

**PENGARUH PENAMBAHAN *p*-AMINOFENOL DAN *p*-
ANISIDIN TERHADAP SINTESIS TURUNAN N-FENIL-N'-2-
KLOBENZOILTIOUREA DENGAN METODE
GELOMBANG MIKRO**



**YENY KURNIAWATI
2443006106**

**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 Penambahan *p*-aminofenol dan *p*-anisidin terhadap Sintesis Turunan N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dengan Metode Gelombang Mikro** 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, 4 Agustus 2010



Yeny Kurniawati
2443006106

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, 4 Agustus 2010



Yeny Kurniawati
2443006106



**PENGARUH PENAMBAHAN *p*-AMINOFENOL DAN *p*-ANISIDIN
TERHADAP SINTESIS TURUNAN N-FENIL-N'-2-KLORO
BENZOILTIOUREA DENGAN METODE GELOMBANG MIKRO**

SKRIPSI

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

OLEH:
YENY KURNIAWATI
2443006106

Telah disetujui pada tanggal 4 Agustus 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Prof. Dr. Tutuk Budiati. M.S., Apt
NIK. 241.LB.0067

Pembimbing II,



Stephanie Devi Artemisia., S.Si., Apt
NIK. 241.01.0519



ABSTRAK

PENGARUH PENAMBAHAN *p*-AMINOFENOL DAN *p*-ANISIDIN TERHADAP SINTESIS TURUNAN N-FENIL-N'-2-KLORO BENZOILTIOUREA DENGAN METODE GELOMBANG MIKRO

Yeny Kurniawati
2443006106

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh substituen hidroksi pada *p*-aminofenol dan metoksi pada *p*-anisidin terhadap sintesis turunan N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dengan metode gelombang mikro. Pengaruh substituen hidroksi dan metoksi tersebut ditentukan berdasarkan persentase hasil sintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea, N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea, dan N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea. Uji kemurnian senyawa hasil sintesis ditentukan dengan uji titik leleh dan kromatografi lapis tipis, sedangkan identifikasi strukturnya ditentukan dengan spektrofotometri ultraviolet, spektrofotometri inframerah, dan spektrometri resonansi magnetik inti (RMI-¹H). Didapatkan rata-rata persentase hasil sintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea sebesar 68% berupa kristal lempengan berwarna putih (TL = 150-152°C), N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea sebesar 48% berupa kristal berbentuk lempengan berwarna putih (TL = 164-166°C), dan N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea sebesar 73% berupa kristal lempengan berwarna putih (TL = 153-154°C). Dapat disimpulkan bahwa penambahan substituen metoksi dapat meningkatkan persentase hasil sintesis N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea pada tahapan adisi nukleofilik.

Kata-kata kunci : Turunan N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea, *p*-aminofenol, *p*-anisidin, gelombang mikro

ABSTRACT

THE EFFECT OF ADDITION *p*-AMINOPHENOL AND *p*-ANISIDIN TO SYNTHESIS OF DERIVATIVES N-PHENYL-N'-2-CHLORO BENZOYLTHIOUREA USING MICROWAVE

Yeny Kurniawati
2443006106

This study aims to determine the influence of hydroxy substituent on *p*-aminophenol and methoxy substituent on *p*-anisidin to the synthesis of derivatives N-phenyl-N'-2-chlorobenzoylthiourea using microwave. The influence of hydroxy and methoxy substituent were determined based on average percentage of synthesis of N-phenyl-N'-2-chlorobenzoylthiourea, N-(hydroxyphenyl)-N'-2-chlorobenzoylthiourea, and N-(4-methoxyphenyl)-N'-2-chlorobenzoylthiourea. The purity test of the compounds were determined by melting point and thin layer chromatography, while the identification of its structure were determined by ultraviolet spectrophotometry, infrared spectrophotometry, and nuclear magnetic resonance spectrometry (¹H-NMR). Obtained the average percentage of synthesis of N-phenyl-N'-2-chlorobenzoylthiourea for 68% of white plate crystals (m.p. 150-152°C), N-(4-hydroxyphenyl)-N'-2-chlorobenzoylthiourea for 48% of white plate crystals (m.p. 164-166°C), and N-(4-methoxyphenyl)-N'-2-chlorobenzoylthiourea for 73% of white plate crystals (m.p. 153-154°C). In conclusion, the addition of methoxy substituent increased the average percentage of N-(4-methoxyphenyl)-N'-2-chlorobenzoylthiourea in nucleophilic addition reaction.

Keywords : N-phenyl-N'-2-chlorobenzoylthiourea derivatives, *p*-aminophenol, *p*-anisidin, *microwave*

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 “Pengaruh Penambahan *p*-Aminofenol dan *p*-Anisidin terhadap Sintesis Turunan N-fenil-N’-2-klorobenzoiltiourea dengan Metode Gelombang Mikro” 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, S.U., Apt dan Henry Kurnia Setiawan, M.Si., Apt 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 Catherina Caroline, 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. Dr. Phil. nat Elisabeth Catherina Wijayakusuma, M.Si. dan Wahyu Dewi T., S.Si., Apt selaku dosen wali yang selalu memberikan dukungan, masukan, motivasi dan pengarahan dari awal hingga akhir perkuliahan saya.
7. Kepala Laboratorium Kimia Dasar dan Kimia Klinik serta seluruh dosen beserta staf Tata Usaha dan staf laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian dan pembuatan skripsi ini.
8. Papa, Mama, Ce Meme, Anton, dan Lanny yang telah memberikan dukungan, motivasi, doa, semangat dan bantuannya sejak awal sampai akhir penyusunan dan pembuatan skripsi ini.
9. Sahabat baik serta teman seperjuangan saya yaitu Lucy, Merry, Ori, Fenny, Oktli serta teman-teman yang lain yang turut membantu dan mendukung penyelesaian naskah ini.
10. Teman-teman Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya serta pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah turut membantu dan mendukung penyelesaian skripsi ini.

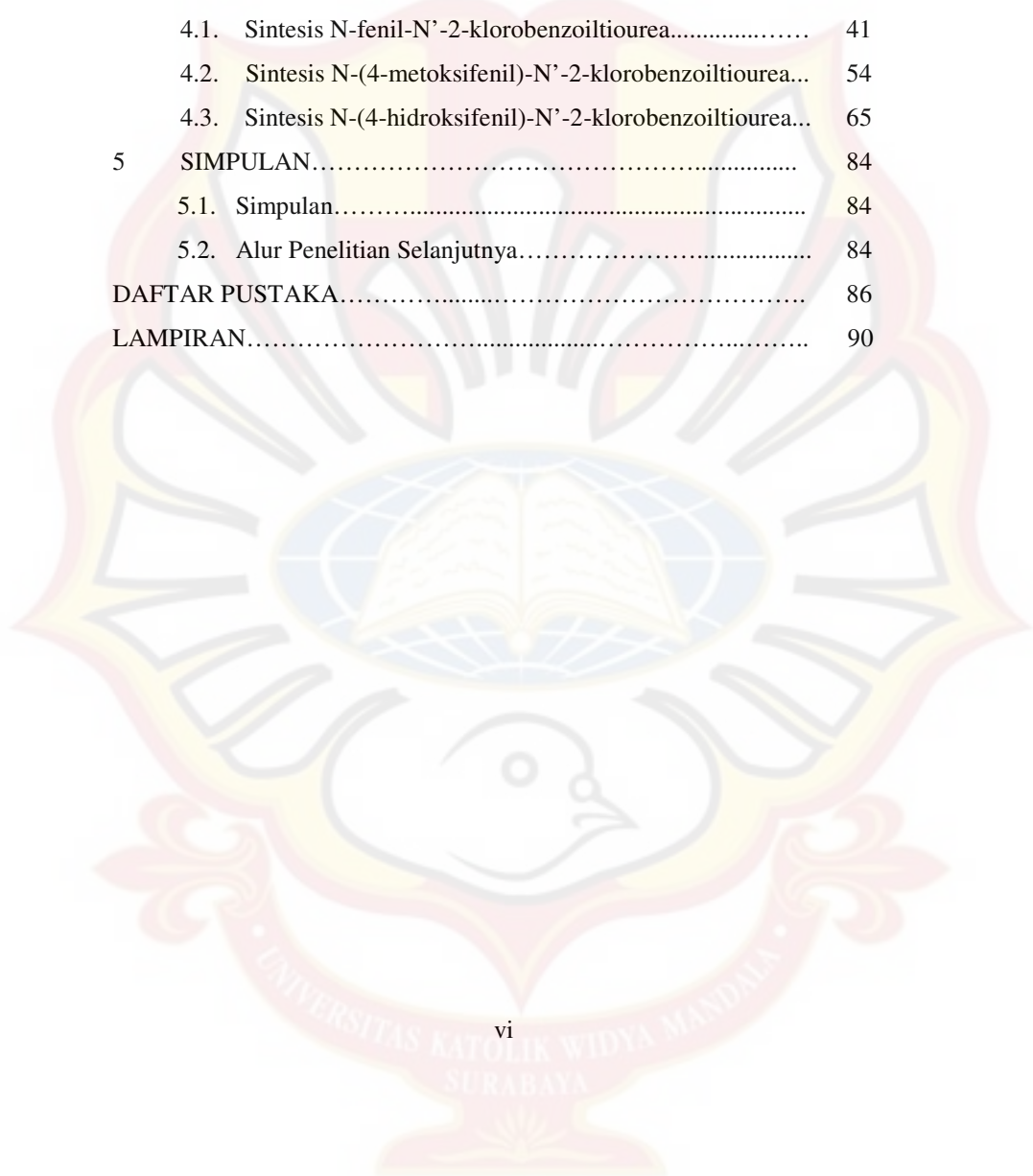
Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca skripsi ini dan juga menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, maka sangat diharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan skripsi ini. Terima kasih.

Surabaya, Agustus 2010

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB	
1 PENDAHULUAN	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tinjauan tentang Reaksi Pembentukan Benzoiltiourea...	7
2.2. Tinjauan Substitusi Nukleofilik Asil Halida.....	8
2.3. Tinjauan Adisi Nukleofilik.....	9
2.4. Tinjauan Metode Sintesis Turunan Benzoiltiourea.....	10
2.5. Tinjauan tentang Sintesis dengan Metode Gelombang Mikro.....	15
2.6. Tinjauan tentang Pengaruh Substituen.....	15
2.7. Tinjauan Berbagai Macam Aktivitas Senyawa Turunan Benzoiltiourea.....	18
2.8. Tinjauan Bahan.....	22
2.9. Tinjauan tentang Uji kemurnian.....	24
2.10. Tinjauan tentang Identifikasi Senyawa.....	26
3 METODE PENELITIAN.....	31
3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	31
3.2. Rancangan Penelitian.....	32

BAB	Halaman
3.3. Tahapan Penelitian.....	32
3.4. Metode Penelitian.....	33
3.5. Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	37
3.6. Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	39
3.7. Analisis Data.....	40
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	41
4.1. Sintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	41
4.2. Sintesis N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea...	54
4.3. Sintesis N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea...	65
5 SIMPULAN.....	84
5.1. Simpulan.....	84
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	84
DAFTAR PUSTAKA.....	86
LAMPIRAN.....	90



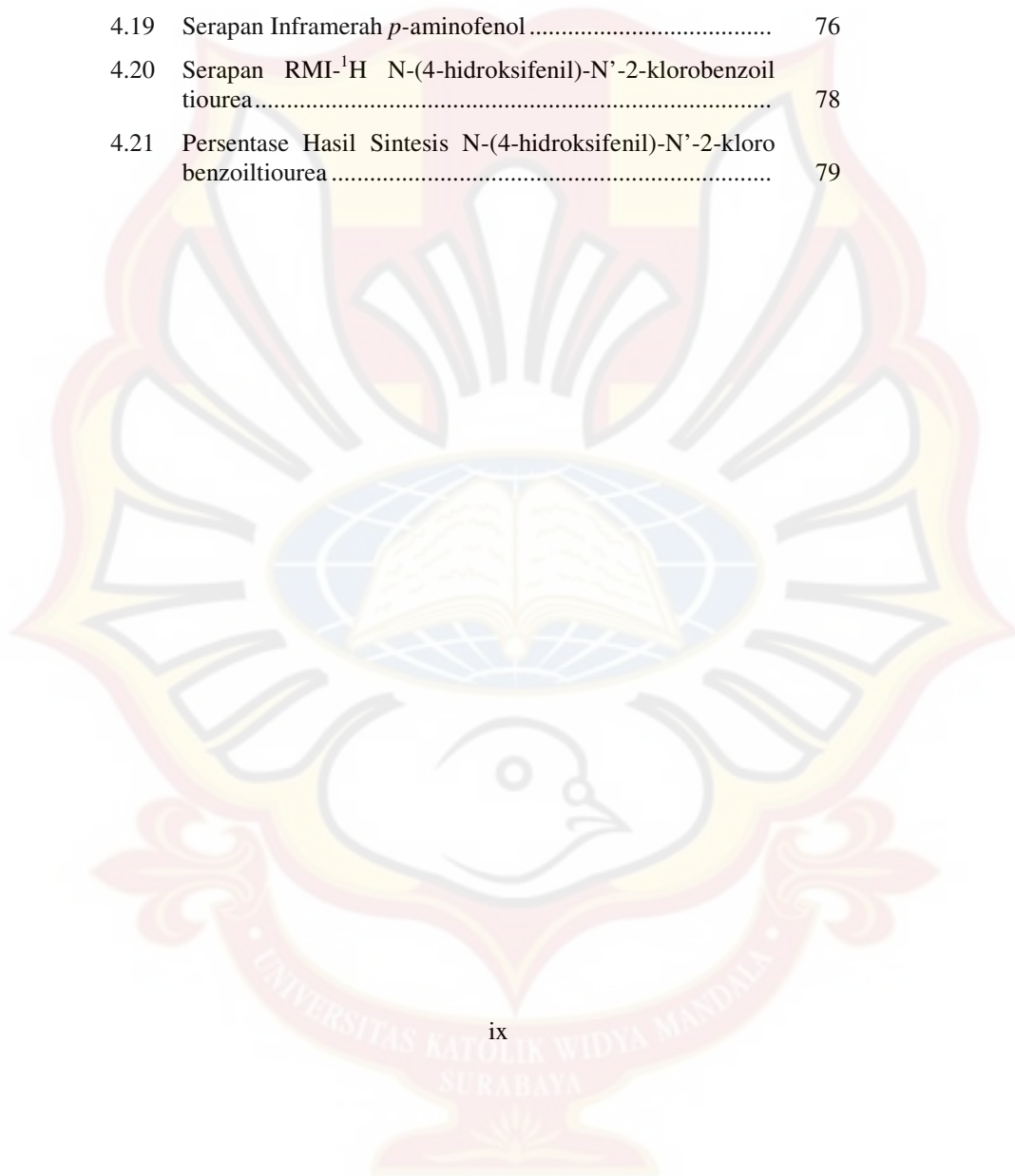
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	CONTOH PERHITUNGAN PERSENTASE HASIL SINTESIS.....	90
B	PERHITUNGAN UJI T	92
C	SKEMA KERJA SINTESIS TURUNAN N-FENIL-N'-2-KLOBENZOILTIOUREA.....	93
D	SKEMA KERJA SINTESIS N-(4-HIDROKSIFENIL)-N'-2-KLOBENZOILTIOUREA DENGAN METODE TANPA PEMANASAN.....	95
E	ESTIMASI RMI- ¹ H N-FENIL-N'-2-KLOBENZOILTIOUREA	96
F	ESTIMASI RMI- ¹ H N-(4-HIDROKSIFENIL)-N'-2-KLOBENZOILTIOUREA.....	97
G	ESTIMASI RMI- ¹ H N-(4-METOKSIFENIL)-N'-2-KLOBENZOILTIOUREA.....	98
H	ESTIMASI RMI- ¹ H O-4-AMINOFENIL-2-KLOBENZOILKARBAMOTIOAT.....	99

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Rencana Penentuan Kondisi Reaksi Pertama.....	34
3.2 Rencana Penentuan Kondisi Reaksi Kedua.....	34
3.3 Rencana Penentuan Kondisi Reaksi Ketiga.....	35
4.1 Persentase Hasil Sintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dengan variasi waktu iradiasi.....	42
4.2 Persentase Hasil Sintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dengan variasi daya <i>microwave</i>	43
4.3 Persentase Hasil Sintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dengan variasi waktu iradiasi	43
4.4 Harga Rf N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea secara KLT....	47
4.5 Penentuan Titik Leleh N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea...	48
4.6 Serapan Inframerah N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	50
4.7 Serapan RMI- ¹ H N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea	51
4.8 Persentase Hasil Sintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea	54
4.9 Harga Rf senyawa N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea secara KLT	56
4.10 Penentuan Titik Leleh N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	57
4.11 Serapan Inframerah N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	59
4.12 Serapan RMI- ¹ H N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	61
4.13 Persentase Hasil Sintesis N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	64
4.14 Data persentase senyawa hasil sintesis.....	64
4.15 Hasil uji senyawa hasil sintesis secara KLT	68

Tabel	Halaman
4.16 Harga Rf N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea secara KLT	72
4.17 Penentuan Titik Leleh N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea	73
4.18 Serapan Inframerah N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea	76
4.19 Serapan Inframerah <i>p</i> -aminofenol	76
4.20 Serapan RMI- ¹ H N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea	78
4.21 Persentase Hasil Sintesis N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea	79



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur senyawa N-fenil--N'-2-klorobenzoiltiourea (senyawa1)	3
1.2 Struktur senyawa N-(4-hidoksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea (senyawa 2).....	3
1.3 Struktur senyawa N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea (senyawa 3).....	3
2.1 Reaksi substitusi nukleofilik dan adisi nukleofilik pada sintesis N-aril-N'-benzoiltiourea.....	7
2.2 Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik pada asil halida.....	8
2.3 Mekanisme adisi nukleofilik pada karbonil.....	10
2.4 Reaksi pembentukan turunan tiourea	11
2.5 Sintesis 1-benzoil-3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-tiourea....	12
2.6 Sintesis senyawa 1-(2-kloro-benzoil)-3-p-toliltiourea.....	12
2.7 Sintesis turunan tiourea dengan teknologi gelombang mikro.....	13
2.8 Reaksi sintesis senyawa turunan benzhidril fenilurea dengan <i>microwave</i>	13
2.9 Struktur N- aril-N'-(3-kloro-2-benzo(b)tenoil)tiourea.....	19
2.10 Turunan senyawa antifungi dari 2-arilimino-3-(3-kloro-2-benzo[b]tenoil- 4-tiazolidin dengan R = 2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ - ; 2-CH ₃ -5-Cl-C ₆ H ₅ ; C ₄ H ₃ N ₂ -.....	19
2.11 Struktur 1-aril-3-(3-kloro-2-benzo[b]tenoil)tiohidantoin....	19
2.12 Struktur senyawa N-(3-kloro-4-fluorofenil)-N'-benzoil tiourea dan N-(2-fluoro-4-klorofenil)-N'-benzoiltiourea.....	20
2.13 Senyawa 1-(2-klorobenzoil)-3-p-tolil-tiourea.....	20

Gambar	Halaman
2.14 Struktur 1-pirolil-3-(2-metiltio-4-okso-3 <i>H</i> -quinazolin-3-il)tiourea.....	21
2.15 Struktur 4- <i>t</i> -butilbenzoilurea.....	21
2.16 Rumus struktur ammonium tiosianat.....	22
2.17 Rumus struktur 2-klorobenzoiklorida.....	22
2.18 Rumus struktur anilin.....	23
2.19 Rumus struktur <i>p</i> -aminofenol.....	23
2.20 Rumus struktur <i>p</i> -anisidin.....	24
4.1 Uji kesempurnaan reaksi N-fenil-N-2-klorobenzoil tiourea.....	45
4.2 Senyawa N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	46
4.3 Hasil uji kemurnian senyawa N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	47
4.4 Spektrum ultraviolet N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dalam pelarut etanol.....	49
4.5 Spektrum inframerah N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea..	50
4.6 Spektrum RMI- ¹ H N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dalam pelarut CDCl ₃	51
4.7 Struktur N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	52
4.8 Mekanisme reaksi pembentukan N-fenil-N'-2-kloro benzoiltiourea.....	53
4.9 Senyawa N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea...	55
4.10 Uji kemurnian N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea.....	56
4.11 Spektrum ultraviolet N-(4-metoksifenil)-N'-2-kloro benzoiltiourea dalam pelarut etanol.....	58
4.12. Spektrum inframerah N-(4-metoksifenil)-N'-2-kloro benzoiltiourea.....	59

Gambar	Halaman
4.13 Spektrum RMI- ¹ H N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dalam pelarut CDCl ₃	60
4.14 Struktur N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	62
4.15 Mekanisme reaksi N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea.....	63
4.16 Efek resonansi gugus metoksi.....	65
4.17 Uji KLT senyawa hasil sintesis dengan metode gelombang mikro.....	67
4.18 Reaksi oksidasi <i>p</i> -aminofenol.....	69
4.19 Uji kesempurnaan reaksi N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea yang disintesis dengan metode tanpa pemanasan.....	70
4.20 Senyawa N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	71
4.21 Uji kemurnian N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea yang disintesis tanpa pemanasan.....	72
4.22 Spektrum ultraviolet N-(4-hidroksifenil)-N'-2-kloro benzoiltiourea dalam pelarut etanol.....	74
4.23 Spektrum inframerah N-(4-hidroksifenil)-N'-2-kloro benzoiltiourea.....	75
4.24 Spektrum inframerah <i>p</i> -aminofenol.....	75
4.25 Spektrum RMI- ¹ H N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dalam pelarut aseton-d ₆	77
4.26 Struktur N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.....	79
4.27 Reaksi penyerangan nukleofil <i>p</i> -aminofenol.....	81
4.28 Mekanisme reaksi N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea.....	82