

**PENGARUH PELARUT PADA REAKSI SIKLISASI ANTARA
BENZOILISOTIOSIANAT DAN ASAM ANTRANILAT**



**YOHANS PUTRA PRAMANA
2443005047**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2010

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Pelarut pada Reaksi Siklisasi Antara Benzoilisotiosianat dan Asam Antranilat** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 7 Mei 2010



Yohans Putra Pramana
2443005047

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 7 Mei 2010



Yohans Putra Pramana
2443005047



**PENGARUH PELARUT PADA REAKSI SIKLISASI ANTARA
BENZOILISOTIOSIANAT DAN ASAM ANTRANILAT**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH:
YOHANS PUTRA PRAMANA
2443005047

Telah disetujui pada tanggal 7 Mei 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



(Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt.)

NIK. 241.LB.0067

Pembimbing II,



(Stephanie D.A., S.Si., M.Si., Apt.)

NIK. 241.01.0519

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

ABSTRAK

PENGARUH PELARUT PADA REAKSI SIKLISASI ANTARA BENZOILISOTIOSIANAT DAN ASAM ANTRANILAT

Yohans Putra Pramana
2443005047

Telah dilakukan penelitian tentang reaksi siklisasi antara benzoilisotiosianat dan asam antranilat. Reaksi siklisasi dilakukan dengan menggunakan dua macam pelarut, yaitu etanol dan tetrahidrofur. Uji kemurnian senyawa hasil sintesis ditentukan dengan uji titik leleh dan kromatografi lapis tipis dengan tiga macam kepolaran yang berbeda, sedangkan identifikasi strukturnya ditentukan dengan spektrofotometri ultraviolet, spektrofotometri inframerah, dan spektrometri resonansi magnetik inti ($\text{RMI-}^1\text{H}$). Berdasarkan pemanasan selama lima jam didapatkan dua senyawa yaitu senyawa asam 2-(3-benzoiltioureido)benzoat dan senyawa 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on. Senyawa asam 2-(3-benzoiltioureido)benzoat berbentuk serbuk berwarna putih kekuningan ($\text{TL} = 156 - 158^\circ\text{C}$). Senyawa 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on berbentuk serbuk yang berwarna kuning ($\text{TL} = 230 - 232^\circ\text{C}$). Pada sintesis dengan menggunakan pelarut etanol didapatkan persentase hasil senyawa asam 2-(3-benzoiltioureido)benzoat dan 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on sebesar 13% dan 26%, sedangkan pada sintesis dengan menggunakan pelarut tetrahidrofur didapatkan persentase hasil senyawa asam 2-(3-benzoiltioureido)benzoat dan 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on sebesar 13% dan 38%. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan pelarut tetrahidrofur meningkatkan persentase hasil senyawa 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on.

Kata-kata kunci: Siklisasi, asam antranilat, 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF SOLVENTS ON THE CYCLIZATION REACTION BETWEEN BENZOYLISOTHIOCYANATE AND ANTHRANILIC ACID

Yohans Putra Pramana
2443005047

A research on the cyclization reaction between benzoylisothiocyanate and anthranilic acid has been done. The cyclization reaction was performed with two kinds of solvent, those were ethanol and tetrahydrofuran. The purity of the compounds yielded were determined by melting point assay and thin layer chromatography with three different kinds of mobile phase, while the structure identification was determined by ultraviolet spectrophotometry, infrared spectrophotometry, and nuclear magnetic resonance spectrometry ($^1\text{H-NMR}$). Based on five hours of heating time, there were two compounds formed, 2-(3-benzoylthioureido)benzoic acid and 3-benzoyl-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one. The compound 2-(3-benzoylthioureido) benzoic acid was yellowish white powder (m.p = $156 - 158^\circ\text{C}$), while the compound 3-benzoyl-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one was yellow powder (m.p = $230 - 232^\circ\text{C}$). The synthesise by the use of ethanol as a solvent, the yield of 2-(3-benzoylthioureido)benzoic acid and 3-benzoyl-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one was 13% and 26%, while the synthesise by using tetrahydrofuran as a solvent, the yield of 2-(3-benzoylthioureido)benzoic acid and 3-benzoyl-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one was 13% and 38%. In conclusion, the usage of tetrahydrofuran as a solvent increased the percentage yield of 3-benzoyl-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one.

Keywords: Cyclization, anthranilic acid, 3-benzoyl-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur pada Allah Yang Maha Kuasa karena berkat rahmat karunia-Nya penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi dengan judul “Pengaruh pelarut pada reaksi siklisasi antara benzoil isotiosianat dan asam antranilat” ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak baik spiritual, moril dan materiil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, disampaikan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt., selaku Dosen Pembimbing I, yang dengan penuh kesabaran dan pengertiannya telah memberikan banyak sekali bimbingan, pengarahan, masukan, dan mengajarkan banyak hal dalam penyelesaian skripsi ini.
2. Stephanie Devi Artemisia, S.Si., M.Si., Apt, selaku Dosen pembimbing II yang telah meluangkan banyak waktunya untuk memberikan bimbingan, bantuan dan perbaikan dalam proses penyelesaian skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt; Catherina Caroline, M.Si, Apt, selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran-saran yang berguna bagi penyusunan skripsi ini.
4. Stephanie Devi Artemisia, S.Si., M.Si., Apt, selaku dosen wali yang telah memberikan dukungan, semangat, motivasi serta nasihat-nasihat dari awal hingga akhir perkuliahan saya.

5. Henry Kurnia Setiawan, S.Si., M.Si., Apt, yang telah meluangkan waktunya untuk memeriksa dan memberikan perbaikan pada penulisan naskah skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah berkenan memberikan bekal ilmu.
7. Kepala Laboratorium Kimia Klinik, Kimia Dasar, Formulasi Bahan Alam Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, beserta para staf laborannya dan juga staf Laboratorium Dasar Bersama Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya, staf Laboratorium Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya yang telah menyediakan fasilitas dan memberikan bantuan selama penelitian berlangsung.
8. Keluargaku tercinta mami, papi dan kakakku Mayliani yang tanpa henti selalu memberikan cinta, doa-doa, motivasi, semangat dan juga segala dukungan baik secara moril, materiil ataupun spiritual sejak awal sampai akhir penyusunan dan pembuatan skripsi ini.
9. Teman-teman seperjuangan Handoyo, Santoso, Mikael yang telah bekerja sama dengan baik dalam penyusunan skripsi ini.
10. Aurelia, Siendy, Erick, Richard, Veros, Edward, Shinta, Rio dan semua orang yang turut membantu dan mendukung penyelesaian skripsi ini.

Demikianlah skripsi ini dipersembahkan bagi almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dengan harapan dapat memberikan sumbangan informasi maupun menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya guna pengembangan ilmu kefarmasian.

Akhir kata, karena disadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, maka kritik dan saran yang bermanfaat untuk penyempurnaan skripsi ini sangat diharapkan.

Surabaya, Mei 2010

Yohans Putra Pramana



DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Tinjauan tentang Nyeri.....	5
2.2. Tinjauan tentang Analgesik.....	5
2.3. Macam-Macam Sintesis Turunan Tio- urea.....	5
2.4. Tinjauan tentang Siklisasi Turunan Tio- urea.....	9
2.5. Tinjauan tentang Substitusi Nukleofilik Asil.....	14
2.6. Tinjauan tentang Adisi Nukleofilik.....	15
2.7. Macam-Macam Aktivitas Senyawa yang Mengandung Cincin Kuinazolin.....	16
2.8. Tinjauan tentang Kepolaran Pelarut.....	20
2.9. Tinjauan tentang Sifat Bahan.....	21
2.10. Tinjauan tentang Rekristalisasi.....	23
2.11. Tinjauan tentang Kromatografi Lapis Tipis.....	24

BAB		Halaman
	2.12. Tinjauan tentang Titik Leleh.....	25
	2.13. Tinjauan tentang Spektrofotometri Ultra-violet.....	26
	2.14. Tinjauan tentang Spektrofotometri Infra-merah.....	27
	2.15. Tinjauan tentang Spektroskopi RMI.....	28
3	METODE PENELITIAN.....	30
	3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	30
	3.2. Rancangan Penelitian.....	30
	3.3. Metode Penelitian.....	31
	3.4. Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	32
	3.5. Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	33
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	35
	4.1. Hasil Percobaan	35
	4.2. Bahasan.....	57
5	SIMPULAN.....	66
	5.1. Simpulan.....	66
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	66
	DAFTAR PUSTAKA.....	67
	LAMPIRAN.....	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	RANGKAIAN ALAT UNTUK SINTESIS.....	70
B	BAGAN ALIR SINTESIS 3-BENZOIL-2-TIOKSO -2,3- DIHIDROKUINAZOLIN-4(1H)-ON DENGAN PELARUT ETANOL.....	71
C	BAGAN ALIR SINTESIS 3-BENZOIL-2-TIOKSO -2,3- DIHIDROKUINAZOLIN-4(1H)-ON DENGAN PELARUT TETRAHIDROFURAN (THF).....	72
D	PERHITUNGAN BERAT TEORITIS 3-BENZOIL-2- TIOKSO-2,3- DIHIDROKUINAZOLIN-4 (1H)-ON DAN ASAM 2-(3-BENZOILTIOUREIDO) BENZOAT.....	73
E	PERHITUNGAN PERSENTASE HASIL 3-BENZOIL- 2- TIOKSO- 2,3- DIHIDROKUINAZOLIN-4(1H)-ON DAN ASAM 2-(3-BENZOILTIOUREIDO)BENZOAT.....	75

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Persentase Senyawa Hasil Sintesis.....	14
2.2	Deret Eluotropi Pelarut.....	21
4.1	Uji Kesempurnaan Reaksi Hasil Sintesis dengan Pelarut Etanol.....	36
4.2	Uji Kesempurnaan Reaksi Hasil Sintesis dengan Pelarut Tetrahidrofuran.....	39
4.3	Uji Kemurnian Senyawa I Hasil Sintesis.....	41
4.4	Penentuan Titik Leleh Senyawa I Hasil Sintesis.....	42
4.5	Serapan Inframerah Senyawa I Hasil Sintesis.....	44
4.6	Serapan RMI- ¹ H Senyawa I Hasil Sintesis.....	45
4.7	Uji Kemurnian Senyawa II Hasil Sintesis.....	46
4.8	Penentuan Titik Leleh Senyawa II Hasil Sintesis.....	47
4.9	Serapan Inframerah Senyawa II Hasil Sintesis.....	49
4.10	Serapan RMI- ¹ H Senyawa II Hasil Sintesis.....	50
4.11	Perbandingan Relatif Luas Area Senyawa Hasil Sintesis.....	55
4.12	Persentase Senyawa Hasil Sintesis dengan Pelarut Etanol.....	56
4.13	Persentase Senyawa Hasil Sintesis dengan Pelarut THF.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Pembentukan cincin enam.....	2
1.2 Pembentukan cincin 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidro- kuinazolin-4(1H)-on.....	2
1.3 (a) Struktur benzilisotiosianat..... (b) Struktur benzoilisotiosianat.....	3
2.1 Mekanisme reaksi sintesis turunan tiourea dengan teknologi gelombang mikro bebas pelarut.....	7
2.2 Tahapan reaksi sintesis turunan tiourea dengan cara pengadukan pada suhu kamar.....	8
2.3 Sintesis turunan tiourea dengan pemanasan.....	9
2.4 Pembentukan cincin lima turunan imidazolidin dengan penambahan asam kloroasetat tanpa penam- bahan natrium asetat.....	10
2.5 Pembentukan cincin tiazolidin dengan penambahan natrium asetat dan asam kloroasetat.....	11
2.6 Pembentukan cincin enam dengan penambahan asam malonat terhadap 3,5-diklorobenzotiofen-2- karbonilklorida.....	12
2.7 Pembentukan 1,1-dimetil-3-(4-okso-2-fenil-4H-kui- nazolin-3-il)tiourea.....	13
2.8 Pembentukan cincin enam dengan penambahan substitusi turunan asam antranilat terhadap benzil- isotiosianat.....	14
2.9 Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik asil.....	15
2.10 Mekanisme reaksi adisi nukleofilik pada gugus kar- bonil.....	16
2.11 Struktur 1,1-dietil-3-(4-okso-2-fenil-4H-kuinazolin- 3-il)-tiourea.....	17

Gambar	Halaman
2.12 (a) Struktur 1-(4 klorofenil)-3-(4-okso-2-fenil-4H-kuinazolin-3-il)-tiourea..... (b) Struktur 2-[4-amino-5-(4-klorofenil)-6-etil-pirimidin-2-il]-6-bromo-3-fenil-3H-kuinazolin-4-on.....	18
2.13 (a) Struktur terazosin..... (b) Struktur gefitinib..... (c) Struktur metakualon..... (d) Struktur diprokualon.....	20
2.14 Rumus bangun benzoil klorida.....	21
2.15 Rumus bangun amonium tiosianat.....	22
2.16 Rumus bangun asam antranilat.....	22
2.17 Skema proses rekristalisasi.....	24
4.1 Uji kesempurnaan reaksi hasil sintesis dengan pelarut etanol.....	36
4.2 Kristal senyawa hasil sintesis.....	37
4.3 Uji KLT senyawa hasil sintesis dengan pelarut etanol.....	37
4.4 Uji kesempurnaan reaksi hasil sintesis dengan pelarut tetrahidrofuran.....	39
4.5 Uji KLT senyawa hasil sintesis.....	40
4.6 Kristal senyawa I hasil sintesis.....	41
4.7 Uji kemurnian senyawa I hasil sintesis.....	42
4.8 Spektrum UV senyawa I hasil sintesis dalam pelarut etanol.....	43
4.9 Spektrum inframerah senyawa I hasil sintesis.....	44
4.10 Spektrum RMI- ¹ H senyawa I hasil sintesis dalam pelarut DMSO.....	45
4.11 Kristal senyawa II hasil sintesis.....	46
4.12 Uji kemurnian senyawa II hasil sintesis.....	47
4.13 Spektrum UV senyawa II hasil sintesis dalam pelarut etanol.....	48

Gambar		Halaman
4.14	Spektrum inframerah senyawa II hasil sintesis.....	49
4.15	Spektrum RMI- ¹ H senyawa II hasil sintesis dalam pelarut DMSO.....	50
4.16	Uji KLT-densitometri senyawa hasil sintesis.....	51
4.17	Area KLT-densitometri senyawa I hasil sintesis sebanyak dua kali replikasi.....	52
4.18	Area KLT-densitometri senyawa II hasil sintesis sebanyak dua kali replikasi.....	53
4.19	KLT-densitometri senyawa I dan senyawa II hasil sintesis sebanyak tiga kali replikasi.....	55
4.20	Struktur asam 2-(3-benzoiltioureido)benzoat.....	60
4.21	Mekanisme reaksi pembentukan asam 2-(3-benzoiltioureido)benzoat.....	60
4.22	Struktur 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on.....	62
4.23	Mekanisme reaksi pembentukan 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on.....	62
4.24	Pembentukan senyawa siklis oleh Al-Omar <i>et al.</i> , (2004).....	64
4.25	Pembentukan senyawa 3-benzoil-2-tiokso-2,3-dihidrokuinazolin-4(1H)-on.....	65