

**PENGARUH NATRIUM ASETAT PADA REAKSI
SIKLISASI ANTARA BENZOILTIOUREA DAN ASAM
KLOROASETAT**



**SANTOSO GUNAWAN
2443005009**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

2009

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Natrium Asetat pada Reaksi Siklisasi antara Benzoiltiurea dan Asam Kloroasetat** 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, 25 November 2009



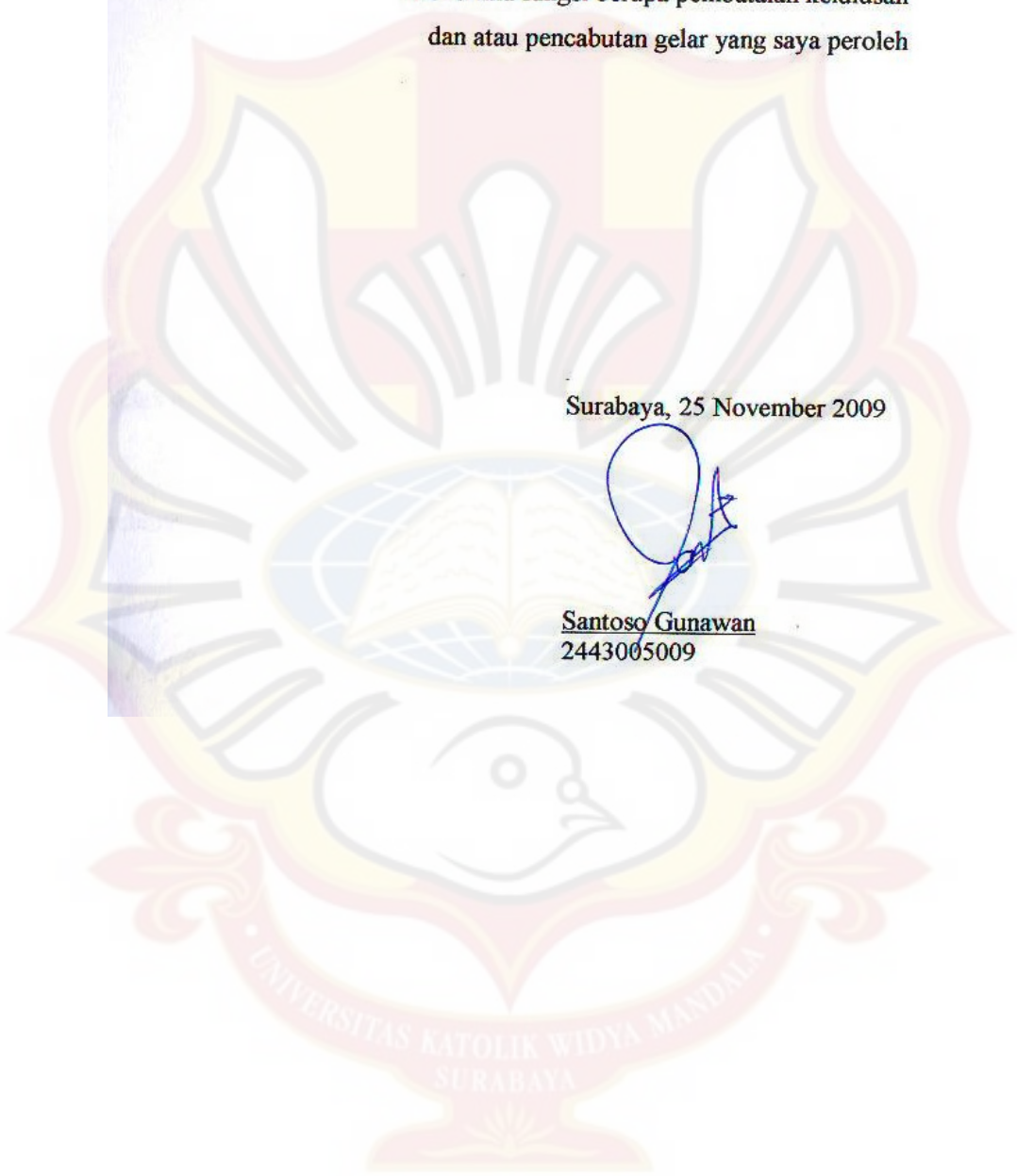
Santoso Gunawan
2443005009

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, 25 November 2009



Santoso Gunawan
2443005009



**PENGARUH NATRIUM ASETAT PADA REAKSI SIKLISASI
ANTARA BENZOILTIOUREA DAN ASAM KLOROASETAT**

SKRIPSI

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

OLEH:
SANTOSO GUNAWAN
2443005009

Telah disetujui pada tanggal 25 November 2009 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



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

Pembimbing II,



Dra. Monica W.S., M.Sc., Apt.
NIK. 241.76.0065

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

ABSTRAK

PENGARUH NATRIUM ASETAT PADA REAKSI SIKLISASI ANTARA BENZOILTIOUREA DAN ASAM KLOROASETAT

Santoso Gunawan
2443005009

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh natrium asetat pada reaksi siklisasi antara benzoiltiourea dan asam kloroasetat. Penelitian dilakukan dengan menggunakan dua metode, yaitu siklisasi antara benzoiltiourea dan asam kloroasetat dengan penambahan natrium asetat (1 mol eq, 2 mol eq, dan 4 mol eq), dan siklisasi antara benzoiltiourea dan asam kloroasetat tanpa penambahan natrium asetat. Adapun analisa yang dilakukan pada senyawa hasil sintesis meliputi analisa kemurnian dengan pengujian titik leleh dan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan tiga macam kepolaran yang berbeda dan identifikasi struktur dengan spektrofotometer ultraviolet, spektrofotometer inframerah, dan spektrometer Resonansi Magnetik Inti- ^1H dan ^{13}C . Siklisasi antara benzoiltiourea dengan asam kloroasetat dengan penambahan natrium asetat didapatkan kristal 3-benzoil-2-iminotiazolidin-4-on yang terbentuk berupa kristal jarum berwarna merah kecoklatan dengan titik leleh sebesar $182\text{-}184^\circ\text{C}$. Penambahan natrium asetat secara berturut-turut sebesar 1 mol eq, 2 mol eq, dan 4 mol eq dengan pemanasan selama empat jam akan menghasilkan senyawa dengan persentase hasil 28%; 67%; dan 77%. Dapat disimpulkan, bahwa penambahan natrium asetat pada reaksi siklisasi antara benzoiltiourea dengan asam kloroasetat akan meningkatkan persentase hasil senyawa 3-benzoil-2-iminotiazolidin-4-on. Pada senyawa siklisasi tanpa penambahan natrium asetat yang dilakukan dengan pemanasan selama empat jam, tidak didapatkan senyawa murni 3-benzoil-2-tioksoimidazolidin-4-on, melainkan masih didapatkan senyawa campuran.

Kata kunci : siklisasi, benzoiltiourea, asam kloroasetat, natrium asetat

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF SODIUM ACETATE ON THE CYCLICATION REACTION BETWEEN BENZOYLTHIOUREA AND CHLOROACETIC ACID

Santoso Gunawan
2443005009

The purposes of this research were to study the influence of sodium acetate on the cyclification reaction between benzoylthiourea and chloroacetic acid. The research performed with two methods, those were cyclification with sodium acetate addition (1 mol eq, 2 mol eq, and 4 mol eq) and without sodium acetate addition. The synthesized products were analyzed by melting point assay, thin layer chromatography (TLC) method with three different kinds of mobile phase, and structure identification by using ultraviolet spectrophotometry, infrared spectrophotometry, and ^1H NMR and ^{13}C NMR spectrometry. The cyclification product with sodium acetate addition was 3-benzoyl-2-iminothiazolidin-4-one crystals which had brown-red crystalline and the melting point was 182-184°C. The yield of sodium acetate addition respectively for 1 mol eq, 2 mol eq, dan 4 mol eq with four hours of heating time were 28%; 67%; and 77%. In conclusion, the addition of sodium acetate increased the percentage yield of 3-benzoyl-2-iminothiazolidin-4-one. The cyclification product without sodium acetate addition for four hours of heating time was not found as a pure 3-benzoyl-2-iminothiazolidin-4-one, but there were formed as the mixture compounds.

Key words : cyclification, benzoylthiourea, chloroacetic acid, sodium acetate

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur pada Allah Yang Maha Kuasa karena berkat rahmat karunia-Nya penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul “Pengaruh Natrium Asetat pada Reaksi Siklisasi antara Benzoiltiourea dan Asam Kloroasetat” ini diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

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

1. Allah Bapa sebagai sumber kekuatan dari awal, pertengahan hingga akhir penyusunan skripsi ini. Terima kasih Bapa atas orang-orang hebat yang telah Kau berikan disamping saya, serta segala perkara yang Kau perkenankan terjadi pada saya hingga saat ini.
2. Prof. Dr. Tutuk Budiati, M.S., Apt., selaku Dosen Pembimbing I, atas segala kesabaran, bimbingan dan pengertiannya. Terima kasih karena telah memberikan banyak sekali pengarahan, masukan, dan mengajarkan banyak hal, serta telah menjadi sosok ibu selama menyelesaikan skripsi ini.
3. Dra. Monica W. Setiawan, M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing II dan dosen wali yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, masukan dan pengarahan, kesabaran dan pengertian, memberikan dukungan, semangat, motivasi, serta telah menjadi sosok Ibu bagi saya selama saya menyelesaikan skripsi ini dan memberi nasihat-nasihat dari awal hingga akhir perkuliahan.

4. Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU, Apt dan Drs. Marcellino Rudyanto M.Si., Apt., Ph.D, selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik serta saran-saran yang berguna bagi penyusunan skripsi ini.
5. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.
6. Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku Sekretaris Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah memberikan petunjuk selama proses penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh kepala laboratorium Fakultas Farmasi dan seluruh staf laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah memberikan bantuan dalam hal peminjaman peralatan dan tempat untuk melaksanakan penelitian ini.
8. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah berkenan memberikan bekal ilmu dari awal hingga akhir perkuliahan.
9. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dan mengarahkan penyelesaian skripsi ini.
10. Mama, Papa dan Hendra yang selalu memberikan cinta, doa-doa, motivasi, semangat dan juga segala dukungan baik secara moril, materiil ataupun spiritual sejak awal sampai akhir penyusunan dan pembuatan skripsi ini.
11. Seluruh teman baik saya yaitu Mikael D.P.S., Handoyo M.S., Yohans P.P., Lynda C.K.D., Poppy A., Moonika S., Selvi T.D, Edward W., Siendy K., Veros A., seluruh teman seperjuangan

Christine T., seluruh teman angkatan 2005, serta rekan-rekan yang lain yang turut membantu dan mendukung penyelesaian skripsi ini.

Demikian skripsi ini dipersembahkan bagi almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, dan semoga dapat memberikan sumbangan informasi dan dasar bagi penelitian selanjutnya. Akhir kata, karena disadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, maka sangat diharapkan saran dan kritik yang membangun untuk penyempurnaan skripsi ini. Terima kasih.

Surabaya, November 2009

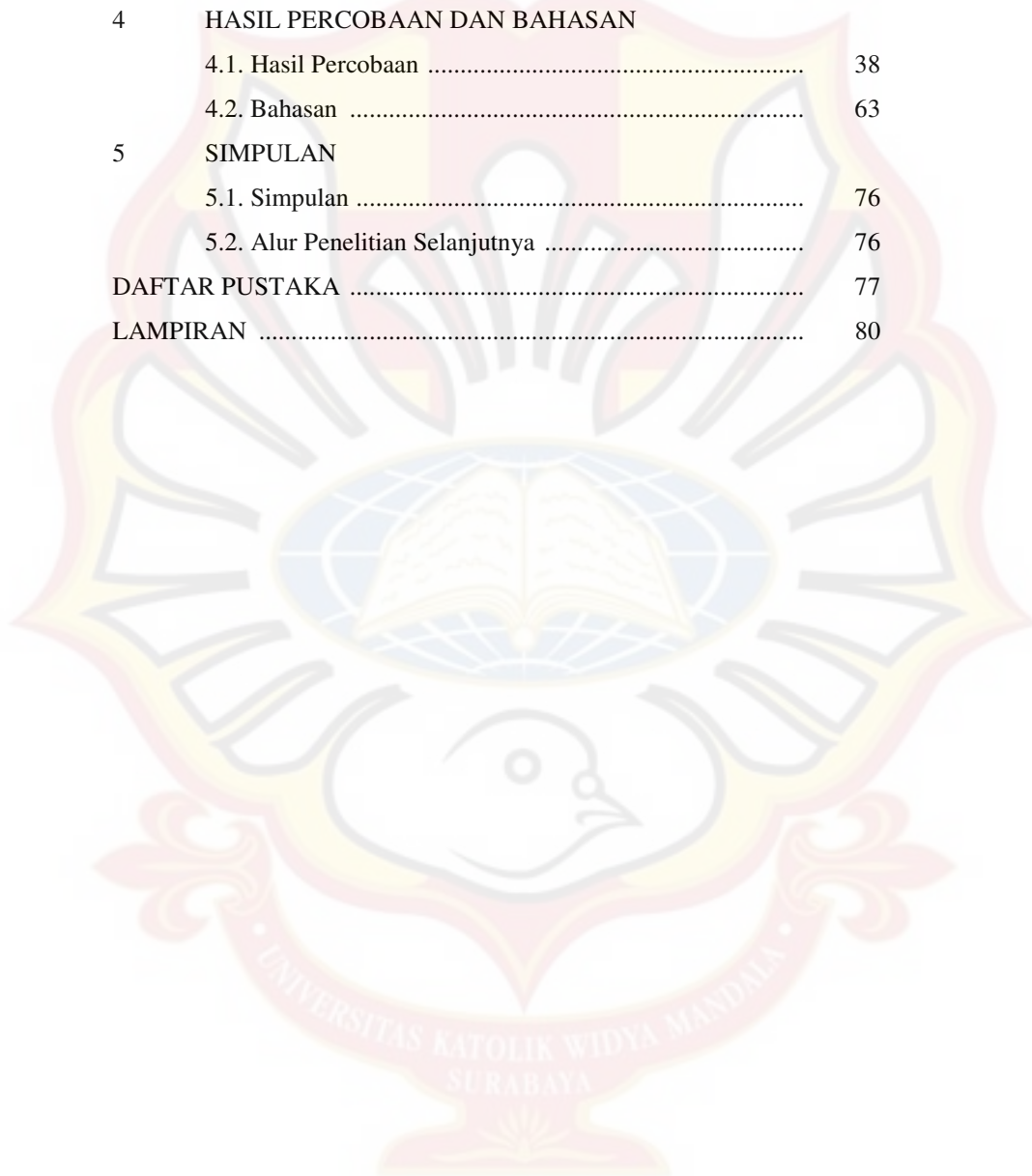
Santoso Gunawan



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| ABSTRAK | i |
| ABSTRACT | ii |
| KATA PENGANTAR | iii |
| DAFTAR ISI | vi |
| DAFTAR LAMPIRAN | viii |
| DAFTAR TABEL | ix |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| BAB | |
| 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang Masalah | 1 |
| 1.2. Perumusan Masalah..... | 6 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 6 |
| 1.4. Hipotesis Penelitian | 7 |
| 1.5. Manfaat Penelitian..... | 7 |
| 2 TINJAUAN PUSTAKA | 8 |
| 2.1. Tinjauan tentang Macam-Macam Aktivitas | 8 |
| 2.2. Tinjauan tentang Turunan Tiourea | 12 |
| 2.3. Tinjauan tentang Sifat Bahan | 24 |
| 2.4. Tinjauan tentang Rekristalisasi | 26 |
| 2.5. Tinjauan tentang Titik Leleh | 27 |
| 2.6. Tinjauan tentang Kromatografi Lapis Tipis | 27 |
| 2.7. Tinjauan tentang Spektrofotometri Ultraviolet..... | 29 |
| 2.8. Tinjauan tentang Spektroskopi NMR | 30 |
| 2.9. Tinjauan tentang Spektroskopi Inframerah | 31 |

| | Halaman |
|------|---|
| 3 | METODE PENELITIAN |
| 3.1. | Bahan dan Alat Penelitian 33 |
| 3.2. | Rancangan Penelitian 34 |
| 3.3. | Metode Penelitian 34 |
| 3.4. | Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis 36 |
| 3.5. | Identifikasi Senyawa Hasil Sintesis 36 |
| 4 | HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN |
| 4.1. | Hasil Percobaan 38 |
| 4.2. | Bahasan 63 |
| 5 | SIMPULAN |
| 5.1. | Simpulan 76 |
| 5.2. | Alur Penelitian Selanjutnya 76 |
| | DAFTAR PUSTAKA 77 |
| | LAMPIRAN 80 |



DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | | Halaman |
|----------|---|---------|
| A | RANGKAIAN ALAT UNTUK SINTESIS | 80 |
| B | BAGAN ALIR SINTESIS BENZOILTIOUREA | 81 |
| C | BAGAN ALIR SIKLISASI TAHAP II-A | 82 |
| D | BAGAN ALIR SIKLISASI TAHAP II-B | 83 |
| E | PERHITUNGAN HASIL SINTESIS BENZOILTIOUREA SECARA TEORITIS | 84 |
| F | PERHITUNGAN SENYAWA SIKLISASI TAHAP II-A SECARA TEORITIS | 85 |
| G | CONTOH PERHITUNGAN PERSENTASE HASIL BENZOILTIOUREA DAN SENYAWA SIKLISASI TAHAP II-A | 86 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|---------|
| 4.1. Uji Kesempurnaan Benzoiltiourea | 39 |
| 4.2. Penentuan Titik Leleh Benzoiltiourea | 41 |
| 4.3. Harga Rf Benzoiltiourea | 41 |
| 4.4. Persentase Hasil Sintesis Benzoiltiourea | 42 |
| 4.5. Serapan Inframerah Benzoiltiourea | 44 |
| 4.6. Serapan RMI- ¹ H Benzoiltiourea..... | 46 |
| 4.7. Uji Kesempurnaan Senyawa Siklisasi Tahap II-a | 47 |
| 4.8. Penentuan Titik Leleh Senyawa Siklisasi Tahap II-a | 50 |
| 4.9. Harga Rf Senyawa Siklisasi Tahap II-a | 50 |
| 4.10. Persentase Hasil Sintesis Senyawa Siklisasi Tahap II-a | 51 |
| 4.11. Serapan Inframerah Senyawa Siklisasi Tahap II-a | 53 |
| 4.12. Serapan RMI- ¹ H Senyawa Siklisasi Tahap II-a | 54 |
| 4.13. Serapan RMI- ¹³ C Senyawa Siklisasi Tahap II-a | 55 |
| 4.14. Uji Kesempurnaan Senyawa Siklisasi Tahap II-b | 56 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 1.1. Transformasi turunan tiourea menjadi bentuk siklisnya..... | 3 |
| 1.2. Transformasi benzoiltiourea menjadi bentuk siklisnya | 5 |
| 2.1. Rumus bangun turunan tiourea yang mengandung cincin imidazolidin sebagai antimikroba | 8 |
| 2.2. Rumus bangun 5,5-difenil-2-tiohidantoin | 9 |
| 2.3. Rumus bangun 3-(3-kloro-2-benzotenoil)-1-(4-kloro-fenil)-2-tiohidantoin | 10 |
| 2.4. Rumus bangun turunan tiourea yang mengandung cincin tiazolidin sebagai antimikroba | 10 |
| 2.5. Rumus bangun 3-(2-piridil)-2-(2-tolil)-1,3-tiazolidin-4-on | 11 |
| 2.6. Rumus bangun 3-(3-kloro-2-benzotenoil)-1-(4-nitrofenil)-2-tiazolidin | 11 |
| 2.7. Sintesis turunan tiourea dengan teknologi gelombang mikro | 12 |
| 2.8. Sintesis turunan tiourea dengan pengadukan pada suhu kamar | 13 |
| 2.9. Sintesis turunan tiourea dengan pemanasan | 14 |
| 2.10. Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik asil | 16 |
| 2.11. Mekanisme substitusi nukleofilik antara benzoil klorida dengan amonium tiosianat | 17 |
| 2.12. Mekanisme reaksi adisi nukleofilik pada sintesis benzoiltiourea | 18 |

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 2.13. Pembentukan cincin lima turunan imidazolidin dengan penambahan asam kloroasetat tanpa penambahan natrium asetat | 19 |
| 2.14. Pembentukan cincin lima tiazolidin dengan penambahan natrium asetat dan asam kloroasetat | 20 |
| 2.15. Pembentukan cincin tiazolidin dengan penambahan natrium asetat berlebih dan asam kloroasetat | 21 |
| 2.16. Pembentukan cincin tiazolidin pada turunan benzoiltiourea | 22 |
| 2.17. Pembentukan cincin enam dengan penambahan asam malonat dan asetiklorida..... | 23 |
| 2.18. Rumus bangun benzoil klorida | 24 |
| 2.19. Rumus bangun amonium tiosianat | 24 |
| 2.20. Rumus bangun asam kloroasetat | 25 |
| 2.21. Rumus bangun dimetilsulfoksida | 25 |
| 2.22. Skema proses rekristalisasi | 26 |
| 4.1. Gambar kesempurnaan hasil benzoiltiourea | 39 |
| 4.2. Kristal benzoiltiourea | 40 |
| 4.3. Uji kemurnian benzoiltiourea secara KLT | 42 |
| 4.4. Spektrum UV benzoiltiourea dalam pelarut etanol | 43 |
| 4.5. Spektrum FT.IR benzoiltiourea | 44 |
| 4.6. Spektrum RMI- ¹ H benzoiltiourea | 45 |
| 4.7. Gambar kesempurnaan senyawa siklisasi tahap II-a | 47 |
| 4.8. Kristal senyawa siklisasi tahap II-a | 48 |
| 4.9. Uji kromatografi lapis tipis pada kristal dengan tiga macam penambahan konsentrasi natrium asetat | 49 |
| 4.10. Uji kemurnian senyawa siklisasi tahap II-a | 51 |

| Gambar | Halaman |
|--|---------|
| 4.11. Grafik hubungan penambahan natrium asetat vs % persentase hasil | 52 |
| 4.12. Spektrum UV senyawa siklisasi tahap II-a dalam pelarut etanol | 52 |
| 4.13. Spektrum FT.IR senyawa siklisasi tahap II-a | 53 |
| 4.14. Spektrum RMI- ¹ H senyawa siklisasi tahap II-a..... | 54 |
| 4.15. Spektrum RMI- ¹³ C senyawa siklisasi tahap II-a | 55 |
| 4.16. Gambar kesempurnaan senyawa siklisasi tahap II-b | 57 |
| 4.17. Kristal senyawa siklisasi tahap II-b..... | 58 |
| 4.18. Uji kromatografi lapis tipis senyawa hasil siklisasi tahap II-b | 58 |
| 4.19. Uji KLT-densitometri senyawa hasil siklisasi tahap II-b .. | 59 |
| 4.20. Area KLT-densitometri benzoiltiourea | 60 |
| 4.21. Spektrum KLT-densitometri benzoiltiourea | 60 |
| 4.22. Area KLT-densitometri senyawa siklisasi tahap II-b | 61 |
| 4.23. Spektrum KLT-densitometri senyawa siklisasi tahap II-b | 61 |
| 4.24. Area KLT-densitometri 3-benzoil-2-iminotiazolidin-4-on | 62 |
| 4.25. Spektrum KLT-densitometri 3-benzoil-2-iminotiazolidin-4-on | 62 |
| 4.26. Struktur benzoiltiourea | 65 |
| 4.27. Mekanisme reaksi benzoiltiourea | 66 |
| 4.28. Reaksi pembentukan natrium kloroasetat | 67 |
| 4.29. Struktur 3-benzoil-2-iminotiazolidin-4-on | 70 |
| 4.30. Mekanisme reaksi siklisasi 3-benzoil-2-iminotiazolidin-4-on | 71 |
| 4.31. Mekanisme reaksi siklisasi 3-benzoil-2-tioksoimidazolidin-4-on ... | 75 |