



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

SKRIPSI

Oleh

Nita Ernawati

NIM 092210101097

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



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

SKRIPSI

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

oleh

Nita Ernawati

NIM 092210101097

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga saya senantiasa sehat dan kuat dalam menjalani perkuliahan sampai akhirnya saya mampu menyelesaikan skripsi ini.
2. Papa Rahmatullah Yulizar dan Ibunda Rita Hartatik tersayang yang selalu memberikan semangat baik secara fisik maupun batin.
3. Kakakku tercinta Deni Setiawan dan adikku tersayang Rino Gustaman yang telah memberikan semangat batin dalam menyelesaikan skripsi.
4. Keluarga besar yang berada di Malang atas seluruh dukungan dan semangat dalam setiap waktu.
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. Teman seperjuanganku Dian Retno Palupi dan Mayasari Kurnia N. D. yang selalu kompak dan saling menyemangati dalam mengerjakan skripsi dari awal hingga selesai.
7. Seluruh guru dari tingkat pendidikan taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah memberikan seluruh ilmu dan pengetahuan kepada saya serta membimbing saya.
8. Seluruh teman-teman angkatan 2009 (*the niners*) yang telah memberikan semangat dan bantuan selama saya menempuh kuliah sampai akhirnya selesai mengerjakan skripsi.
9. Seluruh teman-teman kos yang telah memberikan bantuan selama saya berkuliah hingga saya selesai mengerjakan skripsi.
10. Seluruh pihak yang turut membantu saya selama menempuh kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

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

(Aristoteles)

“Keberhasilan adalah kemampuan untuk melewati dan mengatasi dari satu kegagalan ke kegagalan berikutnya tanpa kehilangan semangat”.

(Winston Churchill)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nita Ernawati

NIM : 092210101097

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan 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, 02 Juli 2013

Yang menyatakan,

(Nita Ernawati)

NIM 092210101097

SKRIPSI

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

Oleh

Nita Ernawati

NIM 092210101097

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-(2-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker” telah diuji dan disahkan pada :

hari, tanggal : Selasa, 02 Juli 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 Pratoko S.Farm., Apt.

NIP. 198504282009121004

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

NIP. 197806092005012004

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

NIP 197604142002122001

ABSTRACT

5-fluorouracil is an antimetabolite class of anticancer agents that work induces apoptosis by inhibiting thymidilic acid biosynthesis. A novel 5-fluorouracil derivatives, 1-(4-trifluoromethylbenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil were synthesized by two steps reaction. The first step is alkylation reaction between 5-fluorouracil, formaldehyde and aquadest to produce 1-hidroxymethyl-5-fluorouracil. The second step is benzylation reaction between 1-hidroxymethyl-5-fluorouracil and 4-trifluoromethylbenzoylchloride for 11 hours to produce the target compound. Target compound purified by column chromatography. Purified compound characterized and identified by ¹HNMR and FTIR KBr. Product compound form white needles crystal with melting range 172-174°C. Spectra of ¹HNMR and FTIR KBr showed that pure 1-(4-trifluoromethylbenzoyloxymethyl)-5-fluorouracil was successfully synthesized.

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

RINGKASAN

Sintesis 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker; Nita Ernawati, 092210101097; 2013: 61 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyakit kanker menjadi masalah terkemuka dalam dunia kesehatan karena bertanggungjawab atas 15% dari seluruh angka kematian di seluruh dunia dan pada tiap tahunnya ada sekitar 1,45 juta kasus kanker baru bermunculan (Avendano dan Menendez, 2008). Salah satu cara pengobatan kanker ialah dengan kemoterapi yaitu pengobatan dengan menggunakan obat-obat antikanker yang dapat membunuh sel kanker dengan mekanisme apoptosis. Obat-obat antikanker tersebut perlu terus dikembangkan dalam usaha mendapatkan turunan obat dengan aktivitas lebih tinggi dari sebelumnya. Pengembangan obat tersebut dilakukan secara rasional melalui rancangan obat yaitu dengan mengembangkan obat yang telah ada, yang sudah diketahui struktur molekul dan aktivitas biologisnya sebagai senyawa penuntun/ *lead compounds*.

Salah satu obat antikanker yang banyak digunakan di pasaran dan dapat dikembangkan sebagai senyawa penuntun ialah 5-fluorourasil (5-Fu). 5-Fu merupakan obat antikanker yang bekerja dengan menghambat biosintesis asam timidilat (Avendano dan Menendez, 2008). Beberapa penelitian menjelaskan bahwa 5-Fu telah mengalami berbagai modifikasi diantaranya penggabungan dengan asam amino, peptida, fosfolipid, dan polimer. Modifikasi tersebut dilakukan pada posisi N-1, N-3 atau keduanya, dan menunjukkan peningkatan sifat farmakologi dan farmakokinetik, melingkupi peningkatan bioaktivitas, selektivitas, stabilitas metabolit, absorpsi dan menurunkan toksisitas (Tian *et al.*, 2007). 5-Fu juga telah mengalami modifikasi pada posisi N-1 melalui reaksi esterifikasi dengan substituen naproksen, asam bifenil asetat, golongan imida dan benzoilklorida (Tian *et al.*, 2007;

Puspaningtyas, 2011). Modifikasi tersebut melalui 2 tahap reaksi yaitu alkilasi dan esterifikasi dengan asam karboksilat atau benzoilasi. Berdasarkan penelitian tersebut maka peneliti mensintesis 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dengan substitusi alkil dan benzoil pada N-1 dengan senyawa 4-trifluorometilbenzoilklorida.

Sintesis 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil melalui dua tahap reaksi yaitu alkilasi berdasarkan Tian *et al.* (2007) dan esterifikasi dengan benzoilasi berdasarkan Puspaningtyas (2011). Reaksi alkilasi dilakukan dengan menambahkan formaldehid dan aquadest pada 5-Fu membentuk 1-hidroksimetil-5-fluorourasil. Reaksi benzoilasi dilakukan dengan mereaksikan 1-hidroksimetil-5-fluorourasil dengan 4-trifluorometilbenzoilklorida (senyawa turunan benzoilklorida) yang sangat reaktif sehingga tidak memerlukan katalis untuk membentuk senyawa ester, 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil.

Proses sintesis dilakukan dalam tiga tahap yaitu sintesis, pemurnian dan karakterisasi serta identifikasi struktur. Tahap pertama dilakukan dengan metode refluks dan stirer pada 60°C selama 6 jam untuk reaksi alkilasi dan stirer pada *ice bath* selama 11 jam. Jam ke-11 merupakan waktu optimal untuk reaksi benzoilasi dengan % hasil rata-rata sebelum pemurnian sebesar 69,726 %. Waktu optimal dipilih pada jam ke-11 karena berdasarkan KLT-densitometri menunjukkan noda tahap satu paling tipis dan berdasarkan kromatogram menunjukkan perbandingan area tahap satu dan area hasil sebesar 1 : 1. Tahap kedua ialah pemurnian senyawa hasil sintesis dengan kromatografi kolom menggunakan eluen heksan:aseton perbandingan 6 : 4. Hasil pemurnian menghasilkan tiga kelompok fraksi yaitu fraksi nomor vial 12-16, 17-18 dan 19-42. Kelompok fraksi yang diidentifikasi ialah nomor vial 12-16 karena berdasarkan nilai R_f dan lipofilitas (Log P) diperkirakan nomor vial tersebut merupakan produk senyawa hasil sintesis. Fraksi tersebut diuji kemurnian terlebih dahulu dengan KLT-densitometri dan spektra uji purity menunjukkan nilai r (s,m) dan r (m,e) ≥ 0,999 yang berarti senyawa hasil tersebut murni.. Tahap ketiga ialah karakterisasi senyawa hasil sintesis dengan uji organoleptis dan uji jarak lebur serta

identifikasi struktur dengan alat $^1\text{HNMR}$ Jeol 500 MHz dan FTIR KBr *Perkin Elmer-Spectrum One KBr-pa e-merck*.

Identifikasi struktur kelompok fraksi nomor vial 12-16 dilakukan terlebih dahulu dengan $^1\text{HNMR}$ dan menunjukkan spektra yang hampir mirip dengan prediksi berdasarkan *ChemBioOffice* 2008. Identifikasi struktur dengan $^1\text{H-NMR}$ menghasilkan pergeseran kimia posisi H pada FC=CNH (H1) sebesar 10,6676 ppm; H2 sebesar 7,8957 ppm; H3 sebesar 8,2420 ppm; H4 sebesar 7,9112 ppm; H5 sebesar 8,2576; R₂N-CH₂-OCOR (H6 dan H7) sebesar 6,0110 ppm dan H8 sebesar 8,1097-8,1227 ppm. Hasil tersebut menandakan bahwa kelompok fraksi nomor vial 12-16 merupakan senyawa 1-(4-trifluorometilbenzoilklorida). Identifikasi dilanjutkan dengan alat FTIR KBr untuk melihat gugus fungsi senyawa hasil sintesis. Berdasarkan identifikasi dengan FTIR KBr diketahui bahwa senyawa hasil merupakan 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil. Senyawa hasil kemudian diuji secara organoleptis dan uji jarak lebur. Senyawa hasil berbentuk kristal jarum berwarna putih. Senyawa hasil memiliki jarak lebur 172-174°C ($\leq 2^\circ\text{C}$). Berdasarkan uji kemurnian dengan KLT-densitometri dan uji jarak lebur dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis murni.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena atas segala rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Sintesis 1-(4-trifluorometilbenzoioksimetil)-5-fluorourasil sebagai Upaya Pengembangan Obat Antikanker”. 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 Dwi Koko Pratoko S.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Yuni Retnaningtyas S.Si., Apt., M.Si. 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-teman seperjuangan: Dian, Maya, Athika, Bayu, Fika, Nanda, Endah, Andre dan Nur Hidayati yang selalu meramaikan laboratorium dan menambah semangat penulis dalam mengerjakan skripsi;
9. Teman-teman *the niners* yang selalu kompak dan terus menyemangati penulis selama mengerjakan skripsi;
10. Teman-teman sekaligus keluarga 'kos Alcatraz' yang telah banyak membantu sehingga penulis semakin lancar dalam menyelesaikan skripsi;
11. Miftahur Rosyidi, atas semangat dan bantuannya;
12. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu;

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, 02 Juli 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	xii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker	6
2.1.1 Siklus Sel Kanker.....	6
2.2 Obat-obat Antikanker	7
2.2.1 Alkilator.....	8
2.2.2 Antimetabolit.....	8

2.2.3 Produk Alamiah	9
2.3 5-Fluorourasil (5-Fu).	10
2.3.1 Tinjauan Umum 5-Fluorourasil (5-Fu).....	10
2.3.2 Sifat Fisika Kimia, Reaktivitas dan Stabilitas 5-Fluorourasil	13
2.4 4-(Trifluorometil)benzoil klorida.	13
2.5 Benzoilasi.	13
2.6 Pendekatan Topliss	15
2.7 Parameter Sifat Fisika Kimia dalam HKSA Hansch	17
2.7.1 Parameter Hidrofobik	18
2.7.2 Parameter Elektronik	18
2.7.3 Parameter Sterik.....	18
2.8 Fourier Transform Infrared (FTIR)	19
2.9 ¹H-Nuclear Magnetic Resonance (¹HNMR)	20
BAB 3. METODE PENELITIAN	22
3.1 Jenis Penelitian	22
3.2 Rancangan Penelitian	22
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.4 Definisi Operasional	23
3.5 Variabel Penelitian	23
3.5.1 Variabel Bebas	23
3.5.2 Variabel Terikat	24
3.6 Alat dan Bahan yang Digunakan	24
3.6.1 Alat	24
3.6.2 Bahan	24
3.7 Prosedur Penelitian	25
3.7.1 Sintesis Senyawa.....	25
3.7.2 Optimasi Eluen.....	27
3.7.3 Optimasi Waktu Stirer Tahap 2	28

3.7.4 Pemurnian dengan Kromatografi Kolom	28
3.7.5 Karakterisasi Senyawa.....	31
3.7.6 Identifikasi Struktur.....	31
BAB 4. PEMBAHASAN.....	33
4.1 Sintesis Senyawa 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil.....	33
4.2 Optimasi Eluen	37
4.3 Optimasi Waktu Reaksi Tahap 2.....	40
4.4 Pemurnian Senyawa 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil.....	43
4.5 Identifikasi Struktur Senyawa 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5-fluorourasil.....	45
4.5.1 ¹ HNMR.....	45
4.5.2 FTIR KBr	49
4.6 Uji Organoleptis	51
4.7 Uji Kemurnian	51
4.7.1 Uji Jarak Lebur.....	51
4.7.2 Uji KLT Densitometri	52
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
5.1 Kesimpulan.....	54
5.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Hasil optimasi eluen.....	38
4.2 Perbandingan luas area kromatogram noda tahap 1 dan noda hasil.....	42
4.3 % Hasil tiga replikasi reaksi tahap 2 pada suhu $\pm 0^{\circ}\text{C}$ selama 11 jam....	42
4.4 Perbandingan karakteristik spektra $^1\text{HNMR}$ antara hasil percobaan, <i>ChemBioOffice</i> 2008 dan literatur.....	49
4.5 Perbandingan interpretasi spektra IR produk hasil percobaan dengan literatur.....	50
4.6 Hasil pengujian jarak lebur produk.....	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1.1 Reaksi esterifikasi melalui benzoilasi	4
2.1 Siklus sel kanker.....	7
2.2 Struktur kimia 5-Fluorourasil.	11
2.3 Metabolisme 5-Fu.....	12
2.4 Struktur kimia 4-(Trifluorometil)benzoil klorida.....	13
2.5 Mekanisme reaksi pembentukan turunan 1-(4-trifluorometilbenzoiloksi metil)-5-fluorourasil	15
2.6 Skema operasional substitusi aromatik model pendekatan Topliss	17
3.1 Skema rancangan penelitian sintesis senyawa 1-(4-trifluorometil benzoiloksimetil)-5-fluorourasil.....	22
3.2 Skema alur sintesis senyawa 1-(4trifluorometilbenzoiloksimetil)-5- fluorourasil.....	26
3.3 Skema alur pemurnian senyawa 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5- fluorourasil dengan kromatografi kolom	30
4.1 Reaksi alkilasi pembentukan 1-hidroksimetil-5-fluorourasil	34
4.2 Hipotetik reaksi benzoilasi pembentukan 1-(4-trifluorometilbenzoil oksimetil)-5-fluorourasil	35
4.3 Noda hasil eluasi dengan dua perbandingan eluen pada lempeng KLT	39
4.4 Perbandingan tebal noda hasil pada tiga macam metode reaksi tahap	40
4.5 Lempeng KLT hasil optimasi waktu reaksi tahap	41
4.6 Hasil eluasi seluruh vial pada pemurnian dengan kromatografi kolom.....	44
4.7 Spektra ¹ HNMR prediksi senyawa 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-	

5-fluorourasil berdasarkan <i>software ChemBioOffice</i> 2008.....	46
4.8 Spektra ¹ HNMR kelompok fraksi nomor vial 12-16.....	47
4.9 Spektra IR senyawa 1-(4-trifluorometilbenzoiloksimetil)-5- fluorourasil.....	50
4.10 Spektra hasil uji <i>purity</i> kelompok fraksi nomor vial 12-16.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Perhitungan Bobot Penimbangan Bahan dan % Hasil Senyawa Produk	58
B. Gambar Penelitian	61