

SKRIPSI

JESRY MASSORAH

SINTESIS SALISILOILPIPERIDINA DARI ASAM SALISILAT MELALUI SENYAWA ANTARA SALISILOILKLORIDA



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2004**

Lembar pengesahan

**SINTESIS SALISILOILPIPERIDINA DARI ASAM
SALISILAT MELALUI SENYAWA ANTARA
SALISILOILKLORIDA**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2004

Oleh

**JESRY MASSORAH
NIM : 050012324**

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

**Marcellino Rudyanto, M.Si, Ph.D
NIP. 132011702**

Pembimbing Serta

**Dra. Suzana, M.Si
NIP. 132066224**

KATA PENGANTAR

Pujian dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yesus Kristus karena hanya atas kasih karunia dan anugerahNya lah sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Dengan selesainya skripsi yang berjudul “SINTESIS SALISILOILPIPERIDINA DARI ASAM SALISILAT MELALUI SENYAWA ANTARA SALISILOILKLORIDA”, saya selaku penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Marcellino Rudyanto, MSi.,Ph.D selaku pembimbing utama yang dengan penuh kesabaran telah membimbing, mengarahkan, memberi saran dan nasehat yang bermanfaat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Ibu Dra. Suzana, MSi. sebagai pembimbing serta yang juga telah memberikan bimbingan, saran dan nasehat serta masukannya selama penyelesaian skripsi ini.
3. Prof. Dr. dr. Puruhito, Med. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan serta fasilitas selama saya menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi.
4. Prof. Dr. H. Noor Cholies Zaini, Apt. sebagai Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga sekaligus sebagai dosen wali atas perhatian, bimbingan dan dorongan beliau selama saya mengikuti perkuliahan di Fakultas Farmasi.
5. Dr. Siswandono, Apt., MS. selaku Kepala Bagian Kimia Farmasi yang telah menyediakan berbagai fasilitas selama pengerjaan skripsi ini
6. Ketua Laboratorium Multipurpose II dan Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga yang telah mengijinkan penggunaan fasilitas laboratorium dalam penelitian ini.
7. Dr. Made Sumatra, MSi. atas bantuannya dalam mengerjakan analisis Spektroskopi MS beserta interpretasi datanya
8. Drs. Soedarto dan Ir. Hj. Rully Susilowati, MS selaku dosen penguji yang telah memberi saran dan masukan demi kesempurnaan skripsi ini

9. Seluruh staf pengajar Laboratorium Sintesis Farmasi khususnya dan dosen pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga umumnya atas saran, masukan, dan ilmu yang telah diberikan.
10. Staf karyawan Laboratorium Sintesis Farmasi, Bapak Rubiyanto, bapak Sunar, dan bapak Zaini atas segala bantuannya selama pengerjaan skripsi ini.
11. Mama, Papa dan kakakku Jeni atas dukungan doa, materi, dan kepercayaannya selama saya menjalani perkuliahan dan dalam penyelesaian skripsi ini
12. Yuanita, Setiaji, Franky, Siska, Lidia, Meineke, Dewi, Andi, Etik, Lilis atas kerjasama dan bantuannya selama pengerjaan skripsi ini
13. Sahabat-sahabat terdekatku Asmoro, ka' Veronika, Ezra, Yuyun atas semua dukungan dan perhatiannya
14. Saudara-saudaraku di FA barata jaya khususnya dan FA gubeng atas doa, perhatian, dukungan, dan persahabatannya selama penyelesaian skripsi ini
15. Teman-teman di penginjilan manyar dan teman-teman angkatan 2000 serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang turut andil dalam penyelesaian skripsi ini.

Saya menyadari skripsi ini masih belum sempurna, untuk itu saya mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Harapan saya semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya ilmu kefarmasian.

Tuhan Memberkati.

Surabaya, Juli 2004
penulis

RINGKASAN

Asam salisilat merupakan senyawa golongan asam karboksilat dengan berbagai macam aktivitas farmakologi baik sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi maupun sebagai antiplatelet. Sudah dilakukan berbagai modifikasi struktur terhadap asam salisilat diantaranya adalah modifikasi struktur dengan penstutstitusi golongan amina menghasilkan senyawa-senyawa golongan amida.

Dalam penelitian ini dilakukan sintesis senyawa salisilolipiperidina yang merupakan senyawa golongan amida dengan pensubstitusi piperidina. Dari penelitian ini diketahui apakah salisilolipiperidina dapat disintesis dari asam salisilat melalui senyawa antara salisilolilorida. Dengan adanya keterbatasan waktu dan biaya maka hanya dilakukan sintesis salisilolipiperidina tanpa dilakukan uji aktivitas terhadap salisilolipiperidina.

Pembentukan amida dari asam karboksilat dapat dilakukan dengan mengubah asam karboksilat menjadi asil klorida yang kemudian direaksikan dengan amina membentuk amida, berdasarkan hal tersebut maka dapat dihipotesiskan bahwa salisilolilorida juga dapat disintesis melalui asam salisilat.

Sintesis salisilolipiperidina dilakukan melalui dua tahap, tahap pertama adalah pembentukan salisilolilorida dengan mereaksikan asam salisilat dengan tionil klorida selama 5 jam pada suhu 50-60 °C kemudian salisilolilorida yang terbentuk direaksikan lagi dengan piperidina selama 3 jam pada suhu yang sama sehingga terbentuk salisilolipiperidina yang diinginkan.

Dalam penelitian ini dilakukan tiga kali replikasi. Hasil yang didapat kemudian dilakukan perhitungan dan uji kualitatif. Hasil yang didapat dari tiga kali replikasi berupa kristal putih, dengan persentase hasil rata-rata 32 %. Uji kemurnian dilakukan dengan kromatografi lapis tipis melalui penentuan harga Rf. Pada kromatografi lapis tipis ini digunakan fase diam polar dan fase gerak non polar. Hasil uji kromatografi lapis tipis dengan tiga eluen menunjukkan adanya satu noda dengan harga Rf yang berbeda dengan bahan awal asam salisilat. Uji kemurnian juga dilakukan dengan menentukan titik lebur salisilolipiperidina, dan dari tiga kali replikasi didapatkan titik lebur rata-rata sebesar 134-136 °C.

Analisis dengan spektrofotometer FT-IR menunjukkan adanya gugus fungsi C-N alifatis pada bilangan gelombang 1003 cm^{-1} , O-H fenol pada bilangan gelombang 3148 cm^{-1} , C=O pada bilangan gelombang 1588 cm^{-1} , C-H aromatis pada bilangan gelombang 945 cm^{-1} , C=C aromatis pada bilangan gelombang 1451 cm^{-1} , C-C cincin ulur pada bilangan gelombang 1478 cm^{-1} , C-C alifatis pada bilangan gelombang 1123 cm^{-1} dan 1094 cm^{-1} dan gugus C-H alifatis pada bilangan gelombang 2937 cm^{-1} .

Analisis dengan spektroskopi ^1H NMR dalam pelarut CDCl_3 menunjukan adanya proton senyawa aromatis pada daerah pergeseran kimia (δ) 7,29-6,25 ppm, dengan puncak multiplet. Adanya puncak singlet lebar pada daerah pergeseran kimia (δ) 9,6-8,2 ppm menunjukan adanya proton dari gugus fenol. Proton pada gugus metilena memberikan puncak singlet lebar pada daerah pergeseran kimia (δ) 3,67 ppm dan 1,67 ppm.

Analisis dengan spektrometer massa memberikan puncak-puncak pada m/z 204, 189, 188, 121, 93, 84. Pola fragmentasi ini sesuai untuk senyawa salisilolipiperidina.

Berdasarkan data hasil analisis yang meliputi harga R_f , penentuan titik lebur, spektrofotometer FT-IR, spektroskopi ^1H NMR dan spektrometer massa maka dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil reaksi berbeda dengan bahan awal asam salisilat. Senyawa hasil reaksi adalah salisilolpiperidina dengan persentase hasil terbesar 34 %.

ABSTRACT

The aim of this research is to synthesize salicyloylpyperidine from salicylic acid through salicyloylchloride as intermediate compound.

The synthesis of salicyloylpyperidine was done in two steps. In the first, salicylic acid was reacted with thionyl chloride for five hours at 50-60 °C to produce salicyloylchloride. In the second step, salicyloylchloride was reacted with piperidine for three hours at the same temperature to give salicyloylpyperidine in 34 % yield as white crystals. The identification of the resulted compound was carried out by TLC test, melting point test, FT-IR spectrophotometry, ¹H NMR spectroscopy and mass spectroscopy.

Keyword : salicyloylpyperidine, salicylic acid, salicyloylchloride, acylation

DAFTAR ISI

	Halaman
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 Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan tentang Asam salisilat	4
2.2 Uraian Bahan	4
2.2.1 Piperidina	4
2.2.2 Tionil Klorida	5
2.2.3 <i>N,N</i> -Dimetilformamida	5
2.2.4 Toluena	6
2.3 Tinjauan tentang Reaksi asilasi	6
2.3.1 Macam Reaksi asilasi	6
2.3.2 Mekanisme reaksi asilasi	7
2.3.3 Macam zat pengasilasi	8
2.4 Tinjauan tentang Asil klorida	9
2.5 Reaksi-reaksi Asil klorida	10
2.6 Tinjauan Umum tentang Uji Kemurnian	11

2.6.1 Tinjauan tentang Kromatografi Lapis Tipis	11
2.6.2 Tinjauan tentang Titik Lebur	13
2.7 Tinjauan Umum tentang Identifikasi	13
2.7.1 Tinjauan tentang Spektrofotometri Infra Merah (IR)	13
2.7.2 Tinjauan tentang Spektrofotometri ¹ H-Resonansi Magnetik Inti (¹ HNMR)	15
2.7.3 Tinjauan tentang Spektrometri Massa	16
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	18
BAB IV METODE PENELITIAN	20
4.1 Bahan	20
4.2 Alat	20
4.3 Rancangan Penelitian	21
4.4 Sintesis Salisiloilpiperidina	22
4.4.1 Pembentukan senyawa Salisiloilklorida	22
4.4.2 Pembentukan senyawa Salisiloilpiperidina	22
4.5 Reaksi Pembentukan Salisiloilpiperidina	22
4.6 Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis	23
4.6.1 Analisis dengan Kromatografi Lapis Tipis	23
4.6.2 Penentuan Titik Lebur	23
4.7 Identifikasi Senyawa Hasil Sintesis	23
4.7.1 Identifikasi dengan Spektrofotometer Inframerah	23
4.7.2 Identifikasi dengan Spektrofotometer Resonansi Magnetik Inti	24
4.7.3 Identifikasi dengan Spektrofotometer Massa	24
4.8 Analisis Data	24
4.8.1 Perhitungan Persentase Hasil Sintesis	24
BAB V HASIL PENELITIAN	25
5.1 Sintesis Salisiloilpiperidina	25
5.2 Penentuan Kemurnian Salisiloilpiperidina secara KLT	25
5.3 Penentuan Titik Lebur Salisiloilpiperidina	26
5.4 Identifikasi dengan Metode Spektrofotometri Infra Merah	27
5.5 Identifikasi dengan Metode Spektroskopi NMR	29

5.6 Identifikasi dengan Metode Spektrometri Massa	31
BAB VI PEMBAHASAN	32
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	37
DAFTAR PUSTAKA	38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1 Struktur salisilolpiperidina	3
Gambar 2.1 Struktur piperidina	5
Gambar 2.2 Reaksi pembentukan ester	6
Gambar 2.3 Reaksi pembentukan amida	7
Gambar 2.4. Reaksi asilasi Friedel Crafts	7
Gambar 2.5. Tahapan reaksi asilasi	8
Gambar 2.6. Struktur umum asil klorida	9
Gambar 2.7. Mekanisme reaksi pembentukan asil klorida	10
Gambar 2.8. Reaksi dengan alkohol	10
Gambar 2.9. Reaksi dengan amonia atau amina	11
Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual	19
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian	21
Gambar 4.2 Reaksi pembentukan salisilolpiperidina	22
Gambar 5.1 Spektrum infra merah salisilolpiperidina	27
Gambar 5.2 Spektrum ¹ H NMR salisilolpiperidina	29
Gambar 5.3 Letak dan jumlah proton salisilolpiperidina	30
Gambar 5.4 Spektrum massa salisilolpiperidina	31
Gambar 6.1 Reaksi sintesis salisilolpiperidina	32

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel II.1 Korelasi gugus fungsi suatu senyawa dengan frekuensi (bilangan gelombang)	15
Tabel II.2 Fragmen (pecahan) yang umum dari suatu komponen dari massa/muatan	17
Tabel V.1 Hasil sintesis senyawa salisilolipiperidina	25
Tabel V.2 Harga R _f salisilolipiperidina secara KLT	26
Tabel V.3 Hasil pengamatan titik lebur salisilolipiperidina	26
Tabel V.4 Gugus-gugus yang terdapat pada spektrum infra merah senyawa salisilolipiperidina	28
Tabel V.5 Posisi relatif absorpsi ¹ H dalam spektrum NMR	30

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Perhitungan hasil sintesis salisilolipiperidina	41
Lampiran 2 Pola fragmentasi salisilolipiperidina	43
Lampiran 3 Spektum asam salisilat dengan metode spektrofotometri infra merah dari SDBS (spectra data base system)	45
Lampiran 4 Estimasi salisilolipiperidina dengan metode spektrometri ^1H NMR dari chem..office	46

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Asam salisilat merupakan senyawa golongan asam karboksilat yang digunakan pertama kali sebagai analgesik. Disamping itu juga asam salisilat dan turunannya mempunyai aktivitas biologi sebagai antipiretik dan antiinflamasi, dalam perkembangannya asam salisilat dan turunannya dapat juga digunakan sebagai obat antilipemik dan untuk penyakit kardiovaskular. Karena sifatnya yang sangat iritasif asam salisilat digunakan sebagai keratolitik untuk pemakaian topikal dan dihindari penggunaan oral (Siswandono dan Soekardjo, 2000 ; Gringauz, 1997).

Telah banyak dilakukan modifikasi terhadap struktur asam salisilat untuk memperkecil efek samping dan untuk meningkatkan aktivitas dari senyawa ini disamping untuk menghasilkan senyawa-senyawa yang dapat digunakan secara peroral. Modifikasi struktur yang telah dilakukan yaitu pada gugus karboksil, gugus hidroksi fenolik, maupun pada cincin benzena. Senyawa hasil modifikasi pada gugus hidroksi fenolik antara lain adalah aspirin (asam asetilsalisilat) yang berkhasiat sebagai analgesik-antipiretik, antiinflamasi dan antiplatelet , pada gugus karboksil adalah metil salisilat untuk pemakaian topikal dan diflunisal sebagai senyawa hasil modifikasi pada cincin benzena (Siswandono dan Soekardjo, 2000 ; Gringauz, 1997).

Sintesis senyawa turunan pada gugus karboksil dengan pensubstitusi senyawa golongan amina telah banyak dilakukan dengan menghasilkan senyawa-senyawa golongan amida. Senyawa-senyawa hasil modifikasi itu misalnya salisilamida, salisilanilida dan salisilolmorfolina. Salisilamida merupakan senyawa hasil substitusi amonia pada gugus karboksil mempunyai fungsi sama seperti aspirin yaitu analgesik-antipiretik, salisilanilida merupakan senyawa hasil substitusi anilina pada gugus karboksilat dengan aktivitas sebagai anti fungi dan antelmintik sedangkan salisilolmorfolina sebagai koleretik merupakan senyawa hasil substitusi morfolina pada gugus karboksil (Foye, 1995; Singh *et al.*, 1977).

Dalam rangka memperkaya senyawa turunan asam salisilat maka dilakukan sintesis senyawa salisilolpiperidina yang merupakan senyawa turunan asam salisilat golongan amida.

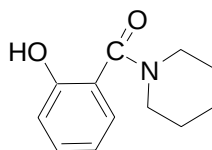
Piperidina merupakan senyawa golongan amina yang analog dengan morfolina. Senyawa ini memiliki aktivitas farmakologi sebagai antihistamin. Contoh obat antihistamin yang termasuk kelas piperidina adalah azatadin maleat, siproheptadin HCl, difenilpiralin HCl dan fenindamin tartrat (Wells *et al.*, 2000).

Pembentukan amida dari asam karboksilat dilakukan dengan mengubah asam karboksilat menjadi asil klorida dalam pelarut organik yang bebas air yang kemudian direaksikan dengan amina membentuk amida (Henrickson, 1980). Pembentukan ikatan amida selain melalui asil klorida juga dapat dengan mereaksikan anhidrida asam karboksilat atau esternya dengan senyawa amina (Hendrickson, 1970). Dibandingkan dengan anhidrida asamnya, asil klorida merupakan senyawa yang lebih reaktif. Oleh karena itu asil klorida merupakan senyawa antara yang paling sering digunakan (Pine, 1986; Mc Murry, 1984).

Berdasarkan hal tersebut maka sintesis salisilolpiperidina diawali dengan pembentukan senyawa salisilol klorida yang merupakan senyawa reaktif melalui reaksi asilasi berupa reaksi klorinasi terhadap asam salisilat dengan pereaksi tionil klorida (SOCl_2) dalam pelarut organik toluena yang relatif aman dengan hasil samping berupa SO_2 dan HCl yang dapat dengan mudah dihilangkan dari senyawa (Bahl, 1981 ; Mitarlis, 2000). Untuk mempercepat reaksi digunakan katalisator *N,N*-dimetilformamida (DMF) (Susilowati, 1991) disamping dilakukan pengadukan dan pemanasan pada suhu tertentu (Finar, 1973 ; Henrickson, 1980).

Salisilol klorida yang terbentuk kemudian direaksikan dengan piperidina sehingga dihasilkan senyawa salisilolpiperidina. Senyawa hasil sintesis dimurnikan kemudian diidentifikasi untuk memastikan bahwa senyawa yang dihasilkan adalah Salisilolpiperidina.

Salisiloilpiperidina sebagai senyawa yang disintesis memiliki rumus struktur sebagai berikut :



Gambar 1.1 Struktur salisiloilpiperidina

Dengan demikian diharapkan dapat disintesis senyawa turunan asam salisilat yaitu salisiloilpiperidina.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka dirumuskan permasalahan yaitu apakah salisiloilpiperidina dapat disintesis dari asam salisilat melalui senyawa antara salisiloilklorida.

1.3 Hipotesis Penelitian

Salisiloilpiperidina dapat disintesis dari asam salisilat melalui senyawa antara salisiloilklorida.

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan mensintesis salisiloilpiperidina dari asam salisilat melalui senyawa antara salisiloilklorida.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memperkaya informasi mengenai sintesis salisiloilpiperidina.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Asam Salisilat

Menurut sejarahnya, asam salisilat merupakan senyawa yang pertama kali digunakan sebagai analgesik. Leroux pada tahun 1827 mengisolasi salisilin dan Pirai pada tahun 1838 mengubahnya menjadi asam salisilat. Mengikuti penemuan ini Cahours pada tahun 1884 memperoleh asam salisilat dari minyak “Wintergreen” (Metil salisilat). Kolbe dan Lautermann (1860) mensintesis asam salisilat dari fenol (Wilson, Gisvold, Doerge, 1971).

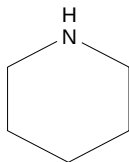
Asam salisilat merupakan suatu senyawa dengan rumus molekul $C_7H_6O_3$ dan berat molekul sebesar 138,12 yang terdiri dari C 60,87%, H 4,38% dan O 34,75%. Senyawa ini berupa serbuk berwarna putih yang hampir tidak berbau, rasa agak manis dan tajam dengan titik leleh 157 – 159 °C. Asam salisilat larut dalam air (1:460), air panas (1:15), aseton (1:3), alkohol (1:2,7), kloroform (1:42), eter (1:3), benzena (1:135), gliserol (1:60), minyak (1:80) dan minyak terpenin (1:52). Kelarutan asam salisilat dalam air dapat ditingkatkan dengan penambahan natrium fosfat, borak, alkali asetat atau sitrat (Budavari dkk, 1996).

2.2 Tinjauan tentang Uraian Bahan

2.2.1 Piperidina

Piperidina atau heksahidropiridina dengan rumus kimia $C_5H_{11}N$ merupakan cairan dengan bau yang khas, terasa seperti sabun. Memadat pada suhu -13 °C-(-)17 °C, memiliki bp_{760} 106 °C, bp_{20} 18 °C, mp -7 °C, dan berat jenis 0,876 dengan berat molekul 85,15. merupakan basa kuat dengan pK (25 °C) 2,80. campur dengan air, alkohol, benzena, dan kloroform.

Struktur kimia piperidina adalah sebagai berikut :



Gambar 2.1. Struktur piperidina

Piperidina disintesis dari pemanasan piperina dengan alkohol-KOH, atau dari siklisasi 1,5 diaminopentana hidroklorida. Piperidina merupakan senyawa yang reaktif (Budavari dkk, 1996).

2.2.2 Tionil Klorida

Tionil klorida dengan rumus molekul SOCl_2 dengan berat molekul 118,98 yang terdiri dari Cl = 59,60%; O = 13,45%; S = 26,95%. SOCl_2 berupa cairan tidak berwarna sampai kuning muda, biasanya digunakan untuk membuat asil klorida dengan mengganti gugus OH atau SH dengan atom klorida, memberikan reaksi dengan pereaksi Grignard untuk membuat sulfoksida. SOCl_2 mempunyai sifat $d_4^{20} = 1,676$; $d_4^{10} = 1,655$; $d_4^{20} = 1,638$. Titik didih pada 760 mmHg = 76 °C, pada 96,6 mmHg = 20 °C. Hidrolisa oleh air akan membentuk SO_2 dan HCl. Larut dalam benzena, kloroform, karbon tetraklorida. Bersifat korosif dan mengiritasi kulit, membran mukosa dan mata (Budavari dkk, 1996).

2.2.3 N,N – Dimetilformamida (DMF)

DMF merupakan senyawa dengan rumus molekul $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$ dan berat molekul sebesar 73,09 yang terdiri dari C = 49,30%; H = 9,65%; N = 19,16% dan O = 21,89%. DMF berupa cairan tidak berwarna sampai sedikit berwarna kuning dengan bau seperti amina. Senyawa ini larut dalam air dan pelarut organik pada umumnya. DMF mempunyai sifat $d_4^{25} = 0,9445$; $n_D^{25} = 1,42803$, titik leleh = -61 °C dengan titik didih pada 760 mmHg = 153 °C, pada 39 mmHg = 76 °C dan pada 3,7 mmHg = 25 °C. DMF digunakan sebagai pelarut dalam berbagai sintesis senyawa organik (Budavari dkk, 1996).

2.2.4 Toluena

Toluena merupakan suatu senyawa dengan nama lain metilbenzena, toluol, fenil metana dan metasida. Toluena ini mempunyai berat molekul 92,14 dengan rumus molekul C_7H_8 yang terdiri atas C = 91,25%; H = 8,75%. Senyawa ini merupakan cairan refraktif yang mudah terbakar dengan bau seperti benzena. Toluena mempunyai sifat $d_4^{20} = 0,866$. Titik leleh = $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$. Titik didih $110,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,4967$. Sedikit larut dalam air dan mudah larut dalam alkohol, $CHCl_3$, eter, aseton, asam asetat glasial dan dalam karbon disulfida. Toluena ini disamping sebagai pelarut dalam sintesis senyawa organik, juga digunakan pada proses ekstraksi komponen-komponen penting dari tanaman (Budavari dkk, 1996).

2.3 Tinjauan tentang Reaksi asilasi

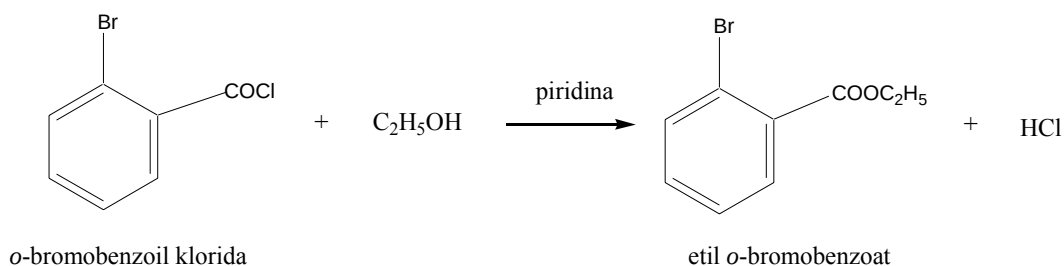
Reaksi asilasi adalah reaksi yang menunjukkan dipindahkannya gugus asil dari satu molekul ke molekul lain.

2.3.1 Macam Reaksi Asilasi

Pada dasarnya ada tiga macam reaksi asilasi (Pine,1988) yaitu :

(1) Asilasi O

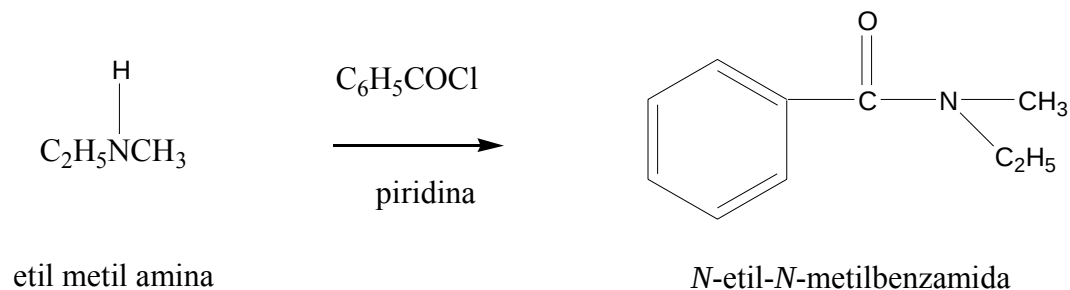
Reaksi substitusi pada gugus karbonil dari suatu asil dengan senyawa yang mempunyai atom O pada gugusnya, dimana gugus asil tersebut berikatan langsung dengan atom O menggantikan atom H dari gugus OH.



Gambar 2.2. Reaksi pembentukan ester

(2) Asilasi N

Reaksi substitusi pada gugus karbonil dari suatu asil dengan senyawa yang mempunyai atom N pada gugusnya, dimana gugus asil tersebut berikatan langsung dengan atom N menggantikan atom H dari gugus NH_2 .

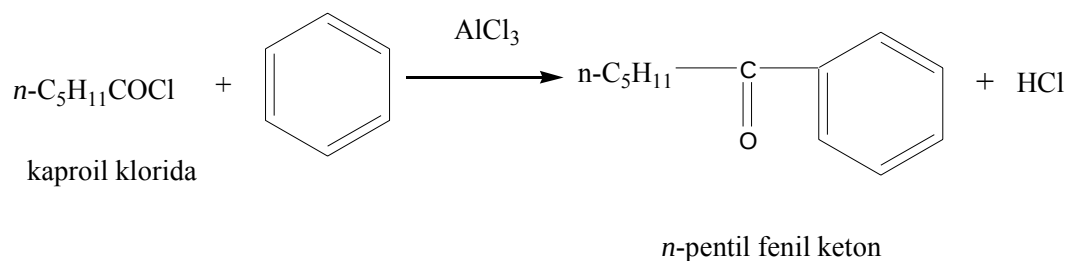


Gambar 2.3. Reaksi pembentukan amida

(3) Asilasi C

Reaksi substitusi pada gugus karbonil dari suatu asil dengan senyawa yang mempunyai atom C pada gugusnya, dimana gugus asil tersebut berikatan langsung dengan atom C.

reaksi asilasi Friedel Crafts.



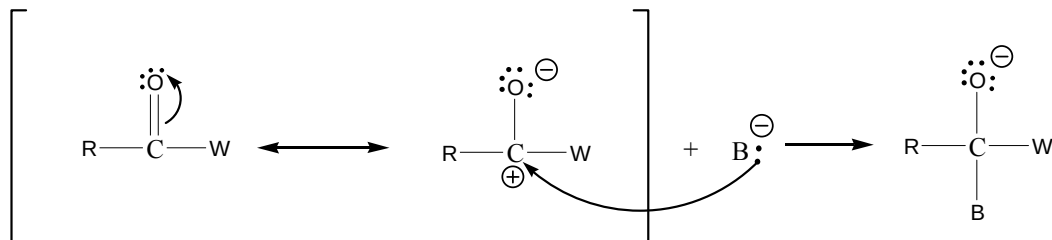
Gambar 2.4. reaksi asilasi Friedel Crafts

2.3.2 Mekanisme Reaksi Asilasi

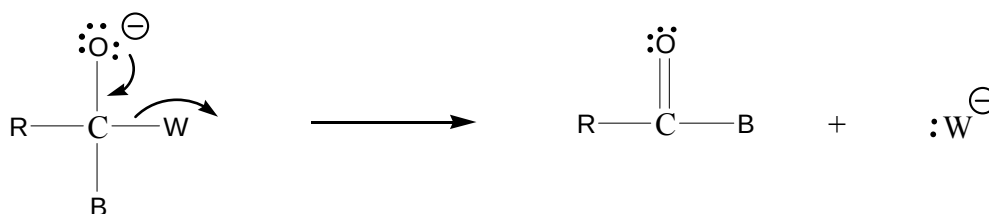
Zat pengasilasi bertindak sebagai elektrofil dan biasanya yang mendapat serangan adalah atom karbon pada gugus karbonil.

Mekanisme reaksi asilasi terjadi melalui dua tahap (Morisson, 1987), yaitu:

Tahap I



Tahap II



Gambar 2.5. Tahapan reaksi asilasi

Pada tahap pertama terjadi penyerangan pada gugus karbonil dan pembentukan hasil antara tetrahedral yang ditunjang oleh :

- (1) halangan sterik relatif terhadap karbonil
- (2) kemampuan atom Oksigen untuk menampung sepasang elektron tambahan sehingga mempermudah penyerangan pada karbon.

Tahap kedua adalah penataan kembali elektron-elektron dan diikuti pengusiran gugus pergi (W) yang tergantung pada kebasaan gugus pergi. Basa yang lemah merupakan suatu gugus pergi yang baik.

Adapun urutan kebasaan gugus pergi adalah :



2.3.3 Macam Zat Pengasilasi

Macam zat pengasilasi yang sering digunakan dalam reaksi asilasi, yaitu : (Hendrickson, *et al*,1970)

(1) Asam karboksilat

Asam karboksilat merupakan zat pengasilasi yang dapat digunakan pada proses asilasi alkohol dan asilasi amina. Meskipun reaksinya berlangsung lambat, tetapi cara ini lebih ekonomis bila dibanding dengan zat pengasilasi lain. Adanya air pada hasil samping reaksi dapat dihilangkan dengan cara destilasi.

(2) Anhidrida asam

Anhidrida asam adalah zat pengasilasi yang baik bila dipakai untuk asilasi alkohol dan amina. Untuk reaksi esterifikasi alkohol dengan menggunakan anhidrida asam, reaksi dapat dipercepat dengan adanya katalis amina tersier seperti piridina.

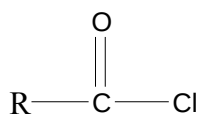
(3) Asil halida

Asil halida dapat dibuat melalui reaksi asam karboksilat dengan halida asam anorganik dimana gugus hidroksil diganti oleh suatu halogen. asil fluorida, asil bromida, asil iodida dapat dibuat dengan cara ini, tetapi senyawa tersebut kurang reaktif dan harganya mahal. Asil klorida adalah senyawa yang sangat reaktif sehingga sering digunakan dalam sintesis asilasi.

2.4 Tinjauan tentang Asil Klorida

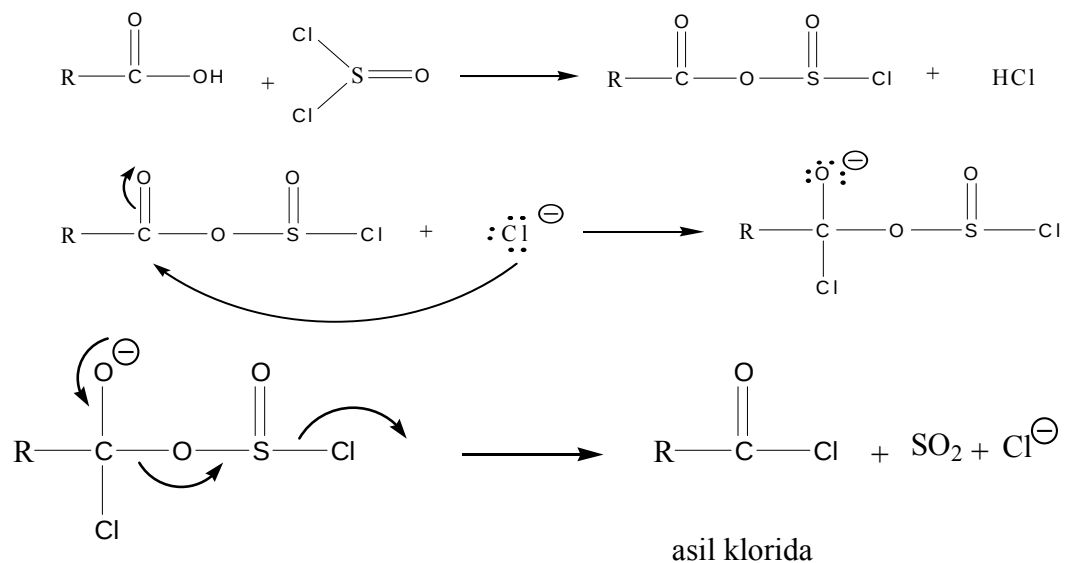
Asil klorida adalah satu-satunya asil halida yang lazim digunakan. Asil klorida dibuat dengan cara substitusi klorida untuk menggantikan gugus hidroksil pada asam karboksilat. Hidroksida merupakan gugus pergi yang kurang baik akan diganti dengan klorida yang merupakan gugus pergi yang lebih baik, sehingga dihasilkan asil klorida yang lebih reaktif. (Pine, 1988; Mc.Murry, 1984)

Substitusi klorida dapat menggunakan pereaksi yang umum digunakan yaitu SOCl_2 , PCl_3 , dan PCl_5 . Meskipun PCl_5 mempunyai kereaktifan paling besar terhadap asam karboksilat, tetapi metode sintesis asil klorida yang paling baik adalah dengan menggunakan SOCl_2 karena hasil sampingnya yang berupa SO_2 dan HCl merupakan gas yang mudah dihilangkan sehingga diperoleh hasil yang relatif bersih (Bahl, 1981 ; Mitarlis, 2000). Struktur dari asil klorida :



Gambar 2.6. Struktur umum asil klorida

Mekanisme reaksi pembentukan asil klorida dari reaksi antara asam karboksilat dengan SOCl_2 adalah sebagai berikut :

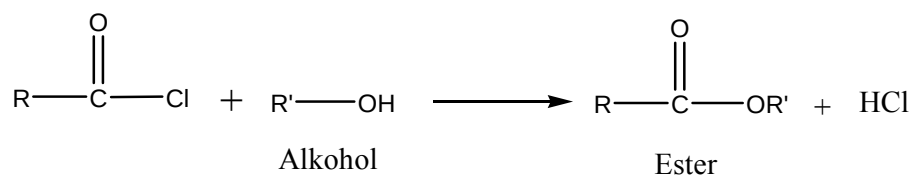


Gambar 2.7. Mekanisme reaksi pembentukan asil klorida

2.5 Reaksi-reaksi Asil Klorida

(1) Reaksi dengan Alkohol

Asil klorida bereaksi dengan alkohol untuk menghasilkan ester dan HCl dalam suatu reaksi yang beranalog langsung dengan hidrolisis.

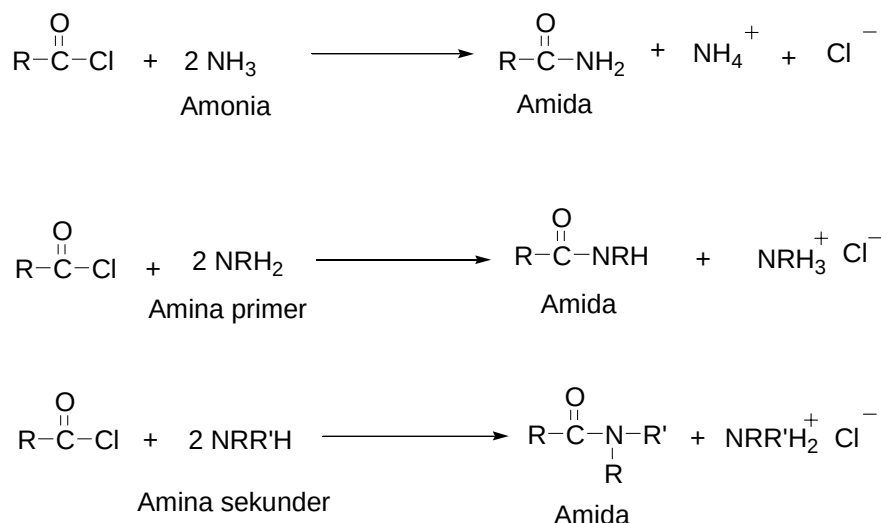


Gambar 2.8. Reaksi dengan alkohol

Biasanya HCl segera dibuang dari dalam campuran reaksi setelah dibentuk, karena HCl dapat bereaksi dengan amonia dan menghasilkan amonia klorida atau alkena dan air. Biasanya suatu amina tersier atau piridina ditambahkan sebagai pengikat HCl hasil reaksi.

(2) Reaksi dengan amonia atau amina

Amonia atau amina merupakan nukleofil yang baik. Seperti nukleofil lain, keduanya juga bereaksi dengan asil klorida menghasilkan amida dan HCl.



Gambar 2.9. Reaksi dengan amonia atau amina

Untuk menghilangkan HCl dapat digunakan suatu basa misalnya amina tersier.

2.6 Tinjauan Umum tentang Uji Kemurniaan

2.6.1 Tinjauan tentang Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi adalah suatu teknik pemisahan campuran zat yang berdasarkan atas perbedaan kecepatan migrasi dari masing-masing komponennya pada fase diam di bawah pengaruh aliran suatu pelarut atau fase gerak. Fase diam yang digunakan dalam Kromatografi Lapis Tipis dapat berupa silika gel, alumina, selulosa, atau kiesel guhr, yang didukung oleh bahan padat untuk membentuk lapisan stabil seperti pelat gelas, plastik atau *aluminium foil*. Sedangkan fase geraknya adalah cairan tunggal, atau cairan kompleks (kombinasi) yang bersifat polar atau non polar dengan perbandingan tertentu.

Kromatografi Lapis Tipis dapat digunakan untuk analisis kualitatif, antara lain pemisahan dan identifikasi komponen-komponen zat dalam campuran,

identifikasi kemurnian suatu zat, dan analisis kuantitatif dari suatu zat baik tunggal maupun campuran. Keuntungan dari metode KLT adalah *solven* yang digunakan sedikit, selain itu polaritas dan campuran *solven* dapat diubah dalam waktu singkat. (Touchstone dan Dobbins, 1983).

Mekanisme terjadinya pemisahan pada kromatografi dapat berdasarkan atas prinsip adsorpsi, partisi, pertukaran ion, maupun fase balik, tergantung pada bahan yang dipakai. Tetapi yang umum adalah atas dasar adsorpsi dan partisi. Mekanisme proses adsorpsi adalah apabila suatu campuran zat diteteskan pada lempeng fase diam, maka semua zat akan diadsorpsi. Karena kekuatan adsorpsi antar molekul masing-masing zat dengan fase diam berbeda-beda, maka bila kemudian dilewatkan cairan pengelusi atau fase gerak, molekul zat yang diadsorpsi paling lemah oleh fase diam akan terlepas lebih dulu sehingga akan membentuk noda yang paling atas, selanjutnya diikuti noda-noda dari molekul zat yang teradsorpsi paling kuat oleh fase diam. Untuk molekul zat yang teradsorpsi paling kuat oleh fase diam akan membentuk noda yang paling rendah.

Mekanisme proses partisi adalah campuran yang akan dipisahkan didistribusikan diantara dua fase cair yang tidak saling campur. Hal ini berdasarkan perbedaan kelarutan relatif dari masing-masing komponen di dalam fase diam dan fase gerak.

Sebagai parameter untuk menentukan letak noda pada KLT adalah harga R_f , yaitu hasil bagi jarak noda dari titik awal dengan jarak yang ditempuh eluen dari titik awal.

R_f dirumuskan sebagai berikut :

$$R_f = \frac{\text{Jarak yang ditempuh noda}}{\text{Jarak yang ditempuh eluen}}$$

Setiap zat memiliki harga R_f yang spesifik dengan fase gerak dan fase diam tertentu (Mulja dan Suharman, 1995 ; Stahl, 1969).

2.6.2 Tinjauan tentang Titik Lebur

Titik lebur adalah suhu dimana fase padat dari suatu zat berada dalam kesetimbangan dengan fase cairnya (Hardwood, 1989). Titik lebur digunakan sebagai parameter yang menunjukkan kemurnian suatu senyawa.

Umumnya senyawa organik murni mempunyai titik lebur yang tajam dengan rentang lebur tidak lebih dari 0,5-1,0°C. Ketajaman titik lebur dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain ukuran kristal, jumlah material, kecepatan pemanasan, dan adanya pengotor lain. Adanya pengotor akan menyebabkan titik lebur turun dan memperlebar rentang leburnya.

Dalam penentuan titik lebur senyawa murni, perlu adanya pembanding sebagai penunjang untuk membantu mengidentifikasi senyawa murni tersebut. Jika antara senyawa murni dan senyawa pembanding terdapat perbedaan titik lebur tidak lebih dari 1,0°C, maka dapat dianggap bahwa kedua senyawa tersebut sama (Vogel, 1968).

2.7. Tinjauan Umum tentang Identifikasi

2.7.1 Spektrofotometri Infra Merah (IR)

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

Analisis senyawa dengan menggunakan spektrofotometri infra merah didasarkan pada vibrasi dari gugus fungsional dari suatu senyawa. Bila sinar infra merah dengan bilangan gelombang $650\text{--}4000\text{cm}^{-1}$ diabsorpsi 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 dkk, 1992).

Ada dua tipe vibrasi molekul, yaitu vibrasi ulur (stretching) dan tekuk (bending), vibrasi ulur adalah gerakan teratur sepanjang sumbu ikatan seperti berkurang atau bertambahnya jarak antar atom dalam molekul. Vibrasi ulur dibedakan menjadi vibrasi ulur simetri dan vibrasi ulur tidak simetri. Vibrasi tekuk adalah perubahan sudut ikatan antara ikatan-ikatan atom dalam molekul. Dikenal empat macam vibrasi tekuk, yaitu “twisting”, “rocking”, “wagging”, dan “scissoring”.

Agar dapat terjadi absorpsi sinar 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 dalam spektrum infra merah dibagi dalam beberapa daerah yaitu :

1300 – 4000 cm^{-1} : daerah untuk identifikasi gugus fungsi

600 – 1300 cm^{-1} : daerah sidik jari

Pada daerah ini biasanya korelasi antara suatu pita dengan gugus fungsional spesifik tidak dapat ditarik dengan cermat, akan tetapi tiap senyawa organik mempunyai serapan yang unik pada daerah ini.

Daerah-daerah diatas dibagi lagi menjadi (Silverstein dkk, 1992) :

- (1) 2500 – 4000 cm^{-1} : daerah vibrasi ulur hidrogen dengan massa atom lebih kecil dari 19 misalnya OH, NH, $\equiv\text{CH}$, $=\text{CH}_2$, dan $-\text{CH}_3$.
- (2) 1540 – 2500 cm^{-1} : daerah tak jenuh yaitu 2000 – 2500 cm^{-1} untuk ikatan rangkap tiga ($\text{N}\equiv\text{N}$) dan 1540 – 2000 cm^{-1} untuk daerah ikatan rangkap dua ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$)
- (3) 1540 – 1650 cm^{-1} : untuk lingkaran aromatik

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 dalam Nujol
- (2) Cairan : ditetaskan pada pellet KBr yang telah dibuat.

Hubungan antara gugus fungsi suatu senyawa dengan frekuensi (panjang gelombang) dapat dilihat pada tabel berikut (Harborne, 1982) :

Tabel II.1 korelasi gugus fungsi suatu senyawa dengan frekuensi (bilangan gelombang)

Jenis vibrasi	Bil. Gelombang (cm^{-1})	Panjang gelombang (μm)	intensitas
CH_3 (tekuk)	1450-1375	6,90-7,27	Sedang
CH_2	1465	6,83	Sedang
Alkena (ulur)	3100-3000	3,32-3,33	Sedang
Alkena (keluar bidang)	1000-650	10,0-15,30	Kuat
Aromatik (ulur)	3150-3050	3,17-3,28	Kuat
Aromatik (keluar bidang)	900-690	11,0-14,50	Kuat
Aldehida	2900-2800	3,45-3,57	Lemah
	2800-2700	3,57-3,70	Lemah
$\text{C}=\text{C}$ alkena	1680-1600	5,95-6,25	Sedang-lemah
Aromatik	1600-1475	6,24-6,78	Sedang-lemah
$\text{C}=\text{O}$ aldehida	1740-1720	5,75-5,81	Kuat
O-H alkohol, fenol, bebas	3500-3200	2,74-2,78	Sedang

2.7.2 Tinjauan tentang Spektrofotometri ^1H -Resonansi Magnet Inti (^1H NMR)

Spektroskopi ^1H -Resonansi Magnet Inti merupakan metode yang penting dalam identifikasi struktur karena dapat memberikan informasi tentang lingkungan kimia dari atom hidrogen, jumlah atom hidrogen dalam setiap lingkungan dan struktur gugus yang berdekatan dengan setiap atom hidrogen.

Hal-hal yang harus diperhatikan dalam analisis stuktur dengan metode spektroskopi resonansi magnet inti adalah :

(1) Pembelahan spin-spin, yang disebabkan oleh berbagai orientasi spin satu inti karena orientasi dari proton yang berdekatan.

(2) Tetapan gandeng spin-spin, yaitu jarak antara struktur halus sinyal resonansi. Nilai tetapan ini tergantung pada inti-inti yang berinteraksi.

(3) Jumlah puncak dan perbandingan luas di bawah puncak yang terlibat dalam struktur halus serapan suatu inti.

Jumlah puncak yang terlihat dalam struktur halus sebuah pita serapan = $2nI+1$

n = jumlah inti yang menyebabkan pembelahan

I = bilangan kuantum spin-spin inti yang menyebabkan pembelahan

Perbandingan luas di bawah puncak = $(X+I)^m$

m = jumlah puncak -1

(4) Sistem interaksi antar proton

Untuk menunjukkan letak proton, digunakan parameter geseran kimia (δ), yang merupakan fungsi dari kerapatan elektron di sekitar proton. Geseran kimia dipengaruhi oleh efek induksi gugus-gugus melalui ikatan kimia di sekeliling proton dan medan magnet. Ikatan kimia menghasilkan medan magnet yang bekerja melalui ruang dan bersifat anisotrop (tidak simetris), yang dapat memperkuat atau menentang medan magnet di sekitar proton tetangga. Proton dalam daerah yang efek anisotropnya memperkuat medan magnet, menimbulkan efek perisai yang menyebabkan pergeseran resonansi proton ke medan magnet yang lebih rendah (harga δ lebih tinggi). Proton dalam daerah yang anisotropnya menentang medan magnet, menimbulkan efek perisai yang menyebabkan pergeseran resonansi proton ke medan magnet yang lebih tinggi (harga δ lebih rendah). Resonansi proton di daerah tertentu pada spektrum resonansi magnet inti dapat memberikan petunjuk jenis proton tertentu (Silverstein dkk,1986).

2.7.3 Tinjauan tentang Spektrometri Massa

Spektrometer massa merupakan instrument yang akan memilah molekul (ion) gas yang masuk berdasarkan massanya. Ada beberapa tipe spektrometer

massa, namun semuanya mengandung komponen-komponen yang memiliki fungsi sebagai berikut :

- (1). Ionisasi sampel
- (2). Percepatan ion-ion dengan medan listrik
- (3). Dispersi ion-ion berdasarkan harga rasio massanya
- (4). Deteksi ion-ion dan produksi sinyal listrik yang berhubungan

Pada spektrometer massa, molekul dibombardir dengan energi tertentu (6- 14 eV) menghasilkan partikel-partikel bermuatan yang disebut radikal positif. Molekul yang kehilangan 1 elektron, membentuk ion molekul atau ion induk (M^*) yang selanjutnya dianalisis sebagai massa molekul relatif (M_r) dan molekul-molekul ini pecah lagi menjadi ion-ion pecahan yang lebih kecil (fragmen). Ion-ion ini dipisahkan berdasarkan angka perbandingan massa/muatan (m/z) yang jumlahnya relatif khas untuk setiap komponen atau isomernya (Ewing, 1975; Silverstein dkk, 1986).

Tabel II.2 Fragmen (pecahan) yang umum dari suatu komponen dari massa/muatan (Sastrohamidjojo, 1985)

Fragmen	m/z	Fragmen	m/z	Fragmen	m/e
CH_3	15	CH_3CH_2	29	CHO	29
NO	30	CH_3OH	31	C_3H_3	39
$CH_2=CH-CH_2\cdot$	43	CH_3CO	43	COOH	45
NO_2	46	C_4H_7	55	C_4H_6	56
C_4H_9	57	C_2H_5OH	57	$CH_2C(OH)_2$	60
C_5H_5	65	C_6H_5	77	C_7H_7	91
C_6H_6N	92	C_7H_5O	105	I	127

BAB III

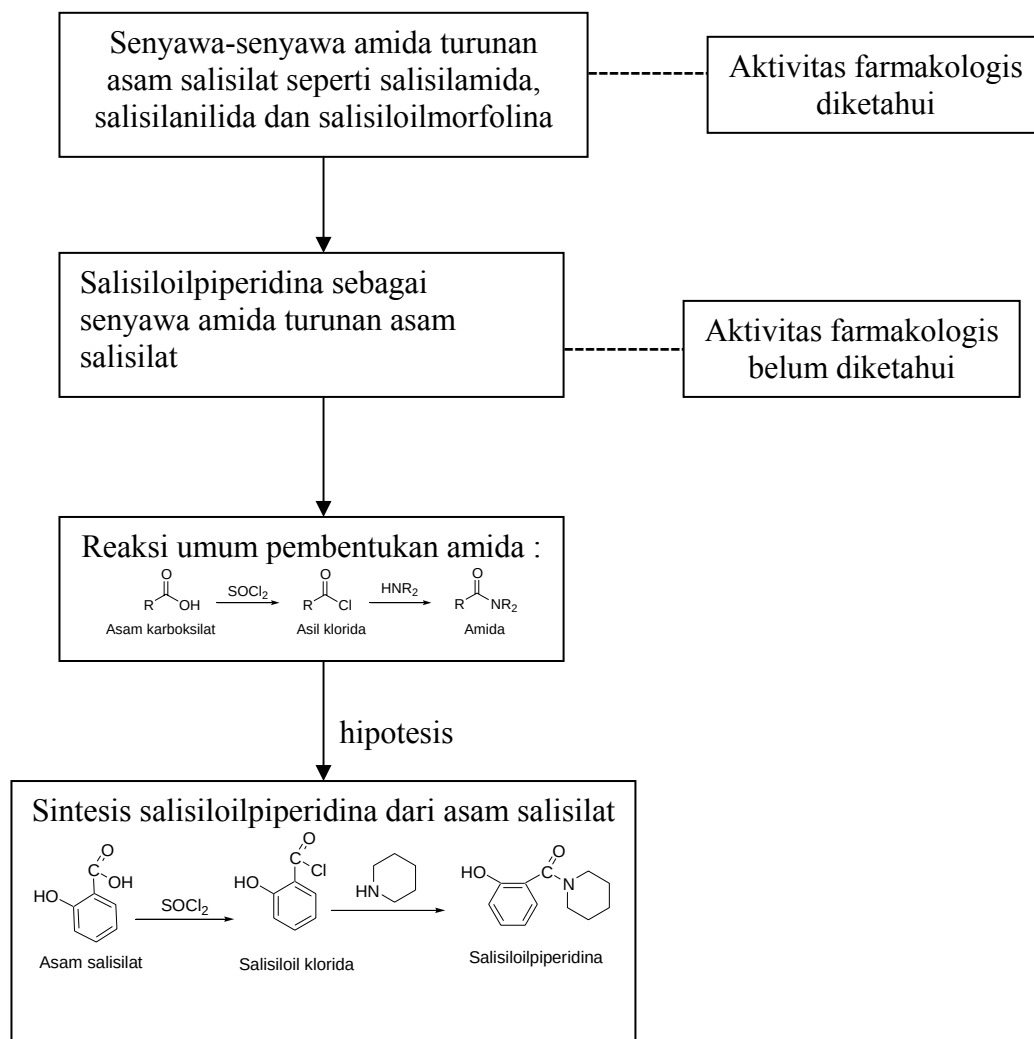
KERANGKA KONSEPTUAL

Salisilamida, salisilanilida dan salisilolmorfolina merupakan senyawa-senyawa turunan asam salisilat golongan amida yang telah dikenal luas memiliki aktivitas farmakologi. Salisilamida merupakan senyawa dengan aktivitas analgesik-antipiretik, salisilanilida memiliki aktivitas sebagai antifungi dan antelmintik, sedangkan salisilolmorfolina berfungsi sebagai koleretik (Foye, 1995; Singh *et al.*, 1997).

Salisilolpiperidina merupakan senyawa amida turunan dari asam salisilat yang menarik untuk diketahui aktivitas farmakologinya. Karena tidak tersedianya salisilolpiperidina di pasaran maka perlu dilakukan sintesis untuk menghasilkan senyawa ini, di samping itu juga karena adanya keterbatasan informasi tentang sintesis salisilolpiperidina maka perlu untuk mencari metode sintesis guna menghasilkan salisilolpiperidina. Namun karena adanya keterbatasan waktu dan biaya maka dalam penelitian ini hanya dilakukan sintesis salisilolpiperidina.

Pembentukan amida dari asam karboksilat dapat dilakukan dengan mengubah asam karboksilat menjadi asil klorida yang kemudian direaksikan dengan amina membentuk amida (Henrickson, 1980). Pembentukan asil klorida dilakukan dengan mereaksikan asam karboksilat dengan tionil klorida di mana dihasilkan hasil samping berupa SO_2 dan HCl yang mudah dihilangkan dari campuran hasil reaksi (Bahl, 1981; Mitarlis, 2000).

Berdasarkan uraian di atas dapat dihipotesiskan bahwa salisilolpiperidina dapat disintesis dari asam salisilat. Dilakukan dengan mengubah terlebih dahulu asam salisilat menjadi salisilolklorida dengan pereaksi tionil klorida, kemudian salisilolklorida yang terbentuk direaksikan dengan piperidina yang merupakan senyawa amina membentuk salisilolpiperidina.



Gambar 3.1. Skema kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Bahan

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

- Asam salisilat (E Merck)
- Piperidina (Fluka Chemika)
- Tionil klorida (E Merck)
- *N,N* Dimetilformamida (Aldrich)
- Toluena (E Merck)
- HCl 0,1 N (E Merck)
- Pelat silika GF₂₅₄ (E Merck)
- Pelarut untuk KLT : *n* - heksana dan etil asetat (E Merck)
- Aquadest

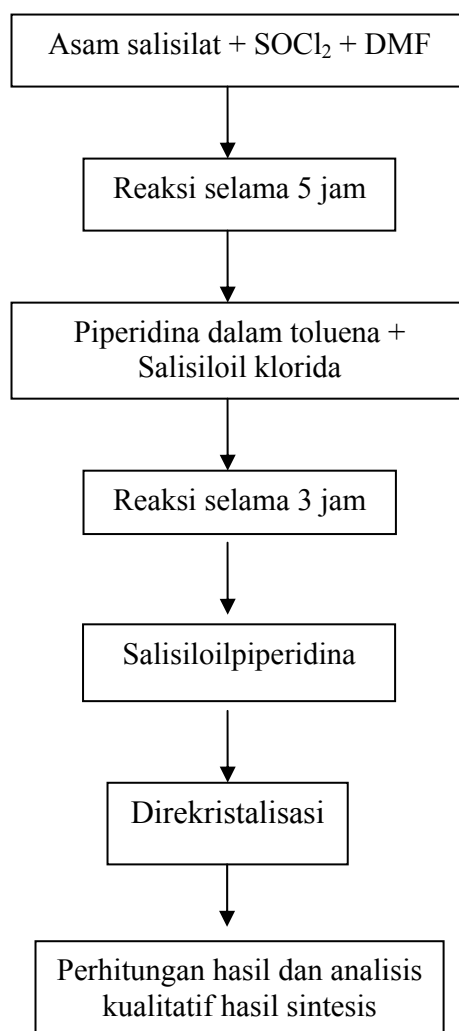
4.2 Alat

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

- Seperangkat alat KLT
- Seperangkat alat refluks
- Penangas air (*Water bath*)
- Lampu U V 254 nm
- Alat gelas berbagai ukuran
- Rotavapour Heidolph Instrumental Laborata 4000-*efficient*
- *Electrothermal Mel-Temp*
- Spektrofotometer Jasco FT / IR 5300
- Spektrometer Hitachi FT-NMR R-1900
- Spektrometer massa Finnigan MAT –GCQ
-

4.3 Rancangan Penelitian

Ditimbang asam salisilat 0,500 gram (3,62 mmol) dilarutkan dalam 70 ml toluena, kemudian direaksikan dengan SOCl_2 0,5 ml (6,88 mmol) dan DMF 0,05 ml (0,65 mmol) selama 5 jam pada suhu $50 - 60^\circ\text{C}$ untuk menghasilkan salisilol klorida. Selanjutnya salisilol klorida hasil reaksi direaksikan dengan piperidina 2 ml (20,58 mmol) dalam toluena 5 ml pada suhu $50 - 60^\circ\text{C}$ selama 3 jam. Padatan yang terbentuk, kemudian dicuci dengan HCl 0,1 N dan air serta dilakukan rekristalisasi dengan *n*-Heksana-Etil asetat.



Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian

4.4. Sintesis Salisilolpiperidina (Susilowati,1991)

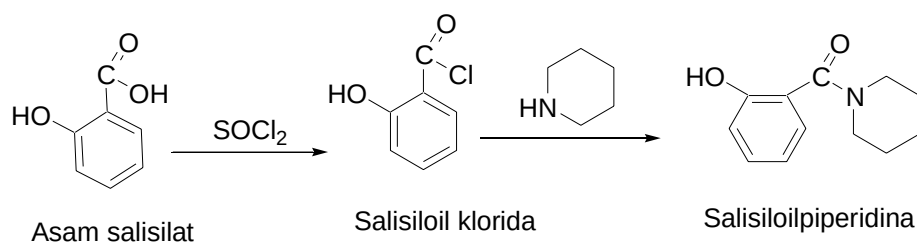
4.4.1. Pembentukan Senyawa Salisilol Klorida

Kedalam labu alas bulat yang telah dicuci dan bebas air, dimasukkan 0,500 gram asam salisilat (3,62 mmol) kemudian dilarutkan dalam 70 ml toluena sambil di stirrer sampai asam salisilat benar – benar larut, setelah itu ditambahkan SOCl_2 0,5 ml (6,88 mmol) dan DMF 0,05 ml (0,65 mmol). Campuran dalam labu selanjutnya direfluks selama 5 jam dengan kontrol suhu 50 – 60 °C.

4.4.2 Pembentukan Senyawa Salisilolpiperidina

Dalam labu alas bulat yang berisi piperidina 2 ml (20,58 mmol) dalam toluena 5 ml, dimasukkan tetes demi tetes salisilklorida yang telah terbentuk, kemudian campuran di refluks kembali dengan pengadukan selama 3 jam. Setelah itu di rotavapour untuk menghilangkan toluena sehingga didapatkan hasil yang berupa padatan. Padatan tersebut kemudian dicuci dengan HCl 0,1 N untuk menghilangkan sisa piperidina yang tidak bereaksi lalu dilakukan pencucian dengan aquadest. Pemurnian padatan dilakukan dengan cara rekristalisasi menggunakan *n*-Heksana-etil asetat.

4.5 Reaksi Pembentukan Salisilolpiperidina



Gambar 4.2. Reaksi pembentukan salisilolpiperidina

4.6. Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis

4.6.1. Analisis dengan Kromatografi Lapis Tipis

Analisis secara kromatografi lapis tipis (KLT) dilakukan dengan menggunakan pelat silika gel GF₂₅₄ dan pipa kapiler 2 μ l. Sebelum dilakukan analisis terlebih dahulu dilakukan penjenjuran bejana kromatografi dengan sistem fase gerak heksana : etil asetat (3 : 1). Senyawa hasil sintesis ditotolkan pada pelat dengan pembanding asam salisilat dan piperidina, selanjutnya pelat kromatografi dimasukkan dalam bejana kromatografi dan dilakukan elusi dengan fase gerak. Setelah elusi pelat dikeringkan dilihat nodanya pada lampu UV. Untuk mempermudah pengamatan pada lampu UV sebelumnya pelat KLT disemprot dengan penampak noda anisaldehyda.

4.6.2 Analisis dengan Titik Lebur

Penentuan titik lebur dilakukan dengan alat *Electrothermal Mel-Temp*. Pipa kapiler yang salah satu ujungnya tertutup diisi zat hasil sintesis dengan cara menekan pipa kapiler pada serbuk yang telah dihaluskan sampai pipa terisi ± 2 mm. Pipa kapiler dimasukkan ke dalam alat dan suhu diamati saat zat mulai melebur sampai melebur semuanya.

4.7. Identifikasi Senyawa Hasil Sintesis

4.7.1 Identifikasi dengan Spektroskopi Infra Merah

Zat hasil pemurnian dicampur homogen dengan serbuk kering kalium bromida dalam mortir agate. Campuran dimasukkan dalam alat pembuat pelet dengan pengempaan menggunakan hampa udara dengan tekanan tinggi. Pelet dimasukkan dalam *sample holder* dan spektrumnya direkam dengan menggunakan alat spektrofotometer FT /IR. Diamati spektrum yang terekam pada bilangan gelombang 650 -4000 cm^{-1} .

4.7.2 Identifikasi dengan Metode Spektroskopi ^1H – Resonansi Magnet Inti

Sedikit sampel dilarutkan dalam CDCl_3 , kemudian ditambahkan tetrametilsilana (TMS) sebagai standar internal. Sampel dimasukkan dalam tabung NMR dengan diameter 5 mm. Tabung diletakkan diantara 2 magnet utara dan selatan, kemudian direkam.

4.7.3 Identifikasi dengan Spektrometer Massa

Zat hasil pemurnian dimasukkan ke dalam ruang pengion. Dalam ruang pengion, zat ditembak dengan berkas elektron dengan arah tegak lurus dari suatu filamen panas. Ion-ion positif yang terbentuk akan terpisah, masing-masing berdasarkan harga m/z dan oleh perekam akan dicatat sebagai puncak-puncak pada spektrum spektrometer massa.

4.8. Analisis Data

4.8.1. Perhitungan Persentase Hasil Sintesis

Zat hasil sintesis dihitung persentasenya dengan menggunakan rumus :

$$\frac{\text{berat senyawa hasil reaksi percobaan}}{\text{berat senyawa hasil reaksi teoritis}} \times 100 \%$$

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Sintesis Salisilolipiperidina

Sintesis senyawa salisilolipiperidina mengikuti cara kerja pada bab 4.4 melalui reaksi asilasi dengan material awal asam salisilat. Senyawa salisilolipiperidina hasil sintesis berupa kristal berwarna putih yang tidak berbau. Tidak larut dalam air dan heksana, sedikit larut dalam eter, etil asetat dan larut dalam etanol.

Pemurnian senyawa dilakukan dengan cara rekristalisasi menggunakan heksana-etil asetat. Hasil sintesis yang didapat sebesar 32% dari hasil teoritis yang bisa dilihat pada tabel V.1 berikut ini :

Tabel V.1 Hasil sintesis senyawa salisilolipiperidina

Replikasi	Berat hasil teoritis	Berat hasil sintesis	Persentase hasil (%)
I	0,747 g	0,228 g	31
II	0,743 g	0,238 g	32
III	0,747 g	0,253 g	34
		Rata-rata	32

Hasil sintesis yang didapat kemudian dianalisa dengan kromatografi lapis tipis dan didapatkan satu noda dengan R_f yang berbeda dengan material awalnya yaitu asam salisilat.

5.2 Penentuan kemurnian Salisilolipiperidina secara KLT

Penentuan kemurnian secara KLT dilakukan sesuai dengan cara kerja pada bab 4.6.1. Harga R_f dari pemeriksaan dengan KLT dapat dilihat pada tabel V.2.

Tabel V.2 Harga Rf salisiloilpiperidina secara KLT

Jenis eluen	Jenis pelarut	Harga Rf salisiloilpiperidina	Harga Rf asam salisilat	Warna noda
Heksana-etil asetat (3:1)	Eter	0,31	0,42	ungu
Heksana-etil asetat-aseton (13:3:1)	Eter	0,30	0,36	ungu
Kloroform-metanol (10:1)	Eter	0,79	0,64	ungu

5.3 Penentuan Titik Lebur Salisiloilpiperidina

Penentuan titik lebur senyawa hasil sintesis dilakukan sesuai cara kerja pada bab 4.6.2. Hasil pengamatan titik lebur salisiloilpiperidina dapat dilihat pada tabel V.3

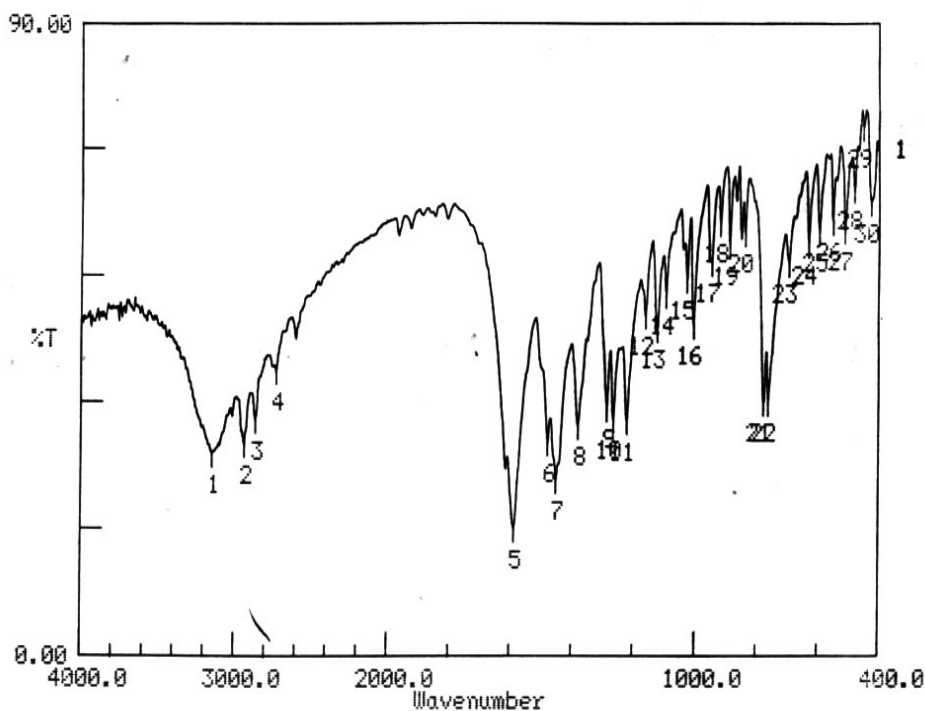
Tabel V.3 Hasil pengamatan titik lebur salisiloilpiperidina

Replikasi	Titik lebur (°C)	Rata-rata (°C)
I	134-136 134-136 134-136	134-136
II	134-136 134-136 134-136	134-136
III	134-136 134-136 134-136	134-136
	Rata-rata	134-136

5.4 Identifikasi dengan Metode Spektrofotometri Infra Merah

Identifikasi dengan spektrofotometer infra merah dilakukan sesuai dengan cara kerja pada bab 4.7.1

Spektrum infra merah salisilolpiperidina hasil sintesis dapat dilihat pada gambar 5.1. Gugus-gugus yang terdapat pada spektrum infra merah salisilolpiperidina dapat dilihat pada tabel V.4.



Condition
upper 90.00 lower 0.00 depth 2.00

Peak table

1: 3148.11(28.8)	2: 2935.92(30.1)	3: 2864.55(33.6)
4: 2727.59(40.5)	5: 1587.56(18.0)	6: 1477.61(30.3)
7: 1450.60(25.0)	8: 1379.23(32.7)	9: 1286.64(35.2)
10: 1265.42(33.7)	11: 1221.05(33.4)	12: 1163.18(48.5)
13: 1122.67(46.6)	14: 1093.74(51.5)	15: 1026.22(53.6)
16: 1003.07(47.1)	17: 945.20(56.0)	18: 918.20(61.7)
19: 887.34(58.4)	20: 837.18(60.2)	21: 775.45(36.1)
22: 760.02(36.1)	23: 694.44(55.9)	24: 628.85(58.6)
25: 594.13(60.4)	26: 549.76(61.9)	27: 511.18(60.6)
28: 480.32(66.4)	29: 449.45(75.1)	30: 424.38(64.5)

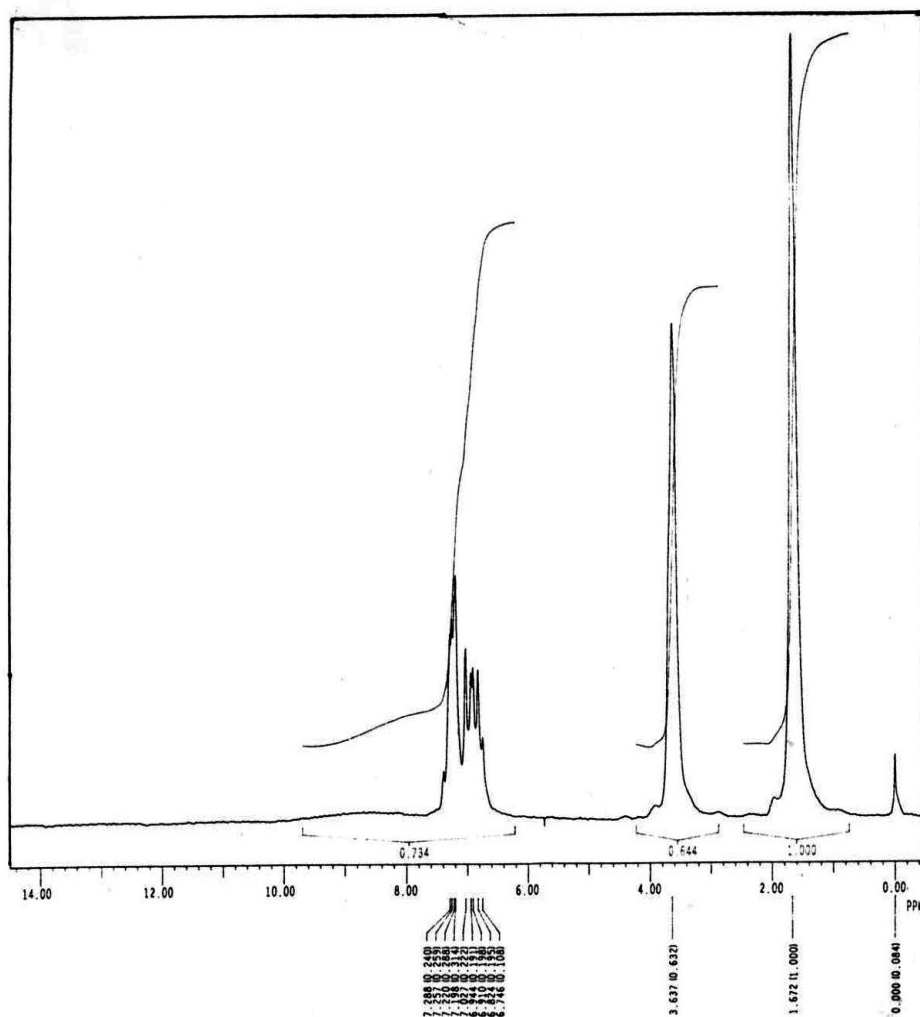
Gambar 5.1 Spektrum infra merah salisilolpiperidina hasil sintesis

Tabel V.4 Gugus-gugus yang terdapat pada spektrum infra merah senyawa salisilolipiperidina

Gugus	Bilangan gelombang teoritis (cm⁻¹)	Bilangan gelombang salisilolipiperidina	Puncak
C=O ulur	1710-1680	1588	Tajam
C-H aromatis	900-690	945	Tajam
C=C aromatis	1600-1450	1451	Tajam
C-C cincin ulur	1500-1400	1478	Tajam
C-C alifatis	1200-800	1123 1094	Tajam
C-H alifatis	3000-2840	2938	Tajam
O-H fenol	3500-3200	3148	lebar
C-N alifatis	1220-1020	1003	Tajam

5.5 Identifikasi dengan Metode Spektroskopi NMR

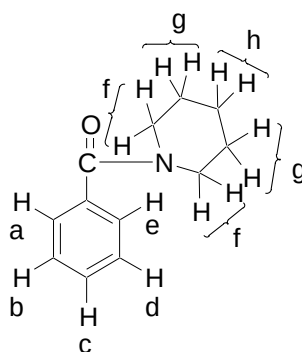
Identifikasi dengan metode spektroskopi NMR dilakukan seperti cara kerja pada bab 4.7.2. Hasil penentuan spektrum ^1H dapat dilihat pada gambar 5.2. Posisi relatif absorpsi ^1H dalam spektrum NMR dapat dilihat pada tabel V.5



Tabel V.5 Posisi relatif absorpsi ^1H dalam spektrum NMR

Posisi relatif absorpsi ^1H	Pergeseran kimia teoritis δ (ppm)	Pergeseran kimia data δ (ppm)	Multiplisitas	Jumlah atom H
H aromatik (b,c,d,e)	8-6	7,29-6,75	Multiplet	4
H fenol (a)	9,25	8,2-9,6	Singlet lebar	1
H metilen (f)	3- 0,5	3,64	Singlet lebar	4
H metilen (g,h)	3-0,5	1,67	Singlet lebar	6

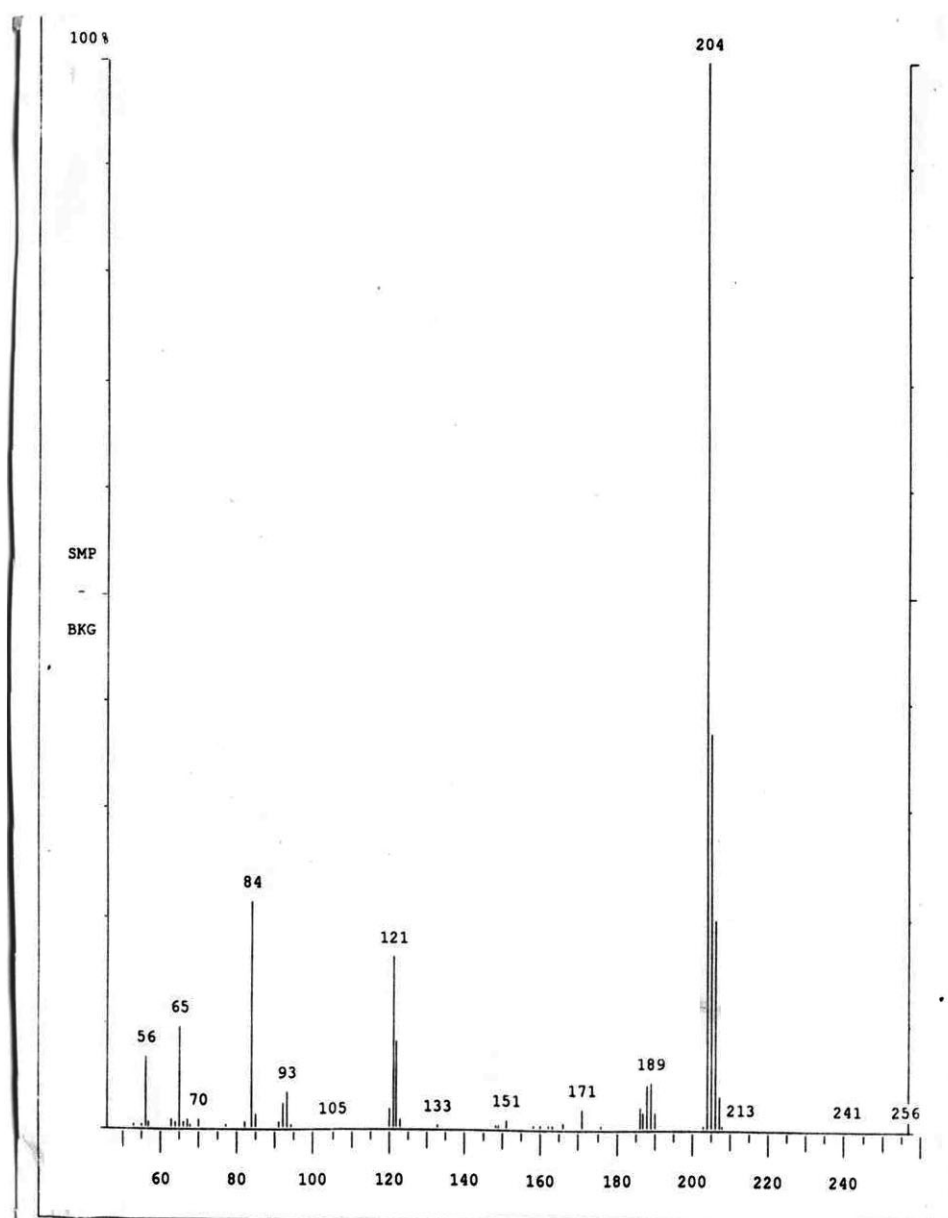
Data spektrum ^1H NMR dari senyawa hasil sintesis menunjukkan adanya atom proton pada gugus aromatik, fenol dan gugus amina siklik. Spektrum ini identik dengan literatur yang didapatkan.

**Gambar 5.3 Letak dan jumlah proton salisilolipiperidina**

5.6 Identifikasi dengan Metode Spektrometri Massa

Identifikasi dengan metode spektrometri massa dilakukan sesuai cara kerja pada bab 4.7.3.

Hasil analisa dengan spektrometer massa diperoleh data pola fragmentasi m/z 204, 189, 188, 121, 93, 84. Spektrum massa salisilolipiperidina hasil sintesis dapat dilihat pada gambar 5.4.



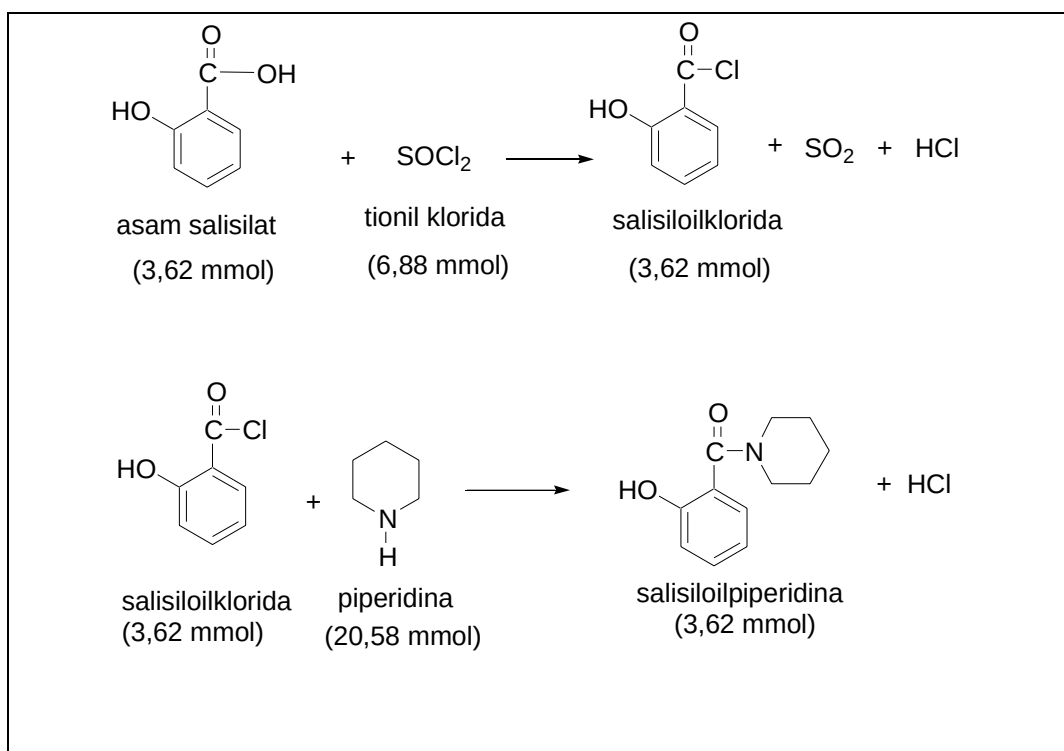
Gambar 5.4 Spektrum massa salisilolipiperidina hasil sintesis

BAB VI

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan sintesis senyawa salisiloilpiperidina yang merupakan senyawa turunan asam salisilat golongan amida. Pembentukan senyawa salisiloilpiperidina dilakukan melalui senyawa antara salisiloilklorida yang bersifat reaktif. Penelitian ini dilakukan melalui dua tahap, tahap pertama adalah pembentukan senyawa salisiloilklorida dan tahap kedua adalah pembentukan senyawa salisiloilpiperidina dari salisiloilklorida yang direaksikan dengan piperidina.

Reaksi yang terjadi pada sintesis salisiloilpiperidina adalah sebagai berikut:



Gambar 6.1 Reaksi sintesis salisiloilpiperidina

Pembentukan salisiloilklorida dilakukan dengan cara merefluks asam salisilat dalam toluena yang direaksikan dengan tionil klorida pada suhu 50-60 °C selama 5 jam dengan menggunakan katalis DMF, kemudian salisiloilklorida yang terbentuk direaksikan dengan piperidina dalam pelarut toluena dan direfluks lagi selama 3 jam pada suhu 50-60 °C. Pada pembentukan salisiloilpiperidina, piperidina dibuat berlebih karena selain berfungsi sebagai pereaksi, piperidina juga berfungsi sebagai penangkap HCl.

Setelah direaksikan selama 3 jam kemudian dilakukan destilasi dengan rotavapour untuk menghilangkan toluena, terbentuk endapan coklat yang kemudian dicuci dengan HCl 0,1 N untuk menghilangkan kelebihan piperidina, pencucian dilakukan sampai terbentuk endapan putih yang tidak berbau lalu dicuci dengan air untuk menghilangkan sisa HCl.

Kristal yang didapat kemudian dikeringkan dalam oven dan ditimbang. Selanjutnya dilakukan pemurnian senyawa dengan rekristalisasi menggunakan heksana-etil asetat. Rekristalisasi dilakukan dengan melarutkan senyawa dalam etil asetat panas sampai tepat larut, kemudian ditambahkan heksana sampai tepat keruh, kemudian campuran dibiarkan semalam didalam lemari es hingga terbentuk kristal. Kristal yang didapat kemudian disaring dan dikeringkan lalu ditimbang. Selanjutnya dilakukan perhitungan hasil sintesis dan analisis secara kualitatif terhadap hasil sintesis.

Sintesis salisiloilpiperidina dilakukan sebanyak tiga kali dengan reaksi dua tahap yang telah dilakukan memberikan persentase hasil rata-rata 32 %. Hanya didapatkan hasil sebesar 32 % karena adanya senyawa hasil sintesis yang hilang selama rekristalisasi, dimana ada sebagian senyawa yang larut di dalam pelarut yang digunakan.

Besarnya hasil yang diperoleh tergantung pada kesempurnaan reaksi pembentukan senyawa antara salisiloilklorida dengan demikian sangat dipengaruhi oleh lamanya pemanasan atau refluks yang dilakukan pada saat pembentukan salisiloilklorida.

Uji kemurnian terhadap senyawa hasil sintesis dilakukan secara kromatografi lapis tipis dengan fase diam silika gel GF₂₅₄. Uji ini dilakukan pada tiga eluen yang memiliki kepolaran yang berbeda. Sebagai pembanding digunakan

bahan awal asam salisilat. Tiga eluen yang digunakan adalah heksana-etil asetat (3:1), heksana-etil asetat-aseton (13:3:1), dan kloroform-metanol (10:1). Dari tabel hasil penelitian pada bab 5.2 dapat dilihat bahwa pada ketiga macam eluen yang digunakan tersebut didapatkan satu noda, dengan demikian dapat disimpulkan bahwa senyawa salisilolpiperidina hasil sintesis murni secara kromatografi lapis tipis. Ketiganya juga memiliki R_f yang berbeda dengan bahan awal asam salisilat, hal ini menunjukkan bahwa telah terbentuk senyawa baru yang berbeda dengan bahan awal.

Uji kemurnian lain yang dilakukan adalah pemeriksaan titik lebur. Berdasarkan hasil penelitian pada bab 5.3 dapat dilihat bahwa titik lebur senyawa hasil sintesis adalah 134-136 °C, dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa senyawa tersebut murni. Titik lebur bahan awal asam salisilat adalah 157-159 °C, perbedaan titik lebur ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis tersebut berbeda dengan bahan awal. Pengukuran titik lebur dilakukan tanpa koreksi. Selama pengukuran titik lebur udara sangat berpengaruh terhadap hasil karena udara merupakan penghantar panas yang jelek, maka titik lebur yang didapatkan akan lebih rendah dari titik lebur yang sesungguhnya. Tebal kaca kapiler juga mempengaruhi hasil pengukuran, hasil titik lebur yang diperoleh akan lebih rendah dari yang sesungguhnya.

Analisis selanjutnya yang dilakukan terhadap senyawa hasil sintesis adalah analisis secara spektrofotometri FT-IR, analisis ini berguna untuk mengetahui adanya gugus-gugus fungsi dari suatu senyawa. Pemeriksaan senyawa hasil sintesis dilakukan dengan membandingkan bilangan gelombang gugus-gugus fungsi senyawa hasil sintesis yang telah dianalisis secara spektrofotometri FT-IR dengan bilangan gelombang gugus-gugus fungsi yang seharusnya ada pada senyawa hasil sintesis secara teoritis. Secara teoritis gugus-gugus yang terdapat pada senyawa salisilolpiperidina adalah C=O memberikan serapan pada bilangan gelombang 1710-1680 cm^{-1} , C-H aromatis pada bilangan gelombang 900-690 cm^{-1} , C=C aromatis pada bilangan gelombang 1600-1450 cm^{-1} , C-C cincin ulur pada bilangan gelombang 1500-1400 cm^{-1} , C-C alifatis pada bilangan gelombang 1200-800 cm^{-1} , C-H alifatis pada bilangan gelombang 3000-2840 cm^{-1} , O-H fenol pada bilangan gelombang 3500-3200 cm^{-1} , dan C-N alifatis pada bilangan gelombang

1220-1020 cm^{-1} . Berdasarkan data hasil penelitian pada gambar 5.1, diketahui bahwa gugus-gugus yang terdapat pada senyawa hasil sintesis adalah C=O pada panjang gelombang 1586 cm^{-1} dengan puncak tajam, C-H aromatis pada bilangan gelombang 945 cm^{-1} dengan puncak tajam, C=C aromatis pada bilangan gelombang 1451 cm^{-1} dengan puncak tajam, C-C cincin ulur pada bilangan gelombang 1478 cm^{-1} dengan puncak tajam, C-C alifatis pada bilangan gelombang 1123 cm^{-1} dan 1094 cm^{-1} dengan puncak tajam, C-H alifatis pada bilangan gelombang 2938 cm^{-1} dengan puncak tajam, O-H fenol pada bilangan gelombang 3198 cm^{-1} dengan puncak sedang, dan C-N alifatis dengan bilangan gelombang 1003 cm^{-1} dengan puncak tajam. Berdasarkan data diatas dapat diketahui bahwa spektrum infra merah senyawa hasil sintesis memberikan informasi tentang gugus-gugus fungsi yang cocok dengan gugus-gugus fungsi yang dimiliki oleh salisilolipiperidina. Selain itu jika dibandingkan dengan spektra dari asam salisilat, pada spektra senyawa hasil sintesis tidak ditemukan peak sedang pada bilangan gelombang 3013 cm^{-1} yang merupakan peak serapan dari gugus karboksilat (COOH), dan adanya serapan pada bilangan gelombang 1003 cm^{-1} pada spektra senyawa hasil sintesis menunjukkan adanya gugus C-N alifatis yang tidak terdapat pada spektra asam salisilat, dengan demikian senyawa hasil sintesis berbeda dengan bahan awal asam salisilat.

Analisis berikutnya adalah analisis menggunakan spektroskopi ^1H NMR dalam pelarut CDCl_3 . Analisis ini digunakan untuk mengetahui lingkungan kimia dari atom hidrogen, jumlah atom hidrogen, dan struktur gugus yang berdekatan dengan setiap atom hidrogen. Senyawa salisilolipiperidina hasil sintesis secara teoritis memiliki proton (H) pada gugus aromatik, gugus fenolik dan gugus metilena. Secara teoritis pergeseran kimia (δ) H gugus aromatik 6-8 ppm, pergeseran kimia (δ) H gugus fenol 9,25 ppm dan pergeseran kimia (δ) H gugus metilena 3-0,5 ppm, sedangkan pada spektrum ^1H NMR senyawa hasil sintesis pada gambar 5.2 menunjukkan adanya pergeseran kimia (δ) H gugus aromatis 7,29-6,75 ppm, pergeseran kimia (δ) H gugus fenol 8,2-9,6 ppm dan pergeseran kimia (δ) H gugus metilena 3,64 dan 1,67 ppm. Dengan demikian pergeseran kimia H gugus-gugus senyawa hasil sintesis sesuai dengan pergeseran kimia H gugus-gugus tersebut secara teoritis, disamping itu juga perbandingan luas bawah kurva

yang menyatakan jumlah proton (H) yang terdapat didalam suatu senyawa sesuai dengan jumlah proton untuk setiap gugus yang terdapat pada senyawa salisilolipiperidina.

Analisis terakhir yang dilakukan adalah analisis untuk mengetahui massa molekul relatif (M_r) senyawa hasil sintesis dengan menggunakan spektrometer massa. Berdasarkan hasil penelitian pada bab 5.6 diperoleh pola fragmentasi senyawa hasil sintesis m/z 204, 189, 188, 121, 93, 84 yang sesuai dengan pola fragmentasi salisilolipiperidina (lihat lampiran 2).

Berdasarkan data hasil analisis yang meliputi harga R_f pada kromatografi lapis tipis, penentuan titik lebur, serta data analisis dengan spektrofotometer FT-IR, spektroskopi NMR dan spektrometer massa maka dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis berbeda dengan bahan awal asam salisilat. Senyawa hasil sintesis adalah salisilolipiperidina.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah diuraikan dapat disimpulkan bahwa :

Salisiloilpiperidina dapat disintesis dari asam salisilat melalui senyawa antara salisiloilklorida dan memberikan persentase hasil terbesar 34 %.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat disarankan beberapa hal sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan optimasi terhadap waktu reaksi dan pemanasan pada pembentukan senyawa antara salisiloilklorida.
2. Perlu dilakukan uji kemurnian senyawa hasil sintesis dengan menggunakan instrumen HPLC atau GC
3. Perlu dilakukan uji aktivitas terhadap senyawa salisiloilpiperidina yang telah disintesis.

DAFTAR PUSTAKA

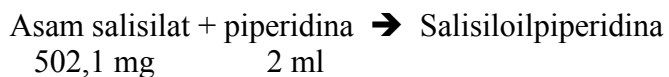
- Anonim, 2003^a. **Aricept™ Also known as donepezil or E2020**
<http://www.eisai.co.uk/ariceptguide.htm>, Aricept leaflet United Kingdom
 2002. (2 Maret 2004)
- Anonim, 2003^b. **Metylphenidate** <http://home.intekom.com/pharm/triomed/ritaphen.html-20k->.
 (2 Maret 2004)
- Anonim, 2003^c. **Piperidine** (The British Pharmaceutical Codex)
<http://www.ibiblio.org/herbmed>. (15 Desember 2003).
- Anonim, 2004. **IR Spectra of Salicylic acid** (Spectra Data Base System)
<http://www.aist.go.jp/RIODB/db004/img/ir/NIDA8453.gif?sdbno=1149>.
 (30 Juni 2004)
- Anonim, 2001. **Thioridazine** (University of Maryland Medicine)
http://www.activedayton.com/health/altmed/shared/health/alt_medicine/consdrugs/Thioridazine.cd.html-49k-. (2 Maret 2004)
- Budavari S, 1996. **The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals**. In: Budavari S, MJ O'Neil, A Smith, PE Heckelman, JF Kinneary (Eds.), 12th Edition, Merck & Co., Inc, New Jersey, p. 549, 1285, 1595, 1626
- Carey FA, 2000. **Organic Chemistry, Mc Graw-Hill Companies, USA**, p. 780
- Ewing GW, 1975. **Instrumental Methods of Chemical Analysis**, 4th Edition, McGraw-Hill International Company, London, p. 412-429.
- Fessenden RJ, Fessenden JS, 1992. **Kimia Organik**, Jilid II, Edisi Ketiga, Erlangga, Jakarta, hal.89-91, 109-111, 118-120.
- Finar IL, 1973. **Organic Chemistry vol. 1 ; The Fundamental Principles**, 6th edition, English Language Book Society/Longman, London, p. 51-53, 245-252.
- Harborne, 1982. **Advance in Flavonoid Research**, Chapman and Hall, London
- Foye WO, Lemke L., Williams D.A., 1995. **Medical Chemistry**, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 548
- Gringauz A, 1997. **Introduction to Medicinal Chemistry. How Drugs Act and Why**, Wiley-VCH, Inc, New York, p.144-151.

- Hardwood, Laurence, M Moody, Christopher S, 1989. **Experimental Organic Chemistry, Principles and Practice**, Blacwell Scientific Publication, London. p. 557-558
- Hendrickson JB, Cram Donald J, Hammond GS, 1970. **Organic Chemistry**, 3rd Edition, Mc Graw-HillKogahusha, Ltd., Tokyo, p. 501-502, 508-509, 522-529, 633, 669, 671.
- Henrickson CH, Byrd LC, 1980. **Chemistry for the Health Professions**, D. Van Nostrand Company, New York, p. 510-511
- Joule JA and Mills K, 2000. **Heterocyclic Chemistry**, 4th edition, Blackwell Science, Ltd., London, p. 528-529.
- Linstromberg WW, 1974. **Organic Chemistry**, 3rd Edition, Heath and Company, Boston, p. 206.
- Martin A, 1993. **Physical Pharmacy**, 4th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, p. 295
- Mitarlis S, 2000. **Sintesis Oktil-3-(2-furil) akril, 2-etil heksil-3-(2-furil) akrilat dan 1,2-Dihidroksifenil-3-(2-furil) akrilat dengan Material Awal Furfural**, Univesitas airlangga Pasca Sarjana, Surabaya
- McMurry J, 1984. **Organic Chemistry**, Brooks/Cole Publishing Company, Monterey-California, p. 780-786, 793-796
- Morrison RT, Boyd RN, 1989. **Organic Chemistry**, 5th Edition, Prentice Hall of India Private United, New Delhi.
- Mulja M dan Suharman, 1995. **Analisis Instrumental**, Airlangga University Press, Surabaya.
- Noller CR, 1966. **Chemistry of Organic Compounds**, 3rd Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, p. 525, 564-566.
- Pine SH, Hendrickson J.B., Cram D.J., Hammond G.S., 1980. **Kimia Organik**, Terbitan ke-empat, Diterjemahkan oleh Roehyati Joedodibroto dan Sansanti W. poerbo-Hadiwidjoyo, Penerbit ITB, Bandung, 1988, hal. 345-346, 363-364
- Silverstein RM, Bassler BC, Morilley, 1986. **Penyidikan Spektrofotometrik Senyawa Organik** (Terjemahan Hartomo J, Anny VP), Edisi IV, Erlangga, Jakarta, hal. 95-169, 305-319.
- Singh H., 1977. **Synthesis of 5-chloro 3-nitro 4'Subtituted Salicylamides, a new series of Anthelmintic and antimicrobial agent**, *J. Med. Chem.* Vol. 20, p. 826-829.

- Siswandono dan Bambang S, 2000. **Kimia Medisinal**, Airlangga University Press, Surabaya, hal. 65, 353.
- Susilowati R, 1991. **Sintesis Beberapa Turunan Salisilanilida dan Uji Aktivitas Antijamur terhadap Trichopyton Rubrum**, Universitas Airlangga Fakultas Pasca Sarjana, Surabaya, hal. 9-10
- Stahl E, 1969. **Thin Layer Chromatography**, 2nd Edition, Springer Verlag, New York, p. 457-527.
- Touchstone JC, Dobbins, Murrel F, 1983. **Practice of Thin Layer Chromatography**, 2nd Edition, John Wiley and Sons, Inc, New York, p. 1-5.
- Vogel AI, 1968. **A Text Book of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis**, 3rd Edition, Longman, London, p.21-22, 75.
- Wells BC, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW, 2000. **Pharmacotherapy Handbook**, second Edition, McGraw-hill, New York, p. 934
- Wilson CO, Gisvold O, Doerge RF, 1971. **Textbook of Organic Medical and Pharmaceutical Chemistry**, 6th edition, J.B. Lippincott Company, Toronto, p. 735-737

Lampiran 1.

Perhitungan hasil sintesis salisilolpiperidina

Replikasi I

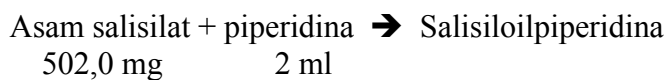
awal reaksi :	3,64 mmol	20,58 mmol	0,00 mmol
reaksi :	3,64 mmol	3,64 mmol	3,64 mmol

akhir reaksi :	0,00 mmol	16,94 mmol	3,64 mmol
----------------	-----------	------------	-----------

Berat hasil salisilolpiperidina secara teoritis : $3,64 \text{ mmol} \times 205,25 = 747,1 \text{ mg}$

Berat hasil sintesis : 228,0 mg

$$\% \text{ hasil} = \frac{228,0 \text{ mg}}{747,1 \text{ mg}} \times 100 \% = 30,52 \%$$

Replikasi II

awal reaksi :	3,62 mmol	20,58 mmol	0,00 mmol
reaksi :	3,62 mmol	3,62 mmol	3,62 mmol

akhir reaksi :	0,00 mmol	16,96 mmol	3,64 mmol
----------------	-----------	------------	-----------

Berat hasil salisilolpiperidina secara teoritis : $3,62 \text{ mmol} \times 205,25 = 743,0 \text{ mg}$

Berat hasil sintesis : 238,2 mg

$$\% \text{ hasil} = \frac{238,2 \text{ mg}}{743,0 \text{ mg}} \times 100 \% = 32,06 \%$$

Replikasi III

Asam salisilat + piperidina → Salisilolpiperidina
 502,1 mg 2 ml

awal reaksi :	3,64 mmol	20,58 mmol	0,00 mmol
reaksi :	3,64 mmol	3,64 mmol	3,64 mmol

akhir reaksi :	0,00 mmol	16,94 mmol	3,64 mmol
----------------	-----------	------------	-----------

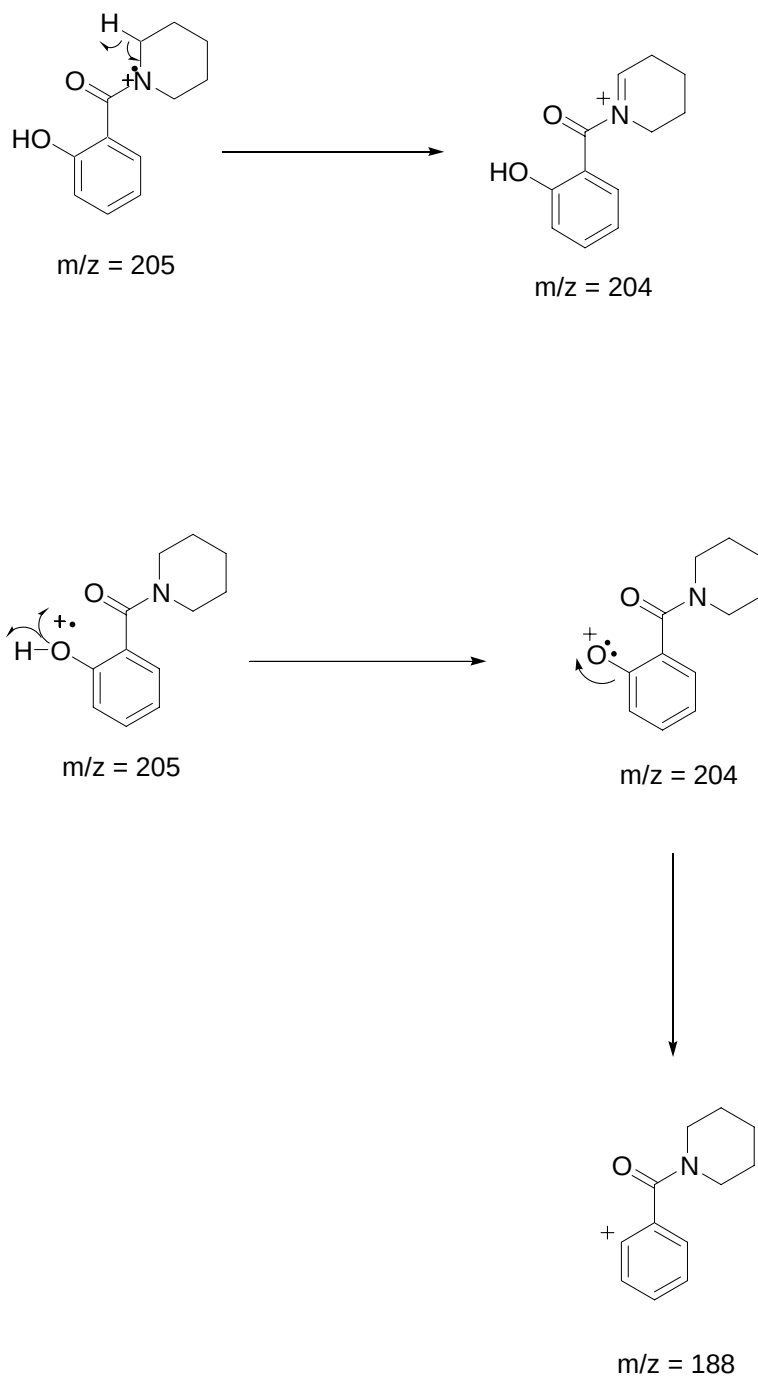
Berat hasil salisilolpiperidina secara teoritis : 3,64 mmol X 205,25 = 747,1 mg

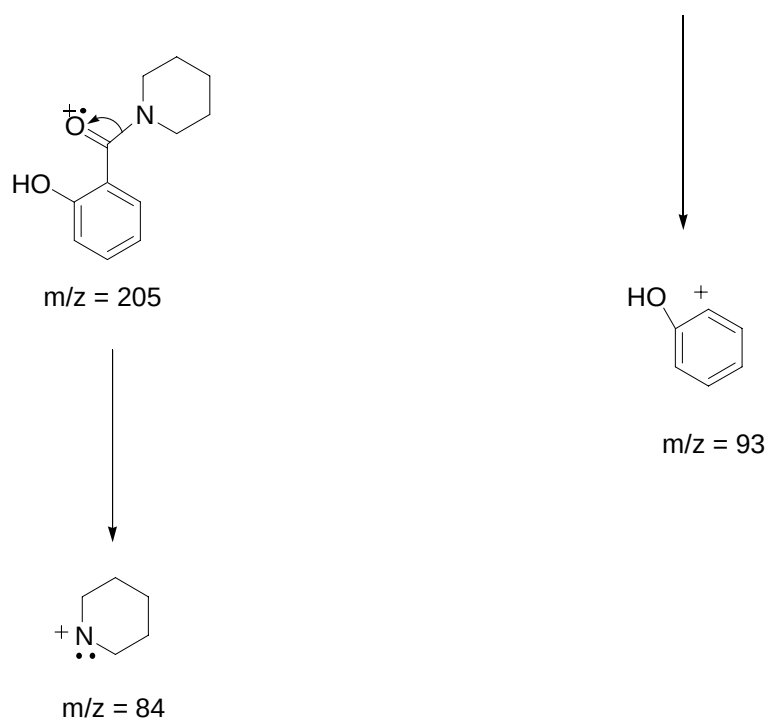
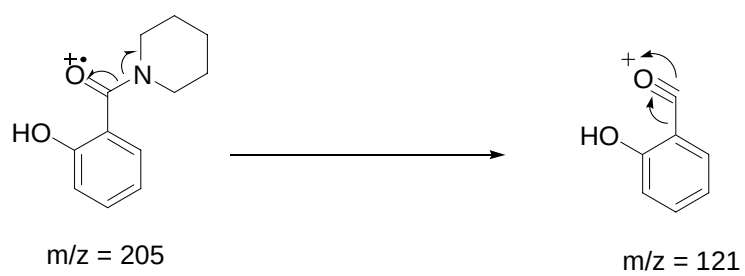
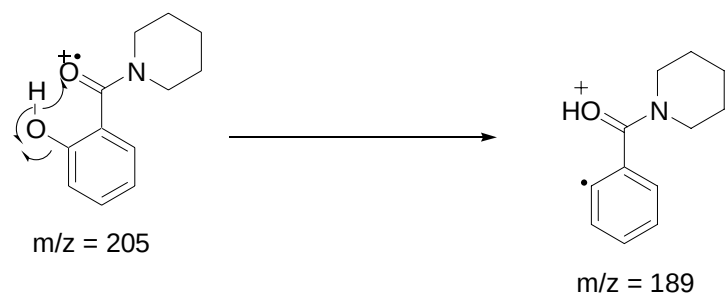
Berat hasil sintesis : 253,2 mg

$$\% \text{ hasil} = \frac{253,2 \text{ mg}}{747,1 \text{ mg}} \times 100 \% = 33,89 \%$$

Lampiran 2

Pola fragmentasi salisiloilpiperidina

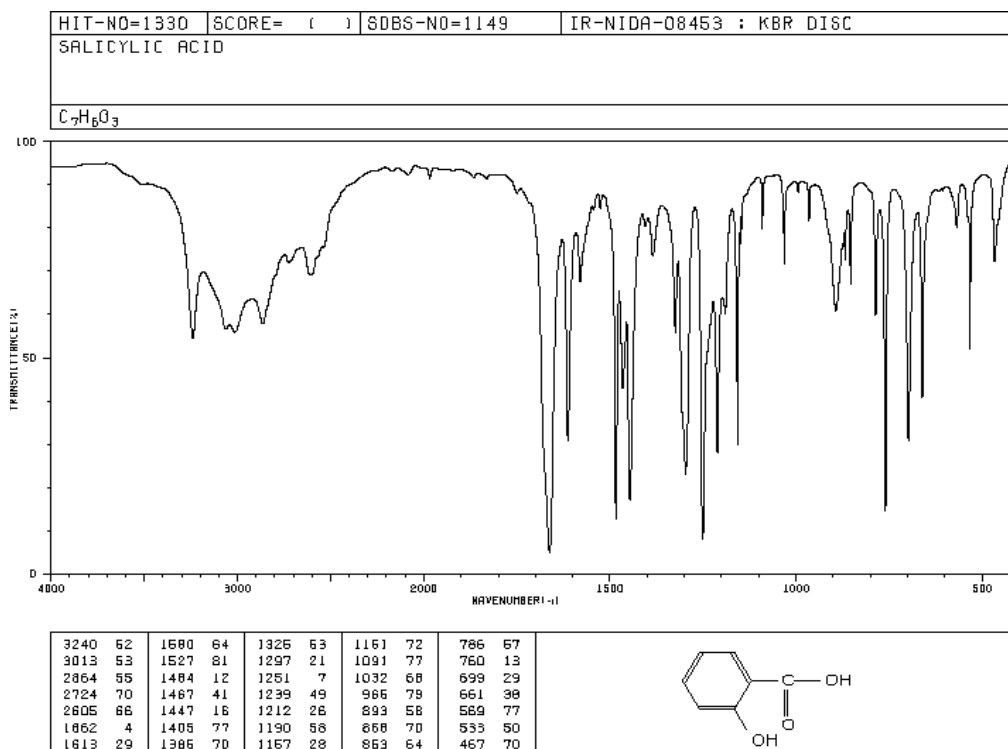




Lampiran 3

Spektrum asam salisilat dengan metode spektrofotometri infra merah dari SDBS (spectra data base system)

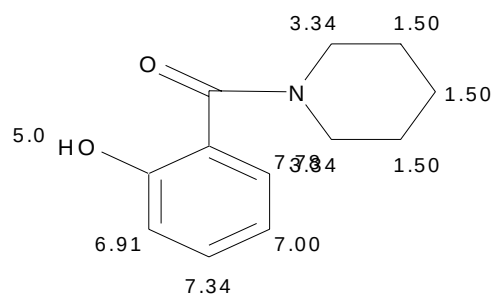
<http://www.aist.go.jp/RIODB/db004/img/ir/NIDA8453.gif?sdbno=1149>



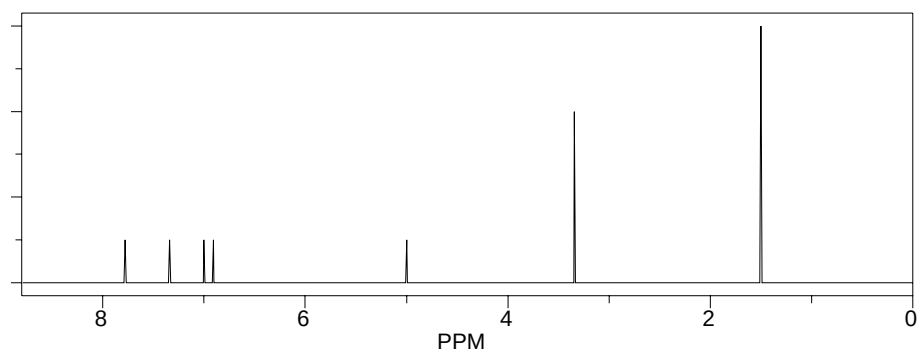
Lampiran 4

Estimasi salisilolipiperidina dengan metode spektrometri ^1H NMR dari chem.. office

ChemNMR H-1 Estimation



Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough



Protocol of the H-1 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
CH	6.91	7.26 -0.53	1-benzene 1 - O
CH	7.34	7.26 -0.17	1-benzene 1 - O
CH	7.00	7.26 -0.44	1-benzene 1 - O
CH	7.78	7.26 -0.17	1-benzene 1 - O
CH2	3.34	0.69 2.74	1 - C(=O)N piperidine
CH2	1.50	0.60 1.50	1 - C(=O)R from N-CHx piperidine
CH2	1.50	1.50	piperidine
CH2	1.50	1.50	piperidine
CH2	3.34	2.74 0.60	piperidine 1 - C(=O)R from N-CHx
OH	5.0	5.00	aromatic C-OH