CINNAMATES
ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga

SKRIPSI

SURYANINGSIH

PENGARUH LAMA REAKSI TERHADAP PERSENTASE HASIL PREPARASI N-*p*-METOKSISINAMOILPIPERIDINA DARI ASAM *p*-METOKSISINAMAT DAN PIPERIDINA

FT 102/06
Sur
P

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

BAGIAN KIMIA FARMASI
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005

Lembar Pengesahan

PENGARUH LAMA REAKSI TERHADAP PERSENTASE HASIL PREPARASI N-*p*-METOKSISINAMOILPIPERIDINA DARI ASAM *p*-METOKSISINAMAT DAN PIPERIDINA

SKRIPSI

Dibuat untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar
Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
2005

Oleh :

Suryaningsih
NIM. 050112443

Skripsi ini telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama	Pembimbing Serta
Dra. Juni Ekowati, MSi.	Prof. Dr. Gde Nyoman Astika
NIP. 132009462	NIP. 130368707

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat dan karunia yang diberikan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi dengan judul "**PENGARUH LAMA REAKSI TERHADAP PERSENTASE HASIL PREPARASI N-*p*-METOKSISINAMOILPIPERIDINA DARI ASAM *p*-METOKSISINAMAT DAN PIPERIDINA**" disusun guna memenuhi sebagian persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam kesempatan ini saya menyampaikan rasa hormat dan ucapan terimakasih sebesar-besarnya pada pihak yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini, antara lain kepada:

1. Dra. Juni Ekowati, MSi., selaku pembimbing utama dan Prof. Dr. Gde Nyoman Astika, selaku pembimbing serta yang dengan kesabarannya telah memberikan bimbingan, saran, arahan, dan nasehat yang bermanfaat dalam mengantarkan saya menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. dr. Puruhito, Med., selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan fasilitas selama saya menjadi mahasiswa dan aktif mengikuti perkuliahan.
3. Prof. Dr. H. Noor Cholies Zaini, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan fasilitas selama mengikuti kuliah.
4. Prof. Dr. H. Bambang Soekarjo, SU. Dan Prof. Dr. Amirudin Prawita, selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini.
5. Dra. Tutiek Purwanti, MSi., selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan akademik kepada saya selama mengikuti perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
6. Kepala Laboratorium Multi Purpose I dan II Farmasi, Kepala Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga yang telah memberikan ijin dalam penggunaan fasilitas laboratorium untuk penelitian ini.

7. Kepala Bagian Kimia Farmasi yang telah mengijinkan saya untuk melaksanakan ujian skripsi ini.
8. Seluruh dosen pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmunya selama ini kepada saya.
9. Staf karyawan Laboratorium Sintesis Pak Yanto, Pak Sunar, dan Mas Zaini atas bantuan yang telah diberikan selama pengerjaan penelitian ini.
10. Bapak dan Ibu di Mojokerto, mbak dan mas serta seluruh keluarga tersayang yang telah memberikan semangat dan dukungan selama saya kuliah.
11. Teman-teman angkatan 2001, Rini, Lia, Mirza, Ardiana, Nisa, Rina, Desy, Anie, warga Karmen III/33 dan Zula', Sam Ari, Wi, Anung, Fida, atas semua dukungan, kesabaran dan semangat yang diberikan kepada saya.
12. Semua pihak yang telah memberi banyak bantuan dan tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Saya menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, maka dari itu kritik dan saran sangat saya perlukan dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan pembaca demi kemajuan farmasi.

Surabaya, Agustus 2005

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH LAMA REAKSI TERHADAP PERSENTASE HASIL PREPARASI N-*p*-METOKSISINAMOILPIPERIDINA DARI ASAM *p*-METOKSISINAMAT DAN PIPERIDINA

Suryaningsih

Pada penelitian ini dilakukan preparasi turunan sinamat yaitu Asam *p*-metoksisinamat membentuk N-*p*-metoksisinamoilpiperidina yang merupakan suatu amida, untuk menambah perbendaharaan turunan sinamat dalam perkembangan pengobatan. Senyawa pensubstitusi yang digunakan adalah piperidina, golongan amina. Preparasi ini menggunakan pereaksi gandeng Disikloheksilkarbodiimida (DCC) dan pelarut diklorometana. Reaksi ini merupakan reaksi SN_2 (substitusi nukleofilik bimolekuler). Preparasi dilakukan pada lama reaksi 6 jam, 12 jam, 18 jam, dan 24 jam dengan replikasi tiga kali untuk masing-masing lama reaksi. Hasil yang didapat kemudian dilakukan perhitungan, analisis kualitatif, dan uji kemaknaan dari hasil sintesis. Dari sini akan diketahui di antara kertiga lama reaksi tersebut manakah yang menghasilkan persentase hasil terbesar.

Hasil preparasi yang diperoleh berupa kristal putih voluminous yang ridak berbau dengan rata-rata persentase hasil untuk lama reaksi 6 jam yaitu 12,67 %, lama reaksi 12 jam yaitu 19,10 %, lama reaksi 18 jam 35,25 %, dan lama reaksi 24 jam yaitu 58,56 %. Uji kemurnian dilakukan dengan menentukan titik lebur senyawa hasi preparasi yaitu 197-199 ^{0}C sedangkan senyawa awal 173-175 ^{0}C. hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil preparasi mempunyai berat molekul yang lebih besar dari senyawa awal. Uji kemurnian yang lain dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) melalui penentuan harga Rf. Pada KLT ini digunakan fase diam silica gel dan tiga macam fase gerak yang relative kurang polar yaitu heksana:etil asetat = 3:1, kloroform:etil asetat = 5:1 dan kloroform:heksana = 4:1. Diperoleh harga Rf senyawa hasil preparasi lebih besar dari senyawa awal, asam *p*-metoksisinamat. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil preparasi lebih non polar dibanding senyawa awal.

Analisis senyawa hasil preparasi dengan spektrofotometer UV-vis memberikan satu puncak pada panjang gelombang 307,5 nm, bergeser dari puncak maksimum yang diberikan oleh bahan awal yakni pada panjang gelombang 286 nm. Pergeseran ini merupakan efek batokromik karena terikatnya gugus N amina pada senyawa hasil preparasi.

Analisis dengan spektrofotometer Infra Merah senyawa hasil preparasi menunjukkan adanya serapan yang tajam gugus C=O amida pada bilangan gelombang 1643 cm^{-1} dan 1707 cm^{-1} yang berbeda dengan senyawa awal, serta pada senyawa awal menunjukkan serapan gugus O-H yang lebar pada daerah 3281-2843 cm^{-1} yang tidak dijumpai pada senyawa hasil preparasi. Hal ini menunjukkan bahwa gugus O-H asam telah disubstitusi oleh gugus N amina.

Analisis dengan spektrometer NMR dengan ^{1}H NMR dalam pelarut $CDCl_3$ menunjukkan adanya proton pada gugus alkena pada daerah pergeseran kimia (δ) 7,664 ppm dan 6,606 ppm. Adanya proton pada cincin aromatis pada pergeseran kimia (δ) 6,890-7,436 ppm. Adanya proton dari cincin sikloheksana dari gugus

amina pada daerah pergeseran kimia 1,460-1,550 ppm yang tidak dijumpai pada senyawa awal, asam *p*-metoksisinamat. Dari spectrum ini dapat disimpulkan bahwa gugus O-H asam telah tersubstitusi oleh gugus N amina.

Berdasarkan data analisis secara fisik yang meliputi harga Rf dan penentuan titik lebur, serta data analisis denagn spektrofotometer UV-vis, spektrofotometer Infra Merah dan spektrometer NMR maka dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil preparasi berbeda dari senyawa awal. Senyawa hasil preparasi ini adalah N-*p*-metoksisinamoilpiperidina. Pada penelitian ini, preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina memberikan persentase terbesar pada lama reaksi 24 jam yaitu 58,56 %.

ABSTRACT

In this research, *p*-methoxycinnamic acid was reacted with piperidine using the coupling agent, dicyclohexylcarbodiimide (DCC) in dichloromethane to give N-*p*-methoxycinnamoilpiperidine. DCC as coupling agent has high reactivity at 0 ^{0}C temperature and reaction consists of only one step. At first step, DCC was attack *p*-methoxycinnamic acid became a transition form, and the last this form was substituted by piperidine. The reaction is run for 6 hours, 12 hours, 18 hours, and 24 hours. Finally, the time at which it gives the highest product is known.

The resulted compound was white and odourless crystal having melting point range of 197-199 ^{0}C, it gives different RF values by TLC. Analysis by UV-vis spectrophotomethry giving batochromic shift. Infrared spectrophotometry shown the peaks of amide group. There are C=O group at the wave 1643 cm^{-1} and 1707 cm^{-1}. the peak of OH group disappears. Analysis by ^{1}H-NMR spectrometry shown that compound has proton of amine ring of δ 1460-1550 ppm that didn't find at the substrat. According to analysis by melting point, TLC, UV-vis spectrophotomethry, Infrared spectrophotometry and ^{1}H-NMR spectrometry, it can be summarized that amine group replaced OH group of *p*-methoxycinnamic acid to give N-*p*-methoxycinnamoilpiperidine. The highest product was obtained for 24 hours.

Keywords: *p*-methoxycinnamic acid, dicyclohexylcarbodiimide, N-*p*-methoxycinnamoilpiperidine, time of reaction, highest product, and spectrophotometry.

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i
LEMBAR PENGESAHAN ii
KATA PENGANTAR iii
RINGKASAN v
ABSTRACT vii
DAFTAR ISI viii
DAFTAR GAMBAR xi
DAFTAR TABEL xii
DAFTAR LAMPIRAN xiii
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang Masalah 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Hipotesis Penelitian 3
1.4 Tujuan Penelitian 3
1.5 Manfaat Penelitian 4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 5
2.1 Tinjauan Tentang Asam *p*-metoksisinamat 5
2.2 Tinjauan Tentang Uraian Bahan 5
2.2.1 Tinjauan tentang Piperidina 5
2.2.2 Tinjauan tentang Disikloheksilkarbodiimida 6
2.2.3 Tinjauan tentang Diklorometana 7
2.3 Tinjauan Tentang Pembentukan Amida 8
2.4.1 Reaksi dengan Asil Klorida 8
2.4.2 Reaksi dengan Anhidrida Asam 8
2.4.3 Reaksi dengan Ester 8
2.4.4 Reaksi dengan Asam Karboksilat 9
2.4 Tinjauan tentang Teori Tumbukan 9

2.5 Tinjauan Tentang Analisis Fisikokimia Senyawa Hasil Sintesis dan Identifikasinya 11
2.5.1 Tinjauan Tentang Titik Lebur 11
2.5.2 Tinjauan Tentang Kromatografi Lapis Tipis 11
2.5.3 Tinjauan Tentang Spektrofotometer UV-Vis 12
2.5.4 Tinjauan Tentang Spektrofotometer Infra Merah 13
2.5.5 Tinjauan Tentang Spektrometer Resonansi Magnetik Inti 14
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL 16
3.1 Skema Kerangka Konseptual 17
BAB IV BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN 18
4.1 Bahan 18
4.2 Alat 18
4.3 Rancangan Penelitian 19
4.4 Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina 20
4.5 Identifikasi Senyawa Hasil Reaksi 20
4.5.1 Identifikasi dengan Titik Lebur 20
4.5.2 Identifikasi dengan Kromatografi Lapis Tipis 20
4.5.3 Identifikasi dengan Spektrofotometer UV-Vis 21
4.5.4 Identifikasi dengan Spektrofotometer Infra Merah 21
4.5.5 Identifikasi dengan Spektrometer Resonansi Magnetik Inti (RMI) 21
BAB V HASIL PENELITIAN 22
5.1 Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina 22
5.2 identifikasi Senyawa Hasil Preparasi 23
5.2.1 Organoleptis 23
5.2.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT) 23
5.2.3 Penentuan Titik Lebur 24
5.2.4 Identifikasi dengan Spektrofotomatri UV-Vis 24
5.2.5 Identifikasi dengan Spektrofotometri Infra Merah 25
5.2.6 Identifikasi dengan Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti/Nuclear Magnetic Resonance (RMI/NMR) 29

BAB VI PEMBAHASAN 32
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN 37
7.1 Kesimpulan 37
7.2 Saran 37
PUSTAKA 38
LAMPIRAN 41

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1.1 Struktur N-*p*-metoksisinamoilpiperidina 1
Gambar 2.1 Struktur Asam *p*-metoksisinamat 5
Gambar 2.2 Struktur Piperidina 6
Gambar 2.3 Struktur Disikloheksilkarbodiimida 6
Gambar 2.4 Reaksi Pembentukan Amida dengan Pereaksi DCC 7
Gambar 2.5 Reaksi Pembentukan Amida dari Asil Klorida 10
Gambar 2.6 Reaksi penbentukan amida dari Anhidrida Asam 10
Gambar 2.7 Reaksi Pembentukan Amida dari Ester 11
Gambar 2.8 Reaksi Pembentukan Amida dari Asam Karboksilat 11
Gambar 2.9 Mekanisme Tumbukan 12
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual 19
Gambar 4.1 Bagan Rancangan Penelitian 21
Gambar 5.1 Spektrum UV-vis Asam *p*-metoksisinamat dalam pelarut etanol 24
Gambar 5.2 Spektrum UV-Vis Senyawa Hasil Reaksi dalam pelarut etanol 25
Gambar 5.3 Spektrum Infra Merah Asam *p*-metoksisinamat sebagai pembanding dalam pellet KBr 26
Gambar 5.4 Spektrum Infra Merah Senyawa Hasil Reaksi dalam pellet KBr 27
Gambar 5.5 Spektrum ^{1}H NMR Asam *p*-metoksisinamat sebagai pembanding... 29
Gambar 5.6 Spektrum ^{1}H NMR Senyawa Hasil Reaksi 30

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1 Perhitungan Teoritis Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina..... 41
Lampiran 2 Spektrum IR Asam *p*-metoksisinamat (sebagai standar)..... 48
Lampiran 3 Spektrum ^{1}H NMR Asam *p*-metoksisinamat (sebagai standar)..... 49
Lampiran 4 Analisis Data dengan Uji Anova Satu Arah (Oneway Anova)..... 50
Lampiran 5 Harga Tabel F 53

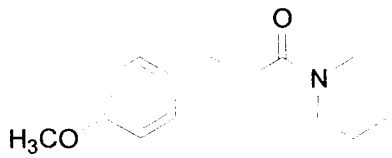
BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam rangka pengembangan untuk mendapatkan senyawa obat baru dengan sifat yang lebih baik dari sebelumnya salah satunya melalui modifikasi kimia yang dilakukan pada suatu senyawa baik yang berasal dari alam ataupun senyawa sintetik. Dengan modifikasi kimia ini diharapkan akan memberi sumbangan senyawa baru yang mempunyai aktivitas yang berbeda dengan senyawa awal sehingga akan memperkaya jenis senyawa (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Modifikasi telah dilakukan terhadap senyawa turunan sinamat dengan substituen senyawa golongan amina menghasilkan suatu amida yaitu senyawa sinamamida misalnya senyawa β-metilsinamamida dan 3,4(metilendioksi) sinamoilpiperidida. Senyawa sinamamida ini mempunyai efek farmakologis lebih luas, yaitu sedatif, hipnotik, penekan sistem saraf, antikonvulsi, anestesi lokal, relaksasi otot, dan antijamur (Hou *et al.*, 2000). Asam *p*-metoksisinamat merupakan salah satu turunan sinamat yang mempunyai aktivitas farmakologis sebagai tabir surya (Shaath, 1990) dan analgesik (Suhriyah, 2004).

Untuk memperkaya senyawa turunan sinamamida maka dilakukan preparasi pada senyawa turunan sinamat yaitu asam *p*-metoksisinamat dengan piperidina yang merupakan suatu amina menghasilkan suatu senyawa sinamamida yaitu N-*p*-metoksisinamoilpiperidina yang mempunyai rumus struktur sebagai berikut:



Gambar 1.1 Struktur N-*p*-metoksisinamoilpiperidina

Piperidina merupakan senyawa golongan amina yang memiliki aktifitas farmakologi sebagai antihistamin. Contoh obat yang termasuk kelas piperidin dengan efek antihistamin antara lain siproheptadin HCl, azatadin maleat, dan difenilpiralin HCl (Wells *et al.*, 2000).

MILIK PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA

Tidak seperti amina yang juga mengandung nitrogen sehingga bersifat basa, amida bersifat lebih netral. Senyawa amida dapat dipreparasi dari asam karboksilat dengan amonia atau amina, seperti ester yang disintesis dari asam karboksilat dengan alkohol (McMurry and Fay, 1995). Secara umum senyawa amida dapat dipreparasi dari asam karboksilat melalui pembentukan asil klorida, anhidrida asam, dan esternya dengan suatu amina dengan prinsip reaksi substitusi nukleofilik (Solomons, 1997). Metode preparasi senyawa amida yang paling sering digunakan selama ini adalah melalui pembentukan asil klorida karena asil klorida bersifat sangat reaktif. Pembentukan amida dilakukan dengan mengubah asam karboksilat menjadi asil klorida dalam pelarut organik bebas air, kemudian direaksikan dengan amina membentuk amida (Henrickson, 1980).

Dalam perkembangan selanjutnya, pembentukan senyawa amida menggunakan pereaksi Disikloheksilkarbodiimida (DCC) mulai sering digunakan. Preparasi dengan pereaksi DCC ini mempunyai ciri yaitu bahwa pereaksi ini dapat ditambahkan ke dalam campuran komponen karboksil dan komponen amina sehingga pengaktifan dan penggandengan berlangsung secara serempak pada satu tahap reaksi (Bodanszky, 1998). Pereaksi DCC dianggap sebagai pereaksi pilihan untuk penggandengan dan pereaksi ini masih tetap dipakai dalam sebagian besar sintesis karena selain kemudahan memperoleh dengan harga murah, reaksi pengaktifan dan penggandengan yang cepat dan berlangsung dalam satu tahap reaksi, serta kemudahan hasil samping *N,N"*-disikloheksil urea (DCU) dihilangkan dari sistem. Jika penggandengan dilakukan dalam larutan, DCU yang kebanyakan sukar larut dalam kebanyakan pelarut organik, dihilangkan dengan penyaringan. Selain itu hasil antara yang terbentuk tidak perlu dipisahkan,serta tahap reaksi dilakukan pada suhu kamar, serta amida yang dihasilkan mempunyai persentase hasil yang sangat tinggi (Solomons, 1997).

Suatu reaksi kimia dipengaruhi oleh faktor – faktor antara lain pelarut, temperatur, lama reaksi, katalis (Finar, 1988). Terjadinya reaksi kimia berdasarkan teori tumbukan, sebelum molekul masuk ke dalam suatu reaksi kimia, molekul-molekul tersebut harus bertumbukan dan harus diaktivasi, dengan kata lain harus mencapai jumlah energi tertentu sehingga cukup untuk bereaksi serta adanya faktor probabilitas atau kecocokan antar molekul untuk bertumbukan dan

membentuk molekul target (Finar, 1986). Semakin banyak molekul yang berenergi, laju reaksi akan semakin tinggi. Energi dapat ditingkatkan dengan peningkatan suhu (Fessenden, 1986; Martin, 1993). Lama reaksi berpengaruh terhadap jumlah tumbukan yang terjadi antar molekul untuk memungkinkan terjadinya reaksi (Finar, 1986).

Berdasarkan hal tersebut di atas maka preparasi senyawa N-*p*-metoksisinamoilpiperidina dari asam *p*-metoksisinamat dengan piperidina dilakukan melalui proses penggandengan serempak dengan pereaksi DCC. Proses reaksi dilakukan dengan pengadukan yang teratur selama 6, 12, 18, dan 24 jam pada suhu ruangan. Endapan yang terbentuk yaitu DCU yang merupakan hasil sampingnya disaring untuk memisahkan dari produk. Senyawa hasil sintesis dimurnikan kemudian diidentifikasi untuk memastikan bahwa senyawa yang dihasilkan adalah N-*p*-metoksisinamoilpiperidina, dan ditimbang untuk mengetahui persentase hasilnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan yaitu apakah dengan adanya penambahan waktu reaksi akan memberikan pengaruh terhadap persentase hasil preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina dari asam *p*-metoksisinamat dengan piperidina.

1.3 Hipotesis Penelitian

Dengan penambahan waktu reaksi akan menyebabkan peningkatan persentase hasil preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina dari asam *p*-metoksisinamat dengan piperidina.

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh penambahan waktu reaksi terhadap persentase hasil preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina dari asam *p*-metoksisinamat dengan piperidina.

ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan informasi tentang waktu reaksi optimal yang memberikan persentase hasil maksimal pada preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina dari asam *p*-metoksisinamat dengan piperidina
2. Memberikan sumbangan pengetahuan tentang senyawa turunan sinamat dalam perkembangan pengobatan.

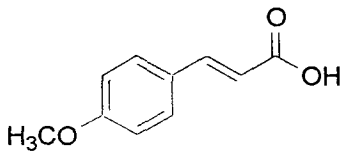
BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Asam *p*-metoksisinamat

Asam *p*-metoksisinamat ini memiliki rumus molekul $C_{10}H_{10}O_3$ dengan berat molekul 178,18. Terdiri dari C = 67,41%; H = 5,66%; O = 26,94%. Pemeriannya kristal jarum putih, mudah larut dalam aseton dan metanol, dengan jarak lebur = 168° C – 168,5° C dan titik didih = 317,29° C (Hardjajanti, 1991).

Mempunyai aktifitas farmakologi sebagai tabir surya (Shaath, 1990), dan analgesik (Suhriyah, 2004).

Asam *p*-metoksisinamat dapat diperoleh dari alam atau dari sintesis kimia melalui reaksi Perkin antara aldehida aromatik dengan anhidrida asam, reaksi Claisen antara aldehida aromatik dengan ester $R\text{-}CH_2COOC_2H_5$, dan reaksi Knoevenagel antara asam malonat dengan benzaldehida (Vogel, 1968). Asam *p*-metoksisinamat dari alam diperoleh melalui isolasi tanaman kencur di mana kandungan utamanya etil *p*-metoksisinamat yang kemudian dihidrolisis menghasilkan asam *p*-metoksisinamat. Sedangkan sintesis asam *p*-metoksisimamat melalui reaksi Knoevenagel yang pernah dilakukan antara lain yaitu dari asam malonat dengan anisaldehida dengan lama pemanasan yang tidak ditentukan. Reaksi dianggap selesai jika tidak ada lagi gas CO_2 yang keluar (Riwantoro, 1991), dan dari asam malonat dengan *p*-metoksibenzaldehida dengan katalis piridina (Ekowati dkk, 2003).



Gambar 2.1 Struktur asam *p*-metoksisinamat

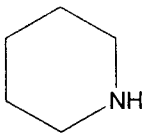
2.2 Tinjauan tentang Uraian Bahan

2.2.1 Tinjauan tentang Piperidina

Piperidina atau heksahidropiridina mempunyai rumus kimia $C_5H_{11}N$ merupakan cairan berbau khas, berasa sabun; mudah campur dengan air, larut

dalam alkohol, benzena, dan kloroform. Memadat pada suhu -13^0 C – (-)17^0 C, mempunyai $TD_{20} = 18^0$ C; $TD_{760} = 106^0$ C; $d^{20} = 0.8622$; n = 1.4534; pKb = 2,88.

Merupakan amina siklik non aromatik sekunder yang terkandung dalam alkaloid piperin; bersifat basa kuat (Budavari, 1996).

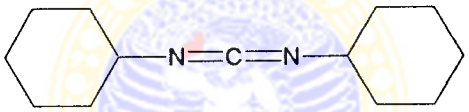


Gambar 2.2 Struktur piperidina

2.2.2 Tinjauan tentang Disikloheksilkarbodiimida (DCC)

Disikloheksilkarbodiimida merupakan senyawa dengan rumus kimia $C_{11}H_{22}N_2$ dengan pemerian massa kristal, dengan sifat fisika TL = 35 – 36^0 C; $TD_{11} = 154 – 156^0$ C; $TD_{0.5} = 98 – 100^0$ C.

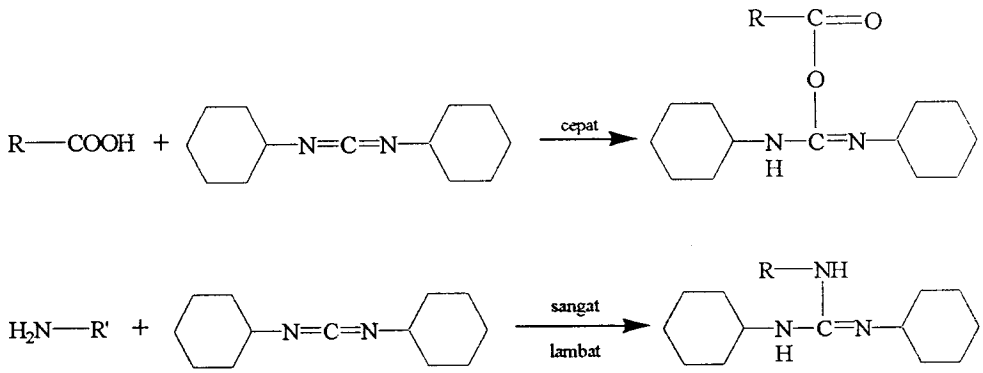
Digunakan sebagai *coupling agent* dalam sintesis peptida (Budavari, 1996).



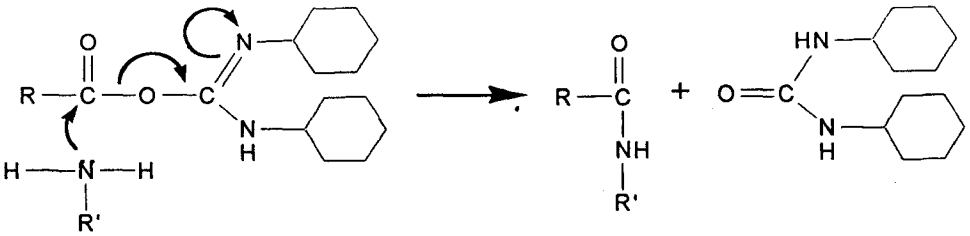
Gambar 2.3 Struktur Disikloheksilkarbodiimida

Proses pembentukan senyawa amida dengan pereaksi DCC melalui prinsip substitusi nukleofilik (Bodanszky, 1998; Solomon, 1997).

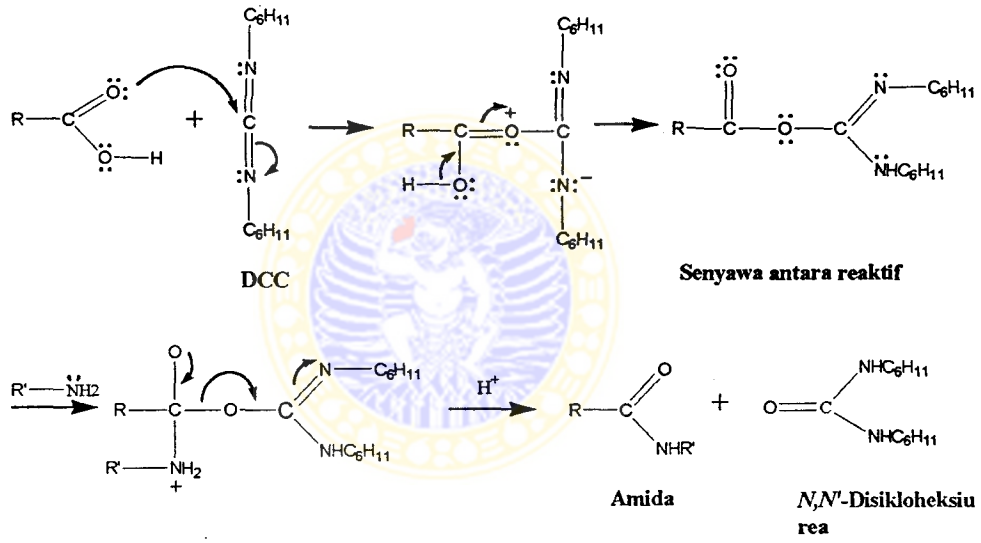
Pada proses penggandengan ini komponen amina juga bereaksi dengan pereaksi DCC tetapi laju reaksinya dapat diabaikan dibandingkan dengan laju yang cepat yang terjadi pada adisi asam karboksilat ke salah satu ikatan rangkap dua karbodiimida.



Dalam O-asil-isourea, senyawa antara yang terbentuk dalam adisi asam karboksilat ke karbodiimida, gugus N = C mengakibatkan pengaktifan kuat yang menyebabkan penggandengan (Bodanszky, 1998). Senyawa antara pada sintesis ini tidak perlu dipisahkan, dan reaksi dilakukan pada suhu ruangan. (Solomon, 1997).



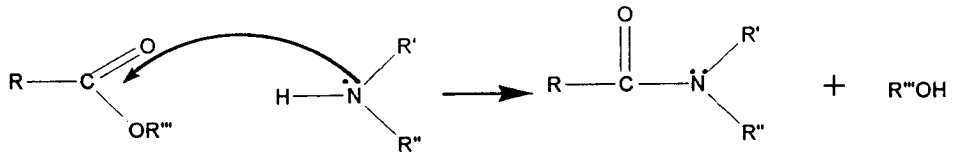
Mekanisme reaksi pembentukan amida dengan pereaksi DCC:



Gambar 2.4 Reaksi Pembentukan Amida dengan Pereaksi DCC

2.2.3 Tinjauan tentang Diklorometana

Diklorometana atau metilen klorida mempunyai rumus molekul CH_2Cl_2 dengan berat molekul 84,93 merupakan cairan tidak berwarna, bau tidak membakar dan ketika bercampur dengan udara tidak meledak. Senyawa ini larut dalam 50 bagian air, campur dengan alkohol, eter, dan DMF. Mempunyai sifat $TD_{760} = 39,75^0$ C; TL = – 95^0 C; $d_4^o = 1,36174$; $d_4^{15} = 1,33479$; $d_4^{20} = 1,3255$; $d_4^{30} = 1,30777$; $n_D^{20} = 1, 4244$ (Budavari, 1996).



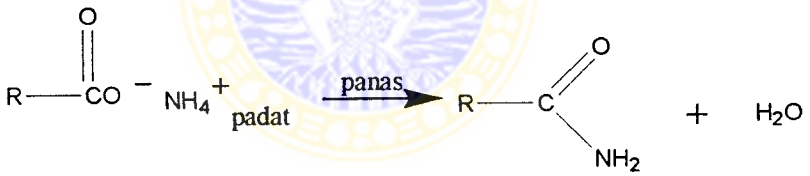
Gambar 2.7 Reaksi Pembentukan Amida dari Ester

2.3.4 Reaksi dengan Asam Karboksilat

Asam karboksilat bereaksi dengan larutan amonia membentuk garam amonium.

Amonium karboksilat

Karena reaktivitas ion karboksilat dalam substitusi nukleofilik rendah, pada reaksi selanjutnya biasanya tidak dalam larutan air. Jika airnya diuapkan dan setelah itu pemanasan garam keringnyanya, dehidrasi menghasilkan senyawa amida.



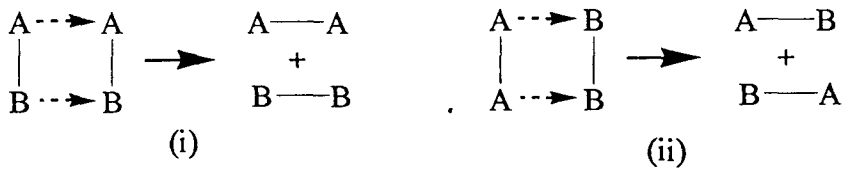
Gambar 2.8 Reaksi Pembentukan Amida dari Asam Karboksilat

2.4 Tinjauan tentang Teori Tumbukan

Berdasarkan teori tumbukan, sebelum molekul dapat masuk ke dalam reaksi kimia, molekul-molekul senyawa harus saling bertumbukan dan harus diaktivasi, dengan kata lain bahwa molekul-molekul tersebut harus mencapai energi tertentu di atas rata-rata untuk bisa bereaksi. Kecepatan reaksi tidak hanya tergantung pada frekuensi terjadinya tumbukan dengan energi aktivasi berlebih tetapi juga dipengaruhi oleh faktor *probability* atau faktor sterik yaitu adanya kecocokan antar molekul satu dengan yang lain untuk terjadinya reaksi.

Tumbukan yang terjadi pada suatu molekul dapat terjadi dengan dua kemungkinan yaitu jalur yang menuju terjadinya reaksi (i) dan jalur yang hanya bertukar pasangan dan tidak menghasilkan reaksi (ii) Contoh reaksi:

$$2\ AB \longrightarrow A_2 + B_2$$



Gambar 2.9 Mekanisme Tumbukan

$$A + BC \longrightarrow AB + C$$

Berdasarkan reaksi di atas, penyerangan A ke BC membutuhkan energi aktivasi minimum untuk A dalam mendekati BC sepanjang garis ikatan BC dan berpindah dari C. Nilai energi aktivasi tersebut tergantung pada empat faktor, yaitu: (i) kekuatan ikatan B - C, (ii) gaya tolak-menolak antara A dan BC, (iii) gaya tolak-menolak antara AB dengan C, (iv) kekuatan ikatan A – B..

$$A\text{----}B\text{—}C \longrightarrow A\text{----}B\text{----}C \longrightarrow A\text{—}B + C$$

Keadaan transisi A – B – C dicapai setelah A menyerang BC sepanjang garis ikatan BC pindah dari C, dan dipaksa melawan tolakan BC, pada saat yang sama ikatan BC meregang sampai A dan C dapat bersaing dengan energi yang sama terhadap B. Pada keadaan ini tidak ada molekul AB maupun BC yang masih bebas (Finar, 1986).

Berdasarkan persamaan Arrhenius:

$$k = PZ \exp(-E/RT)$$

di mana k = konstanta reaksi

P = faktor *probability* atau faktor sterik

Z = jumlah total tumbukan tiap detik

E = energi aktivasi

R = konstanta gas ideal (8,3143 j/k mol)

T = temperatur (^{0} K)

2.5 Tinjauan Tentang Analisis Fisikokimia Senyawa Hasil Sintesis dan Identifikasinya

2.5.1 Tinjauan Tentang Titik Lebur

Titik lebur adalah salah satu parameter yang digunakan untuk menunjukkan kemurnian sample. Titik lebur adalah suhu dimana fase padat dari suatu zat berada dalam kesetimbangan dengan fase cairnya.

Umumnya senyawa organik murni mempunyai titik lebur yang tajam dengan rentang lebur antara $0,5^{o}$ C – $2,0^{0}$ C. Titik lebur zat dipengaruhi antara lain oleh ukuran kristal, kecepatan pemanasan atau adanya pengotor. Pengotor menyebabkan turunnya titik lebur dan rentang menjadi lebih lebar. Prinsip pengaruh pengotor terhadap titik lebur ini dapat dipergunakan sebagai penunjang identifikasi apakah zat padat tersebut dalam keadaan murni atau tidak (Hardwood, 1989).

2.5.2 Tinjauan Tentang Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis merupakan teknik kromatografi dimana fase diamnya adalah adsorben dalam bentuk lapisan tipis, umumnya melekat pada kaca, plastik atau aluminium. Sedangkan sebagai fase geraknya berupa zat cair. Mekanisme pemisahan yang terjadi pada kromatografi lapis tipis pada umumnya atas dasar adsorbsi atau partisi oleh fase diam dibawah gerakan pelarut pengembang. Dimana setiap substansi yang terlarut dalam fase gerak jika melewati fase diam akan teradsorbsi dengan kekuatan yang berbeda sehingga terjadi pemisahan substansi dari campurannya. Karena pengaruh adsorbsi dari fase diam terhadap masing-masing substansi berbeda, maka pergerakannya juga berbeda. Pelarut pengembang sangat dipengaruhi oleh macam dan polaritas zat kimia yang dipisahkan. Fase diam yang umum dipakai adalah silika gel yang dicampur dengan $CaSO_4$ untuk menambah daya lengket partikel silika gel pada pelat.

Sebagai parameter untuk menentukan letak bercak pada kromatografi lapis tipis adalah harga Rf, yaitu hasil bagi jarak noda dari titik awal dengan jarak yang ditempuh oleh eluen atau pelarut dari titik awal.

Rf dirumuskan sebagai berikut :

$$Rf = \frac{\text{Jarak yang ditempuh zat}}{\text{Jarak yang ditempuh eluen}}$$

Setiap zat dengan fase gerak dan fase diam tertentu mempunyai harga Rf yang tertentu pula. Bila suatu zat memiliki satu noda dalam berbagai fase gerak, maka dapat dikatakan bahwa zat tersebut murni secara kromatografi (Mulja, 1995).

Kromatografi lapis tipis dapat digunakan untuk analisa kualitatif maupun kuantitatif. Analisa kualitatif antara lain pemisahan dan identifikasi komponen-komponen zat dalam campuran dan identifikasi kemurnian suatu zat. Sedangkan analisa kuantitatif dapat digunakan untuk zat tunggal maupun campuran. Keuntungan dari metode ini, pelarut yang digunakan sedikit dan campuran pelarut serta polaritasnya dapat diubah dalam waktu singkat (Touchstone dan Dobbins, 1983).

2.5.3 Tinjauan Tentang Spektofotometer UV-Vis

Spektrum UV-Vis digunakan dalam analisa kualitatif dan kuantitatif zat-zat organik dan anorganik. Analisis senyawa didasarkan pada serapan masing-masing senyawa pada panjang gelombang maksimum. Pada analisis kualitatif dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis ini hanya dipakai sebagai data sekunder atau data pendukung. Pada analisis dengan menggunakan metode spektrofotometer UV-Vis yang dapat ditentukan ada dua yaitu pemeriksaan kemurnian spektrum UV-Vis dan penentuan panjang gelombang maksimum (Mulja, 1995).

Spektra UV-Vis dibagi dalam beberapa daerah yaitu:

a. Daerah ultra violet jauh : lebih kurang 200 nm
b. Daerah ultra violet dekat/tengah : antara 200-400 nm
c. Daerah tampak/visible : antara 400-800 nm

Pada spektrofotometer UV-Vis, radiasi yang dipakai adalah UV dekat, sedang radiasi UV jauh tidak pernah dipakai sebab pada daerah ini udara

mengabsorbsi radiasi UV jauh sehingga diperlukan kondisi hampa udara (Mulja, 1995).

Penyerapan energi menyebabkan perpindahan elektron dari orbital tingkat dasar ke orbital yang berenergi lebih tinggi dalam keadaan tereksitasi. Molekul akan bersifat selektif terhadap radiasi elektromagnetik, hanya molekul yang mempunyai ikatan rangkap terkonjugasi dan memiliki gugus kromofor yang terikat dengan auksokrom yang dapat dianalisis dengan spektrofotometer UV (Fessenden, 1986).

2.5.4 Tinjauan Tentang Spektrofotometer Infra Merah

Spektrofotometer infra merah dapat digunakan untuk mengidentifikasi golongan senyawa, gugus fungsi, dan juga tipe substitusi pada senyawa aromatik.

Analisis senyawa dengan menggunakan spektrofotometer infra merah didasarkan pada vibrasi dari gugus fungsional dari suatu senyawa. Bila sinar infra merah dengan bilangan gelombang 650-4000 cm^{-1} diabsorbsi oleh molekul maka energi radiasi diubah menjadi energi vibrasi dan rotasi. Vibrasi ini tidak terjadi antar molekul tapi pada frekuensi khusus yang ditentukan massa atom dan kekuatan ikatan kimianya (Silverstein *et al.*, 1991).

Agar dapat terjadi absorbsi sinar infra merah harus memenuhi kriteria sebagai berikut :

(1). Molekul harus mengalami perubahan momen dipol selama vibrasi

(2). Energi radiasi harus sama dengan perbedaan energi molekul dalam tingkat dasar dan tingkat tereksitasi.

Daerah-daerah analisa gugus fungsi didalam spektrum infra merah dibagi dalam beberapa daerah :

(1) 1300-4000 cm^{-1} : daerah yang banyak memberikan informasi.

(2) 600-1300 cm^{-1}: daerah sidik jari/daerah yang berguna untuk mengidentifikasi gugus-gugus fungsional.

Daerah-daerah di atas dibagi lagi menjadi (Silverstein *et al.*, 1991):

(1) 2500-4000 cm^{-1}: daerah vibrasi ulur hidrogen dengan atom massanya lebih kecil dari 19, misalnya OH, NH, =CH, $=CH_2$ dan $-CH_3$.

(2) 1540-2500 cm^{-1} : daerah tak jenuh yaitu 2000-2500 cm^{-1} untuk ikatan rangkap tiga dan 1540-2000 cm^{-1} untuk daerah ikatan rangkap dua (C=C, C=O).

(3) 1540-1650 cm^{-1} : untuk lingkar aromatik.

Daerah-daerah absorbsi ini dipengaruhi oleh :

1. Sifat ikatan
2. Ikatan H
3. Macam pelarut

Spektrofotometer infra merah ini lebih banyak mengarah pada analisa kualitatif yaitu untuk menentukan gugus fungsi yang dimiliki oleh suatu senyawa. Bahan-bahan yang dianalisis disiapkan dalam bentuk :

1. Padat : dibuat pellet KBr atau dilarutkan.
2. Cairan : diteteskan pada pellet KBr yang sudah dibuat.

2.5.5 Tinjauan Tentang Spektrometer Resonansi Magnetik Inti (RMI)

Spektometer RMI dapat digunakan untuk analisis kualitatif, khususnya dalam penentuan struktur molekul zat organik. Dari pengamatan hasil spektrometer RMI dapat diketahui jenis, lokasi dan jumlah gugus fungsi, gugus tetangga serta hubungan gugus tersebut dengan tetangganya.

Inti atom ^{1}H dan ^{13}C dikelilingi oleh medan magnet yang lemah, jika senyawa mengandung atom-atom ini ditempatkan di antara medan magnet yang kuat, medan magnet inti akan terorientasi terhadap medan magnet luar, baik secara paralel maupun anti paralel. Perbedaan energi orientasi paralel dan anti paralel tampak sebagai frekuensi radio pada pita spektrum elektromagnetik. Nukleotida yang paling lazim dipelajari dengan metode RMI adalah ^{1}H proton. Dalam spektroskopi RMI suatu medan magnet luar diciptakan oleh suatu medan magnet tapal kuda permanen atau suatu elektromagnet (Fessenden dan Fessenden, 1986).

Frekuensi medan magnet inti dapat berubah dengan berubahnya medan magnet luar, demikian juga sebaliknya. Apabila inti atom yang telah berada di bawah pengaruh medan magnet luar diberi radiasi elektromagnetik yang setara

frekuensinya, maka sebagian momen magnet inti yang terorientasi paralel akan berbalik menjadi anti paralel dengan tingkat energi yang lebih tinggi.

Untuk mengubah orientasi proton diperlukan kombinasi kekuatan medan magnet luar dan frekuensi radio elektromagnetik, karena tiap proton dalam molekul berbeda letak, macam dan jumlahnya. Hal ini dapat dicapai dengan memakai frekuensi radiasi elektromagnetik yang tetap dan kekuatan medan magnet diubah sampai dicapai keadaan resonansi (Mulja, 1995).

Analisis dengan metode spektrometer NMR dilakukan dengan pengamatan pergeseran kimia (δ). Pergeseran kimia adalah posisi frekuensi resonansi sebuah proton tertentu dalam pengaruh medan magnet luar berkekuatan tertentu yang posisinya berbeda terhadap proton standar internal. Jika proton berada dalam lingkungan kerapatan elektron yang tinggi, δ akan bergeser pada harga yang tinggi. Sebaliknya δ akan rendah pada keadaan lingkungan proton dengan kerapatan elektron rendah.

tumbukan yang terjadi antar molekul untuk terjadinya reaksi (Finar, 1986).

BAB III
KERANGKA KONSEPTUAL

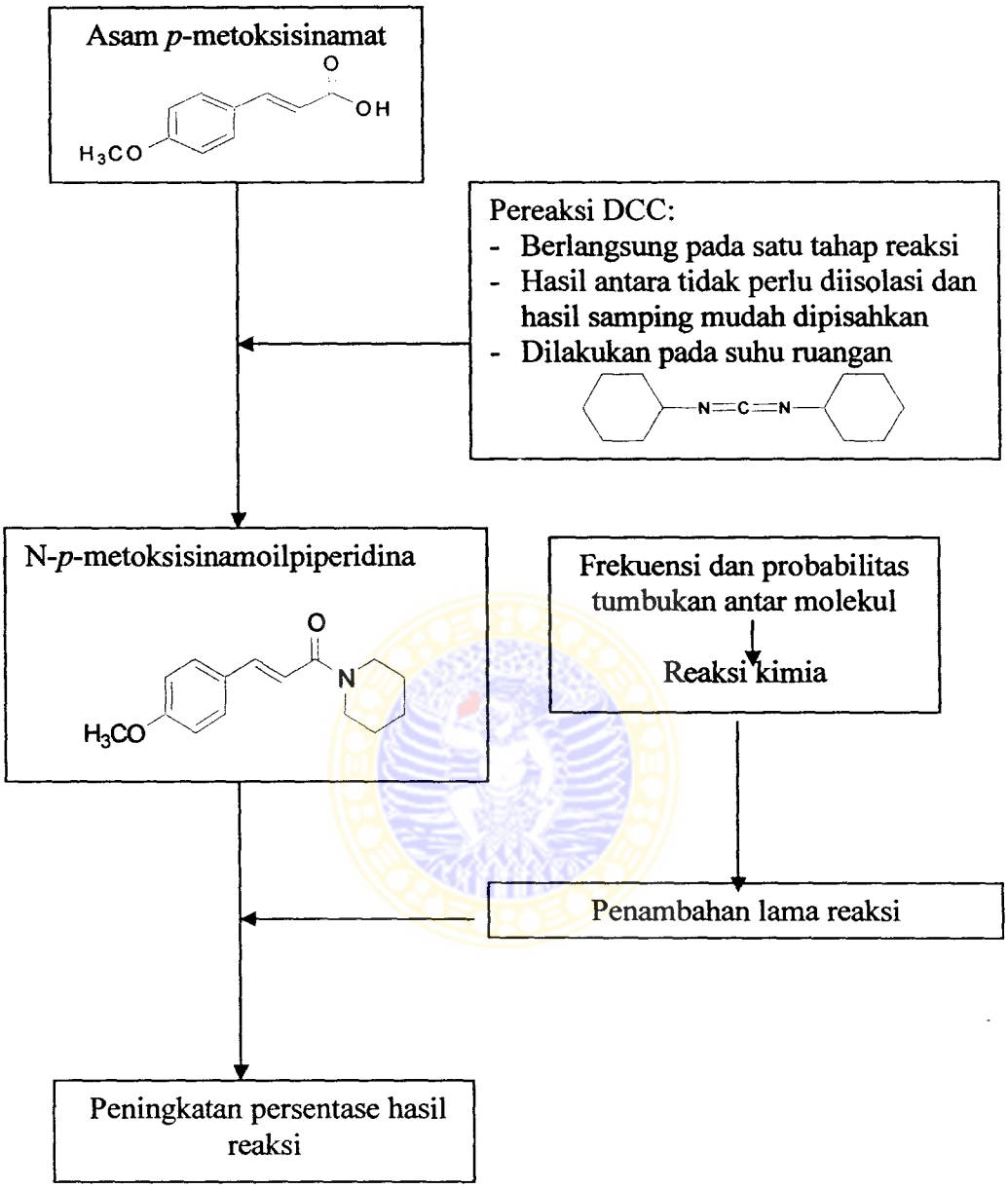
Modifikasi kimia yang dilakukan pada senyawa turunan sinamat dengan substituen senyawa golongan amina menghasilkan senyawa amida yaitu suatu sinamamida dengan berbagai efek farmakologis yang luas, meliputi penekan sistem saraf, hipnotik, sedatif, antikonvulsi, relaksasi otot, anestesi lokal, dan antijamur (Hou *et al.*, 2000). Asam *p*-metoksisinamat merupakan salah satu turunan asam sinamat yang aktif sebagai tabir surya (Shaath, 1990) dan analgesik (Suhriyah, 2004).

N-*p*-metoksisinamoilpiperidina merupakan senyawa sinamamida turunan dari asam *p*-metoksisinamat yang menarik untuk diketahui aktifitas farmakologinya. Karena senyawa tersebut tidak tersedia di pasaran maka perlu dilakukan preparasi untuk menghasilkan senyawa ini. Preparasi senyawa golongan sinamamida ini menggunakan pereaksi DCC yang mempunyai banyak keunggulan antara lain reaksi penggandengan terjadi secara cepat dan berlangsung pada satu tahap reaksi, hasil antara yang terbentuk tidak perlu diisolasi, hasil sampingnya mudah dipisahkan, dan dilakukan pada suhu ruangan (Solomons, 1997).

Reaksi kimia dipengaruhi oleh faktor – faktor antara lain suhu, lama reaksi, pelarut, dan konsentrasi. Untuk dapat bereaksi molekul-molekul senyawa harus saling bertumbukan dan harus diaktivasi, artinya bahwa molekul-molekul tersebut harus mencapai energi tertentu di atas rata-rata untuk bisa bereaksi serta adanya kecocokan antar molekul dan melibatkan energi potensial dari masing – masing molekul untuk terjadinya reaksi. Lama reaksi berpengaruh terhadap jumlah tumbukan yang terjadi antar molekul untuk terjadinya reaksi (Finar, 1986).

Berdasarkan uraian di atas, dapat dibuat hipotesis bahwa N-*p*-metoksisinamoilpiperidina dapat disintesis dari asam *p*-metoksisinamat dengan piperidina dan ada pengaruh lama reaksi terhadap presentase hasil reaksi.

3.1 Skema Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini kecuali dinyatakan lain adalah pro sintesis:

- Asam *p*-metoksisinamat (hasil isolasi)
- Disikloheksilkarbodiimida (DCC) (E Merck)
- Piperidina (Sigma Aldrich)
- Diklorometana (E Merck)
- HCl p.a (E Merck)
- Etanol p.a (E Merck)
- Aquadest
- Pelat silika GF_{254} (E Merck)
- Macam-macam pelarut untuk KLT : - etil asetat (E Merck)
  - *n*-Heksana (E Merck)
  - kloroform (E Merck)
  - metanol p.a (E Merck)

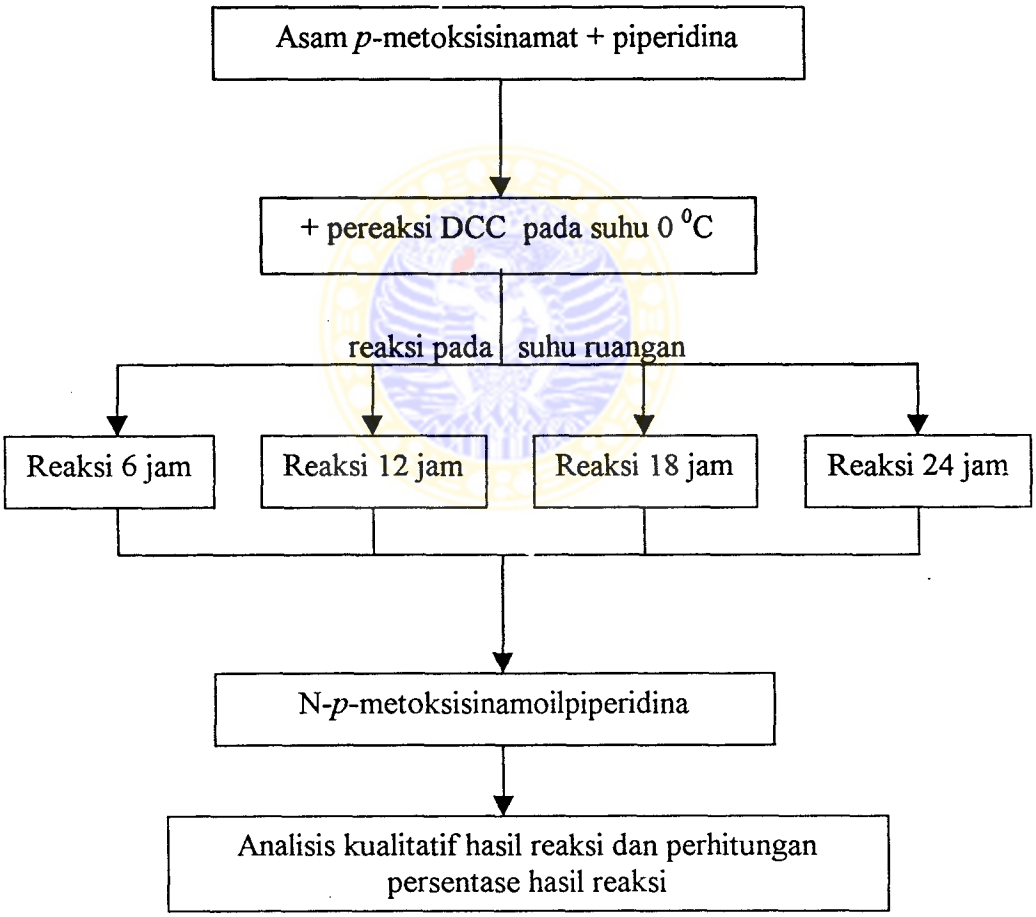
4.2 Alat

Alat-alat yang digunakan adalah yang umum digunakan dalam Laboratorium sintesis dan beberapa alat instrumen untuk identifikasi hasil sintesis antara lain :

- Bejana kromatografi
- Seperangkat alat gelas
- Penangas air (*Water bath)*
- Lampu UV
- *Electrothermal Mel – Temp*
- Spektrofotometer Jasco FT / IR 5300
- Spektrofotometer UV-Vis Lamda EZ 201
- Spektrometer FT NMR Hitachi 1900 (90 MHz)

4.3 Rancangan Penelitian

Asam *p*-metoksisinamat dilarutkan dalam diklorometana kemudian dicampur dengan piperidina dengan pengadukan teratur pada suhu 0 ^{0}C. Disikloheksilkarbodiimida (DCC) dilarutkan dalam diklorometana, kemudian ditambahkan tetes demi tetes ke dalam campuran asam dan piperidina pada suhu 0^{0}C dengan pengadukan teratur. Kemudian campuran tersebut direaksikan dengan pangadukan teratur selama 6, 12, 18, dan 24 jam pada suhu kamar, kemudian dilakukan penyaringan dan filtratnya diuapkan, endapan yang terbentuk dicuci dengan HCl 0,1 N dan air, kemudian dilakukan rekristalisasi.



Gambar 4.1 Bagan Rancangan Penelitian

4.4 Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina

Ke dalam labu alas bulat yang telah dicuci dan bebas air, dimasukkan 0,200 gram asam *p*-metoksisinamat (1,12 mmol) kemudian dilarutkan dalam 10 ml diklorometana sambil distirrer sampai benar – benar larut, setelah itu ditambahkan 1,0 ml piperidina (10 mmol) pada suhu 0 ^{0}C. Sebanyak 0,230 gram pereaksi DCC (1,12 mmol) dilarutkan dalam 10 ml diklorometana, kemudian ditambahkan tetes demi tetes ke dalam campuran pada suhu 0^0 C sambil terus distirrer. Campuran dalam labu selanjutnya direaksikan masing- masing selama 6 jam; 12 jam; 18 jam; dan 24 jam pada suhu ruangan dengan terus distirrer. Setelah 6 jam; 12 jam; 18 jam; dan 24 jam dilakukan penyaringan untuk memisahkan hasil samping DCU, filtrat yang diperoleh diuapkan pelarutnya, kemudian endapan yang terbentuk dari penguapan filtrat tersebut dicuci dengan HCl 0,1 N untuk menghilangkan sisa piperidina yang tidak bereaksi kemudian dilanjutkan pencucian dengan aquadest. Pemurnian dilakukan dengan cara rekristalisasi menggunakan etanol panas.

4.5 Identifikasi Senyawa Hasil Reaksi

4.5.1 Identifikasi dengan titik lebur

Sedikit senyawa hasil reaksi yang bebas air digerus halus, kemudian dimasukkan ke dalam pipa kapiler yang salah satu ujungnya tertutup. Selanjutnya pipa kapiler dimasukkan dalam alat penentu titik leleh (*Elektrotermal*) dan diamati suhunya saat senyawa tersebut mulai meleleh sampai semua senyawa meleleh.

4.5.2 Identifikasi dengan kromatografi lapis tipis

Analisis secara kromatografi lapis tipis (KLT) dilakukan dengan menggunakan pelat silika gel GF_{254} dan pipa kapiler 2µl. Sebelum dilakukan analisis terlebih dahulu dilakukan penjenuhan bejana kromatografi dengan sistem fase gerak. Senyawa hasil reaksi ditotolkan pada pelat dengan pembanding asam *p*-metoksisinamat, selanjutnya pelat kromatografi dimasukkan dalam bejana kromatografi dan dilakukan elusi dengan fase gerak. Setelah elusi pelat dikeringkan dilihat nodanya pada lampu UV. Noda pada KLT diamati untuk

melihat adanya perubahan dengan membandingkannya dengan noda bahan awal yaitu asam *p*-metoksisinamat.

4.5.3 Identifikasi dengan Spektrofotometer UV-Vis

Sedikit senyawa hasil reaksi dilarutkan dalam pelarut etanol p.a. kemudian diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm. Diamati bentuk spektra dan panjang gelombang maksimum. Bahan awal yaitu asam *p*-metoksisinamat juga diamati spektra dan panjang gelombang maksimumnya untuk kemudian dibandingkan dengan spektra senyawa hasil reaksi.

4.5.4 Identifikasi dengan Spektrofotometer Infra Merah

Sampel kurang lebih 1-2% dicampur dengan serbuk kering kalium bromida (KBr) untuk dibuat menjadi pellet. Campuran dimasukkan ke dalam alat cetakan pellet dan ditekan dengan tekanan 10.000-15.000 pound per inchi persegi menjadi sebuah cakram bening atau pellet (Silverstein *et al.*, 1981).

4.5.5 Identifikasi dengan Spektrometer Resonansi Magnetik Inti (RMI)

Sejumlah zat hasil reaksi dilarutkan dalam 0,5 ml pelarut, kemudian dimasukkan dalam tabung NMR dengan diameter 5 mm. Pada penentuan spektra ^{1}H ditambah Tetrametilsilina (TMS) sebagai standar internal. Tabung diletakkan di antara magnet utara dan selatan, kemudian direkam (Silverstein *et al.*, 1991).

BAB V
HASIL PENELITIAN

5.1 Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina

Reaksi dilakukan dengan cara melarutkan 0,2000 gram asam *p*-metoksisinamat dalam 10 ml diklorometana ke labu alas bulat sambil distirrer setelah itu ditambahkan 1,0 ml piperidina pada suhu 0 ^{0}C. Kemudian ditambahkan 0,230 gram pereaksi DCC dalam 10 ml diklorometana tetes demi tetes ke dalam campuran pada suhu 0^0 C sambil terus distirrer. Campuran direaksikan pada suhu ruangan dengan terus distirrer selama waktu yang sudah ditentukan. Kemudian dilakukan penyaringan untuk memisahkan hasil samping DCU, filtrat yang diperoleh diuapkan pelarutnya kemudian dicuci dengan HCl 0,1 N dan aquadest. Kristal yang siperoleh direkristalisasi dengan etanol panas.

Reaksi di atas dilakukan selama 6 jam, 12 jam, 18 jam, dan 24 jam dengan 3 kali replikasi untuk masing-masing waktu. Kemudian dihitung persentase hasilnya sebagai berikut:

Tabel V.1 Persentase Hasil dari Lama Reaksi 6 jam, 12 jam, 18 jam, dan 24 jam

Waktu Reaksi	Persentase Hasil (%)	Rata-rata (%)
6 jam	12,28	12,67±1,259
	14,37	
	11,36	
12 jam	19,34	19,10±0,727
	19,84	
	18,11	
18 jam	35,42	35,25±1,270
	36,72	
	33,62	
24 jam	58,47	58,56±0,522
	63,97	
	59,24	

5.2 Identifikasi Senyawa Hasil Preparasi

5.2.1 Organoleptis

Hasil uji organoleptis senyawa hasil reaksi adalah sebagai berikut:

Bentuk : kristal

Warna : putih

Bau : tidak berbau

5.2.1 Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Harga Rf asam *p*-metoksisinamat sebagai pembanding dan senyawa hasil reaksi dalam berbagai eluen pada lempeng KLT Silika Gel GF 254, denga penampak noda sinar UV 254 nm adalah sebagai berikut:

Tabel V.2 Harga Rf asam *p*-metoksisinamat dan senyawa hasil reaksi

Eluen	Rf asam *p*-metoksisinamat	Rf senyawa hasil reaksi
Heksana : etil asetat (3 : 1)	0,17	0,67
Kloroform : etil asetat (5 : 1)	0,33	0,89
Kloroform : heksana (4 : 1)	0,12	0,52

Dari harga Rf tersebut di atas diketahui bahwa senyawa hasil preparasi mempunyai harga Rf yang lebih tinggi daripada asam *p*-metoksisinamat, yang berarti senyawa hasil sintesis bersifat lebih non polar dibandingkan asam *p*-metoksisinamat.

5.2.3 Penentuan Titik Lebur

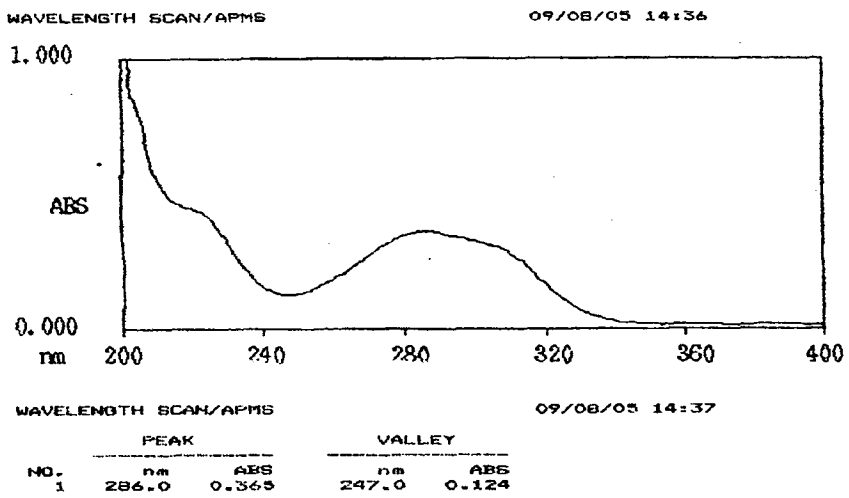
Penentuan titik lebur dilakukan pada asam *p*-metoksisinamat sebagai pembanding dan senyawa hasil menggunakan alat *Electrothermal 'Melt-temp'* dengan hasil rentang lebur sebagai berikut:

Tabel V.3 Titik Lebur Asam *p*-metoksisinamat dan Senyawa Hasil Reaksi

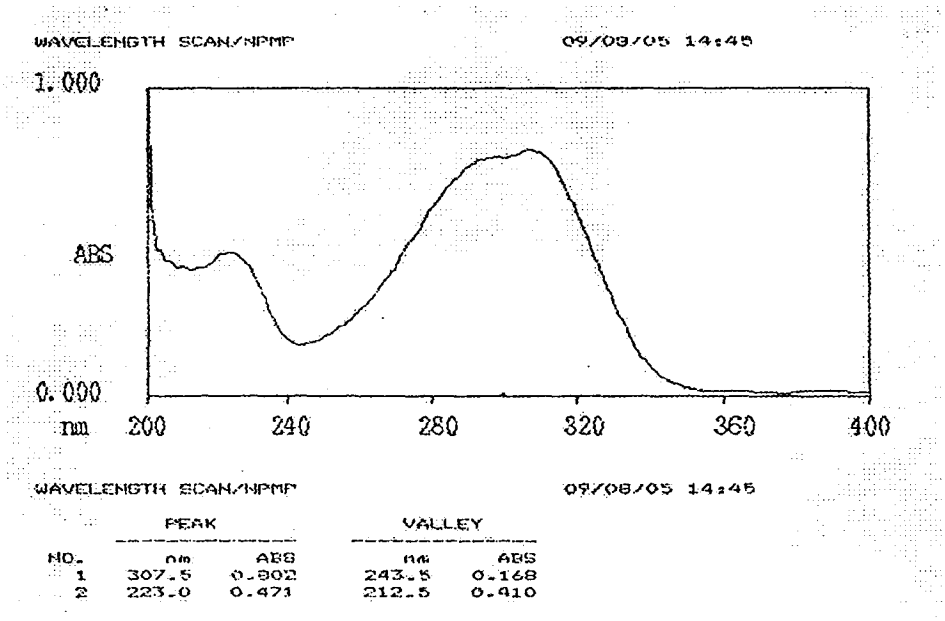
Senyawa	Titik Lebur (^{0}C)	Rentang Lebur (^{0}C)
Asam *p*-metoksisinamat	173-175	173-175
	173-175	
	173-175	
Senyawa hasil reaksi	197-199	197-199
	197-199	
	197-198	

5.2.4 Identifikasi dengan Spektrofotometri UV-vis

Spektrum UV-vis senyawa asam *p*-metoksisinamat dan spektrum UV-vis senyawa hasil reaksi menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Lamda EZ 201 dapat dilihat pada gambar 5.1 dan 5.2 berikut



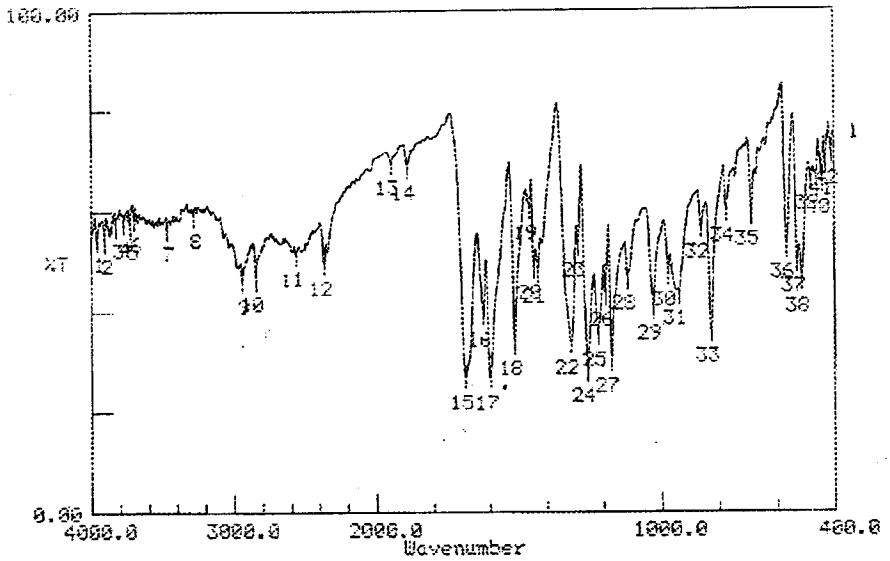
Gambar 5.1 Spektrum UV-vis Asam *p*-metoksisinamat dalam pelarut etanol



Gambar 5.2 Spektrum UV-vis senyawa hasil reaksi dalam pelarut etanol

5.2.5 Identifikasi dengan Spektrofotometri Infra Merah

Identifikasi senyawa hasil reaksi dengan metode Spektrofotometri Infra Merah dilakukan dengan menggunakan pellet KBr. Spektrum Infra Merah Asam *p*-meriksisinamat (sebagai pembanding) dan senyawa hasil reaksi dapat dilihat pada gambar 5.3 dan 5.4 berikut

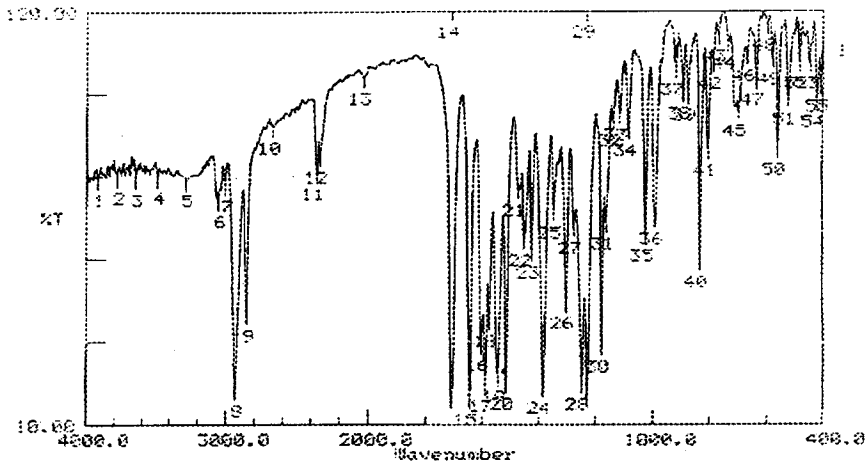


Condition
upper 100.00 lower 0.00 depth 2.00

Peak table

1:	3962.14(54.6)	2:	3902.35(54.3)	3:	3825.19(57.4)
4:	3775.03(57.8)	5:	3724.88(57.1)	6:	3699.80(58.6)
7:	3468.32(56.7)	8:	3281.21(59.2)	9:	2939.78(46.1)
10:	2843.33(46.5)	11:	2561.79(51.5)	12:	2361.08(49.5)
13:	1946.35(69.6)	14:	1890.41(68.6)	15:	1685.94(26.8)
16:	1624.21(39.3)	17:	1597.20(26.8)	18:	1512.33(33.8)
19:	1460.25(68.5)	20:	1444.31(48.8)	21:	1429.38(47.3)
22:	1315.57(33.8)	23:	1290.49(53.2)	24:	1255.77(28.2)
25:	1217.19(35.5)	26:	1192.12(43.3)	27:	1172.33(30.3)
28:	1114.96(46.6)	29:	1028.15(40.7)	30:	976.07(47.2)

Gambar 5.3 Spektrum Infra Merah Asam *p*-metoksisinamat sebagai pembanding dalam pellet KBr



Condition
upper 120.00 lower 10.00 depth 2.00

Peak table

1:	3921.64	(75.2)	2:	3780.82	(75.7)	3:	3649.65	(75.1)
4:	3489.54	(75.8)	5:	3260.60	(74.2)	6:	3057.45	(69.6)
7:	3007.30	(73.6)	8:	2932.66	(19.1)	9:	2852.98	(39.1)
10:	2669.72	(89.6)	11:	2361.08	(76.7)	12:	2339.86	(81.1)
13:	2037.81	(102.2)	14:	1707.16	(14.6)	15:	1643.50	(16.7)
16:	1602.99	(31.3)	17:	1589.49	(20.4)	18:	1574.06	(37.6)
19:	1543.19	(22.9)	20:	1514.26	(21.0)	21:	1471.82	(72.4)
22:	1450.60	(59.1)	23:	1423.59	(55.9)	24:	1383.09	(20.0)
25:	1348.36	(66.5)	26:	1304.00	(42.5)	27:	1277.00	(62.4)
28:	1248.06	(21.0)	29:	1230.70	(15.0)	30:	1178.61	(31.0)

Gambar 5.4 Spektrum Infra Merah senyawa hasil reaksi dalam pellet KBr

Dari spektrum Infra Merah Asam *p*-metoksisinamat (sebagai pembanding) dan spektrum Infra Merah senyawa hasil reaksi di depan menunjukkan adanya gugus-gugus fungsi sebagai berikut:

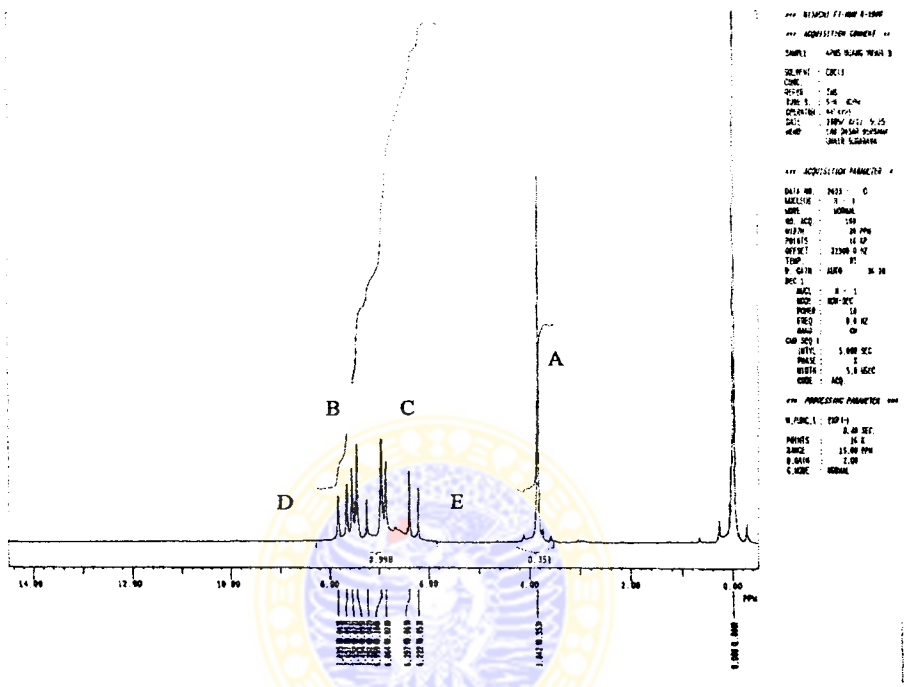
Tabel V.4 Gugus-gugus yang terdapat pada spektrum Infra Merah Asam *p*-metoksisinamat (sebagai pembanding) dan Senyawa Hasil Reaksi

Gugus	Bilangan gelombang pustaka (cm^{-1})	Bilangan gelombang asam *p*-metoksisinamat (cm^{-1})	Bilangan gelombang senyawa hasi reaksi (cm^{-1})
C=O karboksilat	1725-1700	1685 (15)	-
Amida	1670-1640	-	1643 (15)
			1707 (14)
C–O karboksilat	1300-1000	1172 (27)	-
O–H karboksilat	3400-2400	3281-2843	-
		(8,9,10)	
C=C alkena	1680-1600	1624 (16)	1602 (16)
C–H ar (ulur)	3150-3050	1172 (27)	1230 (29)
C–C cincin (ulur)	1500-1400	1429 (21)	1423 (23)
		1512 (18)	1514 (20)
C=C cincin (ulur)	1600-1585	1597 (17)	1589 (17)
C–O eter terikat ar	1275-1200	1255 (24)	1230 (29)

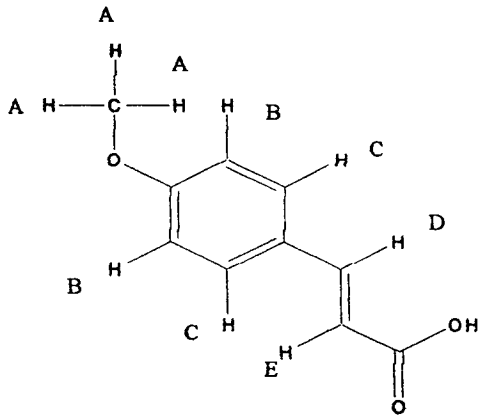
Dari data bilangan gelombang spektrum Infra Merah asam *p*-metoksisinamat dapat diketahui adanya gugus OH karboksilat yang membentuk dimer berdasarkan ikatan hidrogen yang akan menyebabkan spektrum melebar, pada senyawa hasil reaksi gugus OH karboksilat ini sudah tidak ada lagi. Pada senyawa hasil reaksi didapatkan adanya gugus fumgsi CN yang mensubstitusi gugus OH karboksilat dari senyawa awal. Senyawa asam *p*-metoksisinamat dan senyawa hasil reaksi mempunyai struktur dasar yang sama yaitu memiliki inti aromatis, gugus C=C alkena, dan gugus karbonil.

5.2.6 Identifikasi dengan Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti/Nuclear Magnetic Resonance (RMI/NMR)

Spektrum ^{1}H NMR dari asam *p*-metoksisinamat sebagai pembanding dapat dilihat pada gambar 5.5 berikut:



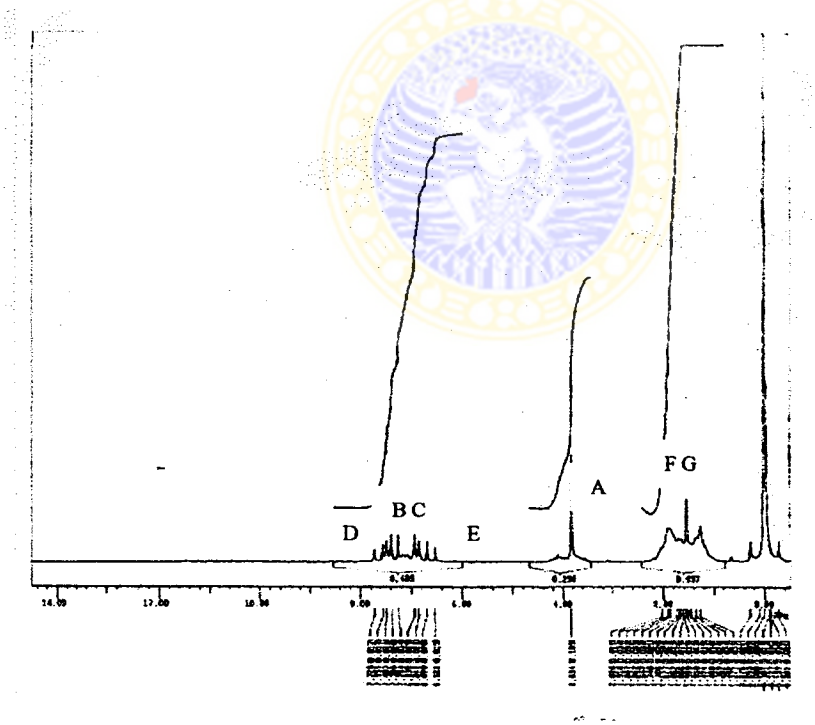
Gambar 5.5 Spektrum ^{1}H NMR asam *p*-metoksisinamat (sebagai pembanding)



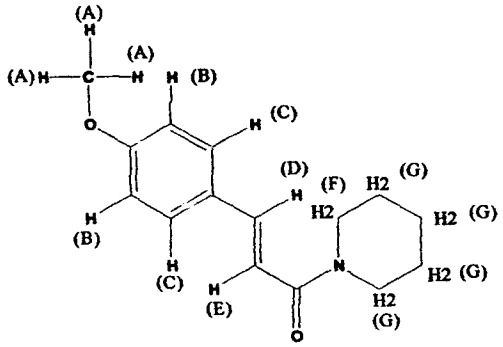
Tabel V.5 Proton-proton yang terdapat pada Spektrum ^{1}H NMR Asam *p*-metoksisinamat

Geseran kimia (ppm)	Multiplisitas	Jumlah proton	Jenis proton	Tetapan kopling J (Hz)	Posisi proton
7,746 6,310	doblet	1H	D,E	16,02 15,75	trans trans
7,503 6,914	doblet	4H	B,C	8,68 8,68	cis cis
3,842	singlet	3H	A	-	-

Spektrum ^{1}H NMR dari senyawa hasil dapat dilihat pada gambar 5.6 berikut:



Gambar 5.6 Spektrum ^{1}H NMR senyawa hasil reaksi



Tabel V.6 Proton-proton yang terdapat pada Spektrum ^{1}H NMR Senyawa Hasil Reaksi

Geseran kimia (ppm)	Multiplisitas	Jumlah proton	Jenis proton	Tetapan kopling J (Hz)	Posisi proton
7,644 6,606	doblet	1H	D,E	15,21 15,12	trans trans
7,436 6,890	doblet	4H	B,C	8,67 8,67	cis cis
3,89	singlet	3H	A	-	-
1,550 1,474 1,460	multiplet	10H	F,G	-	-

BAB VI
PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina dengan menggunakan bahan awal asam *p*-metoksisinamat dengan piperidina. Reaksi pembentukan amida ini berdasarkan mekanisme substitusi nukleofilik dari senyawa awal asam karboksilat dengan suatu amina melalui penggandengan dengan pereaksi Disikloheksilkarbodiimida (DCC). Proses penggandengan pereaksi DCC dengan asam *p*-metoksisinamat ini berlangsung cepat pada suhu 0 ^{0}C karena pereaksi DCC ini menjadi reaktif pada suhu ini, dengan membentuk suatu senyawa antara yang reaktif. Setelah penambahan pereaksi DCC pada suhu 0 ^{0}C selesai maka selanjutnya reaksi substitusi senyawa antara dengan piperidina membentuk N-*p*-metoksisinamoilpiperidina ini berlangsung secara lambat yang dilakukan pada suhu ruangan menurut waktu yang telah ditentukan. Reaksi pada suhu ruangan ini dilakukan selama 6 jam, 12 jam, 18 jam, dan 24 jam. Reaksi dimulai pada waktu 6 jam karena berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menyebutkan bahwa reaksi selama 6 jam pada suhu 0 ^{0}C akan memberikan persentase hasil yang sama dengan reaksi selama 24 jam pada suhu ruangan, serta berdasarkan orientasi bahwa pada lama reaksi 6 jam telah terbentuk noda senyawa hasil pada uji KLT yang memiliki harga Rf yang berbeda dari noda senyawa awal yakni asam *p*-metoksisinamat. Lama reaksi diambil pada rentang 6 jam dengan lama reaksi keempat 24 jam (1 hari). Hasil reaksi yang diperoleh dari masing-masing lama reaksi kemudian dilakukan perhitungan persentase hasil, analisis kualitatif, dan uji kemaknaannya. Dari hasil ini akan diketahui di antara keempat lama reaksi tersebut manakah lama reaksi yang akan memberikan persentase hasil maksimal.

Proses preparasi ini dimulai dengan melarutkan asam *p*-metoksisinamat dalam pelarut diklorometana, kemudian ditambahkan piperidina campuran diaduk dengan terus menerus sampai homogen. Setelah itu ditambahkan pereaksi DCC yang sebelumnya telah dilarutkan dalam diklorometana tetes demi tetes, proses penambahan ini dilakukan pada suhu 0 ^{0}C sampai habis dengan pengadukan teratur. Kemudian reaksi dilanjutkan pada suhu rungan selama waktu yang telah

ditentukan dengan pengadukan teratur. Hasil reaksi yang diperoleh disaring untuk memisahkan hasil sampingnya yakni disikloheksilurea (DCU) yang berupa endapan yang tidak larut dalam pelarut diklorometana, sedangkan hasil reaksi diuapkan pelarutnya yang kemudian dicuci dengan HCl 0,1 N untuk menghilangkan sisa piperidina dengan membentuk garam yang larut dalam air. Hal ini dapat diketahui dari perubahan warna endapan dari kuning kecoklatan menjadi putih, kemudian dicuci berkali-kali dengan aquades untuk menetralkan sisa HCl yang digunakan untuk mencuci. Endapan yang diperoleh kemudian dikeringkanuntuk mendapatkan kristal N-*p*-metoksisinamiolpiperidina. Terakhir dilakukan rekristalisasi dengan etanol panas untuk memisahkan kristal dari senyawa awal dan pengotor yang larut dalam etanol dingin, sedangkan senyawa hasil larut dalam etanol panas.

Secara organoleptis senyawa hasil preparasi berbeda dengan senyawa awal yakni asam *p*-metoksisinamat berbentuk kristal jarum sedangkan senyawa hasil reaksi berbentuk sristal halus yang sangat voluminus. Pada pengukuran titik lebur dengan menggunakan alat *Electrothermal 'Mel-temp'* didapatkan bahwa asam *p*-metoksisinamat mempunyai rentang lebur 173-175 ^{0}C sedangkan senyawa hasil mempunyai rentang lebur 197-199 ^{0}C, sehingga dapat disimpulkan bahwa telah terbentuk senyawa baru yang berbeda dari senyawa awal. Peningkatan titik lebur pada senyawa hasil reaksi disebabkan adanya penggantian gugus O–H asam *p*-metoksisinamat dengan gugus amina meningkatkan berat molekul senyawa hasil sehingga memperbesar daya kohesi antar molekul dibanding ikatan hidrogen.

Pada pemeriksaan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menggunakan tiga macam fase gerak yang sifatnya relatif non polar untuk membandingkan nilai Rf senyawa awal dengan dengan harga Rf senyawa hasil. Identifikasi ini dilakukan pada lempeng KLT Silika Gel GF 254 di mana silika gel ini berfungsi sebagai fase diam yang bersifat polar. Pada eluasi pertama menggunakan fase gerak heksana : etil asetat = 3 : 1 didapatkan harga Rf dari asam *p*-metoksisinamat 0,17 dan Rf senyawa hasil 0,67. Pada eluasi kedua menggunakan fase gerak kloroform : etil asetat = 5 : 1 didapatkan harga Rf asam *p*-metoksisinamat 0,33 dan senyawa hasil 0,89. Pada eluasi ketiga dengan fase gerak kloroform : heksana = 4 : 1 diperoleh harga Rf asam *p*-metoksisinamat 0,12 dan senyawa hasil 0,52.

Berdasarkan perbedaan harga Rf tersebut dalam tiga macam eluen dapat dikatakan bahwa senyawa hasil bersifat lebih non polar dibanding asam *p*-metoksisinamat. Perbedaan ini terjadi karena totolan noda dari senyawa hasil kurang terikat kuat oleh kepolaran fase diam dan lebih mudah tereluasi oleh fase gerak yang bersifat non polar dibandingkan totolan noda asam *p*-metoksisinamat yang interaksinya dengan fase diam lebih kuat sehingga tertahan lebih lama selama eluasi. Dari uji KLT dapat disimpulkan bahwa telah terbentuk senyawa baru yang murni secara KLT di mana terdapat satu noda yang harga Rfnya berbeda dari senyawa awal di mana senyawa hasil ini bersifat lebih nonpolar.

Kristal hasil kemudian diidentifikasi dengan spektrofotometri UV-vis. Sedikit kristal senyawa hasil dilarutkan dalam pelarut etanol p.a. kemudian diukur pada panjang gelombang 200 – 400 nm dengan pembanding asam *p*-metoksisinamat. Pada asam *p*-metoksisinamat puncak serapan maksimum dicapai pada λ 286 nm, sedangkan pada senyawa hasil puncak serapan dicapai pada λ 307,5 nm. Hal ini menunjukkan adanya efek batokromik yakni pergeseran λ maksimum ke λ yang lebih besar. Hal ini terjadinya karena terikatnya gugus amina pada senyawa hasil yang merupakan gugus auksokrom pada gugus karbonil yang merupakan gugus kromofor.

Pada identifikasi senyawa hasil dengan spektrofotometri FT-IR menunjukkan adanya serapan gugus fungsi yang secara garis besar menunjukkan bahwa senyawa hasil menunjukkan adanya serapan dari gugus fungsi C=O amida pada bilangan gelombang 1643 cm^{-1} dan 1707 cm^{-1}, gugus alkena pada bilangan gelombang 1602 cm^{-1}, gugus fungsi C–H pada cincin aromatis pada bilangan gelombang 1178 cm^{-1}, C–C cincin pada 1423 cm^{-1}, dan C=C cincin pada 1514 cm^{-1} dan 1589 cm^{-1}, Secara garis besar dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil mempunyai struktur inti yang sama dengan senyawa awal yaitu inti aromatis, alkena, dan adanya gugus karbonil. Perbedaan yang signifikan dari senyawa awal dan hasil diketahui dari adanya serapan dari gugus fungsi C=O amida pada bilangan gelombang 1643 cm^{-1} dan 1707 cm^{-1} yang spesifik dan tajam yang berbeda dengan senyawa awal yaitu asam *p*-metoksisinamat di mana pada asam *p*-metoksisinamat terdapat serapan pada bilangan gelombang 1685 cm^{-1}. Pada asam *p*-metoksisinamat terdapat serapan gugus fungsi OH karboksilat yang membentuk

dimmer berdasarkan ikatan hydrogen yang akan membentuk spektrum yang lebar pada bilangan gelombang 3400-2200 cm^{-1}. Gugus OH karboksilat ini tidak ditemukan pada senyawa hasil. Hal ini menunjukkan bahwa gugus OH karboksilat asam *p*-metoksisinamat telah disubstitusi oleh amina membentuk amida.

Identifikasi selanjutnya dilakukan dengan spektrometri FT NMR dalam pelarut $CDCl_3$ untuk mengetahui lingkungan kimia dari atom hidrogen, jumlah atom hidrogen dan struktur gugus yang berdekatan dengan setiap atom hidrogen. Pada senyawa hasil untuk proton yang terdapat pada gugus metoksi dengan adanya singlet pada pergeseran kimia pada 3,834 ppm. Hal ini terjadi karena pada gugus metoksi tidak punya proton tetangga yang secara magnetik ekivalen dengannya. Proton-proton pada gugus aromatis (cincin benzena) yaitu pada pergeseran 7,436 ppm dan 6,890 ppm menunjukkan isyarat doblet karena adanya proton tetangga yang memiliki satu proton yang tidak ekivalen dengannya. Proton dari alkena menunjukkan pergeseran pada 7,644 ppm dan 6,606 ppm yang nenunjukkan isyarat singlet. Proton dari cincin siklik amida menunjukkan adanya pergeseran kimia pada 1,550 ppm, 1,474 ppm, dan 1,460 ppm yang menunjukkan isyarat multiplet. Pergeseran kimia dari senyawa hasil ini mirip dengan pergeseran kimia pada asam *p*-metoksisinamat. Dari perhitungan luas area di bawah *peak* melalui pengukuran tinggi puncak melalui perbandingan tinggi anak tangga untuk mengetahui jumlah atom H diperoleh bahwa pada pergeseran 7,644 ppm dan 6,606 ppm terdapat 1H (2cm) yang menunjukkan jumlah atom C pada alkena. Pada pergeseran 3,890 ppm terdapat 3H (6 cm) yang menunjukkan jumlah atom H pada gugus metoksi, pergeseran pada 1,550–1, 460 ppm terdapat 10H (20 cm) yangmenunjukkan jumlah atom H pada sikloheksil amida, dan pergeseran 6,890–7,436 ppm terdapat 5H (10cm) menunjukkan jumlah atom H aromatis, di mana seharusnya 4H (8 cm). Penambahan 1 atom H ini kemungkinan berasal dari pelarut yang digunakan yaitu $CDCl_3$ yang menunjukkan pergeseran pada sekitar 7,500 ppm (Silverstein, 1991). Dari analisis di atas dapat dsimpulkan bahwa senyawa yang terbentuk adalah N-*p*-metoksisinamoilpiperidina.

Berdasarkan uji kemurnian dengan pengukuran titik lebur, uji KLT serta identifikasi dengan spektrofotometri UV-vis, spektrofotometri Infra Merah dan spektroskopi RMI dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil reaksi berbeda dari

senyawa awal yaitu asam *p*-metoksisinamat, yang artinya telah terbentuk senyawa baru yaitu N-*p*-metoksisinamoilpiperidina. Dari empat lama reaksi yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini lama reaksi 24 jam memberikan persentase hasil yang maksimal yaitu 58,56 %.

BAB VII
KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa

Dengan penambahan waktu reaksi akan menyebabkan peningkatan persentase hasil preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina dari asam *p*-metoksisinamat dan piperidina di mana dari lama reaksi 6 jam, 12 jam, 18 jam, dan 24 jam, lama reaksi 24 jam memberikan persentase hasil maksimal yaitu sebesar 58,56 %.

7.2 SARAN

Pada proses penambahan pereaksi disikloheksilkarbodiimida (DCC) sebaiknya suhu dipertahankan pada 0 ^{0}C dan penambahan tetes demi tetes untuk meminimalkan hasil samping yang terbentuk.

DAFTAR PUSTAKA

Bodanszky, M., 1998. **Kimia Peptida,** diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. Bandung : Penerbit ITB. Hal. 67-72, 172.

Budavari, S., 1996. **The Merck Index of Chemicals and Drugs, An Encyclopedia for Chemist, Pharmacist, Physicians and member of Allied Professions**, 12th edition, New Jersey : Merck Research Laboratories devision of Merck & Co Inc, whitehouse Station, p. 524, 1285, 1035.

Daniel W. W. **Biostatistic : A Foundation of Analysis In The Health Science,** 2nd edition, New York : John Wiley and Sons, 1978 : 476.

Ekowati J., Budiati T., Suzana, 2003. **Pengaruh Gugus Metoksi pada Sintesis Turunan Sinamat yang Berfungsi Insektisida melalui Reaksi Knoevenagel**. Surabaya: Lembaga Penelitian Universitas Airlangga.

Fessenden, R.J. , Fessenden, J. S. , 1986. **Kimia Organik**, edisi 3, jilid I, Alih bahasa A. H. Pudjaatmaka, Jakarta: Penerbit Erlangga.

Finar I.L., 1986. **Organic Chemistry**, volume 1. The Fundamental Principles, 5th edition. Singapore: Longman Singapore Publishers Ltd, pp 39-41.

Finar I.L., 1988. **Organic Chemistry,** volume 2. Stereochemistry and The Chemistry of Natural Product 5th edition. Singapore: Longman Singapore Publishers Ltd.

Hardjajanti, Susi A., 1991. **Sintesis *p*-metoksisinamoil Klorida Dari Etil *p*-metoksisinamat Hasil Isolasi Rimpang Kencur**, Skripsi, Surabaya : Universitas Airlangga.

Hardwood, L.M., Moody, C.S., 1989. **Experimental Organic Chemistry Principles and Practice,** London : Blackwell Scientific Publication, pp. 208-222.

Hou, T., Li, Y., Liao, N., and Xu, X., 2000. Three-Dimension Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Some Cinnamamides Using Comparative Molecular Similarity Indices Analysis (CoMSIA), **Journal of Molecular Modeling**, pp. 438-445.

Henrickson, C.H., Bryd, L.C., 1980. **Chemistry for The Health Professions,** New York : D. Van Nostrand Company, pp. 498-514.

Martin A., Swarbrick J., Cammarata A., 1993. **Farmasi Fisik,** Dasar-dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik, edisi 3 Jilid 2. Penerjemah Yoshita. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia Press. Hal 769-771

Martin A., Swarbrick J., Cammarata A., 1993. **Farmasi Fisik,** Dasar-dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik, edisi 3 Jilid 2. Penerjemah Yoshita. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia Press. Hal 769-771

McMurry J., fay R.C., 1995. **Chemistry**. New Jersey : Prentice – Hall., Inc. pp 949-950.

Morrison, R.T., Boyd, R.N., 1992. **Organic Chemistry,** 6th edition, New York : Prentice Hall International, Inc, pp. 755-760.

Mulja, M., dan Suharman, 1995. **Analisis Instrumental,** Surabaya : Airlangga University Press, hal. 60-71, 115-139.

Riwantoro F.X., 1991. **Perbandingan Sintesis Asam *p*-metoksisinamat Antara Metode Perkin dan Metode Knoevenagel.** Skripsi, Surabaya: Universitas Airlangga.

Sastrohamidjojo H., 1985. **Spektroskopi**. Yogyakarta: Liberti, hal 161-209.

Shaath N.J. Nicholas, 1990. **Cosmetic Science and Technology Series Sunscreen Development Evaluation and Regulary Aspects,** New York: Mancel Dekker, Inc. pp 57-59

Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morril, T.C., 1981. **Spectrometric Identification of Organic Compounds,** 4th edition, New York : John Wiley & Sons Inc.

Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morril, T.C., 1991. **Spectrometric Identification of Organic Compounds,** 5th edition, New York : John Wiley & Sons Inc, pp. 91-100, 165-198.

Siswandono., dan Sukardjo, B., 1995. **Kimia Medisinal,** Jilid I. Surabaya : Airlangga University Press, hal. 295-297.

Suhriyah, 2004. **Uji Aktivitas Analgesik Asam *p*-metoksisinamat dan Metil *p*-metoksisinamat dengan Metode Writing Test pada Mencit.** Skripsi, Surabaya : Universitas Airlangga.

Suryani L., 2005. **Pengaruh Lama Reaksi terhadap Persentase Hasil MetilasiAsam *o*-metoksisinamat dengan Dimetil Sulfat,** Skripsi, Surabaya : Universitas Airlangga.

Solomons, G.T., 1997. **Fundamentals of Organic Chemistry,** 5th edition, Canada: John Wiley and Sons, pp. 786-787.

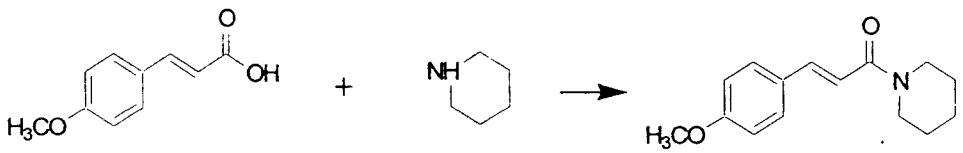
Touchstone, J.C., and Dobbins, M.F., 1983. **Practice of Thin Layer Chromatography,** 2nd edition, New York : John Wiley & Sons, Inc, pp. 30-45.

Vogel A.I., 1968. **A Textbook of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis,** Third edition. London: Longman, pp 706-711.

Wells B.C., Dipiro J.T., Schwinghommer T.L., Hamolton C.W., 2000. **Pharmacotherapy Handbook**, second edition, Mc Graw Hill, New York pp 934

Lampiran 1

Perhitungan Teoritis Preparasi Senyawa N-*p*-metoksisinamoilpiperidina



Asam *p*-metoksisinamat + piperidina → N-*p*-metoksisinamoilpiperidina

	$C_{10}H_{10}O_3$	$C_5H_{11}N$	$C_{15}H_{20}O_2N$
BM	178,18		245,325
Berat	200 mg	1 ml	
Mol	$= \frac{\text{berat}}{\text{BM}}$	$\frac{\text{berat}}{(\text{BM/bj})}$	
	$= \frac{200\text{ mg}}{178{,}18}$	$\frac{1\text{ ml}}{(85{,}15/0{,}876)}$	
	= 1,12 mmol	10,29 mmol	1,12 mmol

berat = 1,12 x BM
= 1,12 x 245,325
= 275,2 mg

Perhitungan Hasil Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina (lama reaksi 6 jam)

Replikasi I

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	204,9 mg				
M	1,15 mmol		10,29 mmol		
R	1,15 mmol		1,15 mmol		1,15 mmol

Berat = 1,15 x BM
= 1,15 x 245,325
= 285,1 mg

Berat hasil reaksi = 35,0 mg

Persentase hasil $= \frac{35{,}0\text{ mg}}{285{,}1\text{ mg}} \times 100\% = 12{,}28\ \%$

Replikasi II

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	200,0 mg				
M	1,12 mmol		10,29 mmol		
R	1,12 mmol		1,12 mmol		1,12 mmol

Berat = 1,12 x BM
= 1,12 x 245,325
= 274,8 mg

Berat hasil reaksi = 39,5 mg

Persentase hasil $= \frac{39,5 \text{ mg}}{274,5 \text{ mg}} \times 100\% = 14,37\ \%$

Replikasi III

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	201,2 mg				
M	1,13 mmol		10,29 mmol		
R	1,13 mmol		1,13 mmol		1,13 mmol

Berat = 1,13 x BM
= 1,13 x 245,325
= 277,2 mg

Berat hasil reaksi = 31,5 mg

Persentase hasil $= \frac{31,5 \text{ mg}}{277,2 \text{ mg}} \times 100\% = 11,36\%$

Rata-rata persentase hasil (x) $= \frac{12,28\ \% + 14,37\ \% + 11,36\ \%}{3} = 12,67\ \%$

Standar Deviasi (SD) $= \sqrt{\sum (xi - x)^2 / 3}$

$= \sqrt{\{(12,28-12,67)^2 + (14,37-12,67)^2 + (11,36-12,67)^2\} / 3}$

$= 1,259$

Perhitungan Hasil Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina (lama reaksi 12 jam)

Replikasi I

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	202,3 mg				
M	1,14 mmol		10,29 mmol		
R	1,14 mmol		1,14 mmol		1,14 mmol

Berat = 1,14 x BM
= 1,14 x 245,325
= 279,7 mg

Berat hasil reaksi = 54,1 mg

Persentase hasil $= \frac{54.1 \text{ mg}}{279,7 \text{ mg}} \times 100\% = 19,34\ \%$

Replikasi II

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	203,2 mg				
M	1,14 mmol		10,29 mmol		
R	1,14 mmol		1,14 mmol		1,14 mmol

Berat = 1,14 x BM
= 1,14 x 245,325
= 279,7 mg

Berat hasil reaksi = 55,5 mg

Persentase hasil $= \frac{55.5 \text{ mg}}{279,7 \text{ mg}} \times 100\% = 19,81\ \%$

Berat hasil reaksi = 39,5 mg

Persentase hasil $= \frac{39.5 \text{ mg}}{274,5 \text{ mg}} \times 100\% = 14,37\ \%$

Replikasi III

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	200,6 mg				
M	1,13 mmol		10,29 mmol		
R	1,13 mmol		1,13 mmol		1,13 mmol

Berat = 1,13 x BM
= 1,13 x 245,325
= 277,2 mg

Berat hasil reaksi = 50,2 mg

Persentase hasil $= \frac{50,2 \text{ mg}}{277,2 \text{ mg}} \times 100\% = 18,11\ \%$

Rata-rata persentase hasil (x) $= \frac{19,34\ \% + 19,84\ \% + 18,11\ \%}{3} = 19,10\ \%$

Standar Deviasi (SD) $= \sqrt{\sum (xi - x)^2 / 3}$

$= \sqrt{\{(19,34-19,10)^2 + (19,84-19,10)^2 + (18,11-19,10)^2\} / 3}$

$= 0,727$

Perhitungan Hasil Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina (lama reaksi 18 jam)

Replikasi I

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	201,4 mg				
M	1,13 mmol		10,29 mmol		
R	1,13 mmol		1,13 mmol		1,13 mmol

Berat = 1,13 x BM
= 1,13 x 245,325
= 277,2 mg

Berat hasil reaksi = 98,2 mg

Persentase hasil $= \frac{98,2 \text{ mg}}{277,2 \text{ mg}} \times 100\% = 35,42\ \%$

Replikasi II

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	201,7 mg				
M	1,13 mmoi		10,29 mmol		
R	1,13 mmol		1,13 mmol		1,13 mmol

Berat = 1,13 x BM
= 1,13 x 245,325
= 277,2 mg

Berat hasil reaksi = 101,8 mg

Persentase hasil = $\frac{101,8 \text{ mg}}{277,2 \text{ mg}}$ x 100% = 36,72 %

Replikasi III

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	201,8 mg				
M	1,13 mmol		10,29 mmol		
R	1,13 mmol		1,13 mmol		1,13 mmol

Berat = 1,13 x BM
= 1,13 x 245,325
= 277,2 mg

Berat hasil reaksi = 93,2 mg

Persentase hasil = $\frac{93,2 \text{ mg}}{277,2 \text{ mg}}$ x 100% = 33,62 %

Rata-rata persentase hasil (x) = $\frac{35,42\ \% + 36,72\ \% + 33,62\ \%}{3}$ =35,25 %

Standar Deviasi (SD) = $\sqrt{\sum (xi - x)^2 / 3}$

$= \sqrt{\{(35,42-35,25)^2 + (36,72-35,25)^2 + (33,62-35,25)^2\} / 3}$

= 1,270

Perhitungan Hasil Preparasi N-*p*-metoksisinamoilpiperidina (lama reaksi 24 jam)

Replikasi I

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	200,1 mg				
M	1,12 mmol		10,29 mmol		
R	1,12 mmol		1,12 mmol		1,12 mmol

Berat = 1,12 x BM
= 1,12 x 245,325
= 274,8 mg

Berat hasil reaksi = 162,8 mg

Persentase hasil = $\frac{162,8 \text{ mg}}{274,8 \text{ mg}}$ x 100% = 59,24 %

Replikasi II

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	201,7 mg				
M	1,13 mmol		10,29 mmol		
R	1,13 mmol		1,13 mmol		1,13 mmol

Berat = 1,13 x BM
= 1,13 x 245,325
= 277,2 mg

Berat hasil reaksi = 160,7 mg

Persentase hasil = $\frac{160,7 \text{ mg}}{277,2 \text{ mg}}$ x 100% = 57,97 %

Replikasi III

	$C_{10}H_{10}O_3$	+	$C_5H_{11}N$	→	$C_{15}H_{20}O_2N$
	200,2 mg				
M	1,12 mmol		10,29 mmol		
R	1,12 mmol		1,12 mmol		1,12 mmol

Berat = 1,12 x BM
= 1,12 x 245,325
= 274,8 mg

Berat hasil reaksi = 161,5 mg

Persentase hasil $= \frac{161,5 \text{ mg}}{274,8 \text{ mg}} \times 100\% = 58,47\ \%$

Rata-rata persentase hasil (x) $= \frac{59,24\ \% + 57,97\ \% + 58,47\ \%}{3} = 58,56\ \%$

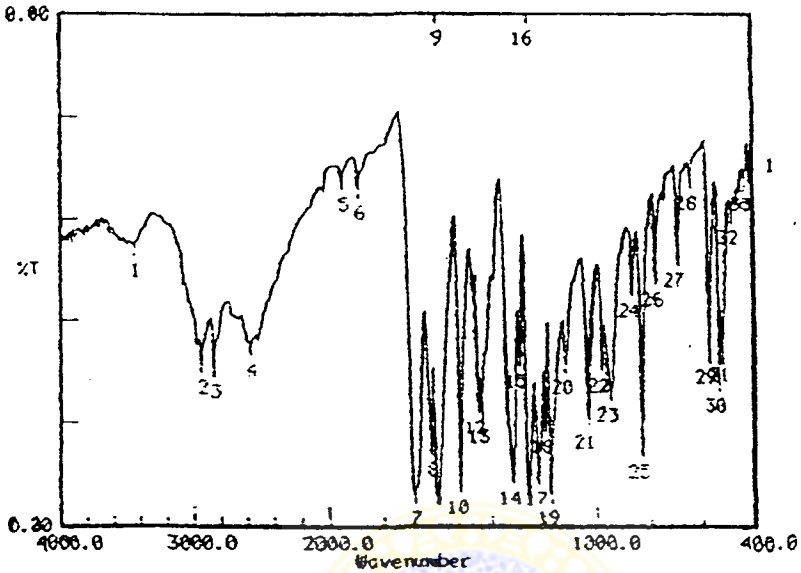
Standar Deviasi (SD) $= \sqrt{\sum (xi - x)^2 / 3}$

$= \sqrt{\{(59,24-58,56)^2 + (57,97-58,56)^2 + (58,47-58,56)^2\} / 3}$

$= 0,522$

Lampiran 2

Spektrum IR Asam *p*-metoksisinamat *)
Pembawa: pellet KBr kering



Condition
upper 100.00 lower 0.20 depth 2.00

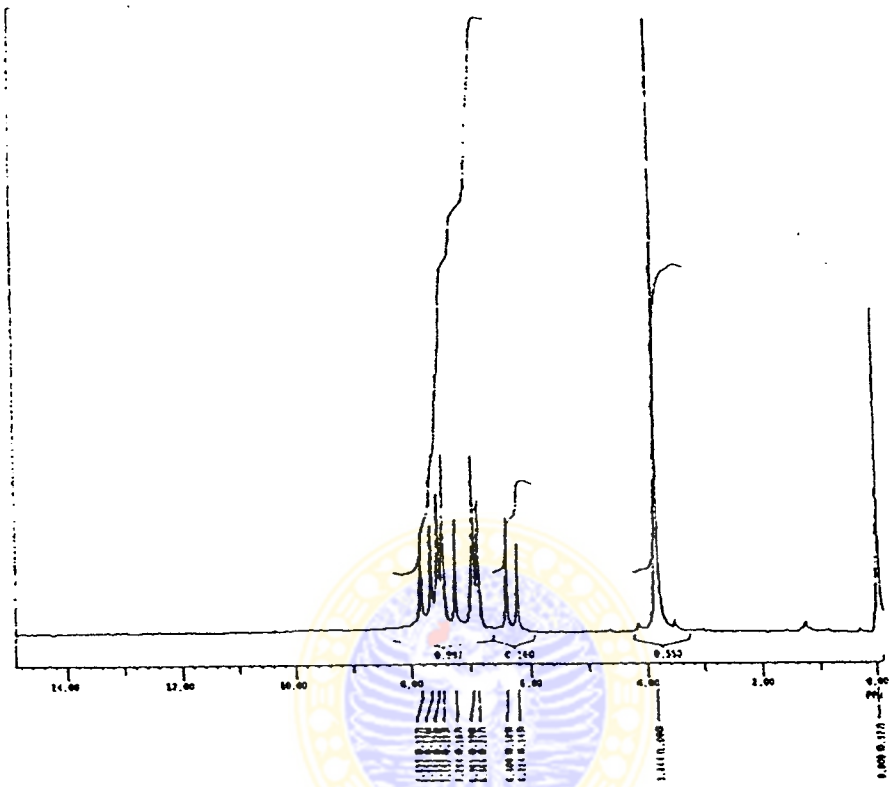
Peak table

1:	3441.32(54.6)	2:	2937.85(32.0)	3:	2843.33(51.0)
4:	2567.49(35.4)	5:	1948.28(67.8)	6:	1899.48(66.0)
7:	1635.94(6.2)	8:	1624.21(15.9)	9:	1999.17(7.9)
10:	1512.33(8.5)	11:	1458.32(42.7)	12:	1444.31(24.0)
13:	1429.38(22.4)	14:	1315.57(10.3)	15:	1288.56(33.0)
16:	1255.77(3.6)	17:	1217.19(10.0)	18:	1192.12(20.3)
19:	1172.83(6.5)	20:	1114.96(32.0)	21:	1028.15(21.4)
22:	976.07(32.3)	23:	943.28(26.6)	24:	862.26(47.0)
25:	827.54(15.5)	26:	773.52(49.2)	27:	686.72(53.0)
28:	638.50(68.0)	29:	567.12(34.2)	30:	528.54(28.6)

*) Ekowati, J, 2003, Pengaruh Gugus Metoksi Pada Sintesis Turunan Sinamat Yang Berfungsi Insektisida Melalui Reaksi Knoevenagel, Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya.

Lampiran 3

Spektrum ^{1}H-NMR Asam *p*-metoksisinamat *)



*) Ekowati, J, 2003, Pengaruh Gugus Metoksi Pada Sintesis Turunan Sinamat Yang Berfungsi Insektisida Melalui Reaksi Knoevenagel, Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya.

Lampiran 4

Analisis Data dengan Uji Anova Satu Arah (Oneway Anova)

Data persentase hasil preparasi

Kelompok I lama reaksi 6 jam (%)	Kelompok II lama reaksi 12 jam (%)	Kelompok III lama reaksi 18 jam (%)	Kelompok IV lama reaksi 24 jam (%)
12,28	19,34	35,42	59,24
14,37	19,84	33,62	57,97
11,36	18,11	36,72	58,47
$\sum = 38,01$ n = 3 x = 12,67	$\sum = 57,29$ n = 3 x = 19,10	$\sum = 105,76$ n = 3 x = 35,25	$\sum = 175,68$ n = 3 x = 58,56

k = 4
N = 12
Ho : tidak ada perbedaan bermakna nilai persentase hasil reaksi pada keempat kelompok lama reaksi
Ha : ada perbedaan bermakna nilai persentase hasil reaksi pada keempat kelompok lama reaksi

Hasil perhitungan analisis anova satu arah dengan program SPSS

Oneway

Descriptives

HASIL

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
6	3	12,6700	1,54243	,89052	8,8384	16,5016	11,36	14,37
12	3	19,0967	,89030	,51401	16,8850	21,3083	18,11	19,84
18	3	35,2533	1,55671	,89876	31,3863	39,1204	33,62	36,72
24	3	58,5600	,63977	,36937	56,9707	60,1493	57,97	59,24
Total	12	31,3950	18,52788	5,34854	19,6229	43,1671	11,36	59,24

Test of Homogeneity of Variances

HASIL

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,985	3	8	,447

ANOVA

HASIL

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3764,096	3	1254,699	835,857	,000
Within Groups	12,009	8	1,501		
Total	3776,105	11			

Dari tabel di atas:

Cari nilai F tabel, α=0,05 dengan numerator pada df = k-1dan denumerator pada df = N-k

F tabel = 4,07

F hitung > F tabel sehingga dapat disimpulkan bahwa Ho ditolak dan Ha diterima, artinya ada perbedaan bermakna nilai persentase hasil reaksi pada keempat kelompok lama reaksi.

Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna ditentukan dengan *post hoc test.*

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: HASIL

LSD

(I) LAMA	(J) LAMA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound
6	12	-6,4267*	1,00036	,000	-8,7335	-4,1198
	18	-22,5833*	1,00036	,000	-24,8902	-20,2765
	24	-45,8900*	1,00036	,000	-48,1968	-43,5832
12	6	6,4267*	1,00036	,000	4,1198	8,7335
	18	-16,1567*	1,00036	,000	-18,4635	-13,8498
	24	-39,4633*	1,00036	,000	-41,7702	-37,1565
18	6	22,5833*	1,00036	,000	20,2765	24,8902
	12	16,1567*	1,00036	,000	13,8498	18,4635
	24	-23,3067*	1,00036	,000	-25,6135	-20,9998
24	6	45,8900*	1,00036	,000	43,5832	48,1968
	12	39,4633*	1,00036	,000	37,1565	41,7702
	18	23,3067*	1,00036	,000	20,9998	25,6135

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 5

Harga Tabel F

$F_{.95}$

Denominator Degrees of Freedom	Numerator Degrees of Freedom								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	2.36	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	2.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.6	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	1.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
32	4.15	3.30	2.90	2.67	2.51	2.40	2.32	2.25	2.19
34	4.13	3.28	2.88	2.65	2.49	2.38	2.30	2.23	2.17
36	4.11	3.26	2.86	2.63	2.48	2.36	2.28	2.21	2.15
38	4.10	3.25	2.85	2.62	2.46	2.35	2.26	2.19	2.14
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12

Disalin dari :

Daniel W. W. *Biostatistic : A Foundation of Analysis In The Health Science*, 2nd edition, New York : John Wiley and Sons, 1978 : 476.