

**PENGARUH GUGUS METOKSI
PADA 4-METOKSIANILINA TERHADAP
PERSENTASE HASIL SINTESIS SENYAWA
N-(4-METOKSISINAMOIL)-*N'*-(4'-METOKSIFENIL)
TIOUREA
OCAH DESTALIA NURIL AZIZAH**

Dra. Suzana, M.Si, Apt

KKB KK 2 FF. 195/11 Azi p

ABSTRACT

The Influence of Methoxy Substituent on 4-methoxyaniline in Yield Percentage of the Synthesis *N*-(4-methoxycinnamoyl)-*N'*-(4'-methoxyphenyl)thiourea

The study was conducted to find out the influence of methoxy substituent in reactivity of 4-methoxyaniline on thiourea compounds synthesis. The influence could be seen from each yield percentage of the compound *N*-(4-methoxycinnamoyl)-*N'*-(4'-methoxyphenyl) thiourea and *N*-(4-methoxycinnamoyl)-*N'*-phenylthiourea. Both of the compounds were synthesized with the same method, called conventional method. The results showed that *N*-(4-methoxycinnamoyl)-*N'*-(4'-methoxyphenyl)thiourea has average yield $33,58 \pm 0,87$ %. While the others, *N*-(4-methoxycinnamoyl)-*N'*-phenylthiourea has average yield about $25,59 \pm 3,02$ %. Those compounds were analyzed for its melting point, then was analyzed using TLC, UV-Vis spectrophotometer, IR spectrophotometer, ¹H-NMR spectrometer.

For hypothesis testing, a statistical analysis was performed using the two tailed t test (significant level, $\alpha = 0,05$). The results were $t_{\text{test}} = 4,40$ and $t_{\text{table}} = 2,776$, then concluded that the yield percentage of synthesis *N*-(4-methoxycinnamoyl)-*N'*-(4'-methoxyphenyl)thiourea and *N*-(4-methoxy-cinnamoyl)-*N'*-phenylthiourea has a significant difference.

Keywords : *N*-(4-methoxycinnamoyl)-*N'*-(4'-methoxyphenyl)thiourea, synthesis, methoxy, reactivity, yield percentage

RINGKASAN

Pengaruh Gugus Metoksi pada 4-metoksianilina terhadap Persentase Hasil Sintesis Senyawa *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea

Obat analgesik sering menimbulkan efek samping yaitu tukak lambung, anemia sekunder dan gangguan fungsi trombosit. Efek samping ini diakibatkan adanya hambatan enzim siklooksigenase pada isoform KOKS-1 (Gunawan, 2007). Dengan adanya efek samping tersebut, maka banyak peneliti yang melakukan sintesis senyawa baru berkhasiat analgesik dengan mekanisme hambatan secara selektif enzim siklooksigenase isoform KOKS-2. Kelebihan analgesik KOKS-2 dibanding KOKS-1 adalah KOKS-2 tidak menimbulkan efek samping pada fungsi platelet dan efek samping pada saluran cerna (Katzung, 2007).

Salah satu bahan alam yang bermanfaat sebagai analgesik adalah kencur. Senyawa terbanyak yang ada dalam minyak atsiri pada kencur adalah etil 4-metoksisinamat (Tewtrakul, *et al.*, 2005). Etil 4-metoksisinamat mempunyai ciri-ciri umum obat-obat golongan AINS yaitu : adanya gugus pengemban bagian hidrofobik molekul, gugus -OCH₃ pada cincin aromatik dan gugus karboksilat (Diyah *et al.*, 2002). Dengan penambahan beberapa gugus lain sebagai modifikasi pada etil 4-metoksisinamat diharapkan aktivitas senyawa sebagai analgesik akan meningkat.

Pada penelitian ini akan disintesis senyawa *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea dan *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-feniltiourea sebagai pembandingan. Perbedaan antara kedua senyawa tersebut adalah adanya gugus metoksi pada *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea. Tujuan penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh gugus metoksi terhadap persentase hasil sintesis *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea dibandingkan dengan persentase hasil sintesis *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-feniltiourea. Perbandingan ini dilakukan karena adanya gugus metoksi pada bahan awal yaitu 4-metoksianilina yang dapat meningkatkan kereaktifan atom N dengan cara meningkatkan elektronegativitas atom C aromatis yang terikat pada atom N. Hal ini disebabkan karena gugus metoksi merupakan gugus pendorong elektron dan dengan adanya resonansi, atom N yang terikat pada atom C aromatis menjadi lebih reaktif.

Sintesis kedua senyawa ini dilakukan dengan metode yang sama, yaitu metode konvensional. Sintesis kedua senyawa ini berasal dari asam 4-metoksisinamat, hasil

hidrolisis etil 4-metoksisinamat yang merupakan isolat terbanyak yang terkandung dalam minyak atsiri dalam kencur (*Kaempferia galanga* L). Reaksi yang terjadi pada sintesis ini terdiri dari tiga tahap, tahap pertama dan kedua merupakan reaksi substitusi asil nukleofilik, sedangkan tahap ketiga merupakan reaksi adisi nukleofilik.

Pada reaksi tahap pertama dilakukan sintesis 4-metoksisinamoil klorida dari asam 4-metoksisinamat dan tionil klorida dengan pelarut benzena dan katalis piridina. Reaksi ini dilakukan selama 24 jam pada suhu 80-85°C. Pada tahap kedua, 4-metoksisinamoil klorida direaksikan dengan ammonium tiosianat selama 1,5 jam pada suhu ±40°C dengan pelarut diklorometana dan katalis PEG 400 untuk membentuk senyawa antara yaitu 4-metoksisinamoil isotiosianat. Sedangkan pada tahap ketiga ada perbedaan reaktan, yakni anilina untuk sintesis *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-feniltiourea dan 4-metoksianilina untuk sintesis *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea. Di tahap ketiga ini, produk reaksi tahap kedua direaksikan dengan anilina/4-metoksianilina menggunakan pelarut diklorometana pada suhu yang sama seperti reaksi tahap kedua selama 3 jam.

Senyawa hasil sintesis kemudian diuapkan, kemudian dicuci berturut-turut dengan air, HCl 0,1N, air, NaHCO₃ 5%, dan air. Setelah dicuci, padatan direkrystalisasi menggunakan etanol 70% kemudian disaring dan dikeringkan. Senyawa hasil sintesis yang telah kering kemudian diuji kemurniannya dengan KLT dan jarak lebur. Eluen yang digunakan untuk KLT adalah kloroform : etanol = 60 : 1, kloroform : etilasetat = 9 : 1, etilasetat : *n*-heksana = 2 : 1. Dari hasil KLT yang dilakukan diketahui bahwa senyawa hasil sintesis hanya mempunyai satu noda dengan harga *R_f* yang berbeda dengan *R_f* senyawa pembanding sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tunggal dan murni secara KLT. Sedangkan penentuan jarak lebur kedua senyawa hasil sintesis menunjukkan jarak lebur yang sempit (≤ 2 °C), sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa hasil sintesis telah murni.

Identifikasi senyawa dilakukan secara spektrometri menggunakan spektrofotometer UV-Vis, IR dan spektrometri ¹H-RMI. Identifikasi dengan spektrofotometri UV bertujuan untuk melihat profil spektra dan λ maks senyawa. Pada senyawa *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea didapat 1 puncak pada λ 331 nm. Pada identifikasi dengan IR menunjukkan adanya gugus N-H dari amida pada bilangan gelombang 3193 cm⁻¹, gugus C-H dari cincin aromatis pada 2926 cm⁻¹, gugus C=O dari amida pada 1674 cm⁻¹, gugus C=C dari cincin aromatis pada 1511 cm⁻¹, gugus C-O-C aril alkil eter pada 1249 cm⁻¹, gugus C=S dari tiokarbonil pada 1151 cm⁻¹, dan gugus C-N dari amida pada 825 cm⁻¹. Identifikasi senyawa menggunakan spektrometri ¹H-RMI didapatkan pergeseran kimia pada 12,468 ppm dari atom H pada gugus N-HC=O, pada 9,099 ppm dari atom H pada gugus N-HC=S, pada 6,300-6,471 ppm dan 7,684-7,854 ppm dari atom H pada gugus CH=CH (alkena), pada 6,859 dan 7,632 ppm dari atom H pada cincin aromatis, dan pada 3,849 dari atom H pada gugus metoksi. Banyaknya jumlah atom H dan posisinya pada identifikasi ¹H-RMI dan gugus fungsi pada identifikasi IR ini menunjukkan adanya kesesuaian dengan senyawa hasil sintesis *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea.

Identifikasi senyawa *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-feniltiourea dengan spektrofotometri UV menunjukkan 1 puncak pada λ 333,5 nm. Identifikasi senyawa menggunakan spektrofotometer infra merah menunjukkan adanya gugus fungsi N-H dari amida pada bilangan gelombang 3221 cm⁻¹, gugus C-H dari cincin aromatis pada 3032 cm⁻¹, gugus C=O dari amida pada 1671 cm⁻¹, gugus C=C dari cincin aromatis pada 1537

cm^{-1} , gugus C-O-C aril alkil eter pada 1243 cm^{-1} , gugus C=S dari tiokarbonil pada 1149 cm^{-1} , dan gugus C-N dari amida pada 825 cm^{-1} . Identifikasi senyawa menggunakan spektrometer resonansi magnetik inti proton ($^1\text{H-RMI}$) didapatkan pergeseran kimia pada 12,643 ppm dari atom H pada gugus N-HC=O, pada 8,999 ppm dari atom H pada gugus N-HC=S, pada 6,283-6,453 ppm dan 7,754-7,874 ppm dari atom H pada gugus CH=CH (alkena), pada 6,868 dan 7,737 ppm dari atom H pada cincin aromatis, dan pada 3,854 dari atom H pada gugus metoksi. Banyaknya jumlah atom H dan posisinya pada identifikasi $^1\text{H-RMI}$ dan gugus fungsi pada identifikasi IR ini menunjukkan adanya kesesuaian dengan senyawa hasil sintesis *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-feniltiourea.

Berdasarkan proses sintesis yang telah dilakukan, diperoleh rata-rata persentase hasil senyawa *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea diperoleh rata-rata persentase hasil sebesar $33,58 \pm 0,87 \%$ dan pada senyawa *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-feniltiourea sebesar $25,59 \pm 3,02 \%$. Untuk mengetahui adanya perbedaan persentase hasil yang bermakna antara *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea dan *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-feniltiourea, maka dilakukan analisis uji statistika uji t dua sampel bebas dengan hipotesis dua sisi. Dari hasil analisis yang dilakukan, didapatkan harga t hitung lebih besar daripada t tabel. Hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara persentase hasil sintesis *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea dan persentase hasil sintesis senyawa *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-feniltiourea, atau dapat juga disimpulkan bahwa adanya gugus metoksi pada 4-metoksianilina memiliki pengaruh yang bermakna terhadap persentase hasil sintesis *N*-(4-metoksisinamoil)-*N'*-(4'-metoksifenil)tiourea.