

KARAKTERISASI SENYAWA TURUNAN AMOKSISILIN HASIL REAKSI ANTARA AMOKSISILIN DENGAN 4t-BUTILBENZOIL KLORIDA

Characterization of Amoxicillin Derivate From Amocsisilin and 4t-Butylbenzoil Chloride Reaction

HADI BARRU HAKAM FAJAR SIDDIQ^{1*}, DEWI RASHATI¹, DIAH RAHAYU WULANDARI¹

Akademi Farmasi Jember Jl. Pangandaran No. 42 Jember 68125

*Corresponding author : hakamfajar@gmail.com

ABSTRACT

The synthesis of amoxicillin derivate has been done by reacting amoxicillin with 4t-butylbenzoil chloride. The products were characterized by organoleptic test, melting point determination, TLC, and UV/Vis Spectrophotometry. This product has been characteristic such as powder, light yellow, and bite bitter. Melting point of product was 132 °C. Rf value of product was 0.86. pH value of product amoxicillin derivate was 7.7. The results of UV wavelength scanning showed that product derivate of amoxicillin compounds had peak at 286 nm.

Keywords: Synthesis, Amoxicillin, 4t-butylbenzoil chloride

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan ancaman bagi kelangsungan hidup manusia dan telah menjadi penyebab kematian, ketiga di dunia (Putin, 2006). Penanggulangan penyakit infeksi umumnya dilakukan dengan pemberian antibiotik. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat, seperti kurang tepatnya indikasi penggunaan, penggunaan bebas oleh masyarakat, serta dosis dan lama pemberian yang tidak tepat, akan menimbulkan masalah baru yaitu meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik (Dzen *et al.*, 2003; Nah *et al.*, 2004). Kejadian resistensi bakteri terus meningkat di berbagai belahan dunia. Namun peningkatan itu diiringi oleh kecenderungan yang menurun dari pengembangan antibiotik baru (Buntaran, 2007; Finch dan Hunter, 2006). Untuk mengatasi masalah tersebut, diperlukan upaya pengembangan antibiotik baru (Spellberg *et al.*, 2004; Yoneyama dan Katsumata, 2006).

Amoksisilin adalah turunan penisilin yang strukturnya mirip dengan ampicilin, dengan perbedaan adanya gugus hidroksi pada posisi para cincin benzena. Beberapa keuntungan amoksisilin dibanding ampicilin adalah absorpsi obat dalam saluran cerna lebih sempurna sehingga kadar darah dalam plasma lebih tinggi. Kadar darah maksimalnya dicapai dalam 1 jam setelah pemberian oral (Soekardjo *et al.*, 2000). Amoksisilin tidak efektif terhadap beberapa bakteri antara lain *Pseudomonas aeruginosa* (Siswandono dan Soekardjo, 1998) dan *Staphylococcus aureus* (Shituu *et al.*, 2011). Oleh karena itu, diperlukan modifikasi senyawa amoksisilin yang dapat meningkatkan kinerja atau mengurangi resistensi terhadap bakteri.

Dilain pihak, penggunaan 4t-butylbenzoil klorida telah digunakan dalam sintesis senyawa obat, seperti N-(4t-butylbenzoil)-p-aminofenol (Susilowati dan Handayani., 2006; Siddiq, *et al.*, 2018). Senyawa 4t-butylbenzoil klorida mampu memberikan dampak dengan bertambahnya lipofilisitas senyawa aktivitas antiinflamasi senyawa N-(4t-butylbenzoil)-p-aminofenol semakin kuat (Susilowati dan Handayani., 2006).

Pada penelitian ini telah dilakukan sintesis senyawa amoksisilin dengan 4t-butilbenzoil klorida yang menghasilkan senyawa turunan amoksisilin yaitu N-4t-butilbenzoil amoksisilin. Selanjutnya dilakukan karakterisasi sifat fisik dan kimia antara lain, organoleptis, titik leleh, nilai Rf, pH dan panjang gelombang maksimum.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini berupa peralatan gelas, pH meter, rotavapor, sperangkat alat karakterisasi titik leleh, dan spektrofotometer UV-Vis. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Amoksisilin trihidrat (pharmaceutical grade), 4t-butilbenzoilklorida (E.Merck), tetrahidofuran (Merck), Kalium hidroksida (merck), Etil asetat (merck), etanol p.a.(E.Merck), metanol p.a.(E.Merck), aseton (Merck), dan aquabides.

Prosedur Penelitian

Sintesis Senyawa N-4t-butilbenzoil Amoksisilin

Sebanyak 28,8 mmol Amoksilin ditambahkan dengan 100 mL tetrahidrofuran dan 20 mL aquabides. Campuran diaduk pada suhu 0-5°C, kemudian ditambahkan larutan kalium hidroksida 2N. Selanjutnya pH diatur antara 6,8 sampai 7,2. Kemudian ditambahkan 25 mmol 4t-butilbenzoilklorida dalam 40 ml tetrahidrofuran tetes demi tetes. Campuran dibiarkan selama beberapa jam pada suhu kamar sambil diaduk. Selanjutnya tetrahidrofuran dalam campuran diuapkan dan padatan yang diperoleh dilarutkan dalam 300 mL aquabides. Tahap selanjutnya, larutan diekstraksi dengan 250 mL etil asetat. Fase air dipisahkan. Fase etil asetat ditambahkan 250 mL etil asetat dan didinginkan. Etil asetat dalam larutan diuapkan. Untuk menghilangkan sisa etil asetat, zat padat yang diperoleh dilarutkan dalam metanol kemudian diuapkan kembali hingga kering (Soekardjo, 1989).

Karakterisasi Organoleptis Senyawa N-4t-butilbenzoil Amoksisilin

Senyawa N-4t-butilbenzoil Amoksisilin hasil sintesis dan senyawa amoksisilin masing-masing diamati bentuk, warna, dan rasa menggunakan tiga responden.

Karakterisasi Titik Leleh Senyawa N-4t-butilbenzoil Amoksisilin

Senyawa N-4t-butilbenzoil Amoksisilin hasil sintesis dan senyawa amoksisilin masing-masing dimasukkan ke dalam pipa kapiler sampai setinggi 2,5-3 mm. Selanjutnya, pipa kapiler berisi sampel dimasukkan kedalam alat *melting point* dan diamati titik leleh sampel.

Karakterisasi Nilia pH Senyawa N-4t-butilbenzoil Amoksisilin

1 g sampel dilarutkan 100 ml etanol 70%. Kemudian diamati pH Senyawa N-4t-Butilbenzoil-Amoksisilin dengan menggunakan pH meter

Karakterisasi Nilai Rf Senyawa N-4t-butilbenzoil Amoksisilin Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis

1 mg sampel dilarutkan ke dalam 100 ml etanol 70%, lalu diuapkan hingga menjadi ekstrak kental. Kemudian ditotolkan pada plat KLT menggunakan pipa kapiler. Selanjutnya, Plat KLT dimasukkan ke dalam chamber yang berisi metanol : aseton : etil asetat (3 : 1 : 1).

Karakterisasi Panjang Gelombang Senyawa N-4t-butylbenzoil Amoksisilin Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis

1 mg sampel dilarutkan ke dalam labu ukur 100 ml dengan etanol 70% sampai tanda batas. Selanjutnya, sampel dimasukkan ke dalam alat spektrofotometer UV-Vis dan dilakukan *scanning* panjang gelombang pada daerah 200 – 400 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Karakterisasi Organoleptis

Karakterisasi organoleptis pada penelitian ini bertujuan untuk mengamati bentuk, warna dan rasa pada senyawa N-4t-butylbenzoil Amoksisilin hasil sintesis dan senyawa amoksisilin. Karakterisasi organoleptis yang dilakukan dengan alat indera atau sensorik pada penelitian ini bertujuan untuk mengamati bentuk, warna dan rasa (Nasiru, 2011). Dalam mengamati bentuk warna dan rasa tersebut digunakan 3 responden agar lebih objektif. Data hasil karakterisasi organoleptis senyawa N-4t-butylbenzoil Amoksisilin dengan Amoksisilin ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1 Data Karakterisasi Organoleptis

Produk	Organoleptis								
	Bentuk			Warna			Rasa		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Senyawa N-4t-Butylbenzoil amoksisilin	1	1	1	1	1	1	2	2	2
Amoksisilin	3	3	3	3	3	3	2	2	2

Keterangan :

R = Replikasi

Bentuk : 1. Serbuk

2. Serbuk hablur

3. Butir

Warna: 1. Kuning muda

2. Kuning

3. Putih

Rasa : 1. Tidak berasa

2. Sedikit pahit

3. Pahit

Hasil yang diperoleh dari karakterisasi organoleptik menunjukkan bahwa senyawa N-4t-butylbenzoil amoksisilin memiliki bentuk serbuk, berwarna kuning muda dan sedikit pahit. Sedangkan senyawa amoksisilin memiliki bentuk butir, berwarna putih dan sedikit pahit. Hasil dari karakterisasi organoleptik tersebut menunjukkan bahwa senyawa N-4t-butylbenzoil amoksisilin dengan amoksisilin merupakan senyawa yang berbeda.

Hasil Karakterisasi Titik Leleh

Karakterisasi titik leleh yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan alat *melting point*. Hal ini bertujuan untuk menentukan titik leleh dari senyawa N-4t-butylbenzoil amoksisilin hasil sintesis dan senyawa amoksisilin. Data karakterisasi titik leleh senyawa N-4t-butylbenzoil amoksisilin dan Amoksisilin ditunjukkan pada tabel 2. Berdasarkan data hasil karakterisasi titik leleh dapat dilihat bahwa senyawa N-4t-butylbenzoil amoksisilin memiliki titik leleh 132°C sedangkan amoksisilin memiliki titik leleh 194°C. Dengan demikian, kedua senyawa memiliki titik leleh yang berbeda.

Tabel 2. Data Karakterisasi Titik Leleh

Produk	Titik Leleh (°C)			
	R1	R2	R3	Rata-rata
Senyawa N-4t-Butilbenzoil-Amoksisilin	132°C	132°C	132°C	132°C
Amoksisilin	194°C	194°C	194°C	194°C

Hasil uji titik leleh amoksisilin pada penelitian ini berbeda dengan penelitian yang diteliti oleh Kusumawati (2011) yaitu 222-224°C sedangkan uji titik leleh amoksisilin yang diteliti oleh Fernando Ramos (2012) memiliki nilai yang sama yaitu 194°C. Hasil dari uji titik leleh tersebut menunjukkan bahwa senyawa N-4t-Butilbenzoil Amoksisilin merupakan senyawa yang berbeda dengan amoksisilin.

Hasil Karakterisasi Nilai pH

Data uji pH dari senyawa N-4t-butilbenzoil amoksisilin dan Amoksisilin ditunjukkan pada tabel 3. Berdasarkan data hasil uji pH dapat dilihat bahwa senyawa N-4t-butilbenzoil amoksisilin memiliki pH 7,7 sedangkan amoksisilin memiliki pH rata-rata 7,6.

Tabel 3. Data Nilai pH

Produk	pH			
	R1	R2	R3	Rata-rata
Senyawa N-4t-Butilbenzoil Amoksisilin	7,7	7,7	7,7	7,7
Amoksisilin	7,5	7,6	7,8	7,6

Hasil Karakterisasi Nilai Rf

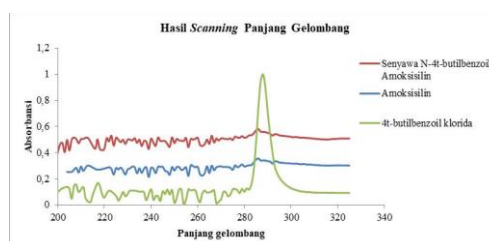
Pada karakterisasi nilai Rf senyawa N-4t-butilbenzoil amoksisilin dilakukan dengan menggunakan alat kromatografi lapis tipis (KLT). Eluen yang digunakan dalam KLT adalah metanol : aseton : asam asetat (3 : 1 : 1). Hasil yang didapatkan pada penelitian tersebut yaitu senyawa N-4t-Butilbenzoil Amoksisilin memiliki nilai Rf rata-rata 0,86 sedangkan amoksisilin memiliki nilai Rf rata-rata 0,87 sesuai tabel 4. Hasil uji KLT pada penelitian ini berbeda dengan penelitian yang diteliti oleh Kusumawati (2011) yaitu 0,53.

Tabel 4. Hasil Nilai Rf

Produk	Nilai Rf			
	R1	R2	R3	Rata-rata
Senyawa N-4t-Butilbenzoil Amoksisilin	0,88	0,86	0,85	0,86
Amoksisilin	0,86	0,89	0,85	0,87

Hasil Karakterisasi Panjang Gelombang Maksimum

Scanning panjang gelombang maksimum dari senyawa N-4t-butilbenzoil amoksisilin dan amoksisilin dilakukan pada panjang gelombang 200-400 nm. Data hasil *scanning* panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometri UV-Vis ditunjukkan pada gambar 1.

**Gambar 1.** Hasil *Scanning* Panjang Gelombang Maksimum

Hasil dari scanning panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada senyawa awal 4t-butylbenzoil klorida sebesar 288 nm (Farida, 2017), senyawa awal amoksisilin didapatkan sebesar 286 nm dan senyawa N-4t-butylbenzoil amoksisilin didapatkan sebesar 210 dan 286 nm. Panjang gelombang tersebut memiliki kromofor dari gugus fungsi fenil Subodh Kumar (2006), dimana gugus kromofor tersebut dimiliki oleh senyawa N-4t-butylbenzoil amoksisilin. Namun, kedua senyawa tersebut memiliki perbedaan hasil scanning pada panjang gelombang 210 nm. Panjang gelombang tersebut mempunyai kromofor dari gugus fungsi amida Prof. Subodh Kumar (2006), dimana gugus tersebut dimiliki oleh senyawa 4t-butylbenzoil klorida.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diperoleh kesimpulan yaitu hasil uji organoleptik senyawa N-4t-butylbenzoil amoksisilin hasil sintesis memiliki bentuk serbuk, warna kuning muda dan sedikit pahit dengan titik leleh 132°C, nilai rata-rata Rf 0,86, pH 7,7 dan panjang gelombang maksimum 286 nm.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diucapkan kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini, antara lain: Kemenristek Dikti, yang telah memberikan bantuan pendanaan dalam penelitian ini Akademi Farmasi Jember, yang telah memberikan fasilitas dalam penyelesaian penelitian, Laboran laboratorium Kimia dan Teknologi Farmasi Akademi Farmasi Jember yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini, dan pihak lain yang telah membantu terlaksananya penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Buntaran, L. (2007). Infeksi Nosokomial: Menggantung Harapan pada Antibiotik Anyar, *Farmacia*. Vol. VI, no. 11.
- Dzen, S.M, Roekistiningsih, S., Sanarto, dan Sri, W. (2003). *Bakteriologi medik*. Bayumedia Publishing. Malang
- Finch, R., Hunter. P.A. (2006). Antibiotic resistance--action to promote new technologies: report of an EU Intergovernmental Conference held in Birmingham, UK, 12-13 December 2005. *J. Antimicrob. Chemother.*, 58 Suppl 1.
- Kumar. (2006). Organic Chemistry Sprctroscopy of Organic Compounds. <https://www.coursehero.com/file/30238438/publication-11-8282-250pdf/>. Diakses tanggal 23 Juli 2018
- Kusumowati, Ika T. D., et al. (2011). Sintesis n-3-chlorobenzoylamoxicillin dan uji aktivitas Antibakterinya terhadap *pseudomonas aeruginosa atcc 27853*. *Farmasains Jurnal Farmasi dan IlmuKesehatan*. Vol. 1 No. 2.
- Nah, Y.K., Rumawas, M., Wijaya, W.H. (2004). Survei Peresapan Antimikroba Oral untuk Anak Balita pada Apotek-Apotek di Wilayah Jakarta Barat. *Meditek*. Vol. 12. No. 32.
- Nasiru, M. (2011). *Effect of Cooking Time and Potash Concentration on Organoleptic Properties of Red and White Meat* dalam Ayustaningwarno, F. 2014. *Teknologi Pangan, Teori Praktis dan Aplikasi*. Graha ilmu. Yogyakarta.
- Putin, V. (2006). Masalah Pendidikan dan Penyakit Infeksi. *Info Aktual*. www.litbang.depkes.go.id/aktual/kliping/vladimir. Dikases tanggal 12 Desember 2017.
- Ramos, F., et.al. (2012). Amoxicillin. <http://docplayer.net/49371362-First-draft-prepared-by-fernando-ramos-coimbra-portugal-joe-boison-saskatoon-canada-and-lynn-g-friedlander-rockville-md-usa.html>. Diakses tanggal 23 Juli 2018.

- Shituu, A.O., Okon, K., Adesida, S., Oyedara, O., Witte, W., Strommrenner, B., Layer, F. dan Nubel, U. (2011). Antibiotic Resistance and Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Nigeria. *BMC Microbiology*. Vol. 11. No. 92.
- Siddiq, H. B. H. F., Eryani, M. C., Suryaningsih, F. (2018). Sintesis Analgetika-Antiinflamasi N-(4t-Butilbenzoil)-P-Aminofenol Menggunakan Katalis Heterogen MgF_2 . *Jurnal Ilmu Dasar*. Vol. 19. No. 1
- Siswandono, Soekardjo, B (Editor). (1998). *Prinsip-Prinsip Rancangan Obat*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Soekardjo, B. (1989). Sintesis dan Hubungan Struktur dengan Aktivitas *In vitro* dari Suatu Seri Turunan Bensoil N-Ampisilin Baru. *Disertasi*. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Soekardjo, B., Siswandono. (2000). Sintesis Senyawa Baru Turunan N-Benzoilamoksisilin untuk Meningkatkan Aktivitas terhadap Bakteri Gram-Positif dan Gram-Negatif. *Laporan Riset Unggulan terpadu VI Bidang Ilmu Kimia dan Proses*.
- Spellberg, B., Powers, J.H., Brass, P.E., Miller, L.G., Junior, J. E. E. (2004). Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for The Future. *Clin. Infect. Dis.* 38 (9).
- Susilowati, S.S. dan Handayani, S.N. (2006). Sintesis dan Uji Aktivitas Analgetika Antiinflamasi Senyawa N-(4tbutilbenzoil)-p-Aminofenol. *Molekul*. Vol. 1. No. 1.
- Yoneyama, H., Katsumata, R. (2006). Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Biotechnol. Biochem.* 70 (5).