



**SINTESIS 1-(4-NITROBENZOILOKSIMETIL)-5-  
FLUOROURASIL SEBAGAI PENGEMBANGAN  
OBAT KANKER**

**SKRIPSI**

oleh

**Mayasari Kurnia N. D.  
NIM 092210101055**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2013**



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

**SKRIPSI**

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

oleh

**Mayasari Kurnia N. D.**  
**NIM 092210101055**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2013**

## **PERSEMBAHAN**

Alhamdulillah atas ridho Allah SWT, saya mempersembahkan skripsi ini untuk:

1. Allah SWT yang selalu melimpahkan karunia tak terhingga kepada penulis dan yang selalu menjadi curahan hati penulis.
2. Ayahanda Purwanto dan Ibunda Dewi Salmah yang memberikan cinta, dukungan, doa dan pengorbanan tanpa henti dan yang selalu menemani setiap langkah penulis. Mas Reza Pratama Dewantoro yang menjadi penopang di saat-saat yang tidak terduga.
3. Kakek, nenek dan semua sanak saudara yang selalu memberi dukungan dan perhatian kepada penulis.
4. Guru-guru dan teman-teman di TK Satria, SDN Sumberbulu II, SMP Taruna Dra. Zulaeha, SMA Taruna Dra. Zulaeha yang telah memberikan pelajaran dan pengalaman yang sangat berharga.
5. Teman-teman senasib 'the Niners' terutama teman-teman seperjuangan Nita dan Dian, serta teman-teman penghuni laboratorium Kimia.
6. Dosen, mahasiswa dan staf Fakultas Farmasi Universitas Jember.

## **MOTO**

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

**(Terjemahan ayat Al-Mujadalah ayat 11)**

“Jangan lihat masa lampau dengan penyesalan; jangan pula lihat masa depan dengan ketakutan; tapi lihatlah sekitar anda dengan penuh kesadaran.”

**(James Thurber)**

“Tidak berbuat apa pun bagi sesama berarti tidak berbuat apa pun bagi diri sendiri. Kita harus dengan sengaja bersikap ramah dan murah hati, kecuali bila kita ingin menyalakan bagian terbaik dari keberadaan kita. Hati yang direlakan berkarya akan mendapatkan kepenuhan dalam kebahagiaan. Inilah rahasia dari kehidupan di bawah permukaan. Kita berbuat yang terbaik bagi diri sendiri dengan berbuat sesuatu kepada orang lain.”

**(Horace Mann)**

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Mayasari Kurnia N. D

NIM : 092210101055

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-Fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker” 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, 22 Juni 2013

Yang menyatakan,

(Mayasari Kurnia N. D)

NIM 092210101055

**SKRIPSI**

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

Oleh

Mayasari Kurnia N. D.

NIM. 092210101055

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-nitrobenzoioksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

hari, tanggal : Rabu, 26 Juni 2013

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

Lestyowulandari, S.Si., Apt. M. Farm

NIP 197604142002122001

### Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyowulandari, S.Si., Apt. M. Farm

NIP 197604142002122001

## ABSTRAK

*1-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil were synthesized from a lead compound 5-fluorouracil (5FU), an anticancer commonly used for treating breast cancer. The compound were synthesized by two steps, the substitution of hydroxymethyl to N1 position of 5-FU followed by esterification by 4-nitrobenzoylchloride. The product were purified by column chromatography and identified by <sup>1</sup>HNMR and FTIR-KBr. The purity was characterized by TLC-Densitometry and its melting point range. Finally, the compound was synthesized successfully.*

*Keywords : 1-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil, 5-fluorouracil, anticancer, benzylation*



## RINGKASAN

**Sintesis 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antianker;** Mayasari Kurnia N. D.; 092210101055; 2013; 57 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

5-Fluorourasil (5-FU) merupakan antikanker golongan antimetabolit yang mekanisme kerjanya adalah menghambat enzim Timidilat Sintetase (TS) yang berperan penting dalam regulasi sintesis protein dan apoptosis. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa substitusi di  $N1$  dan  $N3$  pada 5-FU menunjukkan peningkatan sifat farmakologi dan farmakokinetik. Berdasarkan hal tersebut, peneliti mensintesis senyawa 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU.

4-nitrobenzoiloksimetil-5-FU merupakan turunan 5-FU yang sudah disubstitusi alkil, ester, benzena dan gugus nitro pada posisi  $N1$  dimana berdasarkan analisis HSA pendekatan Topliss menunjukkan peningkatan aktivitas karena pengaruh parameter lipofilik, elektronik dan sterik dikarenakan penambahan gugus alkil dan benzena.

Senyawa target diperoleh melalui dua tahap reaksi. Tahap pertama adalah penempelan gugus 1-hidroksimetil di posisi  $N1$  pada *lead compound* yaitu 5-FU. Metode yang digunakan pada tahap pertama ini mengacu pada Tian (2007). Tahap kedua reaksi adalah penempelan gugus 4-nitrobenzoilklorida pada 1-hidroksimetil-5-FU sehingga membentuk senyawa target yaitu 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU. Metode yang digunakan pada tahap kedua ini mengacu pada Tian (2007) dengan modifikasi oleh Puspaningtyas (2011). Tian mensintesis senyawa targetnya melalui reaksi esterifikasi dengan asam karboksilat. Reaksi ini memerlukan katalis yang sulit untuk dipisahkan dari hasil akhir. Puspaningtyas (2011) mensintesis senyawa targetnya melalui esterifikasi tetapi dengan benzoilasi. Benzoil bersifat sangat reaktif sehingga tidak memerlukan katalis dalam reaksinya. Berdasarkan penelitian tersebut, peneliti

mensintesis senyawa targetnya melalui esterifikasi dengan benzoilasi. Derivat benzoil yang digunakan adalah 4-nitrobenzoilklorida.

Penelitian ini diawali dengan optimasi lama waktu refluks. Waktu refluks optimal didapatkan dengan membandingkan area noda prediksi hasil dengan area noda prediksi bahan awal (tahap 1). Waktu refluks optimal yang terpilih adalah 6 jam. Selain optimasi waktu refluks tahap kedua, dilakukan pula optimasi eluen untuk dapat memisahkan produk hasil dari pengotor lain dengan baik. Eluen yang terpilih adalah heksan:aseton dengan perbandingan 6:4. Residu yang dihasilkan dari reaksi tahap kedua kemudian dipurifikasi dan difraksinasi dengan kromatografi kolom. Fraksi yang akan diuji lebih lanjut adalah fraksi yang pada analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menampilkan satu *spot*.

Karakterisasi yang dilakukan pada hasil sintesis meliputi uji organoleptis dan uji kemurnia. Uji organoleptis menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis berupa kristal putih, berbentuk seperti benang dan tidak berbau. Rendemen hasil sintesis  $\pm 21,5596\%$  Uji kemurnian dilakukan melalui dua cara. Pertama, uji kemurnian dilakukan dengan menentukan jarak lebur senyawa hasil sintesis. Jarak lebur yang diperoleh adalah 209-211°C. Berdasarkan Ritmaleni dan Nurcahyani (2006), senyawa dikatakan karena memiliki jarak lebur tidak lebih dari 2°C. Kedua, uji kemurnian dilakukan dengan analisis KLT-Densitometri. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai  $r(s.m)$  0,999646 dan nilai  $r(m.e)$  0,999434 sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa hasil sintesis adalah murni.

Identifikasi senyawa hasil sintesis dilakukan melalui  $^1\text{HNMR}$  dan FTIR-KBr. Hasil analisis  $^1\text{HNMR}$  dan FTIR-KBr menunjukkan bahwa struktur kimia senyawa hasil sintesis sesuai dengan struktur kimia senyawa target.

## PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis ucapkan kepada Allah SWT. Atas limpahan rahmat dan barokahnya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-Fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker.” Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang mendalam 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 yang telah memberi kesempatan, bimbingan, arahan dan bahan hingga terselesainya penelitian dan penulisan skripsi ini.
3. Ibu Ika Oktavianawati S.Si., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu untuk membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Dwi Koko P., S. Farm., Apt. dan Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt. M. Farm. selaku anggota tim penguji yang telah meluangkan waktu dan sarannya untuk menguji skripsi ini.
5. Ayahanda Purwanto, ibunda Dewi Salmah dan mas Reza Pratama Dewantoro tercinta yang telah memberikan kasih sayang, doa dan pengorbanan tak terhingga kepada penulis.
6. Sahabat-sahabat seperjuangan Dian dan Nita yang selalu membantu dan memberi semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
7. Sahabat-sahabat dikosan. Terimakasih atas perhatian yang diberikan.
8. Teman-teman “the Niners” yang telah memberi banyak pengalaman berharga. Terimakasih atas waktu-waktu yang berharga yang selama ini kita lalui bersama.

9. Teknisi laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember yang dengan sabar membantu peneliti dalam melaksanakan penelitian.
10. Semua pihak yang telah membantu, menyumbangkan doa, ide dan semangat demi kelancaran pembuatan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satupersatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Penulis sangat mengharapkan saran dan kritik dari berbagai pihak untuk pengembangan skripsi ini ke arah yang lebih baik. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Jember, Juni 2013

Penulis

## DAFTAR ISI

|   | <b>Halaman</b> |
|---|----------------|
| 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.....  | xviii          |
| <b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>   |                |
| 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              |
| <b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b>  |                |
| 1.1. Kanker .....   | 6              |
| 1.2. Antikanker .....   | 7              |
| 1.3. 5-Fluorourasil .....   | 9              |
| 1.4. Parameter Sifat Kimia Fisika dalam Hubungan<br>Struktur-Aktivitas (HSA) Model Hansch ..... | 11             |
| 1.5. Pendekatan Topliss .....   | 12             |
| 1.6. Benzoilasi .....   | 14             |
| 1.7. Spektroskopi <i>Fourier Transform Infra-Red</i> (FTIR).....                                | 15             |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1.8. Spektroskopi <i>Nuclear Magnetic Resonance</i></b> .....                        | <b>17</b> |
| <b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b>   |           |
| <b>1.1. Jenis Penelitian</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>1.2. Rancangan Penelitian</b> .....  | <b>19</b> |
| 3.2.1 Alur penelitian .....   | 20        |
| 3.2.2 Alur sintesis .....   | 20        |
| 3.2.3 Alur pemurnian senyawa 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-<br>5-fluorourasil .....       | 21        |
| <b>1.3. Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....   | <b>22</b> |
| <b>1.4. Definisi operasional</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>1.5. Variabel Penelitian</b> .....   | <b>22</b> |
| <b>1.6. Alat dan Bahan yang Digunakan</b> .....   | <b>23</b> |
| 3.6.1 Alat.....   | 23        |
| 3.6.2 Bahan.....  | 23        |
| <b>1.7. Prosedur Penelitian</b> .....   | <b>24</b> |
| 3.7.1 Sintesis senyawa 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-<br>5-fluorourasil.....              | 24        |
| 3.7.2 Optimasi eluen .....  | 25        |
| 3.7.3 Optimasi waktu refluks tahap 2.....   | 25        |
| 3.7.4 Pemurnian hasil sintesis .....  | 26        |
| 3.7.5 Karakterisasi senyawa 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-<br>5- fluorourasil .....       | 26        |
| 3.7.6 Identifikasi struktur -(4-nitrobenzoiloksimetil)-<br>5-fluorourasil.....          | 27        |
| <b>BAB 4. PEMBAHASAN</b>  |           |
| <b>4.1 Sintesis 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU</b> .....                              | <b>28</b> |
| <b>4.2 Optimasi Optimasi Kondisi Sintesis</b> .....                                     | <b>31</b> |
| 4.2.1 Optimasi Eluen.....   | 31        |
| 4.2.2 Optimasi Variasi Waktu Refluks Tahap Dua .....                                    | 32        |
| <b>4.3 Purifikasi dengan Kromatografi Kolom</b> .....                                   | <b>34</b> |
| <b>4.4 Karakterisasi Senyawa Karakterisasi Senyawa Hasil<br/>        Sintesis</b> ..... | <b>36</b> |
| 4.4.1 Uji Organoleptis.....   | 36        |
| 4.4.2 Rendemen senyawa hasil .....  | 36        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.4.3 Uji Kemurnian.....   | 37        |
| <b>4.5 Identifikasi Struktur Menggunakan <sup>1</sup>HNMR.....</b> | <b>38</b> |
| <b>4.6 Identifikasi Struktur Menggunakan FTIR-KBr.....</b>         | <b>41</b> |

**BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN**

|                     |    |
|---------------------|----|
| 5.1 Kesimpulan..... | 43 |
| 5.2 Saran.....      | 43 |

**DAFTAR PUSTAKA**

**LAMPIRAN**

## DAFTAR TABEL

|   | Halaman |
|---|---------|
| 4.1 Perbandingan nilai Rs.....  | 32      |
| 4.2 Perbandingan luas area kromatogram bahan awal dengan produk.....                                  | 34      |
| 4.3 Rendemen produk hasil sintesis.....   | 37      |
| 4.4 Hasil Pengukuran jarak lebur.....   | 37      |
| 4.5 Perbandingan pergeseran kimia antara hasil percobaan, literatur dan<br><i>ChemBioOffice</i> ..... | 40      |
| 4.6 Interpretasi spektra IR senyawa 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU.....                             | 42      |



## DAFTAR GAMBAR

|  | Halaman |
|--|---------|
| 1.1 Struktur kimia 5-Fluorourasil.....   | 2       |
| 1.2 Sintesis 1-(4-nitrobenzoil)-5FU.....   | 4       |
| 2.1 Metabolisme 5-FU sebagai Antitumor.....  | 10      |
| 2.2 Skema Topliss untuk substituen aromatis.....   | 13      |
| 2.3 Pembentukan senyawa 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU.....                                  | 15      |
| 2.4 Komponen dasar spektrofotometer FTIR.....  | 16      |
| 3.1 Skema alur penelitian sintesis 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU... ..                      | 19      |
| 3.2 Skema alur sintesis 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU.....                                  | 20      |
| 3.3 Alur pemurnian senyawa 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU.....                               | 21      |
| 4.1 Reaksi pembentukan 1-hidroksimetil-5-FU.....   | 29      |
| 4.2 Reaksi pembentukan 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU.....                                   | 30      |
| 4.3 Perbandingan eluasi heksan:aseton (7:3) dan heksan:aseton (6:4).....                       | 33      |
| 4.4 Analisis KLT optimasi waktu refluks tahap dua.....   | 33      |
| 4.5 Analisis KLT fraksi hasil kromatografi kolom.....  | 35      |
| 4.6 Analisis KLT fraksi 11-17.....   | 35      |
| 4.7 Perbandingan kromatogram noda fraksi 11-17, tahap 1 dan senyawa 4-nitrobenzoilklorida..... | 36      |
| 4.8 Spektra densitometri fraksi 11-17 .....  | 38      |
| 4.9 Struktur 1-(4-nitrobenzoiloksimetil)-5-FU.....   | 39      |
| 4.10 Spektra hasil analisis <sup>1</sup> HNMR dari fraksi 11-17 .....                          | 40      |
| 4.11 Prediksi spektra <sup>1</sup> HNMR berdasarkan <i>ChemBioOffice</i> 2008.....             | 40      |
| 4.12 Spektra hasil analisis <sup>1</sup> HNMR dari fraksi 11-17.....                           | 41      |