

SKRIPSI

**STUDI *IN SILICO* DAN SINTESIS
ASAM 4-(4-METIL)BENZOILOKSI-3-METOKSISINAMAT
DARI 4-FORMIL-2-METOKSIFENIL-4-METILBENZOAT
DENGAN IRADIASI GELOMBANG MIKRO**



**HANIE SALIM
NIM. 051811133215**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2022**

SKRIPSI

**STUDI *IN SILICO* DAN SINTESIS
ASAM 4-(4-METIL)BENZOILOKSI-3-METOKSISINAMAT
DARI 4-FORMIL-2-METOKSIFENIL-4-METILBENZOAT
DENGAN IRADIASI GELOMBANG MIKRO**



**HANIE SALIM
NIM. 051811133215**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**STUDI *IN SILICO* DAN SINTESIS
ASAM 4-(4-METIL)BENZOILOKSI-3-METOKSISINAMAT
DARI 4-FORMIL-2-METOKSIFENIL-4-METILBENZOAT
DENGAN IRADIASI GELOMBANG MIKRO**

SKRIPSI

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

2022

Oleh :

**Hanie Salim
NIM : 051811133215**

**Skripsi ini telah disetujui
1 Agustus 2022 oleh :**

Pembimbing Utama



**Prof. Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt.
NIP. 196706021992032002**

Pembimbing Serta



**Kholis Amalia N., S. Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198611252010122006**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Hanie Salim

NIM : 051811133215

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Studi *In Silico* dan Sintesis Asam 4-(4-Metil)Benzoiloksi-3-Metoksisinamat dari 4-Formil-2-Metoksifenil-4-Metilbenzoat dengan Iradiasi Gelombang Mikro

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 1 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Hanie Salim

NIM 051811133215

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Hanie Salim

N I M : 051811133215

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Studi *In Silico* dan Sintesis Asam 4-(4-Metil)Benzoiloksi-3-Metoksisinamat dari 4-Formil-2-Metoksifenil-4-Metilbenzoat dengan Iradiasi Gelombang Mikro

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 1 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Hanie Salim

NIM 051811133215

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya kepada seluruh hamba sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan sebaik-baiknya. Semoga shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada junjungan Nabi Muhammad SAW, semoga kesejahteraan terlimpah kepada keluarga, sahabat dan orang-orang yang beriman.

Dengan terselesaikannya skripsi yang berjudul **Studi *In Silico* dan Sintesis Asam 4-(4-Metil)Benzoiloksi-3-Metoksisinamat dari 4-Formil-2-Metoksifenil-4-Metilbenzoat dengan Iradiasi Gelombang Mikro** ini, perkenankanlah saya selaku penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah banyak memberikan perhatian, bimbingan, bantuan dan arahnya hingga terselesaikannya skripsi ini.
2. apt. Kholis Amalia N., S.Farm., M.Sc. selaku pembimbing serta yang juga telah banyak memberikan bimbingan, bantuan dan arahnya dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan di Universitas Airlangga
4. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M. Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas bantuan dan saran yang diberikan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian atas segala fasilitas yang telah diberikan selama pengerjaan skripsi ini.
6. Prof. Dr.rer.nat. apt. Mochammad Yuwono, MS. dan Prof. Dr. apt. Siswandono, MS. selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang diberikan untuk perbaikan skripsi ini.
7. apt. Drs. Marcellino Rudyanto, M.Si., PhD. dan apt. Febri Annuryanti, S.Farm, M.Sc. selaku dosen wali yang telah membimbing dan memberi saran selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi.

8. Seluruh dosen serta staf pengajar yang telah mendidik, membimbing, dan membagi ilmu dan pengetahuan selama menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
9. Seluruh karyawan departemen Ilmu Kefarmasian khususnya ruang laboratorium sintesis farmasi, Bapak Rubiyanto dan Bapak Sunar, serta laboratorium analisis farmasi, Bapak Kusoiri dan Bapak Kustiawan atas bantuan waktu dan tenaga dalam memenuhi segala kebutuhan dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Untuk Mama, Papa, dan adik tercinta, terima kasih atas dukungan, motivasi dan segala nasihat yang diberikan hingga terselesaikannya skripsi ini.
11. Kepada sahabat terdekat yang selalu mendukungku, Dinda, Qory', Aulia, serta Vero dan Chan.
12. Teman-teman seperjuangan skripsi Rossa, Kak Dian Retno, Steven, dan Solomon.
13. Sahabat terdekat di fakultas farmasi Amel, Linda, Tasya, Elsa, Esti, Nia, dan Chee Xuan; serta teman-teman fakultas Farmasi Universitas Airlangga angkatan 2018 "Flakka" terutama Kelas C atas kebersamaannya selama menuntut ilmu di Farmasi.
14. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu kelancaran penyelesaian skripsi ini.

Masih terdapat banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, untuk itu segala bentuk kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca serta perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang kefarmasian.

Penulis

RINGKASAN

Studi *In Silico* dan Sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat dari 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat dengan Iradiasi Gelombang Mikro

Hanie Salim

Pada penelitian ini telah dilakukan prediksi aktivitas asam ferulat sebagai agen antiangiogenesis. Asam ferulat memiliki potensi sebagai agen antiangiogenesis dengan mekanisme hambatan pada reseptor tirosin kinase. Modifikasi struktur asam ferulat dilakukan untuk pengembangan senyawa sebagai agen antiangiogenesis. Dilakukan modifikasi pada -OH fenolik dari asam ferulat menjadi asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat. Modifikasi struktur menjadi asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan senyawa induk asam ferulat karena adanya interaksi π - π pada cincin aromatis, penambahan gugus CO karbonil dan alkil yang dapat memberikan ikatan hidrogen intermolekul dengan asam amino, dan peningkatan lipofilisitas senyawa sehingga penembusan membran dari senyawa asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat diharapkan lebih baik dibandingkan asam ferulat.

Prediksi aktivitas senyawa asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat sebagai antiangiogenesis dilakukan dengan studi aktivitas *in silico* dengan metode *molecular docking* pada aplikasi AutoDockTools 1.5.7. Dilakukan proses *docking* pada reseptor tirosin kinase VEGF2 dengan ligan BAX (ID PDB = 3WZE). Hasil *docking* menunjukkan bahwa *binding energy* dari asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat lebih rendah dibandingkan senyawa asam ferulat, yaitu dari -6,74 kkal/mol menjadi -9,71 kkal/mol. Nilai *binding energy* yang lebih rendah menunjukkan interaksi ligan-reseptor keseluruhan yang lebih baik dan memiliki ikatan yang lebih kuat. Selain itu ikatan ligan-reseptor yang terbentuk lebih stabil sehingga diprediksi memiliki aktivitas sebagai antiangiogenesis yang lebih tinggi.

Pada penelitian ini juga telah dilakukan sintesis asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat melalui jalur sintesis 2 tahap, yaitu asilasi vanillin dan reaksi kondensasi Knoevenagel. Reaksi tahap satu adalah reaksi asilasi vanillin yang dilakukan dengan mereaksikan vanillin dan *p*-metilbenzoil klorida dengan katalis

piridin sehingga menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat. Hasil sintesis senyawa kemudian dilanjutkan dengan reaksi kondensasi Knoevenagel dengan asam malonat dan menggunakan katalis basa amina. Basa amina yang dilakukan pada sintesis ini adalah morfolin. Pada pelaksanaannya, sintesis dengan menggunakan katalis morfolin dapat dilakukan namun reaksi berjalan sangat lambat sehingga dilakukan penambahan basa piridin untuk membentuk ion enolat dari asam malonat. Sintesis dilakukan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro (*microwave*). Semakin tinggi daya *microwave* yang digunakan semakin tinggi suhu reaksi dan laju reaksi akan semakin cepat. Namun, suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan kerusakan pada reaksi senyawa yang sensitif terhadap pemanasan berlebih. Sehingga tujuan penelitian ini adalah mengetahui daya *microwave* optimal pada reaksi sintesis asam 4-(4-metil)benzoioksi-3-metoksisinamat untuk menghasilkan persentase hasil sintesis terbesar. Reaksi diawali dengan aktivasi asam malonat menjadi nukleofil piridium malonat pada daya 200 Watt selama 10 x 30 detik. Selanjutnya dilakukan penambahan morfolin dan dilakukan optimasi pada 3 daya yang berbeda, yaitu: 200, 300, dan 400 Watt. Reaksi daya 200 Watt dihentikan pada waktu 100 x 30 detik pada saat reaksi belum mencapai kesempurnaan karena reaksi yang terjadi berjalan sangat lambat. Reaksi daya 300 Watt dihentikan pada waktu 28 x 30 detik karena intensitas noda senyawa awal yaitu 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat tampak sangat tipis dan noda senyawa target mengalami peningkatan intensitas. Reaksi daya 400 Watt dihentikan pada waktu 20 x 30 detik karena noda vanillin sudah tidak terlihat yang artinya reaksi telah mencapai kesempurnaan.

Persentase hasil yang didapatkan pada masing-masing daya secara berurutan dari daya 200, 300, dan 400 Watt adalah 1,85%, 3,05%, dan 5,05%. Data yang diperoleh dilakukan analisis statistika diketahui adanya perbedaan bermakna pada setiap kelompok daya yang digunakan terhadap persen hasil sintesis. Berdasarkan data ini juga dapat diketahui bahwa daya yang paling optimal adalah 400 Watt. Senyawa hasil sintesis selanjutnya dilakukan uji kemurnian dengan KLT pada tiga macam eluen yang berbeda dan uji titik leleh. Pada uji dengan KLT didapatkan senyawa hasil menunjukkan noda tunggal pada tiap eluen yang digunakan dan hasil uji titik leleh menunjukkan bahwa jarak lebur senyawa $<2^{\circ}\text{C}$ sehingga dapat disimpulkan senyawa hasil sintesis yang didapatkan murni.

Konfirmasi struktur dilakukan dengan instrumen spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer FT-IR, spektrometer ^1H -NMR, dan spektrometer ^{13}C -NMR. Hasil spektrum UV-Vis menunjukkan bahwa senyawa 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat memiliki panjang gelombang maksimum 220 nm dan asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat memiliki panjang gelombang maksimum 238 nm. Adanya pergeseran panjang gelombang maksimum menunjukkan adanya perubahan struktur dari senyawa dan perbedaan struktur senyawa sintesis tahap 1 dan tahap 2. Berdasarkan hasil dari spektrofotometer FT-IR, 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat telah mengalami modifikasi menjadi senyawa asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat ditunjukkan oleh hilangnya spektra $\text{C}=\text{O}$ aldehyd yang dimiliki oleh 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat dengan panjang gelombang $1692,06\text{ cm}^{-1}$ menjadi gugus alkena dan asam karboksilat dari senyawa asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat dengan panjang gelombang $1675,68\text{ cm}^{-1}$, $1674,95\text{ cm}^{-1}$, dan $2912,32\text{ cm}^{-1}$.

Pada spektrum ^1H -NMR, senyawa hasil memiliki total 11 proton sedangkan senyawa awal memiliki 10 proton. Perbedaan antara senyawa asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat dan 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat dapat dilihat dengan tidak adanya respon proton aldehyd (9,7-10,0 ppm) pada hasil ^1H -NMR senyawa uji dan adanya penambahan respon pada daerah pergeseran kimia alkena. Kurangnya satu proton pada hasil spektra dikarenakan proton asam karboksilat bereaksi dengan pelarut DMSO-d_6 sehingga memunculkan peak pada daerah pergeseran kimia 3,3 ppm. Pada spektrum ^{13}C -NMR, senyawa asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat memiliki 18 karbon. Perbedaan antara senyawa tahap 1 dan tahap 2 dapat dilihat dengan adanya karbon pada pergeseran kimia 168,134 ppm dan 2 karbon alkena pada pergeseran kimia 120,166 ppm dan 145,184 ppm. Jumlah karbon pada hasil uji sesuai berdasarkan struktur asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat. Dengan demikian, senyawa asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat berhasil disintesis melalui jalur sintesis 2 tahap, yaitu asilasi vanillin dan reaksi kondensasi Knoevenagel dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.

ABSTRACT

In Silico Study and Synthesis of 4-(4-Methyl)benzoyloxy-3-methoxycinnamic Acid from 4-Formyl-2-methoxyphenyl-4-methylbenzoate with Microwave Irradiation

Hanie Salim

Ferulic acid has potential as an antiangiogenic agent by inhibiting receptor tyrosine kinase. Modification of the -OH group with p-methylbenzoyl group is predicted to increase the activity of ferulic acid as an antiangiogenic agent. Prediction of activity is done by *docking* the tyrosine kinase receptor VEGFR2 using Autodock. The *docking* results showed that 4-(4-methyl)benzoyloxy-3-methoxycinnamic acid had a lower *binding energy* value than ferulic acid, from -6.74 kcal/mol to -9.71 kcal/mol. Lower *binding energy* values indicate better overall ligand-receptor interactions and have stronger bonds. In addition, the ligand-receptor bond formed is more stable so that it is predicted to have higher antiangiogenic activity. In this research, the synthesis of 4-(4-methyl)benzoyloxy-3-methoxycinnamic acid has also been carried out through a two-step synthesis pathway, vanillin acylation and Knoevenagel condensation reactions. The reaction was carried out by microwave irradiation. The percentage of results obtained for each power sequentially from 200, 300, and 400 Watts are 1.85%, 3.05%, and 5.05% respectively. The data obtained by statistical analysis showed that there was a significant difference in each power group used to the percent of synthesis results indicated by the one way-ANOVA statistical test which showed sig value is 0.000. Based on this data, it can also be seen that the most optimal power is 400 Watt. Structural confirmation was carried out by means of UV-Vis spectrophotometry, FT-IR spectrophotometry, ¹H-NMR spectrophotometry, and ¹³C-NMR spectrophotometry. The results of the structural confirmation showed that the compound 4-(4-methyl)benzoyloxy-3-methoxycinnamic acid was successfully synthesized through a two-step synthesis pathway, namely vanillin acylation and Knoevenagel condensation reaction with the help of microwave irradiation.

Keywords: ferulic acid, 4-(4-methyl)benzoyloxy-3-methoxycinnamic acid, antiangiogenic, 4-formyl-2-methoxyphenyl 4-methylbenzoate, microwave irradiation

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan Tentang Asam Fenolat	8
2.2 Tinjauan Tentang Asam Ferulat	9
2.3 Tinjauan Tentang Aktivitas Antiangiogenesis	10
2.4 Tinjauan Tentang <i>Molecular Docking</i>	10
2.5 Tinjauan Tentang Reaksi	11
2.5.1 Tinjauan Tentang Reaksi Esterifikasi Fischer	11
2.5.2 Tinjauan Tentang Reaksi Esterifikasi Asil Klorida	12
2.5.3 Tinjauan Tentang Reaksi Substitusi Asil Nukleofilik	12

2.5.4	Tinjauan Tentang Reaksi Knoevenagel	13
2.6	Tinjauan Tentang Katalis.....	14
2.7	Tinjauan Tentang Identifikasi Kemurnian.....	16
2.7.1	Tinjauan Tentang Spektrofotometer Inframerah	16
2.7.2	Tinjauan Tentang Spektrofotometer UV-Vis	17
2.7.3	Tinjauan Tentang Spektrometer NMR (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)	18
2.7.4	Tinjauan Tentang Titik Lebur.....	19
2.8	Tinjauan Tentang Metode Pemisahan	20
2.8.1	Kromatografi Lapis Tipis	20
2.8.2	Tinjauan Tentang Rekristalisasi	21
2.8.3	Tinjauan Tentang Ekstraksi	22
2.9	Tinjauan Tentang Iradiasi Gelombang Mikro	23
2.10	Tinjauan Tentang Bahan.....	24
2.10.1	<i>p</i> -Metilbenzoi Klorida	24
2.10.2	Piridin	24
2.10.3	TetraHidrofuran (THF).....	25
2.10.4	Morfolin.....	25
2.10.5	Asam Malonat.....	26
2.10.6	Vanillin	26
2.10.7	Kloroform	26
2.10.8	Asam Klorida.....	27
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		28
3.1	Uraian Kerangka Konseptual.....	28
3.2	Kerangka Konseptual.....	31
3.3	Hipotesis Penelitian	32
BAB IV METODE PENELITIAN		33
4.1	Bahan dan Alat yang Digunakan	33

4.1.1	<i>Docking</i>	33
4.1.2	Sintesis Tahap 1	33
4.1.3	Sintesis Tahap 2	33
4.2	Kerangka Operasional	34
4.3	Prosedur Kerja	35
4.3.1	<i>Docking</i>	35
4.3.1.1	Reseptor	35
4.3.1.2	Ligan	35
4.3.1.3	Validasi Studi <i>Docking</i>	35
4.3.1.4	Studi <i>Docking</i>	35
4.3.1.5	Prosedur <i>Docking</i>	36
4.3.2	Sintesis 4-formil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat (Reaksi Asilasi)	40
4.3.3	Pemisahan dan Pemurnian 4-Formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat.....	42
4.3.4	Sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat (Reaksi Knoevenagel)	42
4.3.5	Pemisahan dan Pemurnian Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat.	44
4.4	Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis	45
4.4.1	Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	45
4.4.2	Penentuan Titik Lebur	45
4.5	Konfirmasi Struktur Senyawa Hasil Reaksi	45
4.5.1	Konfirmasi Struktur dengan Spektrofotometer UV-Vis.....	45
4.5.2	Konfirmasi Struktur dengan Spektrofotometer FT-IR	46
4.5.3	Konfirmasi Struktur dengan Spektrometer ¹ H-NMR	46
4.5.4	Konfirmasi Struktur dengan Spektrometer ¹³ C-NMR	46
4.6	Perhitungan Teoritis Persentase Hasil Sintesis.....	46
4.6.1	Reaksi tahap 1 Persentase Hasil Sintesis 4-formil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat.....	46

4.6.2 Reaksi tahap 2 Persentase Hasil Sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	47
4.7 Analisis Statistika	48
4.7.1 Analisis Statistika Uji <i>In Silico</i>	48
4.7.2 Analisis Statistika Hasil Sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	48
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	50
5.1 Uji <i>In Silico</i>	50
5.1.1 Pembuatan Struktur Senyawa	50
5.1.2 Preparasi Protein	51
5.1.3 Validasi Studi <i>Docking</i>	52
5.1.4 Hasil Studi <i>Docking</i>	53
5.1.5 Hasil Interaksi Ligan dengan Asam Amino.....	54
5.2 Hasil Sintesis Senyawa	57
5.2.1 Sintesis Senyawa	57
5.2.1.1 Tahap 1.....	57
5.2.1.2 Tahap 2.....	58
5.2.2 Hasil Uji Kesempurnaan Reaksi	60
5.2.2.1 Tahap 1.....	60
5.2.2.2 Tahap 2.....	63
5.2.3 Persentase Hasil Sintesis.....	69
5.2.3.1 Tahap 1.....	69
5.2.3.2 Tahap 2.....	69
5.2.4 Uji Organoleptis.....	71
5.3 Uji Kemurnian Hasil Sintesis	72
5.3.1 Uji Kromatografi Lapis Tipis	72
5.3.1.1 Tahap 1.....	72

5.3.1.2	Tahap 2.....	73
5.3.2	Uji Titik Lebur.....	74
5.4	Konfirmasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	76
5.4.1	Konfirmasi Struktur dengan Spektrofotometer UV-Vis.....	76
5.4.2	Konfirmasi Struktur dengan Spektrofotometer FT-IR	77
5.4.3	Konfirmasi Struktur dengan Spektrometer ¹ H-NMR	80
5.4.4	Konfirmasi Struktur dengan spektrometer ¹³ C-NMR.....	84
5.5	Profil HPLC	87
5.6	Analisis Statistika	88
5.6.1	Analisis Statistika Hasil Uji <i>In Silico</i>	88
5.6.1.1	Hasil Uji Normalitas	88
5.6.1.2	Hasil Uji Homogenitas.....	89
5.6.1.3	Hasil Uji <i>One Way</i> -ANOVA.....	89
5.6.1.4	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i>	90
5.6.2	Analisis Statistika Hasil Sintesis Asam 4-(-4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	91
5.6.2.1	Hasil Uji Normalitas	91
5.6.2.2	Hasil Uji Homogenitas.....	92
5.6.2.3	Hasil Uji <i>One Way</i> -ANOVA.....	92
5.6.2.4	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i>	93
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		94
6.1	Kesimpulan	94
6.2	Saran	94
DAFTAR PUSTAKA		95
LAMPIRAN		100

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Karakteristik absorpsi IR dari beberapa gugus fungsional (McMurry, 2015)	17
II.2 Korelasi dari pergeseraan kimia ¹ H dengan lingkungan (McMurry, 2015)	19
IV.1 Perhitungan Teoritis 4-formil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat	47
IV.2 Perhitungan Teoritis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	47
V.1 Hasil Validasi Metode <i>Docking</i>	52
V.2 Nilai <i>binding energy</i> senyawa uji pada Reseptor Tirosin Kinase VEGFR2 (ID PDB: 3WZE)	53
V.3 Interaksi senyawa uji dengan Reseptor Tirosin Kinase VEGFR2	56
V.4 Uji kesempurnaan reaksi sintesis 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat menggunakan eluen kloroform - etil asetat (6:1)	61
V.5 Uji kesempurnaan reaksi sintesis asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat menggunakan eluen kloroform-etil asetat (6:1)	63
V.6 Persentase hasil sintesis senyawa 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat	69
V.7 Persentase hasil sintesis senyawa Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	70
V.8 Organoleptis Vanillin, 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat, dan Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	72
V. 9 Hasil Uji Kemurnian senyawa hasil sintesis tahap 1 dengan KLT	73
V. 10 Hasil Uji Kemurnian senyawa hasil sintesis tahap 2 dengan KLT	74
V. 11 Hasil Uji Titik Lebur vanillin, 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat, Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	75
V. 12 Interpretasi gugus fungsi spektrum senyawa	79
V. 13 Interpretasi spektrum ¹ H-NMR	82
V. 14 Interpretasi spektrum ¹³ C-NMR Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	86
V. 15 Uji Normalitas data uji <i>in silico</i> pada Reseptor Tirosin Kinase VEGFR2 (ID PDB: 3WZE)	88
V. 16 Hasil Uji Homogenitas data uji <i>In Silico</i> pada Reseptor Tirosin Kinase VEGFR2 (ID PDB: 3WZE)	89
V. 17 Hasil Uji <i>One Way</i> -ANOVA data uji <i>In silico</i> pada Reseptor Tirosin Kinase VEGFR2 (ID PDB: 3WZE)	89

V.18 Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> data uji <i>In Silico</i> pada Reseptor Tirosin Kinase VEGFR2 (ID PDB: 3WZE)	90
V.19 Uji Normalitas data sintesis asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	91
V. 20 Uji Homogenitas data sintesis asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	92
V. 21 Uji <i>One Way</i> -ANOVA data sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	92
V. 22 Uji <i>Post-Hoc</i> data sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	93

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. 1 Struktur Asam Ferulat	2
1. 2 Struktur Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	3
2. 1 Struktur Asam Ferulat	9
2. 2 Mekanisme Reaksi Esterifikasi Fischer	11
2. 3 Mekanisme Reaksi Esterifikasi Fischer	12
2. 4 Reaksi Substitusi Nukleofilik (Solomons and Fryhle, 2011)	13
2. 5 Reaksi Knoevenagel antara dietil malonat, aldehyd, dan katalis (Clayden <i>et al.</i> , 2012)	13
2. 6 Reaksi Knoevenagel antara asam malonat, aldehyd, dan katalis (Clayden <i>et al.</i> , 2012)	14
2. 7 Mekanisme Katalis Piridin pada Esterifikasi Asil Klorida	14
2. 8 Tingkat Kebasaan Amina pada Larutan	15
2. 9 Struktur piridin	15
2. 10 Struktur p-Metilbenzoil Klorida	24
2. 11 Struktur Piridin	24
2. 12 Struktur TetraHidrofuran	25
2. 13 Struktur Morfolin	25
2. 14 Struktur Asam Malonat	26
2. 15 Struktur Vanillin	26
3. 1 Skema Kerangka Konseptual	31
4. 1 Skema Kerangka Operasional Sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	34
4. 2 Skema Sintesis 4-formil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat	41
4. 3 Skema Pemisahan dan Pemurnian 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat	42
4. 4 Skema Sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat (Reaksi Knoevenagel)	43
4. 5 Skema Pemisahan dan Pemurnian asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	44
4. 6 Reaksi Sintesis 4-formil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat	46
4. 7 Reaksi sintesis asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	47

5. 1 Gambar (a) adalah struktur 2D dan 3D dari Asam Ferulat dan gambar (b) adalah struktur 2D dan 3D Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	50
5. 2 Unit biologis dari kompleks ligan-reseptor dengan ID PDB 3WZE.	51
5. 3 Interaksi ligan sorafenib (BAX 1201) dengan reseptor Tirosin Kinase VEGFR2 (ID PDB: 3WZE)	51
5. 4 Visualisasi hasil validasi <i>docking</i>	52
5. 5 Visualisasi interaksi antara reseptor-ligan dalam 2D dan 3D dari (a) Senyawa Sorafenib; (b) Asam Ferulat; dan (c) Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	55
5. 6 Mekanisme Reaksi Asilasi Vanillin	57
5. 7 Mekanisme Reaksi Kondensasi Knoevenagel	59
5. 8 (a) Hasil KLT Uji Kesempurnaan reaksi dan (b) KLT noda 4-formil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat	62
5. 9 Hasil reaksi dan KLT pada daya 300 W selama 28 x 30 detik	67
5. 10 Hasil reaksi dan KLT pada daya 200 W selama 100 x 30 detik	67
5. 11 Hasil reaksi dan KLT pada daya 400 W selama 20 x 30 detik	68
5. 12 Grafik pengaruh daya <i>microwave</i> terhadap % hasil sintesis Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-Metoksisinamat	70
5. 13 (a) Vanillin, (b) 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat, dan (c) Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	72
5. 14 Spektrum UV dari 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat dan Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat dengan pelarut etanol	76
5. 15 Spektrum IR senyawa Vanillin	77
5. 16 Spektrum IR senyawa 4-formil-2-metoksifenil-4-metilbenzoat	78
5. 17 Spektrum IR senyawa Asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	78
5. 18 Struktur senyawa asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat	80
5. 19 (a) Spektrum ¹ H-NMR dari asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat dan (b) Spektrum ¹ H-NMR dari asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat dengan perbesaran menggunakan pelarut DMSO-d ₆	81
5. 20 (a) Spektrum ¹³ C-NMR dari asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat, (b) dan (c) Spektrum ¹³ C-NMR dari asam 4-(4-metil)benzoiloksi-3-metoksisinamat dengan perbesaran	85
5. 21 Hasil kromatogram senyawa hasil sintesis tahap 2	87

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Perhitungan Bahan	101
2 KLT Uji Kemurnian dengan 3 Macam Eluen	104
3 Hasil Uji Statistika	106
4 Langkah Kerja <i>Docking</i> pada AutoDockTools 1.5.7	109

DAFTAR SINGKATAN

ADP	= <i>Adenosine Diphosphate</i>
ChemDraw	= <i>Chemical Drawing</i>
COVID-19	= <i>Coronavirus Disease-19</i>
COX	= <i>Cyclooxygenase</i>
FGFR	= <i>Fibroblast Growth Factor Receptors</i>
FGF	= <i>Fibroblast Growth Factor</i>
KLT	= <i>Kromatografi Lapis Tipis</i>
MDS	= <i>Molecular Docking Score</i>
NMR	= <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
PDGFR- α	= <i>Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha</i>
PDGFR- β	= <i>Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta</i>
QTc	= <i>Corrected QT Interval</i>
Rf	= <i>Retardation Factor</i>
RMSD	= <i>Root Mean Square Deviation</i>
RNA	= <i>Ribonucleic acid</i>
UV-Vis	= <i>Ultraviolet Visible</i>
VEGF	= <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	= <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>