

MODUL PEMBELAJARAN PRAKTIKUM

# SINTESIS SENYAWA BAHAN FARMASI

DISUSUN OLEH :

TIM KBI KIMIA FARMASI



LABORATORIUM KIMIA FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MULAWARMAN  
2022

# MODUL PEMBELAJARAN PRAKTIKUM SINTESIS SENYAWA BAHAN FARMASI



TIM PENYUSUN  
AGUNG RAHMADANI  
HARRA ISMI FARAH  
LIZMA FEBRINA  
HANGGARA ARIFIAN  
SUPRIATNO SALAM  
HADI KUNCORO  
LAODE RIJAI

LABORATORIUM KIMIA FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MULAWARMAN  
2022



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan Kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan hidayahNya sehingga Modul Pembelajaran Praktikum Sintesis Senyawa Bahan Farmasi dapat diselesaikan. Modul ini disusun untuk membantu mahasiswa mempelajari tentang strategi sintesis senyawa bahan farmasi yang memiliki aktivitas farmaseutikal dan dimanfaatkan sebagai bahan aktif dalam produk farmasi. Diharapkan mahasiswa dapat mengembangkan pemahaman strategi sintesis dan menganalisis serta menginterpretasi produk hasil sintesis yang telah dilakukan dengan berbagai instrumentasi pendukung dan berdasarkan pada rujukan sumber literasi.

Setelah mengikuti praktikum ini mahasiswa diharapkan dapat:

1. Merancang strategi sintesis senyawa bahan farmasi berdasarkan analisis retrosintesis dan pendekatan diskoneksi.
2. Memahami reaksi dan jalur mekanisme reaksi senyawa bahan farmasi.
3. Menganalisis dan menginterpretasi data hasil karakterisasi produk hasil sintesis.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu tersusunnya modul pembelajaran praktikum ini.

Samarinda, 15 Agustus 2022

Tim Penyusun

FAKULTAS FARMASI UNMUL



## DAFTAR ISI

COVER .....	ii
HALAMAN JUDUL.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
PENILAIAN PRAKTIKUM.....	v
PERCOBAAN 1 SINTESIS SENYAWA ASAM ALFA HIDROKSI.....	1
PERCOBAAN 2 SINTESIS SENYAWA DERIVAT KALKON .....	4
PERCOBAAN 3 SINTESIS ASPIRIN/ASETOSAL.....	7
PERCOBAAN 4 SINTESIS PARASETAMOL/ASETAMINOFEN .....	10
PERCOBAAN 5 SINTESIS METIL SALISILAT.....	13
PERCOBAAN 6 SINTESIS ASAM HIPURAT .....	16
PERCOBAAN 7 SINTESIS SENYAWA DERIVAT IMINA DARI VANILIN .....	18
PERCOBAAN 8 SINTESIS SENYAWA DERIVAT FLAVANON .....	21
PERCOBAAN 9 SINTESIS SENYAWA DERIVAT PIRAZOLINA .....	24
PERCOBAAN 10 SINTESIS SENYAWA ISOAMIL ASETAT (PERAROMA PISANG) .....	27
PERCOBAAN 11 SINTESIS SENYAWA GERANIL ASETAT (DERIVAT MINYAK ATSIRI).....	30
PERCOBAAN 12 SINTESIS SABUN AROMATERAPI BERBAHAN DASAR VCO .....	32
PERCOBAAN 13 SINTESIS SENYAWA BIOAKTIF PEPTIDA BIOAKTIF RGD .....	34
DAFTAR PUSTAKA.....	37



## PENILAIAN PRAKTIKUM

### A. Hasil Belajar Praktikum (HBP)

Hasil belajar praktikum bersumber dari Pelaksanaan Praktikum (PP) dengan presentase 70% dan Ujian Praktikum (UP) dengan presentase 30%. Kedua sumber nilai tersebut dapat dilakukan penjumlahan jika kedua sumber memiliki nilai minimal 0,1 dan jika salah satu sumber penilaian tersebut tidak memiliki nilai (nol) maka bilangan nol tersebut menjadi faktor pengali.

➤ Contoh 1:

Nilai PP	= 70
Nilai UP	= 0,1
Jumlah nilai P	= 70,1

➤ Contoh 2:

Nilai PP	= 70
Nilai UP	= 0
Jumlah nilai P	= 0

Sehingga jika terjadi contoh no 2 maka,

Nilai kuliah teori (T)	= 70
Nilai praktikum (P)	= 0 (pengali) x
Jumlah nilai	= 0

Penjumlahan tidak dapat dilakukan, melainkan nilai 0 menjadi faktor pengali sehingga total nilai (HBP) adalah  $70 \times 0 = 0$  atau mendapatkan nilai E

### B. Hasil Belajar Pelaksanaan Praktikum (HBPP) Setiap Pertemuan

Hasil belajar PP dilaksanakan setiap kali pertemuan yaitu **akumulasi nilai Kehadiran (KH), Tugas Pendahuluan (TP), nilai Aktivitas Praktikum (AP) dalam pelaksanaan praktikum, dan nilai Verifikasi Pembahasan Percobaan Praktikum (VPP)**. Nilai Kehadiran (KH), Tugas Pendahuluan (TP) dan Aktivitas Praktikum (AP) diberikan secara langsung pada setiap pelaksanaan praktikum oleh Asisten dan/Pembina Praktikum, sedangkan nilai Verifikasi Pembahasan Percobaan Praktikum (VPP) dapat diberikan pada pertemuan berikutnya/diluar waktu pelaksanaan praktikum. Asisten Praktikum/Dosen Pembina Praktikum wajib memberikan kisi-kisi pembahasan yang harus dibuat dari setiap percobaan praktikum. Pembahasan wajib dikerjakan di rumah (*take home*) oleh mahasiswa setelah praktikum dilakukan, hal ini terkait dengan data hasil percobaan yang dilakukan. VPP bersifat individual oleh mahasiswa atau bukan kelompok, namun dapat dikerjakan secara berkelompok. Seluruh pembahasan soal percobaan praktikum akan diverifikasi oleh pembina praktikum pada pertemuan berikutnya/diluar waktu pelaksanaan praktikum berdasarkan kesepakatan keduanya. Verifikasi jawaban dapat juga dilakukan secara lisan kepada praktikan oleh pembina praktikum.

Hasil Belajar Pelaksanaan Praktikum (HBPP) setiap pertemuan bersumber dari kehadiran (KH) setiap pertemuan dengan skor 25%; Tugas Pendahuluan (TP) 10%; Aktivitas Praktikum (AP) 35% dan Verifikasi Pembahasan Percobaan Praktikum (VPP) 30%. Keempat sumber nilai tersebut dapat dilakukan penjumlahan jika ketiganya memiliki nilai minimal 0,1 dan jika salah satu sumber nilai tersebut tidak memiliki (nol) maka bilangan nol tersebut sebagai faktor pengali.

➤ Contoh 1:

Nilai KH pertemuan I = 25

Nilai TP pertemuan I = 10

Nilai AP pertemuan I = 35

Nilai VPP pertemuan I = 0,1

Jumlah nilai HBPP Pertemuan I = 70,1

Penjumlahan nilai dari empat sumber tersebut dapat dilakukan dengan nilai 70,1

➤ Contoh 2:

Nilai KH pertemuan I = 25

Nilai TP pertemuan I = 10

Nilai AP pertemuan I = 35

Nilai VPP pertemuan I = 0

Jumlah nilai HBPP Pertemuan I = 0

Penjumlahan nilai sebagai Hasil Belajar Pelaksanaan Praktikum setiap pertemuan tidak dapat dilakukan karena, melainkan pengalihan sehingga total nilai HBPP = 0 atau tidak memiliki nilai pada pertemuan tersebut.

### C. Total Hasil Belajar Pelaksanaan Praktikum (THBPP)

Total hasil belajar pelaksanaan praktikum (THBPP) merupakan rata-rata nilai HBPP/pertemuan, dengan rumus:

$$NPP = \frac{\sum NPP_n}{\sum nP}$$

NPP = Rata-rata nilai pelaksanaan praktikum

$\sum NPP_n$  = jumlah nilai PP seluruh pertemuan praktikum

$\sum nP$  = jumlah pertemuan praktikum

Persyaratan pemberian nilai Pelaksanaan Praktikum dapat dilakukan jika mahasiswa terbukti hadir minimal 80% ( $\geq 80\%$ ) dari jumlah pertemuan praktikum yang dilaksanakan.

### D. Penilaian Kehadiran Praktikan

Penilaian kehadiran praktikan terdiri dari hadir penuh, hadir terlambat, dan tidak hadir. Pengertian kehadiran tersebut adalah:

1. Hadir penuh yaitu mahasiswa yang hadir tepat waktu hingga 10 menit setelah waktu praktikum dimulai.
2. Hadir terlambat yaitu:
  - a. Hadir terlambat >10 -  $\leq 30$  menit setelah praktikum dimulai, praktikan akan mendapatkan pengurangan nilai KH, TP, AP, dan VPP sebanyak 50-70%.
  - b. Hadir terlambat >30 -  $\leq 60$  menit setelah praktikum dimulai, praktikan akan mendapatkan pengurangan nilai KH, TP, AP, dan VPP sebanyak 75-95%.
  - c. Hadir terlambat > 60 menit setelah praktikum dimulai, praktikan akan mendapatkan pengurangan nilai KH, TP, AP, dan VPP sebanyak 100% atau tanpa penilaian.
3. Tidak hadir yaitu praktikan tidak hadir selama praktikum berlangsung pada pertemuan tertentu, dan kepadanya tidak mendapatkan penilaian pada pertemuan tersebut. Jika tidak hadir disebabkan oleh sakit dengan bukti keterangan dokter, kepadanya dapat diberikan kesempatan untuk mengikuti praktikum dengan kelas lain, jika percobaan yang dimaksud telah dilakukan praktikum maka praktikan dengan sangat menyesal kehilangan satu kali pertemuan. Keterangan

dokter akan ditelusuri oleh Pembina Praktikum dan asisten tentang kebenarannya, dan jika terbukti bahwa yang bersangkutan melakukan kebohongan, maka kepada praktikan tidak diperkenankan melanjutkan praktikum dan mendapatkan pengurangan pada total nilai praktikum hingga 70% atau mahasiswa tersebut membuat pengakuan melalui pernyataan bermaterai untuk tidak mengulangi kebiasaan buruknya.

Tabel 1. Petunjuk penilaian kehadiran Pelaksanaan Praktikum

No	Total Pertemuan PP	Jumlah minimal kehadiran	Persentase (%)
1	13	11 kali	84,61
2	12	10 kali	83,33
3	11	9 kali	81,81
4	10	8 kali	80
5	9	8 kali	88,88
6	8	7 kali	87,5
7	7	6 kali	85,71
8	6	5 kali	83,33

#### E. Petunjuk Pelaksanaan Praktikum

Tabel 2. Tahapan Pembelajaran Praktikum Pertemuan ke-1

No	Tahap	Kegiatan Pembelajaran	Alokasi Waktu
1	Pendahuluan	Penjelasan secara umum mengenai percobaan praktikum yang akan dilaksanakan	20 menit
2	Inti (Pelaksanaan Praktikum)	Kegiatan Praktikum	90 menit
3		Pengumpulan dan analisis data	30 menit
4		Pembuatan laporan sementara (Diskusi) & Pemberian kisi-kisi pembahasan	30 menit
5	Penutup	Evaluasi pelaksanaan percobaan praktikum	10 menit

Tabel 3. Tahapan Pembelajaran Praktikum Pertemuan ke-2 dan selanjutnya

No	Tahap	Kegiatan Pembelajaran	Alokasi Waktu
1	Verifikasi	Verifikasi pembahasan praktikum sebelumnya	20 menit
2	Pendahuluan	Penjelasan secara umum mengenai percobaan praktikum yang akan dilaksanakan	10 menit
3	Inti (Pelaksanaan Praktikum)	Kegiatan Praktikum	90 menit
4		Pengumpulan dan analisis data	30 menit
5		Pembuatan laporan sementara (Diskusi) & Pemberian kisi-kisi pembahasan	20 menit
6	Penutup	Evaluasi pelaksanaan percobaan praktikum	10 menit

Penjelasan mekanisme pelaksanaan praktikum sebagai berikut:

1. Praktikan wajib bersiap masuk kedalam kelas praktikum 10 menit sebelum pelaksanaan praktikum berjalan.
2. Dosen pembina/asisten praktikum membuka pelaksanaan praktikum sesuai waktu yang terjadwal.
3. Pelaksanaan pada percobaan 1 dimulai dari tahap penjelasan pendahuluan percobaan 1 oleh Dosen pembina/asisten praktikum.
4. Dilakukan pelaksanaan praktikum
5. Setelah praktikum dilaksanakan, dilanjutkan dengan kegiatan pengumpulan data hasil praktikum dan analisis datanya, dimana pada penyiapannya setiap mahasiswa dalam masing-masing kelompoknya melakukan diskusi analisis mengenai data praktikum yang didapatkan.
6. Data hasil praktikum dan hasil diskusi dibuat sebagai laporan sementara.
7. Dosen pembina/asisten praktikum memberikan kisi-kisi pembahasan yang akan dibuat dalam laporan pembahasan.
8. Adapun isi dalam laporan pembahasan meliputi:
  - a) Judul Percobaan
  - b) Nama Praktikan dan Anggota Kelompok
  - c) Alat dan Bahan
  - d) Bagan Kerja
  - e) Data/Hasil Percobaan Praktikum
  - f) Pembahasan
  - g) Kesimpulan
9. Setiap praktikan wajib membuat laporan pembahasan berdasarkan data dan cara kerja yang dilakukan. Laporan pembahasan dibuat secara tertulis (hardcopy) di rumah (*take home*) dan diserahkan kepada pembina/asisten pada hari H pertemuan praktikum selanjutnya. Begitu pula dengan Tugas Pendahuluan (TP) dikumpulkan H-1 sebelum pelaksanaan praktikum berjalan.



10. Pengumpulan Tugas Pendahuluan (TP) dan Laporan Pembahasan dilakukan di laboratorium selama jam kerja berlangsung.
11. Dosen pembina/asisten praktikum wajib melakukan pemeriksaan laporan pembahasan dengan cara pemeriksaan tertulis, dan dapat dilakukan juga verifikasi secara lisan terhadap setiap praktikan. Verifikasi bertujuan untuk mendeteksi apakah praktikan membuat pembahasan secara mandiri dan memahaminya atau dengan cara menyalin pembahasan dari teman tanpa dipahami secara baik. Jika praktikan tidak dapat menjelaskan secara lisan atau menjelaskan namun tidak sesuai dengan pembahasan yang ditulis, maka hasil verifikasi tersebut dinyatakan salah atau dikurangi bobot nilainya sesuai dengan tingkat kebenarannya.
12. Pelaksanaan verifikasi dapat dilaksanakan pada percobaan praktikum ke-2 atau selanjutnya, dimana kegiatan verifikasi dilaksanakan sebelum penjelasan pendahuluan praktikum yang akan dilaksanakan. Jika waktu tidak cukup dalam proses verifikasi dapat dilaksanakan diluar jam pelaksanaan praktikum. Adapun pelaksanaan diluar jam praktikum didasari atas kesepakatan bersama dan tidak melanggar peraturan akademik yang ada.
13. Mahasiswa yang terbukti nyontek atau menyalin pembahasan dari temannya dengan bukti tidak dapat menjelaskan secara lisan atas jawabannya, maka kepada praktikan tersebut dikurangi nilainya hingga 50%.
14. Pada tahap akhir, sebelum kegiatan praktikum ditutup dilakukan evaluasi pelaksanaan praktikum yang berjalan pada hari tersebut.

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS



# PERCOBAAN 1

## SINTESIS SENYAWA ASAM ALFA HIDROKSI

### A. PENDAHULUAN

Asam alfa hidroksi (asam-  $\alpha$ -hidroksi) dikenal juga dengan AHAs merupakan kelompok senyawa kimia yang terdiri dari asam karboksilat yang tersubstitusi gugus hidroksi. Kelompok senyawa asam alfa hidroksi memiliki peranan penting dalam sintesis organik dan sintesis farmaseutikal (Lu *et al.*, 2015). Kelompok senyawa ini digunakan untuk aktivitas biologi molekuler dan intermediet organik, secara umum digunakan sebagai prekursor untuk sintesis aldehida melalui *oxidative cleavage*, selain itu juga untuk sintesis DNA dan protein.

Senyawa asam alfa hidroksi sering digunakan dalam skala industri, seperti asam laktat, asam sitrat, asam mandelate, dan asam glikolat. Senyawa asam alfa hidroksi dapat disintesis dari asam amino melalui dua tahap reaksi yaitu diazotasi yang diikuti dengan hidrolisis untuk menghasilkan senyawa asam alfa hidroksi (Lu *et al.*, 2015)

### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Asam alfa hidroksi atau juga dikenal dengan (AHA), aplikasi senyawa kimia tersebut sering kali ditemukan dalam komposisi beberapa produk kosmetik. Jelaskan fungsi atau manfaat asam alfa hidroksi dalam suatu produk kosmetik?
2. Jelaskan mengapa kondisi reaksi sintesis asam alfa hidroksi dilakukan pada suhu 0°C!
3. Reaksi pembentukan asam alfa hidroksi dari suatu asam amino dapat dilakukan melalui dua tahap reaksi, yaitu reaksi diazotasi dan hidrolisis, tuliskan jalur mekanisme reaksi pembentukan Asam-2-hidroksi-4-metilpentanoat dari L-Leusin melalui kedua tahapan reaksi tersebut!
4. Jelaskan fungsi atau peranan  $\text{NaNO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{SO}_4$  dalam sintesis asam alfa hidroksi!
5. Jelaskan fungsi penambahan  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NaCl}$  jenuh, dan  $\text{MgSO}_4$  pada tahapan sintesis asam alfa hidroksi!
6. Tuliskan jenis reaksi yang terjadi pada sintesis asam alfa hidroksi!
7. Jelaskan tujuan karakterisasi menggunakan FTIR, *melting point* dan polarimeter dalam sintesis asam alfa hidroksi
8. Jelaskan data hasil analisis sintesis asam-2-hidroksi-4-metilpentanoat berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis).

### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Batang pengaduk
  - b) Corong kaca
  - c) Desikator
  - d) *Freezer*
  - e) *Freeze dryer*
  - f) FTIR
  - g) Gelas kimia
  - h) Labu sintetis

- i) Labu ukur
- j) Magnetik stirrer
- k) *Melting point*
- l) Pipet tetes
- m) Pipet ukur
- n) Polarimeter
- o) Pro pipet
- p) *Rotary evaporator*
- q) Stirer
- r) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

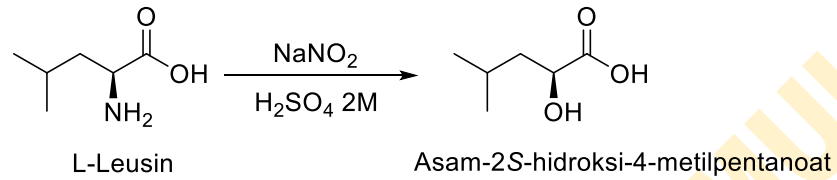
- a) Aquades
- b) Es batu
- c) Etil asetat
- d)  $H_2SO_4$
- e) Kertas indikator pH
- f) Kertas saring
- g) L-Leusin
- h) Metanol
- i)  $MgSO_4$  anhidrat
- j) NaCl
- k)  $NaHCO_3$
- l)  $NaNO_2$
- m) Plat kromatografi lapis tipis (KLT)
- n) Propanol

## D. PROSEDUR KERJA

1. Dilarutkan 1 g L-Leusin (7,633 mmol) dalam  $H_2SO_4$  2M sebanyak 40 mL
2. Diaduk dan didinginkan pada suhu 0-5 °C
3. Ditimbang  $NaNO_2$  sebanyak 3,16 g (45,798 mmol), dilarutkan dalam 30 mL aquades
4. Tambahkan secara perlahan (tetes demi tetes) pada larutan L-Leusin dalam  $H_2SO_4$
5. Reaksi dilakukan selama 2 jam pada suhu 0 °C
6. Selanjutnya dilanjutkan reaksi tersebut pada suhu kamar selama 24 jam
7. Setelah 24 jam, cek reaksi menggunakan metode KLT dengan eluen propanol : metanol (8:2). Adapun KLT dilakukan terhadap hasil reaksi dibandingkan dengan asam amino L-Leusin. Setelah elusi, plat KLT disemprot dengan ninhidrin, kemudian dipanaskan (Jika hasil sintesis tidak menunjukkan warna ungu pada plat KLT dengan Rf yang mirip dengan L-Leusin maka dapat diidentifikasi leusin telah terkonversi menjadi asam hidroksi.
8. Selanjutnya ditambahkan  $NaHCO_3$  pada larutan hingga pH 2
9. Ditambahkan 30 mL NaCl jenuh
10. Ekstraksi dengan etil asetat (3 x 30 mL)
11. Diambil fase etil asetat dan tambahkan  $NaSO_4$  anhidrat 1 g kedalamnya, aduk
12. Saring dan pekatkan dengan *rotary evaporator*

13. Simpan dalam *freezer* selama 24 jam
14. *Freeze dryer* produk yang telah membeku selama 6 jam
15. Lakukan analisis senyawa hasil sintesis menggunakan FTIR, *melting point* dan polarimeter
16. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi

## REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNMUL



## PERCOBAAN 2

### SINTESIS SENYAWA DERIVAT KALKON

#### A. PENDAHULUAN

Kalkon merupakan  $\alpha$ ,  $\beta$ -keton tidak jenuh (trans-1,3-diaril-2-propen-1-on), terdiri dari dua cincin aromatik (A dan B) yang terikat dengan sistem  $\alpha$ ,  $\beta$ -karbonil tidak jenuh dengan substituen yang bervariasi. Biosintesis kalkon melalui jalur sikimat dan merupakan prekursor senyawa flavonoid. Kalkon terdistribusi sangat luas pada tumbuhan. Beberapa kelompok senyawa heterosiklik yang memiliki aktivitas biologi yang penting dapat disintesis dari senyawa kalkon, seperti 1,4-diketon, benzotiazefin, flavonoid dan pirazolina (Raut *et al.*, 2016). Kalkon sendiri memiliki spektrum aktivitas biologis yang sangat luas sebagai antibakteri, antifungal, antiinflammatory, antioksidan, antikanker, antitumor, antidiabetes, dsb. Kalkon memiliki ikatan rangkap terkonjugasi dan sistem elektron  $\pi$  yang terdelokalisasi sepenuhnya pada kedua cincin aromatik (benzena), senyawa molekul dengan sistem terkonjugasi seperti ini memiliki potensi redoks yang relatif rendah dan lebih besar kemungkinan menjalani reaksi transfer elektron (Chavan *et al.*, 2016).

Pada umumnya sintesis kalkon dilakukan melalui mekanisme reaksi kondensasi Claisen-Schmidt, dengan prekursor aril keton dan aldehida aromatis seperti derivat asetofenon dan benzaldehida. Reaksi ini berlangsung dengan adanya katalis asam atau basa di dalam suatu pelarut sebagai agen kondensasi. Sintesis kalkon secara konvensional dengan metode refluks maupun reaksi pada suhu ruang, mengalami perkembangan kearah sintesis yang lebih *sustainable* (*green chemistry*) dengan metode sintesis yang *non-solvent* seperti dengan metode *grinding* dan *microwave* (Susanti *et al.*, 2018).

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan peranan senyawa kalkon dalam bidang farmasi!
2. Berdasarkan hasil analisis retrosintesis, prekursor yang dapat digunakan untuk sintesis senyawa turunan kalkon, yaitu turunan asetofenon dan benzaldehida. Jelaskan reaksi dan tuliskan jalur mekanisme reaksi yang terlibat dalam pembentukan senyawa kalkon!
3. Jenis reaksi apa yang terjadi dalam sintesis kalkon!
4. Jelaskan fungsi penambahan NaOH dan HCl dalam prosedur sintesis kalkon!
5. Jelaskan bagaimana menentukan keberhasilan sintesis kalkon secara kualitatif!
6. Hasil sintesis dapat dibuktikan berdasarkan data analisis HPLC analitik, FTIR, spektrofotometer UV-Vis dan *melting point*. Jelaskan tujuan karakterisasi dengan menggunakan keempat instrumentasi tersebut!
7. Jelaskan data hasil analisis sintesis kalkon berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)

#### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Batang pengaduk
  - b) Corong kaca
  - c) Desikator

- d) FTIR
- e) Gelas kimia
- f) HPLC
- g) Labu sintesis
- h) Labu ukur
- i) Magnetik stirrer
- j) *Melting point*
- k) Pipa kapiler
- l) Pipet tetes
- m) Pipet ukur
- n) Pro pipet
- o) Stirer
- p) Spektrofotometer UV-Vis
- q) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

- a) Aquades
- b) Es batu
- c) Etil asetat
- d) HCl
- e) Kertas indikator pH
- f) Kertas saring
- g) Metanol
- h) NaOH
- i) n-heksana
- j) Plat kromatografi lapis tipis (KLT)
- k) Senyawa 2-hidroksi-5-kloro asetofenon
- l) Senyawa 4-metoksi benzaldehida (anisaldehida)

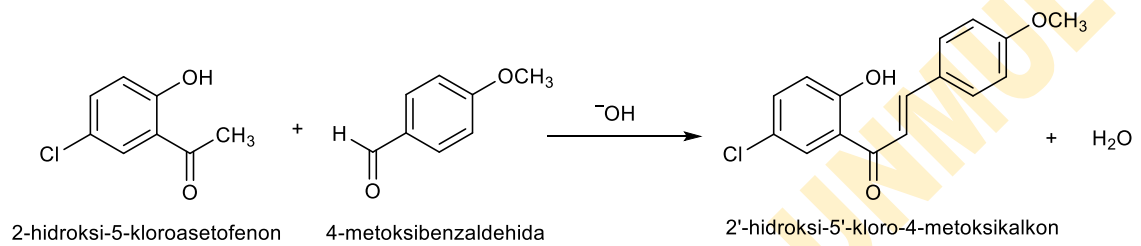
## D. PROSEDUR KERJA

1. Timbang 852,59 mg (5 mmol) senyawa 2-hidroksi-5-kloro asetofenon
2. Larutkan dalam 10 mL metanol, masukkan dalam labu sintesis
3. Aduk pada suhu kamar
4. Tambahkan secara perlahan (tetes demi tetes) 5 mL NaOH 40% kedalam larutan tersebut
5. Tambahkan 608,35  $\mu\text{L}$  (5 mmol) 4-metoksi benzaldehida yang telah dilarutkan dalam 10 mL metanol kedalam campuran reaksi tersebut
6. Aduk selama 48-72 jam pada suhu kamar dan setiap 24 jam dilakukan kontrol KLT terhadap produk reaksi
7. Jika produk reaksi telah terbentuk, hentikan reaksi dan lakukan penambahan HCl 10% terhadap hasil reaksi hingga pH 7 (Penambahan HCl kedalam campuran reaksi dilakukan pada kondisi suhu 0-5 °C)
8. Padatan yang terbentuk disaring dan dicuci dengan aquades
9. Produk reaksi dikeringkan dan disimpan dalam desikator



10. Jika produk yang terbentuk belum murni (terdapat produk samping dan sisa reaktan), dapat dimurnikan dengan menggunakan kromatografi kolom menggunakan eluen (n-heksana : etil asetat).
11. Lakukan analisis senyawa sintesis hasil pemurnian menggunakan HPLC analitik, FTIR, spektrofotometer UV-Vis dan *melting point*
12. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi

## REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNM



## PERCOBAAN 3 SINTESIS ASPIRIN/ASETOSAL

### A. PENDAHULUAN

Aspirin atau dikenal juga dengan asam asetilsalisilat merupakan obat yang sangat umum digunakan oleh masyarakat. Obat ini pertama kali disintesis oleh Felix Hofmann pada tahun 1897 dari asam salisilat. Asam salisilat merupakan zat yang terbentuk secara alami atau merupakan metabolit sekunder yang berasal dari daun dan batang *willow trees* atau dedalu atau gandarusa yang berasal dari family *Salicaceae*. Aspirin memiliki manfaat sebagai antipiretik, analgesik dan antiinflammatory.

Molekul asam salisilat memiliki dua gugus fungsi, yaitu gugus fenol dan gugus asam karboksilat. Kedua gugus fungsi tersebut menyebabkan asam salisilat mengiritasi, karena bisa membakar lapisan sensitif mulut, kerongkongan dan perut. Karakteristik asam salisilat yang keras ini dapat diatasi dengan mengganti hidrogen yang bersifat dengan kelompok atom yang kurang reaktif seperti gugus asetil ( $\text{COCH}_3$ ) (Torre, 2018).

Sintesis asam asetilsalisilat dari asam salisilat dilakukan dengan reaksi asetilasi pada media asam. Asam salisilat akan berinteraksi dengan asetat anhidrat dengan adanya asam sulfat (Tarai, 2017). Asam asetilsalisilat murni hanya mengandung satu gugus fungsi asam yang dapat melewati sebagian besar sistem pencernaan tanpa menyebabkan iritasi. Asam asetilsalisilat akan terhidrolisis di dalam sistem peredaran darah untuk meregenerasi asam salisilat.

### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan fungsi farmaseutikal dari senyawa aspirin!
2. Jelaskan mengapa sintesis aspirin dilakukan dengan menggunakan metode refluks!
3. Jelaskan fungsi penambahan asam sulfat ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) pada sintesis aspirin!
4. Jelaskan bagaimana menguji kemurnian aspirin hasil sintesis secara kualitatif!
5. Jelaskan tujuan dari tahapan rekristalisasi pada prosedur sintesis aspirin!
6. Jelaskan mengapa pada pembuatan aspirin banyak menggunakan bahan dasar asam asetat anhidrat? (tinjau dari jenis reaksi senyawa ini dibandingkan prekursor dari senyawa turunan lainnya)
7. Jelaskan data hasil analisis sintesis aspirin berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)
8. Tuliskan mekanisme reaksi sintesis aspirin!

### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Batang pengaduk
  - b) Corong kaca
  - c) Corong buchner
  - d) Desikator
  - e) *Freezer*
  - f) FTIR
  - g) Gelas kimia



- h) *Hot plate*
- i) HPLC
- j) Labu sintetis
- k) Magnetik stirrer
- l) *Melting point*
- m) Pipet tetes
- n) Pipet ukur
- o) Pro pipet
- p) Stirer
- q) Spektrofotometer UV-Vis
- r) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

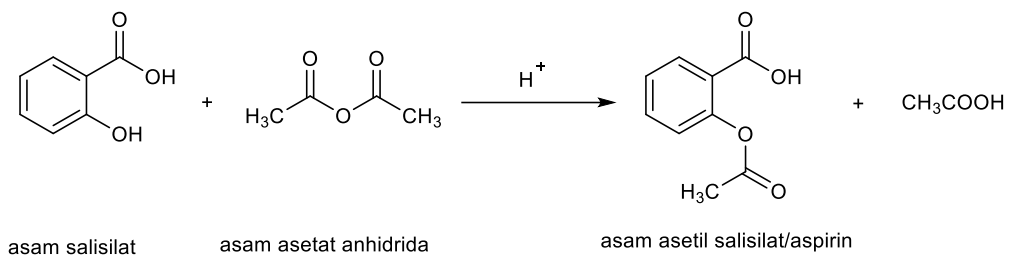
- a) Aquades
- b) Asam asetat anhidrida
- c) Asam salisilat
- d) Etanol 96%
- e) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- f) Kertas saring

## D. PROSEDUR KERJA

1. Siapkan penangas air
2. Timbang 2 g asam salisilat, masukkan ke dalam labu sintesis
3. Tambahkan ke dalamnya 5 mL asam asetat anhidrida
4. Selanjutnya lakukan secara berhati-hati dan perlahan, tambahkan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat 5 tetes
5. Aduk selama 20 menit diatas penangas air pada suhu (55-60 °C)
6. Setelah 20 menit, dengan tetap diaduk secara perlahan tambahkan 5 mL aquades ke dalam campuran reaksi
7. Setelah 5 menit, angkat labu sintesis dari penangas air dan tambahkan 25 mL aquades
8. Dinginkan didalam kulkas selama 1 jam
9. Siapkan corong buchner, saring produk yang terbentuk, cuci dengan aquades dingin
10. Keringkan
11. Rekrystalisasi produk yang terbentuk dengan cara melarutkan kembali produk didalam campuran 30 mL (1:1) etanol : aquades
12. Dipanaskan hingga kristal larut, kemudian dinginkan secara perlahan
13. Amati kristal yang terbentuk
14. Keringkan produk yang terbentuk dalam desikator
15. Lakukan analisis senyawa hasil sintesis menggunakan HPLC analitik, FTIR, spektrofotometer UV-VIS dan *melting point*
16. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi



## REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNMUL



## PERCOBAAN 4

### SINTESIS PARASETAMOL/ASETAMINOFEN

#### A. PENDAHULUAN

Parasetamol atau asetaminofen merupakan derivat *p*-aminofenol dengan aktivitas analgesik dan antipiretik. Asetaminofen dikenal juga sebagai *Tylenol*, merupakan obat analgesik yang sangat umum digunakan dan direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk kondisi nyeri oleh WHO. Mekanisme asetaminofen dimungkinkan dapat menghambat jalur nitrit oksida (NO) yang dimediasi oleh berbagai reseptor neurotransmitter termasuk *N*-metil-*D*-aspartat (NMDA) dan zat P, yang mengakibatkan ambang nyeri. Aktivitas antipiretik dimungkinkan dari penghambatan sintesis prostaglandin dan dilepaskan pada sistem saraf pusat.

Sintesis kelompok senyawa amida pada dasarnya dapat dilakukan pada suhu tertentu dengan katalis yang tepat. Parasetamol dapat disintesis dengan mengasetilasi *p*-aminofenol dengan asetat anhidrat dengan adanya asam sulfat (Musa *et al.*, 2020).

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan manfaat farmaseutikal dari parasetamol!
2. Dalam sintesis parasetamol digunakan senyawa *p*-aminofenol sebagai bahan dasar. Bagaimana strategi sintesis senyawa *p*-aminofenol!
3. Jelaskan fungsi penambahan HCl, karbon aktif/norit dan asam asetat anhidrida dalam sintesis parasetamol!
4. Jelaskan tujuan dari tahapan pendinginan menggunakan *ice bath* dan disimpan di dalam *freezer* dalam sintesis parasetamol!
5. Jenis reaksi apa yang terjadi dalam sintesis parasetamol!
6. Diketahui pada praktikum sebelumnya dilakukan sintesis senyawa aspirin/asetosal dimana pada sintesis parasetamol digunakan juga bahan dasar asam asetat anhidrat. Ditinjau dari reaksi yang terjadi, apa yang menjadi perbedaan dari sintesis parasetamol dengan aspirin?
7. Jelaskan data hasil analisis sintesis parasetamol berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)
8. Jelaskan reaksi dan mekanisme reaksi sintesis parasetamol!

#### C. ALAT DAN BAHAN

##### 1. ALAT

- a) Batang pengaduk
- b) Corong kaca
- c) Corong buchner
- d) Desikator
- e) Erlenmeyer
- f) *Freezer*
- g) FTIR
- h) Gelas kimia
- i) *Hot plate*
- j) *Ice bath*

- k) HPLC
- l) Labu sintetik
- m) Labu ukur
- n) Magnetik stirer
- o) *Melting point*
- p) Pipet tetes
- q) Pipet ukur
- r) Pro pipet
- s) Stirer
- t) Spektrofotometer UV-Vis
- u) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

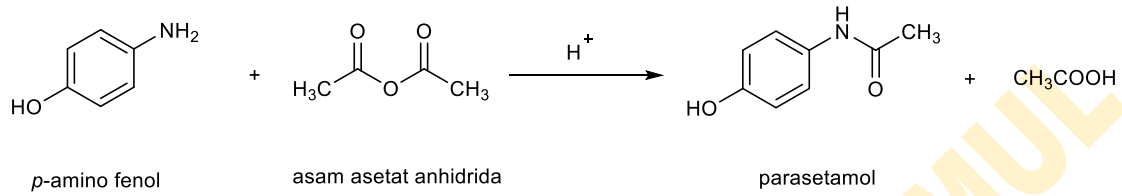
- a) Aquades
- b) Asam asetat anhidrida
- c) Es batu
- d) Etanol 96%
- e) HCl
- f) Karbon aktif
- g) Kertas saring
- h) *p*-aminofenol

## D. PROSEDUR KERJA

1. Timbang *p*-aminofenol sebanyak 2,1 g ke dalam labu erlenmeyer 125 mL
2. Tambahkan 35 mL aquades, diikuti dengan 1,5 mL HCl pekat
3. Aduk sehingga larut semua senyawa, jika belum begitu larut tambahkan HCl pekat setetes demi setetes lagi
4. Tambahkan 0,4-0,5 g karbon aktif atau norit kedalam campuran reaksi tersebut
5. Panaskan selama 8-10 menit menggunakan penangas air pada suhu 70 °C
6. Saring larutan menggunakan kertas saring, bilas dengan 5 mL aquades dan tampung filtratnya
7. Filtrat dapat berwarna bening, kuning teh atau coklat. Jika berwarna coklat tambahkan kembali karbon aktif, panaskan dan saring.
8. Larutan *p*-aminofenol hidroklorida yang telah disaring tersebut ditambahkan dengan 2 mL asam asetat anhidrida, aduk dan panaskan di penangas air dengan suhu 70 °C selama 15 menit.
9. Dinginkan larutan dengan menggunakan *ice bath*, diamkan selama 15 menit dan masukkan ke dalam *freezer* selama 30 menit
10. Saring produk yang terbentuk dengan menggunakan corong buchner, bilas padatan di kertas saring dengan menggunakan aquades dingin
11. Rekristalisasi dengan melarutkan padatan dalam 20 mL (1:1) etanol : aquades, panaskan hingga padatan larut semua.
12. Ulangi prosedur 9-10
13. Keringkan produk yang terbentuk dalam desikator

14. Lakukan analisis senyawa hasil sintesis menggunakan HPLC analitik, FTIR, spektrofotometer UV-VIS dan *melting point*
15. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi

### REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNMUL

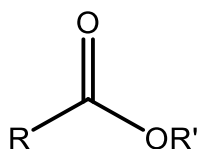


## PERCOBAAN 5

### SINTESIS METIL SALISILAT

#### A. PENDAHULUAN

Senyawa ester merupakan senyawa kimia yang terdiri dari suatu karbonil yang terikat pada suatu eter. Kelompok senyawa ini diderivatisasi oleh reaksi suatu *oxo-acid* dengan alkohol atau fenol. Senyawa ester sintetik maupun alami digunakan secara luas sebagai perasa dan parfum.



Struktur umum senyawa ester

Metil salisilat merupakan senyawa ester organik yang secara alami dapat ditemukan pada batang *Betula lenta*, senyawa ini memiliki aroma *mint*. Sintesis metil salisilat dapat dilakukan dari prekursor aspirin. Sintesis dari aspirin membutuhkan dua tahap reaksi yaitu tahap pertama hidrolisis aspirin menjadi asam salisilat diikuti dengan esterifikasi asam salisilat dengan suatu alkohol dan adanya katalis asam menjadi metil salisilat (Summer, 2016).

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan aktivitas farmaseutikal dari senyawa metil salisilat!
2. Jelaskan fungsi penambahan  $\text{H}_2\text{SO}_4$  dan batu didih!
3. Jelaskan mengapa reaksi sintesis metil salisilat dilakukan dengan metode refluks!
4. Jelaskan fungsi penambahan  $\text{NaHCO}_3$  pada pada fase organik!
5. Jelaskan fungsi penambahan  $\text{MgSO}_4$  atau  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  pada produk hasil sintesis!
6. Jenis reaksi apa yang terjadi pada sintesis metil salisilat!
7. Jelaskan prinsip kerja destilasi!
8. Jelaskan data hasil analisis sintesis metil salisilat berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)
9. Jelaskan reaksi dan mekanisme reaksi sintesis metil salisilat!

#### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Alat destilasi
  - b) Alat refluks
  - c) Batang pengaduk
  - d) Batu didih
  - e) Corong kaca
  - f) Corong pisah
  - g) Desikator
  - h) Erlenmeyer
  - i) FTIR

- j) Gelas kimia
- k) *Heating mantel*
- l) HPLC
- m) Labu sintesis
- n) Labu ukur
- o) Pipet tetes
- p) Pipet ukur
- q) Pro pipet
- r) Spektrofotometer UV-Vis
- s) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

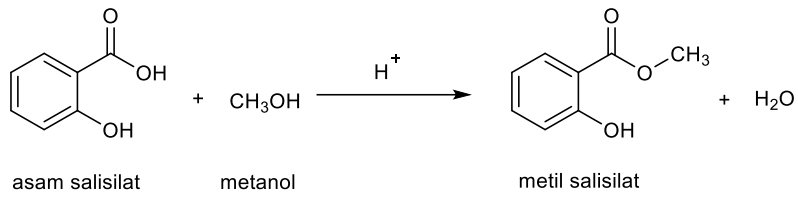
- a) Asam asetat anhidrida
- b) Asam salisilat
- c)  $H_2SO_4$
- d) Kloroform
- e) Kertas saring
- f) Metanol
- g)  $MgSO_4$  anhidrat
- h)  $NaHCO_3$
- i)  $Na_2SO_4$  anhidrat

## D. PROSEDUR KERJA

1. Timbang 14 g asam salisilat, masukkan ke dalam labu sintesis
2. Tambahkan 40,5 mL metanol ke dalamnya diikuti 4 mL  $H_2SO_4$  pekat dan 2-3 buah batu didih.
3. Refluks campuran larutan pada suhu 70-80 °C selama 1,5 jam
4. Campuran hasil refluks selanjutnya didestilasi pada suhu 80 °C, hal ini dilakukan untuk menghilangkan kelebihan metanol yang masih ada dalam campuran reaksi. Destilasi dihentikan jika tidak ada tetesan destilat
5. Residu dituang ke dalam corong pisah 250 mL, tambahkan 20 mL kloroform.
6. Tambahkan ke dalam corong pisah 30 mL  $NaHCO_3$  2M, kocok dan biarkan terjadi pemisahan, tampung fase organik
7. Fase organik ditambahkan kembali 30 mL  $NaHCO_3$  2M seperti prosedur 6, diulang beberapa kali hingga tidak terjadi gelembung  $CO_2$  saat penambahan  $NaHCO_3$
8. Selanjutnya hasil sintesis dikeringkan dan ditambahkan  $MgSO_4$  anhidrat atau  $Na_2SO_4$  anhidrat dalam erlenmeyer
9. Didiamkan selama 15 menit pada suhu kamar, saring dan filtrat ditampung
10. Filtrat didestilasi kembali dengan suhu 224 °C, kemudian destilat ditampung dalam wadah bersih, kering dan gelap
11. Lakukan analisis senyawa hasil sintesis menggunakan HPLC analitik, FTIR dan spektrofotometer UV-VIS
12. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi



## REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNMUL





## PERCOBAAN 6

### SINTESIS ASAM HIPURAT

#### A. PENDAHULUAN

Asam hipurat merupakan senyawa organik kelompok senyawa asam karboksilat dan salah satu metabolit mayor pada manusia, yang sering kali ditemukan dalam urin. Senyawa ini diketahui terkait dengan ekskresi dari lingkungan toksik yang terpapar senyawa aromatik (seperti toluena), atau dari degradasi protein makanan dan disintesis ulang oleh metabolisme mikroflora usus asam kuinat melalui jalur sikimat. Jadi pada manusia, asam hipurat merupakan produk ekskresi dari sumber alami maupun tidak. Kadar asam hipurat juga dapat meningkat dengan mengkonsumsi senyawa fenolik, seperti jus buah, teh dan *wine*. Senyawa fenol diubah menjadi asam benzoat dan menjadi asam hipurat yang kemudian dieksresikan melalui urin. Dalam studi terbaru menunjukkan kadar asam hipurat sebesar 1-2 mM diekskresikan setiap hari dalam urin. Hal ini menunjukkan adanya sumber makanan yang menghasilkan metabolik asam hipurat yang melimpah (Pero, 2010).

Asam hipurat dibentuk dari kombinasi asam benzoat dan glisin. Detoksifikasi asam benzoat melalui konjugasi dengan glisin dan membentuk asam hipurat banyak digunakan sebagai uji fungsi hati. Pada dasarnya sintesis asam hipurat melibatkan asilasi glisin dengan benzoil klorida.

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan aktivitas farmaseutikal dari senyawa asam hipurat
2. Jelaskan mengenai sifat fisika dan kimia senyawa asam hipurat berdasarkan sumber literasi!
3. Jelaskan fungsi penambahan NaOH dan HCl dalam sintesis asam hipurat!
4. Jenis reaksi apa yang terjadi dalam sintesis asam hipurat!
5. Jelaskan data hasil analisis sintesis asam hipurat berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)
6. Jelaskan reaksi dan mekanisme reaksi sintesis asam hipurat!

#### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Batang pengaduk
  - b) Corong kaca
  - c) Corong buchner
  - d) Desikator
  - e) Erlenmeyer bertutup
  - f) *Freezer*
  - g) FTIR
  - h) Gelas kimia
  - i) *Hot plate*
  - j) *Ice bath*
  - k) HPLC analitik
  - l) Labu ukur
  - m) *Melting point*
  - n) Pipet tetes

- o) Pipet ukur
- p) Pro pipet
- q) Spektrofotometer UV-Vis
- r) Timbangan analitik

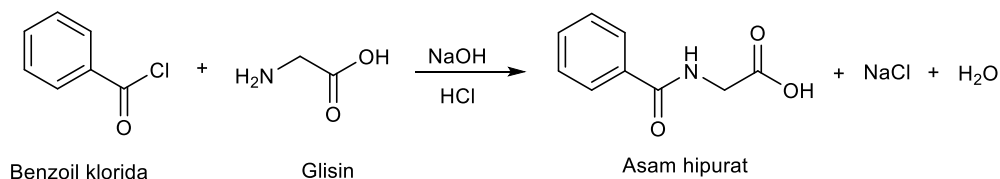
## 2. BAHAN

- a) Aquades
- b) Benzoil klorida
- c) Es batu
- d) Glisin
- e) HCl
- f) Kertas lakmus
- g) Kertas saring
- h) Kloroform
- i) NaOH

## D. PROSEDUR KERJA

1. Timbang glisin sebanyak 2,3 g dalam labu erlenmeyer bertutup, larutkan dengan 20 mL NaOH 10%
2. Tambahkan 3,5 mL benzoil klorida kedalam larutan tersebut
3. Kocok campuran reaksi tersebut hingga benzoil klorida bereaksi
4. Jika telah bereaksi, pindahkan campuran reaksi ke dalam gelas kimia
5. Letakkan pada *ice bath* (5 °C) dan tambahkan HCl pekat secara tetes demi tetes hingga sifat larutan berubah menjadi asam (cek dengan kertas lakmus)
6. Saring endapan yang terbentuk pada kertas saring menggunakan corong buchner
7. Cuci endapan dengan aquades dingin dan biarkan kering
8. Lakukan rekristalisasi dengan melarutkan produk reaksi dalam kloroform, panaskan hingga larut dan dinginkan menggunakan *ice bath*, simpan dalam *freezer* selama 1 jam dan saring
9. Keringkan dalam desikator
10. Lakukan analisis senyawa hasil sintesis menggunakan HPLC analitik, FTIR, spektrofotometer UV-VIS dan *melting point*
11. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi

## REAKSI



## PERCOBAAN 7

### SINTESIS SENYAWA DERIVAT IMINA DARI VANILIN

#### A. PENDAHULUAN

Imina atau basa Schiff adalah salah satu kelompok senyawa yang berperan penting secara biologis, sebagai antioksidan, antiinflamasi, analgesik, serta antijamur. Aktivitas biologis tersebut dipengaruhi oleh adanya ikatan rangkap C=N atau biasa dikenal dengan gugus azometin. Gugus ini dapat membentuk ikatan hidrogen sehingga memiliki polaritas yang tinggi. Oleh karena itu kelompok senyawa imina memiliki kemampuan untuk menembus membran lipid dan memblokir sisi aktif enzim. Hal ini dapat mengganggu pertumbuhan organisme (Cahyana dan Pratiwi, 2015).

Senyawa turunan imina digunakan juga sebagai pigmen, indikator titrasi dan reagen fluorometri. Pemanfaatan senyawa imina sebagai indikator alami dengan memperluas delokalisasi elektron melalui gugus kromofor. Sintesis senyawa turunan imina dapat dilakukan melalui dua rute sintesis. Dimana pada rute pertama, gugus aldehida pada vanillin akan diubah menjadi turunan imina oleh basa Schiff pembentuk imina dan diazotisasi dengan ion benzenediazonium. Rute kedua, vanillin direaksikan dengan ion benzenediazonium dan kemudian diubah menjadi turunan imina (Purwono *et al.*, 2013).

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan karakteristik sifat fisik dan kimia serta pemanfaatan senyawa imina dalam bidang farmasi!
2. Jelaskan mengapa reaksi sintesis senyawa derivat imina dilakukan dalam kondisi asam (pH 2)!
3. Jelaskan jenis reaksi pembentukan imina berdasarkan sumber literasi yang kalian peroleh!
4. Jelaskan data hasil analisis sintesis 4-[N-(4-hidroksifenil) karboksimidol]-2-metoksifenol atau derivat imina lainnya berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)
5. Jelaskan reaksi pembentukan imina dan tuliskan mekanisme reaksi pembentukan 4-[N-(4-hidroksifenil) karboksimidol]-2-metoksifenol!

#### C. ALAT DAN BAHAN

##### 1. ALAT

- a) Batang pengaduk
- b) Corong kaca
- c) Corong buchner
- d) Desikator
- e) Erlenmeyer bertutup
- f) *Freezer*
- g) FTIR
- h) Gelas kimia
- i) *Hot plate*
- j) *Ice bath*
- k) HPLC

- l) Labu ukur
- m) *Melting point*
- n) Pipet tetes
- o) Pipet ukur
- p) Pro pipet
- q) Spektrofotometer UV-Vis
- r) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

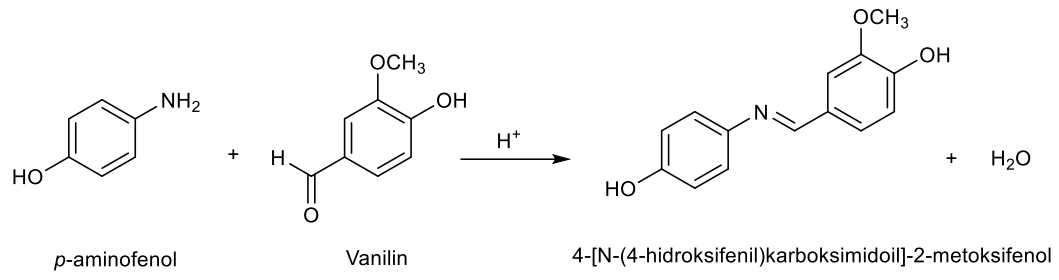
- a) Es batu
- b) Etanol
- c) HCl
- d) Kertas indikator pH
- e) Kertas saring
- f) Kloroform
- g) Metanol
- h) Pipa kapiler
- i) Plat kromatografi lapis tipis
- j) Vanilin
- k) *p*-aminofenol

## D. PROSEDUR KERJA

1. Timbang *p*-aminofenol sebanyak 46,3 mg dan larutkan dalam 10 mL etanol
2. Tambahkan 60,7 mg vanillin kedalamnya
3. Aduk dan tambahkan perlahan HCl 2M hingga campuran reaksi mencapai pH 2
4. Campuran reaksi selanjutnya dipanaskan dalam penangas air dengan suhu 100 °C selama 5 menit
5. Kemudian dinginkan pada *ice bath* selama 30 menit dan masukkan *freezer* selama 30 menit hingga endapan terbentuk
6. Saring endapan dengan corong buchner dan keringkan dalam desikator
7. Lakukan kontrol KLT (eluen metanol:kloroform) terhadap produk sintesis dengan membandingkan reaktan yang digunakan.
8. Lakukan pemurnian dengan kromatografi kolom jika produk masih terdapat produk samping dan sisa reaktan.
9. Lakukan analisis senyawa sintesis hasil pemurnian menggunakan HPLC analitik, FTIR, spektrofotometer UV-Vis, dan *melting point*
10. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi



## REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNMUL

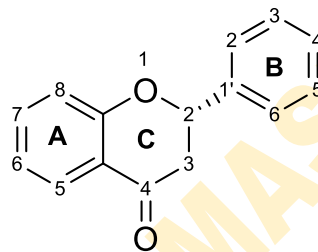


## PERCOBAAN 8

### SINTESIS SENYAWA DERIVAT FLAVANON

#### A. PENDAHULUAN

Flavanon atau sering disebut juga dengan dihidroksiflavan, kerangka strukturnya mengandung gugus keton akan tetapi tidak memiliki ikatan rangkap dua antara C2 dan C3 pada cincin C kerangka flavonoid. Hal ini menjadikannya senyawa kiral pada posisi C2. Kiralitas ini menjadikan cincin B relatif berotasi terhadap cincin A-C dan tidak planar seperti flavon yang terkonjugasi. Adanya perbedaan orientasi molekul akibat kiralitas tersebut berpengaruh terhadap interaksi senyawa flavonoid terhadap reseptor biologi dan sifat bioaktivitasnya (Agah *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2014). Flavanon atau dikenal juga dengan 2-fenil-kroman-4-on merupakan senyawa polifenol, yang termasuk ke dalam kelompok senyawa ini seperti naringenin, hesperidin, isosakuratenin dan heridictyol (Das *et al.*, 2019).



Kerangka Struktur Flavanon (Kumar & Pandey, 2013)

Flavanon terdistribusi secara luas di alam, karena merupakan salah satu intermediet penting pada jalur biosintesis senyawa flavonoid. Flavanon sering kali ditemukan pada kelompok buah sitrus, seperti naringenin pada anggur, Senyawa flavanon memiliki range aktivitas biologis yang sangat luas. Flavanon dapat disintesis melalui siklisasi derivat senyawa kalkon dengan adanya suatu katalis asam melalui reaksi adisi *Michael* (Matsjeh *et al.*, 2017).

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan aktivitas biologis yang dimiliki oleh kelompok senyawa flavanon!
2. Jelaskan sifat kimia dan fisik dari senyawa flavanon!
3. Jelaskan fungsi penambahan asam sulfat ( $H_2SO_4$ )!
4. Jelaskan mengapa reaksi sintesis flavanon berlangsung dengan metode refluks!
5. Jelaskan bagaimana cara pengujian kualitatif untuk kelompok senyawa flavonoid!
6. Jelaskan data hasil analisis sintesis 6'-kloro-4-metoksiflavanon atau derivat flavanon lainnya berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)!
7. Jelaskan reaksi pembentukan senyawa flavanon dan tuliskan mekanisme reaksi pembentukan 6'-kloro-4-metoksiflavanon!

#### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Alat refluks
  - b) Batang pengaduk

- c) Corong kaca
- d) Corong buchner
- e) Desikator
- f) *Freezer*
- g) FTIR
- h) Gelas kimia
- i) *Hot plate*
- j) *Ice bath*
- k) HPLC
- l) Labu ukur
- m) Labu sintesis
- n) Magnetik stirer
- o) *Melting point*
- p) Pipa kapiler
- q) Pipet tetes
- r) Pipet ukur
- s) Polarimeter
- t) Pro pipet
- u) Spektrofotometer UV-Vis
- v) Stirer
- w) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

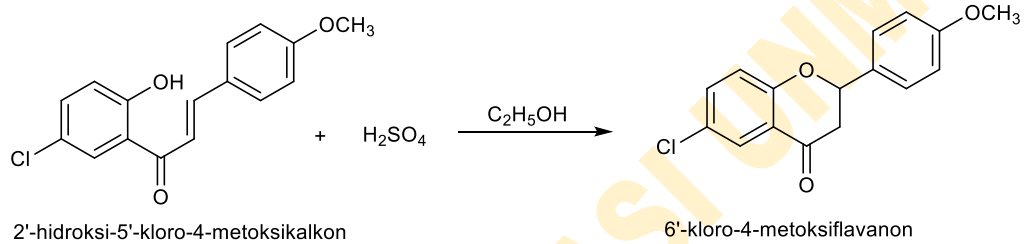
- a) Aquades
- b) Es batu
- c) Etanol
- d) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- e) Kertas saring
- f) Plat kromatografi lapis tipis
- g) Senyawa 2'-hidroksi-5'-kloro-4-metoksikalkon

## D. PROSEDUR KERJA

1. Timbang 144,36 mg (0,5 mmol) 2'-hidroksi-5'-kloro-4-metoksikalkon hasil dari percobaan sebelumnya.
2. Larutkan dalam 10 mL etanol dan masukkan dalam labu sintesis
3. Ditambahkan 532  $\mu$ L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mmol) ke dalam campuran
4. Refluks dengan stirrer pada suhu 80 °C selama 6 jam.
5. Kontrol reaksi dengan KLT setiap 1 jam reaksi.
6. Jika spot noda pada KLT telah menunjukkan adanya senyawa produk yang terbentuk maka reaksi dihentikan
7. Ditambahkan 10 mL aquades dingin ke dalam campuran, dinginkan dalam *ice bath* selama 15 menit dan simpan di freezer selama 30 menit
8. Padatan yang terbentuk, saring dengan corong buchner, dinginkan dan keringkan
9. Rekristalisasi dengan melarutkannya dalam etanol 10 mL, panaskan hingga larut

10. Dinginkan dalam *ice bath* selama 15 menit dan simpan dalam *freezer* 30 menit
11. Ulangi prosedur 8
12. Keringkan dalam desikator
13. Lakukan pemurnian dengan menggunakan kromatografi kolom jika senyawa yang terbentuk masih terdapat produk samping atau sisa reaktan
14. Lakukan analisis senyawa sintesis hasil pemurnian menggunakan HPLC analitik, FTIR, spektrofotometer UV-Vis, polarimeter dan *melting point*
15. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi

## REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNMUL



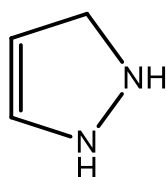


## PERCOBAAN 9

### SINTESIS SENYAWA DERIVAT PIRAZOLINA

#### A. PENDAHULUAN

Pirazolina merupakan heterosiklik aromatik cincin lima dengan dua atom nitrogen yang berdekatan dan satu ikatan rangkap dua endolik, dengan rumus molekul ( $C_3H_3N_2H$ ). Adanya inti pirazolina dalam kerangka struktur senyawa organik, memberikan spektrum aktivitas biologis dan farmakologis yang luas. Turunan pirazolina yang mengikat gugus fenil pada atom nitrogennya dilaporkan menunjukkan sitotoksik yang baik terhadap beberapa sel kultur kanker. Sintesis senyawa pirazolina dapat dilakukan melalui siklokondensasi derivat kalkon dengan fenilhidrazin dengan adanya katalis asam (Suma *et al.*, 2019).



Struktur pirazolina

Secara umum, sintesis pirazolina dilakukan dengan dua tahap. Tahap pertama adalah sintesis kalkon melalui reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt*, tahap kedua mereaksikan kalkon dengan turunan hidrazin seperti fenilhidrazin dan hidrazin hidrat membentuk pirazolina. Sintesis pirazolina dapat dilakukan dengan menggunakan katalis asam atau basa dengan metode refluks, pengadukan pada suhu ruang maupun dengan pemanfaatan *microwave* (Jasril *et al.*, 2019).

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan aktivitas biologis dari senyawa pirazolina!
2. Jelaskan sifat kimia dan fisik senyawa pirazolina!
3. Jelaskan fungsi penambahan asam asetat dalam sintesis pirazolina!
4. Jelaskan jenis reaksi yang terjadi pada sintesis *N*-fenil-3-(2-hidroksi-5-klorofenil)-5-(4-metoksifenil) pirazolina!
5. Jelaskan data hasil analisis sintesis *N*-fenil-3-(2-hidroksi-5-klorofenil)-5-(4-metoksifenil) pirazolina atau senyawa derivat pirazolina lainnya berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)!
6. Jelaskan reaksi pembentukan senyawa pirazolina dan tuliskan mekanisme reaksi pembentukan *N*-fenil-3-(2-hidroksi-5-klorofenil)-5-(4-metoksifenil) pirazolina!

#### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Alat refluks
  - b) Batang pengaduk
  - c) Corong kaca
  - d) Corong buchner
  - e) Desikator

- f) *Freezer*
- g) FTIR
- h) Gelas kimia
- i) *Hot plate*
- j) *Ice bath*
- k) HPLC
- l) Labu ukur
- m) Labu sintesis
- n) Magnetik stirer
- o) *Melting point*
- p) Pipa kapiler
- q) Pipet tetes
- r) Pipet ukur
- s) Polarimeter
- t) Pro pipet
- u) Spektrofotometer UV-Vis
- v) Stirer
- w) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

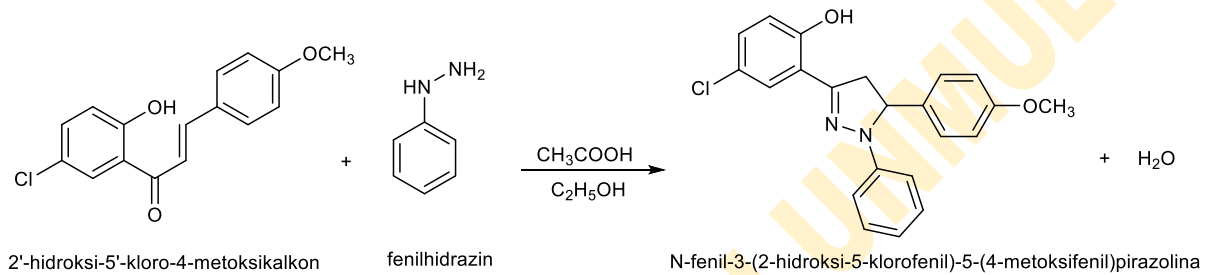
- a) Aquades
- b) CH<sub>3</sub>COOH
- c) Es batu
- d) Etanol
- e) fenilhidrazin
- f) Kertas saring
- g) Plat kromatografi lapis tipis
- h) Senyawa 2'-hidroksi-5'-kloro-4-metoksikalkon

## D. PROSEDUR KERJA

1. Timbang 144,36 mg (0,5 mmol) 2'-hidroksi-5'-kloro-4-metoksikalkon hasil dari percobaan sebelumnya.
2. Larutkan dalam 10 mL etanol dan masukkan dalam labu sintesis
3. Ditambahkan 196,61 µL fenilhidrazin (2 mmol) ke dalam campuran dan 5 tetes CH<sub>3</sub>COOH
4. Refluks dengan stirrer pada suhu 80 °C selama 4 jam.
5. Kontrol reaksi dengan KLT setiap 1 jam reaksi.
6. Jika spot noda pada KLT telah menunjukkan adanya senyawa produk yang terbentuk maka reaksi dihentikan
7. Ditambahkan 10 mL aquades dingin ke dalam campuran, dinginkan dalam *ice bath* selama 15 menit dan simpan di *freezer* selama 30 menit
8. Padatan yang terbentuk, saring dengan corong buchner, dinginkan dan keringkan
9. Rekristalisasi dengan melarutkannya dalam etanol 10 mL, panaskan hingga larut
10. Dinginkan dalam *ice bath* selama 15 menit dan simpan dalam *freezer* 30 menit
11. Ulangi prosedur 8

12. Keringkan dalam desikator
13. Lakukan pemurnian dengan menggunakan kromatografi kolom jika senyawa yang terbentuk masih terdapat produk samping atau sisa reaktan
14. Lakukan analisis senyawa sintesis hasil pemurnian menggunakan HPLC analitik, FTIR, spektrofotometer UV-Vis, polarimeter dan *melting point*
15. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi

## REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS



## PERCOBAAN 10

### SINTESIS SENYAWA ISOAMIL ASETAT (PERAROMA PISANG)

#### A. PENDAHULUAN

Isoamil asetat atau dikenal juga dengan isopentil asetat adalah senyawa organik dalam bentuk ester yang dapat disintesis dari isoamil alkohol dan asam asetat. Secara fisik berbentuk cairan tidak berwarna, sedikit larut di dalam air, tetapi sangat larut di dalam sebagian besar pelarut organik. Isoamil asetat memiliki aroma yang sangat kuat seperti aroma pisang. Kelompok senyawa ester tersebar luas di alam. Berat molekul senyawa ester yang rendah memberikan tendensi terhadap karakteristik senyawa ini yaitu memiliki rasa dan aroma yang sering dikaitkan dengan *essential oil*. Pendekatan paling sederhana untuk sintesis kelompok senyawa ester yaitu melalui esterifikasi Fisher (Dioquino & Robidillo, 2012). Selain itu dapat melalui proses isolasi dan fermentasi, akan tetapi pendekatan tersebut membutuhkan *cost* produksi yang mahal (Romero *et al.*, 2005).

Mekanisme reaksi esterifikasi, melibatkan tahapan protonasi gugus karboksil, kemudian serangan nukleofil, proton transfer dan dehidrasi, yang diikuti dengan pelepasan katalis asam. Dalam reaksi sintesis esterifikasi Fisher hanya alkohol primer dan sekunder yang digunakan, karena penggunaan alkohol tersier cenderung terhadap reaksi eliminasi.

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan manfaat dari senyawa isoamil asetat!
2. Jelaskan sifat fisik dan kimia dari isoamil asetat!
3. Jelaskan fungsi penambahan asam sulfat dalam sintesis isoamil asetat!
4. Jelaskan jenis reaksi yang terjadi dalam sintesis isoamil asetat!
5. Jelaskan tujuan tahapan destilasi dalam prosedur sintesis isoamil asetat dan prinsip kerja destilasi!
6. Jelaskan data hasil analisis sintesis isoamil asetat berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)!
7. Jelaskan reaksi sintesis isoamil asetat dan mekanisme reaksinya!

#### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Alat destilasi
  - b) Alat refluks
  - c) Batang pengaduk
  - d) Batu didih
  - e) Corong kaca
  - f) Corong pisah
  - g) Desikator
  - h) FTIR
  - i) Gelas kimia
  - j) *Hot plate*
  - k) HPLC

- l) Labu ukur
- m) Labu sintesis
- n) Pipet tetes
- o) Pipet ukur
- p) Pro pipet
- q) Timbangan analitik

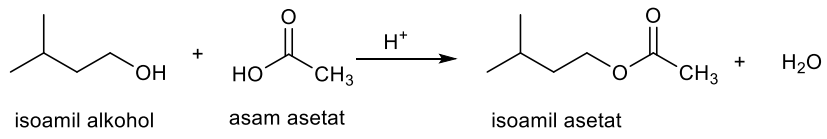
## 2. BAHAN

- a) Aquades
- b) Asam sulfat pekat
- c) Fenilhidrazin
- d) Isoamil alkohol
- e) Kertas lakmus
- f) Kertas saring
- g)  $\text{MgSO}_4$  anhidrat
- h)  $\text{NaCl}$
- i)  $\text{NaHCO}_3$
- j)  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidrat

## D. PROSEDUR KERJA

1. Masukkan kedalam labu sintesis 25 mL  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (0,420 mol).
2. Tambahkan kedalamnya 20 mL isoamil alkohol (0,185 mol), aduk campuran reaksi
3. Tambahkan secara perlahan 5 mL asam sulfat pekat
4. Tambahkan 2-3 batu didih ke dalam labu sintesis
5. Refluks campuran reaksi tersebut dengan suhu 70 °C selama 1 jam
6. Setelah 1 jam, dinginkan reaksi tersebut pada suhu kamar
7. Pindahkan larutan kedalam corong pisah dan tambahkan 50 mL aquades, kocok dan biarkan larutan terpisah
8. Buang fase airnya, kemudian tambahkan kembali dengan 25 mL aquades pada fase organik, kocok dan biarkan larutan terpisah
9. Buang fase airnya, kemudian fase organik ditambahkan dengan 5%  $\text{NaHCO}_3$  sebanyak 25 mL, kocok dan biarkan larutan terpisah
10. Ambil fase organiknya, cek pH dengan kertas lakmus. Jika masih asam, tambahkan kembali dengan 5%  $\text{NaHCO}_3$  sebanyak 25 mL, kocok dan biarkan larutan terpisah
11. Jika fase organik telah hilang asamnya maka ditambahkan dengan 2 x 5 mL  $\text{NaCl}$  jenuh (lakukan dengan corong pisah dan ambil fase organiknya)
12. Tambahkan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidrat atau  $\text{MgSO}_4$  anhidrat ke fase organik, aduk dan biarkan selama 3 menit
13. Saring, tampung filtratnya dan siapkan peralatan destilasi
14. Destilasi filtrat tersebut, kumpulkan hasil destilat pada fraksi antara suhu 135-143 °C
15. Amati hasil reaksi, produk berwarna bening dan memiliki bau pisang
16. Lakukan analisis senyawa sintesis hasil pemurnian menggunakan HPLC analitik dan FTIR
17. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi

## REAKSI



FAKULTAS FARMASI UNMUL



# PERCOBAAN 11

## SINTESIS SENYAWA GERANIL ASETAT (DERIVAT MINYAK ATSIRI)

### A. PENDAHULUAN

Geranil asetat (3,7-dimetilokta-2,6-dien-1-il etanoat) merupakan komposisi spesifik dari *essential oil* yang memberikan aroma mawar dan diklasifikasikan ke dalam kelompok monoterpenoid. Secara fisik senyawa geranil asetat berbentuk cairan kental berwarna kuning. Geraniol dan isomernya nerol merupakan *natural fragrances* yang sangat penting dan konstituen alami lebih dari 60 *essential oil* termasuk Ceylon citronella, palmarosa, lemon grass, petit grain, dsb selain itu memiliki aktivitas antimikrobia (Hou & Shimada, 2009). Sifat organoleptik dari terpinil alkohol ester membuat kelompok senyawa ini dapat digunakan dalam produk makanan, parfum, dan kosmetik (Bhavsar & Yadav, 2019).

Geranil asetat termasuk ke dalam kelompok senyawa ester, yang mana dapat disintesis melalui reaksi esterifikasi dengan menggunakan asam organik maupun anorganik. Geranil asetat dapat disintesis dari suatu terpen alami (geraniol) dengan asam asetat.

### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan manfaat senyawa geranil asetat!
2. Jelaskan sifat fisik dan kimia dari geranil asetat!
3. Jelaskan fungsi penambahan NaOH dalam sintesis geranil asetat!
4. Jelaskan jenis reaksi yang terjadi dalam sintesis geranil asetat!
5. Jelaskan data hasil analisis sintesis geranil asetat berdasarkan sumber literasi (terkait dengan analisis instrumentasi yang digunakan dalam prosedur sintesis)!
6. Jelaskan reaksi sintesis geranil asetat dan mekanisme reaksinya!

### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) Alat refluks
  - b) Batang pengaduk
  - c) Batu didih
  - d) Corong kaca
  - e) Corong pisah
  - f) Desikator
  - g) FTIR
  - h) Gelas kimia
  - i) *Hot plate*
  - j) HPLC
  - k) Labu ukur
  - l) Labu sintesis
  - m) Magnetik stirer
  - n) Pipa kapiler

- o) Pipet tetes
- p) Pipet ukur
- q) Pro pipet
- r) Stirer
- s) Timbangan analitik

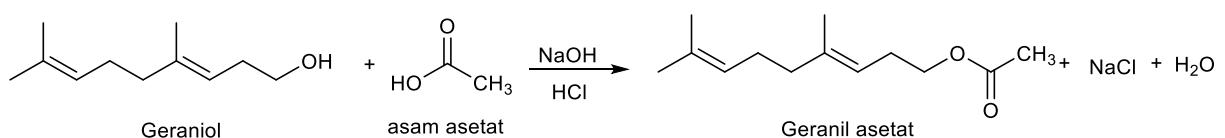
## 2. BAHAN

- a) CH<sub>3</sub>COOH
- b) Etil asetat
- c) Geraniol
- d) HCl
- e) Kertas indikator pH
- f) Kertas saring
- g) NaOH
- h) Plat kromatografi lapis tipis

## D. PROSEDUR KERJA

1. Timbang geraniol sebanyak 771,265 mg (5 mmol) dan campurkan dengan 428,57 µL CH<sub>3</sub>COOH (7,5 mmol) didalam labu sintesis
2. Tambahkan 5 mL NaOH 10% secara perlahan-lahan dan 2-3 batu didih didalam labu sintesis
3. Refluks selama 6 jam dengan suhu 80 °C
4. Kontrol reaksi dengan KLT setiap 1 jam reaksi.
5. Jika spot noda pada KLT telah menunjukkan adanya senyawa produk yang terbentuk maka reaksi dihentikan
6. Dinginkan hasil reaksi dan ditambahkan dengan HCl 10% hingga hasil reaksi pH-nya netral
7. Hasil reaksi selanjutnya dimasukkan ke dalam corong pisah
8. Lakukan ekstraksi dengan menggunakan 10 mL etil asetat sebanyak 3 kali
9. Ambil fase organik dan pekatkan.
10. Lakukan pemurnian dengan menggunakan kromatografi kolom jika senyawa yang terbentuk masih terdapat produk samping atau sisa reaktan
11. Lakukan analisis senyawa sintesis hasil pemurnian menggunakan HPLC analitik dan FTIR
12. Timbang produk yang terbentuk, hitung rendemen reaksi

## REAKSI





## PERCOBAAN 12

### SINTESIS SABUN AROMATERAPI BERBAHAN DASAR VCO

#### A. PENDAHULUAN

Sabun merupakan garam asam lemak. Asam lemak merupakan asam organik dengan rantai karbon panjang  $C_nH_{2n+1}$ ,  $n > 10$ . Asam lemak di alam ditemukan dalam bentuk ester dengan gliserol. Ester atau asam lemak dengan gliserol merupakan lemak atau minyak. Minyak nabati ataupun lemak hewan merupakan prekursor yang seringkali digunakan dalam pembuatan sabun dan merupakan senyawa trigliserida.

Saponifikasi dapat didefinisikan sebagai reaksi hidrasi, dimana hidroksi bebas memutus ikatan ester antara asam lemak dan gliserol suatu trigliserida. Prosesnya yang melibatkan degradasi kimia suatu lemak dengan adanya suatu basa seperti NaOH atau KOH dan pemanasan, residu lemak yang dipanaskan lebih sulit untuk dihilangkan dibandingkan dengan yang tidak dipanaskan, disebabkan adanya polimerisasi (Prabu *et al.*, 2015). Penggunaan jenis alkali atau basa pada reaksi saponifikasi mempengaruhi karakteristik sabun yang dihasilkan, seperti halnya diketahui terdapat "hard soap" dan "soft soap". Saponifikasi memiliki peranan penting dalam membersihkan lemak. Produk sabun yang dihasilkan dapat diendapkan dengan menambahkan natrium klorida (NaCl) ke dalam campuran reaksi. NaCl ditambahkan untuk mengurangi kelarutan sabun di dalam air.

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan peranan VCO dalam sintesis sabun!
2. Jelaskan fungsi penambahan NaOH dalam sintesis sabun!
3. Jelaskan sifat fisik dan kimia sabun yang disintesis menggunakan NaOH dibandingkan dengan KOH!
4. Jelaskan tentang misel!
5. Jelaskan bahan lainnya yang dapat menggantikan trigliserida dalam pembuatan sabun!
6. Jelaskan bagaimana mekanisme kerja sabun dalam membersihkan lemak!
7. Jelaskan reaksi dan mekanisme reaksi sintesis sabun!

#### C. ALAT DAN BAHAN

##### 1. ALAT

- a) Batang pengaduk
- b) Cawan porselen
- c) FTIR
- d) Hot plate
- e) HPLC
- f) Labu ukur
- g) Magnetik stirer
- h) Pipet tetes
- i) Pipet ukur
- j) Pro pipet
- k) Stirer

l) Timbangan analitik

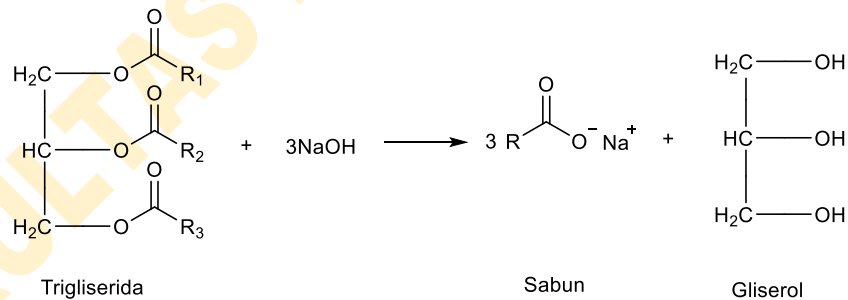
## 2. BAHAN

- a) NaCl
- b) NaOH
- c) *Rose flavour*
- d) VCO

## D. PROSEDUR KERJA

1. Dilelehkan 5 g asam stearat dan 30 g minyak kelapa murni (VCO) dipanaskan hingga suhu  $\pm 70^\circ\text{C}$  selama 5 menit sambil diaduk dengan magnetik stirer dengan kecepatan 500 rpm.
2. Tambahkan 0,2 g NaCl dan 0,3 g asam sitrat sambil terus diaduk hingga terbentuk emulsi
3. Dimasukkan 5,1 gr NaOH yang telah dilarutkan dalam aquades 15 mL dan diaduk hingga *trace*. *Trace* merupakan kondisi dimana sabun telah terbentuk dan merupakan titik akhir dari proses pengadukan, tandanya adalah ketika campuran telah mengental dan apabila disentuh dengan sendok maka dalam beberapa detik bekas sendok tadi masih membekas
4. Suhu diturunkan hingga  $40^\circ\text{C}$  dengan cara mengatur kekuatan panas pada *hot plate*, kemudian dimasukkan sedikit *rose flavour* sambil terus diaduk dengan meningkatkan kecepatan menjadi 1200 rpm
5. Campuran dituangkan ke dalam cetakan dan diamkan pada temperatur kamar selama 24 jam hingga sabun mengeras.

## REAKSI



## PERCOBAAN 13

### SINTESIS SENYAWA PEPTIDA BIOAKTIF RGD (ARG-GLY-ASP)

#### A. PENDAHULUAN

Peptida biasanya terdiri dari 5 sampai 50 asam amino dan memiliki berat molekul sekitar 500 hingga 5000 Da. Dalam beberapa tahun terakhir, terapi bertarget telah meningkatkan minat peneliti sebagai strategi efektif untuk meningkatkan efisiensi terapi, mengurangi dampak efek samping yang merugikan, dan mengatasi resistensi obat, khususnya di bidang kemoterapi kanker. Contohnya seperti RGD (Arg-Gly-Asp) peptide-drug conjugates (PDCs) yang telah diusulkan sebagai sistem penghantaran obat yang ditargetkan. Hibrida molekuler ini memiliki afinitas ligan tinggi yang menargetkan tanda penyakit (reseptor integrin yang diekspresikan secara berlebihan atau jalur terkait integrin spesifik dalam sel/jaringan yang sakit) yang terhubung ke unit terapeutik yang dikenali melalui kombinasi penghubung-pengatur yang dirancang dengan cermat, untuk akhirnya mengontrol stabilitas, sifat fisiko-kimia waktu, dan lokalisasi pelepasan obat (Battistini *et al.*, 2021). Senyawa RGD merupakan peptida yang dapat disintesis di laboratorium. Adapun sintesis dapat dilakukan dengan menggunakan metode *Solid Phase Peptide Synthesis* (SPPS) (Maharani, 2018).

#### B. TUGAS PENDAHULUAN

1. Jelaskan apa yang dimaksud dengan peptida!
2. Jelaskan bagaimana pembentukan ikatan peptida!
3. Jelaskan sifat fisik dan kimia peptida!
4. Jelaskan tentang teknik sintesis peptida fasa padat!
5. Apa fungsi TFA dan piperidin dalam reaksi sintesis ini!
6. Jelaskan bagaimana analisis retrosintesis dan sintesis peptida bioaktif RGD!
7. Jelaskan fungsi secara biologis senyawa peptida bioaktif RGD!

#### C. ALAT DAN BAHAN

1. ALAT
  - a) HPLC
  - b) Labu ukur
  - c) Magnetik stirer
  - d) Micropipet
  - e) Pipet tetes
  - f) Pipet ukur
  - g) Reaktor SPPS
  - h) *Rotary Suspension Mixer*
  - i) *Rotary Evaporator*
  - j) Stirer
  - k) Spektrofotometer UV-VIS
  - l) Spektroskopi Massa (MS)
  - m) Spektrofotometer Infra Merah (IR)
  - n) Timbangan analitik

## 2. BAHAN

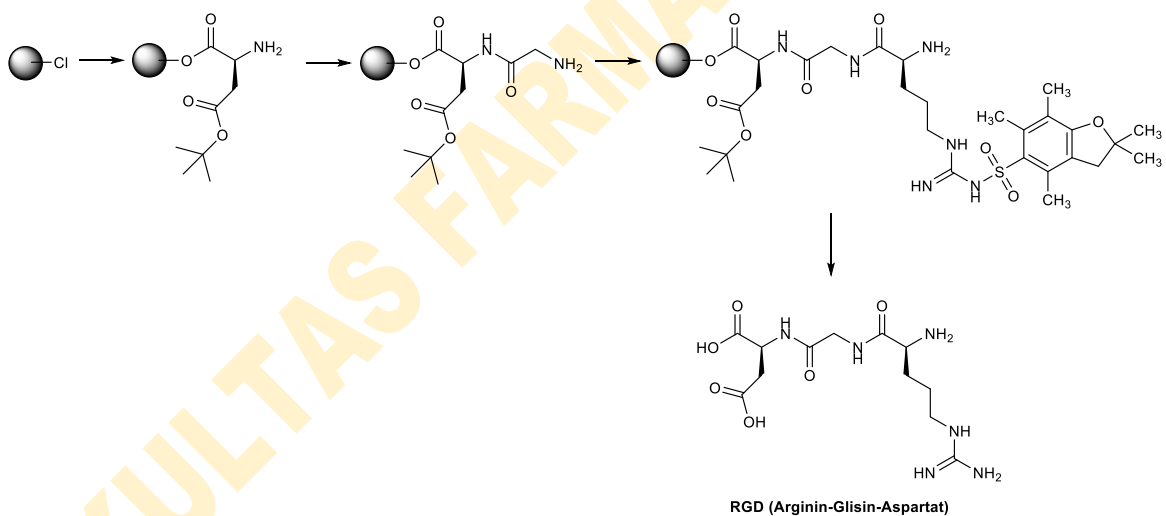
- a) Diklorometana
- b) Fmoc-L-Asp(tBu)-OH
- c) Fmoc-Gly-OH
- d) Fmoc-L-Arg(PBf)-OH
- e) Metanol
- f) *N,N*-Dimethylformamide (DMF)
- g) *N*-Diisopropylethylamine (DIPEA)
- h) Piperidin
- i) Resin 2-klorotritilklorida (2-CTC)
- j) Trifluoroasetat (TFA)

## D. PROSEDUR KERJA

1. Resin 2-klorotritilklorida ditimbang sebanyak 150 mg dan dimasukkan ke dalam reaktor SPPS.
2. Sebanyak 5 mL DCM ditambahkan pada reaktor kemudian campuran reaksi dikocok selama 15 menit, disaring, dan dikeringkan.
3. Resin yang sudah kering ditambahkan dengan larutan asam amino pertama (Fmoc-L-Asp(tBu)-OH (0,225 mmol), DCM (3 mL) dan DIPEA (1,35 mmol)) kemudian dikocok semalaman (4 jam) pada suhu ruang. Setelah reaksi selesai, resin disaring, dicuci dengan DMF dan DCM, dan dikeringkan. Resin yang telah kering ditambahkan 5 mL campuran metanol:DCM:DIPEA (2:7:1) dan dikocok selama 2x10 menit. Selanjutnya resin dibilas dengan DMF dan DCM, dan dikeringkan. Beberapa butir resin diambil untuk digunakan dalam pengukuran *loading resin*.
4. Pengukuran *loading resin* dilakukan dengan mengambil butiran resin sejumlah 0,5 mg, dimasukkan pada botol vial. Ditambahkan 2 mL 20% piperidin dalam DMF, diamkan selama 30 menit, dan diukur larutan tersebut pada panjang gelombang UV 290 nm. Adapun blanko yang digunakan yaitu 20% piperidin dalam DMF. Selanjutnya hitung nilai *loading resin*.
5. Resin-Asp(tBu)-Fmoc yang sudah kering ditambahkan dengan larutan 20% piperidin dalam DMF sebanyak 4 mL.
6. Campuran reaksi dikocok selama 2x5 menit, disaring, dicuci dengan DMF dan DCM kemudian dikeringkan dan didapatkan Resin-Asp(tBu)-OH.
7. Resin-Asp(tBu)-OH yang telah kering dilakukan uji kloranil.
8. Resin yang terikat asam amino (Resin-Asp(tBu)-OH) ditambahkan dengan larutan Fmoc-Gly-OH : HATU : HOAt : DIPEA (3:3:3:6 ekuivalen) kemudian dikocok selama 4 jam pada suhu kamar.
9. Setelah reaksi selesai, resin disaring, dicuci dengan DMF dan DCM, dikeringkan dan diuji kloranil.
10. Resin-Asp(tBu)-Gly-Fmoc yang telah kering kemudian dilakukan proses deproteksi dengan 20% piperidin dalam DMF.
11. Campuran reaksi dikocok selama 2x5 menit, disaring, dicuci dengan DMF dan DCM kemudian dikeringkan dan didapatkan Resin-Asp(tBu)-Gly-OH.
12. Resin-Asp(tBu)-Gly-OH yang telah kering dilakukan uji kloranil.

13. Resin yang terikat asam amino (Resin-Asp(tBu)-Gly-OH) ditambahkan dengan larutan Fmoc-L-Arg(PBf)-OH : HATU : HOAt : DIPEA (3:3:3:6 ekuivalen) kemudian dikocok selama 4 jam pada suhu kamar.
14. Setelah reaksi selesai, resin disaring, dicuci dengan DMF dan DCM, dikeringkan dan diuji kloranil.
15. Resin-Asp(tBu)-Gly-Arg(PBf)-Fmoc yang telah kering kemudian dilakukan proses deproteksi dengan 20% piperidin dalam DMF.
16. Campuran reaksi dikocok selama 2x5 menit, disaring, dicuci dengan DMF dan DCM kemudian dikeringkan dan didapatkan Resin-Asp(tBu)-Gly-Arg(PBf)-OH.
17. Resin-Asp(tBu)-Gly-Arg(PBf)-OH yang telah kering dilakukan uji kloranil.
18. Selanjutnya dilakukan pelepasan peptida linear dan deproteksi gugus samping dengan menggunakan TFA:H<sub>2</sub>O (95:5) sebanyak 5 mL selama 2 x 1,5 jam.
19. Filtrat ditampung dan dipisahkan dengan rotary evaporator
20. Krud peptida yang didapat dianalisis dengan HPLC analitik, Spektroskopi Massa dan Spektrofotometer Infra Merah

## REAKSI



## DAFTAR PUSTAKA

- Afonso, C. A. M., Candeias, N. R., Simao, D. P., Trindade, A. F., Coelhe, J. A. S., Tan, B., Franzen, R. 2017. *Comprehensive Organic Chemistry Experiments for the Laboratory Classroom*. Royal Society of Chemistry
- Agah, S., Kim, H., Mertens-Talcott, S.U., Awika, J.M., 2017. Complementary cereals and legumes for health: synergistic interaction of sorghum flavones and cowpea flavonols against LPS-induced inflammation in colonic myofibroblasts. *Mol. Nutr. Food Res.* 41.
- Ameen, O. M., and Olatunji, G. A. 2009. The Preparation of Methyl Benzoate and Methyl Salicylate on Silica Gel Column. *African Journal of Pure and Applied Chemistry.* 3(7). 119-125
- Antic, Dean. 2014. picoSpin™ 45: *The Fisher Esterification Reaction Synthesis of Isopentyl Acetate (Banana Oil)*. Thermo Fisher Scientific
- Battistini, L., Buggati, K., Sartori, A., Curti, C., Zanardi, F. 2021. RGD Peptide-Drug Conjugates as Effective Dual Targeting Platforms: Recent Advances. *Eur.J.Org.Chem.* 17. 2311-2586
- Bhavsar, K.V., and Yadav, G.D., 2019, Synthesis of geranyl acetate by transesterification of geraniol with ethyl acetate over *Candida antarctica* lipase as catalyst in solvent-free system, *Flavour and Fragrance Journal*, 34(4), 288-293.
- Cahayani, M., Rahmadani, A., Rahmawati, D., Rusli, R. 2018. Sintesis dan Uji Toksisitas Senyawa 2',4'-Dikloro-4-Metoksikalkon. *Jurnal Ilmiah Manuntung.* 4(2). 84-88
- Cahyana, H., and Pratiwi P., 2012, Sintesis Ramah Lingkungan Senyawa Imina Turunan Vanilin dan 2-Hidroksi Asetofenon Serta Uji Aktivitas Biologi dan Antioksidan, *Pharm Sci Res*, 2(1), 47-58.
- Chavan, B.B., Gadekar, A.S., Mehta, P.P., Vawhal, P.K., Kolsure, A.K., and Chabukswar, A.R., 2016, Synthesis and Medicinal Significance of Chalcone- A review, *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 6(56), 01-07.
- Das, A.B., Goud, V.V., and Das, C., 2019, Phenolic Compounds as Functional Ingredients in Beverages, *Academic Press*, 14, 285-323.
- Dioquino, C.S., and Robidilo, C.J., 2012, Synthesis of Isoamyl Acetate, *Alchemy*, 1(6).
- Fawade, S, S., Dhokane, R, D., Phatare, S., Waje, G. 2020. Efficient and Green Protocol for the Synthesis of Hippuric Acid. *International Journal of Science and Research.* 9(1). 1148-1150
- Hou, T., and Shimada, Y., 2009, Lipases, Encyclopedia of Microbiology (Third Edition), *Academic Press*, 385-392
- Ismanto, D. S., and Amanda S. 2016. Pembuatan Sabun Padat Aromaterapi dari Minyak Kelapa Murni (*Virgin Coconut Oil*) dengan Penambahan Minyak Gubal Gaharu (*Aquilaria malaccensis*). *Jurnal Teknologi Pertanian Andalas.* 20(2). 9-19
- Jasril, J., Teruna, H.Y., Aisyah, A., Nurlaili, N., Hendra, R., 2019, Microwave Assisted Synthesis and Evaluation of Toxicity and Antioxidant Activity of Pyrazoline Derivatives, *Indones. J. Chem*, 19(3), 583-591

- Khotimah, N., Rahmadani, A., Rahmawati, D., Ardana, M. 2018. Synthesis and Bioactivity of 3-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-Hydroxy-3-Methoxyphenyl) Pyrazoline. *J. Trop. Pharm. Chem.* 4(4). 189-193
- Kilway, K., V. and Drew A. 2007. *Fisher Esterification: Preparation of Banana Oil*. Departement of Chemistry, University of Missouri-Kansas City
- Kumar S, Pandey AK. 2013, Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: an Overview, *Scientific World Journal*.
- Kuswandi, M., Choirulisa, N. D., Santoso, B. 2016. Pengaruh pH Pada Sintesis 4-[N-(4-Hidroksifenil)Karboksimidoil]-2-Metoksifenol Melalui Reaksi Adisi-Eliminasi. *Chimica et Natura Acta.* 4(1). 34-38
- Lu, D., Li, Z., Li, F., Zeng, Q. 2015. Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Amides. *Applied Mechanism and Materials.* 729. 83-86
- Maharani, R. 2018. *Konstruksi Peptida Secara Kimia*. Bitread Publishing. Bandung
- Matsjeh, S., Anwar, C., Solikhah, E.N., Farah, H.I., Nurfitriya, K., 2017, Synthesis of 7-hydroxy-4'-methoxyflavanone and 7-hydroxy-4'-methoxyflavon as a Candidate Anticancer Against Cervical (Hela Cancer Cell and Colon (Widr) Cancer Cell by In Vitro, *AIP Conf Proc*, 1823 (020075), 1-9.
- Meilinda, E, R., Rahmadani, A., Hajrah, Rijai, L. 2018. Pharmaceutical Potential of 2',4'-Dichloro-4-Hydroxy-3-Methoxychalcone Synthesized from Vaniline. *J. Trop. Pharm. Chem.* 4(4). 168-174
- Mulyani, M., Farah, H. I., Rusli, R., Rahmadani, A. 2020. Synthesis and Toxicity Test of 2'-Hydroxy-5'-Chloro-3,4-Dimethoxychalcone. *AIP Conference Proceedings.* 2360(1), 050023
- Musa, N.U., Ambi, A.A., Usman, A.Y., Hassan A., Umar, A., Mustapha, H.G, 2020, Synthesis and Comparative Analysis of Pharmaceutical Formulation of Paracetamol, *Global Scientific Journals*, 8(9), 845-854.
- Omsted III, A. J. 1998. Synthesis of Aspirin: A General Chemistry Experiment. *J. Chem. Educ.* 75(10). 1261-1263
- Pero., 2010, Health Consequences of Catabolic Synthesis of Hippuric Acids in Human, *Current Clinical Pharmacology*, 5(1), 67-73.
- Prabu, S.L., Prakash, T.N.K.S., Thirumurugan, R., 2015, *Chapter 5 - Cleaning Validation and Its Regulatory Aspects in the Pharmaceutical Industry, Developments in Surface Contamination and Cleaning*, William Andrew Publishing, 129-186.
- Purwono, B., Anwar, C., Hanapi, A., 2013, Synthesis of Azo-Imine Derivatives from Vanilin as an Acid Base Indicator, *Indones. J. Chem*, 13(1), 1-6.
- Rahmadani, A., Masruhim. M. A., Rijai, L., Hidayat, A. T., Supratman, U., Maharani, R. 2021. Total Synthesis of Cyclohexadepsipeptides Exumolides A and B. *Tetrahedron.* 83. 131987
- Raut, N. A., Dhore, P.W., Saoji, S.D., and Kokare, D.M., 2016, Selected Bioactive Natural Products for Diabetes Mellitus, *Studies in Natural Products Chemistry*, 48, 287-322.
- Romero, M.D., Calvo, L., Alba, C., Daneshfar, A., Ghaziaskar, H.S., 2005, Enzymatic synthesis of isoamyl acetate with immobilized *Candida antarctica* lipase in n-hexane, *Enzyme and Microbial Technology*, 37(1), 42-48.

- Safitri, W. N., Maulidya, V., Rahmadani, A., Rijai, L. 2020. Synthesis and Biological Activity of Chlorochalcone Derivative. *AIP Conference Proceedings*. 2360(1), 050036
- Santi, F, N., Nur, Y., Rahmadani, A, Herman, Kuncoro, H. 2019. Synthesis and Bioactivity of New Pyrazoline Derivative: N-Carbamide-3-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-Hydroxy-3-Methoxyphenyl) Pyrazoline. *Res. J. Chem. Environ*. 23(12). 55-59
- Sidiq, N., Rahmadani, A., Wijaya, V., Rijai, L. 2018. Sintesis Senyawa Turunan Flavanon dan Uji Bioaktivitas Senyawa Kalkon sebagai Senyawa Antara dalam Sintesis Flavanon. *Proc. Mul. Pharm. Conf*. 8(1). 68-74
- Suma, A.A.T., Wahyuningsih, T.D., Mustofa., 2019, Synthesis, Cytotoxicity Evaluation and Molecular Docking Study of N-Phenylpyrazoline Derivatives, *Indones. J. Chem*, 19(4), 1080-1090.
- Summer, 2016, *Methyl Salicylate Synthesis* | Miles Dai (mit.edu).
- Susanti, E. VH., and Setyowati, W.A.E., 2017, A Green Synthesis of Chalcones As an Antioxidant and Anticancer. *IOP Conf. Series: Material Science and Engineering*, 299, 012077.
- Torre, J., Synthesis of Aspirin, Synthesis of Aspirin - Lab Report and Analysis - Odinity.
- Yang, L., Allred, C.D., Awika, J.M., 2014a. Emerging evidence on the role of estrogenic sorghum flavonoids in colon cancer prevention, *Cereal Foods World*, 59, 244e251.

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS PADJARAN

