc.Apt  
NIP. 198504282009121004

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

## ABSTRACT

*Benzoic acid derivative has been developed as new drugs that have antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, and anti-thrombotic. In this study, will be synthesized a new compound of benzoic acid derivative tha is 3-(3-chlorobenzamido)-4-methyl benzoic acid (33-KB) with reacting 3-amino-4-methyl benzoic and 3-chlorobenzoyl chloride. The reaction is a benzoylation with Schotten-Baumann method. Synthesis is done with optimum reaction conditions so that need to be optimized include reaction temperature, reaction time, and eluent. The reaction time is done 24 hours. The samples are taken at 1,2,3,4,5,6,12,24 hours than spotted on TLC plates and eluated with optimum eluent which is n-heksane : chloroform : athyl acetate (4:2:2) ; chloroform : ethyl acetate : asetic acid (100:5:1); and n-heksane : ethyl acetate (3:2). 33-kb compound can be synthesized by benzoylation reaction at room temperature (25-27° C).*

**Keyword :** *synthesis, 3-(3-cholrobenzamido)-4-methyl benzoic acid*

## RINGKASAN

**Sintesis dan Karakterisasi Asam 3(3-Klorobenzamido)-4-Metil Benzoat,**  
Adelia Dwi Kusumaningsih, 122210101108; 65 Halaman; Fakultas Farmasi  
Universitas Jember.

Pengembangan obat baru banyak dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan suatu obat yang mempunyai efek biologis terhadap suatu penyakit serta memberikan efek yang lebih baik dibandingkan obat yang sudah ada. Salah satu cara yaitu dengan memodifikasi struktur. Salah satu senyawa yang banyak dikembangkan yaitu asam benzoat dan turunannya yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Velika dan Kron, 2012), analgesik (Tamayanti *et al.*, 2016 dan Asteya, 2010), dan antitrombosis (Chandra *et al.*, 2014).

Berdasarkan data yang sudah ada, maka digunakan sebagai dasar dalam penelitian sintesis turunan asam benzoat yang belum pernah disintesis sebelumnya. Bahan awal yang digunakan asam 3-amino-4-metil benzoate direaksikan dengan 3-klorobenzoil klorida menghasilkan senyawa baru yaitu asam 3-(3-klorobenzamido)-4-metil benzoat (33-KB). Reaksi yang terjadi adalah substitusi nukleofilik bimolekuler, dimana pada senyawa asam 3-amino-4-metil benzoate mempunyai gugus  $-NH_2$  yang kaya akan elektron kemudian menyerang  $-Cl$  pada 3-klorobenzoil klorida membentuk suatu ikatan amida antara kedua senyawa.

Tahapan sintesis terbagi menjadi 4 tahap yaitu sintesis, pemurnian senyawa hasil sintesis, identifikasi dan karakterisasi struktur. Pada tahap sintesis dilakukan optimasi kondisi sintesis menggunakan metode sintesis dengan suhu ruang ( $25-27^\circ C$ ), refluks ( $60^\circ C$ ), dan *icebath* ( $2-5^\circ C$ ), dan dipilih metode sintesis dengan suhu ruang dengan kondisi yang lebih optimum dan waktu reaksi 12 jam serta didapatkan rendemen sebelum dilakukan pemisahan menggunakan kromatografi kolom sebesar 56,682%, kemudian dilakukan optimasi eluen untuk mendapatkan kondisi eluen yang digunakan untuk pemurnian dan analisis KLT yang optimum. Eluen dengan komposisi kloroform : etil asetat : asam asetat

(100:5:1) dipilih karena mempunyai nilai resolusi ( $R_s$ ) paling bagus yaitu 1,68. Tahapan selanjutnya adalah pemurnian senyawa hasil sintesis menggunakan kromatografi kolom, hasilnya tidak dapat dipisahkan dari bahan awal sehingga menghasilkan 3 noda yang terdiri dari noda kedua bahan awal dan noda produk. Kemudian lempeng KLT pada noda produk dikerok untuk dipisahkan, namun masih belum dapat terpisah dengan rendemen 3,226%. Tahap selanjutnya dilakukan identifikasi dengan menggunakan FTIR-KBr yang menunjukkan bahwa senyawa mempunyai ikatan amida. Karakterisasi yang dilakukan didapatkan hasil bahwa senyawa target memiliki bentuk serbuk kekuningan, tidak dapat dilakukan uji titik lebur dikarenakan senyawa target yang tidak murni.

## PRAKATA

Puji syukur keharidat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ Sintesis dan Karakterisasi Senyawa ASAM 3-(3-KLOROBENZAMIDO)-4-METIL BENZOAT”. 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. Ibu Lestyo Wulandari S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Bapak Dian Agung Pangaribowo, S.Farm., M.Farm., Apt. dan Ibu Indah Purnama Sary, S.Si., Apt., M.Farm selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar membimbing dan membantu selama mengerjakan skripsi hingga terselesaikannya skripsi ini;
3. Bapak Dwi Koko P, S.Farm., M.Sc., Apt dan Bapak Prof. Bambang Kuswandi, M.sc., Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk menguji serta memberikan saran dan masukan hingga terselesaikannya skripsi ini;
4. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dalam masalah perkuliahan;
5. Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Laboratorium Kimia Farmasi atas segala bantuan selama penulis melakukan penelitian;
6. Orang tua, adik, kakak serta seluruh keluarga yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
7. Teman-teman seperjuangan “Clan” Leriana Ayyu, Mufitriatus, I Kadek Arya dan Muhamad Agus, yang telah banyak membantu, memberikan semangat serta dukungan selama penelitian;

8. Fauzan Arrozi atas bantuan dan dukungannya dalam menyelesaikan penelitian maupun penulisan skripsi;
9. Sahabat-sahabat tercinta “Shampoo” Nanda, Icha dan Okta atas semangat dan dukungannya selama penelitian maupun pengerjaan skripsi;
10. Seluruh teman-teman “Chemistry” yang telah menemani dan memberikan semangat serta dukungannya selama penelitian;
11. Shahnas Apsari dan Maghfiroh Vidyawati yang telah menemani dalam mengerjakan dan sebagai teman begadang selama pengerjaan penulisan skripsi;
12. Seluruh pihak yang turut membantu saya selama menempuh perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
13. Almamater Fakultas Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini asih 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, Juli 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	5
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	5
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	5
<b>1.5 Batasan Masalah</b> .....	<b>6</b>
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 Reaksi Substitusi Nukleofilik (S<sub>N</sub>2)</b> .....	7
2.1.1 Mekanisme Reaksi S <sub>N</sub> 2.....	7
2.1.2 Pelarut Pada Reaksi S <sub>N</sub> 2 .....	8
<b>2.2 Reaksi Benzoilasi <i>Schotten-Baumann</i></b> .....	9
2.2.1 Prosedur Asli Reaksi <i>Schottem-Baumann</i> .....	9
2.2.2 Reaksi <i>Schottem-Baumann</i> yang Dimodifikasi .....	10
<b>2.3 Tinjauan Tentang Bahan Baku Sintesis</b> .....	
2.3.1 Asam 3-amino-4-metil benzoat.....	
2.3.2 3-Klorobenzoil klorida.....	12
<b>2.4 <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)</b> .....	12
<b>2.5 <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (NMR)</b> .....	15
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
<b>3.1 Jenis Penelitian</b> .....	18
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	18
3.2.1 Tempat Penelitian .....	18
3.2.2 Waktu Penelitian.....	18
<b>3.3 Kerangka Operasional</b> .....	19

<b>3.4 Definisi Operasional</b> .....	19
<b>3.5 Variabel Penelitian</b> .....	20
<b>3.6 Alat dan Bahan Penelitian</b> .....	20
<b>3.7 Prosedur Penelitian</b> .....	21
3.7.1 Optimasi Kondisi Sintesis.....	21
3.7.2 Sintesis Senyawa 33-KB.....	21
3.7.3 Karakterisasi Senyawa.....	23
3.7.4 Kemurnian Senyawa.....	23
3.7.5 Identifikasi Struktur.....	24
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
<b>4.1 Sintesis Senyawa Target</b> .....	25
<b>4.2 Optimasi Kondisis Sintesis</b> .....	28
4.2.1 Optimasi Suhu dan Waktu Reaksi.....	28
4.2.2 Optimasi Eluen.....	32
<b>4.3 Pemurnian Senyawa Hasil Sintesis</b> .....	33
4.3.1 Kromatografi Kolom.....	33
4.3.2 Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	35
<b>4.4 Karakterisasi Senyawa Hasil Sintesis</b> .....	37
4.4.1 Uji Organoleptis.....	37
4.4.2 Uji Titik Lebur.....	37
<b>4.5 Identifikasi Struktur</b> .....	37
4.5.1 Identifikasi Struktur dengan FTIR-KBr.....	37
4.5.2 Identifikasi Struktur dengan NMR.....	39
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	41
<b>5.2 Saran</b> .....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	42

**DAFTAR TABEL**

	<b>Halaman</b>
2.1 Tabel Korelasi Serapan Gugus Fungsi pada FTIR.....	14
2.2 Pergeseran Kimia Proton $^1\text{H-NMR}$ .....	16
2.3 Pergeseran Kimia Karbon $^{13}\text{C-NMR}$ .....	17
4.1 Perbandingan luas area kromatogram produk antar metode .....	31
4.2 Perbandingan nilai Rf dari beberapa komposisi eluen.....	33
4.3 Hasil uji organoleptis produk hasil sintesis dan bahan awal.....	37
4.4 Interpretasi Spektra IR produk hasil sintesis.....	38

DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
1.1 Struktur Asam Benzoat .....	1
1.2 Struktur 2-(3-(klorometil)benzoiloksi benzoat dan 2-(4-(klorometil)benzoiloksi) benzoat .....	2
1.3 Struktur 2-(2'-klorobenzoiloksi) benzoat.....	3
1.4 Struktur metil-2-asetoksibenzoat.....	3
1.5 Struktur asam 3-amino-4-metil benzoat dan 33-KB .....	4
2.1 Reaksi Substitusi Nukleofilik ( $S_N2$ ).....	7
2.2 Struktur Contoh Pelarut Polar Aprotik.....	8
2.3 Perubahan Trigonal Menjadi Tetrahedral .....	9
2.4 Reaksi <i>Schotten-Baumann</i> dalam pembentukan amida .....	9
2.5 Reaksi Pembentukan Senyawa 33-KB.....	11
2.6 Struktur Asam 3-amino-4metil benzoat .....	12
2.7 Struktur 3-Klorobenzoil klorida.....	12
3.1 Bagan Kerangka Operasional.....	19
3.2 Tahapan Metode Sintesis .....	22
4.1 Mekanisme Reaksi Pembentukan Senyawa 33-KB .....	25
4.2 Mekanisme TEA sebagai Katalis Nukleofilik.....	27
4.3 Hasil eluasi KLT metode suhu ruang.....	29
4.4 Hasil eluasi KLT metode refluks .....	29
4.5 Hasil eluasi KLT metode <i>icebath</i> .....	30
4.6 Hasil eluasi perbandingan produk antar metode .....	31
4.7 Hasil eluasi optimasi eluen.....	33
4.8 Hasil eluasi fraksi kromatografi kolom interval 5 fraksi.....	34
4.9 Hasil eluasi KLT preparative .....	35
4.10 Kromatogram 3 dimensi hasil KLT-Densitometri .....	36
4.11 Spektra hasil <i>purity</i> dengan KLT-Densitometri .....	36
4.12 Spektra IR senyawa target.....	38

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Usaha penemuan dan pengembangan obat baru banyak dilakukan seiring dengan majunya teknologi dan ilmu pengetahuan. Penemuan dan pengembangan obat baru bertujuan untuk mendapatkan suatu obat yang mempunyai efek biologis terhadap suatu penyakit serta memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan obat yang sudah ada. Salah satu cara pengembangan obat yaitu dengan modifikasi struktur senyawa induk yang bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang memiliki efek yang lebih baik dari senyawa induknya, lebih aman, dapat meminimalisir toksisitas, dan lebih stabil (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Salah satu senyawa yang banyak dikembangkan yaitu asam benzoat dan turunannya.

Asam benzoat dan turunannya merupakan salah satu senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat baru karena memiliki berbagai aktivitas. Diantaranya dapat berperan sebagai senyawa antioksidan, analgesik, antiinflamasi, maupun antitrombotik. Struktur asam benzoat dapat dilihat pada gambar 1.1.

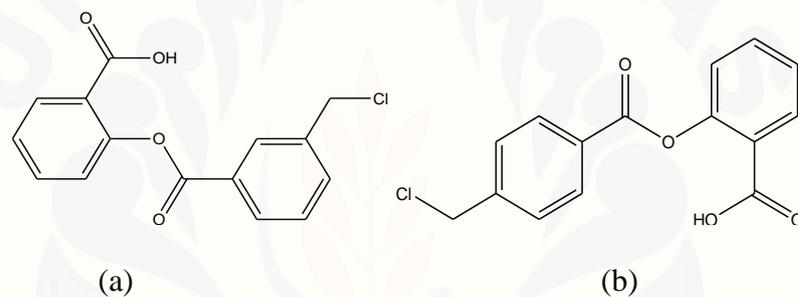


Gambar 1.1 Struktur umum senyawa asam benzoat

Velika dan Kron (2012) menguji 14 turunan asam benzoat yang berbeda terhadap superoksida radikal. Hasilnya yaitu turunan monohidroksibenzoat memiliki sifat antioksidan paling baik. Senyawa dengan gugus hidroksil di posisi orto dan para kelompok karboksilat menunjukkan sifat antioksidan terbaik.

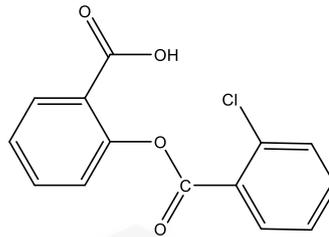
Struktur dan posisi gugus hidroksil sangat penting bagi aktivitas antioksidan (Velika dan Kron, 2012).

Tamayanti *et al.*, melakukan penelitian sintesis 2 senyawa turunan asam benzoat dan uji aktivitas analgesik dengan metode *Schotten-Baumann*. Sintesis senyawa pertama 2-(3-(klorometil)benzoiloksi) benzoat dengan mereaksikan asam salisilat dan asam 3-klorometil benzoil senyawa kedua yaitu 2-(4-(klorometil)benzoiloksi) benzoat dengan mereaksikan asam salisilat dengan asam 4-klorometil benzoat. Hasilnya kedua senyawa tersebut memiliki aktivitas analgesik lebih tinggi dibanding asam salisilat (Tamayanti *et al.*, 2016). Struktur 2-(3-(klorometil)benzoiloksi) benzoat dan 2-(4-(klorometil)benzoiloksi) benzoat dapat dilihat pada gambar 1.2.



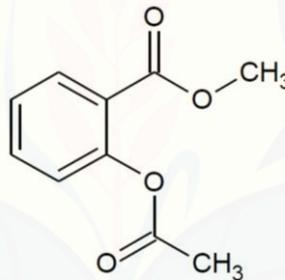
Gambar 1.2. Struktur (a) 2-(3-(klorometil)benzoiloksi) benzoat dan (b) 2-(4-(klorometil)benzoiloksi) benzoat

Asteya, melakukan penelitian melalui reaksi *Schotten-Baumann* dengan mereaksikan 2-klorobenzoil klorida dan asam 2-hidroksi benzoat. Dilakukan substitusi atom H pada asam 2-hidroksi benzoat dengan 2-klorobenzoil klorida dan menghasilkan senyawa asam 2-(2'-klorobenzoiloksi)benzoat (Gambar 1.3). Hasil sintesis menunjukkan aktivitas analgesik lebih besar dibandingkan senyawa asam 2-asetoksi benzoat yang merupakan turunan senyawa 2-hidroksi benzoat (Asteya, 2010).



Gambar 1.3 Struktur 2-(2'-klorobenzoiloksi)benzoat

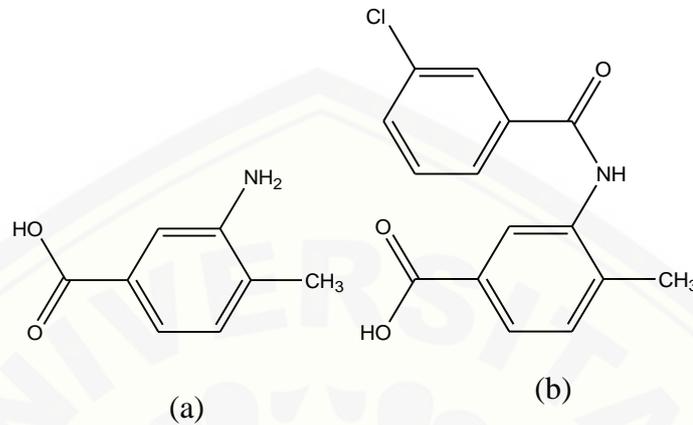
Chandra *et al.*, telah melakukan penelitian sintesis dan uji aktivitas antitrombosis senyawa metil 2-asetoksibenzoat (metil asetilsalisilat) dengan mereaksikan minyak gandapura (mengandung 100% metil salisilat) dengan anhidrida asetat. Hasil sintesis menunjukkan senyawa memiliki aktivitas antitrombosis yang berbanding lurus dengan besarnya dosis dan lama waktu pemakaian (Chandra *et al.*, 2014). Struktur metil 2-asetoksibenzoat dapat dilihat pada gambar 1.4.



Gambar 1.4 Struktur metil 2-asetoksibenzoat

Berdasarkan penelitian di atas maka muncul suatu pemikiran untuk melakukan sintesis turunan asam benzoat yaitu asam 3-(3-klorobenzamido)-4-metil benzoat (33-KB) yang telah memenuhi aturan Lipinski, yaitu (1) berat molekul senyawa 33-KB kurang dari 500 Da (2) nilai log P kurang dari 5 (3) jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan (4) jumlah ikatan hidrogen kurang dari  $10^{25}$  sehingga nantinya dapat dikembangkan sebagai obat baru. Metode sintesis yang digunakan yaitu metode benzoilasi *Schotten-Baumann*. Senyawa asam 3-(3-klorobenzamido)-4-metil benzoat (33-KB) dihasilkan dengan mereaksikan senyawa asam 3-amino-4-metil benzoat dan 3-Klorobenzoil klorida.

Struktur senyawa asam 3-amino-4-metil benzoat dan senyawa 33-KB dapat dilihat pada gambar 1.5.



Gambar 1.5. (a) Struktur asam 3-amino-4-metilbenzoat dan (b) struktur 33-KB

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi kondisi analisis meliputi optimasi lama reaksi dan optimasi suhu reaksi. Pada akhir penelitian hasil sintesis akan dilakukan pemurnian dengan Kromatografi kolom, kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan titik lebur serta karakterisasi dengan uji organoleptis meliputi warna dan bentuk kristal. Kemudian dilakukan identifikasi stuktur menggunakan metode spektrometri FTIR,  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$ .

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Bagaimanakah kondisi optimum reaksi sintesis senyawa 33-KB yang meliputi lama reaksi dan suhu reaksi ?
2. Berapa rendemen yang didapatkan dari hasil sintesis senyawa 33-KB?
3. Bagaimana kemurnian secara Kromatorafi Lapis Tipis (KLT) dan titik lebur senyawa 33-KB?
4. Bagaimana identifikasi stuktur dengan spektroskopi (spektra FTIR, spektra  $^1\text{H-NMR}$  dan spektra  $^{13}\text{C-NMR}$ ) senyawa 33-KB ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka tujuan penelitian adalah :

1. Menentukan kondisi optimum reaksi sintesis senyawa 33-KB yang meliputi lama reaksi dan suhu reaksi.
2. Menghitung banyak rendemen yang didapatkan dari sintesis senyawa 33-KB.
3. Menentukan kemurnian senyawa 33-KB
4. Menentukan identitas stuktur senyawa 33-KB.

## 1.4 Manfaat Penelitian

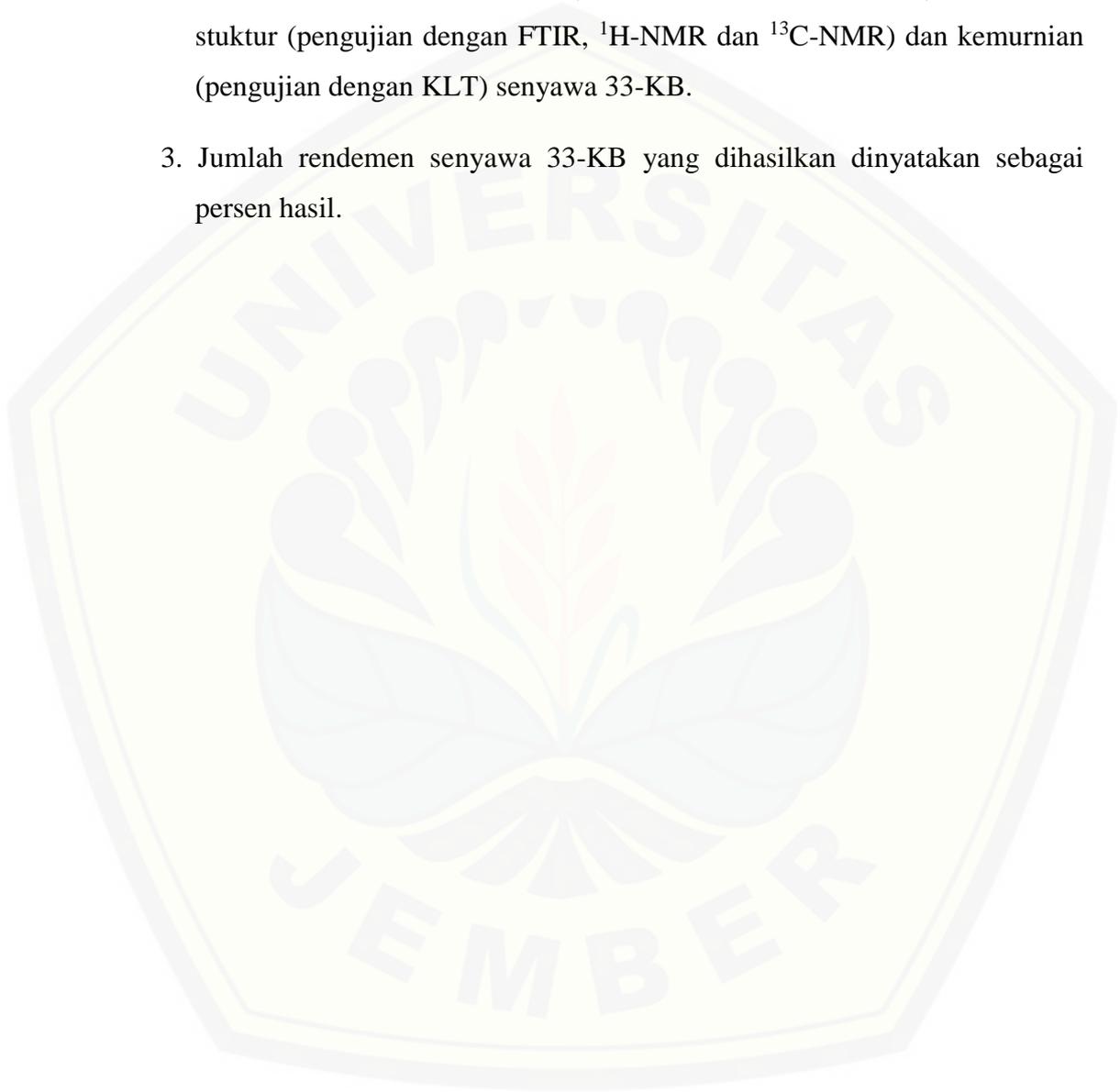
Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

1. Mengasah kemampuan, keahlian dan kreativitas di bidang sintesis bahan obat.
2. Memberikan informasi tentang metode sintesis dari turunan asam benzoat yaitu senyawa 33-KB melalui reaksi benzoilasi (*Schotten-Baumann*).
3. Memberikan sumbangan yang bermakna tentang penemuan obat baru dan melandasi untuk penelitian lebih lanjut tentang aktivitas turunan asam benzoat lainnya.

### 1.5 Batasan Masalah

Adapun batasan masalah dari penelitian ini adalah :

1. Penelitian ini terfokus pada sintesis senyawa 33-KB melalui benzoilasi.
2. Karakterisasi sifat fisika kimia (bentuk, warna dan titik lebur), identifikasi struktur (pengujian dengan FTIR,  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$ ) dan kemurnian (pengujian dengan KLT) senyawa 33-KB.
3. Jumlah rendemen senyawa 33-KB yang dihasilkan dinyatakan sebagai persen hasil.



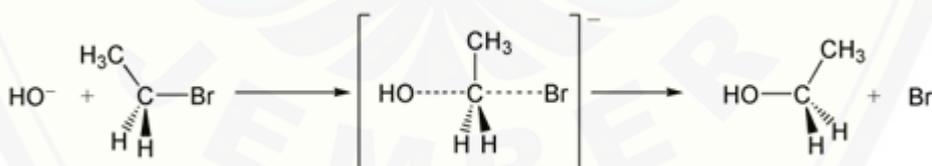
## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Reaksi Substitusi Nukleofilik (S<sub>N</sub>2)

Reaksi substitusi nukleofilik merupakan reaksi dimana terjadi penyerangan secara selektif oleh nukleofil yang kaya akan elektron ke muatan positif dari sebuah atom C pada rantai karbon yang mengikat gugus pergi (*leaving group*) sehingga nukleofil akan menggantikan posisi gugus pergi tersebut. Pada reaksi substitusi nukleofilik antara alilhalida dengan nukleofilik, halida disebut sebagai gugus pergi yang berarti gugus tersebut dapat digeser dari ikatannya dengan suatu atom karbon. Reaksi substitusi nukleofilik tergantung pada konsentrasi dari kedua pereaksi, apabila konsentrasi kedua pereaksi di tingkatkan dua kali lipat maka laju reaksi akan naik sebanyak empat kali lipat maka reaksi tersebut mengikuti orde kedua (McMurry, 2008).

#### 2.1.1. Mekanisme S<sub>N</sub>2

Reaksi S<sub>N</sub>2 adalah reaksi substitusi nukleofilik bimolekuler (orde 2) yang berlangsung satu tahap melalui tahap transisi (Bruice, 2003). Mekanisme umum reaksi S<sub>N</sub>2 dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Reaksi substitusi nukleofilik (S<sub>N</sub>2)

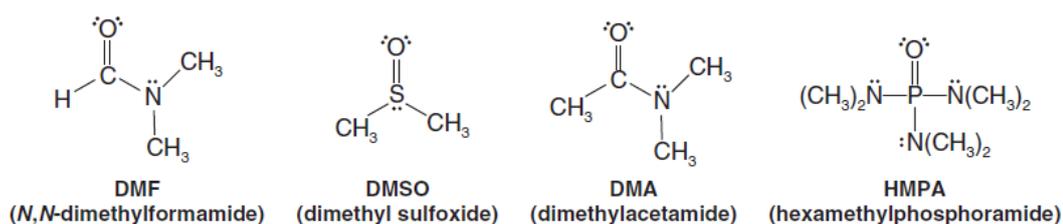
HO<sup>-</sup> sebagai nukleofil akan menyerang atom karbon sp<sup>3</sup> (C-Br) dari arah belakang sehingga antara HO dengan Br (gugus pergi) terjadi asosiasi. Bila sebuah nukleofil menabrak sisi belakang suatu atom karbon tetrahedral yang terikat pada sebuah halogen akan terjadi dua peristiwa sekaligus, yaitu : (1) suatu ikatan baru mulai terbentuk (2) ikatan C-X mulai putus. Proses ini disebut proses setahap atau proses serempak. Ketika pereaksi diubah menjadi produk, maka harus

melewati suatu keadaan-antara (transisi) yang memiliki energi potensial tinggi dibandingkan energi pereaksi atau produk. Pada keadaan transisi melibatkan dua partikel ( $\text{Nu}^-$  dan  $\text{RX}$ ), oleh sebab itu reaksi bersifat bimolekuler.

### 2.1.2. Pelarut Pada Reaksi $\text{S}_{\text{N}}2$

Laju reaksi  $\text{S}_{\text{N}}2$  sangat dipengaruhi oleh jenis pelarut. Terdapat dua jenis pelarut yaitu protik dan polar aprotik. Pelarut protik (berproton) misalnya, etanol dan metanol biasanya mengandung gugus  $-\text{OH}$  atau  $-\text{NH}_2$ . Pelarut ini merupakan jenis pelarut yang buruk untuk digunakan pada reaksi  $\text{S}_{\text{N}}2$ . hal ini karena pelarut protik akan menurunkan kecepatan reaksi  $\text{S}_{\text{N}}2$  dengan cara mengelilingi reaktan nukleofilik dan menurunkan energinya. Molekul pelarut mengelilingi nukleofilik dan membentuk ikatan hidrogen sehingga dapat menstabilkan nukleofiliknya dan memperlambat reaksi  $\text{S}_{\text{N}}2$  (McMurry, 2008)

Reaksi  $\text{S}_{\text{N}}2$  akan berlangsung dengan baik apabila menggunakan pelarut polar aprotik yang tidak memiliki gugus  $-\text{OH}$  dan  $-\text{NH}$ . Pelarut ini akan menaikkan kecepatan reaksi  $\text{S}_{\text{N}}2$  dengan menaikkan energi nukleofiliknya. Pelarut polar aprotik memiliki momen dipol yang besar dan dapat melarutkan spesi bermuatan positif dari kutub negatif yang dimilikinya. Selain itu pelarut aprotik memiliki polaritas yang tinggi sehingga dapat melarutkan garam-garam dan cenderung untuk melarutkan kation dari pada anion logam nukleofiliknya yang mengakibatkan anion-anion menjadi tidak tersolvasi dan menaikkan energi nukleofiliknya sehingga reaksi  $\text{S}_{\text{N}}2$  menjadi lebih cepat. Contoh pelarut polar aprotik antara lain : etil asetat, diklorometana, aseton, asetonitril, DMF, THF, DMSO (McMurry, 2008). Struktur contoh pelarut polar aprotik dapat dilihat pada gambar 2.2.

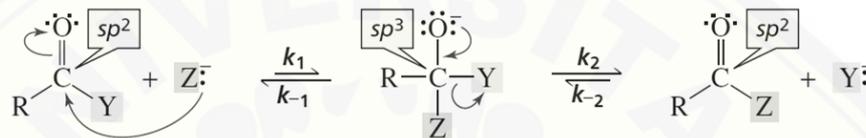


Gambar 2.2 Struktur contoh pelarut polar aprotik (Solomon, 2011)

## 2.2. Reaksi Benzoilasi *Schotten-Baumann*

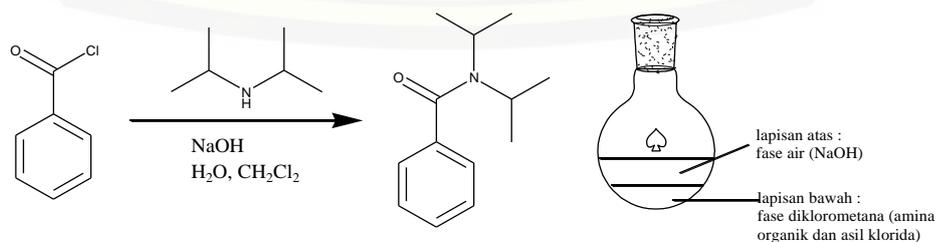
### 2.2.1 Prosedur Asli reaksi *Schotten-Baumann*

Dalam prosedur asli reaksi (*Schotten-Baumann*) terjadi suatu reaksi antara yaitu membentuk intermediet tetrahedral, dimana susunan ikatan sekitar atom karbon (C) yang awalnya ikatan rangkap berubah dari bentuk trigonal menjadi tetrahedral (Gambar 2.3).



Gambar 2.3 Perubahan trigonal menjadi tetrahedral (Bruice, 2003)

Intermediet tetrahedral merupakan hasil dari adisi nukleofilik ke gugus karbonil. Intermediet tetrahedral harus runtuh karena hanya merupakan perantara bukan produk akhir, oleh karena itu salah satu gugus harus dapat lepas dan membawa pergi muatan negatif dari anion alkoksida yang terbentuk, gugus yang lepas tersebut merupakan gugus pergi. Kemungkinan gugus digantikan oleh gugus lain tergantung pada kebasaaan relatif dari kedua gugus. Semakin lemah kebasaaan suatu gugus, kemampuan untuk pergi lebih baik. Gugus pergi yang baik adalah anion stabil (basa konjugat) dari turunan asam kuat selain itu basa lemah juga merupakan gugus pergi yang baik karena basa lemah tidak bisa berbagi elektron seperti yang dilakukan oleh basa kuat, contoh : ion halida ( $I^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ). Metode reaksi *Schotten-Baumann* yang asli dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4. Reaksi *Schotten-Baumann* dalam pembentukan amida (Clayden, 2001)

Mekanisme tersebut menunjukkan pembentukan amida dari asam klorida dan amina dengan memproduksi satu ekuivalen HCl. HCl tersebut perlu dinetralkan oleh senyawa yang ekuivalen dengan amina. Alternatifnya yaitu menambahkan basa yang dapat menetralkan HCl seperti dengan penambahan NaOH. Namun terdapat masalah apabila ditambah dengan NaOH, karena OH<sup>-</sup> juga dapat menyerang asil klorida sehingga membentuk asam karboksilat. Untuk mengatasi hal tersebut dilakukan reaksi dalam dua fase yaitu air dan diklorometana. Amina organik dan asil klorida berada pada lapisan diklorometana (lapisan bawah), sementara basa (NaOH) tetap berada pada lapisan air (lapisan atas). Diklorometana dan kloroform merupakan dua pelarut organik yang umum digunakan karena lebih berat dari pada air (Clayden, 2001).

#### 2.2.2. Reaksi *Schotten-Baumann* yang Dimodifikasi

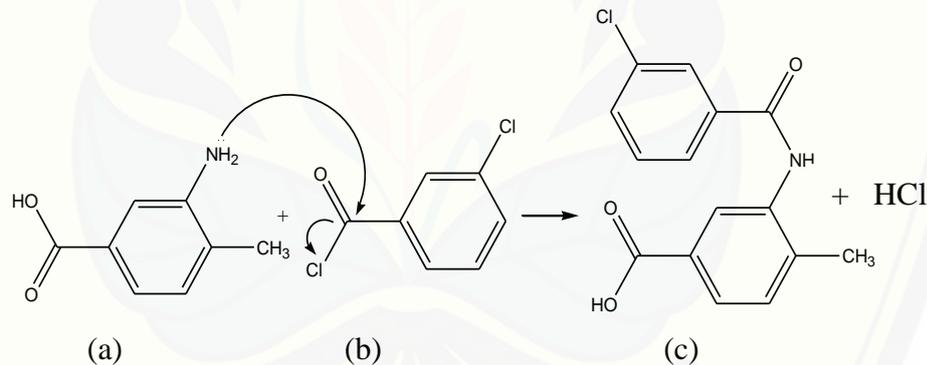
Benzoilasi merupakan salah satu reaksi yang umum digunakan dalam sintesis suatu senyawa organik. Terdapat beberapa pereaksi yang dapat digunakan antara lain benzoil klorida, anhidrida benzoat, benzoil tetrazol, dan benzoil sianida. Diantara beberapa pereaksi yang dapat digunakan, benzoil klorida merupakan pereaksi yang paling banyak digunakan karena banyak tersedia dan relatif murah. Benzoil klorida merupakan golongan asil halida. Benzoil klorida terurai baik dengan pemanasan atau paparan udara lembab atau air. (Kraus dan Douglass, 2007)

Reaksi *Schotten-Baumann* adalah metode untuk mensintesis amida dari amina dan asam klorida. Kadang reaksi tersebut juga digunakan untuk menunjukkan reaksi antara asam klorida dan alkohol untuk membentuk ester. Reaksi ini pertama kali dijelaskan pada tahun 1883 oleh ahli kimia Jerman Carl Eugen Baumann dan Schotten. Prinsip reaksi ini yaitu reaksi organik yang digunakan untuk mengkonversi asil halida atau anhidrida ke amida jika bereaksi dengan amina atau basa, atau ester jika direaksikan dengan alkohol atau basa.

Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis turunan asam benzoat melalui reaksi benzoilasi (*Schotten-Baumann*) senyawa asam 3-amino-4-metilbenzoat

dengan 3-Klorobenzoil klorida membentuk senyawa 33-KB. Reaksi *Schotten-Baumann* yang digunakan merupakan reaksi yang telah dimodifikasi. Dimana pada metode aslinya basa yang tambahkan untuk menetralkan HCl yang terbentuk adalah NaOH, namun pada penelitian ini digunakan basa natrium bikarbonat.

Untuk membentuk senyawa amida 33-KB dilakukan melalui reaksi substitusi nukleofilik. Mekanisme reaksi pembentukan 33-KB melalui reaksi substitusi benzoil yang diserang oleh atom N dari gugus NH pada asam 3-amino-4-metil benzoat sebagai nukleofil pada atom C karbonil bermuatan positif parsial (atom karbon ujung alkil halida) dari 3-klorobenzoil klorida diikuti lepasnya ion klorida (karena halida atau dalam reaksi ini klorida adalah gugus pergi yang baik). Ion klorida yang terlepas akan berikatan dengan atom H sehingga membentuk produk samping HCl. Adapun reaksi pembentukan 33-KB ditunjukkan pada gambar 2.5



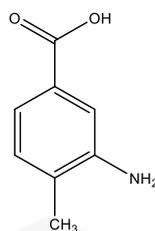
Gambar 2.5 Reaksi pembentukan senyawa 33-KB (a) asam 3-amino-4-metil benzoat; (b) 3-klorobenzoil klorida; (c) 33-KB

### 2.3. Tinjauan Tentang Bahan Baku Sintesis

Pada penelitian ini digunakan dua bahan awal untuk mensintesis senyawa 33-KB, yaitu asam 3-amino-4-metil benzoat dan 3-klorobenzoil klorida.

#### 2.3.1. Asam 3-amino-4-metilbenzoat

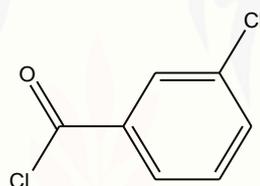
Asam 3-amino-4-metilbenzoat (Gambar 2.6) memiliki rumus molekul  $C_8H_9NO_2$  dengan masa molar 151,16256 g/mol. Rentang titik leleh senyawa ini adalah 164-168 °C. Asam 3-amino-4-metilbenzoat merupakan turunan dari asam benzoat dengan pemerian serbuk hablur berwarna putih.



Gambar 2.6. Struktur Asam 3-amino-4-metilbenzoat

### 2.3.2. 3-Klorobenzoil klorida

3-Klorobenzoil klorida (Gambar 2.7) memiliki rumus molekul  $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{COCl}$  dengan masa molar 175,01 g/mol. Senyawa ini berbentuk cairan bening. Mempunyai berat jenis 1,367 g/mL. (Sigma Aldrich , 2016). Struktur 3-klorobenzoil klorida dapat dilihat pada gambar 2.8.



Gambar 2.7. Struktur 3-Klorobenzoil klorida

## 2.4. *Fourier Transform Infrared (FTIR)*

FTIR (*Fourier Transform Infrared*), yaitu salah satu instrumen yang menggunakan prinsip spektroskopi. Metode spektroskopi yang digunakan adalah metode absorpsi, yaitu metode spektroskopi yang didasarkan pada perbedaan penyerapan radiasi inframerah. Absorpsi inframerah oleh suatu materi terjadi apabila memenuhi dua persyaratan, yaitu kesesuaian antara frekuensi radiasi inframerah dengan frekuensi vibrasional molekul sampel dan perubahan momen dipol selama vibrasi (Chatwal, 1985). Prinsip kerja dari spektroskopi IR adalah interaksi antara sinar IR dengan materi dimana suatu molekul akan bervibrasi apabila sinar pada panjang gelombang IR terserap (Pavia *et al.*, 2001).

Komponen utama spektroskopi FTIR adalah interferometer Michelson yang mempunyai fungsi menguraikan radiasi inframerah menjadi komponen-komponen frekuensi (Pavia *et al.*, 2001). Keuntungan dari metode tersebut adalah

dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dalam berbagai fase (gas, cair atau padat).

Spektroskopi IR dilengkapi dengan transformasi fourier untuk deteksi dan analisis hasil spektrumnya. Spektroskopi inframerah berguna untuk identifikasi senyawa organik karena spektrumnya yang sangat kompleks yang terdiri dari banyak puncak (Silviah *et al.*, 2014). Fungsi utama dari spektroskopi ini adalah mengenal struktur molekul khususnya gugus fungsional serta lingkungannya.

Beberapa pita absorpsi IR dapat dikhususkan pada vibrasi dari masing-masing ikatan dan pita ini sangat berguna untuk mengidentifikasi gugus fungsi yang terdapat dalam molekul yang diidentifikasi. Posisi pita absorpsi IR dipengaruhi oleh banyak faktor termasuk ikatan hidrogen dan konjugasi, yang mana menyebabkan pergeseran panjang gelombang ke lebih rendah dan cincin yang meningkatkan pergeseran panjang gelombang.

Analisis gugus fungsi suatu sampel dilakukan dengan membandingkan pita absorpsi yang terbentuk pada spektrum inframerah menggunakan tabel korelasi dan menggunakan spektrum senyawa pembanding yang sudah diketahui (Anam *et al.*, 2007).

Prediksi hasil FTIR pada senyawa 33-KB yaitu terdapat gugus-gugus fungsional utama pada senyawa 33-KB, gugus fungsional tersebut diantaranya adalah amida sekunder (NH) pada  $3300\text{ cm}^{-1}$ , C=O amida pada  $1680\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$ , C=C aromatis pada  $1600$  dan  $1475\text{ cm}^{-1}$ , C-H aromatis pada  $3150\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$  dan C-Cl pada  $785\text{-}540\text{ cm}^{-1}$ . Tabel korelasi serapan gugus fungsi dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Tabel korelasi serapan masing-masing gugus fungsi (Pavia *et al.*, 2001)

Type of Vibration		Frequency ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensity	Page Reference
C-H	Alkanes (stretch)	3000-2850	s	29
	-CH <sub>3</sub> (bend)	1450 and 1375	m	
	-CH <sub>2</sub> - (bend)	1465	m	
	Alkenes (stretch)	3100-3000	m	31
	(out-of-plane bend)	1000-650	s	
	Aromatics (stretch)	3150-3050	s	41
	(out-of-plane bend)	900-690	s	
	Alkyne (stretch)	ca. 3300	s	33
	Aldehyde	2900-2800	w	54
		2800-2700	w	
C-C	Alkane	Not interpretatively useful		
C=C	Alkene	1680-1600	m-w	31
	Aromatic	1600 and 1475	m-w	41
C≡C	Alkyne	2250-2100	m-w	33
C=O	Aldehyde	1740-1720	s	54
	Ketone	1725-1705	s	56
	Carboxylic acid	1725-1700	s	60
	Ester	1750-1730	s	62
	Amide	1680-1630	s	68
	Anhydride	1810 and 1760	s	71
	Acid chloride	1800	s	70
C-O	Alcohols, ethers, esters, carboxylic acids, anhydrides	1300-1000	s	45, 48, 60, 62, and 71
O-H	Alcohols, phenols			
	Free	3650-3600	m	47
	H-bonded	3400-3200	m	47
	Carboxylic acids	3400-2400	m	61
N-H	Primary and secondary amines and amides			
	(stretch)	3500-3100	m	72
	(bend)	1640-1550	m-s	72
C-N	Amines	1350-1000	m-s	72
C=N	Imines and oximes	1690-1640	w-s	75
C≡N	Nitriles	2260-2240	m	75
X=C=Y	Allenes, ketenes, isocyanates, isothiocyanates	2270-1940	m-s	75
N=O	Nitro (R-NO <sub>2</sub> )	1550 and 1350	s	77
S-H	Mercaptans	2550	w	79
S=O	Sulfoxides	1050	s	79
	Sulfones, sulfonyl chlorides, sulfates, sulfonamides	1375-1300 and 1350-1140	s	80
C-X	Fluoride	1400-1000	s	83
	Chloride	785-540	s	83
	Bromide, iodide	<667	s	83

## 2.5. Spektroskopi *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR)

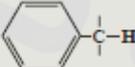
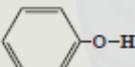
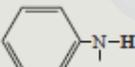
Spektroskopi NMR merupakan aplikasi dari fenomena NMR untuk mempelajari karakteristik fisika, kimia, dan biologi materi. Spektroskopi NMR digunakan oleh ahli kimia untuk mengidentifikasi struktur kimia menggunakan teknik satu dimensi. Struktur dua dimensi digunakan untuk menentukan struktur molekul yang kompleks (Das, 2004). Spektroskopi NMR yang paling sering digunakan adalah  $^{13}\text{C}$ -*Nuclear Magnetic Resonance* ( $^{13}\text{C}$ -NMR) dan  $^1\text{H}$ -*Nuclear Magnetic Resonance* ( $^1\text{H}$ -NMR).  $^1\text{H}$ -NMR menghasilkan informasi tentang jumlah dan letak proton (atom hidrogen) pada senyawa organik. Prinsip dasar  $^1\text{H}$ -NMR adalah penyerapan gelombang radio oleh inti-inti tertentu dalam molekul organik, apabila molekul ini berada dalam medan magnet yang kuat.  $^{13}\text{C}$ -NMR menghasilkan informasi struktur dari atom karbon dalam senyawa organik.

Spektra NMR biasanya didapat dengan melarutkan sampel dalam pelarut yang tepat. Karena pelarut memiliki konsentrasi lebih tinggi dari sampel. Proton dalam pelarut akan mengganggu resonansi puncak dari sampel. Oleh karena itu, spektroskopi NMR menggunakan *deuterated solvent* seperti  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  dan sebagainya. Standar yang digunakan dalam  $^1\text{H}$ -NMR adalah *tetramethylsilane* (TMS). Fungsi dari standar tersebut yaitu untuk membandingkan antara frekuensi proton dari senyawa yang diidentifikasi dengan proton dari senyawa standar (Anderson, 2004).

Untuk mengetahui struktur dari suatu senyawa dari spektra  $^1\text{H}$ -NMR yang dihasilkan dibandingkan dengan jumlah posisi relatif serapan dalam spektrum  $^1\text{H}$ -NMR. Pergeseran kimia proton  $^1\text{H}$ -NMR dapat dilihat pada tabel 2.2 dan pergeseran kimia karbon  $^{13}\text{C}$ -NMR dapat dilihat pada tabel 2.3.

Prediksi hasil  $^1\text{H}$ -NMR untuk senyawa 33-KB berdasarkan struktur dari senyawa tersebut menghasilkan 7 puncak diantaranya terdapat pergeseran proton yang khas yaitu pada 5,0-9,0 yang menunjukkan adanya amida sekunder dan pada 11,0-12,0. Sedangkan untuk  $^{13}\text{C}$ -NMR terdapat pergeseran kimia karbon yang khas pada 165,2 yang menunjukkan adanya amida. Tabel pergeseran kimia proton  $^1\text{H}$ -NMR dan pergeseran kimia karbon  $^{13}\text{C}$ -NMR dapat dilihat pada tabel 2.2 dan 2.3.

Tabel 2.2 Pergeseran kimia proton  $^1\text{H-NMR}$  (Pavia *et al.*, 2001)

$\text{R-CH}_3$		0.7 – 1.3	$\text{R-N-C-H}$	2.2 – 2.9
$\text{R-CH}_2\text{-R}$		1.2 – 1.4	$\text{R-S-C-H}$	2.0 – 3.0
$\text{R}_3\text{CH}$		1.4 – 1.7	$\text{I-C-H}$	2.0 – 4.0
$\text{R-C=C-C-H}$		1.6 – 2.6	$\text{Br-C-H}$	2.7 – 4.1
$\text{R-C(=O)-C-H, H-C(=O)-C-H}$		2.1 – 2.4	$\text{Cl-C-H}$	3.1 – 4.1
$\text{RO-C(=O)-C-H, HO-C(=O)-C-H}$		2.1 – 2.5	$\text{R-S(=O)}_2\text{-O-C-H}$	ca. 3.0
$\text{N}\equiv\text{C-C-H}$		2.1 – 3.0	$\text{RO-C-H, HO-C-H}$	3.2 – 3.8
		2.3 – 2.7	$\text{R-C(=O)-O-C-H}$	3.5 – 4.8
$\text{R-C}\equiv\text{C-H}$		1.7 – 2.7	$\text{O}_2\text{N-C-H}$	4.1 – 4.3
$\text{R-S-H}$	var	1.0 – 4.0 <sup>b</sup>	$\text{F-C-H}$	4.2 – 4.8
$\text{R-N-H}$	var	0.5 – 4.0 <sup>b</sup>		
$\text{R-O-H}$	var	0.5 – 5.0 <sup>b</sup>	$\text{R-C=C-H}$	4.5 – 6.5
	var	4.0 – 7.0 <sup>b</sup>		6.5 – 8.0
	var	3.0 – 5.0 <sup>b</sup>	$\text{R-C-H}$	9.0 – 10.0
$\text{R-C(=O)-N-H}$	var	5.0 – 9.0 <sup>b</sup>	$\text{R-C(=O)-OH}$	11.0 – 12.0

Tabel 2.3 pergeseran kimia karbon  $^{13}\text{C}$ -NMR (Pavia *et al.*, 2001)

$\text{R}-\text{CH}_3$	8–30	$\text{C}\equiv\text{C}$	65–90
$\text{R}_2\text{CH}_2$	15–55	$\text{C}=\text{C}$	100–150
$\text{R}_3\text{CH}$	20–60	$\text{C}\equiv\text{N}$	110–140
$\text{C}-\text{I}$	0–40		110–175
$\text{C}-\text{Br}$	25–65		
$\text{C}-\text{N}$	30–65	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}, \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	155–185
$\text{C}-\text{Cl}$	35–80	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	155–185
$\text{C}-\text{O}$	40–80	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}, \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	185–220

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Jenis Penelitian

Sintesis dan karakterisasi senyawa 33-KB merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorik.

### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.2.1 Tempat Penelitian

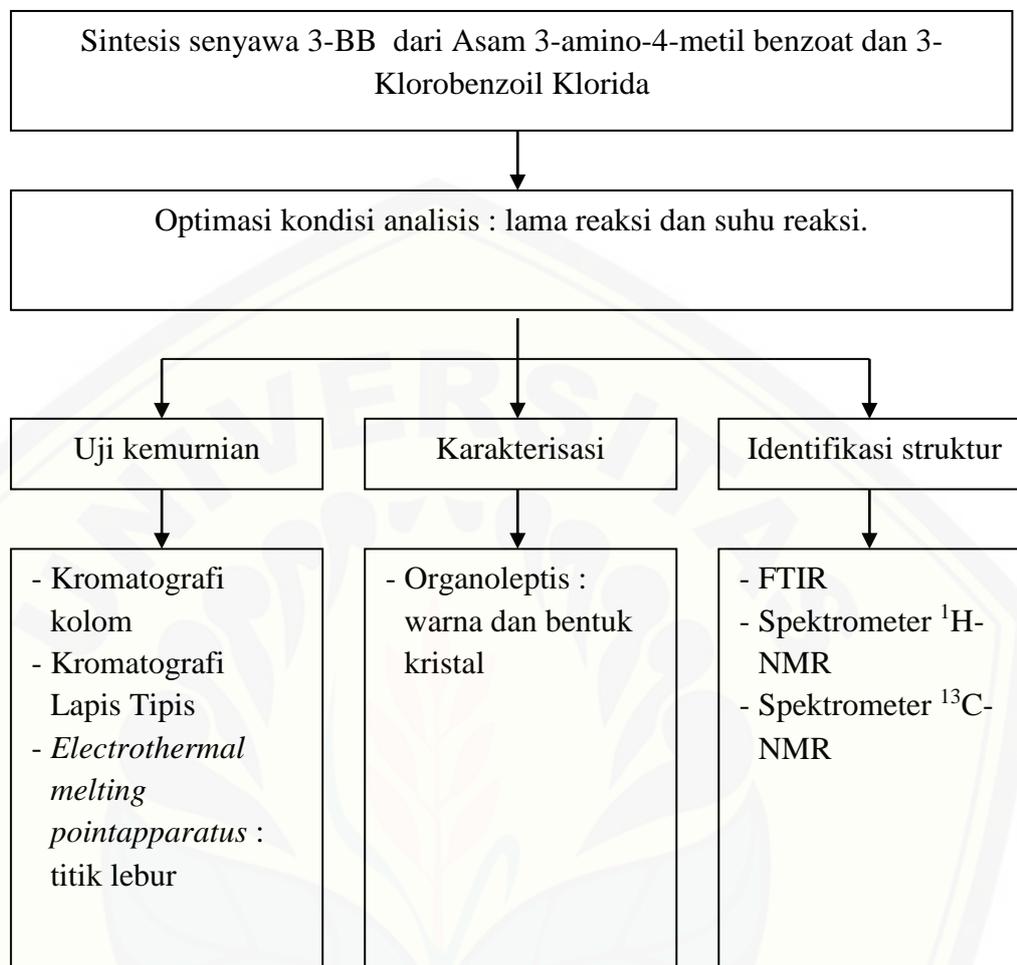
Adapun laboratorium yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

- a. Laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember untuk mensintesis senyawa 33-KB, karakterisasi meliputi uji kelarutan, uji kemurnian menggunakan KLT, dan penentuan titik lebur.
- b. Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember untuk kromatografi kolom senyawa 33-KB.
- c. Laboratorium Kimia Farmasi Universitas Airlangga untuk identifikasi struktur menggunakan FTIR-KBr.
- d. Laboratorium *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga untuk identifikasi senyawa menggunakan  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz *Jeol Resonance* dan  $^{13}\text{C-NMR}$ .

#### 3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September 2016 – April 2017

### 3.3. Kerangka Operasional



Gambar 3.1 Bagan kerangka operasional.

### 3.4 Definisi Operasional

Jumlah % hasil yang didapatkan dari sintesis senyawa 33-KB merupakan hasil maksimal yang bisa diperoleh. Jumlah % (rendemen) hasil dapat dihitung menggunakan persamaan 1.

$$\% \text{ hasil} = \frac{\text{bobot hasil sintesis}}{\text{bobot teoritis}} \times 100\% \quad (1)$$

### 3.5 Variabel Penelitian

#### 3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kondisi sintesis senyawa turunan asam benzoat yaitu 33-KB.

#### 3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kondisi sintesis yang optimum dan persen hasil (rendemen) senyawa 33-KB.

### 3.6 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.6.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : gelas ukur (Iwaki Pyrex), erlenmeyer (Schoot-Duran), corong gelas, labu alas bulat (Schott Duran), termometer, corong pisah (Iwaki Pyrex), pinset, penggaris chamber, lampu Ultraviolet (UV), neraca analitik digital (Sartorius), *hot pate and stirer*, pengering/*hair dryer*, Lempeng KLT (Silika gel 60 F<sub>254</sub>), *Electrothermal melting point apparatus*, Spektrofotometer <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz *Jeol Resonance*, spektrofotometer <sup>13</sup>C-NMR, FTIR-KBr *Perkin Elmer-Spectrum One*, KLT-Densitometri (Camag).

#### 3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak dinyatakan lain mempunyai derajat kemurnian pro analisis. Bahan baku sintesis : asam 3-amino-4-metilbenzoat pro analisis (Sigma aldrick), 3-klorobenzoil klorida (Sigma), tetrahidrofuran (Merck), trietilamin (Merck), akuades, natrium bikarbonat, natrium sulfat. Bahan uji kemurnian dengan KLT : kloroform, asam asetat, heksana (Merck), etil asetat (Merck). Bahan untuk identifikasi struktur : KBr p.a (Merck), kloroform pro NMR, tetrametilsalisilan (TMS) pro NMR.

### 3.7 Prosedur Penelitian

#### 3.7.1 Optimasi Kondisi Sintesis

##### 1. Optimasi Suhu

Optimasi suhu reaksi dilakukan untuk mendapatkan kondisi sintesis yang optimum. Terdapat tiga suhu reaksi yang dioptimasi pada penelitian ini yaitu, pada suhu tinggi ( $60^{\circ}\text{C}$ ), pada suhu ruang ( $25\text{-}27^{\circ}\text{C}$ ) dan pada suhu rendah (*ice bath*) ( $2\text{-}5^{\circ}\text{C}$ ).

##### 2. Optimasi Waktu Reaksi

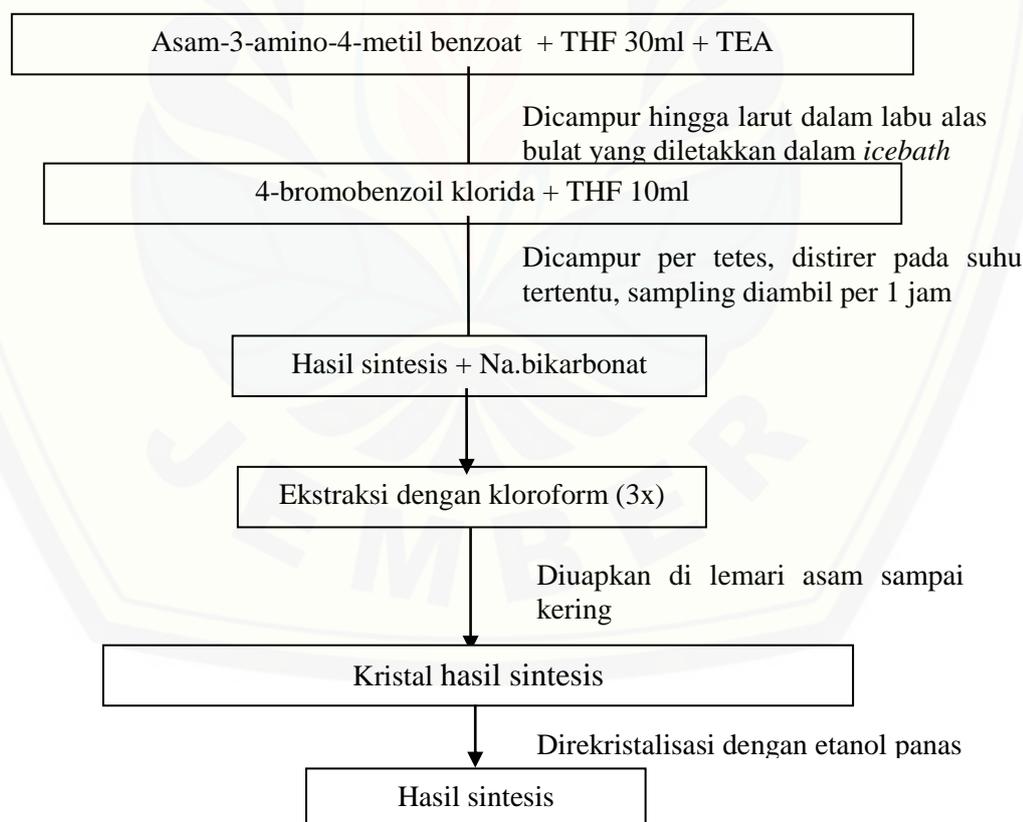
Identifikasi kesempurnaan reaksi dilakukan untuk mengetahui berapa lama reaksi yang dibutuhkan untuk membentuk produk yang diinginkan. Uji ini dilakukan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Sampling diambil pada jam 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 selama proses sintesis kemudian ditotolkan pada lempeng KLT berukuran  $2\times 5$  cm dengan pembanding bahan awal yaitu asam-3-amino-4-metil benzoat dan 3-Klorobenzoil klorida. Kemudian hasil penotolan tersebut dieluasi menggunakan eluen yang telah dioptimasi dan diamati bercak noda yang dihasilkan di bawah sinar UV serta dilihat nilai Rf masing-masing noda. Nilai Rf sampling yang berbeda dengan bahan awal menunjukkan bahwa produk sintesis telah terbentuk. Selain itu sintesis dikatakan sempurna apabila noda bahan awal lebih tipis atau hilang yang artinya bahan awal telah habis bereaksi.

##### 3. Optimasi Eluen

Optimasi eluen dilakukan untuk mendapatkan pemisahan noda seyawa yang baik saat identifikasi kesempurnaan reaksi (lama reaksi). Dimana senyawa tersebut terdiri dari asam 3-amino-4-metilbenzoat; 3-klorobenzoil klorida dan produk. Pemilihan eluen berdasarkan pada kemampuan eluen untuk memisahkan noda dengan baik, dimana Rf (*Retention factor*) memenuhi rentang antara 0,2 - 0,8.

### 3.7.2 Sintesis Senyawa 33-KB

Tahap reaksi yang dilakukan dengan mereaksikan asam 3-amino-4-metil benzoat yang dilarutkan dengan 30 ml THF dan ditambah TEA dalam labu alas bulat dan dalam bak es (*ice bath*), selanjutnya ditambah tetes demi tetes 3-Klorobenzoil klorida yang dilarutkan dalam 10 ml THF. Setelah selesai campuran distirer. Setiap 1 jam dilakukan sampling untuk mengetahui kesempurnaan reaksi dengan KLT. Setelah selesai tambahkan Natrium bikarbonat dan akuades untuk mengikat asam, kemudian diekstraksi menggunakan kloroform sebanyak 3x kemudian dicuci menggunakan akuades sebanyak 3x. Kemudian ditambah dengan Natrium sulfat yang digunakan untuk mengikat air. Setelah selesai hasil ekstraksi diuapkan di dalam lemari asam hingga didapatkan serbuk kemudian di lakukan rekristalisasi menggunakan etanol panas. Tahapan metode sintesis dapat dilihat pada bagan 3.2.



Gambar 3.2 Tahapan Metode Sintesis

### 3.7.3 Karakterisasi Senyawa

#### a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk mengetahui penampakan fisik dari senyawa yang meliputi warna, bau, dan bentuk hasil sintesis.

### 3.7.4 Kemurnian Senyawa

#### a. Penentuan titik lebur

Penentuan titik lebur dan titik lebur dilakukan untuk mengetahui rentang titik lebur senyawa dengan menggunakan alat *Electrothermal Melting Point Apparatus* Stuart SMP 11. Dilakukan dengan memasukkan sejumlah kecil sampel ke dalam sebuah pipa kapiler yang salah satu ujungnya tertutup, pipa kapiler dimasukkan dalam alat. Alat diatur agar temperatur naik secara perlahan. Temperatur di catat pada saat sampel mengalami perubahan wujud dari bentuk serbuk menjadi bentuk cair hingga meleleh seluruhnya. Titik lebur suatu senyawa yang sempit menunjukkan senyawa tersebut murni.

#### b. Kromatografi Kolom

Kolom yang akan dibuat berdiameter 1 cm dengan panjang 30 cm. Tahap yang dilakukan pertama kali adalah pembuatan eluen hasil optimasi. Sejumlah kapas dimasukkan ke dalam dasar kolom. Kolom diisi dengan  $\pm 50$  ml eluen kemudian kran dibuka agar eluen yang membasahi kapas merembes keluar. Kapas ditekan agar tidak ada gelembung udara. Tahap selanjutnya adalah membuat bubuk silika. Silika bubuk dicampur dengan eluen hingga berbentuk seperti suspensi. Bubur silika dimasukkan ke dalam kolom dan dibiarkan memadat. Setelah memadat, eluen dialirkan hingga ketinggian 0,5 cm di atas silika (kran ditutup), tutup kolom dengan aluminium foil untuk mencegah eluen menguap.

#### c. Kromatografi Lapis Tipis

Senyawa hasil sintesis dilarutkan dalam pelarut yang telah dioptimasi, kemudian ditotolkan pada lempeng silika dan dieluasi dengan fase gerak hasil

optimasi. Spot kromatogram diamati dibawah lampu UV. Noda tunggal pada kromatogram menunjukkan senyawa murni. Kemudian dianalisis menggunakan densitometri untuk menguji kemurnian senyawa.

### 3.7.5 Identifikasi Struktur 33-KB.

Identifikasi Struktur 33-KB dilakukan menggunakan  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz dan FTIR-KBr.

#### a. $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz dan $^{13}\text{C-NMR}$

Sejumlah sampel dipreparasi dengan dilarutkan dengan kloroform, dengan standart internal tetrametilsilan (TMS) kemudian diletakkan di tempat sampel di antara dua kutub dan disinari dengan gelombang radio. Spektrum NMR ialah grafik dari banyaknya energi yang diserap terhadap kuat medan magnet.

#### b. FTIR-KBr

Sejumlah sampel dicampur homogen dengan KBr dan dibuat bentuk pellet dengan menekan hidrolis lalu spektrumnya diamati pada bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  dengan FTIR. Hasil intepretasi IR dibandingkan dengan literatur (Pavia, *et al.*, 2001)

## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Senyawa 33-KB dapat disintesis melalui reaksi benzoilasi, dengan kondisi sintesis yang optimum yaitu pada kondisi suhu ruang (25-27°C) dan dengan waktu reaksi selama 12 jam.
2. Rendemen yang dihasilkan sebelum dilakukan pemisahan dengan kromatografi kolom sebesar 57% sedangkan setelah pemisahan dengan kromatografi kolom sebesar 3%.
3. Berdasarkan uji kemurnian menggunakan KLT densitometri senyawa dinyatakan tidak murni karena masih mengandung bahan awal dan tidak dapat dilakukan uji kemurnian menggunakan titik lebur.
4. Spektra FTIR produk sintesis menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis yang didapatkan merupakan senyawa 33-KB yang memiliki ikatan amida.

### 5.1 Saran

Untuk penelitian lebih lanjut, penulis menyarankan perlu dilakukan optimasi lebih lanjut dalam mensintesis dan memisahkan senyawa 33-KB untuk mendapatkan hasil yang murni dan rendemen yang banyak.

DAFTAR PUSTAKA

- Anam, C., Sirojudin., dan Firdausi, K. S. 2007. Analisis Gugus Fungsi Pada Sampel Uji Bensin dan Spiritus Menggunakan Metode Spektroskopi FTIR. *Berkala Fisika*. Vol.10(1). ISSN :1410-9662.
- Anand, Singh, Saxena, Chandan, Gupta, dan Bhardwaj. 1997. 3,4,5-Trihydroxy Benzoic Acid (gallic acid) , The Hepatoprotective Principle in The Fruits of Terminalia belerica-bioassay Guided Activity. *Pharmacological Research*, Vol.36(4).
- Anderson, R. J., Bendell, D. J. dan Groundwater, P. W. 2004. *Organic Spectroscopic Analysis*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry
- Anonim.2016.<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/b59209?lang=en&region=ID>. (Diakses 14 september 2016).
- Asteya, D. M. 2010. “Sintesis Asam 2-(2'-klorobenzoiloksi)benzoat dan Uji Aktivitas pda Mencit (Mus musculus).” Tidak diterbitkan. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Bruice, P. Y. 2003. *Organic Chemistry*. Edisi Keempat. Prentice Hall : America.
- Candra, A., Matsjeh, S., dan Iswahyudi. 2014. Sintesis Metil 2-asetoksibenzoat dari Minyak Gandapura dan Uji Aktivitas Sebagai Senyawa Antitrombotik. *Naskah publikasi*. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
- Chatwall,G, 1985, *Spectroscopy Atomic and Molecule*, Himalaya Publishing House, Bombay.
- Clayden, Greevers, Warren, dan Wothers. 2001. *Organic Chemistry*. Oxford University Press: New York.
- Das, S. 2007. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. General Article. <http://www.ias.ac.in/resonance/Jan2004/pdf/Jan2004p34-49.pdf>. [5 Juli 2012]
- Gadgoli, Chhaya dan Mishra, S. H. 1999. Antihepatotoxic activity of *p*-methoxy benzoic acid from *Capparis spinosa*. India : *Journal of Ethnopharmacology*, Vol.66.
- Gunawan., Budi., dan Azhari, C. D. Tanpa tahun. *Karakterisasi Spektrofotometri IR dan Scanning Electron Microscopy (SEM) Sensor Gas dari Bahan Polimer Poly Ethelyn Glycol (PEG)*. ISSN : 1970-6870.

- Krauss, A. dan Douglas, J. Tanpa Tahun. "Acetylation of 3-aminopyridine: The Schotten-Baumann Reaction". Tidak Diterbitkan. Artikel. Department of Chemistry Indiana State University
- Marcone, M. 2012. *Analytical Technique in Food Biochemistry Second Edition*. John Wiley & Sons, Inc.
- McMurry, J. 2008. *Organic Chemistry, Seventh Edition*. United State of America : Brooks/cole Thomson Learning.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., dan Kriz, G. S. 2011. *Introduction to Spectroscopy Fourth Edition*. USA : Cengage Learning Inc.
- Ruswanto., Susanti., dan Richa, M. 2014. *Sintesis dan Analisis Spektrum Senyawa 3-Benzoil-1-Fenil Tiourea Serta Uji Interaksinya pada Reseptor Kanker*. Program Studi Farmasi STIKes Bakti Husada : Tasikmalaya.
- Sigma, A. 2014. *Safety Data Sheet*[Serial Online]. Diakses melalui web [http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=4Bromo+chloride&interface=Product%20Name&N=0+&mode=mode%20matchpartial\\_max&lang=en&region=ID&focus=productN=0%20220003048%2019853286%20219853144](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=4Bromo+chloride&interface=Product%20Name&N=0+&mode=mode%20matchpartial_max&lang=en&region=ID&focus=productN=0%20220003048%2019853286%20219853144). Diakses pada September 2016.
- Silviyah, S. S., Widodo, C. S., dan Masruroh. Tanpa tahun. *Penggunaan Metode FT-IR (Fourier Transform Infra Red) untuk Mengidentifikasi Gugus Fungsi pada Pembaluran Penderita Mioma*. Universitas Brawijaya.
- Siswandono dan Soekardjo. 2000. *Kimia Medisinal edisi 2*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Smith, M. B. dan March, J. 1992. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure Sixth Edition*. United States of America : John Wiley & Sons, Inc.
- Solomon, T. W. G. 2011. *Organic Chemistry*, 10<sup>nd</sup> edition. John Wiley and Sons New York.
- Tamayanti, Widharna, Carone, dan Soekarjo. 2016. Uji Aktivitas Analgesik Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat Pada Tikus Wistar Jantan dengan Metode Plantar Test. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. Vol.13(1): 15-22.

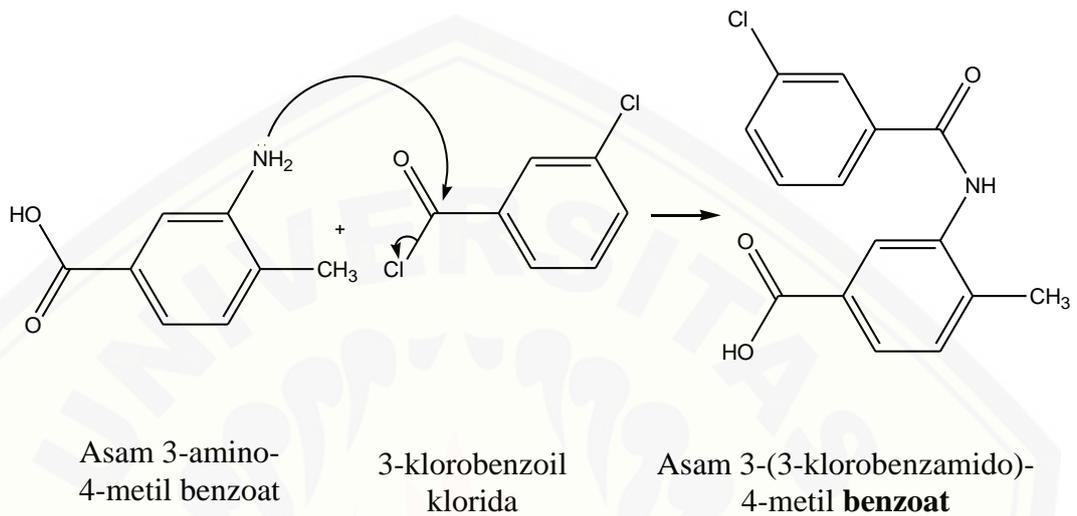
Velika, B. dan Kron, I. 2012. Antioxidant properties of benzoic acid derivatives against superoxide radical. *Free Radicals and Antioxidants*. Vol.2 (4).



LAMPIRAN

LAMPIRAN A. Perhitungan Penimbangan Bahan

Perbandingan 1:2



$C_8H_9NO_2$	+	$ClC_6H_4COCl$	$C_{15}H_{12}ClNO_3$
M : 0,0015 mol		0,0030 mol	
R : 0,0015 mol		0,0015 mol	0,0015 mol
S : -		0,0015 mol	0,0015 mol

Bobot penimbangan bahan :

- Asam 3-amino-4-metil benzoat

Rumus molekul =  $C_8H_9NO_2$

BM = 151,16 g/mol

Bobot =  $0,0015 \text{ mol} \times 151,16 \text{ g/mol} = 0,227 \text{ gram}$

- 4-bromobenzoil klorida

Rumus molekul =  $ClC_6H_4COCl$

BM = 175,01 g/mol

$\rho = 1,367 \text{ g/ml}$

Bobot =  $\frac{0,0030 \text{ mol} \times 175,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{1,367 \frac{\text{g}}{\text{ml}} \times 1000} = 0,4 \text{ ml}$

## 3. Trietilamin (TEA)

$$\text{BM} = 101,19 \text{ g/mol}$$

$$\rho = 0,726 \text{ g/mL}$$

$$\text{Bobot} = \frac{0,0030 \text{ mol} \times 101,19 \text{ g/mol}}{0,726 \text{ g/mL} \times 1000} = 0,4 \text{ ml}$$

Bobot produk secara teoritis :

$$\text{Rumus molekul} = \text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$$

$$\text{BM} = 289,57 \text{ g/mol}$$

$$\text{Bobot} = 0,0015 \text{ mol} \times 289,57 \text{ g/mol} = 0,434 \text{ gram}$$

Perhitungan rendemen hasil sintesis :

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{bobot hasil sintesis}}{\text{bobot teoritis}} \times 100\%$$

Rendemen hasil sintesis :

$$\text{Rendemen} = \frac{0,246 \text{ gram}}{0,434 \text{ gram}} \times 100\% = 56,682 \%$$

Rendemen hasil sintesis setelah di kromatografi kolom :

$$\text{Rendemen} = \frac{0,014 \text{ gram}}{0,434 \text{ gram}} \times 100\% = 3,226\%$$

**LAMPIRAN B. Perhitungan Nilai Resolusi pada Optimasi Eluen**

$$\text{Resolusi (Rs)} = \frac{2 (Rf_1 - Rf_2)}{W_1 + W_2} \quad (2)$$

Keterangan :

$Rf_1, Rf_2$  : nilai Rf noda

$W_1, W_2$  : Lebar noda

1. Eluen 1 (n-Heksana : Kloroform : Etil asetat = 4:2:2)

$$Rf \text{ noda 1} = 0,59$$

$$Rf \text{ noda 2} = 0,51$$

$$\text{Resolusi (Rs)} = \frac{2 (0,59 - 0,51)}{(0,2 + 0,1)} = 0,53$$

2. Eluen 2 (Kloroform : Etil asetat : Asam asetat = 100:5:1)

$$Rf \text{ noda 1} = 0,76$$

$$Rf \text{ noda 2} = 0,34$$

$$\text{Resolusi (Rs)} = \frac{2 (0,76 - 0,34)}{(0,4 + 0,1)} = 1,68$$

3. Eluen 3 (n-Heksana : Etil asetat = 3:2)

$$Rf \text{ noda 1} = 0,6$$

$$Rf \text{ noda 2} = 0,35$$

$$\text{Resolusi (Rs)} = \frac{2 (0,6 - 0,35)}{(0,2 + 0,1)} = 1,67$$

**LAMPIRAN C. Spesifikasi Bahan Baku Sintesis****C1. Spesifikasi Asam 3-amino-4-metil benzoate****Specification**

8.40171.0050 3-Amino-4-methylbenzoic acid for synthesis

	Specification	
Assay (HPLC, area%)	≥ 98.0	% (a/a)
Melting range (lower value)	≥ 165	°C
Melting range (upper value)	≤ 168	°C
Identity (IR)	passes test	

Dr. Oliver Schramel  
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

## C2. Spesifikasi 3-Klorobenzoil klorida



### Specification

8.41821.0050 3-Chlorobenzoyl chloride for synthesis

Specification		
Assay (GC, area%)	≥ 98.0	% (m/m)
Density (d 20 °C/ 4 °C)	1.363 - 1.367	
Identity (IR)	passes test	

Dr. Oliver Schramel  
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.