

**SINTESIS SENYAWA 2-KARBEKTOKSI-1,5-bis-(4'KLOOROFENIL)-  
PENTA-1,4-DIEN-3-ON DARI 4-KLOOROBENZALDEHIDA DAN ETIL  
ASETOASETAT DENGAN KATALIS DIETILAMINA SEBAGAI AGEN  
ANTIANKER PAYUDARA**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Program Studi Farmasi



Oleh:

Vania Rica Rian Devis

NIM: 208114040

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SANATA DHARMA  
YOGYAKARTA**

**2024**

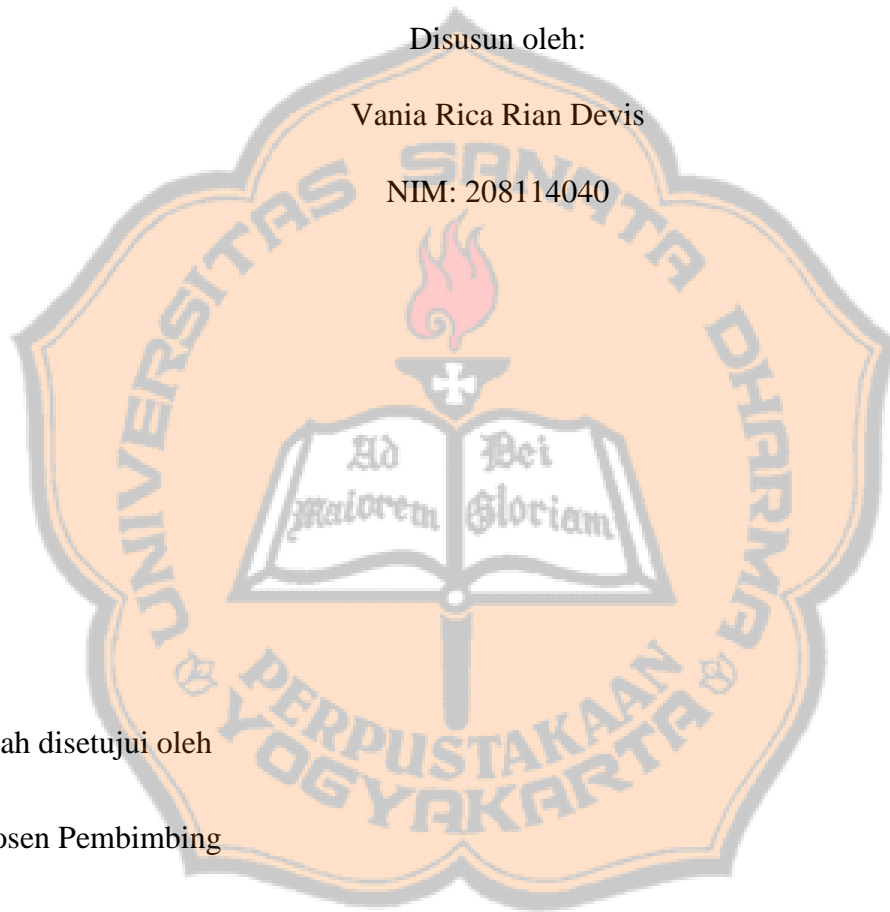
SKRIPSI

**SINTESIS SENYAWA 2-KARBEKTOKSI-1,5-bis-(4'KLOROFENIL)  
PENTA-1,4-DIEN-3-ON DARI 4-KLOROBENZALDEHIDA DAN ETIL  
ASETOASETAT DENGAN KATALIS DIETIL SEBAGAI AGEN ANTI  
KANKER PAYUDARA**

Disusun oleh:

Vania Rica Rian Devis

NIM: 208114040



telah disetujui oleh

Dosen Pembimbing

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Jeffry', is written over the lower part of the university logo.

Dr. Jeffry Julianus, M. Si.

(04 Maret 2024)

**SKRIPSI**




**SINTESIS SENYAWA 2-KARBEKTOKSI-1,5-bis-(4'KLOOROFENIL)-  
PENTA-1,4-DIEN-3-ON DARI 4-KLOOROBENZALDEHIDA DAN ETIL  
ASETOASETAT DENGAN KATALIS DIETILAMINA SEBAGAI AGEN  
ANTI KANKER PAYUDARA**

Dipersiapkan dan ditulis oleh:

Vania Rica Rian Devis

NIM: 208114040

**SUSUNAN TIM PENGUJI**

<b>JABATAN</b>	<b>NAMA LENGKAP</b>	<b>TANDA TANGAN</b>
Ketua merangkap Anggota	Stephanus Satria Wira Waskitha, M.Sc.	
Sekretaris merangkap Anggota	Dr. Florentinus Dika Octa Riswanto, M.Sc.	
Anggota	Dr. Jeffry Julianus, M. Si.	

Yogyakarta, 17 Juli 2024

Fakultas Farmasi

Universitas Sanata Dharma

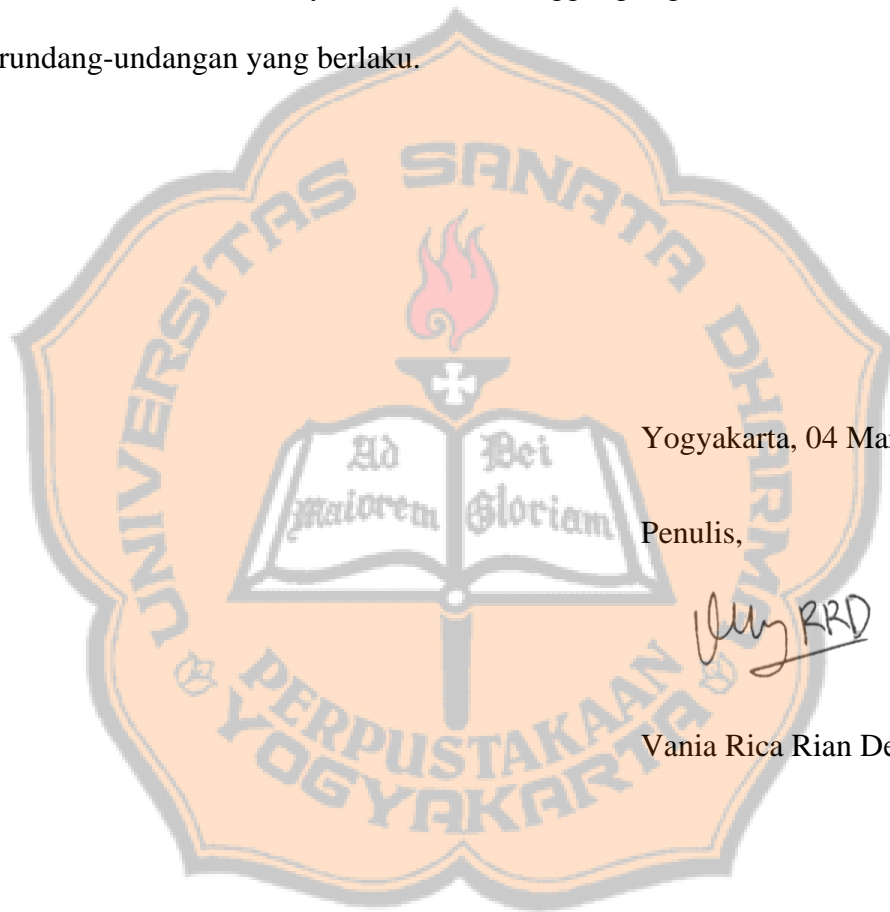
Dekan,



Dr. apt. Dewi Setyaningsih

**PERNYATAAN KEASLIAN KARYA**

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang saya tulis ini tidak memuat karya atau bagian karya orang lain, kecuali yang telah disebutkan dalam kutipan dan daftar pustaka, dengan mengikuti ketentuan sebagaimana layaknya karya ilmiah. Apabila di kemudian hari ditemukan indikasi plagiarisme dalam naskah ini, maka saya bersedia menanggung segala sanksi sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku.



Yogyakarta, 04 Maret 2024

Penulis,

Vania Rica Rian Devis

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya mahasiswa Universitas Sanata Dharma:

Nama : Vania Rica Rian Devis

Nomor Mahasiswa : 208114040

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya memberikan kepada Perpustakaan Universitas Sanata Dharma karya ilmiah saya yang berjudul:

**SINTESIS SENYAWA 2-KARBEKTOKSI-1,5-bis-(4'KLOROFENIL)-  
PENTA-1,4-DIEN-3-ON DARI 4-KLOROBENZALDEHIDA DAN ETIL  
ASETOASETAT DENGAN KATALIS DIETILAMINA SEBAGAI AGEN  
ANTI KANKER PAYUDARA**

beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan demikian saya memberikan kepada Perpustakaan Universitas Sanata Dharma hak untuk menyimpan, mengalihkan dalam bentuk media lain, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data, mendistribusikan secara terbatas, dan mempublikasikannya di Internet atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta izin dari saya maupun memberikan royalti kepada saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis.

Demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Yogyakarta

Pada Tanggal: 04 Maret 2024

Yang menyatakan



(Vania Rica Rian Devis)

## KATA PENGANTAR

Terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul "Sintesis Senyawa yaitu 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dari 4-klorobenzaldehida dan Etil Asetoasetat dengan Katalis Dietilamina Sebagai Agen Anti Kanker Payudara" dengan baik. Proses penulisan ini merupakan langkah penting dalam memenuhi persyaratan untuk meraih gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta. Saya merasa bersyukur atas petunjuk dan bimbingan-Nya selama proses penyusunan skripsi ini.

Selama perjalanan penelitian dan penulisan skripsi ini, saya mengalami berbagai tantangan dan rintangan. Namun, saya menyadari bahwa saya tidak sendiri dalam perjalanan ini. Saya ingin mengucapkan terima kasih yang tulus kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, arahan, saran, dan dukungan selama proses penyusunan skripsi ini, baik secara langsung maupun tidak langsung. Semua kontribusi dan semangat yang diberikan sangat berarti bagi saya, yaitu kepada:

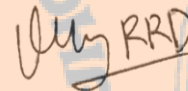
1. Ibu Dr. apt. Dewi Setyaningsih, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
2. Bapak Dr. Florentinus Dika Octa Riswanto, M.Sc., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.

3. Bapak Dr. Jeffry Julianus, M.Si., selaku dosen pembimbing yang selalu membimbing, membantu, serta memberikan arahan, saran dan masukan dari awal penyusunan proposal hingga penyusunan skripsi.
4. Bapak Stephanus Satria Wira Waskitha, M.Sc. dan Dr. Florentinus Dika Octa Riswanto, M.Sc., selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik, masukan, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Dr. Jeffry Julianus, M.Si., selaku kepala laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
6. Ibu apt. Dina Christin Ayuning Putri, M.Sc, selaku dosen pembimbing akademik kelas A angkatan 2020 yang senantiasa memberikan motivasi dan semangat.
7. Bapak Parlan selaku laboran yang telah membantu penulis dalam proses penelitian.
8. Seluruh Dosen dan Staff Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma yang telah membantu, mendidik, serta memberikan ilmu kepada penulis selama proses perkuliahan.
9. Orang tua dan keluarga penulis yang telah memberikan kasih sayang, doa dan dukungan penuh secara materi ataupun moral dalam penyusunan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
10. Teman baik saya Nikita Rahmadiva telah memberikan dukungan, melewati suka dan duka bersama, serta saling membantu selama masa perkuliahan.

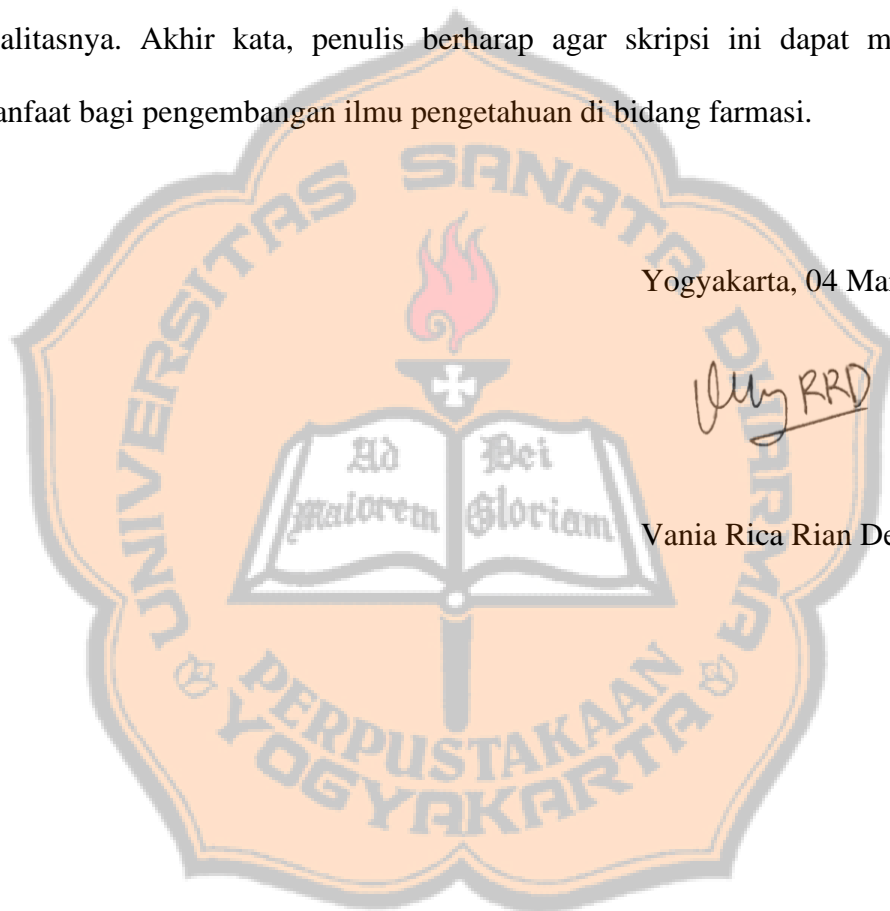
11. Teman-teman seperjuangan penelitian skripsi Agata, Agnes, Brahma, Luthfi, Merry yang telah berjuang dari awal, melewati suka dan duka, serta saling membantu dalam menyelesaikan proses penelitian ini.

Penulis mengakui bahwa skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi. Oleh karena itu, penulis memohon maaf dan mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun untuk meningkatkan kualitasnya. Akhir kata, penulis berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang farmasi.

Yogyakarta, 04 Maret 2024



Vania Rica Rian Devis





DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN .....	iv
PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGANN AKADEMIS .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK .....	xiii
<i>ABSTRACT</i> .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Ruang Lingkup Masalah .....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Tinjauan Pustaka .....	7
2.2 Landasan Teori.....	15
2.3 Hipotesis.....	17
BAB III METODE PENELITIAN.....	18
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	18
3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Penelitian .....	18

3.3	Bahan.....	19
3.4	Alat.....	19
3.5	Tata Cara Penelitian .....	19
3.6	Analisis Hasil.....	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		23
4.1	Sintesis 2-karbetoksi-1,5- <i>bis</i> -(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on ....	23
4.2	Analisis Senyawa Hasil Sintesis .....	24
4.3	Elusidasi Struktur .....	25
4.4	Mekanisme Pembentukan Senyawa (2E)-3-(4-klorofenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)-prop-2-en-1-on .....	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		36
5.1	Kesimpulan .....	36
5.2	Saran.....	36
DAFTAR PUSTAKA.....		37
LAMPIRAN.....		41
BIOGRAFI PENULIS .....		44

**DAFTAR TABEL**

**Tabel I.** Hasil uji organoleptis senyawa hasil sintesis dan *starting material* ..... 24

**Tabel II.** Hasil uji jarak lebur senyawa produk sintesis dan material ..... 25

**Tabel III.** Interpretasi spektra inframerah senyawa hasil sintesis ..... 26

**Tabel IV.** Interpretasi spektra senyawa hasil sintesis..... 29

**Tabel V.** Interpretasi spektra <sup>13</sup>C-NMR hasil sintesis ..... 32



DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Struktur 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on. ....	3
<b>Gambar 2.</b> Struktur senyawa kalkon.....	4
<b>Gambar 3.</b> Mekanisme apoptosis (Kumar dkk., 2010).....	9
<b>Gambar 4.</b> Reaksi kondensasi Knoevenagel dari dietil malonat dengan benzaldehida (diadaptasi dari McMurry, 2015). ....	10
<b>Gambar 5.</b> Reaksi sintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on. ....	16
<b>Gambar 6.</b> Spektra inframerah senyawa hasil sintesis .....	26
<b>Gambar 7.</b> Kromatogram GC senyawa hasil sintesis .....	27
<b>Gambar 8.</b> Spektra massa senyawa hasil sintesis .....	27
<b>Gambar 9.</b> Spektra <sup>1</sup> H-NMR senyawa hasil sintesis .....	28
<b>Gambar 10.</b> Spektra keberadaan atom H <sub>C</sub> dan H <sub>D</sub> . ....	29
<b>Gambar 11.</b> Spektra keberadaan atom H <sub>F</sub> .....	30
<b>Gambar 12.</b> Spektra keberadaan atom H <sub>A</sub> dan H <sub>B</sub> . ....	30
<b>Gambar 13.</b> Spektra keberadaan atom H <sub>G</sub> dan H <sub>E</sub> . ....	31
<b>Gambar 14.</b> Spektra <sup>13</sup> C-NMR senyawa hasil sintesis .....	32
<b>Gambar 15.</b> Struktur senyawa (2E)-3-(4-klorofenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)-prop-2-en-1-on .....	33
<b>Gambar 16.</b> Reaksi pembentukan ion enolat .....	34
<b>Gambar 17.</b> Mekanisme reaksi kondensasi Claisen .....	34
<b>Gambar 18.</b> Mekanisme reaksi kondensasi Knoevenagel .....	35

DAFTAR LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Foto setelah pengadukan selama 1 jam ..... 41

**Lampiran 2.** Perbandingan *starting material* dengan senyawa hasil sintesis..... 41

**Lampiran 3.** Perhitungan *starting material* dan rendemen ..... 42

**Lampiran 4.** Usulan pola fragmentasi ..... 43



## ABSTRAK

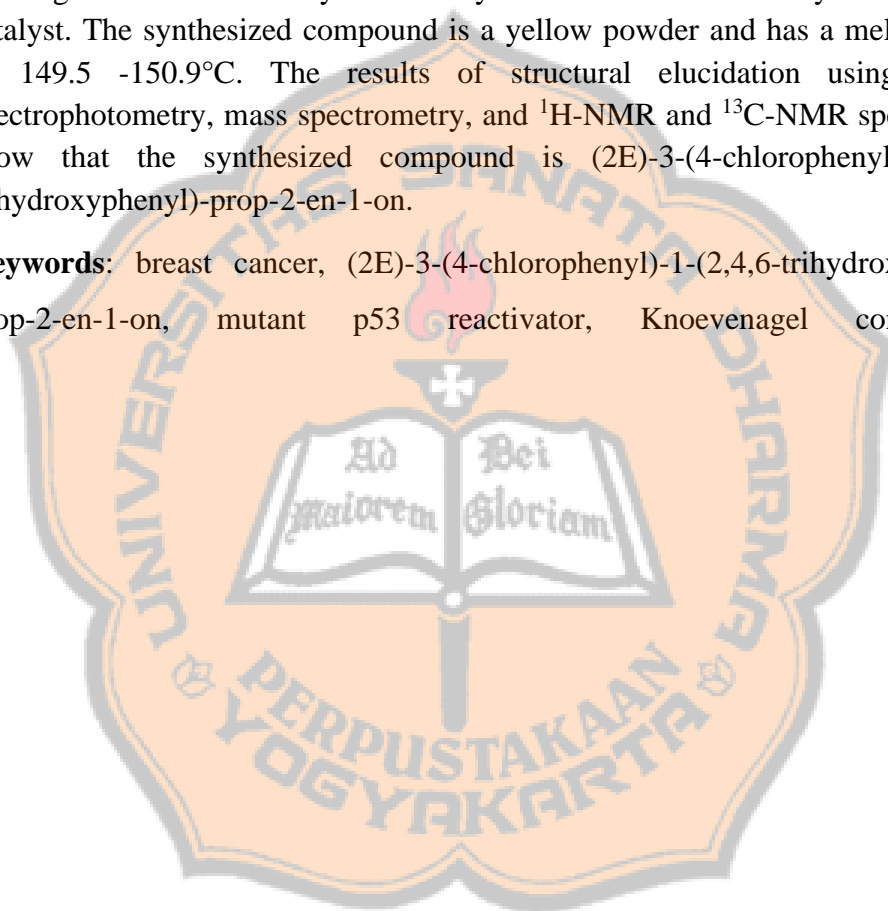
Kanker payudara merupakan tumor ganas yang terjadi di jaringan payudara. Penyebab utama kanker payudara adalah mutasi pada gen p53. Pengobatan kanker payudara yang dilakukan dengan cara kemoterapi mempunyai tingkat keberhasilan rendah terutama untuk kanker dengan p53 mutan. Oleh karena itu, perlu diciptakan suatu senyawa antikanker yang ditujukan untuk pengobatan kanker payudara dengan target p53 mutan. Dalam penelitian ini, senyawa antikanker disintesis yang menargetkan p53 mutan dengan tujuan mengaktifkan kembali jalur p53 sehingga dapat memicu apoptosis. Sintesis dilakukan berdasarkan reaksi kondensasi Knoevenagel dengan mereaksikan 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat dengan dietilamina sebagai katalis basa. Senyawa hasil sintesis berupa serbuk berwarna kuning dan mempunyai jarak lebur 149,5 -150,9°C. hasil elusidasi struktur menggunakan spektrofotometri inframerah, spektrometri massa, serta spektroskopi  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$  menunjukkan senyawa hasil sintesis adalah (2E)-3-(4-klorofenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)-prop-2-en-1-on.

**Kata kunci :** kanker payudara, (2E)-3-(4-klorofenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)-prop-2-en-1-on, reaktivator p53 mutan, kondensasi Knoevenagel

**ABSTRACT**

Breast cancer is a malignant tumor that occurs in the breast tissue. The main cause of breast cancer is due to mutations in p53. Treatment of breast cancer by chemotherapy has a low especially for cancers with p53 mutants. Therefore, it is necessary to create an anticancer compound intended for the treatment of breast cancer by targeting mutant p53. In this study, anticancer compounds were synthesized that target mutant p53 to reactivate the p53 pathway to trigger apoptosis. The synthesis was based on Knoevenagel condensation reaction by reacting 4-chlorobenzaldehyde and ethyl acetoacetate with diethylamine as base catalyst. The synthesized compound is a yellow powder and has a melting range of 149.5 -150.9°C. The results of structural elucidation using infrared spectrophotometry, mass spectrometry, and <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy show that the synthesized compound is (2E)-3-(4-chlorophenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-prop-2-en-1-on.

**Keywords:** breast cancer, (2E)-3-(4-chlorophenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-prop-2-en-1-on, mutant p53 reactivator, Knoevenagel condensation



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara disebut juga dengan *Carcinoma Mammarum* merupakan salah satu jenis tumor ganas yang terjadi di jaringan payudara. Tumor ini dapat menyebar dan menghancurkan jaringan sehat dari bagian lain di seluruh tubuh. Penyebaran tersebut disebut dengan *metastase* (Abbas dan Alsamarai, 2022). Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia dengan persentase kasus baru tertinggi yaitu sebesar 43,3% (Desantis dkk., 2015). Kanker ini di Indonesia merupakan kanker yang menempati urutan pertama jumlah kasus terbanyak dengan prevalensi 16,7% dan lebih dari 80% kasus ditemukan dalam stadium lanjut (Maresa, 2023). Selain itu, persentase kesembuhan kanker payudara saat ini hanya mencapai 15%, terutama dengan penggunaan kemoterapi sebagai metode utama. Namun, efektivitas kemoterapi terbatas dengan tingkat kesuksesan hanya 10% dan memiliki kelemahan yaitu tingkat toksisitas yang tinggi. Toksisitas tersebut tidak hanya memengaruhi sel-sel kanker tetapi juga merugikan sel-sel normal dalam tubuh. (Salim dkk., 2014).

Penyebab kanker payudara karena perubahan ekspresi maupun fungsi dari suppressor tumor, seperti BRCA, p53 dan Ki67. Salah satu perubahan ekspresi maupun fungsi yang banyak terjadi pada kanker payudara adalah mutasi pada p53 (Michieletto dkk., 2014). Mutasi p53 menyebabkan berkurangnya kemampuan apoptosis sehingga sel ataupun jaringan tumor terus berkembang

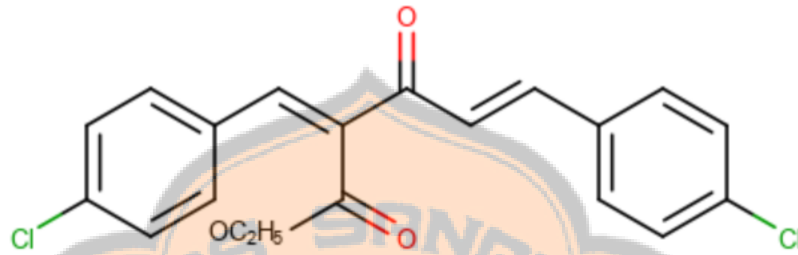


menjadi sel kanker (Lenggana dkk., 2016). Maka dari itu, keberadaan p53 mutan pada sel kanker merupakan target yang sangat potensial untuk terapi antikanker baru (Alexandrova dan Marchenko, 2015).

Mekanisme dari suatu senyawa yang menargetkan p53 mutan adalah mengubah konformasi p53 mutan menjadi menyerupai p53 *wt* (Hassin dan Oren, 2023). Perubahan konformasi tersebut akan mengaktifkan kembali jalur p53 untuk menginduksi apoptosis. Senyawa dengan mekanisme tersebut disebut sebagai reaktivator p53 mutan. Menggunakan senyawa reaktivator p53 mutan akan memberikan beberapa keuntungan yang signifikan. Pertama, melalui mereaktivasi p53 mutan, terdapat tingkat keberhasilan sebesar 43,3% dalam pengobatan kanker payudara. Hal ini karena 43,3% kasus kanker payudara disebabkan oleh p53 mutan (Shahbandi dkk., 2020). Kedua, p53 mutan memiliki efek induksi apoptosis yang dapat diamati pada sebagian besar inti sel kanker. Ketiga, penggunaan senyawa reaktivator p53 mutan mampu mengurangi efek toksik pada sel-sel normal sehingga dapat meminimalkan kerusakan pada jaringan sehat yang terkena pengobatan. Dengan demikian, penggunaan senyawa reaktivator p53 mutan menjanjikan sebagai pendekatan terapeutik yang potensial untuk kanker payudara (Ribeiro dkk., 2016).

Oleh karena itu, penelitian ini akan disintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on, seperti terlihat pada **Gambar 1**. Senyawa ini memiliki ikatan  $\alpha,\beta$ -tak jenuh karbonil yang akan berikatan dengan gugus -SH Cys-124 pada permukaan kantong L1/S3 melalui adisi Michael. Senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on memiliki gugus fenil dan ester untuk meningkatkan reaktivasi p53. Reaktivasi p53 akan semakin meningkat

ketika berinteraksi dengan asam amino yang ada di sekitar target (Wassman dkk., 2013). Senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on memiliki substituen gugus kloro pada posisi para yang bersifat sebagai penarik elektron pada bagian para sehingga meningkatkan potensi proapoptosis (Martak dkk., 2018).



**Gambar 1.** Struktur 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on.

Sintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dilakukan dengan mereaksikan 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat menggunakan katalis dietilamina. Sintesis senyawa target yang diinginkan menggunakan prinsip reaksi kondensasi Knoevenagel. Pada proses sintesis, penambahan katalis dietilamina dilakukan untuk mempermudah pembentukan ion enolat etil asetoasetat (Julianus dan Luckyvano., 2014). Senyawa hasil sintesis akan di uji jarak lebur, dihitung rendemen hasil sintesis, dan dilakukan elusidasi struktur untuk memastikan strukturnya. Elusidasi struktur akan dilakukan dengan menggunakan 4 metode, yaitu spektrofotometri inframerah, spektrometri massa, spektroskopi  $^1\text{H-NMR}$  dan,  $^{13}\text{C-NMR}$ .

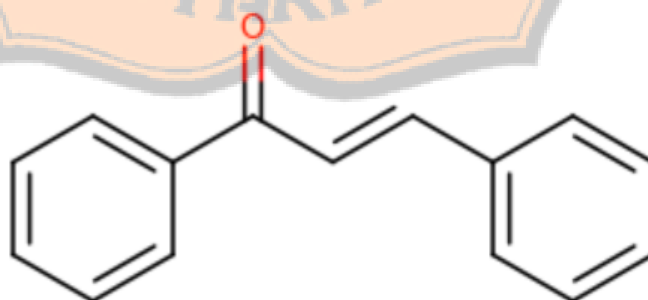
## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dirumuskan permasalahan yang akan diteliti yaitu:

Apakah senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dapat disintesis dengan mereaksikan 4'-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat dengan katalis dietilamina?

## 1.3 Ruang Lingkup Masalah

Penelitian sintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on memiliki kerangka dengan ikatan rangkap  $\alpha$ ,  $\beta$ -tak jenuh karbonil, cincin aromatis, gugus fenil, kloro dan ester. Keberadaan gugus fenil dan ester untuk meningkatkan reaktivasi p53 dan penambahan gugus kloro yang berada pada posisi para dapat meningkatkan potensi proapoptosis (Ribeiro dkk., 2016). Ikatan rangkap  $\alpha$ ,  $\beta$ -tak jenuh karbonil menyebabkan stress oksidatif dan mengganggu keseimbangan redoks sehingga dapat memicu apoptosis sel kanker (Lee dkk., 2014). Senyawa ini memiliki kemiripan dengan senyawa terdahulu yaitu senyawa kalkon, seperti tersaji pada **Gambar 2**.



**Gambar 2.** Struktur senyawa kalkon.

Senyawa kalkon memiliki dua cincin fenil dan memiliki ikatan rangkap  $\alpha,\beta$ -tak jenuh karbonil dan senyawa kalkon memiliki banyak aktivitas biologis yang dihasilkan seperti antiinflamasi dan antitumor (Lee dkk., 2014). Senyawa tersebut merupakan senyawa antitumor dengan menargetkan jalur p53 mutan dengan cara menginduksi apoptosis sel karena memiliki ikatan rangkap  $\alpha,\beta$ -tak jenuh karbonil yang bersifat sitotoksik untuk melawan sel tumor (Seba dkk., 2018). Senyawa yang akan disintesis pada penelitian ini berbeda kerangka strukturnya dengan kalkon. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian sintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on belum pernah dilakukan sebelumnya.

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini untuk melakukan sintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dengan mereaksikan 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat menggunakan katalis dietilamina.

#### **1.5 Manfaat penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoretis**

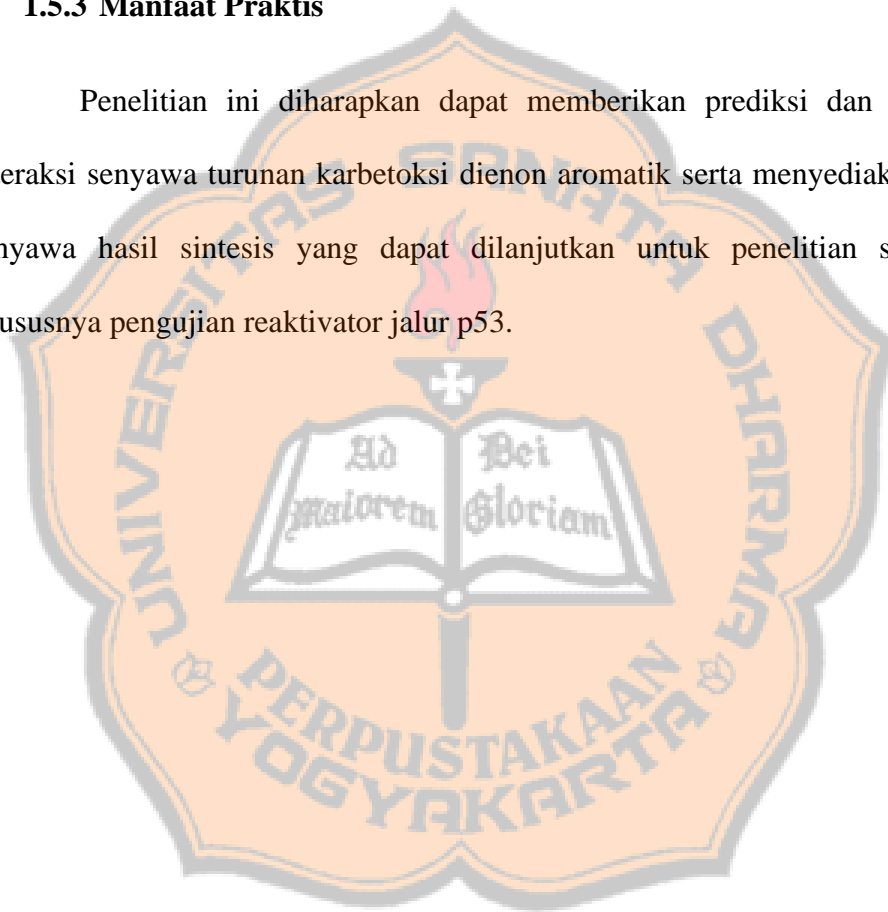
Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat berupa informasi baru mengenai sintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dengan mereaksikan 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat menggunakan katalis dietilamina.

### 1.5.2 Manfaat Metodologis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat dalam eksplorasi metode mengenai reaksi pembentukan senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on melalui reaksi kondensasi Knoevenagel dengan katalis dietilamina.

### 1.5.3 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan prediksi dan visualisasi interaksi senyawa turunan karbetoksi dienon aromatik serta menyediakan produk senyawa hasil sintesis yang dapat dilanjutkan untuk penelitian selanjutnya khususnya pengujian reaktivator jalur p53.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Pustaka

##### 2.1.1 Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum terjadi pada wanita di seluruh dunia. Angka kejadian kanker payudara bervariasi di berbagai wilayah. Di Amerika, kasus baru kanker payudara menyumbang sekitar 11,2% dari total kasus, sementara kasus kematian akibat kanker payudara sekitar 9%. Di Eropa, angka tersebut mencapai 23,5% kasus baru dan 35% kasus kematian. Di Afrika, kanker payudara menyumbang sekitar 8,3% kasus baru dan 12% kasus kematian. Sedangkan di Asia, terjadi prevalensi tertinggi dengan 45,4% kasus baru dan 44% kasus kematian akibat kanker payudara (Lei dkk., 2021). Di Indonesia, angka kejadian kanker payudara juga cukup tinggi, mencapai 16,7% (Maresa, 2023).

Gejala utama pada kanker payudara yaitu timbulnya benjolan yang awalnya tidak terasa nyeri pada saat digerakan akan tetapi pada tahap lanjut benjolan tersebut dapat membengkak dan menimbulkan luka pada kulit. Secara umum, gejala dari kanker payudara yaitu adanya kemerahan disekitar payudara, puting susu terasa gatal, terjadinya perubahan ukuran dan bentuk payudara, dan keluarnya cairan bening, darah ataupun nanah dari puting susu (Ikhuoria dan Bach, 2018). Kanker payudara dapat muncul karena adanya faktor resiko, seperti: faktor genetik, hormonal, alkohol, merokok, pernah menderita kanker payudara sebelumnya, dan terpapar bahan kimia (Nurrohmah dkk., 2022). Salah satu faktor

yang dominan adalah faktor genetik atau keturunan. Sekitar 80% dari kejadian kanker payudara akibat genetik yang melibatkan gen *brca-1* dan *brca-2*. Selain itu, adanya mutasi pada *p53* juga dapat mengakibatkan terjadinya kanker payudara (Ikhuoria dan Bach, 2018).

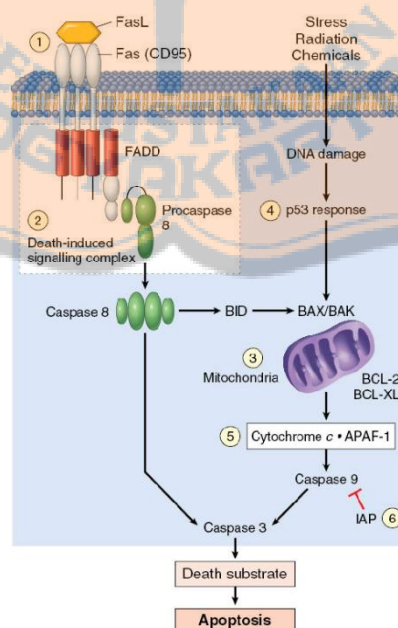
Pengobatan antikanker biasanya dilakukan dengan cara kemoterapi. Pengobatan secara kemoterapi hanya memiliki tingkat keberhasilan 10-15%. Kekurangan kemoterapi yaitu memiliki toksisitas yang tinggi sehingga tidak hanya membunuh sel tumor tetapi dapat membunuh sel normal (Salim dkk., 2014). Salah satu kemoterapi yang sering digunakan yaitu doksorubisin. Obat ini merupakan golongan antrasiklin yang sering digunakan untuk kemoterapi kanker terutama kanker payudara. Doksorubisin sebagai agen kemoterapi tidak hanya menimbulkan efek toksik pada sel kanker, tetapi juga menimbulkan efek toksik pada sel-sel normal terutama pada organ hati (Timm dkk., 2022). Selain itu, kemoterapi menggunakan doksorubisin hanya memiliki tingkat keberhasilan kurang dari 15% (Li dkk., 2023)

### 2.1.2 p53 Mutan

*p53* merupakan protein yang berperan sebagai penekan tumor, mengatur siklus sel pada organisme multi sel dan menjaga sel dari transformasi onkogenik. Oleh karena itu, *p53* sering disebut dengan "*guardian of the genome*". *p53* memiliki fungsi sebagai jalur respon stres sel di mana dapat mempengaruhi induksi apoptosis, pengaturan pada siklus sel serta perbaikan DNA. Ketika sel mengalami tekanan oksidatif dan DNA mengalami kerusakan. Kerusakan DNA mengaktifkan *p53* yang kemudian merangsang protein pro-apoptosis seperti Bax dan Bak. Protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-xl akan mengalami efek

yang berlawanan. Akibatnya, terjadi keseimbangan atau homeostasis pada tingkat mitokondria (Kari, 2022). Selanjutnya, akan terjadi peningkatan permeabilitas pada mitokondria yang mengakibatkan pelepasan sitokrom c ke sitoplasma dan mengaktifkan caspase 3 melalui kompleks sitokrom c, Apaf-1 dan caspase 9 (Tasminatun dkk., 2016). Caspase 3 yang aktif akan memicu substrat dengan hasil akhir apoptosis. Meskipun demikian, apoptosis akan berkurang bila p53 mengalami mutasi. Proses terjadinya apoptosis diilustrasikan pada **Gambar 3**.

Lebih dari separuh kanker manusia terjadi karena mutasi pada gen p53. Mutasi ini dapat mengakibatkan ekspresi protein p53 menurun (Tasminatun dkk., 2016). Keberadaan p53 mutan memberikan aktivitas *oncogenic* baru yang dikenal sebagai *gain of function p53* mutan. Aktivitas dari *gain of function p53* mutan dapat meningkatkan keganasan sel kanker, meningkatkan kemoresistensi terhadap agen kemoterapi konvensional, dan mengakibatkan *prognosis* yang buruk untuk penderita kanker payudara.

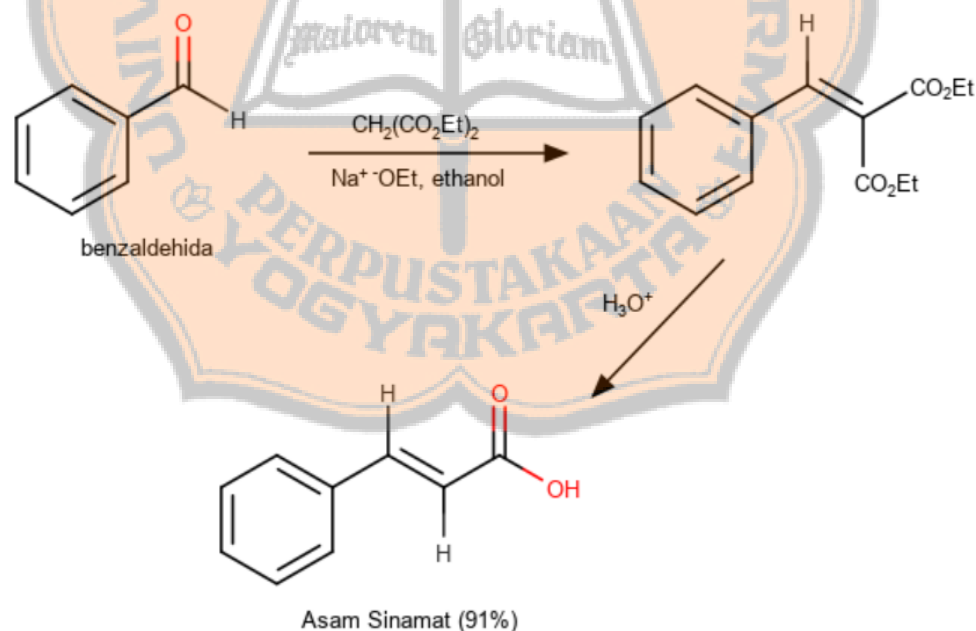


**Gambar 3.** Mekanisme apoptosis (Kumar dkk., 2010)



### 2.1.3 Kondensasi Knoevenagel

Reaksi kondensasi Knoevenagel merupakan reaksi yang paling sering digunakan karena jumlah senyawa yang diperoleh lebih banyak dibandingkan dengan reaksi perkin. Pada prinsipnya, reaksi Knoevenagel adalah jenis reaksi kondensasi di antara sebuah ester dengan aldehida atau keton alfa dengan menggunakan katalis basa organik. Reaksi ini dinamakan berdasarkan penemunya, Emil Knoevenagel. Reaksi Knoevenagel dapat digunakan untuk mensintesis senyawa  $\alpha,\beta$ -tak jenuh karbonil yang merupakan intermediet penting dalam sintesis sejumlah senyawa alami, obat-obatan, dan molekul biologis aktif lainnya (Feuge dkk., 2022). Contoh reaksi kondensasi Knoevenagel dapat ditunjukkan dari reaksi antara dietil malonat dengan benzaldehida yang terdapat pada **Gambar 4**.



**Gambar 4.** Reaksi kondensasi Knoevenagel dari dietil malonat dengan benzaldehida (diadaptasi dari McMurry, 2015).

Dalam penelitian sebelumnya, sintesis senyawa (Z)-5-(4-metoksibenzilidin)tiazolidin-2,4-diona dilakukan menggunakan reaksi Knoevenagel dengan menggunakan katalis piperidin atau pirrolidin. Proses sintesis melibatkan reaksi antara senyawa tiazolidin-2,4-diona (TZD) dan p-metoksibenzaldehida. Mekanisme reaksi Knoevenagel antara TZD dan p-metoksibenzaldehida terdiri dari dua tahap, yaitu adisi nukleofilik pada karbonil sebagai tahap pertama, dan tahap kedua melibatkan eliminasi molekul air untuk membentuk ikatan karbon-karbon. Mekanisme reaksi tersebut dapat dipercepat dengan adanya penambahan katalis. Oleh karena itu, pemilihan katalis yang tepat sangat penting. Berdasarkan hasil penelitian, penggunaan senyawa pirrolidin sebagai katalis dapat mempercepat reaksi lebih optimal dibandingkan dengan penggunaan senyawa piperidin (Vieira., 2018).

#### **2.1.4 Analisis Pendahuluan dengan Uji Organoleptik**

Uji organoleptik adalah pengujian dengan menggunakan indera manusia sebagai alat utama untuk mengukur daya terima produk (Ningrum., 2017). Indera yang dipakai dalam uji organoleptik adalah indera penglihat atau mata, indera penciuman atau hidung, indera pengecap atau lidah, indera peraba atau tangan. Kemampuan alat indera inilah yang akan menjadi kesan yang nantinya akan menjadi penilaian terhadap produk yang diuji sesuai dengan sensor atau rangsangan yang diterima oleh indera. Aspek yang diuji dalam uji organoleptik dapat berupa warna, rasa, bau, dan tekstur (Suryono dkk., 2018).

Dalam penelitian ini, produk yang diuji berupa senyawa hasil sintesis. Uji organoleptik ini dapat berfungsi sebagai pembanding untuk mengetahui perbedaan antara senyawa hasil sintesis dengan *starting material*. Perbedaan yang diamati dari uji ini meliputi karakter fisiknya berupa bentuk dan warna.

### **2.1.5 Evaluasi Hasil Sintesis**

Evaluasi hasil sintesis melibatkan dua tahap yaitu analisis pendahuluan dan elusidasi struktur. Tahap analisis pendahuluan mencakup uji organoleptis dan uji jarak lebur. Sementara itu, tahap elusidasi struktur mencakup spektrofotometri inframerah (IR), spektrometri massa, serta spektroskopi  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$ .

#### **2.1.5.1 Uji Jarak Lebur**

Menurut Farmakope Indonesia VI, jarak lebur zat padat merupakan rentang suhu ketika zat padat mulai melebur sampai melebur sempurna. Zat dengan kemurnian tinggi dapat melebur seketika. Faktor yang mempengaruhi peleburan berupa ukuran sampel, ukuran partikel, efisiensi difusi panas, dan kecepatan pemanasan (KemenKes RI, 2020).

Dalam penelitian ini dilakukan uji jarak lebur untuk mengetahui bagaimana jarak lebur dari senyawa produk sintesis. Suatu zat dinyatakan murni apabila jarak lebur berada di antara  $0,5^\circ\text{C} - 1,5^\circ\text{C}$  (Mohrig dkk., 2014). Apabila senyawa produk sintesis kurang murni, maka jarak yang didapat berada di luar rentang tersebut.

## 2.1.6 Elusidasi Struktur

### 2.1.6.1 Spektrofotometri Inframerah (IR)

Spektrofotometri IR digunakan untuk mengidentifikasi sampel organik dan anorganik yang dapat menyerap energi dari radiasi elektromagnetik inframerah. Hal ini dikarenakan molekul memiliki jumlah energi tertentu dan bervibrasi secara konstan. Ikatan molekul-molekul tersebut mengalami vibrasi molekul seperti meregang dan kontraksi, bergerak maju dan mundur (McMurry, 2015). Mode gerakan vibrasi paling sederhana dalam molekul yang aktif terhadap spektrum inframerah sehingga meningkatkan absorpsi adalah mode *stretching* dan *bending* (Pavia dkk., 2015).

Molekul yang terkena sinar radiasi elektromagnetik akan menyerap energi pada frekuensi tertentu. Energi pada frekuensi tertentu akan menyerap molekul jika molekul tersebut memiliki kesamaan atau kesesuaian dengan vibrasi molekul tertentu. Jenis vibrasi molekul dapat ditentukan dan informasi mengenai jenis ikatan (gugus fungsi) yang dimiliki oleh molekul tersebut dapat diperoleh melalui interpretasi vibrasi yang terjadi (McMurry, 2015).

### 2.1.6.2 Spektrometri Massa

Spektrometri massa (MS) adalah teknik untuk mengetahui massa dari suatu molekul. Metode ini berfungsi untuk mendapatkan informasi terkait bobot molekul yang diperoleh dari pengukuran ion molekul. Alat MS terdiri dari tiga bagian dasar berupa *ionization source* di mana molekul sampel diberi muatan listrik, *mass analyzer* di mana ion dipisahkan oleh rasio massa terhadap muatannya, dan *detector* di mana ion yang dipisahkan diamati dan dihitung. Ketika elektron berenergi tinggi (umumnya 70 eV) membombardir molekul

organik, elektron valensi terlepas dari molekul dan menghasilkan kation radikal (McMurry, 2015; Silverstein dkk., 2014).

Sebagian dari kation akan mengalami fragmentasi. Fragmen akan terpecah menjadi molekul-molekul yang lebih kecil yang akan bermuatan positif dan netral. Ketika fragmen berada dalam *mass analyzer*, fragmen akan melewati pipa melengkung yang ada pada medan magnet sehingga akan berbelok ke jalur yang berbeda sesuai dengan rasio massa terhadap muatan ( $m/z$ ). Fragmen netral tidak dibelokkan oleh medan magnet. Fragmen bermuatan positif dibaca oleh detektor sebagai puncak pada berbagai rasio  $m/z$  (McMurry, 2016; Silverstein dkk., 2015).

### 2.1.6.3 Spektroskopi $^1\text{H}$ -NMR dan $^{13}\text{C}$ -NMR

Sebuah inti molekul berotasi pada suatu sumbu karena memiliki muatan positif. Muatan positif tersebut akan bertidak seperti magnet kecil dan berinteraksi dengan medan magnet eksternal. Hal ini terjadi pada proton  $^1\text{H}$  dan inti atom  $^{13}\text{C}$  yang berputar. Ketika tidak terdapat medan magnet eksternal, putaran pada inti magnetik berorientasi secara acak. Induksi oleh medan magnet luar mengakibatkan putaran inti searah (*paramagnetik*) maupun berlawanan arah (*diagmagnetik*) sehingga resonansi energinya bisa diukur (McMurry, 2015).

Spektroskopi NMR memiliki fungsi sebagai pemberi informasi tentang jumlah atom yang berbeda secara magnetik (Pavia dkk., 2015). Jika Inti  $^1\text{H}$  atau  $^{13}\text{C}$  berorientasi dan terpapar dengan radiasi elektromagnetik pada frekuensi yang tepat, terjadinya penyerapan energi, dan keadaan energi rendah berpindah ke keadaan energi yang lebih tinggi. Pada saat terjadinya perpindahan inti magnetik akan beresonansi dengan radiasi yang diberikan. Frekuensi tepat yang diperlukan

untuk resonansi bergantung pada kekuatan medan magnet luar, jenis inti, dan lingkungan elektron inti (McMurry, 2015).

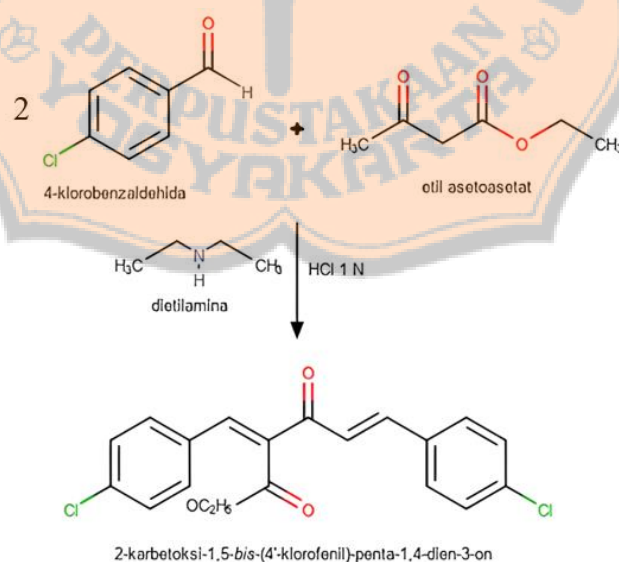
## 2.2 Landasan Teori

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang terjadi di jaringan payudara. Tumor ini dapat pula menyebar dan menghancurkan jaringan sehat dari bagian lain diseluruh tubuh. Perubahan ekspresi maupun fungsi dari suppressor tumor, seperti BRCA, p53 dan Ki67 merupakan penyebab terjadinya kanker payudara. Mutasi pada gen p53 merupakan salah satu perubahan dalam ekspresi dan fungsi yang sering terjadi pada kanker payudara.

Keberadaan p53 mutan memberikan aktivitas *oncogenic* baru yang disebut *gain of function* p53 mutan dan *dominant-negative effect*. Aktivitas ini meningkatkan keganasan sel kanker, kemoresistensi terhadap kemoterapi, dan mempengaruhi prognosis kanker payudara. Oleh karena itu, p53 mutan yang terdapat pada sel kanker menjadi target yang menjanjikan dalam terapi antikanker. Senyawa yang dapat mentarget p53 mutan adalah senyawa yang memiliki kerangka  $\alpha,\beta$ -tak jenuh karbonil. Senyawa yang mengandung gugus fenil dan ester dapat meningkatkan reaktivasi p53 dan senyawa yang memiliki gugus kloro dapat meningkatkan potensi proapoptosis sel. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan sintesis senyawa 2-karbetoxy-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on yang memenuhi kriteria untuk mentarget p53 mutan dan mengaktifkan kembali jalur p53 untuk menginduksi apoptosis.

Sintesis senyawa 2-karbetoxy-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on yang mempunyai kerangka  $\alpha,\beta$ -tak jenuh karbonil dapat dilakukan melalui kondensasi Knoevenagel. Reaksi kondensasi ini terjadi antara suatu senyawa

aldehida atau keton dengan senyawa golongan ester. Senyawa 4-klorobenzaldehida merupakan senyawa golongan aldehida dan senyawa etilasetoasetat merupakan senyawa golongan ester. Sintesis tersebut dilakukan dengan menggunakan katalis dietilamina. Penggunaan dietilamina sebagai katalis basa secara signifikan meningkatkan rendemen hasil reaksi Knoevenagel. Hal ini dikarenakan penggunaan katalis dietilamina akan mempermudah pembentukan karbanion etilasetoasetat. Atom karbon karbanion etilasetoasetat bersifat lebih reaktif sehingga akan mempermudah atom karbon tersebut untuk bereaksi dengan atom karbon karbonil senyawa 4-klorobenzaldehida. Hasil reaksi tersebut berupa senyawa intermediet  $\beta$ -hidroksi karbonil. Senyawa intermediet tersebut mengalami reaksi dehidrasi dan menghasilkan senyawa golongan  $\alpha,\beta$ -tak jenuh karbonil, yaitu 2-karbetoaksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on. Reaksi umum dari sintesis senyawa 2-karbetoaksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on seperti tersaji pada **Gambar 5**.



**Gambar 5.** Reaksi sintesis senyawa 2-karbetoaksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on.

### 2.3 Hipotesis

Senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dapat disintesis dengan mereaksikan 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat dengan katalis dietilamina berdasarkan prinsip reaksi kondensasi Knoevenagel.





## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental deskriptif karena tidak dilakukan perlakuan terhadap subjek uji melainkan hanya dijelaskan fenomena yang terjadi tanpa hubungan sebab akibat.

#### 3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Penelitian

##### 3.2.1 Variabel Penelitian

Variabel non-eksperimental deskriptif

- Variabel Tercoba: Jumlah mol 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat.
- Variabel Teramati: Redemen senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on.

##### 3.2.2 Definisi Operasional

- Starting material* merupakan bahan awal yang digunakan dalam proses sintesis senyawa target. Pada penelitian ini digunakan 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat.
- Katalis merupakan senyawa yang digunakan untuk meningkatkan proses laju reaksi sehingga proses sintesis dapat berlangsung lebih cepat. Pada penelitian ini, katalis yang digunakan adalah dietilamina.
- Senyawa target merupakan senyawa produk yang diharapkan terbentuk dari hasil sintesis. Pada penelitian ini senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on.

### 3.3 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: 4-klorobenzaldehida (*p.a.*, Sigma Aldrich); akuades; etil asetoasetat (*p.a.*, Sigma); etanol (*p.a.*, Merck); asam klorida (*p.a.*, Merck); dietilamina (*p.a.*, Merck); Tetrametilsilana (TMS); Kloroform-d ( $\text{CDCl}_3$ ); Garam KBr.

### 3.4 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Ohaus PA-413), pemanas listrik (Herdolph MR 2002), pengering oven (Memmert Oven Model 400), alat uji lebur Thermophan (MP70, Mettler Toledo), seperangkat alat gelas, spektrofotometer IR (Thermo Scientific Nicolet iS10), spektrometer  $^1\text{H}$ -NMR ( $^1\text{H}$ -NMR JOEL, 500MHz), spektrometer  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $^{13}\text{C}$ -NMR JOEL, 125MHz), kromatografi gas-spektrometer massa (Shimadzu QP 2010S), kertas saring (Schleicher & Schuell), pengaduk magnetik, *electrotermal capillary tube*.

### 3.5 Tata Cara Penelitian

#### 3.5.1 Sintesis Senyawa

4-klorobenzaldehida sebanyak 0,025 mmol (3,5142 g) dan etil asetoasetat 0,025 mmol (3,1648 g) dimasukkan ke dalam erlenmeyer. Etanol ditambahkan sebanyak 12,5 mL ke dalam campuran tersebut dan diaduk selama 15 menit hingga larut pada suhu ruang. Dietilamina sebanyak 0,025 mmol (2,6 mL) dimasukkan kedalam campuran tersebut dan diaduk selama 1 jam dalam suhu ruang. Asam klorida 1 N ditambahkan ke dalam campuran hingga tercapai pH 1-2. Endapan yang terbentuk ditambahkan dengan akuades hingga didapat pH netral. Endapan yang diperoleh direkristalisasi dengan aquadest dan etanol panas

dengan perbandingan 3:2. Kristal yang terbentuk disaring, dikeringkan, dan dihitung rendemennya.

### 3.5.2 Uji Organoleptik

Senyawa hasil sintesis diamati sifat fisiknya dari segi bentuk, bau dan warna. Senyawa hasil sintesis dibandingkan dengan bentuk dari *starting material* yang digunakan.

### 3.5.3 Uji Jarak Lebur

Kristal senyawa hasil sintesis diambil dan ditempatkan dalam pipa kapiler sesuai kebutuhan. Selanjutnya, pipa kapiler dimasukkan ke dalam alat pengukur titik lebur (thermophan), diaktifkan, dan proses peleburan serbuk diamati secara cermat. Suhu serta waktu pertama kali melebur hingga melebur seluruhnya dicatat untuk analisis lebih lanjut.

### 3.5.4 Elusidasi Struktur

Senyawa produk sintesis dielusidasi strukturnya dengan menggunakan metode: spektrofotometri inframerah, kromatografi gas-spektrometri massa, spektroskopi  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$ . Cara kerja yang dilakukan secara umum adalah sebagai berikut:

a. Spektrofotometri Inframerah

Sampel sejumlah 0,500 mg diletakkan di atas prisma dan dijepit dengan penjepit untuk direkam spektranya dengan spektrofotometer inframerah. Bilangan gelombang yang digunakan memiliki rentang 400 hingga  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

b. Kromatografi gas-Spektrometri massa

Sampel dilarutkan dalam 1 ml pelarut yang sesuai dan dimasukkan ke dalam vial. Vial diletakkan pada *auto-injector cartridge*. Pemeriksaan kromatografi gas dan spektra massa dengan kondisi operasional sebagai berikut: kolom tipe Agilent DB-5MS dan diatur pada suhu 150°C selama 5 menit, lalu dinaikan 5°C hingga mencapai 305°C. Suhu pada bagian *ion source* dan *interface* diatur pada suhu 250 °C dan 305 °C dengan *solvent cut time* berlangsung selama 5 menit. Metode pengionan yang diterapkan adalah *Electron Impact* (EI) dengan energi sebesar 70 eV.

c. Spektroskopi  $^1\text{H}$ -NMR dan  $^{13}\text{C}$ -NMR

Masing-masing sampel senyawa hasil sintesis sebanyak 10 mg sampel dimasukkan ke dalam tabung dan ditambahkan pelarut yang sesuai dan 1 tetes tetrametilsilana (TMS) sebagai standar internal. Sel sampel adalah tabung kaca silinder kecil yang akan diletakkan di antara kutub magnet. Sel sampel akan diputar dan diberikan gelombang elektromagnetik 500 MHz ( $^1\text{H}$ -NMR) dan 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ -NMR) sehingga akan memberikan sinyal resonansi dari spektrometer  $^1\text{H}$  atau  $^{13}\text{C}$  NMR.

### 3.6 Analisis Hasil

#### 3.6.1 Rendemen

Bobot senyawa produk sintesis ditimbang dan dibandingkan dengan bobot senyawa produk sintesis secara teoretis lalu dikalikan 100% yang dirumuskan sebagai berikut:

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Bobot Produk Sintesis}}{\text{Bobot Teoretis}} \times 100$$

Bobot secara teoretis dihitung dengan jumlah mol senyawa sintesis secara teoretis dikalikan dengan bobot molekul senyawa hasil sintesis yang dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$\text{Massa Molekul Relatif} = \text{mol Produk Sintesis} \times \text{Massa Relatif Molekul Hasil Sintesis}$$

### 3.6.2 Analisis Pendahuluan

Analisis pendahuluan senyawa hasil sintesis dilakukan dengan membandingkan data uji organoleptik berupa bentuk dan warna senyawa hasil sintesis dengan *starting material*.

### 3.6.3 Analisis Uji Jarak Lebur

Senyawa hasil sintesis dikatakan murni jika memiliki rentang jarak lebur antara 0,5-1,5 °C.

### 3.6.4 Elusidasi Struktur

Elusidasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menginterpretasikan data spektra IR yang menunjukkan gugus fungsi. Spektra MS yang menunjukkan bobot molekul. Interpretasi spektra <sup>1</sup>H-NMR dilakukan dengan mengamati pola *splitting* puncak-puncak untuk memperoleh gambaran mengenai jenis, jumlah, maupun lingkungan atom hidrogen pada senyawa hasil sintesis. Interpretasi spektra <sup>13</sup>C-NMR dilakukan dengan mengamati geseran kimia puncak-puncak untuk menghasilkan informasi struktur mengenai karbon-karbon pada senyawa hasil sintesis.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Sintesis 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on

Sintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dilakukan dengan mereaksikan 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat melalui mekanisme reaksi Knoevenagel dengan katalis dietilamina. Etilasetoasetat yang memiliki  $H_{\alpha}$  sebagai nukleofil akan menyerang senyawa elektrofil yaitu senyawa 4-klorobenzaldehid. Keberadaan 4-klorobenzaldehida sebagai turunan benzaldehida dengan etil asetoasetat yang merupakan senyawa golongan ester mengakibatkan senyawa ini mudah mengalami reaksi Knoevenagel dengan bantuan katalis basa dietilamina.

Pada tahap sintesis, senyawa 4-klorobenzaldehid dan etil asetoasetat dimasukkan dalam labu alas datar. Dietilamina dimasukan ke dalam campuran tersebut dan diaduk selama 1 jam. Penggunaan katalis basa dietilamina dilakukan agar dapat membentuk ion enolat etil asetoasetat. Setelah 1 jam pengadukan, terbentuk senyawa hasil sintesis yang berwarna kuning dan berbentuk padat. Asam klorida 1N ditambahkan ke dalam campuran hingga tercapai pH 1-2. Endapan yang terbentuk ditambahkan dengan aquadest dan didinginkan dalam kulkas hingga terbentuk endapan. Endapan yang terbentuk direkristalisasi dengan aquadest dan etanol panas. Perbandingan antara etanol dan aquadest yaitu 3:2. Hasil sintesis yang terbentuk disaring, dikeringkan, dan dihitung rendemennya.

Pada tahap sintesis untuk menentukan metode yang lebih optimal dalam pembentukan senyawa 2-karbetoksi-1,5-bis-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on, perlu dilakukan optimasi dengan mengontrol parameter seperti suhu, waktu pengadukan, jenis katalis, pelarut, dan tahapan reaksi. Pengendalian parameter-parameter ini penting untuk meningkatkan efisiensi dan hasil reaksi. Salah satu variasi yang perlu dipertimbangkan adalah melakukan reaksi pembentukan ion enolat dengan bantuan katalis. Setelah itu, tambahkan senyawa yang berperan sebagai katalis untuk meningkatkan keberhasilan pembentukan senyawa target (Sugiyamin dkk., 2020).

## 4.2 Analisis Senyawa Hasil Sintesis

### 4.2.1 Uji Organoleptis

*Starting material* yaitu 4-klorobenzaldehid berwarna putih dan berwujud kristal. Sedangkan etilasetoasetat tidak berwarna dan berwujud cair. Setelah keduanya direaksikan senyawa hasil sintesis yang diperoleh padatan berwarna putih. Perbandingan antara senyawa hasil sintesis dan *starting material* tersaji pada **Tabel I** Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan sementara bahwa telah terbentuk senyawa hasil sintesis karena secara organoleptik telah berbeda dengan *starting material*-nya.

**Tabel I. Hasil uji organoleptis senyawa hasil sintesis dan starting material**

Senyawa	Wujud	Warna
4-klorobenzaldehida	Kristal	Putih
Etilasetoasetat	Cair	Tidak berwarna
Senyawa produk	Padat	Putih kuning

#### 4.2.2 Uji Jarak Lebur

Pada percobaan sintesis, kemurnian senyawa diuji melalui pengukuran jarak lebur. Senyawa hasil sintesis dianggap murni jika jarak leburnya berada dalam rentang 0,5-1,5°C (Mohrig dkk., 2014). Hasil pengujian jarak lebur, sebagaimana tersaji dalam **Tabel II** menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis memiliki jarak lebur 1,4°C. Berdasarkan dari pengujian jarak lebur, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa telah murni dan berbeda dengan starting materialnya. Meskipun demikian perlu dilakukan uji lebih lagi salah satunya dengan menggunakan metode kromatografi gas.

**Tabel II. Hasil uji jarak lebur senyawa produk sintesis dan material**

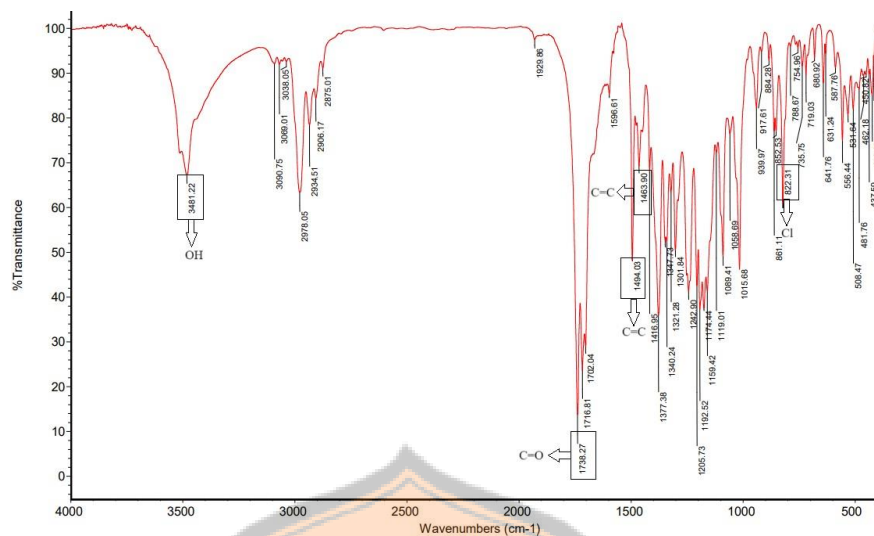
Senyawa	Titik Lebur (°C)
4-klorobenzaldehid	45-50
Etilasetoasetat	-
Senyawa hasil sintesis	149,5 -150,9

#### 4.3 Elusidasi Struktur

##### 4.3.1 Spektrofotometri Inframerah

Spektrofotometri inframerah digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsional pada senyawa hasil sintesis secara spesifik. Gugus fungsional memiliki momen dipol yang tinggi untuk menyerap energi radiasi sinar inframerah dan mampu bervibrasi secara *stretching* maupun *bending* (Pavia dkk., 2015). Spektra inframerah senyawa hasil sintesis tertera pada **Gambar 6** dan hasil analisis spektra inframerah tersaji pada **Tabel III**.





Gambar 6. Spektra inframerah senyawa hasil sintesis

Tabel III. Interpretasi spektra inframerah senyawa hasil sintesis

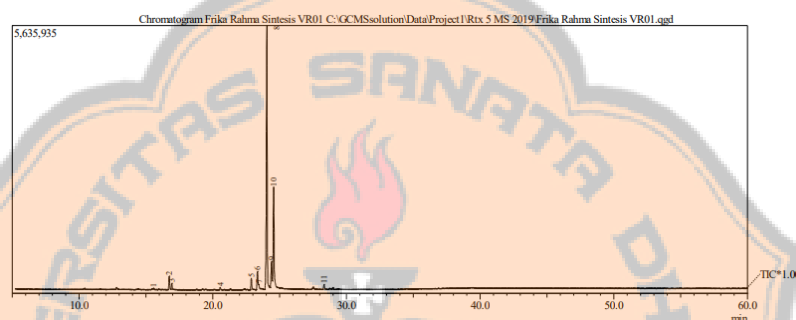
No.	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Intensitas	Mode Vibrasi	Gugus fungsional
1	3481,22	Sedang-Tajam	Stretching	O-H
2	1738,27	Kuat-Tajam	Stretching	C=O
3	1494,03	Sedang-Tajam	Stretching	C=C (Aromatik)
4	1463,90	Sedang-Tajam	Stretching	C=C (Aromatik)
5	822,31	Sedang-Tajam	Stretching	C-Cl

(Silverstein dkk., 2014)

Berdasarkan hasil tersebut didapatkan puncak tajam berintensitas sedang pada bilangan gelombang 3481,22 cm<sup>-1</sup> yang menunjukkan gugus hidroksil (O-H). Puncak tajam berintensitas kuat pada bilangan gelombang 1738,27 cm<sup>-1</sup> menunjukkan adanya gugus karbonil (C=O). Selain itu, pada bilangan gelombang 1494,03 cm<sup>-1</sup> dengan puncak tajam dengan intensitas sedang menunjukkan adanya C=C. Keberadaan C=C didukung dengan adanya puncak tajam berintensitas sedang pada bilangan gelombang 463,90 cm<sup>-1</sup>. Pada bilangan gelombang 822,31 cm<sup>-1</sup> didapatkan puncak tajam dengan intensitas sedang menunjukkan adanya C-Cl. Dari hasil sintesis menunjukkan terbentuknya senyawa yang baru.

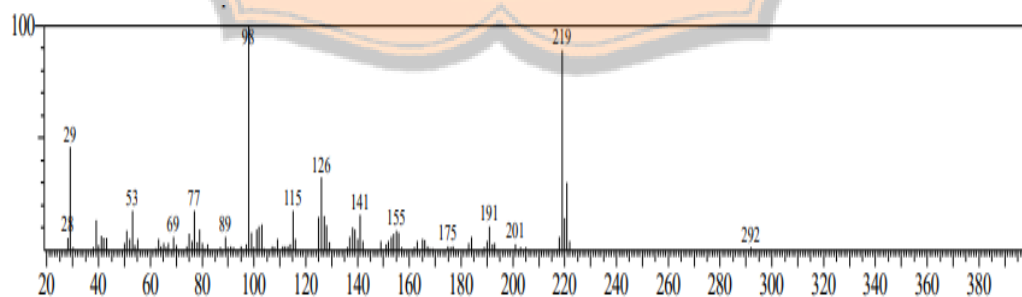
### 4.3.2 Kromatografi Gas-Spektrometri Massa

Kromatografi gas digunakan untuk memisahkan senyawa hasil sintesis dari *byproduct* sebelum menjalani analisis lebih lanjut menggunakan spektrometri massa. Spektrometri massa digunakan untuk mengetahui bobot molekul senyawa hasil sintesis. Berdasarkan hasil kromatografi gas terdapat 11 peak yang terbaca maka dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis tidak murni, seperti yang tersaji pada **Gambar 7**.



**Gambar 7. Kromatogram GC senyawa hasil sintesis**

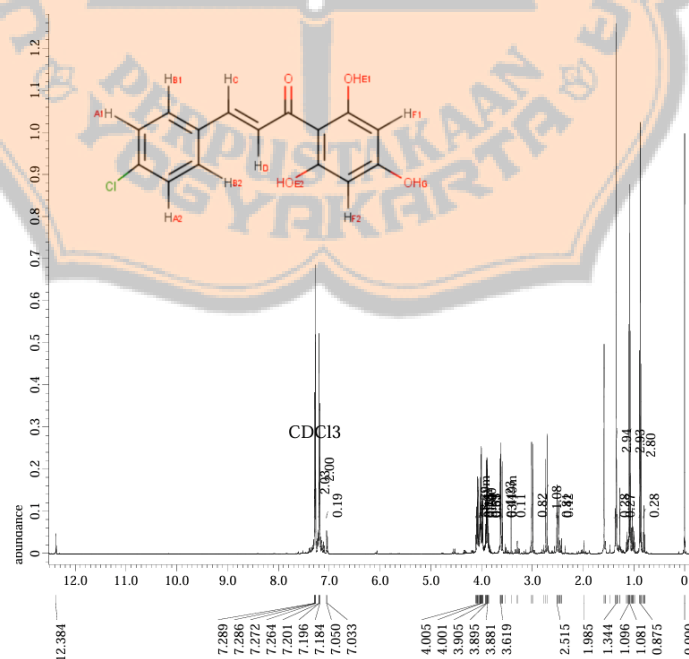
Berdasarkan hasil kromatografi gas menunjukkan puncak tertinggi pada nomor 8, seperti tersaji pada **Gambar 7**. Puncak tersebut menunjukkan nilai ion molekul sebesar 292  $m/z$  tersebut menunjukkan terbentuknya senyawa baru. Spektra massa senyawa hasil sintesis disajikan pada **Gambar 8**.



**Gambar 8. Spektra massa senyawa hasil sintesis**

### 4.3.3 Spektroskopi $^1\text{H-NMR}$

Spektroskopi  $^1\text{H-NMR}$  digunakan untuk mengidentifikasi berbagai jenis atom hidrogen dan karakteristik lingkungan dari masing-masing atom hidrogen tersebut. Metode ini digunakan untuk menentukan posisi atom hidrogen dalam senyawa yang telah disintesis. Elusidasi struktur dengan  $^1\text{H-NMR}$  dilakukan dengan pelarut kloroform-d ( $\text{CDCl}_3$ ). Kloroform-d ( $\text{CDCl}_3$ ) digunakan sebagai pelarut karena pelarut tersebut tidak akan mengganggu pembacaan sinyal deuterium tidak memiliki momen magnet untuk NMR proton. Hasil spektra  $^1\text{H-NMR}$  ditunjukkan pada **Gambar 9** dan letak proton dari senyawa hasil sintesis tertera pada Tabel IV. Integrasi menjelaskan jumlah proton yang terdapat dalam lingkungan kimia tertentu, sebagaimana yang dijelaskan oleh (Clayden dkk.,2012). *Coupling constant* menggambarkan jarak antara dua puncak dalam satu lingkungan kimia yang setara dengan kekuatan *coupling*, seperti yang diuraikan oleh (Silverstein dkk., 2014).

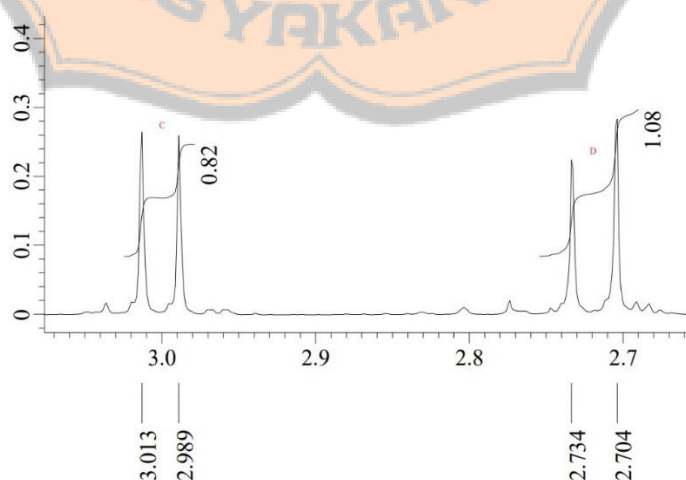


**Gambar 9.** Spektra  $^1\text{H-NMR}$  senyawa hasil sintesis

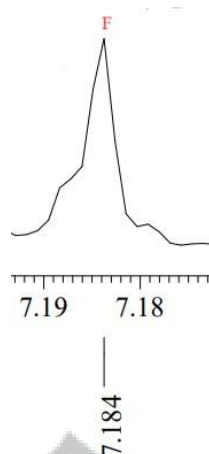
**Tabel IV. Interpretasi spektra senyawa hasil sintesis**

Kode Proton	Geseran kimia (ppm)	integrasi	Splitting	J Coupling Constant (Hz)
H <sub>A</sub>	7,287	2,03	<i>Doublet</i>	1,5
H <sub>B</sub>	7,273	2,03	<i>Doublet</i>	1,5
H <sub>C</sub>	3,000	0,82	<i>Doublet</i>	12
H <sub>D</sub>	2,720	1,08	<i>Doublet</i>	15
H <sub>E</sub>	4,076	-	<i>Singlet</i>	-
H <sub>F</sub>	7,184	-	<i>Singlet</i>	-
H <sub>G</sub>	4,061	-	<i>Singlet</i>	-
Residu (CHCl <sub>3</sub> )	7,264	-	<i>Singlet</i>	-

Pada **Gambar 10**, pergeseran kimia antara 2,7 hingga 3,0 ppm terdapat puncak *doublet* dengan geseran kimia pada 2,720 ppm, menandakan adanya atom H pada ikatan rangkap C=C. Begitu pula pada puncak *doublet* dengan pergeseran kimia 3,000 ppm, menunjukkan keberadaan atom H pada ikatan rangkap C=C. Pergeseran kimia yang lebih besar mengindikasikan bahwa atom H tersebut dekat dengan cincin aromatik sehingga terkena efek anisotropik. Puncak singlet dengan pergeseran kimia 7,184 ppm menunjukkan atom H yang memiliki dua tetangga H. Pergeseran kimia proton ini cukup besar karena dekat dengan atom O yang memiliki sifat elektronegatif yang relatif tinggi sehingga inti proton kurang terlindungi terhadap medan magnetik, seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 11**.

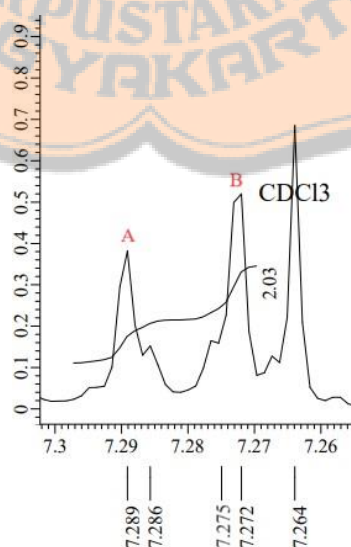


**Gambar 10. Spektra keberadaan atom H<sub>C</sub> dan H<sub>D</sub>**

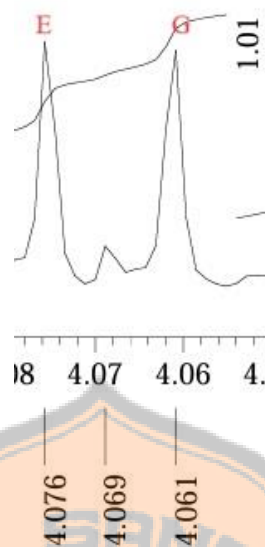


**Gambar 11. Spektra keberadaan atom H<sub>F</sub>**

Pada rentang pergeseran kimia antara 7,26 hingga 7,28 ppm, yang ditunjukkan dalam **Gambar 12**, terdapat puncak *doublet* dengan pergeseran kimia pada 7,273 ppm, menandakan keberadaan proton yang terikat pada cincin aromatik. Puncak *doublet* dengan pergeseran kimia 7,287 ppm merupakan dua atom H yang berdekatan dengan atom kloro. Puncak pada 4,06 ppm menunjukkan keberadaan proton pada gugus hidroksi yang tersubstitusi pada posisi para terhadap fenil, sementara puncak pada 4,07 ppm menunjukkan proton pada gugus hidroksi pada posisi orto ditunjukkan pada **Gambar 13** (Waskitha dkk., 2021).



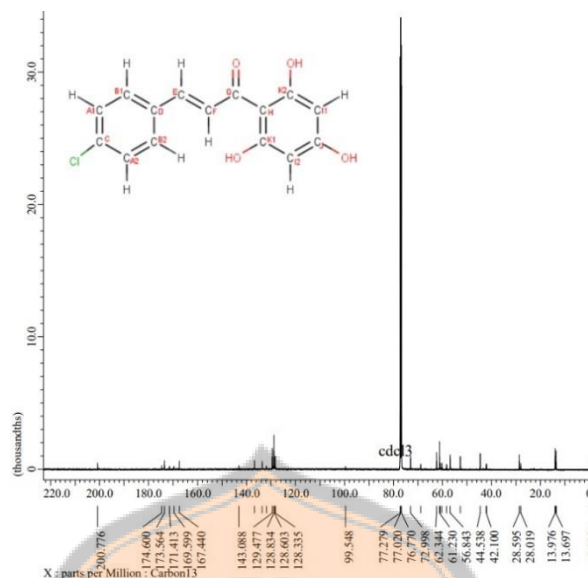
**Gambar 12. Spektra keberadaan atom H<sub>A</sub> dan H<sub>B</sub>**



**Gambar 13. Spektra keberadaan atom H<sub>G</sub> dan H<sub>E</sub>**

#### 4.3.4 Spektroskopi <sup>13</sup>C-NMR

Spektroskopi <sup>13</sup>C-NMR bertujuan untuk mengidentifikasi berbagai jenis atom karbon dan karakteristik lingkungan dari setiap tipe atom karbon tersebut. Elusidasi struktur dengan <sup>13</sup>C-NMR dilakukan dengan pelarut kloroform-d (CDCl<sub>3</sub>). Hasil spektra <sup>13</sup>C-NMR terdapat pada **Gambar 14**. Geseran kimia 129,477 ppm, 128,834 ppm, 136,772 ppm, dan 133,614 ppm menunjukkan keberadaan C pada cincin aromatik klorofenil. Keberadaan atom CE pada geseran kimia 143,088 ppm menunjukkan adanya ikatan rangkap (C=C). Keberadaan CF pada geseran kimia 128,603 ppm menunjukkan keberadaan C yang dekat dengan atom O sehingga menjadi lebih *deshielded*. Keberadaan atom CG pada geseran kimia 200,776 ppm menunjukkan adanya gugus karbonil (C=O). Geseran kimia 128,335 ppm dan 99,548 ppm menunjukkan keberadaan C yang berikatan dengan gugus hidroksil (-OH). Keberadaan atom CK pada geseran kimia 167,400 ppm menunjukkan keberadaan C pada posisi ortho terhadap fenil. Geseran kimia 169,599 ppm menunjukkan keberadaan atom C pada cincin trihidroksi fenil.



**Gambar 14. Spektra <sup>13</sup>C-NMR senyawa hasil sintesis**

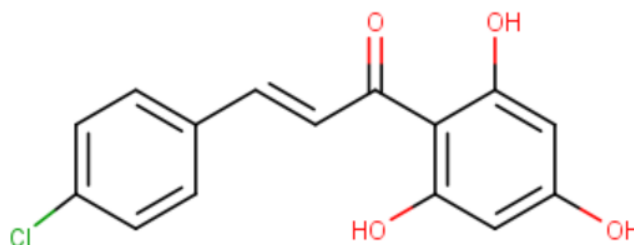
**Tabel V. Interpretasi spektra <sup>13</sup>C-NMR hasil sintesis**

Kode Karbon	Geseran kimia (ppm)
C <sub>A</sub>	129,477
C <sub>B</sub>	128,834
C <sub>C</sub>	136,772
C <sub>D</sub>	133,614
C <sub>E</sub>	143,088
C <sub>F</sub>	128,603
C <sub>G</sub>	200,776
C <sub>H</sub>	128,335
C <sub>I</sub>	99,548
C <sub>J</sub>	169,599
C <sub>K</sub>	167,400

#### 4.4 Mekanisme Pembentukan Senyawa (2E)-3-(4-klorofenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)-prop-2-en-1-on

Berdasarkan data spektra yang diperoleh, produk hasil sintesis tidak sesuai dengan senyawa yang ditargetkan, melainkan terbentuk senyawa (2E)-3-(4-klorofenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)-prop-2-en-1-on, seperti yang ditampilkan dalam **Gambar 15**. Pembentukan senyawa ini terjadi melalui reaksi kondensasi Claisen dan reaksi kondensasi Knoevenagel. Reaksi kondensasi Claisen dapat terjadi karena keberadaan senyawa etil asetoasetat yang memiliki gugus hidrogen

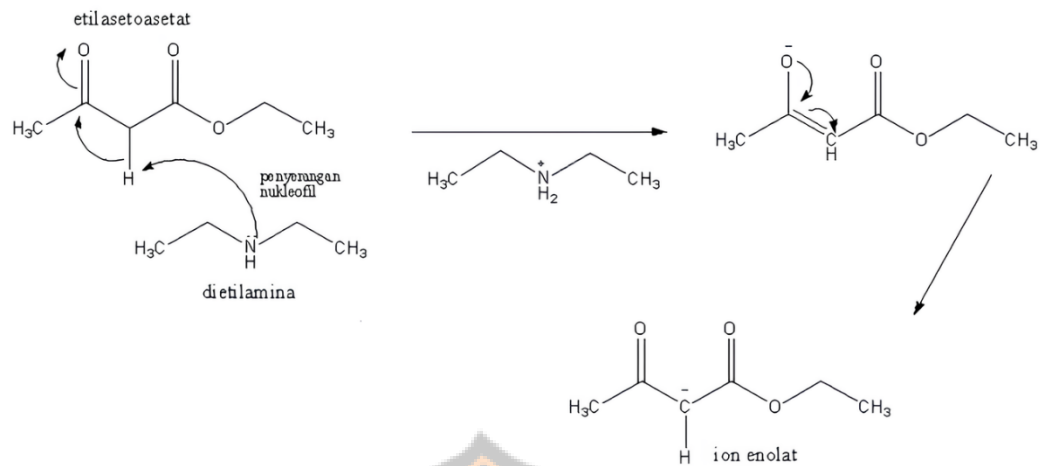
alfa. Proses ini melibatkan dua senyawa etil asetoasetat dan dapat terjadi karena adanya pengaruh katalis basa (McMurry, 2015).



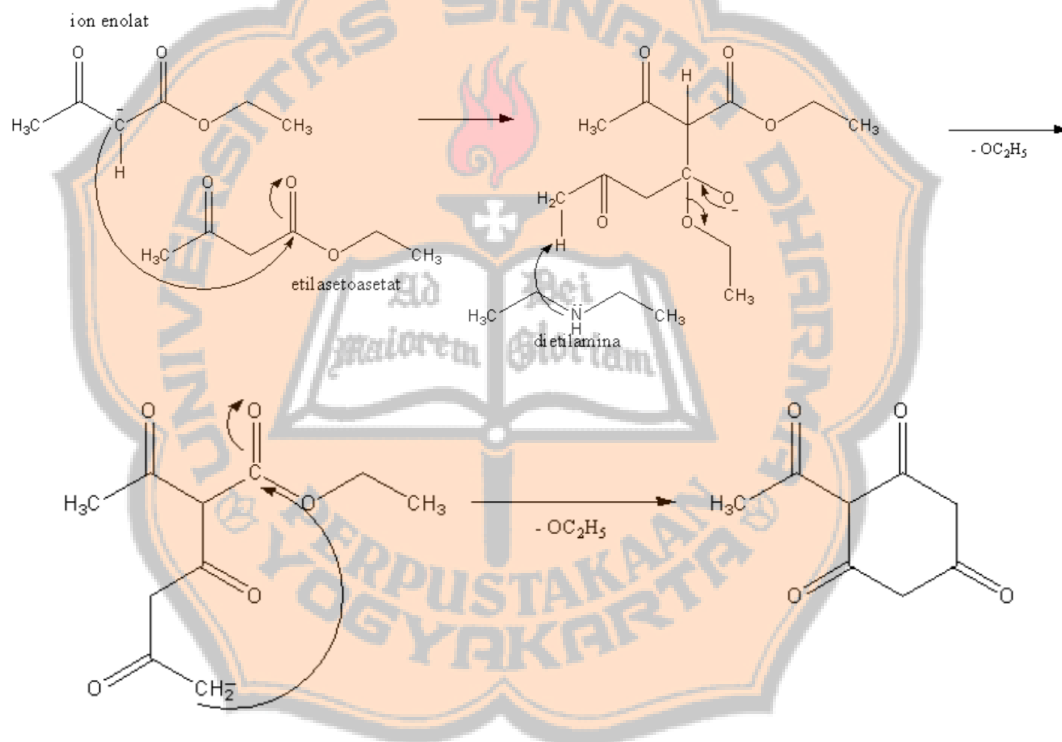
**Gambar 15. Struktur senyawa (2E)-3-(4-klorofenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)-prop-2-en-1-on**

Salah satu faktor penyebab terjadinya *self-condensation* Claisen karena etil asetoasetat yang bertindak sebagai elektrofil lebih reaktif daripada 4-klorobenzaldehida yang berperan sebagai elektrofil. Proses pembentukan senyawa (2E)-3-(4-klorofenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)-prop-2-en-1-on dimulai dengan pembentukan ion enolat melalui reaksi antara etil asetoasetat dengan katalis dietilamina, sebagaimana yang ditunjukkan dalam **Gambar 16**. Setelah terbentuknya ion enolat, terjadi reaksi kondensasi Claisen yang ditandai dengan reaksi antara etil asetoasetat sebagai nukleofil dengan etil asetoasetat sebagai elektrofil. Reaksi tersebut menyebabkan terbentuknya cincin segi enam dan pelepasan gugus ester pada etil asetoasetat. Proses ini terjadi karena etil asetoasetat memiliki tingkat elektrofilisitas yang lebih tinggi daripada 4-klorobenzaldehida sehingga ion enolat sebagai nukleofil cenderung menyerang etil asetoasetat yang lebih reaktif. Mekanisme reaksi kondensasi Claisen tersebut ditunjukkan pada **Gambar 17**.





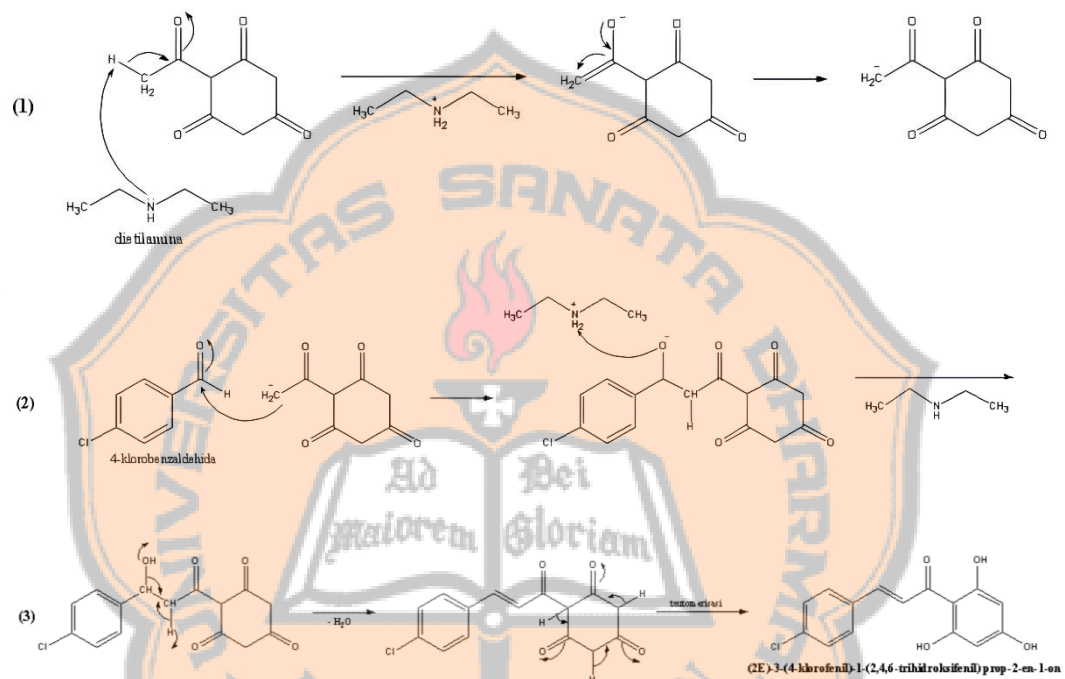
**Gambar 16. Reaksi pembentukan ion enolat**



**Gambar 17. Mekanisme reaksi kondensasi Claisen**

Langkah kedua dalam proses sintesis ini melibatkan reaksi kondensasi Knoevenagel, dimulai dari produk kondensasi Claisen dengan katalis dietilamina. Selanjutnya, ion enolat yang memiliki sifat reaktif karena terdapat kelebihan pasangan elektron pada atom karbon alfa, memudahkan reaksi dengan atom karbonil pada senyawa 4-klorobenzaldehida. Hasil dari reaksi ion enolat dengan

4-klorobenzaldehida adalah pembentukan senyawa  $\beta$ -hidroksi karbonil. Melalui reaksi dehidrasi spontan, senyawa  $\beta$ -hidroksi karbonil kemudian akan mengalami dehidrasi dan menghasilkan senyawa  $\alpha,\beta$  karbonil tak jenuh. Tahap terakhir dalam proses ini adalah tautomerisasi, yang terjadi secara spontan dengan perubahan posisi atom hidrogen untuk membentuk gugus hidroksi (McMurry, 2015).



Gambar 18. Mekanisme reaksi kondensasi Knoevenagel

## BAB V

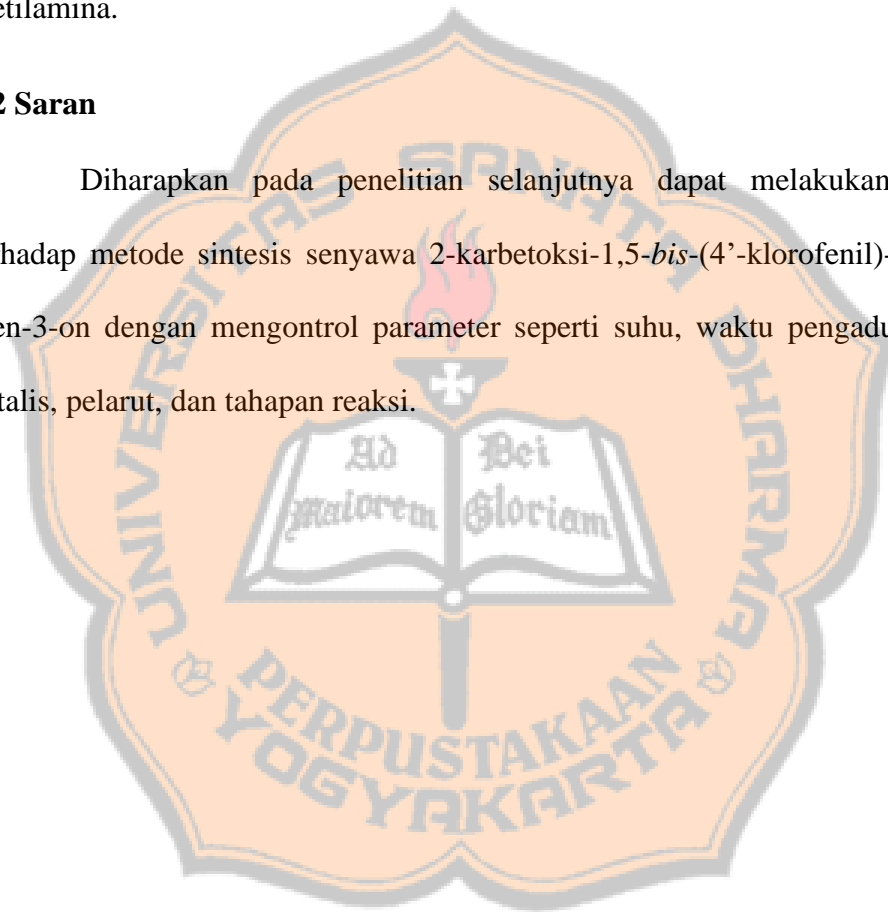
### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on tidak berhasil disintesis dari 4-klorobenzaldehida dan etil asetoasetat dengan katalis dietilamina.

#### 5.2 Saran

Diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat melakukan optimasi terhadap metode sintesis senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dengan mengontrol parameter seperti suhu, waktu pengadukan, jenis katalis, pelarut, dan tahapan reaksi.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, M.H. dan Alsamarai, A.T.S., 2022. Evaluation of serum fibronectin, glutathione and malondialdehyde in breast cancer women. *International journal of health sciences*, 6: 6394.
- Alexandrova, E.M. dan Marchenko, N.D., 2015. Mutant p53 – heat shock response oncogenic cooperation: a new mechanism of cancer cell survival 6: 4.
- Desantis, C.E., Bray, F., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Anderson, B.O., dan Jemal, A., 2015. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 24: 1494.
- Feuge, N., Namyslo, J.C., Kaufmann, D.E., dan Wilhelm, R., 2022. Intramolecular Phosphine-Promoted Knoevenagel Based Redox-Reaction. *Molecules*, 27: 1-5.
- Hassin, O., dan Oren, M., 2023. Drugging p53 in Cancer: One Protein, Many Targets. *Journal Nature Reviews Drug Discovery*, 22: 128.
- Ikhuoria, E.B. dan Bach, C., 2018. Introduction to Breast Carcinogenesis – Symptoms, Risks factors, Treatment and Management. *European Journal of Engineering Research and Science*, 3: 58.
- Julianus, J., dan Luckyvano, E., 2014, Sintesis Asam Sinamat dari Benzaldehida dan Asam Malonat dengan Katalis Dietilamina. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 11: 2.
- Kari, S., Subramanian, K., Altomonte, I.A., Murugesan, A., Yli-Harja, O., dan Kandhavelu, M., 2022. Programmed cell death detection methods: a systematic review and a categorical comparison. *Apoptosis*, 27: 482.
- KemenKes RI, 2020. Farmakope Indonesia, Edisi VI. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, pp. 2056.

- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Aster, J. C., 2010. Neoplazia, in: Robbin and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8<sup>th</sup> Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Lee, J.M., Lee, M.S., Koh, D., Lee, Y.H., Lim, Y., dan Shin, S.Y., 2014. A new synthetic 2'-hydroxy-2,4,6-trimethoxy-5',6'-naphthochalcone induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis by disrupting the microtubular network of human colon cancer cells. *Cancer Letters*, 354: 348.
- Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Wang, S., Chen, R., Sun, K., Zeng, H., Zhou, J., Wei, W., 2021. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Communications*, 41: 1183–1194.
- Lenggana, R., Nugroho, S., dan Winarsih, S., 2016. p53/Surviving Ratio as a Parameter for Chemotherapy Induction Response in Children with Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Tropical Life Science*, 6: 142–150.
- Li, C.-J., Tsai, H.-W., Chen, Y.-L., Wang, C.-I., Lin, Y.-H., Chu, P.-M., dkk., 2023. Cisplatin or Doxorubicin Reduces Cell Viability via the PTPIVA3-JAK2-STAT3 Cascade in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 10: 124.
- Maresa, A., Riski, M., dan Ismed, S., 2023. Hubungan sikap dan keterpaparan informasi dengan pengetahuan remaja putri tentang kanker payudara. *Jurnal 'Aisyiyah Palembang*, 8: 233–243.
- Martax, F., Wahyudi, A., Limanto, D., Tajudin M., Ali, M., 2018. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Mangan(II) dengan Ligan 2-(4-Klorofenil)-4,5-Difenil-1H-Imidazol. *Jurnal Akta Kimia*, 3: 161
- McMurry, J., 2015. Organic Chemistry, 9<sup>th</sup> Edition. Cengage Learning, Boston.

- Michieletto, S., Saibene, T., Evangelista, L., Barbazza, F., Grigoletto, R., Rossi, G., Ghiotto, C., dan Bozza, F., 2014. Preliminary monocentric results of biological characteristics of pregnancy associated breast cancer. *Journal The Breast*, 23: 19–20.
- Mohrig, J. R., Alberg, D., Hofmeister, G., Schatz, P. F., dan Hammond, C. N., 2014. Laboratory techniques in organic chemistry. WH Freeman, New York, pp. 212.
- Ningrum, L., 2017. How The Panelists Votes Chicken Ballotine With Analog Chicken Turkey and Duck. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*. 2: 120-121.
- Nurrohmah, A., Aprianti, A., dan Hartutik, S., 2022. Risk Factors of Breast Cancer. *Journal of Health Science*, 20: 3–7.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., dan Vyvyan, J. R., 2015. Introduction to spectroscopy, 5th Edition. Cengage learning, Stamford.
- Ribeiro, C., Rodrigues, C., Moreira, R., dan Santos, M., 2016. Chemical Variations on the p53 Reactivation Theme. *Journal Pharmaceuticals*, 9: 2.
- Salim, M., Susanto, A., dan Stefanus, D., 2014. Terapi nanopartikel albumin-kurkumin atasi kanker payudara multidrug resistant. *Jur CPD*, 41: 710.
- Seba, V., Silva, G., Dos Santos, M.B., Baek, S.J., França, S. de C., Fachin, A.L., Regasini, L.O., dan Marins, M., 2018. Chalcone derivatives 4'-amino-1-naphthyl-chalcone (D14) and 4'-amino-4-methyl-1-naphthyl-chalcone (D15) suppress migration and invasion of osteosarcoma cells mediated by p53 regulating emt-related genes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19: 2.
- Shahbandi, A., Nguyen, H., dan Jackson, J., 2020. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Journal Trends in Cancer*, 6: 102-103.

- Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J., dan Bryce, D. L., 2015. Spectrometric Identification of Organic Compounds, 8th Edition. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.
- Sugiyamin, I. S., Farah, H. I., Rahmadani, A., Narsa, A. C., 2020. Seleksi Parameter yang Mempengaruhi Sintesis Kalkon dengan Metode Plackett-Burman. *Jurnal Mulawarman*, 11: 5-10.
- Suryono, C., Ningrum, L., dan Dewi, T. R., 2018. Uji kesukaan dan organoleptik terhadap 5 kemasan dan produk Kepulauan Seribu secara deskriptif. *Jurnal Pariwisata*, 5(2), 95-106.
- Tasminatun, S., Makiyah, S.N.N, dan Purwoko, A.E., 2016, Efek Kemopreventif Ekstrak Etanolik Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa*) pada Terjadinya Kanker Kulit Mencit Strain Terinduksi Ultraviolet, *Jurnal Kedokteran YARSI*, 24(2), 98.
- Timm, K., Ball, V., Miller, J., Savic, D., West, J., Griffin, J., dan Tyler, D., 2022. Metabolic Effects of Doxorubicin on the Rat Liver Assessed With Hyperpolarized MRI and Metabolomics, *Journal Frontiers in Physiology*, 12: 2.
- Vieira, R. D.O., Santos, E. N. D., Consolini, G., Palma, M. S. A., 2018. Use of Piperidine and Pyrrolidine in Knoevenagel Condensation, *Journal Organic and Medicinal Chemistry International*, 5: 1-4.
- Waskitha, S. S. W., Mulyana, F. E., Riza, N. F., Stansyah, Y. M., Tahir, I., Wahyuningsih, T. D., 2021, Qsar Approach and Synthesis of Chalcone Derivatives as Antimalaria Compound Against Plasmodium Falciparum 3D7 Strain, *Journal of Chemistry*, 14: 2363-2370.
- Wassman, C. D., Baronio, R., Demir, O., Wallentine, B.D., Chen, C-K., Hall, L. V., Salehi, F., Lin, D-W., Chung, B. P., Hatfield, G. W., Chamberlin, A. R., Luecke, H., Lathrop, R. H., Kaiser, P., dan Amaro, R. E., 2013, Computational identification of a transiently open L1/S3 pocket for reactivation of mutant p53, *Journal Nature Communications*, 4: 1-9.

## LAMPIRAN

Lampiran 1. Foto setelah pengadukan selama 1 jam



Lampiran 2. Perbandingan *starting material* dengan senyawa hasil sintesis



A

B

A = Produk hasil sintesis

B = 4-klorobenzaldehida



**Lampiran 3. Perhitungan *starting material* dan rendemen**

**Perhitungan *starting material***

4-klorobenzaldehida = 0,02 mol

Bobot molekul = 140,57 g/mol

0,02 mol x 140,57 g/mol = 2,8114 g

Etil asetoasetat = 0,02 mol

Bobot molekul = 130,14 g/mol

Bobot jenis = 1,028 g/mol

0,02 mol x 130,14 g/mol = 2,6028 g : 1,028 g/mL = 2,15 mL

**Reaksi stoikiometri**

4-klorobenzaldehida	+	Etil asetoasetat	→	Senyawa hasil
				Sintesis
0,02		0,02		-
0,01		0,02		0,01
0,01		0		0,01

**Perhitungan rendemen**

Bobot teoretis senyawa hasil sintesis = 0,02 mol x 292 g/mol = 2,92 g

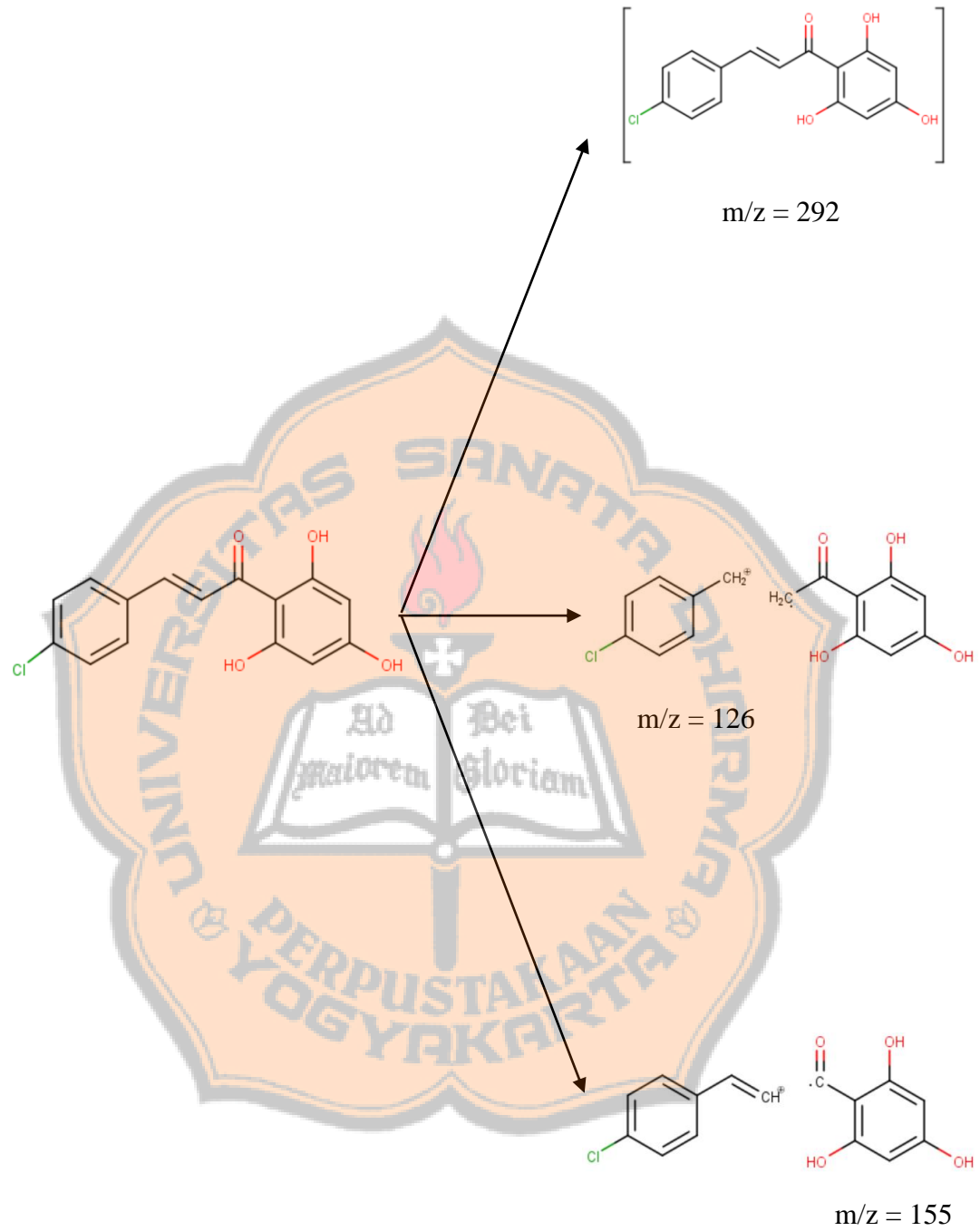
Bobot hasil sintesis = 0,763 g

$$Rendemen = \frac{\text{bobot hasil sintesis}}{\text{bobot teoretis}} \times 100\%$$

$$Rendemen = \frac{0,763 \text{ g}}{2,92 \text{ g}} \times 100\%$$

$$Rendemen = 26\%$$

Lampiran 4. Usulan pola fragmentasi



## BIOGRAFI PENULIS



Penulis skripsi dengan judul “Sintesis Senyawa 2-karbetoksi-1,5-*bis*-(4'-klorofenil)-penta-1,4-dien-3-on dari 4-Klorobenzaldehida dan Etil Asetoasetat dengan Katalis Dietilamina sebagai Agen Antikanker Payudara” memiliki nama lengkap Vania Rica Rian Devis lahir di Karawang pada tanggal 09 Januari 2003. Penulis merupakan anak pertama dari pasangan Denis Rian Devis dan Erika Setiawan Lesmana. Penulis telah menempuh Pendidikan yakni TK Kemala Bhayangkari (2006-2008), SDN Cikampek Selatan 2 (2008-2014), SMPN 1 Cikampek (2014-2017), SMAN 1 Cikampek (2017-2020). Pada tahun 2020 penulis menempuh Pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. Selama menempuh Pendidikan sarjana, penulis aktif dalam kegiatan *student club* dan kepanitiaan seperti SEP (2022) sebagai SC, SICON (2020) sebagai Anggota Divisi PDD, FACTION (2021) sebagai Anggota Perlengkapan. Penulis juga aktif dalam kegiatan organisasi sebagai Anggota Divisi Hubungan Internasional (HI) BEMF Farmasi USD periode 2020/2021. Penulis turut berperan aktif sebagai asisten dosen praktikum Kimia Dasar (2021), Kimia Organik (2022), Kimia Dasar (2022), Kimia Analisis (2023), Kimia Dasar (2023), Analisis Farmasi (2024), Kimia Organik (2024). Penulis juga telah mempublikasi jurnal berjudul “Faktor-Faktor yang Mendasari Perilaku Kepatuhan Mahasiswa di Yogyakarta Terhadap Protokol Kesehatan Covid-19: Pendekatan COM-B *Theory of Change*” (2022).