

**PEMBENTUKAN CINCIN KUINAZOLIN PADA REAKSI
ANTARA BENZOILISOTIOSIANAT DENGAN
ASAM ANTRANILAT**



Oleh:
YULIA ROSEHAN
2443004015

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

FEBRUARI 2009

**PEMBENTUKAN CINCIN KUINAZOLIN PADA REAKSI
ANTARA BENZOILISOTIOSIANAT DENGAN
ASAM ANTRANILAT**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya**

Oleh:

YULIA ROSEHAN

2443004015

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

FEBRUARI 2009

LEMBAR PERSETUJUAN

Naskah skripsi berjudul Pembentukan Cincin Kuinazolin Pada Reaksi Antara Benzoilisotiosianat Dengan Asam Antranilat yang ditulis oleh Yulia Rosehan telah disetujui dan diterima untuk diajukan ke Tim Penguji.

Pembimbing I



Prof. Dr. Tutuk Budiati, M.S., Apt.

Pembimbing II



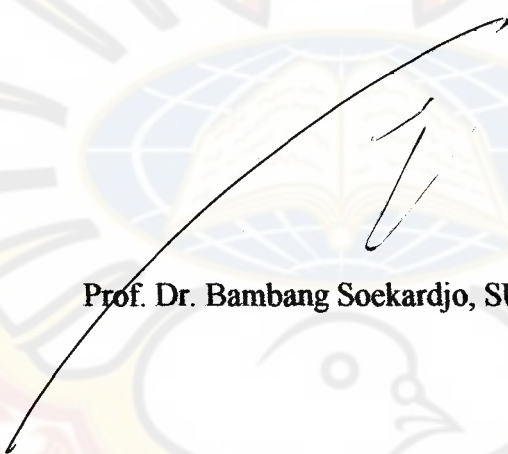
Stephanie Devi Artemisia, S.Si., M.Si., Apt.

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi yang ditulis oleh Yulia Rosehan NRP 2443004015

Telah disetujui pada tanggal 2 Februari 2009 dan dinyatakan LULUS.

Ketua Tim Penguji



Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt.

Mengetahui

Dekan



Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa karena atas berkat, rahmat serta bimbinganNya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul “Pembentukan Cincin Kuinazolin Pada Reaksi Antara Benzoilisotiosianat Dengan Asam Antranilat” ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak, karenanya pada kesempatan ini disampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam penyusunan naskah skripsi ini, yaitu:

1. Tuhan Yesus yang telah menyertai dari awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini. Terima kasih Tuhan.
2. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt, selaku Dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan semangat hingga terselesaikan skripsi ini.
3. Stephanie Devi Artemisia, S.Si., M.Si., Apt, selaku Dosen pembimbing II yang memberikan bimbingan, pengarahan dalam proses penyelesaian skripsi ini sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik
4. Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt; Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt dan Dr. Phil. Nat Elisabeth Catherina Widjajakusuma, M.Si, selaku Dosen

penguji yang telah memberikan kritik dan saran-saran yang berguna bagi penyusunan skripsi ini.

5. Martha Ervina S.si.,M.Si.,Apt dan Caroline, S.Si., M.Si., Apt selaku Dekan dan sekretaris dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.
6. Sumi Widjaja, S.Si., Apt dan Senny.Y.Esar.,M.si.,Apt selaku Dosen wali yang selalu memberikan dukungan, masukan, motivasi dan pengarahan dari awal hingga akhir perkuliahan saya.
7. Papa (Heru Chandra), mama (Susan Nobella) dan adik-adikku tercinta (Lia, Olivia, Maria dan Willson) yang telah memberikan dukungan, motivasi, doa, semangat dan bantuannya baik moril, materiil ataupun spriritual sejak awal sampai akhir penyusunan dan pembuatan skripsi ini.
8. My Lovely, Antonius Jimmy P yang selalu memberi motivasi, doa dan semangat sejak awal sampai terselesaikannya skripsi ini.
9. Seluruh sahabat baik saya yaitu Lenny, Lina, Kartika, Vera, Martha, Tania, Mega, Rudi, Andrew serta seluruh teman seperjuangan Selvi, Juvita, Eri, Novi, Yulia. E, Ana, Herlin serta teman-teman yang lain yang turut membantu dan mendukung penyelesaian naskah ini.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca skripsi ini dan juga menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, maka sangat diharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan skripsi ini. Terima kasih

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Perumusan masalah Penelitian.....	5
1.3. Tujuan penelitian.....	5
1.4. Hipotesis penelitian.....	6
1.5. Manfaat penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Macam-macam Sintesis Turunan Tiourea.....	7
2.2. Macam-macam Reaksi Siklisasi.....	10
2.3. Mekanisme Reaksi Pembentukan Cincin Kuinazolin.....	14

2.4.	Macam-macam Aktivitas Cincin Kuinazolin.....	15
2.5.	Tinjauan Tentang Bahan.....	19
		Halaman
2.5.1.	Benzoil klorida.....	19
2.5.2.	Amonium Tiosianat.....	19
2.5.3.	Asam Antranilat.....	20
2.5.4.	Tetrahidrofuran (THF).....	20
2.5.5.	Amonium Asetat.....	21
2.6.	Tinjauan tentang Uji Kemurnian Hasil Sintesis.	
2.6.1	Titik Leleh.....	21
2.6.2	Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	22
2.7.	Tinjauan tentang Identifikasi Struktur Cincin Kuinazolin	
2.7.1.	Spektrofotometri Inframerah.....	24
2.7.2.	Spektrometri Resonansi Magnetik Inti (RMI- ¹ H).....	25
2.7.3.	Spektrometri Resonansi Magnetik Inti (RMI- ¹³ C).....	27
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		
3.1.	Bahan Penelitian.....	28
3.2.	Alat Penelitian.....	28
3.3.	Rancangan Penelitian	
3.3.1.	Metode Penelitian.....	29
3.3.2	Variabel Penelitian.....	30

3.4.	Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	
3.4.1	Penentuan Titik Lebur.....	30
		Halaman
3.4.2	Uji Kemurnian dengan Kromatografi Lapis Tipis.....	30
3.5.	Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis	
3.5.1.	Identifikasi Spektrofotometri Inframerah.....	31
3.5.2.	Identifikasi Spektrofotometri RMI- ¹ H.....	31
3.5.3.	Identifikasi Spektrofotometri RMI- ¹³ C.....	32
BAB IV ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENELITIAN		
4.1.	Analisis Data Senyawa Hasil Sintesis	
4.1.1.	Uji Kesempurnaan Hasil Sintesis.....	33
4.1.2.	Pemisahan Senyawa I dan Senyawa II.....	38
4.1.3.	Uji Kemurnian Senyawa I Hasil Sintesis.....	39
4.1.4.	Identifikasi Struktur Senyawa I	
4.1.4.1.	Spektrofotometri Inframerah Senyawa I.....	42
4.1.4.2.	Spektrofotometri RMI- ¹ H Senyawa I.....	44
4.1.5.	Uji Kemurnian Senyawa II Hasil Sintesis.....	45
4.1.6.	Identifikasi Struktur Senyawa II	
4.1.6.1	Spektrofotometri Inframerah Senyawa I.....	48
4.1.6.2.	Spektrofotometri RMI- ¹ H Senyawa I.....	50

4.1.6.3.	Spektrofotometri RMI- ¹³ C Senyawa I.....	51
4.1.7.	Rendemen Senyawa Hasil Sintesis.....	53

Halaman

4.2.	Interpretasi Penemuan	
4.2.1.	Kesempurnaan Senyawa Hasil Sintesis.....	54
4.2.2.	Pemisahan Senyawa I dan Senyawa II.....	59
4.2.3.	Kemurnian Senyawa I.....	59
4.2.4.	Identifikasi Struktur Senyawa I.....	60
4.2.5.	Kemurnian Senyawa II.....	61
4.2.6.	Identifikasi Struktur Senyawa II.....	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		
5.1.	Kesimpulan.....	64
5.2.	Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA.....		65
LAMPIRAN.....		67

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Pembentukan cincin pirimidin pada turunan tiourea.....	1
1.2. Perbedaan besarnya gugus pada benzotiofen dan benzoiltiourea....	4
2.1. Mekanisme reaksi sintesis turunan tiourea dengan teknologi gelombang mikro.....	7
2.2. Mekanisme reaksi sintesis turunan tiourea tanpa pemanasan.....	8
2.3. Mekanisme reaksi sintesis dan siklisasi turunan tiourea dengan cara pemanasan.....	9
2.4. Pembentukan cincin imidazolidin dengan penambahan kloroasetat.....	10
2.5. Pembentukan cincin tiazolidin dengan penambahan sodium asetat dan kloroasetat.....	11
2.6. Pembentukan cincin enam dengan penambahan asam malonat.....	12
2.7. Pembentukan 1,1-dimetil-3-(4-okso-2-fenil-4H-kuinazolin-3-il)tiourea.....	13
2.8. Mekanisme reaksi pembentukan cincin kuinazolin pada turunan	14

	tiourea.....	
2.9.	Stuktur 1,1-dietil-3-(4-okso-2-fenil-4H-kuinazolin-3-il)tiourea	15
2.10.	Stuktur 1-(4 klorofenil)-3-(4-okso-2-fenil-4H-kuinazolin-3-il- tiourea.....	16
		Halaman
2.11.	Stuktur 2-[4-Amino-5-(4-klorofenil)-6-etil-pirimidin-2-il]- 6-bromo-3-fenil-3H-kuinazolin-4-on.....	16
2.12.	Stuktur 1,1-dietil-3-(4-okso-2-fenil-4H-kuinazolin-3-il)-tiourea....	17
2.13.	Struktur terazosin.....	17
2.14.	Struktur metakualon.....	18
2.15.	Struktur gefitinib.....	18
2.16.	Struktur diprokualon.....	18
2.17.	Rumus bangun benzoil klorida.....	19
2.18.	Rumus bangun asam antranilat.....	20
2.19.	Rumus bangun tetrahidrofuran.....	20
4.1.	Kromatogram uji Kesempurnaan reaksi hasil sintesis.....	35
4.2.	Kromatogram uji kesempurnaan reaksi hasil sintesis setelah dicuci dengan natrium karbonat secara KLT.....	37
4.3.	Senyawa I hasil sintesis.....	39
4.4.	Kromatogram kemurnian senyawa I hasil sintesis.....	41
4.5.	Spektrum inframerah senyawa I hasil sintesis.....	43

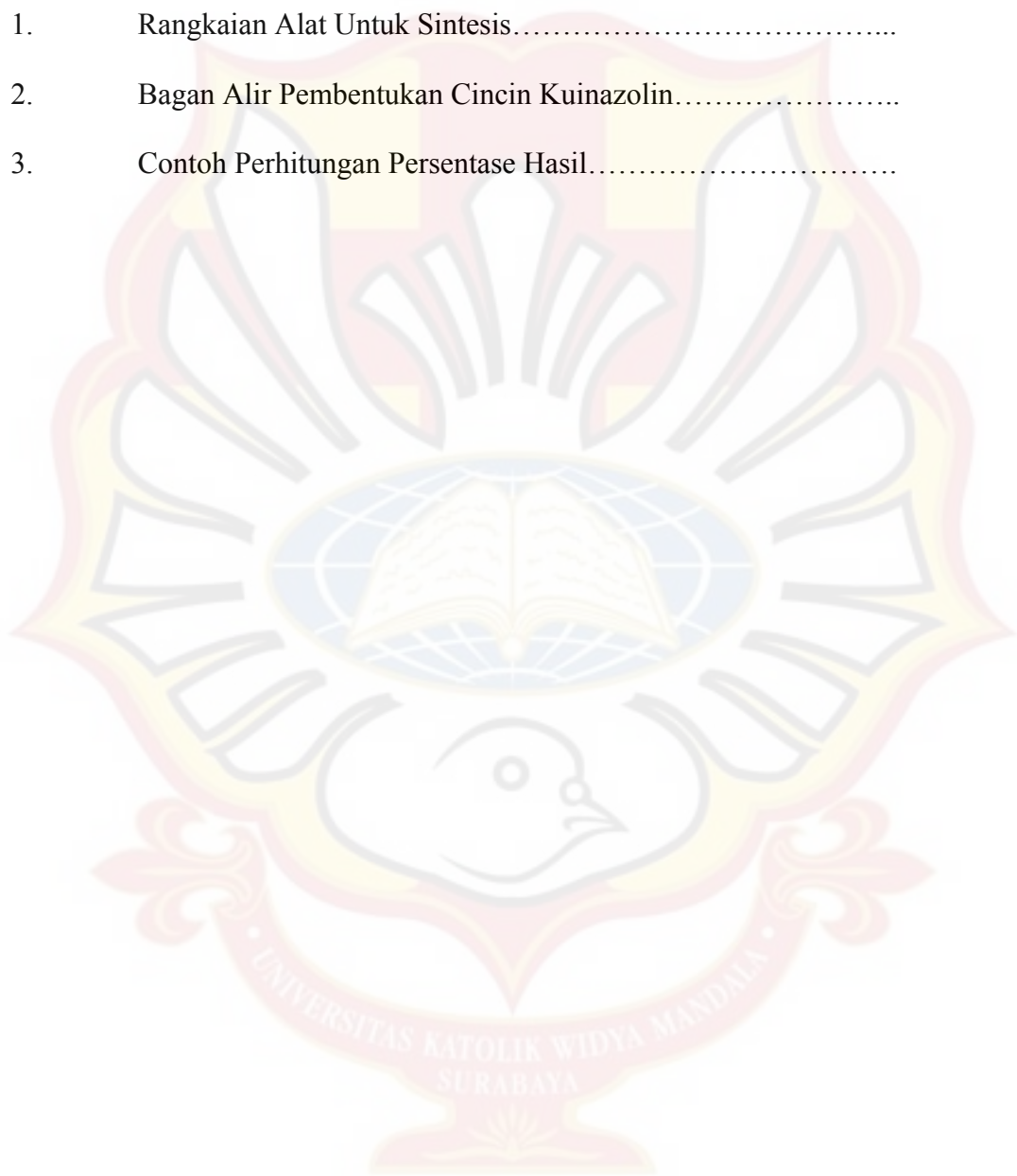
4.6.	Spektrum RMI- ¹ H senyawa I hasil sintesis.....	44
4.7.	Senyawa II hasil sintesis.....	45
4.8.	Kromatogram kemurnian senyawa II hasil sintesis.....	47
4.9.	Spektrum inframerah senyawa II Hasil sintesis.....	49
		Halaman
4.10.	Spektrum RMI- ¹ H senyawa II hasil sintesis.....	50
4.11.	Spektrum RMI- ¹³ C senyawa II hasil sintesis.....	52
4.12.	Reaksi pembentukan Na benzoat.....	55
4.13.	Reaksi pembentukan sodium 2-aminobenzoat.....	55
4.14.	Proses peruraian amonium asetat dengan pemanasan.....	56
4.15.	Proses pembentukan benzoiltiourea.....	56
4.16.	Mekanisme reaksi pembentukan cincin kuinazolin.....	57
4.17.	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa hasil sintesis.....	58
4.18.	Struktur benzoiltiourea.....	61
4.19.	Struktur asam 2-(3 benzoiltiourea)benzoat.....	63

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
4.1.	Data Uji Kesempurnaan Reaksi Hasil Sintesis Secara KLT.....	34
4.2.	Data Uji Kesempurnaan Reaksi Hasil Sintesis setelah dicuci dengan Natrium Karbonat secara KLT.....	36
4.3.	Data Uji Kemurnian Senyawa I Hasil Sintesis.....	40
4.4.	Hasil Pengamatan Titik Leleh Senyawa I Hasil Sintesis.....	42
4.5.	Serapan Inframerah Senyawa I Hasil Sintesis.....	43
4.6.	Serapan Proton Senyawa I Hasil Sintesis.....	45
4.7.	Data Uji Kemurnian Senyawa II Hasil Sintesis.....	46
4.8.	Hasil Pengamatan Titik Leleh Senyawa II Hasil Sintesis.....	48
4.9.	Serapan Inframerah Senyawa II Hasil Sintesis.....	49
4.10.	Serapan Proton Senyawa II Hasil Sintesis.....	51
4.11.	Serapan Karbon Senyawa II Hasil Sintesis.....	53
4.12.	Rendemen Senyawa Hasil Sintesis.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Rangkaian Alat Untuk Sintesis.....	67
2. Bagan Alir Pembentukan Cincin Kuinazolin.....	68
3. Contoh Perhitungan Persentase Hasil.....	69



ABSTRAK

Pembentukan Cincin Kuinazolin Pada Reaksi Antara Benzoilisotiosianat Dengan Asam Antranilat

Yulia Rosehan

Penelitian ini bertujuan untuk pembentukan cincin kuinazolin pada reaksi antara benzoilisotiosianat dengan asam antranilat dengan kondisi basa melalui penambahan ammonium asetat ditinjau dari lama waktu pemanasan. Adapun analisa yang dilakukan pada senyawa hasil sintesis, meliputi analisa kemurnian dan identifikasi struktur. Kemurnian senyawa hasil sintesis ditentukan berdasarkan pengujian titik leleh dan kromatografi lapis tipis dengan tiga macam kepolaran yang berbeda, sedangkan identifikasi struktur dilakukan menggunakan spektrofotometri inframerah, spektrometri Resonansi Magnetik Inti- ^1H dan spektrometri Resonansi Magnetik Inti- ^{13}C . Berdasarkan pemanasan selama dua jam senyawa dengan cincin kuinazolin tidak terbentuk melainkan didapatkan dua senyawa yaitu senyawa benzoiltiourea dengan titik leleh sebesar $169-171^\circ\text{C}$ dan senyawa dengan rantai terbuka, Asam 2-(3-benzoiltiourea)benzoat dengan titik leleh sebesar $156-158^\circ\text{C}$.

Kata-kata kunci: benzoilisotiosianat, asam antranilat, kuinazolin

ABSTRACT

Synthesis of Quinazoline Ring According To Reaction Between Benzoilisotiosianat With Anthranilic Acid

Yulia Rosehan

This research was aimed to find out the synthesized of quinazoline ring on reaction between benzoilisotiosianat with antranilic acid on base condition through addition ammonium acetat, based on the optimum heating time. The optimum heating time was defined based on thin layer chromatography method which the result of the synthesized filtrate showed the same profile at every hour. As for analyses performed to the synthesized products were purity test and structure identification. The purity of synthesized products were determined by melting point test and thin layer chromatography method with three different kinds of polarization, while the structure identification of the products were done by using infrared spectrophotometry, ^1H -Nuclear Magnetic Resonance spectrometry and ^{13}C - Nuclear Magnetic Resonance spectrometry. Based on two hours of heating time, a compound with quinazoline ring were not synthesized, besides there were formed two compounds, benzoylthiourea with melting point on $169\text{-}171^\circ\text{C}$ and a compound with opened chain, 2-(3-benzoylthiourea)benzoic acid with melting point on $156\text{-}158^\circ\text{C}$.

Keywords: benzoilisotiosianat, antranilic acid, quinazoline